



Cyclisation de Nazarov torquosélective assistée par un sulfoxyde chiral : élaboration stéréocontrôlée d'oxycyclopentanes polysubstitués

Erwann Grenet

► To cite this version:

Erwann Grenet. Cyclisation de Nazarov torquosélective assistée par un sulfoxyde chiral : élaboration stéréocontrôlée d'oxycyclopentanes polysubstitués. Génie chimique. Université Montpellier, 2016. Français. NNT : 2016MONT004 . tel-01542850

HAL Id: tel-01542850

<https://theses.hal.science/tel-01542850>

Submitted on 20 Jun 2017

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

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

THÈSE

Pour obtenir le grade de
Docteur

Délivré par l'Université de Montpellier

**Préparée au sein de l'école doctorale
Sciences Chimiques Balard
Et de l'unité de recherche IBMM-UMR5247**

Spécialité : Ingénierie Moléculaire

Présentée par Erwann GRENET

**Cyclisation de Nazarov torquosélective
assistée par un sulfoxyde chiral
Élaboration stéréocontrôlée
d'oxycyclopentanes polysubstitués**

Soutenue le 18 Novembre 2016 devant le jury composé de

Mr Jacques ROUDEN	Professeur, Université Caen-Normandie	Président du jury
Mme Catherine GUILLOU	Directrice de Recherche CNRS, ICSN Gif-sur-Yvette	Rapporteur
Mme Valérie DESVERGNES	Chargé de Recherche CNRS, Université Bordeaux	Examineur
Mr Éric LECLERC	Chargé de Recherche CNRS, ENSC Montpellier	Examineur
Mr Jean MARTINEZ	Professeur, Université Montpellier	Directeur de thèse
Mr Xavier SALOM-ROIG	Maître de Conférences, Université Montpellier	Encadrant de thèse



*À personne... À tout le monde...
mais plus particulièrement à mes parents
qui ont une part importante dans ce parcours.
À tous ceux que j'ai côtoyés le long du chemin.
Les vrais savent.*

"Ce n'est pas le doute, c'est la certitude qui rend fou."

Friedrich Nietzsche, *Ecce homo* (1888)

"La connaissance s'acquiert par l'expérience, tout le reste n'est que de l'information."

Albert Einstein

"La défaite est orpheline mais la victoire à mille pères."

Yousoupouha, *Dreamin'* (2012)

"Il est important de chercher de bonnes recettes en gardant à l'esprit qu'il n'y a pas de menu idéal"

Erwann Grenet (2015)

Remerciements

Merci aux *membres de ce jury*,

Merci à Mme **Catherine GUILLOU**, de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles, d'avoir accepté de juger ce travail de thèse et d'en être rapporteur. Qu'elle trouve ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

Merci à Mr **Jacques ROUDEN**, de l'Université de Caen-Normandie, de m'avoir donné, il y a quelques années, le virus de la chimie organique lors de ces enseignements à l'Ecole Nationale Supérieure d'Ingénieurs de Caen puis maintenant d'accepter d'évaluer ce travail de thèse. Qu'il trouve ici l'expression de ma profonde considération.

Mercis à Mme **Valérie DESVERGNES**, de l'Université de Bordeaux, et à Mr **Eric LECLERC**, de l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier, d'avoir accepté de siéger dans ce jury afin d'en examiner le travail de thèse.

Merci à Mr **Jean MARTINEZ**, de l'Université de Montpellier, de m'avoir permis d'intégrer son laboratoire de recherche.

Merci à **Xavier SALOM-ROIG**, de l'Université de Montpellier, d'avoir été le guide de ces trois années de thèse. Présent ou à distance, il a toujours été au près de moi au jour le jour. Sa façon de faire de la science a été pour moi un exemple. Qu'il sache que ce qu'il m'a transmis sera toujours présent lors du reste de ma carrière.

Merci à *mes compagnons de thèse*,

aux aînés tout d'abord,

Merci à **Guilhem CHAUBET**. Le Coluche, le Gad Elmaleh, le Thierry Le Luron du DAPP.

Merci à **Laure KONNERT**. Ton caractère, ton sourire et nos discussions, parfois animées, ont été pour moi forts agréables.

Merci à **Charlotte MARTIN**. Ta bonne humeur et les week-ends à Lasalle restent pour moi de supers souvenirs.

Merci à **Adeline RENÉ**. A tous nos souvenirs partagés, de vadrouilles, de repas, de soirées et tant d'autres.

ceux de la promotion 2016 ensuite,

Merci à **Mathéo BERTHET**. On a galéré ensemble pendant 3 ans et ce fût un plaisir !

Merci à **Emmanuelle CORDEAU**. Ta gaieté a été nécessaire à la vie du laboratoire.

Merci à **Maxime ROSSATO**. Mon Maximus, centurion à la masse, tes anecdotes croustillantes ont toujours été un délice.

aux petits qui vont bientôt passer à la casserole,

Mercis à **Mathieu ARRIBAT**, **Eva BEDNAŘOVA** et **Audrey BEILLARD**.

Merci à **Rosanna MARY**. Je te souhaite le meilleur pour ta thèse qui commence.

Merci à **Pierre MILBÉO**. Tous nos moments furent teintés de rire et d'humour (sauf un...). Débats, raisonnements scientifiques (parfois farfelus), comparaison de moustaches et splendides duos musicaux ont égayés mes nombreuses heures de travail au laboratoire. Il le fallait bien !

à ceux qui étaient plus loin,

Merci à **Aurore DRENEAU**. Ma cagole chinoise, j'ai apprécié nos moments de retrouvailles et la visite de l'Alsace avec toi.

Mercis à **Antonin CLEMENCEAU**, **Dylan DAGONEAU** et **Alexis PRIETO**. Ma Dream Team (et ce sera les seuls mots english de ce manuscrit) avec qui j'ai passé mes 3 ans à l'école et avec qui j'ai pu passer des supers week-ends pendant ces 3 ans de thèse.

Merci aux *permanents du laboratoire DAPP*,

Merci à **Xavier BANTREIL**. Aux déconnades pendant les heures de boulot et pendant les pots dont tu raffoles. Vivement, les prochaines discussions chimiques "enflammées".

Mercis à **Monique CALMÈS** et **Frédéric LAMATY**. Le duo de pipettes dont l'expérience et les conseils ont été pour moi d'une grande valeur.

Mercis à **Thomas-Xavier MÉTRO**, **Laure MOULAT**, **Nicolas PETRY** et **Emmanuelle RÉMOND**. Le partage de la zone géographique du laboratoire a été joyeux avec vous. Je vous remercie d'avoir supporté radio Nostalgie, et parfois mes jurons, avec le sourire.

Mercis à **Valérie ROLLAND**, **Sonia CANTEL** et **Béatrice ROY**. Elles m'ont permis de m'épanouir lors de mon monitorat qui fût, pour moi, une expérience enrichissante.

Mercis à **Florine CAVELIER**, **Evelina COLACINO** et **Isabelle PARROT**. Chacune, à leur façon, a toujours été à mon écoute et disponible pour me prodiguer leurs conseils. La fréquentation de ces dames fût très agréable.

Mercis à **Aurélien LEBRUN**, **Guillaume CAZALS** et **Tristan BELDI**. Leurs compétences en analyses ou en verrerie ont été d'une grande aide pour l'évolution de ce projet. La gentillesse dont ils ont fait preuve n'a que rajouté au plaisir de travailler avec eux.

Merci à **mes fréquentations externes**,

Merci à **Michaël TURCHI**, mon Pancho, avec qui j'ai partagé de superbes moments à Montpellier ou plus loin.

Mercis à **Saïd JEBORS**, **Baptiste LEGRAND** et **Loïc MATHIEU**. Les 2 premiers pour m'avoir permis d'enchaîner les buts, le 3^{ème} pour nos dégustations œnologiques et autres.

Préface

La chimie fait partie intégrante de la Nature et celle-ci est de loin la meilleure des chimistes. Il est donc impossible d'opposer les termes "naturel" à "chimique" mais plutôt différencier la chimie naturelle de la chimie artificielle (qui remplace la Nature par l'artifice). Ces deux chimies ne présentent en aucun cas une incompatibilité. Bien au contraire, elles sont en synergie bénéfique dans laquelle la Nature est une source d'inspiration pour la chimie artificielle et dans laquelle cette dernière tente de soulager la Nature des puisements incessants de l'Homme. L'usure de la Terre est la conséquence de l'augmentation soudaine de la population mondiale au cours du XXème siècle, à cela vient modestement s'ajouter les dérives méphitiques de la chimie artificielle.

Concernant les aspects pharmaceutiques de la chimie, il faut continuellement garder en tête qu'un médicament est avant tout décrit par son rapport d'activité sur toxicité. Si cette facette toxique est parfois dépassée par la nécessité d'apporter un traitement à un trouble mortel, elle est trop souvent oubliée par la masse consommatrice laissant cours à des abus nuisibles.

Sommaire

<i>Table des schémas/figures/tableaux</i>	<i>11</i>
<i>Abréviations et acronymes</i>	<i>19</i>
<i>Introduction générale.....</i>	<i>25</i>
<i>Chapitre 1 : État de la littérature sur la cyclisation de Nazarov</i>	<i>29</i>
I. Généralités sur la cyclisation de Nazarov.....	31
II. Aspects de la cyclisation de Nazarov.....	33
II.1. Choix du solvant et de l'acide.....	33
II.1.a Influence du solvant	33
II.1.b. Acide Brønsted / Lewis.....	33
II.1.c. Acide Fort / Faible	35
II.1.d. Catalytique / Stœchiométrie.....	36
II.2. Réactivité : influence des substituants	37
II.2.a. Effets stériques	37
II.2.b. Effets électroniques.....	38
...en position α	38
...en position β	39
II.3. Régiosélectivité.....	40
II.3.a. Contrôle de la régiosélectivité avec des groupements "sans trace"	40
II.3.b. Système polarisé	42
II.3.c. Cas particulier : un ester en position β'	47
II.4. Stéréoconvergence : isomérisation interne/externe.....	48
II.5. Stéréospécificité : règles de Woodward-Hoffmann	49
II.6. Torquosélectivité : contrôle de la stéréochimie absolue	50
III. Cyclisations de Nazarov asymétriques décrites dans la littérature	51
III.1. Source interne de chiralité	51
III.1.a. Transfert de chiralité tétragonale	51
...par un stéréocentre propre au substrat.....	51
...par un inducteur de chiralité dans le substrat.....	53
III.1.b. Transfert de chiralité axiale	57
III.1.c Transfert de chiralité tétragonale avec des substrats alléniques	58
III.2. Source externe de chiralité	60
III.2.a. Catalyseurs organométalliques : acides de Lewis chiraux	60
III.2.b. Organocatalyseurs chiraux	66

IV. Application de la réaction de Nazarov à la synthèse de produits naturels	69
IV.1. (±)- $\Delta^{9(12)}$ -Capnellène	69
IV.2. (±)-Silphinène.....	70
IV.3. (±)-Xanthocidine	70
IV.4. (-)-Cucumine H	71
V. Cyclisation de Nazarov interrompue	72
V.1. Avec un nucléophile intermoléculaire	73
V.2. Avec un nucléophile intramoléculaire	74
V.3. Avec l'acide de Lewis jouant le rôle de nucléophile	75
<u>Chapitre 2 : Stratégies de synthèse de divinylcétosulfoxydes</u>	77
I. Analyse rétrosynthétique	79
II. Obtention de sulfoxydes non-racémiques.....	80
II.1. Généralités sur les sulfoxydes.....	80
II.2. Oxydation énantiosélective	81
II.3. Dérivation-Substitution.....	81
II.3.a. Monosubstitution par un organomagnésien: Méthodes de Llera et Evans	82
II.3.b. Disubstitution d'oxyde d'oxathiazolidine: Méthodes de Wudl et Senanayake .	83
II.3.c. Méthode d'Andersen : Méthode utilisée dans nos travaux	84
III. Synthèse des esters non-commerciaux	86
III.1. Synthèse du DHP-carboxylate de méthyle 3	86
III.2. Synthèses des benzoates de méthyle 4 et 5.....	88
IV. Synthèse de β-cétosulfoxydes γ,δ-insaturés.....	89
IV.1. Exemples décrits dans la littérature.....	89
IV.2. Résultats dans la préparation de nos β -cétosulfoxydes γ,δ -insaturés	90
IV.3. Aspects mécanistiques.....	92
V. Synthèse de divinyl-β-cétosulfoxydes (DVCS) par une réaction de type Knoevenagel	94
V.1. Généralités sur la condensation de Knoevenagel	94
V.2. Variantes de la condensation de Knoevenagel	95
V.2.a. Promue par l'acétate d'ammonium.....	95
V.2.b. Réaction de Lehnert.....	96
V.3. Condensation de Knoevenagel appliquée aux β -cétosulfoxydes.....	97
V.3.a. Décrites dans la littérature	97
V.3.b. Réarrangement de Mislow-Evans.....	99
V.4. Synthèse de nos DVCS	100
V.4.a. Conditions opératoires et résultats.....	100
V.4.b. Détermination de l'isomérisation E.....	104
VI. Conclusion	105

Chapitre 3 : Inversion de torquosélectivité pour la cyclisation de Nazarov de substrats polarisés par un sulfoxyde homochiral 107

I. Introduction	109
II. Mise au point des conditions opératoires.....	111
III. Détermination structurale des diastéréoisomères A et B	114
III.1. Détermination analytique	114
III.1.a. Analyses de l'effet Overhauser nucléaire	114
III.1.b. Analyses de diffraction des rayons X.....	116
III.2. Détermination chimique	117
IV. Etude de l'étendue de la réaction à des substrats analogues.....	118
V. Étude mécanistique	120
V.1. Théorie HSAB	120
V.2. Proposition de mécanisme pour la cyclisation stéréodivergente de Nazarov.....	121
VI. Substrats de type cyclopentène et cyclohexène	123
VI.1. A cinq chaînons	123
VI.2. A six chaînons	124
VII. Conclusion.....	126

Chapitre 4 : Cyclisation de Nazarov torquosélective de substrats aromatiques polarisés par un sulfoxyde chiral..... 127

I. Introduction	129
II. Substrats phényles	130
III. Substrats hétéroaromatiques π-excédentaires à 5 chaînons.....	133
III.1. Branchés en position 2.....	133
III.2. Branchés en position 3.....	135
IV. Valorisation des indanones synthétisées	136
IV.1. Synthèse non-racémique d'agents anticancéreux dérivés de l'acide gallique.....	136
IV.2. Synthèse de tétrahydro-3 <i>H</i> -fluorén-3-one.....	137
IV.2.a. Alkylation de la cétosulfone 76 par addition-1,4 de la MVK	137
IV.2.b. Clivage du sulfonyle.....	139
IV.2.c. Annélation	139
V. Travaux concomitants et conclusion.....	140
V.1. Comparaison avec les travaux de Xun Sun	140
V.2. Conclusion	142

<i>Chapitre 5 : Élaboration de divers dihydropyrane-oxycyclopentanes fusionnés.....</i>	<i>143</i>
I. Composés d'intérêt dans le traitement de la maladie d'Alzheimer	145
II. Accès stéréocontrôlé à des dihydropyrane-cyclopenténols	146
II.1. Réduction diastéréosélective du carbonyle	146
II.1.a. Réduction stéréosélective de β -céto sulfoxydes dans la littérature.....	146
II.1.b. Résultats obtenus sur le substrat 39	148
II.1.c. Aspects mécanistiques de la réduction diastéréosélective du carbonyle	150
II.2. Réduction du groupement sulfoxyde / Tentative d'époxydation	151
II.3. Clivage du groupement sulfoxyde	152
II.3.a. Tentative de clivage sur le sulfinylalcool	153
II.3.b. Protection de l'alcool	153
II.3.c. Clivage du sulfoxyde/sulfure sur l'alcool protégé 82	154
III. Accès stéréocontrôlé à des dihydropyrane-cyclopenténones ramifiées.....	155
III.1. Alkylation de la céto sulfone 43 par substitution nucléophile.....	155
III.1.a. Alkylation d' α -céto sulfones dans la littérature.....	155
III.1.b. Résultats d'alkylation de la céto sulfone 43	155
III.2. Clivage du groupement sulfonyle / Épimérisation de l'ester <i>tert</i> -butylique 86	157
IV. Conclusion	158
<i>Conclusion générale et perspectives</i>	<i>159</i>
<i>Partie expérimentale.....</i>	<i>163</i>
<i>Références bibliographiques.....</i>	<i>219</i>

Table des schémas/figures/tableaux

Schéma 1 : Résumé des chapitres de cette thèse de doctorat	28
Schéma 2 : Réaction originelle de la cyclisation de Nazarov	31
Schéma 3 : Réaction générale de la cyclisation de Nazarov	31
Schéma 4 : Conformères d'une divinylcétone	32
Schéma 5 : Mécanisme de la cyclisation de Nazarov	32
Schéma 6 : Comparaison acide de Brønsted / Lewis.....	33
Schéma 7 : Cyclisation de Nazarov douce par C. Prandi	35
Schéma 8 : Cyclisation de Nazarov avec un complexe d'iridium par A. Frontier	35
Schéma 9 : Premier exemple de catalyse pour la cyclisation de Nazarov par S. Denmark.....	36
Schéma 10 : Effet stérique des α -substitutions	37
Schéma 11: Dispositions interne/externe des divinylcétones	37
Schéma 12 : Stabilisation du cation oxyallyle par un groupement alkoxy.....	38
Schéma 13 : Double site de chélation du substrat de Nazarov	38
Schéma 14 : Régioisomérisation possible de la cyclisation de Nazarov.....	40
Schéma 15 : Régiosélectivité de la cyclisation de Nazarov par S. Denmark	41
Schéma 16 : Régiosélectivité de la cyclisation de Nazarov par C. Johnson.....	41
Schéma 17 : Régiosélectivité de la cyclisation de Nazarov par J. Ichikawa	42
Schéma 18 : Systèmes polarisés préliminaires	42
Schéma 19 : Régiosélectivité de la réaction polarisée de Nazarov	43
Schéma 20 : Régioisomérisation des travaux d'A. Frontier.....	45
Schéma 21 : Tentatives de cyclisation de divinylcétones α' -soufrées par A.-X. Wu.....	46
Schéma 22 : Régiospécificité des travaux de G. Sudhakar	47
Schéma 23 : Preuve de la stéréoconvergence par F. West.....	48
Schéma 24 : Preuve de la stéréoconvergence par A. Frontier.....	48
Schéma 25 : Stéréospécificité de la cyclisation 4π	49
Schéma 26 : Conservation de la symétrie des orbitales	49
Schéma 27 : Torquosélectivité de l'électrocyclisation 4π	50
Schéma 28 : Sélectivité cis/trans pour la cyclisation de Nazarov.....	50
Schéma 29 : Transfert de chiralité tétragonale par S. Denmark.....	51
Schéma 30 : Induction chirale avec le 8-phénylmenthol par L. Pridgen.....	53
Schéma 31 : Sélectivité cis/trans observée par B. Flynn.....	54
Schéma 32 : Cyclisation de Nazarov avec un sulfoxyde chiral, concomitante à nos travaux ..	56
Schéma 33 : Cyclisation modifiée de Nazarov originelle par M. Tius.....	57
Schéma 34 : Conditions réactionnelles et mécanisme proposé de M. Tius.....	58
Schéma 35 : Auxiliaires d'hexoses et de camphre pour une cyclisation énantiosélective	59
Schéma 36 : Amélioration des auxiliaires d'hexoses par M. Tius.....	59
Schéma 37 : Cyclisation de Nazarov énantiosélective par D. Trauner	61
Schéma 38 : Transfert de proton énantiosélectif par D. Trauner.....	62

Schéma 39 : Cyclisation de Nazarov énantiosélective de cétones cycliques par Y. Tang.....	62
Schéma 40 : Cyclisation de Nazarov énantiosélective de cétones acycliques par Y. Tang.....	63
Schéma 41 : Conditions et mécanisme de la réaction de Tius-Nazarov	67
Schéma 42 : Cyclisation énantioélective de Nazarov avec le catalyseur d'Hatakeyama	68
Schéma 43 : Synthèse racémique du ($\pm$)- $\Delta^{9(12)}$ -Capnellène via une cyclisation de Nazarov.....	69
Schéma 44 : Synthèse racémique du ($\pm$)-Silphinène via une cyclisation de Nazarov	70
Schéma 45 : Synthèse racémique de la ($\pm$)-Xanthocidine via une cyclisation de Nazarov	70
Schéma 46 : Synthèse de la (-)-Cucumine H via une cyclisation de Nazarov modifiée	71
Schéma 47 : Interruption réductrice d'une cyclisation de Nazarov.....	73
Schéma 48 : Interruption par cycloaddition [3+2].....	73
Schéma 49 : Interruption par une réaction homologue à celle de Mukaiyama.....	73
Schéma 50 : Interruption par cycloaddition [4+3] intramoléculaire	74
Schéma 51 : Polycyclisation en cascade initiée par une cyclisation de Nazarov.....	74
Schéma 52 : Interruption par substitution électrophile aromatique.....	74
Schéma 53 : Interruption par halogénéation	75
Schéma 54 : Rétrosynthèse des DVCS	79
Schéma 55 : Obtention du (R)-MpTSO par Evans et Llera.....	82
Schéma 56 : Obtention du (R)-MpTSO par Wudl.....	83
Schéma 57 : Obtention du (R)-MpTSO par Senanayake.....	83
Schéma 58 : Synthèse du (R)-MpTSO lors de nos travaux.....	85
Schéma 59 : Synthèse de l'ester DHP par D. Clive	86
Schéma 60 : Synthèse de l'ester DHP par D. Leonori.....	86
Schéma 61 : Obtention de la bis-(3,4-dihydro-2H-pyran-6-yl)méthanone.....	87
Schéma 62 : Première stratégie de synthèse de l'ester DHP.....	87
Schéma 63 : Seconde stratégie de synthèse de l'ester DHP.....	88
Schéma 64 : Synthèse de l'ester 4	88
Schéma 65 : Synthèse de l'ester 5	88
Schéma 66 : Étude de la température sur la formation du γ,δ -ène- β -céto sulfoxyde CXXXII ...	89
Schéma 67 : Stratégie imidazolidine décrite par Solladié	90
Schéma 68 : Synthèse de la (R)-1-(p-tolylsulfinyl)but-3-en-2-one par S. Raghavan	90
Schéma 69 : Échecs de la condensation du (R)-MpTSO sur acrylate/crotonate de méthyle ...	91
Schéma 70 : Mécanisme de la formation à partir d'esters énoles	92
Schéma 71 : Action du LDA sur un ester énoles.....	92
Schéma 72 : Mécanisme de formation de β -céto sulfoxydes à partir d'esters non-énoles.....	93
Schéma 73 : Réaction originelle de la condensation de Knoevenagel	94
Schéma 74 : Réaction générale de la condensation de Knoevenagel	94
Schéma 75 : Mécanisme de la condensation de Knoevenagel.....	95
Schéma 76 : Mécanisme de la condensation promue par l'acétate d'ammonium.....	96

Schéma 77 : Mécanisme de la réaction de Lehnert.....	96
Schéma 78 : Observations de stéréospécificité / stéréosélectivité par Tanikaga	98
Schéma 79 : Arylidénation de β -céto sulfoxyde par J. Pfister	98
Schéma 80 : Méthylénation de β -céto sulfoxyde par J. García-Ruano.....	98
Schéma 81 : Isomérisation / Réarrangement de Mislow-Evans.....	99
Schéma 82 : Stratégie de synthèse de DVCS	101
Schéma 83 : Mécanisme de la dégradation d'Hofmann conduisant aux DVCS	102
Schéma 84 : Clivage de la liaison C-S des composés 39 et 40	117
Schéma 85 : Oxydation du sulfoxyde des composés 39 et 40	117
Schéma 86 : Proposition de mécanisme pour la cyclisation avec $AlCl_3$	121
Schéma 87 : Proposition de mécanisme pour la cyclisation avec ZnI_2	122
Schéma 88 : Cyclisation interrompue par un ion chlorure du substrat 22	123
Schéma 89 : Oxydation du mélange de régioisomères 59	125
Schéma 90 : Cyclisation du substrat 3-furanique 38.....	135
Schéma 91 : Obtention des (-)-indanones 74 et 75 optiquement pures	136
Schéma 92 : Forme limite et forme hybride de résonance des sulfinylcyclopenténones	137
Schéma 93 : Élimination menant au composé 78	138
Schéma 94 : Clivage / Épimérisation menant au composé 79	139
Schéma 95 : Tentative d'annélation de la dione 79	139
Schéma 96 : Séquence réactionnelle de Xun Sun	140
Schéma 97 : Mécanismes des réductions stéréosélectives de β -céto sulfoxydes	147
Schéma 98 : Réduction d'un β -céto sulfoxyde cyclique par J. García Ruano	147
Schéma 99 : Réductions diastéréodivergentes du substrat 39	149
Schéma 100 : Mécanisme de la réduction du composé 39 par le DIBAL-H.....	150
Schéma 101 : Mécanisme de la réduction du composé 39 par le $NaBH_4$	150
Schéma 102 : Formation d'époxyde à partir d'un β -hydroxysulfoxyde par Solladié.....	151
Schéma 103 : Désoxygénation du composé 80	151
Schéma 104 : Mécanisme de désulfuration/désulfoxydation par nickel de Raney.....	152
Schéma 105 : Désulfoxydation du composé 81	153
Schéma 106 : Réarrangement du radical menant à la cétone 41	153
Schéma 107 : Protection de l'hydroxyle du composé 81	153
Schéma 108 : Désulfuration du composé 82	154
Schéma 109 : Allylation par M-Y. Chang	155
Schéma 110 : Mécanisme de l'allylation diastéréosélective	156
Schéma 111 : Clivage du sulfonyle / Épimérisation.....	157
Schéma 112 : Résumé des synthèses décrits dans le chapitre 5	158
Schéma 113 : Perspectives de ces travaux de doctorat	162

Figure 1 : Oxycyclopentanes α,β -insaturés	27
Figure 2 : Produits naturels présentant un motif oxycyclopentane α,β -insaturé	28
Figure 3 : Notations utilisées pour la cyclisation de Nazarov.....	33
Figure 4 : Divinylcétone polarisée développée par A. Frontier.....	43
Figure 5 : Thiourée bifonctionnelle utilisée par M. Tius	67
Figure 6 : Mécanisme de la cyclisation de Nazarov interrompue	72
Figure 7 : Représentations de la liaison soufre-oxygène.....	80
Figure 8 : Inversion de configuration du sulfoxyde	80
Figure 9 : Chronologie des agents dérivants dans la littérature	82
Figure 10 : Schéma de l'épimérisation mise au point par G. Solladié	84
Figure 11 : Structure RX des composés 16, 25 et 28	104
Figure 12 : Détermination par RMN de la configuration E.....	104
Figure 13 : Inspiration des divinylcétones conçues par A. Frontier	109
Figure 14 : Produits naturels présentant un motif cyclopenténone-dihydropyrane fusionné	109
Figure 15 : Produits naturels présentant un motif α -alkoxycyclopenténone	110
Figure 16 : Couplages dans l'espace des H_{arom} pour les deux diastéréoisomères	114
Figure 17 : Couplages dans l'espace des H_a/H_e pour les deux diastéréoisomères	115
Figure 18 : Corrélations NOESY dia A/B.....	115
Figure 19 : Structure RX de 39 révélant la configuration absolue des carbones α' et β'	116
Figure 20 : Configuration absolue des carbones α' et β' de 40.....	116
Figure 21 : Classification des sites basiques des substrats 15-22	120
Figure 22 : Cyclisation de Nazarov formant différents systèmes bicycliques fusionnés	123
Figure 23 : Structure RX de 58.....	124
Figure 24 : Structure RX de 61.....	125
Figure 25 : Structure du pauciflorol F.....	129
Figure 26 : Structure d'un analogue de strigolactone.....	129
Figure 27 : Structure d'un précurseur de la roséophiline	129
Figure 28 : Exemplification de substrats contenant un aromatique/hétéroaromatique	130
Figure 29 : Pseudo-énantiomère 71	132
Figure 30 : Composés anti-Alzheimer possédant un motif dihydropyrane-cyclopenténol.....	145
Figure 31 : Structure RX de l'épimère 81.....	149
Figure 32 : Structure RX du composé 85.....	156

Tableau 1 : Cyclisation de Nazarov par un couple acide de Lewis/Brønsted	34
Tableau 2 : Calculs DFT par S. Mondal	39
Tableau 3 : Variation de l'EDG et du substituant R par A. Frontier.....	44
Tableau 4 : Étude de l'influence des EWG par A. Frontier.....	45
Tableau 5 : Transfert de chiralité tétragonale par C. Prandi.....	52
Tableau 6 : Cyclisation de Nazarov avec oxazolidinones par L. Pridgen	53
Tableau 7 : Cyclisation de Nazarov torquosélective par B. Flynn.....	55
Tableau 8 : Cyclisation de Nazarov énantiosélective par V. Aggarwal	60
Tableau 9 : Cyclisation de Nazarov énantiosélective par A. Togni.....	63
Tableau 10 : Cyclisation de Nazarov énantiosélective par V. Rawal.....	64
Tableau 11 : Cyclisation de Nazarov avec substrats "non-activés" par V. Rawal	65
Tableau 12 : Cyclisation de Nazarov énantiosélective par M. Rueping	66
Tableau 13 : Récapitulatif de la littérature sur la synthèse du (R)-MpTSO.....	85
Tableau 14 : Conditions et rendements des β -céto sulfoxydes γ,δ -insaturés obtenus	91
Tableau 15 : Alkylidénation/arylidénation de β -céto sulfoxydes par R. Tanikaga.....	97
Tableau 16 : Tests de synthèse de 10 au ChemSpeed ASW2000	100
Tableau 17 : Tests bis de synthèse de 10 au ChemSpeed ASW2000.....	101
Tableau 18 : Résumé des DVCS obtenus	103
Tableau 19 : Essais de différents acides de Lewis pour la cyclisation du substrat 15	111
Tableau 20 : Optimisation des conditions réactionnelles avec ZnI_2 , $ZnCl_2$ et $AlCl_3$	112
Tableau 21 : Résultats de la cyclisation de Nazarov à partir des substrats 15-21 avec $AlCl_3$	118
Tableau 22 : Résultats de la cyclisation de Nazarov à partir des substrats 15-21 avec ZnI_2	119
Tableau 23 : Résultats de cyclisation des substrats cyclohexéniques 24 et 25	124
Tableau 24 : Résultats de la cyclisation de Nazarov de substrats aromatiques	131
Tableau 25 : Cyclisation de substrats hétéroaromatiques branchés en 2.....	133
Tableau 26 : Cyclisation de composés 2-furaniques par l'acide triflique	134
Tableau 27 : Tentatives de cyclisation de 37 avec différents acides.....	134
Tableau 28 : Addition-1,4 diastéréosélective de la céto sulfone 36 sur la MVK	138
Tableau 29 : Étude d'optimisation de la cyclisation de Nazarov par X. Sun	141
Tableau 30 : Exemplification de la cyclisation de Nazarov par X. Sun	141
Tableau 31 : Réduction diastéréosélective du β -céto sulfoxyde X par G. Solladié	146
Tableau 32 : Réduction diastéréosélective du γ -alkoxy- β -céto sulfoxyde par G. Solladié	148
Tableau 33 : Réduction du composé 39 en fonction de l'hydrure employé	148
Tableau 34 : Alkylation/allylation de la céto sulfone 43	155

Abréviations et acronymes

A

ACN :	acétonitrile
Ac :	acétyle
afd :	anhydre fraîchement distillé
Ar :	aromatique

B

Bn :	benzyle
box:	bisoxazoline
Bu :	butyle

C

Cbz :	carboxybenzyle
CHX :	cyclohexényle
CPT :	cyclopentényle

D

DBU :	1,8-diazabicyclo[5.4.0] undéc-7-ène
DCE :	dichloroéthane
DCM :	dichlorométhane
DEPT :	distortionless enhanced by polarization transfer (sans distorsion renforcée par transfert de polarisation)
DHP :	dihydropyranyle
dia :	diastéréoisomère
DIBAL-H:	diisobutylaluminium hydride
DIPA :	diisopropylamine
DMC :	diméthylcarbonate
DMF :	diméthylformamide
DVCS :	divinylcétosulfoxyde

E

EDG :	electron donating group (groupement électrodonneur)
ed :	excès diastéréomérique
ee :	excès énantiomérique
Et :	éthyle
éq. :	équivalent
EWG :	electron withdrawing group (groupement électroattracteur)

#

h :	heure(s)
HPLC :	high performance liquid chromatography (chromatographie liquide à haute performance)
HSAB :	hard and soft acids and bases (acides et bases durs et mous)
Hz :	hertz

7

Imid. :	imidazole
<i>i</i> Pr :	isopropyle
IR :	infra-rouge
IUPAC :	International Union of Pure and Applied Chemistry (Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée)

7

j :	jour(s)
-----	---------

L

LC-MS :	liquid chromatography-mass spectrometry (chromatographie liquide-spectrométrie de masse)
LDA :	lithium diisopropylamidure

m

<i>m</i> -CPBA :	acide <i>mé</i> ta-chloroperbenzoïque
MDOP :	méthylènedioxyphényle
Me :	méthyle
min :	minute(s)
MOM :	méthoxyméthylether
<i>Mp</i> TSO :	méthyl- <i>para</i> -tolylsulfoxyde
Ms :	mésyle
MVK :	methylvinylketone (méthylvinylcétone)

n

n :	nuit
<i>n</i> Bu :	<i>n</i> -butyle
NOE :	nuclear overhauser effect (effet overhauser nucléaire)
NPS :	Nazarov polarisée par sulfoxyde

o

<i>o</i> NP :	<i>ortho</i> -nitrophényle
---------------	----------------------------

P

Ph :	phényle
<i>p</i> BP :	<i>para</i> -bromophényle
<i>p</i> CP :	<i>para</i> -chlorophényle
<i>p</i> MP :	<i>para</i> -méthoxyphényle
<i>p</i> NP :	<i>para</i> -nitrophényle
ppm :	partie par million
<i>p</i> Tol :	<i>para</i> -tolyle
pybox :	pyridine-bisoxazoline

R

rdt :	rendement
rd :	<i>ratio</i> diastéréomérique
re :	<i>ratio</i> énantiomérique
R _f :	retardation factor (rapport frontal)
RMN :	résonance magnétique nucléaire
rr :	<i>ratio</i> régioisomérique

T

<i>t</i> Bu :	<i>tert</i> -butyle
TA :	température ambiante
T _f :	température de fusion
TFA :	acide trifluoroacétique
THF :	tétrahydrofurane
tox:	trioxazoline
Ts :	tosyle

Introduction générale

Le chimiste organicien a pour désir de copier les multiples synthèses effectuées par la Nature. De par l'infinité de produits issus de sa faune ou de sa flore, autant terrestre que marine, Elle nous offre des pistes pour résoudre les problèmes de santé qui menacent depuis toujours les civilisations.

Pour pouvoir répondre à la demande en quantité sans épuiser les ressources de la Nature, le chercheur en chimie organique n'a de cesse de développer de nouvelles méthodologies de synthèse pour accéder à ces produits naturels et à leurs analogues.

Nombre de ces produits possèdent une caractéristique appelée chiralité. Ce concept relate l'aspect asymétrique pouvant exister pour un élément. Pour une molécule, cela se traduit par une géométrie exacte des atomes dans l'espace.

La chiralité moléculaire est un élément crucial jouant un rôle essentiel dans la science et la technologie. Un grand nombre des fonctions biologiques sont dépendantes de cette chiralité des molécules. Une grande variété des fonctions du métabolisme et des réponses biologiques ont lieu grâce à la reconnaissance de certains substrats possédant une chiralité spécifique. Un triste exemple de la relation existant entre l'activité pharmacologique et la chiralité est la thalidomide commercialisée en 1957 sous forme racémique. L'énantiomère *R* de la thalidomide possède des propriétés sédatives, tandis que l'énantiomère *S* provoque des cas de malformations chez les nouveau-nés.

Afin de rendre un calque fidèle de la Nature, il est indispensable de satisfaire à des synthèses de composés énantiomériquement purs. La synthèse asymétrique, qui a pris son essor ces dernières décennies, a pour défi de répondre à cette nécessité.

L'objectif de ces travaux de recherche de doctorat a été l'obtention d'**oxycyclopentanes α,β -insaturés** aux centres asymétriques contrôlés. Ces cycles carbonés à cinq centres englobent trois familles de composés : les cyclopenténones, les alkylidènegcyclopentanones et les cyclopenténols (Figure 1).

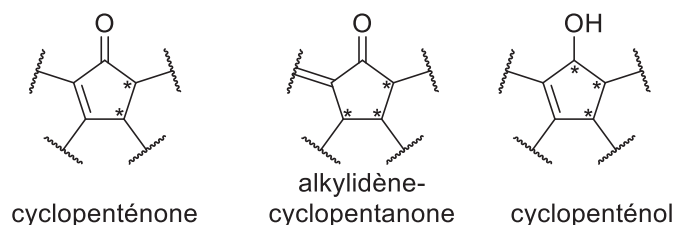


Figure 1 : Oxycyclopentanes α,β -insaturés

Ces carbocycles se retrouvent dans de nombreux composés naturels d'intérêt, notamment, deux antibiotiques, l'un de type cyclopentanoïde (méthylénomycine B) et l'autre diterpénoïde (guanacastépène A) extrait d'un champignon provenant du Guanacaste, une province du Costa-Rica. Ce motif se retrouve aussi dans la *cis*-jasmone qui donne à la fleur de jasmin son odeur ou la céphalotaxine, un alcaloïde extrait de conifères, en voie de disparition, originaires du sud de la Chine (Figure 2).

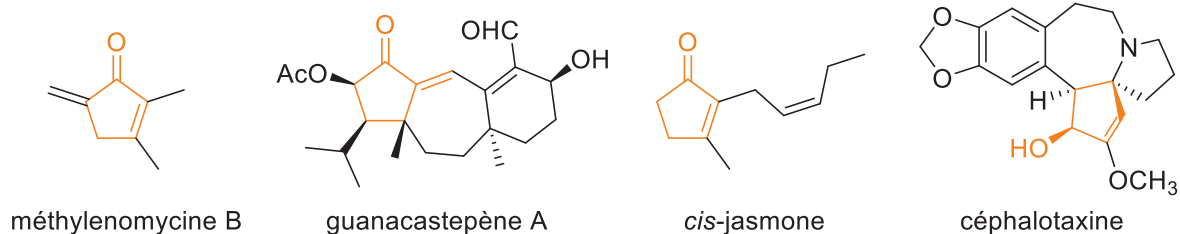


Figure 2 : Produits naturels présentant un motif oxycyclopentane α,β -insaturé

Le travail rapporté dans ce mémoire concerne la cyclisation de Nazarov polarisée où les substrats de départ possèdent un sulfoxyde homochiral comme groupement activant.

Ainsi, dans un premier temps, nous avons fait appel à cet auxiliaire soufré dans le but d'étudier la torquosélectivité de l'électrocyclisation afin de pouvoir contrôler la stéréochimie des substituants du cycle penténique.

Dans un deuxième temps, nous avons employé diverses réactions propres à la chimie des groupements sulfoxydes afin de fonctionnaliser les substrats cycliques et ainsi accéder à des cyclopentènes polysubstitués.

Le Schéma 1 esquisse les chapitres qui seront abordés dans ce manuscrit.

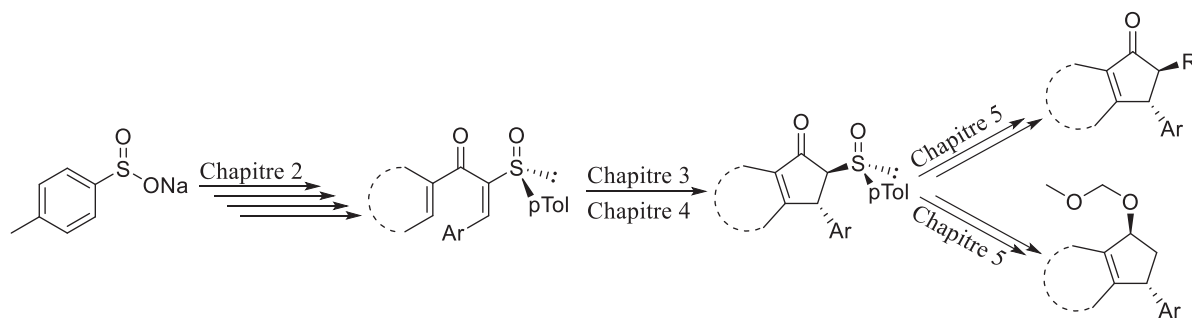


Schéma 1 : Résumé des chapitres de cette thèse de doctorat

Nota bene : Dans ce mémoire de thèse, les composés seront dénommés avec une numérotation romaine pour les composés issus de la littérature et une numérotation arabe pour les composés synthétisés lors de ces travaux de doctorat.

Les symboles --- et --- sont représentatifs d'un mélange racémique contrairement aux symboles --- et --- qui représentent un composé énantiomériquement pur.

Chapitre 1 : État de la littérature sur la cyclisation de Nazarov

I. Généralités sur la cyclisation de Nazarov

La cyclisation de Nazarov fait partie de la famille des réactions électrocycliques. Elle a été, à l'origine, découverte par le chimiste russe Ivan N. Nazarov¹ en 1941, lors de ses travaux sur l'hydratation d'alcyne. Ainsi, l'alcyne divinyle **I** soumis à l'action du sulfate de mercure et de l'acide sulfurique concentré dans un mélange méthanol/eau a fourni la cyclopenténone **II** (Schéma 2).

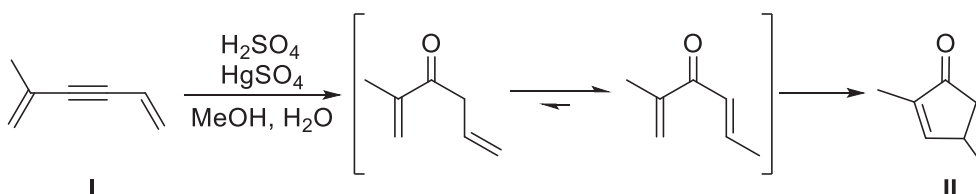


Schéma 2 : Réaction originelle de la cyclisation de Nazarov

Comme toutes les réactions électrocycliques, la cyclisation de Nazarov est une transformation synthétique puissante qui permet la création d'une liaison carbone-carbone par simple réorganisation orbitale.

Dans la pratique, il s'agit d'une réaction, catalysée par un acide de Brønsted ou de Lewis, permettant l'accès à des cyclopenténones à partir de divinylcétones (ou diénones) (Schéma 3).

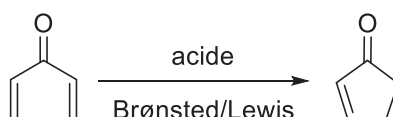


Schéma 3 : Réaction générale de la cyclisation de Nazarov

Le mécanisme de cette transformation a été mis en évidence par Shoppee² en 1969. La cyclisation nécessite une conformation *s-trans/s-trans*, parfois appelée conformation en U (Schéma 4).

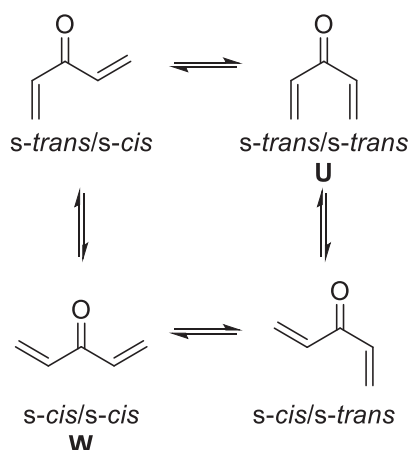


Schéma 4 : Conformères d'une divinylcétone

D'un point de vue mécanistique (Schéma 5), l'activation du carbonyle (1) par l'acide de Lewis/Brønsted conduit au cation oxonium correspondant pour lequel la forme de cation pentadiényle est favorisée. Ce dernier subit une cyclisation à 4 électrons π (2) pour former un cation oxyallyle. Cette électrocyclisation est ensuite suivie de l'élimination d'un proton (3) en position β du carbonyle afin de produire un énol/énolate insaturé. Finalement, une prototropie (4) fournit la cyclopenténone, avec restitution de l'acide de Lewis le cas échéant.

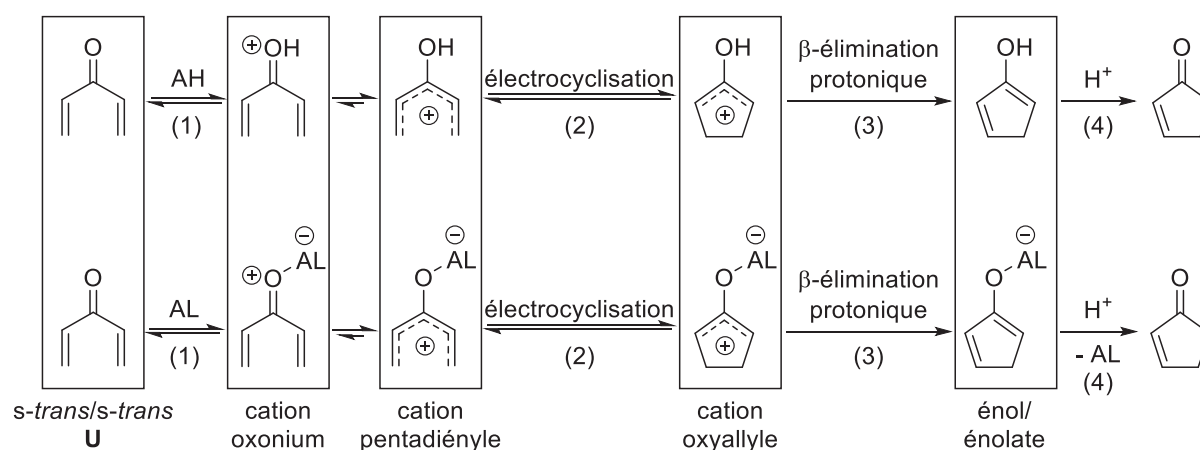


Schéma 5 : Mécanisme de la cyclisation de Nazarov

Dans le but de rendre cette réaction intéressante d'un point de vue synthétique, il faut pouvoir contrôler la **réactivité**, la **régiochimie** ainsi que la **stéréochimie** de la réaction, dans le cas de présence de centres stéréogènes. La suite de ce chapitre recense les travaux du monde scientifique étudiant ces paramètres pour la cyclisation de Nazarov.

II. Aspects de la cyclisation de Nazarov

Afin de faciliter la compréhension, les différentes positions des divinylcétones seront désignées par les lettres grecques α et β (α' et β' dans le cas de divinylcétones non-symétriques) (Figure 3).

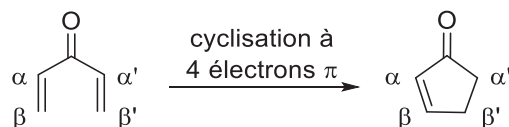


Figure 3 : Notations utilisées pour la cyclisation de Nazarov

II.1. Choix du solvant et de l'acide

II.1.a Influence du solvant

Les intermédiaires de la réaction de Nazarov présentant des charges électroniques, les solvants légèrement polaires aprotiques sont supposés être de meilleurs milieux pour le déroulement de la réaction. Les solvants usuels sont donc les solvants chlorés (dichlorométhane, 1,2-dichloroéthane et chloroforme). Quelques exemples de cyclisation de Nazarov ont été réalisés dans l'acétonitrile, le nitroéthane ou le toluène.

II.1.b. Acide Brønsted / Lewis

En ce qui concerne l'acide choisi pour la cyclisation, il est intéressant de comparer les acides de Lewis aux acides de Brønsted. La différence primordiale porte sur le caractère cinétique ou thermodynamique de la prototropie. Les acides de Brønsted semblent être plus propices à une prototropie rapide, donc à caractère cinétique menant aux composés *cis*. Toutefois, la majorité des cas de cyclisation de Nazarov mène aux composés les plus stables thermodynamiquement, c'est-à-dire, à des *trans* cyclopenténones α',β' -disubstituées.

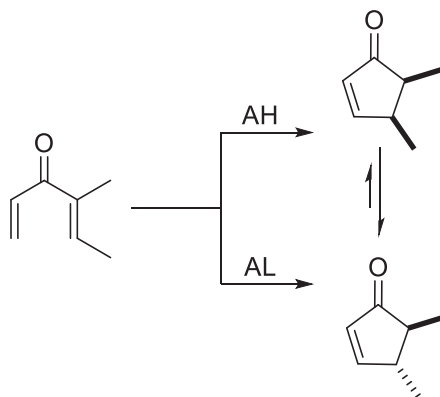
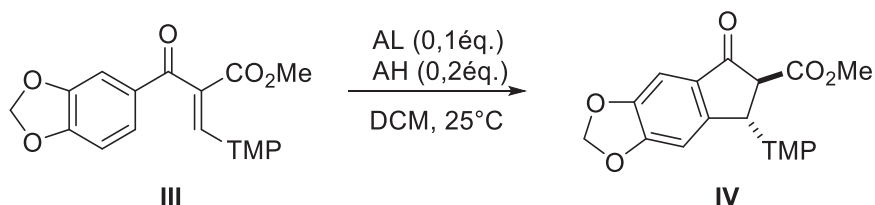


Schéma 6 : Comparaison acide de Brønsted / Lewis

Bien que la quasi-totalité des cyclisations de Nazarov soit promue uniquement par l'un des deux types d'acides, récemment, des chimistes chinois³ ont développé une stratégie "acide binaire". Ils étudient la conversion de l'aryl-vinylcétone **III** en indanone **IV** et mettent en évidence l'impact de l'acide diphenylphosphorique (DPP) associé à un acide de Lewis (Tableau 1).



Entrée	AL	AH	t (h)	Conversion (%)
1	-	DPP	24	0
2	Cu(OTf) ₂	-	72	traces
3	Cu(OTf) ₂	DPP	24	92
4	In(OTf) ₃	-	72	> 99
5	In(OTf) ₃	DPP	0,2	> 99

Tableau 1 : Cyclisation de Nazarov par un couple acide de Lewis/Brønsted

Utilisé seul, le DPP ne conduit à aucune cyclisation (entrée 1). Associé à un acide de Lewis, tel que le triflate de cuivre (II) ou le triflate d'indium (III), le DPP a la capacité d'augmenter la conversion (entrées 2 et 3) et de diminuer le temps de réaction (entrée 4 et 5).

II.1.c. Acide Fort / Faible

La force d'un acide de Brønsted correspond à la labilité du proton, tandis que celle d'un acide de Lewis réside dans sa capacité à se coordiner, par le biais de sa case quantique vide, à une base de Lewis. Un acide fort (TFA, BF_3 , TiCl_4 , AlCl_3 , etc) présente une réactivité accrue et tend à promouvoir plus aisément la cyclisation de Nazarov.

Toutefois, cette forte réactivité peut engendrer des réactions secondaires non-désirées. C'est pourquoi il peut être intéressant de développer des cyclisations dites "douces", comme par exemple la cyclisation mise au point par Crisina Prandi⁴ mettant en jeu l'Amberlyst 15, une résine distributrice de protons, transformant efficacement le triène **V** en bicycle **VI** (Schéma 7).

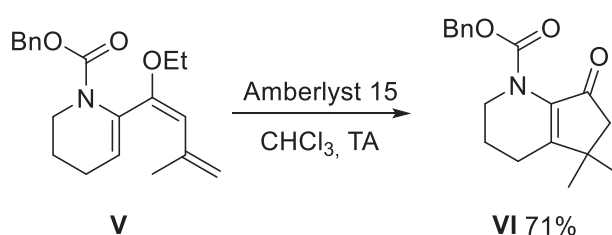


Schéma 7 : Cyclisation de Nazarov douce par C. Prandi

La réactivité décline lorsque la cyclisation nécessite une rupture de l'aromaticité. Certaines cyclisations avec des groupements aryles requièrent des acides de Lewis plus puissants comme le complexe bicationique d'iridium (III) **VIII** développé par Alison Frontier⁵. Il permet la formation du tricycle **IX** avec un excellent rendement (Schéma 8).

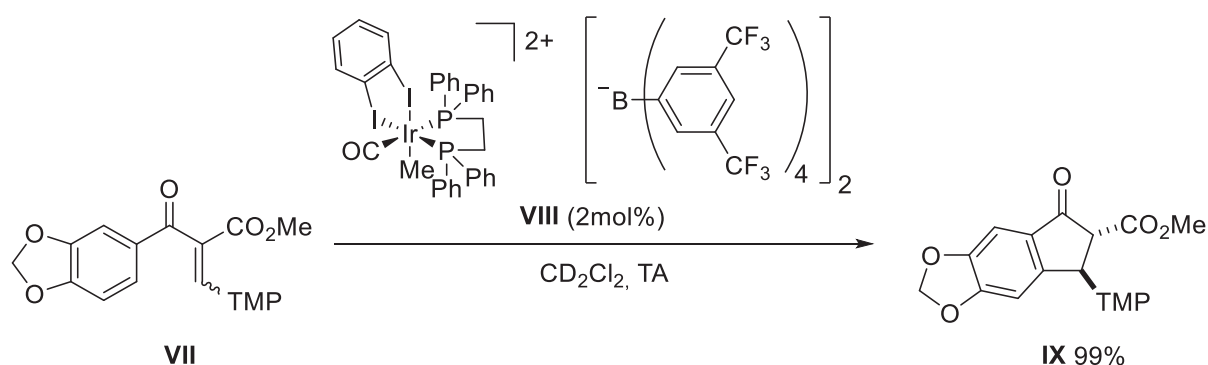


Schéma 8 : Cyclisation de Nazarov avec un complexe d'iridium par A. Frontier

II.1.d. Catalytique / Stœchiométrique

La cyclisation de Nazarov nécessite, généralement, une quantité stœchiométrique d'acide de Lewis ou de Brønsted pour obtenir une conversion complète. Ceci suggère que le complexe carbonyle-acide soit trop stable pour que l'étape de régénération ait lieu et que l'acide soit libéré.

Toutefois, Denmark⁶ est le premier à montrer qu'une réaction de Nazarov peut être réalisée en conditions catalytiques. 0,4 équivalent de chlorure de fer (III) permet de cycliser le substrat **X** avec un rendement de 78% (Schéma 9), ce qui prouve le potentiel catalytique de la réaction.

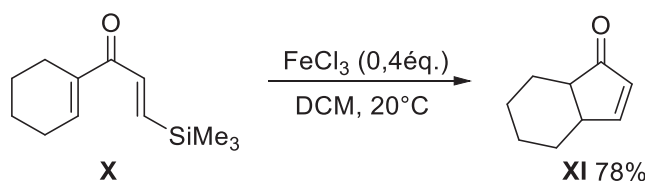


Schéma 9 : Premier exemple de catalyse pour la cyclisation de Nazarov par S. Denmark

Comme nous le verrons par la suite, les progrès dans la compréhension de la réactivité des substrats de départ a conduit à une conception de divinylcétones hautement réactives permettant l'utilisation catalytique d'acides pour une cyclisation efficace.

II.2. Réactivité : influence des substituants

II.2.a. Effets stériques

Il est largement accepté que des groupements volumineux en position α , pour des raisons stériques, conduisent à une proportion plus importante de diénone en conformation *s-trans*/*s-trans* (Schéma 10).

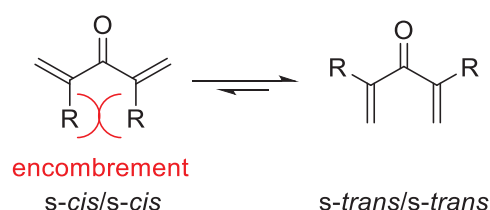


Schéma 10 : Effet stérique des α -substitutions

En d'autres termes, lorsque qu'un atome d'hydrogène occupe une position α ($R=H$), la conformation *s-cis* est prédominante et par conséquent, la cyclisation est défavorisée.

En ce qui concerne la position β , la conformation préférentielle de la diénone dépend fortement de la configuration des doubles liaisons carbone-carbone. Au niveau de la nomenclature, plus que de parler de configurations *E/Z*, la littérature fait appel aux dispositions dites **interne** ou **externe** (Schéma 11).

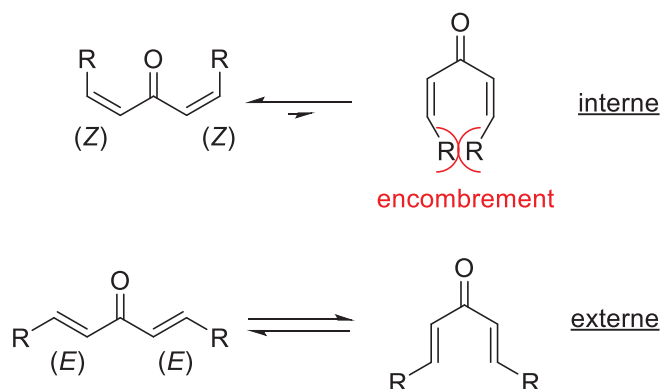


Schéma 11: Dispositions interne/externe des divinylcétones

De manière évidente, une conformation *s-trans* est amplement favorisée par une disposition externe des β -substituants, soit une géométrie *trans* entre le carbonyle et le groupement volumineux. En effet, les substrats possédant une β -substitution interne souffrent de l'encombrement stérique lors de l'adoption de la conformation nécessaire à l'électrocyclisation.

II.2.b. Effets électroniques

...en position α

Lors de ces études sur l'effet des substituants⁷, Denmark a affirmé qu'un groupement électrodonneur en position α permet de stabiliser l'intermédiaire oxyallylecationique, abaissant ainsi la barrière d'activation de la cyclisation.

Parmi les groupements à caractère électrodonneur, des études ont révélé que les groupements α -alkoxy étaient idéaux pour une amélioration de la réactivité. L'hétéroatome oxygène, par son effet mésomère +M, permet d'accroître la densité électronique du C_β et ainsi abaisser la barrière d'activation de l'électrocyclisation. Cet effet +M amène une stabilisation du cation oxyallyle nécessaire à l'obtention du produit de Nazarov (Schéma 12).

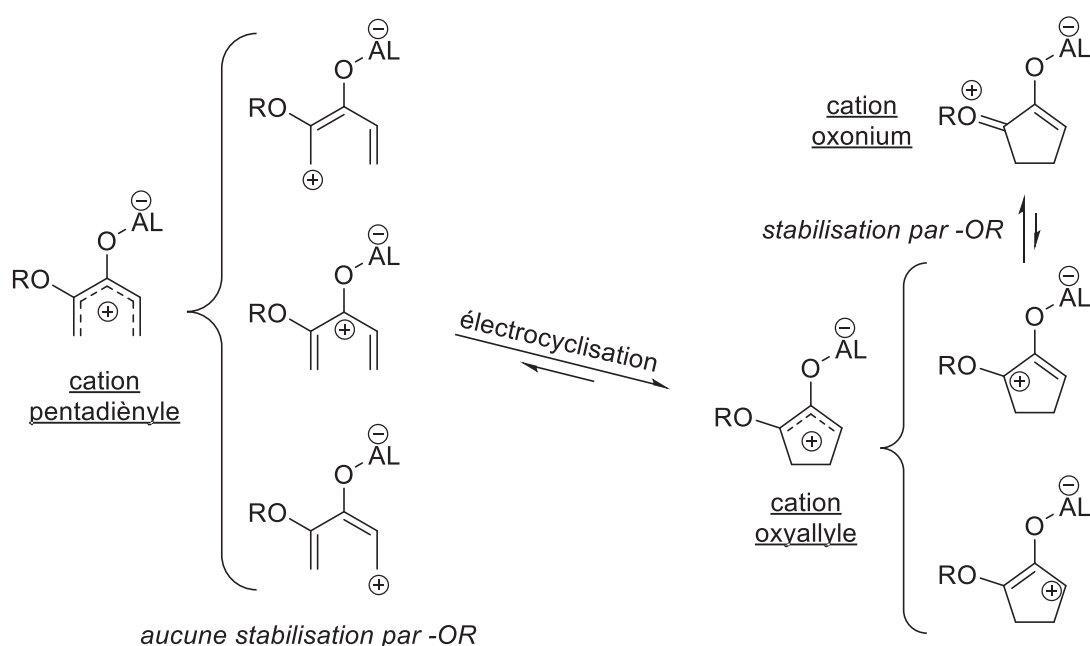


Schéma 12 : Stabilisation du cation oxyallyle par un groupement alkoxy

Les substrats bénéficiant d'une substitution alkoxy en α présentent l'avantage d'avoir deux sites de chélation pour certains acides de Lewis⁸. Ceci favorise la conformation *s-trans* (Schéma 13).

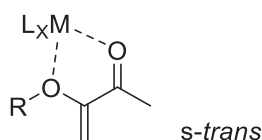


Schéma 13 : Double site de chélation du substrat de Nazarov

Compte-tenu de ces avantages, ce type de synthon est donc largement répandu dans les précurseurs de la cyclisation de Nazarov.

Un groupement électroattracteur en α permettrait une isomérisation interne/externe rapide et ainsi accélérerait la formation d'une disposition externe favorable à la cyclisation. De plus, sa présence augmente l'acidité du proton α , ce qui aurait pour conséquence une équilibration aisée du stéréocentre α dans les conditions réactionnelles et ainsi faciliterait la protonation stéréosélective en faveur du composé *trans*, le plus stable thermodynamiquement.

Pour favoriser l'électrocyclisation, à la fois un groupement électrodonneur et électroattracteur en position α présente des avantages. Il semble, tout de même, que l'électrodonation ait plus d'impact.

...en position β

Denmark affirme, dans cette même étude, qu'un groupement électrodonneur en position β stabilise davantage l'intermédiaire pentadiénylecationique, augmentant, cette fois, l'énergie de la barrière d'activation de la cyclisation.

Récemment, Shovan Mondal⁹ nuance cela par des calculs DFT qui révèlent l'absence d'influence quant à la nature électronique des groupements en position β sur l'énergie de la barrière d'activation E_{ba} (Tableau 2).

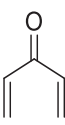
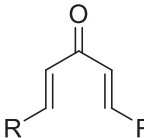
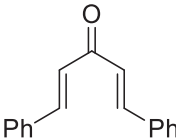
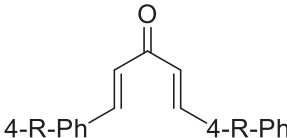
composé				
E_{ba} (kcal.mol ⁻¹)	27,75	30,98 pour R=CH ₃ (EDG) 30,85 pour R=CF ₃ (EWG)	32,07	32,27 pour R=CH ₃ (EDG) 32,49 pour R=NO ₂ (EWG)

Tableau 2 : Calculs DFT par S. Mondal

Pour les positions β , les influences électroniques sur la réactivité restent assez ambiguës.

II.3. Régiosélectivité

Nous n'avons pas encore abordé le problème de la régiosélectivité de la réaction. En effet, des divinylcétone non-symétriques conduisent à deux, parfois jusqu'à quatre, régioisomères au niveau de l'étape d'élimination protonique (Schéma 14).

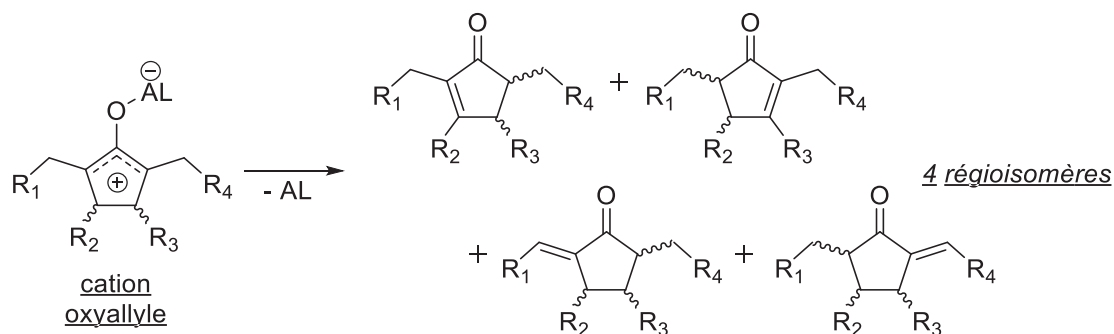


Schéma 14 : Régioisomérisation possible de la cyclisation de Nazarov

Nous allons, par la suite, présenter les méthodologies mises au point dans la littérature afin d'aboutir à une cyclisation régiosélective.

II.3.a. Contrôle de la régiosélectivité avec des groupements "sans trace"

Dans les années 1980, Scott Denmark¹⁰ développe intensément les cyclisations de Nazarov dirigées par le silicium. Le groupement silyle présente l'avantage d'être soustrait au substrat en fin de réaction comme le montre le mécanisme du Schéma 15. La β -silyldivinylcétone **XII**, mise en réaction avec le chlorure de fer (III) dans le dichlorométhane, forme la cyclopenténone **XIII** après élimination du chlorotriméthylsilane avec des rendements compris entre 55% et 95%.

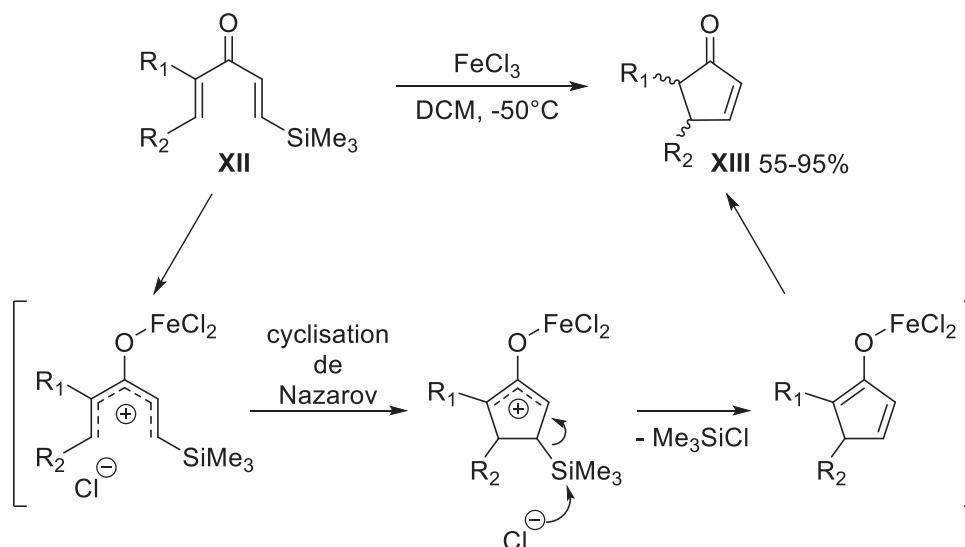


Schéma 15 : Régiosélectivité de la cyclisation de Nazarov par S. Denmark

Cette méthodologie permet d'obtenir sélectivement le régioisomère thermodynamiquement le moins stable car possédant l'insaturation la moins substituée.

De manière similaire à ce groupement silyle, en 1986, Carl Johnson¹¹ introduit un groupement stannyle comme régisseur de la régiosélectivité. La cyclisation promue par le trifluorure de bore permet la transformation de la β -stannyldivinylcétone XIV en cyclopenténone XV avec des rendements de 83 à 93% (Schéma 16).

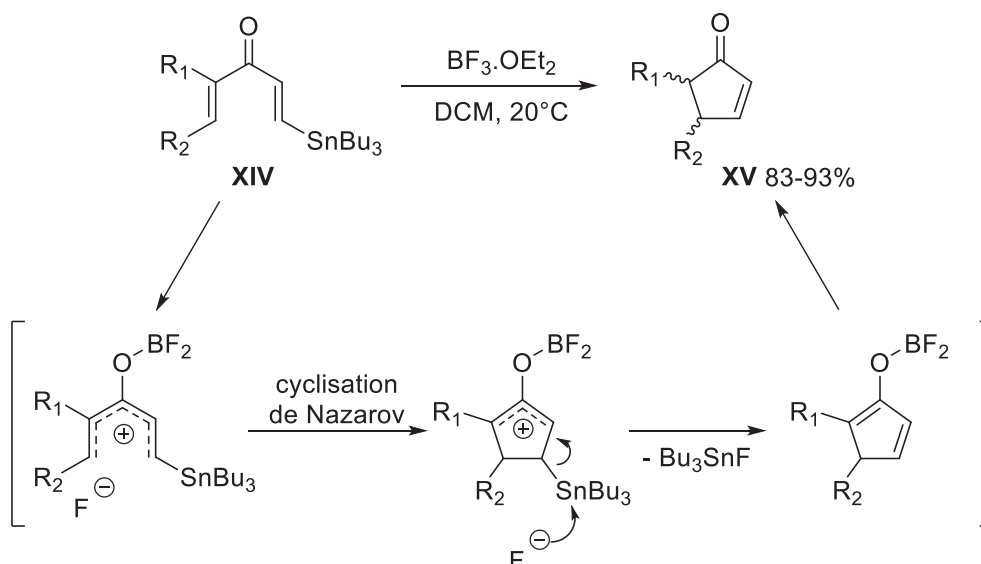


Schéma 16 : Régiosélectivité de la cyclisation de Nazarov par C. Johnson

Ici, par analogie avec les travaux de Denmark, l'élimination du tributylfluorostannane mène à l'alcène le moins substitué.

En 1995, Junji Ichikawa¹² développe aussi une cyclisation de Nazarov avec contrôle sans trace. La divinylcétone β,β -difluorée **XVI** mise en réaction avec le triflate de triméthylsilyle dans un mélange dichlorométhane/hexafluoroisopropanol à température ambiante fournit la cyclopenténone β -fluorée **XVII** (Schéma 17). Les différents substrats synthétisés présentent des rendements de 71 à 97%.

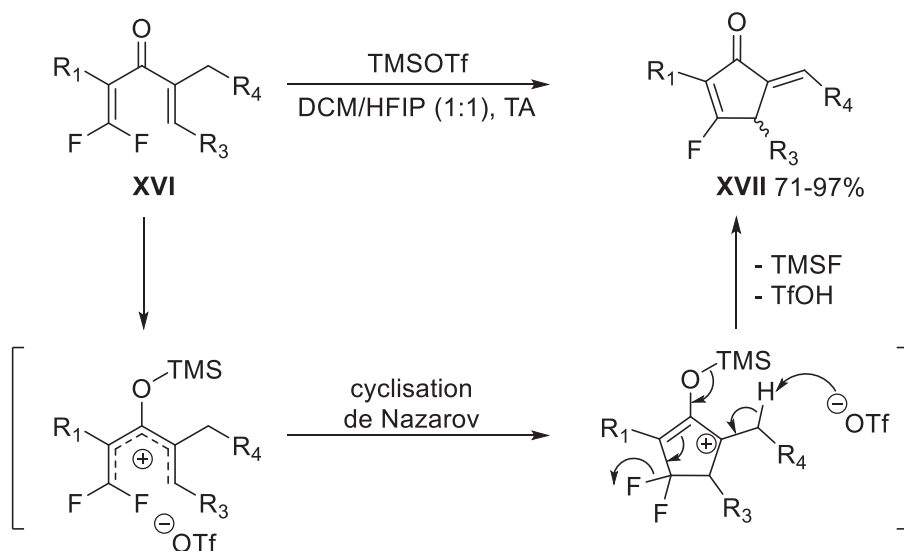


Schéma 17 : Régiosélectivité de la cyclisation de Nazarov par J. Ichikawa

Les conditions de cette réaction conduisent à un composé cyclique portant une double liaison de plus comparé aux produits classiques de Nazarov. Cette insaturation en position exocyclique a une configuration *E*.

II.3.b. Système polarisé

Marino puis Regan¹³⁻¹⁴ ont montré que les divinylcétones **XVIII** possédant un ester éthylique en position α' présentent une excellente régiosélectivité (Schéma 18). Toutefois, les rendements restent modestes (30-48%) pour l'obtention des cyclopenténones **XIX** correspondantes.

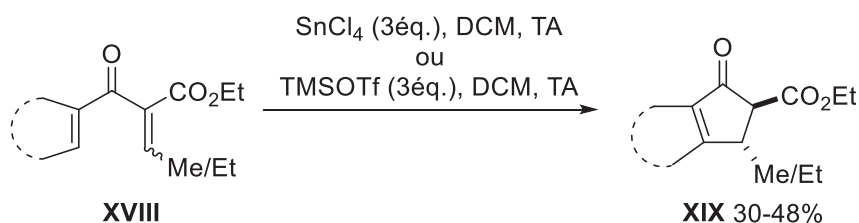


Schéma 18 : Systèmes polarisés préliminaires

Ces résultats encourageants ont fortement inspiré les travaux de l'équipe d'Alison Frontier¹⁵. Le principe est de placer un groupement électrodonneur (EDG) en position α , combiné avec un groupement électroattracteur (EWG) en position α' afin de polariser le système (Figure 4). La partie vinylique portant l'EDG est donc enrichie en électrons (caractère nucléophile) tandis que celle portant l'EWG en est appauvrie (caractère électrophile).

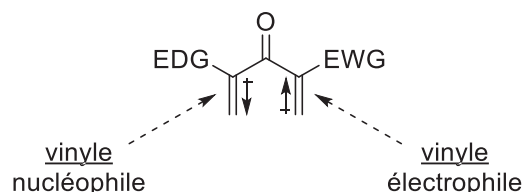


Figure 4 : Divinylcétone polarisée développée par A. Frontier

Cette polarisation présente le grand avantage de stabiliser une des deux formes mésomères du cation oxyallylique (Schéma 19). La forme privilégiée permet d'assister à l'élimination régiosélective du proton en position β .

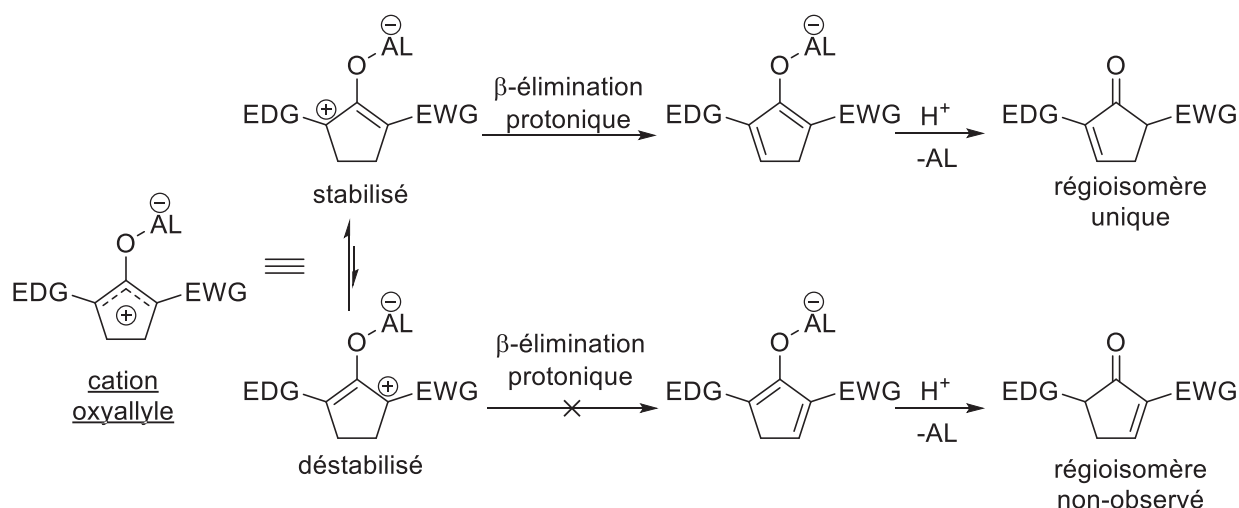
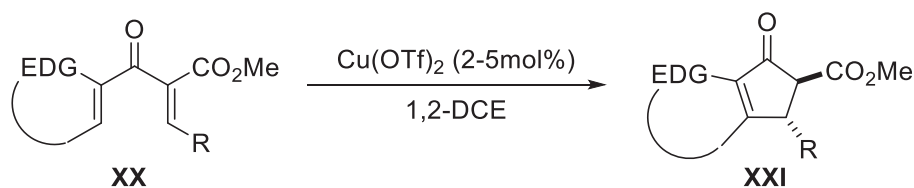


Schéma 19 : Régiosélectivité de la réaction polarisée de Nazarov

L'équipe de Frontier¹⁶ a réalisé des cyclisations de Nazarov sur différentes divinylcétones **XX** avec du triflate de cuivre (II) comme promoteur de la réaction (Tableau 3).



