HAL
open science

Applications de la Chimie Radicalaire des Xanthates : Synthèse d'Alcaloïdes d'Origine Marine ; Synthèse de Thiéno[2,3-b]thiopyranones ; Synthèse de Thioéthers Aryliques ; Approche à la Synthèse Totale du (+)-Maritimol.

Matthieu Corbet

To cite this version:

Matthieu Corbet. Applications de la Chimie Radicalaire des Xanthates : Synthèse d'Alcaloïdes d'Origine Marine ; Synthèse de Thiéno[2,3-b]thiopyranones ; Synthèse de Thioéthers Aryliques ; Approche à la Synthèse Totale du (+)-Maritimol.. Chimie. Ecole Polytechnique X, 2009. Français. NNT : . tel-00432523v2

HAL Id: tel-00432523

https://pastel.hal.science/tel-00432523v2

Submitted on 18 Nov 2009

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'ECOLE POLYTECHNIQUE

Spécialité : Chimie Organique

par

Matthieu CORBET

Applications de la Chimie Radicalaire des Xanthates :

Synthèse d'Alcaloïdes d'Origine Marine
Synthèse de Thiéno[2,3-*b*]thiopyranones
Synthèse de Thioéthers Aryliques
Approche à la Synthèse Totale du (+)-Maritimol

Soutenue le 28 octobre 2009 devant le jury composé de :

Gérard CAHIEZ	Rapporteur
Donald CRAIG	Président
Alain DE MESMAEKER	Examinateur
Gwilherm EVANO	Rapporteur
Samir ZARD	Directeur de Thèse

Sommaire

Abréviations 5

Chapitre 1. Introduction à la Chimie Radicalaire

Introduction 11
I. Généralités 13
II. La chimie radicalaire par propagation de chaîne 15
II.1. Principe 15
II.2. Méthodes de chimie radicalaire par propagation de chaîne 17
II.2.1. Méthode aux hydrures d'étain 17
II.2.2. Méthode des esters thiohydroxamiques 19
II.2.3. Méthode par transfert d'atome ou de groupe 21
II.3. Conclusion 22
III. La chimie radicalaire des xanthates 23
III.1. La réaction de Barton–McCombie 24
III.2. La chimie radicalaire par transfert du groupement xanthate 27
III.2.1. Principe 27
III.2.2. Préparation des xanthates 30
III.2.3. Potentiel synthétique 31
III.3. Conclusion 39

Chapitre 2. Un *β*-Céto Phosphonate Original

Introduction 43
I. Synthèses de *β*-céto phosphonates 44
I.1. La réaction de Michaelis–Arbuzov 44
I.2. La réaction de Michaelis–Becker 46
I.3. Réaction entre un α-lithioalkylphosphonate et un ester ou équivalent 46
I.4. Migration de phosphore-[1,3] 47
II. Applications 49
II.1. L'oléfination de Horner–Wadsworth–Emmons 49
II.1.1. Historique 49
II.1.2. Avantages 50

II.1.3. Propriétés 51
II.1.4. Mécanisme 52
II.1.5. Modifications 54
II.1.6. Applications récentes en synthèse 56
II.2. Autres applications 57
III. Un β-céto γ-xanthyl phosphonate original 59
III.1. Synthèse 59
III.2. Réactivité 61
III.2.1. Additions radicalaires 61
III.2.2. Oléfinations de Horner–Wadsworth–Emmons 63
III.3. Applications 68
III.3.1. Les xestamines 68
III.3.2. Synthèse des xestamines C, E, et H 71
III.4. Conclusion et perspectives 75

Chapitre 3. Synthèse de Thiéno[2,3-*b*]thiopyranones

Introduction 79
I. Les 5,6-dihydro-thiéno[2,3-*b*]thiopyran-4-ones 81
I.1. Activités biologiques 81
I.2. Synthèses 83
I.2.1. Synthèse de Cagniant et Cagniant 83
I.2.2. Synthèse de Ponticello *et al*. 83
I.2.3. Synthèse de Jones *et al*. 84
I.2.4. Synthèse de Blacklock *et al*. 84
I.2.5. Synthèse de Tempkin *et al*. 85
I.2.6. Synthèse de Liang *et al*. 86
II. Les 2,3,5,6-tétrahydro-thiéno[2,3-*b*]thiopyran-4-ones 87
II.1. Mécanisme 88
II.2. Additions radicalaires 89
II.3. Formation des hétérocycles 90
III. Conclusion et perspectives 96

Chapitre 4. Synthèse de Thioéthers Aryliques

Introduction 101
I. Voies d'accès principales aux thioéthers aryliques 102
I.1. La substitution nucléophile aromatique (S_NAr) 102

I.1.1. S_NAr sur des substrats activés 102
I.1.2. S_NAr sur des substrats peu activés 106
I.2. Les réactions métallo-catalysées 107
I.2.1. Par le palladium 107
I.2.2. Par le cuivre 110
I.2.3. Par le nickel 111
II. Nouvelle voie d'accès aux thioéthers de *o*-chlorophényle 113
II.1. Mécanisme 113
II.2. Synthèse des xanthates précurseurs 115
II.3. Formation des thioéthers aryliques 119
III. Utilisation des thioéthers de *o*-chlorophényle 124
III.1. Synthèses de vinylsilanes (*E*) 124
III.2. Applications diverses 126
IV. Conclusion et Perspectives 127

Chapitre 5. Vers la Synthèse du (+)-Maritimol

Introduction 131
I. Synthèses du maritimol 133
I.1. Synthèse du (±)-maritimol par van Tamelen *et al*. 133
I.2. Synthèse du (±)-maritimol par Marini Bettolo *et al*. 135
I.3. Synthèse du (±)-maritimol par Piers *et al*. 139
I.4. Synthèse du (+)-maritimol par Deslongchamps *et al*. 143
II. Synthèse de la stémodinone par Corey *et al*. 146
III. Synthèse de l'aphidicoline par Trost *et al*. 149
IV. Synthèse de bicyclo[3.2.1]octanes fonctionnalisés 152
IV.1. Etat des lieux 152
IV.2. Premiers essais 153
IV.2.1. Préparation du diène 153
IV.2.2. Additions radicalaires sur le diène 154
IV.2.3. Une stratégie alternative abandonnée 158
IV.2.4. Optimisations 159
V. Synthèse d'un modèle du (±)-maritimol 162
V.1. Synthèse du tricycle B/C/D des stémodanes 162
V.2. Essais de fonctionnalisation du tricycle 166
V.3. Un tricycle prometteur 168
V.3.1. Une cyclisation réductrice peu efficace 168

V.3.2. Synthèse courte et efficace d'un bicyclo[3.2.1]octane fonctionnalisé 170
V.3.3. Une voie d'accès au tricycle optimale 173
V.4. Synthèse du tétracycle A/B/C/D des stémodanes 175
V.4.1. L'annélation de Robinson 176
V.4.2. La méthylation réductrice de Stork 179
V.4.3. L'épingle de Stork 182
V.4.4. Une méthylation non réductrice 185
VI. Vers la synthèse asymétrique du (+)-maritimol 188
VI.1. Rétrosynthèse 188
VI.2. Installation de l'allyle 189
VI.3. Introduction du méthyle en position axiale 191
VI.3.1. Le complexe MAD 191
VI.3.2. Une solution simple et efficace 193
VI.4. Synthèse du tricycle B/C/D du (+)-maritimol 195
VI.4.1. Un tricycle sensible 195
VI.4.2. Une fermeture du cycle B toujours aussi délicate 198
VI.4.3. Une séquence qui échoue 200
VII. Conclusion et perspectives 201

Conclusion Générale 205

Partie Expérimentale 209

Remerciements 363

Abréviations

Molécules

18-C-6	18-Couronne-6
ADN	Acide désoxyribonucléique
AIBN	Azo-*bis*-*iso*butyronitrile
ATP	Adénosine triphosphate
bpyr	2,2′-Bipyridine
cod	Cyclooctadiène
m-CPBA	Acide *méta*-chloroperbenzoïque
CTAB	Bromure de cétyltriméthylammonium
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane
dba	Dibenzylidèneacétone
DBP	Peroxyde de dibenzoyle
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DCC	*N*,*N*′-Dicyclohexylcarbodiimide
DCE	1,2-Dichloroéthane
DCP	Peroxyde de dicumyle
DHP	Dihydropyrane
DIBAL	Hydrure de di*iso*butylaluminium
DIPEA	Di*iso*propyléthylamine
diphos-4	*bis*-Diphénylphosphino-1,4 butane
DLP	Peroxyde de dilauroyle
DMAP	4-Diméthylaminopyridine
DME	1,2-Diméthoxyéthane
DMF	*N,N*-Diméthylformamide
DMP	Périodinane de Dess–Martin
DMSO	Diméthylsulfoxyde
dppf	1,1′-*bis*(Diphénylphosphino)ferrocène
DTBP	Peroxyde de di-*tert*-butyle
EB	Ethyle benzène
EDC	1-Ethyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide
EP	Ether de pétrole
EVK	Ethyle vinylcétone
HMPA	Hexaméthylphosphoramide
KHMDS	*bis*(Triméthylsilyl)amidure de potassium
LAH	Hydrure de lithium aluminium
LDA	Di*iso*propylamidure de lithium
LiHMDS	*bis*(Triméthylsilyl)amidure de lithium
LiTMP	Tétraméthylpipéridine de lithium
MAD	*bis*(2,6-Di-*tert*-butyl-4-méthylphénoxyde) de méthylaluminium
MMPP • $6H_2O$	Monoperoxyphtalate de magnésium hexahydraté
MVK	Méthyle vinylcétone
NaHMDS	*bis*(Triméthylsilyl)amidure de sodium
nbd	Norbornadiène
NBS	*N*-Bromosuccinimide
NIS	*N*-Iodosuccinimide
NMP	*N*-Méthyl-2-pyrrolidone

PCC	Chlorochromate de pyridinium
PDC	Dichromate de pyridinium
PPTS	*para*-Toluènesulfonate de pyridinium
pyr	Pyridine
SAMP	(*S*)-1-Amino-2-méthoxyméthylpyrrolidine
TBAF	Fluorure de tétra(*n*-butyl)ammonium
TFA	Acide trifluoroacétique
TFAA	Anhydride trifluoroacétique
THF	Tétrahydrofurane
TPP	Tétraphénylporphine

Groupements

Ac	Acétyle
Ar	Aryle
Bn	Benzyle
Boc	*tert*-Butyloxycarbonyle
n-Bu	*n*-Butyle
t-Bu	*tert*-Butyle
Bz	Benzoyle
Cy	Cyclohexyle
Et	Ethyle
Me	Méthyle
Mes	Mesityle
Ms	Méthanesulfonyle (mésyle)
Ph	Phényle
Piv	Pivaloyle
Pr	Propyle
i-Pr	*iso*-Propyle
TBS	*tert*-Butyldiméthylsilyle
THP	Tétrahydropyranyle
TMS	Triméthylsilyle
Tf	Trifluorométhanesulfonyle (triflyle)
Ts	*para*-Toluènesulfonyle (tosyle)

Divers

a	Axial
a'	Pseudo-axial
aq	Aqueux
atm	Atmosphère
bp	Point d'ébullition
cat.	Quantité catalytique
CCM (TLC)	Chromatographie sur couche mince
CI	Ionisation chimique
Δ	Reflux
δ	Déplacement chimique
de	Excès diastéréomérique
dp	Diamètre particule
dr	Rapport diastéréomérique

e	Equatorial
e'	Pseudo-équatorial
e^-	Electron
EI	Ionisation électronique
ee	Excès énantiomérique
éq	Equation
équiv (equiv)	Equivalent
GC	Chromatographie en phase gazeuse
hν	Irradiation photolumineuse
HRMS	Spectrométrie de masse haute résolution
HWE	Horner–Wadsworth–Emmons
IR	Infrarouge
k	Constante de vitesse
L	Ligand / Longueur
M	Molaire
mp	Point de fusion
MS	Spectrométrie de masse / Tamis moléculaire
N	Normal
nOe	Effet nucléaire Overhauser
Nu	Nucléophile
ν	Fréquence
Ø	Diamètre
OM	Orbitale moléculaire
p	Pression
P	Groupement protecteur
ppm	Partie par million
quant	Quantitatif
rdt	Rendement
R_f	Rapport frontal
RMN (NMR)	Résonnance magnétique nucléaire
S_N1	Substitution nucléophile du premier ordre
S_N2	Substitution nucléophile du second ordre
S_NAr	Substitution nucléophile aromatique
S_NV	Substitution nucléophile vinylique
T	Température
$t_{1/2}$	Temps de demi-vie
ta	Température ambiante
TADA	Diels–Alder transannulaire
UV	Ultraviolet
V	Volume

Pour une meilleure lecture de ce manuscrit, la numérotation des composés est en gras et fait apparaître deux numéros séparés par un point : le premier indique le chapitre où ils sont cités et le deuxième la molécule (par exemple **1.5** correspond à la molécule 5 dans le **Chapitre 1**). Cette numérotation — ainsi que celle des Schémas, Figures, Equations et Tableaux — est réinitialisée au début de chaque chapitre.
La numérotation des références est réinitialisée au début de la **Partie Expérimentale**.

Chapitre 1. Introduction à la Chimie Radicalaire

Introduction

Historiquement, c'est en 1900 que Gomberg mit en évidence l'existence d'un radical pour la première fois : le radical triphénylméthyle (**1.1**) (Schéma 1).[1]

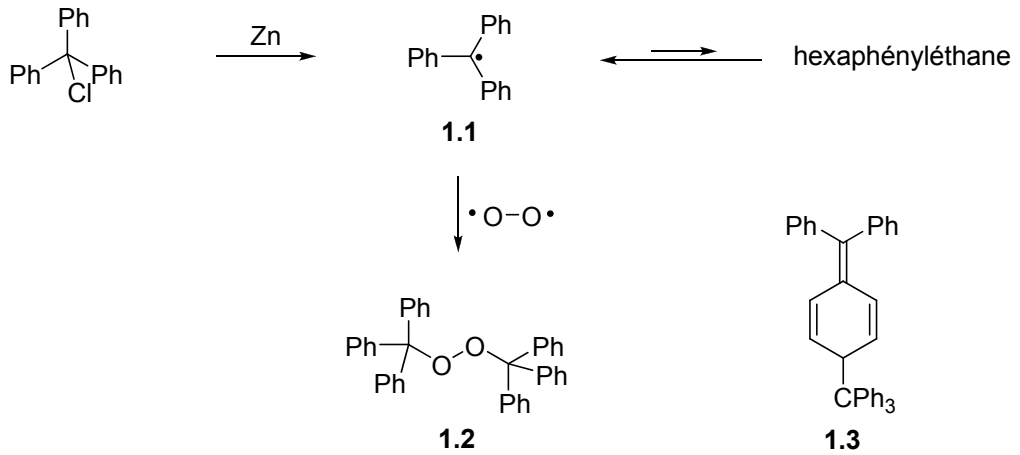


Schéma 1

En voulant synthétiser l'hexaphényléthane par un couplage de type Wurtz du bromure de triphénylméthane avec l'argent comme métal réducteur, il obtint un composé cristallin blanc présentant des pourcentages en éléments carbone et hydrogène différents de ceux attendus. Il émit alors l'hypothèse de la présence probable d'oxygène dans ce composé. Après optimisation de la réaction (remplacement de l'argent par du zinc et du dérivé bromé par le chloré) et de nombreux essais, il démontra qu'il était possible d'obtenir un composé interprété comme étant l'hexaphényléthane, en excluant toute source d'oxygène (travail sous atmosphère de dioxyde de carbone). Toute tentative d'isolement de ces cristaux "larges" et "transparents" conduisait à la formation du composé cristallin blanc obtenu précédemment. Il en conclut ainsi que l'hexaphényléthane était en équilibre avec un radical libre (**1.1**) qui au contact de l'oxygène de l'air (biradical) conduisait au composé cristallin blanc peu soluble, identifié comme étant le peroxyde **1.2** par le biais d'analyses élémentaires.

Cette découverte signe le début d'une nouvelle ère en chimie organique et met fin à l'idée bien ancrée alors dans la communauté scientifique que le carbone était toujours tétravalent. D'ailleurs le titre de sa publication est sans équivoque : "An Instance of Trivalent Carbon: Triphenylmethyl".

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

Il aura fallu tout de même attendre environ 70 ans et l'arrivée de la RMN pour que la structure du composé analysé comme étant l'hexaphényléthane soit correctement interprétée comme étant finalement le cyclohexadiène **1.3**.[2]

Considérés comme incontrôlables et imprévisibles, les radicaux étaient redoutés en chimie fine ; de plus, la tendance de l'époque à expliquer nombre de réactions à l'aide de la chimie ionique (considérée comme puissante et cohérente) fit que peu de monde s'intéressa à la chimie radicalaire.

Il faudra patienter jusqu'aux années 1930 pour que Kharasch *et al*. rationalisent la régiosélectivité de type *anti*-Markovnikov lors de l'addition de l'acide bromhydrique, sur les alcènes en proposant un premier mécanisme radicalaire.[3] Par ailleurs, un embargo sur le latex durant la Seconde Guerre mondiale obligea des industriels américains à exploiter l'efficacité des méthodes radicalaires pour la synthèse de polymères de remplacement.[4]

Depuis les trente dernières années, la compréhension des paramètres propres aux réactions radicalaires a permis le développement de méthodes extrêmement précieuses pour les organiciens. La chimie radicalaire complète aujourd'hui l'arsenal des réactions ioniques et organométalliques déjà disponibles. Le comportement des radicaux est maintenant suffisamment connu pour envisager des étapes complexes, avec la formation contrôlée de liaisons carbone–carbone et carbone–hétéroatome, en particulier en synthèse totale. De même, de nombreuses réactions radicalaires sont à l'heure actuelle à l'origine d'importants procédés industriels par exemple la synthèse de solvants chlorés — dichlorométhane, chloroforme, et tétrachlorure de carbone[5] — ou la synthèse d'acétone et de phénol.[6]

De nombreux ouvrages très complets traitant en détail des différents aspects de la chimie radicalaire sont disponibles pour le lecteur,[7] et par conséquent il n'est pas dans notre objectif de faire de ce chapitre d'introduction une revue exhaustive sur ce domaine fascinant. Après

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

(3) (a) Kharasch, M. S.; Mayo, F. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, *55*, 2648. (b) Kharasch, M. S.; Margolis, E. T.; Mayo, F. R. *J. Org. Chem.* **1936**, *01*, 393. (c) Mayo, F. R. *J. Chem. Educ.* **1986**, *63*, 97.

(4) Waters, W. A. In *The Chemistry of Free Radicals*; Clarendon Press: Oxford, 1946.

(5) Ces trois solvants chlorés sont synthétisés dans le même pot par réaction du méthane et du chlore gazeux à 400–500 °C. Ils sont facilement séparés les uns des autres en fin de réaction par distillation.

(6) L'autoxydation du cumène en hydroperoxyde de cumène est utilisée à l'échelle industrielle et 90% de la production mondiale d'acétone et de phénol est issue de ce procédé.

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

quelques généralités sur les radicaux, les paragraphes suivants seront plus particulièrement consacrés à la chimie radicalaire par propagation de chaîne.

I. Généralités

Toute molécule comporte des électrons qui participent ou non aux liaisons entre ses différents atomes. Ceux-ci sont *appariés* dans des orbitales moléculaires (OM) et présentent des spins de signes opposés ($+1/2$ et $-1/2$), conformément au principe d'exclusion de Pauli. Cependant, il existe des entités présentant un électron *non apparié* (ou *électron célibataire*) qui se trouve seul dans une OM ; une telle molécule possède alors un nombre impair d'électron (elle est paramagnétique) et est communément appelée "radical libre" ou plus simplement "radical".

Un radical peut être neutre ou chargé. S'il est chargé positivement, on parle de radical cation et s'il est chargé négativement, on parle alors de radical anion (Figure 1).

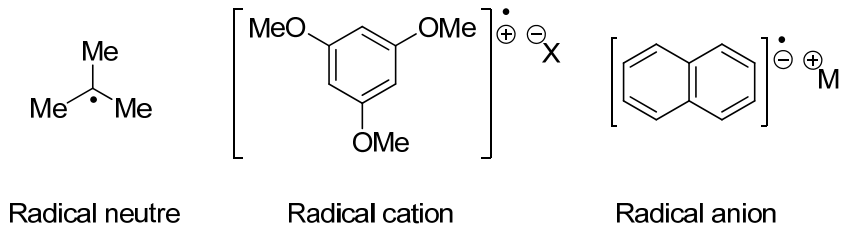
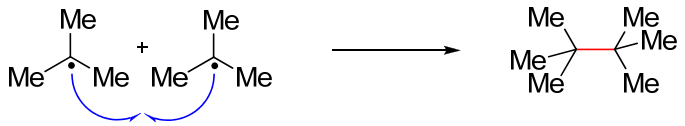


Figure 1

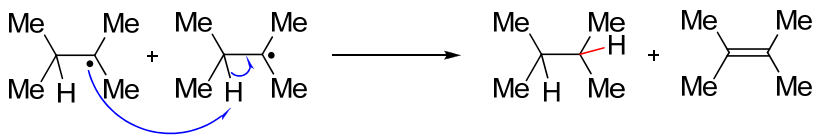
La plupart des radicaux ont des durées de vie très limitées[8] et dimérisent ou se dismutent rapidement (éqs 1 et 2).[9]



(1)

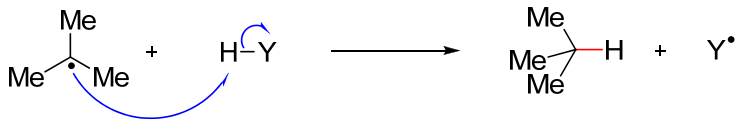
(8) C'est le cas des radicaux dits "fugaces" qui ont une durée de vie inférieure à 10^{-3} s. Les autres types de radicaux ne répondant pas à cette définition sont dits "persistants" et nous n'en parlerons pas dans ce manuscrit. Le radical triphénylméthyle (**1.1**) de Gomberg fait d'ailleurs partie de cette classe de radicaux. Pour des revues sur les radicaux persistants et l'effet radical persistant (ou effet Fischer–Ingold), voir : (a) Griller, D.; Ingold, K. U. *Acc. Chem. Res.* **1976**, *9*, 13. (b) Fischer, H. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3581. (c) Zard, S. Z. In *Radical Reactions in Organic Synthesis*; Oxford University Press: Oxford, 2003; p 176.

(9) L'utilisation de radicaux triméthylméthyles et tétraméthyléthyles est totalement arbitraire et sert uniquement d'illustration.

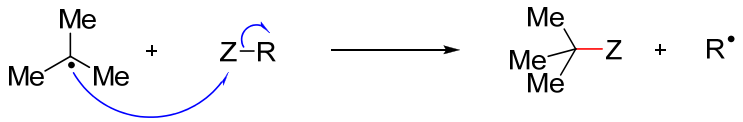


(2)

Ils peuvent par ailleurs réaliser différentes réactions radicalaires élémentaires comme l'abstraction d'hydrogène (éq 3), ou l'abstraction d'atome (ou groupe d'atome) (éq 4).[10]

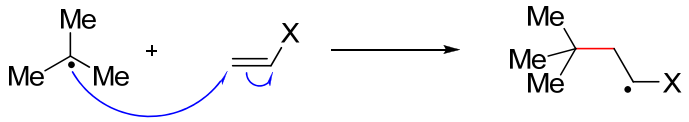


(3)

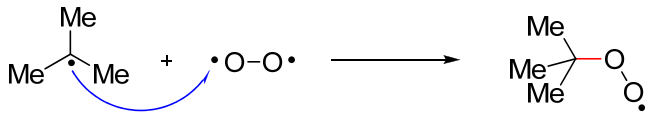


(4)

Les radicaux sont de plus capables de réaliser des réactions d'addition. Pour des raisons purement synthétiques, les additions sur des *alcènes* (ou *oléfines*) sont particulièrement importantes (éq 5).[11] Ils sont aussi très réactifs vis-à-vis de l'oxygène (éq 6) — comme l'a rapidement constaté Gomberg.[1]

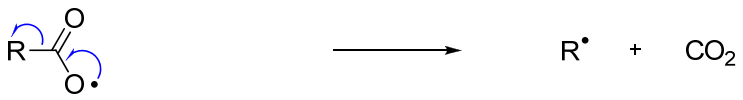


(5)



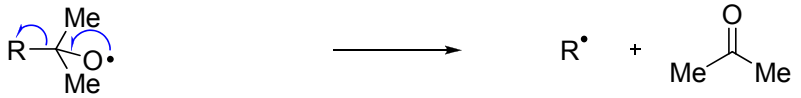
(6)

Les radicaux peuvent aussi subir des réactions de fragmentation. La plupart sont des réactions de β-scission comme l'illustrent la décarboxylation (éq 7) et la fragmentation des radicaux alkoxy (éq 8). Enfin, la décarbonylation peut aussi survenir (éq 9).

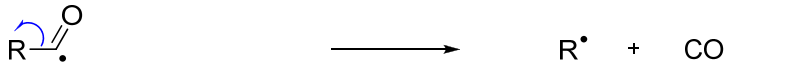


(7)

(10) La chimie radicalaire par transfert du groupement xanthate est utilisée tout au long de ce manuscrit.
(11) La création de liaisons carbone–carbone est un outil très précieux en chimie organique, comme nous le constaterons par la suite.



(8)



(9)

De manière générale, une réaction radicalaire "classique" met en jeu globalement trois étapes distinctes : génération du radical sur le réactif, réalisation de la (ou des) transformation(s) radicalaire(s) désirée(s) et enfin perte du caractère radicalaire. Si le radical obtenu après transformation(s) radicalaire(s) transmet son caractère radicalaire à une molécule de réactif, on parle alors de réaction radicalaire par propagation de chaîne.[12] Il s'agit du processus radicalaire le plus courant et nous allons l'expliquer plus en détail.

II. La chimie radicalaire par propagation de chaîne

II.1. Principe

Le mécanisme radicalaire par propagation de chaîne comporte trois étapes distinctes : l'amorçage, la propagation et la terminaison.

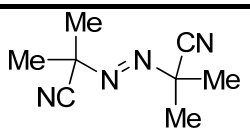
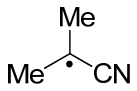
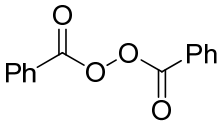
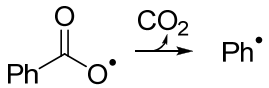
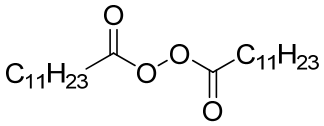
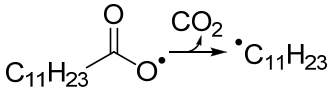
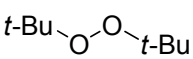
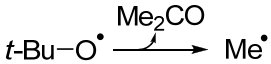
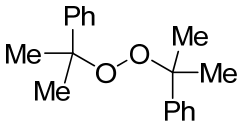
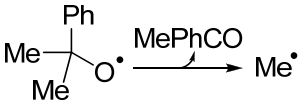
- L'amorçage :

L'espèce radicalaire est générée par rupture *homolytique* d'une liaison faible en énergie par voie chimique, thermique ou photochimique. Il est généralement nécessaire de recourir à une amorce externe (souvent des peroxydes) puisque la plupart des molécules ne possèdent pas ce type de liaisons faibles.[13] L'amorce externe transmet ensuite son caractère radicalaire à une molécule de réactif.

De nombreuses amorces sont disponibles en fonction des conditions de réactions que l'on souhaite mettre en œuvre, et le Tableau 1 présente les principales amorces employées en chimie radicalaire.

(12) Pour une revue générale, voir : (a) Curran, D. P. *Synthesis* **1988**, 417. (b) Curran, D. P. *Synthesis* **1988**, 489.
(13) L'énergie de dissociation de la liaison oxygène–oxygène des peroxydes est de l'ordre de 30 kcal mol^{-1} (125 kJ mol^{-1}), contre environ 100 kcal mol^{-1} (418 kJ mol^{-1}) pour une liaison carbone–hydrogène. Pour une liste plus exhaustive et précise, voir : Luo, Y.-R. In *Comprehensive Handbook of Chemical Bond Energies*; CRC Press, LLC: Boca Raton, 2007.

Tableau 1

amorce	nom (abréviation)	$t_{1/2}$[a]	radicaux produits
	Azo-*bis*-*iso*butyronitrile (AIBN)	1 h à 85 °C	
	Peroxyde de dibenzoyle[14] (DBP)	1 h à 95 °C	
	Peroxyde de dilauroyle (DLP)	1 h à 85 °C	
	Peroxyde de di-*tert*-butyle (DTBP)	1 h à 150 °C	
	Peroxyde de dicumyle (DCP)	1 h à 130 °C	
Et_3B	Triéthylborane	—[b]	$Et_2BOO^{\bullet} + Et^{\bullet}$

[a] Temps de demi-vie. [b] L'initiation se fait par voie chimique par l'action de l'oxygène de l'air ; ceci permet la réalisation de réactions radicalaires à basse température.

❖ La propagation :

Elle comprend une ou plusieurs réactions élémentaires de l'espèce radicalaire générée — comme la substitution homolytique (éqs 3 et 4), l'addition sur une liaison multiple (éq 5), le transfert d'hydrogène, la fragmentation (éqs 7–9) — qui vont conduire à la formation du produit final et à la régénération de l'espèce radicalaire qui va alors pouvoir initier une nouvelle chaîne radicalaire.

❖ La terminaison :

Il s'agit de la perte du caractère radicalaire de la réaction ; cela peut se produire principalement de trois manières : par combinaison de deux radicaux — la dimérisation en est un cas particulier (éq 1) — par dismutation (éq 2) ou encore par un processus redox (éq 10).

$$Y^{\oplus} \xleftarrow{-\,e^-} Y^{\bullet} \xrightarrow{+\,e^-} Y^{\ominus} \qquad (10)$$

(14) Ce peroxyde est notamment utilisé à l'échelle industrielle pour initier la réaction d'autoxydation du cumène en hydroperoxyde de cumène précédemment évoquée (réf 6).

II.2 Méthodes de chimie radicalaire par propagation de chaîne

II.2.1 Méthode aux hydrures d'étain

Il s'agit sans aucun doute de la méthode la plus souvent employée, en témoigne le nombre impressionnant de publications sur le sujet. En effet, malgré les problèmes de purification et de toxicité liés à son utilisation,[15] l'hydrure de tributylétain est très efficace pour générer des radicaux dans un mécanisme de propagation de chaîne et peut réagir avec de nombreux groupements chimiques tels les halogénures, les sulfures, les séléniures ou les nitrés, tout en étant compatible avec un grand nombre de fonctionnalités. Il peut être utilisé pour effectuer des réductions directes de ces groupements, mais des étapes intermédiaires d'addition, de cyclisation ou de fragmentation peuvent aussi être réalisées avant cette étape de réduction. Le Schéma 2 présente le mécanisme général de cette méthode.

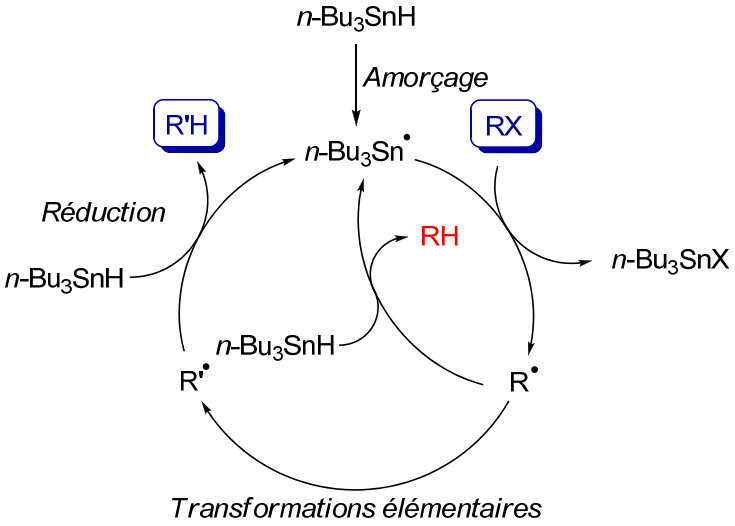


Schéma 2

Tout d'abord, il y a formation du radical stannylé n-$Bu_3Sn^{\bullet}$ par l'abstraction d'hydrogène de la liaison faible Sn−H par un radical issu de l'amorce.[16,17] Ce radical stannylé réagit alors sur une molécule de réactif RX (où X = I, Br, Cl, NO_2, SR", SeR") générant le radical $R^{\bullet}$ qui a alors deux possibilités d'évolution :

(15) Baguley, P. A.; Walton, J. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3072.
(16) L'énergie de dissociation de la liaison étain–hydrogène est de l'ordre de 75 kcal mol^{-1} (314 kJ mol^{-1}). Voir réf 13.
(17) AIBN est l'amorce la plus couramment employée.

- Il peut subir une ou plusieurs transformations élémentaires pour former un nouveau radical R'• qui est alors réduit par l'hydrure de tributylétain pour donner le produit R'H. Le nouveau radical stannylé *n*-$Bu_3Sn^{\bullet}$ ainsi généré permet de propager la chaîne radicalaire.
- Il peut aussi réagir avec une molécule d'hydrure de tributylétain pour donner un nouveau radical stannylé qui va propager la chaîne, accompagné du produit réduit RH.

Cette dernière réaction — par ailleurs très utilisée pour effectuer des réductions d'halogénures d'alkyles notamment — peut poser problème en rentrant en compétition avec la première, si celle-ci est cinétiquement défavorisée, comme dans le cas des additions radicalaires *intermoléculaires*. Afin de favoriser l'addition par rapport à la réduction prématurée, l'oléfine utilisée doit être suffisamment *activée* et souvent utilisée en *large excès*. De plus, la *concentration* en hydrure d'étain doit être maintenue à un *faible niveau* et ceci requiert donc une *addition lente* de l'hydrure de tributylétain tout au long de la réaction.

Finalement, grâce à la grande affinité de l'étain pour de nombreux hétéroatomes, des radicaux hauts en énergie peuvent aussi être générés comme les radicaux primaires, vinyliques ou aryliques. C'est le cas par exemple dans la synthèse totale de plusieurs dérivés de la famille de la (+)-camptothécine, réalisée par Curran *et al.* (Schéma 3).[18]

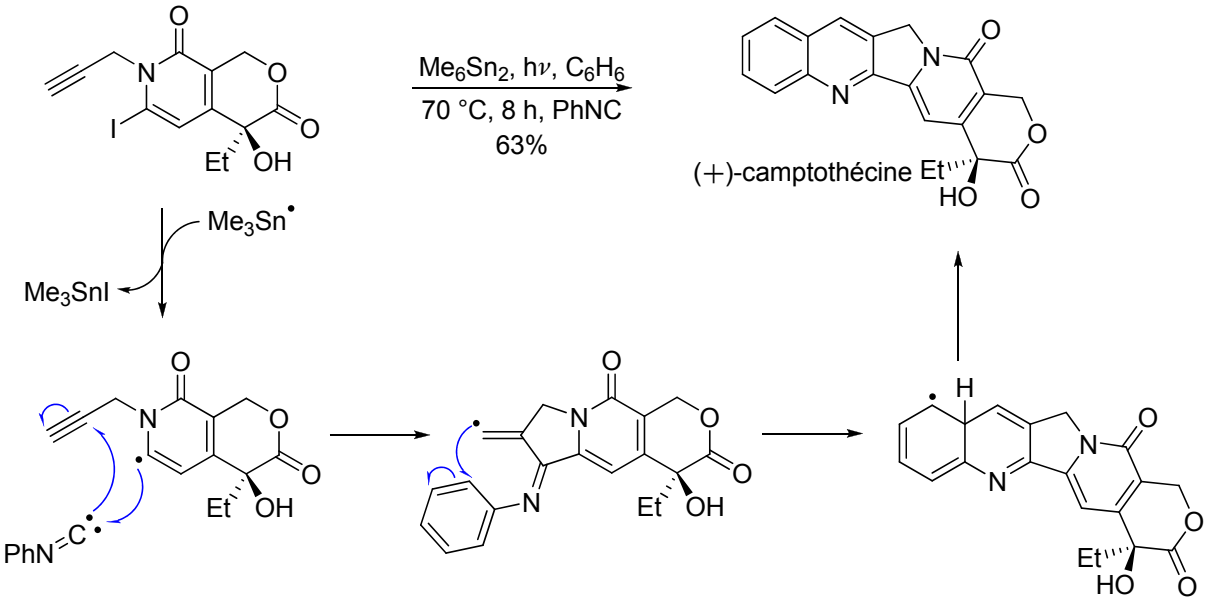


Schéma 3

(18) Josien, H.; Ko, S.-B.; Bom, D.; Curran, D. P. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 67.

Le radical stannylé $Me_3Sn^{\bullet}$ issu de la rupture homolytique de l'hexaméthyldiétain par action de la lumière, a permis — après génération d'un radical pyridone — la construction de deux cycles dans une cascade radicalaire puissante, conduisant ainsi très rapidement et de manière élégante à cet alcaloïde pentacyclique inhibiteur de topoisomérase I. Un point d'ombre persiste néanmoins sur l'aromatisation finale, puisqu'il semblerait que différents mécanismes puissent rentrer en jeu. Il est cependant évident que la liaison C−H est très affaiblie puisque doublement allylique, et vicinale d'un radical carboné.[19]

II.2.2. Méthode des esters thiohydroxamiques

Cette méthode a été mise au point par Barton *et al*. au début des années 1980.[20] Ces esters thiohydroxamiques[21] sont synthétisés par simple réaction du sel de sodium de la *N*-hydroxypyridine-2-thione sur un chlorure d'acyle. Etant très sensibles à la lumière, ils sont difficiles à purifier et donc souvent générés *in situ* ; notons que cela a pour avantage de pouvoir initier ces réactions dans des conditions très douces, par simple action de la lumière visible.

La force motrice du processus est l'aromatisation du noyau pyridine, qui a lieu après la rupture homolytique de la liaison N−O relativement faible (Schéma 4).[22] Le radical formé subit alors une décarboxylation irréversible et génère un radical $R^{\bullet}$ qui a deux possibilités d'évolution :

- Il peut réagir sur une autre molécule d'ester de Barton pour donner le sulfure **1.4** et un nouveau radical carboxyle qui propagera la chaîne radicalaire.
- Il peut subir une ou plusieurs transformations élémentaires pour donner naissance à un nouveau radical $R'^{\bullet}$ qui s'additionne sur une molécule d'ester thiohydroxamique de départ pour former le sulfure **1.5** accompagné d'un nouveau radical carboxyle qui propagera la chaîne.

(19) Une liaison carbone–hydrogène en α d'un radical issu d'un hydrocarbure saturé est affaiblie d'environ 30–40 kcal mol^{-1} (125–167 kJ mol^{-1}), voir : Zhang, X.-M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1872.
(20) (a) Barton, D. H. R.; Crich, D.; Motherwell, W. B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 939. (b) Barton, D. H. R.; Crich, D.; Motherwell, W. B. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3901. (c) Barton, D. H. R. In *Half a Century of Free Radical Chemistry*; Cambridge University Press: Cambridge, 1993; p 91. (d) Motherwell, W. B.; Imboden, C. In *Radicals in Organic Synthesis*; Renaud, P., Sibi, M. P., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2001; Vol. 1, p 109.
(21) Ils sont aussi souvent appelés "esters de Barton", en mémoire de son découvreur.
(22) L'énergie de la liaison azote–oxygène des *N*-oxydes de pyridine est de l'ordre de 60 kcal mol^{-1} (250 kJ mol^{-1}). Voir réf 13.

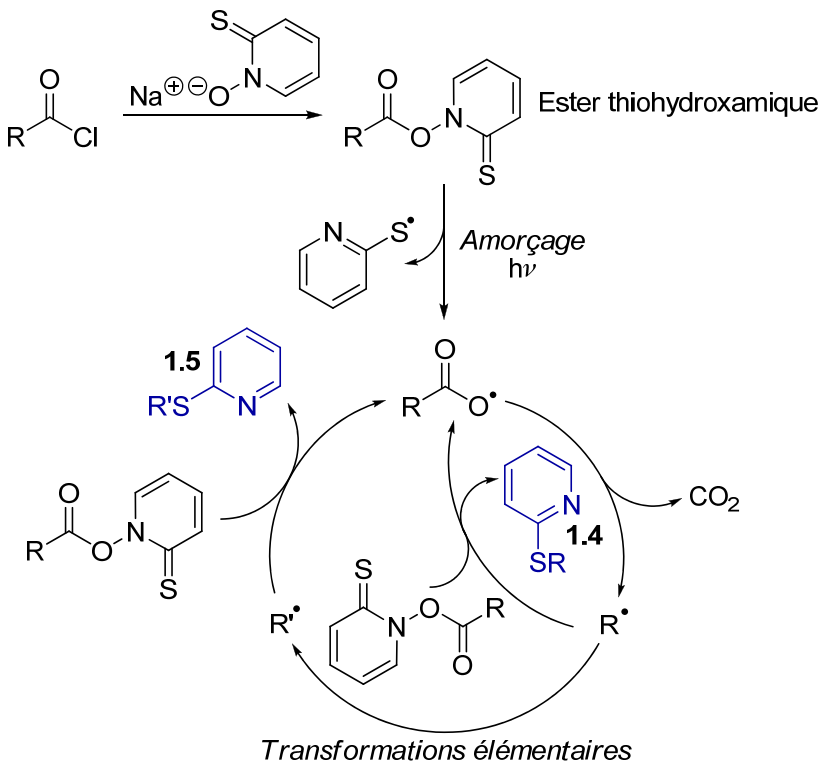


Schéma 4

Notons que ces deux voies d'évolution du radical R• peuvent rentrer en compétition ; afin de limiter la formation prématurée du sulfure **1.4**, il est donc nécessaire de travailler avec un *large excès* d'oléfine *activée* et de garder une concentration faible en ester de Barton, ce que l'on peut réaliser en ajoutant le chlorure d'acyle lentement à une solution du sel de sodium de la *N*-hydroxypyridine-2-thione.

Nicolaou *et al*. ont récemment utilisé la réaction de décarboxylation de Barton dans la synthèse totale de la (−)-platensimycine, un antibiotique puissant (Schéma 5).[23] Ils ont cependant observé la migration de la double liaison dans le cycle à cinq chaînons. Les auteurs ont proposé un transfert-[1,3] de l'atome d'hydrogène en position β du radical vinylique, qui engendre un nouveau radical allylique qui est finalement réduit par l'hydrure de tributylétain à la position la moins encombrée du système. Notons qu'il est possible que ce mécanisme ne soit pas correct, le transfert-[1,3] d'hydrogène étant peu probable.

(23) Nicolaou, K. C.; Edmonds, D. J.; Li, A.; Tria, G. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3942.

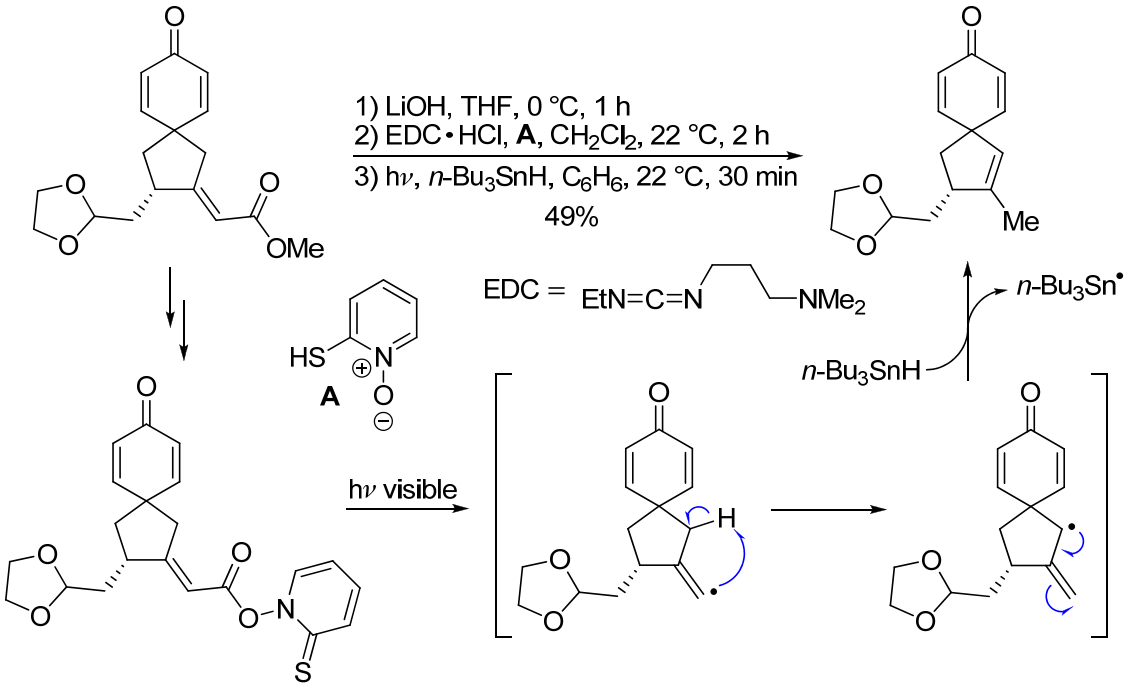


Schéma 5

II.2.3. Méthode par transfert d'atome ou de groupe

Cette méthode — plus connue sous le nom de réaction de Kharasch dans le cas de transfert d'atome[3,24] — se caractérise par le transfert d'un atome ou d'un groupe d'atomes[25] du réactif au produit final. Le produit peut ensuite être engagé à son tour dans une nouvelle séquence radicalaire ou subir d'autres transformations en utilisant notamment la chimie ionique. Le mécanisme général de cette réaction est reporté sur le Schéma 6. Après une étape d'amorçage, le radical $R^{\bullet}$ généré a deux voies d'évolution possible :

- Il peut réagir sur une molécule de réactif régénérant ainsi le radical $R^{\bullet}$ de départ et une molécule de départ RX. Les produits étant identiques aux réactifs, cette réaction n'est pas visible au niveau macroscopique et est dite dégénérée. La durée de vie du radical $R^{\bullet}$ dans le milieu est par conséquent considérablement augmentée.
- Il peut subir une ou plusieurs transformations élémentaires conduisant à la formation d'un nouveau radical $R'^{\bullet}$ qui peut à son tour réagir sur une molécule de départ RX pour

(24) Pour le transfert d'halogènes, voir : (a) Kharasch, M. S.; Jensen, E. V.; Urry, W. H. *Science* **1945**, *102*, 128. (b) Kharasch, M. S.; Skell, P. S.; Fisher, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 1055. (c) Kharasch, M. S.; Freiman, M.; Urry, W. H. *J. Org. Chem.* **1948**, *13*, 570.
(25) Byers, J. In *Radicals in Organic Synthesis*; Renaud, P., Sibi, M. P., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2001; Vol. 1, p 72.

donner finalement le produit R'H désiré et un nouveau radical R• qui propagera la chaîne radicalaire.

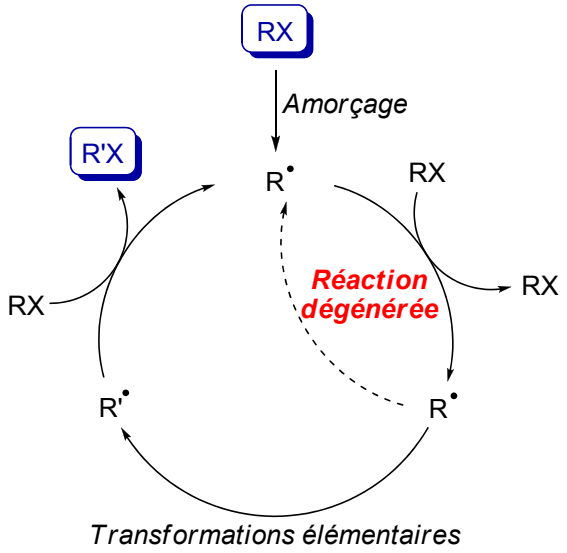


Schéma 6

Contrairement aux deux méthodes déjà évoquées (*cf.* **II.2.1.** et **II.2.2.**), la première réaction n'entre plus en compétition avec la deuxième puisque celle-ci est dégénérée.

II.3. Conclusion

Les principales méthodes radicalaires par propagation de chaîne présentées sont d'une grande importance pour le chimiste organicien, puisqu'elles permettent la création de liaisons carbone–carbone et carbone–hétéroatome de manière relativement simple et efficace. Elles présentent surtout l'avantage d'autoriser une grande variété dans le choix du groupement à l'origine du radical et d'être compatibles avec un large panel de fonctionnalités différentes, permettant ainsi l'utilisation de substrats complexes.

Il existe cependant quelques limitations, que nous avons mises en évidence. Dans le cas de la méthode aux hydrures d'étain ou des esters de Barton, une réaction compétitive entre en jeu : réduction prématurée du radical dans le premier cas et recombinaison avec le groupement thiopyridyle dans le second.

Par contre, la méthode par transfert d'atome ou de groupe ne présente pas ce désavantage, puisque la seule réaction qui puisse rentrer en compétition est dégénérée. Il est cependant

nécessaire dans ce cas qu'une liaison relativement faible soit présente sur le substrat afin de pouvoir générer le radical de manière efficace.

Nous verrons par la suite que la chimie radicalaire par transfert de xanthate — qui fait partie intégrante des réactions par transfert de groupe mais qui sera traitée séparément — représente une bonne alternative à l'ensemble de ces processus et permet de réaliser des transformations réputées difficiles en chimie radicalaire.

III. La chimie radicalaire des xanthates

Les dithiocarbonates ou carbonodithioates (Figure 2), dont les sels métalliques ont une couleur jaune caractéristique, sont plus connus sous le nom de xanthates provenant du grec *xanthos* (jaune). Ils ont été décrits pour la première fois par Zeise en 1822.[26]

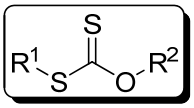


Figure 2

Bien que relativement peu étudiée par le passé en comparaison à d'autres groupements fonctionnels, la fonction xanthate peut être aussi bien à l'origine de réactions ioniques que radicalaires. La réaction ionique la plus connue est la *syn*-élimination de Chugaev,[27] malgré son utilisation assez parcimonieuse en synthèse organique. Par contre, l'aspect radicalaire a été beaucoup plus approfondi et nous ne pouvons omettre de citer la réaction de Barton–McCombie.

(26) (a) Zeise, W. C. *J. Chem. Phys.* **1822**, *35*, 173. (b) Zeise, W. C. *J. Chem. Phys.* **1822**, *36*, 1.
(27) (a) Chugaev, L. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1899**, *32*, 3332. (b) Nace, H. R. *Org. React.* **1962**, *12*, 57. Pour une revue plus générale sur les *syn*-éliminations par pyrolyse, voir : DePuy, C. H.; King, R. W. *Chem. Rev.* **1960**, *60*, 431.

III.1. La réaction de Barton–McCombie : utilisation de *O*-alkyl xanthates

Cette réaction permet formellement le remplacement d'une fonction alcool par un atome d'hydrogène en utilisant la chimie radicalaire de la fonction xanthate.[28] Le principe général est présenté sur le Schéma 7.

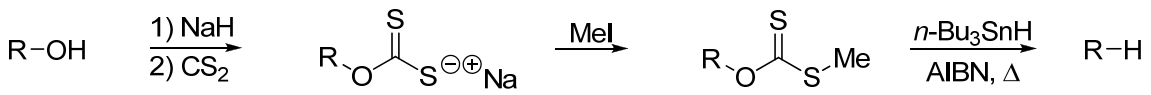


Schéma 7

La déprotonation de la fonction alcool par une base forte suivie par l'addition de disulfure de carbone, conduit au xanthogénate correspondant qui est ensuite méthylé par l'iodométhane. La fonction xanthate alors créée est chauffée en présence d'hydrure de tributylétain et d'une amorce radicalaire (généralement AIBN). Ce processus radicalaire en chaîne qui emploie intelligemment la forte affinité de l'étain pour le soufre, conduit finalement au composé réduit (RH) correspondant (Schéma 8).[29]

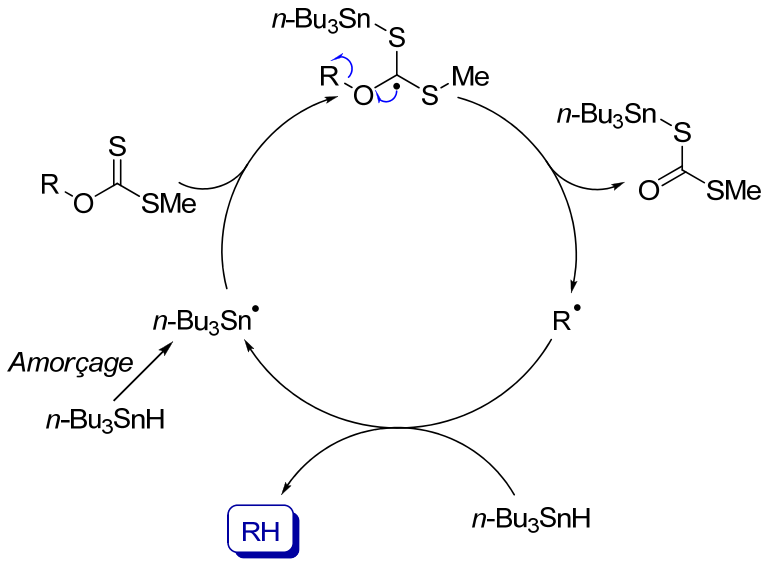


Schéma 8

(28) (a) Barton, D. H. R.; McCombie, S. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 1574. Pour des revues sur la désoxygénation radicalaire, voir : (b) Barton, D. H. R.; Motherwell, W. B. *Pure Appl. Chem.* **1981**, *53*, 15. (b) Hartwig, W. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2609.
(29) (a) Barton, D. H. R.; Crich, D.; Löbberding, A.; Zard, S. Z. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 646. (b) Barton, D. H. R.; Crich, D.; Löbberding, A.; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2329.

Le radical provenant de la décomposition de l'amorce, réalise l'abstraction d'hydrogène de l'hydrure de tributylétain, générant ainsi le radical stannylé $n\text{-}Bu_3Sn^{\bullet}$ qui s'additionne sur la fonction thiocarbonyle du groupement xanthate. Le nouveau radical ainsi formé peut alors fragmenter de trois manières distinctes :

- Selon la liaison S−Sn, ce qui régénère les composés de départ.
- Selon la liaison S−Me, ce qui conduirait à la formation d'un radical méthyle haut en énergie (encore moins stable qu'un primaire).
- Selon la liaison O−R pour générer un radical secondaire moins haut en énergie que le radical méthyle.

C'est donc la liaison O−R qui fragmente pour conduire au radical $R^{\bullet}$. Ce dernier réalise alors l'abstraction d'hydrogène de l'hydrure de tributylétain pour former le produit de désoxygénation et un nouveau radical stannylé qui propage la chaîne radicalaire.

Ce processus reste essentiellement réservé aux alcools secondaires puisque d'une part les xanthates issus d'alcools primaires, après fragmentation selon la liaison O−R, conduisent à un radical primaire haut en énergie. Par conséquent, la fragmentation selon la liaison S−Me peut devenir compétitive. De même, le radical tertiaire intermédiaire peut aussi être réduit prématurément par l'hydrure de tributylétain. D'autre part, les xanthates issus d'alcools tertiaires ont tendance à subir une réaction d'élimination de Chugaev ou à se réarranger en *S*-alkyl xanthates.[30,31]

Afin de contourner ces problèmes, Barton *et al*. ont développé des variantes où les xanthates ont été remplacés par des thiocarbonylimidazolides dans le cas des alcools primaires (Schéma 9),[32] et par des oxalyles mixtes d'esters thiohydroxamiques dans le cas des alcools tertiaires (Schéma 10).[33]

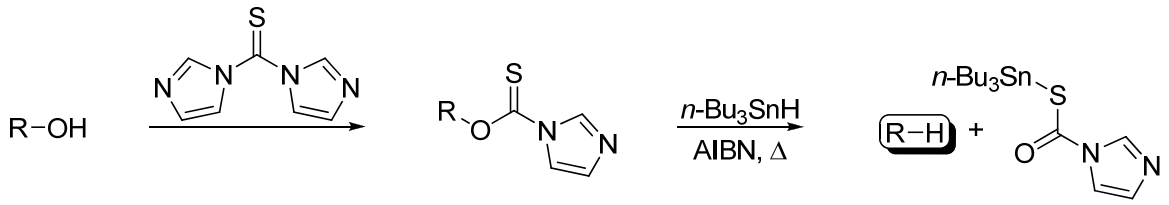


Schéma 9

(30) Barton, D. H. R.; Parekh, S. I.; Tse, C.-L. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2733.
(31) Il est possible d'utiliser comme initiateur le système BEt_3/O_2 à basse température pour initier la réaction et ainsi éviter les problèmes évoqués.
(32) Barton, D. H. R.; Motherwell, W. B.; Stange, A. *Synthesis* **1981**, 743.
(33) (a) Barton, D. H. R.; Crich, D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 774. (b) Barton, D. H. R.; Crich, D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 1603.

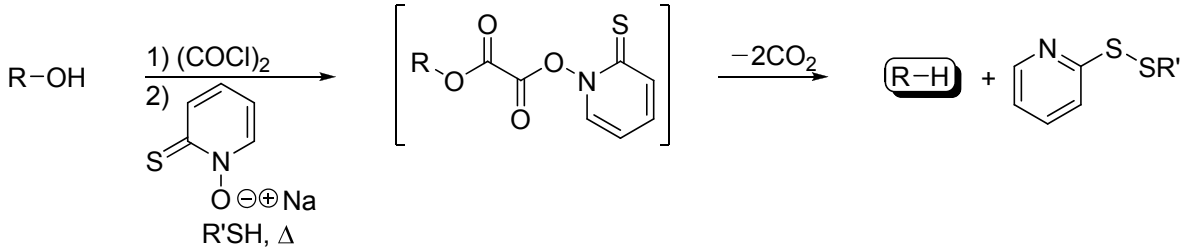


Schéma 10

Un exemple récent de désoxygénation de Barton–McCombie en C-9 et C-10 de dérivés de la taxusine — pour la préparation de métabolites probablement impliqués dans la biosynthèse du Taxol® — démontre la force de cette réaction par sa grande tolérance à la fois fonctionnelle et stérique (Schéma 11).[34]

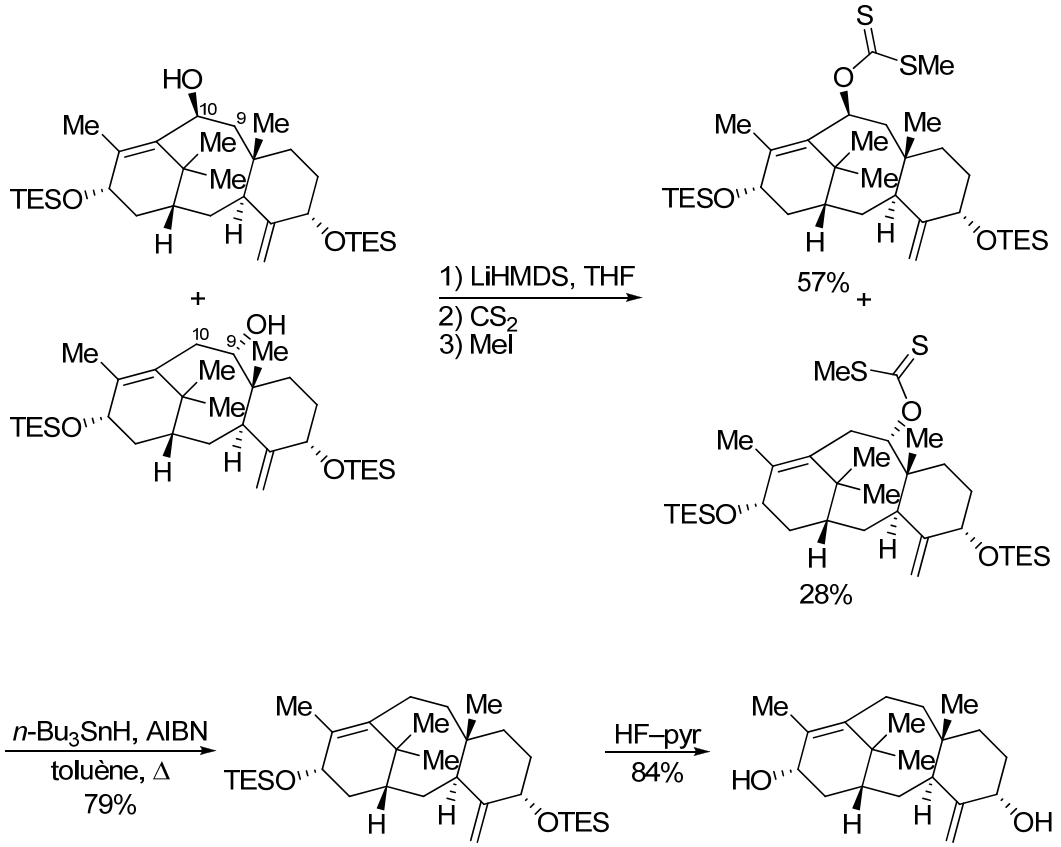


Schéma 11

(34) Li, H.; Horiguchi, T.; Croteau, R.; Williams, R. M. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6561.

III.2. La chimie radicalaire par transfert du groupement xanthate : utilisation de *S*-alkyl xanthates

III.2.1. Principe

Contrairement à la réaction de Barton–McCombie qui s'appuie sur la fragmentation sélective de la liaison C−O, la chimie radicalaire par transfert du groupement xanthate repose sur la rupture sélective de la liaison C−S.[35] Afin de favoriser la fragmentation dans la direction désirée, il est nécessaire de choisir judicieusement les groupes attachés aux atomes de soufre et d'oxygène de la fonction xanthate (Schéma 12).

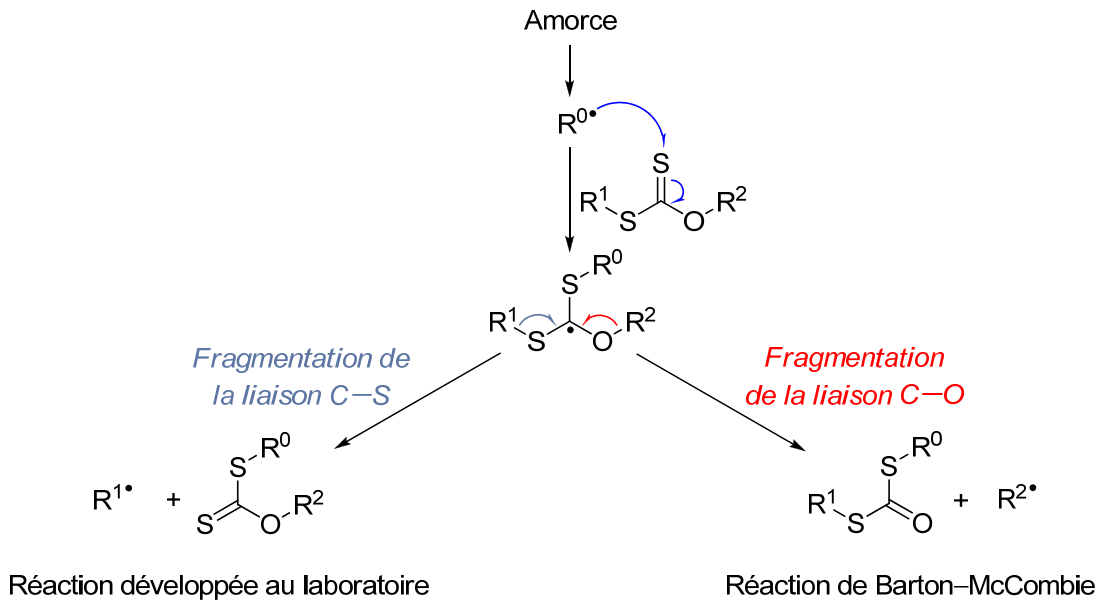


Schéma 12

Le radical $R^{0\bullet}$ issu de l'amorce radicalaire, s'additionne sur la fonction thiocarbonyle du xanthate, et génère un radical tertiaire encombré qui peut suivre plusieurs voies de fragmentation. En effet, il peut fragmenter selon la liaison C−S et régénérer le radical $R^{0\bullet}$. Il peut aussi fragmenter selon la liaison C−O et engendrer le radical $R^{2\bullet}$. Enfin, il peut

(35) Pour des revues générales, voir : (a) Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 672. (b) Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1999**, *153*, 137. (c) Zard, S. Z. In *Radicals in Organic Synthesis*; Renaud, P., Sibi, M. P., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2001; Vol. 1, p 90. (d) Zard, S. Z. In *Radical Reactions in Organic Synthesis*; Oxford University Press: Oxford, 2003; p 153. (e) Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Top. Curr. Chem.* **2006**, *264*, 201. (f) Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6002. (g) Zard, S. Z. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 205.

fragmenter selon l'autre liaison C−S et engendrer le radical $R^{1\bullet}$. Afin de favoriser cette dernière voie, il est nécessaire de considérer plusieurs paramètres :

- Le système évoluant vers la formation du radical le plus stable, le radical $R^{0\bullet}$ issu de l'amorce doit être plus haut en énergie que le radical $R^{1\bullet}$. Cela est le cas si $R^{0\bullet}$ est un radical primaire ou arylique. Dans ces conditions, l'addition de $R^{0\bullet}$ sur la fonction thiocarbonyle devient presque irréversible.
- Afin d'éviter la rupture de la liaison C−O et donc la formation irréversible du radical $R^{2\bullet}$, il est nécessaire que celui-ci soit plus haut en énergie que le radical $R^{1\bullet}$. Ainsi, il faut choisir $R^{2\bullet}$ de type primaire ou arylique.
- Les deux premières conditions impliquent l'utilisation d'un groupement R^1 produisant un radical plus bas en énergie que les radicaux $R^{0\bullet}$ 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 $R^{1\bullet}$ de type secondaire, tertiaire ou primaire stabilisé.

Une fois que la rupture de la liaison C−S a eu lieu, le radical $R^{1\bullet}$ a deux possibilités d'évolution (Schéma 13) :

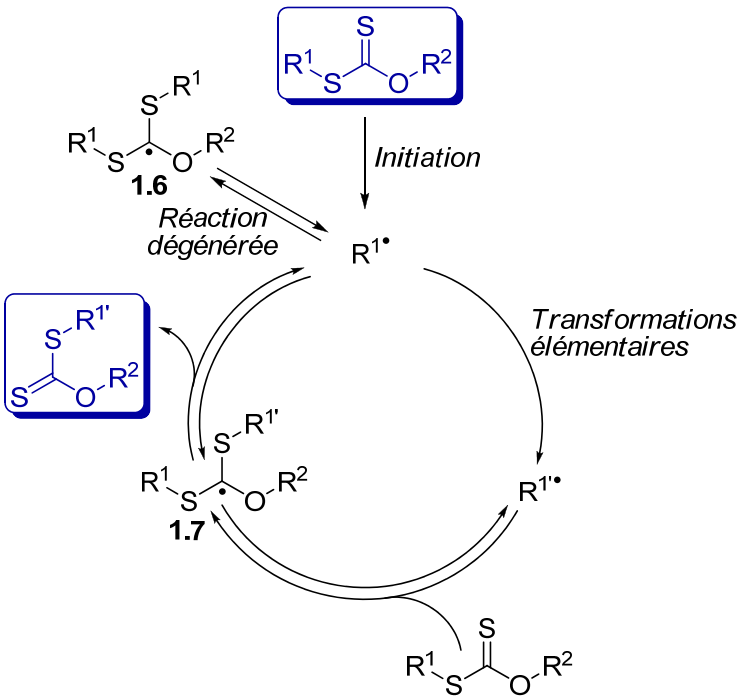


Schéma 13

- Il peut s'additionner sur une molécule de xanthate de départ pour donner le radical tertiaire **1.6** qui fragmente pour régénérer le radical $R^{1\bullet}$ et le xanthate de départ. Les produits de cette réaction étant identiques aux réactifs, elle est dite dégénérée et d'un point de vue macroscopique tout se passe comme si elle n'existait pas. Cela a pour effet d'allonger la durée de vie du radical $R^{1\bullet}$ dans le milieu et permet ainsi l'addition sur des oléfines *même non activées*.
- Il peut subir une ou plusieurs transformations élémentaires générant finalement un nouveau radical $R^{1'\bullet}$. Ce dernier peut alors s'additionner sur une molécule de xanthate de départ et ainsi donner naissance au radical tertiaire **1.7** qui peut fragmenter pour redonner le radical $R^{1'\bullet}$ ou régénérer le radical $R^{1\bullet}$. Afin que la chaîne radicalaire soit efficace, il est nécessaire que ce dernier soit plus stable que le premier. Si cette condition est remplie, la fragmentation selon la liaison C−S du radical tertiaire **1.7** conduit à la formation d'un nouveau xanthate, produit de la réaction, et du radical $R^{1\bullet}$ qui propage la chaîne radicalaire.

Cette méthode par transfert de xanthate, présente les principaux avantages suivants :

- Elle n'utilise pas de métaux lourds et toxiques. Les problèmes de toxicité et de purification liés à l'étain sont ainsi évités.[15]
- Les xanthates de départ sont facilement accessibles comme nous le verrons au paragraphe suivant.
- Elle est très simple à mettre en œuvre : il suffit de mélanger les réactifs, de se mettre au reflux du solvant sous atmosphère d'azote et d'ajouter l'amorce radicalaire à intervalles de temps réguliers (dépendant de l'amorce et de la température, *cf.* Tableau 1).[36]
- L'absence de réactions de compétition en comparaison des autres méthodes déjà évoquées (*cf.* **II.2.1.** et **II.2.2.**), ainsi que la dégénérescence du système permettent de travailler à des concentrations relativement élevées ou de réaliser des cyclisations radicalaires difficiles comme sur des aromatiques.
- Le transfert du groupement xanthate sur le produit d'arrivée autorise de nouvelles transformations radicalaires. Il est aussi possible d'hydrolyser la fonction xanthate en thiol et de tirer ainsi profit de la richesse de la chimie du soufre.

(36) Le 1,2-dichloroéthane (bp = 83 °C) est souvent employé comme solvant. Cependant, on a plutôt tendance à le remplacer par l'acétate d'éthyle (bp = 77 °C) moins toxique.

- Le fait que l'addition sur le thiocarbonyle soit réversible permet le stockage des radicaux réactifs sous la forme des radicaux tertiaires stabilisés **1.6** et **1.7**, ce qui au final diminue leur concentration dans le milieu et limite les réactions parasites.

Les xanthates présentent aussi des avantages liés à leur nature :

- Ils sont plus réactifs que les bromures ou les chlorures. La vitesse d'addition d'un radical sur le thiocarbonyle du xanthate est du même ordre de grandeur que la vitesse d'addition sur un iodé.
- Ils sont plus stables thermiquement et photochimiquement que les composés iodés.
- Ils possèdent des caractéristiques physiques appréciables pour l'analyse de produits : ils sont visibles en ultraviolet à 254 nm. 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}).

III.2.2. Préparation des xanthates

Afin d'éviter la fragmentation selon la liaison C−O (*cf.* **III.2.1.**), un substituant éthyle est généralement introduit sur l'oxygène de la fonction xanthate, ceci pour des raisons purement pratiques, mais il peut être remplacé par n'importe quel autre groupement primaire du moment qu'il n'interfère pas dans le processus radicalaire.

Il existe cinq principales méthodes de préparation des xanthates :

- La plus largement employée est celle qui consiste à remplacer un groupe partant par un xanthate. Il s'agit d'une réaction de type S_N2 du sel de potassium du xanthogénate de *O*-éthyle — peu cher et commercial — sur un halogène, un mésylate ou un tosylate. De par sa nature, cette méthode est très efficace pour préparer des xanthates primaires ou secondaires, mais peu adaptée à la formation de xanthates tertiaires.
- Les xanthates tertiaires peuvent cependant être obtenus par réaction radicalaire à partir d'un composé diazo et du *bis*-xanthate.[37] Cette méthode reste malheureusement assez limitée à cause du nombre peu élevé de composés diazo disponibles commercialement.

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

- Les xanthates peuvent également être préparés par addition nucléophile d'un carbanion sur le *bis*-xanthate.[38] Cette réaction peut être aussi bien utilisée pour la préparation de xanthates primaires, secondaires ou tertiaires. Toutefois, cette voie est limitée, d'une part, part la génération régiosélective du carbanion et d'autre part, par l'addition compétitive d'une seconde fonction xanthate dans le cas de carbanions primaires ou secondaires. En effet, le proton au pied du xanthate nouvellement introduit est plus acide que celui du composé de départ.
- L'addition du sel de potassium du xanthogénate de *O*-éthyle en 1,4 sur des carbonyles α,β-insaturés permet un accès aisé aux xanthates tertiaires.[39] Cependant, l'utilisation de conditions acides — afin d'éviter la réaction de rétro-Michael compétitive — représente une limitation quant à la variété des substrats que l'on peut mettre en jeu.
- Enfin, la méthode la plus générale pour obtenir des xanthates diversement fonctionnalisés reste l'addition radicalaire par transfert du groupement xanthate sur des oléfines. Nous allons en voir quelques applications maintenant.

III.2.3. Potentiel synthétique

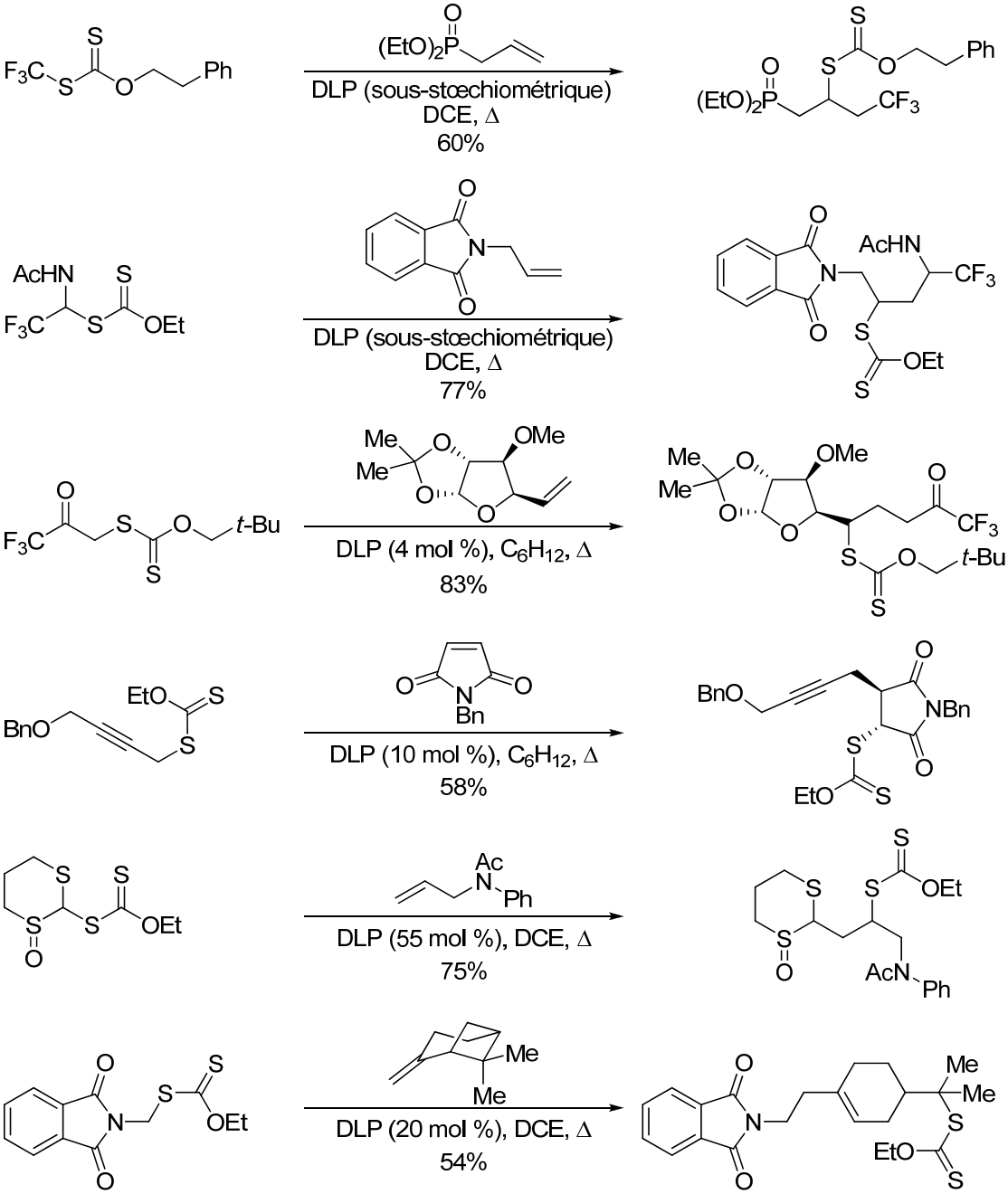
- *Additions radicalaires*

Comme nous l'avons vu précédemment, les additions radicalaires *intermoléculaires* sur des oléfines même *non activées* est l'atout majeur de cette chimie par transfert du groupement xanthate. En plus de sa grande tolérance pour de nombreuses fonctionnalités, elle permet un accès aisé à une grande variété de produits en faisant simplement varier soit le xanthate de départ soit l'oléfine mise en jeu dans la réaction.

De plus, la possibilité de générer et d'utiliser des radicaux généralement difficiles d'accès ou peu réactifs est un point essentiel de la méthode. Les cas des radicaux trifluorométhyles (éq 11),[40] trifluorométhylamines (éq 12),[41] trifluoroacétonyles (éq 13),[42] propargyles (éq 14),[43]

(38) (a) Maslak, V.; Čeković, Ž.; Saičić, R. N. *Synlett* **1998**, 1435. (b) Tanaka, K.; Tamura, N.; Kaji, A. *Chem. Lett.* **1980**, 595.
(39) Binot, G.; Quiclet-Sire, B.; Saleh, T.; Zard, S. Z. *Synlett* **2003**, 382.
(40) Bertrand, F.; Pevere, V.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1069.
(41) Gagosz, F.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2655.
(42) Denieul, M.-P.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Chem. Commun.* **1996**, 2511.
(43) Denieul, M.-P.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5495.

ainsi que des équivalents synthétiques de radicaux méthyles (ou formyles) (éq 15)[44] et aminométhyles (éq 16)[45] sont particulièrement caractéristiques.



(11)

(12)

(13)

(14)

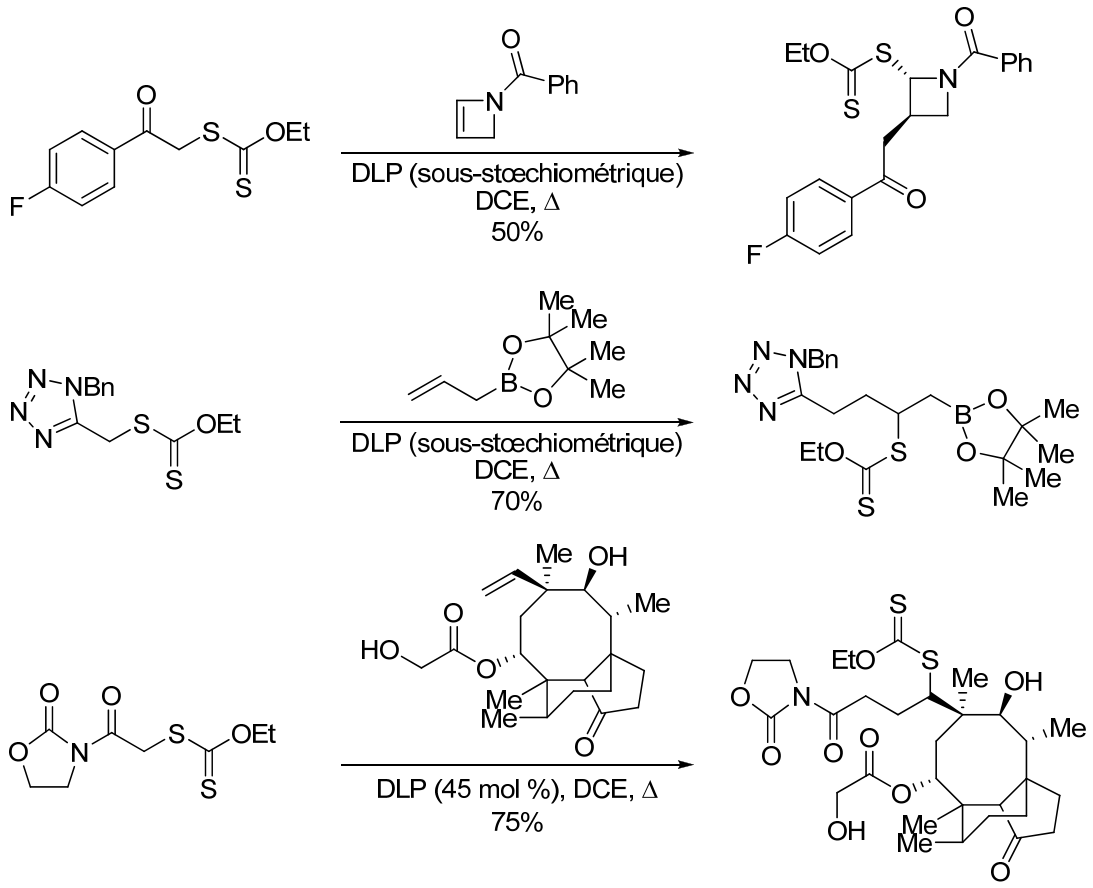
(15)

(16)

Cette méthode par transfert de xanthates permet d'imaginer toutes sortes de couplages. Ainsi, des additions sur des oléfines tendues comme les azétines (éq 17),[46] ou comportant une

(44) De Greef, M.; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **2004**, *30*, 7781.
(45) Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3279.
(46) Legrand, N.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9815.

fonction boronate (éq 18)[47] ou de nombreuses fonctionnalités comme dans le cas de la substance naturelle antibactérienne pleuromutiline (éq 19),[48] sont réalisables avec généralement de bons rendements.



(17)

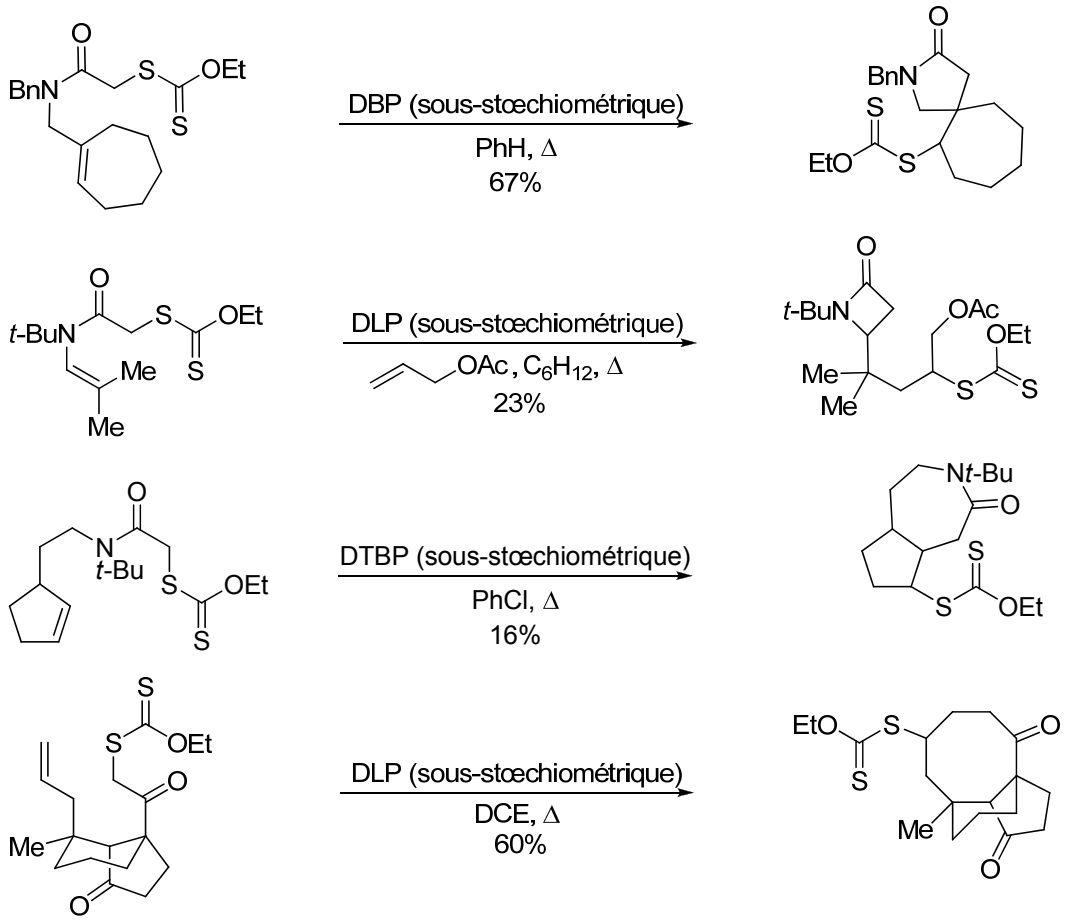
(18)

(19)

- *Cyclisations radicalaires*

Il s'agit ici de réactions radicalaires *intramoléculaires* soit sur des *oléfines*, soit sur des *aromatiques*[49] et de nombreux exemples ont été réalisés au laboratoire. Dans le premier cas, en dehors de la formation de cycles à cinq et six chaînons (éq 20),[50] il est possible de former des cycles à quatre (éq 21),[51] sept (éq 22)[50] et même huit chaînons (éq 23),[52,53] autrement difficiles d'accès.

(47) Lopez-Ruiz, H.; Zard, S. Z. *Chem. Commun.* **2001**, 2618.
(48) Bacqué, E.; Pautrat, F.; Zard, S. Z. *Chem. Commun.* **2002**, 2312.
(49) La cyclisation sur des aromatiques n'obéit plus au mécanisme radicalaire par propagation de chaîne. Une quantité au moins stœchiométrique d'amorce est alors nécessaire. Celle-ci sert non seulement à initier la réaction, mais aussi d'oxydant pour la réaromatisation du système.
(50) Axon, J.; Boiteau, L.; Boivin, J.; Forbes, J. E.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1719.
(51) Boiteau, L.; Boivin, J.; Quiclet-Sire, B.; Saunier, J.-B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 2087.
(52) Udding, J. H.; Giesselink, J. P. M.; Hiemstra, H.; Speckamp, W. N. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6671.



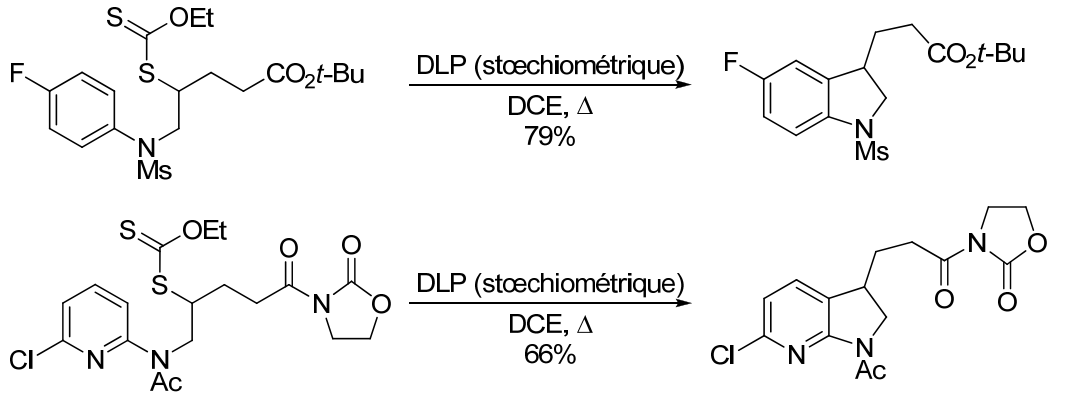
(20)

(21)

(22)

(23)

Dans le deuxième cas, des structures telles des indolines (éq 24) et indanes,[54] des azaindolines (éq 25),[55] des tétralones (éq 26),[56] des benzazépinones (éq 27)[57] ou des pyridones (éq 28)[55] sont aisément synthétisées.

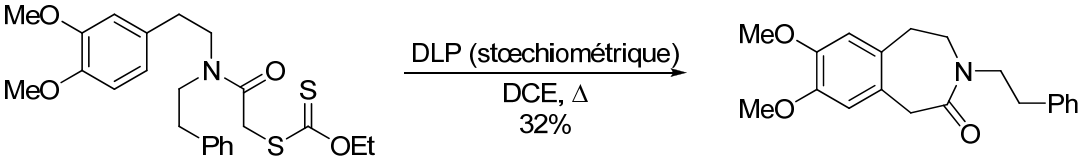


(24)

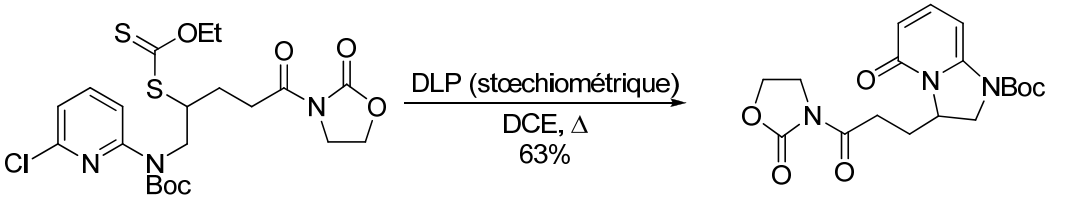
(25)

(53) Bacqué, E.; Pautrat, F.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 325.
(54) Ly, T.-M.; Quiclet-Sire, B.; Sortais, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2533.
(55) El Qacemi, M.; Ricard, L.; Zard, S. Z. *Chem. Commun.* **2006**, 4422.
(56) Liard, A.; Quiclet-Sire, B.; Saicic, R. N.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1759.
(57) Kaoudi, T.; Quiclet-Sire, B.; Seguin, S.; Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 731.

(26)



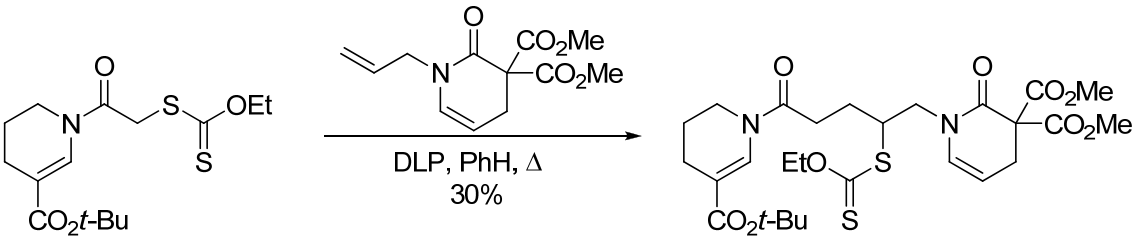
(27)



(28)

- *Applications en synthèse totale*

La synthèse totale de l'alcaloïde (±)-matrine est un exemple remarquable de la puissance de cette chimie radicalaire par transfert de xanthate (Schéma 14).[58] Une première addition radicalaire *intermoléculaire* fournit un xanthate intermédiaire qui est soumis à des conditions de cyclisation réductrice et conduit au motif polycyclique de la (±)-matrine avec un très bon rendement ainsi qu'une stéréosélectivité appréciable. Après séparation des deux diastéréoisomères par chromatographie, une séquence de quatre étapes permet d'accéder facilement au produit final.



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

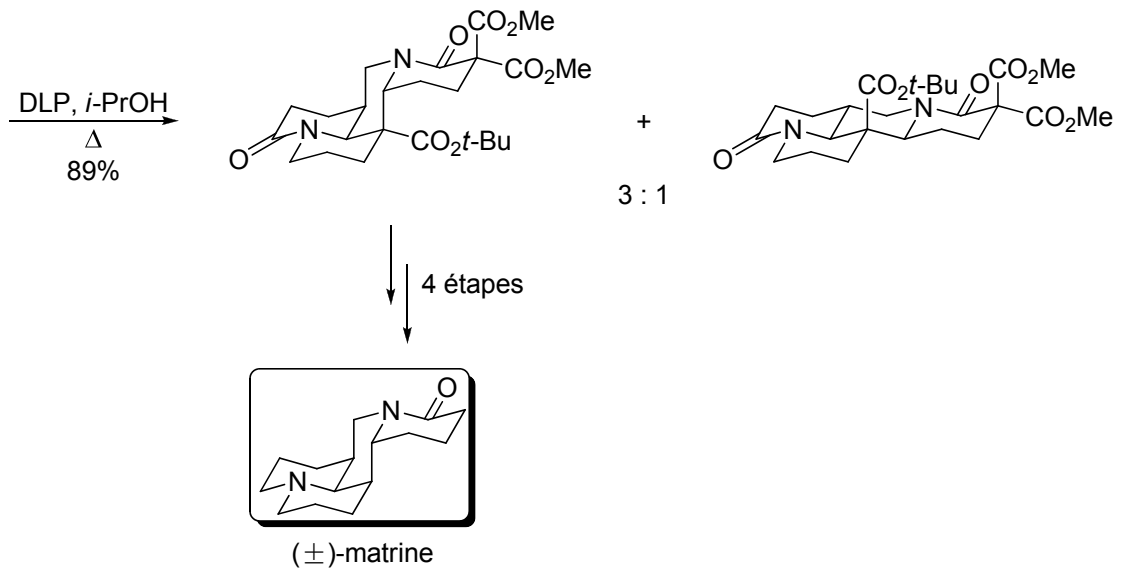
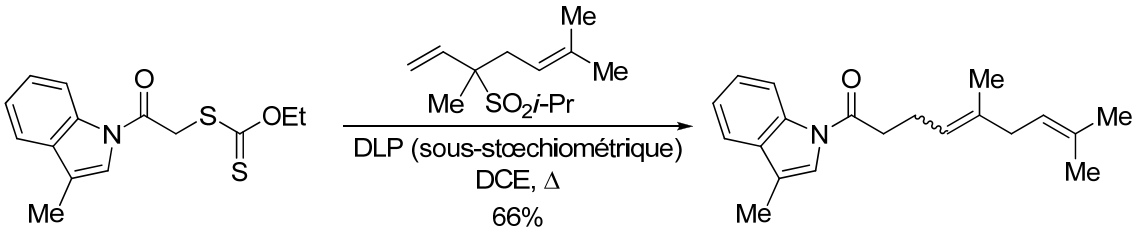


Schéma 14

Notons par ailleurs que la génération de radicaux azotés s'est récemment révélée être un outil puissant en synthèse totale.[59]

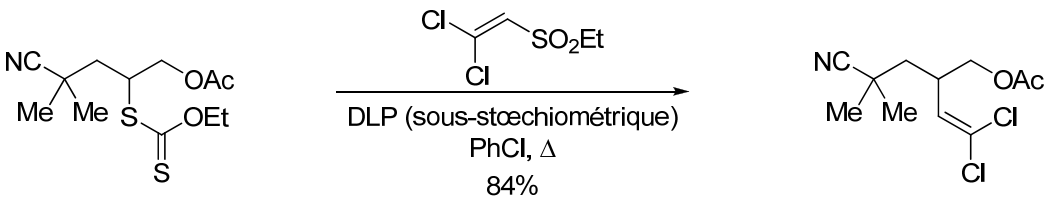
- *Allylations et vinylations*

Une application basée sur une séquence radicalaire d'addition–fragmentation, permet l'échange de la fonction xanthate d'une molécule avec un groupement allyle ou vinyle plus ou moins substitué et issu d'une allyl- (éq 29)[60] ou vinylsulfone (éq 30)[61] correspondante.



(29)

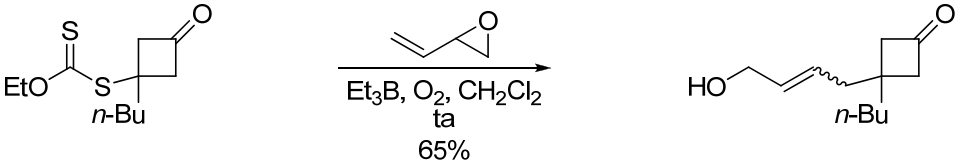
(59) (a) Cassayre, J.; Zard, S. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6072. (b) Biéchy, A.; Hachisu, S.; Quiclet-Sire, B.; Ricard, L.; Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1436. Pour une revue récente, voir : Zard, S. Z. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1603.
(60) (a) Quiclet-Sire, B.; Seguin, S.; Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2864. (b) Charrier, N.; Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9443.
(61) Bertrand, F.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1943.



(30)

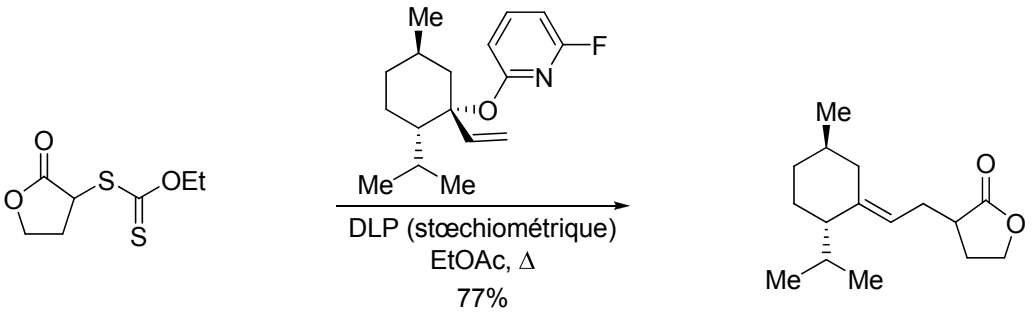
Dans ce cas, il ne s'agit plus de chimie radicalaire par transfert de groupe et la propagation de la chaîne radicalaire s'effectue de manière indirecte par les radicaux sulfonyles issus de la β-fragmentation, ces derniers expulsant du dioxyde de soufre pour donner des radicaux secondaires[60b] ou primaires[60,61] propagateurs de la chaîne radicalaire.

Il est aussi possible de remplacer facilement le groupement xanthate par des motifs de types alcools allyliques en employant des époxydes vinyliques comme accepteurs radicalaires dans des conditions relativement douces qui utilisent le couple triéthylborane/oxygène comme initiateur (éq 31).[62]



(31)

Une autre méthodologie d'allylation radicalaire a été récemment développée au laboratoire.[63] Celle-ci permet un accès aisé à des oléfines tri- ou tétrasubstituées sinon difficiles d'accès, par exemple par une réaction de Wittig classique (éq 32). Cette réaction n'entre ni dans le cadre de la chimie radicalaire par transfert de groupe ni dans le concept plus général de mécanisme par propagation de chaîne. En effet, le radical pyridyloxyle issu de la fragmentation de la liaison C−O ne permet pas la propagation de la chaîne : une quantité au moins stœchiométrique d'initiateur est donc nécessaire.

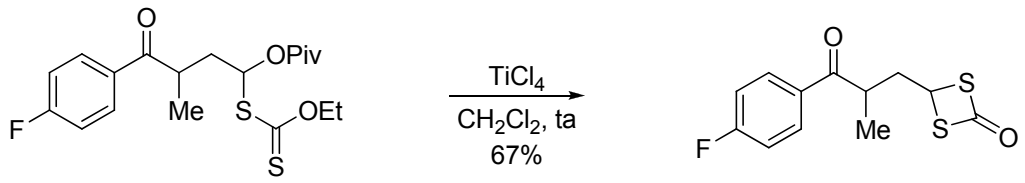


(32)

(62) Charrier, N.; Gravestock, D.; Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6520.
(63) Charrier, N.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8898.

- *Transformations du groupement xanthate*

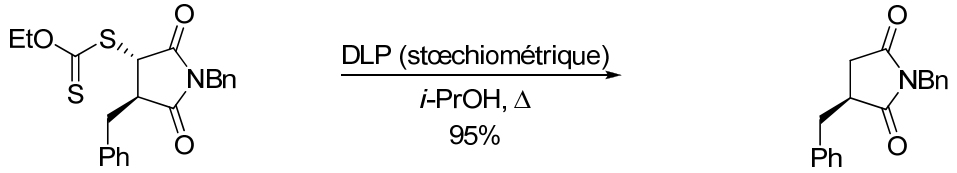
Bien que l'obtention d'une fonction dithiocarbonate dans le nouveau produit de la réaction soit une propriété intrinsèque de cette chimie radicalaire par transfert du groupement xanthate, il se peut qu'elle ne soit pas désirée et quelques réactions ont été mises au point afin de la transformer ou l'"éliminer", que se soit de manière ionique[64] — par exemple *via* la formation de 1,3-dithiéthanones (éq 33)[65] — ou radicalaire.



(33)

Trois procédures radicalaires pour transformer la fonction xanthate — sans former de liaisons carbone–carbone — ont été développées :

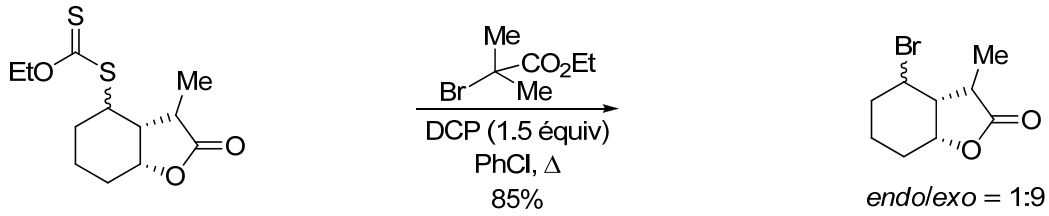
- La première est la réduction de la fonction xanthate sans utiliser d'hydrures métalliques. Le radical issu du xanthate vient arracher l'hydrogène tertiaire de l'*iso*-propanol, employé comme solvant (éq 34).[66] Cette méthode nécessite une quantité stœchiométrique d'initiateur, puisque le radical 2-hydroxy*iso*propyle engendré est incapable de propager la chaîne radicalaire.



(34)

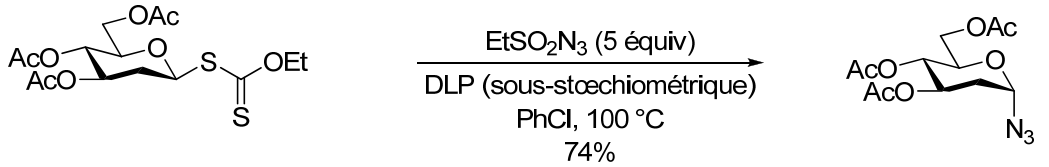
- La fonction xanthate peut aussi être remplacée par un atome de brome par traitement d'un xanthate avec du 2-bromo*iso*butyrate d'éthyle (éq 35).[67] La méthode nécessite l'utilisation d'une quantité stœchiométrique de peroxyde, le nouveau radical produit étant trop stable pour propager la chaîne radicalaire.

(64) Nous verrons au **Chapitre 3** une transformation ionique importante de la fonction xanthate.
(65) Quiclet-Sire, B.; Sanchez-Jimenez, G.; Zard, S. Z. *Chem. Commun.* **2003**, 1408.
(66) Liard, A.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5877.
(67) Barbier, F.; Pautrat, F.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Synlett* **2002**, 811.



(35)

- Une méthode permettant de remplacer la fonction xanthate par un azoture a été développée par Renaud *et al*. Elle repose sur l'utilisation de l'azoture d'éthylsulfone (éq 36).[68]



(36)

Enfin, nous verrons au **Chapitre 4** une nouvelle réaction radicalaire qui permet de transformer la fonction xanthate en thioéther arylique de manière efficace.

III.3. Conclusion

La chimie radicalaire des xanthates par transfert de groupe s'avère être une méthode très puissante pour la formation des liaisons carbone–carbone que se soit de manière intra- mais surtout *intermoléculaire*, comme en témoignent les exemples précédemment exposés.

Nous verrons au cours des chapitres suivants l'étendue de l'application de cette chimie, en exposant nos résultats obtenus au cours de ces trois dernières années, aussi bien en méthodologie qu'en synthèse.

Dans un premier temps, nous présenterons un nouveau xanthate comportant une fonction β-céto phosphonate qui permet notamment de réaliser des séquences radicalaires–ioniques pour la création efficace de liaisons carbone–carbone de manière intermoléculaire. Nous démontrerons par ailleurs son efficacité au travers d'une synthèse concise d'alcaloïdes antimicrobiens, les xestamines C, E, et H.

Dans un deuxième temps, nous verrons comment ce même β-céto γ-xanthyl phosphonate a permis de développer une nouvelle voie d'accès à des thiéno[2,3-*b*]thiopyranones très fonctionnalisées.

(68) Ollivier, C.; Renaud, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6496.

Nous présenterons ensuite une nouvelle transformation radicalaire du groupement xanthate, qui permet d'accéder rapidement à des motifs vinylsilanes.

Enfin, nous exposerons nos travaux concernant l'approche à la synthèse totale d'un modèle racémique du maritimol, ainsi que l'approche à la synthèse asymétrique de l'énantiomère naturel, le (+)-maritimol. Nous constaterons alors toute l'efficacité de la chimie radicalaire dans la construction de ce diterpénoïde tétracyclique.

Chapitre 2. Un *β*-Céto Phosphonate Original

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

A Highly Conjunctive *β*-Keto Phosphonate: Application to the Synthesis of Pyridine Alkaloids Xestamines C, E, and H

Corbet, M.; de Greef, M.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 253

Introduction

Le phosphore est présent dans de nombreuses biomolécules aux propriétés intéressantes et au rôle souvent primordial dans la survie des espèces, par exemple l'adénosine triphosphate (ATP) où l'élément phosphore se présente sous sa forme la plus oxydée : le phosphate (Figure 1). On le retrouve aussi dans l'acide désoxyribonucléique (ADN) porteur, entre autres, de l'information génétique chez les êtres vivants.

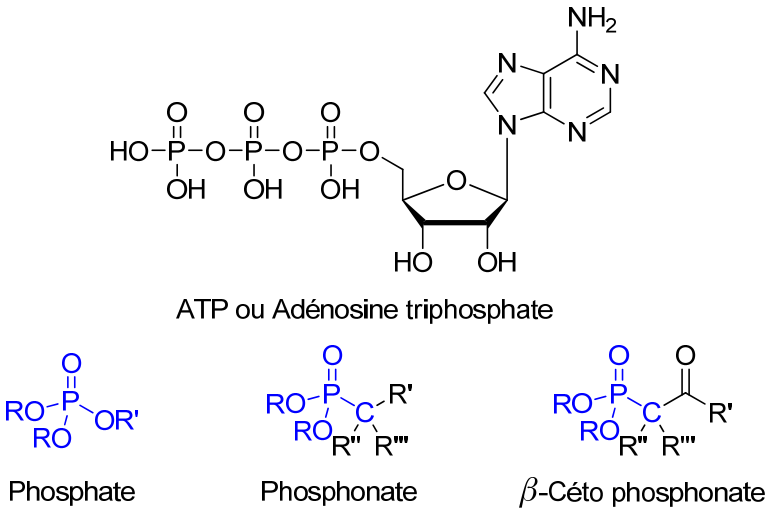


Figure 1

Bien qu'ayant un profil pharmacologique intéressant, les phosphates ont tendance à s'hydrolyser notamment au contact des phosphatases digestives et par conséquent cela en fait de mauvais candidats en tant que médicaments.

Le potentiel des phosphonates comme mimiques des phosphates a été identifié depuis de nombreuses années.[69] En effet, ils ne sont pas hydrolysés aussi facilement dans un environnement biologique et la présence d'un atome de carbone à la place d'un atome d'oxygène permet d'accéder généralement à des composés aussi actifs, et possédant une stabilité et une lipophilie accrues. On retrouve la fonction phosphonate (et dérivés associés)[70] dans de nombreuses molécules ayant des activités biologiques assez variées : certaines sont des antibiotiques ou des antiviraux, et d'autres peuvent être employées comme insecticides ou

(69) (a) Engel, R. *Chem. Rev.* **1977**, *77*, 349. (b) Wiemer, D. F. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16609.

(70) Le méthylparathion et le méthidathion, insecticides largement utilisés à travers le monde et désormais interdits dans l'Union Européenne, possèdent une fonction thiophosphonate et dithiophosphonate respectivement. On peut aussi citer l'agent alkylant antitumoral cyclophosphamide (Cytoxan®) qui est une "moutarde à l'azote", ou encore l'antiprotozoaire miltefosine (Impavido®) qui traite les personnes atteintes de leishmaniose viscérale ou cutanée.

herbicides.[71] L'introduction d'atomes de fluor permet aussi de gagner en stabilité métabolique, en lipophilie et en réactivité.[72]

En dehors de leurs activités biologiques reconnues, les phosphonates sont d'excellents intermédiaires en chimie organique puisqu'ils permettent la création de liaisons carbone–carbone de manière efficace. Plus particulièrement, les *β*-céto phosphonates sont très utiles pour la synthèse de cétones α,*β*-insaturées en employant la réaction de Horner–Wadsworth–Emmons (HWE).

Dans un premier temps, nous verrons les différentes méthodes existantes pour la synthèse de *β*-céto phosphonates, puis nous nous intéresserons plus particulièrement à leur principale application : la réaction de HWE. Quelques autres applications seront aussi rapidement exposées. Dans un deuxième temps, nous montrerons comment à partir d'une propylcétone comportant à la fois une fonction phosphonate et une fonction xanthate, nous avons pu créer des liaisons carbone–carbone dans une combinaison de réactions radicalaires et ioniques puissante. Enfin, nous montrerons que cette même cétone s'est avérée être un synthon original pour la synthèse de petites molécules naturelles, les xestamines C, E, et H.

I. Synthèses de *β*-céto phosphonates

I.1. La réaction de Michaelis–Arbuzov

Parmi les nombreuses méthodes disponibles pour la synthèse de *β*-céto phosphonates, on retrouve la réaction de Michaelis–Arbuzov (ou Arbuzov) qui est probablement la plus utilisée et qui a été largement étudiée par le passé. Originellement découverte par Michaelis *et al*. en 1898,[73] et reprise plus en détail par Arbuzov quelques années après,[74] cette réaction permet, entre autres, d'accéder aux *β*-céto phosphonates de manière relativement simple en faisant réagir à chaud un phosphite de trialkyle sur une cétone α-halogénée (Schéma 1).[75]

(71) Moonen, K.; Laureyn, I.; Stevens, C. V. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6177.
(72) Romanenko, V. D.; Kukhar, V. P. *Chem. Rev.* **2006,** *106*, 3868.
(73) Michaelis, A.; Kaehne, R. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, *31*, 1048.
(74) (a) Arbuzov, A. E. *J. Russ. Phys. Chem. Soc.* **1906**, *38*, 687. (b) Arbuzov, A. E. *J. Russ. Phys. Chem. Soc.* **1910**, *42*, 395.
(75) Pour des revues sur la réaction d'Arbuzov, voir : (a) Arbuzov, B. A. *Pure Appl. Chem.* **1964**, *9*, 307. (b) Bhattacharya, A. K.; Thyagarajan, G. *Chem. Rev.* **1981**, *81*, 415.

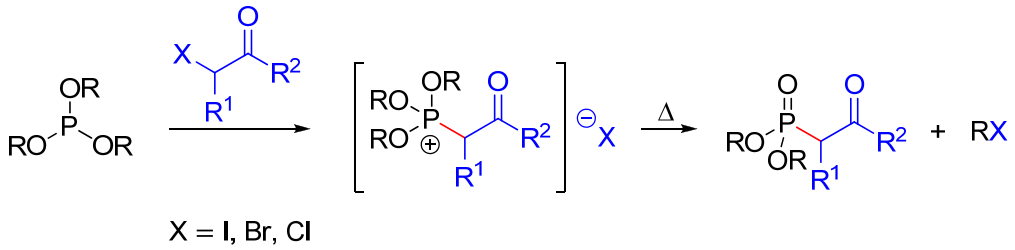


Schéma 1

Il existe, cependant, une limitation importante : les cétones chlorées ou bromées en position α sont sujettes à une réaction parasite qui conduit à la formation d'un phosphate de vinyle (Schéma 2). Cette réaction est connue sous le nom de réaction de Perkow.[75a,76] Afin de supprimer cette réaction secondaire, il est nécessaire de recourir à des électrophiles plus réactifs — les cétones iodées sont moins sujettes à la réaction de Perkow[77] — et exclut l'utilisation d'halogénures secondaires — comme les cétones cycliques. Idéalement, afin d'optimiser la formation du phosphonate par la réaction d'Arbuzov, il faudrait faire réagir une cétone de préférence α-*iodée primaire* avec un phosphite de trialkyle le plus *nucléophile* possible et à *haute* température.

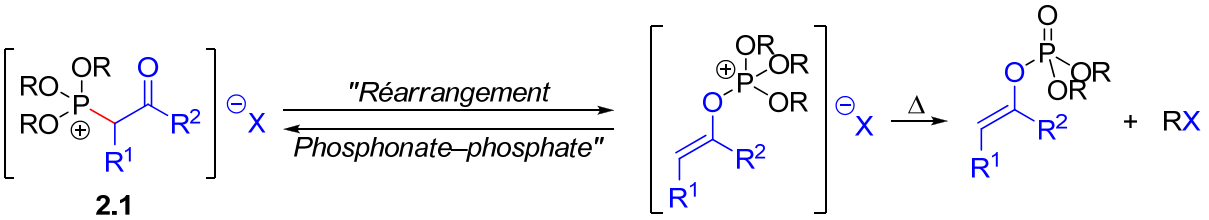


Schéma 2

Bien que les réactions de Michaelis–Arbuzov et de Perkow soient connues depuis plus d'un siècle, le mécanisme exact de cette dernière n'a pas encore été totalement élucidé. Les deux réactions doivent passer par un intermédiaire commun de type **2.1**, mais l'ensemble des résultats expérimentaux disponibles dans la littérature ne permet pas de conclure définitivement, malgré les nombreuses hypothèses envisagées.[75a,77]

(76) (a) Perkow, W.; Ullerich, K.; Meyer, F. *Naturwiss.* **1952**, *39*, 353. (b) Perkow, W. *Chem. Ber.* **1954**, *87*, 755.
(77) Lichtenthaler, F. W. *Chem. Rev.* **1961**, *61*, 607.

I.2. La réaction de Michaelis–Becker

Les *β*-céto phosphonates peuvent également être synthétisés par la réaction de Michaelis–Becker, décrite pour la première fois en 1897.[78] Il est nécessaire de générer l'anion d'un phosphite de dialkyle que l'on fait réagir sur une cétone α-halogénée (Schéma 3).

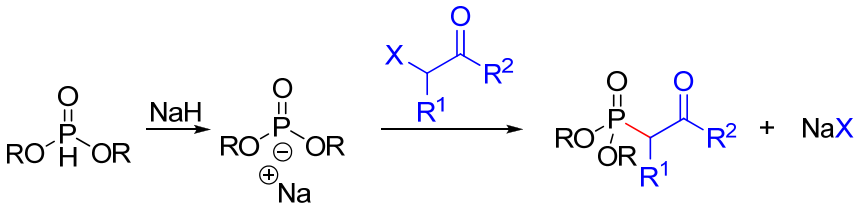


Schéma 3

Cependant, dans certains cas, des produits issus de la réaction de Perkow ont été observés, ainsi que des dérivés époxyalkyles.[77] Afin d'éviter ce type de problèmes, une modification intéressante employant des époxysulfones α-substituées équivalentes de cétones à réactivité α-cationique a été mise au point (Schéma 4).[79]

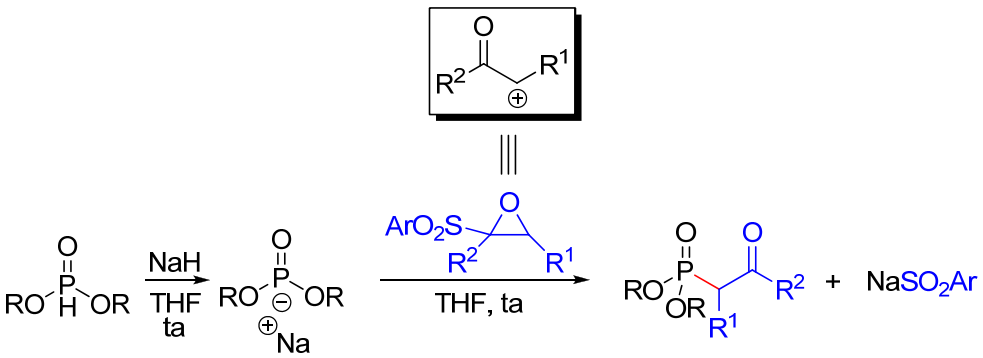


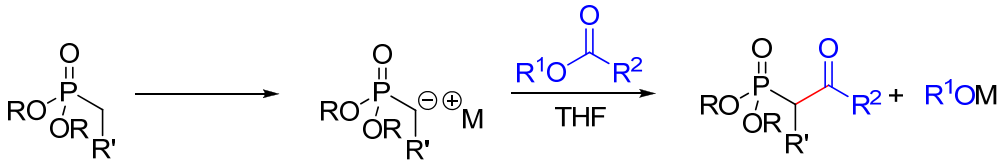
Schéma 4

I.3. Réaction entre un α-lithioalkylphosphonate et un ester ou équivalent

Avec la réaction d'Arbuzov, il s'agit probablement de la réaction la plus utilisée pour la synthèse de *β*-céto phosphonates. Corey *et al*. ont été les premiers à rapporter la formation

(78) Michaelis, A.; Becker, T. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1897**, *30*, 1003.
(79) Koh, Y. J.; Oh, D. Y. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2147.

d'un α-lithiophosphonate d'alkyle *via* la déprotonation d'un phosphonate d'alkyle par 1 équiv de *n*-BuLi à −78 °C.[80] L'addition d'un chlorure d'acyle ou d'un ester sur un α-lithiophosphonate d'alkyle conduit, après hydrolyse, au *β*-céto phosphonate correspondant.[81] En dehors du remplacement judicieux de l'ester ou du chlorure d'acyle par un amide de Weinreb,[82] une autre modification consistant à employer des α-cuprophosphonates d'alkyle a aussi été développée afin de remédier à la réactivité exacerbée des dérivés lithiés correspondants qui ont tendance à réagir avec une molécule de produit nouvellement formé (Schéma 5).[83]



M = Li ou Cu

Schéma 5

De part sa simplicité de mise en œuvre et la disponibilité des réactifs, cette réaction est de fait souvent employée, par exemple dans la synthèse de *β*-céto phosphonates dérivés de sucres.[84]

I.4. Migration de phosphore-[1,3]

Une autre voie intéressante s'appuyant cette fois-ci sur l'utilisation d'une source non plus *nucléophile*, mais *électrophile* de phosphore, a été décrite par Wiemer *et al.*[85] L'action du LDA à −78 °C dans le THF sur une cétone cyclique génère l'énolate de lithium correspondant qui est ensuite traité par un chlorophosphate de dialkyle. Le phosphate de vinyle résultant est alors traité avec du LDA à −78 °C et est laissé revenir à température ambiante : le phosphate de vinyle se réarrange en *β*-céto phosphonate *via* une migration de phosphore-[1,3] (Schéma 6). Bien que limitée aux *systèmes cycliques*, cette réaction complète

(80) (a) Corey, E. J.; Kwiatkowski, G. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 5653. (b) Corey, E. J.; Kwiatkowski, G. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 5654.
(81) Aboujaoude, E. E.; Collignon, N.; Savignac, P. *J. Organomet. Chem.* **1984**, *264*, 9.
(82) Par exemple, voir : Theisen, P. D.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2374.
(83) Mathey, F.; Savignac, P. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 649.
(84) Narkunan, K.; Nagarajan, M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6386.
(85) (a) Hammond, G. B.; Calogeropoulou, T.; Wiemer, D. F. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4265. (b) Calogeropoulou, T.; Hammond, G. B.; Wiemer, D. F. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4185. (c) An, Y.-Z.; An, J. G.; Wiemer, D. F. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 8197. (d) An, J.; Wilson, J. M.; An, Y.-Z.; Wiemer, D. F. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4040. (e) Baker, T. J.; Wiemer, D. F. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2613.

les autres voies existantes et présente l'avantage indéniable de pouvoir synthétiser des *β*-céto phosphonates autrement difficiles d'accès.[85b]

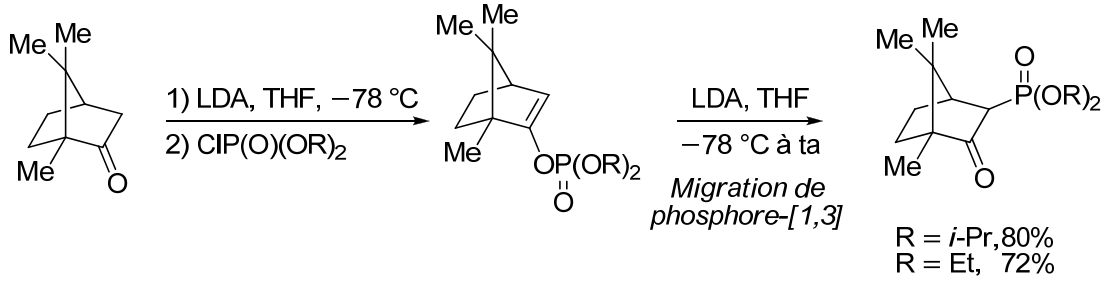


Schéma 6

Les quatre stratégies que nous venons de présenter sont celles qui sont probablement les plus employées dans la littérature. Pourtant, il existe un bon nombre d'autres méthodes disponibles et nous pouvons citer par exemple la méthode de Kim *et al*. (Schéma 7).[86]

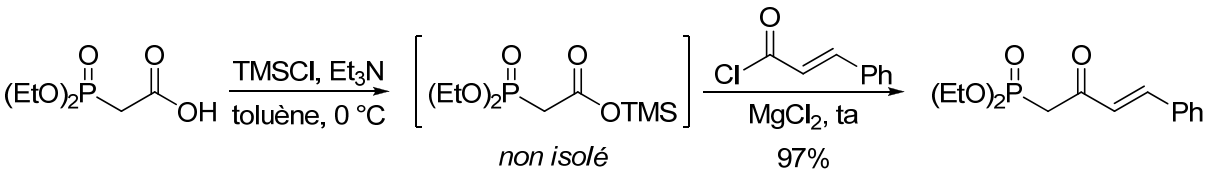


Schéma 7

Le triméthylsilyl phosphonoacétate de diéthyle intermédiaire, généré *in situ* à partir de l'acide correspondant, est traité par du chlorure de magnésium(II) suivi d'un chlorure d'acyle qui conduit, après décarboxylation, au *β*-céto phosphonate désiré avec de bons rendements.

(86) Kim, D. Y.; Kong, M. S.; Lee, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 1361. Pour d'autres méthodes de préparation de *β*-céto phosphonates, voir les références citées.

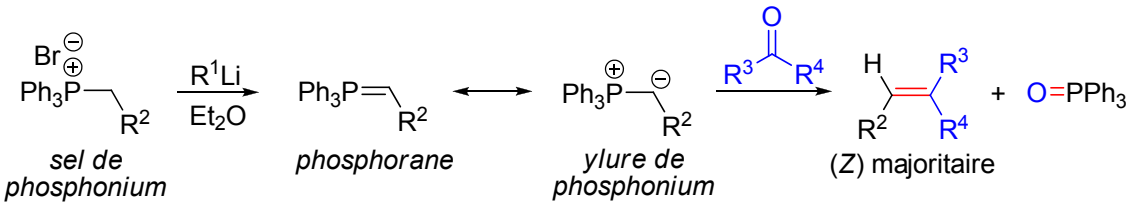
II. Applications

II.1. L'oléfination de Horner–Wadsworth–Emmons

II.1.1. Historique

Quelques années après l'énorme avancée réalisée par Wittig *et al.* concernant la synthèse d'oléfines à partir de sels de phosphonium et d'aldéhydes (ou de cétones, Schéma 8),[87] Horner *et al.* décrivirent une méthode relativement similaire pour la préparation d'alcènes, mais employant des carbanions d'oxydes de diphénylphosphines ou de phosphonates à la place des ylures de phosphoniums utilisés dans la réaction de Wittig (Schéma 9).[88]

Réaction *originale* de Wittig :[89]



R^1 = Ph ou *n*-Bu R^3 = alkyle, Ar
R^2 = alkyle R^4 = H, alkyle, Ar

Schéma 8

Deux ans plus tard, Wadsworth et Emmons rapportèrent que des carbanions de phosphonates d'alkyle stabilisés, pouvaient se condenser sur des aldéhydes ou des cétones et donner ainsi accès à des alcènes substitués de manière stéréosélective et dans des conditions beaucoup plus douces que celles précédemment décrites par Wittig et Horner (Schéma 10).[89] C'est cette

(87) (a) Wittig, G.; Geissler, G. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1953**, *580*, 44. (b) Wittig, G.; Schöllkopf, U. *Chem. Ber.* **1954**, *87*, 1318. (c) Wittig, G.; Haag, W. *Chem. Ber.* **1955**, *98*, 1654. Pour des revues, voir : (d) Schöllkopf, U. *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 260. (e) Wittig, G. *Pure Appl. Chem.* **1964**, *9*, 245. (f) Maercker, A. *Org. React.* **1965**, *14*, 270. (g) Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863. (h) Edmonds, M.; Abell, A. In *Modern Carbonyl Olefination*; Takeda, T., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2004; p 1.
(88) (a) Horner, L.; Hoffman, H.; Wippel, H. G. *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 61. (b) Horner, L.; Hoffman, H.; Wippel, H. G.; Klahre, G. *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 2499. Pour une revue, voir : (c) Réf 87g. Warren *et al.* ont considérablement étendu le potentiel synthétique de la réaction originale de Horner, voir : (d) Clayden, J.; Warren, S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 241 et les références citées.
(89) (a) Wadsworth, W. S., Jr.; Emmons, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1733. (b) Wadsworth, D. H.; Schupp, O. E., III; Seus, E. J.; Ford, J. A., Jr. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 680. (c) Wadsworth, W. S., Jr.; Emmons, W. D. *Org. Synth.* **1965**, *45*, 44. Pour des revues, voir : (d) Boutagy, J.; Thomas, R. *Chem. Rev.* **1974**, *74*, 87. (e) Wadsworth, W. S., Jr. *Org. React.* **1977**, *25*, 73. (f) Réf 87g.

réaction que l'on appelle communément oléfination de Horner–Wadsworth–Emmons (HWE).[90]

Réaction *originale* de Horner :[90]

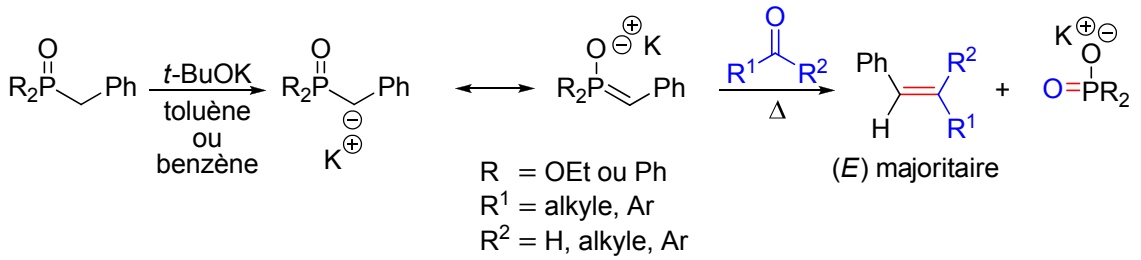
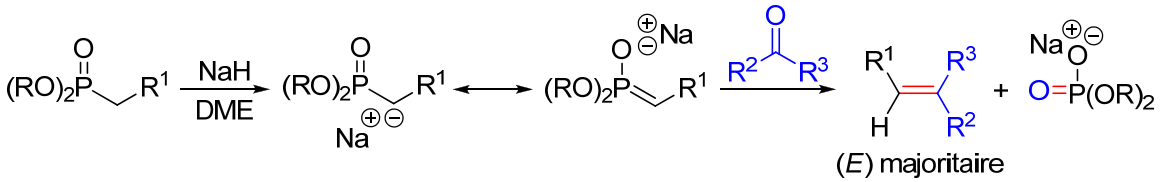


Schéma 9

Réaction *originale* de Wadsworth et Emmons :[91]



R = Me, Et
R^1 = CN, COPh, CO_2Et, Ar
R^2 = alkyle, Ar
R^3 = H, alkyle, Ar

Schéma 10

II.1.2. Avantages

En la comparant avec la réaction de Wittig dite "classique", la réaction de HWE présente de nombreux avantages :

- La préparation des phosphonates d'alkyle de départ est plus aisée (*cf.* **I**) et généralement moins coûteuse que les sels de phosphonium correspondants.
- Les carbanions de phosphonates d'alkyle sont beaucoup plus *nucléophiles* que leurs équivalents ylures de phosphonium, et réagissent ainsi avec une grande variété d'aldéhydes et de cétones dans des conditions souvent très douces.
- Des *cétones* relativement *encombrées* qui ne réagissent pas dans les conditions de Wittig, peuvent conduire à l'oléfine désirée dans les conditions de HWE.

(90) Dans la littérature, on trouve aussi les noms de Wittig–Horner, Horner–Wittig, Horner–Emmons, Wadsworth–Emmons, Wadsworth–Horner–Emmons ou encore Horner–Emmons–Wadsworth. Dans ce manuscrit, on préférera l'appellation Horner–Wadsworth–Emmons ou son abréviation HWE.

- Le carbone en position α du phosphore, peut être aisément *fonctionnalisé* par divers électrophiles, avant de réaliser la réaction de HWE. Par opposition, il est souvent délicat d'alkyler les ylures de phosphonium.
- Le sous-produit de la réaction de HWE (phosphate de dialkyle) étant très soluble dans l'eau, il est aisément séparé de l'oléfine en fin de réaction. Dans le cas de la réaction de Wittig, le sous-produit est l'oxyde de triphénylphosphine insoluble dans l'eau ; il est souvent très difficile de s'en affranchir, même après purification par chromatographie sur gel de silice.
- Les carbanions de phosphonates sont plus réactifs envers les aldéhydes et cétones et sont moins sensibles à la base utilisée et à l'oxygène que leurs équivalents oxydes de phosphines (réaction de Horner).

II.1.3. Propriétés

La réaction de HWE possède les caractéristiques suivantes :

- Pour les alcènes doublement substitués, une très bonne stéréosélectivité en faveur de l'isomère (*E*) est souvent obtenue.
- Il est possible de maximiser cette sélectivité en augmentant la taille des substituants R et R^1 (Schéma 10). Par exemple, le groupement *iso*-propyle pour R peut s'avérer être un bon choix.[91]
- Il est aussi possible de renverser la sélectivité en faveur de l'oléfine de configuration (*Z*), en choisissant des substituants R et R^1 plutôt petits et une base assez dissociante (comme *t*-BuOK).
- Plus l'aldéhyde est encombré, plus le ratio (*E*)/(*Z*) diminue.[92]
- La stéréosélectivité de la réaction de HWE avec les *cétones* est généralement moins marquée qu'avec les *aldéhydes*.
- Si l'anion phosphonate mis en jeu ne possède pas de groupement stabilisateur en position α (ester, cétone, nitrile, aryle, vinyle, sulfone…), l'oléfine sera obtenue avec de faibles rendements. Il se peut même que le seul produit détecté soit en fait un *β*-hydroxy phosphonate, simple produit d'addition du carbanion sur le composé

(91) (a) Nagaoka, H.; Kishi, Y. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3873. (b) Boschelli, D.; Takemasa, T.; Nishitani, Y.; Masamune, S. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5239.
(92) Larsen, R. O.; Aksnes, G. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1983**, *15*, 219.

carbonylé qui n'a pas subi l'élimination stéréospécifique finale qui donne accès à l'oléfine.

Finalement, de nombreux facteurs entrent en jeu dans la stéréosélectivité de la réaction de HWE et quelques études ont essayé de les rationaliser, mais retenons que la plupart du temps, l'oléfine de configuration (*E*) est obtenue de façon majoritaire.[93]

II.1.4. Mécanisme

Le mécanisme de la réaction de HWE a été moins étudié que celui de la réaction de Wittig, et quelques zones d'ombres persistent. Cependant, des études théoriques relativement poussées ont été menées afin de mieux comprendre la stéréosélectivité marquée de la réaction pour les oléfines de géométrie (*E*).[94] Mais gardons à l'esprit que chaque cas est un cas particulier (influence du solvant, de la base et de son contre-ion, du phosphonate, du composé carbonylé…) et il peut être assez aventureux de trop généraliser.

Nous pouvons essayer de résumer le mécanisme de la manière simplifiée suivante en l'illustrant à l'aide d'un *β*-céto phosphonate et d'un aldéhyde (Schéma 11) :

- Il y a tout d'abord une déprotonation *irréversible* du *β*-céto phosphonate par une base forte.
- Le *carbanion stabilisé* résultant peut alors s'additionner soit sur la face *Ré* soit sur la face *Si* de l'aldéhyde, et ceci de manière *réversible* :

- Dans le premier cas, l'approche conduit à un état de transition où les groupements OR du phosphonate et R" de l'aldéhyde sont en *anti* (**2.2**). L'addition est donc facilitée (k_{anti} plus rapide), puisqu'il y a moins de gêne stérique. L'état de transition est plus bas en énergie.
- Dans le deuxième cas, l'approche conduit à un état de transition où les groupements OR du phosphonate et R" de l'aldéhyde sont en *syn* (**2.3**). Cette addition est rapide (k_{syn} rapide), mais moins que la première, puisqu'il y a cette fois-ci plus de gêne stérique. L'état de transition est légèrement moins accessible que le premier.

(93) Pour une étude des effets de différents paramètres sur la stéréosélectivité de la réaction de HWE utilisant le phosphonoacétate de triméthyle, voir : Thompson, S. K.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3386.
(94) Ando, K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6815 et les références citées.

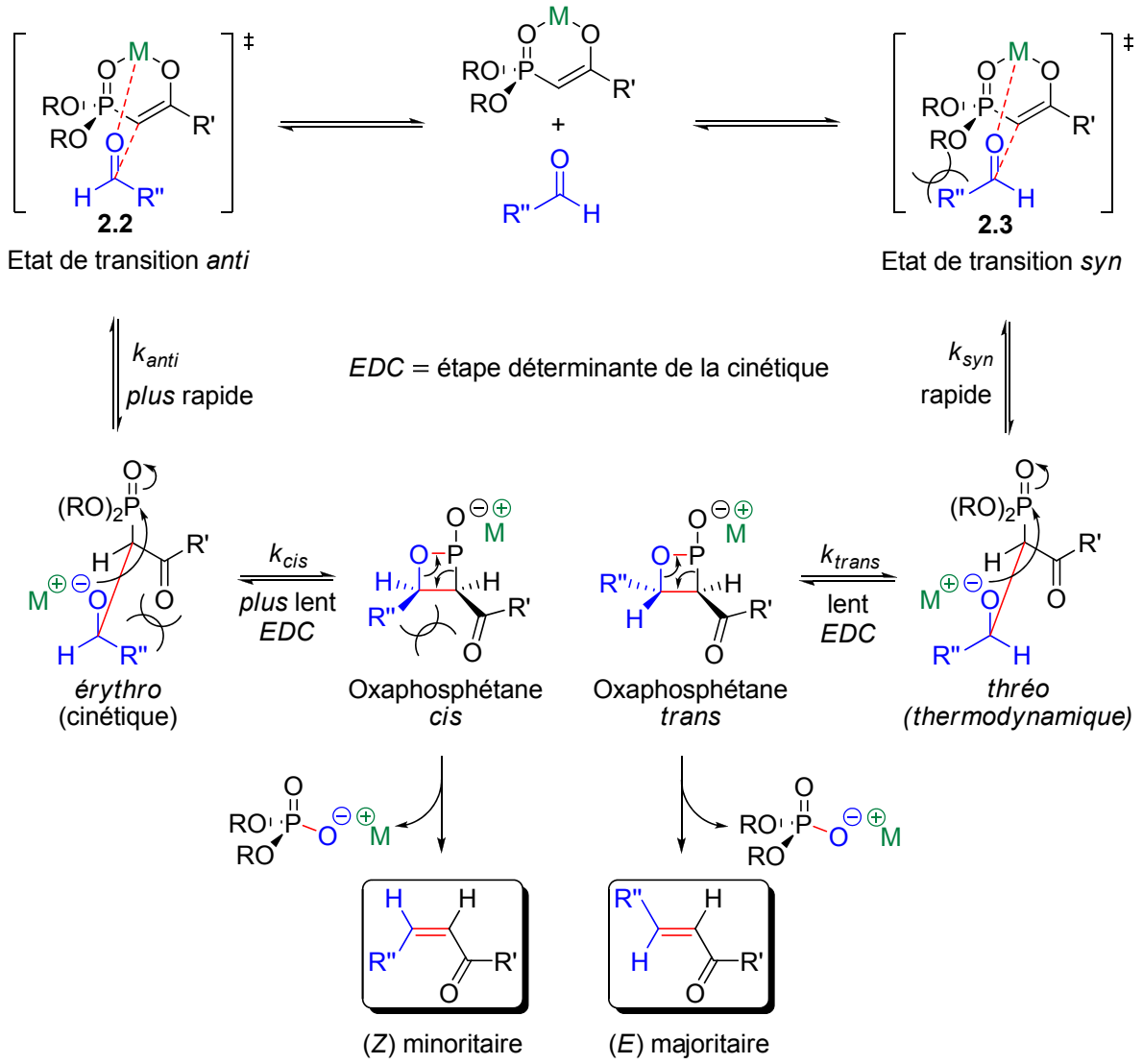


Schéma 11

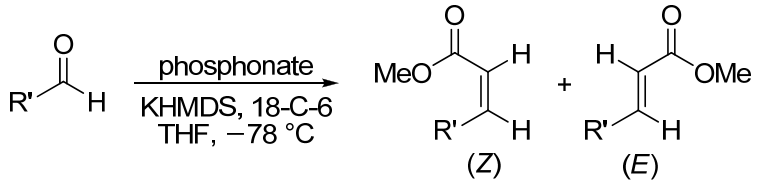
- Par ailleurs, il est établi que la formation des oxaphosphétanes est l'étape déterminante de la cinétique et que l'intermédiaire *thréo* conduit à l'oxaphosphétane *trans via* un état de transition plus bas en énergie que celui conduisant à l'oxaphosphétane *cis*.[94] D'après le principe de Curtin–Hammett,[95] le système tout entier est donc en équilibre et se déplace vers la formation de l'oxaphosphétane *trans* le plus stable qui génère finalement, après ruptures *irréversibles* des liaisons P−C et C−O, l'isomère de géométrie (*E*) de manière *stéréospécifique*.

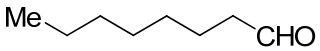
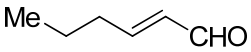
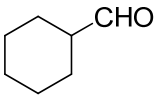
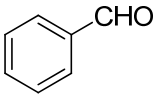
(95) Tout équilibre rapide avant l'étape déterminante de la cinétique n'a aucune influence sur la stéréochimie du produit de la réaction. Ce n'est que l'état de transition de l'étape déterminante de la cinétique qui entre en jeu.

II.1.5. Modifications

- Still et Gennari ont développé une modification de l'oléfination de HWE qui permet la formation presque exclusive d'alcènes (*Z*).[96] Cette méthode repose sur le remplacement des groupements OR de la fonction phosphonate, par des groupements électroattracteurs capables d'induire une élimination rapide au niveau de l'oxaphosphétane *cis* formé initialement, avant toute équilibration du système. L'emploi du couple KHMDS/18-C-6 comme base très dissociante permet aussi d'augmenter davantage la sélectivité en faveur de l'isomère (*Z*) (Tableau 1).

Tableau 1

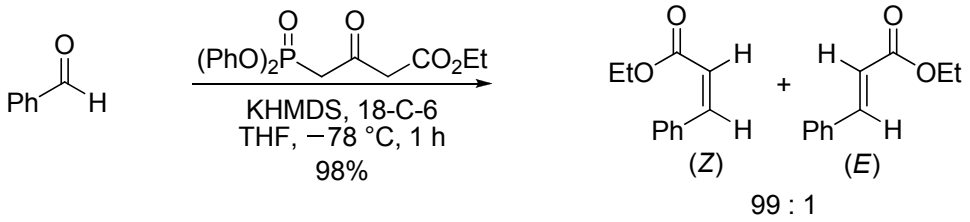


aldéhyde	$(F_3CH_2CO)_2P(O)CH_2CO_2Me$ (*Z*)/(*E*), (rendement)	$(MeO)_2P(O)CH_2CO_2Me$ (*Z*)/(*E*), (rendement)
	12:1 (90%)	8:1 (85%)
	>50:1 (87%)	2:7 (50%)
	4:1 (74%)	12:1 (80%)
	>50:1 (>95%)	1:>50 (>95%)

- Une autre modification permettant toujours la formation préférentielle d'oléfines (*Z*) a été développée par Ando.[97] Elle repose sur le même principe que celle de Still et Gennari à la différence près que ce sont deux groupements phénoxy et non plus trifluoroéthoxy qui sont portés par le phosphonate. Cette méthode s'avère plus économique que la précédente — le phosphonate est facilement accessible et le système KHMDS/18-C-6 peut être aisément remplacé par du Triton® B (hydroxyde de

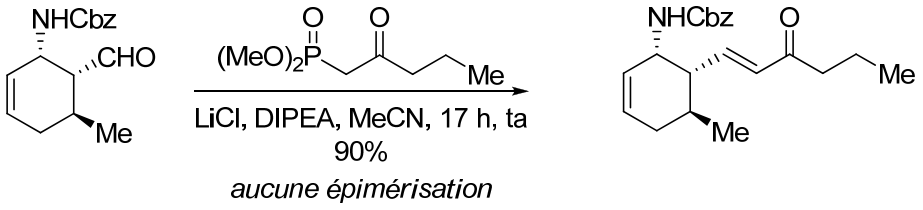
(96) Still, W. C.; Gennari, C. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4405.
(97) (a) Ando, K. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4105. (b) Ando, K. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1934. (c) Ando, K. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8411. (d) Ando, K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8406.

benzyltriméthylammonium) — et de meilleurs sélectivités sont obtenues dans certains cas (éq 1).



(1)

- La méthode de Masamune–Roush rapportée en 1984 permet de réaliser des oléfinations de HWE dans des conditions particulièrement douces.[98] Cette modification est très utile lorsque l'aldéhyde (ou même le phosphonate) possède un centre stéréogène particulièrement fragile (soumis à épimérisation dans les conditions classiques de HWE, éq 2).



(2)

- Ando *et al.* ont aussi développé une méthode combinant les avantages de la modification de Masamune–Roush avec ceux du diphénylphosphonoacétate d'éthyle précédemment décrit.[99] Cela permet d'employer des conditions très douces pour la formation d'oléfines (*Z*) de manière stéréosélective.

En résumé, nous venons de voir les méthodes d'oléfination de HWE les plus courantes parmi la multitude de modifications qui ont été développées dans le but d'améliorer son efficacité et de contrôler au mieux la sélectivité, depuis sa découverte en 1961. D'autres méthodes sont bien entendu disponibles pour le chimiste organicien et nous pouvons citer par exemple la modification de Corey–Kwiatkowski — déjà évoquée (*cf.* **I.3.**) — qui emploie des phosphonamides à la place de phosphonates. Par le biais de cette méthode, les deux adduits intermédiaires *β*-hydroxy phosphonamides diastéréoisomériques sont isolables et souvent

(98) (a) Blanchette, M. A.; Choy, W.; Davis, J. T.; Essenfeld, A. P.; Masamune, S.; Roush, W. R.; Sakai, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2183.
(99) Ando, K.; Oishi, T.; Hirama, M.; Ohno, H.; Ibuka, T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4745. Le même type de combinaison utilisant le phosphonate de Still et Gennari et les conditions de Masamune–Roush a été réalisé, mais avec des sélectivités assez modérées, voir : réf 9 citée.

séparables ; il suffit ensuite de choisir celui qui conduira après élimination stéréospécifique à l'oléfine de géométrie désirée.[100]

II.1.6. Applications récentes en synthèse

L'oléfination de HWE trouve de très nombreuses applications en synthèse totale puisqu'elle permet la construction de liaisons carbone–carbone de manière efficace et relativement simple. On peut la rencontrer aussi bien dans des réactions *intramoléculaires* qu'*intermoléculaires* dans des synthèses plus ou moins convergentes.

Rychnovsky *et al*. ont récemment employé la réaction de HWE intramoléculaire dans la synthèse d'un précurseur du macrolide polyénique (+)-rimocidine.[101] L'emploi des conditions développées par Masamune et Roush n'a pas conduit au produit désiré (Schéma 12). En revanche, l'utilisation du système K_2CO_3/18-C-6 dans le toluène a permis la fermeture du macrolide avec un bon rendement et l'obtention de l'isomère (*E*) uniquement.

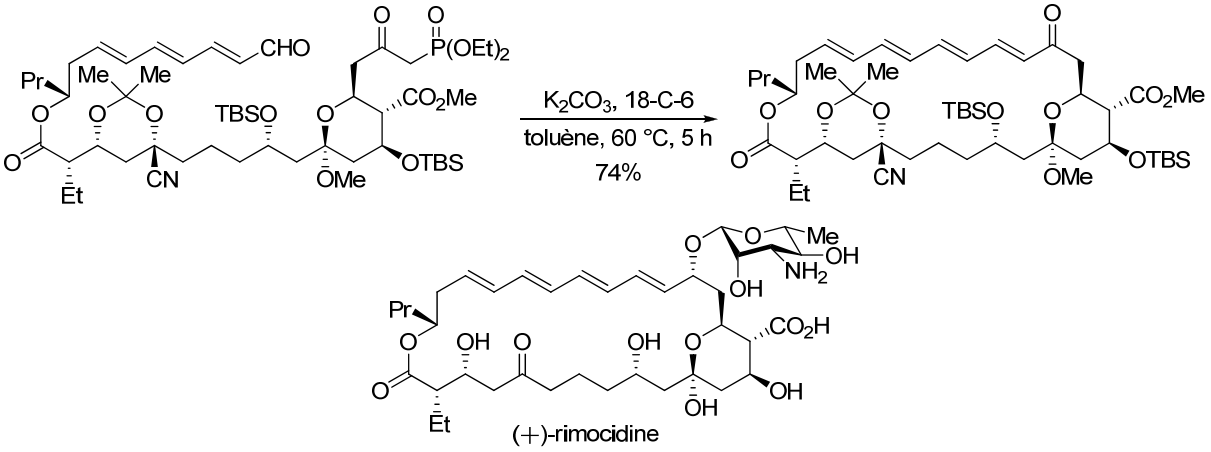


Schéma 12

La même année, Paterson *et al*. ont rapporté la synthèse totale de la (−)-dyctiostatine, macrolide cytotoxique d'origine marine possédant une structure étroitement liée à celle du discodermolide.[102] Une des réactions clés de cette synthèse met en jeu un aldéhyde très fonctionnalisé, dans une oléfination de HWE intermoléculaire avec un β-céto phosphonate de

(100) (a) Corey, E. J.; Kwiatkowski, G. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 5652. (b) Corey, E. J.; Kwiatkowski, G. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 6816. La réaction de Horner en deux étapes très largement étudiée par Warren *et al*. notamment, est basée sur le même principe. Voir réfs 87g et 88d.
(101) Packard, G. K.; Hu, Y.; Vescovi, A.; Rychnovsky, S. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2822.
(102) Paterson, I.; Britton, R.; Delgado, O.; Meyer, A.; Poullennec, K. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4629.

Still et Gennari (Schéma 13).[96] Le traitement de l'aldéhyde et du phosphonate dans les conditions K_2CO_3/18-C-6 dans le toluène à température ambiante a permis l'obtention de l'oléfine de configuration (*Z*) majoritairement.

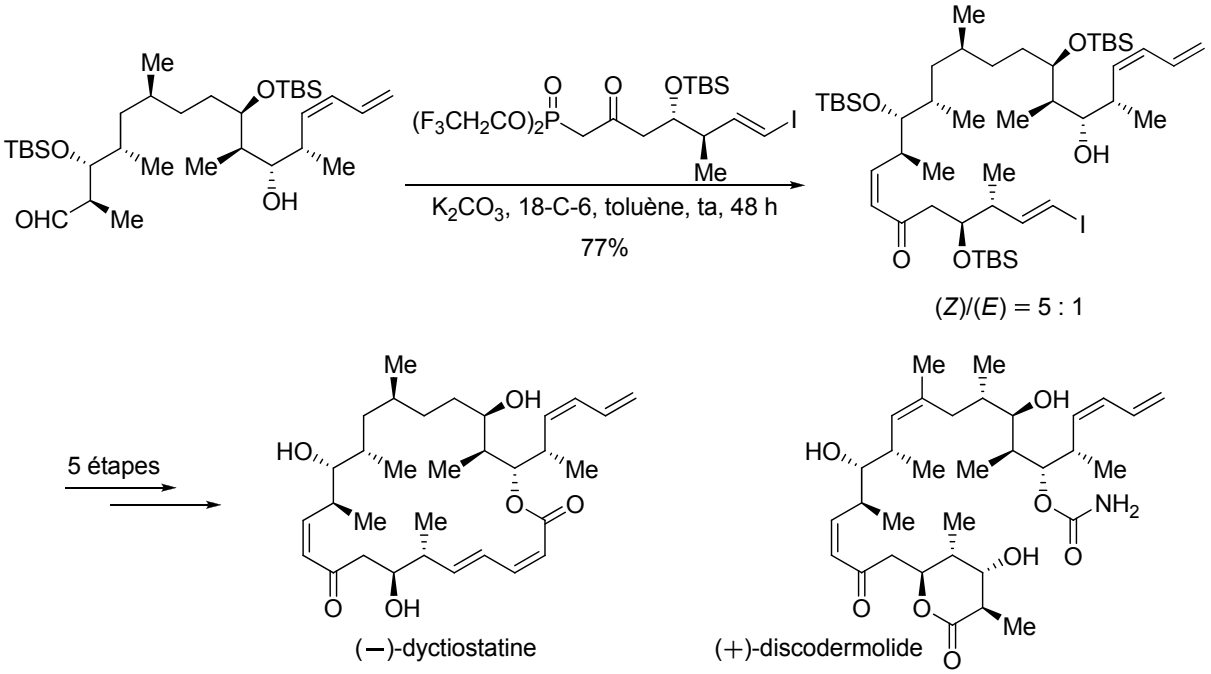


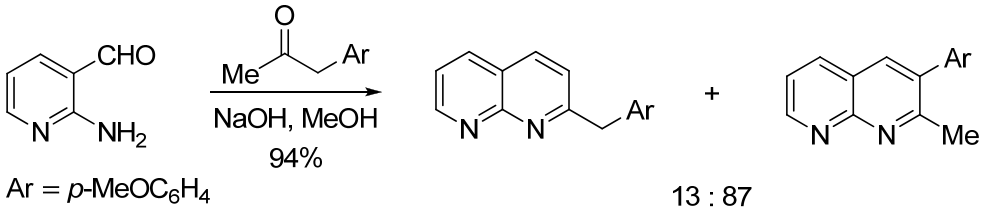
Schéma 13

II.2. Autres applications

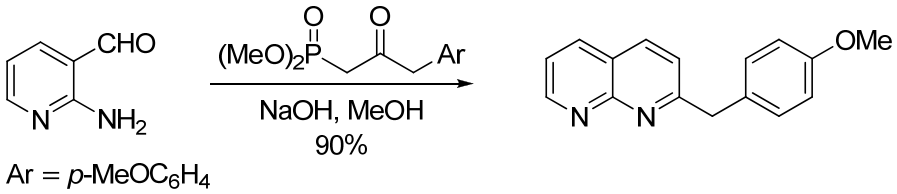
En dehors de leur utilisation presque exclusive dans la réaction de HWE pour la formation de cétones α,*β*-insaturées, les *β*-céto phosphonates ont été employés dans la synthèse de plusieurs systèmes hétérocycliques, comme des quinoléines,[103] des pyrroles,[104] des pyrazoles,[105] et des naphtyridines.[106] Notons tout de même que la fonction phosphonate a servie dans une réaction de HWE intermédiaire dans l'élaboration de certains d'entre eux.[105,106] La synthèse des naphtyridines constitue un exemple particulièrement intéressant et s'appuie sur la réaction de Friedländer.[107] Celle-ci est très employée dans la synthèse de pyridines, de quinoléines ou de naphtyridines, et généralement, ces hétérocylces sont obtenus

(103) (a) Coppola, G. M. *Synthesis* **1988**, 81. (b) Vasse, J.-L.; Goumain, S.; Levacher, V.; Dupas, G.; Quéguiner, G.; Bourguignon, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1871.
(104) Attanasi, O. A.; Filippone, P.; Giovagnoli, D.; Mei, A. *Synthesis* **1994**, 181.
(105) Almirante, N.; Benicchio, A.; Cerri, A.; Fedrizzi, G.; Marazzi, G.; Santagostino, M. *Synlett* **1999**, 299.
(106) Hsiao, Y.; Rivera, N. R.; Yasuda, N.; Hughes, D. L.; Reider, P. J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1101.
(107) (a) Fischer, O.; Rudolph, C. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1882**, *15*, 1500. (b) Friedländer, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1882**, *15*, 2572. (c) Friedländer, P.; Gohring, C. F. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, *16*, 1833. Pour une revue, voir : (d) Cheng, C.-C.; Yan, S.-J. *Org. React.* **1982**, *28*, 37.

avec de bons rendements. Mais un problème de régiosélectivité se pose lorsque des cétones non symétriques sont utilisées. Une alternative assez judicieuse et remarquable a été développée par Hsiao *et al.*[106] Elle consiste à remplacer la cétone de départ par un *β*-céto phosphonate. Dans ce cas, le régiosélectivité devient complète en faveur de la naphtyridine substituée en position 2 (éqs 3 et 4).[108]

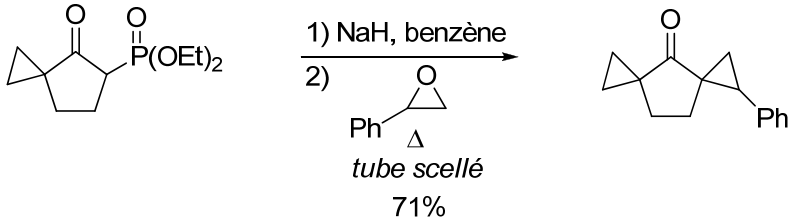


(3)



(4)

Dans leur première publication sur la réaction de HWE, Wadsworth et Emmons avaient aussi mentionné que leurs phosphonates réagissaient sur des époxydes et conduisaient ainsi à des cyclopropanes.[89a] Bien qu'aucun *β*-céto phosphonate n'ait été testé à l'époque,[109] Wiemer *et al.* ont utilisé cette méthodologie pour la préparation de cyclopropanes spirocycliques (éq 5).[110] Bien entendu, les *β*-céto phosphonates cycliques employés ont été synthétisés par migration de phosphore-[1,3], réaction précédemment évoquée (*cf.* **I.4.**).[85]



(5)

(108) Pour une revue générale sur la synthèse d'hétérocycles utilisant les réactions de Wittig, Horner, ou Wadsworth–Emmons, voir : Heron, B. M. *Heterocycles* **1995**, *41*, 2357.
(109) Wadsworth et Emmons avaient utilisé uniquement des phosphonates de diéthyle comportant un ester éthylique et un nitrile comme groupements stabilisateurs.
(110) Jacks, T. E.; Nibbe, H.; Wiemer, D. F. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4584.

Par ailleurs, les *β*-céto phosphonates peuvent être allylés dans des conditions particulièrement douces en utilisant de l'indium(0) et un bromure d'allyle,[111] et subissent des allongements de chaîne en présence de zinc(II) et de diiodométhane.[112]
L'introduction énantiosélective de chlore,[113] de fluor[113,114] ou d'amines[114] entre le phosphore et le carbonyle a aussi été rapportée. Enfin, nous pouvons citer comme autre application intéressante l'addition asymétrique de *β*-céto phosphonates sur des imines activées donnant ainsi accès à des α-aminoacides optiquement actifs porteurs d'une fonction phosphonate, aux profils pharmacologiques recherchés.[115]

III. Un *β*-céto *γ*-xanthyl phosphonate original

III.1. Synthèse

En 2005, un synthon simple et novateur a été mis au point dans notre laboratoire : le xanthate **2.4** dérivé de la 1,3-dichlorocétone. Engagé dans des combinaisons de réactions radicalaires, il a permis l'obtention d'une batterie d'α-chlorocétones qui ont conduit, après les fonctionnalisations appropriées, à des hétérocycles variés et des structures complexes (Schéma 14).[116,117]

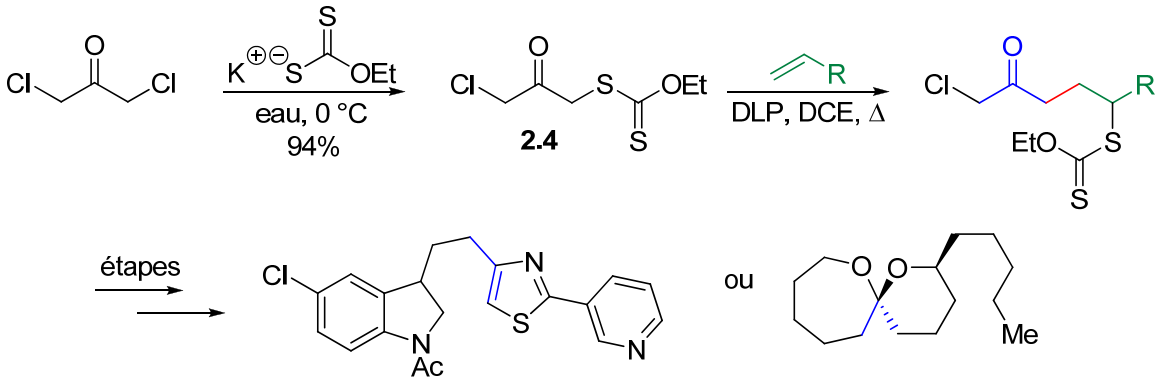


Schéma 14

(111) Ranu, B. C.; Samanta, S.; Hajra, A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7519.
(112) Verbicky, C. A.; Zercher, C. K. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5615.
(113) Bernardi, L.; Jørgensen, K. A. *Chem. Commun.* **2005**, 1324.
(114) Kim, S. M.; Kim, H. R.; Kim, D. Y. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2309.
(115) Kjærsgaard, A.; Jørgensen, K. A. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 804.
(116) Bergeot, O.; Corsi, C.; El Qacemi, M.; Zard, S. Z. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 278.
(117) De Greef, M.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1773.

En substituant l'atome de chlore du xanthate **2.4** par une fonction phosphonate, il serait alors possible d'accéder à un grand nombre de *β*-céto phosphonates de manière relativement simple en utilisant la chimie radicalaire par transfert de xanthate. Les adduits obtenus pourraient être engagés ensuite dans des réactions de HWE avec des aldéhydes ou des cétones, et ceci autoriserait alors, la création consécutive de deux liaisons carbone–carbone, dans une séquence originale de réactions radicalaires et ioniques (Schéma 15).

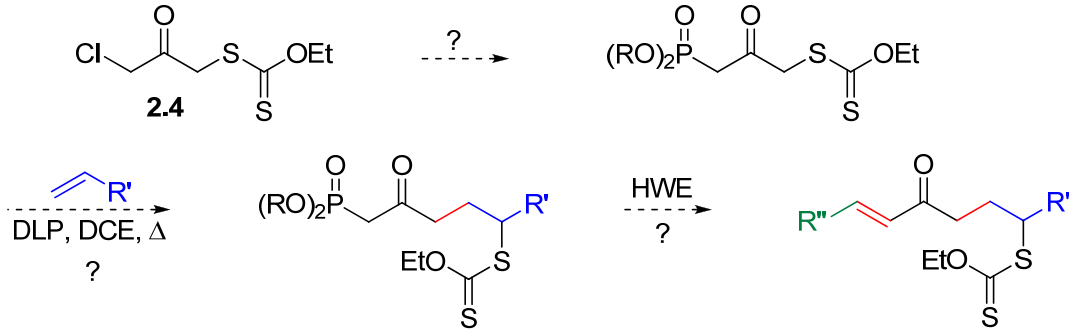
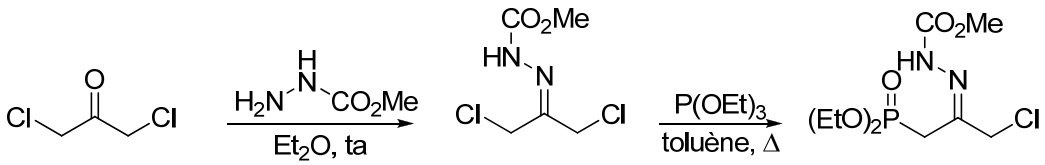


Schéma 15

Une voie d'accès simple et rapide au phosphonate en question pourrait être développée à partir du xanthate **2.4** en utilisant la réaction de Michaelis–Arbuzov. Cependant, comme nous l'avons déjà vu, la réaction de Perkow sera en compétition avec le processus désiré (*cf.* **I.1.**). Pour contourner les difficultés liées à cette réaction parasite, Corbel *et al.* ont développé une méthode efficace qui consiste à masquer la cétone en hydrazone par l'intermédiaire de l'hydrazinocarboxylate de méthyle, groupement à la fois aisé à mettre en place, non désactivant, facile à retirer et peu cher.[118] En appliquant leur stratégie, une voie d'accès fiable et rapide au xanthate **2.5** a été établie au laboratoire, comportant une purification intermédiaire et une finale (Schéma 16).[119,120]



(118) Corbel, B.; Medinger, L.; Haelters, J.-P.; Sturtz, G. *Synthesis* **1985**, 1048.
(119) De Greef, M. Thèse de doctorat, Ecole Polytechnique 2006.
(120) En fait, nous avons montré par la suite que la purification intermédiaire n'est pas nécessaire et n'affecte en rien le rendement global de la synthèse du composé **2.5**.

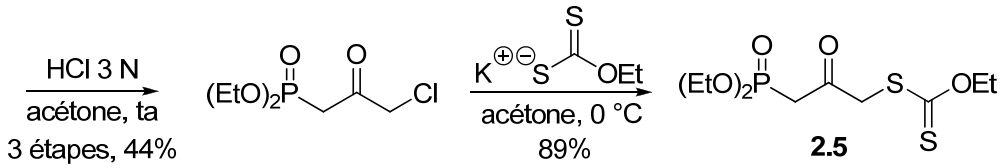


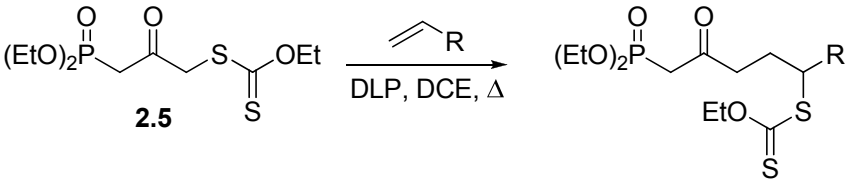
Schéma 16

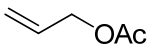
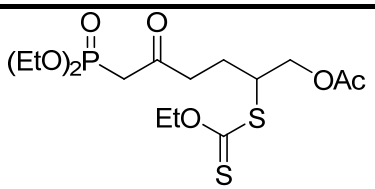
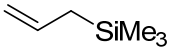
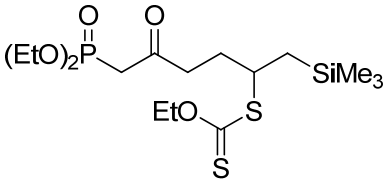
III.2. Réactivité

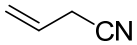
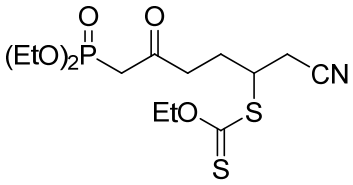
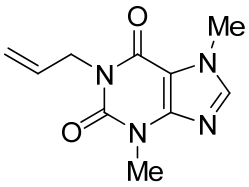
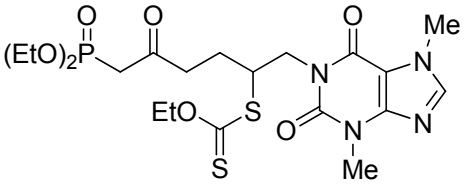
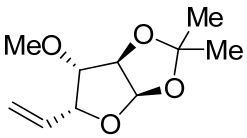
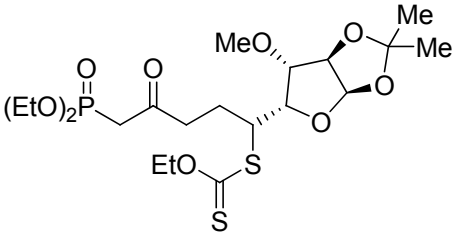
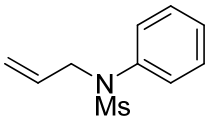
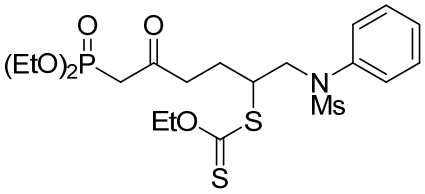
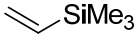
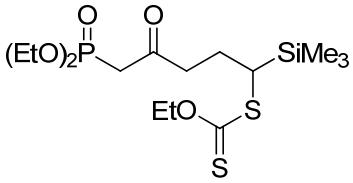
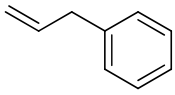
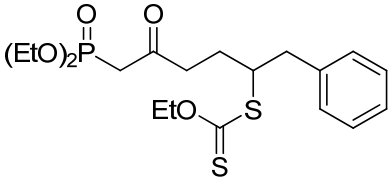
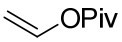
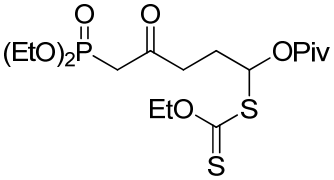
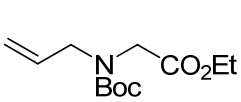
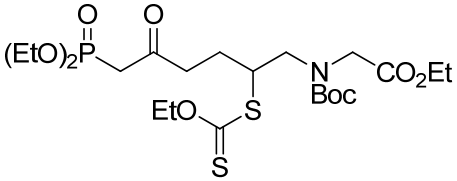
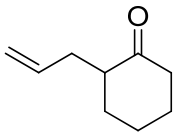
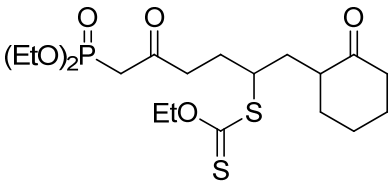
III.2.1. Additions radicalaires

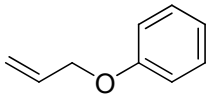
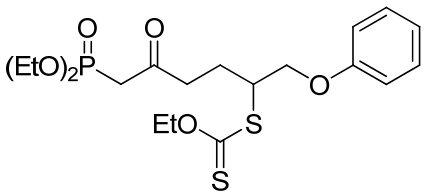
Avec une quantité importante de ce nouveau xanthate entre nos mains, son comportement a été testé dans des réactions d'additions radicalaires par transfert de xanthate. A notre satisfaction, toutes les additions radicalaires entreprises ont conduit aux *β*-céto phosphonates désirés avec des rendements moyens à excellents, dans des conditions classiques (Tableau 2) : ajout de DLP en quantité sous-stœchiométrique (de 7.5 à 25 mol % au total suivant les cas) à une solution contenant le substrat **2.5** (1 équiv) et l'oléfine (2–3 équiv) au reflux du 1,2-dichloroéthane. Des fonctionnalités souvent utilisées en synthèse organique et assez variées sont tolérées par le processus, parmi lesquelles des cétones (entrée 11), des esters (entrées 1 et 9), des nitriles (entrée 3), des aminoacides protégés (entrée 10), des silanes (entrées 2 et 7), des hétérocycles complexes (entrée 4) ou des sucres (entrée 5).

