



HAL
open science

Accès à de nouvelles plateformes chirales pour la synthèse d'analogues structuraux de la salvinorine A et de terpènes bioactifs

Lucie Schiavo

► **To cite this version:**

Lucie Schiavo. Accès à de nouvelles plateformes chirales pour la synthèse d'analogues structuraux de la salvinorine A et de terpènes bioactifs. Chimie organique. Université de Strasbourg, 2017. Français. NNT : 2017STRAF025 . tel-02003367

HAL Id: tel-02003367

<https://theses.hal.science/tel-02003367>

Submitted on 1 Feb 2019

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.

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES

UMR 7509

THÈSE

présentée par :

Lucie SCHIAVO

soutenue le : 16 octobre 2017

pour obtenir le grade de : **Docteur de l'université de Strasbourg**

Discipline/ Spécialité : Chimie organique

**Accès à de nouvelles plateformes
chirales pour la synthèse d'analogues
structuraux de la salvinorine A et de
terpènes bioactifs**

THÈSE dirigée par :
Dr. HANQUET Gilles

Directeur de recherche CNRS, Université de Strasbourg

RAPPORTEURS :
Dr. PIPELIER Muriel
Pr. ZARD Samir

Maître de conférence, Université de Nantes
Professeur, école Polytechnique, Université de Paris-Saclay

EXAMINATEURS :
Pr. LANNERS Steve
Dr. MIESCH Michel

Professeur, Université de Namur
Directeur de recherche CNRS, Université de Strasbourg

À ma famille,

À Alexis,

Remerciements

Je voudrais remercier l'université de Strasbourg, l'école doctorale des sciences chimiques (ED 222), et le Ministère de la Recherche pour avoir financé ces travaux de thèse sous la forme d'un contrat doctoral MRT, et m'avoir permis de travailler dans de très bonnes conditions. Je les remercie également pour avoir eu l'opportunité d'effectuer deux années d'enseignement à la faculté de Chimie de Strasbourg.

Je souhaite vivement remercier le Dr. Muriel Pipelier, le Pr. Samir Zard (rapporteurs), le Dr. Michel Miesch et le Pr. Steve Lanners (examineurs) pour avoir accepté de juger ces travaux de thèse, d'apporter leur expertise à ce projet et d'être présents lors de ma soutenance.

Je tiens à remercier le Pr. Françoise Colobert pour m'avoir accueillie dans son laboratoire lors de mon stage master, et lors de cette thèse. Merci également pour votre gentillesse.

Je voudrais particulièrement remercier mon directeur de thèse, le Dr. Gilles Hanquet pour m'avoir proposé ce sujet passionnant. Merci pour la grande confiance et l'autonomie que tu m'as accordées tout au long de ces trois ans, j'ai beaucoup appris. Merci de m'avoir encouragée à participer à des congrès, à assister à la thèse du Dr. Thanh Vy Hoàng à Namur, à faire de l'enseignement. Merci également de m'avoir confié 5 stagiaires et de ne jamais avoir douté de mes capacités à manager. J'ai apprécié ton esprit critique, ta franchise, ton calme en toute situation, et surtout ton immense savoir.

Un grand merci au Dr. Sabine Choppin qui a accepté de faire partie du projet, qui a été présente chaque jour au laboratoire et qui n'a jamais refusé de prendre du temps pour moi malgré son emploi du temps très chargé. Merci pour ton soutien, tes conseils, et ton attention à mon égard. Merci de m'avoir soutenue et encouragée dans les moments de doute comme dans les bons moments. Ca a vraiment été un plaisir de travailler avec Gilles et toi.

Je voudrais remercier le Dr. Frédéric Leroux pour son soutien, discret mais bel et bien présent.

Je remercie le Dr. Armen Panossian sans qui le labo ne tournerait pas aussi bien ! Merci pour ton abnégation, ton dynamisme, ton enthousiasme, tes conseils et ta gentillesse.

Je souhaite remercier le Dr. Joanna Wencel-Delord qui est une source d'admiration par sa capacité à être sur tous les fronts. Je souhaite saluer ton ambition, ton expertise ainsi que ta gentillesse à mon égard et te souhaite une belle carrière académique.

Je remercie également Arlette Klein pour son soutien, toujours présente auprès des étudiants, sa sagesse vis-à-vis de la thèse et de ses moments difficiles. Merci également d'avoir partagé tes conseils et m'avoir aidée lors de mon premier essai de réaction de Birch avec l'ammoniac.

Merci également au Dr. Valérie Keller de l'ICPEES, et surtout à Alain Rach pour m'avoir prêté ma première bouteille d'ammoniac, le manomètre, et m'avoir appris à m'en servir. Alain, j'ai été impressionnée par ton sens du service et ta créativité à concevoir des appareils sur-mesure.

Je souhaite exprimer un grand merci aux stagiaires qui ont participé à ces travaux de thèse. Loïc Jeanmart, Ludivine Lebedel, Aurélie Spera, Stefania Gambaro et Paul Massé. Je tiens à saluer votre travail sur ce sujet pas toujours évident. Cela a été très agréable de travailler avec vous et vous m'avez également beaucoup appris. Je tiens à vous remercier d'avoir donné le meilleur de vous-même, d'avoir parfois supporté mon stress et la pression que je ressentais vis-à-vis du projet. Je vous souhaite une belle réussite de vos thèses.

J'aimerais remercier Didier Boettger, Sandrine Krauth, Virginie Maurin, Bouchra El-Fahssi, pour leur soutien technique et administratif.

Karima Benchabane, je souhaite particulièrement te remercier d'avoir apporté ton dynamisme et ton efficacité au laboratoire, d'avoir pris soin de nous. Je te souhaite le meilleur pour Louxor et je te dis à bientôt, là-bas, à la piscine du Hilton.

Je voudrais remercier le Dr. Michel Schmitt et le Dr. Emeric Wasielewski pour leur expertise et leur support en RMN.

J'aimerais remercier mes collègues de la faculté de Chimie pour les conseils, le partage d'expérience et la confiance qu'ils m'ont accordés pendant nos enseignements de travaux pratiques : Dr. Christophe Jeandon, Dr. Gad Fuks, Dr. Aline Maise, Dr. Quentin Raffy, Dr. Aurélie Guénet. Merci également à Laurie Péverini, Noémie Bourgeois et Nicole Caccavelli pour les bons moments passés pendant nos pauses déjeuner.

Je remercie bien sûr le service de spectrométrie de masse, le service d'analyses, de mesures physiques et de spectroscopie optique, ainsi que le service de radiocristallographie pour leur support analytique dans la caractérisation de l'ensemble des composés de ce manuscrit.

Ces trois ans n'auraient pas été les mêmes sans les étudiants au laboratoire.

Tout d'abord un grand merci au Dr. Antonella Bochicchio qui m'a encadrée pendant mon stage de master. Ton courage face à cette synthèse qui n'avancait pas, ton sourire présent quoi qu'il arrive m'ont beaucoup encouragée lorsque c'était ensuite mon tour de vivre ces moments difficiles. Au-delà de cela, je souhaite te remercier pour ton amitié très chère à mes yeux, pour ces magnifiques moments passés ensemble au labo mais aussi pour tous ceux où l'on s'est revues, peu importe les frontières. Tu es une personne formidable au grand cœur. Merci également à Rocco qui est à ton image.

Arantxa Alborno Gradós, les 6 mois passés à tes côtés avec Anto ont été mémorables ! Tu es une personne pétillante et notre amitié m'est également très chère. Je n'oublierai jamais le coup du sac dans le bus ou le chameau, et je souhaite que tu gardes ton accent ! Merci d'être présente pour ma soutenance, qu'importe les frontières, tu es là.

Docteur Boubacar Yalcouye, cher futur premier ministre du Mali, merci pour ces moments au labo 1 avec Anto, toi « le chef », ou « la lune ». J'ai adoré travaillé avec toi et surtout rire avec toi. Ton départ ainsi que celui d'Anto ont laissé un grand vide au labo. Merci pour tes précieux conseils et ton côté « radical » : ne change pas.

Docteur Etienne Schmitt, merci pour ces bons moments passés ensemble, pour ta passion pour la chimie, tes nouvelles idées même si tu n'avais pas le droit d'en parler à table car il fallait qu'on se concentre sur tes pâtes à la pomme. Merci pour ces bons moments de décompression, où je devais faire l'arbitre entre Fallia et toi, vous m'avez fait trop rire ! Tu es quelqu'un de super, tu feras un papa au top et je te souhaite le meilleur.

Docteur Fallia Aribi, c'est trop difficile de résumer tout ce pourquoi je voudrais te remercier. Alors tout simplement, merci d'être la personne franche, honnête, au fort caractère mais surtout au grand cœur que tu es. Merci pour tous ces moments de râlage, de soutien psychologique, nos séances de sport, les tests culinaires, ton amitié. Merci d'être présente H24, même pour une histoire de mise en page de dernière minute à 23h. N'oublions jamais les bambous que nous sommes.

Je souhaite particulièrement remercier le Dr. Marie-Charlotte Belhomme pour son amitié. Ça a été un réel plaisir de travailler juste derrière toi. Merci pour tous ces moments de soutien la semaine, pendant

nos week-ends rédaction/révision, pendant le congrès à Mulhouse, de partage d'idées. Merci d'avoir eu le courage de corriger attentivement cette thèse. Je souhaite te féliciter pour ton poste de Maître de conférence bien mérité et te souhaite une belle carrière.

David Augros, merci pour ces deux ans ensemble au labo 1. Tu es un bel exemple de détermination et de maîtrise de soi ; c'était un vrai plaisir de travailler (et rigoler) avec toi.

Je souhaite remercier les Dr. Mickaël Fer, Dr. James Rae, Soufyan Jerhaoui, Quentin Dherbassy pour leur expertise en chimie, leurs idées concernant ce sujet et leurs précieux conseils.

J'ai une pensée particulière pour le labo 2, Chloé Batisse, Julien Bortoluzzi, Thomas Guérin, le Dr. Bruno Commare, Jordan Berreur. Merci pour les délires, les goûters et les déjeuners partagés ; je ne garde que des bons souvenirs à vos côtés.

Merci à Maëva Pichon pour les séances de step et de fitness au SUAPS et pour m'avoir accueillie pendant une partie de ma rédaction dans ton bureau, au calme.

Je remercie Arnaud Ferraro avec qui j'ai partagé de bons moments au laboratoire même si ce n'était pas une période facile pour toi. Je te félicite d'avoir trouvé ta voie et te souhaite le meilleur pour la suite.

Je souhaite ensuite remercier toutes les personnes que j'ai côtoyées tout au long de ces trois ans et sans qui mon quotidien n'aurait pas été le même : Raphaël Gillet, Peter Sramel, Ayyoub Selka, Dr. Damien Hazelard, Dr. Rahul V. Jha, Matthieu Chessé, Dr. Percia B. Arockiam, Aabid Mohd, Johanna Frey, Maria Cespedes Davila, Lucas Guillermand, Marco Castello, Pauline Poutrel, Angéline Cherbonnel, Dr. Faouzi Chadhoura, Dr. Farah Oulaidi-Lamiable, Dr. Chinmoy Kumar Hazra.

Je souhaite vivement remercier mes amies de toujours Joanna, Elodie (Georgette), Yésica, Mélanie, Estelle et Pauline pour leur amitié infaillible.

Merci à tous mes amis alsaciens sans qui les week-ends auraient été moins fun, ainsi qu'à ceux d'EBS pour leur soutien et leurs prières.

Je tiens à remercier ma famille, et plus particulièrement mes parents, ainsi que Mahilyn et Rob qui m'ont toujours soutenue et encouragée dans mes choix, lors des difficultés, et sans qui je ne serais pas arrivée jusque-là aujourd'hui.

Une pensée spéciale pour mes cousines Elodie et Aurore.

Merci à ma sœur qui a toujours cherché à comprendre ce que je faisais même s'il fallait passer par une histoire de bonnets. Merci pour tous ces coups de téléphone d'encouragement mutuel, merci pour nos week-ends princesses à Paris, merci pour ce voyage à New York avec Mam, merci pour tes cartes, merci pour tout ma sœur.

Enfin je souhaite particulièrement remercier Alexis pour son amour, son soutien, son recul sur les choses. Merci d'être qui tu es et merci d'être chaque jour à mes côtés.

Abréviations.....	5
--------------------------	----------

Introduction générale

I. La salvinorine A :.....	9
I.1 La <i>Salvia Divinorum</i> - découverte de la salvinorine A :	9
I.2 Pharmacologie de la salvinorine A :	10
I.3 Synthèses de la salvinorine A :	12
I.3.1 Synthèses totales de la salvinorine A :	12
I.3.2 Biosynthèse de la salvinorine A :	19
II. La salvinorine A, un diterpénoïde <i>néo</i>-clérodane :	21
II.1 Nomenclature des clérodanes :	21
II.1.1 Synthèses des clérodanes de type II et IV : introduction de la chaîne éthyl-3-furyle : .	24
II.1.1.1 Synthèse du (\pm)-annonène 49 :	25
II.1.1.2 Synthèse du (-)-1-hydroxycléroda-3,13(14)Z-diène-15,16-olide antibactérien 59 : ..	26
III. Objectif de ce travail : développement d'une nouvelle méthodologie d'introduction de la chaîne éthyl-3-furyle en position 9 de la DWM de manière efficace et stéréosélective : 29	
III.1 Introduction de chaînes latérales alkyle-aromatiques en C(9) de la DWM 25 :	30
III.1.1 Introduction de chaînes alkyle-aromatiques via une réduction de Birch alkylante :	30
III.1.2 Introduction de chaînes alkyle-aromatiques <i>via</i> une addition d'un nucléophile lithié sur un aldéhyde :	32
III.1.3 Introduction de chaînes alkyle-aromatiques <i>via</i> l'addition 1,6 d'un vinyl buténolide : 34	
III.2 Stratégies d'introduction stéréosélective de la chaîne éthyl-3-furyle en position 9 de la DWM 25 :	35
III.3 Stratégie de synthèse de l'acide hardwickiique et d'autres analogues :	38
Chapitre 1 : Essais d'introduction diastéréosélective de la chaîne éthyl-3-furyle <i>via</i> une réduction de Birch alkylante.	
I. Généralités sur la réduction de Birch alkylante d'une cétone α, β insaturée :	43
I.1 Réduction de Birch originelle :	43
I.2 Origines de la réduction de Birch alkylante :	44
I.2.1 Mécanisme réactionnel de la réduction de Birch pour une énone cyclique :	44
I.2.2 Considérations sur la stéréospécificité de la réduction de Birch d'une énone cyclique:..	45
I.3 Travaux de l'équipe de Stork concernant la réduction de Birch alkylante :	48
I.4 Conclusion :	50
II. Application de la réduction de Birch alkylante à l'introduction d'une chaîne éthyl-3-furyle sur la dicétone de Wieland-Miescher monoprotégée 25 :	50
II.1 Stratégie :	50
II.2 Préparation de la dicétone de Wieland-Miescher C(9)-méthylée monoprotégée 25 :	51

II.2.1	Préparation de la dicétone de Wieland-Miescher C(9)-méthylée racémique et énantiopure 6 :	51
II.2.2	Préparation de la dicétone de Wieland-Miescher C(9)-méthylée monoprotégée 25 :	58
II.3	Préparation des partenaires de couplages électrophiles :	60
II.4	Etude de la réduction de Birch alkylante de la DWM monoprotégée 25 :	63
II.4.1	Essais de réduction de Birch alkylante de l'énone 25 avec les électrophiles 91 à 93 :	63
II.4.2	Essais de réduction de Birch alkylante de l'énone 25 avec les électrophiles 99 et 100 :	67
III.	Conclusion :	72
Chapitre 2 : Introduction diastéréosélective de la chaîne éthyl-3-furyle <i>via</i> des stratégies de couplages métallo-catalysés et radicalaires.		
I. Introduction diastéréosélective de la chaîne éthyl-3-furyle <i>via</i> des couplages métallo-catalysés et radicalaires sur l'α-iodocétone 70 : stratégie « α-iodocétone » :		
I.1	Préparation de l' α -iodocétone 70 à partir de l'éther d'énol silylé 60 :	78
I.2	Introduction de la chaîne éthyl-3-furyle par couplages métallo-catalysés avec l' α -iodocétone 70 :	80
I.2.1	Introduction de la chaîne éthyl-3-furyle par couplage métallo-catalysé de type sp^3-sp^3 :	81
I.2.1.1	Couplage de Kumada-Corriu :	82
I.2.1.2	Couplage de Negishi :	83
I.2.1.3	Couplage de Suzuki-Miyaura :	84
I.2.1.4	Conclusion :	85
I.2.2	Introduction de la chaîne éthyl-3-furyle par couplage métallo-catalysé de type sp^3-sp^2 :	85
I.2.2.1	Couplage de Kumada-Corriu :	86
I.2.2.2	Couplage de Negishi :	86
I.2.2.3	Couplage de Suzuki-Miyaura :	87
I.2.2.4	Couplage de Mizoroki-Heck :	88
I.2.2.5	Conclusion :	95
I.2.3	Couplage $sp-sp^3$:	96
I.2.4	Conclusion :	96
I.3	Introduction de la chaîne éthyl-3-furyle par couplages radicalaires avec l' α -iodocétone 70 :	97
I.3.1	La chimie radicalaire : origines et découverte :	97
I.3.2	Les radicaux : généralités :	98
I.3.2.1	Stabilité des radicaux :	99
I.3.2.2	Nature et réactivité des radicaux :	102
I.3.2.3	Application à notre composé l' α -iodocétone 70 :	103
I.3.3	Résultats et discussions :	103

I.3.3.1	Couplage de l' α -iodocétone 70 avec une oléfine ou un alcyne :	104
I.3.3.1.1	Génération du radical par AIBN/ Bu_3SnH :	104
I.3.3.1.2	Limitations/substitution des sels d'étains :	106
I.3.3.1.3	Couplage radicalaire par transfert d'atome :	107
I.3.3.1.4	Génération du radical par $\text{Et}_3\text{B}/\text{O}_2$:	110
I.3.3.1.5	Conclusion sur le couplage avec une oléfine :	112
I.3.3.2	Aldolisation « de type Réformatsky » par génération d'un énolate métallique issu de l' α -iodocétone 70 :	113
I.3.3.2.1	Génération de l'énolate boré par $\text{Et}_3\text{B}/\text{O}_2$:	114
I.3.3.2.2	Génération de l'énolate de titane issu de l' α -iodocétone 70 :	115
I.3.3.2.3	Conclusion sur l'aldolisation « de type Réformatsky » :	116
I.3.3.3	Conclusion sur les essais de couplage radicalaires avec une oléfine, un alcyne ou par aldolisation d'énolates métalliques de l' α -iodocétone 70 :	117
I.3.3.4	De l' α -iodocétone 70 vers un dérivé xanthate :	117
I.3.3.4.1	Généralités sur les xanthates :	117
I.3.3.4.2	Réaction d'addition radicalaire par transfert de xanthate sur une oléfine :	119
I.3.3.4.3	Application à notre problématique :	122
I.3.3.4.4	Conclusion :	125
I.3.4	Conclusion et perspectives sur la stratégie « α -iodocétone » :	126
II.	Introduction diastéréosélective de la chaîne éthyl-3-furyle via un couplage avec l'α-thiophénylcétone 71 : stratégie « α-thiophénylcétone » :	127
II.1	Résultats et discussion :	128
II.1.1	Préparation de l' α -thiophénylcétone 71 :	128
II.1.2	Préparation du buténolide 65 :	131
II.1.2.1	Méthodes d'élimination des sels d'étain :	132
II.1.2.2	Conclusion sur la préparation du buténolide 65 :	133
II.1.3	Essais de couplage du buténolide 65 avec le cuprate généré à partir de la DWM 25 : 133	
II.1.4	Conclusion :	134
III.	Introduction diastéréosélective de la chaîne éthyl-3-furyle via un couplage avec un énolate de palladium : stratégie « énolate de palladium » :	135
III.1	Etat de l'art des couplage d'énolates de palladium avec une halo-oléfine :	136
III.2	Etude de la réaction d' α -vinylation à partir de 25 :	140
III.2.1	Description de la stratégie :	140
III.2.2	Essais de couplage de l'énolate lithié généré par réduction de Birch de l'énone 25 :	141
III.2.3	Essais de couplage de l'énolate lithié généré à partir de l'éther d'énol silylé 60 :	141
III.2.3.1	Génération de l'énolate lithié à partir de l'éther d'énol silylé 60 :	141

III.2.3.2	Essais de couplage :	142
III.2.4	Conclusion et perspectives :	143
IV.	Conclusion :	144
Chapitre 3 : Introduction diastéréosélective de la chaîne éthyl-3-furyle via une stratégie d'aldolisation de Mukaiyama		
I.	L'aldolisation de Mukaiyama : état de l'art :	149
I.1	Origine :	149
I.2	Mécanisme réactionnel :	150
I.3	Développement et exemplification de la réaction :	154
I.4	Application à notre cas :	159
II.	Résultats et discussion :	160
II.1	Synthèse de l'éther d'énol silylé 60 :	160
II.2	Synthèse du 2- et 3-furacétaldéhydes 127 et 74 :	161
II.3	Essais d'aldolisation de type Mukaiyama avec l'éther d'énol silylé 60 :	165
II.3.1	Littérature concernant des aldolisations de Mukaiyama en présence de l'éther d'énol silylé 60 ou en présence d'aldéhydes énolisables :	165
II.3.2	Etude préliminaire d'aldolisation de Mukaiyama entre l'éther d'énol silylé et le phénylacétaldéhyde ou l'acétal 130 :	168
II.3.3	Essais de protection de 6 en différents cétals :	171
II.3.4	Modification et optimisation des conditions d'aldolisation de Walsh <i>et al</i> :	172
II.3.5	Etendue de la réaction d'aldolisation de 60 avec des acétals méthylés :	176
II.3.6	Etendue de la réaction d'aldolisation de 60 avec des acétals benzylés :	180
II.3.7	Etendue de la réaction d'aldolisation de 60 avec des acétals mixtes :	183
II.3.8	Synthèse d'un nouvel électrophile dérivé du 3-furylacétaldéhyde 74 :	189
II.3.9	Conclusion sur les essais d'aldolisation de Mukaiyama avec l'éther d'énol silylé 60 :	190
II.4	Application de la méthodologie d'aldolisation de Mukaiyama à la synthèse formelle ou totale de produits naturels :	190
III.	Conclusion :	196
	Conclusion générale.....	199
	Perspectives.....	207
	Contributions scientifiques.....	215
	Partie expérimentale.....	217
	Annexes.....	301

Abréviations

$[\alpha]_D^{20}$: pouvoir rotation spécifique mesuré pour la raie D du sodium (589 nm) à 20 °C

Å : ångström

Ac : acétyle

AcOEt (ou EtOAc) : acétate d'éthyle

ACN (ou MeCN) : acétonitrile

AIBN : azobisisobutyronitrile

APTS : acide *para*-toluène sulfonique

aq. : solution aqueuse

ATRP : polymérisation radicalaire par transfert d'atome

Ar : aryle

aq. : aqueux

9-BBN : 9-borabicyclo[3.3.1]nonane

Bn : benzyle

n-Bu : butyle

s-Bu : *sec*-butyle

t-Bu : *tert*-butyle

t-BuOH : *tert*-butanol

CAN : nitrate de cérium et d'ammonium

cat. : en quantité catalytique

CNRS : Centre National de la Recherche Scientifique

COSY : spectrométrie de corrélation proton-proton

Cy : cyclohexyle

DCM : dichloromethane

DIBAL-H (ou DIBAL) : hydrure de diisobutylaluminium

DMF : *N,N*-diméthylformamide

DMI : *N,N*-diméthylpyrrolidinone

DMP : périodinanone de Dess-Martin

DMSO : diméthylsulfoxyde

DOR : récepteur opioïde *delta*

dppf : bis(diphénylphosphino)ferrocène

d.r. : rapport diastéréomérique

DWM : dicétone de Wieland-Miescher C(9)-méthylée

Et₃N (ou TEA) : triéthylamine

Et₂O : éther diéthylique

EVK : éthylvinyle cétone

ESI : de l'anglais « Electron Spray Ionisation »

éq. : équivalent(s)

Et : éthyle

GC-MS : chromatographie en phase gazeuse couplée à un spectromètre de masse

HPLC : chromatographie en phase liquide à haute performance

HOMO : de l'anglais « Highest Occupied Molecular Orbital »

HMRS : de l'anglais « High resolution mass spectroscopy »

IR : infra-rouge

KOR : récepteur opioïde *kappa*

LDA : diisopropylamidure de lithium

Li : lithium métallique
LiDBB : di-*tert*-butylbiphényle de lithium
LiHMDS : bis(triméthylsilyl)amidure de lithium
LUMO : de l'anglais « Lowest Unoccupied Molecular Orbital »
LSD : diéthylamide de l'acide lysergique
M : molaire (mol par litre)
MDMA : 3,4-méthylènedioxy-méthamphétamine
Me : méthyle
MED : méthyl-éthyl dioxolane (2-ethyl-2-methyl-1,3-dioxolane)
MOR : récepteur opioïde *mu*
Mp : point de fusion
Na : sodium métallique
NBS : *N*-bromo succinimide
NIS : *N*-iodo succinimide
NOESY : spectroscopie d'effet Overhauser nucléaire
OMs : mésylate
ONs : nosylate
OTf : triflate
OTs : tosylate
OPMB : éther de *para*-méthoxy benzyle
P : groupement protecteur
PCC : chlorochromate de pyridinium
Ph : phényle
ppm : partie par million
i-Pr : *iso*-propyle
i-PrOH : *iso*-propanol
Pyr : pyridine
quant. : quantitatif
RAFT-MADIX : de l'anglais « Reversible Addition-Fragmentation chain Transfer et MAcromolecular Design *via* the Interchange of Xanthates »
RMN : résonance magnétique nucléaire
SAR : de l'anglais : « structure-activity relationship »,
sat. : solution (aqueuse) saturée
SET : transfert mono électronique
SNC : système nerveux central
SOMO : de l'anglais, « Singly Occupied Molecular Orbital »
T : température
t.a. : température ambiante (entre 17 et 30 °C)
TBAB : bromure de tétrabutylammonium
TEMPO : 2,2',6,6'-tétraméthylpiperidine-N-oxyde
TFAA : anhydride trifluoroacétique
THF : tétrahydrofurane
TBS : *tert*-butyldiméthylsilyle
TES : triéthylsilyle
TIPS : triisopropylsilyle
TMS : triméthylsilyle
TMSCl : chlorure de triméthylsilyle
UV : ultra-violet

Introduction générale

I. La salvinorine A :

I.1 La *Salvia Divinorum* - découverte de la salvinorine A :

La salvinorine A a été extraite des feuilles d'un type de sauge mexicaine, la *Salvia divinorum*, isolée et caractérisée pour la première fois par Ortega et Manchand *et al.* en 1982 (Figure 1).¹

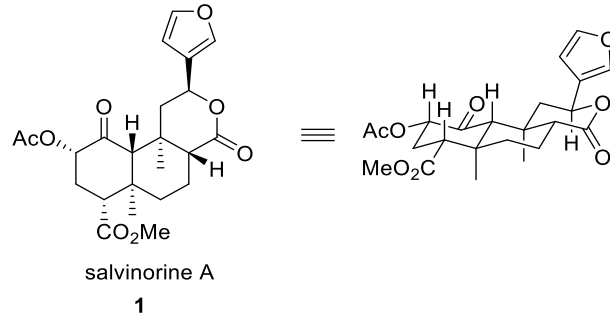


Figure 1 : Structure de la salvinorine A.

La *Salvia divinorum* est une variété de sauge pérenne originaire des montagnes de la Sierra Mazateca de la région d'Oaxaca au Mexique. Elle fait partie de la famille des lamiacées (du latin *Labiatae* ou *Lamiaceae*). Depuis des siècles, elle est communément utilisée lors de rituels chamaniques divinatoires ou à des fins de guérison par les indiens mazatèques (Figure 2).



Figure 2 : Photo d'un plant de *Salvia Divinorum*.

Depuis les années 1990, l'intérêt de la population et de la communauté scientifique pour la salvinorine A est grandissant. Le manque de législation à son égard a également participé à sa démocratisation en tant que drogue récréative. En effet, cette drogue enthéogène (substance qui « rapproche de Dieu ») était plus facile à acheter et à consommer que les drogues hallucinatoires habituelles (type LSD) interdites. Ainsi, la plante a acquis de nouveaux noms issus des consommateurs occidentaux tels que « menthe magique », « sauge divinatoire », « sauge des devins », « Lady Salvia », ou encore « lady Sally ».²

¹ Ortega, A.; Blount, J. F.; Manchand, P. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1982**, 2505–2508.

² A.-S. Bécaud-Boyer, « *Salvia divinorum*, hallucinogène d'aujourd'hui, outil thérapeutique de demain ? », thèse de pharmacie, **2011**, Université de Grenoble.

Les effets d'une consommation de salvinorine A sont les suivants : perturbation de l'orientation spatiale, ressenti de pression ou d'énergie sur l'enveloppe corporelle, sensation de revivre des souvenirs d'enfance, sensation de déjà-vu, vision en mode imagé (cartoon), contact avec des entités spirituelles.³ D'autres études et témoignages internet attestent d'expériences plus traumatiques avec troubles chaotiques, agitation et pertes de conscience de l'environnement extérieur.⁴

Les effets hallucinogènes de ce composé et sa consommation grandissante ont poussé les autorités à légiférer. En 2015, 35 états américains et 27 autres pays ont introduit une loi plus ou moins restrictive visant la possession, l'utilisation et la culture de la *Salvia divinorum*.⁵ En France, « le commerce à titre ornemental ou comme encens est autorisé, mais la vente de la *salvia divinorum* en tant que plante ayant des effets stupéfiants est passible de 75 000 € d'amende et de 5 ans d'emprisonnement » (article L.3421-4 du code de la santé publique).⁶

De nombreuses études pharmacologiques et sociétales ont été réalisées depuis les années 90 afin de mieux comprendre le mode d'action, les effets à court et moyen termes et les applications médicales de ce composé si attractif (447 références sont répertoriées avec le mot-clé « salvinorin A » sur Scifinder, et 290 résultats pour « salvia divinorum »).⁷

I.2 Pharmacologie de la salvinorine A :

La salvinorine A intéresse fortement les chercheurs depuis qu'elle a été identifiée en 2002 par l'équipe de Roth comme étant un agoniste sélectif des récepteurs opioïdes *kappa* (KOR). Ces récepteurs sont situés dans le système nerveux central (SNC) et sont impliqués dans les mécanismes d'analgésie, d'addiction ou de troubles du comportement.⁸ Contrairement aux récepteurs *mu* et *delta*, leur activation est aversive et entraîne des comportement dysphorissants.

La salvinorine A est un hallucinogène original puisque ses effets psychodysléptiques (qui provoquent de manière générale un état modifié de conscience) ne sont pas dus à une activité sur les systèmes catécholaminergique et sérotoninergique (récepteur 5-HT_{2A} par exemple), tels que le font les hallucinogènes classiques : le LSD, la mescaline, ou encore la MDMA (« ecstasy ») (Figure 3).

³ Johnson, M. W.; MacLean, K. A.; Reissig, C. J.; Prisinzano, T. E.; Griffiths, R. R. *Drug Alcohol Depend* **2011**, *115*, 150–155.

⁴ (a) Lange, J. E.; Daniel, J.; Homer, K.; Reed, M. B.; Clapp, J. D. *Drug Alcohol Depend* **2010**, *108*, 138–140.
(b) MacLean, K. A.; Johnson, M. W.; Reissig, C. J.; Prisinzano, T. E.; Griffiths, R. R. *Psychopharmacol.*, **2013**, *226*, 381–392.

⁵ Johnson, M. W.; MacLean, K. A.; Caspers, M. J.; Prisinzano, T. E.; Griffiths, R. R. *J. Psychopharmacol.* **2016**, *30*, 323–329.

⁶ <http://www.drogues-info-service.fr/Tout-savoir-sur-les-drogues/Le-dico-des-drogues/Salvia-divinorum>

⁷ Recherche réalisée le 02/08/2017, sur <https://scifinder-cas-org/>

⁸ Roth, B. L.; Baner, K.; Westkaemper, R.; Siebert, D.; Rice, K. C.; Steinberg, S.; Ernsberger, P.; Rothman, R. B. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2002**, *99*, 11934–11939.

Introduction générale

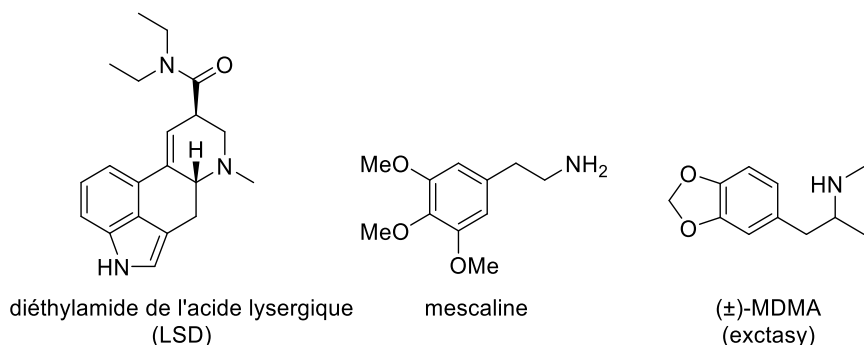


Figure 3 : Hallucinogènes classiques intervenant au niveau des systèmes catécholaminergique et sérotoninergique.

Plus que d'être un agoniste des récepteurs κ , la salvinorine A, est complètement sélective de ces récepteurs.⁸ Cette particularité fait d'elle une molécule très attrayante puisque c'est le premier exemple de composé naturel non-alcaloïde complètement sélectif des KOR. Or, jusqu'alors, la présence d'un atome d'azote positivement chargé, semblait être obligatoire pour constituer un ligand agoniste des KOR de forte affinité. Rappelons que la salvinorine A ne possède aucun atome d'azote au sein de sa structure.

Depuis, plusieurs modèles ont été proposés afin d'expliquer le mode de liaison de la salvinorine A sur les récepteurs *kappa*.^{8,9} De plus, de nombreuses études de relations structure/activité (structure-activities relationship, SAR) ont été réalisées. En 2011, Cunningham, Rothman et Prisinzano les ont combinées et ils en tirent les conclusions suivantes (Figure 4).¹⁰

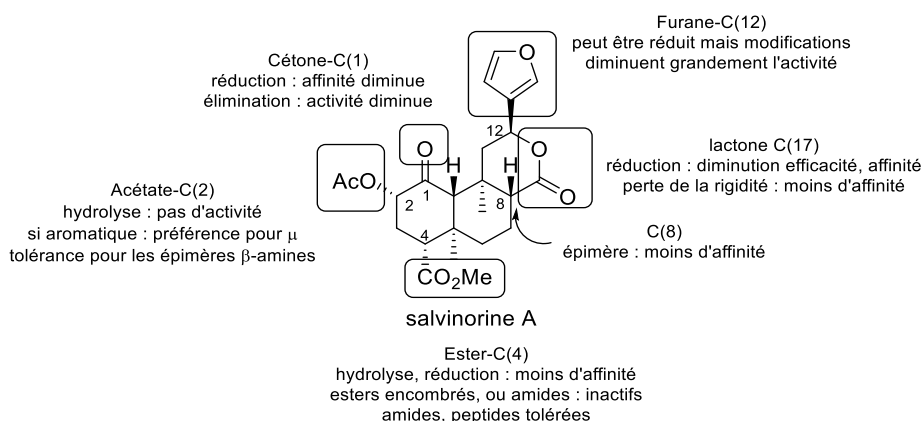


Figure 4 : Schéma synthétique résultant des études SAR sur les récepteurs opioïdes *kappa*, par Prisinzano et al (2011).

Ainsi, il semblerait que la salvinorine A possède une certaine « rigidité structurale » qu'il est difficile de modifier sans altérer son affinité pour les KOR.

⁹ (a) Yan, F.; Mosier, P. D.; Westkaemper, R. B.; Stewart, J.; Zjawiony, J. K.; Vortherms, T. A.; Sheffler, D. J.; Roth, B. L. *Biochemistry* **2005**, *44*, 8643–8651.

(b) Kane, B. E.; Nieto, M. J.; McCurdy, C. R.; Ferguson, D. M. *FEBS J.* **2006**, *273*, 1966–1974.

(c) Singh, N.; Chev e, G.; Ferguson, D. M.; McCurdy, C. R. *J. Comput. Aided Mol. Des.* **2006**, *20*, 471–493.

¹⁰ Cunningham, C. W.; Rothman, R. B.; Prisinzano, T. E. *Pharmacol. Rev.* **2011**, *63*, 316–347.

Cependant, les récepteurs opioïdes *kappa* sont notamment impliqués dans les mécanismes de l'analgésie,¹¹ de la nausée, de la dépression,¹² et de l'addiction (modulation de la dopamine).¹³

De nombreuses études ont été réalisées afin de révéler le potentiel thérapeutique de la salvinorine A.¹⁴ Les chimistes ont donc entrepris la synthèse de ce composé aussi intéressant qu'intrigant afin de pouvoir synthétiser des analogues structuraux sans effet dysphorique et de pouvoir moduler ces activités biologiques.

I.3 Synthèses de la salvinorine A :

I.3.1 Synthèses totales de la salvinorine A :

Bien que le groupe de recherche du japonais Hagiwara ait réalisé la synthèse du (-)-méthyl barbascoate, un analogue de structure très proche de la salvinorine A à la fin de l'année 2004,¹⁵ c'est le groupe d'Evans à Harvard qui publie la première synthèse totale de la salvinorine A en 2007 en 29 étapes avec un rendement global de 1,5%.¹⁶

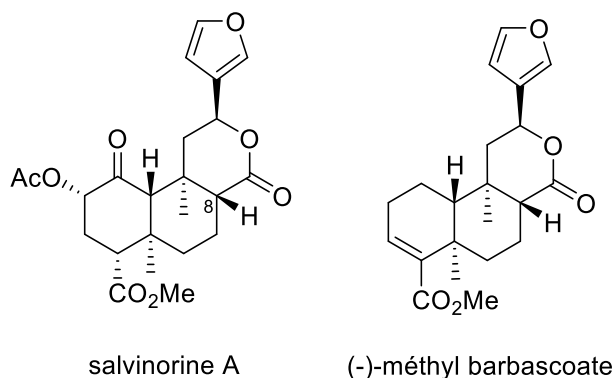


Figure 5 : Salvinorine A et (-)-méthyl barbascoate.

Cette synthèse repose sur la construction des trois cycles terpénoïdes de la salvinorine A *via* une très élégante stratégie de réactions de Michael en cascade du macrolide **4** à 14 carbones (Schéma 1).

¹¹ Chavkin, C. *Neuropsychopharmacol.* **2011**, *36*, 369–370.

¹² Metcalf, M. D.; Coop, A. *AAPS J* **2005**, *7*, E704–E722.

¹³ (a) Prisinzano, T. E.; Tidgewell, K.; Harding, W. W. *AAPS J* **2005**, *7*, E592–599.

(b) Prisinzano, T. E. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 581–587.

¹⁴ Pour des revues sur la salvinorine A voir :

(a) Cruz, A.; Domingos, S.; Gallardo, E.; Martinho, A. *Phytochemistry*, **2017** (in press).

(b) Casselman, I.; Nock, C. J.; Wohlmuth, H.; Weatherby, R. P.; Heinrich, M. *J. Ethnopharmacol.* **2014**, *151*, 768–783.

(c) Grundmann, O.; Phipps, S.; Zadezensky, I.; Butterweck, V. *Planta Medica* **2007**, *73*, 1039–1046.

(d) Prisinzano, T. E. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 3435–3443.

¹⁵ Hagiwara, H.; Hamano, K.; Nozawa, M.; Hoshi, T.; Suzuki, T.; Kido, F. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2250–2255.

¹⁶ Scheerer, J. R.; Lawrence, J. F.; Wang, G. C.; Evans, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8968–8969.

Introduction générale

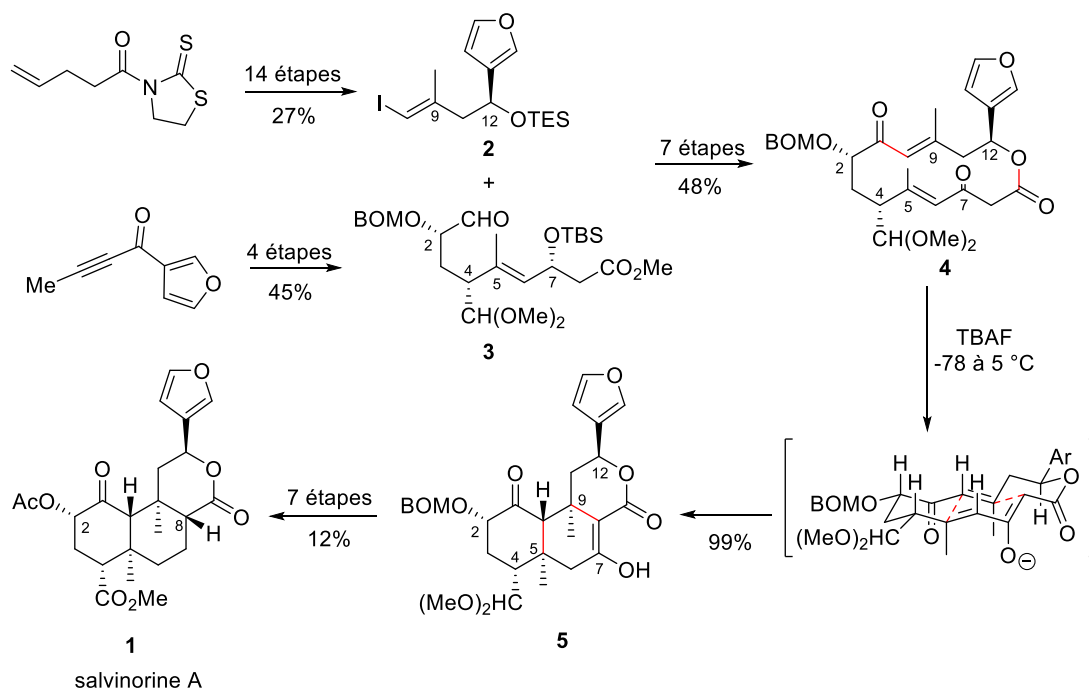


Schéma 1 : Synthèse totale de la salvinorine A par Evans et al. (2007).

Un an plus tard, Hagiwara publie une seconde synthèse totale inspirée de celle du (-)-méthylbarbascoate¹⁵ (Schéma 2).¹⁷

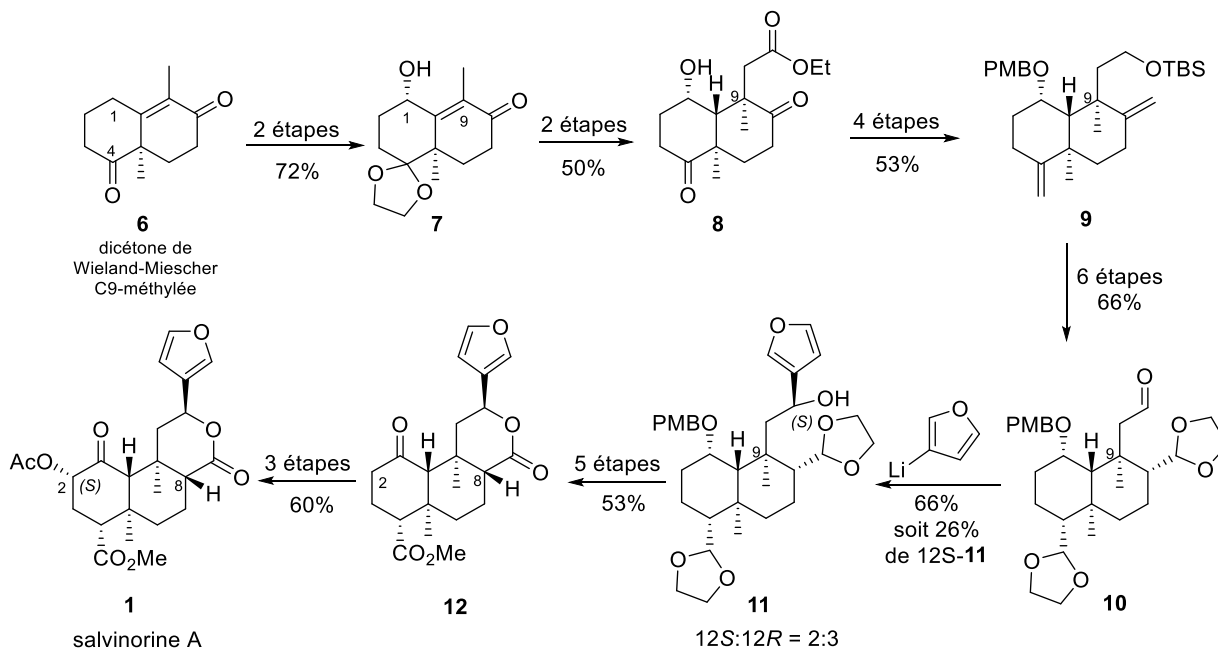


Schéma 2 : Synthèse totale de la salvinorine A par Hagiwara et al. (2008).

¹⁷ Nozawa, M.; Suka, Y.; Hoshi, T.; Suzuki, T.; Hagiwara, H. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1365–1368.

C'est le synthon énantiopur C(9)-méthylé de la dicétone de Wieland-Miescher **6**, très souvent employé en synthèse totale pour son accessibilité et ses nombreuses possibilités de dérivatisation (une partie du chapitre 2 lui sera par la suite consacrée) qui est utilisé comme substrat de départ. Il sera nommé « DWM » **6** dans la suite de ce manuscrit.

Une étape de protection chimiosélective de la cétone en C(4) et une hydroxylation de la position 1 leur permet d'obtenir l'alcool **7**. La chaîne latérale en position 9 est ensuite introduite *via* une réduction de Birch alkylante en présence de 2-iodoacétate d'éthyle avec un rendement de 51%, puis la déprotection quantitative du dioxolane permet de former la cétone **8**.

Une double oléfination de Wittig, réduction de l'ester en alcool primaire, puis protection orthogonale des deux alcools mènent au composé **9**. La suite de la synthèse consiste à effectuer une double hydroboration, puis une double oxydation pour former les aldéhydes correspondants qui sont ensuite protégés sous forme de dioxolanes, tandis que l'éther silylé est déprotégé et oxydé en l'aldéhyde **10**.

L'installation du 3-furane en position 12 se fait par attaque nucléophile du 3-furyl lithium avec un rendement de 66% mais une diastéréosélectivité de 2:3 en faveur du diastéréomère non désiré. Le diastéréomère **12S-11** est ensuite soumis à un traitement acide permettant la déprotection des acétals et cyclisation concomitante pour former le lactol qui est oxydé en lactone tout en déprotégeant l'éther benzylique en position 1. Ce dernier est finalement oxydé, et l'aldéhyde en position 4 est converti en ester pour former le composé **12**.

L'acétoxylation de la position 2 a, quant à elle, posé quelques problèmes à Hagiwara puisque la position 8 de la 2-déoxy-salvinorine A **12** s'épimérise facilement. C'est une difficulté qu'avait également rencontré Evans lors de sa synthèse l'année précédente. Finalement, une oxydation de Rubottom *via* l'éther d'énol silylé permet d'obtenir l'alcool en position 2 (*R*), qui subit une réaction de Mitsunobu afin d'obtenir la configuration absolue (*S*) escomptée, et est finalement acétoxylé sans aucune épimérisation du proton C(8) pour former la salvinorine A **1**. Hagiwara propose ainsi la synthèse de la salvinorine A en 23 étapes avec un rendement de 1,04% à partir de la DWM **6**. Le rendement global indiqué tient compte de la perte de matière due à l'addition du 3-furyl lithium non diastéréosélective.

Un an après, Hagiwara propose une autre synthèse optimisée dans le but de diminuer le nombre d'étapes réactionnelles. Il décrit notamment l'installation simultanée de l'ester en position 4 et de la lactone en position 8 (Schéma 3).¹⁸

¹⁸ Hagiwara, H.; Suka, Y.; Nojima, T.; Hoshi, T.; Suzuki, T. *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 4820–4825.

Introduction générale

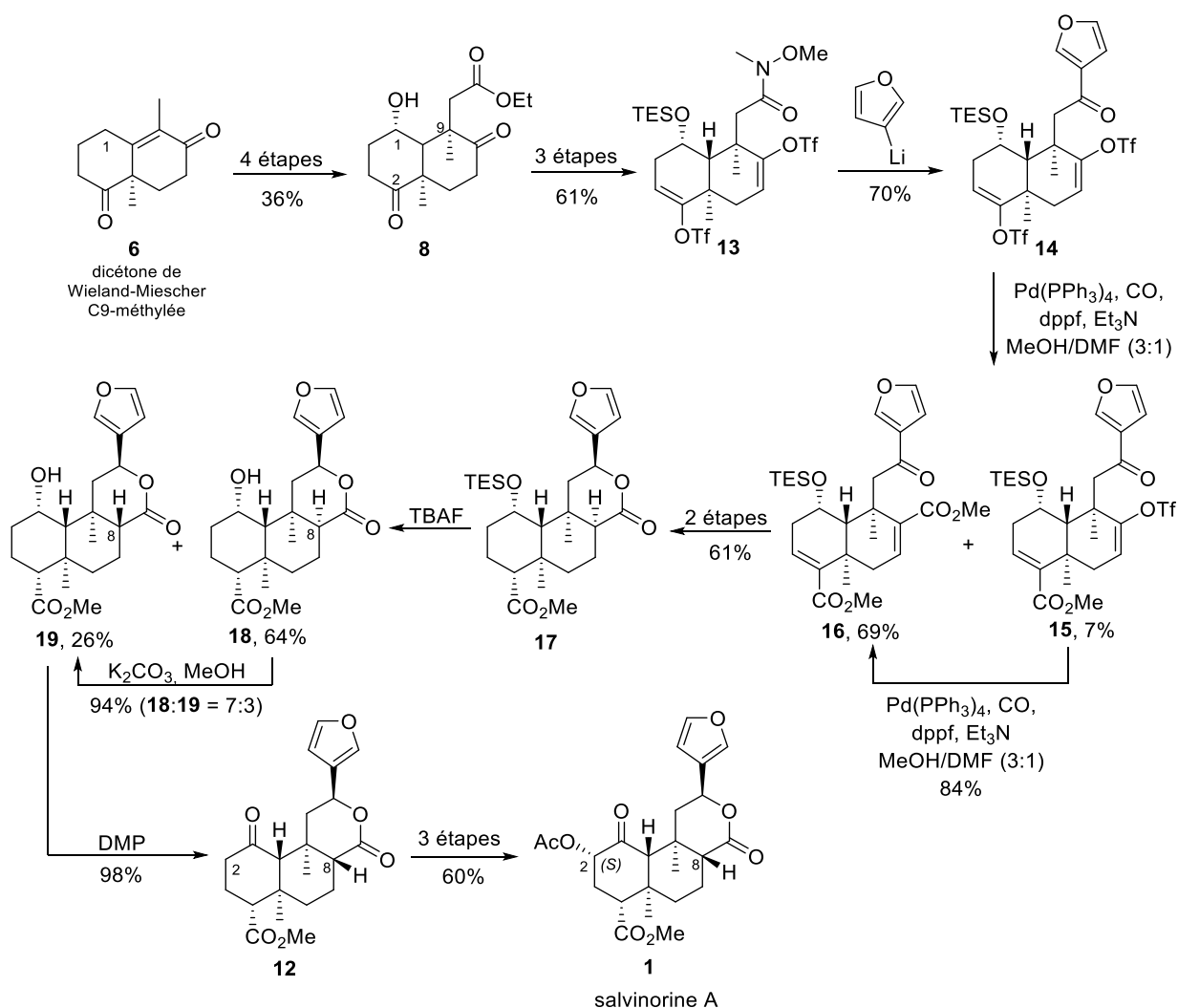


Schéma 3 : Seconde synthèse totale de la salvinorine A par Hagiwara et al. (2009).

Le réactif de départ est encore une fois la DWM **6** qui subit les mêmes étapes de synthèse que précédemment, pour former la dicétone **8** avec un rendement de 36% sur 4 étapes. Après des étapes de protection de l'alcool et des deux cétones, l'ester latéral est transformé en amide de Weinreb **13** avec un rendement de 61% sur 3 étapes. Le groupement 3-furyl peut ensuite être introduit par addition du 3-furyllithium sur l'amide de Weinreb, permettant d'obtenir la cétone benzylque **14** avec 70% de rendement. Une étape de carbonylation au palladium mène au mélange de mono-ester **15** (7%) et bis-ester attendu **16** (69%), mais **15** peut être converti en bis-ester **16** avec 84% de rendement. La réduction de la 3-furylcétone **16**, permet la lactonisation du composé sous la forme d'un seul diastéréomère (95%), puis les deux doubles liaisons sont réduites grâce à du iodure de samarium afin d'obtenir l'intermédiaire **17**. Cependant, malgré de multiples tentatives, le carbone C(8) ne possède pas la configuration absolue désiré. En effet, il est partiellement épimérisé lors du clivage de l'éther silylé en position 1 pour donner les deux alcools **18** et **19** (64%, 26% respectivement). Puis, l'épimérisation de **18** est également entreprise pour conduire à un mélange de **18** et **19** avec cependant un ratio de 7:3 (94%). L'épimère de bonne configuration absolue **19** est par la suite soumis à une oxydation en position 1 et permet d'obtenir la cétone **12**. L'acétoxylation de la position 2 est ensuite effectuée selon la même séquence réactionnelle qu'en 2008.¹⁷ Finalement, la synthèse de la salvinorine A est réalisée en seulement 16 étapes avec un rendement global de 0.99%.

Introduction générale

Une nouvelle synthèse totale a récemment été décrite par le groupe de Forsyth et repose sur une stratégie totalement différente.¹⁹ En effet, la construction de la *trans*-décane est effectuée par une réaction de Diels-Alder intramoléculaire entre un dithiane allylique et un carbonate diényl-di-allyle **21** pour conduire au composé **22**, tandis, que la chaîne alkyle-3-furyle est installée *via* une allylation de Tsuji-Trost et d'une addition diastéréosélective du furane sur l'aldéhyde **23**. Cette synthèse est effectuée en 20 étapes avec un rendement global de 0,36% à partir de l'acide *L*-tartrique (Schéma 4).

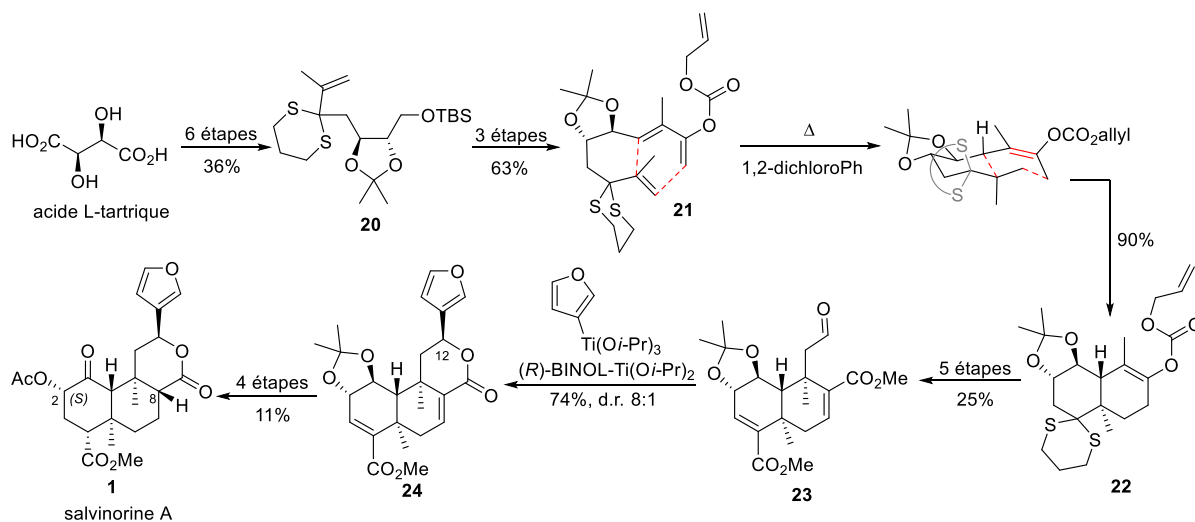


Schéma 4 : Synthèse totale de la salvinorine A par Forsyth et al. (2016).

Notre laboratoire s'est également intéressé à la synthèse de ce composé dès les années 2000, avant que ne soient publiées les synthèses d'Evans, Hagiwara et Forsyth. Ce sujet a fait l'objet d'un travail de thèse qui se divise en deux stratégies,²⁰ et une troisième initiée il y a cinq ans est toujours développée à l'heure actuelle. La première fait intervenir la dicétone de Wieland-Miescher C(9)-méthylée **6**. L'objectif étant d'introduire de façon directe et diastéréosélective la chaîne latérale en position 9 du squelette de la DWM par alkylation déconjugante. En effet, cela permettrait de réaliser la synthèse totale de la salvinorine A mais également de synthétiser toutes les autres salvinorines naturelles (B à G) ainsi que d'autres analogues (Schéma 5).

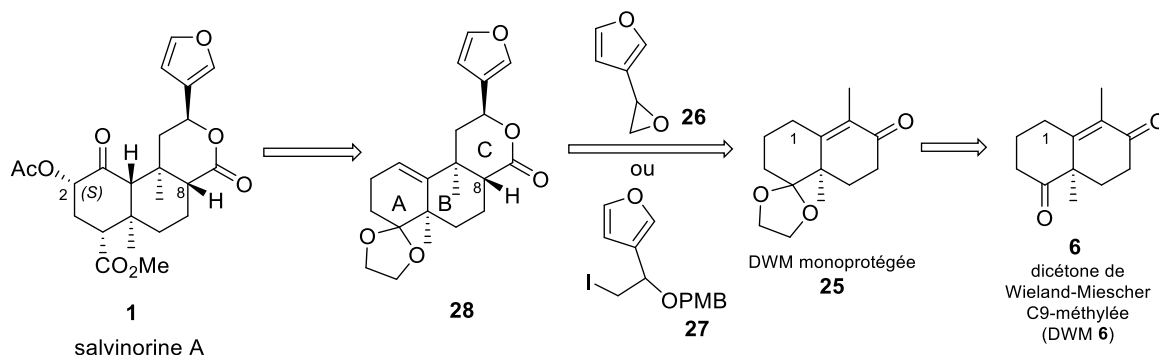


Schéma 5 : Rétro-synthèse de la salvinorine A à partir de la DWM **6** par Hanquet et al. (2003-2006).

¹⁹ Line, N. J.; Burns, A. C.; Butler, S. C.; Casbohm, J.; Forsyth, C. J. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 17983–17986.

²⁰ D. A. Lanfranchi, « Vers la synthèse totale de la salvinorine A et d'analogues structuraux », thèse, **2006**, Université de Strasbourg.

Introduction générale

La fonctionnalisation du cycle A de la salvinorine A en fin de synthèse permettrait d'accéder à toutes les salvinorines à partir du synthon **28**. Celui-ci pourrait être obtenu par alkylation déconjugante de la DWM mono-protégée **25** avec l'époxyde **26** ou le dérivé iodé **27**.

Malheureusement, malgré de nombreux essais, cette stratégie n'a pas pu conduire à l'introduction de la chaîne latérale en position 9.

Les deuxième et troisième stratégies font intervenir une cycloaddition de Diels-Alder comme étape clef et partent toutes deux du 3-furaldéhyde **H**. La deuxième utilise une cycloaddition intermoléculaire diastéréosélective entre un diène-1,3 semi-cyclique **C** et une sulfinylquinone chirale énantio pure **D**.