Entrée	EDG	R	t(h) à T (°C)	Rendement (%) (rr)
1		2,4,6-TMP	8h à 55°C	75
2		2,4,6-TMP	1h à 25°C	99
3		2,4,6-TMP	0,2h à 25°C	89 (1:1)
4		Pr	10h à 65°C	70 (1:2)
5		cyclohexyle	24h à 65°C	72 (3:1)
6			2,5h à 65°C	66 (1:1,7)
7		2,4,6-TMP	4h à 25°C	95
8			10h à 75°C	60
9		Pr	10h à 75°C	25
10		cyclohexyle		-
11				-
12			9h à 55°C	85
13		2,4,6-TMP	20h à 55°C	93

Tableau 3 : Variation de l'EDG et du substituant R par A. Frontier

Deux constations importantes sont à relever de cette exemplification, la première étant l'échec de la cyclisation lorsque le groupement EDG est un cyclopentényle (entrée 11) et la seconde, les rendements plus faibles obtenus pour des groupements R de type alkyles (entrées 4, 5 et 9).

Les substrats avec la partie cyclohexényle (entrées 3 à 6) ont le désavantage de fournir des mélanges d'isomères **XXIII** et **XXIV** de position de l'insaturation. La formation d'un tel mélange peut être contournée par la présence d'un méthyle en position β (entrées 7 à 9), conduisant à un unique régioisomère **XXV** (Schéma 20).

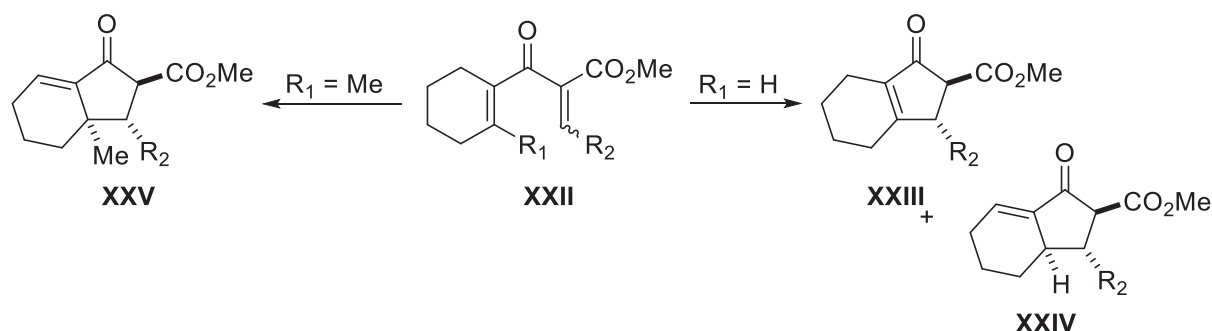
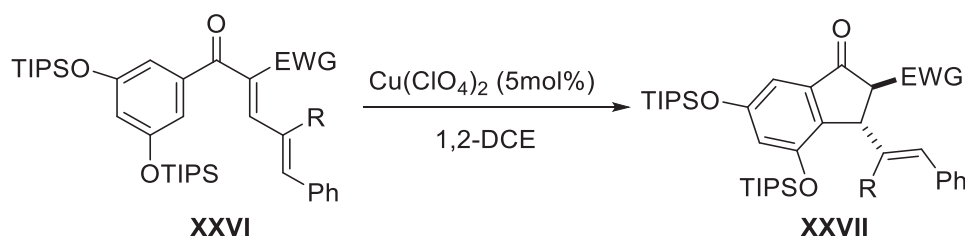


Schéma 20 : Régioisomérisation des travaux d'A. Frontier

Nous pouvons avancer que la stéréochimie de la double liaison exocyclique du substrat **XXII** n'a pas d'influence sur la configuration des carbones portant les groupements R_1 et R_2 . Comme nous verrons par la suite (II.4. Stéréoconvergence : isomérisation interne/externe), ceci est dû au fait qu'une isomérisation a lieu avant l'étape d'électrocyclisation.

Les travaux de la chimiste américaine ont ensuite été étendus par une étude de la cyclisation polarisée, accomplie par le perchlorate de cuivre (II), de substrats avec différents EWG en position α' (Tableau 4).



Entrée	EWG	R	t(h) à T(°C)	Rendement (%)
1	$-\text{CO}_2\text{Me}$	Me	8h à 45°C	80
2	$-\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$	Me	24h à 80°C	90
3	$-\text{C}(\text{O})\text{NMe}_2$	Me	14h à 45°C	92
4	$-\text{S}(\text{O})_2p\text{Tol}$	Me	7h à 80°C	85
5	$-\text{CN}$	Me		-
6	$-\text{NO}_2$	H		-
7	$-\text{CO}_2\text{Me}$	H	26h à 45°C	83

Tableau 4 : Étude de l'influence des EWG par A. Frontier

Alors que les groupements ester, amide, phosphonate et sulfone (entrées 1 à 4 et entrée 7) permettent une cyclisation efficace, les divinylcétones portant un nitrile ou un nitro (entrées 5 et 6) ne cyclisent pas à température ambiante puis se décomposent à des températures plus élevées. D'après les auteurs, il semblerait que l'acide de Lewis se chélate préférentiellement sur l'azote du nitrile, rendant impossible l'activation du carbonyle nécessaire à une cyclisation.

Récemment, en 2014, Wu¹⁷ fait appel à des divinylcétones comportant un cycle aromatique électroenrichi et un groupement sulfuré (sulfure, sulfoxyde ou sulfone) en α' . Ces composés **XXVIII** n'ont pas conduit aux indanones attendues (Schéma 21).

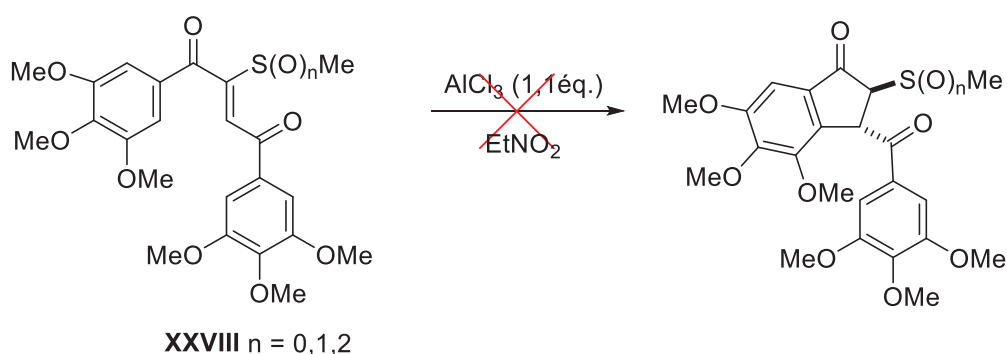


Schéma 21 : Tentatives de cyclisation de divinylcétones α' -soufrées par A.-X. Wu

Il est important de souligner ces résultats car le substrat **XXVIII** ($n=1$) possède un groupement sulfoxyde en α' tout comme les substrats que nous avons choisi pour effectuer nos études de la réaction de Nazarov. Dans notre cas, ce groupement sulfoxyde a la propriété d'être homochiral.

II.3.c. Cas particulier : un ester en position β'

En cette année 2016, Gangarajula Sudhakar¹⁸ révèle une étonnante régiospécificité de divinylcétones portant un groupement ester en position β' . Dans cet exemple, la géométrie de la double liaison conjuguée avec l'ester influence directement la régioisomérisation des produits. La cyclisation du substrat *E*-**XXIX** promue par l'acide trifluoroacétique forme la cyclopenténone non-conjuguée **XXX** avec un rendement de 72% alors que les mêmes conditions appliquées à *Z*-**XXIX** mènent à la cyclopenténone conjuguée **XXXI** avec 82% de rendement (Schéma 22).

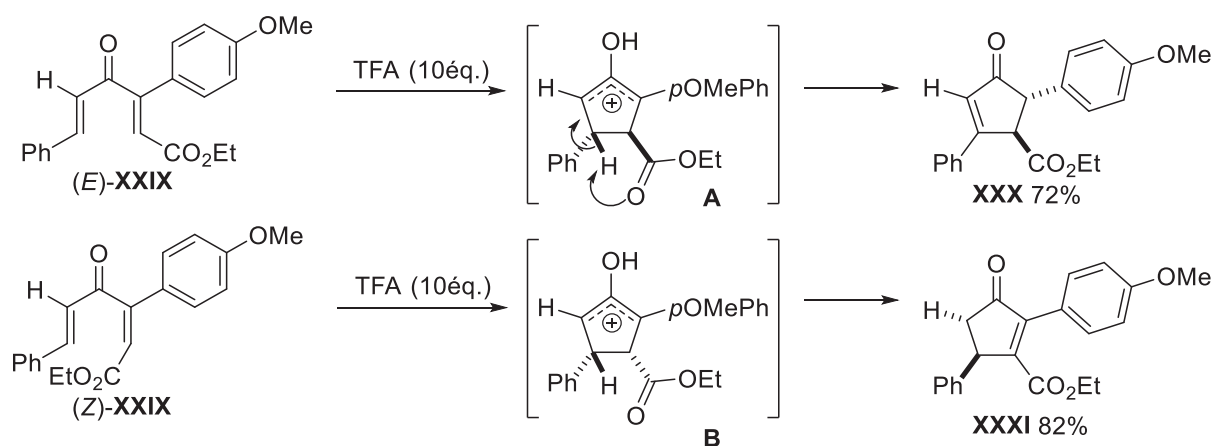


Schéma 22 : Régiospécificité des travaux de G. Sudhakar

Les auteurs formulent l'hypothèse d'une participation de l'ester. Dans l'intermédiaire oxyallyle *trans* **A**, celui-ci joue le rôle de base de Brønsted et capte le proton *syn* en position β . Ceci ne pouvant avoir lieu dans l'intermédiaire *cis* **B**, où ce même proton est en *anti* de l'ester.

Cet exemple est un cas exceptionnel et nous allons voir que pour une grande majorité des substrats, la géométrie de la double liaison n'a pas d'influence sur la régiochimie ainsi que sur la stéréochimie des cycles formés

II.4. Stéréoconvergence : isomérisation interne/externe

Frederick West¹⁹, lors de ses travaux sur la cyclisation réductrice de Nazarov, a remarqué que la cyclopentanone **XXXIII** avait exclusivement une configuration relative *trans* entre le méthyle en position β' et le phényle en position β indépendamment de la géométrie *E/Z* des divinylcétones **XXXII** (Schéma 23).

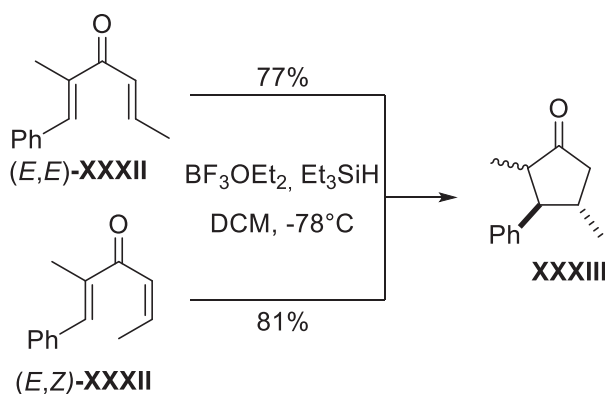


Schéma 23 : Preuve de la stéréoconvergence par F. West

Ce fait expérimental s'explique par une isomérisation de l'éthylidène de la divinylcétone (*E,Z*)-**XXXII** préalablement à l'électrocyclisation, prouvant le caractère stéréoconvergent de la cyclisation de Nazarov.

Dans ce contexte, la même observation a été effectuée par Alison Frontier¹⁶ lors de la cyclisation du mélange de stéréoisomères **XXXIV** et **XXXV** en présence d'une quantité catalytique de triflate de cuivre (II) (Schéma 24).

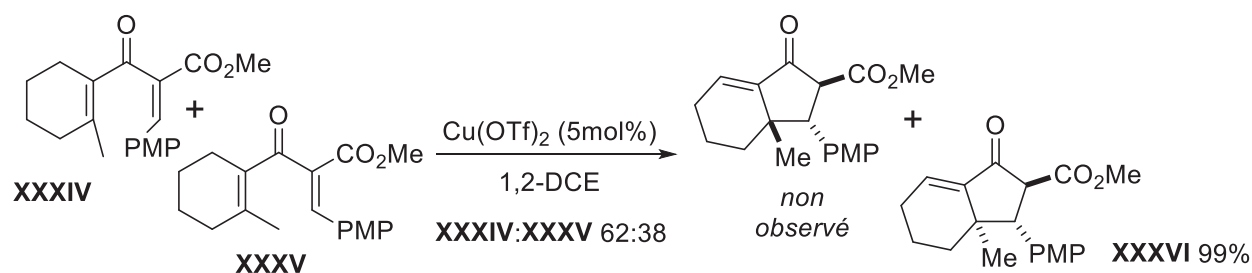


Schéma 24 : Preuve de la stéréoconvergence par A. Frontier

Après réaction, seule la cyclopenténone **XXXVI** a été obtenue à partir d'un mélange d'isomères géométriques 62:38, ce qui implique clairement une isomérisation de la double liaison précédant la formation de la liaison C-C. Il a été démontré maintes fois que cette isomérisation se fait dans le sens interne à externe (ici **XXXIV** vers **XXXV**).

Cette caractéristique est un avantage majeur de la cyclisation de Nazarov puisqu'un mélange d'isomères de divinylcétones mène au même produit cyclique.

II.5. Stéréospécificité : règles de Woodward-Hoffmann

D'après les règles établies par Robert Woodward et Roald Hoffmann sur la conservation de la symétrie des orbitales lors des réactions péricycliques²⁰, les électrocyclisations mettant en jeu un nombre pair d'électrons d'orbitales π sont dictées par un mécanisme conrotatoire en conditions thermiques tandis que le mécanisme est disrotatoire pour une transformation photochimique.

Cette différenciation conrotatoire/disrotatoire garantit le caractère stéréospécifique de la réaction de Nazarov, lors du passage du cation pentadiénylique au cation oxyallylique (Schéma 25).

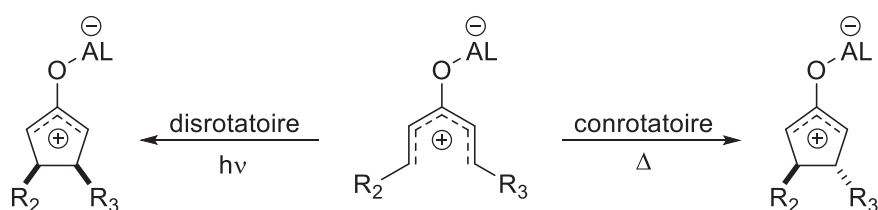


Schéma 25 : Stéréospécificité de la cyclisation 4π

La théorie des orbitales frontières de Ken'ichi Fukui, appliquée au système à 5 centres et 4 électrons π de la réaction de Nazarov, montre que l'orbitale occupée la plus haute en énergie **2** (HOMO) cyclise de manière conrotatoire. A l'inverse, en conditions photochimiques, l'état excité **3** prend le rôle de l'orbitale occupée la plus haute qui pour créer la liaison σ doit avoir une fermeture de cycle disrotatoire (Schéma 26).

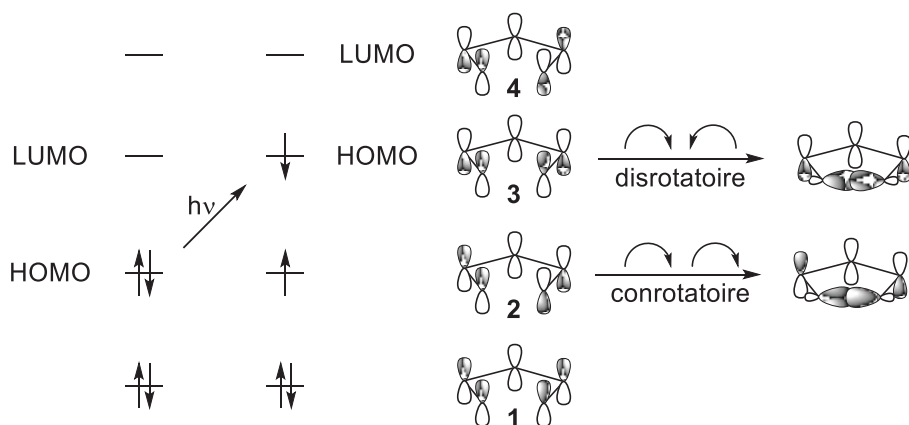


Schéma 26 : Conservation de la symétrie des orbitales

II.6. Torquosélectivité : contrôle de la stéréochimie absolue

Une caractéristique stéréochimique inhérente aux deux mécanismes (conrotatoire et disrotatoire) est à prendre compte. En effet, pour chacun de ces modes de rotation, deux sens sont possibles, ce qui a comme conséquence la formation d'un mélange équimoléculaire d'énantiomères. La discrimination entre ces deux sens de rotation horaire/anti-horaire est appelée la **torquosélectivité** (Schéma 27).

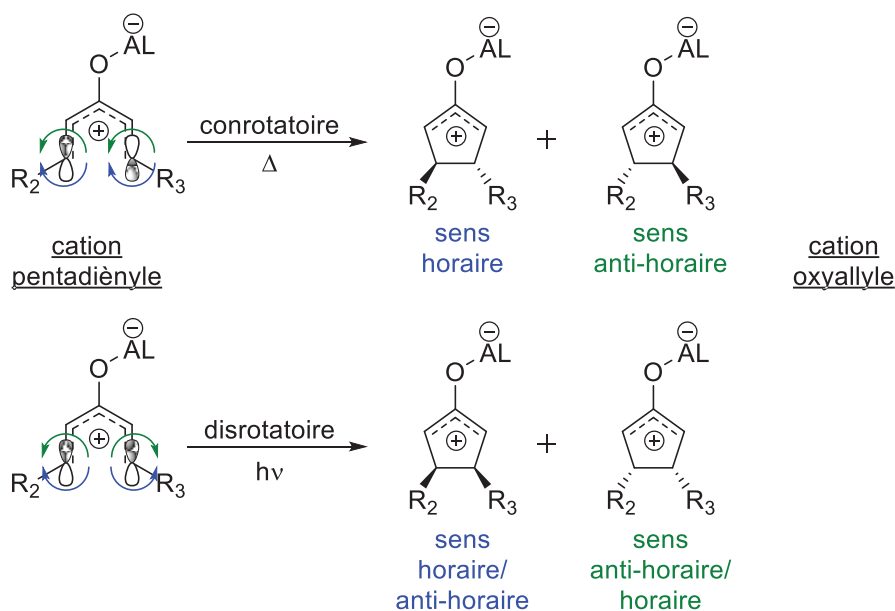


Schéma 27 : Torquosélectivité de l'électrocyclisation 4π

Le contrôle du sens de rotation est à l'origine de la configuration absolue du $C_{\beta'}$ dans les produits de la réaction de Nazarov. La configuration absolue du $C_{\alpha'}$, quant à elle, découle de la sélectivité faciale de la protonation de l'énol/énolate (Schéma 28). Le produit thermodynamique possède une stéréochimie relative *trans* alors que le caractère cinétique de la protonation conduit au produit cinétique *cis*.

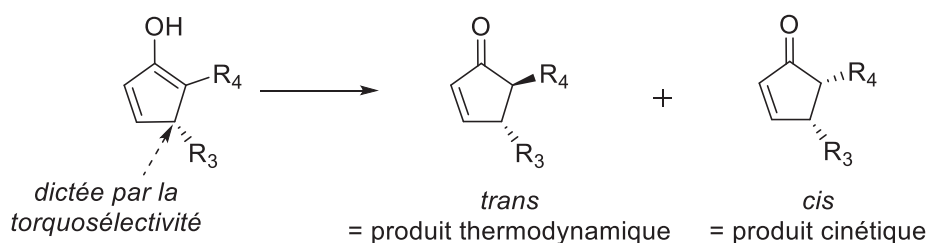


Schéma 28 : Sélectivité *cis/trans* pour la cyclisation de Nazarov

La partie suivante rend compte des moyens mis en œuvre dans la littérature pour maîtriser l'aspect stéréochimique de la cyclisation de Nazarov.

III. Cyclisations de Nazarov asymétriques décrites dans la littérature

Nous allons référencer les moyens synthétiques mis en œuvre dans la littérature pour contrôler la torquosélectivité et assister à des cyclisations de Nazarov asymétriques.

Cette discussion est divisée en deux parties : d'une part, la cyclisation dans laquelle la source de chiralité est présente sur le substrat et d'autre part, la cyclisation où cette source est externe.

III.1. Source interne de chiralité

Le principe consiste à introduire un groupement optiquement pur ou enrichi sur le substrat de départ afin d'induire une sélectivité faciale lors de l'électrocyclisation.

III.1.a. Transfert de chiralité tétragonale

...par un stéréocentre propre au substrat

Denmark²¹, lors de ses travaux sur la cyclisation de Nazarov guidée par un groupement triméthylsilyle, dévoile le premier exemple de transfert de chiralité dans cette réaction de cyclisation.

Les β -silyldivinylcétones **XXXVII** énantiomériquement enrichies forment chacune un énantiomère des produits tricycliques **XXXVIII** sans perte d'excès énantiomérique par rapport au réactif de départ (Schéma 29).

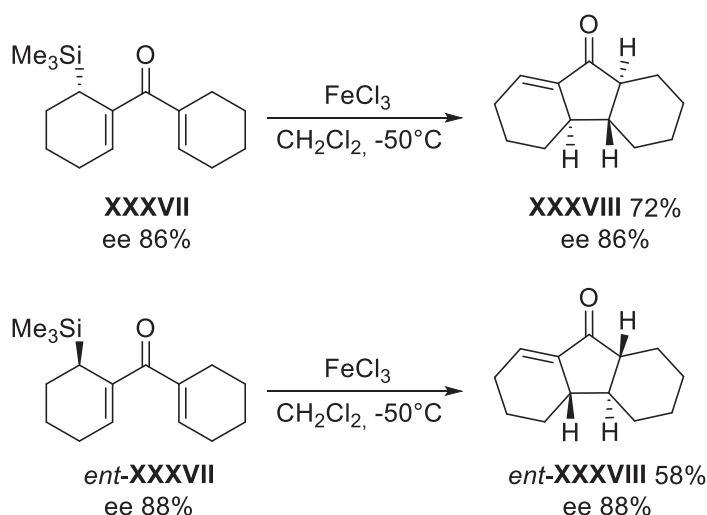
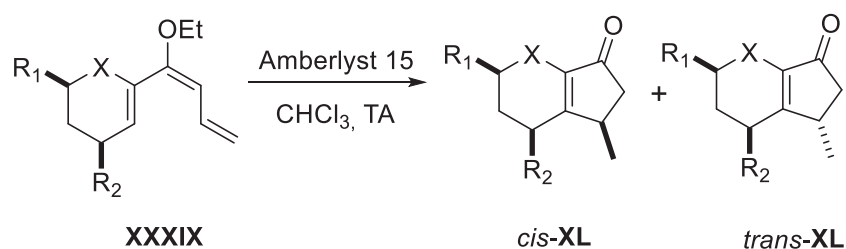


Schéma 29 : Transfert de chiralité tétragonale par S. Denmark

Le sens de rotation est dicté par la géométrie qui permet continuellement le recouvrement orbitalaire de la liaison C-Si avec le cation oxyallyle. Comme lors de la discussion sur la régiosélectivité de la réaction vue précédemment, il est intéressant de noter que le groupement silylé est éliminé par un ion chlorure et ainsi permet un transfert de chiralité dit "sans trace".

Lors de ses travaux, Prandi²²⁻²³ a pu mettre en évidence une torquosélectivité dans la réaction de cyclisation des triènes conjugués **XXXIX**, celle-ci étant toutefois modeste (Tableau 5).



Entrée	X	R ₁	R ₂	Rendement (%) <i>cis/trans</i>
1	NCbz	H	Me	46/0
2	NCbz	H	<i>t</i> Bu	0/0
3	NCbz	Me	H	67/0
4	NTs	Me	H	57/0
5	NTs	H	Me	51/0
6	O	H	Me	22/44,5
7	O	Me	H	4,5/72

Tableau 5 : Transfert de chiralité tétragonale par C. Prandi

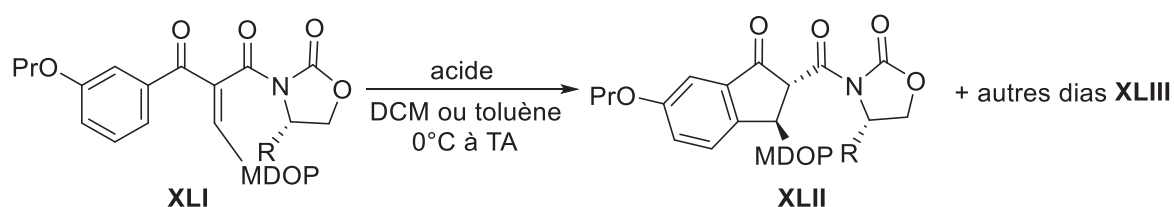
La réaction étant effectuée avec un substrat sous forme de mélange racémique, les produits *cis* ou *trans* correspondent aussi à un mélange racémique.

Le constat le plus étonnant est l'opposition des rapports *cis/trans* entre les cycles azotés et les cycles oxygénés (entrées 1-5 contre entrées 6-7). Les auteurs proposent deux justifications, soit à partir de la conformation de l'état de transition bicyclique soit à partir des effets stériques pour les composés azotés *N*-protégés. En revanche, ils n'ont pas pu fournir d'explications convaincantes pour les composés dihydropyraniques.

Un constat simple montre que la présence d'un substituant *tert*-butylique (entrée 2) empêche la cyclisation.

...par un inducteur de chiralité dans le substrat

En 1999, Lendon Pridgen²⁴ montre le potentiel des oxazolidinones d'Evans comme inducteurs de chiralité (Tableau 6). Lors de ces travaux sur la synthèse d'antagonistes des récepteurs d'endothéline, de bons rapports diastéréoisomériques sont obtenus pour des cyclisations de Nazarov activées par des acides de Lewis (SnCl_4 ou TiCl_4) ou par un acide de Brønsted (acide méthanesulfonique).



Entrée	R =	Acide	Rendement total (%)	rd (XLII:XLIII)
1	Ph	SnCl_4 (1,1éq.)	85	88:12
2	Ph	TiCl_4 (1,1éq.)	60	70:30
3	Ph	MeSO_3H (2éq.)	88	85:15
4	iPr	SnCl_4 (1,1éq.)	74	71:29

Tableau 6 : Cyclisation de Nazarov avec oxazolidinones par L. Pridgen

Les meilleures diastéréosélectivités ont été obtenues avec le SnCl_4 et le MeSO_3H (entrées 1 et 3). L'inconvénient à souligner dans ces travaux est l'obtention de plusieurs diastéréoisomères.

Par la suite, les mêmes auteurs ont effectué la réaction à partir d'un substrat où l'inducteur de chiralité est le 8-phénylmenthol (Schéma 30). La cyclisation, promue par le chlorure d'étain (IV) dans le dichlorométhane à 0°C, a conduit à un très bon excès diastéréoisomérique (92:8 et 90% de rendement total) permettant l'isolement du produit souhaité avec un rendement de 83%.

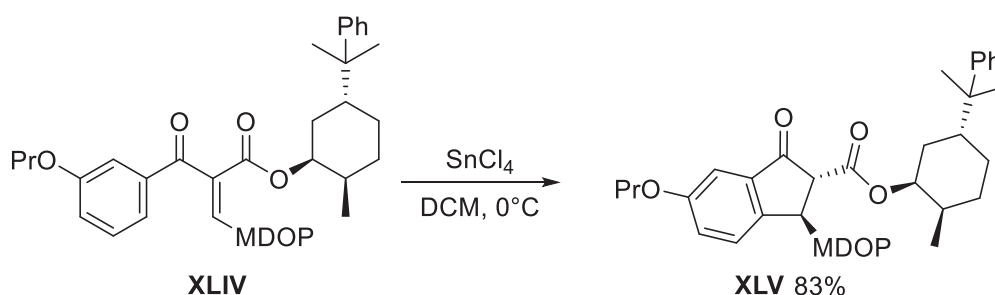


Schéma 30 : Induction chirale avec le 8-phénylmenthol par L. Pridgen

Depuis 2010, Bernard Flynn²⁵ développe particulièrement ces cyclisations de Nazarov torquosélectives également à l'aide d'oxazolidinones. Il rapporte un exemple de sélectivité *cis/trans* pour la transformation de la divinylcétone **XLVI** par distinction entre le comportement d'un acide de Lewis et d'un acide de Brønsted (Schéma 31).

La réaction, menée de -78°C jusqu'à température ambiante en présence de triflate de cuivre (II) comme acide de Lewis, conduit aux composés thermodynamiques *trans* **XLVII** avec un rendement global RMN de 83%. En revanche, l'emploi d'un acide de Brønsted comme l'acide méthanesulfonique entre -78°C et 0°C aboutit aux composés cinétiques *cis* **XLVII** avec un rendement global RMN de 91% (Schéma 31).

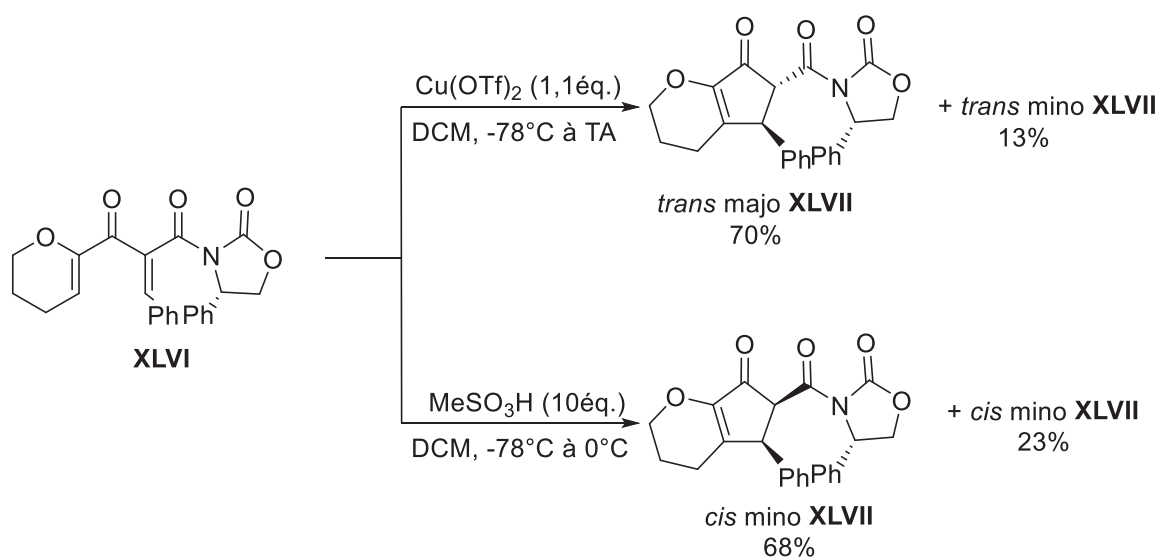
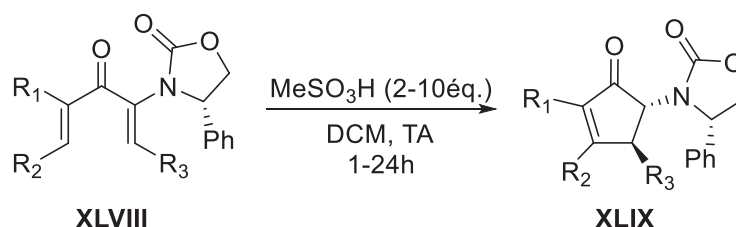


Schéma 31 : Sélectivité *cis/trans* observée par B. Flynn

La température est un paramètre clé car lorsque la réaction est effectuée en présence de l'acide méthanesulfonique et menée jusqu'à température ambiante, ce sont les composés *trans* qui sont obtenus.

Ces résultats intéressants sont à nuancer avec la modeste efficacité de l'inducteur chiral quant à la sélectivité du carbone stéréogène portant le phényle. Dans l'ensemble de ces travaux, tant pour les stéréoisomères *trans* comme pour les *cis*, l'excès du composé majoritaire ne dépasse jamais les 70%, ce qui implique une torquosélectivité modeste.

Ce constat a été à l'origine de nouvelles investigations de B. Flynn. En rapprochant le centre stéréogène de l'inducteur du lieu de la cyclisation, l'équipe du chimiste australien²⁶ aboutit à d'admirables stéréosélectivités (rd > 95:5; ed > 90%). Les divinylcétones **XLVIII** portant directement l'oxazolidinone sur l'insaturation mènent, par action de l'acide méthanesulfonique, aux cyclopenténones **XLIX**. Le Tableau 7 révèle l'excellent contrôle torquosélectif de la (*S*)-4-Ph-2-oxazolidinone pour la cyclisation d'une large gamme de divinylcétones ou d'arylvinylicétones.



Entrée	R ₁	R ₂	R ₃	Rendement (%)	rd
1	Me	Me	Pe	99	> 20:1
2	Me	Me	<i>i</i> Pr	84	> 20:1
3	Me	Me	Ph	75	> 20:1
4	Me	PMP	Pe	99	> 20:1
5	PMP	<i>n</i> Pr	Ph	97	> 20:1
6	Ph		Pe	76	> 20:1
7	2-(<i>N</i> -Bn-pyrrolyl)		<i>i</i> Pr	94	> 20:1
8	2-thienyl		Ph	97	> 20:1
9	2-furyl		Pe	79	> 20:1
10	2-furyl		Ph	82	> 20:1

Tableau 7 : Cyclisation de Nazarov torquosélective par B. Flynn

Sans conteste, il s'agit là des meilleurs résultats de l'utilisation d'un auxiliaire chiral dans une réaction de Nazarov torquosélective.

Finalement, toujours dans le contexte de l'utilisation d'un inducteur de chiralité, nous devons citer les travaux parus dans la littérature le 4 Août 2016 et effectués par le groupe de Xun Sun²⁷, de l'université de Shanghai. Il s'agit d'une cyclisation de Nazarov basée sur l'emploi d'un sulfoxyde chirale qui dicte la torquosélectivité de la réaction, une stratégie analogue à la nôtre, comme nous le verrons dans la partie finale du chapitre IV, et qui affectera sûrement à l'essor de notre travail.

Un mélange *E/Z* des aryl-vinylcétones **L** portant un groupement (*S*)-*p*-tolylsulfoxyde a été soumis à l'action de chlorure d'aluminium (III) en quantité stœchiométrique pour fournir les 3-arylindanones **LI** (Schéma 32).

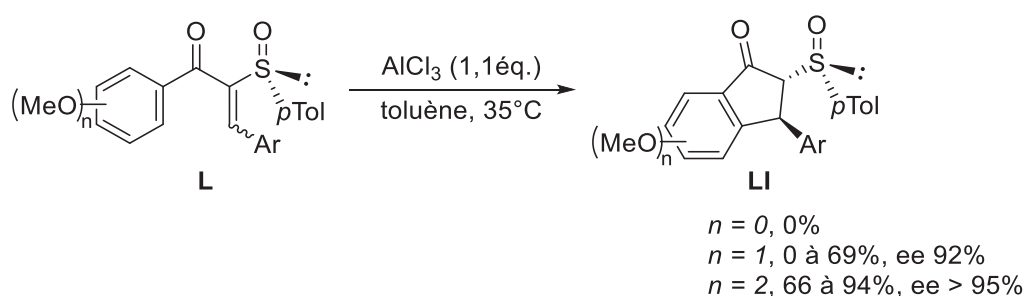


Schéma 32 : Cyclisation de Nazarov avec un sulfoxyde chirale, concomitante à nos travaux

Il faut savoir que l'intégralité des travaux effectués durant ces trois années (2013-2016) présentés dans ce manuscrit se sont fait sans connaissance des recherches de l'équipe chinoise.

III.1.b. Transfert de chiralité axiale

Il nous serait impossible de parler de la cyclisation de Nazarov sans évoquer les travaux de Marcus Tius, un des chimistes les plus productifs en résultats sur cette réaction avec plus d'une cinquantaine de publications sur le sujet.

Les premiers travaux de Tius datent du début des années 80, par la découverte, dans ses laboratoires d'Hawaii, d'une réaction de Nazarov modifiée. En effet, en 1984, Tius²⁸ publie la conversion des alcools **LII** en hydroxycyclopenténones **LIII** en présence de l'éthérate de trifluorure de bore avec des rendements de 66 à 80% (Schéma 33).

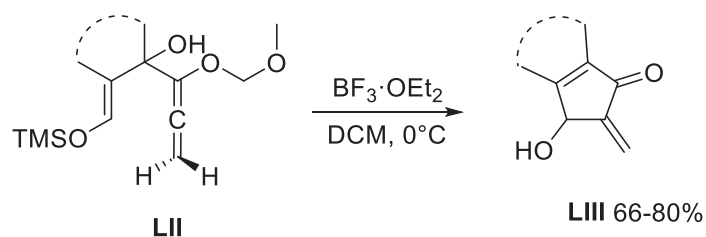


Schéma 33 : Cyclisation modifiée de Nazarov originelle par M. Tius

Par sa cyclisation de Nazarov modifiée, Tius²⁹ est le premier à générer une chiralité tétragonale à partir d'une chiralité axiale lors de la réaction de Nazarov. Pour cela, il utilise l'allène **LIV** de configuration *aS*, obtenu optiquement pur par dédoublement à l'aide d'une colonne de chromatographie en phase chirale. Après réaction avec le vinylolithium **LV** et hydrolyse acide avec une solution aqueuse saturée de dihydrogénophosphate de potassium, la cyclopenténone **LVI** est formée avec un rendement de 64% et un excès énantiomérique de 95% d'après le mécanisme suivant (Schéma 34).

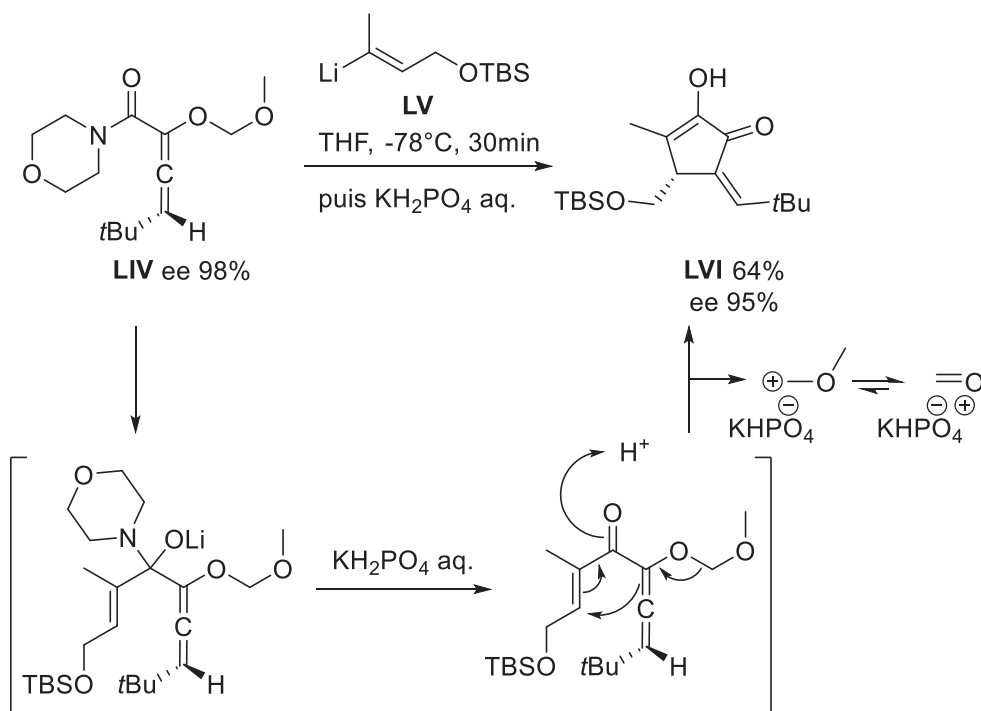


Schéma 34 : Conditions réactionnelles et mécanisme proposé de M. Tius

Le groupement méthoxyméthoxyle, dont le clivage s'avère rapide, est nécessaire à la réussite de la cyclisation. Ce clivage aisé est rendu possible par la stabilisation du carbocation formé par l'effet donneur de l'oxygène adjacent.

Le sens de rotation horaire est guidé par le *tert*-butyle qui s'éloigne du groupement silylether par effet stérique. De cette répulsion résulte la configuration *Z* de l'insaturation *exo*-cyclique.

III.1.c Transfert de chiralité tétragonale avec des substrats alléniques

L'équipe de Tius, de manière à montrer le plein potentiel de leur méthodologie, a également développé une variante asymétrique de cette réaction. Pour cela, à l'aube du 3^{ème} millénaire, Tius³⁰ utilise un auxiliaire chiral sur ses éthers d'allényles en lieu et place du groupement MOM de l'alcool.

Le Schéma 35 recense les rendements et les excès énantiomériques pour la cyclopentannélation de **LVII** selon l'auxiliaire utilisé.

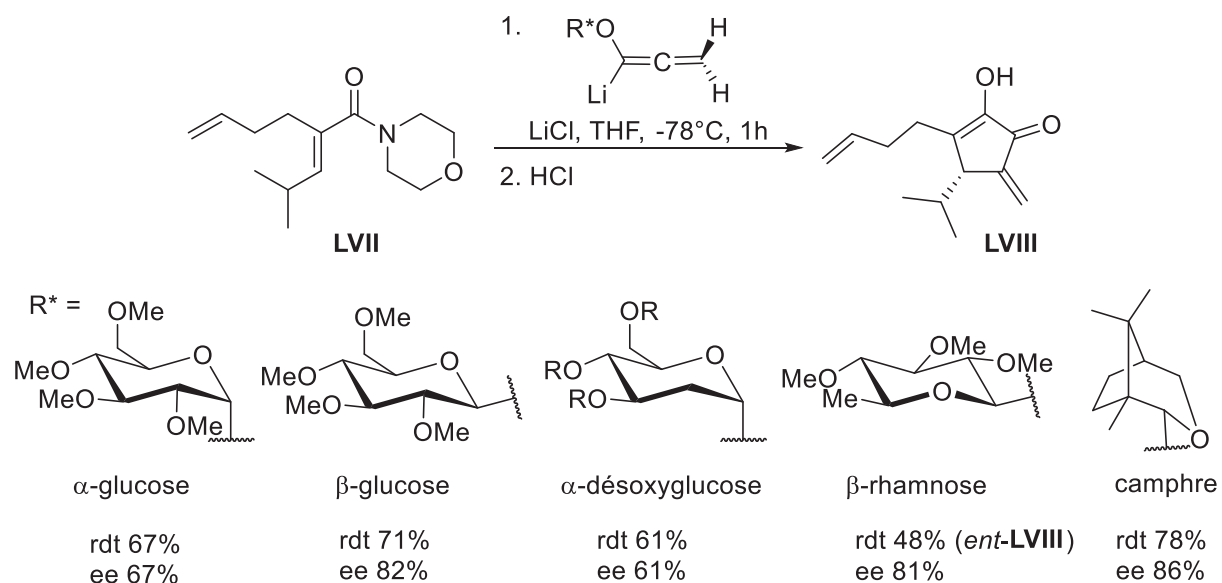


Schéma 35 : Auxiliaires d'hexoses et de camphre pour une cyclisation énantiosélective

La meilleure énantiosélectivité du cycle **LVIII**, transmise pour l'ensemble des cas par le carbone anomérique, est obtenue avec le camphre comme auxiliaire chiral.

Par la suite, le chimiste d'Hawaii³¹ a conçu des allènes dérivés d'hexoses silylés afin d'améliorer l'induction obtenue avec l'allène dérivé du camphre (Schéma 36).

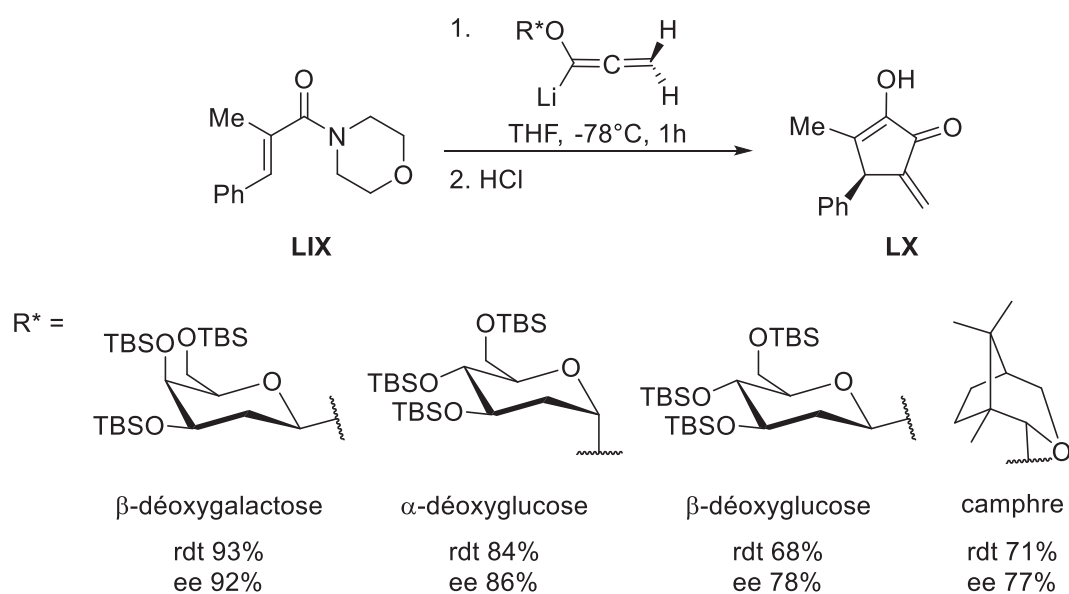


Schéma 36 : Amélioration des auxiliaires d'hexoses par M. Tius

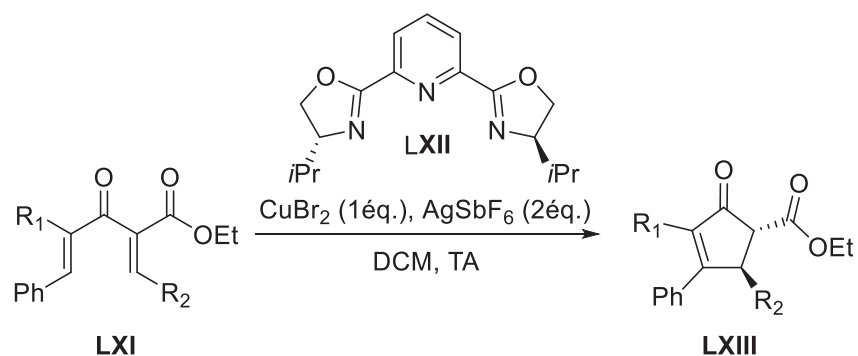
III.2. Source externe de chiralité

Le principe consiste à utiliser un réactif chiral afin d'induire une sélectivité faciale lors de l'électrocyclisation. Il s'agit donc de synthèses énantiosélectives, employant le plus souvent une quantité sous-stœchiométrique de réactif. Nous parlons donc de catalyseurs qu'il est possible de classer en deux grandes familles: les catalyseurs organométalliques et les organocatalyseurs.

III.2.a. Catalyseurs organométalliques : acides de Lewis chiraux

Il s'agit de métaux de transition, qui jouent le rôle d'acides de Lewis, couplés à un ligand organique optiquement pur, ce qui donne lieu à un complexe organométallique.

Trauner et Aggarwal, en 2003, sont les premiers à tenter, de manière indépendante, des cyclisations de Nazarov énantiosélectives à l'aide de ce type de catalyseurs. Varinder Aggarwal³² transforme les divinylcétones **LXI** comportant un ester en position α' en cyclopenténones **LXIII** correspondantes en utilisant comme promoteur un complexe de cuivre avec un ligand chiral de type pyridyl-bisoxazoline (pybox) **LXII** en présence de AgSbF_6 (Tableau 8).



Entrée	R ₁	R ₂	éq. LXII	Rendement (%)	ee (%)
1	Me	Me	1	35	3
2	Me	Me	0,5	27	1
3	Me	Ph	1	73	76
4	Me	Ph	0,5	42	78
5	Me	4-NO ₂ -Ph	1	24	74
6	Me	4-NO ₂ -Ph	0,5	17	79
7	Ph	Me	1	86	42
8	Ph	Me	0,5	86	35
9	Ph	Ph	1	98	86
10	Ph	Ph	0,5	96	86

Tableau 8 : Cyclisation de Nazarov énantiosélective par V. Aggarwal

Le

Tableau 8 révèle les faibles excès énantiomériques obtenus lorsque que le groupement R₂, responsable du sens de rotation, est un méthyle (entrées 1, 2, 7 et 8). Nous pouvons constater que la présence d'un *para*-nitrophényle nuit fortement au rendement de la réaction (entrées 5 et 6). Bien que la cyclisation fonctionne en quantité catalytique, l'utilisation d'un équivalent du complexe Cu/pybox mène à de meilleurs rendements pour des excès énantiomériques similaires.

Les travaux d'Aggarwal ont été complétés en étudiant la réaction avec des divinylcétones comportant un amide au lieu d'un ester en position α'. Des résultats semblables ont été obtenus avec le même complexe de cuivre lorsque R₂ est un phényle.

Dirk Trauner³³ donne un bref exemple de cyclisation de Nazarov énantiosélective avec un complexe Sc/pybox **LXV**. L'utilisation de 0,2 équivalent du complexe permet de cycliser la cyclopentényl-(3,4-dihydro-2*H*-pyranyl)-méthanone **LXIV** en tricycle **LXVI** avec un rendement de 53%. L'énantiomère majoritaire, dont la configuration absolue est inconnue, est formé avec un excès énantiomérique modéré de 61% (Schéma 37).

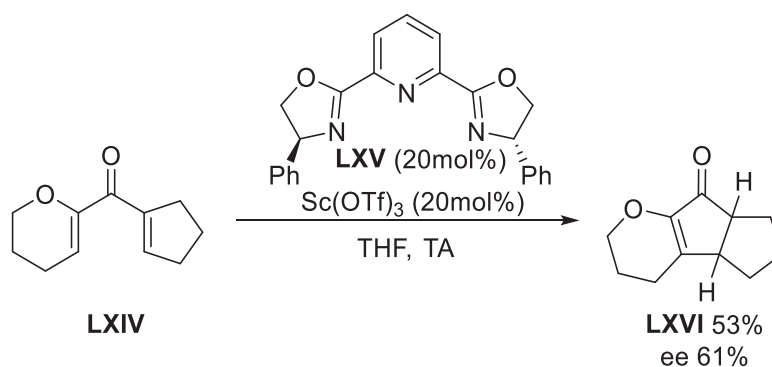


Schéma 37 : Cyclisation de Nazarov énantiosélective par D. Trauner

Ce résultat a encouragé le chimiste autrichien³⁴ de l'université de Californie à poursuivre ses investigations sur l'induction de chiralité des complexes de type Sc/pybox. En 2004, il se sert du complexe Sc/indane-pybox **LXVIII** non pas pour réaliser la cyclisation énantiosélective mais pour un transfert énantiosélectif du proton en α' (Schéma 38). Les cyclopenténones **LXIX** non-substituées en β' présentent de bons excès énantiomériques.

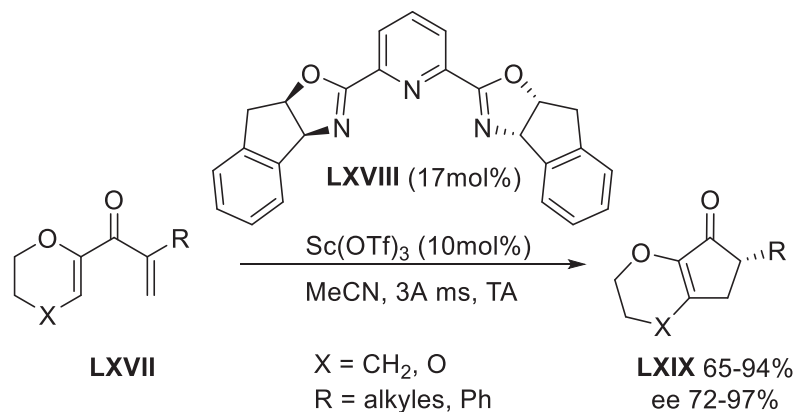


Schéma 38 : Transfert de proton énantiosélectif par D. Trauner

En 2010, Yong Tang³⁵, en utilisant des diénones activées comme substrat, parvient à des énantiosélectivités jamais observées jusqu'à présent (91-98%), à l'aide de la trisoxazoline (tox) **LXXI** et chlorure de cuivre (II) en quantités catalytiques (Schéma 39).

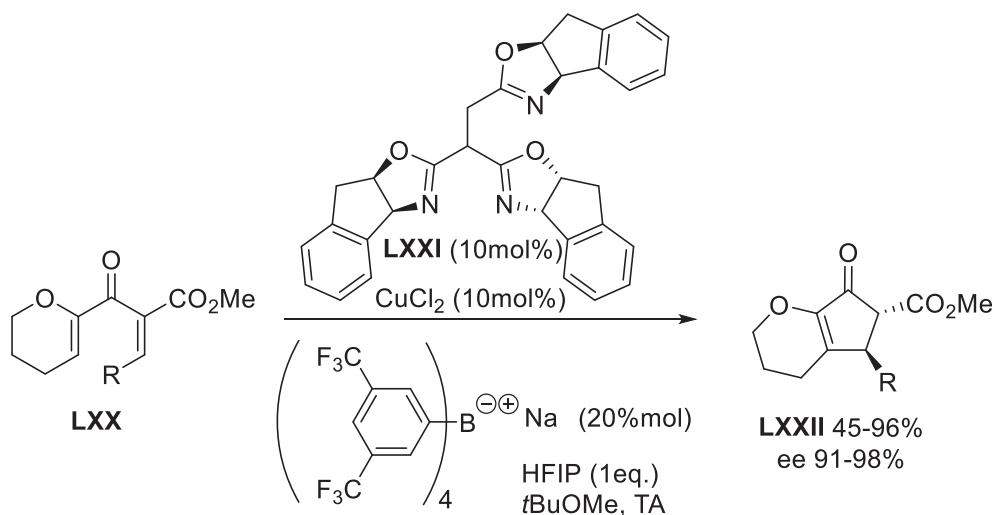


Schéma 39 : Cyclisation de Nazarov énantiosélective de cétones cycliques par Y. Tang

Le chimiste chinois³⁶ a fait appel par la suite aux divinylcétones acycliques **LXXIII**, substrats qui présentent régulièrement des enrichissements énantiosélectifs moindres dans la littérature. Le complexe de Cu/box **LXXIV** a permis d'obtenir les cyclopenténones correspondantes **LXXV**, dans des conditions douces (Schéma 40), avec des excès énantiomériques tout à fait acceptables (78-90%).

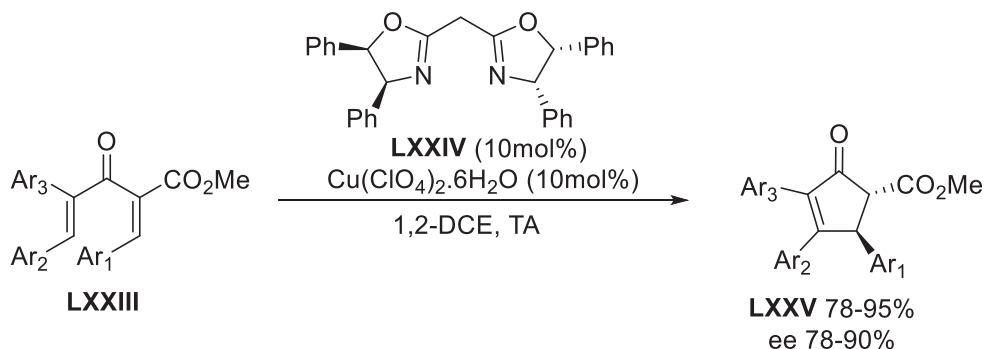
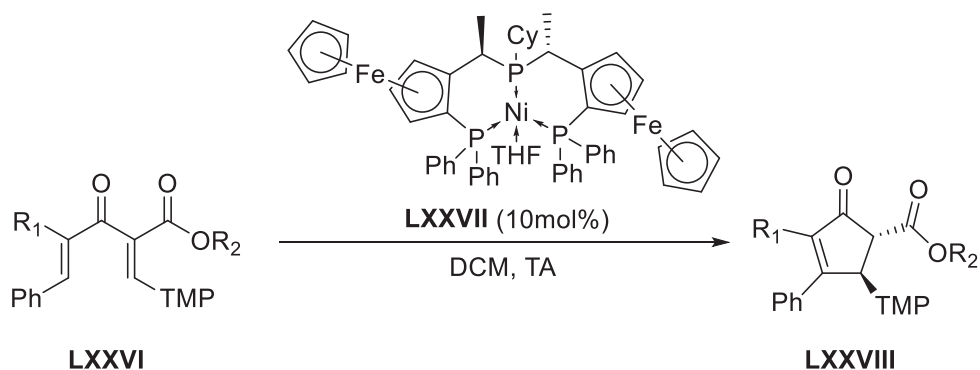


Schéma 40 : Cyclisation de Nazarov énantiosélective de cétones acycliques par Y. Tang

Antonio Togni³⁷, apporte, en 2008, un nouvel exemple de catalyseur pour réaliser une cyclisation de Nazarov énantiosélective (Tableau 9). Le catalyseur utilisé est un complexe Ni/PigiPhos **LXXVII** préparé préalablement à la cyclisation, contrairement à l'exemple précédent où le catalyseur est obtenu *in situ*.



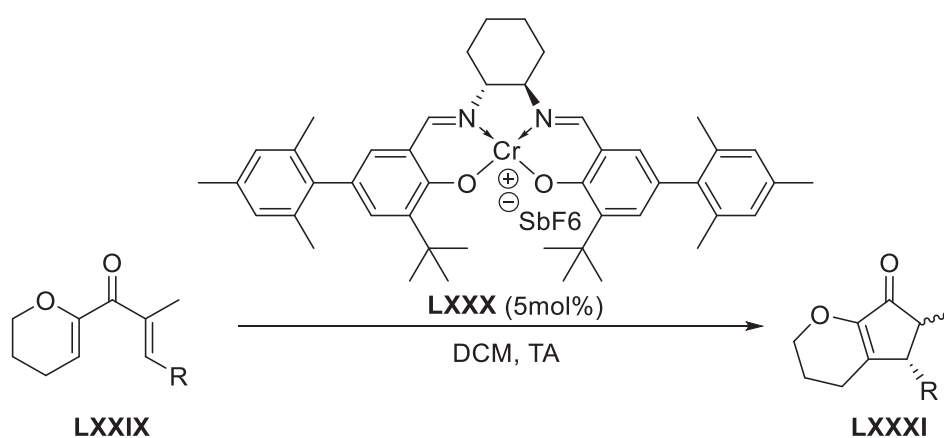
Entrée	R ₁	R ₂	Rendement	ee
1	Me	Et	84%	86%
2	Me	Pr	80%	82%
3	Me	Bn	58%	45%
4	Me	Np	0%	-
5	Ph	Et	85%	87%
6	Ph	Pr	82%	88%

Tableau 9 : Cyclisation de Nazarov énantiosélective par A. Togni

Il est intrigant de voir l'impact non-négligeable du groupement alkyle de l'ester. La présence d'un benzyle (entrée 3) ou d'un naphthyle (entrée 4) diminue dramatiquement à la fois le rendement et l'excès énantiomérique.

Avant ces travaux, Togni³⁸ avait développé une cyclisation de Nazarov à l'aide du fameux catalyseur de Jacobsen avec le vanadium comme métal. Malgré l'efficacité du catalyseur, l'équipe du chimiste s'est heurtée à une induction chirale nulle (mélange racémique).

Six ans après cet échec, la capacité d'induction torquosélective de ces ligands de type Salen est réinvestiguée par Viresh Rawal³⁹ avec cette fois-ci plus de succès. Le complexe Cr/mésityl-Salen **LXXX** s'est avéré le plus performant en termes d'énantiosélectivité lors de la cyclisation des divinylcétones **LXXIX** en cyclopenténones **LXXXI**.

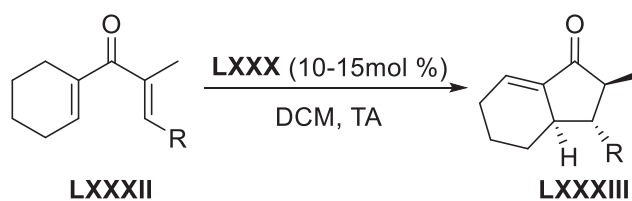


Entrée	R	Rendement (%)	<i>cis:trans</i> (re/re)
1	Me	71	1:1 (94:6/94:6)
2	Ph	85	2,7:1 (96:4/95:5)
3	4-Br-Ph	90	3,0:1 (95:5/98:2)
4	2-Br-Ph	86	4,5:1 (94:6/96:4)
5	Np	81	6,1:1 (95:5/97:3)
6	2-furyl	71	2,2:1 (96:4/97:3)
7	2-thienyl	86	2,7:1 (96:4/95:5)

Tableau 10 : Cyclisation de Nazarov énantiosélective par V. Rawal

L'exemplification des conditions réactionnelles témoigne de très bons rendements et d'excellentes énantiosélectivités pour une large gamme de substrats même si la diastéréosélectivité observée, à l'avantage du composé *cis*, est modérée dans la plupart des cas. Il est aisé de conclure que le ratio diastéréomérique augmente avec la taille du groupement R.

L'efficacité du catalyseur **LXXX** a également été étudiée sur un substrat **LXXXII** qualifié de "non-activé" (Tableau 11).



Entrée	R	Rendement (%)	<i>trans:cis</i> (re)
1	Me	60	>20:1 (95:5)
2	Ph	78	>20:1 (93:7)
3	4-Br-Ph	78	>20:1 (97:3)
4	2-furyl	55	>10:1 (92:8)
5	2-thienyl	62	>8:1 (90:10)

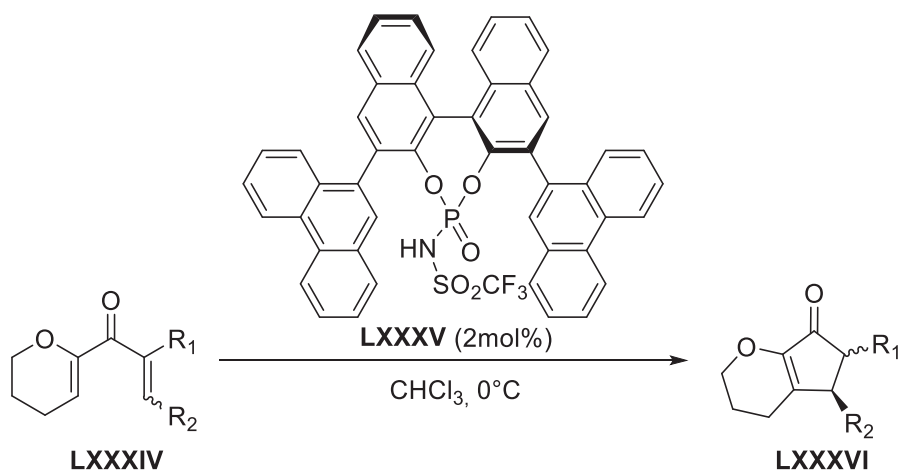
Tableau 11 : Cyclisation de Nazarov avec substrats "non-activés" par V. Rawal

Comme il était prévisible, la cyclisation des substrats **LXXXII** présente des rendements plus faibles et requière une quantité plus importante en catalyseur (0,10-0,15 équivalent). Toutefois, en dépit de rendements modestes, la diastéréosélectivité *trans* est cette fois très bonne sans affecter l'excellent ratio énantiomérique.

Les auteurs ne fournissent pas d'explications quant à l'absence du régioisomère avec la double liaison dans la jonction de cycles, ni concernant la différence de configuration relative observée entre les produits **LXXXI** *cis* et **LXXXIII** *trans*.

III.2.b. Organocatalyseurs chiraux

Le premier exemple de cyclisation de Nazarov énantiosélective promue par un organocatalyseur est dévoilé en 2007 par Magnus Rueping⁴⁰. Le *N*-triflylphosphoramide **LXXXV** permet la cyclisation des divinylcétones **LXXXIV** comportant un dihydropyrane comme vinyle nucléophile en leurs cyclopenténones correspondantes **LXXXVI** (Tableau 12).



Entrée	R ₁	R ₂	Rendement (%)	<i>cis:trans</i> (ee%/ee%)
1	Me	Np	92	9,3:1 (88/98)
2	Me	Ph	88	6,0:1 (87/95)
3	Pe	Ph	78	3,2:1 (91/91)
4	Pr	4-Br-Ph	87	4,6:1 (92/92)
5	Pr	3-Br-Ph	72	3,7:1 (90/91)
6	Pr	MDOP	83	1,5:1 (87/92)

Tableau 12 : Cyclisation de Nazarov énantiosélective par M. Rueping

Le stéréoisomère *cis* est formé majoritairement avec de bons excès énantiomériques. La diminution de la contrainte stérique du groupement R₁ permet d'améliorer cette sélectivité *cis* propre à l'utilisation d'acide de Brønsted. Ainsi, un substituant peu encombrant comme un méthyle (entrée 1 et 2) aboutit aux meilleurs rapports *cis/trans*.

Une part importante de l'organocatalyse dans le contexte de la cyclisation de Nazarov est la réaction développée par Tius en 2010, et mettant en jeu une vinyl-1,2-dione (ou α -cétoénone) avec un ester en position β' .

Le mécanisme proposé par les auteurs (Schéma 41) débute par la double condensation (1) de la diamine **LXXXVIII**, possédant une amine primaire et une amine secondaire, sur la dione **LXXXVII** formant l'iminium-énamine **A**. Cet intermédiaire, analogue à une divinylcétone, subit une cyclisation de Nazarov (2) pour fournir un nouvel intermédiaire iminium-énamine **B**. La régénération du catalyseur par hydrolyse (3) donne lieu à la formation de l' α -hydroxycyclopenténone **LXXXIX**.

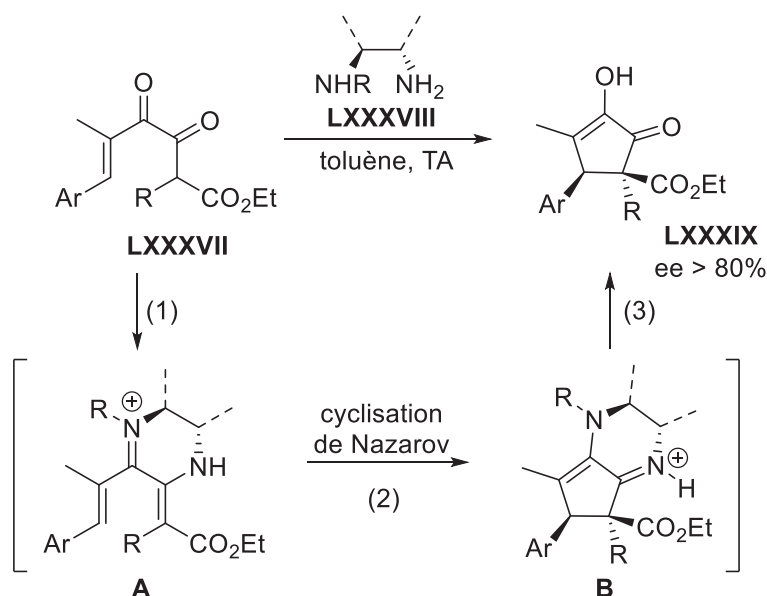


Schéma 41 : Conditions et mécanisme de la réaction de Tius-Nazarov

Cette étude a conduit Tius⁴¹ à affirmer que le catalyseur bifonctionnel **XC** (Figure 5) est le meilleur promoteur et inducteur de chiralité pour la cyclisation de Nazarov de ce type de substrats. Ce dernier catalyse la cyclisation avec des rendements de 42 à 95% et des excès énantiomériques de 84 à 97% avec toutefois des temps de réaction très longs (6-21 jours).

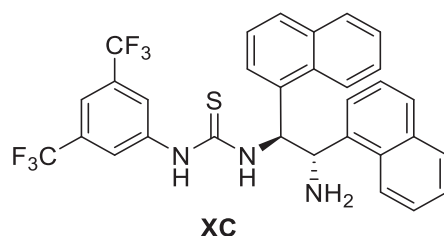


Figure 5 : Thiourée bifonctionnelle utilisée par M. Tius

En 2015, Frontier⁴² a, elle aussi, travaillé sur des α -cétoénones **XCI** et développé une cyclisation énantiosélective promue par le catalyseur dérivé de la quinidine **XCII**. Les hydroxycyclopenténones **XCIII** ont ainsi été formées avec de bons rendements et excès énantiomériques (Schéma 42).

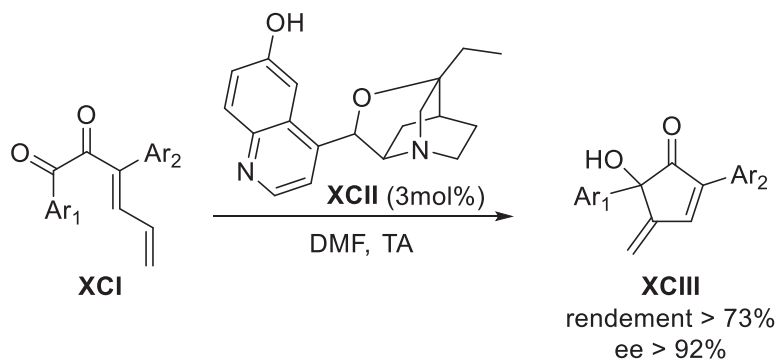


Schéma 42 : Cyclisation énantioélective de Nazarov avec le catalyseur d'Hatakeyama

Malgré le titre de cet article, la réaction s'apparente plus à une réaction de Morita-Baylis-Hillman intramoléculaire.

IV. Application de la réaction de Nazarov à la synthèse de produits naturels

Dans cette partie, nous nous attacherons à présenter de manière non-exhaustive des produits naturels dont la synthèse multi-étapes, décrite dans la littérature, inclue une étape de cyclisation de Nazarov jouant un rôle primordial.

IV.1. (±)- $\Delta^{9(12)}$ -Capnellène

La synthèse racémique de ce sesquiterpène (Schéma 43) est complétée en 1984 par John Stille⁴³, célèbre pour la réaction de couplage qui porte son nom. Justement, il développe, pour cette synthèse, un couplage pallado-catalysé entre un triflate et un organostanne avec une insertion de monoxyde de carbone. Le composé **XCV** est le produit d'une première cyclisation de Nazarov-Denmark promue par le $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. Un nouvel enchaînement triflation/couplage/cyclisation de Nazarov fournit le tricycle fusionné *cis-anti-cis* **XCVII**. Enfin, une hydrogénation suivie d'une oléfination de Wittig donne accès au (±)- $\Delta^{9(12)}$ -Capnellène.

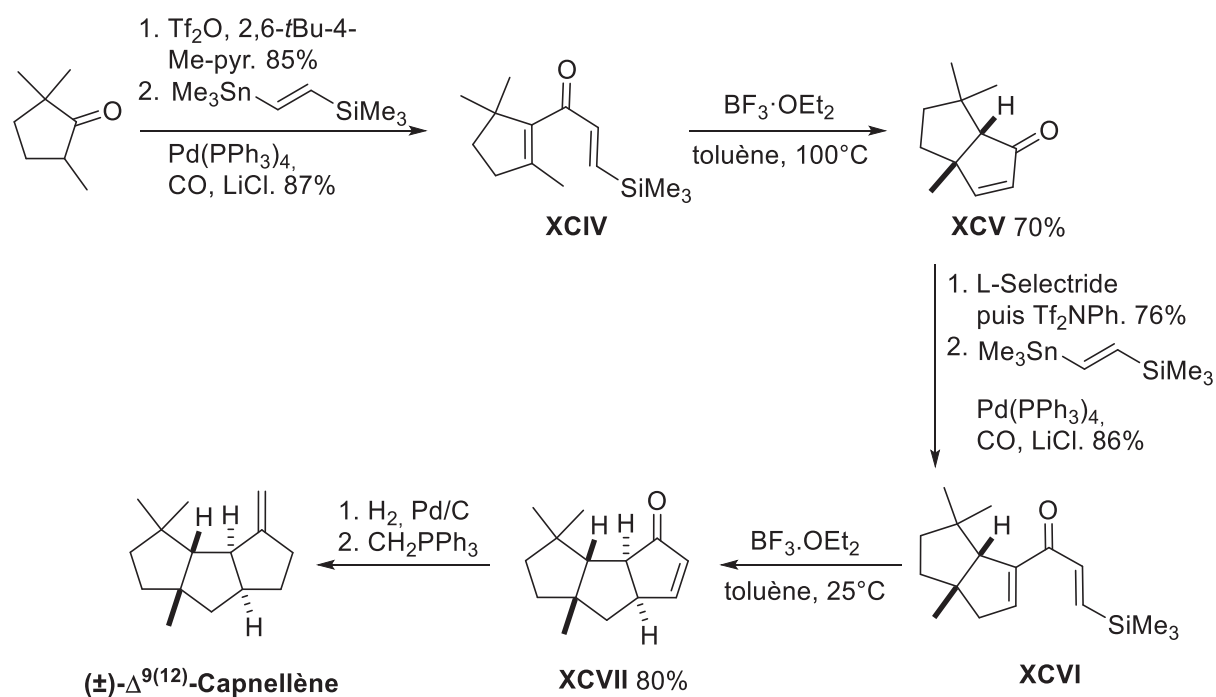


Schéma 43 : Synthèse racémique du (±)- $\Delta^{9(12)}$ -Capnellène *via* une cyclisation de Nazarov

Le produit naturel a été construit en huit étapes avec un rendement global non précisé car les rendements des deux dernières étapes n'ont pas été publiés).

IV.2. (±)-Silphinène

Ce triquinane naturel, extrait des racines d'une plante médicinale appelée *Silphium perfoliatum*, a été synthétisé en mélange racémique (Schéma 44) par l'équipe de Michel Franck-Neumann⁴⁴ en 1989. En s'inspirant des travaux sur la cyclisation dirigée par un groupement silylé, ils ont effectué une réaction de Nazarov promue par le $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ à partir de la divinylcétone **XCVIII** pour former le tricycle angulaire **XCIX** avec une déprotection concomitante de l'alcool silylé. Une oxydation de Swern de l'alcool libre permet, *via* l'énolate de la cétone formée, la méthylation du composé. Une réaction d'addition-1,4 sur la cétone α,β -insaturée avec un réactif de Gilman introduit le second méthyle sur le squelette de la molécule. Enfin, une réduction de Wolff-Kishner permet d'obtenir le (±)-Silphinène.