Tableau 2



entrée	oléfine	adduit[a]		rendement[b] (%)
1			**2.6**	85
2			**2.7**	80

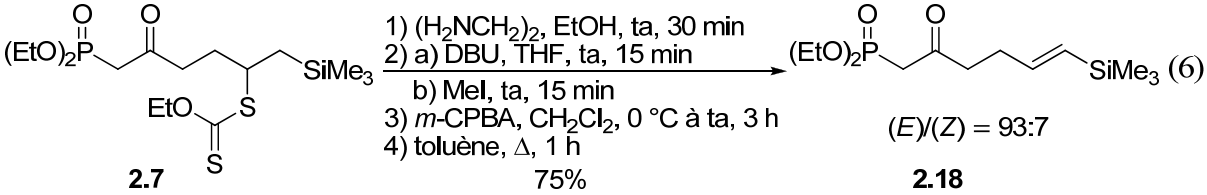
3			**2.8**	72
4			**2.9**	43
5			**2.10**	74 dr = 2:1
6			**2.11**	81
7			**2.12**	81
8			**2.13**	78
9			**2.14**	53
10			**2.15**	90[c]
11			**2.16**	84 dr = 1:1

12			**2.17**	40[d]

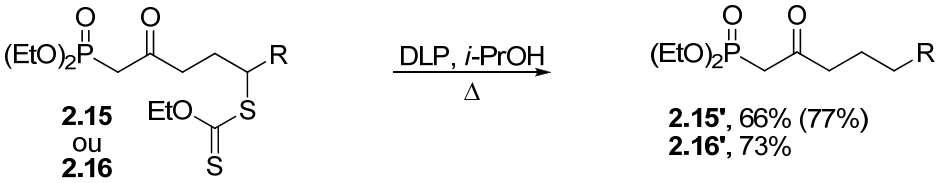
[a] Les adduits **2.6**–**2.11** ont été préparés par le Dr. M. de Greef. [b] Rendement du produit pur isolé après chromatographie sur gel de silice. [c] L'oléfine a été préparée selon : Schleich, S.; Helmchen, G. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2515. [d] Cet adduit est aussi accompagné de 17% d'alcène terminal issu d'une réaction de β-scission.

III.2.2. Oléfinations de Horner–Wadsworth–Emmons

Entre temps, dans le but d'élargir la gamme de phosphonates, l'adduit **2.7** a été transformé en vinylsilane (*E*) (**2.18**) avec un bon rendement, par le biais de la procédure en quatre étapes mise au point au laboratoire quelques années auparavant (éq 6).[121]



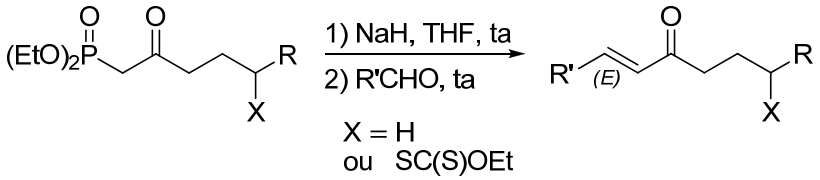
De même, les formes réduites de **2.15** et **2.16** ont aussi été synthétisées avec des rendements de 66% (**2.15'**) et 73% (**2.16'**), selon la méthode décrite précédemment (éq 7).[66]

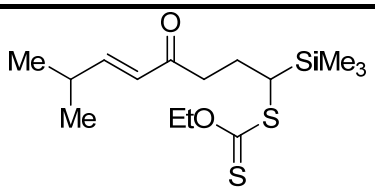
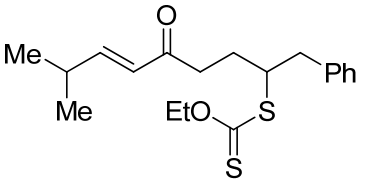
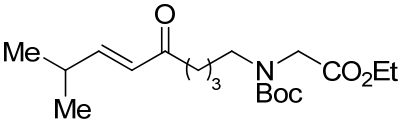
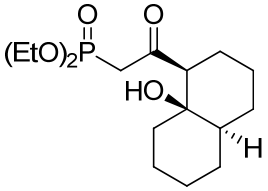
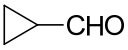
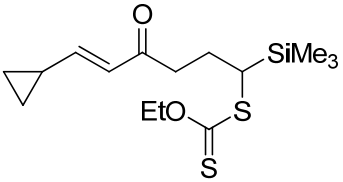
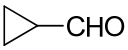
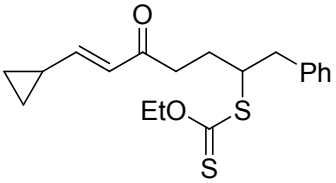
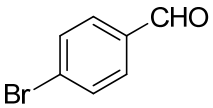
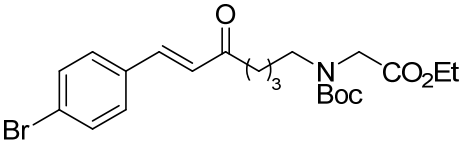
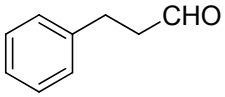
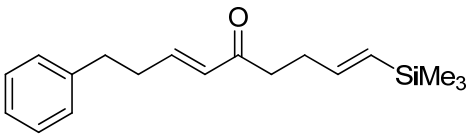


L'ensemble de ces composés a ensuite été soumis à des oléfinations de HWE dans des conditions relativement standards utilisant l'hydrure de sodium dans le THF. La fonction xanthate s'est montrée plutôt stable et la plupart des β-céto phosphonates mis en réaction ont conduit à la formation de la cétone α,β-insaturée correspondante, de configuration (*E*) exclusivement. Les résultats obtenus avec les différents β-céto ε-xanthyl phosphonates sont reportés dans le Tableau 3.

(121) Boutillier, P. Thèse de doctorat, Ecole Polytechnique 2001.

Tableau 3



entrée	substrat	aldéhyde	produit[a]		rendement[b] (%)
1	**2.12**	*i*-PrCHO		**2.19**	84
2	**2.13**	*i*-PrCHO		**2.20**	78
3	**2.15'**	*i*-PrCHO		**2.21**	72
4	**2.16'**	—		**2.22**	68
5	**2.12**			**2.23**	80
6	**2.13**			**2.24**	86
7	**2.15'**			**2.25**	70
8	**2.18**			**2.26**	64

[a] Les réactions de HWE ont été réalisées avec 1 équiv de NaH et 2 équiv d'aldéhyde à température ambiante.
[b] Rendement du produit pur isolé après chromatographie sur gel de silice.

Un problème a cependant été rencontré avec le xanthate **2.14**. Au contact du NaH, celui-ci s'est rapidement décomposé en un mélange complexe de produits.

Par ailleurs, lorsque **2.16'** a été traité par la base, aucune réaction de HWE intramoléculaire n'a eu lieu et le substrat a été récupéré intact. En revanche, lorsque le milieu a été porté au reflux, nous avons isolé la *trans*-décaline **2.22** comme seul produit de réaction avec un rendement de 70% (Schéma 17).

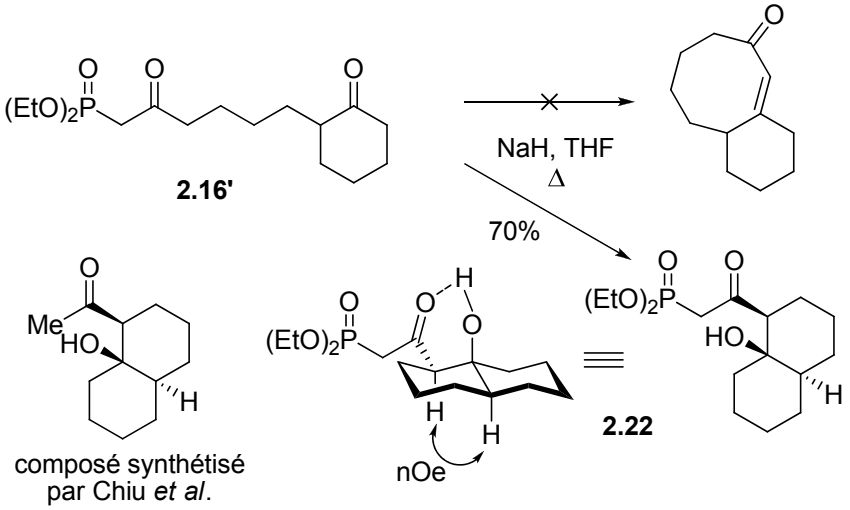


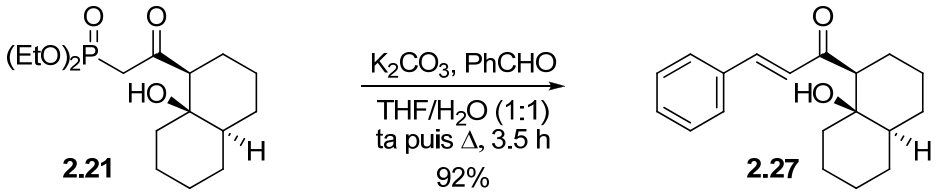
Schéma 17

La formation de la cyclooctènone par la réaction de HWE, même à haute température, est probablement un processus très défavorable et trop demandeur en énergie. En fait, aucune oléfination de HWE intramoléculaire impliquant la formation d'une cyclooctènone n'a été rapportée jusqu'à aujourd'hui.

A 66 °C, il y a plutôt équilibration anionique, ce qui conduit à la formation de la *trans*-décaline **2.22** beaucoup plus accessible. Les données spectroscopiques de ce composé comparées avec celles décrites par Chiu *et al*. en 2001 pour un produit similaire, nous ont conduit à envisager le stéréochimie *trans* de la décaline et une relation *syn* entre la cétone et l'alcool.[122]

Cette *trans*-décaline soumise à des conditions de HWE légèrement modifiées, a conduit très proprement au composé **2.27** de configuration (*E*) avec un excellent rendement (éq 8).

(122) Chiu, P.; Szeto, C.-P.; Geng, Z.; Cheng, K.-F. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1901. Pour plus de détails, se référer au Supporting Information correspondant ainsi qu'à la **Partie Expérimentale** de ce manuscrit.



(8)

Nous nous sommes ensuite interrogés sur la possibilité d'induire une cyclisation de Nazarov de ce composé en milieu acide, transformation potentiellement capable de générer un système tricyclique (Schéma 18).[123]

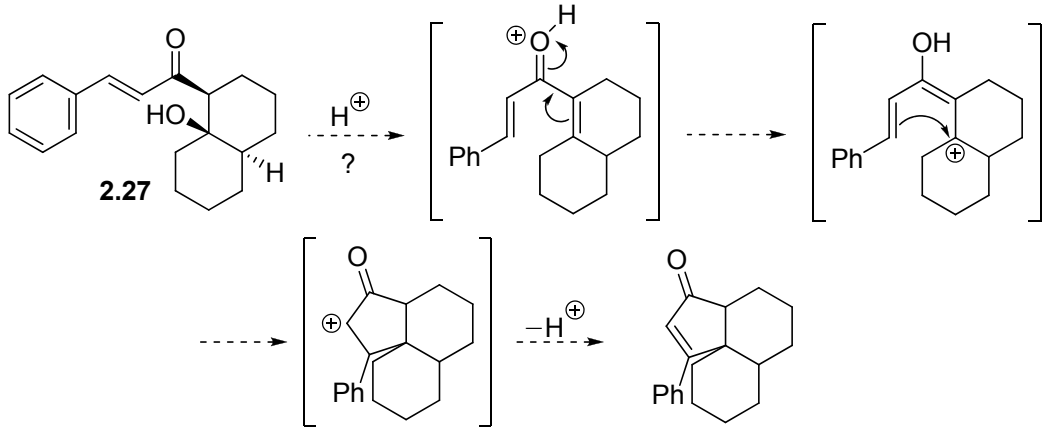
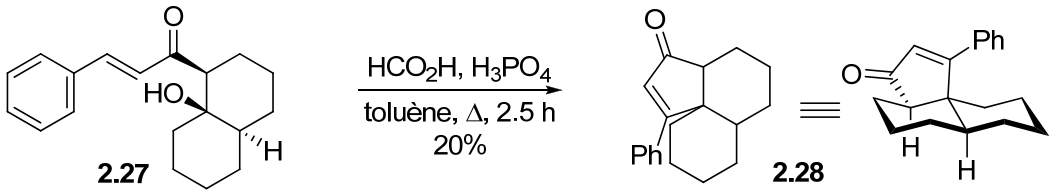


Schéma 18

Dans un premier temps, les conditions utilisées pour des systèmes similaires ont été essayées.[123a] Un mélange d'acide formique et d'acide phosphorique au reflux du toluène a fourni le produit attendu avec un rendement faible de 20% (éq 9).

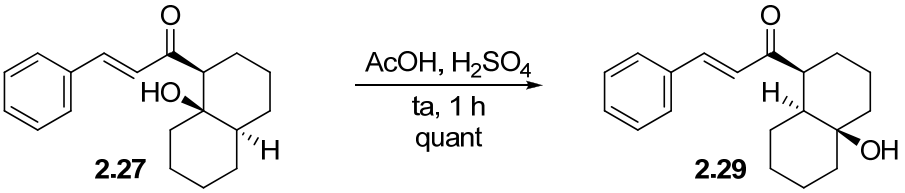


(9)

Les constantes de couplage du proton en α de la cétone (δ_H = 2.79 (dd, J = 11.5 et 3.7 Hz)) étant consistantes avec un couplage axial–axial et un couplage axial–équatorial, ce proton se trouve donc en position axiale. Il est par conséquent probable que le tricycle **2.28** adopte la conformation représentée.

(123) Pour des revues sur la cyclisation de Nazarov, voir : (a) Santelli-Rouvier, C.; Santelli, M. *Synthesis* **1983**, 429. (b) Habermas, K. L.; Denmark, S. E.; Jones, T. K. *Org. React.* **1994**, *45*, 1.

A notre grande surprise, le traitement de la *trans*-décaline **2.27** par un mélange 2:1 d'acide acétique et d'acide sulfurique, a conduit de manière quantitative à un nouveau produit de même masse et possédant des caractéristiques spectroscopiques très similaires à celles du composé de départ. Ce produit (**2.29**) a fourni des cristaux de qualité suffisante pour nous permettre de procéder à une analyse par diffraction des rayons X, et ainsi d'établir sa structure de manière définitive (éq 10).



(10)

La formation de cette nouvelle *trans*-décaline pourrait s'expliquer de la manière suivante (Schéma 19) : l'acidité du milieu permettrait la formation d'un carbocation tertiaire relativement stable qui serait en équilibre avec un autre carbocation *via* le transfert-[1,2] de l'atome d'hydrogène à la jonction de cycle. Ce deuxième carbocation serait probablement plus stable puisqu'il serait alors possible dans ce cas d'invoquer l'existence d'un effet stabilisateur de l'oxygène du carbonyle *via* un cycle à cinq chaînons. L'attaque finale d'une molécule d'eau sur ce carbocation permettrait l'obtention du composé **2.29**.

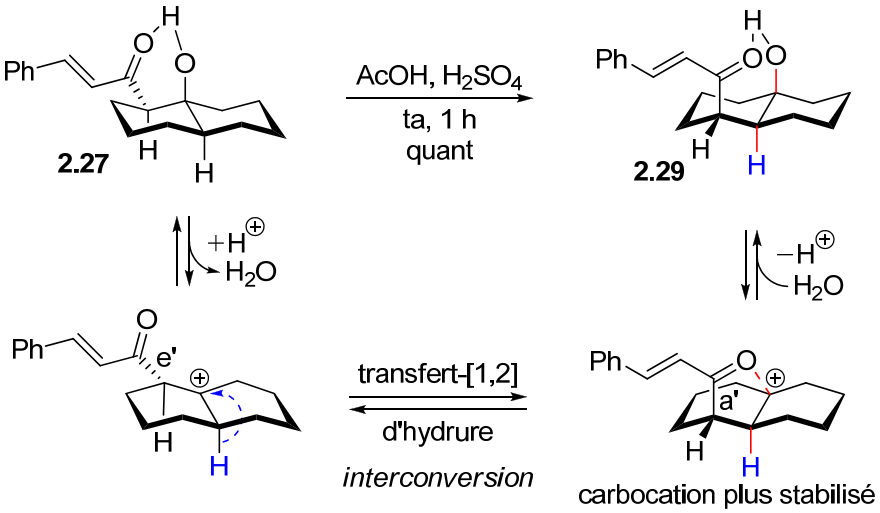


Schéma 19

Dans le but d'élargir son potentiel synthétique et de démontrer son utilité en synthèse, ce nouveau *β*-céto *γ*-xanthyl phosphonate a été utilisé comme synthon original dans les

synthèses courtes et convergentes de petites molécules d'origine marine, que nous allons décrire maintenant.

III.3. Applications

III.3.1. Les xestamines

- *Isolement*

Les xestamines font partie d'une grande classe d'alcaloïdes d'origine marine qui présentent un noyau pyridine accompagné d'une longue chaîne carbonée latérale en position 3, parmi lesquels figurent les familles des théonelladines,[124] des niphatésines,[124c,125] des ikimines,[125b,126] ou des cribochalines (Figure 2).[127] Ces alcaloïdes possèdent, pour la grande majorité, des propriétés cytotoxiques, antimicrobiennes ou antifongiques intéressantes.

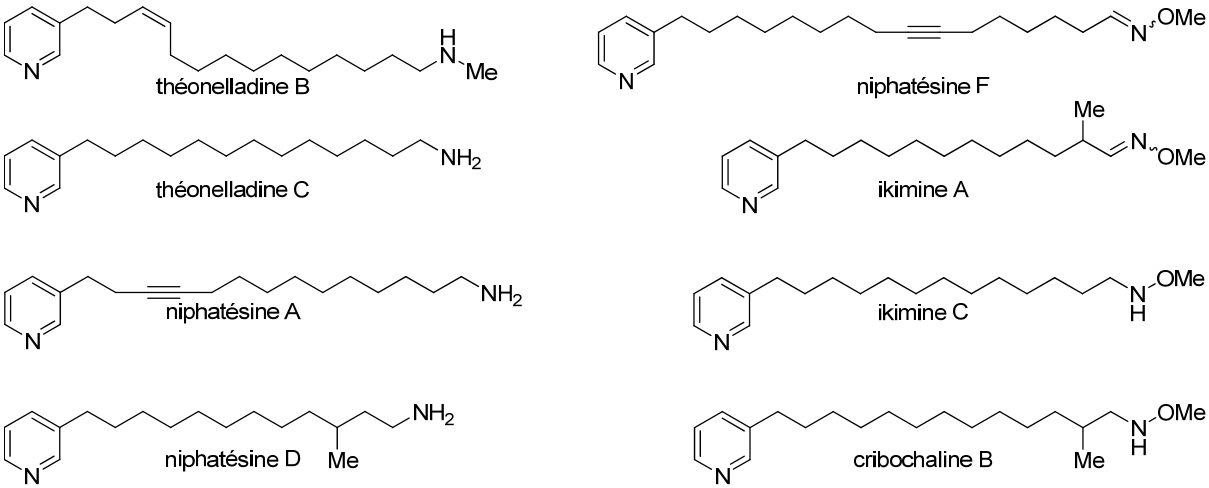


Figure 2

(124) (a) Kobayashi, J.; Murayama, T.; Ohizumi, Y.; Sasaki, T.; Ohta, T.; Nozoe, S. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4833. (b) Rao, A. V. R.; Reddy, G. R.; Rao, B. V. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4545. (c) Teubner, A.; Gerlach, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 161. (d) Tsunoda, T.; Uemoto, K.; Ohtani, T.; Kaku, H.; Itô, S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7359.
(125) (a) Kobayashi, J.; Murayama, T.; Kosuge, S.; Kanda, F.; Ishibashi, M.; Kobayashi, H.; Ohizumi, Y.; Ohta, T.; Nozoe, S.; Sasaki, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 3301. (b) Kobayashi, J.; Zeng, C.-M.; Ishibashi, M.; Shigemori, H.; Sasaki, T.; Mikami, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 1291. (c) Rao, A. V. R.; Reddy, G. R. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 8329. (d) Bracher, F.; Papke, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 2323. (e) Bracher, F.; Papke, T. *Monatsh. Chem.* **1996**, *127*, 91.
(126) (a) Carroll, A. R.; Scheuer, P. J. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 6637. (b) Bracher, F.; Papke, T. *Nat. Prod. Lett.* **1994**, *4*, 223.
(127) Nicholas, G. M.; Molinski, T. F. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2921.

Les xestamines A, B, et C ont été isolées en 1990 de l'éponge des Caraïbes *Xestospongia widenmayeri*.[128] Contrairement aux xestamines A et B, la xestamine C est dépourvue de toute insaturation (Figure 3). Les xestamines D–H ont quant à elles été isolées en 1991 d'une éponge en provenance des Bahamas, *Calyx podatypa* (Figure 4).[129]

En fait, les xestamines F, G, et H correspondent aux sels N-méthylés (sur l'azote de la pyridine) des xestamines A, D, et E respectivement, avec comme contre-ion probable un chlorure.[129] La xestamine C semble finalement assez à part puisqu'elle ne possède pas d'équivalent N-méthylé et il semblerait qu'il s'agisse du seul représentant de cette classe d'alcaloïdes à posséder un méthyle en α du motif pyridine (Figure 3).

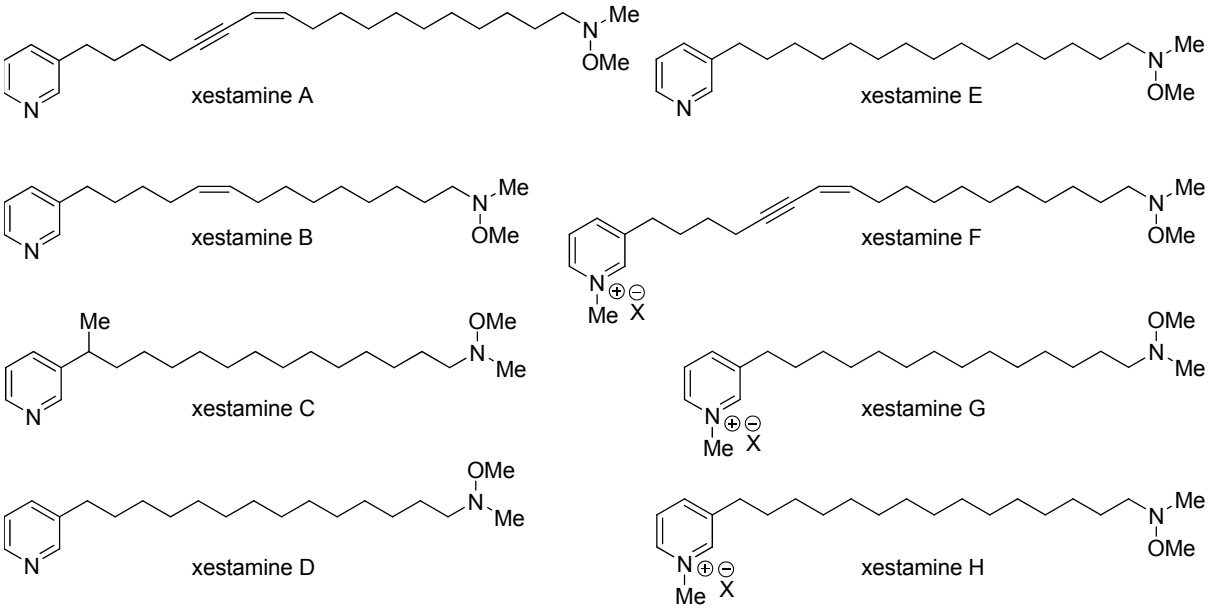


Figure 3

Calyx podatypa, Bahamas

Figure 4

(128) Sakemi, S.; Totton, L. E.; Sun, H. H. *J. Nat. Prod.* **1990**, *53*, 995.
(129) Stierle, D. B.; Faulkner, D. J. *J. Nat. Prod.* **1991**, *54*, 1134.

Notons que les xestamines D et E n'ont pas pu être séparées par chromatographie classique, et ont été isolées sous la forme d'un mélange D/E de l'ordre de 2:1. La séparation des deux composés s'est avérée effective uniquement par GC. De même, les xestamines F et G n'ont pas été séparées l'une de l'autre ; dans ce cas la proportion des deux alcaloïdes dans le mélange n'a pas été mentionnée. Rajoutons par ailleurs que les xestamines F, G, et H possèdent une activité antimicrobienne environ cent fois supérieure à leurs équivalents non N-méthylés, les xestamines A, D, et E.

- *Synthèses*

En 2003, Larock *et al*. ont rapporté la synthèse de la xestamine D ainsi que d'autres membres de cette grande classe de produits naturels biologiquement actifs.[130] Il s'agissait alors de la seule et unique synthèse d'un des membres de la famille des xestamines (Schéma 20).

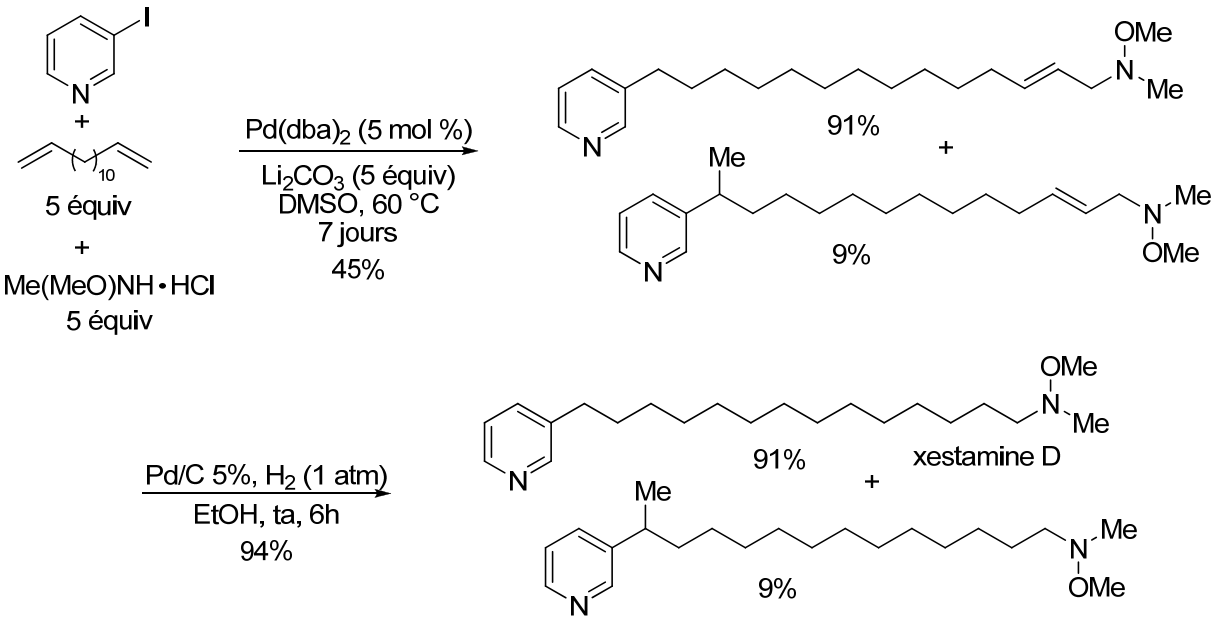


Schéma 20

La stratégie employée repose sur le couplage catalysé par du palladium(0) entre un iodure d'aryle, un diène non conjugué et une amine. La chaîne latérale a été installée en une étape, mais un mélange d'isomères a été obtenu avec un rendement moyen et de larges excès de réactifs ont été nécessaires. Le mécanisme de l'étape clé se découpe de la manière suivante : il

(130) (a) Larock, R. C.; Wang, Y. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 21. (b) Wang, Y.; Dong, X.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3090.

y a tout d'abord formation de l'arylpalladium (addition oxydante de la 3-iodopyridine sur le métal) qui réalise ensuite une étape d'insertion sur une des doubles liaisons du diène. Une série de β-H éliminations et d'hydropalladations a finalement conduit à la formation d'un complexe π-allyle qui subit alors une attaque nucléophile de l'amine libre (Schéma 21).

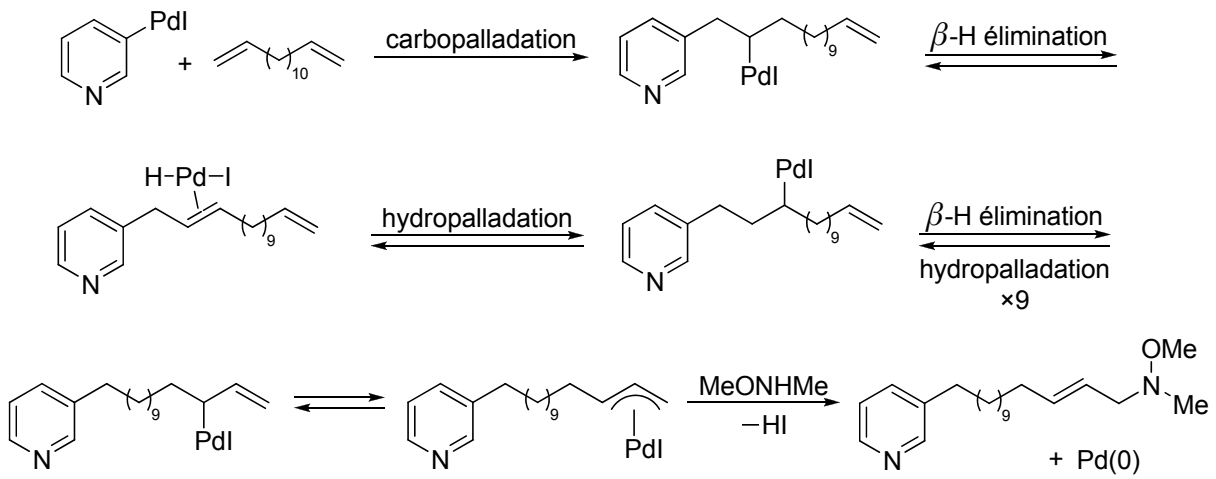


Schéma 21

La réduction de la double liaison a fourni finalement la xestamine D, accompagnée de 9% d'isomère correspondant.

L'ensemble de ces différentes considérations nous ont menées à envisager la synthèse des xestamines C, E, et H en utilisant notre synthon. Le méthyle en α de la xestamine C serait de cette manière facilement installé, et l'obtention des xestamines E et H nous permettrait d'avoir les analyses des échantillons purs de ces molécules qui n'ont pu être séparées initialement de leurs congénères.

III.3.2. Synthèse des xestamines C, E, et H

La rétrosynthèse envisagée est représentée sur le Schéma 22. La chaîne latérale sera installée en utilisant la chimie radicalaire par transfert de xanthate, et le noyau pyridine sera mis en place par une réaction de HWE intermoléculaire avec la 3-acétylpyridine pour la xestamine C et du nicotinaldéhyde pour les xestamines E et H.

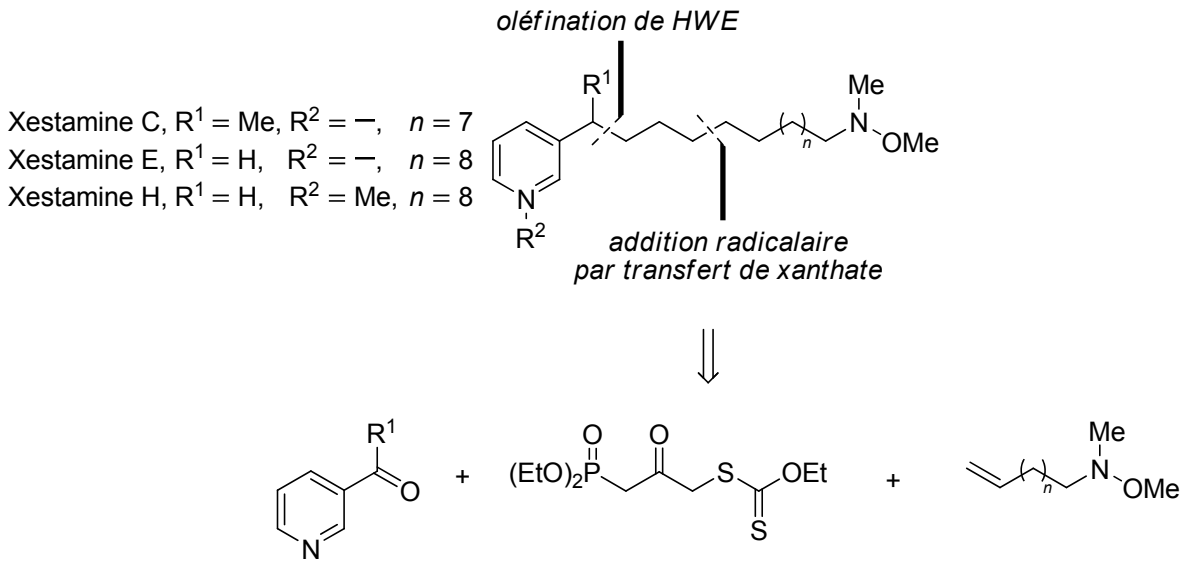
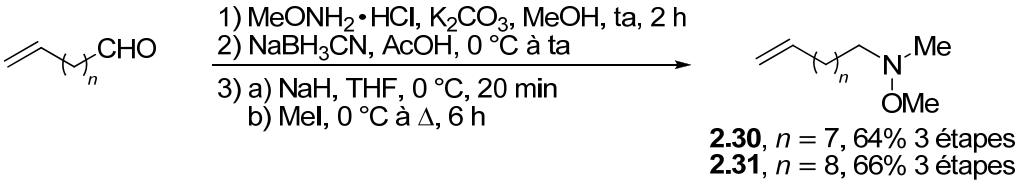


Schéma 22

La synthèse a commencé par la préparation des deux *N*,*O*-diméthylhydroxylamines présentant une double liaison terminale nécessaire aux additions radicalaires (éq 11).



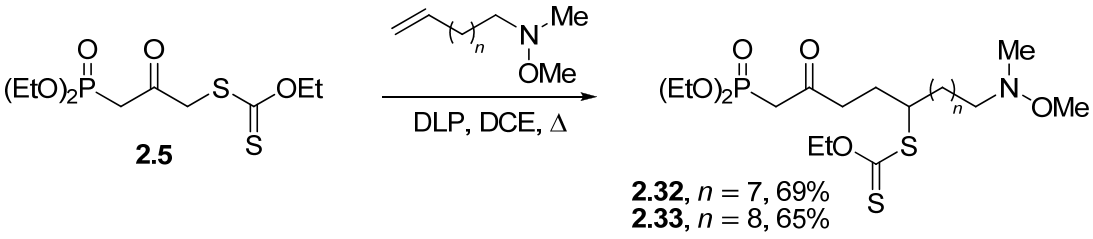
(11)

Les aminations réductrices ont été menées de la manière suivante : les traitements du 9-décèn-1-al et du 10-undécèn-1-al par le chlorure de *N*-méthoxyammonium en présence de carbonate de potassium dans le méthanol ont conduit aux oximes correspondants qui ont ensuite été réduits dans l'acide acétique par le cyanoborohydrure de sodium.[131]

Les amines secondaires ainsi formées ont été immédiatement méthylées, sans aucune purification intermédiaire. Les oléfines **2.30** et **2.31** ont finalement été obtenues avec de bons rendements globaux, après purification par chromatographie sur gel de silice.

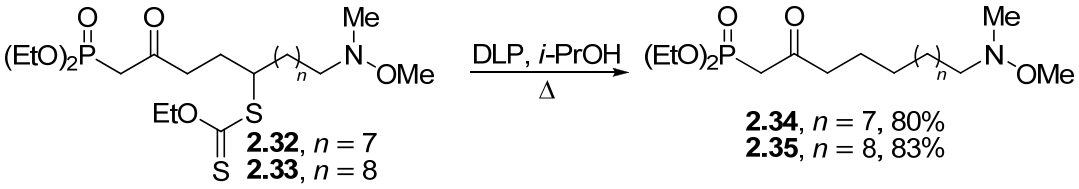
Ces oléfines relativement peu activées ont été soumises ensuite aux additions radicalaires par transfert de xanthate et ont fourni les adduits **2.32** et **2.33** avec respectivement 69 et 65% de rendement (éq 12).

(131) Le 9-décèn-1-al non commercial a été préparé à partir de l'alcool correspondant par une oxydation au PCC suivant la procédure décrite par : Qin, X.; Tzvetkov, T.; Liu, X.; Lee, D.-C.; Yu, L.; Jacobs, D. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13232.



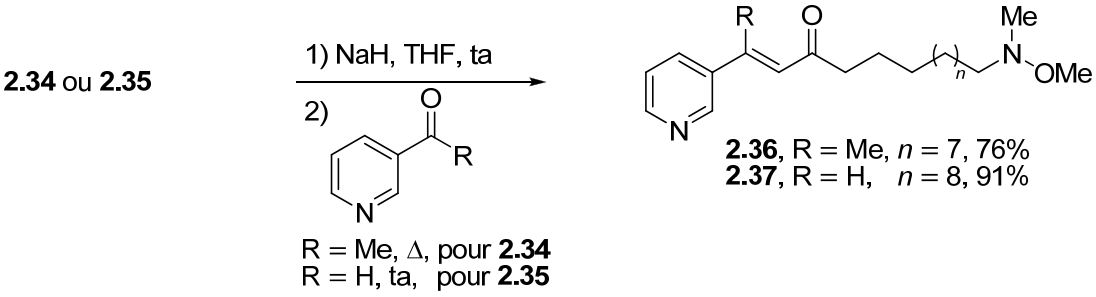
(12)

La réduction de la fonction xanthate par le système DLP/*i*-PrOH a permis l'obtention des *β*-céto phosphonates **2.34** et **2.35** avec de bons rendements (éq 13).



(13)

La réaction de HWE entre **2.34** et la 3-acétylpyridine en présence de NaH au reflux du THF a donné la cétone α,*β*-insaturée **2.36** avec un rendement de 76%. De même, la condensation de **2.35** avec le nicotinaldéhyde en présence de NaH à température ambiante a conduit à la formation du composé désiré (**2.37**) avec un excellent rendement (éq 14).

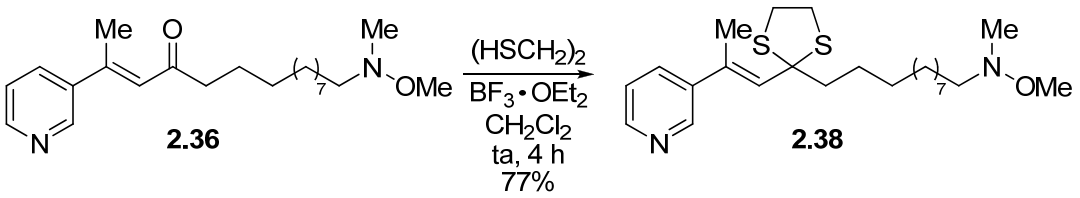


(14)

Le rendement plus faible dans le cas de **2.36** s'explique par une réactivité moindre de la 3-acétylpyridine qui est une cétone, par rapport au nicotinaldéhyde.

Nous voyons donc la facilité avec laquelle nous avons introduit le méthyle nécessaire à la construction de la xestamine C, en utilisant notre synthon (**2.5**).

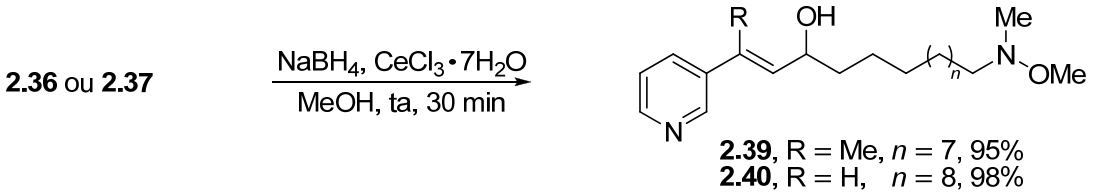
Pour avoir une synthèse des xestamines C, E, et H relativement efficace, les dernières étapes devraient permettre la réduction du motif cétone α,*β*-insaturée de manière aisée et avec de bons rendements. Ainsi, la transformation de la fonction cétone en dithiane correspondant suivie d'une réduction du nouveau système pourrait permettre un accès très rapide aux produits naturels (éq 15).



(15)

Malheureusement, la réduction du composé **2.38** à l'aide de Nickel de Raney a conduit non seulement à la réduction de la double liaison et du dithiane, mais aussi à la perte du groupement méthoxy porté par l'amine terminale. Nous avons alors envisagé une autre voie un peu plus longue mais plus sûre.

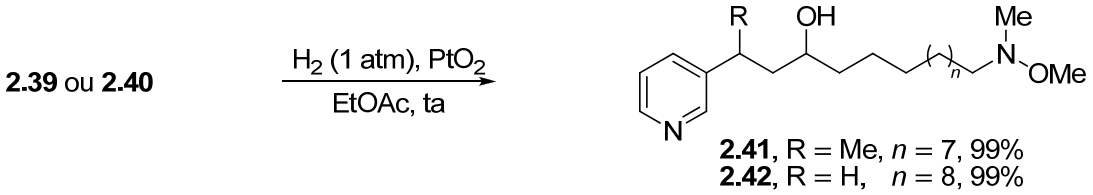
Les réductions sélectives des fonctions cétones des composés **2.36** et **2.37** ont conduit aux alcools allyliques correspondants avec d'excellents rendements (éq 16).



(16)

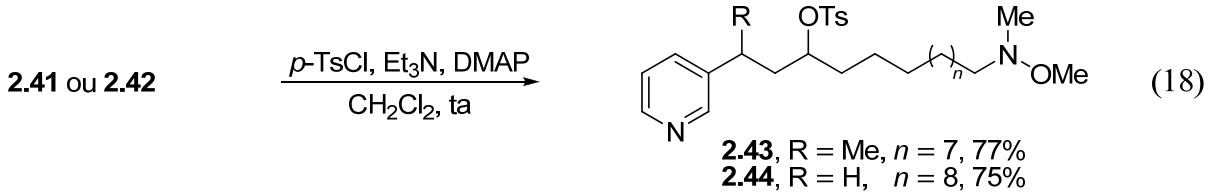
Les alcools ont été obtenus suffisamment purs pour être engagés dans l'étape d'hydrogénation sans purification intermédiaire.

Alors que le palladium sur charbon s'est montré inapte à catalyser la réduction de la double liaison, l'utilisation de l'oxyde de platine dans l'acétate d'éthyle sous atmosphère d'hydrogène a conduit aux alcools saturés **2.41** et **2.42** avec 99% de rendement (éq 17). Ces derniers ont été engagés directement dans l'étape suivante sans purification.



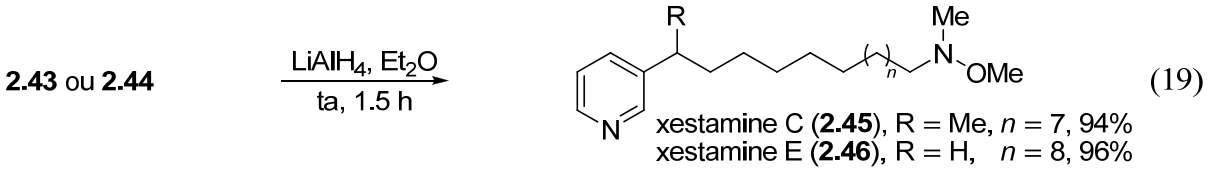
(17)

La transformation des alcools **2.41** et **2.42** en tosylates **2.43** et **2.44** a permis d'accéder aux précurseurs de xestamines C et E avec de bon rendements (éq 18).



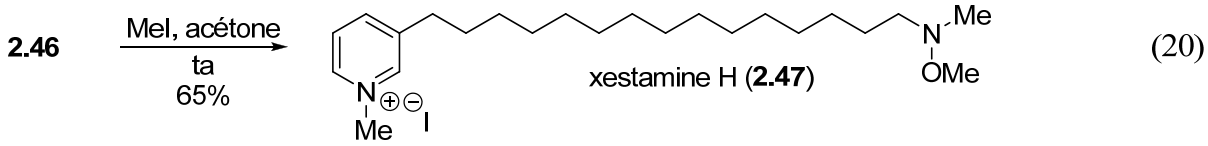
(18)

Le déplacement des groupements partants nouvellement formés par des équivalents d'hydrures a été réalisé par l'action du LAH. Les xestamines C et E ont ainsi été obtenues avec des rendements de 94 et 96% respectivement (éq 19).



(19)

La N-méthylation de la xestamine E dans l'acétone en présence d'un excès d'iodométhane a conduit finalement à la xestamine H avec un rendement de 65% après purification par chromatographie sur gel de silice (éq 20).



(20)

III.4. Conclusion et perspectives

En résumé, nous avons développé un nouveau *β*-céto phosphonate, capable de créer deux liaisons carbone–carbone à la suite. Nous avons montré qu'il s'additionne efficacement de manière radicalaire sur des oléfines variées et que les adduits obtenus peuvent être engagés dans des réactions ioniques pour former des cétones α,*β*-insaturées. De plus, nous avons illustré son potentiel synthétique en réalisant la première synthèse des xestamines C, E, et H, qui ont été obtenues avec 29, 34, et 22% de rendement global en partant de ce synthon original. Nous verrons dans le chapitre suivant que son champ d'application peut être étendu à la synthèse d'hétérocycles soufrés hautement fonctionnalisés : les thiéno[2,3-*b*]thiopyran-4-ones.

Dans de futures études, il pourrait être intéressant de modifier notre phosphonate de la même manière que Still et Gennari (groupement di(trifluoroéthyle) à la place de diéthyle) afin de renverser la stéréosélectivité des réactions de HWE en faveur de l'isomère (*Z*) (Schéma 23).

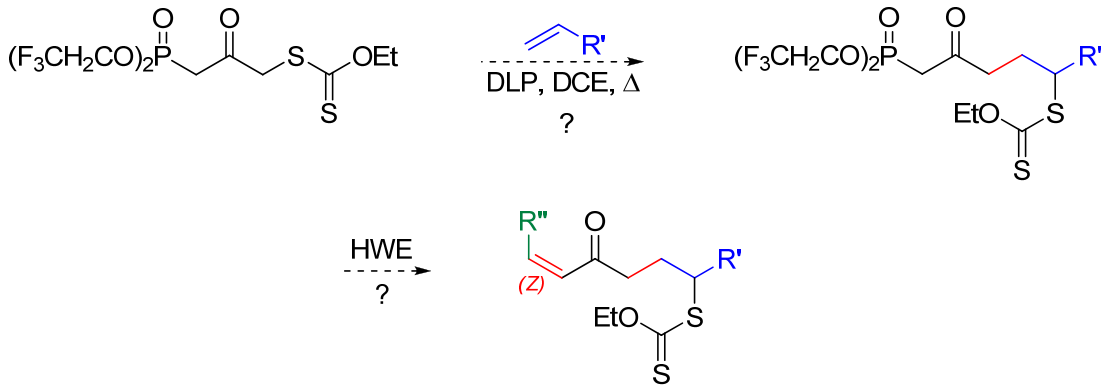


Schéma 23

Chapitre 3. Synthèse de Thiéno[2,3-*b*]thiopyranones

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

Facile and Efficient One-Pot Synthesis of Highly Functionalized Thieno[2,3-*b*]thiopyran-4-ones from β-Keto ε-Xanthyl Phosphonates

Corbet, M.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2861

Introduction

Après avoir obtenu des résultats concluants avec le β-céto γ-xanthyl phosphonate **2.5** décrit au **Chapitre 2**, nous nous sommes tournés vers la mise au point d'un nouveau synthon qui soit capable de créer deux liaisons carbone–carbone de manière séquentielle en utilisant uniquement la chimie radicalaire par transfert de xanthate (Schéma 1).

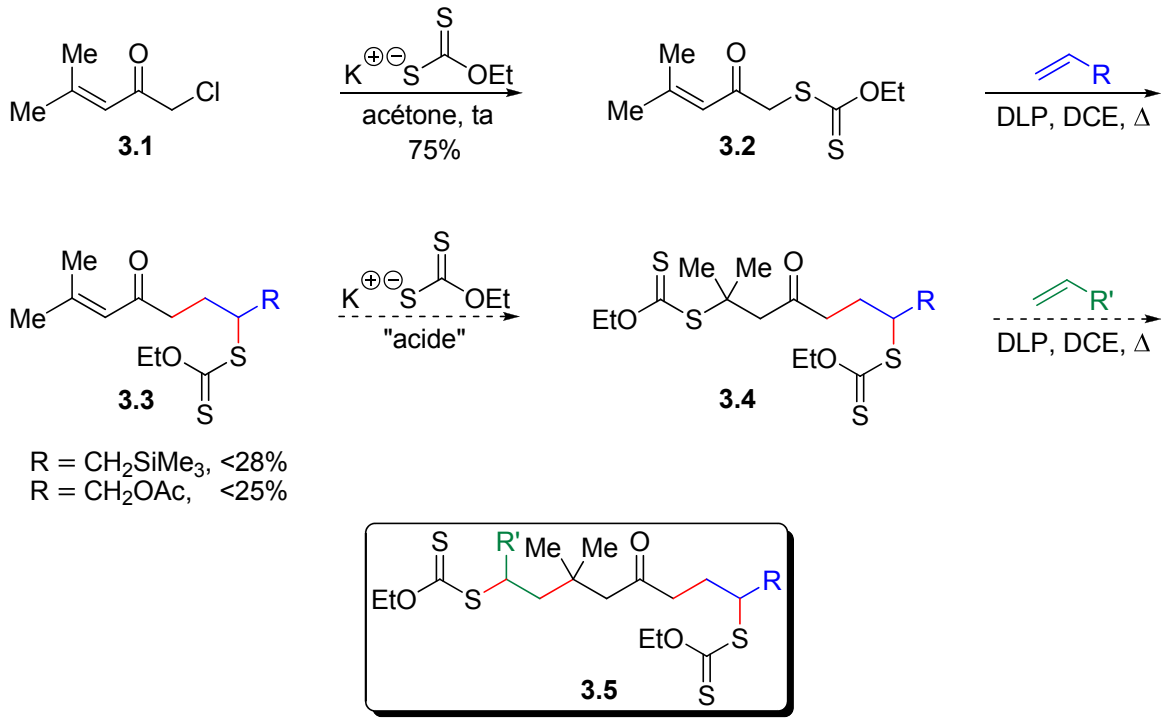


Schéma 1

Forts de l'expérience du laboratoire dans la construction de centres quaternaires,[39] il nous était alors apparu intéressant d'envisager l'addition de Michael du sel de potassium du xanthogénate de *O*-éthyle sur la cétone α,β-insaturée **3.3** qui conduirait à une nouvelle entité (**3.4**) utilisable dans une seconde addition radicalaire.

Le composé **3.1** a ainsi été facilement préparé à partir de l'oxyde de mésityle selon la méthode décrite dans la littérature.[132] Le déplacement du chlore par l'anion xanthogénate a fourni le xanthate **3.2** avec un bon rendement.

Cependant, lorsque ce dernier a été engagé dans l'étape d'addition radicalaire (1 M dans le DCE, DLP 40 mol %), de très faibles rendements en produits désirés ont été obtenus. En effet, l'utilisation de l'acétate d'allyle ou de l'allyltriméthylsilane comme accepteurs radicalaires a

(132) Mellegaard-Waetzig, S. R.; Wang, C.; Tunge, J. A. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7191.

conduit à la formation de nombreux sous-produits non identifiés. De plus, dans les deux cas, les adduits xanthates ont été isolés avec des impuretés inséparables par chromatographie sur gel de silice. L'insaturation du composé de départ (**3.2**) a été immédiatement mise en cause.

Nous avons alors modifié notre stratégie et, logiquement, nous avons pensé réaliser l'étape d'addition radicalaire *avant* l'introduction de l'insaturation. De cette manière, le phosphonate **2.5** dont nous avons mis la synthèse au point au **Chapitre 2** aurait de nouveau un rôle important à jouer (Schéma 2).

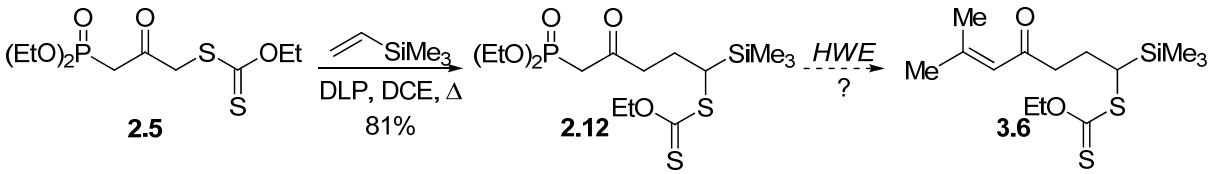


Schéma 2

L'ajout de NaH (1 équiv) sur le composé **2.12** suivi d'un excès d'acétone (10 équiv) à température ambiante n'a donné aucun résultat. En revanche, après 30 min de reflux, le traitement de la réaction et la purification du produit majoritaire ont permis l'obtention non pas du produit **3.6**, mais de l'hétérocyclique **3.7** avec un rendement de 30% (Schéma 3).

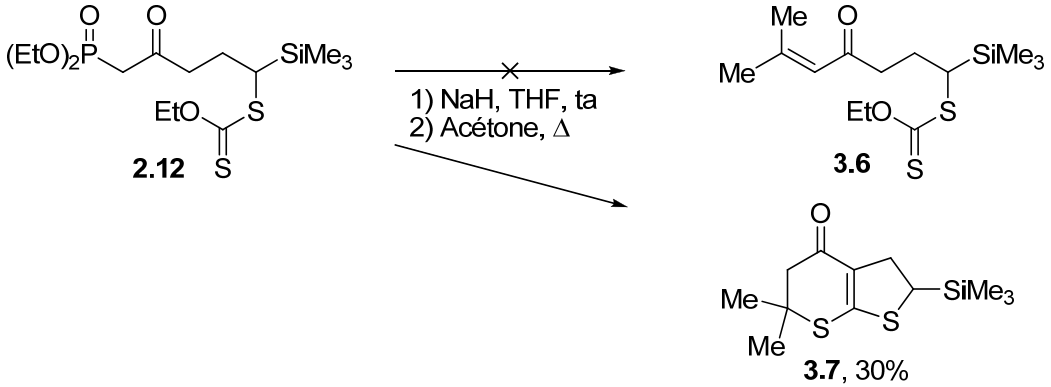
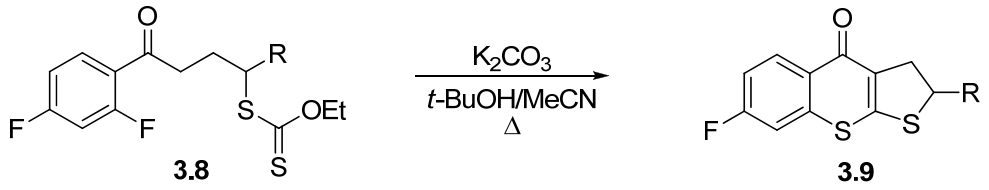


Schéma 3

La formation de ce composé peut s'expliquer de la manière suivante : le β-céto ε-xanthyl phosphonate **2.12** réalise en premier lieu l'oléfination de HWE désirée pour donner la cétone α,β-insaturée **3.6** intermédiaire, mais à 66 °C il y a plutôt équilibration anionique qui conduit, après une réaction domino intramoléculaire, au composé bicyclique **3.7**. Ce processus est probablement plus rapide que la formation du produit de HWE (**3.6**) ce qui empêche toute conversion ultérieure du phosphonate de départ en produit désiré.

Cette transformation est étroitement liée à celle découverte quelques années auparavant dans notre laboratoire.[121,133] En effet, le traitement d'adduits xanthates de type **3.8** par du carbonate de potassium au reflux d'un mélange *t*-BuOH/MeCN 1:9 avait conduit à la formation aisée de plusieurs dihydro-thiéno[2,3-*b*]benzothiopyran-4-ones (**3.9**) (éq 1).



(1)

Contrairement à cette dernière méthode qui permet la formation de composés comportant obligatoirement un noyau benzénique, celle que nous avons accidentellement mise au jour aurait comme principal avantage d'autoriser un accès à une grande variété de thiéno[2,3-*b*]thiopyranones en faisant simplement *varier l'oléfine* et/ou *l'aldéhyde*. Par ailleurs, l'utilisation de cétones cycliques pourrait permettre l'élaboration de systèmes spirocycliques.

Dans une première partie, nous exposerons les différentes synthèses de thiéno[2,3-*b*]thiopyranones existantes à ce jour ainsi que les propriétés et activités biologiques des dérivés associés. Dans une deuxième partie, nous évoquerons notre approche à ce type de structures relativement peu décrites dans la littérature. Nous discuterons aussi du mécanisme de la réaction et examinerons l'étendue et les limitations de la méthode.

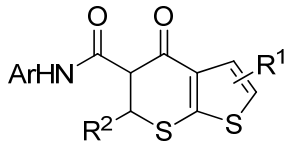
I. Les 5,6-dihydro-thiéno[2,3-*b*]thiopyran-4-ones

I.1. Activités biologiques

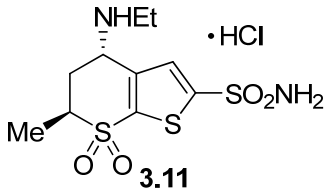
Les 5,6-dihydro-thiéno[2,3-*b*]thiopyran-4-ones et leurs dérivés sont connus pour avoir des activités biologiques remarquables. Par exemple, les composés de type **3.10** possèdent des propriétés antibactériennes, antifongiques et antiallergiques intéressantes (Figure 1).[134]

Le dérivé de thiéno[2,3-*b*]thiopyran-4-ones le plus important est probablement le sulfonamide **3.11**, médicament commercialisé sous le nom de Trusopt® (chlorhydrate de dorzolamide, MK-0507, Merck & Co., Inc.).

(133) Boivin, J.; Boutillier, P.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2529.
(134) Sircar, J. C.; Kesten, S. J.; Zinnes, H. U.S. Patent 4 092 325, 1978.



3.10



3.11

Trusopt®

Figure 1

Il est souvent prescrit à des patients atteints de glaucome ou d'hypertension intraoculaire. Directement injecté dans l'œil sous forme de collyre, il inhibe l'anhydrase carbonique de type II,[135] ce qui produit une diminution de la sécrétion d'humeur aqueuse et induit par conséquent une réduction de la pression intraoculaire.

Parce que la plupart des inhibiteurs d'anhydrase carbonique ont de faibles solubilités dans l'eau, ils sont souvent administrés par voie *orale*. Bien que très efficaces, ils peuvent induire de sérieux effets secondaires comme des céphalées, des vertiges, de la fatigue, des dépressions... Pour contourner ces problèmes, il paraissait urgent de développer des composés qui soient applicables de manière *locale* et qui présentent de bonnes solubilités dans l'eau. C'est ce qu'ont proposé Ponticello *et al*. (Merck Sharp & Dohme) en synthétisant et en testant toute une batterie de composés de la classe des thiénothiopyransulfonamides qui sont à l'origine du Trusopt®.[136]

Notons que d'autres structures de type 5,6-dihydro-thiéno[2,3-*b*]thiopyranes ont été décrites dans la littérature,[137] et que la plupart ont comme précurseur commun la 5,6-dihydro-4*H*-thiéno[2,3-*b*]thiopyran-4-one synthétisée pour la première fois en 1966 par Cagniant et Cagniant.[138]

---

(135) L'anhydrase carbonique est une enzyme de la famille des lyases qui catalyse la réaction réversible d'hydratation du dioxyde de carbone et de déshydratation de l'acide carbonique. Plusieurs isoenzymes sont connues mais la plus active est l'anhydrase carbonique II (CA-II) que l'on retrouve principalement dans les globules rouges, mais aussi dans d'autres tissus comme le corps ciliaire.

(136) (a) Ponticello, G. S.; Freedman, M. B.; Habecker, C. N.; Lyle, P. A.; Schwam, H.; Varga, S. L.; Christy, M. E.; Randall, W. C.; Baldwin, J. J. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 591. (b) Ponticello, G. S.; Freedman, M. B.; Habecker, C. N.; Holloway, M. K.; Amato, J. S.; Conn, R. S.; Baldwin, J. J. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 9. (c) Baldwin, J. J.; Ponticello, G. S.; Christy, M. E. U.S. Patent 4 797 413, 1989. (d) Baldwin, J. J.; Ponticello, G. S.; Anderson, P. S.; Christy, M. E.; Murcko, M. A.; Randall, W. C.; Schwam, H.; Sugrue, M. F.; Springer, J. P.; Gautheron, P.; Grove, J.; Mallorga, P.; Viader, M.-P.; McKeever, B. M.; Navia, M. A. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 2510. (e) Jones, T. K.; Mohan, J. J.; Xavier, L. C.; Blacklock, T. J.; Mathre, D. J.; Sohar, P.; Turner Jones, E. T.; Reamer, R. A.; Roberts, F. E.; Grabowski, E. J. J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 763. (f) Blacklock, T. J.; Sohar, P.; Butcher, J. W.; Lamanec, T.; Grabowski, E. J. J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1672. (g) Tempkin, O.; Blacklock, T. J.; Burke, J. A.; Anastasia, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2721.

(137) (a) Cauquil-Caubère, I.; Kamenka, J.-M. *Eur. J. Med. Chem.* **1998**, *33*, 867. (b) Yamazaki, H.; Tsuchida, Y.; Satoh, H.; Kawashima, S.; Hanaki, H.; Hiramatsu, K. *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 551. (c) Bates, D. K.; Li, K. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8662.

(138) Cagniant, P.; Cagniant, D. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1966**, 2172.

I.2. Synthèses

I.2.1. Synthèse de Cagniant et Cagniant

Une séquence relativement rapide a permis d'accéder à la 5,6-dihydro-4*H*-thiéno[2,3-*b*]thiopyran-4-one (**3.13**, Schéma 4).[138]

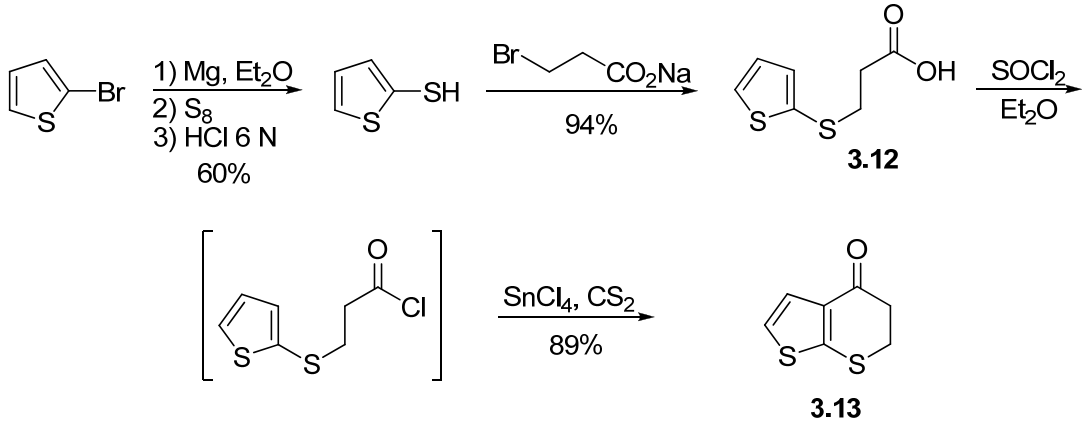


Schéma 4

Le traitement du bromure de thiényl-2 magnésium par du soufre en poudre a permis d'accéder au très toxique 2-mercaptothiophène. Celui-ci a ensuite été condensé sur le sel de sodium de l'acide *β*-bromopropionique pour donner l'acide **3.12**. Le traitement du chlorure d'acide correspondant par du tétrachlorure d'étain à haute dilution dans le disulfure de carbone a fourni la thiéno[2,3-*b*]thiopyran-4-one désirée avec un rendement de 89%. Bien que simple et efficace, cette synthèse souffre néanmoins de gros problèmes liés à la toxicité des réactifs employés.

I.2.2. Synthèse de Ponticello *et al.*

En 1988, Ponticello *et al*. ont rapporté une modification de la synthèse de Cagniant et Cagniant pour accéder à la 5,6-dihydro-4*H*-thiéno[2,3-*b*]thiopyran-4-one précurseur de leurs dérivés sulfonamides aux propriétés déjà évoquées.[136b] Cette méthode s'appuie sur une addition de Michael du 2-mercaptothiophène sur des acides α,*β*-insaturés plus ou moins substitués (Schéma 5).

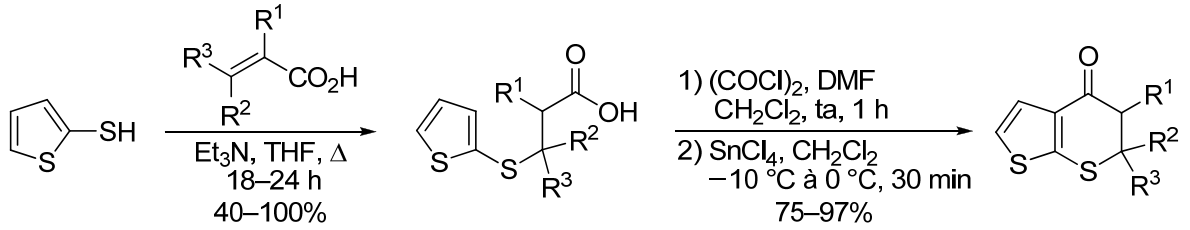


Schéma 5

La réaction de Friedel–Crafts qui permet la cyclisation finale a été dans ce cas réalisée dans des conditions légèrement modifiées.

I.2.3. Synthèse de Jones *et al.*

Il s'agit ici d'une modification de la synthèse initiale de Cagniant et Cagniant. Les conditions pour l'obtention du 2-mercaptothiophène ainsi que pour la réaction de Friedel–Crafts ont été améliorées (Schéma 6).[136e]

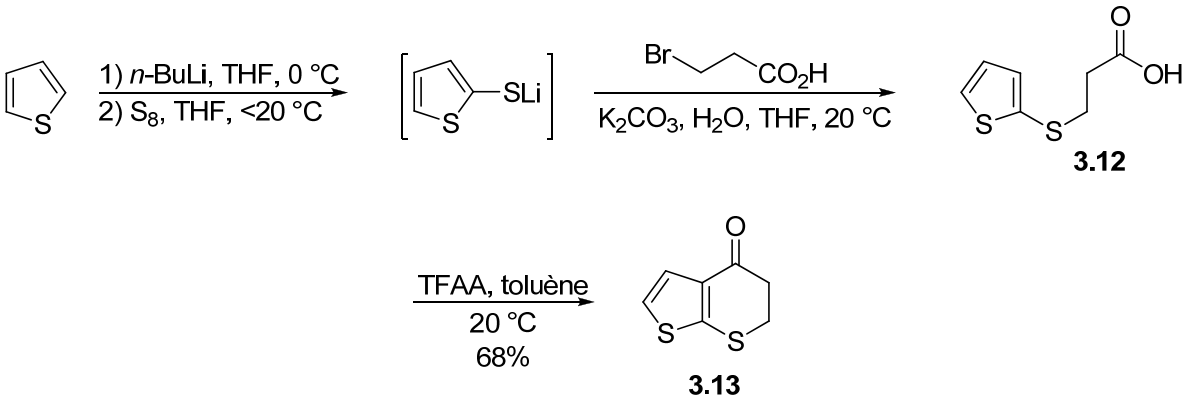


Schéma 6

I.2.4. Synthèse de Blacklock *et al.*

Dans le but de disposer d'une synthèse enantiosélective du chlorhydrate de dorzolamide (Trusopt®), Blacklock *et al.* ont développé une séquence efficace permettant d'accéder à des quantités importantes de la dihydro-thiéno[2,3-*b*]thiopyran-4-one **3.14** (Schéma 7).[136f,139]

(139) Blacklock, T. J.; Grabowski, E. J. J.; Sohar, P. U.S. Patent 4 968 814, 1990.

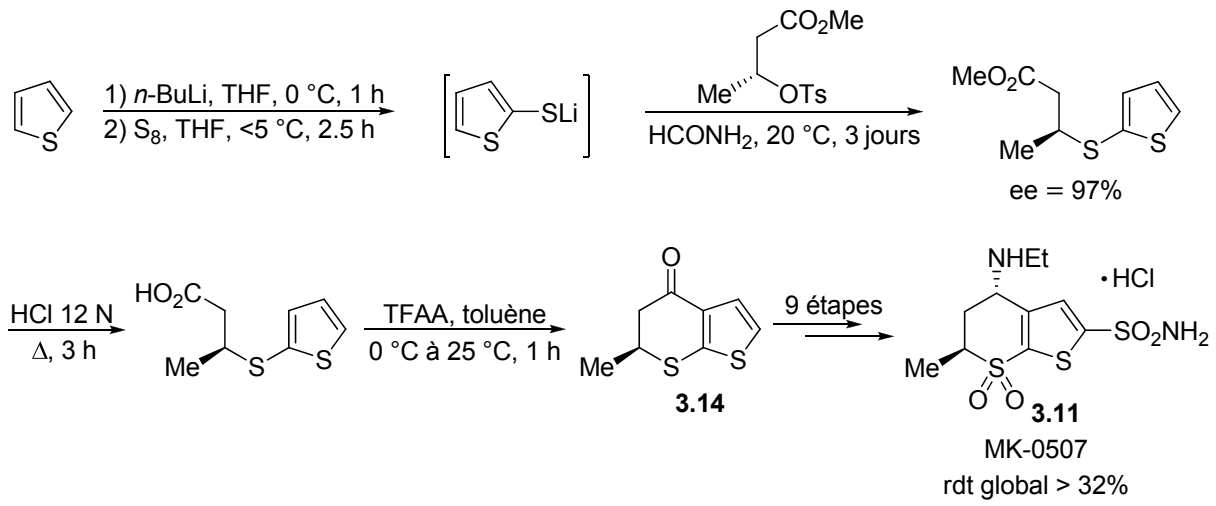


Schéma 7

La réaction clé de la synthèse est le déplacement du tosylate dérivé du (*R*)-3-hydroxybutyrate de méthyle par le 2-lithiomercaptothiophène. Dans les conditions optimisées, le produit de S_N2 a été obtenu avec un excellent excès énantiomérique. Celui-ci a ensuite été soumis à une hydrolyse acide suivie d'une réaction de Friedel–Crafts dans les conditions précédemment décrites.[136e] Finalement, une séquence de neuf étapes a fourni le chlorhydrate de dorzolamide avec un rendement global de 32% en partant du (*R*)-3-hydroxybutyrate de méthyle.

I.2.5. Synthèse de Tempkin *et al.*

Une amélioration de la synthèse précédente (*cf.* **I.2.4.**) a été réalisée pour la mise au point d'une synthèse industrielle du Trusopt®. La modification consiste à utiliser la (*R*)-*β*-butyrolactone — facilement synthétisée par réduction énantiosélective du dicétène — à la place du (*R*)-3-tosyloxybutyrate de méthyle (Schéma 8).[136g,140] La cétosulfone **3.15** a été obtenue avec des rendements allant de 50 à 60% en partant du thiophène sans aucune purification intermédiaire. Une simple recristallisation a été effectuée. Notons que dans ce cas l'oxydation en sulfone ne nécessite pas la présence d'un catalyseur (comme Na_2WO_4).[136f] Cette modification a été développée par le Dr. D. J. Mathre de Merck Process Research.[136g]

(140) Blacklock, T. J.; Shinkai, I. U.S. Patent 4 968 815, 1990.

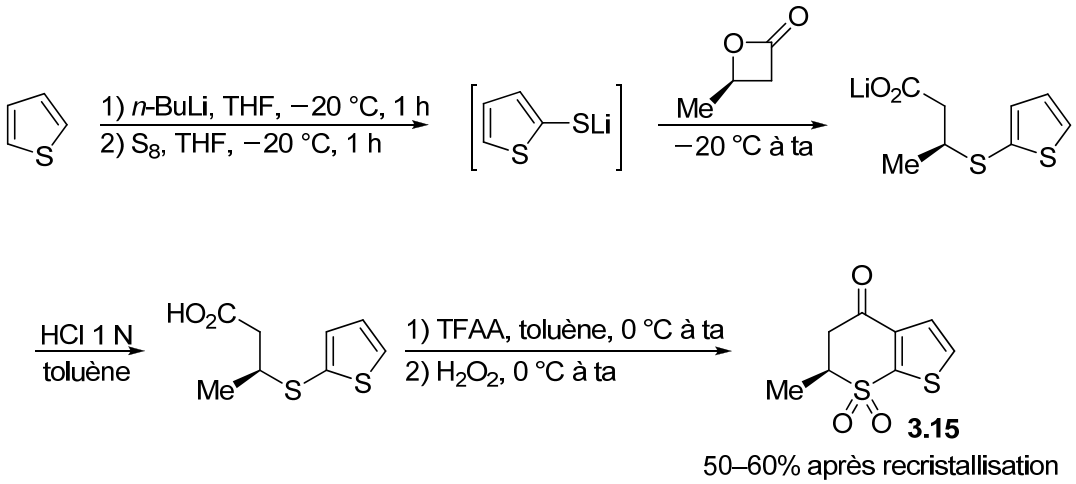


Schéma 8

I.2.6. Synthèse de Liang *et al.*

Récemment, plusieurs tétrahétérocycles incorporant le motif dihydro-thiéno[2,3-*b*]thiopyran-4-ones ont été aisément synthétisés. Une réaction domino à deux composantes a permis la construction rapide de structures du type **3.16** avec des rendements relativement raisonnables compte tenu du nombre de liaisons créées en une seule étape (Schéma 9).[141]

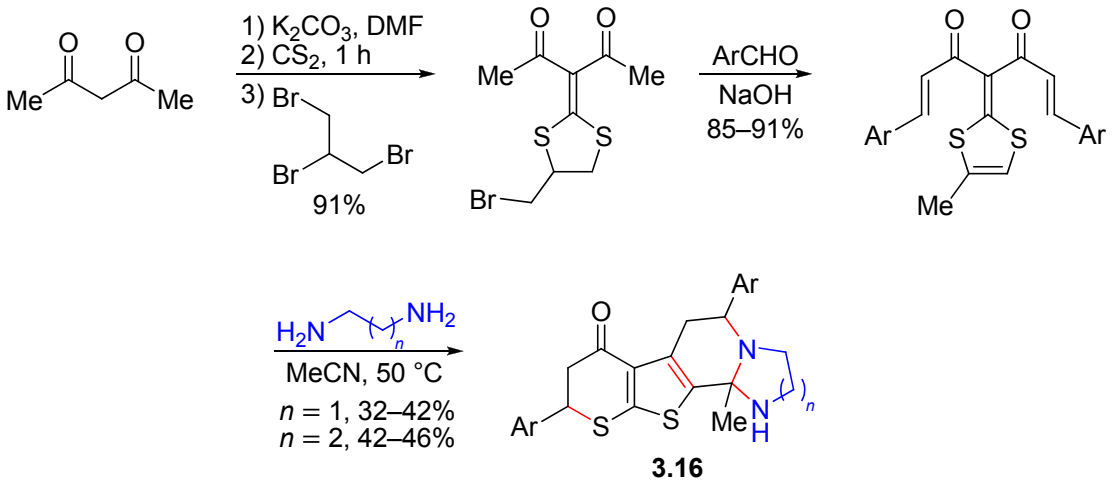


Schéma 9

Le mécanisme proposé par les auteurs est reporté sur le Schéma 10 : la substitution nucléophile vinylique (S_NV) de la diamine sur le carbone le plus substitué conduit à l'ouverture du 1,3-dithiol et à la formation de l'énamine **3.17** correspondante. Celle-ci, en

(141) Liang, F.; Zhang, J.; Tan, J.; Liu, Q. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1986.

équilibre tautomérique avec le thiol correspondant, réalise une réaction de thio-Michael qui conduit à la thiopyranone **3.18**. Après addition nucléophile de l'énamine et déshydratation, l'azatriène **3.19** est obtenu. Après une azaélectrocyclisation 6π, l'addition conjuguée intramoléculaire de l'amine primaire donne le produit de la réaction (**3.16**).

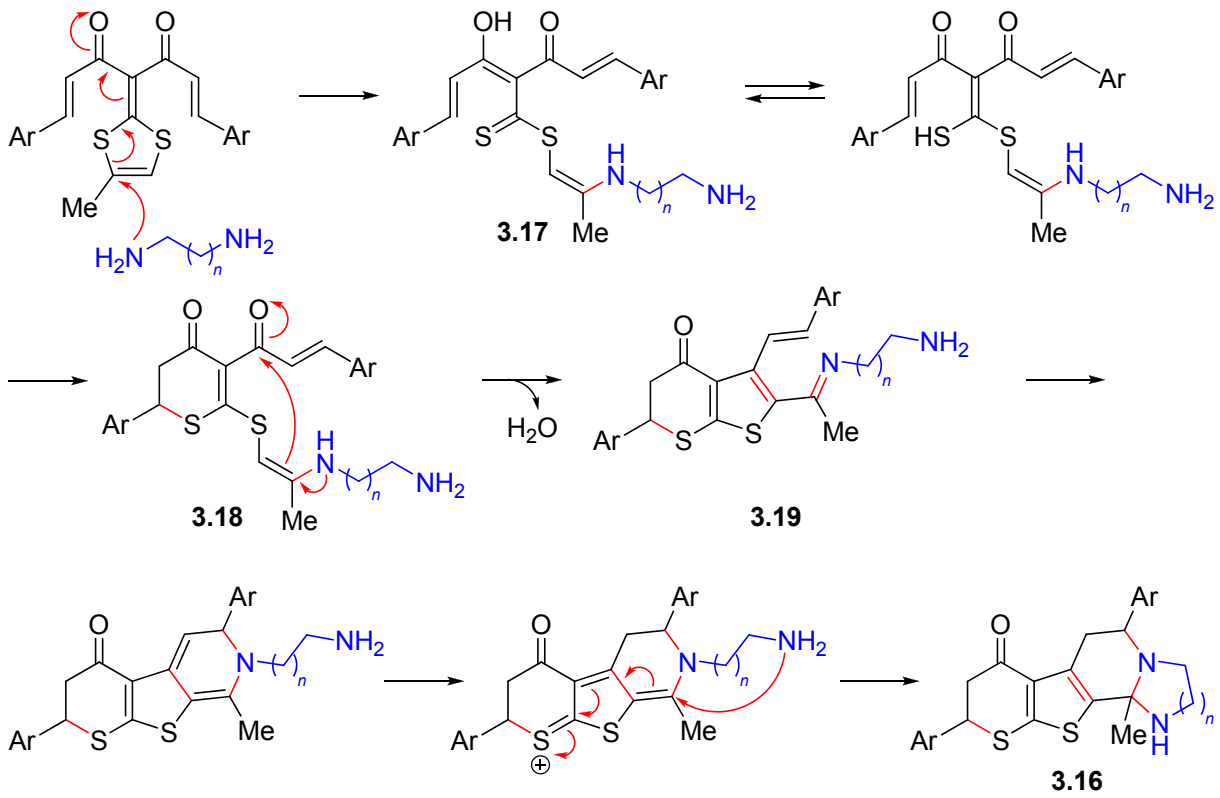


Schéma 10

Les six méthodes que nous venons de présenter sont les seules connues dans la littérature pour accéder aux squelettes de type 5,6-dihydro-thiéno[2,3-*b*]thiopyran-4-ones et, globalement, on peut noter un certain manque d'originalité. En revanche, il n'en existe aucune pour la préparation de 2,3,5,6-tétrahydro-thiéno[2,3-*b*]thiopyran-4-ones qu'elles soient fonctionnalisées ou non. Nous allons décrire maintenant en détail notre nouvelle approche à ce type de structures.

II. Les 2,3,5,6-tétrahydro-thiéno[2,3-*b*]thiopyran-4-ones

Comme nous l'avons vu dans l'**Introduction**, des 2,3,5,6-tétrahydro-thiéno[2,3-*b*]thiopyran-4-ones (comme le composé **3.7**) peuvent être aisément obtenues à partir des β-céto ε-xanthyl phosphonates dont la synthèse a été décrite au **Chapitre 2**. Les conditions optimales pour la

transformation ont été rapidement identifiées : les adduits xanthates sont d'abord traités par un équivalent de NaH à température ambiante dans le THF. Le milieu est ensuite agité pendant 5 à 20 minutes jusqu'à ce que l'évolution d'hydrogène cesse et que la solution s'éclaircisse. L'aldéhyde est alors introduit rapidement (1.1 équiv) et le milieu est agité jusqu'à disparition complète du phosphonate de départ par CCM (10 à 30 min). NaH (1.5 équiv) est de nouveau introduit et le milieu est agité pendant encore 5 à 10 minutes. L'évolution d'hydrogène étant terminée, la solution colorée résultante est hydrolysée.

II.1. Mécanisme

Le mécanisme général de cette réaction qui est effectuée dans le même pot est reporté sur le Schéma 11.

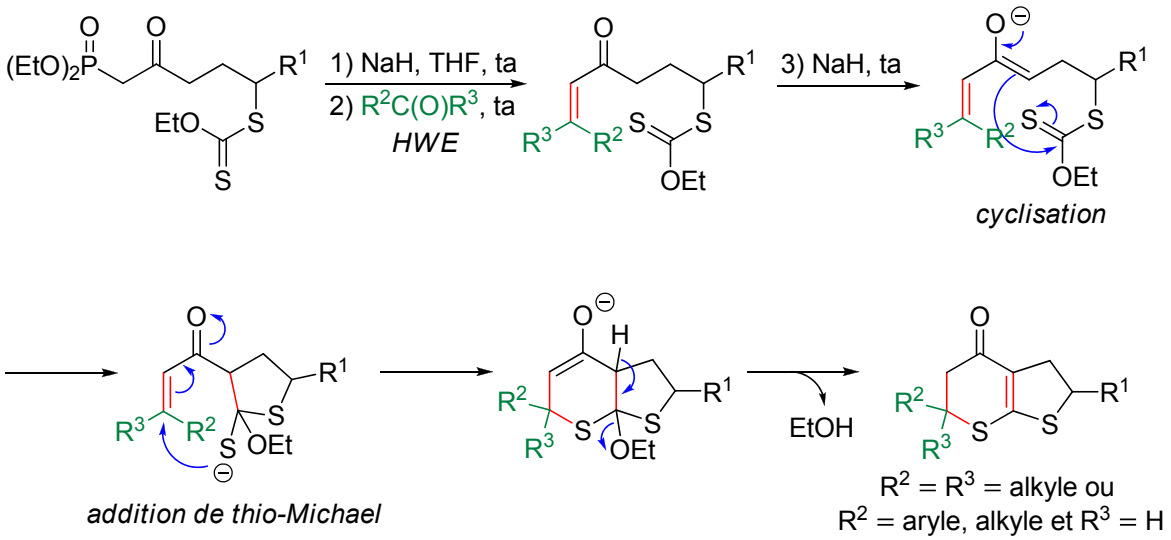


Schéma 11

Après la réaction de HWE dans les conditions standards décrites au **Chapitre 2**, l'introduction d'un nouvel équivalent de base génère un énolate qui s'additionne sur la fonction thiocarbonyle du xanthate dans une réaction de cyclisation. L'anion thiolate résultant s'additionne alors en 1,4 sur la cétone α,*β*-insaturée issue de la réaction de HWE, créant ainsi le cycle thiopyranique. La perte d'une molécule d'éthanol conduit finalement à la 2,3,5,6-tétrahydro-thiéno[2,3-*b*]thiopyran-4-one fonctionnalisée.

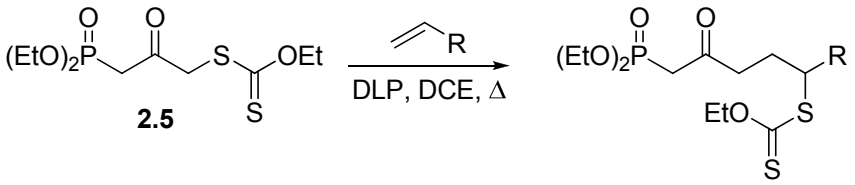
Deux liaisons carbone–carbone (une intermoléculaire et une intramoléculaire) et une liaison carbone–soufre sont ainsi facilement créées dans un processus domino qui emploie des réactifs simples, commerciaux et peu chers. Globalement, les fonctionnalisations des

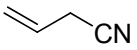
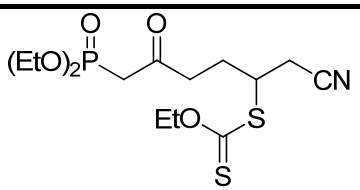
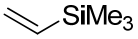
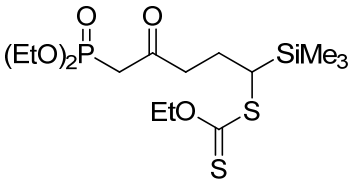
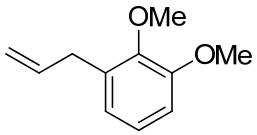
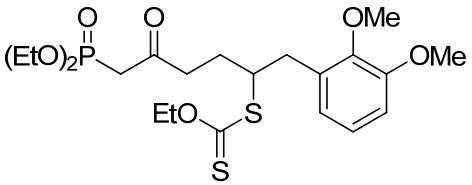
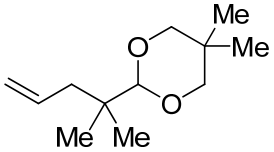
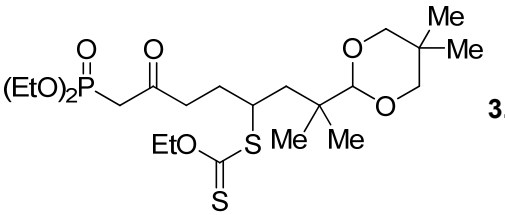
positions 2 et 6 des 2,3,5,6-tétrahydro-thiéno[2,3-*b*]thiopyran-4-ones sont réalisées de manière radicalaire pour l'une et de manière ionique pour l'autre.

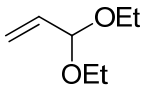
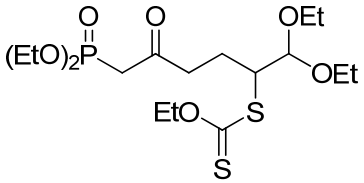
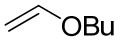
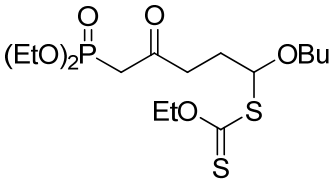
II.2. Additions radicalaires

La diversité moléculaire en position 2 des thiéno[2,3-*b*]thiopyran-4-ones est introduite par addition radicalaire du β-céto γ-xanthyl phosphonate **2.5** sur des oléfines variées. Nous avons déjà montré dans le chapitre précédent que ces additions sont très efficaces et que de nombreuses fonctionnalités sont tolérées. Le Tableau 1 présente d'autres adduits obtenus selon cette méthodologie (entrées 3–6).

Tableau 1



entrée	oléfine	adduit[a]		rendement[b] (%)
1			**2.8**	72
2			**2.12**	81
3			**3.20**	78
4			**3.21**	76

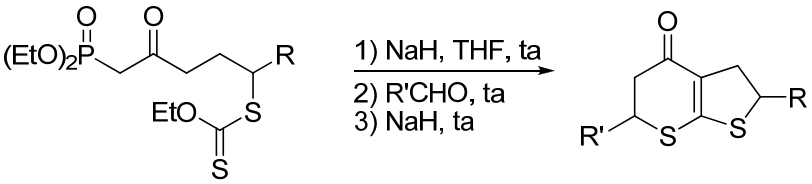
5			**3.22**	67
6			**3.23**	65

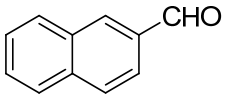
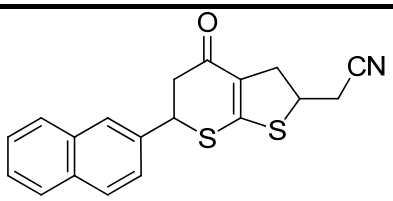
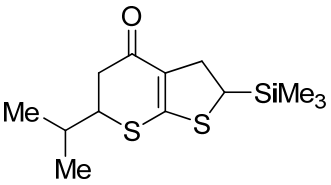
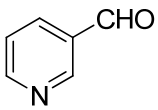
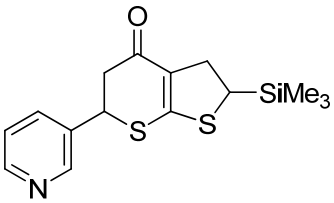
[a] Les adduits **2.8** et **2.12** ont déjà été préparés au **Chapitre 2**. [b] Rendement du produit pur isolé après chromatographie sur gel de silice.

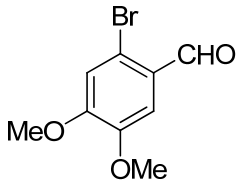
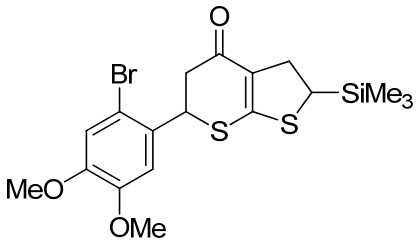
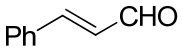
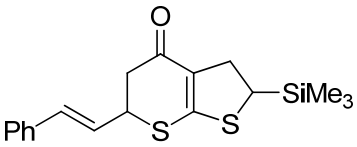
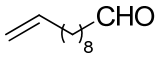
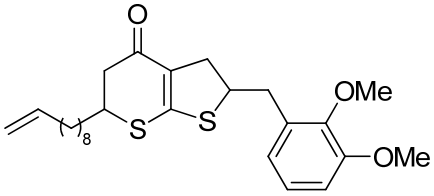
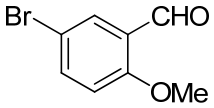
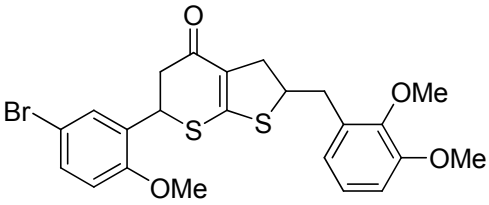
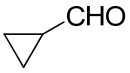
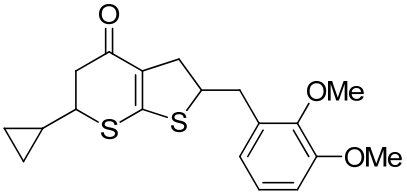
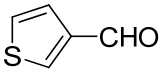
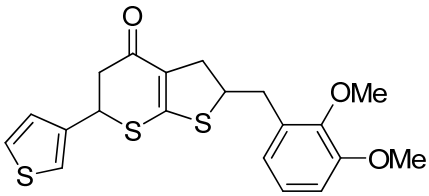
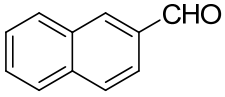
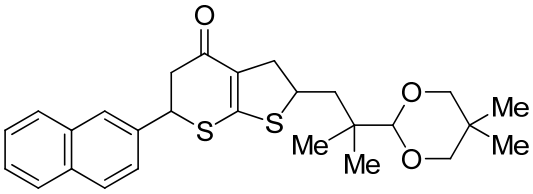
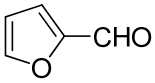
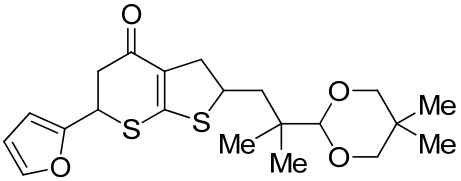
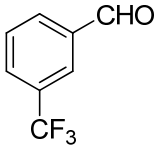
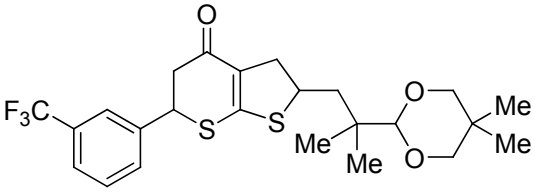
II.3. Formation des hétérocycles

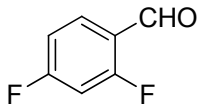
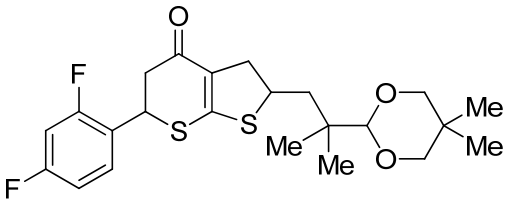
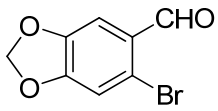
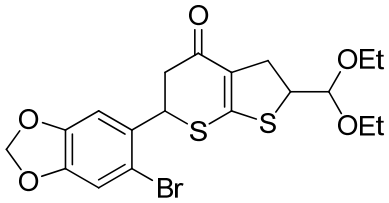
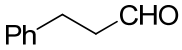
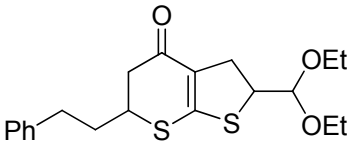
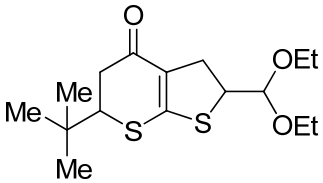
Les adduits ci-dessus ont été soumis aux conditions mises au point pour la préparation des 2,3,5,6-tétrahydro-thiéno[2,3-*b*]thiopyran-4-ones (*cf.* **II**). Le Tableau 2 présente les résultats obtenus avec chaque xanthate. Dans la plupart des cas, plusieurs aldéhydes diversement fonctionnalisés ont été testés dans la transformation.

Tableau 2



entrée	substrat	aldéhyde[a]	produit		rendement[b] (%)
1	**2.8**			**3.24**	27
2	**2.12**	*i*-PrCHO		**3.25**	85
3	**2.12**			**3.26**	83

4	**2.12**			**3.27**	97
5	**2.12**			**3.28**	84
6	**3.20**			**3.29**	72
7	**3.20**			**3.30**	80
8	**3.20**			**3.31**	71
9	**3.20**			**3.32**	90
10	**3.21**			**3.33**	89
11	**3.21**			**3.34**	82
12	**3.21**			**3.35**	81

13	**3.21**			**3.36**	82
14	**3.22**			**3.37**	85
15	**3.22**			**3.38**	36
16	**3.22**	*t*-BuCHO		**3.39**	74

[a] Les aldéhydes liquides ont été distillés avant utilisation. [b] Rendement du produit pur isolé après chromatographie sur gel de silice.

Notons que tous les hétérocycles synthétisés ont été isolés sous la forme d'un mélange équimolaire de deux diastéréoisomères avec de bons rendements. Cependant, dans les conditions employées, l'adduit **2.8** a conduit au produit **3.24** avec un rendement faible (27%). La réaction d'élimination du xanthate en milieu basique pour former le nitrile α,β-insaturé est sûrement en compétition avec le processus désiré.[142] Le produit résultant peut alors subir toutes sortes de réactions parasites qui pourraient être à l'origine des sous-produits observés en fin de réaction.

Quant au faible rendement obtenu pour le composé **3.38**, il peut s'expliquer par l'instabilité surprenante de ce produit lors de sa purification sur gel de silice. Par opposition, le composé **3.39** s'est montré relativement stable (74%).

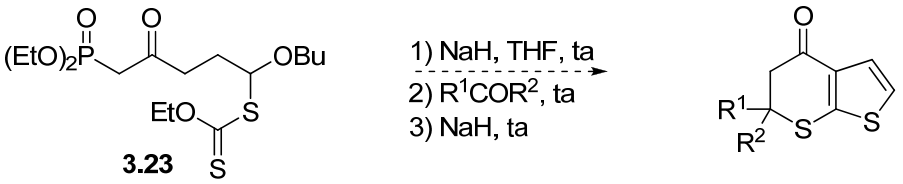
D'une manière générale, les réactions impliquant des aldéhydes aliphatiques ont fourni les thiéno[2,3-*b*]thiopyran-4-ones correspondantes (entrées 6, 8 et 16) avec des rendements légèrement inférieurs à ceux obtenus avec les aldéhydes aromatiques (entrées 3, 4, 7, 9, 10 et 14 par exemple).

Notons par ailleurs que l'emploi du cyclopropane carboxaldéhyde dans la réaction a permis d'introduire facilement le motif cyclopropyle en position 6. Compte tenu de ses propriétés

(142) Tournier, L. Thèse de doctorat, Ecole Polytechnique 2005.

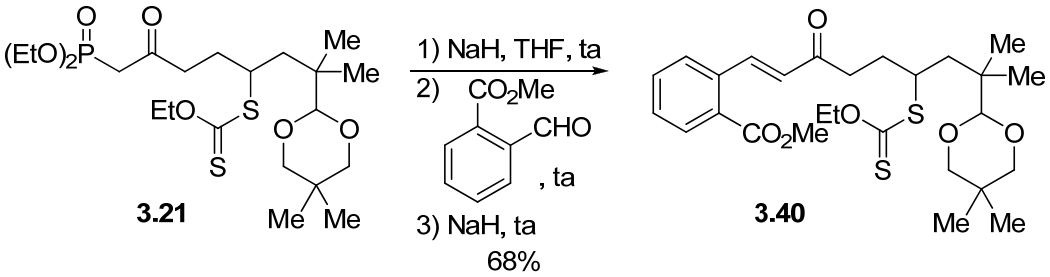
structurelles et électroniques uniques,[143] il pourrait s'avérer être un choix judicieux dans la synthèse d'analogues des dérivés sulfonamides déjà présentés (*cf.* **I.1.**). Il en est de même pour les aldéhydes comportant des atomes de fluor : ils autorisent l'introduction de motifs fluorés à la position 6 des hétérocycles (entrées 12 et 13) — les bienfaits du fluor en chimie médicinale ne sont plus à démontrer, en témoigne le nombre impressionnant de médicaments présentant un ou plusieurs atomes de fluor.[144]

De manière assez analogue à ce qui avait déjà été observé pour le composé **2.14**, le xanthate **3.23** s'est dégradé au contact du NaH : aucun produit désiré n'a été détecté, même celui issu de la simple réaction de HWE. Nous avions initialement envisagé que le groupement −OBu, une fois l'hétérocycle formé, serait aisément éliminé pour fournir la 5,6-*dihydro*-thiéno[2,3-*b*]thiopyran-4-ones correspondante (éq 2).



(2)

Aussi, la réaction du xanthate **3.21** avec le 3-formylbenzoate de méthyle n'a pas conduit à l'hétérocycle désiré (éq 3). Au deuxième ajout de NaH, une gomme s'est formée dans le milieu réactionnel et celle-ci n'est jamais retournée en solution. L'hydrolyse a fourni la cétone α,β-insaturée **3.40** avec un rendement de 68%. Le chauffage de cette solution hétérogène n'a permis que la décomposition totale des produits et la dilution du milieu réactionnel s'est avérée inefficace.

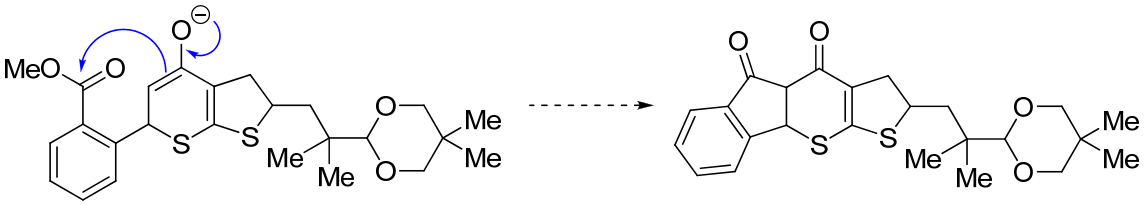


(3)

(143) Salaün, J. *Top. Curr. Chem.* **2000**, *207*, 1.

(144) Par exemple, l'éfavirenz (Stocrin® en Europe) comporte à la fois un motif cyclopropyle et un groupement trifluorométhyle. Cet inhibiteur non nucléosidique de transcriptase inverse (INNTI) est indiqué en association avec d'autres antirétroviraux dans le traitement des infections par le VIH-1.

Ici, nous avions envisagé que l'énolate final serait en mesure de réaliser une addition nucléophile sur l'ester méthylique porté par le noyau aromatique, générant ainsi une structure tétracyclique originale (éq 4).



(4)

Il est important de noter que cette nouvelle transformation ionique de la fonction xanthate est rapide, facile à mettre en œuvre et très efficace. Elle pourrait être aussi considérée globalement comme une réaction de couplage entre un aldéhyde et une thiéno[2,3-*b*]thiopyran-4-one substituée en position 2. De plus, il est possible de réaliser la transformation des β-céto ε-xanthyl phosphonates en thiéno[2,3-*b*]thiopyran-4-ones en ajoutant qu'une seule fois la quantité de base nécessaire au processus. En effet, le traitement du xanthate **3.22** par l'hydrure de sodium (2.5 équiv) suivi par l'ajout du 6-bromopipéronal a donné le composé **3.37** avec le même rendement que celui obtenu avec un ajout séquentiel de la base (85%). Ainsi, ce processus répond strictement à la définition de réaction domino énoncée par Tietze.[145] Toutefois, dans ces mêmes conditions, la réaction du xanthate **2.12** avec l'*iso*-butyraldéhyde a conduit au produit **3.25** avec un de rendement de 61% (contre 85% dans les conditions classiques). L'acidité du proton en α du carbonyle de l'aldéhyde est probablement responsable de cette baisse de rendement.

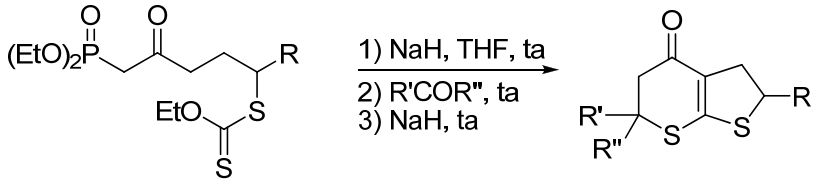
Puisque les réactions avec les aldéhydes se sont montrées satisfaisantes dans l'ensemble, nous nous sommes ensuite intéressés au cas des cétones cycliques et symétriques.[146] Bien que beaucoup moins réactives envers l'oléfination de HWE, leur réaction avec certains de nos xanthates devrait permettre, en théorie, un accès à des systèmes spirocycliques.

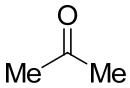
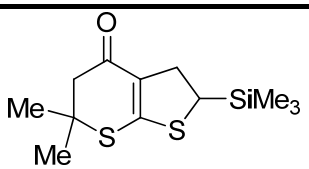
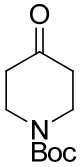
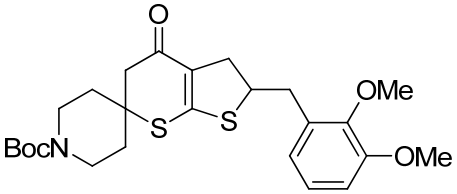
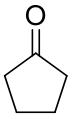
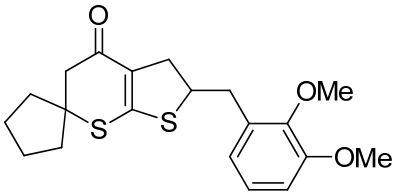
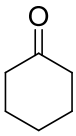
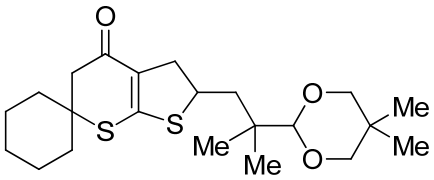
A notre grande satisfaction, les réactions ont donné les produits désirés avec, comme prévu, des rendements moins élevés que dans le cas des aldéhydes (24–55%, Tableau 3). Des conditions identiques à celles employées pour les aldéhydes ont été appliquées.

(145) Tietze, L. F. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115. Pour d'autres revues sur le sujet, voir : Nicolaou, K. C.; Edmonds, D. J.; Bulger, P. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7134 et réf 1 citée.

(146) L'utilisation de cétones symétriques dans cette transformation permet l'obtention d'hétérocycles comportant un seul centre stéréogène. Les spectres de RMN ^{1}H et ^{13}C sont ainsi grandement simplifiés.

Tableau 3



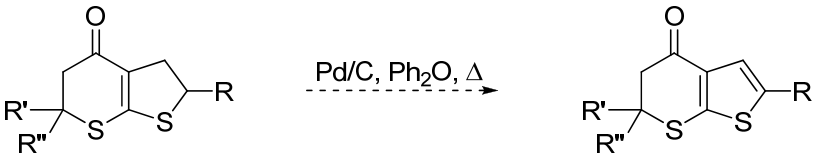
entrée	substrat	cétone[a]	produit		rendement[b] (%)
1	**2.12**			**3.7**	48
2	**3.20**			**3.41**	46
3	**3.20**			**3.42**	24
4	**3.21**			**3.43**	55

[a] L'acétone, la cyclopentanone, et la cyclohexanone ont été distillées. [b] Rendement du produit pur isolé après chromatographie sur gel de silice.

Par contre, les temps de réaction ont été allongés. En effet, il a fallu entre 3 et 4 heures (selon les cas) pour que l'oléfination de HWE soit complète. Des sous-produits très polaires se sont ainsi formés avec les cétones α,β-insaturées trisubstituées intermédiaires (visualisables par CCM). La fonction xanthate n'est malheureusement pas indéfiniment stable en milieu basique. Toute tentative d'accélération de cette étape intermédiaire de HWE en chauffant le milieu réactionnel (à 45 °C ou au reflux), a conduit à la formation de produits de dégradation. L'oléfination de HWE semble être en fait l'étape limitante de cette transformation toutefois très efficace. Finalement, le composé **3.7** à l'origine de notre découverte, a pu être synthétisé avec un rendement de 48% dans ces conditions optimisées.

III. Conclusion et perspectives

En résumé, nous avons développé une voie d'accès rapide et efficace à une classe de produits sans précédent à partir de composés aisément accessibles par addition radicalaire par transfert de xanthate. Cette nouvelle transformation ionique de la fonction xanthate utilise des réactifs simples et peu chers, et peut être réalisée dans des conditions relativement concentrées. Elle est de plus facile à mettre en œuvre et tout est réalisé dans le même pot. Une grande diversité moléculaire est introduite en positions 2 et 6 du squelette thiéno[2,3-*b*]thiopyranique en seulement deux étapes à partir du synthon original mis au point au **Chapitre 2**. L'utilisation de cétones cycliques a par ailleurs permis la synthèse de systèmes spyrocycliques originaux.
Une déshydrogénation dans les conditions établies par Majumdar *et al*. (palladium(0) sur charbon au reflux de l'éther diphénylique) pourrait s'avérer efficace pour accéder aux motifs 5,6-dihydro-thiéno[2,3-*b*]thiopyran-4-ones à partir de nos dérivés tétrahydro (éq 5).[147]



(5)

Par ailleurs, comme l'avait déjà évoqué Boutillier en 2001 pour les thiéno[2,3-*b*]benzothiopyranones,[121] il serait aussi intéressant de transformer nos adduits xanthates en thiocarbonates correspondants,[148] et de les soumettre aux conditions que nous avons développées au cours de ce chapitre afin d'établir une voie d'accès éventuelle à des structures de type 5,6-dihydro-thiéno[2,3-*b*]pyran-4-ones (Schéma 12).

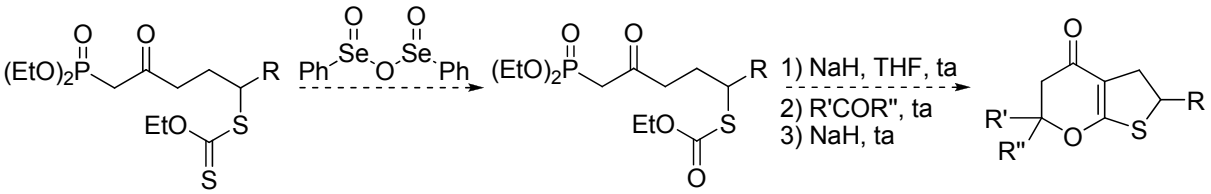


Schéma 12

Toujours par analogie à ce qui a été décrit par Boutillier pour les benzothiépines,[121] il pourrait être intéressant d'envisager la synthèse d'hétérocycles de type thiépan-4-ones fonctionnalisées

(147) Majumdar, K. C.; Khan, A. T.; Saha, S. *Indian J. Chem., Sect B* **1994**, *33*, 216.
(148) Cussans, N. J.; Ley, S. V.; Barton, D. H. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1980**, 1650.

en position 2 et 7 dans des conditions relativement similaires (Schéma 13). Ces structures ne sont en effet presque pas décrites dans la littérature. Bien entendu, l'étape clé ne serait plus une substitution nucléophile aromatique mais une addition de thio-Michael.

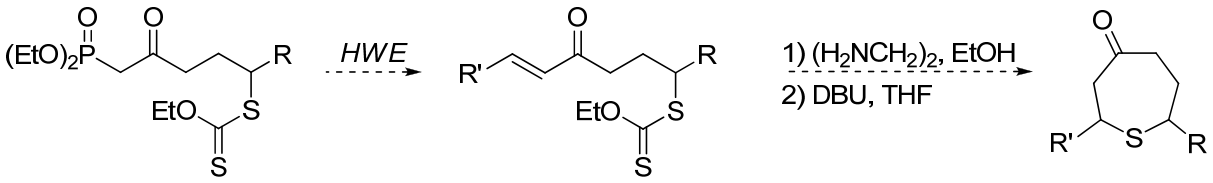


Schéma 13

Enfin, en effectuant la réaction de HWE sur le composé **2.5**, il serait possible de synthétiser des dihydrothiophèn-3-ones substituées en position 5 toujours en utilisant le même type de conditions (Schéma 14). Cette méthode viendrait complémenter les autres déjà existantes pour la préparation de ces composés.

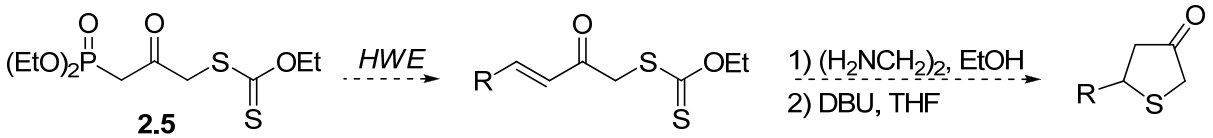


Schéma 14

Chapitre 4. Synthèse de Thioéthers Aryliques

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

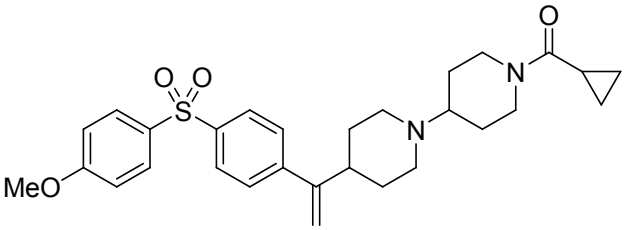
Radical, One-Step Approach to *o*-Chlorophenyl Thioethers from Xanthates. A Rapid Access to Vinylsilanes

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

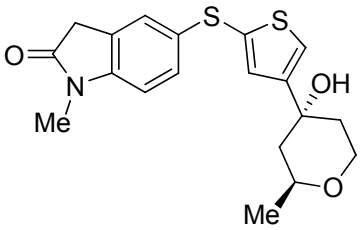
Introduction

Comme nous l'avons démontré au cours des chapitres précédents, la chimie radicalaire par transfert de xanthate est un outil extrêmement précieux en synthèse organique. Elle permet la création efficace de liaisons carbone–carbone de manière intra- et intermoléculaire et se démarque par sa grande tolérance fonctionnelle. Un des atouts majeurs de cette chimie est le transfert du groupement xanthate du composé de départ vers le produit, ce qui autorise des transformations ultérieures de cette fonction. Nous avons vu au **Chapitre 3** que ceci peut s'effectuer en utilisant la chimie ionique,[149] mais nous avons aussi mentionné trois méthodes radicalaires.[66–68]

Dans ce nouveau chapitre, nous allons voir une nouvelle réaction radicalaire qui permet de transformer la fonction xanthate en thioéther arylique (ou sulfure arylique) et plus spécifiquement en thioéther de *o*-chlorophényle. Les méthodes pour la préparation des thioéthers occupent une place importante en synthèse organique puisqu'elles ouvrent notamment la porte à la chimie des sulfoxydes et des sulfones. De plus, on retrouve ce type de motifs dans de nombreuses molécules aux profils pharmacologiques et biologiques intéressants. En effet, certaines sont actives dans le traitement de la maladie d'Alzheimer (**4.1**),[150] et d'autres sont employées dans des cas d'asthme ou d'obstruction chronique des bronches (**4.2**),[151] ou encore dans des cas d'infections par le VIH-1 comme le Viracept® (mésylate de nelfinavir (**4.3**), Figure 1).[152]

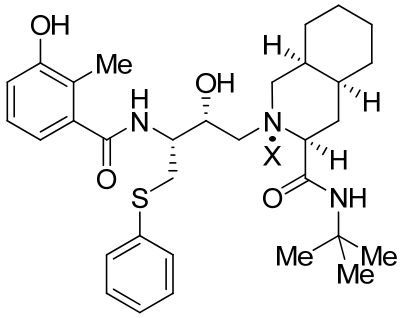


4.1



4.2, (AZ-D4407)

(149) Pour d'autres exemples impliquant la chimie ionique, voir : (a) Réf 133. (b) Lusinchi, M.; Stanbury, T. V.; Zard, S. Z. *Chem. Commun.* **2002**, 1532. (c) Réf 65.
(150) Wang, Y.; Chackalamannil, S.; Hu, Z.; Clader, J. W.; Greenlee, W.; Billard, W.; Binch, H., III; Crosby, G.; Ruperto, V.; Duffy, R. A.; McQuade, R.; Lachowicz, J. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 2247.
(151) Alcaraz, M.-L.; Atkinson, S.; Cornwall, P.; Foster, A. C.; Gill, D. M.; Humphries, L. A.; Keegan, P. S.; Kemp, R.; Merifield, E.; Nixon, R. A.; Noble, A. J.; O'Beirne, D.; Patel, Z. M.; Perkins, J.; Rowan, P.; Sadler, P.; Singleton, J. T.; Tornos, J.; Watts, A. J.; Woodland, I. A. *Org. Process Res. Dev.* **2005**, *9*, 555.
(152) Kaldor, S. W.; Kalish, V. J.; Davies, J. F., II; Shetty, B. V.; Fritz, J. E.; Appelt, K.; Burgess, J. A.; Campanale, K. M.; Chirgadze, N. Y.; Clawson, D. K.; Dressman, B. A.; Hatch, S. D.; Khalil, D. A.; Kosa, M. B. Lubbehusen, P. P.; Muesing, M. A.; Patick, A. K.; Reich, S. H.; Su, K. S.; Tatlock, J. H. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 3979.



X = $MeSO_3H$
4.3, (AG-1343)

Figure 1

Dans une première partie, nous évoquerons les méthodes de synthèse des thioéthers aryliques que l'on rencontre le plus fréquemment dans la littérature. Nous verrons ensuite la nouvelle approche radicalaire à ce type de structures que nous avons mise au point. Enfin, quelques applications viendront illustrer l'utilité des produits nouvellement préparés.

I. Voies d'accès principales aux thioéthers aryliques

I.1. La substitution nucléophile aromatique (S_NAr)

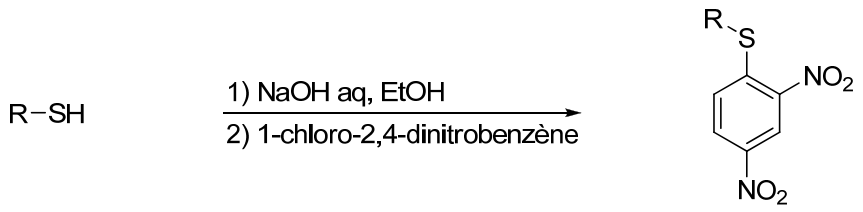
Nous nous limiterons ici au sens strict de la S_NAr — avec son mécanisme d'addition–élimination — et nous ne parlerons ni de la "S_N1 aromatique" que l'on peut rencontrer notamment avec les sels de diazonium,[153] ni de la $S_{RN}1$ qui ne trouve que peu d'applications dans le cas de la formation de thioéthers *mono*aryliques, les rendements étant généralement plutôt faibles.[154]

I.1.1. S_NAr sur des substrats activés

La réaction entre le thiocyanate de potassium et le 1-bromo-2,4-dinitrobenzène constitue un des premiers exemples de S_NAr d'un anion soufré sur un halogénure d'aryle très activé.[155]

(153) De manière assez anecdotique, Leuckart est le premier à avoir fait réagir le sel de potassium du xanthogénate de *O*-éthyle sur des chlorures de phényldiazonium, pour donner des xanthates aryliques. Voir : Leuckart, R. *J. Prakt. Chem.* **1890**, *41*, 189.
(154) $S_{RN}1$ est le nom donné à la substitution aromatique par mécanisme radicalaire en chaîne découverte en 1970 par Bunnett *et al*. Pour des explications détaillées, voir : (a) Bunnett, J. F. *Acc. Chem. Res.* **1978**, *11*, 413. (b) Rossi, R. A. *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 164.
(155) Austen, P. T. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1875**, *8*, 1182.

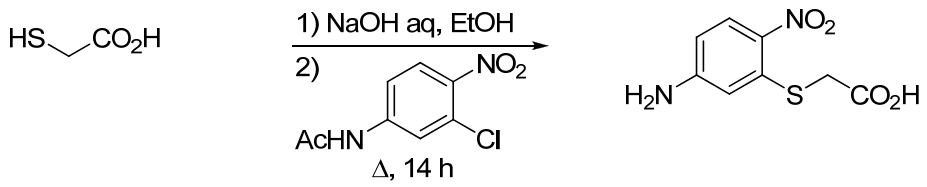
Plus près de nous, la S_NAr de différents thiolates sur des halogénures d'aryle a été systématiquement entreprise (éq 1).[156]



(1)

A l'époque, les thiols (ou mercaptans) connaissaient un intérêt grandissant et il paraissait alors impératif de trouver un moyen simple de les isoler, puisque trop souvent instables et difficilement purifiés. Les auteurs ont proposé le 1-chloro-2,4-dinitrobenzène comme nouveau réactif pour leur identification. En effet, ce composé aromatique forme des thioéthers aryliques souvent cristallins qui sont aisément purifiés par de simples recristallisations.

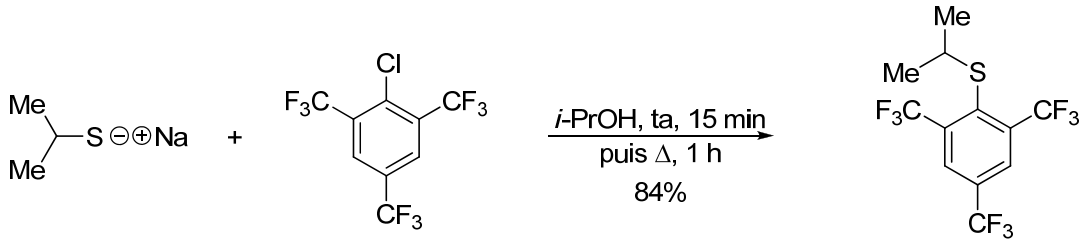
D'une manière très similaire, nous pouvons citer l'exemple d'un brevet protégeant des intermédiaires de synthèse pour la préparation de colorants. Il rapporte, entre autres, la S_NAr de l'acide thioacétique avec des halogénures d'aryle nitrés (éq 2).[157]



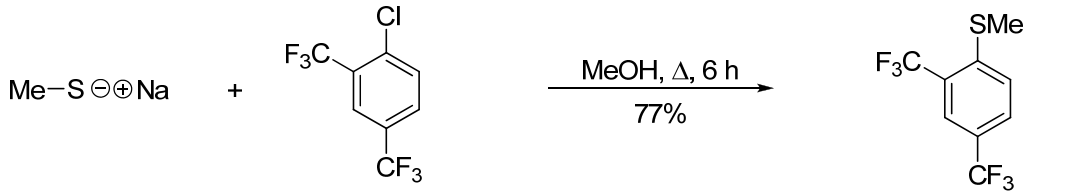
(2)

Comme l'illustre aussi l'exemple ci-après,[158] au moins un voire deux ou trois groupements électro-attracteurs sont nécessaires pour que le mécanisme d'addition–élimination propre aux S_NAr puisse se déclencher. En effet, la réaction de l'*iso*-propanethiolate de sodium sur le 2,4,6-*tris*(trifluorométhyl)chlorobenzène a lieu rapidement à température ambiante (éq 3) alors que la réaction du méthanethiolate de sodium avec le 2,4-*bis*(trifluorométhyl)chlorobenzène est très lente même au reflux du méthanol (éq 4). Celui-ci réagit aussi très lentement avec le 2-(trifluorométhyl)chlorobenzène à 200 °C dans un autoclave (éq 5).

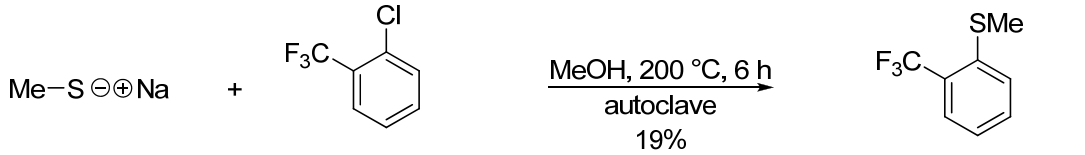
(156) (a) Bost, R. W.; Turner, J. O.; Norton, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, *54*, 1985. (b) Bost, R. W.; Turner, J. O.; Conn, M. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, *55*, 4956.
(157) (a) Kershaw, A. (Imperial Chemical Industries Ltd.) U.S. Patent 2 041 716, 1934. (b) Imperial Chemical Industries Ltd. FR. Patent 780 998, 1935.
(158) McBee, E. T.; Graham, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 4235.



(3)



(4)



(5)

En dehors de l'emploi traditionnel d'halogénures d'aryle dans les réactions de substitutions nucléophiles aromatiques, il est possible d'utiliser des aryles nitrés. En effet, sous certaines conditions, le groupement nitro peut être déplacé par un nucléophile.[159] Le début de la synthèse de la (±)-chuangxinmycine décrite par Kozikowski *et al*. en est d'ailleurs une belle application (Schéma 1).[160]

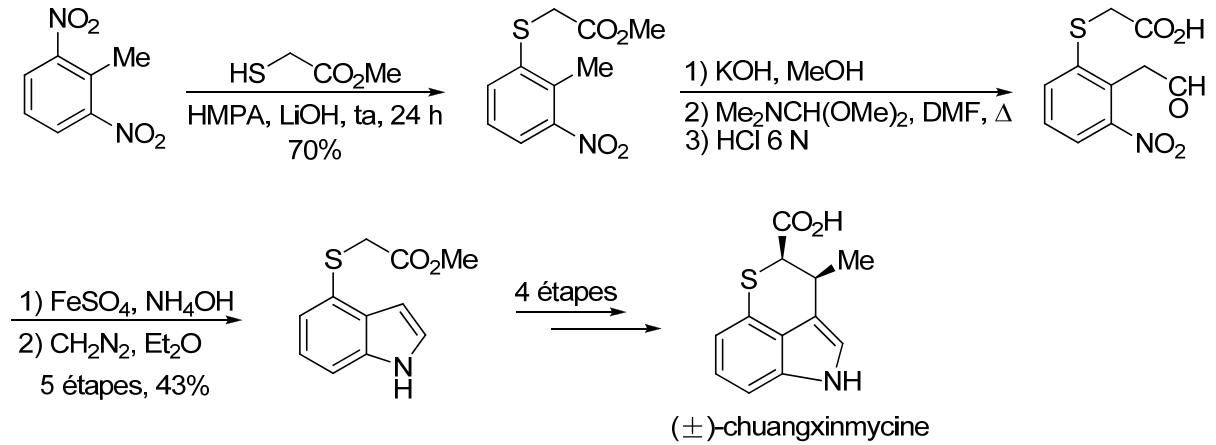


Schéma 1

(159) Pour une revue sur le sujet, voir : Beck, J. R. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 2057.
(160) (a) Kozikowski, A. P.; Greco, M. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1165. (b) Kozikowski, A. P.; Greco, M. N.; Springer, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 7622.

L'ajout de lithine en poudre sur une solution de 2-mercaptoacétate de méthyle et de 2,6-dinitrotoluène commercial a conduit au thioéther désiré avec un bon rendement. Une réaction de Leimgruber–Batcho a ensuite permis l'élaboration de l'indole.[161]

Plus récemment, Smith III *et al.* ont élu la S_NAr comme stratégie dans la synthèse d'un fragment de la (+)-thiazinotriénomycine E, antibiotique isolé de *Streptomyces* sp. MJ672-m3.[162] La réaction du thioacétate de méthyle sur l'aryle triplement activé **4.4** — dans le DMF à basse température — a donné le thioéther arylique correspondant **4.5** avec un très bon rendement (Schéma 2).

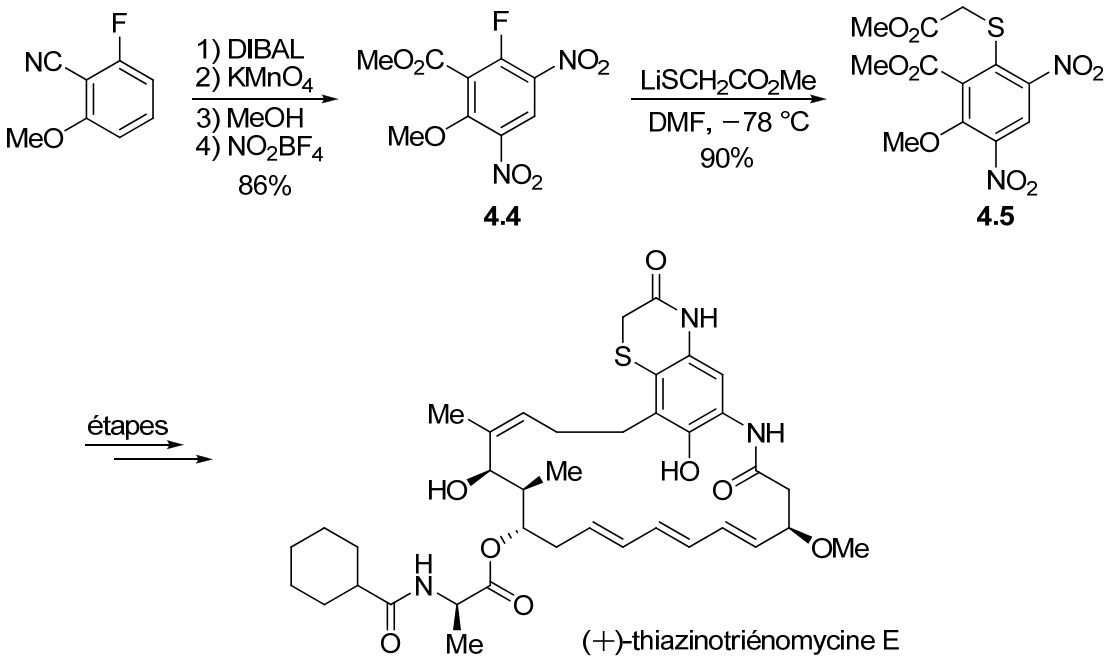


Schéma 2

Enfin, la réaction de S_NAr de thiolates sur des halogénures d'aryle activés a été aussi mise en œuvre dans le cadre de la préparation de dérivés de type 1,4-benzothiazines, molécules d'intérêt thérapeutique (Schéma 3).[163]

(161) Leimgruber, W.; Batcho, A. D. U.S. Patent 3 732 245, 1973.
(162) (a) Smith, A. B., III; Wan, Z. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1491. (b) Smith, A. B., III; Wan, Z. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3738.
(163) Cecchetti, V.; Calderone, V.; Tabarrini, O.; Sabatini, S.; Filipponi, E.; Testai, L.; Spogli, R.; Martinotti, E.; Fravolini, A. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 3670.

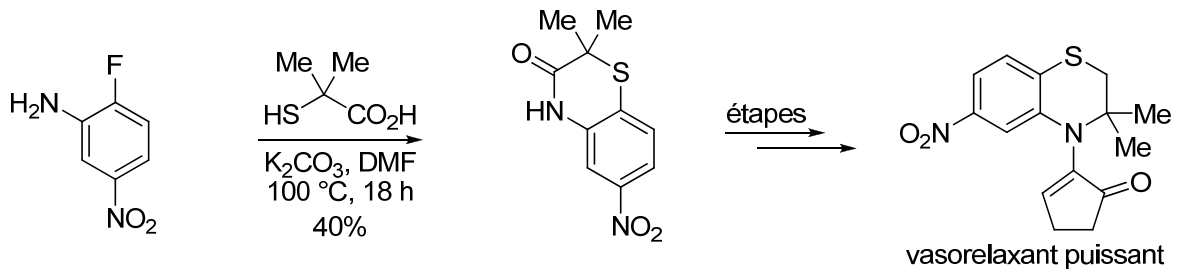


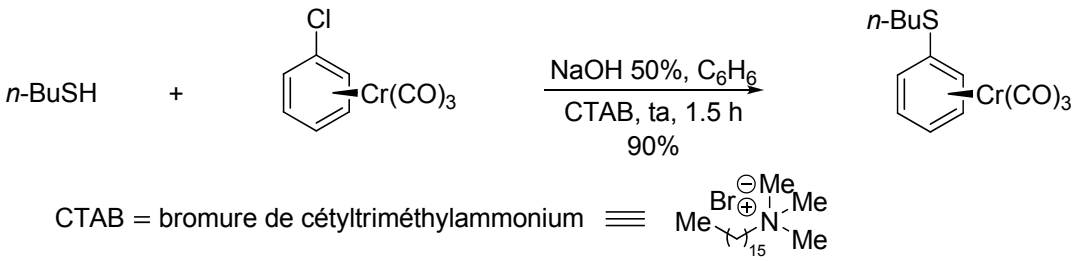
Schéma 3

I.1.2. S_NAr sur des substrats peu activés

En règle générale, il est difficile voire impossible de réaliser des substitutions nucléophiles aromatiques sur des halogénures d'aryle peu ou pas activés. Une solution intéressante a été mise au point par Tiecco *et al.* pour le cas des thiolates.[164] On peut augmenter leur nucléophilie en les dissociant fortement de leur contre-ion, en utilisant l'hexaméthylphosphoramide (HMPA) comme solvant. Dans ces conditions, l'*iso*-propanethiolate de sodium réagit sur le chlorobenzène pour donner le thioéther de phényle **4.6** avec un rendement de 57% (éq 6).

(6)

La méthode de Maiorana *et al.* est aussi remarquable.[165] L'activation d'halogénures d'aryle par le complexe $Cr(CO)_3$ permet de réaliser des S_NAr dans des conditions de catalyse par transfert de phase particulièrement douces et efficaces (éq 7).



(7)

(164) Cogolli, P.; Maiolo, F.; Testaferri, L.; Tingoli, M.; Tiecco, M. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2642.
(165) Alemagna, A.; Del Buttero, P.; Gorini, C.; Landini, D.; Licandro, E.; Maiorana, S. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 605.

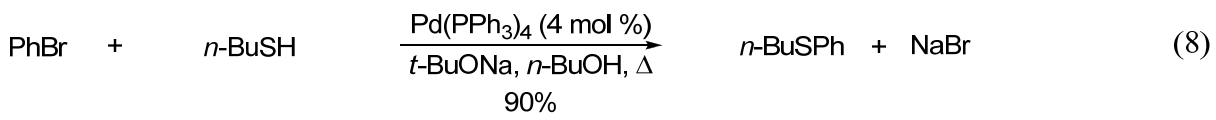
Notons que d'autres conditions basées sur la catalyse par transfert de phase ont aussi été développées.[166]

Finalement, de part sa simplicité de mise en œuvre et la disponibilité des réactifs, la S_NAr est une méthode de choix dans la synthèse de thioéthers aryliques. Néanmoins, elle reste souvent limitée aux composés aromatiques très activés. Notons que nous nous sommes limités aux exemples de thioéthers *mono*aryliques et qu'ils ne sont qu'un petit aperçu de ce que l'on peut trouver dans la littérature.[167]

I.2. Les réactions métallo-catalysées[168]

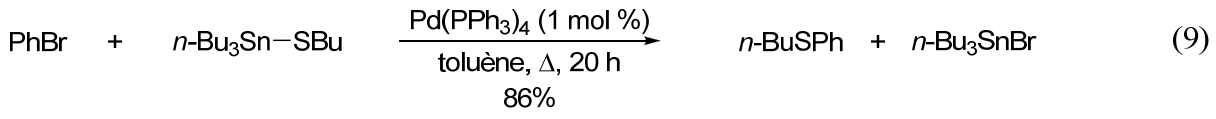
I.2.1. Par le palladium

Le premier exemple a été décrit par Migita *et al*. en 1978.[169] Ils ont montré que les bromures et iodures d'aryle réagissaient très bien avec les thiolates aliphatiques ou aromatiques pour donner les thioéthers correspondants en présence de quantités catalytiques de palladium(0) (éq 8).



(8)

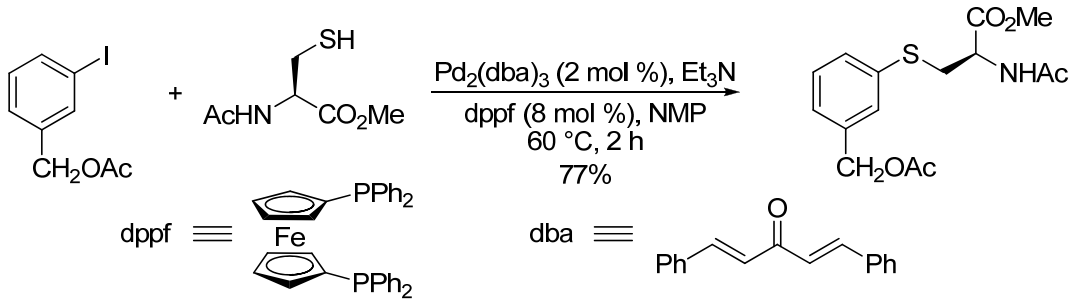
Selon les mêmes auteurs, il est possible de préparer des thioéthers aryliques à partir de bromures d'aryle et de sulfures stannylés, ceci toujours catalysé par du palladium(0) (éq 9). Dans le cas des thioéthers *di*aryliques divers substituants portés par l'aryle sont tolérés.[170]



(9)

(166) Brunelle, D. J. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1309 et les références citées.
(167) Pour une revue générale sur la S_NAr, voir : Bunnett, J. F.; Zahler, R. E. *Chem. Rev.* **1951**, *49*, 273.
(168) Pour une revue générale sur la formation de liaisons carbone–soufre métallo-catalysée, voir : Kondo, T.; Mitsudo, T. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3205.
(169) (a) Kosugi, M.; Shimizu, T.; Migita, T. *Chem. Lett.* **1978**, 13. (b) Migita, T.; Shimizu, T.; Asami, Y.; Shiobara, J.; Kato, Y.; Kosugi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 1385.
(170) Kosugi, M.; Ogata, T.; Terada, M.; Sano, H.; Migita, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*, 3657.

Dans les conditions décrites par Migita *et al.*,[169] les dérivés de *N*-acétyl-L-cystéine ne réagissent pas avec les iodures d'aryle. En revanche, l'emploi du système $Pd_2(dba)_3$/dppf dans la NMP à 60 °C en présence de Et_3N a conduit aux produits de couplage désirés (éq 10).[171]



(10)

Ces conditions ne sont malheureusement pas adaptées à l'utilisation des bromures et triflates d'aryle.

Comme l'ont repris Hartwig *et al.*, la nature du ligand est primordiale dans l'efficacité du système.[172] En effet, bien que les thiolates de palladium se forment aisément et que leurs éliminations réductrices avec les aryles soient rapides,[172] la concentration et la durée de vie du catalyseur restent limitées par le déplacement des ligands par les thiolates qui conduit à des complexes anioniques (**4.7**) ou par la formation de complexes thiolates pontés (**4.8**) qui ne subissent que de lentes éliminations réductrices (Schéma 4). Pour avoir un catalyseur plus actif, l'idée des auteurs a donc été d'employer un ligand de type phosphine *bidentate* qui se lie suffisamment fortement au métal pour éviter la formation de ces complexes **4.7** et **4.8**.

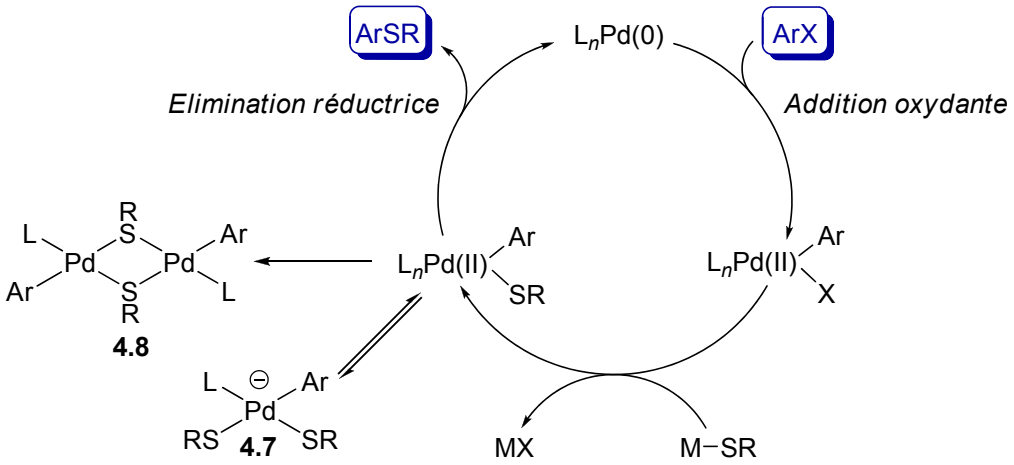
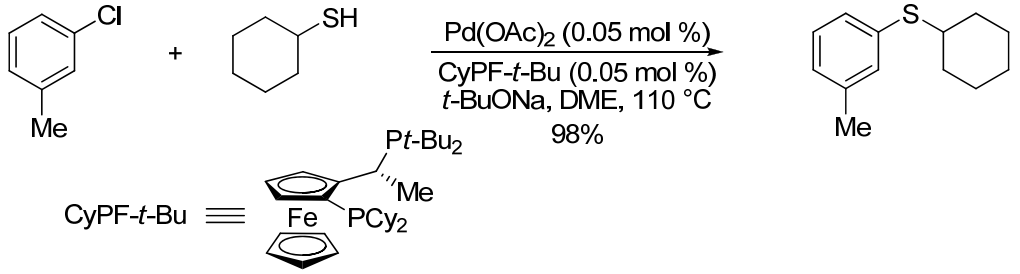


Schéma 4

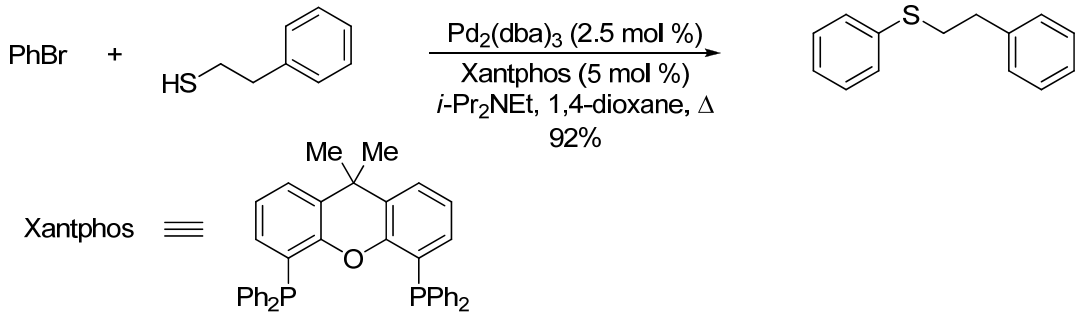
(171) (a) Ciattini, P. G.; Morera, E.; Ortar, G. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4133. Pour une discussion sur le mécanisme, voir : (b) Moreau, X.; Campagne, J.-M.; Meyer, G.; Jutand, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3749.
(172) (a) Fernández-Rodríguez, M. A.; Shen, Q.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2180. (b) Fernández-Rodríguez, M. A.; Shen, Q.; Hartwig, J. F. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 7782 et les références citées.

Ainsi, de très faibles quantités d'un mélange équimolaire de ligand Josyphos CyPF-*t*-Bu (1-dicyclohexylphosphino-2-di-*tert*-butylphosphinoéthylferrocène) et de palladium(II) en présence de *tert*-butylate de sodium à 110 °C dans le DME ont permis le couplage de chlorures d'aryle avec des thiols variés, les rendements allant de 77 à 98% (par exemple, éq 11).

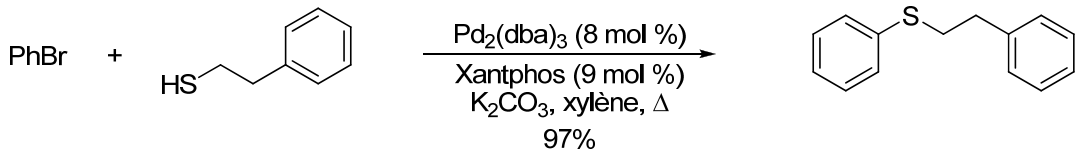


(11)

Nous pouvons encore citer les travaux antérieurs d'Itoh *et al.*[173] (éq 12) ainsi que ceux de Perrio *et al.*[174] (éq 13) concernant le couplage de bromures et triflates d'aryle avec des thiols aliphatiques *via* le système $Pd_2(dba)_3$/Xantphos. Des rendements comparables ont été obtenus par ces auteurs dans des conditions relativement similaires.



(12)



(13)

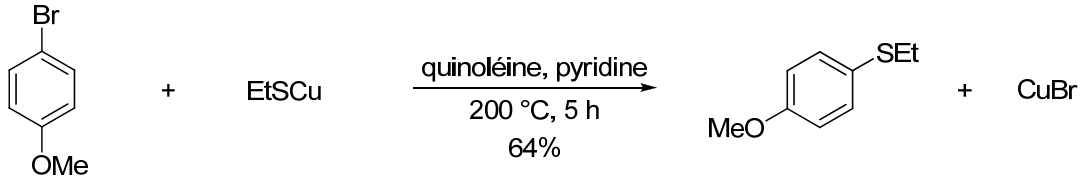
Bien sûr, il existe encore de nombreux exemples dans la littérature et on pourra se reporter aux références citées par les différents auteurs.[175]

Il est aussi intéressant de noter qu'une autre synthèse de la chuangxinmycine a été réalisée en s'appuyant sur une réaction pallado-catalysée pour la formation de la liaison C–S.[176]

(173) Itoh, T.; Mase, T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4587.
(174) Mispelaere-Canivet, C.; Spindler, J.-F.; Perrio, S.; Beslin, P. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5253.
(175) Voir aussi : (a) Murata, M.; Buchwald, S. L. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7397. (b) Cai, L.; Cuevas, J.; Peng, Y.-Y.; Pike, V. W. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4449.

I.2.2. Par le cuivre[177]

La première synthèse de thioéthers monoaryliques impliquant l'utilisation de cuivre semble remonter à la fin des années 1950.[178] Adams *et al*. ont réalisé la condensation de thiolates cuivreux — préparés à partir des thiols correspondants et de l'oxyde cuivreux — sur des halogénures d'aryle dans des conditions plutôt drastiques : chauffage à 200 °C dans des mélanges de quinoléine et de pyridine (par exemple, éq 14).

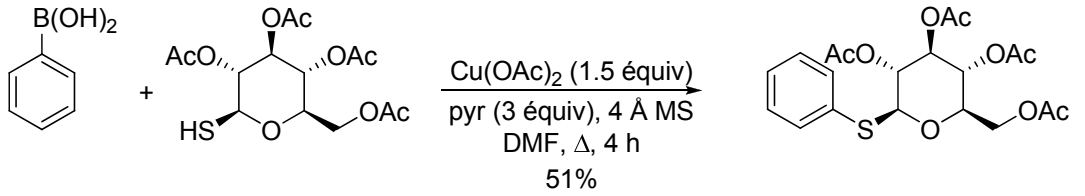


(14)

Ce même type de réaction a été effectué à partir d'halogénures d'aryle, d'alcanethiols et de cuivre(0) dans des autoclaves à des températures dépassant les 250 °C.[179] Quelques thioéthers monoaryliques ont ainsi pu être obtenus mais les rendements n'ont pas été précisés.

Notons aussi que des dérivés de *N*-acétyl-L-cystéine *S*-aryliques avaient déjà été préparés avant ceux de Ortar et sa catalyse au palladium.[171] Des quantités stœchiométriques d'iodure cuivreux et des températures de l'ordre de 100 °C sont néanmoins nécessaires pour former les produits désirés et les rendements sont plutôt faibles (~30%).[180]

Par ailleurs, Guy *et al*. ont développé des conditions plus douces autorisant ainsi l'utilisation de substrats complexes comme des dérivés de sucres (éq 15), mais l'emploi de quantités stœchiométriques de cuivre(II) et de pyridine n'en font toujours pas un processus catalytique au sens propre.[181]

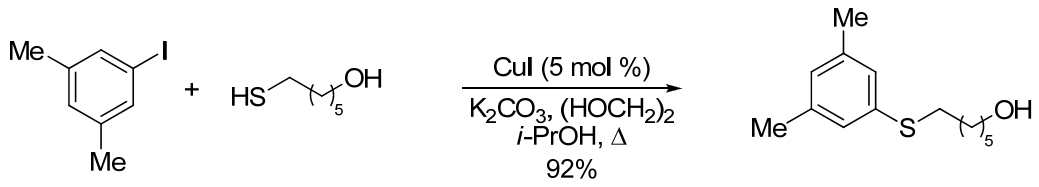


(15)

(176) Kato, K.; Ono, M.; Akita, H. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 10055.
(177) Pour des revues générales sur la formation de liaisons carbone–hétéroatome cupro-catalysée, voir : (a) Ley, S. V.; Thomas, A. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5400. (b) Evano, G.; Blanchard, N.; Toumi, M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3054 et les références 1–3 citées.
(178) (a) Adams, R.; Reifschneider, W.; Nair, M. D. *Croat. Chem. Acta* **1957**, *29*, 277. (b) Adams, R.; Ferretti, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 4927.
(179) Yamamoto, T.; Sekine, Y. *Can. J. Chem.* **1984**, *62*, 1544.
(180) Hickman, R. J. S.; Christie, B. J.; Guy, R. W.; White, T. J. *Aust. J. Chem.* **1985**, *38*, 899.
(181) Herradura, P. S.; Pendola, K. A.; Guy, R. K. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2019.

Ces travaux ont été repris par Liebeskind *et al*. qui ont développé une méthode qui est désormais catalytique en iodure cuivreux (20–30 mol %).[182] Cependant, un seul exemple de préparation de thioéther monoarylique a été décrit.

Buchwald *et al*. ont introduit une méthode très générale qui est expérimentalement simple et fonctionnellement très tolérante.[183] Le système optimisé repose sur le couplage cupro-catalysé d'iodures d'aryle avec des thiols en présence de CuI (5 mol %), K_2CO_3 (2 équiv) et d'éthylène glycol (2 équiv) dans l'*iso*-propanol à 80 °C sous argon (éq 16).



(16)

L'éthylène glycol sert à la fois de cosolvant et de ligand dans la réaction. Sa fonction principale serait de mettre et de garder les espèces de Cu(I) en solution.

Chen *et al*. ont décrit le même type de conditions pour le couplage d'iodures d'aryle. Ils utilisent l'iodure cuivreux (10 mol %) et Cs_2CO_3 (2 équiv) dans un mélange DMF/1,4-dioxane (1:9) à 110 °C.[184] L'éthylène glycol est ici remplacé par le 1,1,1-*tris*(hydroxymethyl)éthane (10 mol %) comme ligand tripode. Bien qu'un seul exemple de formation de thioéther monoarylique ne soit donné, cette méthode ne se limite pas aux seuls thiols, puisque les amides et phénols réagissent tout aussi bien.

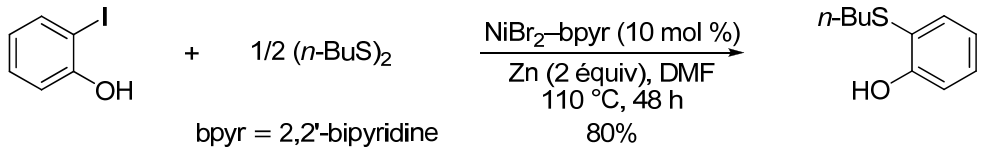
Quelques autres méthodes sont évidemment disponibles pour le chimiste organicien, mais elles n'apportent que peu d'améliorations pour ce qui est de la synthèse de thioéthers *mono*aryliques.[185] En revanche, il existe un nombre beaucoup plus impressionnant de publications sur la préparation de thioéthers *di*aryliques.

I.2.3. Par le nickel

Il n'existe que peu d'exemples de synthèses de thioéthers *mono*aryliques impliquant la catalyse au nickel. Nous pouvons citer les travaux de Taniguchi qui décrivent la synthèse de

(182) Savarin, C.; Srogl, J.; Liebeskind, L. S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4309.
(183) Kwong, F. Y.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3517.
(184) Chen, Y.-J.; Chen, H.-H. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5609.
(185) Par exemple, voir : (a) Bates, C. G.; Gujadhur, R. K.; Venkataraman, D. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2803. (b) Zhu, D.; Xu, L.; Wu, F.; Wan, B. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5781. (c) Liu, S.; Pestano, J. P. C.; Wolf, C. *Synthesis* **2007**, 3519.

n-butylthioéthers aryliques à partir d'iodures d'aryle (2 équiv) et de disulfures dibutyliques (1 équiv) en présence du système $NiBr_2$–bpyr (1:1, 10 mol %) et de zinc (2 équiv) dans le DMF à 110 °C (éq 17).[186]



(17)

L'emploi de zinc permet la réduction des espèces non productives de Ni(II) en espèces actives de Ni(0) et Ni(I). Un mécanisme similaire a été proposé par Morales-Morales *et al*. pour des réactions catalysées par des complexes fluorés de *bis*-iminonickel(II) en forme de pinces (Schéma 5).[187] Peu après, ils ont rapporté un autre système catalytique plus général.[188]

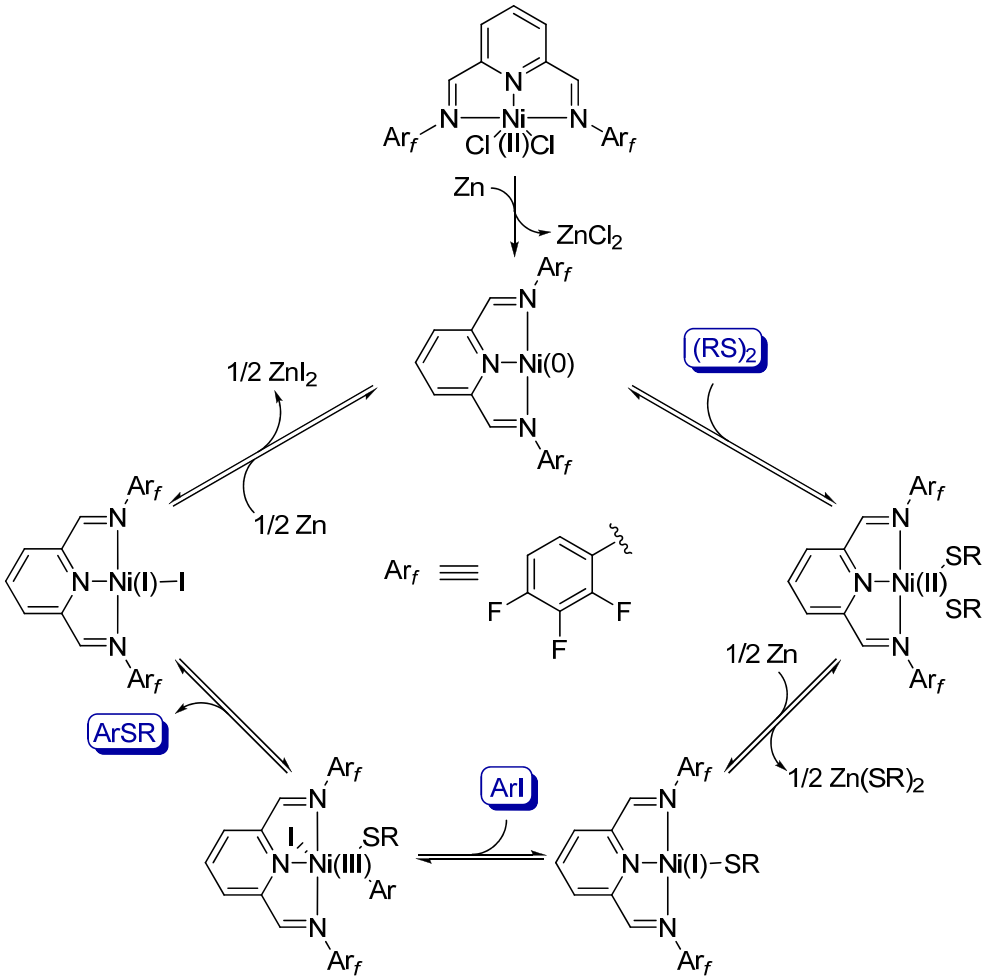


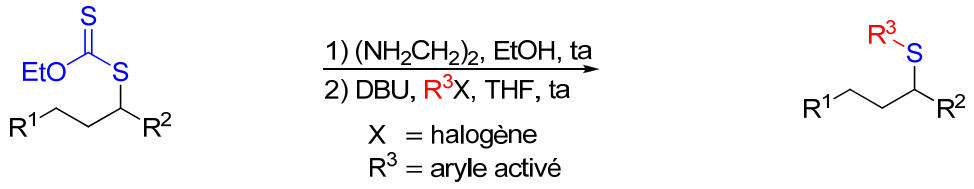
Schéma 5

(186) Taniguchi, N. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6904.
(187) Baldovino-Pantaleón, O.; Hernández-Ortega, S.; Morales-Morales, D. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 236.
(188) Gómez-Benítez, V.; Baldovino-Pantaleón, O.; Herrera-Álvarez, C.; Toscano, R. A.; Morales-Morales D. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5059.

II. Nouvelle voie d'accès aux thioéthers de *o*-chlorophényle

Une recherche rapide dans le Beilstein permet de s'apercevoir qu'en dehors des principales méthodes déjà évoquées (*cf.* **I.**), les thioéthers de *o*-chlorophényle peuvent aussi être synthétisés par simples réactions d'alkylation du 2-chlorothiophénol.[189]

Si l'on considère la fonction xanthate comme point de départ pour la synthèse de thioéthers aryliques, on pourrait envisager une stratégie relativement classique en deux étapes. La première serait l'aminolyse du xanthate en thiol,[190] et la deuxième serait l'arylation du thiolate par un halogénure d'aryle (R^3X) suffisamment activé (éq 18). Cette méthode a déjà fait ses preuves dans notre laboratoire (*cf.* **Chapitre 2 III.2.2.**).[117,121]



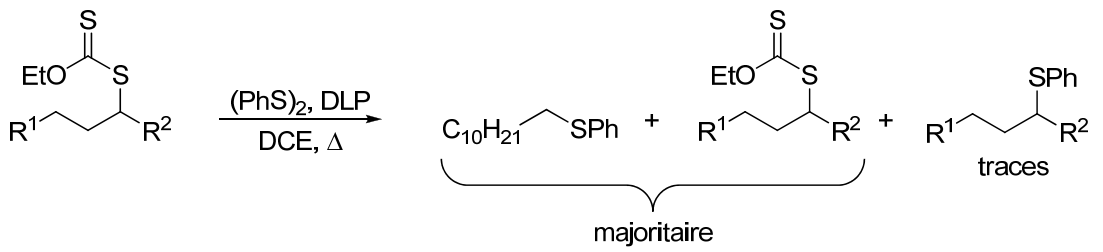
(18)

Récemment, nous avons mis au point une nouvelle stratégie basée sur la chimie radicalaire qui permet la transformation de la fonction xanthate en thioéther de *o*-chlorophényle en une seule étape et, dans certains cas, les produits formés ont été oxydés en sulfoxydes et l'élimination d'acide sulfénique a fourni des motifs de type vinylsilanes.

II.1. Mécanisme

Les premiers essais pour obtenir des thioéthers de phényle par voie radicalaire en utilisant le DLP comme initiateur et le disulfure de phényle comme source de thioéther dans le DCE ont été plutôt décevants : la conversion n'a jamais été complète et des quantités inacceptables de thioéthers provenant de l'attaque directe du radical primaire issu de l'amorce (**4.9**) ont été formées (éq 19).[191]

(189) Par exemple, voir : (a) Schuetz, R. D.; Baldwin, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 162. (b) Naghipur, A.; Reszka, K.; Sapse, A.-M.; Lown, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 258. (c) Wickiser, D. I.; Wilson, S. A.; Snyder, D. E.; Dahnke, K. R.; Smith, C. K., II; McDermott, P. J. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1092. (d) Lanter, J. C.; Fiordeliso, J. J.; Allan, G. F.; Musto, A.; Hahn, D. W.; Sui, Z. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 5646.
(190) Mori, K.; Nakamura, Y. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 4170.
(191) Ces travaux préliminaires ont été réalisés par le Dr. B. Quiclet-Sire.



(19)

En revanche, le remplacement du disulfure de phényle par le disulfure de *o*-chlorophényle (**4.10**) a conduit à de bien meilleurs résultats.[192] D'un point de vue mécanistique, l'atome de chlore semble offrir suffisamment de "protection stérique" à son atome de soufre voisin pour limiter l'attaque du radical undécyle (**4.9**) issu de l'initiateur qui conduirait alors au thioéther **4.11** non désiré (voie A, Schéma 6).

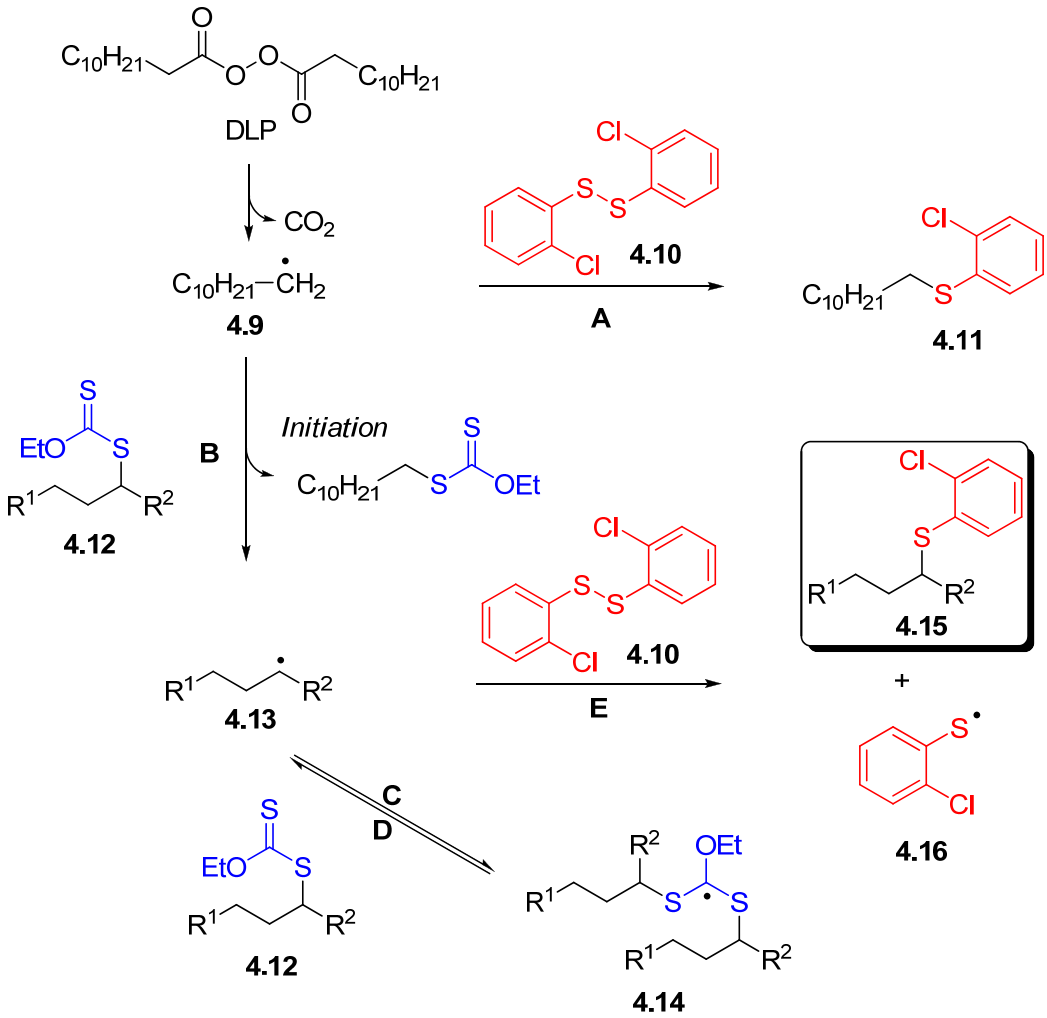


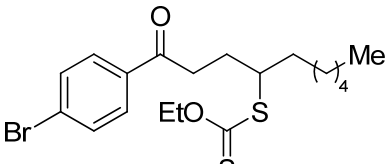
Schéma 6

(192) Le disulfure de *o*-chlorophényle a été synthétisé par oxydation du 2-chlorothiophénol par le perborate de sodium. Voir : McKillop, A.; Koyunçu, D.; Krief, A.; Dumont, W.; Renier, P.; Trabelsi, M. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5007.

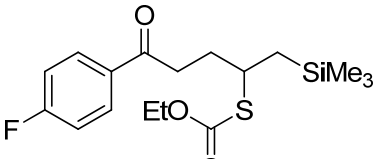
Le radical primaire issu du DLP n'a en fait pas d'autre choix que d'attaquer l'atome de soufre de la fonction thiocarbonyle du xanthate **4.12**, initiant ainsi la réaction désirée (voie B). Le nouveau radical produit (**4.13**) peut s'additionner sur le thiocarbonyle d'une molécule de xanthate de départ (**4.12**) (voie C). Le radical tertiaire **4.14** produit est trop encombré pour dimériser (ou le fait de manière réversible) et ne peut pas se dismuter. Finalement, il ne peut que fragmenter selon la liaison C−S (voie D) ce qui régénère le radical **4.13** et le xanthate de départ (**4.12**). Les produits de cette réaction étant identiques aux réactifs, elle est dite dégénérée et d'un point de vue macroscopique tout se passe comme si elle n'existait pas. Cela a pour effet d'allonger la durée de vie du radical **4.13** dans le milieu. L'addition sur le disulfure "encombré" **4.10** est désormais possible et le thioéther arylique **4.15** peut être formé (voie E). Le radical thiyle **4.16** peut quant à lui capturer le radical **4.13** pour donner aussi le produit désiré, ou se combiner avec un autre radical thiyle pour redonner le disulfure de départ (**4.10**). Cependant, il ne peut pas propager la chaîne radicalaire et une quantité au moins stœchiométrique d'initiateur est donc nécessaire.