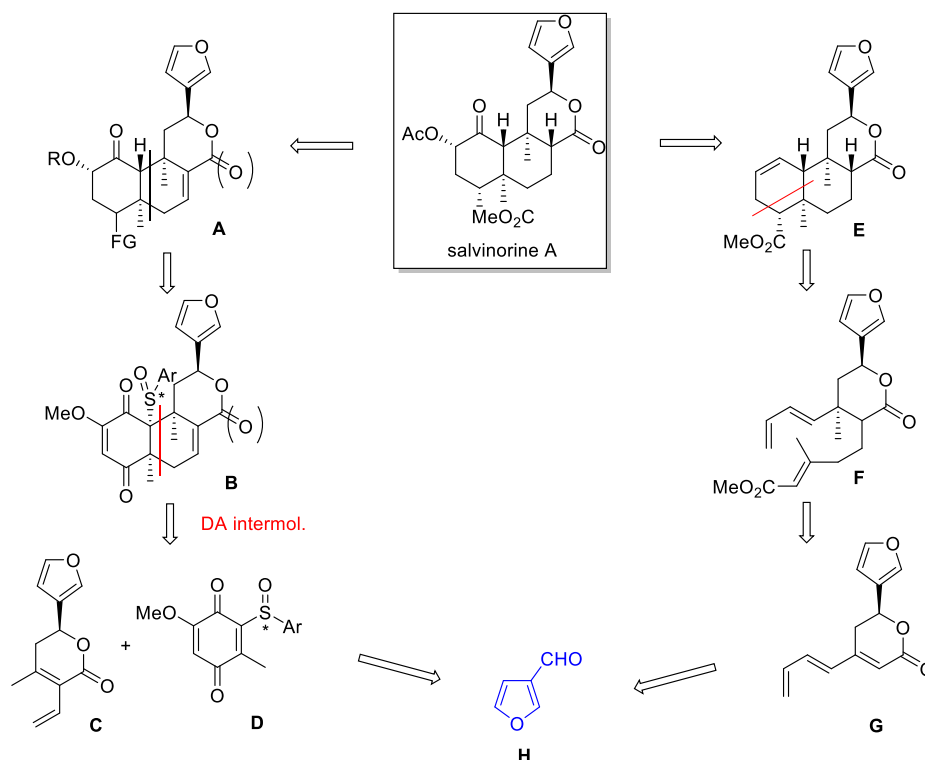


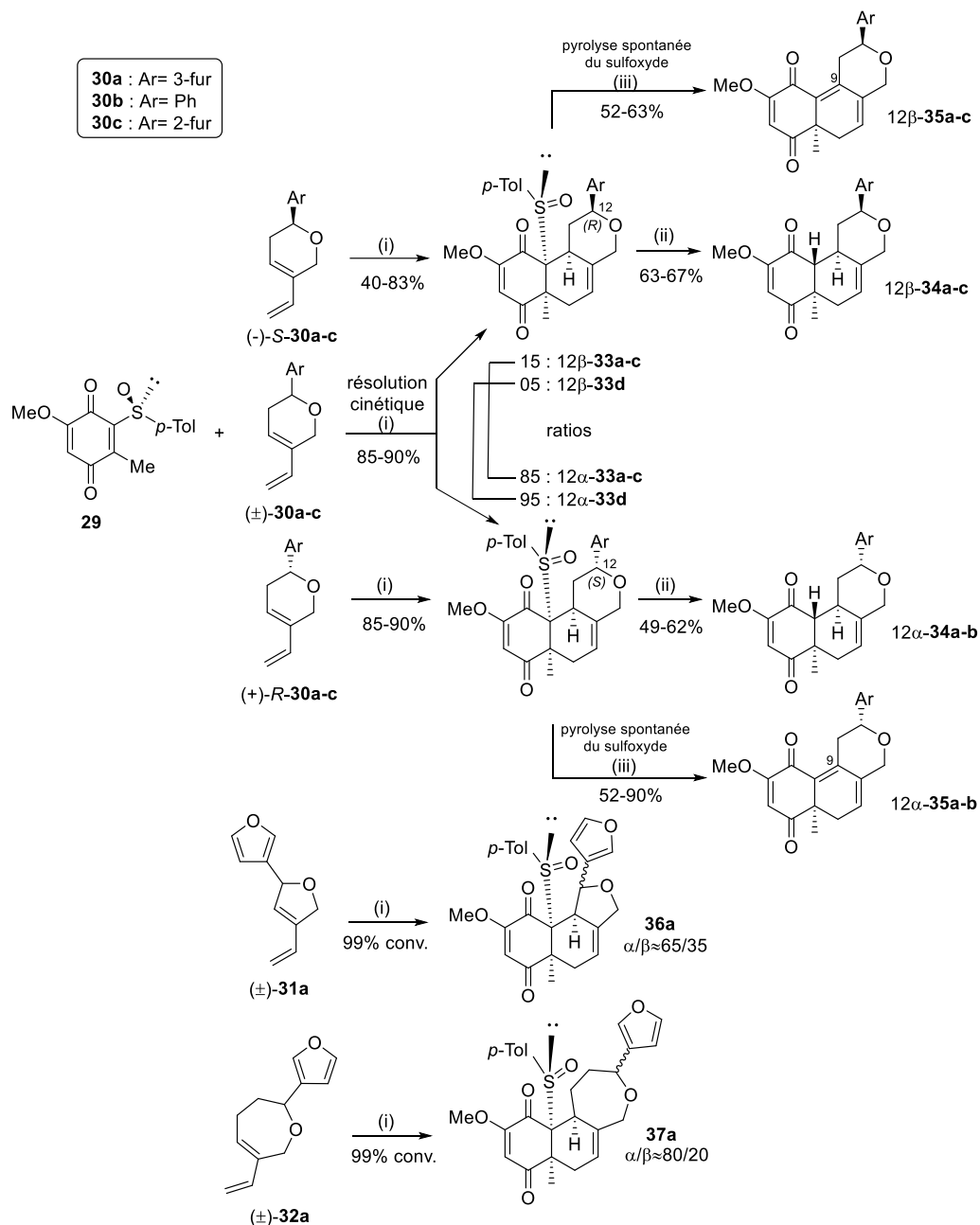
Schéma 6 : Rétro-synthèses de la salvinorine A via une réaction de Diels-Alder intermoléculaire (2003-2012) ou intramoléculaire (2010-2017) par Hanquet et al.

La troisième stratégie toujours en cours de développement au laboratoire consiste en une cycloaddition de Diels-Alder intramoléculaire de l'intermédiaire **F**, lui-même issu de la triénone **G**. En cas de succès cette stratégie permettrait la synthèse de la salvinorine A en moins de 15 étapes et représenterait l'approche la plus efficace décrite à ce jour.

Bien que ces stratégies visent la synthèse de la salvinorine A, c'est surtout pour la préparation d'analogues structuraux difficilement accessibles par héli-synthèse que ces stratégies ont été mises au point. En effet, peu d'analogues avaient pu être synthétisés à cette époque. Les groupements R^1 , R^2 , R^3 et R^4 étant modulables, tout comme le groupement furyle ainsi que la configuration absolue du sulfoxyde (permettant d'accéder aux diastéréomères) ou encore la taille du cycle du diène semi-cyclique, cette stratégie s'avérait très intéressante.

Introduction générale

La mise au point des synthèses de différentes sulfinylquinones **29** et de diènes **30a-c**, **31a**, **32a** a été effectuée à l'échelle du multigramme,²¹ et la cycloaddition de ces composés s'avère très efficace et complètement diastéréosélective dans le cadre des diènes énantiopurs, tandis qu'une résolution cinétique a lieu dans le cas des diènes racémiques, permettant de fournir une large variété de nouveaux synthons (Schéma 7).²²



(i) **29** (1 éq), ZnBr₂ (2 éq), DCM, -20 °C, (ii) Ni-Raney, MeOH, -20 °C, (iii) DCM, -20 °C 5 jours ou pyridine, t.a. 18 h.

Schéma 7 : Etendue de la réaction de Diels-Alder entre la sulfinylquinone **29** et différents diènes **30a-c**, **31a**, **32a**.

²¹ (a) Lanfranchi, D. A.; Hanquet, G. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4854–4861.

(b) Lanfranchi, D. A.; Bour, C.; Boff, B.; Hanquet, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5232–5247.

²² Lanfranchi, D. A.; Bour, C.; Hanquet, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2818–2826.

Une petite réserve est cependant à apporter en vue de la synthèse de la salvinorine A puisque le diène **30a** racémique permet de former majoritairement par résolution cinétique l'épimère 12α -**33a** et non le 12β -**33a** qui possède la configuration *R* présente dans la salvinorine A. Le bon épimère peut cependant être obtenu en synthétisant le diène (-)-**S-30a** énantio-pur. Les adduits de Diels-Alder peuvent être désulfinylés en utilisant le réactif de nickel de Raney pour former les intermédiaires **34a-c**, ou subir une pyrolyse spontanée du sulfoxyde, ou assistée par ajout de pyridine, afin de former les systèmes 1,6-conjugués **35a-b**.

Cette stratégie permet également, dans le cas de diènes plus simples, de synthétiser par exemple le cyclo-adduit **38** pouvant conduire à un composé analogue de la DWM pré-fonctionnalisé en position 1 et 2 **39** pour la synthèse de la salvinorine A (Schéma 8).^{21a}

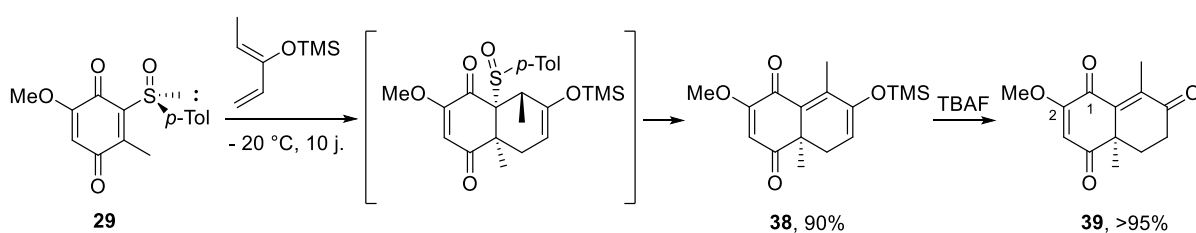


Schéma 8 : Synthèse de l'analogue **39** de la DWM par Hanquet et Lanfranchi.

Les synthèses totales décrites à ce jour ne sont néanmoins pas adaptables à grande échelle. C'est pourquoi les scientifiques ont également étudié la voie de biosynthèse de ce composé afin de pouvoir potentiellement l'adapter au milieu industriel en utilisant les biotechnologies.

I.3.2 Biosynthèse de la salvinorine A :

Bien que la biosynthèse des clérodanes, la famille de terpénoïdes dont fait partie la salvinorine A, soit partiellement connue depuis les années 90²³ le groupe de Gang a très récemment identifié l'enzyme responsable de la première étape de la biosynthèse de la salvinorine A (Schéma 9).²⁴

²³ Akhila, A.; Rani, K.; Thakur, R. S. *Phytochemistry* **1991**, *30*, 2573–2576.

²⁴ Chen, X.; Berim, A.; Dayan, F. E.; Gang, D. R. *J. Exp. Bot.* **2017**, *68*, 1109–1122.

Introduction générale

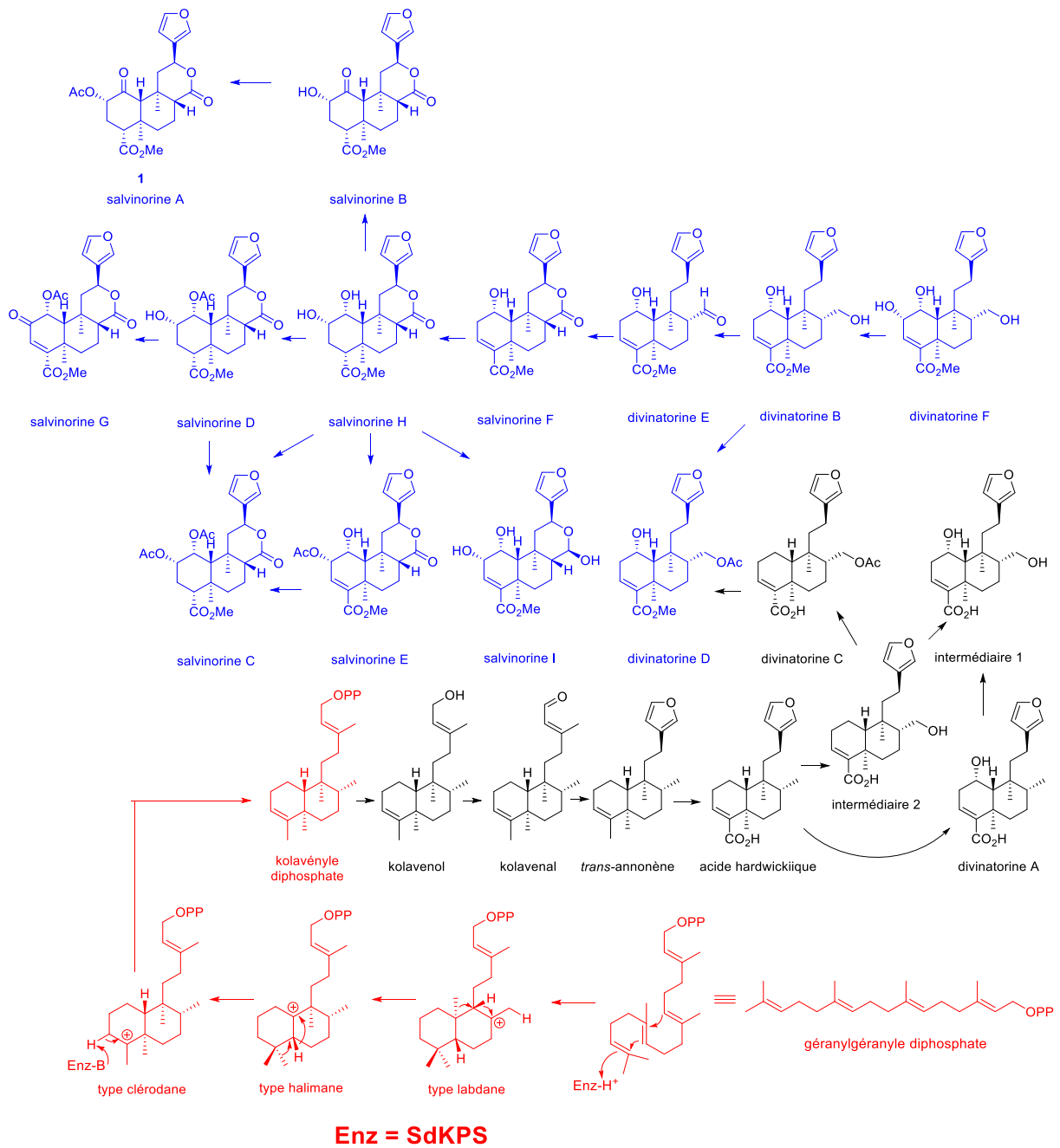


Schéma 9 : Biosynthèse proposée par Gang et al. (2017).

Les étapes représentées en rouge correspondent au mécanisme classique de biosynthèse du kolavényle diphosphate. Le groupe de Gang a investigué ces étapes de formation et a identifié l'enzyme responsable de cette séquence réactionnelle comme étant une synthase de diterpènes de classe II désignée SdKPS (de l'anglais *Salvia divinorum* Kolavenyl Diphosphate Synthase).

Les étapes suivantes sont proposées par Gang qui s'appuie sur les différents métabolites isolés de la *Salvia divinorum*. Il souligne que les molécules représentées en bleu peuvent exister en tant que molécules décarboxyméthylées et être converties en esters méthyliques juste avant leur formation et sécrétion par la plante, mais que les carboxyméthyltransférases peuvent également intervenir plus en amont.

Ce schéma illustre bien les autres métabolites terpénoïdes isolés de la *Salvia divinorum* ; intéressons-nous maintenant à la place de la salvinorine A dans la grande famille des terpénoïdes.

II. La salvinorine A, un diterpénoïde *néo*-clérodane : ²⁵

Les clérodanes sont nommés ainsi d'après la clérodine, qui est le premier diterpène à avoir été isolé à partir du *Clerodendron infortunatum* (Figure 6).²⁶ La numérotation de ce type de squelette est la suivante, et sera utilisée tout au long de ce manuscrit.

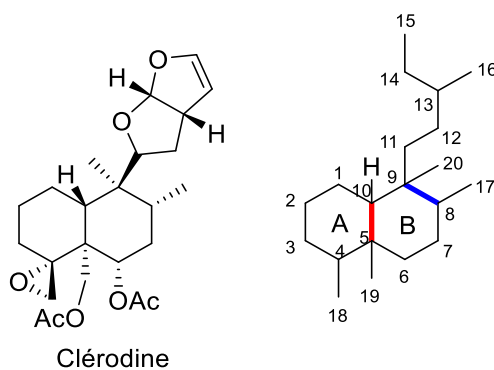


Figure 6 : Structure de la clérodine et numérotation du squelette clérodane.

II.1 Nomenclature des clérodanes :

La nomenclature de ce type de composé est issue d'une erreur d'assignement de la stéréochimie de la clérodine. Lorsque celle-ci a été correctement attribuée, la clérodine est devenue un « néo »-clérodane, et la structure erronée, de configuration absolue inverse a été nommée « ent »-clérodane.²⁷ Ainsi, lorsque l'on représente le clérodane de manière à avoir le cycle A à gauche, avec le carbone 1 en haut, et le cycle B à droite, si l'hydrogène présent en position 10 est vers l'avant (i.e. face β , C10 β), le clérodane est de type « néo », tandis que si l'hydrogène est vers l'arrière (i.e. face α , C10 α), le clérodane est de type « ent-néo ».

Le second élément de nomenclature concerne la stéréochimie relative de la décaline, c'est-à-dire la configuration relative du proton en position 10 et du méthyle en position 19 (en rouge sur la Figure 6). Si la jonction de cycle est de configuration *trans*, le clérodane sera noté T, tandis que si la jonction de cycle est *cis*, le clérodane sera noté C.

Enfin, le troisième élément concerne la stéréochimie relative des groupements méthyles portés respectivement par les carbones 8 et 9 (en bleu sur la Figure 6). La configuration *trans* sera nommée « T » et la *cis* « C ». Les deux derniers éléments de nomenclature permettent ainsi de désigner les clérodanes selon quatre types : CC, TT, CT ou encore TC.

L'association de ces trois éléments permet de décrire précisément les types de clérodanes, ceux-ci sont représentés sur la figure suivante (Figure 7).²⁸

²⁵ Une excellente revue est consacrée à cette famille de molécules : Li, R.; Morris-Natschke, S. L.; Lee, K.-H. *Nat. Prod. Rep.* **2016**, *33*, 1166–1226.

²⁶ Banerjee, H. N; *Science & Culture*, **1936**, *2*, 163.

²⁷ Rogers, D.; Ünal, G. G.; Williams, D. J.; Ley, S. V.; Sim, G. A.; Joshi, B. S.; Ravindranath, K. R. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1979**, *3*, 97–99.

²⁸ Tokoroyama, T. *Synthesis* **2000**, 611–633.

Introduction générale

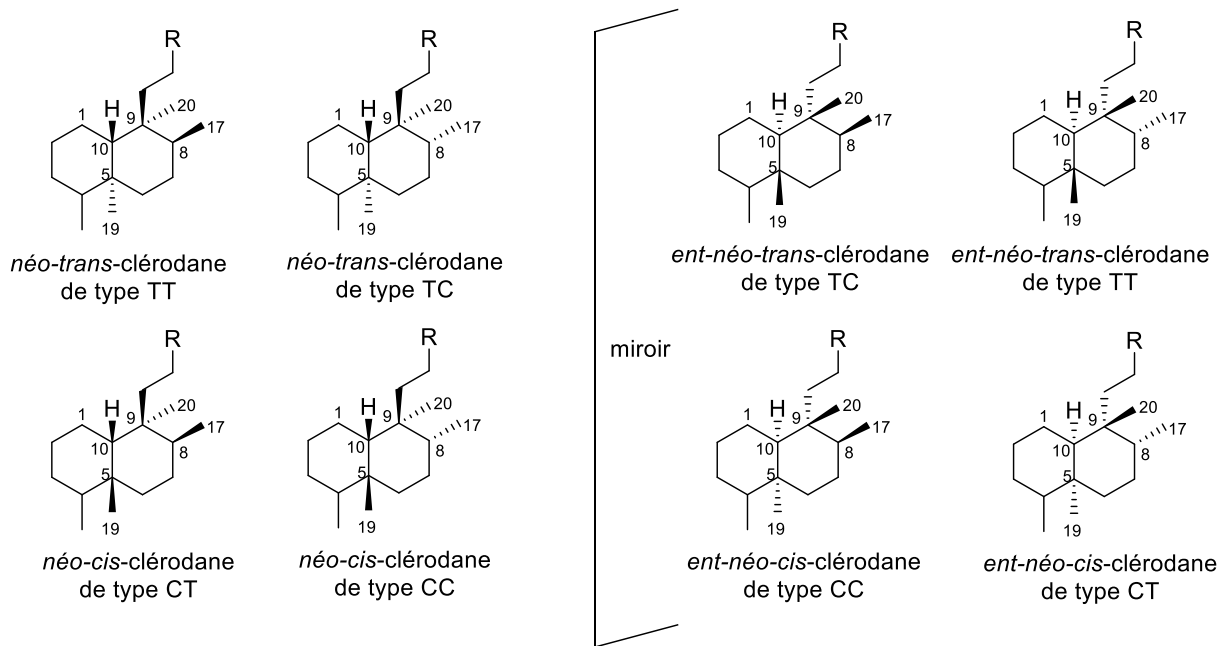


Figure 7 : Nomenclature des clérodanes.

Cette famille est également divisée en 7 catégories selon la nature de leur chaîne portée en position 9 (Figure 8).²⁵

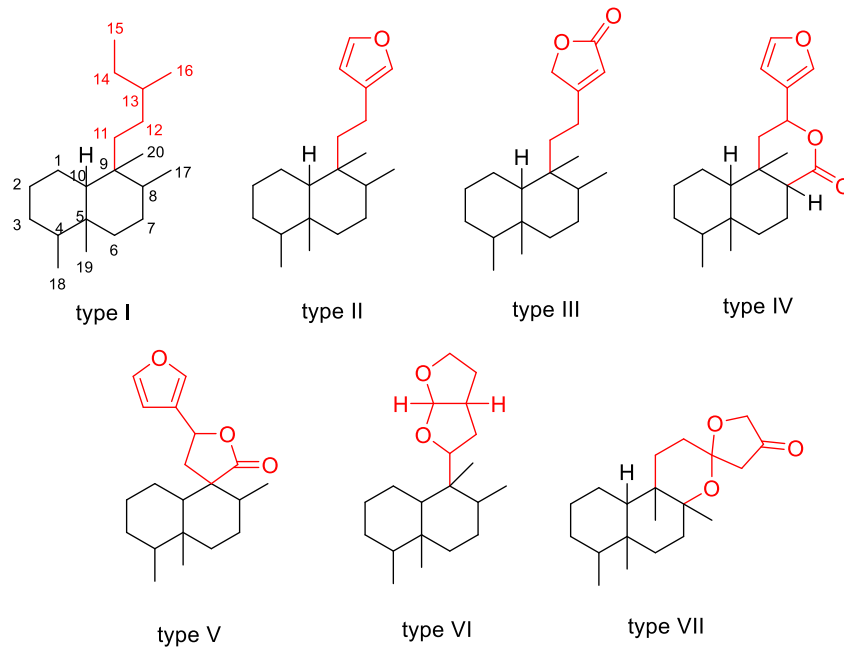
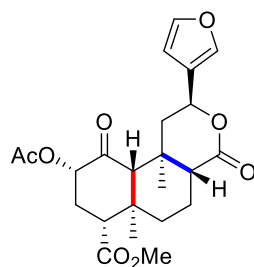


Figure 8 : 7 catégories de clérodanes selon Li et Lee et al.

D'après tous ces éléments, on en déduit que la salvinorine A est donc un *néo-trans*-clérodane de type TC-IV (Figure 9).

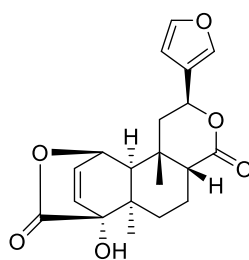
Introduction générale



salvinorine A
néo-trans-clérodane de type TC-IV

Figure 9 : Nomenclature de la salvinorine A.

L'écrasante majorité des clérodanes naturels (environ 75%) sont de type *trans*-clérodanes, bien que les 25% possédant une jonction de cycle *cis* restent intéressants, comme par exemple la columbine qui possède des effets anti-inflammatoires et une activité de prévention du cancer colorectal (Figure 10).²⁹



columbine

Figure 10 : Structure de la columbine.

Les clérodanes sont des métabolites secondaires très fréquents (plus de 1300 composés ont été identifiés à ce jour) pouvant être extraits de différents types de plantes, mais également de certaines variétés de champignons, bactéries ou éponges marines.²⁵ Ces diterpénoïdes bicycliques présentent de nombreuses activités biologiques telles que des propriétés antiappétantes contre certains insectes,³⁰ antibactériennes,³¹ antivirales,³² antitumorales,³³ antiulcèreux, antiparasitiques, anti-inflammatoires, favorisent la production du facteur de croissance du nerf (NGF),²⁵ et ce sont bien sûr pour certains, de bons ligands des récepteurs opioïdes.

Tout comme la salvinorine A, de nombreux clérodanes possèdent un motif alkyl-furannique important pour leur activité biologique. Plusieurs d'entre eux sont de type II, c'est-à-dire qu'ils possèdent une chaîne latérale en position 9 de type éthyle terminée par un cycle furannique substitué en position 3 (C(13)) (Figure 11).²⁵ Ce motif sera décrit selon le terme « éthyl-3-furyl » tout au long de ce manuscrit.

²⁹ (a) Yilmaz, A.; Crowley, R. S.; Sherwood, A. M.; Prisinzano, T. E. *J. Nat. Prod.* **2017**, *80*, 2094-2100.

(b) Kohno, H.; Maeda, M.; Tanino, M.; Tsukio, Y.; Ueda, N.; Wada, K.; Sugie, S.; Mori, H.; Tanaka, T. *Cancer Lett.* **2002**, *183*, 131-139.

(c) Moody, J. O.; Robert, V. A.; Connolly, J. D.; Houghton, P. J. *J. Ethnopharmacol.* **2006**, *104*, 87-91.

³⁰ Klein Gebbinck, E. A.; Jansen, B. J. M.; de Groot, A. *Phytochemistry* **2002**, *61*, 737-770.

³¹ McChesney, J. D.; Clark, A. M.; Silveira, E. R. *J. Nat. Prod.* **1991**, *54*, 1625-1633.

³² Zhang, L.-B.; Liao, H.-B.; Zhu, H.-Y.; Yu, M.-H.; Lei, C.; Hou, A.-J. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 8036-8041.

³³ Hayashi, K.; Nakanishi, Y.; Bastow, K. F.; Cragg, G.; Nozaki, H.; Lee, K.-H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 345-348.

Introduction générale

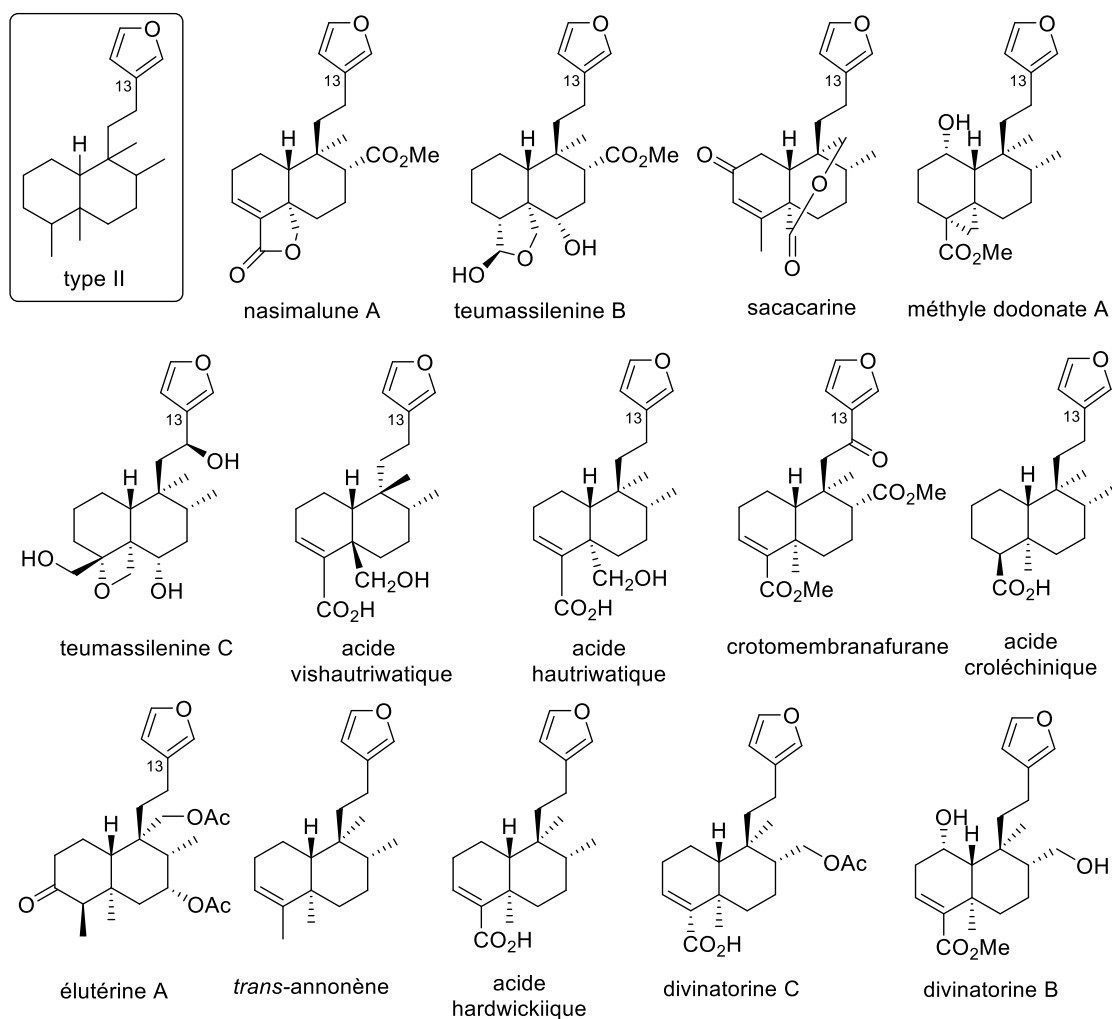


Figure 11 : Exemples de clérodanes de type II possédant une chaîne latérale éthyl-3-furyle en position 9.

Le nombre de clérodanes naturels de type II et IV et leur fort potentiel biologique amènent les scientifiques à vouloir obtenir de nouveaux analogues. La diversité structurale de ces composés possédant pour la plupart une chaîne latérale éthyl-3-furyle (clérodane de type II et IV) appelle à développer des méthodes de synthèse efficaces, notamment vis-à-vis de l'introduction du fragment en position C(9). En effet, bien que certains aient d'ores et déjà été synthétisés, un grand nombre d'étapes et une limitation des possibilités de diversification sont à déplorer comme cela a déjà montré pour la salvinorine A.

II.1.1 Synthèses des clérodanes de type II et IV : introduction de la chaîne éthyl-3-furyle :

Comme dans le cas des synthèses de la salvinorine A par Hagiwara, certains clérodanes ont été obtenus à partir de la DWM 6. Ce composé est très intéressant puisqu'il peut être synthétisé de manière racémique ou énantiopure et donne accès à un fort potentiel de fonctionnalisation. En effet, sa structure permet facilement d'obtenir le squelette *trans*-décaline que possèdent certains clérodanes et, plusieurs positions sont également facilement fonctionnalisables, comme notamment les positions 1, 4, 8 et 9. De plus, comme l'ont montré les travaux de Gang sur la biosynthèse de la salvinorine A, les clérodanes de type IV peuvent être obtenus à partir de ceux de type II (Schéma 9).²⁴

Nous allons donc maintenant particulièrement nous intéresser aux différentes méthodes existantes pour introduire la chaîne éthyl-3-furyle en position 9 à partir de la DWM **6** dans l'optique d'accéder aux clérodanes de type II, puis potentiellement aux clérodanes de type IV tels que la salvinorine A (Figure 12).

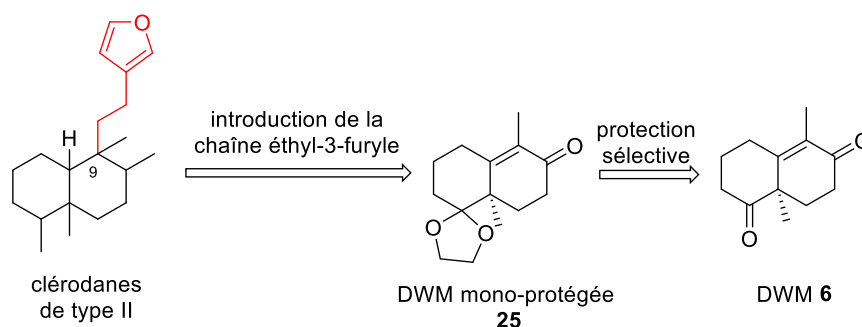


Figure 12 : Introduction de la chaîne éthyle 3-furyle à partir de la DWM **25**.

La suite du paragraphe n'a pas vocation de présenter une liste exhaustive de synthèses de clérodanes impliquant l'introduction de la chaîne éthyl-3-furyle à partir de **6**. Elle a pour but principal de montrer les différentes approches réactionnelles décrites dans la littérature.

II.1.1.1 Synthèse du (\pm)-annonène **49** :

La première synthèse totale d'un *trans*-clérodane a été effectuée par Kakisawa en 1979 en synthétisant l'annonène de manière racémique à partir de la DWM **6** racémique (Schéma 10).³⁴

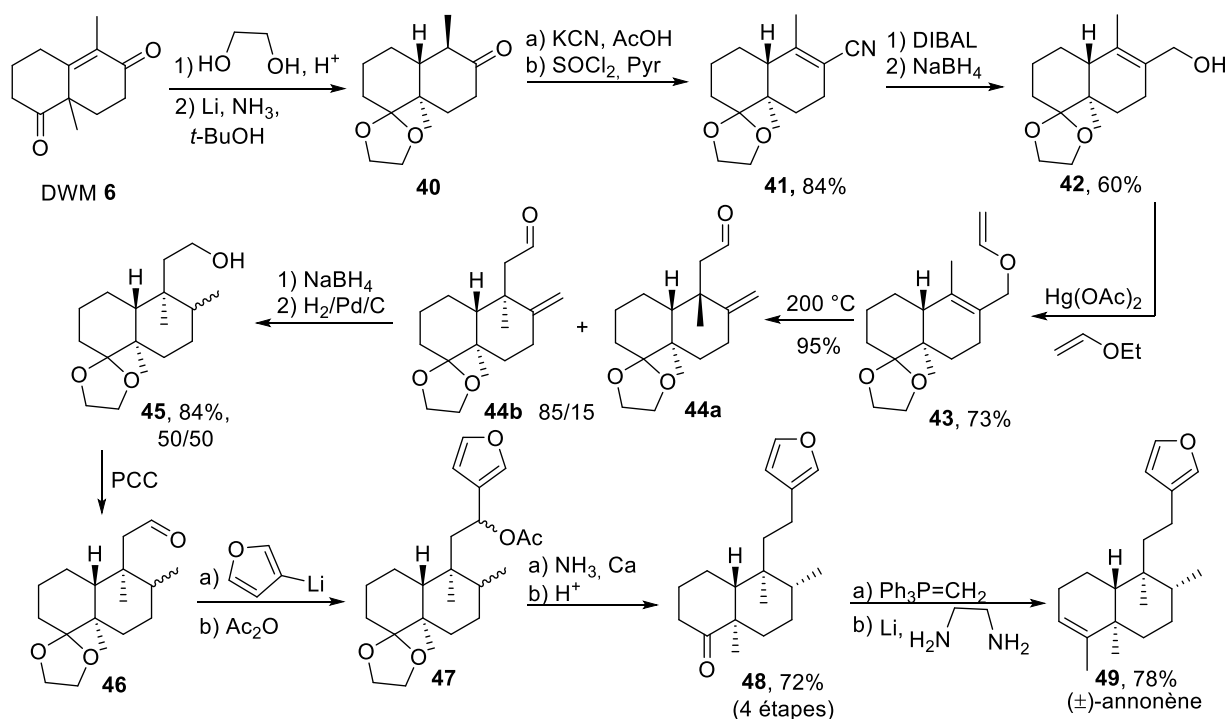


Schéma 10 : Synthèse du (\pm)-annonène **49** par Kakisawa et al. (1979).

³⁴ Takahashi, S.; Kusumi, T.; Kakisawa, H. *Chem. Lett.* **1979**, 515-518.

La première étape consiste à protéger sélectivement la cétone en position 4 par de l'éthylène glycol en conditions acides afin d'effectuer ensuite une réduction de Birch de la cétone α, β insaturée en position 8 et obtenir la cétone **40** sous la forme d'un seul diastéréomère (racémique). L'ajout de cyanure de potassium et d'acide acétique permet de former la cyanohydrine qui est ensuite déshydratée en utilisant du SOCl_2 en présence de pyridine pour former le nitrile **41** avec 84% de rendement. Une réduction au DIBAL puis au NaBH_4 permet d'obtenir l'alcool primaire **42**. Celui-ci est ensuite transformé en éther vinylique **43** qui subit un réarrangement de Claisen à haute température permettant l'introduction du motif latéral éthanal en position 9 avec un rendement de 95%. La stéréosélectivité de la réaction n'est cependant pas complète puisque les aldéhydes **44a** et **44b** sont obtenus avec un ratio diastéréomérique de 85/15 en faveur de l'aldéhyde **44b** désiré. **44b** est ensuite réduit en alcool puis la double liaison *exo*-cyclique est hydrogénée pour obtenir **45** avec un ratio diastéréomérique de 50/50. Le mélange est réoxydé pour former l'aldéhyde **46** tandis que l'addition du 3-furyllithium permet d'installer la chaîne éthyl-3-furyle. L'alcool résultant est acétoxylé puis réduit par une solution d'électrons (Ca, NH_3) et le dioxolane déprotégé en conditions acides (72% sur 4 étapes). Le mélange de deux diastéréomères **48** est séparé par colonne chromatographique et la cétone **56** présentant le méthyle C(8)- β subit une réaction de Wittig, puis la double liaison *exo*-cyclique est isomérisée pour former le (\pm)-annonène **49**.

La chaîne éthyl-3-furyle est donc introduite en 8 étapes formelles à partir de la DWM mono-protégée **25** *via* deux étapes clés : une transposition de Claisen et l'addition du 3-furyllithium sur l'aldéhyde. Il est important de noter que les étapes de réduction de la double liaison *exo*-cyclique et de l'aldéhyde suivi de la réoxydation ne sont pas comptabilisées.

II.1.1.2 Synthèse du (-)-1-hydroxycyléroda-3,13(14)Z-dièn-15,16-olide antibactérien **59** :

En 1995, Hagiwara a proposé la synthèse du (-)-1-hydroxycyléroda-3,13(14)Z-dièn-15,16-olide qui est un puissant antibactérien contre les bactéries Gram-positives (Schéma 11).³⁵

³⁵ (a) Hagiwara, H.; Inome, K.; Uda, H. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8189–8192.

(b) Hagiwara, H.; Inome, K.; Uda, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 757–764.

Introduction générale

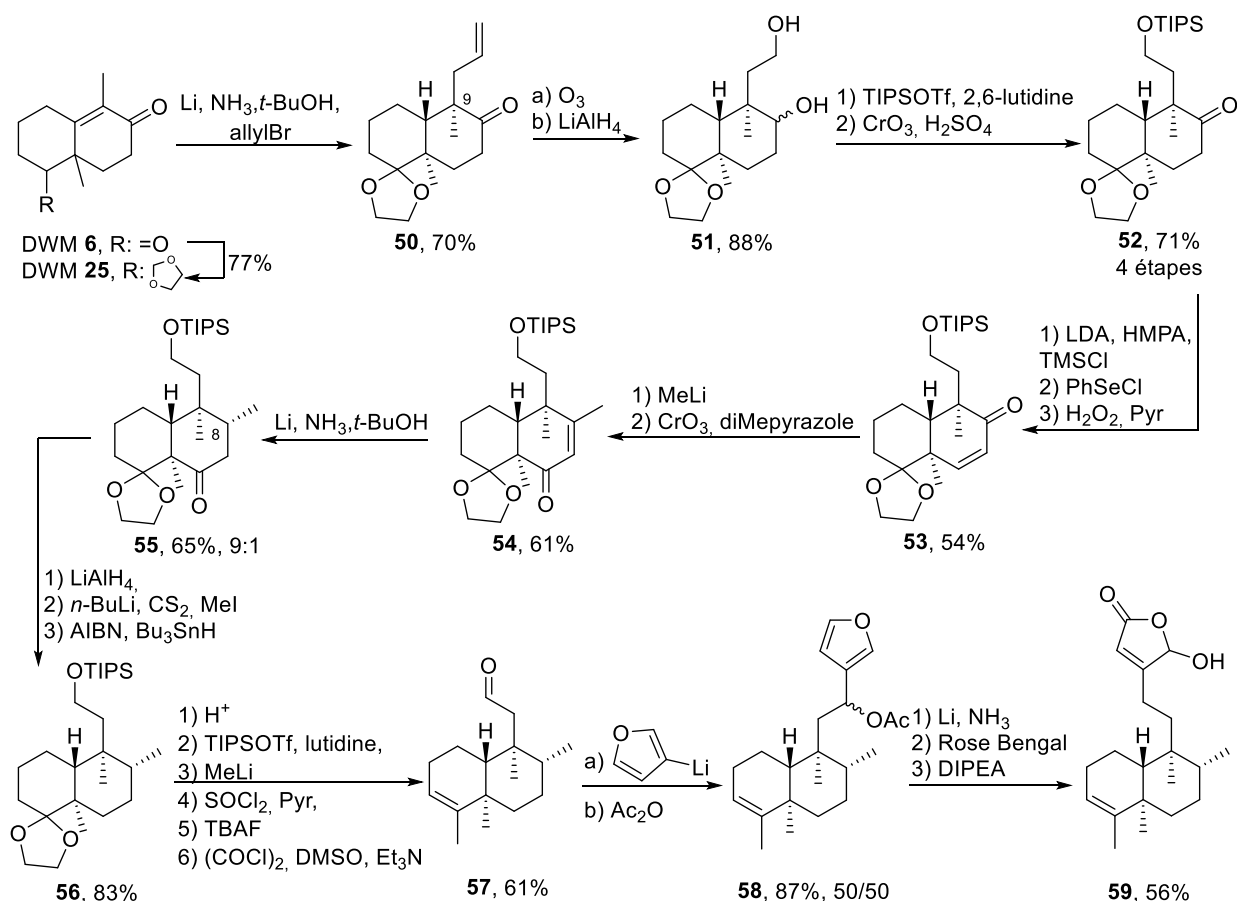


Schéma 11 : Synthèse de l'(-)-1-hydroxycléroda-3,13(14)Z-dièn-15,16-olide antibactérien **59** par Hagiwara et al. (1995).

La DWM **6** est tout d'abord sélectivement protégée en DWM **25**, puis une réduction de Birch alkylante permet d'introduire la chaîne allylique en position 9 de façon totalement diastéréosélective. Une ozonolyse suivie d'une réduction permet d'obtenir l'alcool **51** avec un rendement de 88%. L'alcool primaire est sélectivement protégé en éther silylé tandis que l'alcool secondaire est oxydé grâce au réactif de Jones. La cétone **52** est ensuite transformée en éther d'énol silylé et l'addition d'un groupement phénylsélénium en position α , suivie d'une séquence d'oxydation et élimination permet d'obtenir la cétone α, β insaturée **53** avec 54% de rendement. L'addition du méthyllithium sur le carbonyle suivie d'un réarrangement de l'alcool allylique permet de former l'énone **54**. Celle-ci est réduite en cétone **55** et permet d'obtenir le méthyle en position 8 avec un rapport diastéréomérique de 9:1. **55** est ensuite réduit par du LiAlH_4 , l'alcool est transformé en xanthate et une désoxygénation de Barton-McCombie est effectuée pour obtenir **56** (83% de rendement). Le cétal est ensuite déprotégé en conditions acides, ainsi que l'alcool qui est de nouveau protégé en éther silylé. L'addition du méthyl lithium sur le carbonyle, suivie d'une élimination mène à la double liaison *intra*-cyclique en position 4. La déprotection de l'alcool silylé, suivie de son oxydation, permet finalement d'obtenir l'aldéhyde **57** avec un rendement de 61% sur 6 étapes. La chaîne éthyl-3-furyle est ensuite formée par l'addition du 3-furyllithium suivie d'une acétoxylation de l'alcool. L'antibactérien **59** est finalement obtenu après désoxygénation, oxydation du cycle furanique et ouverture du dioxétane **58**.

Cette fois, la chaîne latérale éthyl-3-furyle est formellement (sans prendre en compte les étapes de fonctionnalisation) introduite en 5 étapes à partir de la DWM **6**.

Pour conclure, ces deux méthodes d'introduction de la chaîne éthyl-3-furyle, ainsi que celles utilisées lors des deux synthèses de la salvinorine A par Hagiwara (2008¹⁷ et 2009¹⁸), sont les seules méthodes connues à ce jour (Schéma 12).

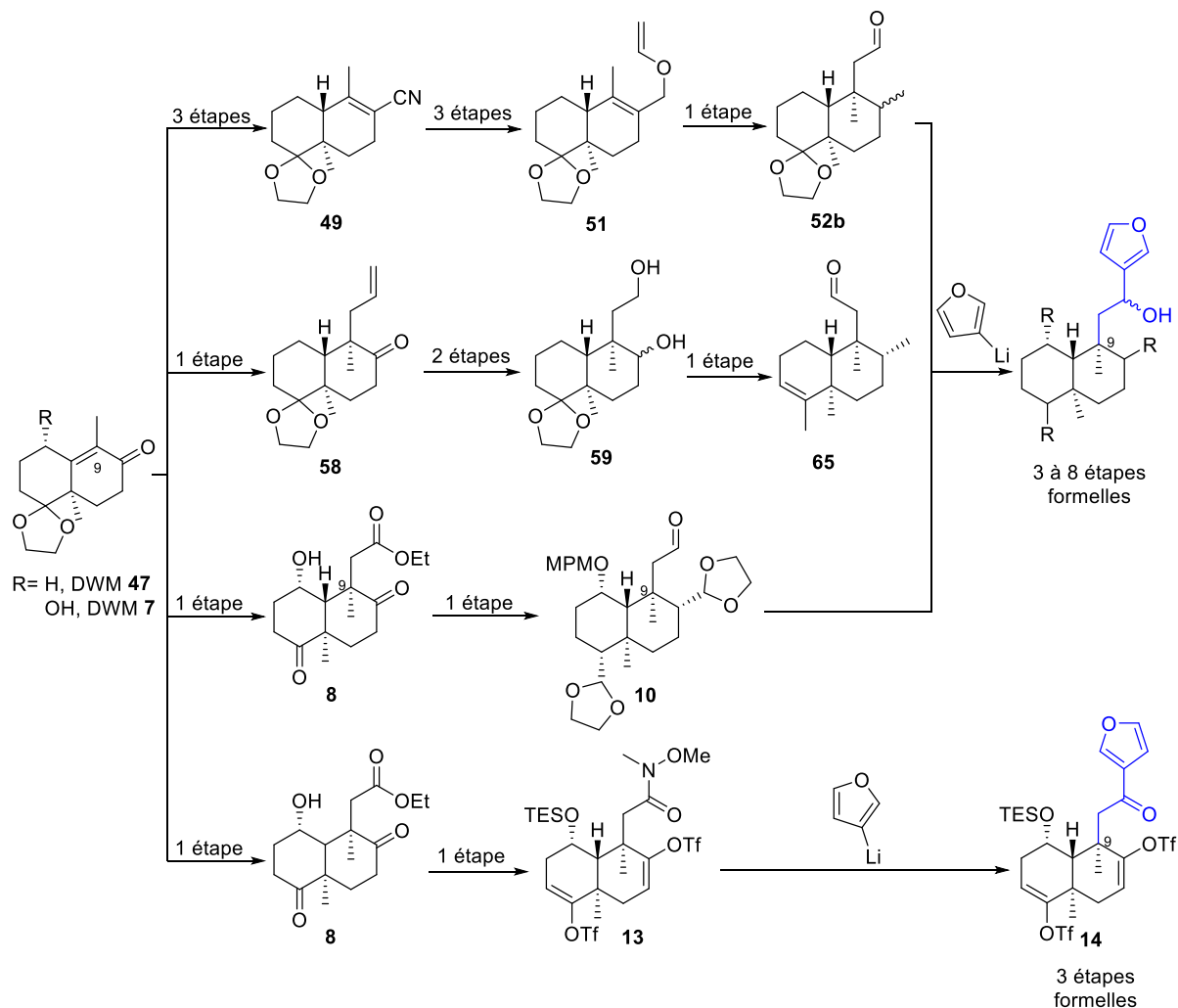


Schéma 12 : Schéma récapitulatif des méthodes d'introduction de la chaîne éthyl-3-furyle en position 9 de la DWM.

Elles se rejoignent finalement toutes sur l'étape d'introduction du furane via l'addition du dérivé lithié sur un aldéhyde ou une amide de Weinreb. C'est effectivement la voie la plus utilisée, même sur d'autres types de structure semblables (Schéma 13).³⁶

³⁶ (a) Goldsmith, D. J.; Deshpande, R. *Synlett* **1995**, 495–497.

(b) Corey, E. J.; Roberts, B. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12425–12431.

(c) Watanabe, H.; Onoda, T.; Kitahara, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2545–2548.

(d) Hagiwara, H.; Hamano, K.; Nozawa, M.; Hoshi, T.; Suzuki, T.; Kido, F. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2250–2255.

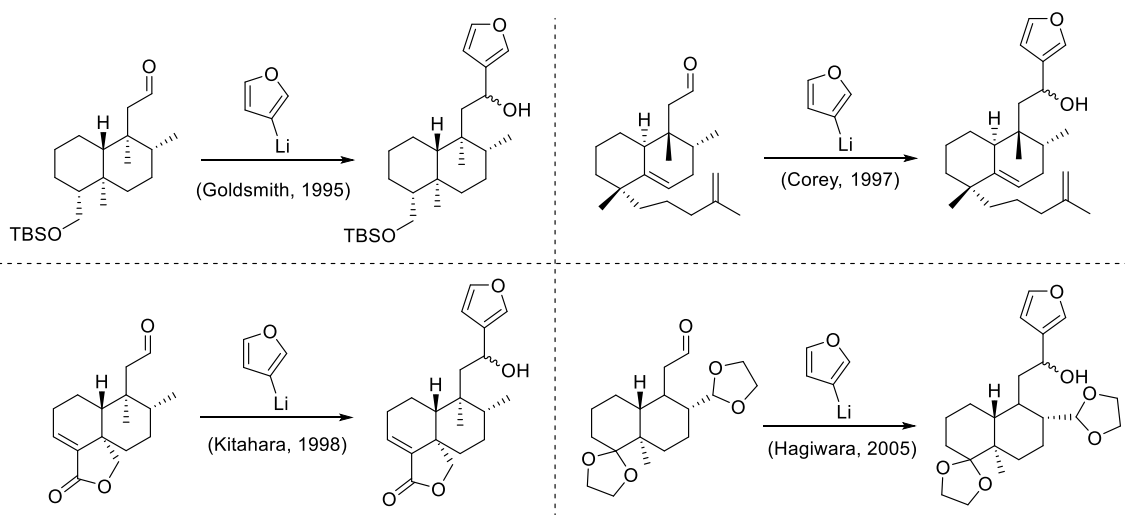


Schéma 13 : Autres exemples d'introduction d'une chaîne éthyl-3-furyle sur un aldéhyde.

Cependant, ces méthodes requièrent 3 à 8 étapes formelles, sans que les étapes de fonctionnalisation du corps de la DWM ne soient pas prises en compte. Elles sont néanmoins parfois nécessaires puisque, par exemple, l'addition du 3-furyllithium ne peut pas être effectuée en présence du carbonyle en position 8 pour des raisons de chimiosélectivité. Or, la dérivation du carbonyle C(8) en méthyle par exemple, empêche la synthèse d'analogues portant une autre fonctionnalité dans cette position.

C'est pourquoi nous avons décidé de nous intéresser au développement d'une nouvelle méthodologie afin de pouvoir introduire ce fragment plus tôt lors des synthèses et pouvoir ensuite dériver le corps de la DWM afin d'accéder à un plus grand panel de composés.

III. Objectif de ce travail : développement d'une nouvelle méthodologie d'introduction de la chaîne éthyl-3-furyle en position 9 de la DWM de manière efficace et stéréosélective :

Le but de ce travail est donc de développer une méthode d'introduction de la chaîne éthyl-3-furyle efficace et stéréosélective sur la position 9 de la DWM afin de pouvoir accéder à de nombreux clérodanés de type II naturels et synthétiques et éventuellement de type IV afin d'augmenter la taille de la librairie de ces composés et de tester leurs activités biologiques potentielles.

Pour cela, l'objectif est dans un premier temps de développer la méthodologie puis de l'appliquer à la synthèse du (-)-acide hardwickiiique (Figure 11), un métabolite secondaire faiblement présent dans la *Salvia divinorum*³⁷ mais qui est également un diterpène majoritaire de l'huile de Copaiba (*Copaifera*)³⁸ et qui peut aussi être extrait des espèces de types *Croton*.³⁹

³⁷ Bigham, A. K.; Munro, T. A.; Rizzacasa, M. A.; Robins-Browne, R. M. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1242–1244.

³⁸ Veiga, V. F.; Rosas, E. C.; Carvalho, M. V.; Henriques, M. G. M. O.; Pinto, A. C. *J. Ethnopharmacol.* **2007**, *112*, 248–254.

³⁹ Luzbetak, D. J.; Torrance, S. J.; Hoffmann, J. J.; Cole, J. R. *J. Nat. Prod.* **1979**, *42*, 315–316.

Cette molécule possède des activités biologiques très intéressantes comme la modulation des récepteurs opioïdes pré-synaptiques,⁴⁰ l'inhibition de l'activité chaperon d'Hsp27 et des protéines α -crystallines intervenant dans la résistance des cellules cancéreuses,⁴¹ et enfin des propriétés anti-inflammatoires⁴² et antibiotiques contre des bactéries Gram-positives et Gram-négatives.⁴³ Il a également récemment (2013) fait l'objet d'une demande de brevet par l'entreprise Givaudan pour son utilisation en tant qu'additif alimentaire, puisqu'il a été identifié comme antagoniste des récepteurs T2R responsables de l'amertume.⁴⁴ La divinatorine C³⁷ pourrait également être synthétisée de la même manière, puis la méthode serait appliquée à d'autres analogues naturels ou non.

En cas de succès, l'application des conditions d'introduction de la chaîne éthyl-3-furyle pourra être étendue à l'analogue de la dicétone de WM fonctionnalisé sur le cycle A **39**, et représenter une nouvelle voie de synthèse vers la salvinorine A.

Nous nous sommes tout d'abord intéressés aux méthodes d'introduction de différentes chaînes alkyle-aromatiques dans cette position décrites dans la littérature afin de nous en inspirer.

III.1 Introduction de chaînes latérales alkyle-aromatiques en C(9) de la DWM **25** :

Encore une fois, cette partie n'a pas vocation à énumérer toutes les introductions de chaînes alkyle-aromatiques en position 9 de la DWM décrites dans la littérature, mais plutôt de donner un rapide aperçu des méthodes employées.

III.1.1 Introduction de chaînes alkyle-aromatiques via une réduction de Birch alkylante :

La méthode la plus rapide et la plus efficace consiste à effectuer une alkylation réductrice de Birch diastérosélective de l'énone **25** (Schéma 14).⁴⁵

⁴⁰ Pittaluga, A.; Olivero, G.; Di Prisco, S.; Merega, E.; Bisio, A.; Romussi, G.; Grilli, M.; Marchi, M. *Neurochem. Int.* **2013**, *62*, 354–359.

⁴¹ Lama, R.; Zhong, B.; Kulman, D. G.; Su, B. *Phytochem. Lett.* **2014**, *10*, 65–75.

⁴² Lee, C.-L.; Yen, M.-H.; Hwang, T.-L.; Yang, J.-C.; Peng, C.-Y.; Chen, C.-J.; Chang, W.-Y.; Wu, Y.-C. *Phytochem. Lett.* **2015**, *12*, 237–242.

⁴³ Kuete, V.; Wabo, G. F.; Ngameni, B.; Mbaveng, A. T.; Metuno, R.; Etoa, F.-X.; Ngadjui, B. T.; Beng, V. P.; Meyer, J. J. M.; Lall, N. J. *Ethnopharmacol.* **2007**, *114*, 54–60.

⁴⁴ Slack, J.; Mccluskey, T.; Hartzel, C. A.; Odley, A. M.; Jia, Z.; Ungureanu, I. *Methods of Using Antagonists of Bitter Taste Receptors*. WO2013072332 (A1), **2013**.

⁴⁵ (a) Stahl, P.; Kissau, L.; Mazitschek, R.; Huwe, A.; Furet, P.; Giannis, A.; Waldmann, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11586–11593.

(b) Sakurai, J.; Oguchi, T.; Watanabe, K.; Abe, H.; Kanno, S.; Ishikawa, M.; Katoh, T. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 829–837.

(c) Sakurai, J.; Kikuchi, T.; Takahashi, O.; Watanabe, K.; Katoh, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2948–2957.

(d) Schmalzbauer, B.; Herrmann, J.; Müller, R.; Menche, D. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 964–967.

Introduction générale

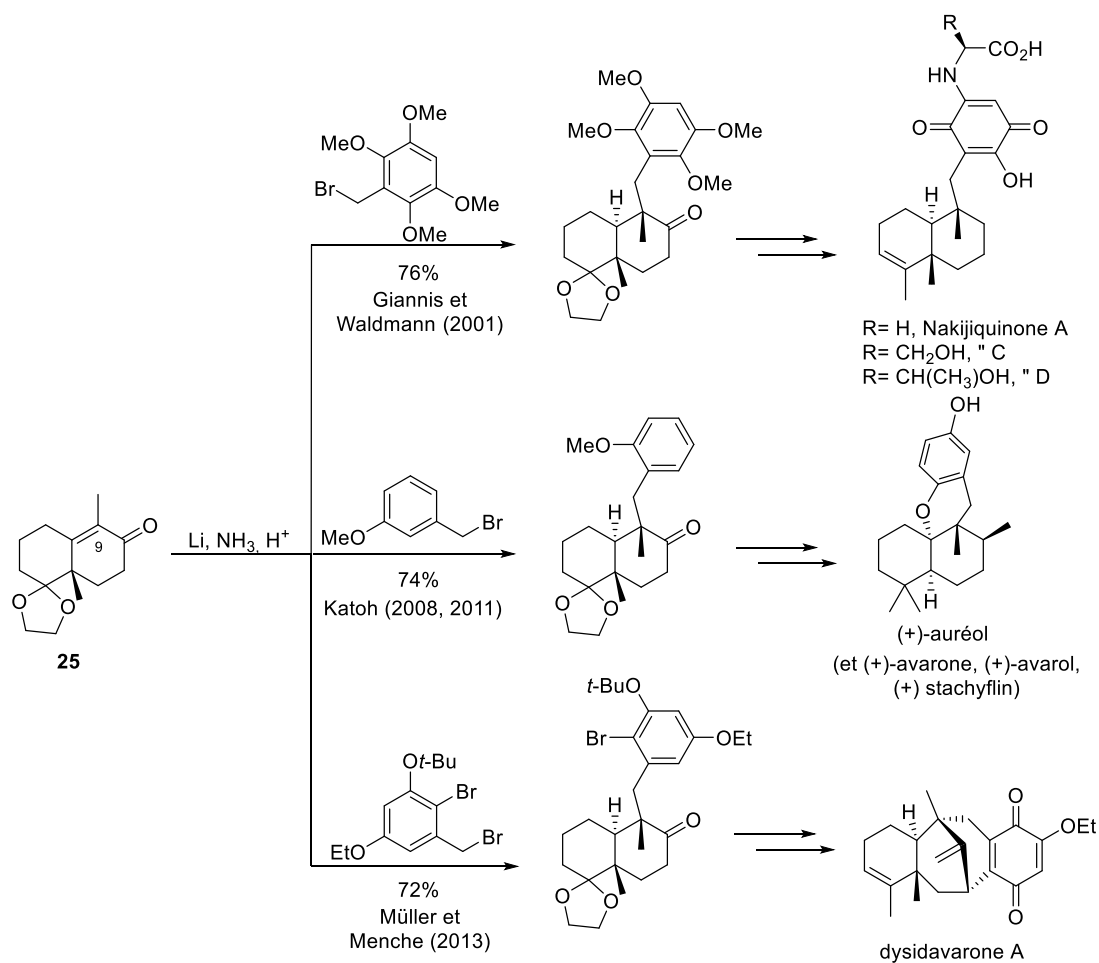


Schéma 14 : Exemples d'introduction de chaîne alkyle-aromatique en position 9 de la DWM par réduction de Birch alkylante.

Bien que cette méthode donne accès à une librairie de composés très intéressants, elle semble limitée à l'introduction d'une chaîne benzylique. En effet, Snapper *et al.* ont également essayé de l'appliquer avec un électrophile de type R-X et une chaîne alkyle plus longue mais ils ont fait face à un échec, puisque l'énolate lithié, généré par réduction de Birch, effectue une attaque basique menant à la formation du produit d'élimination **30a** et à la protonation de l'énolate, plutôt que de réaliser une attaque nucléophile. Le problème a pu être résolu par l'utilisation d'un électrophile différent, de type vinylcétone *via* une addition de Michael 1,4 (Schéma 15).⁴⁶

⁴⁶ (a) Cheung, A. K.; Murelli, R.; Snapper, M. L. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5712–5719.

(b) Cheung, A. K.; Snapper, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11584–11585.

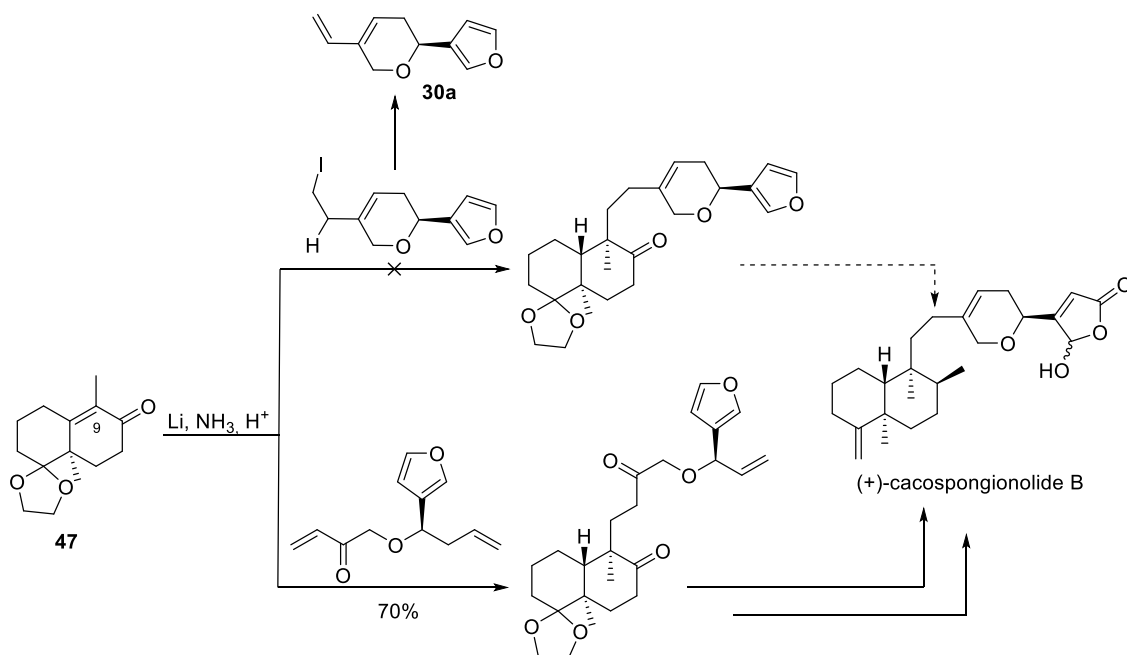


Schéma 15 : Synthèse du (+)-cacospongionolide B par Snapper et al.