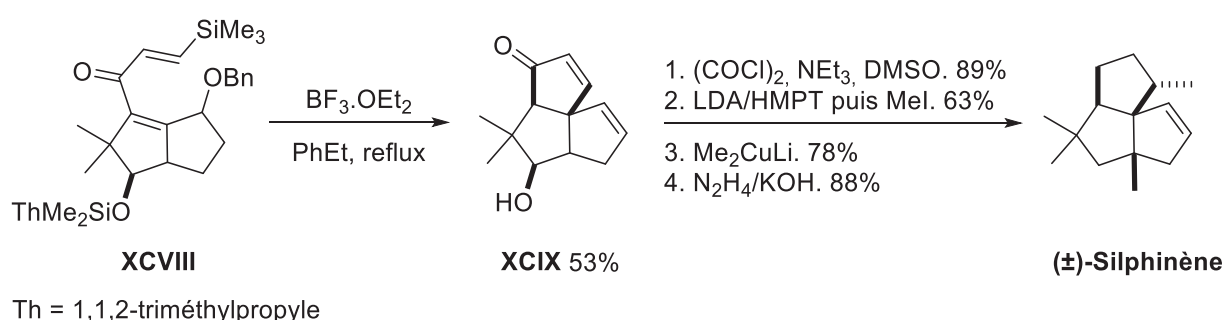


Schéma 44 : Synthèse racémique du (±)-Silphinène *via* une cyclisation de Nazarov

Le produit naturel a été façonné en douze étapes avec 15% de rendement global.

IV.3. (±)-Xanthocidine

La synthèse racémique complète de cet antibiotique (Schéma 45) est réalisée en 1996 par Marcus Tius⁴⁵. Il réalise la pentannélation de l'allène **C** par un mélange de 2,6-lutidine, d'anhydride trifluoroacétique et de silice. Le composé cyclique **CI** est le précurseur pour la synthèse de la (±)-Xanthocidine.

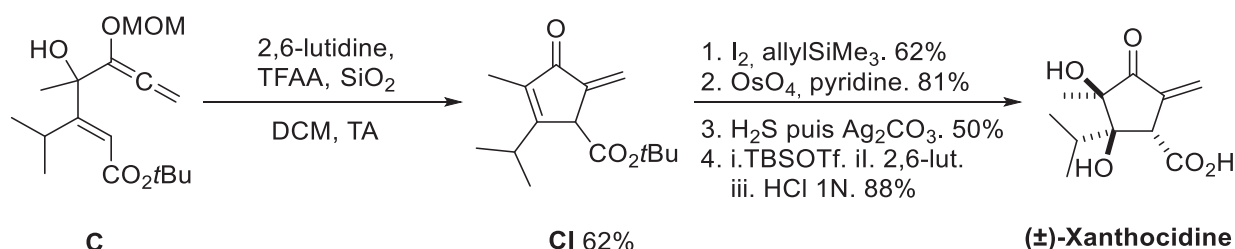


Schéma 45 : Synthèse racémique de la (±)-Xanthocidine *via* une cyclisation de Nazarov

Le produit naturel a été élaboré en neuf étapes avec un rendement global de 7%.

IV.4. (-)-Cucumine H

Ce sesquiterpène, triquinane linéaire extrait du champignon *Macrocyttidia cucumis*, a été synthétisé en 2003 par Srikrishna⁴⁶ (Schéma 46). L'étape-clé de cette voie de synthèse est une cyclisation de Nazarov modifiée de l'alcool propargylique **CII** menant à la cyclopenténone **CIII** à l'aide du réactif d'Eaton. Une séquence réactionnelle de diméthylation, d'oxydation et de réduction diastéréosélective mène à la (-)-Cucumine H optiquement pure.

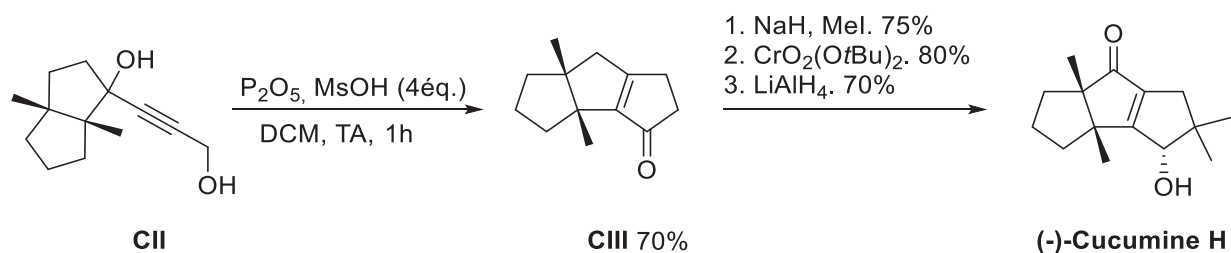


Schéma 46 : Synthèse de la (-)-Cucumine H *via* une cyclisation de Nazarov modifiée

Le composé naturel désiré a été construit en quinze étapes avec un rendement global de 7%.

V. Cyclisation de Nazarov interrompue

Interrompre une réaction de Nazarov consiste à piéger le cation oxyallyle, intermédiaire réactionnel suffisamment stable, avec une espèce nucléophile présente dans l'environnement réactionnel avant que ce cation ne subisse l'élimination d'un proton en β (Figure 6).

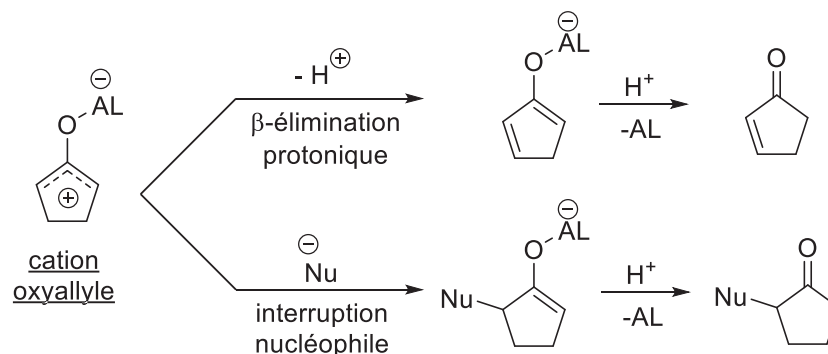


Figure 6 : Mécanisme de la cyclisation de Nazarov interrompue

Cette interruption permet d'apporter plus de fonctionnalisation aux substrats sans ajouter d'étape et de conserver l'ensemble de la stéréochimie (en β' mais aussi en β) générée par l'électrocyclisation 4π .

Nous présentons dans cette partie quelques exemples parmi la multitude décrits dans la littérature.

V.1. Avec un nucléophile intermoléculaire

Frederick West, un chercheur très prolifique dans ce domaine depuis la fin des années 1990, utilise différents agents de piégeage. Le triéthylsilane, en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ réalise une cyclisation réductrice¹⁹ de Nazarov (Schéma 47), grâce à l'interruption par l'hydrure, formant ainsi le composé saturé **CV** avec 71% de rendement.

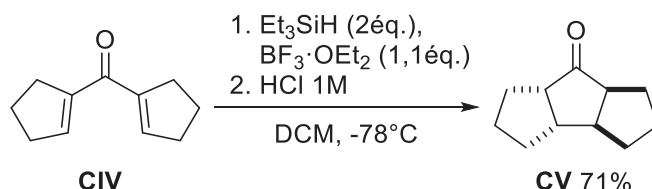


Schéma 47 : Interruption réductrice d'une cyclisation de Nazarov

L'allylsilane **CVII** réagit avec l'intermédiaire oxyallylique du substrat **CVI** par une cycloaddition [3+2]⁴⁷ efficace (Schéma 48) puisqu'elle conduit au bicyclopentène ponté **CVIII** avec un très bon rendement de 91%, le tout promu par le tétrachlorure d'étain.

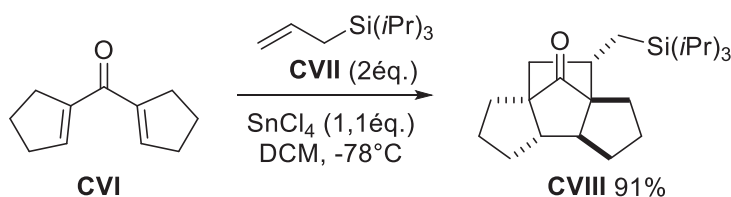


Schéma 48 : Interruption par cycloaddition [3+2]

L'éther d'énol silylé **CX**, par une réaction homologue à celle de Mukaiyama⁴⁸ (Schéma 49), piège le cation oxyallyle généré à partir de **CIX** en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ et produit la cyclopenténone **CXI** avec 81% de rendement.

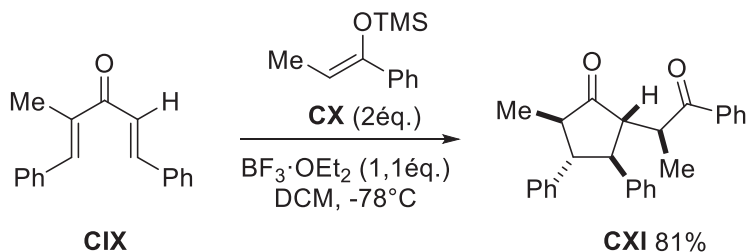


Schéma 49 : Interruption par une réaction homologue à celle de Mukaiyama

La puissance de ces cyclisations de Nazarov interrompues réside dans la création de quatre ou cinq centres stéréogènes en une seule étape.

V.2. Avec un nucléophile intramoléculaire

Afin de former plusieurs cycles en une étape, West eût l'idée de mettre en jeu un nucléophile présent sur le substrat. Le chlorure de fer (III) réalise l'électrocyclisation 4π de la tétraénone **CXII**. L'intermédiaire oxyallylique en résultant est un système à trois électrons π idéal pour réagir par une cycloaddition $[4+3]$ ⁴⁹ avec la partie diène et former trois des cycles du composé **CXIII** (Schéma 50).

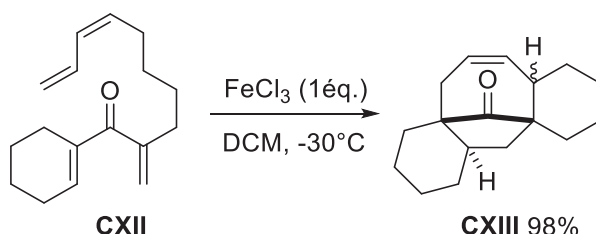


Schéma 50 : Interruption par cycloaddition $[4+3]$ intramoléculaire

La même année, le chimiste, à l'époque à l'Université de l'Utah, utilise le cation oxyallyle issu de l'action de TiCl_4 sur l'aryltrienone **CXIV** pour initier une réaction de cyclisation 6-*endo* en cascade⁵⁰ menant jusqu'au pentacycle **CXV** avec un rendement de 98% (Schéma 51).

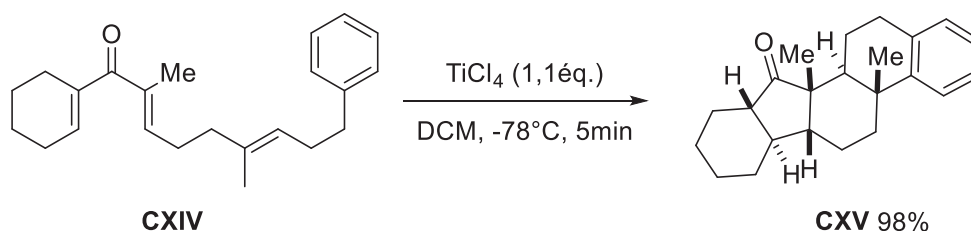


Schéma 51 : Polycyclisation en cascade initiée par une cyclisation de Nazarov

Cette variante intramoléculaire de la cyclisation de Nazarov interrompue permet la synthèse très élégante d'un système polycyclique à six centres stéréogènes diastérocontrôlés.

Bernard Flynn⁵¹ apporte, récemment, sa contribution avec une interruption par une $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$ (Schéma 52).

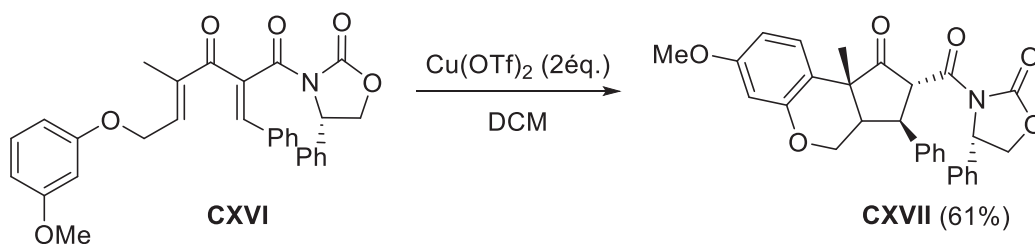


Schéma 52 : Interruption par substitution électrophile aromatique

V.3. Avec l'acide de Lewis jouant le rôle de nucléophile

Jean Burnell⁵² et Fredrick West⁵³ rapportent, chacun de leur côté, la formation non désirée des α -halocétones **CXIX** et **CXXI** résultantes de l'interception du cation oxyallyle par un halogénure provenant de l'acide de Lewis utilisé comme promoteur de la cyclisation (Schéma 53).

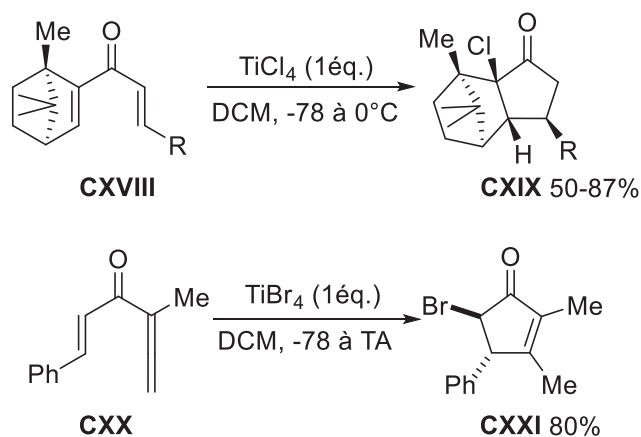


Schéma 53 : Interruption par halogénéation

Chapitre 2 : Stratégies de synthèse de divinylcétosulfoxydes

I. Analyse rétrosynthétique

Nous nous sommes proposés d'aborder la réaction de cyclisation de Nazarov à partir de divinylcétones portant un sulfoxyde optiquement pur comme auxiliaire chiral en position α' , substrats que nous appellerons divinylcétosulfoxydes (DVCS). Ce groupement sulfinyle joue également le rôle de groupement électro-attracteur et confère une polarisation des charges électroniques aux DVCS.

Dans un premier temps, comme nous le verrons dans ce chapitre, nos travaux ont été dirigés vers l'obtention de ces précurseurs de Nazarov, à savoir, les DVCS. L'analyse rétrosynthétique envisagée de ces DVCS est représentée sur le Schéma 54.

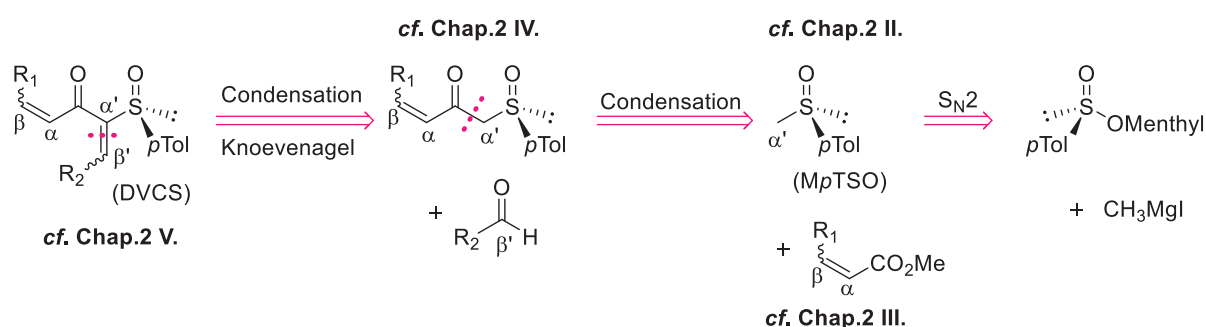


Schéma 54 : Rétrosynthèse des DVCS

La première coupure rétrosynthétique de la stratégie est celle de la double liaison entre les positions α' et β' . Les précurseurs seraient donc des cétosulfoxydes portant déjà une insaturation. Ces derniers permettraient ainsi l'accès aux DVCS (Partie V de ce chapitre) en faisant intervenir une condensation de Knoevenagel avec un aldéhyde, grâce à la présence d'un méthylène activé entre le groupement sulfoxyde et la cétone. Les cétosulfoxydes insaturés (Partie IV de ce chapitre) seraient obtenus par couplage entre le (*R*)-méthyl-*p*-tolylsulfoxyde ((*R*)-MpTSO) et un ester méthylique α,β -insaturé. Certains de ces esters méthyliques n'étant pas disponibles commercialement, une préparation au laboratoire a été nécessaire (Partie III de ce chapitre). La dernière coupure rétrosynthétique montre que le MpTSO (Partie II de ce chapitre) provient, quant à lui, de la substitution nucléophile du (*S*)-sulfinat de menthyle par l'iodure de méthylmagnésium.

II. Obtention de sulfoxydes non-racémiques

II.1. Généralités sur les sulfoxydes

Le groupement sulfoxyde est caractérisé par sa liaison particulière entre le soufre et l'oxygène. Celle-ci peut avoir différentes représentations (Figure 7). Cette diversité provient du fait que la densité électronique est plus importante autour de l'atome d'oxygène. Cette délocalisation des électrons de la liaison π est représentée par la première forme. La seconde notation rend compte de la présence de la liaison σ S-O ainsi que de la liaison faible π d-p (ordre de liaison 1,5). De ceci résulte une importante polarisation de la liaison avec un moment dipolaire de 3,9 debyes.

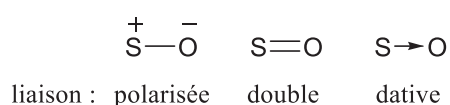


Figure 7 : Représentations de la liaison soufre-oxygène

La charge négative partielle présente sur l'oxygène procure à cet atome un caractère de base de Lewis, et offre ainsi un important site de chélation pour les acides de Lewis.

L'atome de soufre possède une paire d'électrons libres et un état d'hybridation sp^3 lui conférant une géométrie tétraédrique.

Le soufre d'un sulfoxyde portant deux substituants différents (R et R', Figure 8) est un centre stéréogène. La barrière énergétique d'inversion de la configuration⁵⁴ étant élevée ($\sim 40\text{kcal.mol}^{-1}$), le groupement sulfoxyde ne racémise que sous des conditions sévères (haute température, forte acidité et irradiation).

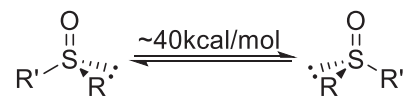


Figure 8 : Inversion de configuration du sulfoxyde

Les faces d'un groupement sulfoxyde peuvent donc être très différenciées en raison de l'important contraste d'encombrement stérique entre le doublet non-liant d'un côté et un des substituants qui peut être encombrant (aryle ou *tert*-butyle par exemple) de l'autre.

Dans les groupements sulfoxydes, l'atome de soufre a également la particularité de stabiliser une charge négative sur un carbone en α . Ces groupements peuvent alors être facilement introduits dans une chaîne carbonée par réaction avec un électrophile.

Ces propriétés des sulfoxydes en font des auxiliaires, ou plus récemment des ligands chiraux, puissants pour la synthèse organique. Les trois dernières décennies ont vu l'essor de l'utilisation de sulfoxydes en synthèse asymétrique⁵⁵. Ceux-ci possèdent l'avantage d'être aisément éliminés ou transformés une fois l'induction de chiralité effectuée.

Afin de pouvoir se servir de la chiralité des groupements sulfoxydes, il est nécessaire de les obtenir optiquement purs (ou tout au moins non-racémiques). La partie suivante traite des méthodologies décrites dans la littérature pour parvenir à ces fins.

L'accès aux sulfoxydes énantipurs est possible *via* deux stratégies :

- Oxydation énantiosélective
- Dérivation par copules chirales

II.2. Oxydation énantiosélective

Les oxydations chimiques énantiosélectives de sulfures prochiraux ont été développées, indépendamment lors de l'année 1984, par Kagan⁵⁶ et Modena⁵⁷ en faisant appel à des réactifs modifiés de Sharpless. Le système comprend le tétraisopropoxyde de titane Ti(OiPr)₄ comme source de métal, le diéthyltartrate comme ligand chiral et l'hydroperoxyde de *tert*-butyle TBHP comme oxydant. Une légère différence dans leurs travaux se situe au niveau de la présence d'eau dans la méthodologie de Modena.

Le succès des méthodes de Kagan et Modena ont encouragé des nombreux groupes à explorer différentes alternatives au diéthyltartrate par l'utilisation de diols chiraux (BINOL⁵⁸, hydrobenzoïne⁵⁹ et SALEN⁶⁰).

De nombreux exemples d'oxydations enzymatiques énantiosélectives de sulfures prochiraux par des oxygénases ont été rapportés dans la littérature⁶¹.

II.3. Dérivation-Substitution

Cette stratégie repose sur la formation de deux épimères à l'aide d'une copule chirale. La Figure 9 référence, par ordre chronologique, les auxiliaires chiraux les plus couramment utilisés. En 1962, Andersen utilisa le (-)-menthol comme agent dérivant. Cette méthode, utilisée lors de nos travaux, sera présentée dans la partie suivante (*cf* II.3.c.). Dix ans plus tard, Wudl⁶² employa la *L*-éphédrine afin de parvenir à l'oxyde d'oxathiazolidine **CXXIII** non-racémique. Au début des années quatre-vingt-dix, Llera⁶³ et Evans⁶⁴ développent, respectivement, le sulfinate de diacétone-*D*-glucose (DAG) **CXIV** et la *N*-sulfinyloxazolidinone **CXXV** énantiomériquement purs. Enfin, au début de XXI^{ème} siècle, Senanayake⁶⁵ s'inspire des travaux de Wudl et synthétise l'oxyde de *N*-sulfonyloxathiazolidine **CXXVI**.

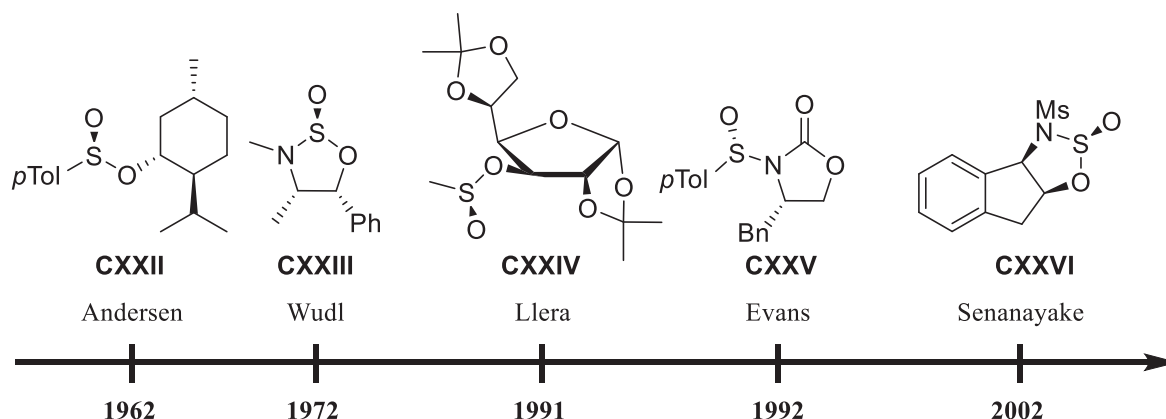


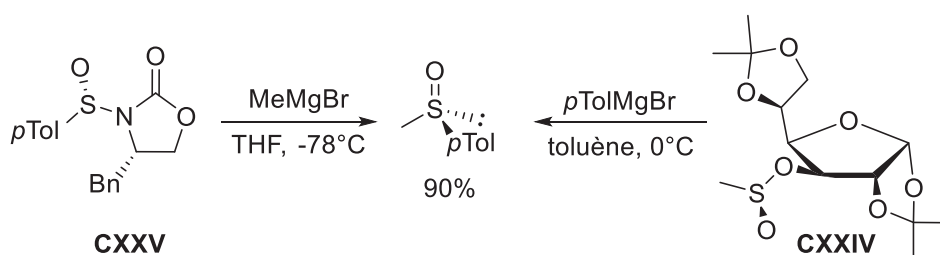
Figure 9 : Chronologie des agents dérivants dans la littérature

A la suite de l'isolement des composés optiquement purs sous forme de sulfinates (Andersen, Llera), de sulfinamines (Evans) ou d'oxydes d'oxathiazolidines (Wudl, Senanayake), l'éviction des agents dérivants rend possible l'introduction d'un ou deux substituants sur l'atome de soufre. Dans la grande majorité des cas, des organomagnésiens permettent l'accès aux sulfoxydes fonctionnalisés énantiomériquement purs.

Dans ce manuscrit, nous nous limiterons à comparer les différentes méthodes d'obtention du (*R*)-méthyl-*p*-tolylsulfoxyde ((*R*)-MpTSO) décrites dans la littérature, ce dernier étant l'auxiliaire chiral utilisé dans nos travaux.

II.3.a. Monosubstitution par un organomagnésien: Méthodes de Llera et Evans

Ces deux méthodes pour l'obtention du (*R*)-MpTSO sont très semblables et fortement inspirées de la méthode d'Andersen. En effet, celles-ci consistent au clivage de la liaison soufre-hétéroatome à la suite d'une substitution nucléophile par un organomagnésien. La *N*-sulfonyloxazolidinone **CXXV** mise en réaction avec le bromure de méthylmagnésium dans le THF conduit au (*R*)-MpTSO avec un rendement de 90%. Le sulfinatate de diacétone-*D*-glucose **CXXIV** est substitué par le bromure de *p*-tolylmagnésium pour former le (*R*)-MpTSO avec un rendement identique (Schéma 55).

Schéma 55 : Obtention du (*R*)-MpTSO par Evans et Llera

II.3.b. Disubstitution d'oxyde d'oxathiazolidine: Méthodes de Wudl et Senanayake

Les précurseurs de Wudl et Senanayake doivent subir deux substitutions nucléophiles pour conduire au (*R*)-MpTSO. Ils présentent l'inconvénient de devoir être substitués avec une très bonne chimiosélectivité afin d'obtenir le sulfoxyde énantiopur.

Malgré que Wudl ait affirmé que la liaison la plus réactive de l'oxathiazolidine-oxyde **CXXIII** était la liaison S–O, la substitution nucléophile par un organomagnésien ou un organolithien ne présente pas une sélectivité complète (Schéma 56).

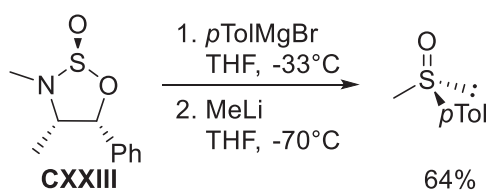


Schéma 56 : Obtention du (*R*)-MpTSO par Wudl

Trente ans après, Senanayake⁶⁶ corrige ce problème de sélectivité en inversant totalement la réactivité grâce à un groupe *p*-toluènesulfonyle (*p*TolSO₂–) fixé sur l'azote. Ainsi, l'effet électroattracteur de ce groupement, également appelé tosyloxy, rend le sulfonamide beaucoup plus nucléofuge et donc la liaison S–N plus faible.

Par conséquent, l'attaque du bromure de *p*-tolylmagnésium sur la liaison S–N de la *N*-tosyloxathiazolidine **CXXVII**, suivie de l'attaque du chlorure de méthylmagnésium sur le sulfinat avec clivage de la liaison S–O permet de former le (*R*)-MpTSO avec 78% de rendement (Schéma 57).

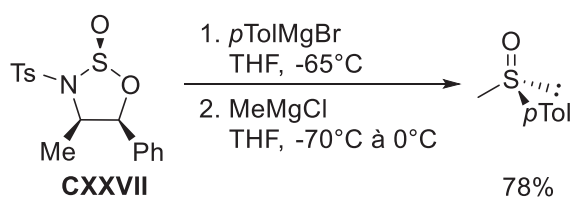


Schéma 57 : Obtention du (*R*)-MpTSO par Senanayake

II.3.c. Méthode d'Andersen : Méthode utilisée dans nos travaux

Les travaux pionniers d'Henry Phillips⁶⁷ en 1925 sont à l'origine de l'efficace méthode dite "d'Andersen". En effet, en 1962, Kenneth Andersen⁶⁸ mit au point une méthode basée sur le dédoublement par cristallisation d'un sulfinate de menthyle obtenu à partir du (-)-menthol issu du fond chiral. Ce sulfinate optiquement pur fût ensuite mis en réaction avec un iodure d'alkylmagnésium afin d'accéder à un sulfoxyde de haute pureté énantiomérique.

Inspiré par les découvertes⁶⁹ de Kurt Mislow sur la racémisation des sulfoxydes en milieu acide chlorhydrique concentré, Guy Solladié⁷⁰ améliora cette méthode grâce à l'épimérisation du sulfinate de menthyle rendue possible par le passage d'un intermédiaire dichloré à structure bipyramide trigonale qui conduit à un mélange de deux diastéréoisomères en quantités égales. Cette racémisation du centre soufré dans l'acétone en présence d'une quantité catalytique d'acide chlorhydrique ainsi que la cristallisation sélective de l'un des sulfonates mènent au (+)-(*S_S*)-sulfinate de menthyle énantiomériquement pur avec un rendement de 80% (Figure 10).

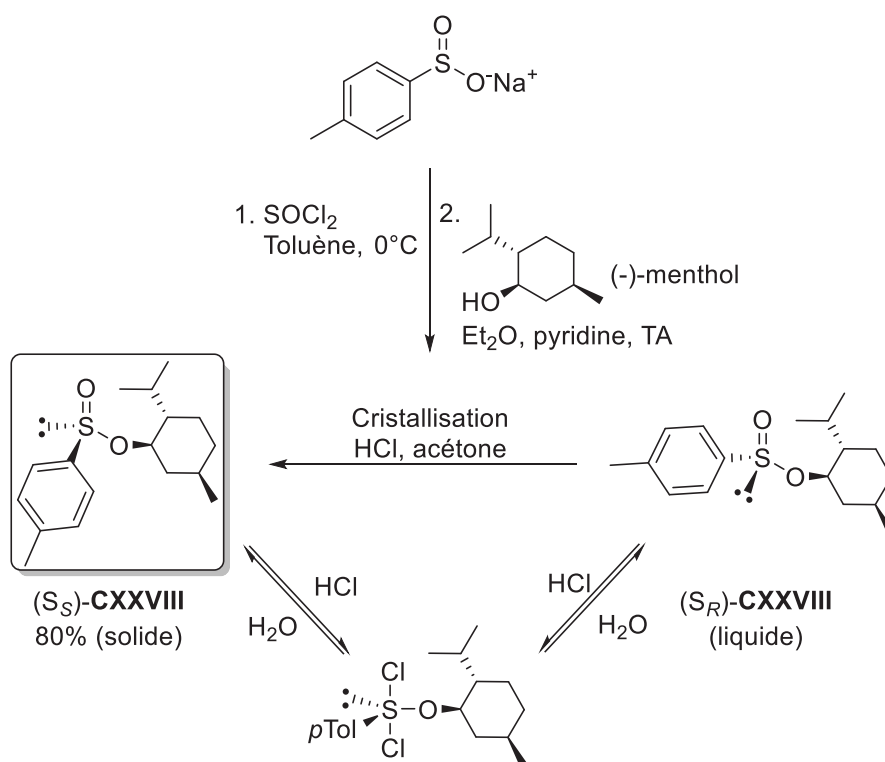


Figure 10 : Schéma de l'épimérisation mise au point par G. Solladié

Il faut noter que la même synthèse conduite à partir du (+)-menthol permet d'obtenir l'isomère (+)-(*R_S*).

Cette méthode présente l'avantage d'obtenir des sulfoxydes d'une très grande pureté énantiomérique avec de bons rendements. L'inconvénient majeur est la limite d'application à des sulfoxydes portant des groupements aryles.

Le Tableau 13 récapitule les rendements ainsi que les excès énantiomériques obtenus par les différentes méthodes de synthèse de sulfoxydes chiraux décrites précédemment.

Méthode	Rendement global (%)	ee (%)
Kagan	90	91
Modena	60	88
Wudl	64	-
Andersen-Solladié	80	>99
Llera	78	>99
Evans	55	> 99
Senanayake	74	>99

Tableau 13 : Récapitulatif de la littérature sur la synthèse du (*R*)-MpTSO

Lors de nos recherches, nous avons décidé d'employer la méthode d'Andersen-Solladié car le laboratoire possède un savoir-faire certain pour cette méthodologie. Le (*R*)-methyl-*p*-tolylsulfoxyde a été ainsi obtenu avec un rendement global de 76% (Schéma 58). Le *p*-tolylsulfinat de sodium, préalablement déshydraté par distillation azéotropique avec du toluène, est transformé par action du chlorure de thionyle en anhydride mixte disoufré, espèce très instable immédiatement convertie en chlorure de *p*-tolylsulfinyle. Cet intermédiaire est substitué par le (-)-menthol pour conduire à un mélange équimolaire de **1** et de son épimère au niveau de l'atome de soufre. Après plusieurs processus de cristallisation sélective et stéréomutation dans l'acétone en présence d'une quantité catalytique d'acide chlorhydrique, le sulfinat de (-)-menthol **1** a été obtenu avec un rendement de 87%. L'ajout de l'iodure de méthylmagnésium fraîchement préparé sur le sulfinat **1** donne accès au sulfoxyde désiré **2** avec un rendement de 88%.

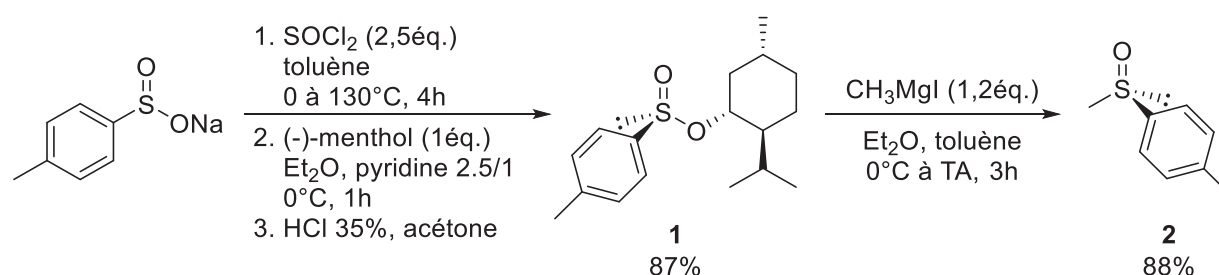


Schéma 58 : Synthèse du (*R*)-MpTSO lors de nos travaux

III. Synthèse des esters non-commerciaux

La suite de nos travaux a consisté à effectuer un couplage entre l'anion lithié du (*R*)-MpTSO et des esters α,β -insaturés. Certains de ces esters n'étant pas commerciaux, nous avons dû les préparer préalablement. Nous allons détailler maintenant la synthèse de ces esters non commerciaux.

III.1. Synthèse du DHP-carboxylate de méthyle 3

Comme vu dans la partie bibliographique, les divinylcétones "phares" pour effectuer une réaction de Nazarov polarisée sont celles portant un cycle dihydropyranique apportant un groupement alkoxy en position α .

Comme nous verrons dans le chapitre 3, nous avons commencé notre étude de la réaction de cyclisation de Nazarov avec un substrat analogue, c'est-à-dire, un DVCS comportant également un cycle dihydropyranique. Le 5,6-dihydro-4H-pyran-2-carboxylate de méthyle **CXXXI** nous était donc indispensable.

Dans la littérature, la synthèse de cet ester **CXXXI** a été réalisée à partir du 3,4-dihydropyrane (Schéma 59) par Derrick Clive⁷¹ selon une méthodologie de Hans Hoffmann⁷² *via* les intermédiaires nitrile **CXXIX** et acide carboxylique **CXXX**. Ces réactions ont permis l'obtention des produits correspondants avec des bons rendements. Mais bien que cette voie de synthèse présente un bon rendement global de 70%, elle compte un nombre important d'étapes.

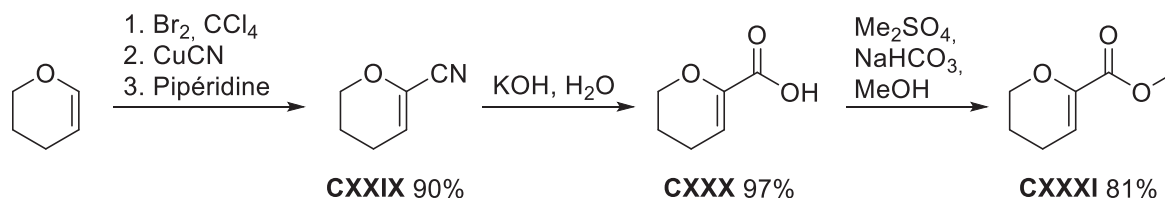


Schéma 59 : Synthèse de l'ester DHP par D. Clive

Daniele Leonori⁷³ décrit la synthèse de l'acide carboxylique **CXXX** par réaction entre l'anion lithié du 3,4-dihydropyrane et le dioxyde de carbone sous forme de carboglace (Schéma 60).

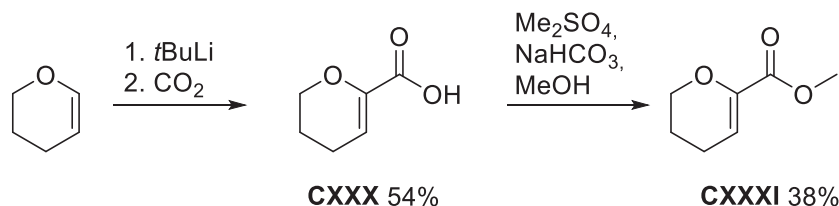


Schéma 60 : Synthèse de l'ester DHP par D. Leonori

Il est curieux de constater le faible rendement de 38% obtenu dans la dernière étape menant à l'ester méthylique **CXXXI** avec des conditions identiques à celles de D. Clive qui annonçait un rendement de 81%.

Cette voie de synthèse, au rendement global de 20%, nous a paru intéressante à améliorer. Lors de nos premiers tests, nous nous sommes aperçus qu'une déprotonation, à l'aide du *tert*-butyllithium comme base, suivie par une carboxylation avec du CO₂ gazeux, menait minoritairement à l'acide carboxylique désiré (Schéma 61). En effet, les analyses de spectrométrie de masse et de RMN ont révélé que le produit majoritaire était celui résultant de la double addition de l'anion lithié sur le CO₂, débouchant à la bis-(3,4-dihydro-2H-pyran-6-yl)méthanone. Cette observation avait également été faite par Olivier Riobé⁷⁴ en 1979.

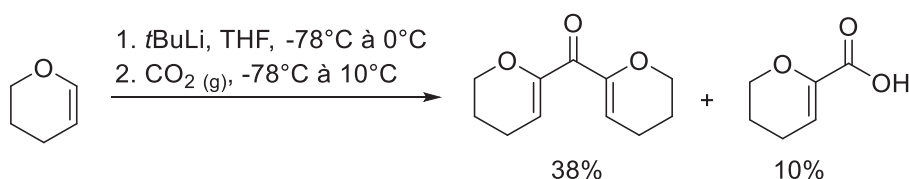


Schéma 61 : Obtention de la bis-(3,4-dihydro-2H-pyran-6-yl)méthanone

Nous avons limité la formation de ce produit de double addition, en inversant l'ordre d'ajout des réactifs. Effectivement, plutôt que de faire buller du CO₂ gazeux dans la solution d'anion, il est préférable d'ajouter lentement cette dernière sur de la carboglace sans solvant (Schéma 62). Ensuite, l'acide carboxylique a été transformé par le diméthylsulfate en présence d'hydrogénocarbonate de sodium en ester méthylique correspondant **3**.

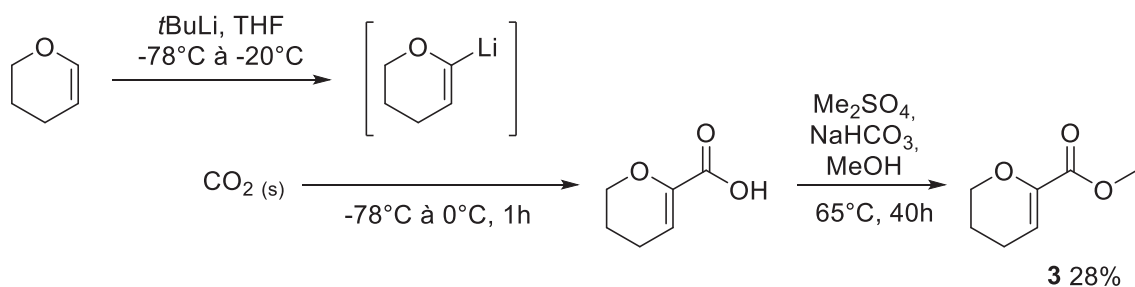


Schéma 62 : Première stratégie de synthèse de l'ester DHP

Avec seulement 28% de rendement sur les deux étapes, cette voie de synthèse s'est avérée décevante. N'étant pas satisfaits de ces essais, nous avons réalisé une méthylcarboxylation qui a fourni l'ester **3** en une seule étape. L'anion lithié du DHP, généré avec le *tert*-butyllithium, a ainsi été additionné sur le diméthylcarbonate ou le chloroformiate de méthyle pour conduire à l'ester méthylique **3** avec des rendements similaires pour les deux électrophiles (Schéma 63).

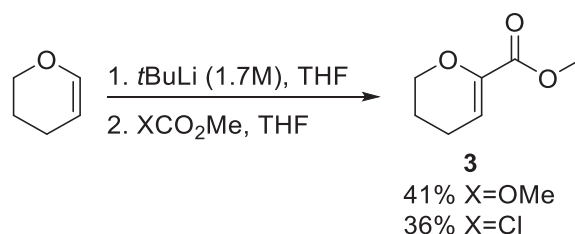


Schéma 63 : Seconde stratégie de synthèse de l'ester DHP

Bien que ces rendements ne soient pas enthousiasmants, nous les avons jugés suffisants pour la synthèse d'un produit de départ. A noter, que l'utilisation du *n*BuLi, moins dangereux à manipuler, a présenté des rendements inférieurs à ceux observés avec le *t*BuLi.

III.2. Synthèses des benzoates de méthyle 4 et 5

L'ester méthylique **4** a été synthétisé quantitativement d'après la procédure efficace établie par Ashok Singh⁷⁵ à partir de l'acide gallique dans l'acétone, en utilisant le diméthylsulfate comme agent méthylant, le carbonate de potassium comme base et en présence de l'iodure de *n*-tétrabutylammonium (Schéma 64).

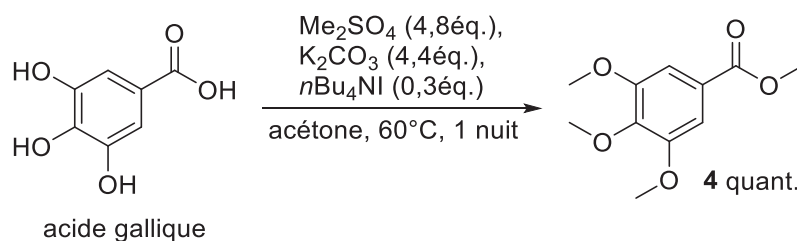


Schéma 64 : Synthèse de l'ester 4

L'ester méthylique **5** a été obtenu quantitativement à partir de l'acide pipéronylique commercial par une estérification avec le méthanol en présence de chlorure de triméthylsilyle (Schéma 65).

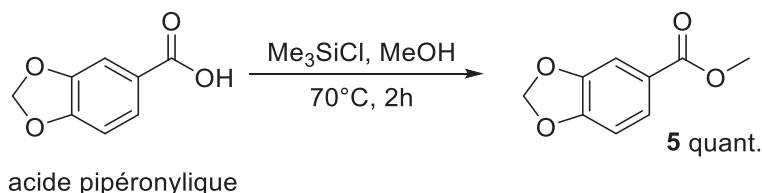


Schéma 65 : Synthèse de l'ester 5

Ayant en main ces esters, nous avons pu nous atteler à effectuer la condensation de notre copule chirale : le (*R*)-*p*-tolylsulfoxyde.

IV. Synthèse de β -cétosulfoxydes γ,δ -insaturés

La voie d'accès à des β -cétosulfoxydes saturés a été mise au point, parallèlement, par Elias Corey⁷⁶ et Glen Russell⁷⁷. Celle-ci implique l'attaque de l'anion (lithié pour Corey, potassié pour Russell) du diméthylsulfoxyde sur un ester éthylique. Deux équivalents d'anion sont nécessaires car les protons du β -cétosulfoxyde formé présentent une acidité plus grande que ceux du DMSO et de ce fait neutralisent un équivalent d'anion.

IV.1. Exemples décrits dans la littérature

Une procédure analogue à celle décrite précédemment est utilisée en 1985 par Guy Solladié⁷⁸ pour la préparation de β -cétosulfoxydes γ,δ -insaturés. Il décrit la synthèse de la sulfinyl-énone **CXXXII** par réaction de l'anion lithié du (*R*)-MpTSO (LiMpTSO) avec le (*E*)-cinnamate d'éthyle (Schéma 66). Il affirme que la réaction menée à -78°C conduit à une compétition entre le produit d'addition-1,2 souhaité et un produit parasite. Ce dernier, non-désiré, est le résultat d'une addition-1,4 du LiMpTSO sur le (*E*)-cinnamate d'éthyle suivie d'une addition-1,2 de l'anion formé sur l'ester insaturé de départ pour produire le dérivé **CXXXIII**. Cette compétition semble dépendre de la température et est minimisée en faveur du produit souhaité **CXXXII** lorsque la réaction est effectuée à 0°C .

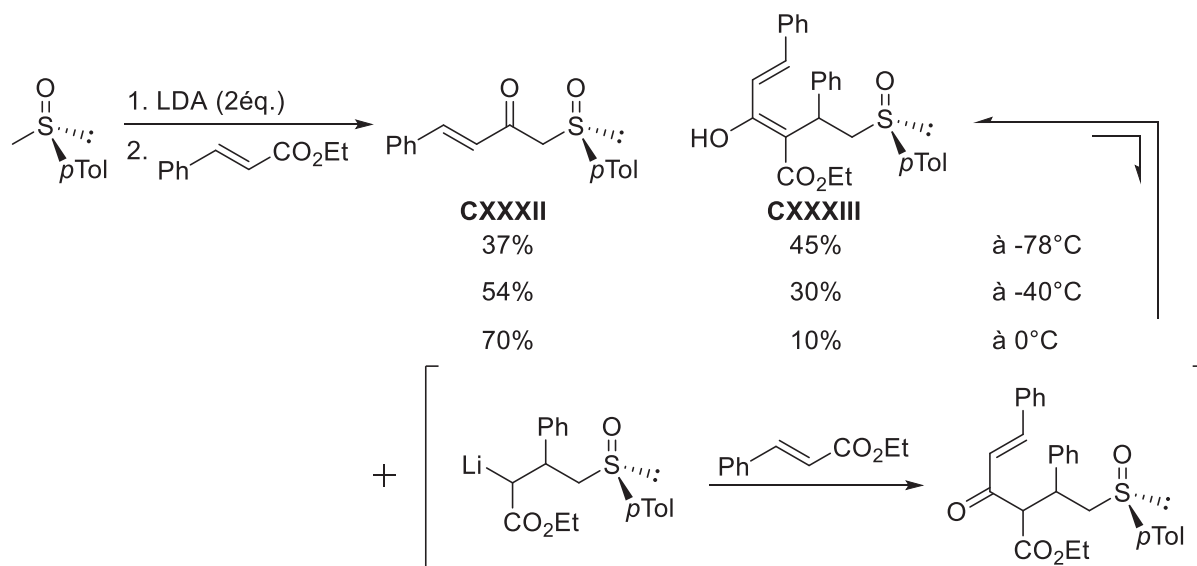


Schéma 66 : Étude de la température sur la formation du γ,δ -ène- β -cétosulfoxyde **CXXXII**

Une alternative a été développée, lors de ces travaux, par l'équipe de Solladié. Celle-ci met en jeu un intermédiaire imidazolid **CXXXIV** étant exclusivement réactif vis-à-vis de l'addition-1,2 (Schéma 67). Cet imidazolid a été obtenu par réaction entre le chlorure d'acide correspondant et deux équivalents d'imidazole. Par couplage avec le LiMpTSO, le composé **CXXXV** a été isolé avec un rendement de 72%.

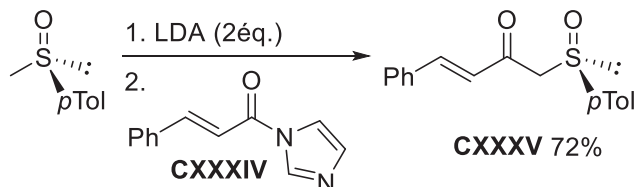
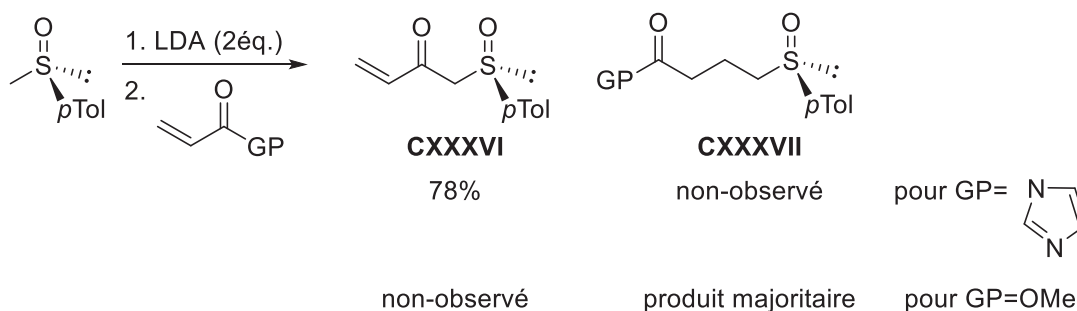


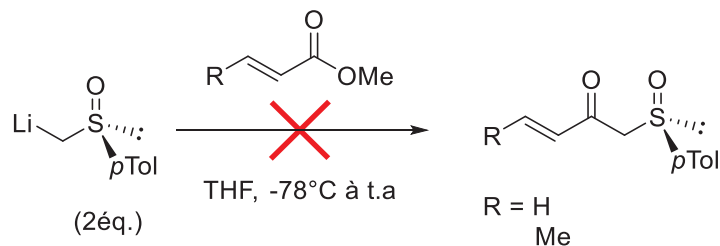
Schéma 67 : Stratégie imidazolid décrite par Solladié

Contrairement aux résultats exposés précédemment, Sadogapan Raghavan⁷⁹, en réalisant la condensation du LiMpTSO avec l'acrylate de méthyle à -15°C, accède exclusivement au produit **CXXXVII** d'addition-1,4. La stratégie imidazolid reste une alternative très efficace pour l'obtention de la (*R*)-1-(*p*-tolylsulfinyl)but-3-én-2-one **CXXXVI** (Schéma 68).

Schéma 68 : Synthèse de la (*R*)-1-(*p*-tolylsulfinyl)but-3-en-2-one par S. Raghavan

IV.2. Résultats dans la préparation de nos β -cétosulfoxydes γ,δ -insaturés

Lors de nos essais de synthèse de β -cétosulfoxydes γ,δ -insaturés, deux échecs ont été au rendez-vous. En effet, les tentatives de condensation entre le LiMpTSO et l'acrylate de méthyle (R=H) ou le crotonate de méthyle (R=Me) ont été infructueuses (Schéma 69), le brut de ces réactions étant uniquement composé de MpTSO, compte-tenu de la volatilité des esters utilisés.

Schéma 69 : Échecs de la condensation du (*R*)-MpTOS sur acrylate/crotonate de méthyle

En revanche, lorsque nous avons effectué la condensation du LiMpTOS avec des esters cycliques aliphatiques ou aromatiques, portant une double liaison conjuguée avec l'ester, les β-cétosulfoxydes γ,δ-insaturés correspondants ont été conçus avec de bons rendements, à l'exception des dérivés hétéroaromatiques **13** et **14** (Tableau 14).

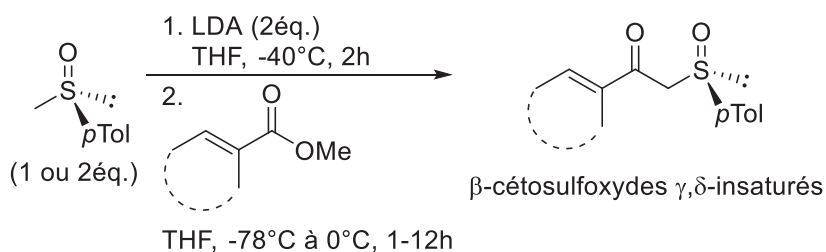
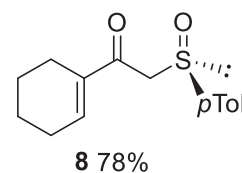
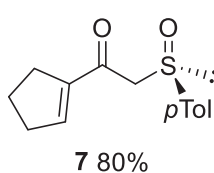
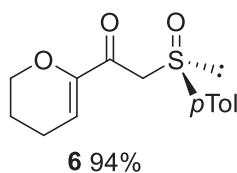
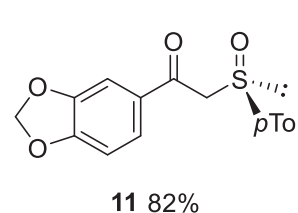
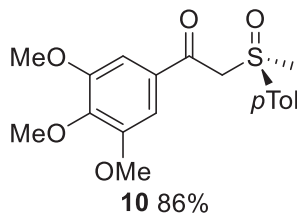
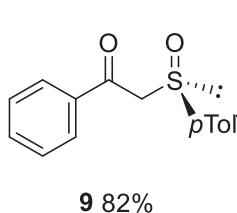
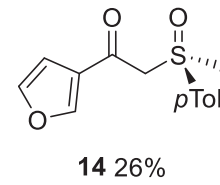
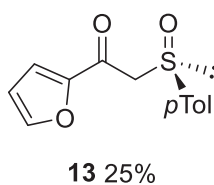
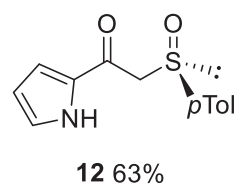
aliphatiquesaromatiqueshétéroaromatiques

Tableau 14 : Conditions et rendements des β-cétosulfoxydes γ,δ-insaturés obtenus

IV.3. Aspects mécanistiques

Le mécanisme de la réaction de condensation entre le (*R*)-MpTSO et l'ester (Schéma 70) débute par la déprotonation (1) du (*R*)-MpTSO ($pK_a = 32$) par le diisopropylamidure de lithium. La diisopropylamine présente un pK_a de 35, la différence de 3 unités de pK_a est suffisante à une déprotonation quantitative. Ensuite, l'ester méthylique subit une attaque nucléophile (2) de l'anion lithié du (*R*)-MpTSO, conduisant au β -cétosulfoxyde correspondant. Ce composé, dont le pK_a est proche de 14, effectue immédiatement la protonation (3) d'un équivalent d'anion lithié du (*R*)-MpTSO. La neutralisation de l'espèce réactive explique la nécessité d'utiliser deux équivalents du couple (*R*)-MpTSO/LDA. Enfin, l'hydrolyse (4) permet l'obtention du β -cétosulfoxyde γ,δ -insaturé attendu après séparation du (*R*)-MpTSO excédant à l'aide d'une colonne de chromatographie sur silice.

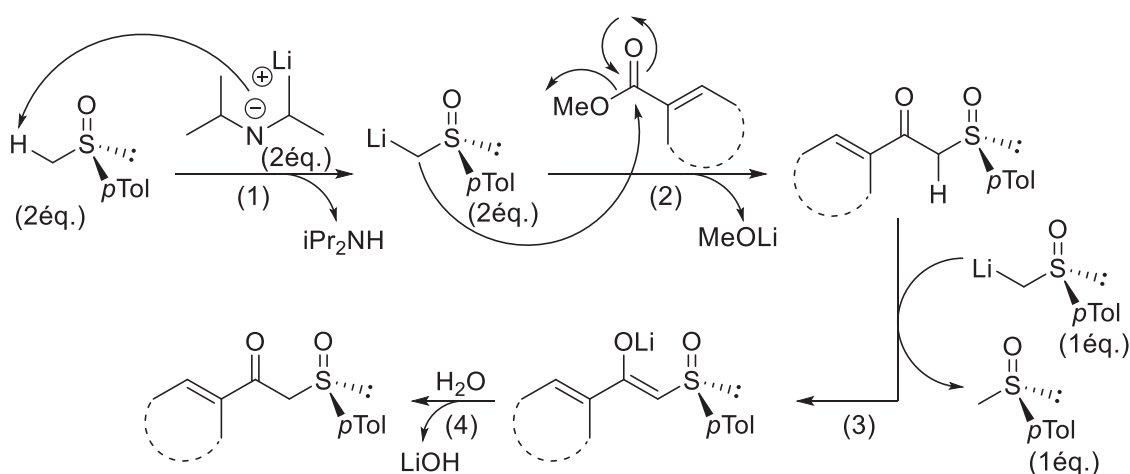


Schéma 70 : Mécanisme de la formation à partir d'esters énolisables

L'utilisation d'un équivalent de (*R*)-MpTSO pour deux équivalents de LDA est proscrite dans le cas d'esters possédant un proton en position allylique. Dans notre cas, il s'agit des esters dérivés du cyclohexène, du cyclopentène et du dihydroxypyran. En effet, l'équivalent de LDA en excès arrache le proton labile de l'ester par réaction acido-basique le rendant inactif vis-à-vis de la condensation (Schéma 71).

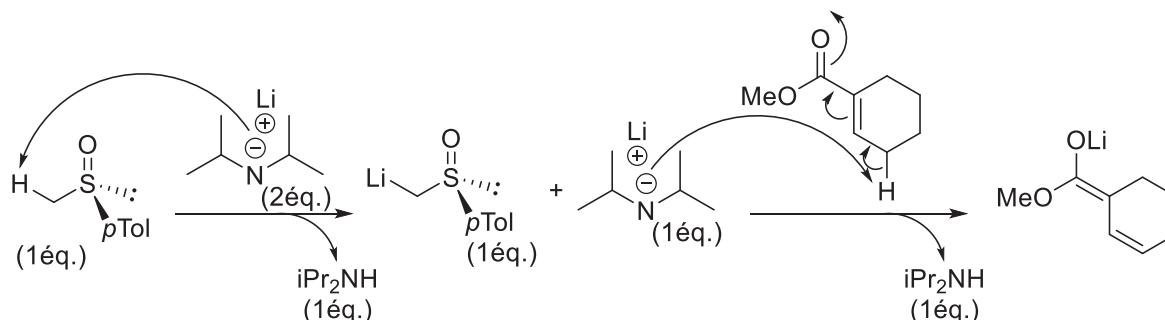


Schéma 71 : Action du LDA sur un ester énolisable

La vitesse de déprotonation de l'esther par le LDA est fortement supérieure à celle de l'attaque nucléophile par le (*R*)-MpTSO, ce qui conduit à la formation d'un énolate lithié non-réactif. Ceci ne se produit pas avec les esters aromatiques, ce qui permet l'utilisation d'un équivalent de (*R*)-MpTSO et de deux équivalents de LDA comme le montre le mécanisme suivant (Schéma 72).

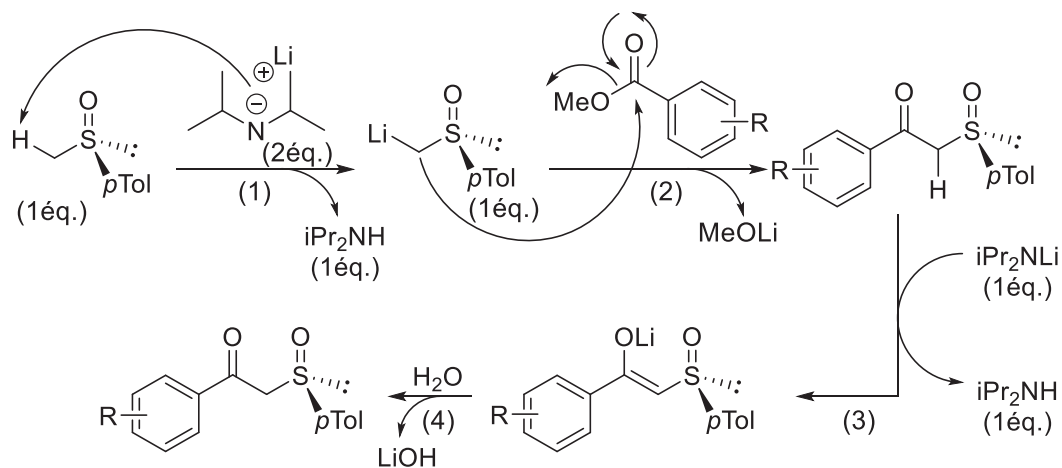


Schéma 72 : Mécanisme de formation de β-cétosulfoxydes à partir d'esters non-énolisables

V. Synthèse de divinyl-β-cétosulfoxydes (DVCS) par une réaction de type Knoevenagel

V.1. Généralités sur la condensation de Knoevenagel

La condensation de Knoevenagel fait partie de la famille des réactions d'aldolisation. Elle a été, à l'origine, développée par le chimiste allemand Emil Knoevenagel⁸⁰ en 1896. Il s'agissait de la réaction entre l'acétoacétate d'éthyle et le benzaldéhyde promue par la pipéridine, avec perte d'une molécule d'eau (Schéma 73).

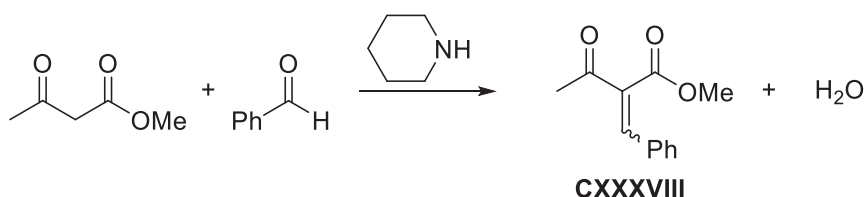


Schéma 73 : Réaction originale de la condensation de Knoevenagel

De façon générale, cette condensation baso-catalysée permet la création d'une double liaison carbone-carbone entre un dérivé malonique et un aldéhyde (Schéma 74).

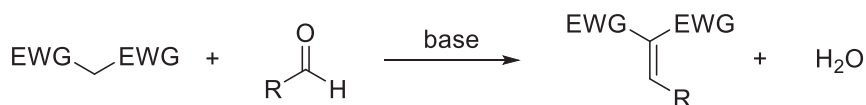


Schéma 74 : Réaction générale de la condensation de Knoevenagel

De façon générale, le mécanisme de la condensation de Knoevenagel catalysée par une amine secondaire comme base (Schéma 75) passe par un intermédiaire iminium formé par condensation de l'amine sur le carbonyle avec la perte d'une molécule d'eau.

L'addition (1) de l'amine sur le dérivé carbonylé puis une prototropie (2) permet la formation d'un hémiaminal. Un échange de proton (3), intermoléculaire cette fois, entre le dérivé à méthylène activé et l'hémiaminal forme une paire d'ions ammonium/anion. Une nouvelle prototropie (4) conduit à la paire d'ions oxonium/anion. La perte d'une molécule d'eau (5) assistée par le doublet libre de l'azote fournit un intermédiaire iminium. Il s'en suit l'attaque (6) de l'anion (énolate par exemple) sur l'iminium pour conduire à un adduit pipéridinique. Enfin, l'élimination-1,2 intramoléculaire (7) ou intermoléculaire régénère la pipéridine et permet l'accès au produit insaturé désiré.

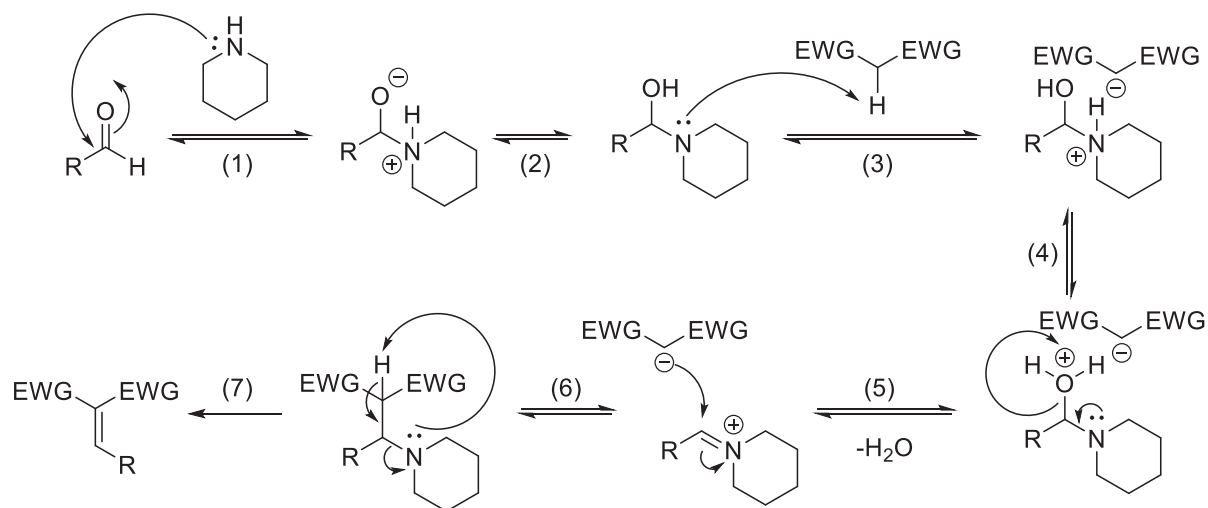


Schéma 75 : Mécanisme de la condensation de Knoevenagel

V.2. Variantes de la condensation de Knoevenagel

V.2.a. Promue par l'acétate d'ammonium

Akio Sakurai et Hiroshi Midorikawa⁸¹ réalisent, en 1969, des condensations de salicylaldehydes sur des composés maloniques avec l'acétate d'ammonium comme promoteur.

Cette alternative est mécanistiquement très similaire à la condensation menée par la pipéridine. En effet, le mécanisme (Schéma 76) débute par le transfert d'un proton (1) du cation ammonium sur l'aldéhyde permettant la formation d'un ion oxonium qui active le carbonyle vis-à-vis de l'addition (2) d'une molécule d'ammoniac. L'échange intramoléculaire d'un proton (3) entre l'azote et l'oxygène puis le départ d'une molécule d'eau (4) conduit à un acétate d'iminium. La liaison carbone-carbone est créée par l'addition (5) de l'espèce possédant un méthylène activé sur l'iminium. L'ultime étape, non-réversible, est l'élimination (6) d'une molécule d'ammoniac formant l'insaturation et régénérant l'acétate d'ammonium. Par conséquent, celui-ci peut être utilisé en quantité sous-stœchiométrique.

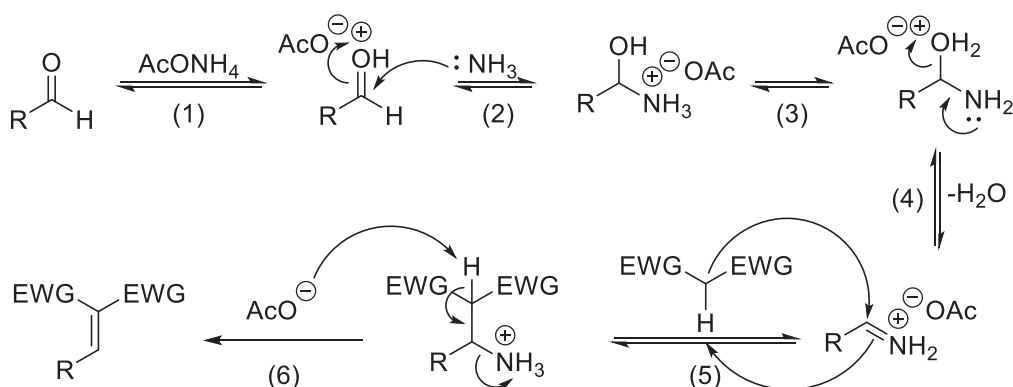


Schéma 76 : Mécanisme de la condensation promue par l'acétate d'ammonium

V.2.b. Réaction de Lehnert

Une troisième variante de la condensation de Knoevenagel, moins douce, est la réaction développée en 1970 par le chimiste allemand Willy Lehnert⁸². Il s'agit d'une réaction entre un malonate d'alkyle et un carbonyle promue par le tétrachlorure de titane et la pyridine (Schéma 77). Ces conditions sont utiles pour la condensation de cétones⁸³, pour lesquelles les conditions classiques de Knoevenagel se révèlent bien souvent inefficaces.

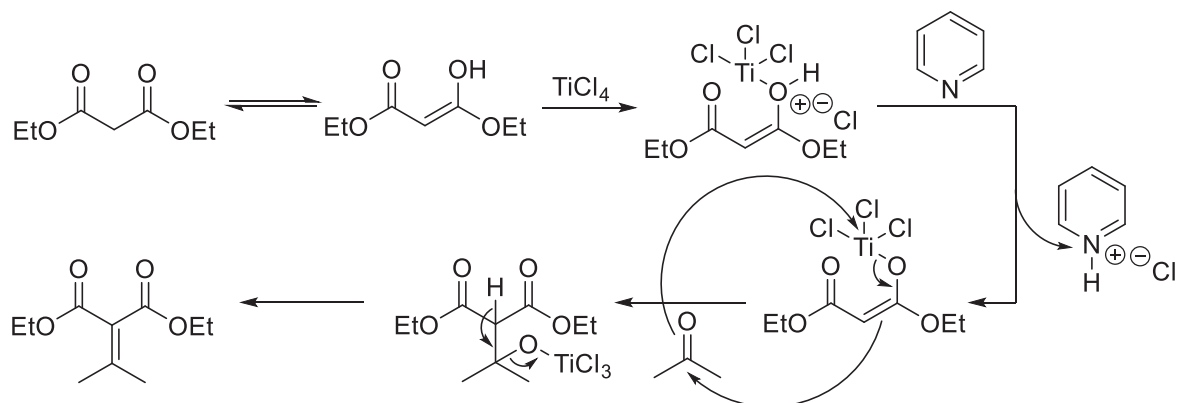
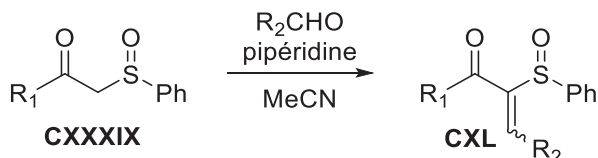


Schéma 77 : Mécanisme de la réaction de Lehnert

V.3. Condensation de Knoevenagel appliquée aux β -cétosulfoxydes

V.3.a. Décrites dans la littérature

Rikuhei Tanikaga⁸⁴⁻⁸⁵ est le premier à opérer des condensations de Knoevenagel avec des composés où l'un des deux groupes activants du méthylène est un sulfoxyde. Il applique les conditions classiques établies par Knoevenagel à des β -cétosulfoxydes optiquement inactifs **CXXXIX** pour obtenir des α -alkylidène- ou α -arylidène- β -cétosulfoxydes **CXL** (Tableau 15).



Entrée	R ₁	R ₂	Conditions	Isomère/Rendement
1	Ph	Bu	0°C, 10h	<i>E</i> / 61%
2	Me	Bu	0°C, 6h	<i>Z</i> / 68%
3	Ph	Ph	60°C, 10h	<i>E</i> / 71%

Tableau 15 : Alkylidénation/arylidénation de β -cétosulfoxydes par R. Tanikaga

Il est surprenant de noter que la géométrie *Z* ou *E* de l'insaturation est différente selon le substrat mis en jeu (entrées 1 et 2).

Par ailleurs, les travaux de Tanikaga⁸⁶ révèlent que lors d'une condensation de Knoevenagel menée avec des sulfinylesters (Schéma 78), l'étape d'élimination de l'amine secondaire menée dans l'acide acétique est stéréospécifique. En effet, l'intermédiaire azoté *thréo* **CXLI** donne accès à l'alcène (*E*)-**CXLII** alors que le composé *érythro* **CXLI** livre l'alcène (*Z*)-**CXLII**.

Il montre aussi que dans l'acétonitrile ou le chloroforme, le composé *thréo* subit une rétro-iminoaldolisation pour reformer le sulfinylester de départ. La solution à ce retour en arrière semble être l'utilisation catalytique de la pipéridine.

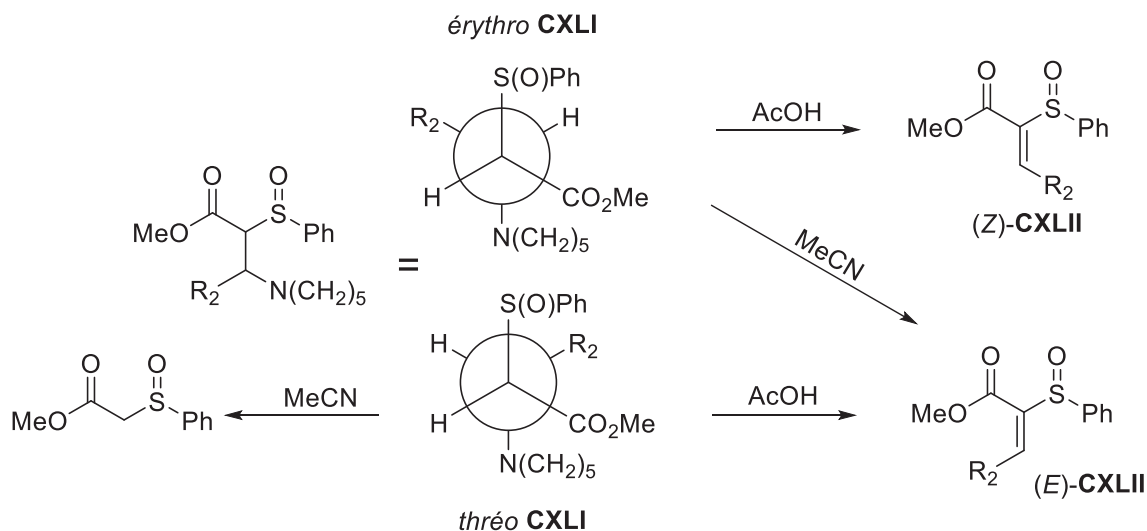
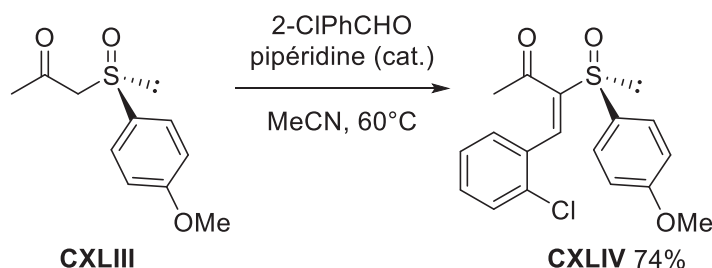
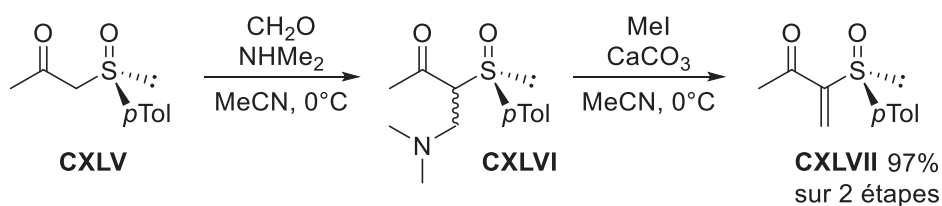


Schéma 78 : Observations de stéréospécificité / stéréosélectivité par Tanikaga

En 1988, Jürg Pfister⁸⁷ réalise une condensation de Knoevenagel avec un β -cétosulfoxyde énantiopur, lors de la synthèse d'une dihydropyridine sulfone. La condensation du 2-chlorobenzaldéhyde sur le cétosulfoxyde **CXLIII**, catalysée par la pipéridine, fournit l'arylidène **CXLIV** avec une géométrie exclusive *E* et un rendement de 74% (Schéma 79).

Schéma 79 : Arylidénation de β -cétosulfoxyde par J. Pfister

José García Ruano⁸⁸, lors de ses travaux sur la cycloaddition de Diels-Alder, a synthétisé la sulfinylbuténone **CXLVII** en deux étapes (Schéma 80). La première étape est la réaction du formaldéhyde et de la diméthylamine sur le sulfinylpropanone **CXLV**. L'intermédiaire azoté **CXLVI** est isolé sous forme de deux épimères puis converti en sel d'ammonium à l'aide d'iodure de méthyle puis, *via* une élimination d'Hofmann, en alcène en présence de carbonate de calcium.