II.2. Synthèse des xanthates précurseurs

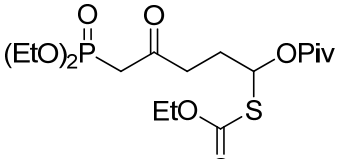
Avant d'étudier l'étendue et les limitations de cette nouvelle réaction radicalaire, nous nous sommes constitués une collection de xanthates ; certains étaient d'ailleurs disponibles au laboratoire et d'autres avaient déjà été décrits auparavant (Figure 2).[193]



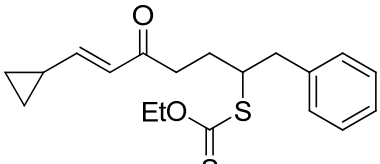
4.17



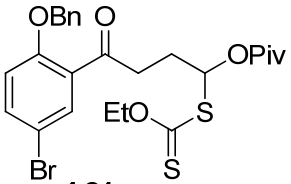
4.18



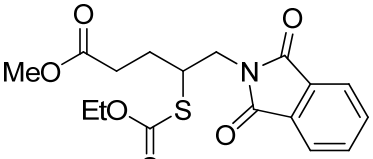
4.19



4.20



4.21



4.22

(193) (a) Pour la synthèse de **4.17**, voir : réf 149b. (b) Pour la synthèse de **4.18**, voir : Briggs, M. E.; Zard, S. Z. *Synlett* **2005**, 334. (c) Pour la synthèse de **4.19** et **4.20**, voir : **Chapitre 2**. (d) **4.21** a été synthétisé par le Dr. A. Cordero-Vargas (DCSO, Ecole Polytechnique). (e) Pour la synthèse de **4.22**, voir : Dublanchet, A.-C.; Lusinchi, M.; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5715. (f) Pour la synthèse de **4.23**, voir : Ferjancic, Z.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Synthesis* **2008**, 2996. (g) **4.24** a été synthétisé par le Dr. T. V. Stanbury (DCSO, Ecole Polytechnique). (h) Pour la synthèse de **4.25**, voir : réf 117.

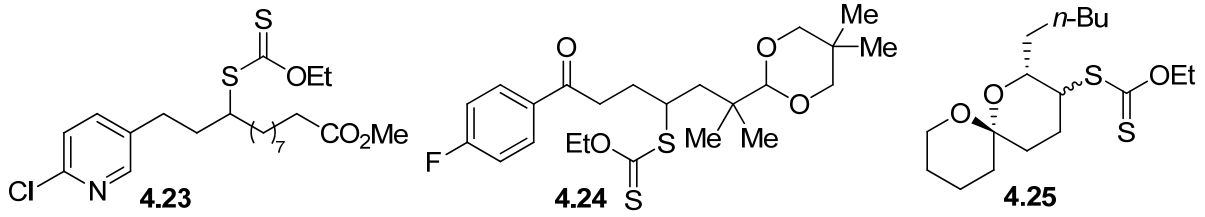


Figure 2

De nouveaux composés ont été bien sûr préparés. Par exemple, le produit **4.30** a été synthétisé selon la séquence reportée sur le Schéma 7.

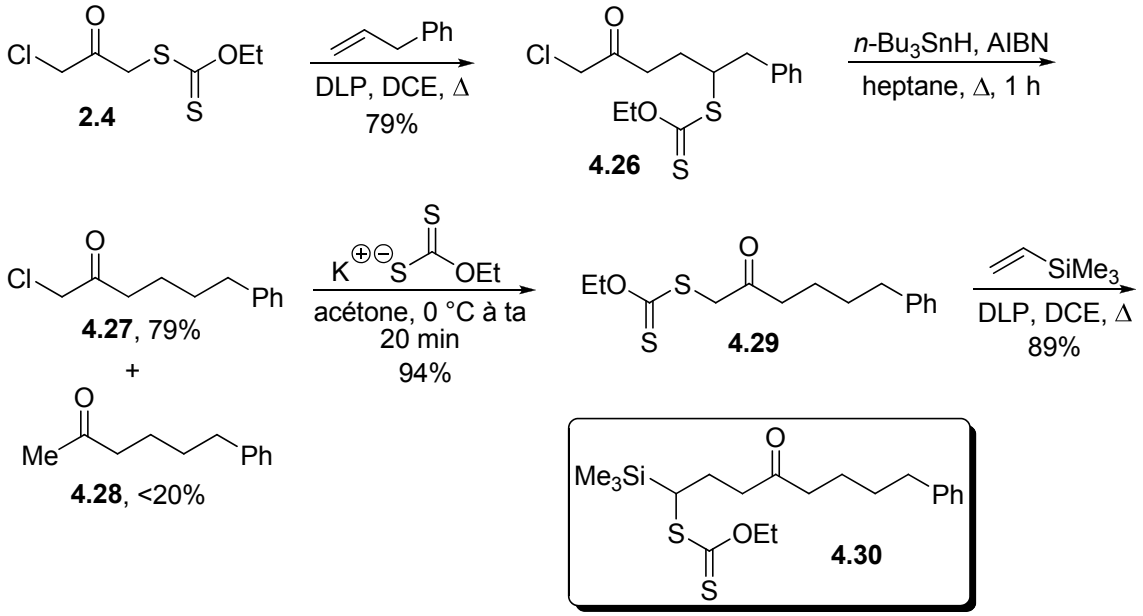


Schéma 7

L'addition radicalaire du monoxanthate issu de la 1,3-dichlorocétone sur l'allylbenzène a conduit à l'adduit **4.26** avec un bon rendement. La réduction du groupement xanthate par le système *n*-Bu_3SnH/AIBN dans l'heptane a ensuite fourni le produit désiré avec un rendement de 79%. Notons que dans ces conditions, le chlore a lui aussi été réduit mais dans une moindre mesure. Le déplacement de l'halogène par le sel de potassium du xanthogénate de *O*-éthyle dans l'acétone a donné le xanthate correspondant avec un excellent rendement. Finalement, une addition radicalaire dans les conditions classiques a permis d'obtenir l'adduit **4.30** avec un bon rendement.

Le composé **4.32** a quant à lui été synthétisé comme suit (Schéma 8). La substitution nucléophile de la benzylamine sur le 3-bromocyclohexène a conduit à l'amine secondaire correspondante qui a été ensuite acylée par le chlorure de chloroacétyle. Le xanthate **4.31** a

finalement été obtenu dans des conditions standards de S_N2 (76% de rendement sur les trois étapes) puis il a été engagé dans une cyclisation radicalaire pour donner le bicycle **4.32** avec un rendement moyen.

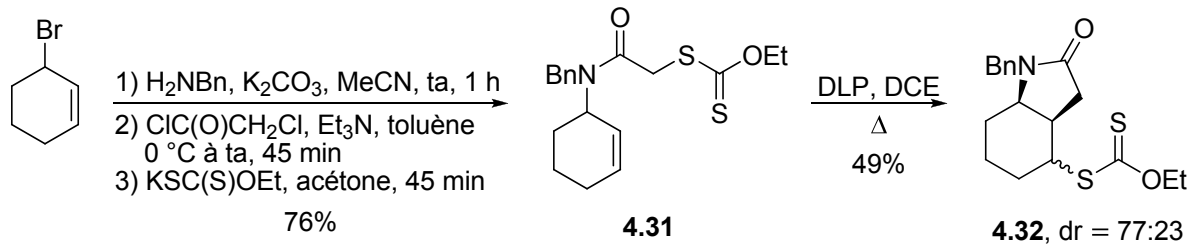


Schéma 8

Un autre substrat intéressant (**4.33**) a été synthétisé à partir du (−)-*trans*-pinocarvéol, lui-même préparé par une séquence de photooxygénation–réduction du (+)-α-pinène en présence de tétraphénylporphine (TPP) comme photosensibilisateur (Schéma 9).

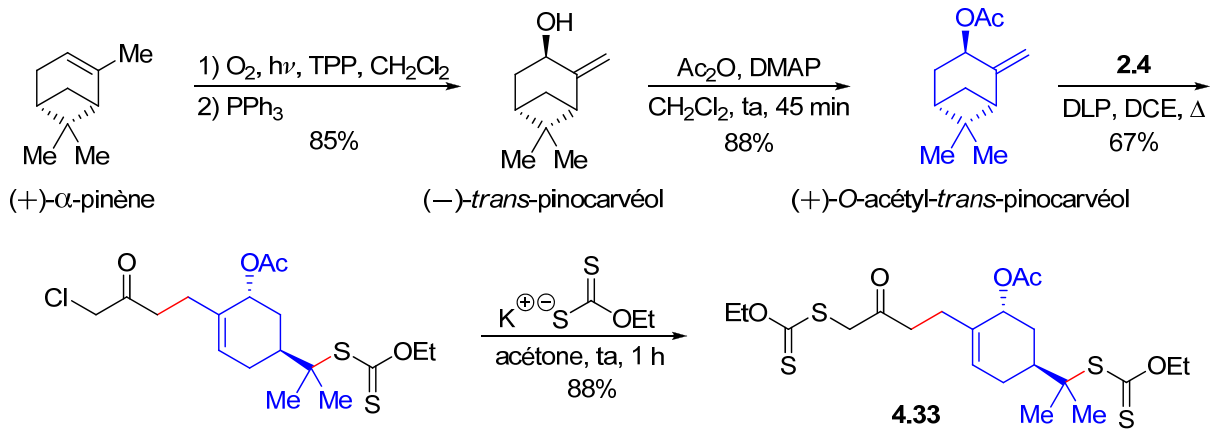
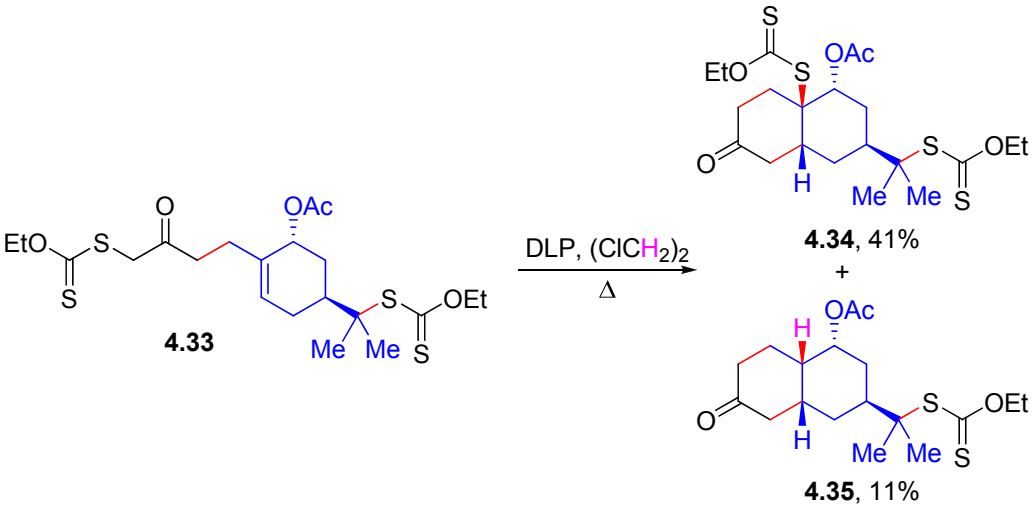


Schéma 9

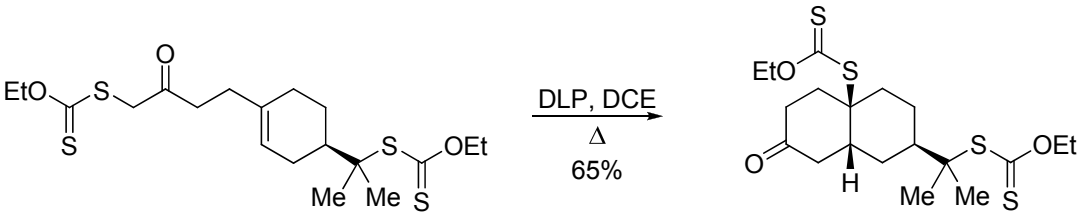
Lorsque ce nouvel adduit a été engagé dans les conditions de cyclisation radicalaire, nous avons été en mesure d'isoler le produit désiré avec un rendement modeste (éq 19). La réaction n'est en fait pas complète et un autre produit se forme ; la proportion de ce dernier a tendance à augmenter si l'on essaye de pousser la réaction par ajouts supplémentaires de DLP. Ainsi, il est préférable d'arrêter d'additionner l'initiateur après 35 mol % (7 × 5 mol %). Dans ce cas, la *cis*-décaline **4.34** désirée est isolable avec un rendement de 41% et elle est accompagnée de 11% de produit réduit (**4.35**).



(19)

Ce résultat surprenant est lié à la découverte réalisée au laboratoire il y a maintenant plusieurs années.[194] En effet, il avait alors été observé que des fonctions xanthates portées par des sucres — dont les groupements −OH étaient protégés par des groupements benzoyles ou acétyles — étaient réduites par le solvant, en l'occurrence le cyclohexane. Le succès de cette opération repose sur deux considérations : le radical généré possède un temps de vie suffisamment long pour pouvoir réagir avec le solvant *et* l'abstraction d'hydrogène doit être très favorisée par la présence des groupements acétates et benzoates entourant le centre radicalaire (facteur polaire).

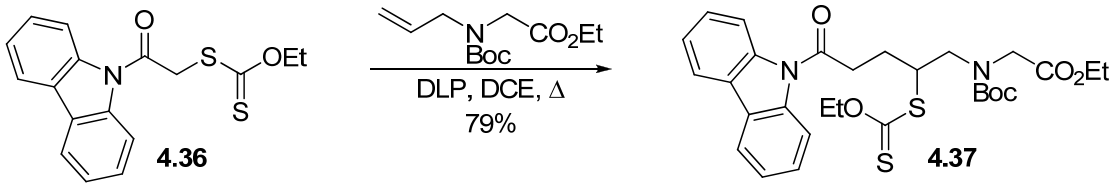
Dans notre cas, il semblerait que le DCE (le solvant) joue le rôle du donneur d'hydrogène et que se soit le groupement acétate — qui se situe en α de la fonction xanthate dans le composé **4.34** — qui exerce l'effet polaire nécessaire pour que la réduction ait lieu. Ceci est aussi supporté par le fait que dans le cas où le groupement acétate est absent, aucun produit de réduction n'a été détecté (éq 20).[116,195a] Par ailleurs, selon les données spectroscopiques des composés **4.34** et **4.35** et par analogie à ce qui a déjà été décrit,[116,195] il semblerait que la stéréochimie des deux décalines formées soit *cis*.[196]



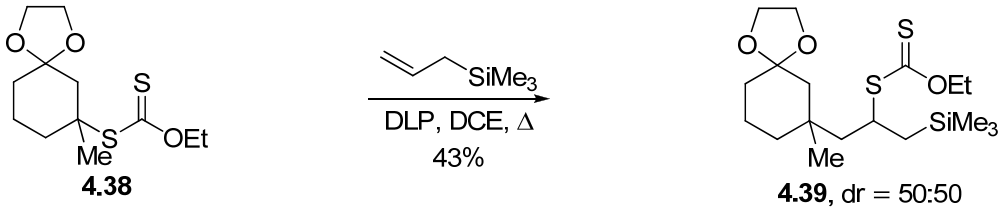
(20)

(194) Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9190.
(195) (a) El Quacemi, M. Thèse de doctorat, Ecole Polytechnique 2005. (b) Pour de plus amples explications relatives à la stéréochimie, voir la **Partie Expérimentale** de ce manuscrit.
(196) Pour une revue, voir : Singh, V.; Iyer, S. R.; Pal, S. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9197.

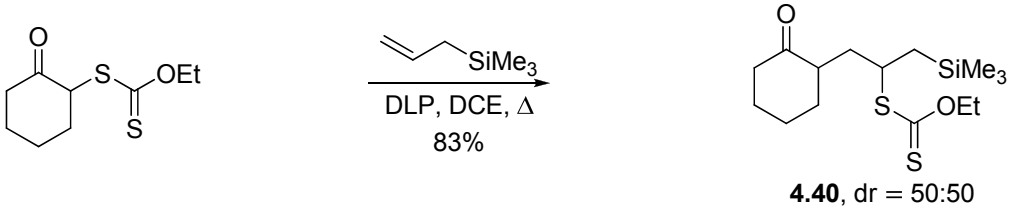
Trois autres xanthates (**4.37**, **4.39** et **4.40**) ont été préparé dans les conditions classiques d'additions radicalaires intermoléculaires sur des oléfines (éqs 21–23).[197]



(21)



(22)



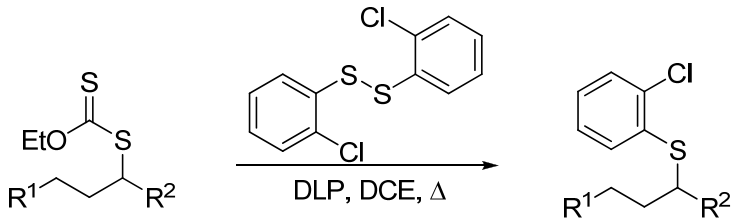
(23)

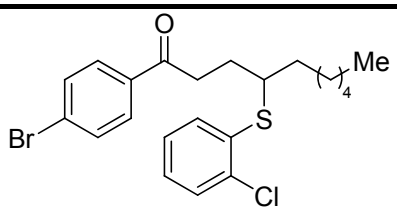
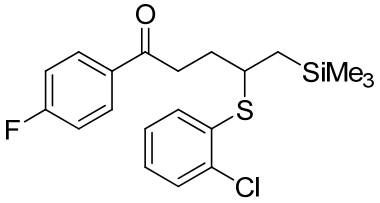
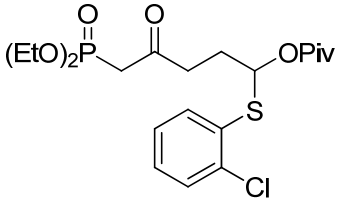
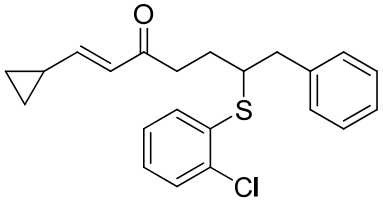
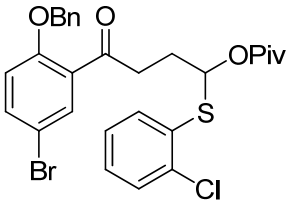
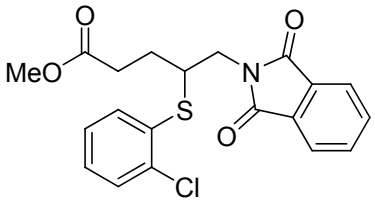
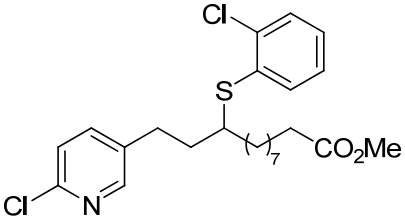
II.3. Formation des thioéthers aryliques

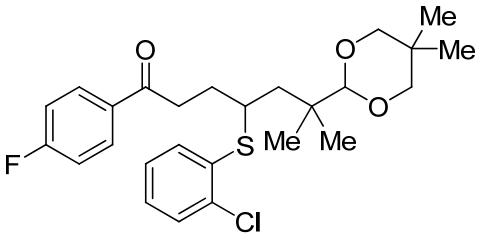
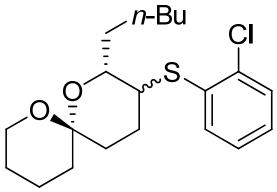
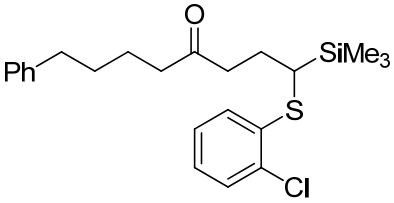
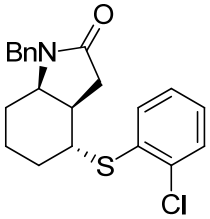
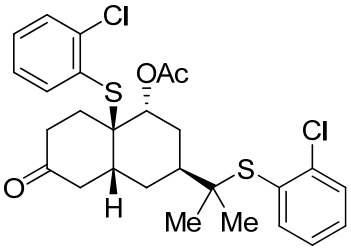
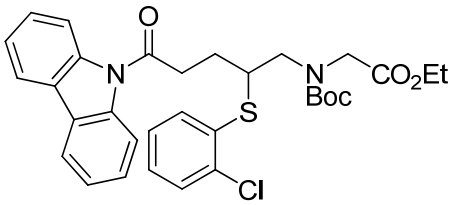
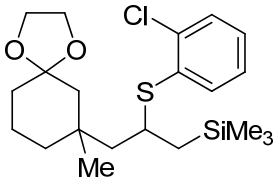
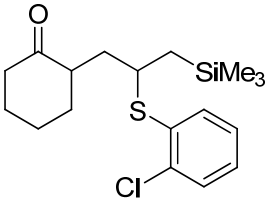
Avec ces xanthates entre nos mains, nous avons pu tester le potentiel de cette nouvelle réaction radicalaire. Les conditions typiques qui ont été mises en œuvre sont les suivantes : une solution de xanthate (1 équiv) et de disulfure **4.10** (2 équiv) dans le DCE (1 mL/mmol de disulfure) a été chauffée au reflux pendant 15 min sous flux d'azote. Le DLP (20 mol %) a ensuite été ajouté toutes les heures jusqu'à disparition totale du xanthate de départ ou jusqu'à ce qu'il n'y ait plus d'évolution en CCM. Dans la plupart des cas, il a fallu environ 400 mol % de DLP au total. Le solvant a ensuite été évaporé et le résidu purifié par chromatographie sur gel de silice. Notons toutefois que les purifications se sont avérées de temps à autre délicates ; les produits de la réaction ont en effet des polarités très similaires à celles des xanthates de départ sur gel de silice. Les résultats obtenus avec les différents xanthates sont reportés dans le tableau suivant.

(197) (a) Pour la synthèse de **4.36**, voir : réf 57. (b) Pour la synthèse de **4.38**, voir : réf 39.

Tableau 1



entrée	xanthate	produit[a]		rendement[b] (%)
1	**4.17**		**4.41**	74
2	**4.18**		**4.42**	53 (64)[c]
3	**4.19**		**4.43**	56
4	**4.20**		**4.44**	37 (40)[c]
5	**4.21**		**4.45**	58
6	**4.22**		**4.46**	87
7	**4.23**		**4.47**	75

8	**4.24**		**4.48**	67
9	**4.25**		**4.49**	76 dr = 55:45
10	**4.30**		**4.50**	33 (38)[c]
11	**4.32**		**4.51**	51 (61)[c]
12	**4.34**		**4.52**	45[d]
13	**4.37**		**4.53**	42
14	**4.39**		**4.54**	55
15	**4.40**		**4.55**	78

[a] Les composés **4.41**, **4.45**, **4.47** et **4.48** ont été préparés par le Dr. Z. Ferjančić. Le composé **4.46** a été préparé par le Dr. B. Quiclet-Sire. [b] Rendement du produit pur isolé après chromatographie sur gel de silice. [c] Rendement basé sur la récupération du xanthate de départ n'ayant pas réagi. [d] Rendement déterminé par RMN d'un mélange de **4.52** avec le monothioéther **4.56**.

Globalement, la réaction est applicable à de nombreuses molécules porteuses de fonctionnalités variées. Par exemple, des acétals, des esters, des silanes ainsi que des halogénures d'aryle sont tout à fait tolérés par ce processus (entrées 1, 5, 7, 8 et 15). Cela n'est pas forcément le cas lorsque des conditions de S_NAr ou de catalyse au cuivre sont mises en œuvre.

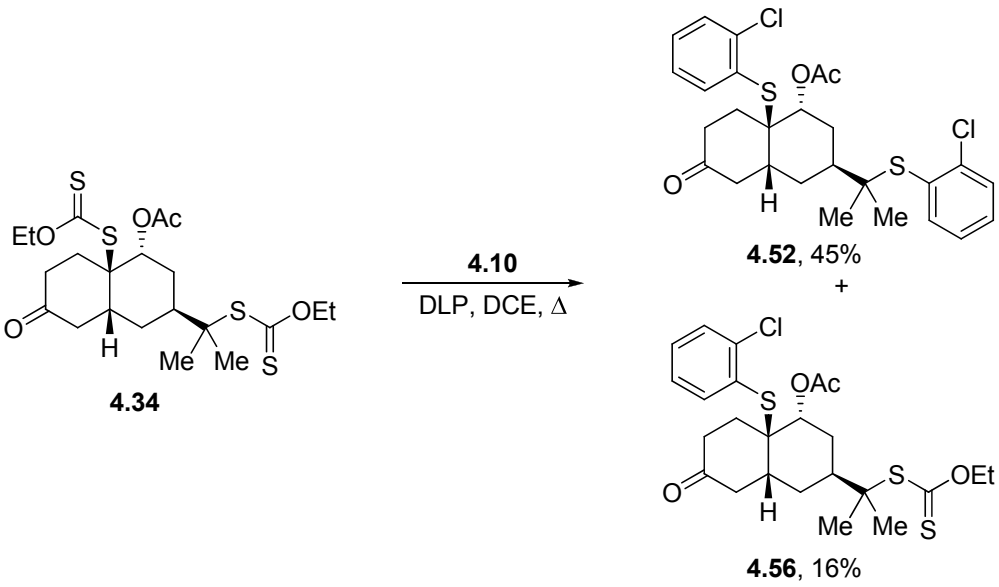
Le rendement faible obtenu pour le composé **4.50** (entrée 10) pourrait s'expliquer par l'encombrement stérique exercé par le groupement triméthylsilyle. Lorsque celui-ci se trouve un carbone plus loin, le rendement est en effet généralement meilleur (entrées 2, 14 et 15).

Il semblerait aussi que la formation des thioéthers soit plus favorable que celle des tétralones.[56] Dans les cas où cette réaction aurait pu s'avérer compétitive (entrées 1, 2, 5 et 8), nous n'avons effectivement pas détecté de tétralones de manière significative.

Notons que la réaction du xanthate **4.40** avec le disulfure **4.10** a conduit au thioéther **4.55** avec un bon rendement, mais que celui-ci a été accompagné de 8% de produit éliminé, correspondant au vinylsilane **4.61** (Tablau 2). La provenance de ce produit n'est pas claire et reste à déterminer.

Bien que le rendement de la réaction qui conduit au composé **4.44** soit peu élevé, aucun produit résultant d'une cyclisation radicalaire de type 5-*exo* suivie d'une ouverture du cyclopropane n'a été détecté (entrée 4).

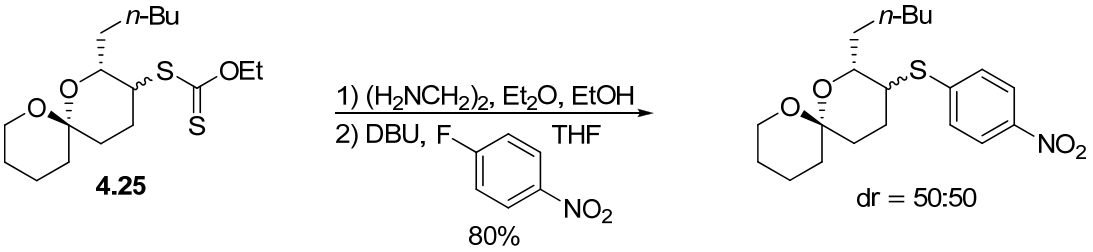
Après disparition du substrat par CCM (40 mol % de DLP), la réaction entre la *cis*-décaline **4.34** et le disulfure **4.10** a été arrêtée (entrée 12). Un mélange de dithioéther **4.52** et de monothioéther **4.56** a alors été obtenu (éq 24).



(24)

Cependant, nous n'avons pas été en mesure de déterminer la régiosélectivité de la réaction : nous ne savons pas avec certitude si la fonction xanthate restante se trouve à la jonction de la *cis*-décaline ou au pied du *gem*-diméthyle. Néanmoins, il se pourrait que la structure du composé corresponde à celle représentée (éq 24). En effet, si la fonction thioéther se trouvait au pied du *gem*-diméthyle, nous aurions dû détecter du produit provenant de la réduction du radical à la jonction de cycle et ce par analogie à ce que nous avons observé précédemment (*cf.* **II.2.** et la synthèse de **4.34**). Ceci indiquerait par ailleurs que ce nouveau processus radicalaire est plus rapide que l'abstraction d'hydrogène du solvant.

L'exemple du spirocétal **4.25** est lui aussi intéressant puisqu'il nous a permis de comparer la voie ionique classique (aminolyse du xanthate et arylation du thiol résultant avec le *p*-fluoronitrobenzène) avec notre approche radicalaire. Nous avons été heureux de constater que les deux stratégies conduisent aux produits désirés avec des rendements similaires : 76% pour la méthode radicalaire en une étape (Tableau 1) contre 80% pour la voie ionique en deux étapes (éq 25).[117]



(25)

Notons qu'aucune diastéréosélectivité n'a été observée contrairement au cas de la réaction du xanthate **4.32**. Ce bicycle, initialement constitué d'un mélange de deux diastéréoisomères (Schéma 8), a conduit au thioéther arylique **4.51** avec une diastéréosélectivité totale (entrée 11).

En résumé, par le biais des différents exemples exposés, nous avons démontré que cette nouvelle voie d'accès aux thioéthers aryliques est relativement générale et que des structures complexes sont tout à fait tolérées par la transformation.

III. Utilisation des thioéthers de *o*-chlorophényle

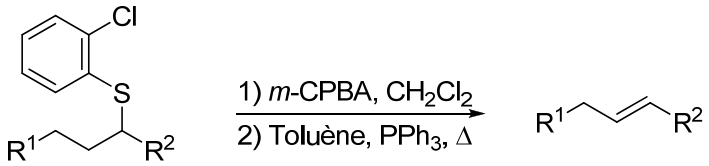
III.1. Synthèses de vinylsilanes (*E*)

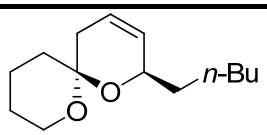
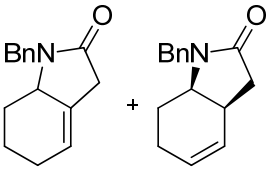
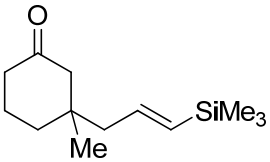
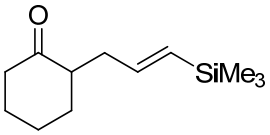
Certains des thioéthers nouvellement synthétisés (**4.49**, **4.51**, **4.54**, et **4.55**) ont été oxydés par le *m*-CPBA et les sulfoxydes résultants ont été éliminés par thermolyse (Tableau 2).[198]

Le spirocétal **4.57** comportant une insaturation a pu être synthétisé avec un rendement comparable à celui obtenu précédemment (entrée 1).[117]

Le thioéther bicyclique **4.51** engagé dans les mêmes conditions a quant à lui conduit à un mélange de régioisomères avec une régiosélectivité presque inexistante (entrée 2).

Tableau 2



entrée	substrat	produit		rendement[a] (%)
1	**4.49**		**4.57**	78
2	**4.51**	 **4.58** **4.59**	**4.58/4.59** = 2:3	80[b]
3	**4.54**		**4.60** (*E*)/(*Z*) = 97:3	70[c]
4	**4.55**		**4.61** (*E*)/(*Z*) = 95:5	72

[a] Rendement du produit pur isolé après chromatographie sur gel de silice. [b] L'ajout de PPh_3 n'a pas été nécessaire ; les deux régioisomères (**4.58** et **4.59**) ont été séparés mais **4.59** a été isolé avec une impureté non identifiée. [c] La déprotection a été réalisée avec HCl 1 N dans l'acétonitrile, sans aucune purification intermédiaire.

(198) Pour une revue générale, voir : Trost, B. M. *Chem. Rev.* **1978**, *78*, 363.

Dans le cas des deux composés silylés (entrées 3 et 4), la régiosélectivité de l'élimination de l'acide sulfénique a été complète, générant ainsi uniquement les *vinyl*silanes **4.60** et **4.61**.[199] Quant à la stéréosélectivité de la réaction, elle a été excellente, donnant presque exclusivement les vinylsilanes de géométrie (*E*).[199]

Notons que la déprotection partielle du dioxolane a eu lieu pendant l'étape d'élimination, ce qui a fourni un mélange de deux produits. Cela a été rectifié par un traitement acide du brut de la réaction qui a permis l'obtention du vinylsilane **4.60** avec un bon rendement, après purification sur gel de silice (entrée 3).

Dans les mêmes conditions, le vinylsilane **4.61** a été obtenu avec un rendement de 72% sur les deux étapes (entrée 4). Il est important de noter que la présence de triphénylphosphine est dans ce cas impérative — elle sert à piéger l'acide sulfénique généré — puisqu'en son absence, de nombreux sous-produits sont obtenus et le vinylsilane est alors isolé avec un rendement faible (22%).

Afin de comparer avec la version radicalaire, la "route ionique" alternative a été testée sur le xanthate **4.39**. Le vinylsilane **4.60** a pu être synthétisé avec un rendement de 63% sur cinq étapes *via* le thioéther aliphatique **4.62** (Schéma 10). Notons que lors de l'élimination du sulfoxyde, la présence de PPh_3 n'a pas été nécessaire puisque l'acide sulfénique généré est volatile et a donc été évaporé au cours de la réaction. Une stéréosélectivité similaire a été obtenue ((*E*)/(*Z*) = 98:2).

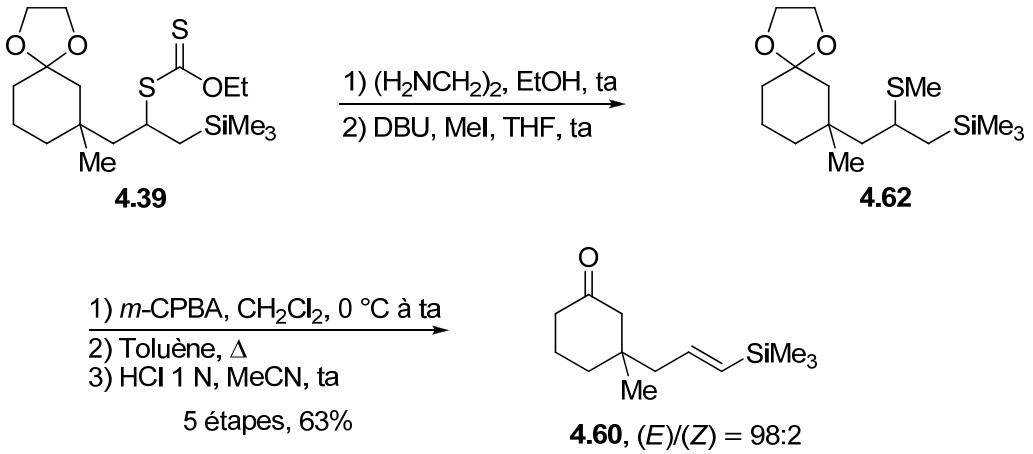
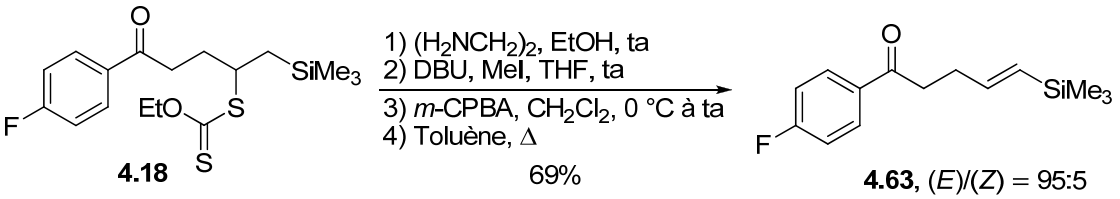


Schéma 10

(199) Une observation similaire a déjà été rapportée, mais des explications peu satisfaisantes ont été données, et aucune application ne semble en avoir découlé, probablement à cause des difficultés d'accès aux précurseurs par les méthodes traditionnelles. Voir : Ochiai, M.; Tada, S.-I.; Sumi, K.; Fujita, E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 281.

Le xanthate **4.18** a lui aussi été engagé dans la séquence ionique et le vinylsilane (*E*) **4.63** a été formé avec un rendement de 69% sur les quatre étapes (éq 26).



(26)

III.2. Applications diverses

Afin d'illustrer l'importance et le potentiel des vinylsilanes en synthèse organique,[200] le composé **4.60** a été converti en iodure vinylique **4.64** par le *N*-iodosuccinimide dans l'acétonitrile (77%), avec rétention complète de la géométrie de la double liaison (Schéma 11).[201] Ce dernier a ensuite été engagé dans un couplage de Sonogashira avec le phénylacétylène pour conduire à l'ényne **4.65** avec un excellent rendement (92%).[202]

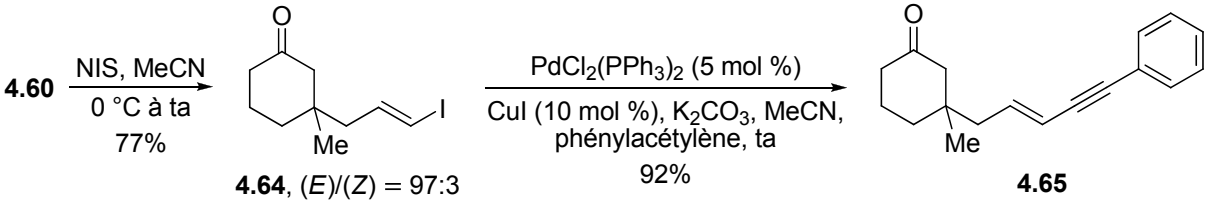


Schéma 11

Autre résultat intéressant, l'addition de chlorure de vinylmagnésium sur le vinylsilane **4.63** a conduit à l'alcool allylique **4.67** (Schéma 12). Le traitement de ce dernier par du $BF_3 \cdot OEt_2$ à −100 °C dans le dichlorométhane a donné le cycloheptadiène **4.68** avec 26% de rendement. Ce rendement faible peut s'expliquer par le fait que le composé **4.68** est accompagné de nombreux sous-produits ; toutes tentatives d'optimisation ont été par ailleurs infructueuses.

Comme nous l'avons fait pour le composé **4.60**, le vinylsilane **4.63** a aussi été converti en iodure vinylique **4.66** avec rétention de la géométrie de l'oléfine.

(200) Pour des revues générales, voir : (a) Chan, T. H.; Fleming, I. *Synthesis* **1979**, 761. (b) Blumenkopf, T. A.; Overman, L. E. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 857. (c) Fleming, I.; Barbero, I. A.; Walter, D. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2063. (d) Hiyama, T.; Shirakawa, E. *Top. Curr. Chem.* **2002**, *219*, 61.
(201) Stamos, D. P.; Taylor, A. G.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8647.
(202) Ma, S.; Zhang, J.; Cai, Y.; Lu, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13954.

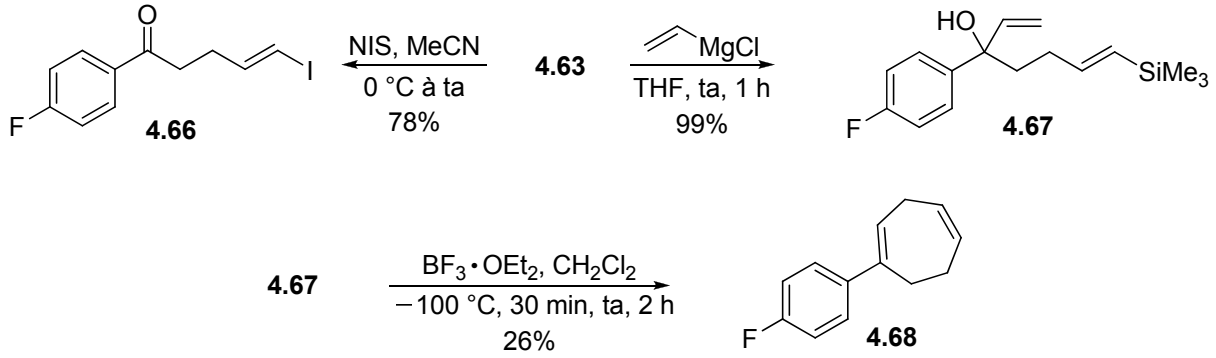


Schéma 12

IV. Conclusion et Perspectives

En résumé, une nouvelle voie de synthèse de thioéthers monoaryliques simple et efficace a été mise au point et vient s'ajouter aux différentes méthodes déjà disponibles. Des xanthates variés ont été aisément convertis en thioéthers en une seule étape, et de nombreuses fonctionnalités ont été tolérées par ce processus radicalaire. De surcroit, nous avons établi des voies d'accès rapides à des motifs de types vinylsilanes de géométrie (*E*) dont l'importance en synthèse organique n'est plus à démontrer. Une séquence constituée de trois étapes seulement permet de les préparer à partir d'adduits xanthates eux-mêmes facilement synthétisés en s'appuyant sur la chimie radicalaire par transfert de xanthate.

Dans de futures études, il pourrait être intéressant d'essayer d'étendre cette réaction à d'autres disulfures diaryliques différemment substitués, et voir notamment si le chlore pourrait être remplacé par un autre atome ou groupe d'atomes. La méthode deviendrait ainsi beaucoup plus générale puisque des thioéthers diversement fonctionnalisés seraient alors accessibles.

Chapitre 5. Vers la Synthèse du (+)-Maritimol

Introduction

Au début des années 1970, Hesp *et al*. ont isolé l'aphidicoline (**5.1**), un métabolite produit par le champignon *Cephalosporium aphidicola* Petch (Figure 1).[203] Ce diterpénoïde tétracyclique est doté de propriétés antitumorales et antivirales remarquables : il inhibe la réplication de l'ADN dans plusieurs lignées de cellules et possède une activité prometteuse contre l'*Herpes simplex* de type I.[204,205] Par la suite, il a aussi été extrait de *Nigrospora sphaerica*, *Harziella entomophilla*, et *Phoma betae*.[206]

Au cours de la même période, des recherches sur des extraits de la plante des Caraïbes *Stemodia maritima* L. (famille des Scrophulariaceae)[207] ont conduit à l'isolement de deux autres composés à la structure intimement liée à celle de l'aphidicoline : la stémodine (**5.2**) et la stémodinone (**5.3**).[208] Peu de temps après, le maritimol (**5.4**) et la 2-désoxystémodinone (**5.5**) ont été aussi isolés de cette plante.[209,210]

Les squelettes de l'aphidicoline (**5.1**) et des stémodanes **5.2**–**5.5** ont en commun le motif bicyclo[3.2.1]octane (système C/D) fusionné à un motif *trans*-décaline (système A/B) et diffèrent principalement par la relation stéréochimique entre les cycles B et C qui sont *trans* dans le cas de l'aphidicoline et *cis* chez les stémodanes (ils sont épimériques en C-9).

Chacun de ces diterpénoïdes possède cinq centres stéréogènes positionnés en jonction de cycle et deux d'entre eux sont à la fois quaternaires et adjacents (C-9 et C-10). Leurs synthèses constituent donc un certain défi pour le chimiste organicien.

Bien que les stémodanes ne possèdent pas de propriétés biologiques très prononcées, leur ressemblance structurelle avec l'aphidicoline en a fait des cibles de choix pour de nombreux

---

(203) (a) Brundret, K. M.; Dalziel, W.; Hesp, B.; Jarvis, J. A. J.; Neidle, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 1027. (b) Dalziel, W.; Hesp, B.; Stevenson, K. M.; Jarvis, J. A. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1973**, 2841.

(204) (a) Ohasi, M.; Taguchi, T.; Ikegami, S. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1978**, *82*, 1084. (b) Douros, J.; Suffness, M. *New Anticancer Drugs*; Carte, S. K., Sakurai, Y., Eds.; Springer-Verlag: Berlin, 1980; p 29. (c) Pedrali-Noy, G.; Belvedere, M.; Crepaldi, T.; Focher, F.; Spadari, S. *Cancer Res.* **1982**, *42*, 3810.

(205) (a) Bucknall, R. A.; Moores, H.; Simms, R.; Hesp, B. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1973**, *4*, 294. (b) Ikegami, S.; Taguchi, T.; Ohashi, M.; Oguro, M.; Nagano, H.; Mano, Y. *Nature* **1978**, *275*, 458. (c) Ichikawa, A.; Negishi, M.; Tomita, K.; Ikegami, S. *Jpn. J. Pharmacol.* **1980**, *30*, 301.

(206) (a) Starratt, A. N.; Loschiavo, S. R. *Can. J. Microbiol.* **1974**, *20*, 416. (b) Kawada, K.; Kimura, Y.; Katagiri, K.; Suzuki, A.; Tamura, S. *Agric. Biol. Chem.* **1978**, *42*, 1611. (c) Ichihara, A.; Oikawa, H.; Hayashi, K.; Hashimoto, M.; Sakamura, S.; Sakai, R. *Agric. Biol. Chem.* **1984**, *48*, 1687.

(207) Les feuilles de la plante *Stemodia maritima* L. sont utilisées dans les Caraïbes depuis des générations pour traiter les maladies vénériennes. Voir : Adams, C. D. In *Flowering Plants of Jamaica*; University of the West Indies Press: Mona, 1972; p 662.

(208) Manchand, P. S.; White, J. D.; Wright, H.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 2705.

(209) Hufford, C. D.; Guerrero, R. O.; Doorenbos, N. J. *J. Pharm. Sci.* **1976**, *65*, 778.

(210) (a) Kelly, R. B.; Harley, M. L.; Alward, S. J.; Rej, R. N.; Gowda, G.; Mukhopadhyay, A.; Manchand, P. S. *Can. J. Chem.* **1983**, *61*, 269. (b) Pour l'interprétation des RMN ^{1}H et ^{13}C des stémodine, stémodinone et maritimol, voir : Hufford, C. D. *J. Nat. Prod.* **1988**, *51*, 367.

groupes de recherche et plusieurs synthèses (totales ou formelles) de ces produits naturels ont déjà été rapportées.[211]

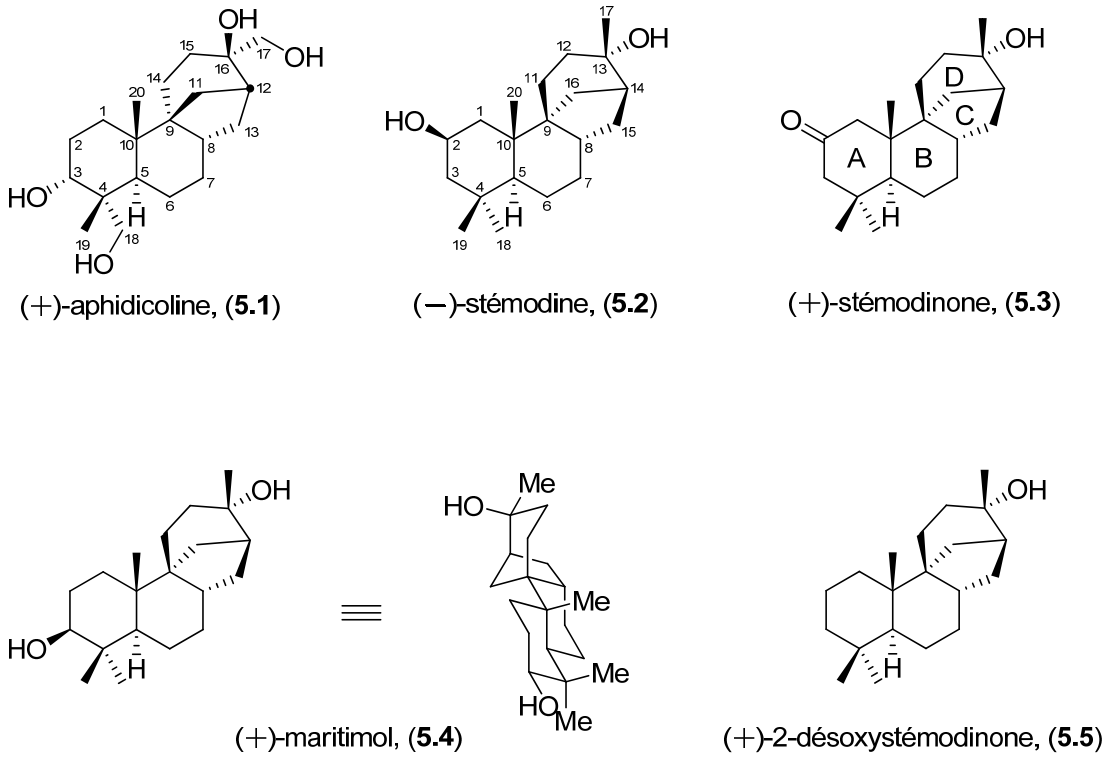


Figure 1

Dans ce nouveau chapitre, nous allons nous intéresser à une nouvelle synthèse du (+)-maritimol dont la stratégie est basée sur la chimie radicalaire des xanthates. Dans une première partie nous verrons de manière relativement détaillée les différentes synthèses du maritimol existantes à ce jour. Nous présenterons ensuite la première synthèse de la stémodinone réalisée en 1980 par Corey *et al*., ainsi que celle de l'aphidicoline décrite pour la première fois par Trost *et al*. en 1979. Nous verrons ensuite comment la chimie radicalaire par transfert de xanthate a été mise à profit dans la synthèse de différents bicyclo[3.2.1]octanes fonctionnalisés nous rapprochant ainsi de notre objectif. Dans une autre partie, nous décrirons l'approche à la synthèse d'un modèle du maritimol qui nous a servie de base pour l'approche à la synthèse du produit naturel. Enfin, nous exposerons les avancées réalisées dans la synthèse asymétrique du (+)-maritimol.

(211) Pour une revue sur la synthèse des stémodanes et aphidicolanes, voir : Toyota, M.; Ihara, M. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 5641.

I. Synthèses du maritimol

I.1. Synthèse du (±)-maritimol par van Tamelen *et al.*

En 1981, van Tamelen *et al.* ont rapporté la première synthèse du (±)-maritimol.[212] La stratégie générale s'appuie notamment sur une cyclisation polyénique biomimétique et une réaction de Diels–Alder intermoléculaire.

Le précurseur de la première étape clé (**5.9**) a été préparé à partir du géraniol (Schéma 1). Le traitement de l'anion issu du thioéther **5.6** par le 2-méthyl-4-(chlorométhyl)anisole à donné le diène **5.7** qui a été engagé dans une réaction de désulfurisation réductrice dans les conditions de Birch. Le composé **5.8** a ensuite été converti en époxyde **5.9** *via* la bromohydrine terminale correspondante avec un bon rendement.

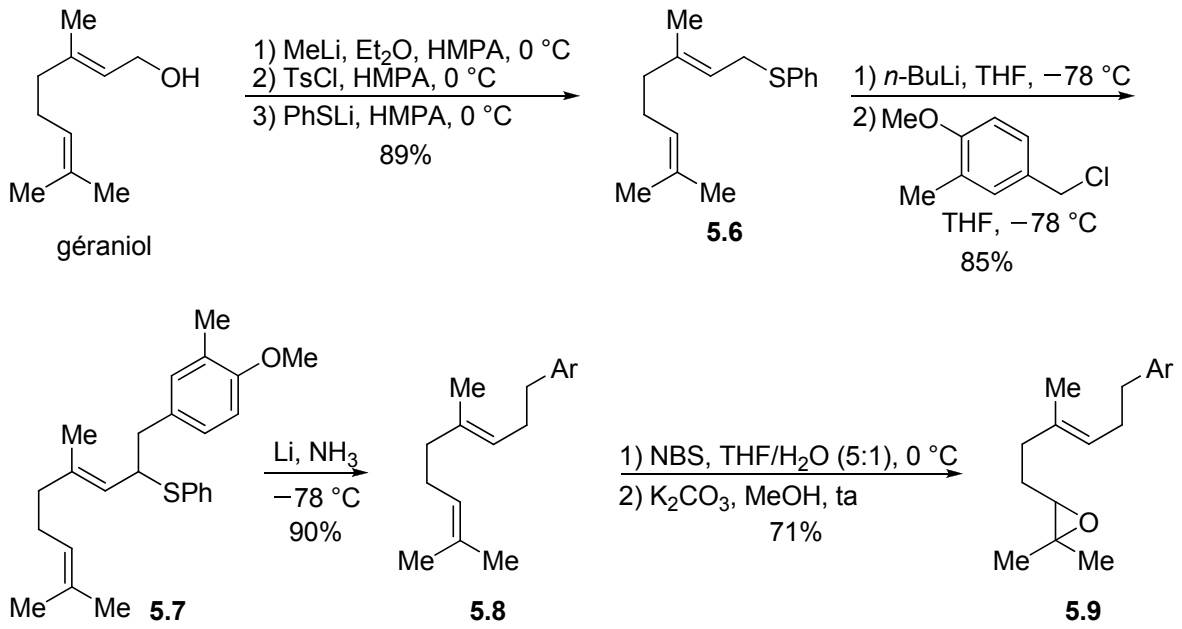


Schéma 1

La cyclisation polyénique biomimétique de l'époxyde **5.9** initiée par le $BF_3 \cdot OEt_2$ a généré l'alcool tricyclique **5.10** qui a été transformé en énone **5.11** après réduction de Birch — en présence d'un large excès de lithium au reflux d'un mélange NH_3–THF–EtOH (4:1:1) — et hydrolyse acide (Schéma 2). La benzylation de l'alcool a précédé la formation de l'éther

(212) Van Tamelen, E. E.; Carlson, J. G.; Russell, R. K.; Zawacky, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4615.

d'énol silylé conjugué **5.12** qui a alors été engagé dans la deuxième étape clé, la réaction de Diels–Alder intermoléculaire avec l'anhydride maléique pour fournir le pentacycle **5.13**.

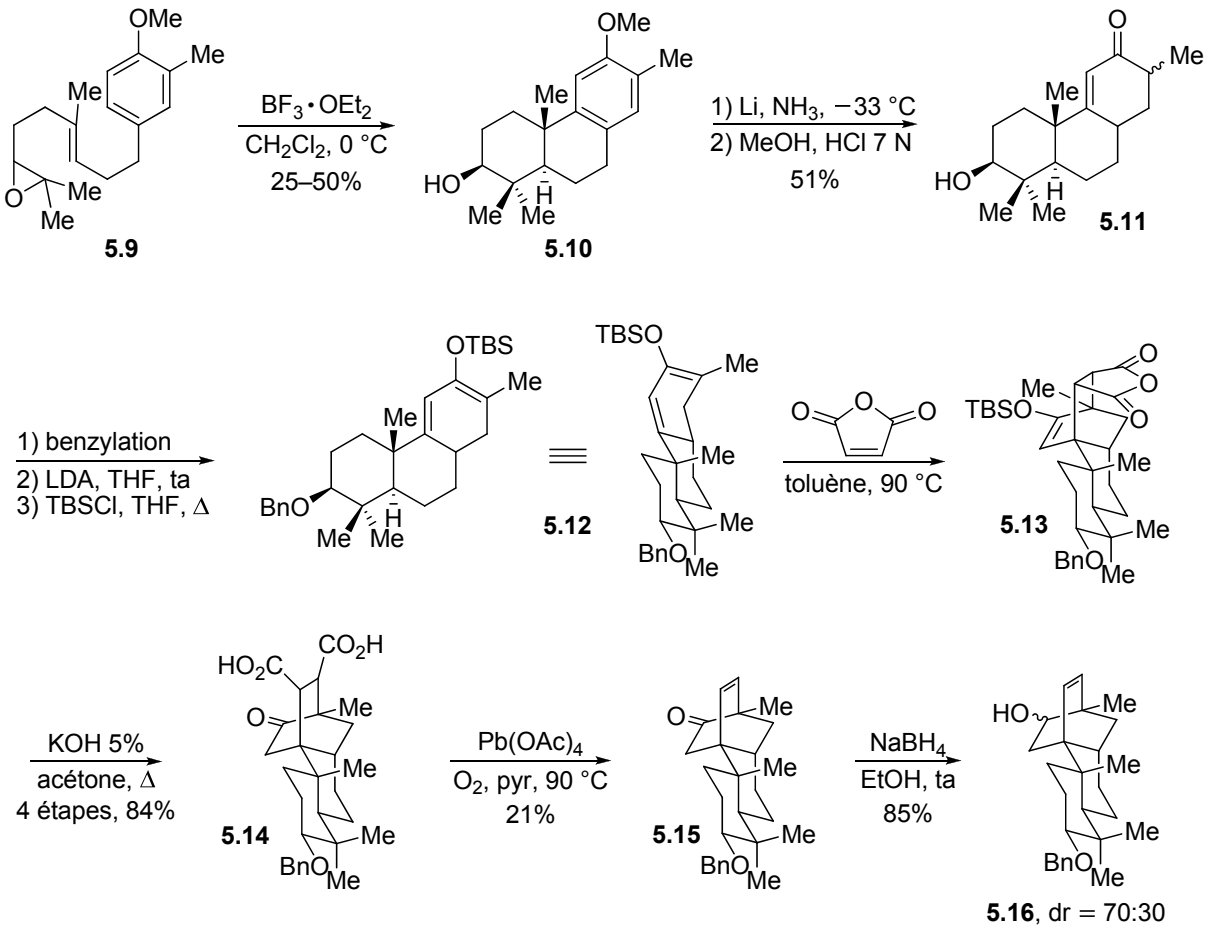


Schéma 2

Ce dernier étant très instable, il a été immédiatement hydrolysé en cétoacide **5.14** qui a été ensuite soumis à une décarboxylation oxydante. La réduction de la fonction cétone a conduit à un mélange d'alcools épimériques (**5.16**, α/β = 30:70).

La tosylation de l'alcool β majoritaire a permis d'initier le réarrangement du système bicyclo[2.2.2]octane en bicyclo[3.2.1]octane **5.17**, réarrangement qui est par ailleurs probablement impliqué dans la biosynthèse des stémodanes (Schéma 3). Une dihydroxylation régio- et stéréosélective suivie d'une hydrogénation de l'insaturation restante a fourni le composé **5.18** avec 41% de rendement sur les deux étapes. Après tosylation de l'alcool primaire (81%) et déplacement du tosylate résultant par un équivalent d'hydrure, le tétracycle a été engagé dans l'étape ultime de déprotection qui a donné le (±)-maritimol (**5.4**) avec 60% de rendement (à partir de **5.19**).

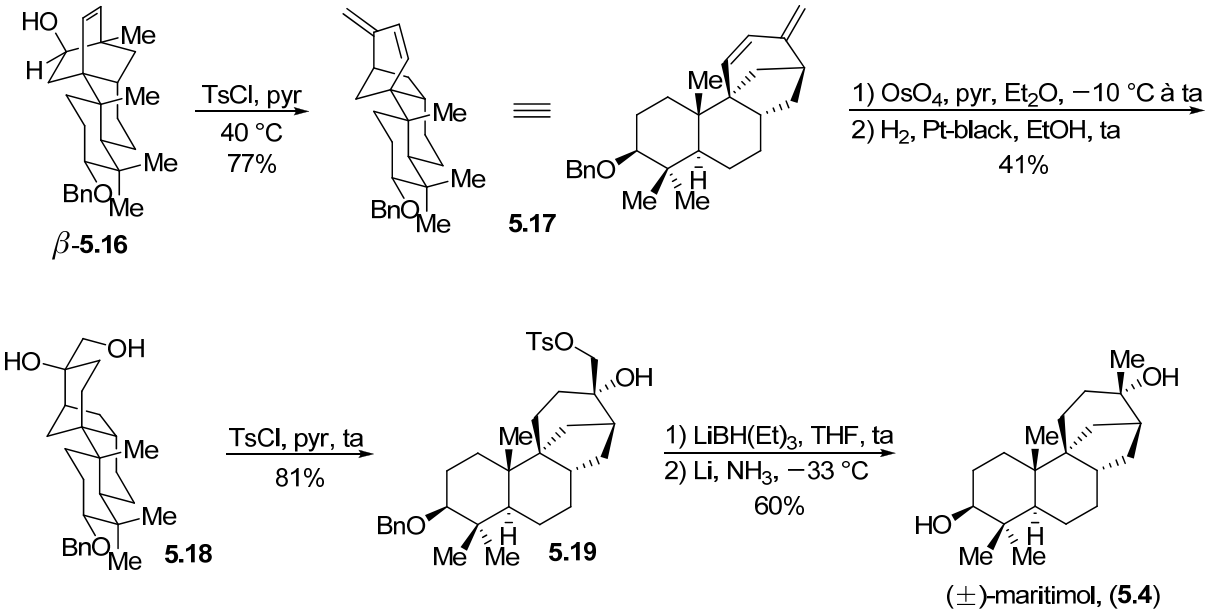


Schéma 3

Finalement, la première synthèse du (±)-maritimol a été réalisée en 21 étapes avec 0.28% de rendement à partir du géraniol. Les cycles A et B ont été formés en une seule étape — qui est d'inspiration biomimétique — et les "précurseurs" des cycles C et D ont été obtenus par une réaction de Diels–Alder.

I.2. Synthèse du (±)-maritimol par Marini Bettolo *et al.*

Deux ans après la synthèse de van Tamelen *et al.*, Marini Bettolo *et al.* ont rapporté une nouvelle voie d'accès au (±)-maritimol.[213] Ce dernier leur a par ailleurs servi d'intermédiaire commun pour accéder à la (±)-2-désoxystémodinone et réaliser la synthèse formelle des (±)-stémodine et (±)-stémodinone. Leur synthèse se caractérise principalement par l'utilisation d'une réaction de photocycloaddition et du réarrangement du système bicyclo[2.2.2]octane en bicyclo[3.2.1]octane déjà rencontré dans la synthèse précédente.

Leur composé de départ est l'énone **5.21** dont la synthèse a déjà été rapportée plusieurs fois. Elle est accessible en trois étapes à partir de la dicétone **5.20** (Schéma 4). Une méthylation réductrice de **5.21** dans les conditions décrites originellement par Stork a conduit à la cétone **5.22** qui a été ensuite réduite par du LAH dans l'éther. Un mélange épimérique d'alcools α et β a été obtenu (Schéma 5).

(213) Marini Bettolo, R.; Tagliatesta, P.; Lupi, A.; Bravetti D. *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 760.

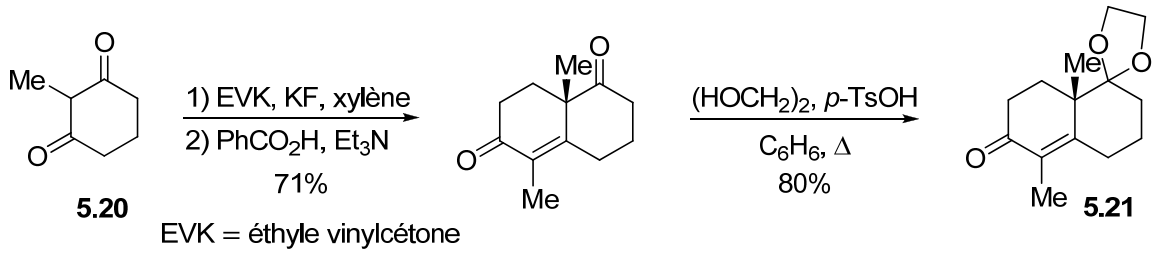


Schéma 4

L'alcool β a été benzylé et un traitement acide a permis la restitution de la fonction cétone du cycle B (**5.24**). L'énone tricyclique **5.25** a ensuite été préparée par une annélation de Robinson modifiée — séquence de formylation et réaction de Michael suivie d'une aldolisation/crotonisation et déformylation. Elle a ensuite été engagée dans l'étape clé de photocycloaddition qui a donné l'adduit **5.26** avec un bon rendement. La fonction cétone a été enfin protégée pour conduire au dioxolane **5.27**.

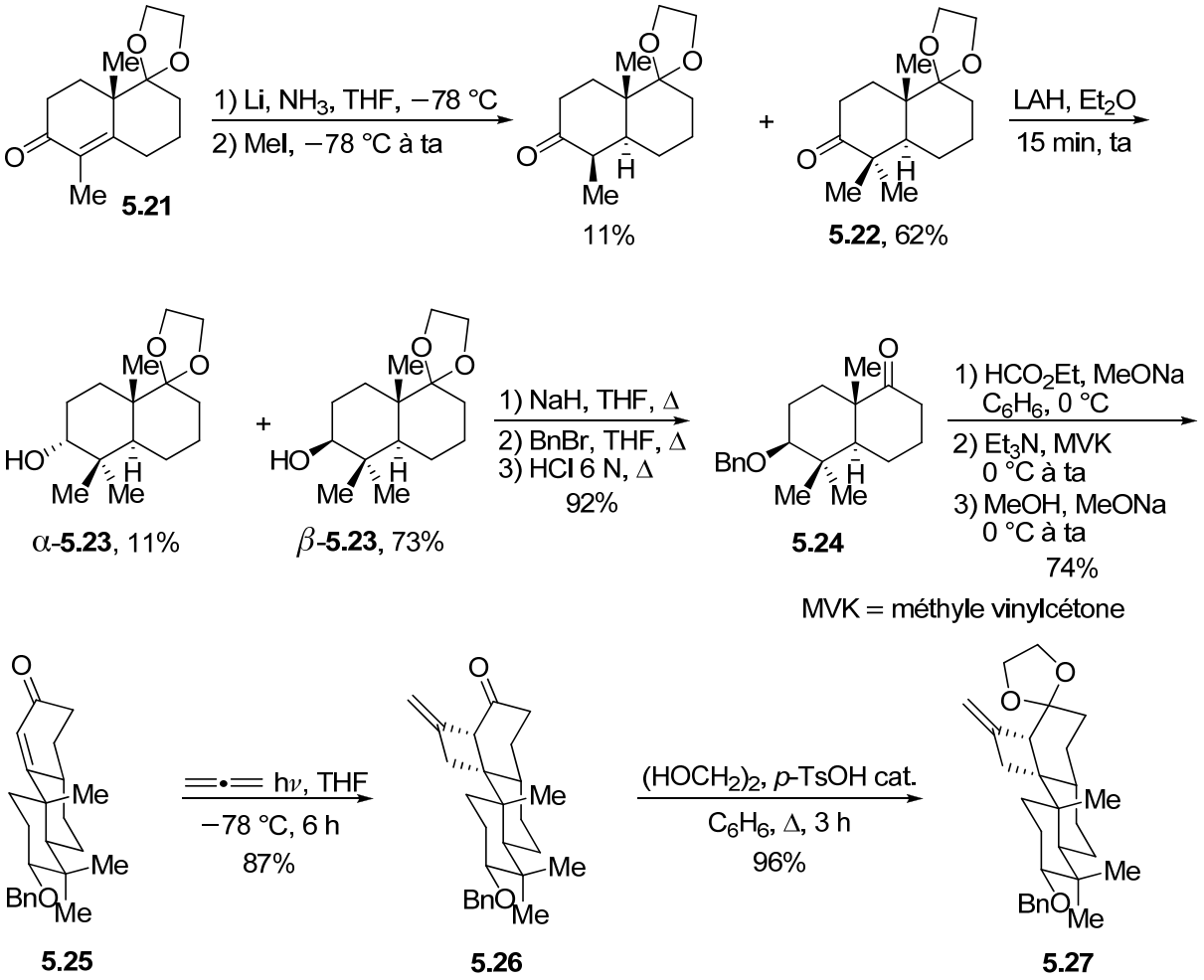


Schéma 5

L'ozonolyse de **5.27** et réduction de l'ozonide résultant a conduit au cyclobutanol correspondant (Schéma 6). La cétone a été ensuite débloquée par un traitement acide et l'aldol résultant (**5.28**) a subi une réaction de type *retro*-aldol suivie d'une nouvelle condensation aldolique pour générer finalement un mélange épimérique d'alcools (**5.29**, α/β = 1:4.5). Le composé majoritaire a été transformé en éther de tétrahydropyranyle **5.30** qui après réduction au $NaBH_4$ a donné l'alcool secondaire **5.31**. Ce dernier a ensuite été converti en xanthate **5.32** qui, après *syn*-élimination de Chugaev et déprotection, a donné le produit insaturé **5.33**. Enfin, la mésylation de la fonction alcool a généré l'intermédiaire clé **5.34**.

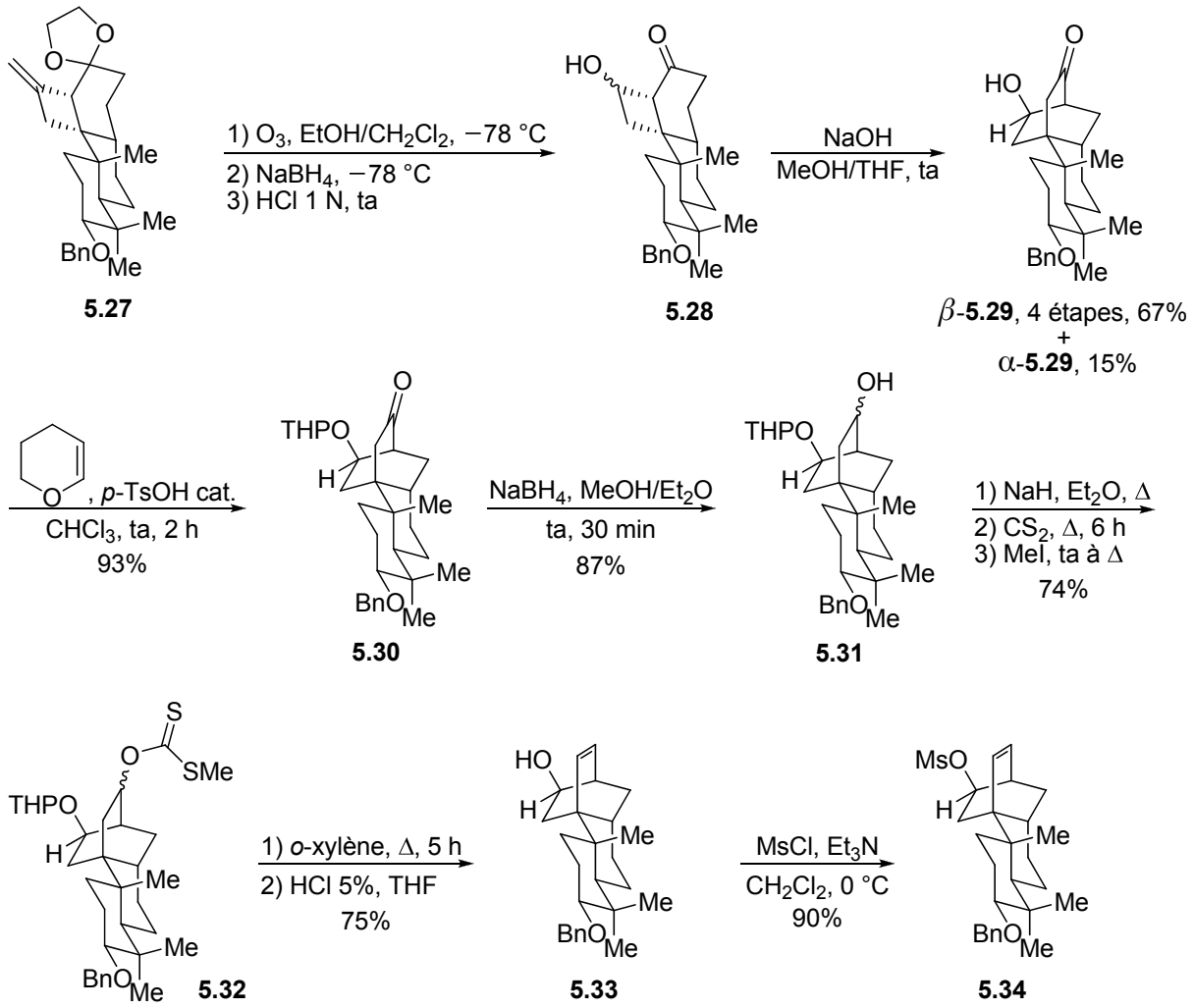


Schéma 6

En conditions thermiques, le système bicyclique s'est réarrangé en bicyclo[3.2.1]octane **5.35** (Schéma 7). Une oxydation au PCC suivie d'une hydrogénation a fourni l'hydroxy cétone **5.36** qui a été convertie en (±)-maritimol (**5.4**) *via* le spiro-époxyde **5.37** correspondant (par une réaction de Corey–Chaykovsky) qui a été ouvert par un équivalent d'hydrure.

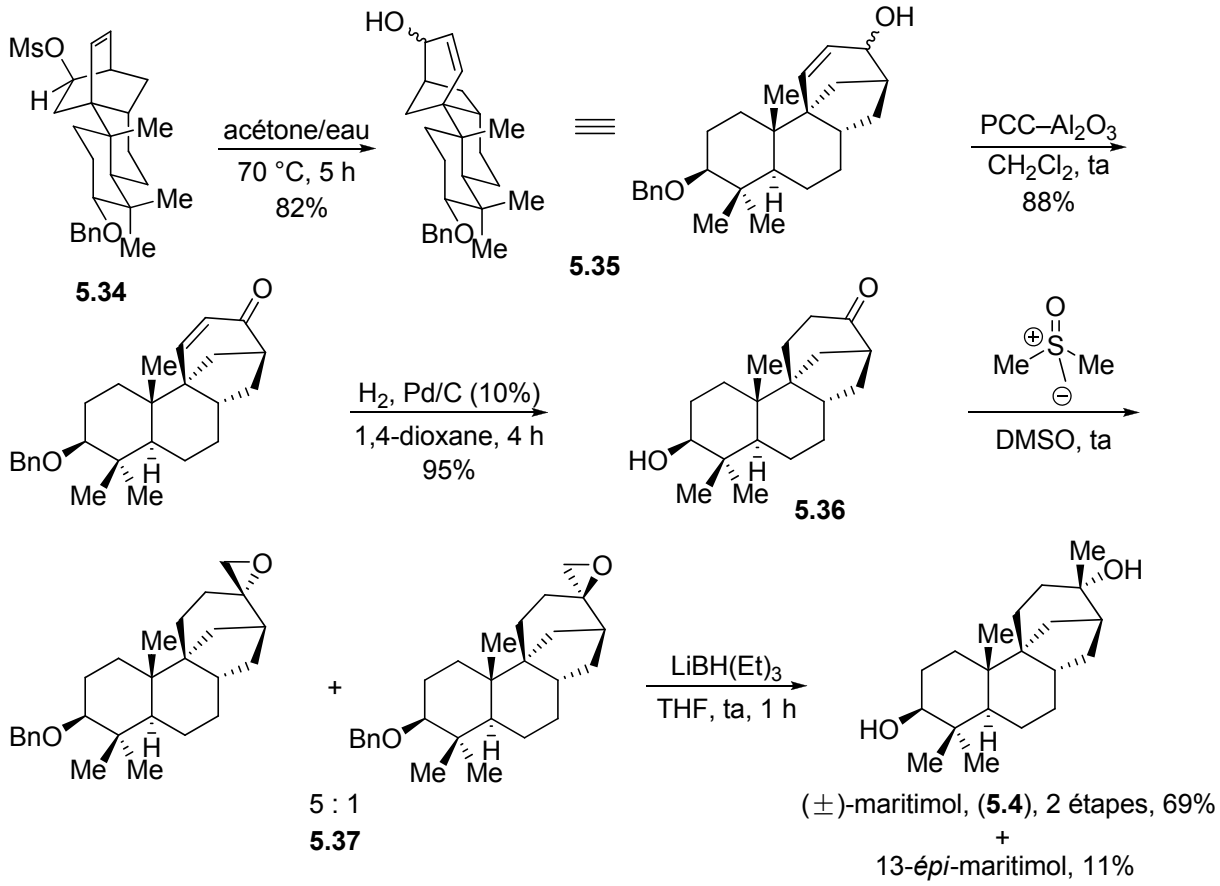


Schéma 7

Le (±)-maritimol a ensuite été converti en (±)-2-désoxystémodinone et en alcool insaturé **5.38**, précurseur connu des (±)-stémodine et (±)-stémodinone (Schéma 8).[214]

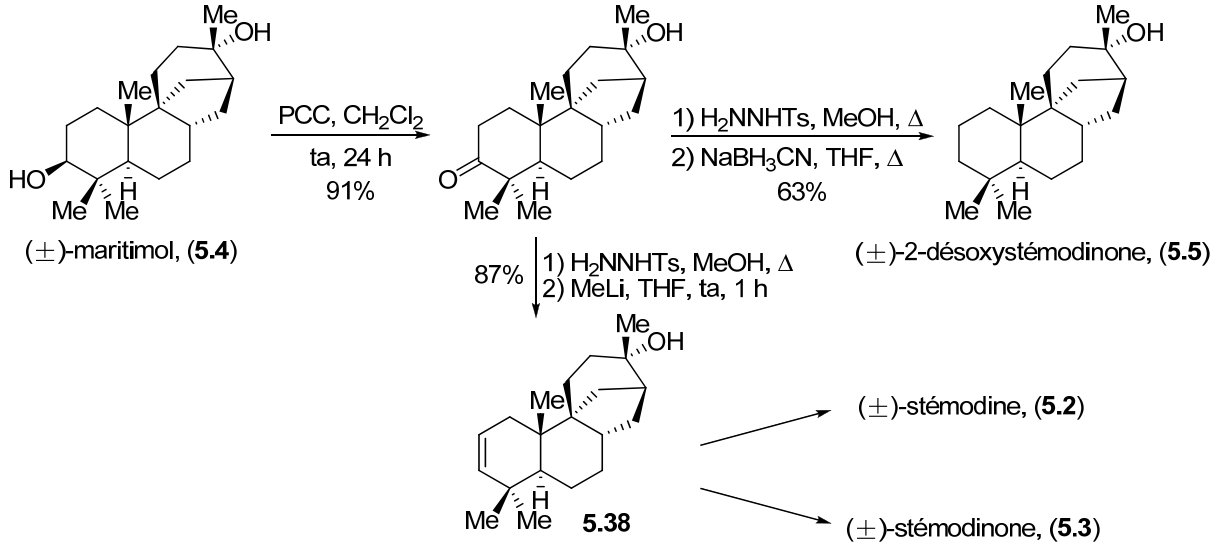


Schéma 8

(214) Corey, E. J.; Tius, M. A.; Das, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7612.

Finalement, cette deuxième synthèse du (±)-maritimol a été réalisée en 26 étapes avec 1.87% de rendement à partir de la dicétone **5.20**. Les cycles A et B ont été d'abord préparés et une réaction clé de photocycloaddition a permis d'obtenir le tétracycle précurseur du système bicyclo[2.2.2]octane. Comme dans la synthèse de van Tamelen, un réarrangement de ce motif en bicyclo[3.2.1]octane a permis de générer les cycles C et D dans leur arrangement final.

I.3. Synthèse du (±)-maritimol par Piers *et al.*

En 1985, Piers *et al.* ont rapporté une troisième synthèse du (±)-maritimol et par la même occasion la synthèse de la (±)-stémodine et les synthèses formelles des (±)-2-désoxystémodinone et (±)-stémodinone.[215] Leur stratégie est basée sur une réaction de photocycloaddition de l'allène pour l'installation de la chaîne alkyle en C-9 ainsi que sur une réaction de Thorpe–Ziegler pour générer le cycle D.

Leur synthèse a débuté avec la protection de la cétone connue **5.39** (préparée à partir de la cétone de Wieland–Miescher) en acétal **5.40** suivie d'une oxydation au PCC pour donner la cétone **5.41** (Schéma 9). Après alkylation de **5.41** avec l'iodure de méthallyle en présence de LDA, une épimérisation a été effectuée avec du méthylate de sodium pour donner l'isomère équatorial plus stable (**5.42**). Au final, un mélange 95:5 de produit mono et dialkylé a été obtenu. Le brut a ensuite été engagé dans une oxydation de Lemieux–Johnson pour donner, après purification, la dicétone **5.43**.

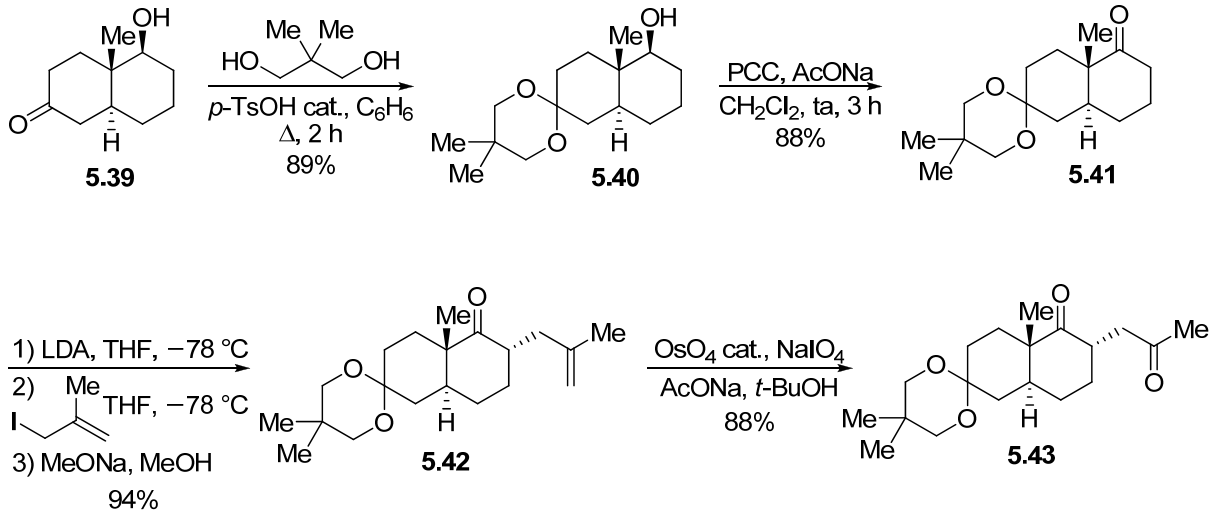


Schéma 9

(215) Piers, E.; Abeysekera, B. F.; Herbert, D. J.; Suckling, I. D. *Can. J. Chem.* **1985**, *63*, 3418.

L'aldolisation intramoléculaire en conditions basiques optimisées a conduit à un mélange d'énones **5.44** et **5.45** (Schéma 10). La photocycloaddition de l'allène et de **5.44** a conduit à un mélange de quatre isomères — dont les deux majoritaires sont les composés **5.46** et **5.47**. Après ozonolyse de ce mélange, un traitement basique (MeONa, MeOH) a permis l'isolement de **5.50** (76%). Puisque les deux diastéréoisomères **5.46** et **5.47** ont été convertis efficacement en cétoester **5.50**, la faible stéréoselectivité de la photocycloaddition ne s'est finalement pas avérée problématique.

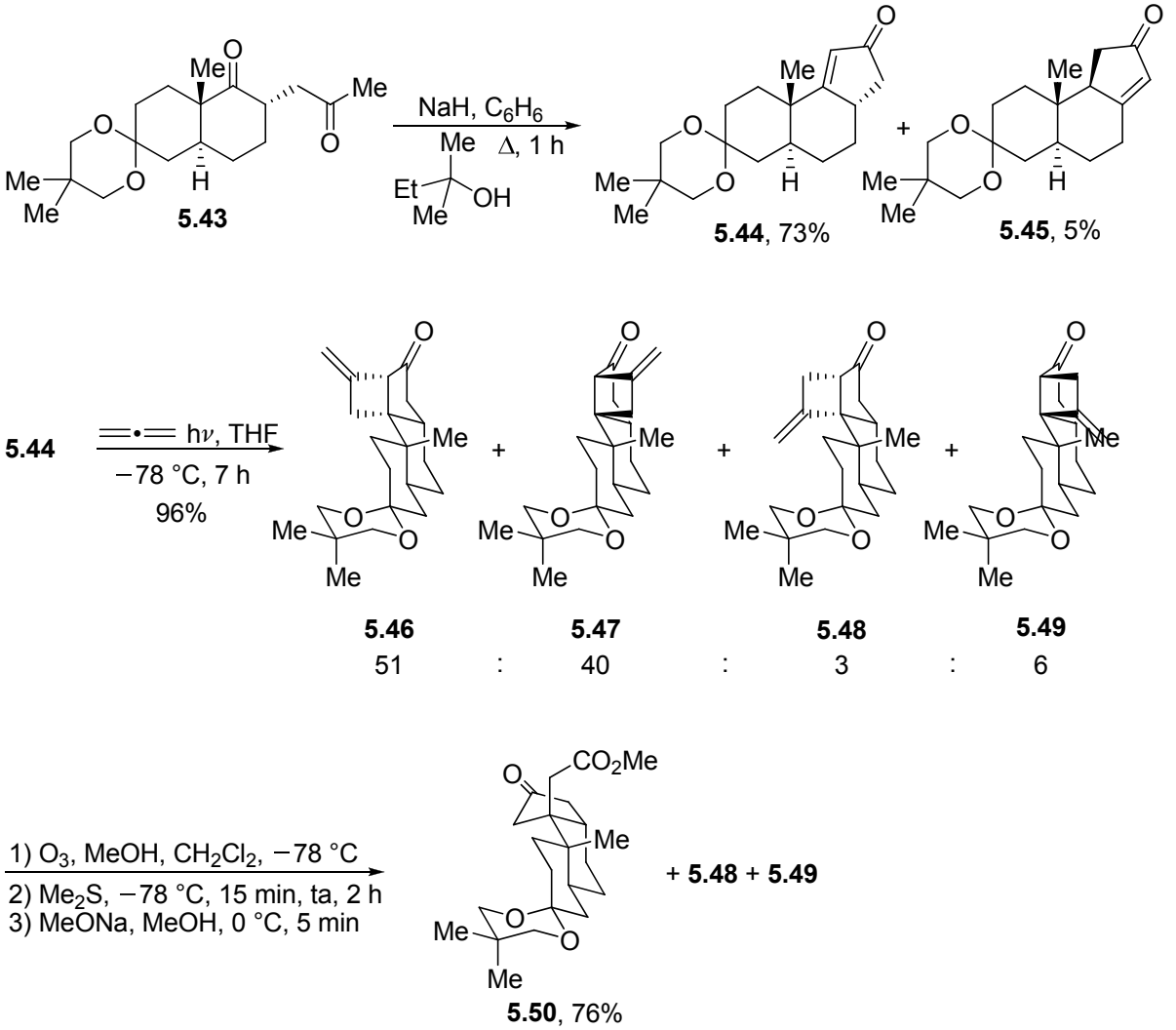


Schéma 10

Les auteurs ont proposé le mécanisme reporté sur le Schéma 11 comme explication plausible. L'addition de l'anion méthylate sur l'une ou l'autre des fonctions cétones est suivie de l'ouverture de cycle qui conduit au cétoester **5.51** ou **5.53**. **5.51** forme la dicétone **5.52** qui s'ouvre pour donner le cétoester **5.50**. La cyclobutanone **5.53** se recondense en **5.54** qui, après

attaque de l'anion méthylate sur la cétone du cycle à 5 chaînons et ouverture du cycle à 4, donne aussi **5.50**. Bien sûr, il s'agit d'un équilibre mais il est déplacé vers le composé **5.50** qui est le plus stable thermodynamiquement.

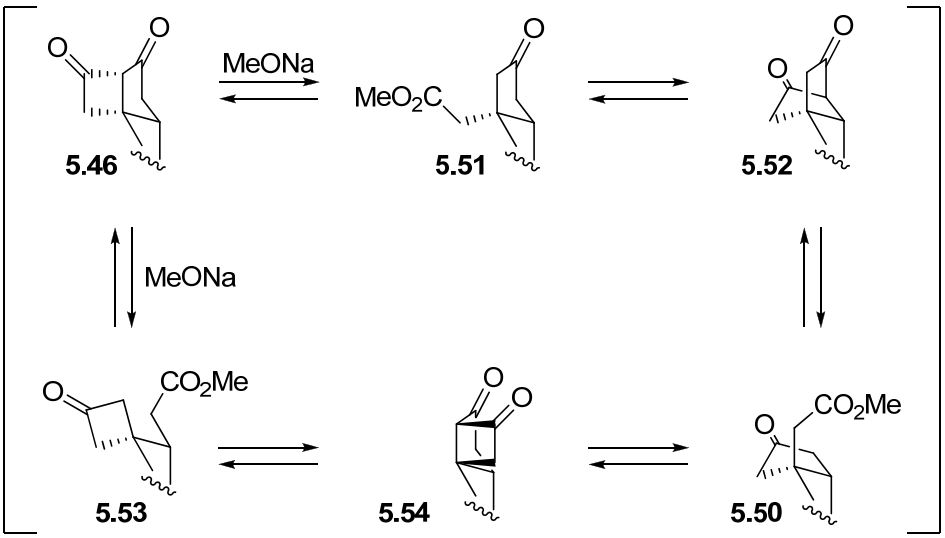
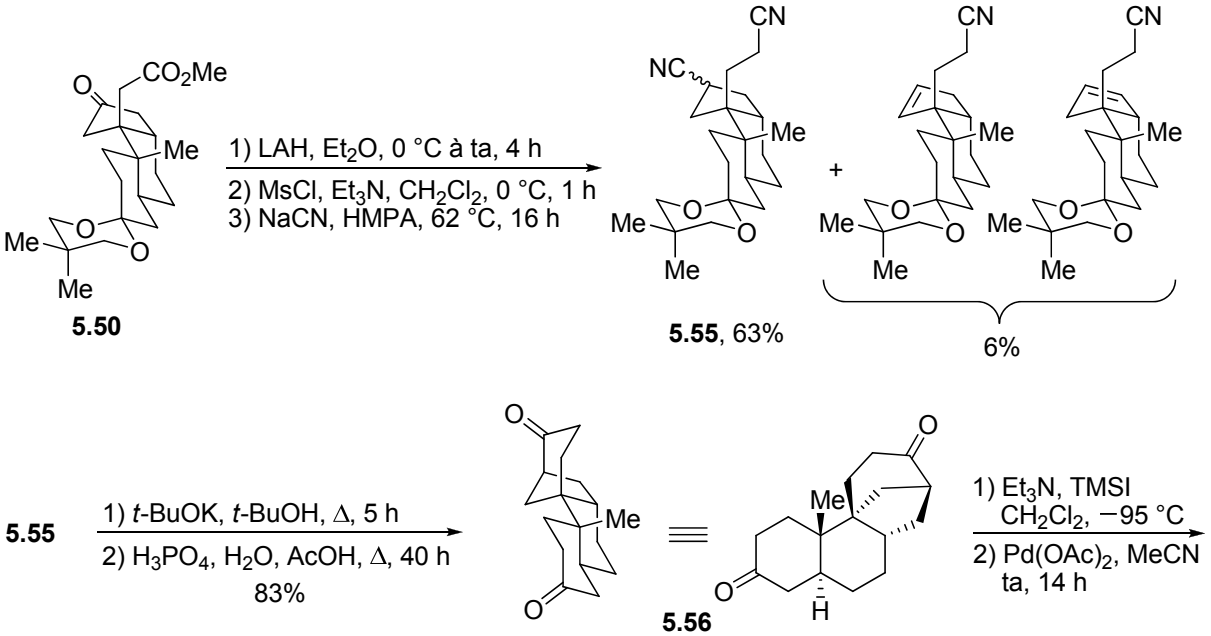


Schéma 11

Le cétoester **5.50** a ensuite été transformé en dinitrile **5.55** qui a été engagé dans une réaction de Thorpe–Ziegler pour fournir l'énaminonitrile intermédiaire qui, après hydrolyse acide, a conduit à la dicétone **5.56** (Schéma 12). Une réaction de Saegusa du *bis*-éther d'énol silylé issu de **5.56** a donné le composé **5.57** comme produit majoritaire.



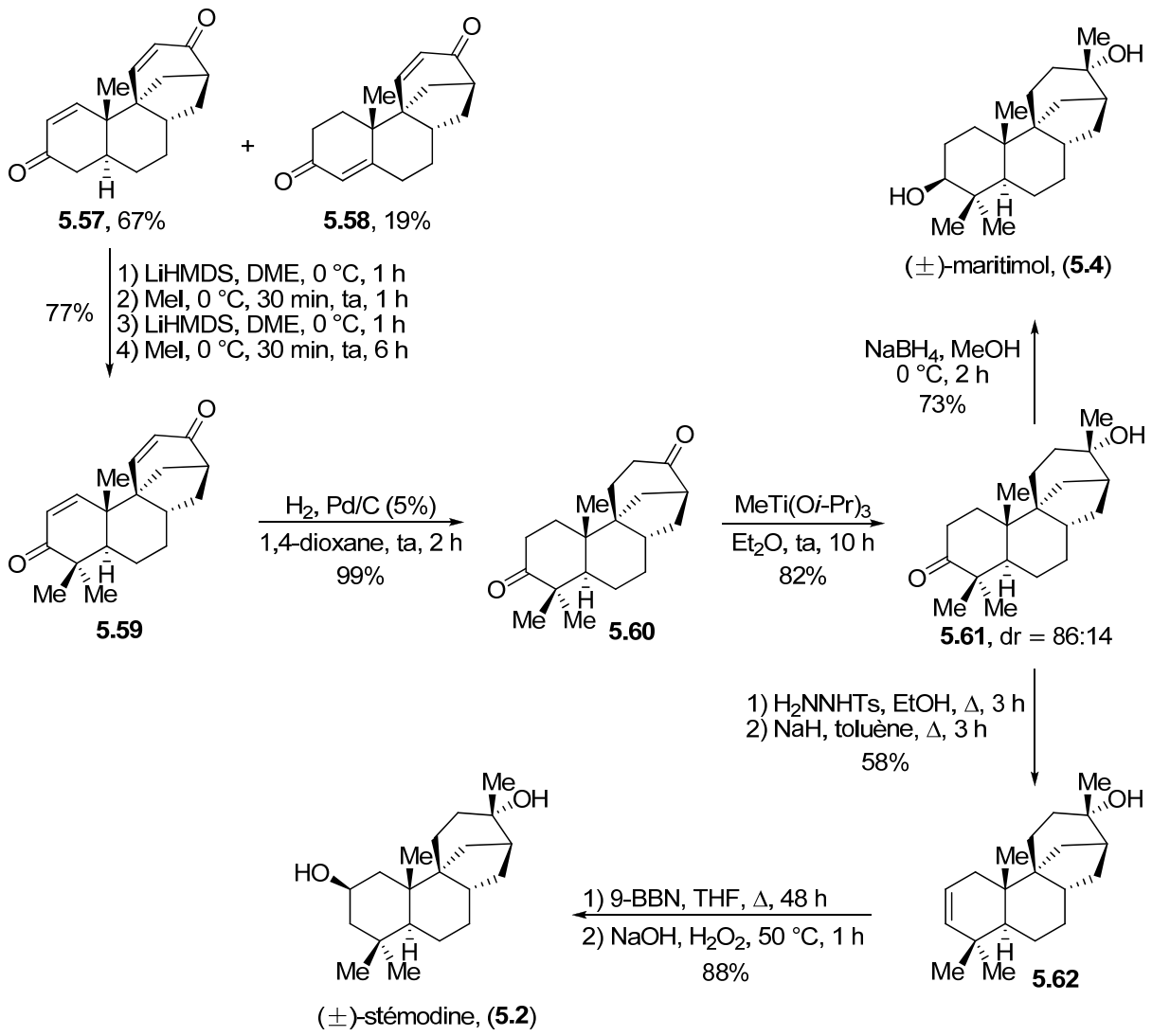


Schéma 12

Après diméthylation de **5.57** et réduction des deux insaturations, une addition 1,2 régio- et diastéréosélective d'un équivalent de méthyle a fourni un mélange épimérique d'alcools tertiaires (**5.61**) qui après séparation et réduction par le $NaBH_4$ a donné le (±)-maritimol.

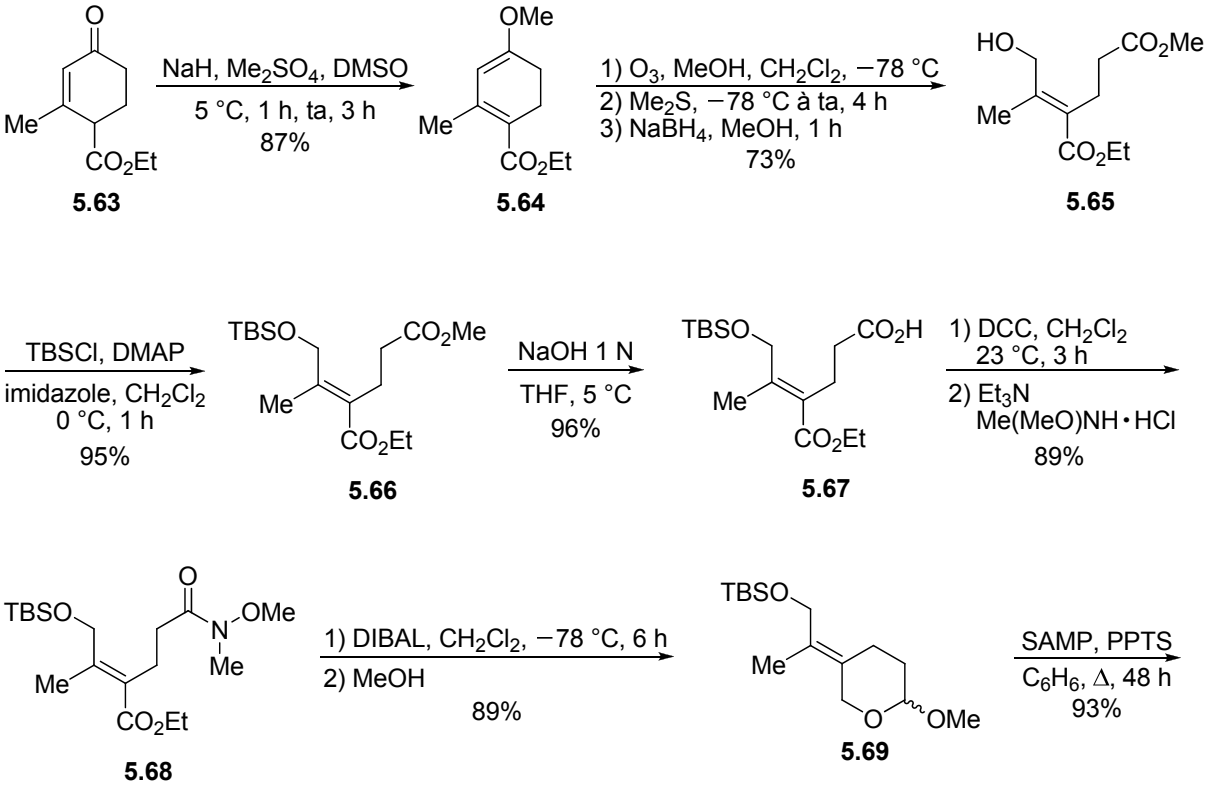
Le mélange d'alcools **5.61** a aussi servi d'intermédiaire pour la synthèse de la (±)-stémodine *via* le composé insaturé **5.62** obtenu par réaction de Bamford–Stevens. L'hydroxy cétone **5.61** ayant déjà été transformée en (±)-2-désoxystémodinone et (±)-stémodinone,[213,214] il s'agit aussi d'une synthèse formelle des ces deux produits naturels.

Finalement, cette troisième synthèse du (±)-maritimol a été réalisée en 21 étapes avec 5.52% de rendement à partir du précurseur connu **5.39**. Les cycles A et B ont été d'abord préparés et une réaction clé de photocycloaddition a permis d'installer la chaîne alkyle nécessaire à la construction du dernier cycle (D) par une réaction clé de Thorpe–Ziegler.

I.4. Synthèse du (+)-maritimol par Deslongchamps *et al.*

C'est en 2000 que Deslongchamps *et al.* ont rapporté la première synthèse asymétrique du (+)-maritimol.[216] Leur stratégie repose principalement sur une réaction de Diels–Alder transannulaire (TADA).[217]

La synthèse a commencé avec la préparation de l'alcool allylique **5.65**. Celui-ci a été synthétisé en trois étapes à partir de l'ester de Hagemann commercial (**5.63**, Schéma 13). Il a été ensuite protégé sous la forme d'un éther silylé (**5.66**) et une saponification régiosélective a fourni le monoacide **5.67** qui a été transformé en amide de Weinreb **5.68**. La réduction des deux carbonyles au DIBAL a conduit, après ajout de méthanol, au méthoxytétrahydropyrane **5.69** qui a été aisément converti en hydrazone SAMP **5.70** avec un bon rendement. La silylation de **5.70** a été suivie de l'alkylation de **5.71** avec le composé iodé **5.72**, ce qui a engendré l'iodure vinylique **5.73** avec un bon rendement et une bonne diastéréosélectivité. L'hydrazone **5.73** a ensuite été oxydée en nitrile correspondant (**5.74**) selon la méthode décrite par Enders (MMPP • $6H_2O$) et une désilylation a finalement donné **5.75**.



(216) Toró, A.; Nowak, P.; Deslongchamps, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4526.
(217) Pour une étude préliminaire, voir : Toró, A.; Lemelin, C.-A.; Préville, P.; Bélanger, G.; Deslongchamps, P. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4655.

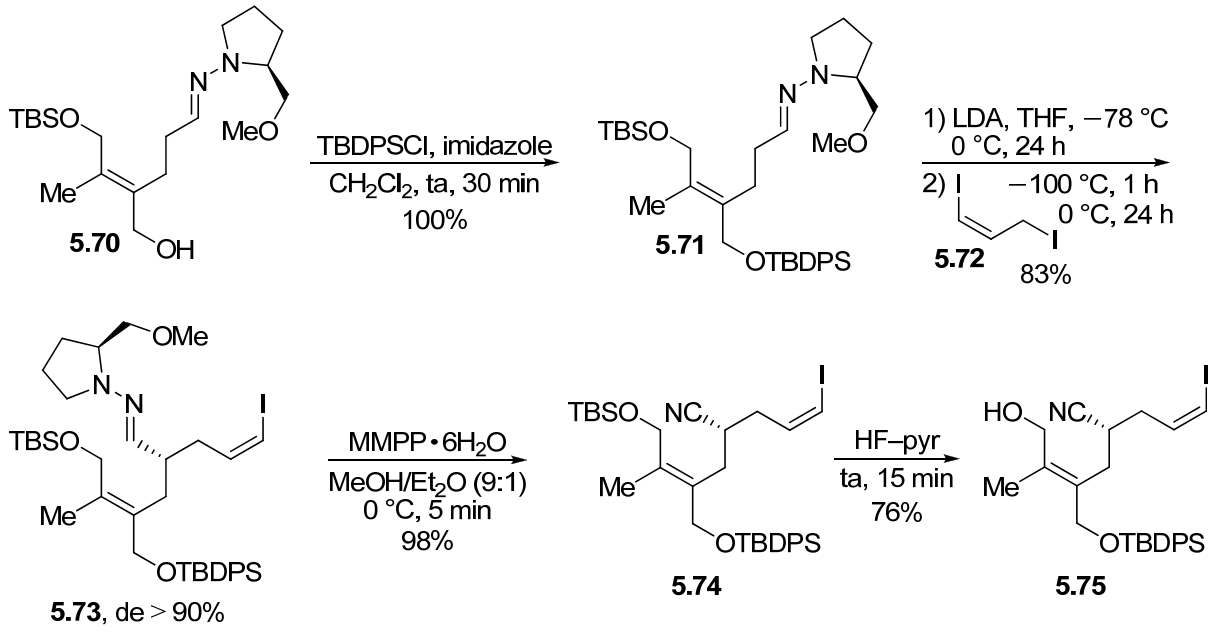
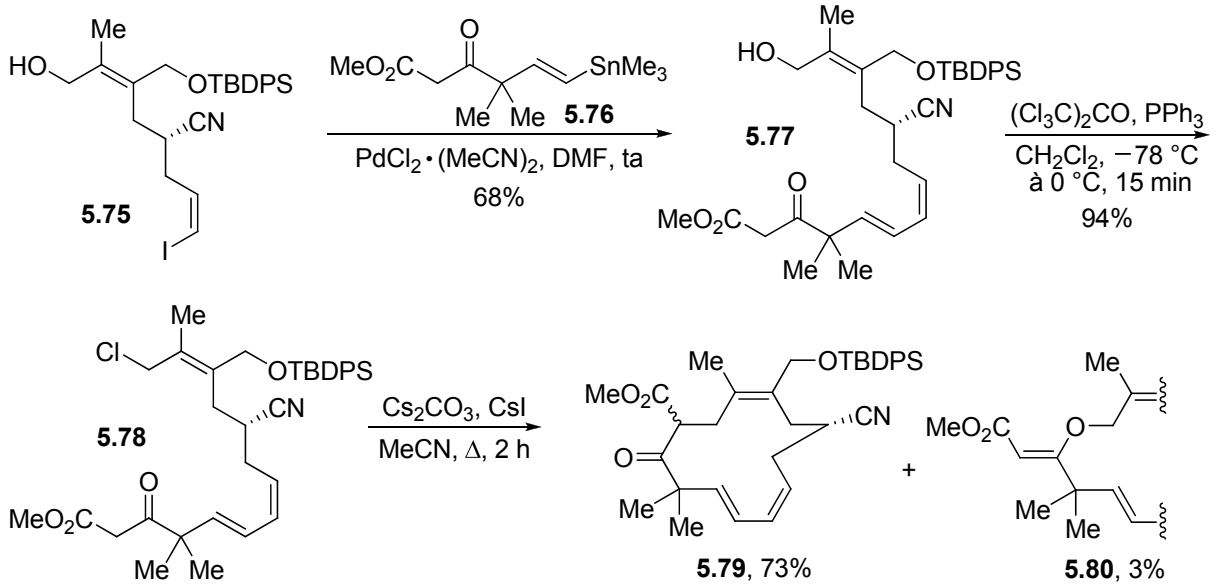


Schéma 13

Un couplage de Stille de l'iodure vinylique **5.75** avec le composé stannylé **5.76** a conduit au triène **5.77** avec 68% de rendement (Schéma 14). Une réaction de chloration a donné le ω-chloro β-cétoester **5.78** qui, après macrocyclisation en présence de carbonate de césium à haute dilution, a fourni le macrocycle **5.79** (avec une trace de l'éther d'énol **5.80**). La déprotection de l'alcool suivie de son oxydation a fourni l'aldéhyde macrocyclique **5.82**. La réaction de Diels–Alder transannulaire a été initiée par voie thermique et a été immédiatement suivie d'une déméthoxycarbonylation de Krapcho pour donner la cétone tricyclique **5.83** avec une diastéréosélectivité totale.



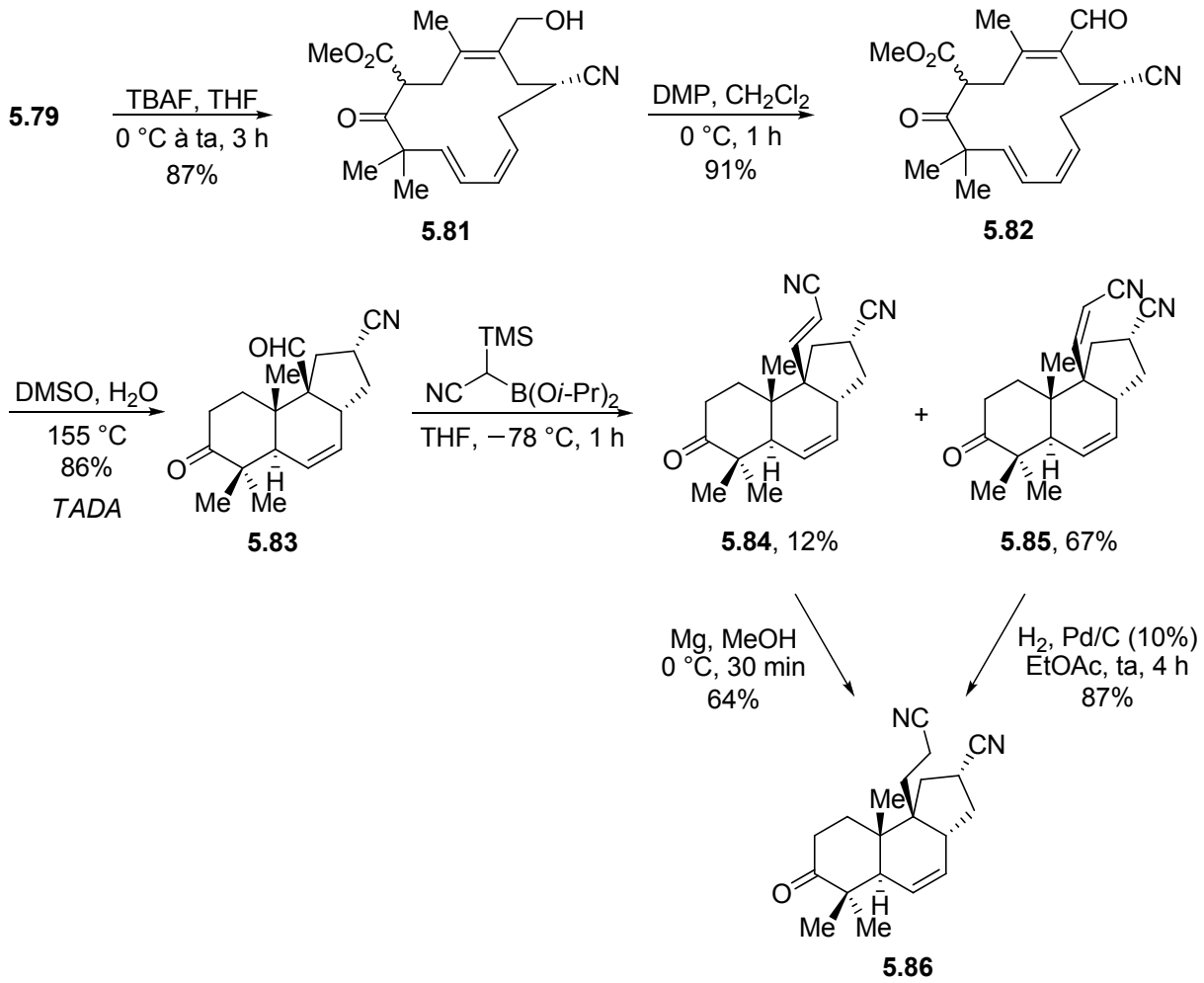


Schéma 14

Une oléfination de Peterson a ensuite conduit à un mélange d'ènenitriles (*Z*) et (*E*) (**5.84**/**5.85** = 1:6). Alors que l'isomère (*Z*) a pu être hydrogéné sans difficulté, l'isomère (*E*) a demandé des pressions plus importantes qui se sont montrées délétères pour l'obtention du dinitrile **5.86** avec un bon rendement. En revanche, il a pu être réduit grâce au système Mg/MeOH avec un rendement raisonnable. La fin de la synthèse a été grandement inspirée de la synthèse du (±)-maritimol par Piers *et al*. La réaction de Thorpe–Ziegler du dinitrile **5.86** suivie de l'hydrolyse acide de l'énaminonitrile résultant a fourni la dicétone insaturée **5.87** (Schéma 15). La double liaison s'est montrée plutôt réfractaire à la réduction, et 40 bars de pression ainsi qu'une quantité anormalement élevée de catalyseur (Pt/C) ont été nécessaires pour obtenir, après oxydation, la dicétone saturée **5.88**. Cette dicétone ayant déjà été synthétisée de manière racémique par Piers *et al*., l'utilisation des mêmes conditions de réaction a permis l'obtention de l'énantiomère naturel du maritimol (**5.4**), le (+)-maritimol. Comme la synthèse précédente, elle constitue donc une synthèse formelle asymétrique des stémodine et stémodinone.

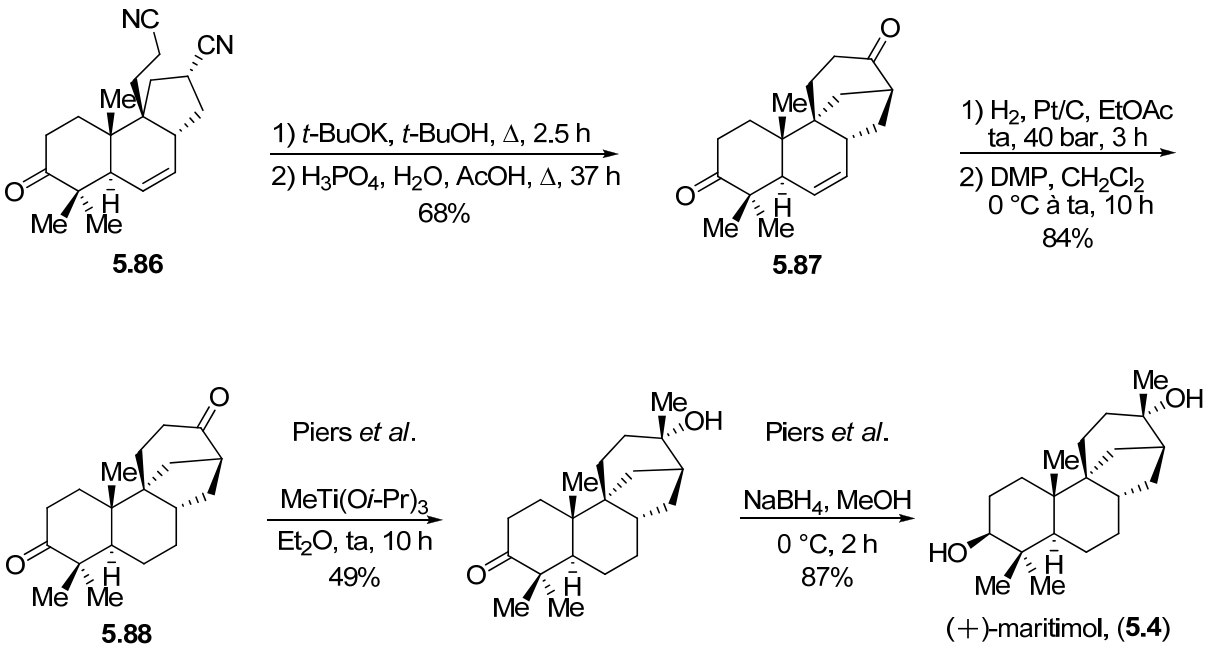


Schéma 15

Finalement, cette ultime synthèse du (+)-maritimol a été réalisée en 26 étapes avec 1.35% de rendement à partir de l'ester de Hagemann **5.63**. Les cycles A, B, et C ont été créés en une seule étape par une réaction clé de Diels–Alder transannulaire. Tout comme dans la synthèse de Piers *et al*., le dernier cycle (D) a été généré par une réaction clé de Thorpe–Ziegler.

II. Synthèse de la stémodinone par Corey *et al*.

En 1980, Corey *et al*. ont rapporté la première synthèse des (±)-stémodine et (±)-stémodinone.[218] Leur stratégie repose principalement sur une cyclisation polyénique biomimétique catalysée par du trifluoroacétate mercurique, un sel qui avait déjà fait ses preuves la même année dans leur synthèse de l'aphidicoline.[219]

Le traitement du phosphate de vinyle **5.89** par $Hg(OTf)_2$ suivi de NaCl a permis l'obtention du système bicyclique A/B **5.90** avec 60% de rendement (Schéma 16). Le déplacement du chloromercure résultant par un équivalent d'iodure a conduit au dérivé iodé correspondant

(218) Il existe à ce jour trois synthèses totales racémiques de la stémodinone. Voir : (a) Réf 212. (b) Tanaka, T.; Murakami, K.; Kanda, A.; Patra, D.; Yamamoto, S.; Satoh, N.; Kim, S.-W.; Ishida, T.; In, Y.; Iwata, C. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1801. (c) Pearson, A. J.; Fang, X. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5284. (d) Tanaka, T.; Murakami, K.; Kanda, A.; Patra, D.; Yamamoto, S.; Satoh, N.; Kim, S.-W.; Abdur Rahman, S. M.; Ohno, H.; Iwata, C. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7107. Il existe aussi deux synthèses formelles de la stémodinone. Voir : (e) Réf 211. (f) Réf 213.

(219) Corey, E. J.; Tius, M. A.; Das, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1742.

sous la forme d'un mélange d'épimères (α/β = 5:1). Le traitement du brut de réaction par du LiCl dans le DMF a donné le β-céto ester insaturé **5.91**. Après la transformation de **5.91** en β-céto aldéhyde **5.92** en quatre étapes, l'addition de Michael de **5.92** sur la méthyle vinylcétone en présence de DBU et de K_2CO_3 dans un mélange THF–*t*-BuOH a fourni l'adduit **5.93** qui a été ensuite traité par de l'acétate de pyrrolidinium dans un mélange THF–MeOH pour conduire à l'énone tricyclique **5.94**. La thioacétalisation du carbonyle le moins encombré a fourni le composé **5.95** avec un rendement quantitatif dans les conditions douces mises au point par Evans.

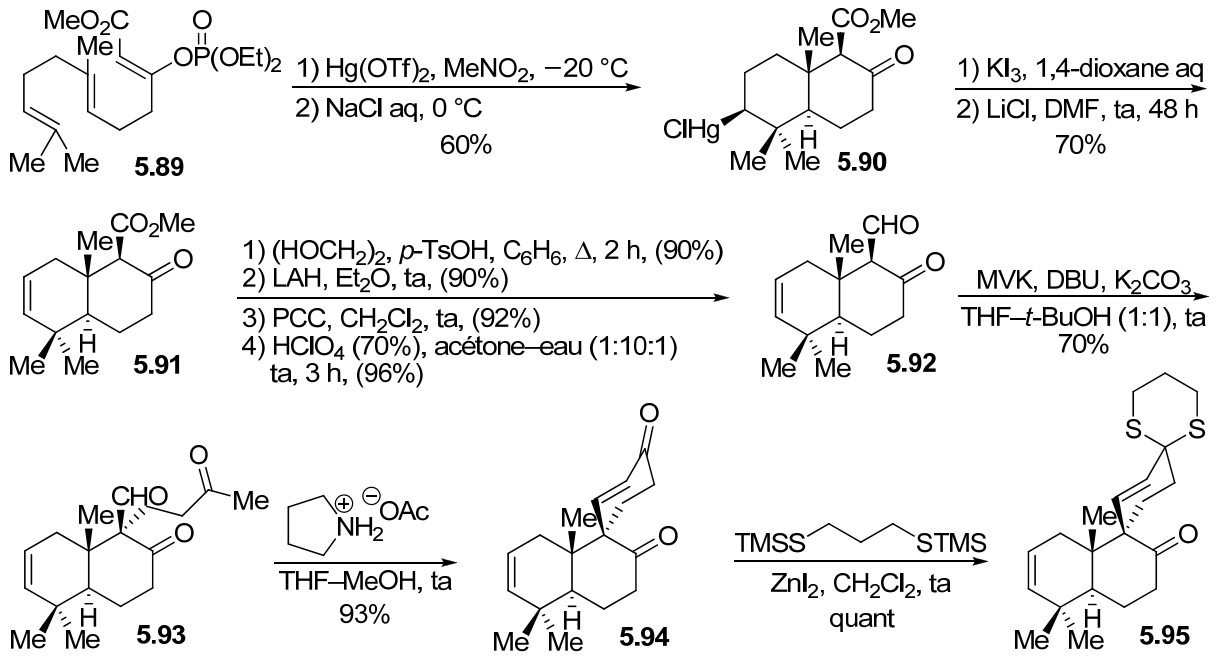


Schéma 16

La conversion de **5.95** en aldéhyde **5.97** a été réalisée en utilisant la méthodologie développée pour la synthèse de l'aphidicoline :[219] le traitement de **5.95** par le cyanure de triméthylsilyle (10 équiv) suivi par la réduction en α-triméthylsiloxy aldéhyde avec du DIBAL (4 équiv) a conduit au composé **5.96** (Schéma 17). L'addition de lithium de triméthylsilyle dans un mélange Et_2O–HMPA suivie d'un traitement par du LDA (3 équiv) a fourni, après acidification du milieu, l'aldéhyde **5.97** avec un bon rendement global. Après réduction de l'aldéhyde et tosylation de l'alcool résultant, le dithiane a été clivé par la 1,3-diiodo-5,5-diméthylhydantoïne ce qui a donné finalement l'énone **5.98**. La formation du tétracycle **5.99** a été ensuite réalisée en deux étapes. Une réaction de Corey–Chaykovsky suivie de l'ouverture de l'époxyde résultant par un équivalent d'hydrure a conduit à l'alcool insaturé **5.100** (le

rendement sur ces deux étapes n'a pas été communiqué par les auteurs). Le traitement de **5.100** par une solution de *N*-bromoacétamide dans l'eau a conduit à une seule et unique bromohydrine qui a été ensuite directement oxydée en α-bromo cétone. Enfin, une réaction de débromination initiée par du zinc(0) a fourni la (±)-stémodinone (**5.3**). La réduction de la fonction cétone par le sodium(0) dans un mélange THF–EtOH a conduit à la formation de la (±)-stémodine (**5.2**) avec un rendement de 43% à partir de **5.100**.

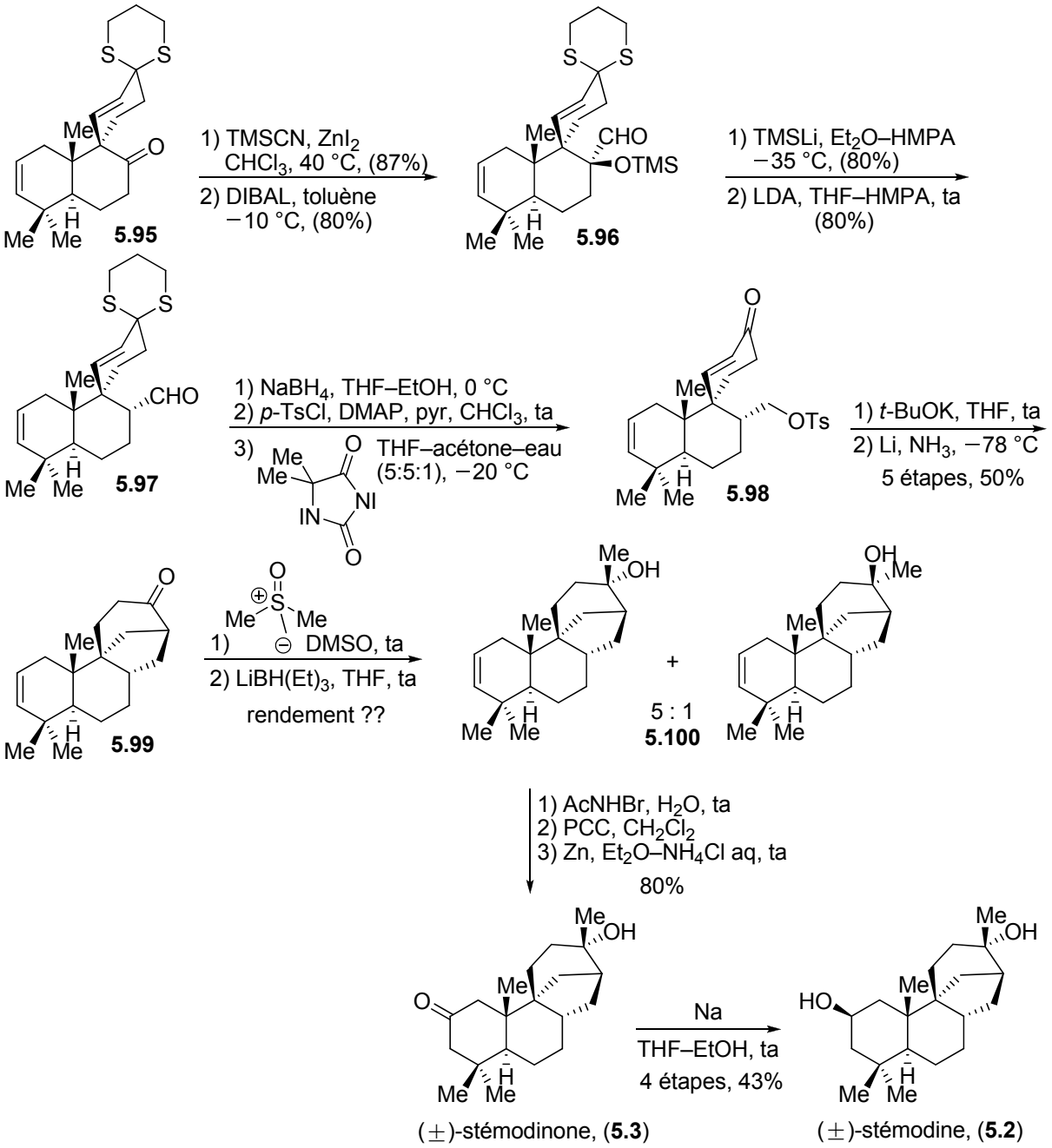


Schéma 17

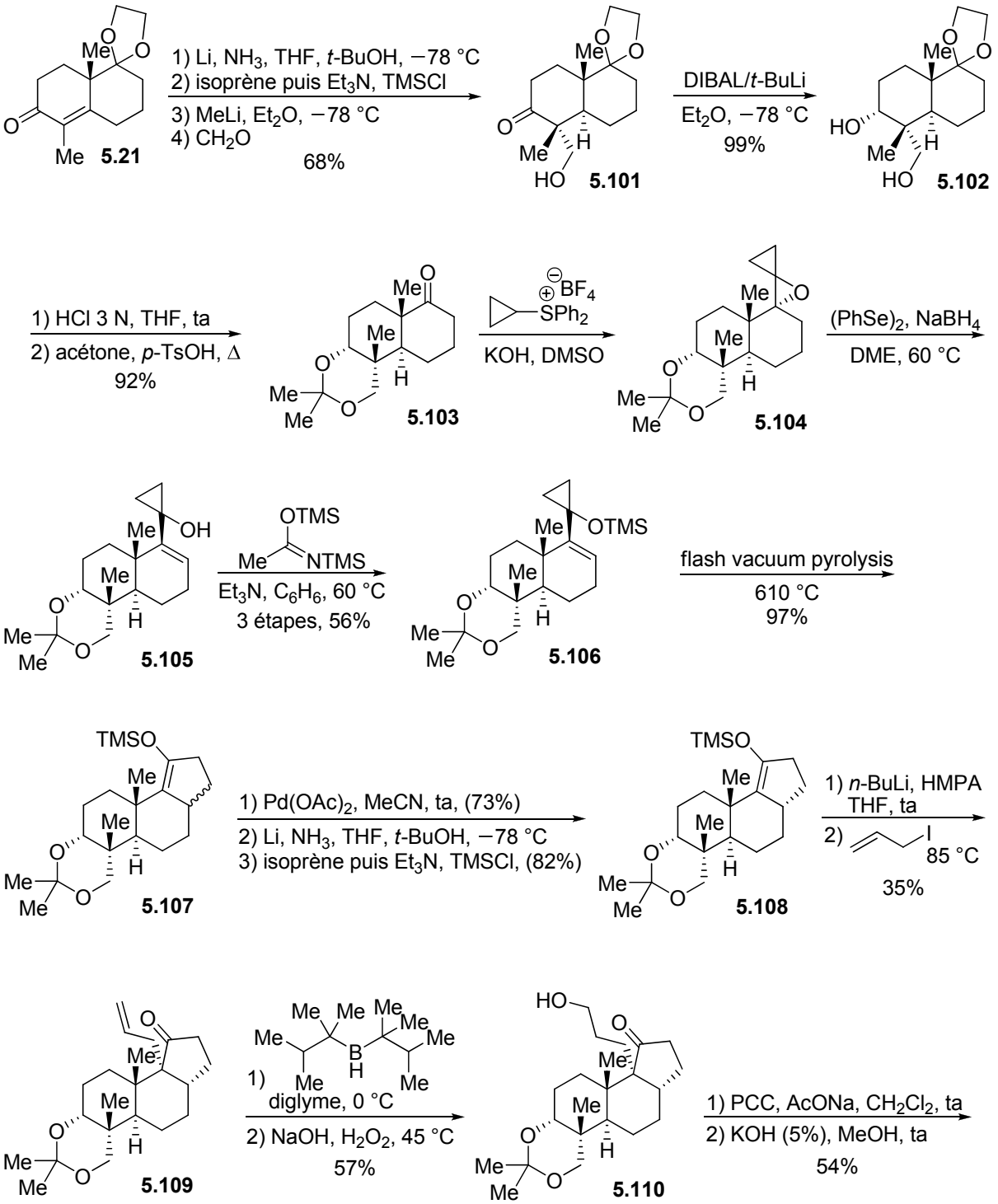
Finalement, Corey *et al*. ont réalisé la synthèse de la stémodinone en 25 étapes avec un rendement inférieur à 3.49% en partant du phosphate de vinyle **5.89** (le rendement pour le passage de **5.99** à **5.100** n'ayant pas été précisé). Ils se sont appuyés sur une cyclisation polyénique biomimétique ainsi que sur la réaction développée antérieurement pour l'installation de l'aldéhyde à partir de la cétone encombrée **5.95**. Les cycles A et B ont été créés en une seule étape, puis ont suivi les cycles D puis C.

III. Synthèse de l'aphidicoline par Trost *et al*.

En 1979, Trost *et al*. ainsi que McMurry *et al*. ont indépendamment et simultanément rapporté la synthèse racémique de l'aphidicoline.[220] Dans la synthèse de Trost *et al*., une réaction clé d'annélation *via* l'oxaspiropentane **5.104** a été mise en œuvre pour la construction du cycle C. Leur synthèse débute avec la préparation du bicycle **5.21** (Schéma 4). Après formylation réductrice de **5.21** selon les conditions décrites par Stork, une réduction stéréosélective de la cétone **5.101** a conduit au diol **5.102** qui, après traitement acide, a été protégé sous forme d'acétonide (**5.103**, Schéma 18). La condensation de la cétone **5.103** avec le cyclopropylure de diphénylsulfonium a donné l'oxaspiropentane **5.104**. Le traitement de ce dernier par le phénylséléniure de sodium généré *in situ* a conduit au vinylcyclopropanol **5.105** qui a été ensuite silylé (**5.106**). Une pyrolyse éclaire sous vide ("flash vacuum pyrolysis") a permis le réarrangement de **5.106** en **5.107** qui a été obtenu sous la forme d'un mélange d'épimères (2:1). Une réaction de Saegusa suivie d'une réduction de type Birch, a ensuite

(220) Les deux publications se trouvent l'une à la suite de l'autre. Voir : (a) Trost, B. M.; Nishimura, Y.; Yamamoto, K.; McElvain, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1328. (b) McMurry, J. E.; Andrus, A.; Ksander, G. M.; Musser, J. H.; Johnson, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1330. Pour les autres synthèses (totales ou formelles) de l'aphidicoline, voir : (c) Réf 219. (d) McMurry, J. E.; Andrus, A.; Ksander, G. M.; Musser, J. H.; Johnson, M. A. *Tetrahedron* **1981**, *37*, Suppl. 1, 319. (e) Ireland, R. E.; Godfrey, J. D.; Thaisrivongs, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2446. (f) Van Tamelen, E. E.; Zawacky, S. R.; Russell, R. K.; Carlson, J. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 142. (g) Marini Bettolo, R.; Tagliatesta, P.; Lupi, A.; Bravetti D. *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 1922. (h) Ireland, R. E.; Dow, W. C.; Godfrey, J. D.; Thaisrivongs, S. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1001. (i) Tanis, S. P.; Chuang, Y.-H.; Head, D. B. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6147. (j) Holton, R. A.; Kennedy, R. M.; Kim, H.-B.; Krafft, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1597. (k) Tanis, S. P.; Chuang, Y.-H.; Head, D. B. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4929. (l) Lupi, A.; Patamia, M.; Marini Bettolo, R. *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 872. (m) Rizzo, C. J.; Smith, A. B., III; *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2793. (n) Rizzo, C. J.; Smith, A. B., III; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 969. (o) Toyota, M.; Nishikawa, Y.; Fukumoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6495. (p) Toyota, M.; Nishikawa, Y.; Seishi, T.; Fukumoto, K. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 10183. (q) Toyota, M.; Nishikawa, Y.; Fukumoto, K. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 11153. (r) Toyota, M.; Nishikawa, Y.; Fukumoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5379. (s) Tanaka, T.; Murakami, K.; Okuda, O.; Inoue, T.; Kuroda, T.; Kamei, K.; Murata, T.; Yoshino, H.; Imanishi, T.; Kim, S.-W.; Iwata, C. *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, *43*, 193. (t) Tanaka, T.; Okuda, O.; Murakami, K.; Yoshino, H.; Mikamiyama, H.; Kanda, A.; Kim, S.-W.; Iwata, C. *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, *43*, 1407. (u) Toyota, M.; Nishikawa, Y.; Fukumoto, K. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 10347. (v) Toyota, M.; Sasaki, M.; Ihara, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1193.

conduit à l'éther d'énol silylé **5.108** sous la forme d'un seul diastéréoisomère. Après conversion de l'oléfine terminale **5.109** en aldéhyde *via* l'alcool primaire **5.110**, une aldolisation intramoléculaire a été réalisée pour générer le cycle D et permettre ainsi la formation de **5.111**. L'alcool libre a ensuite été protégé afin d'autoriser la réduction de Wolff–Kishner qui a fourni le composé **5.112**. La déprotection de **5.112** suivie d'une oxydation au PCC a fourni la cétone **5.113** qui avait déjà été convertie en aphidicoline par Hesp *et al.*[203]



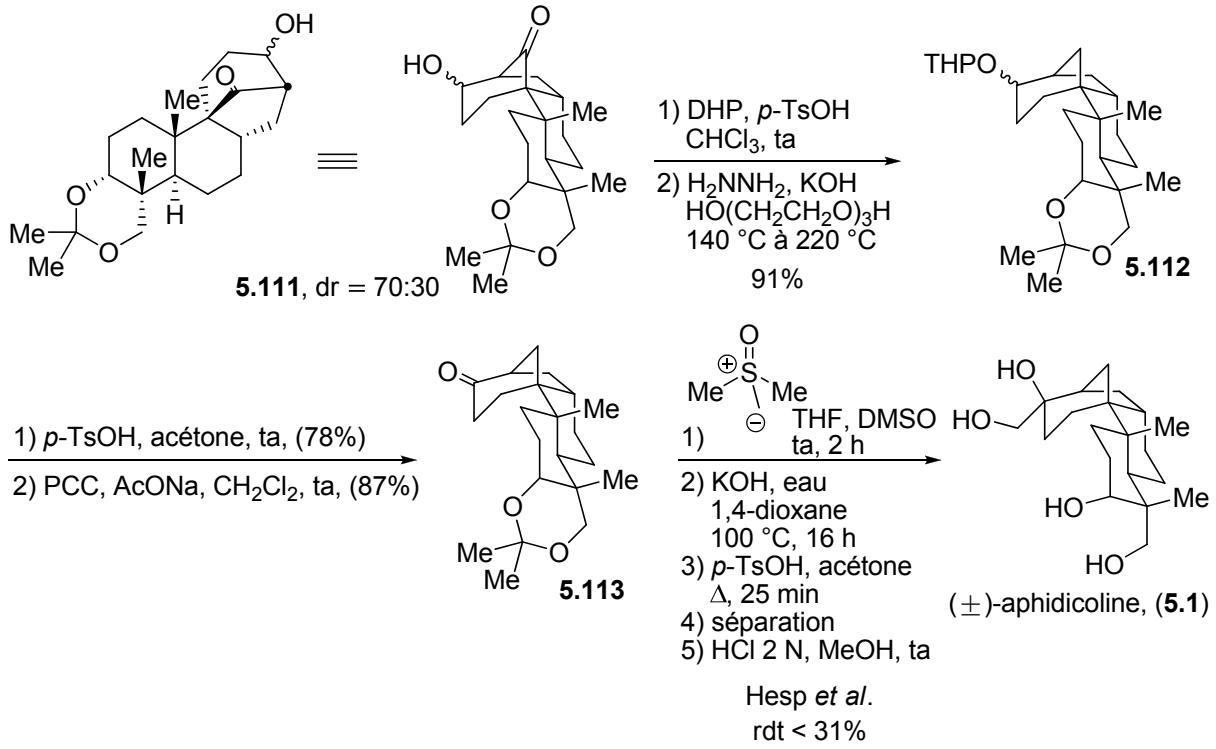


Schéma 18

Une réaction de Corey–Chaykovsky a conduit à un mélange d'époxydes épimériques, mais les auteurs n'ont fourni ni le rendement ni le rapport entre les deux épimères pour cette étape. Le traitement du mélange d'époxyde par de la potasse suivie de la protection du diol résultant a permis l'obtention de deux épimères séparables par CCM préparative (42% de rendement pour l'épimère désiré, rendement calculé par nos soins). Enfin, une hydrolyse acide a conduit à l'aphidicoline avec un rendement de 74%, rendement de nouveau non communiqué par les auteurs.

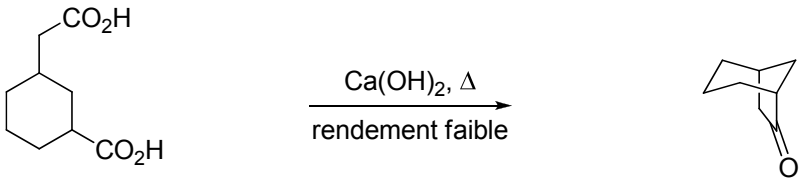
Finalement, Trost *et al.* ont réalisé la synthèse de l'aphidicoline en 24 étapes avec un rendement inférieur à 0.42% en partant de la dicétone **5.20**. Les cycles A et B ont d'abord été créés et le cycle C a ensuite été généré en utilisant la méthodologie développée dans leur laboratoire. Une aldolisation intramoléculaire a finalement permis la création du système bicyclo[3.2.1]octane (cycles C/D).

En résumé, on s'aperçoit que dans la plupart des cas exposés les cycles A et B ont été créés en premier puis ont suivi les cycles C et D, et que chaque stratégie repose sur une ou deux étapes clés chères aux auteurs. Nous allons voir maintenant comment nous avons abordé le sujet et comment la chimie radicalaire par transfert de xanthate s'est d'abord montrée être un outil puissant dans la construction de bicyclo[3.2.1]octanes fonctionnalisés.

IV. Synthèse de bicyclo[3.2.1]octanes fonctionnalisés par la chimie radicalaire des xanthates

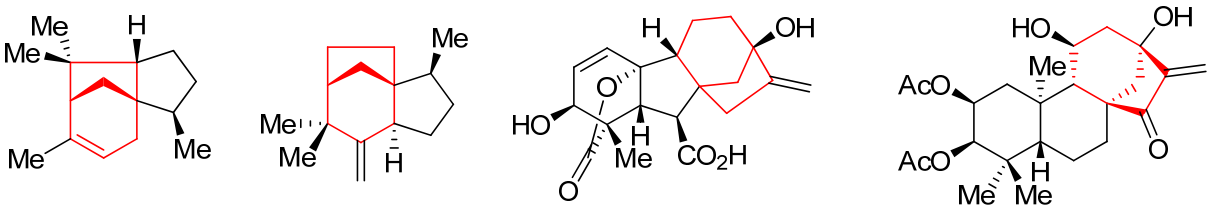
IV.1. Etat des lieux

Bien que le premier bicyclo[3.2.1]octane ait été obtenu au début du XXe siècle par Komppa *et al*. (éq 1),[221] il aura fallu attendre le milieu des années 1960 pour voir les voies d'accès à ce type de squelette se multiplier.[222]



(1)

En effet, ce motif est présent dans de nombreux produits naturels biologiquement actifs : on le retrouve chez les stémodanes et aphidicolanes, mais aussi chez les kauranes, phyllocladanes, barbatanes, zizanes, cédranes… (Figure 2).

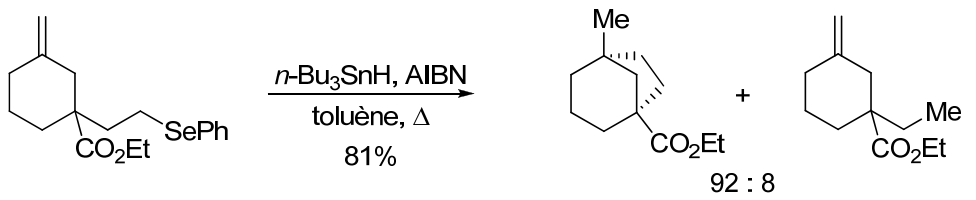


α-cédrène zizaène acide gibbérellique taibairubescensine A

Figure 2

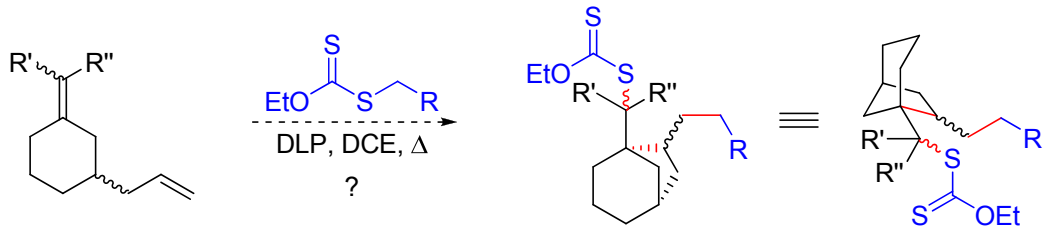
Parmi les différentes méthodes disponibles, nous nous sommes intéressés aux travaux de Della *et al*. qui ont rapporté une cyclisation de type 5-*exo*-*trig* pour la synthèse de deux systèmes de type bicyclo[3.2.1]octanes (éq 2).[223]

(221) (a) Komppa, G.; Hirn, T. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1903**, *36*, 3610. (b) Komppa, G.; Hirn, T.; Rohrmann, W.; Beckmann, S. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1936**, *521*, 242.
(222) Pour une revue sur la synthèse de bicyclo[3.2.1]octanes fonctionnalisés, voir : Filippini, M.-H.; Rodriguez, J. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 27.
(223) Della, E. W.; Knill, A. M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3518.



(2)

Par analogie, nous avons pensé pouvoir accéder à des systèmes fonctionnalisés en utilisant la chimie radicalaire par transfert de xanthate (éq 3).



(3)

IV.2. Premiers essais

IV.2.1. Préparation du diène

Afin d'optimiser nos chances d'accès aux motifs bicyclo[3.2.1]octanes par la stratégie évoquée, nous avons élu le composé **5.114** comme étant un substrat idéal (Schéma 19) : d'une part il incorpore un motif *gem*-diméthyle — qui pourrait exercer un effet Thorpe–Ingold[224] lors de la cyclisation radicalaire 5-*exo*-*trig* — ainsi qu'une double liaison relativement activée et d'autre part il est aisément accessible à partir de la 4,4-diméthylcyclohexénone commerciale, par une séquence de réactions de Hosomi–Sakurai et de Horner–Wadsworth–Emmons.[225]

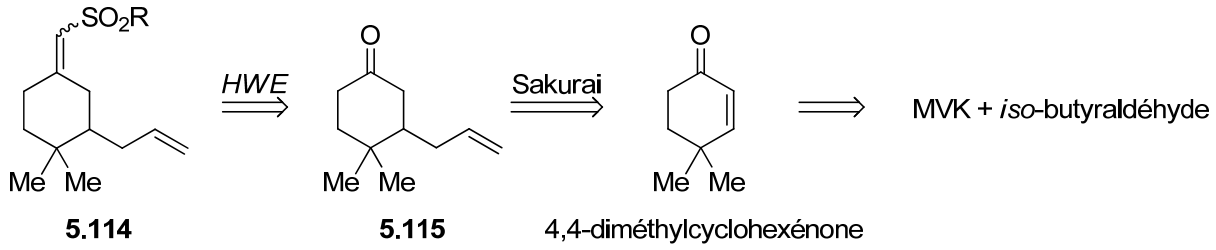
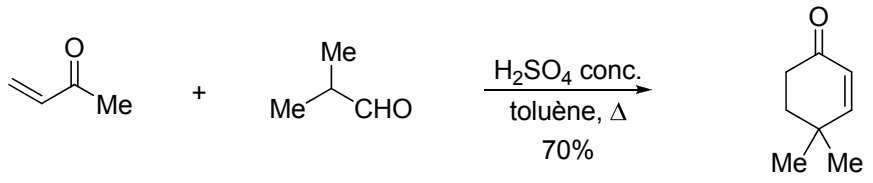


Schéma 19

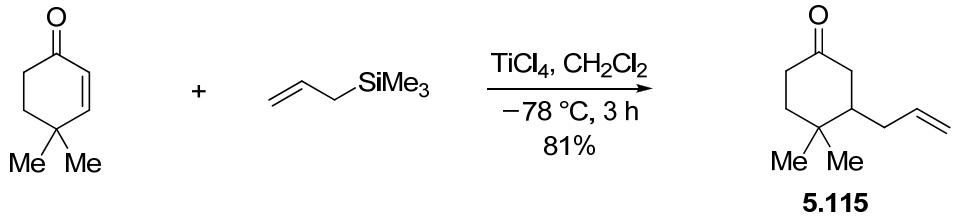
(224) Beesley, R. M.; Ingold, C. K.; Thorpe, J. F. *J. Chem. Soc., Trans.* **1915**, *107*, 1080.
(225) Hosomi, A.; Sakurai, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1673.

De plus, de grandes quantités de 4,4-diméthylcyclohexénone peuvent être obtenues par réaction de la méthyle vinylcétone (MVK) avec l'*iso*-butyraldéhyde en présence d'acide sulfurique concentré au reflux du toluène (éq 4).[226]



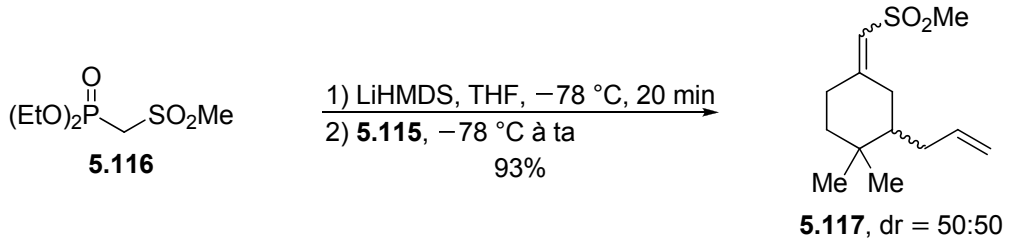
(4)

La réaction de la 4,4-diméthylcyclohexénone avec l'allyltriméthylsilane en présence de tétrachlorure de titane comme acide de Lewis à −78 °C a conduit à l'allylcyclohexanone **5.115** avec un bon rendement (éq 5).[227]



(5)

5.115 a ensuite été engagé dans une réaction de HWE avec l'anion lithié dérivé du β-sulfo phosphonate **5.116** pour donner le diène **5.117** avec un excellent rendement et sans aucune sélectivité (éq 6).



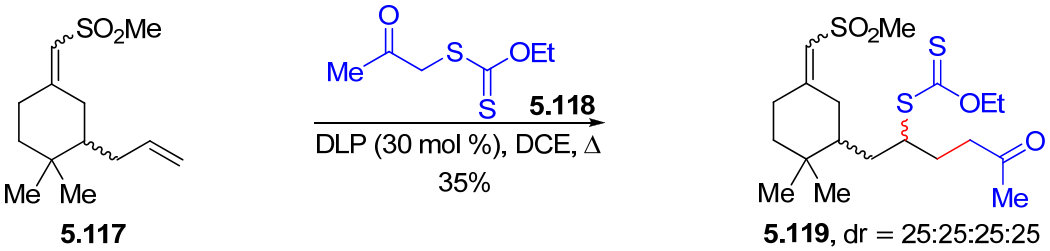
(6)

IV.2.2. Additions radicalaires sur le diène

Le xanthate **5.118** a été choisi pour réaliser le premier essai d'addition radicalaire (éq 7). Dans des conditions relativement classiques (1 M dans le DCE) en présence d'excès de xanthate (2

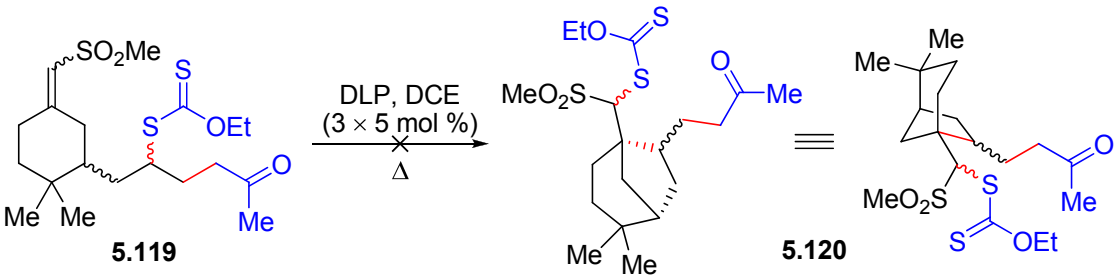
(226) Flaugh, M. E.; Crowell, T. A.; Farlow, D. S. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 5399.
(227) Paquette, L. A.; Tsui, H.-C. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 142.

équiv) nous avons isolé, après chromatographie sur gel de silice, uniquement le produit de simple addition sur l'oléfine terminale (**5.119**). La réaction a été arrêtée après l'ajout de 30 mol % (6 × 5 mol %) de DLP puisqu'aucune évolution entre le quatrième et le sixième ajout n'a été observée par CCM. La RMN du brut de la réaction a indiqué un rapport **5.119**/**5.117** ≈ 2:1 et aucun produit pouvant résulter de la cyclisation n'a été détecté.



(7)

Afin de voir si l'adduit **5.119** était tout de même en mesure de réaliser la cyclisation radicalaire par transfert de xanthate, nous l'avons traité par du DLP dans le DCE (0.1 M, éq 8). Après plusieurs ajouts, aucune évolution notable n'a été observée par CCM et RMN.



(8)

Cet échec pourrait être en partie expliqué par la trop grande stabilité de l'espèce radicalaire **5.122** (Schéma 20). En effet, après la cyclisation, le radical se retrouve au pied de la fonction sulfone et est donc plus stabilisé que le radical de départ (**5.121**) ; la fragmentation selon la liaison C−S nécessaire à la propagation de la chaîne radicalaire et à la génération du produit de la réaction n'a donc pas lieu (chemin vert, *cf.* **Chapitre 1**). Le processus entier est ainsi "bloqué" et l'ajout supplémentaire de DLP à pour principal effet l'accumulation des espèces de type **5.122** qui sont ensuite probablement impliquées dans des réactions de terminaison.

Nous avons alors pensé réduire ce radical. Le xanthate **5.119** a donc été engagé dans une réaction de cyclisation réductrice en utilisant le système DLP/*i*-PrOH.[66,228]

(228) En plus de sa non toxicité, ce système a pour avantage de ne pas réduire prématurément le radical **5.121**. En effet, l'*iso*-propanol est un "moins bon" donneur d'hydrogène que les hydrures d'étain, ce qui laisse, en théorie,

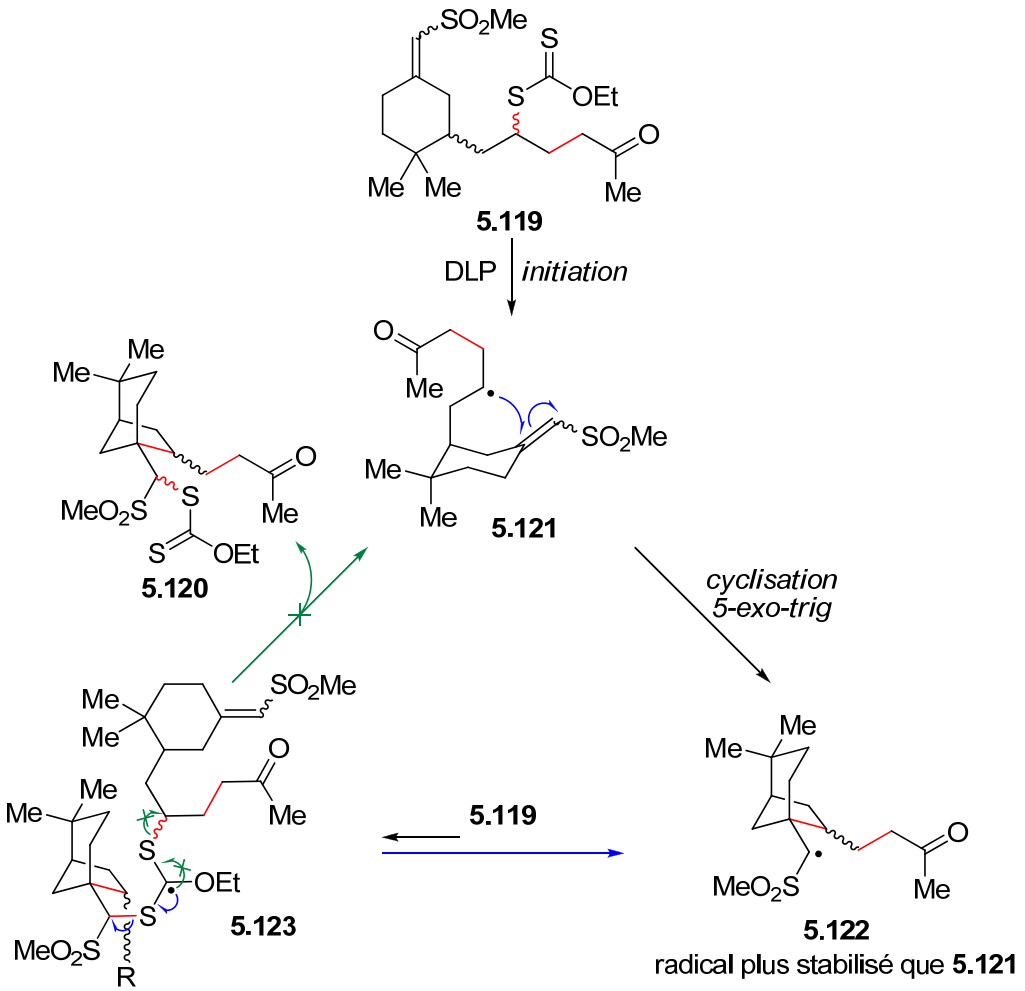
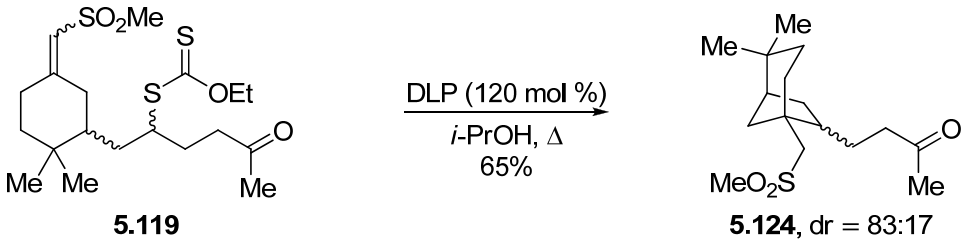


Schéma 20

Après avoir ajouté 120 mol % d'initiateur (6 × 20 mol %) à une solution de **5.119** dans l'*iso*-propanol (0.1 M), la CCM a montré une réaction complète et la formation d'un seul produit. Une purification par chromatographie sur gel de silice a permis l'isolement du composé **5.124** avec un rendement de 65% (éq 9). Le produit de simple réduction de **5.119** n'a pas été détecté. Par ailleurs, les deux diastéréoisomères formés étant inséparables par chromatographie, nous n'avons pas été en mesure d'établir la stéréochimie relative de l'épimère majoritaire.



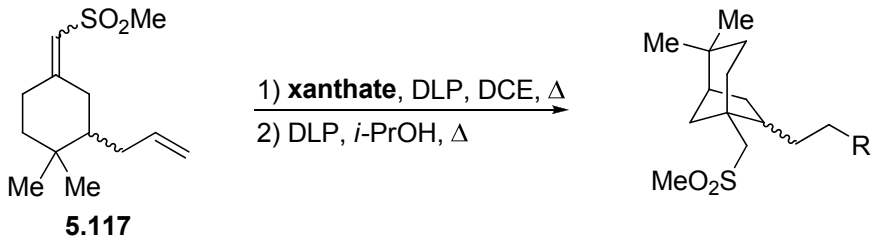
(9)

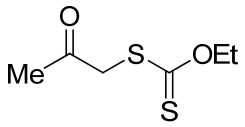
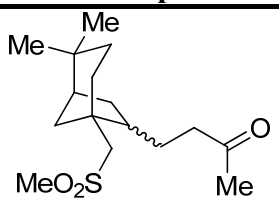
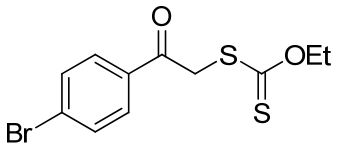
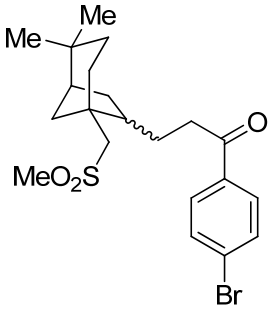
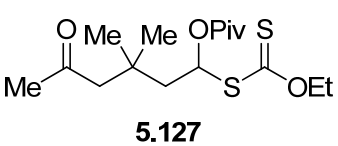
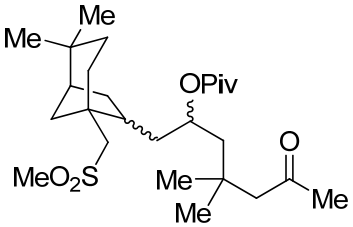
"plus" de temps au radical pour cycliser (énergie de dissociation de la liaison C−H tertiaire dans *i*-PrOH ~90 kcal mol^{-1} contre ~75 kcal mol^{-1} pour Sn−H dans *n*-Bu_3SnH). Voir réf 13.

Cette même séquence d'addition radicalaire–cyclisation réductrice a été réitérée mais cette fois-ci sans purification de l'adduit intermédiaire **5.119**, et le composé **5.124** a été obtenu avec 30% de rendement sur les deux étapes (Tableau 1). De même, les composés **5.126** et **5.128** ont été synthétisés avec des rendements similaires.

Avec le xanthate **5.125**, l'addition radicalaire n'a pas été complète (réaction arrêtée après 7 × 5 mol % de DLP) et le bicyclo[3.2.1]octane **5.126** a été isolé avec seulement 27% de rendement sur les deux étapes. En revanche, lorsque l'addition radicalaire a été menée jusqu'à disparition totale de l'oléfine en défaut (suivi rigoureux par RMN ^{1}H, 15 × 5 mol % de DLP au total), le composé **5.126** a alors été isolé avec un meilleur rendement sur les deux étapes (entrée 2). Une diastéréosélectivité identique a été obtenue.

Tableau 1



entrée	xanthate	produit	rendement[a] (%)
1	 **5.118**	 **5.124** dr = 83:17	30
2	 **5.125**	 **5.126** dr = 83:17	27 ou 41
3	 **5.127**	 **5.128**	40[b]

[a] Rendement du produit pur isolé après chromatographie sur gel de silice. [b] Le xanthate **5.127** a été préparé selon : Bagal, S. K.; Tournier, L.; Zard, S. Z. *Synlett* **2006**, 1485. Le rapport diastéréoisomérique des produits n'a pas été déterminé.

Dans le cas du composé **5.128**, une filtration rapide sur silice a été réalisée après l'étape d'addition radicalaire, afin de ne pas compliquer la purification finale (entrée 3). Notons par ailleurs que l'adduit xanthate intermédiaire se trouve sous la forme de huit diastéréoisomères et qu'après la cyclisation réductrice, même s'il n'y en a plus que quatre, les spectres RMN ^{1}H et ^{13}C du bicyclo[3.2.1]octane **5.128** désiré restent relativement compliqués.

IV.2.3. Une stratégie alternative abandonnée

Parallèlement, afin de voir si nous ne pouvions pas approcher les bicyclo[3.2.1]octanes de manière légèrement différente, nous avons synthétisé le diène **5.130** *via* l'allylsilane **5.129** qui lui a été préparé par une réaction de métathèse croisée entre l'oléfine **5.115** et l'allyltriméthylsilane catalysée par le complexe au ruthénium de Grubbs seconde génération (Schéma 21).

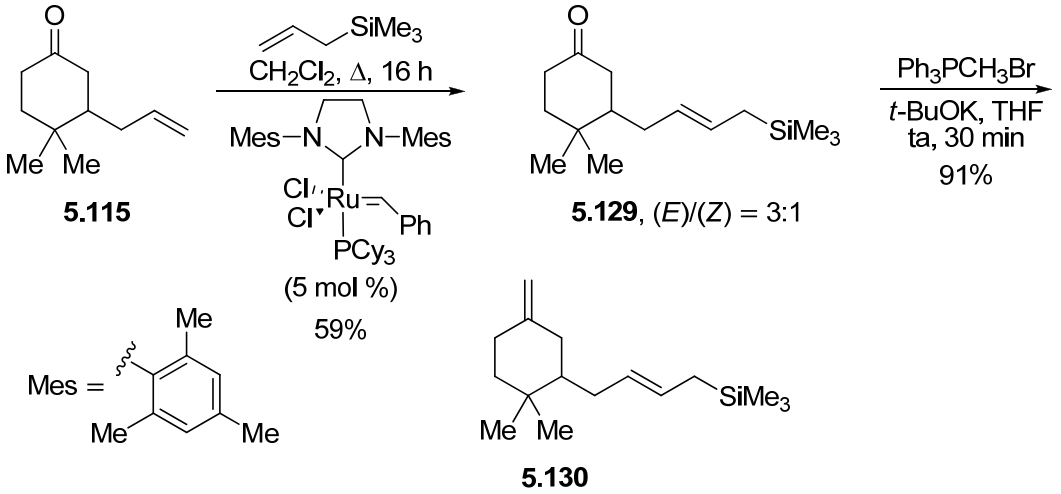
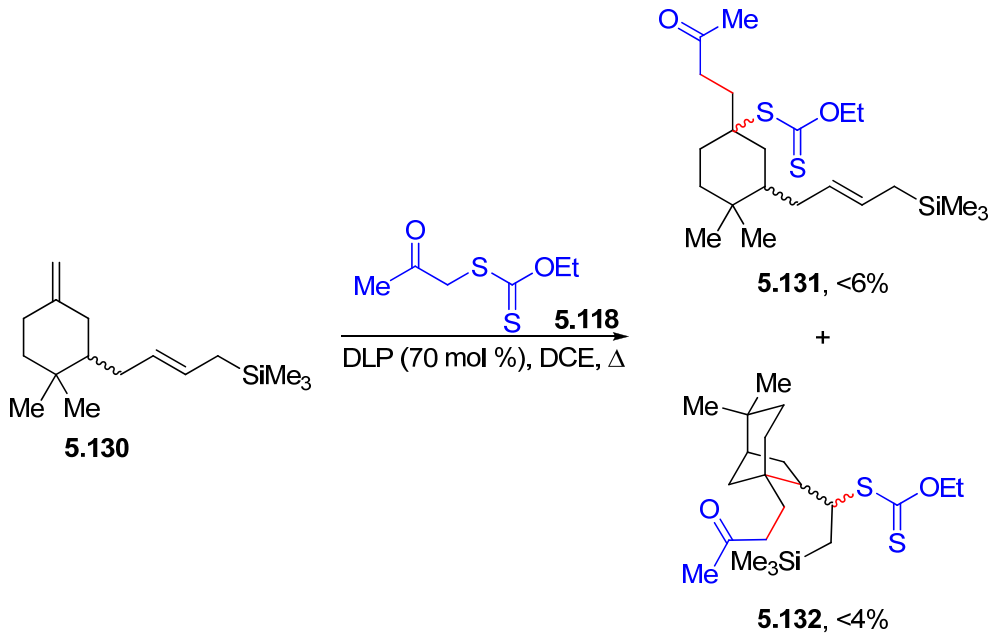


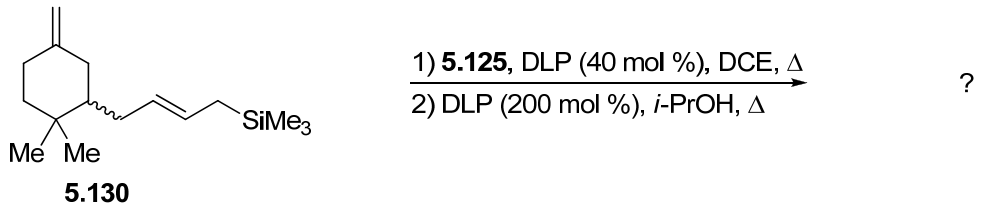
Schéma 21

Lorsque le diène **5.130** a été engagé dans la réaction radicalaire avec le xanthate **5.118**, de nombreux produits ont été formés et de très faibles quantités de produits pouvant éventuellement correspondre au composé de simple addition (**5.131**) et au composé cyclisé (**5.132**) ont été détectées (éq 10).



(10)

Une séquence d'addition radicalaire–cyclisation réductrice a aussi été tentée avec le xanthate **5.125** mais nous n'avons pu détecter de produit correspondant au composé attendu (éq 11).



(11)

Ces résultats étant peu encourageants et bien en deçà de ceux obtenus par l'autre méthode, nous avons rapidement abandonné cette stratégie.

En revanche, nous avons essayé d'améliorer les rendements d'accès aux bicyclo[3.2.1]octanes. Nous avons alors pensé découper la séquence de la manière suivante : 1) addition radicalaire sur l'allylcyclohexanone **5.115**, 2) HWE, 3) cyclisation réductrice.

IV.2.4. Optimisations

L'addition radicalaire du xanthate **5.133** sur l'allylcyclohexanone **5.115** a conduit à l'adduit **5.134** avec un excellent rendement (Schéma 22). Une réaction de HWE du β-sulfo phosphonate **5.116** avec **5.134** a fourni l'oléfine trisubstituée **5.135** avec un rendement de 67% (79% basé sur la récupération du substrat n'ayant pas réagi). Enfin, dans les conditions de

cyclisation réductrice employées auparavant, le bicyclo[3.2.1]octane **5.136** (0.1 M dans *i*-PrOH) a été obtenu avec 84% de rendement.