Il est important de noter que ces réductions de Birch alkylantes de la DWM **25** sont toutes diastéréosélectives en faveur de l'introduction de la chaîne en *trans* du méthyle angulaire.

III.1.2 Introduction de chaînes alkyle-aromatiques *via* une addition d'un nucléophile lithié sur un aldéhyde :

La réduction de Birch alkylante n'étant parfois pas applicable ou bien pas toujours efficace, une seconde méthode, adaptée de celle décrite pour introduire une chaîne éthyl-3-furyle est également couramment rencontrée dans la littérature. Elle consiste à préparer l'aldéhyde en position 9 **63**, puis à additionner un aromatique lithié (Schéma 16).⁴⁷

⁴⁷ (a) Suzuki, A.; Nakatani, M.; Nakamura, M.; Kawaguchi, K.; Inoue, M.; Katoh, T. *Synlett* **2003**, 329–332.

(b) Watanabe, K.; Iwasaki, K.; Abe, T.; Inoue, M.; Ohkubo, K.; Suzuki, T.; Katoh, T. *Org. Lett.* **2005**, 7, 3745–3748.

(c) Kamishima, T.; Kikuchi, T.; Katoh, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 4558–4563.

(d) Katoh, T.; Atsumi, S.; Saito, R.; Narita, K.; Katoh, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 3837–3849.

Introduction générale

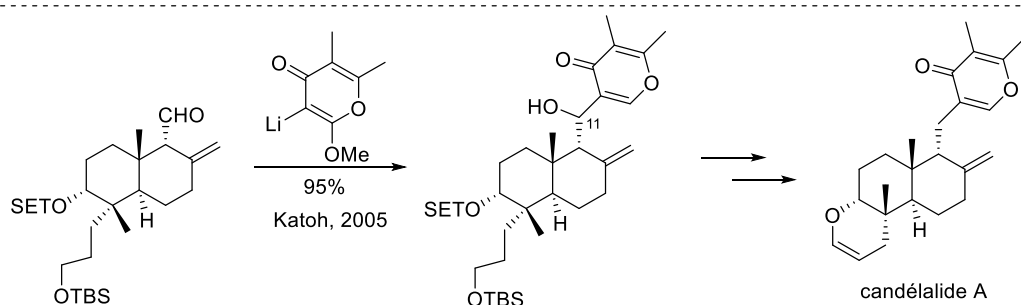
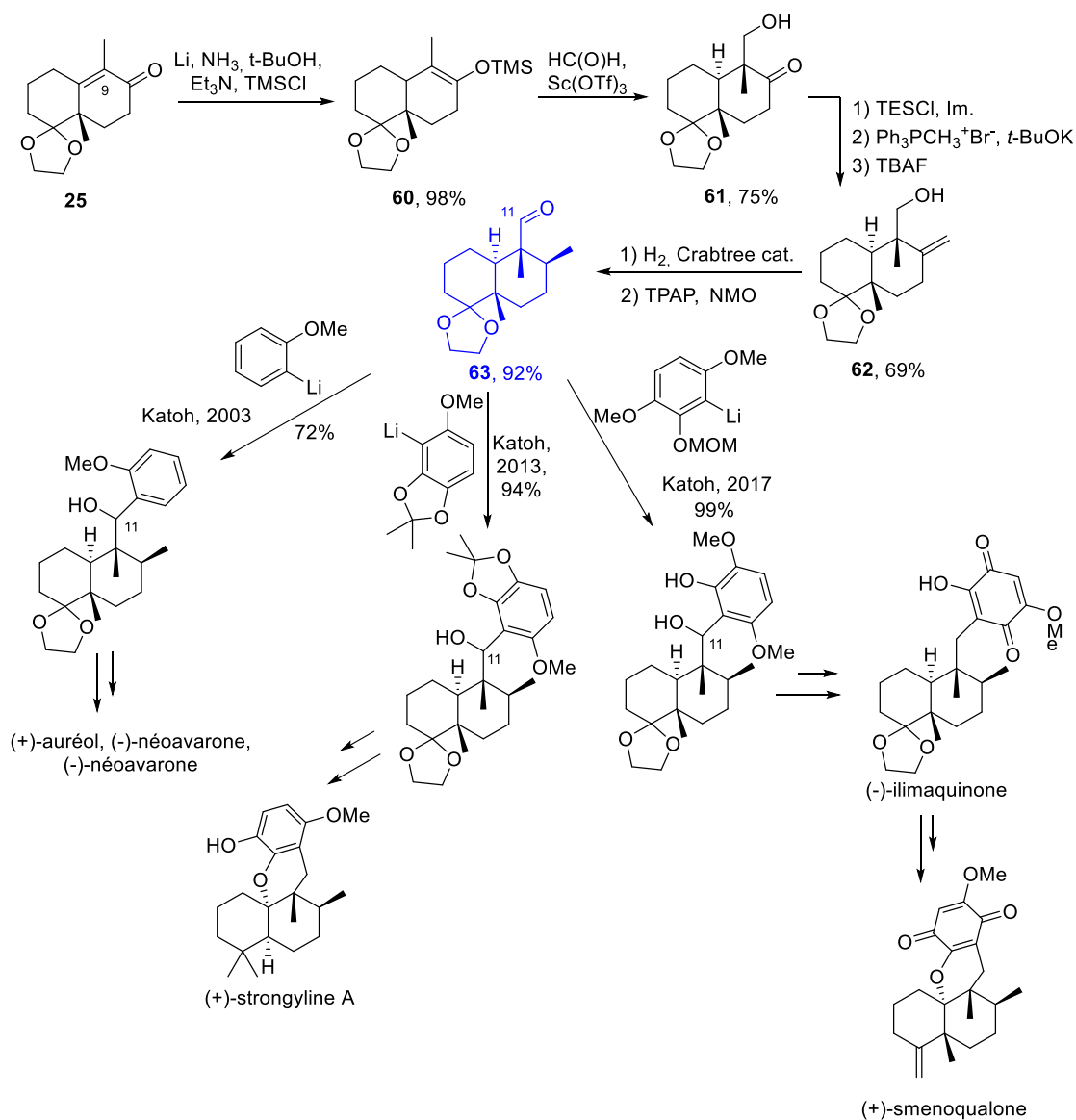


Schéma 16 : Exemples d'introduction de chaîne alkyle-aromatique en position 9 de la DWM par addition d'un organolithien sur un aldéhyde.

Cette stratégie développée par Katoh a permis de synthétiser de nombreux sesquiterpénoïdes présentant des activités antivirales, anticancéreuses, antibiotiques, anti-inflammatoires, ou potentiellement intéressantes pour le traitement de maladies auto-immunes. Cependant cette stratégie reste assez longue puisque l'installation de l'aldéhyde latéral ne requiert pas moins de 3 étapes formelles (7 véritables étapes pour également transformer la cétone en position C(8) pouvant engendrer des problèmes de chimiosélectivité lors de l'addition du lithien).

Cette fois, l'hydroxyle nouvellement formé, suite à l'addition du lithien sur l'aldéhyde en position 11, est éliminé *via* sa transformation en xanthate et une désoxygénation de Barton-McCombie.

Une troisième stratégie, bien qu'un peu différente des deux premières puisqu'elle n'a pas été effectuée sur un substrat dérivé de la DWM, a tout de même attiré notre attention par son originalité et son efficacité.

III.1.3 Introduction de chaînes alkyle-aromatiques *via* l'addition 1,6 d'un vinyl buténolide :

En 2015, Overmann *et al.* publient une nouvelle voie de synthèse du (+)-annonène *via* la formation d'un organocuprate et son addition 1,6 sur le vinyl buténolide **65** (éq. 1, Schéma 17).⁴⁸

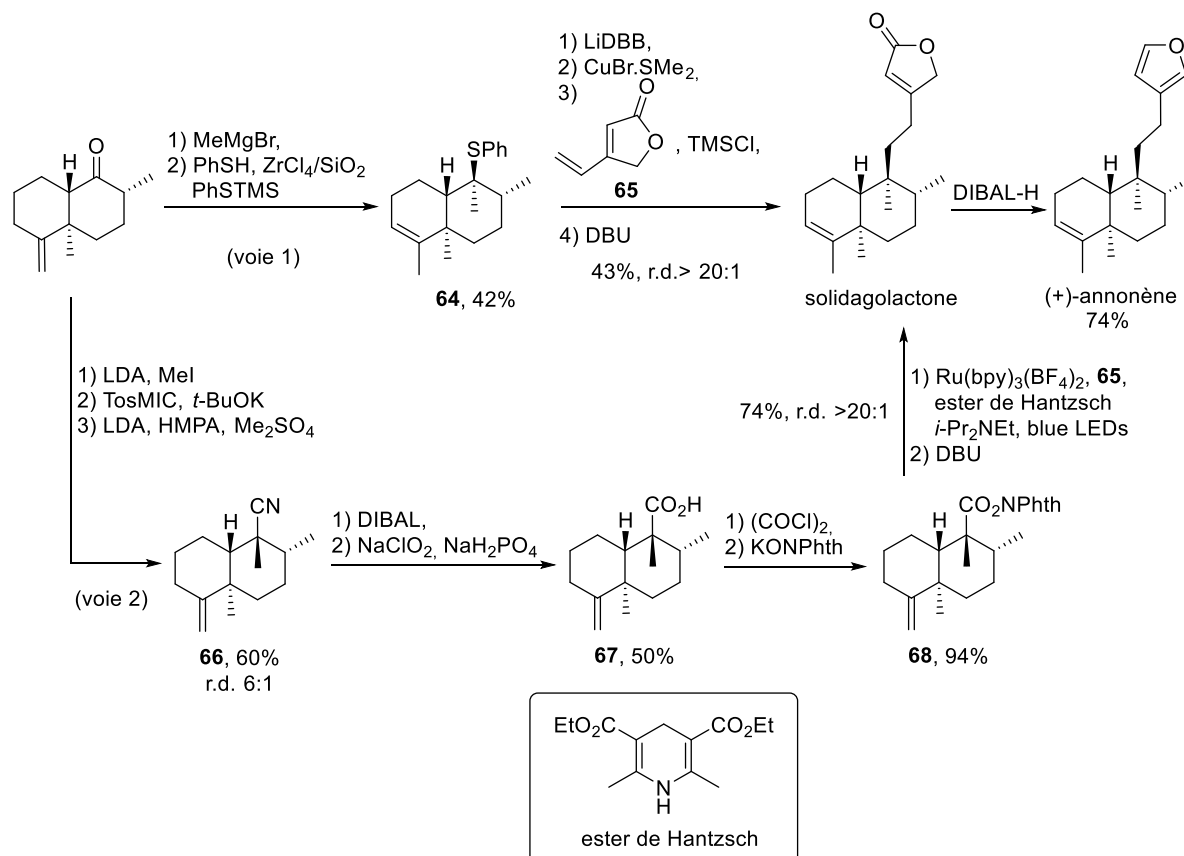


Schéma 17 : Synthèse de l'(+)-annonène par Overman *et al.*

L'étape clé consiste à générer l'organolithien issu de **64** par du LiDBB (Lithium 4,4'-Di-*tert*-butylbiphénylide), puis à effectuer une transmétallation avec du Cu^I pour former l'organocuprate qui est ensuite additionné en 1,6 sur le buténolide **65**. Le buténolide du produit d'addition est ensuite aisément converti en furane par une réduction au DIBAL (voie 1, Schéma 17).

Cette voie de synthèse pourrait être envisagée et adaptée sur la dicétone de Wieland-Miescher.

Dans le même article, Overman décrit également l'introduction de la chaîne vinyl buténolide *via* un couplage décarboxylatif photocatalysé avec le même buténolide **65** (voie 2, Schéma 17). Cette voie de synthèse, plus longue, est moins envisageable car plus longue, que la précédente pour une application à la DWM.

⁴⁸ Müller, D. S.; Untiedt, N. L.; Dieskau, A. P.; Lackner, G. L.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 660–663.

A partir de ces résultats, nous avons envisagé plusieurs voies de synthèses pour l'introduction stéréosélective de la chaîne éthyl-3-furyle en position 9 de la DWM de la manière la plus efficace possible.

III.2 Stratégies d'introduction stéréosélective de la chaîne éthyl-3-furyle en position 9 de la DWM 25 :

Le point commun de chacune des stratégies envisagées est l'introduction stéréosélective de la chaîne éthyl-3-furyle (ou éthyl-buténolide) directement sur le carbone C(9) d'un dérivé de la dicétone de Wieland-Miescher C(9)-méthylée mono-protégée énantiopure (DWM) **25**. Celle-ci peut être obtenue en protégeant chimiosélectivement la DWM **6**, elle-même obtenue à partir de la dicétone commerciale (Schéma 18).

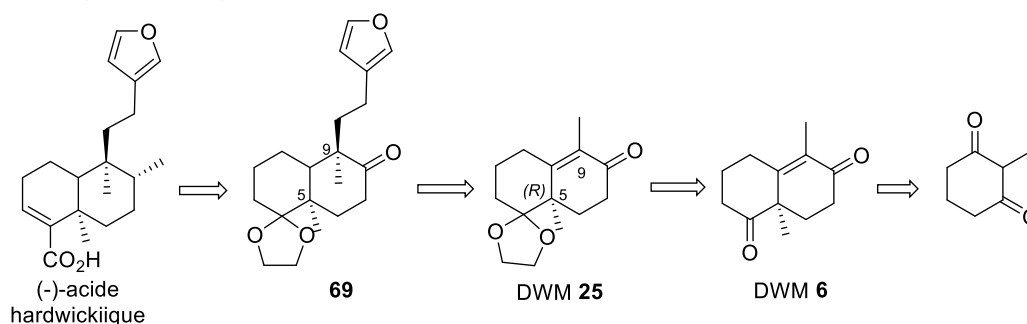


Schéma 18 : Stratégie rétro-synthétique d'introduction de la chaîne éthyl-3-furyle sur la DWM.

L'introduction diastéréosélective de la chaîne devrait être contrôlée par une attaque équatoriale par le méthyle angulaire, afin d'obtenir les deux méthyles C(5) et C(9) de configuration relative *cis* et d'éviter une interaction 1,3 diaxiale entre le méthyle angulaire C(5) et la chaîne en position C(9).

Chaque stratégie sera d'abord étudiée et mise au point sur la DWM racémique puis elle sera appliquée à la DWM énantiopure avec le méthyle angulaire C(5) de configuration absolue *R*, dans l'optique de synthétiser dans un premier temps le (-)-acide hardwickii que, puis d'autres analogues jusqu'à la salvinorine A.

Ce manuscrit est composé de trois autres chapitres présentant chacun les stratégies envisagées et testées.

Le premier chapitre concerne la préparation de la DWM **25** ainsi que l'introduction de la chaîne éthyl-3-furyle en une étape *via* la stratégie « réduction de Birch alkylante » (Schéma 19). Elle est inspirée de celles décrites dans le paragraphe II.1.1, et consiste à additionner un électrophile de type 3-furyl-CH₂-CH₂-X sur l'énolate lithié de la DWM **25**.

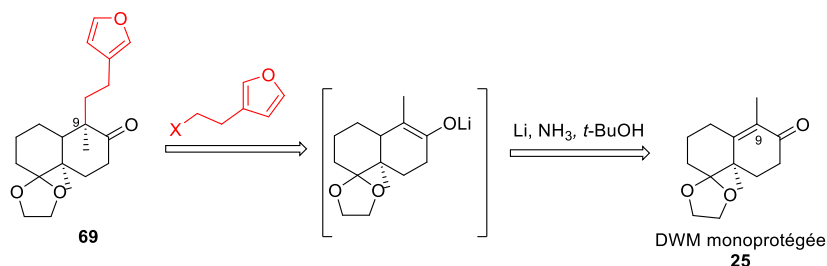


Schéma 19 : Schéma rétro-synthétique de la stratégie de « réduction de Birch alkylante ».

Le second chapitre regroupe les stratégies d'introduction diastéréosélectives de la chaîne éthyl-3-furyle en deux ou trois étapes. La première voie envisagée consistera à effectuer un couplage organométallique ou radicalaire à partir de l' α -iodocétone **70** obtenue par hasard lors de l'étude de la stratégie « réduction de Birch alkylante » (Schéma 20).

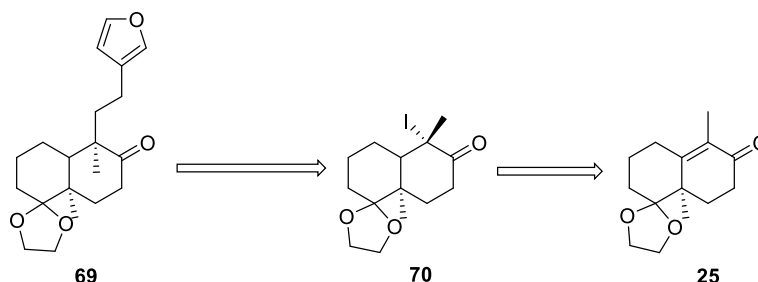


Schéma 20 : Schéma rétro-synthétique de la stratégie « α -iodocétone ».

La seconde stratégie que nous avons envisagé est inspirée de la synthèse du (+)-annonène décrite par Overmann présentée dans le paragraphe III.1.3.⁴⁸ Elle consiste à effectuer une addition 1,6 du cuprate sur le buténolide **65**. Le cuprate pourra être obtenu par transmétallation de l'énolate lithié issu de **25** ou à partir de l' α -thiophénylcétone **71** selon la procédure d'Overmann (Schéma 21). Une fois la chaîne éthyl-buténolide installée, une réduction au DIBAL permettrait ensuite d'obtenir le dérivé furanique **72**.

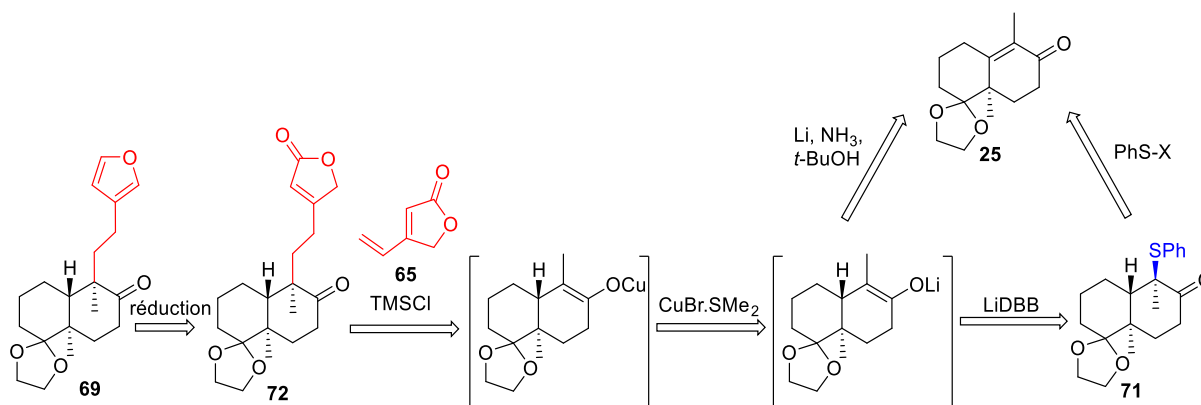


Schéma 21 : Schéma rétro-synthétique de la stratégie « α -thiophénylcétone ».

La troisième stratégie présentée dans le chapitre 2 repose sur le couplage d'un énolate de palladium avec une oléfine de type 3-Fur-CH₂=CH-X (X=halogène).⁴⁹ L'énolate de palladium pourrait être obtenu par transmétallation de l'énolate lithié généré par la réduction de Birch de la DWM **25** ou à partir de l'éther d'énol silylé correspondant **60** (Schéma 22). Cette stratégie s'intitulera stratégie « énolate de palladium ».

⁴⁹ (a) Grigalunas, M.; Ankner, T.; Norrby, P.-O.; Wiest, O.; Helquist, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 7019–7022.

(b) Grigalunas, M.; Ankner, T.; Norrby, P.-O.; Wiest, O.; Helquist, P. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3970–3973.

(c) Huang, J.; Bunel, E.; Faul, M. M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4343–4346.

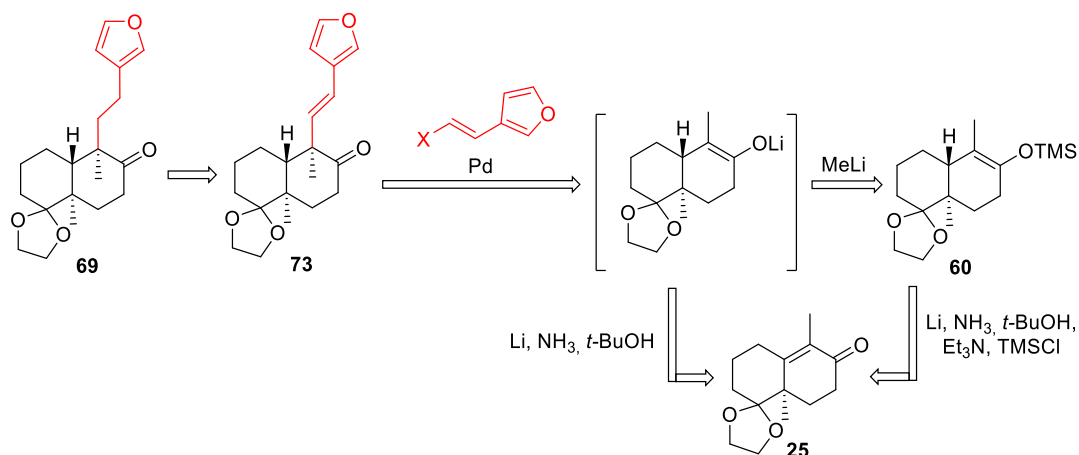


Schéma 22 : Schéma rétro-synthétique de la stratégie « énolate de palladium ».

Le produit de couplage **73** pourrait être réduit afin d'obtenir la chaîne éthyl-3-furyle simple de l'acide hardwickiique, mais sa double liaison pourrait également être dérivée afin d'accéder à d'autres analogues.

Enfin, le troisième chapitre traitera de la dernière stratégie qui permettrait d'installer la chaîne éthyl-3-furyle en deux étapes à partir de l'éther d'énol silylé **60** *via* une aldolisation de Mukaiyama avec le 3-furylacétaldéhyde **74** ou son acétal diméthylé **75** (Schéma 23).

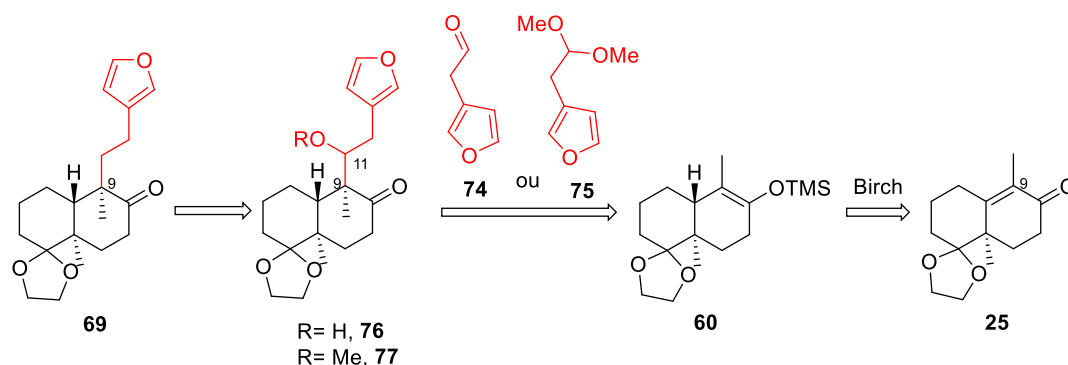


Schéma 23 : Schéma rétro-synthétique de la stratégie « aldolisation de Mukaiyama ».

Les intermédiaires **76** et/ou **77** pourraient être dérivés pour former le produit **69** en supprimant le groupement OR, *via* une élimination, puis réduction de la double-liaison, ou bien *via* une désoxygénation. Cependant, l'introduction du groupement OR en position C(11) apporte également la possibilité d'accéder à d'autres dérivés analogues.

Ces stratégies permettraient d'introduire la chaîne éthyl-3-furyle en 1 à 3 étapes sans avoir besoin de dériver le corps de la DWM comme c'était le cas jusqu'à présent. La stratégie de « Birch alkylante » est la plus courte mais elle ne permettrait d'accéder qu'à une chaîne alkyle simple. Les autres voies envisagées sont légèrement plus longues mais, par exemple, la stratégie « α -thiophénylcétone » permettrait d'accéder à des dérivés éthyl-buténolides puis des dérivés furaniques. La voie « transmétallation » permettrait quant à elle d'obtenir l'intermédiaire insaturé **73** pouvant être dérivé en d'autres analogues fonctionnalisés au niveau de la chaîne. Enfin, la stratégie « aldolisation de Mukaiyama » permettrait de synthétiser des composés présentant une fonction hydroxyle en position 11, ou d'accéder à **73**, ou encore d'obtenir la chaîne éthyl-3-furyle simple.

Une fois la stratégie la plus efficace optimisée, nous l'appliquerons dans un premier temps à la synthèse du (-)-acide hardwickiique, puis à d'autres analogues naturels ou synthétiques.

III.3 Stratégie de synthèse de l'acide hardwickiique et d'autres analogues :

La voie de synthèse envisagée de l'acide hardwickiique à partir de l'intermédiaire commun **69** est la suivante (Schéma 24).

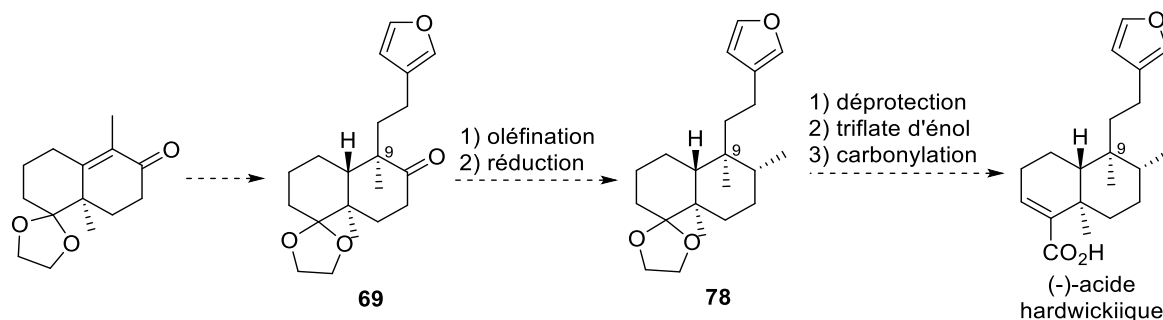


Schéma 24 : Voie de synthèse de l'acide (-)-hardwickiique envisagée.

La première étape consisterait à effectuer une oléfination du carbonyle *via* une réaction de Wittig par exemple. C'est la voie traditionnellement utilisée pour la synthèse de ce type de composé. La double-liaison *exo*-cyclique serait ensuite réduite de façon diastéréosélective tel que cela a déjà été décrit pour des composés semblables (Schéma 25).^{45b, 50}

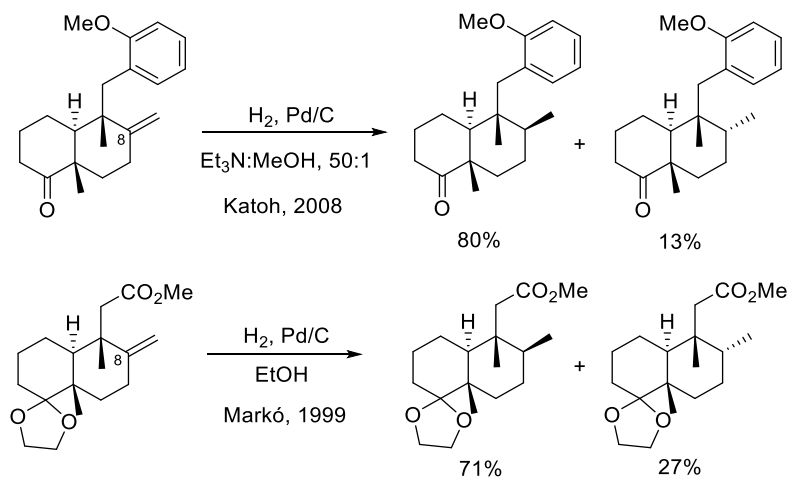


Schéma 25 : Exemple de réduction diastéréosélective de l'exo-oléfine en position 8.

Le dioxolane **78** serait ensuite déprotégé et le carbonyle transformé en triflate d'énol en utilisant les mêmes procédures que celles décrites par Hagiwara pour la synthèse de la salvinorine A par exemple (NaHMDS, réactif de Comins). Puis, une réaction de carbonylation permettrait finalement de former l'acide hardwickiique.

⁵⁰ Markó, I. E.; Wiaux, M.; Warriner, S. M.; Giles, P. R.; Eustace, P.; Dean, D.; Bailey, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5629–5632.

Le squelette de **69** permet d'accéder à d'avantage de composés pouvant être fonctionnalisés dans les positions 4 et 8 mais aussi 2, 3, 6 et 7 après quelques étapes de fonctionnalisation (voir Schéma 11 par exemple) en comparaison avec les intermédiaires d'ores et déjà fonctionnalisés lors de l'introduction de la chaîne latérale décrits dans la littérature (voir la partie I.4.b de ce chapitre).

L'intermédiaire insaturé **73** permettrait également d'effectuer potentiellement la synthèse formelle du (-)-méthyl barbascoate d'après le schéma suivant (Schéma 26).¹⁵

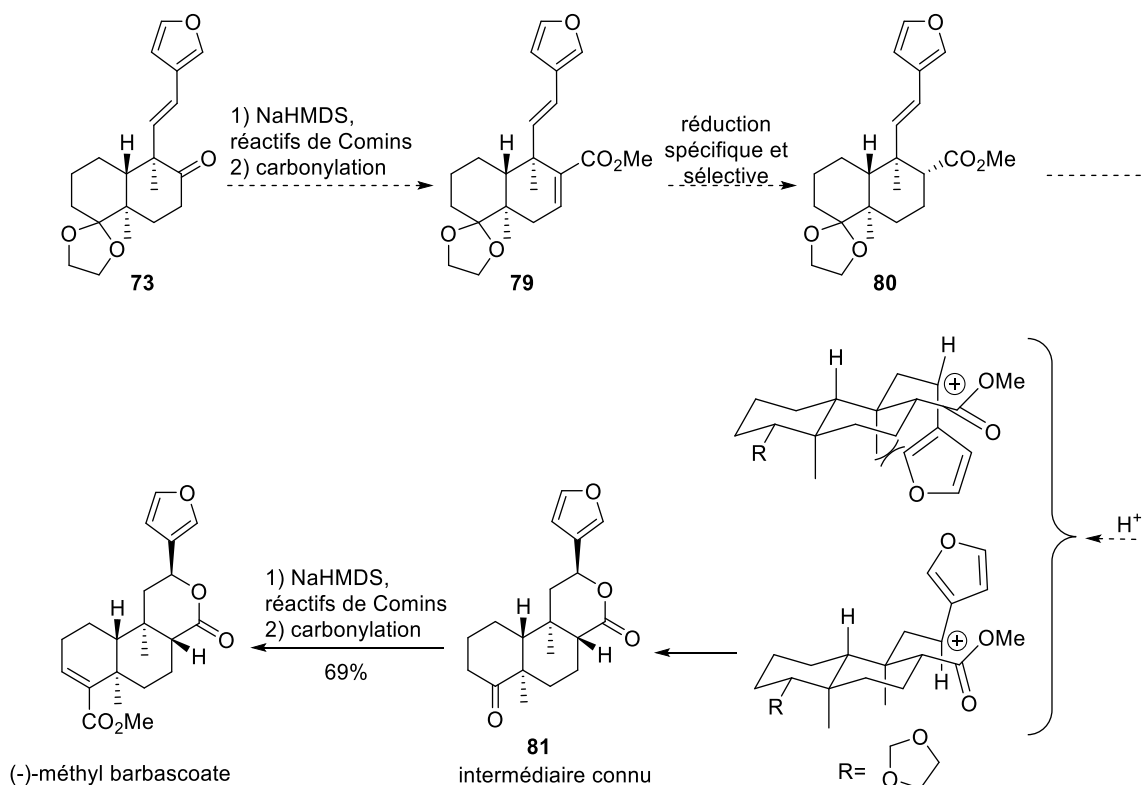


Schéma 26 : Proposition de voie de synthèse du (-)-méthyl barbascoate à partir de **73**.

En effet, l'intermédiaire **73** pourrait être transformé en triflate d'énol, puis, carbonylé afin de former l'ester conjugué **79**. La double liaison de l'ester α,β -insaturée pourrait ensuite être réduite sélectivement par le système $\text{NaBH}_4/\text{Pyridine}$.⁵¹ L'ester **80** pourrait alors ensuite réaliser une électrolactonisation⁵² en milieu acide, et, il semblerait que le diastéréomère **81** désiré soit le plus favorable. La synthèse formelle du (-)-méthyl barbascoate serait alors achevée, puisque que deux étapes de formation du triflate d'énol et de carbonylation, décrites par Hagiwara conduisent au composé.¹⁵

⁵¹ (a) Agapiou, K.; Krische, M. J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1737–1740.

(b) Jackson, W. R.; Zurqiyah, A. *J. Chem. Soc.* **1965**, 5280–5287.

⁵² Ansell, M. F.; Palmer, M. H. *Quarterly Reviews* **1964**, *18*, 211–225.

Chapitre 1 :

Essais d'introduction diastéréosélective
de la chaîne éthyl-3-furyle *via*
une réduction de Birch alkylante.

La première stratégie d'introduction diastéréosélective en une étape de la chaîne éthyl-3-furyle consiste en la réduction alkylante de Birch de la dicétone de Wieland-Miescher méthylée en position 9 (DWM) monoprotégée **25** par un électrophile de la forme 3-furyl-CH₂-CH₂-X selon le schéma suivant (Schéma 27).

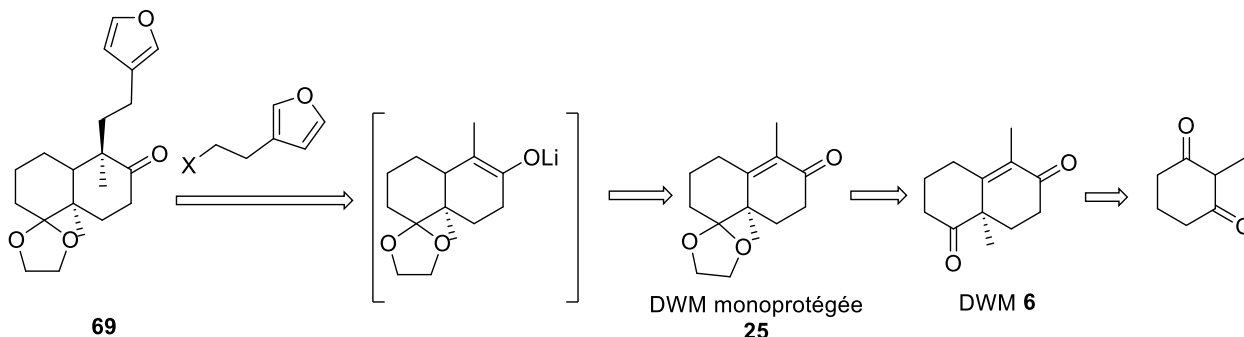


Schéma 27 : Stratégie « réduction de Birch alkylante » permettant l'introduction de la chaîne éthyl-3-furyle en position 9 de la DWM **6**.

Dans ce chapitre, seront présentées les origines et spécificités de la réduction de Birch alkylante ainsi que son implication dans notre stratégie. La préparation du substrat DWM **6** ainsi que celle des différents électrophiles utilisés sera ensuite développée. Enfin, les différents essais de réduction de Birch alkylante de la DWM **6** avec les électrophiles préparés seront présentés.

I. Généralités sur la réduction de Birch alkylante d'une cétone α, β insaturée :

I.1 Réduction de Birch originelle :

La réduction de Birch originelle a été découverte et développée par Arthur Birch en 1944.⁵³ Elle consiste à réduire un composé aromatique en 1,4-cyclohexadiène par une solution d'électrons issue de la dissolution de métaux alcalins (Na, Li, K) dans de l'ammoniac liquide et en présence d'alcool. Les électrons solvatés donnent une couleur bleu foncé au milieu réactionnel. Le mécanisme proposé par Birch en 1944 est le suivant (Schéma 28).

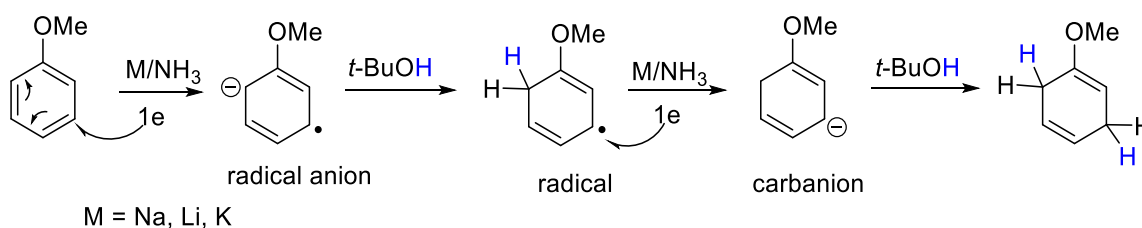


Schéma 28 : Mécanisme de réduction d'un aromatique substitué par un groupement électro-donneur en 1,4-cyclohexadiène.

Un électron solvaté est additionné au cycle aromatique, générant un radical anion pouvant être protoné par l'alcool, puis un second électron est additionné au radical afin de former un carbanion qui va à son tour être protoné. Dans le cas d'un substituant électro-donneur, la première protonation pourrait s'effectuer en position *ortho* (selon le Schéma 28), ou en *méta*, menant au même produit final. Le produit de protonation en position *para* n'est pas observée.

⁵³ (a) Birch, A. J. *J. Chem. Soc.* **1944**, 430–436.

(b) Birch, A. J. *J. Chem. Soc.* **1945**, 809–813.

(c) Birch, A. J. *J. Chem. Soc.* **1946**, 593–597.

La régiosélectivité de la première protonation (radical anion en *méta*) a été démontrée par le calcul et par des tests de deutération. Dans le cas d'un substituant électro-attracteur, le mécanisme est légèrement différent et la protonation s'effectue en *para*, menant au produit de régiosélectivité différente (Schéma 29).⁵⁴

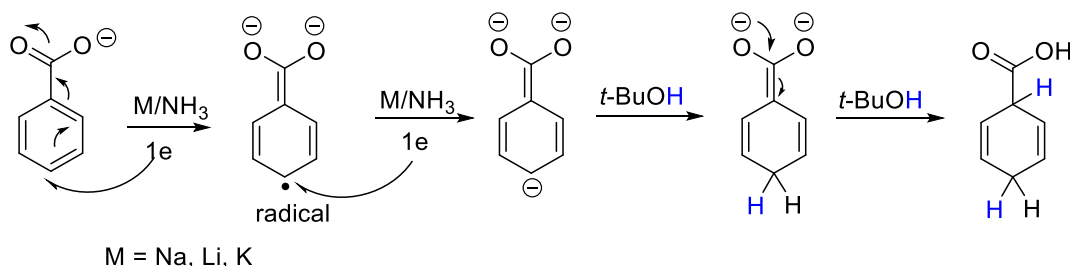


Schéma 29 : Mécanisme de réduction d'un aromatique substitué par un groupement électro-attracteur en 1,4-cyclohexadiène.

I.2 Origines de la réduction de Birch alkylante :

Cette réaction a ensuite été appliquée à la réduction d'éthers phénoliques en cétones α,β -insaturées (énones), pouvant être elles-mêmes réduites en cétones saturées (Schéma 30).⁵⁵ Ce type de chimie est fortement utilisé à cette époque du fait du plein essor de la chimie des stéroïdes.

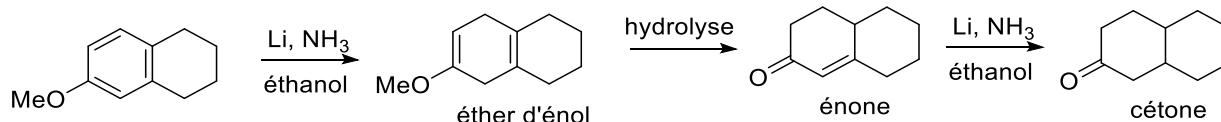


Schéma 30 : Réduction de Birch d'un éther phénolique en énone, puis d'une énone en cétone d'après Wilds et Nelson.

I.2.1 Mécanisme réactionnel de la réduction de Birch pour une énone cyclique :

Le mécanisme réactionnel de réduction d'une énone en cétone est le suivant (Schéma 31). Le contre-ion métallique n'a pas été indiqué pour des raisons de clarté.

⁵⁴ Zimmerman, H. E. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 164–170.

⁵⁵ Wilds, A. L.; Nelson, N. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 5360–5365.

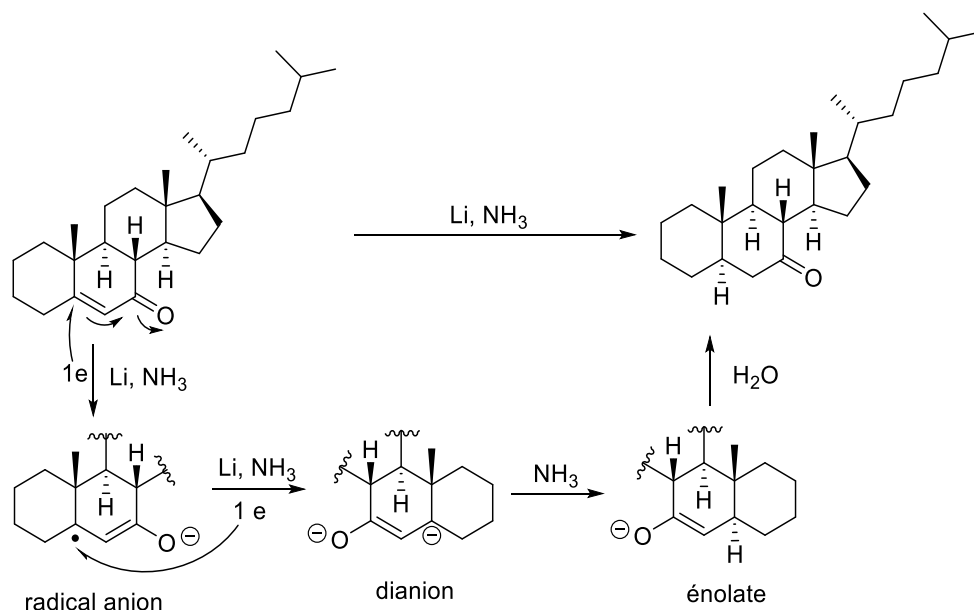


Schéma 31 : Réduction de Birch de la cholest-5-en-7-one selon Barton et Robinson.

Un premier électron s'ajoute sur la double liaison avec délocalisation des électrons pour former un radical anion, puis une seconde addition d'électron a lieu afin de former le dianion. Celui-ci est ensuite protoné par l'ammoniac au niveau de sa position la plus basique, pour former l'énolate. Il est important de noter que la protonation peut se faire par l'ammoniac tel que présentée ci-dessus, mais celle-ci n'est parfois pas complète pour certains substrats : une source extérieure de protons (telle qu'un alcool ou de l'aniline ou encore de l'eau) peut être ajoutée au milieu réactionnel. L'énolate n'est quant à lui pas assez basique pour être protoné par l'ammoniac, il le sera lors de l'hydrolyse de la réaction et conduira à la cétone.

Barton et Robinson sont les premiers à s'être intéressés à la stéréospécificité de cette réaction en assurant que la protonation s'effectue de façon stéréospécifique pour former le produit thermodynamique.⁵⁶ Stork, n'étant pas satisfait de cette rapide conclusion, a décidé de compléter leurs investigations.

I.2.2 Considérations sur la stéréospécificité de la réduction de Birch d'une énone cyclique:

En 1960, Stork effectue une étude plus complète afin d'expliquer les résultats empiriques de Barton et Robinson à propos de la stéréospécificité de la protonation de l'énolate, concernant des énonés bicycliques.⁵⁷ En effet, Barton et Robinson expliquaient la stéréospécificité de la protonation par la formation du produit thermodynamique (le plus stable).

Pour ce faire, Stork s'est intéressé à la réduction de l'octalone A (Schéma 32).

⁵⁶ Barton, D. H. R.; Robinson, C. H. *J. Chem. Soc.* **1954**, 3045–3051.

⁵⁷ Stork, G.; Darling, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 1512–1513.

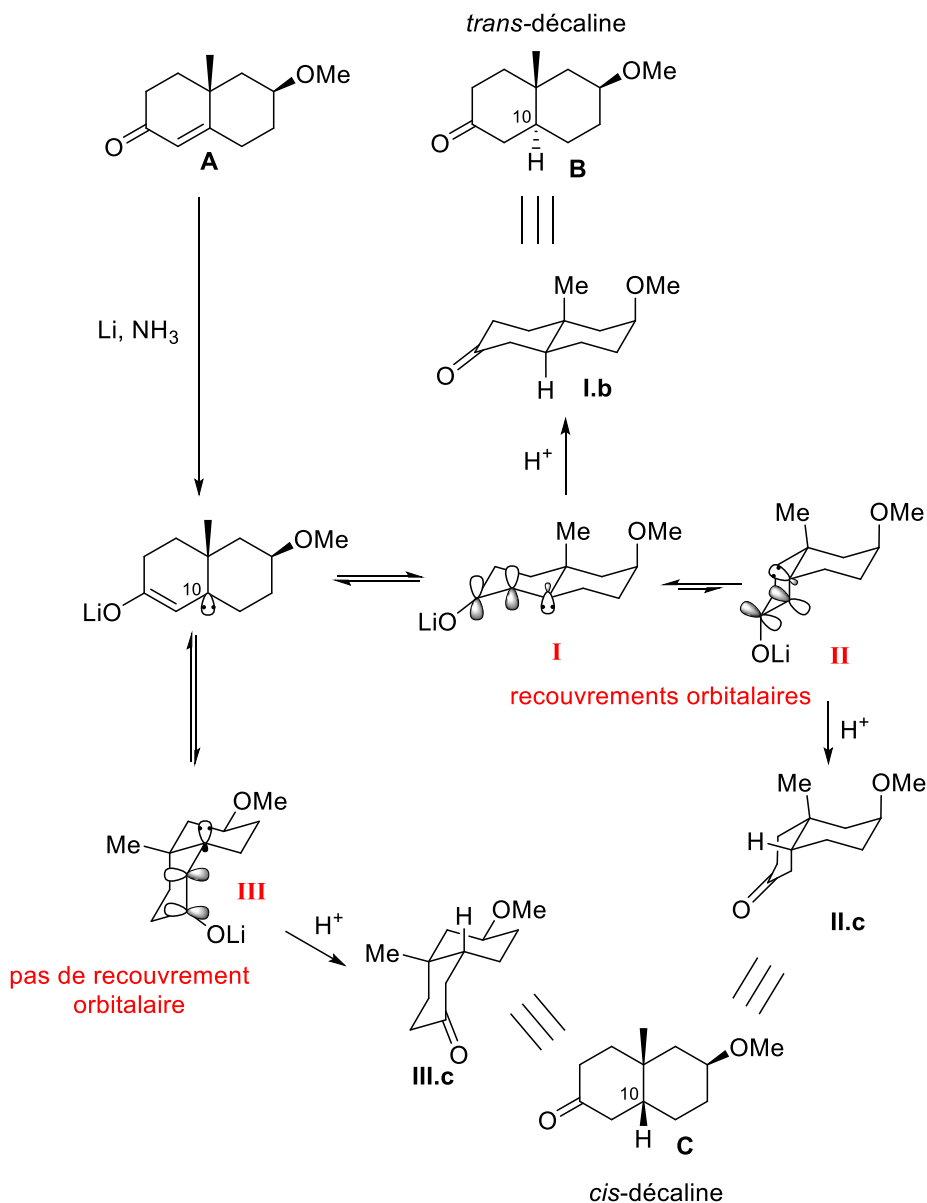


Schéma 32 : Réduction de l'octalone A et considérations mécanistiques proposées par Stork en 1960.

Dans cet exemple, le produit thermodynamique correspond à la *cis*-décaldène C. La représentation spatiale III.c. de la *cis*-décaldène l'illustre bien puisque le méthoxy en position 3 et le méthyle angulaire sont en positions équatoriales ce qui conduit à une molécule de plus basse énergie. En suivant le raisonnement de Robinson et Barton, le produit de la réaction devrait donc être le produit thermodynamique : la *cis*-décaldène C. Cependant, lorsque la réduction est effectuée dans les conditions de Birch (Li, ammoniac, alcool (H⁺)), la *trans*-décaldène B est exclusivement obtenue.

Stork s'est alors intéressé à la configuration géométrique de l'intermédiaire carbanion (dianion). Si celui-ci conservait sa géométrie trigonale plan telle que pour l'énone, la protonation pourrait s'effectuer d'un côté comme de l'autre et conduire au mélange des produits *cis* et *trans*-décaldènes, ce qui n'est pas le cas. Le carbone C(10) est donc tétrahédrique et l'intermédiaire peut alors être représenté selon les structures I, II et III. Dans le cas des structures I et II, l'orbitale p de l'anion est placée de telle façon qu'elle permet le recouvrement orbitalaire avec les orbitales du système conjugué de l'énolate, et conduit à la protonation en position axiale. En revanche, la représentation III conduisant à la formation du produit *cis*-décaldène ne permet pas de recouvrement orbitalaire.

Cet intermédiaire réactionnel est donc beaucoup moins stable que les intermédiaires **I** et **II**. Enfin, bien que les intermédiaires **I** et **II** permettent tous les deux un recouvrement orbitalaire, l'intermédiaire **II**, conduisant lui aussi au produit *cis*-décaldine, est moins stable que l'intermédiaire **I** de par la proximité électronique de l'orbitale p et le méthyle angulaire. L'intermédiaire de réaction le plus stable et favorable est donc l'intermédiaire **I** conduisant au produit *trans*-décaldine.

Stork a par la suite énoncé la règle selon laquelle « le produit de réduction de Birch d'une énone est l'isomère le plus stable parmi les deux isomères ayant le proton nouvellement introduit en position axiale ». ⁵⁸ Autrement dit, le produit correspond à celui issu de l'intermédiaire réactionnel de conformation la plus stable (de plus basse énergie).

Ce modèle sous-entend deux hypothèses :

- Le carbone C(10) acquiert sa fonction de carbanion sans forcément subir une protonation concomitante de l'ammoniac.
- Ce carbanion peut être potentiellement neutralisé en position axiale ou équatoriale, ce qui signifie que les états de transitions **I** et **II** sont en équilibre.

Stork a pu confirmer ces hypothèses dans un second article où il synthétise le cyclopropane **82** intramoléculairement *via* l'état de transition **II** (Schéma 33). ⁵⁹ Cette réaction prouve le caractère carbanionique du dianion qui réagit sur le groupement méthyl-tosylate en position 5 plutôt que d'être protoné. Bien que la conformation **I** soit la plus stabilisée, la formation du cyclopropane **82** permet de déplacer l'équilibre entre les conformations **I** et **II** en faveur de la conformation **II**.

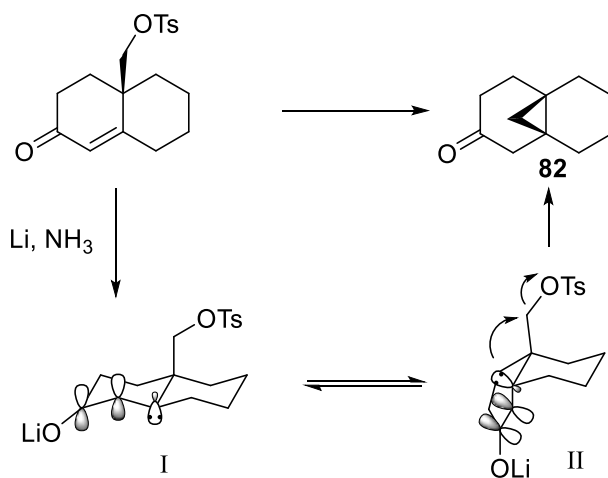


Schéma 33 : Formation intramoléculaire du cyclopropane **Y**.

Stork et Darling réexpliquent ensuite ce modèle en 1964 en utilisant une nouvelle décaldone et confirment le fait que le produit formé n'est pas le produit final le plus stable, mais celui issu de l'état de transition le plus favorisé parmi ceux qui maintiennent le recouvrement orbitalaire entre le carbanion et l'énolate lithié. ⁶⁰ Bien que dans la plupart des cas le produit final répondant à ces critères soit le produit *trans*-décaldine, il est important de toujours étudier en détail les intermédiaires réactionnels, comme l'illustre l'exemple suivant (Schéma 34).

⁵⁸ Traduit de l'anglais de *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 1512–1513

⁵⁹ Stork, G.; Tsuji, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 2783–2784.

⁶⁰ Stork, G.; Darling, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1761–1768.

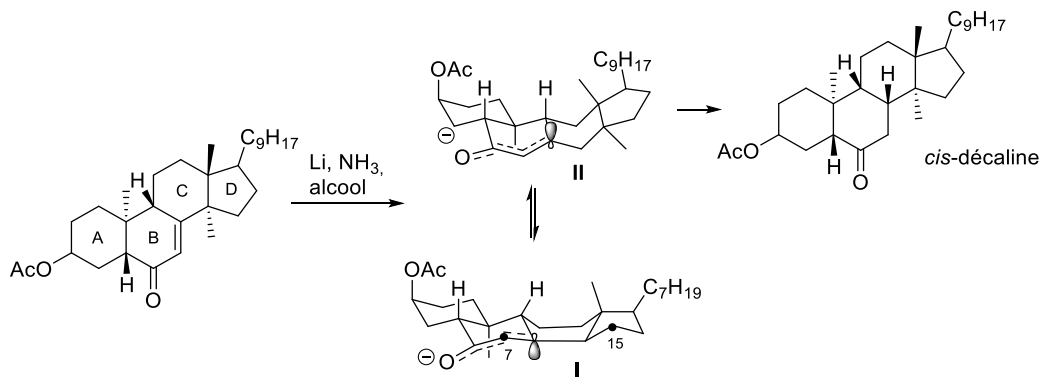


Schéma 34 : Exemple de réduction de Birch d'une énone polycyclique rigide conduisant au produit cis-décaline.

Dans ce cas, les deux conformations I et II sont les seules permettant le recouvrement orbitalaire entre l'orbitale p et l'énolate. Même si à première vue la configuration I semble être la plus stable, le cycle C est d'une conformation « bateau », générant une forte interaction entre le méthyle en position 18 et l'hydrogène en position 9 (jonction de cycle B/C), tandis que les carbones C(7) et C(15) forment un arrangement butane éclipsé très défavorable. C'est donc par la conformation twistée II que va préférentiellement s'effectuer la protonation, conduisant ainsi au produit cis-décaline.

Finalement, le modèle de Stork selon lequel la réduction d'une énone cyclique en conditions de Birch conduit au stéréoisomère dont l'état de transition permis par un recouvrement orbitalaire de l'orbitale p du carbanion avec les orbitales π de l'énolate est le plus stable (le moins haut en énergie) est valide.

L'équipe de Stork s'est ensuite intéressée à l'alkylation de ces énolates issus de la réduction de l'énone, en ajoutant un électrophile avant l'hydrolyse de la réaction. Cette variante est alors appelée « réduction de Birch alkylante ».

I.3 Travaux de l'équipe de Stork concernant la réduction de Birch alkylante :

La réduction de Birch alkylante d'une énone a été développée dès 1961 par le groupe de Stork.⁶¹ Cette approche vient résoudre le problème d'alkylation régiosélective d'une cétone non symétrique. Alors qu'il est possible de générer quantitativement l'énolate cinétique par déprotonation régiosélective avec une base forte et encombrée (type LDA) à basse température, il est difficile de déprotoner et alkyler l'autre position en α de la cétone (celle conduisant à l'énolate thermodynamique) de manière complètement régiosélective. La figure suivante illustre ce problème sur la cétone **40** correspondant à notre squelette.

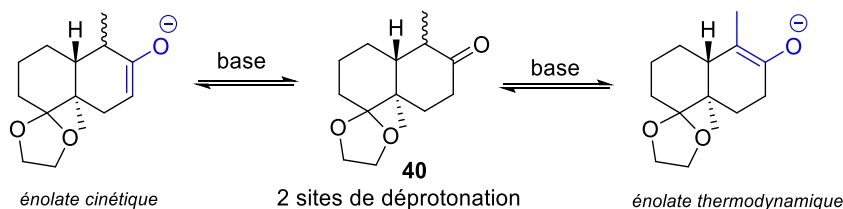


Figure 13 : Énolates cinétiques et thermodynamiques issus de la déprotonation de la cétone **40**.

La réduction d'une énone dans les conditions de Birch permet de contrôler cette sélectivité sous certaines conditions.

⁶¹ (a) Stork, G.; Rosen, P.; Goldman, N. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 2965–2966.

(b) Stork, G.; Rosen, P.; Goldman, N.; Coombs, R. V.; Tsuji, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 275–286.

En effet, une fois le dianion protoné, l'énolate régiosélectivement formé peut ensuite être hydrolysé ou réagir avec un électrophile. L'énolate ne doit cependant pas subir d'isomérisation dans le milieu réactionnel, sous peine de donner lieu à un mélange de produits d'alkylation en position α et α' . Ainsi, la réaction d'alkylation doit être plus rapide que l'équilibration de l'énolate.

Etude des paramètres de réactions : source de métal et solvant de réaction :

Les équipes de Stork et Caine⁶² ont pu étudier cette équilibration en utilisant différents solvants et températures de réaction ainsi que différents métaux (Na, Li, K). Les résultats de Caine montrent, qu'en règle générale, les énolates lithiés en solution dans l'ammoniac vont s'isomériser très lentement tandis que ce n'est pas le cas pour des énolates sodés ou potassés. En effet, ces plus gros cations possèdent une constante de dissociation ionique plus grande et auront tendance à former des paires d'ions libres, alors que l'interaction entre le lithium et l'oxygène de l'énolate possèdera un caractère plus covalent. Les énolates de sodium et de potassium auront une plus forte propension à s'équilibrer, et peuvent également conduire par déprotonation intramoléculaire à des produits de polyalkylation.

Stork a ensuite effectué des études sur l'influence du solvant lors de l'alkylation de la décalone **A** par de l'iodure de *n*-butyle (Schéma 35). Lorsque l'électrophile est ajouté en présence d'ammoniac, l'énolate lithié réagit avant de s'isomériser. En revanche, lorsque l'ammoniac est remplacé par un solvant dissociant tel que le DMSO, l'équilibration a lieu et le produit majoritaire est le produit alkylé en position 7. L'ammoniac peut par contre être remplacé par du THF avant l'ajout de l'électrophile sans que l'énolate lithié ne s'équilibre, conduisant ainsi à une alkylation en position 9.

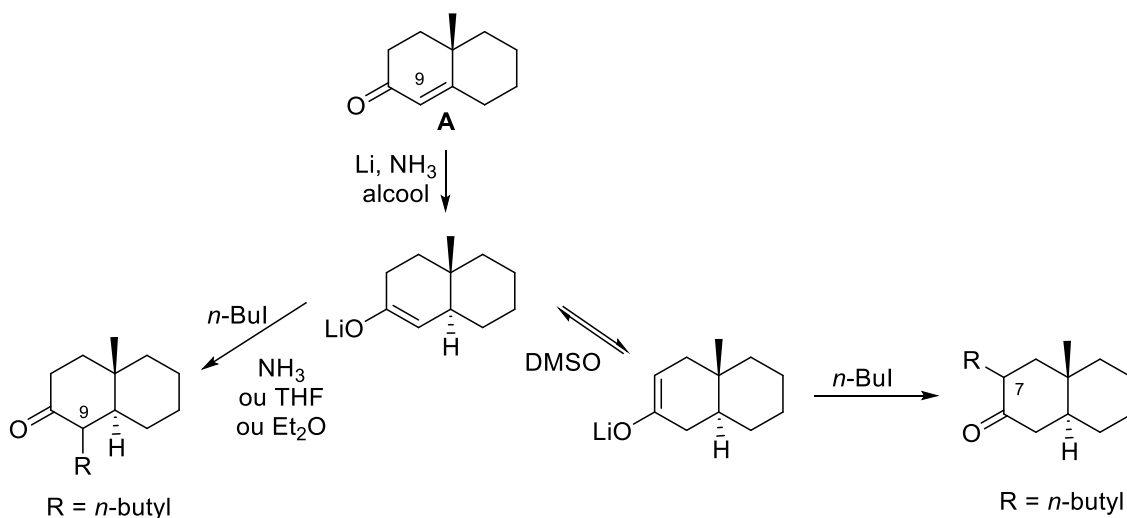


Schéma 35 : Etude de l'alkylation régiosélective décrite par Stork.

Il est par ailleurs important de noter que l'ajout de l'électrophile ne doit forcément être effectué qu'après neutralisation des électrons solvatés présents en excès dans le milieu réactionnel, afin d'éviter toute réaction secondaire. Pour cela, de l'isoprène est ajouté avec précaution (réaction très exothermique) jusqu'à décoloration de la solution (solution bleue foncée à incolore) signifiant l'absence d'électrons solvatés (Schéma 36). Cela permet de former du 2-méthylbut-2-ène, inerte, qui sera ensuite éliminé par simple évaporation à l'évaporateur rotatif lors du traitement de la réaction.

⁶² (a) Caine, D. J. *Org. Chem.* **1964**, 29, 1868–1872.

(b) Stork, G.; Rosen, P.; Goldman, N.; Coombs, R. V.; Tsuji, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 275–286.