Schéma 80 : Méthylénation de β -cétosulfoxyde par J. García-Ruano

V.3.b. Réarrangement de Mislow-Evans

Compte-tenu de l'utilisation d'une base en tant que promoteur de cette réaction, il est important de considérer, lors de l'utilisation d'aldéhydes énolisables, la possibilité d'observer un réarrangement de Mislow-Evans. Ainsi, le cétosulfoxyde α,β -insaturé **CXLVIII**, issu de la condensation de Knoevenagel, conduit à un intermédiaire énolate, grâce à l'acidité de son proton allylique, qui subit une isomérisation (1) conduisant au cétosulfoxyde β,γ -insaturé **CXLIX**. Ce composé est idéal⁸⁹ pour un réarrangement 2,3-sigmatropique (2), dit de Mislow-Evans, formant la γ -oxysulfanyl- α -énone **CL** (Schéma 81).

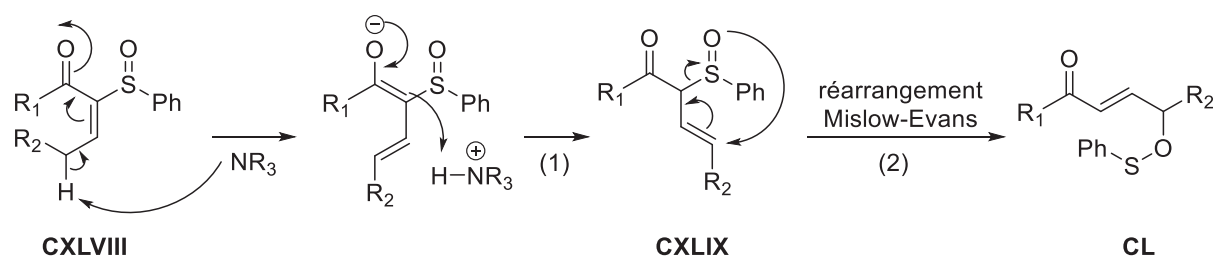


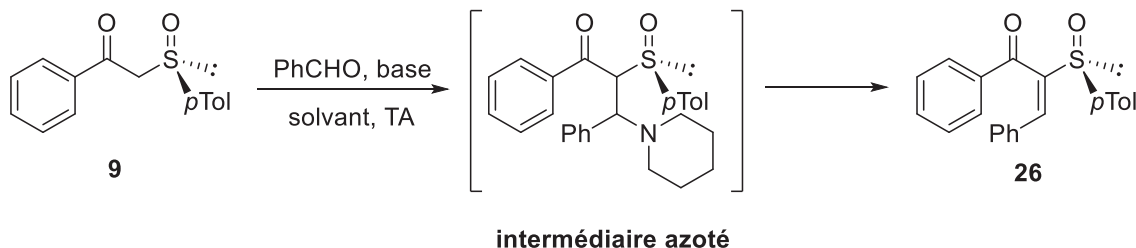
Schéma 81 : Isomérisation / Réarrangement de Mislow-Evans

Pour notre part, afin de pouvoir accéder à un large spectre des substrats β -cétosulfoxydes γ,δ -insaturés, nous avons effectué une étude d'optimisation de cette condensation de Knoevenagel. Nous n'avons pas fait appel à des aldéhydes énolisables pour éviter le réarrangement de Mislow-Evans dans les substrats synthétisés.

V.4. Synthèse de nos DVCS

V.4.a. Conditions opératoires et résultats

Tout d'abord, dans le cadre d'une collaboration avec l'équipe de chimie verte, notre collègue Thomas-Xavier Métro a effectué une étude avec un de nos substrats à l'aide de l'appareil ChemSpeed ASW2000 permettant de tester un grand nombre de conditions pour réaliser cette condensation (Tableau 16).

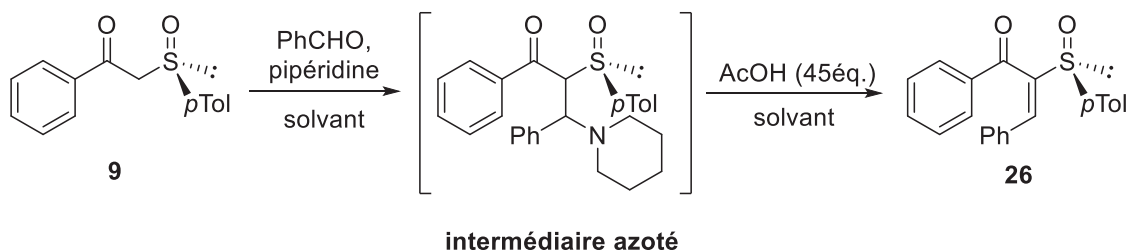


Entrée	base	solvant	aire des pics en HPLC (%)		
			9	intermédiaire	26
1	pipéridine	MeCN	18,7	68,7	12,6
2		DMC	12,7	70,8	16,5
3		MeTHF	10,5	74,2	15,3
4		EtOH	17,5	33,3	49,2
5	triéthylamine	MeCN	85,8	14,2	0
6		DMC	92,4	7,6	0
7		MeTHF	66,5	33,5	0
8		EtOH	92,5	7,5	0
9	NaOH 50%	MeCN	dégradation		
10		DMC	dégradation		
11		MeTHF	dégradation		
12		EtOH	dégradation		

Tableau 16 : Tests de synthèse de 10 au ChemSpeed ASW2000

D'après les tests effectués sur l'appareil, une amine secondaire (entrées 1-4) est préférable pour réaliser la condensation désirée, une base minérale (entrées 9-12) ne menant qu'à la dégradation du milieu. Pour les deux bases azotées (entrées 1-8), l'intermédiaire azoté est majoritaire.

Par la suite, nous avons pu montrer que l'ajout d'un large excès d'acide acétique convertit l'intermédiaire azoté en produit désiré **26**, dans quatre solvants différents (entrées 1-4 du Tableau 17).



Entrée	solvant	aire des pics en HPLC (%)		
		9	intermédiaire	26
1	MeCN	7,1	0	92,9
2	DMC	9,4	0	90,6
3	MeTHF	11	0	89
4	EtOH	11	0	89

Tableau 17 : Tests bis de synthèse de **10** au ChemSpeed ASW2000

L'intégralité des synthèses de DVCS que nous avons opérée a mis en évidence la stabilité de l'intermédiaire azoté, rendant impossible l'utilisation de pipéridine en quantité catalytique. De ce fait, une seconde étape a été nécessaire pour l'obtention du composé insaturé. L'ajout de 3 équivalents d'iodométhane (Schéma 82) a permis l'achèvement de la réaction par alkylation de l'intermédiaire azoté, suivie d'une élimination à température ambiante.

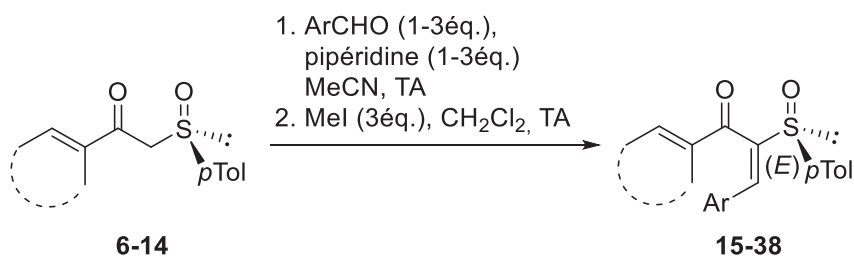


Schéma 82 : Stratégie de synthèse de DVCS

Le mécanisme de la formation du β' -piperidiny- β -cétosulfoxyde est identique en tout point à celui présenté dans le Schéma 75. Seule la dernière étape, où l'élimination n'est pas spontanée mais réalisée par le biais d'une dégradation d'Hofmann, diffère (Schéma 83). Le β' -piperidiny- β -cétosulfoxyde subit une méthylation (1) par l'iodométhane pour conduire à un iodure d'ammonium. L'élimination spontanée (2) de l'iodure de pipéridinium permet l'obtention du divinylcétosulfoxyde correspondant.

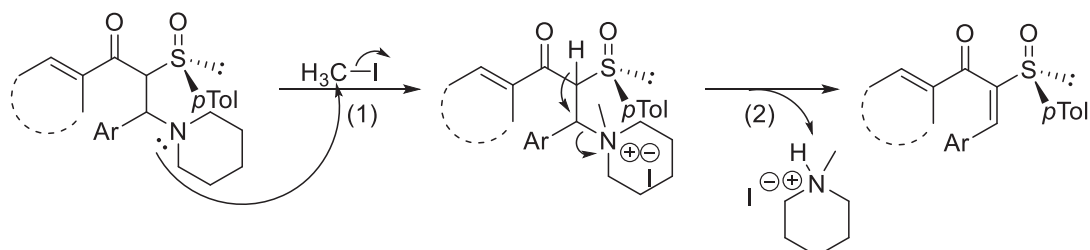
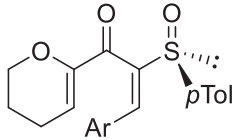
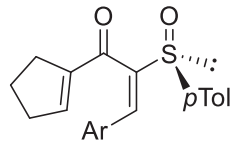
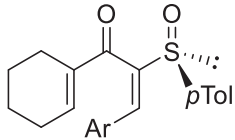
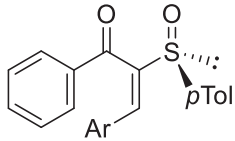
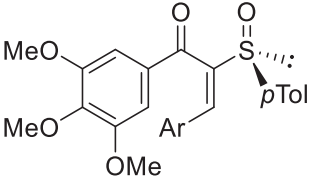


Schéma 83 : Mécanisme de la dégradation d'Hofmann conduisant aux DVCS

La totalité des composés aryliènes **15-38** ont été obtenus sous forme d'un seul isomère de géométrie *E* pour l'insaturation *exo*-cyclique. Nous nous sommes penchés sur cette sélectivité très intéressante en déterminant la configuration de l'alcène formé.

Le Tableau 18 catalogue les temps de réaction, les rendements et les constantes C^{13} des différents substrats DVCS synthétisés durant nos recherches.

Entrée	Formule	Ar	t1/t2	rdt (%)	$^3J_{C=O/H\beta}$ (Hz)
1		Ph (15)	2j/1n	64	4,2/10,0
2		4-NO ₂ -Ph (16)	4j/2j	62	4,6/10,0
3		4-OMe-Ph (17)	4j/1j	46	4,6/10,1
4		4-Cl-Ph (18)	3j/1j	45	4,3/9,8
5		2,4,6-TMPH	-	-	-
6		3,4,5-TMPH (19)	4j/1j	44	3,8/10,2
7		2-NO ₂ -Ph (20)	2j/-	49	4,0/9,6
8		2-furyl (21)	4j/-	62	4,5/9,6
10		Ph (22)		38	2,5/9,0
11		2,4,6-TMPH (23)		35	2,8/9,8
12		Ph (24)		51	7,9/9,1
13		2,4,6-TMPH (25)		53	7,8/9,8
14		Ph (26)		82	4,4/9,6
15		2,4,6-TMPH (27)		45	4,2/10,4
16		3,4,5-TMPH (28)	6j/4h	67	4,7/9,6
17		4-OMe-Ph (29)	11j/1n	39	4,7/9,6
18		4-Br-Ph (30)	3j/1j	40	4,6/9,8
19		4-Cl-Ph (31) ^b	2j/6h	86	4,7/9,6
20		4-NO ₂ -Ph (32)	4j/1j	67	4,8/9,6
21		3-F-Ph (33) ^b	24h/4h	93	4,7/9,5
22		2-NO ₂ -Ph (34)	3j/-	57	4,7/9,4
23	Pip	4-Cl-Ph (35)	24h/24h	99	4,6/9,7
24	2-Pyr	4-Cl-Ph (36) ^b	24h/3j	97	0,0/9,6
25	2-Fur	4-Cl-Ph (37) ^b	1h/1n	88	0,0/10,0
26	3-Fur	4-Cl-Ph (38) ^b	1h/1n	54	0,0/9,9

^b utilisation de 3 équivalents de ArCHO et de 3 équivalents de pipéridine

t1 = temps de condensation de Knoevenagel

t2 = temps de dégradation d'Hofmann

Tableau 18 : Résumé des DVCS obtenus

V.4.b. Détermination de l'isomérisme E

Les cristaux des composés **16** (comportant un dihydropyrane), **25** (comportant un cyclohexényle) et **28** (dérivé de l'acide gallique) ont permis l'obtention de structures cristallographiques prouvant la configuration *E* de la double liaison (Figure 11) pour plusieurs familles de dérivés de DVCS.

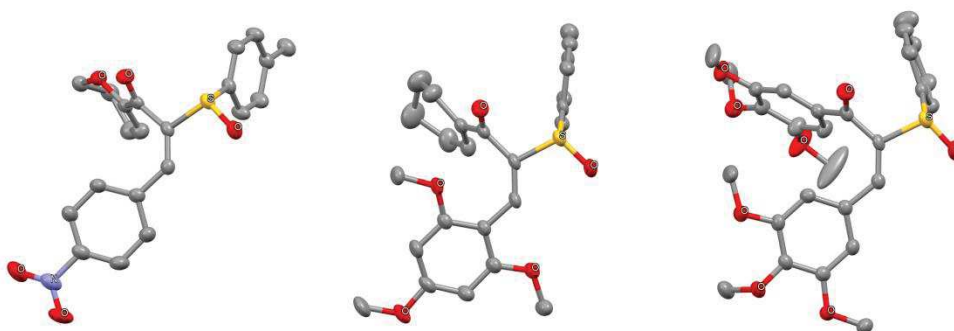


Figure 11 : Structure RX des composés 16, 25 et 28

En ce qui concerne le reste des substrats, la configuration *E* des DVCS a été prouvée par la constante de couplage entre le carbone du carbonyle et les deux protons éthyléniques de chacune des doubles liaisons.

En 1976, Charles Kingsbury⁹⁰ a montré, dans le cas de composés carbonylés α,β -insaturés, qu'il est possible de corréler la valeur de la constante de couplage entre le carbone du carbonyle et le proton vinylique en β avec la configuration de ladite double liaison C=C. En effet, un proton éthylénique en *cis* du carbonyle présente une valeur de constante plus faible que celle d'un proton en *trans*.

Dans le cas de nos DVCS (Figure 12), nous avons pu remarquer que la constante de couplage entre le proton en position β et le carbone du carbonyle a une valeur comprise entre 0 et 7,9Hz, ce proton de l'insaturation du cycle étant indubitablement en *cis* du carbonyle. Au contraire, la constante de couplage concernant le proton en position β' a une valeur comprise entre 9,0 et 10,4Hz, révélatrice d'une configuration *trans* pour l'insaturation créée.

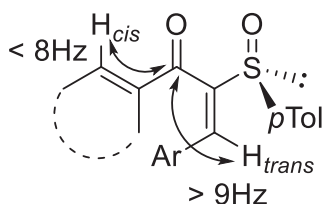


Figure 12 : Détermination par RMN de la configuration E

VI. Conclusion

Dans ce chapitre nous avons abordé l'étude de la synthèse de DVCS, en nous inspirant de la condensation de Knoevenagel. Nous avons ainsi préparé vingt-quatre α' -sulfinyl-diénonnes optiquement pures avec des rendements variables compris entre 35 et 99%. Nous avons abordé le mécanisme de la réaction et discuté les moyens utilisés pour déterminer la géométrie de la nouvelle double liaison créée.

Il est à souligner la sélectivité totale observée en faveur de l'isomère *E*. Par contre, les rendements obtenus pour certains substrats ont été modérés. Ceci est dû sûrement à une rétro-iminoaldolisation, probablement similaire à celle observée par Tanikaga, ayant lieu lors de l'étape de dégradation d'Hofmann. En effet, dans certains cas (substrats **18** et **19** par exemple), le suivi HPLC révèle une conversion complète du β -cétosulfoxyde **6** en pipéridinyl-cétosulfoxyde puis, après l'ajout de l'iodométhane, une réversibilité de la réaction menant à la régénération du β -cétosulfoxyde **6**.

**Chapitre 3 : Inversion de
torquosélectivité pour la cyclisation
de Nazarov de substrats polarisés
par un sulfoxyde homochiral**

I. Introduction

Les travaux discutés dans cette partie portent sur la cyclisation de Nazarov d' α -sulfinyl-divinylcétones dont l'un des vinyles est un cycle dihydropyrane. Ces dérivés peuvent être considérés comme étant analogues aux divinylcétones polarisées **CLI** décrites par Alison Frontier¹⁵ (Figure 13). En effet, le seul changement que nous avons effectué a été le remplacement de l'ester méthylique par un sulfoxyde chiral, au niveau du groupement électroattracteur en α' . Nous espérons aussi pouvoir contrôler la torquosélectivité de la réaction grâce au centre stéréogène soufré des divinylcétones polarisées **15-21** en utilisant un acide de Lewis comme promoteur.

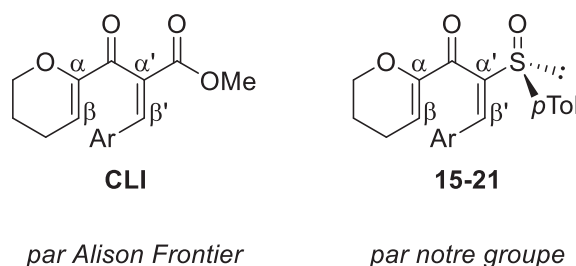


Figure 13 : Inspiration des divinylcétones conçues par A. Frontier

Le squelette cyclopenténone fusionné à un dihydropyrane est présent dans des sesquiterpènes de type hirsutane (sterhirsutines A-D) isolés du *Stereum Hirsutum*, une plante fongique du plateau Tibétain (Figure 14).

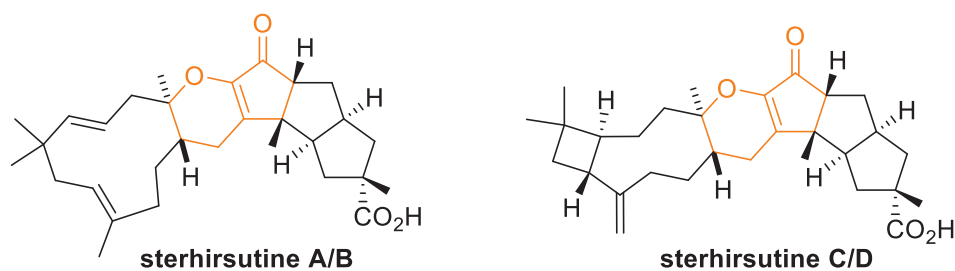


Figure 14 : Produits naturels présentant un motif cyclopenténone-dihydropyrane fusionné

La sterhirsutine A a révélé une activité anti-tumorale sur le cancer du colon ($IC_{50} = 10,74 \mu\text{g/mL}$ pour la ligne cellulaire HCT116). La sterhirsutine C a montré une activité antiproliférative pour la leucémie myéloïde ($IC_{50} = 10,7 \mu\text{g/mL}$ pour la ligne cellulaire K562)⁹¹⁻⁹².

Le motif très proche d' α -alkoxycyclopenténone se retrouve dans plusieurs terpènes (Figure 15) comme la connatusine A (isolée de *Lentinus connatus*), la sterhirsutine G (isolée de *Stereum hirsutum*), ou la terpestacine (isolé d'*Arthrinium*).

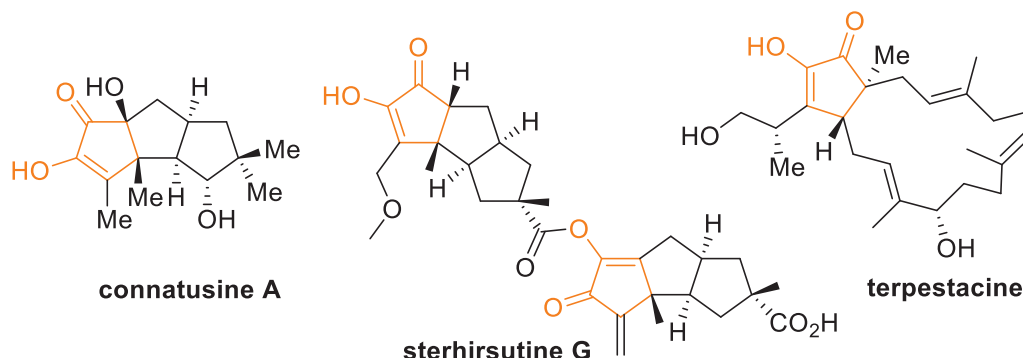


Figure 15 : Produits naturels présentant un motif α -alkoxycyclopenténone

La sterhirsutine G, tout comme la A, possède une activité anti-tumorale sur le cancer du colon ($IC_{50} = 6,84 \mu\text{g/mL}$ pour la même ligne cellulaire)⁹². La terpestacine est un sesterterpène de type bicyclic fusionné 5-15. Cette molécule a exprimé un rôle d'inhibiteur ($IC_{50} = 0,46 \mu\text{g/mL}$)⁹³ de formation de syncytia, cellule associée à la pathologie du VIH.

Ce chapitre se présentera sous la forme de quatre parties. Dans un premier temps, les investigations des conditions opératoires seront exposées. Nous avons étudié les acides de Lewis permettant de réaliser la réaction de Nazarov d'un substrat exemple **15** avec un phényle comme substituant en β' , ainsi que la température de la réaction ou encore le solvant nécessaire.

Dans un deuxième temps, les méthodes employées pour la détermination de la stéréochimie du carbocycle formé seront présentées. Nous verrons que cette étude nous a permis de mettre en évidence une stratégie stéréodivergente, qui, comme le nom l'indique, conduit à deux stéréoisomères des cyclopenta[*b*]pyranones à partir du substrat **15**.

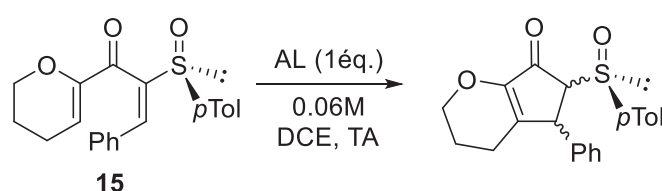
Ensuite, l'étendue de la réaction à des substrats analogues au substrat parent **15** sera traitée.

Enfin, un mécanisme de la réaction sera proposée afin d'expliquer la stéréochimie et la stéréodivergence des cyclopenta[*b*]pyranones formées.

II. Mise au point des conditions opératoires

Les tests préliminaires ont été effectués sur le substrat **15** dans le 1,2-dichloroéthane (Tableau 19), solvant chloré intéressant pour son point d'ébullition relativement élevé ($T_{\text{éb}} = 80^{\circ}\text{C}$), fréquemment retrouvé dans la littérature pour ce type de réaction.

Les ratios diastéréomériques ont été calculés soit par la RMN ^1H du brut réactionnel, avec l'intégration des signaux correspondants aux protons en *ortho* du cycle aromatique *p*-tolyle, soit par intégration des aires des pics en HPLC (ACN/H₂O 100 à 0% en 10 min) des stéréoisomères obtenus. Il est important de noter que le ratio diastéréomérique déterminé par HPLC est identique à celui obtenu par RMN ^1H pour un substrat donné. L'approximation d'une UV-activité identique pour les différents diastéréoisomères est donc correcte.



Entrée	Acide de Lewis	t (h)	rd brut	Produit secondaire
1	ZrCl ₄	pas de réaction	-	-
2	MgCl ₂	pas de réaction	-	-
3	ZnI ₂	24	83:17:0:0	oui
4	ZnCl ₂	24	75:25:0:0	oui
5	Cu(OTf) ₂	2	66:34:0:0	oui
6	Al(OTf) ₃	24	60:40:0:0	non
7	Sc(OTf) ₃	48	50:50:0:0	oui
8	InCl ₃	6	50:50:0:0	non
9	FeCl ₃	0,5	45:55:0:0	oui
10	AlCl ₃	0,3	34:66:0:0	non
11	TiCl ₄ (excès)	2	18:82:0:0	oui

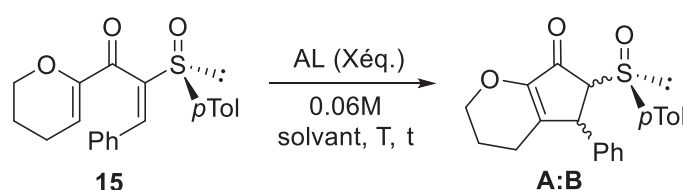
Tableau 19 : Essais de différents acides de Lewis pour la cyclisation du substrat 15

Alors que ZrCl₄ et MgCl₂ (entrées 1 et 2) n'ont pas permis d'effectuer la cyclisation, des acides comme Cu(OTf)₂, FeCl₃, InCl₃, AlCl₃ ou TiCl₄ (entrées 5 et 8 à 11) se sont révélés très efficaces pour obtenir le produit cyclisé désiré. D'autres acides de Lewis tels que ZnCl₂, ZnI₂, Al(OTf)₃ et Sc(OTf)₃ (entrées 3, 4, 6 et 8) ont pu promouvoir la cyclisation avec des temps de réaction plus longs. A l'exception des cas avec Al(OTf)₃, InCl₃ et AlCl₃, la présence de produits secondaires non identifiés a été observée dans le brut réactionnel.

Concernant la diastéréosélectivité, le Tableau 19 expose que seulement deux diastéréoisomères sur quatre possibles ont été obtenus. Il est très intéressant de s'apercevoir que l'utilisation d' AlCl_3 ou TiCl_4 conduit à un diastéréoisomère majoritairement tandis que ZnCl_2 et ZnI_2 , quant à eux, donnent majoritairement accès à un diastéréoisomère différent. TiCl_4 , AlCl_3 , ZnI_2 et ZnCl_2 (entrées 1, 2, 8 et 9) se sont avérés être les acides de Lewis le plus prometteurs en montrant les meilleures diastéréosélectivités.

Dans le cas de TiCl_4 , la purification du stéréoisomère majoritaire par colonne de chromatographie sur silice, issu du brut de la réaction dont le ratio diastéréomérique est de 18:82:0:0, a permis d'isoler celui-ci avec un rendement décevant de 71% dû à la présence de produits secondaires dans le brut réactionnel. Nous avons tenté de diminuer la proportion de produits secondaires en effectuant la réaction avec des temps réactionnels plus courts, des températures plus basses et en utilisant des quantités sous-stœchiométriques d'acide de Lewis sans avoir réussi à observer une conversion totale du produit de départ.

À la lumière de ces résultats, nous avons étudié l'optimisation des conditions réactionnelles (Tableau 20) avec le ZnI_2 et le ZnCl_2 dans le but de favoriser la formation du diastéréoisomère appelé A dans un premier temps. Par ailleurs, nous avons décidé de travailler avec AlCl_3 , qui donne le même diastéréoisomère majoritaire B que TiCl_4 , mais qui ne conduit pas à la formation de produits secondaires.



Entrée	Acide de Lewis	X	solvant	T (°C)	t (h)	rd brut A:B	Rendement A (%)	Rendement B (%)
1	ZnI_2	1.1	DCE	25	24	80:20	68	-
2	ZnI_2	3	DCE	25	15	84:16	65	15
3	ZnCl_2	1.1	DCE	25	20	75:25	59	21
4	AlCl_3	1.1	DCE	25	0,3	34:66	17	66
5	AlCl_3	0,5	DCE	25	1	13:87	3	80
6	AlCl_3	0,5	DCM	25	1	12:88	-	-
7	AlCl_3	0,25	DCE	25	3	9:91	2	82
8	AlCl_3	0,5	DCE	0	2	7:93	-	88
9	AlCl_3	0,25	DCE	0	3	7:93	-	90

Tableau 20 : Optimisation des conditions réactionnelles avec ZnI_2 , ZnCl_2 et AlCl_3

D'après le Tableau 20, la réaction avec ZnI_2 a nécessité une quantité stœchiométrique de cet acide de Lewis et une température de 25°C pour fournir le diastéréoisomère A comme produit majoritaire avec un rendement de 68% (entrée 1). L'utilisation d'un excès de ZnI_2 a permis d'améliorer légèrement le ratio diastéréomérique (entrée 2). ZnCl_2 a, quant à lui, donné un ratio plus faible (entrée 3).

En ce qui concerne l'utilisation d' AlCl_3 , la réaction avec 1,1 équivalent a conduit, après 20 minutes, à une conversion totale avec un ratio diastéréomérique de 34:66 en faveur du diastéréoisomère B (entrée 4). L'utilisation d'une quantité sous-stœchiométrique d' AlCl_3 a permis une conversion complète de **15** avec des temps de réaction plus longs (entrées 5-9). De surcroît, lorsque la réaction est effectuée à 0°C , les temps réactionnels ont encore augmenté mais le ratio diastéréomérique a été amélioré (comparaison entrées 5 et 8 ainsi que 7 et 9). L'emploi de dichlorométhane mène à une stéréosélectivité identique à celle dans le 1,2-dichloroéthane (comparaison entrées 5 et 6).

Ayant connaissance des meilleures conditions réactionnelles permettant l'accès aux diastéréoisomères A et B à l'aide de ZnI_2 et AlCl_3 respectivement, il a été indispensable de déterminer les configurations absolues de ces diastéréoisomères.

III. Détermination structurale des diastéréoisomères A et B

III.1. Détermination analytique

III.1.a. Analyses de l'effet Overhauser nucléaire

L'effet Overhauser nucléaire (souvent désigné par l'acronyme anglais NOE) permet de mettre en évidence les interactions spin-spin à travers l'espace. Celles-ci peuvent être révélatrices de la structure primaire ou secondaire d'une molécule.

Des études de NOESY ont été utiles pour la détermination des configurations relatives de nos deux diastéréoisomères des cyclopenta[b]pyranones obtenues. En effet, les corrélations dans l'espace pour les protons $H_{\alpha'}$ et $H_{\beta'}$ sont similaires pour les deux diastéréoisomères (Figure 16). Ces deux protons couplent avec les mêmes protons aromatiques, à savoir les H_{ortho} du phényle et les H_{ortho} du *p*-tolyle.

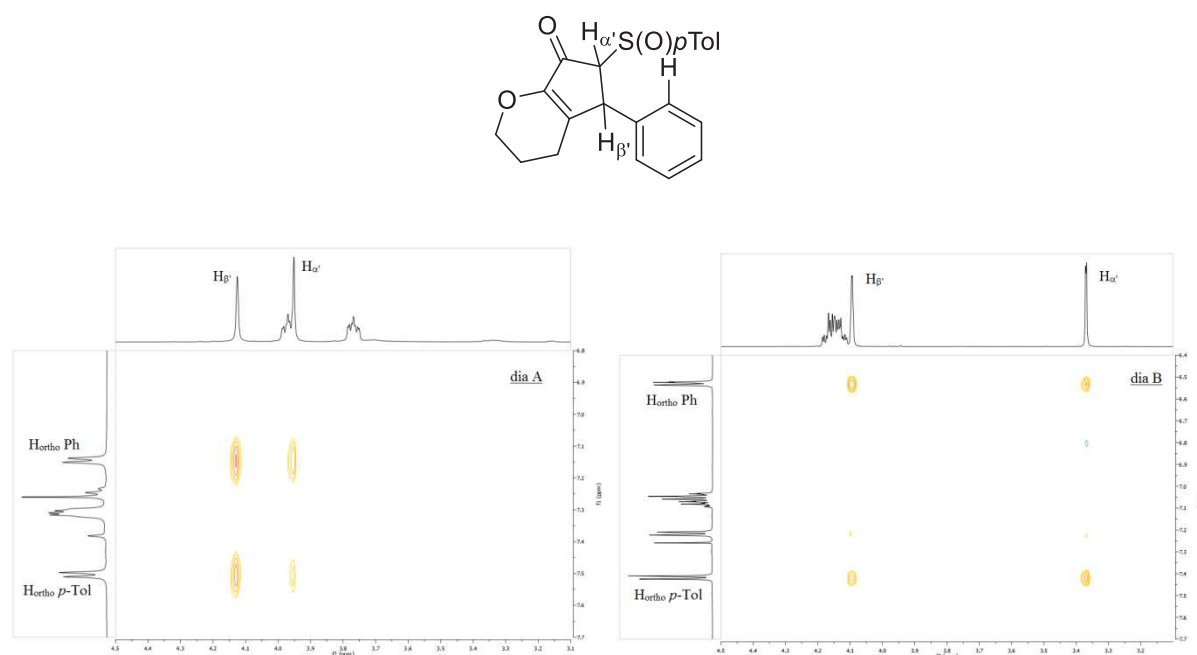


Figure 16 : Couplages dans l'espace des H_{arom} pour les deux diastéréoisomères

Les couplages proton/proton impliquant les protons du *p*-tolyle sont peu révélateurs vis-à-vis de la détermination de la configuration relative des substituants, de par les degrés de liberté de rotation au niveau du groupe sulfoxyde. En revanche, le couplage entre les protons $H_{\alpha'}$ et les H_{ortho} du phényle impose que $H_{\alpha'}$ et le phényle soient du même côté. Ces informations sont indicatrices d'une configuration relative *trans* pour les diastéréoisomères obtenus.

Sachant que dans les composés alicycliques le proton en position équatoriale H_e a toujours un déplacement chimique plus élevé que le proton en position axiale H_a présent sur le même carbone, une information structurale peut être mise en relief grâce à l'étude NOESY (Figure 17).

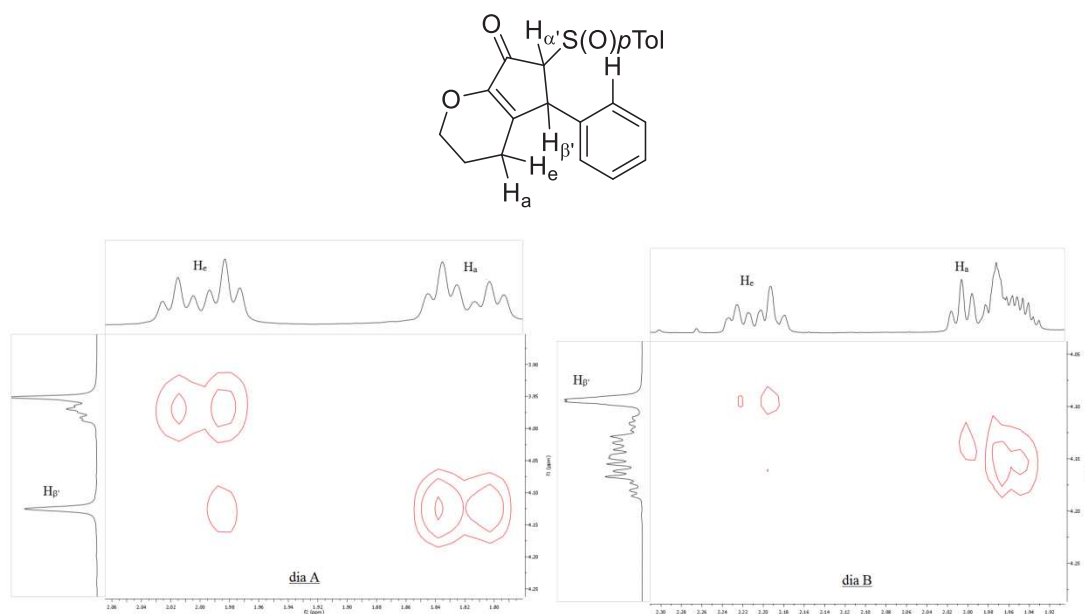


Figure 17 : Couplages dans l'espace des H_a/H_e pour les deux diastéréoisomères

Dans le cas du dia B (Figure 17, à droite), le proton $H_{\beta'}$ couple avec le proton équatorial du cycle dihydropyranique tandis que pour le dia A (Figure 17, à gauche), le proton $H_{\beta'}$ couple avec le proton axial de ce même cycle. La configuration du carbone portant $H_{\beta'}$ est donc bien inversée pour chacun des diastéréoisomères, confirmant l'obtention des "pseudo-énantiomères" (c'est-à-dire en ne considérant pas le groupement sulfoxyde de configuration *R*).

La Figure 18 résume les corrélations dans l'espace mises en évidence dans les spectres NOESY des diastéréoisomères A et B.

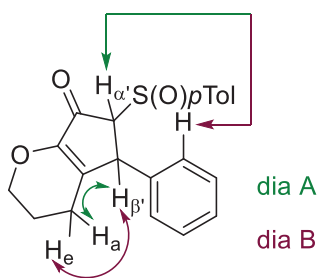


Figure 18 : Corrélations NOESY dia A/B

III.1.b. Analyses de diffraction des rayons X

L'étude cristallographique de diffraction des rayons X d'un monocrystal du composé **39** (Figure 19), précédemment appelé dia B, a permis d'attribuer, de manière indubitable, la configuration absolue des carbones en position α' et β' comme étant *S* et *R* respectivement. Cette analyse a confirmé la configuration relative *trans* des deux substituants du cycle cyclopenténique qui avait été déduite des corrélations NOE décrites précédemment.

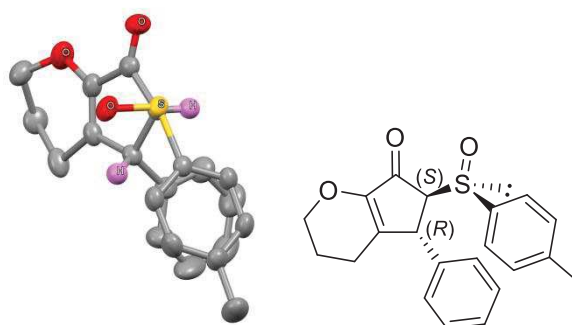


Figure 19 : Structure RX de **39** révélant la configuration absolue des carbones α' et β'

La structure RX de **39** suppose un π -stacking entre les deux noyaux aromatiques qui se retrouve en analyse RMN ^1H par fort blindage de deux protons aromatiques.

Pour le composé **40** (dia A), l'étude des corrélations NOE a également montré une configuration relative *trans* des deux substituants du cycle cyclopenténique. Par conséquent, la structure absolue (Figure 20) a pu être déduite comme étant *R* et *S* respectivement pour la configuration des carbones en positions α' et β' .

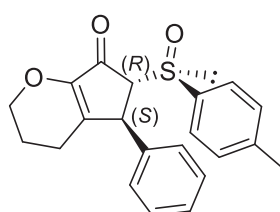


Figure 20 : Configuration absolue des carbones α' et β' de **40**

III.2. Détermination chimique

La liaison C-S des diastéréoisomères **39** et **40** a été clivée à l'aide de zinc activé dans une solution de chlorure d'ammonium en utilisant un mélange THF/eau comme solvant (Schéma 84) selon les conditions développées par R. Holton⁹⁴. Cette méthode relativement douce diminue le risque de réduction du carbonyle.

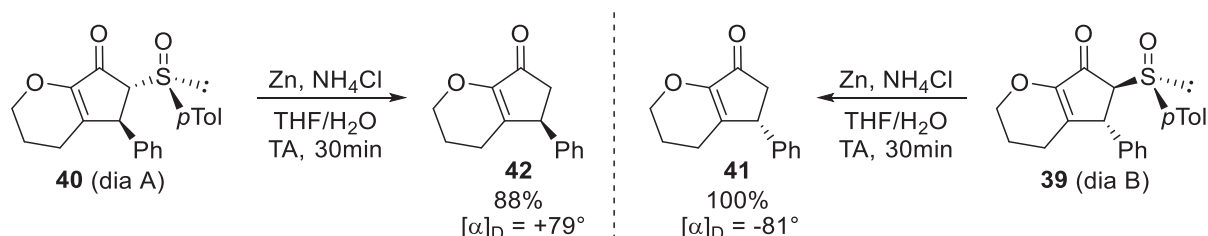


Schéma 84 : Clivage de la liaison C-S des composés **39** et **40**

Le groupement sulfoxyde a aussi été oxydé en tosyloxy de manière très efficace par l'acide *m*-chloroperbenzoïque (Schéma 85).

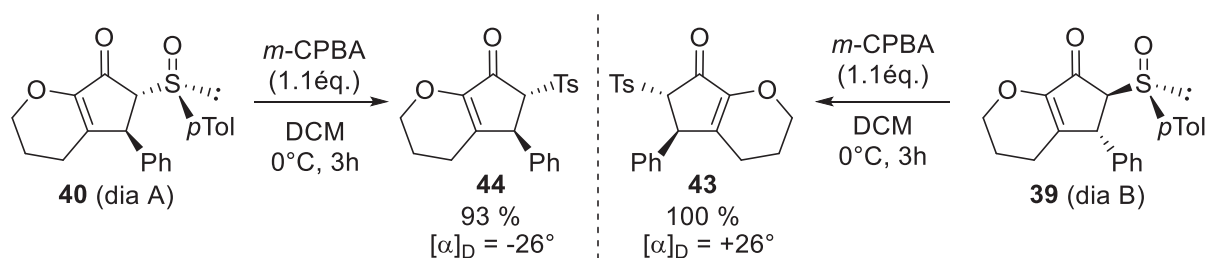


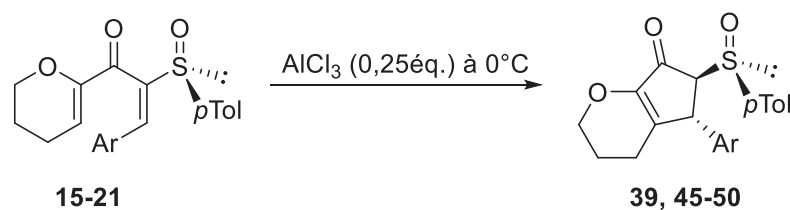
Schéma 85 : Oxydation du sulfoxyde des composés **39** et **40**

Les valeurs opposées des pouvoirs rotatoires des cétones **41/42** et des cétosulfones **43/44** confirment les structures "pseudo-énantiomériques" des deux composés bicycliques **39** (dia B) et **40** (dia A).

IV. Etude de l'étendue de la réaction à des substrats analogues

Dans le but d'étudier l'étendue de la réaction, nous avons appliqué les modes opératoires optimisés pour le dérivé **15** aux substrats dihydropyraniques (**15-21**) dont la synthèse a été décrite dans le chapitre précédent.

Dans un premier temps, la cyclisation de Nazarov catalysée par 0,25 équivalent de AlCl_3 (Tableau 21) a offert des sélectivités élevées comprises entre 12:88 et 8:92 conduisant à l'obtention des torquoisomères majoritaires avec d'excellents rendements.



Entrée	Ar	t (h)	rd ^a	rendement (%) ^b
1	Ph (39)	3	7:93	90
2	4-NO ₂ -Ph (45)	3	10:90	90
3	4-OMe-Ph (46)	3	7:93	90
4	4-Cl-Ph (47)	3	7:93	88
5	3,4,5-TMP (48)	2	12:88	87
6	2-NO ₂ -Ph (49)	24 ^c	8:92	90
7	2-furyl (50)	3	15:85	80

a : déterminé par RMN ¹H du brut réactionnel

b : en diastéréoisomère majoritaire isolé

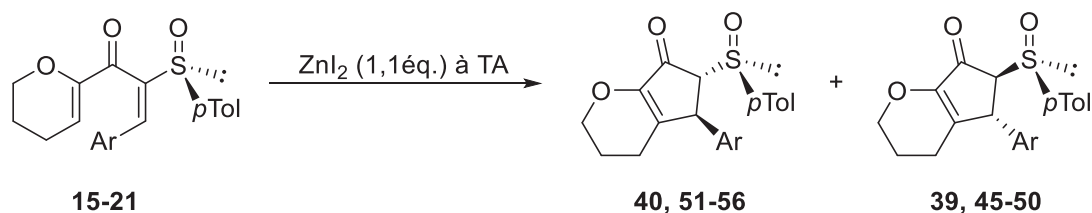
c : réaction à 25°C

Tableau 21 : Résultats de la cyclisation de Nazarov à partir des substrats 15-21 avec AlCl_3

D'un point de vue électronique, les aromatiques enrichis tels que le méthoxy ou triméthoxyphényle (entrées 3 et 5), le chlorophényle (entrée 4) ou le furyle (entrée 7) ou appauvris comme le nitrophényle (entrées 2 et 6) en position β' n'ont pas présenté de différences significatives par rapport au phényle (entrée 1) du composé parent tant sur le point de la conversion que sur celui de la torquosélectivité.

Il est évident que la position du substituant influe sur la réactivité. En effet, un groupement nitro en position *ortho* a demandé une activation thermique plus importante (entrée 6).

Dans un second temps, nous avons appliqué le mode opératoire mis au point avec le dérivé **15** concernant l'emploi de ZnI_2 aux substrats **15-21**. En comparaison avec la cyclisation catalysée par AlCl_3 , la cyclisation stœchiométrique avec ZnI_2 (Tableau 22) a présenté des sélectivités inférieures.



Entrée	Ar	t (h)	rd ^a	rendement (%) ^b	rendement (%) ^c
1	Ph (40)	24	80:20	68	-
2	4-NO ₂ -Ph (51)	24	77:23	67	21
3	4-OMe-Ph (52)	24	50:50	19	19
4	4-Cl-Ph (53)	24	85:15	69	14
5	3,4,5-TMP (54)	15	60:40	24	24
6	2-NO ₂ -Ph (55)	24 ^d	69:31	65	-
7	2-furyl (56)	24	81:19	67	13

a : déterminé par HPLC du brut réactionnel

b : en diastéréoisomère majoritaire isolé

c : en diastéréoisomère minoritaire isolé

d : réaction à 50°C

Tableau 22 : Résultats de la cyclisation de Nazarov à partir des substrats 15-21 avec ZnI_2

Comme pour la cyclisation avec AlCl_3 , la richesse électronique de l'aromatique en position β' ne semble pas avoir d'impact sur la torquosélectivité ni le rendement de la réaction (entrées 1, 2, 4, 6, et 7).

Le point négatif a été la diastéréosélectivité modeste de la cyclisation du substrat possédant un 2-NO₂-Ph, conséquence sûrement du chauffage plus élevé, même si le rendement de 65% (entrée 6) a été d'un ordre semblable aux autres substrats.

Plus décevante a été la fermeture de cycle par ZnI_2 de substrats contenant un ou plusieurs méthoxys (entrées 3 et 5) qui ne présente qu'une faible, voire aucune, diastéréosélectivité.

V. Étude mécanistique

V.1. Théorie HSAB

Le fait que la torquosélectivité puisse être inversée en fonction de l'acide de Lewis employé peut s'expliquer en faisant appel au concept d'acides et bases durs et mous établi au début des années 1960 par Ralph Pearson⁹⁵. Cette théorie HSAB (pour Hard and Soft Acids and Bases en anglais) tente d'expliquer qualitativement des réactions organiques et inorganiques en se basant sur le potentiel d'ionisation et l'affinité électronique d'un atome, d'une molécule ou encore d'un ion. Elle classe, comme son nom l'indique, les acides et bases de Lewis en deux grandes familles : dure et molle. Les réactions entre partenaires dur-dur et mou-mou sont préférées aux combinaisons dur-mou.

Dans un premier temps, nous avons identifié les sites basiques des substrats **15-21**. L'atome d'oxygène du groupe sulfoxyde possède un caractère de base dure tandis que celui du groupe éther d'énol possède un caractère de base molle (Figure 21).

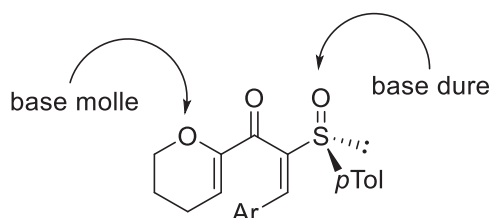


Figure 21 : Classification des sites basiques des substrats 15-22

Dans ce type de substrat, nous avons donc deux sites basiques diamétralement opposés dans la classification de Pearson.

Ralph Pearson et Robert Parr⁹⁶ introduisent une notion importante appelée la dureté chimique notée η . Ce paramètre tente de traduire de manière quantitative le principe HSAB en mesurant, par des dérivés mathématiques, la résistance à la déformation et au transfert de charges. Malgré que cette valeur soit absolue, il est plus judicieux de l'utiliser de manière relative. Ici, nous nous attacherons à comparer les deux acides de Lewis qui nous concernent, à savoir AlCl_3 et ZnI_2 . Alors que l'ion aluminium se situe tout en haut de l'échelle de dureté ($\eta\text{Al}^{3+} = 45,8\text{eV}$), l'ion zinc se place vers le bas de cette échelle ($\eta\text{Zn}^{2+} = 10,8\text{eV}$). Au vu de ces valeurs, nous pouvons définir AlCl_3 comme un acide de Lewis dur et ZnI_2 comme un acide de Lewis mou.

Les sulfoxydes préfèrent généralement se lier aux métaux de transition mous (deuxième et troisième ligne du bloc d) à travers le doublet libre du soufre, à la fois pour maximiser le recouvrement orbitalaire et profiter de la π -rétrodonation⁹⁷⁻⁹⁸. Les métaux de transition durs (première ligne) se lient eux plutôt par l'atome d'oxygène.

V.2. Proposition de mécanisme pour la cyclisation stéréodivergente de Nazarov

Il est au préalable nécessaire de rappeler que la cyclisation thermochimique de Nazarov est dictée par un mécanisme **conrotatoire**. La fermeture de cycle **disrotatoire** est électroniquement interdite pour des électrocyclisations mettant en jeu un nombre pair d'électrons d'orbitales π . Cette interdiction garantit le caractère **stéréospécifique** de la réaction de Nazarov.

Nous pouvons imaginer une chélation différente pour les deux acides de Lewis utilisés. L'hypothèse de mécanisme (Schéma 86) de la cyclisation promue par AlCl_3 débute par l'isomérisation (1) du substrat **15** à l'aide de l'acide de Lewis menant au cation pentadiényle **A** dans sa configuration *s-trans/s-trans* la plus favorable à savoir avec l'aromatique en position externe. S'en suit une chélation (2) de l'acide de Lewis par le substrat **15**. AlCl_3 se place entre le carbonyle et le sulfoxyde, imposant au sulfoxyde une conformation dans laquelle le *p*-tolyle encombre la face avant de l'adduit. Après cela, l'électrocyclisation (3) du cation pentadiényle **B** se fait selon une rotation horaire. Le substituant aromatique tourne de façon à minimiser la gêne stérique avec le groupement *p*-tolyle pour fournir l'oxonium **C** (en équilibre avec le cation oxyallyle). L'élimination du proton (4) en position β livre l'énolate **D**. Enfin, la tautomérisation (5) se faisant sous équilibre thermodynamique produit la cyclopenténone *trans* **39**.

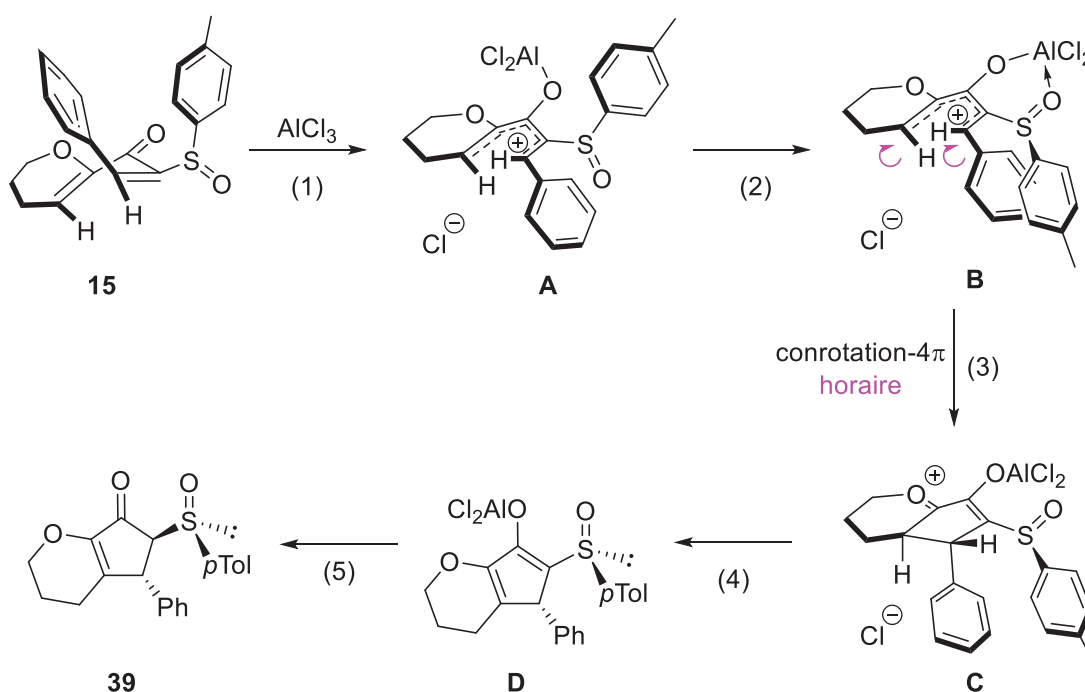
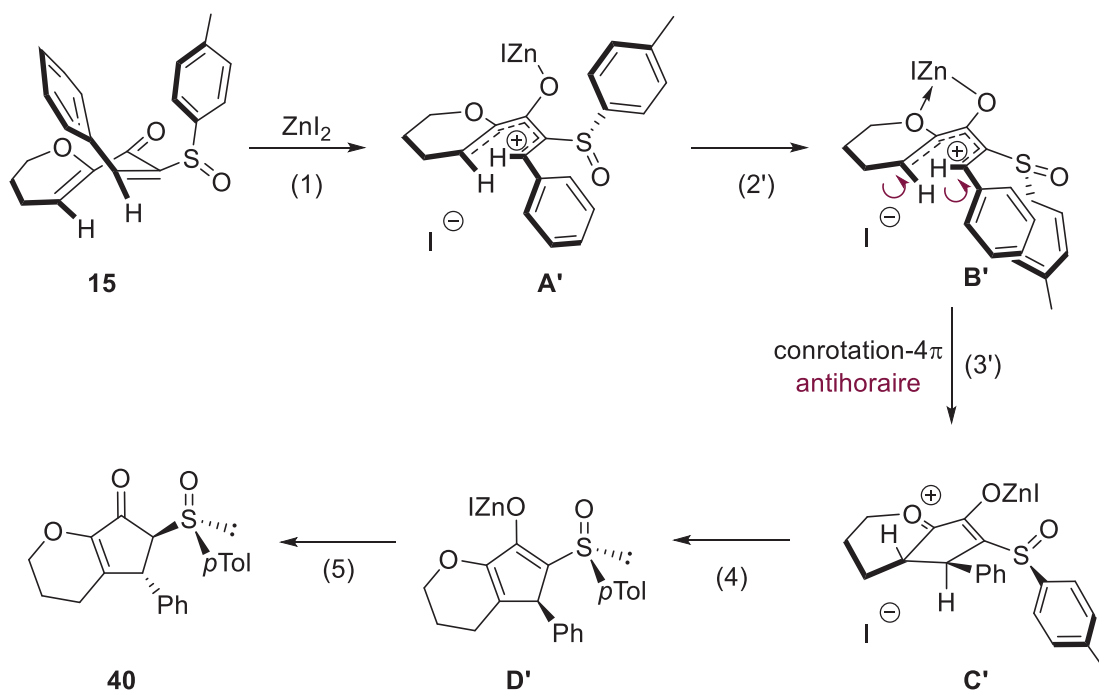


Schéma 86 : Proposition de mécanisme pour la cyclisation avec AlCl_3

Quant à l'hypothèse de mécanisme (Schéma 87) de la cyclisation promue par ZnI_2 , l'acide de Lewis se chélate entre le dihydropyrane et le carbonyle, laissant libre le sulfoxyde qui prend alors sa conformation privilégiée qui diminue la répulsion des dipôles S-O et C-O, c'est-à-dire avec la liaison S-O dans le plan perpendiculaire au carbonyle. Le *p*-tolyle encombre cette fois la face arrière de l'adduit **A'**.

Cette chélation ($2'$) précédée par l'isomérisation (1) ont pour conséquence de mener à une électrocyclisation ($3'$) anti-horaire du cation **B'**. Le cation bicyclique **C'** subit une élimination du proton (4) suivie d'une tautomérisation (5), identiques au cas de la cyclisation avec AlCl_3 , pour produire la cyclopenténone *trans* **40**.

Schéma 87 : Proposition de mécanisme pour la cyclisation avec ZnI_2

VI. Substrats de type cyclopentène et cyclohexène

L'échange d'un groupement alkoxy par un groupement alkyle en position α s'accompagne du remplacement d'un effet mésomère donneur par un effet inductif donneur, beaucoup plus faible, et se traduit par un manque de réactivité pour ce type de substrats.

VI.1. A cinq chaînons

Les composés **22-23** portant un cycle insaturé à cinq chaînons n'ont pas abouti aux produits bicycliques (Schéma 88).

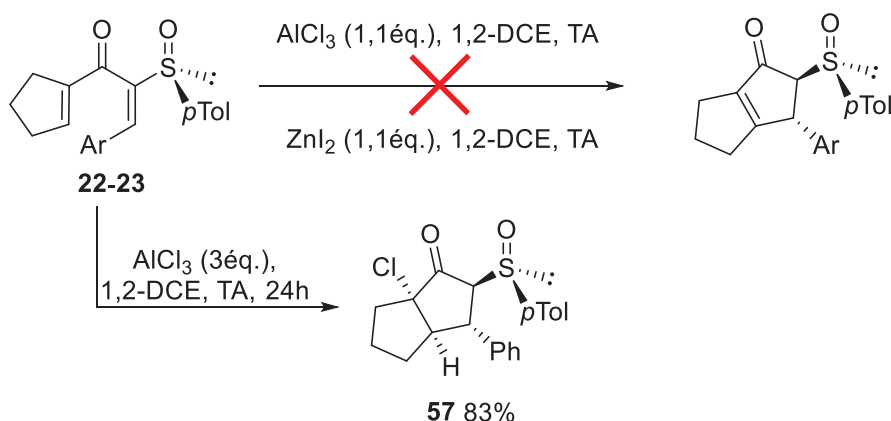


Schéma 88 : Cyclisation interrompue par un ion chlorure du substrat **22**

Ce constat a déjà été fait par Scott Denmark⁹⁹ qui affirme que l'annélation du substrat **CLII** avec un cycle préexistant à cinq chaînons présentent un rendement de cyclisation de 32%, inférieur à ses homologues à six, sept ou douze chaînons (Figure 22).

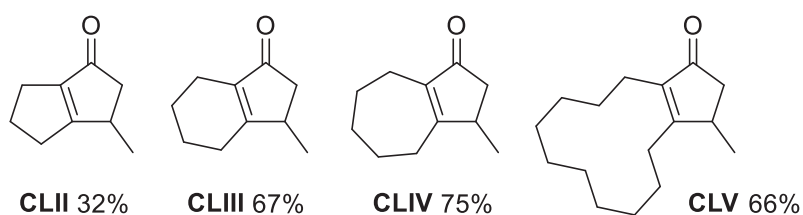
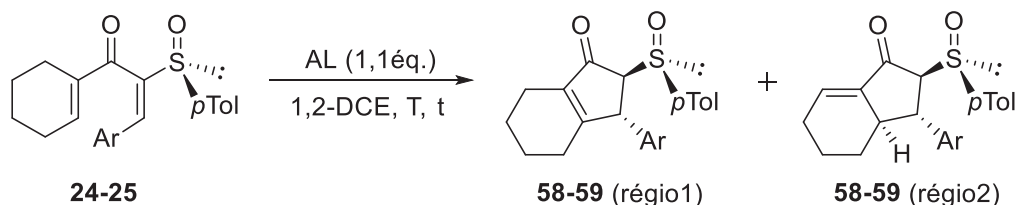


Figure 22 : Cyclisation de Nazarov formant différents systèmes bicycliques fusionnés

L'utilisation d'un large excès de réactif a permis de réaliser la cyclisation qui s'est accompagnée de l'addition d'un ion chlorure provenant de ce même réactif. Cette réaction de Nazarov interrompue, observée par d'autres chimistes⁵²⁻⁵³, a formé un produit à quatre centres stéréocontrôlés avec un bon rendement de 83%.

VI.2. A six chaînons

Les cyclisations des substrats cyclohexéniques **24-25** (Tableau 23) ont, quant à elles, été des succès, plus modestes toutefois que leurs dérivés oxygénés. De plus, le promoteur de la cyclisation a dû être utilisé en quantité stœchiométrique.



Entrée	Ar	AL	T(°C)	t (h)	rendement (%)	rr ^a 1:2
1	2,4,6-TMPPh (58)	AlCl ₃	25	24	51	> 95:5
2	2,4,6-TMPPh (58)	AlCl ₃	0	24	75	> 95:5
3	2,4,6-TMPPh (58)	ZnI ₂	60	15	73	> 95:5
4	Ph (59)	ZnI ₂	pas de réaction		-	-
5	Ph (59)	AlCl ₃	0	15	80	1:1

a : déterminé par RMN ¹H du produit purifié

Tableau 23 : Résultats de cyclisation des substrats cyclohexéniques **24** et **25**

La cyclisation du composé **25** a mis en évidence une torquosélectivité identique pour l'utilisation de ZnI₂ ou d'AlCl₃ (entrées 1, 2 et 3). Ceci renforce l'hypothèse du mécanisme présenté dans le Schéma 86 où la chélation du zinc avec le groupement alkoxy mène à l'obtention d'un stéréoisomère *trans* différent de celui formé par la réaction catalysée avec AlCl₃. Par ailleurs, comme pour les substrats de type dihydropyrane, nous n'avons observé que le régioisomère **58** avec l'insaturation sur la jonction de cycle. La stéréochimie du néo-cycle de **58** a été confirmée par la diffraction des rayons X (Figure 23), comme étant similaire au composé parent **39** à savoir *S* et *R* pour les carbones α' et β' respectivement.

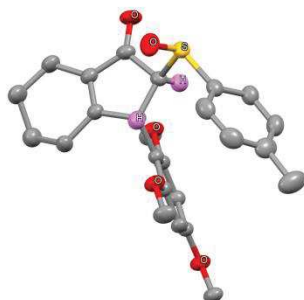


Figure 23 : Structure RX de **58**

Le composé **24** ne s'est pas révélé assez réactif pour une cyclisation promue par ZnI_2 (entrée 4). En revanche, AlCl_3 a permis d'obtenir le bicyclic sous forme d'un mélange équimolaire **59** de deux régioisomères inséparables (entrée 5).

Le premier de ces régioisomères est la cyclopenténone attendue. Pour le deuxième régioisomère, la double liaison ne se situe pas dans la jonction des cycles mais dans le cyclohexène tout en restant conjuguée avec la cétone.

Une étape d'oxygénation du sulfoxyde en sulfone, avec un rendement quantitatif, du mélange **59** réalisée par l'acide *m*-chloroperbenzoïque (Schéma 89) a permis d'isoler séparément le régioisomère cyclopenténone **60** et le régioisomère méthylène-cyclopentanone **61** avec des rendements respectifs de 50%.

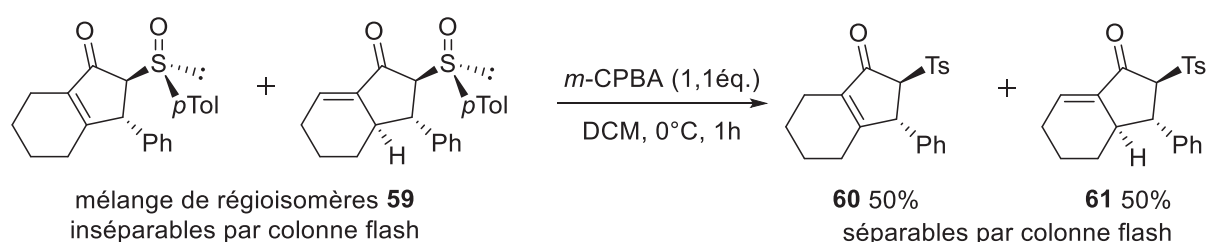


Schéma 89 : Oxydation du mélange de régioisomères **59**

Nous avons pu nous assurer de la configuration des trois centres stéréogènes créés du régioisomère **61**, issu d'une électrocyclisation conrotatoire horaire, par étude de la diffraction des rayons X (Figure 24).

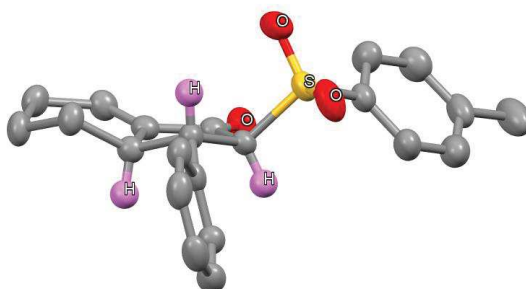


Figure 24 : Structure RX de **61**

Par conséquent, la cyclisation de ce substrat **24** crée trois centres stéréogènes (*S*, *S*, *R*) pour les positions α' , β' et β respectivement, avec une excellente stéréosélectivité à partir du seul centre chiral de l'auxiliaire.

VII. Conclusion

Sept dihydropyranyl-sulfinyl-divinylcétones homochirales ont pu former des bicycles dihydropyranyl-cyclopenténones disubstitués par une réaction de Nazarov torquosélective. La cyclisation, menée en présence d'une quantité catalytique de chlorure d'aluminium (III), a conduit aux stéréoisomères *trans*-(5*R*,6*S*) tandis que celle promue par une quantité stœchiométrique d'iodure de zinc (II) a produit les composés *trans*-(5*S*,6*R*). Cette stratégie diastéréodivergente constitue le premier exemple d'inversion de la torquosélectivité lors d'une réaction de Nazarov par un promoteur achiral.

Une cyclisation de Nazarov interrompue réalisée avec une quantité hyper-stœchiométrique de chlorure d'aluminium (III) a construit un chloro-sulfinyl-hexahydropentalén-1(2*H*)-one possédant quatre carbones asymétriques contigus, contrôlés en une seule étape.

L'utilisation d'une quantité sur-stœchiométrique de chlorure d'aluminium (III) a permis de réaliser la fermeture de cycle de deux cyclohexényl-sulfinyl-divinylcétones formant trois hexahydroindénones avec de bons rendements et stéréosélectivités mais des régiosélectivités changeantes.

**Chapitre 4 : Cyclisation de Nazarov
torquosélective de substrats
aromatiques polarisés par un
sulfoxyde chiral**

I. Introduction

La cyclisation de substrats contenant un cycle aromatique ou hétéroaromatique comme vinyle nucléophile est un enrichissement intéressant de l'étendue de notre méthodologie pour la cyclisation de Nazarov.

En effet, les motifs indanone, cyclopenta[*b*]pyrrolone ou cyclopenta[*b*]indolone, par exemple, sont retrouvés régulièrement dans des produits naturels ou bioactifs. C'est le cas du pauciflorol F¹⁰⁰, isolé d'une plante d'Asie du Sud-Est appelée *Vatica Pauciflora*, qui possède un squelette indanone (partie orange, Figure 25). Un motif cyclopenta[*b*]indolone (partie orange, Figure 26) est présent dans un analogue de strigolactone, le (±)-ST362, dont j'ai pu réaliser la synthèse lors d'un séjour à l'Université de Turin dans l'équipe de Cristina Prandi¹⁰¹.

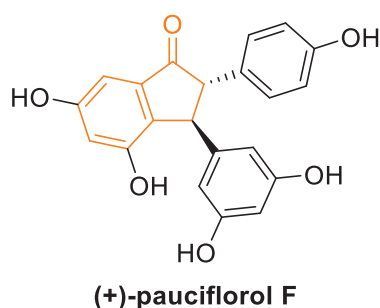


Figure 25 : Structure du pauciflorol F

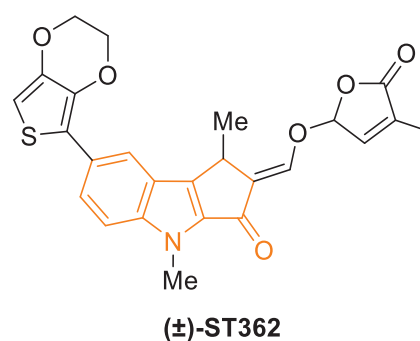


Figure 26 : Structure d'un analogue de strigolactone

Une architecture cyclopenta[*b*]pyrrolone (partie orange, Figure 27) se retrouve, non pas dans le composé d'intérêt lui-même, mais dans le précurseur synthétique **CLVI** d'un composé bioactif, la roséophiline, un antibiotique présentant des cytotoxicités intéressantes contre les cellules érythroleucémiques KS62 et contre celles du carcinome épidermoïde¹⁰².

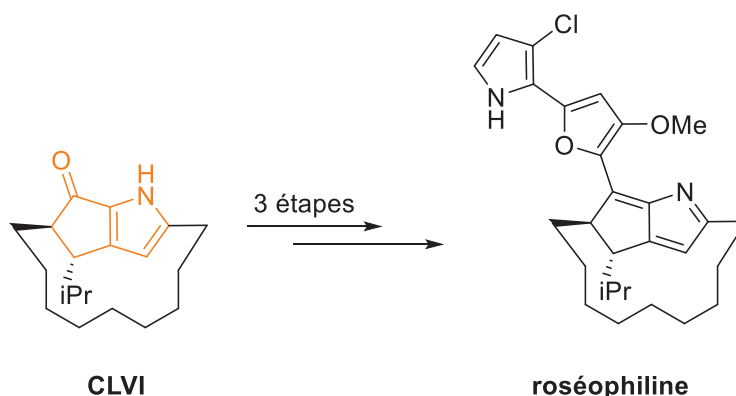


Figure 27 : Structure d'un précurseur de la roséophiline

Dans ce chapitre, nous nous attacherons à étudier l'influence de la partie cycle aromatique ou hétéroaromatique agissant comme groupe électrodonneur (en rose, Figure 28) ainsi que du substituant de la partie arylidène (en bleu, Figure 28) lors de la cyclisation de Nazarov.

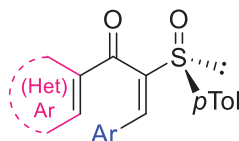


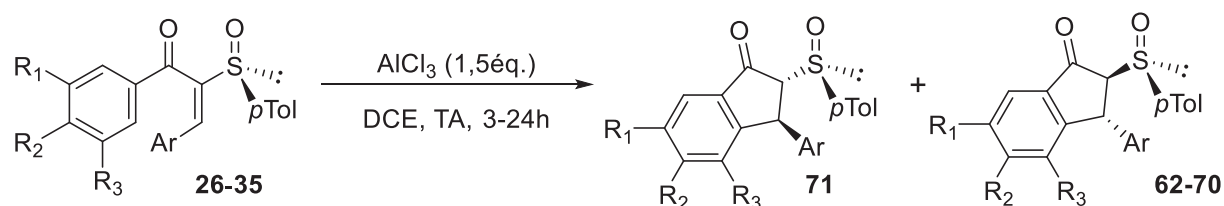
Figure 28 : Exemplification de substrats contenant un aromatique/hétéroaromatique

Pour l'exemplification, nous nous sommes portés, dans un premier temps, sur des cycles aromatiques possédant des substituants électro-donneurs dans le but d'augmenter la réactivité de nos substrats. La régiosélectivité de la cyclisation est guidée par la reformation de l'aromaticité.

II. Substrats phényliques

A l'instar des sulfinyl-divinylcétones alicycliques où le vinyle nucléophile était un cyclohexène, les dérivés aromatiques n'ont pas abouti à une inversion de la torquosélectivité de la cyclisation par changement d'acide de Lewis. En effet, l'emploi de ZnI_2 sur le substrat **10** conduit au même diastéréoisomère qu'avec AlCl_3 mais requiert une température de 80°C , ce qui implique la formation majoritaire de nombreux produits de dégradation. Par conséquent, nous nous sommes exclusivement concentrés sur les cyclisations menées avec le chlorure d'aluminium (III).

Les tests préliminaires d'optimisation des conditions de la réaction ont révélé la nécessité d'utiliser l'acide en quantité sur-stœchiométrique (Tableau 24).



Entrée	Formule	Ar	t (h)	T (°C)	rd	rendement (%)
1		Ph (62) ^a	6	60	13:87	70
2		2,4,6-TMPPh	-	-	-	-
3		4-NO ₂ -Ph (63)	15	25	8:92	88
4		4-OMe-Ph (64)	7	25	9:91	85
5		4-Br-Ph (65)	15	25	9:91	84
6		4-Cl-Ph (66)	15	25	10:90	88
7		3,4,5-TMPPh (67)	3	25	15:85	80
8		2-NO ₂ -Ph (68)	24	25	15:85	71
9		3-F-Ph (69)	5	25	17:83	81
10		4-Cl-Ph (70)	24	25	8:92	86

a: 3 équivalents d'AlCl₃

Tableau 24 : Résultats de la cyclisation de Nazarov de substrats aromatiques

L'indanone **62** la plus électroniquement neutre (entrée 1) a été formée avec un excès diastéréomérique de 74% par une cyclisation opérée à 60°C et en mettant dans le pot trois équivalents d'AlCl₃. En revanche, la sulfonyl-aryl-vinylcétone **27** possédant en position β' un aromatique disubstitué en *ortho* par des méthoxys n'a pas abouti à l'indanone correspondante (entrée 2).

Les synthèses des indanones dérivées de l'acide gallique (entrées 3 à 9), purifiées par simple lavage avec l'éther diéthylique, ont pu se faire à température ambiante avec l'ensemble des substituants de l'arylidène. Les substitutions en position *para* (entrées 3 à 6) ont présenté de bonnes torquosélectivités ($ed > 80\%$) et de très bons rendements, supérieurs à 84% en diastéréoisomère majoritaire. Nous avons constaté que les substitutions en *méta* par un groupement activant (entrées 7 et 9) accélèrent la réaction de cyclisation mais diminuent légèrement la stéréosélectivité de cette dernière ($ed \leq 70\%$) tout en conservant un rendement proche de 80%. A l'inverse, l'*ortho*-substitution (entrée 8) nécessite un temps de réaction plus long, ce qui se ressent sur le rendement de 71% dû à la formation concomitante de produits de dégradation.

Le tricycle pipéronylique **70** (entrée 10) a été obtenu avec une torquosélectivité et un rendement similaires mais avec un temps de réaction plus long en comparaison à son homologue **66** dérivé de l'acide gallique (entrée 6). Ceci peut s'expliquer par l'activation moindre du cycle aromatique par un groupement méthylènedioxy par rapport aux trois méthoxys des cas précédents.

A titre de comparaison structurale, lors d'une manipulation à plus grande échelle, le diastéréoisomère minoritaire **71** a été isolé et caractérisé (Figure 29).

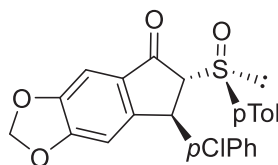


Figure 29 : Pseudo-énantiomère **71**

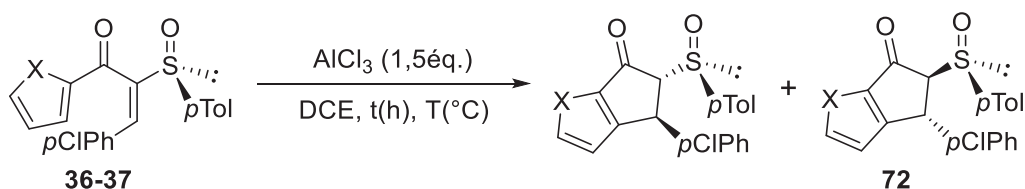
III. Substrats hétéroaromatiques π -excédentaires à 5 chaînons

Nous avons étudié la réaction de Nazarov de substrats portant une partie hétéroaromatique constituée d'un pyrrole ou d'un furane.

Afin de pouvoir comparer les résultats obtenus avec ces parties nucléophiles hétéroaromatiques, nous avons fixé la partie arylidène à un *para*-chlorobenzylidène qui a conduit à de bons rendements et sélectivités de condensation et de cyclisation pour les substrats **66** et **70**.