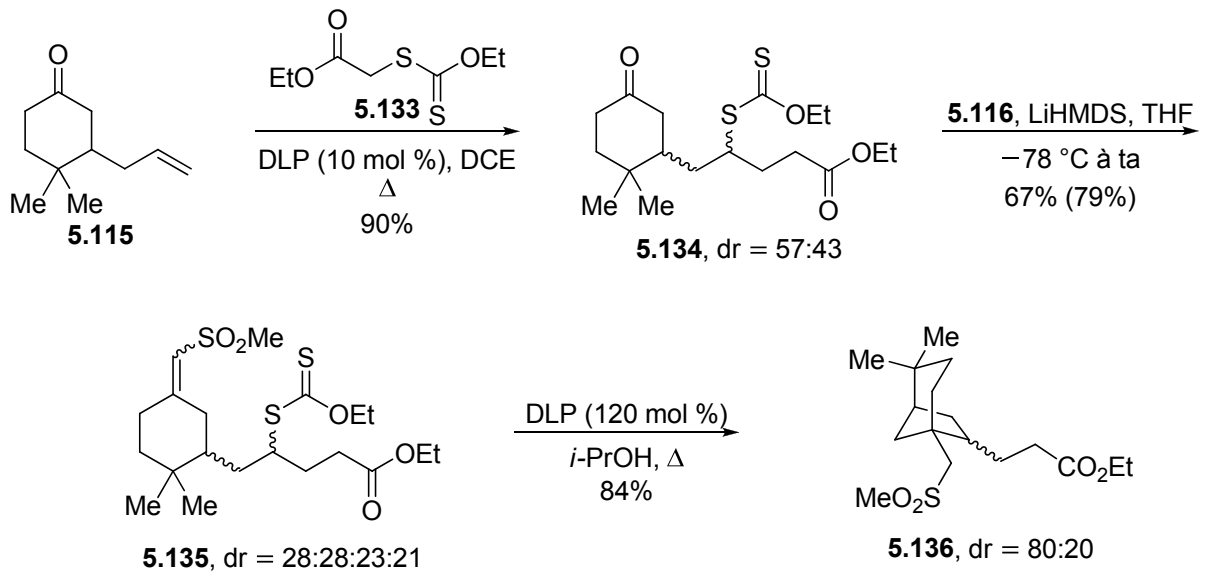


Schéma 22

Avec ce premier exemple, nous avons montré que cette nouvelle voie d'accès aux bicyclo[3.2.1]octanes était plus efficace que la précédente et que de bons rendements pouvaient être obtenus.

Dans l'optique de réaliser un exemple intéressant, le xanthate **5.139** (un peu plus élaboré) a été préparé comme suit (Schéma 23) : le composé **5.137**, dont la synthèse a déjà été décrite,[39] a été converti en dioxolane **5.138** qui a été engagé dans une réaction d'addition radicalaire sur l'acétate de vinyle. Le xanthate **5.139** a ainsi été obtenu avec 60% de rendement (76% basé sur la récupération du substrat n'ayant pas réagi) ; il a été accompagné de 12% de produit de diaddition (**5.140**). Notons que l'emploi de l'acétate de vinyle à la place du pivalate permet une séparation plus aisée des trois composés lors de la purification (**5.138**–**5.140**).

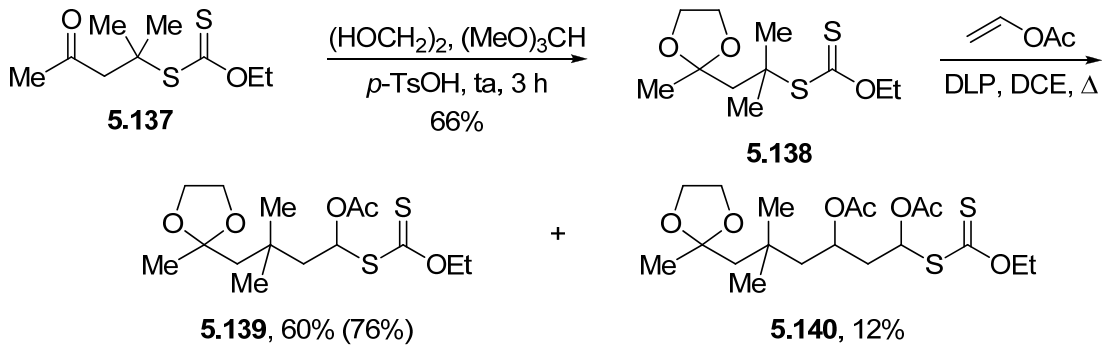


Schéma 23

Ce nouveau composé (**5.139**) a été soumis aux conditions d'addition radicalaire par transfert de xanthate et a conduit à la formation de l'adduit **5.141** qui a été isolé sous la forme de quatre diastéréoisomères non séparables (Schéma 24). La réaction de HWE a ensuite donné le composé **5.142** avec un bon rendement (93% basé sur la récupération du substrat n'ayant pas réagi, huit diastéréoisomères non séparables). La cyclisation réductrice radicalaire 5-*exo-trig* n'a pas posé de problème particulier et le bicyclo[3.2.1]octane **5.143** a été obtenu avec 88% de rendement (quatre diastéréoisomères non séparables).

A ce niveau, le rapport diastéréoisomérique n'a pu être déterminé et une simplification des spectres RMN ^{1}H s'est imposée. Ainsi, la fonction alcool a été libérée puis oxydée, permettant ainsi la disparition d'un centre stéréogène. Un mélange 79:21 de deux diastéréoisomères a été obtenu (**5.145**). Nous remarquons une fois encore que la sélectivité est du même ordre de grandeur que dans les exemples précédents : il semblerait que la nature du xanthate utilisé n'ait pas d'influence sur celle-ci.

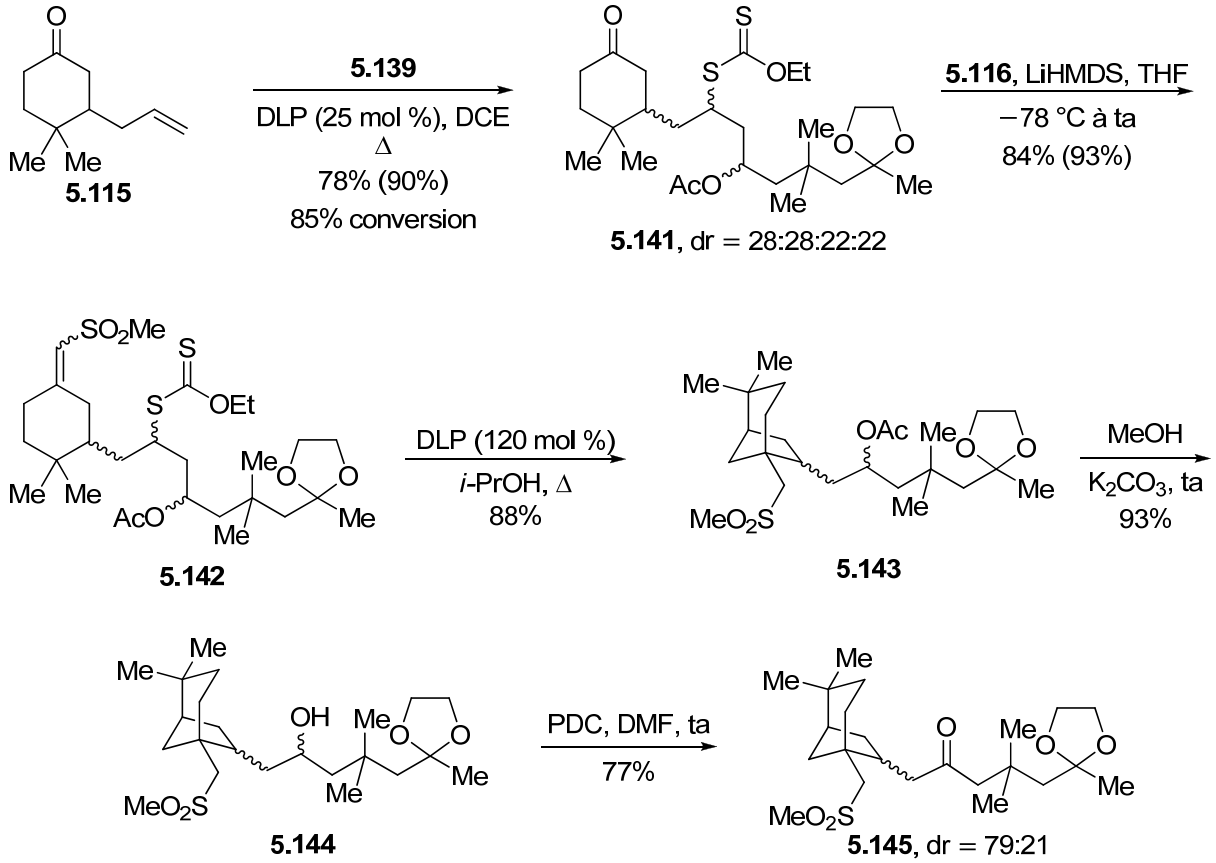


Schéma 24

Comme nous l'avons évoqué plus haut, le xanthate **5.139** s'est montré relativement intéressant : il nous a permis d'accéder au composé **5.145** dont la structure rappelle celle de la stémodinone (Figure 3).

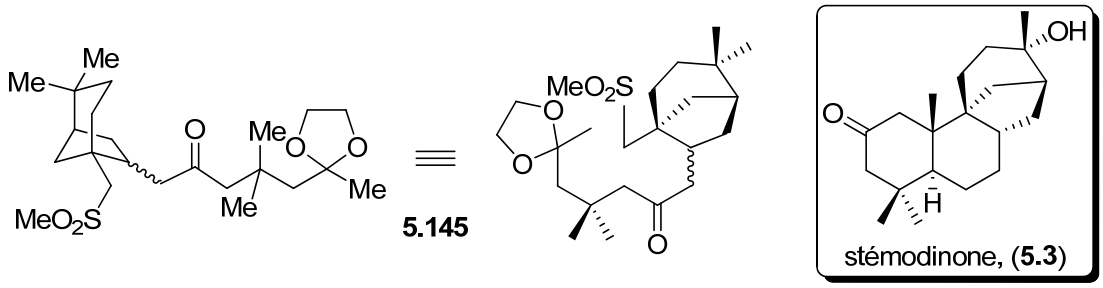


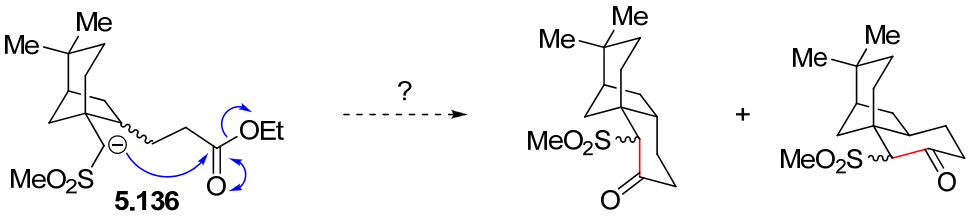
Figure 3

Afin de pouvoir envisager la synthèse de l'aphidicoline ou celle de l'un des membres de la famille des stémodanes, il était devenu important à ce stade de connaitre la stéréochimie relative de l'épimère majoritaire. Evidemment, l'analyse d'un échantillon par diffraction des rayons X donnerait une réponse définitive et sans équivoque. Aucun des composés synthétisés jusqu'alors n'ayant été cristallin, nous nous sommes tournés vers la synthèse d'une structure qui soit beaucoup plus rigide et qui converge vers ce type de diterpénoïdes.

V. Synthèse d'un modèle du (±)-maritimol

V.1. Synthèse du tricycle B/C/D des stémodanes

Le bicyclo[3.2.1]octane **5.136** précédemment synthétisé a attiré notre attention : un traitement basique pourrait générer un anion au pied de la sulfone et une addition nucléophile intramoléculaire sur l'ester permettrait la fermeture du troisième cycle, le cycle B (éq 12). Néanmoins, un problème de régiosélectivité lors de la déprotonation se poserait inévitablement, la sulfone étant pourvue de deux groupements alkyles aux p*K*a très similaires.



(12)

Pour contourner ce problème, nous avons remplacé la méthylsulfone par la phénylsulfone. De cette manière, le bicyclo[3.2.1]octane **5.148** a été préparé à partir de l'adduit **5.134** par une séquence de HWE–cyclisation réductrice avec d'excellents rendements (Schéma 25).

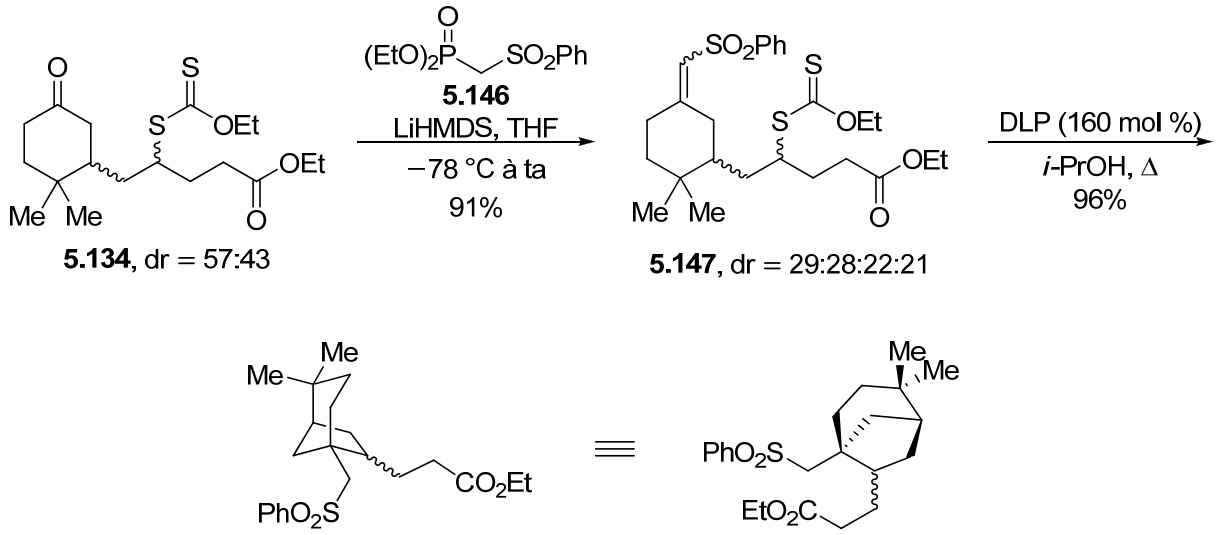
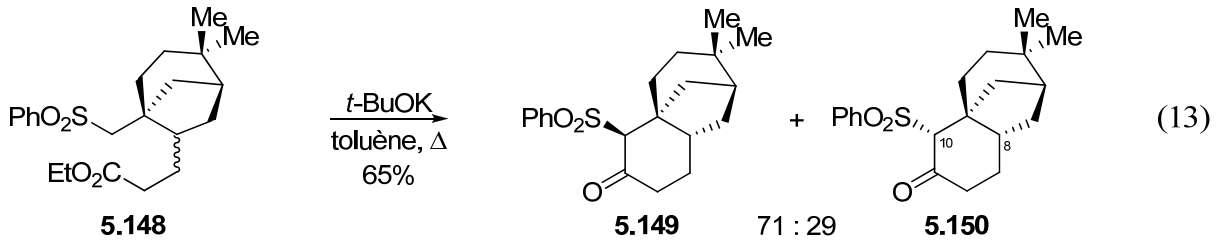


Schéma 25

Le traitement de ce bicycle **5.148** par le LiHMDS (2.5 équiv) dans le THF (0.03 M) à −78 °C et à température ambiante n'a strictement rien donné. Le substrat de départ a été récupéré intact. Idem avec le NaH (2.5 équiv) dans le THF (0.02 M) à température ambiante. En revanche, l'utilisation de *t*-BuOK au reflux du toluène a conduit très proprement à un composé, interprété plus tard comme étant un mélange épimérique de tricycles **5.149** et **5.150** (éq 13).



(13)

Une recristallisation du mélange dans l'éther suivie d'une cristallisation lente dans le toluène a permis l'obtention de cristaux adaptés à l'analyse par diffraction des rayons X : le tricycle **5.149** s'est révélé être ainsi l'épimère majoritaire. Notons que deux molécules de **5.149** ont co-cristallisé avec une molécule de toluène (*cf.* **Partie Expérimentale**). Pour simplifier la figure,

nous n'avons représenté ici qu'une seule molécule de **5.149** (Figure 4). Le cycle B semble adopter une conformation en bateau, le cycle C en enveloppe, et le cycle D en chaise. La jonction des cycles B et C est *cis* comme chez les stémodanes.

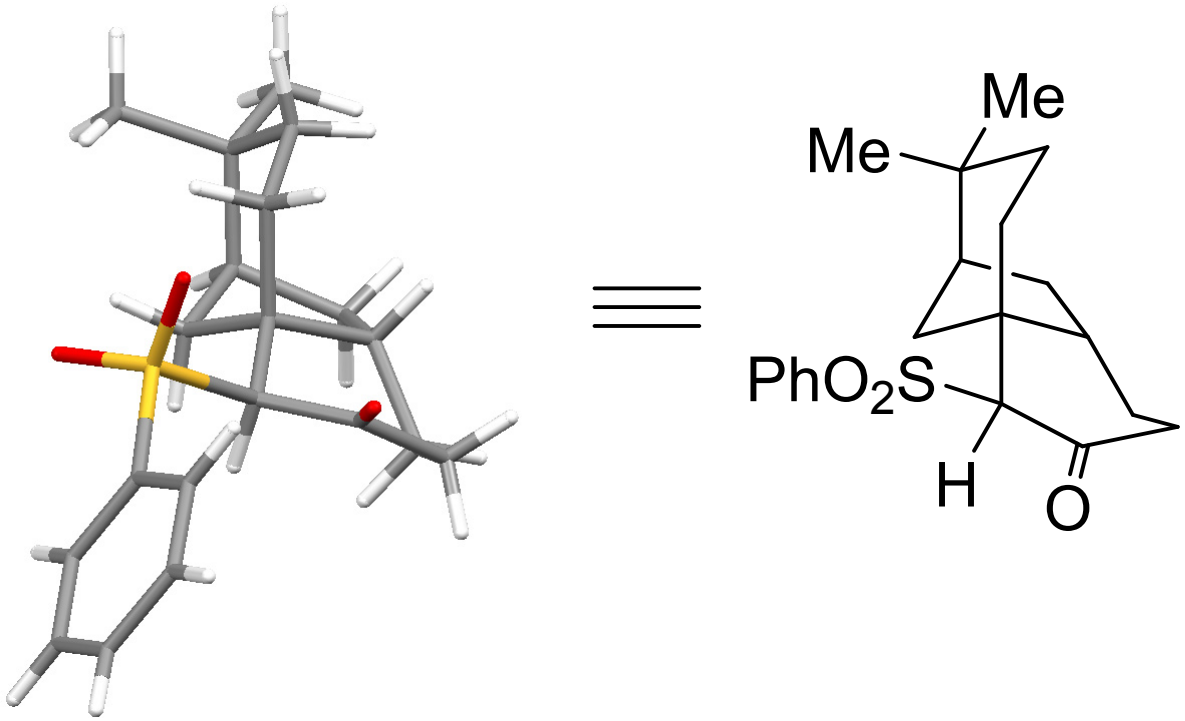


Figure 4

Notons que ce n'est qu'après avoir essayé d'installer un méthyle en C-10 (numérotation des stémodanes) que nous avons su que **5.149** et **5.150** étaient bien épimériques en cette position. En effet, lorsque le filtrat de la recristallisation ci-dessus — constitué d'un mélange ~1:1 de **5.149** et de **5.150** — a été engagé dans la méthylation, l'éther d'énol **5.151** est le *seul et unique* produit à avoir été obtenu (Schéma 26). Si les deux diastéréoisomères avaient été épimériques en C-8, il parait évident que nous aurions dû détecter *deux* éthers d'énol. De plus, lorsque **5.151** a été mis en conditions acides, un mélange des composés **5.149** et **5.150** a été restitué dans un rapport 69:31.[229]

(229) Au vu des résultats obtenus lors de la fermeture du cycle B, il semblerait que l'épimère minoritaire de ne réagisse pas ou en tout cas pas de la même façon que le majoritaire puisque nous n'avons jamais identifié de produit pouvant correspondre à un tricycle à jonction B/C *trans*.

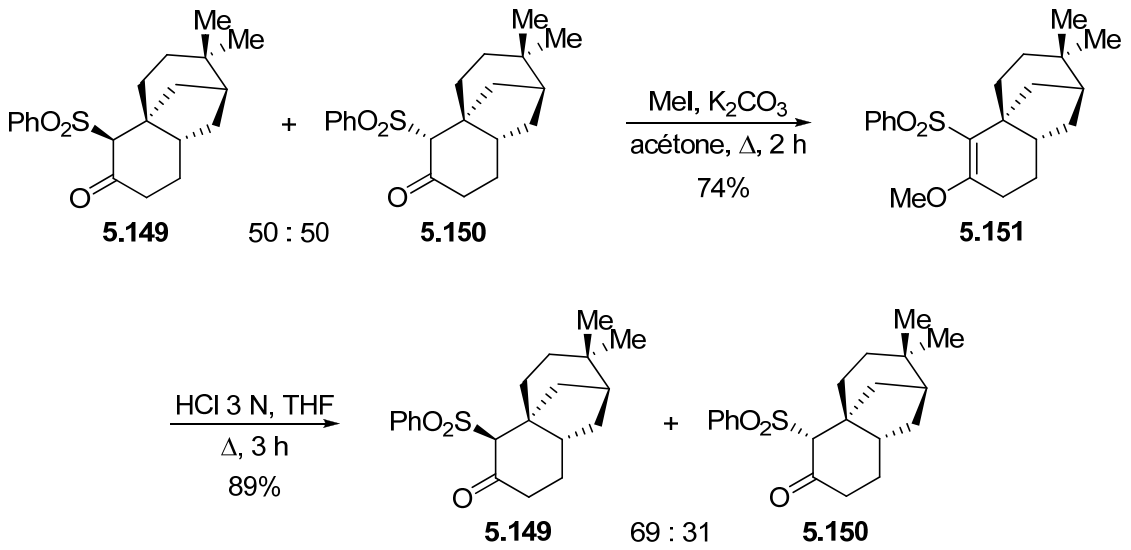


Schéma 26

Malgré la grande qualité de l'information que nous venions d'obtenir, nous avons été déçu de ne pas détecter de produit de C-méthylation. A l'origine, nous espérions être en mesure de placer le méthyle qui se retrouve en position angulaire chez les stémodanes. Evidemment, d'autres conditions de réaction ont été essayées mais aucune ne nous a donné satisfaction (Tableau 2). Le produit de O-méthylation a été invariablement obtenu et dans certains cas aucune réaction n'a eu lieu.

Tableau 2

base	solvant	agent alkylant	température	O-alkylation	C-alkylation	départ
K_2CO_3	acétone	MeI	60 °C	×		
NaH	THF	MeI	66 °C	×		×
DBU	CH_2Cl_2	MeI	25 °C	×		×
LDA	THF	MeI	0 °C			×
Li_2CO_3	acétone	MeI	25 °C			×
LiHMDS	THF	MeI	25 à 66 °C	×		×
LiHMDS	THF	MeI	−78 °C			×
LiHMDS	THF	MeOTf	−78 °C	×		×

Il est probable que la position C-10 soit trop encombrée pour pouvoir être alkylée : elle se trouve à la fois en α d'un centre quaternaire (C-9) et d'une phénylsulfone ! L'oxygène est lui beaucoup plus dégagé et semble avoir plus de facilité à réagir et cela même dans des conditions généralement favorables à la C-alkylation — solvant protique polaire, contre-ion lithium et iodures d'alkyle de préférence.

V.2. Essais de fonctionnalisation du tricycle

Nous avons aussi essayé d'introduire le méthyle *via* l'imine **5.152**. Cependant, aucune réaction n'a eu lieu que se soit en présence de K_2CO_3 au reflux de l'acétone ou de NaH au reflux du THF (Schéma 27).

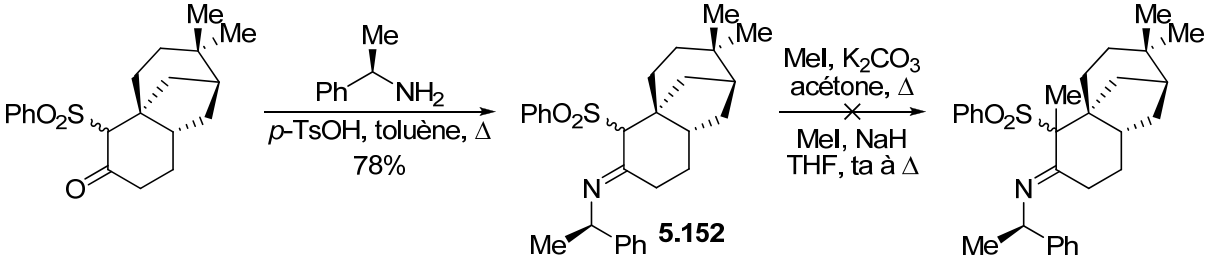
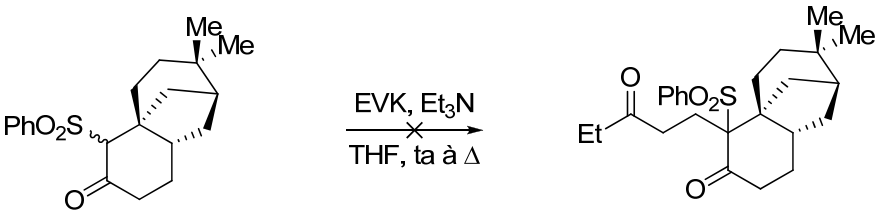


Schéma 27

Aussi, le tricycle a été incapable de réaliser une addition de Michael sur l'éthyle vinylcétone dans les conditions décrites par Komeno *et al*., même après 19 h au reflux du THF (éq 14).[230]



(14)

Une astuce intéressante a été envisagée pour installer un groupement allyle en C-10. Le composé **5.153** a été préparé facilement mais, en conditions thermiques, aucun réarrangement de Claisen n'a eu lieu (Schéma 28). L'éther d'énol **5.153** s'est totalement décomposé ; il est possible que la rupture homolytique de la liaison C−S ait eu lieu.

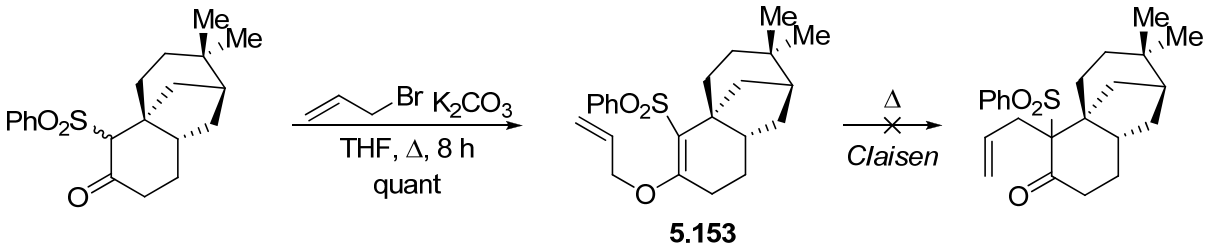


Schéma 28

(230) Komeno, T.; Ishihara, S.; Itani, H. *Tetrahedron* **1972**, *28*, 4719.

Nous avons alors raisonné que si la taille de la phénylsulfone était un des facteurs responsables de ces multiples échecs, un groupement plus petit devrait permettre l'installation d'un groupement alkyle en C-10 de manière plus aisée.

Nous avons donc remplacé la phénylsulfone par un nitrile, groupement relativement peu volumineux. Le même type de séquence a conduit au bicyclo[3.2.1]octane **5.156** avec de très bons rendements (Schéma 29). La fermeture du cycle B a donné un mélange de β-céto nitrile **5.157** et de sa forme tautomère correspondante (**5.158**).

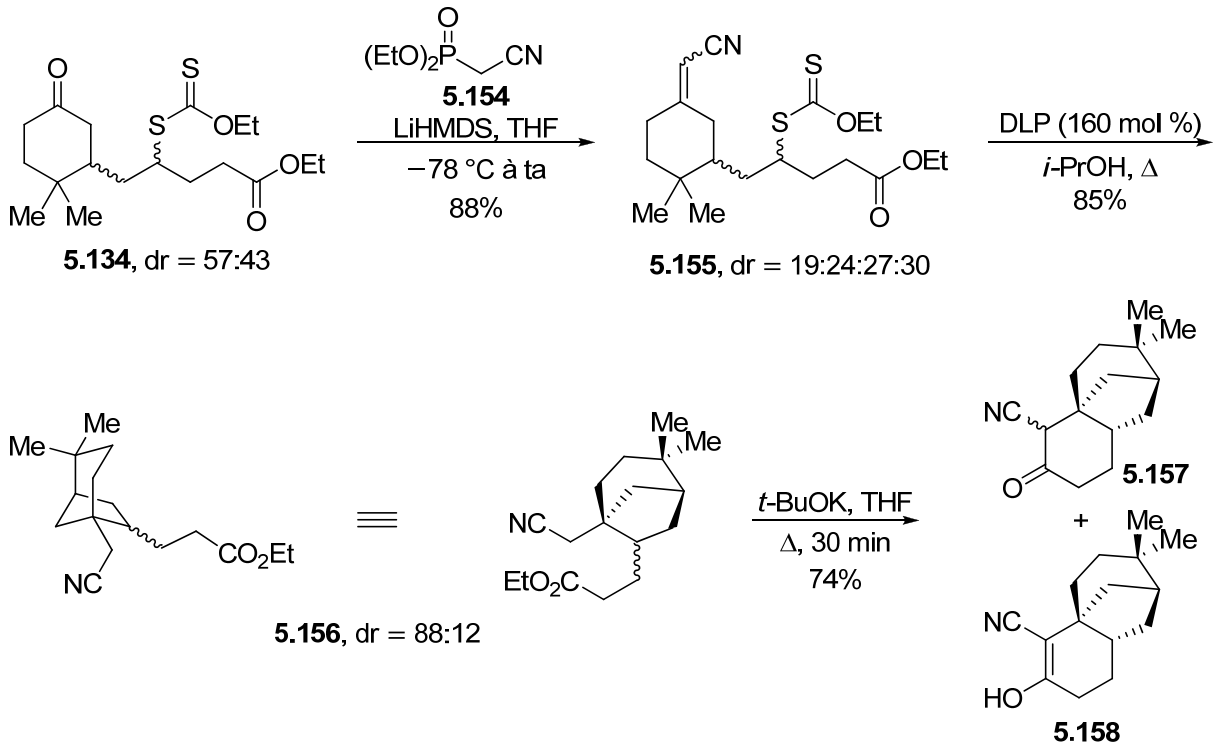
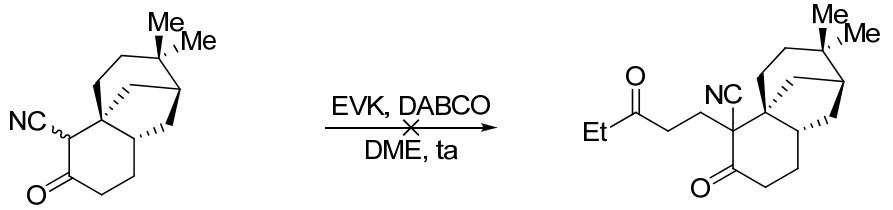


Schéma 29

Ce nouveau tricycle a été engagé dans une addition de Michael sur l'éthyle vinylcétone selon les conditions décrites dans la littérature (éq 15).[231] Une fois encore, nous avons récupéré 100% de composé de départ.



(15)

(231) Tai, C.-L.; Ly, T. W.; Wu, J.-D.; Shia, K.-S.; Liu, H.-J. *Synlett* **2001**, 214.

La tentative d'introduction d'un méthyle en C-10 selon la méthode rapportée par les mêmes auteurs a aussi échouée (LiH, THF, MeI).[232]

Suite aux nombreux problèmes rencontrés pour introduire le méthyle, nous avons décidé de l'incorporer de manière plus précoce dans la synthèse.

V.3. Un tricycle prometteur

V.3.1. Une cyclisation réductrice peu efficace

Dans l'idéal, il faudrait que le méthyle soit introduit en même temps que le nitrile, pendant l'étape d'oléfination de HWE. Ceci devrait être réalisable en utilisant le cyanoéthylphosphonate de diéthyle (**5.159**).[233] Effectivement, la réaction de HWE de **5.159** avec l'adduit **5.134** a conduit à l'oléfine tétrasubstituée **5.160** avec un excellent rendement (Schéma 30).

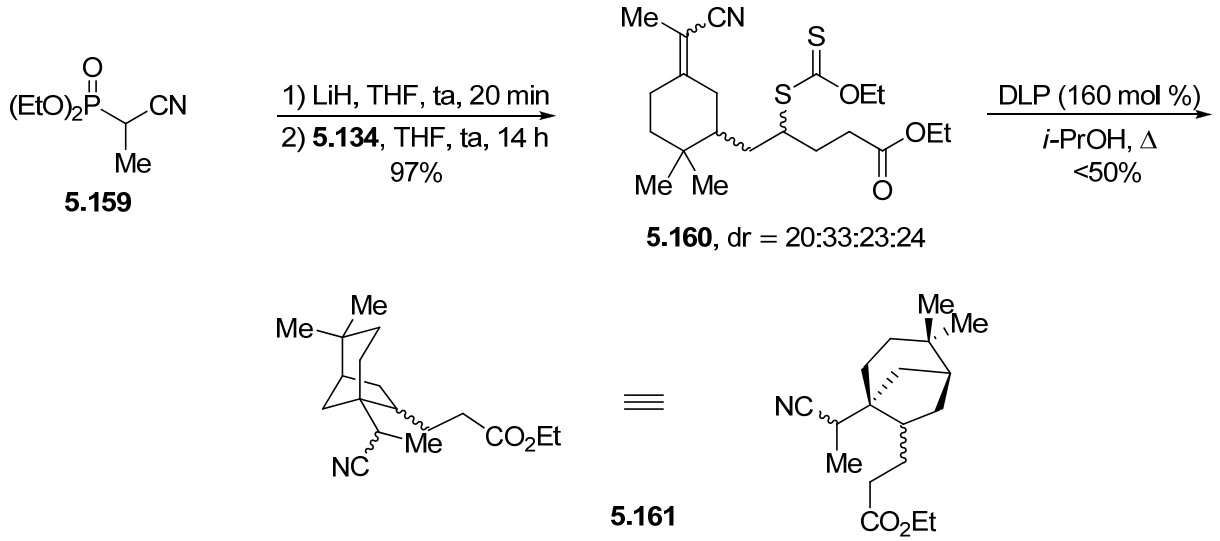


Schéma 30

Le LiHMDS précédemment utilisé pour ce type de réactions a été ici remplacé par une base moins encombrée. Notons toutefois que l'utilisation de NaH a conduit à la formation d'une

(232) Liu, H.-J.; Zhu, J.-L.; Shia, K.-S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4183.

(233) Son prix étant relativement élevé, nous l'avons synthétisé par nous même selon deux méthodes de synthèse fiables, voir : (a) D'Incan, E.; Seyden-Penne, J. *Synthesis* **1975**, 516. (b) Comins, D. L.; Jacobine, A. F.; Marshall, J. L.; Turnbull, M. M. *Synthesis* **1978**, 309. Pour des méthodes non fiables qui conduisent à des mélanges de produit mono-, diméthylés et de composé de départ, voir : (c) Compagnone, R. S.; Suárez, A. I.; Zambrano, J. L.; Piña, I. C.; Domínguez, J. N. *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 1631. (d) Simon, J. R.; Neidlein, R. *Synthesis* **2000**, 1101.

émulsion insoluble dans le THF. Son remplacement par le LiH a donné de bien meilleurs résultats.

A notre grande surprise, la cyclisation réductrice dans les conditions usuelles a donné le bicyclo[3.2.1]octane **5.161** avec un rendement moyen et contaminé avec des impuretés non identifiées. La seule différence avec l'exemple précédent (**5.156**), est la présence d'un méthyle supplémentaire en β du nitrile. Par conséquent, la cyclisation radicalaire 5-*exo*-*trig* engendre un radical tertiaire (et non plus secondaire) qui est encombré et stabilisé (**5.162**, Schéma 31). Sa réduction par l'*iso*-propanol n'est donc plus aussi favorable que dans l'autre cas : la cinétique de l'arrachement d'hydrogène est probablement grandement diminuée. Le radical **5.162** possède donc une durée de vie accrue et est désormais plus facilement impliqué dans des réactions parasites, ayant pour effet principal de diminuer le rendement de la transformation. La réduction n'est finalement plus assez rapide et il est fort possible qu'un meilleur donneur d'hydrogène puisse donner des résultats plus satisfaisants.

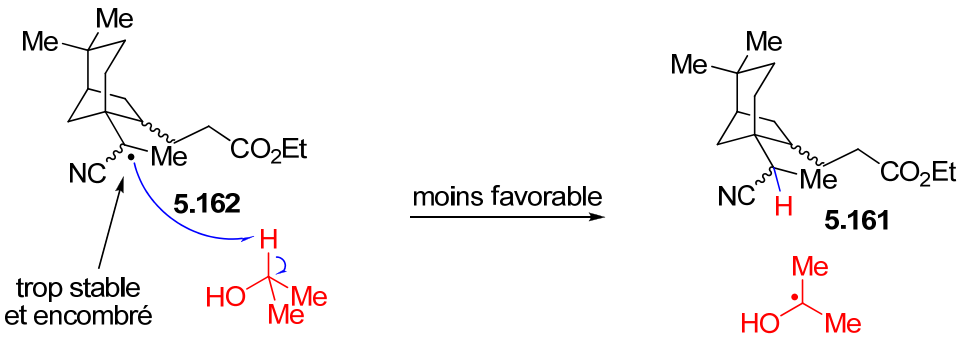


Schéma 31

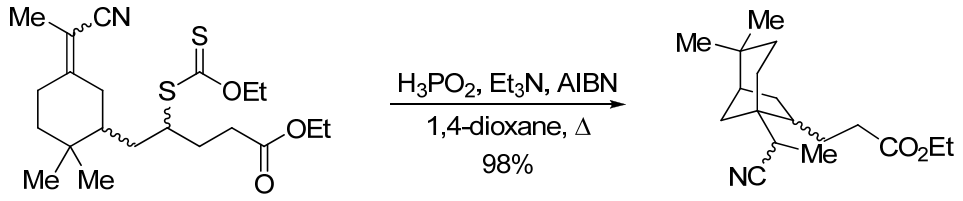
Nous aurions pu nous tourner vers l'hydrure de tributylétain car c'est un réducteur "plus rapide" que l'*iso*-propanol.[228] Par contre, il pose certains problèmes liés à la toxicité et à la purification.[15] Il est par ailleurs possible qu'il soit dans ce cas un réducteur "trop rapide".

Il y a plusieurs années, Barton *et al*. ont développé une méthode de réduction alternative basée sur l'utilisation de dérivés phosphorés et plus particulièrement de l'acide hypophosphoreux (H_3PO_2).[234] Sa principale application a été la réduction de *O*-alkyl xanthates et de composés halogénés. Boivin *et al*. ont repris plus tard cette méthodologie et l'ont appliqué aux *S*-alkyl xanthates.[235] Nous avons donc tenté notre chance avec cette méthode de réduction alternative.

(234) (a) Barton, D. H. R.; Jang, D. O.; Jaszberenyi, J. Cs. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5709. (b) Barton, D. H. R.; Jang, D. O.; Jaszberenyi, J. Cs. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6838.
(235) Boivin, J.; Jrad, R.; Juge, S.; Nguyen, V. T. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1645.

V.3.2. Synthèse courte et efficace d'un bicyclo[3.2.1]octane fonctionnalisé

Lorsque le xanthate **5.160** a été traité avec de l'acide hypophosphoreux (50% dans l'eau) et de la triéthylamine au reflux du dioxane avec de l'AIBN comme initiateur radicalaire, nous avons isolé le produit désiré avec un rendement de 98% (éq 16). Cette réaction s'est montrée très propre et aucune trace de produit issu de la réduction directe de **5.160** n'a été détectée.



5.160, dr = 20:33:23:24 **5.161** (16)

Le mécanisme de cette réaction de réduction est reporté sur le Schéma 32.

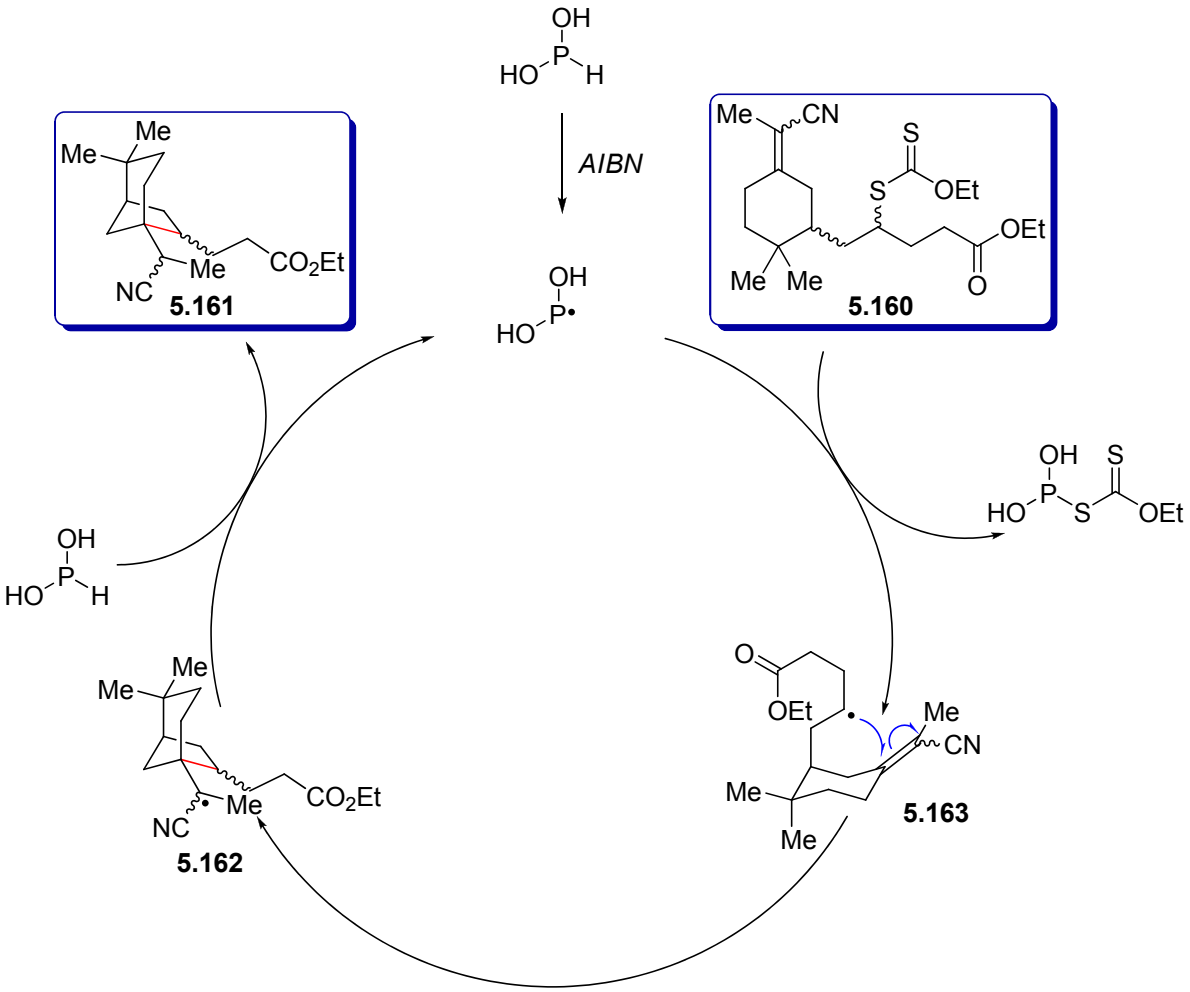
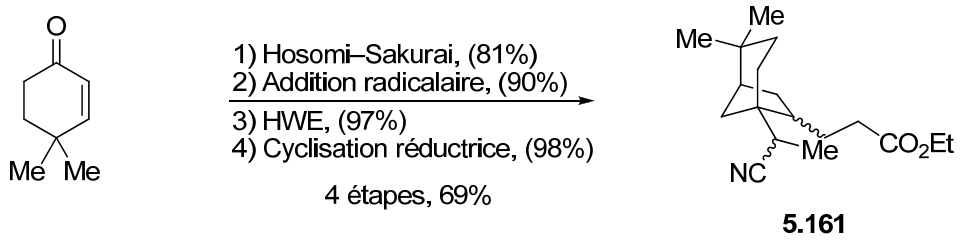


Schéma 32

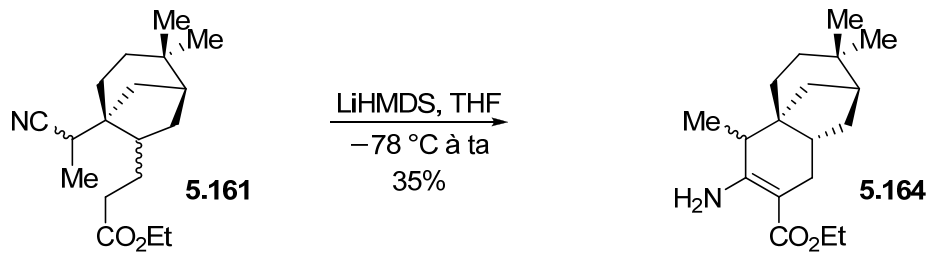
L'AIBN, utilisé en quantité sous-stœchiométrique, vient arracher un hydrogène de l'acide hypophosphoreux et initie ainsi la réaction. Le radical phosphoré engendré s'additionne sur le thiocarbonyle de la fonction xanthate de **5.160**, et après la rupture de la liaison C−S, le nouveau radical généré (**5.163**) réalise la cyclisation 5-*exo*-*trig*. Tout comme dans le cas de l'utilisation du système DLP/*i*-PrOH, cette transformation élémentaire est probablement plus rapide que la réduction prématurée du radical **5.163**.[236] La réduction finale du radical tertiaire **5.162** par H_3PO_2 est désormais suffisamment rapide pour lui éviter des réactions parasites qui feront chuter le rendement de la transformation, et le nouveau radical phosphoré engendré permet de propager la chaine radicalaire.

En résumé, nous avons établi une voie d'accès très fiable et efficace au bicylo[3.2.1]octane **5.161**, le rendement global de la transformation à partir de la 4,4-diméthylcyclohexénone commercial étant de 69% sur les quatre étapes (éq 17).



(17)

Malheureusement, la fermeture du troisième cycle (cycle B des stémodanes) s'est révélée quelque peu capricieuse. Les conditions mises au point pour la préparation des tricycles **5.149** et **5.157** se sont avérées inefficaces dans ce cas (*t*-BuOK, THF ou toluène, reflux). Les seuls produits détectés ont été soit le composé de départ soit l'acide correspondant.[237] Après de multiples essais infructueux (changement de base et de solvant), nous avons opté pour le LiHMDS. Malgré un rendement peu élevé (35% après optimisation), cette base nous a donné le meilleur résultat (éq 18).



(18)

(236) Cette voie d'évolution possible du radical **5.163** n'est donc pas représentée sur le Schéma 32.
(237) Les esters encombrés peuvent être hydrolysés par le *t*-BuOK. Voir : Pearson, D. E.; Buehler, C. A. *Chem. Rev.* **1974**, *74*, 45 et les références 69 et 75 citées.

Il est évident que le mécanisme qui entre en jeu diffère de celui qui intervient lors de la cyclisation intramoléculaire de **5.148** ou **5.156** en présence de *t*-BuOK. Le LiHMDS approche de préférence la position la moins encombrée, c'est-à-dire en α de l'ester. Après déprotonation, une addition nucléophile sur le carbone *sp*[1] du nitrile permet la fermeture du cycle B (Schéma 33).

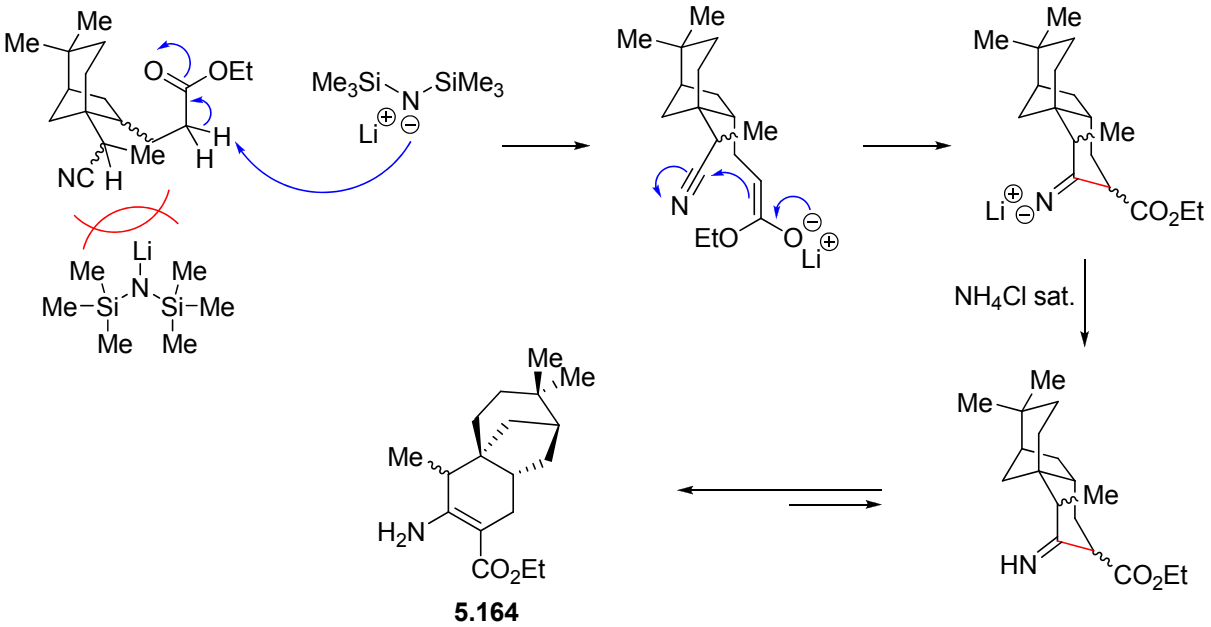


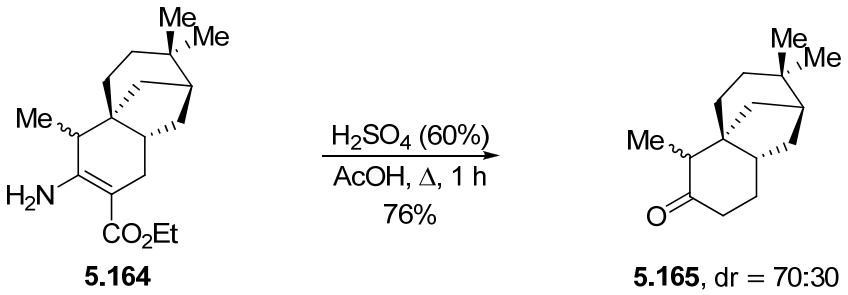
Schéma 33

Après hydrolyse avec une solution saturée de NH_4Cl, le composé tricyclique **5.164** est obtenu. Notons que si une hydrolyse est effectuée avec un acide plus fort (HCl 1 N), on peut obtenir le *β*-céto ester correspondant, mais celui-ci est difficilement séparable du reste de la masse. Il est donc préférable de garder le tricycle sous la forme énaminoester (**5.164**).

Pour les 65% de matières restantes, nous n'avons pas vraiment de certitude quant à leurs natures si ce n'est qu'elles sont très polaires et ont des masses assez élevées (présence d'oligomères ?).

Dans des conditions acides assez poussées, l'énaminoester **5.164** a été hydrolysé et décarboxylé pour fournir finalement le tricycle **5.165** avec un bon rendement (éq 19).[238]

(238) Bien que nous n'en ayons pas la preuve formelle, il est raisonnable d'estimer que les deux diastéréoisomères du composé **5.165** soient épimériques en C-10, et ce par analogie avec le cas des tricycles **5.149** et **5.150**.



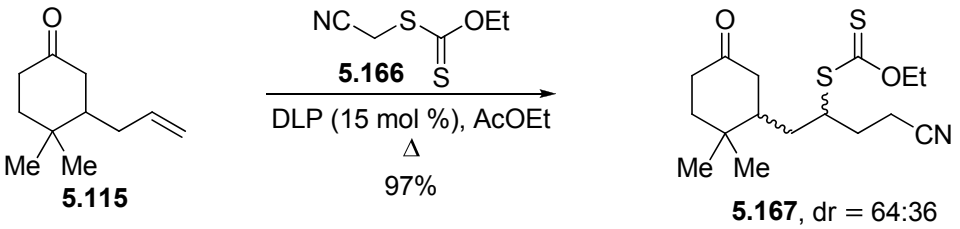
(19)

Notons qu'il est aussi possible de réaliser la fermeture du cycle B et l'hydrolyse acide/décarboxylation dans la foulée (sans aucune purification intermédiaire) et que le rendement est alors légèrement amélioré (35% contre 27% (35% × 76%)).

La stratégie employée pour la fermeture du cycle B se situant à mi-chemin entre une réaction de Thorpe–Ziegler et une condensation de Dieckmann,[239] nous avons pensé qu'en se basant sur une véritable réaction de Thorpe–Ziegler, il serait peut-être possible d'améliorer cette étape ; la fonction ester relativement labile (et responsable de tous nos désagréments ?) serait ainsi éliminée.

V.3.3. Une voie d'accès au tricycle optimale

Afin de pouvoir effectuer la réaction de Thorpe–Ziegler, nous devions disposer d'un dinitrile. Par conséquent, l'étape d'addition radicalaire par transfert de xanthate a dû être entreprise avec le xanthate **5.166** (éq 20). Sur une échelle de 80 mmol, l'adduit **5.167** a été obtenu avec 97% de rendement (25.3 g). Dans ce cas, nous avons remplacé le DCE par l'acétate d'éthyle moins toxique.



(20)

(239) (a) Dieckmann, W. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, *27*, 102. (b) Baron, H.; Remfry, F. G. P.; Thorpe, Y. F. *J. Chem. Soc., Trans.* **1904**, *85*, 1726. (c) Ziegler, K.; Eberle, H.; Ohlinger, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1933**, *504*, 94. Pour une revue sur la réaction de Thorpe–Ziegler et la condensation de Dieckmann, voir : (d) Schaefer, J. P.; Bloomfield, J. J. *Org. React.* **1967**, *15*, 1.

Une oléfination de HWE (~55 mmol) a ensuite conduit au composé **5.168** avec un rendement presque quantitatif (Schéma 34). Enfin, la cyclisation réductrice a fourni le bicyclo[3.2.1]octane **5.169** avec un excellent rendement (2 × 35 mmol, 15.5 g).

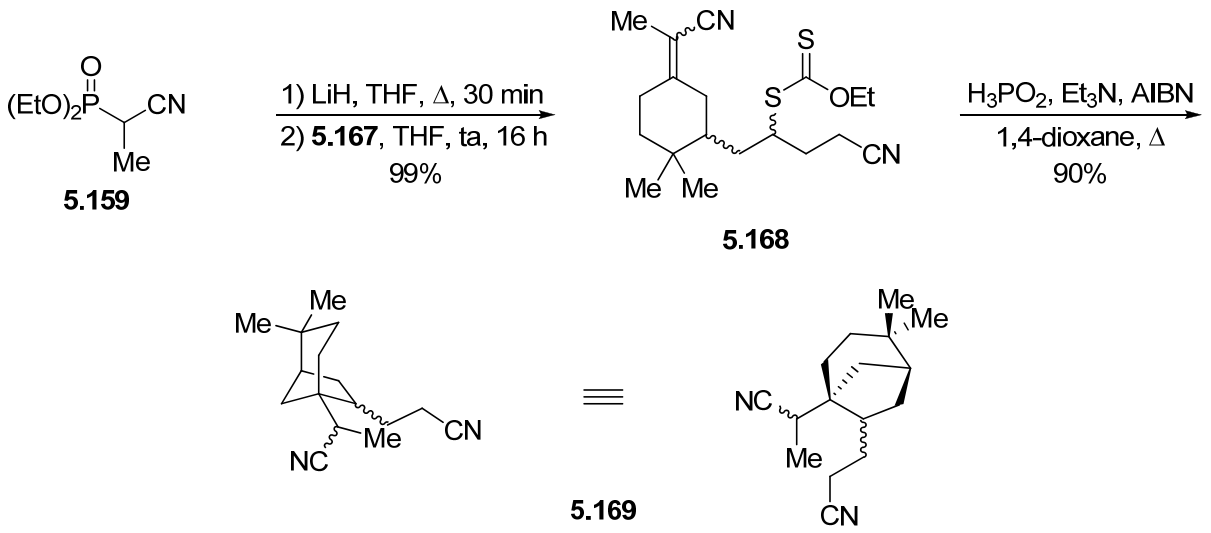


Schéma 34

Les conditions classiques employées dans les réactions de Thorpe–Ziegler se sont montrées dans ce cas acceptables. En effet, le traitement de **5.169** avec le *t*-BuOK dans le THF à haute dilution et à température ambiante a permis l'obtention du tricycle désiré (**5.170**) avec 47% de rendement. Ceci est légèrement mieux que ce que nous avions obtenu précédemment avec l'ester. En revanche, en utilisant du THF distillé et en abaissant la température du milieu réactionnel à −15 °C, nous avons pu isoler le tricycle avec un rendement amélioré de 73% après hydrolyse acide (Schéma 35). Notons que l'utilisation de THF distillé est dans ce cas *primordiale* et que l'emploi de THF sur tamis moléculaire 4 Å sur grosse échelle a conduit à de piètres résultats !

L'application de conditions acides — identiques à celles employées lors de la transformation de l'énaminonitrile **5.164** en cétone **5.165** — au β-céto nitrile **5.170** a permis une séquence d'hydrolyse/décarboxylation qui a conduit à la méthyle cétone **5.165** avec 96% de rendement.

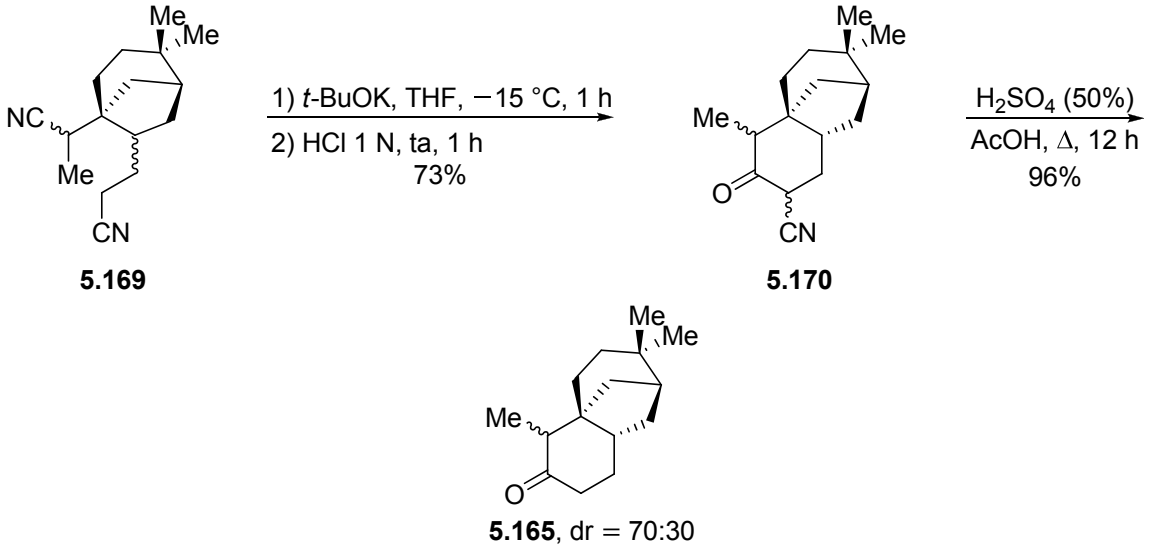


Schéma 35

En résumé, la cétone tricyclique **5.165** a été synthétisée en six étapes à partir de la 4,4-diméthylcyclohexénone commerciale, avec un rendement global de 49%.

V.4. Synthèse du tétracycle A/B/C/D des stémodanes

La réaction évidente qui nous permettrait de construire le cycle A rapidement serait l'annélation de Robinson (Figure 5). Néanmoins, il restait le souci de la stéréochimie en C-10 : quelle allait être la stéréosélectivité de la réaction et quel isomère allait être obtenu de façon majoritaire ?

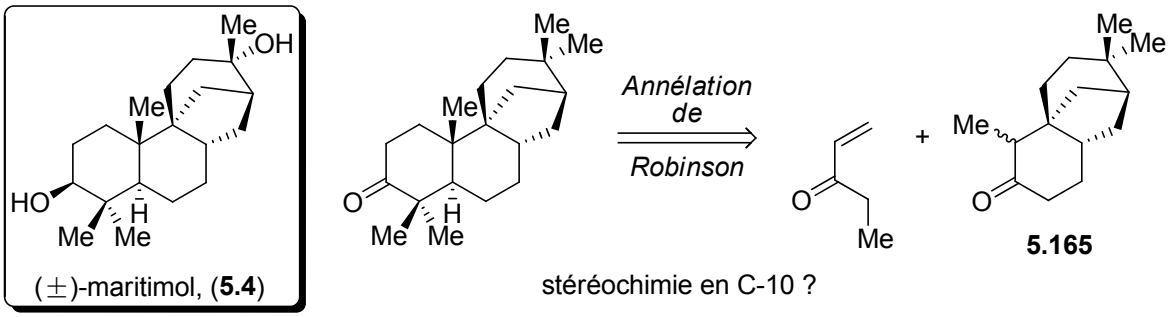


Figure 5

V.4.1. L'annélation de Robinson

L'annélation de Robinson est probablement l'une des méthodes les plus utilisées pour la synthèse de structures polycycliques.[240] La procédure originale comprend l'attaque nucléophile d'un énolate — de cétone ou d'ester — sur une vinylcétone (addition de Michael) qui produit un adduit de type **5.171** (Schéma 36). Une condensation aldolique permet ensuite la fermeture du cycle et conduit à une hydroxy cétone (**5.172**) qui, après déshydratation, donne le produit d'annélation **5.173**. La transformation est souvent réalisée dans le même pot et en catalyse basique, mais il est possible de la découper en trois étapes distinctes ou de la réaliser en catalyse acide.[241] En effet, les vinylcétones polymérisent plus aisément en milieu basique. Le défaut majeur de cette réaction est la médiocrité des rendements généralement obtenus : ceci est principalement dû aux réactions secondaires et à la réversibilité du procédé — il n'y a que la déshydratation finale qui est irréversible. Notons que des versions asymétriques ont été aussi développées dans les années 1970.[242]

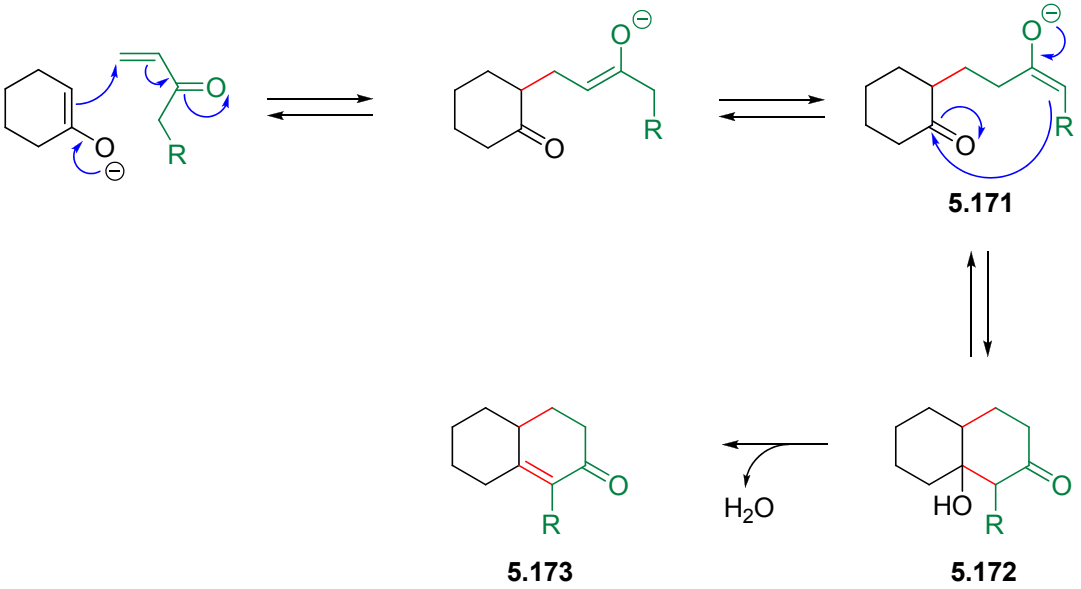
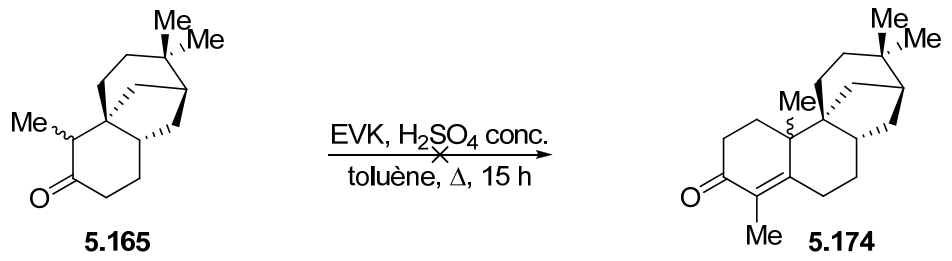


Schéma 36

(240) (a) Rapson, W. S.; Robinson, R. *J. Chem. Soc.* **1935**, 1285. (b) Du Feu, E. C.; McQuillin, F. J.; Robinson, R. *J. Chem. Soc.* **1937**, 53. Pour des revues, voir : (c) Jung, M. E. *Tetrahedron* **1976**, *32*, 3. (d) Gawley, R. E. *Synthesis* **1976**, 777. (e) Nussbaumer, C. *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 1621. (f) Varner, M. A.; Grossman, R. B. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 13867.
(241) (a) Heathcock, C. H.; Ellis, J. E.; McMurry, J. E.; Coppolino, A. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 4995. (b) Zoretic, P. A.; Branchaud, B.; Maestrone, T. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 527. (c) Heathcock, C. H.; Mahaim, C.; Schlecht, M. F.; Utawanit, T. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3264. (d) Paquette, L. A.; Belmont, D. T.; Hsu, Y.-L. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4667.
(242) (a) Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, *10*, 496. (b) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615.

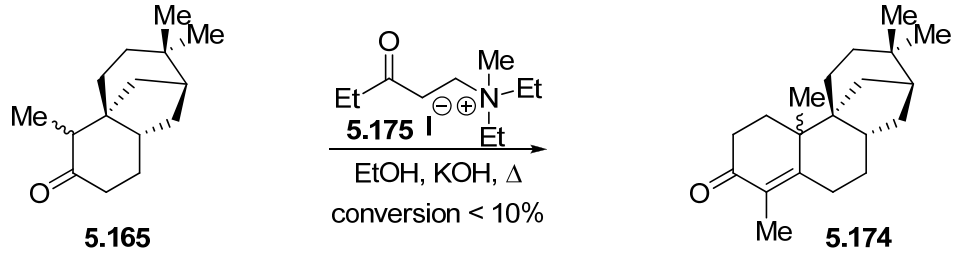
Une première tentative dans les conditions acides décrites par Heathcock, a conduit à la récupération du composé de départ avec de nombreuses impuretés (éq 21).[241a]



(21)

Un essai en milieu basique a donné le même résultat négatif.[243]

L'utilisation du sel d'ammonium quaternaire **5.175**, toujours en conditions basiques, n'a donné qu'une conversion inférieure à 10% après deux jours au reflux de l'éthanol (éq 22).[244]



(22)

La transformation de la cétone tricyclique **5.165** en éther d'énol silylé thermodynamique **5.176**,[245] nous a permis de tester la variante décrite par Huffman *et al*. en 1985 (Schéma 37).[246] Cependant, une fois encore, nous avons récupéré que du composé de départ (problèmes liés à l'échelle de la réaction trop petite ?).

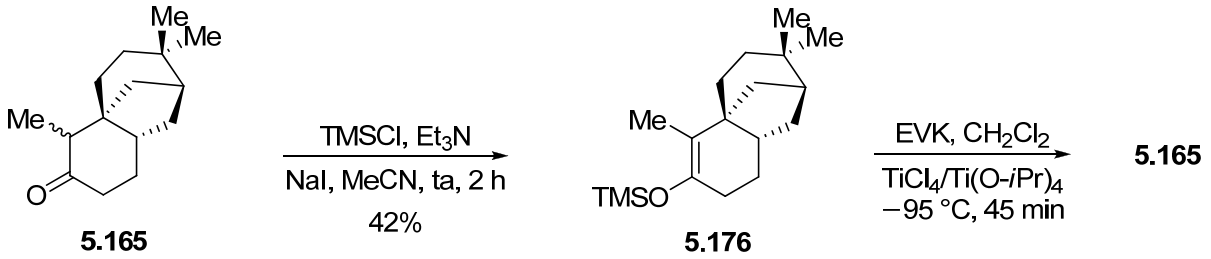
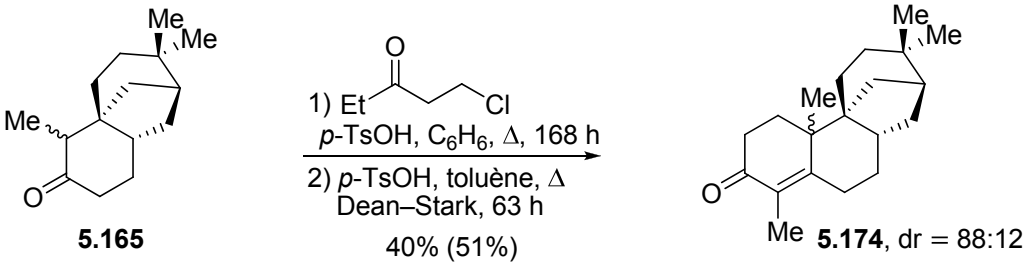


Schéma 37

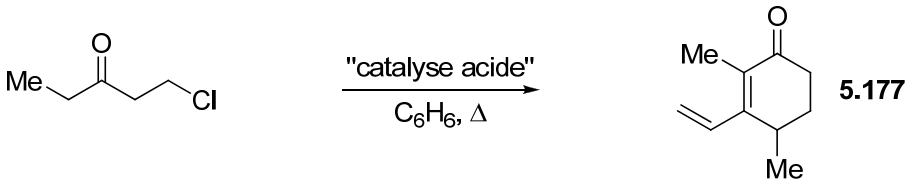
(243) Scanio, C. J. V.; Starrett, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1539.
(244) Kutney, J. P.; Chen, Y.-H.; Rettig, S. J. *Can. J. Chem.* **1996**, *74*, 666.
(245) La réaction a donné un mélange ~1:1 d'éthers d'énol thermodynamique et cinétique. Contrairement au premier, le composé cinétique ne s'est pas montré stable sur silice et a redonné le composé de départ.
(246) Huffman, J. W.; Potnis, S. M.; Satish, A. V. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4266.

Nous avons finalement obtenu des résultats satisfaisants en employant la méthode développée par Zoretic *et al*. et reprise plus tard par Paquette *et al*. (éq 23).[241b,d]



(23)

Un suivi rigoureux de la réaction par GC–MS a tout de même été nécessaire, afin d'identifier les différentes espèces formées au cours de la réaction. En fait, la 1-chloro-3-pentanone — qui génère l'EVK *in situ* — est en grande partie sujette à autocondensation pour donner la cyclohexénone **5.177** (éq 24).[247] Par conséquent, il a été nécessaire de recharger la réaction avec le réactif toutes les 72 h environ.



(24)

Après 168 h, la réaction a été arrêtée et évaporée à sec. Le résidu a été dissous dans le toluène et chauffé au reflux pendant encore 63 h en présence d'une quantité catalytique de *p*-TsOH•H_2O afin de déshydrater toute trace d'hydroxy cétone intermédiaire restante. Finalement le tétracycle **5.174** a été obtenu avec un rendement de 40% (51% basé sur la récupération du composé de départ n'ayant pas réagi) après purification sur gel de silice. Rappelons toutefois que même si le rendement n'est pas très élevé, il englobe tout de même trois étapes : addition de Michael, aldolisation et déshydratation.

Une certaine stéréosélectivité a été obtenue (dr = 88:12), mais le composé ne cristallisant que très lentement, nous n'avons pas réalisé d'analyse par diffraction des rayons X à ce stade. Nous avons engagé le mélange d'épimères dans la réaction de méthylation réductrice décrite par Stork.

(247) Garry, R.; Nyffenegger, L.; Vessière, R. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1974**, 933.

V.4.2. La méthylation réductrice de Stork

Au début des années 1960, Stork *et al.* se sont intéressés à l'alkylation d'énolates issus de la réduction de la cétone α,*β*-insaturée correspondante par le système Li–NH_3 originellement développé par Birch (Schéma 38).[248,249] Une énone de type **5.178** en présence de lithium dissout dans l'ammoniac liquide conduit à l'énolate **5.180** qui peut être ensuite hydrolysé (simple réduction, **5.181**) ou alkylé (alkylation réductrice, **5.182**).[250]

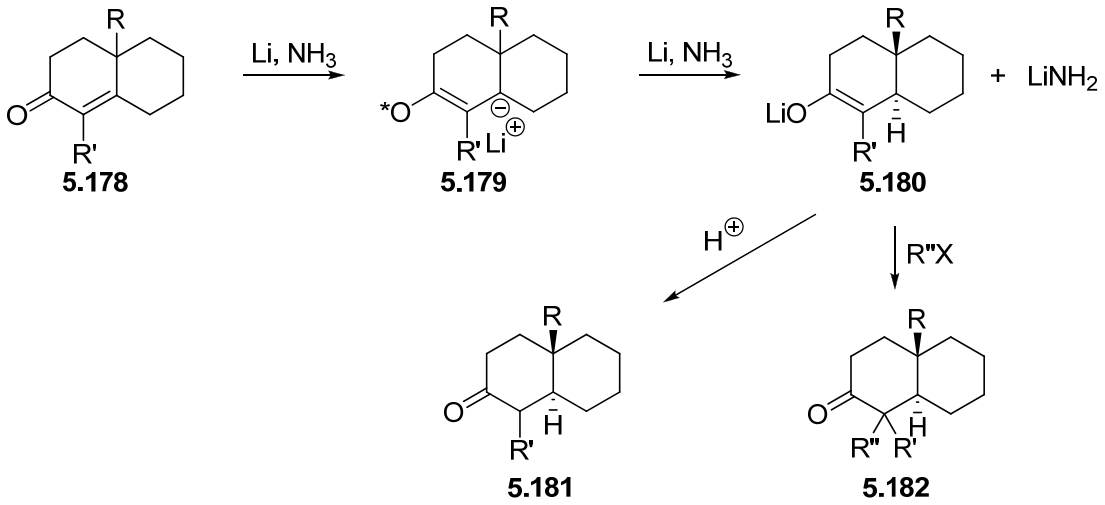
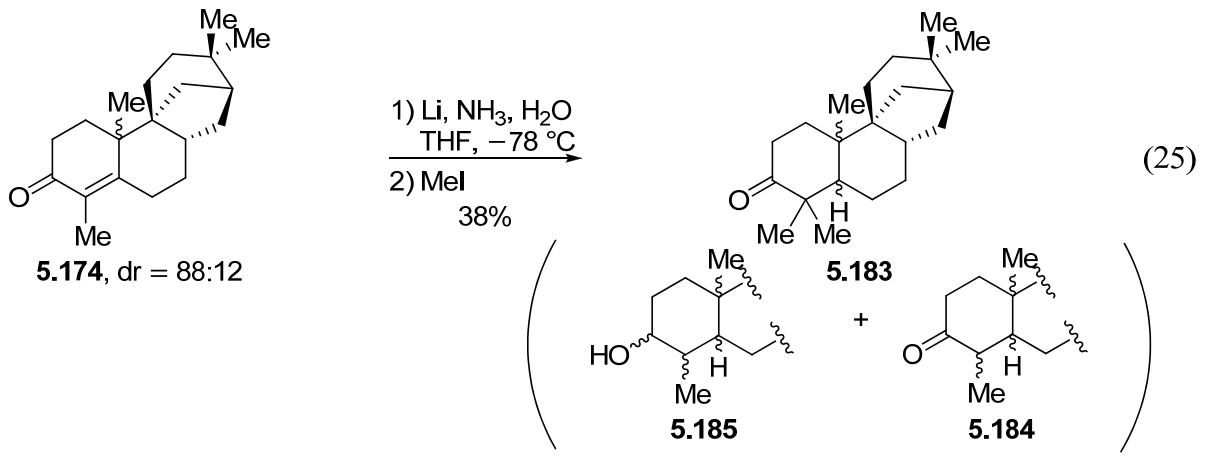


Schéma 38

Il a été démontré par les auteurs que la stéréochimie du produit de réduction est presque toujours *trans*,[251] et que ceci s'explique uniquement par la comparaison des états de transition de la *β*-protonation et non en comparant la stabilité des produits de réduction, comme l'avaient suggéré Barton *et al.*[252]

Nous avons donc repris les conditions classiques décrites des centaines de fois dans la littérature pour effectuer la méthylation réductrice (éq 25).[253]

(248) (a) Birch, A. J. *J. Chem. Soc.* **1944**, 430. Pour des revues, voir : (b) Birch, A. J. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 553. (c) Subba Rao, G. S. R. *Pure Appl. Chem.* **2003**, *75*, 1443 et les références citées.
(249) (a) Stork, G.; Rosen, P.; Goldman, N. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1965. (b) Stork, G.; Rosen, P.; Goldman, N. L.; Coombs, R. V.; Tsuji, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 275.
(250) L'étoile sur l'oxygène indique la présence d'un ou deux électrons. Il n'a jamais été démontré si la *β*-protonation avait lieu au niveau du radical anion ou du dianion.
(251) (a) Stork, G.; Darling, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 1512. (b) Stork, G.; Darling, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1761.
(252) Barton, D. H. R.; Robinson, C. H. *J. Chem. Soc.* **1954**, 3045.
(253) Nous nous sommes partiellement basés sur les conditions employées par : Corey, E. J.; Virgil, S. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6429.



(25)

Le composé **5.183** à été obtenu avec un rendement de 38% sous la forme d'un seul diastéréoisomère, le reste étant principalement des composés de simple et de double réduction (**5.184** et **5.185**).[254] La présence d'un donneur d'hydrogène (1 équiv) n'est dans ce cas pas obligatoire, puisque un résultat identique est obtenu en absence d'eau.

A notre grande satisfaction, des cristaux de qualité suffisante pour effectuer une analyse par diffraction des rayons X ont été obtenus et la stéréochimie en C-10 s'est révélée être la bonne : le méthyle était bien en position axiale (Figure 6).

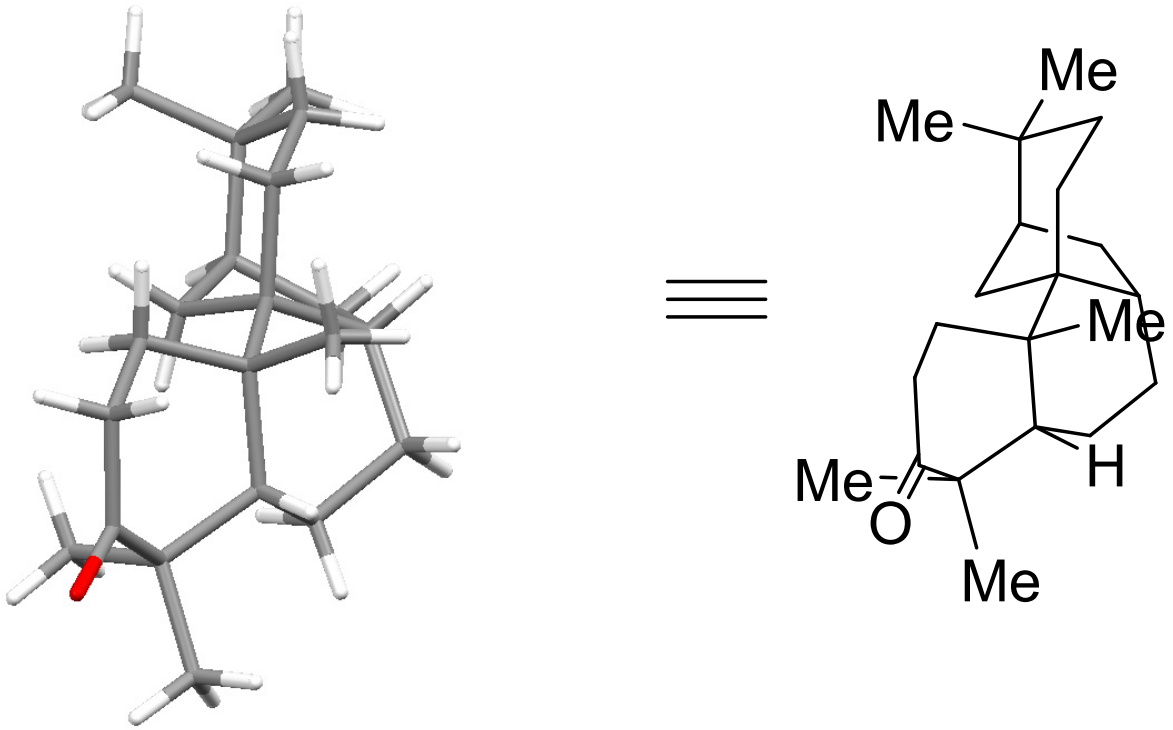


Figure 6

(254) Etrangement, nous n'avons pas détecté le diastéréoisomère minoritaire. Il est probable qu'il ait été séparé pendant la purification.

Malheureusement, le système de cycles A/B (décaline) présentait une jonction *cis* et non *trans* comme chez les stémodanes. Cela a été pour nous très frustrant puisqu'aucun exemple de méthylation réductrice conduisant à des *cis*-décalines n'a été trouvé dans la littérature !

Selon Stork, dans l'état de transition de la β-protonation, il doit y avoir un recouvrement permanant de l'orbitale *p* du carbone concerné (au caractère tétragonal marqué) avec les orbitales de l'énolate (Schéma 39).[251] Cette condition est remplie uniquement dans deux cas de figure — **5.186** et **5.187** — et implique que l'hydrogène soit introduit de manière axiale par rapport au cycle A. L'état de transition **5.187** étant de surcroit plus haut en énergie que **5.186**, la β-protonation conduit donc toujours aux *trans*-décalines.

Cependant, il est possible que dans certains cas rares les formes demi-bateau ou twist interviennent et qu'elles correspondent aux états de transition de plus basse énergie.[251b] Dans notre cas, le système de cycles C/D plutôt rigide exerce peut-être des effets de torsion que nous n'avions pas pris en compte. Un état de transition de type **5.188** pourrait ainsi expliquer la formation préférentielle de la *cis*-décaline **5.183**.

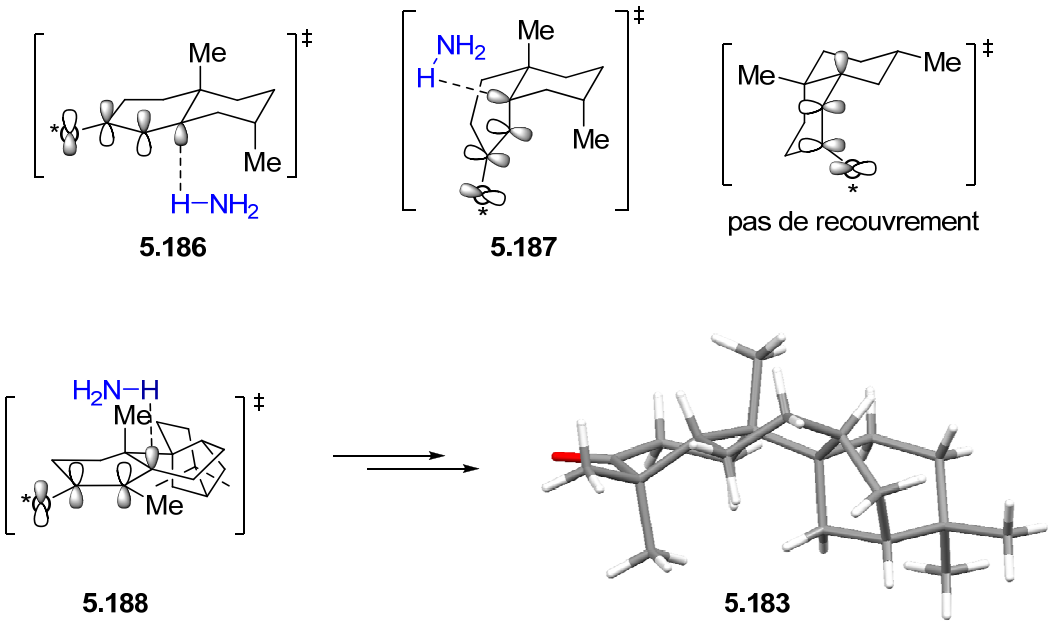
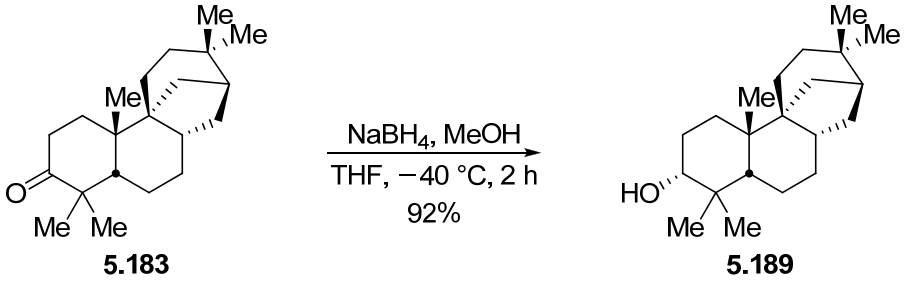


Schéma 39

La réduction de la cétone à l'aide de $NaBH_4$ à basse température a finalement conduit à l'alcool tétracyclique **5.189** avec un rendement de 92% (éq 26). Le brut de la réaction a indiqué un rapport d'alcools α/β = 94:6. Les valeurs des constantes de couplage des protons au pied de la fonction alcool se sont révélées peu habituelles (pour l'α majoritaire : δ_H = 3.55

ppm (dd, J = 9.3, 6.0 Hz) et pour le β minoritaire : δ_H = 3.19 ppm (dd, J = 11.3, 4.3 Hz)), mais potentiellement attribuables à la forme particulière qu'adopte le cylce A.



(26)

Lors de la réduction, l'équivalent d'hydrure attaque probablement du côté le moins encombré c'est à dire du côté opposé au méthyle en position axial, conduisant ainsi de façon majoritaire à l'alcool α (Schéma 40). La stéréochimie en C-3 a tout de même été confirmée sans ambigüité grâce à la corrélation entre H-3 et H-5 (NOESY).

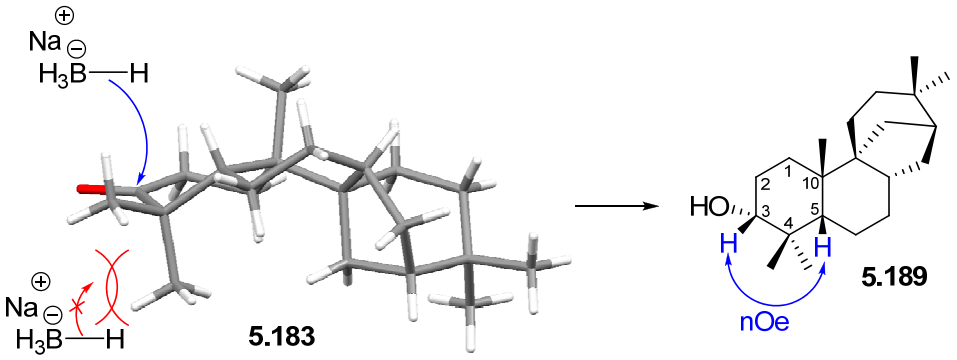


Schéma 40

La stéréochimie de la jonction des cycles A et B n'étant pas la bonne, il a fallu trouver une alternative qui puisse nous conduire de manière simple à un motif de type *trans*-décaline.

V.4.3. L'épingle de Stork

Inspirés par les travaux de Stork *et al.*,[255] Nishiyama *et al.* ont rapporté une nouvelle méthode de synthèse stéréosélective de motifs 1,3-diols par le biais d'une cyclisation radicalaire.[256]

(255) (a) Stork, G.; Mook, R., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3720. (b) Stork, G.; Sher, P. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6765.
(256) Nishiyama, H.; Kitajima, T.; Matsumoto, M.; Itoh, K. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2298.

Principalement mise au point pour le cas des systèmes acycliques, Stork *et al*. ont ensuite repris et étendu la méthode aux systèmes polycycliques (Schéma 41).[257]

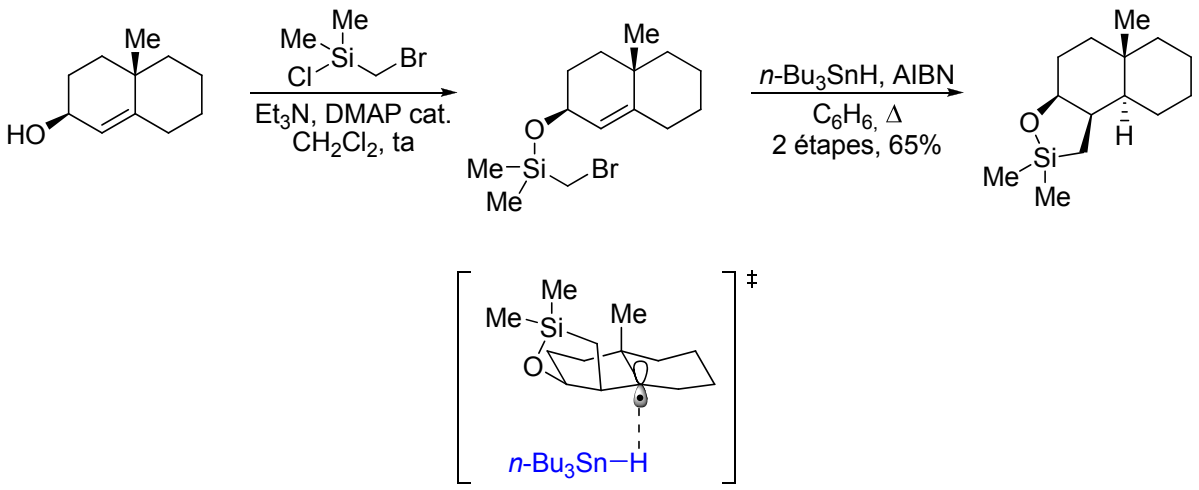


Schéma 41

Après la cyclisation radicalaire, le radical tertiaire engendré situé à la jonction de cycle réalise l'abstraction d'hydrogène de l'hydrure de tributylétain du côté le plus dégagé ce qui conduit au système *trans*-décaline. Une oxydation de Tamao peut conduire ensuite au motif 1,3-diol,[258] alors qu'une protiodésilylation permet de s'affranchir du silane.[257b]

Le cas le plus proche du nôtre est celui qui a été rapporté par Shishido *et al*. en 1997.[259] Pour accéder au diterpénoïdes de type podocarpane, ils ont employé la méthode développée par Stork, mais en utilisant les conditions catalytiques en hydrure de tributylétain mises au point originellement par Corey *et al*. (Schéma 42).[260]

Stork avait d'ailleurs noté que l'addition radicalaire sur un centre quaternaire était moins efficace que sur un centre tertiaire et que l'emploi des conditions catalytiques étaient préférables.[257b]

(257) (a) Stork, G.; Kahn, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 500. (b) Stork, G.; Sofia, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6826.
(258) Tamao, K.; Ishida, N.; Kumada, M. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2120.
(259) (a) Yamamura, I.; Fujiwara, Y.; Yamato, T.; Irie, O.; Shishido, K. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4121. (b) Fujiwara, Y.; Yamato, T.; Bando, T.; Shishido, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2793.
(260) (a) Corey, E. J.; Suggs, J. W. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2554. (b) Stork, G.; Sher, P. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 303.

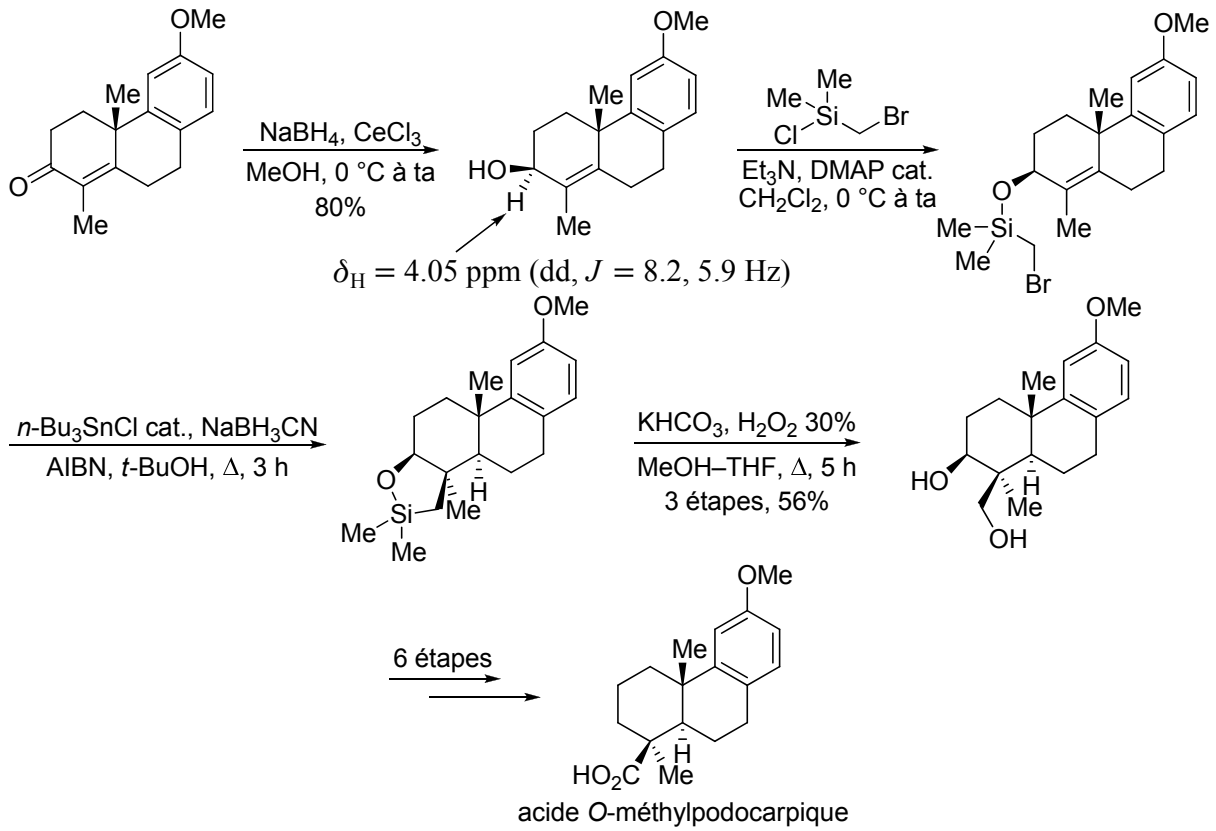


Schéma 42

En utilisant le même type de conditions, nous avons obtenu l'alcool allylique **5.190** avec un bon rendement (72%, δ_H = 3.97 ppm (dd, J = 8.4, 6.0 Hz)). Le brut de la réaction a indiqué un mélange d'alcools α/β = 9:91. Le groupement silylé nécessaire à la réaction radicalaire a été installé dans des conditions standards (Schéma 43).

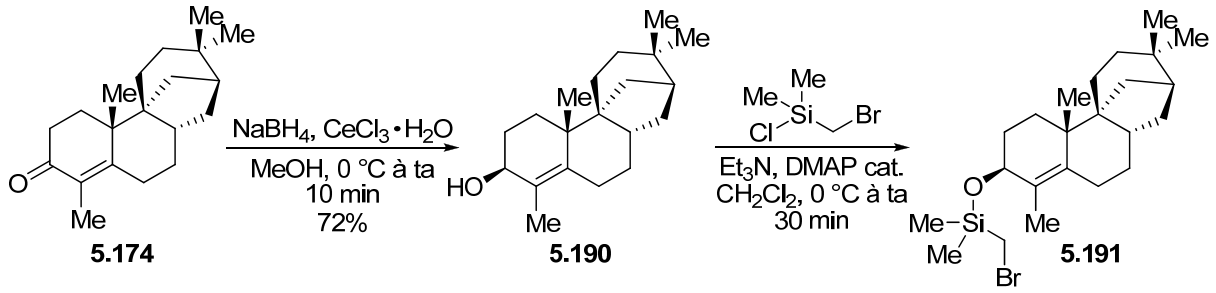


Schéma 43

Le composé **5.191** ainsi obtenu s'est montré instable sur gel de silice et a conduit au diène **5.194** probablement *via* le composé **5.193** (Schéma 44).

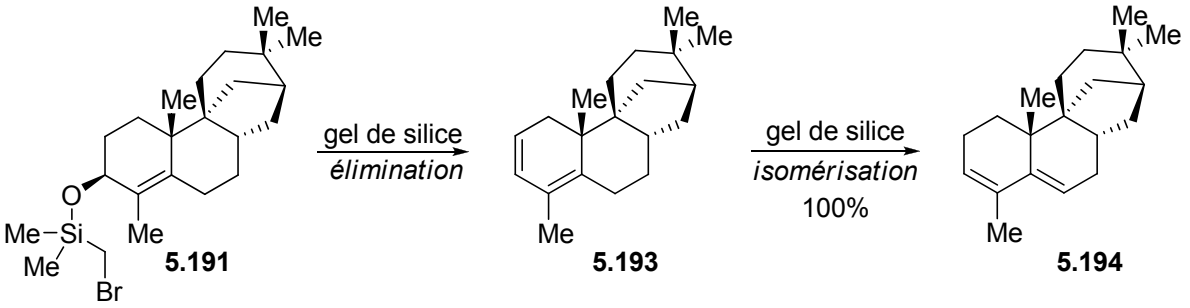
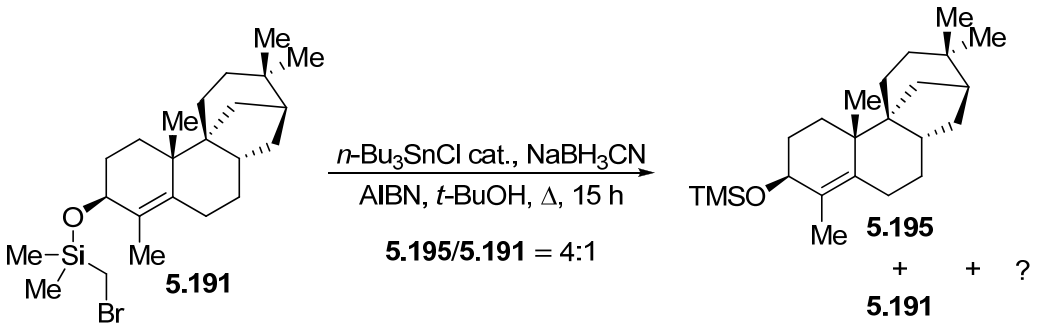


Schéma 44

Le dérivé silylé **5.191** n'a donc pas été purifié et a été engagé directement dans la réaction radicalaire. Dans les conditions stœchiométriques en hydrure de tributylétain, le composé de simple réduction (**5.195**) a été obtenu. Dans les conditions catalytiques, un mélange de trois produits a été obtenu après 15 h au reflux du *tert*-butanol : le composé de départ (**5.191**), le produit de simple réduction (**5.195**) et un composé non identifié.



(27)

A ce stade, nous n'avons pas insisté et la méthode de l'épingle de Stork a été abandonnée ; nous nous sommes tournés vers une autre stratégie.

V.4.4. Une méthylation non réductrice

Une stratégie en deux temps a alors été envisagée (Schéma 45). Une méthylation avec déplacement de la double liaison vers le cycle B conduirait au tétracycle **5.196** qui devra être ensuite hydrogéné pour donner le précurseur du produit final (**5.197**). Plusieurs cas relativement similaires ayant déjà été rapportés, l'hydrogène moléculaire devrait approcher la face opposée aux deux méthyles situés en positions axiales (en rouge), générant ainsi une *trans*-décaline de manière préférentielle.

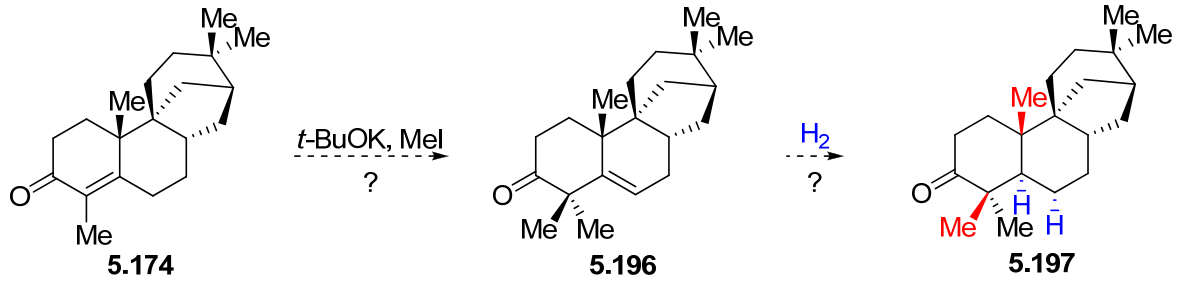
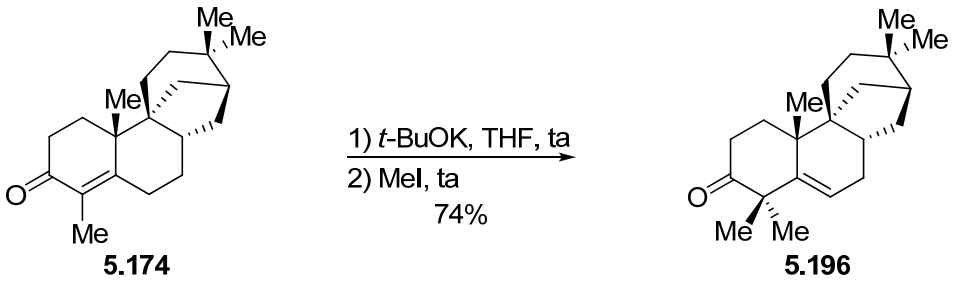


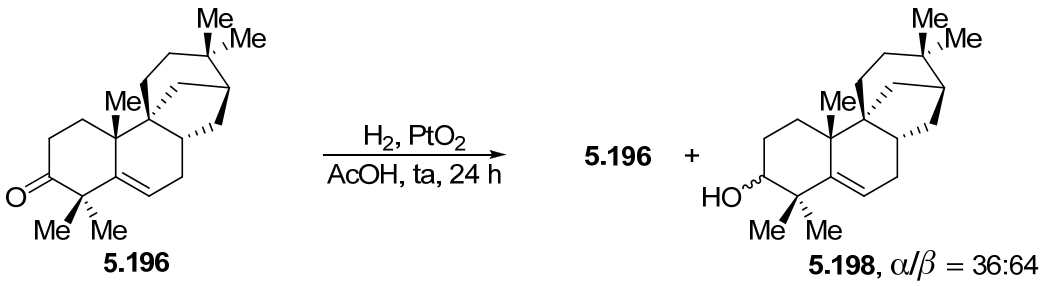
Schéma 45

La réaction de méthylation a posé quelques problèmes de reproductibilité (éq 28). Elle a pu être réalisée à souhait dans le *t*-BuOH (46% au mieux) ou le THF en présence de *t*-BuOK mais il a été nécessaire d'exclure toute trace d'oxygène ! Le rendement optimisé est de 74%.



(28)

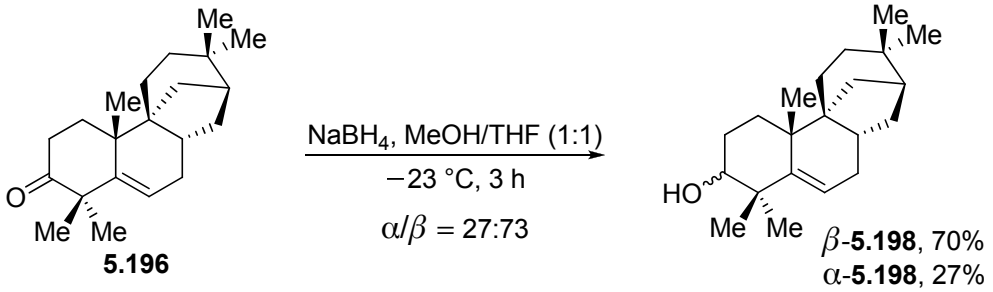
Une hydrogénation de **5.196** à pression atmosphérique catalysée par du palladium(0) sur charbon (10%) dans l'éthanol, l'acétate d'éthyle ou l'acide acétique à température ambiante n'a rien donné, même après 24 h. L'utilisation du système dioxyde de platine/acide acétique n'a permis que la réduction de la fonction cétone. Un mélange d'alcools α et β a été obtenu (α/β = 36:64, d'après le brut de la réaction, éq 29). L'emploi de PtO_2 dans l'acétate d'éthyle n'a eu en revanche aucun effet sur la fonction cétone et le composé **5.196** a été récupéré intact.



(29)

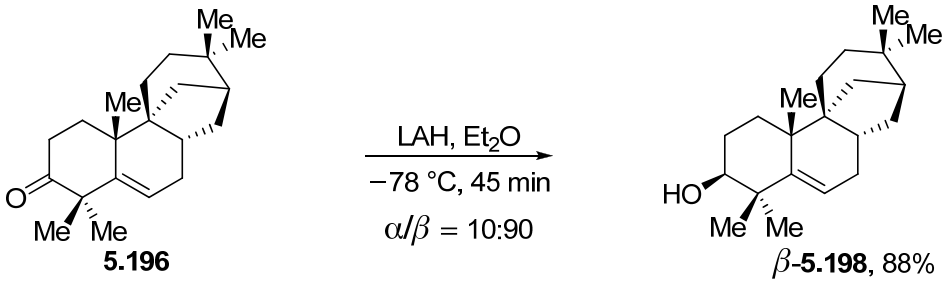
Le système PtO_2/AcOH étant relativement actif, nous sommes restés focalisés dessus. La sélectivité de l'hydrogénation de la cétone étant plutôt faible, nous avons tenté de la réduire

au préalable avec des équivalents d'hydrures. Alors que le $NaBH_4$ dans le méthanol à conduit à un mélange d'alcools **5.198** séparables (α/β = 27:73, d'après le brut de la réaction, éq 30), l'emploi de LAH à −78 °C dans l'éther a conduit à un rapport α/β = 10:90.



(30)

L'alcool β majoritaire a été isolé avec un rendement de 88% (éq 31).



(31)

Par analogie avec les problèmes qu'ont eus Deslongchamps *et al.* en fin de synthèse pour réduire l'insaturation-6,7 située à l'intérieur du cycle B (Schéma 15), nous nous sommes doutés que la double liaison allait être réticente à l'hydrogénation. En effet, dans les conditions décrites par Fétizon *et al.* pour un système semblable,[261] la double liaison n'a pas été réduite et ce, même en utilisant des quantités stœchiométriques de PtO_2. Une augmentation de la température de réaction (80 °C) et une montée en pression d'hydrogène (250 bar) n'ont rien donné non plus. Un autre essai dans l'acétate d'éthyle à 50 °C a aussi échoué.

Par ailleurs, une tentative d'hydrogénation en catalyse homogène à l'aide du complexe cationique d'iridium développé par Crabtree *et al.*,[262] s'est aussi soldée par un échec — $[Ir(cod)pyr(PCy)_3]^+PF_6^-$ 10 mol %, CH_2Cl_2, H_2 1 atm, ta.

Le Tableau 3 présente un récapitulatif des conditions d'hydrogénation qui ont été testées.

(261) Aranda, G.; Fétizon, M.; Tayeb, N. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 4147.
(262) Crabtree, R. H.; Felkin, H.; Morris, G. E. *J. Organomet. Chem.* **1977**, *141*, 205.

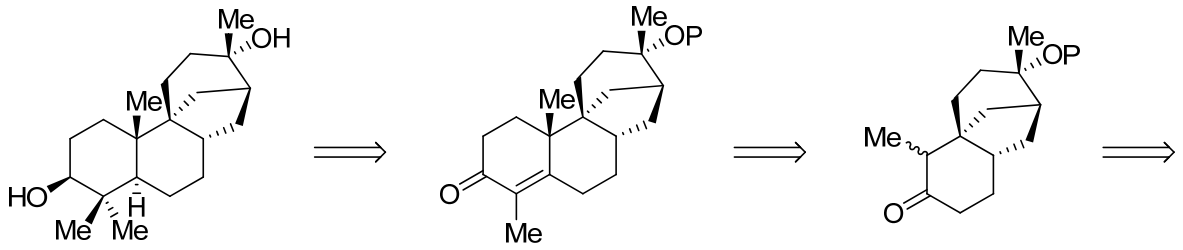
Tableau 3

substrat	catalyseur	solvant	p	T	temps	produit
5.196	Pd/C 10%	EtOH	1 atm	25 °C	24 h	**5.196**
5.196	Pd/C 10%	EtOAc	1 atm	25 °C	24 h	**5.196**
5.196	Pd/C 10%	AcOH	1 atm	25 °C	24 h	**5.196**
5.196	PtO_2	AcOH	1 atm	25 °C	24 h	α-**5.198** + β-**5.198**
5.196	PtO_2	EtOAc	1 atm	25 °C	24 h	**5.196**
5.196	Ni Raney	EtOH	1 atm	25 °C	24 h	**5.196**
5.196	Pd à 99.99%	MeOH	250 bar	80 °C	20 h	**5.196**
5.196	$Pd(OAc)_2$	MeOH	250 bar	80 °C	20 h	**5.196**
5.196	$Pd(OAc)_2$	EtOAc	100 bar	20 °C	1 h	**5.196**
5.196	$Pd(OAc)_2$	EtOAc	150 bar	80 °C	20 h	**5.196**
5.196	[Rh(nbd)diphos-4]BF_4	CH_2Cl_2	150 bar	20 °C	2 h	**5.196**
β-**5.198**	PtO_2	AcOH	1 atm	25 °C	24 h	β-**5.198**
β-**5.198**	PtO_2	AcOH	1 atm	60 °C	24 h	β-**5.198**
β-**5.198**	PtO_2	AcOH	8 bar	25 °C	24 h	β-**5.198**
β-**5.198**	PtO_2	AcOH	100 bar	20 °C	1 h	β-**5.198**
β-**5.198**	PtO_2	AcOH	150 bar	20 °C	20 h	β-**5.198**
β-**5.198**	PtO_2	AcOH/$HClO_4$ cat.	150 bar	20 °C	2 h	β-**5.198**
β-**5.198**	PtO_2	AcOH/$HClO_4$ cat.	150 bar	20 °C	50 h	β-**5.198** + dégradation
β-**5.198**	[Ir(cod)pyr$(PCy)_3$]PF_6	CH_2Cl_2	1 atm	25 °C	6 h	β-**5.198**

VI. Vers la synthèse asymétrique du (+)-maritimol

VI.1. Rétrosynthèse

L'analyse rétrosynthétique que nous avons envisagée indique que la grande différence avec le cas du modèle racémique va se situer au début de la synthèse (Schéma 46).



(+)-maritimol, (**5.4**)

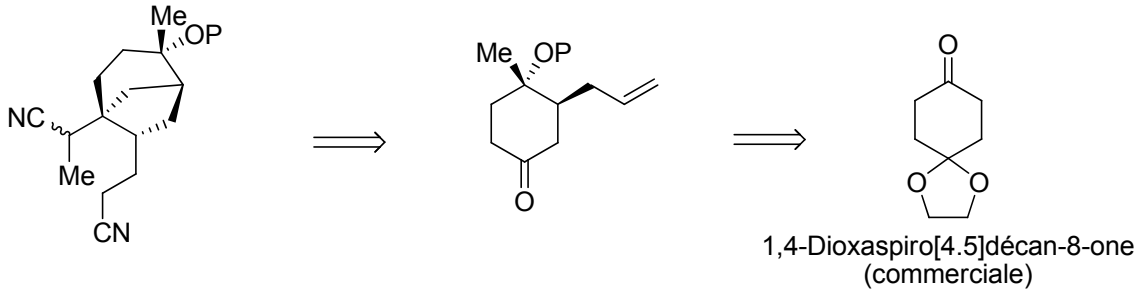


Schéma 46

En effet, l'introduction de l'allyle nécessaire à la réaction radicalaire par transfert de xanthate se fera de manière diastéréosélective, en appliquant la méthode développée par Meyers *et al*. En outre, le C-17 sera introduit très tôt dans la synthèse, contrairement aux différentes stratégies déjà rapportées (*cf.* **I.**). L'alcool tertiaire obtenu sera ensuite protégé puis libéré en fin de séquence.

VI.2. Installation de l'allyle

Au début des années 1980, Meyers *et al*. ont décrit l'alkylation énantiosélective de cétones *via* les lithioénamines chirales correspondantes.[263] L'exemple le plus proche de notre cas est reporté sur le Schéma 47. La condensation de l'amine primaire **5.199** dérivée de la L-phénylalanine sur la cyclohexanone a conduit à l'imine correspondante **5.200** qui a ensuite été alkylée de manière diastéréosélective puis hydrolysée.

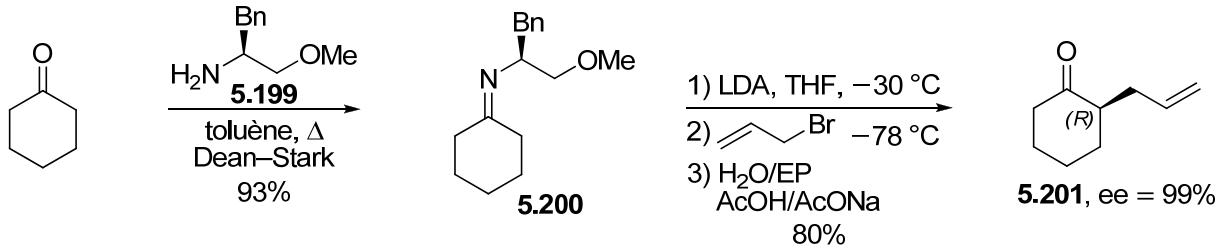


Schéma 47

Les auteurs ont expliqué la sélectivité de la manière suivante (Schéma 48) : après déprotonation de l'imine chirale par le LDA et coordination du méthoxy sur le cation lithium, la lithioénamine résultante existerait principalement sous forme de deux conformères **A** et **B** reliés uniquement par l'inversion du doublet non liant de l'azote. Puisque **A** représente

(263) (a) Meyers, A. I.; Williams, D. R.; Druelinger, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 3032. (b) Meyers, A. I.; Williams, D. R.; Erickson, G. W.; White, S.; Druelinger, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3081.

formellement un *trans*-1,2-cyclopentane et **B** un *cis*-1,2-cyclopentane, l'équilibre devrait être largement déplacé en faveur du conformère **A**. Ensuite, si l'on considère que le bromure d'allyle doit s'aligner de telle manière qu'il puisse exister une coordination de l'halogène sur le lithium et que la liaison π du cyclohexényle soit disposée derrière le groupement alkyle, il apparait alors que **A** permet à l'électrophile de résider dans un espace beaucoup moins encombré que dans la conformation **B**.

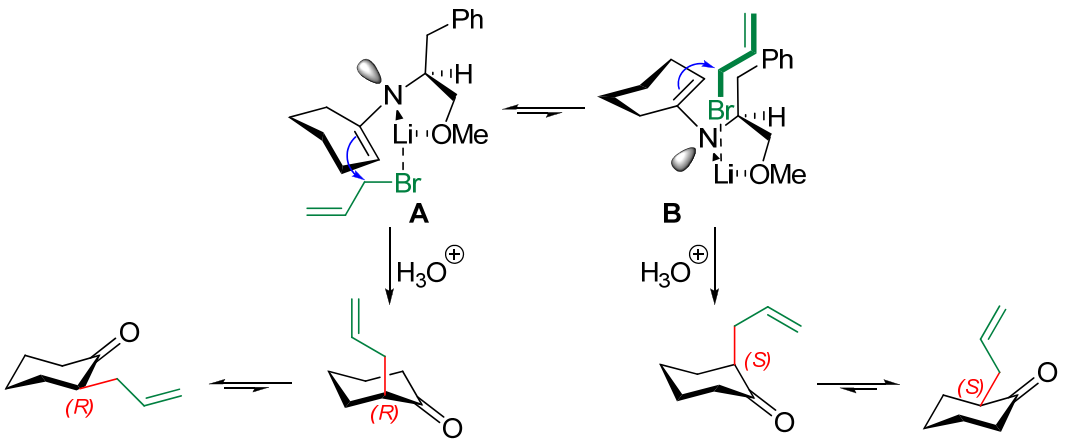


Schéma 48

L'application de ces conditions de réaction à la 1,4-dioxaspiro[4.5]décan-8-one commerciale, a conduit à l'allylcyclohexanone **5.203** avec un rendement global de 79% sur une échelle de 108 mmol (16.8 g, Schéma 49). L'excès énantiomérique n'a pas été déterminé à ce niveau.

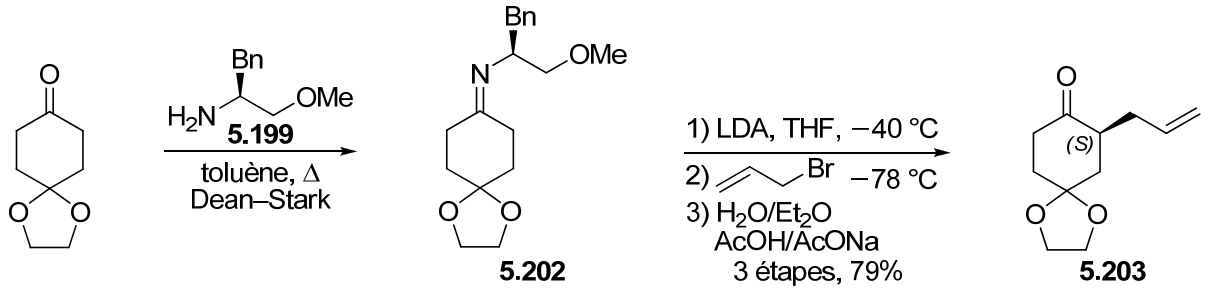


Schéma 49

Notons qu'Enders *et al.* ont décrit la synthèse de l'énantiomère de **5.203** *via* l'hydrazone SAMP correspondante, mais qu'un excès énantiomérique très faible a été obtenu (28%).[264]

(264) Enders, D.; Nühring, A.; Runsink, J. *Chirality* **2000**, *12*, 374.

VI.3. Introduction du méthyle en position axiale

Lorsque l'on regarde le composé **5.203** (Schéma 50), il parait évident que toute alkylation du carbonyle va conduire préférentiellement à l'alcool axial puisque le nucléophile va approcher la face la moins encombrée du carbonyle. L'alkyle se retrouvera donc du côté opposé à l'allyle. Or, le composé dont nous avons besoin doit présenter le méthyle du même côté que l'allyle. Comment pourrions-nous procéder ?

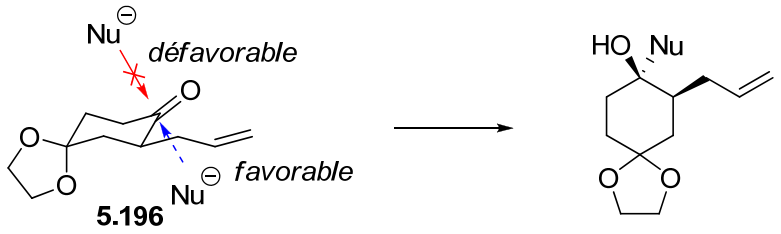


Schéma 50

VI.3.1. Le complexe MAD

Une stratégie intéressante a été développée par Yamamoto *et al*. Elle permet d'inverser la tendance et de privilégier l'alcool équatorial (Schéma 51). La pré-complexation d'un acide de Lewis très encombré (de type MAD) avec le carbonyle se fait du côté le plus dégagé de l'allylcyclohexanone. Lorsque le nucléophile est additionné, celui-ci n'a pas le choix : il doit attaquer le carbonyle par la face la plus disponible.[265]

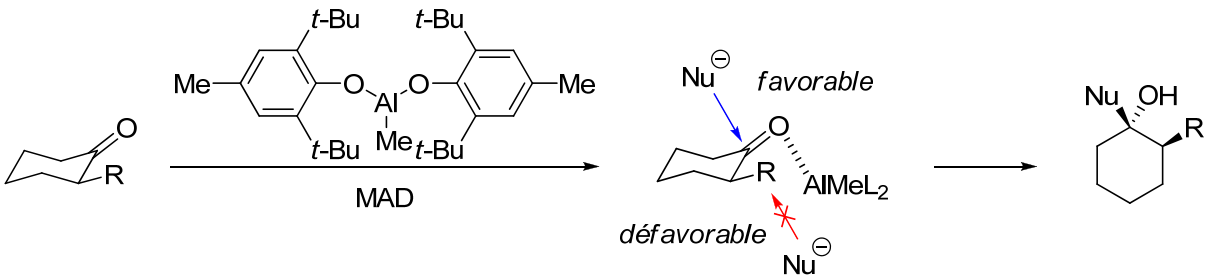
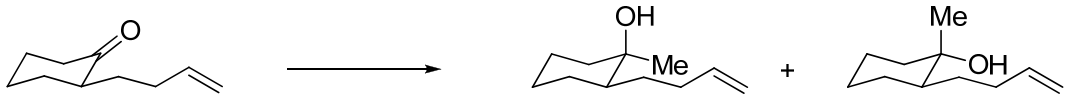


Schéma 51

(265) Pour une revue sur les additions d'organométalliques sur des cétones, voir : Ashby, E. C.; Laemmle, J. T. *Chem. Rev.* **1975**, *75*, 521.

Ainsi, lorsque le composé **5.204** a été traité avec du MeLi, un rapport 94:6 a été obtenu en faveur de l'alcool axial. Le traitement par le complexe MAD suivi de MeLi a conduit à un rapport 94:6 en faveur de l'alcool équatorial (éq 32).[266]

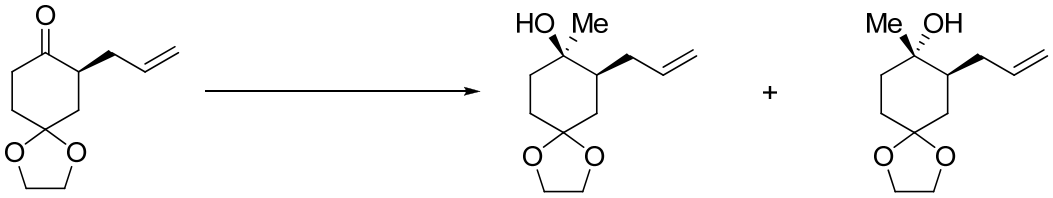


(32)

5.204	MeLi :	94	:	6
	MeLi + MAD :	6	:	94

Dans notre cas, l'addition de MeLi dans l'éther à −78 °C a conduit rapidement à un mélange 73:27 en faveur de l'alcool axial (éq 33). A température ambiante, ce rapport a été de 69:31. Au reflux de l'éther il est passé à 66:34. Le rapport des deux diastéréoisomères ne semble varier que légèrement en fonction de la température.

L'addition de MeMgCl dans le THF au reflux a conduit à un mélange 83:17, rapport toujours en faveur de l'alcool axial.



(33)

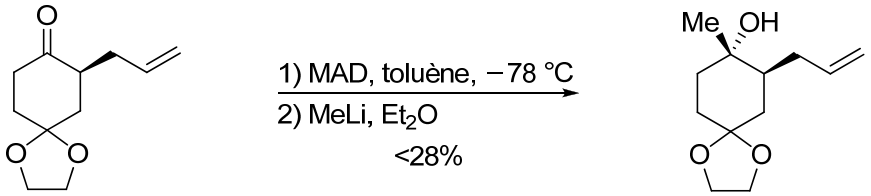
5.203		**5.205**		**5.206**
	MeLi, −78 °C, Et_2O :	73	:	27
	MeLi, ta, Et_2O :	69	:	31
	MeLi, Δ, Et_2O :	66	:	34
	MeMgCl, Δ, THF :	83	:	17

Nous avons donc appliqué les conditions décrites par Yamamoto au composé **5.203**. Dans la procédure originale, les auteurs ont utilisé 3 équiv de MAD et 3 équiv de MeLi. Notre substrat présentant deux oxygènes supplémentaires, nous avons d'abord doublé cette quantité. Cependant, une analyse qualitative par CCM n'a montré aucune sélectivité,[267] et de grandes quantités de substrat de départ ont été récupérées.

(266) (a) Maruoka, K.; Itoh, T.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4573. (b) Maruoka, K.; Itoh, T.; Sakurai, M.; Nonoshita, K.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3588.

(267) Les deux diastéréoisomères ayant des R_f différents, nous avons jugé de la diastéréosélectivité en fonction de l'intensité des tâches. Bien que cela ne soit en aucun cas quantitatif, nous avons pu nous faire une petite idée.

En passant à 9 équiv de MAD et de MeLi, une meilleure sélectivité a été obtenue (~80:20), mais la conversion n'a pas dépassé les 40% (éq 34).[268] Ce résultat n'a jamais pu être amélioré que se soit en laissant agiter la réaction pendant plusieurs jours, en rajoutant un large excès de MeLi ou en réalisant une addition inverse.



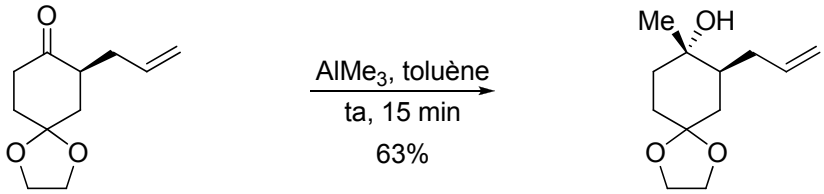
5.203 **5.206** (34)

Bien sûr le composé de départ n'ayant pas réagi pourrait être réengagé dans une nouvelle réaction. Cependant, des quantités importantes de MAD et MeLi seront nécessaires et cette réaction ne serait tout simplement pas envisageable sur une échelle plus conséquente.

Il est possible que ces problèmes de conversion soient liés à la basicité du MeLi. En effet, la déprotonation en α du carbonyle est peut-être en compétition avec l'addition 1,2 — causant par ailleurs des problèmes de racémisation. Cependant, le remplacement du MeLi par $MeCeCl_2$ — qui est moins basique — n'a conduit à aucune amélioration significative.

VI.3.2. Une solution simple et efficace

Une solution simple à ces problèmes de conversion a finalement été trouvée. Le traitement de **5.203** par une solution de triméthylaluminium dans le toluène (4 équiv) a conduit, après 15 min à température ambiante, à un mélange 86:14 en faveur de l'alcool équatorial **5.206** (éq 35). Notons que l'abaissement de la température de la réaction n'améliore pas la sélectivité.



5.203 **5.205/5.206** = 14:86 **5.206** (35)

(268) Il n'a pas été possible de calculer le rapport directement à partir du brut de la réaction, les signaux du complexe MAD (9 équiv) recouvrant les signaux intéressants à intégrer. Une première purification par chromatographie sur gel de silice a permis d'isoler un mélange des deux diastéréoisomères (~80:20 en faveur de l'alcool équatorial) qui a été de nouveau purifié pour donner ~28% d'alcool équatorial contaminé avec quelques impuretés non identifiées.

Après purification par chromatographie sur gel de silice, l'alcool tertiaire **5.206** a été obtenu avec un rendement de 63%.[269]

En 1973, Ashby *et al*. ont été les premiers à rapporter que l'addition d'un excès d'une solution de $AlMe_3$ dans le benzène à une solution de 4-*tert*-butylcyclohexanone dans le même solvant conduisait de façon étonnante et majoritaire au composé résultant de l'alkylation du côté le plus encombré du carbonyle (88:12 en faveur de l'alcool équatorial).[270]

Les auteurs ont proposé que dans ce cas la sélectivité ne pouvait être expliquée ni par un contrôle stérique ni par un facteur de torsion. Ils ont invoqué pour la première fois un "effet de compression" qui serait généré lors de l'attaque équatoriale d'un deuxième équivalent de triméthylaluminium sur l'hydrogène équatorial adjacent (H_e, Schéma 52). Une attaque axiale conduirait quant à elle à un arrangement décalé du carbonyle complexé et des hydrogènes adjacents, plus favorable.[271]

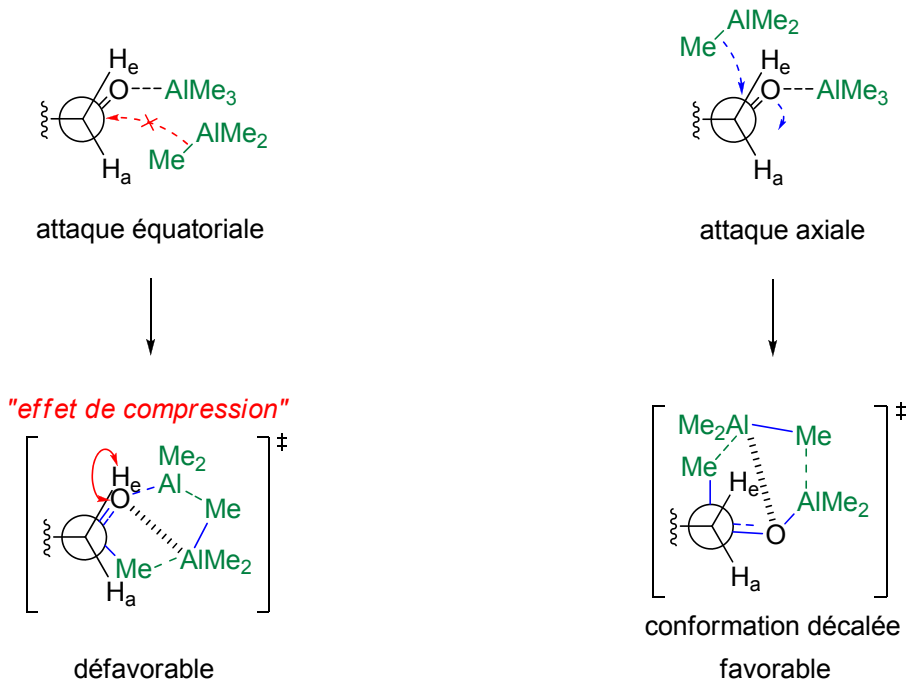


Schéma 52

Ce modèle proposé par Ashby est peut-être aussi valable dans notre cas, à la différence près que l'allyle remplace le H_e. Il est aussi possible d'expliquer cette sélectivité en faveur de la

(269) Pour une sélectivité optimale sur grosse échelle, il est préférable de réaliser une addition inverse. Toutefois, si la solution de $AlMe_3$ est ajoutée *très rapidement* à la solution de **5.203**, cela a le même effet.
(270) Laemmle, J.; Ashby, E. C.; Roling, P. V. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2526.
(271) Selon les auteurs, lorsqu'un excès de triméthylaluminium est utilisé, la réaction passerait par un état de transition à six centres. Pour plus de détails, voir : Neumann, H. M.; Laemmle, J.; Ashby, E. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 2597.

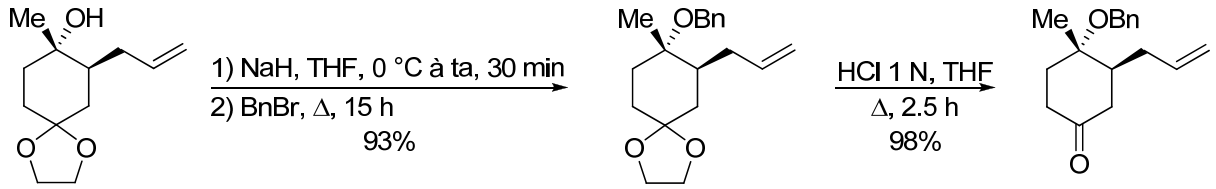
face la plus encombrée, en utilisant le modèle de Yamamoto avec le complexe MAD (Schéma 51). Le premier équivalent de $AlMe_3$ serait complexé au carbonyle et se situerait du côté le plus dégagé, et l'autre équivalent attaquerait ainsi la face la plus dégagée du carbonyle. Néanmoins, de nombreux paramètres étant ici négligés, ce modèle très simplifié est probablement assez éloigné de la réalité.

Finalement, cette méthode de méthylation de l'allylcyclohexanone **5.203** s'est montrée très puissante. En effet, elle a permis une conversion totale ainsi qu'une très bonne sélectivité en faveur du méthyle axial. De plus, le produit désiré (**5.206**) a été isolé avec un rendement raisonnable (63%). Mais la plus grande qualité de cette réaction est due à la simplicité et l'efficacité du réactif utilisé. Le triméthylaluminium n'est tout simplement pas assez basique pour déprotoner en α de la fonction cétone, et de ce fait, aucune épimérisation ne peut avoir lieu au cours de la transformation. Il s'agit, de surcroît, du premier exemple de méthylation axiale — par le triméthylaluminium — d'une cyclohexanone substituée en α par un groupement positionné en équatorial.

VI.4. Synthèse du tricycle B/C/D du (+)-maritimol

VI.4.1. Un tricycle sensible

L'alcool tertiaire **5.206**, désormais en notre possession, a été protégé sous la forme d'un éther benzylique **5.207** avec un excellent rendement (Schéma 53). Le dioxolane a ensuite été clivé pour conduire à la cétone **5.208** de manière presque quantitative.



5.206 **5.207**, ee = 81% **5.208**

Schéma 53

Le composé **5.207** étant visible en UV, nous avons pu déterminer son excès énantiomérique par HPLC chirale à détection UV (à 220 nm) en utilisant une colonne CHIRALCEL® OD-H (L = 150 mm, Ø = 4.6 mm, dp = 5 μm).[272]

L'addition radicalaire du xanthate **5.166** (1.5 équiv) sur l'oléfine terminale dans le DCE a conduit à l'adduit **5.209** avec un bon rendement (Schéma 54).

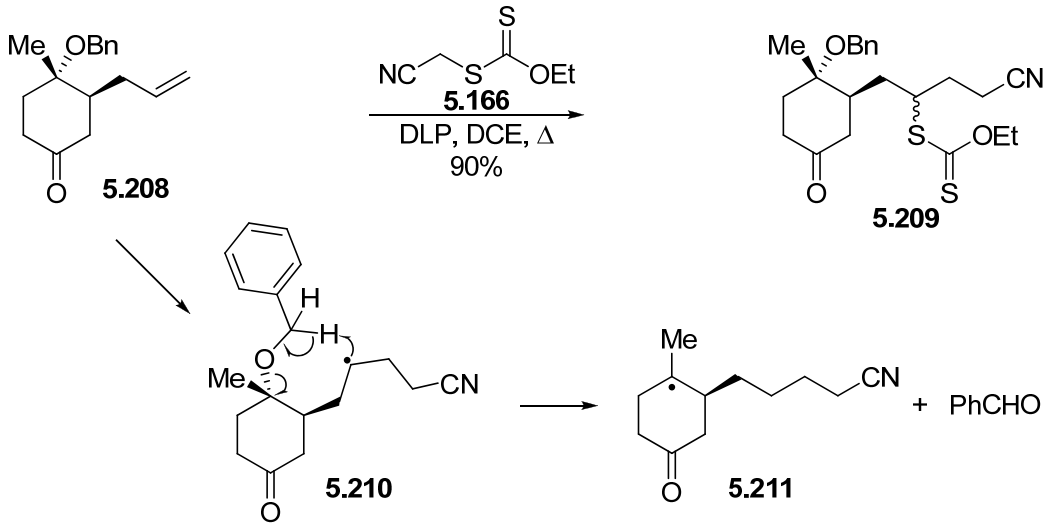
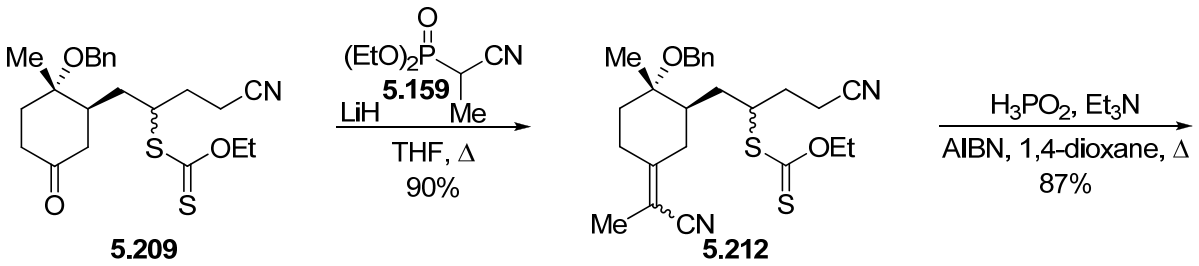


Schéma 54

Notons que dans le brut de réaction du benzaldéhyde a été détecté (~8%). Il est probable que le radical **5.210** nouvellement créé arrache un des hydrogènes benzyliques et que la rupture de la liaison C−O engendre un nouveau radical tertiaire (**5.211**) avec un équivalent de benzaldéhyde.

L'oléfination de HWE dans les conditions mises au point auparavant (*cf.* **V.3.1.**), a conduit à l'alcène tétrasubstitué **5.212** avec un rendement de 90% (Schéma 55).



(272) Ce composé n'étant pas cristallin (huile incolore très visqueuse), nous n'avons pu améliorer cet excès énantiomérique.

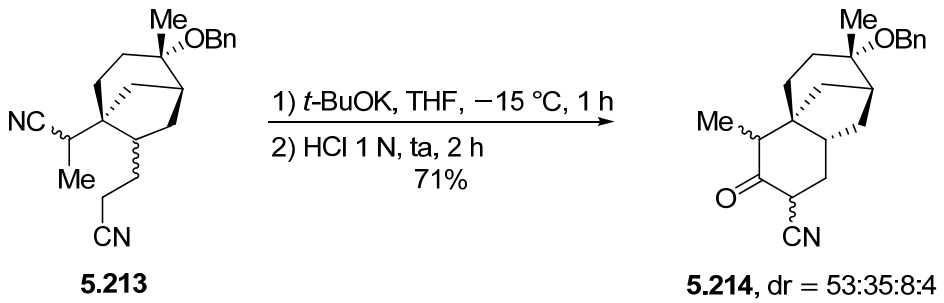


Schéma 55

La cyclisation réductrice a conduit au bicyclo[3.2.1]octane fonctionnalisé **5.213** avec un bon rendement (87%).

Il n'est pas inutile de rappeler que la cyclisation est précédée d'un changement de conformation du composé afin de permettre à la chaîne latérale équipée du radical de se rapprocher de l'oléfine (Schéma 56). Ainsi, cette chaîne anciennement équatoriale devient axiale et le méthyle que nous avions introduit de manière axiale devient équatorial.

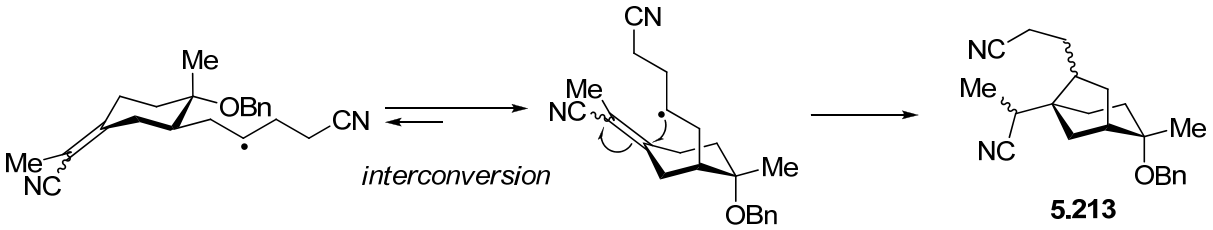
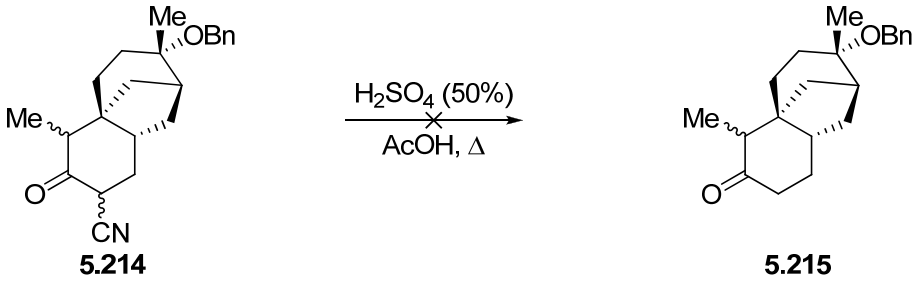


Schéma 56

Le traitement du β-céto nitrile **5.214** avec de l'acide sulfurique dans l'acide acétique a conduit rapidement à la décomposition totale du substrat (éq 36). L'étape que nous avions le plus appréhendée s'est avérée très problématique : le composé **5.214** s'est montré très sensible aux acides, le groupement −OBn ne demandant qu'à s'éliminer (détection de signaux oléfiniques en RMN ^{1}H parmi une multitude d'autres signaux).



(36)

Les conditions reportées dans le tableau ci-dessous ont toutes échouées à nous donner le produit désiré (Tableau 4).

Nous espérions pouvoir générer l'acide carboxylique dans des conditions moins drastiques, mais nous avons presque toujours obtenu de la dégradation ou récupéré le substrat de départ inchangé.

Tableau 4

entrée	acide	solvant	température	temps	départ	décomposition
1	HCl 1 N	THF	25 °C	15 h	×	
2	HCl 1 N	THF	25 °C	3 jours		×
3	HCl 1 N	THF	66 °C	15 h		×
4	H_2SO_4 2 N	1,4-dioxane	100 °C	1 h		×
5	H_2SO_4 2 N	1,4-dioxane	25 °C	15 h	×	
6	H_2SO_4 2 N	1,4-dioxane	25 °C	3 jours	×	
7	H_2SO_4 50%	AcOH	25 °C	3 jours		×

[a] Les réactions ont été conduites sur des quantités <10 mg. Un rapport ~2:1 de solvant/acide a été employé.

En conditions basiques prolongées (KOH large excès, EtOH au reflux), le substrat a été récupéré intact. Il était alors évident que nous avions besoin d'un groupement qui soit plus facilement enlevé que le nitrile. Et si nous revenions à l'ester ? Cette fonction pourrait être aisément hydrolysée en acide qui serait lui-même facilement enlevé par décarboxylation (chauffage en milieu neutre). En revanche, nous allions de nouveau nous confronter au faible rendement de la fermeture du cycle B, mais nous avons tout de même tenté notre chance.

VI.4.2. Une fermeture du cycle B toujours aussi délicate

Nous avons donc recommencé la séquence depuis le début, mais en utilisant le xanthate de méthylester **5.216** qui devrait être aisément hydrolysé en fin de parcours (Schéma 57). L'addition radicalaire a conduit à l'adduit **5.217** avec un rendement inférieur à celui obtenu avec le xanthate **5.166**. Nous avons en effet détecté des quantités plus importantes de benzaldéhyde. Toutefois, le rendement reste acceptable. La réaction de HWE a conduit au composé **5.218** avec un rendement de 89% et l'étape suivante de cyclisation réductrice a fourni le bicyclo[3.2.1]octane **5.219** avec un bon rendement.

Comme nous le craignions, la fermeture du cycle B a été aussi peu puissante que dans le cas du composé modèle (**5.164**), et l'énaminoester tricyclique **5.220** a été obtenu avec un rendement de 37%.

Par acquis de conscience, de nouveaux essais d'optimisation ont été effectués (addition inverse, *t*-BuOK/THF 0 °C, LiTMP/THF −78 °C à ta, NaHMDS/toluène ta, Na/imidazole cat. toluène, MeONa/MeOH Δ) mais aucun résultat intéressant n'a malheureusement été obtenu.

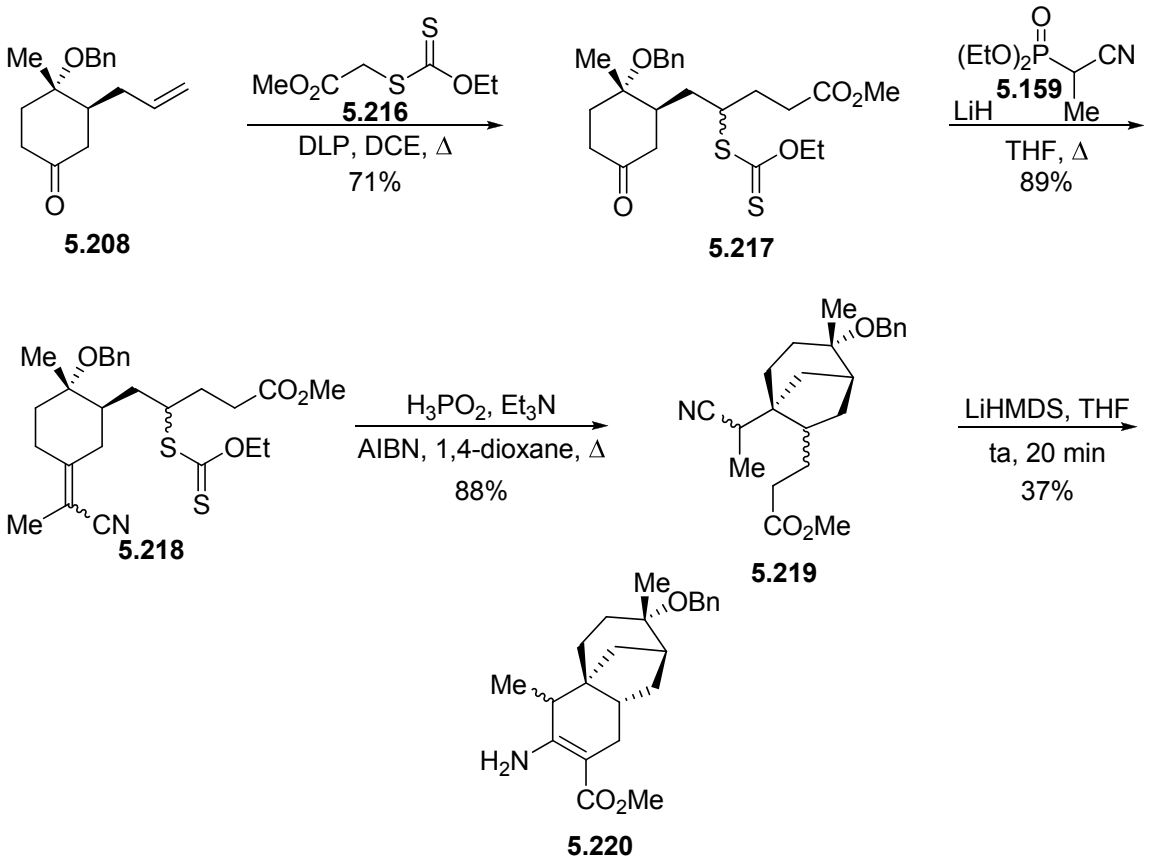
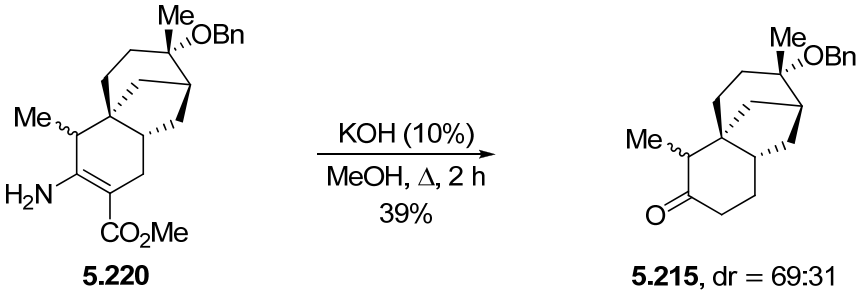


Schéma 57

Le traitement de cet énaminoester par de la potasse au reflux du méthanol a conduit, de manière très propre (en CCM), à la cétone tricyclique **5.215** tant désirée (éq 37). Cependant, après neutralisation du milieu et extractions, nous n'avons récupéré que 39% de ce composé, par ailleurs pur en RMN. Cette réaction a par la suite toujours conduit à de faibles rendements en cétone tricyclique.[273]

(273) Dans leur publication rapportant la synthèse totale du maritimol (réf 215), Piers *et al.* ont évoqué le fait que l'hydrolyse basique des énaminonitriles est souvent problématique et conduit à de mauvais rendement. Ils ont aussi précisé que les réactions de Thorpe–Ziegler et d'hydrolyse–décarboxylation ont dû être conduites en



(37)

Comme nous l'avons déjà évoqué plus haut (*cf.* **V.3.2.**), il est envisageable que les mauvais rendements de la fermeture du cycle B soient liés à la fragilité de l'ester. Si un ester plus robuste était utilisé, aurions-nous toujours ces soucis ?

VI.4.3. Une séquence qui échoue

Nous sommes donc repartis de zéro et avons réalisé l'addition radicalaire sur le composé **5.208** avec le xanthate de *tert*-butylester **5.221** (Schéma 58). Cette addition radicalaire s'est montrée encore moins puissante que dans le cas de l'ester méthylique, puisqu'un rendement de seulement 64% a été obtenu après un ajout de 5 × 5 mol % de DLP (86% basé sur la récupération du substrat n'ayant pas réagi). Pousser la réaction (8 × 5 mol %) n'a fait que chuter le rendement à 29% !

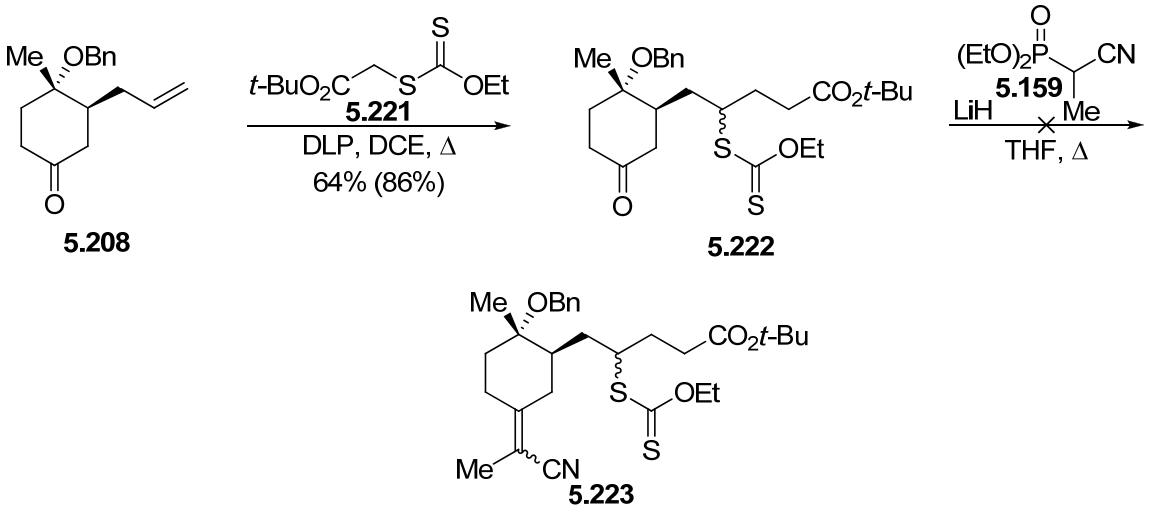


Schéma 58

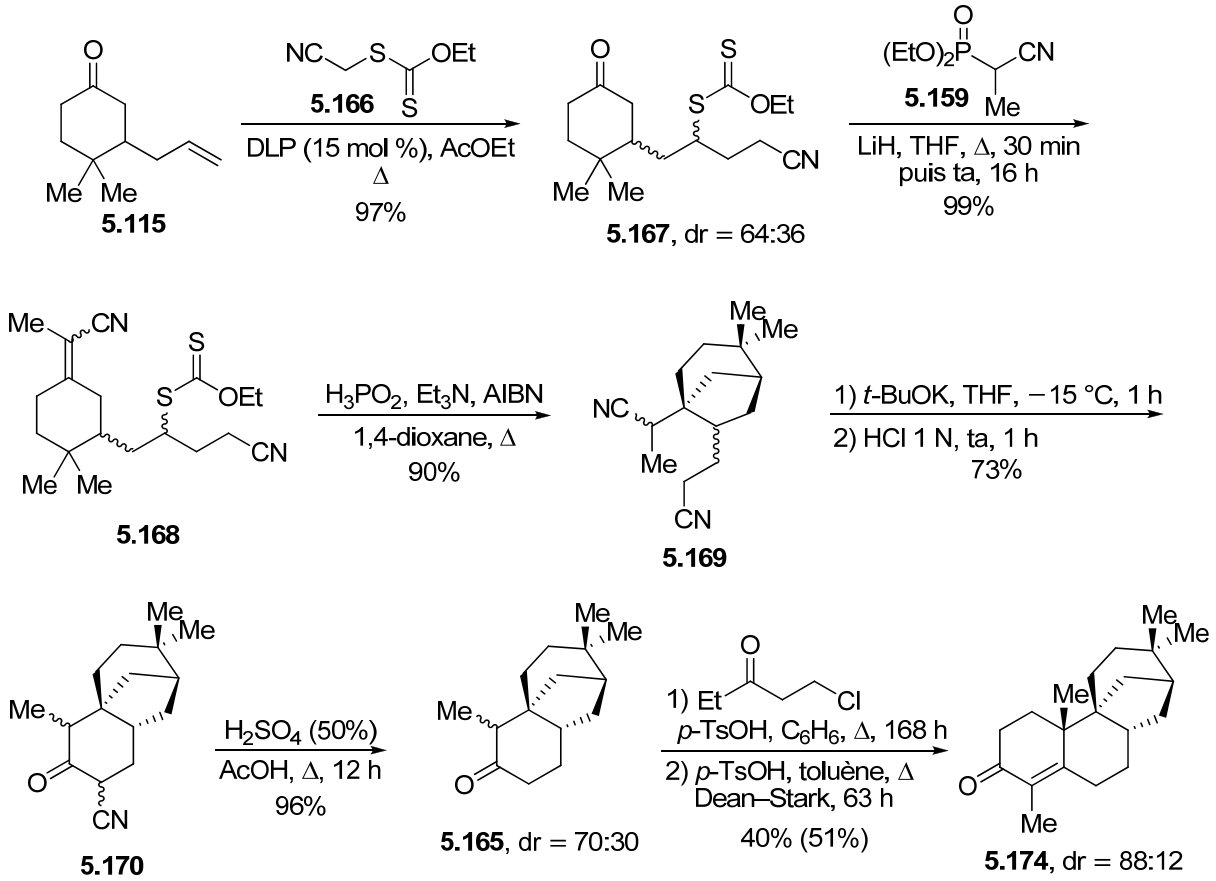
excluant toute trace d'oxygène, sinon des quantités importantes d'un produit résultant de l'oxydation de l'énaminonitrile ont été formées.

La réaction de HWE a ensuite été effectuée dans les conditions mises au point auparavant. Dans un premier temps, le produit de la réaction est apparu (analyse par CCM) mais, après quelques minutes, il s'est rapidement décomposé en plusieurs produits très polaires ; la réaction a été abandonnée.

VII. Conclusion et perspectives

Au cours de ce chapitre nous avons montré comment la chimie radicalaire par transfert de xanthate a été un outil puissant dans la construction de différents bicyclo[3.2.1]octanes fonctionnalisés. Ces motifs ont été préparés avec de très bons rendements en partant de composés simples et commerciaux.

Nous avons aussi réalisé la synthèse du précurseur insaturé d'un modèle du maritimol de façon concise et efficace — 12.7% en partant de la 4,4-diméthylcyclohexénone commerciale (9 étapes) — en utilisant comme étapes clés une addition radicalaire par transfert de xanthate, une cyclisation réductrice 5-*exo*-*trig*, une réaction de Thorpe–Ziegler et une annélation de Robinson (Schéma 59).



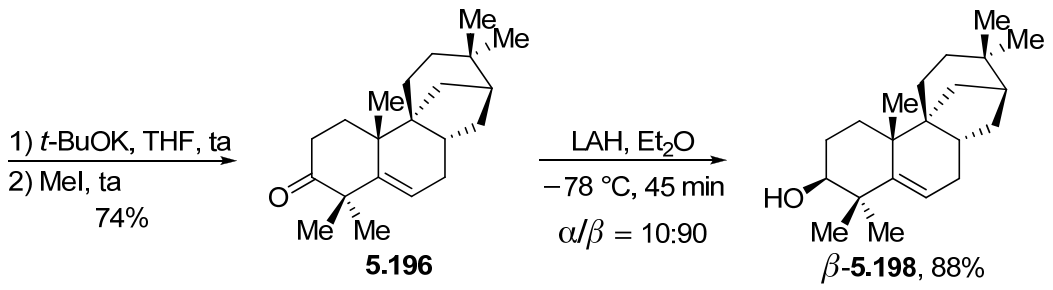
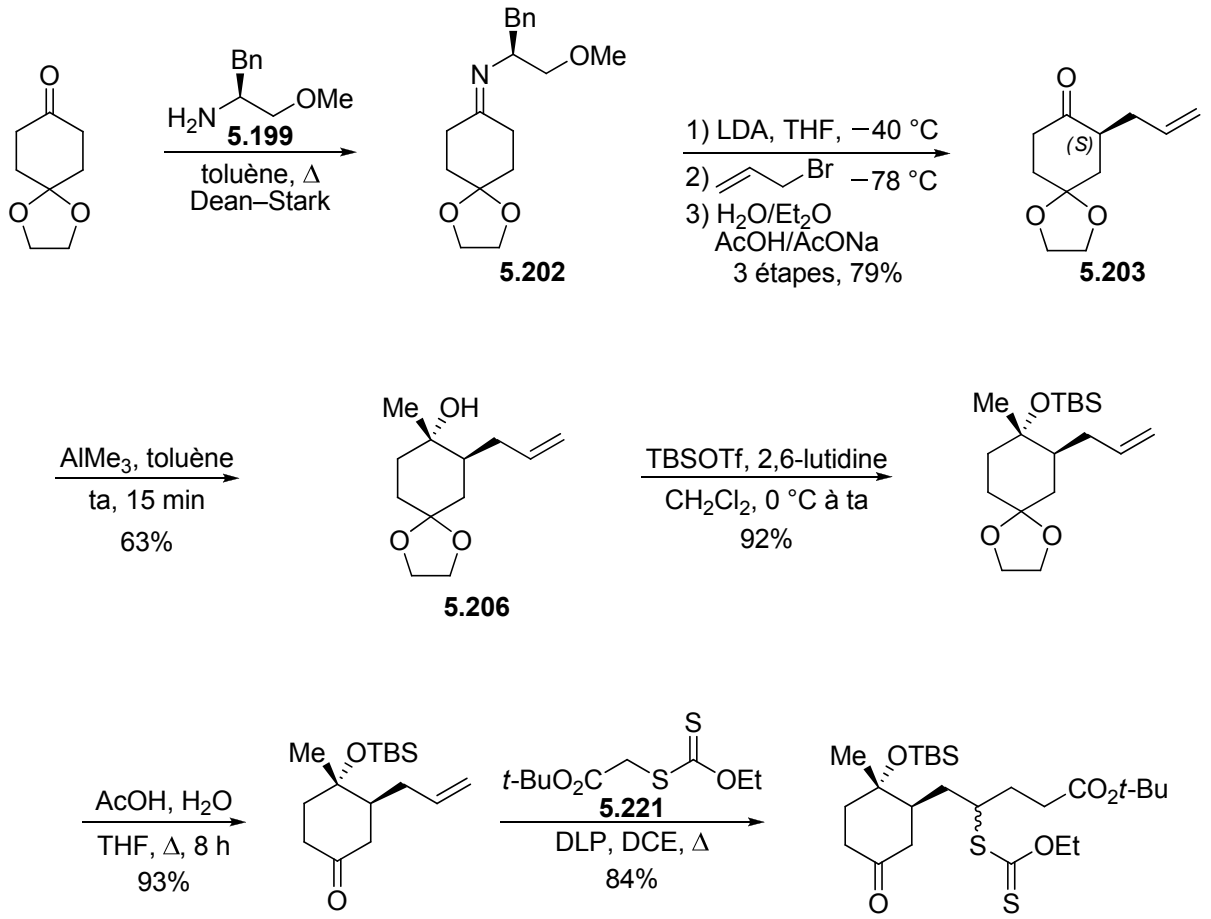


Schéma 59

Cette première approche concluante nous a poussés à étudier ensuite la synthèse asymétrique du (+)-maritimol. Un intermédiaire tricyclique assez avancé a ainsi été préparé (**5.215**), mais certaines étapes ont posé quelques problèmes. Néanmoins, la voie d'accès à un tricycle analogue portant un groupement protecteur différent a pu être optimisée (Schéma 60).[274]



(274) Travail réalisé par le Dr. B. C. Hawkins (DCSO, Ecole Polytechnique).

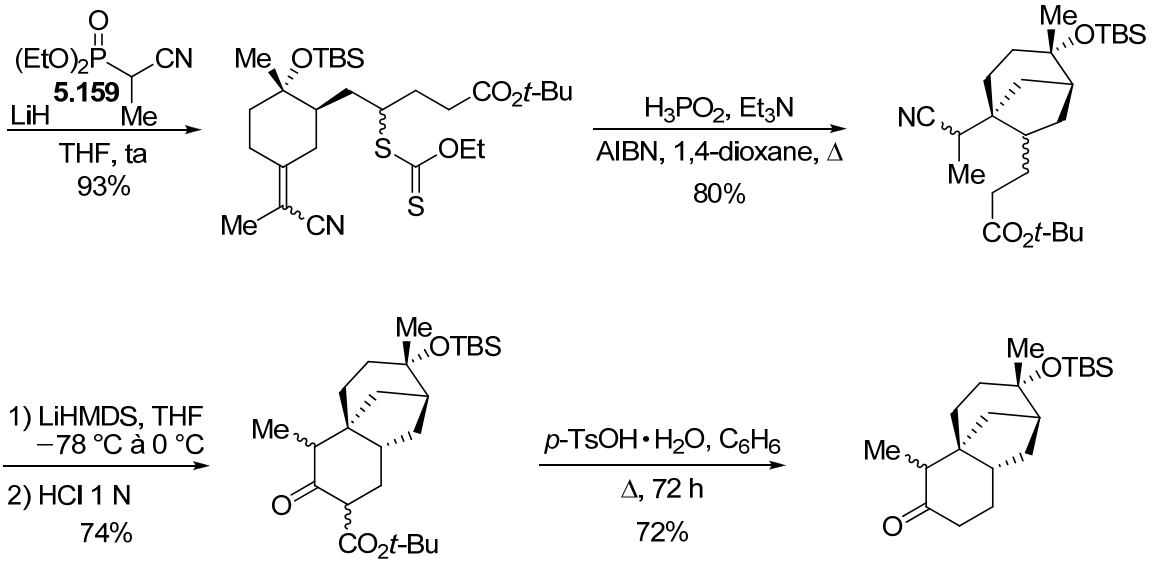


Schéma 60

Cette nouvelle approche aux bicyclo[3.2.1]octanes pourrait évidemment être étendue à d'autres systèmes bicycliques pontés. Par exemple, en réduisant simplement la taille du cycle de départ, on pourrait accéder aux motifs bicyclo[2.2.1]heptanes (Schéma 61). En allongeant la chaîne latérale d'un carbone, on pourrait obtenir des bicyclo[3.3.1]nonanes. En modifiant la taille du cycle de départ et la longueur de la chaîne latérale on pourrait établir une deuxième voie de synthèse des bicyclo[3.2.1]octanes.