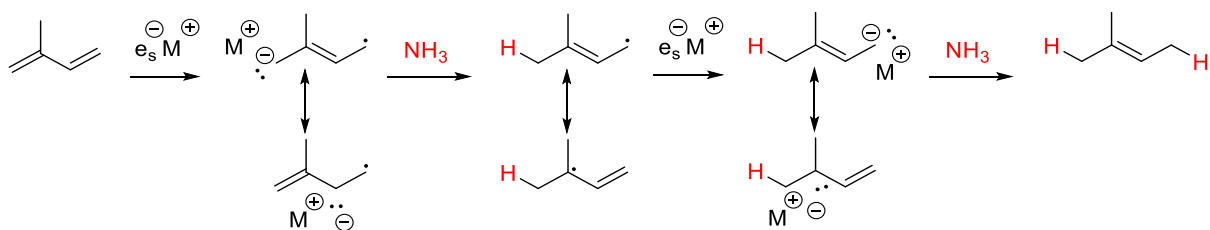


Schéma 36 : Hydrolyse des électrons solvatés en excès par réduction de l'isoprène.

I.4 Conclusion :

La réduction de Birch alkylante permet de réduire une cétone α, β insaturée de façon stéréospécifique en position β , puis d'introduire un groupement en position α par alkylation avec un électrophile. Les études approfondies de Stork ont montré que la nature du métal et du solvant étaient très importantes pour éviter toute isomérisation de l'énolate. Ainsi, il semblerait que l'utilisation du lithium et l'ajout de l'électrophile dans le système ammoniacal ou, après évaporation de l'ammoniac, dans un solvant non dissociatif tel que le THF ou l'éther diéthylique soient les systèmes les plus favorables. Nous pouvons à présent nous intéresser au cas de la dicétone de Wieland-Miescher.

II. Application de la réduction de Birch alkylante à l'introduction d'une chaîne éthyl-3-furyle sur la dicétone de Wieland-Miescher monoprotégée **25** :

II.1 Stratégie :

Les travaux de Stork ont inspiré un grand nombre de chimistes pour l'application de cette réaction à la DMW monoprotégée **25** (ou son analogue non-méthylé en position 9), pour la synthèse totale de produits naturels, et notamment pour la synthèse de dérivés terpéniques tel que présenté dans le chapitre 1 de ce manuscrit. En effet, la réduction de Birch alkylante de la DWM **25** permet non seulement de former la décaline de configuration *trans*, mais sa structure particulière avec la présence du méthyle angulaire en position 5 permet également de contrôler parfaitement la stéréosélectivité de l'alkylation en position 9. En effet, bien que l'attaque d'un électrophile sur l'énolate soit préférentiellement axiale, dans ce cas, le méthyle angulaire en position 5 influence l'approche de l'électrophile : afin d'éviter toute interaction 1,3-diaxiale avec le méthyle angulaire, l'introduction de l'électrophile se fait sur la face opposée du méthyle angulaire, c'est-à-dire par une attaque équatoriale, et conduit au produit **I** (Figure 14).

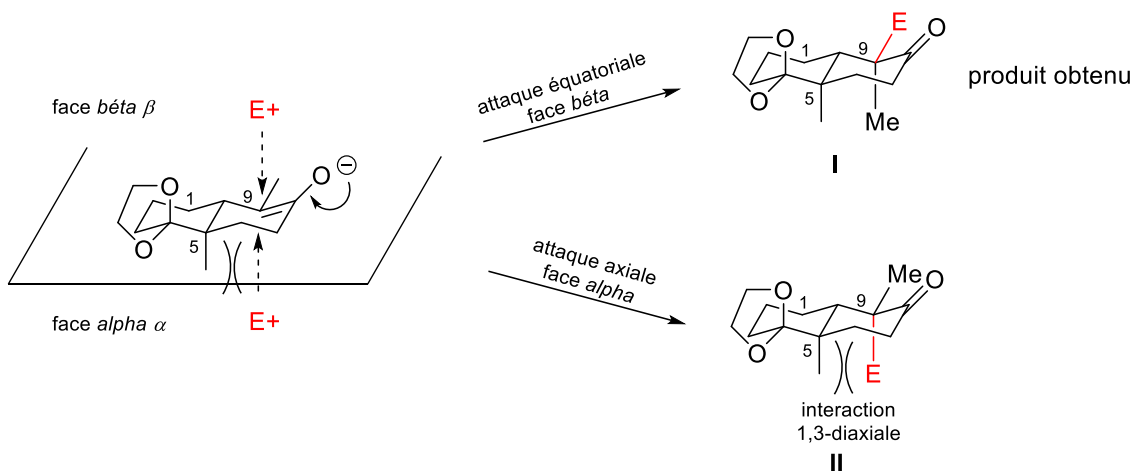


Figure 14 : Différentiation faciale lors de l'approche d'un électrophile sur l'énolate.

De nombreux travaux ont été réalisés dans le cadre de synthèses totales utilisant la réduction de Birch alkylante comme réaction clé. Un bref aperçu a pu être présenté dans le chapitre précédent (parties I.3.1, II.1.1, III.1.1)

A partir de ces quelques exemples, nous avons décidé d'appliquer cette stratégie pour introduire stéréosélectivement la chaîne éthyl-furyle en position 9 de la DWM **25** après génération de son énolate lithié par réduction de Birch. (Schéma 37).

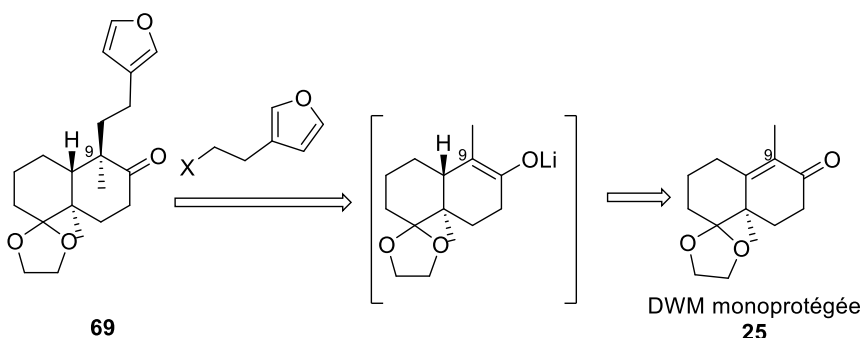


Schéma 37 : Introduction de la chaîne éthyl-3-furyle en position 9 de la DWM **25**.

Le point sensible de cette stratégie reste cependant la possibilité que l'énolate lithié réagisse en tant que base et non en tant que nucléophile vis-à-vis de l'électrophile. En effet, l'électrophile de la forme 3-furyl-CH₂-CH₂-X peut facilement subir une élimination de HX conduisant à l'oléfine conjuguée.

Nous nous sommes dans un premier temps attelés à la synthèse de la DWM monoprotégée **25**.

II.2 Préparation de la dicétone de Wieland-Miescher C(9)-méthylée monoprotégée **25** :

II.2.1 Préparation de la dicétone de Wieland-Miescher C(9)-méthylée racémique et énantiopure **6** :

La dicétone de Wieland-Miescher et son analogue C(9)-méthylé, la DWM **6**, sont des synthons très souvent employés en synthèse totale de par leur facile accès et les nombreuses possibilités de dérivatisation. Elles ont notamment été employées pour la synthèse du taxol par Danishefsky,⁶³ du dysidiolide par Corey⁶⁴ ou plus récemment des pharicines A et B par Ding (Figure 15).⁶⁵

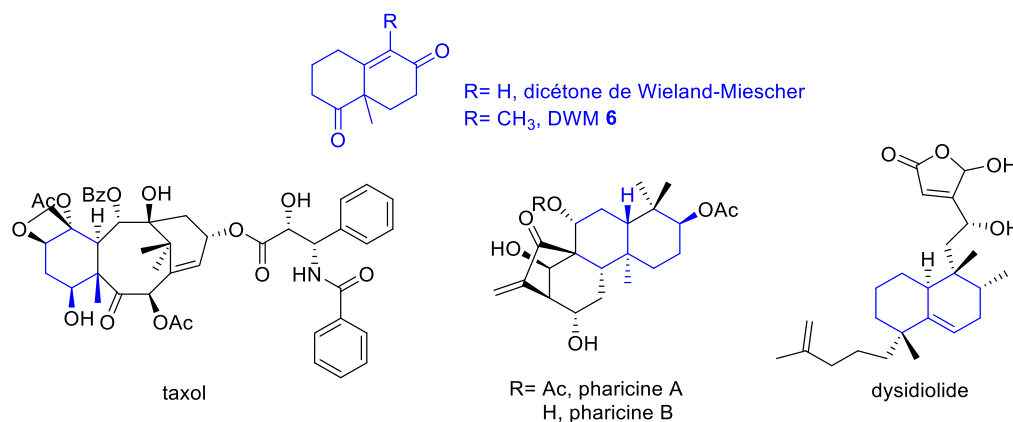


Figure 15 : Exemples de synthèses totales à partir de la dicétone de Wieland-Miescher ou de la DWM **6**.

La préparation de la DWM **6** énantio pure est généralement décrite en 2 étapes à partir de la 2-méthylcyclohexane-1,3-dione commerciale. Sa préparation résulte d'une addition de Michael sur l'éthylvinyl cétone en conditions acides (Schéma 38) ou basiques puis en une annélation de Robinson catalysée par un acide aminé chiral.

Pour la réaction d'addition de Michael, nous nous sommes tout d'abord inspirés de la procédure de Buchschacher *et al.*⁶⁶ qui décrivent la synthèse de la dicétone de Wieland-Miescher (non-méthylée en C9) en conditions acides dans l'eau avec un rendement quantitatif. Pour préparer le précurseur méthylé, nous avons remplacé la méthylvinyle cétone par l'éthylvinyle cétone (EVK) (Schéma 38). Cependant, les composés étaient peu solubles dans l'eau et nous avons fait face à une importante polymérisation (formation d'une « pâte » beige soluble dans aucun solvant organique) lors de la réaction malgré la présence d'hydroquinone (piège à radicaux). La tricétone **83** a finalement été obtenue avec des rendements faibles allant de 13 à 22%.

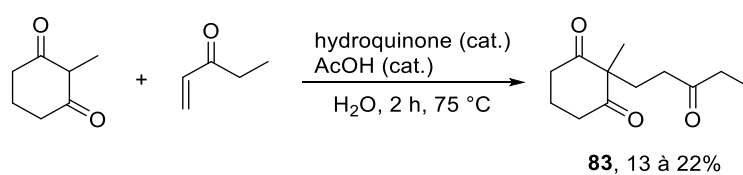


Schéma 38 : Addition de Michael avec l'EVK en conditions acides.

Nous nous sommes donc tournés vers des procédures d'addition de Michael en conditions basiques. Ainsi, la procédure appliquée par Theodorakis *et al.* lors de la synthèse du (-)-callicarpénal a permis de préparer le produit **83** désiré de façon quantitative (Schéma 39).⁶⁷

⁶³ Danishefsky, S. J.; Masters, J. J.; Young, W. B.; Link, J. T.; Snyder, L. B.; Magee, T. V.; Jung, D. K.; Isaacs, R. C. A.; Bornmann, W. G.; Alaimo, C. A.; Coburn, C. A.; Di Grandi, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2843–2859.

⁶⁴ Corey, E. J.; Roberts, B. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12425–12431.

⁶⁵ He, C.; Hu, J.; Wu, Y.; Ding, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 6098–6101.

⁶⁶ Buchschacher, P.; Fürst, A.; Gutzwiller, J. *Org. Synth.* **1985**, *63*, 37.

⁶⁷ Ling, T.; Xu, J.; Smith, R.; Ali, A.; Cantrell, C. L.; Theodorakis, E. A. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 3023–3029.

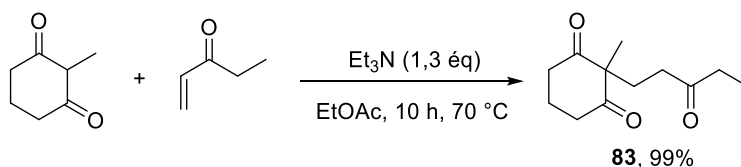


Schéma 39 : Addition de Michael avec l'EVK en conditions basiques.

Il est à noter que l'EVK, au coût onéreux, peut être remplacée par la β -chloropentanone, elle-même synthétisée selon la procédure de Heathcock *et al.*⁶⁸ à partir du chlorure de propionyle et d'éthylène et qui peut conduire à la formation de 350 g de produit par lot. La β -chloropentanone peut également conduire à la formation de la méthylcyclohexanedione.⁶⁹ Dans les deux cas, ces procédures n'ont pas été réalisées au laboratoire dans le cadre de cette thèse afin d'éviter l'utilisation de l'éthylène.

Le mécanisme réactionnel de l'étape suivante d'annélation de Robinson fait écho à celui de la synthèse de la cétone d'Hajos-Parrish **84**. En effet, dans les années 70, les chercheurs Hajos, Parrish, Eder, Sauer et Wiechert développent la première réaction d'aldolisation organocatalysée énantiosélective et synthétisent la cétone **84** (Schéma 40).⁷⁰

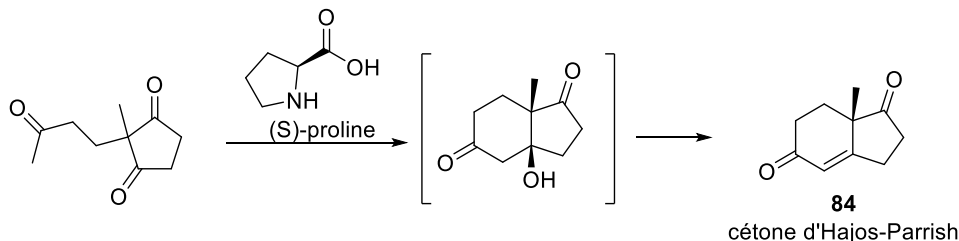


Schéma 40 : Synthèse de la cétone d'Hajos-Parrish **84**.

Un modèle permettant d'expliquer cette énantiosélectivité a été proposé par Hajos et Parrish à cette époque puis a été discuté plusieurs fois par les chercheurs Jung en 1976,⁷¹ Agami au milieu des années 80,⁷² ainsi que List, Clement et Houk en 2004,⁷³ qui apportent tous des résultats d'études cinétiques ou d'incorporation d'oxygène isotopique ($H_2^{18}O$) ou encore des calculs théoriques. Finalement, c'est le modèle proposé par Jung et confirmé par List, Clement et Houk qui semble le plus probable. Ils proposent ainsi un intermédiaire énamine permettant l'induction asymétrique par coordination et transfert de l'hydrogène du groupement carboxyle avec la cétone (Schéma 41).

⁶⁸ Heathcock, C.H. ; Mahaim, C. ; Schlecht, M.F. ; Utawanit, T. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3264-3274

⁶⁹ Lanfranchi, D.; Baldovini, N.; Hanquet, G. *Synthesis* **2008**, 3775–3778.

⁷⁰ (a) Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, *10*, 496–497.

(b) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615–1621.

⁷¹ Jung, M. E. *Tetrahedron* **1976**, *32*, 3–31.

⁷² (a) Agami, C.; Meynier, F.; Puchot, C.; Guilhem, J.; Pascard, C. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1031–1038.

(b) Agami, C.; *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1988**, 499-507.

⁷³ (a) Clément, F.R.; Houk, K. N.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5766-5768.

(b) List, B. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 548–557.

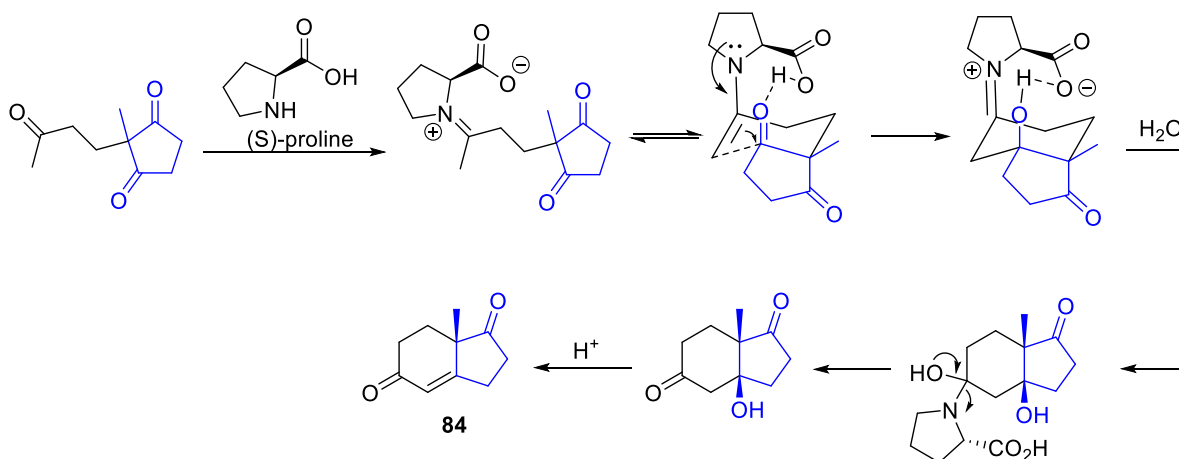


Schéma 41 : Mécanisme de formation de la cétone d'Hajos-Parrish **84** par Jung-Clement-Houk-List.

Ce mécanisme peut être appliqué à la dicétone de Wieland-Miescher. Plusieurs méthodes ont été développées ; les résultats les plus intéressants sont présentés ci-après. En effet, la proline montrait des résultats non satisfaisants en termes de conversion et d'activité optique dans le cas de l'annélation de la tricétone **83**.⁷⁴ Il apparaît que l'induction de chiralité pour ce type de composé soit très dépendante de la combinaison substrat/solvant/acide aminé.^{75,76} C'est pourquoi, Hagiwara et Uda⁷⁷ ont proposé une synthèse énantiosélective efficace de la DWM **6** en présence de L- ou D-phénylalanine dans le DMF par une catalyse acide avec l'acide camphorsulfonique (79% de rendement et 91% ee). Cependant, le protocole est contraignant puisqu'il est nécessaire d'agiter le milieu réactionnel à 30 °C pendant 24 h puis d'augmenter la température de 10 °C toutes les 24 h pendant 4 jours, et enfin, de chauffer à 70 °C pendant 24 h supplémentaires (Schéma 42).

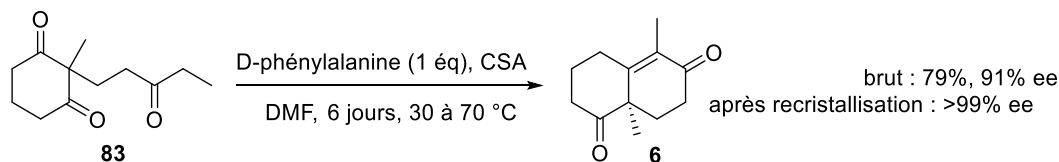


Schéma 42 : Conditions réactionnelles d'annélation de Robinson conduisant à la DWM **6** énantio pure d'après Hagiwara et Uda.

Le mécanisme réactionnel peut être rationalisé selon le modèle suivant (Schéma 43).

⁷⁴ (a) Hiroi, K.; Yamada, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1975**, *23*, 1103–1109,

(b) Coisne, J.-M.; Pecher, J. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1981**, *90*, 481.

⁷⁵ Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, *10*, 496–497.

⁷⁶ Nagamine, T.; Inomata, K.; Endo, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, *55*, 1710–1712.

⁷⁷ Hagiwara, H.; Uda, H. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2308–2311.

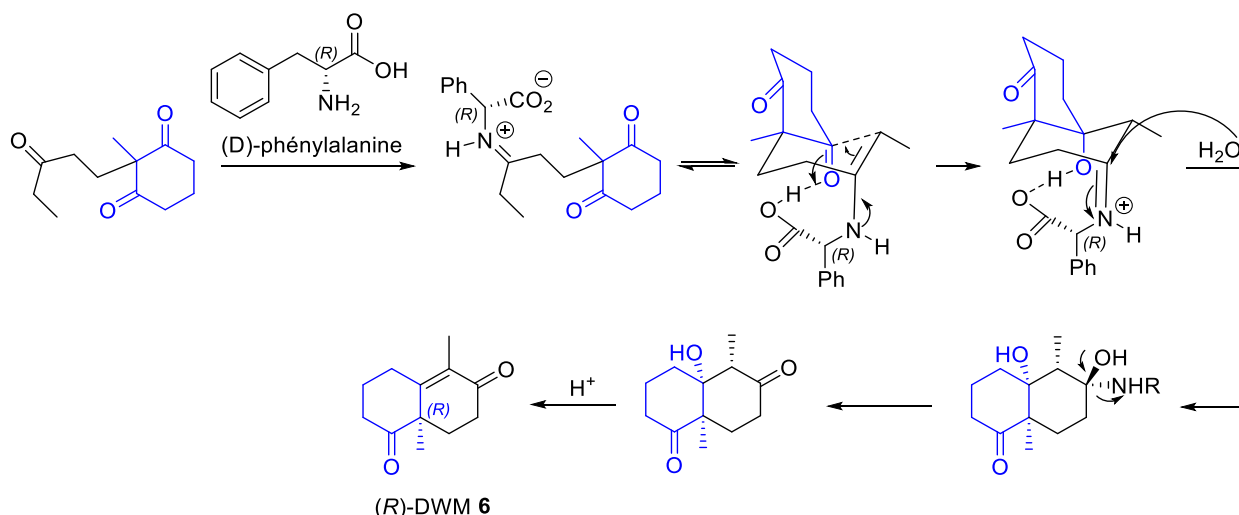


Schéma 43 : Mécanisme de formation de la (R)-cétone de Wieland-Miescher **6** selon le modèle de Jung-Clement-Houk-List.

Quelques années plus tard, le groupe d'Hagiwara a développé de nouvelles conditions réactionnelles en utilisant un liquide ionique : l'hexylméthylimidazolium hexafluorophosphate [hmim]PF₆ et d'un co-solvant, la *N,N*-Diméthylpyrrolidinone (DMI).⁷⁸ Ce système leur a permis de recycler le milieu réactionnel, même si l'excès énantiomérique diminue légèrement à chaque cycle de recyclage (de 84% ee à 58% ee après 4 cycles). Le temps de réaction a également été réduit (de 6 jours à 20 h) bien qu'il soit toujours nécessaire d'augmenter la température réactionnelle graduellement (Schéma 44).

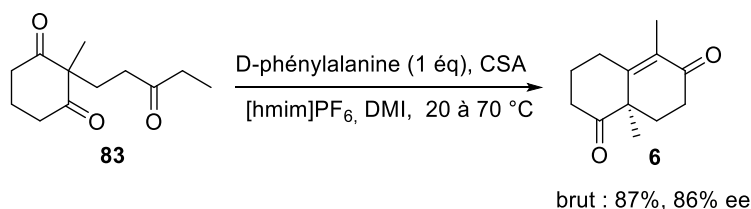


Schéma 44 : Conditions réactionnelles d'annélation de Robinson conduisant à la DWM **6** énantio pure d'après Hagiwara (2007).

La même année, Paquette *et al.* ont pour leur part testé 9 amino-acides acycliques dans d'autres conditions réactionnelles (HClO₄, DMSO, 90 °C) mais n'ont pas constaté d'amélioration significative du rendement ou de l'excès énantiomérique d'Hagiwara (à savoir 79%, 91% ee).⁷⁹

C'est pourquoi nous nous sommes intéressés à la recherche d'une méthode de synthèse plus rapide et efficace en termes d'excès énantiomérique et de rendement. C'est finalement en s'inspirant des travaux peu connus de Swaminathan *et al.*⁸⁰ que notre groupe a pu effectuer l'annélation de la tricétone **83** en 2 h dans l'acide acétique, en présence de D- ou L-phénylalanine (selon l'énantiomère souhaité) et obtenir la dicétone **6** avec un rendement de 80% et 82% ee (Schéma 45).

⁷⁸ Nozawa, M.; Akita, T.; Hoshi, T.; Suzuki, T.; Hagiwara, H. *Synlett* **2007**, 661–663.

⁷⁹ Nagamine, T.; Inomata, K.; Endo, Y.; Paquette, L. A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 123–131.

⁸⁰ (a) Uma, R.; Swaminathan, S.; Rajagopalan, K. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5825–5828.

(b) Uma, R.; Rajagopalan, K.; Swaminathan, S. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2757–2769.

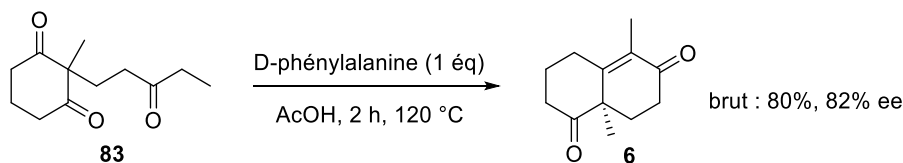


Schéma 45 : Synthèse de la DWM 6 par Hanquet et al d'après Swaminathan et al.

Afin d'obtenir le composé énantio pur, il a été nécessaire de purifier optiquement ce mélange énantioenrichi. La DWM 6 cristallisant sous la forme d'un conglomérat, nous avons tenté de faire cristalliser préférentiellement un énantiomère par ensemencement d'une solution saturée de mélange énantiomériquement impur avec un cristal énantiomériquement pur.⁸¹

Ce premier cristal énantio pur a dû être synthétisé à partir de la DWM non-méthylée en position 9 disponible commercialement selon le schéma réactionnel suivant (Schéma 46).⁸²

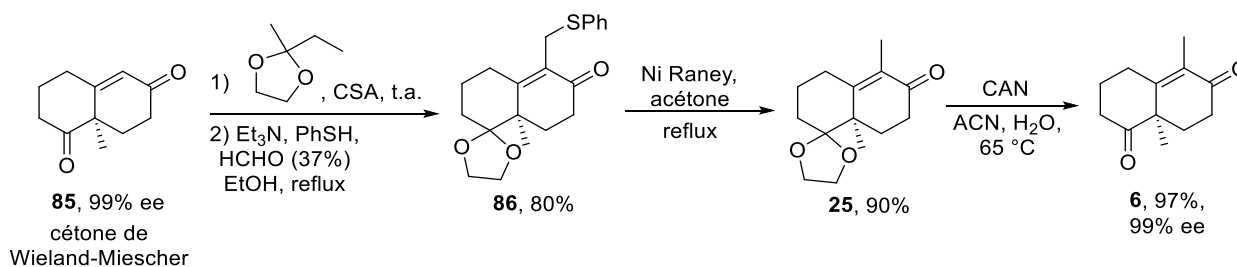


Schéma 46 : Synthèse d'un cristal énantio pur de DWM 6.

Ce schéma réactionnel, bien qu'efficace, ne peut pas remplacer une synthèse directe de la DWM 6 à cause du coût de la DWM 85 énantio pure,⁸³ le nombre d'étapes pour atteindre 6 (ou 25), et surtout la dangerosité de la réaction de réduction du thiophényle 86 dans l'acétone à reflux qui donne facilement lieu à un départ de feu.⁸⁴

Une fois un cristal énantio pur de 6 entre nos mains, le composé brut d'excès énantionomérique de 82% a été dissout dans un minimum d'éther et placé au frigo à 4 °C (après avoir été filtré sur une couche de silice pour éliminer des composés colorés invisibles en RMN), puis a été ensemencé avec un cristal énantio pur et laissé à la même température pendant une nuit. Nous sommes donc parvenus à progressivement enrichir les cristaux qui sont ensuite lavés avec un mélange d'éther et de pentane (1/1, V/V) refroidi à 0 °C, puis séchés sous pression réduite. Le filtrat est ensuite évaporé et réensemencé de la même manière. Cette procédure permet finalement d'obtenir, après 3 ou 4 cristallisations, 64% de rendement de DWM 6 énantio pure (Schéma 47).⁸²

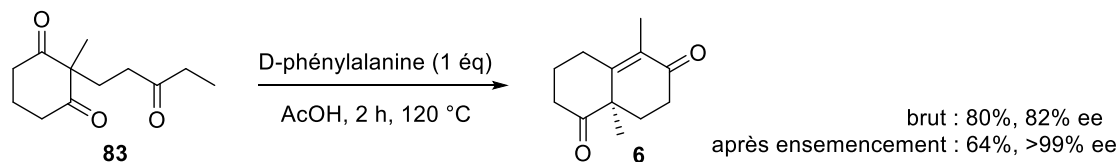


Schéma 47 : Conditions réactionnelles d'annélation de Robinson conduisant à la DWM 6 énantio pure.

⁸¹ Eliel E. L.; Wilen, S. H. *Stéréochimie des Composés Organiques*. Ed. Lavoisier, Technique & Documentation, Paris, 1996, 300-306.

⁸² Lanfranchi, D. A.; Baldovini, N.; Hanquet, G. *Synthesis* 2008, 3775–3778.

⁸³ 43.10 eur les 500 mg sur le site de alfa aesar consulté le 12/08/2017

⁸⁴ D. A. Lanfranchi, « Vers la synthèse totale de la salvinorine A et d'analogues structuraux », thèse, 2006, Université de Strasbourg.

Depuis 2008, de nombreux efforts ont été fournis par différents groupes pour améliorer la synthèse énantiosélective de ce type de dérivé, notamment les cétones d'Hajos-Parish ou de Wieland-Miescher.⁸⁵ Cependant, ces procédures font intervenir des organocatalyseurs de synthèse et nécessitent toujours de longs temps de réaction. Notons que, comme décrit précédemment avec la proline, l'efficacité de l'induction chirale de l'acide aminé utilisé est très substrat-dépendant. Ainsi, les conditions opératoires décrites sur des composés semblables ne seront pas forcément efficaces pour la synthèse de notre synthon méthylé **6**. Par exemple, Luo *et al.*⁸⁶ ont développé un système catalytique avec une diamine dérivée de la *tert*-leucine permettant de synthétiser la cétone de Wieland-Miescher et plusieurs analogues avec de très bons rendements et excès énantiomériques (Schéma 48).

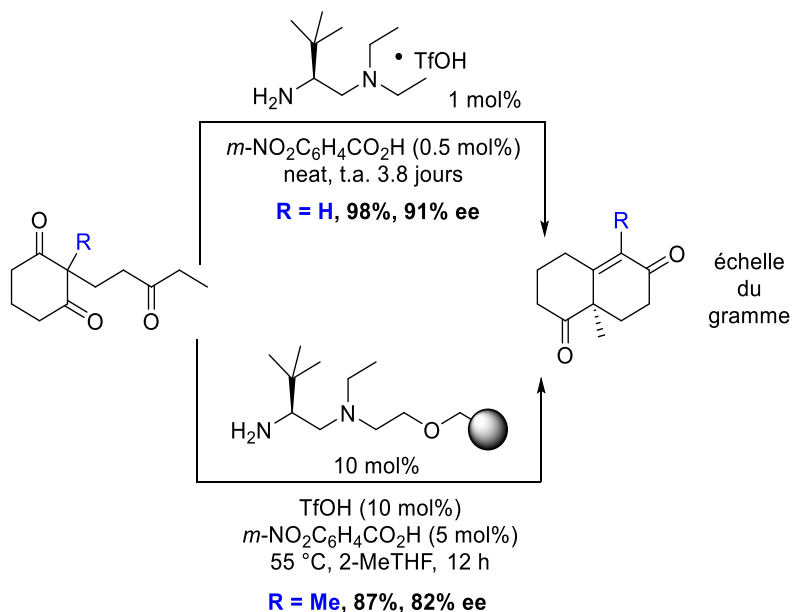


Schéma 48 : Annélations de Robinson développées par les équipes de Luo et Pericàs.

Etant donné les temps de réactions longs pour des synthèses à l'échelle du gramme, la nécessité de préparer l'amine chirale et le fait qu'elle n'ait pas été appliquée à notre composé, cette voie de synthèse ne nous a pas paru plus avantageuse que la nôtre.

En revanche, Pericàs *et al.*⁸⁷ se sont remarquablement attelés à la transposition de ce système en catalyse sur phase solide et en chimie des flux (Schéma 48). Leur système est applicable à la synthèse de la DWM **6**, permet de la produire à l'échelle du gramme, en seulement 12 h à température ambiante et de recycler le catalyseur. Mais, une fois encore, le rendement et l'excès énantiomérique (87% de rendement, 82% ee) restent comparables aux précédentes méthodes.

⁸⁵ (a) Almaşi, D.; Alonso, D. A.; Nájera, C. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2467–2472,

(b) Bradshaw, B.; Etxebarria-Jardi, G.; Bonjoch, J.; Vióquez, S. F.; Guillena, G.; Nájera, C. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2482–2490,

(c) Fuentes de Arriba, Á. L.; Seisdedos, D. G.; Simón, L.; Alcázar, V.; Raposo, C.; Morán, J. R. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8303–8306,

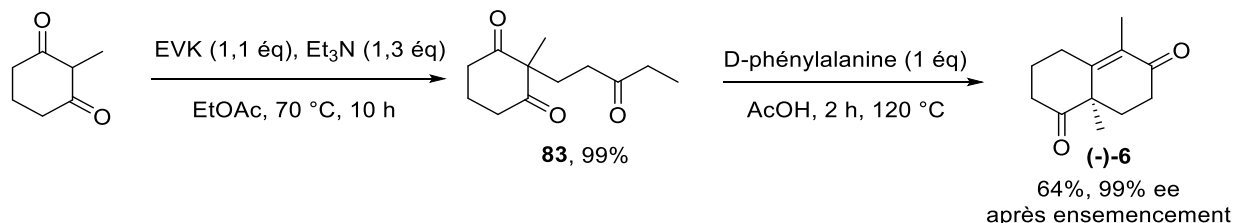
(d) Rubio, O. H.; Fuentes de Arriba, Á. L.; Monleón, L. M.; Sanz, F.; Simón, L.; Alcázar, V.; Morán, J. R. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 1297–1303.

⁸⁶ (a) Zhou, P.; Zhang, L.; Luo, S.; Cheng, J.-P. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2526–2530,

(b) Xu, C.; Zhang, L.; Zhou, P.; Luo, S.; Cheng, J.-P. *Synthesis* **2013**, *45*, 1939–1945.

⁸⁷ Cañellas, S.; Ayats, C.; Henseler, A. H.; Pericàs, M. A. *ACS Catalysis* **2017**, *7*, 1383–1391.

Malgré le développement de nouveaux catalyseurs, notre méthode de synthèse reste plus courte en temps et la plus adaptée à notre matériel expérimental. Pour rappel, la DWM **6** a ainsi pu être synthétisée en 2 étapes en série racémique (96% de rendement global) et en série énantiopure en effectuant une cristallisation préférentielle par ensemencement, pour un rendement global de 63% et un excès énantiomérique supérieur à 99% ($[\alpha]_D^{20} = -150$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2)) (Schéma 49).



Sch\u00e9ma 49 : Pr\u00e9paration de la DWM **6** selon la proc\u00e9dure d'Hanquet et al.

II.2.2 Pr\u00e9paration de la dic\u00e9tone de Wieland-Miescher C(9)-m\u00e9thyl\u00e9e monoprot\u00e9g\u00e9e **25** :

La DWM **6** \u00e9nantiopure (ou rac\u00e9mique) en mains, nous avons ensuite d\u00f9 la prot\u00e9ger s\u00e9lectivement en position 4 afin de pouvoir effectuer la r\u00e9duction de Birch chimios\u00e9lectivement sur l'\u00e9none. Notre choix s'est port\u00e9 sur un c\u00e9tal cyclique \u00e0 5 cha\u00eenons d\u00e9j\u00e0 connu dans la litt\u00e9rature. La protection chimios\u00e9lective de la c\u00e9tone par rapport \u00e0 l'\u00e9none reste cependant un d\u00e9fi bien que d\u00e9crite avec d'excellents rendements isol\u00e9s dans de nombreuses publications. Ainsi, de nombreuses conditions r\u00e9actionnelles d\u00e9crites dans la litt\u00e9rature ont \u00e9t\u00e9 test\u00e9es en jouant sur la nature du solvant, des r\u00e9actifs, et des conditions exp\u00e9rimentales avec une mauvaise reproductibilit\u00e9 \u00e0 l'\u00e9chelle du multigramme par rapport aux r\u00e9sultats consign\u00e9s dans la litt\u00e9rature. Les r\u00e9sultats obtenus au laboratoire sont pr\u00e9sent\u00e9s dans le tableau suivant (Tableau 1). En effet, la pr\u00e9paration du substrat prot\u00e9g\u00e9 **25** est rendue d\u00e9licate pour deux raisons : le risque d'une \u00e9ventuelle protection non chimios\u00e9lective qui conduirait \u00e0 la c\u00e9tone diprot\u00e9g\u00e9e **87**, et la n\u00e9cessit\u00e9 d'avoir une conversion totale en produit **25** car les compos\u00e9s **6**, **25** et **87** co-\u00e9luent et sont tr\u00e8s difficiles \u00e0 s\u00e9parer dans les conditions standards de purification sur gel de silice. C'est pourquoi, le tableau suivant indique des conversions et non de rendements isol\u00e9s (de l'ordre de 50% pour une conversion de 80%).

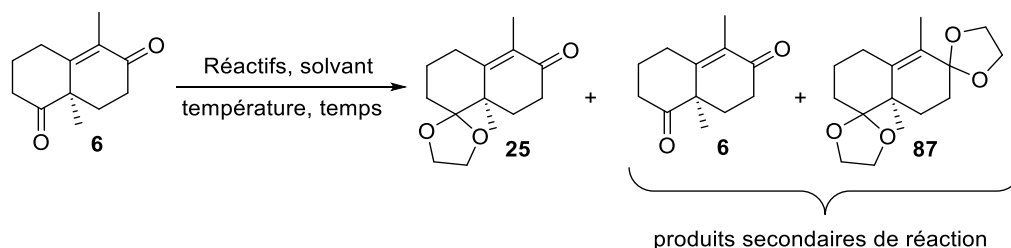


Tableau 1 : Essais de protection chimiosélective de la DWM 6 en dioxolane en position 4.

Entrée	Solvant	Réactifs	Température, temps	Conversion RMN ¹ H
1 ⁸⁸	Ethylène glycol (anh. ou non)	APTS (1 éq) + tamis moléculaire	40 °C (ou t.a.), 24 h	80-83%
2 ⁷⁷	MED	(±) CSA (0.05 éq)	40 °C, 24 h	42%
3 ⁸⁹	Toluène anh.	APTS (0.03 éq) + Ethylène glycol anh. (15 éq.) Tamis moléculaire	110 °C, 2 h	34%
4	DCM	FeCl ₃ .6H ₂ O (0.10 éq) + Ethylène glycol anh. (4 éq)	t.a. 25 h reflux, 4 h	0% 56%
5 ⁹⁰	Ethylène glycol anh.	(±) CSA (0.1 éq) + (EtO) ₃ CH (1.2 éq)	0 °C, 3 h	100% mais présence de 87
6	Ethylène glycol anh.	(±) CSA (0.1 éq) + (EtO) ₃ CH (0.95 éq)	0 °C, 5.5 h	97%
7	Toluène	(±) CSA (0.1 éq) + (EtO) ₃ CH (0.98 éq) + Ethylène glycol anh. (4 éq)	t.a. 6 h	totale
8	Toluène	(±) CSA (0.1 éq) + (EtO) ₃ CH (1 éq) + Ethylène glycol anh. (4 éq)	t.a. 15 h	totale

Les premières conditions réactionnelles que nous avons testées sont celles impliquant l'utilisation de l'acide *para*-toluène sulfonique (APTS) et de l'éthylène glycol en présence de tamis moléculaire pour piéger l'eau formée.⁸⁸ Ces conditions ne nous ont cependant pas permis d'obtenir des conversions complètes permettant d'éviter une purification difficile, malgré l'utilisation du catalyseur acide en quantité stœchiométrique (Entrée 1, Tableau 1). Nous nous sommes ensuite tournés vers des conditions de *trans*-acétalisation par catalyse avec un acide de Brønsted tel que l'acide camphorsulfonique (CSA), et le 2-éthyl-2-méthyl-1,3-dioxolane (MED).⁷⁷ Cependant, nous n'avons pas pu atteindre plus de 42% de conversion après 24 h de réaction (Entrée 2, Tableau 1).

Les conditions de Samadi *et al.*⁸⁹ ont ensuite été adaptées en remplaçant le benzène par le toluène, ce qui n'a conduit qu'à seulement 34% de conversion (Entrée 3, Tableau 1). L'utilisation d'un acide de Lewis tel que le FeCl₃.6H₂O n'a pas non plus été bénéfique (Entrée 4, Tableau 1).

⁸⁸ (a) Jung, M. E.; Duclos, B. A. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9321–9334.

(b) Smith, A. B.; Kürti, L.; Davulcu, A. H.; Cho, Y. S. *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 19–24.

(c) Werner, B.; Kalesse, M. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1524–1526.

⁸⁹ (a) Poigny, S.; Guyot, M.; Samadi, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5890–5894.

(b) Ling, T.; Xu, J.; Smith, R.; Ali, A.; Cantrell, C. L.; Theodorakis, E. A. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 3023–3029.

Devant ces résultats peu fructueux, nous nous sommes ensuite inspirés des conditions employées au laboratoire⁹⁰ en utilisant le triéthyl-orthoformiate connu pour être un puissant agent desséchant. Ainsi, l'utilisation du triéthyl-orthoformiate en présence d'éthylène glycol et de l'acide camphorsulfonique conduit à une conversion complète du réactif de départ mais environ 10% de produit de di-protection **87** est formé, certainement dû au léger excès de desséchant (Entrée 5, Tableau 1). En travaillant avec un équivalent de triéthyl-orthoformiate et avec une légère augmentation du temps réactionnel, le cétal **25** est obtenu avec une conversion de 97% (Entrée 6, Tableau 1). Finalement, nous avons voulu utiliser un co-solvant pour des raisons pratiques et de coûts afin d'éviter de prélever de gros volumes d'éthylène glycol anhydre (très visqueux). Le toluène apparaît être un bon choix, tout comme la quantité de desséchant puisque qu'une quantité stoechiométrique est nécessaire pour permettre une conversion totale (Entrée 7, Tableau 1). Enfin, la réaction peut également être conduite une nuit à température ambiante sans formation du produit de double protection **87** (Entrée 8, Tableau 1). Cela permet d'optimiser le temps de synthèse de ce produit de départ.

Finalement, la DWM protégée **25** en position 4 par un dioxolane, a pu être synthétisée en série racémique et énantiopure en 3 étapes avec un rendement global de respectivement 79% et 63% (99% ee) (Schéma 50). Notre substrat en main, nous nous sommes ensuite tournés vers la préparation de l'électrophile à utiliser lors de la réaction de Birch.

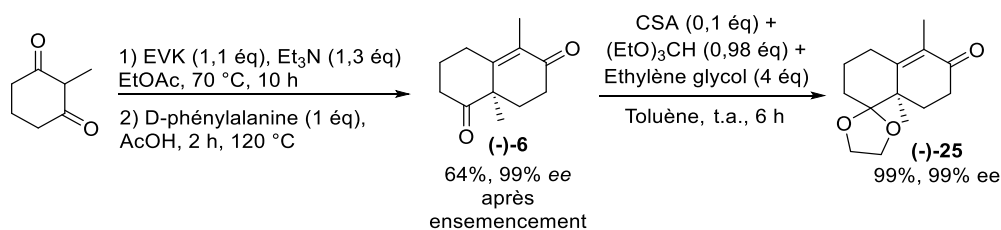


Schéma 50 : Synthèse de la cétone **25** à partir de la 2-méthylcyclohexane-1,3-dione.

II.3 Préparation des partenaires de couplages électrophiles :

L'électrophile de la forme 3-furyl-CH₂-CH₂-X est un composé pouvant être substitué par l'énolate lithié avec départ du groupement X. Cependant, plutôt que de jouer le rôle de nucléophile, l'énolate peut également arracher le proton en position benzylique de l'électrophile pour donner d'une part le composé **40** et d'autre part former par élimination le vinyl furane conjugué **88**. Cette réaction est d'autant plus favorisée que la double liaison formée est conjuguée au noyau aromatique.

⁹⁰ Lanners, S.; Norouzi-Arasi, H.; Khiri, N.; Hanquet, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4065–4075.

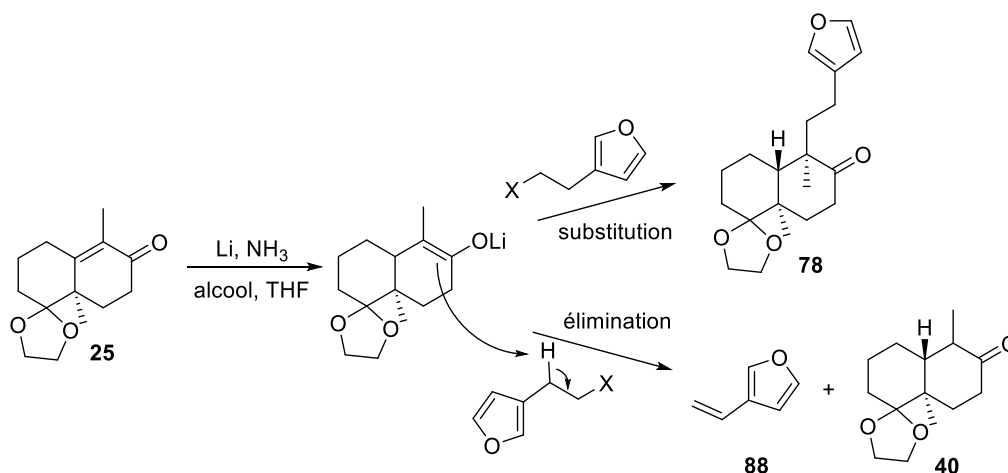


Schéma 51 : Possible réactivité de l'énolate lithié issu de la réduction de Birch de **25** avec un électrophile de la forme 3-Fur-CH₂CH₂X.

Dans ce cadre, le choix du groupe partant X favorisant la substitution plutôt que l'élimination est essentiel. De précédents essais effectués au laboratoire avec des électrophiles halogénés n'ont pas été concluants. Ces derniers étant facilement éliminables,⁹¹ nous nous sommes tournés vers les groupements sulfonates tels que les mésylates, tosylates, triflates, etc. Ceux-ci peuvent être facilement préparés à partir de l'alcool correspondant et sont de bons groupements partants.⁹² Ils sont cependant plus durs et sont susceptibles d'entraîner une réaction de *O*-alkylation (site dur de l'énolate) plutôt qu'une *C*-alkylation (site mou de l'énolate). Il nous est tout de même apparu intéressant de les tester. Le solvant sera choisi de polarité moyenne telle que le THF ou l'éther afin d'éviter de dissocier la paire d'ion de l'énolate et de favoriser la *O*-alkylation.

Une procédure de Seifert *et al.*⁹³ décrit la synthèse du 3-furyléthanol à partir du 3-furaldéhyde commercial en 2 étapes, avec un rendement global de 93%. Nous avons décidé de reproduire dans un premier temps cette réaction en remplaçant le 3-furaldéhyde par le 2-furaldéhyde naturel (furfural), peu coûteux et disponible au laboratoire. Nous avons pu ainsi synthétiser, non sans quelques difficultés, le sensible et volatil vinyl furane **88** (qui doit être conservé au frigo en solution dans le pentane) grâce à une homologation de Peterson qui, placé dans des conditions d'hydroboration, donne l'alcool **89** (Schéma 52).

⁹¹ (a) D. A. Lanfranchi, thèse « Vers la synthèse totale de la salvinorine A et d'analogues structuraux », **2006**, Université de Strasbourg.

(b) Cheung, A. K.; Snapper, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11584–11585.

(c) Cheung, A. K.; Murelli, R.; Snapper, M. L. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5712–5719.

⁹² Wu, Y. *Synlett* **2013**, *24*, 1623–1636.

⁹³ Hersel, U.; Steck, M.; Seifert, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1609–1615.

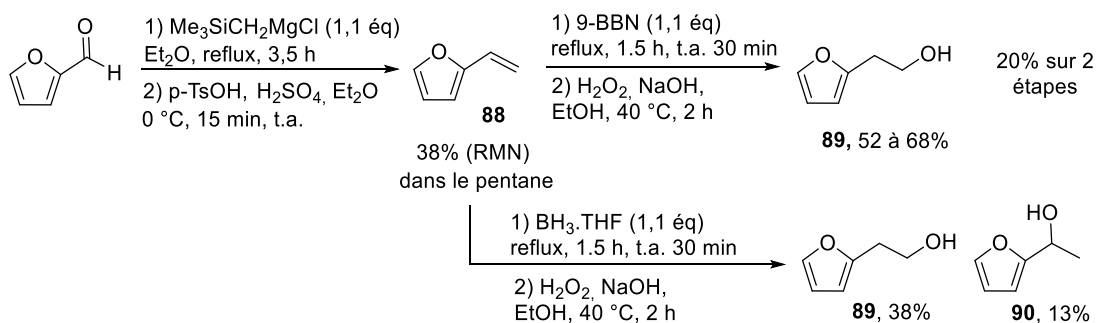


Schéma 52 : Préparation du 2-furylethanol **89** d'après les conditions de Seifert *et al.*

Le vinyl furane **88** n'a cependant pu être obtenu qu'avec un rendement RMN de 38% du fait de la difficulté à générer quantitativement le réactif de Grignard et ceci malgré une activation du magnésium (ultrasons, addition de dibromobenzène ou d'iode), de la volatilité du vinyl furane **88** et de sa propension à polymériser. De plus, l'hydroboration en présence de 9-BBN n'est pas reproductible car lors de certains essais l'oxydation de l'intermédiaire boré a du mal à se faire malgré des conditions plus poussées (augmentation du temps, de la température et de la proportion d'oxydant lors de l'hydrolyse oxydante). Il est ensuite difficile de séparer l'impureté borée non identifiée de l'alcool **89** voulu. Afin de surmonter cette difficulté nous avons remplacé le 9-BBN par du BH_3 .THF moins encombré mais la conversion et la régiosélectivité de la réaction sont moins bonnes ce qui n'est pas étonnant concernant la régiosélectivité.⁹⁴ Ainsi, les alcools primaire **89** et secondaire **90** sont obtenus avec un rendement de 38% et 13% respectivement. A ce stade, la synthèse de l'électrophile furanique n'étant pas aisée, nous avons décidé d'utiliser des électrophiles modèles afin de d'abord mettre au point les conditions optimales de réduction de Birch alkylante avant d'optimiser la synthèse de l'électrophile.

Pour cela nous avons choisi des dérivés mésylate (OMs), tosylate (OTs), nosylate (ONs) et triflate (OTf) du phényléthanol. Ceux-ci ont pu être synthétisés de manière rapide et quantitative en conditions basiques sans aucune purification. Le dérivé mésylate **91** et tosylate **92** ont d'abord été obtenus à partir des dérivés sulfonates chlorés correspondants et du phényléthanol par assistance basique de la pyridine d'après les conditions de Liu *et al.* (Schéma 53).⁹⁵

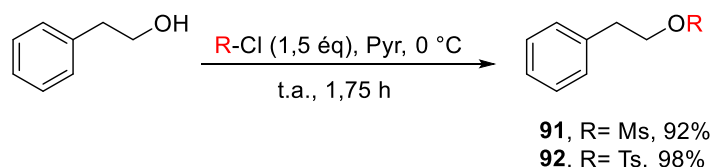


Schéma 53 : Synthèse des mésylate **91** et tosylate **92** du phényléthanol.

La procédure a ensuite été adaptée avec l'utilisation de l'anhydride triflique pour former le triflate **93**, tandis que le nosylate **94** a été obtenu par assistance basique de la triéthylamine en adaptant les conditions de Pale *et al.* (Schéma 54).⁹⁶ En revanche, nous n'avons pas été en mesure de synthétiser le dérivé nonaflate du phényléthanol (à partir du précurseur fluoré, Nf-F) que ce soit avec la pyridine ou la triéthylamine.

⁹⁴ Brown, H. C.; Gupta, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5249–5255.

⁹⁵ Liu, Y.; Xu, Y.; Jung, S.; Chae, J. *Synlett* **2012**, *23*, 2692–2698.

⁹⁶ Cheval, N. P.; Dikova, A.; Blanc, A.; Weibel, J.-M.; Pale, P. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 8765–8768.

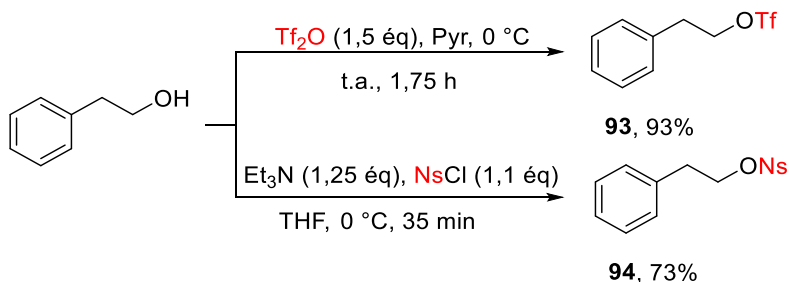


Schéma 54 : Synthèse des triflate **93** et nosylate **94** du phényléthanol.

Une fois les électrophiles **91** à **94** obtenus, nous nous sommes intéressés à la réduction de Birch alkylante.

II.4 Etude de la réduction de Birch alkylante de la DWM monoprotégée **25** :

La réaction de Birch, de par l'utilisation d'ammoniac gazeux et la sensibilité de l'énolate lithié formé *in situ* vis-à-vis de l'humidité, se révèle être une réaction sensible et délicate à mettre en œuvre. Il a donc été nécessaire de mettre au point le montage et prendre en main la réaction. Pour cela, nous nous sommes appuyés sur les indications détaillées par l'équipe de Smith III⁹⁷ ainsi que du site web de Findlay⁹⁸ qui explique la mise en œuvre d'une telle réaction. Afin de valider le montage et le mode opératoire, nous avons effectué une réaction test de méthylation en position C(9) avec de l'iodométhane d'après les conditions de Watt *et al.* (Schéma 55).⁹⁹ La procédure détaillée est présentée en partie expérimentale.

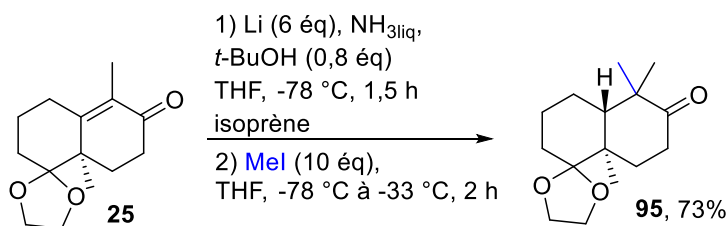


Schéma 55 : Méthylation de la position C(9) d'après les conditions de Watt *et al.*

II.4.1 Essais de réduction de Birch alkylante de l'énone **25** avec les électrophiles **91** à **93** :

Forts du résultat précédent, nous avons ensuite pu débiter l'optimisation de la réduction de Birch alkylante entre l'énone **25** et les différents électrophiles **91** à **94** (Tableau 2).

⁹⁷ Smith, A. B.; Kürti, L.; Davulcu, A. H.; Cho, Y. S. *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 19–24.

⁹⁸ Findlay, B. 5 mars **2013**, https://chemtips.wordpress.com/2013/03/05/birch_reduction/#Tip4

⁹⁹ Snitman, D. L.; Tsai, M.-Y.; Watt, D. S. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2838–2842

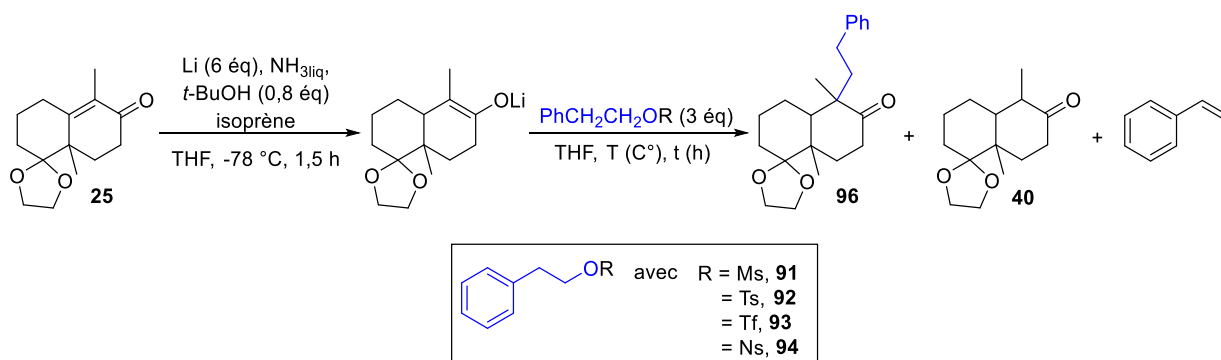


Tableau 2 : Essais de réaction de Birch alkylante de **25** avec des dérivés du phényléthanol **91** à **93**.

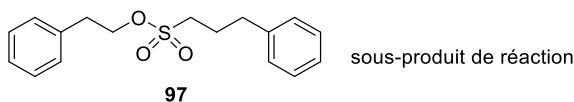
Entrée	R	Température, temps	Produits 96 / 40 / autres
1	Ms, 91	-78 °C, 3 h	0 % / 95% / Impureté A
2	Ts, 92	-78 °C, 3 h	0 % / 95%
3	Ns, 94	-78 °C, 3 h	0 % / 95%
4	Ms, 91	-78 °C, 1 h puis -33 °C, 1 h	0 % / 95%
5	Ts, 92	-78 °C, 1 h Puis -33 °C, 1 h	0 % / 95%
6	Ns, 94	-78 °C, 1 h, Puis -33 °C, 1,5 h, Puis t.a., 18 h	0 % / 11 % / 98 , 11%
7	Tf, 93	-78 °C, 2 h, Puis -33 °C, 1,5 h, Puis t.a., 18 h	0 % / 95 % Dégradation de PhCH ₂ CH ₂ OTf dans le THF
8	Ns, 94	Evaporation de NH ₃ puis Addition de l'électrophile à -78 °C puis t.a., 14,5 h.	0 % / 0 % / traces de 98 Sous-produits aromatiques non- identifiés

Le premier essai a été effectué avec le mésylate **91** qui a été ajouté après hydrolyse de la solution d'électrons par de l'isoprène, dans le mélange énolate lithié, THF et ammoniac à -78 °C, puis qui a été agité 3 h à cette température (Tableau 2, entrée 1). Il est à noter que le *tert*-butanol est introduit en quantité substoechiométrique afin d'éviter tout risque de protonation de l'énolate lithié.¹⁰⁰ La réduction de l'énone s'est avérée quantitative. Cependant, aucun produit d'alkylation **96** n'a été obtenu, tandis que du styrène et de l'électrophile (en excès) ont été observés. Le styrène atteste de la prédominance du caractère basique de l'énolate lithié plutôt que de son caractère nucléophile par rapport à l'électrophile.

Il est à noter que d'autres réactions secondaires ont lieu puisque cet essai a également permis d'isoler et de caractériser le sous-produit **97**. Celui-ci semble être issu d'une déprotonation du méthyle du mésylate **91**, puis de la substitution nucléophile de ce dérivé lithié sur une seconde molécule **91**. Cette réaction tend à rappeler ce qu'a développé l'équipe de Prakash par déprotonation d'un CHF₂ (Schéma 56).¹⁰¹

¹⁰⁰ Stork, G.; D'Angelo, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7114–7116.

¹⁰¹ Prakash, G. K. S.; Ni, C.; Wang, F.; Hu, J.; Olah, G. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2559–2563.



Prakash et al. :

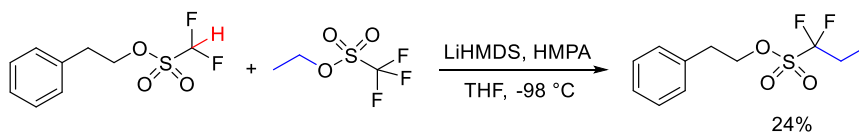


Schéma 56 : Sous-produit de réaction **97** et analogie avec les travaux de Prakash et al.

Afin de pallier au problème d'élimination, nous avons changé d'électrophile et choisi le tosylate **92**, puis le nosylate **94** dans les mêmes conditions réactionnelles (Tableau 2, entrée 2 et 3). Là encore, le produit d'alkylation **96** n'a pas été obtenu. De par la mise en œuvre de la réaction dans l'ammoniac, il n'a malheureusement pas été possible de prélever une partie du milieu réactionnel pour suivre son avancée et éventuellement adapter les conditions (température, temps) au cours de la réaction. Les réactions avec le mésylate **91** et le tosylate **92** ont néanmoins été réalisées en augmentant la température du milieu réactionnel de -78 °C à -33 °C (reflux de l'ammoniac), mais ces essais n'ont pas été plus concluants (Tableau 2, entrées 4 et 5). Dans le cas du nosylate **94** nous avons de nouveau modifié les conditions réactionnelles et après 1 h à -78 °C et 1 h à -33 °C nous avons laissé le milieu réactionnel remonter à température ambiante pour la nuit avec évaporation concomitante de l'ammoniac (Tableau 2, entrée 6). Pour cet essai, une dégradation du squelette de la dicétone de Wieland-Miescher est observée puisqu'un composé collant et insoluble dans l'éther est obtenu après traitement et que seul 11% de l'énolate protoné **40** est récupéré après purification sur gel de silice. Cependant, un nouveau produit a été isolé avec un rendement de 11% également ; il s'agit de l'alcool **98** (Figure 16).

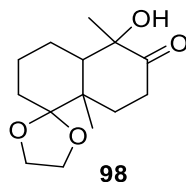


Figure 16 : Sous-produit de réaction **98**.

Les mêmes conditions réactionnelles ont été ensuite appliquées au cas du triflate **93**. Cependant, cet électrophile est très instable et s'est dégradé en solution dans le THF juste avant son addition sur l'énolate lithié. Seuls la cétone **40** et des produits de dégradation ont pu être récupérés après purification (Tableau 2, entrée 7). Enfin, afin de pouvoir étudier l'influence de l'ammoniac et donc de la polarité du milieu, mais aussi de la température de réaction, l'ammoniac a été évaporé après piégeage de la solution d'électrons par l'isoprène. Pour cela, le montage réactionnel a été relié à une pompe à membrane précédé d'un piège à -200 °C , puis le vide a été remplacé par de l'argon. La réaction a de nouveau été refroidie à -78 °C , le nosylate **94** en solution dans le THF a été ajouté, puis la réaction a été agitée une nuit en laissant remonter la température à l'ambiante. Une fois encore de la dégradation a été observée par la présence de composés rouges foncés insolubles dans l'éther d'extraction. Après purification du brut réactionnel, seules des traces de l'alcool **98** ont été isolées en présence du nosylate **94** résiduel, et de produits de dégradation de l'électrophile.