III.1. Branchés en position 2

Deux substrats hétéroaromatiques branchés au carbonyle par leurs positions 2 ont été soumis à l'action du AlCl_3 dans le DCE (Tableau 25).



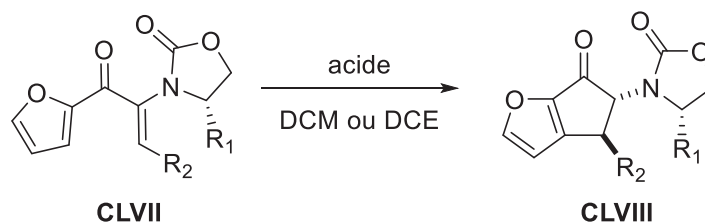
Entrée	X	t(h)	T(°C)	rd	rendement (%)
1	NH (72)	48	40	32:68	63
2	O	pas de réaction		-	-

Tableau 25 : Cyclisation de substrats hétéroaromatiques branchés en 2

La dihydrocyclopenta[*b*]pyrrolone **72** (entrée 1) a été formée avec un rendement correct de 63%. La CCM du brut réactionnel de la cyclisation a révélé l'existence de produits secondaires dont la proportion non-négligeable augmente avec la température. Le précurseur furanique **37** (entrée 2) n'a pas permis d'observer le produit cyclisé, le milieu révélant la présence unique de réactif de départ même après 48h d'agitation à 80°C.

Ce dernier substrat représente le défi le plus difficile à relever. En effet, plusieurs exemples de la littérature relatent la résistance de ce type de substrat 2-furanique vis-à-vis de la cyclisation de Nazarov.

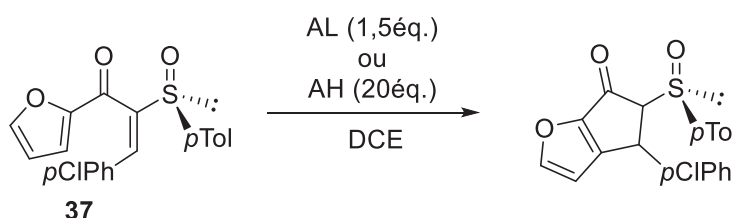
Ainsi, Flynn²⁶ et West¹⁰³ ont dû employer l'acide triflique, au lieu de l'acide méthanesulfonique ou du triflate d'indium (III) habituellement utilisés dans leurs méthodologies respectives, pour effectuer la cyclisation du composé **CLVII** (Tableau 26).



Entrée	R ₁	R ₂	acide (éq)	T (°C)	Rendement (%)
1	Ph	Pe	CH ₃ SO ₃ H (2-10)	25	-
2			CF ₃ SO ₃ H (5)	40	79
3	H	Me	In(OTf) ₃ (0,2)	80	-
4			CF ₃ SO ₃ H (2)	65	65

Tableau 26 : Cyclisation de composés 2-furaniques par l'acide triflique

Pour atteindre notre objectif de cycliser le composé **37**, nous avons tenté la réaction avec l'acide triflique et nous nous sommes aussi intéressés au couple triflate de scandium (III)/perchlorate de lithium utilisé par Frontier¹⁰⁴ mais qui s'est heurté à un échec lors de ses travaux et aux conditions de West¹⁰⁵ qui a pu réaliser la cyclisation à l'aide de FeCl₃ malgré la présence importante de produits de décomposition (Tableau 27).



Entrées	Acide	t (h)	T (°C)	conversion (%)	remarques
1	TfOH	15	70	> 90	produit déshydraté
2	Sc(OTf) ₃ /LiClO ₄	15	120	0	
3	FeCl ₃	15	80	0	
4		15	120	> 90	dégradation
5	TiCl ₄	2	80	> 90	dégradation
6	Sc(OTf) ₃	15	120	0	
7	TFA	15	90	0	
8	MsOH	15	90	0	

Tableau 27 : Tentatives de cyclisation de 37 avec différents acides

Après 15h de réaction à 70°C avec de l'acide triflique et une conversion de 90%, seul un produit inconnu avec une masse correspondant à celle du produit désiré moins une molécule d'eau a été obtenu (entrée 1). Toutes les autres expériences ont malheureusement débouché sur des conversions nulles (entrées 2, 3 et 6 à 8), ou des dégradations complètes (entrées 4 et 5).

III.2. Branchés en position 3

Itoh¹⁰⁶ ainsi que Frontier¹⁰⁴ dévoilent la réactivité plus importante des composés thiophène et furane branchés en position 3 par rapport à leurs homologues branchés en position 2.

Nous avons, à notre tour, soumis ce type de composés à nos conditions de cyclisation (Schéma 90).

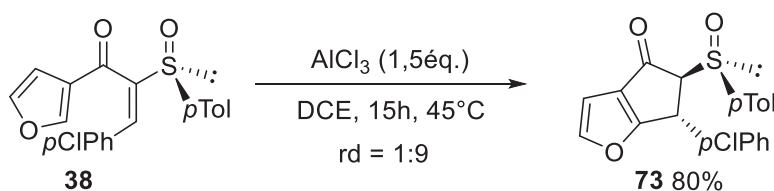


Schéma 90 : Cyclisation du substrat 3-furanique **38**

Contrairement au composé 2-furanique (entrée 2, Tableau 25), le composé 3-furanique a pu être cyclisé à la température relativement peu élevée de 45°C avec une bonne torquosélectivité (rd = 1:9) pour mener au composé **73** avec 80% de rendement.

IV. Valorisation des indanones synthétisées

Dans le but de valoriser les produits de Nazarov obtenus, nous avons souhaité soustraire le groupement soufré du squelette moléculaire par clivage de la liaison C-S.

IV.1. Synthèse non-racémique d'agents anticancéreux dérivés de l'acide gallique

À titre d'exemple, nous avons effectué la première synthèse non-racémique d'une indanone dérivée de l'acide gallique, dont la synthèse de la version racémique a été décrite dans la littérature et dont les tests biologiques effectués par le pharmacologue indien Arvind Negi¹⁰⁷ ont avancé les propriétés anticancéreuses de ce composé.

Grâce à la cyclisation de Nazarov menant aux composés **64** et **67** suivie du clivage du sulfoxyde (Schéma 91), l'indanone (-)-**74** et un analogue (-)-**75**, possédant également une activité anticancéreuse, ont été isolées avec des rendements globaux de 35% et 22% respectivement sur 6 étapes.

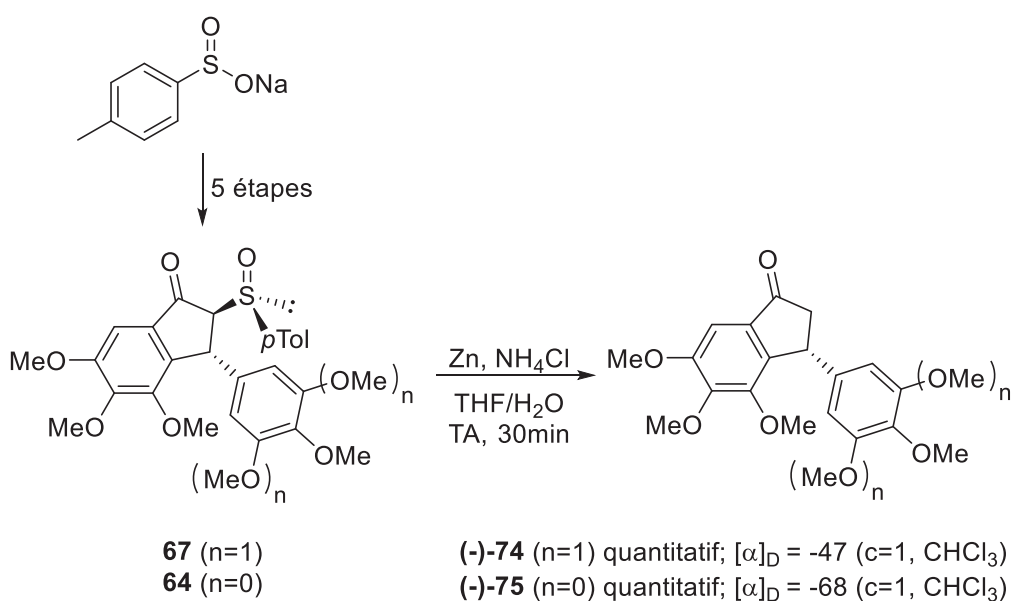


Schéma 91 : Obtention des (-)-indanones **74** et **75** optiquement pures

IV.2. Synthèse de tétrahydro-3H-fluorén-3-one

IV.2.a. Alkylation de la cétosulfone **76** par addition-1,4 de la MVK

Lorsque nous nous sommes proposés d'effectuer l'alkylation d'une de nos cyclopenténones en position α' , le problème de la labilité relative des protons s'est posé. En effet, pour la famille de sulfinylcyclopenténones dont fait partie la molécule **70** (Schéma 92), le $H_{\beta'}$ est plus acide que le $H_{\alpha'}$. Ceci s'explique par l'environnement de ce proton, à la fois en position benzylique et en γ de l'énone.

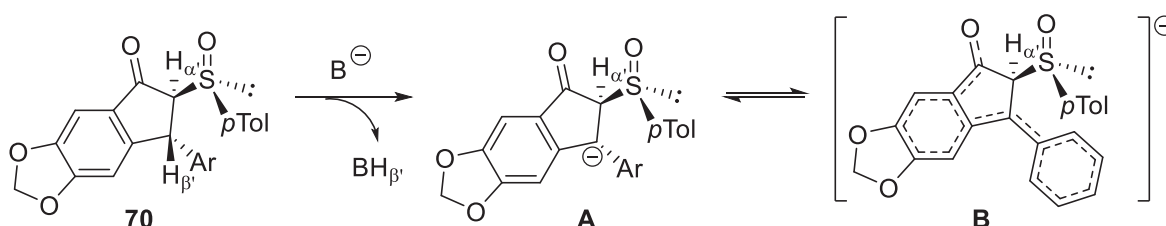


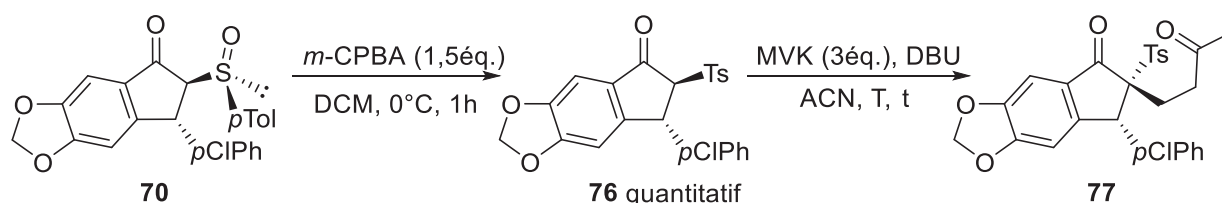
Schéma 92 : Forme limite et forme hybride de résonance des sulfinylcyclopenténones

La charge électronique négative de l'anion **A** formé est ainsi amplement délocalisable sous plusieurs formes mésomères résumées dans l'hybride de résonance **B**.

La parade à cette compétition d'acidité entre $H_{\alpha'}$ et $H_{\beta'}$ est l'utilisation de sulfonylcyclopenténones. En effet, le proton au pied d'une sulfone est plus acide (approximativement 3 unités de pK_a) que celui au pied d'un sulfoxyde. Afin de différencier l'acidité des protons $H_{\alpha'}$ et $H_{\beta'}$, nous avons fait appel à l'utilisation de sulfonylcyclopenténones.

En plus d'augmenter l'acidité du $H_{\alpha'}$, le groupement sulfonyle empêche l'O-alkylation qui peut se produire sur un groupement sulfinyle, comme l'a remarqué Gary Posner¹⁰⁸ lors de sa synthèse du jasmonate de méthyle. Ce chimiste a décidé de réduire le sulfinyle en sulfanyle pour contourner le problème.

Préalablement à l'alkylation, le sulfoxyde du composé **70** a donc été oxydé en sulfone **76**, par les conditions décrites antérieurement, de manière quantitative. L'alkylation par addition de Michael s'est faite avec la méthylvinylcétone comme accepteur de Michael et la DBU comme base (Tableau 28) d'après les conditions établies par Tang³⁵.



Entrée	T (°C)	DBU (éq)	t (h)	rendement (%)	rd produit purifié
1	0°C	0,2	4	84	60:40
2	0°C	0,05	15	92	75:25
3	-15°C	0,05	20	95	> 95:5
4	-15°C à TA	0,01	48	83	> 95:5

Tableau 28 : Addition-1,4 diastéréosélective de la cétosulfone 36 sur la MVK

La diminution de la quantité catalytique de base (entrées 1 et 2) permet d'augmenter la diastéréosélectivité de la réaction tout comme la diminution de la température (entrées 2 et 3). Nous avons ainsi pu atteindre une alkylation (entrées 3 et 4) hautement stéréosélective. Pour des questions de temps de réaction et de rendement, l'utilisation de 5% de DBU à -15°C ont été les conditions optimales sélectionnées.

La configuration absolue du centre stéréogène quaternaire a été attribuée par analogie avec le produit d'allylation décrit dans le Chapitre 5, donc la structure RX a été obtenue, ainsi qu'avec le produit obtenu par Tang qui utilise la même base et la même cétone α,β -insaturée.

Lorsque la réaction est menée avec un temps plus long ou avec une quantité plus importante de DBU, le produit non-désiré d'élimination **78** est obtenu quasi-exclusivement. Celui-ci se forme également avec du méthanolate de sodium ou du carbonate de potassium (Schéma 93).

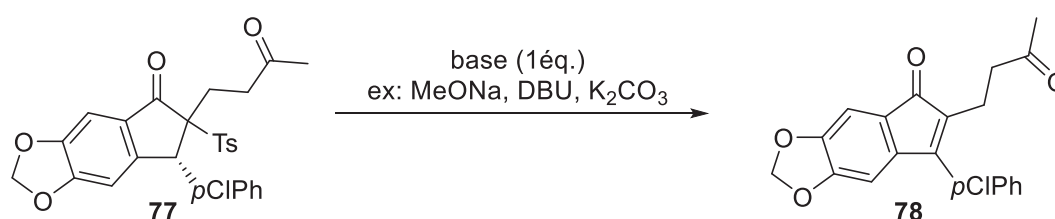


Schéma 93 : Élimination menant au composé 78

Cette réaction parasite empêche complètement l'utilisation de base de Brønsted sur le substrat **77** et rend ainsi impossible l'annélation de Robinson¹⁰⁹ en conditions basiques.

La parade à ceci étant l'utilisation d'un acide de Brønsted ou le clivage anticipé du groupement sulfonyle, nous nous sommes tournés vers la réduction de la liaison C-S préalablement à la cyclisation.

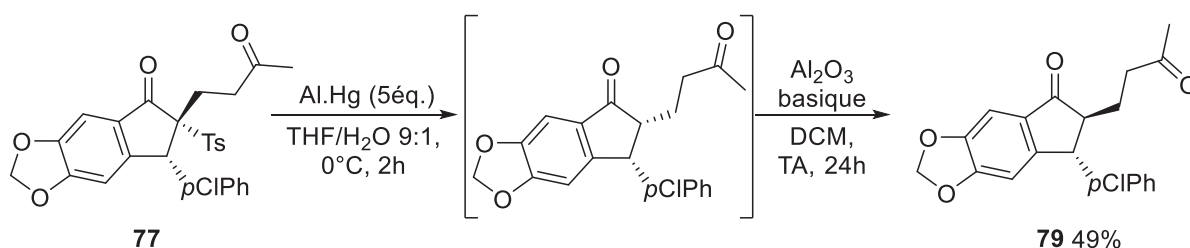
IV.2.b. Clivage du sulfonyle

La méthode, de loin la plus fréquemment employée en laboratoire, pour le clivage d'un sulfonyle est l'hydrogénolyse à l'aide de l'amalgame (alliage à base de mercure) d'aluminium. Cette technique a été mise au point par Elias Corey et son post-doctorant de l'époque Michael Chaykovsky⁷⁶.

L'amalgame d'aluminium en milieu aqueux forme du dihydrogène d'après la réaction suivante :



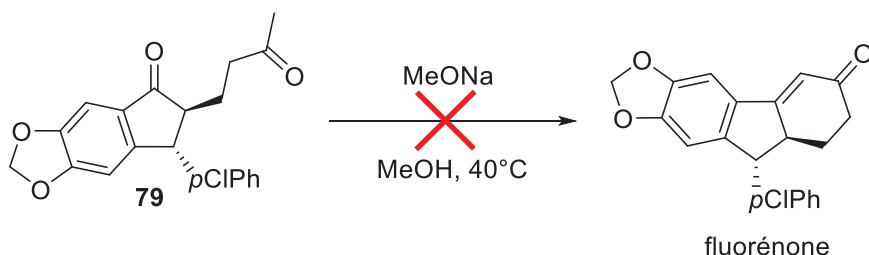
Comme l'ont montré Denmark⁶ ou Rueping⁴⁰, il est possible d'épimériser des cyclopenténones 2,3-disubstituées à l'aide d'alumine basique. Ainsi, cette stratégie a été exploitée afin de s'assurer de la stéréochimie finale relative *trans* pour la dione **79** après rupture de la liaison C-S à l'aide d'amalgame d'aluminium (Schéma 94).

Schéma 94 : Clivage / Épimérisation menant au composé **79**

Il est intéressant de remarquer que le mélange réactionnel issu du clivage du tosyle présente majoritairement le composé *cis*. Une épimérisation quasi-totale a lieu sur l'alumine basique.

IV.2.c. Annélation

Avec le produit **79** en notre possession, nous avons tenté l'annélation, initialement voulue, pour la synthèse de la fluorénone correspondante. Malheureusement, le traitement du substrat par un excès de méthanolate de sodium n'a mené qu'à des dégradations du milieu réactionnel (Schéma 95).

Schéma 95 : Tentative d'annélation de la dione **79**

V. Travaux concomitants et conclusion

V.1. Comparaison avec les travaux de Xun Sun

Comme nous l'avons annoncé brièvement dans le Chapitre 1, lors de la rédaction de ce manuscrit, en août 2016, a eu lieu la publication des travaux de Xun Sun²⁷ apparus dans la section "Accepted Articles" du journal "Chemistry - A European Journal" et qui se sont avérés être très similaires à ceux de ce doctorat et plus particulièrement de ce Chapitre 4.

En effet, cette équipe shanghaïenne a effectué la synthèse de 3-arylindanones optiquement pures assistée par le (*S*)-*p*-tolylsulfoxyde grâce à une séquence réactionnelle mettant en jeu une condensation de Knoevenagel et une réaction de Nazarov torquosélective (Schéma 96).

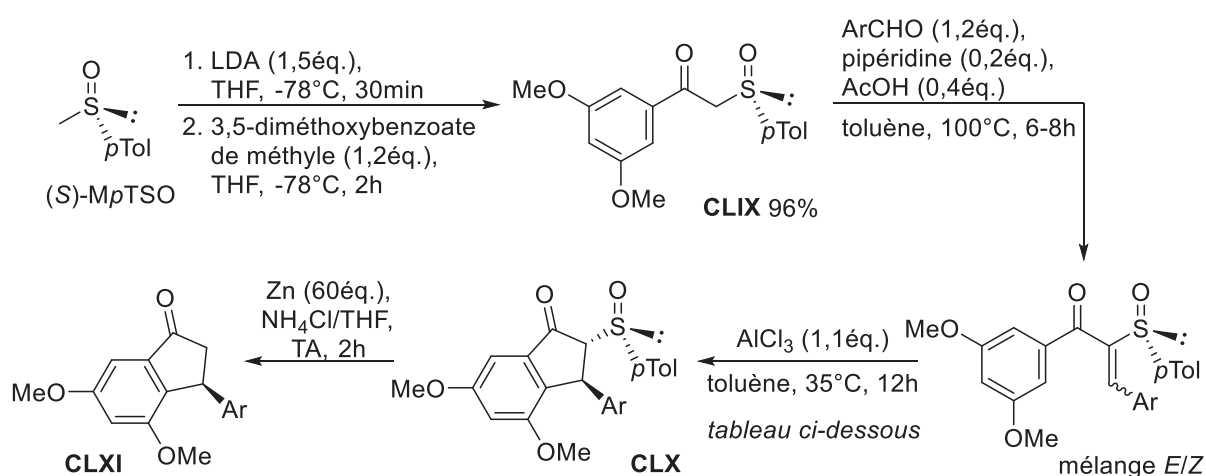


Schéma 96 : Séquence réactionnelle de Xun Sun

Le couplage de l'auxiliaire chiral soufré s'est fait par une condensation de type-Claisen, similaire à notre voie de synthèse, menant au β-cétosulfoxyde **CLIX**.

Contrairement à notre méthodologie, la condensation de Knoevenagel a pu être conduite avec une quantité catalytique de pipéridine à 100°C dans le toluène anhydre. Toutefois, les arylidènes formés, non caractérisés, se présentent sous forme d'un mélange important d'isomères *E/Z* où notre méthodologie a conduit à ce type de composés avec une complète isomérisation *E*.

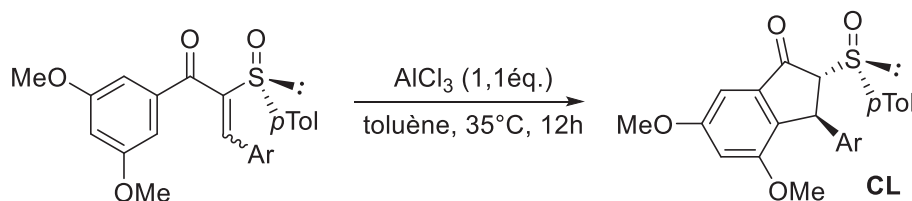
Concernant la cyclisation de Nazarov, le promoteur utilisé, comme dans notre cas, a été le chlorure d'aluminium (III) en quantité stœchiométrique et le solvant employé le toluène. Les auteurs affirment que des quatorze acides de Lewis testés, seul AlCl₃ est apte à réaliser la cyclisation et mener au composé **CLX** (Tableau 29).

Entrée	AL		Rendement (%)	rd <i>trans:cis</i>
1	MCl _x (1,1éq)	DCM	0	-
2	M(OTf) _x (1,1éq)	DCM	0	-
3	ZnI ₂ (1,1éq)	DCM	0	-
4	AlCl ₃ (1,1éq)	DCE	0	-
5	AlCl ₃ (1,1éq)	DCM	45	99:1
6	AlCl ₃ (1,1éq)	toluène	75	99:1
7	AlCl ₃ (0,2éq)	toluène	57	99:1

Tableau 29 : Étude d'optimisation de la cyclisation de Nazarov par X. Sun

Il est étonnant de voir que l'AlCl₃ dans le 1,2-DCE (entrée 4) ne permet pas la formation du produit cyclisé alors que cela est possible dans le DCM (entrée 5). Un point remarquable est la possibilité d'utiliser l'acide de Lewis en quantité catalytique où 57% de produit de Nazarov est obtenu avec moins d'un demi équivalent d'AlCl₃ (entrée 7).

Il faut accorder aux auteurs chinois les très bons rendements en diastéréoisomère majoritaire **CLX** sur une large gamme de vingt substrats dotés d'un 3,5-diméthoxyphényle comme vinyle nucléophile (Tableau 30). Toutefois, le rapport des deux stéréoisomères *trans* n'est pas précisé.



Ar	Rendement (%)	Ar	Rendement (%)
1 phényle	90	11 4-tolyle	95
2 4-méthoxyphényle	92	12 3,4-(méthylènedioxy)phényle	80
3 4-phénoxyphényle	87	13 3,5-diméthoxyphényle	95
4 4-(trifluorométhoxy)phényle	89	14 3-fluorophényle	95
5 4-(difluorométhoxy)phényle	80	15 2-tolyle	84
6 4-(méthylthio)phényle	90	16 6-méthoxynapht-2-yle	80
7 4-fluorophényle	91	17 furan-2-yle	79
8 4-chlorophényle	92	18 thiophényl-2-yle	68
9 4-bromophényle	92	19 thiophényl-3-yle	75
10 4-(trifluorométhyl)phényle	90	20 benzothiophényl-3-yle	70

Tableau 30 : Exemplification de la cyclisation de Nazarov par X. Sun

Comme dans notre cas, l'équipe de Xun Sun n'a observé que la formation des stéréoisomères *trans*. Les rendements obtenus pour les différentes 3-arylindanones oscillent entre 68 et 95% (entrées 1-17).

V.2. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons appliqué notre méthodologie pour effectuer des cyclisations de Nazarov, en nous servant de chlorure d'aluminium (III) comme promoteur, à des substrats possédant un cycle aromatique comme fonction vinylique nucléophile. Neuf indanones optiquement pures ont été obtenues avec de très bonnes torquosélectivités et rendements. Tout particulièrement, nous avons visé des 3-arylindanones dérivées de l'acide gallique qui nous ont permis l'obtention de deux composés à activité anticancéreuse. De plus, deux substrats comportant un cycle hétéroaromatique et un troisième avec un phényle comme vinyle nucléophile ont permis d'élargir l'étendue de cette réaction.

Chapitre 5 : Élaboration de divers dihydropyrane-oxycyclopentanes fusionnés

I. Composés d'intérêt dans le traitement de la maladie d'Alzheimer

La protéine précurseur de l'amyloïde est une protéine transmembranaire qui peut subir plusieurs clivages par des sécrétases, des enzymes présentes dans les membranes. Lorsque cette protéine est clivée par les β et γ -sécrétases, elle produit des peptides de trente-six à quarante-trois acides aminés appelés bêta-amyloïdes. Ces molécules peptidiques ainsi libérées vont s'agglutiner entre elles et anormalement se replier conduisant à la formation de plaques amyloïdes. Ces accumulations extracellulaires sont impliquées dans des maladies neurodégénératives, comme la maladie d'Alzheimer, où ces plaques sont présentes dans le cerveau des patients atteints de cette maladie.

L'inhibition des γ -sécrétases souffre d'effets secondaires indésirables comme une métaplasie intestinale par modulation du récepteur *Notch*, autre protéine transmembranaire.

Plusieurs composés présentant un squelette dihydropyrane fusionné à un cyclopenténol (Figure 30) possèdent la qualité d'inhiber les γ -sécrétases responsables des dégénérescences neuronales sans altérer le récepteur *Notch*. Ces composés ont fait l'objet d'un brevet¹¹⁰ en 2011.

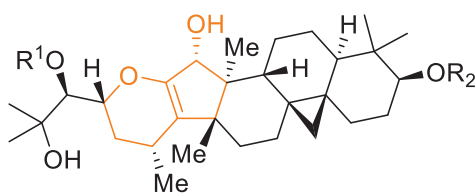


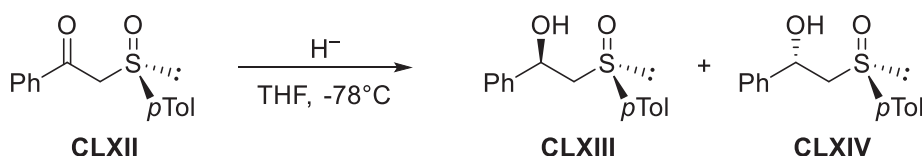
Figure 30 : Composés anti-Alzheimer possédant un motif dihydropyrane-cyclopenténol

II. Accès stéréocontrôlé à des dihydropyrane-cyclopenténols

II.1. Réduction diastéréosélective du carbonyle

II.1.a. Réduction stéréosélective de β -céto sulfoxydes dans la littérature

De nombreux articles de la littérature font référence à la réduction stéréosélective de β -céto sulfoxydes. En 1985, les travaux pionniers de Guy Solladié¹¹¹ relatent la réduction du β -céto sulfoxyde **CLXII** optiquement pur par action d'un hydruure menant à deux épimères de β -hydroxysulfoxyde **CLXIII** et **CLXIV** (Tableau 31).



Entrée	Hydruure	CLXIII:CLXIV	Rendement (%)
1	DIBAL-H	5:95	95
2	LiAlH ₄	80:20	80
3	ZnCl ₂ /DIBAL-H	95:5	90

Tableau 31 : Réduction diastéréosélective du β -céto sulfoxyde **X** par G. Solladié

Chacun des épimères peut être obtenu à partir du même β -céto sulfoxyde avec l'hydruure de diisobutylaluminium comme réducteur, seul ou en présence d'un halogénure de zinc. Ici encore, les propriétés de base de Lewis de l'oxygène du sulfoxyde sont à l'origine des stéréosélectivités.

Le mécanisme (Schéma 97) de la réduction avec le DIBAL-H seul débute par la chélation de l'atome d'aluminium par l'oxygène nucléophile. Des deux états de transition de type Zimmerman-Traxler présentant le phényle en position équatoriale **A/B**, **A** est défavorisé à cause de l'interaction stérique 1,3-diaxiale entre le *p*-tolyle du substrat et l'isobutyle du réducteur. **B** conduit au carbinol de configuration *S*.

En présence de l'agent chélatant ZnCl_2 , il se forme un état de transition rigide à six centres à conformation demi-chaïse **C**. L'attaque du DIBAL-H par la face du dessus (état de transition **D**) est guidée par le doublet électronique du sulfoxyde et/ou d'un atome de chlore et mène au carbinol *R*.

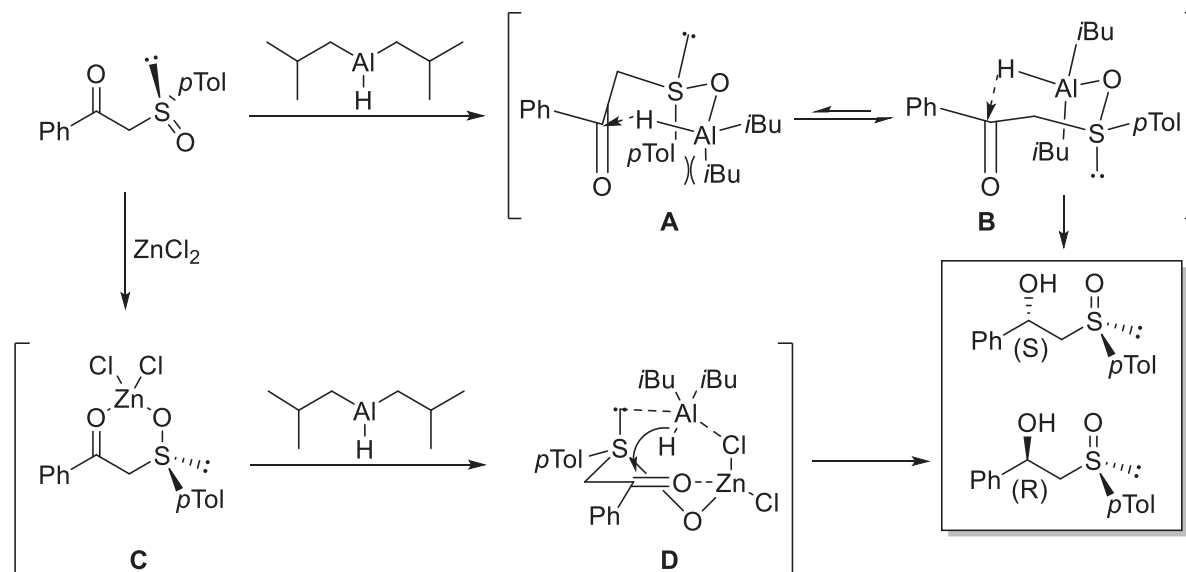


Schéma 97 : Mécanismes des réductions stéréosélectives de β -cétosulfoxydes

A côté de ces investigations sur des composés linéaires, de nombreuses études de réductions de β -cétosulfoxydes cycliques sont décrites dans la littérature. Parmi celles-ci, l'exemple de José García Ruano¹¹² nous a particulièrement intéressé. Il applique les deux conditions classiques de réduction de β -cétosulfoxydes à la cyclopenténone **CLXV** (Schéma 98).

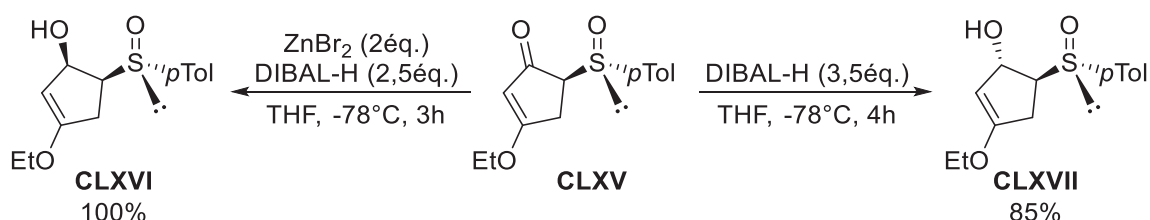
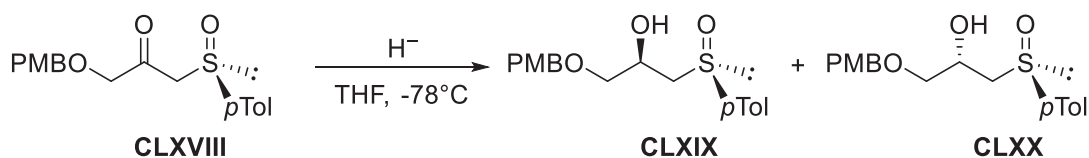


Schéma 98 : Réduction d'un β -cétosulfoxyde cyclique par J. García Ruano

La réduction au DIBAL-H fournit l'alcool *trans* **CLXVII** avec un rendement de 85% (15% d'hydroxy-thioéther *trans*) tandis que le couple ZnBr_2 /DIBAL-H livre quantitativement l'alcool *cis* **CLXVI**.

Comme supposé dans le Chapitre 3, l'halogénure de zinc a une préférence de chélation pour l'oxygène mou du cycle dihydropyrane de nos substrats. La présence d'un oxygène basique en position γ aurait pour conséquence d'empêcher la formation de l'état de transition cyclique à six centres nécessaire à la sélectivité de la réduction.

Ce problème a été soulevé par Guy Solladié et Carmen Carreño¹¹³ lors de la réduction du γ -alkoxy- β -cétosulfoxyde **X** (Tableau 32).



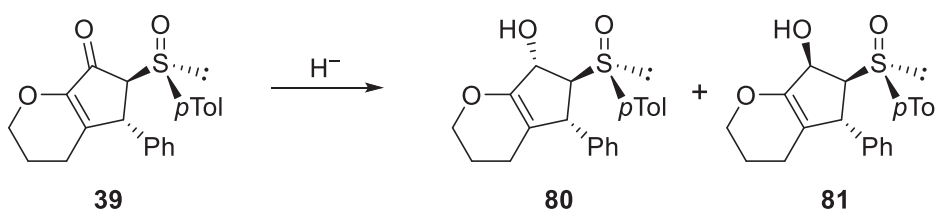
Entrée	H ⁻	Rd CLXIX:CLXX	Rendement global (%)
1	ZnCl ₂ /DIBAL-H	50:50	62
2	ZnBr ₂ /DIBAL-H	33:67	65
3	ZnI ₂ /DIBAL-H	50:50	60
4	Yb(OTf) ₃ /DIBAL-H	92:8	96

Tableau 32 : Réduction diastéréosélective du γ -alkoxy- β -cétosulfoxyde par G. Solladié

Le couple ZnX₂/DIBAL-H fournit des mélanges importants, voire équimolaires, des deux épimères (entrées 1 à 3). Ce manque de stéréosélectivité est une preuve de la compétition de l'oxygène de l'hydroxyle protégé avec l'oxygène du sulfinyle quant à la chélation de l'atome de Zn. L'alternative développée par l'équipe madriléno-strasbourgeoise est l'utilisation du triflate d'ytterbium, à la place d'un halogénure de zinc, menant à un mélange inséparable 92:8 des épimères alcooliques.

II.1.b. Résultats obtenus sur le substrat 39

Notre composé phare **39** a été soumis à la réaction avec plusieurs hydrures afin de réduire le carbonyle diastéréosélectivement (Tableau 33).



Entrée	H ⁻	rd 80:81	Rendement dia majo (%)
1	ZnI ₂ /DIBAL-H	30:70	88
2	DIBAL-H	> 95:5	86
3	NaBH ₄	7:93	92
4	L-selectride	-	-

Tableau 33 : Réduction du composé 39 en fonction de l'hydrure employé

La réduction par le couple $\text{ZnI}_2/\text{DIBAL-H}$ présente une sélectivité limitée (entrée 1). Ceci est dû, sans nul doute, à la compétition de l'oxygène du cycle dihydropyrane avec celui du sulfoxyde, comme sites de chélation possibles pour ZnI_2 .

Le donneur d'hydrure chélatant DIBAL-H (entrée 2) et le donneur d'hydrure non-chélatant NaBH_4 (entrée 3) ont donné d'excellentes sélectivités pour chacun un des deux épimères. Dans le but d'améliorer le rapport diastéréomérique obtenu avec le NaBH_4 , un test a été effectué avec le L-selectride. Malheureusement, ce donneur d'hydrure s'est avéré trop encombré pour réaliser la réduction du carbonyle.

Pour conclure, nous nous sommes servis du groupement sulfoxyde pour effectuer une réduction diastéréosélective du carbonyle qui a mené à deux épimères **80** et **81** du cyclopenténol correspondant avec des rendements de 86 et 92% respectivement (Schéma 99).

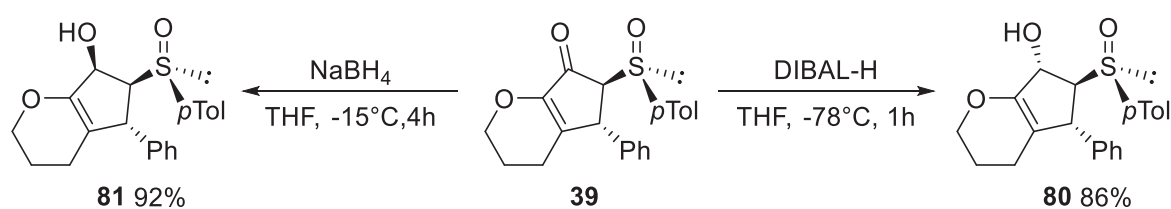


Schéma 99 : Réductions diastéréodivergentes du substrat 39

La configuration absolue de l'épimère **81** a été confirmée par diffraction des rayons X (Figure 31).

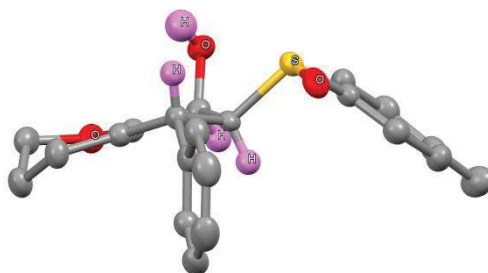


Figure 31 : Structure RX de l'épimère 81

II.1.c. Aspects mécanistiques de la réduction diastéréosélective du carbonyle

La stéréosélectivité de la réduction par le DIBAL-H (Schéma 100) est expliquée par des états de transition de type Zimmerman-Traxler. Pour un soufre de configuration *R*, le modèle **B** présentant des interactions stériques 1,3-diaxiales entre les groupements *p*-tolyle et isobutyle, est défavorisé par rapport au modèle **A** dans lequel l'attaque de l'hydrure est axiale et mène au carbinol **80** de configuration *S*.

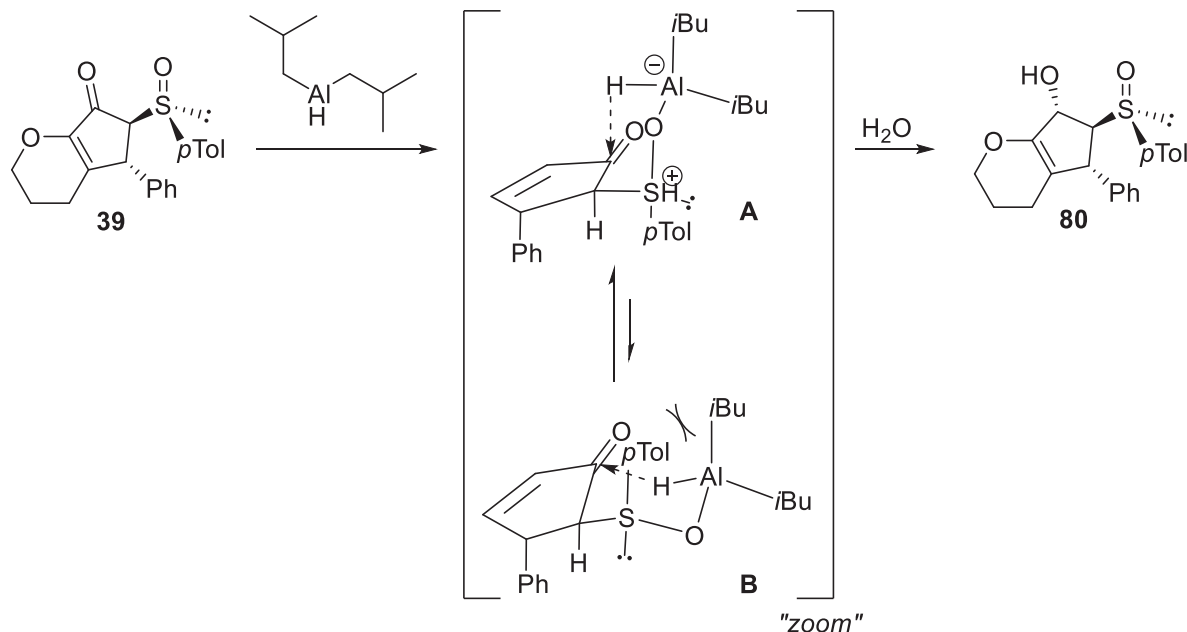


Schéma 100 : Mécanisme de la réduction du composé 39 par le DIBAL-H

La stéréosélectivité de la réduction par le NaBH_4 (Schéma 101), une source d'hydrure non-chélatante, est due à la configuration du carbone chiral en α portant le groupement encombrant sulfoxyde. L'attaque de l'hydrure se fait du côté du carbonyle ayant la face la plus accessible stériquement dans le modèle **C**.

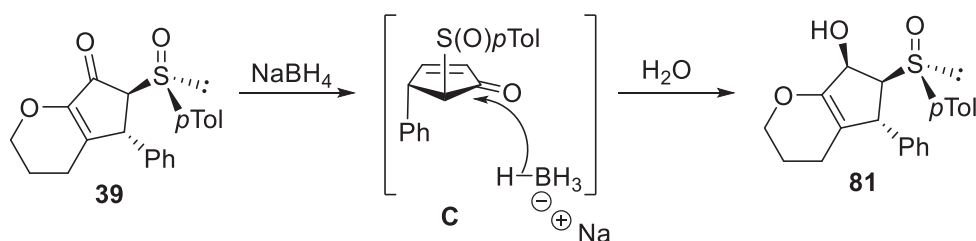


Schéma 101 : Mécanisme de la réduction du composé 39 par le NaBH_4

II.2. Réduction du groupement sulfoxyde / Tentative d'époxydation

Arrivés à ce stade, nous avons essayé de mettre au point la synthèse, à partir du cyclopenténol **80**, de l'époxyde correspondant (Schéma 103). Bien évidemment, dû à la contrainte imposée par le cycle, seul ce dernier des épimères peut conduire à l'oxirane désiré. Nous souhaitons, par la suite, étudier l'ouverture régiosélective de l'époxyde dans le but d'introduire des nouveaux substituants.

La transformation d'un β -hydroxysulfoxyde linéaire en époxyde a été mise au point par Solladié¹¹¹ en 1985 puis amélioré en 1987 par ce dernier¹¹⁴ en appliquant la réduction de Giuseppe Casnati¹¹⁵ d'un sulfoxyde en sulfure par le bromure de *tert*-butyle.

Cette réduction préalable de **CLXXI** en **CLXXII** est suivie d'une alkylation afin d'obtenir un ion sulfonium qui est éliminé en présence d'une base pour produire l'époxyde **CLXXIII** (Schéma 102).

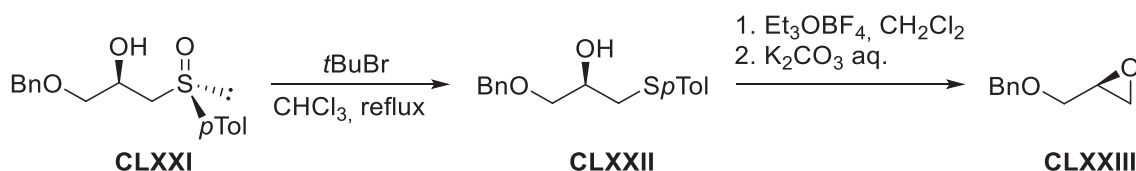


Schéma 102 : Formation d'époxyde à partir d'un β -hydroxysulfoxyde par Solladié

Ces conditions de formation de l'époxyde ont été transposées sur l'alcool **80** mais malheureusement, l'analyse LCMS a montré que le produit majoritaire présentait un atome de brome. Nous en avons déduit que le réactif utilisé pour la réduction, le bromure de *tert*-butyle, était à l'origine de cette réaction parasite où l'addition de l'atome de brome a probablement lieu sur l'insaturation du cycle dihydropyrane.

Une réduction, développée par Zbigniew Kudzin¹¹⁶ afin d'effectuer le dosage iodométrique de sulfoxydes, a constitué une alternative. La désoxygénation du sulfoxyde par le duo TFAA/NaI s'est accompagnée d'une épimérisation au niveau du centre stéréogène comportant la liaison C-S.

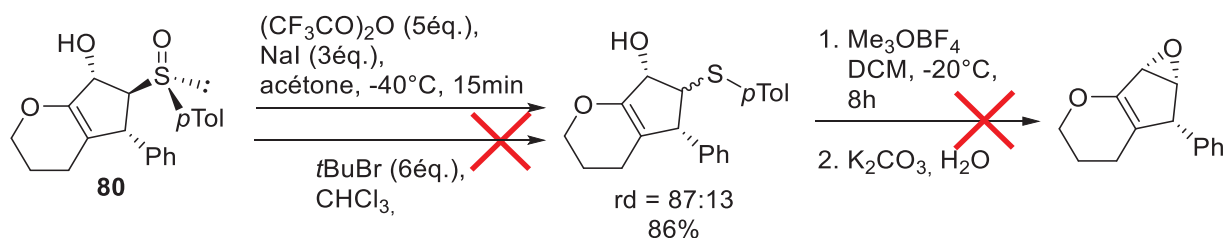


Schéma 103 : Désoxygénation du composé **80**

Par la suite, la méthylation du sulfure en sulfonium suivie de la substitution intramoléculaire ont conduit à une dégradation notable du milieu, même si des traces de l'oxirane ont été détectées par spectrométrie de masse. Ceci peut laisser présumer que l'épimérisation a mené majoritairement au composé présentant l'hydroxyle en *cis* du sulfure, empêchant toute époxydation.

Nous avons donc abandonné la synthèse de l'époxyde pour nous limiter à l'éviction de l'auxiliaire chiral.

II.3. Clivage du groupement sulfoxyde

Son rôle d'induction de chiralité effectué, nous avons voulu éliminer le groupement sulfoxyde de notre substrat.

Les conditions de réduction faisant appel au couple Zn/NH₄Cl ne fonctionnent que pour des β-cétosulfoxydes. En ce qui concerne le clivage sulfinylique d'un β-hydroxysulfoxyde, la méthode la plus répandue est l'utilisation du nickel de Raney.

Le Nickel de Raney a été développé par l'ingénieur américain Murray Raney dans les années 1920. Il s'agit d'un catalyseur spongieux contenant du dihydrogène obtenu par action de soude concentré sur un alliage nickel/aluminium.

Cette propriété d'hydrogénolyse est à l'origine de son utilisation en tant qu'agent de désulfuration. Le mécanisme (Schéma 104), fortement étudié par William Bonner¹¹⁷, débute par la coordination de l'atome de soufre sur le métal, permettant la rupture homolytique des deux liaisons C-S. Les carboradicaux réagissent ensuite avec du dihydrogène pour former le produit désulfuré et du toluène, libérant de l'hydrogène atomique à l'origine de la propagation radicalaire.

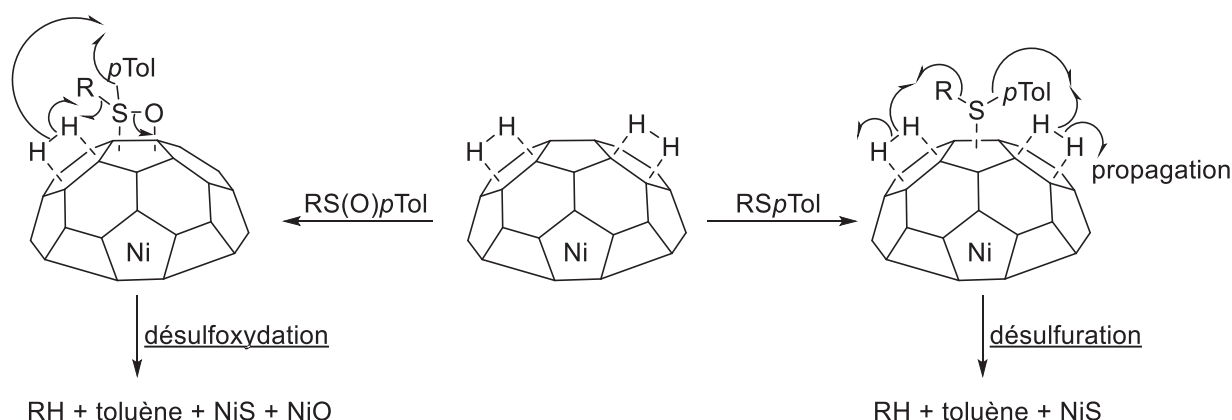


Schéma 104 : Mécanisme de désulfuration/désulfoxydation par nickel de Raney

II.3.a. Tentative de clivage sur le sulfinylalcool

Le Nickel de Raney a permis le clivage du groupement sulfoxyde du composé **81**. La formation de l'alcool est, malheureusement, accompagnée de l'oxydation de ce dernier, à plus de 30%, en cétone **41** (Schéma 105). Summum de l'infortune, ce mélange s'est avéré inséparable.

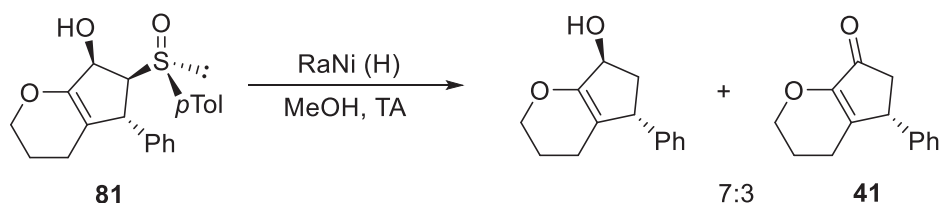


Schéma 105 : Désulfoxydation du composé **81**

Cette oxydation parasite peut s'expliquer par le réarrangement d'un radical (Schéma 106). Le radical **A**, formé par le clivage homolytique de la liaison C-S, se réarrange rapidement puis réagit avec le radical hydrogène pour conduire à la cétone **41** via l'énol **B** correspondant.

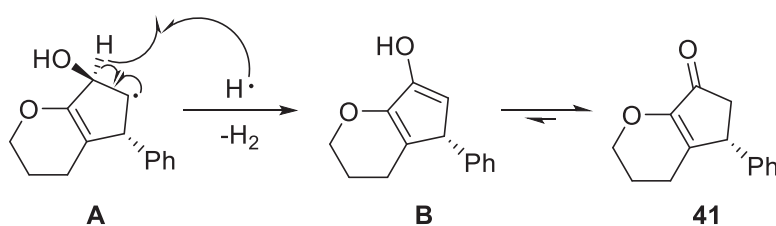


Schéma 106 : Réarrangement du radical menant à la cétone **41**

II.3.b. Protection de l'alcool

Pour éviter cette oxydation non-désirée, cause de racémisation¹¹⁸, la fonction hydroxyle a été protégée. Alors que la protection par un *tert*-butyldiméthylsilyle s'est avérée être un échec, l'alcool **81** a pu être protégé avec un groupement méthoxyméthyle par réaction avec le chlorométhyléther de méthyle en présence de la base de Hünig (diisopropyléthylamine) avec un rendement proche du quantitatif (Schéma 107).

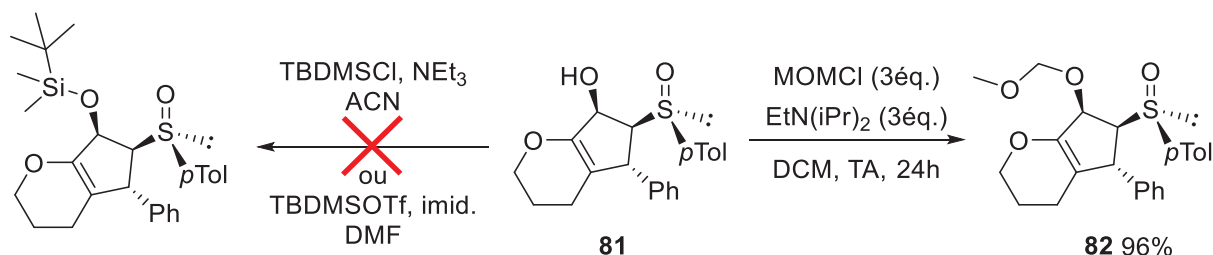
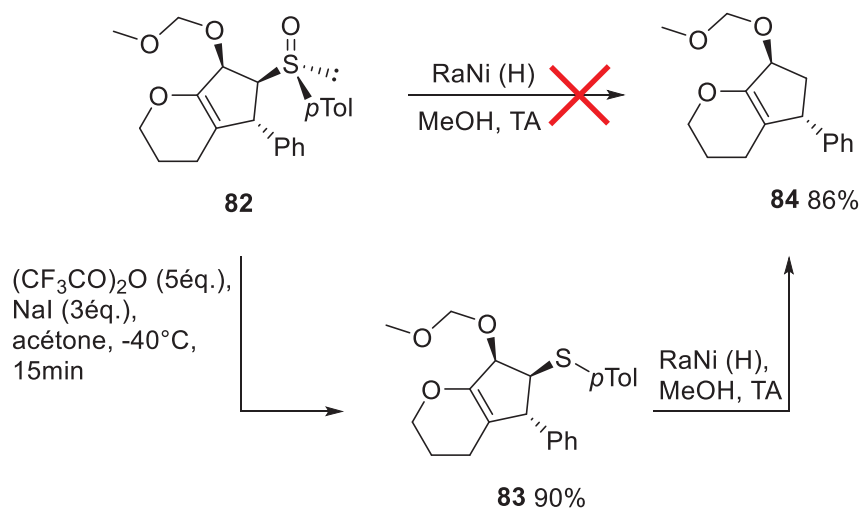


Schéma 107 : Protection de l'hydroxyle du composé **81**

II.3.c. Clivage du sulfoxyde/sulfure sur l'alcool protégé **82**

La fragmentation de la liaison C-S du sulfinylalcool protégé **82** par du Nickel de Raney s'est à nouveau soldé par un échec.

Finalement, nous avons réussi cette transformation en deux étapes (Schéma 108). Ainsi, la désoxygénation du sulfoxyde avec TFAA/NaI suivie du traitement du sulfure **83** correspondant avec du nickel de Raney a conduit à la formation du cyclopenténol protégé **84**.

Schéma 108 : Désulfuration du composé **82**

Contrairement au produit **81** (Schéma 105), le traitement du composé **83** avec la fonction hydroxyle protégée, par du nickel de Raney, a conduit exclusivement au produit désiré **84** sans que la présence du produit d'oxydation n'ait été détectée.

III. Accès stéréocontrôlé à des dihydropyrane-cyclopenténones ramifiées

III.1. Alkylation de la cétosulfone 43 par substitution nucléophile

Comme dans la partie "IV.2.a. Alkylation de la cétosulfone 76 par addition-1,4", nous avons décidé d'effectuer l'alkylation *via* la cétosulfone et non le cétosulfoxyde correspondant.

III.1.a. Alkylation d' α -cétosulfones dans la littérature

L'alkylation d'une cétone α -sulfurée se fait usuellement dans un solvant polaire aprotique (acétone, THF, DMF, ACN, etc) avec un halogénoalcane (souvent un bromoalcane) comme agent alkylant et en présence d'une base.

Bien que la base la plus répandue soit l'hydrure de sodium, nous avons été attirés par les travaux de Meng-Yang Chang¹¹⁹ qui utilise une base faible minérale, le carbonate de potassium, pour allyler ses cétosulfones **CLXXIV** (Schéma 109).

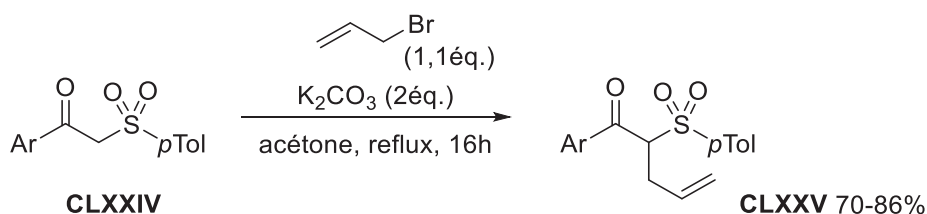
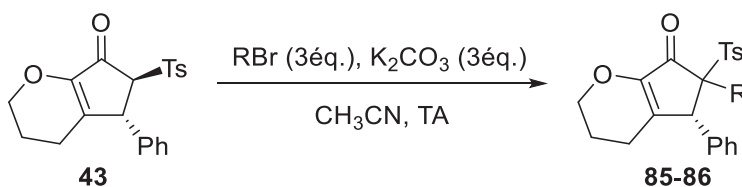


Schéma 109 : Alkylation par M-Y. Chang

III.1.b. Résultats d'alkylation de la cétosulfone 43

La cétosulfone **43** a été alkylée avec le bromure d'alkyle correspondant en présence de carbonate de potassium dans l'acétonitrile (Tableau 34).



Entrée	RBr	t	rd	rendement (%)
1		15h	> 95 :5	100
2		48h	60:40	91

Tableau 34 : Alkylation/allylation de la cétosulfone 43

Il est plaisant d'avoir accès au composé allylé **85**, optiquement pur, de manière quantitative. La diffraction des RX (Figure 32) a permis de connaître la configuration absolue des centres stéréogènes de ce dernier.

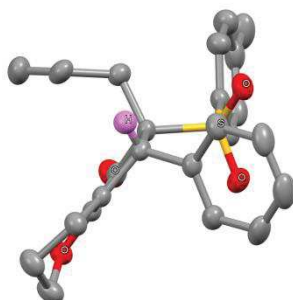


Figure 32 : Structure RX du composé **85**

Force est de constater que l'encombrement stérique du substituant en position β' est l'instigateur de la totale diastéréosélectivité de cette allylation. En effet, l'intermédiaire émol **A**, dans lequel le centre réactif est plan, possède sa face arrière encombrée par le phényle. En conséquence, le bromure d'allyle volumineux va approcher sur la face avant de l'espèce nucléophile et conduire à l'intermédiaire oxonium **B** (Schéma 110).

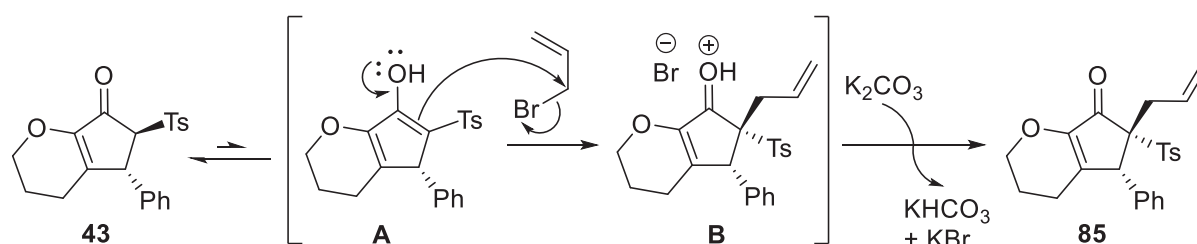


Schéma 110 : Mécanisme de l'allylation diastéréosélective

Le carbonate de potassium apparaît dans le mécanisme au niveau de la déprotonation de l'oxonium **B**. Il n'est pas improbable de penser qu'il a aussi un impact dans le faible équilibre céto-énolique malgré le pK_a proche de 10 pour le couple CO_3^{2-}/HCO_3^- .

Concernant la cétosulfone **86**, un mélange épimérique avec un ratio de 60:40 a été obtenu, sans que le diastéréoisomère majoritaire n'ait pu être identifié. Bien que les deux épimères soient séparables sur colonne chromatographique, le mélange a été conservé car nous avons en tête d'obtenir un diastéréoisomère unique lors du clivage de la sulfone.

III.2. Clivage du groupement sulfonyle / Épimérisation de l'ester *tert*-butylique **86**

Dans les conditions de clivage décrites précédemment, la cétosulfone **86** a subi l'hydrogénolyse pour fournir l'ester *tert*-butylique. Le ratio diastéréoisomérique 23:77 du brut réactionnel n'a, en revanche, pas comblé nos attentes. Cependant, ce mélange a été soumis à de l'alumine basique dans le dichlorométhane et cette astuce nous a à nouveau permis d'accéder au diastéréoisomère majoritaire *trans* **87** dans un rapport de 9:1 avec un rendement de 80% sur deux étapes (Schéma 111).

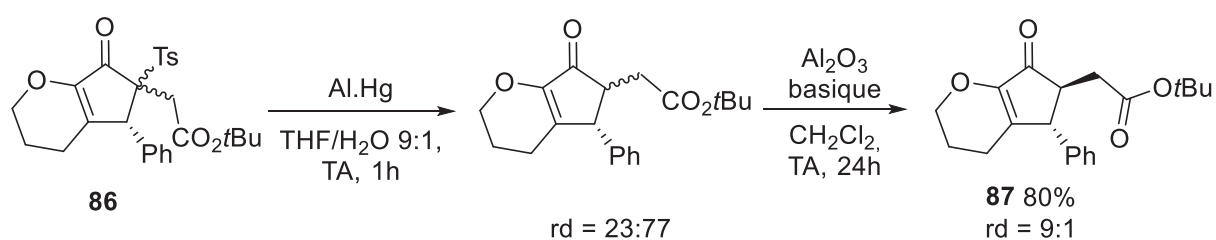


Schéma 111 : Clivage du sulfonyle / Épimérisation

IV. Conclusion

Après s'être servi du groupement sulfoxyde comme inducteur de chiralité lors de la réaction de cyclisation de Nazarov, nous nous sommes encore appuyés sur lui pour fonctionnaliser nos bicycles.

Dans un premier temps, une stratégie diastéréodivergente de la réduction du carbonyl a permis l'accès aux deux épimères d'alcool correspondant sur lesquels se trouvent quatre centres chiraux stéréocontrôlés. Sur l'un des deux épimères, nous avons protégé l'hydroxyle afin de cliver le groupement soufré sans racémisation des centres stéréogènes et ainsi former un cyclopenténol protégé.

Dans un second temps, le groupement sulfoxyde a été oxydé efficacement en sulfone, qui a joué le rôle de groupement activant à des alkylations donnant accès à deux cyclopenténones fonctionnalisées.

Le Schéma 112 recense succinctement les molécules dont la synthèse a été discutée dans ce chapitre 5.

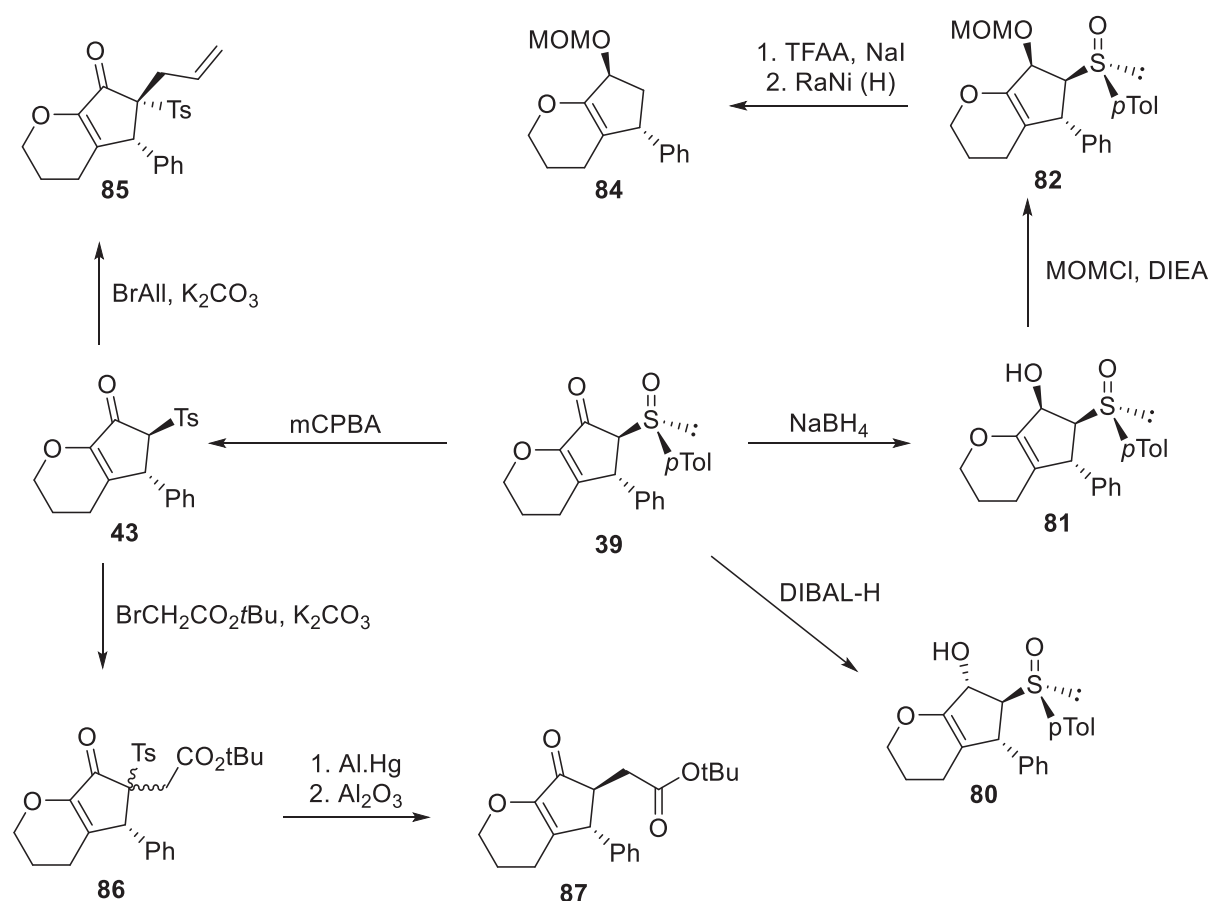


Schéma 112 : Résumé des synthèses décrits dans le chapitre 5

Conclusion générale et perspectives

Le but de ces travaux de recherche de doctorat était l'emploi d'un groupement *para*-tolylsulfoxyde chiral pour contrôler la torquosélectivité de la réaction de Nazarov.

Neuf β -cétosulfoxydes optiquement purs ont été synthétisés avec des rendements de 25 à 94%, dont six d'entre eux n'étaient pas décrits dans la littérature. Ils ont permis de créer **vingt-quatre α -sulfinyl-diénonnes** optiquement pures, jamais décrites dans la littérature, par une condensation de Knoevenagel avec des rendements de 35 à 99%.

Les α -sulfinyl-diénonnes possédant un fragment dihydropyrane ont été cyclisées afin de concevoir **deux familles de sept α -sulfinyl-dihydrocyclopenta[b]pyranones *trans*** optiquement pures, jamais décrites dans la littérature, par une stéréosélectivité divergente de la réaction de Nazarov avec des rendements de 19 à 90%. Les α -sulfinyl-diénonnes possédant un fragment aliphatique cyclique (cyclohexényle ou cyclopentényle) ont permis d'obtenir **deux α -sulfonyl-tétrahydroindanones** et un **α' -chloro- α -sulfinyl-hexahydropentalénone** optiquement pures.

Les α -sulfinyl-diénonnes possédant un fragment aromatique ont été cyclisées afin de façonner **neuf α -sulfinyl-indanones *trans***, une **α -sulfinyl-cyclopenta[b]pyrrolone *trans*** et une **α -sulfinyl-cyclopenta[b]furanone *trans*** optiquement pures, jamais décrites dans la littérature, par une réaction de Nazarov avec des rendements de 63 à 88%. La première synthèse non-racémique de **deux indanones** anticancéreuses a pu être atteinte à l'aide de la méthodologie torquosélective développée.

L'une des α -sulfinyl-dihydrocyclopenta[b]pyranones *trans* a permis d'élaborer **neuf dihydropyrane-oxycyclopentanes fusionnés** optiquement purs par diverses transformations chimiques. Un nouvel exemple de stéréosélectivité divergente a été révélé lors de la réduction du carbonyle de la cyclopenténone.

Ces travaux ont fait l'objet, à l'heure actuelle, d'une publication, d'une communication orale et d'une présentation poster :

- Publication¹²⁰ "*Lewis Acid Induced-Switch of Torquoselectivity in the Nazarov Cyclization of Activated Dienones Bearing a Chiral Sulfoxide*" dans Chemistry – A European Journal
Erwann Grenet, Jean Martínez, Xavier J. Salom-Roig
- Communication à la SECO53 intitulée "*Torque selective switch in Nazarov cyclization with homochiral dihydropyran-containing sulfinyl divinyl ketones*"
- Poster aux JCO2016 intitulé "*Torque selectivity switch in Nazarov cyclization assisted by a homochiral sulfoxide*"

En complément de ces travaux, nous pourrions imaginer appliquer notre méthodologie de cyclisation de Nazarov polarisée par un sulfoxyde chiral à différentes α -sulfinyl-divinylcétones (Schéma 113). Une disubstitution en position β' pourrait conduire stéréosélectivement à des cyclopenténones possédant un carbone quaternaire en β' (équation [1]). Une substitution en position β' par une partie alicyclique permettrait l'accès à un spiranne chiral dont le carbone spiro asymétrique se trouverait en position β' (équation [2]). La séquence réactionnelle d'une cyclisation de Nazarov assistée par un sulfoxyde chiral suivie de l'oxydation de l'auxiliaire chiral en tosyl, de l'alkylation intramoléculaire stéréosélective semblable à ce que nous avons mis au point et terminée par le clivage de la sulfone mènerait à la construction d'édifices polycycliques (équation [3]).

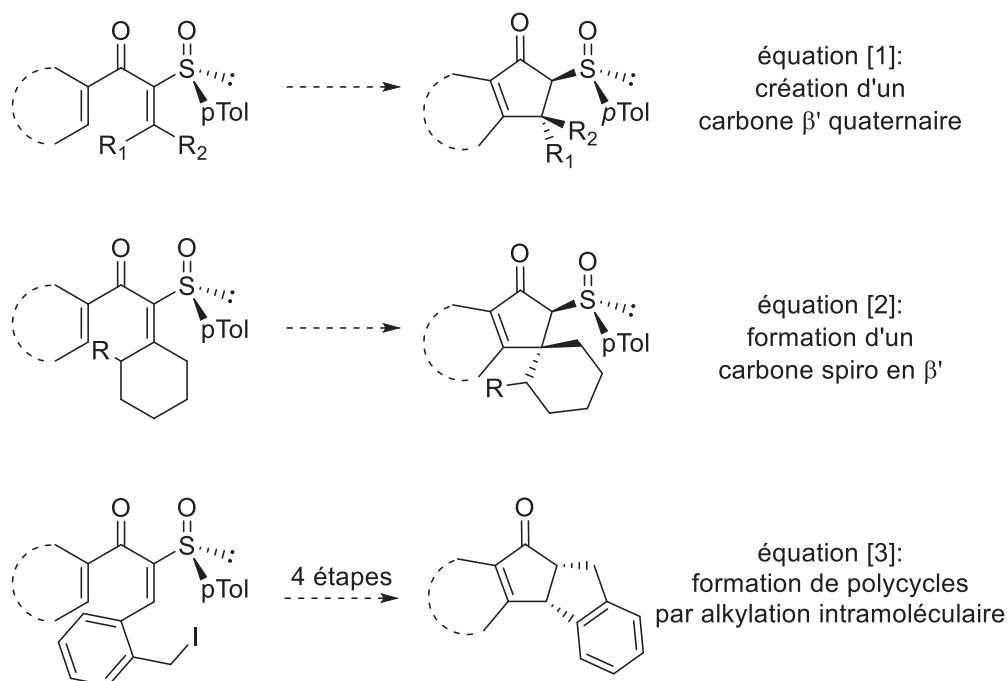


Schéma 113 : Perspectives de ces travaux de doctorat

Partie expérimentale

Les solvants suivants ont été purifiés par distillation préalablement à leur utilisation :

- THF distillé puis anhydrifié sur une colonne séchante
- DCE distillé sous Ar sur CaH_2
- Et_2O distillé sous Ar sur Na/benzophénone
- AcOEt et cyclohexane distillés

Le $n\text{-BuLi}$ en solution dans l'hexane est dosé par la méthode décrite par Jean Suffert¹²¹.

La verrerie est flambé à l'aide d'un décapeur thermique (ou *heat gun*) de 1800Watts.

Les rapports frontaux sont donnés pour des chromatographies sur couche mince effectuées sur des plaques de gel de silice 60 avec indicateur de fluorescence UV₂₅₄ (Macherey-Nagel Alugram Xtra SIL G/UV₂₅₄).

Les températures de fusion des produits sous forme solide sont obtenues à l'aide d'un Büchi 510. Les résultats sont donnés sous forme d'une gamme de 2°C.

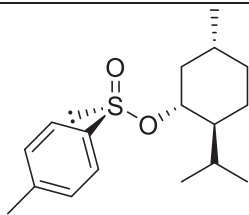
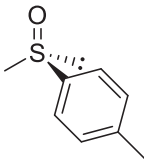
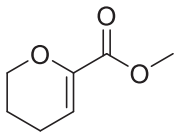
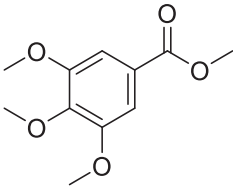
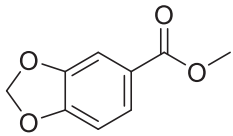
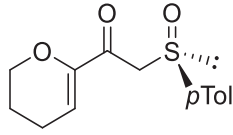
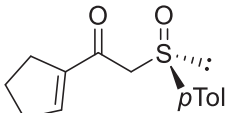
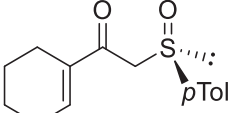
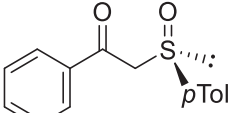
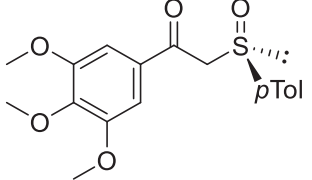
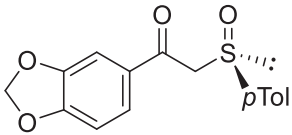
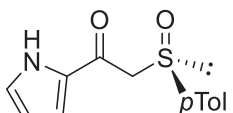
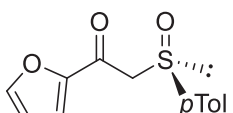
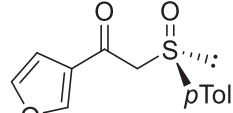
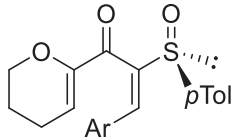
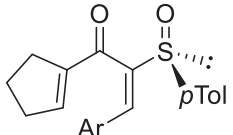
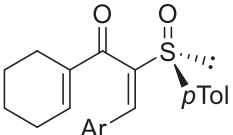
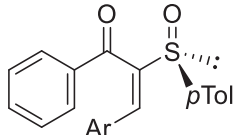
Les pouvoirs rotatoires $[\alpha]_D$ ont été mesurés à 20°C pour la raie D du sodium ($\lambda = 589\text{nm}$) à l'aide d'un polarimètre Perkin Elmer model 341. La concentration est exprimée en g/100mL.