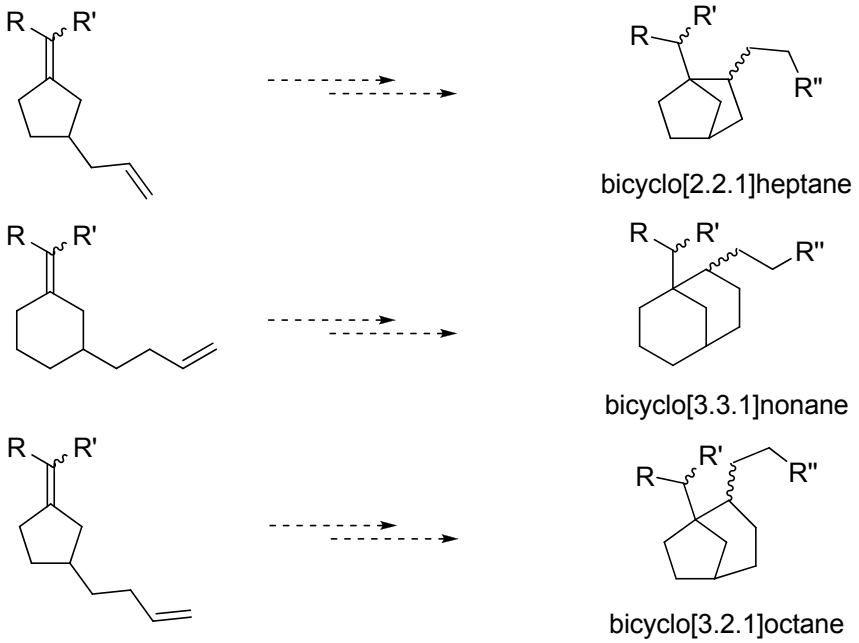


Schéma 61

Nous pouvons dors et déjà présenter un résultat préliminaire : un système composé de trois cycles à 6 chaînons (**5.224**) a pu être synthétisé avec de bons rendements (Schéma 62).[274]

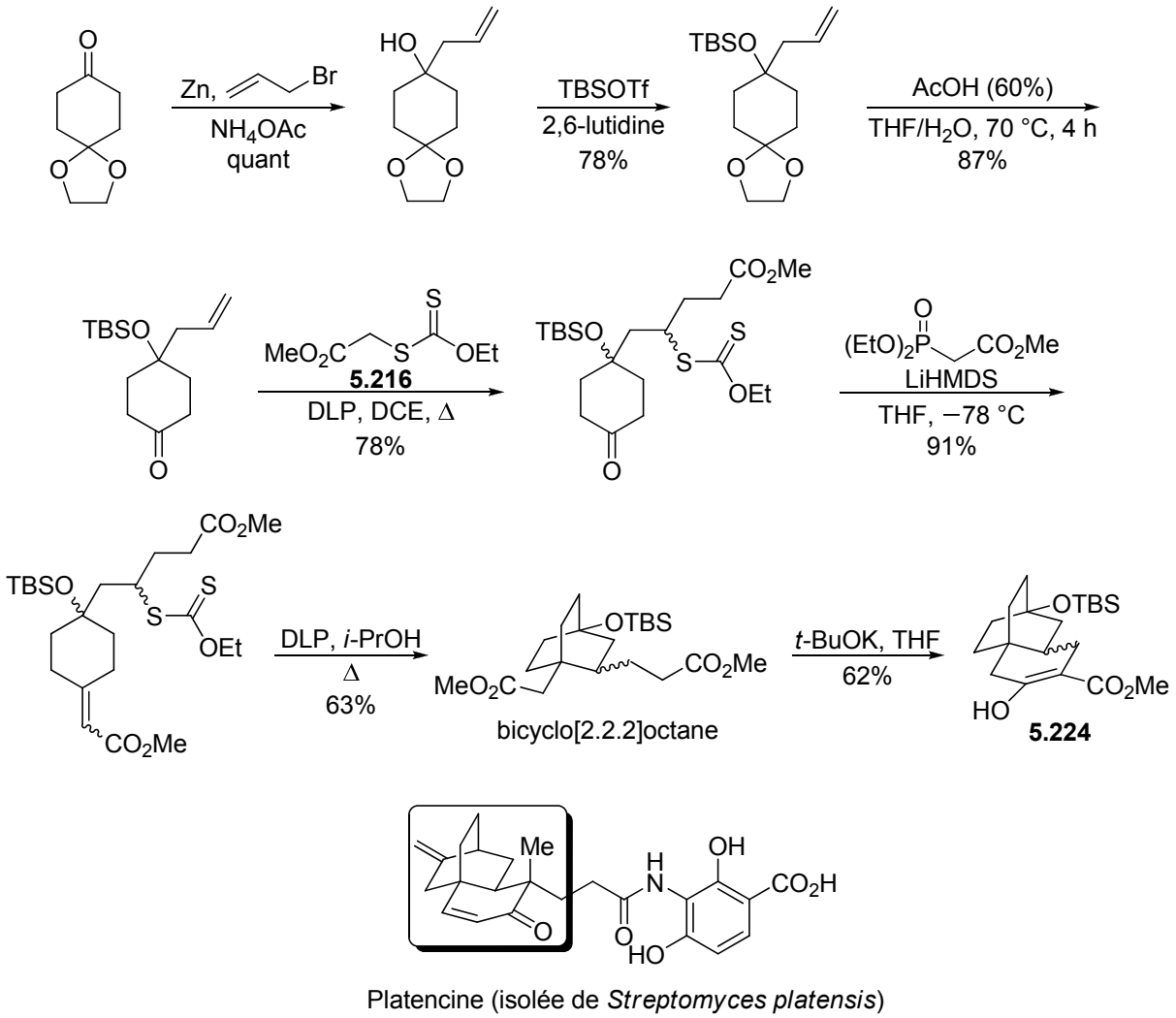


Schéma 62

Au cours de cette étude, nous avons toujours effectué l'étape de cyclisation réductrice sur une oléfine exocyclique activée : serait-il possible d'obtenir des résultats similaires avec une oléfine peu ou pas activée ? Si oui, serait-il dans ce cas possible de réaliser une cyclisation non plus réductrice mais avec transfert du groupement xanthate ?

Bien que nous ne l'ayons pas prouvé dans chaque cas, la diastéréosélectivité de la cyclisation a semblé toujours en faveur de la stéréochimie des stémodanes. Serait-il possible de trouver une astuce pour inverser cette diastéréosélectivité et pouvoir ainsi envisager la synthèse de l'aphidicoline ? Quel effet aurait un xanthate très encombré sur la stéréosélectivité de la cyclisation radicalaire ?

Conclusion Générale

Les études menées au cours de ces trois années de thèse nous ont permis de mettre en évidence la puissance de la chimie radicalaire par transfert de xanthate dans la création de liaisons carbone–carbone intermoléculaires.

Dans un premier temps, nous avons développé un synthon original équipé à la fois d'une fonction phosphonate et d'une fonction xanthate qui a permis la création de deux liaisons carbone–carbone à la suite, dans une séquence efficace d'addition radicalaire–oléfination de Horner–Wadsworth–Emmons. L'intérêt de ce nouveau xanthate a été par ailleurs illustré en réalisant la synthèse d'alcaloïdes présentant un noyau pyridine, les xestamines C, E, et H (Schéma 1).

Ce synthon s'est montré aussi très utile dans la synthèse d'hétérocycles soufrés peu décrits dans la littérature, les thiéno[2,3-*b*]thiopyranones. Une séquence réalisée dans le même pot a permis l'obtention de divers composés très fonctionnalisés. La chimie radicalaire a servi pour la fonctionnalisation de la position 2 alors que la chimie ionique (réaction de HWE suivie d'une addition de thio-Michael) a servi pour la fonctionnalisation de la position 6 (Schéma 1).

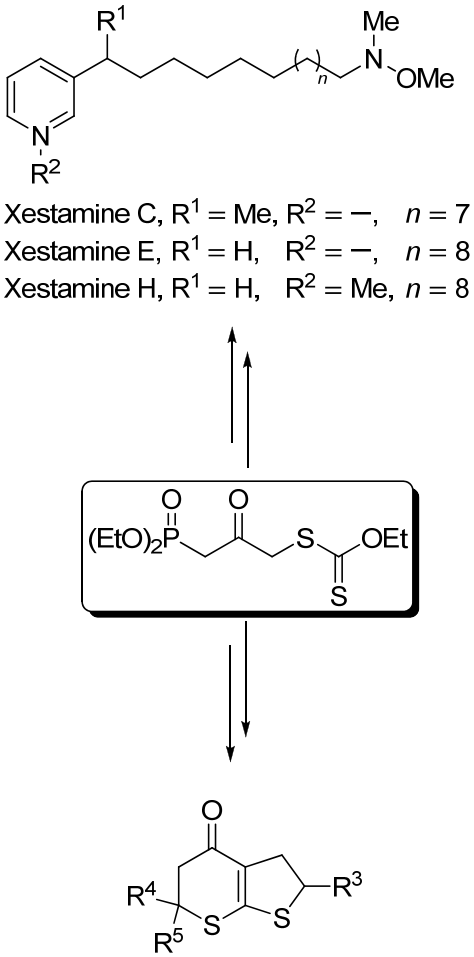


Schéma 1

Nous avons aussi développé une nouvelle réaction radicalaire qui permet de transformer la fonction xanthate en thioéther arylique. Dans certains cas, une oxydation suivie d'une élimination du sulfoxyde résultant a conduit à l'obtention de vinylsilanes intéressants (Schéma 2).

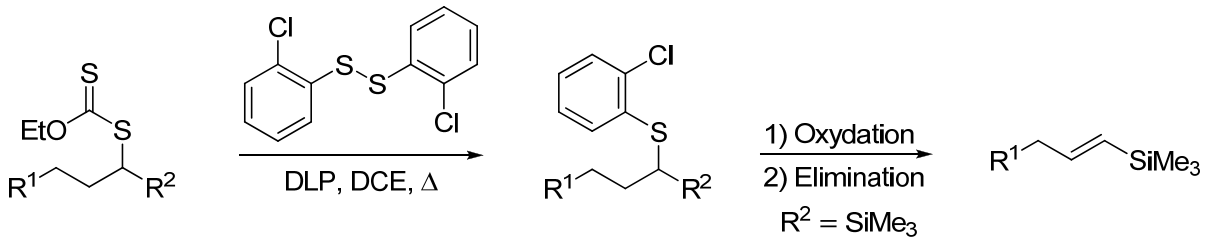


Schéma 2

Enfin, nous avons mis au point une nouvelle méthodologie qui permet d'accéder rapidement et efficacement à des motifs bicyclo[3.2.1]octanes fonctionnalisés. Ceci nous a permis par la suite de réaliser une synthèse relativement courte du précurseur insaturé (β-**5.198**) d'un modèle du maritimol, un diterpénoïde tétracyclique. La stratégie appliquée repose principalement sur une étape d'addition radicalaire par transfert de xanthate et de cyclisation radicalaire. La synthèse de l'énantiomère naturel du maritimol a ensuite été entreprise, et un intermédiaire relativement avancé (**5.215**) a pu être obtenu (Schéma 3).

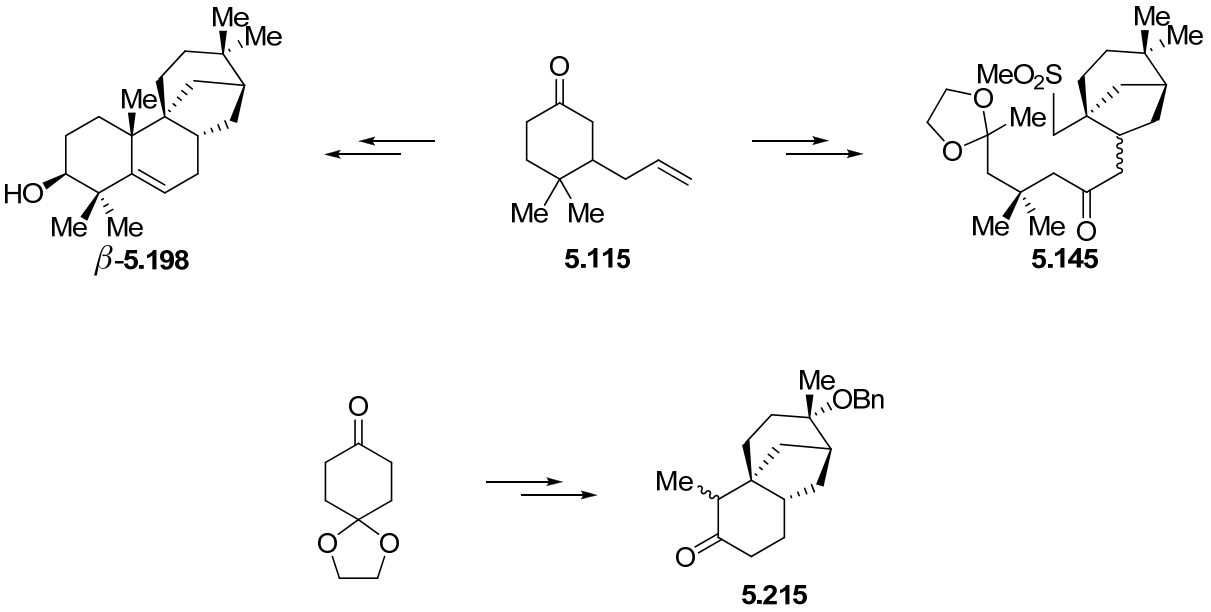
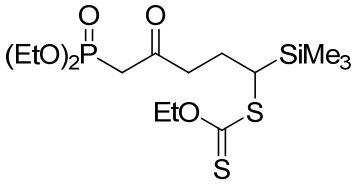


Schéma 3

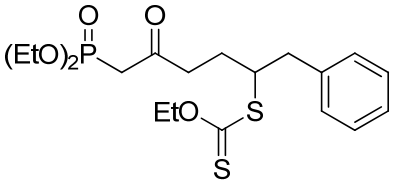
Partie Expérimentale

Récapitulatif des Molécules Citées dans la Partie Expérimentale

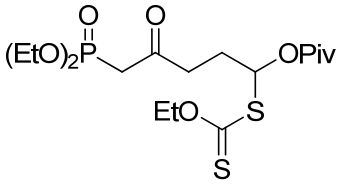
Chapitre 2 :



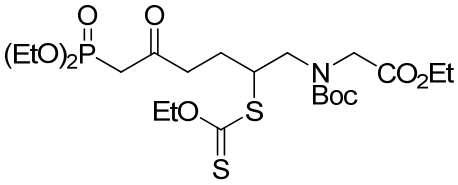
2.12, p 225



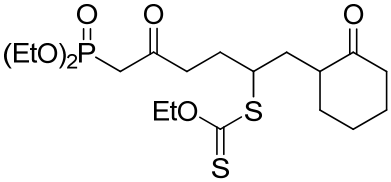
2.13, p 225



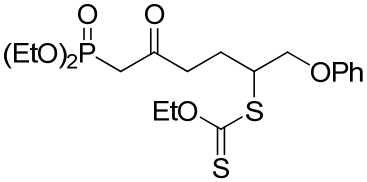
2.14, p 226



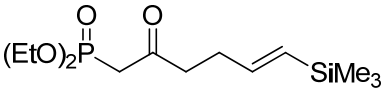
2.15, p 226



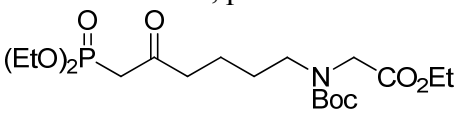
2.16, p 227



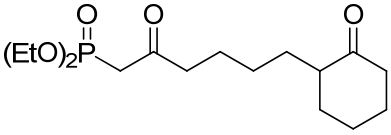
2.17, p 228



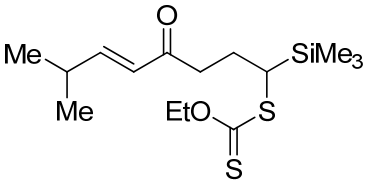
2.18, p 229



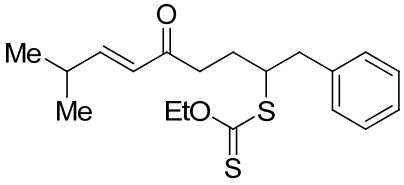
2.15', p 229



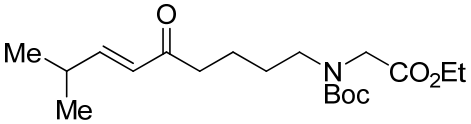
2.16', p 230



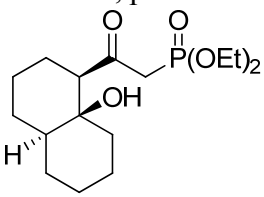
2.19, p 231



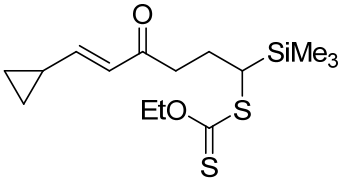
2.20, p 232



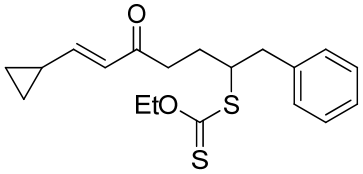
2.21, p 232



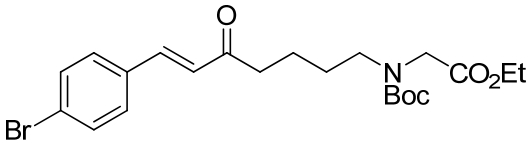
2.22, p 233



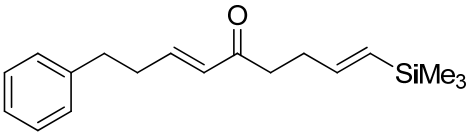
2.23, p 234



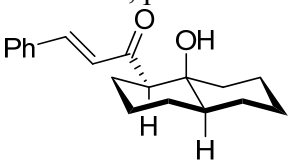
2.24, p 235



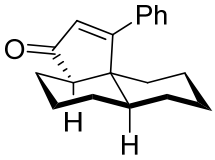
2.25, p 235



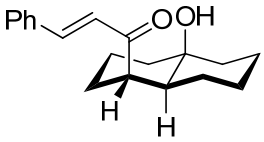
2.26, p 236



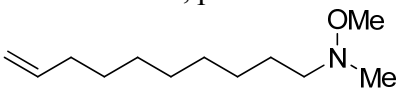
2.27, p 236



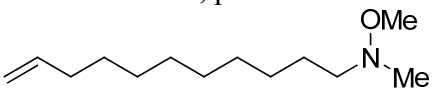
2.28, p 237



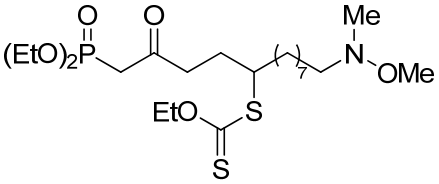
2.29, p 238



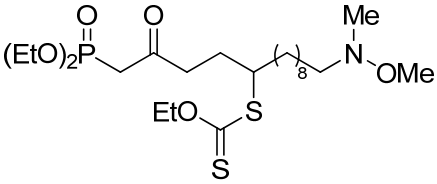
2.30, p 242



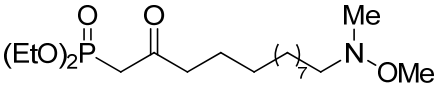
2.31, p 243



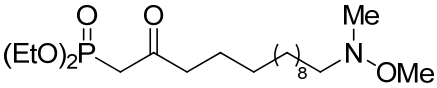
2.32, p 244



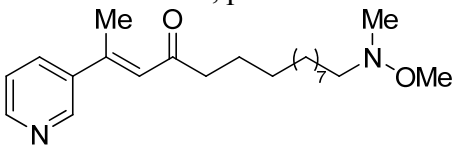
2.33, p 244



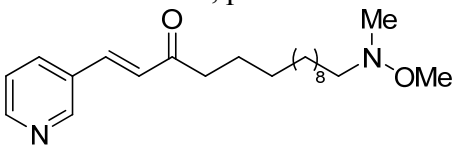
2.34, p 245



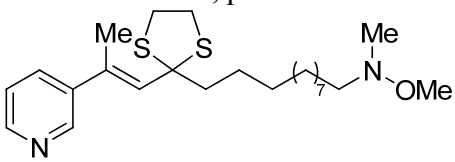
2.35, p 246



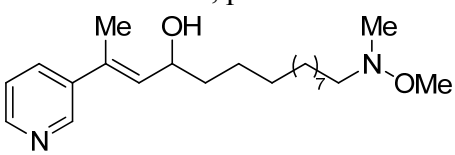
2.36, p 246



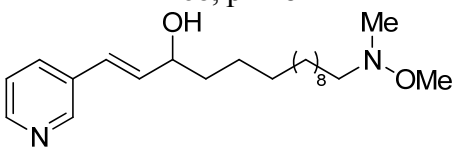
2.37, p 247



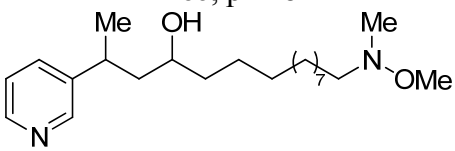
2.38, p 248



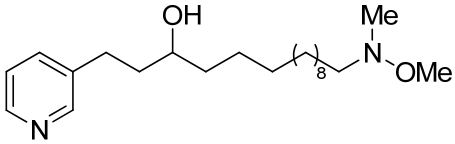
2.39, p 248



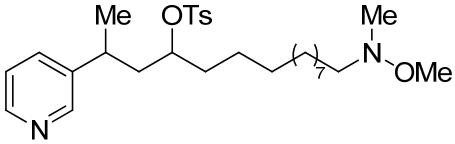
2.40, p 249



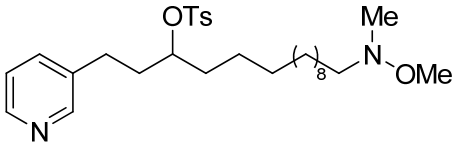
2.41, p 250



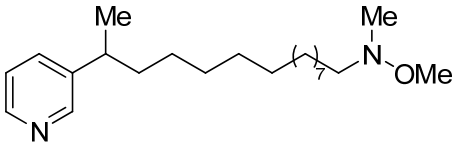
2.42, p 250



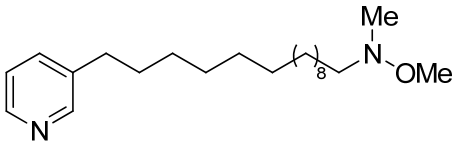
2.43, p 251



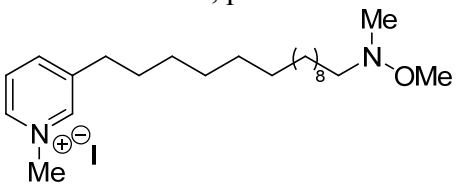
2.44, p 252



2.45, p 252

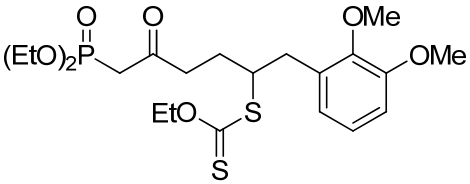


2.46, p 253

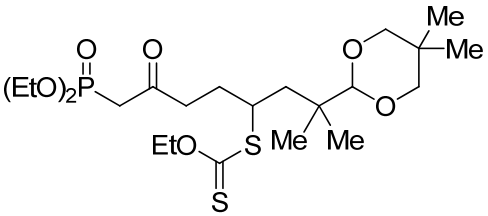


2.47, p 254

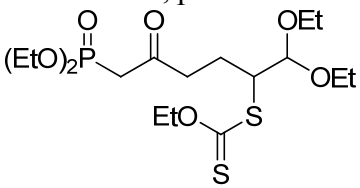
Chapitre 3 :



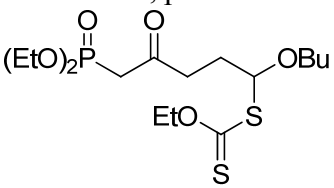
3.20, p 254



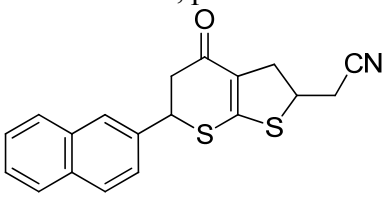
3.21, p 255



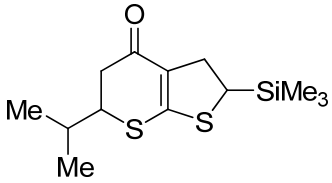
3.22, p 256



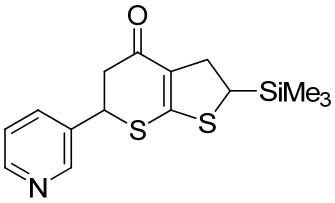
3.23, p 256



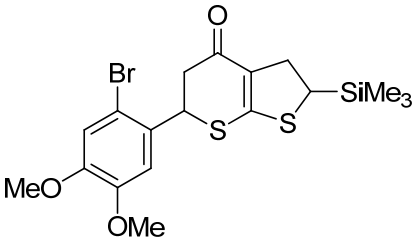
3.24, p 258



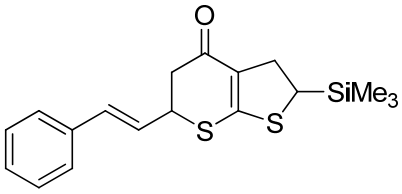
3.25, p 258



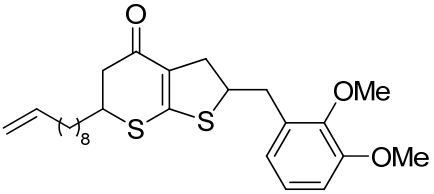
3.26, p 259



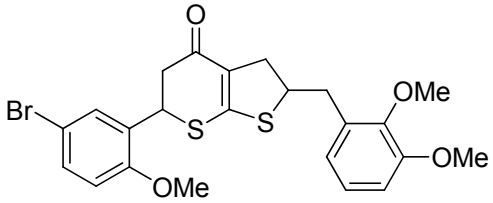
3.27, p 260



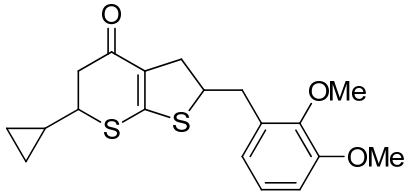
3.28, p 261



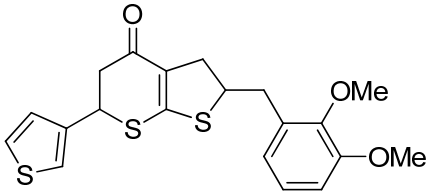
3.29, p 261



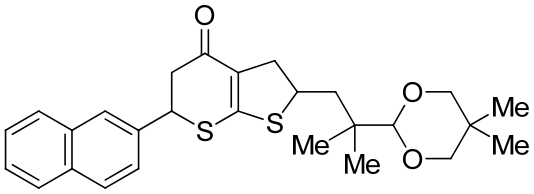
3.30, p 262



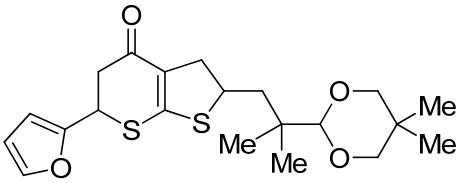
3.31, p 263



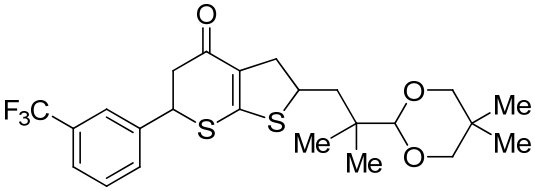
3.32, p 264



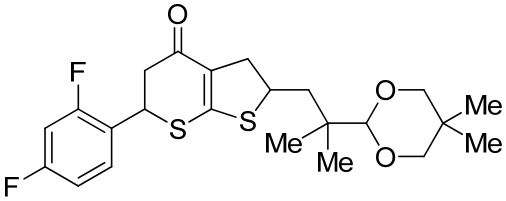
3.33, p 264



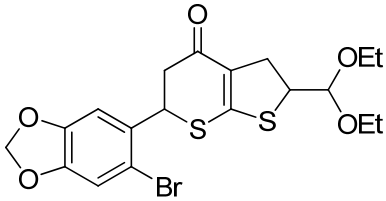
3.34, p 265



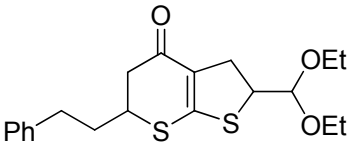
3.35, p 266



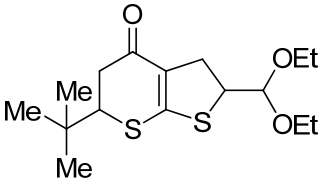
3.36, p 267



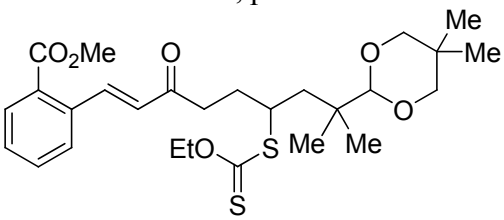
3.37, p 267



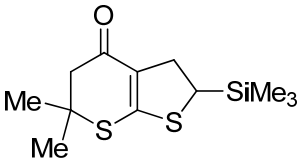
3.38, p 268



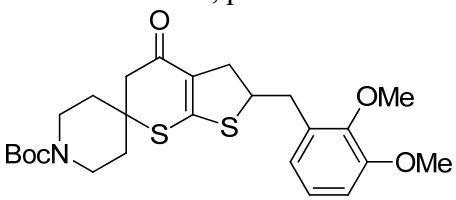
3.39, p 269



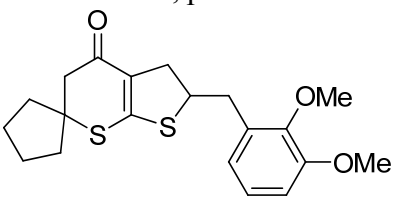
3.40, p 270



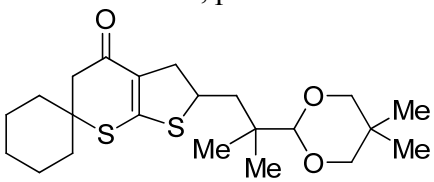
3.7, p 270



3.41, p 271

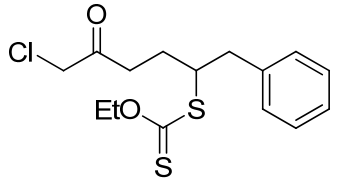


3.42, p 272

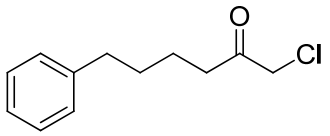


3.43, p 272

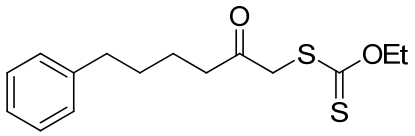
Chapitre 4 :



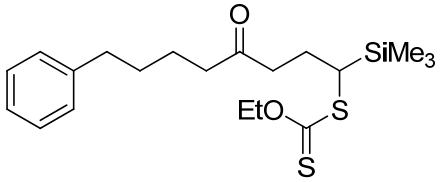
4.26, p 273



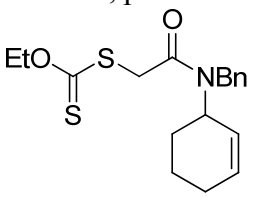
4.27, p 274



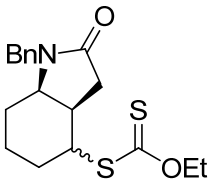
4.29, p 274



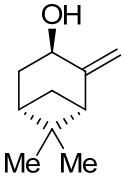
4.30, p 275



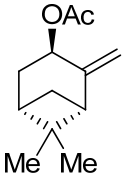
4.31, p 275



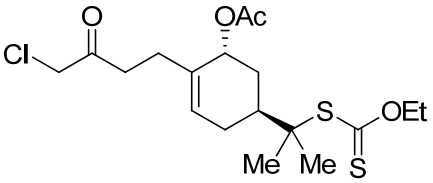
4.32, p 276



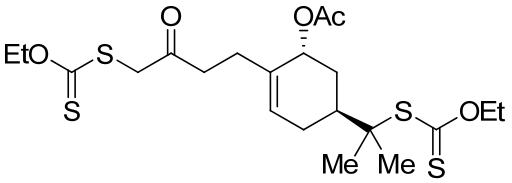
(−)-*trans*-Pinocarveol, p 277



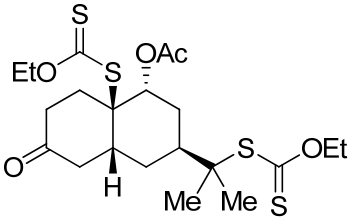
(+)-*O*-Acetyl-*trans*-pinocarveol, p 278



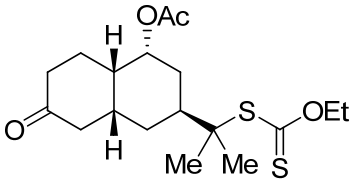
(1*R*,5*S*)-2-(4-Chloro-3-oxobutyl)-5-(2-((ethoxythiocarbonyl)thio)propan-2-yl)cyclohex-2-enyl acetate, p 278



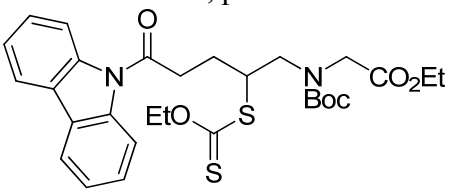
4.33, p 279



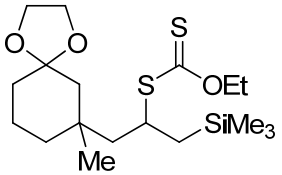
4.34, p 280



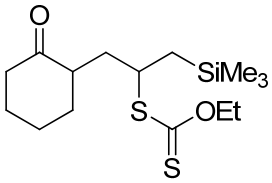
4.35, p 280



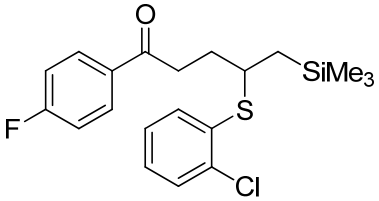
4.37, p 282



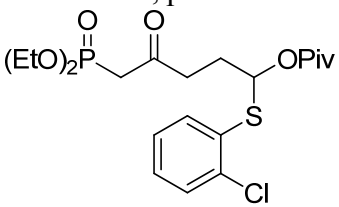
4.39, p 283



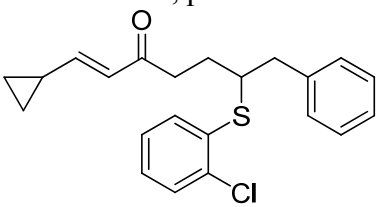
4.40, p 283



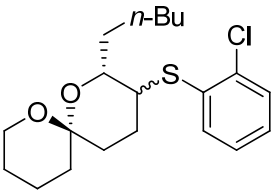
4.42, p 285



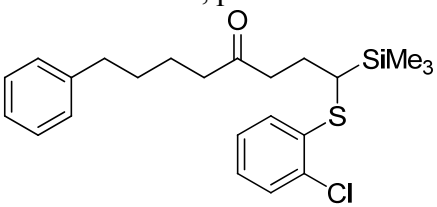
4.43, p 285



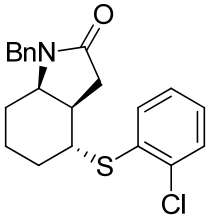
4.44, p 286



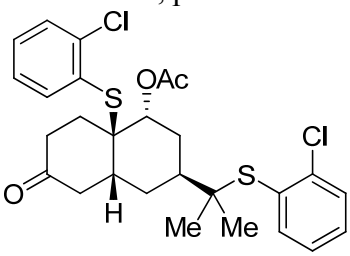
4.49, p 287



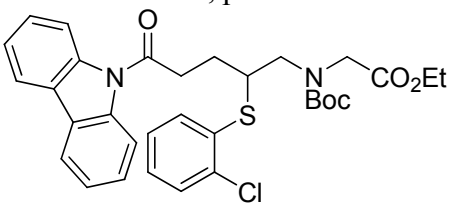
4.50, p 287



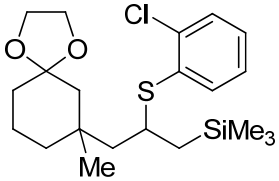
4.51, p 288



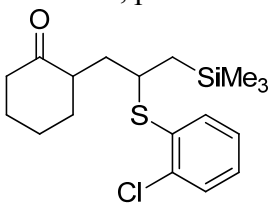
4.52, p 289



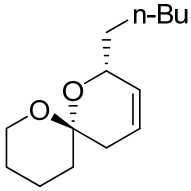
4.53, p 290



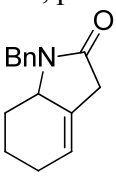
4.54, p 291



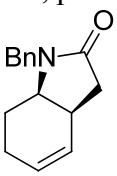
4.55, p 291



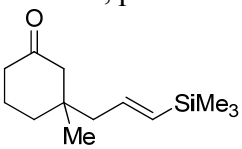
4.57, p 292



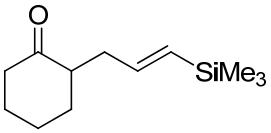
4.58, p 293



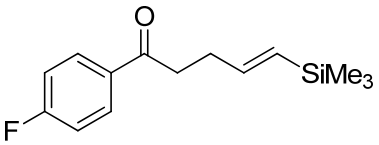
4.59, p 293



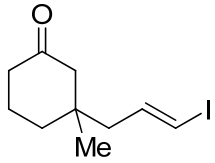
4.60, p 294



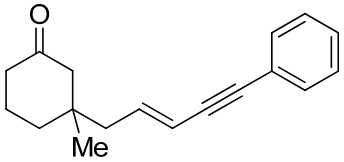
4.61, p 295



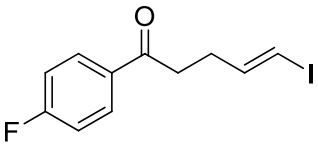
4.63, p 296



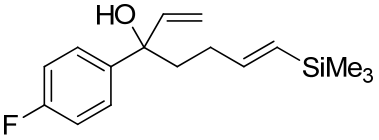
4.64, p 297



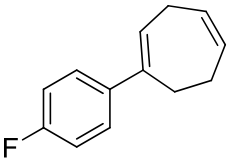
4.65, p 297



4.66, p 298

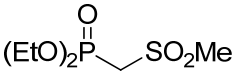


4.67, p 299

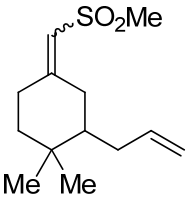


4.68, p 299

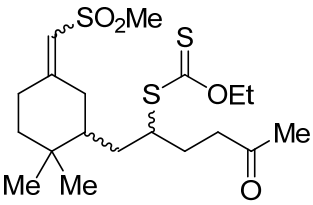
Chapitre 5 :



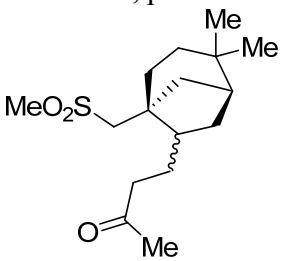
5.116, p 300



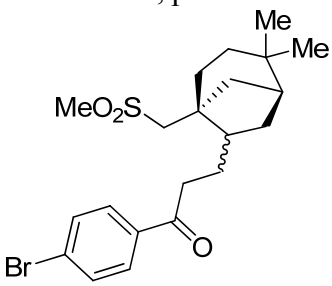
5.117, p 300



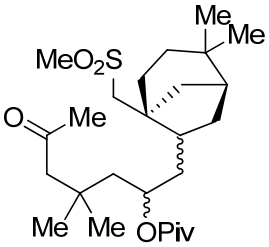
5.119, p 301



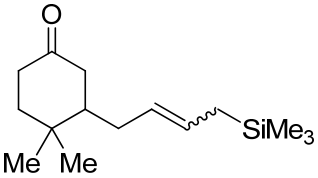
5.124, p 302



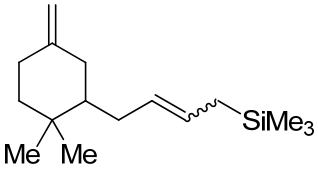
5.126, p 303



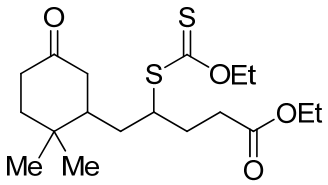
5.128, p 304



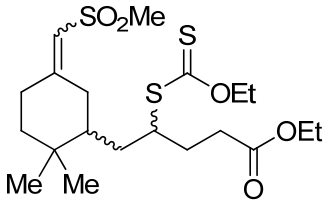
5.129, p 305



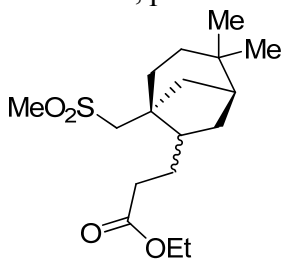
5.130, p 305



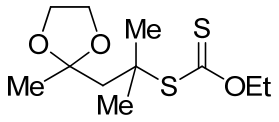
5.134, p 306



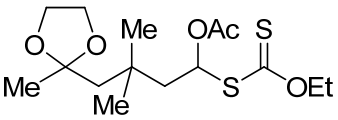
5.135, p 307



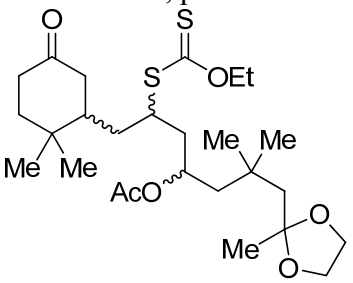
5.136, p 308



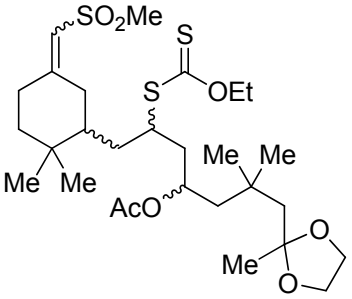
5.138, p 308



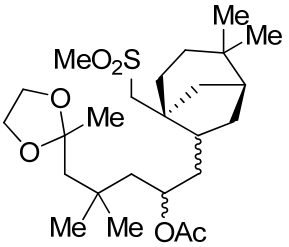
5.139, p 309



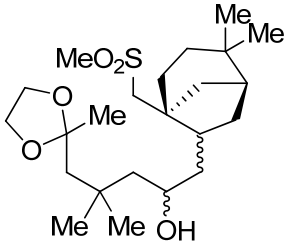
5.141, p 310



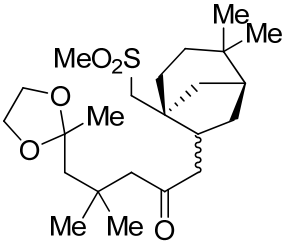
5.142, p 311



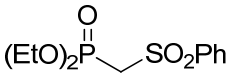
5.143, p 312



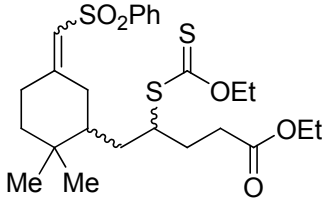
5.144, p 313



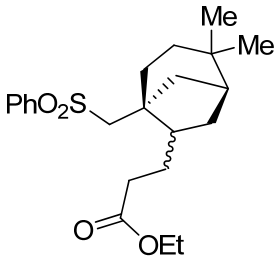
5.145, p 313



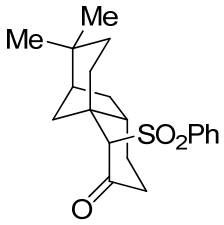
5.146, p 314



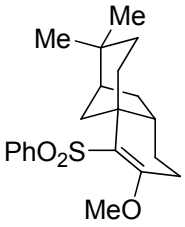
5.147, p 315



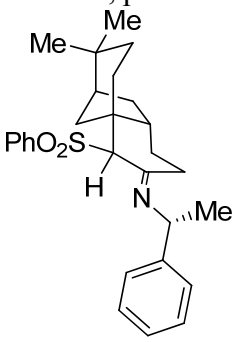
5.148, p 316



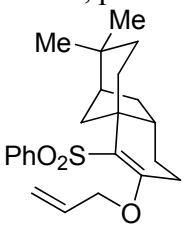
5.149, p 317



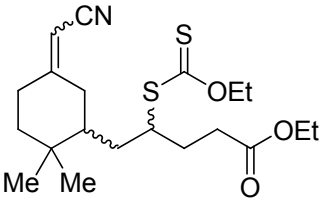
5.151, p 325



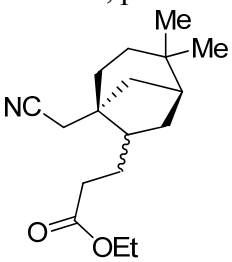
5.152, p 325



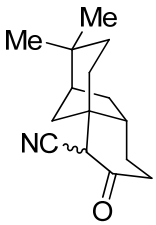
5.153, p 326



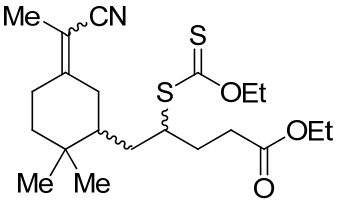
5.155, p 327



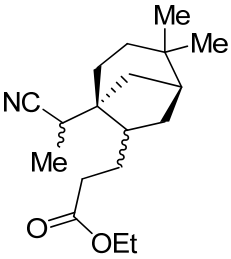
5.156, p 328



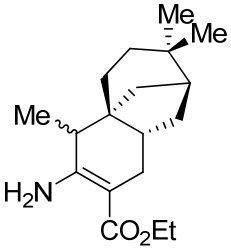
5.157, p 329



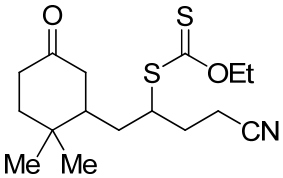
5.160, p 329



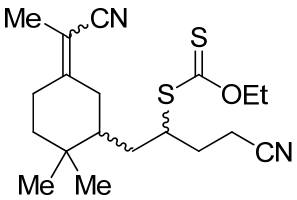
5.161, p 330



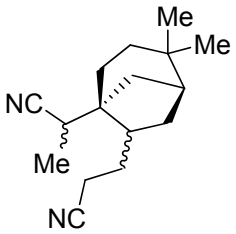
5.164, p 331



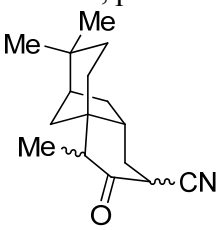
5.167, p 332



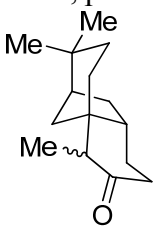
5.168, p 333



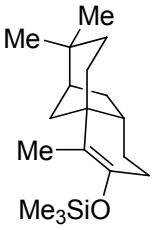
5.169, p 334



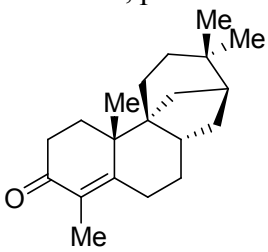
5.170, p 335



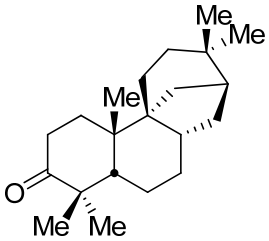
5.165, p 336



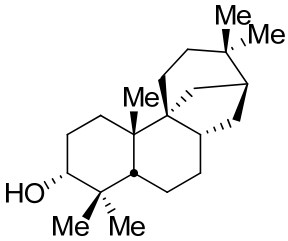
5.176, p 337



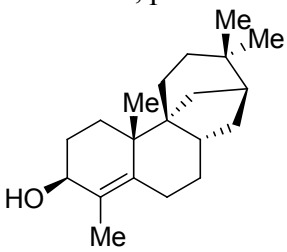
5.174, p 338



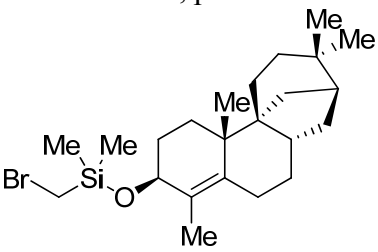
5.183, p 339



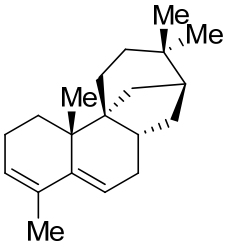
5.189, p 344



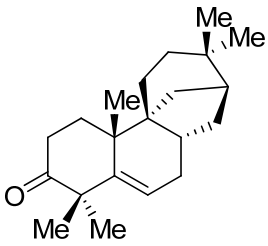
5.190, p 345



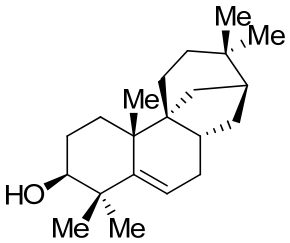
5.191, p 346



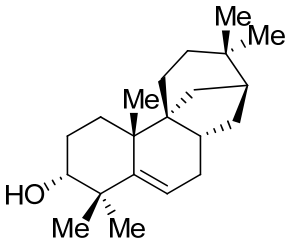
5.194, p 347



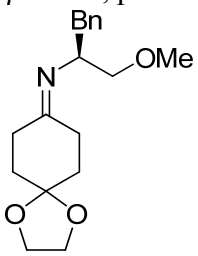
5.196, p 347



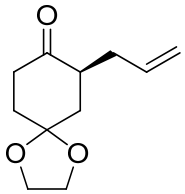
β-**5.198**, p 348



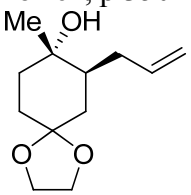
α-**5.198**, p 348



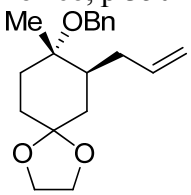
5.202, p 350



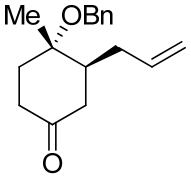
5.203, p 350



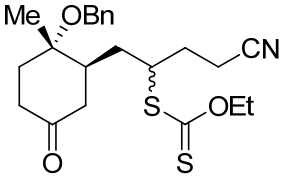
5.206, p 351



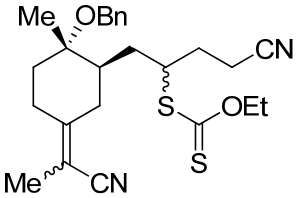
5.207, p 352



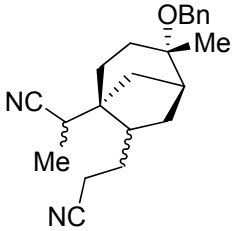
5.208, p 353



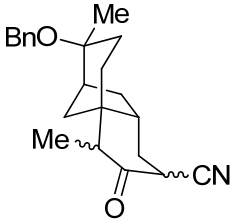
5.209, p 353



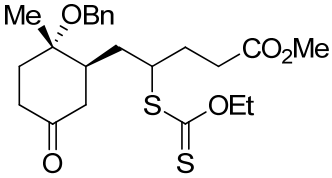
5.212, p 354



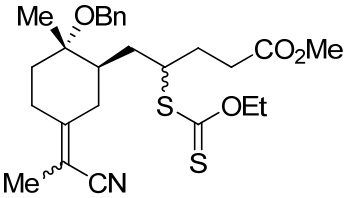
5.213, p 355



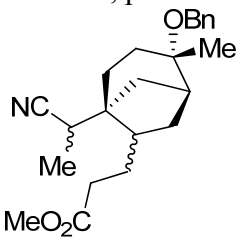
5.214, p 356



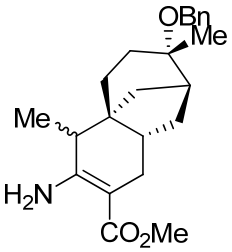
5.217, p 357



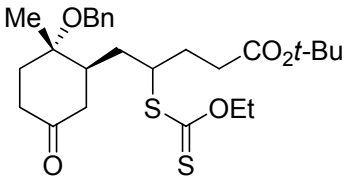
5.218, p 358



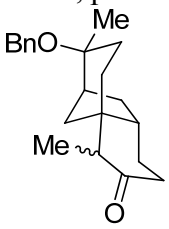
5.219, p 359



5.220, p 360



5.222, p 361



5.215, p 361

General Experimental Methods

Anhydrous dichloromethane was obtained by distillation from calcium hydride under nitrogen. Anhydrous THF and diethyl ether were obtained by distillation from sodium–benzophenone ketyl under nitrogen. Other solvents were used as supplied by commercial sources. Petroleum ether refers to the fraction of light petroleum ether, boiling between 40–60 °C.

Purification procedures were in accordance with the instructions in W. L. F. Armarego and C. L. L. Chai, "Purification of Laboratory Chemicals", Fifth Edition, Elsevier Science, Burlington, 2003.

All reactions were carried out under dry, oxygen free nitrogen, unless otherwise stated.

Flash chromatography was performed on silica gel (SDS, 60 Å C. C. 40–63 μm) as the stationary phase.
Thin Layer Chromatography (TLC) was performed on alumina plates pre-coated with silica gel (Merck silica gel, 60 F_{254}), which were visualized by the quenching of UV fluorescence when applicable (λ_{max} = 254 nm and/or 366 nm) and/or by staining with vanillin in acidic ethanol followed by heating. When compounds could not be visualized with vanillin, a solution of phosphomolybdic acid in ethanol or a potassium permanganate aqueous solution could be utilized.

Melting points were recorded by heating on Reichert plates under a microscope and are uncorrected.

Infrared spectra were recorded as solutions in CCl_4 using CaF_2 cells, on a Perkin–Elmer FT 1600 or FT 2000. Absorption maxima (ν_{max}) are reported in wavenumbers (cm^{-1}) and only selected peaks are reported.

Magnetic resonance spectra were recorded at ambient temperature on either a Bruker AMX 400, or a Bruker Avance DPX 400 instruments. Proton magnetic resonance spectra (^{1}H NMR) were recorded at 400 MHz and coupling constants (*J*) are reported to ± 0.5 Hz. The following abbreviations were utilized to describe peak patterns when appropriate: br = broad, s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet and m = multiplet. Carbon magnetic resonance spectra (^{13}C NMR) were recorded at 100 MHz. Chemical shifts (δ_H, δ_C) are quoted in parts per million (ppm) and are referenced to the residual solvent peak ($CDCl_3$: δ_H = 7.26 and δ_C = 77.0).

Low-resolution mass spectra (*m/z*) were recorded by chemical ionization (CI/NH_3) on a Hewlett–Packard HP 5989B and only report molecular species ($[M + H]^+$, $[M + NH_4]^+$) and other major fragments. High-resolution mass spectra (*m/z*) were recorded by positive electron impact ionization (EI+) at 70 eV on a JEOL JMS–GCmate II mass spectrometer. The quoted masses are accurate to ± 5 ppm.

The names of the molecules that appear in the following pages were generated with ACD/Name 6.0 (IUPAC Name from Structure).

General procedure for radical addition reactions

A magnetically stirred solution of xanthate (1 equiv) and olefin (1.5–3 equiv) in 1,2-dichloroethane (DCE) (1 mL/mmol of xanthate) was refluxed for 15 min under a nitrogen flow. Dilauroyl peroxide (DLP) (5 mol %) was then added and additional DLP (5 mol %) was added every 90 min until total consumption of the starting material or until no evolution could be detected by TLC analysis. The reaction mixture was then cooled to room temperature and evaporated to dryness under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel to yield the desired compounds.

General procedure for xanthate reduction reactions using DLP

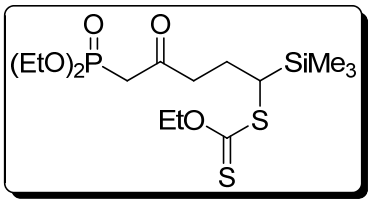
Method A

A magnetically stirred solution of xanthate (1 equiv) in *iso*-propanol (10 mL/mmol) was refluxed for 15 min under a nitrogen flow. DLP (1 equiv) was then added and additional DLP (1 equiv) was added after 2 h. After another 2 h, the mixture was cooled to room temperature and *iso*-propanol was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel to yield the desired compounds.

Method B

A magnetically stirred solution of xanthate (1 equiv) in *iso*-propanol (10 mL/mmol) was refluxed for 15 min under a nitrogen flow. DLP (0.2 equiv) was then added and additional DLP (0.2 equiv) was added every 60 min until total consumption of the starting material. The mixture was then cooled to room temperature and *iso*-propanol was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel to yield the desired compounds.

Diethyl (5-((ethoxythiocarbonyl)thio)-2-oxo-5-(trimethylsilyl)pentyl)phosphonate (2.12)



Chemical Formula: $C_{15}H_{31}O_5PS_2Si$
Exact Mass: 414,1120
Molecular Weight: 414,5929

Following general procedure for radical addition, the reaction was carried out with a solution of **2.5** (575 mg, 1.8 mmol) and vinyl trimethylsilane (0.85 mL, 5.5 mmol), and needed 10 mol % of DLP to go to completion. Flash chromatography on silica gel (ethyl acetate/petroleum ether, 2:3 V/V) afforded **2.12** (611 mg, 81%) as a pale yellow oil.

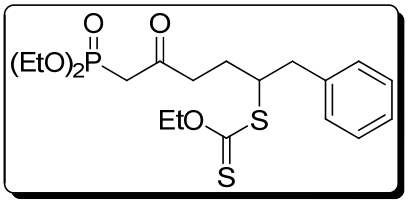
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 4.50 (q, J = 7.2 Hz, 2H, $CH_3C\boldsymbol{H_2}OC(S)$), 4.05–3.92 (m, 4H, $(CH_3C\boldsymbol{H_2}O)_2P(O)$), 2.99 (dd, J = 10.8, 3.7 Hz, 1H, $C\boldsymbol{H}SiMe_3$), 2.95–2.86 (m, 2H, $(O)PC\boldsymbol{H_2}C(O)$), 2.72–2.57 (m, 2H, $C(O)C\boldsymbol{H_2}$), 2.02 (dddd, J = 10.1, 8.9, 6.6, 3.7 Hz, 1H, $C(O)CH_2C\boldsymbol{H}_2$), 1.54 (dddd, J = 14.5, 10.9, 8.7, 5.4 Hz, 1H, $C(O)CH_2C\boldsymbol{H}_2$), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H, $C\boldsymbol{H_3}CH_2OC(S)$), 1.18 (t, J = 7.1 Hz, 6H, $(C\boldsymbol{H_3}CH_2O)_2P(O)$), −0.04 (s, 9H, $Si(C\boldsymbol{H_3})_3$).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 216.2 (C=S), 201.1 (d, $^2J_{P-C}$ = 6.2 Hz, C=O), 70.0 (CH_2), 62.1 (d, $^2J_{P-C}$ = 6.4 Hz, 2 × CH_2), 42.2 (d, $^1J_{P-C}$ = 126.5 Hz, CH_2), 41.9 (CH_2), 35.8 (CH), 24.0 (CH_2), 16.0 (d, $^3J_{P-C}$ = 6.1 Hz, 2 × CH_3), 13.5 (CH_3), −3.0 (3 × CH_3).

IR (CCl_4): ν_{max} 2984, 2960, 2905, 1715, 1444, 1395, 1365, 1255, 1216, 1163, 1150, 1108, 1038, 965.

MS (CI/NH_3): *m/z* 415 $[M + H]^+$, 432 $[M + NH_4]^+$.

Diethyl (5-((ethoxythiocarbonyl)thio)-2-oxo-6-phenylhexyl)phosphonate (2.13)



Chemical Formula: $C_{19}H_{29}O_5PS_2$
Exact Mass: 432,1194
Molecular Weight: 432,5343

Following general procedure for radical addition, the reaction was carried out with a solution of **2.5** (1.5 g, 4.8 mmol) and allyl benzene (1.6 mL, 12.1 mmol), and needed 15 mol % of DLP to go to completion. Flash chromatography on silica gel (ethyl acetate/petroleum ether, 2:3 V/V) afforded **2.13** (1.6 g, 78%) as a pale yellow oil.

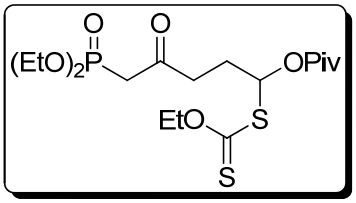
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 7.28–7.16 (m, 5H, 5 × C$\boldsymbol{H}$-Ar), 4.57 (dq, J = 7.1, 1.3 Hz, 2H, $CH_3C\boldsymbol{H_2}OC(S)$), 4.12–4.02 (m, 4H, $(CH_3C\boldsymbol{H_2}O)_2P(O)$), 3.91 (dddd, J = 10.1, 8.7, 6.0, 4.3 Hz, 1H, $C\boldsymbol{H}SC(S)$), 3.10 (dd, J = 13.9, 6.1 Hz, 1H, $C\boldsymbol{H_2}Ph$), 2.99 (d, $^2J_{P-H}$ = 22.7 Hz, 2H, $(O)PC\boldsymbol{H_2}C(O)$), 2.80 (m, 2H, $C\boldsymbol{H_2}Ph$ + $C(O)C\boldsymbol{H}_2$), 2.67 (ddd, J = 18.4, 9.2, 6.2 Hz, 1H, $C(O)C\boldsymbol{H}_2$), 2.02 (dddd, J = 10.5, 9.4, 6.1, 4.3 Hz, 1H, $C(O)CH_2C\boldsymbol{H}_2$), 1.79–1.69 (m, 1H, $C(O)CH_2C\boldsymbol{H}_2$), 1.36 (t, J = 7.1 Hz, 3H, $C\boldsymbol{H_3}CH_2OC(S)$), 1.26 (dt, J = 7.1, 2.6 Hz, 6H, $(C\boldsymbol{H_3}CH_2O)_2P(O)$).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 213.6 (C=S), 200.6 (d, $^2J_{P-C}$ = 6.3 Hz, C=O), 138.0 (C), 129.1 (2 × CH), 128.2 (2 × CH), 126.5 (CH), 69.7 (CH_2), 62.4 (CH_2), 62.3 (d, $^2J_{P-C}$ = 6.4 Hz, 2 × CH_2), 51.3 (CH), 42.3 (d, $^1J_{P-C}$ = 126.3 Hz, CH_2), 41.1 (CH_2), 26.0 (CH_2), 16.1 (d, $^3J_{P-C}$ = 6.1 Hz, 2 × CH_3), 13.6 (CH_3).

IR (CCl_4): ν_{max} 3063, 3027, 2985, 2933, 2868, 1718, 1603, 1446, 1394, 1368, 1257, 1216, 1164, 1150, 1109, 1049, 969.

MS (CI/NH_3): *m/z* 433 $[M + H]^+$, 450 $[M + NH_4]^+$.

5-(Diethoxyphosphoryl)-1-((ethoxythiocarbonyl)thio)-4-oxopentyl pivalate (2.14)



Chemical Formula: $C_{17}H_{31}O_7PS_2$
Exact Mass: 442,1249
Molecular Weight: 442,5276

Following general procedure for radical addition, the reaction was carried out with a solution of **2.5** (4 g, 12.7 mmol) and vinyl pivalate (2 mL, 13.5 mmol), and needed 20 mol % of DLP to go to completion. Flash chromatography on silica gel (ethyl acetate/petroleum ether, 2:3 V/V) afforded **2.14** (3.0 g, 53%) as a pale yellow oil.

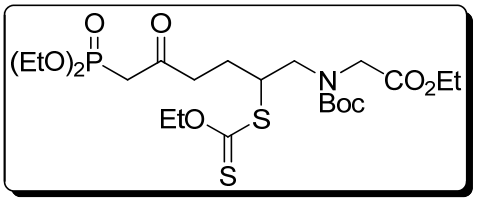
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 6.29 (t, J = 6.6 Hz, 1H, C***H***OPiv), 4.33 (m, 2H, $CH_3C\boldsymbol{H_2}OC(S)$), 3.89–3.77 (m, 4H, $(CH_3C\boldsymbol{H_2}O)_2P(O)$), 2.82 (d, $^2J_{P-H}$ = 22.6 Hz, 2H, $(O)PC\boldsymbol{H_2}C(O)$), 2.50 (t, J = 7.4 Hz, 2H, $C(O)C\boldsymbol{H_2}$), 2.00–1.84 (m, 2H, $C(O)CH_2C\boldsymbol{H_2}$), 1.12 (t, J = 7.1 Hz, 3H, $C\boldsymbol{H_3}CH_2OC(S)$), 1.04 (t, J = 7.1 Hz, 6H, $(C\boldsymbol{H_3}CH_2O)_2P(O)$), 0.90 (s, 9H, $OC(C\boldsymbol{H_3})_3$).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 209.1 (C=S), 199.0 (d, $^2J_{P-C}$ = 6.1 Hz, C=O), 175.7 (C(O)O), 79.0 (CH), 69.5 (CH_2), 61.7 (d, $^2J_{P-C}$ = 6.3 Hz, 2 × CH_2), 41.8 (d, $^1J_{P-C}$ = 126.0 Hz, CH_2), 38.6 (CH_2), 38.0 (C), 27.2 (CH_2), 26.2 (3 × CH_3), 15.6 (d, $^3J_{P-C}$ = 6.1 Hz, 2 × CH_3), 12.9 (CH_3).

IR (CCl_4): ν_{max} 2980, 2933, 2908, 2872, 1734, 1477, 1445, 1394, 1395, 1367, 1257, 1228, 1135, 1028, 967.

MS (CI/NH_3): *m/z* 444 $[M + H]^+$, 461 $[M + NH_4]^+$.

Ethyl *N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-*N*-(6-(diethoxyphosphoryl)-2-((ethoxythiocarbonyl)thio)-5-oxohexyl)glycinate (2.15)



Chemical Formula: $C_{22}H_{40}NO_9PS_2$
Exact Mass: 557,1882
Molecular Weight: 557,6581

Following general procedure for radical addition, the reaction was carried out with a solution of **2.5** (2.2 g, 7 mmol) and ethyl *N*-allyl-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)glycinate (3.4 g, 14 mmol),[1] and needed 15 mol % of DLP to go to completion. Flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether, 1:2 V/V to 1:0 V/V) afforded **2.15** (3.5 g, 90%) as a viscous pale yellow oil consisting of a *ca*. 1.2:1 mixture of rotamers.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 4.53 (q, J = 7.1 Hz, 2H, $CH_3C\boldsymbol{H_2}OC(S)$), 4.13–4.00 (m, 6H, $(CH_3C\boldsymbol{H_2}O)_2P(O)$ + $CH_3C\boldsymbol{H_2}OC(O)$), 3.96 (d, J = 4.1 Hz, 1H, $NC\boldsymbol{H_2}C(O)$), 3.90 (d, J = 5.2 Hz, 1H, $NC\boldsymbol{H_2}C(O)$), 3.77–3.68 (m, 1.5H, $C\boldsymbol{H_2}N$), 3.65–3.59 (m, 0.5H, $C\boldsymbol{H_2}N$), 3.25–3.16 (m, 1H, $C\boldsymbol{H}SC(S)$), 3.02–2.95 (m, 2H, $(O)PC\boldsymbol{H_2}C(O)$), 2.83–2.62 (m, 2H, $C(O)C\boldsymbol{H_2}$), 2.18–2.04 (m, 1H, $C(O)CH_2C\boldsymbol{H_2}$), 1.78–1.59 (m, 1H, $C(O)CH_2C\boldsymbol{H_2}$), 1.40 (s, 4H, $(C\boldsymbol{H_3})_3COC(O)$), 1.32 (s, 5H, $(C\boldsymbol{H_3})_3COC(O)$), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H, $C\boldsymbol{H_3}CH_2OC(S)$), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 6H, $(C\boldsymbol{H_3}CH_2O)_2P(O)$), 1.19 (t, J = 7.2 Hz, 1.5H, $C\boldsymbol{H_3}CH_2OC(O)$), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 1.5H, $C\boldsymbol{H_3}CH_2OC(O)$).

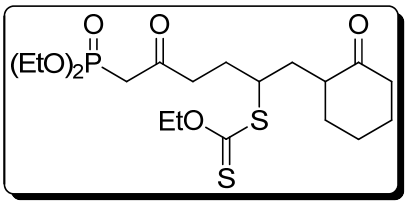
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 213.5 (2 × (C=S)), 200.6 (d, $^2J_{P–C}$ = 6.1 Hz, C=O), 200.4 (d, $^2J_{P–C}$ = 6.1 Hz, C=O), 169.7 (2 × (C(O)O)), 155.2 (2 × (C(O)O)), 80.7 (C), 80.3 (C), 70.0 (2 × CH_2), 62.3 (5 × CH_2), 60.8 (2 × CH_2), 51.8 (CH_2), 50.9 (CH_2), 49.5 (CH), 49.4 (CH_2), 49.1 (CH), 48.9 (CH_2), 42.3 (d, $^1J_{P–C}$ = 126.3 Hz, CH_2), 42.1 (d, $^1J_{P–C}$ = 126.3 Hz, CH_2), 41.1 (CH_2), 40.9 (CH_2), 28.0 (3 × CH_3), 24.5 (CH_2), 24.0 (CH_2), 16.1 (d, $^3J_{P–C}$ = 6.2 Hz, 2 × CH_3), 14.1 (CH_3), 13.9 (CH_3), 13.5 (CH_3).

IR (CCl_4): ν_{max} 2981, 2933, 1751, 1708, 1455, 1398, 1369, 1252, 1214, 1167, 1112, 1053, 1029, 967.

MS (CI/NH_3): *m/z* 459 $[M - Boc]^+$, 558 $[M + H]^+$, 575 $[M + NH_4]^+$.

HRMS (EI+): *m/z* $[M]^+$ calculated for $C_{22}H_{40}NO_9PS_2$: 557.1882; found: 557.1882.

Diethyl (5-((ethoxythiocarbonyl)thio)-2-oxo-6-(2-oxocyclohexyl)hexyl)phosphonate (2.16)



Chemical Formula: $C_{19}H_{33}O_6PS_2$
Exact Mass: 452,1456
Molecular Weight: 452,5655

Following general procedure for radical addition, the reaction was carried out with a solution of **2.5** (3.15 g, 10.0 mmol) and 2-allyl cyclohexanone (3 mL, 20.1 mmol), and needed 20 mol % of DLP to go to completion. Flash chromatography on silica gel (ethyl acetate/petroleum ether, 5:1 V/V) afforded **2.16** (3.79 g, 84%) as a viscous pale yellow oil consisting of an inseparable mixture of 2 diastereoisomers (1:1).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 4.67–4.54 (m, 2H, $CH_3C\boldsymbol{H_2}OC(S)$), 4.17–4.08 (m, 4H, $(CH_3C\boldsymbol{H_2}O)_2P(O)$), 3.81–3.71 (m, 1H, $C\boldsymbol{H}SC(S)$), 3.11–3.02 (m, 2H, $(O)PC\boldsymbol{H_2}C(O)$), 2.82–2.75 (m, 2H, $C(O)C\boldsymbol{H_2}$), 2.57–2.44 (m, 1H, $C(O)C\boldsymbol{H}$), 2.42–2.18 (m, 3H, $C\boldsymbol{H_2}$), 2.17–1.99 (m, 3H, $C\boldsymbol{H_2}$), 1.91–1.74 (m, 2.5H, $C\boldsymbol{H_2}$), 1.71–1.55 (m, 3H, $C\boldsymbol{H_2}$), 1.49 (ddd, J =

(1) Schleich, S.; Helmchen, G. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2515.

14.7, 8.5, 4.4 Hz, 0.5H, C***H***$_2$), 1.42 (t, J = 7.1 Hz, 1.5H, C***H***$_3$CH$_2$OC(S)), 1.39 (t, J = 7.1 Hz, 1.5H, C***H***$_3$CH$_2$OC(S)), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 6H, (C***H***$_3$CH$_2$O)$_2$P(O)).

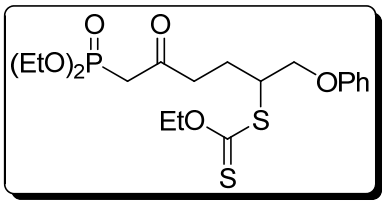
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl$_3$): δ_C 213.9 (C=S), 213.8 (C=S), 211.8 (C=O), 211.6 (C=O), 200.7 (d, $^2J_{P–C}$ = 6.5 Hz, C=O), 200.6 (d, $^2J_{P–C}$ = 6.3 Hz, C=O), 69.8 (CH$_2$), 69.6 (CH$_2$), 62.2 (d, $^2J_{P–C}$ = 6.4 Hz, 2 × CH$_2$), 49.1 (CH), 48.0 (CH), 47.8 (CH), 47.6 (CH), 42.1 (d, $^1J_{P–C}$ = 126.5 Hz, CH$_2$), 42.0 (CH$_2$), 41.7 (CH$_2$), 40.8 (CH$_2$), 40.6 (CH$_2$), 34.7 (CH$_2$), 34.3 (CH$_2$), 33.5 (CH$_2$), 33.1 (CH$_2$), 28.8 (CH$_2$), 28.2 (CH$_2$), 27.9 (CH$_2$), 27.5 (CH$_2$), 25.0 (CH$_2$), 24.7 (CH$_2$), 16.0 (d, $^3J_{P–C}$ = 6.2 Hz, 2 × CH$_3$), 13.4 (2 × CH$_3$).

IR (CCl$_4$): ν_{max} 2983, 2935, 2863, 1715, 1445, 1393, 1369, 1257, 1216, 1110, 1056, 965.

MS (CI/NH$_3$): m/z 453 [M + H]$^+$, 470 [M + NH$_4$]$^+$.

HRMS (EI+): m/z [M]$^+$ calculated for C$_{19}$H$_{33}$O$_6$PS$_2$: 452.1456; found: 452.1458.

Diethyl (5-((ethoxythiocarbonyl)thio)-2-oxo-6-phenoxyhexyl)phosphonate (2.17)



Chemical Formula: C$_{19}$H$_{29}$O$_6$PS$_2$
Exact Mass: 448,1143
Molecular Weight: 448,5337

Following general procedure for radical addition, the reaction was carried out with a solution of **2.5** (564 mg, 1.79 mmol) and allyl phenylether (0.74 mL, 5.39 mmol), and needed 25 mol % of DLP to go to completion. Flash chromatography on silica gel (ethyl acetate/petroleum ether, 3:1 V/V) afforded **2.17** (321 g, 40%) as a pale yellow oil, along with an 83:17 mixture of **2.17** and the corresponding terminal olefin (164 mg).

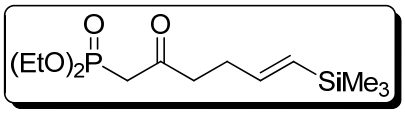
^{1}H NMR (400 MHz, CDCl$_3$): δ_H 7.31–7.25 (m, 2H, 2 × C***H***-Ar), 6.96 (tt, J = 7.5, 0.9 Hz, 1H, C***H***-Ar), 6.94–6.87 (m, 2H, 2 × C***H***-Ar), 4.65 (q, J = 7.1 Hz, 2H, CH$_3$C***H***$_2$OC(S)), 4.25 (dd, J = 8.9, 3.3 Hz, 1H, C***H***$_2$OPh), 4.19–4.06 (m, 6H, (CH$_3$C***H***$_2$O)$_2$P(O) + C***H***SC(S) + C***H***$_2$OPh), 3.10 (d, $^2J_{P–H}$ = 22.7 Hz, 2H, (O)PC***H***$_2$C(O)), 2.97–2.79 (m, 2H, C(O)C***H***$_2$), 2.32 (dddd, J = 13.7, 8.6, 6.4, 4.9 Hz, 1H, C(O)CH$_2$C***H***$_2$CH), 2.03 (dtd, J = 14.7, 8.8, 5.8 Hz, 1H, C(O)CH$_2$C***H***$_2$CH), 1.42 (t, J = 7.1 Hz, 3H, C***H***$_3$CH$_2$OC(S)), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 6H, (C***H***$_3$CH$_2$O)$_2$P(O)).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl$_3$): δ_C 213.3 (C=S), 200.6 (d, $^2J_{P–C}$ = 6.1 Hz, C=O), 158.2 (C), 129.3 (2 × CH), 121.0 (CH), 114.4 (2 × CH), 70.1 (CH$_2$), 69.4 (CH$_2$), 62.4 (d, $^2J_{P–C}$ = 6.5 Hz, 2 × CH$_2$), 49.1 (CH), 42.3 (d, $^1J_{P–C}$ = 126.1 Hz, CH$_2$), 41.0 (CH$_2$), 24.4 (CH$_2$), 16.1 (d, $^3J_{P–C}$ = 6.1 Hz, 2 × CH$_3$), 13.6 (CH$_3$).

IR (CCl$_4$): ν_{max} 2985, 2932, 2870, 1718, 1595, 1496, 1466, 1392, 1370, 1220, 1171, 1109, 1060, 971, 877.

MS (CI/NH$_3$): m/z 449 [M + H]$^+$, 466 [M + NH$_4$]$^+$.

Diethyl ((5*E*)-2-oxo-6-(trimethylsilyl)hex-5-en-1-yl)phosphonate (2.18)



Chemical Formula: $C_{13}H_{27}O_4PSi$
Exact Mass: 306,1416
Molecular Weight: 306,4103

To a magnetically stirred degassed solution of **2.7** (557 mg, 1.30 mmol) in ethanol (3 mL) was added ethylene diamine (0.43 mL, 6.43 mmol) dropwise at room temperature. After 30 min, 1 N H_2SO_4 was added, and the resulting phase extracted 3 times with diethyl ether. The combined organic phases were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and then concentrated *in vacuo* to give a yellow oil (513 mg). The latter was dissolved in THF (9 mL) and DBU (0.30 mL, 2.00 mmol) was added at room temperature. After 15 min, methyliodide (0.16 mL, 2.57 mmol) was added dropwise at room temperature. After 15 min, a saturated ammonium chloride solution was added to the reaction mixture. The aqueous layer was extracted 3 times with diethyl ether. The combined organic phases were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and then concentrated *in vacuo* to give a pale yellow liquid (439 mg). 394 mg of the latter were dissolved in dichloromethane and *m*-CPBA (72% wt, 266 mg, 1.11 mmol) was added portionwise at 0 °C. The reaction mixture was then allowed to warm to room temperature and was stirred for 3 h. A saturated aqueous solution of sodium bicarbonate was added and the resulting aqueous layer was extracted 3 times with dichloromethane. The combined organic phases were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and then concentrated *in vacuo* to give a dark orange oil (380 mg). The residue was dissolved in toluene (8 mL). The resulting mixture was refluxed for 1 h, time after which the solvent was removed *in vacuo*. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/diethyl ether, 1:9 V/V) afforded **2.18** (299 mg, 75%) as a yellow oil, consisting of a 93:7 mixture of inseparable (*E*)/(*Z*) isomers.

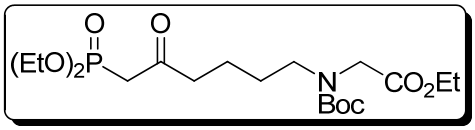
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 5.74 (td, J = 18.6, 6.0 Hz, 1H, C***H***=CHSiMe$_3$), 5.40 (td, J = 18.5, 1.3 Hz, 1H, CH=C***H***SiMe$_3$), 3.92–3.80 (m, 4H, (CH$_3$C***H$_2$***O)$_2$P(O)), 2.83 (d, $^2J_{P–H}$ = 22.8 Hz, 2H, (O)PC***H$_2$***C(O)), 2.49 (t, J = 7.4 Hz, 2H, C(O)C***H$_2$***), 2.15–2.08 (m, 2H, C(O)CH$_2$C***H$_2$***CH), 1.07 (t, J = 7.1 Hz, 6H, (C***H$_3$***CH$_2$O)$_2$P(O)), −0.23 (s, 9H, Si(C***H$_3$***)$_3$).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 200.4 (d, $^2J_{P–C}$ = 6.0 Hz, C=O), 144.0 (CH), 130.1 (CH), 61.8 (d, $^2J_{P–C}$ = 6.4 Hz, 2 × CH$_2$), 42.2 (CH$_2$), 41.8 (d, $^1J_{P–C}$ = 126.2 Hz, CH$_2$), 29.5 (CH$_2$), 15.8 (d, $^3J_{P–C}$ = 6.1 Hz, 2 × CH$_3$), −1.8 (3 × CH$_3$).

IR (CCl_4): ν_{max} 2983, 2957, 2905, 1718, 1616, 1439, 1397, 1366, 1256, 1209, 1166, 1027, 965.

HRMS (EI+): *m/z* $[M]^+$ calculated for $C_{13}H_{27}O_4PSi$: 306.1416; found: 306.1407.

Ethyl *N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-*N*-(6-(diethoxyphosphoryl)-5-oxohexyl)glycinate (2.15′)



Chemical Formula: $C_{19}H_{36}NO_8P$
Exact Mass: 437,2179
Molecular Weight: 437,4648

Following Method A of the general procedure for xanthate reduction, the reaction was carried out with a solution of **2.15** (3.5 g, 6.3 mmol). Flash chromatography on silica gel (ethyl

acetate/petroleum ether, 1:2 V/V to 1:0 V/V) afforded **2.15′** (1.84 g, 66%, 77% based on recovered starting material) as a pale yellow oil consisting of a *ca*. 1.2:1 mixture of rotamers.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 4.11–3.99 (m, 6H, $(CH_3C\boldsymbol{H_2}O)_2P(O)$ + $CH_3C\boldsymbol{H_2}OC(O)$), 3.82 (s, 0.9H, $NC\boldsymbol{H_2}C(O)$), 3.73 (s, 1.1H, $NC\boldsymbol{H_2}C(O)$), 3.20–3.13 (m, 2H, $C\boldsymbol{H_2}N$), 2.97 (d, $^2J_{P–H}$ = 22.8 Hz, 2H, $(O)PC\boldsymbol{H_2}C(O)$), 2.56 (t, J = 6.8 Hz, 2H, $C(O)C\boldsymbol{H_2}$), 1.52–1.39 (m, 4H, $(C\boldsymbol{H_2})_2$), 1.36 (s, 4.1H, $(C\boldsymbol{H_3})_3COC(O)$), 1.31 (s, 4.9H, $(C\boldsymbol{H_3})_3COC(O)$), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 6H, $(C\boldsymbol{H_3}CH_2O)_2P(O)$), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 1.5H, $C\boldsymbol{H_3}CH_2OC(O)$), 1.16 (t, J = 7.2 Hz, 1.5H, $C\boldsymbol{H_3}CH_2OC(O)$).

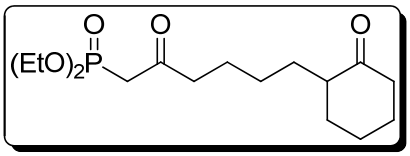
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 201.5 (d, $^2J_{P–C}$ = 6.1 Hz, C=O), 201.3 (d, $^2J_{P–C}$ = 6.0 Hz, C=O), 169.9 (C(O)O), 169.8 (C(O)O), 155.5 (C(O)O), 155.0 (C(O)O), 79.9 (C), 79.8 (C), 62.2 (d, $^2J_{P–C}$ = 6.2 Hz, 2 × CH_2), 60.7 (2 × CH_2), 49.2 (CH_2), 48.6 (CH_2), 48.0 (CH_2), 47.6 (CH_2), 43.3 (2 × CH_2), 42.2 (d, $^1J_{P–C}$ = 126.2 Hz, CH_2), 42.1 (d, $^1J_{P–C}$ = 126.4 Hz, CH_2), 28.1 (3 × CH_3), 28.0 (3 × CH_3), 27.5 (CH_2), 27.1 (CH_2), 20.4 (CH_2), 20.2 (CH_2), 16.1 (d, $^3J_{P–C}$ = 6.1 Hz, 2 × CH_3), 14.0 (CH_3), 13.9 (CH_3).

IR (CCl_4): ν_{max} 2980, 2935, 1753, 1707, 1457, 1399, 1369, 1255, 1194, 1165, 1028, 965.

MS (CI/NH_3): *m/z* 438 $[M + H]^+$, 455 $[M + NH_4]^+$.

HRMS (EI+): *m/z* $[M]^+$ calculated for $C_{19}H_{36}NO_8P$: 437.2179; found: 437.2178.

Diethyl (2-oxo-6-(2-oxocyclohexyl)hexyl)phosphonate (2.16′)



Chemical Formula: $C_{16}H_{29}O_5P$
Exact Mass: 332,1753
Molecular Weight: 332,3722

Following Method A of the general procedure for xanthate reduction, the reaction was carried out with a solution of **2.16** (3.79 g, 8.4 mmol). Flash chromatography on silica gel (ethyl acetate/petroleum ether, 5:1 V/V) afforded **2.16′** (2.04 g, 73%) as a pale yellow oil.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 4.17–4.08 (m, 4H, $(CH_3C\boldsymbol{H_2}O)_2P(O)$), 3.05 (d, $^2J_{P–H}$ = 22.8 Hz, 2H, $(O)PC\boldsymbol{H_2}C(O)$), 2.61 (t, J = 7.2 Hz, 2H, $C(O)C\boldsymbol{H_2}$), 2.36 (dtd, J = 13.3, 4.2, 1.3 Hz, 1H, $C(O)C\boldsymbol{H}$), 2.30–2.20 (m, 2H, $C\boldsymbol{H_2}$), 2.11–1.98 (m, 2H, $C\boldsymbol{H_2}$), 1.85–1.72 (m, 2H, $C\boldsymbol{H_2}$), 1.68–1.61 (m, 2H, $C\boldsymbol{H_2}$), 1.60–1.53 (m, 2H, $C\boldsymbol{H_2}$), 1.39–1.15 (m, 4H, $(C\boldsymbol{H_2})_2$), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 6H, $(C\boldsymbol{H_3}CH_2O)_2P(O)$).

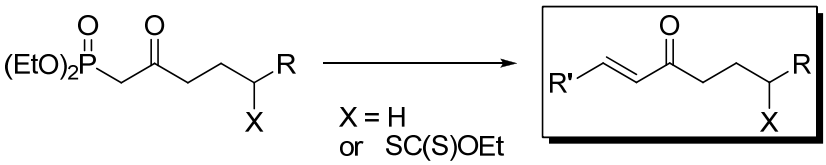
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 212.4 (C=O), 201.4 (d, $^2J_{P–C}$ = 6.0 Hz, C=O), 61.9 (d, $^2J_{P–C}$ = 6.4 Hz, 2 × CH_2), 49.9 (CH), 43.2 (CH_2), 41.8 (d, $^1J_{P–C}$ = 126.4 Hz, CH_2), 41.4 (CH_2), 33.4 (CH_2), 28.6 (CH_2), 27.5 (CH_2), 25.9 (CH_2), 24.4 (CH_2), 22.9 (CH_2), 15.8 (d, $^3J_{P–C}$ = 6.1 Hz, 2 × CH_3).

IR (CCl_4): ν_{max} 2981, 2936, 2862, 1714, 1449, 1396, 1368, 1257, 1165, 1027, 965.

MS (CI/NH_3): *m/z* 333 $[M + H]^+$, 350 $[M + NH_4]^+$.

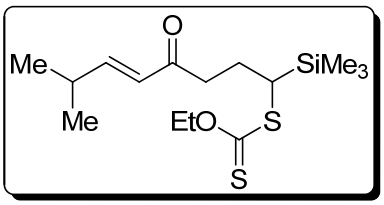
HRMS (EI+): *m/z* $[M]^+$ calculated for $C_{16}H_{29}O_5P$: 332.1753; found: 332.1752.

General procedure for Horner–Wadsworth–Emmons reactions



To a magnetically stirred suspension of sodium hydride (60% in mineral oil, 1 equiv) in THF was added the phosphonate (1 equiv) in THF dropwise at room temperature. After 15 min, the aldehyde (2 equiv) was added dropwise or portionwise. The mixture was then stirred for an additional 30 min, and water was added. The resulting phase was extracted with diethyl ether or ethyl acetate 3 times; the combined organic phases were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and then concentrated *in vacuo* to afford a crude material which was purified by flash chromatography on silica gel to yield exclusively the (*E*)-isomer of the desired compound.

O-Ethyl S-((5E)-7-methyl-4-oxo-1-(trimethylsilyl)oct-5-en-1-yl) dithiocarbonate (2.19)



Chemical Formula: $C_{15}H_{28}O_2S_2Si$
Exact Mass: 332,1300
Molecular Weight: 332,5971

Following general procedure for Horner–Wadsworth–Emmons olefination, the reaction was carried out with a solution of **2.12** (170 mg, 0.41 mmol) and *iso*-butyraldehyde (77 μL, 0.84 mmol) in THF (1 mL). Flash chromatography on silica gel (ethyl acetate/petroleum ether, 1:60 V/V) afforded **2.19** (115 mg, 84%) as a pale yellow oil.

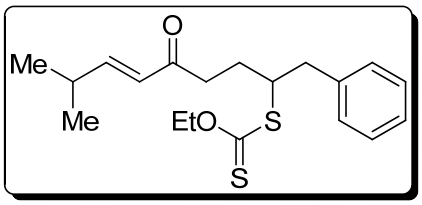
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 6.73 (dd, J = 16.0, 6.7 Hz, 1H, C***H***=CH), 5.98 (dd, J = 16.0, 1.3 Hz, 1H, CH=C***H***), 4.68–4.53 (m, 2H, $CH_3C\boldsymbol{H_2}OC(S)$), 3.14 (dd, J = 10.8, 3.6 Hz, 1H, C***H***$SiMe_3$), 2.75–2.62 (m, 2H, $C(O)C\boldsymbol{H_2}$), 2.42 (dq, J = 6.8, 1.3 Hz, 1H, $C(O)CH_2C\boldsymbol{H_2}$), 2.17 (dddd, J = 14.7, 8.7, 7.1, 3.6 Hz, 1H, $C(O)CH_2C\boldsymbol{H_2}$), 1.69 (dddd, J = 14.4, 10.8, 8.5, 5.7 Hz, 1H, C***H***), 1.38 (t, J = 7.1 Hz, 3H, $C\boldsymbol{H_3}CH_2OC(S)$), 1.03 (s, 3H, $C\boldsymbol{H_3}$), 1.02 (s, 3H, $C\boldsymbol{H_3}$), 0.09 (s, 9H, $Si(C\boldsymbol{H_3})_3$).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 216.3 (C=S), 200.1 (C=O), 153.3 (CH), 127.3 (CH), 70.2 (CH_2), 38.3 (CH_2), 36.4 (CH), 31.0 (CH), 24.9 (CH_2), 21.2 (2 × CH_3), 13.7 (CH_3), −2.7 (3 × CH_3).

IR (CCl_4): ν_{max} 2963, 2898, 2871, 1693, 1675, 1629, 1460, 1364, 1251, 1216, 1111, 1051, 981.

MS (CI/NH_3): *m/z* 211 $[M - SC(S)OEt]^+$, 333 $[M + H]^+$, 350 $[M + NH_4]^+$.

S-((5E)-1-Benzyl-7-methyl-4-oxooct-5-en-1-yl) O-ethyl dithiocarbonate (2.20)



Chemical Formula: $C_{19}H_{26}O_2S_2$
Exact Mass: 350,1374
Molecular Weight: 350,5385

Following general procedure for Horner–Wadsworth–Emmons olefination, the reaction was carried out with a solution of **2.13** (345 mg, 0.80 mmol) and *iso*-butyraldehyde (0.15 mL, 1.64 mmol) in THF (1 mL). Flash chromatography on silica gel (ethyl acetate/petroleum ether, 1:60 V/V) afforded **2.20** (218 mg, 78%) as a pale yellow oil.

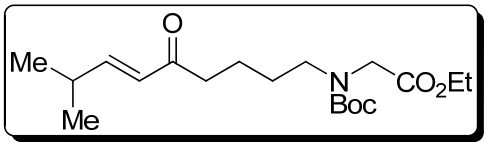
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 7.31–7.16 (m, 5H, 5 × C***H***-Ar), 6.74 (dd, J = 16.0, 6.7 Hz, 1H, C***H***=CH), 5.98 (dd, J = 16.0, 1.3 Hz, 1H, CH=C***H***), 4.66–4.55 (m, 2H, CH_3C***H₂***OC(S)), 3.97 (dddd, J = 9.9, 8.6, 5.9, 4.3 Hz, 1H, C***H***SC(S)), 3.16 (dd, J = 13.8, 5.9 Hz, 1H, C***H***$_2$Ph), 2.86 (dd, J = 13.8, 8.5 Hz, 1H, C***H***$_2$Ph), 2.74 (ddd, J = 17.0, 9.5, 5.2 Hz, 1H, C(O)C***H***$_2$), 2.64 (ddd, J = 17.1, 9.4, 6.2 Hz, 1H, C(O)C***H***$_2$), 2.48–2.37 (m, 1H, C(O)CH_2C***H***$_2$), 2.13–2.04 (m, 1H, C(O)CH_2C***H***$_2$), 1.86–1.76 (m, 1H, C***H***), 1.40 (t, J = 7.1 Hz, 3H, C***H₃***CH_2OC(S)), 1.05 (s, 3H, C***H₃***), 1.03 (s, 3H, C***H₃***).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 213.7 (C=S), 199.4 (C=O), 153.5 (CH), 138.2 (C), 129.2 (2 × CH), 128.3 (2 × CH), 127.2 (CH), 126.5 (CH), 69.7 (CH_2), 51.7 (CH), 41.3 (CH_2), 37.2 (CH_2), 31.0 (CH), 26.6 (CH_2), 21.1 (2 × CH_3), 13.6 (CH_3).

IR (CCl_4): ν_{max} 3063, 3029, 2964, 2931, 2871, 1678, 1630, 1496, 1451, 1366, 1215, 1111, 1055, 985.

MS (CI/NH_3): *m/z* 229 $[M - SC(S)OEt]^+$, 351 $[M + H]^+$, 368 $[M + NH_4]^+$.

Ethyl N-(tert-butoxycarbonyl)-N-((6E)-8-methyl-5-oxonon-6-en-1-yl)glycinate (2.21)



Chemical Formula: $C_{19}H_{33}NO_5$
Exact Mass: 355,2359
Molecular Weight: 355,4690

Following general procedure for Horner–Wadsworth–Emmons olefination, the reaction was carried out with a solution of **2.15′** (510 mg, 1.17 mmol) and *iso*-butyraldehyde (0.21 mL, 2.30 mmol) in THF (4 mL). Flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether, 1:2 V/V) afforded **2.21** (330 mg, 80%) as a colorless oil consisting of a *ca.* 1.2:1 mixture of rotamers.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 6.63 (dd, J = 16.0, 6.7 Hz, 1H, C***H***=CH), 5.87 (dd, J = 16.0, 2.2 Hz, 1H, CH=C***H***), 4.05–3.98 (m, 2H, CH_3C***H₂***OC(O)), 3.76 (s, 0.9H, NC***H***$_2$C(O)), 3.68 (s, 1.1H, NC***H***$_2$C(O)), 3.16–3.09 (m, 2H, C***H***$_2$N), 2.44–2.40 (m, 2H, C(O)C***H***$_2$), 2.34–2.26 (m, 1H, C***H***), 1.49–1.38 (m, 4H, C(O)CH_2C***H***$_2$ + C***H***$_2$$CH_2$N), 1.30 (s, 4.1H, (C***H₃***)$_3$COC(O)), 1.25 (s, 4.9H, (C***H₃***)$_3$COC(O)), 1.11 (t, J = 7.2 Hz, 1.5H, C***H₃***CH_2OC(O)), 1.10 (t, J = 7.2 Hz, 1.5H, C***H₃***CH_2OC(O)), 0.91 (s, 3H, C***H₃***), 0.90 (s, 3H, C***H₃***).

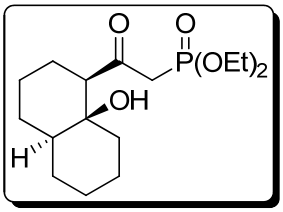
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 200.2 (C=O), 199.9 (C=O), 169.7 (C(O)O), 169.6 (C(O)O), 155.3 (C(O)O), 154.8 (C(O)O), 152.9 (CH), 127.1 (2 × CH), 79.6 (C), 79.5 (C), 60.5 (CH_2), 49.0 (CH_2), 48.4 (CH_2), 47.8 (CH_2), 47.5 (CH_2), 39.2 (CH_2), 39.1 (CH_2), 30.7 (CH), 28.0 (3 × CH_3), 27.8 (3 × CH_3), 27.7 (CH_2), 27.3 (CH_2), 20.9 (CH_3), 20.8 (CH_2), 13.9 (CH_3), 13.8 (CH_3).

IR (CCl_4): ν_{max} 2969, 2935, 2872, 1753, 1701, 1629, 1459, 1402, 1368, 1299, 1248, 1194, 1163, 1130, 980.

MS (CI/NH_3): *m/z* 256 $[M - Boc]^+$, 356 $[M + H]^+$, 373 $[M + NH_4]^+$.

HRMS (EI+): *m/z* $[M]^+$ calculated for $C_{19}H_{33}NO_5$: 355.2359; found: 355.2359.

Diethyl (2-(8a-hydroxydecahydronaphthalen-1-yl)-2-oxoethyl)phosphonate (2.22)



Chemical Formula: $C_{16}H_{29}O_5P$
Exact Mass: 332,1753
Molecular Weight: 332,3722

To a magnetically stirred suspension of sodium hydride (157 mg, 3.9 mmol) in THF (20 mL) was added a solution of **2.16′** (1.25 g, 3.8 mmol) in THF (20 mL) dropwise at room temperature. The mixture was then stirred and refluxed for 4 h, cooled to room temperature and water was added. The resulting phase was extracted with diethyl ether 3 times; the combined organic phases were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and then concentrated *in vacuo* to afford a yellow oil (1.30 g) which was purified by flash chromatography on silica gel (dichloromethane/ethyl acetate, 1:1 V/V) to yield **2.22** (880 mg, 70%) as a colorless oil.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 4.18–4.10 (m, 4H, $(CH_3C\boldsymbol{H_2}O)_2P(O)$), 3.24 (d, J = 1.5 Hz, 1H, O***H***), 3.16 (dd, J = 23.4, 13.4 Hz, 1H, $(O)PC\boldsymbol{H_2}C(O)$), 3.04 (ddd, J = 22.6, 13.5, 0.4 Hz, 1H, $(O)PC\boldsymbol{H_2}C(O)$), 2.66 (dd, J = 11.7, 4.2 Hz, 1H, C(O)C***H***), 1.82–1.75 (m, 2H, $C(O)CHC\boldsymbol{H_2}$), 1.73–1.65 (m, 5H, $C\boldsymbol{H_2}$), 1.55–1.39 (m, 3H, $C\boldsymbol{H_2}$), 1.33 (2t, J = 7.1, 6H, $(C\boldsymbol{H_3}CH_2O)_2P(O)$), 1.27–1.18 (m, 4H, 2 × $C\boldsymbol{H_2}$), 1.11 (dtt, J = 12.1, 3.5, 1.8 Hz, 1H, C***H***).

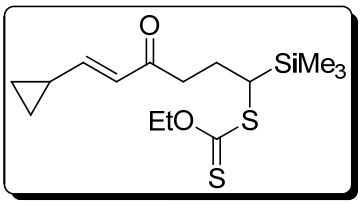
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 208.8 (d, $^2J_{P-C}$ = 5.8 Hz, C=O), 71.0 (C), 62.4 (d, $^2J_{P-C}$ = 6.4 Hz, 2 × CH_2), 59.0 (CH), 44.1 (CH), 42.5 (d, $^1J_{P-C}$ = 126.7 Hz, CH_2), 37.0 (CH_2), 27.9 (CH_2), 27.7 (CH_2), 25.9 (CH_2), 25.4 (CH_2), 25.3 (CH_2), 21.2 (CH_2), 16.1 (d, $^3J_{P-C}$ = 6.1 Hz, 2 × CH_3).

IR (CCl_4): ν_{max} 3525, 3385, 2984, 2932, 2857, 1696, 1446, 1394, 1259, 1187, 1029, 968.

HRMS (EI+): *m/z* $[M]^+$ calculated for $C_{16}H_{29}O_5P$: 332.1753; found: 332.1753.

Structure determination:[2] The ^{1}H–^{1}H COSY correlation (δ_H 3.24 ppm ↔ 1.11 ppm) shows a long range ω-coupling between the hydroxylic and the ring junction protons, i.e. a *trans*-decalin junction. (Long range ω-coupling of hydroxylic protons are rare because they are typically rapidly exchanging. Hydroxylic protons couple only when they are hydrogen-bonded and are held in place more rigidly than typical hydroxylic protons). The lowered carbonyl stretching frequency (1696 cm^{-1}) under high dilution indicated that there is intramolecular hydrogen bonding, which, in a *trans*-decalin framework, was possible only if the hydroxyl group and the carbonyl groups were *syn*. This is confirmed by the nOe correlation (NOESY spectrum) (δ_H 1.11 ppm ↔ 2.66 ppm) of the axial proton at the ring junction with the axial proton α to the carbonyl function, which would be impossible if the structure were a *cis*-decalin.

S-((5*E*)-6-Cyclopropyl-4-oxo-1-(trimethylsilyl)hex-5-en-1-yl) *O*-ethyl dithiocarbonate (2.23)



Chemical Formula: $C_{15}H_{26}O_2S_2Si$
Exact Mass: 330,1143
Molecular Weight: 330,5812

Following general procedure for Horner–Wadsworth–Emmons olefination, the reaction was carried out with a solution of **2.12** (1.40 g, 3.4 mmol) and cyclopropane carboxaldehyde (0.5 mL, 6.7 mmol) in THF (4 mL). Flash chromatography on silica gel (ethyl acetate/petroleum ether, 1:30 V/V) afforded **2.23** (804 mg, 72%) as a pale yellow oil.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 6.24 (dd, J = 15.6, 9.6 Hz, 1H, C***H***=CH), 6.13 (d, J = 15.6 Hz, 1H, CH=C***H***), 4.66–4.53 (m, 2H, CH_3C***H$_2$***OC(S)), 3.12 (dd, J = 10.7, 3.6 Hz, 1H, C***H***$SiMe_3$), 2.69–2.56 (m, 2H, C(O)C***H$_2$***), 2.15 (dddd, J = 14.6, 8.6, 7.2, 3.7 Hz, 1H, C(O)CH_2C***H***$_2$), 1.67 (dddd, J = 14.4, 10.7, 8.4, 5.7 Hz, 1H, C(O)CH_2C***H***$_2$), 1.56–1.47 (m, 1H, C***H***), 1.38 (t, J = 7.1 Hz, 3H, C***H$_3$***CH_2OC(S)), 0.95–0.91 (m, 2H, C***H***$_2$), 0.62–0.59 (m, 2H, C***H***$_2$), 0.08 (s, 9H, Si(C***H$_3$***)$_3$).

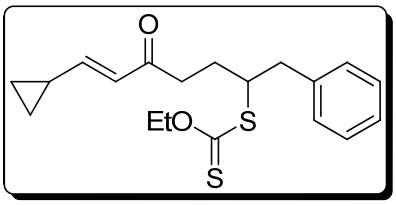
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 216.0 (C=S), 198.5 (C=O), 152.1 (CH), 127.0 (CH), 70.0 (CH_2), 38.2 (CH_2), 36.2 (CH), 24.8 (CH_2), 14.4 (CH), 13.6 (CH_3), 8.7 (2 × CH_2), −2.9 (3 × CH_3).

IR (CCl_4): ν_{max} 3064, 3030, 2962, 2930, 2871, 1678, 1632, 1495, 1454, 1368, 1215, 1110, 1056, 981.

MS (CI/NH_3): *m/z* 209 [M − SC(S)OEt]$^+$, 331 [M + H]$^+$, 348 [M + NH_4]$^+$.

(2) Chiu, P.; Szeto, C.-P.; Geng, Z.; Cheng, K.-F. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1901.

S-((5*E*)-1-Benzyl-6-cyclopropyl-4-oxohex-5-en-1-yl) *O*-ethyl dithiocarbonate (2.24)



Chemical Formula: $C_{19}H_{24}O_2S_2$
Exact Mass: 348,1218
Molecular Weight: 348,5227

Following general procedure for Horner–Wadsworth–Emmons olefination, the reaction was carried out with a solution of **2.13** (215 mg, 0.50 mmol) and cyclopropane carboxaldehyde (74 μL, 0.99 mmol) in THF (0.5 mL). Flash chromatography on silica gel (ethyl acetate/petroleum ether, 1:20 V/V) afforded **2.24** (117 mg, 68%) as a pale yellow oil.

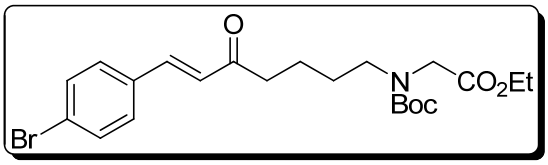
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 7.3–7.21 (m, 5H, 5 × C***H***-Ar), 6.27 (dd, J = 15.6, 9.7 Hz, 1H, C***H***=CH), 6.15 (d, J = 15.6 Hz, 1H, CH=C***H***), 4.65–4.56 (m, 2H, CH_3C***H$_2$***OC(S)), 4.01–3.94 (m, 1H, C***H***SC(S)), 3.16 (dd, J = 13.8, 6.0 Hz, 1H, C***H***$_2$Ph), 2.87 (dd, J = 13.9, 8.4 Hz, 1H, C***H***$_2$Ph), 2.69 (ddd, J = 16.6, 9.5, 5.3 Hz, 1H, C(O)C***H***$_2$), 2.59 (ddd, J = 16.8, 9.3, 6.3 Hz, 1H, C(O)C***H***$_2$), 2.14–2.06 (m, 1H, C(O)CH_2C***H***$_2$), 1.87–1.77 (m, 1H, C(O)CH_2C***H***$_2$), 1.58–1.48 (m, 1H, C***H***), 1.41 (t, J = 7.1 Hz, 3H, C***H$_3$***CH_2OC(S)), 0.99–0.95 (m, 2H, C***H***$_2$), 0.66–0.62 (m, 2H, C***H***$_2$).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 213.7 (C=S), 198.0 (C=O), 152.6 (CH), 138.2 (C), 129.2 (2 × CH), 128.2 (2 × CH), 126.9 (CH), 126.5 (CH), 69.7 (CH_2), 51.7 (CH), 41.3 (CH_2), 37.3 (CH_2), 26.8 (CH_2), 14.6 (CH), 13.6 (CH_3), 8.9 (2 × CH_2).

IR (CCl_4): ν_{max} 3064, 3028, 2962, 2928, 2871, 1675, 1630, 1494, 1450, 1368, 1215, 1110, 1056, 985.

MS (CI/NH_3): m/z 227 $[M - SC(S)OEt]^+$, 349 $[M + H]^+$, 366 $[M + NH_4]^+$.

Ethyl *N*-((6*E*)-7-(4-bromophenyl)-5-oxohept-6-en-1-yl)-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)glycinate (2.25)



Chemical Formula: $C_{22}H_{30}BrNO_5$
Exact Mass: 467,1307
Molecular Weight: 468,3813

Following general procedure for Horner–Wadsworth–Emmons olefination, the reaction was carried out with a solution of **2.15′** (420 mg, 0.96 mmol) and *p*-bromobenzaldehyde (355 mg, 1.92 mmol) in THF (5 mL). Flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether, 2:3 V/V) afforded **2.25** (387 mg, 86%) as a very viscous pale yellow oil consisting of a *ca*. 1.2:1 mixture of rotamers.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 7.49–7.43 (m, 3H, 2 × C***H***-Ar + C***H***=CH), 7.38–7.36 (m, 2H, 2 × C***H***-Ar), 6.68 (d, J = 16.2 Hz, 1H, CH=C***H***), 4.18–4.12 (m, 2H, CH_3C***H$_2$***OC(O)), 3.91 (s, 0.9H, NC***H***$_2$C(O)), 3.81 (s, 1.1H, NC***H***$_2$C(O)), 3.31–3.23 (m, 2H, C***H***$_2$N), 2.68–2.63 (m, 2H, C(O)C***H***$_2$), 1.69–1.62 (m, 2H, C***H$_2$***), 1.59–1.52 (m, 2H, C***H$_2$***), 1.43 (s, 4.1H,

($C\boldsymbol{H_3})_3$COC(O)), 1.38 (s, 4.9H, ($C\boldsymbol{H_3})_3$COC(O)), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 1.5H, $C\boldsymbol{H_3}CH_2OC(O)$), 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 1.5H, $C\boldsymbol{H_3}CH_2OC(O)$).

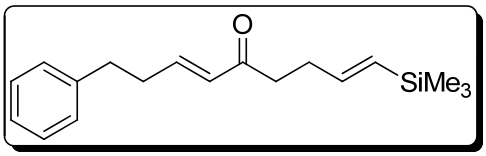
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 199.9 (C=O), 199.5 (C=O), 170.1 (C(O)O), 170.0 (C(O)O), 155.6 (C(O)O), 155.2 (C(O)O), 140.9 (CH), 133.4 (C), 133.3 (C), 132.1 (CH), 132.0 (CH), 129.5 (2 × CH), 126.5 (CH), 126.4 (CH), 124.6 (C), 124.5 (C), 80.0 (2 × C), 60.8 (CH_2), 49.3 (CH_2), 48.7 (CH_2), 48.1 (CH_2), 47.7 (CH_2), 40.5 (CH_2), 40.3 (CH_2), 28.2 (3 × CH_3), 28.1 (3 × CH_3), 28.0 (CH_2), 27.5 (CH_2), 21.2 (2 × CH_2), 14.2 (CH_3), 14.1 (CH_3).

IR (CCl_4): ν_{max} 2977, 2935, 1752, 1701, 1613, 1482, 1458, 1402, 1368, 1314, 1247, 1194, 1165, 1070, 1031, 980.

MS (CI/NH_3): m/z 468 $[M + H]^+$ (^{79}Br) and 470 $[M + H]^+$ (^{81}Br).

HRMS (EI+): m/z $[M - Boc]^+$ calculated for $C_{17}H_{22}BrNO_3$: 367.0783; found: 367.0782.

(1*E*,6*E*)-9-Phenyl-1-(trimethylsilyl)nona-1,6-dien-5-one (2.26)



Chemical Formula: $C_{18}H_{26}OSi$
Exact Mass: 286,1753
Molecular Weight: 286,4839

Following general procedure for Horner–Wadsworth–Emmons olefination, the reaction was carried out with a solution of **2.18** (1.02 g, 3.33 mmol) and 3-phenylpropionaldehyde (0.88 mL, 6.62 mmol) in THF. Flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether, 1:25 V/V) afforded **2.26** (615 mg, 64%) as a colorless oil.

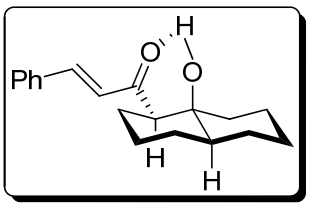
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 7.32–7.27 (m, 2H, 2 × C***H***-Ar), 7.16–7.24 (m, 3H, 3 × C***H***-Ar), 6.86 (td, J = 15.9, 6.8 Hz, 1H, C***H***=CHC(O)), 6.12 (td, J = 15.9, 1.5 Hz, 1H, CH=C***H***C(O)), 6.02 (td, J = 18.5, 6.0 Hz, 1H, C***H***=CHSiMe_3), 5.65 (td, J = 18.6, 1.5 Hz, 1H, CH=C***H***SiMe_3), 2.82–2.76 (m, 2H, PhC$\boldsymbol{H_2}$), 2.60–2.65 (m, 2H, C(O)C$\boldsymbol{H_2}$), 2.58–2.50 (m, 2H, $PhCH_2C\boldsymbol{H_2}CH$), 2.43–2.36 (m, 2H, $C(O)CH_2C\boldsymbol{H_2}$), 0.04 (s, 9H, Si($C\boldsymbol{H_3})_3$).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 199.5 (C=O), 145.9 (CH), 145.0 (CH), 140.6 (C), 130.6 (CH), 130.4 (CH), 128.4 (2 × CH), 128.2 (2 × CH), 126.1 (CH), 38.8 (CH_2), 34.3 (CH_2), 34.0 (CH_2), 30.7 (CH_2), −1.3 (3 × CH_3).

IR (CCl_4): ν_{max} 3029, 2953, 2902, 2858, 1678, 1627, 1497, 1449, 1434, 1359, 1250, 985.

HRMS (EI+): m/z $[M]^+$ calculated for $C_{18}H_{26}OSi$: 286.1753; found: 286.1753.

(2*E*)-1-(8a-Hydroxydecahydronaphthalen-1-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one (2.27)



Chemical Formula: $C_{19}H_{24}O_2$
Exact Mass: 284,1776
Molecular Weight: 284,3927

To a magnetically stirred suspension of potassium carbonate (324 mg, 2.34 mmol) and a solution of **2.21** (155 mg, 0.47 mmol) in a 1:1 mixture of THF and water was added benzaldehyde (0.19 mL, 1.87 mmol) at room temperature. The mixture was then stirred and refluxed for 3.5 h, then extracted 3 times with diethyl ether; the combined organic phases were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and then concentrated *in vacuo* to afford a yellow liquid (210 mg) which was purified by flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether, 1:30 V/V to 1:15 V/V) to yield **2.27** as a viscous pale yellow oil (122 mg, 92%) which solidified upon standing to give a white solid.

mp: 70–72 °C.

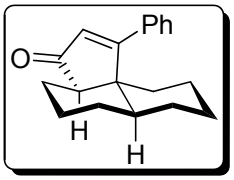
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 7.58 (d, J = 16.1 Hz, 1H, PhC***H***=CH), 7.58–7.54 (m, 2H, 2 × C***H***-Ar), 7.42–7.39 (m, 3H, 3 × C***H***-Ar), 6.74 (d, J = 16.1 Hz, 1H, PhCH=C***H***), 3.78 (d, J = 1.4 Hz, 1H, O***H***), 2.74 (dd, J = 12.5, 3.4 Hz, 1H, C(O)C***H***), 1.94–1.15 (br m, 15H, 7 × C***H₂*** + C***H***).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 206.6 (C=O), 143.5 (CH), 134.1 (C), 130.7 (CH), 128.9 (2 × CH), 128.4 (2 × CH), 126.4 (CH), 71.3 (C), 55.8 (CH), 44.5 (CH), 37.6 (CH_2), 28.1 (CH_2), 27.9 (CH_2), 26.4 (CH_2), 26.2 (CH_2), 25.6 (CH_2), 21.4 (CH_2).

IR (CCl_4): ν_{max} 3491, 3063, 3033, 2931, 2955, 1675, 1642, 1602, 1448, 1397, 1331, 1275, 1187, 1080, 975.

HRMS (EI+): *m/z* $[M]^+$ calculated for $C_{19}H_{24}O_2$: 284.1776; found: 284.1771.

1-Phenyl-4,5,6,6a,7,8,9,10-octahydrocyclopenta[*d*]naphthalen-3(3a*H*)-one (2.28)



Chemical Formula: $C_{19}H_{22}O$
Exact Mass: 266,1671
Molecular Weight: 266,3774

To a magnetically stirred solution of **2.27** (60 mg, 0.211 mmol) in toluene (0.3 mL) was added HCO_2H (0.3 mL) and H_3PO_4 (0.3 mL) and the resulting mixture was refluxed for 2.5 h. It was then cooled down to room temperature and water was added followed by a saturated sodium bicarbonate solution. The resulting phase was extracted 3 times with diethyl ether and the combined organic phases were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated *in vacuo*. Flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether, 1:7 V/V) gave **2.28** (11 mg, 20%) as a colorless oil.

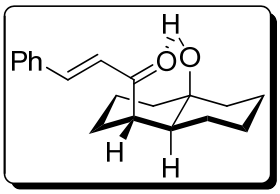
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 7.55–7.50 (m, 2H, 2 × C***H***-Ar), 7.44–7.39 (m, 3H, 3 × C***H***-Ar), 6.26 (s, 1H, C(O)C***H***=CPh), 2.79 (dd, J = 11.5, 3.7 Hz, 1H, C(O)C***H***), 2.70–2.66 (m, 1H, C***H***), 2.26–2.18 (m, 1H, C***H***$_2$), 2.16–2.03 (m, 1H, C***H***$_2$), 1.95–1.88 (m, 1H, C***H***$_2$), 1.87–1.80 (m, 2H, C***H***$_2$), 1.75–1.64 (m, 3H, C***H***$_2$), 1.58–1.13 (m, 6H, C***H***$_2$).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 203.7 (C=O), 163.7 (C), 138.8 (C), 129.8 (2 × CH), 128.8 (2 × CH), 126.4 (CH), 123.5 (CH), 49.4 (CH), 46.1 (C), 44.1 (CH), 38.6 (CH_2), 36.6 (CH_2), 33.6 (CH_2), 29.2 (CH_2), 25.7 (CH_2), 22.7 (CH_2), 21.9 (CH_2).

IR (CCl_4): ν_{max} 3061, 3030, 2931, 2859, 1737, 1656, 1613, 1447, 1332, 1290, 1244, 1026.

HRMS (EI+): *m/z* $[M]^+$ calculated for $C_{19}H_{22}O$: 266.1671; found: 266.1673.

(2*E*)-1-(4a-Hydroxydecahydronaphthalen-1-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one (2.29)



Chemical Formula: $C_{19}H_{24}O_2$
Exact Mass: 284,1776
Molecular Weight: 284,3927

A solution of **2.27** (48 mg, 0.169 mmol) in a 2:1 mixture of acetic acid and H_2SO_4 (95%) (1 mL) was magnetically stirred for 1 h. Water was then added and the aqueous phase was extracted 3 times with dichloromethane. The combined organic phases were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and then concentrated *in vacuo* to afford a yellow solid (48 mg) which was purified by flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether, 1:4 V/V) to yield **2.29** (33 mg, 69%) as colorless needles. Some product was lost during purification due to crystallization on silica gel. Crude ^{1}H and ^{13}C NMR were identical to pure ^{1}H and ^{13}C NMR.

mp: 150–152 °C.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 7.64 (d, J = 15.9 Hz, 1H, PhC***H***=CH), 7.58–7.53 (m, 2H, 2 × C***H***-Ar), 7.42–7.37 (m, 3H, 3 × C***H***-Ar), 6.80 (d, J = 15.9 Hz, 1H, PhCH=C***H***), 6.01 (d, J = 2.1 Hz, 1H, O***H***), 3.21 (dd, J = 5.2, 5.2 Hz, 1H, C(O)C***H***), 1.98–1.57 (m, 8H, C***H₂*** + 4 × C***H***$_2$ + C***H***), 1.51–1.41 (m, 2H, 2 × C***H***$_2$), 1.32–1.15 (m, 5H, 5 × C***H***$_2$).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 205.2 (C=O), 144.2 (CH), 134.1 (C), 130.8 (CH), 128.9 (2 × CH), 128.5 (2 × CH), 125.7 (CH), 68.0 (C), 50.3 (CH), 45.6 (CH), 40.5 (CH_2), 39.9 (CH_2), 29.1 (CH_2), 27.2 (CH_2), 26.4 (CH_2), 21.6 (CH_2), 17.3 (CH_2).

IR (CCl_4): ν_{max} 3397, 3063, 3033, 2932, 2855, 1678, 1649, 1604, 1448, 1410, 1326, 1271, 1191, 1107, 1070, 1023, 967, 878.

HRMS (EI+): *m/z* $[M]^+$ calculated for $C_{19}H_{24}O_2$: 284.1776; found: 284.1776.

Crystallographic Data:

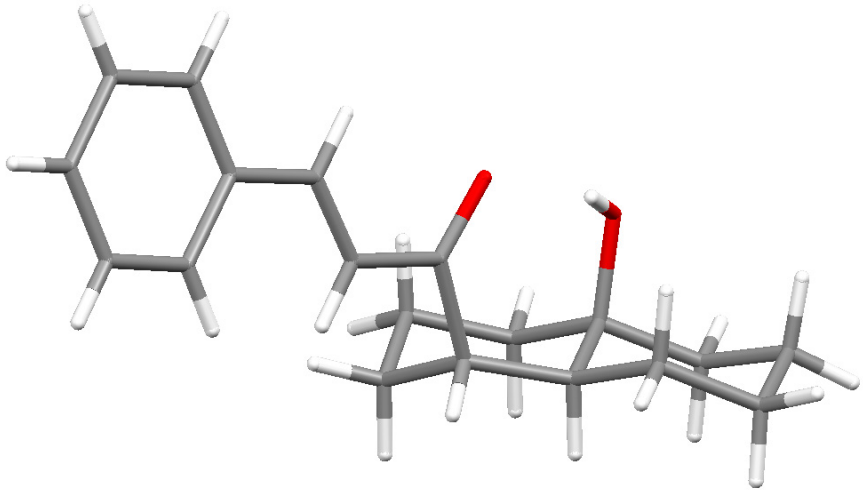


Table 1. Crystal data for **2.29**:

Compound	**2.29**
Molecular formula	$C_{19}H_{24}O_2$
Molecular weight	284.38
Crystal habit	Colorless Needle
Crystal dimensions (mm)	0.30 × 0.06 × 0.06
Crystal system	monoclinic
Space group	$P2_1/c$
a (Å)	9.890(1)
b (Å)	14.790(1)
c (Å)	10.722(1)
α (°)	90.00
β (°)	97.643(1)
γ (°)	90.00
V ($Å^3$)	1554.4(2)
Z	4
d (g cm^{-3})	1.215
F (000)	616
μ (cm^{-1})	0.077
Absorption corrections	multi-scan; 0.9773 min, 0.9954 max
Diffractometer	KappaCCD
X-ray source	MoKα
λ (Å)	0.71069
Monochromator	graphite
T (K)	150.0(1)
Scan mode	phi and omega scans
Maximum θ	27.47
HKL ranges	−12 10; −19 18; −13 11
Reflections measured	9155
Unique data	3520
Rint	0.0363
Reflections used	2117

Criterion	I > 2σI)
Refinement type	Fsqd
Hydrogen atoms	constr
Parameters refined	190
Reflections / parameter	11
wR2	0.1021
R1	0.0421
Weights a, b	0.0444; 0.0000
GoF	0.968
difference peak / hole (e $Å^{-3}$)	0.139(0.036) / −0.185(0.036)

Table 2. Atomic Coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($Å^2 \times 10^3$) for **2.29**:

atom	x	y	z	U(eq)
O(1)	7989(1)	-3933(1)	2882(1)	35(1)
O(2)	6995(1)	-2285(1)	2193(1)	37(1)
C(1)	8878(1)	-4096(1)	1952(1)	31(1)
C(2)	8889(2)	-5121(1)	1775(1)	42(1)
C(3)	7496(2)	-5487(1)	1222(2)	46(1)
C(4)	6970(2)	-5019(1)	-14(1)	40(1)
C(5)	6938(1)	-3991(1)	155(1)	32(1)
C(6)	8357(1)	-3643(1)	684(1)	28(1)
C(7)	8501(1)	-2608(1)	641(1)	29(1)
C(8)	9985(2)	-2337(1)	1152(1)	39(1)
C(9)	10404(2)	-2722(1)	2460(2)	43(1)
C(10)	10308(2)	-3752(1)	2447(2)	42(1)
C(11)	7549(1)	-2026(1)	1295(1)	29(1)
C(12)	7367(1)	-1094(1)	810(1)	31(1)
C(13)	6646(1)	-470(1)	1330(1)	30(1)
C(14)	6408(1)	463(1)	883(1)	29(1)
C(15)	6818(1)	761(1)	-246(1)	33(1)
C(16)	6585(1)	1641(1)	-646(2)	36(1)
C(17)	5938(2)	2242(1)	72(2)	38(1)
C(18)	5511(2)	1961(1)	1178(2)	39(1)
C(19)	5738(1)	1074(1)	1581(1)	35(1)

U(eq) is defined as 1/3 the trace of the Uij tensor.

Table 3. Bond lengths (Å) and angles (°) for **2.29**:

O(1)-C(1)	1.435(2)	O(1)-H(1O)	0.8400
O(2)-C(11)	1.231(2)	C(1)-C(2)	1.527(2)
C(1)-C(10)	1.530(2)	C(1)-C(6)	1.542(2)
C(2)-C(3)	1.525(2)	C(2)-H(2A)	0.9900
C(2)-H(2B)	0.9900	C(3)-C(4)	1.524(2)
C(3)-H(3A)	0.9900	C(3)-H(3B)	0.9900
C(4)-C(5)	1.532(2)	C(4)-H(4A)	0.9900
C(4)-H(4B)	0.9900	C(5)-C(6)	1.531(2)
C(5)-H(5A)	0.9900	C(5)-H(5B)	0.9900
C(6)-C(7)	1.538(2)	C(6)-H(6)	1.0000
C(7)-C(11)	1.514(2)	C(7)-C(8)	1.550(2)
C(7)-H(7)	1.0000	C(8)-C(9)	1.519(2)
C(8)-H(8A)	0.9900	C(8)-H(8B)	0.9900
C(9)-C(10)	1.525(2)	C(9)-H(9A)	0.9900
C(9)-H(9B)	0.9900	C(10)-H(10A)	0.9900
C(10)-H(10B)	0.9900	C(11)-C(12)	1.476(2)
C(12)-C(13)	1.333(2)	C(12)-H(12)	0.9500
C(13)-C(14)	1.469(2)	C(13)-H(13)	0.9500
C(14)-C(19)	1.395(2)	C(14)-C(15)	1.398(2)
C(15)-C(16)	1.380(2)	C(15)-H(15)	0.9500
C(16)-C(17)	1.387(2)	C(16)-H(16)	0.9500
C(17)-C(18)	1.375(2)	C(17)-H(17)	0.9500

C(18)-C(19)	1.390(2)	C(18)-H(18)	0.9500
C(19)-H(19)	0.9500		

C(1)-O(1)-H(1O)	109.5	O(1)-C(1)-C(2)	105.6(1)
O(1)-C(1)-C(10)	109.0(1)	C(2)-C(1)-C(10)	110.6(1)
O(1)-C(1)-C(6)	112.1(1)	C(2)-C(1)-C(6)	109.2(1)
C(10)-C(1)-C(6)	110.2(1)	C(3)-C(2)-C(1)	112.3(1)
C(3)-C(2)-H(2A)	109.1	C(1)-C(2)-H(2A)	109.1
C(3)-C(2)-H(2B)	109.1	C(1)-C(2)-H(2B)	109.1
H(2A)-C(2)-H(2B)	107.9	C(4)-C(3)-C(2)	111.3(1)
C(4)-C(3)-H(3A)	109.4	C(2)-C(3)-H(3A)	109.4
C(4)-C(3)-H(3B)	109.4	C(2)-C(3)-H(3B)	109.4
H(3A)-C(3)-H(3B)	108.0	C(3)-C(4)-C(5)	111.0(1)
C(3)-C(4)-H(4A)	109.4	C(5)-C(4)-H(4A)	109.4
C(3)-C(4)-H(4B)	109.4	C(5)-C(4)-H(4B)	109.4
H(4A)-C(4)-H(4B)	108.0	C(6)-C(5)-C(4)	110.2(1)
C(6)-C(5)-H(5A)	109.6	C(4)-C(5)-H(5A)	109.6
C(6)-C(5)-H(5B)	109.6	C(4)-C(5)-H(5B)	109.6
H(5A)-C(5)-H(5B)	108.1	C(5)-C(6)-C(7)	114.0(1)
C(5)-C(6)-C(1)	111.2(1)	C(7)-C(6)-C(1)	115.9(1)
C(5)-C(6)-H(6)	104.8	C(7)-C(6)-H(6)	104.8
C(1)-C(6)-H(6)	104.8	C(11)-C(7)-C(6)	119.1(1)
C(11)-C(7)-C(8)	107.9(1)	C(6)-C(7)-C(8)	109.5(1)
C(11)-C(7)-H(7)	106.5	C(6)-C(7)-H(7)	106.5
C(8)-C(7)-H(7)	106.5	C(9)-C(8)-C(7)	111.0(1)
C(9)-C(8)-H(8A)	109.4	C(7)-C(8)-H(8A)	109.4
C(9)-C(8)-H(8B)	109.4	C(7)-C(8)-H(8B)	109.4
H(8A)-C(8)-H(8B)	108.0	C(8)-C(9)-C(10)	110.9(1)
C(8)-C(9)-H(9A)	109.5	C(10)-C(9)-H(9A)	109.5
C(8)-C(9)-H(9B)	109.5	C(10)-C(9)-H(9B)	109.5
H(9A)-C(9)-H(9B)	108.0	C(9)-C(10)-C(1)	112.9(1)
C(9)-C(10)-H(10A)	109.0	C(1)-C(10)-H(10A)	109.0
C(9)-C(10)-H(10B)	109.0	C(1)-C(10)-H(10B)	109.0
H(10A)-C(10)-H(10B)	107.8	O(2)-C(11)-C(12)	121.3(1)
O(2)-C(11)-C(7)	123.7(1)	C(12)-C(11)-C(7)	115.0(1)
C(13)-C(12)-C(11)	123.1(1)	C(13)-C(12)-H(12)	118.4
C(11)-C(12)-H(12)	118.4	C(12)-C(13)-C(14)	125.8(1)
C(12)-C(13)-H(13)	117.1	C(14)-C(13)-H(13)	117.1
C(19)-C(14)-C(15)	118.2(1)	C(19)-C(14)-C(13)	120.0(1)
C(15)-C(14)-C(13)	121.8(1)	C(16)-C(15)-C(14)	120.8(1)
C(16)-C(15)-H(15)	119.6	C(14)-C(15)-H(15)	119.6
C(15)-C(16)-C(17)	120.1(1)	C(15)-C(16)-H(16)	119.9
C(17)-C(16)-H(16)	119.9	C(18)-C(17)-C(16)	120.2(1)
C(18)-C(17)-H(17)	119.9	C(16)-C(17)-H(17)	119.9
C(17)-C(18)-C(19)	119.8(1)	C(17)-C(18)-H(18)	120.1
C(19)-C(18)-H(18)	120.1	C(18)-C(19)-C(14)	120.9(1)
C(18)-C(19)-H(19)	119.6	C(14)-C(19)-H(19)	119.6

Table 4. Anisotropic displacement parameters ($Å^2 \times 10^3$) for **2.29**:

atom	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(1)	44(1)	35(1)	27(1)	3(1)	9(1)	8(1)
O(2)	48(1)	32(1)	33(1)	4(1)	18(1)	5(1)
C(1)	35(1)	32(1)	27(1)	0(1)	6(1)	7(1)
C(2)	54(1)	32(1)	40(1)	6(1)	8(1)	12(1)
C(3)	63(1)	26(1)	48(1)	-2(1)	12(1)	1(1)
C(4)	45(1)	33(1)	42(1)	-9(1)	7(1)	-4(1)
C(5)	37(1)	29(1)	29(1)	-2(1)	4(1)	1(1)
C(6)	32(1)	27(1)	27(1)	-2(1)	8(1)	3(1)
C(7)	35(1)	29(1)	24(1)	0(1)	8(1)	-1(1)
C(8)	38(1)	38(1)	42(1)	-7(1)	13(1)	-6(1)
C(9)	32(1)	55(1)	40(1)	-8(1)	4(1)	-5(1)
C(10)	38(1)	51(1)	37(1)	1(1)	0(1)	7(1)
C(11)	34(1)	28(1)	26(1)	-2(1)	3(1)	-2(1)
C(12)	40(1)	27(1)	27(1)	1(1)	8(1)	-2(1)
C(13)	33(1)	30(1)	26(1)	0(1)	3(1)	-3(1)
C(14)	27(1)	28(1)	30(1)	-2(1)	1(1)	0(1)
C(15)	31(1)	32(1)	35(1)	0(1)	7(1)	2(1)
C(16)	32(1)	34(1)	43(1)	5(1)	6(1)	-1(1)
C(17)	33(1)	26(1)	54(1)	2(1)	-2(1)	-1(1)

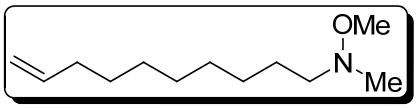
C(18)	38(1)	32(1)	46(1)	-9(1)	2(1)	6(1)
C(19)	37(1)	35(1)	32(1)	-3(1)	4(1)	2(1)

The anisotropic displacement factor exponent takes the form
$-2\pi^2[h^2a^{*2}U(11) +...+ 2hka^*b^*U(12)]$

Table 5. Hydrogen Coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($Å^2 \times 10^3$) for **2.29**:

atom	x	y	z	U(eq)
H(1O)	7443	-3515	2636	53
H(2A)	9567	-5280	1210	50
H(2B)	9175	-5413	2599	50
H(3A)	7567	-6145	1076	55
H(3B)	6839	-5393.0005	1831	55
H(4A)	6039	-5238.9995	-319	48
H(4B)	7568	-5172	-653.9999	48
H(5A)	6636	-3699	-666	38
H(5B)	6278	-3832	738	38
H(6)	8973	-3873.0002	87	34
H(7)	8354	-2433	-267	34
H(8A)	10611	-2564	575	47
H(8B)	10060	-1669	1184	47
H(9A)	9804	-2475	3045	51
H(9B)	11353	-2538	2766	51
H(10A)	10570	-3981	3313	51
H(10B)	10965	-3996.9998	1914	51
H(12)	7783	-930.9999	93	37
H(13)	6250	-644	2053	36
H(15)	7262	354	-743	39
H(16)	6868	1835	-1416	43
H(17)	5789	2849	-200	46
H(18)	5062	2372	1667	47
H(19)	5432	881	2341	42

N-Dec-9-en-1-yl-*N*,*O*-dimethylhydroxylamine (2.30)



Chemical Formula: $C_{12}H_{25}NO$
Exact Mass: 199,1936
Molecular Weight: 199,3330

A suspension of *N*-methoxyammonium chloride (5.0 g, 60 mmol) and potassium carbonate (16.5 g, 120 mmol) in methanol (300 mL) was stirred for 15 min. Decylenic aldehyde[3] (4.6 g, 30 mmol) was added dropwise at room temperature and the resulting mixture was stirred for 2 h. Methanol was then evaporated *in vacuo* and the resulting slurry was partitioned between water and diethyl ether. The aqueous phase was extracted twice with diethyl ether; the combined organic phases were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and then concentrated *in vacuo* to afford a pale yellow liquid (6.4 g). This was dissolved in acetic acid (100 mL) and sodium cyanoborohydride (3.8 g, 60 mmol) was added portionwise at 0 °C. The mixture was then allowed to warm to room temperature overnight. Acetic acid was then removed *in vacuo* and the resulting slurry was partitioned between diethyl ether and a saturated aqueous ammonium chloride solution. The aqueous phase was extracted twice with diethyl ether; the combined organic phases were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and then concentrated *in vacuo* to afford a colorless liquid (7.2 g). This was added to a magnetically stirred suspension of sodium hydride (1.6 g, 40 mmol) in THF (50 mL) at 0 °C.

(3) 9-decen-1-al was prepared from 9-decen-1-ol according to: Qin, X.; Tzvetkov, T.; Liu, X.; Lee, D.-C.; Yu, L.; Jacobs, D. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13232.

After 20 min, methyliodide (2.4 mL, 39 mmol) was added and the resulting mixture was then refluxed for 6 h, after which it was allowed to cool to room temperature and was hydrolyzed. The resulting phase was extracted 3 times with diethyl ether; the combined organic phases were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and then concentrated *in vacuo* to afford a yellow liquid (5.5 g) which was purified by flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether, 1:30 V/V) to yield **2.30** as a colorless liquid (3.8 g, 64% over 3 steps).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 5.74 (tdd, J = 16.9, 10.2, 6.7 Hz, 1H, CH_2=C***H***), 4.93 (ddd, J = 17.1, 3.7, 1.6 Hz, 1H, C$\boldsymbol{H}_{2trans}$=CH), 4.86 (tdd, J = 10.2, 2.2, 1.2 Hz, 1H, C$\boldsymbol{H}_{2cis}$=CH), 3.45 (s, 3H, NOC$\boldsymbol{H_3}$), 3.54–2.49 (m, 2H, C$\boldsymbol{H_2}$N), 2.49 (s, 3H, NC$\boldsymbol{H_3}$), 2.00–1.95 (m, 2H, CH_2=CHC$\boldsymbol{H_2}$), 1.52–1.45 (m, 2H, C$\boldsymbol{H_2}$$CH_2$N), 1.34–1.23 (br m, 10H, 5 × C$\boldsymbol{H_2}$).

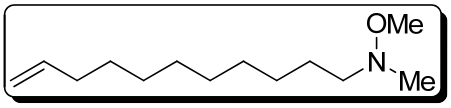
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 139.0 (CH), 114.0 (CH_2), 60.9 (CH_2), 59.9 ($NOCH_3$), 45.1 (NCH_3), 33.7 (CH_2), 29.4 (CH_2), 29.3 (CH_2), 29.0 (CH_2), 28.8 (CH_2), 27.3 (CH_2), 27.2 (CH_2).

IR (CCl_4): ν_{max} 3077, 2976, 2929, 2855, 1640, 1461, 1442, 1370, 1049, 994, 910.

MS (CI/NH_3): m/z 200 $[M + H]^+$.

HRMS (EI+): m/z $[M]^+$ calculated for $C_{12}H_{25}NO$: 199.1936; found: 199.1936.

***N,O*-Dimethyl-*N*-undec-10-en-1-ylhydroxylamine (2.31)**



Chemical Formula: $C_{13}H_{27}NO$
Exact Mass: 213,2093
Molecular Weight: 213,3596

This was prepared in the same way as *N*-Dec-9-en-1-yl-*N*,*O*-dimethylhydroxylamine (**2.30**) using an identical procedure in a 66% overall yield.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 5.74 (tdd, J = 16.9, 10.2, 6.9 Hz, 1H, CH_2=C***H***), 4.93 (ddd, J = 17.1, 3.5, 1.6 Hz, 1H, C$\boldsymbol{H}_{2trans}$=CH), 4.86 (tdd, J = 10.1, 2.1, 1.0 Hz, 1H, C$\boldsymbol{H}_{2cis}$=CH), 3.45 (s, 3H, NOC$\boldsymbol{H_3}$), 3.54–2.49 (m, 2H, C$\boldsymbol{H_2}$N), 2.49 (s, 3H, NC$\boldsymbol{H_3}$), 2.00–1.95 (m, 2H, CH_2=CHC$\boldsymbol{H_2}$), 1.52–1.45 (m, 2H, C$\boldsymbol{H_2}$$CH_2$N), 1.34–1.23 (br m, 12H, 6 × C$\boldsymbol{H_2}$).

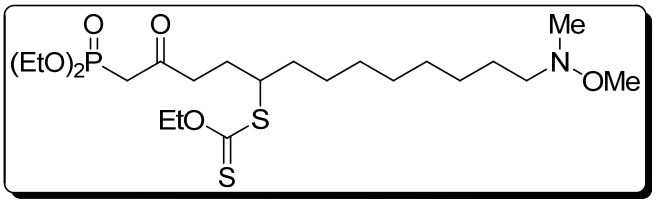
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 139.0 (CH), 114.0 (CH_2), 60.9 (CH_2), 59.8 ($NOCH_3$), 45.1 (NCH_3), 33.7 (CH_2), 29.5 (CH_2), 29.4 (CH_2), 29.3 (CH_2), 29.0 (CH_2), 28.8 (CH_2), 27.3 (CH_2), 27.2 (CH_2).

IR (CCl_4): ν_{max} 3076, 2976, 2924, 2854, 1640, 1460, 1444, 1370, 1049, 994.

MS (CI/NH_3): m/z 214 $[M + H]^+$.

HRMS (EI+): m/z $[M]^+$ calculated for $C_{13}H_{27}NO$: 213.2093; found: 213.2094.

Diethyl (5-((ethoxythiocarbonyl)thio)-13-(methoxy(methyl)amino)-2-oxotridecyl)phosphonate (2.32)



Chemical Formula: $C_{22}H_{44}NO_6PS_2$
Exact Mass: 513,2348
Molecular Weight: 513,6916

Following general procedure for radical addition, the reaction was carried out with a solution of **2.5** (1.60 g, 5.09 mmol) and **2.30** (1.2 g, 6.02 mmol), and needed 40 mol % of DLP to go to completion. Flash chromatography on silica gel (ethyl acetate/petroleum ether, 1:40 V/V) afforded **2.32** (1.80 g, 69%) as a pale yellow oil.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 4.63–4.56 (m, 2H, $CH_3C\boldsymbol{H_2}OC(S)$), 4.15–4.05 (m, 4H, $(CH_3C\boldsymbol{H_2}O)_2P(O)$), 3.71–3.65 (m, 1H, C***H***SC(S)), 3.47 (s, 3H, NOC$\boldsymbol{H_3}$), 3.04 (dd, J = 22.7, 2.0 Hz, 2H, (O)PC$\boldsymbol{H_2}$C(O)), 2.74 (t, J = 7.5 Hz, 2H, C(O)C$\boldsymbol{H_2}$), 2.56–2.52 (m, 2H, C$\boldsymbol{H_2}$N), 2.52 (s, 3H, NC$\boldsymbol{H_3}$), 2.08–1.99 (m, 1H, $C(O)CH_2C\boldsymbol{H_2}$), 1.84–1.75 (m, 1H, $C(O)CH_2C\boldsymbol{H_2}$), 1.61 (dd, J = 14.7, 7.5 Hz, 2H, CHC$\boldsymbol{H_2}$), 1.54–1.45 (m, 2H, C$\boldsymbol{H_2}CH_2N$), 1.38 (t, J = 7.1 Hz, 3H, C$\boldsymbol{H_3}CH_2OC(S)$), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 6H, $(C\boldsymbol{H_3}CH_2O)_2P(O)$), 1.27–1.20 (br m, 10H, 5 × C$\boldsymbol{H_2}$).

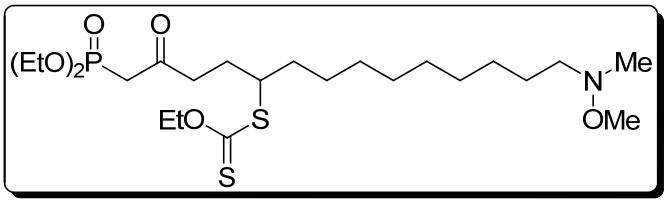
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 214.5 (C=S), 201.1 (d, $^2J_{P-C}$ = 6.1 Hz, C=O), 69.8 (CH_2), 62.5 (d, $^2J_{P-C}$ = 6.4 Hz, 2 × CH_2), 60.8 (CH_2), 59.9 ($NOCH_3$), 50.7 (CH), 45.2 (NCH_3), 42.4 (d, $^1J_{P-C}$ = 126.5 Hz, CH_2), 41.1 (CH_2), 34.5 (CH_2), 29.4 (CH_2), 29.3 (2 × CH_2), 27.7 (CH_2), 27.3 (CH_2), 27.2 (CH_2), 26.7 (CH_2), 16.2 (d, $^3J_{P-C}$ = 6.2 Hz, 2 × CH_3), 13.7 (CH_3).

IR (CCl_4): ν_{max} 2982, 2931, 2856, 1718, 1444, 1394, 1368, 1257, 1215, 1110, 1051, 1031, 968.

MS (CI/NH_3): m/z 482 $[M - OMe]^+$, 514 $[M + H]^+$.

HRMS (EI+): m/z $[M]^+$ calculated for $C_{22}H_{44}NO_6PS_2$: 513.2348; found: 513.2348.

Diethyl (5-((ethoxythiocarbonyl)thio)-14-(methoxy(methyl)amino)-2-oxotetradecyl)phosphonate (2.33)



Chemical Formula: $C_{23}H_{46}NO_6PS_2$
Exact Mass: 527,2504
Molecular Weight: 527,7182

Following general procedure for radical addition, the reaction was carried out with a solution of **2.5** (1.70 g, 5.41 mmol) and **2.31** (2.30 g, 10.78 mmol), and needed 25 mol % of DLP to go to completion. Flash chromatography on silica gel (ethyl acetate/petroleum ether, 7:2 V/V) afforded **2.33** (1.85 g, 65%) as a pale yellow oil.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 4.64–4.57 (m, 2H, $CH_3C\boldsymbol{H_2}OC(S)$), 4.15–4.07 (m, 4H, $(CH_3C\boldsymbol{H_2}O)_2P(O)$), 3.73–3.66 (m, 1H, C***H***SC(S)), 3.48 (s, 3H, NOC$\boldsymbol{H_3}$), 3.05 (dd, J = 22.7, 2.0 Hz, 2H, (O)PC$\boldsymbol{H_2}$C(O)), 2.75 (t, J = 7.4 Hz, 2H, C(O)C$\boldsymbol{H_2}$), 2.58–2.53 (m, 2H, C$\boldsymbol{H_2}$N), 2.53 (s, 3H, NC$\boldsymbol{H_3}$), 2.09–2.00 (m, 1H, $C(O)CH_2C\boldsymbol{H_2}$), 1.85–1.76 (m, 1H, $C(O)CH_2C\boldsymbol{H_2}$), 1.62 (dd, J = 14.7, 7.5 Hz, 2H, CHC$\boldsymbol{H_2}$), 1.54–1.47 (m, 2H, C$\boldsymbol{H_2}CH_2N$), 1.39 (t, J = 7.1 Hz, 3H, C$\boldsymbol{H_3}CH_2OC(S)$), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 6H, $(C\boldsymbol{H_3}CH_2O)_2P(O)$), 1.28–1.22 (br m, 12H, 6 × C$\boldsymbol{H_2}$).

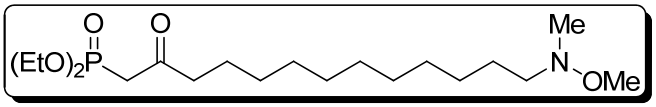
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 214.2 (C=S), 200.8 (d, $^2J_{P–C}$ = 6.3 Hz, C=O), 69.5 (CH_2), 62.2 (d, $^2J_{P–C}$ = 6.6 Hz, 2 × CH_2), 60.6 (CH_2), 59.7 ($NOCH_3$), 50.5 (CH), 44.9 (NCH_3), 42.2 (d, $^1J_{P–C}$ = 126.4 Hz, CH_2), 40.9 (CH_2), 34.2 (CH_2), 29.2 (CH_2), 29.1 (CH_2), 29.0 (2 × CH_2), 27.5 (CH_2), 27.1 (CH_2), 27.0 (CH_2), 26.5 (CH_2), 16.0 (d, $^3J_{P–C}$ = 6.2 Hz, 2 × CH_3), 13.5 (CH_3).

IR (CCl_4): ν_{max} 2983, 2931, 2856, 1718, 1444, 1394, 1368, 1257, 1215, 1110, 1051, 1031, 966.

MS (CI/NH_3): m/z 496 $[M - OMe]^+$, 528 $[M + H]^+$.

HRMS (EI+): m/z $[M]^+$ calculated for $C_{23}H_{46}NO_6PS_2$: 527.2504; found: 527.2503.

Diethyl (13-(methoxy(methyl)amino)-2-oxotridecyl)phosphonate (2.34)



Chemical Formula: $C_{19}H_{40}NO_5P$
Exact Mass: 393,2644
Molecular Weight: 393,4984

Following Method A of the general procedure for xanthate reduction, the reaction was carried out with a solution of **2.32** (1.51 g, 2.94 mmol). Flash chromatography on silica gel (ethyl acetate/petroleum ether, 1:10 V/V to 5:1 V/V) afforded **2.34** (927 mg, 80%) as a yellow oil.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 4.18–4.08 (m, 4H, $(CH_3C\boldsymbol{H_2}O)_2P(O)$), 3.50 (s, 3H, NOC$\boldsymbol{H_3}$), 3.05 (d, $^2J_{P–H}$ = 22.8 Hz, 2H, (O)PC$\boldsymbol{H_2}$C(O)), 2.62–2.55 (m, 4H, C(O)C$\boldsymbol{H_2}$ + C$\boldsymbol{H_2}$N), 2.55 (s, 3H, NC$\boldsymbol{H_3}$), 1.60–1.48 (m, 4H, 2 × C$\boldsymbol{H_2}$), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 6H, $(C\boldsymbol{H_3}CH_2O)_2P(O)$), 1.29–1.22 (br m, 14H, 7 × C$\boldsymbol{H_2}$).

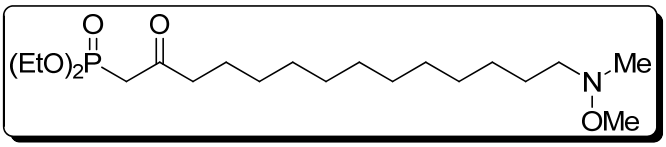
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 201.9 (d, $^2J_{P–C}$ = 5.9 Hz, C=O), 62.2 (d, $^2J_{P–C}$ = 6.4 Hz, 2 × CH_2), 60.7 (CH_2), 59.7 ($NOCH_3$), 44.9 (NCH_3), 43.8 (CH_2), 42.0 (d, $^1J_{P–C}$ = 126.4 Hz, CH_2), 29.2 (3 × CH_2), 29.1 (CH_2), 29.0 (CH_2), 28.7 (CH_2), 27.1 (CH_2), 27.0 (CH_2), 23.1 (CH_2), 16.0 (d, $^3J_{P–C}$ = 6.2 Hz, 2 × CH_3).

IR (CCl_4): ν_{max} 2981, 2930, 2856, 1717, 1461, 1444, 1396, 1370, 1257, 1166, 1094, 1030, 965.

MS (CI/NH_3): m/z 376 $[M - OMe]^+$, 408 $[M + H]^+$.

HRMS (EI+): m/z $[M]^+$ calculated for $C_{19}H_{40}NO_5P$: 393.2644; found: 393.2644.

Diethyl (14-(methoxy(methyl)amino)-2-oxotetradecyl)phosphonate (2.35)



Chemical Formula: $C_{20}H_{42}NO_5P$
Exact Mass: 407,2801
Molecular Weight: 407,5249

Following Method A of the general procedure for xanthate reduction, the reaction was carried out with a solution of **2.33** (1.97 g, 3.73 mmol). Flash chromatography on silica gel (diethyl ether then ethyl acetate) afforded **2.35** (1.26 g, 83%) as a colorless oil.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 4.18–4.09 (m, 4H, $(CH_3C\boldsymbol{H_2}O)_2P(O)$), 3.51 (s, 3H, $NOC\boldsymbol{H_3}$), 3.06 (d, $^2J_{P-H}$ = 22.8 Hz, 2H, $(O)PC\boldsymbol{H_2}C(O)$), 2.62–2.55 (m, 4H, $C(O)C\boldsymbol{H_2}$ + $C\boldsymbol{H_2}N$), 2.55 (s, 3H, $NC\boldsymbol{H_3}$), 1.61–1.49 (m, 4H, 2 × $C\boldsymbol{H_2}$), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 6H, $(C\boldsymbol{H_3}CH_2O)_2P(O)$), 1.29–1.22 (br m, 16H, 8 × $C\boldsymbol{H_2}$).

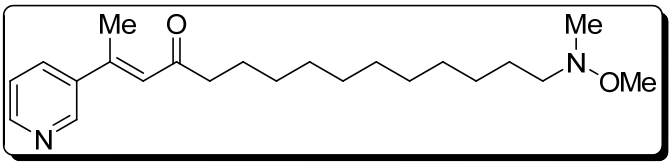
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 201.9 (d, $^2J_{P-C}$ = 6.2 Hz, C=O), 62.2 (d, $^2J_{P-C}$ = 6.5 Hz, 2 × CH_2), 60.8 (CH_2), 59.8 ($NOCH_3$), 45.0 (NCH_3), 43.9 (CH_2), 42.1 (d, $^1J_{P-C}$ = 126.5 Hz, CH_2), 29.3 (4 × CH_2), 29.2 (CH_2), 29.1 (CH_2), 28.7 (CH_2), 27.2 (CH_2), 27.1 (CH_2), 23.2 (CH_2), 16.1 (d, $^3J_{P-C}$ = 6.2 Hz, 2 × CH_3).

IR (CCl_4): ν_{max} 2981, 2929, 2856, 1717, 1461, 1444, 1396, 1369, 1257, 1166, 1094, 1031, 967.

MS (CI/NH_3): *m/z* 376 $[M - OMe]^+$, 408 $[M + H]^+$.

HRMS (EI+): *m/z* $[M]^+$ calculated for $C_{20}H_{42}NO_5P$: 407.2801; found: 407.2801.

(2*E*)-15-(Methoxy(methyl)amino)-2-pyridin-3-ylpentadec-2-en-4-one (2.36)



Chemical Formula: $C_{22}H_{36}N_2O_2$
Exact Mass: 360,2777
Molecular Weight: 360,5334

To a magnetically stirred suspension of sodium hydride (83 mg, 2.08 mmol) in THF (5 mL) was added **2.34** (810 mg, 2.06 mmol) in THF (5 mL) dropwise at room temperature. After 10 min, 3-acetylpyridine (0.45 mL, 4.09 mmol) was added dropwise. The mixture was then stirred and refluxed overnight, cooled to room temperature and water was added. The resulting phase was extracted 3 times with diethyl ether; the combined organic phases were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and then concentrated *in vacuo* to afford a yellow oil (660 mg) which was purified by flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether, 10:1 V/V) to yield **2.36** as a very viscous pale yellow oil (564 mg, 76%) which solidified upon standing to give a white solid.

mp: 30–32 °C.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 8.72 (dd, J = 2.4, 0.6 Hz, 1H, C***H***-Pyr), 8.59 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H, C***H***-Pyr), 7.75 (ddd, J = 8.0, 2.3, 1.7 Hz, 1H, C***H***-Pyr), 7.31 (ddd, J = 8.0, 4.8,

0.7 Hz, 1H, C***H***-Pyr), 6.49 (d, J = 1.3 Hz, 1H, C=C***H***), 3.50 (s, 3H, NOC$\boldsymbol{H_3}$), 2.60–2.54 (m, 4H, C(O)C$\boldsymbol{H_2}$ + C$\boldsymbol{H_2}$N), 2.55 (s, 3H, NC$\boldsymbol{H_3}$), 2.53 (d, J = 1.3 Hz, 3H, C$\boldsymbol{H_3}$), 1.67–1.60 (m, 2H, C$\boldsymbol{H_2}$), 1.56–1.49 (m, 2H, C$\boldsymbol{H_2}$), 1.36–1.24 (br m, 14H, 7 × C$\boldsymbol{H_2}$).

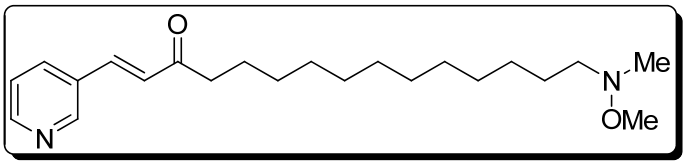
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 201.0 (C=O), 149.7 (CH), 149.6 (C), 147.4 (CH), 137.9 (C), 133.6 (CH), 125.2 (CH), 123.0 (CH), 60.8 (CH_2), 59.8 ($NOCH_3$), 45.1 (NCH_3), 44.7 (CH_2), 29.4 (3 × CH_2), 29.3 (2 × CH_2), 29.1 (CH_2), 27.2 (CH_2), 27.1 (CH_2), 24.0 (CH_2), 17.9 (CH_3).

IR (CCl_4): ν_{max} 3079, 3035, 2929, 2855, 1689, 1604, 1564, 1464, 1440, 1414, 1372, 1275, 1193, 1127, 1050, 1021, 966.

MS (CI/NH_3): *m/z* 329 $[M - OMe]^+$, 361 $[M + H]^+$.

HRMS (EI+): *m/z* $[M]^+$ calculated for $C_{22}H_{36}N_2O_2$: 360.2777; found: 360.2780.

(1*E*)-15-(Methoxy(methyl)amino)-1-pyridin-3-ylpentadec-1-en-3-one (2.37)



Chemical Formula: $C_{22}H_{36}N_2O_2$
Exact Mass: 360,2777
Molecular Weight: 360,5334

Following general procedure for Horner–Wadsworth–Emmons olefination, the reaction was carried out with a solution of **2.35** (340 mg, 0.83 mmol) and nicotinaldehyde (0.15 mL, 1.59 mmol) in THF (5 mL). Flash chromatography on silica gel (toluene/acetone, 3:1 V/V) afforded **2.37** (274 mg, 91%) as a viscous pale yellow oil which solidified upon standing to give a white solid.

mp: 41–43 °C.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 8.76 (d, J = 2.0 Hz, 1H, C***H***-Pyr), 8.60 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H, C***H***-Pyr), 7.85 (td, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H, C***H***-Pyr), 7.53 (d, J = 16.3 Hz, 1H, C***H***=CH), 7.33 (dd, J = 7.9, 4.7 Hz, 1H, C***H***-Pyr), 6.79 (d, J = 16.3 Hz, 1H, CH=C***H***), 3.51 (s, 3H, NOC$\boldsymbol{H_3}$), 2.68–2.65 (m, 2H, C(O)C$\boldsymbol{H_2}$), 2.60–2.55 (m, 2H, C$\boldsymbol{H_2}$N), 2.55 (s, 3H, NC$\boldsymbol{H_3}$), 1.71–1.64 (m, 2H, C$\boldsymbol{H_2}$), 1.56–1.49 (m, 2H, C$\boldsymbol{H_2}$), 1.36–1.24 (br m, 16H, 8 × C$\boldsymbol{H_2}$).

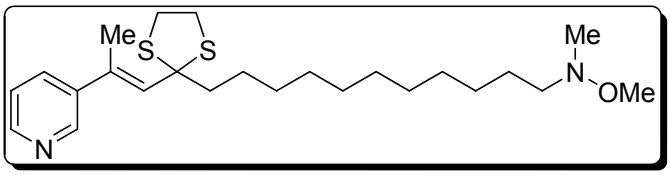
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 199.7 (C=O), 150.8 (CH), 149.7 (CH), 138.2 (CH), 134.1 (CH), 130.2 (C), 127.7 (CH), 123.6 (CH), 60.8 (CH_2), 59.8 ($NOCH_3$), 45.1 (NCH_3), 41.0 (CH_2), 29.4 (4 × CH_2), 29.3 (CH_2), 29.2 (CH_2), 29.1 (CH_2), 27.3 (CH_2), 27.2 (CH_2), 24.0 (CH_2).

IR (CCl_4): ν_{max} 3082, 3032, 2929, 2855, 1695, 1675, 1616, 1464, 1414, 1365, 1297, 1211, 1191, 1049, 980.

MS (CI/NH_3): *m/z* 329 $[M - OMe]^+$, 361 $[M + H]^+$.

HRMS (EI+): *m/z* $[M]^+$ calculated for $C_{22}H_{36}N_2O_2$: 360.2777; found: 360.2780.

3-(2-(2-(11-(Methoxy(methyl)amino)undecyl)-1,3-dithiolan-2-yl)-1-methylvinyl)pyridine (2.38)



Chemical Formula: $C_{24}H_{40}N_2OS_2$
Exact Mass: 436,2582
Molecular Weight: 436,7172

To a magnetically stirred solution of **2.36** (167 mg, 0.463 mmol) and $BF_3 \cdot OEt_2$ (57 μL, 0.463 mmol) in dichloromethane (4.6 mL), was added ethane-1,2-dithiol (58 μL, 0.691 mmol) at room temperature. After 4 h, 1 M NaOH was added. The resulting phase was extracted 3 times with dichloromethane, and the combined organic phases were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent removed *in vacuo*. Flash chromatography on silica gel (dichloromethane/diethyl ether, 8:1 V/V) afforded **2.38** (156 mg, 77%) as a colorless oil.

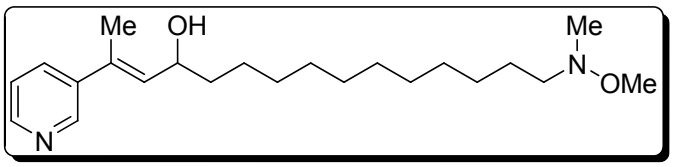
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 8.58 (dd, J = 2.3, 0.6 Hz, 1H, C***H***-Pyr), 8.45 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H, C***H***-Pyr), 7.61 (ddd, J = 8.0, 2.3, 1.7 Hz, 1H, C***H***-Pyr), 7.20 (ddd, J = 7.9, 4.8, 0.7 Hz, 1H, C***H***-Pyr), 6.13 (d, J = 1.3 Hz, 1H, MeC=C***H***), 3.48 (s, 3H, NOC$\boldsymbol{H_3}$), 3.42–3.30 (m, 4H, S(C$\boldsymbol{H_2}$)$_2$S), 2.60–2.51 (m, 2H, C$\boldsymbol{H_2}$N), 2.53 (s, 3H, NC$\boldsymbol{H_3}$), 2.26 (d, J = 1.3 Hz, 3H, C$\boldsymbol{H_3}$C=CH), 1.56–1.46 (m, 4H, 2 × C$\boldsymbol{H_2}$), 1.35–1.20 (br m, 16H, 8 × C$\boldsymbol{H_2}$).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 148.2 (CH), 147.4 (CH), 139.5 (C), 136.2 (C), 134.6 (CH), 133.1 (CH), 122.9 (CH), 68.8 (C), 60.9 (CH_2), 60.0 ($NOCH_3$), 46.4 (CH_2), 45.2 (NCH_3), 39.7 (2 × CH_2), 29.7 (CH_2), 29.5 (4 × CH_2), 29.4 (CH_2), 27.4 (CH_2), 27.3 (2 × CH_2), 17.5 (CH_3).

IR (CCl_4): ν_{max} 2929, 2855, 1463, 1440, 1416, 1374, 1273, 1049, 1020.

MS (CI/NH_3): m/z 437 $[M + H]^+$.

(2*E*)-15-(Methoxy(methyl)amino)-2-pyridin-3-ylpentadec-2-en-4-ol (2.39)



Chemical Formula: $C_{22}H_{38}N_2O_2$
Exact Mass: 362,2933
Molecular Weight: 362,5493

To a magnetically stirred solution of **2.36** (183 mg, 0.508 mmol) and $CeCl_3 \cdot 7H_2O$ (265 mg, 0.711 mmol) in methanol (10 mL) was added sodium borohydride (27 mg, 0.714 mmol) in one portion at 0 °C. The reaction mixture was then warmed to room temperature and stirred for 30 min. Methanol was evaporated *in vacuo* and the residue was partitioned between ethyl acetate and a saturated aqueous ammonium chloride solution. The aqueous phase was extracted twice with ethyl acetate; the combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and then concentrated *in vacuo* to afford **2.39** as a very viscous pale yellow oil (174 mg, 95%). The purity of this material was sufficient for further reaction.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 8.65 (d, J = 1.9 Hz, 1H, C***H***-Pyr), 8.49 (dd, J = 4.7, 1.4 Hz, 1H, C***H***-Pyr), 7.68 (ddd, J = 8.0, 2.3, 1.8 Hz, 1H, C***H***-Pyr), 7.24 (dd, J = 7.8, 4.9 Hz, 1H, C***H***-Pyr), 5.79 (dd, J = 8.6, 1.3 Hz, 1H, C=C***H***), 4.57–4.52 (m, 1H, C***H***OH), 3.51 (s, 3H,

NOC***H₃***), 2.61–2.56 (m, 2H, C***H₂***N), 2.56 (s, 3H, NC***H₃***), 2.10 (d, J = 1.3 Hz, 3H, C***H₃***), 1.82–1.65 (m, 2H, C***H₂***), 1.58–1.49 (m, 2H, C***H₂***), 1.37–1.22 (br m, 16H, 8 × C***H₂***).

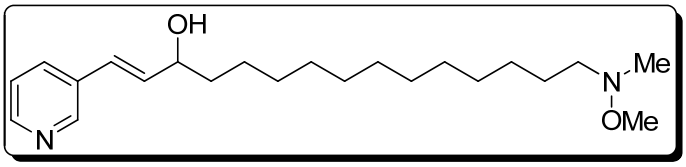
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 147.6 (CH), 146.7 (CH), 138.4 (C), 133.5 (CH), 133.0 (CH), 132.5 (C), 122.9 (CH), 68.2 (CH), 60.7 (CH_2), 59.8 ($NOCH_3$), 45.0 (NCH_3), 37.5 (CH_2), 29.5 (CH_2), 29.4 (CH_2), 29.3 (4 × CH_2), 27.2 (CH_2), 27.1 (CH_2), 25.2 (CH_2), 15.7 (CH_3).

IR (CCl_4): ν_{max} 3616, 3299, 3083, 3033, 2929, 2855, 1463, 1443, 1415, 1376, 1049, 957.

MS (CI/NH_3): m/z 313 $[M - OMe - H_2O]^+$, 331 $[M - OMe]^+$, 345 $[M - OH]^+$, 363 $[M + H]^+$.

HRMS (EI+): m/z $[M]^+$ calculated for $C_{22}H_{38}N_2O_2$: 362.2933; found: 362.2924.

(1*E*)-15-(Methoxy(methyl)amino)-1-pyridin-3-ylpentadec-1-en-3-ol (2.40)



Chemical Formula: $C_{22}H_{38}N_2O_2$
Exact Mass: 362,2933
Molecular Weight: 362,5493

To a magnetically stirred solution of **2.37** (117 mg, 0.325 mmol) and $CeCl_3 \cdot 7H_2O$ (133 mg, 0.357 mmol) in methanol (10 mL) was added sodium borohydride (14 mg, 0.370 mmol) in one portion at 0 °C. The reaction mixture was then warmed to room temperature and stirred for 30 min. Methanol was evaporated *in vacuo* and the residue was partitioned between ethyl acetate and a saturated aqueous ammonium chloride solution. The aqueous phase was extracted twice with ethyl acetate; the combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and then concentrated *in vacuo* to afford **2.40** as a very viscous yellow oil (115 mg, 98%). The purity of this material was sufficient for further reaction.

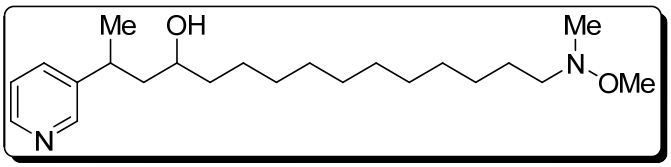
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 8.58 (d, J = 1.9 Hz, 1H, C***H***-Pyr), 8.45 (dd, J = 4.8, 1.4 Hz, 1H, C***H***-Pyr), 7.68 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H, C***H***-Pyr), 7.23 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H, C***H***-Pyr), 6.55 (d, J = 16.0 Hz, 1H, C***H***=CH), 6.29 (dd, J = 16.0, 6.3 Hz, 1H, CH=C***H***), 4.32–4.27 (m, 1H, C***H***OH), 3.50 (s, 3H, NOC***H₃***), 2.60–2.55 (m, 2H, C***H₂***N), 2.55 (s, 3H, NC***H₃***), 1.68–1.59 (m, 2H, C***H₂***), 1.58–1.49 (m, 2H, C***H₂***), 1.36–1.24 (br m, 18H, 9 × C***H₂***).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 148.1 (CH), 148.0 (CH), 135.6 (CH), 132.9 (CH), 132.6 (C), 125.7 (CH), 123.4 (CH), 72.2 (CH), 60.8 (CH_2), 59.9 ($NOCH_3$), 45.1 (NCH_3), 37.2 (CH_2), 29.5 (7 × CH_2), 27.3 (CH_2), 27.2 (CH_2), 25.4 (CH_2).

IR (CCl_4): ν_{max} 3617, 3316, 3029, 2929, 2855, 1463, 1418, 1372, 1049, 970.
MS (CI/NH_3): m/z 313 $[M - OMe - H_2O]^+$, 331 $[M - OMe]^+$, 345 $[M - OH]^+$, 363 $[M + H]^+$.

HRMS (EI+): m/z $[M]^+$ calculated for $C_{22}H_{38}N_2O_2$: 362.2933; found: 362.2935.