Plusieurs conditions réactionnelles (température, temps) ont donc été testées lors de la réduction alkylante de Birch. Le composé attendu **96** n'a cependant jamais été obtenu. La DWM monoprotégée **25** a été majoritairement converti en produit de réduction **40**. Il apparaît que l'énolate lithié agit en tant que base plutôt qu'en tant que nucléophile.

Comme dans le cas des dérivés halogénés,⁹¹ l'élimination est prédominante Vs l'alkylation malgré les différents groupements partants testés. Il est important de noter que les dérivés sulfonates sont des groupements partants plus durs que les halogènes et qu'une O-alkylation aurait pu être envisagée mais elle n'a jamais été observée. La nucléophilie et la basicité de l'énolate lithié peuvent parfois être modulés en utilisant des sels additifs de type HMPA, en changeant le solvant de réaction ou en changeant le contre ion de l'énolate (transmétallation avec du zinc, du bore, ou du titane par exemple). Cependant les nombreux essais infructueux de Snapper^{91b,c} sur ce substrat avec un électrophile sujet à une élimination en conditions de Birch nous laisse à penser que la réactivité de ces espèces est difficilement modulable (Schéma 57).

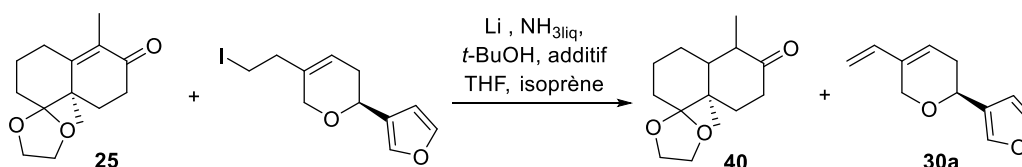


Schéma 57 : Essai d'alkylation infructueuse de **25** par Snapper et al.

Aussi, devant le peu de succès avec ces électrophiles, nous avons voulu les modifier de manière à bloquer la position benzylique et éviter tout risque d'élimination. Pour cela nous avons choisi d'utiliser la 2-bromoacétophénone **99** et la 2-iodoacétophénone **100** (Figure 17).

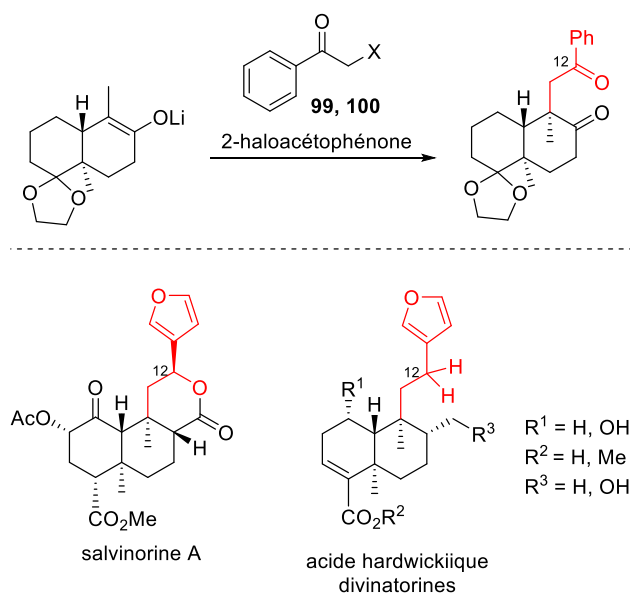


Figure 17 : Salvinorine A, acide hardwickiique et divinatorines.

En effet, cela devrait également augmenter la réactivité de l'électrophile vis-à-vis de l'énolate lithié¹⁰² et être un élément structural intéressant de par ses multiples possibilités de dérivatisation. En effet, l'alcool secondaire en position 12 issu de la réduction de la cétone du produit d'alkylation serait intéressant pour la synthèse d'un troisième cycle, sous forme de lactone par exemple, présent chez de nombreux analogues de la salvinorine A.¹⁰³

¹⁰² (a) Hagiwara, H.; Suka, Y.; Nojima, T.; Hoshi, T.; Suzuki, T. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4820–4825.

(b) Oshida, M.; Ono, M.; Nakazaki, A.; Kobayashi, S. *Heterocycles*, **2010**, *80*, 313-328.

(c) Sharma, A. S.; Gayen, A. K. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4581–4592.

¹⁰³ (a) Nozawa, M.; Suka, Y.; Hoshi, T.; Suzuki, T.; Hagiwara, H. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1365–1368.

(b) Hagiwara, H.; Suka, Y.; Nojima, T.; Hoshi, T.; Suzuki, T. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4820–4825.

D'autre part, une réduction totale du carbonyle en position 12 permettrait d'accéder à la chaîne alkyle précédemment voulue et de synthétiser des analogues de l'acide hardwickiique ou des divinatorines par exemple.¹⁰⁴

II.4.2 Essais de réduction de Birch alkylante de l'énone **25** avec les électrophiles **99** et **100** :

Nous avons tout d'abord réalisé la synthèse de la 2-iodoacétophénone **100** facilement dérivée de la 2-bromoacétophénone **99** par substitution nucléophile (Schéma 58).¹⁰⁵

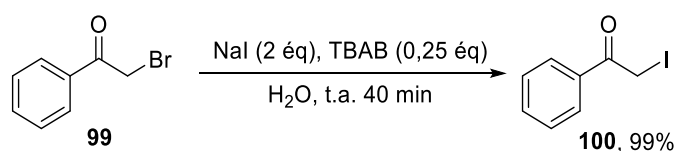


Schéma 58 : Synthèse de la 2-iodoacétophénone **100** d'après les conditions de Sayyahi et al.

Ces électrophiles en main, des essais de couplage avec l'énolate lithié issu de **25** ont été réalisés et sont présentés dans le tableau suivant (Tableau 3).

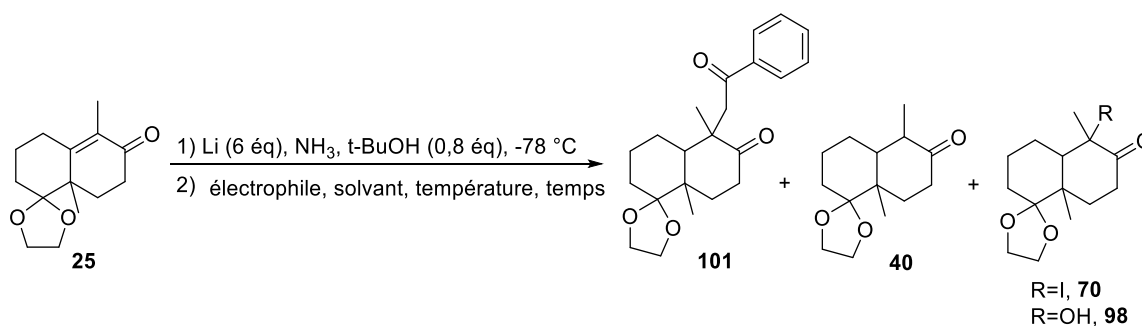


Tableau 3 : Essais d'alkylation ou d'iodation de l'énolate lithié issu de **25** par réduction de Birch par différents électrophiles.

Entrée	Electrophile (éq)	Solvant	T°, temps	Rendements isolés (%)			
				101	40	70	98
1	2-Bromoacétophénone 99 (3)	NH ₃ /THF	-78 °C, 1.5 h Syst. ouvert -78 °C à t.a. 1 nuit	0	98	-	0
2	2-Bromoacétophénone 99 (3)	THF	-78 °C à t.a. 17 h	0	97	-	0
3	2-Iodoacétophénone 100 (3)	NH ₃ /THF	-78 °C, 1 h, -33 °C (reflux) 1 h	0	21	47	6
4	2-Iodoacétophénone 100 (1,2)			0	52	18	0
5	2-Iodoacétophénone 100 (2)			0	38	26	0
6	2-Iodoacétophénone 100 (5)			0	92	0	7
7	2-Iodoacétophénone 100 (3)	THF		0	76	13	0
8	I ₂ (1.2)	NH ₃ /THF	-78 °C, 1 h, -33 °C, 1 h	-	95	0	0
9	NIS (1.2)	NH ₃ /THF	-78 °C, 1 h, -33 °C (reflux) 1 h	-	97	0	0

La 2-bromo-acétophénone **99** a dans un premier temps été ajoutée à l'énolate lithié issu de **25** en présence d'ammoniac.

¹⁰⁴ Bigham, A. K.; Munro, T. A.; Rizzacasa, M. A.; Robins-Browne, R. M. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1242–1244.

¹⁰⁵ Sayyahi, S.; Saghanezhad, *J. Chinese Chem. Lett.* **2011**, *22*, 300–302.

La réaction a été agitée à -78 °C pendant 1 h 30 puis a été laissée remonter à température ambiante pendant la nuit avec évaporation concomitante de l'ammoniac (Tableau 3, entrée 1). Cependant, seule la cétone **40** a été obtenue.

L'addition de l'électrophile a ensuite été réalisée à -78 °C après évaporation de l'ammoniac et la réaction a été agitée 2 h à -78 °C puis 15 h à température ambiante, mais cette fois encore seul le produit de protonation de l'énolate **40** a été obtenu (Tableau 3, entrée 2). Afin d'augmenter les chances d'alkylation nous avons remplacé le brome de l'électrophile par un iode qui est un meilleur groupement partant.

De la même façon, la 2-iodoacétophénone **100** a été additionnée sur l'énolate lithié à -78 °C dans le mélange NH₃/THF et agité à cette température pendant 1 h puis au reflux de l'ammoniac pendant 1 h. A notre grande surprise, le produit majoritairement formé n'est pas le produit attendu mais le produit **70** iodé en position 9 avec un rendement isolé de 47% sous forme d'un seul diastéréomère, ce qui montre un bon stéréocontrôle pendant la C-fonctionnalisation (Tableau 3, entrée 3). Il est cependant important de noter que le composé est peu stable sur colonne de silice ; son rendement isolé en est impacté malgré une conversion quasi-totale.

Quatre autres sous-produits de réaction ont pu être isolés après purification sur gel de silice (Figure 18) :

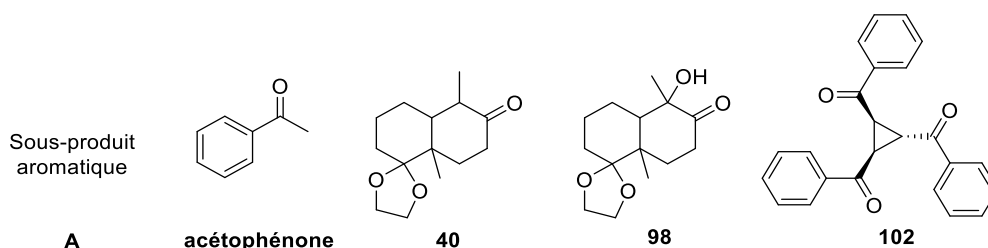


Figure 18 : Sous-produits de réaction dans le cas de l'utilisation de la 2-iodoacétophénone **100**.

- l'acétophénone, qui pourrait dériver d'une attaque nucléophile de l'énolate lithié issu de **25** sur l'iode de la 2-iodoacétophénone **100** menant à la formation de l' α -iodocétone **70** et à l'énolate de l'acétophénone, qui est ensuite protoné lors de l'hydrolyse de la réaction, ou bien d'un mécanisme de type radicalaire.
- Un sous-produit aromatique **A** apolaire cristallin blanc, instable à l'air et à température ambiante qui n'a pas encore été identifié à ce jour malgré une cristallisation sous forme de monocristaux mais dont la structure RX proposée par le service de cristallographie ne correspond pas aux spectres RMN ¹H et ¹³C.
- Et enfin, l'alcool tertiaire **98** (7-10% de rendement isolé) ainsi que la cétone **40** (16-21%) qui semblent être des produits de dégradation du dérivé iodé **70** car non-visibles sur le spectre RMN du produit brut.

Compte-tenu du potentiel synthétique et afin de mieux comprendre cette réactivité inattendue observée avec la 2-iodoacétophénone, nous avons modifié certains paramètres de la réaction. Lorsque la réaction a été effectuée avec une quantité quasi stoechiométrique de 2-iodoacétophénone **100** (1.2 éq), le rendement chute drastiquement en passant de 47% à 18% (Tableau 3, entrée 4), tandis qu'avec 2 équivalents le produit **70** est obtenu avec un rendement de 26% (Tableau 3, entrée 5).

Par contre, une augmentation à 5 équivalents permet de former une faible quantité de **70** qu'il est impossible d'isoler sans dégradation (Tableau 3, entrée 6). En revanche, un important précipité blanc a été observé lors des extractions à l'éther.

Ce composé représentant une quantité non négligeable, il a été isolé. Il s'avère que c'est le cyclopropane **102** qui n'avait été détecté que sous forme de traces lors des précédents essais. Ce sous-produit pourrait être formé par addition de l'énolate de la 2-iodoacétophénone sur une seconde molécule afin de former du *trans*-1,2-dibenzoyl-éthylène. Celui-ci pourrait ensuite réagir avec un troisième équivalent d'énolate de la 2-iodoacétophénone **100** par addition de Michael, puis cycloaddition/élimination pour former le cyclopropane **102** (Schéma 59).¹⁰⁶

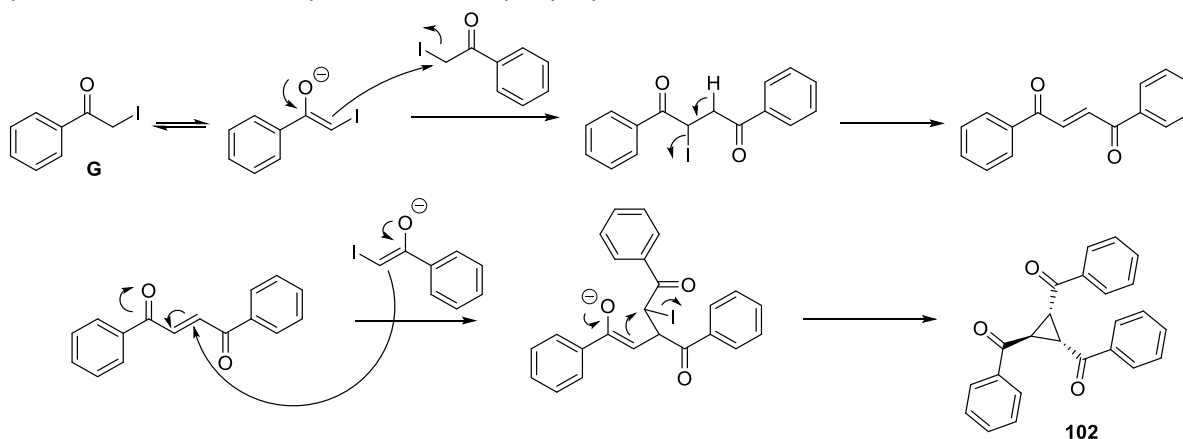


Schéma 59 : Possible mécanisme de formation du cyclopropane **102**.

Les électrons en solution ayant été hydrolysés au préalable de l'addition de l'électrophile, nous supposons que le mécanisme de formation de **102** présenté ci-dessus est plutôt de caractère ionique. Il est à noter les travaux d'Antonchick reportant la formation de **102** à partir de la 2-iodoacétophénone de façon radicalaire.¹⁰⁷

Afin d'étudier l'effet de la polarité du milieu réactionnel, l'électrophile **100** (3 éq) a ensuite été additionné à l'énolate lithié après évaporation préalable de l'ammoniac (Tableau 3, entrée 7). L' α -iodocétone **70** s'avère être le composé minoritaire de la réaction (13%) ; le produit majoritaire étant l'énone réduite **40** et de nombreux nouveaux sous-produits aromatiques ont pu être observés.

Ces essais ne nous ont pas permis d'obtenir le produit d'alkylation **101** désiré. En revanche, l'obtention de l' α -iodocétone **70** nous a paru très intéressante ; nous avons alors voulu pousser les investigations afin de connaître l'origine de sa formation.

D'après notre étude, l'ammoniac ainsi que la quantité d'électrophile semblent être des facteurs clés de la réaction. Nous avons ensuite souhaité savoir s'il s'agissait d'un mécanisme ionique ou radicalaire et nous avons testé d'autres agents d'iodation plus courants tels que l'iode moléculaire (I_2) ou le *N*-iodosuccinimide (NIS). En testant ces deux électrophiles dans les mêmes conditions réactionnelles (NH_3/THF) que l'essai en présence de la 2-iodoacétophénone **100**, aucune trace du produit **70** n'a été observée (Tableau 3, entrées 7 et 8).

¹⁰⁶ (a) Saba, A. *J. Chem. Res., Synop.* **1990**, 288–289.

(b) Saba, A. *Gazz. Chim. Ital.* **1991**, *121*, 55–56.

(c) Reddy, B. D.; Subramanyam, V. M.; Padmavathi, V. *Org. Prep. Proced. Int.* **1988**, *20*, 83–86.

¹⁰⁷ (a) Manna, S.; Antonchick, A. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 5290–5293.

(b) Zhang, J.-J.; Schuster, G. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7149–7155.

Ce composé n'ayant jamais été décrit dans la littérature, et afin d'en confirmer sa structure et la configuration absolue du centre stéréogène C(9), nous avons préparé des mono-cristaux dans un mélange acétate d'éthyle/pentane/dichlorométhane.

Nous avons ainsi obtenu un cliché de diffraction des rayons X qui a tout d'abord permis de confirmer sa structure et de corroborer la configuration relative des groupements méthyles avec ceux de la spectroscopie par résonance magnétique bidimensionnelle (NOE) (Figure 19).



Figure 19 : structure cristalline de l' α -iodocétone racémique **70** obtenue par diffraction des rayons X.

Ainsi, nous avons été très surpris par la configuration relative des centres stéréogènes en position 5 et 9, car comme présenté précédemment, les deux méthyles sont généralement en *cis* l'un par rapport à l'autre. En effet, pour toutes les structures avoisinantes connues dans la littérature, en réduction de Birch alkylante, le méthyle angulaire en position 5 dirige l'attaque vers la face la moins encombrée afin de limiter une interaction 1,3-diaxiale défavorable. Cependant, la structure cristalline nous indique l'inverse : les deux méthyles sont en positions *trans*. Il est important de rappeler qu'un seul diastéréomère est formé lors de la réaction.

Dans la suite de ce paragraphe, nous envisageons de donner un début d'explication quant à l'origine de la formation du dérivé iodé **70**. La structure de la 2-iodoacétophénone et sa réactivité fait écho à l'iodure de phényléthynyle qui est un agent d'iodation électrophile connu.¹⁰⁸ En effet, son caractère acide de Lewis a été démontré de par sa faculté à interagir avec des bases de Lewis telles que le DMSO ou l'ammoniac.¹⁰⁹ Ainsi, le doublet non-liant de l'ammoniac serait impliqué dans l'orbitale σ^* de la liaison C-I, ceci étant possible de par le caractère polarisable de la triple liaison C-C (Schéma 60).¹¹⁰

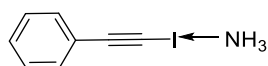


Schéma 60 : Coordination et activation du iodure de phényléthynyle par l'ammoniac.

Ce caractère polarisable pourrait également être attribué à la 2-iodoacétophénone **100** comme cela a été démontré pour les ylures de phénacyl sulfonium.¹¹¹ Enfin, ce type de réactivité « acide de Lewis » a déjà été postulé par Israel *et al.*¹¹² en 1981, pour expliquer la réduction de la 2-iodoacétophénone **100** par un thiol (Schéma 61).

¹⁰⁸ (a) Zeng, Y.; Zhang, L.; Zhao, Y.; Ni, C.; Zhao, J.; Hu, J. *J. Am. Soc. Chem.* **2013**, *135*, 2955–2958.

(b) Zeng, Y.; Hu, J. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 856–859.

¹⁰⁹ (a) Laurence, C.; Queignec-Cabanetos, M.; Dziembowska, T.; Queignec, R.; Wojtkowiak, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2567–2573.

(b) Rege, P. D.; Malkina, O. L.; Goroff, N. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 370–371.

¹¹⁰ Moss, W. N.; Goroff, N. S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 802–808.

¹¹¹ Zhang, J.-J.; Schuster, G. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7149–7155.

¹¹² Seshadri, R.; Pegg, W. J.; Israel, M. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2596–2598.

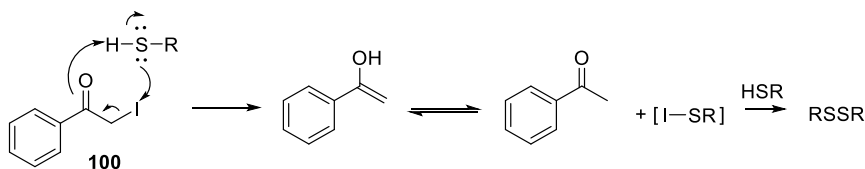


Schéma 61 : Déhalogénéation de la 2-iodoacétophénone d'après Israel et al.

Dans notre cas, l'énolate lithié effectuerait alors une attaque nucléophile sur l'iode avec départ de l'énolate de l'acétophénone, qui une fois protoné forme l'acétophénone retrouvée dans le brut réactionnel (Schéma 62).

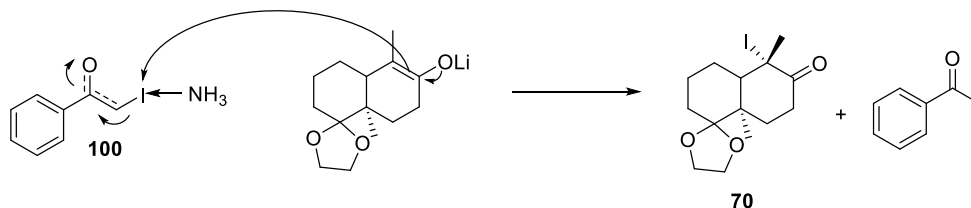


Schéma 62 : Mécanisme possible pour la formation de l' α -iodocétone **70**.

Il serait intéressant d'essayer de mettre l'iodure de phényléthynyle en présence de notre énolate lithié issu de **25** pour comparer la réactivité du iodure de phényléthynyle et la 2-iodoacétophénone **100**. Cela pourrait nous donner des précisions sur le mécanisme mis en jeu. Il serait également intéressant d'étudier la réactivité de notre électrophile dans des conditions d'iodation électrophiles décrites avec l'iodure de phényléthynyle. En effet, cela pourrait confirmer le mécanisme réactionnel et représenterait la découverte d'un nouveau réactif d'iodation. L'utilisation de la 2-iodoacétophénone facilement accessible (40 min, t.a., pas de purification), permettrait d'éviter la synthèse du iodure de phényléthynyle qui s'effectue à reflux pendant 6 h.¹¹³

Afin d'écartier l'hypothèse d'un mécanisme radicalaire, un autre essai d'iodation de **25** avec la 2-iodoacétophénone **100** (3 éq), en présence d'un piège à radicaux de type TEMPO a été envisagé, mais les conditions réactionnelles particulières (ammoniac) nous en ont dissuadés.

L'utilisation des 2-haloacétophénones **99** et **100** n'ont pas permis d'obtenir le produit d'alkylation désiré **101**. En revanche, lors de l'utilisation de la 2-iodoacétophénone **100**, nous avons été agréablement surpris de former l' α -iodocétone **70** avec une très bonne conversion et un rendement isolé de 47% (Schéma 63).

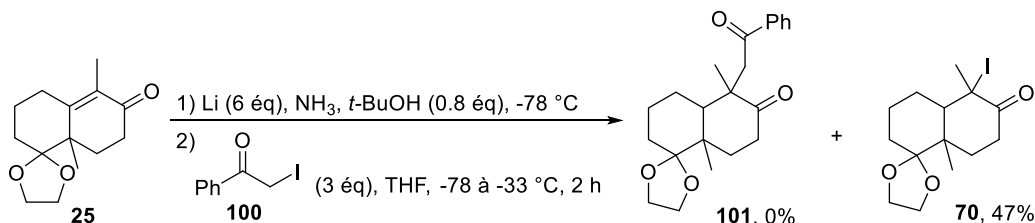


Schéma 63 : Synthèse de l' α -iodocétone **70** à partir de **25**.

Un structure cristalline du composé a pu être obtenue par diffraction des rayons X et confirme la configuration inhabituelle *trans* des deux méthyles en positions 5 et 9. Un début de proposition de mécanisme de formation de **70** a été présenté mais celui-ci reste à être élucidé.

¹¹³ Meng, L.; Cai, P.; Guo, Q.; Xue, S. *Synth. Comm.* **2008**, *38*, 225–231.

III. Conclusion :

L'objectif de cette stratégie était d'introduire en une étape la chaîne éthyl-3-furyle par réduction de Birch alkylante de l'énone **25** avec des électrophiles de type 3-furyl-CH₂-CH₂-X et de compléter des travaux préliminaires mis en œuvre lors d'une précédente thèse.^{39a}

La dicétone de Wieland-Miescher C(9)-méthylée monoprotégée **25** a pu être synthétisée en 3 étapes de manière racémique et énantio pure (99% ee) avec respectivement 79% et 63% de rendement (Schéma 64). Nous avons préparé des électrophiles modèles facilement accessibles dérivés du phényléthanol, les mésylates, tosylates, triflates et nosylates **91** à **94** avec de bons rendements (73 à 98%).

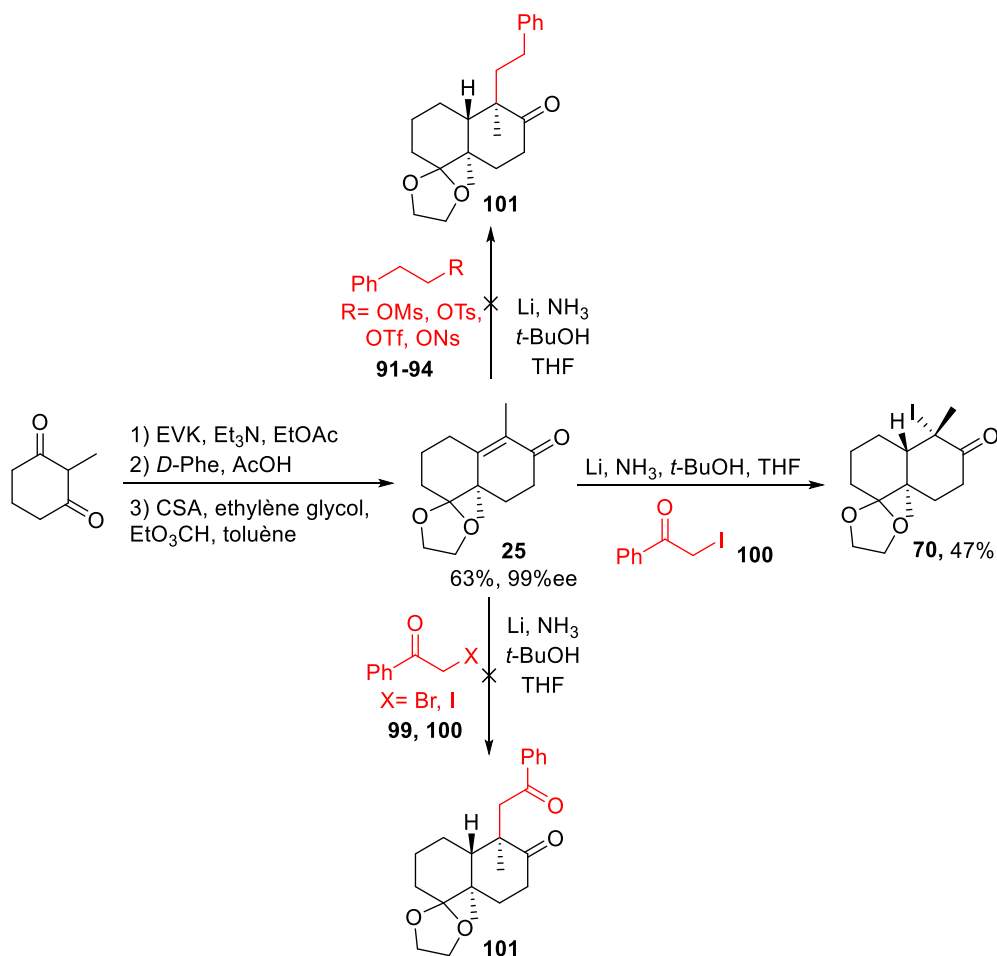


Schéma 64 : Schéma de conclusion sur l'introduction diastéréosélective de la chaîne éthyl-3-furyle via la stratégie « réduction de Birch alkylante ».

L'étude de la réduction de Birch alkylante de **25** avec les électrophiles **91** à **94** n'a pas conduit au produit d'alkylation **101**, bien que la formation de l'énolate lithié ait toujours été quantitative. Ce dernier semble cependant réagir de manière basique par l'élimination du groupement partant de l'électrophile et formation du styrène, plutôt que de façon nucléophile.

Afin de remédier à ce problème, nous avons changé d'électrophiles et choisi deux 2-haloacétophénone présentant l'avantage de la présence d'un carbonyle en position benzylique, évitant tout risque d'élimination. Les essais de réduction de Birch alkylante de **25** menés avec la 2-bromoacétophénone **99** et la 2-iodoacétophénone **100** n'ont pas permis de former le produit d'alkylation **101**.

En revanche, nous avons été agréablement surpris d'observer l'iodation de l'énolate lithié conduisant à l' α -iodocétone **70** avec une conversion quasi-totale et un rendement isolé de 47% sous la forme d'un seul diastéréomère. Bien que la configuration relative *trans* des méthyles soit surprenante, la stéréosélectivité de l'introduction de groupements en C(9) sur l'énone **25** dans les conditions de Birch est totale. Le mécanisme réactionnel n'a pas été confirmé mais il pourrait s'agir de l'activation de **100** par l'ammoniac et attaque de l'énolate lithié sur l'iode, et formation de l'acétophénone, dont la présence est observée dans le brut réactionnel.

Une plus longue investigation de cette réaction devra être effectuée, notamment en effectuant des essais avec l'iodure de phényléthyne.

L'accès à l' α -iodocétone **70** est très intéressant et ouvre la voie à de nouvelles perspectives et stratégies de synthèse. Il est alors envisageable d'introduire la chaîne éthyl-3-furyle par réactions de couplage de type radicalaires, photochimiques, ou métallo-catalysés. La réactivité de ce composé et les différents essais de couplage ont donc été étudiés dans le cadre de cette thèse et seront présentés dans le chapitre suivant.

Chapitre 2 :

Introduction diastéréosélective de la chaîne éthyl-3-furyle *via* des stratégies de couplages métallo-catalysés et radicalaires.

Ce chapitre est dédié aux diverses stratégies d'introduction diastéréosélective d'une chaîne éthyl-3-furyle en position C(9) de la DWM **25** par couplages métallo-catalysés, ou radicalaires. Les substrats **70**, **71** et l'énolate résultent d'une réduction de Birch de **25**. Bien que ces stratégies soient légèrement plus longues (une étape supplémentaire par rapport à la stratégie « réduction de Birch alkylante » précédemment présentée) elles restent à fort potentiel, et ont été conçues et testées lors de ce travail de doctorat. Le chapitre se divise en 3 parties (Schéma 65) :

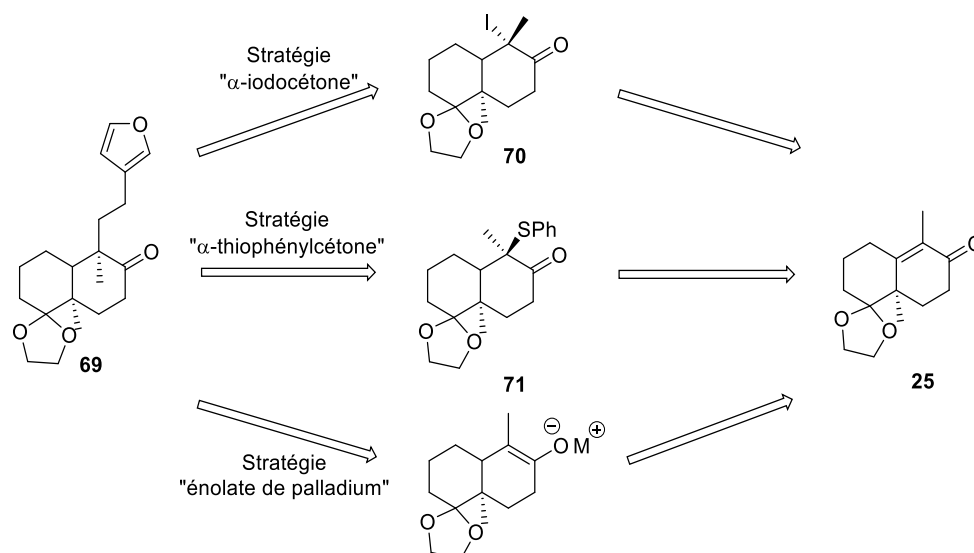


Schéma 65 : Stratégies de couplages métallo-catalysés ou radicalaires.

- la première partie concernera les couplages métallo-catalysés et radicalaires effectués à partir de l'α-iodocétone **70** obtenue par réduction de Birch et iodation : stratégie « α-iodocétone »,
- la seconde partie concernera la synthèse de l'α-thiophénylcétone **71** par réduction de Birch et thiolation, la synthèse du partenaire de couplage, un vinyl buténolide ainsi que les essais de couplages des deux partenaires catalysés au cuivre : stratégie « α-thiophénylcétone »
- enfin, la troisième partie portera sur les couplages métallo-catalysés par transmétallation au palladium de l'énolate lithié obtenu par réduction de Birch : stratégie « énolate de palladium ».

I. Introduction diastéréosélective de la chaîne éthyl-3-furyle via des couplages métallo-catalysés et radicalaires sur l'α-iodocétone **70** : stratégie « α-iodocétone » :

La stratégie « réduction de Birch alkylante » décrite dans le chapitre précédent n'a pas permis d'introduire la chaîne éthyl-3-furyle en position 9 sur la DWM **25**. En revanche, un intermédiaire intéressant, l'α-iodocétone **70** a été obtenu diastéréosélectivement par réaction de l'énolate lithié généré par réduction de Birch de la DWM **25** sur la 2-iodoacétophénone **100** avec un rendement de 47% (Schéma 66).

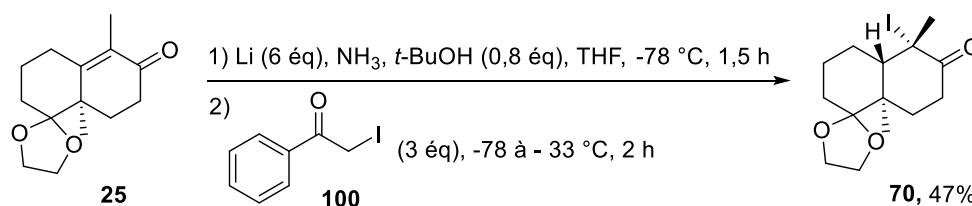


Schéma 66 : Formation de l'α-iodocétone **70** par réduction de Birch et iodation de **25**.

Compte tenu de son fort potentiel en tant qu'intermédiaire de synthèse, nous avons souhaité le synthétiser de manière plus efficace. Après un examen de la littérature, nous avons choisi d'utiliser une méthode simple et rapide pour générer un iodure tertiaire en α d'une cétone à partir de l'éther d'énol silylé correspondant.¹¹⁴

I.1 Préparation de l' α -iodocétone **70** à partir de l'éther d'énol silylé **60** :

Le dérivé iodé pouvant être obtenu à partir du composé silylé **60**, il convient tout d'abord de porter notre attention sur la synthèse de ce dernier. A noter que **60** sera également un intermédiaire important pour la stratégie « aldolisation de Mukaiyama » présentée dans le chapitre 3.

L'éther d'énol silylé **60** peut être obtenu par silylation *in situ* de l'énolate lithié généré lors de la réduction de Birch de la DWM **25**. Nous nous sommes pour cela inspirés des procédures de Stork¹¹⁵ et Smith¹¹⁶. La réaction est mise en œuvre de la même façon que pour les réductions de Birch classiques jusqu'à l'hydrolyse de la solution d'électrons par l'isoprène. Il apparaît ensuite une étape cruciale qui est l'évaporation complète de l'ammoniac avant l'ajout de l'électrophile silylé. En effet, la moindre trace d'ammoniac empêche le piégeage quantitatif de l'énolate lithié par le TMSCl (Schéma 67).

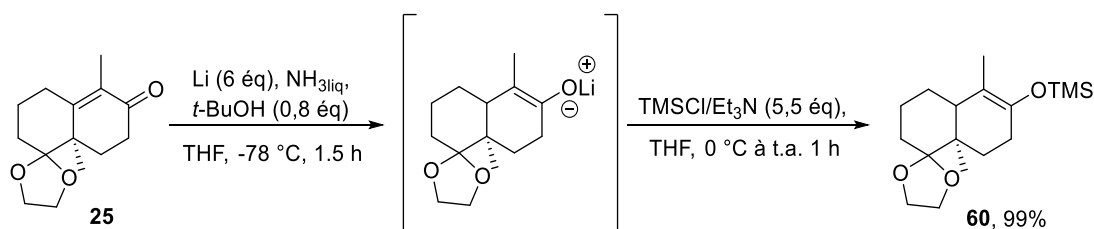


Schéma 67 : Formation de l'éther d'énol silylé **60**.

Nous avons dans un premier temps reproduit la procédure très détaillée de Smith *et al.* mais nous avons fait face à de nombreux problèmes. Il est en effet indiqué d'ouvrir le système à température ambiante sous flux permanent d'argon. L'ammoniac s'évaporant est ensuite neutralisé à la sortie du système dans un piège contenant une solution diluée d'acide chlorhydrique. La réaction acido-basique de l'ammoniac au contact de l'acide forme le chlorure d'ammonium NH₄Cl sous forme de volutes blanches. Ce piège permet ainsi de neutraliser l'ammoniac et de savoir à quel moment l'évaporation est complète, à savoir, lorsque le NH₄Cl n'est plus formé et que les volutes blanches disparaissent. Cependant, cela engendre une grande consommation d'argon puisque l'évaporation doit se faire sous flux continu afin d'éviter l'introduction d'air humide dans le milieu, sous peine de protoner l'énolate lithié. Enfin, le piège avec HCl doit être renouvelé régulièrement sous peine d'un tarissement de HCl ou d'un blocage du flux par l'accumulation de NH₄Cl. Nous avons donc finalement adopté la procédure de Stork en évaporant l'ammoniac en connectant le montage à une pompe à membrane précédée d'un piège plongeant dans l'azote liquide et en diminuant la pression graduellement. L'ammoniac est considéré comme totalement évaporé seulement lorsque le milieu réactionnel forme une épaisse suspension, voire un solide beige correspondant à l'énolate lithié et aux divers sels de lithium (Figure 20).

¹¹⁴ Carson, C. A.; Kerr, M. A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 777–779.

¹¹⁵ Stork, G.; Singh, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 6181–6182.

¹¹⁶ Smith, A. B.; Kürti, L.; Davulcu, A. H.; Cho, Y. S. *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 19–24.



Figure 20 : Système d'évaporation de l'ammoniac grâce à une pompe et un piège d'azote liquide (à gauche). Enolate lithié et sels de réaction après évaporation totale de l'ammoniac (à droite).

Celui-ci est alors de nouveau mis en suspension dans le THF anhydre à température ambiante puis refroidi à 0 °C et, un mélange de TMSCl/TEA en solution dans le THF est rapidement ajouté. Les procédures de Stork et Smith, indiquent la formation d'un solide blanc lors la mise en solution du TMSCl et de la TEA dans le THF. Il correspond au sel d'ammonium de la triéthylamine, et ce, même si le TMSCl et la TEA sont fraîchement distillés. Il doit, d'après ces procédures, être impérativement éliminé par centrifugation avant que le mélange ne soit ajouté à l'énolate lithié. Cependant, ne possédant pas de moyen de centrifugation sous atmosphère inerte au laboratoire, nous avons dans un premier temps laisser décanter la solution mais sans grand succès puisque la suspension est stable et que la décantation n'a pas lieu (même après plus de 2 h). Finalement, l'ajout du mélange TMSCl/TEA/ $\text{Et}_3\text{NH}^+\text{Cl}^-$ dans le THF sans filtration préalable permet sans aucun problème de piéger quantitativement l'énolate lithié sous forme d'éther d'énol silylé **60** (Schéma 67). Après un work-up classique, **60** est isolé et caractérisé. Ce composé est relativement stable et peut être stocké plusieurs mois au réfrigérateur sous atmosphère d'argon, mais ne peut pas être purifié sur gel de silice. La réaction peut être conduite à l'échelle multigramme sans problème de reproductibilité.

Une fois l'éther d'énol silylé **60** énantiopur entre nos mains, nous avons pu adapter les conditions réactionnelles décrites par Kerr et Carson,¹¹⁷ nous permettant de synthétiser de l' α -iodocétone **70** avec un rendement de 94% (Schéma 68).

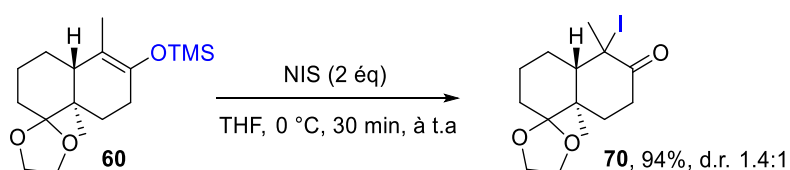


Schéma 68 : Iodation de l'éther d'énol silylé **60** pour former l' α -iodocétone **70**.

Dans ces conditions, le composé **70** est obtenu sous la forme d'un mélange de deux diastéréomères dans un rapport d'environ 1.4:1, contrairement à la réaction de Birch où l'on n'obtenait qu'un seul diastéréomère. Le composé est simplement purifié par trituration dans l'hexane froid afin de faire précipiter les sels résiduels de NIS et de les séparer par simple filtration, évitant ainsi toute dégradation du composé sur un gel de silice. Notons qu'en présence de l'énolate lithié, l'utilisation de NIS ne permettait pas de conduire à la formation du dérivé iodé **70** (chapitre 1). Les deux diastéréomères ne sont pas séparés compte-tenu de l'étape suivante qui consiste à effectuer une addition oxydante d'un métal de transition, ou à générer un radical, afin d'effectuer un couplage.

¹¹⁷ Carson, C. A.; Kerr, M. A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 777–779.

La synthèse de l' α -iodocétone **70** ayant été optimisée, nous nous sommes ensuite tournés vers les différents couplages envisageables avec ce type de composé. La réaction pouvant venir directement à l'esprit est la réaction de substitution nucléophile de l'halogène. Cependant, celle-ci n'est pas toujours envisageable surtout lorsque le nucléophile possède également un caractère basique prédominant. En effet, des réactions d'élimination de l'halogène, de réduction par transfert d'hydrure ou transfert d'électrons donnant des composés insaturés ou déhalogénés correspondants peuvent être observées. Ces réactions secondaires sont d'autant plus favorables lorsque l'halogénure est porté par un carbone tertiaire. Afin de pallier ces inconvénients, des réactions de couplages catalysés par des métaux de transition seront envisagés et discutés dans un premier temps, puis, des couplages par voie radicalaire seront abordés dans un deuxième temps.

I.2 Introduction de la chaîne éthyl-3-furyle par couplages métallo-catalysés avec l' α -iodocétone **70** :

Le couplage métallo-catalysé de l' α -iodocétone **70** présente plusieurs contraintes (Schéma 69) :

- L'halogène est situé sur un carbone tertiaire, prompt à effectuer une élimination d'hydrogène en β ,
- Le substrat présente une cétone en position α de l'halogène, sensible, non compatible avec certains nucléophiles, et favorisant la β -élimination pour former la cétone α, β -éthylénique correspondante.

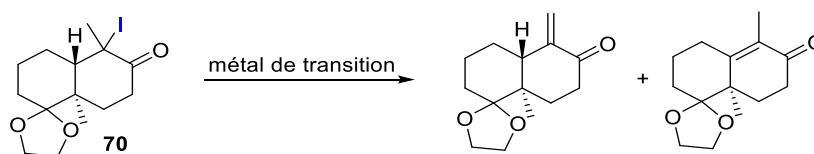


Schéma 69 : Produits secondaires issus d'une élimination de H en β envisageables.

Nous souhaitons coupler une espèce alkyl-M tertiaire avec un dérivé hybridé sp^3 ou sp^2 , voire sp ; le couplage sp^3 - sp^3 représentant la voie d'introduction de la chaîne éthyl-3-furyle la plus directe. Malgré le fort engouement et les récents progrès dans le domaine de la catalyse homogène concernant les couplages par activation de liaisons C-H, les couplages avec des dérivés halogénure d'alkyles, et plus particulièrement le couplage métallo-catalysé C-C, sp^3 - sp^3 restent actuellement toujours un challenge. Nous nous sommes tout de même plongés dans la littérature afin d'identifier les possibilités de couplage avec ce type de composés. Les couplages de type sp^3 - sp^3 seront présentés mais aucun essai ne sera effectué compte-tenu des avancées concernant notre type de substrat (halogénure alkyle tertiaire en α d'un carbonyle). Les couplages de type sp^3 - sp^2 seront quant à eux plus étudiés et testés au laboratoire. Enfin, les couplages sp^3 - sp seront évoqués (Schéma 70).

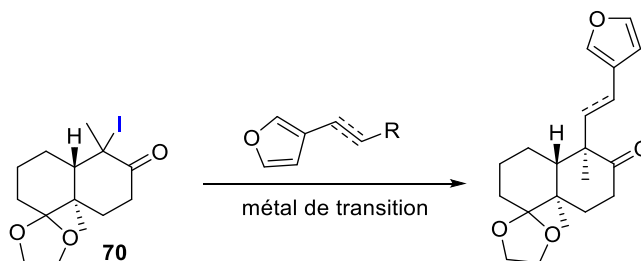


Schéma 70 : Schéma général d'introduction de la chaîne éthyl-3-furyle sur **70** par couplage métallo-catalysé avec un partenaire de couplage de type sp^3 , sp^2 ou sp .

I.2.1 Introduction de la chaîne éthyl-3-furyle par couplage métallo-catalysé de type sp^3-sp^3 :

Plusieurs couplages classiques sont applicables à deux carbones sp^3 tels que les couplages de Negishi, Kumada ou Suzuki par exemples. De nombreuses revues traitent du sujet.¹¹⁸ Leur mécanisme général est le suivant (Schéma 71) :

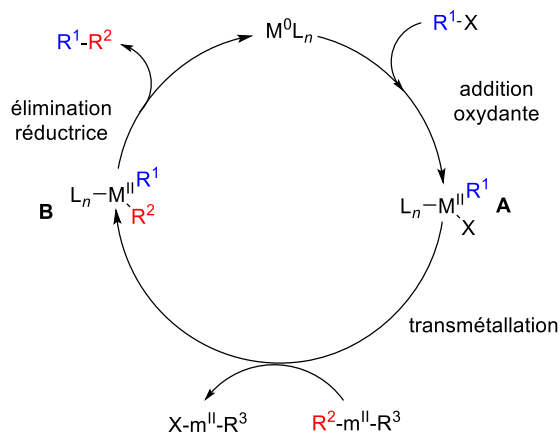


Schéma 71 : Mécanisme général d'une réaction de couplage métallo-catalysé entre un électrophile R^1-X et un nucléophile organométallique R^2-m-R^3 .

- le dérivé halogéné R^1-X subit une addition oxydante par le métal du catalyseur (Pd^0 , Ni^0 , Cu^I , etc). Dans le cas des dérivés alkyles, cette addition est plutôt lente pour cause de facteurs cinétiques¹¹⁹ bien qu'elle puisse être modulée par le choix et l'ajout de ligand. En effet, la liaison $C(sp^3)-X$ est plus riche en électron et l'absence d'orbitale π^* ne permet pas de stabiliser l'état de transition de l'addition oxydante par rétrodonation comme c'est le cas chez les $C(sp^2)-X$ ou $C(sp)-X$. Elle est également dépendante de l'halogène utilisé : plus la liaison $C-X$ est forte, plus l'addition oxydante sera difficile. Il en sera de même pour la substitution du carbone : un carbone tertiaire sera moins réactif qu'un carbone primaire pour des raisons stériques (Schéma 72).¹²⁰

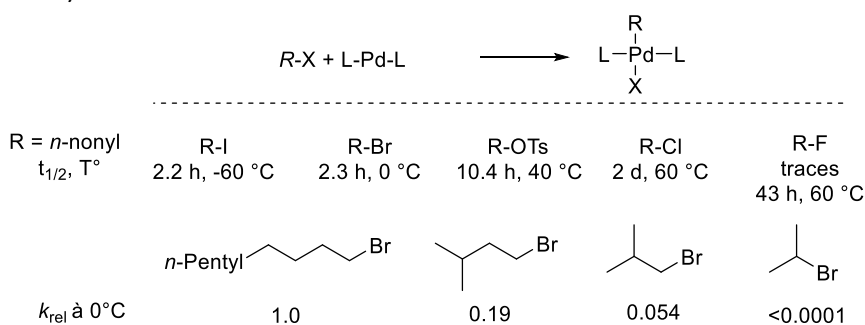


Schéma 72 : Etude de la relation entre structure/réactivité concernant l'addition oxydante avec $Pd(P^tBu_2Me)_2$ dans le THF.

¹¹⁸ (a) Geist, E.; Kirschning, A.; Schmidt, T. *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 441-448.

(b) Jana, R.; Pathak, T. P.; Sigman, M. S. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1417-1492.

(c) Kambe, N.; Iwasaki, T.; Terao, J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4937-4947.

(d) Frisch, A. C.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 674-688.

(e) Cárdenas, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 384-387.

(f) Cárdenas, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3018-3020.

¹¹⁹ Ariaifard, A.; Lin, Z. *Organometallics* **2006**, *25*, 4030-4033.

¹²⁰ Hills, I. D.; Netherton, M. R.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5749-5752.

- Une fois le catalyseur inséré dans la liaison R-X, le complexe R^1-M^{II} **A** peut effectuer une réaction de transmétallation avec le partenaire de couplage nucléophile R^2-m-Y qui va ainsi transférer son groupement R^2 . Il peut s'agir par exemple d'un organoborane, d'un organomagnésien ou d'un organozincique (couplages de Suzuki, Kumada ou Negishi). Cependant, différentes réactions secondaires souvent plus rapides peuvent également intervenir telles que l'élimination d'hydrogène en position β qui engendre la formation du composé insaturé, ou une élimination réductrice conduisant au substrat déhalogéné ou encore un clivage homolytique de la liaison M-C menant à la disproportionation du composé. L'élimination d'hydrogène en β ne peut se faire que si le métal possède encore un site de coordination libre et si l'espèce peut s'arranger de telle sorte que M-C-C-H soit dans le même plan. Celle-ci peut donc parfois être évitée en utilisant par exemple des ligands phosphines encombrés et riches en électrons ou des ligands NHC. Cette réaction de transmétallation donne accès au complexe di-organométallique **B**.
- Enfin, le complexe **B** subit ensuite une élimination réductrice des groupements R^1 et R^2 formant le produit de couplage R^1-R^2 . Une fois encore cette étape est plus lente dans le cas des groupements alkyles que dans le cas de groupements de type sp^2 (aryl-aryl > aryl-alkyl > alkyl-alkyl). Elle peut être accélérée par l'ajout d'un ligand pouvant coordonner le complexe métallique dialkyle **B** permettant la diminution de la densité électronique et fragilisant les liaisons M- R^1 et M- R^2 , favorisant ainsi l'élimination réductrice.^{118c}

1.2.1.1 Couplage de Kumada-Corriu :

Le couplage de Kumada-Corriu (1972) fait intervenir un nucléophile de type organomagnésien (Schéma 73).

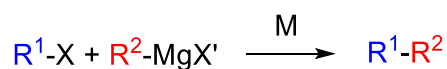


Schéma 73 : Schéma général d'une réaction de couplage de Kumada-Corriu.

Ce n'est qu'à partir des années 2000 que cette réaction de couplage a été développée entre deux partenaires alkyles. C'est le groupe de Kambe qui y parvient pour la première fois, en utilisant notamment un catalyseur au nickel (Ni^{II} réduit *in situ* en Ni^0) et une chaîne comportant une insaturation ou bien un ligand de type 1,3-butadiène qui, une fois coordonné au catalyseur, le stabilise et évite, d'une part l'élimination d'un hydrogène en β , et d'autre part, accélère l'élimination réductrice conduisant au produit de couplage (Schéma 74).¹²¹

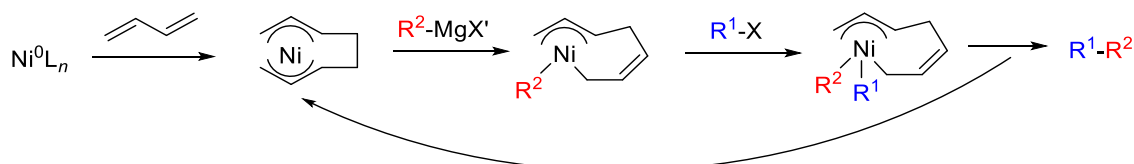


Schéma 74 : Possible mécanisme du couplage de Kumada catalysé au nickel en présence de 1,3-butadiène.

Les conditions réactionnelles ont par la suite été optimisées afin de les rendre compatibles à davantage de groupements fonctionnels tels que les cétones.¹²²

¹²¹ Terao, J.; Watanabe, H.; Ikumi, A.; Kuniyasu, H.; Kambe, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4222–4223.

¹²² Singh, S. P.; Terao, J.; Kambe, N. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5644–5646.

Le même groupe a ensuite étendu la réaction à une catalyse au palladium¹²³ ou encore au cuivre¹²⁴ en présence d'iodures secondaires. Cependant à notre connaissance, aucun halogénure d'alkyle tertiaire n'a été décrit dans ce type de couplage.

1.2.1.2 Couplage de Negishi :

Le couplage de Negishi (1977) permet de s'affranchir de l'organomagnésien en le remplaçant par un organozincique moins nucléophile et également moins basique du fait du caractère quasi-covalent de la liaison carbone métal, compatible avec d'avantage de groupements fonctionnels (Schéma 75).

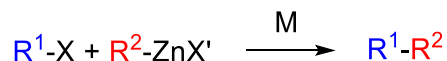


Schéma 75 : Schéma général d'une réaction de couplage de Negishi..

Le zinc étant réducteur, il peut cependant parfois conduire au produit de déhalogénéation. Le groupe de Knochel a beaucoup étudié cette réaction et a notamment réussi à mettre au point des couplages sp^3-sp^3 avec des substrats présentant une cétone non protégée (Schéma 76).¹²⁵

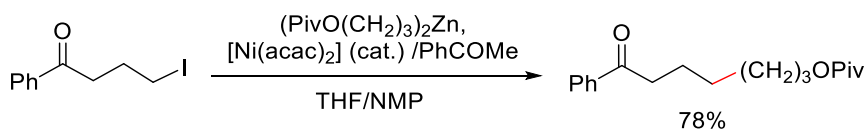


Schéma 76 : Couplage de Negishi sp^3-sp^3 par Knochel et al.

Knochel *et al.* ont pour cela utilisé une catalyse au Ni⁰ et, cette fois encore, un ligand insaturé, ou présentant une fonction carbonyle, ou encore un substrat présentant une chaîne avec une insaturation,¹²⁶ nécessaire pour stabiliser le complexe et éviter une élimination d'hydrogène en β . En effet, cette coordination permet de bloquer une position de coordination du métal tout en favorisant l'élimination réductrice par diminution de la densité d'électrons. Cette méthode est néanmoins limitée aux bromures et iodures primaires.

Fu *et al.* ont ensuite réussi à étendre la réaction à des iodures et bromures secondaires tout en remplaçant l'utilisation de l'oléfine stabilisatrice par un set de ligands électro-donneurs pyridine-bis-oxazolines (Pybox).¹²⁷ Ils proposent également une catalyse au palladium avec des ligands de type alkylphosphines mais seulement sur des électrophiles alkyles primaires.¹²⁸ A notre connaissance, ce couplage n'a pas encore été étendu aux iodures tertiaires ni à des substrats présentant la cétone en α de l'halogénure, bien que ce soit possible en α d'amides (Schéma 77).¹²⁹

¹²³ Terao, J.; Naitoh, Y.; Kuniyasu, H.; Kambe, N. *Chem. Lett.* **2003**, 32, 890–891.

¹²⁴ Shen, R.; Iwasaki, T.; Terao, J.; Kambe, N. *Chem. Comm.* **2012**, 48, 9313–9315.

¹²⁵ Giovannini, R.; Stüdemann, T.; Dussin, G.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2387–2390.

¹²⁶ Devasagayaraj, A.; Stüdemann, T.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, 34, 2723–2725.

¹²⁷ Zhou, J. (Steve); Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 14726–14727.

¹²⁸ Zhou, J.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12527–12530.

¹²⁹ Fischer, C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 4594–4595.

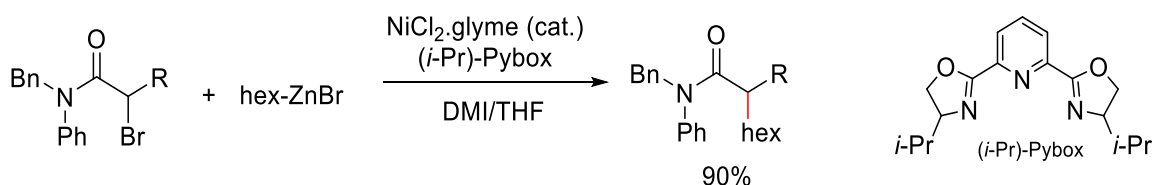


Schéma 77 : Couplage de Negishi sp^3 - sp^3 sur un amide par Fu et al.

1.2.1.3 Couplage de Suzuki-Miyaura :

Le couplage de Suzuki-Miyaura (1981) fait quant à lui intervenir un organoborane ou acide boronique ou encore un ester boronique avec un dérivé halogéné (Schéma 78).

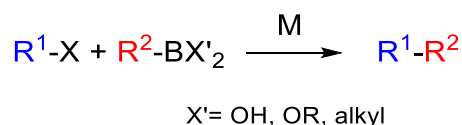


Schéma 78 : Schéma général de la réaction de couplage de Suzuki-Miyaura.

Il a été développé pour mettre au point un couplage de type sp^3 - sp^3 dès 1992 par l'équipe de Suzuki entre des iodures primaires et des boranes de type 9-BBN en présence de $Pd(PPh_3)_4$ et K_3PO_4 (Schéma 79).¹³⁰

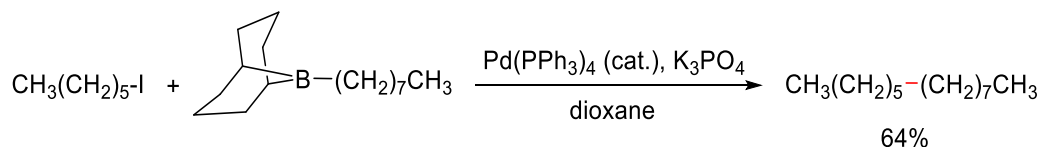


Schéma 79 : Couplage de Suzuki sp^3 - sp^3 décrit par Suzuki et al.

Aucune élimination d'hydrogène en position β n'a été observée dans ce cas. Suzuki *et al.* ont remarqué la formation du produit déhalogéné. Cette étude a par la suite ouvert la voie au développement de cette réaction. Charette *et al.* l'appliquent à des iodures secondaires pour permettre de former des bicyclopropanes.¹³¹

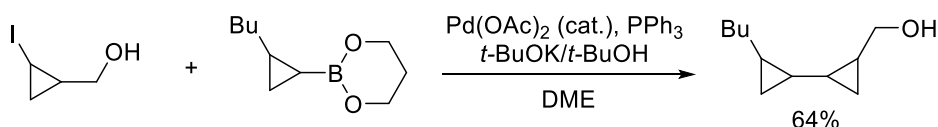


Schéma 80 : Couplage de Suzuki sp^3 - sp^3 par Charette et al.

Ils profitent ainsi de la structure tendue du cyclopropane qui ne favorise pas une élimination d'hydrogène en β . En effet, elle ne permet pas au M-C-C-H de se placer de manière coplanaire pour permettre l'élimination. De plus, le produit d'une éventuelle élimination, le cyclopropène, serait trop tendu. Fu *et al.* participent ensuite beaucoup à l'expansion de la réaction par son étude approfondie.¹³²

¹³⁰ Ishiyama, T.; Abe, S.; Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Lett.* **1992**, *21*, 691–694.

¹³¹ Charette, A.; De Freitas-Gil, R. P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2809–2812.

¹³² (a) Netherton, M. R.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3910–3912.

(b) Kirchhoff, J. H.; Dai, C.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1945–1947.

(c) Netherton, M. R.; Dai, C.; Neuschütz, K.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10099–10100.

(d) Kirchhoff, J. H.; Netherton, M. R.; Hills, I. D.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13662–13663.