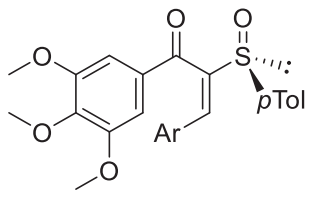
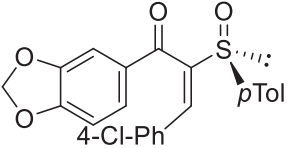
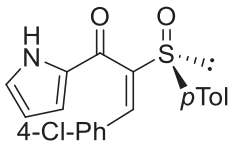
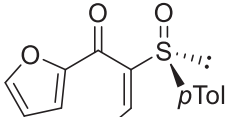
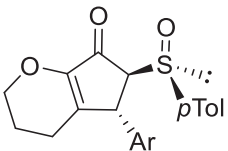
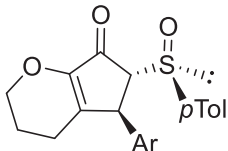
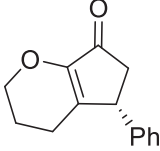
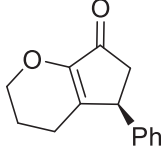
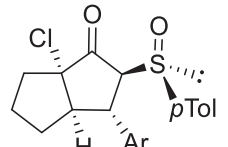
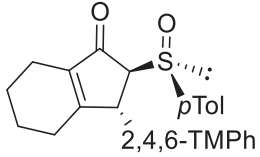
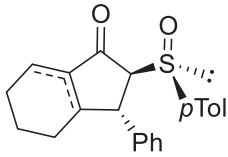
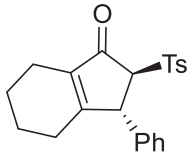
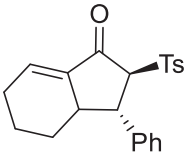
Les analyses de spectroscopie de masse à haute résolution ont été effectuées sur un spectromètre Q-Tof avec une ionisation par électrospray de 70eV.

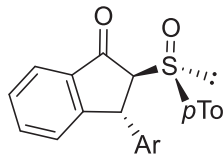
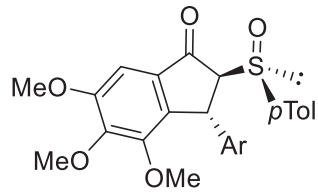
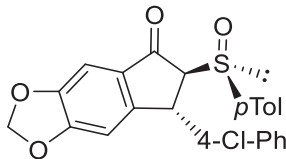
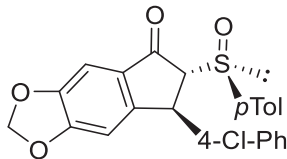
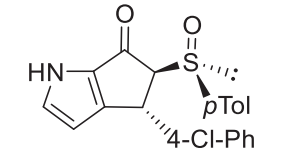
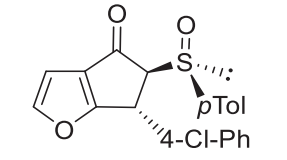
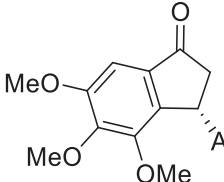
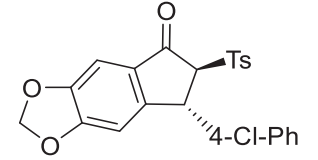
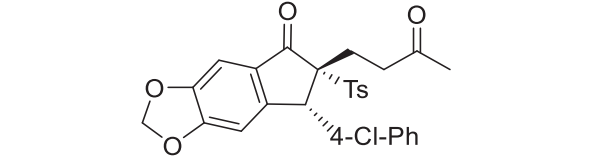
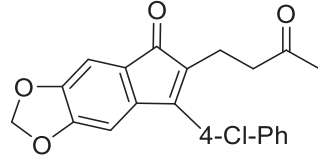
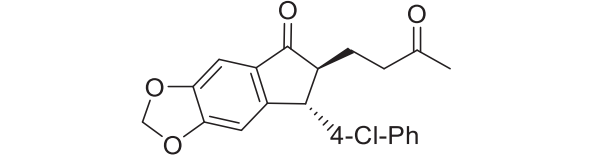
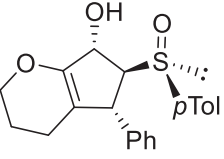
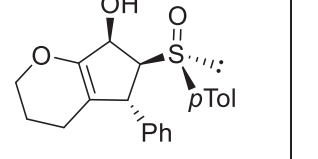
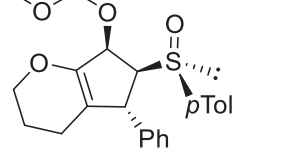
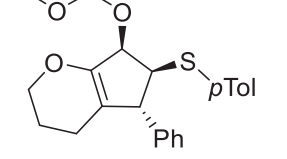
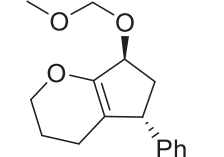
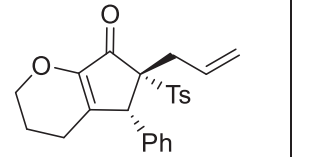
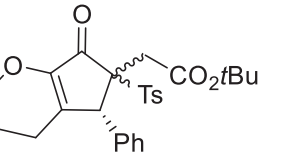
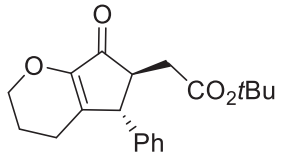
Les analyses IR ont été réalisées sur un appareil FT-IR Perkin Elmer Spectrum Two équipé d'un UATR Two.

Les analyses de RMN ont été enregistrées à température ambiante à l'aide d'appareils BRUKER Advance (^1H 300MHz et ^{13}C 75MHz) et BRUKER Advance III (^1H 600MHz et ^{13}C 151MHz). Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport à la fraction hydrogénée du solvant deutéré pris comme référence interne : CHCl_3 à 7.26ppm pour ^1H et à 77.16ppm (pic central) pour ^{13}C . Pour les analyses RMN ^1H , les abréviations s, d, dd, dt, t, q, m désignent la multiplicité des signaux, soit respectivement, singulet, doublet, doublet de doublets, doublet de triplets, triplet, quadruplet et multiplet. Pour les analyses RMN ^{13}C , les symboles (+) et (-) désignent le signe de l'intensité du signal en analyse DEPT-135. Le (+) indique un groupement CH ou CH_3 tandis que le (-) indique un groupement CH_2 . L'abréviation qt indique un carbone quaternaire. Les constantes de couplage sont désignées par J et exprimées en Hertz. AB désigne la présence d'un système de spin de type AB. Cet effet de couplage scalaire fort est à l'origine de la déformation de l'intensité des signaux appelé « effet de toit ». Celui-ci est défini par sa constante de couplage J et par son gap $\Delta\nu$. Cet effet se retrouve pour tous les protons d'un aromatique disubstitué en position para (cas du groupement *p*-tolyle).

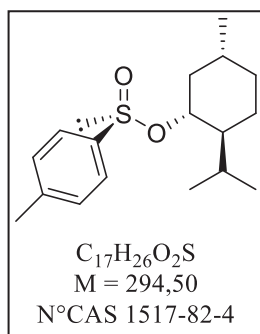
L'attribution des signaux aux protons correspondants a été effectuée seulement pour une partie des molécules synthétisées. En effet, pour certains composés obtenus, cette attribution semble évidente et ne présente que peu d'intérêt d'un point de vue analytique. Les numéros utilisés pour l'attribution des protons et des carbones ne correspondent pas toujours à la nomenclature IUPAC.

Produits décrits dans le Chapitre 2			
 1 (N°CAS 1517-82-4) p. 170		 2 (N°CAS 1519-39-7) p. 170	
 3 (N°CAS 129201-92-9) p. 171	 4 (N°CAS 1916-07-0) p. 171	 5 (N°CAS 326-56-7) p. 171	 6 p. 172
 7 p. 172	 8 p. 173	 9 (N°CAS 52154-24-2) p. 173	 10 p. 174
 11 (N°CAS 133789-62-5) p. 174	 12 p. 175	 13 (N°CAS 160053-83-8) p. 176	 14 p. 176
 Ar = Ph 15 p. 177 Ar = 4-NO ₂ -Ph 16 p. 177 Ar = 4-OMe-Ph 17 p. 178 Ar = 4-Cl-Ph 18 p. 178 Ar = 3,4,5-TMPh 19 p. 179 Ar = 2-NO ₂ -Ph 20 p. 179 Ar = Fur 21 p. 180			
 Ar = Ph 22 p. 181 Ar = 2,4,6-TMPh 23 p. 181			
 Ar = Ph 24 p. 182 Ar = 2,4,6-TMPh 25 p. 182			
 Ar = Ph 26 p. 183 Ar = 2,4,6-TMPh 27 p. 183			

 Ar = 3,4,5-TMPH 28 p. 184 Ar = 4-OMe-Ph 29 p. 184 Ar = 4-Br-Ph 30 p. 185 Ar = 4-Cl-Ph 31 p. 185 Ar = 4-NO₂-Ph 32 p. 186 Ar = 3-F-Ph 33 p. 186 Ar = 2-NO₂-Ph 34 p. 187	 35 p. 187	 36 p. 188	 37 p. 189
Produits décrits dans le Chapitre 3			
 Ar = Ph 39 p. 192 Ar = 4-NO₂-Ph 45 p. 195 Ar = 4-OMe-Ph 46 p. 195 Ar = 4-Cl-Ph 47 p. 196 Ar = 3,4,5-TMPH 48 p. 196 Ar = 2-NO₂-Ph 49 p. 197 Ar = Fur 50 p. 197	 Ar = Ph 40 p. 192 Ar = 4-NO₂-Ph 51 p. 198 Ar = 4-OMe-Ph 52 p. 198 Ar = 4-Cl-Ph 53 p. 199 Ar = 3,4,5-TMPH 54 p. 199 Ar = 2-NO₂-Ph 55 p. 200 Ar = Fur 56 p. 200	 41 p. 193	 42 p. 193
 57 p. 201			
 58 p. 201	 59 p. 202	 60 p. 202	 61 p. 202

Produits décrits dans le Chapitre 4			
 62 p.204	 Ar = 4-NO₂-Ph 63 p.204 Ar = 4-OMe-Ph 64 p. 205 Ar = 4-Br-Ph 65 p. 205 Ar = 4-Cl-Ph 66 p. 206 Ar = 3,4,5-TMPH 67 p. 206 Ar = 2-NO₂-Ph 68 p. 207 Ar = 3-F-Ph 69 p. 207	 70 p. 208	 71 p.208
		 72 p. 209	 73 p.209
 Ar = 3,4,5-TMPH 74 p. 210 Ar = 4-OMe-Ph 75 p. 210	 76 p. 211	 77 p. 211	
	 78 p. 212	 79 p. 212	
Produits décrits dans le Chapitre 5			
 80 p. 214	 81 p. 214	 82 p. 215	 83 p. 215
 84 p. 216	 85 p. 216	 86 p. 217	 87 p. 217

Produits décrits dans le Chapitre 2

(Ss)-*p*-tolylsulfinat de menthyle **1**

Dans un ballon de 500mL, le *p*-tolylsulfinat de sodium est préalablement séché par distillation azéotropique avec 250mL de toluène à 130°C durant 40h.

Dans un ballon de 1L, $SOCl_2$ (100mL; 2.5éq.) est mise en solution dans 500mL de toluène. Le *p*-tolylsulfinat de sodium (96,04g; 1éq.) est ajouté par portions sur la solution de $SOCl_2$ à 0°C. Le milieu est agité 1h à TA puis chauffé à 130°C afin d'éliminer 450mL du mélange $SOCl_2$ /toluène par distillation. 250mL d' Et_2O sont ajoutés (précipitation de NaCl). Le (-)-menthol (85,61g; 1,01éq.) est solubilisé dans 100mL de pyridine puis ajouté au goutte-à-goutte sur la solution de chlorure de *p*-tolylsulfinyle à 0°C. Le milieu est agité 1h à TA puis hydrolysé lentement à 0°C avec 200mL de H_2O . Les phases sont séparées puis la phase aqueuse est extraite avec Et_2O .

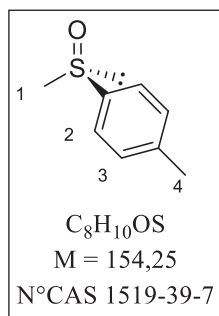
Les phases organiques sont réunies, lavées avec une solution de HCl à 10% puis une solution saturée en NaCl, séchées sur $MgSO_4$ puis concentrées. Le brut est cristallisé 1 nuit à TA dans Et_2O . Les cristaux obtenus sont filtrés sur un entonnoir Büchner et le filtrat est concentré puis solubilisé dans 150mL d'acétone. 1mL de HCl 37% est ajouté puis le mélange est placé au congélateur. Les cristaux formés sont filtrés sur un entonnoir Büchner puis lavés à l'hexane froid. L'opération d'épimérisation est répétée 6 fois en diminuant à chaque fois le volume d'acétone afin d'obtenir **1** sous forme d'aiguilles blanches avec un rendement global de 87% (138,9g).

$R_f = 0.74$ (Chex/AcOEt 4:1)

$T_{fus} = 109-111^{\circ}C$, littérature 107-109°C

$[\alpha]_D = -198$ (c = 2; acétone), littérature -204 (c = 2,24; acétone)

$^1H\ NMR$ (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.59 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.12 (td, $J = 10.7, 4.5$ Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.31-2.24 (m, 1H), 2.19-2.06 (m, 1H), 1.72-1.61 (m, 2H), 1.54-1.41 (m, 1H), 1.39-1.30 (m, 1H), 1.21 (dd, $J = 23.2, 12.1$ Hz, 1H), 1.10-1.01 (m, 1H), 0.95 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.92-0.79 (m, 4H), 0.71 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).

(Rs)-méthyl-*p*-tolylsulfoxyde **2**

Dans un ballon bicol de 500mL, les copeaux de Mg (4,18g; 1,2éq.) sont flambés sous vide puis mis en solution dans 100mL d' Et_2O fraîchement distillé sous Ar. Dans une ampoule à addition de 250mL, CH_3I (11,60mL; 1,3éq.) est solubilisé dans 100mL d' Et_2O puis ajouté au goutte-à-goutte sur la suspension de Mg à température ambiante de sorte à entretenir le reflux tout au long de l'addition. En fin d'addition, le milieu est chauffé au gun jusqu'à disparition du Mg. La solution de CH_3MgI est canulée à 0°C sur une solution de **1** solubilisé dans 150mL de toluène. Après 2h d'agitation à TA, le milieu est hydrolysé avec une solution saturée de NH_4Cl . Les phases sont séparées puis la phase aqueuse est extraite avec Et_2O puis AcOEt. Les phases organiques sont réunies, séchées sur $MgSO_4$ puis concentrées. Le brut est purifié par chromatographie sur silice (Et_2O /AcOEt 1:0 puis 0:1) puis recristallisé dans du *n*-hexane pour fournir **2** sous la forme d'un solide blanc avec un rendement de 88% (19,39g).

$R_f = 0.20$ (Chex/AcOEt 1:1)

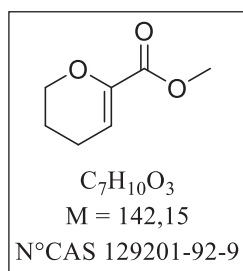
$T_{fus} = 74-76^{\circ}C$, littérature 75-76°C

$[\alpha]_D = +179$ (c = 1; $CHCl_3$), littérature +192 (c = 1,2; $CHCl_3$)

HRMS (ESI+) m/z pour $[M+H]$ calculée 155.0531; trouvée 155.0531

IR (sec, cm^{-1}) 2994, 2906, 1492, 1085, 1043 (S-O), 969, 814.

$^1H\ NMR$ (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.53 (partie AB, d, $J = 8.1$ Hz, 2H, H_2), 7.32 (partie AB, d, $J = 8.1$ Hz, 2H, H_3), 2.69 (s, 3H, H_1), 2.41 (s, 3H, H_4).

3,4-dihydro-2H-pyran-6-carboxylate de méthyle **3**

Dans un ballon bicol de 100mL préalablement flambé, le 3,4-dihydropyrane (3,0mL; 1éq.) est solubilisé sous Ar dans 50mL de THF anhydre. *t*BuLi (1,7M dans le pentane; 25,0mL; 1,3éq.) est canulé sur la solution à -78°C.

Après 30min d'agitation, la solution d'anion lithié est canulée sur une solution de chloroformate de méthyle (7,6mL; 3éq.) solubilisé sous Ar dans 50mL de THF anhydre à -78°C.

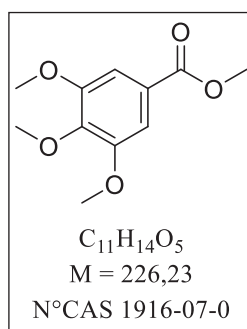
Après 3h d'agitation jusqu'à -40°C, le milieu est hydrolysé avec une solution saturée de NH_4Cl .

Les phases sont séparées puis la phase aqueuse est extraite avec AcOEt. Les phases organiques sont réunies, séchées sur $MgSO_4$ puis concentrées. Le brut est purifié par chromatographie sur silice (Chex/AcOEt 9:1) pour fournir **3** sous la forme d'une huile incolore avec un rendement de 36% (1,07g).

IR (sec, cm^{-1}) 2953, 1728 (C=O), 1647, 1438, 1302, 1264, 1109.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.05 (t, $J = 4.1$ Hz, 1H), 4.10-4.07 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.19-2.14 (m, 2H), 1.88-1.80 (m, 2H).

^{13}C NMR{ 1H } (75 MHz, $CDCl_3$) δ 163.56 (qt), 144.30 (qt), 111.55 (+), 66.77 (-), 52.17 (+), 21.54 (-), 20.70 (-).

3,4,5-triméthoxybenzoate de méthyle **4**

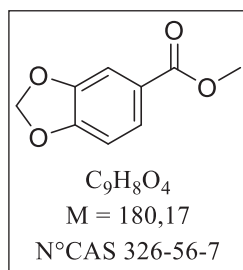
Dans un ballon de 100mL l'acide gallique (5,00g; 1éq.), K_2CO_3 (17,90g; 4,4éq.) et l'iodure de tétrabutylammonium (109mg; 0,3éq.) sont mis en solution dans 38mL d'acétone.

Le diméthylsulfate (13,4mL; 4,8éq.) est ajouté.

Après 1 nuit d'agitation à 60°C, le milieu est filtré sur un entonnoir Büchner. Le filtrat est concentré sous vide pour fournir **4** sous la forme d'un solide blanc cassé avec un rendement de 99% (6,58g).

R_f = 0.71 (Chex/AcOEt 1:1)

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30 (s, 2H), 3.91 (s, 12H).

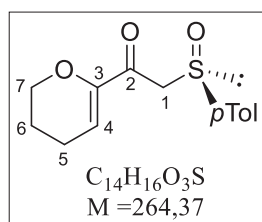
1,3-benzodioxole-5-carboxylate de méthyle **5**

Dans un ballon de 100mL, l'acide pipéronylique (3,15g; 1éq.) est mis en solution dans 40mL de MeOH. Le chlorure de triméthylsilyle (6,00mL; 2,5éq.) est ajouté à TA.

Après 2h d'agitation à reflux (70°C), le milieu est concentré sous vide pour fournir **5** sous la forme d'un solide blanc avec un rendement quantitatif (3,41g).

R_f = 0.78 (Chex/AcOEt 1:1)

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.64 (dd, $J = 8.2, 1.7$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.03 (s, 2H), 3.87 (s, 3H).

(*R_S*)-1-(3,4-dihydro-2H-pyran-6-yl)-2-(*p*-tolylsulfinyl)éthanone 6

Dans un ballon bicol de 50mL préalablement flambé, la DIPA (1,18mL; 2,15éq.) est solubilisée sous Ar dans 10mL de THF anhydre. Le *n*-BuLi (1,41M dans hexanes; 6,00mL; 2,15éq.) est ajouté à -40°C puis le milieu est agité 30 min. Le (*R*)-MpTSO (1,24g; 2,05éq.) est solubilisé sous Ar dans 6mL de THF anhydre puis canulé sur la solution de LDA à -40°C. Après 2h d'agitation, **3** (561mg; 1éq.) est solubilisé sous Ar dans 4mL de THF anhydre puis canulé sur le milieu réactionnel à -78°C. Après 1 nuit d'agitation jusqu'à 0°C, le milieu est hydrolysé avec une solution saturée de NH₄Cl.

Les phases sont séparées puis la phase aqueuse est extraite avec AcOEt. La phase aqueuse est traitée avec une solution H₂SO₄ à 10% puis réextraite avec AcOEt. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄ puis concentrées. Le brut est purifié par chromatographie sur silice (Chex/AcOEt 6:4) pour fournir **6** sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 94% (976mg).

R_f = 0.37 (Chex/AcOEt 2:6)

T_{fus} = 54-56°C

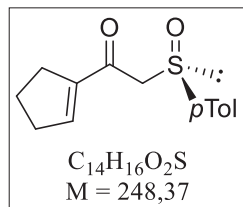
[α]_D = +139 (c = 1; CHCl₃)

HRMS (ESI⁺) m/z pour [M+H] calculée 265.0898 ; trouvée 265.0901

IR (sec, cm⁻¹) 2926, 2874, 1674 (C=O), 1623 (C=C), 1265 (C-O), 1083, 1045 (S-O), 1004, 915, 808

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.56 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_{arom}), 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H_{arom}), 6.00 (t, *J* = 4.3 Hz, 1H, H₄), 4.22 (partie AB, d, Δ*v* = 83.8 Hz, *J* = 13.6 Hz, 1H, H₁), 4.07-3.98 (m, 2H, H₇), 3.94 (partie AB, d, Δ*v* = 83.8 Hz, *J* = 13.6 Hz, 1H, H₁), 2.41 (s, 3H, Me du pTol), 2.24-2.14 (m, 2H, H₅), 1.87-1.75 (m, 2H, H₆).

¹³C NMR {¹H} (75 MHz, CDCl₃) δ 187.49 (qt, C₂), 150.88 (qt, C₃), 142.19 (qt, C_{arom}), 140.42 (qt, C_{arom}), 130.09 (+, C_{arom}), 124.49 (+, C_{arom}), 112.91 (+, C₄), 66.56 (-, C₇ ou C₁), 65.16 (-, C₇ ou C₁), 21.59 (+, Me du pTol), 21.40 (-, C₅), 20.95 (-, C₆).

(*R_S*)-1-cyclopentényl-2-(*p*-tolylsulfinyl)éthanone 7

Dans un ballon bicol de 100mL préalablement flambé, la DIPA (1,43mL; 2,1éq.) est solubilisée sous Ar dans 12mL de THF anhydre. Le *n*-BuLi (1,41M dans hexanes; 7,23mL; 2,1éq.) est ajouté à -40°C puis le milieu est agité 30 min. Le (*R*)-MpTSO (1,5g; 2éq.) est solubilisé sous Ar dans 8mL de THF anhydre puis canulé sur la solution de LDA à -40°C. Après 1h30 d'agitation, le cyclopent-1-ènecarboxylate de méthyle (614mg; 1éq.) sous forme d'un liquide marron est solubilisé sous Ar dans 5mL de THF

anhydre puis canulé sur le milieu réactionnel à -78°C. Après 1 nuit d'agitation jusqu'à 0°C, le milieu est hydrolysé avec une solution saturée de NH₄Cl. Les phases sont séparées puis la phase aqueuse est extraite avec AcOEt. La phase aqueuse est traitée avec une solution H₂SO₄ à 10% puis réextraite avec AcOEt. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄ puis concentrées. Le brut est purifié par chromatographie sur silice (Chex/AcOEt 6:4) pour fournir **7** sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 95% (1,15g).

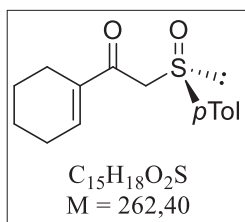
R_f = 0.34 (Chex/AcOEt 1:1)

[α]_D = +180 (c = 1; CHCl₃)

HRMS (ESI⁺) m/z pour [M+H] calculée 249.0949 ; trouvée 249.0954

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.75-6.72 (m, 1H), 4.07 (AB Δ*v* = 91.7 Hz, *J* = 13.3 Hz, 2H), 2.54-2.47 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.93-1.83 (m, 2H).

¹³C NMR {¹H} (75 MHz, CDCl₃) δ 188.97 (qt), 148.59 (+), 146.09 (qt), 142.16 (qt), 140.24 (qt), 130.07 (+), 124.30(+), 66.38 (-), 34.46 (-), 30.47 (-), 22.76 (-), 21.55 (+).

(*R_S*)-1-cyclohexényl-2-(*p*-tolylsulfinyl)éthanone 8

Dans un ballon bicol de 50mL préalablement flambé, la DIPA (4,15mL; 2,1éq.) est solubilisée sous Ar dans 35mL de THF anhydre. Le *n*-BuLi (1,41M dans hexanes; 21,00mL; 2,1éq.) est ajouté à -40°C puis le milieu est agité 30 min. Le (*R*)-MpTSO (4,41g; 2éq.) est solubilisé sous Ar dans 20mL de THF anhydre puis canulé sur la solution de LDA à -40°C. Après 1h30 d'agitation, le cyclohex-1-énecarboxylate de méthyle (2,00g; 1éq.) est solubilisé sous Ar dans 15mL de THF anhydre puis canulé sur le milieu réactionnel à -78°C. Après 1 nuit d'agitation jusqu'à 0°C, le milieu est

hydrolysé avec une solution saturée de NH₄Cl. Les phases sont séparées puis la phase aqueuse est extraite avec AcOEt. La phase aqueuse est traitée avec une solution H₂SO₄ à 10% puis réextraite avec AcOEt. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄ puis concentrées. Le brut est purifié par chromatographie sur silice (Chex/AcOEt 6:4) pour fournir **8** sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 78% (2,93g).

R_f = 0.37 (Chex/AcOEt 1:1)

T_{fus} = 80-82°C

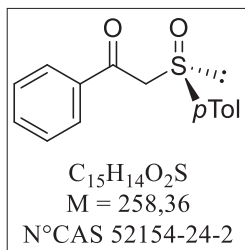
[α]_D = +188 (c = 1; CHCl₃)

HRMS (ESI+) m/z pour **[M+H]** calculée 263.1106 ; trouvée 263.1107

IR (sec, cm⁻¹) 2934, 2861, 1649 (C=O), 1629 (C=C), 1275, 1250, 1041 (S-O), 814.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.87-6.84 (m, 1H), 4.09 (AB Δν = 102.1 Hz, *J* = 13.6, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.27-2.19 (m, 2H), 2.18-2.11 (m, 2H), 1.61-1.51 (m, 2H).

¹³C NMR{¹H} (75 MHz, CDCl₃) δ 191.77 (qt), 144.95 (+), 142.11 (qt), 140.38 (qt), 139.91 (qt), 130.07 (+), 124.40 (+), 65.03 (-), 26.53 (-), 22.94 (-), 21.57 (+), 21.35 (-).

(*R_S*)-1-phényl-2-(*p*-tolylsulfinyl)éthanone 9

Dans un ballon bicol de 100mL préalablement flambé, la DIPA (2,94mL; 2,1éq.) est solubilisée sous Ar dans 10mL de THF anhydre. Le *n*-BuLi (1,36M dans hexanes; 15,50mL; 2,1éq.) est ajouté à -40°C puis le milieu est agité 30 min. Le (*R*)-MpTSO (1,54g; 1éq.) est solubilisé sous Ar dans 10mL de THF anhydre puis canulé sur la solution de LDA à -40°C. Après 2h d'agitation, le benzoate de méthyle (1,36mg; 1éq.) est solubilisé sous Ar dans 5mL de THF anhydre puis canulé sur le milieu réactionnel à -78°C. Après 1 nuit d'agitation jusqu'à 0°C, le milieu est hydrolysé avec une solution saturée de NH₄Cl. Les phases sont séparées puis la phase aqueuse est extraite avec

AcOEt. La phase aqueuse est traitée avec une solution H₂SO₄ à 10% puis réextraite avec AcOEt. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄ puis concentrées. Le brut est purifié par chromatographie sur silice (Chex/AcOEt 7:3) pour fournir **9** sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 82% (2,12g).

R_f = 0.47 (Chex/AcOEt 1:1)

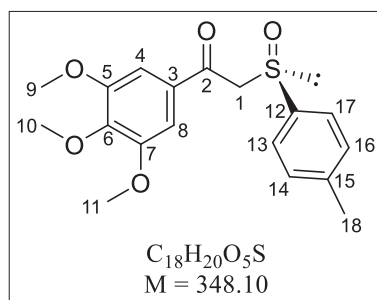
T_{fus} = 83-85°C, *littérature* 81-83°C

[α]_D = +179 (c = 1; CHCl₃), *littérature* +179 (c = 1; CHCl₃)

HRMS (ESI+) m/z pour **[M+H]** calculée 259.0793; trouvée 259.0796

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.62-7.56 (m, 3H), 7.48-7.48 (m, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.41 (AB Δν = 85.9 Hz, *J* = 14.1 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H).

¹³C NMR{¹H} (75 MHz, CDCl₃) δ 191.55 (qt), 142.36 (qt), 140.22 (qt), 136.24 (qt), 134.25 (+), 130.19 (+), 128.97 (+), 128.95 (+), 124.47 (+), 66.28 (-), 21.61 (+).

(*R*_S)-2-(*p*-tolylsulfinyl)-1-(3,4,5-triméthoxyphényl)éthan-1-one **10**

Dans un ballon bicol de 250mL préalablement flambé, la DIPA (3,30mL; 2,1éq.) est solubilisée sous Ar dans 20mL de THF anhydre. Le *n*-BuLi (1,28M dans hexanes; 18,0mL; 2,1éq.) est ajouté à -40°C puis le milieu est agité 30 min. Le (*R*)-MpTSO (1,72g; 1éq.) est solubilisé sous Ar dans 20mL de THF anhydre puis canulé sur la solution de LDA à -40°C. Après 1h d'agitation, le 3,4,5-triméthoxybenzoate de méthyle (2,53g; 1éq.) est solubilisé sous Ar dans 20mL de THF anhydre puis canulé sur le milieu réactionnel à -78°C. Après 1h30 d'agitation à -78°C, le milieu est hydrolysé avec une solution saturée de NH₄Cl. Les phases sont séparées

puis la phase aqueuse est extraite avec AcOEt. La phase aqueuse est traitée avec une solution H₂SO₄ à 10% puis réextraite avec AcOEt. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄ puis concentrées. Le brut est purifié par chromatographie sur silice (Chex/AcOEt 5:5) pour fournir **10** sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 86% (3,35g).

R_f = 0.17 (Chex/AcOEt 1:1)

T_{fus} = 117-119°C

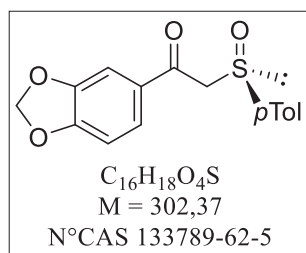
[α]_D = +155 (c = 1; CHCl₃)

HRMS (ESI⁺) m/z pour [M+H] calculée 349,1110; trouvée 349,1109

IR (sec, cm⁻¹) 3017, 2934, 2838, 1652, 1583, 1418, 1335, 1231, 1131, 994, 768, 618, 496, 465.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.57 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, H₁₃+H₁₇), 7.31 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H₁₄+H₁₆), 7.13 (s, 2H, H₄+H₈), 4.38 (AB Δν = 74.9 Hz, *J* = 13.4 Hz, 2H, H₁), 3.92 (s, 3H, H₁₀), 3.89 (s, 6H, H₉+H₁₁), 2.40 (s, 3H, H₁₈).

¹³C NMR{¹H} (75 MHz, CDCl₃) δ 190.24 (qt, C₂), 153.22 (qt, C₅+C₇), 143.68 (qt), 142.39 (qt), 140.10 (qt), 131.42 (qt), 130.19 (C₁₃+C₁₇), 124.50 (C₁₄+C₁₆), 106.64 (C₄+C₈), 66.25 (C₁), 61.14 (C₁₀), 56.52 (C₉+C₁₁), 21.61 (C₁₈).

(*R*_S)-1-[3',4'-(méthylènedioxy)phényl]-2-(*p*-tolylsulfinyl)éthanone **11**

Dans un ballon bicol de 250mL préalablement flambé, la DIPA (5,60mL; 2,1éq.) est solubilisée sous Ar dans 30mL de THF anhydre. Le *n*-BuLi (1,28M dans hexanes; 15,50mL; 2,1éq.) est ajouté à -40°C puis le milieu est agité 30 min. Le (*R*)-MpTSO (2,94g; 1éq.) est solubilisé sous Ar dans 30mL de THF anhydre puis canulé sur la solution de LDA à -40°C. Après 2h d'agitation, le 1,3-benzodioxole-5-carboxylate de méthyle (3,39mg; 1éq.) est solubilisé sous Ar dans 30mL de THF anhydre puis canulé sur le milieu réactionnel à -78°C. Après 2h d'agitation à -78°C, le milieu est hydrolysé avec une solution saturée de NH₄Cl. Les phases

sont séparées puis la phase aqueuse est extraite avec AcOEt. La phase aqueuse est traitée avec une solution H₂SO₄ à 10% puis réextraite avec AcOEt. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄ puis concentrées. Le brut est purifié par chromatographie sur silice (Chex/AcOEt 9:1) pour fournir **11** sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 82% (4,69g).

R_f = 0.40 (Chex/AcOEt 1:1)

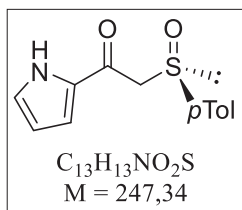
T_{fus} = 122-124°C

[α]_D = +196 (c = 1; CHCl₃)

HRMS (ESI⁺) m/z pour [M+H] calculée 303.0691 ; trouvée 303.0694

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.57 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.31 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.84 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 4.32 (AB Δν = 87.0 Hz, *J* = 13.8 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H).

¹³C NMR{¹H} (75 MHz, CDCl₃) δ 189.35 (qt), 152.88 (qt), 148.55 (qt), 142.26 (qt), 140.26 (qt), 131.25 (qt), 130.13 (+), 126.16 (+), 124.41 (+), 108.25 (+), 108.13 (+), 102.25 (-), 66.15 (-), 21.57 (+).

(R_S)-1-(1H-pyrrol-2-yl)-2-(*p*-tolylsulfinyl)éthan-1-one **12**

Dans un ballon bicol de 100mL préalablement flambé, la DIPA (2,50mL; 3,1éq.) est solubilisée sous Ar dans 15mL de THF anhydre. Le *n*-BuLi (1,28M dans hexanes; 14,0mL; 3,1éq.) est ajouté à -40°C puis le milieu est agité 30 min. Le (*R*)-MpTSO (890mg; 1éq.) est solubilisé sous Ar dans 15mL de THF anhydre puis canulé sur la solution de LDA à -40°C. Après 1h d'agitation, le pyrrol-2-carboxylate de méthyle (722mg; 1éq.) est solubilisé sous Ar dans 5mL de THF anhydre puis canulé sur le milieu réactionnel à -78°C. Après 4h d'agitation jusqu'à -40°C, le milieu est hydrolysé avec une solution saturée de NH₄Cl. Les phases sont séparées puis la phase aqueuse est extraite avec AcOEt. La phase aqueuse est traitée avec une solution H₂SO₄ à 10% puis réextraite avec AcOEt. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄ puis concentrées. Le brut est purifié par lavage avec Et₂O pour fournir **12** sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 63% (894mg).

R_f = 0.16 (Chex/AcOEt 1:1)

T_{fus} = 154-156°C (décomposition)

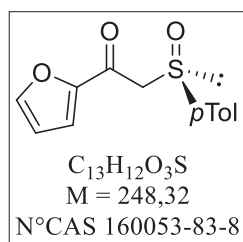
[α]_D = +173 (c = 1; CHCl₃)

HRMS (ESI+) m/z pour [M+H] calculée 248.0745 ; trouvée 248.0743

IR (sec, cm⁻¹) 3260, 1633, 1610, 1400, 1380, 1142, 1100, 1039, 1014, 926, 750, 621, 495, 462.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.94 (bs, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.08 (bs, 1H), 6.90 (bs, 1H), 6.27-6.25 (m, 1H), 4.18 (AB Δ*v* = 118.0 Hz, *J* = 13.0 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H).

¹³C NMR{¹H} (101 MHz, CDCl₃) δ 179.73 (qt), 142.29 (qt), 140.00 (qt), 132.03 (qt), 130.13 (+), 127.01 (+), 124.38 (+), 119.28 (+), 111.59 (+), 65.86 (-), 21.58 (+).

(*R_S*)-1-(furan-2-yl)-2-(*p*-tolylsulfinyl)éthan-1-one 13

Dans un ballon bicol de 100mL préalablement flambé, la DIPA (2,4mL; 2,1éq.) est solubilisée sous Ar dans 15mL de THF anhydre. Le *n*-BuLi (0,85M dans hexanes; 20,0mL; 2,1éq.) est ajouté à -40°C puis le milieu est agité 30 min. Le (*R*)-*Mp*TSO (1,25g; 1éq.) est solubilisé sous Ar dans 15mL de THF anhydre puis canulé sur la solution de LDA à -40°C. Après 2h d'agitation, le furanyl-2-carboxylate de méthyle (1,02g; 1éq.) est solubilisé sous Ar dans 10mL de THF anhydre puis canulé sur le milieu réactionnel à -78°C. Après 1h d'agitation jusqu'à -40°C, le milieu est hydrolysé avec une solution saturée de NH₄Cl. Les phases sont séparées puis la phase aqueuse est extraite avec AcOEt. La phase aqueuse est traitée avec une solution H₂SO₄ à 10% puis réextraite avec AcOEt. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄ puis concentrées. Le brut est purifié par chromatographie sur silice (Chex/AcOEt 3:7) puis par lavage avec Et₂O pour fournir **13** sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 25% (500mg).

R_f = 0.20 (Chex/AcOEt 1:1)

T_{fus} = 110-112°C, *littérature* 118-119°C

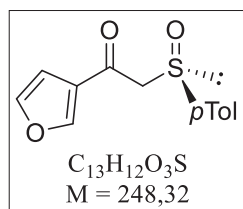
[α]_D = +224 (c = 1; CHCl₃), *littérature* +208 (c = 1,13; CHCl₃)

HRMS (ESI⁺) m/z pour [M+H] calculée 249.0585; trouvée 249.0584

IR (sec, cm⁻¹) 3112, 1642, 1464, 1401, 1313, 1085, 1059, 1040, 995, 915, 785, 514, 491, 469.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 6.54-6.53 (m, 1H), 4.23 (AB Δ*v* = 98.4 Hz, *J* = 13.1 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H).

¹³C NMR{¹H} (101 MHz, CDCl₃) δ 179.18 (qt), 152.40 (qt), 147.88 (+), 142.37 (qt), 139.95 (qt), 130.13 (+), 124.30 (+), 119.88 (+), 113.03 (+), 65.66 (-), 21.56 (+).

(*R_S*)-1-(furan-3-yl)-2-(*p*-tolylsulfinyl)éthan-1-one 14

Dans un ballon bicol de 100mL préalablement flambé, la DIPA (2,1mL; 2,1éq.) est solubilisée sous Ar dans 15mL de THF anhydre. Le *n*-BuLi (0,53M dans hexanes; 28,0mL; 2,1éq.) est ajouté à -40°C puis le milieu est agité 30 min. Le (*R*)-*Mp*TSO (1,10g; 1éq.) est solubilisé sous Ar dans 10mL de THF anhydre puis canulé sur la solution de LDA à -40°C. Après 2h d'agitation, le furanyl-3-carboxylate d'éthyle (1,00g; 1éq.) est solubilisé sous Ar dans 10mL de THF anhydre puis canulé sur le milieu réactionnel à -78°C. Après 2h d'agitation jusqu'à -40°C, le milieu est hydrolysé avec une solution saturée de NH₄Cl. Les phases sont séparées puis la phase aqueuse est extraite avec AcOEt. La phase aqueuse est traitée avec une solution H₂SO₄ à 10% puis réextraite avec AcOEt. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄ puis concentrées. Le brut est purifié par chromatographie sur silice (Chex/AcOEt 1:1) puis par lavage avec Et₂O pour fournir **14** sous forme d'un solide blanc cassé avec un rendement de 26% (460mg).

R_f = 0.42 (Chex/AcOEt 1:1)

T_{fus} = 113-115°C

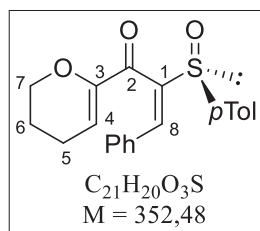
[α]_D = +225 (c = 1; CHCl₃)

HRMS (ESI⁺) m/z pour [M+H] calculée 249.0585; trouvée 249.0587

IR (sec, cm⁻¹) 3120, 2033, 1669, 1653, 1322, 1158, 1029, 1015, 871, 786, 770, 600, 497, 463.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.443-7.40 (m, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.72 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 4.11 (dd, *J* = 57.4, 13.2 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H).

¹³C NMR{¹H} (75 MHz, CDCl₃) δ 185.20 (qt), 149.56 (+), 144.69 (+), 142.41 (qt), 139.80 (qt), 130.19 (+), 128.16 (qt), 124.27 (+), 108.60 (+), 67.47 (-), 21.57 (+).

(*S,S,E*)-1-(3,4-dihydro-2*H*-pyran-6-yl)-3-phényl-2-(*p*-tolylsulfinyl)prop-2-én-1-one **15**

Dans un ballon de 50mL, **6** (990mg; 1éq.) est solubilisé dans 17mL d'ACN. Le benzaldéhyde (410μL; 1,2éq.) et la pipéridine (400μL; 1,2éq.) sont ajoutés. Après 2 jours d'agitation à TA, le milieu est concentré sous vide. Le solide obtenu est solubilisé dans 15mL de DCM puis CH₃I (0,70mL; 3,3éq.) est ajouté. Après 1 nuit d'agitation à TA, le milieu est concentré sous vide. Le brut est purifié par chromatographie sur silice (DCM/AcOEt 95:5) pour fournir **15** sous forme d'une huile jaune avec un rendement de 64% (774mg).

R_f = 0.56 (Chex/AcOEt 1:1)

[α]_D = +184 (c = 1; CHCl₃)

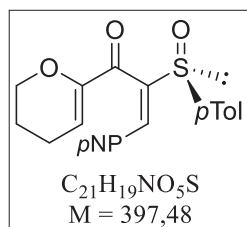
HRMS (ESI+) m/z pour **[M+H]** calculée 353.1211; trouvée 353.1208

IR (sec, cm⁻¹) 2924, 1647 (C=O), 1620 (C=C), 1084 (C-O), 1055 (S-O), 809, 693

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_{arom}), 7.43 (s, 1H, H₈), 7.29-7.23 (m, 5H, H_{arom}), 7.20 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, H_{arom}), 5.51 (t, *J* = 4.3 Hz, 1H, H₄), 3.77-3.70 (m, 2H, H₇), 2.32 (s, 3H, Me du pTol), 1.82-1.72 (m, 2H, H₅), 1.55-1.46 (m, 2H, H₆).

¹³C NMR {¹H} (75 MHz, CDCl₃) δ 188.05 (C₂), 151.02 (qt), 143.92 (qt), 142.40 (qt), 138.76 (qt), 134.51 (C₈), 133.57 (qt), 130.02 (C_{arom}), 129.77 (C_{arom}), 129.74 (C_{arom}), 128.76 (C_{arom}), 125.63 (C_{arom}), 118.30 (C₄), 66.41 (C₇), 21.61 (Me du p-Tol), 21.09 (C₆+C₅).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 188.05 (dd, ³*J*_{C2-H8} = 10.0 Hz, ³*J*_{C2-H4} = 4.2 Hz).

(*S,S,E*)-1-(3,4-dihydro-2*H*-pyran-6-yl)-3-(4-nitrophényl)-2-(*p*-tolylsulfinyl)prop-2-én-1-one **16**

Dans un ballon de 50mL, **6** (793mg; 1éq.) est solubilisé dans 15mL d'ACN. Le 4-nitrobenzaldéhyde (499mg; 1,1éq.) et la pipéridine (0,33mL; 1,1éq.) sont ajoutés. Après 4 jours d'agitation à TA, le milieu est concentré sous vide. Le solide obtenu est solubilisé dans 15mL de DCM puis CH₃I (1,12mL; 6éq.) est ajouté. Après 48h d'agitation à TA, le milieu est concentré sous vide. Le brut est purifié par chromatographie sur silice (DCM/AcOEt 95:5) pour fournir **16** sous forme d'un solide jaune clair avec un rendement de 62% (738mg).

R_f = 0.53 (Chex/AcOEt 1:1)

T_{fus} = 139-141°C

[α]_D = +211 (c = 1; CHCl₃)

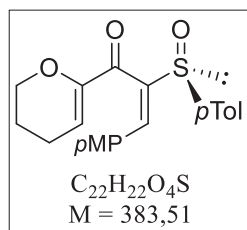
HRMS (ESI+) m/z pour **[M+H]** calculée 398.1062; trouvée 398.1060

IR (sec, cm⁻¹) 2957, 1638 (C=O), 1616, 1594, 1521, 1344, 1088, 1060 (S-O), 508.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.17 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H ; H_{arom}), 7.49 (dd, *J* = 9.8, 8.4 Hz, 5H, H_{arom}+H₈), 7.27 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, H_{arom}), 5.58 (t, *J* = 4.3 Hz, 1H, H₄), 3.84-3.72 (m, 2H, H₇), 2.38 (s, 3H), 1.95-1.77 (m, 2H, H₅), 1.64-1.52 (m, 2H, H₆).

¹³C NMR {¹H} (75 MHz, CDCl₃) δ 187.23 (qt), 150.84 (qt), 148.85 (qt), 148.00 (qt), 142.96 (qt), 139.90 (qt), 137.90 (qt), 130.75 (+), 130.21 (+), 130.20 (+), 125.68 (+), 123.99 (+), 118.47 (+), 66.49 (-), 21.65 (+), 21.65 (-), 21.09 (-).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 187.23 (dd, ³*J*_{C2-H8} = 10.0 Hz, ³*J*_{C2-H4} = 4.6 Hz).

(S,S,E)-1-(3,4-dihydro-2*H*-pyran-6-yl)-3-(4-méthoxyphényl)-2-(*p*-tolylsulfinyl)prop-2-én-1-one **17**

Dans un ballon de 10mL, **6** (155mg; 1éq.) est solubilisé dans 2mL d'ACN. Le 4-méthoxybenzaldéhyde (88mg; 1,1éq.) et la pipéridine (0,06mL; 1,1éq.) sont ajoutés. Après 4 jours d'agitation à TA, le milieu est concentré sous vide. Le solide obtenu est solubilisé dans 2mL de DCM puis CH_3I (0,11mL; 3eq) est ajouté. Après 24h d'agitation à TA, le milieu est concentré sous vide. Le brut est purifié par chromatographie sur silice (DCM/AcOEt 95:5) pour fournir **17** sous forme d'une huile jaune avec un rendement de 46% (104mg).

Rf = 0.43 (Chex/AcOEt 1:1)

[α]_D = +123 (c = 1; $CHCl_3$)

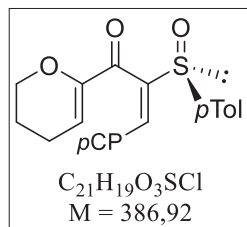
HRMS (ESI+) m/z pour **[M+H]** calculée 383.1317; trouvée 383.1317

IR (sec, cm^{-1}) 2025, 1647, 1622, 1601 (C=O), 1511, 1255, 1176, 1084, 1055 (S-O), 752, 503.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.50 (d, J = 8.1 Hz, 6H), 7.39 (s, 1H), 7.30-7.23 (m, 4H), 6.82 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 5.66 (t, J = 4.3 Hz, 1H), 3.86 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.93-1.86 (m, 2H), 1.69-1.57 (m, 2H).

^{13}C NMR{ 1H } (75 MHz, $CDCl_3$) δ 188.27 (qt), 160.98 (qt), 151.22 (qt), 142.22 (qt), 140.94 (qt), 138.99 (qt), 134.61 (+), 131.75 (+), 129.96 (+), 126.03 (q), 125.55 (+), 118.53 (+), 114.21 (+), 66.47 (-), 55.48 (+), 21.61 (+), 21.15 (-), 21.15 (-).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 188.27 (dd, $^3J_{C2-H8}$ = 10.1 Hz, $^3J_{C2-H4}$ = 4.6 Hz).

(S,S,E)-1-(3,4-dihydro-2*H*-pyran-6-yl)-3-(4-chlorophényl)-2-(*p*-tolylsulfinyl)prop-2-én-1-one **18**

Dans un ballon de 50mL, **6** (793mg; 1éq.) est solubilisé dans 15mL d'ACN. Le 4-chlorobenzaldéhyde (422mg; 1éq.) et la pipéridine (300 μ L; 1éq.) sont ajoutés. Après 4 jours d'agitation à TA, le milieu est concentré sous vide. Le solide obtenu est solubilisé dans 15mL de DCM puis CH_3I (0,56mL; 3eq) est ajouté. Après 24h d'agitation à TA, le milieu est concentré sous vide. Le brut est purifié par chromatographie sur silice (DCM/AcOEt 96:4) pour fournir **18** sous forme d'un solide beige avec un rendement de 45% (521mg).

Rf = 0.72 (Chex/AcOEt 1:1)

T_{fus} = 93-95°C

[α]_D = +164 (c = 1; $CHCl_3$)

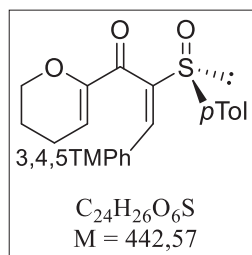
HRMS (ESI+) m/z pour **[M+H]** calculée 387.0822; trouvée 387.0820

IR (sec, cm^{-1}) 2989, 2923, 1643, 1620, 1489, 1085, 1066, 1051, 923, 808.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.25-7.20 (m, 3H), 5.54 (t, J = 4.3 Hz, 1H), 3.81-3.72 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.90-1.74 (m, 2H), 1.61-1.47 (m, 2H).

^{13}C NMR{ 1H } (75 MHz, $CDCl_3$) δ 187.64 (qt), 150.80 (qt), 144.58 (qt), 142.41 (qt), 138.30 (qt), 135.60 (qt), 132.49 (+), 131.85 (qt), 130.78 (+), 129.91 (+), 128.88 (+), 125.44 (+), 118.39 (+), 66.31 (-), 21.47 (+), 20.95 (-), 20.89 (-).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 187.64 (dd, $^3J_{C2-H8}$ = 9.8 Hz, $^3J_{C2-H4}$ = 4.3 Hz).

(S,S,E)-1-(3,4-dihydro-2*H*-pyran-6-yl)-3-(3,4,5-triméthoxyphényl)-2-(*p*-tolylsulfinyl)prop-2-én-1-one **19**

Dans un ballon de 10mL, **6** (171mg; 1éq.) est solubilisé dans 2mL d'ACN. Le 3,4,5-triméthoxybenzaldéhyde (140mg; 1,1éq.) et la pipéridine (0,07mL; 1,1éq.) sont ajoutés. Après 4 jours d'agitation à TA, le milieu est concentré sous vide. Le solide obtenu est solubilisé dans 2mL de DCM puis CH_3I (0,12mL; 3eq) est ajouté. Après 24h d'agitation à TA, le milieu est concentré sous vide. Le brut est purifié par chromatographie sur silice (DCM/AcOEt 93:7) pour fournir **19** sous forme d'une solide jaune vif avec un rendement de 44% (126mg).

R_f = 0.36 (Chex/AcOEt 1:1)

T_{fus} = 41-43°C

[α]_D = +125 (c = 1; $CHCl_3$)

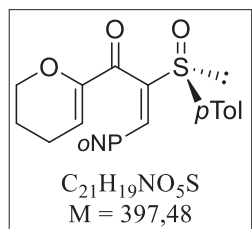
HRMS (ESI⁺) m/z pour [M+H] calculée 443.1528; trouvée 443.1530

IR (sec, cm^{-1}) 2934, 2838, 1650, 1621, 1579, 1505, 1328, 1240, 1123, 1084, 1055, 810, 503.

¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.54 (s, 2H), 5.57 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.79 (s, 6H), 2.35 (s, 3H), 1.91-1.83 (m, 2H), 1.65-1.51 (m, 2H).

¹³C NMR {¹H} (75 MHz, $CDCl_3$) δ 188.17 (qt), 153.15 (qt), 151.26 (qt), 143.01 (qt), 142.37 (qt), 139.39 (qt), 138.77 (qt), 134.44 (+), 129.97 (+), 128.88 (qt), 125.50 (+), 117.70 (+), 107.05 (+), 66.42 (-), 61.01 (+), 56.14 (+), 21.58 (+), 21.15 (-), 21.06 (-).

¹³C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 188.17 (dd, $^3J_{C2-H8}$ = 9.9 Hz, $^3J_{C2-H4}$ = 4.2 Hz).

(S,S,E)-1-(3,4-dihydro-2*H*-pyran-6-yl)-3-(2-nitrophényl)-2-(*p*-tolylsulfinyl)prop-2-én-1-one **20**

Dans un ballon de 25mL, **6** (148mg; 1éq.) est solubilisé dans 5,6mL d'ACN. Le 2-nitrobenzaldéhyde (93mg; 1,1éq.) et la pipéridine (0,06mL; 1,1éq.) sont ajoutés. Après 1,5 jour d'agitation à TA, le milieu est concentré sous vide. Le brut est purifié par chromatographie sur silice (DCM/AcOEt 95:5) pour fournir **20** sous forme d'un solide jaune clair avec un rendement de 56% (124mg).

R_f = 0.42 (Chex/AcOEt 1:1)

T_{fus} = 108-110°C

[α]_D = +219 (c = 1; $CHCl_3$)

HRMS (ESI⁺) m/z pour [M+H] calculée 398.1062; trouvée 398.1060

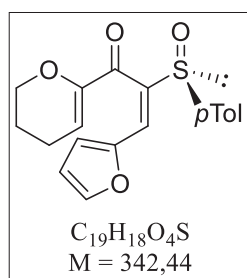
IR (sec, cm^{-1}) 3072, 2983, 2935, 2870, 1647 (C=O), 1616, 1526, 1342, 1085, 1061 (S-O), 494.

¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.16 (dd, *J* = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.56 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.49 (td, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 7.9 Hz 1H), 7.23 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.37 (t, *J* = 4.3 Hz, 1H), 3.61-3.51 (m, 2H), 1.67-1.62 (m, 2H), 1.38-1.32 (m, 2H).

¹³C NMR {¹H} (101 MHz, $CDCl_3$) δ 186.72 (qt), 150.92 (qt), 146.83 (qt), 146.59 (qt), 142.66 (qt), 138.64 (qt), 134.07 (+), 132.29 (+), 131.45 (+), 131.41 (qt), 130.16 (+), 129.73 (+), 125.74 (+), 125.07 (+), 117.11 (+), 66.22 (-), 21.60 (+), 20.85 (-), 20.85 (-).

¹³C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 186.72 (dd, $^3J_{C2-H8}$ = 9.6 Hz, $^3J_{C2-H4}$ = 4.0 Hz).

(*S,S,E*)-1-(3,4-dihydro-2*H*-pyran-6-yl)-3-(4-furan-2-yl)-2-(*p*-tolylsulfinyl)prop-2-én-1-one



Dans un ballon de 50mL, **6** (793mg; 1éq.) est solubilisé dans 15mL d'ACN. Le furfuraldéhyde (250μL; 1éq.) et la pipéridine (300μL; 1éq.) sont ajoutés. Après 4 jours d'agitation à TA, le milieu est concentré sous vide. Le brut est purifié par chromatographie sur silice (DCM/AcOEt 9:1) pour fournir **21** sous forme d'une huile jaune avec un rendement de 62% (643mg).

R_f = 0.36 (Chex/AcOEt 1:1)

[α]_D = +38 (c = 1; CHCl₃)

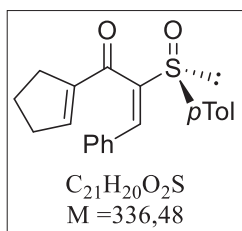
HRMS (ESI+) m/z pour **[M+H]** calculée 343.1004; trouvée 343.1005

IR (sec, cm⁻¹) 2926, 1651 (C=O), 1621 (C=C), 1084 (C-O), 1054 (S-O), 1015, 919, 809, 504.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.17 (s, 1H), 6.58 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 6.38 (dd, *J* = 3.4, 1.8 Hz, 1H), 5.63 (t, *J* = 4.3 Hz, 1H), 3.91 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.06-1.86 (m, 2H), 1.74-1.58 (m, 2H).

¹³C NMR{¹H} (75 MHz, CDCl₃) δ 186.93 (qt), 151.64 (qt), 149.15 (qt), 145.29 (+), 142.36 (qt), 140.18 (qt), 138.73 (qt), 129.93 (+), 125.40 (+), 120.49 (+), 117.73 (+), 115.74 (+), 112.22 (+), 66.44 (-), 21.49 (+), 21.20 (-), 21.05 (-).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 186.93 (dd, ³*J*_{C2-H8} = 9.6 Hz, ³*J*_{C2-H4} = 4.5 Hz).

(*S,S,E*)-1-cyclopentényl-3-phényl-2-(*p*-tolylsulfinyl)prop-2-én-1-one **22**

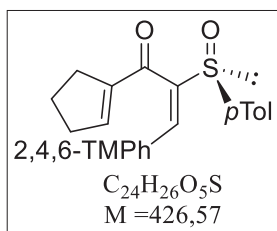
Dans un ballon de 50mL, **7** (574mg; 1éq.) est solubilisé dans 6mL de THF distillé. Le benzaldéhyde (0,47mL; 1,2éq.) et la pipéridine (229μL; 1,2éq.) sont ajoutés puis le milieu est agité à TA. Après 4j d'agitation, SiO₂ est ajouté au milieu. Après 30min d'agitation, le milieu est concentré sous vide puis purifié par chromatographie sur silice (Chex/AcOEt 92:8) pour fournir **22** sous forme d'une huile jaune avec un rendement de 38% (295mg).

R_f = 0.48 (Chex/AcOEt 1:1)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.26 (s, 5H), 7.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.19-6.16 (m, 1H), 2.36-2.28 (m, 5H), 2.17-2.07 (m, 2H), 1.67 (p, *J* = 7.6 Hz, 4H).

¹³C NMR{**¹H}** (75 MHz, CDCl₃) δ 190.77 (qt), 150.41 (+), 145.62 (qt), 144.82 (qt), 142.22 (qt), 138.78 (qt), 133.46 (qt), 132.43 (+), 129.84 (+), 129.55 (+), 129.50 (+), 128.64 (+), 125.33 (+), 33.95 (-), 29.95 (-), 22.80 (-), 21.49 (+).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 190.77 (dd, ³*J*_{C2-H8} = 9.0 Hz, ³*J*_{C2-H4} = 2.5 Hz).

(*S,S,E*)-1-cyclopentényl-2-(*p*-tolylsulfinyl)-3-(2,4,6-triméthoxyphényl)-prop-2-én-1-one **23**

Dans un ballon de 50mL, **7** (531mg; 1éq.) est solubilisé dans 8mL de THF distillé. Le 2,4,6-triméthoxybenzaldéhyde (419mg; 1éq.) et la pipéridine (212μL; 1,1éq.) sont ajoutés puis le milieu est agité à 60°C. Après 13j d'agitation, SiO₂ est ajouté au milieu. Après 30min d'agitation, le milieu est concentré sous vide puis purifié par chromatographie sur silice (Chex/AcOEt 3:7) pour fournir **23** sous forme d'un solide jaune avec un rendement de 35% (322mg).

R_f = 0.37 (Chex/AcOEt 1:1)

T_{fus} = 168-170°C (décomposition)

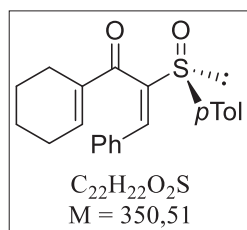
[α]_D = +255 (c = 1; CHCl₃)

HRMS (ESI⁺) m/z pour [M+H] calculée 427.1579; trouvée 427.1573

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.07-6.03 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.72 (s, 6H), 2.34 (s, 3H), 2.31-2.24 (m, 2H), 2.14-2.06 (m, 2H), 1.71-1.56 (m, 3H).

¹³C NMR{**¹H}** (75 MHz, CDCl₃) δ 189.97 (qt), 162.76 (qt), 159.05 (qt), 145.65 (+), 144.17 (qt), 141.62 (qt), 141.45 (qt), 140.73 (qt), 129.63 (+), 125.91 (+), 125.52 (+), 105.67 (qt), 90.38 (+), 55.50 (+), 55.42 (+), 33.76 (-), 30.15 (-), 23.11 (-), 21.56 (+).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 189.97 (dd, *J* = 9.8, 2.8 Hz).

(S_S,E)-1-cyclohexényl-3-phényl-2-(p-tolylsulfinyl)prop-2-én-1-one **24**

Dans un ballon de 25mL, **8** (496mg; 1éq.) est solubilisé dans 3mL de THF distillé. Le benzaldéhyde (230μL; 1,2éq.) et la pipéridine (220μL; 1,2éq.) sont ajoutés puis le milieu est agité à TA. Après 4j d'agitation, SiO₂ est ajouté au milieu. Après 30min d'agitation, le milieu est concentré sous vide puis purifié par chromatographie sur silice (Chex/AcOEt 92:8) pour fournir **24** sous forme d'une huile jaune avec un rendement de 51% (339mg).

R_f = 0.53 (Chex/AcOEt 1:1)

[α]_D = +200 (c = 1; CHCl₃)

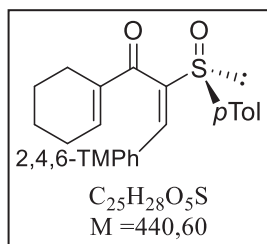
HRMS (ESI+) m/z pour [M+H] calculée 351.1419; trouvée 351.1418

IR (sec, cm⁻¹) 2930, 1625 (C=O), 1201, 1083, 1056 (S-O), 809, 693.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.30 – 7.22 (m, 7H), 6.41-6.38 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.16-1.91 (m, 2H), 1.87 – 1.78 (m, 2H), 1.46 – 1.22 (m, 4H).

¹³C NMR{¹H} (75 MHz, CDCl₃) δ 194.14 (qt), 147.39 (+), 144.93 (qt), 142.25 (qt), 138.82 (qt), 138.72 (qt), 133.58 (qt), 132.79 (+), 129.91 (+), 129.57 (+), 129.51 (+), 128.70 (+), 125.41 (+), 26.29 (-), 22.57 (-), 21.60 (-), 21.50 (+), 21.27 (-).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 194.14 (dd, ³*J*_{C2-H8} = 9.1 Hz, ³*J*_{C2-H4} = 7.9 Hz).

(S_S,E)-1-cyclohexényl-2-(p-tolylsulfinyl)-3-(2,4,6-triméthoxyphényl)prop-2-én-1-one **25**

Dans un ballon de 50mL, **8** (923mg; 1éq.) est solubilisé dans 18mL de THF distillé. Le 2,4,6-triméthoxybenzaldéhyde (826mg; 1,2éq.) et la pipéridine (350μL; 1éq.) sont ajoutés puis le milieu est agité à TA. Après 4j d'agitation, SiO₂ est ajouté au milieu. Après 30min d'agitation, le milieu est concentré sous vide puis lavé avec Et₂O distillé. Le brut est purifié par chromatographie sur silice (Chex/AcOEt 65:35) pour fournir **25** sous forme d'un solide blanc-jaune avec un rendement de 34% (520mg).

R_f = 0.35 (Chex/AcOEt 1:1)

T_{fus} = 158-160°C

[α]_D = +232 (c = 1; CHCl₃)

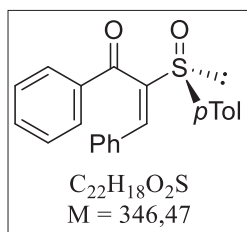
HRMS (ESI+) m/z pour [M+H] calculée 441.1736; trouvée 441.1738

IR (sec, cm⁻¹) 2939, 1601 (C=O), 1576 (C=C), 1204, 1130, 1038 (S-O), 820, 514.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.61 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.25-6.17 (m, 1H), 6.03 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.72 (s, 6H), 2.34 (s, 3H), 2.08-1.85 (m, 2H), 1.80-1.65 (m, 2H), 1.42-1.20 (m, 4H).

¹³C NMR{¹H} (75 MHz, CDCl₃) δ 193.32 (qt), 162.65 (qt), 159.06 (qt), 143.07 (+), 141.41 (qt), 140.55 (qt), 137.67 (qt), 129.61 (+), 125.99 (+), 125.87 (+), 105.65 (qt), 100.14 (qt), 90.36 (+), 55.52 (+), 55.49 (+), 26.03 (-), 22.70 (-), 21.90 (-), 21.66 (-), 21.57 (+).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 193.32 (dd, ³*J*_{C2-H8} = 9.8 Hz, ³*J*_{C2-H4} = 7.8 Hz).

(S_S,E)-1,3-diphényl-2-(p-tolylsulfinyl)prop-2-én-1-one **26**

Dans un ballon de 50mL, **9** (207mg; 1éq.) est solubilisé dans 8mL de DMC. Le benzaldéhyde (244μL; 1,1éq.) et la pipéridine (237μL; 1,1éq.) sont ajoutés puis le milieu est agité à TA. Après 24h d'agitation, AcOH (2ml; 44éq.) est ajouté au milieu. Après 15h d'agitation, le milieu est hydrolysé avec une solution aqueuse saturée de NaHSO₃. Les phases sont séparées puis la phase aqueuse est extraite avec AcOEt. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄ puis concentrées. Le brut est purifié par chromatographie sur silice (Chex/AcOEt 8:2) pour fournir **26** sous forme d'une huile légèrement jaune avec un rendement de 82% (228mg).

R_f = 0.32 (Chex/AcOEt 4:1)

[α]_D = +154 (c = 1; CHCl₃)

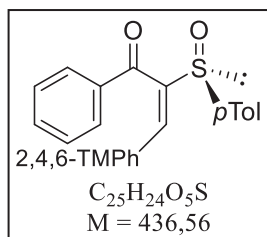
HRMS (ESI+) m/z pour [M+H] calculée 347.1106; trouvée 347.1105

IR (sec, cm⁻¹) 3054, 2972, 2923, 2857, 1634, 1595, 1448, 1228, 1085, 1052, 1017, 812, 716, 698, 690, 503, 474.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.64 (s, 1H), 7.55-7.47 (m, 4H), 7.39-7.33 (m, 1H), 7.25-7.12 (m, 9H), 2.27 (s, 3H).

¹³C NMR{¹H} (101 MHz, CDCl₃) δ 193.59 (qt), 144.60 (qt), 142.41 (qt), 138.66 (qt), 135.69 (qt), 133.99 (+), 133.87 (+), 132.99 (qt), 129.98 (+), 129.93 (+), 129.73 (+), 129.45 (+), 128.65 (+), 128.50 (+), 125.45 (+), 21.52 (+).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 193.58 (dt, ³J_{CO-H} = 9.6 Hz, ³J_{CO-Har} = 4.4 Hz).

(S_S,E)-1-phényl-2-(p-tolylsulfinyl)-3-(2,4,6-triméthoxyphényl)prop-2-én-1-one **27**

Dans un ballon de 50mL, **9** (1,02g; 1éq.) est solubilisé dans 15mL de THF distillé. Le 2,4,6-triméthoxybenzaldéhyde (851mg; 1,1éq.) et la pipéridine (430μL; 1,1éq.) sont ajoutés puis le milieu est agité à 50°C. Après 2 jours d'agitation, AcOH (0,11ml; 0,5éq.) est ajouté au milieu. Après 30min d'agitation, le milieu est concentré sous vide puis purifié par chromatographie sur silice (Chex/AcOEt/CH₂Cl₂ 6:3:1) pour fournir **27** sous forme d'un solide jaune avec un rendement de 45% (770mg).

R_f = 0.27 (Chex/AcOEt/CH₂Cl₂ 6:3:1)

T_{fus} = 155-157°C

[α]_D = +206 (c = 1; CHCl₃)

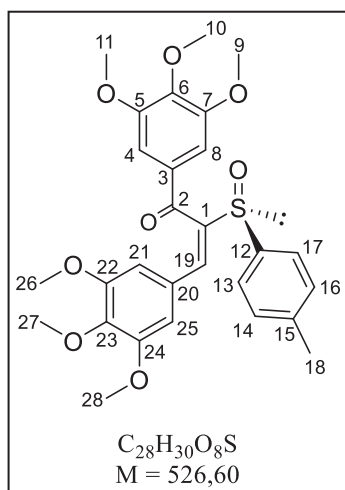
HRMS (ESI+) m/z pour [M+H] calculée 437.1421; trouvée 437.1423

IR (sec, cm⁻¹) 2935, 2840, 1639, 1599, 1577, 1332, 1202, 1128, 1052, 813, 711, 509.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.42 (dd, J = 8.4 Hz, J = 1.3 Hz, 2H), 7.24-7.19 (m, 2H), 7.09-7.04 (m, 4H), 5.78 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.51 (s, 6H), 2.19 (s, 3H).

¹³C NMR{¹H} (75 MHz, CDCl₃) δ 192.29 (qt), 163.06 (qt), 159.06 (qt), 141.64 (qt), 140.34 (qt), 140.17 (qt), 136.61 (qt), 132.55 (+), 129.74 (+), 128.56 (+), 127.85 (+), 127.45 (+), 125.92 (+), 105.22 (qt), 90.15 (+), 55.42 (+), 55.03 (+), 21.51 (+).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 192.29 (dt, ³J_{CO-H} = 10.4 Hz, ³J_{CO-Har} = 4.2 Hz).

(S_S,E)-2-(*p*-tolylsulfinyl)-1,3-bis(3,4,5-triméthoxyphényl)prop-2-én-1-one **28**

Dans un ballon de 25mL, **10** (295mg; 1éq.) et le 3,4,5-triméthoxybenzaldéhyde (183mg; 1,1éq.) sont solubilisés dans 8mL d'ACN. La pipéridine (92μL; 1,1éq.) est ajoutée au milieu. Après 6 jours d'agitation, le milieu est concentré sous vide puis solubilisé dans 8mL de DCM. MeI (158μL; 3éq.) est ajouté à la solution. Après 4h d'agitation à TA, le milieu est concentré sous vide puis purifié par chromatographie sur silice (CH₂Cl₂/AcOEt 9:1) pour fournir **28** sous forme d'un solide jaune avec un rendement de 67% (299mg).

R_f = 0.29 (Chex/AcOEt 1:1)

T_{fus} = 97-99°C

[α]_D = +66 (c = 1; CHCl₃)

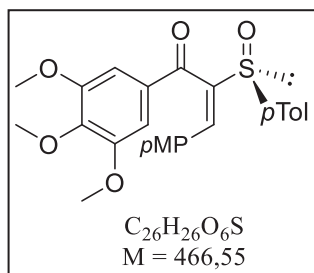
HRMS (ESI⁺) m/z pour [M+H] calculée 527.1740; trouvée 527.1740

IR (sec, cm⁻¹) 2024, 1640, 1579, 1505, 1454, 1414, 1327, 1233, 1127, 1059, 1001, 814, 506.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.49 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, H₁₉+H₁₃+H₁₇), 7.16 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, H₁₄+H₁₆), 6.84 (s, 2H, H₄+H₈), 6.47 (s, 2H, H₂₁+H₂₅), 3.81 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H, H₁₀), 3.76 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H, H₂₇), 3.65 (d, *J* = 1.1 Hz, 6H), 3.61 (d, *J* = 1.1 Hz, 6H), 2.29 (s, 3H, H₁₈).

¹³C NMR{¹H} (101 MHz, CDCl₃) δ 192.22 (q, C₂), 153.11 (C₅+C₇), 153.02 (C₂₂+C₂₄), 143.56 (C₁), 143.54 (C₆), 142.44 (C₁₂), 139.61 (C₂₃), 138.97 (C₁₅), 133.59 (C₁₉), 130.93 (C₃), 130.01 (C₁₃+C₁₇), 128.29 (C₂₀), 125.24 (C₁₄+C₁₆), 107.57 (C₂₁+C₂₅), 106.82 (C₄+C₈), 61.07 (C₁₀), 60.99 (C₂₇), 56.21 (C₉+C₁₁), 56.05 (C₂₆+C₂₈), 21.53 (C₁₈).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 192.22 (dt, ³J_{C2-H19} = 9.6 Hz, ³J_{C2-H4/H8} = 4.7 Hz).

(S_S,E)-3-(4-méthoxyphényl)-2-(*p*-tolylsulfinyl)-1-(3,4,5-triméthoxyphényl)prop-2-én-1-one **29**

Dans un ballon de 50mL, **10** (384g; 1éq.) et le *p*-anisaldéhyde (165mg; 1,1éq.) sont solubilisés dans 11mL d'ACN. La pipéridine (0,12mL; 1,1éq.) est ajoutée au milieu. Après 11 jours d'agitation, le milieu est concentré sous vide puis solubilisé dans 11mL dans DCM. MeI (200μL; 3éq.) est ajouté à la solution. Après 24h d'agitation à TA, le milieu est concentré sous vide puis purifié par chromatographie sur silice (CH₂Cl₂/AcOEt 9:1) pour fournir **29** sous forme d'un solide jaune avec un rendement de 39% (200mg).

R_f = 0.29 (Chex/AcOEt 1:1)

T_{fus} = 47-49°C

[α]_D = +240 (c = 1; CHCl₃)

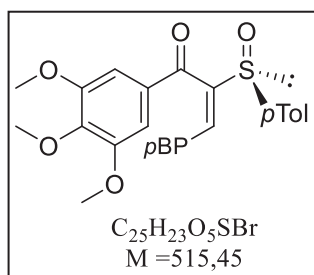
HRMS (ESI⁺) m/z pour [M+H] calculée 467.1528; trouvée 467.1527

IR (sec, cm⁻¹) 2937, 2837, 1641, 1602, 1579, 1510, 1500, 1413, 1323, 1254, 1123, 809, 500.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.56 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.16 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.86 (s, 2H), 6.71 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.67 (s, 6H), 2.30 (s, 3H).

¹³C NMR{¹H} (75 MHz, CDCl₃) δ 192.36 (qt), 160.98 (qt), 152.92 (qt), 143.33 (qt), 142.26 (qt), 141.63 (qt), 139.27 (qt), 134.01 (+), 131.83 (+), 130.87 (qt), 129.94 (+), 125.67 (qt), 125.34 (+), 114.25 (+), 107.00 (+), 61.06 (+), 56.19 (+), 55.42 (+), 21.56 (+).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 192.36 (dt, ³J_{C2-H19} = 9.6 Hz, ³J_{C2-H4/H8} = 4.7 Hz).

(*S,S,E*)-3-(4-bromophényl)-2-(*p*-tolylsulfinyl)-1-(3,4,5-triméthoxyphényl)prop-2-én-1-one **30**

Dans un ballon de 25mL, **10** (230mg; 1éq.) et le *p*-bromobenzaldéhyde (135mg; 1,1éq.) sont solubilisés dans 6,6mL d'ACN. La pipéridine (72μL; 1,1éq.) est ajoutée au milieu. Après 3 jours d'agitation, le milieu est concentré sous vide puis solubilisé dans 6,6mL de DCM. MeI (120μL; 3éq.) est ajouté à la solution. Après 24h d'agitation à TA, le milieu est concentré sous vide puis purifié par chromatographie sur silice (CH₂Cl₂/AcOEt 98:2) pour fournir **30** sous forme d'une mousse jaune avec un rendement de 40% (138mg).