15-(Methoxy(methyl)amino)-2-pyridin-3-ylpentadecan-4-ol (2.41)



Chemical Formula: $C_{22}H_{40}N_2O_2$
Exact Mass: 364,3090
Molecular Weight: 364,5652

A solution of **2.39** (165 mg, 0.455 mmol) and platinum oxide (21 mg, 0.092 mmol) in ethyl acetate (9 mL) was magnetically stirred under a hydrogen atmosphere (balloon) overnight. The catalyst was then filtered on Celite® and the filtrate evaporated *in vacuo* to yield **2.41** as a colorless oil (164 mg, 99%) consisting of an inseparable mixture of 2 diastereoisomers. The purity of this material was sufficient for further reaction.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 8.47 (d, J = 2.3 Hz, 1H, C***H***-Pyr), 8.43 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H, C***H***-Pyr), 7.52 (td, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H, C***H***-Pyr), 7.22 (ddd, J = 7.9, 4.7, 0.5 Hz, 1H, C***H***-Pyr), 3.66–3.60 (m, 1H, C***H***OH), 3.51 (s, 3H, NOC$\boldsymbol{H_3}$), 3.01–2.96 (m, 1H, CH_3C***H***), 2.60–2.55 (m, 2H, C$\boldsymbol{H_2}$N), 2.55 (s, 3H, NC$\boldsymbol{H_3}$), 1.77–1.63 (m, 2H, C$\boldsymbol{H_2}$CHOH), 1.57–1.48 (m, 2H, C$\boldsymbol{H_2}$), 1.46–1.40 (m, 2H, C$\boldsymbol{H_2}$), 1.32–1.21 (br m, 16H, 8 × C$\boldsymbol{H_2}$), 1.28 (d, J = 7.0 Hz, 3H, C$\boldsymbol{H_3}$).

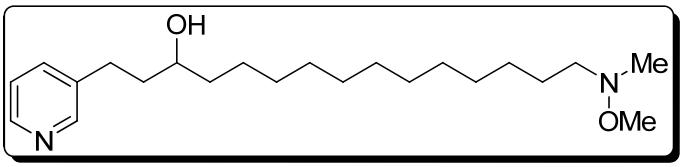
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 149.0 (CH), 148.5 (CH), 147.0 (d, 2 × CH), 143.1 (C), 142.1 (C), 134.4 (CH), 134.2 (CH), 123.3 (d, 2 × CH), 68.8 (CH), 68.6 (CH), 60.8 (2 × CH_2), 59.8 (2 × $NOCH_3$), 45.7 (CH_2), 45.3 (CH_2), 45.1 (2 × NCH_3), 38.3 (CH_2), 37.9 (CH_2), 33.7 (CH), 33.6 (CH), 29.6 (CH_2), 29.5 (2 × CH_2), 29.4 (5 × CH_2), 29.3 (4 × CH_2), 27.2 (2 × CH_2), 27.1 (2 × CH_2), 25.7 (CH_2), 25.4 (CH_2), 22.8 (CH_3), 21.0 (CH_3).

IR (CCl_4): ν_{max} 3626, 3314, 3029, 2929, 2855, 1574, 1461, 1374, 1049.

MS (CI/NH_3): *m/z* 333 $[M - OMe]^+$, 365 $[M + H]^+$.

HRMS (EI+): *m/z* $[M]^+$ calculated for $C_{22}H_{40}N_2O_2$: 364.3090; found: 364.3090.

15-(Methoxy(methyl)amino)-1-pyridin-3-ylpentadecan-3-ol (2.42)



Chemical Formula: $C_{22}H_{40}N_2O_2$
Exact Mass: 364,3090
Molecular Weight: 364,5652

A solution of **2.40** (133 mg, 0.367 mmol) and platinum oxide (16 mg, 0.070 mmol) in ethyl acetate (9 mL) was magnetically stirred for 6 h under a hydrogen atmosphere (balloon). The catalyst was then filtered on Celite® and the filtrate evaporated *in vacuo* to yield **2.42** as a yellow oil (133 mg, 99%) which cristallized upon standing to give a white solid. The purity of this material was sufficient for further reaction.

mp: 55–57 °C.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 8.45 (d, J = 1.9 Hz, 1H, C***H***-Pyr), 8.42 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H, C***H***-Pyr), 7.51 (td, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H, C***H***-Pyr), 7.20 (ddd, J = 7.8, 4.8, 0.5 Hz, 1H, C***H***-Pyr), 3.63–3.57 (m, 1H, C***H***OH), 3.50 (s, 3H, NOC$\boldsymbol{H_3}$), 2.80 (ddd, J = 14.9, 9.5, 5.8 Hz, 1H, PyrC$\boldsymbol{H_2}$), 2.67 (ddd, J = 14.0, 9.6, 7.0 Hz, 1H, PyrC$\boldsymbol{H_2}$), 2.59–2.55 (m, 2H, C$\boldsymbol{H_2}$N), 2.55 (s, 3H, NC$\boldsymbol{H_3}$), 1.80–1.65 (m, 2H, ArCH$_2$C$\boldsymbol{H_2}$), 1.56–1.38 (m, 6H, 3 × C$\boldsymbol{H_2}$), 1.36–1.24 (br m, 16H, 8 × C$\boldsymbol{H_2}$).

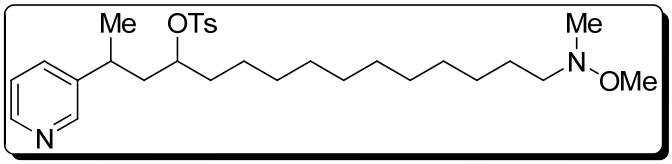
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 149.6 (CH), 146.8 (CH), 137.7 (C), 135.9 (CH), 123.2 (CH), 70.3 (CH), 60.8 (CH_2), 59.8 ($NOCH_3$), 45.1 (NCH_3), 38.6 (CH_2), 37.6 (CH_2), 29.5 (CH_2), 29.4 (6 × CH_2), 29.0 (CH_2), 27.3 (CH_2), 27.1 (CH_2), 25.5 (CH_2).

IR (CCl_4): ν_{max} 3627, 3316, 3029, 2929, 2855, 1574, 1461, 1370, 1049, 957.

MS (CI/NH_3): m/z 333 $[M - OMe]^+$, 365 $[M + H]^+$.

HRMS (EI+): m/z $[M]^+$ calculated for $C_{22}H_{40}N_2O_2$: 364.3090; found: 364.3089.

12-(Methoxy(methyl)amino)-1-(2-pyridin-3-ylpropyl)dodecyl 4-methylbenzenesulfonate (2.43)



Chemical Formula: $C_{29}H_{46}N_2O_4S$
Exact Mass: 518,3178
Molecular Weight: 518,7515

To a magnetically stirred solution of **2.41** (135 mg, 0.37 mmol) in dichloromethane (2.5 mL), was added Et_3N (78 μL, 0.56 mmol), catalytic DMAP and *p*-toluenesulfonyl chloride (106 mg, 0.56 mmol). The mixture was stirred at room temperature overnight. Saturated aqueous bicarbonate solution was added and the aqueous phase was further extracted with dichloromethane. The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and then concentrated *in vacuo* to afford a yellow solid (251 mg) which was purified by flash chromatography on silica gel (ethyl acetate/petroleum ether, 1:1 V/V) to yield **2.43** as a very viscous colorless oil (148 mg, 77%) consisting of an inseparable mixture of 2 diastereoisomers.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 8.48–8.46 (m, 1H, C***H***-Pyr), 8.36–8.34. (m, 1H, C***H***-Pyr), 7.92 (d, J = 8.5 Hz, 0.4H, C***H***-Ts), 7.74–769 (m, 1H, C***H***-Pyr), 7.50 (td, J = 7.9, 1.9 Hz, 1H, C***H***-Pyr), 7.42–7.39 (m, 0.4H, C***H***-Ts), 7.33–7.30 (m, 2.2H, C***H***-Ts), 7.28 (dd, J = 7.7, 4.9 Hz, 1H, C***H***-Ts), 4.42–4.38 (m, 1H, C***H***OTs), 3.52 (s, 3H, NOC$\boldsymbol{H_3}$), 2.77–2.72 (m, 1H, CH$_3$C***H***), 2.61–2.56 (m, 2H, C$\boldsymbol{H_2}$N), 2.56 (s, 3H, NC$\boldsymbol{H_3}$), 2.45 (s, 0.5H, C$\boldsymbol{H_3}$-Ts), 2.44 (s, 2.5H, C$\boldsymbol{H_3}$-Ts), 2.07–1.99 (m, 2H, C$\boldsymbol{H_2}$), 1.84–1.77 (m, 2H, C$\boldsymbol{H_2}$), 1.58–1.48 (m, 4H, 2 × C$\boldsymbol{H_2}$), 1.21 (d, J = 7.0 Hz, 3H, C$\boldsymbol{H_3}$), 1.34–1.06 (br m, 14H, 7 × C$\boldsymbol{H_2}$).

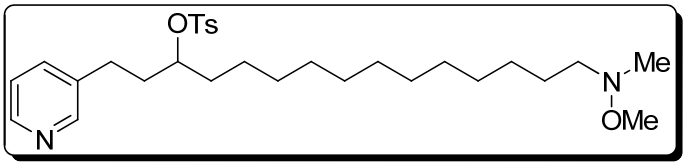
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 148.4 (CH), 147.4 (CH), 144.5 (C), 141.5 (C), 135.2 (CH), 134.4 (CH), 134.1 (C), 130.1 (CH), 129.6 (2 × CH), 127.6 (2 × CH), 127.5 (CH), 126.9 (CH), 123.6 (CH), 82.3 (CH), 81.8 (CH), 60.9 (2 × CH_2), 59.9 (2 × $NOCH_3$), 45.1 (2 × NCH_3), 42.1 (CH_2), 42.0 (CH_2), 34.5 (CH_2), 34.0 (CH_2), 33.7 (CH), 33.4 (CH), 29.4 (7 × CH_2), 29.3 (2 × CH_2), 29.2 (2 × CH_2), 29.1 (CH_2), 27.3 (2 × CH_2), 27.2 (2 × CH_2), 24.2 (CH_2), 24.1 (CH_2), 22.9 (CH_3) 21.8 (CH_3), 21.7 (CH_3), 21.5 (CH_3).

IR (CCl_4): ν_{max} 3033, 2929, 2855, 1597, 1462, 1369, 1179, 1099, 1048, 909, 894.

MS (CI/NH_3): *m/z* 315 $[M - TsOH - OMe]^+$, 347 $[M - OMe]^+$, 519 $[M + H]^+$.

HRMS (EI+): *m/z* $[M]^+$ calculated for $C_{29}H_{46}N_2O_4S$: 518.3178; found: 518.3178.

13-(Methoxy(methyl)amino)-1-(2-pyridin-3-ylethyl)tridecyl 4-methylbenzenesulfonate (2.44)



Chemical Formula: $C_{29}H_{46}N_2O_4S$
Exact Mass: 518,3178
Molecular Weight: 518,7515

To a magnetically stirred solution of **2.42** (133 mg, 0.37 mmol) in dichloromethane (2.5 mL), was added Et_3N (77 μL, 0.55 mmol), catalytic DMAP and *p*-toluenesulfonyl chloride (104 mg, 0.55 mmol). The mixture was stirred at room temperature overnight. Saturated aqueous bicarbonate solution was added and the aqueous phase was further extracted with dichloromethane. The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and then concentrated *in vacuo* to afford a yellow solid (249 mg) which was purified by flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether, 10:1 V/V) to yield **2.44** as a very viscous colorless oil (142 mg, 75%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 8.40 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H, C***H***-Pyr), 8.32 (d, J = 2.0 Hz, 1H, C***H***-Pyr), 7.76 (d, J = 8.3 Hz, 2H, 2 × C***H***-Ts), 7.40 (td, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H, C***H***-Pyr), 7.30 (d, J = 8.1 Hz, 2H, 2 × C***H***-Ts), 7.15 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H, C***H***-Pyr), 4.59–4.53 (m, 1H, C***H***OTs), 3.48 (s, 3H, NOC$\boldsymbol{H_3}$), 2.63–2.52 (m, 4H, C$\boldsymbol{H_2}$N + PyrC$\boldsymbol{H_2}$), 2.52 (s, 3H, NC$\boldsymbol{H_3}$), 2.41 (s, 3H, C$\boldsymbol{H_3}$-Ts), 1.90–1.83 (m, 2H, C$\boldsymbol{H_2}$), 1.61–1.47 (m, 4H, 2 × C$\boldsymbol{H_2}$), 1.31–1.10 (br m, 18H, 9 × C$\boldsymbol{H_2}$).

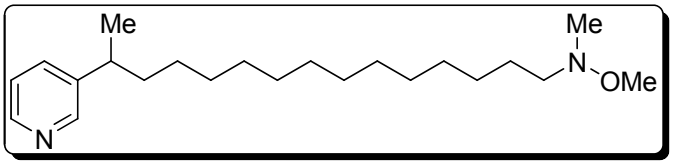
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 149.7 (CH), 147.5 (CH), 144.5 (C), 136.2 (C), 135.6 (CH), 134.4 (C), 129.7 (2 × CH), 127.6 (2 × CH), 123.2 (CH), 83.1 (CH), 60.9 (CH_2), 59.9 ($NOCH_3$), 45.2 (NCH_3), 35.4 (CH_2), 34.0 (CH_2), 29.5 (4 × CH_2), 29.4 (CH_2), 29.2 (CH_2), 29.1 (CH_2), 28.1 (CH_2), 27.3 (CH_2), 27.2 (CH_2), 24.5 (CH_2), 21.5 (CH_3).

IR (CCl_4): ν_{max} 3032, 2929, 2855, 1597, 1574, 1496, 1370, 1181, 1098, 1049, 909, 891.

MS (CI/NH_3): *m/z* 315 $[M - TsOH - OMe]^+$, 347 $[M - OMe]^+$, 519 $[M + H]^+$.

HRMS (EI+): *m/z* $[M]^+$ calculated for $C_{29}H_{46}N_2O_4S$: 518.3178; found: 518.3174.

(±)-3-(14-(Methoxy(methyl)amino)-1-methyltetradecyl)pyridine or (±)-xestamine C (2.45)



Chemical Formula: $C_{22}H_{40}N_2O$
Exact Mass: 348,3141
Molecular Weight: 348,5658

To a magnetically stirred solution of **2.43** (73 mg, 0.141 mmol) in dry diethyl ether (5 mL), was added lithium aluminum hydride (27 mg, 0.711 mmol) at room temperature. The mixture was stirred at room temperature for 90 min. Ethanol was added and aluminum salts were filtered on Celite®, thoroughly washed with ethyl acetate and the filtrate evaporated *in vacuo* to yield a colorless oil (52 mg) which was purified by flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether, 3:1 V/V) to yield (±)-xestamine C (**2.45**) as a very viscous colorless oil (46 mg, 94%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 8.43 (br s, 1H, C***H***-Pyr), 8.42 (dd, J = 4.8, 1.4 Hz, 1H, C***H***-Pyr), 7.47 (td, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H, C***H***-Pyr), 7.20 (ddd, J = 7.9, 4.9, 0.4 Hz, 1H, C***H***-Pyr), 3.50 (s, 3H, NOC$\boldsymbol{H_3}$), 2.73–2.64 (m, 1H, CH_3C***H***), 2.59–2.55 (m, 2H, C$\boldsymbol{H_2}$N), 2.55 (s, 3H, NC$\boldsymbol{H_3}$), 1.59–1.48 (m, 4H, 2 × C$\boldsymbol{H}_2$), 1.24 (d, J = 7.0 Hz, 3H, C$\boldsymbol{H}_3$), 1.33–1.18 (br m, 20H, 10 × C$\boldsymbol{H}_2$).

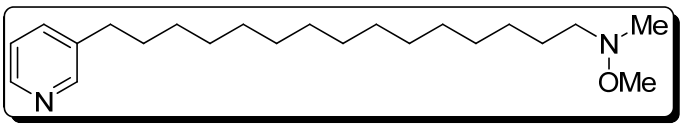
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 149.2 (CH), 147.4 (CH), 142.8 (C), 134.1 (CH), 123.3 (CH), 61.0 (CH_2), 60.0 ($NOCH_3$), 45.2 (NCH_3), 38.1 (CH_2), 37.4 (CH), 29.6 (5 × CH_2), 29.5 (3 × CH_2), 27.5 (CH_2), 27.4 (CH_2), 27.3 (CH_2), 22.0 (CH_3).

IR (CCl_4): ν_{max} 3081, 3028, 2928, 2855, 1573, 1462, 1428, 1373, 1049, 1023.

MS (CI/NH_3): m/z 317 $[M - OMe]^+$, 349 $[M + H]^+$.

HRMS (EI+): m/z $[M]^+$ calculated for $C_{22}H_{40}N_2O$: 348.3141; found: 348.3142.

3-(15-(Methoxy(methyl)amino)pentadecyl)pyridine or xestamine E (2.46)



Chemical Formula: $C_{22}H_{40}N_2O$
Exact Mass: 348,3141
Molecular Weight: 348,5658

To a magnetically stirred solution of **2.44** (95 mg, 0.183 mmol) in dry diethyl ether (5 mL), was added lithium aluminum hydride (34 mg, 0.896 mmol) at room temperature. The mixture was stirred at room temperature for 90 min. Ethanol was added and aluminum salts were filtered on Celite®, thoroughly washed with ethyl acetate and the filtrate evaporated *in vacuo* to yield a colorless oil (72 mg) which was purified by flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether, 4:1 V/V) to yield xestamine E (**2.46**) as a very viscous colorless oil (61 mg, 96%) which crystallized upon standing to give a white solid.

mp: 28–30 °C.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 8.42 (d, J = 1.9 Hz, 1H, C***H***-Pyr), 8.41 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H, C***H***-Pyr), 7.46 (td, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H, C***H***-Pyr), 7.17 (ddd, J = 7.7, 4.8, 0.5 Hz, 1H, C***H***-Pyr), 3.49 (s, 3H, NOC$\boldsymbol{H_3}$), 2.60–2.54 (m, 4H, C$\boldsymbol{H_2}$N + PyrC$\boldsymbol{H}_2$), 2.54 (s, 3H, NC$\boldsymbol{H_3}$), 1.63–1.56 (m, 2H, C$\boldsymbol{H}_2$), 1.55–1.48 (m, 2H, C$\boldsymbol{H}_2$), 1.35–1.20 (br m, 22H, 11 × C$\boldsymbol{H}_2$).

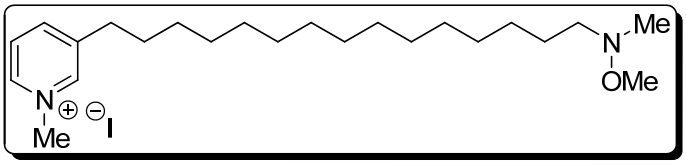
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 149.9 (CH), 147.1 (CH), 137.9 (C), 135.7 (CH), 123.1 (CH), 61.0 (CH_2), 60.0 ($NOCH_3$), 45.2 (NCH_3), 33.0 (CH_2), 31.1 (CH_2), 29.6 (6 × CH_2), 29.5 (CH_2), 29.4 (CH_2), 29.3 (CH_2), 29.1 (CH_2), 27.4 (CH_2), 27.3 (CH_2).

IR (CCl_4): ν_{max} 3082, 3028, 2928, 2855, 1573, 1463, 1442, 1369, 1189, 1049.

MS (CI/NH_3): *m/z* 317 $[M - OMe]^+$, 349 $[M + H]^+$.

HRMS (EI+): *m/z* $[M]^+$ calculated for $C_{22}H_{40}N_2O$: 348.3141; found: 348.3141.

3-(15-(Methoxy(methyl)amino)pentadecyl)-1-methylpyridinium iodide or xestamine H (2.47)



Chemical Formula: $C_{23}H_{43}IN_2O$
Exact Mass: 490,2420
Molecular Weight: 490,5048

To a magnetically stirred solution of xestamine E (**2.46**) (45 mg, 0.129 mmol) in acetone (2 mL) was added methyliodide (32 μL, 0.514 mmol) at room temperature. After overnight stirring, excess methyliodide and acetone were removed *in vacuo* and the resulting residue was purified by flash chromatography on silica gel (dichloromethane/methanol, 20:3 V/V) to yield xestamine H (**2.47**) as a yellow oil (41 mg, 65%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 9.16 (d, J = 6.0 Hz, 1H, C***H***-Pyr), 9.11 (s, 1H, C***H***-Pyr), 8.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H, C***H***-Pyr), 8.01 (dd, J = 7.9, 6.2 Hz, 1H, C***H***-Pyr r), 4.66 (s, 3H, C$\boldsymbol{H_3}$NPyr), 3.48 (s, 3H, NOC$\boldsymbol{H_3}$), 2.86 (t, J = 8.0 Hz, 2H, PyrC$\boldsymbol{H_2}$), 2.57–2.53 (m, 2H, C$\boldsymbol{H_2}$N), 2.53 (s, 3H, NC$\boldsymbol{H_3}$), 1.73–1.66 (m, 2H, C$\boldsymbol{H_2}$), 1.54–1.47 (m, 2H, C$\boldsymbol{H_2}$), 1.35–1.20 (br m, 22H, 11 × C$\boldsymbol{H_2}$).

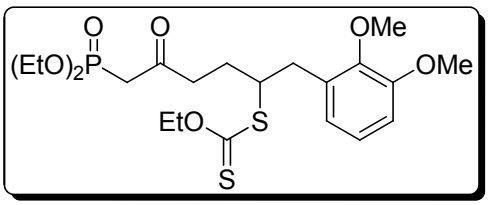
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 144.7 (CH), 144.6 (CH), 144.1 (C), 143.0 (CH), 127.7 (CH), 60.9 (CH_2), 59.9 ($NOCH_3$), 49.3 ($^+NCH_3$), 45.2 (NCH_3), 32.6 (CH_2), 30.3 (CH_2), 29.6 (6 × CH_2), 29.5 (CH_2), 29.4 (CH_2), 29.2 (CH_2), 29.0 (CH_2), 27.3 (CH_2), 27.2 (CH_2).

IR (CCl_4): ν_{max} 3450, 2920, 2854, 1634, 1508, 1464, 1368, 1299, 1243, 1206, 1162, 1049.

MS (CI/NH_3): *m/z* 317 $[M - Me - MeOH]^+$, 349 $[M - Me]^+$.

HRMS (EI+): *m/z* $[M - OMe]^+$ calculated for $C_{22}H_{40}N_2$: 332.3191; found: 332.3189.

Diethyl (6-(2,3-dimethoxyphenyl)-5-((ethoxythiocarbonyl)thio)-2-oxohexyl)phosphonate (3.20)



Chemical Formula: $C_{21}H_{33}O_7PS_2$
Exact Mass: 492,1405
Molecular Weight: 492,5863

Following general procedure for radical addition, the reaction was carried out with a solution of **2.5** (2.27 g, 7.22 mmol) and 3-allyl-1,2-dimethoxybenzene (2.57 g, 14.42 mmol), and needed 20 mol % of DLP to go to completion. Flash chromatography on silica gel (ethyl acetate) afforded **3.20** (2.77 g, 78%) as a pale yellow oil.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 6.91 (t, J = 7.9 Hz, 1H, C***H***-Ar), 6.78 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H, C***H***-Ar), 6.73 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H, C***H***-Ar), 4.52 (m, 2H, $CH_3C\boldsymbol{H_2}OC(S)$), 4.05 (m, 4H, $(CH_3C\boldsymbol{H_2}O)_2P(O)$), 3.94 (m, 1H, C***H***SC(S)), 3.78 (s, 6H, 2 × $OC\boldsymbol{H_3}$), 2.98 (d, $^2J_{P-H}$ = 22.7 Hz, 2H, $(O)PC\boldsymbol{H_2}C(O)$), 2.94 (m, 2H, $C\boldsymbol{H_2}Ar$), 2.78 (ddd, J = 18.2, 9.3, 5.3 Hz, 1H, $C(O)C\boldsymbol{H}_2$), 2.67 (ddd, J = 18.2, 9.2, 6.1 Hz, 1H, $C(O)C\boldsymbol{H}_2$), 1.97 (m, 1H, $C(O)CH_2C\boldsymbol{H}_2$), 1.76 (dtd, J = 14.5, 9.1, 5.3 Hz, 1H, $C(O)CH_2C\boldsymbol{H}_2$), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H, $C\boldsymbol{H_3}CH_2OC(S)$), 1.25 (2t, J = 7.1 Hz, 6H, $(C\boldsymbol{H_3}CH_2O)_2P(O)$).

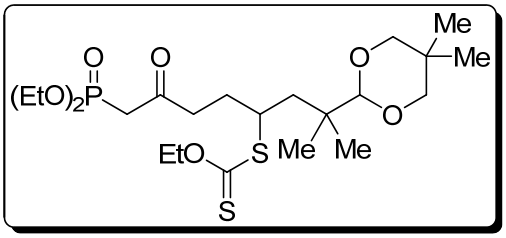
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 213.6 (C=S), 200.7 (d, $^2J_{P-C}$ = 6.2 Hz, C=O), 152.4 (C), 147.2 (C), 131.6 (C), 123.5 (CH), 122.3 (CH), 110.8 (CH), 69.5 (CH_2), 62.2 (d, $^2J_{P-C}$ = 6.4 Hz, 2 × CH_2), 60.3 (CH_3), 55.4 (CH_3), 50.6 (CH), 42.1 (d, $^1J_{P-C}$ = 126.4 Hz, CH_2), 41.0 (CH_2), 34.5 (CH_2), 26.7 (CH_2), 16.0 (d, $^3J_{P-C}$ = 6.1 Hz, 2 × CH_3), 13.5 (CH_3).

IR (CCl_4): ν_{max} 2985, 2935, 2909, 2834, 1718, 1585, 1478, 1441, 1394, 1368, 1261, 1217, 1168, 1109, 1052, 1028, 967.

MS (CI/NH_3): m/z 493 $[M + H]^+$, 510 $[M + NH_4]^+$.

HRMS (EI+): m/z $[M - SC(S)OEt]^+$ calculated for $C_{18}H_{28}O_6P$: 371.1624; found: 371.1624.

Diethyl (7-(5,5-dimethyl-1,3-dioxan-2-yl)-5-((ethoxythiocarbonyl)thio)-7-methyl-2-oxooctyl)phosphonate (3.21)



Chemical Formula: $C_{22}H_{41}O_7PS_2$
Exact Mass: 512,2031
Molecular Weight: 512,6605

Following general procedure for radical addition, the reaction was carried out with a solution of **2.5** (2.11 g, 6.71 mmol) and 2-(1,1-dimethylbut-3-en-1-yl)-5,5-dimethyl-1,3-dioxane (2.66 g, 13.41 mmol), and needed 15 mol % of DLP to go to completion. Flash chromatography on silica gel (ethyl acetate/petroleum ether, 1:1 V/V) afforded **3.21** (2.61 g, 76%) as a pale yellow oil.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 4.56 (q, J = 7.1 Hz, 2H, $CH_3C\boldsymbol{H_2}OC(S)$), 4.06 (m, 4H, $(CH_3C\boldsymbol{H_2}O)_2P(O)$), 4.02 (s, 1H, C***H***(OR)(OR)), 3.77 (ddt, J = 7.7, 5.5, 3.9 Hz, 1H, C***H***SC(S)), 3.50 (m, 2H, $C\boldsymbol{H_2}O$), 3.29 (dd, J = 11.0, 4.6 Hz, 2H, $C\boldsymbol{H_2}O$), 3.00 (dd, J = 22.7, 3.5 Hz, 2H, $(O)PC\boldsymbol{H_2}C(O)$), 2.68 (m, 2H, $C(O)C\boldsymbol{H_2}$), 1.99 (m, 1H, $C(O)CH_2C\boldsymbol{H}_2$), 1.79 (m, 1H, $C(O)CH_2C\boldsymbol{H}_2$), 1.67 (dd, J = 15.1, 7.9 Hz, 1H, $C\boldsymbol{H}_2C$), 1.57 (dd, J = 15.1, 3.9 Hz, 1H, $C\boldsymbol{H}_2C$), 1.34 (t, J = 7. 1 Hz, 3H, $C\boldsymbol{H_3}CH_2OC(S)$), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 6H, $(C\boldsymbol{H_3}CH_2O)_2P(O)$), 1.06 (s, 3H, $C\boldsymbol{H_3}$), 0.91 (s, 3H, $C\boldsymbol{H_3}$), 0.89 (s, 3H, $C\boldsymbol{H_3}$), 0.62 (s, 3H, $C\boldsymbol{H_3}$).

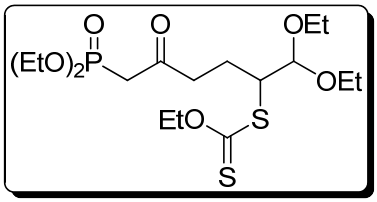
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 214.3 (C=S), 201.0 (d, $^2J_{P-C}$ = 6.3 Hz, C=O), 106.2 (CH), 77.0 (2 × CH_2), 69.5 (CH_2), 62.3 (d, $^2J_{P-C}$ = 6.3 Hz, 2 × CH_2), 46.1 (CH) 42.3 (d, $^1J_{P-C}$ = 126.6 Hz, CH_2), 41.0 (CH_2), 40.8 (CH_2), 37.9 (C), 31.0 (CH_2), 30.0 (C), 22.8 (CH_3), 22.4 (CH_3), 22.1 (CH_3), 21.6 (CH_3), 16.1 (d, $^3J_{P-C}$ = 6.1 Hz, 2 × CH_3), 13.7 (CH_3).

IR (CCl_4): ν_{max} 2979, 2956, 2909, 2867, 2846, 1717, 1470, 1395, 1367, 1258, 1214, 1111, 1048, 969.

MS (CI/NH_3): *m/z* 513 $[M + H]^+$, 530 $[M + NH_4]^+$.

HRMS (EI+): *m/z* $[M - SC(S)OEt]^+$ calculated for $C_{19}H_{36}O_6P$: 391.2250; found: 391.2252.

Diethyl (6,6-diethoxy-5-((ethoxythiocarbonyl)thio)-2-oxohexyl)phosphonate (3.22)



Chemical Formula: $C_{17}H_{33}O_7PS_2$
Exact Mass: 444,1405
Molecular Weight: 444,5435

Following general procedure for radical addition, the reaction was carried out with a solution of **2.5** (1.50 g, 4.77 mmol) and acrolein diethyl acetal (1.45 mL, 9.51 mmol), and needed 20 mol % of DLP to go to completion. Flash chromatography on silica gel (ethyl acetate/petroleum ether, 2:1 V/V) afforded **3.22** (1.42 g, 67%) as a pale yellow oil.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 4.57 (q, J = 7.1 Hz, 2H, $CH_3C\boldsymbol{H_2}OC(S)$), 4.48 (d, J = 3.1 Hz, 1H, C***H***(OEt)(OEt)), 4.07 (m, 4H, $(CH_3C\boldsymbol{H_2}O)_2P(O)$), 3.95 (ddd, J = 9.9, 4.1, 3.3 Hz, 1H, C***H***SC(S)), 3.70–3.41 (m, 4H, 2 × $CH_3C\boldsymbol{H_2}O$), 3.00 (d, $^2J_{P-H}$ = 22.7 Hz, 2H, (O)PC$\boldsymbol{H_2}$C(O)), 2.80 (ddd, J = 18.3, 8.6, 5.5 Hz, 1H, C(O)C$\boldsymbol{H_2}$), 2.71 (ddd, J = 18.4, 8.3, 6.8 Hz, 1H, C(O)C$\boldsymbol{H_2}$), 2.18 (m, 1H, $C(O)CH_2C\boldsymbol{H_2}$), 1.80 (m, 1H, $C(O)CH_2C\boldsymbol{H_2}$), 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 3H, $C\boldsymbol{H_3}CH_2OC(S)$), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 6H, $(C\boldsymbol{H_3}CH_2O)_2P(O)$), 1.16 (t, J = 7.0 Hz, 3H, $C\boldsymbol{H_3}CH_2O$), 1.12 (t, J = 7.0 Hz, 3H, $C\boldsymbol{H_3}CH_2O$).

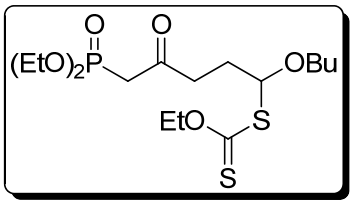
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 214.8 (C=S), 201.1 (d, $^2J_{P-C}$ = 6.1 Hz, C=O), 103.8 (CH), 70.0 (CH_2), 64.4 (CH_2), 63.6 (CH_2), 62.3 (d, $^2J_{P-C}$ = 6.4 Hz, 2 × CH_2), 53.1 (CH), 42.2 (d, $^1J_{P-C}$ = 126.5 Hz, CH_2), 41.1 (CH_2), 22.0 (CH_2), 16.1 (d, $^3J_{P-C}$ = 6.1 Hz, 2 × CH_3), 15.1 (CH_3), 15.0 (CH_3), 13.6 (CH_3).

IR (CCl_4): ν_{max} 2981, 2932, 2902, 2877, 1718, 1475, 1445, 1393, 1371, 1344, 1257, 1217, 1110, 1061, 969.

MS (CI/NH_3): *m/z* 400 $[M - OEt]^+$, 445 $[M + H]^+$, 462 $[M + NH_4]^+$.

HRMS (EI+): *m/z* $[M]^+$ calculated for $C_{17}H_{33}O_7PS_2$: 444.1405; found: 444.1406.

Diethyl (5-butoxy-5-((ethoxycarbonothioyl)thio)-2-oxopentyl)phosphonate (3.23)



Chemical Formula: $C_{16}H_{31}O_6PS_2$
Exact Mass: 414,1300
Molecular Weight: 414,5175

Following general procedure for radical addition, the reaction was carried out with a solution of **2.5** (1.26 g, 4.01 mmol) and butyl vinylether (1.04 mL, 8.04 mmol), and needed 10 mol % of DLP to go to completion. Flash chromatography on silica gel (ethyl acetate/petroleum ether, 3:2 V/V) afforded **3.23** (1.08 g, 65%) as a pale yellow oil.

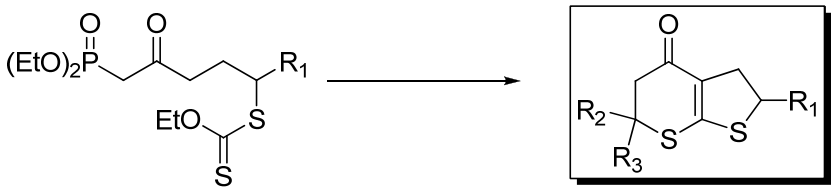
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 5.45 (t, J = 6.2 Hz, 1H, C***H***OBu), 4.60–4.52 (m, 2H, $CH_3C\boldsymbol{H_2}OC(S)$), 4.11–4.00 (m, 4H, $(CH_3C\boldsymbol{H_2}O)_2P(O)$), 3.62 (td, J = 9.4, 6.6 Hz, 1H, $OC\boldsymbol{H_2}CH_2$), 3.38 (td, J = 9.4, 6.4 Hz, 1H, $OC\boldsymbol{H_2}CH_2$), 3.01 (d, $^2J_{P-H}$ = 22.7 Hz, 2H, $(O)PC\boldsymbol{H_2}C(O)$), 2.77–2.71 (m, 2H, $C(O)C\boldsymbol{H_2}$), 2.19–2.13 (m, 2H, $C(O)CH_2C\boldsymbol{H_2}CH$), 1.49–1.41 (m, 2H, $OCH_2C\boldsymbol{H_2}$), 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 3H, $C\boldsymbol{H_3}CH_2OC(S)$), 1.30–1.22 (m, 8H, $(C\boldsymbol{H_3}CH_2O)_2P(O)$ + $OCH_2CH_2C\boldsymbol{H_2}$), 0.82 (t, J = 7.4 Hz, 3H, $OCH_2CH_2CH_2C\boldsymbol{H_3}$).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 213.4 (C=S), 200.5 (d, $^2J_{P-C}$ = 6.3 Hz, C=O), 91.1 (CH), 69.5 (CH_2), 69.2 (CH_2), 62.3 (d, $^2J_{P-C}$ = 6.4 Hz, 2 × CH_2), 42.2 (d, $^1J_{P-C}$ = 126.5 Hz, CH_2), 39.8 (CH_2), 31.1 (CH_2), 30.3 (CH_2), 19.0 (CH_2), 16.1 (d, $^3J_{P-C}$ = 6.1 Hz, 2 × CH_3), 13.6 (CH_3), 13.5 (CH_3).

IR (CCl_4): ν_{max} 2962, 2935, 2872, 1718, 1444, 1393, 1369, 1257, 1215, 1108, 1037, 969, 864.

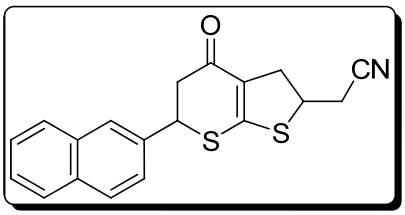
No mass was found.

General one-pot procedure for the preparation of functionalized 2,3,5,6-tetrahydro-thieno[2,3-*b*]thiopyran-4-ones



To a magnetically stirred suspension of sodium hydride (60% in mineral oil, 1 equiv) in THF was added the phosphonate in THF dropwise at room temperature. After the evolution of hydrogen had ceased and the solution became clear (generally within 5 to 20 min), the aldehyde (1.1 equiv) was added dropwise or portionwise. The mixture was then stirred until starting phosphonate had entirely reacted (TLC analysis, generally within 10 to 30 min). Sodium hydride (1.5 equiv) was then added in one portion and the mixture was stirred until the evolution of hydrogen had ceased (generally within 5 to 10 min). The resulting highly colored crude reaction mixture was hydrolyzed (5 mL), extracted with ethyl acetate (3 × 10 mL), dried ($MgSO_4$), filtered and then concentrated *in vacuo* to afford a crude material which was purified by flash chromatography on silica gel to yield the desired compounds. In the case of ketones (1.1 equiv), starting phosphonates had entirely reacted within 3 to 4 hours.

(6-(2-Naphthyl)-4-oxo-2,3,5,6-tetrahydro-4*H*-thieno[2,3-*b*]thiopyran-2-yl)acetonitrile (3.24)



Chemical Formula: $C_{19}H_{15}NOS_2$
Exact Mass: 337,0595
Molecular Weight: 337,4585

Following general one-pot procedure, the reaction was carried out with a solution of **2.8** (165 mg, 0.43 mmol), and 2-naphthaldehyde (74 mg, 0.47 mmol) in THF (3 mL). Flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether, 9:1 V/V) afforded **3.24** (40 mg, 27%) as a pale yellow foam consisting of an inseparable mixture of 2 diastereoisomers (1:1).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 7.84 (m, 4H, 4 × C***H***-Ar), 7.50 (m, 3H, 3 × C***H***-Ar), 4.97 (m, 0.5H, ArC***H***S), 4.93 (m, 0.5H, ArC***H***S), 4.07 (qd, J = 8.5, 6.4 Hz, 0.5H, SC***H***CH_2CN), 3.95 (dq, J = 7.1, 2.2 Hz, 0.5H, SC***H***CH_2CN), 3.40 (dd, J = 15.9, 8.7 Hz, 0.5H, C***H***$_2$CN), 3.32 (dd, J = 16.1, 8.2 Hz, 0.5H, C***H***$_2$CN), 3.22 (m, 1.5H, C***H***$_2$CN + C***H***$_2$$CHCH_2CN$), 3.09 (dd, J = 15.9, 5.7 Hz, 0.5H, C***H***$_2$$CHCH_2CN$), 3.02 (dd, J = 11.8, 3.2 Hz, 0.5H, C***H***$_2$$CHCH_2CN$), 2.98 (dd, J = 11.7, 3.2 Hz, 0.5H, C***H***$_2$$CHCH_2CN$), 2.78 (d, J = 6.6 Hz, 1H, C(O)C***H***$_2$), 2.68 (dd, J = 7.0, 1.3 Hz, 1H, C(O)C***H***$_2$).

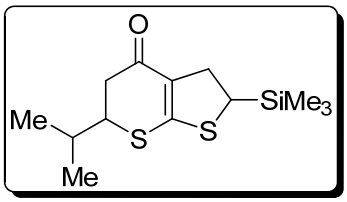
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 188.1 (C=O), 187.8 (C=O), 159.5 (C), 159.2 (C), 134.5 (C), 134.2 (C), 133.2 (C), 133.1 (2 × C), 133.0 (C), 129.1 (CH), 129.0 (CH), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 127.7 (2 × CH), 126.8 (C), 126.8 (2 × CH), 126.7 (2 × CH), 126.6 (2 × CH), 125.9 (C), 124.9 (CH), 124.7 (CH), 116.8 (CN), 116.5 (CN), 49.4 (CH), 48.8 (CH), 44.8 (CH), 44.3 (CH), 44.0 (CH_2), 43.4 (CH_2), 39.1 (CH_2), 38.8 (CH_2), 25.2 (CH_2), 24.7 (CH_2).

IR (CCl_4): ν_{max} 3056, 2923, 2852, 1647, 1603, 1531, 1415, 1356, 1273, 1152, 991, 904.

MS (CI/NH_3): m/z 338 $[M + H]^+$.

HRMS (EI+): m/z $[M]^+$ calculated for $C_{19}H_{15}NOS_2$: 337.0595; found: 337.0595.

6-*iso*-Propyl-2-(trimethylsilyl)-2,3,5,6-tetrahydro-4*H*-thieno[2,3-*b*]thiopyran-4-one (3.25)



Chemical Formula: $C_{13}H_{22}OS_2Si$
Exact Mass: 286,0881
Molecular Weight: 286,5287

Following general one-pot procedure, the reaction was carried out with a solution of **2.12** (170 mg, 0.41 mmol), and *iso*-butyraldehyde (41 μL, 0.45 mmol) in THF (3 mL). Flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether, 1:5 V/V) afforded **3.25** (100 mg, 85%) as a very viscous pale yellow oil consisting of an inseparable mixture of 2 diastereoisomers (1:1).

This compound was also prepared this way:

To a magnetically stirred suspension of sodium hydride (40 mg, 1.00 mmol) in THF (1 mL) was added **2.12** (165 mg, 0.40 mmol) in THF (2 mL). After 15 min, *iso*-butyraldehyde (40 μL, 0.44 mmol) was added dropwise at room temperature. After another 15 min, the reaction mixture was hydrolyzed (5 mL), extracted with ethyl acetate (3 × 10 mL), dried ($MgSO_4$), filtered and then concentrated *in vacuo* to afford a crude material which was purified by flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether, 1:5 V/V) to yield **3.25** (69 mg, 61%) as a very viscous pale yellow oil consisting of an inseparable mixture of 2 diastereoisomers (1:1).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 3.46 (ddd, J = 13.3, 5.9, 3.4 Hz, 0.5H, C***H***S), 3.37 (ddd, J = 11.0, 6.5, 3.5 Hz, 0.5H, C***H***S), 3.27 (dd, J = 14.7, 8.8 Hz, 0.5H, C***H***$SiMe_3$), 3.23 (dd, J = 18.5, 13.4 Hz, 0.5H, C***H***$SiMe_3$), 2.97 (dd, J = 13.7, 8.7 Hz, 0.5H, C***H$_2$***$CHSiMe_3$), 2.93 (m, 0.5H, C***H$_2$***$CHSiMe_3$), 2.91 (dd, J = 9.7, 3.8 Hz, 0.5H, C***H$_2$***$CHSiMe_3$), 2.80–2.50 (m, 2.5H, C***H$_2$***$CHSiMe_3$ + C(O)C***H$_2$***), 1.92 (m, 1H, C***H***), 1.00 (m, 6H, 2 × C***H$_3$***), 0.09 (s, 4.5H, SiC***H$_3$***), 0.05 (s, 4.5H, SiC***H$_3$***).

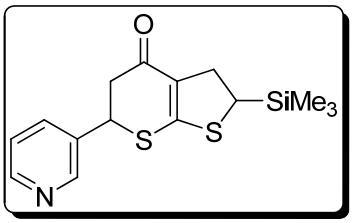
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 189.0 (C=O), 188.7 (C=O), 163.6 (C), 162.9 (C), 128.8 (C), 128.7 (C), 52.6 (CH), 52.1 (CH), 41.3 (CH_2), 41.0 (CH_2), 35.8 (CH), 35.5 (CH_2), 35.3 (CH_2), 35.1 (CH), 31.7 (CH), 31.5 (CH), 20.0 (CH_3), 19.8 (CH_3), 19.7 (CH_3), 19.5 (CH_3), −2.9 (3 × CH_3), −3.4 (3 × CH_3).

IR (CCl_4): ν_{max} 2962, 2895, 1639, 1528, 1464, 1407, 1389, 1354, 1254, 1233, 1161, 999, 930.

MS (CI/NH_3): *m/z* 287 $[M + H]^+$.

HRMS (EI+): *m/z* $[M]^+$ calculated for $C_{13}H_{22}OS_2Si$: 286.0881; found: 286.0883.

6-Pyridin-3-yl-2-(trimethylsilyl)-2,3,5,6-tetrahydro-4*H*-thieno[2,3-*b*]thiopyran-4-one (3.26)



Chemical Formula: $C_{15}H_{19}NOS_2Si$
Exact Mass: 321,0677
Molecular Weight: 321,5330

Following general one-pot procedure, the reaction was carried out with a solution of **2.12** (170 mg, 0.41 mmol), and nicotinaldehyde (43 μL, 0.46 mmol) in THF (3 mL). Flash chromatography on silica gel (ethyl acetate) afforded **3.26** (110 mg, 83%) as a pale yellow solid consisting of an inseparable mixture of 2 diastereoisomers (1:1).

mp: 92–95 °C.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 8.59 (d, J = 2.2 Hz, 0.5H, C***H***-Ar), 8.57 (d, J = 2.2 Hz, 0.5H, C***H***-Ar), 8.53 (dd, J = 4.8, 1.5 Hz, 0.5H, C***H***-Ar), 8.51 (dd, J = 4.8, 1.5 Hz, 0.5H, C***H***-Ar), 7.68 (td, J = 8.0, 2.0 Hz, 0.5H, C***H***-Ar), 7.64 (td, J = 8.0, 2.0 Hz, 0.5H, C***H***-Ar), 7.27

(dd, J = 8.8, 4.7 Hz, 0.5H, C***H***-Ar), 7.24 (dd, J = 8.4, 4.7 Hz, 0.5H, C***H***-Ar), 4.71 (m, 1H, PyrC***H***S), 3.28 (m, 1H, C***H***$SiMe_3$), 3.07–2.89 (m, 3H, C(O)CH_2 + CH_2CHSiMe_3), 2.85–2.76 (m, 1H, C(O)CH_2), 0.09 (s, 4.5H, SiCH_3), 0.04 (s, 4.5H, SiCH_3).

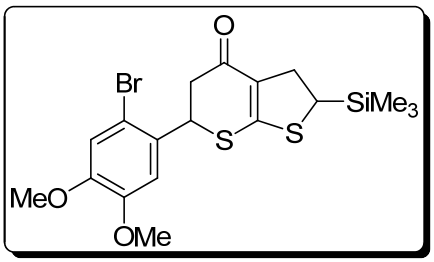
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 187.0 (C=O), 186.8 (C=O), 162.6 (C), 161.8 (C), 149.9 (CH), 149.7 (CH), 148.9 (CH), 148.8 (CH), 134.7 (CH), 134.6 (CH), 133.6 (C), 133.2 (C), 129.3 (C), 129.2 (C), 123.6 (CH), 123.5 (CH), 46.2 (CH), 45.4 (CH), 43.5 (CH_2), 43.0 (CH_2), 36.1 (CH), 35.5 (CH_2), 35.4 (CH), 35.2 (CH_2), −3.0 (3 × CH_3), −3.5 (3 × CH_3).

IR (CCl_4): ν_{max} 3085, 3034, 2956, 2896, 2848, 1642, 1527, 1480, 1423, 1349, 1254, 1232, 1154, 1021, 997, 932.

MS (CI/NH_3): m/z 322 $[M + H]^+$.

HRMS (EI+): m/z $[M]^+$ calculated for $C_{15}H_{19}NOS_2Si$: 321.0677; found: 321.0677.

6-(2-Bromo-4,5-dimethoxyphenyl)-2-(trimethylsilyl)-2,3,5,6-tetrahydro-4*H*-thieno[2,3-*b*]thiopyran-4-one (3.27)



Chemical Formula: $C_{18}H_{23}BrO_3S_2Si$
Exact Mass: 458,0041
Molecular Weight: 459,4929

Following general one-pot procedure, the reaction was carried out with a solution of **2.12** (143 mg, 0.35 mmol), and 6-bromoveratraldehyde (93 mg, 0.38 mmol) in THF (3 mL). Flash chromatography on silica gel (ethyl acetate) afforded **3.27** (153 mg, 97%) as a pale yellow foam consisting of an inseparable mixture of 2 diastereoisomers (1:1).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 6.99 (m, 1.5H, C***H***-Ar), 6.89 (s, 0.5H, C***H***-Ar), 5.14 (dd, J = 13.6, 3.2 Hz, 0.5H, ArC***H***S), 5.07 (dd, J = 9.1, 5.4 Hz, 0.5H, ArC***H***S), 3.85 (s, 1.5H, OCH_3), 3.84 (s, 1.5H, OCH_3), 3.83 (s, 1.5H, OCH_3), 3.81 (s, 1.5H, OCH_3), 3.34 (dd, J = 8.3, 5.7 Hz, 0.5H, C***H***$SiMe_3$), 3.31 (dd, J = 8.0, 3.7 Hz, 0.5H, C***H***$SiMe_3$), 3.05–2.76 (m, 4H, C(O)CH_2 + CH_2CHSiMe_3), 0.12 (s, 4.5H, SiCH_3), 0.08 (s, 4.5H, SiCH_3).

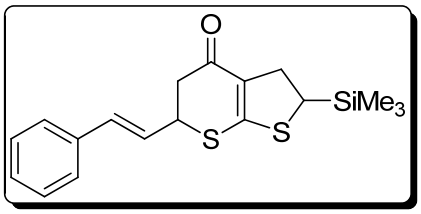
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 187.5 (C=O), 187.4 (C=O), 163.3 (C), 162.6 (C), 149.5 (C), 149.3 (C), 148.6 (C), 148.5 (C), 128.9 (C), 128.8 (C), 128.7 (C), 128.3 (C), 115.6 (2 × CH), 114.1 (C), 113.9 (C), 110.6 (CH), 110.5 (CH), 56.1 (2 × CH_3), 56.0 (CH_3), 55.9 (CH_3), 47.9 (CH), 47.1 (CH), 43.6 (CH_2), 42.9 (CH_2), 36.2 (CH), 35.5 (CH_2), 35.4 (CH_2), 35.2 (CH), −2.9 (3 × CH_3), −3.3 (3 × CH_3).

IR (CCl_4): ν_{max} 3086, 3005, 2957, 2902, 2844, 1640, 1513, 1462, 1441, 1376, 1352, 1261, 1235, 1207, 1163, 1033, 998, 932.

MS (CI/NH3): m/z 459 $[M + H]^+$.

HRMS (EI+): m/z $[M]^+$ calculated for $C_{18}H_{23}BrO_3S_2Si$: 458.0041; found: 458.0041.

6-((*E*)-2-Phenylvinyl)-2-(trimethylsilyl)-2,3,5,6-tetrahydro-4*H*-thieno[2,3-*b*]thiopyran-4-one (3.28)



Chemical Formula: $C_{18}H_{22}OS_2Si$
Exact Mass: 346,0881
Molecular Weight: 346,5822

Following general one-pot procedure, the reaction was carried out with a solution of **2.12** (130 mg, 0.31 mmol), and cinnamaldehyde (43 μL, 0.34 mmol) in THF (3 mL). Flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether, 1:4 V/V) afforded **3.28** (91 mg, 84%) as an orange oil consisting of an inseparable mixture of 2 diastereoisomers (1:1).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 7.38–7.26 (m, 5H, 5 × C***H***-Ar), 6.62 (t, J = 16.4 Hz, 1H, ArC***H***=CH), 6.22 (dd, J = 15.8, 8.1 Hz, 0.5H, ArCH=C***H***), 6.20 (dd, J = 15.7, 8.5 Hz, 0.5H, ArCH=C***H***), 4.38 (ddd, J = 16.0, 8.0, 0.6 Hz, 0.5H, ArCH=CHC***H***S), 4.30 (dddd, J = 9.0, 7.8, 4.0, 0.9 Hz, 0.5H, ArCH=CHC***H***S), 3.32 (m, 1H, C***H***$SiMe_3$), 3.05–2.75 (m, 4H, C(O)C$\boldsymbol{H_2}$ + C$\boldsymbol{H_2}$CH$SiMe_3$), 0.14 (s, 4.5H, SiC$\boldsymbol{H_3}$), 0.10 (s, 4.5H, SiC$\boldsymbol{H_3}$).

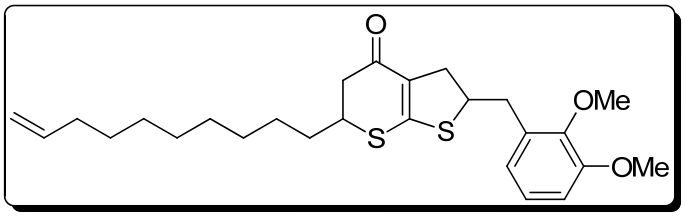
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 187.8 (C=O), 187.5 (C=O), 163.0 (C), 162.0 (C), 135.7 (C), 135.5 (C), 134.1 (CH), 133.4 (CH), 129.0 (C), 128.8 (C), 128.6 (2 × CH), 128.5 (2 × CH), 128.4 (CH), 128.2 (CH), 126.6 (4 × CH), 125.3 (CH), 125.1 (CH), 47.5 (CH), 46.4 (CH), 43.3 (CH_2), 42.7 (CH_2), 35.8 (CH), 35.6 (CH_2), 35.5 (CH_2), 35.4 (CH), −2.9 (3 × CH_3), −3.3 (3 × CH_3).

IR (CCl_4): ν_{max} 3063, 3030, 2956, 2896, 2849, 1640, 1527, 1449, 1407, 1351, 1253, 1229, 1150, 997, 964, 932.

MS (CI/NH_3): *m/z* 347 $[M + H]^+$.

HRMS (EI+): *m/z* $[M]^+$ calculated for $C_{18}H_{22}OS_2Si$: 346.0881; found: 346.0885.

6-Dec-9-en-1-yl-2-(2,3-dimethoxybenzyl)-2,3,5,6-tetrahydro-4*H*-thieno[2,3-*b*]thiopyran-4-one (3.29)



Chemical Formula: $C_{26}H_{36}O_3S_2$
Exact Mass: 460,2106
Molecular Weight: 460,6922

Following general one-pot procedure, the reaction was carried out with a solution of **3.20** (234 mg, 0.48 mmol), and undecylenic aldehyde (105 μL, 0.52 mmol) in THF (4 mL). At the second addition of sodium hydride, a "gummy" material precipitated out. It went back into solution after 5 min under vigorous stirring. Flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether, 1:2 V/V) afforded **3.29** (158 mg, 72%) as a pale yellow oil consisting of an inseparable mixture of 2 diastereoisomers (1:1).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 6.95 (t, J = 7.9 Hz, 0.5H, C***H***-Ar), 6.94 (t, J = 7.9 Hz, 0.5H, C***H***-Ar), 6.79 (br d, J = 7.5 Hz, 1H, C***H***-Ar), 6.71 (m, 1H, C***H***-Ar), 5.77 (2 tdd, J = 16.9, 10.1, 6.7 Hz, 2 × 0.5H, CH_2=C***H***), 4.92 (m, 2H, C***H₂***=CH), 4.15 (m, 0.5H, SC***H***CH_2Ar), 4.04 (m, 0.5H, SC***H***CH_2Ar), 3.82 (s, 3H, OC***H₃***), 3.81 (s, 1.5H, OC***H₃***), 3.80 (s, 1.5H, OC***H₃***), 3.52 (m, 1H, C***H***S), 3.16 (dd, J = 15.4, 8.3 Hz, 0.5H, C***H***$_2$Ar), 3.06–2.84 (m, 3.5H, C***H₂***Ar + C***H₂***CHCH_2Ar), 2.69 (ddd, J = 16.4, 3.2, 1.8 Hz, 1H, C(O)C***H***$_2$), 2.53 (t, J = 11.6 Hz, 0.5H, C(O)C***H***$_2$), 2.49 (t, J = 11.6 Hz, 0.5H, C(O)C***H***$_2$), 2.01 (m, 2H, C***H₂***=CHC***H₂***), 1.66 (td, J = 15.6, 7.7 Hz, 2H, C***H₂***CHS), 1.40–1.31 (m, 4H, 2 × C***H₂***), 1.25 (br s, 8H, 4 × C***H₂***).

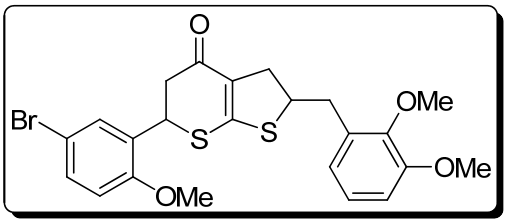
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 188.6 (C=O), 188.4 (C=O), 160.8 (C), 160.7 (C), 152.5 (2 × C), 147.2 (C), 147.1 (C), 138.9 (2 × CH), 131.9 (C), 131.7 (C), 127.3 (C), 126.8 (C), 123.7 (CH), 123.6 (CH), 122.4 (CH), 122.1 (CH), 114.0 (2 × CH_2), 111.2 (CH), 111.1 (CH), 60.4 (CH_3), 60.3 (CH_3), 55.5 (2 × CH_3), 51.0 (CH), 50.0 (CH), 45.1 (CH), 45.0 (CH), 43.7 (CH_2), 43.5 (CH_2), 38.6 (CH_2), 38.3 (CH_2), 36.6 (CH_2), 36.1 (CH_2), 33.9 (CH_2), 33.8 (CH_2), 33.6 (2 × CH_2), 29.1 (4 × CH_2), 28.9 (2 × CH_2), 28.8 (2 × CH_2), 28.7 (2 × CH_2), 26.5 (CH_2), 26.4 (CH_2).

IR (CCl_4): ν_{max} 3076, 2929, 2854, 1641, 1586, 1527, 1478, 1436, 1359, 1270, 1225, 1175, 1083, 1006, 910.

MS (CI/NH_3): m/z 461 $[M + H]^+$.

HRMS (EI+): m/z $[M]^+$ calculated for $C_{26}H_{36}O_3S_2$: 460.2106; found: 460.2106.

6-(5-Bromo-2-methoxyphenyl)-2-(2,3-dimethoxybenzyl)-2,3,5,6-tetrahydro-4*H*-thieno[2,3-*b*]thiopyran-4-one (3.30)



Chemical Formula: $C_{23}H_{23}BrO_4S_2$
Exact Mass: 506,0221
Molecular Weight: 507,4603

Following general one-pot procedure, the reaction was carried out with a solution of **3.20** (230 mg, 0.47 mmol), and 5-bromo-2-anisaldehyde (110 mg, 0.51 mmol) in THF (4 mL). Flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether, 1:1 V/V) afforded **3.30** (190 mg, 80%) as a white foam consisting of an inseparable mixture of 2 diastereoisomers (1:1).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 7.49 (d, J = 2.3 Hz, 0.5H, C***H***-Ar), 7.43 (d, J = 2.3 Hz, 0.5H, C***H***-Ar), 7.36 (m, 1H, C***H***-Ar), 6.97 (t, J = 7.9 Hz, 0.5H, C***H***-Ar), 6.96 (t, J = 7.9 Hz, 0.5H, C***H***-Ar), 6.79 (br d, J = 7.6 Hz, 1H, C***H***-Ar), 6.74 (m, 2H, C***H***-Ar), 5.15 (m, 0.5H, ArC***H***S), 5.12 (m, 0.5H, ArC***H***S), 4.23 (m, 0.5H, SC***H***CH_2Ar), 4.09 (m, 0.5H, SC***H***CH_2Ar), 3.83 (s, 4.5H, OC***H₃***), 3.82 (s, 1.5H, OC***H₃***), 3.80 (s, 1.5H, OC***H₃***), 3.79 (s, 1.5H, OC***H₃***), 3.24 (dd, J = 15.4, 8.3 Hz, 0.5H, C***H***$_2$Ar), 3.12–2.89 (m, 4.5H, C***H₂***Ar + C***H₂***CHCH_2Ar + C(O)C***H₂***), 2.79 (td, J = 16.5, 3.1 Hz, 1H, C(O)C***H₂***).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 188.1 (C=O), 187.8 (C=O), 161.3 (C), 161.0 (C), 155.6 (2 × C), 152.5 (2 × C), 147.2 (C), 147.1 (C), 132.1 (2 × CH), 131.9 (C), 131.6 (C), 130.6 (CH), 130.5 (CH), 128.0 (C), 127.9 (C), 127.4 (C), 126.7 (C), 123.7 (CH), 123.6 (CH), 122.6 (CH),

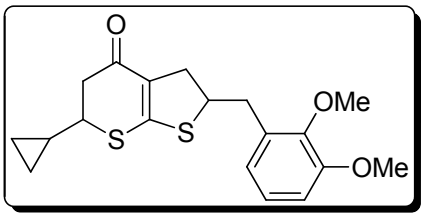
122.0 (CH), 112.8 (2 × C), 112.6 (CH), 112.5 (CH), 111.3 (CH), 111.2 (CH), 60.5 (CH_3), 60.4 (CH_3), 55.7 (2 × CH_3), 55.5 (2 × CH_3), 51.5 (CH), 50.1 (CH), 42.8 (CH_2), 42.5 (CH_2), 41.2 (CH), 41.1 (CH), 38.7 (CH_2), 38.3 (CH_2), 36.8 (CH_2), 36.0 (CH_2).

IR (CCl_4): ν_{max} 3070, 3003, 2939, 2905, 2837, 1640, 1588, 1543, 1528, 1483, 1437, 1404, 1357, 1265, 1229, 1172, 1122, 1083, 1029, 1006, 957, 884.

MS (CI/NH_3): *m/z* 507 $[M + H]^+$.

HRMS (EI+): *m/z* $[M]^+$ calculated for $C_{23}H_{23}BrO_4S_2$: 506.0221; found: 506.0237.

6-Cyclopropyl-2-(2,3-dimethoxybenzyl)-2,3,5,6-tetrahydro-4*H*-thieno[2,3-*b*]thiopyran-4-one (3.31)



Chemical Formula: $C_{19}H_{22}O_3S_2$
Exact Mass: 362,1010
Molecular Weight: 362,5062

Following general one-pot procedure, the reaction was carried out with a solution of **3.20** (228 mg, 0.47 mmol), and cyclopropane carboxaldehyde (38 μL, 0.51 mmol) in THF (4 mL). Flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether, 2:3 V/V) afforded **3.31** (119 mg, 71%) as a very viscous pale yellow oil consisting of an inseparable mixture of 2 diastereoisomers (1:1).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 6.95 (t, J = 7.9 Hz, 1H, C***H***-Ar), 6.79 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H, C***H***-Ar), 6.72 (dd, J = 7.8, 1.3 Hz, 0.5H, C***H***-Ar), 6.71 (dd, J = 7.8, 1.3 Hz, 0.5H, C***H***-Ar), 4.17 (m, 0.5H, SC***H***CH_2Ar), 4.03 (m, 0.5H, SC***H***CH_2Ar), 3.82 (s, 3H, OC***H₃***), 3.81 (s, 1.5H, OC***H₃***), 3.80 (s, 1.5H, OC***H₃***), 3.16 (dd, J = 15.4, 8.3 Hz, 0.5H, CHC***H***S), 3.07–2.61 (m, 6.5H, CHC***H***S + C***H₂***Ar + C***H₂***$CHCH_2$Ar + C(O)C***H₂***), 1.04 (m, 1H, C***H***CHS), 0.62 (m, 2H, C***H₂***CHCHS), 0.29 (m, 2H, C***H₂***CHCHS).

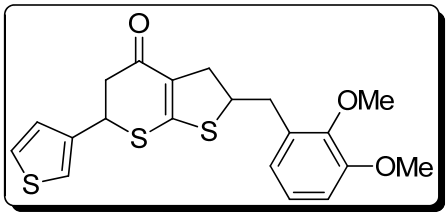
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 188.6 (C=O), 188.3 (C=O), 161.4 (C), 161.2 (C), 152.5 (2 × C), 147.2 (C), 147.1 (C), 131.9 (C), 131.7 (C), 127.5 (C), 126.9 (C), 123.7 (CH), 123.6 (CH), 122.5 (CH), 122.1 (CH), 111.2 (CH), 111.1 (CH), 60.4 (2 × CH_3), 55.5 (2 × CH_3), 51.2, (CH), 51.0 (CH), 50.8 (CH), 49.9 (CH), 43.9 (CH_2), 43.6 (CH_2), 38.7 (CH_2), 38.3 (CH_2), 36.7 (CH_2), 36.1 (CH_2), 14.7 (2 × CH), 5.2 (CH_2), 5.1 (CH_2), 4.6 (CH_2), 4.5 (CH_2).

IR (CCl_4): ν_{max} 3082, 3004, 2937, 2904, 2836, 1641, 1585, 1543, 1528, 1480, 1433, 1357, 1267, 1226, 1175, 1083, 1007, 952.

MS (CI/NH_3): *m/z* 363 $[M + H]^+$.

HRMS (EI+): *m/z* $[M]^+$ calculated for $C_{19}H_{22}O_3S_2$: 362.1010; found: 362.1009.

2-(2,3-Dimethoxybenzyl)-6-(3-thienyl)-2,3,5,6-tetrahydro-4*H*-thieno[2,3-*b*]thiopyran-4-one (3.32)



Chemical Formula: $C_{20}H_{20}O_3S_3$
Exact Mass: 404,0575
Molecular Weight: 404,5660

Following general one-pot procedure, the reaction was carried out with a solution of **3.20** (280 mg, 0.57 mmol), and 3-thiophenecarboxaldehyde (55 μL, 0.63 mmol) in THF (4 mL). Flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether, 2:3 V/V) afforded **3.32** (207 mg, 90%) as a white foam consisting of an inseparable mixture of 2 diastereoisomers (1:1).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 7.32 (dd, J = 5.0, 3.0 Hz, 0.5H, C***H***-thiophene), 7.30 (dd, J = 5.0, 3.0 Hz, 0.5H, C***H***-thiophene), 7.22 (m, 1H, C***H***-thiophene), 7.09 (dd, J = 5.0, 1.2 Hz, 0.5H, C***H***-thiophene), 7.06 (dd, J = 5.0, 1.2 Hz, 0.5H, C***H***-thiophene), 6.98 (t, J = 7.9 Hz, 0.5H, C***H***-Ar), 6.97 (t, J = 7.9 Hz, 0.5H, C***H***-Ar), 6.82 (br d, J = 8.2 Hz, 1H, C***H***-Ar), 6.76 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 0.5H, C***H***-Ar), 6.73 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 0.5H, C***H***-Ar), 4.83 (m, 0.5H, ArC***H***S), 4.80 (m, 0.5H, ArC***H***S), 4.21 (m, 0.5H, SC***H***CH_2Ar), 4.09 (m, 0.5H, SC***H***CH_2Ar), 3.84 (br s, 4.5H, OC***H$_3$***), 3.82 (s, 1.5H, OC***H$_3$***), 3.22 (dd, J = 15.4, 8.3 Hz, 0.5H, C***H***$_2$Ar), 3.13–2.89 (m, 5.5H, C***H$_2$***Ar + C***H$_2$***$CHCH_2$Ar + C(O)C***H$_2$***).

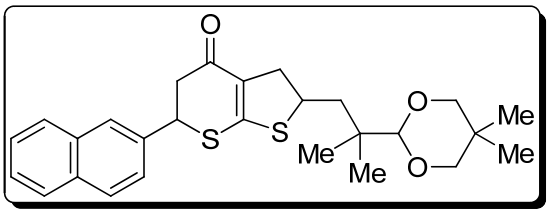
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 187.9 (C=O), 187.7 (C=O), 160.7 (C), 160.6 (C), 152.5 (2 × C), 147.2 (C), 147.1 (C), 138.3 (C), 138.2 (C), 131.9 (C), 131.6 (C), 127.7 (C), 127.1 (C), 126.7 (2 × CH), 126.3 (2 × CH), 123.7 (CH), 123.6 (CH), 122.8 (2 × CH), 122.5 (CH), 122.1 (CH), 111.3 (CH), 111.2 (CH), 60.4 (2 × CH_3), 55.5 (2 × CH_3), 51.5 (CH), 50.2 (CH), 43.9 (CH_2), 43.6 (CH), 43.6 (CH_2), 43.4 (CH), 38.7 (CH_2), 38.3 (CH_2), 36.7 (CH_2), 36.0 (CH_2).

IR (CCl_4): ν_{max} 3000, 2937, 2906, 2835, 1640, 1587, 1527, 1479, 1434, 1356, 1268, 1227, 1176, 1151, 1083, 1047, 1005, 869, 832.

MS (CI/NH_3): *m/z* 405 $[M + H]^+$.

HRMS (EI+): *m/z* $[M]^+$ calculated for $C_{20}H_{20}O_3S_3$: 404.0575; found: 404.0572.

2-(2-(5,5-Dimethyl-1,3-dioxan-2-yl)-2-methylpropyl)-6-(2-naphthyl)-2,3,5,6-tetrahydro-4*H*-thieno[2,3-*b*]thiopyran-4-one (3.33)



Chemical Formula: $C_{27}H_{32}O_3S_2$
Exact Mass: 468,1793
Molecular Weight: 468,6712

Following general one-pot procedure, the reaction was carried out with a solution of **3.21** (175 mg, 0.34 mmol), and 2-naphthaldehyde (59 mg, 0.38 mmol) in THF (3 mL). Flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether, 1:3 V/V) afforded **3.33** (143 mg, 89%) as a white foam consisting of an inseparable mixture of 2 diastereoisomers (1:1).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 7.81 (m, 4H, 4 × C***H***-Ar), 7.49 (m, 3H, 3 × C***H***-Ar), 4.91 (dd, J = 5.0, 3.3 Hz, 0.5H, ArC***H***S), 4.87 (m, 0.5H, ArC***H***S), 4.15 (m, 0.5H, SC***H***CH_2C), 4.08 (m, 0.5H, SC***H***CH_2C), 4.06 (s, 0.5H, C***H***(OR)(OR)), 4.05 (s, 0.5H, C***H***(OR)(OR)), 3.60 (m, 2H, C***H₂***O), 3.38 (m, 3H, C***H₂***O + C***H***$_2$CHCH$_2$C), 3.21 (dd, J = 13.4, 2.9 Hz, 0.5H, C***H***$_2$CHCH$_2$C), 3.16 (dd, J = 13.4, 3.1 Hz, 0.5H, C***H***$_2$CHCH$_2$C), 2.95 (m, 1.5H, C(O)C***H₂***), 2.76 (dd, J = 15.1, 11.8 Hz, 0.5H, C(O)C***H***$_2$), 2.00 (m, 1H, C***H***$_2$C), 1.91 (m, 1H, C***H***$_2$C), 1.16 (s, 3H, C***H₃***), 0.98 (s, 6H, 2 × C***H₃***), 0.70 (s, 3H, C***H₃***).

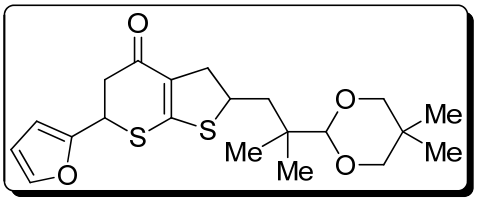
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 187.8 (C=O), 187.7 (C=O), 162.4 (C), 161.3 (C), 135.0 (C), 134.7 (C), 133.1 (3 × C), 133.0 (C), 128.8 (2 × CH), 128.0 (C), 127.9 (2 × CH), 127.6 (2 × CH), 127.5 (C), 126.6 (CH), 126.5 (3 × CH), 125.0 (CH), 124.9 (CH), 106.6 (CH), 106.4 (CH), 77.1 (2 × CH_2), 77.0 (2 × CH_2), 48.9 (2 × CH), 48.5 (2 × CH), 47.1 (2 × CH), 45.0 (CH_2), 44.0 (CH_2), 43.7 (CH_2), 43.2 (CH_2), 41.4 (CH_2), 41.2 (CH_2), 37.7 (C), 37.6 (C), 30.0 (2 × C), 22.9 (2 × CH_3), 22.8 (CH_3), 22.7 (2 × CH_3), 22.5 (CH_3), 21.6 (2 × CH_3).

IR (CCl_4): ν_{max} 3059, 2956, 2906, 2845, 1640, 1528, 1470, 1395, 1359, 1250, 1112, 1037, 995, 852.

MS (CI/NH_3): m/z 469 $[M + H]^+$.

HRMS (EI+): m/z $[M]^+$ calculated for $C_{27}H_{32}O_3S_2$: 468.1793; found: 468.1790.

2-(2-(5,5-Dimethyl-1,3-dioxan-2-yl)-2-methylpropyl)-6-(2-furyl)-2,3,5,6-tetrahydro-4*H*-thieno[2,3-*b*]thiopyran-4-one (3.34)



Chemical Formula: $C_{21}H_{28}O_4S_2$
Exact Mass: 408,1429
Molecular Weight: 408,5746

Following general one-pot procedure, the reaction was carried out with a solution of **3.21** (227 mg, 0.44 mmol), and 2-furfuraldehyde (41 μL, 0.50 mmol) in THF (4 mL). Flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether, 2:3 V/V) afforded **3.34** (148 mg, 82%) as a very viscous yellow oil consisting of an inseparable mixture of 2 diastereoisomers (1:1).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 7.36 (dd, J = 1.7, 0.6 Hz, 0.5H, C***H***-Ar), 7.34 (dd, J = 1.8, 0.7 Hz, 0.5H, C***H***-Ar), 6.31 (dd, J = 3.3, 1.9 Hz, 0.5H, C***H***-Ar), 6.28 (dd, J = 3.3, 1.9 Hz, 0.5H, C***H***-Ar), 6.24 (d, J = 3.3 Hz, 0.5H, C***H***-Ar), 6.19 (d, J = 3.3 Hz, 0.5H, C***H***-Ar), 4.79 (dd, J = 11.9, 3.5 Hz, 0.5H, ArC***H***S), 4.71 (dd, J = 8.4, 4.6 Hz, 0.5H, ArC***H***S), 4.05 (m, 1H, SC***H***CH_2C), 4.01 (s, 0.5H, C***H***(OR)(OR)), 4.00 (s, 0.5H, C***H***(OR)(OR)), 3.56 (m, 2H, C***H₂***O), 3.37–3.24 (m, 3H, C***H₂***O + C***H***$_2$CHCH$_2$C), 3.05–2.87 (m, 2H, C***H***$_2$CHCH$_2$C + C(O)C***H***$_2$), 2.76 (dd, J = 15.3, 9.1 Hz, 0.5H, C(O)C***H***$_2$), 2.70 (dd, J = 15.2, 10.7 Hz, 0.5H, C(O)C***H***$_2$), 1.92 (m, 1H, C***H***$_2$C), 1.89 (m, 1H, C***H***$_2$C), 1.11 (s, 1.5H, C***H₃***), 1.10 (s, 1.5H, C***H₃***), 0.92 (s, 3H, C***H₃***), 0.91 (s, 3H, C***H₃***), 0.68 (s, 1.5H, C***H₃***), 0.67 (s, 1.5H, C***H₃***).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 187.0 (C=O), 186.9 (C=O), 161.1 (C), 160.0 (C), 150.8 (C), 150.4 (C), 142.8 (CH), 142.7 (CH), 127.6 (C), 127.3 (C), 110.5 (2 × CH), 107.9 (CH),

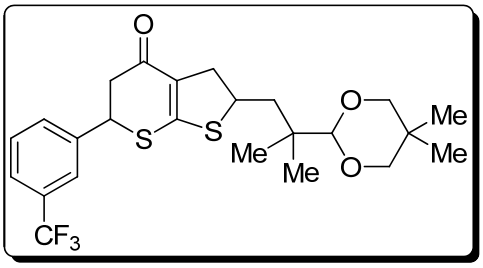
107.8 (CH), 106.5 (CH), 106.4 (CH), 77.1 (2 × CH_2), 77.0 (2 × CH_2), 48.1 (CH), 47.5 (CH), 44.1 (CH_2), 43.5 (CH_2), 41.3 (2 × CH_2), 41.2 (CH), 41.2 (CH_2), 40.9 (CH_2), 40.7 (CH), 37.6 (2 × C), 30.0 (2 × C), 22.8 (2 × CH_3), 22.7 (3 × CH_3), 22.5 (CH_3), 21.6 (2 × CH_3).

IR (CCl_4): ν_{max} 2956, 2906, 2844, 1641, 1529, 1470, 1395, 1360, 1246, 1175, 1112, 1036, 1000, 934.

MS (CI/NH_3): *m/z* 409 $[M + H]^+$.

HRMS (EI+): *m/z* $[M]^+$ calculated for $C_{21}H_{28}O_4S_2$: 408.1429; found: 408.1431.

2-(2-(5,5-Dimethyl-1,3-dioxan-2-yl)-2-methylpropyl)-6-(3-(trifluoromethyl)phenyl)-2,3,5,6-tetrahydro-4*H*-thieno[2,3-*b*]thiopyran-4-one (3.35)



Chemical Formula: $C_{24}H_{29}F_3O_3S_2$
Exact Mass: 486,1510
Molecular Weight: 486,6105

Following general one-pot procedure, the reaction was carried out with a solution of **3.21** (202 mg, 0.39 mmol), and 3-(trifluoromethyl)benzaldehyde (58 μL, 0.43 mmol) in THF (4 mL). Flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether, 2:5 V/V) afforded **3.35** (155 mg, 81%) as a white foam consisting of an inseparable mixture of 2 diastereoisomers (1:1).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 7.61–7.45 (m, 4H, 4 × C***H***-Ar), 4.78 (dd, J = 7.6, 3.2 Hz, 0.5H, ArC***H***S), 4.75 (dd, J = 5.8, 3.2 Hz, 0.5H, ArC***H***S), 4.10 (m, 1H, SC***H***CH_2C), 4.03 (s, 1H, C***H***(OR)(OR)), 3.57 (m, 2H, C***H$_2$***O), 3.37–3.24 (m, 3H, C***H$_2$***O + C***H$_2$***$CHCH_2$C), 3.04 (m, 1H, C***H$_2$***$CHCH_2$C), 2.91–2.81 (m, 1.5H, C(O)C***H$_2$***), 2.70 (dd, J = 15.1, 11.7 Hz, 0.5H, C(O)C***H$_2$***), 1.96 (m, 1H, C***H$_2$***C), 1.88 (m, 1H, C***H$_2$***C), 1.12 (s, 3H, C***H$_3$***), 0.94 (s, 6H, 2 × C***H$_3$***), 0.68 (s, 3H, C***H$_3$***).

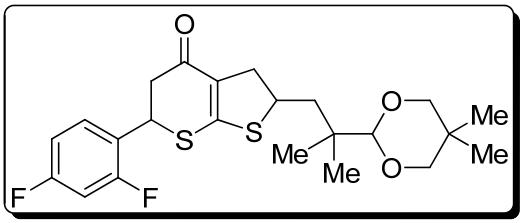
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 187.0 (C=O), 186.9 (C=O), 161.8 (C), 160.6 (C), 138.9 (C), 138.6 (C), 131.3 (q, $^2J_{F-C}$ = 32.6 Hz, C), 131.2 (q, $^2J_{F-C}$ = 32.6 Hz, C), 130.8 (CH), 130.7 (CH), 129.6 (CH), 129.5 (CH), 128.1 (C), 127.7 (C), 125.5 (q, $^3J_{F-C}$ = 3.1 Hz, CH), 125.3 (q, $^3J_{F-C}$ = 3.6 Hz, CH), 124.3 (2 q, $^3J_{F-C}$ = 3.6 Hz, 2 × CH), 123.6 (2 q, $^1J_{F-C}$ = 272.2 Hz, 2 × CF_3), 106.6 (CH), 106.4 (CH), 77.1 (2 × CH_2), 77.0 (2 × CH_2), 48.7 (CH), 48.0 (CH), 47.6 (CH), 47.3 (CH), 45.0 (CH_2), 43.7 (CH_2), 43.5 (CH_2), 43.2 (CH_2), 41.3 (CH_2), 41.1 (CH_2), 37.7 (C), 37.6 (C), 30.0 (2 × C), 22.8 (3 × CH_3), 22.7 (2 × CH_3), 22.5 (CH_3), 21.6 (2 × CH_3).

IR (CCl_4): ν_{max} 2956, 2907, 2845, 1641, 1542, 1528, 1469, 1454, 1395, 1357, 1329, 1251, 1225, 1174, 1135, 1113, 1076, 1037, 994, 935, 901.

MS (CI/NH_3): *m/z* 487 $[M + H]^+$.

HRMS (EI+): *m/z* $[M]^+$ calculated for $C_{24}H_{29}F_3O_3S_2$: 486.1510; found: 486.1512.

6-(2,4-Difluorophenyl)-2-(2-(5,5-dimethyl-1,3-dioxan-2-yl)-2-methylpropyl)-2,3,5,6-tetrahydro-4*H*-thieno[2,3-*b*]thiopyran-4-one (3.36)



Chemical Formula: $C_{23}H_{28}F_2O_3S_2$
Exact Mass: 454,1448
Molecular Weight: 454,5934

Following general one-pot procedure, the reaction was carried out with a solution of **3.21** (218 mg, 0.43 mmol), and 2,4-difluorobenzaldehyde (51 μL, 0.47 mmol) in THF (4 mL). Flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether, 2:5 V/V) afforded **3.36** (159 mg, 82%) as a white foam consisting of an inseparable mixture of 2 diastereoisomers (1:1).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 7.38 (dt, J = 8.2, 7.9, 5.9 Hz, 0.5H, C***H***-Ar), 7.33 (dt, J = 8.6, 8.3, 6.0 Hz, 0.5H, C***H***-Ar), 6.90–6.78 (m, 2H, 2 × C***H***-Ar), 4.96 (m, 1H, ArC***H***S), 4.07 (m, 1H, SC***H***CH_2C), 4.02 (s, 1H, C***H***(OR)(OR)), 3.56 (m, 2H, C***H$_2$***O), 3.37–3.24 (m, 3H, C***H$_2$***O + C***H***$_2$CHC***H***$_2$C), 3.01 (m, 1H, C***H***$_2$CHC***H***$_2$C), 2.87–2.67 (m, 2H, C(O)C***H$_2$***), 1.94 (m, 1H, C***H***$_2$C), 1.88 (m, 1H, C***H***$_2$C), 1.11 (s, 3H, C***H$_3$***), 0.93 (s, 6H, 2 × C***H$_3$***), 0.67 (s, 3H, C***H$_3$***).

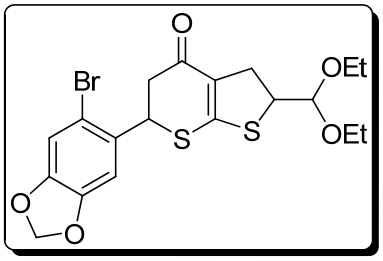
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 187.1 (2 × C=O), 162.7 (2 dd, J = 251.0, 12.2 Hz, 2 × CF), 161.9 (C), 160.9 (C), 160.3 (2 dd, J = 251.2, 11.7 Hz, 2 × CF), 129.5 (dd, J = 10.0, 4.7 Hz, CH), 129.3 (dd, J = 9.9, 4.5 Hz, CH), 127.8 (C), 127.4 (C), 121.3 (dd, J = 13.8, 3.9 Hz, C), 120.9 (dd, J = 13.8, 3.9 Hz, C), 111.9 (dd, J = 21.3, 3.7 Hz, CH), 111.7 (dd, J = 21.3, 3.6 Hz, CH), 106.5 (CH), 106.4 (CH), 104.5 (t, $^2J_{F-C}$ = 25.6 Hz, CH), 104.4 (t, $^2J_{F-C}$ = 25.6 Hz, CH), 77.1 (2 × CH_2), 77.0 (2 × CH_2), 48.5 (CH), 47.4 (CH), 44.6 (CH_2), 43.3 (CH_2), 43.0 (CH_2), 42.6 (CH_2), 41.3 (CH_2), 41.1 (CH_2), 40.7 (d, $^4J_{F-C}$ = 2.6 Hz, CH), 40.3 ($^4J_{F-C}$ = 2.6 Hz, CH), 37.7 (C), 37.6 (C), 30.0 (2 × C), 22.8 (3 × CH_3), 22.7 (2 × CH_3), 22.5 (CH_3), 21.6 (2 × CH_3).

IR (CCl_4): ν_{max} 2956, 2906, 2845, 1639, 1528, 1511, 1469, 1430, 1395, 1361, 1279, 1250, 1140, 1111, 1036, 994, 976, 938, 850, 819.

MS (CI/NH_3): *m/z* 455 $[M + H]^+$.

HRMS (EI+): *m/z* $[M]^+$ calculated for $C_{23}H_{28}F_2O_3S_2$: 454.1448; found: 454.1447.

6-(6-Bromo-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(diethoxymethyl)-2,3,5,6-tetrahydro-4*H*-thieno[2,3-*b*]thiopyran-4-one (3.37)



Chemical Formula: $C_{19}H_{21}BrO_5S_2$
Exact Mass: 472,0014
Molecular Weight: 473,4010

Following general one-pot procedure, the reaction was carried out with a solution of **3.22** (199 mg, 0.45 mmol), and 6-bromopiperonal (113 mg, 0.49 mmol) in THF (4 mL). Flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether, 2:3 V/V) afforded **3.37** (180 mg, 85%) as a white solid consisting of an inseparable mixture of 2 diastereoisomers (1:1).

This compound was also prepared this way:

To a magnetically stirred suspension of sodium hydride (57 mg, 1.43 mmol) in THF (2 mL) was added **3.22** (255 mg, 0.57 mmol) in THF (3 mL). After 15 min, 6-bromopiperonal (145 mg, 0.63 mmol) was added portionwise at room temperature. A "gummy" precipitate was observed. After 10 min, it went back into solution. After 5 min, hydrogen evolution was observed, and 10 min later the reaction mixture was hydrolyzed (5 mL), extracted with ethyl acetate (3 × 10 mL), dried ($MgSO_4$), filtered and then concentrated *in vacuo* to afford a crude material which was purified by flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether, 2:3 V/V) to yield **3.37** (230 mg, 85%) as a white solid consisting of an inseparable mixture of 2 diastereoisomers (1:1).

mp: 161–163 °C.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 7.00 (s, 0.5H, C***H***-Ar), 6.99 (s, 0.5H, C***H***-Ar), 6.95 (s, 0.5H, C***H***-Ar), 6.94 (s, 0.5H, C***H***-Ar), 5.99 (s, 1H, OC***H***$_2$O), 5.98 (s, 1H, OC***H***$_2$O), 5.15 (dd, J = 3.6, 1.0 Hz, 0.5H, ArC***H***S), 5.12 (dd, J = 3.6, 1.0 Hz, 0.5H, ArC***H***S), 4.60 (d, J = 7.9 Hz, 0.5H, C***H***(OEt)(OEt)), 4.43 (d, J = 8.0 Hz, 0.5H, C***H***(OEt)(OEt)), 4.10 (m, 0.5H, SC***H***CH), 3.94 (m, 0.5H, SC***H***CH), 3.75–3.51 (m, 4H, 2 × CH_3C***H***$_2$O), 3.29–3.12 (m, 1H, C***H***$_2$CHCH), 3.02–2.76 (m, 3H, C***H***$_2$CHCH + C(O)C***H***$_2$), 1.20 (m, 6H, 2 × C***H***$_3$$CH_2$O).

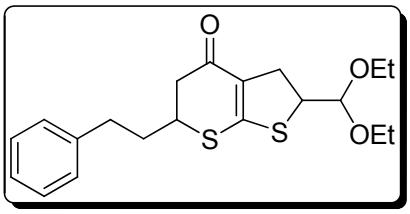
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 187.4 (2 × C=O), 160.8 (C), 160.6 (C), 148.4 (C), 147.8 (C), 129.6 (2 × C), 127.5 (2 × C), 127.1 (2 × C), 114.7 (2 × C), 113.1 (2 × CH), 107.9 (2 × CH), 104.2 (CH), 103.7 (CH), 102.1 (2 × CH_2), 63.7 (CH_2), 63.3 (CH_2), 62.2 (CH_2), 62.0 (CH_2), 52.4 (CH), 51.5 (CH), 47.6 (2 × CH), 43.3 (CH_2), 43.1 (CH_2), 34.9 (CH_2), 34.7 (CH_2), 15.2 (2 × CH_3), 15.1 (2 × CH_3).

IR (CCl_4): ν_{max} 2978, 2928, 2892, 1643, 1532, 1508, 1480, 1404, 1355, 1252, 1118, 1058, 995, 937.

MS (CI/NH_3): m/z 428 $[M - OEt]^+$, 473 $[M + H]^+$.

HRMS (EI+): m/z $[M]^+$ calculated for $C_{19}H_{21}BrO_5S_2$: 472.0014; found: 472.0017.

2-(Diethoxymethyl)-6-(2-phenylethyl)-2,3,5,6-tetrahydro-4*H*-thieno[2,3-*b*]thiopyran-4-one (3.38)



Chemical Formula: $C_{20}H_{26}O_3S_2$
Exact Mass: 378,1323
Molecular Weight: 378,5486

Following general one-pot procedure, the reaction was carried out with a solution of **3.22** (197 mg, 0.44 mmol), and 3-phenylpropionaldehyde (65 μL, 0.49 mmol) in THF (4 mL). Flash

chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether, 2:3 V/V) afforded **3.38** (60 mg, 36%) as a very viscous yellow oil consisting of an inseparable mixture of 2 diastereoisomers (1:1).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 7.31–7.15 (m, 5H, 5 × C***H***-Ar), 4.54 (d, J = 8.0 Hz, 0.5H, C***H***(OEt)(OEt)), 4.46 (d, J = 8.0 Hz, 0.5H, C***H***(OEt)(OEt)), 4.04 (m, 0.5H, SC***H***CH), 3.93 (m, 0.5H, SC***H***CH), 3.76–3.47 (m, 5H, 2 × $CH_3C\boldsymbol{H_2}O$ + C***H***S), 3.20 (dd, J = 15.9, 9.5 Hz, 0.5H, $C\boldsymbol{H_2}CHCH$), 3.12 (d, J = 7.7 Hz, 1H, $C\boldsymbol{H_2}CHCH$), 2.98 (dd, J = 15.9, 7.9 Hz, 0.5H, $C\boldsymbol{H_2}CHCH$), 2.81–2.67 (m, 3H, $C(O)C\boldsymbol{H_2}$ + $PhC\boldsymbol{H_2}$), 2.56 (m, 1H, $PhC\boldsymbol{H_2}$), 2.02 (m, 2H, $PhCH_2C\boldsymbol{H_2}$), 1.21 (m, 6H, 2 × $C\boldsymbol{H_3}CH_2O$).

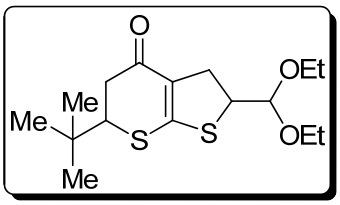
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 188.2 (2 × C=O), 160.3 (C), 160.2 (C), 140.1 (2 × C), 128.5 (4 × CH), 128.3 (4 × CH), 127.3 (C), 127.1 (C), 126.3 (2 × CH), 104.1 (CH), 103.9 (CH), 63.6 (CH_2), 63.3 (CH_2), 62.2 (CH_2), 62.0 (CH_2), 52.0 (CH), 51.5 (CH), 44.1 (2 × CH), 43.5 (CH_2), 43.4 (CH_2), 35.4 (2 × CH_2), 34.9 (CH_2), 34.8 (CH_2), 32.6 (2 × CH_2), 15.2 (2 × CH_3), 15.1 (2 × CH_3).

IR (CCl_4): ν_{max} 3064, 2978, 2930, 1643, 1533, 1449, 1359, 1257, 1117, 1061, 999, 897.

MS (CI/NH_3): m/z 333 $[M - OEt]^+$, 379 $[M + H]^+$.

HRMS (EI+): m/z $[M]^+$ calculated for $C_{20}H_{26}O_3S_2$: 378.1323; found: 378.1324.

6-*tert*-Butyl-2-(diethoxymethyl)-2,3,5,6-tetrahydro-4*H*-thieno[2,3-*b*]thiopyran-4-one (3.39)



Chemical Formula: $C_{16}H_{26}O_3S_2$
Exact Mass: 330,1323
Molecular Weight: 330,5058

Following general one-pot procedure, the reaction was carried out with a solution of **3.22** (210 mg, 0.47 mmol), and pivaldehyde (58 μL, 0.52 mmol) in THF (4 mL). Flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether, 1:2 V/V) afforded **3.39** (116 mg, 74%) as a viscous pale yellow oil consisting of an inseparable mixture of 2 diastereoisomers (1:1).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 4.54 (d, J = 8.0 Hz, 0.5H, C***H***(OEt)(OEt)), 4.34 (d, J = 8.1 Hz, 0.5H, C***H***(OEt)(OEt)), 4.04 (m, 0.5H, SC***H***CH), 3.82 (m, 0.5H, SC***H***CH), 3.70–3.40 (m, 5H, 2 × $CH_3C\boldsymbol{H_2}O$ + C***H***S), 3.15 (m, 1H, $C\boldsymbol{H_2}CHCH$), 3.03 (dd, J = 16.0, 9.6 Hz, 0.5H, $C\boldsymbol{H_2}CHCH$), 2.85 (dd, J = 15.7, 9.2 Hz, 0.5H, $C\boldsymbol{H_2}CHCH$), 2.67 (m, 1H, $C(O)C\boldsymbol{H_2}$), 2.48 (m, 1H, $C(O)C\boldsymbol{H_2}$), 1.15 (m, 6H, 2 × $C\boldsymbol{H_3}CH_2O$), 0.99 (s, 4.5H, $C\boldsymbol{H_3}$), 0.98 (s, 4.5H, $C\boldsymbol{H_3}$).

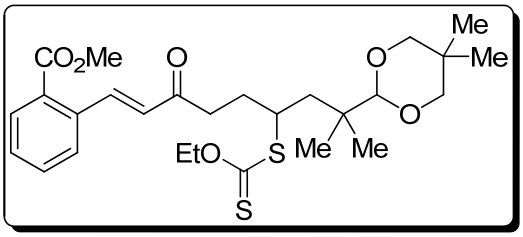
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 189.1 (2 × C=O), 161.6 (C), 161.3 (C), 127.2 (C), 126.6 (C), 104.2 (CH), 103.7 (CH), 63.7 (CH_2), 63.0 (CH_2), 62.1 (CH_2), 61.7 (CH_2), 56.9 (2 × CH), 52.2 (CH), 51.2 (CH), 39.5 (CH_2), 39.3 (CH_2), 34.8 (CH_2), 32.6 (CH_2), 33.9 (2 × C), 27.2 (6 × CH_3), 15.2 (2 × CH_3), 15.1 (2 × CH_3).

IR (CCl_4): ν_{max} 2969, 2935, 2900, 2882, 1642, 1535, 1470, 1395, 1362, 1259, 1213, 1158, 1117, 1061, 998.

MS (CI/NH$_3$): *m/z* 285 [M − OEt]$^+$, 331 [M + H]$^+$.

HRMS (EI+): *m/z* [M]$^+$ calculated for $C_{16}H_{26}O_3S_2$: 330.1323; found: 330.1323.

Methyl 2-((1*E*)-8-(5,5-dimethyl-1,3-dioxan-2-yl)-6-((ethoxycarbonothioyl)thio)-8-methyl-3-oxonon-1-en-1-yl)benzoate (3.40)



Chemical Formula: $C_{27}H_{38}O_6S_2$
Exact Mass: 522,2110
Molecular Weight: 522,7170

Following general one-pot procedure, the reaction was carried out with a solution of **3.21** (289 mg, 0.56 mmol), and methyl 2-formylbenzoate (102 mg, 0.62 mmol) in THF (4 mL). At the second addition of sodium hydride, a "gummy" material precipitated out. It did not go back into solution. The reaction mixture was then treated as described in the general procedure. Flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether, 1:4 V/V) afforded **3.40** (200 mg, 68%) as a pale yellow oil.

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl$_3$): δ_H 8.30 (d, J = 16.3 Hz, 1H, ArC***H***=CH), 7.92 (dd, J = 7.8, 1.1 Hz, 1H, C***H***-Ar), 7.55 (d, J = 7.2 Hz, 1H, C***H***-Ar), 7.49 (dt, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H, C***H***-Ar), 7.39 (dt, J = 7.7, 1.2 Hz, 1H, C***H***-Ar), 6.49 (d, J = 16.3 Hz, 1H, ArCH=C***H***), 4.58 (m, 2H, CH$_3$C***H$_2$***OC(S)), 4.09 (s, 1H, C***H***(OR)(OR)), 3.90 (m, 1H, C***H***SC(S)), 3.88 (s, 3H, C(O)OC***H$_3$***), 3.54 (m, 2H, C***H$_2$***O), 3.34 (dd, J = 11.0, 4.4 Hz, 2H, C***H$_2$***O), 2.83 (m, 2H, C(O)C***H$_2$***), 2.13 (m, 1H, C(O)CH$_2$C***H$_2$***), 1.95 (m, 1H, C(O)CH$_2$C***H$_2$***), 1.75 (dd, J = 15.1, 7.6 Hz, 1H, C***H$_2$***C), 1.68 (dd, J = 15.1, 4.0 Hz, 1H, C***H$_2$***C), 1.36 (t, J = 7.1 Hz, 3H, C***H$_3$***CH$_2$OC(S)), 1.10 (s, 3H, C***H$_3$***), 0.99 (s, 3H, C***H$_3$***), 0.96 (s, 3H, C***H$_3$***), 0.65 (s, 3H, C***H$_3$***).

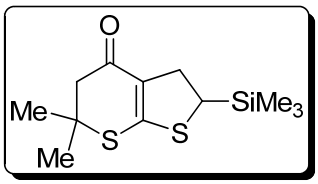
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl$_3$): δ_C 214.1 (C=S), 199.5 (C=O), 166.9 (C(O)O), 141.7 (CH), 136.4 (C), 132.3 (CH), 130.7 (CH), 129.6 (C), 129.3 (CH), 129.1 (CH), 127.6 (CH), 106.2 (CH), 77.0 (2 × CH$_2$), 69.5 (CH$_2$), 52.2 (CH), 46.3 (CH), 41.2 (CH$_2$), 38.0 (C), 36.9 (CH$_2$), 31.7 (CH$_2$), 30.0 (C), 22.8 (CH$_3$), 22.5 (CH$_3$), 22.2 (CH$_3$), 21.6 (CH$_3$), 13.7 (CH$_3$).

IR (CCl$_4$): ν_{max} 3069, 2955, 2846, 1724, 1672, 1615, 1474, 1394, 1366, 1261, 1214, 1113, 1054, 980.

MS (CI/NH$_3$): *m/z* 523 [M + H]$^+$, 540 [M + NH$_4$]$^+$.

HRMS (EI+): *m/z* [M]$^+$ calculated for $C_{27}H_{38}O_6S_2$: 522.2110; found: 522.2106.

6,6-Dimethyl-2-(trimethylsilyl)-2,3,5,6-tetrahydro-4*H*-thieno[2,3-*b*]thiopyran-4-one (3.7)



Chemical Formula: $C_{12}H_{20}OS_2Si$
Exact Mass: 272,0725
Molecular Weight: 272,5021

Following general one-pot procedure, the reaction was carried out with a solution of **2.12** (179 mg, 0.43 mmol), and acetone (35 μL, 0.48 mmol) in THF (3 mL). Flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether, 1:3 V/V) afforded **3.7** (56 mg, 48%) as a white solid.

mp: 65–68 °C.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 3.27 (dd, J = 14.1, 8.4 Hz, 1H, C***H***$SiMe_3$), 2.96 (dd, J = 11.9, 8.5 Hz, 1H, C***H***$_2$CHSiMe$_3$), 2.86 (dd, J = 14.1, 11.9 Hz, 1H, C***H***$_2$CHSiMe$_3$), 2.62 (d, J = 16.0 Hz, 1H, C(O)C***H***$_2$), 2.48 (d, J = 16.0 Hz, 1H, C(O)C***H***$_2$), 1.43 (s, 3H, C***H***$_3$), 1.40 (s, 3H, C***H***$_3$), 0.08 (s, 9H, SiC***H***$_3$).

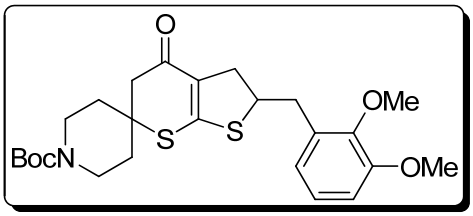
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 188.5 (C=O), 162.3 (C), 127.4 (C), 51.9 (CH_2), 48.9 (C), 35.5 (CH), 35.4 (CH_2), 28.7 (CH_3), 27.6 (CH_3), −3.1 (3 × CH_3).

IR (CCl_4): ν_{max} 2960, 2894, 1639, 1528, 1455, 1352, 1252, 1226, 1148, 1107, 998, 933, 877.

MS (CI/NH_3): m/z 273 $[M + H]^+$.

HRMS (EI+): m/z $[M]^+$ calculated for $C_{12}H_{20}OS_2Si$: 272.0725; found: 272.0726.

***tert*-Butyl 2′-(2,3-dimethoxybenzyl)-4′-oxo-2′,3′,4′,5′-tetrahydro-1*H*-spiro[piperidine-4,6′-thieno[2,3-*b*]thiopyran]-1-carboxylate (3.41)**



Chemical Formula: $C_{25}H_{33}NO_5S_2$
Exact Mass: 491,1800
Molecular Weight: 491,6632

Following general one-pot procedure, the reaction was carried out with a solution of **3.20** (250 mg, 0.51 mmol), and *N*-boc-4-piperidone (111 mg, 0.56 mmol) in THF (4 mL). Flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether, 2:1 V/V) afforded **3.41** (116 mg, 46%) as a white foam.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 6.97 (t, J = 7.9 Hz, 1H, C***H***-Ar), 6.82 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H, C***H***-Ar), 6.73 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H, C***H***-Ar), 4.13 (m, 1H, SC***H***CH_2Ar), 3.87 (m, 2H, 2 × BocNC***H***$_2$), 3.85 (s, 3H, OC***H***$_3$), 3.82 (s, 3H, OC***H***$_3$), 3.14 (m, 3H, C***H***$_2$Ar + BocNC***H***$_2$), 2.98 (m, 3H, BocNC***H***$_2$ + C***H***$_2$CHCH$_2$Ar), 2.69 (d, J = 16.1 Hz, 1H, C(O)C***H***$_2$), 2.63 (d, J = 16.1 Hz, 1H, C(O)C***H***$_2$), 1.95 (m, 2H, 2 × BocNCH$_2$C***H***$_2$), 1.65 (m, 2H, 2 × BocNCH$_2$C***H***$_2$), 1.44 (s, 9H, 3 × C***H***$_3$).

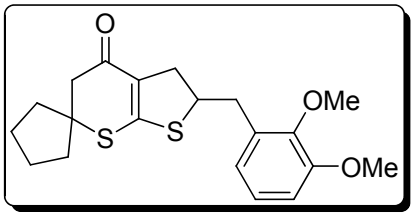
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 187.7 (C=O), 158.7 (C(O)O), 154.3 (C), 152.6 (C), 147.2 (C), 131.7 (C), 126.6 (C), 123.7 (CH), 122.3 (CH), 111.3 (CH), 79.8 (C), 60.4 (CH_3), 55.5 (CH_3), 51.8 (C), 50.7 (CH), 50.6 (2 × CH_2), 38.4 (2 × CH_2), 36.3 (CH_2), 35.3 (CH_2), 34.9 (CH_2), 28.2 (3 × CH_3).

IR (CCl_4): ν_{max} 2972, 2936, 2871, 2838, 1696, 1642, 1530, 1477, 1422, 1362, 1271, 1247, 1172, 1146, 1083, 1007.

MS (CI/NH$_3$): *m/z* 492 $[M + H]^+$.

HRMS (EI+): *m/z* $[M]^+$ calculated for $C_{25}H_{33}NO_5S_2$: 491.1800; found: 491.1790.

2′-(2,3-dimethoxybenzyl)-2′,3′-dihydrospiro[cyclopentane-1,6′-thieno[2,3-*b*]thiopyran]-4′(5′*H*)-one (3.42)



Chemical Formula: $C_{20}H_{24}O_3S_2$
Exact Mass: 376,1167
Molecular Weight: 376,5328

Following general one-pot procedure, the reaction was carried out with a solution of **3.20** (135 mg, 0.27 mmol), and cyclopentanone (27 μL, 0.31 mmol) in THF (3 mL). Flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether, 1:1 V/V) afforded **3.42** (25 mg, 24%) as a pale yellow oil.

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl$_3$): δ_H 6.98 (t, J = 7.9 Hz, 1H, C***H***-Ar), 6.82 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H, C***H***-Ar), 6.75 (dd, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H, C***H***-Ar), 4.13 (m, 1H, SC***H***CH$_2$Ar), 3.85 (s, 3H, OC***H$_3$***), 3.83 (s, 3H, OC***H$_3$***), 3.14 (dd, J = 15.4, 8.4 Hz, 1H, C***H***$_2$Ar), 2.99 (m, 3H, C***H***$_2$Ar + C***H$_2$***CHCH$_2$Ar), 2.74 (d, J = 16.1 Hz, 1H, C(O)C***H$_2$***), 2.67 (d, J = 16.1 Hz, 1H, C(O)C***H$_2$***), 1.98 (m, 2H, 2 × C***H***$_2$), 1.75 (m, 6H, 2 × C***H***$_2$ + 2 × C***H$_2$***).

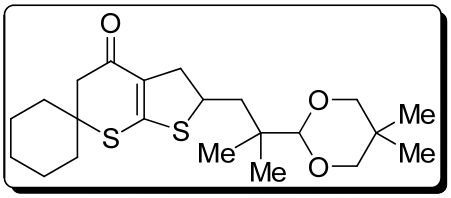
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl$_3$): δ_C 189.1 (C=O), 161.2 (C), 152.7 (C), 147.3 (C), 132.1 (C), 126.9 (C), 123.8 (CH), 122.4 (CH), 111.3 (CH), 60.6 (CH$_3$), 58.9 (C), 55.7 (CH$_3$), 50.8 (CH), 50.1 (CH$_2$), 39.0 (2 × CH$_2$), 38.6 (CH$_2$), 36.5 (CH$_2$), 23.9 (2 × CH$_2$).

IR (CCl$_4$): ν_{max} 2958, 2837, 1639, 1587, 1527, 1479, 1437, 1358, 1271, 1224, 1174, 1082, 1006.

MS (CI/NH$_3$): *m/z* 377 $[M + H]^+$.

HRMS (EI+): *m/z* $[M]^+$ calculated for $C_{20}H_{24}O_3S_2$: 376.1167; found: 376.1167.

2′-(2-(5,5-dimethyl-1,3-dioxan-2-yl)-2-methylpropyl)-2′,3′-dihydrospiro[cyclohexane-1,6′-thieno[2,3-*b*]thiopyran]-4′(5′*H*)-one (3.43)



Chemical Formula: $C_{22}H_{34}O_3S_2$
Exact Mass: 410,1949
Molecular Weight: 410,6336

Following general one-pot procedure, the reaction was carried out with a solution of **3.21** (206 mg, 0.40 mmol), and cyclohexanone (46 μL, 0.44 mmol) in THF (4 mL). Flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether, 2:5 V/V) afforded **3.43** (90 mg, 55%) as a white solid.

mp: 124–126 °C.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 4.01 (s, 1H, C***H***(OR)(OR)), 4.00 (m, 1H, SC***H***CH_2C), 3.55 (m, 2H, C***H₂***O), 3.34 (dd, J = 10.6, 4.7 Hz, 2H, C***H₂***O), 3.23 (dd, J = 15.1, 8.3 Hz, 1H, C***H***$_2$CHCH$_2$C), 2.70 (dd, J = 15.1, 10.1 Hz, 1H, C***H***$_2$CHCH$_2$C), 2.65 (d, J = 16.0 Hz, 1H, C(O)C***H***$_2$), 2.54 (d, J = 16.0 Hz, 1H, C(O)C***H***$_2$), 1.94 (m, 2H, C(O)C***H***$_2$), 1.88 (d, J = 6.4 Hz, 2H, C***H₂***C), 1.64–1.40 (m, 7H, 3 × C***H₂*** + C***H***$_2$), 1.25 (m, 1H, C***H***$_2$), 1.10 (s, 3H, C***H₃***), 0.91 (s, 6H, 2 × C***H₃***), 0.67 (s, 3H, C***H₃***).

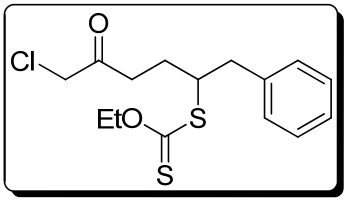
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 188.3 (C=O), 160.8 (C), 126.3 (C), 106.4 (CH), 77.1 (2 × CH_2), 53.9 (C), 51.1 (CH_2), 47.6 (CH), 43.8 (CH_2), 41.2 (CH_2), 37.7 (C), 37.01 (CH_2), 35.3 (CH_2), 30.1 (C), 25.5 (CH_2), 22.9 (CH_3), 22.7 (CH_3), 22.6 (CH_3), 22.1 (CH_2), 21.9 (CH_2), 21.6 (CH_3).

IR (CCl_4): ν_{max} 2936, 2849, 1639, 1531, 1455, 1394, 1364, 1214, 1112, 1036, 994, 942.

MS (CI/NH_3): m/z 411 $[M + H]^+$.

HRMS (EI+): m/z $[M]^+$ calculated for $C_{22}H_{34}O_3S_2$: 410.1949; found: 410.1949.

S-(1-Benzyl-5-chloro-4-oxopentyl) O-ethyl dithiocarbonate (4.26)



Chemical Formula: $C_{15}H_{19}ClO_2S_2$
Exact Mass: 330,0515
Molecular Weight: 330,8932

Following general procedure for radical addition, the reaction was carried out with a solution of **2.4** (5.2 g, 24.4 mmol)[4] and allyl benzene (6.5 mL, 49 mmol), and needed 20 mol % of DLP to go to completion. Flash chromatography on silica gel (ethyl acetate/petroleum ether, 1:20 V/V) afforded **4.26** (6.43 g, 79%) as a yellow liquid.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 7.32–7.15 (m, 5H, 5 × C***H***-Ar), 4.59 (q, J = 7.1 Hz, 2H, CH$_3$C***H₂***OC(S)), 4.00–3.93 (m, 1H, C***H***SC(S)), 3.99 (s, 2H, ClC***H₂***C(O)), 3.14 (dd, J = 13.9, 6.1 Hz, 1H, C***H***$_2$Ph), 2.85 (dd, J = 13.9, 8.4 Hz, 1H, C***H***$_2$Ph), 2.76–2.58 (m, 2H, C(O)C***H₂***), 2.07 (dddd, J = 13.1, 8.9, 6.5, 4.3 Hz, 1H, C(O)CH$_2$C***H***$_2$), 1.79 (dtd, J = 14.8, 8.9, 5.5 Hz, 1H, C(O)CH$_2$C***H***$_2$), 1.38 (t, J = 7.1 Hz, 3H, C***H₃***CH$_2$OC(S)).

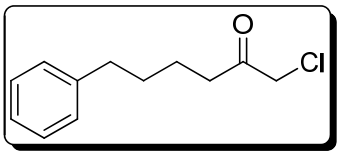
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 213.2 (C=S), 200.9 (C=O), 137.7 (C), 128.9 (2 × CH), 128.1 (2 × CH), 126.4 (CH), 69.7 (CH_2), 51.1 (CH), 47.9 (CH_2), 41.0 (CH_2), 36.6 (CH_2), 26.1 (CH_2), 13.4 (CH_3).

IR (CCl_4): ν_{max} 3064, 3029, 2986, 2929, 2857, 1722, 1601, 1496, 1447, 1404, 1367, 1290, 1218, 1146, 1111, 1054, 1001, 909.

MS (CI/NH_3): m/z 331 $[M + H]^+$, 348 $[M + NH_4]^+$.

(4) Bergeot, O.; Corsi, C.; El Qacemi, M.; Zard, S. Z. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 278.

1-Chloro-6-phenylhexan-2-one (4.27)



Chemical Formula: $C_{12}H_{15}ClO$
Exact Mass: 210,0811
Molecular Weight: 210,6999

A magnetically stirred solution of **4.26** (4.5 g, 13.6 mmol) and *n*-Bu_3SnH (4.4 mL, 16.4 mmol) in heptane (150 mL) was refluxed for 15 min, time after which AIBN (223 mg, 1.4 mmol) was introduced. After 1 h, the solvent was removed *in vacuo* and purification by flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether, 1:20 V/V then 1:15 V/V) afforded **4.27** (2.27 g, 79%) as a pale yellow liquid. The corresponding dehalogenated ketone **4.28** was also formed (<20%).[5]

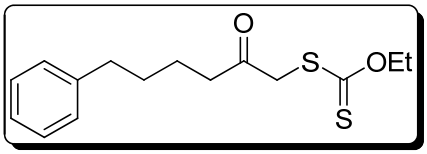
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 7.31–7.25 (m, 2H, 2 × C***H***-Ar), 7.24–7.15 (m, 3H, 3 × C***H***-Ar), 4.03 (s, 2H, ClC***H₂***C(O)), 2.75–2.50 (br m, 4H, C***H***$_2$Ph + C(O)C***H₂***), 1.77–1.58 (br m, 4H, C***H₂***CH_2Ph + C(O)CH_2C***H₂***).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 201.8 (C=O), 141.6 (C), 128.0 (4 × CH), 125.5 (CH), 47.9 (CH_2), 39.1 (CH_2), 35.3 (CH_2), 30.4 (CH_2), 22.8 (CH_2).

IR (CCl_4): ν_{max} 3064, 3028, 2936, 2860, 1722, 1601, 1496, 1454, 1405, 1363, 1287, 1254, 1181, 1097, 1030.

MS (CI/NH_3): *m/z* 228 $[M + NH_4]^+$.

***O*-Ethyl *S*-(2-oxo-6-phenylhexyl) dithiocarbonate (4.29)**



Chemical Formula: $C_{15}H_{20}O_2S_2$
Exact Mass: 296,0905
Molecular Weight: 296,4481

To a magnetically stirred solution of **4.27** (2.27 g, 10.8 mmol) in acetone (20 mL), was added a solution of dithiocarbonic acid *O*-ethyl ester potassium salt (1.9 g, 11.9 mmol) in acetone (20 mL) dropwise at 0 °C. The reaction mixture was then warmed to room temperature and stirred for 20 min. Acetone was removed under reduced pressure and the resulting slurry was suspended in water, extracted 3 times with diethyl ether. The combined organic phases were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and then concentrated under reduced pressure to yield **4.29** as a white solid (3.0 g, 94%). The purity of this material was sufficient for further reaction.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 7.31–7.25 (m, 2H, 2 × C***H***-Ar), 7.24–7.15 (m, 3H, 3 × C***H***-Ar), 4.63 (q, J = 7.1 Hz, 2H, CH_3C***H₂***OC(S)), 3.97 (s, 2H, C(O)C***H₂***SC(S)), 2.70–2.58 (m, 4H, C***H***$_2$Ph + C(O)C***H₂***), 1.70–1.60 (br m, 4H, C***H₂***CH_2Ph + C(O)CH_2C***H₂***), 1.41 (t, J = 7.1 Hz, 3H, C***H₃***CH_2OC(S)).

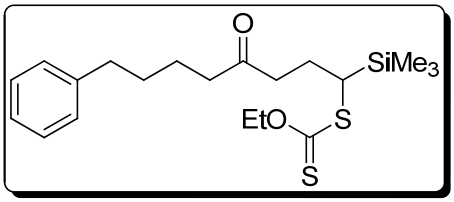
(5) Its analytical data were in total agreement with: Shukla, P.; Hsu, Y.-C.; Cheng, C.-H. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 655.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 213.3 (C=S), 203.0 (C=O), 142.0 (C), 128.3 (2 × CH), 128.2 (2 × CH), 125.7 (CH), 70.7 (CH_2), 45.3 (CH_2), 41.6 (CH_2), 35.6 (CH_2), 30.7 (CH_2), 23.2 (CH_2), 13.7 (CH_3).

IR (CCl_4): ν_{max} 3064, 3027, 2986, 2935, 2861, 1721, 1497, 1454, 1364, 1225, 1112, 1053.

MS (CI/NH_3): *m/z* 297 $[M + H]^+$.

O-Ethyl S-(4-oxo-8-phenyl-1-(trimethylsilyl)octyl) dithiocarbonate (4.30)



Chemical Formula: $C_{20}H_{32}O_2S_2Si$
Exact Mass: 396,1613
Molecular Weight: 396,6824

Following general procedure for radical addition, the reaction was carried out with a solution of **4.29** (1.03 g, 3.47 mmol) and vinyl trimethylsilane (1.6 mL, 10.36 mmol), and needed 10 mol % of DLP to go to completion. Flash chromatography on silica gel (ethyl acetate/petroleum ether, 1:60 V/V) afforded **4.30** (1.23 g, 89%) as a pale yellow oil.

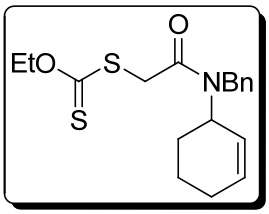
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 7.27 (m, 2H, 2 × C***H***-Ar), 7.18 (m, 3H, 3 × C***H***-Ar), 4.64 (dq, J = 7.1, 1.3 Hz, 2H, $CH_3C\boldsymbol{H_2}OC(S)$), 3.15 (dd, J = 11.0, 3.5 Hz, 1H, C***H***$SiMe_3$), 2.63–2.54 (m, 4H, $PhC\boldsymbol{H_2}$ + $C\boldsymbol{H_2}C(O)$), 2.40 (m, 2H, $C(O)C\boldsymbol{H_2}$), 2.17 (m, 1H, $C\boldsymbol{H_2}$), 1.71–1.59 (m, 5H, 2 × $C\boldsymbol{H_2}$ + $C\boldsymbol{H_2}$), 1.42 (t, J = 7.1 Hz, 3H, $C\boldsymbol{H_3}CH_2OC(S)$), 0.12 (s, 9H, 3 × $SiC\boldsymbol{H_3}$).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 216.7 (C=S), 210.2 (C=O), 142.1 (C), 128.3 (2 × CH), 128.2 (2 × CH), 125.6 (CH), 70.3 (CH_2), 42.6 (CH_2), 40.8 (CH_2), 36.4 (CH), 35.7 (CH_2), 30.9 (CH_2), 24.4 (CH_2), 23.3 (CH_2), 13.8 (CH_3), −2.7 (3 × CH_3).

IR (CCl_4): ν_{max} 3064, 3027, 2942, 2862, 1714, 1496, 1450, 1409, 1365, 1249, 1216, 1145, 1109, 1052.

MS (CI/NH_3): *m/z* 397 $[M + H]^+$.

S-(2-(Benzyl(cyclohex-2-en-1-yl)amino)-2-oxoethyl) O-ethyl dithiocarbonate (4.31)[6]



Chemical Formula: $C_{18}H_{23}NO_2S_2$
Exact Mass: 349,1170
Molecular Weight: 349,5107

To a magnetically stirred solution of 3-bromocyclohex-1-ene (6.30 g, 37.2 mmol) and benzylamine (12.2 mL, 111.7 mmol) in acetonitrile (110 mL) was added potassium carbonate

(6) Tamura, O.; Matsukida, H.; Toyao, A.; Takeda, Y.; Ishibashi, H. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5537.

(10.3 g, 74.5 mmol) at room temperature, and the mixture was further stirred for 1 h. The mixture was diluted with water and extracted 3 times with ethyl acetate. The combined organic phases were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and then concentrated *in vacuo*. The residue was chromatographed (petroleum ether/ethyl acetate, 1:6 V/V) to give a yellow liquid (6.9 g). The latter was dissolved in toluene (74 mL) and triethylamine (6.2 mL, 44.3 mmol) was added followed by a solution of chloroacetyl chloride (3.5 mL, 44.0 mmol) at 0 °C. The mixture was then allowed to warm to room temperature and stirred for 45 min, time after which toluene was removed *in vacuo*. The residue was partitioned between water and ethyl acetate and extracted 3 times with ethyl acetate. The combined organic phases were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and then concentrated *in vacuo* to afford a black oil. The latter was dissolved in acetone (74 mL) and dithiocarbonic acid *O*-ethyl ester potassium salt (6.6 g, 41.2 mmol) was added at room temperature. After 45 min, acetone was removed *in vacuo* and the residue was partitioned between water and ethyl acetate and extracted 3 times with ethyl acetate. The combined organic phases were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and then concentrated *in vacuo* to afford a black oil. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/diethyl ether, 3:1 V/V) afforded **4.31** (9.82 g, 76%) as a yellow oil, consisting of a *ca*. 3:2 mixture of rotamers.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 7.36 (m, 1H, C***H***-Ar), 7.28–7.17 (m, 4H, 4 × C***H***-Ar), 5.89 (m, 1H, C***H***=CH), 5.49 (m, 1H, CH=C***H***), 5.34 (m, 0.6H, NC***H***), 4.71–4.54 (m, 4H, NC***H*** + C***H₂***Ph + CH_3C***H₂***OC(S)), 4.40 (d, J = 15.5 Hz, 0.4H, C***H₂***Ph), 4.26 (d, J = 2.4 Hz, 0.8H, C(O)C***H₂***SC(S)), 3.82 (s, 1.2H, C(O)C***H₂***SC(S)), 2.03–1.91 (m, 3H, C***H₂*** + C***H***$_2$), 1.82–1.69 (m, 1H, C***H***$_2$), 1.68–1.57 (m, 1.4H, C***H₂***), 1.51–1.44 (m, 0.6H, C***H₂***), 1.41 (t, J = 7.1 Hz, 1.2H, C***H₃***CH_2OC(S)), 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 1.8H, C***H₃***CH_2OC(S)).

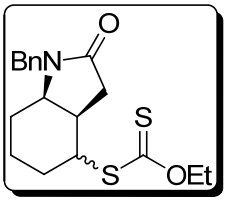
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 213.8 (C=S), 213.7 (C=S), 167.7 (NC(O)), 166.8 (NC(O)), 138.6 (C), 138.1 (C), 132.4 (CH), 132.1 (CH), 128.7 (2 × CH), 128.1 (2 × CH), 127.4 (CH), 127.2 (2 × CH), 126.9 (2 × CH), 126.5 (CH), 125.6 (2 × CH), 70.4 (CH_2), 70.2 (CH_2), 55.8 (CH), 52.2 (CH), 47.7 (CH_2), 46.7 (CH_2), 40.0 (CH_2), 39.7 (CH_2), 28.8 (CH_2), 27.5 (CH_2), 24.4 (CH_2), 24.2 (CH_2), 21.4 (CH_2), 21.1 (CH_2), 13.6 (2 × CH_3).

IR (CCl_4): ν_{max} 3064, 3029, 2985, 2936, 2867, 2839, 1652, 1496, 1451, 1414, 1361, 1295, 1225, 1168, 1150, 1113, 1057, 992.

MS (CI/NH_3): *m/z* 228 $[M - SC(S)OEt]^+$, 350 $[M + H]^+$.

HRMS (EI+): *m/z* $[M]^+$ calculated for $C_{18}H_{23}NO_2S_2$: 349.1170; found 349.1170.

S-(1-Benzyl-2-oxooctahydro-1*H*-indol-4-yl) *O*-ethyl dithiocarbonate (4.32)



Chemical Formula: $C_{18}H_{23}NO_2S_2$
Exact Mass: 349,1170
Molecular Weight: 349,5107

A magnetically stirred solution of **4.31** (525 mg, 1.50 mmol) in DCE (3 mL) was refluxed for 15 min. DLP (60 mg, 10 mol %) was then added and additional DLP (10 mol %) was added every 90 min until total consumption of starting material (40 mol % in total). The mixture was

then cooled to room temperature and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/diethyl ether, 2:3 V/V) to yield **4.32** (258 mg, 49%) as a pale yellow oil, consisting of an inseparable mixture of 2 diastereoisomers (dr = 77:23).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 7.34–7.20 (m, 5H, 5 × C***H***-Ar), 4.92 (d, J = 15.1 Hz, 1H, C***H***$_2$Ph), 4.66–4.56 (m, 2H, CH_3C***H***$_2$OC(S)), 4.01 (d, J = 15.1 Hz, 0.77H, C***H***$_2$Ph), 3.94 (d, J = 15.0 Hz, 0.23H, C***H***$_2$Ph), 3.86 (ddd, J = 12.9, 5.2, 4.6 Hz, 0.23H, C***H***SC(S)), 3.65 (dt, J = 9.2, 4.2 Hz, 0.77H, C***H***SC(S)), 3.57 (q, J = 5.0 Hz, 0.77H, NC***H***), 3.38 (td, J = 10.4, 6.3 Hz, 0.23H, NC***H***), 2.88 (m, 0.23H, C(O)CH_2C***H***), 2.48 (d, J = 5.8 Hz, 1.54H, C(O)C***H***$_2$), 2.39–2.27 (m, 1.23H, C(O)C***H***$_2$ + C(O)CH_2C***H***), 2.08 (m, 0.77H, C***H***$_2$), 1.98 (m, 0.69H, C***H***$_2$), 1.76 (m, 1H, C***H***$_2$), 1.63–1.43 (m, 2H, C***H***$_2$), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H, C***H***$_3$$CH_2$OC(S)), 1.36–1.22 (m, 1.54H, C***H***$_2$).

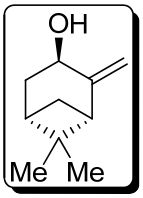
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 213.2 (C=S), 213.0 (C=S), 174.7 (NC(O)), 172.9 (NC(O)), 136.6 (C), 136.5 (C), 128.6 (4 × CH), 127.9 (2 × CH), 127.8 (2 × CH), 127.5 (CH), 127.4 (CH), 69.9 (CH_2), 56.6 (CH), 55.7 (CH), 49.5 (CH), 48.2 (CH), 44.3 (CH_2), 43.8 (CH_2), 37.1 (CH), 36.8 (CH_2), 36.2 (CH), 31.6 (CH_2), 29.8 (CH_2), 27.0 (CH_2), 26.8 (CH_2), 25.7 (CH_2), 22.4 (CH_2), 19.9 (CH_2), 13.6 (2 × CH_3).

IR (CCl_4): ν_{max} 3065, 3031, 2982, 2936, 2861, 1698, 1496, 1442, 1408, 1360, 1331, 1292, 1222, 1147, 1111, 1054.

MS (CI/NH_3): *m/z* 228 $[M - SC(S)OEt]^+$, 350 $[M + H]^+$.

HRMS (EI+): *m/z* $[M]^+$ calculated for $C_{18}H_{23}NO_2S_2$: 349.1170; found 349.1170.

(−)-*trans*-Pinocarveol

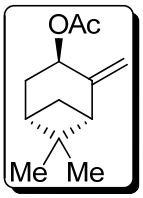


Chemical Formula: $C_{10}H_{16}O$
Exact Mass: 152,1201
Molecular Weight: 152,2334

To a magnetically stirred solution of (+)-α-pinene (11 g, 80.7 mmol) and tetraphenylporphine (TPP) (100 mg, 0.16 mmol) in dichloromethane (70 mL) equipped with a condenser, was passed through oxygen gas and was irradiated with a tungsten lamp (500 W) for 8 h. The reaction mixture was then cooled with an ice bath, and PPh_3 (23.3 g, 88.8 mmol) was added. After further stirring for 15 min at room temperature, the solvent was removed *in vacuo*, and (−)-*trans*-pinocarveol was distilled off (120 °C, 80 mbar) to yield a colorless liquid (10.4 g, 85%).
Analytical data were in total agreement with the one previously reported.[7]

(7) (a) Deagostino, A.; Tivola, P. B.; Prandi, C.; Venturello, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 2856. (b) Feng, K.; Wu, L.-Z.; Zhang, L.-P.; Tung, C.-H. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4907.

(+)-*O*-Acetyl-*trans*-pinocarveol



Chemical Formula: $C_{12}H_{18}O_2$
Exact Mass: 194,1307
Molecular Weight: 194,2701

To a magnetically stirred solution of (−)-*trans*-pinocarveol (8.4 g, 43.2 mmol) and *N*,*N*-dimethyl-4-aminopyridine (DMAP) (1.58 g, 12.9 mmol) in dichloromethane (43 mL) was added acetic anhydride (16.3 mL, 172.4 mmol) at room temperature. After 45 min, a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate was added. The aqueous phase was then extracted 3 times with dichloromethane. The combined organic phases were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and then concentrated *in vacuo* to afford a yellow liquid. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/diethyl ether, 25:1 V/V) afforded (+)-*O*-acetyl-*trans*-pinocarveol (9.45 g, 88%) as a colorless liquid.

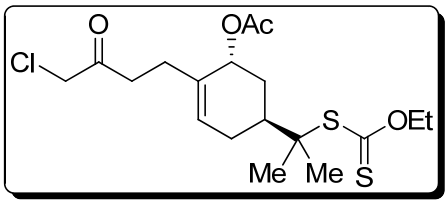
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 5.52 (dd, J = 7.9, 0.5 Hz, 1H, CC***H***OAc), 5.01 (t, J = 1.2 Hz, 1H, C=C***H***$_2$), 4.84 (t, J = 1.2 Hz, 1H, C=C***H***$_2$), 2.49 (t, J = 5.5 Hz, 1H, CHC***H***$_2$CH), 2.39 (m, 1H, CHC***H***$_2$CH), 2.33 (m, 1H, AcOCHC***H***$_2$), 2.02 (s, 3H, C***H***$_3$C(O)O), 1.95 (m, 1H, AcOCHCH$_2$C***H***CH$_2$), 1.75 (ddd, J = 15.1, 4.2, 0.8 Hz, 1H, AcOCHC***H***$_2$), 1.56 (d, J = 10.0 Hz, 1H, CHCH$_2$C***H***C), 1.24 (s, 3H, C***H***$_3$), 0.65 (s, 3H, C***H***$_3$).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 170.4 (C(O)O), 150.2 (C), 114.0 (CH$_2$), 68.4 (CH), 50.7 (CH), 40.4 (C), 39.4 (CH), 33.2 (CH$_2$), 27.7 (CH$_2$), 25.8 (CH$_3$), 21.9 (CH$_3$), 21.6 (CH$_3$).

IR (CCl_4): ν_{max} 3079, 2974, 2932, 2871, 1735, 1648, 1463, 1445, 1371, 1240, 1145, 1015, 977, 950, 907.

MS (CI/NH_3): *m/z* 135 $[M - OAc]^+$, 152 $[M - CH_3C(O)]^+$, 195 $[M + H]^+$, 212 $[M + NH_4]^+$.

(1*R*,5*S*)-2-(4-Chloro-3-oxobutyl)-5-(2-((ethoxythiocarbonyl)thio)propan-2-yl)cyclohex-2-enyl acetate



Chemical Formula: $C_{18}H_{27}ClO_4S_2$
Exact Mass: 406,1039
Molecular Weight: 406,9876

Following general procedure for radical addition, the reaction was carried out with a solution of **2.4** (2.0 g, 9.4 mmol)[4] and (+)-*O*-acetyl-*trans*-pinocarveol (4.6 g, 23.7 mmol), and needed 10 mol % of DLP to go to completion. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/diethyl ether, 2:1 V/V) afforded the desired adduct (2.56 g, 67%) as a white solid.

mp: 49–52 °C.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 5.73 (m, 1H, C=C***H***), 5.32 (br s, $W_{1/2}$ = 7.4 Hz, 1H, CC***H***OAc), 4.64 (m, 2H, $CH_3C\boldsymbol{H_2}OC(S)$), 4.06 (s, 2H, $ClC\boldsymbol{H_2}C(O)$), 2.76 (ddd, J = 17.5, 8.6, 6.5 Hz, 1H, C(O)C$\boldsymbol{H}_2$), 2.67 (ddd, J = 17.5, 8.6, 6.6 Hz, 1H, C(O)C$\boldsymbol{H}_2$), 2.40–2.23 (m, 4H, $C(O)CH_2C\boldsymbol{H_2}$ + C***H***CMe_2 + C=CHC$\boldsymbol{H}_2$), 2.10 (m, 1H, AcOCHC$\boldsymbol{H}_2$), 2.03 (s, 3H, $C\boldsymbol{H_3}C(O)O$), 1.90 (m, 1H, C=CHC$\boldsymbol{H}_2$), 1.46–1.42 (m, 10H, AcOCHC$\boldsymbol{H}_2$ + 2 × $C\boldsymbol{H_3}$ + $C\boldsymbol{H_3}CH_2OC(S)$).

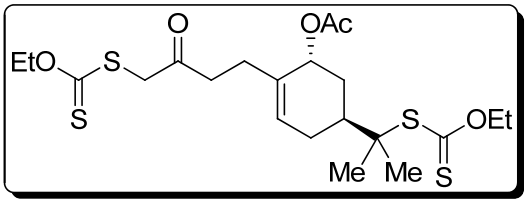
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 213.4 (C=S), 201.8 (C=O), 170.6 (C(O)O), 133.1 (C), 128.5 (CH), 69.3 (CH_2), 69.0 (CH), 57.9 (C), 48.1 (CH_2), 37.9 (CH_2), 36.8 (CH), 30.5 (CH_2), 27.7 (CH_2), 27.2 (CH_2), 24.9 (2 × CH_3), 21.3 (CH_3), 13.7 (CH_3).

IR (CCl_4): ν_{max} 2971, 2934, 1734, 1443, 1368, 1232, 1109, 1046, 1009, 966, 918.

MS (CI/NH_3): *m/z* 347 $[M - OAc]^+$, 425 $[M + NH_4]^+$.

HRMS (EI+): *m/z* $[M - AcOH - SC(S)OEt]^+$ calculated for $C_{13}H_{18}ClO$: 225.1046; found 225.1047.

(1*R*,5*S*)-2-(4-((Ethoxythiocarbonyl)thio)-3-oxobutyl)-5-(2-((ethoxythiocarbonyl)thio)propan-2-yl)cyclohex-2-enyl acetate (4.33)



Chemical Formula: $C_{21}H_{32}O_5S_4$
Exact Mass: 492,1133
Molecular Weight: 492,7358

To a magnetically stirred solution of the above adduct (1.26 g, 3.10 mmol) in acetone (12 mL) was added a solution of dithiocarbonic acid *O*-ethyl ester potassium salt (546 mg, 3.41 mmol) at room temperature. The reaction mixture was then stirred for 1 h. Acetone was removed under reduced pressure and the resulting slurry was suspended in water, extracted 3 times with dichloromethane. The combined organic phases were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and then concentrated under reduced pressure to yield **4.33** (1.35 g, 88%) as a pale yellow oil. The purity of this material was sufficient for further reaction.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 5.70 (m, 1H, C=C***H***), 5.29 (br s, $W_{1/2}$ = 7.3 Hz, 1H, CC***H***OAc), 4.67–4.56 (m, 4H, 2 × $CH_3C\boldsymbol{H_2}OC(S)$), 3.95 (s, 2H, $C(S)SC\boldsymbol{H_2}C(O)$), 2.73 (ddd, J = 17.3, 8.5, 6.5 Hz, 1H, C(O)C$\boldsymbol{H}_2$), 2.66 (ddd, J = 17.4, 8.4, 6.6 Hz, 1H, C(O)C$\boldsymbol{H}_2$), 2.37–2.19 (m, 4H, $C(O)CH_2C\boldsymbol{H_2}$ + C***H***CMe_2 + C=CHC$\boldsymbol{H}_2$), 2.07 (m, 1H, AcOCHC$\boldsymbol{H}_2$), 2.00 (s, 3H, $C\boldsymbol{H_3}C(O)O$), 1.85 (m, 1H, C=CHC$\boldsymbol{H}_2$), 1.44–1.40 (m, 10H, AcOCHC$\boldsymbol{H}_2$ + 2 × $C\boldsymbol{H_3}$ + $C\boldsymbol{H_3}CH_2OC(S)$), 1.37 (t, J = 7.1 Hz, 3H, $C\boldsymbol{H_3}CH_2OC(S)$).

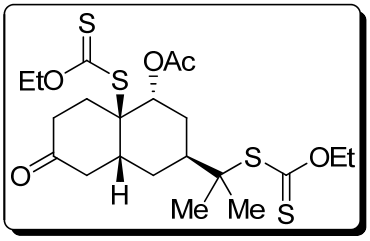
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 213.3 (C=S), 213.2 (C=S), 202.2 (C=O), 170.4 (C(O)O), 133.1 (C), 128.2 (CH), 70.7 (CH_2), 69.2 (CH_2), 68.9 (CH), 57.8 (C), 45.3 (CH_2), 39.8 (CH_2), 36.7 (CH), 30.4 (CH_2), 27.7 (CH_2), 27.1 (CH_2), 24.8 (CH_3), 24.7 (CH_3), 21.2 (CH_3), 13.6 (2 × CH_3).

IR (CCl_4): ν_{max} 2977, 2934, 1733, 1444, 1367, 1232, 1111, 1049, 1009, 966, 918.

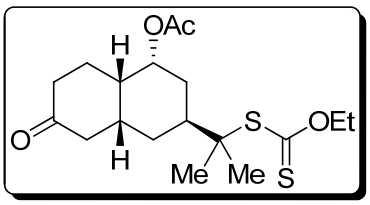
MS (CI/NH$_3$): *m/z* 434 [M − OAc]$^+$, 493 [M + H]$^+$.

HRMS (EI+): *m/z* [M]$^+$ calculated for $C_{21}H_{32}O_5S_4$: 492.1133; found 492.1138.

(1*R*,3*S*,4a*R*,8a*R*)-3-(2-((Ethoxythiocarbonyl)thio)propan-2-yl)-8a-((ethoxythiocarbonyl)thio)-6-oxodecahydronaphthalen-1-yl acetate (4.34)
&
(1*R*,3*S*,4a*R*,8a*S*)-3-(2-((Ethoxythiocarbonyl)thio)propan-2-yl)-6-oxodecahydronaphthalen-1-yl acetate (4.35)



Chemical Formula: $C_{21}H_{32}O_5S_4$
Exact Mass: 492,1133
Molecular Weight: 492,7358



Chemical Formula: $C_{18}H_{28}O_4S_2$
Exact Mass: 372,1429
Molecular Weight: 372,5425

A magnetically stirred solution of **4.33** (1.30 g, 2.64 mmol) in DCE (26 mL) was refluxed for 15 min. DLP (53 mg, 5 mol %) was then added and additional DLP (53 mg, 5 mol %) was added every 90 min.
Note: After addition of 15 mol % of DLP, the reaction did not proceed further. Reduction of the desired adduct **4.34** to compound **4.35** occurred instead. The reaction was stopped after overall addition of 35 mol % of DLP.
The mixture was then cooled to room temperature and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/diethyl ether, 2:3 V/V) to yield both **4.34** (528 mg, 41%) and **4.35** (105 mg, 11%) as pale yellow oils and as single diastereoisomers.

Analytical data for less polar compound (4.34):[8]

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl$_3$): δ_H 5.96 (br s, $W_{1/2}$ = 7.2 Hz, 1H, C***H***OAc), 4.68–4.52 (m, 4H, 2 × $CH_3C\boldsymbol{H_2}OC(S)$), 2.82 (dd, J = 15.6, 13.7 Hz, 1H, $C(O)C\boldsymbol{H_2}CH$), 2.65–2.49 (m, 3H, C***H***CMe_2 + $C(O)C\boldsymbol{H_2}CH_2$), 2.47–2.31 (m, 3H, $C(O)C\boldsymbol{H_2}CH_2$ + $C(O)CH_2C\boldsymbol{H}$), 2.18 (dd, J = 15.8, 4.9 Hz, 1H, $C(O)C\boldsymbol{H_2}CH$), 2.07–1.96 (m, 1H, $AcOCHC\boldsymbol{H_2}$), 2.01 (s, 3H, $C\boldsymbol{H_3}C(O)O$), 1.91 (m, 1H, $AcOCHC\boldsymbol{H_2}$), 1.80 (ddd, J = 13.4, 13.1, 5.0 Hz, 1H, $CHC\boldsymbol{H_2}CHCMe_2$), 1.60 (ddd, J = 13.4, 5.0, 2.4 Hz, 1H, $CHC\boldsymbol{H_2}CHCMe_2$), 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3H, $C\boldsymbol{H_3}CH_2OC(S)$), 1.40–1.35 (m, 9H, $C\boldsymbol{H_3}CH_2OC(S)$ + 2 × $C\boldsymbol{H_3}$).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl$_3$): δ_C 212.6 (C=S), 210.1 (C=S), 209.6 (C=O), 169.0 (C(O)O), 73.4 (CH), 70.3 (CH_2), 68.9 (CH_2), 57.4 (C), 57.2 (C), 43.8 (CH_2), 38.0 (CH), 37.8 (CH_2), 33.0 (CH), 32.3 (CH_2), 28.6 (CH_2), 28.4 (CH_2), 24.7 (CH_3), 24.3 (CH_3), 21.2 (CH_3), 13.6 (CH_3), 13.3 (CH_3).

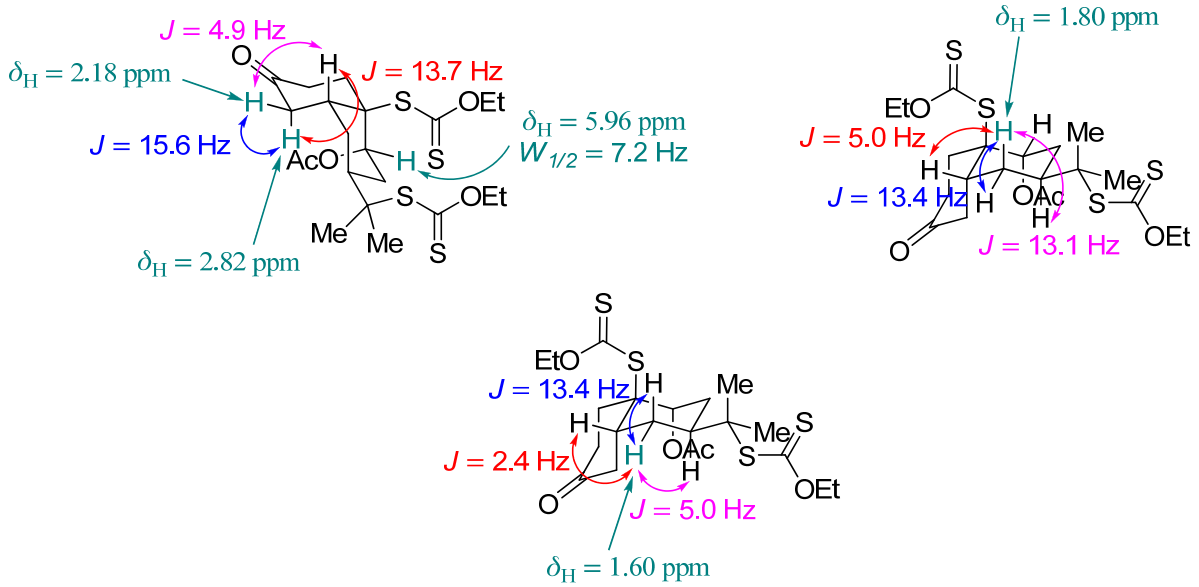
(8) These compounds are believed to be *cis*-fused based on precedent in this area (see ref 4) and NMR analyses (^{1}H, ^{13}C, COSY, HSQC and NOESY).

IR (CCl_4): ν_{max} 2970, 2938, 2873, 1743, 1724, 1448, 1369, 1226, 1110, 1045, 1014.

MS (CI/NH_3): *m/z* 434 $[M - OAc]^+$, 493 $[M + H]^+$, 510 $[M + NH_4]^+$.

HRMS (EI+): *m/z* $[M - SC(S)OEt]^+$ calculated for $C_{18}H_{27}O_4S_2$: 371.1351; found 371.1350.

Key protons with their coupling constants that can account for the conformation in 4.34 and the relative stereochemistry:



Analytical data for more polar compound (4.35):[8]

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 5.29 (ddd, J = 3.2, 2.8, 2.8 Hz, 1H, C***H***OAc), 4.58 (q, J = 7.1 Hz, 2H, $CH_3C\boldsymbol{H_2}OC(S)$), 2.77 (t, J = 14.2 Hz, 1H, $C(O)C\boldsymbol{H_2}CH$), 2.50 (m, 1H, C***H***CMe_2), 2.46–2.37 (m, 1H, $C(O)C\boldsymbol{H_2}CH_2$), 2.36–2.30 (m, 1H, $C(O)CH_2C\boldsymbol{H}$), 2.22 (m, 1H, $C(O)C\boldsymbol{H_2}CH_2$), 2.18–2.09 (m, 2H, $AcOCHC\boldsymbol{H_2}$ + $C(O)C\boldsymbol{H_2}CH$), 2.00 (s, 3H, $C\boldsymbol{H_3}C(O)O$), 1.99–1.94 (m, 2H, $C(O)CH_2C\boldsymbol{H_2}$), 1.86 (m, 1H, $C(O)CH_2CH_2C\boldsymbol{H}$), 1.78 (ddd, J = 13.3, 5.1, 2.5 Hz, 1H, $CHC\boldsymbol{H_2}CHCMe_2$), 1.52 (ddd, J = 13.3, 13.0, 5.0 Hz, 1H, $CHC\boldsymbol{H_2}CHCMe_2$), 1.43–1.31 (m, 10H, $C\boldsymbol{H_3}CH_2OC(S)$ + 2 × $C\boldsymbol{H_3}$ + $AcOCHC\boldsymbol{H_2}$).

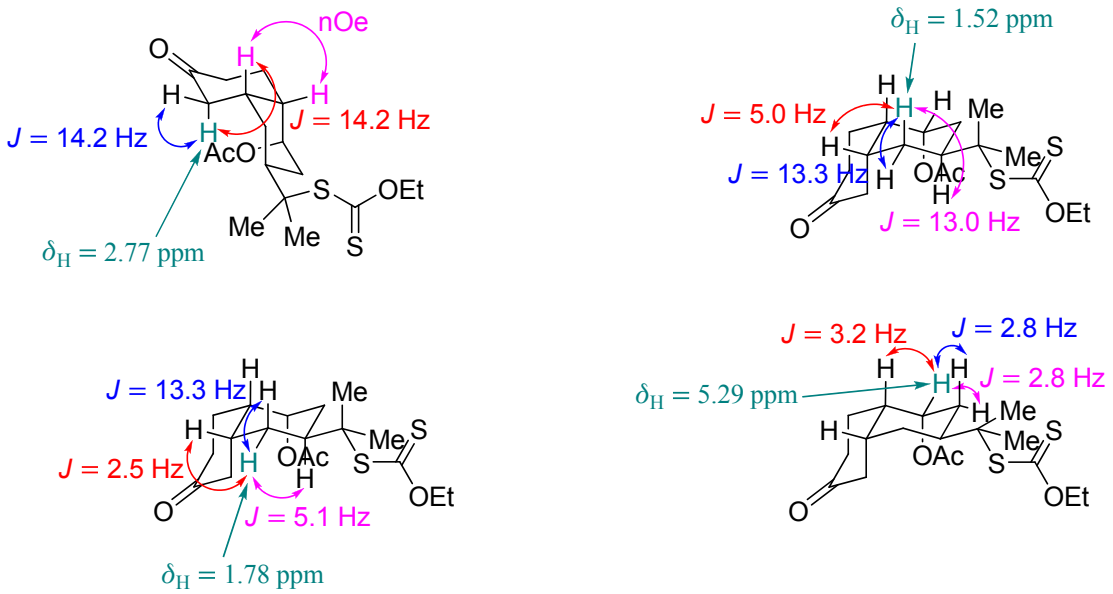
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 213.0 (C=S), 212.4 (C=O), 169.7 (C(O)O), 75.2 (CH), 69.0 (CH_2), 57.9 (C), 44.5 (CH_2), 37.9 (CH_2), 35.5 (CH), 35.3 (CH), 33.5 (CH), 32.2 (CH_2), 32.0 (CH_2), 28.0 (CH_2), 25.0 (CH_3), 24.6 (CH_3), 21.6 (CH_3), 13.7 (CH_3).

IR (CCl_4): ν_{max} 2962, 2934, 2874, 1740, 1714, 1449, 1368, 1230, 1109, 1047, 1016, 953, 920.

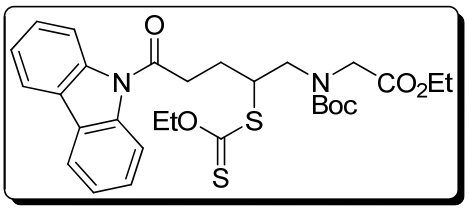
MS (CI/NH_3): *m/z* 191 $[M - AcOH - SC(S)OEt]^+$, 251 $[M - SC(S)OEt]^+$, 373 $[M + H]^+$, 390 $[M + NH_4]^+$.

HRMS (EI+): *m/z* $[M - SC(S)OEt]^+$ calculated for $C_{15}H_{23}O_3$: 251.1647; found 251.1646.

Key protons with their coupling constants that can account for the conformation in 4.35 and the relative stereochemistry:



Ethyl *N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-*N*-(5-(9*H*-carbazol-9-yl)-2-((ethoxythiocarbonyl)thio)-5-oxopentyl)glycinate (4.37)



Chemical Formula: $C_{29}H_{36}N_2O_6S_2$
Exact Mass: 572,2015
Molecular Weight: 572,7359

Following general procedure for radical addition, the reaction was carried out with a solution of **4.36** (1.53 g, 4.64 mmol)[9] and ethyl *N*-allyl-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)glycinate (1.70 g, 6.99 mmol),[1] and needed 20 mol % of DLP to go to completion. Flash chromatography on silica gel (ethyl acetate/petroleum ether, 3:20 V/V) afforded **4.37** (2.09 g, 79%) as a very viscous pale yellow oil, consisting of a *ca*. 1:1 mixture of rotamers.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 8.18 (t, J = 8.2 Hz, 2H, 2 × C***H***-Ar), 7.94 (br d, 7.6 Hz, 2H, 2 × C***H***-Ar), 7.44 (ddd, J = 8.5, 7.3, 1.3 Hz, 2H, 2 × C***H***-Ar), 7.35 (dt, J = 7.4, 2.2 Hz, 2H, 2 × C***H***-Ar), 4.60 (q, J = 7.1 Hz, 2H, $CH_3C\boldsymbol{H_2}OC(S)$), 4.21 (m, 2H, $CH_3C\boldsymbol{H_2}OC(O)$), 4.17–4.06 (m, 3H, $NC\boldsymbol{H_2}C(O)$ + $C\boldsymbol{H_2}N$), 3.96 (dd, J = 14.3, 8.5 Hz, 0.5H, $C\boldsymbol{H_2}N$), 3.84 (dd, J = 14.8, 8.0 Hz, 0.5H, $C\boldsymbol{H_2}N$), 3.50–3.22 (m, 3H, C***H***SC(S) + $C(O)C\boldsymbol{H_2}$), 2.55 (m, 1H, $C(O)CH_2C\boldsymbol{H_2}$), 2.11 (m, 1H, $C(O)CH_2C\boldsymbol{H_2}$), 1.52 (s, 4.5H, $(C\boldsymbol{H_3})_3COC(O)$), 1.42 (s, 4.5H, $(C\boldsymbol{H_3})_3COC(O)$), 1.38 (t, J = 7.1 Hz, 3H, $C\boldsymbol{H_3}CH_2OC(S)$), 1.29 (m, 3H, $C\boldsymbol{H_3}CH_2OC(O)$).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 213.7 (C=S), 213.6 (C=S), 172.0 (NC=O), 171.8 (NC=O), 169.9 (2 × C(O)O), 155.4 (NC(O)O), 155.3 (NC(O)O), 138.3 (2 × C), 138.2 (2 × C), 127.2 (2 × CH), 126.2 (2 × C), 123.5 (CH), 123.4 (CH), 119.6 (2 × CH), 116.4 (CH), 116.3 (CH), 81.0 (C), 80.6 (C), 70.3 (CH_2), 70.2 (CH_2), 61.0 (CH_2), 51.9 (CH_2), 51.2 (CH_2), 49.9 (CH), 49.6

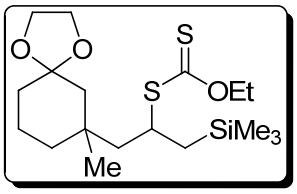
(9) Kaoudi, T.; Quiclet-Sire, B.; Seguin, S.; Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 731.

(CH_2), 49.4 (CH), 49.2 (CH_2), 36.5 (CH_2), 36.3 (CH_2), 28.2 (3 × CH_3), 28.1(3 × CH_3), 26.4 (CH_2), 25.9 (CH_2), 14.2 (CH_3), 14.1 (CH_3), 13.6 (2 × CH_3).

IR (CCl_4): ν_{max} 3125, 3063, 2980, 2933, 1750, 1703, 1449, 1423, 1394, 1373, 1328, 1270, 1212, 1163, 1113, 1055.

MS (CI/NH_3): *m/z* 472 $[M - Boc]^+$, 573 $[M + H]^+$.

O-Ethyl S-(2-(7-methyl-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-yl)-1-((trimethylsilyl)methyl)ethyl) dithiocarbonate (4.39)



Chemical Formula: $C_{18}H_{34}O_3S_2Si$
Exact Mass: 390,1719
Molecular Weight: 390,6763

Following general procedure for radical addition, the reaction was carried out with a solution of **4.38** (3.50 g, 12.66 mmol)[10] and allyl trimethylsilane (4 mL, 25.17 mmol), and needed 40 mol % of DLP to go to completion. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/diethyl ether, 20:1 V/V followed by ethyl acetate/toluene, 1:40 V/V) afforded **4.39** (2.13 g, 43%) as a pale yellow oil, consisting of a *ca*. 1:1 inseparable mixture of 2 diastereoisomers.

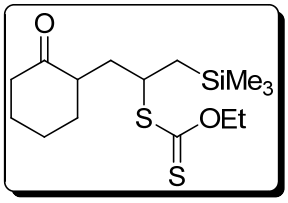
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 4.63 (q, J = 7.1 Hz, 2H, $CH_3C\boldsymbol{H_2}OC(S)$), 3.99–3.85 (m, 5H, $OC\boldsymbol{H_2}C\boldsymbol{H_2}O$ + $C\boldsymbol{H}SC(S)$), 1.79 (ddd, J = 15.1, 9.0, 2.6 Hz, 1H, $C\boldsymbol{H_2}$), 1.66–1.55 (m, 5H, 2 × $C\boldsymbol{H_2}$ + $C\boldsymbol{H_2}$), 1.51–1.46 (m, 2H, $C\boldsymbol{H_2}$), 1.41 (t, J = 7.1 Hz, 3H, $C\boldsymbol{H_3}CH_2OC(S)$), 1.37–1.28 (m, 2H, $C\boldsymbol{H_2}$), 1.21 (td, J = 14.7, 5.3 Hz, 1H, $C\boldsymbol{H_2}SiMe_3$), 1.12 (ddd, J = 14.8, 8.5, 3.8 Hz, 1H, $C\boldsymbol{H_2}SiMe_3$), 1.06 (s, 3H, $C\boldsymbol{H_3}$), 0.07 (s, 9H, $Si(C\boldsymbol{H_3})_3$).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 214.2 (2 × C=S), 108.9 (2 × C), 69.0 (2 × CH_2), 64.0 (2 × CH_2), 63.9 (CH_2), 63.7 (CH_2), 63.6 (CH_2), 48.3 (CH_2), 47.8 (CH_2), 45.8 (CH_2), 45.2 (CH_2), 44.8 (CH), 44.7 (CH), 37.8 (CH_2), 37.1 (CH_2), 35.3 (C), 35.2 (C), 34.8 (CH_2), 34.7 (CH_2), 27.3 (CH_2), 27.2 (CH_2), 26.1 (CH_3), 25.6 (CH_3), 19.6 (CH_2), 19.5 (CH_2), 13.7 (2 × CH_3), −0.47 (3 × CH_3), −0.51 (3 × CH_3).

IR (CCl_4): ν_{max} 2950, 2881, 1456, 1360, 1287, 1246, 1212, 1139, 1109, 1092, 1054, 982.

MS (CI/NH_3): *m/z* 269 $[M - SC(S)OEt]^+$, 391 $[M + H]^+$, 408 $[M + NH_4]^+$.

O-Ethyl S-(2-(2-oxocyclohexyl)-1-((trimethylsilyl)methyl)ethyl) dithiocarbonate (4.40)



Chemical Formula: $C_{15}H_{28}O_2S_2Si$
Exact Mass: 332,1300
Molecular Weight: 332,5971

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

Following general procedure for radical addition, the reaction was carried out with a solution of *O*-ethyl *S*-(2-oxocyclohexyl) dithiocarbonate (5.56 g, 25.5 mmol)[11] and allyl trimethylsilane (8 mL, 50.3 mmol), and needed 10 mol % of DLP to go to completion. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/diethyl ether, 20:1 V/V) afforded **4.40** (7.05 g, 83%) as a pale yellow oil, consisting of a *ca*. 1:1 mixture of 2 separable diastereoisomers.

NMR of less polar diastereoisomer:

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 4.64–4.48 (m, 2H, $CH_3C\boldsymbol{H_2}OC(S)$), 3.88 (m, 1H, C***H***SC(S)), 2.49 (m, 1H, C(O)C$\boldsymbol{H_2}$), 2.35–2.23 (m, 2H, C(O)C$\boldsymbol{H_2}$ + C(O)C***H***), 2.18 (ddd, J = 14.2, 9.1, 4.1 Hz, 1H, C(O)CHC$\boldsymbol{H_2}$), 2.06–1.95 (m, 2H, C(O)CHC$\boldsymbol{H_2}$ + C$\boldsymbol{H_2}$), 1.79 (m, 1H, C$\boldsymbol{H_2}$), 1.70–1.51 (m, 2H, C$\boldsymbol{H_2}$), 1.39–1.29 (m, 1H, C$\boldsymbol{H_2}$), 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 3H, $C\boldsymbol{H_3}CH_2OC(S)$), 1.20 (m, 1H, C$\boldsymbol{H_2}$), 1.12 (dd, J = 14.8, 6.1 Hz, 1H, C$\boldsymbol{H_2}SiMe_3$), 0.95 (dd, J = 14.8, 8.7 Hz, 1H, C$\boldsymbol{H_2}SiMe_3$), 0.07 (s, 9H, $Si(C\boldsymbol{H_3})_3$).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 214.5 (C=S), 212.2 (C=O), 69.4 (CH_2), 48.5 (CH), 47.7 (CH), 42.3 (CH_2), 37.6 (CH_2), 35.3 (CH_2), 28.2 (CH_2), 25.3 (CH_2), 25.0 (CH_2), 13.6 (CH_3), −0.83 (3 × CH_3).

NMR of more polar diastereoisomer:

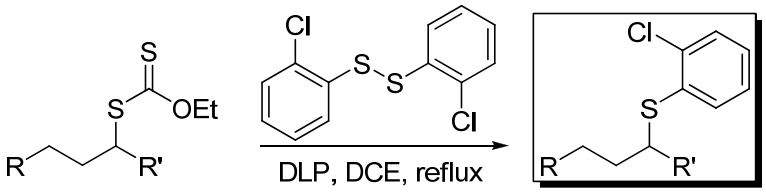
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 4.62 (q, J = 7.1 Hz, 2H, $CH_3C\boldsymbol{H_2}OC(S)$), 3.84 (m, 1H, C***H***SC(S)), 2.45 (m, 1H, C(O)C$\boldsymbol{H_2}$), 2.38 (m, 1H, C(O)C$\boldsymbol{H_2}$), 2.31–2.18 (m, 3H, C(O)C***H*** + C(O)CHC$\boldsymbol{H_2}$), 2.03 (m, 1H, C$\boldsymbol{H_2}$), 1.84 (m, 1H, C$\boldsymbol{H_2}$), 1.63 (m, 2H, C$\boldsymbol{H_2}$), 1.50 (ddd, J = 14.9, 9.1, 3.7 Hz, 1H, C$\boldsymbol{H_2}$), 1.40 (t, J = 7.1 Hz, 3H, $C\boldsymbol{H_3}CH_2OC(S)$), 1.37–1.27 (m, 1H, C$\boldsymbol{H_2}$), 1.22 (dd, J = 14.7, 5.3 Hz, 1H, C$\boldsymbol{H_2}SiMe_3$), 1.03 (dd, J = 14.7, 9.4 Hz, 1H, C$\boldsymbol{H_2}SiMe_3$), 0.05 (s, 9H, $Si(C\boldsymbol{H_3})_3$).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 214.7 (C=S), 212.1 (C=O), 69.5 (CH_2), 48.2 (CH), 46.6 (CH), 41.9 (CH_2), 35.5 (CH_2), 33.7 (CH_2), 27.7 (CH_2), 25.1 (CH_2), 24.9 (CH_2), 13.8 (CH_3), −0.68 (3 × CH_3).

IR (CCl_4): ν_{max} 2940, 2864, 1712, 1446, 1367, 1294, 1251, 1213, 1113, 1055, 980.

MS (CI/NH_3): m/z 211 $[M - SC(S)OEt]^+$, 333 $[M + H]^+$, 350 $[M + NH_4]^+$.

General procedure for the synthesis of thioethers

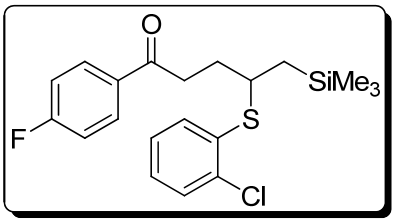


A magnetically stirred solution of starting xanthate (1 equiv) and disulfide **4.10** (2 equiv)[12] in DCE (1 mL/mmol of **4.10**) was refluxed for 15 min. DLP (20 mol %) was then added and

(11) Brown, M. D.; Gillon, D. W.; Meakins, G. D.; Whitham, G. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, 1623.
(12) McKillop, A.; Koyunçu, D.; Krief, A.; Dumont, W.; Renier, P.; Trabelsi, M. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5007.

additional DLP (20 mol %) was added every hour until total consumption of the starting xanthate, or until no evolution was observed (TLC analysis). The mixture was then cooled to room temperature and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel to yield the desired compounds.

4-((2-Chlorophenyl)thio)-1-(4-fluorophenyl)-5-(trimethylsilyl)pentan-1-one (4.42)



Chemical Formula: $C_{20}H_{24}ClFOSSi$
Exact Mass: 394,0990
Molecular Weight: 395,0059

Following general procedure, the reaction was carried out with a solution of **4.18** (219 mg, 0.59 mmol),[13] disulfide **4.10** (338 mg, 1.18 mmol), and 320 mol % of DLP. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/diethyl ether, 40:1 V/V) afforded **4.42** (124 mg, 53%, 64% based on recovered starting material) as a yellow oil.

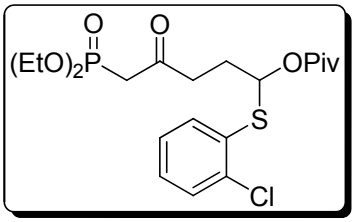
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 7.95–7.92 (m, 2H, 2 × C***H***-Ar), 7.38 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H, C***H***-Ar), 7.34 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H, C***H***-Ar), 7.16 (dt, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H, C***H***-Ar), 7.11–7.06 (m, 3H, 3 × C***H***-Ar), 3.63 (m, 1H, C***H***SAr), 3.28 (ddd, J = 17.3, 8.7, 6.3 Hz, 1H, C(O)C$\boldsymbol{H}_2$), 3.06 (ddd, J = 17.4, 8.8, 5.4 Hz, 1H, C(O)C$\boldsymbol{H}_2$), 2.16 (dddd, J = 13.5, 8.9, 6.2, 4.4 Hz, 1H, C(O)CH$_2$C$\boldsymbol{H}_2$), 1.94 (dddd, J = 12.6, 8.5, 7.5, 5.5 Hz, 1H, C(O)CH$_2$C$\boldsymbol{H}_2$), 1.09 (dd, J = 14.9, 6.4 Hz, 1H, C$\boldsymbol{H}_2$SiMe$_3$), 1.03 (dd, J = 14.9, 8.4 Hz, 1H, C$\boldsymbol{H}_2$SiMe$_3$), 0.1 (s, 9H, 3 × SiC$\boldsymbol{H}_3$).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 198.0 (C=O), 165.6 (d, $^1J_{F–C}$ = 252.9, CF), 135.3 (C), 134.9 (C), 133.2 (d, $^4J_{F–C}$ = 2.9 Hz, C), 131.7 (CH), 130.6 (d, $^3J_{F–C}$ = 9.3 Hz, 2 × CH), 129.9 (CH), 127.4 (CH), 127.0 (CH), 115.5 (d, $^2J_{F–C}$ = 21.6 Hz, 2 × CH), 44.3 (CH), 34.8 (CH$_2$), 30.8 (CH$_2$), 23.3 (CH$_2$), −0.80 (3 × CH$_3$).

IR (CCl_4): ν_{max} 3063, 2954, 2901, 1688, 1596, 1508, 1450, 1412, 1277, 1236, 1156, 1035.

HRMS (EI+): *m/z* $[M]^+$ calculated for $C_{20}H_{24}ClFOSSi$: 394.0990; found 394.0996.