Il apparaît que la combinaison catalyseur/ligand/base est très importante et que le remplacement de l'un ou l'autre par un composé, même similaire d'un point de vue électronique et/ou stérique peut faire chuter la réactivité de manière dramatique. En effet, la tricyclohexyl phosphine (PCy₃) engendre de bons rendements et sélectivités tandis que des ligands très similaires tels que P(c-C₅H₉)₃ and P(*i*Pr)₃ sont beaucoup moins efficaces. La nature de la base est également très importante en ce qui concerne la nucléophilie (et donc la réactivité et la chimiosélectivité) des organoborés. En règle générale, les dérivés organoborés permettent tout de même, de par leur faible nucléophilie, une bonne chimiocompatibilité avec de nombreux groupements fonctionnels (ester, lactones, nitrile, amide, éther, double ou triple liaisons, etc), bien qu'aucun substrat portant une cétone n'ait été décrit. Ce couplage n'est pour l'instant compatible qu'avec des halogénures (ou *pseudo* halogénures) d'alkyles primaires. Cela n'a pas empêché de nombreuses applications en synthèse totale comme l'ont fait par exemple Phillips *et al.* lors de la dernière étape de la synthèse de la (+)-spiroloxine méthyle éther (Schéma 81).¹³³

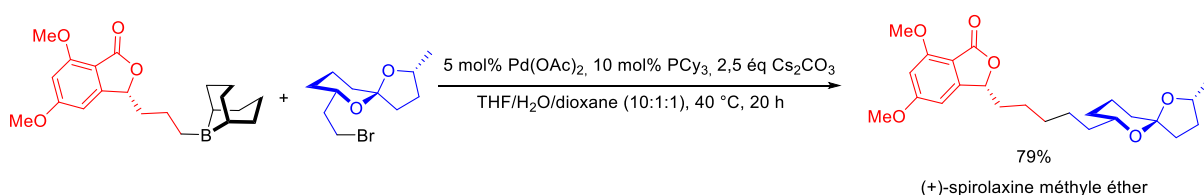


Schéma 81 : Application de la réaction de Suzuki-Miyaura pour la synthèse de la (+)-spiroloxine méthyle éther.

Bien que dans notre cas la synthèse du nucléophile boré soit envisageable par hydroboration du vinyl-furan tel que cela sera démontré dans le dernier chapitre (chapitre 4, Schéma 198), la nature de notre électrophile, un iodure tertiaire en α d'une cétone, d'autant plus prompt à être éliminé par la base, ne permet pas d'envisager un couplage de Suzuki de type sp^3 - sp^3 .

1.2.1.4 Conclusion :

Finalement, l'excès de nucléophile nécessaire à ce type de couplage ne nous a pas permis d'envisager de dériver notre α -iodocétone **70** en nucléophile. Par ailleurs, aucune méthode de couplage métallo-catalysée n'a encore été développée, à notre connaissance, pour coupler un iodure d'alkyle tertiaire (qui plus est, en α d'une cétone) avec un dérivé alkyl nucléophile non-activé.¹³⁴ C'est pourquoi, le défi étant trop important nous nous sommes donc tournés vers un couplage de type sp^3 - sp^2 .

1.2.2 Introduction de la chaîne éthyl-3-furyle par couplage métallo-catalysé de type sp^3 - sp^2 :

Deux stratégies semblent dans un premier temps envisageables pour effectuer un couplage de type sp^3 - sp^2 avec notre substrat (Schéma 82):

- Soit le nucléophile est dérivé de l' α -iodocétone **70** (de la forme R-M-I) et l'électrophile est de la forme Furyl-CH=CH-X (voie 1),
- Soit le nucléophile est de la forme Furyl-CH=CH-M-X et l'électrophile est l' α -iodocétone R-I (voie 2).

¹³³ Keaton, K. A.; Phillips, A. J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2717–2719.

¹³⁴ Plusieurs conditions ont été décrites pour coupler un iodure d'alkyl tertiaire à un nucléophile alkyle activé tel qu'un allyle ou un benzyle (en revanche jamais en α d'une cétone).

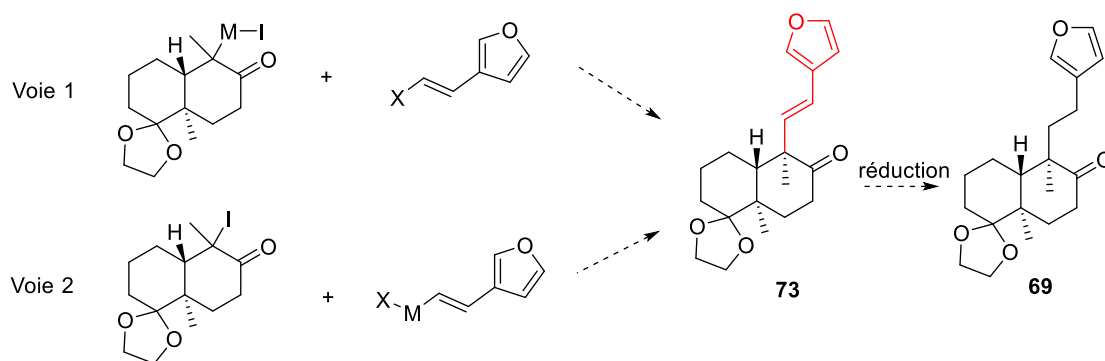


Schéma 82 : Différentes stratégies de couplage organométalliques sp^3 - sp^2 adaptées au substrat **70**.

Le dérivé **73** pourrait ensuite être réduit afin d'obtenir l'intermédiaire souhaité avec la chaîne éthyl-3-furyle en position 9.

Bien que davantage de conditions réactionnelles aient été développées en couplage sp^2 - sp^3 par rapport à un couplage sp^3 - sp^3 , la plupart des travaux concernent un dérivé sp^2 aromatique et non un dérivé vinylique tel que le nôtre. De plus, les halogénures tertiaires sont une fois de plus peu représentés. Nous présenterons par la suite seulement les conditions s'apparentant le plus à notre cas (couplage entre une oléfine et un halogénure alkyle tertiaire ou en α d'un carbonyle).

1.2.2.1 Couplage de Kumada-Corriu :

Cette fois, le couplage de Kumada-Corriu semble encore moins adapté à notre substrat que pour un couplage sp^3 - sp^3 . En effet, il n'est pas envisageable d'essayer de former le réactif de Grignard correspondant à l' α -iodocétone **70** (voie 1, Schéma 82) pour les mêmes raisons que précédemment, et, à notre connaissance, aucun couplage de Kumada n'a été décrit entre un organomagnésien de type Ph-CH=CH-Mg-X et un halogénure d'alkyle (voie 2, Schéma 82). Il est donc très peu probable que cela fonctionne sur notre iodure tertiaire, qui plus est en présence de la cétone électrophile.

1.2.2.2 Couplage de Negishi :

La voie 1 ne paraît pas la plus efficace pour effectuer un couplage de Negishi de par le fort risque d'élimination d'hydrogène en position β . Knochel *et al.* ont réussi à synthétiser le dérivé organozincique de l'halogénure tertiaire de l'adamantane et à le coupler à un halogénure d'aryle,¹³⁵ tirant parti de la structure tendue du polycycle et de son incapacité à éliminer un hydrogène en position β (Schéma 83). Malheureusement notre substrat ne présente pas de telles contraintes structurales.

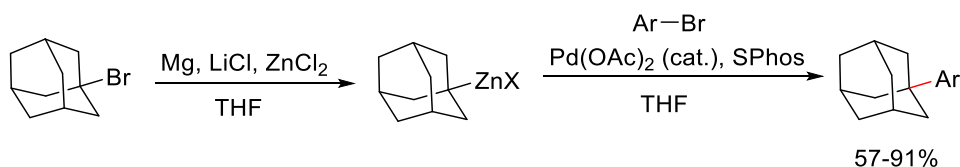


Schéma 83 : Couplage de Negishi sp^3 - sp^2 par Knochel *et al.*

Lipshutz *et al.* ont, quant à eux, décrit la formation d'un organozincique *in situ* à partir du dérivé iodé en présence du partenaire de couplage grâce à une catalyse au palladium (Schéma 84).¹³⁶

¹³⁵ Sämann, C.; Dhayalan, V.; Schreiner, P. R.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2418–2421.

¹³⁶ Krasovskiy, A.; Duplais, C.; Lipshutz, B. H. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4742–4744.

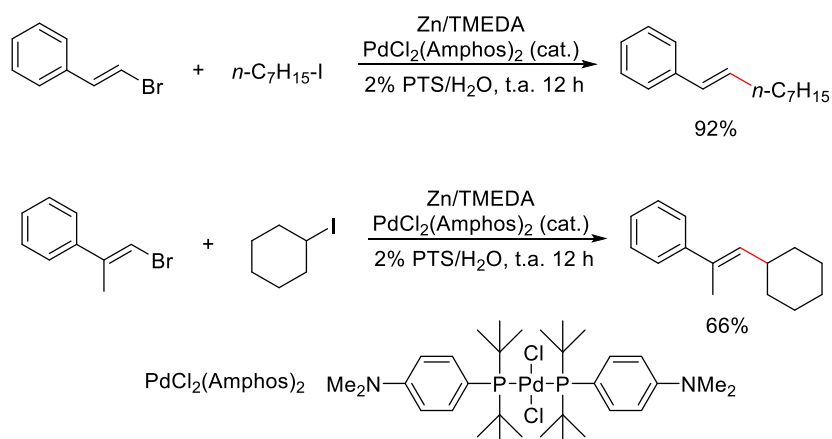


Schéma 84 : Formation de l'organozincique in situ et couplage par Lipshutz et al.

Cela pourrait être une solution pour éviter l'élimination si la réaction de couplage est plus rapide que la réaction d'élimination. En revanche, elle n'est applicable qu'à un iodure primaire ou secondaire.

En ce qui concerne la voie 2, les conditions de Nakamura *et al.* paraissent intéressantes car elles permettent d'effectuer le couplage entre un organozincique dérivé du styrène et un bromure secondaire catalysé au fer.¹³⁷ Il est à noter dans ce cas l'emploi de l'organozincique plus réactif que le plus classique dérivé bromé correspondant (Schéma 85).

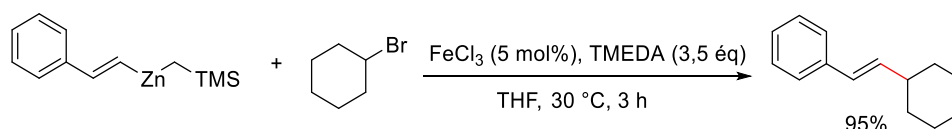


Schéma 85 : Couplage catalysé au $FeCl_3$ d'après Nakamura et al.

Les auteurs ont également testé ces mêmes conditions avec l'organomagnésien bromé et seulement 35% de produit de couplage est obtenu. Ces conditions n'étant applicables qu'à des halogénures primaires ou secondaires, elles n'ont pas été testées sur notre substrat **70**.

1.2.2.3 Couplage de Suzuki-Miyaura :

La voie 1 nécessitant la synthèse de l'organoborane dérivé de l' α -iodocétone **70** n'a toujours pas été envisagée. La voie 2, passant par un organoborane vinylique, semble quant à elle, présenter un meilleur potentiel que les couplages de Kumada ou Negishi correspondants. En effet, davantage de publications traitent d'un couplage de type sp^2 - sp^3 avec un organoborane dérivé du styrène. L'équipe de Fu a apporté de grandes avancées à cette réaction et a notamment développé en 2001 un couplage entre le bromure de dodécane et le dérivé 9-BBN du styrène avec un rendement de 66% par catalyse au palladium (Schéma 86).¹³⁸

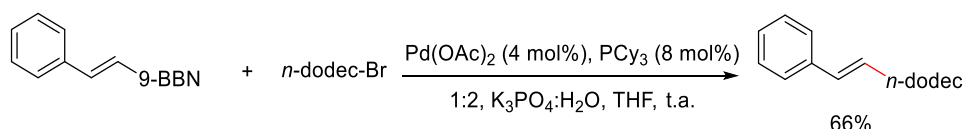


Schéma 86 : Couplage de Suzuki par Fu et al. (2001).

¹³⁷ Hatakeyama, T.; Nakagawa, N.; Nakamura, M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4496–4499.

¹³⁸ Netherton, M. R.; Dai, C.; Neuschütz, K.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10099–10100.

En 2003, ils décrivent de nombreux couplages sp^2 - sp^3 par catalyse au nickel entre des halogénures d'alkyle secondaires et des acides boroniques aromatiques, hétéroaromatiques ou même vinyliques (Schéma 87).¹³⁹

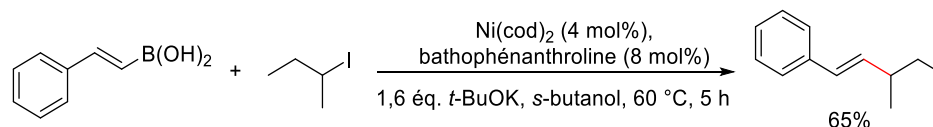


Schéma 87 : Couplage de Suzuki par Fu et al. (2003).

Le groupe de Molander a plus récemment développé un couplage par catalyse au nickel très intéressant entre des alkyles primaires ou secondaires et des sels de trifluoroborates de type sp^2 stables à l'air.¹⁴⁰ Ainsi, l'organo-trifluoroborate dérivé du styrène est couplé au iodocyclohexyle secondaire avec un rendement de 63% (Schéma 88).

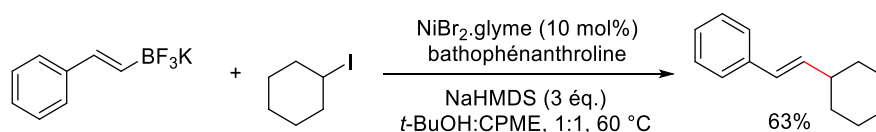


Schéma 88 : Couplage de Suzuki par Molander et al.

Ces conditions n'ont pas été appliquées à notre substrat car elles ne concernent une fois de plus qu'un halogénure secondaire et non tertiaire et ne sont pas forcément compatibles avec la cétone (utilisation d'une base, NaHMDS).

Nous nous sommes ensuite naturellement intéressés au couplage de Heck.

1.2.2.4 Couplage de Mizoroki-Heck :

Ce couplage (1971-1972) est différent des trois précédents car il fait forcément intervenir un dérivé aryle/vinyle/alkyle halogéné et une oléfine terminale (Schéma 89).

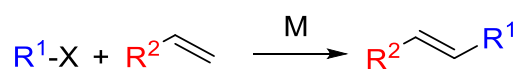


Schéma 89 : Schéma général de la réaction de couplage de Suzuki-Miyaura.

Cette fois encore une littérature abondante décrit ce sujet et a donné lieu à des revues spécialisées.¹⁴¹ Cette réaction a la particularité de présenter deux mécanismes réactionnels différents suivant la nature de l'halogénure d'alkyle et le métal utilisé. Le mécanisme classique est le suivant (Schéma 90).

¹³⁹ Zhou, J. (Steve); Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1340–1341.

¹⁴⁰ Molander, G. A.; Argintaru, O. A. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1904–1907.

¹⁴¹ (a) de Meijere, A.; Meyer, F. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *33*, 2379–2411.

(b) Crisp, G. T. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 427–436.

(c) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009–3066.

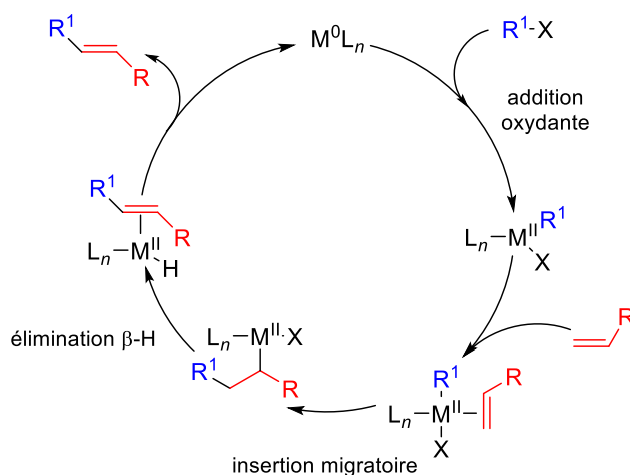


Schéma 90 : Mécanisme du couplage de Heck-Mizoroki.

La première étape reste l'addition oxydante de l'électrophile halogéné avec le même risque d'élimination d'hydrogène en β comme présenté précédemment, puis l'oléfine terminale est coordonnée au complexe métallique et peut s'insérer entre le métal et le groupement R^1 . Finalement l'élimination réductrice conduit au produit de couplage final. Il est cependant important de remarquer que, dans le cas des halogénures d'alkyles, l'addition oxydante est difficile et lente, d'autant plus pour les halogénures d'alkyles tertiaires de par l'encombrement stérique à proximité du site. C'est alors un mécanisme de type radicalaire qui peut avoir lieu (Schéma 91). On parle parfois dans ce cas là, non plus de couplage de Heck, mais « d'oléfination », « d'alkylation » ou « d'oléfination alkylante ».

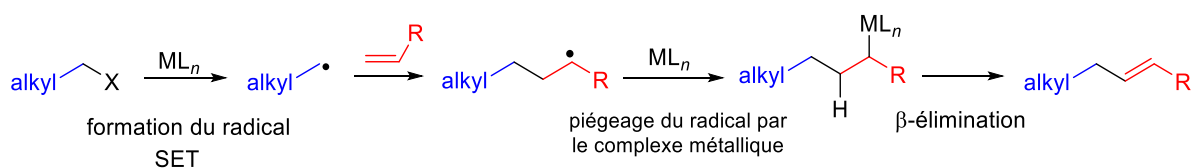


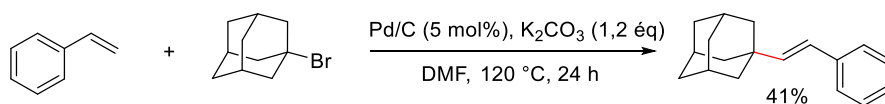
Schéma 91 : Mécanisme radicalaire de couplage de type Heck.

Notre halogénure tertiaire en α de la cétone représente un réel défi puisque l'addition oxydante est difficile et la β -élimination est favorisée par la formation de la double liaison conjuguée avec le carbonyle (énone). Cependant, cette fois, quelques exemples encourageants de couplages de Heck avec des halogénures d'alkyles tertiaires sont décrits dans la littérature.

Les premiers exemples concernent l'adamantane qui, de par sa structure tricyclique tendue, a très peu de probabilité d'éliminer un hydrogène en β (règles de Bredt). Ainsi, le groupe de De Meijere développe le couplage du styrène avec le bromo-adamantane par catalyse au palladium.¹⁴² Compte tenu de la similitude entre le bromo-adamantane et notre iodure tertiaire **70**, ces conditions ont été reproduites sur notre substrat (Schéma 92).

¹⁴² Bräse, S.; Waegell, B.; de Meijere, A. *Synthesis* **1998**, 148–152.

Littérature :



Au laboratoire :

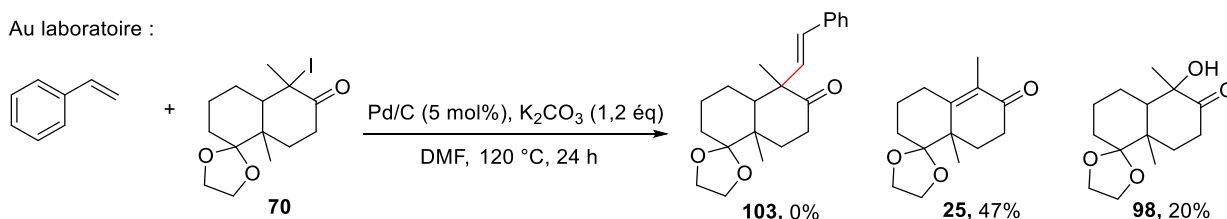


Schéma 92 : Conditions de couplage de Heck par De Meijere et al.

Aucun produit de couplage n'a cependant pu être obtenu. Seule l'énone **25** issue de la β-élimination est isolée avec un rendement de 47%, ainsi que 20% de dérivé α-hydroxylé dont le mécanisme de formation n'a pas été approfondi. Aucune trace du composé **70** résiduel n'a été observée.

En 2002, la réaction a été étendue à une catalyse au cobalt. Cependant, un excès de réactif de Grignard, le TMSCH₂MgCl est utilisé afin d'activer le catalyseur.¹⁴³ C'est un exemple de couplage par formation du radical tertiaire et non par addition oxydante de l'électrophile sur le catalyseur. Cela permet d'éviter la β-élimination et ceci même avec l'halogénure de *tert*-butyle (Schéma 93).

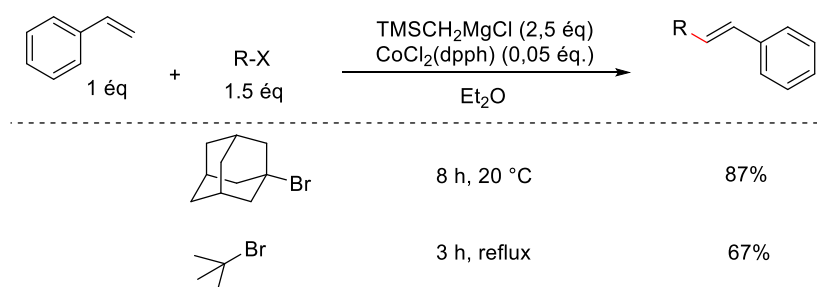


Schéma 93 : Couplage par catalyse au cobalt du groupe d'Oshima.

Ces conditions n'ont pourtant pas été appliquées à notre cas car le TMSCH₂MgCl n'est pas compatible avec notre cétone ; c'est en effet le réactif de choix pour effectuer une oléfination de Peterson (Schéma 94).¹⁴⁴

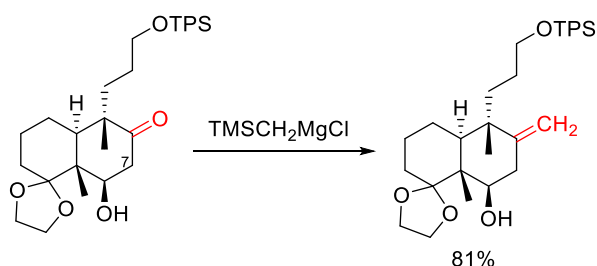


Schéma 94 : Oléfination de Peterson sur un substrat comparable par Theodorakis et al.

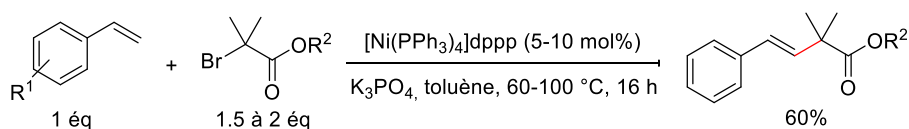
¹⁴³ (a) Ikeda, Y.; Nakamura, T.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6514–6515, (b) Affo, W.; Ohmiya, H.; Fujioka, T.; Ikeda, Y.; Nakamura, T.; Yorimitsu, H.; Oshima, K.; Imamura, Y.; Mizuta, T.; Miyoshi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8068–8077.

¹⁴⁴ Ling, T.; Rivas, F.; Theodorakis, E. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9019–9022.

Le $\text{TMSCH}_2\text{MgCl}$ pourrait également être consommé par déprotonation en position α' (C(7)) de la cétone. Enfin, l'utilisation de l'halogénure d'alkyle en excès est incompatible avec une synthèse multi-étapes.

Nous nous sommes ensuite intéressés aux conditions prometteuses développées par Lei *et al.* utilisant une catalyse au nickel. Pour la première fois, un couplage de type Heck est effectué entre un halogénure d'alkyle tertiaire en position α d'un dérivé carbonylé (un ester en l'occurrence) et une oléfine libre (Schéma 95).¹⁴⁵

Littérature :



Au laboratoire :

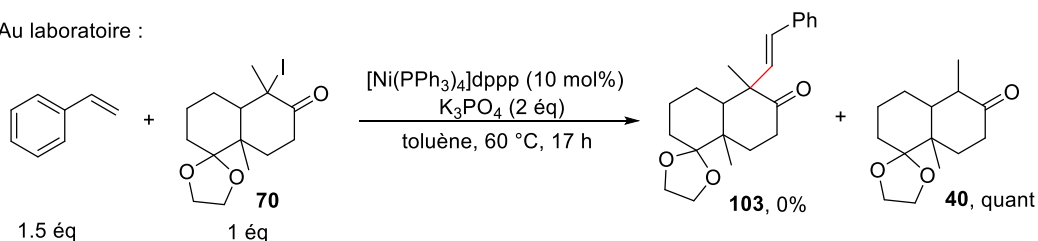


Schéma 95 : Conditions par catalyse au cobalt de Lei *et al.*

Ces conditions ont pu être appliquées à notre substrat bien que les rapports stoechiométriques aient été modifiés. En effet, comme mentionné ci-avant, nous ne souhaitons pas introduire le dérivé iodé **70** en excès. Seul le produit de déhalogénération **40** a été obtenu quantitativement, et ce malgré toutes les précautions prises (catalyseur et ligand stockés et pesés en boîte à gants, dégazage du toluène anhydre). Il semblerait que le radical ait été formé selon la proposition de mécanisme radicalaire proposé par Lei, puisqu'aucun produit de β -élimination n'est observé (Schéma 96).

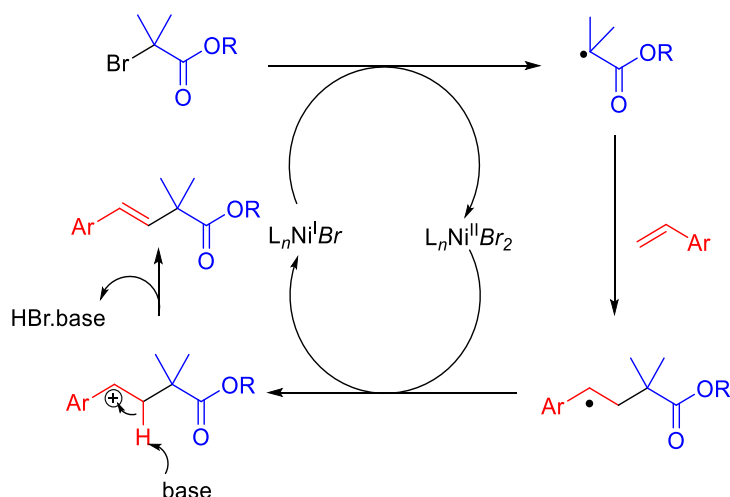


Schéma 96 : Mécanisme du couplage radicalaire proposé par Lei *et al.*

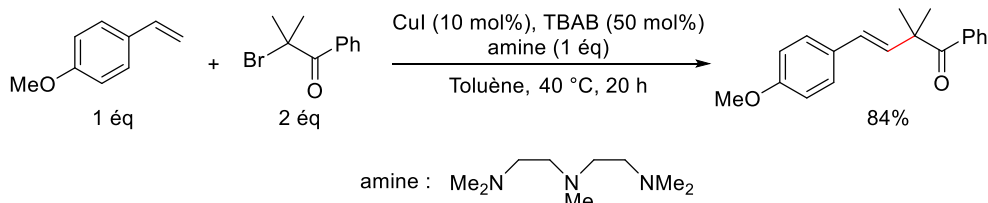
¹⁴⁵ Liu, C.; Tang, S.; Liu, D.; Yuan, J.; Zheng, L.; Meng, L.; Lei, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3638–3641.

Le mécanisme proposé implique la formation d'un catalyseur Ni^I obtenu par un premier transfert d'électron du catalyseur Ni⁰ (Ni⁰(PPH₃)₄) vers l'halogénure d'alkyle afin de former l'espèce Ni^I et un radical alkyle. Un second électron serait ensuite transféré à une seconde molécule d'halogénure d'alkyle pour former le radical tertiaire et le complexe de nickel Ni^{II}.

Le radical peut alors réagir avec l'oléfine terminale pour former le radical benzylique. Celui-ci serait ensuite réoxydé en carbocation par le complexe métallique Ni^{II} pour reformer le catalyseur Ni^I pouvant de nouveau générer un radical tertiaire. De ce fait, plus l'oléfine est riche en électron, et peut stabiliser la charge positive du carbocation benzylique, plus la réaction est facilitée. C'est ensuite la base qui permettrait d'effectuer la β-élimination et libérer le produit de couplage.

En 2013, le groupe de Nishikata a développé d'autres conditions réactionnelles pour un couplage radicalaire de type Heck par catalyse au cuivre entre un halogénure d'alkyle tertiaire en α d'une cétone et le *p*-anisole.¹⁴⁶ Cette fois encore il est nécessaire d'introduire 2 équivalents de dérivé halogéné pour seulement 1 équivalent d'oléfine. Ces conditions ont donc été adaptées (1 équivalent de dérivé halogéné pour 2 équivalents d'oléfine) et testées sur notre substrat mais elles n'ont pas permis de former le produit **103** (Schéma 97).

Littérature :



Au laboratoire :

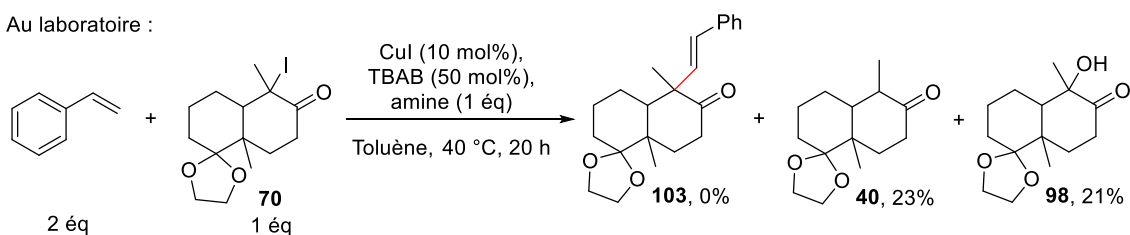


Schéma 97 : Conditions de couplage de type Heck par catalyse au cuivre d'après Nishikata et al.

En effet, seuls 23% de cétone **40** et 21% d'alcool **98** ont pu être isolés. Aucune trace de **70** n'a été observée. Il semble que le composé ce soit partiellement dégradé lors de cette réaction. Le mécanisme mis en jeu est sensiblement le même que le précédent bien que l'iodure de cuivre semble être directement le catalyseur actif de type Cu^I et que l'intermédiaire final corresponde à l'abstraction de l'halogénure par le radical nouvellement formé, permettant ainsi la régénération du catalyseur Cu^I.

¹⁴⁶ Nishikata, T.; Noda, Y.; Fujimoto, R.; Sakashita, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16372–16375.

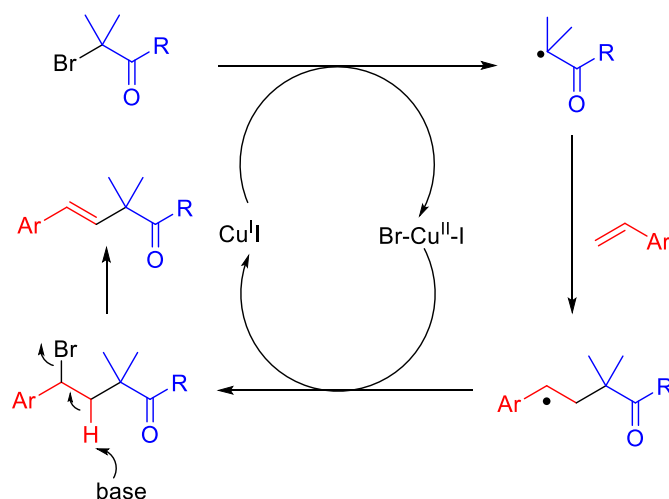


Schéma 98 : Mécanisme du couplage radicalaire proposé par Nishikata et al.

Enfin, nous nous sommes tournés vers les conditions décrites par Zou et Zhou en 2014, permettant de coupler de manière efficace des iodures d'alkyle secondaires avec des dérivés du styrène par catalyse au palladium.¹⁴⁷ C'est une fois encore un mécanisme de type radicalaire qui est proposé. En effet, leurs différentes expériences telles que l'ajout de TEMPO lors de la réaction, piégeant le radical alkyle de manière quantitative (50 mol% Pd), et inhibant complètement la réaction de couplage avec le styrène, tendent à confirmer cette hypothèse (éq. 1, Schéma 99). Ils se sont intéressés au devenir du radical alkyle et à un possible transfert d'halogénure sur le produit de couplage tel que cela est décrit pour la réaction précédente. Celui-ci pourrait ensuite en présence de la base être éliminé pour former le produit de couplage. Pour vérifier cela, le produit halogéné intermédiaire a été mis en réaction : le produit d'élimination n'a été obtenu qu'avec un rendement de 41%, le produit de « double couplage » a été observé sous forme de trace et le produit de couplage entre le iodocyclohexane et le styrène a été obtenu avec un rendement de seulement 13% contre 71% dans les conditions standards de réaction (éq. 2, Schéma 99).

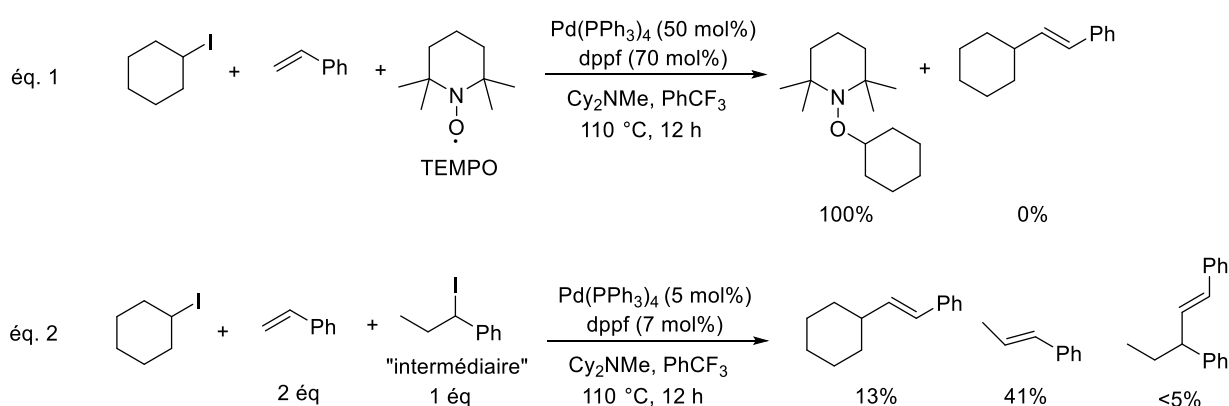


Schéma 99 : Etudes mécanistiques par Zhou et al.

Le produit halogéné intermédiaire benzylique semble donc ne pas être un intermédiaire réactionnel. Il est plus probable que le palladium se recombine avec le radical benzylique qui subit ensuite une élimination avec le proton en position β pour former le produit de couplage insaturé (Schéma 100).

¹⁴⁷ Zou, Y.; Zhou, J. (S). *Chem. Commun.* **2014**, 50, 3725–3728.

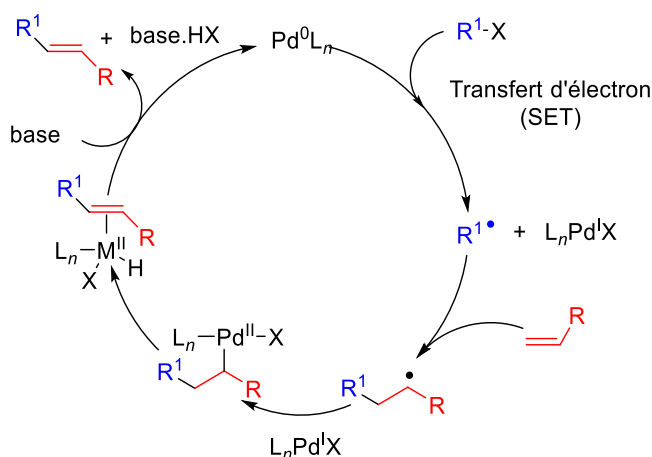


Schéma 100 : Mécanisme de couplage de Heck proposé par Zhou et al.

Ces conditions réactionnelles ont été testées au laboratoire et, nous n'observons en effet pas de produit de β -élimination, ce qui entretient l'hypothèse d'un mécanisme radicalaire. Cependant, nous n'observons pas non plus de produit de couplage ; seul le produit de déhalogénération **40** est obtenu. (Schéma 101).

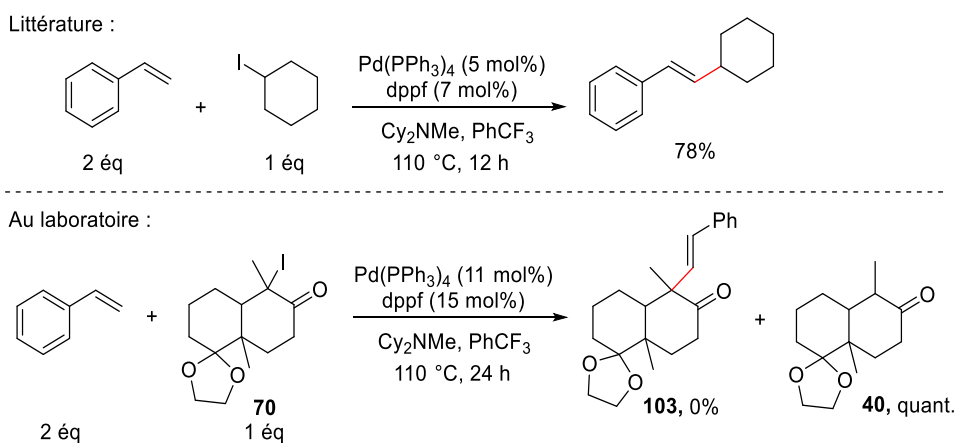


Schéma 101 : Conditions de couplage de type Heck par catalyse au palladium selon Zhou et al.

Zhou *et al.* suggèrent de modifier le ratio styrène/iodure d'alkyle de 2:1 à 1:3 afin d'augmenter le rendement en produit de couplage. Cependant, comme expliqué précédemment cela n'est pas envisageable dans notre cas.

Quelques années plus tard, Alexanian *et al.* adaptent légèrement ces conditions et augmentent l'étendue de cette réaction à différents iodures d'alkyles secondaires fonctionnalisés et à différents types d'oléfines telles que des acrylonitriles, des vinyl cétones ou encore la vinyl pyridine.¹⁴⁸ Le mécanisme suggéré reste le même que celui postulé par Zhou. Ces conditions sèment cependant le doute quant à leur adéquation avec le substrat **70** puisqu'un composé iodé en α d'une cétone protégée par un dioxolane a été utilisé et non une cétone libre (Schéma 102). Même si aucune remarque n'est faite dans l'article quant à la nécessité de protéger la fonction carbonyle, il est fortement possible que cela reste nécessaire pour effectuer un couplage efficace.

¹⁴⁸ McMahan, C. M.; Alexanian, E. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5974–5977.

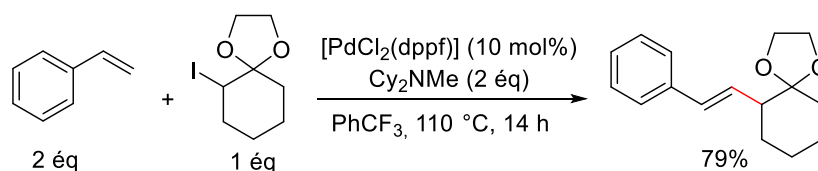


Schéma 102 : Conditions de couplage de type Heck par catalyse au palladium selon Alexanian *et al.*

Enfin, les conditions plus récentes décrites par l'équipe de Thomas ont attiré notre attention. En effet, le mécanisme de couplage de type Heck radicalaire est très semblable au mécanisme de « polymérisation radicalaire par transfert d'atome (ATRP) », à la différence que le radical benzylique créé subit une séquence d'oxydation/élimination (insertion du catalyseur/ β -élimination) plutôt qu'une réaction de propagation conduisant au polymère. C'est pourquoi Thomas *et al.* ont décidé d'adapter des catalyseurs d'ATRP tels que les catalyseurs à base de fer à ce couplage de type Heck.¹⁴⁹

En effet, le moindre coût et la faible toxicité de ces complexes, en font des catalyseurs de choix. Cependant, la difficulté réside à choisir le catalyseur et moduler les conditions réactionnelles afin de favoriser la réaction de couplage tout en défavorisant la réaction de polymérisation. Ils parviennent ainsi à développer les conditions de couplage d'un bromure d'ester tertiaire à une variété de dérivés du styrène différemment substitués (Schéma 103).

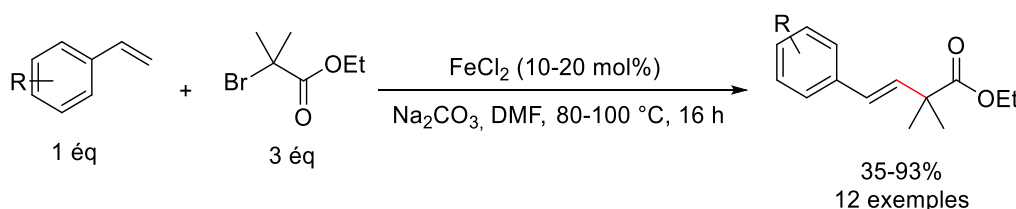


Schéma 103 : Conditions de couplage de type Heck par catalyse au fer selon Thomas *et al.*

Cet article met cependant en avant la forte propension des styrènes substitués pauvres en électrons à polymériser. Aucun produit de couplage avec le styrène non substitué n'est décrit, et, des rendements faibles sont obtenus dans le cas de styrènes substitués en position *para* par un fluor ou même un chlore (25 et 15% de rendement). Cette fois encore, de bons rendements sont obtenus lorsque le dérivé halogéné est placé en excès par rapport à l'oléfine. Ces conditions n'ont donc pas été testées au laboratoire.

1.2.2.5 Conclusion :

Les couplages sp^2-sp^3 semblaient plus encourageants que les couplages sp^3-sp^3 , notamment le couplage de type Heck qui a connu de fortes avancées ces dernières années concernant le couplage d'halogénures d'alkyles tertiaires. Les conditions décrites à ce jour et paraissant les plus adaptées à notre substrat ont pu être testées sur l' α -iodocétone **70** mais n'ont cependant pas permis d'isoler le produit de couplage **103** désiré. L'élimination d'un hydrogène en β lors de l'addition oxydante a été observée une fois (Schéma 92), mais, les conditions testées mettant le plus souvent en jeu un mécanisme radicalaire, c'est surtout le produit de déhalogénéation qui a été le plus souvent obtenu.

¹⁴⁹ Zhu, K.; Dunne, J.; Shaver, M. P.; Thomas, S. P. *ACS Cat.* **2017**, 2353–2356.

I.2.3 Couplage sp-sp³ :

Cette stratégie n'a pas été développée dans le cadre de cette thèse bien que quelques articles de la littérature proposent des conditions de couplage intéressantes.

Cependant, le risque d'homocouplage de l'alcyne¹⁵⁰ s'ajoute au risque de β -élimination. De plus, les couplages concernent le plus souvent des iodures d'alkyles de type adamantane¹⁵¹ ou des α -haloesters¹⁵² et non pas des α -halocétone. Il est envisageable d'adapter ces conditions à une α -iodocétone, mais celles-ci ne sont parfois pas réactives dans ces conditions.¹⁵³ Certains couplages concernent parfois des α -iodocétone, mais celles-ci sont générées *in situ* à partir du dérivé bromé afin d'éviter une formation du radical trop rapide conduisant à des produits secondaires,¹⁵⁴ et ces conditions de couplages ne sont pas compatibles avec une α -iodocétone tertiaire.¹⁵⁵ Dans tous les cas le dérivé iodé est utilisé en excès par rapport à l'alcyne vrai, ce qui n'est pas envisageable dans le cadre d'une synthèse totale.

I.2.4 Conclusion :

Parmi les différentes conditions de couplage décrites dans la littérature, seuls des couplages métallo-catalysés de type sp³-sp² ont été testés sur notre α -iodocétone **70**, et plus particulièrement des couplages de type Heck avec le styrène. Cependant, aucun produit de couplage **103** n'a pu être observé. Le composé **70** présente plusieurs caractéristiques structurales ne favorisant pas ce type de couplage. En effet, comme mentionné auparavant, c'est :

- Un halogénure tertiaire ne favorisant pas une addition oxydante du métal de par son encombrement stérique.
- L'halogène est situé en position α du carbonyle ce qui favorise d'autant plus l'élimination d'un proton en β , générant la double liaison conjuguée avec le carbonyle (énone).
- L'halogène est un atome d'iode : cela peut être un avantage par rapport à un brome lors de l'étape d'addition oxydante par exemple ou lors de la génération du radical suivant les mécanismes mis en jeu. Mais, cela peut également être un désavantage lors de la formation du radical qui peut, par exemple, générer des réactions et produits parasites du fait de sa grande réactivité.
- De plus, il est difficile et peu décrit de préparer des dérivés organomagnésiens, organozinciques ou acides/esters boroniques à partir d'halogénures d'alkyle tertiaires.

Les principaux produits isolés de ces réactions « test » sont effectivement le produit de β -élimination **25** ou le produit déhalogéné **40**. Cependant, à la vue des avancées dans ce domaine, nul doute qu'un couplage organométallique pourra prochainement être effectué sur ce synthon afin d'y installer une chaîne éthyle aryle ou vinyle aryle en position C(9).

Afin de pallier la trop grande réactivité d'un dérivé iodé, nous nous sommes, dans un deuxième temps, naturellement tournés vers la synthèse de l'analogue bromé **104** à partir de l'éther d'énol silylé **60**.

¹⁵⁰ Lei, A.; Srivastava, M.; Zhang, X. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1969–1971.

¹⁵¹ (a) Pouwer, R. H.; Williams, C. M.; Raine, A. L.; Harper, J. B. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1323–1325.

(b) Pouwer, R. H.; Harper, J. B.; Vyakaranam, K.; Michl, J.; Williams, C. M.; Jessen, C. H.; Bernhardt, P. V. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 241–248.

¹⁵² Nakamura, K.; Nishikata, T. *ACS Catalysis* **2017**, *7*, 1049–1052.

¹⁵³ Kang, J. Y.; Connell, B. T. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6856–6859.

¹⁵⁴ Liu, W.; Chen, Z.; Li, L.; Wang, H.; Li, C.-J. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 5888–5893.

¹⁵⁵ Xu, T.; Hu, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 1307–1311.

Celui-ci a pu être obtenu avec un faible rendement de 15% sans optimisation de la réaction (Schéma 104). Par manque de temps, aucune réaction de couplage n'a encore été mise en œuvre avec celui-ci.

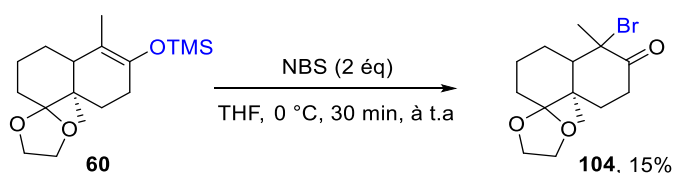


Schéma 104 : Bromation de l'éther d'énol silylé **60** pour former l'α-bromocétone **104**.

Nous nous sommes ensuite dirigés vers des conditions de couplages de type radicalaire, plus adaptées à l'α-iodocétone **70**.

I.3 Introduction de la chaîne éthyl-3-furyle par couplages radicalaires avec l'α-iodocétone **70** :

La chimie radicalaire est souvent considérée comme une chimie « incontrôlable » et difficilement prévisible. Pourtant, de nombreuses études ont permis de comprendre ce type de réactivité et de le moduler de façon à effectuer de nombreux types de réactions, qui ne sont parfois pas possibles en chimie ionique.¹⁵⁶ Les α-iodocétones sont des composés très souvent utilisés en chimie radicalaire, notamment dans le cadre de cyclisations intramoléculaires et transferts d'atomes. C'est pourquoi notre substrat l'α-iodocétone **70** nous a semblé totalement compatible pour effectuer un couplage de type radicalaire afin d'introduire la chaîne éthyl-3-furyle.

Avant de rentrer plus en détail dans les réactions de couplages radicalaires de ce type de composé, il est important de rappeler les bases de la chimie radicalaire.

I.3.1 La chimie radicalaire : origines et découverte :

Un composé radicalaire (ou radical libre) est un composé qui possède au moins un électron non apparié. C'est une espèce dite paramagnétique possédant un moment magnétique qui va s'aligner sous l'influence d'un champ magnétique extérieur. Dans l'ère de la chimie moderne, c'est Gomberg en 1900 qui a, par « sérendipité », découvert l'existence du radical trityle trivalent par réduction du chlorure de triphénylméthane en essayant de former l'hexaphényléthane (Figure 21).¹⁵⁷

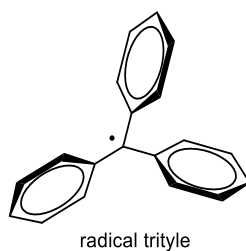


Figure 21 : Radical trityle découvert par Gomberg.

¹⁵⁶ Pour une sélection de revues ou de livres nous ayant permis de traiter cette partie :

(a) Clayden, J., Greeves, N., Warren, S. *Organic Chemistry*; Oxford University Press, **2000**.

(b) Zard, S. Z. *Radical Reactions in Organic Synthesis*; Oxford University Press, **2003**.

(c) Yan, M.; Lo, J. C.; Edwards, J. T.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 12692–12714.

¹⁵⁷ Gomberg, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1900**, *22*, 757–771.

Dans les années 1930, Kharasch et son étudiant Mayo ont étudié l'addition d'HBr sur une oléfine (Schéma 105).¹⁵⁸

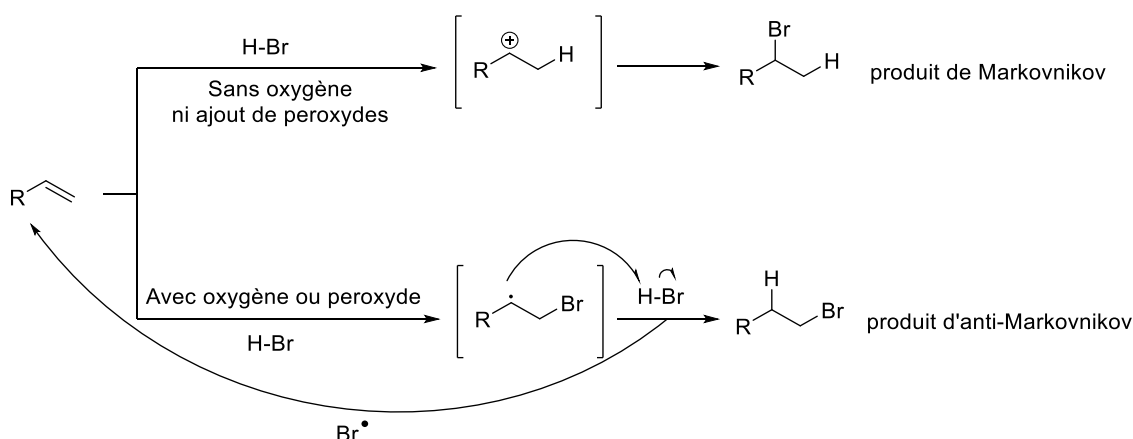


Schéma 105 : Découverte de Mayo et Kharasch.

Ils parviennent ainsi à voir qu'en l'absence d'oxygène ou de peroxyde l'addition du bromure sur l'oléfine se fait de façon ionique en passant par l'intermédiaire carbocation le plus stabilisé (secondaire ou tertiaire vs primaire). En revanche, en présence de peroxydes, le produit anti-Markovnikov, le bromure primaire, est majoritairement obtenu. Ainsi, une petite quantité du radical Br^\bullet a pu être générée par coupure homolytique de la liaison O-O du peroxyde ou de l'oxygène, puis a préféré réagir sur la partie la moins encombrée de l'oléfine pour former le radical le plus stabilisé. Le nouveau radical secondaire créé abstrait un proton d'une seconde molécule de HBr et régénère ainsi un nouveau radical Br^\bullet pouvant réagir avec une nouvelle molécule d'oléfine : c'est l'une des premières réactions en chaîne découverte.

La situation géopolitique de l'époque de la Seconde Guerre Mondiale a permis d'entreprendre de grands projets de développement des réactions radicalaire pour la synthèse de nouveaux polymères synthétiques et faire face aux pénuries de colles et caoutchouc naturels.

1.3.2 Les radicaux : généralités :¹⁵⁹

Il existe plusieurs méthodes de génération de radicaux ; soit (Schéma 106) :

- Par coupure homolytique de liaisons « faibles » de type σ (c'est le cas des initiateurs de radicaux tels que les peroxydes (équation 1),
- Par transfert d'électron ou addition d'un électron (type réduction de Birch, voir chapitre 2, (équation 2),
- Par substitution (abstraction) d'un radical (équation 3),
- Par addition d'un radical (équation 4),
- Par élimination (équation 5).

¹⁵⁸ (a) Kharasch, M. S.; Mayo, F. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, *55*, 2468–2496.

(b) Kharasch, M. S.; Engelmann, H.; Mayo, F. R. *J. Org. Chem.* **1937**, *02*, 288–302.

¹⁵⁹ Giese, B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 753–764 ainsi que les revues citées au début de la partie.

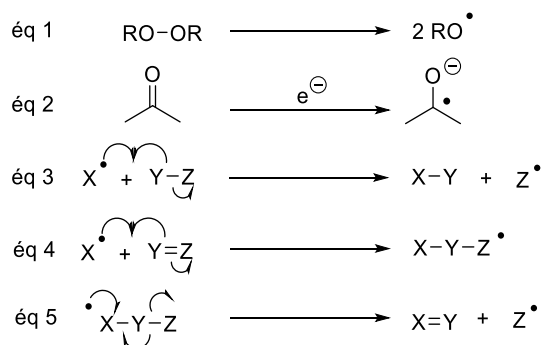


Schéma 106 : Différents types de formation de radicaux.

On distingue plusieurs types de radicaux suivant leur stabilité et leur réactivité. Ces deux notions sont différentes mais liées.

1.3.2.1 Stabilité des radicaux :

La stabilité thermodynamique d'un radical peut être estimée à partir de son énergie de dissociation, c'est-à-dire à partir de l'enthalpie de clivage homolytique de la liaison R-H, ΔH du réactif et des produits. On détermine ainsi l'énergie de dissociation BDE (de l'anglais, Bond Dissociation Energy). Plus l'énergie de dissociation est faible, plus le radical nouvellement créé aura tendance à être stable (Schéma 107).

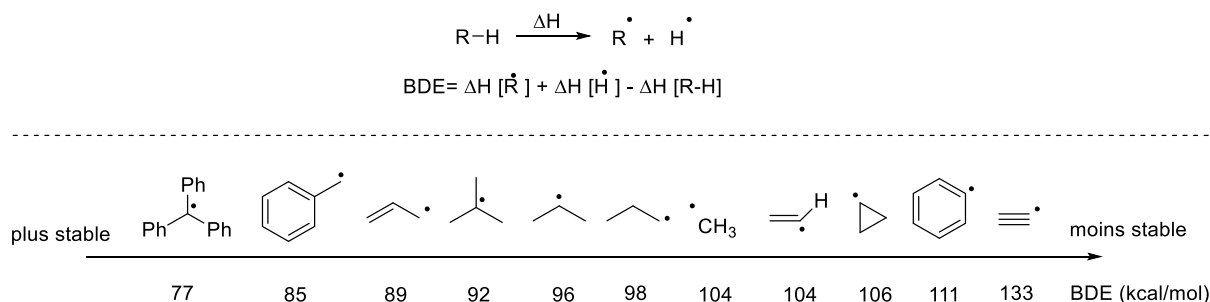


Schéma 107 : Stabilité thermodynamique relative d'après le calcul de leur énergie de dissociation (BDE).

Cette échelle peut être expliquée par plusieurs paramètres :

- La mésomérie :

Un radical est plus stabilisé lorsqu'il est impliqué dans différentes formes mésomères (Schéma 108).

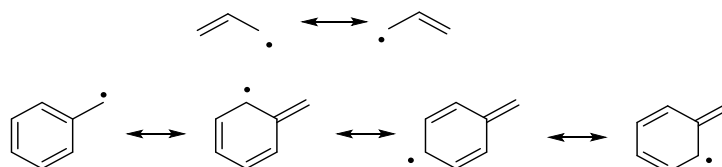


Schéma 108 : Stabilisation des radicaux par effet mésomère.

- L'hyperconjugaison :

A l'instar de l'échelle de stabilité des carbocations alkyles, les radicaux alkyles suivent la même tendance. En effet, le radical tertiaire (mais aussi le primaire ou secondaire) est plan (sauf dans le cas d'un radical fluoré) tout comme l'est le carbocation tertiaire, ceci pour des raisons de répulsion stériques : les groupements alkyles se placent de manière à avoir le moins d'interactions entre eux.

On parle de radical π car l'orbitale dans laquelle se trouve l'électron célibataire est de nature pure p . Dans le cas d'un radical tertiaire substitué par trois groupements CH_3 , au moins une des liaisons C-H de chaque CH_3 est parallèle à l'orbitale p du radical, permettant ainsi un recouvrement orbitalaire correspondant à une interaction faible de type σ (Figure 22). Cela est également applicable à d'autres groupements alkyles. Dans ce cas, le recouvrement aura lieu entre l'orbitale p du radical et l'orbitale σ de la liaison C-C. En revanche, une liaison directe C-H sur le radical n'aura pas la bonne géométrie permettant un recouvrement orbitalaire. C'est pourquoi une seule donation σ (par le seul groupement alkyle) est possible pour les radicaux primaires, tandis que ce sont deux interactions dans le cas des secondaires et trois interactions dans le cas des tertiaires. Ainsi les radicaux tertiaires sont les plus stabilisés.

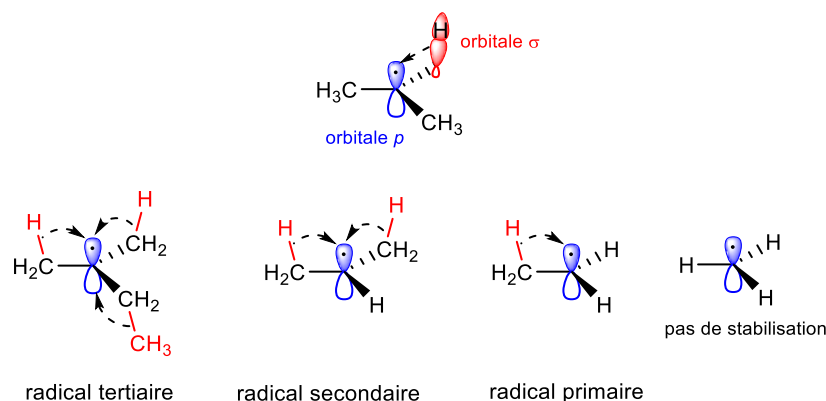


Figure 22 : Stabilisation des radicaux alkyles par hyperconjugaison.

- La théorie des orbitales frontières :

Les groupements en position α du radical jouent également un rôle très important dans la stabilisation des radicaux. A contrario des carbocations ou carbanions, les radicaux sont stabilisés par des groupements électro-donneurs ou par des groupements électro-attracteurs. En effet cela s'explique par la théorie des orbitales frontières. Le diagramme d'énergie orbitaire d'un radical (le radical CH_3^\bullet dans ce cas) est le suivant (Figure 23) :

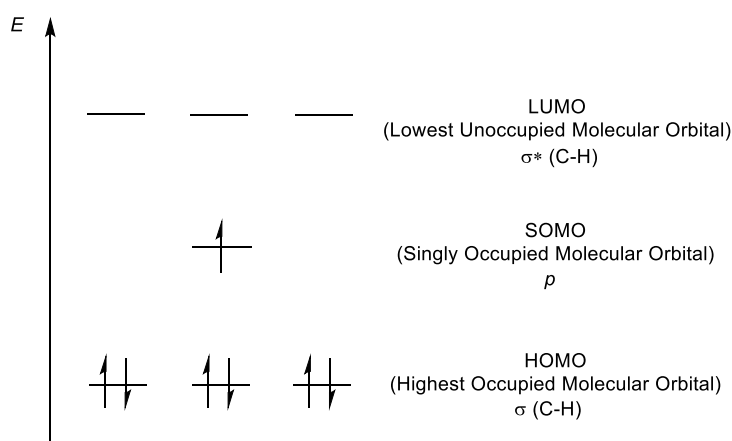


Figure 23 : Diagramme d'énergie orbitaire du radical CH_3^\bullet .

Le radical (l'électron non apparié) est situé dans l'orbitale de géométrie p qui constitue l'orbitale SOMO (de l'anglais : Singly Occupied Molecular Orbital). Un groupement de type électro-attracteur tel qu'un carbonyle ou un nitrile possède une orbitale LUMO π^* de basse énergie. Celle-ci par recouvrement avec la SOMO du radical, forme une interaction à 1 électron et 2 nouvelles orbitales sont formées : la nouvelle SOMO est abaissée en énergie, le radical est donc plus stable (Figure 24).

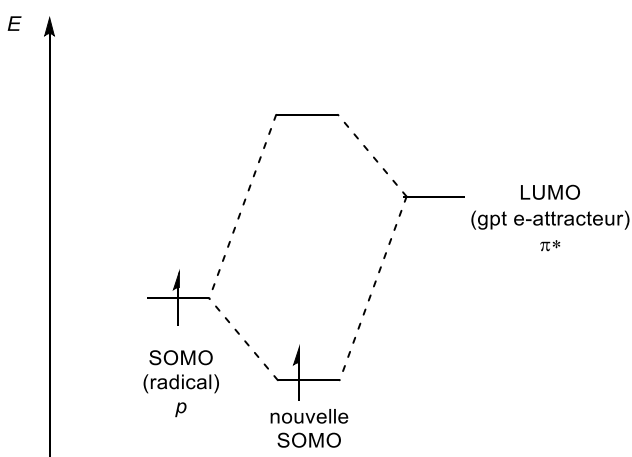


Figure 24 : Stabilisation du radical par un groupement électro-attracteur.

Les groupements électro-donneurs de type OR, NR ou SR par exemples possèdent, quant à eux, de par leurs doublets non-liants, une HOMO (orbitale n) de haute énergie. Celle-ci forme alors, par recouvrement avec la SOMO du radical, une interaction à 3 électrons et 2 nouvelles orbitales sont créées (Figure 25).

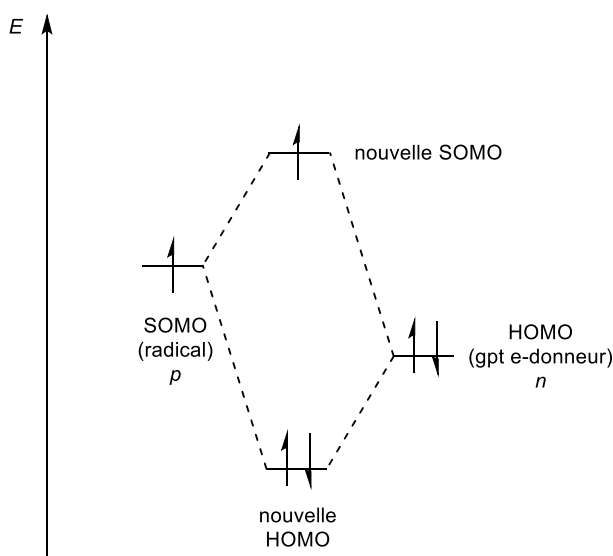


Figure 25 : Stabilisation du radical par un groupement électro-donneur.