R_f = 0.58 (Chex/AcOEt 1:1)

T_{fus} = 40-42°C

[α]_D = +56 (c = 1; CHCl₃)

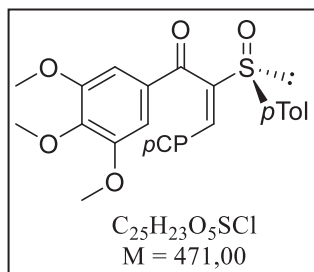
HRMS (ESI⁺) m/z pour [M+H] calculée 515.0528; trouvée 515.0529

IR (sec, cm⁻¹) 3003, 2938, 2837, 1642, 1580, 1414, 1320, 1161, 1124, 1056, 808, 750, 495.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.16 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.78 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.67 (s, 6H), 2.30 (s, 3H).

¹³C NMR{¹H} (75 MHz, CDCl₃) δ 191.84 (qt), 152.97 (qt), 145.63 (qt), 143.68 (qt), 142.63 (qt), 138.52 (qt), 132.06 (+), 131.87 (+), 131.15 (+), 130.43 (qt), 130.07 (+), 125.26 (+), 124.22 (qt), 106.91 (+), 61.12 (+), 56.22 (+), 21.56 (+).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 191.84 (dt, ³*J*_{C2-H19} = 9.8 Hz, ³*J*_{C2-H4/H8} = 4.6 Hz).

(*S,S,E*)-3-(4-chlorophényl)-2-(*p*-tolylsulfinyl)-1-(3,4,5-triméthoxyphényl)prop-2-én-1-one **31**

Dans un ballon de 50mL, **10** (612mg; 1éq.) et le 4-chlorobenzaldéhyde (740mg; 3éq.) sont solubilisés dans 9mL d'ACN. La pipéridine (0,52mL; 3éq.) est ajoutée au milieu. Après 2 jours d'agitation à TA, le milieu est concentré sous vide puis solubilisé dans 9mL de DCM. MeI (0,33mL; 3éq.) est ajouté sur la solution. Après 6h d'agitation à TA, le milieu est hydrolysé avec une solution aqueuse de NaHSO₃. Les phases sont séparées puis la phase aqueuse est extraite avec DCM. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄ puis concentrées. Le brut est purifié par chromatographie sur SiO₂ (DCM/AcOEt 96:4) afin d'obtenir **31**

sous forme d'un solide jaune avec un rendement de 86% (713mg).

R_f = 0.58 (Chex/AcOEt 1:1)

T_{fus} = 52-54°C

[α]_D = +79 (c = 1; CHCl₃)

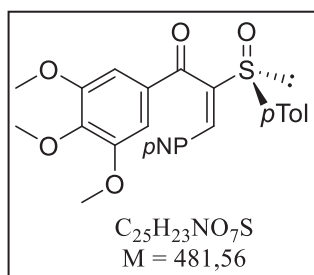
HRMS (ESI⁺) m/z pour [M+H] calculée 471.1033; trouvée 471.1037

IR (sec, cm⁻¹) 2938, 2836, 1640, 1579, 1414, 1320, 1161, 1123, 1084, 1056, 808, 496.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.51 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.16-7.10 (m, 6H), 6.75 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.62 (s, 6H), 2.24 (s, 3H).

¹³C NMR{¹H} (101 MHz, CDCl₃) δ 191.67 (qt), 152.80 (qt), 145.39 (qt), 143.49 (qt), 142.43 (qt), 138.43 (qt), 135.67 (qt), 131.67 (+), 131.51 (qt), 130.81 (+), 130.29 (qt), 129.91 (+), 128.92 (+), 125.08 (+), 106.74 (+), 60.93 (+), 56.05 (+), 21.39 (+).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 191.67 (dt, ³*J*_{C2-H19} = 9.6 Hz, ³*J*_{C2-H4/H8} = 4.7 Hz).

(S_S,E)-3-(4-nitrophényl)-2-(p-tolylsulfinyl)-1-(3,4,5-triméthoxyphényl)prop-2-én-1-one **32**

Dans un ballon de 25mL, **10** (390mg; 1éq.) et le *p*-nitrobenzaldéhyde (186mg; 1,1éq.) sont solubilisés dans 10mL d'ACN. La pipéridine (0,12mL; 1,1éq.) est ajoutée au milieu. Après 4 jours d'agitation, le milieu est concentré sous vide puis solubilisé dans 10mL de DCM. MeI (210μL; 3éq.) est ajouté à la solution. Après 24h d'agitation à TA, le milieu est concentré sous vide puis purifié par chromatographie sur silice (CH₂Cl₂/AcOEt 98:2) pour fournir **32** sous forme d'une mousse jaune avec un rendement de 67% (363mg).

R_f = 0.52 (Chex/AcOEt 1:1)

T_{fus} = 48-50°C

[α]_D = +94 (c = 1; CHCl₃)

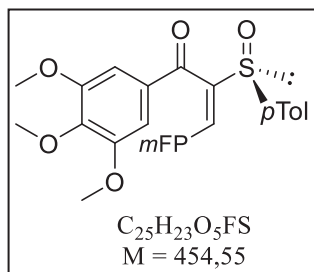
HRMS (ESI+) m/z pour [M+H] calculée 482.1273; trouvée 482.1272

IR (sec, cm⁻¹) 2939, 2838, 1643, 1580, 1519, 1414, 1343, 1320, 1162, 1124, 1058, 860, 851, 809.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.17 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.76 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.67 (s, 6H), 2.30 (s, 3H).

¹³C NMR{¹H} (75 MHz, CDCl₃) δ 191.20 (qt), 153.05 (qt), 149.74 (qt), 147.93 (qt), 144.03 (qt), 143.00 (qt), 139.48 (qt), 137.87 (qt), 130.21 (+), 130.09 (qt), 129.68 (+), 125.19 (+), 124.02 (+), 106.82 (+), 61.13 (+), 56.24 (+), 21.57 (+).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 191.20 (dt, ³*J*_{C2-H19} = 9.6 Hz, ³*J*_{C2-H4/H8} = 4.8 Hz).

(S_S,E)-3-(3-fluorophényl)-2-(p-tolylsulfinyl)-1-(3,4,5-triméthoxyphényl)prop-2-én-1-one **33**

Dans un ballon de 25mL, **10** (279mg; 1éq.) et le *m*-fluorobenzaldéhyde (298mg; 3éq.) sont solubilisés dans 4mL d'ACN. La pipéridine (0,24mL; 3éq.) est ajoutée au milieu. Après 24h d'agitation à TA, le milieu est concentré sous vide puis solubilisé dans 4mL de DCM. MeI (0,15mL; 3éq.) est ajouté à la solution. Après 5h d'agitation à TA, le milieu est concentré sous vide puis purifié par chromatographie sur silice (CH₂Cl₂/AcOEt 96:4) pour fournir **33** sous forme d'une mousse jaune avec un rendement de 93% (338mg).

R_f = 0.57 (Chex/AcOEt 1:1)

[α]_D = +112 (c = 1; CHCl₃)

HRMS (ESI+) m/z pour [M+H] calculée 455.1328; trouvée 455.1332

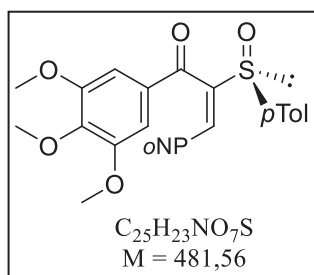
IR (sec, cm⁻¹) 2939, 2837, 1643, 1579, 1500, 1455, 1414, 1319, 1162, 1123, 1057, 809, 500.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.15 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H), 7.02 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.93-6.88 (m, 2H), 6.76 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.65 (s, 6H), 2.28 (s, 3H).

¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) δ -112.15 (s).

¹³C NMR{¹H} (75 MHz, CDCl₃) δ 191.69 (qt), 162.59 (d, ¹*J* = 246 Hz, qt), 152.88 (qt), 146.44 (qt), 143.55 (qt), 142.61 (qt), 138.45 (qt), 135.25 (d, ³*J* = 7.8 Hz, qt), 131.69 (d, ⁴*J* = 2.3 Hz, +), 130.46 (qt), 130.33 (d, ³*J* = 8.3 Hz, +), 130.04 (+), 125.45 (d, ⁴*J* = 2.3 Hz, +), 125.21 (+), 116.65 (d, ²*J* = 21 Hz, +), 116.22 (d, ²*J* = 22.5 Hz, +), 106.83 (+), 61.01 (+), 56.15 (+), 21.51 (+).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 191.69 (dt, ³*J*_{C2-H19} = 9.5 Hz, ³*J*_{C2-H4/H8} = 4.7 Hz).

(S,S,E)-3-(2-nitrophényl)-2-(*p*-tolylsulfinyl)-1-(3,4,5-triméthoxyphényl)prop-2-én-1-one **34**

Dans un ballon de 25mL, **10** (293mg; 1éq.) et le *o*-nitrobenzaldéhyde (140mg; 1,1éq.) sont solubilisés dans 8,4mL d'ACN. La pipéridine (91μL; 1,1éq.) est ajoutée au milieu. Après 3 jours d'agitation, le milieu est concentré sous vide puis purifié par chromatographie sur silice (CH₂Cl₂/AcOEt 96:4) pour fournir **34** sous forme d'un solide jaune avec un rendement de 57% (229mg).

R_f = 0.45 (Chex/AcOEt 1:1)

T_{fus} = 50-52°C

[α]_D = +177 (c = 1; CHCl₃)

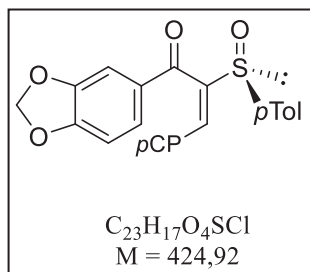
HRMS (ESI+) m/z pour **[M+H]** calculée 482.1273; trouvée 482.1272

IR (sec, cm⁻¹) 2938, 2839, 1643, 1580, 1520, 1500, 1414, 1339, 1124, 1058, 806.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (dd, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.35 (pd, *J* = 7.4, 1.6 Hz, 2H), 7.21-7.16 (m, 3H), 6.55 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.56 (s, 6H), 2.29 (s, 3H).

¹³C NMR{¹H} (75 MHz, CDCl₃) δ 191.35 (qt), 152.69 (qt), 147.47 (qt), 146.87 (qt), 142.97 (qt), 142.65 (qt), 138.86 (qt), 133.89 (+), 131.65 (+), 131.27 (qt), 130.60 (qt), 130.54 (+), 130.27 (+), 129.96 (+), 125.05 (+), 124.99 (+), 105.91 (+), 60.86 (+), 55.94 (+), 21.51 (+).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 191.35 (dt, ³*J*_{C2-H19} = 9.4 Hz, ³*J*_{C2-H4/H8} = 4.7 Hz).

(S,S,E)-1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-3-(4-chlorophényl)-2-(*p*-tolylsulfinyl)prop-2-én-1-one **35**

Dans un ballon de 50mL, **11** (524mg; 1éq.) et le 4-chlorobenzaldéhyde (731mg; 3éq.) sont solubilisés dans 9mL d'ACN. La pipéridine (0,52mL; 3éq.) est ajoutée au milieu. Après 24h d'agitation à TA, le milieu est concentré sous vide puis solubilisé dans 9mL de DCM. MeI (0,32mL; 3éq.) est ajouté sur la solution. Après 24h d'agitation à TA, le milieu est hydrolysé avec une solution aqueuse de NaHSO₃. Les phases sont séparées puis la phase aqueuse est extraite avec DCM. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄ puis concentrées. Le brut est purifié par chromatographie sur SiO₂ (DCM/AcOEt 98:2) afin d'obtenir **35**

sous forme d'un solide jaune avec un rendement de 99% (732mg).

R_f = 0.68 (Chex/AcOEt 1:1)

T_{fus} = 58-60°C

[α]_D = +97 (c = 1; CHCl₃)

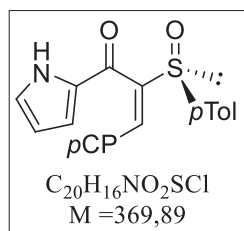
HRMS (ESI+) m/z pour **[M+H]** calculée 425.0614; trouvée 425.0616

IR (sec, cm⁻¹) 2920, 1644, 1596, 1487, 1440, 1249, 1084, 1056, 1034, 1013, 805, 498.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.19-7.13 (m, 6H), 7.08 (d, *J* = 10.1 Hz, 2H), 6.53 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.94 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H).

¹³C NMR{¹H} (101 MHz, CDCl₃) δ 190.93 (qt), 152.89 (qt), 148.33 (qt), 145.41 (qt), 142.45 (qt), 138.31 (qt), 135.63 (qt), 131.48 (qt), 131.46 (+), 130.96 (+), 130.46 (qt), 129.95 (+), 128.97 (+), 127.23 (+), 125.29 (+), 108.07 (+), 107.97 (+), 102.15 (-), 21.50 (+).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 190.93 (dt, ³*J*_{C2-H19} = 9.7 Hz, ³*J*_{C2-H4/H8} = 4.6 Hz).

(Ss,E)-3-(4-chlorophényl)-1-(1H-pyrrol-2-yl)-2-(p-tolylsulfinyl)prop-2-én-1-one **36**

Dans un ballon de 25mL, **12** (247mg; 1éq.) et le 4-chlorobenzaldéhyde (422mg; 3éq.) sont solubilisés dans 5mL d'ACN. La pipéridine (0,30mL; 3éq.) est ajoutée au milieu. Après 24h d'agitation à TA, le milieu est concentré sous vide puis solubilisé dans 5mL de DCM. MeI (0,38mL; 6éq.) est ajouté sur la solution. Après 3 jours d'agitation à TA, le milieu est hydrolysé avec une solution aqueuse de $NaHSO_3$. Les phases sont séparées puis la phase aqueuse est extraite avec DCM. Les phases organiques sont réunies, séchées sur $MgSO_4$ puis concentrées. Le brut est purifié par chromatographie sur SiO_2

(DCM/AcOEt 95:5) afin d'obtenir **36** sous forme d'un solide jaune avec un rendement de 97% (359mg).

R_f = 0.56 (Chex/AcOEt 1:1)

T_{fus} = 64-66°C

[α]_D = +62 (c = 1; $CHCl_3$)

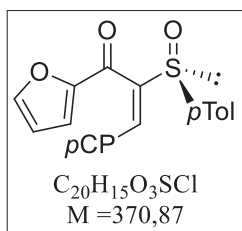
HRMS (ESI+) m/z pour **[M+H]** calculée 370.0669; trouvée 370.0666

IR (sec, cm^{-1}) 3211 (br), 2959, 1590, 1490, 1393, 1107, 1084, 1035, 1013, 807, 753, 502.

¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.80 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.30 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.17 (dd, $J = 13.3, 8.3$ Hz, 4H), 6.95 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.08-6.06 (m, 1H), 2.29 (s, 3H).

¹³C NMR{¹H} (75 MHz, $CDCl_3$) δ 179.97 (qt), 144.95 (qt), 142.56 (qt), 138.37 (qt), 135.70 (qt), 131.77 (qt), 131.64 (qt), 131.09 (+), 129.99 (+), 129.01 (+), 127.31 (+), 125.64 (+), 121.06 (+), 111.85 (+), 21.59 (+).

¹³C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 179.97 (d, $^3J_{CO-Harylidène} = 9.6$ Hz).

(S_S,E)-3-(4-chlorophényl)-1-(furan-2-yl)-2-(*p*-tolylsulfinyl)prop-2-én-1-one **37**

Dans un ballon de 25mL, **13** (198mg; 1éq.) et le 4-chlorobenzaldéhyde (337mg; 3éq.) sont solubilisés dans 4mL d'ACN. La pipéridine (0,24mL; 3éq.) est ajoutée au milieu. Après 1h d'agitation à TA, le milieu est concentré sous vide puis solubilisé dans 4mL de DCM. MeI (0,15mL; 3éq.) est ajouté sur la solution. Après 1 nuit d'agitation à TA, le milieu est hydrolysé avec une solution aqueuse de NaHSO₃. Les phases sont séparées puis la phase aqueuse est extraite avec DCM. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄ puis concentrées. Le brut est purifié par chromatographie sur SiO₂

(DCM/AcOEt 96:4) afin d'obtenir **37** sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 88% (260mg).

R_f = 0.69 (Chex/AcOEt 1:1)

T_{fus} = 122-124°C

[α]_D = +103 (c = 1; CHCl₃)

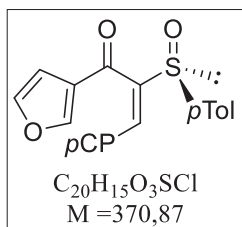
HRMS (ESI⁺) m/z pour [M+H] calculée 371.0509; trouvée 371.0506

IR (sec, cm⁻¹) 3127, 2988, 1616, 1458, 1395, 1085, 1056, 1013, 814, 773, 511, 496.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.51 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.27-7.22 (m, 4H), 7.18 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.75 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 6.28 (dd, *J* = 3.6, 1.6 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H).

¹³C NMR {¹H} (75 MHz, CDCl₃) δ 179.47 (qt), 151.66 (qt), 148.32 (+), 144.71 (qt), 142.71 (qt), 138.37 (qt), 135.90 (qt), 133.21 (+), 131.77 (qt), 130.89 (+), 130.08 (+), 129.11 (+), 125.62 (+), 121.78 (+), 112.76 (+), 21.58 (+).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 179.47 (d, ³*J*_{CO-Harylidène} = 10.0 Hz).

(S_S,E)-3-(4-chlorophényl)-1-(furan-3-yl)-2-(*p*-tolylsulfinyl)prop-2-én-1-one **38**

Dans un ballon de 25mL, **14** (204mg; 1éq.) et le 4-chlorobenzaldéhyde (345mg; 3éq.) sont solubilisés dans 4,1mL d'ACN. La pipéridine (0,24mL; 3éq.) est ajoutée au milieu. Après 1h d'agitation à TA, le milieu est concentré sous vide puis solubilisé dans 4,1mL de DCM. MeI (0,15mL; 3éq.) est ajouté sur la solution. Après 1 nuit d'agitation à TA, le milieu est hydrolysé avec une solution aqueuse de NaHSO₃. Les phases sont séparées puis la phase aqueuse est extraite avec DCM. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄ puis concentrées. Le brut est purifié par chromatographie sur SiO₂

(DCM/AcOEt 97:3) puis lavé avec iPr₂O froid afin d'obtenir **38** sous forme d'un solide beige avec un rendement de 54% (165mg).

R_f = 0.74 (Chex/AcOEt 1:1)

T_{fus} = 140-142°C

[α]_D = +152 (c = 1; CHCl₃)

HRMS (ESI⁺) m/z pour [M+H] calculée 371.0509; trouvée 371.0508

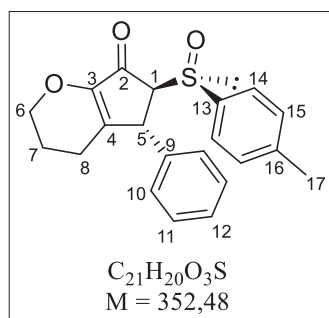
IR (sec, cm⁻¹) 3140, 3118, 2988, 2919, 1633, 1621, 1510, 1492, 1159, 1087, 1055, 814, 509, 497.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48-7.46 (m, 3H), 7.41 (s, 1H), 7.25-7.18 (m, 7H), 6.50 (dd, *J* = 1.9, 0.7 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H).

¹³C NMR {¹H} (101 MHz, CDCl₃) δ 186.32 (qt), 150.56 (+), 146.46 (qt), 144.57 (+), 142.68 (qt), 138.41 (qt), 136.01 (qt), 131.92 (+), 131.46 (qt), 131.04 (+), 130.10 (+), 129.15 (+), 127.16 (qt), 125.40 (+), 108.36 (+), 21.57 (+).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 186.32 (d, ³*J*_{CO-Harylidène} = 9.9 Hz).

Produits décrits dans le Chapitre 3

(5*R*,6*S*)-5-phényl-6-((*R*_S)-*p*-tolylsulfinyl)-3,4,5,6-tétrahydrocyclopenta[*b*]pyran-7(2*H*)-one **39**

Dans un ballon bicol de 25mL, AlCl₃ (8mg; 0,25éq.) est légèrement chauffé sous vide puis solubilisé sous Ar dans 1mL de DCE anhydre fraîchement distillé. **15** (84,6mg; 1éq.) est solubilisé sous Ar dans 3mL de DCE anhydre puis ajouté sur la suspension de AlCl₃ à 0°C. Après 3h d'agitation à 0°C, le milieu est hydrolysé. Les phases sont séparées puis la phase aqueuse est extraite avec DCM. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄ puis concentrées pour fournir un mélange de 2 diastéréoisomères rd = 7:93. Le brut est purifié par chromatographie sur SiO₂ (Chex/AcOEt 7:3) afin d'obtenir **39** sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 90% (76mg).

R_f = 0.40 (Chex/AcOEt 1:1)

T_{fus} = 185-187°C

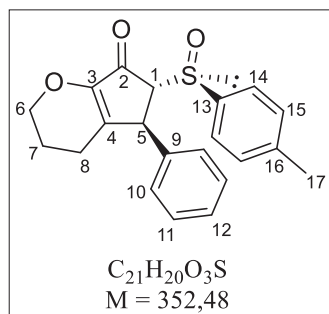
[α]_D = +198 (c = 1; CHCl₃)

HRMS (ESI+) m/z pour [M+H] calculée 353.1211; trouvée 353.1212

IR (sec, cm⁻¹) 3036, 2900, 2871, 1711 (C=O), 1648 (C=C), 1492, 1118 (C-O), 1042 (S-O), 699.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.42 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H₁₄), 7.22 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, H₁₅), 7.10-7.03 (m, 3H, H₁₁+H₁₂), 6.54-6.52 (m, 2H, H₁₀), 4.19-4.11 (m, 2H, H₆), 4.09 (s, 1H, H₅), 3.37 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, H₁), 2.37 (s, 3H, H₁₇), 2.21 (dt, *J* = 13.6, 6.4 Hz, 1H, H₈), 2.02-1.93 (m, 2H, H₈+H₇), 1.89-1.83 (m, 1H, H₇).

¹³C NMR{¹H} (75 MHz, CDCl₃) δ 192.70 (qt, C₂), 151.74 (qt, C₃), 149.68 (qt, C₄), 141.68 (qt), 139.23 (qt), 138.06 (qt), 129.92 (+, C₁₄), 128.79 (+, C₁₅), 127.27 (+, C₁₂), 127.23 (+, C₁₀), 124.21 (+, C₁₁), 74.65 (+, C₅), 67.21 (-, C₆), 40.95 (+, C₁), 22.43 (-, C₈), 21.42 (+, C₁₇), 21.33 (-, C₇).

(5*S*,6*R*)-5-phényl-6-((*R*_S)-*p*-tolylsulfinyl)-3,4,5,6-tétrahydrocyclopenta[*b*]pyran-7(2*H*)-one **40**

Dans un ballon de 25mL, ZnI₂ (105mg; 1,1éq.) est flambé sous vide puis solubilisé sous Ar dans 2mL de DCE anhydre fraîchement distillé. **15** (106mg; 1éq.) est solubilisé sous Ar dans 3mL de DCE anhydre fraîchement distillé puis ajouté sur la suspension de ZnI₂ à TA. Après 24h d'agitation à TA, le milieu est hydrolysé. Les phases sont séparées puis la phase aqueuse est extraite avec DCM. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄ puis concentrées pour fournir un mélange de 2 diastéréoisomères rd = 80:20. Le brut est purifié par chromatographie sur SiO₂ (Chex/AcOEt 7:3) afin d'obtenir **40** sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 68% (72mg).

R_f = 0.53 (Chex/AcOEt 1:1)

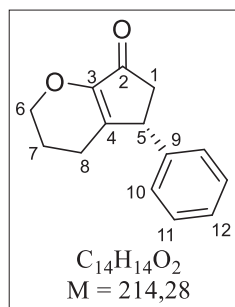
[α]_D = +178 (c = 1; CHCl₃)

HRMS (ESI+) m/z pour [M+H] calculée 353.1211; trouvée 353.1212

IR (sec, cm⁻¹) 3004, 2928, 1701 (C=O), 1642 (C=C), 1112 (C-O), 1048 (S-O), 746, 510.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.49 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H ; H₁₄), 7.33-7.27 (m, 4H, H₁₅+H₁₁), 7.25-7.21 (m, 1H, H₁₂), 7.15-7.12 (m, 2H, H₁₀), 4.11 (s, 1H, H₅), 3.99-3.92 (m, 2H, H₁+H₆), 3.79-3.72 (m, 1H, H₆), 2.40 (s, 3H, H₁₇), 1.99 (dt, *J* = 19.2, 6.3 Hz, 1H, H₈), 1.81 (dt, *J* = 19.3, 6.0 Hz, 1H, H₈), 1.76-1.70 (m, 1H, H₇), 1.55-1.47 (m, 1H, H₇).

¹³C NMR{¹H} (75 MHz, CDCl₃) δ 191.74 (qt), 151.73 (qt), 147.86 (qt), 142.30 (qt), 139.28 (qt), 135.60 (qt), 129.53 (+), 129.16 (+), 127.67 (+), 127.55 (+), 124.83 (+), 72.26 (+), 66.95 (-), 42.59 (+), 22.28 (-), 21.46 (+), 20.96 (-).

(R)-5-phényl-3,4,5,6-tétrahydrocyclopenta[b]pyran-7(2H)-one **41**

Dans un ballon de 25mL, **39** (88,1mg; 1éq.) est solubilisé sous Ar dans 3,5mL de THF anhydre. Zn activé (980mg; 60éq.) est ajouté sur la solution à TA. 3,5mL d'une solution aqueuse saturée en NH_4Cl sont ajoutés à TA. Après 1h d'agitation à TA, le milieu est filtré sur Célite à l'aide de AcOEt. Les phases du filtrat sont séparées puis la phase aqueuse est extraite avec AcOEt. Les phases organiques sont réunies, séchées sur $MgSO_4$ puis concentrées. Le brut est purifié par chromatographie sur SiO_2 (Chex/AcOEt 8:2) afin d'obtenir **41** sous forme d'un solide jaunâtre avec un rendement quantitatif (53,5mg).

R_f = 0.60 (Chex/AcOEt 1:1)

T_{fus} = 68-70°C

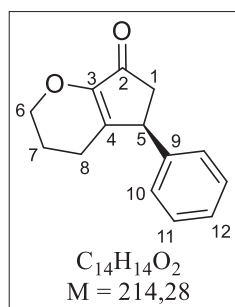
[α]_D = -81 (c = 1; $CHCl_3$)

HRMS (ESI+) m/z pour **[M+H]** calculée 215.1072; trouvée 215.1072

IR (sec, cm^{-1}) 2926, 1699 (C=O), 1642 (C=C), 1114, 1071, 701.

¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34-7.21 (m, 3H, H_{arom}), 7.14-7.10 (m, 2H, H_{arom}), 4.19-4.07 (m, 2H, H_6), 3.84 (dd, J = 6.6, 1.6 Hz, 1H, H_5), 2.88 (dd, J = 19.0, 6.6 Hz, 1H, H_1), 2.31 (d, J = 19.0 Hz, 1H, H_1), 2.21-1.98 (m, 2H, H_8), 2.00-1.80 (m, 2H, H_7).

¹³C NMR {¹H} (75 MHz, $CDCl_3$) δ 200.12 (qt), 151.51 (qt), 147.49 (qt), 141.74 (qt), 129.84 (qt), 129.02 (+), 127.19 (+), 127.12 (+), 66.97 (-), 43.67 (+), 42.96 (-), 22.22 (-), 21.47 (-).

(S)-5-phényl-3,4,5,6-tétrahydrocyclopenta[b]pyran-7(2H)-one **42**

Dans un ballon de 25mL, **40** (75mg; 1éq.) est solubilisé sous Ar dans 3mL de THF anhydre. Zn activé (417mg; 30éq.) est ajouté sur la solution à TA. 3mL d'une solution aqueuse saturée en NH_4Cl sont ajoutés à TA. Après 1h d'agitation à TA, le milieu est filtré sur Célite à l'aide de AcOEt. Les phases du filtrat sont séparées puis la phase aqueuse est extraite avec AcOEt. Les phases organiques sont réunies, séchées sur $MgSO_4$ puis concentrées. Le brut est purifié par chromatographie sur SiO_2 (Chex/AcOEt 8:2) afin d'obtenir **42** sous forme d'un solide jaunâtre avec un rendement de 88% (40mg).

R_f = 0.60 (Chex/AcOEt 1:1)

T_{fus} = 68-70°C

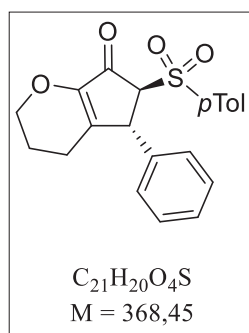
[α]_D = +79 (c = 1; $CHCl_3$)

HRMS (ESI+) m/z pour **[M+H]** calculée 215.1072; trouvée 215.1072

IR (sec, cm^{-1}) 2925, 1700 (C=O), 1643 (C=C), 1115, 1702, 701.

¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34-7.21 (m, 3H, H_{arom}), 7.14-7.10 (m, 2H, H_{arom}), 4.19-4.07 (m, 2H, H_6), 3.84 (dd, J = 6.6, 1.6 Hz, 1H, H_5), 2.88 (dd, J = 19.0, 6.6 Hz, 1H, H_1), 2.31 (d, J = 19.0 Hz, 1H, H_1), 2.21-1.98 (m, 2H, H_8), 2.00-1.80 (m, 2H, H_7).

¹³C NMR {¹H} (75 MHz, $CDCl_3$) δ 200.12 (qt), 151.51 (qt), 147.49 (qt), 141.74 (qt), 129.84 (qt), 129.02 (+), 127.19 (+), 127.12 (+), 66.97 (-), 43.67 (+), 42.96 (-), 22.22 (-), 21.47 (-).

(5*R*,6*S*)-5-phényl-6-tosyl-3,4,5,6-tétrahydrocyclopenta[*b*]pyran-7(2*H*)-one **43**

Dans un ballon de 10mL, **39** (70,5mg; 1éq.) est solubilisé sous Ar dans 2mL de DCM anhydre. *m*-CPBA (50mg; 1,1éq.) est ajouté sur la solution à 0°C. Après 4h d'agitation à 0°C, le milieu est hydrolysé avec une solution aqueuse de Na₂SO₃ 10%. Les phases sont séparées puis la phase aqueuse est extraite avec DCM. Les phases organiques sont réunies, lavées avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃, séchées sur MgSO₄ puis concentrées. Le brut est purifié par chromatographie sur SiO₂ (Chex/AcOEt 7:3) afin d'obtenir **43** sous forme d'un solide blanc avec un rendement quantitatif (73,7mg).

R_f = 0.66 (Chex/AcOEt 1:1)

T_{fus} = 168-170°C

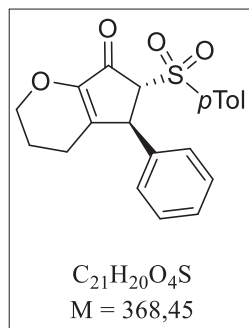
[α]_D = +26 (c = 1; CHCl₃)

HRMS (ESI⁺) m/z pour [M+H] calculée 369.1161; trouvée 369.1161

IR (sec, cm⁻¹) 2966, 2925, 1716 (C=O), 1653 (C=C), 1314 (S-O), 1147, 1122, 1070, 1057 (S-O), 764, 700, 588.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.34-7.27 (m, 5H), 7.14-7.11 (m, 2H), 4.48 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 4.19-4.10 (m, 2H), 3.76 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.25 (dt, *J* = 19.3, 5.8 Hz, 1H), 2.12 (dt, *J* = 19.3, 6.0 Hz, 1H), 2.01-1.84 (m, 2H).

¹³C NMR {¹H} (101 MHz, CDCl₃) δ 188.65 (qt), 151.37 (qt), 147.28 (qt), 145.50 (qt), 138.91 (qt), 134.70 (qt), 129.81 (+), 129.45 (+), 129.40 (+), 128.08 (+), 127.54 (+), 73.44 (+), 67.27 (-), 45.42 (+), 22.44 (-), 21.84 (+), 21.23 (-).

(5*S*,6*R*)-5-phényl-6-tosyl-3,4,5,6-tétrahydrocyclopenta[*b*]pyran-7(2*H*)-one **44**

Dans un ballon de 10mL, **40** (110mg; 1éq.) est solubilisé sous Ar dans 3,2mL de DCM anhydre. *m*-CPBA (77mg; 1,1éq.) est ajouté sur la solution à 0°C. Après 3h d'agitation à 0°C, le milieu est hydrolysé avec une solution aqueuse Na₂SO₃ 10%. Les phases sont séparées puis la phase aqueuse est extraite avec DCM. Les phases organiques sont réunies, lavées avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃, séchées sur MgSO₄ puis concentrées. Le brut est purifié par chromatographie sur SiO₂ (Chex/AcOEt 7:3) afin d'obtenir **44** sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 93% (107mg).

R_f = 0.66 (Chex/AcOEt 1:1)

T_{fus} = 168-170°C

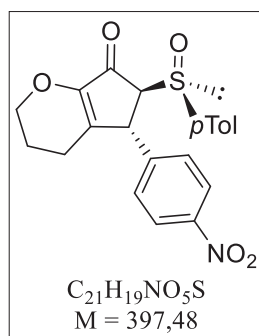
[α]_D = -26 (c = 1; CHCl₃)

HRMS (ESI⁺) m/z pour [M+H] calculée 369.1161; trouvée 369.1160

IR (sec, cm⁻¹) 2965, 2925, 1716 (C=O), 1653 (C=C), 1314 (S-O), 1147, 1122, 1070, 1057 (S-O), 764, 700, 588.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.34-7.28 (m, 5H), 7.14 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 4.49 (s, 1H), 4.19-4.11 (m, 2H), 3.76 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.26 (dt, *J* = 12.2, 5.9 Hz, 1H), 2.12 (dt, *J* = 19.3, 6.0 Hz, 1H), 2.02-1.84 (m, 2H).

¹³C NMR {¹H} (101 MHz, CDCl₃) δ 188.69 (qt), 151.39 (qt), 147.30 (qt), 145.52 (qt), 138.92 (qt), 134.68 (qt), 129.83 (+), 129.47 (+), 129.42 (+), 128.10 (+), 127.56 (+), 73.44 (+), 67.28 (-), 45.42 (+), 22.46 (-), 21.87 (+), 21.25 (-).

(5*R*,6*S*)-5-(4-nitrophényl)-6-((*R*_S)-*p*-tolylsulfinyl)-3,4,5,6-tétrahydrocyclopenta[*b*]pyran-7(2*H*)-one **45**

Dans un ballon bicol de 25mL, $AlCl_3$ (10mg; 0,25éq.) est légèrement chauffé sous vide puis solubilisé sous Ar dans 2mL de DCE anhydre fraîchement distillé.

16 (119,2mg; 1éq.) est solubilisé sous Ar dans 3mL de DCE anhydre puis ajouté sur la suspension de $AlCl_3$ à 0°C. Après 3h d'agitation à 0°C, le milieu est hydrolysé. Les phases sont séparées puis la phase aqueuse est extraite avec DCM. Les phases organiques sont réunies, séchées sur $MgSO_4$ puis concentrées pour fournir un mélange de 2 diastéréoisomères rd = 10:90. Le brut est purifié par chromatographie sur SiO_2 (Chex/AcOEt 6:4) afin d'obtenir **45** sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 90% (107mg).

R_f = 0.34 (Chex/AcOEt 1:1)

T_{fus} = 68-70°C

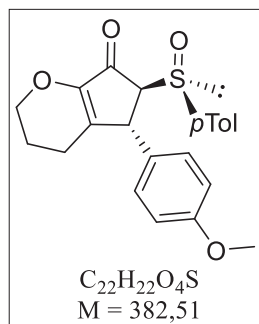
[α]_D = +63 (c = 1; $CHCl_3$)

HRMS (ESI⁺) m/z pour [M+H] calculée 398.1062; trouvée 398.1060

IR (sec, cm^{-1}) 2925, 1709, 1643, 1516 (N-O), 1343 (N-O), 1118 (C-O), 1046 (S-O).

¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.26-7.25 (m, 2H), 6.71 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.22-4.12 (m, 3H), 3.37 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.30-2.18 (m, 1H), 2.06-1.85 (m, 3H).

¹³C NMR {¹H} (75 MHz, $CDCl_3$) δ 191.80 (qt), 152.30 (qt), 147.80 (qt), 147.11 (qt), 147.05 (qt), 142.17 (qt), 137.96 (qt), 130.11 (+), 128.28 (+), 124.12 (+), 124.00 (+), 74.44 (+), 67.29 (-), 40.60 (+), 22.39 (-), 21.46 (+), 21.19 (-).

(5*R*,6*S*)-5-(4-méthoxyphényl)-6-((*R*_S)-*p*-tolylsulfinyl)-3,4,5,6-tétrahydrocyclopenta[*b*]pyran-7(2*H*)-one **46**

Dans un ballon bicol de 25mL, $AlCl_3$ (10mg; 1,1éq.) est légèrement chauffé sous vide puis solubilisé sous Ar dans 2mL de DCE anhydre fraîchement distillé.

17 (114,8mg; 1éq.) est solubilisé sous Ar dans 3mL de DCE anhydre puis ajouté sur la suspension de $AlCl_3$ à 0°C. Après 3h d'agitation à 0°C, le milieu est hydrolysé. Les phases sont séparées puis la phase aqueuse est extraite avec DCM. Les phases organiques sont réunies, séchées sur $MgSO_4$ puis concentrées pour fournir un mélange de 2 diastéréoisomères rd = 93:7. Le brut est purifié par chromatographie sur SiO_2 (Chex/AcOEt 6:4) afin d'obtenir **46** sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 90% (103mg).

R_f = 0.35 (Chex/AcOEt 1:1)

T_{fus} = 116-118°C

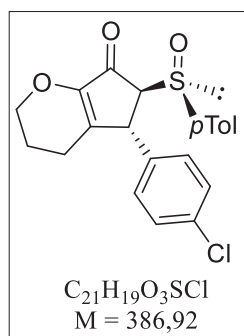
[α]_D = +77 (c = 1; $CHCl_3$)

HRMS (ESI⁺) m/z pour [M+H] calculée 383.1317; trouvée 383.1318

IR (sec, cm^{-1}) 2913, 1709 (C=O), 1644 (C=C), 1510, 1246 (C-O), 1117 (C-O), 1038 (S-O), 816, 750.

¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.57 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.42 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.19-4.09 (m, 2H), 4.04 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.33 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.24-2.14 (m, 1H), 2.04-1.80 (m, 3H).

¹³C NMR {¹H} (75 MHz, $CDCl_3$) δ 192.79 (qt), 158.66 (qt), 151.54 (qt), 149.89 (qt), 141.58 (qt), 138.05 (qt), 131.06 (qt), 129.91 (+), 128.24 (+), 124.18 (+), 114.12 (+), 74.62 (+), 67.16 (-), 55.29 (+), 40.16 (+), 22.37 (-), 21.42 (+), 21.31 (-).

(5*R*,6*S*)-5-(4-chlorophényl)-6-((*R*_S)-*p*-tolylsulfinyl)-3,4,5,6-tétrahydrocyclopenta[*b*]pyran-7(2*H*)-one **47**

Dans un ballon de 25mL, $AlCl_3$ (10mg; 0,25éq.) est légèrement chauffé sous vide puis solubilisé sous Ar dans 2mL de DCE anhydre fraîchement distillé. **18** (116mg; 1éq.) est solubilisé sous Ar dans 3mL de DCE anhydre fraîchement distillé puis ajouté sur la suspension $AlCl_3$ à 0°C. Après 3h d'agitation à 0°C, le milieu est hydrolysé. Les phases sont séparées puis la phase aqueuse est extraite avec DCM. Les phases organiques sont réunies, séchées sur $MgSO_4$ puis concentrées pour fournir un mélange de 2 diastéréoisomères rd = 7:93. Le brut est purifié par chromatographie sur SiO_2 (Chex/AcOEt 6:4) afin d'obtenir **47** sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 88% (102mg).

R_f = 0.38 (Chex/AcOEt 1:1)

T_{fus} = 162-164°C

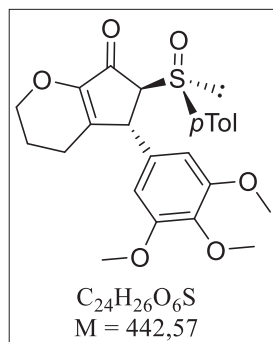
[α]_D = +120 (c = 1; $CHCl_3$)

HRMS (ESI+) m/z pour **[M+H]** calculée 387.0822; trouvée 387.0822

IR (sec, cm^{-1}) 3030, 2923, 1708 (C=O), 1646 (C=C), 1320, 1304, 1138 (C-O), 751, 675, 573, 519.

¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.01 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 6.44 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.19-4.14 (m, 2H), 4.06 (s, 1H), 3.33 (s, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.25-2.16 (m, 1H), 2.01-1.83 (m, 3H).

¹³C NMR {¹H} (75 MHz, $CDCl_3$) δ 192.34 (qt), 148.95 (qt), 141.82 (qt), 137.94 (qt), 137.80 (qt), 133.09 (qt), 129.98 (+), 128.92 (+), 128.59 (+), 124.12 (+), 74.47 (+), 67.20 (-), 40.25 (+), 22.32 (-), 21.41 (+), 21.23 (-).

(5*R*,6*S*)-5-(3,4,5-triméthoxyphényl)-6-((*R*_S)-*p*-tolylsulfinyl)-3,4,5,6-tétrahydrocyclopenta[*b*]pyran-7(2*H*)-one **48**

Dans un ballon bicol de 10mL, $AlCl_3$ (4,5mg; 0,25éq.) est légèrement chauffé sous vide puis solubilisé sous Ar dans 0,8mL de DCE anhydre fraîchement distillé.

19 (59mg; 1éq.) est solubilisé sous Ar dans 1,4mL de DCE anhydre puis ajouté sur la suspension de $AlCl_3$ à 0°C. Après 2h d'agitation à 0°C, le milieu est hydrolysé. Les phases sont séparées puis la phase aqueuse est extraite avec DCM. Les phases organiques sont réunies, séchées sur $MgSO_4$ puis concentrées pour fournir un mélange de 2 diastéréoisomères rd = 12:88. Le brut est purifié par chromatographie sur SiO_2 (Chex/AcOEt 4:6) afin d'obtenir **48** sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 87% (51,2mg).

R_f = 0.10 (Chex/AcOEt 1:1)

T_{fus} = 68-70°C

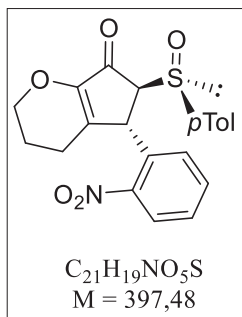
[α]_D = +131 (c = 1; $CHCl_3$)

HRMS (ESI+) m/z pour **[M+H]** calculée 443.1528; trouvée 443.1530

IR (sec, cm^{-1}) 2928, 1706 (C=O), 1643 (C=C), 1591, 1421, 1121 (C-O), 1071, 1048 (S-O), 514.

¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.24 (m, 2H), 5.72 (s, 2H), 4.13 (dd, *J* = 12.6, 8.0 Hz, 2H), 3.99 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.60 (s, 6H), 3.40 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.23 (dt, *J* = 13.0, 6.1 Hz, 1H), 2.09-1.80 (m, 3H).

¹³C NMR {¹H} (75 MHz, $CDCl_3$) δ 192.74 (qt), 153.37 (qt), 151.75 (qt), 149.55 (qt), 141.49 (qt), 138.21 (qt), 136.97 (qt), 134.82 (qt), 129.91 (+), 124.34 (+), 103.95 (+), 74.19 (+), 67.20 (-), 60.77 (+), 55.90 (+), 41.11 (+), 22.39 (-), 21.35 (+), 21.32 (-).

(5*R*,6*S*)-5-(2-nitrophényl)-6-((*R*_S)-*p*-tolylsulfinyl)-3,4,5,6-tétrahydrocyclopenta[*b*]pyran-7(2*H*)-one **49**

Dans un ballon bicol de 25mL, $AlCl_3$ (10mg; 0,25éq.) est légèrement chauffé sous vide puis solubilisé sous Ar dans 2mL de DCE anhydre fraîchement distillé.

20 (119,2mg; 1éq.) est solubilisé sous Ar dans 3mL de DCE anhydre puis ajouté sur la suspension de $AlCl_3$ à 0°C. Après 24h d'agitation à TA, le milieu est hydrolysé. Les phases sont séparées puis la phase aqueuse est extraite avec DCM. Les phases organiques sont réunies, séchées sur $MgSO_4$ puis concentrées pour fournir un mélange de 2 diastéréoisomères rd = 8:92. Le brut est purifié par chromatographie sur SiO_2 (Chex/AcOEt 6:4) afin d'obtenir **49** sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 90% (107mg).

R_f = 0.29 (Chex/AcOEt 1:1)

T_{fus} = 164-166°C (décomposition)

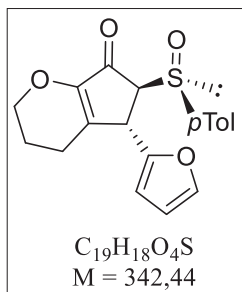
[α]_D = +287 (c = 1; $CHCl_3$)

HRMS (ESI⁺) m/z pour [M+H] calculée 398.1062; trouvée 398.1066

IR (sec, cm^{-1}) 2950, 2923, 1711 (C=O), 1645 (C=C), 1523 (N-O), 1360 (N-O), 1123 (C-O), 1037 (S-O), 516.

¹H NMR (400 MHz, DMSO, 353K) δ 7.67 (dd, *J* = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.40-7.32 (m, 3H), 7.15 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.65 (s, 1H), 4.23 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.10-4.03 (m, 2H), 2.39-2.32 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.89-1.69 (m, 3H).

¹³C NMR {¹H} (101 MHz, DMSO, 353K) δ 190.85 (qt), 150.51 (qt), 148.77 (qt), 148.00 (qt), 140.37 (qt), 137.10 (qt), 132.87 (+), 129.83 (qt), 129.13 (+), 127.89 (+), 123.74 (+), 123.06 (+), 72.69 (+), 66.27 (-), 35.35 (+), 21.44 (-), 20.38 (-), 20.21 (+).

(5*S*,6*S*)-5-(4-furanyl)-6-((*R*_S)-*p*-tolylsulfinyl)-3,4,5,6-tétrahydrocyclopenta[*b*]pyran-7(2*H*)-one **50**

Dans un ballon de 25mL, $AlCl_3$ (10mg; 0,25éq.) est légèrement chauffé sous vide puis solubilisé sous Ar dans 2mL de DCE anhydre fraîchement distillé. **21** (102,7mg; 1éq.) est solubilisé sous Ar dans 3mL de DCE anhydre fraîchement distillé puis ajouté sur la suspension de $AlCl_3$ à 0°C. Après 3h d'agitation à 0°C, le milieu est hydrolysé. Les phases sont séparées puis la phase aqueuse est extraite avec DCM. Les phases organiques sont réunies, séchées sur $MgSO_4$ puis concentrées pour fournir un mélange de 2 diastéréoisomères rd = 15:85. Le brut est purifié par chromatographie sur SiO_2 (Chex/AcOEt 7:3) afin d'obtenir **50** sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 80% (82,5mg).

R_f = 0.38 (Chex/AcOEt 1:1)

T_{fus} = 190-192°C (décomposition)

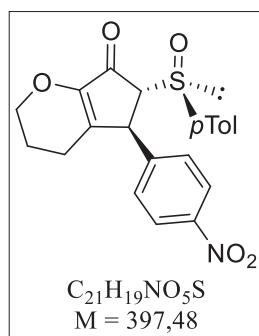
[α]_D = +95 (c = 1; $CHCl_3$)

HRMS (ESI⁺) m/z pour [M+H] calculée 343.1004; trouvée 343.1007

IR (sec, cm^{-1}) 2978, 2920, 2876, 1712 (C=O), 1651 (C=C), 1120, 1039 (S-O), 1009, 810, 741, 501.

¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.04 (dd, *J* = 2.9, 1.8 Hz, 1H), 5.43 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.21-4.06 (m, 2H), 3.54 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.27 (dt, *J* = 19.1, 5.5 Hz, 1H), 2.09 (dt, *J* = 19.1, 6.0 Hz, 1H), 2.01-1.85 (m, 2H).

¹³C NMR {¹H} (75 MHz, $CDCl_3$) δ 191.90 (qt), 151.32 (qt), 151.12 (qt), 146.90 (qt), 142.19 (+), 141.67 (qt), 137.91 (qt), 129.87 (+), 124.00 (+), 110.32 (+), 107.22 (+), 71.22 (+), 67.20 (-), 34.06 (+), 22.55 (-), 21.47 (+), 21.28 (-).

(5*S*,6*R*)-5-(4-nitrophényl)-6-((*R**S*)-*p*-tolylsulfinyl)-3,4,5,6-tétrahydrocyclopenta[*b*]pyran-7(2*H*)-one **51**

Dans un ballon de 10mL, ZnI_2 (78mg; 1,1éq.) est flambé sous vide puis solubilisé sous Ar dans 1,6mL de DCE anhydre fraîchement distillé. **16** (88mg; 1éq.) est solubilisé sous Ar dans 2mL de DCE anhydre fraîchement distillé puis ajouté sur la suspension de ZnI_2 à TA. Après 24h d'agitation à TA, le milieu est hydrolysé. Les phases sont séparées puis la phase aqueuse est extraite avec DCM. Les phases organiques sont réunies, séchées sur $MgSO_4$ puis concentrées pour fournir un mélange de 2 diastéréoisomères rd = 77:23. Le brut est purifié par chromatographie sur SiO_2 (Chex/AcOEt 7:3) afin d'obtenir **51** sous forme d'un solide jaune avec un rendement de 70% (62mg).

R_f = 0.39 (Chex/AcOEt 1:1)

T_{fus} = 54-56°C

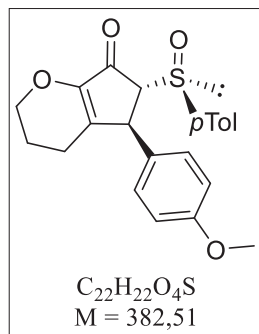
[α]_D = +250 (c = 1; $CHCl_3$)

HRMS (ESI+) m/z pour **[M+H]** calculée 398.1062; trouvée 398.1060

IR (sec, cm^{-1}) 2924, 1704 (C=O), 1642 (C=C), 1517 (N-O), 1345 (N-O), 1111 (C-O), 1048 (S-O), 748.

¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.16 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.35-7.30 (m, 4H), 4.20 (s, 1H), 4.01-3.94 (m, 2H), 3.79-3.73 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.97 (dt, *J* = 13.6, 6.1 Hz, 1H), 1.85-1.73 (m, 2H), 1.52-1.45 (m, 1H).

¹³C NMR{¹H} (75 MHz, $CDCl_3$) δ 190.97 (qt), 152.45 (qt), 147.40 (qt), 147.09 (qt), 145.91 (qt), 142.79 (qt), 135.13 (qt), 129.76 (+), 128.92 (+), 124.86 (+), 124.46 (+), 71.99 (+), 67.12 (-), 42.00 (+), 22.37 (-), 21.54 (+), 20.91 (-).

(5*S*,6*R*)-5-(4-méthoxyphényl)-6-((*R**S*)-*p*-tolylsulfinyl)-3,4,5,6-tétrahydrocyclopenta[*b*]pyran-7(2*H*)-one **52**

Dans un ballon de 10mL, ZnI_2 (mg; 1,1éq.) est flambé sous vide puis solubilisé sous Ar dans 1,6mL de DCE anhydre fraîchement distillé. **17** (mg; 1éq.) est solubilisé sous Ar dans 2mL de DCE anhydre fraîchement distillé puis ajouté sur la suspension de ZnI_2 à TA. Après 24h d'agitation à TA, le milieu est hydrolysé. Les phases sont séparées puis la phase aqueuse est extraite avec DCM. Les phases organiques sont réunies, séchées sur $MgSO_4$ puis concentrées pour fournir un mélange de 2 diastéréoisomères rd = 50:50. Le brut est purifié par chromatographie sur SiO_2 (Chex/AcOEt 7:3) afin d'obtenir **52** sous forme d'un solide jaune avec un rendement de 19% (mg).

R_f = 0.47 (Chex/AcOEt 1:1)

T_{fus} = 132-134°C

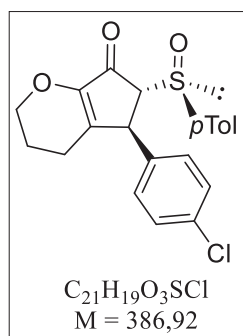
[α]_D = +243 (c = 0.6; $CHCl_3$)

HRMS (ESI+) m/z pour **[M+H]** calculée 383.1317; trouvée 383.1316

IR (sec, cm^{-1}) 2924, 1711, 1700, 1643 (C=C), 1511, 1246 (C-O), 1041 (S-O), 811, 516.

¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.50 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.05 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.84 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.08 (s, 1H), 3.99-3.91 (m, 2H), 3.78-3.73 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.00 (dt, *J* = 13.7, 6.6 Hz, 1H), 1.85-1.65 (m, 2H), 1.58-1.48 (m, 1H).

¹³C NMR{¹H} (75 MHz, $CDCl_3$) δ 192.01 (qt), 159.12 (qt), 151.72 (qt), 148.13 (qt), 142.33 (qt), 135.86 (qt), 131.31 (qt), 129.63 (+), 128.86 (+), 124.99 (+), 114.69 (+), 72.51 (+), 67.06 (-), 55.46 (+), 42.05 (+), 22.38 (-), 21.59 (+), 21.15 (-).

(5*S*,6*R*)-5-(4-chlorophényl)-6-((*R*_S)-*p*-tolylsulfinyl)-3,4,5,6-tétrahydrocyclopenta[*b*]pyran-7(2*H*)-one **53**

Dans un ballon de 10mL, ZnI_2 (35mg; 1,1éq.) est flambé sous vide puis solubilisé sous Ar dans 0,6mL de DCE anhydre fraîchement distillé. **18** (39mg; 1éq.) est solubilisé sous Ar dans 1mL de DCE anhydre fraîchement distillé puis ajouté sur la suspension de ZnI_2 à TA. Après 24h d'agitation à TA, le milieu est hydrolysé. Les phases sont séparées puis la phase aqueuse est extraite avec DCM. Les phases organiques sont réunies, séchées sur $MgSO_4$ puis concentrées pour fournir un mélange de 2 diastéréoisomères rd = 85:15. Le brut est purifié par chromatographie sur SiO_2 (Chex/AcOEt 7:3) afin d'obtenir **53** sous forme d'une solide jaune avec un rendement de 69% (27mg).

R_f = 0.48 (Chex/AcOEt 1:1)

T_{fus} = 143-145°C

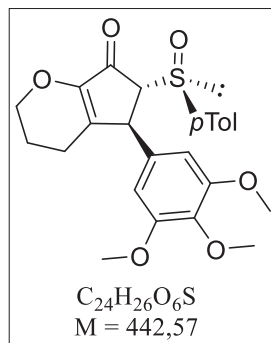
[α]_D = +234 (c = 1; $CHCl_3$)

HRMS (ESI+) m/z pour **[M+H]** calculée 387.0822; trouvée 387.0821

IR (sec, cm^{-1}) 2922, 1703 (C=O), 1638 (C=C), 1116 (C-O), 1047 (S-O), 806, 518.

¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.27 (t, *J* = 8.7 Hz, 4H), 7.07 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.07 (s, 1H), 3.98-3.91 (m, 2H), 3.77-3.71 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.96 (dt, *J* = 13.8, 6.6 Hz, 1H), 1.83-1.69 (m, 2H), 1.52-1.43 (m, 1H).

¹³C NMR {¹H} (75 MHz, $CDCl_3$) δ 190.97 (qt), 152.45 (qt), 147.40 (qt), 147.09 (qt), 145.91 (qt), 142.79 (qt), 135.13 (qt), 129.76 (+), 128.92 (+), 124.86 (+), 124.46 (+), 71.99 (+), 67.12 (-), 42.00 (+), 22.37 (-), 21.54 (+), 20.91 (-).

(5*S*,6*R*)-5-(3,4,5-triméthoxyphényl)-6-((*R*_S)-*p*-tolylsulfinyl)-3,4,5,6-tétrahydrocyclopenta[*b*]pyran-7(2*H*)-one **54**

Dans un ballon de 10mL, ZnI_2 (mg; 1,1éq.) est flambé sous vide puis solubilisé sous Ar dans 1,6mL de DCE anhydre fraîchement distillé. **19** (mg; 1éq.) est solubilisé sous Ar dans 2mL de DCE anhydre fraîchement distillé puis ajouté sur la suspension de ZnI_2 à TA. Après 24h d'agitation à TA, le milieu est hydrolysé. Les phases sont séparées puis la phase aqueuse est extraite avec DCM. Les phases organiques sont réunies, séchées sur $MgSO_4$ puis concentrées pour fournir un mélange de 2 diastéréoisomères rd = 60:40. Le brut est purifié par chromatographie sur SiO_2 (Chex/AcOEt 7:3) afin d'obtenir **54** sous forme d'un solide jaune avec un rendement de 24% (mg).

R_f = 0.22 (Chex/AcOEt 1:1)

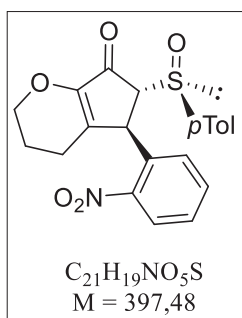
[α]_D = +170 (c = 0.2; $CHCl_3$)

HRMS (ESI+) m/z pour **[M+H]** calculée 443.1528; trouvée 443.1531

IR (sec, cm^{-1}) 2925, 1703 (C=O), 1644 (C=C), 1591, 1505, 1458, 1422, 1237, 1122 (C-O), 1049 (S-O), 810, 508.

¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.32 (s, 2H), 4.05 (s, 1H), 4.02-3.97 (m, 2H), 3.81 (s, 9H), 3.78-3.69 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.05 (dt, *J* = 18.3, 5.8 Hz, 1H), 1.89-1.56 (m, 3H).

¹³C NMR {¹H} (75 MHz, $CDCl_3$) δ 191.94 (qt), 153.92 (qt), 151.88 (qt), 147.68 (qt), 142.49 (qt), 137.52 (qt), 135.77 (qt), 135.07 (qt), 129.70 (+), 125.02 (+), 104.61 (+), 72.17 (+), 67.14 (-), 60.98 (+), 56.37 (+), 42.92 (+), 22.47 (-), 21.60 (+), 21.18 (-).

(5*S*,6*R*)-5-(2-nitrophényl)-6-((*R*_S)-*p*-tolylsulfinyl)-3,4,5,6-tétrahydrocyclopenta[*b*]pyran-7(2*H*)-one **55**

Dans un ballon bicol de 10mL, ZnI_2 (80mg; 1,1éq.) est légèrement chauffé sous vide puis solubilisé sous Ar dans 1,8mL de DCE anhydre fraîchement distillé.

20 (90mg; 1éq.) est solubilisé sous Ar dans 2mL de DCE anhydre puis ajouté sur la suspension de ZnI_2 à TA. Après 24h d'agitation à 50°C, le milieu est hydrolysé. Les phases sont séparées puis la phase aqueuse est extraite avec DCM. Les phases organiques sont réunies, séchées sur $MgSO_4$ puis concentrées pour fournir un mélange de 2 diastéréoisomères rd = 69:31. Le brut est purifié par chromatographie sur SiO_2 (Chex/AcOEt 6:4) afin d'obtenir **55** sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 65% (58,5mg).

R_f = 0.30 (Chex/AcOEt 1:1)

T_{fus} = 66-68°C

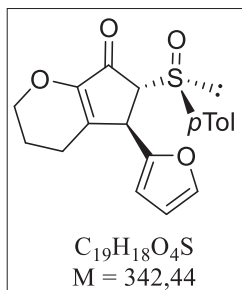
[α]_D = +59 (c = 1; $CHCl_3$)

HRMS (ESI⁺) m/z pour [M+H] calculée 398.1062; trouvée 398.1061

IR (sec, cm^{-1}) 2923, 1706 (C=O), 1643 (C=C), 1524 (N-O), 1351 (N-O), 1113 (C-O), 1048 (S-O), 513.

¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.82 (dd, *J* = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.47-7.38 (m, 3H), 7.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.19 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.01-3.94 (m, 2H), 3.85-3.78 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.05 (dt, *J* = 15.7, 9.6 Hz, 1H), 1.90 (dt, *J* = 15.8, 9.7 Hz, 1H), 1.74-1.68 (m, 1H), 1.63-1.57 (m, 1H).

¹³C NMR {¹H} (75 MHz, $CDCl_3$) δ 191.44 (qt), 152.26 (qt), 150.48 (qt), 147.10 (qt), 142.54 (qt), 135.48 (qt), 133.96 (qt), 133.41 (+), 129.77 (+), 129.13 (+), 128.66 (+), 124.98 (+), 124.93 (+), 72.69 (+), 67.14 (-), 37.99 (+), 22.22 (-), 21.55 (+), 21.02 (-).

(5*R*,6*R*)-5-(4-furanyl)-6-((*R*_S)-*p*-tolylsulfinyl)-3,4,5,6-tétrahydrocyclopenta[*b*]pyran-7(2*H*)-one **56**

Dans un ballon de 10mL, ZnI_2 (63mg; 1,1éq.) est flambé sous vide puis solubilisé sous Ar dans 1mL de DCE anhydre fraîchement distillé. **21** (61mg; 1éq.) est solubilisé sous Ar dans 2mL de DCE anhydre fraîchement distillé puis ajouté sur la suspension de ZnI_2 à TA. Après 24h d'agitation à TA, le milieu est hydrolysé. Les phases sont séparées puis la phase aqueuse est extraite avec DCM. Les phases organiques sont réunies, séchées sur $MgSO_4$ puis concentrées pour fournir un mélange de 2 diastéréoisomères rd = 81:19. Le brut est purifié par chromatographie sur SiO_2 (Chex/AcOEt 7:3) afin d'obtenir **56** sous forme d'une huile jaune avec un rendement de 67% (41mg).

R_f = 0.43 (Chex/AcOEt 1:1)

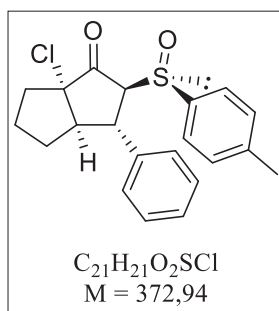
[α]_D = +228 (c = 1; $CHCl_3$)

HRMS (ESI⁺) m/z pour [M+H] calculée 343.1004; trouvée 343.1006

IR (sec, cm^{-1}) 2924, 1705 (C=O), 1645 (C=C), 1111 (C-O), 1050 (S-O), 745, 507.

¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 7.8 Hz, 3H), 6.28 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.20 (s, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.95-3.90 (m, 1H), 3.78-3.73 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.07 (dt, *J* = 19.2, 6.3 Hz, 1H), 1.86 (dt, *J* = 19.2, 5.5 Hz, 1H), 1.76-1.66 (m, 1H), 1.58-1.42 (m, 1H).

¹³C NMR {¹H} (75 MHz, $CDCl_3$) δ 191.12 (qt), 151.60 (qt), 151.48 (qt), 145.35 (qt), 142.65 (+), 142.42 (qt), 135.51 (qt), 129.66 (+), 124.86 (+), 110.68 (+), 107.46 (+), 69.24 (+), 67.01 (-), 36.51 (+), 22.36 (-), 21.53 (+), 21.01 (-).

(2*S*,3*S*,3*aR*,6*aS*)-6a-chloro-3-phenyl-2-((*R*_S)-*p*-tolylsulfinyl)hexahydropentalen-1(2*H*)-one **57**

Dans un tube scellé de 5mL, $AlCl_3$ (53,6mg; 3éq.) est légèrement chauffé sous vide puis mis en solution sous Ar dans 0,8mL de DCE fraîchement distillé. **22** (45mg; 1éq.) est solubilisé sous Ar dans 1,4mL de DCE fraîchement distillé puis ajouté sur la suspension de $AlCl_3$ à TA. Après 24h d'agitation à TA, le milieu est hydrolysé. Les phases sont séparées puis la phase aqueuse est extraite avec DCM. Les phases organiques sont réunies, séchées sur $MgSO_4$ puis concentrées. Le brut est purifié par lavage avec Et_2O afin d'obtenir **57** sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 51% (101mg).

R_f = 0.63 (Chex/AcOEt 4:1)

T_{fus} = 118-120°C

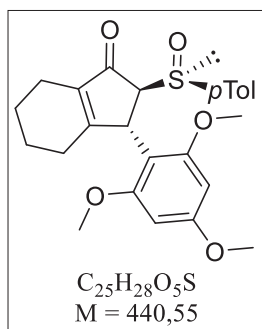
[α]_D = -153 (c = 1; $CHCl_3$)

HRMS (ESI+) m/z pour **[M+H]** calculée 373.1029; trouvée 373.1031

IR (sec, cm^{-1}) 3068, 2903, 1755, 1084, 1064, 1038, 805, 749, 702, 508, 454.

¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.13 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.99-6.94 (m, 3H), 6.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.76-6.73 (m, 2H), 3.94 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.22 (t, *J* = 9.9 Hz, 1H), 2.77-2.72 (m, 1H), 2.66-2.58 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.11-1.93 (m, 4H), 1.83-1.69 (m, 1H).

¹³C NMR{¹H} (101 MHz, $CDCl_3$) δ 204.33 (qt), 141.26 (qt), 140.83 (qt), 135.88 (qt), 129.45 (+), 128.43 (+), 127.54 (+), 126.36 (+), 123.88 (+), 78.30 (qt), 75.62 (+), 61.15 (+), 40.93 (+), 35.43 (-), 28.86 (-), 23.74 (-), 21.22 (+).

(2*S*,3*S*)-2-((*R*_S)-*p*-tolylsulfinyl)-3-(2,4,6-triméthoxyphényl)-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1*H*-indén-1-one **58**

Dans un ballon bicol de 25mL, $AlCl_3$ (13,4mg; 1,1éq.) est légèrement chauffé sous vide puis mis en solution sous Ar dans 0,5mL de DCE fraîchement distillé. **25** (40,3mg; 1éq.) est solubilisé sous Ar dans 1mL de DCE fraîchement distillé puis ajouté sur la suspension de $AlCl_3$ à 0°C. Après 12h d'agitation à 0°C, le milieu est hydrolysé. Les phases sont séparées puis la phase aqueuse est extraite avec DCM. Les phases organiques sont réunies, séchées sur $MgSO_4$ puis concentrées. Le brut est purifié par chromatographie sur SiO_2 (Chex/AcOEt 7:3) afin d'obtenir **58** sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 75% (30mg).

R_f = 0.45 (Chex/AcOEt 1:1)

T_{fus} = 153-155°C

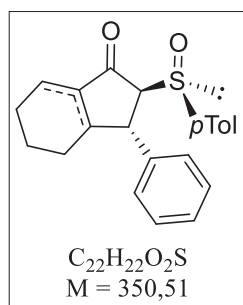
[α]_D = -20 (c = 1; $CHCl_3$)

HRMS (ESI+) m/z pour **[M+H]** calculée 441.1737; trouvée 441.1736

IR (sec, cm^{-1}) 2943, 1688 (C=O), 1642 (C=C), 1458, 1198, 1145, 1112, 1045 (S-O), 818.

¹H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.06 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 5.85 (dd, *J* = 49.0, 2.1 Hz, 2H), 4.83 (bs, 1H), 3.93 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.56 (d, *J* = 4.8 Hz, 6H), 2.27 (s, 3H), 2.22-2.17 (m, 2H), 2.09 (dt, *J* = 11.6, 5.5 Hz, 1H), 1.80 (dt, *J* = 11.6, 5.5 Hz, 1H), 1.66-1.59 (m, 2H), 1.57-1.47 (m, 2H).

¹³C NMR{¹H} (75 MHz, $CDCl_3$) δ 201.12 (qt), 177.89 (qt), 160.42 (qt), 159.59 (qt), 158.64 (qt), 140.34 (qt), 138.66 (qt), 137.37 (qt), 128.98 (+), 124.28 (+), 106.44 (qt), 90.57 (+), 89.92 (+), 74.09 (+), 55.53 (+), 55.39 (+), 55.36 (+), 34.32 (+), 26.25 (-), 22.09 (-), 21.69 (-), 21.37 (+), 20.29 (-).

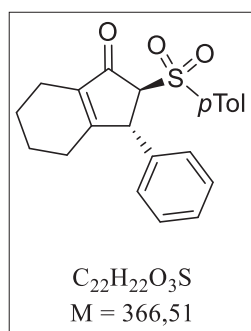
(2*S*,3(*R*/*S*))-3-phényl-2-((*R*_s)-*p*-tolylsulfinyl)-2,3,3a,4,5,6,(7)-hexahydro-1*H*-indén-1-one **59**

Dans un ballon bicol de 25mL, $AlCl_3$ (40mg; 1,1éq.) est légèrement chauffé sous vide puis solubilisé sous Ar dans 1,6mL de DCE anhydre fraîchement distillé.

24 (95mg; 1éq.) est solubilisé sous Ar dans 3mL de DCE anhydre puis ajouté sur la suspension de $AlCl_3$ à 0°C. Après 1 nuit d'agitation à 0°C, le milieu est hydrolysé. Les phases sont séparées puis la phase aqueuse est extraite avec DCM. Les phases organiques sont réunies, séchées sur $MgSO_4$ puis concentrées. Le brut est purifié par chromatographie sur SiO_2 (Chex/AcOEt 8:2) afin d'obtenir **59** (1:1 en régioisomères) sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 80% (mg).

(2*S*,3*R*)-3-phényl-2-tosyl-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1*H*-indén-1-one **60**(2*S*,3*S*)-3-phényl-2-tosyl-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1*H*-indén-1-one **61**

Dans un ballon de 10mL, le mélange **59** (57mg; 1éq.) est solubilisé sous Ar dans 1,6mL de DCM anhydre. *m*-CPBA (41mg; 1,1éq.) est ajouté sur la solution à 0°C. Après 2h d'agitation à 0°C, le milieu est hydrolysé avec une solution aqueuse de Na_2SO_3 10%. Les phases sont séparées puis la phase aqueuse est extraite avec DCM. Les phases organiques sont réunies, lavées avec une solution aqueuse saturée de $NaHCO_3$, séchées sur $MgSO_4$ puis concentrées. Le brut est purifié par chromatographie sur SiO_2 (Chex/AcOEt 85:15) afin d'obtenir **60** sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 50% (30mg) et **61** sous forme d'un solide blanc cassé avec un rendement de 50% (30mg).



R_f = 0.69 (Chex/AcOEt 1:1)

T_{fus} = 118-120°C

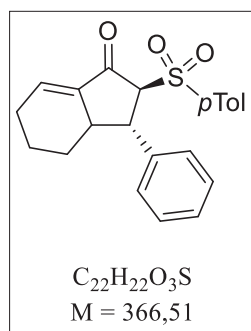
[α]_D = -15 (c = 1; $CHCl_3$)

HRMS (ESI⁺) m/z pour [M+H] calculée 367.1368; trouvée 367.1366

IR (sec, cm^{-1}) 3059, 2928, 2863, 1700, 1646, 1315, 1145, 1086, 700, 652, 590, 572.

¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.73 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.34-7.28 (m, 5H), 7.08– 7.05 (m, 2H), 4.48 (s, 1H), 3.83 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.28-2.10 (m, 4H), 1.76-1.55 (m, 4H).

¹³C NMR{¹H} (75 MHz, $CDCl_3$) δ 196.14 (qt), 174.80 (qt), 145.26 (qt), 139.89 (qt), 138.98 (qt), 135.10 (qt), 129.72 (+), 129.34 (+), 129.32 (+), 127.93 (+), 127.63 (+), 75.38 (+), 49.77 (+), 26.74 (-), 21.94 (-), 21.82 (+), 21.33 (-), 20.35 (-).



R_f = 0.62 (Chex/AcOEt 1:1)

T_{fus} = 163-165°C

[α]_D = +69 (c = 1; $CHCl_3$)

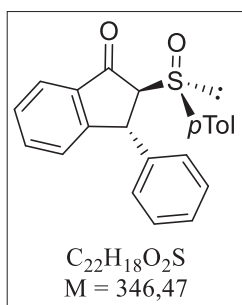
HRMS (ESI⁺) m/z pour [M+H] calculée 367.1368; trouvée 367.1370

IR (sec, cm^{-1}) 3032, 2922, 2854, 1709, 1643, 1316, 1142, 1084, 574, 524.

¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.64 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.28-7.24 (m, 1H), 7.24-7.18 (m, 3H), 7.16 (s, 1H), 7.15-7.12 (m, 2H), 6.87 (dd, *J* = 6.7, 3.3 Hz, 1H), 4.25 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.30 (t, *J* = 10.7 Hz, 1H), 2.57-2.45 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.33-2.13 (m, 2H), 1.96-1.78 (m, 2H), 1.48-1.32 (m, 1H), 1.25-1.09 (m, 1H).

¹³C NMR{¹H} (75 MHz, $CDCl_3$) δ 193.42 (qt), 144.87 (qt), 140.26 (qt), 139.48 (qt), 136.96 (+), 135.81 (qt), 129.52 (+), 129.21 (+), 128.76 (+), 127.38 (+), 127.17 (+), 74.98 (+), 50.17 (+), 44.68 (+), 26.94 (-), 25.78 (-), 21.72 (+), 21.47 (-).

Produits décrits dans le Chapitre 4

(2*S*,3*R*)-3-phényl-2-((*R*_S)-*p*-tolylsulfinyl)-2,3-dihydro-1*H*-indén-1-one **62**

Dans un ballon bicol de 10mL, $AlCl_3$ (81,6mg; 3éq.) est légèrement chauffé sous vide puis solubilisé sous Ar dans 1,4mL de DCE anhydre fraîchement distillé.

26 (70,7mg; 1éq.) est solubilisé sous Ar dans 2mL de DCE anhydre puis ajouté sur la suspension de $AlCl_3$ à TA. Après 6h d'agitation à 60°C, le milieu est hydrolysé. Les phases sont séparées puis la phase aqueuse est extraite avec DCM. Les phases organiques sont réunies, séchées sur $MgSO_4$ puis concentrées pour fournir un mélange de 2 diastéréoisomères rd = 13:87. Le brut est purifié par chromatographie sur SiO_2 (Chex/AcOEt 85:15) afin d'obtenir **62** sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 70% (mg).

R_f = 0.49 (Chex/AcOEt 7:3)

T_{fus} = 108-110°C

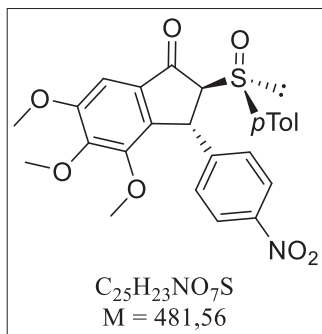
[α]_D = +249° (c = 1; $CHCl_3$)

HRMS (ESI⁺) m/z pour [M+H] calculée 347.1106; trouvée 347.1107

IR (sec, cm^{-1}) 3033, 2922, 1704, 1081, 1035, 1013, 748, 701, 521.

¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.58 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.43 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.20 (dd, *J* = 7.8, 0.7 Hz, 1H), 7.09-6.99 (m, 3H), 6.49-4.46 (m, 2H), 4.90 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.76 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H).

¹³C NMR {¹H} (101 MHz, $CDCl_3$) δ 198.88 (qt), 157.25 (qt), 141.81 (qt), 141.86 (qt), 138.18 (qt), 136.29 (+), 136.06 (qt), 129.88 (+), 128.51 (+), 128.42 (+), 127.72 (+), 126.92 (+), 126.84 (+), 124.24 (+), 124.09 (+), 78.61 (+), 41.87 (+), 21.35 (+).