1-((2-Chlorophenyl)thio)-5-(diethoxyphosphoryl)-4-oxopentyl pivalate (4.43)



Chemical Formula: $C_{20}H_{30}ClO_6PS$
Exact Mass: 464,1189
Molecular Weight: 464,9404

(13) Briggs, M. E.; Zard, S. Z. *Synlett* **2005**, 334.

Following general procedure, the reaction was carried out with a solution of **4.19** (260 mg, 0.59 mmol), disulfide **4.10** (338 mg, 1.18 mmol), and 280 mol % of DLP. Flash chromatography on silica gel (diethyl ether) afforded **4.43** (154 mg, 56%) as a pale yellow oil.

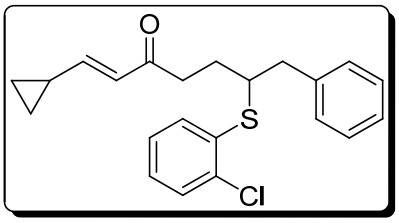
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 7.45 (dd, J = 7.2, 2.2 Hz, 1H, C***H***-Ar), 7.34 (dd, J = 7.4, 2.0 Hz, 1H, C***H***-Ar), 7.18–7.10 (m, 2H, 2 × C***H***-Ar), 6.18 (t, J = 6.6 Hz, 1H, C***H***OPiv), 4.11–4.02 (m, 4H, $(CH_3CH_2O)_2P(O)$), 3.02 (dd, J = 22.7, 0.8 Hz, 2H, (O)PCH_2C(O)), 2.77 (t, J = 7.5 Hz, 2H, C(O)CH_2), 2.20–2.02 (m, 2H, C(O)CH_2CH_2), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 6H, $(CH_3CH_2O)_2P(O)$), 1.06 (s, 9H, $OC(CH_3)_3$).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 199.9 (d, $^2J_{P-C}$ = 6.3 Hz, C=O), 176.9 (C(O)O), 136.9 (C), 134.4 (CH), 130.9 (C), 129.9 (CH), 129.2 (CH), 126.9 (CH), 78.4 (CH), 62.4 (d, $^2J_{P-C}$ = 6.3 Hz, 2 × CH_2), 42.4 (d, $^1J_{P-C}$ = 126.4 Hz, CH_2), 39.6 (CH_2), 38.6 (C), 28.2 (CH_2), 26.7 (3 × CH_3), 16.1 (d, $^3J_{P-C}$ = 6.2 Hz, 2 × CH_3).

IR (CCl_4): ν_{max} 2979, 2933, 2909, 2872, 1727, 1478, 1453, 1396, 1368, 1260, 1134, 1028, 967.

HRMS (EI+): m/z $[M - OPiv]^+$ calculated for $C_{15}H_{21}ClO_4PS$: 363.0587; found 363.0586.

(1*E*)-6-((2-Chlorophenyl)thio)-1-cyclopropyl-7-phenylhept-1-en-3-one (4.44)



Chemical Formula: $C_{22}H_{23}ClOS$
Exact Mass: 370,1158
Molecular Weight: 370,9354

Following general procedure, the reaction was carried out with a solution of **4.20** (257 mg, 0.73 mmol), disulfide **4.10** (420 mg, 1.46 mmol), and 400 mol % of DLP. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/diethyl ether, 7:1 V/V) afforded **4.44** (100 mg, 37%, 40% based on recovered starting material) as a yellow oil.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 7.39–7.37 (m, 2H, 2 × C***H***-Ar), 7.30–7.25 (m, 2H, 2 × C***H***-Ar), 7.22–7.12 (m, 5H, 5 × C***H***-Ar), 6.25 (dd, J = 15.6, 9.7 Hz, 1H, C***H***=CH), 6.13 (d, J = 15.6 Hz, 1H, CH=C***H***), 3.56 (ddt, J = 8.4, 5.9, 4.4 Hz, 1H, C***H***SAr), 3.01 (dd, J = 14.0, 5.9 Hz, 1H, CH_2Ph), 2.84 (dd, J = 14.1, 8.3 Hz, 1H, CH_2Ph), 2.80–2.67 (m, 2H, C(O)CH_2), 2.05 (dddd, J = 14.6, 8.7, 6.6, 4.3 Hz, 1H, C(O)CH_2CH_2), 1.78 (dtd, J = 14.4, 8.5, 5.9 Hz, 1H, C(O)CH_2CH_2), 1.52 (ttd, J = 9.3, 8.0, 4.6 Hz, 1H, C***H***), 0.98–0.93 (m, 2H, CH_2), 0.65–0.59 (m, 2H, CH_2).

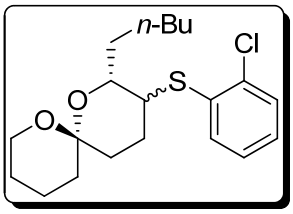
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 198.8 (C=O), 152.6 (CH), 138.6 (C), 135.6 (C), 134.5 (C), 132.1 (CH), 129.9 (CH), 129.2 (2 × CH), 128.4 (2 × CH), 127.6 (CH), 127.1 (CH), 127.0 (CH), 126.5 (CH), 48.8 (CH), 41.5 (CH_2), 36.9 (CH_2), 27.8 (CH_2), 14.6 (CH), 8.9 (CH_2).

IR (CCl_4): ν_{max} 3064, 3028, 2927, 2857, 1692, 1669, 1622, 1497, 1450, 1376, 1271, 1207, 1109, 1034, 974, 941, 890.

MS (CI/NH$_3$): *m/z* 227 [M − SC$_6$H$_4$Cl]$^+$, 371 [M + H]$^+$, 388 [M + NH$_4$]$^+$.

HRMS (EI+): *m/z* [M]$^+$ calculated for C$_{22}$H$_{23}$ClOS: 370.1158; found 370.1157.

3-((2-Chlorophenyl)thio)-2-pentyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecane (4.49)



Chemical Formula: C$_{20}$H$_{29}$ClO$_2$S
Exact Mass: 368,1577
Molecular Weight: 368,9611

Following general procedure, the reaction was carried out with a solution of **4.25** (385 mg, 1.11 mmol),[14] disulfide **4.10** (638 mg, 2.22 mmol), and 360 mol % of DLP. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/diethyl ether, 30:1 V/V) afforded **4.49** (311 mg, 76%) as a very viscous pale yellow oil, consisting of an inseparable mixture of 2 diastereoisomers (dr = 55:45).

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl$_3$): δ_H 7.46–7.36 (m, 2H, 2 × C***H***-Ar), 7.20–7.10 (m, 2H, 2 × C***H***-Ar), 3.99 (ddd, *J* = 8.6, 4.8, 2.1 Hz, 0.55H, OC***H***$_2$), 3.68–3.56 (m, 2.45H, OC***H***$_2$ + OC***H***), 3.39 (dd, *J* = 5.4, 3.0 Hz, 0.55H, C***H***SAr), 3.03 (ddd, *J* = 12.0, 10.4, 4.3 Hz, 0.45H, C***H***SAr), 2.18 (tt, *J* = 13.3, 3.7 Hz, 0.55H, C***H***$_2$), 2.05 (dd, *J* = 13.5, 4.2 Hz, 0.45H, C***H***$_2$), 1.98–1.25 (m, 17H, C***H***$_2$ + 8 × C***H***$_2$), 0.90–0.86 (m, 3H, C***H***$_3$).

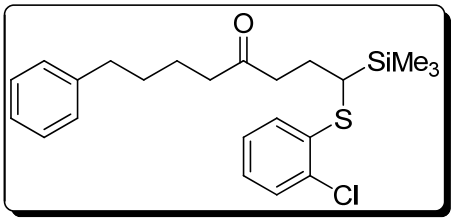
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl$_3$): δ_C 136.4 (C), 136.3 (C), 135.0 (C), 133.8 (C), 133.1 (CH), 132.1 (CH), 129.9 (2 × CH), 127.9 (CH), 127.3 (CH), 127.0 (CH), 126.8 (CH), 95.7 (C), 94.8 (C), 72.4 (CH), 70.8 (CH), 60.5 (2 × CH$_2$), 48.0 (CH), 47.9 (CH), 36.3 (CH$_2$), 35.3 (2 × CH$_2$), 33.8 (CH$_2$), 33.4 (CH$_2$), 31.8 (2 × CH$_2$), 30.6 (CH$_2$), 26.7 (CH$_2$), 25.7 (CH$_2$), 25.3 (CH$_2$), 25.2 (2 × CH$_2$), 24.7 (CH$_2$), 22.5 (2 × CH$_2$), 18.7 (CH$_2$), 18.5 (CH$_2$), 14.0 (2 × CH$_3$).

IR (CCl$_4$): ν_{max} 3062, 2940, 2865, 1450, 1380, 1352, 1271, 1223, 1181, 1109, 1082, 1045, 984, 949.

MS (CI/NH$_3$): *m/z* 369 [M + H]$^+$, 386 [M + NH$_4$]$^+$.

HRMS (EI+): *m/z* [M − SC$_6$H$_4$Cl]$^+$ calculated for C$_{14}$H$_{25}$O$_2$: 225.1855; found 225.1855.

1-((2-Chlorophenyl)thio)-8-phenyl-1-(trimethylsilyl)octan-4-one (4.50)



Chemical Formula: C$_{23}$H$_{31}$ClOSSi
Exact Mass: 418,1553
Molecular Weight: 419,0951

(14) de Greef, M.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1773.

Following general procedure, the reaction was carried out with a solution of **4.30** (303 mg, 0.76 mmol), disulfide **4.10** (438 mg, 1.53 mmol), and 340 mol % of DLP. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/diethyl ether, 30:1 V/V) afforded **4.50** (106 mg, 33%, 38% based on recovered starting material) as a pale yellow oil.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 7.34 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H, C***H***-Ar), 7.31 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H, C***H***-Ar), 7.29–7.25 (m, 2H, 2 × C***H***-Ar), 7.19–7.12 (m, 4H, 4 × C***H***-Ar), 7.06 (dt, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H, C***H***-Ar), 2.68–2.55 (m, 4H, PhC$\boldsymbol{H_2}$ + C$\boldsymbol{H}_2$C(O)), 2.45 (ddd, J = 17.5, 8.5, 5.2 Hz, 1H, C(O)C$\boldsymbol{H}_2$), 2.33–2.25 (m, 1H, C(O)C$\boldsymbol{H}_2$), 2.21–2.06 (m, 2H, C(O)CH_2C$\boldsymbol{H}_2$ + C***H***$SiMe_3$), 1.76 (dtd, J = 13.8, 8.6, 5.2 Hz, 1H, C(O)CH_2C$\boldsymbol{H}_2$), 1.57–1.48 (m, 4H, 2 × C$\boldsymbol{H_2}$), 0.17 (s, 9H, 3 × SiC$\boldsymbol{H_3}$).

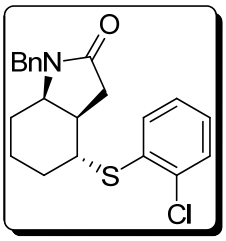
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 210.5 (C=O), 142.1 (C), 137.0 (C), 133.9 (C), 129.8 (CH), 129.4 (CH), 128.3 (2 × CH), 128.2 (2 × CH), 126.9 (CH), 126.5 (CH), 125.7 (CH), 42.5 (CH_2), 40.4 (CH_2), 35.6 (CH_2), 32.4 (CH), 30.9 (CH_2), 25.1 (CH_2), 23.2 (CH_2), −2.35 (3 × CH_3).

IR (CCl_4): ν_{max} 3063, 3028, 2939, 2860, 1713, 1496, 1450, 1366, 1252, 1097, 1034, 896.

MS (CI/NH_3): m/z 419 $[M + H]^+$, 436 $[M + NH_4]^+$.

HRMS (EI+): m/z $[M]^+$ calculated for $C_{23}H_{31}ClOSSi$: 418.1553; found 418.1550.

1-Benzyl-4-((2-chlorophenyl)thio)octahydro-2*H*-indol-2-one (4.51)



Chemical Formula: $C_{21}H_{22}ClNOS$
Exact Mass: 371,1111
Molecular Weight: 371,9235

Following general procedure, the reaction was carried out with a solution of **4.32** (250 mg, 0.72 mmol), disulfide **4.10** (411 mg, 1.43 mmol), and 360 mol % of DLP. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/diethyl ether, 1:3 V/V) afforded **4.51** (137 mg, 51%, 61% based on recovered starting material) as a yellow oil, consisting of a single diastereoisomer.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 7.40–7.35 (m, 2H, 2 × C***H***-Ar), 7.32–7.15 (m, 7H, 7 × C***H***-Ar), 4.95 (d, J = 15.1 Hz, 1H, C$\boldsymbol{H}_2$Ph), 3.96 (d, J = 15.1 Hz, 1H, C$\boldsymbol{H}_2$Ph), 3.62 (q, J = 5.0 Hz, 1H, NC***H***), 3.10 (dt, J = 9.4, 4.0 Hz, 1H, C***H***SAr), 2.70 (dd, J = 16.6, 3.9 Hz, 1H, C(O)C$\boldsymbol{H}_2$), 2.51 (dd, J = 16.6, 7.3 Hz, 1H, C(O)C$\boldsymbol{H}_2$), 2.24 (m, 1H, C(O)CH_2C***H***), 1.92 (m, 1H, C$\boldsymbol{H}_2$), 1.79 (m, 1H, C$\boldsymbol{H}_2$), 1.60–1.51 (m, 2H, C$\boldsymbol{H_2}$), 1.50–1.38 (m, 1H, C$\boldsymbol{H}_2$), 1.25–1.16 (m, 1H, C$\boldsymbol{H}_2$).

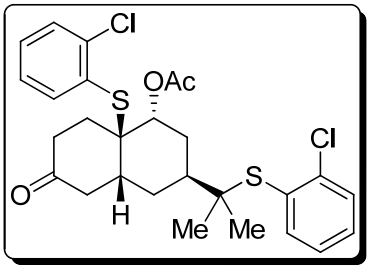
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 175.1 (NC(O)), 136.5 (2 × C), 133.1 (C), 133.0 (CH), 130.0 (CH), 128.6 (2 × CH), 128.2 (CH), 127.8 (2 × CH), 127.4 (CH), 127.0 (CH), 55.7 (CH), 47.0 (CH), 43.8 (CH_2), 37.7 (CH), 37.3 (CH_2), 30.3 (CH_2), 25.7 (CH_2), 19.4 (CH_2).

IR (CCl_4): ν_{max} 3064, 3031, 2937, 2860, 1697, 1496, 1450, 1426, 1404, 1352, 1332, 1293, 1256, 1226, 1192, 1115, 1035.

MS (CI/NH_3): *m/z* 372 $[M + H]^+$.

HRMS (EI+): *m/z* $[M]^+$ calculated for $C_{21}H_{22}ClNOS$: 371.1111; found 371.1111.

(1*R*,3*S*,4a*R*,8a*R*)-8a-(2-Chlorophenylthio)-3-(2-(2-chlorophenylthio)propan-2-yl)-6-oxodecahydronaphthalen-1-yl acetate (4.52)



Chemical Formula: $C_{27}H_{30}Cl_2O_3S_2$
Exact Mass: 536,1013
Molecular Weight: 537,5613

A magnetically stirred solution of **4.34** (155 mg, 0.32 mmol) and disulfide **4.10** (361 mg, 1.26 mmol) in DCE (1.3 mL) was refluxed for 15 min. DLP (40 mol %) was then added and additional DLP (40 mol %) was added every hour until total consumption of **4.34**. The mixture was then cooled to room temperature and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/diethyl ether, 1:1 V/V) to yield a mixture of dithioether **4.52** (45%, desired product) and monothioether **4.56** (16%, regiochemistry not determined). An analytical sample of **4.52** could be obtained for full characterization.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 7.63 (dd, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H, C***H***-Ar), 7.60 (dd, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H, C***H***-Ar), 7.51 (dd, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 1H, C***H***-Ar), 7.49 (dd, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 1H, C***H***-Ar), 7.34 (dt, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H, C***H***-Ar), 7.30 (dt, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H, C***H***-Ar), 7.27 (dt, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H, C***H***-Ar), 7.21 (dt, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H, C***H***-Ar), 5.44 (dd, *J* = 2.9, 2.9 Hz, 1H, C***H***OAc), 2.87 (dd, *J* = 15.1, 13.4 Hz, 1H, C(O)C***H***$_2$CH), 2.57 (m, 1H, CH_2C***H***CH_2), 2.51 (ddd, *J* = 14.5, 11.9, 2.9 Hz, 1H, AcOCHC***H***$_2$), 2.46–2.40 (m, 2H, C(O)C***H***$_2$$CH_2$ + C(O)CH_2C***H***$_2$), 2.30 (dd, *J* = 15.1, 4.6 Hz, 1H, C(O)C***H***$_2$CH), 2.26–2.12 (m, 3H, CHC***H***$_2$CHCMe_2 + C(O)CH_2C***H***$_2$ + AcOCHC***H***$_2$), 2.04–1.96 (m, 2H, C(O)C***H***$_2$$CH_2$ + C***H***CMe_2), 2.01 (s, 3H, C***H***$_3$C(O)O), 1.79 (m, 1H, CHC***H***$_2$CHCMe_2), 1.29 (s, 3H, C***H***$_3$), 1.28 (s, 3H, C***H***$_3$).

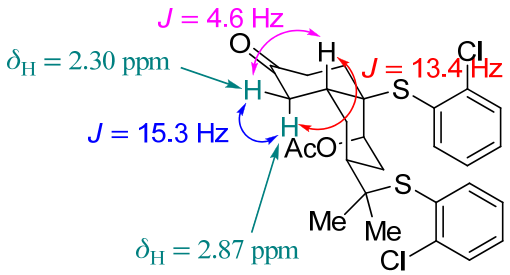
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 211.7 (C=O), 169.5 (C(O)O), 141.5 (C), 141.3 (C), 140.0 (CH), 139.9 (CH), 131.4 (C), 131.2 (CH), 130.7 (CH), 130.3 (2 × CH), 129.6 (C), 127.2 (CH), 126.5 (CH), 76.6 (CH), 54.6 (C), 54.3 (C), 44.3 (CH_2), 40.1 (CH), 38.5 (CH_2), 36.2 (CH), 32.7 (CH_2), 28.6 (CH_2), 28.5 (CH_2), 26.6 (2 × CH_3), 21.5 (CH_3).

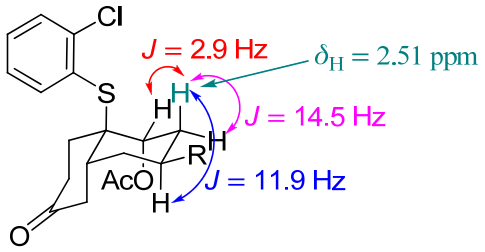
IR (CCl_4): ν_{max} 3062, 2963, 1743, 1721, 1450, 1426, 1369, 1227, 1114, 1035, 1014, 970, 924.

MS (CI/NH_3): *m/z* 478 $[M - OAc]^+$, 537 $[M + H]^+$, 554 $[M + NH_4]^+$.

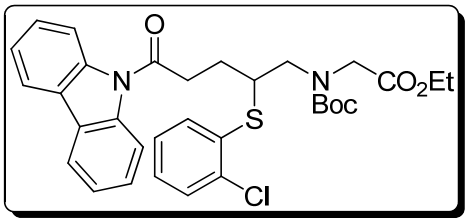
HRMS (EI+): *m/z* $[M - SC_6H_4Cl]^+$ calculated for $C_{21}H_{26}ClO_3S$: 393.1291; found 393.1292.

Key protons with their coupling constants that can account for the conformation in 4.52 and the relative stereochemistry:





Ethyl *N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-*N*-(5-(9*H*-carbazol-9-yl)-2-((2-chlorophenyl)thio)-5-oxopentyl)glycinate (4.53)



Chemical Formula: $C_{32}H_{35}ClN_2O_5S$
Exact Mass: 594,1955
Molecular Weight: 595,1487

Following general procedure, the reaction was carried out with a solution of **4.37** (390 mg, 0.68 mmol), disulfide **4.10** (391 mg, 1.36 mmol), and 380 mol % of DLP. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/diethyl ether, 2:1 V/V) afforded **4.53** (170 mg, 42%) as a white foam, consisting of a *ca*. 1:1 mixture of rotamers.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 8.17 (br d, J = 8.3 Hz, 2H, 2 × C***H***-Ar), 7.95 (br dd, J = 7.5, 3.3 Hz, 2H, 2 × C***H***-Ar), 7.54 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 0.5H, C***H***-Ar), 7.47–7.41 (m, 2.5H, C***H***-Ar), 7.38–7.32 (m, 2H, 2 × C***H***-Ar), 7.31–7.26 (m, 1H, C***H***-Ar), 7.13 (dt, J = 7.6, 1.5 Hz, 0.5H, C***H***-Ar), 7.10–7.04 (m, 1.5H, C***H***-Ar), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2H, $CH_3C\boldsymbol{H_2}OC(O)$), 4.11 (d, J = 17.6 Hz, 0.5H, $NC\boldsymbol{H_2}C(O)$), 4.01 (d, J = 17.6 Hz, 0.5H, $NC\boldsymbol{H_2}C(O)$), 3.97 (m, 1H, $NC\boldsymbol{H_2}C(O)$), 3.84–3.63 (m, 2H, $C\boldsymbol{H_2}N$), 3.51–3.31 (m, 3H, C***H***SAr + $C(O)C\boldsymbol{H_2}$), 2.57–2.43 (m, 1H, $C(O)CH_2C\boldsymbol{H_2}$), 2.12–2.02 (m, 0.5H, $C(O)CH_2C\boldsymbol{H_2}$), 2.02–1.92 (m, 0.5H, $C(O)CH_2C\boldsymbol{H_2}$), 1.46 (s, 4.5H, $(C\boldsymbol{H_3})_3COC(O)$), 1.42 (s, 4.5H, $(C\boldsymbol{H_3})_3COC(O)$), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 1.5H, $C\boldsymbol{H_3}CH_2OC(O)$), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 1.5H, $C\boldsymbol{H_3}CH_2OC(O)$).

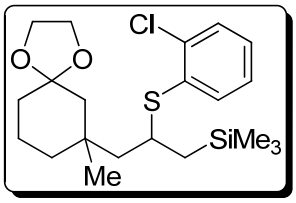
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 172.3 (NC=O), 172.1 (NC=O), 169.9 (2 × C(O)O), 155.4 (NC(O)O), 155.3 (NC(O)O), 138.3 (4 × C), 136.2 (C), 135.3 (C), 134.0 (C), 133.4 (C), 133.3 (CH), 132.0 (CH), 130.0 (CH), 129.9 (CH), 128.4 (CH), 127.7 (CH), 127.2 (4 × CH), 127.1 (CH), 126.3 (4 × C), 123.5 (2 × CH), 123.4 (2 × CH), 119.7 (2 × CH), 119.6 (2 × CH), 116.4 (2 × CH), 116.3 (2 × CH), 80.8 (C), 80.5 (C), 61.0 (2 × CH_2), 53.6 (CH_2), 53.5 (CH_2), 51.0 (CH_2), 50.2 (CH_2), 47.6 (CH), 46.7 (CH), 36.4 (2 × CH_2), 28.2 (3 × CH_3), 28.1 (3 × CH_3), 27.5 (CH_2), 27.4 (CH_2), 14.2 (CH_3), 14.1 (CH_3).

IR (CCl_4): ν_{max} 3063, 2978, 2932, 1751, 1701, 1450, 1372, 1328, 1277, 1245, 1205, 1162, 1031.

MS (CI/NH_3): *m/z* 494 $[M - Boc]^+$, 595 $[M + H]^+$.

HRMS (EI+): *m/z* $[M - SC_6H_4Cl]^+$ calculated for $C_{26}H_{31}N_2O_5$: 451.2233; found 451.2234.

(2-((2-Chlorophenyl)thio)-3-(7-methyl-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-yl)propyl)(trimethyl)silane (4.54)



Chemical Formula: $C_{21}H_{33}ClO_2SSi$
Exact Mass: 412,1659
Molecular Weight: 413,0890

Following general procedure, the reaction was carried out with a solution of **4.39** (255 mg, 0.65 mmol), disulfide **4.10** (375 mg, 1.31 mmol), and 400 mol % of DLP. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/diethyl ether, 18:1 V/V) afforded **4.54** (148 mg, 55%) as a very viscous pale yellow oil, consisting of a 1:1 mixture of 2 inseparable diastereoisomers.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 7.38 (t, J = 1.8 Hz, 1H, C***H***-Ar), 7.36 (m, 1H, C***H***-Ar), 7.20 (m, 1H, C***H***-Ar), 7.12 (dt, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H, C***H***-Ar), 3.93–3.85 (m, 4H, OC$\boldsymbol{H_2}$C$\boldsymbol{H_2}$O), 3.61–3.54 (m, 1H, C***H***SAr), 1.79–1.71 (m, 1H, C$\boldsymbol{H_2}$), 1.66–1.43 (m, 7H, C$\boldsymbol{H_2}$ + 3 × C$\boldsymbol{H_2}$), 1.37–1.22 (m, 2H, C$\boldsymbol{H_2}$), 1.11–0.95 (m, 5H, C$\boldsymbol{H_2}$SiMe$_3$ + C$\boldsymbol{H_3}$), 0.05 (s, 9H, Si(C$\boldsymbol{H_3}$)$_3$).

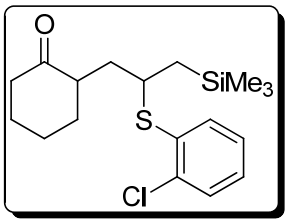
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 135.8 (C), 135.7 (C), 135.6 (C), 135.5 (C), 132.1 (CH), 131.9 (CH), 129.8 (2 × CH), 127.2 (CH), 127.1 (CH), 126.8 (2 × CH), 109.2 (C), 109.1 (C), 64.2 (2 × CH_2), 64.1 (2 × CH_2), 63.8 (CH_2), 63.7 (CH_2), 50.3 (CH_2), 50.1 (CH_2), 46.1 (CH_2), 45.5 (CH_2), 40.2 (CH), 40.1 (CH), 37.8 (CH_2), 37.2 (CH_2), 35.4 (C), 35.3 (C), 35.0 (CH_2), 34.8 (CH_2), 26.4 (CH), 26.3 (CH), 19.7 (2 × CH_2), −0.4 (6 × CH_3).

IR (CCl_4): ν_{max} 3062, 2949, 2880, 1452, 1360, 1249, 1176, 1090, 1038, 941.

MS (CI/NH_3): *m/z* 414 $[M + H]^+$.

HRMS (EI+): *m/z* $[M - SC_6H_4Cl]^+$ calculated for $C_{15}H_{29}O_2Si$: 269.1937; found 269.1937.

2-(2-((2-Chlorophenyl)thio)-3-(trimethylsilyl)propyl)cyclohexanone (4.55)



Chemical Formula: $C_{18}H_{27}ClOSSi$
Exact Mass: 354,1240
Molecular Weight: 355,0099

Following general procedure, the reaction was carried out with a solution of **4.40** (540 mg, 1.62 mmol), disulfide **4.10** (933 mg, 3.25 mmol), and 400 mol % of DLP. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/diethyl ether, 20:1 V/V) afforded **4.55** (452 mg, 78%) as a very viscous pale yellow oil, consisting of a *ca.* 3:2 mixture of 2 separable diastereoisomers, the less polar of which could be isolated and characterized. The ^{1}H and ^{13}C NMR spectra showed that the title compound was contaminated with 8 mol % of the corresponding (*E*)-vinyl trimethylsilane **4.61**.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 7.34 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H, C***H***-Ar), 7.25 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H, C***H***-Ar), 7.15 (dt, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H, C***H***-Ar), 7.08 (dt, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H, C***H***-Ar), 3.58 (tt, J = 10.1, 4.1 Hz, 1H, C***H***SAr), 2.72 (m, 1H, C(O)C***H***), 2.29–2.10 (m, 3H, C(O)C$\boldsymbol{H_2}$ + C$\boldsymbol{H_2}$), 2.06–1.98 (m, 2H, C$\boldsymbol{H_2}$), 1.82–1.77 (m, 1H, C$\boldsymbol{H_2}$), 1.71–1.51 (m, 2H, C$\boldsymbol{H_2}$), 1.41–1.17 (m, 2H, C$\boldsymbol{H_2}$), 1.10 (dd, J = 14.9, 4.6 Hz, 1H, C$\boldsymbol{H_2}$SiMe$_3$), 0.93 (dd, J = 14.9, 9.6 Hz, 1H, C$\boldsymbol{H_2}$SiMe$_3$), 0.09 (s, 9H, Si(C$\boldsymbol{H_3}$)$_3$).

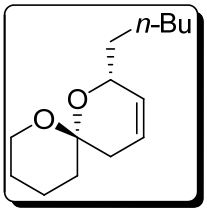
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 213.0 (C=O), 135.6 (C), 134.6 (C), 130.8 (CH), 129.8 (CH), 126.9 (CH), 126.8 (CH), 48.6 (CH), 43.8 (CH), 42.3 (CH_2), 38.3 (CH_2), 35.6 (CH_2), 28.2 (CH_2), 25.7 (CH_2), 25.3 (CH_2), −0.7 (3 × CH_3).

IR (CCl_4): ν_{max} 3062, 2939, 2862, 1710, 1450, 1428, 1366, 1310, 1251, 1219, 1122, 1035.

MS (CI/NH_3): *m/z* 211 $[M - SC_6H_4Cl]^+$.

HRMS (EI+): *m/z* $[M - SC_6H_4Cl]^+$ calculated for $C_{12}H_{23}OSi$: 211.1518; found 211.1518.

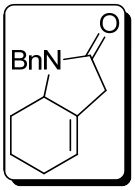
2-Pentyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undec-3-ene (4.57)[14]



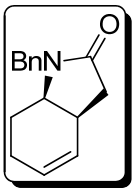
Chemical Formula: $C_{14}H_{24}O_2$
Exact Mass: 224,1776
Molecular Weight: 224,3392

To a magnetically stirred solution of **4.49** (300 mg, 0.81 mmol) in dichloromethane (3 mL), was added a solution of *m*-CPBA (75% wt, 187 mg, 0.81 mmol) in dichloromethane (3 mL) at 0 °C. The reaction mixture was then allowed to warm to room temperature and was stirred for 5 min. A saturated aqueous solution of sodium bicarbonate was added and the resulting aqueous layer was extracted 3 times with dichloromethane. The combined organic phases were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and then concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in toluene (6 mL) and PPh_3 (213 mg, 0.81 mmol) was added. The resulting mixture was refluxed for 3 h, time after which the solvent was removed *in vacuo*. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate, 19:1 V/V) afforded **4.57** (142 mg, 78%) as a pale yellow oil.
Analytical data were in total agreement with the one previously reported.[14]

1-Benzyl-1,3,5,6,7,7a-hexahydro-2*H*-indol-2-one (4.58)
&
1-benzyl-1,3,3a,6,7,7a-hexahydro-2*H*-indol-2-one (4.59)



Chemical Formula: $C_{15}H_{17}NO$
Exact Mass: 227,1310
Molecular Weight: 227,3016



Chemical Formula: $C_{15}H_{17}NO$
Exact Mass: 227,1310
Molecular Weight: 227,3016

To a magnetically stirred solution of **4.51** (110 mg, 0.30 mmol) in dichloromethane (2 mL), was added a solution of *m*-CPBA (75% wt, 68 mg, 0.30 mmol) in dichloromethane (2 mL) at 0 °C. The reaction mixture was then allowed to warm to room temperature and was stirred for 5 min. A saturated aqueous solution of sodium bicarbonate was added and the resulting aqueous layer was extracted 3 times with dichloromethane. The combined organic phases were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and then concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in toluene (5 mL) and the resulting solution was refluxed for 3 h, time after which the solvent was removed *in vacuo*. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/diethyl ether, 1:3 V/V) afforded a colorless oil (54 mg, 80%), consisting of a *ca*. 3:2 mixture of separable regioisomers, the less polar of which (**4.58**) could be isolated and characterized. Compound **4.59** was contaminated with an unidentified impurity.

Analytical data for less polar regioisomer (4.58):

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 7.34–7.29 (m, 2H, 2 × C***H***-Ar), 7.28–7.24 (m, 3H, 3 × C***H***-Ar), 5.54 (br s, 1H, C=C***H***), 4.88 (d, J = 15.0 Hz, 1H, C***H***$_2$Ph), 4.15 (d, J = 15.0 Hz, 1H, C***H***$_2$Ph), 3.82 (m, 1H, NC***H***), 3.20–3.11 (m, 1H, C(O)C***H***$_2$), 2.98 (br d, J = 19.5 Hz, 1H, C(O)C***H***$_2$), 2.10–2.01 (m, 3H, C***H***$_2$ + C***H***$_2$), 1.88–1.79 (m, 1H, C***H***$_2$), 1.50–1.37 (m, 1H, C***H***$_2$), 1.11 (dtd, J = 13.9, 11.2, 2.9 Hz, 1H, C***H***$_2$).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 173.5 (NC(O)), 136.8 (C), 131.6 (C), 128.6 (2 × CH), 128.0 (2 × CH), 127.4 (CH), 121.4 (CH), 58.0 (CH), 44.1 (CH_2), 37.2 (CH_2), 27.2 (CH_2), 24.7 (CH_2), 19.8 (CH_2).

IR (CCl_4): ν_{max} 3065, 3031, 2937, 2862, 2841, 1705, 1496, 1433, 1409, 1354, 1324, 1257, 1173, 1078.

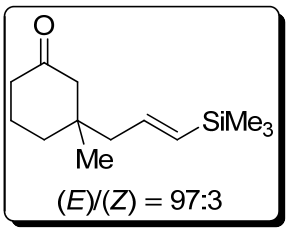
MS (CI/NH_3): *m/z* 228 $[M + H]^+$.

HRMS (EI+): *m/z* $[M]^+$ calculated for $C_{15}H_{17}NO$: 227.1310; found 227.1311.

Although it was not pure, NMR analyses for compound **4.59** were in total agreement with the one previously reported.[15]

(15) Lemaire, S.; Giambastiani, G.; Prestat, G.; Poli, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2840.

3-Methyl-3-((2*E*)-3-(trimethylsilyl)prop-2-en-1-yl)cyclohexanone (4.60)



Chemical Formula: $C_{13}H_{24}OSi$
Exact Mass: 224,1596
Molecular Weight: 224,4146

Method A: To a magnetically stirred solution of **4.54** (145 mg, 0.35 mmol) in dichloromethane (2 mL), was added a solution of *m*-CPBA (75% wt, 81 mg, 0.35 mmol) in dichloromethane (2 mL) at 0 °C. The reaction mixture was then allowed to warm to room temperature and was stirred for 1 h. A saturated aqueous solution of sodium bicarbonate was added and the resulting aqueous layer was extracted 3 times with dichloromethane. The combined organic phases were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and then concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in toluene (3 mL) and PPh_3 (92 mg, 0.35 mmol) was added. The resulting mixture was refluxed for 2 h, time after which the solvent was removed *in vacuo*. The residue was then dissolved in acetonitrile (2 mL) and 1 N HCl (1 mL) was added. After 1 h of stirring at room temperature, the reaction mixture was extracted 3 times with diethyl ether. The combined organic phases were washed with a saturated solution of sodium bicarbonate, followed by brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent removed *in vacuo*. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/diethyl ether, 12:1 V/V) afforded **4.60** (55 mg, 70%) as a colorless oil, consisting of a 97:3 mixture of inseparable (*E*)/(*Z*) isomers.

Method B: To a magnetically stirred degassed solution of **4.39** (1.90 g, 4.86 mmol) in ethanol (15 mL), was added ethylene diamine (1.63 mL, 24.38 mmol) dropwise at room temperature. After 2 h, the reaction mixture was hydrolyzed and extracted 3 times with diethyl ether. The combined organic phases were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and then concentrated *in vacuo* to give a pale yellow oil. The latter was dissolved in THF (45 mL) and DBU (1.1 mL, 7.36 mmol) was added at room temperature. After 20 min, methyliodide (0.61 mL, 9.80 mmol) was added dropwise at room temperature. After 30 min, a saturated aqueous solution of ammonium chloride was added to the reaction mixture. The aqueous layer was extracted 3 times with diethyl ether. The combined organic phases were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and then concentrated *in vacuo* to give **4.62** as a pale yellow oil. The latter was dissolved in dichloromethane and *m*-CPBA (72% wt, 1.17 g, 4.88 mmol) was added portionwise at 0 °C. The reaction mixture was then allowed to warm to room temperature and was stirred overnight. A saturated aqueous solution of sodium bicarbonate was added and the resulting aqueous layer was extracted 3 times with dichloromethane. The combined organic phases were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and then concentrated *in vacuo* to give a yellow oil. The residue was dissolved in toluene (20 mL). The resulting mixture was refluxed for 2 h, time after which the solvent was removed *in vacuo*. The residue was then dissolved in acetonitrile (20 mL) and 1 N HCl (10 mL) was added. After 1 h of stirring at room temperature, the reaction mixture was extracted 3 times with diethyl ether. The combined organic phases were washed with a saturated solution of sodium bicarbonate, followed by brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent removed *in vacuo*. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/diethyl ether, 15:1 V/V) afforded **4.60** (689 mg, 63%) as a colorless oil, consisting of a 98:2 mixture of inseparable (*E*)/(*Z*) isomers.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 5.93 (td, J = 18.4, 7.1 Hz, 1H, C***H***=CHSiMe$_3$), 5.63 (td, J = 18.4, 1.2 Hz, 1H, CH=C***H***SiMe$_3$), 2.24–2.21 (m, 2H, C(O)C***H$_2$***), 2.16 (d, J = 13.4 Hz, 1H, C(O)C***H***$_2$), 2.06–2.01 (m, 3H, C(O)C***H***$_2$ + C(O)CH$_2$C***H$_2$***), 1.91–1.74 (m, 2H, C***H$_2$***), 1.59 (ddd, J = 13.6, 9.0, 4.6 Hz, 1H, C***H***$_2$), 1.52–1.45 (m, 1H, C***H***$_2$), 0.87 (s, 3H, C***H$_3$***), 0.00 (s, 9H, Si(C***H$_3$***)$_3$).

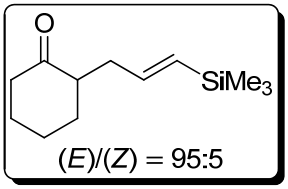
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 211.9 (C=O), 141.5 (CH), 134.7 (CH), 53.2 (CH$_2$), 49.2 (CH$_2$), 40.9 (CH$_2$), 38.8 (C), 35.7 (CH$_2$), 24.8 (CH), 21.9 (CH$_2$), −1.3 (3 × CH$_3$).

IR (CCl_4): ν_{max} 2955, 2849, 1714, 1613, 1454, 1425, 1310, 1289, 1249, 1227, 994.

MS (CI/NH_3): m/z 225 [M + H]$^+$, 242 [M + NH$_4$]$^+$.

HRMS (EI+): m/z [M − Me]$^+$ calculated for $C_{12}H_{21}OSi$: 209.1362; found 209.1371.

2-((2*E*)-3-(Trimethylsilyl)prop-2-en-1-yl)cyclohexanone (4.61)



Chemical Formula: $C_{12}H_{22}OSi$
Exact Mass: 210,1440
Molecular Weight: 210,3880

To a magnetically stirred solution of **4.55** (200 mg, 0.56 mmol) in dichloromethane (4 mL), was added a solution of *m*-CPBA (75% wt, 130 mg, 0.56 mmol) in dichloromethane (4 mL) at 0 °C. The reaction mixture was then allowed to warm to room temperature and was stirred for 5 min. A saturated aqueous solution of sodium bicarbonate was added and the resulting aqueous layer was extracted 3 times with dichloromethane. The combined organic phases were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and then concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in toluene (6 mL) and PPh_3 (148 mg, 0.56 mmol) was added. The resulting mixture was refluxed for 3 h, time after which the solvent was removed *in vacuo*. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/diethyl ether, 20:1 V/V) afforded **4.61** (85 mg, 72%) as a colorless oil, consisting of a 95:5 mixture of inseparable (*E*)/(*Z*) isomers.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 5.94 (ddd, J = 18.5, 7.4, 5.8 Hz, 1H, C***H***=CHSiMe$_3$), 5.62 (td, J = 18.5, 1.3 Hz, 1H, CH=C***H***SiMe$_3$), 2.59 (dtd, J = 14.3, 5.6, 1.6 Hz, 1H, C(O)C***H***), 2.41–2.25 (m, 3H, C(O)C***H$_2$*** + C(O)CHC***H***$_2$), 2.13–1.95 (m, 3H, C(O)CHC***H***$_2$ + C***H$_2$***), 1.90–1.80 (m, 1H, C***H***$_2$), 1.72–1.58 (m, 2H, C***H$_2$***), 1.38–1.24 (m, 1H, C***H***$_2$), 0.02 (s, 9H, Si(C***H$_3$***)$_3$).

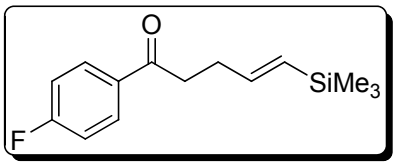
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 212.4 (C=O), 144.4 (CH), 132.0 (CH), 50.1 (CH), 42.0 (CH$_2$), 36.6 (CH$_2$), 33.4 (CH$_2$), 27.9 (CH$_2$), 24.9 (CH$_2$), −1.2 (3 × CH$_3$).

IR (CCl_4): ν_{max} 2940, 2862, 1712, 1615, 1447, 1428, 1312, 1250, 1126, 991.

MS (CI/NH_3): m/z 211 [M + H]$^+$, 228 [M + NH$_4$]$^+$.

HRMS (EI+): m/z [M]$^+$ calculated for $C_{12}H_{22}OSi$: 210.1440; found 210.1450.

(4*E*)-1-(4-Fluorophenyl)-5-(trimethylsilyl)pent-4-en-1-one (4.63)



Chemical Formula: $C_{14}H_{19}FOSi$
Exact Mass: 250,1189
Molecular Weight: 250,3840

To a magnetically stirred degassed solution of **4.18** (9.9 g, 26.6 mmol) in ethanol (60 mL), was added ethylene diamine (8.9 mL, 133.1 mmol) dropwise at room temperature. After 40 min, the reaction mixture was hydrolyzed with 1 N H_2SO_4 and extracted 3 times with diethyl ether. The combined organic phases were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and then concentrated *in vacuo* to give 8 g of a yellow oil. The latter was dissolved in THF (150 mL) and DBU (6 mL, 40.1 mmol) was added at room temperature. After 15 min, methyliodide (4 mL, 64.3 mmol) was added dropwise at room temperature. After 30 min, a saturated aqueous solution of ammonium chloride was added to the reaction mixture. The aqueous layer was extracted 3 times with diethyl ether. The combined organic phases were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and then concentrated *in vacuo* to give 7.9 g of a yellow oil. The latter was dissolved in dichloromethane (60 mL) and a solution of *m*-CPBA (72% wt, 6.4 g, 26.7 mmol) in dichloromethane (100 mL) was added dropwise at 0 °C. The reaction mixture was then allowed to warm to room temperature and was stirred overnight. A saturated aqueous solution of sodium bicarbonate was added and the resulting aqueous layer was extracted 3 times with dichloromethane. The combined organic phases were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and then concentrated *in vacuo* to give 6.5 g of a yellow oil. The residue was dissolved in toluene (100 mL). The resulting mixture was refluxed for 2 h, time after which the solvent was removed *in vacuo*. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate, 40:1 V/V) afforded **4.63** (4.6 g, 69%) as a pale yellow liquid, consisting of a 95:5 mixture of inseparable (*E*)/(*Z*) isomers.

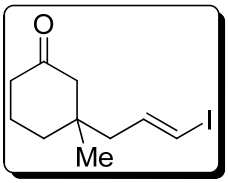
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 7.97–7.91 (m, 2H, 2 × C***H***-Ar), 7.10–7.03 (m, 2H, 2 × C***H***-Ar), 6.06 (td, J = 18.6, 6.1 Hz, 1H, C***H***=CHSiMe$_3$), 5.67 (td, J = 18.5, 1.4 Hz, 1H, CH=C***H***SiMe$_3$), 3.00 (t, J = 7.2 Hz, 2H, C(O)C$\boldsymbol{H_2}$), 2.45–2.54 (m, 2H, C(O)CH$_2$C$\boldsymbol{H_2}$), 0.01 (s, 9H, Si(C$\boldsymbol{H_3}$)$_3$).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 197.5 (C=O), 165.5 (d, $^1J_{F-C}$ = 252.8 Hz, CF), 144.8 (CH), 133.3 (d, $^4J_{F-C}$ = 3.0 Hz, C), 130.7 (CH), 130.5 (d, $^3J_{F-C}$ = 9.1 Hz, 2 × CH), 115.4 (d, $^2J_{F-C}$ = 21.7 Hz, 2 × CH), 37.3 (CH$_2$), 30.7 (CH$_2$), −1.4 (3 × CH$_3$).

IR (CCl_4): ν_{max} 3067, 2955, 2899, 1690, 1597, 1508, 1411, 1358, 1239, 1200, 1156, 983, 872, 846.

HRMS (EI+): *m/z* $[M]^+$ calculated for $C_{14}H_{19}FOSi$: 250.1189; found: 250.1190.

3-((2*E*)-3-Iodoprop-2-en-1-yl)-3-methylcyclohexanone (4.64)[16]



Chemical Formula: $C_{10}H_{15}IO$
Exact Mass: 278,0168
Molecular Weight: 278,1300

To a magnetically stirred solution of **4.60** (118 mg, 0.53 mmol) in acetonitrile (5 mL) was added *N*-iodosuccinimide (NIS) (60 mg, 0.27 mmol) in one portion at 0 °C. After 30 min, another portion of NIS (60 mg, 0.27 mmol) was added. After 2 h 30 min, the reaction mixture was allowed to warm to room temperature and was stirred for another hour, time after which NIS (30 mg, 0.13 mmol) was added. After another 30 min, NIS (30 mg, 0.13 mmol) was added and the mixture was further stirred for 30 min. A saturated aqueous solution of $Na_2S_2O_3$ was then added to the reaction mixture and the resulting aqueous layer was extracted 3 times with diethyl ether. The combined organic phases were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent removed *in vacuo* to give a yellow oil. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/diethyl ether, 5:1 V/V) afforded **4.64** (113 mg, 77%) as a colorless oil, with retention of olefin geometry.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 6.45 (td, J = 14.3, 7.9 Hz, 1H, C***H***=CHI), 6.01 (td, J = 14.3, 1.2 Hz, 1H, CH=C***H***I), 2.28–2.20 (m, 2H, C(O)C$\boldsymbol{H_2}$), 2.15 (d, J = 13.5 Hz, 1H, C(O)C$\boldsymbol{H_2}$), 2.05 (td, J = 13.5, 1.3 Hz, 1H, C(O)C$\boldsymbol{H_2}$), 1.97 (dd, J = 7.9, 1.1 Hz, 2H, C$\boldsymbol{H_2}$CH=CHI), 1.88–1.77 (m, 2H, C$\boldsymbol{H_2}$), 1.62–1.47 (m, 2H, C$\boldsymbol{H_2}$), 0.89 (s, 3H, C$\boldsymbol{H_3}$).

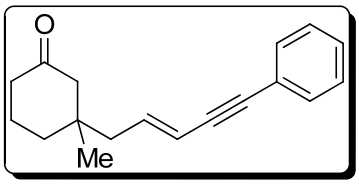
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 211.2 (C=O), 141.7 (CH), 77.4 (CHI), 52.9 (CH_2), 47.7 (CH_2), 40.7 (CH_2), 38.7 (C), 35.4 (CH_2), 24.8 (CH), 21.8 (CH_2).

IR (CCl_4): ν_{max} 3050, 2954, 2849, 1715, 1604, 1455, 1428, 1380, 1350, 1311, 1289, 1224, 1147, 1072, 950.

MS (CI/NH_3): *m/z* 279 $[M + H]^+$, 296 $[M + NH_4]^+$.

HRMS (EI+): *m/z* $[M]^+$ calculated for $C_{10}H_{15}IO$: 278.0168; found 278.0168.

3-Methyl-3-((2*E*)-5-phenylpent-2-en-4-yn-1-yl)cyclohexanone (4.65)[17]



Chemical Formula: $C_{18}H_{20}O$
Exact Mass: 252,1514
Molecular Weight: 252,3508

To a magnetically stirred suspension of **4.64** (178 mg, 0.64 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (22 mg, 5 mol %), CuI (12 mg, 10 mol %) and potassium carbonate (177 mg, 1.28 mmol) in acetonitrile (2.6 mL) was added phenylacetylene (0.14 mL, 1.28 mmol) at room temperature. After 3 h,

(16) Stamos, D. P.; Taylor, A. G.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8647.
(17) Ma, S.; Zhang, J.; Cai, Y.; Lu, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13954.

the solvent was removed *in vacuo* and the black residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/diethyl ether, 4:1 V/V) to yield **4.65** (145 mg, 90%) as a pale yellow oil.

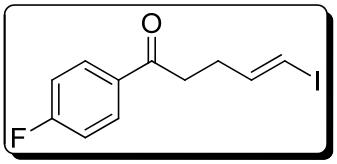
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 7.45–7.40 (m, 2H, 2 × C***H***-Ar), 7.33–7.28 (m, 3H, 3 × C***H***-Ar), 6.21 (td, J = 15.7, 7.8 Hz, 1H, CH_2C***H***=CHC), 5.72 (td, J = 15.7, 1.2 Hz, 1H, CH_2CH=C***H***C), 2.33–2.27 (m, 2H, C(O)C$\boldsymbol{H_2}$), 2.24 (d, J = 13.5 Hz, 1H, C(O)C$\boldsymbol{H_2}$), 2.15–2.10 (m, 3H, C(O)C$\boldsymbol{H_2}$ + C$\boldsymbol{H_2}$), 1.93–1.83 (m, 2H, C$\boldsymbol{H_2}$), 1.72–1.64 (m, 1H, C$\boldsymbol{H_2}$), 1.61–1.53 (m, 1H, C$\boldsymbol{H_2}$), 0.97 (s, 3H, C$\boldsymbol{H_3}$).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 211.6 (C=O), 139.6 (CH), 131.4 (2 × CH), 128.3 (2 × CH), 128.0 (CH), 123.3 (C), 113.0 (CH), 88.5 (C), 87.8 (C), 53.3 (CH_2), 45.2 (CH_2), 40.9 (CH_2), 39.3 (C), 35.6 (CH_2), 25.1 (CH_3), 22.0 (CH_2).

IR (CCl_4): ν_{max} 3060, 3028, 2955, 2849, 1714, 1595, 1490, 1443, 1380, 1350, 1311, 1288, 1226, 1145, 1071, 960.

HRMS (EI+): m/z $[M]^+$ calculated for $C_{18}H_{20}O$: 252.1514; found 252.1513.

(4*E*)-1-(4-Fluorophenyl)-5-iodopent-4-en-1-one (4.66)



Chemical Formula: $C_{11}H_{10}FIO$
Exact Mass: 303,9760
Molecular Weight: 304,0994

To a magnetically stirred solution of **4.63** (180 mg, 0.72 mmol) in acetonitrile (7 mL) was added *N*-iodosuccinimide (NIS) (100 mg, 0.44 mmol) in one portion at 0 °C. After 10 min, the reaction mixture is warmed to room temperature. After 30 min, another portion of NIS (50 mg, 0.22 mmol) was added. After 30 min, another portion of NIS (50 mg, 0.22 mmol) was added and the mixture was further stirred for 15 min. A saturated aqueous solution of $Na_2S_2O_3$ was then added to the reaction mixture and the resulting aqueous layer was extracted 3 times with diethyl ether. The combined organic phases were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent removed *in vacuo*. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/diethyl ether, 30:1 V/V) afforded **4.66** (170 mg, 78%) as a pale yellow liquid, with retention of olefin geometry.

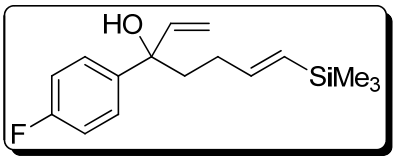
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 7.98–7.92 (m, 2H, 2 × C***H***-Ar), 7.12–7.05 (m, 2H, 2 × C***H***-Ar), 6.28 (td, J = 13.8, 6.8 Hz, 1H, C***H***=CHI), 6.23 (br d, J = 7.5 Hz, 1H, CH=C***H***I), 3.04 (t, J = 7.2 Hz, 2H, C(O)C$\boldsymbol{H_2}$), 2.52 (q, J = 7.1 Hz, 2H, C(O)CH_2C$\boldsymbol{H_2}$).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 196.8 (C=O), 165.3 (d, $^1J_{F–C}$ = 253.1 Hz, CF), 139.6 (CH), 132.9 (d, $^4J_{F–C}$ = 3.0 Hz, C), 130.5 (d, $^3J_{F–C}$ = 9.2 Hz, 2 × CH), 115.5 (d, $^2J_{F–C}$ = 21.7 Hz, 2 × CH), 83.6 (CH), 36.4 (CH_2), 29.1 (CH_2).

IR (CCl_4): ν_{max} 3071, 2927, 2903, 1689, 1598, 1508, 1438, 1411, 1358, 1307, 1278, 1236, 1158, 1098, 1057, 984, 943.

HRMS (EI+): m/z $[M]^+$ calculated for $C_{11}H_{10}FIO$: 303.9760; found: 303.9763.

(6*E*)-3-(4-Fluorophenyl)-7-(trimethylsilyl)hepta-1,6-dien-3-ol (4.67)



Chemical Formula: $C_{16}H_{23}FOSi$
Exact Mass: 278,1502
Molecular Weight: 278,4371

To a magnetically stirred solution of vinyl magnesiumchloride (15% wt in THF, 0.85 mL, 1.44 mmol) in THF (4 mL) was added a solution of **4.63** (279 mg, 1.11 mmol) in THF (2 mL) at room temperature. After 1 h, a saturated ammonium chloride solution was added and the resulting phase was extracted 3 times with diethyl ether. The combined organic phases were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent removed *in vacuo* to yield **4.67** as a colorless oil (308 mg, 99%). The purity of this material was sufficient for further reaction.

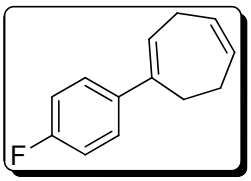
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 7.46–7.40 (m, 2H, 2 × C***H***-Ar), 7.06–6.99 (m, 2H, 2 × C***H***-Ar), 6.18 (dd, J = 17.3, 10.7 Hz, 1H, C***H***=CH_2), 6.05 (td, J = 18.6, 5.8 Hz, 1H, C***H***=CHSiMe_3), 5.66 (td, J = 18.7, 1.4 Hz, 1H, CH=C***H***SiMe_3), 5.32 (dd, J = 17.3, 1.0 Hz, 1H, CH=C***H***$_2$), 5.19 (dd, J = 10.7, 0.9 Hz, 1H, CH=C***H***$_2$), 2.28 (s, 1H, OH), 2.25–2.16 (m, 1H, HOCC***H***$_2$), 2.11–1.93 (m, 3H, HOCC***H***$_2$ + HOCCH_2C***H***$_2$), 0.08 (s, 9H, Si(C***H***$_3$)$_3$).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 161.6 (d, $^1J_{F–C}$ = 243.7 Hz, CF), 146.4 (CH), 143.9 (CH), 141.1 (d, $^4J_{F–C}$ = 3.1 Hz, C), 130.2 (CH), 127.1 (d, $^3J_{F–C}$ = 7.3 Hz, 2 × CH), 114.8 (d, $^2J_{F–C}$ = 21.1 Hz, 2 × CH), 112.9 (CH_2), 76.6 (C), 40.8 (CH_2), 30.8 (CH_2), −1.3 (3 × CH_3).

IR (CCl_4): ν_{max} 3607, 3551, 2954, 2853, 1608, 1510, 1410, 1304, 1236, 1159, 990, 923.

HRMS (EI+): m/z $[M]^+$ calculated for $C_{16}H_{23}FOSi$: 278.1502; found 278.1496.

1-(4-Fluorophenyl)cyclohepta-1,4-diene (4.68)



Chemical Formula: $C_{13}H_{13}F$
Exact Mass: 188,1001
Molecular Weight: 188,2407

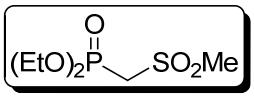
To a magnetically stirred solution of **4.67** (140 mg, 0.50 mmol) in dichloromethane (5 mL) was added $BF_3 \cdot OEt_2$ (68 μL, 0.55 mmol) dropwise at −100 °C. After 30 min, the reaction mixture was allowed to warm to room temperature and was further stirred for 90 min. 50% aqueous methanol was added, and the resulting phase was extracted 3 times with dichloromethane. The combined organic phases were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent removed *in vacuo* to yield a yellow oil. Flash chromatography (petroleum ether) afforded **4.68** (25 mg, 26%) as a colorless oil.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 7.33–7.28 (m, 2H, 2 × C***H***-Ar), 7.02–7.95 (m, 2H, 2 × C***H***-Ar), 6.04 (t, J = 6.0 Hz, 1H, ArC=C***H***), 5.75–5.61 (m, 2H, C***H***=C***H***), 3.00–2.94 (m, 2H, ArC=CHC***H***$_2$CH=CH), 2.80–2.75 (m, 2H, ArCC***H***$_2$$CH_2$), 2.37–2.30 (m, 2H, ArC$CH_2$C***H***$_2$).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 161.7 (d, $^1J_{F-C}$ = 243.5 Hz, CF), 142.1 (C), 139.7 (d, $^4J_{F-C}$ = 3.2 Hz, C), 130.5 (CH), 127.3 (CH), 127.1 (d, $^3J_{F-C}$ = 7.8 Hz, 2 × CH), 126.8 (CH), 114.9 (d, $^2J_{F-C}$ = 21.0 Hz, 2 × CH), 30.0 (CH_2), 27.5 (CH_2), 26.8 (CH_2).

MS (CI/NH_3): *m/z* 189 $[M + H]^+$.

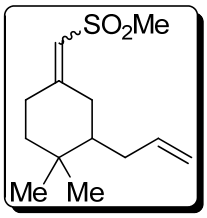
Diethyl ((methylsulfonyl)methyl)phosphonate (5.116)



Chemical Formula: $C_6H_{15}O_5PS$
Exact Mass: 230,0378
Molecular Weight: 230,2191

To a magnetically stirred solution of diethyl (methylthiomethyl)phosphonate (4.8 g, 24.2 mmol) in dichloromethane (100 mL) was added a solution of *m*-CPBA (75% wt, 16.7 g, 72.6 mmol) in dichloromethane (150 mL) at 0 °C. After 3 h at room temperature, a saturated aqueous solution of $Na_2S_2O_3$ was added to the reaction mixture and the resulting aqueous layer was extracted 3 times with dichloromethane. The combined organic phases were washed with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate, followed by brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent removed *in vacuo* to give a white solid. Filtration on silica gel (ethyl acetate) afforded **5.116** (3.7 g, 66%) as a white solid.
Analytical data were in total agreement with the one previously reported.[18]

2-Allyl-1,1-dimethyl-4-((methylsulfonyl)methylene)cyclohexane (5.117)



Chemical Formula: $C_{13}H_{22}O_2S$
Exact Mass: 242,1341
Molecular Weight: 242,3776

To a magnetically stirred solution of **5.116** (1.77 g, 7.69 mmol) in THF (40 mL) was added LiHMDS (1 M in THF, 7.7 mL, 7.70 mmol) dropwise at −78 °C. After 20 min, 3-allyl-4,4-dimethylcyclohexanone[19] (729 mg, 4.38 mmol) was added dropwise and the mixture was allowed to warm to room temperature. After 2 h, the mixture was hydrolyzed, and the resulting aqueous layer was extracted 3 times with diethyl ether. The combined organic phases were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent removed *in vacuo* to give a yellow oil. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/diethyl ether, 3:2 V/V) afforded **5.117** (1.57 g, 93%) as a pale yellow oil consisting of an inseparable mixture of 2 diastereoisomers (*ca*. 1:1).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 6.06 (br s, 0.5H, C=C***H***SO_2Me), 6.04 (br s, 0.5H, C=C***H***SO_2Me), 5.80–5.60 (m, 1H, CH_2=C***H***CH_2), 5.04–4.95 (m, 2H, C***H***$_2$=$CHCH_2$), 3.40 (ddd, *J* = 14.2, 3.5, 2.0 Hz, 0.5H, C***H***$_2$C=$CHSO_2$Me), 3.22 (dtd, *J* = 14.1, 4.1, 1.6 Hz, 0.5H, C***H***$_2$C=$CHSO_2$Me), 2.90 (s, 1.5H, SO_2C***H***$_3$), 2.89 (s, 1.5H, SO_2C***H***$_3$), 2.34–2.07 (m, 3H, C***H***$_2$), 1.97–1.90 (m, 0.5H, C***H***$_2$), 1.79–1.64 (m, 1.5H, C***H***$_2$), 1.62–1.55 (m, 1H,

(18) Balczewski, P. *Magn. Reson. Chem.* **1993**, *31*, 621.
(19) Paquette, L. A.; Tsui, H.-C. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 142.

$Me_2CC\boldsymbol{H}CH_2C$), 1.41–1.29 (m, 2H, $Me_2CC\boldsymbol{H_2}CH_2C$), 0.96 (s, 1.5H, CH_3), 0.95 (s, 1.5H, CH_3), 0.89 (s, 1.5H, CH_3), 0.88 (s, 1.5H, CH_3).

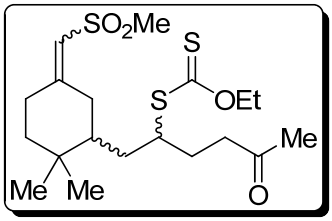
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 161.7 (C), 161.4 (C), 137.1 (CH), 137.0 (CH), 122.7 (CH), 122.6 (CH), 116.4 (CH_2), 116.3 (CH_2), 47.3 (CH), 47.2 (CH), 44.1 (2 × CH_3), 42.1 (CH_2), 41.0 (CH_2), 37.3 (CH_2), 34.8 (CH_2), 34.7 (CH_2), 33.3 (CH_2), 33.0 (2 × C), 29.7 (CH_2), 29.1 (CH_3), 28.8 (CH_3), 25.4 (CH_2), 19.9 (CH_3), 19.3 (CH_3).

IR (CCl_4): ν_{max} 3077, 2963, 2929, 2864, 1630, 1464, 1312, 1135, 958, 911.

MS (CI/NH_3): *m/z* 243 $[M + H]^+$, 260 $[M + NH_4]^+$.

HRMS (EI+): *m/z* $[M]^+$ calculated for $C_{13}H_{22}O_2S$: 242.1341; found 242.1334.

S-(1-(((5*E*)-2,2-Dimethyl-5-((methylsulfonyl)methylene)cyclohexyl)methyl)-4-oxopentyl) *O*-ethyl dithiocarbonate (5.119)



Chemical Formula: $C_{19}H_{32}O_4S_3$
Exact Mass: 420,1463
Molecular Weight: 420,6500

Following general procedure for radical addition, the reaction was carried out with a solution of **5.118** (809 mg, 4.54 mmol) and **5.117** (550 mg, 2.27 mmol), and the reaction was stopped after overall addition of 30 mol % of DLP. Flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether, 5:2 V/V) afforded **5.119** (337 mg, 35%) as a very viscous pale yellow oil consisting of an inseparable mixture of 4 diastereoisomers (*ca*. 1:1:1:1).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 6.20 (br s, 0.25H, C=C$\boldsymbol{H}SO_2Me$), 6.07 (br s, 0.5H, C=C$\boldsymbol{H}SO_2Me$), 6.04 (br s, 0.25H, C=C$\boldsymbol{H}SO_2Me$), 4.65–4.55 (m, 2H, $CH_3C\boldsymbol{H_2}OC(S)$), 3.79–3.58 (m, 1.25H, C$\boldsymbol{H}$SC(S) + $C\boldsymbol{H_2}C{=}CHSO_2Me$), 3.35–3.18 (m, 0.75H, $C\boldsymbol{H_2}C{=}CHSO_2Me$), 2.96 (s, 1H, $SO_2C\boldsymbol{H_3}$), 2.93 (s, 1H, $SO_2C\boldsymbol{H_3}$), 2.90 (s, 1H, $SO_2C\boldsymbol{H_3}$), 2.89 (s, 1H, $SO_2C\boldsymbol{H_3}$), 2.65–2.49 (m, 2H, $C\boldsymbol{H_2}C(O)$), 2.46–2.28 (m, 1H), 2.22–1.90 (m, 2H), 2.16 (s, 0.75H, $C(O)C\boldsymbol{H_3}$), 2.15 (s, 1.5H, $C(O)C\boldsymbol{H_3}$), 2.14 (s, 0.75H, $C(O)C\boldsymbol{H_3}$), 1.85–1.66 (m, 2H), 1.63–1.47 (m, 2H), 1.43–1.32 (m, 5H), 0.93 (s, 0.75H, $C\boldsymbol{H_3}$), 0.92 (s, 0.75H, $C\boldsymbol{H_3}$), 0.91 (s, 0.75H, $C\boldsymbol{H_3}$), 0.90 (s, 0.75H, $C\boldsymbol{H_3}$), 0.87 (s, 1.5H, $C\boldsymbol{H_3}$), 0.86 (s, 1.5H, $C\boldsymbol{H_3}$).

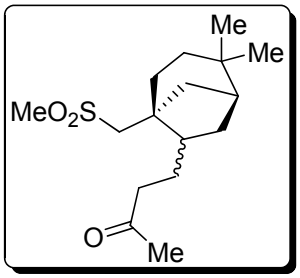
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 214.9 (C=S), 214.0 (C=S), 213.7 (C=S), 213.5 (C=S), 207.8 (C=O), 207.7 (C=O), 207.6 (C=O), 207.4 (C=O), 161.1 (C), 160.8 (C), 160.7 (C), 160.4 (C), 123.1 (2 × CH), 122.9 (CH), 122.7 (CH), 70.3 (CH_2), 70.0 (CH_2), 69.9 (CH_2), 69.8 (CH_2), 49.6 (CH), 49.1 (CH), 48.8 (CH), 48.7 (CH), 45.1 (CH), 44.9 (CH), 44.8 (CH), 44.3 (CH), 44.2 (3 × CH_3), 44.1 (CH_3), 42.3 (CH_2), 41.1 (2 × CH_2), 40.9 (CH_2), 40.8 (CH_2), 40.6 (CH_2), 40.4 (CH_2), 40.2 (CH_2), 37.9 (CH_2), 37.6 (CH_2), 36.6 (CH_2), 36.3 (CH_2), 35.2 (CH_2), 34.2 (CH_2), 33.2 (CH_2), 33.1 (CH_2), 33.1 (C), 33.0 (C), 32.8 (C), 32.7 (C), 30.3 (2 × CH_2), 30.0 (CH_2), 30.0 (CH_3), 29.9 (3 × CH_3), 29.6 (CH_2), 28.9 (CH_3), 28.8 (CH_3), 28.7 (CH_3), 28.6 (CH_3), 25.8 (2 × CH_2), 25.3 (CH_2), 25.2 (CH_2), 20.2 (CH_3), 20.0 (CH_3), 19.7 (CH_3), 19.1 (CH_3), 13.7 (3 × CH_3), 13.6 (CH_3).

IR (CCl_4): ν_{max} 2959, 2931, 2870, 1719, 1628, 1364, 1312, 1217, 1136, 1052, 959.

MS (CI/NH_3): *m/z* 422 $[M + H]^+$, 439 $[M + NH_4]^+$.

HRMS (EI+): *m/z* $[M]^+$ calculated for $C_{19}H_{32}O_4S_3$: 420.1463; found 420.1454.

4-(2,2-Dimethyl-5-((methylsulfonyl)methyl)bicyclo[3.2.1]oct-6-yl)butan-2-one (5.124)



Chemical Formula: $C_{16}H_{28}O_3S$
Exact Mass: 300,1759
Molecular Weight: 300,4567

Method A: To a magnetically stirred solution of **5.119** (325 mg, 0.77 mmol) in DCE (8 mL) was added DLP (5 mol %) every 90 min and the reaction was stopped after overall addition of 15 mol % of DLP (no reaction was observed on TLC). DCE was then evaporated *in vacuo* and the residue was dissolved in *iso*-propanol (8 mL). Following Method B of the general procedure for xanthate reduction, the reaction needed 6 × 20 mol % of DLP to go to completion. Flash chromatography on silica gel (ethyl acetate/petroleum ether, 2:1 V/V) afforded **5.124** (150 mg, 65%) as a viscous colorless oil consisting of an inseparable mixture of 2 diastereoisomers (dr = 83:17).

Method B: Following general procedure for radical addition, the reaction was carried out with a solution of **5.117** (393 mg, 2.21 mmol) and **5.118** (620 mg, 2.56 mmol), and 45 mol % of DLP was added. DCE was then evaporated *in vacuo* and the residue was dissolved in *iso*-propanol (22 mL). Following Method B of the general procedure for xanthate reduction, the reaction needed 6 × 20 mol % of DLP to go to completion. Flash chromatography on silica gel (ethyl acetate/petroleum ether, 2:1 V/V) afforded **5.124** (200 mg, 30%) as a viscous colorless oil consisting of an inseparable mixture of 2 diastereoisomers (dr = 83:17).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 3.12 (d, J = 14.1 Hz, 1H, C***H***$_2$SO$_2$Me), 3.04 (d, J = 14.1 Hz, 1H, C***H***$_2$SO$_2$Me), 2.85 (s, 2.49H, SO$_2$C***H***$_3$), 2.83 (s, 0.51H, SO$_2$C***H***$_3$), 2.45–2.26 (m, 2H, C***H***$_2$C(O)Me), 2.07 (s, 3H, C(O)C***H***$_3$), 1.95–1.77 (m, 3H), 1.74–1.57 (m, 3H), 1.50–1.42 (m, 1H), 1.24–1.16 (m, 2H), 1.12–0.98 (m, 3H), 0.88 (s, 0.51H, C***H***$_3$), 0.86 (s, 2.49H, C***H***$_3$), 0.76 (s, 2.49H, C***H***$_3$), 0.72 (s, 0.51H, C***H***$_3$).

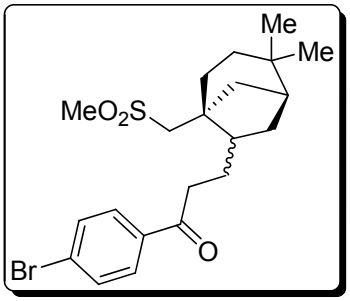
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 208.6 (C=O), 208.5 (C=O), 62.4 (CH_2), 61.3 (CH_2), 45.8 (CH), 45.6 (CH), 45.2 (CH), 44.1 (CH_3), 43.8 (C), 43.8 (C), 43.7 (CH_3), 42.6 (CH_2), 42.0 (CH), 41.5 (CH_2), 38.5 (CH_2), 36.5 (CH_2), 33.9 (CH_2), 33.2 (CH_2), 32.4 (C), 32.2 (CH_2), 31.9 (C), 31.8 (CH_2), 31.2 (CH_2), 29.8 (CH_3), 29.7 (CH_3), 29.1 (CH_3), 28.7 (CH_3), 28.6 (CH_2), 27.5 (CH_2), 26.2 (CH_3), 25.4 (CH_3), 22.3 (CH_2).

IR (CCl_4): ν_{max} 2954, 2918, 2866, 1717, 1462, 1412, 1362, 1317, 1142, 960, 878.

MS (CI/NH_3): *m/z* 301 $[M + H]^+$, 318 $[M + NH_4]^+$.

HRMS (EI+): *m/z* $[M]^+$ calculated for $C_{16}H_{28}O_3S$: 300.1759; found 300.1756.

1-(4-Bromophenyl)-3-(2,2-dimethyl-5-((methylsulfonyl)methyl)bicyclo[3.2.1]oct-6-yl)propan-1-one (5.126)



Chemical Formula: $C_{21}H_{29}BrO_3S$
Exact Mass: 440,1021
Molecular Weight: 441,4222

Following general procedure for radical addition, the reaction was carried out with a solution of **5.117** (387 mg, 1.21 mmol) and **5.125** (245 mg, 1.01 mmol), and needed 75 mol % of DLP to go to completion. DCE was then evaporated *in vacuo* and the residue was dissolved in *iso*-propanol (10 mL). Reduction was realized following Method A of the general procedure for xanthate reduction. Flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether, 5:2 V/V) afforded **5.126** (185 mg, 41%) as a very viscous pale yellow oil consisting of an separable mixture of 2 diastereoisomers (dr = 83:17). The major isomer could be isolated for full characterization.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 7.84–7.80 (m, 2H, 2 × C***H***-Ar), 7.62–7.58 (m, 2H, 2 × C***H***-Ar), 3.22 (d, J = 14.0 Hz, 1H, C$\boldsymbol{H_2}$SO$_2$Me), 3.14 (d, J = 14.1 Hz, 1H, C$\boldsymbol{H_2}$SO$_2$Me), 2.95–2.91 (m, 2H, C$\boldsymbol{H_2}$C(O)Ar), 2.92 (s, 3H, SO$_2$C$\boldsymbol{H_3}$), 2.06–1.97 (m, 3H, CC$\boldsymbol{H_2}$CH + CC$\boldsymbol{H_2}$CH$_2$C + CHC$\boldsymbol{H_2}$CH), 1.96–1.90 (m, 1H, C$\boldsymbol{H_2}$CH$_2$C(O)Ar), 1.89–1.82 (m, 1H, C***H***CH$_2$CH$_2$C(O)Ar), 1.71–1.66 (m, 1H, Me$_2$CC***H***CH$_2$), 1.64–1.59 (m, 1H, CC$\boldsymbol{H_2}$CH$_2$C), 1.37–1.15 (m, 5H, CHC$\boldsymbol{H_2}$CH + C$\boldsymbol{H_2}$CH$_2$C(O)Ar + CCH$_2$C$\boldsymbol{H_2}$C + CC$\boldsymbol{H_2}$CH), 0.95 (s, 3H, CH$_3$), 0.85 (s, 3H, CH$_3$).

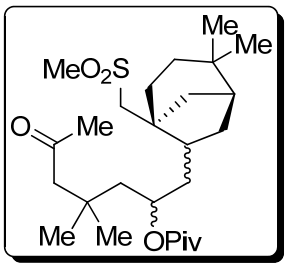
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 199.1 (C=O), 135.6 (C), 131.9 (2 × CH), 129.5 (2 × CH), 128.2 (C), 61.6 (CH$_2$), 45.9 (CH), 44.3 (CH$_3$), 44.2 (C), 42.4 (CH), 36.9 (CH$_2$), 36.7 (CH$_2$), 34.4 (CH$_2$), 33.5 (CH$_2$), 32.2 (C), 32.1 (CH$_2$), 29.3 (CH$_3$), 28.3 (CH$_2$), 25.6 (CH$_3$).

IR (CCl_4): ν_{max} 2954, 2922, 2865, 1689, 1583, 1462, 1398, 1318, 1142, 1071, 959.

MS (CI/NH_3): *m/z* 442 $[M + H]^+$ (^{79}Br), 444 $[M + H]^+$ (^{81}Br), 459 $[M + NH_4]^+$ (^{79}Br), 461 $[M + NH_4]^+$ (^{81}Br).

HRMS (EI+): *m/z* $[M]^+$ calculated for $C_{21}H_{29}BrO_3S$: 440.1021; found 440.1019.

1-((2,2-Dimethyl-5-((methylsulfonyl)methyl)bicyclo[3.2.1]oct-6-yl)methyl)-3,3-dimethyl-5-oxohexyl pivalate (5.128)



Chemical Formula: $C_{26}H_{46}O_5S$
Exact Mass: 470,3066
Molecular Weight: 470,7054

Following general procedure for radical addition, the reaction was carried out with a solution of **5.127** (805 mg, 2.31 mmol)[20] and **5.117** (280 mg, 1.16 mmol), and 60 mol % of DLP was added. DCE was then evaporated *in vacuo* and the residue was filtered on silica gel (ethyl acetate) and then dissolved in *iso*-propanol (12 mL). Following Method B of the general procedure for xanthate reduction, the reaction needed 9 × 20 mol % of DLP to go to completion. Flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether, 2:1 V/V) afforded **5.128** (220 mg, 40%) as a viscous colorless oil/white foam consisting of an inseparable complex mixture of 4 diastereoisomers (dr not determined).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 5.11–4.81 (m, 1H, C***H***OPiv), 3.18–3.00 (m, 2H, C***H$_2$***SO_2Me), 2.94–2.74 (m, 3H, SO_2C***H$_3$***), 2.42–2.30 (m, 2H, C***H$_2$***C(O)Me), 2.29–2.19 (m, 1H), 2.09–2.07 (m, 3H, C(O)C***H$_3$***), 2.00–1.88 (m, 2H), 1.81–1.44 (m, 6H), 1.33–1.10 (m, 15H), 1.00–0.90 (m, 8H), 0.84–0.78 (m, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 208.6 (C=O), 208.4 (2 × C=O), 208.2 (C=O), 178.2 (C(O)O), 178.1 (C(O)O), 178.0 (2 × C(O)O), 71.4 (CH), 70.7 (CH), 70.6 (CH), 68.8 (CH), 63.1 (CH_2), 61.8 (2 × CH_2), 61.7 (CH_2), 53.9 (CH_2), 53.8 (2 × CH_2), 53.6 (CH_2), 46.7 (CH), 46.0 (CH_2), 45.8 (2 × CH), 44.5 (CH_3), 44.4 (CH_3), 44.3 (CH_3), 44.2 (C), 44.0 (2 × C), 43.9 (CH_3), 43.8 (CH_2), 43.7 (C), 43.2 (CH), 42.9 (CH), 41.3 (CH_2), 39.9 (CH_2), 39.0 (CH), 38.8 (CH), 38.8 (C), 38.8 (CH_2), 38.7 (CH), 38.7 (CH_2), 38.6 (2 × C), 37.1 (2 × CH_2), 35.8 (CH_2), 35.2 (CH_2), 34.8 (CH_2), 34.0 (CH_2), 33.7 (CH_2), 33.5 (CH_2), 33.1 (C), 33.0 (C), 32.8 (C), 32.7 (C), 32.6 (CH_2), 32.5 (CH_2), 32.4 (3 × CH_3), 32.3 (CH_3), 32.2 (2 × C), 32.1 (2 × CH_2), 29.4 (CH_3), 29.3 (CH_3), 29.0 (CH_3), 28.9 (CH_3), 28.7 (CH_2), 28.6 (CH_2), 28.2 (CH_3), 28.1 (CH_3), 28.0 (CH_3), 27.9 (CH_3), 27.8 (CH_3), 27.7 (2 × CH_3), 27.5 (CH_3), 27.4 (CH_3), 27.3 (CH_3), 27.2 (CH_3), 27.1 (2 × CH_3), 26.4 (2 × CH_3), 25.6 (2 × CH_3).

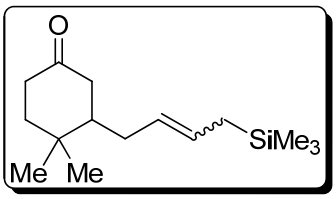
IR (CCl_4): ν_{max} 2959, 2928, 2869, 1719, 1468, 1363, 1318, 1283, 1154, 960, 878.

MS (CI/NH_3): *m/z* 369 $[M - OPiv]^+$, 489 $[M + NH_4]^+$.

HRMS (EI+): *m/z* $[M - PivOH]^+$ calculated for $C_{21}H_{36}O_3S$: 368.2385; found 368.2384.

(20) Bagal, S. K.; Tournier, L.; Zard, S. Z. *Synlett* **2006**, 1485.

4,4-Dimethyl-3-((2*E*)-4-(trimethylsilyl)but-2-en-1-yl)cyclohexanone (5.129)



Chemical Formula: $C_{15}H_{28}OSi$
Exact Mass: 252,1909
Molecular Weight: 252,4677

To a magnetically stirred degassed solution of **5.115** (356 mg, 2.14 mmol) and allyl trimethylsilane (1.02 mL, 6.42 mmol) in dichloromethane (6 mL), was added Grubbs II catalyst (91 mg, 5 mol %) and the mixture was heated at reflux temperature for 16 h. The solvent was then removed *in vacuo* to give a dark residue. Flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether, 1:20 V/V) afforded **5.129** (321 mg, 59%) as a colorless oil, consisting of a *ca*. 3:1 mixture of inseparable (*E*)/(*Z*) isomers.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 5.45–5.25 (m, 1H, C***H***=CHCH$_2$SiMe$_3$), 5.16–5.02 (m, 1H, CH=C***H***CH$_2$ SiMe$_3$), 2.40–2.14 (m, 4H, C***H$_2$***C(O)C***H$_2$***), 2.03–1.94 (m, 1H, CHC***H$_2$***CH), 1.76–1.42 (m, 4H, C***H$_2$***CC***H$_2$***), 1.40–1.32 (m, 2H, C***H$_2$***SiMe$_3$), 1.02 (s, 0.75H, C***H***$_3$), 1.00 (s, 2.25H, C***H***$_3$), 0.99 (s, 0.75H, C***H***$_3$), 0.96 (s, 2.25H, C***H***$_3$), −0.04 (s, 2.25H, Si(C***H***$_3$)$_3$), −0.06 ((s, 6.75H, Si(C***H***$_3$)$_3$).

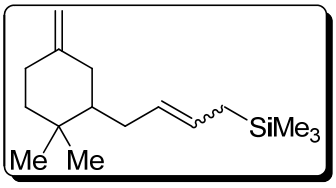
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 211.8 (C=O)^E, 211.7 (C=O)^Z, 128.3 (CH)^E, 127.1 (CH)^Z, 126.3 (CH)^E, 125.1 (CH)^Z, 47.3 (CH)^Z, 47.1 (CH)^E, 42.7 (CH$_2$)^Z, 42.5 (CH$_2$)^E, 40.3 (2 × CH$_2$), 38.2 (CH$_2$)^E, 34.2 (2 × CH$_2$), 32.7 (C)^Z, 32.6 (C)^E, 28.7 (CH$_3$)^Z, 28.6 (CH$_3$)^E, 28.0 (CH$_2$)^Z, 22.6 (CH$_2$)^E, 19.5 (2 × CH$_3$), 18.4 (CH$_2$)^Z, −1.8 (3 × CH$_3$)^Z, −2.0 (3 × CH$_3$)^E.

IR (CCl_4): ν_{max} 2958, 2867, 1716, 1465, 1420, 1390, 1286, 1250, 1151, 697, 872.

MS (CI/NH_3): *m/z* 253 [M + H]$^+$, 270 [M + NH$_4$]$^+$.

HRMS (EI+): *m/z* [M]$^+$ calculated for $C_{15}H_{28}OSi$: 252.1909; found 252.1908.

(4-(2,2-dimethyl-5-methylenecyclohexyl)but-2-en-1-yl)(trimethyl)silane (5.130)



Chemical Formula: $C_{16}H_{30}Si$
Exact Mass: 250,2117
Molecular Weight: 250,4949

To a magnetically stirred solution of *t*-BuOK (420 mg, 3.74 mmol) in THF (3 mL), was added methyl triphenylphosphonium bromide (1.34 g, 3.75 mmol) in one portion. After 20 min, a solution of **5.129** (315 mg, 1.25 mmol) in THF (2 mL) was added slowly to the yellow mixture. Exothermicity was observed and the reaction mixture turned to a dark orange color. After 30 min, water was added and the resulting phase was extracted 3 times with petroleum ether. The combined organic phases were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent removed *in vacuo* to give a yellow liquid and a white solid. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether) of the yellow liquid afforded **5.130** (285 mg, 91%) as a colorless liquid, consisting of a *ca*. 3:1 mixture of inseparable (*E*)/(*Z*) isomers.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 5.49–5.33 (m, 1H, C***H***=CHCH$_2$SiMe$_3$), 5.30–5.15 (m, 1H, CH=C***H***CH$_2$ SiMe$_3$), 4.59–4.55 (m, 2H, C=C***H$_2$***), 2.32–2.09 (m, 4H, C***H$_2$***C(=CH$_2$)C***H$_2$***), 1.84–1.70 (m, 1H, CHC***H***$_2$CH), 1.69–1.43 (m, 4H, C***H$_2$***CC***H$_2$***), 1.32–1.11 (m, 2H, C***H$_2$***SiMe$_3$), 0.98 (s, 0.75H, C***H***$_3$), 0.96 (s, 2.25H, C***H***$_3$), 0.90 (s, 0.75H, C***H***$_3$), 0.86 (s, 2.25H, C***H***$_3$), 0.03 (s, 2.25H, Si(C***H***$_3$)$_3$), 0.02 ((s, 6.75H, Si(C***H***$_3$)$_3$).

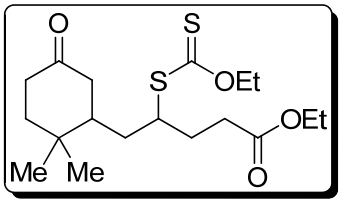
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 149.6 (C)^E, 149.5 (C)^Z, 128.2 (CH)^E, 127.2 (CH)^E, 127.0 (CH)^Z, 126.1 (CH)^Z, 106.5 (CH$_2$)^Z, 106.4 (CH$_2$)^E, 48.3 (CH)^Z, 48.0 (CH)^E, 42.2 (2 × CH$_2$), 36.1 (CH$_2$)^Z, 35.8 (CH$_2$)^E, 33.7 (2 × CH$_2$), 33.1 (C)^Z, 33.0 (C)^E, 31.4 (CH$_2$)^E, 29.7 (CH$_3$)^Z, 29.6 (CH$_3$)^E, 27.7 (CH$_2$)^Z, 22.7 (CH$_2$)^E, 20.1 (2 × CH$_3$), 18.5 (CH$_2$)^Z, −1.7 (3 × CH$_3$)^Z, −1.9 (3 × CH$_3$)^E.

IR (CCl_4): ν_{max} 2954, 2855, 1650, 1462, 1250, 1156, 968, 890.

MS (CI/NH_3): *m/z* 250 [M + H]$^+$.

HRMS (EI+): *m/z* [M]$^+$ calculated for $C_{16}H_{30}Si$: 250.2117; found 250.2116.

Ethyl 5-(2,2-dimethyl-5-oxocyclohexyl)-4-((ethoxythiocarbonyl)thio)pentanoate (5.134)



Chemical Formula: $C_{18}H_{30}O_4S_2$
Exact Mass: 374,1586
Molecular Weight: 374,5584

Following general procedure for radical addition, the reaction was carried out with a solution of **5.115** (435 mg, 2.62 mmol) and **5.133** (1.09 g, 5.23 mmol), and needed 10 mol % of DLP to go to completion. Flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether, 1:3 V/V) afforded **5.134** (878 mg, 90%) as a viscous pale yellow oil consisting of an inseparable mixture of 2 diastereoisomers (dr = 57:43).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 4.62–4.54 (m, 2H, CH$_3$C***H$_2$***OC(S)), 4.08 (q, ***J*** = 7.1 Hz, 1H, CH$_3$C***H***$_2$OC(O)), 4.07 (q, ***J*** = 7.1 Hz, 1H, CH$_3$C***H***$_2$OC(O)), 3.66 (m, 1H, C***H***SC(S)), 2.53–2.31 (m, 4H), 2.27–2.20 (m, 1H), 2.16–1.88 (m, 2.5H), 1.81–1.48 (m, 5H), 1.38 (t, *J* = 7.1 Hz, 1.5H, C***H***$_3$CH$_2$OC(S)), 1.37 (t, *J* = 7.1 Hz, 1.5H, C***H***$_3$CH$_2$OC(S)), 1.33–1.29 (m, 0.5H), 1. 21 (t, *J* = 7.1 Hz, 1.5H, C***H***$_3$CH$_2$OC(O)), 1. 20 (t, *J* = 7.1 Hz, 1.5H, C***H***$_3$CH$_2$OC(O)), 0.99 (s, 1.3H, C***H***$_3$), 0.97 (s, 1.7H, C***H***$_3$), 0.96 (s, 1.3H, C***H***$_3$), 0.94 (s, 1.7H, C***H***$_3$).

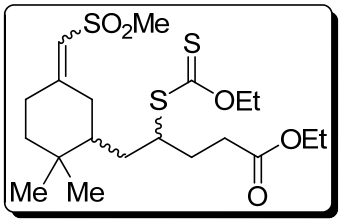
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 213.4 (C=S), 213.3 (C=S), 211.0 (C=O), 210.7 (C=O), 172.7 (C(O)O), 172.5 (C(O)O), 70.0 (CH$_2$), 69.8 (CH$_2$), 60.4 (2 × CH$_2$), 48.5 (CH), 48.3 (CH), 43.7 (CH), 43.4 (CH), 42.9 (CH$_2$), 42.8 (CH$_2$), 40.1 (CH$_2$), 39.8 (CH$_2$), 38.0 (2 × CH$_2$), 36.5 (CH$_2$), 35.2 (CH$_2$), 32.7 (C), 32.4 (C), 31.6 (CH$_2$), 31.4 (CH$_2$), 31.2 (CH$_2$), 28.5 (CH$_3$), 28.4 (CH$_3$), 27.2 (CH$_2$), 19.5 (CH$_3$), 19.1 (CH$_3$), 14.1 (2 × CH$_3$), 13.7 (CH$_3$), 13.6 (CH$_3$).

IR (CCl_4): ν_{max} 2963, 2932, 2869, 1731, 1464, 1448, 1373, 1217, 1151, 1111, 1052, 887.

MS (CI/NH_3): *m/z* 375 [M + H]$^+$, 392 [M + NH$_4$]$^+$.

HRMS (EI+): *m/z* $[M - SC(S)OEt]^+$ calculated for $C_{15}H_{25}O_3$: 253.1804; found 253.1803.

Ethyl 5-((5*E*)-2,2-dimethyl-5-((methylsulfonyl)methylene)cyclohexyl)-4-((ethoxythiocarbonyl)thio)pentanoate (5.135)



Chemical Formula: $C_{20}H_{34}O_5S_3$
Exact Mass: 450,1568
Molecular Weight: 450,6760

To a magnetically stirred solution of **5.116** (120 mg, 0.521 mmol) in THF (2 mL) was added LiHMDS (1 M in THF, 0.48 mL, 0.48 mmol) at −78 °C. After 20 min, a solution of **5.134** (163 mg, 0.435 mmol) in THF (2 mL) was added quickly and the reaction mixture was allowed to warm to room temperature. After 3 h, the mixture was hydrolyzed, and the resulting aqueous layer was extracted 3 times with diethyl ether. The combined organic phases were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent removed *in vacuo*. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/diethyl ether, 2:3 V/V) afforded **5.135** (132 mg, 67%, 79% based on recovered starting material) as a very viscous colorless oil consisting of an inseparable mixture of 4 diastereoisomers (dr = 28:28:23:21).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 6.14 (s, 0.21H, C=C***H***SO_2Me), 6.06 (s, 0.28H, C=C***H***SO_2Me), 6.05 (s, 0.28H, C=C***H***SO_2Me), 6.03 (s, 0.23H, C=C***H***SO_2Me), 4.65–4.54 (m, 2H, CH_3C***H***$_2$OC(S)), 4.10–4.03 (m, 2H, CH_3C***H***$_2$OC(O)), 3.82–3.65 (m, 1H, C***H***SC(S)), 3.57 (ddd, J = 14.1, 2.9, 1.8 Hz, 0.28H, C***H***$_2$C=CHSO_2Me), 3.35 (dd, J = 14.1, 2.9 Hz, 0.28H, C***H***$_2$C=CHSO_2Me), 3.27–3.17 (m, 0.44H, C***H***$_2$C=CHSO_2Me), 2.94 (s, 0.84H, SO_2C***H***$_3$), 2.91 (s, 0.63H, SO_2C***H***$_3$), 2.89 (s, 0.69H, SO_2C***H***$_3$), 2.87 (s, 0.84H, SO_2C***H***$_3$), 2.44–2.38 (m, 2H, C***H***$_2$C(O)O), 2.34–2.24 (m, 1H), 2.21–2.05 (m, 2H), 2.03–1.90 (m, 1H), 1.88–1.64 (m, 2H), 1.61–1.44 (m, 2H), 1.40–1.29 (m, 5H, C***H***$_3$$CH_2$OC(S) + 2H), 1.22–1.17 (m, 3H, C***H***$_3$$CH_2$OC(O)), 0.92 (s, 0.63H, C***H***$_3$), 0.94 (s, 0.84H, C***H***$_3$), 0.90 (s, 0.84H, C***H***$_3$), 0.89 (s, 0.69H, C***H***$_3$), 0.86 (s, 1.47H, C***H***$_3$), 0.85 (s, 1.53H, C***H***$_3$).

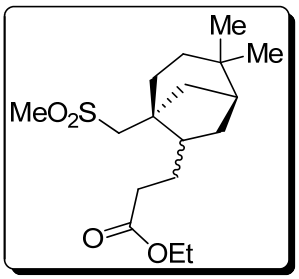
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 214.5 (C=S), 213.7 (C=S), 213.4 (C=S), 213.1 (C=S), 172.7 (3 × C(O)O), 172.6 (C(O)O), 161.0 (C), 160.7 (2 × C), 160.4 (C), 123.1 (CH), 123.0 (CH), 122.9 (CH), 122.8 (CH), 70.2 (CH_2), 70.0 (CH_2), 69.9 (CH_2), 69.7 (CH_2), 60.4 (CH_2), 60.3 (3 × CH_2), 49.3 (CH), 48.9 (CH), 48.6 (CH), 48.3 (CH), 45.0 (CH), 44.8 (CH), 44.7 (CH), 44.2 (CH), 44.2 (CH_3), 44.1 (3 × CH_3), 42.1 (CH_2), 41.2 (CH_2), 41.0 (CH_2), 40.9 (CH_2), 37.8 (CH_2), 37.7 (CH_2), 36.3 (CH_2), 36.0 (CH_2), 34.8 (CH_2), 33.8 (CH_2), 33.1 (2 × CH_2), 33.0 (C), 32.8 (2 × C), 32.7 (C), 31.7 (CH_2), 31.6 (CH_2), 31.3 (3 × CH_2), 31.0 (CH_2), 30.2 (CH_2), 29.5 (CH_2), 28.9 (CH_3), 28.7 (2 × CH_3), 28.6 (CH_3), 27.5 (CH_2), 27.4 (CH_2), 25.3 (CH_2), 25.1 (CH_2), 19.9 (CH_3), 19.8 (CH_3), 19.6 (CH_3), 19.1 (CH_3), 14.1 (2 × CH_3), 14.0 (2 × CH_3), 13.6 (3 × CH_3), 13.5 (CH_3).

IR (CCl_4): ν_{max} 2962, 2932, 2870, 1735, 1628, 1447, 1372, 1312, 1216, 1137, 1052, 958, 894, 872.

MS (CI/NH_3): *m/z* 452 $[M + H]^+$, 469 $[M + NH_4]^+$.

HRMS (EI+): *m/z* $[M - SC(S)OEt]^+$ calculated for $C_{17}H_{29}O_4S$: 329.1787; found 329.1786.

Ethyl 3-(2,2-dimethyl-5-((methylsulfonyl)methyl)bicyclo[3.2.1]oct-6-yl)propanoate (5.136)



Chemical Formula: $C_{17}H_{30}O_4S$
Exact Mass: 330,1865
Molecular Weight: 330,4827

Following Method B of the general procedure for xanthate reduction, the reaction was carried out with a solution of **5.135** (130 mg, 0.288 mmol) and needed 6 × 20 mol % of DLP to go to completion. Flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether, 3:1 V/V) afforded **5.136** (80 mg, 84%) as a colorless oil consisting of an inseparable mixture of 2 diastereoisomers (dr = 80:20).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 4.11–4.04 (m, 2H, $CH_3C\boldsymbol{H}_2OC(O)$), 3.14 (d, J = 14.1 Hz, 1H, $C\boldsymbol{H}_2SO_2Me$), 3.06 (d, J = 14.1 Hz, 1H, $C\boldsymbol{H}_2SO_2Me$), 2.89 (s, 2.4H, $SO_2C\boldsymbol{H}_3$), 2.87 (s, 0.6H, $SO_2C\boldsymbol{H}_3$), 2.41–2.28 (m, 1H, $C\boldsymbol{H}_2C(O)O$), 2.26–2.12 (m, 1H, $C\boldsymbol{H}_2C(O)O$), 2.02–1.86 (m, 3H), 1.82–1.62 (m, 3H), 1.56–1.45 (m, 1H), 1.30–1.06 (m, 8H), 0.93 (s, 0.6H, $C\boldsymbol{H}_3$), 0.90 (s, 2.4H, $C\boldsymbol{H}_3$), 0.80 (s, 2.4H, $C\boldsymbol{H}_3$), 0.77 (s, 0.6H, $C\boldsymbol{H}_3$).

Major diastereoisomer:

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 173.5 (C(O)O), 61.5 (CH_2), 60.2 (CH_2), 45.8 (CH), 44.2 (CH_3), 43.8 (C), 42.3 (CH), 36.5 (CH_2), 33.8 (CH_2), 33.3 (CH_2), 32.2 (CH_2), 32.0 (C), 31.9 (CH_2), 29.2 (CH_3), 28.9 (CH_2), 25.5 (CH_3), 14.1 (CH_3).

Minor diastereoisomer:

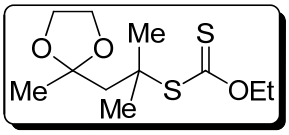
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 173.4 (C(O)O), 62.7 (CH_2), 61.5 (CH_2), 46.3 (CH), 45.3 (CH_3), 43.8 (C), 43.7 (CH), 38.6 (CH_2), 33.5 (CH_2), 32.5 (C), 32.3 (CH_2), 31.1 (CH_2), 28.7 (CH_3), 28.6 (CH_2), 26.3 (CH_3), 23.9 (CH_2), 14.1 (CH_3).

IR (CCl_4): ν_{max} 2955, 2918, 2867, 1734, 1462, 1372, 1319, 1179, 1142, 1051, 1029, 958, 878.

MS (CI/NH_3): m/z 331 $[M + H]^+$, 348 $[M + NH_4]^+$.

HRMS (EI+): m/z $[M - OEt]^+$ calculated for $C_{15}H_{25}O_3S$: 285.1524; found 285.1524.

***S*-(1,1-Dimethyl-2-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)ethyl) *O*-ethyl dithiocarbonate (5.138)**



Chemical Formula: $C_{11}H_{20}O_3S_2$
Exact Mass: 264,0854
Molecular Weight: 264,4047

A solution of **5.137** (1.64 g, 7.4 mmol),[10] ethylene glycol (2.1 mL, 37.7 mmol), trimethyl orthoformate (2.1 mL, 19.2 mmol) and *p*-TsOH•H_2O (204 mg, 1.07 mmol) was stirred at room temperature for 3 h. A saturated aqueous solution of sodium carbonate was added and the resulting phase was extracted 3 times with diethyl ether. The combined organic phases were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent removed *in vacuo* to give a yellow liquid. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/diethyl ether, 15:2 V/V) afforded **5.138** (1.30 g, 66%) as a yellow liquid.

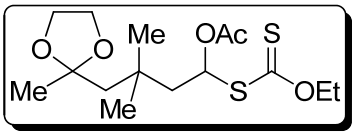
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 4.64 (q, J = 7.1 Hz, 2H, $CH_3C\boldsymbol{H_2}OC(S)$), 3.93–3.89 (m, 4H, $OC\boldsymbol{H_2}C\boldsymbol{H_2}O$), 2.28 (s, 2H, $CC\boldsymbol{H_2}C$), 1.52 (s, 6H, 2 × $C\boldsymbol{H_3}$), 1.44 (t, J = 7.2 Hz, 3H, $C\boldsymbol{H_3}CH_2OC(S)$), 1.34 (s, 3H, $C\boldsymbol{H_3}C$).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 214.2 (C=S), 109.7 (C), 69.1 (CH_2), 64.0 (2 × CH_2), 53.2 (C), 47.7 (CH_2), 28.8 (2 × CH_3), 25.9 (CH_3), 13.6 (CH_3).

IR (CCl_4): ν_{max} 2982, 2936, 2885, 1447, 1369, 1225, 1108, 1047.

MS (CI/NH_3): *m/z* 143 $[M - SC(S)OEt]^+$, 265 $[M + H]^+$.

1-((Ethoxycarbonothioyl)thio)-3,3-dimethyl-4-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)butyl acetate (5.139)



Chemical Formula: $C_{15}H_{26}O_5S_2$
Exact Mass: 350,1222
Molecular Weight: 350,4939

Following general procedure for radical addition, the reaction was carried out with a solution of **5.138** (1.30 g, 4.9 mmol) and vinyl acetate (0.91 mL, 9.8 mmol), and needed 7.5 mol % of DLP to go to completion. Flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether, 1:6 V/V) afforded **5.139** (1.03 g, 60%, 76% based on recovered starting material) and double addition product **5.140** (250 mg, 12%) as yellow oils.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 6.70 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H, $C\boldsymbol{H}SC(S)$), 4.64–4.56 (m, 2H, $CH_3C\boldsymbol{H_2}OC(S)$), 3.88 (s, 4H, $OC\boldsymbol{H_2}C\boldsymbol{H_2}O$), 2.04 (dd, J = 14.9, 7.8 Hz, 1H, $CC\boldsymbol{H_2}CHSC(S)OEt$), 2.00 (s, 3H, $C\boldsymbol{H_3}C(O)O$), 1.98 (dd, J = 14.8, 4.8 Hz, 1H, $CC\boldsymbol{H_2}CHSC(S)OEt$), 1.72 (d, J = 15.1 Hz, 1H, $CC\boldsymbol{H_2}C$), 1.67 (d, J = 15.1 Hz, 1H, $CC\boldsymbol{H_2}C$), 1.38 (t, J = 7.1 Hz, 3H, $C\boldsymbol{H_3}CH_2OC(S)$), 1.27 (s, 3H, $C\boldsymbol{H_3}C$), 1.01 (s, 3H, CH_3), 1.00 (s, 3H, CH_3).

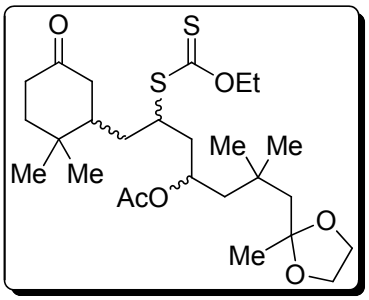
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 210.5 (C=S), 168.9 (C(O)O), 110.2 (C), 78.6 (CH_3), 69.8 (CH_2), 63.7 (CH_2), 63.6 (CH_2), 48.8 (CH_2), 46.5 (CH_2), 33.1 (C), 28.6 (CH_3), 28.4 (CH_3), 25.9 (CH_3), 21.0 (CH_3), 13.6 (CH_3).

IR (CCl_4): ν_{max} 2982, 2958, 2884, 1752, 1467, 1445, 1370, 1224, 1110, 1051, 1016, 954.

MS (CI/NH_3): *m/z* 229 $[M - SC(S)OEt]^+$, 291 $[M - OAc]^+$.

HRMS (EI+): *m/z* $[M - SC(S)OEt]^+$ calculated for $C_{12}H_{21}O_4$: 229.1440; found 229.1440.

1-(3-(2,2-Dimethyl-5-oxocyclohexyl)-2-((ethoxythiocarbonyl)thio)propyl)-3,3-dimethyl-4-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)butyl acetate (5.141)



Chemical Formula: $C_{26}H_{44}O_6S_2$
Exact Mass: 516,2579
Molecular Weight: 516,7540

Following general procedure for radical addition, the reaction was carried out with a solution of **5.139** (1.03 g, 2.94 mmol) and **5.115** (270 mg, 1.62 mmol), and 25 mol % of DLP was added. The conversion was only 85% based on the ^{1}H NMR of the crude mixture. Flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether, 1:2 V/V) afforded **5.141** (655 mg, 78%, 90% based on recovered starting material) as a very viscous pale yellow oil consisting of an inseparable complex mixture of 4 diastereoisomers (dr = 28:28:22:22).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 5.26–5.02 (m, 1H, C***H***OAc), 4.64–4.52 (m, 2H, $CH_3C\boldsymbol{H_2}OC(S)$), 3.92–3.83 (m, 4H, $OC\boldsymbol{H_2}C\boldsymbol{H_2}O$), 3.61–3.46 (m, 1H, C***H***SC(S)), 2.52–2.07 (m, 4H), 2.03 (s, 0.84H, $OC(O)C\boldsymbol{H_3}$), 2.00 (s, 0.66H, $OC(O)C\boldsymbol{H_3}$), 1.97 (s, 0.66H, $OC(O)C\boldsymbol{H_3}$), 1.96 (s, 0.84H, $OC(O)C\boldsymbol{H_3}$), 1.89–1.43 (m, 11H), 1.41–1.34 (m, 3H, $C\boldsymbol{H_3}CH_2OC(S)$), 1.28 (s, 0.84H, $OOCC\boldsymbol{H_3}$), 1.27 (s, 0.84H, $(O)(O)CC\boldsymbol{H_3}$), 1.26 (s, 0.66H, $OOCC\boldsymbol{H_3}$), 1.25 (s, 0.66H, $OOCC\boldsymbol{H_3}$), 1.00 (s, 0.66H, $C\boldsymbol{H_3}$), 0.98–0.91 (m, 9.34H, $C\boldsymbol{H_3}$), 0.89 (br s, 2H, $C\boldsymbol{H_3}$).

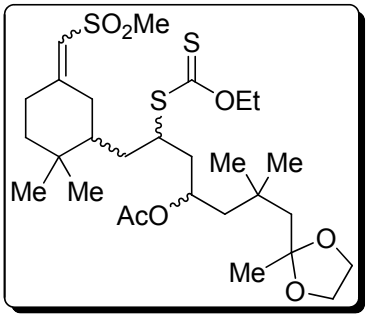
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 213.8 (C=S), 213.5 (C=S), 213.2 (C=S), 213.1 (C=S), 211.2 (2 × C=O), 211.1 (C=O), 210.8 (C=O), 170.7 (C(O)O), 170.4 (2 × C(O)O), 170.3 (C(O)O), 110.4 (3 × C), 110.3 (C), 69.9 (2 × CH_2), 69.8 (CH_2), 69.7 (C), 69.6 (CH_2), 69.5 (CH), 68.8 (CH), 68.6 (2 × CH), 63.8 (CH_2), 63.7 (2 × CH_2), 63.6 (CH_2), 63.5 (CH_2), 49.0 (CH_2), 48.7 (CH_2), 48.6 (2 × CH_2), 46.9 (CH_2), 46.5 (CH_2), 46.2 (CH_2), 45.5 (CH_2), 45.5 (CH), 45.4 (CH), 44.9 (CH), 44.8 (CH), 44.0 (CH_2), 43.9 (CH), 43.7 (CH), 43.4 (CH), 43.2 (CH), 43.1 (CH_2), 42.9 (CH_2), 42.8 (CH_2), 42.6 (CH_2), 42.3 (CH_2), 40.5 (CH_2), 40.3 (2 × CH_2), 40.0 (CH_2), 38.7 (CH_2), 38.6 (CH_2), 38.0 (4 × CH_2), 36.9 (CH_2), 36.4 (CH_2), 35.1 (CH_2), 33.2 (CH_2), 32.8 (2 × C), 32.6 (2 × C), 32.5 (4 × C), 28.9 (2 × CH_3), 28.8 (CH_3), 28.7 (CH_3), 28.6 (2 × CH_3), 28.5 (2 × CH_3), 28.4 (2 × CH_3), 26.0 (CH_3), 25.9 (2 × CH_3), 25.8 (CH_3), 21.5 (2 × CH), 21.4 (2 × CH), 19.3 (CH_3), 19.1 (CH_3), 19.0 (CH_3), 18.9 (CH_3), 13.7 (3 × CH_3), 13.6 (CH_3).

IR (CCl_4): ν_{max} 2960, 2932, 1727, 1466, 1444, 1371, 1220, 1148, 1110, 1051, 943, 891.

MS (CI/NH_3): *m/z* 458 $[M - OAc]^+$, 518 $[M + H]^+$, 535 $[M + NH_4]^+$.

HRMS (EI+): *m/z* $[M - SC(S)OEt]^+$ calculated for $C_{23}H_{39}O_5$: 395.2797; found 395.2800.

1-(3-(2,2-dimethyl-5-((methylsulfonyl)methylene)cyclohexyl)-2-((ethoxythiocarbonyl)thio)propyl)-3,3-dimethyl-4-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)butyl acetate (5.142)



Chemical Formula: $C_{28}H_{48}O_7S_3$
Exact Mass: 592,2562
Molecular Weight: 592,8715

To a magnetically stirred solution of **5.116** (724 mg, 3.15 mmol) in THF (4.2 mL) was added LiHMDS (1 M in THF, 2.8 mL, 2.8 mmol) at −78 °C. After 20 min, a solution of **5.141** (650 mg, 1.26 mmol) in THF (5 mL) was added quickly and the reaction mixture was allowed to warm to room temperature. After 4 h, the mixture was hydrolyzed, and the resulting aqueous layer was extracted 3 times with diethyl ether. The combined organic phases were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent removed *in vacuo*. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/diethyl ether, 1:2 V/V) afforded **5.142** (623 mg, 84%, 93% based on recovered starting material) as a very viscous pale yellow oil consisting of an inseparable complex mixture of 8 diastereoisomers (dr not determined).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 6.15–6.00 (m, 1H, C***H***SO_2Me), 5.24–5.02 (m, 1H, C***H***OAc), 4.63–4.54 (m, 2H, CH_3C***H$_2$***OC(S)), 3.90–3.83 (m, 4H, OC***H$_2$***C***H$_2$***O), 3.75–3.55 (m, 1H, C***H***SC(S)), 3.54–3.20 (m, 1H, C***H***$_2$C=CHSO_2Me), 2.93 (m, 3H, SO_2C***H$_3$***), 2.40–2.20 (m, 1H), 2.17–1.93 (m, 5H), 1.89–1.31 (m, 14H), 1.27–1.23 (m, 3H, C***H$_3$***CH_2OC(S)), 0.96–0.83 (m, 12H, 4 × C***H$_3$***).

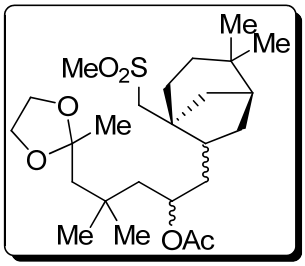
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 214.3 (C=S), 214.1 (C=S), 214.0 (2 × C=S), 213.7 (C=S), 213.5 (C=S), 213.0 (C=S), 212.6 (C=S), 170.9 (C(O)O), 170.7 (C(O)O), 170.6 (C(O)O), 170.4 (3 × C(O)O), 170.2 (C(O)O), 170.1 (C(O)O), 161.3 (2 × C), 161.2 (2 × C), 161.0 (C), 160.9 (C), 160.8 (C), 160.6 (C), 123.0 (CH), 122.9 (3 × CH), 122.8 (4 × CH), 110.3 (8 × C), 70.1 (CH_2), 70.0 (CH_2), 69.8 (CH_2), 69.7 (C), 69.7 (CH_2), 69.6 (CH_2), 69.4 (CH), 69.2 (CH), 68.8 (CH), 68.5 (CH), 68.1 (CH), 63.7 (2 × CH_2), 63.6 (3 × CH_2), 63.5 (3 × CH_2), 49.0 (CH_2), 48.9 (CH_2), 48.8 (CH_2), 48.6 (CH_2), 48.5 (CH_2), 48.4 (CH_2), 48.3 (CH_2), 46.9 (CH_2), 46.8 (CH_2), 46.7 (CH_2), 46.5 (CH_2), 46.4 (CH), 46.4 (CH_2), 46.1 (CH_2), 46.0 (CH), 45.9 (CH_2), 45.7 (CH_2), 45.6 (CH), 45.5 (CH), 45.3 (2 × CH), 45.1 (CH), 44.8 (2 × CH), 44.6 (2 × CH), 44.4 (CH_3), 44.2 (2 × CH_3), 44.1 (4 × CH_3), 43.0 (CH_2), 42.6 (CH_2), 42.3 (CH_2), 42.2 (CH_2), 42.0 (CH_2), 41.6 (CH_2), 41.2 (3 × CH_2), 39.3 (CH_2), 39.0 (CH_2), 38.8 (2 × CH_2), 38.1 (2 × CH_2), 37.7 (CH_2), 37.6 (CH_2), 36.4 (CH_2), 36.3 (CH_2), 36.2 (CH_2), 35.9 (CH_2), 34.9 (CH_2), 33.5 (CH_2), 33.1 (CH_2), 33.1 (C), 33.1 (CH_2), 33.0 (2 × CH_2), 32.8 (2 × C), 32.7 (2 × C), 32.5 (4 × C), 32.4 (C), 31.7 (CH_2), 30.5 (CH_2), 30.0 (CH_2), 29.6 (CH_2), 29.4 (CH_2), 28.9 (3 × CH_3), 28.8 (4 × CH_3), 28.7 (3 × CH_3), 28.6 (CH_3), 28.5 (CH_3), 28.3 (CH_3), 28.2 (CH_3), 28.1 (CH_3), 26.0 (2 × CH_3), 25.9 (CH_3), 25.8 (CH_3), 25.3 (CH_2), 25.2 (2 × CH_2), 25.1 (CH_2), 21.7 (CH_3), 21.5 (2 × CH_3), 21.4 (2 × CH_3), 19.5 (2 × CH_3), 19.4 (2 × CH_3), 19.1 (CH_3), 19.0 (CH_3), 18.9 (CH_3), 13.7 (CH_3), 13.6 (2 × CH_3).

IR (CCl_4): ν_{max} 2959, 1732, 1628, 1466, 1446, 1370, 1311, 1241, 1219, 1135, 1113, 1051, 956, 891, 874.

MS (CI/NH_3): *m/z* 534 $[M - OAc]^+$, 593 $[M + H]^+$, 610 $[M + NH_4]^+$.

HRMS (EI+): *m/z* $[M - Me]^+$ calculated for $C_{27}H_{45}O_7S_3$: 577.2327; found 577.2324.

1-((2,2-Dimethyl-5-((methylsulfonyl)methyl)bicyclo[3.2.1]oct-6-yl)methyl)-3,3-dimethyl-4-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)butyl acetate (5.143)



Chemical Formula: $C_{25}H_{44}O_6S$
Exact Mass: 472,2859
Molecular Weight: 472,6783

Following Method B of the general procedure for xanthate reduction, the reaction was carried out with a solution of **5.142** (195 mg, 0.329 mmol) and needed 6 × 20 mol % of DLP to go to completion. Flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether, 4:1 V/V) afforded **5.143** (137 mg, 88%) as a very viscous colorless oil consisting of an inseparable complex mixture of 4 diastereoisomers (dr not determined).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 5.13–4.85 (m, 1H, C***H***OAc), 3.88–3.84 (m, 4H, OC***H$_2$***C***H$_2$***O), 3.11–2.77 (m, 2H, C***H$_2$***SO_2Me), 2.88–2.85 (m, 3H, SO_2C***H$_3$***), 2.33–1.83 (m, 7H), 1.74–1.38 (m, 9H), 1.26 (s, 3H, O(O)CC***H$_3$***), 1.22–1.00 (m, 3H), 0.95–0.75 (m, 12H, 4 × C***H$_3$***).

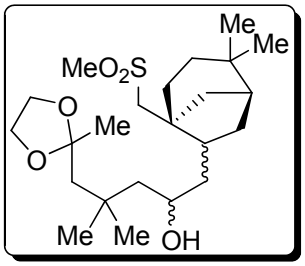
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 170.6 (3 × C(O)O), 170.5 (C(O)O), 110.4 (3 × C), 110.3 (C), 71.7 (CH), 70.8 (CH), 70.7 (CH), 69.4 (CH), 63.7 (2 × CH_2), 63.6 (CH_2), 63.5 (CH_2), 62.8 (CH_2), 62.5 (CH_2), 61.7 (CH_2), 61.5 (CH_2), 48.8 (CH_2), 48.6 (CH_2), 48.4 (CH_2), 47.5 (CH_2), 47.1 (CH_2), 46.0 (CH_2), 45.7 (CH), 45.6 (CH), 45.5 (CH), 45.4 (CH), 44.8 (CH_2), 44.2 (2 × CH_3), 44.0 (C), 43.9 (C), 43.7 (2 × CH_3), 43.5 (C), 43.0 (CH), 42.0 (CH), 41.1 (CH_2), 40.1 (CH_2), 39.1 (CH), 38.7 (CH), 38.4 (2 × CH_2), 37.0 (CH_2), 36.5 (CH_2), 35.7 (CH_2), 35.4 (CH_2), 34.7 (CH_2), 33.9 (CH_2), 33.5 (CH_2), 33.3 (CH_2), 32.6 (C), 32.5 (2 × C), 32.4 (CH_2), 32.4 (C), 32.3 (CH_2), 32.1 (CH_2), 32.1 (C), 32.0 (C), 31.9 (CH_2), 30.1 (CH_3), 29.2 (CH_3), 29.1 (CH_3), 28.9 (CH_3), 28.8 (2 × CH_3), 28.7 (CH_3), 28.6 (CH_2), 28.4 (2 × CH_3), 28.3 (CH_3), 26.2 (2 × CH_3), 25.9 (3 × CH_3), 25.4 (CH_3), 21.6 (CH_3), 21.5 (CH_3), 21.4 (2 × CH_3).

IR (CCl_4): ν_{max} 2954, 2924, 2872, 1730, 1464, 1370, 1318, 1248, 1141, 1046, 957, 896, 833.

MS (CI/NH_3): *m/z* 414 $[M - OAc]^+$, 474 $[M + H]^+$, 491 $[M + NH_4]^+$.

HRMS (EI+): *m/z* $[M - Me]^+$ calculated for $C_{24}H_{41}O_6S$: 457.2624; found 457.2626.

1-(2,2-Dimethyl-5-((methylsulfonyl)methyl)bicyclo[3.2.1]oct-6-yl)-4,4-dimethyl-5-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)pentan-2-ol (5.144)



Chemical Formula: $C_{23}H_{42}O_5S$
Exact Mass: 430,2753
Molecular Weight: 430,6416

A solution of **5.143** (130 mg, 0.275 mmol) and potassium carbonate (152 mg, 1.10 mmol) in methanol (5 mL) was stirred overnight at room temperature. Methanol was then removed *in vacuo* and the residue partitioned between water and diethyl ether. The aqueous phase was extracted twice with diethyl ether and the combined organic phases were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent removed *in vacuo* to yield **5.144** as a very viscous colorless oil (110 mg, 93%). The purity of this material consisting of 4 diastereoisomers was sufficient for further reaction.

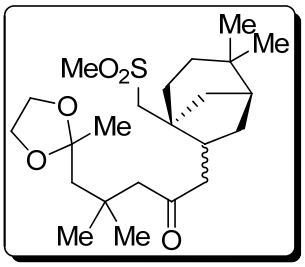
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 3.97–3.85 (m, 4H, OC***H₂***C***H₂***O), 3.75–3.62 (m, 1H, C***H***OH), 3.16–2.98 (m, 2H, C***H₂***SO_2Me), 2.88–2.85 (m, 3H, SO_2C***H₃***), 2.24–1.84 (m, 5H), 1.74–1.06 (m, 15H), 1.02–0.76 (m, 12H, 4 × C***H₃***).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 110.9 (4 × C), 68.4 (CH), 67.5 (CH), 67.3 (CH), 65.9 (CH), 63.6 (CH_2), 63.5 (CH_2), 63.3 (CH_2), 63.2 (2 × CH_2), 63.0 (CH_2), 62.3 (CH_2), 61.6 (CH_2), 49.1 (CH_2), 49.0 (CH_2),47.6 (CH_2), 47.5 (CH_2), 47.4 (CH_2), 47.3 (CH_2), 47.2 (CH_2), 46.2 (CH_2), 46.0 (CH), 45.7 (CH), 45.6 (CH), 44.2 (2 × CH_3), 44.0 (CH_2), 43.9 (CH_2), 43.8 (CH_3), 43.7 (CH_3), 43.6 (C), 43.2 (C), 43.1 (CH), 42.9 (CH), 40.2 (CH_2), 40.1 (C), 39.4 (CH_2), 39.1 (2 × CH), 39.0 (CH_2), 38.9 (CH_2), 38.8 (C), 38.5 (CH_2), 37.1 (CH_2), 36.5 (CH_2), 34.2 (CH_2), 33.9 (CH_2), 33.4 (CH_2), 33.3 (CH_2), 32.9 (CH_2), 32.5 (CH_2), 32.6 (C), 32.5 (2 × C), 32.4 (2 × CH_2), 32.4 (C), 32.3 (2 × C), 32.1 (C), 32.0 (C), 31.9 (CH_2), 30.8 (CH_3), 30.7 (CH_3), 30.5 (CH_3), 30.4 (CH_3), 30.3 (CH_3), 30.2 (CH_3), 29.2 (2 × CH_3), 28.8 (2 × CH_3), 28.4 (CH_3), 28.4 (CH_2), 28.3 (CH_3), 26.3 (CH_3), 25.7 (2 × CH_3), 25.6 (2 × CH_3), 25.5 (2 × CH_3).

IR (CCl_4): ν_{max} 3476, 2952, 2870, 1729, 1464, 1368, 1318, 1252, 1141, 1045, 956, 909, 858.

HRMS (EI+): *m/z* $[M - Me]^+$ calculated for $C_{22}H_{39}O_5S$: 415.2518; found 415.2514.

1-(2,2-Dimethyl-5-((methylsulfonyl)methyl)bicyclo[3.2.1]oct-6-yl)-4,4-dimethyl-5-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)pentan-2-one (5.145)



Chemical Formula: $C_{23}H_{40}O_5S$
Exact Mass: 428,2596
Molecular Weight: 428,6257

To a magnetically stirred solution of **5.144** (105 mg, 0.244 mmol) in DMF (4.8 mL) was added PDC (275 mg, 0.731 mmol) in one portion at room temperature. The resulting dark mixture was stirred overnight and water was added. The resulting aqueous phase was extracted with diethyl ether 3 times and the combined organic phases were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent removed *in vacuo*. Flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether, 5:1 V/V) afforded **5.145** (81 mg, 77%) as a very viscous colorless oil consisting of an inseparable mixture of 2 diastereoisomers (dr = 78:22).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 3.90 (s, 4H, OC***H₂***C***H₂***O), 3.15–3.01 (m, 2H, C***H₂***SO_2Me), 2.87 (s, 2.34H, SO_2C***H₃***), 2.85 (s, 0.66H, SO_2C***H₃***), 2.60–2.42 (m, 3H, C***H₂***C(O)C***H₂***), 2.33–2.26 (m, 1H, CH_2C(O)CH_2C***H***), 2.12–2.01 (m, 4H), 1.71–1.56 (m, 2H), 1.44–1.31 (m, 2H), 1.27–1.22 (m, 4H), 1.20–1.12 (m, 2H), 1.05–0.99 (m, 7H), 0.92 (s, 0.66H, CH_3), 0.89 (s, 2.84H, CH_3), 0.79 (s, 2.84H, CH_3), 0.76 (s, 0.66H, CH_3).

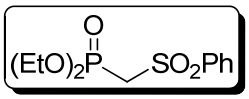
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 209.7 (C=O), 209.5 (C=O), 110.4 (2 × C), 63.6 (CH_2), 63.2 (CH_2), 61.7 (CH_2), 61.5 (CH_2), 52.6 (CH_2), 52.4 (CH_2), 51.7 (CH_2), 51.0 (CH_2), 49.2 (CH_2), 49.1 (CH_2), 46.6 (2 × CH_2), 45.6 (CH), 45.4 (CH), 44.2 (2 × CH_3), 44.0 (CH_2), 43.7 (CH), 43.6 (C), 43.5 (C), 41.4 (CH), 39.0 (CH_2), 38.2 (2 × CH_3), 36.7 (CH_2), 34.9 (CH_2), 34.8 (CH_2), 33.5 (CH_2), 32.7 (CH_2), 32.4 (C), 32.4 (CH_2), 32.1 (C), 31.8 (CH_2), 29.7 (2 × CH_3), 29.1 (CH_3), 28.8 (CH_3), 28.6 (CH_2), 28.6 (CH_3), 26.2 (CH_3), 25.9 (CH_3), 25.5 (CH_3).

IR (CCl_4): ν_{max} 2954, 2920, 2871, 1714, 1463, 13666, 1318, 1141, 1047, 958, 859.

MS (CI/NH_3): *m/z* 430 $[M + H]^+$, 447 $[M + NH_4]^+$.

HRMS (EI+): *m/z* $[M - Me]^+$ calculated for $C_{22}H_{37}O_5S$: 413.2362; found 413.2363.

Diethyl ((phenylsulfonyl)methyl)phosphonate (5.146)

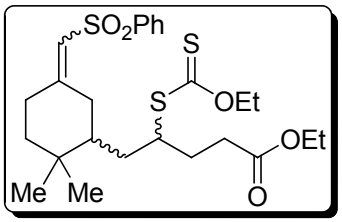


Chemical Formula: $C_{11}H_{17}O_5PS$
Exact Mass: 292,0534
Molecular Weight: 292,2884

To a magnetically stirred solution of diethyl (methylthiophenyl)phosphonate (10.0 g, 38.4 mmol) in dichloromethane (100 mL) was added a solution of *m*-CPBA (75% wt, 25 g, 115.2 mmol) in dichloromethane (500 mL) at 0 °C. The mixture was then allowed to warm to room temperature. After 3 h, a saturated aqueous solution of $Na_2S_2O_3$ was added to the reaction mixture and the resulting aqueous layer was extracted 3 times with dichloromethane. The combined organic phases were washed with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate, followed by brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent removed *in vacuo*. Filtration on silica gel (ethyl acetate/petroleum ether, 4:1 V/V) afforded **5.146** (10.8 g, 96%) as a colorless oil.
Analytical data were in total agreement with the one previously reported.[21]

(21) (a) Heathcock, C. H.; Blumenkopf, T. A.; Smith, K. M. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1548. (b) Abrunhosa, I.; Gulea, M.; Masson, S. *Synthesis* **2004**, 928.

Ethyl 5-((5*E*)-2,2-dimethyl-5-((phenylsulfonyl)methylene)cyclohexyl)-4-((ethoxycarbonothioyl)thio)pentanoate (5.147)



Chemical Formula: $C_{25}H_{36}O_5S_3$
Exact Mass: 512,1725
Molecular Weight: 512,7453

To a magnetically stirred solution of **5.146** (7.6 g, 26.0 mmol) in THF (20 mL) was added LiHMDS (1.06 M in THF/EB, 24 mL, 25.4 mmol) at −78 °C. After 20 min, the resulting mixture was slowly transferred *via* cannula to a solution of **5.134** (6.5 g, 17.4 mmol) in THF (45 mL) and the reaction mixture was allowed to warm to room temperature. After 8 h, another mixture of **5.146** (2.6 g, 8.9 mmol) and LiHMDS (8 mL, 8.5 mmol) in THF (7 mL) was introduced *via* cannula. The resulting solution was stirred for an additional 14 h. Then, the mixture was hydrolyzed, and the resulting aqueous layer was extracted 3 times with diethyl ether. The combined organic phases were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent removed *in vacuo*. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/diethyl ether, 1:2 V/V) afforded **5.147** (8.13 g, 91%) as a very viscous pale yellow oil consisting of an inseparable mixture of 4 diastereoisomers (dr = 29:28:21:22).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 7.93–7.83 (m, 2H, 2 × C***H***-Ar), 7.59–7.46 (m, 3H, 3 × C***H***-Ar), 6.21 (s, 0.21H, C***H***SO_2Ph), 6.15 (s, 0.22H, C***H***SO_2Ph), 6.12 (s, 0.29H, C***H***SO_2Ph), 6.06 (s, 0.28H, C***H***SO_2Ph), 4.68–4.54 (m, 2H, CH_3C***H$_2$***OC(S)), 4.14–4.05 (m, 2H, CH_3C***H$_2$***OC(O)), 3.88–3.62 (m, 1.28H, C***H***SC(S) + C***H***$_2$C=CHSO_2Ph), 3.55 (dd, J = 14.1, 3.3 Hz, 0.21H, C***H***$_2$C=CHSO_2Ph), 3.35–3.23 (m, 0.51H, C***H***$_2$C=CHSO_2Ph), 2.49–2.35 (m, 2H, C***H$_2$***C(O)O), 2.33–2.19 (m, 1H), 2.13–1.19 (m, 15H), 0.90 (s, 1.68H, C***H***$_3$), 0.86 (s, 1.26H, C***H***$_3$), 0.83 (s, 1.74H, C***H***$_3$), 0.82 (s, 1.32H, C***H***$_3$).

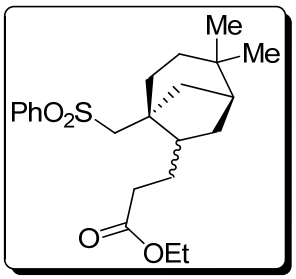
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 214.4 (C=S), 213.7 (C=S), 213.6 (C=S), 213.1 (C=S), 172.8 (2 × C(O)O), 172.7 (C(O)O), 172.6 (C(O)O), 160.4 (C), 160.1 (C), 160.0 (C), 159.0 (C), 142.6 (2 × C), 142.5 (C), 142.3 (C), 132.8 (4 × CH), 129.1 (4 × CH), 129.0 (2 × CH), 128.5 (2 × CH), 126.9 (6 × CH), 126.8 (2 × CH), 123.9 (CH), 123.7 (CH), 123.5 (CH), 123.4 (CH), 70.1 (CH_2), 69.9 (CH_2), 69.8 (2 × CH_2), 60.4 (CH_2), 60.3 (3 × CH_2), 49.3 (CH), 49.0 (CH), 48.5 (CH), 48.2 (CH), 45.0 (CH), 44.7 (CH), 44.6 (CH), 44.1 (CH), 42.1 (CH_2), 41.0 (CH_2), 40.8 (CH_2), 40.7 (CH_2), 38.0 (2 × CH_2), 36.0 (CH_2), 35.9 (CH_2), 34.8 (CH_2), 34.0 (CH_2), 33.3 (CH_2), 33.2 (CH_2), 33.0 (C), 32.9 (C), 32.8 (C), 32.7 (C), 31.7 (CH_2), 31.6 (CH_2), 31.5 (CH_2), 31.4 (CH_2), 31.3 (CH_2), 31.1 (CH_2), 29.8 (CH_2), 29.2 (CH_2), 28.9 (CH_3), 28.7 (CH_3), 28.6 (2 × CH_3), 27.5 (CH_2), 27.3 (CH_2), 25.2 (CH_2), 25.1 (CH_2), 20.3 (CH_3), 20.0 (CH_3), 19.8 (CH_3), 19.2 (CH_3), 14.1 (4 × CH_3), 13.7 (3 × CH_3), 13.5 (CH_3).

IR (CCl_4): ν_{max} 2962, 2933, 2872, 1735, 1625, 1447, 1372, 1314, 1216, 1150, 1111, 1087, 1052.

MS (CI/NH_3): *m/z* 513 $[M + H]^+$, 530 $[M + NH_4]^+$.

HRMS (EI+): *m/z* $[M - SC(S)OEt]^+$ calculated for $C_{22}H_{31}O_4S$: 391.1943; found 391.1946.

Ethyl 3-(2,2-dimethyl-5-((phenylsulfonyl)methyl)bicyclo[3.2.1]oct-6-yl)propanoate (5.148)



Chemical Formula: $C_{22}H_{32}O_4S$
Exact Mass: 392,2021
Molecular Weight: 392,5521

Following Method B of the general procedure for xanthate reduction, the reaction was carried out with a solution of **5.147** (8.1 g, 15.8 mmol) and needed 8 × 20 mol % of DLP to go to completion. Flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether, 1:2 V/V) afforded **5.148** (6.0 g, 96%) as a very viscous pale yellow oil consisting of an inseparable mixture of 2 diastereoisomers (dr = 82:18).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 7.90–7.86 (m, 2H, 2 × C***H***-Ar), 7.62–7.57 (m, 1H, C***H***-Ar), 7.55–7.49 (m, 2H, 2 × C***H***-Ar), 4.11–4.04 (m, 2H, $CH_3C\boldsymbol{H_2}OC(O)$), 3.17 (d, J = 14.0 Hz, 1H, $C\boldsymbol{H}_2SO_2Ph$), 3.10 (d, J = 14.1 Hz, 0.82H, $C\boldsymbol{H}_2SO_2Ph$), 2.91 (d, J = 14.2 Hz, 0.18H, $C\boldsymbol{H}_2SO_2Ph$), 2.32 (ddd, J = 15.4, 10.4, 4.8 Hz, 1H, $C\boldsymbol{H}_2C(O)O$), 2.22–2.12 (m, 1H, $C\boldsymbol{H}_2C(O)O$), 2.09–1.88 (m, 3H), 1.85–1.68 (m, 2H), 1.65–1.43 (m, 2H), 1.35–1.05 (m, 8H), 0.93 (s, 0.54H, $C\boldsymbol{H}_3$), 0.91 (s, 2.46H, $C\boldsymbol{H}_3$), 0.80 (s, 2.46H, $C\boldsymbol{H}_3$), 0.77 (s, 0.54H, $C\boldsymbol{H}_3$).

Major diastereoisomer:

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 173.5 (C(O)O), 141.9 (C), 133.2 (CH), 129.1 (2 × CH), 127.3 (2 × CH), 63.4 (CH_2), 60.2 (CH_2), 45.8 (CH), 44.5 (C), 42.6 (CH), 36.6 (CH_2), 33.9 (CH_2), 33.5 (CH_2), 32.3 (CH_2), 32.1 (C), 32.0 (CH_2), 29.2 (CH_3), 29.0 (CH_2), 25.5 (CH_3), 14.1 (CH_3).

Minor diastereoisomer:

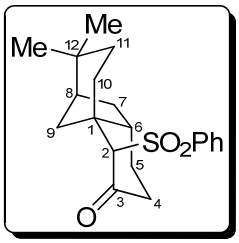
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 173.4 (C(O)O), 141.7 (C), 133.2 (CH), 129.1 (2 × CH), 127.4 (2 × CH), 64.6 (CH_2), 60.2 (CH_2), 46.5 (CH), 45.4 (CH), 44.4 (C), 38.7 (CH_2), 32.5 (C), 32.4 (CH_2), 32.0 (CH_2), 31.1 (CH_2), 28.8 (CH_3), 28.7 (CH_2), 26.3 (CH_3), 23.9 (CH_2), 14.1 (CH_3).

IR (CCl_4): ν_{max} 3066, 2954, 2924, 2865, 1734, 1451, 1372, 11319, 1222, 11176, 1151, 1088, 1051.

MS (CI/NH_3): *m/z* 393 $[M + H]^+$, 410 $[M + NH_4]^+$.

HRMS (EI+): *m/z* $[M]^+$ calculated for $C_{22}H_{32}O_4S$: 392.2021; found 392.2017.

7,7-Dimethyl-4-(phenylsulfonyl)octahydro-4a,8-methanobenzocyclohepten-3-one (5.149)



Chemical Formula: $C_{20}H_{26}O_3S$
Exact Mass: 346,1603
Molecular Weight: 346,4836

To a magnetically stirred solution of **5.148** (400 mg, 1.02 mmol) in toluene (50 mL), was added *t*-BuOK (343 mg, 3.06 mmol) at room temperature. The reaction mixture was then refluxed for 30 min, time after which it was diluted with diethyl ether and washed with 1 N HCl. The resulting aqueous phase was extracted 3 times with diethyl ether. The combined organic phases were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent removed *in vacuo* to afford a dark orange oil. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/diethyl ether, 2:1 V/V) afforded a white solid (230 mg, 65%) consisting of an inseparable mixture of 2 diastereoisomers (dr = 70:30). This was recristallized in diethyl ether to afford major diastereoisomer **5.149** as white needles (102 mg, 62%) not suitable for X-ray crystallography analysis. Dissolution of an aliquot in toluene followed by slow evaporation gave white needles suitable for X-ray crystallography analysis.

mp: 170–173 °C.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 7.95–7.91 (m, 2H, 2 × H-Ar), 7.60–7.55 (m, 1H, ***H***-Ar), 7.51–7.45 (m, 2H, 2 × H-Ar), 3.99 (s, 1H, H-2), 2.33–2.27 (m, 1H, H-7), 2.25–2.15 (m, 2H, C***H$_2$***-4), 2.09–2.00 (m, 2H, H-9 + H-10), 1.97–1.88 (m, 2H, H-5 + H-6), 1.71 (t, J = 5.5 Hz, 1H, H-8), 1.68–1.62 (m, 1H, H-10′), 1.61–1.52 (m, 1H, H-5′), 1.39–1.32 (m, 1H, H-7′), 1.31–1.15 (m, 3H, C***H$_2$***-11 + H-9′), 0.93 (s, 3H, C***H$_3$***), 0.83 (s, 3H, C***H$_3$***).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): 203.3 (CO-3), 140.9 (C-Ar), 133.5 (CH-Ar), 128.8 (2 × CH-Ar), 128.7 (2 × CH-Ar), 79.1 (CH-2), 48.1 (C-1), 47.1 (CH-8), 40.7 (CH-6), 39.8 (CH_2-7), 38.4 (CH_2-4), 34.0 (CH_2-9), 32.4 (C-12), 32.3 (CH_2-11), 31.0 (CH_2-10), 29.2 (CH_3), 27.0 (CH_2-5), 25.9 (CH_3).

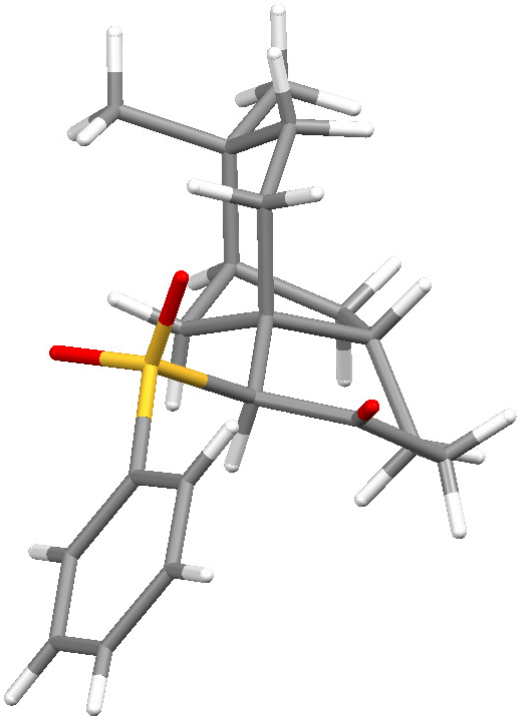
IR (CCl_4): ν_{max} 3068, 2955, 2920, 2867, 1726, 1592, 1452, 1327, 1150, 1082.

MS (CI/NH_3): *m/z* 347 $[M + H]^+$, 364 $[M + NH_4]^+$.

HRMS (EI+): *m/z* $[M]^+$ calculated for $C_{20}H_{26}O_3$: 346.1603; found 346.1612.

Crystallographic Data:

Modified structure for clarity (Sticks):



Original structure (Sticks):

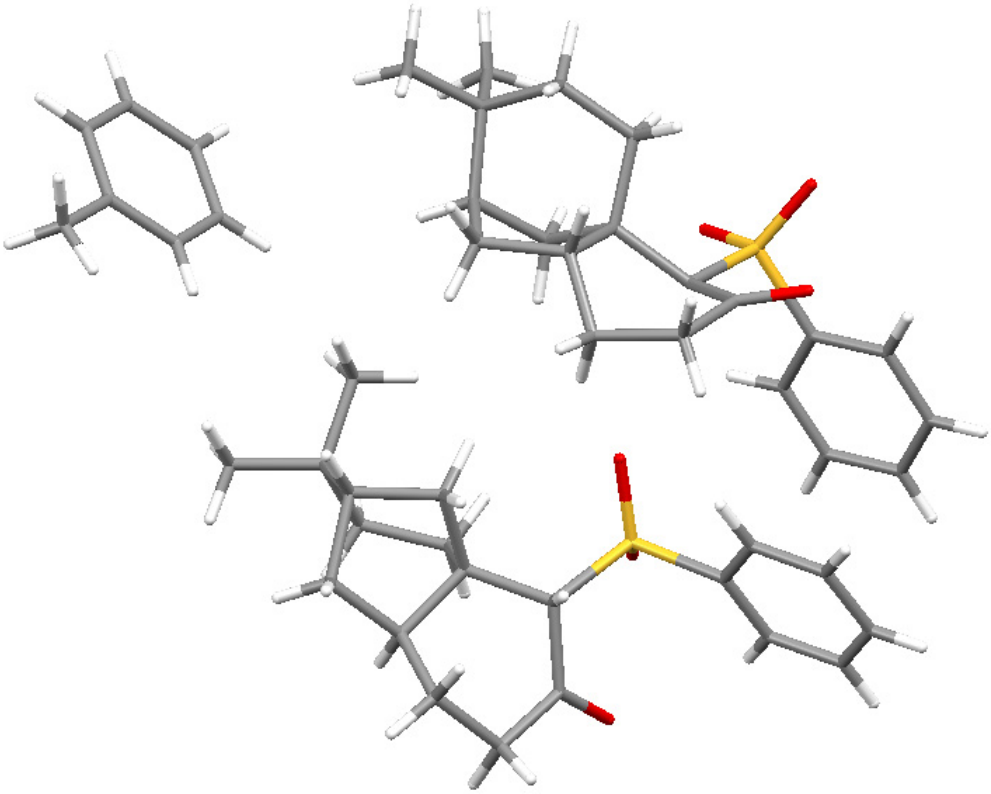


Table 1. Crystal data for **5.149**:

Compound	**5.149**
Molecular formula	$C_{20}H_{26}O_3S$, $C_{20}H_{25}O_3S$,C_7H_8
Molecular weight	784.06
Crystal habit	Colorless Needle
Crystal dimensions (mm)	0.26 × 0.08 × 0.08
Crystal system	triclinic
Space group	$P\bar{1}$
a (Å)	7.723(1)
b (Å)	14.125(1)
c (Å)	19.106(1)
α (°)	88.338(1)
β (°)	81.491(1)
γ (°)	86.427(1)
V ($Å^3$)	2056.9(3)
Z	2
d (g cm^{-3})	1.266
F(000)	842
μ (cm^{-1})	0.179
Absorption corrections	multi-scan; 0.9550 min, 0.9859 max
Diffractometer	KappaCCD
X-ray source	MoKα
λ (Å)	0.71069
Monochromator	graphite
T (K)	150.0(1)
Scan mode	phi and omega scans
Maximum θ	25.35
HKL ranges	−9 9; −17 16; −22 22
Reflections measured	20848
Unique data	7494
Rint	0.0729
Reflections used	3879
Criterion	I > 2σI)
Refinement type	Fsqd
Hydrogen atoms	constr
Parameters refined	501
Reflections / parameter	7
wR2	0.1215
R1	0.0514
Weights a, b	0.0495; 0.0000
GoF	0.935
difference peak / hole (e $Å^{-3}$)	0.708(0.055) / −0.311(0.055)

Table 2. Atomic Coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($Å^2 \times 10^3$) for **5.149**:

atom	x	y	z	U(eq)
S(1)	9406(1)	1232(1)	1771(1)	31(1)

O(1)	10360(2)	323(1)	1713(1)	38(1)
O(2)	10165(2)	1984(1)	2101(1)	36(1)
O(3)	6904(3)	-190(2)	1514(1)	53(1)
C(1)	9064(3)	1653(2)	922(2)	30(1)
C(2)	8941(4)	2622(2)	798(2)	37(1)
C(3)	8745(4)	2967(2)	136(2)	47(1)
C(4)	8656(4)	2360(3)	-406(2)	49(1)
C(5)	8762(4)	1389(3)	-283(2)	49(1)
C(6)	8961(4)	1026(2)	382(2)	39(1)
C(7)	7201(3)	1154(2)	2237(1)	27(1)
C(8)	7082(3)	1124(2)	3060(2)	29(1)
C(9)	5215(4)	859(2)	3419(2)	39(1)
C(10)	3856(4)	962(2)	2928(2)	49(1)
C(11)	4368(4)	294(2)	2319(2)	44(1)
C(12)	6242(4)	343(2)	1973(2)	34(1)
C(13)	8443(4)	424(2)	3339(2)	32(1)
C(14)	8169(4)	347(2)	4146(2)	36(1)
C(15)	7857(4)	1306(2)	4518(2)	31(1)
C(16)	6534(3)	1940(2)	4150(2)	32(1)
C(17)	7225(4)	2104(2)	3366(2)	31(1)
C(18)	4818(4)	1461(2)	4089(2)	40(1)
C(19)	9602(4)	1789(2)	4481(2)	40(1)
C(20)	7138(4)	1152(2)	5297(2)	43(1)
S(2)	4344(1)	3716(1)	1336(1)	31(1)
O(4)	5390(2)	4508(1)	1115(1)	36(1)
O(5)	4956(2)	3046(1)	1848(1)	39(1)
O(6)	1988(3)	5073(2)	668(1)	56(1)
C(21)	4080(3)	3079(2)	579(2)	31(1)
C(22)	4276(4)	3525(2)	-80(2)	38(1)
C(23)	4120(4)	3007(2)	-670(2)	46(1)
C(24)	3790(4)	2056(3)	-595(2)	52(1)
C(25)	3596(4)	1621(2)	64(2)	50(1)
C(26)	3741(4)	2126(2)	662(2)	40(1)
C(27)	2147(3)	4113(2)	1717(2)	28(1)
C(28)	1237(4)	4785(2)	1226(2)	37(1)
C(29)	-658(4)	5062(2)	1495(2)	41(1)
C(30)	-1189(4)	4770(2)	2264(2)	46(1)
C(31)	176(4)	5055(2)	2694(2)	39(1)
C(32)	2013(3)	4531(2)	2473(2)	30(1)
C(33)	-261(4)	4847(2)	3499(2)	43(1)
C(34)	1410(4)	4347(2)	3727(2)	35(1)
C(35)	2773(4)	5038(2)	3886(2)	37(1)
C(36)	3164(4)	5718(2)	3245(2)	38(1)
C(37)	3446(4)	5227(2)	2529(2)	35(1)
C(38)	2091(4)	3776(2)	3061(2)	34(1)
C(39)	2065(4)	5618(2)	4545(2)	45(1)
C(40)	4458(4)	4481(2)	4036(2)	49(1)
C(41)	-1665(4)	1882(2)	7535(2)	60(1)
C(42)	141(4)	2087(2)	7188(2)	40(1)
C(43)	1473(4)	2140(2)	7598(2)	55(1)
C(44)	3126(5)	2315(3)	7289(2)	74(1)
C(45)	3523(5)	2427(3)	6563(3)	78(1)
C(46)	2213(5)	2373(2)	6151(2)	65(1)
C(47)	532(5)	2205(2)	6463(2)	49(1)

U(eq) is defined as 1/3 the trace of the Uij tensor.

Table 3. Bond lengths (Å) and angles (°) for **5.149**:

S(1)-O(1)	1.439(2)	S(1)-O(2)	1.447(2)
S(1)-C(1)	1.762(3)	S(1)-C(7)	1.809(3)
O(3)-C(12)	1.206(3)	C(1)-C(2)	1.382(4)
C(1)-C(6)	1.393(4)	C(2)-C(3)	1.368(4)
C(2)-H(2)	0.9500	C(3)-C(4)	1.376(4)
C(3)-H(3)	0.9500	C(4)-C(5)	1.385(4)
C(4)-H(4)	0.9500	C(5)-C(6)	1.383(4)
C(5)-H(5)	0.9500	C(6)-H(6)	0.9500
C(7)-C(12)	1.538(4)	C(7)-C(8)	1.561(4)
C(8)-C(17)	1.535(3)	C(8)-C(13)	1.540(4)
C(8)-C(9)	1.565(4)	C(9)-C(10)	1.506(4)
C(9)-C(18)	1.540(4)	C(9)-H(9)	1.0000

C(10)-C(11)	1.510(4)	C(10)-H(10A)	0.9900
C(10)-H(10B)	0.9900	C(11)-C(12)	1.504(4)
C(11)-H(11A)	0.9900	C(11)-H(11B)	0.9900
C(13)-C(14)	1.528(4)	C(13)-H(13A)	0.9900
C(13)-H(13B)	0.9900	C(14)-C(15)	1.537(4)
C(14)-H(14A)	0.9900	C(14)-H(14B)	0.9900
C(15)-C(20)	1.524(4)	C(15)-C(19)	1.539(4)
C(15)-C(16)	1.551(4)	C(16)-C(17)	1.529(4)
C(16)-C(18)	1.545(4)	C(16)-H(16)	1.0000
C(17)-H(17A)	0.9900	C(17)-H(17B)	0.9900
C(18)-H(18A)	0.9900	C(18)-H(18B)	0.9900
C(19)-H(19A)	0.9800	C(19)-H(19B)	0.9800
C(19)-H(19C)	0.9800	C(20)-H(20A)	0.9800
C(20)-H(20B)	0.9800	C(20)-H(20C)	0.9800
S(2)-O(4)	1.437(2)	S(2)-O(5)	1.451(2)
S(2)-C(21)	1.769(3)	S(2)-C(27)	1.807(3)
O(6)-C(28)	1.209(4)	C(21)-C(22)	1.384(4)
C(21)-C(26)	1.387(4)	C(22)-C(23)	1.385(4)
C(22)-H(22)	0.9500	C(23)-C(24)	1.383(4)
C(23)-H(23)	0.9500	C(24)-C(25)	1.377(5)
C(24)-H(24)	0.9500	C(25)-C(26)	1.385(4)
C(25)-H(25)	0.9500	C(26)-H(26)	0.9500
C(27)-C(28)	1.527(4)	C(27)-C(32)	1.563(4)
C(27)-H(27)	1.0000	C(28)-C(29)	1.508(4)
C(29)-C(30)	1.518(4)	C(29)-H(29A)	0.9900
C(29)-H(29B)	0.9900	C(30)-C(31)	1.508(4)
C(30)-H(30A)	0.9900	C(30)-H(30B)	0.9900
C(31)-C(33)	1.549(4)	C(31)-C(32)	1.565(4)
C(31)-H(31)	1.0000	C(32)-C(38)	1.530(4)
C(32)-C(37)	1.543(3)	C(33)-C(34)	1.545(4)
C(33)-H(33A)	0.9900	C(33)-H(33B)	0.9900
C(34)-C(38)	1.536(4)	C(34)-C(35)	1.546(4)
C(34)-H(34)	1.0000	C(35)-C(39)	1.536(4)
C(35)-C(40)	1.538(4)	C(35)-C(36)	1.540(4)
C(36)-C(37)	1.531(4)	C(36)-H(36A)	0.9900
C(36)-H(36B)	0.9900	C(37)-H(37A)	0.9900
C(37)-H(37B)	0.9900	C(38)-H(38A)	0.9900
C(38)-H(38B)	0.9900	C(39)-H(39A)	0.9800
C(39)-H(39B)	0.9800	C(39)-H(39C)	0.9800
C(40)-H(40A)	0.9800	C(40)-H(40B)	0.9800
C(40)-H(40C)	0.9800	C(41)-C(42)	1.495(4)
C(41)-H(41A)	0.9800	C(41)-H(41B)	0.9800
C(41)-H(41C)	0.9800	C(42)-C(47)	1.381(4)
C(42)-C(43)	1.389(4)	C(43)-C(44)	1.360(5)
C(43)-H(43)	0.9500	C(44)-C(45)	1.382(6)
C(44)-H(44)	0.9500	C(45)-C(46)	1.378(5)
C(45)-H(45)	0.9500	C(46)-C(47)	1.377(5)
C(46)-H(46)	0.9500	C(47)-H(47)	0.9500

O(1)-S(1)-O(2)	117.7(1)	O(1)-S(1)-C(1)	109.4(1)
O(2)-S(1)-C(1)	107.0(1)	O(1)-S(1)-C(7)	112.3(1)
O(2)-S(1)-C(7)	106.2(1)	C(1)-S(1)-C(7)	103.1(1)
C(2)-C(1)-C(6)	120.5(3)	C(2)-C(1)-S(1)	118.5(2)
C(6)-C(1)-S(1)	121.0(2)	C(3)-C(2)-C(1)	119.6(3)
C(3)-C(2)-H(2)	120.2	C(1)-C(2)-H(2)	120.2
C(2)-C(3)-C(4)	120.7(3)	C(2)-C(3)-H(3)	119.6
C(4)-C(3)-H(3)	119.6	C(3)-C(4)-C(5)	119.9(3)
C(3)-C(4)-H(4)	120.1	C(5)-C(4)-H(4)	120.1
C(6)-C(5)-C(4)	120.3(3)	C(6)-C(5)-H(5)	119.9
C(4)-C(5)-H(5)	119.9	C(5)-C(6)-C(1)	118.9(3)
C(5)-C(6)-H(6)	120.5	C(1)-C(6)-H(6)	120.5
C(12)-C(7)-C(8)	111.6(2)	C(12)-C(7)-S(1)	112.6(2)
C(8)-C(7)-S(1)	114.0(2)	C(17)-C(8)-C(13)	108.6(2)
C(17)-C(8)-C(7)	112.7(2)	C(13)-C(8)-C(7)	114.0(2)
C(17)-C(8)-C(9)	101.9(2)	C(13)-C(8)-C(9)	108.1(2)
C(7)-C(8)-C(9)	110.9(2)	C(10)-C(9)-C(18)	115.2(3)
C(10)-C(9)-C(8)	113.3(3)	C(18)-C(9)-C(8)	105.2(2)
C(10)-C(9)-H(9)	107.6	C(18)-C(9)-H(9)	107.6
C(8)-C(9)-H(9)	107.6	C(9)-C(10)-C(11)	109.3(3)
C(9)-C(10)-H(10A)	109.8	C(11)-C(10)-H(10A)	109.8
C(9)-C(10)-H(10B)	109.8	C(11)-C(10)-H(10B)	109.8
H(10A)-C(10)-H(10B)	108.3	C(12)-C(11)-C(10)	113.9(2)
C(12)-C(11)-H(11A)	108.8	C(10)-C(11)-H(11A)	108.8

C(12)-C(11)-H(11B)	108.8	C(10)-C(11)-H(11B)	108.8
H(11A)-C(11)-H(11B)	107.7	O(3)-C(12)-C(11)	122.6(3)
O(3)-C(12)-C(7)	123.5(3)	C(11)-C(12)-C(7)	113.9(3)
C(14)-C(13)-C(8)	112.2(2)	C(14)-C(13)-H(13A)	109.2
C(8)-C(13)-H(13A)	109.2	C(14)-C(13)-H(13B)	109.2
C(8)-C(13)-H(13B)	109.2	H(13A)-C(13)-H(13B)	107.9
C(13)-C(14)-C(15)	114.3(2)	C(13)-C(14)-H(14A)	108.7
C(15)-C(14)-H(14A)	108.7	C(13)-C(14)-H(14B)	108.7
C(15)-C(14)-H(14B)	108.7	H(14A)-C(14)-H(14B)	107.6
C(20)-C(15)-C(14)	109.8(2)	C(20)-C(15)-C(19)	107.7(2)
C(14)-C(15)-C(19)	110.0(2)	C(20)-C(15)-C(16)	110.2(2)
C(14)-C(15)-C(16)	108.8(2)	C(19)-C(15)-C(16)	110.3(2)
C(17)-C(16)-C(18)	100.2(2)	C(17)-C(16)-C(15)	111.2(2)
C(18)-C(16)-C(15)	113.8(2)	C(17)-C(16)-H(16)	110.4
C(18)-C(16)-H(16)	110.4	C(15)-C(16)-H(16)	110.4
C(16)-C(17)-C(8)	101.9(2)	C(16)-C(17)-H(17A)	111.4
C(8)-C(17)-H(17A)	111.4	C(16)-C(17)-H(17B)	111.4
C(8)-C(17)-H(17B)	111.4	H(17A)-C(17)-H(17B)	109.2
C(9)-C(18)-C(16)	105.8(2)	C(9)-C(18)-H(18A)	110.6
C(16)-C(18)-H(18A)	110.6	C(9)-C(18)-H(18B)	110.6
C(16)-C(18)-H(18B)	110.6	H(18A)-C(18)-H(18B)	108.7
C(15)-C(19)-H(19A)	109.5	C(15)-C(19)-H(19B)	109.5
H(19A)-C(19)-H(19B)	109.5	C(15)-C(19)-H(19C)	109.5
H(19A)-C(19)-H(19C)	109.5	H(19B)-C(19)-H(19C)	109.5
C(15)-C(20)-H(20A)	109.5	C(15)-C(20)-H(20B)	109.5
H(20A)-C(20)-H(20B)	109.5	C(15)-C(20)-H(20C)	109.5
H(20A)-C(20)-H(20C)	109.5	H(20B)-C(20)-H(20C)	109.5
O(4)-S(2)-O(5)	117.8(1)	O(4)-S(2)-C(21)	108.8(1)
O(5)-S(2)-C(21)	108.0(1)	O(4)-S(2)-C(27)	111.0(1)
O(5)-S(2)-C(27)	105.5(1)	C(21)-S(2)-C(27)	105.0(1)
C(22)-C(21)-C(26)	121.6(3)	C(22)-C(21)-S(2)	119.8(2)
C(26)-C(21)-S(2)	118.5(2)	C(21)-C(22)-C(23)	119.0(3)
C(21)-C(22)-H(22)	120.5	C(23)-C(22)-H(22)	120.5
C(24)-C(23)-C(22)	119.9(3)	C(24)-C(23)-H(23)	120.0
C(22)-C(23)-H(23)	120.0	C(25)-C(24)-C(23)	120.4(3)
C(25)-C(24)-H(24)	119.8	C(23)-C(24)-H(24)	119.8
C(24)-C(25)-C(26)	120.7(3)	C(24)-C(25)-H(25)	119.6
C(26)-C(25)-H(25)	119.6	C(25)-C(26)-C(21)	118.3(3)
C(25)-C(26)-H(26)	120.8	C(21)-C(26)-H(26)	120.8
C(28)-C(27)-C(32)	111.3(2)	C(28)-C(27)-S(2)	113.1(2)
C(32)-C(27)-S(2)	114.2(2)	C(28)-C(27)-H(27)	105.8
C(32)-C(27)-H(27)	105.8	S(2)-C(27)-H(27)	105.8
O(6)-C(28)-C(29)	122.9(3)	O(6)-C(28)-C(27)	122.2(3)
C(29)-C(28)-C(27)	114.9(3)	C(28)-C(29)-C(30)	112.6(3)
C(28)-C(29)-H(29A)	109.1	C(30)-C(29)-H(29A)	109.1
C(28)-C(29)-H(29B)	109.1	C(30)-C(29)-H(29B)	109.1
H(29A)-C(29)-H(29B)	107.8	C(31)-C(30)-C(29)	109.3(2)
C(31)-C(30)-H(30A)	109.8	C(29)-C(30)-H(30A)	109.8
C(31)-C(30)-H(30B)	109.8	C(29)-C(30)-H(30B)	109.8
H(30A)-C(30)-H(30B)	108.3	C(30)-C(31)-C(33)	114.6(3)
C(30)-C(31)-C(32)	113.0(2)	C(33)-C(31)-C(32)	104.4(2)
C(30)-C(31)-H(31)	108.2	C(33)-C(31)-H(31)	108.2
C(32)-C(31)-H(31)	108.2	C(38)-C(32)-C(37)	107.7(2)
C(38)-C(32)-C(27)	113.8(2)	C(37)-C(32)-C(27)	112.7(2)
C(38)-C(32)-C(31)	102.7(2)	C(37)-C(32)-C(31)	108.7(2)
C(27)-C(32)-C(31)	110.7(2)	C(34)-C(33)-C(31)	106.3(2)
C(34)-C(33)-H(33A)	110.5	C(31)-C(33)-H(33A)	110.5
C(34)-C(33)-H(33B)	110.5	C(31)-C(33)-H(33B)	110.5
H(33A)-C(33)-H(33B)	108.7	C(38)-C(34)-C(33)	100.0(2)
C(38)-C(34)-C(35)	111.1(2)	C(33)-C(34)-C(35)	113.8(2)
C(38)-C(34)-H(34)	110.5	C(33)-C(34)-H(34)	110.5
C(35)-C(34)-H(34)	110.5	C(39)-C(35)-C(40)	107.3(2)
C(39)-C(35)-C(36)	109.2(2)	C(40)-C(35)-C(36)	110.7(3)
C(39)-C(35)-C(34)	110.7(2)	C(40)-C(35)-C(34)	110.2(2)
C(36)-C(35)-C(34)	108.7(2)	C(37)-C(36)-C(35)	114.0(2)
C(37)-C(36)-H(36A)	108.7	C(35)-C(36)-H(36A)	108.7
C(37)-C(36)-H(36B)	108.7	C(35)-C(36)-H(36B)	108.7
H(36A)-C(36)-H(36B)	107.6	C(36)-C(37)-C(32)	111.9(2)
C(36)-C(37)-H(37A)	109.2	C(32)-C(37)-H(37A)	109.2
C(36)-C(37)-H(37B)	109.2	C(32)-C(37)-H(37B)	109.2
H(37A)-C(37)-H(37B)	107.9	C(32)-C(38)-C(34)	102.0(2)
C(32)-C(38)-H(38A)	111.4	C(34)-C(38)-H(38A)	111.4
C(32)-C(38)-H(38B)	111.4	C(34)-C(38)-H(38B)	111.4

H(38A)-C(38)-H(38B)	109.2	C(35)-C(39)-H(39A)	109.5
C(35)-C(39)-H(39B)	109.5	H(39A)-C(39)-H(39B)	109.5
C(35)-C(39)-H(39C)	109.5	H(39A)-C(39)-H(39C)	109.5
H(39B)-C(39)-H(39C)	109.5	C(35)-C(40)-H(40A)	109.5
C(35)-C(40)-H(40B)	109.5	H(40A)-C(40)-H(40B)	109.5
C(35)-C(40)-H(40C)	109.5	H(40A)-C(40)-H(40C)	109.5
H(40B)-C(40)-H(40C)	109.5	C(42)-C(41)-H(41A)	109.5
C(42)-C(41)-H(41B)	109.5	H(41A)-C(41)-H(41B)	109.5
C(42)-C(41)-H(41C)	109.5	H(41A)-C(41)-H(41C)	109.5
H(41B)-C(41)-H(41C)	109.5	C(47)-C(42)-C(43)	118.9(3)
C(47)-C(42)-C(41)	121.4(3)	C(43)-C(42)-C(41)	119.7(3)
C(44)-C(43)-C(42)	120.3(4)	C(44)-C(43)-H(43)	119.9
C(42)-C(43)-H(43)	119.9	C(43)-C(44)-C(45)	121.0(4)
C(43)-C(44)-H(44)	119.5	C(45)-C(44)-H(44)	119.5
C(46)-C(45)-C(44)	119.2(4)	C(46)-C(45)-H(45)	120.4
C(44)-C(45)-H(45)	120.4	C(47)-C(46)-C(45)	120.0(4)
C(47)-C(46)-H(46)	120.0	C(45)-C(46)-H(46)	120.0
C(46)-C(47)-C(42)	120.7(3)	C(46)-C(47)-H(47)	119.7
C(42)-C(47)-H(47)	119.7		

Table 4. Anisotropic displacement parameters ($Å^2 \times 10^3$) for **5.149**:

atom	U11	U22	U33	U23	U13	U12
S(1)	26(1)	34(1)	33(1)	-1(1)	-5(1)	-1(1)
O(1)	37(1)	40(1)	35(1)	1(1)	-7(1)	13(1)
O(2)	31(1)	42(1)	36(1)	-4(1)	-5(1)	-11(1)
O(3)	58(2)	46(1)	56(2)	-16(1)	-6(1)	-14(1)
C(1)	24(2)	35(2)	30(2)	4(2)	-2(1)	1(1)
C(2)	38(2)	38(2)	34(2)	4(2)	-5(2)	1(2)
C(3)	48(2)	44(2)	46(2)	11(2)	-1(2)	6(2)
C(4)	47(2)	66(3)	31(2)	9(2)	-1(2)	13(2)
C(5)	53(2)	61(3)	33(2)	-5(2)	-10(2)	8(2)
C(6)	44(2)	37(2)	37(2)	-3(2)	-10(2)	5(2)
C(7)	20(2)	36(2)	27(2)	-5(1)	-3(1)	-7(1)
C(8)	25(2)	28(2)	33(2)	0(1)	-6(1)	-2(1)
C(9)	27(2)	50(2)	39(2)	4(2)	-3(2)	-7(1)
C(10)	28(2)	67(2)	51(2)	1(2)	-4(2)	-10(2)
C(11)	35(2)	49(2)	51(2)	2(2)	-15(2)	-16(2)
C(12)	39(2)	30(2)	37(2)	5(2)	-13(2)	-6(2)
C(13)	34(2)	27(2)	35(2)	2(1)	-7(2)	-4(1)
C(14)	33(2)	36(2)	38(2)	7(2)	-7(2)	0(1)
C(15)	29(2)	35(2)	29(2)	0(2)	1(1)	-1(1)
C(16)	30(2)	32(2)	31(2)	-3(2)	1(2)	4(1)
C(17)	31(2)	24(2)	37(2)	-1(1)	-5(2)	3(1)
C(18)	27(2)	54(2)	38(2)	4(2)	-2(2)	2(2)
C(19)	38(2)	49(2)	33(2)	-4(2)	-5(2)	-5(2)
C(20)	42(2)	47(2)	39(2)	2(2)	-4(2)	-1(2)
S(2)	26(1)	34(1)	33(1)	0(1)	-3(1)	1(1)
O(4)	29(1)	39(1)	39(1)	-3(1)	-3(1)	-11(1)
O(5)	36(1)	42(1)	35(1)	5(1)	-5(1)	12(1)
O(6)	48(2)	62(2)	54(2)	26(1)	-3(1)	12(1)
C(21)	23(2)	29(2)	40(2)	-2(2)	-1(1)	1(1)
C(22)	41(2)	36(2)	38(2)	0(2)	-10(2)	-3(2)
C(23)	49(2)	54(2)	37(2)	-4(2)	-7(2)	-6(2)
C(24)	44(2)	62(3)	50(3)	-19(2)	-7(2)	-6(2)
C(25)	44(2)	37(2)	69(3)	-16(2)	1(2)	-8(2)
C(26)	36(2)	36(2)	47(2)	1(2)	-2(2)	-1(2)
C(27)	22(2)	28(2)	35(2)	0(1)	-3(1)	-2(1)
C(28)	33(2)	29(2)	50(2)	1(2)	-11(2)	0(1)
C(29)	30(2)	37(2)	55(2)	-2(2)	-13(2)	5(1)
C(30)	25(2)	51(2)	60(3)	-4(2)	-4(2)	2(2)
C(31)	30(2)	38(2)	48(2)	-7(2)	-4(2)	1(1)
C(32)	26(2)	27(2)	37(2)	-2(2)	-2(1)	0(1)
C(33)	28(2)	49(2)	49(2)	-10(2)	4(2)	-3(2)
C(34)	36(2)	32(2)	34(2)	-1(2)	4(2)	-4(1)
C(35)	31(2)	37(2)	41(2)	-7(2)	-3(2)	1(1)
C(36)	34(2)	34(2)	48(2)	-5(2)	-7(2)	-4(1)
C(37)	34(2)	31(2)	40(2)	1(2)	-2(2)	-5(1)
C(38)	37(2)	29(2)	36(2)	2(2)	-3(2)	-7(1)
C(39)	45(2)	46(2)	44(2)	-12(2)	-3(2)	-1(2)

C(40)	43(2)	57(2)	48(2)	-11(2)	-9(2)	5(2)
C(41)	51(2)	51(2)	80(3)	15(2)	-17(2)	-13(2)
C(42)	39(2)	26(2)	56(3)	1(2)	-11(2)	0(1)
C(43)	46(2)	61(2)	60(3)	-14(2)	-14(2)	1(2)
C(44)	42(3)	94(3)	89(4)	-45(3)	-11(2)	-1(2)
C(45)	43(3)	76(3)	112(4)	-48(3)	17(3)	-18(2)
C(46)	75(3)	47(2)	71(3)	-20(2)	4(3)	-9(2)
C(47)	58(2)	35(2)	54(3)	-4(2)	-12(2)	-4(2)

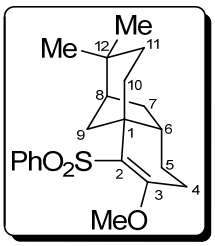
The anisotropic displacement factor exponent takes the form
$-2\pi^2[h^2a^{*2}U(11) +...+ 2hka^*b^*U(12)]$

Table 5. Hydrogen Coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($Å^2 \times 10^3$) for **5.149**:

atom	x	y	z	U(eq)
H(2)	8992	3046	1170	45
H(3)	8669	3633	50	56
H(4)	8522	2606	-864	59
H(5)	8698	970	-658.0001	59
H(6)	9026	359	469	47
H(9)	5302	178	3574	47
H(10A)	3773	1624	2746	59
H(10B)	2696	812	3186	59
H(11A)	4176	-363	2494	52
H(11B)	3589	443	1958	52
H(13A)	8363	-211	3143	38
H(13B)	9635	636	3171	38
H(14A)	9213	6.0000	4299	43
H(14B)	7149	-39	4303	43
H(16)	6269	2560	4395	38
H(17A)	8455	2289	3298	37
H(17B)	6491	2596	3150	37
H(18A)	4473	1056	4512	48
H(18B)	3854	1945	4045	48
H(19A)	9368	2443	4643	60
H(19B)	10199	1794	3991	60
H(19C)	10348	1439	4784	60
H(20A)	7948	717	5517	65
H(20B)	5990	880	5338	65
H(20C)	7014	1761	5538	65
H(22)	4514	4178	-127	46
H(23)	4239	3305	-1125	55
H(24)	3698	1699	-1001.0001	62
H(25)	3359	969	110	60
H(26)	3611	1826	1117	48
H(27)	1456	3533	1777	34
H(29A)	-1412.9999	4761	1200	49
H(29B)	-854	5758	1444	49
H(30A)	-2342	5084	2447	55
H(30B)	-1293	4075	2303	55
H(31)	308	5752	2621	47
H(33A)	-575	5445	3758	51
H(33B)	-1258	4432	3598	51
H(34)	1096	3911	4142	42
H(36A)	2176	6201	3252	46
H(36B)	4228	6053	3292	46
H(37A)	4608	4877	2464	42
H(37B)	3443	5714	2145	42
H(38A)	3306	3511	3069	41
H(38B)	1327	3254	3006	41
H(39A)	1876	5191	4959	68
H(39B)	952	5955	4477	68
H(39C)	2916	6078	4619	68
H(40A)	5252	4918	4194	74
H(40B)	5034	4171	3604	74
H(40C)	4163	3999	4407	74
H(41A)	-2390	1757	7172	90

H(41B)	-2186	2430	7810	90
H(41C)	-1604	1324	7850	90
H(43)	1227	2054	8098	66
H(44)	4021	2361	7576	89
H(45)	4686	2540	6350	94
H(46)	2468	2452	5651	78
H(47)	-367	2170	6176	58

3-Methoxy-7,7-dimethyl-4-(phenylsulfonyl)-1,2,5,6,7,8,9,9a-octahydro-4a,8-methanobenzocycloheptene (5.151)



Chemical Formula: $C_{21}H_{28}O_3S$
Exact Mass: 360,1759
Molecular Weight: 360,5102

To a magnetically stirred solution of **5.149** and **5.150** (130 mg, 0.375 mmol) and potassium carbonate (156 mg, 1.13 mmol) in acetone (19 mL), was added methyl iodide (0.23 mL, 3.70 mmol) at room temperature. The reaction mixture was then refluxed for 2 h and then evaporated to dryness. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/diethyl ether, 2:3 V/V) afforded **5.151** (100 mg, 74%) as a white solid.