Dans ce cas, la nouvelle SOMO est plus haute en énergie (un électron est monté en énergie). Cependant, la nouvelle HOMO est plus basse en énergie, ce qui signifie que deux électrons sont plus bas en énergie, le système est donc plus bas en énergie (deux contre un) et stabilisé.

Il arrive parfois que le radical soit stabilisé d'une part par un groupement électro-attracteur et d'autre part par un groupement électro-donneur. On assiste alors à une synergie de stabilisation ; on parle d'effet capto-datif.¹⁶⁰

Les facteurs électroniques ne sont pas les seuls à rentrer en jeu. On parle aussi de stabilité cinétique lorsque les radicaux présentent un grand encombrement stérique : ceux-ci seront alors plus stables et moins réactifs.

¹⁶⁰ Viehe, H. G.; Janousek, Z.; Merenyi, R.; Stella, L. *Acc. Chem. Res.* **1985**, *18*, 148–154.

Par exemple, le radical triphénylméthyl radical découvert par Gomberg est très stable mais cela n'est pas seulement dû à la stabilisation des trois phényles car ce composé n'est pas plan et la conjugaison (donc la stabilisation par effets électroniques) n'est pas bonne. Celui-ci est stable grâce aux effets stériques. De la même manière, le TEMPO est très stable et peut même être stocké des années (Figure 26).

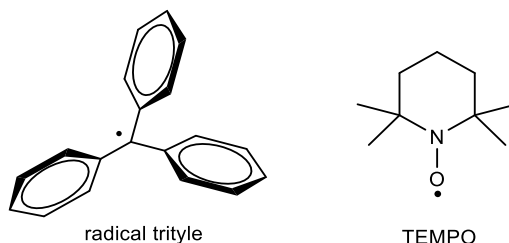


Figure 26 : Radical trityle et TEMPO.

1.3.2.2 Nature et réactivité des radicaux :

Les radicaux peuvent être de caractère électrophile ou nucléophile. En effet, ils sont capables de donner leur électron ou d'accepter un électron, on appelle cela le caractère ambiphile. Cependant, il est possible de prédire qualitativement le caractère d'un radical donné en s'appuyant une fois encore sur la théorie des orbitales frontières. En effet, plus le recouvrement orbitalaire est important, c'est-à-dire que la SOMO du radical interagit avec la LUMO ou la HOMO du partenaire de réaction, plus l'interaction sera forte. Pour cela, la LUMO ou la HOMO du partenaire de réaction doit être le plus proche possible en énergie de la SOMO du radical. Comme décrit plus haut, la SOMO d'un radical en α d'un groupement électro-attracteur (radical pauvre en électron) est basse, tandis que la SOMO d'un radical en α d'un groupement électro-donneur (radical riche en électron) est haute en énergie. C'est pourquoi la SOMO d'un radical riche en électron aura tendance à interagir avec une orbitale LUMO du partenaire de réaction et ainsi avoir un caractère nucléophile, tandis que la SOMO d'un radical pauvre en électron aura tendance à interagir avec une orbitale HOMO du partenaire de réaction et ainsi acquérir un caractère électrophile (Figure 27).

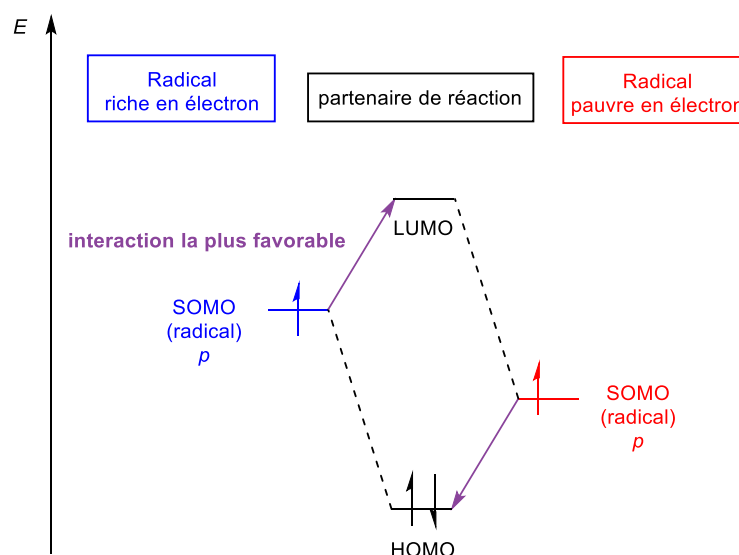


Figure 27 : Réactivité des radicaux suivant leur nature.

Un partenaire de réaction riche en électron (caractère nucléophile) aura plus de facilité pour réagir avec un radical pauvre en électron (caractère électrophile), et vice-versa.

Cependant, de par le caractère ambiphile du radical, il est envisageable qu'un radical plutôt électrophile puisse tout de même réagir avec un partenaire de couplage également pauvre en électron, même si cette réaction n'est pas favorisée (Figure 28).

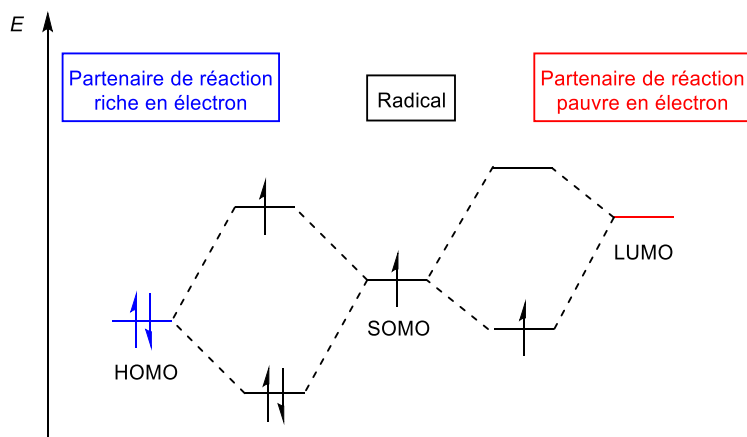


Figure 28 : Réactivité d'un radical suivant la nature du partenaire de couplage.

En ce qui concerne la nature de l'halogène, précurseur de radical, plus la liaison R-X est faible, plus le radical sera facilement créé. Notre dérivé iodé est donc un bon précurseur de radical (I > Br > Cl).

1.3.2.3 Application à notre composé l' α -iodocétone **70** :

Notre composé **70** génère un radical tertiaire en position α d'une cétone. Il est donc stabilisé par l'interaction σ - p des groupements alkyles et par la cétone qui lui confère un caractère plutôt électrophile. Il est alors judicieux de rechercher des partenaires de couplages plutôt riches en électrons. L'inconvénient de ce radical pourrait être son manque de réactivité. En effet, s'il est stabilisé de manière électronique, il est également stériquement encombré.

1.3.3 Résultats et discussions :

L'objectif de cette stratégie est, pour rappel, l'introduction d'une chaîne éthyl-3-furyle de manière la plus efficace possible.

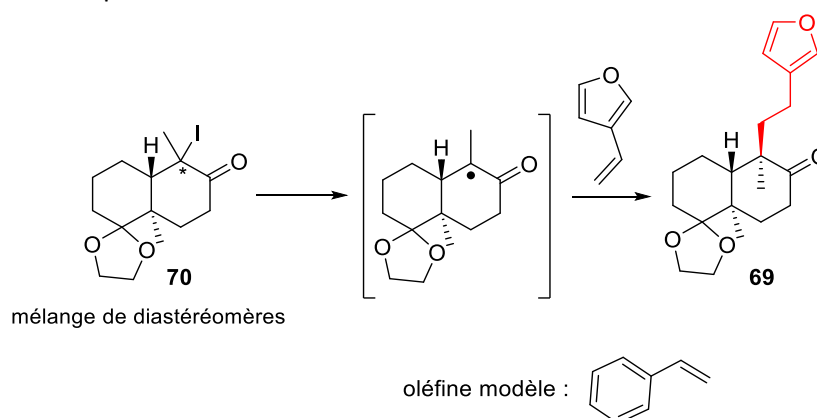


Schéma 109 : Stratégie de synthèse d'introduction radicalaire de la chaîne éthyl-3-furyle.

Il nous a semblé dans un premier temps judicieux de développer un couplage avec une oléfine de type vinyl furyle, voire un alcynes.

Pour cela, dans la même optique que précédemment, nous avons voulu nous inspirer des conditions décrites dans la littérature et faire intervenir des oléfines modèles plus rapidement accessibles comportant un groupement phényle à la place du 3-furyle afin de mettre au point les conditions de couplage.

1.3.3.1 Couplage de l' α -iodocétone **70** avec une oléfine ou un alcyne :

Le radical en α de la cétone **70** peut être généré de plusieurs façons. Nous nous sommes d'abord intéressés à un couplage de type Giese avec le styrène par génération du radical grâce à de l'AIBN (Azobisisobutyronitrile) et du Bu_3SnH .¹⁶¹

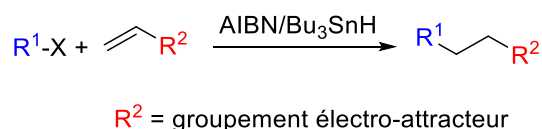
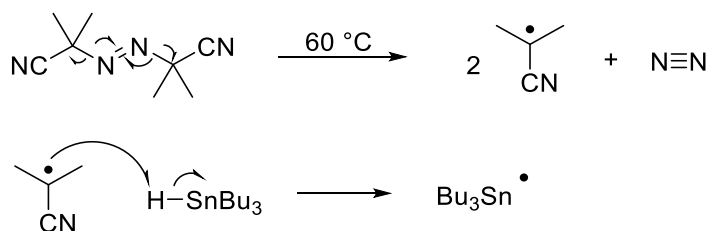


Schéma 110 : Schéma général d'un couplage radicalaire de type Giese.

1.3.3.1.1 Génération du radical par AIBN/ Bu_3SnH :

Cette méthode de génération de radical est très utilisée et intéressante. En effet, l'AIBN est un très bon précurseur de radical car il subit spontanément un clivage homolytique en conditions thermiques (60 °C). Un des deux radicaux formés va ainsi pouvoir réagir avec le Bu_3SnH pour effectuer une abstraction d'hydrogène et générer le radical stannylé $\text{Bu}_3\text{Sn}^\bullet$ (Schéma 111).



Le radical $\text{Bu}_3\text{Sn}^\bullet$ va ensuite effectuer l'abstraction d'un halogène ($\text{I} > \text{Br} > \text{Cl}$) avec le partenaire de couplage R-X , et former le radical R^\bullet qui va pouvoir s'additionner sur l'oléfine et générer le radical X . Celui-ci abstrait finalement un hydrogène d'une seconde molécule de Bu_3SnH afin de libérer le produit désiré et de régénérer le $\text{Bu}_3\text{Sn}^\bullet$ (Schéma 112).

¹⁶¹ (a) Giese, B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, 22, 753–764,

(b) Giese, B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, 24, 553–565.

(c) Ohno, M.; Ishizaki, K.; Eguchi, S. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 1285–1288.

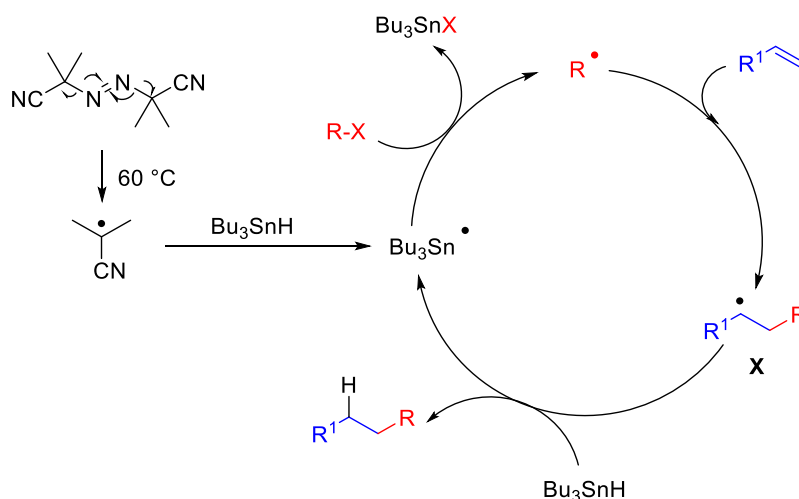


Schéma 112 : Mécanisme de réaction d'un radical alkyle généré par AIBN avec une oléfine.

La vitesse de formation du radical R^\bullet à partir du dérivé iodé est très rapide, sa constante cinétique est supérieure à $10^9 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ ce qui est très proche des limites de diffusion. Cependant, plusieurs paramètres sont à contrôler afin d'assurer le bon déroulement d'une telle réaction. En effet, si le radical R^\bullet est facilement formé, il peut ensuite réagir avec l'oléfine mais également avec le Bu_3SnH par abstraction d'hydrogène conduisant alors au produit de déhalogénéation. C'est pourquoi la concentration de Bu_3SnH dans le milieu doit être assez faible. De la même façon, la concentration de l'oléfine dans le milieu est également critique puisque la probabilité de déhalogénéation augmente si elle est trop faible tandis que les risques d'oligomérisation augmentent si elle est trop forte (Schéma 113).

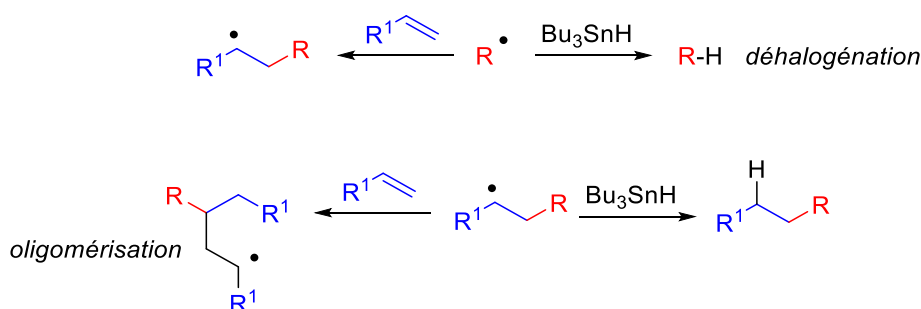


Schéma 113 : Réactions secondaires probables suivant la concentration en oléfine et Bu_3SnH .

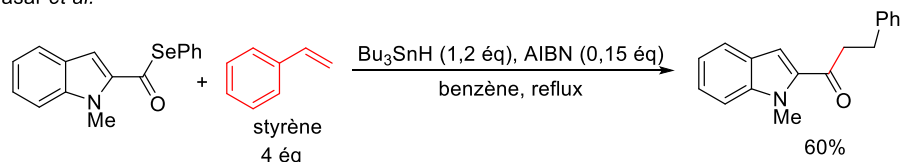
Cette réaction a été développée par Giese dans les années 80 entre un radical alkyle (nucléophile) et une oléfine pauvre en électron (R^1 est un groupement électro-attracteur).¹⁶¹ Notre radical étant plutôt électrophile, et le styrène n'étant pas très riche en électrons, la réaction ne semblait pas favorable. Cependant, le travail de Markó *et al.* a démontré le caractère ambivalent d'un radical en α d'une cétone en effectuant des couplages radicalaires avec des électrophiles tels qu'un bromoacrylate.¹⁶² De plus, encouragés par les résultats de Bennesar *et al.*,¹⁶³ nous avons décidé d'appliquer ces conditions réactionnelles, en adaptant la procédure de Giese de 1984 dans l'éthanol (Schéma 114).¹⁶⁴

¹⁶² Dobbeleer, C. D.; Pospíšil, J.; Vleeschouwer, F. D.; Proft, F. D.; Markó, I. E. *Chem. Commun.* **2009**, 16, 2142–2144.

¹⁶³ Bennesar, M.-L.; Roca, T.; Griera, R.; Bosch, J. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1697–1700.

¹⁶⁴ Giese, B.; González-Gómez, J. A.; Witzel, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1984**, 23, 69–70.

Bennasar *et al.*



Au laboratoire :

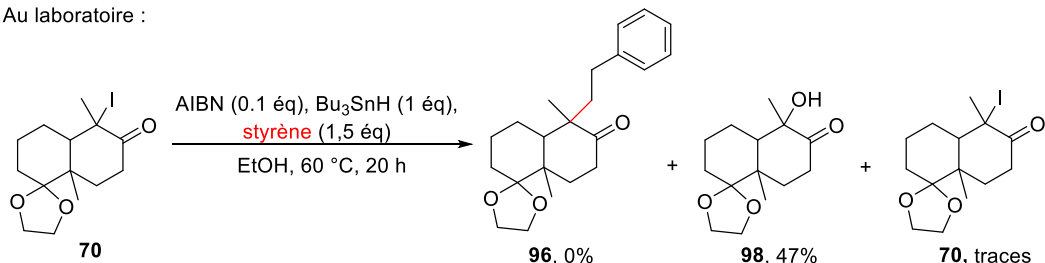


Schéma 114 : Couplage de type Giese entre l' α -iodocétone **70** et le styrène dans l'éthanol.

Le produit **96** n'a pas été observé, tandis que l'alcool **98** a pu être obtenu avec un rendement de 47%. Ce dernier a pu être formé lors de la réaction à cause de la présence de traces d'oxygène (bien que la réaction ait été conduite sous atmosphère d'argon). Étonnamment, aucun produit déhalogéné n'a été observé, et seules des traces de l' α -iodocétone **70** ont pu être observées. Il semblerait donc que le radical en position C(9) ait majoritairement été formé sans pour autant effectuer de couplage avec l'oléfine.

Les conditions ont ensuite été réadaptées en utilisant un solvant plus classique : dans le toluène à 60 °C (Schéma 115).

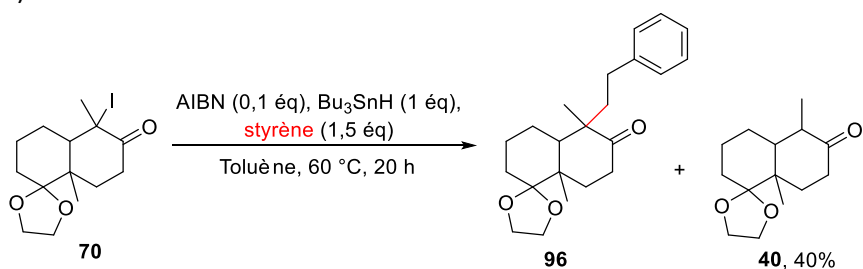


Schéma 115 : Couplage de type Giese entre l' α -iodocétone **70** et le styrène.

Les résultats obtenus ne sont pas ceux escomptés. Le produit de déhalogénéation **40** est le seul produit ayant été isolé (40%) et ce, malgré une addition lente du Bu_3SnH .

I.3.3.1.2 Limitations/substitution des sels d'étains :

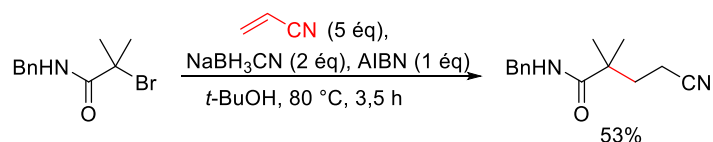
Afin de limiter la présence de l'hydruure d'étain dans le milieu réactionnel, potentiellement responsable de la protonation du radical en α de la cétone, il est possible de le générer en quantités catalytiques à partir de Bu_3SnCl (en quantité catalytique) et d'une autre source d'hydruure telle que le borohydrure de sodium (NaBH_4) ou l'hydruure d'aluminium et de lithium (LiAlH_4) en quantité stoechiométrique.¹⁶⁵ Ainsi, au début du cycle la quantité catalytique de Bu_3SnCl va être réduite en Bu_3SnH qui va pouvoir générer cette même quantité de radical. A la fin du cycle, (comme indiqué sur le Schéma 112) du Bu_3SnX est formé. Celui-ci pourra être réduit de nouveau (par l'hydruure présent en quantité stoechiométrique) et ainsi perpétuer le cycle.

¹⁶⁵ (a) Corey, E. J.; Suggs, J. W. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2554–2555.

(b) Kuivila, H. G.; Menapace, L. W. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2165–2167.

Ces hydrures sont néanmoins peu sélectifs et conduiraient à la réduction de notre cétone. Nous avons ainsi préféré utiliser les conditions de Stork en utilisant du cyanoborohydrure de sodium (NaBH_3CN), capable de réduire les halogénures de tributyl étain sans réduire les cétones.¹⁶⁶ Depuis, des groupes tels que ceux de Ryu¹⁶⁷ et Praly¹⁶⁸ ont adapté ces conditions et génèrent les radicaux alkyles directement avec la lumière ou AIBN ou encore un sel de cuivre, en utilisant le cyanoborohydrure de sodium comme source d'hydruire. Les conditions de Praly permettant de générer un radical en alpha d'un amide ont pu être testées sur notre substrat (Schéma 116).

Littérature :



Au laboratoire :

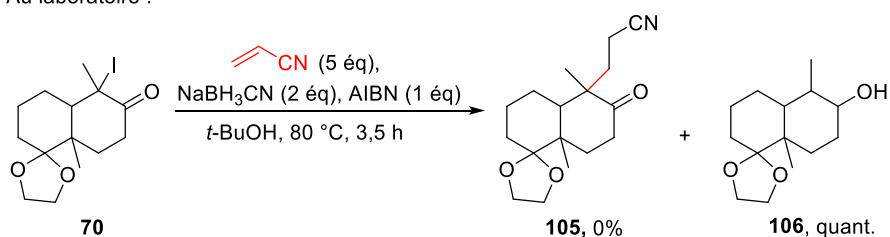


Schéma 116 : Application des conditions de Praly et al. à l' α -iodocétone **70**.

Aucune trace du produit désiré **105** n'a été obtenu, ce qui n'a pas été surprenant du fait de l'oléfine pauvre en électron utilisée (acrylonitrile). Cependant, nous avons été très déçus d'observer la formation du produit de réduction totale de la cétone **106** par le NaBH_3CN .

Aucun produit de couplage n'ayant été observé, le produit majoritaire de ces réactions semblant être le produit de combinaison du radical avec le Bu_3SnH , et aucune méthode de génération catalytique de Bu_3SnH n'étant applicable à notre cas, nous avons décidé de changer de mode de génération de radical et de type de couplage et avons envisagé un couplage radicalaire par transfert d'atome.

1.3.3.1.3 Couplage radicalaire par transfert d'atome :

Nous nous sommes tout d'abord tournés vers un couplage avec un alcyne en s'inspirant notamment des travaux de Curran¹⁶⁹ concernant les réactions de cyclisation intramoléculaire radicalaire par transfert d'atome d'une α -iodocétone possédant un motif alcène ou alcyne.

¹⁶⁶ Stork, G.; Sher, P. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 303–304.

¹⁶⁷ Ryu, I.; Uehara, S.; Hirao, H.; Fukuyama, T. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1005–1008.

¹⁶⁸ Guiard, J.; Rahali, Y.; Praly, J.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 4461–4466.

¹⁶⁹ (a) Curran, D. P.; Chang, C.-T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2477–2480.

(b) Curran, D. P.; Chang, C. T. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3140–3157.

(c) Curran, D. P.; Chen, M. H.; Spletzer, E.; Seong, C. M.; Chang, C. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8872–8878.

(d) Curran, D. P.; Chen, M. H.; Kim, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6265–6276.

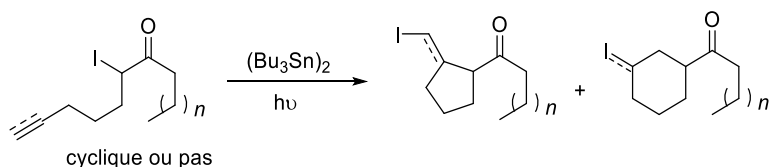


Schéma 117 : Cyclisation intramoléculaire radicalaire par transfert d'atome.

Le couplage intramoléculaire est grandement favorisé du fait de la proximité spatiale des deux partenaires de couplage. Le nouveau radical formé peut ensuite abstraire l'iode de l'halogénure de départ : l'atome d'iode est ainsi transféré sur le radical et un nouveau radical alkyle est formé, permettant la propagation de la réaction. Afin d'assurer le transfert d'atome, le radical **B** doit être moins stable que le radical **A**. C'est effectivement le cas car le radical **B** est un radical alkyle primaire (lors du couplage avec une liaison double) ou un radical vinylique (lors du couplage avec une liaison triple), tandis que le radical **A** est un radical secondaire ou tertiaire (Schéma 118).

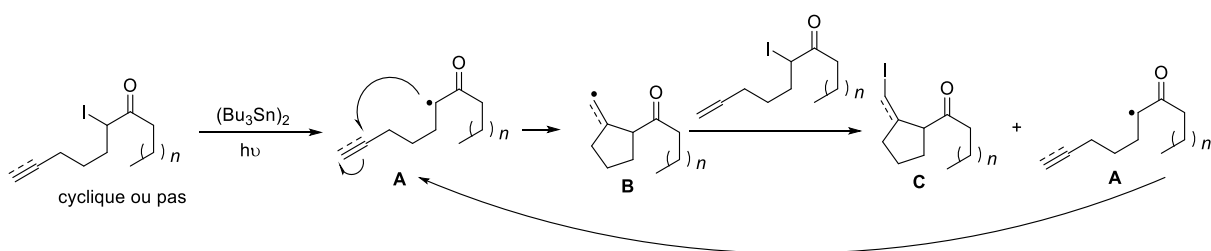


Schéma 118 : Mécanisme de cyclisation intramoléculaire par transfert de radical.

L'utilisation du dimère d'étain ((Bu₃Sn)₂) permet d'éviter l'utilisation de l'hydruure de tributyle étain et ainsi éviter les potentiels problèmes de déhalogénéation, mais pas uniquement. Lors de cette réaction deux modes de génération du radical alkyle par la lumière sont possibles (Schéma 119) :

- Soit la lumière permet une coupure photochimique de la liaison C-I (cas 1),
- Soit le dimère de tributyle étain subit le clivage photochimique permettant de libérer le radical tributyle étain qui peut ensuite abstraire l'halogène de l'halogénure d'alkyle (cas 2).

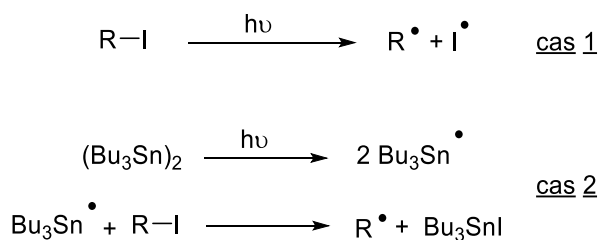


Schéma 119 : Modes de génération du radical alkyle.

Le tributyle étain permet également de piéger d'éventuels radicaux d'iode atomique ou moléculaire (cas 1). Ceux-ci pourraient être à l'origine de terminaison de la chaîne radicalaire (Schéma 120) ou de l'absorption du rayonnement lumineux de la lampe (iode moléculaire), empêchant ainsi la génération de radicaux.

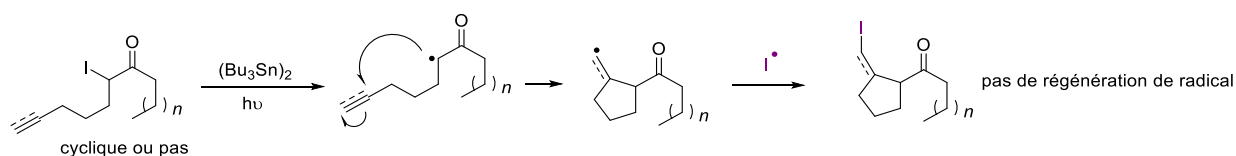


Schéma 120 : Possible terminaison de la chaîne radicalaire par un radical iodure et piégeage par le dimère d'étain.

Le dérivé iodé final peut ensuite être réduit dans une seconde étape par l'ajout d'hydrure de tributyl étain/AIBN (Schéma 121).

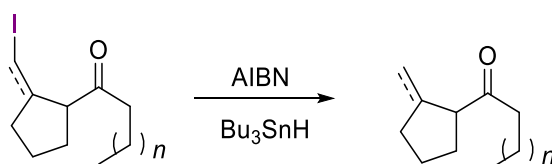


Schéma 121 : Réduction du produit de couplage par transfert d'atome iodé.

L'équipe de Sha a fortement développé cette méthodologie¹⁷⁰ pour la construction de bicycles ou de cycles spiraniques¹⁷¹ pour la synthèse de produits naturels tels que la (\pm)-Peribysine E¹⁷² et les guanacastépènes N et O¹⁷³ (Schéma 122).

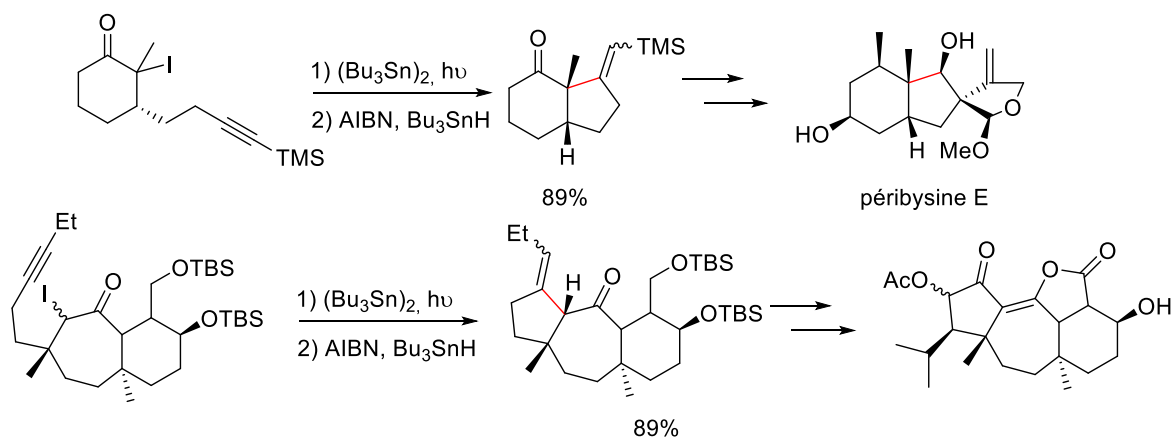


Schéma 122 : Synthèses du péricysine E et des guanacastépènes N and O.

Nous nous sommes inspirés de ces conditions réactionnelles afin de les appliquer au laboratoire de façon intermoléculaire avec notre α -iodocétone **70** et le phényle acétylène (Schéma 123).

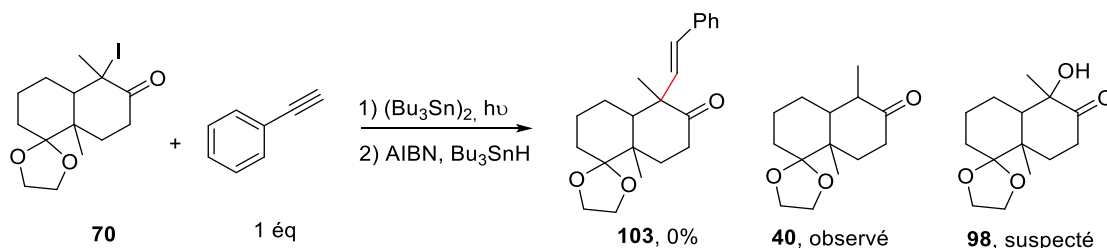


Schéma 123 : Essai de couplage du phénylacétylène avec **70** dans les conditions décrites par Sha et al.

¹⁷⁰ Sha, C.-K.; Jean, T.-S.; Wang, D.-C. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3745–3748.

¹⁷¹ Sha, C.-K.; Ho, W.-Y. *J. Chinese Chem. Soc.* **1999**, *46*, 469–475.

¹⁷² Lee, H.-Y.; Sha, C.-K. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 598–605.

¹⁷³ Peng, S.-Z.; Sha, C.-K. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3486–3489.

Le produit attendu **103** n'a pas été obtenu mais après purification du brut réactionnel, nous avons pu déterminer la présence de sous-produits de réaction tels que **40** et **98**. Il nous a été impossible de quantifier ces produits à cause des nombreux composés aromatiques et dérivés d'étain majoritairement présents dans chaque fraction.

Aucune trace de produit n'ayant été observé en générant le radical par le $(\text{Bu}_3\text{Sn})_2$, nous nous sommes tournés vers la génération du radical *via* l'utilisation du triéthyle borane (Et_3B) et de l'oxygène.

I.3.3.1.4 Génération du radical par $\text{Et}_3\text{B}/\text{O}_2$:

Cette méthode de génération de radical a été énormément développée puisqu'elle présente les avantages de travailler en conditions non strictement inertes et elle s'affranchit de la présence de sels d'étain toxiques.¹⁷⁴

Le mécanisme de génération du radical éthyle est le suivant (Schéma 124) :

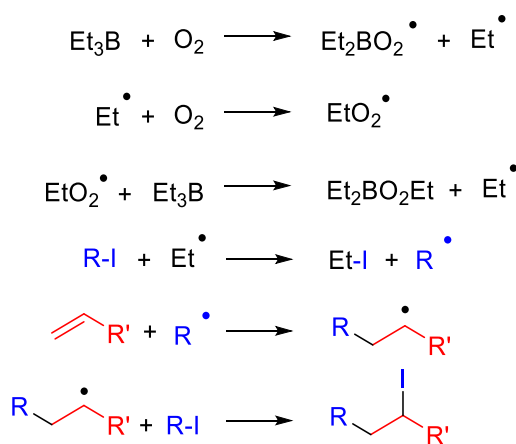


Schéma 124 : Mécanisme de génération du radical éthyle et propagation.

Le triéthylborane réagit avec l'oxygène moléculaire d'état fondamental triplet pour effectuer une substitution homolytique et générer le radical éthyle qui va réagir de nouveau avec une molécule d'oxygène, formant le radical triéthylborane peroxyde. Celui-ci va finalement effectuer une seconde substitution homolytique pour libérer le radical éthyle. C'est ce radical qui va pouvoir abstraire l'halogène de l'halogénure d'alkyle. Le radical alkyle (R^\bullet), va ensuite s'ajouter sur l'oléfine et former le radical secondaire, qui va pouvoir régénérer le radical alkyle par abstraction de l'halogène. On appelle cette cascade de réactions un couplage de type radicalaire avec transfert d'atome. Le produit halogéné final peut être ensuite soumis à une réaction de proto-déhalogénéation pour former la chaîne alkyle ou une réaction d'élimination de l'halogène pour former l'alcène.

Le groupe de Yao décrit plusieurs conditions de couplage de 2-nitrostyrènes diversement substitués avec un radical alkyle tertiaire (iodure de *tert*-butyle et dérivé iodé de l'adamantone) en utilisant ce précurseur de radical (Schéma 125).¹⁷⁵

¹⁷⁴ Ollivier, C.; Renaud, P. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3415–3434.

¹⁷⁵ (a) Yao, C.-F.; Chu, C.-M.; Liu, J.-T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 719–722.

(b) Liu, J.-T.; Jang, Y.-J.; Shih, Y.-K.; Hu, S.-R.; Chu, C.-M.; Yao, C.-F. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6021–6028.

(c) Liu, J.-T.; Yao, C.-F. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6147–6150.

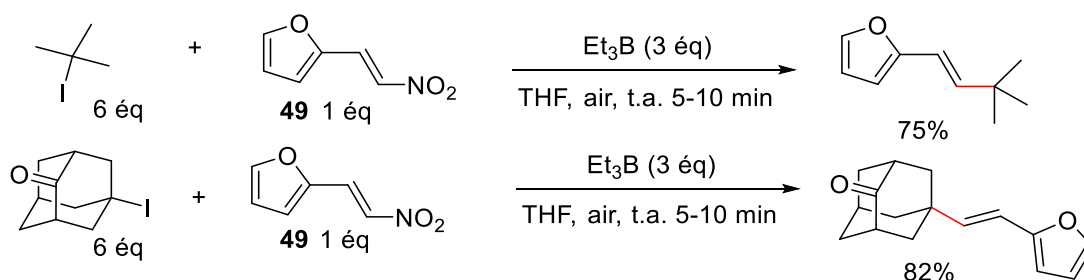


Schéma 125 : Conditions de Yao et al pour le couplage d'iodures tertiaires avec une nitro-oléfine.

Le mécanisme de couplage proposé par cette équipe est le suivant (Schéma 126) :

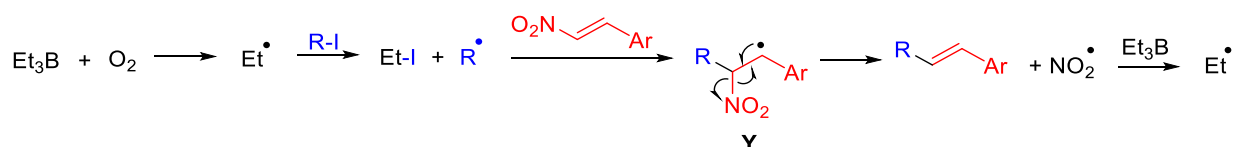


Schéma 126 : Mécanisme de couplage d'un radical généré par $\text{Et}_3\text{B}/\text{O}_2$ avec une nitro-oléfine.

Une fois le radical alkyle obtenu à partir d'un dérivé iodé et avec l'initiateur de radical boré, il s'additionne sur le 1-nitro-2-aryl-éthylène, pour former le radical **Y**. Celui-ci ne va pas propager la réaction en générant un nouveau radical à partir d'une molécule halogénée, mais plutôt effectuer une coupure homolytique au niveau du groupement nitro pour former l'oléfine finale de configuration *trans* et le radical nitro, qui, en présence de triéthyle borane, peut régénérer le radical éthyle et permet ainsi de propager la réaction. La régiosélectivité de cette réaction est dirigée par la présence du groupement nitro.

Nous avons décidé de tester ces conditions sur notre composé iodé en présence du 3-(2-nitrovinyl)furane **107**. Ce composé a été synthétisé à partir du 3-furaldéhyde par réaction d'Henry en milieu basique selon le protocole d'Haginoya (Schéma 127).¹⁷⁶

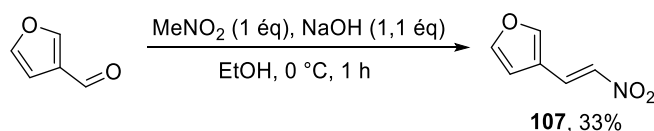


Schéma 127 : Formation du 3-(2-nitrovinyl)furane **107** par réaction de Henry.

Les conditions de Yao ont pu être adaptées à notre substrat (Schéma 128).

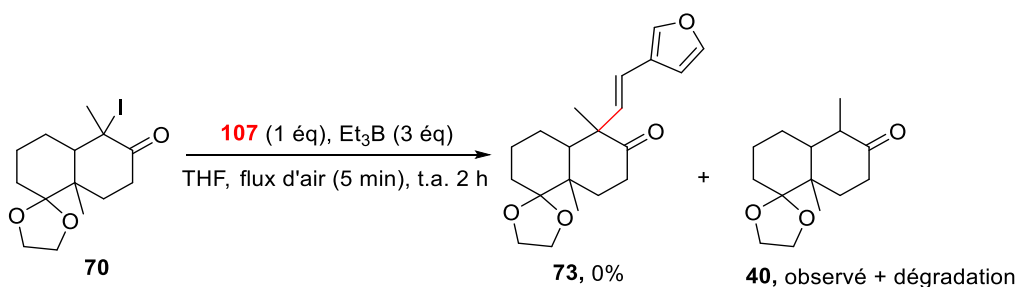


Schéma 128 : Application des conditions de Yao et al à notre α -iodocétone **70**.

¹⁷⁶ Haginoya, N.; Kobayashi, S.; Komoriya, S.; Yoshino, T.; Suzuki, M.; Shimada, T.; Watanabe, K.; Hirokawa, Y.; Furugori, T.; Nagahara, T. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 5167–5182.

Le mélange réactionnel se décolore immédiatement lors de l'ajout du triéthyle borane avec un passage d'une couleur orange à jaune qui semble être caractéristique de la formation du radical. L'analyse du brut réactionnel n'indique pas la présence du produit de couplage attendu **73**. Du 3-(2-nitrovinyl)-furane **107** a été en partie récupéré intact tandis que la cétone saturée **40** a été observée dans le brut réactionnel en présence de composés de dégradation (polymérisation ?).

I.3.3.1.5 Conclusion sur le couplage avec une oléfine :

En conclusion, nous avons testé plusieurs méthodes de génération du radical en position α de la cétone à partir de l' α -iodocétone **70**, à savoir l'association AIBN/ Bu_3SnH , AIBN/ NaBH_3CN , $(\text{Bu}_3\text{Sn})_2/h\nu$, ou encore $\text{Et}_3\text{B}/\text{O}_2$. Quelles soient les conditions, le radical semble à chaque fois avoir été formé puisqu'aucune trace du produit de départ **70** n'a été observé dans les bruts réactionnels. Cependant, nous n'avons pas observé la formation du produit de couplage attendu, que ce soit en présence de différentes oléfines ou alcynes enrichis ou appauvris en électrons.

Les conditions réactionnelles n'étaient probablement pas optimales pour ce substrat, particulièrement dans le cas de la génération du radical par le triéthylborane et l'air. En effet, la formation des radicaux issus d'une α -halocétone est particulière dans le cas d'une génération par le duo triéthylborane/air. Le mécanisme est le suivant : un premier équivalent de radical éthyle va faire l'abstraction de l'halogène afin de former le radical alkyle, puis celui-ci réagit immédiatement avec une seconde molécule de Et_3B pour former l'énolate boré (Schéma 129).

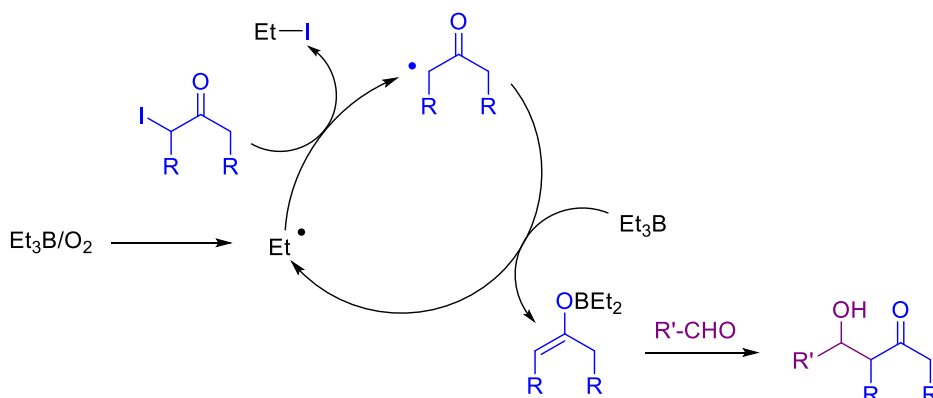


Schéma 129 : Formation de l'éther d'énol boré à partir de l'iodure d'alkyle et de $\text{Et}_3\text{B}/\text{O}_2$.

Bien que les énoles de bore soient de bons pièges à radicaux, ils ne sont pas adaptés au couplage avec une oléfine électrophile. Ceci explique la présence de produit déhalogéné **40** issu de la protonation de l'énolate de bore au moment de l'hydrolyse.

Cependant, cette nouvelle espèce ouvre la voie d'une chimie de type ionique par la possibilité d'effectuer une aldolisation. L'énolate de bore étant généré à partir d'une α -halocétone, ces réactions sont appelées « de type Réformatsky » (Schéma 130).

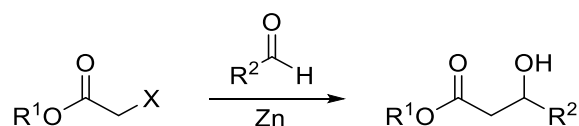


Schéma 130 : Réaction de Réformatsky entre un α -halogénoester et un aldéhyde.¹⁷⁷

¹⁷⁷ Fürstner, A. *Synthesis* **1989**, 571–590.

1.3.3.2 Aldolisation « de type Réformatsky » par génération d'un énolate métallique issu de l' α -iodocétone **70** :

La nouvelle stratégie de synthèse est la suivante : l'énolate boré est généré à partir de l' α -iodocétone **70** par le triéthyle borane en présence d'air. L'énolate étant de nature nucléophile il devrait réagir avec l'aldéhyde correspondant à la chaîne à introduire, dans ce cas le 3-furylacétaldéhyde **74**. Ce dernier n'étant pas disponible commercialement, nous avons une fois encore choisi de développer d'abord les conditions réactionnelles avec un électrophile modèle : le phénylacétaldéhyde (Schéma 131). Nous nous intéresserons également à la génération de l'énolate de titane et aux possibilités de couplages par aldolisation.

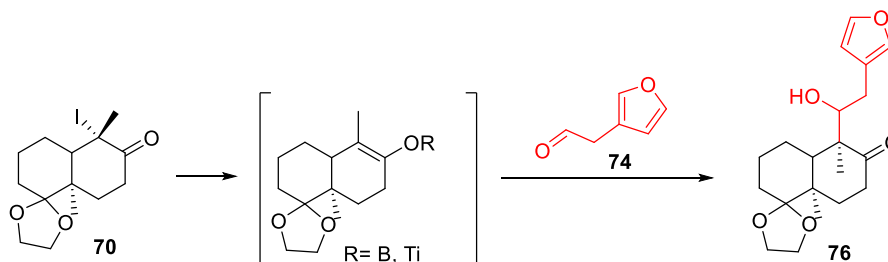


Schéma 131 : Stratégie « aldolisation de type Réformatsky ».

Cette stratégie bien que prometteuse présente trois points sensibles (Schéma 132) :

- L'aldéhyde (ArCH_2CHO) est très fortement énoisable car sa forme énol est conjuguée avec le cycle aromatique et donc stabilisée. C'est un inconvénient puisque qu'il devient alors nucléophile et ne peut plus réagir avec l'énolate de bore. Il peut au contraire générer des produits d'homocouplages, voire de polymérisation par autocondensation.
- L'énolate est deux fois substitué et conduit à la formation d'un centre quaternaire. L'approche de l'aldéhyde n'est donc pas facilitée d'un point de vue stérique.

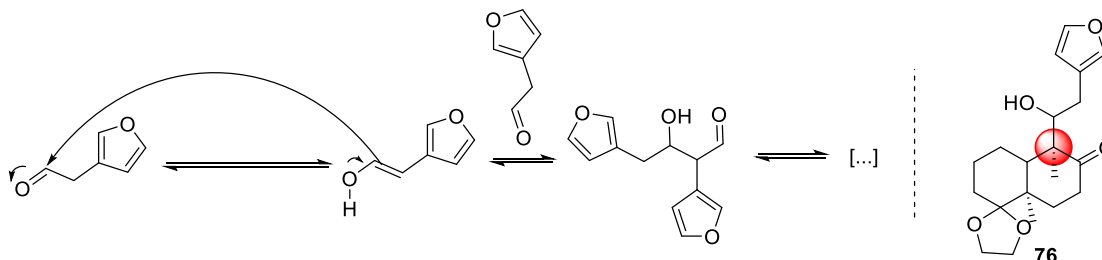


Schéma 132 : Contraintes relatives à la stratégie d'aldolisation de type Réformatsky.

Il sera alors important de moduler les conditions réactionnelles (acide de Lewis, température/temps de réaction, solvant) afin de satisfaire ces contraintes.

Il est également important de noter que la chaîne éthyl-3-furyle introduite présentera un alcool en position 11. Celui-ci devrait cependant être facilement éliminé afin de former l'alcène qui sera ensuite réduit (Schéma 133). Ces étapes pourront être effectuées à la suite de l'aldolisation ou bien plus tard lors de la synthèse.

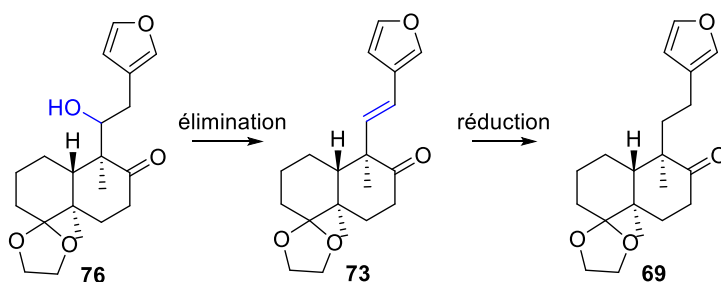


Schéma 133 : Obtention de la chaîne éthyle furyle à partir de l'alcool 76.

I.3.3.2.1 Génération de l'énolate boré par $\text{Et}_3\text{B}/\text{O}_2$:

Dès 1988, l'équipe d'Oshima décrit la formation d'énolates de bore à partir de cétones α -halogénées et leur aldolisation avec plusieurs aldéhydes en présence de triéthyle borane et d'air avec de très bons rendements (Schéma 134).¹⁷⁸

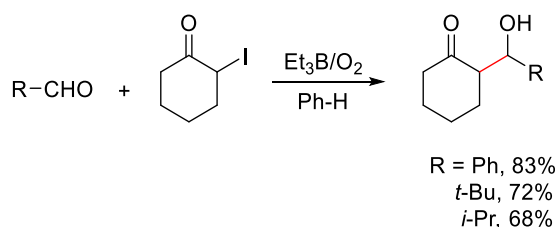


Schéma 134 : Aldolisation de l'énolate boré de l' α -iodocyclohexanone par Oshima et al.

Ces conditions ont pu être appliquées à notre substrat (Schéma 135), et 11% de produit d'aldolisation **108** a été obtenu. Le produit majoritaire de réaction est le produit de protonation de l'énolate : la cétone **40**.

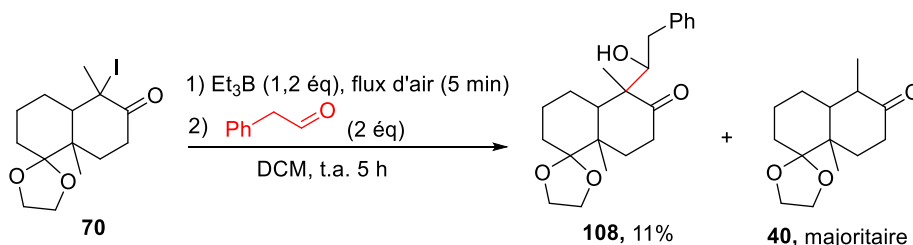


Schéma 135 : Essais d'aldolisation avec l'énolate boré issu de 70.

Cette réaction permet de prouver la formation de l'énolate de bore même si le rendement en alcool **108** reste faible.

Connaissant ainsi la nature nucléophile de l'énolate, nous avons essayé d'effectuer une substitution nucléophile avec deux autres électrophiles : le bromure de phényléthyle et le mésylate **91** synthétisé dans le chapitre 1, sans succès (Schéma 136).

¹⁷⁸ (a) Nozaki, K.; Oshima, K.; Utimoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 1041–1044.

(b) Nozaki, K.; Oshima, K.; Utimoto, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, 64, 403–409.

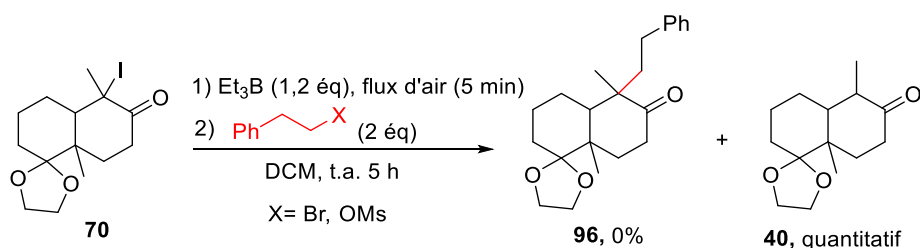


Schéma 136 : Essais de substitution nucléophile par l'énolate boré issu de **70**.

L'obtention du produit d'aldolisation de l'énolate de bore généré à partir de **70** et du phénylacétaldéhyde, permet de valider la stratégie et ouvre les portes à d'autres conditions et variantes de la réaction d'aldolisation de type Réformatsky. Nous nous sommes donc dirigés vers la génération de l'énolate de titane.

1.3.3.2.2 Génération de l'énolate de titane issu de l' α -iodocétone **70** :

L'utilisation du tétrachlorure de titane et de l'allyltriméthylsilane permet de générer l'énolate de titane qui peut ensuite se condenser sur l'aldéhyde. C'est ce qu'a décrit Oshima concernant l' α -iodocyclohexanone et l'acétaldéhyde, avec un rendement de 69% (Schéma 137).¹⁷⁹

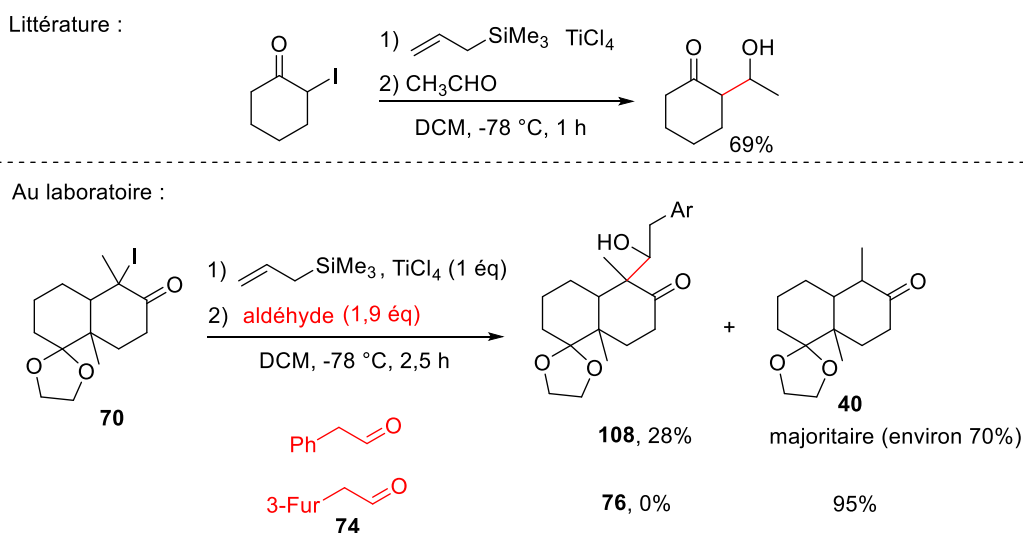


Schéma 137 : Essais d'aldolisation avec l'énolate de titane issu de **70** généré par TiCl₄/allyltriméthylsilane d'après Oshima et al.

Le rôle de l'allyltriméthylsilane est de piéger l'iodure libéré lors de la formation de l'énolate.¹⁸⁰ Ces conditions ont été appliquées à notre substrat et ont permis d'isoler l'aldol **108** avec un rendement de 28%, le produit majoritaire restant la cétone **40**.

Cependant, l'essai effectué avec le 3-furacétaldéhyde **74** (la synthèse de ce composé sera détaillée dans le chapitre 3), n'a pas permis d'observer la formation de l'aldol **76**.

Il semble que le dérivé furyle subisse une dégradation en présence de l'acide de Lewis. En effet, aucune trace de ce composé n'est présente dans le milieu réactionnel, partiellement composé de produits insolubles.

¹⁷⁹ Maeda, K.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4558–4560.

¹⁸⁰ Yachi, K.; Maeda, K.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5161–5164.

Le tétraiodure de titane est également connu pour générer des énolates de titane à partir d' α -iodocarbonyles selon le mécanisme suivant (Schéma 138).¹⁸¹

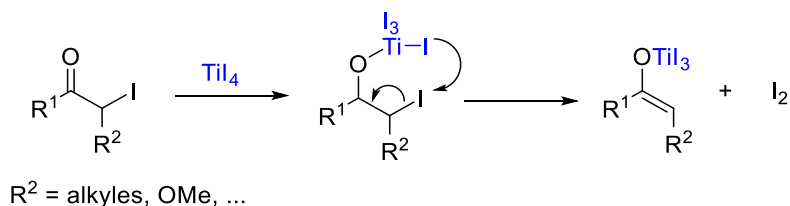
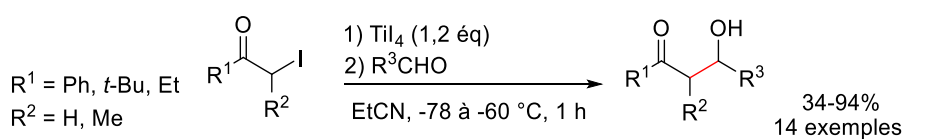


Schéma 138 : Formation de l'énolate de titane par TiI_4 .

Ces énolates peuvent effectuer des réactions d'aldolisation comme l'a montré entre autres Shimizu, dont nous avons appliqué les conditions (Schéma 139).¹⁸²

Littérature :



Au laboratoire :

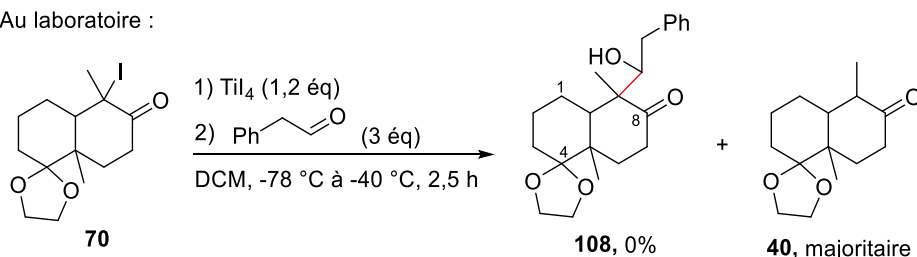


Schéma 139 : Essais d'aldolisation avec l'énolate de titane issu de **70** généré par TiI_4 .

Le brut réactionnel n'a pas été purifié car l'analyse RMN 1H présentait la cétone **40** comme étant le produit majoritaire, sans signe de la présence de l'aldol **108**.

Dans ces derniers cas, le $TiCl_4$ et le TiI_4 étant deux forts acides de Lewis, les conditions de températures doivent être maîtrisées afin d'éviter la réaction secondaire de déprotection du dioxolane en position 4. En effet, cela permet de différencier aisément les deux cétones (C(4) et C(8)) pour la suite de la synthèse. Il est à noter que le TiI_4 peut être également généré *in situ* à partir du $TiCl_4$ et de l'iodure de tétrabutylammonium¹⁸³ mais ces conditions réactionnelles n'ont pas été testées au laboratoire.

I.3.3.2.3 Conclusion sur l'aldolisation « de type Réformatsky :

L'énolate de bore a pu être généré de façon quantitative par le triéthyle borane en présence d'air mais seulement 11% de produit d'aldolisation **108** issu de la réaction avec le phénylacétaldéhyde ont pu être isolés.

Nous nous sommes alors tournés vers la génération de l'énolate de titane et sa réactivité lors de la réaction d'aldolisation avec le même aldéhyde : 28% de l'aldol **108** ont été formés en présence de $TiCl_4$ et d'allyltriméthylsilane.

¹⁸¹ Hayakawa, R.; Shimizu, M. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4079–4081.

¹⁸² Shimizu, M.; Kobayashi, F.; Hayakawa, R. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9591–9595.

¹⁸³ Tsuritani, T.; Ito, S.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5066–5068.

L'application de ces conditions au 3-furylacétaldéhyde n'a malheureusement pas été encourageante puisque l'aldol **76** n'a pas été obtenu et une dégradation de l'aldéhyde semble avoir eu lieu.

En conséquence, l'optimisation de cette réaction n'a pas été poursuivie. Enfin, l'énolate de titane a également pu être généré à partir de l' α -iodocétone **70** en présence de TiI_4 , mais l'aldol **108** n'a pas été observé. Malgré un rendement de 28% d'aldol **108** en présence de $TiCl_4$, pouvant être potentiellement optimisé, les essais ont été arrêtés. En effet, le dioxolane présent en position 4 et nécessaire pour la suite de la synthèse s'avère être sensible à cet acide de Lewis. La gamme de température pouvant être modulée est très faible (de $-78\text{ }^\circ\text{C}$ à $-40\text{ }^\circ\text{C}$). Il est à noter la possibilité de générer d'autres types d'énolates métalliques à partir de cétones α -halogénées tels que des énolates d'aluminium,¹⁸⁴ de zinc, de magnésium ou de lithium.¹⁸⁵

1.3.3.3 Conclusion sur les essais de couplage radicalaires avec une oléfine, un alcyne ou par aldolisation d'énolates métalliques de l' α -iodocétone **70** :

L' α -iodocétone **70** n'ayant pas permis de générer un radical pouvant réagir de façon efficace sur une oléfine, et les énolates dérivés de ce même composé n'ayant pas formé les produits d'aldolisation avec le phénylacétaldéhyde ou le 3-furylacétaldéhyde avec des rendements acceptables, nous avons envisagé de remplacer l'atome d'iode par un groupement xanthate et d'en étudier sa réactivité.

1.3.3.4 De l' α -iodocétone **70** vers un dérivé xanthate :

1.3.3.4.1 Généralités sur les xanthates :¹⁸⁶

Un xanthate (Figure 29) est une fonction qui a été peu exploitée en chimie de synthèse, jusqu'au développement de la célèbre déoxygénation de Barton-McCombie.¹⁸⁷

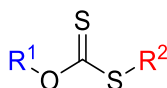


Figure 29 : Structure d'un groupement xanthate.

Ainsi, suite aux travaux de Barton, McCombie, Beckwith et Barker¹⁸⁸ sur le mécanisme de déoxygénation de Barton-McCombie, la chimie des xanthates a commencé à être beaucoup plus développée et étudiée. En effet, jusqu'alors, la chimie des xanthates reposait sur leur capacité à se fragmenter de telle sorte que le radical $R^{1\bullet}$ soit libéré. Cette méthode permet ainsi de déoxygéner un alcool secondaire (transformé en xanthate) en présence d'un radical stannylé.

¹⁸⁴ Borah, H. N.; Boruah, R. C.; Sandhu, J. S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 3, 154–155.

¹⁸⁵ Aoki, Y.; Oshima, K.; Utimoto, K. *Chem. Lett.* **1995**, 24, 463–464.