(2*S*,3*R*)-4,5,6-triméthoxy-3-(4-nitrophényl)-2-((*R*_S)-*p*-tolylsulfinyl)-2,3-dihydro-1*H*-indén-1-one **63**

Dans un ballon de 10mL, $AlCl_3$ (29mg; 1,5éq.) est solubilisé sous Ar dans 0,8mL de DCE anhydre fraîchement distillé. **32** (69mg; 1éq.) est solubilisé sous Ar dans 1,6mL de DCE anhydre fraîchement distillé puis ajouté sur la suspension $AlCl_3$ à TA. Après 15h d'agitation à TA, le milieu est hydrolysé. Les phases sont séparées puis la phase aqueuse est extraite avec $CHCl_3$. Les phases organiques sont réunies, séchées sur $MgSO_4$ puis concentrées pour fournir un mélange de 2 diastéréoisomères rd = 8:92. Le brut est purifié par lavage à l' Et_2O afin d'obtenir **63** sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 88% (61mg).

R_f = 0.62 (Chex/AcOEt 1:1)

T_{fus} = 171-173°C (décomposition)

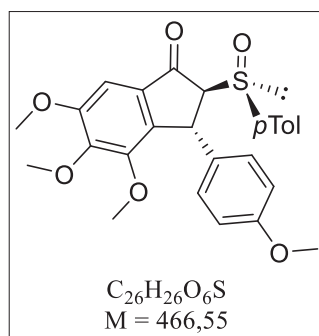
[α]_D = +211 (c = 1; $CHCl_3$)

HRMS (ESI⁺) m/z pour [M+H] calculée 482.1273; trouvée 482.1272

IR (sec, cm^{-1}) 3052, 2933, 1698, 1520, 1471, 1351, 1312, 1099, 1035, 865, 835, 708.

¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.13 (s, 1H), 6.62 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.90 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.59 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.45 (s, 3H).

¹³C NMR {¹H} (75 MHz, $CDCl_3$) δ 196.77 (qt), 156.00 (qt), 150.17 (qt), 149.88 (qt), 149.82 (qt), 146.74 (qt), 142.56 (qt), 142.29 (qt), 138.46 (qt), 131.76 (qt), 130.24 (+), 128.24 (+), 124.30 (+), 123.69 (+), 101.08 (+), 78.97 (+), 61.16 (+), 60.21 (+), 56.53 (+), 39.24 (+), 21.57 (+).

(2*S*,3*R*)-4,5,6-triméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-2-((*R**S*)-*p*-tolylsulfinyl)-2,3-dihydro-1*H*-indén-1-one **64**

Dans un ballon de 25mL, AlCl₃ (63mg; 1,5éq.) est solubilisé sous Ar dans 2,2mL de DCE anhydre fraîchement distillé. **29** (146mg; 1éq.) est solubilisé sous Ar dans 3mL de DCE anhydre fraîchement distillé puis ajouté sur la suspension AlCl₃ à 0°C. Après 7h d'agitation à 0°C, le milieu est hydrolysé. Les phases sont séparées puis la phase aqueuse est extraite avec CHCl₃. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄ puis concentrées pour fournir un mélange de 2 diastéréoisomères rd = 9:91. Le brut est purifié par lavage avec Et₂O afin d'obtenir **64** sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 85% (124mg).

R_f = 0.51 (Chex/AcOEt 1:1)

T_{fus} = 175-177°C (décomposition)

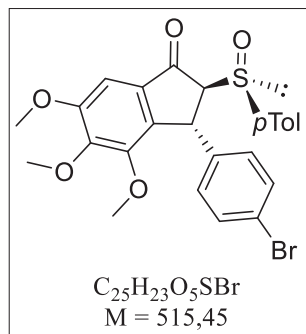
[α]_D = +256 (c = 1; CHCl₃)

HRMS (ESI+) m/z pour **[M+H]** calculée 467.1528; trouvée 467.1531

IR (sec, cm⁻¹) 2934, 2840, 1694, 1475, 1353, 1313, 1243, 1098, 1034, 520.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.50 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.54 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.35 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.76 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.59 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).

¹³C NMR{¹H} (75 MHz, CDCl₃) δ 198.01 (qt), 158.26 (qt), 155.29 (qt), 150.04 (qt), 149.99 (qt), 144.51 (qt), 141.70 (qt), 138.45 (qt), 134.36 (qt), 131.73 (qt), 130.00 (+), 128.25 (+), 124.35 (+), 113.75 (+), 100.80 (+), 79.07 (+), 60.98 (+), 60.11 (+), 56.38 (+), 55.22 (+), 38.95 (+), 21.48 (+).

(2*S*,3*R*)-4,5,6-triméthoxy-3-(4-bromophényl)-2-((*R**S*)-*p*-tolylsulfinyl)-2,3-dihydro-1*H*-indén-1-one **65**

Dans un ballon de 10mL, AlCl₃ (37mg; 1,5éq.) est solubilisé sous Ar dans 0,8mL de DCE anhydre fraîchement distillé. **30** (95mg; 1éq.) est solubilisé sous Ar dans 2,2mL de DCE anhydre fraîchement distillé puis ajouté sur la suspension AlCl₃ à 0°C. Après 1 nuit d'agitation à TA, le milieu est hydrolysé. Les phases sont séparées puis la phase aqueuse est extraite avec CHCl₃. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄ puis concentrées pour fournir un mélange de 2 diastéréoisomères rd = 9:91. Le brut est purifié par lavage à l'Et₂O afin d'obtenir **65** sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 84% (80mg).

R_f = 0.69 (Chex/AcOEt 1:1)

T_{fus} = 186-188°C (décomposition)

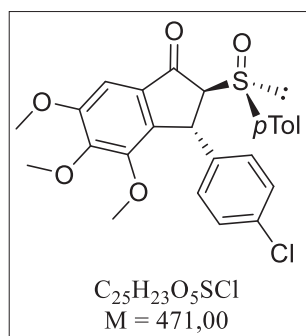
[α]_D = +204 (c = 1; CHCl₃)

HRMS (ESI+) m/z pour **[M+H]** calculée 515.0528; trouvée 515.0528

IR (sec, cm⁻¹) 3042, 2934, 1697, 1474, 1353, 1312, 1100, 1035, 818, 520.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.77 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.57 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.44 (s, 3H).

¹³C NMR{¹H} (101 MHz, CDCl₃) δ 197.49 (qt), 155.63 (qt), 150.00 (qt), 149.94 (qt), 143.59 (qt), 142.00 (qt), 141.57 (qt), 138.44 (qt), 131.80 (qt), 131.54 (+), 130.15 (+), 129.02 (+), 124.35 (+), 120.63 (qt), 100.94 (+), 78.99 (+), 61.08 (+), 60.19 (+), 56.47 (+), 39.08 (+), 21.54 (+).

(2*S*,3*R*)-4,5,6-triméthoxy-3-(4-chlorophényl)-2-((*R*_S)-*p*-tolylsulfinyl)-2,3-dihydro-1*H*-indén-1-one **66**

Dans un ballon de 10mL, AlCl₃ (24mg; 1,5éq.) est solubilisé sous Ar dans 1mL de DCE anhydre fraîchement distillé. **31** (56mg; 1éq.) est solubilisé sous Ar dans 1mL de DCE anhydre fraîchement distillé puis ajouté sur la suspension AlCl₃ à 0°C. Après 1 nuit d'agitation à 0°C, le milieu est hydrolysé. Les phases sont séparées puis la phase aqueuse est extraite avec CHCl₃. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄ puis concentrées pour fournir un mélange de 2 diastéréoisomères rd = 1:9. Le brut est purifié par lavage à l'Et₂O afin d'obtenir **66** sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 88% (50mg).

R_f = 0.60 (Chex/AcOEt 1:1)

T_{fus} = 179-181°C (décomposition)

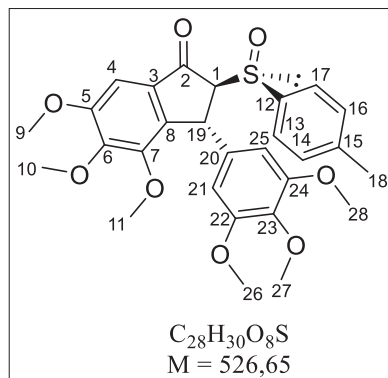
[α]_D = +261 (c = 1; CHCl₃)

HRMS (ESI+) m/z pour [M+H] calculée 471.1033; trouvée 471.1036

IR (sec, cm⁻¹) 3085, 3042, 2936, 1697, 1474, 1354, 1312, 1101, 1035, 860, 519.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.50 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.78 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.57 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.44 (s, 3H).

¹³C NMR {¹H} (75 MHz, CDCl₃) δ 197.51 (qt), 155.61 (qt), 150.01 (qt), 149.95 (qt), 143.68 (qt), 141.97 (qt), 141.04 (qt), 138.46 (qt), 132.56 (qt), 131.79 (qt), 130.13 (+), 128.65 (+), 128.59 (+), 124.34 (+), 100.93 (+), 79.04 (+), 61.07 (+), 60.16 (+), 56.46 (+), 39.01 (+), 21.53 (+).

(2*S*,3*R*)-4,5,6-triméthoxy-2-((*R*_S)-*p*-tolylsulfinyl)-3-(3,4,5-triméthoxyphényl)-2,3-dihydro-1*H*-indén-1-one **67**

Dans un ballon de 25mL, AlCl₃ (63mg; 1,5éq.) est solubilisé sous Ar dans 2,2mL de DCE anhydre fraîchement distillé. **28** (166mg; 1éq.) est solubilisé sous Ar dans 3mL de DCE anhydre fraîchement distillé puis ajouté sur la suspension AlCl₃ à 0°C. Après 3h d'agitation à 0°C, le milieu est hydrolysé. Les phases sont séparées puis la phase aqueuse est extraite avec CHCl₃. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄ puis concentrées pour fournir un mélange de 2 diastéréoisomères rd = 15:85. Le brut est purifié par lavage avec Et₂O afin d'obtenir **67** sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 80% (133mg).

R_f = 0.45 (Chex/AcOEt 1:1)

T_{fus} = 159-161°C

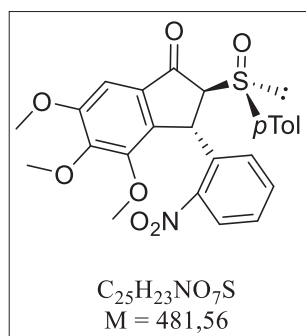
[α]_D = +281 (c = 1; CHCl₃)

HRMS (ESI+) m/z pour [M+H] calculée 527.1740; trouvée 527.1740

IR (sec, cm⁻¹) 2940, 2838, 1698, 1590, 1467, 1419, 1311, 1123, 1101, 1033, 1007, 822, 529.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.56 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H₁₃+H₁₇), 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H₁₄+H₁₆), 7.11 (s, 1H, H₄), 5.63 (s, 2H, H₂₁+H₂₅), 4.74 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H₁₉), 3.92 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.62 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H₁), 3.54 (s, 6H), 3.38 (s, 3H), 2.40 (s, 3H, H₁₈).

¹³C NMR {¹H} (101 MHz, CDCl₃) δ 198.01 (qt), 155.46 (qt), 153.20 (qt), 150.11 (qt), 149.95 (qt), 143.97 (qt), 141.72 (qt), 138.81 (qt), 138.07 (qt), 136.85 (qt), 131.91 (qt), 130.12 (+, C₁₄+C₁₆), 124.61 (+, C₁₃+C₁₇), 104.31 (+, C₂₁+C₂₅), 100.92 (+, C₄), 78.85 (+, C₁), 61.06 (+), 60.92 (+), 60.26 (+), 56.42 (+), 55.97 (+), 39.78 (+, C₁₉), 21.46 (+, C₁₈).

(2*S*,3*R*)-4,5,6-triméthoxy-3-(2-nitrophényl)-2-((*R*_S)-*p*-tolylsulfinyl)-2,3-dihydro-1*H*-indén-1-one **68**

Dans un ballon de 10mL, AlCl₃ (24mg; 1,5éq.) est solubilisé sous Ar dans 0,6mL de DCE anhydre fraîchement distillé. **34** (69mg; 1éq.) est solubilisé sous Ar dans 1,4mL de DCE anhydre fraîchement distillé puis ajouté sur la suspension AlCl₃ à TA. Après 24h d'agitation à TA, le milieu est hydrolysé. Les phases sont séparées puis la phase aqueuse est extraite avec CHCl₃. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄ puis concentrées pour fournir un mélange de 2 diastéréoisomères rd = 15:85. Le brut est purifié par lavage à l'Et₂O afin d'obtenir **68** sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 71% (41mg).

R_f = 0.50 (Chex/AcOEt 1:1)

T_{fus} = 161-163°C (décomposition)

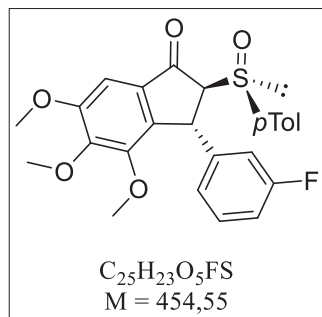
[α]_D = +273 (c = 1; CHCl₃)

HRMS (ESI⁺) m/z pour [M+H] calculée 482.1273; trouvée 482.1275

IR (sec, cm⁻¹) 2943, 1699, 1525, 1472, 1344, 1315, 1101, 1033, 1014, 805, 503.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.77 (dd, *J* = 7.3, 2.2 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.42-7.36 (m, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.13 (s, 1H), 6.79 (bs, 1H), 5.38 (bs, 1H), 4.56 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).

¹³C NMR {¹H} (75 MHz, CDCl₃) δ 196.85 (qt), 155.59 (qt), 149.85 (qt), 149.85 (qt), 149.24 (qt), 148.97 (qt), 141.85 (qt), 132.61 (qt), 129.97 (+), 127.93 (+), 124.93 (+), 124.46 (+), 101.05 (+), 60.99 (+), 60.34 (+), 56.43 (+), 21.46 (+).

(2*S*,3*R*)-4,5,6-triméthoxy-3-(3-fluorophényl)-2-((*R*_S)-*p*-tolylsulfinyl)-2,3-dihydro-1*H*-indén-1-one **69**

Dans un ballon de 10mL, AlCl₃ (24mg; 1,5éq.) est solubilisé sous Ar dans 0,6mL de DCE anhydre fraîchement distillé. **33** (54,5mg; 1éq.) est solubilisé sous Ar dans 1,4mL de DCE anhydre fraîchement distillé puis ajouté sur la suspension AlCl₃ à TA. Après 5h d'agitation à TA, le milieu est hydrolysé. Les phases sont séparées puis la phase aqueuse est extraite avec CHCl₃. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄ puis concentrées pour fournir un mélange de 2 diastéréoisomères rd = 17:83. Le brut est purifié par lavage à l'Et₂O afin d'obtenir **69** sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 81% (44mg).

R_f = 0.65 (Chex/AcOEt 1:1)

T_{fus} = 156-158°C (décomposition)

[α]_D = +333 (c = 1; CHCl₃)

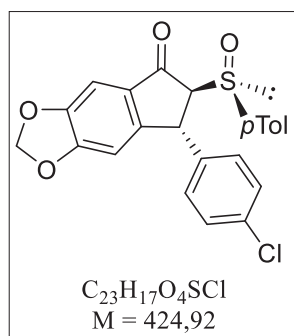
HRMS (ESI⁺) m/z pour [M+H] calculée 455.1328; trouvée 455.1332

IR (sec, cm⁻¹) 3038, 2934, 1702, 1586, 1473, 1349, 1315, 1128, 1096, 1045, 1038, 809, 699, 521, 449.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.99 (td, *J* = 7.9, 6.1 Hz, 1H), 6.74 (td, *J* = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 6.26 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.01 (td, *J* = 9.9, 1.9 Hz, 1H), 4.77 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.58 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.44 (s, 3H).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -112.98 (s).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 197.44 (qt), 162.69 (d, ¹*J* = 245.0 Hz, qt), 155.64 (qt), 150.06 (qt), 149.95 (qt), 145.05 (d, ³*J* = 7.1 Hz, qt), 143.52 (qt), 142.15 (qt), 138.35 (qt), 131.83 (qt), 130.14 (+), 129.94 (d, ³*J* = 9.0 Hz, +), 124.33 (+), 122.68 (d, ⁴*J* = 2.0 Hz, +), 114.47 (d, ²*J* = 22.0 Hz, +), 113.74 (d, ²*J* = 21.0 Hz, +), 100.96 (+), 79.09 (+), 61.07 (+), 60.11 (+), 56.47 (+), 39.24 (+), 21.47 (+).

(6*S*,7*R*)-7-(4-chlorophényl)-6-((*R*_S)-*p*-tolylsulfinyl)-6,7-dihydro-5*H*-indéno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-one **70**

Dans un ballon de 10mL, $AlCl_3$ (24mg; 1,5éq.) est solubilisé sous Ar dans 0,5mL de DCE anhydre fraîchement distillé. **35** (51mg; 1éq.) est solubilisé sous Ar dans 1,5mL de DCE anhydre fraîchement distillé puis ajouté sur la suspension $AlCl_3$ à TA. Après 24h d'agitation à TA, le milieu est hydrolysé. Les phases sont séparées puis la phase aqueuse est extraite avec $CHCl_3$. Les phases organiques sont réunies, séchées sur $MgSO_4$ puis concentrées pour fournir un mélange de 2 diastéréoisomères rd = 8:92. Le brut est purifié par chromatographie sur SiO_2 (Chex/AcOEt 8:2) puis un lavage à l' Et_2O afin d'obtenir **70** sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 86% (44mg).

R_f = 0.71 (Chex/AcOEt 1:1)

T_{fus} = 134-136°C (décomposition)

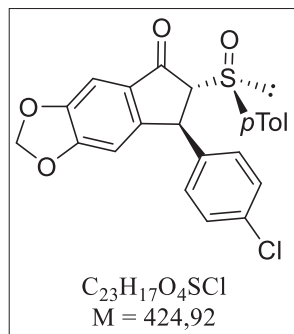
[α]_D = +334 (c = 1; $CHCl_3$)

HRMS (ESI⁺) m/z pour [M+H] calculée 425.0614; trouvée 425.0615

IR (sec, cm^{-1}) 3048, 2928, 1690, 1469, 1452, 1291, 1246, 1036, 526, 506.

¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.27 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.16 (s, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.49 (s, 1H), 6.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.06 (s, 2H), 4.70 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 3.65 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H).

¹³C NMR {¹H} (101 MHz, $CDCl_3$) δ 196.01 (qt), 155.80 (qt), 154.83 (qt), 149.43 (qt), 141.86 (qt), 140.25 (qt), 138.39 (qt), 132.95 (qt), 131.15 (qt), 130.06 (+), 129.08 (+), 128.79 (+), 124.26 (+), 105.93 (+), 102.84 (-), 102.39 (+), 79.01 (+), 41.02 (+), 21.47 (+).

(6*R*,7*S*)-7-(4-chlorophényl)-6-((*R*_S)-*p*-tolylsulfinyl)-6,7-dihydro-5*H*-indéno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-one **71**

Issu du protocole précédent.

R_f = 0.28 (Chex/AcOEt 4:1)

T_{fus} = 134-136°C (décomposition)

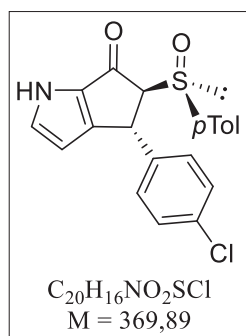
[α]_D = +107 (c = 1; $CHCl_3$)

HRMS (ESI⁺) m/z pour [M+H] calculée 425.0614; trouvée 425.0614

IR (sec, cm^{-1}) 2909, 1693, 1490, 1471, 1299, 1285, 1243, 1049, 1031, 1013, 932, 816, 804, 522, 486.

¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.17 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.02 (s, 2H), 4.74 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 4.21 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H).

¹³C NMR {¹H} (75 MHz, $CDCl_3$) δ 195.00 (qt), 155.17 (qt), 153.25 (qt), 149.19 (qt), 142.30 (qt), 140.32 (qt), 135.68 (qt), 133.40 (qt), 131.75 (qt), 129.60 (+), 129.30 (+), 125.15 (+), 105.83 (+), 102.75 (-), 102.17 (+), 77.00 (+), 42.93 (+), 21.55 (+).

(4*R*,5*S*)-4-(4-chlorophényl)-5-((*R*_S)-*p*-tolylsulfinyl)-4,5-dihydrocyclopenta[*b*]pyrrol-6(1*H*)-one **72**

Dans un ballon de 10mL, $AlCl_3$ (24mg; 1,5éq.) est solubilisé sous Ar dans 0,6mL de DCE anhydre fraîchement distillé. **36** (44mg; 1éq.) est solubilisé sous Ar dans 1,4mL de DCE anhydre fraîchement distillé puis ajouté sur la suspension $AlCl_3$ à TA. Après 2 jours d'agitation à 50°C, le milieu est hydrolysé. Les phases sont séparées puis la phase aqueuse est extraite avec $CHCl_3$. Les phases organiques sont réunies, séchées sur $MgSO_4$ puis concentrées pour fournir un mélange de 2 diastéréoisomères rd = 32:68. Le brut est purifié par chromatographie sur SiO_2 (Chex/AcOEt 1:1) puis un lavage à l' Et_2O afin d'obtenir **72** sous forme d'un solide beige avec un rendement de 63% (28mg).

R_f = 0.32 (Chex/AcOEt 1:1)

T_{fus} = 187-189°C (décomposition)

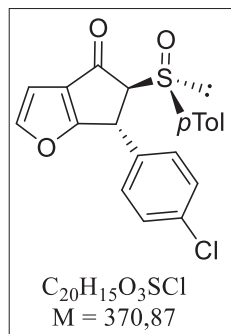
[α]_D = +157 (c = 1; $CHCl_3$)

HRMS (ESI+) m/z pour **[M+H]** calculée 370.0669; trouvée 370.0670

IR (sec, cm^{-1}) 3169 (br), 3075, 2992, 2925, 1661, 1397, 1087, 1055, 1042, 769, 512, 419.

¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.18 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.31 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.98 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.00 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 3.80 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H).

¹³C NMR{¹H} (101 MHz, $CDCl_3$) δ 182.46 (qt), 155.68 (qt), 141.84 (qt), 139.98 (qt), 138.39 (qt), 134.98 (+), 133.83 (qt), 132.74 (qt), 130.15 (+), 128.83 (+), 128.59 (+), 124.40 (+), 106.78 (+), 84.12 (+), 36.79 (+), 21.52 (+).

(5*S*,6*R*)-6-(4-chlorophényl)-5-((*R*_S)-*p*-tolylsulfinyl)-5,6-dihydro-4*H*-cyclopenta[*b*]furan-4-one **73**

Dans un ballon de 10mL, $AlCl_3$ (18,8mg; 1,5éq.) est solubilisé sous Ar dans 0,6mL de DCE anhydre fraîchement distillé. **38** (35mg; 1éq.) est solubilisé sous Ar dans 1mL de DCE anhydre fraîchement distillé puis ajouté sur la suspension $AlCl_3$ à TA. Après 15h d'agitation à 45°C, le milieu est hydrolysé. Les phases sont séparées puis la phase aqueuse est extraite avec $CHCl_3$. Les phases organiques sont réunies, séchées sur $MgSO_4$ puis concentrées pour fournir un mélange de 2 diastéréoisomères rd = 10:90. Le brut est purifié par chromatographie sur SiO_2 (Chex/AcOEt 8:2) puis un lavage à l' Et_2O afin d'obtenir **73** sous forme d'un solide jaunâtre avec un rendement de 80% (28mg).

R_f = 0.66 (Chex/AcOEt 1:1)

T_{fus} = 149-151°C (décomposition)

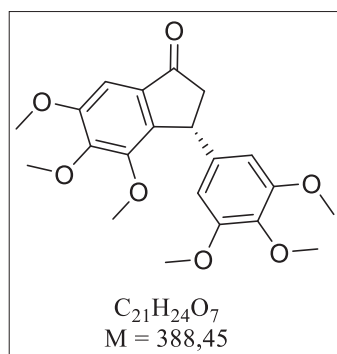
[α]_D = +56 (c = 1; $CHCl_3$)

HRMS (ESI+) m/z pour **[M+H]** calculée 371.0509; trouvée 371.0509

IR (sec, cm^{-1}) 3123, 2925, 1715, 1491, 1087, 1044, 1014, 816, 758, 509, 420.

¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.55 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.61 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.31 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.74 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 3.89 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H).

¹³C NMR{¹H} (75 MHz, $CDCl_3$) δ 187.11 (qt), 182.17 (qt), 151.06 (+), 142.12 (qt), 138.02 (qt), 135.79 (qt), 133.72 (qt), 130.27 (+), 129.25 (qt), 129.03 (+), 128.58 (+), 124.19 (+), 105.60 (+), 84.68 (+), 37.88 (+), 21.50 (+).

(R)-4,5,6-triméthoxy-3-(3,4,5-triméthoxyphényl)-2,3-dihydro-1H-indén-1-one 74

Dans un ballon de 25mL, **67** (75mg; 1éq.) est solubilisé sous Ar dans 3mL de THF anhydre. Zn activé (417mg; 30éq.) est ajouté sur la solution à TA. 3mL d'une solution aqueuse saturée en NH_4Cl sont ajoutés à TA. Après 1h d'agitation à TA, le milieu est filtré sur Célite à l'aide de AcOEt. Les phases du filtrat sont séparées puis la phase aqueuse est extraite avec AcOEt. Les phases organiques sont réunies, séchées sur $MgSO_4$ puis concentrées. Le brut est purifié par chromatographie sur SiO_2 (Chex/AcOEt 8:2) afin d'obtenir **74** sous forme d'un solide blanc avec un rendement quantitatif (81mg).

R_f = 0.55 (Chex/AcOEt 1:1)

T_{fus} = 100-102°C

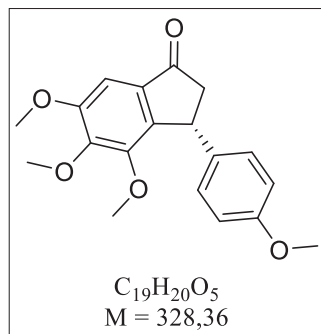
[α]_D = -47 (c = 1; $CHCl_3$)

HRMS (ESI+) m/z pour **[M+H]** calculée 389.1600; trouvée 389.1606

IR (sec, cm^{-1}) 3000, 2927, 1705, 1585, 1468, 1417, 1343, 1120, 1099, 1006, 836, 826, 588.

¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.08 (s, 1H), 6.30 (s, 2H), 4.51 (dd, $J = 8.0, 2.5$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 6H), 3.41 (s, 3H), 3.17 (dd, $J = 19.3, 8.0$ Hz, 1H), 2.61 (dd, $J = 19.3, 2.3$ Hz, 1H).

¹³C NMR {¹H} (75 MHz, $CDCl_3$) δ 205.19 (qt), 155.01 (qt), 153.37 (qt), 150.47 (qt), 148.81 (qt), 144.24 (qt), 140.18 (qt), 136.76 (qt), 132.25 (qt), 104.29 (+), 100.36 (+), 60.92 (+), 60.20 (+), 56.26 (+), 56.19 (+), 47.13 (-), 41.97 (+).

(R)-4,5,6-triméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-2,3-dihydro-1H-indén-1-one 75

Dans un ballon de 25mL, **64** (76mg; 1éq.) est solubilisé sous Ar dans 2,2mL de THF distillé. Zn activé (160mg; 15éq.) est ajouté sur la solution à TA. 2,2mL d'une solution aqueuse saturée en NH_4Cl sont ajoutés à TA. Après 1h d'agitation à TA, le milieu est filtré sur Célite à l'aide de AcOEt. Les phases du filtrat sont séparées puis la phase aqueuse est extraite avec AcOEt. Les phases organiques sont réunies, séchées sur $MgSO_4$ puis concentrées. Le brut est purifié par chromatographie sur SiO_2 (Chex/AcOEt 8:2) afin d'obtenir **75** sous forme d'une huile jaune avec un rendement quantitatif (54mg).

R_f = 0.67 (Chex/AcOEt 1:1)

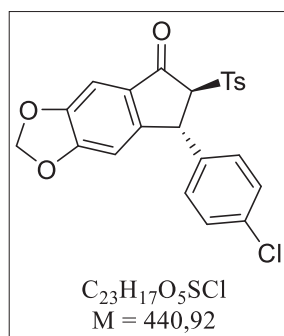
[α]_D = -68 (c = 1; $CHCl_3$)

HRMS (ESI+) m/z pour **[M+H]** calculée 329.1389; trouvée 329.1385

IR (sec, cm^{-1}) 3000, 2937, 2836, 1703, 1511, 1468, 1340, 1309, 1243, 1126, 1094, 1030, 831, 750, 553.

¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.08 (s, 1H), 7.047.00 (m, 2H), 6.84-6.79 (m, 2H), 4.54 (dd, $J = 7.9, 2.5$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.17 (dd, $J = 19.3, 8.0$ Hz, 1H), 2.58 (dd, $J = 19.3, 2.5$ Hz, 1H).

¹³C NMR {¹H} (75 MHz, $CDCl_3$) δ 205.58 (qt), 158.37 (qt), 154.94 (qt), 150.50 (qt), 148.91 (qt), 144.96 (qt), 136.51 (qt), 132.23 (qt), 128.30 (+), 114.06 (+), 100.35 (+), 60.96 (+), 60.19 (+), 56.32 (+), 55.33 (+), 47.42 (-), 40.93 (+).

(6*S*,7*R*)-7-(4-chlorophenyl)-6-tosyl-6,7-dihydro-5*H*-indéno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-one **76**

Dans un ballon de 10mL, **70** (115mg; 1éq.) est solubilisé sous Ar dans 2,7mL de DCM anhydre. *m*-CPBA (91mg; 1,5éq.) est ajouté sur la solution à 0°C. Après 1h d'agitation à 0°C, le milieu est hydrolysé avec une solution aqueuse de Na₂SO₃ 10%. Les phases sont séparées puis la phase aqueuse est extraite avec DCM. Les phases organiques sont réunies, lavées avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃, séchées sur MgSO₄ puis concentrées. Le brut est purifié par chromatographie sur SiO₂ (Chex/AcOEt 8:2) afin d'obtenir **76** sous forme d'un solide blanc avec un rendement quantitatif (119mg).

R_f = 0.77 (Chex/AcOEt 1:1)

T_{fus} = 163-165°C

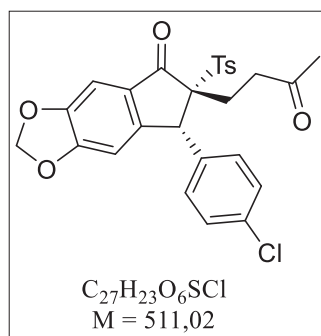
[α]_D = +19 (c = 1; CHCl₃)

HRMS (ESI+) m/z pour [M+H] calculée 441.0563; trouvée 441.0562

IR (sec, cm⁻¹) 2950, 1695, 1474, 1459, 1308, 1257, 1145, 1028, 810, 659, 550, 501.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.27 (d, *J* = 8.5 Hz, 5H), 7.09 (s, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.09 (s, 2H), 5.11 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.03 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H).

¹³C NMR {¹H} (75 MHz, CDCl₃) δ 191.82 (qt), 155.85 (qt), 152.71 (qt), 149.68 (qt), 145.60 (qt), 139.77 (qt), 134.82 (qt), 133.86 (qt), 130.93 (qt), 129.88 (+), 129.47 (+), 129.42 (+), 105.94 (+), 103.00 (-), 102.72 (+), 45.43 (+), 21.89 (+).

(6*R*,7*R*)-7-(4-chlorophényl)-6-(3-oxobutyl)-6-tosyl-6,7-dihydro-5*H*-indéno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-one **77**

Dans un ballon de 10mL, **76** (44mg; 1éq.) est solubilisé sous Ar dans 1,3mL d'ACN anhydre. MVK (25μL; 3éq.) et DBU (dilué par 100 dans ACN; 75μL; 0,05éq.) est ajouté sur la solution à -15°C. Après 20h d'agitation à -15°C, le milieu est filtré sur SiO₂ (lavage avec 3x15mL de AcOEt) puis concentré sous vide. Le brut est purifié par chromatographie sur SiO₂ (Chex/AcOEt 7:3) afin d'obtenir **77** sous forme d'un solide blanc avec 94% de rendement (48mg).

R_f = 0.57 (Chex/AcOEt 1:1)

T_{fus} = 203-205°C

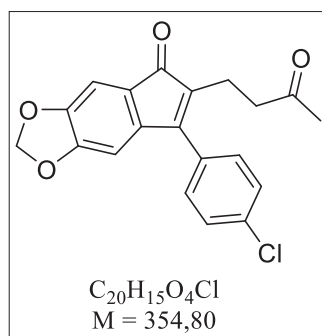
[α]_D = +128 (c = 1; CHCl₃)

HRMS (ESI+) m/z pour [M+H] calculée 511.0982; trouvée 511.0981

IR (sec, cm⁻¹) 2920, 1716, 1703, 1474, 1459, 1301, 1285, 1138, 1027, 821, 811, 677, 654, 540, 521.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.50 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.27 (t, *J* = 4.2 Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.13 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.61 (s, 1H), 2.68-2.58 (m, 1H), 2.26-2.46 (m, 6H), 2.09 (s, 3H).

¹³C NMR {¹H} (75 MHz, CDCl₃) δ 206.17 (qt), 195.11 (qt), 155.56 (qt), 152.00 (qt), 149.52 (qt), 145.31 (qt), 134.29 (qt), 134.19 (qt), 133.06 (+), 132.96 (qt), 131.22 (qt), 130.98 (+), 129.20 (+), 128.49 (+), 105.69 (+), 102.95 (-), 102.80 (+), 81.31 (qt), 51.33 (+), 38.22 (-), 30.17 (+), 25.52 (-), 21.84 (+).

7-(4-chlorophényl)-6-(3-oxobutyl)-5*H*-indéno[5,6-d][1,3]dioxol-5-one **78**

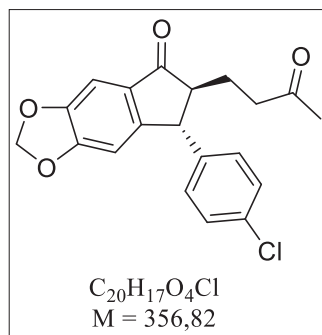
L'action de DBU/MeONa ou K_2CO_3 (1éq.) sur **77** (1éq.) conduit quantitativement à **78** sous forme d'un solide rouge.

R_f = 0.86 (Chex/AcOEt 1:1)

T_{fus} = 106-108°C

¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.98 (s, 2H), 2.69-2.62 (m, 2H), 2.56-2.49 (m, 2H), 2.08 (s, 3H).

¹³C NMR{¹H} (75 MHz, $CDCl_3$) δ 207.56 (qt), 196.46 (qt), 152.99 (qt), 151.66 (qt), 147.51 (qt), 141.93 (qt), 135.36 (qt), 132.66 (qt), 130.84 (qt), 129.38 (+), 129.25 (+), 124.65 (qt), 105.23 (+), 103.62 (+), 102.19 (-), 42.07 (-), 29.86 (+), 18.13 (-).

(6*S*,7*R*)-7-(4-chlorophényl)-6-(3-oxobutyl)-6,7-dihydro-5*H*-indéno[5,6-d][1,3]dioxol-5-one **79**

Dans un ballon de 10mL, **77** (57mg; 1éq.) est solubilisé dans 2mL de THF/H₂O 9:1. L'amalgame d'aluminium est préparé fraîchement en plongeant des feuilles d'aluminium (15mg; 5éq.) dans une solution aqueuse à 2% de chlorure de mercure (II). Après rinçage avec EtOH puis Et₂O, l'amalgame est ajouté sur la solution à TA. Après 2h d'agitation à 0°C, le milieu est filtré sur Célite. L'huile obtenue est solubilisé dans 2mL de DCM. Al₂O₃ basique est ajouté sur la solution à TA. Après 24h d'agitation à TA, le milieu est filtré sur verre fritté. Le brut est purifié par chromatographie sur SiO₂ (Chex/Et₂O 75:25) afin d'obtenir **79** sous forme d'une huile jaunâtre avec un rendement de 49% (20mg).

R_f = 0.26 (Chex/AcOEt 4:1)

[α]_D = -5 (c = 1; $CHCl_3$)

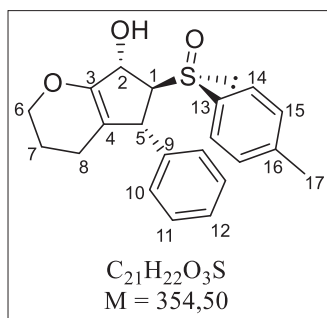
HRMS (ESI+) m/z pour **[M+H]** calculée 357.0894; trouvée 357.0892

IR (sec, cm^{-1}) 2919, 2852, 1696, 1470, 1455, 1284, 1252, 1088, 1033, 1014, 936, 505.

¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.48 (s, 1H), 6.05 (s, 2H), 3.97 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 2.77-2.66 (m, 1H), 2.61-2.51 (m, 2H), 2.15-1.93 (m, 5H).

¹³C NMR{¹H} (75 MHz, $CDCl_3$) δ 208.22 (qt), 204.80 (qt), 154.86 (qt), 153.47 (qt), 149.03 (qt), 141.46 (qt), 133.18 (qt), 130.96 (qt), 129.32 (+), 129.28 (+), 105.66 (+), 102.53 (-), 102.09 (+), 57.30 (+), 51.19 (+), 40.87 (-), 30.10 (+), 24.37 (-).

Produits décrits dans le Chapitre 5

(5*R*,6*S*,7*S*)-5-phényl-6-((*R*_S)-*p*-tolylsulfinyl)-2,3,4,5,6,7-hexahydrocyclopenta[b]pyran-7-ol **80**

Dans un ballon bicol de 25mL préalablement flambé, **39** (91,6mg; 1éq.) est solubilisé sous Ar dans 2,6mL de THF anhydre. DIBAL-H (0,38mL; 2,5éq.) est ajouté au goutte-à-goutte sur la solution à -78°C. Après 1h d'agitation, 0,5mL de MeOH est ajouté afin de neutraliser l'excès d'hydruure. Le milieu est agité avec une solution aqueuse de sel de Seignette. Les phases sont séparées puis la phase aqueuse est extraite avec AcOEt. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄ puis concentrées. Le brut (dr > 95:5) est purifié par chromatographie sur SiO₂ (Chex/AcOEt 1:1) afin d'obtenir **80** sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 86% (99mg).

R_f = 0.20 (Chex/AcOEt 1:1)

T_{fus} = 152-154°C

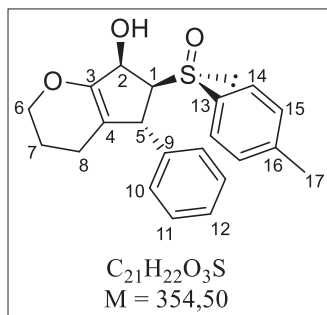
[α]_D = +26 (c = 1; CHCl₃)

HRMS (ESI⁺) m/z pour [M+H] calculée 355.1368; trouvée 355.1367

IR (sec, cm⁻¹) 3364 (O-H), 2918, 2850, 1695 (C=C), 1280 (C-O), 1035 (S-O), 1015 (C-O), 807, 701, 503.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.39 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H₁₅), 7.14 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H₁₄), 7.06-7.03 (m, 3H, H₁₁+H₁₂), 6.80-6.76 (m, 2H, H₁₀), 5.13-5.08 (m, 1H, H₂), 4.09-3.99 (m, 2H, H₆), 3.82 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H, H₁), 3.17 (t, *J* = 3.9 Hz, 1H, H₅), 2.70 (bs, 1H, OH), 2.34 (s, 3H, H₁₇), 1.81-1.69 (m, 3H, H₈+H₇), 1.64-1.52 (m, 1H, H₇).

¹³C NMR{¹H} (75 MHz, CDCl₃) δ 150.69 (qt, C₃), 142.48 (qt, C₉), 141.40 (qt, C₁₆), 137.73 (qt, C₁₃), 129.66 (+, C₁₅), 128.30 (+, C₁₁), 127.75 (+, C₁₀), 126.40 (+, C₁₂), 124.73 (+, C₁₄), 114.30 (qt, C₄), 74.92 (+, C₁), 73.77 (+, C₂), 67.38 (-, C₆), 45.81 (+, C₅), 22.07 (-, C₈), 21.42 (+, C₁₇), 20.09 (-, C₇).

(5*R*,6*S*,7*R*)-5-phényl-6-((*R*_S)-*p*-tolylsulfinyl)-2,3,4,5,6,7-hexahydrocyclopenta[b]pyran-7-ol **81**

Dans un ballon bicol de 25mL préalablement flambé, NaBH₄ (24,6mg; 2,5éq.) est mis en solution sous Ar dans 0,8mL de THF anhydre. **39** (91,6mg; 1éq.) est solubilisé sous Ar dans 1,8mL de THF anhydre puis ajouté au goutte-à-goutte sur la suspension de NaBH₄ à -40°C. Le milieu est agité 4h jusqu'à -15°C puis hydrolysé avec une solution saturée de NH₄Cl. Les phases sont séparées puis la phase aqueuse est extraite avec AcOEt. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄ puis concentrées. Le brut (dr = 7:93) est purifié par chromatographie sur SiO₂ (Chex/AcOEt 4:6) afin d'obtenir **81** sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 92% (85,0mg).

R_f = 0.10 (Chex/AcOEt 1:1)

T_{fus} = 152-154°C (décomposition)

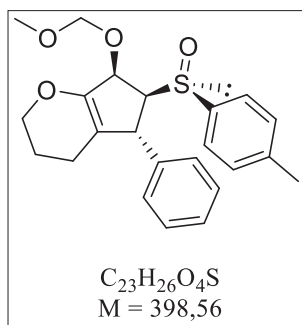
[α]_D = +13 (c = 1; CHCl₃)

HRMS (ESI⁺) m/z pour [M+H] calculée 355.1368; trouvée 355.1368

IR (sec, cm⁻¹) 3206 (O-H), 2923, 2878, 1685 (C=C), 1489, 1452, 1300 (C-O), 1062 (S-O), 1000 (C-O), 708.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.95-6.90 (m, 3H), 6.41 (dd, *J* = 7.3, 2.0 Hz, 2H), 5.15 (dd, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 1H, H₂), 4.10 (s, 1H, H₅), 4.07-4.00 (m, 2H, H₆), 3.24 (dd, *J* = 8.1, 3.9 Hz, 1H, H₁), 2.61 (bs, 1H, OH), 2.29 (s, 3H, H₁₇), 1.88-1.77 (m, 2H, H₇), 1.74-1.64 (m, 1H, H₈), 1.55-1.43 (m, 1H, H₈).

¹³C NMR{¹H} (101 MHz, CDCl₃) δ 151.45 (qt), 142.68 (qt), 140.97 (qt), 137.85 (qt), 129.72 (+), 128.30 (+), 127.33 (+), 126.31 (+), 124.74 (+), 115.28 (q), 74.50 (+, C₂), 70.75 (+, C₁), 67.48 (-, C₆), 45.75 (+, C₅), 22.20 (-, C₇), 21.36 (+, C₁₇), 19.92 (-, C₈).

(5*R*,6*S*,7*R*)-7-(méthoxyméthoxy)-5-phényl-6-((*R*_S)-*p*-tolylsulfinyl)-2,3,4,5,6,7-hexahydrocyclopenta[*b*]pyran **82**

Dans un ballon de 10mL, **82** (116mg; 1éq.) est solubilisé dans 4mL de DCM. La DIPEA (170μL; 3éq.) puis le chlorométhoxyméthane (75μL; 3éq.) sont ajoutés sur la solution à 0°C. Après 24h d'agitation à TA, le milieu est hydrolysé avec une solution saturée de NH₄Cl. Les phases sont séparées puis la phase aqueuse est extraite avec DCM. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄ puis concentrées. Le brut est purifié par chromatographie sur SiO₂ (Chex/AcOEt 7:3) afin d'obtenir **82** sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 96% (125mg).

R_f = 0.31 (Chex/AcOEt 1:1)

T_{fus} = 99-101°C

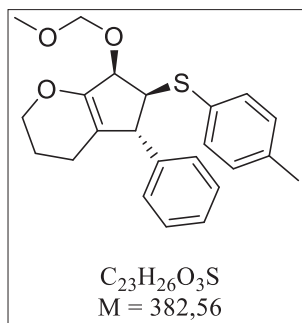
[α]_D = -25 (c = 1; CHCl₃)

HRMS (ESI⁺) m/z pour [M+H] calculée 399.1630; trouvée 399.1628

IR (sec, cm⁻¹) 3030, 2932, 2888, 1695, 1150, 1093, 1028, 914, 512.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.42 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.03-7.01 (m, 3H), 6.58 (dd, *J* = 6.4, 2.9 Hz, 2H), 5.13 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.91 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.74 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.25 (s, 1H), 4.10-4.07 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.29 (dd, *J* = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.01-1.84 (m, 2H), 1.81-1.58 (m, 2H).

¹³C NMR {¹H} (75 MHz, CDCl₃) δ 150.68 (qt), 142.74 (qt), 140.78 (qt), 139.86 (qt), 129.60 (+), 128.42 (+), 127.41 (+), 126.38 (+), 124.99 (+), 114.28 (qt), 96.86 (-), 77.21 (+), 71.39 (+), 67.34 (-), 56.25 (+), 45.52 (+), 22.21 (-), 21.38 (+), 19.99 (-).

(5*R*,6*S*,7*R*)-7-(méthoxyméthoxy)-5-phényl-6-(*p*-tolylthio)-2,3,4,5,6,7-hexahydrocyclopenta[*b*]pyran **83**

Dans un ballon de 10mL, **82** (95,6mg; 1éq.) et NaI (108mg; 3éq.) sont solubilisés dans 3mL d'acétone. L'anhydride trifluoroacétique (165μL; 5éq.) est ajouté sur la solution à -40°C. Après 15min d'agitation à -40°C, le milieu est hydrolysé avec une solution aqueuse de Na₂S₂O₃ à 10%. Les phases sont séparées puis la phase aqueuse est extraite avec AcOEt. Les phases organiques sont réunies, lavées avec une solution saturée de NaHCO₃, séchées sur MgSO₄ puis concentrées. Le brut est purifié par chromatographie sur SiO₂ (Chex/AcOEt 9:1) afin d'obtenir **83** sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 98% (90mg).

R_f = 0.56 (Chex/AcOEt 4:1)

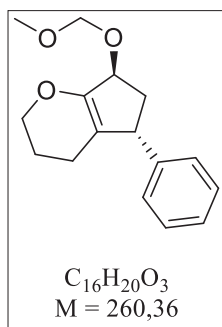
[α]_D = -10 (c = 1; CHCl₃)

HRMS (ESI⁺) m/z pour [M+H] calculée 383.1681; trouvée 383.1683

IR (sec, cm⁻¹) 3026, 2925, 2884, 1686, 1492, 1149, 1094, 1040, 1019, 701, 491.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.28-7.24 (m, 1H), 7.23-7.16 (m, 2H), 7.08-7.01 (m, 4H), 6.94 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.82 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.75-4.69 (m, 2H), 4.15-4.03 (m, 2H), 3.80 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.63 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.94-1.71 (m, 4H).

¹³C NMR {¹H} (75 MHz, CDCl₃) δ 151.91 (qt), 142.02 (qt), 136.27 (qt), 132.73 (qt), 130.76 (+), 129.56 (+), 128.56 (+), 128.02 (+), 126.84 (+), 114.55 (qt), 96.39 (-), 67.29 (-), 58.13 (+), 56.89 (+), 55.75 (+), 22.41 (-), 21.07 (+), 20.23 (-).

(5*R*,7*S*)-7-(méthoxyméthoxy)-5-phényl-2,3,4,5,6,7-hexahydrocyclopenta[*b*]pyran **84**

Dans un ballon de 10mL, **83** (61mg) est solubilisé sous Ar dans 1,4mL de MeOH anhydre. Le Nickel de Raney, lavé abondamment avec H₂O puis MeOH, est ajouté à la spatule sur la solution à TA. Après 5h d'agitation, le milieu est filtré sur Célite puis concentré sous vide. Le brut est purifié par chromatographie sur SiO₂ (Chex/AcOEt 9:1) afin d'obtenir **84** sous forme d'un liquide incolore avec un rendement de 85% (35mg).

R_f = 0.57 (Chex/AcOEt 4:1)

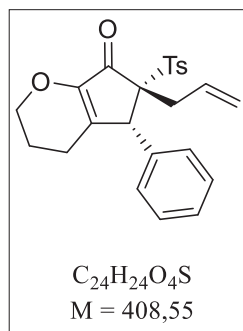
[α]_D = -64 (c = 1; CHCl₃)

HRMS (ESI⁺) m/z pour [M-OMOM] calculée 199.1123; trouvée 199.1124

IR (sec, cm⁻¹) 3025, 2929, 2880, 1690, 1147, 1095, 1041, 1023, 700.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.31-7.28 (m, 2H), 7.22-7.16 (m, 1H), 7.12-7.09 (m, 2H), 4.82-4.72 (m, 3H), 4.12-4.07 (m, 2H), 3.87-3.82 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.32 (ddd, *J* = 14.0, 8.2, 3.3 Hz, 1H), 2.07 (ddd, *J* = 14.0, 7.4, 4.3 Hz, 1H), 1.94-1.69 (m, 4H).

¹³C NMR{¹H} (75 MHz, CDCl₃) δ 152.17 (qt), 145.31 (qt), 128.65 (+), 127.39 (+), 126.36 (+), 115.81 (qt), 96.03 (-), 78.94 (+), 67.25 (-), 55.50 (+), 48.73 (+), 39.67 (-), 22.35 (-), 20.41 (-)

(5*R*,6*R*)-6-allyl-5-phényl-6-tosyl-3,4,5,6-tétrahydrocyclopenta[*b*]pyran-7(2*H*)-one **85**

Dans un ballon de 10mL, **43** (55,3mg; 1éq.) est solubilisé sous Ar dans 1,9mL d'ACN anhydre. K₂CO₃ (62,2mg; 3éq.) puis le bromure d'allyle (39μL; 3éq.) sont ajoutés sur la solution à TA. Après 1 nuit d'agitation à TA, le milieu est hydrolysé. Les phases sont séparées puis la phase aqueuse est extraite avec AcOEt. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄ puis concentrées. Le brut est purifié par chromatographie sur SiO₂ (Chex/AcOEt 8:2) afin d'obtenir **85** sous forme d'un solide blanc avec un rendement quantitatif (61mg).

R_f = 0.60 (Chex/AcOEt 1:1)

T_{fus} = 49-51°C

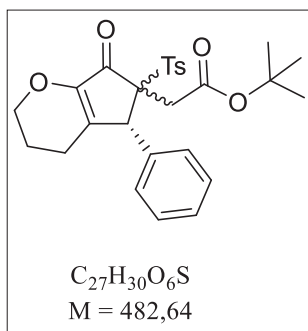
[α]_D = -63 (c = 1; CHCl₃)

HRMS (ESI⁺) m/z pour [M+H] calculée 409.1474; trouvée 409.1478

IR (sec, cm⁻¹) 3028, 2925, 1708, 1645, 1320, 1304, 1137, 1081, 1047, 750, 675, 572, 520.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.38 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.36-7.33 (m, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.56-5.49 (m, 1H), 5.32 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 5.24 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.31-4.28 (m, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.25-4.21 (m, 1H), 2.89 (dd, *J* = 13.7, 9.3 Hz, 1H), 2.74 (dd, *J* = 13.7, 5.2 Hz, 1H), 2.58-2.54 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.09-2.04 (m, 2H), 1.95-1.89 (m, 1H).

¹³C NMR{¹H} (151 MHz, CDCl₃) δ 191.85 (qt), 151.83 (qt), 145.98 (qt), 145.13 (qt), 134.43 (qt), 133.46 (qt), 131.83 (+), 131.17 (+), 131.12 (+), 129.12 (+), 128.11 (+), 128.06 (+), 121.43 (-), 76.30 (qt), 67.35 (-), 51.20 (+), 37.48 (-), 22.86 (-), 21.81 (+), 21.48 (-).

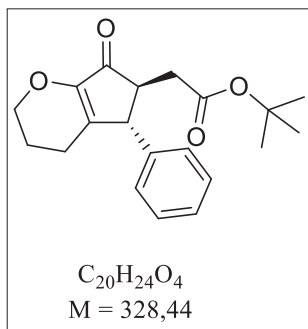
2-((5*R*)-7-oxo-5-phényl-6-tosyl-3,4,5,6-tétrahydrocyclopenta[b]pyran-6-yl)acétate de tert-butyle **86**

Dans un ballon de 10mL, **43** (44,2mg; 1éq.) est solubilisé sous Ar dans 1,5mL d'ACN anhydre. K_2CO_3 (50mg; 3éq.) puis le bromoacétate de *tert*-butyle (53μL; 3éq.) sont ajoutés sur la solution à TA. Après 2 jours d'agitation à TA, le milieu est hydrolysé. Les phases sont séparées puis la phase aqueuse est extraite avec AcOEt. Les phases organiques sont réunies, séchées sur $MgSO_4$ puis concentrées. Le brut est purifié par chromatographie sur SiO_2 (Chex/AcOEt 8:2) afin d'obtenir **86** (r.d. = 6:4) sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 91% (32,5mg).

Rf = 0.68 (Chex/AcOEt 1:1)

HRMS (ESI+) m/z pour **[M+H]** calculée 483.1841; trouvée 483.1840

IR (sec, cm^{-1}) 2972, 2927, 1715 (C=O), 1651 (C=C), 1140 (S=O), 1081, 1055, 519.

2-((5*R*,6*S*)-7-oxo-5-phényl-3,4,5,6-tétrahydrocyclopenta[b]pyran-6-yl)acétate de tert-butyle **87**

Dans un ballon de 10mL, **86** (114mg; 1éq.) est solubilisé dans 4mL de THF/ H_2O 9:1 L'amalgame d'aluminium est préparé fraîchement en plongeant des feuilles d'aluminium (25mg; 4éq.) dans une solution aqueuse à 2% de chlorure de mercure (II). Après rinçage avec EtOH puis Et_2O , l'amalgame est ajouté sur la solution à TA. Après 1h d'agitation à TA, le milieu est filtré sur Célite. L'huile obtenue est solubilisé dans 2mL de DCM. Al_2O_3 basique est ajouté sur la solution à TA. Après 24h d'agitation à TA, le milieu est filtré sur verre fritté. Le brut est purifié par chromatographie sur SiO_2 (Chex/ Et_2O 6:4) afin d'obtenir **87** (r.d. = 9:1) sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 80% (62mg).

Rf = 0.71 (Chex/AcOEt 1:1)

T_{fus} = 64-66°C

[α]_D = -67 (c = 1; $CHCl_3$)

HRMS (ESI+) m/z pour **[M+Na]** calculée 351.1572; trouvée 351.1575

IR (sec, cm^{-1}) 2977, 2926, 1710 (C=O), 1648 (C=C), 1162, 1129, 1065, 702.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35-7.22 (m, 3H), 7.14-7.11 (m, 2H), 4.22-4.08 (m, 2H), 3.58 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 2.76-2.64 (m, 1H), 2.59-2.49 (m, 2H), 2.16-2.02 (m, 2H), 1.96-1.88 (m, 2H), 1.31 (s, 9H), 1.29 (s, 1H, *t*Bu dia mino *cis*).

^{13}C NMR{ 1H } (75 MHz, $CDCl_3$) δ 200.13 (qt,majo *trans*), 171.38 (qt,mino *cis*), 170.58 (qt,majo *trans*), 151.40 (qt,mino *cis*), 150.83 (qt,majo *trans*), 145.82 (qt,majo *trans*), 145.58 (qt,mino *cis*), 140.76 (qt,majo *trans*), 138.00 (qt,mino *cis*), 129.01 (+,majo *trans*), 128.73 (+,mino *cis*), 127.63 (+,majo *trans*), 127.42 (+,mino *cis*), 127.35 (+,majo *trans*), 81.04 (qt,majo *trans*), 80.39 (qt,mino *cis*), 67.17 (-,mino *cis*), 66.99 (-,majo *trans*), 50.79 (+,majo *trans*), 50.69 (+,majo *trans*), 48.12 (+,mino *cis*), 45.65 (+,mino *cis*), 35.73 (-,majo *trans*), 32.51 (-,mino *cis*), 29.74 (-,mino *cis*), 27.94 (+,majo *trans*), 22.54 (-,mino *cis*), 22.04 (-,majo *trans*), 21.69 (-,mino *cis*), 21.59 (-,majo *trans*).

Références bibliographiques

1. Nazarov, I. N.; Zaretskaya, I. I. *Izv. Akad. Nauk. USSR, Ser. Khim.* **1941**, 211.
2. Shoppee, C. W.; Lack, R. E., *J. Chem. Soc. C* **1969**, 1346-1349.
3. Xi, Z.-G.; Zhu, L.; Luo, S.; Cheng, J.-P., *J. Org. Chem.* **2013**, 78 (2), 606-613.
4. Occhiato, E. G.; Prandi, C.; Ferrali, A.; Guarna, A.; Deagostino, A.; Venturello, P., *J. Org. Chem.* **2002**, 67 (20), 7144-7146.
5. Janka, M.; He, W.; Frontier, A. J.; Eisenberg, R., *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126 (22), 6864-6865.
6. Jones, T. K.; Denmark, S. E., *Helv. Chim. Acta* **1983**, 66 (8), 2377-2396.
7. Denmark, S. E.; Habermas, K. L.; Hite, G. A., *Helv. Chim. Acta* **1988**, 71 (1), 168-194.
8. Janka, M.; He, W.; Frontier, A. J.; Flaschenriem, C.; Eisenberg, R., *Tetrahedron* **2005**, 61 (26), 6193-6206.
9. Debnath, S.; Mondal, S., *Signpost Open Access J. Org. Biomol. Chem.* **2014**, 2, 129-137.
10. Denmark, S. E.; Jones, T. K., *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104 (9), 2642-2645.
11. Peel, M. R.; Johnson, C. R., *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27 (49), 5947-5950.
12. Ichikawa, J.; Miyazaki, S.; Fujiwara, M.; Minami, T., *J. Org. Chem.* **1995**, 60 (8), 2320-2321.
13. Marino, J. P.; Linderman, R. J., *J. Org. Chem.* **1981**, 46 (18), 3696-3702.
14. Andrews, J. F. P.; Regan, A. C., *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32 (52), 7731-7734.
15. He, W.; Sun, X.; Frontier, A. J., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125 (47), 14278-14279.
16. He, W.; Herrick, I. R.; Atesin, T. A.; Caruana, P. A.; Kellenberger, C. A.; Frontier, A. J., *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130 (3), 1003-1011.
17. Zhu, Y.-P.; Cai, Q.; Jia, F.-C.; Liu, M.-C.; Gao, Q.-H.; Meng, X.-G.; Wu, A.-X., *Tetrahedron* **2014**, 70 (50), 9536-9544.
18. Sudhakar, G.; Raghavaiah, J.; Mahesh, G.; Singarapu, K. K., *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14 (10), 2866-2872.
19. Giese, S.; West, F. G., *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39 (46), 8393-8396.
20. Woodward, R. B.; Hoffmann, R., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1969**, 8 (11), 781-853.
21. Denmark, S. E.; Wallace, M. A.; Walker, C. B., *J. Org. Chem.* **1990**, 55 (21), 5543-5545.
22. Occhiato, E. G.; Prandi, C.; Ferrali, A.; Guarna, A.; Venturello, P., *J. Org. Chem.* **2003**, 68 (25), 9728-9741.
23. Prandi, C.; Ferrali, A.; Guarna, A.; Venturello, P.; Occhiato, E. G., *J. Org. Chem.* **2004**, 69 (22), 7705-7709.
24. Pridgen, L. N.; Huang, K.; Shilcrat, S.; Tickner-Eldridge, A.; DeBrosse, C.; Haltiwanger, R. C., *Synlett* **1999**, 1999 (10), 1612-1614.
25. Kerr, D. J.; White, J. M.; Flynn, B. L., *J. Org. Chem.* **2010**, 75 (21), 7073-7084.
26. Kerr, D. J.; Miletic, M.; Chaplin, J. H.; White, J. M.; Flynn, B. L., *Org. Lett.* **2012**, 14 (7), 1732-1735.
27. Tang, M.-L.; Peng, P.; Liu, Z.-Y.; Zhang, J.; Yu, J.-M.; Sun, X., *Chem. Eur. J.* **2016**, 22 (41), 14535-14539.
28. Tius, M. A.; Astrab, D. P., *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25 (15), 1539-1542.
29. Hu, H.; Smith, D.; Cramer, R. E.; Tius, M. A., *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121 (42), 9895-9896.
30. delos Santos, D. B.; Banaag, A. R.; Tius, M. A., *Org. Lett.* **2006**, 8 (12), 2579-2582.
31. Banaag, A. R.; Tius, M. A., *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129 (17), 5328-5329.
32. Aggarwal, V. K.; Belfield, A. J., *Org. Lett.* **2003**, 5 (26), 5075-5078.
33. Liang, G.; Gradl, S. N.; Trauner, D., *Org. Lett.* **2003**, 5 (26), 4931-4934.
34. Liang, G.; Trauner, D., *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126 (31), 9544-9545.
35. Cao, P.; Deng, C.; Zhou, Y.-Y.; Sun, X.-L.; Zheng, J.-C.; Xie, Z.; Tang, Y., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49 (26), 4463-4466.

36. Xu, Z.; Ren, H.; Wang, L.; Tang, Y., *Org. Chem. Front.* **2015**, 2 (7), 811-814.
37. Walz, I.; Togni, A., *Chem. Comm.* **2008**, (36), 4315-4317.
38. Walz, I.; Bertogg, A.; Togni, A., *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2007 (16), 2650-2658.
39. Hutson, G. E.; Türkmen, Y. E.; Rawal, V. H., *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135 (13), 4988-4991.
40. Rueping, M.; Ieawsuwan, W.; Antonchick, A. P.; Nachtsheim, B. J., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46 (12), 2097-2100.
41. Basak, A. K.; Shimada, N.; Bow, W. F.; Vicic, D. A.; Tius, M. A., *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132 (24), 8266-8267.
42. Huang, Y.-W.; Frontier, A. J., *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56 (23), 3523-3526.
43. Crisp, G. T.; Scott, W. J.; Stille, J. K., *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106 (24), 7500-7506.
44. Franck-Neumann, M.; Miesch, M.; Lacroix, E., *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30 (27), 3533-3536.
45. Tius, M. A.; Drake, D. J., *Tetrahedron* **1996**, 52 (47), 14651-14660.
46. Srikrishna, A.; Dethe, D. H., *Org. Lett.* **2003**, 5 (13), 2295-2298.
47. Giese, S.; Kastrup, L.; Stiens, D.; West, F. G., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39 (11), 1970-1973.
48. Wu, Y.-K.; McDonald, R.; West, F. G., *Org. Lett.* **2011**, 13 (14), 3584-3587.
49. Wang, Y.; Arif, A. M.; West, F. G., *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121 (4), 876-877.
50. Bender, J. A.; Arif, A. M.; West, F. G., *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121 (32), 7443-7444.
51. Chaplin, J. H.; Jackson, K.; White, J. M.; Flynn, B. L., *J. Org. Chem.* **2014**, 79 (8), 3659-3664.
52. Marx, V. M.; Cameron, T. S.; Burnell, D. J., *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50 (51), 7213-7216.
53. White, T. D.; West, F. G., *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46 (34), 5629-5632.
54. Rayner, D. R.; Gordon, A. J.; Mislow, K., *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90 (18), 4854-4860.
55. Pellissier, H., *Tetrahedron* **2006**, 62 (24), 5559-5601.
56. Pitchen, P.; Dunach, E.; Deshmukh, M. N.; Kagan, H. B., *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106 (26), 8188-8193.
57. Di Furia, F.; Modena, G.; Seraglia, R., *Synthesis* **1984**, 1984 (04), 325-326.
58. Komatsu, N.; Nishibayashi, Y.; Sugita, T.; Uemura, S., *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33 (37), 5391-5394.
59. Superchi, S.; Rosini, C., *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8 (3), 349-352.
60. Saito, B.; Katsuki, T., *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42 (23), 3873-3876.
61. Holland, H. L., *Nat. Prod. Rep.* **2001**, 18 (2), 171-181.
62. Wudl, F.; Lee, T. B. K., *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1972**, (2), 61-62.
63. Llera, J. M.; Fernández, I.; Alcudia, F., *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32 (49), 7299-7302.
64. Evans, D. A.; Faul, M. M.; Colombo, L.; Bisaha, J. J.; Clardy, J.; Cherry, D., *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114 (15), 5977-5985.
65. Han, Z.; Krishnamurthy, D.; Grover, P.; Wilkinson, H. S.; Fang, Q. K.; Su, X.; Lu, Z.-H.; Magiera, D.; Senanayake, C. H., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42 (18), 2032-2035.
66. Han, Z.; Song, J. J.; Yee, N. K.; Xu, Y.; Tang, W.; Reeves, J. T.; Tan, Z.; Wang, X.-j.; Lu, B.; Krishnamurthy, D.; Senanayake, C. H., *Org. Process Res. Dev.* **2007**, 11 (3), 605-608.
67. Phillips, H., *J. Chem. Soc., Trans.* **1925**, 127, 2552-2587.
68. Andersen, K. K., *Tetrahedron Lett.* **1962**, 3 (3), 93-95.
69. Mislow, K.; Simmons, T.; Melillo, J. T.; Ternay, A. L., *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86 (7), 1452-1453.
70. Mioskowski, C.; Solladie, G., *Tetrahedron* **1980**, 36 (2), 227-236.
71. Clive, D. L. J.; Minaruzzaman; Yang, H., *Org. Lett.* **2005**, 7 (25), 5581-5583.

72. Hoffmann, H. M. R.; Giesel, K.; Lies, R.; Ismail, Z. M., *Synthesis* **1986**, 1986 (07), 548-551.
73. Davies, J.; Leonori, D., *Chem. Comm.* **2014**, 50 (96), 15171-15174.
74. Lebouc, A.; Delaunay, J.; Riobé, O., *Synthesis* **1979**, 1979 (08), 610-613.
75. Chida, A.; Vani, P.; Chandrasekharam, M.; Srinivasan, R.; Singh, A., *Synth. Commun.* **2001**, 31 (5), 657.
76. Corey, E. J.; Chaykovsky, M., *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86 (8), 1639-1640.
77. Becker, H.-D.; Mikol, G. J.; Russell, G. A., *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85 (21), 3410-3414.
78. Solladie, G.; Demailly, G.; Greck, C., *J. Org. Chem.* **1985**, 50 (9), 1552-1554.
79. Raghavan, S.; Joseph, S. C., *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14 (1), 101-105.
80. Knoevenagel, E., *Chem. Ber.* **1896**, 29 (1), 172-174.
81. Sakurai, A.; Midorikawa, H., *J. Org. Chem.* **1969**, 34 (11), 3612-3615.
82. Lehnert, W., *Tetrahedron Lett.* **1970**, 11 (54), 4723-4724.
83. Lehnert, W., *Tetrahedron* **1973**, 29 (4), 635-638.
84. Tanikaga, R.; Tamura, T.; Nozaki, Y.; Kaji, A., *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1984**, (2), 87-88.
85. Tanikaga, R.; Konya, N.; Hamamura, K.; Kaji, A., *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1988**, 61 (9), 3211-3216.
86. Tanikaga, R.; Konya, N.; Tamura, T.; Kaji, A., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 825-830.
87. Davis, R.; Kern, J. R.; Kurz, L. J.; Pfister, J. R., *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110 (23), 7873-7874.
88. Aranda, M. T.; Aversa, M. C.; Barattucci, A.; Bonaccorsi, P.; Carreño, M. C.; Cid, M. B.; García Ruano, J. L., *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11 (5), 1217-1225.
89. Miura, M.; Toriyama, M.; Kawakubo, T.; Yasukawa, K.; Takido, T.; Motohashi, S., *Org. Lett.* **2010**, 12 (17), 3882-3885.
90. Kingsbury, C. A.; Draney, D.; Sopchik, A.; Rissler, W.; Durham, D., *J. Org. Chem.* **1976**, 41 (24), 3863-3868.
91. Qi, Q.-Y.; Bao, L.; Ren, J.-W.; Han, J.-J.; Zhang, Z.-Y.; Li, Y.; Yao, Y.-J.; Cao, R.; Liu, H.-W., *Org. Lett.* **2014**, 16 (19), 5092-5095.
92. Qi, Q.-Y.; Ren, J.-W.; Sun, L.-W.; He, L.-W.; Bao, L.; Yue, W.; Sun, Q.-M.; Yao, Y.-J.; Yin, W.-B.; Liu, H.-W., *Org. Lett.* **2015**, 17 (12), 3098-3101.
93. Imura, S.; Oka, M.; Narita, Y.; Konishi, M.; Kakisawa, H.; Gao, Q.; Oki, T., *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34 (3), 493-496.
94. Holton, R. A.; Crouse, D. J.; Williams, A. D.; Kennedy, R. M., *J. Org. Chem.* **1987**, 52 (11), 2317-2318.
95. Pearson, R. G., *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85 (22), 3533-3539.
96. Parr, R. G.; Pearson, R. G., *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105 (26), 7512-7516.
97. Calligaris, M.; Carugo, O., *Coord. Chem. Rev.* **1996**, 153, 83-154.
98. Calligaris, M., *Coord. Chem. Rev.* **2004**, 248, 351-375.
99. Habermas, K. L.; Denmark, S. E.; Jones, T. K., *Org. React.* **2004**.
100. Ito, T.; Tanaka, T.; Inuma, M.; Nakaya, K.-i.; Takahashi, Y.; Sawa, R.; Murata, J.; Darnaedi, D., *J. Nat. Prod.* **2004**, 67 (6), 932-937.
101. Prandi, C.; Occhiato, E. G.; Tabasso, S.; Bonfante, P.; Novero, M.; Scarpi, D.; Bova, M. E.; Miletto, I., *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2011 (20-21), 3781-3793.
102. Hayakawa, Y.; Kawakami, K.; Seto, H.; Furihata, K., *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33 (19), 2701-2704.
103. Wu, Y.-K.; Niu, T.; West, F. G., *Chem. Comm.* **2012**, 48 (73), 9186-9188.
104. Malona, J. A.; Colbourne, J. M.; Frontier, A. J., *Org. Lett.* **2006**, 8 (24), 5661-5664.
105. Joy, S.; Nakanishi, W.; West, F. G., *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54 (41), 5573-5576.

106. Kawatsura, M.; Higuchi, Y.; Hayase, S.; Nanjo, M.; Itoh, T., *Synlett* **2008**, 2008 (07), 1009-1012.
107. Chanda, D.; Bhushan, S.; Guru, S. K.; Shanker, K.; Wani, Z. A.; Rah, B. A.; Luqman, S.; Mondhe, D. M.; Pal, A.; Negi, A. S., *Eur. J. Pharm. Sci.* **2012**, 47 (5), 988-995.
108. Posner, G. H.; Asirvatham, E., *J. Org. Chem.* **1985**, 50 (14), 2589-2591.
109. Gawley, R. E., *Synthesis* **1976**, 1976 (12), 777-794.
110. Bronk, B. S.; Austin, W. F.; Creaser, S. P.; Findeis, M. A.; Fuller, N. O.; Hubbs, J. L.; Ives, J. L.; Shen, R., Composés utiles pour le traitement de troubles neurodégénératifs. WO2011109657A1 **2011**.
111. Solladié, G.; Demailly, G.; Greck, C., *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26 (4), 435-438.
112. Bueno, A. B.; Carreño, M. C.; García Ruano, J. L.; Arrayás, R. G.; Zarzuelo, M. M., *J. Org. Chem.* **1997**, 62 (7), 2139-2143.
113. Carreño, M. C.; Sanz-Cuesta, M. J.; Colobert, F.; Solladié, G., *Org. Lett.* **2004**, 6 (20), 3537-3540.
114. Solladié, G.; Hutt, J., *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28 (7), 797-800.
115. Tenca, C.; Dossena, A.; Marchelli, R.; Casnati, G., *Synthesis* **1981**, 1981 (02), 141-142.
116. Ciesielski, W.; Jedrzejewski, W.; Kudzin, Z. H.; Skowroński, R.; Drabowicz, J., *Talanta* **1988**, 35 (12), 969-972.
117. Bonner, W. A.; Grimm, R. A., Chapter 2 - Mechanisms of Raney nickel desulfuration, *The Chemistry of Organic Sulfur Compounds*, Kharasch, N.; Meyers, C. Y., Eds. Pergamon: **1966**; pp 35-71.
118. Node, M.; Nishide, K.; Shigeta, Y.; Obata, K.; Shiraki, H.; Kunishige, H., *Tetrahedron* **1997**, 53 (38), 12883-12894.
119. Chang, M.-Y.; Cheng, Y.-C.; Lu, Y.-J., *Org. Lett.* **2014**, 16 (23), 6252-6255.
120. Grenet, E.; Martínez, J.; Salom-Roig, X. J., *Chem. Eur. J.* **2016**, 22 (47), 16770-16773.
121. Suffert, J., *J. Org. Chem.* **1989**, 54 (2), 509-510.

Résumé

Ce travail a été consacré à l'utilisation d'un *sulfoxyde chiral* pour effectuer une réaction de *cyclisation polarisée de Nazarov* asymétrique. Une méthodologie mettant en jeu une *condensation de Knoevenagel* a été mise au point pour la synthèse de divinylcétones portant un sulfoxyde chiral en position α .

Cet auxiliaire a mené à une sélectivité du sens de rotation, appelée *torquosélectivité*, des orbitales π impliquées dans l'électrocyclisation. Une *diastéréodivergence* de la pentannelation a pu être développée à partir de substrats dihydropyraniques qui ont mis en évidence une *inversion de torquosélectivité* selon l'acide de Lewis employé.

La cyclisation de différents substrats (hétéro)-aromatiques a aussi montré des torquosélectivités importantes, ceci ayant permis de réaliser la première synthèse non-racémique d'une indanone dérivée de l'acide gallique, composé anticancéreux.

Par la suite, une réduction stéréodivergente du carbonyle de la cyclopenténone formé a pu conduire aux carbinols épimères correspondants. Parallèlement, l'oxydation de l'inducteur chiral en sulfone a donné lieu à une allylation avec une totale diastéréosélectivité. Enfin, le clivage de la liaison C-S sous forme de sulfure ou de sulfone a permis d'élaborer, avec un excellent stéréocontrôle, des bicycles *dihydropyrane-cyclopentane fusionnés* à substituants fonctionnalisés.

Mots-clés : sulfoxyde chiral, cyclisation polarisée de Nazarov, condensation de Knoevenagel, torquosélectivité, diastéréodivergence, inversion de torquosélectivité, DHP-cyclopentane fusionné.

Abstract

This work was devoted to the use of a *chiral sulfoxide* to perform an asymmetric *polarized Nazarov cyclization*. A methodology involving a *Knoevenagel condensation* has been developed for the synthesis of divinylketones bearing a chiral sulfoxide in α -position.

This auxiliary led to a rotation direction selectivity, called *torquoselectivity*, for the orbitals involving during the electrocyclization. A pentannelation diastereodivergence could be developed from dihydropyran-containing substrates that showed a *torquoselectivity switch* depending to the used Lewis acid.

(Hétéro)-aromatic substrates cyclization also showed significant torquoselectivities, this allowed the first non-racemic synthesis of a gallic acid-based indanone, an anticancer agent.

Thereafter, stereodivergente reduction of the cyclopentenone carbonyl gave the two corresponding carbinolic epimers. In parallel, the chiral inductor oxidation into sulfone allowed a total diastereoselective allylation. Finally, C-S bond cleavage, as sulfide or sulfone, afforded *dihydropyran-fused-cyclopentane* rings bearing functionalized substituents with excellent stereocontrol.

Keywords : chiral sulfoxide, polarized Nazarov cyclization, Knoevenagel condensation, torquoselectivity, torquoselectivity switch, DHP-fused-cyclopentane