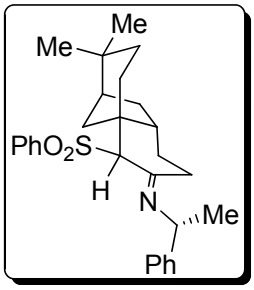
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 7.87–7.81 (m, 2H, 2 × ***H***-Ar), 7.49–7.39 (m, 3H, 3 × ***H***-Ar), 3.22 (s, 3H, OC***H₃***), 2.90–2.79 (m, 2H, H-7 + H-10), 2.19 (ddd, J = 17.2, 4.2, 2.0 Hz, 1H, H-4), 2.07–1.97 (m, 2H, H-4′ + H-10′), 1.76–1.65 (m, 3H, H-6 + H-8 + H-5), 1.43 (ddd, J = 11.9, 5.0, 2.3 Hz, 1H, H-7′), 1.34 (dt, J = 13.3, 5.9 Hz, 1H, H-11), 1.26–1.10 (m, 4H, H-5′ + H-11′ + H-9), 1.02 (s, 3H, C***H₃***), 0.84 (s, 3H, C***H₃***).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 163.0 (C-3), 145.0 (C), 131.6 (CH), 127.8 (2 × CH), 127.1 (2 × CH), 126.5 (C-2), 54.4 (OCH_3), 46.8 (CH-8), 46.4 (C-1), 42.4 (CH-6), 35.6 (CH_2-7), 33.9 (CH_2-9), 33.8 (CH_2-10), 32.7 (CH_2-11), 32.2 (C-12), 29.3 (CH_3), 28.7 (CH_2-5), 25.8 (CH_3), 25.8 (CH_2-4).

IR (CCl_4): ν_{max} 3067, 2931, 2867, 1615, 1457, 1358, 1306, 1143, 1254, 1223, 1143, 1084, 1056, 1019, 909, 895.

MS (CI/NH_3): m/z 361 $[M + H]^+$, 378 $[M + NH_4]^+$.

(7,7-Dimethyl-4-(phenylsulfonyl)octahydro-4a,8-methanobenzocyclohepten-3-ylidene) ((*R*)-1-phenylethyl)amine (5.152)



Chemical Formula: $C_{28}H_{35}NO_2S$
Exact Mass: 449,2389
Molecular Weight: 449,6480

A magnetically stirred solution of **5.149** and **5.150** (345 mg, 0.996 mmol), (*R*)-(+)-α-methylbenzylamine (0.5 mL, 3.93 mmol) and *p*-TsOH•H_2O (19 mg, 0.100 mmol) in toluene (5 mL), was refluxed for 23 h with azeotropic removal of water. The reaction mixture was then evaporated to dryness. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/diethyl ether, 6:1 V/V) afforded **5.152** (340 mg, 78%) as a white foam consisting of an inseparable mixture of diastereoisomers (*ca.* 1:1).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 7.98–7.94 (m, 2H, 2 × C***H***-Ar), 7.58–7.43 (m, 3H, 3 × C***H***-Ar), 7.33–7.20 (m, 2H, 2 × C***H***-Ar), 7.16–7.06 (m, 2.5H, C***H***-Ar), 6.92 (d, J = 5.5 Hz, 0.5H, C***H***-Ar), 6.62–6.58 (m, 1H, C***H***SO_2Ph), 4.50–4.41 (m, 1H, PhC***H***(Me)N), 2.81–2.68 (m, 2H), 2.33–2.25 (m, 0.5H), 2.11–2.06 (m, 1H), 2.04–1.91 (m, 1H), 1.66–1.43 (m, 3H), 1.38 (d, ***J*** = 6.7 Hz, 1.5H, PhCH(C***H₃***)N), 1.36–1.31 (m, 1H), 1.33 (d, ***J*** = 6.7 Hz, 1.5H, PhCH(C***H₃***)N), 1.29–1.21 (m, 1H), 1.20–1.04 (m, 3.5H), 1.02 (s, 1.5H, C***H***$_3$), 1.01 (s, 1.5H, C***H***$_3$), 0.96–0.86 (m, 1H), 0.83 (s, 1.5H, C***H***$_3$), 0.81 (s, 1.5H, C***H***$_3$).

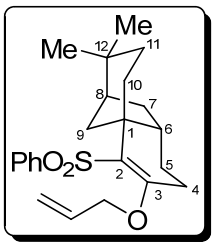
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 156.3 (C=N), 155.7 (C=N), 145.4 (C), 145.1 (2 × C), 144.8 (C), 131.6 (2 × CH), 128.7 (4 × CH), 128.5 (2 × CH), 128.3 (4 × CH), 126.9 (CH), 126.7 (CH), 126.4 (2 × CH), 126.0 (2 × CH), 125.2 (2 × CH), 124.9 (2 × CH), 106.8 (C), 106.1 (C), 52.8 (CH), 52.7 (CH), 46.5 (2 × CH), 46.2 (C), 46.1 (C), 42.8 (2 × CH), 36.4 (2 × CH_2), 36.2 (2 × CH_2), 34.1 (2 × CH_2), 33.2 (2 × CH_2), 32.1 (C), 32.0 (C), 29.3 (2 × CH_3), 28.7 (CH_2), 28.5 (2 × CH_2), 28.2 (CH_2), 25.9 (2 × CH_3), 25.0 (2 × CH_3).

IR (CCl_4): ν_{max} 3325, 2954, 2921, 2866, 1584, 1451, 1390, 1300, 1283, 1126, 1079, 894.

MS (CI/NH_3): *m/z* 450 $[M + H]^+$.

HRMS (EI+): *m/z* $[M]^+$ calculated for $C_{28}H_{35}NO_2S$: 449.2389; found 449.2402.

3-(Allyloxy)-7,7-dimethyl-4-(methylsulfonyl)-1,2,5,6,7,8,9,9a-octahydro-4a,8-methanobenzocycloheptene (5.153)



Chemical Formula: $C_{23}H_{30}O_3S$
Exact Mass: 386,1916
Molecular Weight: 386,5475

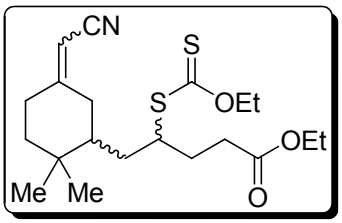
A magnetically stirred solution of **5.149** and **5.150** (85 mg, 0.245 mmol), allyl bromide (0.21 mL, 2.41 mmol) and potassium carbonate (102 mg, 0.738 mmol) in THF (10 mL), was refluxed for 8 h. The reaction mixture was then evaporated to dryness and the residue was partitioned between water and dichloromethane. The aqueous phase was then exctracted 3 times with dichloromethane and the combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo* to give **5.153** as a white solid (95 mg, 100%). The purity of this material was sufficient for further reaction.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 7.91–7.86 (m, 2H, 2 × C***H***-Ar), 7.50–7.44 (m, 1H, C***H***-Ar), 7.44–7.38 (m, 2H, 2 × C***H***-Ar), 5.42 (tdd, J = 17.1, 10.7, 5.5 Hz, 1H, CH_2=C***H***), 5.02 (ddd, J = 10.5, 2.5, 1.3 Hz, 1H, C***H***$_{2cis}$=CH), 4.97 (ddd, J = 17.2, 2.9, 1.5 Hz, 1H, C***H***$_{2trans}$=CH), 4.12

(td, J = 5.5, 1.4 Hz, 2H, OC$\boldsymbol{H_2}$CH$_2$), 2.94–2.84 (m, 2H, H-7 + H-10), 2.20 (ddd, J = 17.2, 4.3, 2.3 Hz, 1H, CH$_2$=CHC$\boldsymbol{H_2}$), 2.12–1.99 (m, 2H, CH$_2$=CHC$\boldsymbol{H_2}$ + H-10′), 1.76–1.67 (m, 2H, H-6 + H-8), 1.45 (ddd, J = 11.8, 4.9, 2.3 Hz, 1H, H-7′), 1.40–1.11 (m, 6H), 1.04 (s, 3H, C$\boldsymbol{H_3}$), 0.85 (s, 3H, C$\boldsymbol{H_3}$).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl$_3$): δ_C 162.5 (C-3), 145.0 (C), 132.6 (CH), 131.6 (CH), 127.9 (2 × CH), 127.4 (2 × CH), 126.7 (C-2), 117.9 (CH$_2$), 68.5 (CH$_2$), 46.9 (CH-8), 46.6 (C-1), 42.5 (CH-6), 35.7 (CH$_2$), 34.1 (CH$_2$), 33.9 (CH$_2$), 32.8 (CH$_2$), 32.3 (C-12), 29.3 (CH$_3$), 28.9 (CH$_2$), 26.6 (CH$_2$), 25.9 (CH$_3$).

Ethyl 5-((5*E*)-5-(cyanomethylene)-2,2-dimethylcyclohexyl)-4-((ethoxythiocarbonyl)thio)pentanoate (5.155)



Chemical Formula: $C_{20}H_{31}NO_3S_2$
Exact Mass: 397,1745
Molecular Weight: 397,5950

To a magnetically stirred solution of diethyl cyanomethylphosphonate (**5.154**) (832 mg, 4.70 mmol) in THF (7 mL) was added LiHMDS (1.06 M in THF/EB, 4.2 mL, 4.45 mmol) at −78 °C. After 20 min, the resulting mixture was slowly transferred *via* cannula to a solution of **5.134** (880 g, 2.35 mmol) in THF (2 mL) and the reaction mixture was allowed to warm to room temperature. After 13 h, the reaction mixture was hydrolyzed, and the resulting aqueous layer was extracted 3 times with diethyl ether. The combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO$_4$, filtered and the solvent removed *in vacuo*. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/diethyl ether, 4:1 V/V) afforded **5.155** (820 mg, 88%) as a very viscous pale yellow oil consisting of an inseparable mixture of 4 diastereoisomers (dr = 19:24:27:30).

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl$_3$): δ_H 5.16 (s, 0.19H, C$\boldsymbol{H}$CN), 5.09 (s, 0.24H, C$\boldsymbol{H}$CN), 5.07 (s, 0.30H, C$\boldsymbol{H}$CN), 5.04 (s, 0.27H, C$\boldsymbol{H}$CN), 4.68–4.56 (m, 2H, CH$_3$C$\boldsymbol{H_2}$OC(S)), 4.14–4.05 (m, 2H, CH$_3$C$\boldsymbol{H_2}$OC(O)), 3.88–3.66 (m, 1H, C$\boldsymbol{H}$SC(S)), 2.94 (dd, J = 14.3, 3.1 Hz, 0.24H, C$\boldsymbol{H_2}$C=CHCN), 2.83 (dd, J = 14.1, 3.8 Hz, 0.30H, C$\boldsymbol{H_2}$C=CHCN), 2.72–2.62 (m, 0.46H, C$\boldsymbol{H_2}$C=CHCN), 2.54–2.40 (m, 2.54H, C$\boldsymbol{H_2}$C(O)O + C$\boldsymbol{H_2}$C=CHCN), 2.33–2.19 (m, 2H), 2.15–1.85 (m, 2.46H), 1.82–1.63 (m, 1.73H), 1.61–1.44 (m, 1.27H), 1.44–1.28 (m, 5H), 1.26–1.17 (m, 3H), 0.93 (s, 1.29H, C$\boldsymbol{H_3}$), 0.92 (s, 0.90H, C$\boldsymbol{H_3}$), 0.90 (s, 0.81H, C$\boldsymbol{H_3}$), 0.87 (s, 1.29H, C$\boldsymbol{H_3}$), 0.86 (s, 0.81H, C$\boldsymbol{H_3}$), 0.85 (s, 0.90H, C$\boldsymbol{H_3}$).

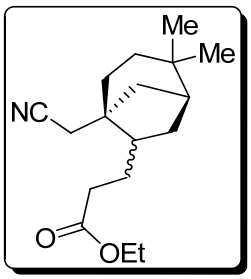
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl$_3$): δ_C 214.6 (C=S), 213.8 (C=S), 213.2 (2 × C=S), 172.7 (3 × C(O)O), 172.6 (C(O)O), 167.2 (2 × C), 166.8 (C), 166.5 (C), 116.8 (2 × CN), 116.5 (CN), 116.4 (CN), 92.5 (2 × CH), 92.3 (CH), 92.2 (CH), 70.2 (CH$_2$), 70.1 (CH$_2$), 69.9 (CH$_2$), 69.8 (CH$_2$), 60.4 (4 × CH$_2$), 49.4 (CH), 49.0 (CH), 48.6 (2 × CH), 44.8 (CH), 44.5 (2 × CH), 43.9 (CH), 41.3 (CH$_2$), 40.9 (CH$_2$), 40.8 (2 × CH$_2$), 36.8 (CH$_2$), 36.6 (CH$_2$), 36.2 (CH$_2$), 36.0 (CH$_2$), 34.8 (CH$_2$), 34.6 (CH$_2$), 34.2 (CH$_2$), 33.8 (CH$_2$), 33.1 (C), 33.0 (C), 32.8 (2 × C), 31.9 (CH$_2$), 31.8 (CH$_2$), 31.7 (CH$_2$), 31.7 (CH$_2$), 31.5 (CH$_2$), 31.4 (CH$_2$), 31.3 (CH$_2$), 31.1 (CH$_2$), 29.1 (CH$_2$), 29.0 (CH$_2$), 28.8 (CH$_3$), 28.8 (CH$_3$), 28.7 (CH$_3$), 28.7 (CH$_3$), 27.7 (CH$_2$), 27.4 (CH$_2$), 20.1 (CH$_3$), 19.8 (CH$_3$), 19.7 (CH$_3$), 19.5 (CH$_3$), 14.1 (5 × CH$_3$), 13.7 (2 × CH$_3$), 13.6 (CH$_3$).

IR (CCl_4): ν_{max} 2962, 2935, 2873, 2220, 1735, 1634, 1447, 1373, 1217, 1154, 1111, 1051.

MS (CI/NH_3): *m/z* 398 $[M + H]^+$, 415 $[M + NH_4]^+$.

HRMS (EI+): *m/z* $[M - SC(S)OEt]^+$ calculated for $C_{20}H_{31}NO_3S_2$: 397.1745; found 397.1745.

Ethyl 3-(5-(cyanomethyl)-2,2-dimethylbicyclo[3.2.1]oct-6-yl)propanoate (5.156)



Chemical Formula: $C_{17}H_{27}NO_2$
Exact Mass: 277,2042
Molecular Weight: 277,4018

Following Method B of the general procedure for xanthate reduction, the reaction was carried out with a solution of **5.155** (800 mg, 2.01 mmol) and needed 8 × 20 mol % of DLP to go to completion. Flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether, 4:1 V/V) followed by filtration on basic alumina afforded **5.156** (472 mg, 85%) as a very viscous pale yellow oil consisting of an inseparable mixture of 2 diastereoisomers (dr = 88:12).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 4.14–4.05 (m, 2H, $CH_3C\boldsymbol{H_2}OC(O)$), 2.38–2.30 (m, 1H, $C\boldsymbol{H_2}C(O)O$), 2.29 (d, J = 2.5 Hz, 2H, $C\boldsymbol{H_2}CN$), 2.26–2.13 (m, 1H, $C\boldsymbol{H_2}C(O)O$), 1.97 (ddd, J = 13.9, 8.2, 2.0 Hz, 1H), 1.82–1.72 (m, 1H), 1.70–1.50 (m, 4H), 1.43–1.36 (m, 1H), 1.33–1.12 (m, 8H), 0.93 (s, 0.36H, $C\boldsymbol{H_3}$), 0.91 (s, 2.64H, $C\boldsymbol{H_3}$), 0.83 (s, 2.64H, $C\boldsymbol{H_3}$), 0.80 (s, 0.36H, $C\boldsymbol{H_3}$).

Major diastereoisomer:

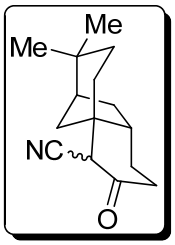
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 173.3 (C(O)O), 118.7 (CN), 60.3 (CH_2), 45.7 (CH), 42.8 (C), 40.7 (CH), 36.7 (CH_2), 34.8 (CH_2), 34.3 (CH_2), 32.3 (CH_2), 32.1 (C), 31.9 (CH_2), 29.1 (CH_3), 28.5 (CH_2), 25.5 (CH_3), 25.2 (CH_2), 14.1 (CH_3).

IR (CCl_4): ν_{max} 3178, 2955, 2926, 2865, 2249, 1735, 1461, 1424, 1373, 1299, 1251, 1233, 1179, 1049, 1029, 894.

MS (CI/NH_3): *m/z* 295 $[M + NH_4]^+$.

HRMS (EI+): *m/z* $[M]^+$ calculated for $C_{17}H_{27}NO_2$: 277.2042; found 277.2041.

7,7-Dimethyl-3-oxodecahydro-4a,8-methanobenzocycloheptene-4-carbonitrile (5.157)



Chemical Formula: $C_{15}H_{21}NO$
Exact Mass: 231,1623
Molecular Weight: 231,3333

To a magnetically stirred solution of **5.156** (270 mg, 0.973 mmol) in THF (20 mL), was added *t*-BuOK (164 mg, 1.46 mmol) at room temperature. The reaction mixture was then refluxed for 30 min, time after which it was hydrolyzed with 1 N HCl. The resulting aqueous phase was extracted 3 times with diethyl ether. The combined organic phases were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent removed *in vacuo* to afford an orange oil. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/diethyl ether, 2:1 V/V) afforded a very viscous pale yellow oil (167 mg, 74%) consisting of a mixture of both β-keto nitrile **5.157** (dr = 62:38) and its corresponding enol form **5.158**.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 3.62 (s, 0.39H, C***H***CN), 3.50 (s, 0.24H, C***H***CN), 2.48–2.33 (m, 1H), 2.30–1.95 (m, 3H), 1.90–1.50 (m, 4H), 1.43–1.36 (m, 1H), 1.32–1.05 (m, 5H), 0.94–0.90 (m, 3H, C***H$_3$***), 0.83 (s, 2.3H, C***H***$_3$), 0.79 (s, 0.7H, C***H***$_3$).

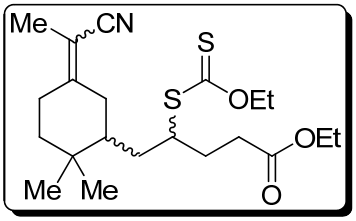
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 202.8 (C=O), 201.8 (C=O), 167.1 (C), 115.7 (CN), 115.2 (CN), 89.5 (CN), 50.8 (2 × CH), 47.6 (C), 47.1 (CH), 46.6 (CH), 45.7 (CH), 45.7 (C), 43.1 (C), 39.9 (CH), 38.9 (CH_2), 38.3 (CH), 37.8 (CH_2), 37.1 (CH), 36.9 (CH_2), 36.4 (CH_2), 35.7 (CH_2), 35.3 (CH_2), 35.1 (CH_2), 34.6 (CH_2), 34.2 (CH_2), 33.8 (CH_2), 32.3 (CH_2), 32.3 (C), 32.2 (C), 32.0 (CH_2), 31.9 (C), 29.1 (CH_3), 29.0 (CH_3), 28.9 (CH_3), 28.8 (CH_2), 28.7 (CH_2), 26.7 (CH_2), 25.9 (CH_3), 25.8 (CH_3), 25.5 (CH_3).

IR (CCl_4): ν_{max} 3527, 3241, 2927, 2865, 2204, 1736, 1630, 1462, 1388, 1366, 1320, 1234, 1195, 1157, 1074, 894, 878.

MS (CI/NH_3): *m/z* 232 $[M + H]^+$, 249 $[M + NH_4]^+$.

No HRMS was found.

Ethyl 5-((5*E*)-5-(1-cyanoethylidene)-2,2-dimethylcyclohexyl)-4-((ethoxythiocarbonyl)thio)pentanoate (5.160)



Chemical Formula: $C_{21}H_{33}NO_3S_2$
Exact Mass: 411,1902
Molecular Weight: 411,6216

To a magnetically stirred solution of diethyl 1-cyanoethylphosphonate (**5.159**)[22] (1.0 g, 5.23 mmol) in THF (15 mL) was added LiH (42 mg, 5.28 mmol) at room temperature. After 20 min, a solution of **5.134** (1.0 g, 2.67 mmol) in THF (5 mL) was added. After 14 h, the reaction mixture was hydrolyzed, and the resulting aqueous layer was extracted 3 times with diethyl ether. The combined organic phases were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent removed *in vacuo*. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/diethyl ether, 4:1 V/V) afforded **5.160** (1.1 g, 97%) as a very viscous pale yellow oil consisting of an inseparable mixture of 4 diastereoisomers (dr = 20:33:23:24).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 4.67–4.55 (m, 2H, $CH_3C\boldsymbol{H_2}OC(S)$), 4.13–4.04 (m, 2H, $CH_3C\boldsymbol{H_2}OC(O)$), 3.91–3.67 (m, 1H, C***H***SC(S)), 2.93 (ddd, J = 14.3, 3.7, 1.4 Hz, 0.20H, C$\boldsymbol{H}_2$C=CMeCN), 2.81 (dd, J = 14.3, 3.2 Hz, 0.33H, C$\boldsymbol{H}_2$C=CMeCN), 2.75 (ddd, J = 14.3, 3.6, 1.6 Hz, 0.23H, C$\boldsymbol{H}_2$C=CMeCN), 2.72–2.63 (m, 0.53H), 2.63–2.57 (m, 0.24H, C$\boldsymbol{H}_2$C=CMeCN), 2.49–2.35 (m, 2.47H), 2.30–1.90 (m, 3H), 1.89 (s, 0.6H, C$\boldsymbol{H}_3$), 1.82 (s, 0.72H, C$\boldsymbol{H}_3$), 1.81 (m, 1.68H, C$\boldsymbol{H}_3$), 1.77–1.62 (m, 2H), 1.57–1.43 (m, 2H), 1.40–1.17 (m, 8H), 0.91 (s, 1.24H, C$\boldsymbol{H}_3$), 0.89 (s, 1.00H, C$\boldsymbol{H}_3$), 0.87 (s, 0.76H, C$\boldsymbol{H}_3$), 0.84 (s, 2H, C$\boldsymbol{H}_3$), 0.83 (s, 1.00H, C$\boldsymbol{H}_3$).

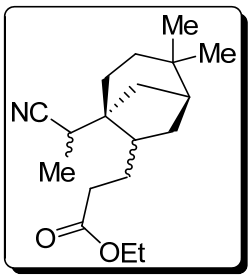
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 214.8 (C=S), 213.8 (C=S), 213.1 (2 × C=S), 172.7 (2 × C(O)O), 172.6 (2 × C(O)O), 157.8 (C), 157.6 (C), 157.4 (C), 157.0 (C), 119.6 (2 × CN), 119.3 (2 × CN), 100.7 (C), 100.5 (C), 100.4 (2 × C), 70.1 (CH_2), 69.9 (CH_2), 69.8 (CH_2), 69.7 (CH_2), 60.3 (4 × CH_2), 49.6 (CH), 49.4 (CH), 48.5 (2 × CH), 44.6 (CH), 44.4 (CH), 44.0 (CH), 43.7 (CH), 41.4 (CH_2), 41.3 (CH_2), 40.8 (CH_2), 40.2 (CH_2), 36.4 (CH_2), 36.0 (CH_2), 35.7 (CH_2), 35.4 (CH_2), 34.6 (CH_2), 34.3 (CH_2), 33.1 (2 × C), 32.8 (2 × C), 31.9 (CH_2), 31.8 (CH_2), 31.4 (2 × CH_2), 31.3 (CH_2), 31.2 (CH_2), 31.0 (CH_2), 30.7 (CH_2), 30.6 (2 × CH_2), 28.9 (CH_3), 28.8 (2 × CH_3), 28.7 (CH_3), 27.9 (CH_2), 27.5 (CH_2), 25.9 (2 × CH_2), 19.9 (CH_3), 19.5 (CH_3), 19.3 (2 × CH_3), 15.4 (CH_3), 15.4 (CH_3), 15.3 (2 × CH_3), 14.1 (4 × CH_3), 13.7 (2 × CH_3), 13.6 (CH_3), 13.5 (CH_3).

IR (CCl_4): ν_{max} 2963, 2930, 2871, 2212, 1735, 1448, 1373, 1217, 1153, 1111, 1052, 894.

MS (CI/NH_3): *m/z* 412 $[M + H]^+$, 429 $[M + NH_4]^+$.

HRMS (EI+): *m/z* $[M]^+$ calculated for $C_{21}H_{33}NO_3S_2$: 411.1902; found 411.1900.

Ethyl 3-(5-(1-cyanoethyl)-2,2-dimethylbicyclo[3.2.1]oct-6-yl)propanoate (5.161)[23]



Chemical Formula: $C_{18}H_{29}NO_2$
Exact Mass: 291,2198
Molecular Weight: 291,4284

(22) Diethyl 1-cyanoethylphosphonate was prepared according to: (a) Comins, D. L.; Jacobine, A. F.; Marshall, J. L.; Turnbull, M. M. *Synthesis* **1978**, 309. It was also prepared on a larger scale according to: (b) D'Incan, E.; Seyden-Penne, J. *Synthesis* **1975**, 516.
(23) Boivin, J.; Jrad, R.; Juge, S.; Nguyen, V. T. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1645.

A magnetically stirred solution of **5.160** (145 mg, 0.35 mmol), hypophosphorous acid (50% solution in water, 0.19 mL, 1.74 mmol), and triethylamine (0.27 mL, 1.93 mmol) in 1,4-dioxane (4 mL), was refluxed under a nitrogen atmosphere for 20 min. AIBN (12 mg, 0.07 mmol) was then added, and the reaction mixture was refluxed for 2 h. The reaction mixture was cooled and diluted with water. The resulting aqueous phase was extracted 3 times with diethyl ether and the combined organic phases were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent removed *in vacuo*. Flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether, 1:4 V/V) afforded **5.161** (101 mg, 98%) as a very viscous colorless oil consisting of an inseparable mixture of 4 diastereoisomers (dr not determined). The major diastereoisomer was recrystallized in petroleum ether to afford white needles.

Analytical data for major diastereoisomer:

mp: 82–85 °C.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 4.09 (q, J = 7.1 Hz, 2H, $CH_3C\boldsymbol{H_2}OC(O)$), 2.60 (q, J = 7.2 Hz, 1H, $C\boldsymbol{H}(CH_3)CN$), 2.34 (ddd, J = 15.3, 10.4, 4.6 Hz, 1H, $C\boldsymbol{H_2}C(O)O$), 2.19 (ddd, J = 16.0, 10.1, 6.3 Hz, 1H, $C\boldsymbol{H_2}C(O)O$), 2.03–1.93 (m, 2H, $C\boldsymbol{H_2}CH_2C(O)O$ + $CHC\boldsymbol{H_2}CH$), 1.66–1.60 (m, 3H, $C\boldsymbol{H_2}CH_2C(O)O$ + $CHC\boldsymbol{H_2}CH$ + 1H), 1.57 (dd, J = 12.9, 5.5 Hz, 1H), 1.41–1.32 (m, 1H), 1.31–1.23 (m, 2H), 1.28 (d, J = 7.2 Hz, 3H, $CH(C\boldsymbol{H_3})CN$), 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 3H, $C\boldsymbol{H_3}CH_2OC(O)$), 1.20–1.05 (m, 3H), 0.87 (s, 3H, $C\boldsymbol{H_3}$), 0.82 (s, 3H, $C\boldsymbol{H_3}$).

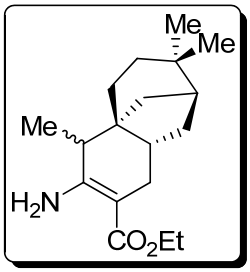
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 173.3 (C(O)O), 122.1 (CN), 60.2 (CH_2), 46.0 (C), 45.6 (CH), 41.3 (CH), 34.6 (CH_2), 34.4 (CH_2), 34.2 (CH_2), 32.4 (CH_2), 32.1 (C), 31.6 (CH_2), 31.0 (CH_3), 29.0 (CH), 28.2 (CH_2), 25.3 (CH_3), 14.4 (CH_3), 14.1 (CH_3).

IR (CCl_4): ν_{max} 2953, 2866, 2238, 2212, 1735, 1460, 1375, 1302, 1256, 1223, 1178, 1097, 1039.

MS (CI/NH_3): *m/z* 292 $[M + H]^+$, 309 $[M + NH_4]^+$.

HRMS (EI+): *m/z* $[M]^+$ calculated for $C_{18}H_{29}NO_2$: 291.2198; found 291.2195.

Ethyl 3-amino-4,7,7-trimethyl-1,4,5,6,7,8,9,9a-octahydro-4a,8-methanobenzocycloheptene-2-carboxylate (5.164)



Chemical Formula: $C_{18}H_{29}NO_2$
Exact Mass: 291,2198
Molecular Weight: 291,4284

To a magnetically stirred solution of **5.161** (155 mg, 0.53 mmol) in THF (20 mL), was added LiHMDS (1.06 M in THF/EB, 1 mL, 1.06 mmol) at −78 °C. The reaction mixture was then warmed to 0 °C, stirred for an additional hour, followed by warming to room temperature and further stirred for 1 h. It was then diluted with a saturated aqueous ammonium chloride solution, and the resulting layer was extracted 3 times with diethyl ether. The combined

organic phases were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent removed *in vacuo*. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/diethyl ether, 18:5 V/V) afforded **5.164** (55 mg, 35%) as a very viscous colorless oil consisting of an inseparable mixture of 2 diastereoisomers (dr = 70:30).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 4.15–4.16 (m, 2H, $CH_3C\boldsymbol{H_2}OC(O)$), 2.56 (dd, J = 14.6, 5.9 Hz, 0.7H, $C\boldsymbol{H_2}CH$), 2.28 (dd, J = 14.8, 6.4 Hz, 0.3H, $C\boldsymbol{H_2}CH$), 2.09 (q, J = 7.2 Hz, 1H, $C\boldsymbol{H}CH_3$), 2.08–1.94 (m, 1.3H), 1.87–1.70 (m, 0.7H), 1.80 (dd, J = 14.6, 8.0 Hz, 0.7H, $C\boldsymbol{H_2}CH$), 1.67–1.51 (m, 2H), 1.43–1.30 (m, 2H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 2.1H, $C\boldsymbol{H_3}CH_2OC(O)$), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 0.9H, $C\boldsymbol{H_3}CH_2OC(O)$), 1.25–1.13 (m, 4.3H), 1.11 (d, J = 7.2 Hz, 2.1H, $CHC\boldsymbol{H_3}$), 1.10 (d, J = 7.3 Hz, 0.9H, $CHC\boldsymbol{H_3}$), 1.08–1.01 (m, 1H), 0.96–0.89 (m, 1H), 0.90 (s, 3H, $C\boldsymbol{H_3}$), 0.84 (s, 3H, $C\boldsymbol{H_3}$).

Major diastereoisomer:

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 169.5 (C(O)O), 164.1 (CNH_2), 91.1 (C), 58.7 (CH_2), 46.9 (CH), 45.7 (C), 43.7 (CH), 40.2 (CH), 38.8 (CH_2), 35.8 (CH_2), 33.0 (CH_2), 32.6 (C), 30.8 (CH_2), 29.7 (CH_3), 28.1 (CH_2), 26.6 (CH_3), 14.6 (CH_3), 11.0 (CH_3).

Minor diastereoisomer:

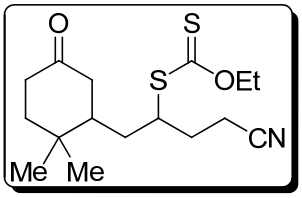
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 169.9 (C(O)O), 164.7 (CNH_2), 90.1 (C), 58.7 (CH_2), 46.6 (CH), 45.6 (C), 43.5 (CH), 40.5 (CH), 36.4 (CH_2), 35.0 (CH_2), 33.8 (CH_2), 33.1 (CH_2), 32.6 (C), 29.6 (CH_3), 27.3 (CH_2), 26.6 (CH_3), 14.6 (CH_3), 13.6 (CH_3).

IR (CCl_4): ν_{max} 3509, 3312, 2959, 2863, 1734, 1658, 1606, 1528, 1462, 1366, 1317, 1265, 1216, 1173, 1139, 1094, 1055, 1030.

MS (CI/NH_3): *m/z* 292 $[M + H]^+$, 309 $[M + NH_4]^+$.

No HRMS was found.

S-(3-Cyano-1-((2,2-dimethyl-5-oxocyclohexyl)methyl)propyl) O-ethyl dithiocarbonate (5.167)



Chemical Formula: $C_{16}H_{25}NO_2S_2$
Exact Mass: 327,1327
Molecular Weight: 327,5052

Following general procedure for radical addition, the reaction was carried out with a solution of **5.115** (13.3 g, 80 mmol) and **5.166** (15.5 g, 96 mmol) in ethyl acetate, and needed 15 mol % of DLP to go to completion. Flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether, 3:2 V/V) afforded **5.167** (25.3 g, 97%) as a viscous pale yellow oil consisting of an inseparable mixture of 2 diastereoisomers (dr = 64:36).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 4.66–4.58 (m, 2H, $CH_3C\boldsymbol{H_2}OC(S)$), 3.78–3.67 (m, 1H, $C\boldsymbol{H}SC(S)$), 2.55–2.31 (m, 4H), 2.30–2.20 (m, 1H), 2.20–1.96 (m, 2H), 1.87–1.47 (m, 5H),

1.44–1.32 (m, 4H), 1.02 (s, 1.08H, C***H***$_3$), 1.00 (s, 1.92H, C***H***$_3$), 0.98 (s, 1.08H, C***H***$_3$), 0.97 (s, 1.92H, C***H***$_3$).

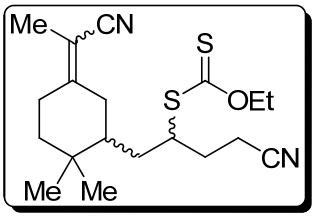
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl$_3$): δ_C 212.4 (2 × C=S), 210.5 (C=O), 210.4 (C=O), 118.9 (CN), 118.8 (CN), 70.5 (CH$_2$), 70.3 (CH$_2$), 48.2 (CH), 47.7 (CH), 43.9 (CH), 43.4 (CH), 43.1 (CH$_2$), 42.7 (CH$_2$), 40.0 (CH$_2$), 39.7 (CH$_2$), 38.0 (CH$_2$), 37.9 (CH$_2$), 36.0 (CH$_2$), 34.7 (CH$_2$), 32.8 (C), 32.5 (C), 32.3 (CH$_2$), 28.9 (CH$_2$), 28.5 (CH$_3$), 28.4 (CH$_3$), 19.6 (CH$_3$), 19.2 (CH$_3$), 14.7 (2 × CH$_2$), 13.7 (CH$_3$), 13.6 (CH$_3$).

IR (CCl$_4$): ν_{max} 3050, 2963, 2932, 2868, 1717, 1446, 1424, 1388, 1366, 1261, 1223, 1147, 1111, 1051, 902.

MS (CI/NH$_3$): *m/z* 328 [M + H]$^+$, 345 [M + NH$_4$]$^+$.

HRMS (EI+): *m/z* [M]$^+$ calculated for $C_{16}H_{25}NO_2S_2$: 327.1327; found 327.1317.

S-(3-Cyano-1-(((5*E*)-5-(1-cyanoethylidene)-2,2-dimethylcyclohexyl)methyl)propyl) *O*-ethyl dithiocarbonate (5.168)



Chemical Formula: $C_{19}H_{28}N_2OS_2$
Exact Mass: 364,1643
Molecular Weight: 364,5684

To a magnetically stirred solution of diethyl 1-cyanoethylphosphonate **5.159** (10.5 g, 54.9 mmol) in THF (60 mL) was added LiH (437 mg, 54.9 mmol) at room temperature. The resulting heterogeneous solution was then refluxed for 30 min, and a solution of **5.167** (8.2 g, 25.0 mmol) in THF (40 mL) was transferred *via* cannula. After 14 h, LiH (218 mg, 27.5 mmol) was added and the resulting mixture refluxed for another 2 h. It was then hydrolyzed, and the resulting aqueous layer was extracted 3 times with diethyl ether. The combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO$_4$, filtered and the solvent removed *in vacuo*. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/diethyl ether, 2:1 V/V) afforded **5.168** (8.6 g, 99%) as a very viscous pale yellow oil consisting of an inseparable mixture of 4 diastereoisomers (dr not determined). The reaction was also carried out on a 25 g scale of **5.167** (76.3 mmol) and no deviation of the yield was observed (98%).

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl$_3$): δ_H 4.68–4.58 (m, 2H, CH$_3$C***H$_2$***OC(S)), 3.95–3.74 (m, 1H, C***H***SC(S)), 2.93–2.57 (m, 1.7H), 2.56–2.32 (m, 2.7H), 2.29–1.96 (m, 3.3H), 1.90–1.65 (m, 4.3H), 1.59–1.44 (m, 2H), 1.43.1.37 (m, 3H, C***H$_3$***CH$_2$OC(S)), 1.33–1.20 (m, 2H), 0.93 (s, 1.3H, C***H***$_3$), 0.92 (s, 0.7H, C***H***$_3$), 0.89 (s, 1H, C***H***$_3$), 0.87 (s, 1.3H, C***H***$_3$), 0.86 (s, 0.7H, C***H***$_3$), 0.85 (s, 1H, C***H***$_3$).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl$_3$): δ_C 213.8 (C=S), 212.6 (C=S), 212.3 (C=S), 212.2 (C=S), 157.4 (C), 157.3 (C), 157.3 (C), 156.9 (C), 119.5 (CN), 119.5 (CN), 119.4 (CN), 119.3 (CN), 119.1 (CN), 119.0 (CN), 118.9 (CN), 118.8 (CN), 100.9 (C), 100.7 (C), 100.6 (C), 100.5 (C), 70.6 (CH$_2$), 70.4 (CH$_2$), 70.3 (CH$_2$), 70.2 (CH$_2$), 48.9 (CH), 48.8 (CH), 48.3 (CH), 48.1 (CH), 44.9 (CH), 44.7 (CH), 44.0 (CH), 43.7 (CH), 41.3 (CH$_2$), 41.2 (CH$_2$), 40.7 (CH$_2$), 40.0 (CH$_2$), 35.9 (CH$_2$), 35.8 (CH$_2$), 35.2 (2 × CH$_2$), 34.1 (CH$_2$), 33.8 (CH$_2$), 33.2 (C), 33.1 (C), 32.8 (2 ×

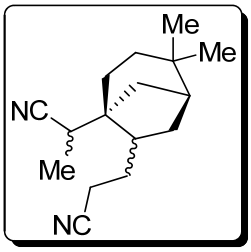
C), 32.8 (CH_2), 32.6 (CH_2), 31.3 (CH_2), 30.6 (2 × CH_2), 30.5 (CH_2), 29.3 (CH_2), 28.9 (CH_2), 28.9 (CH_3), 28.8 (2 × CH_3), 28.6 (CH_3), 25.9 (2 × CH_2), 20.3 (CH_3), 19.5 (CH_3), 19.4 (CH_3), 19.3 (CH_3), 15.4 (3 × CH_3), 15.3 (CH_3), 14.9 (CH_2), 14.8 (CH_2), 14.7 (CH_2), 14.6 (CH_2), 13.6 (4 × CH_3).

IR (CCl_4): ν_{max} 2962, 2929, 2870, 2250, 2212, 1447, 1388, 1367, 1222, 1147, 1111, 1051, 890.

MS (CI/NH_3): *m/z* 365 $[M + H]^+$, 382 $[M + NH_4]^+$.

HRMS (EI+): *m/z* $[M]^+$ calculated for $C_{19}H_{28}N_2OS_2$: 364.1643; found 364.1642.

2-(7-(2-Cyanoethyl)-4,4-dimethylbicyclo[3.2.1]oct-1-yl)propanenitrile (5.169)



Chemical Formula: $C_{16}H_{24}N_2$
Exact Mass: 244,1939
Molecular Weight: 244,3752

A magnetically stirred solution of **5.168** (12.9 g, 35.4 mmol), hypophosphorous acid (50% solution in water, 20 mL, 183 mmol), and triethylamine (30 mL, 215 mmol) in 1,4-dioxane (400 mL), was refluxed under a nitrogen atmosphere for 20 min. AIBN (1.2 g, 7.3 mmol) was then added, and the reaction mixture was refluxed for 2 h. AIBN (1.2 g, 7.3 mmol) was added again, and the reaction mixture was refluxed for a further 2 h, time after which the reaction mixture was cooled and diluted with water. The resulting aqueous phase was extracted 3 times with diethyl ether and the combined organic phases were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent removed *in vacuo*. Another reaction was performed simultaneously on the same scale using identical conditions and the resulting crude dark yellow oils thus obtained were combined (19.9 g). Flash chromatography on silica gel (ethyl acetate/petroleum ether, 3:20 V/V) afforded **5.169** (15.5 g, 90%) as a very viscous pale yellow oil consisting of an inseparable mixture of 4 diastereoisomers (dr not determined).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 2.61–2.50 (m, 1H, NCC***H***Me), 2.49–2.36 (m, 1H, NCC***H***$_2$CH$_2$), 2.35–2.20 (m, 1H, NCC***H***$_2$CH$_2$), 2.13–2.00 (m, 1.5H), 1.94–1.84 (m, 0.7H), 1.82–1.50 (m, 4.3H), 1.46–1.36 (m, 1H), 1.35–1.20 (m, 6H), 1.20–1.08 (m, 1.5H), 0.95 (s, 1H, C***H***$_3$), 0.94 (s, 0.25H, C***H***$_3$), 0.91 (s, 1.75H, C***H***$_3$), 0.85 (s, 1.75H, C***H***$_3$), 0.85 (s, 1H, C***H***$_3$), 0.83 (s, 0.25H, C***H***$_3$).

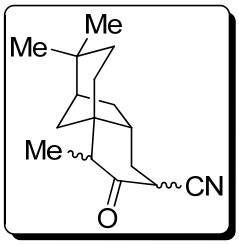
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 122.2 (2 × CN), 121.8 (CN), 121.6 (CN), 119.5 (CN), 119.4 (CN), 119.3 (CN), 119.2 (CN), 46.2 (2 × C), 45.9 (C), 45.6 (CH), 45.5 (C), 45.4 (CH), 44.5 (CH), 44.2 (CH), 42.5 (CH), 42.3 (CH), 41.3 (CH), 39.6 (CH), 36.9 (CH_2), 36.7 (CH_2), 36.1 (CH_2), 34.4 (CH_2), 34.3 (CH_2), 34.1 (2 × CH_2), 33.2 (C), 32.8 (CH_2), 32.6 (C), 32.4 (C), 32.3 (CH_2), 32.2 (CH_2), 32.1 (C), 32.0 (CH_2), 31.5 (3 × CH_2), 31.0 (CH_3), 30.9 (CH_3), 29.3 (CH_3), 29.0 (CH_3), 29.0 (CH_2), 28.9 (CH_2), 27.0 (CH_2), 26.9 (CH_2), 26.2 (CH_3), 26.1 (CH_3), 25.4 (CH_3), 25.3 (CH_3), 25.2 (CH_2), 25.0 (CH_2), 16.7 (CH_2), 16.6 (CH_2), 15.3 (CH_2), 15.2 (CH_2), 14.3 (2 × CH_3), 14.1 (2 × CH_3), 13.9 (4 × CH_3).

IR (CCl_4): ν_{max} 2955, 2867, 2242, 2213, 1713, 1461, 1385.

MS (CI/NH_3): *m/z* 262 $[M + NH_4]^+$.

HRMS (EI+): *m/z* $[M]^+$ calculated for $C_{16}H_{24}N_2$: 244.1940; found 244.1936.

4,7,7-Trimethyl-3-oxodecahydro-4a,8-methanobenzocycloheptene-2-carbonitrile (5.170)



Chemical Formula: $C_{16}H_{23}NO$
Exact Mass: 245,1780
Molecular Weight: 245,3599

To a magnetically stirred solution of **5.169** (3.1 g, 12.69 mmol) in THF (310 mL),[24] was added *t*-BuOK (2.1 g, 18.72 mmol) at −15 °C. After 1 h, the reaction mixture was hydrolyzed with 1 N HCl and was further stirred for 1 h at room temperature. The aqueous layer was then extracted 3 times with ethyl acetate, and the combined organic phases were washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and the solvent removed *in vacuo*.
To a magnetically stirred solution of **5.169** (4.3 g, 17.60 mmol) in THF (430 mL), was added *t*-BuOK (3.0 g, 26.74 mmol) at −15 °C. After 1 h, the reaction mixture was hydrolyzed with 1 N HCl and was further stirred for 1 h at room temperature. The aqueous layer was then extracted 3 times with ethyl acetate, and the combined organic phases were washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and the solvent removed *in vacuo*.
Both crude materials were combined and purified by flash chromatography on silica gel (ethyl acetate/petroleum ether, 1:10 V/V) to afford **5.170** (5.4 g, 73%) as a very viscous pale yellow oil, which solidified upon standing, consisting of a mixture of 4 diastereoisomers (dr = 48:42:6:4). An aliquot was submitted to another flash chromatography on silica gel (ethyl acetate/petroleum ether, 1:10 V/V) and it was possible to isolate a mixture of 2 diastereoisomers (dr = 70:30). ^{1}H and ^{13}C NMR spectra were greatly simplified.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 3.56 (dd, *J* = 13.6, 4.4 Hz, 0.7H, C(O)C***H***CN), 3.30 (dd, *J* = 8.0, 4.2 Hz, 0.3H, C(O)C***H***CN), 2.74 (q, *J* = 6.7 Hz, 0.3H, C(O)C***H***Me), 2.49 (ddd, *J* = 13.7, 5.6, 4.6 Hz, 0.7H, NCCHC***H***$_2$), 2.39–2.24 (m, 1.4H, C(O)C***H***Me + 0.7H), 2.15 (ddd, *J* = 13.7, 8.5, 2.2 Hz, 0.3H), 2.11–1.98 (m, 1.3H), 1.90 (dt, *J* = 13.5, 13.2, 6.0 Hz, 0.7H), 1.85–1.74 (m, 1.3H), 1.73–1.67 (m, 1H), 1.66–1.59 (m, 1H), 1.48–1.36 (m, 1H), 1.31–1.13 (m, 4H), 1.10 (d, *J* = 6.7 Hz, 2.1H, C(O)CHC***H***$_3$), 1.09 (d, *J* = 6.7 Hz, 0.9H, C(O)CHC***H***$_3$), 0.91 (s, 0.9H, C***H***$_3$), 0.90 (s, 2.1H, C***H***$_3$), 0.86 (s, 0.9H, C***H***$_3$), 0.82 (s, 2.1H, C***H***$_3$).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 203.9 (C=O), 202.4 (C=O), 117.4 (CN), 116.5 (CN), 52.4 (C), 51.5 (CH), 48.9 (C), 48.8 (CH), 45.8 (CH), 45.7 (CH), 41.9 (CH), 39.3 (CH), 38.9 (CH), 38.2 (CH_2), 36.2 (CH), 36.0 (CH_2), 35.1 (CH_2), 34.3 (2 × CH_2), 34.0 (CH_2), 33.3 (CH_2), 32.6 (CH_2), 32.4 (C), 32.3 (C), 32.2 (CH_2), 31.3 (CH_2), 29.2 (CH_3), 28.9 (CH_3), 25.8 (CH_3), 25.2 (CH_3), 10.4 (CH_3), 9.8 (CH_3).

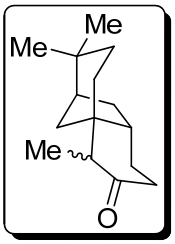
(24) The yield was greatly reduced when using THF which was not distilled; this was also the case when using pre-dried THF (over 4 Å molecular sieves).

IR (CCl_4): ν_{max} 2942, 2868, 2361, 2246, 1731, 1460, 1384.

MS (CI/NH_3): *m/z* 263 $[M + NH_4]^+$.

HRMS (EI+): *m/z* $[M]^+$ calculated for $C_{16}H_{23}NO$: 245.1780; found 245.1784.

4,7,7-Trimethyloctahydro-4a,8-methanobenzocyclohepten-3-one (5.165)



Chemical Formula: $C_{15}H_{24}O$
Exact Mass: 220,1827
Molecular Weight: 220,3505

Method A: To a magnetically stirred solution of **5.161** (291 mg, 1 mmol) in THF (20 mL), was added LiHMDS (1.06 M in THF/EB, 2 mL, 2.12 mmol) at −78 °C. The reaction mixture was then warmed to 0 °C and stirred for an additional hour. It was then diluted with a saturated aqueous ammonium chloride solution, and the resulting layer was extracted 3 times with diethyl ether. The combined organic phases were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent removed *in vacuo* to give an orange oil (320 mg). The residue was dissolved in acetic acid (20 mL) and 60% sulfuric acid (2 mL) was added. After refluxing for 1 h, acetic acid was removed *in vacuo* and a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate was added. The resulting layer was extracted 3 times with diethyl ether. The combined organic phases were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent removed *in vacuo* to give an orange oil. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/diethyl ether, 9:1 V/V) afforded **5.165** (78 mg, 35%) as a very viscous colorless oil, which crystallized upon standing, consisting of an inseparable mixture of 2 diastereoisomers (dr = 70:30).

Method B: A magnetically stirred solution of **5.170** (4.4 g, 17.9 mmol) and 50% sulfuric acid (10 mL) in acetic acid (100 mL) was refluxed for 12 h. Acetic acid was then removed *in vacuo* and a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate was carefully added. The resulting layer was extracted 3 times with diethyl ether. The combined organic phases were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent removed *in vacuo* to give a yellow oil. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/diethyl ether, 9:1 V/V) afforded **5.165** (3.7 g, 96%) as a very viscous colorless oil, which crystallized upon standing, consisting of an inseparable mixture of 2 diastereoisomers (dr = 70:30).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 2.46 (q, J = 6.7 Hz, 0.7H, C***H***CH_3), 2.34 (q, J = 6.9 Hz, 0.3H, C***H***CH_3), 2.29 (dd, J = 4.1, 3.1 Hz, 0.3H, COC***H***$_2$), 2.28–2.17 (m, 1H), 2.09–1.98 (m, 2H), 1.94–1.89 (m, 0.7H), 1.76–1.69 (m, 1.7H), 1.66 (t, J = 5.4 Hz, 0.7H), 1.61 (t, J = 5.8 Hz, 0.3H), 1.57–1.45 (m, 1.3H), 1.44–1.35 (m, 1.3H), 1.29–1.16 (m, 2.7H), 1.16–1.07 (m, 1H), 1.00 (d, J = 6.8 Hz, 0.9H, CHC***H$_3$***), 0.95 (d, J = 6.7 Hz, 2.1H, CHC***H$_3$***), 0.91 (dd, J = 5.2, 3.0 Hz, 0.3H), 0.88 (s, 2.1H, C***H$_3$***), 0.87 (s, 0.9H, C***H$_3$***), 0.82 (s, 0.9H, C***H$_3$***), 0.81 (s, 2.1H, C***H$_3$***), 0.78–0.71 (m, 0.7H).

Major diastereoisomer:

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 215.6 (C=O), 50.1 (CH), 47.5 (CH), 45.9 (C), 41.1 (CH), 39.1 (CH_2), 38.9 (CH_2), 34.6 (CH_2), 32.6 (C), 32.3 (CH_2), 29.9 (CH_2), 29.4 (CH_3), 27.3 (CH_2), 26.1 (CH_3), 9.1 (CH_3).

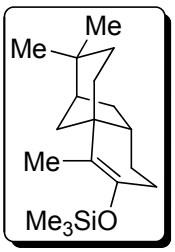
Minor diastereoisomer:

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 214.6 (C=O), 50.3 (CH), 47.5 (C), 45.9 (CH), 37.9 (CH), 36.6 (CH_2), 35.1 (CH_2), 34.7 (CH_2), 33.7 (CH_2), 32.9 (CH_2), 32.4 (C), 29.4 (CH_3), 28.8 (CH_2), 26.1 (CH_3), 9.6 (CH_3).

IR (CCl_4): ν_{max} 2939, 2865, 1713, 1460, 1380, 1168, 1051.

HRMS (EI+): *m/z* $[M]^+$ calculated for $C_{15}H_{24}O$: 220.1827; found 220.1825.

Trimethyl((4,7,7-trimethyl-1,2,5,6,7,8,9,9a-octahydro-4a,8-methanobenzocyclohepten-3-yl)oxy)silane (5.176)



Chemical Formula: $C_{18}H_{32}OSi$
Exact Mass: 292,2222
Molecular Weight: 292,5316

To a magnetically stirred solution of **5.165** (150 mg, 0.681 mmol) and triethylamine (0.12 mL, 0.858 mmol) in acetonitrile (2.4 mL), was added TMSCl (0.11 mL, 0.870 mmol) followed by sodium iodide (133 mg, 0.887 mmol) at room temperature. After 2 h, a saturated sodium bicarbonate solution was added, and the resulting phase was extracted 3 times with petroleum ether. The combined organic phases were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent removed *in vacuo* to give a yellow oil. Crude ^{1}H NMR showed a roughly 1:1 mixture of kinetic and thermodynamic silyl enolethers. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether) afforded **5.176** (84 mg, 42%) as a very viscous colorless oil. The kinetic silyl enolether hydrolyzed back to starting material on silica gel.

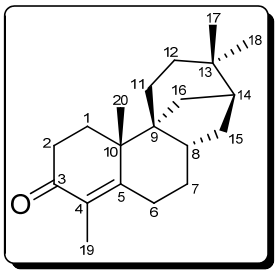
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 2.12–1.98 (m, 2H, $SiMe_3OCC\boldsymbol{H_2}$), 1.90–1.80 (m, 3H), 1.69–1.51 (m, 6H), 1.41–1.24 (m, 2H), 1.24–1.10 (m, 3H), 0.94 (s, 3H, $C\boldsymbol{H_3}$), 0.92–0.85 (m, 1H), 0.84 (s, 3H, $C\boldsymbol{H_3}$), 0.15 (s, 9H, $Si(C\boldsymbol{H_3})_3$).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 143.8 (C), 118.1 (C), 46.7 (CH), 46.3 (C), 39.9 (CH), 35.7 (CH_2), 35.0 (CH_2), 34.4 (CH_2), 32.8 (CH_2), 32.3 (C), 31.1 (CH_2), 30.8 (CH_2), 29.6 (CH_3), 25.8 (CH_3), 11.9 (CH_3), 0.5 (3 × CH_3).

IR (CCl_4): ν_{max} 2955, 2923, 2863, 1670, 1460, 1345, 1253, 1194, 1162, 1112, 1050, 921.

MS (CI/NH_3): *m/z* 293 $[M + H]^+$.

4,9,9,11b-Tetramethyl-1,5,6,6a,7,8,9,10,11,11b-decahydro-8,11a-methanocyclohepta[*a*]naphthalen-3(2*H*)-one (5.174)



Chemical Formula: $C_{20}H_{30}O$
Exact Mass: 286,2297
Molecular Weight: 286,4516

A magnetically stirred solution of **5.165** (1.5 g, 6.81 mmol), 1-chloro-3-pentanone (85% wt, 1.45 g, 12.03 mmol) and *p*-TsOH•H_2O (130 mg, 0.68 mmol) in benzene (34 mL) was refluxed for 168 h. More 1-chloro-3-pentanone (85% wt, 1.45 g, 12.03 mmol) was added after 72 h and 144 h. The reaction mixture was then evaporated to dryness to give a brown residue which was dissolved in toluene (50 mL) and *p*-TsOH•H_2O (130 mg, 0.68 mmol) was added. The resulting mixture was refluxed using a Dean–Stark apparatus for 63 h. The reaction mixture was then evaporated to dryness and the black residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/diethyl ether, 9:1 V/V) to yield **5.174** (780 mg, 40%, 51% based on recovered starting material) as a very viscous yellow oil consisting of an inseparable mixture of 2 diastereoisomers (dr = 88:12), which crystallized very slowly upon standing. An analytical sample of the major diastereoisomer was obtained for full characterization (white needles).

mp: 95–98 °C.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 2.56 (ddd, J = 17.4, 14.6, 5.2 Hz, 1H, H-2), 2.47–2.31 (m, 3H, C$\boldsymbol{H_2}$-6 + H-2′), 2.15 (ddd, J = 13.4, 8.6, 2.3 Hz, 1H, H-15), 2.04–1.91 (m, 3H, H-8 + H-7 + H-1), 1.86 (ddd, J = 12.8, 5.1, 2.7 Hz, 1H, H-1′), 1.70 (s, 3H, C$\boldsymbol{H_3}$-19), 1.65 (dd, J = 11.9, 1.9 Hz, 1H, H-16), 1.59 (br t, J = 5.7 Hz, 1H, H-14), 1.56–1.48 (m, 1H, H-11), 1.44–1.24 (m, 4H, H-7′ + H-12 + H-11′ + H-15′), 1.27 (s, 3H, C$\boldsymbol{H_3}$-20), 1.25–1.18 (m, 1H, H-12′), 1.00 (ddd, J = 11.8, 5.2, 3.0 Hz, 1H, H-16′), 0.90 (s, 3H, C$\boldsymbol{H_3}$-17), 0.87 (s, 3H, C$\boldsymbol{H_3}$-18).

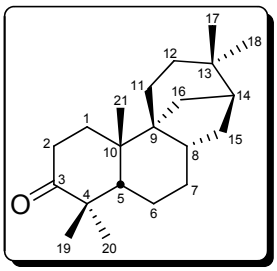
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 198.4 (CO-3), 164.8 (C-5), 130.1 (C-4), 47.9 (C-9), 45.8 (CH-14), 40.6 (C-10), 36.7 (CH_2-16), 36.2 (CH_2-15), 34.8 (CH-8), 33.7 (CH_2-2), 33.6 (CH_2-1), 33.0 (CH_2-12), 32.6 (C-13), 29.6 (CH_3-18), 28.4 (CH_2-11), 27.0 (CH_2-7), 26.2 (CH_3-17), 25.1 (CH_2-6), 21.7 (CH_3-20), 10.7 (CH_3-19).

IR (CCl_4): ν_{max} 2950, 2910, 2866, 1666, 1606, 1451, 1421, 1357, 1311.

MS (CI/NH_3): m/z 287 $[M + H]^+$.

HRMS (EI+): m/z $[M]^+$ calculated for $C_{20}H_{30}O$: 286.2297; found 286.2291.

4,4,9,9,11b-Pentamethyldodecahydro-8,11a-methanocyclohepta[*a*]naphthalen-3(2*H*)-one (5.183)



Chemical Formula: $C_{21}H_{34}O$
Exact Mass: 302,2610
Molecular Weight: 302,4941

Lithium metal (46 mg, 6.63 mmol) was added to liquid ammonia (~10 mL) at −78 °C. After 45 min, the solution had turned dark blue and a solution of **5.174** (190 mg, 0.663 mmol) and water (12 μL, 0.663 mmol) in THF (8 mL) was added. After 1 h, methyl iodide (0.826 mL, 13.27 mmol) was added and the solution turned light green. The reaction mixture was warmed to room temperature and liquid ammonia evaporated. After 30 min, a saturated ammonium chloride solution was added, and the resulting phase was extracted 3 times with diethyl ether. The combined organic phases were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent removed *in vacuo* to give a very viscous pale yellow oil (206 mg). Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/diethyl ether, 20:1 V/V) afforded **5.183** (76 mg, 38%) as colorless blocks.

mp: 88–91 °C.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 2.44–2.39 (m, 2H, C***H$_2$***-2), 2.25–2.11 (m, 2H, H-1 + H-15), 1.90 (br dd, J = 15.5, 7.5 Hz, 1H, H-8), 1.75–1.53 (m, 5H, H-7 + H-1′ + H-14 + H-6 + H-5), 1.50–1.26 (m, 8H, H-6′ + H-7′ + C***H$_2$***-11 + H-16 + H-15′ + C***H$_2$***-12), 1.20–1.14 (m, 1H, H-16′), 1.09 (2s, 2 × 3H, C***H$_3$***-19 + C***H$_3$***-20), 1.06 (s, 3H, C***H$_3$***-21), 0.90 (s, 3H, C***H$_3$***-17), 0.86 (s, 3H, C***H$_3$***-18).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 217.9 (CO-3), 51.3 (CH-5), 48.0 (C-9), 47.1 (C-4), 46.0 (CH-14), 38.1 (CH_2-7), 37.1 (CH_2-15), 37.1 (C-10), 35.4 (CH-8), 34.8 (CH_2-2), 33.2 (CH_2-16), 32.3 (C-13), 30.5 (CH_3-20), 30.5 (CH_2-12), 30.1 (CH_2-1), 30.0 (CH_2-11), 29.5 (CH_3-18), 26.2 (CH_3-17), 25.4 (CH_3-21), 22.0 (CH_3-19), 18.3 (CH_2-6).

IR (CCl_4): ν_{max} 2967, 2947, 2867, 1709, 1464, 1471, 1411, 1385, 1364, 11262, 1113.

MS (CI/NH_3): *m/z* 303 $[M + H]^+$, 320 $[M + NH_4]^+$.

HRMS (EI+): *m/z* $[M]^+$ calculated for $C_{21}H_{34}O$: 302.2610; found 302.2610.

Crystallographic Data:

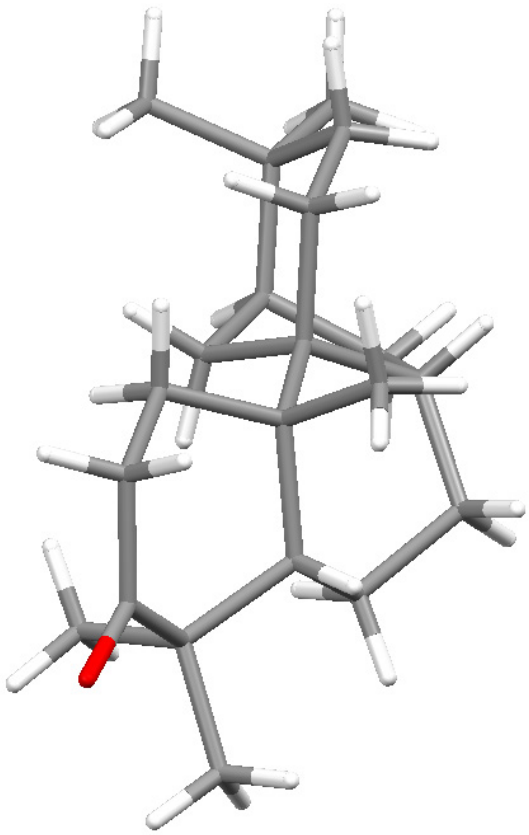


Table 1. Crystal data for **5.183**:

Compound	**5.183**
Molecular formula	$C_{21}H_{34}O$
Molecular weight	302.48
Crystal habit	Colorless Block
Crystal dimensions (mm)	0.40 × 0.20 × 0.14
Crystal system	monoclinic
Space group	$P2_1/c$
a (Å)	6.592(1)
b (Å)	23.8770(1)
c (Å)	11.410(1)
α (°)	90.00
β (°)	99.174(1)
γ (°)	90.00
V (Å^3)	1772.9(3)
Z	4
d (g cm^{-3})	1.133
F (000)	672
μ (cm^{-1})	0.067
Absorption corrections	multi-scan; 0.9738 min, 0.9907 max
Diffractometer	KappaCCD
X-ray source	MoKα
λ (Å)	0.71069

Monochromator	graphite
T (K)	150.0(1)
Scan mode	phi and omega scans
Maximum θ	30.03
HKL ranges	−9 7; −33 24; −15 16
Reflections measured	16080
Unique data	5159
Rint	0.0342
Reflections used	3341
Criterion	I > 2σI)
Refinement type	Fsqd
Hydrogen atoms	constr
Parameters refined	204
Reflections / parameter	16
wR2	0.1302
R1	0.0453
Weights a, b	0.0642; 0.0000
GoF	1.052
difference peak / hole (e $Å^{-3}$)	0.226(0.039) / −0.169(0.039)

Table 2. Atomic Coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($Å^2 \times 10^3$) for **5.183**:

atom	x	y	z	U(eq)
O(1)	2410(2)	151(1)	4487(1)	46(1)
C(1)	2566(2)	359(1)	5474(1)	32(1)
C(2)	2988(2)	-5(1)	6552(1)	37(1)
C(3)	3520(2)	315(1)	7720(1)	32(1)
C(4)	1850(2)	741(1)	7908(1)	24(1)
C(5)	1138(2)	1087(1)	6719(1)	26(1)
C(6)	2335(2)	990(1)	5656(1)	29(1)
C(7)	4524(2)	1238(1)	5804(1)	40(1)
C(8)	1093(2)	1240(1)	4522(1)	41(1)
C(9)	2629(2)	1122(1)	9010(1)	22(1)
C(10)	1139(2)	1617(1)	9166(1)	30(1)
C(11)	-259(2)	1791(1)	8019(1)	36(1)
C(12)	773(2)	1712(1)	6931(1)	32(1)
C(13)	-54(2)	405(1)	8152(1)	36(1)
C(14)	4685(2)	1423(1)	8980(1)	26(1)
C(15)	4749(2)	1857(1)	9987(1)	29(1)
C(16)	2576(2)	2100(1)	9684(1)	34(1)
C(17)	2978(2)	777(1)	10180(1)	28(1)
C(18)	3518(2)	1138(1)	11297(1)	30(1)
C(19)	5195(2)	1576(1)	11222(1)	30(1)
C(20)	5177(2)	2013(1)	12210(1)	42(1)
C(21)	7331(2)	1308(1)	11428(1)	39(1)

U(eq) is defined as 1/3 the trace of the Uij tensor.

Table 3. Bond lengths (Å) and angles (°) for **5.183**:

O(1)-C(1)	1.220(1)	C(1)-C(2)	1.496(2)
C(1)-C(6)	1.530(2)	C(2)-C(3)	1.527(2)
C(2)-H(2A)	0.9900	C(2)-H(2B)	0.9900
C(3)-C(4)	1.538(2)	C(3)-H(3A)	0.9900
C(3)-H(3B)	0.9900	C(4)-C(13)	1.552(2)
C(4)-C(9)	1.571(1)	C(4)-C(5)	1.594(1)
C(5)-C(12)	1.536(2)	C(5)-C(6)	1.566(2)
C(5)-H(5)	1.0000	C(6)-C(8)	1.537(2)

C(6)-C(7)	1.544(2)	C(7)-H(7A)	0.9800
C(7)-H(7B)	0.9800	C(7)-H(7C)	0.9800
C(8)-H(8A)	0.9800	C(8)-H(8B)	0.9800
C(8)-H(8C)	0.9800	C(9)-C(14)	1.540(2)
C(9)-C(17)	1.554(1)	C(9)-C(10)	1.564(2)
C(10)-C(11)	1.533(2)	C(10)-C(16)	1.550(2)
C(10)-H(10)	1.0000	C(11)-C(12)	1.520(2)
C(11)-H(11A)	0.9900	C(11)-H(11B)	0.9900
C(12)-H(12A)	0.9900	C(12)-H(12B)	0.9900
C(13)-H(13A)	0.9800	C(13)-H(13B)	0.9800
C(13)-H(13C)	0.9800	C(14)-C(15)	1.542(1)
C(14)-H(14A)	0.9900	C(14)-H(14B)	0.9900
C(15)-C(16)	1.534(2)	C(15)-C(19)	1.545(1)
C(15)-H(15)	1.0000	C(16)-H(16A)	0.9900
C(16)-H(16B)	0.9900	C(17)-C(18)	1.534(1)
C(17)-H(17A)	0.9900	C(17)-H(17B)	0.9900
C(18)-C(19)	1.535(2)	C(18)-H(18A)	0.9900
C(18)-H(18B)	0.9900	C(19)-C(21)	1.531(2)
C(19)-C(20)	1.536(2)	C(20)-H(20A)	0.9800
C(20)-H(20B)	0.9800	C(20)-H(20C)	0.9800
C(21)-H(21A)	0.9800	C(21)-H(21B)	0.9800
C(21)-H(21C)	0.9800		

O(1)-C(1)-C(2)	119.9(1)	O(1)-C(1)-C(6)	122.0(1)
C(2)-C(1)-C(6)	118.0(1)	C(1)-C(2)-C(3)	114.4(1)
C(1)-C(2)-H(2A)	108.7	C(3)-C(2)-H(2A)	108.7
C(1)-C(2)-H(2B)	108.7	C(3)-C(2)-H(2B)	108.7
H(2A)-C(2)-H(2B)	107.6	C(2)-C(3)-C(4)	112.5(1)
C(2)-C(3)-H(3A)	109.1	C(4)-C(3)-H(3A)	109.1
C(2)-C(3)-H(3B)	109.1	C(4)-C(3)-H(3B)	109.1
H(3A)-C(3)-H(3B)	107.8	C(3)-C(4)-C(13)	107.5(1)
C(3)-C(4)-C(9)	110.2(1)	C(13)-C(4)-C(9)	109.01(8)
C(3)-C(4)-C(5)	110.13(8)	C(13)-C(4)-C(5)	106.5(1)
C(9)-C(4)-C(5)	113.30(8)	C(12)-C(5)-C(6)	112.15(8)
C(12)-C(5)-C(4)	113.67(8)	C(6)-C(5)-C(4)	117.8(1)
C(12)-C(5)-H(5)	103.7	C(6)-C(5)-H(5)	103.7
C(4)-C(5)-H(5)	103.7	C(1)-C(6)-C(8)	108.6(1)
C(1)-C(6)-C(7)	106.4(1)	C(8)-C(6)-C(7)	107.8(1)
C(1)-C(6)-C(5)	108.90(8)	C(8)-C(6)-C(5)	109.1(1)
C(7)-C(6)-C(5)	115.8(1)	C(6)-C(7)-H(7A)	109.5
C(6)-C(7)-H(7B)	109.5	H(7A)-C(7)-H(7B)	109.5
C(6)-C(7)-H(7C)	109.5	H(7A)-C(7)-H(7C)	109.5
H(7B)-C(7)-H(7C)	109.5	C(6)-C(8)-H(8A)	109.5
C(6)-C(8)-H(8B)	109.5	H(8A)-C(8)-H(8B)	109.5
C(6)-C(8)-H(8C)	109.5	H(8A)-C(8)-H(8C)	109.5
H(8B)-C(8)-H(8C)	109.5	C(14)-C(9)-C(17)	104.88(8)
C(14)-C(9)-C(10)	102.77(8)	C(17)-C(9)-C(10)	108.25(8)
C(14)-C(9)-C(4)	115.41(8)	C(17)-C(9)-C(4)	111.38(8)
C(10)-C(9)-C(4)	113.4(1)	C(11)-C(10)-C(16)	111.8(1)
C(11)-C(10)-C(9)	114.29(8)	C(16)-C(10)-C(9)	104.4(1)
C(11)-C(10)-H(10)	108.7	C(16)-C(10)-H(10)	108.7
C(9)-C(10)-H(10)	108.7	C(12)-C(11)-C(10)	112.1(1)
C(12)-C(11)-H(11A)	109.2	C(10)-C(11)-H(11A)	109.2
C(12)-C(11)-H(11B)	109.2	C(10)-C(11)-H(11B)	109.2
H(11A)-C(11)-H(11B)	107.9	C(11)-C(12)-C(5)	110.6(1)
C(11)-C(12)-H(12A)	109.5	C(5)-C(12)-H(12A)	109.5
C(11)-C(12)-H(12B)	109.5	C(5)-C(12)-H(12B)	109.5
H(12A)-C(12)-H(12B)	108.1	C(4)-C(13)-H(13A)	109.5
C(4)-C(13)-H(13B)	109.5	H(13A)-C(13)-H(13B)	109.5
C(4)-C(13)-H(13C)	109.5	H(13A)-C(13)-H(13C)	109.5
H(13B)-C(13)-H(13C)	109.5	C(9)-C(14)-C(15)	102.49(8)
C(9)-C(14)-H(14A)	111.3	C(15)-C(14)-H(14A)	111.3
C(9)-C(14)-H(14B)	111.3	C(15)-C(14)-H(14B)	111.3
H(14A)-C(14)-H(14B)	109.2	C(16)-C(15)-C(14)	99.97(8)
C(16)-C(15)-C(19)	113.9(1)	C(14)-C(15)-C(19)	111.58(8)
C(16)-C(15)-H(15)	110.3	C(14)-C(15)-H(15)	110.3
C(19)-C(15)-H(15)	110.3	C(15)-C(16)-C(10)	107.21(8)
C(15)-C(16)-H(16A)	110.3	C(10)-C(16)-H(16A)	110.3
C(15)-C(16)-H(16B)	110.3	C(10)-C(16)-H(16B)	110.3
H(16A)-C(16)-H(16B)	108.5	C(18)-C(17)-C(9)	113.44(8)
C(18)-C(17)-H(17A)	108.9	C(9)-C(17)-H(17A)	108.9
C(18)-C(17)-H(17B)	108.9	C(9)-C(17)-H(17B)	108.9
H(17A)-C(17)-H(17B)	107.7	C(17)-C(18)-C(19)	114.3(1)

C(17)-C(18)-H(18A)	108.7	C(19)-C(18)-H(18A)	108.7
C(17)-C(18)-H(18B)	108.7	C(19)-C(18)-H(18B)	108.7
H(18A)-C(18)-H(18B)	107.6	C(21)-C(19)-C(18)	111.1(1)
C(21)-C(19)-C(20)	106.6(1)	C(18)-C(19)-C(20)	109.4(1)
C(21)-C(19)-C(15)	110.9(1)	C(18)-C(19)-C(15)	108.2(1)
C(20)-C(19)-C(15)	110.7(1)	C(19)-C(20)-H(20A)	109.5
C(19)-C(20)-H(20B)	109.5	H(20A)-C(20)-H(20B)	109.5
C(19)-C(20)-H(20C)	109.5	H(20A)-C(20)-H(20C)	109.5
H(20B)-C(20)-H(20C)	109.5	C(19)-C(21)-H(21A)	109.5
C(19)-C(21)-H(21B)	109.5	H(21A)-C(21)-H(21B)	109.5
C(19)-C(21)-H(21C)	109.5	H(21A)-C(21)-H(21C)	109.5
H(21B)-C(21)-H(21C)	109.5		

Table 4. Anisotropic displacement parameters ($Å^2 \times 10^3$) for **5.183**:

atom	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(1)	53(1)	55(1)	29(1)	-13(1)	-1(1)	2(1)
C(1)	28(1)	41(1)	26(1)	-7(1)	2(1)	-3(1)
C(2)	47(1)	33(1)	31(1)	-5(1)	2(1)	5(1)
C(3)	36(1)	31(1)	26(1)	-2(1)	0(1)	5(1)
C(4)	24(1)	27(1)	22(1)	1(1)	3(1)	-3(1)
C(5)	22(1)	32(1)	22(1)	2(1)	1(1)	-1(1)
C(6)	30(1)	36(1)	22(1)	-1(1)	3(1)	-5(1)
C(7)	39(1)	53(1)	32(1)	-8(1)	15(1)	-14(1)
C(8)	57(1)	43(1)	23(1)	2(1)	2(1)	-3(1)
C(9)	20(1)	26(1)	20(1)	2(1)	4(1)	1(1)
C(10)	26(1)	37(1)	27(1)	0(1)	6(1)	6(1)
C(11)	32(1)	41(1)	34(1)	0(1)	1(1)	12(1)
C(12)	34(1)	34(1)	27(1)	5(1)	0(1)	5(1)
C(13)	35(1)	40(1)	31(1)	1(1)	3(1)	-13(1)
C(14)	25(1)	30(1)	22(1)	0(1)	4(1)	-2(1)
C(15)	32(1)	30(1)	25(1)	-2(1)	4(1)	-7(1)
C(16)	44(1)	30(1)	27(1)	-3(1)	4(1)	6(1)
C(17)	30(1)	30(1)	24(1)	3(1)	3(1)	-3(1)
C(18)	30(1)	38(1)	22(1)	3(1)	5(1)	1(1)
C(19)	28(1)	37(1)	24(1)	-3(1)	3(1)	-1(1)
C(20)	48(1)	48(1)	29(1)	-9(1)	3(1)	-4(1)
C(21)	30(1)	56(1)	30(1)	0(1)	1(1)	0(1)

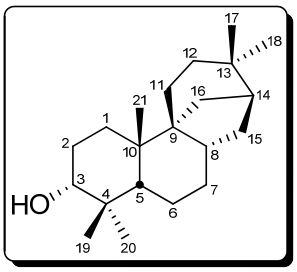
The anisotropic displacement factor exponent takes the form
$-2\pi^2[h^2a^{*2}U(11) +...+ 2hka^*b^*U(12)]$

Table 5. Hydrogen Coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($Å^2 \times 10^3$) for **5.183**:

atom	x	y	z	U(eq)
H(2A)	4142	-259	6466	45
H(2B)	1763	-240	6591	45
H(3A)	4838	514	7727	38
H(3B)	3705	44	8386	38
H(5)	-268	939	6420	31
H(7A)	5134	1158	5093	60
H(7B)	5371	1070	6499	60
H(7C)	4456	1645	5915	60
H(8A)	-339	1116	4446	62
H(8B)	1678	1114	3829	62
H(8C)	1148	1649	4567	62
H(10)	260	1506	9765	36
H(11A)	-1536.0001	1566	7926	43
H(11B)	-643	2190	8078	43
H(12A)	2103	1913	7045	39
H(12B)	-106	1872	6226	39
H(13A)	381	115	8746	54
H(13B)	-725	230	7414	54
H(13C)	-1023.0001	659	8450	54

H(14A)	4701	1608	8206	31
H(14B)	5856	1159	9139	31
H(15)	5798	2151	9914	35
H(16A)	2551	2406	9095	41
H(16B)	2125	2253	10405	41
H(17A)	1716	560	10238	34
H(17B)	4103	505	10147	34
H(18A)	3978	889	11982	36
H(18B)	2260	1333	11449	36
H(20A)	6182	2307	12130	63
H(20B)	5534	1831	12986	63
H(20C)	3804	2179	12144	63
H(21A)	7622	1159	12237	59
H(21B)	8364	1591	11320	59
H(21C)	7376	1004	10857	59

4,4,9,9,11b-Pentamethyltetradecahydro-8,11a-methanocyclohepta[*a*]naphthalen-3-ol (5.189)



Chemical Formula: $C_{21}H_{36}O$
Exact Mass: 304,2766
Molecular Weight: 304,5099

To a magnetically stirred solution of **5.183** (29 mg, 0.096 mmol) in a 1:1 mixture of MeOH/THF (8 mL), was added $NaBH_4$ (36 mg, 0.952 mmol) at −40 °C. After 1 h, a saturated ammonium chloride solution was added, and the resulting phase was extracted 3 times with diethyl ether. The combined organic phases were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent removed *in vacuo* to give a very viscous colorless oil (30 mg). Crude ^{1}H NMR spectrum showed 2 diastereoisomers with dr = 94:6. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/diethyl ether, 10:3 V/V) afforded **5.189** (27 mg, 92%) as a viscous colorless oil.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 3.55 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H, H-3), 2.22–1.98 (m, 3H, H-2 + H-15 + H-1), 1.84 (dd, J = 15.4, 7.3 Hz, 1H, H-8), 1.69–1.54 (m, 4H, H-7 + CH_2-11 + H-14), 1.50–1.41 (m, 3H, CH_2-6 + H-2′), 1.40–1.32 (m, 4H, H-12 + H-7′ + H-1′ + H-16), 1.31–1.22 (m, 2H, H-15′ + H-12′), 1.16–1.10 (m, 2H, H-5 + H-16′), 0.99 (s, 3H, CH_3-20), 0.96 (s, 3H, CH_3-19), 0.91 (s, 3H, CH_3-21), 0.88 (s, 3H, CH_3-17), 0.84 (s, 3H, CH_3-18).

^{1}H NMR (400 MHz, C_6D_6): δ_H 3.33 (dd, J = 7.9, 7.9 Hz, 1H, H-3), 2.09 (ddd, J = 13.5, 9.0, 2.5 Hz, 1H, H-15), 2.02 (m, 1H, H-2), 1.89 (m, 1H, H-1), 1.71 (dd, J = 15.6, 7.3 Hz, 1H, H-8), 1.62 (dd, J = 11.8, 2.0 Hz, 1H, H-7), 1.55 (m, 2H, H-14 + H-11), 1.43–1.26 (m, 7H, H-2′+ CH_2-6 + H-11′ + H-7′ + H-16 + H-12), 1.23 (dd, J = 13.5, 6.7 Hz, 1H, H-15′), 1.19–1.10 (m, 3H, H-1′ + H-12′ + H-16′), 1.00 (dd, J = 10.1, 8.4 Hz, 1H, H-5), 0.92 (s, 3H, CH_3-19), 0.92 (s, 3H, CH_3-17), 0.91 (s, 3H, CH_3-21), 0.90 (s, 3H, CH_3-18), 0.88 (s, 3H, CH_3-20).

^{1}H NMR (400 MHz, C_5D_5N): δ_H 3.78 (dd, J = 8.9, 7.0 Hz, 1H, H-3), 2.30 (dddd, J = 14.0, 12.0, 9.3, 7.9 Hz, 1H, H-2), 2.13–2.04 (m, 2H , H-15 + H-1), 1.91–1.80 (m, 1H, H-2′), 1.74 (dd, J = 15.4, 7.4 Hz, 1H, H-8), 1.68 (dd, J = 11.8, 1.7 Hz, 1H, H-7), 1.65–1.58 (m, 1H, H-11), 1.58–1.53 (m, 1H, H-14), 1.49–1.39 (m, 3H, H-7′ + CH_2-6), 1.37–1.22 (m, 5H, H-12 + H-11′ + H-16 + H-1 + H-15), 1.21–1.16 (m, 2H, H-12′ + H-5), 1.19 (s, 3H, CH_3-19), 1.15–

1.08 (m, 1H, H-16′), 1.14 (s, 3H, C***H₃***-21), 0.96 (s, 3H, C***H₃***-20), 0.90 (s, 3H, C***H₃***-17), 0.85 (s, 3H, C***H₃***-18).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 75.3 (CH-3), 54.6 (CH-5), 48.2 (C-9), 45.9 (CH-14), 39.4 (C-4), 38.5 (CH_2-7), 37.5 (CH_2-15), 37.3 (C-10), 35.5 (CH-8), 33.3 (CH_2-16), 32.4 (C-13), 31.5 (CH_3-20), 31.1 (CH_2-11), 30.7 (CH_2-12), 29.5 (CH_3-18), 29.1 (CH_2-1), 28.7 (CH_3-19), 27.8 (CH_2-2), 26.3 (CH_3-17), 18.0 (CH_2-6), 16.4 (CH_3-21).

^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6): δ_C 74.8 (CH-3), 55.0 (CH-5), 48.5 (C-9), 46.3 (CH-14), 39.6 (C-4), 38.9 (CH_2-7), 37.9 (CH_2-15), 37.5 (C-10), 35.9 (CH-8), 33.7 (CH_2-16), 32.6 (C-13), 31.7 (CH_3-20), 31.5 (CH_2-11), 31.1 (CH_2-12), 29.8 (CH_3-18), 29.5 (CH_2-1), 28.9 (CH_3-19), 28.4 (CH_2-2), 26.5 (CH_3-17), 18.4 (CH_2-6), 16.7 (CH_3-21).

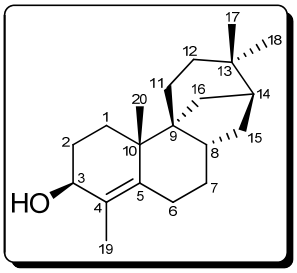
^{13}C NMR (100 MHz, C_5D_5N): δ_C 74.2 (CH-3), 55.1 (CH-5), 48.5 (C-9), 46.2 (CH-14), 40.0 (C-4), 38.9 (CH_2-7), 37.8 (CH_2-15), 37.5 (C-10), 35.9 (CH-8), 33.6 (CH_2-16), 32.6 (C-13), 31.7 (CH_3-20), 31.5 (CH_2-11), 31.0 (CH_2-12), 29.8 (CH_3-18), 29.7 (CH_2-1), 29.5 (CH_3-19), 28.8 (CH_2-2), 26.5 (CH_3-17), 18.5 (CH_2-6), 17.3 (CH_3-21).

IR (CCl_4): ν_{max} 3632, 2965, 2944, 2864, 1465, 1380, 1386, 1364, 1059, 1028.

MS (CI/NH_3): *m/z* 287 $[M - OH]^+$, 304 $[M + H]^+$, 322 $[M + NH_4]^+$.

HRMS (EI+): *m/z* $[M - H_2O]^+$ calculated for $C_{21}H_{34}$: 286.2661; found 286.2661.

4,9,9,11b-tetramethyl-1,2,3,5,6,6a,7,8,9,10,11,11b-dodecahydro-8,11a-methanocyclohepta[*a*]naphthalen-3-ol (5.190)



Chemical Formula: $C_{20}H_{32}O$
Exact Mass: 288,2453
Molecular Weight: 288,4675

To a magnetically stirred solution of **5.174** (250 mg, 0.873 mmol) and $CeCl_3 \cdot H_2O$ (462 mg, 1.75 mmol) in methanol was added sodium borohydride (66 mg, 1.74 mmol) in one portion at 0 °C. The mixture was then allowed to warm to room temperature and further stirred for 10 min. Methanol was then removed *in vacuo* and the residue was partitioned between water and dichloromethane. The aqueous phase was then extracted 3 times with dichloromethane and the combined organic phases were washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and the solvent removed *in vacuo* to give a white foam (260 mg). Crude ^{1}H NMR spectrum showed 2 diastereoisomers with dr = 91:9. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate, 20:3 V/V) afforded **5.190** (180 mg, 72%) as a very viscous colorless oil.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 3.97 (dd, J = 8.4, 6.0 Hz, 1H, H-3), 2.23–2.09 (m, 2H, C***H₂***-6), 2.03 (ddd, J = 13.4, 8.7, 2.4 Hz, 1H, H-15), 1.99–1.93 (m, 1H, H-2), 1.93–1.81 (m, 2H, H-7 + H-8), 1.62 (d, J = 0.8 Hz, 3H, C***H₃***-19), 1.60–1.46 (m, 5H, H-2′ + H-14′ + H-1 + H-16 + H-1′), 1.46–1.40 (m, 1H, H-11), 1.34 (dd, J = 13.2, 5.0 Hz, 1H, H-12), 1.30–1.19 (m,

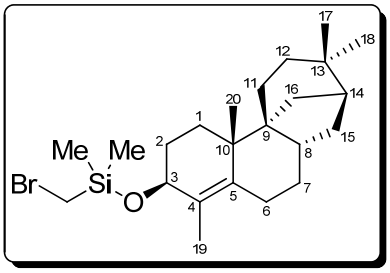
3H, H-15′ + H-7′ + H-12′), 1.17–1.10 (m, 1H, H-11′), 1.14 (s, 3H, C***H₃***-20), 1.01 (ddd, J = 11.8, 5.4, 2.9 Hz, 1H, H-16′), 0.87 (s, 3H, C***H₃***-17), 0.83 (s, 3H, C***H₃***-18).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 139.1 (C-5), 127.9 (C-4), 71.1 (CH-3), 48.4 (C-9), 45.8 (CH-14), 39.2 (C-10), 35.9 (CH_2-15), 35.7 (CH_2-16), 35.6 (CH-8), 32.9 (CH_2-12), 32.6 (CH_2-1), 32.5 (C-13), 29.5 (CH_3-18), 29.4 (CH_2-2), 28.4 (CH_2-7), 26.1 (CH_3-17), 26.1 (CH_2-11), 25.1 (CH_3-20), 23.2 (CH_2-6), 14.6 (CH_3-19).

IR (CCl_4): ν_{max} 3629, 3605, 2945, 2866, 1465, 1451, 1386, 1374, 1364, 1014.

No mass was found.

(Bromomethyl)(dimethyl)((4,9,9,11b-tetramethyl-1,2,3,5,6,6a,7,8,9,10,11,11b-dodecahydro-8,11a-methanocyclohepta[*a*]naphthalen-3-yl)oxy)silane (5.191)



Chemical Formula: $C_{23}H_{39}BrOSi$
Exact Mass: 438,1954
Molecular Weight: 439,5447

To magnetically stirred solution of **5.190** (130 mg, 0.451 mmol), Et_3N (0.09 mL, 0.644 mmol), DMAP (5.5 mg, 0.045 mmol) in dichloromethane was added (bromomethyl)(chloro)dimethylsilane (0.09 mL, 0.665 mmol) at 0 °C. After 30 min, water was added and the aqueous phase was extracted 3 times with dichloromethane. The combined organic phases were washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and the solvent removed *in vacuo* to give **5.191** (198 mg, 100%) as a very viscous pale yellow oil. The purity of this material was sufficient for further reaction.

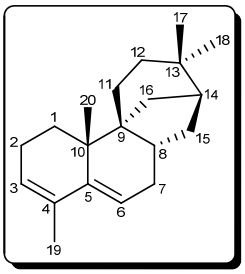
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 4.12 (dd, J = 8.0, 7.6 Hz, 1H, H-3), 2.49 (s, 2H, SiC***H₂***Br), 2.21–2.09 (m, 2H, C***H₂***-6), 2.03 (ddd, J = 13.2, 8.6, 2.0 Hz, 1H, H-15), 1.97–1.83 (m, 3H, H-7 + H-2 + H-8), 1.77–1.65 (m, 1H, H-2′), 1.55 (s, 3H, C***H₃***-19), 1.55–1.48 (m, 4H, H-16 + H-14 + C***H₂***-1), 1.42 (dd, J = 11.6, 5.4 Hz, 1H, H-11), 1.34 (dd, J = 13.1, 4.8 Hz, 1H, H-12), 1.30–1.18 (m, 3H, H-15′ + H-7′ + H-12′), 1.17–1.10 (m, 1H, H-11′), 1.15 (s, 3H, C***H₃***-20), 0.99 (ddd, J = 11.7, 5.3, 2.8 Hz, 1H, H-16′), 0.87 (s, 3H, C***H₃***-17), 0.83 (s, 3H, C***H₃***-18), 0.29 (2 × s, 2 × 3H, Si(C***H₃***)$_2$).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 139.0 (C-5), 127.7 (C-4), 72.7 (CH-3), 48.3 (C-9), 45.8 (CH-14), 39.1 (C-10), 35.9 (CH_2-15), 35.7 (CH_2-16), 35.3 (CH-8), 32.9 (CH_2-12), 32.7 (CH_2-1), 32.5 (C-13), 29.6 (CH_3-18), 29.5 (CH_2-2), 28.4 (CH_2-11), 28.0 (CH_2-7), 26.2 (CH_3-17), 24.5 (CH_3-20), 23.2 (CH_2-6), 16.5 ($SiCH_2Br$), 14.7 (CH_3-19), −2.5 (2 × $SiCH_3$).

IR (CCl_4): ν_{max} 2948, 2867, 1465, 1451, 1386, 1374, 1363, 1348, 1254, 1082, 1062, 1046, 1029, 907.

No mass was found.

4,9,9,11b-tetramethyl-1,2,6,6a,7,8,9,10,11,11b-decahydro-8,11a-methanocyclohepta[*a*]naphthalene (5.194)



Chemical Formula: $C_{20}H_{30}$
Exact Mass: 270,2348
Molecular Weight: 270,4522

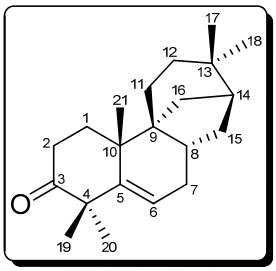
To magnetically stirred solution of **5.190** (170 mg, 0.589 mmol), Et_3N (0.12 mL, 0.858 mmol), DMAP (7 mg, 0.057 mmol) in dichloromethane was added (bromomethyl)(chloro)dimethylsilane (0.12 mL, 0.886 mmol) at 0 °C. After 1 h, water was added and the aqueous phase was extracted 3 times with dichloromethane. The combined organic phases were washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and the solvent removed *in vacuo* to give a very viscous pale yellow oil. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether) afforded **5.194** (159 mg, 100%) as a viscous colorless oil.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 5.63 (dd, J = 6.9, 2.2 Hz, 1H, H-6), 5.59 (d, J = 6.1 Hz, 1H, H-3), 2.55 (dd, J = 17.7, 9.9 Hz, 1H, H-7), 2.27 (ddd, J = 13.3, 9.1, 2.5 Hz, 1H, H-15), 2.22–2.10 (m, 1H, H-2), 2.06–1.95 (m, 2H, H-8 + H-2′), 1.86 (dd, J = 17.8, 6.8 Hz, 1H, H-7′), 1.78 (dd, J = 1.2, 0.8 Hz, 3H, C$\boldsymbol{H_3}$-19), 1.65–1.57 (m, 3H, H-16 + C$\boldsymbol{H_2}$-1), 1.57–1.49 (m, 2H, H-11 + H-14), 1.38–1.24 (m, 3H, H-11′ + H-12 + H-16′), 1.22–1.15 (m, 1H, H-12′), 1.13 (dd, J = 13.3, 6.6 Hz, 1H, H-15′), 0.94 (s, 3H, C$\boldsymbol{H_3}$-20), 0.90 (s, 3H, C$\boldsymbol{H_3}$-17), 0.85 (s, 3H, C$\boldsymbol{H_3}$-18).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 141.8 (C-5), 132.1 (C-4), 124.7 (CH-3), 118.3 (CH-6), 49.3 (C-9), 45.4 (CH-14), 41.0 (CH_2-15), 37.9 (C-10), 35.3 (CH-8), 35.0 (CH_2-16), 33.4 (CH_2-12), 32.5 (CH_2-7), 32.3 (C-13), 30.7 (CH_2-1), 29.7 (CH_3-18), 28.4 (CH_2-11), 26.2 (CH_3-17), 22.1 (CH_2-2), 19.9 (CH_3-19), 17.9 (CH_3-20).

HRMS (EI+): *m/z* $[M]^+$ calculated for $C_{20}H_{30}$: 270.2348; found 270.2351.

4,4,9,9,11b-Pentamethyl-1,4,6,6a,7,8,9,10,11,11b-decahydro-8,11a-methanocyclohepta[*a*]naphthalen-3(2*H*)-one (5.196)



Chemical Formula: $C_{21}H_{32}O$
Exact Mass: 300,2453
Molecular Weight: 300,4782

To a magnetically stirred solution of **5.174** (260 mg, 0.908 mmol) in THF (9 mL), was added *t*-BuOK (203 mg, 1.81 mmol) at room temperature. After 45 min, methyl iodide (0.11 mL, 1.77 mmol) was added quickly. The reaction mixture was then stirred for 1.5 h and hydrolyzed with 1 N HCl. The aqueous phase was extracted 3 times with diethyl ether and the

combined organic phases were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent removed *in vacuo*. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate, 40:1 V/V) afforded **5.196** (203 mg, 74%) as a viscous pale yellow oil.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 5.66 (dd, J = 7.3, 2.2 Hz, 1H, H-6), 2.51–2.46 (m, 2H, H-2), 2.40 (ddd, J = 17.4, 9.9, 2.3 Hz, 1H, H-7), 2.29–2.15 (m, 2H, H-15 + H-1), 2.00 (dd, J = 16.2, 9.1 Hz, 1H, H-8), 1.82–1.74 (m, 2H, H-1′ + H-7′), 1.64–1.48 (m, 3H, H-16 + H-14 + H-11), 1.38–1.28 (m, 3H, H-11′ + H-12 + H-16′), 1.26 (s, 3H, C***H₃***-19), 1.24 (s, 3H, C***H₃***-20), 1.22–1.17 (m, 1H, H-12′), 1.08 (td, J = 13.5, 6.6 Hz, 1H, H-15′), 0.95 (s, 3H, C***H₃***-21), 0.91 (s, 3H, C***H₃***-17), 0.85 (s, 3H, C***H₃***-18).

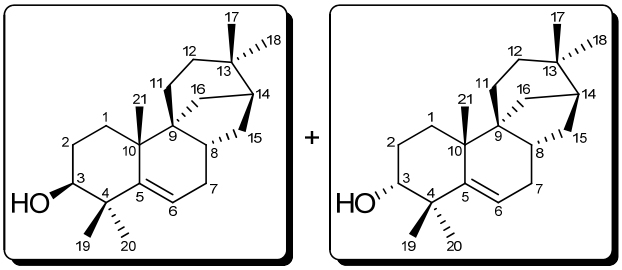
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 215.3 (CO-3), 148.7 (C-5), 119.7 (C-6), 50.3 (C-9), 49.5 (C-4), 45.6 (CH-14), 40.6 (CH_2-15), 39.8 (C-10), 35.5 (CH_2-16), 35.1 (CH-8), 34.4 (CH_2-2), 33.4 (CH_2-12), 32.4 (CH_2-7), 32.3 (C-13), 29.6 (CH_3-18), 28.9 (CH_2-1), 28.5 (CH_3-19), 28.5 (CH_2-11), 26.2 (CH_3-17), 25.2 (CH_3-20), 19.3 (CH_3-21).

IR (CCl_4): ν_{max} 2951, 2908, 2864, 1713, 1464, 1449, 1381, 1364, 909.

MS (CI/NH_3): m/z 301 $[M + H]^+$, 318 $[M + NH_4]^+$.

HRMS (EI+): m/z $[M]^+$ calculated for $C_{21}H_{32}O$: 300.2453; found 300.2451.

4,4,9,9,11b-Pentamethyl-1,2,3,4,6,6a,7,8,9,10,11,11b-dodecahydro-8,11a-methanocyclohepta[*a*]naphthalen-3-ols (*β*-5.198) & (α-5.198)



Chemical Formula: $C_{21}H_{34}O$
Exact Mass: 302,2610
Molecular Weight: 302,4941

To a magnetically stirred solution of **5.196** (30 mg, 0.1 mmol) in a 1:1 mixture of MeOH/THF (10 mL), was added $NaBH_4$ (19 mg, 0.5 mmol) at −23 °C. After 3 h, a saturated ammonium chloride solution was added, and the resulting phase was extracted 3 times with ethyl acetate. The combined organic phases were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent removed *in vacuo*. Crude ^{1}H NMR spectrum showed 2 diastereoisomers with dr = 73:27. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate, 10:1 V/V) afforded first α-**5.198** (8 mg, 27%) as a viscous colorless oil, followed by *β*-**5.198** (21 mg, 70%) as a viscous colorless oil which crystallized slowly upon standing.
Alternatively, *β*-**5.198** was obtained in 88% yield according to this procedure: to a magnetically stirred solution of **5.196** (90 mg, 0.3 mmol) in diethyl ether (9 mL), was added $LiAlH_4$ (34 mg, 0.9 mmol) at −78 °C. After 45 min, ethyl acetate was added, followed by water and a small amount of 1 N HCl. The resulting aqueous phase was extracted 3 times with ethyl acetate. The combined organic phases were washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and the solvent removed *in vacuo*. Crude ^{1}H NMR spectrum showed 2 diastereoisomers with dr = 10:90. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl

acetate, 10:1 V/V) afforded *β*-**5.198** (80 mg, 88%) as a viscous colorless oil which crystallized slowly upon standing.

Analytical data for more polar diastereoisomer (*β*-5.198):

mp: 61–64 °C.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 5.68 (dd, J = 7.2, 2.3 Hz, 1H, H-6), 3.35–3.30 (m, 1H, H-3), 2.37 (ddd, J = 17.1, 10.0, 2.3 Hz, 1H, H-7), 2.23 (ddd, J = 13.3, 9.1, 2.6 Hz, 1H, H-15), 1.90 (br dt, J = 9.6, 6.5 Hz, 1H, H-8), 1.77 (dd, J = 17.1, 7.3 Hz, 1H, H-7′), 1.72–1.65 (m, 3H, C$\boldsymbol{H_2}$-11 + H-2), 1.61–1.51 (m, 2H, H-2′ + H-12), 1.49–1.37 (m, 2H, H-14 + H-1), 1.35–1.22 (m, 3H, H-1′ + H-16′ + H-12′), 1.22–1.08 (m, 2H, H-16′ + H-15′), 1.18 (s, 3H, C$\boldsymbol{H_3}$-19), 1.06 (s, 3H, C$\boldsymbol{H_3}$-20), 1.04 (s, 3H, C$\boldsymbol{H_3}$-21), 0.89 (s, 3H, C$\boldsymbol{H_3}$-17), 0.83 (s, 3H, C$\boldsymbol{H_3}$-18).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 151.1 (C-5), 120.2 (C-6), 77.1 (CH-3), 50.9 (C-9), 44.9 (CH-14), 41.0 (CH_2-15), 40.8 (C-4), 39.7 (C-10), 35.4 (CH_2-12), 34.8 (CH-8), 33.4 (CH_2-2), 33.3 (CH_2-16), 32.9 (CH_2-7), 32.3 (C-13), 29.7 (CH_3-18), 28.1 (CH_3-1), 27.1 (CH_3-19), 27.1 (CH_2-11), 26.2 (CH_3-17), 25.5 (CH_3-20), 20.2 (CH_3-21).

IR (CCl_4): ν_{max} 3632, 2967, 2947, 2907, 2866, 1466, 1386, 1364, 1055, 1039, 1019, 1007.

MS (CI/NH_3): *m/z* 285 $[M - OH]^+$, 303 $[M + H]^+$.

HRMS (EI+): *m/z* $[M]^+$ calculated for $C_{21}H_{34}O$: 302.2610; found 302.2609.

Analytical data for less polar diastereoisomer (α-5.198):

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 5.65 (dd, J = 7.2, 2.2 Hz, 1H, H-6), 3.55 (br s, 1H, H-3), 2.38 (ddd, J = 17.1, 9.9, 2.3 Hz, 1H, H-7), 2.23 (ddd, J = 13.3, 9.1, 2.3 Hz, 1H, H-15), 2.09–2.01 (m, 2H, H-2 + H-11), 1.92 (br dt, J = 9.4, 6.7 Hz, 1H, H-8), 1.75 (dd, J = 17.1, 7.2 Hz, 1H, H-7′), 1.64–1.58 (m, 2H, H-12 + H-2′), 1.52–1.43 (m, 2H, H-14 + H-11′), 1.39–1.23 (m, 4H, C$\boldsymbol{H_2}$-1 + H-12′ + H-16), 1.21–1.16 (m, 1H, H-16′), 1.13 (2s, 2 × 3H, C$\boldsymbol{H_3}$-19 + C$\boldsymbol{H_3}$-20), 1.12–1.05 (m, 1H, H-15′), 1.03 (s, 3H, C$\boldsymbol{H_3}$-21), 0.89 (s, 3H, C$\boldsymbol{H_3}$-17), 0.83 (s, 3H, C$\boldsymbol{H_3}$-18).

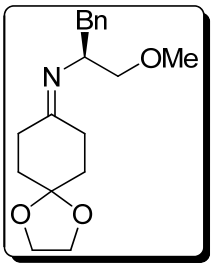
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 149.6 (C-5), 119.7 (C-6), 74.5 (CH-3), 51.0 (C-9), 45.1 (CH-14), 41.0 (CH_2-15), 40.2 (C-4), 39.3 (C-10), 35.4 (CH_2-12), 35.1 (CH-8), 33.5 (CH_2-16), 32.8 (CH_2-7), 32.3 (C-13), 30.5 (CH_3-20), 29.7 (CH_3-18), 28.0 (CH_3-1), 27.9 (CH_2-11), 26.2 (CH_3-17), 25.4 (CH_2-2), 25.3 (CH_3-19), 20.6 (CH_3-21).

IR (CCl_4): ν_{max} 3635, 2966, 2944, 2907, 2865, 1464, 1386, 1377, 1364, 1262, 1069, 1034, 1019.

MS (CI/NH_3): *m/z* 285 $[M - OH]^+$, 303 $[M + H]^+$, 320 $[M + NH_4]^+$.

HRMS (EI+): *m/z* $[M]^+$ calculated for $C_{21}H_{34}O$: 302.2610; found 302.2614.

(2*S*)-1-Methoxy-3-phenyl-*N*-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ylidene)propan-2-amine (5.202)



Chemical Formula: $C_{18}H_{25}NO_3$
Exact Mass: 303,1834
Molecular Weight: 303,3960

A magnetically stirred solution of 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-one (16.9 g, 108 mmol) and **5.199** (17.9 g, 108 mmol)[25] in toluene (200 mL) was refluxed overnight with azeotropic removal of water using a Dean–Stark apparatus. Removal of toluene afforded **5.202** as a viscous colorless oil which was sufficiently pure for further reaction.

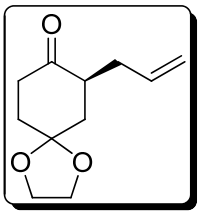
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 7.26–7.20 (m, 2H, 2 × C***H***-Ar), 7.19–7.10 (m, 3H, 3 × C***H***-Ar), 3.97–3.83 (m, 5H, O(C***H₂***)$_2$O + NC***H***Bn), 3.51 (dd, J = 9.3, 5.1 Hz, 1H, C***H***$_2$OMe), 3.42 (dd, J = 9.2, 6.9 Hz, 1H, C***H***$_2$OMe), 3.34 (s, 3H, OC***H₃***), 2.95 (dd, J = 13.2, 4.1 Hz, 1H, C***H***$_2$Ph), 2.63 (dd, J = 13.2, 9.3 Hz, 1H, C***H***$_2$Ph), 2.46–2.38 (m, 1H, C***H***$_2$C=N), 2.38–2.30 (m, 1H, C***H***$_2$C=N), 2.09 (ddd, J = 14.6, 9.8, 5.1 Hz, 1H, C***H***$_2$C=N), 2.02–1.94 (m, 1H, C***H***$_2$C=N), 1.78 (dddd, J = 12.4, 7.2, 5.2, 2.1 Hz, 1H, C***H***$_2$C(O)(O)), 1.65 (dddd, J = 13.1, 9.6, 5.1, 1.3 Hz, 1H, C***H***$_2$C(O)(O)), 1.48 (dddd, J = 13.0, 7.2, 5.1, 2.1 Hz, 1H, C***H***$_2$C(O)(O)), 0.92 (dddd, J = 13.4, 9.8, 4.9, 1.3 Hz, 1H, C***H***$_2$C(O)(O)).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 171.0 (C=N), 139.1 (C), 129.6 (2 × CH), 128.1 (2 × CH), 126.1 (CH), 107.9 (C), 76.6 (CH_2), 64.3 (CH_2), 64.2 (CH_2), 60.8 (CH_3), 59.0 (CH), 39.3 (CH_2), 36.5 (CH_2), 34.9 (CH_2), 33.9 (CH_2), 25.3 (CH_2).

IR (CCl_4): ν_{max} 3064, 3027, 2926, 2883, 2360, 1663, 1447, 1357, 1268, 1125, 1095, 1034, 953, 899.
MS (CI/NH_3): *m/z* 304 $[M + H]^+$.

HRMS (EI+): *m/z* $[M]^+$ calculated for $C_{18}H_{25}NO_3$: 303.1834; found 303.1836.

(*S*)-7-Allyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-one (5.203)[26]



Chemical Formula: $C_{11}H_{16}O_3$
Exact Mass: 196,1099
Molecular Weight: 196,2429

(25) (*S*)-1-methoxy-3-phenylpropan-2-amine was prepared according to: (a) Grunewald, G. L.; Caldwell, T. M.; Li, Q.; Dahanukar, V. H.; McNeil, B.; Criscione, K. R. *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 4351. (b) Meyers, A. I.; Poindexter, G. S.; Brich, Z. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 892.
(26) Meyers, A. I.; Williams, D. R.; Erickson, G. W.; White, S.; Druelinger, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3081.

To a magnetically stirred solution of diisopropylamine (16.8 mL, 119 mmol) in THF (200 mL), was added a solution of *n*-BuLi (2.5 M in hexanes, 45.4 mL, 114 mmol) at 0 °C. After 15 min at this temperature, the reaction mixture was cooled down to −40 °C and a solution of **5.202** (32.8 g, 108 mmol) in THF (100 mL) was added *via* a cannula. After 90 min at this temperature, the reaction mixture was cooled down to −78 °C and allyl bromide (10.3 mL, 119 mmol) was added dropwise. After 90 min at this temperature, the reaction mixture was hydrolyzed and extracted 3 times with diethyl ether. The combined organic phases were washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and the solvent removed *in vacuo*. The residue was dissolved in diethyl ether, and a buffered solution made of water (330 mL), acetic acid (78 mL) and sodium acetate (31 g) was added. The resulting biphasic mixture was vigourously stirred for 30 min at room temperature. The aqueous phase was then extracted 3 times with diethyl ether, and the combined organic phases were washed with a saturated bicarbonate solution, followed by brine, dried over Na_2SO_4, filtered and the solvent removed *in vacuo*. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/diethyl ether, 3:1 V/V) afforded **5.203** (16.8 g, 79% from commercially available 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-one) as a pale yellow liquid.

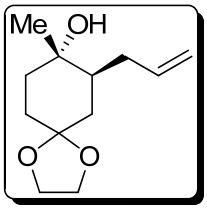
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 5.68 (dddd, J = 16.8, 10.3, 7.8, 6.4 Hz, 1H, C***H***=CH_2), 5.00–4.93 (m, 2H, CH=C***H₂***), 4.02–3.92 (m, 4H, O(C***H₂***)₂O), 2.69-2.54 (m, 2H, (O)CC***H***CH_2 + C***H***$_2$C(O)), 2.46 (tddd, J = 14.3, 6.5, 5.1, 1.4 Hz, 1H, C***H***$_2$CH=CH_2), 2.32 (ddd, J = 14.3, 5.1, 3.2 Hz, 1H, C***H***$_2$C(O)), 2.04 (ddd, J = 13.1, 5.7, 3.5 Hz, 1H, CHC***H***$_2$C(O)(O)), 2.01–1.85 (m, 3H, CH_2C***H₂***C(O)(O) + C***H***$_2$CH=CH_2), 1.63 (t, J = 13.2 Hz, 1H, CHC***H***$_2$C(O)(O)).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 210.6 (C=O), 135.7 (CH), 116.6 (CH_2), 107.3 (C), 64.6 (CH_2), 64.4 (CH_2), 45.7 (CH), 39.8 (CH_2), 38.0 (CH_2), 34.4 (CH_2), 33.1 (CH_2).

IR (CCl_4): ν_{max} 3080, 2956, 2937, 2884, 1719, 1642, 1454, 1438, 1418, 1365, 1346, 1307, 1265, 1223, 1142, 1118, 1051.

MS (CI/NH_3): *m/z* 197 $[M + H]^+$, 214 $[M + NH_4]^+$.

(7*S*,8*S*)-7-Allyl-8-methyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (5.206)



Chemical Formula: $C_{12}H_{20}O_3$
Exact Mass: 212,1412
Molecular Weight: 212,2854

To a magnetically stirred solution of **5.203** (5.0 g, 25 mmol) in toluene (100 mL) was added trimethylaluminum (2 M in toluene, 50 mL, 100 mmol) quickly at 0 °C. The reaction mixture was then allowed to warm to room temperature, and stirred for 15 min, time after which water was carefully added at 0 °C. The white solid aluminum salts were destroyed by addition of a small amount of 1 N HCl and the resulting aqueous phase was extracted 3 times with diethyl ether. The combined organic phases were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent removed *in vacuo*. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/diethyl ether, 5:6 V/V) afforded **5.206** (3.4 g, 63%) as a colorless oil.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 5.80–5.68 (m, 1H, C***H***=CH_2), 5.03–4.95 (m, 2H, CH=C***H₂***), 3.90–3.87 (m, 4H, O(C***H₂***)₂O), 2.52–2.41 (m, 1H, C***H***$_2$CH=CH_2), 1.79–1.62 (m, 6H), 1.57 (dd, J = 13.6, 5.1 Hz, 1H, CHC***H***$_2$C(O)(O)), 1.27–1.15 (m, 1H, C***H***CH_2CH=CH_2), 1.11 (s, 3H, C***H₃***).

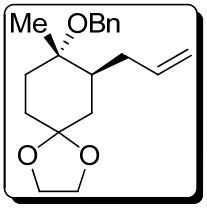
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 137.7 (CH), 116.0 (CH_2), 108.4 (C), 72.2 (C), 64.2 (CH_2), 64.1 (CH_2), 44.5 (CH), 39.1 (CH_2), 37.3 (CH_2), 34.3 (CH_2), 32.6 (CH_2), 19.9 (CH_3).

IR (CCl_4): ν_{max} 3604, 3078, 2978, 2950, 2880, 1639, 1432, 1367, 1309, 1270, 1226, 1169, 1120, 1088, 1066, 1042, 1005, 994, 978, 945, 913.

MS (CI/NH_3): m/z 195 $[M - OH]^+$, 213 $[M + H]^+$.

HRMS (EI+): m/z $[M]^+$ calculated for $C_{12}H_{20}O_3$: 212.1412; found 212.1416.

(7*S*,8*S*)-7-Allyl-8-(benzyloxy)-8-methyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decane (5.207)



Chemical Formula: $C_{19}H_{26}O_3$
Exact Mass: 302,1882
Molecular Weight: 302,4079

To a magnetically stirred solution of **5.206** (3.4 g, 16 mmol) in THF (80 mL) was added NaH (60% dispersion in mineral oil, 2.0 g, 50 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was then allowed to warm to room temperature. After 30 min, benzyl bromide (19 mL, 160 mmol) was added at 0 °C. The reaction mixture was then refluxed for 15 h. THF was then removed *in vacuo*, and the residue was carefully hydrolyzed with brine. The resulting aqueous phase was extracted 3 times with diethyl ether, and the combined organic phases were dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent removed *in vacuo*. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/diethyl ether, 5:1 V/V) afforded **5.207** (4.5 g, 93%) as a very viscous colorless oil.

ee = 81%, determined by chiral HPLC at 220 nm using a CHIRALCEL® OD-H column (L = 150 mm, Ø = 4.6 mm, dp = 5 μm, Flow = 0.25 mL min^{-1}, heptane/ethanol, 249:1 V/V).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 7.39–7.31 (m, 4H, 4 × C***H***-Ar), 7.29–7.23 (m, 1H, C***H***-Ar), 5.78 (dddd, J = 16.8, 10.2, 8.6, 5.5 Hz, 1H, C***H***=CH_2), 5.08–5.00 (m, 2H, CH=C***H₂***), 4.51 (d, J = 11.4 Hz, 1H, C***H***$_2$Ph), 4.47 (d, J = 11.4 Hz, 1H, C***H***$_2$Ph), 3.97–3.91 (m, 4H, O(C***H₂***)₂O), 2.61 (dddd, J = 13.5, 6.9, 3.0, 1.6 Hz, 1H, C***H***$_2$CH=CH_2), 2.07 (ddt, J = 11. 7, 4.1, 3.0 Hz, 1H, C***H***CH_2CH=CH_2), 2.02–1.87 (m, 2H, C***H***$_2$CMeOBn + CHC***H***$_2$C(O)(O)), 1.85–1.74 (m, 3H, C***H***$_2$CMeOBn + C***H***$_2$CH=CH_2 + C***H***$_2$$CH_2$CMeOBn), 1.69–1.60 (m, 1H, C***H***$_2$$CH_2$CMeOBn), 1.38 (dd, J = 13.5, 12.1 Hz, 1H, CHC***H***$_2$C(O)(O)), 1.24 (s, 3H, C***H₃***).

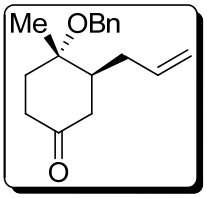
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 139.8 (C), 137.8 (CH), 128.1 (2 × CH), 127.1 (2 × CH), 127.0 (CH), 115.8 (CH_2), 108.4 (C), 76.5 (C), 64.3 (CH_2), 64.1 (CH_2), 62.7 (CH_2), 41.1 (CH), 36.4 (CH_2), 33.8 (CH_2), 33.1 (CH_2), 32.2 (CH_2), 17.9 (CH_3).

IR (CCl_4): ν_{max} 3067, 3032, 2977, 2951, 2880, 1640, 1497, 1454, 1432, 1382, 1366, 1309, 1268, 1209, 1166, 1134, 1091, 1070, 1028, 994, 975, 945, 912.

MS (CI/NH_3): *m/z* 195 $[M - OBn]^+$, 303 $[M + H]^+$.

HRMS (EI+): *m/z* $[M]^+$ calculated for $C_{19}H_{26}O_3$: 302.1882; found 302.1886.

(3*S*,4*S*)-3-Allyl-4-(benzyloxy)-4-methylcyclohexanone (5.208)



Chemical Formula: $C_{17}H_{22}O_2$
Exact Mass: 258,1620
Molecular Weight: 258,3554

A magnetically stirred solution of **5.207** (4.0 g, 13.2 mmol) in THF (100 mL) and 1 N HCl (40 mL) was refluxed for 2 h 30 min. THF was then removed *in vacuo* and the resulting aqueous phase was extracted 3 times with diethyl ether. The combined organic phases were washed with a saturated bicarbonate solution, followed by brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent removed *in vacuo*. Quick filtration on silica gel (petroleum ether/diethyl ether, 7:2 V/V) afforded **5.208** (3.34 g, 98%) as a pale yellow oil.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 7.39–7.32 (m, 4H, 4 × C***H***-Ar), 7.31–7.25 (m, 1H, C***H***-Ar), 5.72 (dddd, *J* = 15.4, 11.7, 8.5, 5.6 Hz, 1H, C***H***=CH_2), 5.11–5.03 (m, 2H, CH=C***H$_2$***), 4.57 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, C***H***$_2$Ph), 4.52 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, C***H***$_2$Ph), 2.82–2.74 (m, 1H, CHC***H***$_2$C=O), 2.63–2.54 (m, 1H, CH_2C***H***$_2$C=O), 2.46–2.38 (m, 1H, C***H***$_2$CH=CH_2), 2.28–2.17 (m, 3H, CH_2C***H***$_2$C=O + CHC***H***$_2$C=O + C***H***CH_2CH=CH_2), 2.09 (dtd, *J* = 13.6, 6.2, 1.2 Hz, 1H, C***H***$_2$CMeOBn), 1.95 (ddd, *J* = 14.0, 10.3, 5.5 Hz, 1H, C***H***$_2$CMeOBn), 1.81 (ddd, *J* = 13.7, 10.9, 8.5 Hz, 1H, C***H***$_2$CH=CH_2), 1.39 (s, 3H, C***H$_3$***).

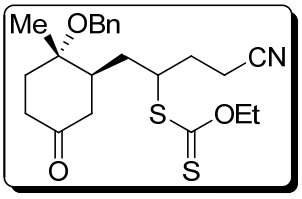
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 211.0 (C=O), 139.0 (C), 136.0 (CH), 128.3 (2 × CH), 127.2 (CH), 127.0 (2 × CH), 117.1 (CH_2), 75.6 (C), 63.0 (CH_2), 44.2 (CH), 41.1 (CH_2), 37.4 (CH_2), 34.7 (CH_2), 32.9 (CH_2), 20.3 (CH_3).

IR (CCl_4): ν_{max} 3068, 3033, 2976, 2936, 1717, 1642, 1497, 1454, 1417, 1382, 1315, 1271, 1237, 1207, 1166, 1129, 1089, 1063, 1028, 992, 940, 918.

MS (CI/NH_3): *m/z* 259 $[M + H]^+$, 276 $[M + NH_4]^+$.

HRMS (EI+): *m/z* $[M]^+$ calculated for $C_{17}H_{22}O_2$: 258.1620; found 258.1624.

***S*-1-((1*R*,2*S*)-2-(Benzyloxy)-2-methyl-5-oxocyclohexyl)-4-cyanobutan-2-yl *O*-ethyl dithiocarbonate (5.209)**



Chemical Formula: $C_{22}H_{29}NO_3S_2$
Exact Mass: 419,1589
Molecular Weight: 419,6006

Following general procedure for radical addition, the reaction was carried out with a solution of **5.208** (3.3 g, 12.8 mmol) and **5.166** (3.1 g, 19.2 mmol), and the reaction was stopped after the addition of 25 mol % of DLP. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/diethyl ether, 2:3 V/V) afforded **5.209** (4.8 g, 90%) as a very viscous pale yellow oil consisting of an inseparable mixture of 2 diastereoisomers (dr ≈ 50:50).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 7.38–7.31 (m, 4H, 4 × C***H***-Ar), 7.31–7.25 (m, 1H, C***H***-Ar), 4.65 (q, J = 7.1 Hz, 2H, $CH_3C\boldsymbol{H_2}OC(S)$), 4.57–4.48 (m, 2H, $C\boldsymbol{H_2}Ph$), 3.91–3.77 (m, 1H, C***H***SC(S)), 2.89–2.78 (m, 1H, $CHC\boldsymbol{H_2}C{=}O$), 2.63–2.32 (m, 4H), 2.31–1.81 (m, 7H), 1.54 (ddd, J = 14.4, 8.4, 5.8 Hz, 0.5H), 1.43 (t, J = 7.1 Hz, 1.5H, $C\boldsymbol{H_3}CH_2OC(S)$), 1.42 (t, J = 7.1 Hz, 1.5H, $C\boldsymbol{H_3}CH_2OC(S)$), 1.42 (m, 0.5H), 1.40 (s, 1.5H, $C\boldsymbol{H_3}$), 1.38 (s, 1.5H, $C\boldsymbol{H_3}$).

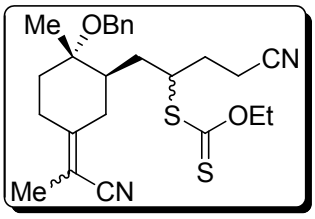
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 212.7 (C=S), 212.3 (C=S), 210.2 (C=O), 209.6 (C=O), 138.8 (2 × C), 128.4 (4 × CH), 127.4 (2 × CH), 127.2 (2 × CH), 127.1 (2 × CH), 118.9 (2 × CN), 75.7 (C), 75.6 (C), 70.5 (CH_2), 70.3 (CH_2), 63.5 (CH_2), 63.3 (CH_2), 48.5 (CH), 48.3 (CH), 43.0 (CH), 42.8 (CH_2), 42.1 (CH), 42.0 (CH_2), 37.5 (2 × CH_2), 35.1 (CH_2), 34.5 (CH_2), 33.6 (CH_2), 33.4 (CH_2), 32.0 (CH_2), 29.4 (CH_2), 19.9 (CH_3), 18.8 (CH_3), 14.7 (CH_2), 14.5 (CH_2), 13.7 (2 × CH_3).

IR (CCl_4): ν_{max} 3091, 3068, 3033, 2980, 2938, 2869, 2250, 1718, 1497, 1453, 1425, 1383, 1314, 1292, 1223, 1147, 1112, 1089, 1051, 1028, 1003.

MS (CI/NH_3): m/z 420 $[M + H]^+$, 437 $[M + NH_4]^+$.

HRMS (EI+): m/z $[M - SC(S)OEt]^+$ calculated for $C_{19}H_{24}NO_2$: 298.1807; found 298.1807.

S-1-((1*R*,2*S*)-2-(Benzyloxy)-5-(1-cyanoethylidene)-2-methylcyclohexyl)-4-cyanobutan-2-yl *O*-ethyl dithiocarbonate (5.212)



Chemical Formula: $C_{25}H_{32}N_2O_2S_2$
Exact Mass: 456,1905
Molecular Weight: 456,6638

To a magnetically stirred solution of diethyl 1-cyanoethylphosphonate (**5.159**) (3.64 g, 19.0 mmol) in THF (25 mL) was added LiH (227 mg, 28.6 mmol) at room temperature. The resulting heterogeneous solution was then refluxed for 15 min, and a solution of **5.209** (4.0 g, 9.5 mmol) in THF (25 mL) was transferred *via* cannula. After 2 h at reflux, LiH (76 mg, 9.6 mmol) was added and the resulting mixture refluxed for another 2 h. LiH (76 mg, 9.6 mmol) was added again and the resulting mixture refluxed for another 2 h. It was then carefully hydrolyzed, and the resulting aqueous layer was extracted 3 times with diethyl ether. The combined organic phases were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent removed *in vacuo*. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/diethyl ether, 1:1 V/V) afforded **5.212** (3.92 g, 90%) as a very viscous pale yellow oil consisting of an inseparable mixture of 4 diastereoisomers (dr not determined).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 7.38–7.30 (m, 4H, 4 × C***H***-Ar), 7.30–7.24 (m, 1H, C***H***-Ar), 4.71–4.60 (m, 2H, $CH_3C\boldsymbol{H_2}OC(S)$), 4.51–4.41 (m, 2H, $C\boldsymbol{H_2}Ph$), 4.04–3.80 (m, 1H,

C***H***SC(S)), 3.02–2.68 (m, 2H), 2.57–2.33 (m, 3H), 2.32–1.68 (m, 10H), 1.66–1.38 (m, 4H), 1.30 (s, 0.5H, C***H***$_3$), 1.29 (br s, 2.5H, C***H***$_3$).

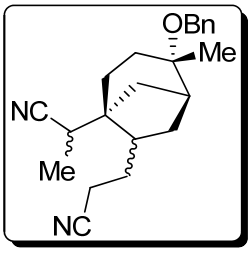
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 213.5 (C=S), 212.7 (C=S), 212.4 (C=S), 212.4 (C=S), 155.4 (C), 155.2 (C), 155.0 (C), 154.9 (C), 139.0 (3 × C), 138.9 (C), 128.2 (8 × CH), 127.2 (4 × CH), 127.1 (4 × CH), 127.0 (4 × CH), 119.5 (CN), 119.3 (3 × CN), 119.2 (CN), 119.0 (CN), 118.9 (2 × CN), 102.7 (C), 102.4 (C), 102.3 (2 × C), 76.0 (2 × C), 75.9 (C), 75.8 (C), 70.6 (CH_2), 70.3 (2 × CH_2), 70.1 (CH_2), 63.0 (2 × CH_2), 62.9 (2 × CH_2), 49.0 (CH), 48.9 (CH), 48.7 (CH), 48.6 (CH), 43.4 (CH), 42.9 (CH), 41.8 (CH), 41.7 (CH), 35.8 (CH_2), 35.0 (CH_2), 34.8 (CH_2), 34.6 (CH_2), 34.4 (CH_2), 34.0 (CH_2), 33.9 (CH_2), 33.7 (CH_2), 33.5 (CH_2), 32.1 (3 × CH_2), 31.2 (CH_2), 30.6 (CH_2), 30.5 (CH_2), 30.3 (CH_2), 29.7 (CH_2), 29.6 (CH_2), 25.8 (CH_2), 25.7 (CH_2), 20.2 (CH_3), 19.2 (CH_3), 18.7 (CH_3), 18.3 (CH_3), 15.7 (2 × CH_3), 15.6 (2 × CH_3), 14.7 (CH_2), 14.6 (2 × CH_2), 14.4 (CH_2), 13.6 (4 × CH_3).

IR (CCl_4): ν_{max} 3091, 3067, 3032, 2979, 2937, 2866, 2250, 2212, 1638, 1497, 1453, 1383, 1291, 1220, 1112, 1090, 1052, 1028.

MS (CI/NH_3): *m/z* 457 $[M + H]^+$, 474 $[M + NH_4]^+$.

HRMS (EI+): *m/z* $[M]^+$ calculated for $C_{25}H_{32}N_2O_2S_2$: 456.1905; found 456.1905.

3-((1*S*,2*S*,5*R*)-2-(Benzyloxy)-5-(1-cyanoethyl)-2-methylbicyclo[3.2.1]octan-6-yl)propanenitrile (5.213)



Chemical Formula: $C_{22}H_{28}N_2O$
Exact Mass: 336,2202
Molecular Weight: 336,4705

A magnetically stirred solution of **5.212** (3.80 g, 8.32 mmol), hypophosphorous acid (50% solution in water, 4.55 mL, 41.57 mmol), and triethylamine (6.40 mL, 45.77 mmol) in 1,4-dioxane (100 mL), was refluxed under a nitrogen atmosphere for 20 min. AIBN (273 mg, 1.66 mmol) was then added, and the reaction mixture was refluxed for 2 h. AIBN (273 mg, 1.66 mmol) was added again, and the reaction mixture was refluxed for a further 2 h. AIBN (136 mg, 0.83 mmol) was added again, and the reaction mixture was refluxed for one more hour. The reaction mixture was then cooled to room temperature and diluted with water. The resulting aqueous phase was extracted 3 times with diethyl ether and the combined organic phases were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent removed *in vacuo*. Flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether, 3:2 V/V) afforded **5.213** (2.43 g, 87%) as a very viscous colorless oil consisting of an inseparable mixture of 4 diastereoisomers (dr not determined).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 7.41–7.31 (m, 4H, 4 × C***H***-Ar), 7.30–7.22 (m, 1H, C***H***-Ar), 4.50–4.34 (m, 2H, C***H$_2$***Ph), 2.67–2.53 (m, 1H, NCC***H$_2$***CH_2), 2.50–2.36 (m, 1H), 2.36–2.21 (m, 2H), 2.17–2.05 (m, 1H), 1.95–1.57 (m, 5H), 1.48–1.26 (m, 7H), 1.22 (br s, 2.5H, C***H***$_3$), 1.21 (s, 0.25H, C***H***$_3$), 1.20 (s, 0.25H, C***H***$_3$), 1.19–1.08 (m, 1H).

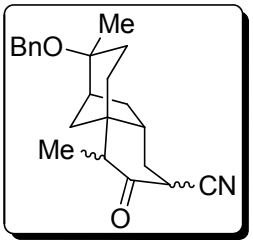
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 139.5 (C), 139.4 (2 × C), 139.3 (C), 128.2 (8 × CH), 127.0 (8 × CH), 126.9 (4 × CH), 122.0 (CN), 121.9 (CN), 121.7 (CN), 121.4 (CN), 119.3 (CN), 119.3 (CN), 119.1 (CN), 119.0 (CN), 76.3 (2 × C), 75.7 (C), 75.6 (C), 63.1 (CH_2), 63.0 (2 × CH_2), 62.9 (CH_2), 45.7 (C), 45.3 (C), 45.0 (C), 44.8 (C), 43.9 (CH), 43.6 (CH), 42.9 (CH), 42.4 (CH), 42.3 (CH), 41.8 (2 × CH), 40.3 (CH), 36.7 (CH_2), 35.4 (CH_2), 35.0 (CH_2), 34.7 (CH_2), 33.5 (CH_2), 33.4 (CH_2), 32.9 (2 × CH_2), 32.4 (CH), 30.9 (CH), 30.9 (2 × CH), 30.1 (CH_2), 29.9 (CH_2), 29.6 (CH_2), 29.0 (2 × CH_2), 28.9 (CH_2), 28.8 (2 × CH_2), 27.0 (CH_2), 26.2 (CH_2), 25.8 (CH_2), 25.6 (CH_2), 22.4 (2 × CH_3), 22.1 (CH_3), 22.0 (CH_3), 16.6 (CH_2), 15.3 (2 × CH_2), 15.2 (CH_2), 14.2 (CH_3), 14.2 (CH_3), 14.0 (CH_3), 13.9 (CH_3).

IR (CCl_4): ν_{max} 3090, 3067, 3032, 2936, 2863, 2238, 2213, 1716, 1497, 1453, 1428, 1382, 1219, 1206, 1146, 1122, 1087, 1063, 1028, 952, 911.

MS (CI/NH_3): *m/z* 337 $[M + H]^+$, 354 $[M + NH_4]^+$.

HRMS (EI+): *m/z* $[M]^+$ calculated for $C_{22}H_{28}N_2O$: 336.2202; found 336.2198.

(4a*R*,7*S*,8*S*,9a*R*)-7-Ethoxy-4,7-dimethyl-3-oxo-decahydro-4a,8-methano-benzocycloheptene-2-carbonitrile (5.214)



Chemical Formula: $C_{22}H_{27}NO_2$
Exact Mass: 337,2042
Molecular Weight: 337,4553

To a magnetically stirred solution of **5.213** (2.31 g, 6.87 mmol) in THF (170 mL),[24] was added *t*-BuOK (1.16 g, 10.34 mmol) at −15 °C. After 1 h, the reaction mixture was hydrolyzed with 1 N HCl and was further stirred for 2 h at room temperature. The aqueous layer was then extracted 3 times with diethyl ether, and the combined organic phases were washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and the solvent removed *in vacuo*. Flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether, 1:1 V/V) afforded **5.214** (1.65 g, 71%) as a very viscous colorless oil, which solidified upon standing, consisting of a mixture of 4 diastereoisomers (dr = 53:35:8:4).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 7.43–7.36 (m, 4H, 4 × C***H***-Ar), 7.35–7.28 (m, 1H, C***H***-Ar), 4.49–4.40 (m, 2H, C***H₂***Ph), 3.63 (dd, *J* = 13.7, 4.3 Hz, 0.53H, C(O)C***H***CN), 3.52 (d, *J* = 5.9 Hz, 0.08H, C(O)C***H***CN), 3.38 (dd, *J* = 7.1, 4.2 Hz, 0.35H, C(O)C***H***CN), 3.14 (dd, *J* = 12.2, 5.9 Hz, 0.04H, C(O)C***H***CN), 2.83 (q, *J* = 6.7 Hz, 0.35H, C(O)C***H***Me), 2.75 (q, *J* = 6.7 Hz, 0.08H, C(O)C***H***Me), 2.67 (q, *J* = 6.7 Hz, 0.04H, C(O)C***H***Me), 2.62–2.51 (m, 0.65H, C(O)C***H***Me + 0.12H), 2.47–2.28 (m, 2.5H), 2.22–1.78 (m, 5.41H), 1.70–1.30 (m, 3.5H), 1.27 (br s, 1.59H, C***H***$_3$), 1.24 (br s, 1.41H, C***H***$_3$), 1.16 (br d, *J* = 6.7 Hz, 3H, C(O)CHC***H₃***), 1.02 (ddd, *J* = 11.5, 4.9, 2.6 Hz, 0.35H,), 0.91–0.80 (m, 0.12H).

Two major diastereoisomers:

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 203.5 (C=O), 202.1 (C=O), 139.5 (2 × C), 128.2 (4 × CH), 127.1 (2 × CH), 127.0 (4 × CH), 117.3 (CN), 116.4 (CN), 75.9 (C), 75.8 (C), 63.0 (2 × CH_2),

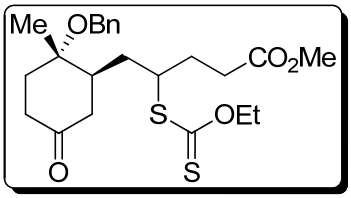
51.6 (C), 51.2 (CH), 48.6 (CH), 43.9 (CH), 43.6 (CH), 41.8 (CH), 39.6 (CH), 39.1 (CH), 38.1 (CH_2), 36.7 (CH), 35.6 (CH_2), 35.3 (CH_2), 35.0 (CH_2), 34.9 (CH_2), 34.2 (CH_2), 32.1 (CH_2), 30.3 (CH_2), 30.1 (CH_2), 30.0 (CH_2), 22.5 (CH_3), 22.2 (CH_3), 10.2 (CH_3), 9.7 (CH_3).

IR (CCl_4): ν_{max} 3067, 3032, 2977, 2941, 2863, 2251, 1733, 1497, 1453, 1383, 1122, 1087, 1062, 1028, 911.

MS (CI/NH_3): *m/z* 338 $[M + H]^+$, 355 $[M + NH_4]^+$.

HRMS (EI+): *m/z* $[M]^+$ calculated for $C_{22}H_{27}NO_2$: 337.2042; found 337.2038.

Methyl 5-((1*R*,2*S*)-2-(benzyloxy)-2-methyl-5-oxocyclohexyl)-4-(ethoxycarbonothioylthio)pentanoate (5.217)



Chemical Formula: $C_{23}H_{32}O_5S_2$
Exact Mass: 452,1691
Molecular Weight: 452,6272

Following general procedure for radical addition, the reaction was carried out with a solution of **5.208** (2.4 g, 9.29 mmol) and **5.216** (3.6 g, 18.53 mmol), and the reaction was stopped after the addition of 25 mol % of DLP. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/diethyl ether, 2:3 V/V) afforded **5.217** (3.0 g, 71%) as a very viscous pale yellow oil consisting of an inseparable mixture of 2 diastereoisomers (dr ≈ 50:50).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 7.37–7.30 (m, 4H, 4 × C***H***-Ar), 7.30–7.23 (m, 1H, C***H***-Ar), 4.67–4.59 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, $CH_3C\boldsymbol{H_2}OC(S)$), 4.56–4.47 (m, 2H, $C\boldsymbol{H_2}Ph$), 3.88–3.73 (m, 1H, C***H***SC(S)), 3.66 (s, 1.5H, $CO_2C\boldsymbol{H_3}$), 3.65 (s, 1.5H, $CO_2C\boldsymbol{H_3}$), 2.85 (dd, *J* = 14.6, 5.2 Hz, 1H, $CHC\boldsymbol{H_2}C{=}O$), 2.63–2.37 (m, 4H), 2.32–1.70 (m, 7H), 1.59 (ddd, *J* = 14.4, 9.3, 5.4 Hz, 0.5H), 1.46–1.43 (m, 0.5H), 1.41 (t, *J* = 7.1 Hz, 1.5H, $C\boldsymbol{H_3}CH_2OC(S)$), 1.40 (t, *J* = 7.1 Hz, 1.5H, $C\boldsymbol{H_3}CH_2OC(S)$), 1.37 (s, 1.5H, $C\boldsymbol{H_3}$), 1.36 (s, 1.5H, $C\boldsymbol{H_3}$).

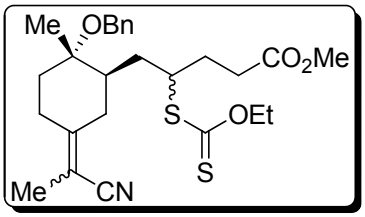
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 213.5 (C=S), 213.2 (C=S), 210.6 (C=O), 210.2 (C=O), 173.1 (C(O)O), 173.1 (C(O)O), 138.9 (C), 138.8 (C), 128.3 (4 × CH), 127.3 (2 × CH), 127.2 (2 × CH), 127.1 (2 × CH), 126.9 (CH), 75.6 (C), 75.5 (C), 70.1 (CH_2), 69.9 (CH_2), 63.2 (CH_2), 63.1 (CH_2), 51.6 (2 × CH_3), 48.8 (2 × CH), 42.4 (CH), 42.3 (CH_2), 41.8 (CH), 41.8 (CH_2), 37.4 (2 × CH_2), 35.8 (CH_2), 34.7 (CH_2), 33.2 (CH_2), 33.1 (CH_2), 31.4 (CH_2), 31.2 (CH_2), 30.9 (CH_2), 20.3 (CH_3), 19.4 (CH_3), 13.7 (2 × CH_3).

IR (CCl_4): ν_{max} 3091, 3067, 3032, 2952, 2869, 1740, 1718, 1497, 1453, 1437, 1418, 1382, 1314, 1292, 1219, 1174, 1147, 1112, 1089, 1052, 1028, 1006.

MS (CI/NH_3): *m/z* 453 $[M + H]^+$, 470 $[M + NH_4]^+$.

HRMS (EI+): *m/z* $[M]^+$ calculated for $C_{23}H_{32}O_5S_2$: 452.1691; found 452.1696.

Methyl 5-((1*R*,2*S*)-2-(benzyloxy)-5-(1-cyanoethylidene)-2-methylcyclohexyl)-4-(ethoxycarbonothioylthio)pentanoate (5.218)



Chemical Formula: $C_{26}H_{35}NO_4S_2$
Exact Mass: 489,2007
Molecular Weight: 489,6904

To a magnetically stirred solution of diethyl 1-cyanoethylphosphonate (**5.159**) (2.4 g, 12.4 mmol) in THF (20 mL) was added LiH (148 mg, 18.6 mmol) at room temperature. The resulting heterogeneous solution was then refluxed for 15 min, and a solution of **5.217** (2.8 g, 6.2 mmol) in THF (30 mL) was transferred *via* cannula. After 2 h at reflux, LiH (148 mg, 18.6 mmol) was added and the resulting mixture refluxed for another 2 h. LiH (148 mg, 18.6 mmol) was added again and the resulting mixture refluxed for another 2 h. It was then hydrolyzed, and the resulting aqueous layer was extracted 3 times with diethyl ether. The combined organic phases were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent removed *in vacuo*. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/diethyl ether, 2:1 V/V) afforded **5.218** (2.7 g, 89%) as a very viscous pale yellow oil consisting of an inseparable mixture of 4 diastereoisomers (dr not determined).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 7.35–7.29 (m, 4H, 4 × C***H***-Ar), 7.29–7.22 (m, 1H, C***H***-Ar), 4.69–4.59 (m, 2H, $CH_3C\boldsymbol{H_2}OC(S)$), 4.50–4.40 (m, 2H, C$\boldsymbol{H_2}$Ph), 4.00–3.78 (m, 1H, C***H***SC(S)), 3.70–3.60 (m, 3H, $CO_2C\boldsymbol{H_3}$), 3.02–2.66 (m, 2H), 2.56–2.38 (m, 3H), 2.35–1.68 (m, 10H), 1.66–1.38 (m, 4H), 1.28 (s, 0.5H, C$\boldsymbol{H}_3$), 1.27 (s, 0.5H, C$\boldsymbol{H}_3$), 1.26 (br s, 2H, C$\boldsymbol{H}_3$).

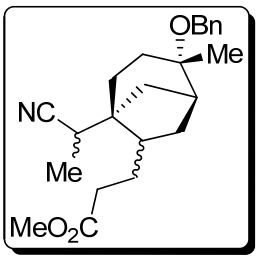
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 214.6 (C=S), 213.9 (C=S), 213.4 (C=S), 213.1 (C=S), 173.3 (C(O)O), 173.2 (2 × C(O)O), 173.1 (C(O)O), 155.6 (C), 155.5 (2 × C), 155.2 (C), 139.2 (2 × C), 139.1 (2 × C), 128.2 (8 × CH), 127.1 (8 × CH), 126.9 (4 × CH), 119.5 (CN), 119.4 (3 × CN), 102.6 (C), 102.4 (C), 102.3 (C), 102.2 (C), 76.0 (2 × C), 75.9 (C), 75.8 (C), 70.3 (CH_2), 70.0 (2 × CH_2), 69.8 (CH_2), 62.9 (2 × CH_2), 62.8 (2 × CH_2), 51.6 (4 × CH_3), 49.7 (CH), 49.6 (CH), 49.0 (CH), 48.8 (CH), 42.7 (CH), 42.2 (CH), 41.5 (CH), 41.4 (CH), 35.3 (CH_2), 35.0 (CH_2), 34.6 (2 × CH_2), 34.4 (CH_2), 34.3 (CH_2), 34.1 (CH_2), 33.8 (2 × CH_2), 31.6 (2 × CH_2), 31.4 (CH_2), 31.0 (2 × CH_2), 30.7 (CH_2), 30.6 (CH_2), 30.5 (CH_2), 30.0 (CH_2), 28.4 (CH_2), 28.2 (CH_2), 25.7 (4 × CH_2), 20.6 (CH_3), 20.0 (CH_3), 19.3 (CH_3), 19.1 (CH_3), 15.7 (2 × CH_3), 15.6 (2 × CH_3), 13.7 (4 × CH_3).

IR (CCl_4): ν_{max} 3091, 3067, 3031, 2980, 2951, 2865, 2212, 1740, 1638, 1497, 1438, 1381, 1292, 1219, 1174, 1147, 1112, 1090, 1054, 1029.

MS (CI/NH_3): *m/z* 490 $[M + H]^+$, 507 $[M + NH_4]^+$.

HRMS (EI+): *m/z* $[M]^+$ calculated for $C_{26}H_{35}NO_4S_2$: 489.2007; found 489.2001.

Methyl 3-((1*S*,2*S*,5*R*)-2-(benzyloxy)-5-(1-cyanoethyl)-2-methylbicyclo[3.2.1]octan-6-yl)propanoate (5.219)



Chemical Formula: $C_{23}H_{31}NO_3$
Exact Mass: 369,2304
Molecular Weight: 369,4971

A magnetically stirred solution of **5.218** (2.7 g, 5.51 mmol), hypophosphorous acid (50% solution in water, 3.0 mL, 27.5 mmol), and triethylamine (4.2 mL, 30.3 mmol) in 1,4-dioxane (70 mL), was refluxed under a nitrogen atmosphere for 20 min. AIBN (181 mg, 1.1 mmol) was then added, and the reaction mixture was refluxed for 2 h. AIBN (181 mg, 1.1 mmol) was added again, and the reaction mixture was refluxed for a further 2 h. AIBN (181 mg, 1.1 mmol) was added again, and the reaction mixture was refluxed for one more hour. The reaction mixture was then cooled to room temperature and diluted with water. The resulting aqueous phase was extracted 3 times with diethyl ether and the combined organic phases were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent removed *in vacuo*. Flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether, 1:2 V/V) afforded **5.219** (1.8 g, 88%) as a very viscous colorless oil consisting of an inseparable mixture of 4 diastereoisomers (dr not determined).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 7.40–7.29 (m, 4H, 4 × C***H***-Ar), 7.28–7.20 (m, 1H, C***H***-Ar), 4.42–4.32 (m, 2H, C***H₂***Ph), 3.69–3.64 (m, 3H, $CO_2C\boldsymbol{H_3}$), 2.71–2.60 (m, 1H, $MeO_2CC\boldsymbol{H}_2CH_2$), 2.43–2.19 (m, 3H), 2.18–2.00 (m, 1H), 1.90–1.68 (m, 4H), 1.66–1.55 (m, 1H), 1.46–1.23 (m, 7H), 1.20 (br s, 1.5H, $C\boldsymbol{H}_3$), 1.19 (s, 0.8H, $C\boldsymbol{H}_3$), 1.18 (s, 0.7H, $C\boldsymbol{H}_3$), 1.16–1.08 (m, 1H).

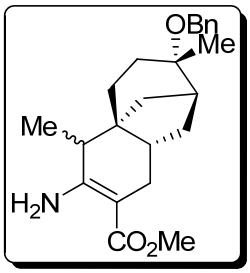
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 173.6 (C(O)O), 173.5 (C(O)O), 139.5 (C), 139.3 (C), 128.1 (4 × CH), 127.0 (CH), 126.9 (5 × CH), 122.3 (CN), 122.0 (CN), 75.8 (C), 75.7 (C), 62.9 (2 × CH_2), 51.4 (2 × CH_3), 45.4 (C), 45.2 (C), 43.7 (CH), 43.5 (CH), 41.8 (CH), 40.2 (CH), 35.6 (CH_2), 35.3 (CH_2), 35.0 (2 × CH_2), 33.2 (CH_2), 32.0 (2 × CH_2), 31.5 (CH_2), 30.9 (CH), 30.8 (CH), 29.1 (CH_2), 29.0 (CH_2), 28.1 (CH_2), 28.0 (CH_2), 22.3 (2 × CH_3), 14.2 (CH_3), 13.8 (CH_3).

IR (CCl_4): ν_{max} 3090, 3067, 3031, 2951, 2863, 2238, 2212, 1741, 1497, 1454, 1437, 1381, 1365, 1304, 1264, 1222, 1198, 1171, 1145, 1123, 1087, 1063, 1028, 988, 952.

MS (CI/NH_3): *m/z* 370 $[M + H]^+$, 387 $[M + NH_4]^+$.

HRMS (EI+): *m/z* $[M]^+$ calculated for $C_{23}H_{31}NO_3$: 369.2304; found 369.2306.

Methyl (4a*R*,7*S*,8*S*,9a*R*)-3-amino-7-(benzyloxy)-4,7-dimethyl-1,4,5,6,7,8,9,9a-octahydro-4a,8-methanobenzo[7]annulene-2-carboxylate (5.220)



Chemical Formula: $C_{23}H_{31}NO_3$
Exact Mass: 369,2304
Molecular Weight: 369,4971

To a magnetically stirred solution of **5.219** (220 mg, 0.595 mmol) in THF (12 mL), was added LiHMDS (1.06 M in THF/EB, 1.2 mL, 1.27 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 20 min and was then diluted with a saturated aqueous ammonium chloride solution, and the resulting layer was extracted 3 times with diethyl ether. The combined organic phases were washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and the solvent removed *in vacuo*. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/diethyl ether, 2:1 V/V) afforded **5.220** (81 mg, 37%) as a very viscous colorless oil consisting of an inseparable mixture of 2 diastereoisomers (dr = 70:30).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 7.39–7.31 (m, 4H, 4 × C***H***-Ar), 7.28–7.22 (m, 1H, C***H***-Ar), 4.44–4.36 (m, 2H, C***H₂***Ph), 3.68 (s, 3H, $CO_2C\boldsymbol{H_3}$), 2.59 (dd, J = 14.7, 6.1 Hz, 0.7H, C***H***$_2$CH), 2.34 (dd, J = 14.9, 5.8 Hz, 0.3H, C***H***$_2$CH), 2.24–2.18 (m, 1H), 2.17–2.09 (m, 1.3H), 1.99 (dd, J = 10.9, 1.6 Hz, 0.7H), 1.94–1.85 (m, 1.7H), 1.84–1.67 (m, 3.3), 1.53 (dt, J = 12.3, 5.0 Hz, 1H), 1.45–1.22 (m, 4H), 1.21 (s, 2.1H, C***H***$_3$), 1.20 (s, 0.9H, C***H***$_3$), 1.12 (d, J = 7.2 Hz, 3H, CHC***H₃***), 1.11–1.06 (m, 1H).

Major diastereoisomer:

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 169.7 (C(O)O), 164.4 (CNH_2), 140.0 (C), 128.2 (2 × CH), 127.1 (2 × CH), 126.9 (CH), 90.3 (C), 76.7 (C), 62.9 (CH_2), 50.2 (CH_3), 45.1 (C), 44.6 (CH), 43.6 (CH), 40.4 (CH), 37.8 (CH_2), 36.4 (CH_2), 30.8 (CH_2), 30.7 (CH_2), 28.0 (CH_2), 22.9 (CH_3), 11.1 (CH_3).

Minor diastereoisomer:

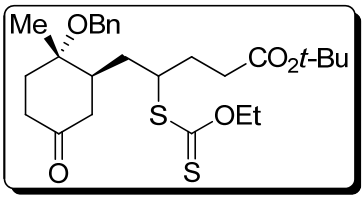
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 170.1 (C(O)O), 164.9 (CNH_2), 140.0 (C), 128.2 (2 × CH), 127.1 (2 × CH), 126.9 (CH), 89.5 (C), 76.7 (C), 62.9 (CH_2), 50.3 (CH_3), 45.1 (C), 44.3 (CH), 43.2 (CH), 41.1 (CH), 36.0 (CH_2), 35.5 (CH_2), 32.1 (CH_2), 31.5 (CH_2), 27.3 (CH_2), 22.8 (CH_3), 13.5 (CH_3).

IR (CCl_4): ν_{max} 3514, 3317, 3067, 3031, 2969, 2946, 2857, 1663, 1608, 1525, 1453, 1438, 1379, 1318, 1268, 1231, 1207, 1186, 1134, 1115, 1089, 1063, 1028.

MS (CI/NH_3): *m/z* 370 $[M + H]^+$, 387 $[M + NH_4]^+$.

HRMS (EI+): *m/z* $[M]^+$ calculated for $C_{23}H_{31}NO_3$: 369.2304; found 369.2305.

tert-Butyl 5-((1*R*,2*S*)-2-(benzyloxy)-2-methyl-5-oxocyclohexyl)-4-(ethoxycarbonothioylthio)pentanoate (5.222)



Chemical Formula: $C_{26}H_{38}O_5S_2$
Exact Mass: 494,2161
Molecular Weight: 494,7069

Following general procedure for radical addition, the reaction was carried out with a solution of **5.208** (2.3 g, 8.9 mmol) and **5.221** (4.2 g, 17.8 mmol), and the reaction was stopped after the addition of 25 mol % of DLP. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate, 20:3 V/V) afforded **5.222** (2.8 g, 64%, 86% based on recovered starting material) as a very viscous pale yellow oil consisting of an inseparable mixture of 2 diastereoisomers (dr ≈ 50:50).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 7.36–7.29 (m, 4H, 4 × C***H***-Ar), 7.29–7.22 (m, 1H, C***H***-Ar), 4.67–4.58 (m, 2H, $CH_3C\boldsymbol{H_2}OC(S)$), 4.56–4.47 (m, 2H, C$\boldsymbol{H_2}$Ph), 3.87–3.70 (m, 1H, C***H***SC(S)), 2.85 (dd, J = 14.6, 5.2 Hz, 1H, CHC$\boldsymbol{H_2}$C=O), 2.62–2.49 (m, 1H), 2.49–2.39 (m, 1H), 2.40–2.28 (m, 3H), 2.27–2.16 (m, 2H), 2.15–1.66 (m, 4H), 1.65–1.52 (m, 1H), 1.43 (s, 4.5H, C$\boldsymbol{H_3}$), 1.42 (s, 4.5H, C$\boldsymbol{H_3}$), 1.40 (2 × t, J = 7.2 Hz, 3H, C$\boldsymbol{H_3}CH_2OC(S)$), 1.37 (s, 1.5H, C$\boldsymbol{H_3}$), 1.35 (s, 1.5H, C$\boldsymbol{H_3}$).

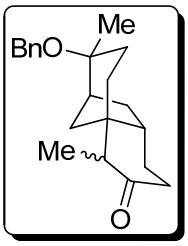
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 213.5 (C=S), 213.3 (C=S), 210.5 (C=O), 210.1 (C=O), 171.9 (2 × C(O)O), 138.9 (C), 138.8 (C), 128.2 (4 × CH), 127.2 (2 × CH), 127.0 (2 × CH), 126.9 (2 × CH), 80.4 (C), 80.3 (C), 75.6 (C), 75.4 (C), 69.9 (CH_2), 69.8 (CH_2), 63.1 (CH_2), 63.0 (CH_2), 48.9 (2 × CH), 42.2 (CH_2), 42.2 (CH), 41.8 (CH_2), 41.7 (CH), 37.3 (2 × CH_2), 35.9 (CH_2), 34.8 (CH_2), 33.0 (2 × CH_2), 32.6 (CH_2), 32.4 (CH_2), 31.3 (CH_2), 29.4 (CH_2), 27.9 (6 × CH_3), 20.3 (CH_3), 19.5 (CH_3), 13.6 (2 × CH_3).

IR (CCl_4): ν_{max} 3091, 3067, 3032, 2980, 2932, 2859, 1728, 1497, 1454, 1417, 1392, 1368, 1315, 1291, 1219, 1149, 1112, 1089, 1053, 1029, 1004.

MS (CI/NH_3): m/z 495 $[M + H]^+$, 512 $[M + NH_4]^+$.

HRMS (EI+): m/z $[M - SC(S)OEt]^+$ calculated for $C_{23}H_{33}O_4$: 373.2379; found 273.2383.

(4a*R*,7*S*,8*S*,9a*S*)-7-Ethoxy-4,7-dimethyl-octahydro-4a,8-methano-benzocyclohepten-3-one (5.215)



Chemical Formula: $C_{21}H_{28}O_2$
Exact Mass: 312,2089
Molecular Weight: 312,4458

A magnetically stirred solution of **5.220** (75 mg, 0.203 mmol) and KOH (10% in water, 5 mL) in methanol (5 mL) was refluxed for 2 hours. The reaction mixture was then cooled to room

temperature, diluted with water and the resulting phase was extracted 3 times with diethyl ether. The combined organic phases were washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and the solvent removed *in vacuo* to give **5.215** (25 mg, 39%) as a very viscous colorless oil consisting of an inseparable mixture of 2 diastereoisomers (dr = 69:31).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 7.43–7.35 (m, 4H, 4 × C***H***-Ar), 7.33–7.27 (m, 1H, C***H***-Ar), 4.45–4.40 (m, 2H, C***H₂***Ph), 2.58 (q, J = 6.7 Hz, 0.7H, C***H***CH_3), 2.44 (q, J = 6.7 Hz, 0.3H, C***H***CH_3), 2.42–2.25 (m, 3H), 2.22–2.08 (m, 1.3H), 2.05–1.72 (m, 4H), 1.71–1.55 (m, 1.3H), 1.54–1.45 (m, 1.7H), 1.43–1.30 (m, 2H), 1.27 (m, 3H, C***H₃***), 1.10 (d, J = 6.8 Hz, 0.9H, CHC***H***$_3$), 1.05 (d, J = 6.8 Hz, 2.1H, CHC***H***$_3$), 0.89–0.82 (m, 0.7H).

Major diastereoisomer:

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 215.5 (C=O), 139.8 (C), 128.3 (2 × CH), 127.1 (2 × CH), 127.0 (CH), 76.4 (C), 63.0 (CH_2), 50.1 (CH), 45.6 (CH), 45.3 (C), 41.7 (CH), 39.0 (CH_2), 38.3 (CH_2), 35.2 (CH_2), 29.9 (2 × CH_2), 27.4 (CH_2), 22.8 (CH_3), 9.1 (CH_3).

Minor diastereoisomer:

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ_C 214.3 (C=O), 139.8 (C), 128.3 (2 × CH), 127.1 (3 × CH), 76.3 (C), 63.0 (CH_2), 50.4 (CH), 47.5 (C), 43.9 (CH), 38.8 (CH), 37.1 (CH_2), 35.6 (CH_2), 32.6 (CH_2), 30.7 (CH_2), 29.5 (CH_2), 29.4 (CH_2), 22.7 (CH_3), 9.7 (CH_3).

IR (CCl_4): ν_{max} 3067, 3032, 2935, 2862, 1715, 1453, 1379, 1227, 1124, 1092, 1053, 1028.

MS (CI/NH_3): *m/z* 205 $[M - OBn]^+$, 222 $[M - HOBn + NH_4]^+$, 313 $[M + H]^+$, 330 $[M + NH_4]^+$.

HRMS (EI+): *m/z* $[M]^+$ calculated for $C_{21}H_{28}O_2$: 312.2089; found 312.2099.

Remerciements

Ce travail a été réalisé au laboratoire DCSO de l'Ecole Polytechnique sous la direction du Professeur Samir Zard. Je le remercie mille fois pour son accueil, sa confiance, ses conseils avisés, l'autonomie qu'il m'a accordée, sa gentillesse et son amitié.

J'adresse également mes remerciements les plus sincères à Gérard Cahiez, Donald Craig, Alain De Mesmaeker et Gwilherm Evano d'avoir accepté et pris le temps de juger ce travail.

Je remercie évidemment Béatrice Sire pour la relecture et les corrections de ce manuscrit. Béatrice, merci pour ta gentillesse et ta bonne humeur éternelles.

Merci aussi à Laurent d'avoir pris le temps de relire ma thèse et de la corriger. Je suis sûr que tu vas finir ta thèse en "toute beauté" l'"arziz" et que l'on se retrouvera peut-être sur un autre continent, l'"artisan" ! "Nickel–chrome" !

Merci également à Fabien pour ses conseils tout au long de ses trois années de thèse. Bon courage pour la suite, tu vas probablement encore trouver de très belles réactions avec l'or.

Merci Bill d'avoir repris la synthèse du maritimol, je suis sûr que tu vas faire des étincelles. J'espère pour toi que tu auras des réponses positives pour la suite de ta carrière in Oz.

Je remercie tous les membres du DCSO pour leur gentillesse, leurs blagues (souvent pas drôles) et leur aide précieuse. Plus qu'une formation scientifique, ces trois années ont été aussi une vraie aventure humaine où de nombreuses nationalités et personnalités différentes se sont côtoyées dans le respect et la bonne humeur (enfin la plupart du temps). Je vous félicite tous pour le spectacle qui était tout simplement excellent : bravo !

Je remercie vivement Marcel Alasia pour son aide et son accueil au sein du laboratoire d'hydrogénation (HP) de Sanofi–Aventis à Vitry-sur-Seine. Sans son aide et son matériel sophistiqué, nous n'aurions pu réaliser les hydrogénations sous hautes pressions ! Les réactions n'ont pas marché, mais on aura tout de même essayé et insisté !