¹⁸⁶ Revues sur la chimie des xanthates :

(a) Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, 36, 672–685.

(b) Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Pure Appl. Chem.* **2010**, 83, 519–551.

(c) Zard, S. Z. *J. Phys. Org. Chem.* **2012**, 25, 953–964.

¹⁸⁷ Barton, D. H.; McCombie, S. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 16, 1574–1585.

¹⁸⁸ Barker, P. J.; Backwith, A. L. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1984**, 11, 683–684.

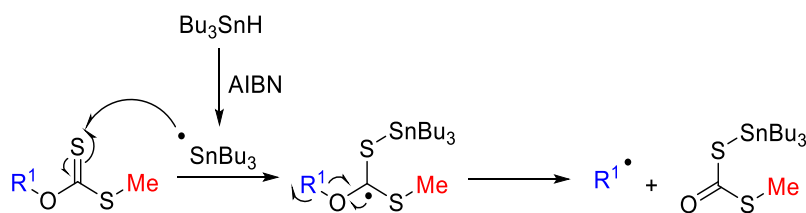


Schéma 140 : Mécanisme proposé par Barton-McCombie.

Le mécanisme proposé par Barton-McCombie propose une attaque du radical stannylé sur le thiocarbonyle puis une fragmentation homolytique conduisant à la formation du radical $R^1\cdot$ et du dithiocarbonate (Schéma 140).

Beckwith et Barker proposent quant à eux un autre mécanisme, à savoir une attaque du radical stannylé sur le thiolate provoquant une substitution homolytique et formation du radical alcoxythiocarbonyle qui subit ensuite une perte d'une molécule d'oxysulfure de carbone (par analogie à une décarboxylation) et la formation du radical $R^1\cdot$ (Schéma 141).

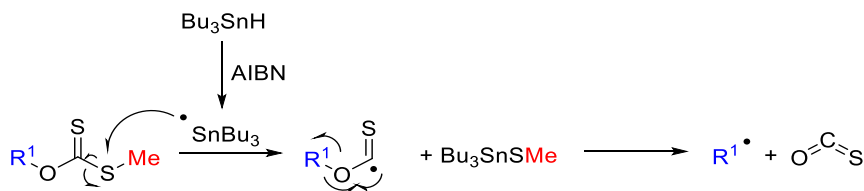


Schéma 141 : Mécanisme proposé par Beckwith et Barker.

Le mécanisme soutenu par Beckwith et Barker serait donc sensible à l'encombrement stérique du groupement alkyle porté par le thiolate. Barton, après avoir préparé deux xanthates dérivés du cholestanol, l'un porteur d'un groupement thiométhyle, l'autre thio *iso*-propyle, décide d'effectuer de nouveaux essais de désoxygénation. Si le dérivé méthylé (moins encombré) réagit plus rapidement que le dérivé isopropyle (plus encombré), cela confirmerait le mécanisme proposé par Beckwith et Barker (Schéma 142).¹⁸⁹

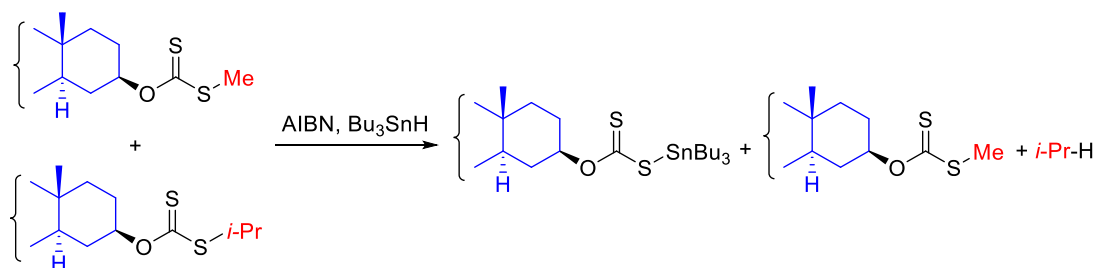


Schéma 142 : Expérience clé de Barton concernant le mécanisme de désoxygénation de Barton-McCombie.

A leur grand étonnement, seul le dérivé qui portait le groupement *iso*-propyle a réagi, ce qui écarte le mécanisme de Beckwith et Barker. Par contre, le produit formé n'est pas le produit de désoxygénation, mais un nouveau produit issu de la substitution de l'*iso*-propyle par le radical $Bu_3Sn\cdot$. Cette expérience a permis de mettre en évidence, dans le cas d'un groupement *iso*-propyle, la cinétique de clivage de la liaison C-S du radical xanthate plus rapide que le clivage de la liaison C-O (Schéma 143).

¹⁸⁹ Barton, D. H. R.; Crich, D.; Löffberding, A.; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2329–2338.

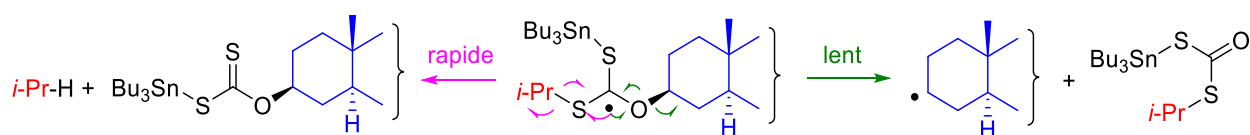


Schéma 143 : Mise en évidence d'une nouvelle réactivité des xanthates.

Cela ouvre la voie d'une nouvelle réactivité *via* la rupture homolytique de la liaison C-S.¹⁸⁹

I.3.3.4.2 Réaction d'addition radicalaire par transfert de xanthate sur une oléfine :

Suite à l'observation précédente, Zard, l'étudiant de Barton, décide de tirer parti de cette réactivité et envisage une addition de type Kharasch du radical R^{*} sur une oléfine (Schéma 144).

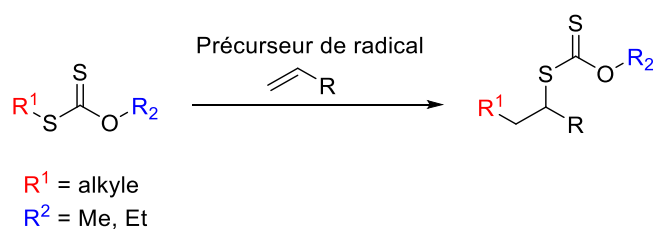


Schéma 144 : Schéma général d'addition radicalaire par transfert de xanthate sur une oléfine.

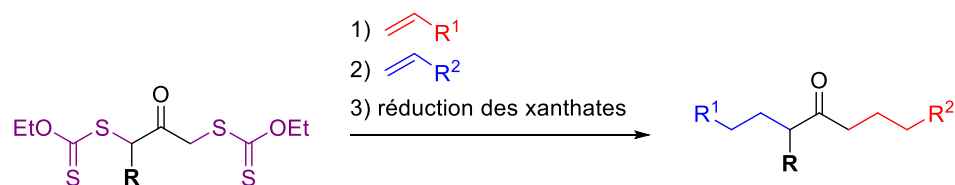
Ainsi, la réaction d'addition de radicaux sur des oléfines par le biais de xanthates a beaucoup été étudiée par l'équipe de Zard dans les années qui ont suivi.¹⁸⁶

Zard et son équipe ont notamment beaucoup développé ces réactions d'addition sur des oléfines, de radicaux générés à partir de xanthates présents en position α d'une cétone. Les travaux les plus récents laissent à penser qu'adapter cette méthodologie à notre substrat pourrait être une stratégie prometteuse (Schéma 145).¹⁹⁰

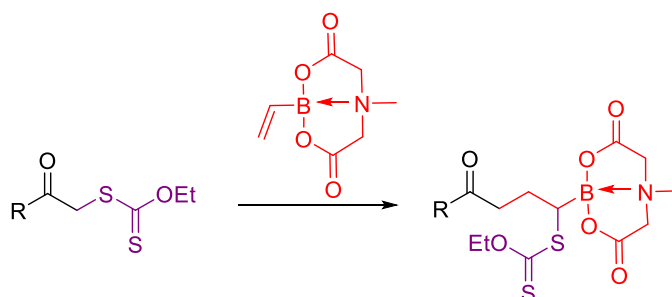
¹⁹⁰ (a) Anthore-Dalion, L.; Liu, Q.; Zard, S. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 8404–8407.

(b) Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 6762–6765.

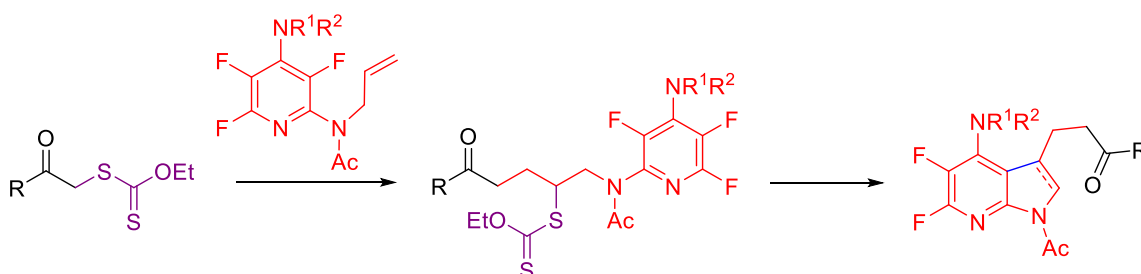
(c) Liu, Z.; Qin, L.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2704–2707.



Dialkylation formelle contrôlée de cétones asymétriques



Introduction de chaîne alkyl-MIDA en alpha de cétones



Introduction de chaîne alkyl-hétérocycle fluorée en alpha de cétones

Schéma 145 : Récents travaux d'alkylations de cétones par Zard et al.

Le type de xanthate le plus souvent utilisé est le xanthate *O*-éthyle de par la facile accessibilité et le faible coût de son précurseur, le sel de xanthate potassé correspondant (Figure 30).

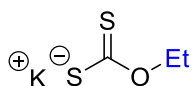


Figure 30 : Sel de xanthate *O*-éthyle potassé.

Le mécanisme d'addition radicalaire sur une oléfine par transfert de xanthate est le suivant (Schéma 146) :

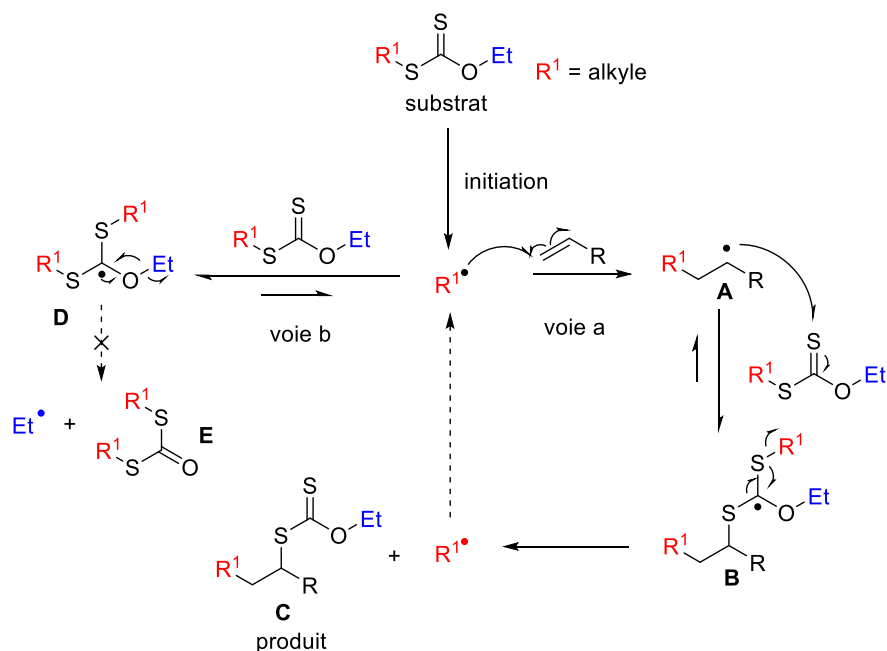


Schéma 146 : Mécanisme d'addition radicalaire sur une oléfine par transfert de xanthate.

La première étape est l'initiation de la réaction par formation du radical $R^{1\bullet}$. Celui-ci peut réagir ensuite de deux façons :

- Soit en s'additionnant sur l'oléfine (voie a) afin de former le radical intermédiaire **A**,
- Soit en s'additionnant sur le thiocarbonyl d'une seconde molécule de xanthate, et former le radical **D** (voie b).

La voie b est plus rapide car le radical $R^{1\bullet}$ va pouvoir former un radical tertiaire **D** stabilisé par 3 hétéroatomes. De plus, aucun hydrogène n'est correctement placé pour effectuer une dismutation. Il peut cependant, lorsqu'il acquiert suffisamment d'énergie, effectuer une fragmentation. Celle-ci n'aura pas lieu au niveau de la liaison C-O de forte énergie car cela conduirait au radical éthyle très peu stable et au dithiocarbonate **E**. Le radical **D** fragmente donc préférentiellement en coupant la liaison C-S pour régénérer le radical $R^{1\bullet}$. On appelle cela une étape dégénérée et le radical **D** est appelé « réservoir de radicaux » puisqu'il est capable de régénérer le radical $R^{1\bullet}$ pendant la réaction. Cela permet de limiter la quantité de radicaux dans le milieu tout en leur accordant un plus long temps de présence et ainsi augmenter la probabilité de réagir avec l'oléfine même si c'est une addition lente (voie a).

Le radical **A**, issu de l'addition de $R^{1\bullet}$ sur l'oléfine, réagit immédiatement avec une nouvelle molécule de xanthate, formant le radical **B** qui évoluera ensuite par fragmentation, libérant le produit d'addition désiré et le radical $R^{1\bullet}$ pouvant de nouveau réagir avec l'oléfine et propager la réaction radicalaire.

Il est cependant important de noter que le radical $R^{1\bullet}$ doit être plus stable que le radical **A** afin que la fragmentation du radical **B** se fasse en faveur du radical $R^{1\bullet}$. Dans le cas contraire, le radical **A** serait de nouveau régénéré et serait présent en concentration plus importante que $R^{1\bullet}$, augmentant les probabilités d'oligomérisation.

Ce mécanisme présente donc plusieurs avantages :

- Les radicaux $R^{1\bullet}$ et **A** sont naturellement présents en faible quantité dans le milieu réactionnel ce qui permet d'éviter des réactions secondaires de terminaison ou d'oligomérisation.

- Cette auto-régulation du système permet d'éviter l'utilisation de pousse-seringue ou de milieu très dilué comme c'était le cas avec le système $\text{Bu}_3\text{SnH/AIBN}$. La concentration en radical $\text{R}^{1\bullet}$ est basse et optimale puisqu'elle permet de favoriser l'addition de $\text{R}^{1\bullet}$ sur l'oléfine.
- Enfin, tous les atomes du xanthate de départ sont transférés sur le produit final ce qui correspond aux normes d'économie d'atomes. De plus, la nouvelle liaison C-S créée ouvre d'autres potentialités de fonctionnalisation en chimie de synthèse mais aussi en chimie des polymères puisque le xanthate formé pourra de nouveau générer un radical et s'ajouter sur une autre oléfine par exemple. Ce type de chimie a notamment été développé par l'équipe de Zard et est très utilisé dans le domaine des polymères contrôlés, à blocs et est appelé RAFT-MADIX (de l'anglais : Reversible Addition-Fragmentation chain Transfer et MACromolecular Design via the Interchange of Xanthates).¹⁹¹

I.3.3.4.3 Application à notre problématique :

Nous envisageons donc d'appliquer la chimie des xanthates à notre problématique afin d'augmenter la durée de vie en solution et la stabilité des radicaux. Le xanthate **109** serait formé à partir de l' α -iodocétone **70** en présence du sel potassé, et pourrait réagir en conditions radicalaires avec le styrène dans un premier temps, puis à terme, avec le 3-vinyl furane afin de former le produit de couplage **110**. Celui-ci pourrait ensuite être réduit pour former le produit **69** (Schéma 147).

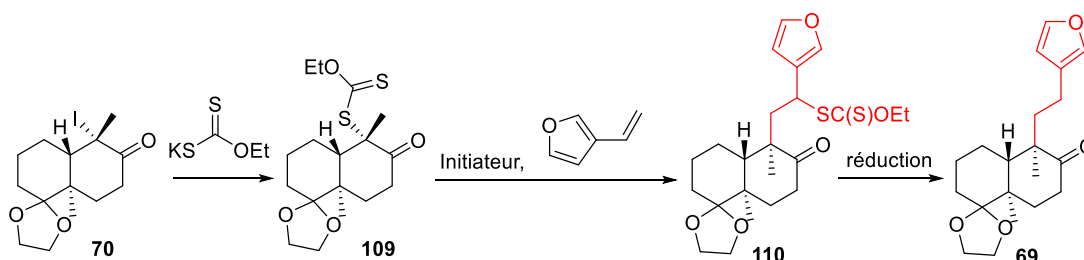


Schéma 147 : Stratégie de formation et couplage du xanthate **109** pour introduire la chaîne éthyle furane.

Comme cela a été mentionné dans le paragraphe précédent, le paramètre clé pour effectuer la réaction de manière efficace est d'être en présence d'un radical $\text{R}^{1\bullet}$ plus stable que le radical adduit d'addition de l'oléfine (Figure 31).

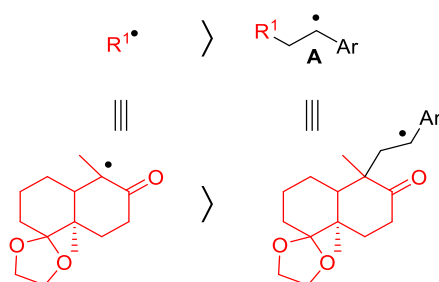


Figure 31 : Comparaison des radicaux $\text{R}^{1\bullet}$ et **A** dans notre cas.

Le radical $\text{R}^{1\bullet}$ semble effectivement plus stable que le radical adduit **A** car c'est un radical tertiaire stabilisé par le carbonyle en position α , bien que le radical adduit **A** soit un radical benzylique.

¹⁹¹ Perrier, S.; Takolpuckdee, P. J. *Polym. Sci. A Polym. Chem.* **2005**, *43*, 5347–5393.

Le point le plus délicat semble finalement être la synthèse du xanthate **109**. En effet, c'est un xanthate tertiaire qui a de fortes probabilités d'être éliminé pour former l'énone **25**.¹⁹²

Les xanthates peuvent être formés à partir d' α -halogénocarbonyles par S_N2 avec le sel de xanthate potassé.¹⁹³⁻¹⁹⁶ Cependant, cela est rendu plus difficile dans le cas de dérivés tertiaires tels que le nôtre du fait de l'encombrement stérique. De plus, le sel de xanthate peut également être suffisamment basique pour éliminer l'iodure en lieu et place de la substitution nucléophile.

La première condition testée a été adaptée d'une procédure récente de l'équipe de Zard¹⁹³, cependant le produit n'a pas été observé (Schéma 148). Seules l'énone **25** et la cétone **40** ont été observées avec respectivement environ 48 et 50 % de conversions, déterminées par RMN ¹H.

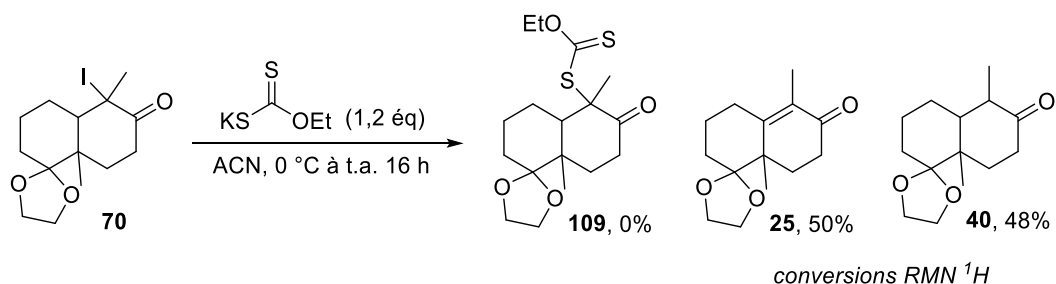


Schéma 148 : Formation du xanthate **109** d'après les conditions de Zard et al.

Landais¹⁹⁴ et Xu¹⁹⁵ proposent quant à eux une procédure comparable dans un solvant différent, l'acétone, pour des raisons de solubilité. Celle-ci a donc été appliquée à notre substrat (Schéma 149).

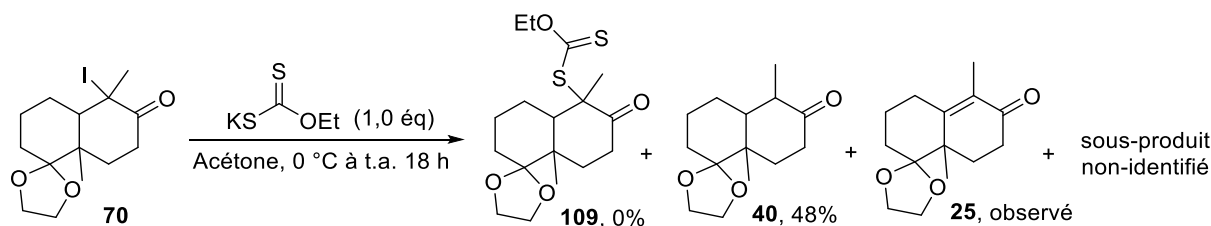


Schéma 149 : Formation du xanthate **109** d'après les conditions de Landais et Xu.

Dans ces conditions nous n'avons pas observé la formation du xanthate **109**. La cétone **40** a pu être isolée avec un rendement de 48% tandis que l'énone **25** a été obtenue en mélange avec un produit inconnu. Ce sous-produit n'ayant jamais été observé auparavant a pu être isolé. Une analyse par GC-MS propose une masse molaire de 236 g/mol ce qui correspond à celle de l'énone **25**. Le composé pourrait être l'énone isomère correspondante avec la double liaison *exo*-cyclique mais cela n'est pas compatible avec le spectre RMN. Cette masse pourrait en fait correspondre à l'énone **25** après une dégradation dans l'injecteur. Le composé ne présentant pas de signaux RMN caractéristiques du groupement xanthate, l'investigation n'a pas été poussée plus loin.

Nous avons ensuite ajouté du triflate d'argent afin d'essayer de favoriser la réaction de substitution nucléophile en faisant précipiter l'iodure d'argent.

¹⁹² Barton, D. H. P.; Parekh, S. I.; Tse, C.-L. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2733–2736.

¹⁹³ Anthore, L.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3058–3061.

¹⁹⁴ Liautard, V.; Robert, F.; Landais, Y. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2658–2661.

¹⁹⁵ Kakaei, S.; Chen, N.; Xu, J. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 302–309.

Cependant, cela n'a pas été efficace puisque le produit **109** n'a pas été observé et le dioxolane en position 4 a été complètement déprotégé suite à de probables traces d'acides trifluoriques dans le milieu réactionnel. Ainsi l'énone **6** et la dicétone **111** ont été obtenues avec des rendements respectifs de 32% et 68% (Schéma 150).

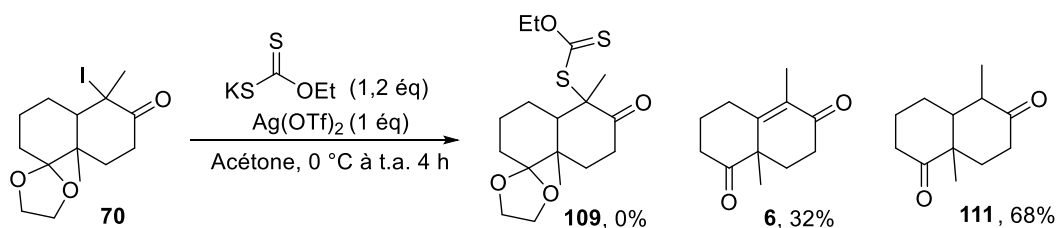


Schéma 150 : Formation du xanthate **109** d'après les conditions inspirées de Landais et Xu.

Enfin, un dernier essai a été réalisé dans des conditions réactionnelles complètement différentes selon une procédure de Fochi datant de 1978, utilisant un agent de transfert de phase dans l'eau, l'ammonium quaternaire Aliquat 336.¹⁹⁶ Les réactifs n'étant pas solubles, de l'acétate d'éthyle a été rajouté à la procédure initiale. Ces conditions n'ont pas été plus efficaces puisqu'environ 50% de l'énone **25** et de la cétone **40** ont été observés dans le brut réactionnel (Schéma 151).

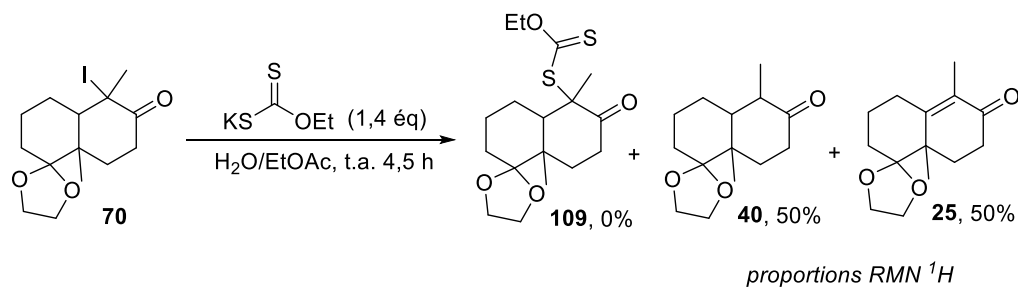


Schéma 151 : Formation du xanthate **109** d'après les conditions inspirées de Fochi et al.

Ces conditions n'ayant pas permis de synthétiser, même sous formes de traces, le xanthate **109** à partir de l' α -iodocétone **70**, nous nous sommes inspirés de nos travaux d'aldolisation de type Mukaiyama présentés dans le chapitre suivant. L'éther d'énol silylé **60** pourrait en effet réagir par substitution nucléophile avec le bisxanthate **112**, activé par un acide de Lewis (Schéma 152).

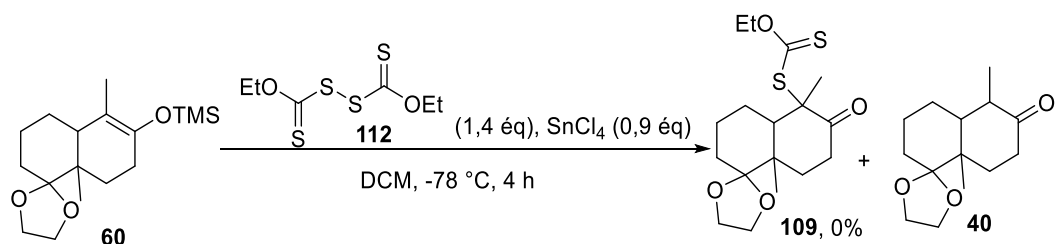


Schéma 152 : Synthèse du xanthate **109** par substitution nucléophile de l'énol silylé **60** avec le bisxanthate **112**.

Le bisxanthate **112** a tout d'abord été synthétisé selon la procédure de Beckman et al. (Schéma 153).¹⁹⁷

¹⁹⁶ Degani, L.; Fochi, R. *Synthesis* **1978**, 365–368.

¹⁹⁷ Shi, L.; Chapman, T. M.; Beckman, E. J. *Macromolecules* **2003**, *36*, 2563–2567.

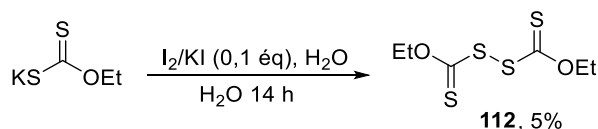


Schéma 153 : Synthèse du bisxanthate **112**.

Malgré un très faible rendement, cet essai a permis de fournir 150 mg de bisxanthate et d'effectuer un essai de substitution nucléophile avec l'éther d'énol silylé **60**. Cela n'a cependant pas été efficace car le xanthate **109** n'a pas été formé, seule l'hydrolyse de **60** semble avoir eu lieu puisque la cétone **40** est récupérée quasiment quantitativement (traces de sous-produits).

I.3.3.4.4 Conclusion :

En conclusion, malgré toutes les conditions testées, nous n'avons pas réussi à obtenir le xanthate **109**. Bien qu'une étude d'optimisation de ces conditions soit intéressante et envisageable, la synthèse et le couplage de xanthates tertiaires restent néanmoins encore peu développés.¹⁹⁸ Nous avons donc décidé de mettre en suspens cette voie stratégique par manque de temps. En effet, il ne faut pas oublier l'objectif premier de cette thèse qui est l'introduction de la chaîne éthyle-3-furyle en position 9 de la DWM **25** de la façon la plus directe possible. La stratégie de synthèse utilisant le xanthate **109** n'est pas le chemin le plus direct puisque deux à trois composés intermédiaires sont nécessaires avant d'introduire la chaîne. En effet, l' α -iodocétone **70** peut être synthétisée avec un rendement de 47% isolé par iodation dans les conditions alkylantes de Birch (voir chapitre 2), ou à partir de l'éther d'énol silylé **60** intermédiaire, puis le xanthate **109** peut potentiellement être synthétisé à partir de l' α -iodocétone **70** ou de l'éther d'énol silylé **60**. (Schéma 154).

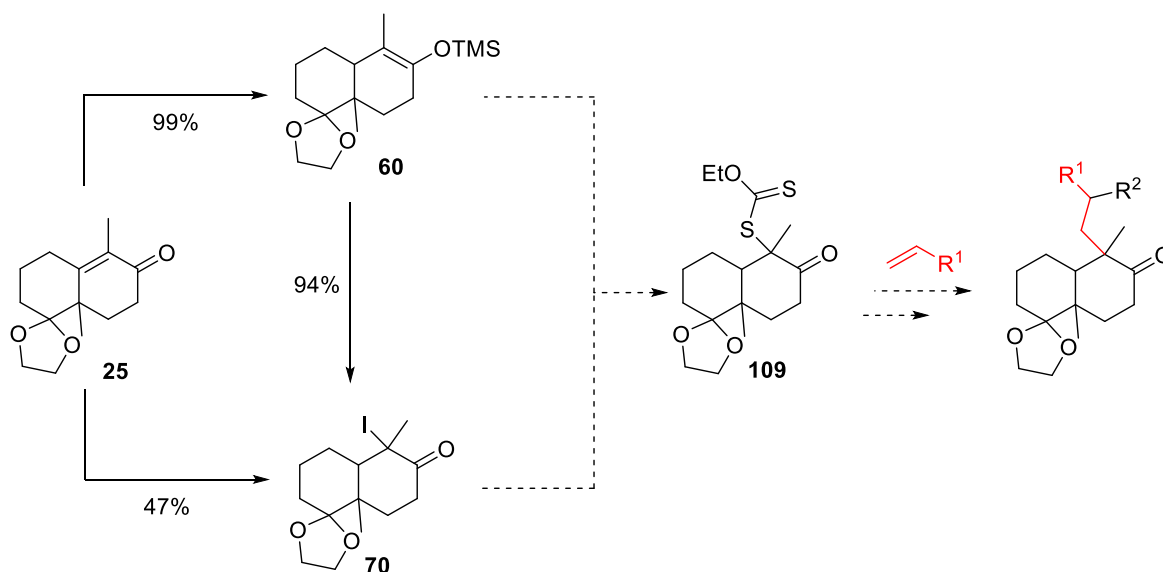


Schéma 154 : Rappel de la voie de synthèse vers le composé **109**.

¹⁹⁸ Quelques exemples de xanthates tertiaires :

(a) Barton, D. H. P.; Parekh, S. I.; Tse, C.-L. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2733–2736.

(b) Binot, G.; Quiclet-Sire, B.; Saleh, T.; Zard, S. Z. *Synlett* **2003**, 382–386.

I.3.4 Conclusion et perspectives sur la stratégie « α -iodocétone » :

La stratégie « α -iodocétone » consistait à valoriser l' α -iodocétone **70** obtenue de manière fortuite lors des essais de la stratégie « alkylation de Birch » (chapitre 1). En effet, ce composé présente une structure très intéressante ouvrant la possibilité de couplages métallo-catalysés ou radicalaires. Compte tenu des contraintes-structurales et des précédents de la littérature, seuls des couplages de types sp^2 - sp^2 ont été testés mais sans succès puisqu'aucun produit de couplage n'a été observé.

L'hybridation sp^3 et la substitution tertiaire du carbone 9 ne favorise pas les couplages organo-métalliques de par leur forte propension à effectuer une élimination d'un hydrogène en α et de par l'encombrement stérique. De plus, la présence du carbonyle en position 8 ne favorise pas le couplage non plus puisque les couplages faisant intervenir un partenaire organométallique nucléophile sont proscrits, et la β -élimination est d'autant plus favorisée que l'insaturation nouvellement créée serait conjuguée avec le carbonyle. Cette stratégie reste envisageable et sa réalisation ouvrirait de belles voies pour la chimie de synthèse mais cela demande une étude très approfondie.

Nous nous sommes ensuite tournés vers des couplages de type radicalaires. Plusieurs méthodes de génération de radicaux ont été testées et bien que le radical semble avoir été créé de façon quantitative dans chaque cas, son addition sur une oléfine a été infructueuse. Parallèlement, l' α -iodocétone **70** a également pu être engagée dans des réactions de type Réformatsky en étant convertie en énolate de bore ou de titane pouvant ensuite effectuer une aldolisation avec un aldéhyde. Cependant, une autre difficulté s'est ajoutée puisque l'aldéhyde conduisant à l'introduction d'une chaîne éthyl-3-furyl n'est autre que le 3-furacétaldéhyde **74** (ou son homologue le phénylacétaldéhyde) qui est un aldéhyde facilement énolisable puisque que sa forme énol est conjuguée. Ainsi, ce type d'aldéhydes est très peu utilisé dans ce type de réaction. Le produit d'aldolisation attendu a tout de même pu être obtenu avec des rendements allant jusqu'à 28 % en ce qui concerne le phénylacétaldéhyde, conditions totalement inefficaces dans le cas du 3-furacétaldéhyde. Enfin, la formation du dérivé xanthate **109** a été envisagée afin d'accéder à la chimie radicalaire des xanthates faisant intervenir un mécanisme dégénéré favorisant l'addition de radicaux sur une oléfine. Malheureusement, après quelques essais, le xanthate **109** n'a pas pu être obtenu. C'est sans nul doute sa qualité de xanthate tertiaire facilement éliminable qui a empêché son obtention. Cette dernière voie, bien que prometteuse, a finalement dû être abandonnée faute de temps. Elle reste cependant d'actualité d'après les récents travaux de la littérature et gagne à être développée.

Enfin, malgré la forte émergence de réactions de couplage par photochimie, cette réactivité n'a pas encore été étudiée sur notre composé au laboratoire. Cela reste une voie pleine d'avenir et mérite d'être testée.¹⁹⁹

Nous nous sommes finalement dirigés vers une toute autre stratégie suite à une publication du groupe d'Overman sur un composé très similaire : la stratégie « α -thiophénylcétone ».

¹⁹⁹ Liste non-exhaustive de publications intéressantes de couplage d' α -halocarbonyles avec des oléfines par phototochimie :

(a) Fernandez Reina, D.; Ruffoni, A.; Al-Faiyz, Y. S. S.; Douglas, J. J.; Sheikh, N. S.; Leonori, D. *ACS Catal.* **2017**, 4126–4130.

(b) Chen, W.; Liu, Z.; Tian, J.; Li, J.; Ma, J.; Cheng, X.; Li, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 12312–12315.

(c) Liu, Q.; Yi, H.; Liu, J.; Yang, Y.; Zhang, X.; Zeng, Z.; Lei, A. *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 5120–5126.

II. Introduction diastéréosélective de la chaîne éthyl-3-furyle via un couplage avec l' α -thiophénylcétone **71** : stratégie « α -thiophénylcétone » :

Comme indiqué en début de chapitre, une autre approche par le biais d'un dérivé soufré est également envisageable. Ainsi, en 2015, l'équipe d'Overman publie une nouvelle synthèse de l'annonène (voir chapitre d'introduction générale) qui possède une structure très proche de l'acide hardwickiique.²⁰⁰ L'étape clé pour l'introduction de la chaîne éthyl-3-furyle consiste à générer un cuprate par transmétallation d'un intermédiaire lithié lui-même obtenu à partir du thiophénol **64**, et le faire réagir avec le buténolide **65** (Schéma 155).

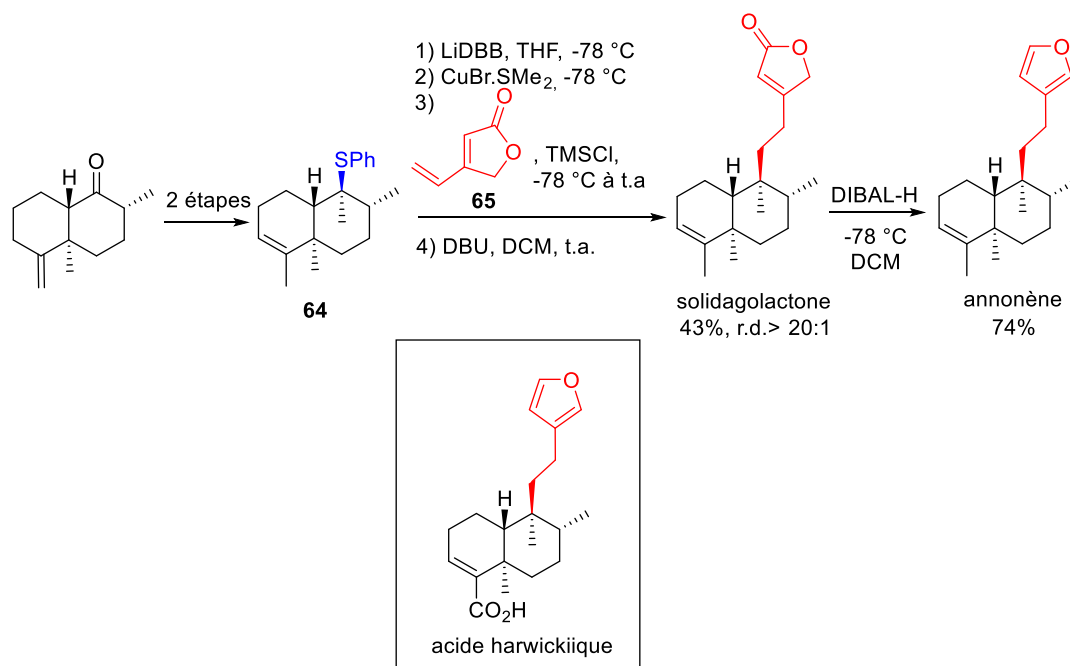


Schéma 155 : Synthèse de l'annonène par Overman et al.

Nous avons adapté cette stratégie à notre voie de synthèse à partir de la DWM protégée **25**. Contrairement à Overmann, l'introduction de cette chaîne sur notre DWM laisse la possibilité d'une plus grande fonctionnalisation du squelette décaline et ainsi permettre l'accès à plusieurs analogues, tels que la divinatorine C par exemple (Figure 11).

Les stratégies envisagées sont présentées sur le schéma suivant (Schéma 156).

²⁰⁰ Müller, D. S.; Untiedt, N. L.; Dieskau, A. P.; Lackner, G. L.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 660–663.

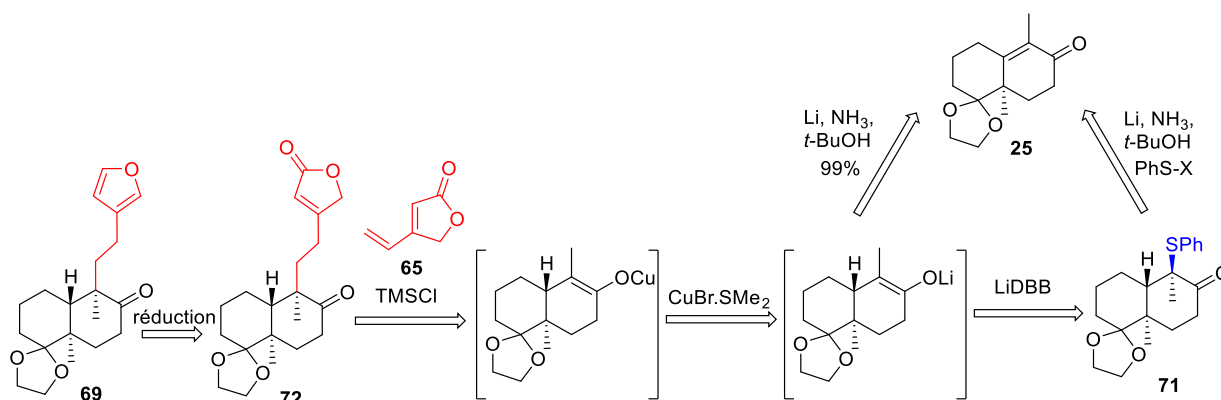


Schéma 156 : Stratégie de synthèse détaillée du couplage avec le buténolide 65.

Le furyle **69** serait obtenu par réduction au DIBAL du buténolide **72**. Le produit **72** pourrait, toujours selon les conditions d'Overman, être formé par l'addition 1,6 du cuprate généré par transmétallation de l'énolate lithié issu de la réduction de Birch de la DWM **25**.

Une seconde voie d'accès au cuprate consisterait à effectuer la transmétallation à partir de l'énolate lithié qui serait lui-même généré par réduction de l' α -thiophénylcétone **71** isolée et obtenue à partir de la DWM **25**. Cette stratégie présente l'avantage de générer l'énolate lithié sans ammoniac et sans sels inorganiques, pouvant potentiellement gêner la transmétallation ou l'addition 1,6 ultérieures. L' α -thiophénylcétone **71** peut être préparée par thiolation dans les conditions de Birch (Schéma 156). En effet, un précédent existe dans la littérature. Les conditions de formation du dérivé lithié, du cuprate et du couplage avec le buténolide **65** seraient, quant à elles, inspirées de celles d'Overman. L'énolate lithié pourrait également être généré à partir de l'éther d'énol silylé **60** par addition de MeLi selon la procédure de Stork.²⁰¹ Enfin, la synthèse du buténolide **65** est décrite 2 fois dont une par un groupe de recherche strasbourgeois.²⁰²

Bien que ces deux stratégies paraissent plus longues en nombre d'étapes, elles restent très intéressantes car plusieurs intermédiaires réactionnels sont générés *in situ*. De plus, elles permettent de s'affranchir du sensible groupement furyle qui pourra être généré lors de la dernière étape. Les deux stratégies de synthèses ont été réalisées conjointement.

II.1 Résultats et discussion :

II.1.1 Préparation de l' α -thiophénylcétone **71** :

Le groupe de recherche belge dirigé par M. Vandewalle a publié en 1977 l'insertion d'un motif thiophénol sur l'isophorone, une énone comparable à notre DWM, dans des conditions de Birch identiques à celles décrites dans le chapitre précédent (Schéma 157).²⁰³

²⁰¹ (a) Stork, G.; Hudrlik, P. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4462–4464.

(b) Stork, G.; Hudrlik, P. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4464–4465.

²⁰² (a) Lattmann, E.; Hoffmann, H. M. R. *Synthesis* **1996**, 155–163.

(b) Cheval, N. P.; Dikova, A.; Blanc, A.; Weibel, J.-M.; Pale, P. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 8765–8768.

²⁰³ Samson, M.; De Wilde, H.; Vandewalle, M. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1977**, *86*, 329–330.

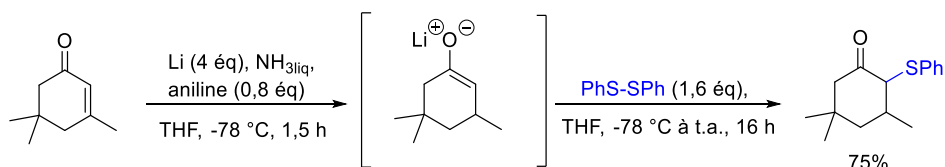


Schéma 157 : α -thiophénylation de l'isophorone selon Vanderwalle et al.

Il est à noter qu'ils utilisent cependant l'aniline en tant que source de proton et non le *tert*-butanol. L'électrophile est dans ce cas le phényldisulfure (PhS-SPh) et est ajouté à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ après l'hydrolyse de la solution d'électrons par l'isoprène, puis le milieu réactionnel est laissé naturellement remonté à température ambiante pendant la nuit avec évaporation concomitante de l'ammoniac. L' α -thiophénylcétone est obtenue avec un excellent rendement (75%).

En 1992, l'équipe de Paquette a effectué l' α -thiophénylation d'une cétone (non-régiosélective) par déprotonation avec du diisopropylamide de lithium (LDA) et ajout du même phényldisulfure comme électrophile (Schéma 158).²⁰⁴

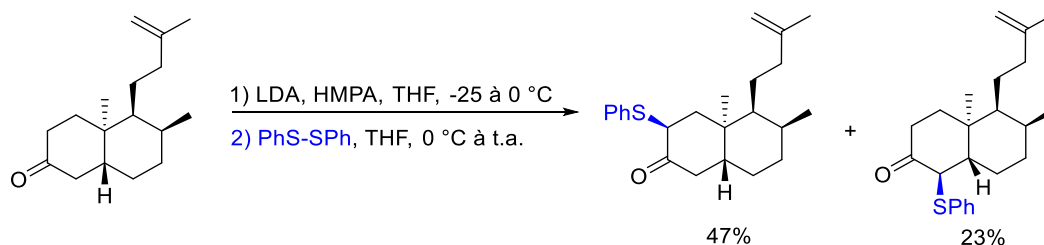


Schéma 158 : α -thiophénylation d'une cétone par Paquette et al.

Compte-tenu de ces travaux, le 1,2-diphényldisulfure semble donc être l'électrophile de choix pour effectuer une thiophénylation d'un énolate lithié. Nous avons donc entrepris d'appliquer les conditions réductives de Birch à notre DWM **25** (Tableau 4).

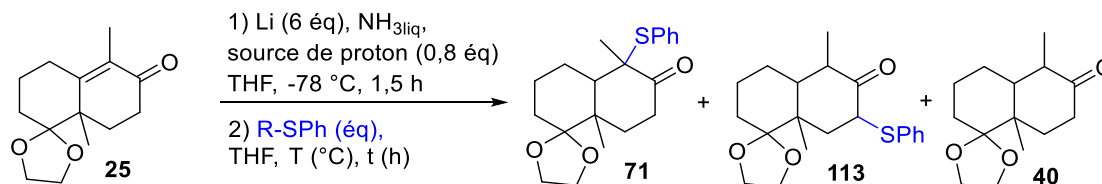


Tableau 4 : Essais d' α -thiophénylation de la DWM 25 par réduction de Birch et thiolation de l'énolate lithié.

Entrée	Source de proton	R-SPh	T ($^{\circ}\text{C}$), temps	Proportion (%) ^a 71 : 113 : 40	Rendement (%) 71 / 113 / 40
1	Aniline	PhS-SPh (2)	$-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ à t.a., 16 h	19 : 39 : 42	3 / 30 / 7
2	<i>t</i> -BuOH	PhS-SPh (2)	$-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ à t.a., 16 h	0 : 23 : 77	Non déterminé
3	Aniline	114 (2)	$-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ à t.a., 16 h	16 : 18 : 66	2 / 6 / 48
4	<i>t</i> -BuOH	PhS-SPh (3)	$-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 1 h $-33\text{ }^{\circ}\text{C}$, 2 h t.a., 16 h	100 : 0 : 0	15 / - / -

^a Proportions déterminées par RMN ^1H , ne tenant pas compte des autres sous-produits non caractérisés.

²⁰⁴ Paquette, L. A.; Sauer, D. R.; Cleary, D. G.; Kinsella, M. A.; Blackwell, C. M.; Anderson, L. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7375–7387.

Contrairement aux essais de Birch alkylante pour lesquels les spectres RMN des bruts réactionnels étaient relativement clairs, les bruts réactionnels suite aux essais de thiolation présentent de nombreux produits et sous-produits. Ces mélanges ont souvent été difficiles à séparer. C'est pourquoi des proportions des produits connus et identifiés dans le brut réactionnel et des rendements isolés sont présentées ci-dessus.

Lors du premier essai, les conditions de Vanderwalle ont permis de former le produit **58** attendu mais de manière minoritaire, avec un rendement isolé de 3%. Par ailleurs, le régioisomère **60** a pu être isolé avec un rendement de 30% (Entrée 1, Tableau 4). Aussi surprenant que cela puisse paraître, il semblerait que la faible réactivité du diphényldisulfure ait laissé le temps à l'énolate lithié de s'isomériser lors de la remontée en température. Ceci n'avait jamais été observé lors des précédents essais de Birch alkylante dans des conditions réactionnelles identiques où seules les sources de proton et d'électrophile varient (*tert*-butanol et Ph-(CH₂)₂-X). De plus, bien qu'une telle isomérisation ait pu être observée sur un substrat similaire par Stork, cela n'a pu être possible que dans un solvant polaire tel que le DMSO, l'énolate lithié étant stable dans le THF (voir les considérations mécanistiques du chapitre 2).²⁰⁵

Nous avons alors décidé de remplacer l'aniline par le *tert*-butanol et de tester à nouveau ces conditions (entrée 2, Tableau 4). Cette fois, le produit **71** n'est pas du tout observé dans le brut réactionnel, à l'inverse de son régioisomère **113** ; le produit majoritaire restant la cétone **40**. Compte-tenu de l'absence de **71**, cette réaction n'a pas été purifiée.

La source de protons n'empêchant pas l'isomérisation de l'énolate, les conditions de Vanderwalle ont été appliquées avec l'aniline, tout en modifiant cette fois la source d'électrophile, le thiosulfonate **114**, plus réactif. Celui-ci a été synthétisé au laboratoire selon les conditions oxydantes de Fujiki avec un rendement de 78% (Schéma 159).²⁰⁶

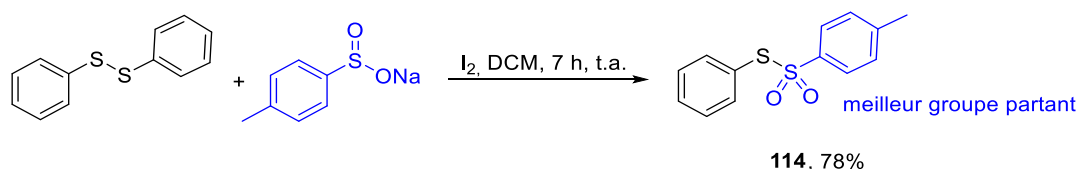


Schéma 159 : Synthèse du thiosulfonate **114** d'après la procédure de Fujiki et al.

L'utilisation de ce meilleur électrophile n'a cependant pas été efficace puisque, même si la proportion du régioisomère **113** a diminué (18%), celle du produit **71** (16%) n'a pas augmenté, contrairement à celle du produit de réduction **40** (66%) (entrée 3, Tableau 4).

La source de protons n'influençant pas l'isomérisation et le changement d'électrophile n'étant pas concluant, l'influence du temps, de la température de réaction et de la présence d'ammoniac ont été étudiées. Ainsi, dans les conditions de Birch classiques avec le *tert*-butanol comme source de protons et le diphényldisulfure en tant qu'électrophile, nous avons laissé agiter le milieu réactionnel à basse température plus longtemps (1 h à -78 °C et 2 h à -33 °C), espérant ainsi favoriser la thiolation de l'énolate avant son isomérisation (entrée 4, Tableau 4). Cela s'est avéré plutôt efficace puisque ni le régioisomère **113**, ni le produit de réduction de l'énone **40** n'ont été observés dans le brut réactionnel.

²⁰⁵ Stork, G.; Rosen, P.; Goldman, N. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 2965–2966.

²⁰⁶ Fujiki, K.; Tanifuji, N.; Sasaki, Y.; Yokoyama, T. *Synthesis* **2002**, 343–348.

En revanche, de nombreux autres sous-produits non-identifiés ont été formés et seuls 15% d' α -thiocétone **71** ont pu être isolés.

Malgré des conditions réactionnelles décrites dans la littérature encourageantes, nous avons fait face au problème majoritaire d'isomérisation de l'énolate et la formation du régioisomère **113**. La source de proton et l'électrophile n'ayant pas d'influence majeure sur ce comportement, il est apparu que cette isomérisation pouvait être limitée lorsque la réaction est conduite plus longtemps à basse température (-78 à -33 °C), bien que cela soit accompagné de la formation de nombreux sous-produits non-identifiés. Ainsi, l' α -thiocétone **71** a pu être obtenue avec un rendement modeste de 15%. Le buténolide **65** a été synthétisé parallèlement à ces essais.

II.1.2 Préparation du buténolide **65** :

La synthèse du buténolide **65** est connue et décrite dans la littérature à partir de l'acide tétronique commercialement disponible (Schéma 160).²⁰²

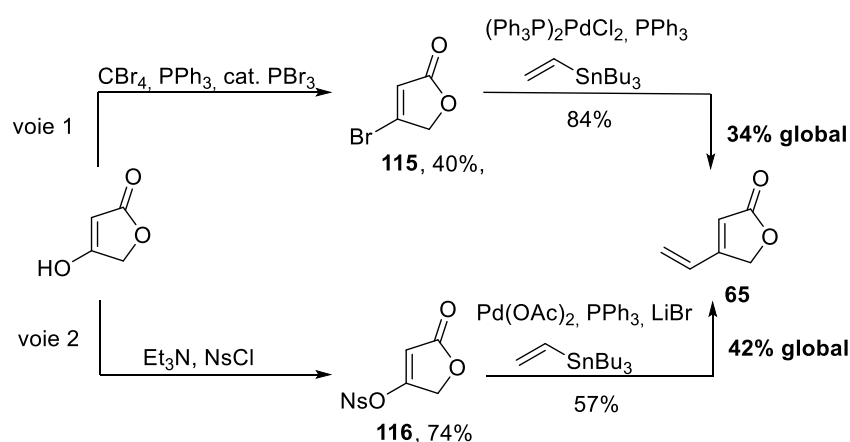


Schéma 160 : Synthèses du buténolide **65** décrites dans la littérature.

Ainsi, Lattmann et Hoffmann le synthétisent par bromation puis couplage de Stille avec le tributylvinyl étain et l'obtiennent avec un rendement global de 34% sur deux étapes (voie 1).^{202a} L'étape limitante est la bromation,²⁰⁷ bien que les conditions de couplage doivent être complètement maîtrisées sous peine de faire dramatiquement chuter le rendement. L'équipe strasbourgeoise de Pale a développé une seconde synthèse, toujours par couplage de Stille, mais cette fois à partir du dérivé nosylate **116** (voie 2).^{202b} Le buténolide **65** peut ainsi dans ces conditions être synthétisé en 2 étapes avec un rendement global de 42%.

Comme Overmann, nous avons choisi la séquence de Pale et nous avons pu reproduire cette procédure de manière efficace avec des rendements compris entre 67 et 85% pour la préparation du nosylate **116**. L'étape de couplage de Stille s'est ensuite avérée plus problématique. En effet, comme l'avaient décrit Lattmann et Hoffmann, cette étape est, tout comme pour le dérivé bromé **115**, très dépendante des conditions réactionnelles et peu reproductible. De plus, il est difficile de déterminer une conversion ou d'effectuer un suivi RMN car le produit de réduction du nosylate et le produit de réaction sont volatils, le dernier étant de plus sujet à une polymérisation.

²⁰⁷ Il est à noter que la bromation de l'acide tétronique peut être effectuée avec un rendement de 81% d'après les conditions de : Le Vézouët, R.; White, A. J. P.; Burrows, J. N.; Barrett, A. G. M. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 12252–12263.

Enfin, il a également été très problématique d'éliminer les sels d'étain résiduels dans le brut réactionnel et une longue optimisation a été effectuée dans ce sens.

II.1.2.1 Méthodes d'élimination des sels d'étain :

Les dérivés d'étain sont très toxiques pour l'Homme et pour l'environnement mais ces dérivés organométalliques sont pourtant souvent utiles en synthèse organique. L'élimination de ces sous-produits de réaction n'est pas aisée, des articles et des revues scientifiques traitant du sujet ont même été spécialement publiés.²⁰⁸

La méthode décrite par Pale *et al.* inclut un lavage du brut réactionnel (solubilisé dans de l'éther diéthylique) avec une solution de fluorure de potassium (KF), de concentration 2M pendant 30 min. Cela permet d'effectuer une métathèse d'anion et faire précipiter les sels d'étain sous forme de fluorures, non solubles dans l'éther.²⁰⁹ Cependant, cela ne s'est pas avéré suffisant. D'après la publication, il semblait qu'une simple chromatographie sur gel de silice suffisait ensuite à éliminer les dernières traces d'étain, mais cela n'a pas été le cas pour nous. Aucune méthode particulière n'était également décrite dans l'article de Lattmann et Hoffmann.

A la suite des conseils de Dr. N. Cheval et Dr. A. Dikova de l'équipe de Pale, également auteurs de ce travail, nous avons multiplié les purifications par colonne chromatographiques dans différentes conditions (plusieurs au pentane puis pentane/Et₂O et triéthylamine (5-10%)/pentane/Et₂O) sans pour autant éliminer complètement des sels d'étain.

Effectivement, une purification par colonne chromatographique avec un éluant contenant 5-10% de triéthylamine nous a permis d'obtenir le composé **65** pur avec 38% de rendement. Cependant, lors d'un second essai, en appliquant les mêmes conditions de purification, un système organique biphasique comportant une huile transparente et un résidu orange a été obtenu. La purification ultérieure de ce mélange (filtration sur une couche de silice dans une pipette pasteur) a conduit à sa dégradation. De plus, le brut réactionnel ne comportant aucun sous-produit excepté les sels d'étain et l'oxyde de triphénylphosphine, nous avons voulu éviter la purification par colonne chromatographique. Ceci, afin d'éviter la dégradation du composé peu stable et s'affranchir de la triéthylamine, qui doit être évaporée sous vide, et engendre potentiellement des pertes de produit lors de l'évaporation.

Nous nous sommes alors tournés vers d'autres méthodes. Le buténolide **65** étant volatil, nous avons essayé de le purifier par distillation sous vide à l'aide d'un four à boules. Cela n'a cependant conduit qu'à la dégradation du composé.

Une méthode alternative consiste à effectuer une extraction des sels d'étain avec un système acétonitrile (ACN) et pentane²¹⁰ mais cela n'a pas été efficace dans notre cas, notre composé étant partiellement soluble dans le pentane et l'acétonitrile étant « difficile » à évaporer.

Nous avons décidé de ne pas effectuer de colonne chromatographique dont le gel de silice serait en partie composé de KF solide²¹¹ pour éviter toute dégradation. Les méthodes faisant intervenir des composés basiques ou acides ont également été proscrites de par la sensibilité de la fonction lactone du composé.

²⁰⁸ Le Grogneq, E.; Chrétien, J.-M.; Zammattio, F.; Quintard, J.-P. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 10207–10260.

²⁰⁹ Leibner, J. E.; Jacobus, J. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 449–450.

²¹⁰ Berge, J. M.; Roberts, S. M. *Synthesis* **1979**, 471–472.

²¹¹ Harrowven, D. C.; Guy, I. L. *Chem. Comm.* **2004**, 1968-1969.

Nous avons ensuite essayé d'introduire l'ammonium quaternaire, le $[\text{Ph}_2\text{PO}_2][\text{NBu}_4]^{212}$ un scavenger de sels d'étain fréquemment utilisé en couplage de Stille²¹³ dans la réaction. Celle-ci a eu lieu mais de nombreux sels d'étain ont tout de même été récupérés dans le brut réactionnel.

Finalement, c'est un contact direct avec le Pr. Le Grogneq qui nous a permis de mettre au point une méthode adaptée à ce substrat. C'est une solution saturée de fluorure de sodium ou de potassium qui est ajouté au même volume de solution du brut réactionnel dans l' Et_2O . Ce mélange biphasique est agité 40 min précisément à température ambiante, pour faire précipiter les sels d'étain et éviter tout risque de dégradation (dégradation après une nuit). Ceux-ci sont ensuite filtrés et le filtrat évaporé. Il est tout de même nécessaire d'effectuer une rapide colonne chromatographique (avec 5% de triéthylamine) afin d'éliminer les sels d'oxyde de triphénylphosphine (leur élimination par précipitation étant inefficace).

L'ajout d'un étalon interne (le triphénylméthane) lors de la réaction permet de déterminer un rendement RMN de 55%, correspondant ensuite dans ces conditions de purification à un rendement isolé de 45%.

II.1.2.2 Conclusion sur la préparation du buténolide **65** :

Finalement, le buténolide **65** a pu être synthétisé selon les conditions adaptées de Pale *et al.* en deux étapes avec un rendement isolé global de 38% (Schéma 161).

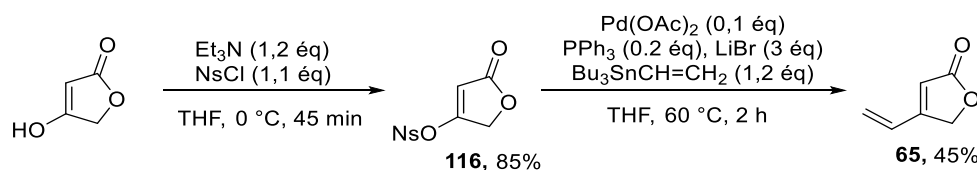


Schéma 161 : Synthèse du buténolide **65** effectuée au laboratoire.

De plus, jusqu'à plus de 600 mg de buténolide **65** ont pu être synthétisés en un seul batch sans perte significative de rendement.

II.1.3 Essais de couplage du buténolide **65** avec le cuprate généré à partir de la DWM **25** :

La voie de synthèse la plus rapide consiste à effectuer la transmétallation du lithium par le cuivre à partir de l'énolate lithié issu de la réduction de Birch de la DWM **25** (Schéma 162).

²¹² Srogl, J.; Allred, G. D.; Liebeskind, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12376–12377.

²¹³ (a) Durham, T. B.; Blanchard, N.; Savall, B. M.; Powell, N. A.; Roush, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9307–9317.

(b) Smith, A. B.; Minbiolo, K. P.; Verhoest, P. R.; Schelhaas, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10942–10953.

(c) Fürstner, A.; Funel, J.-A.; Tremblay, M.; Bouchez, L. C.; Nevado, C.; Waser, M.; Ackerstaff, J.; Stimson, C. C. *Chem. Commun.* **2008**, 2873–2875.

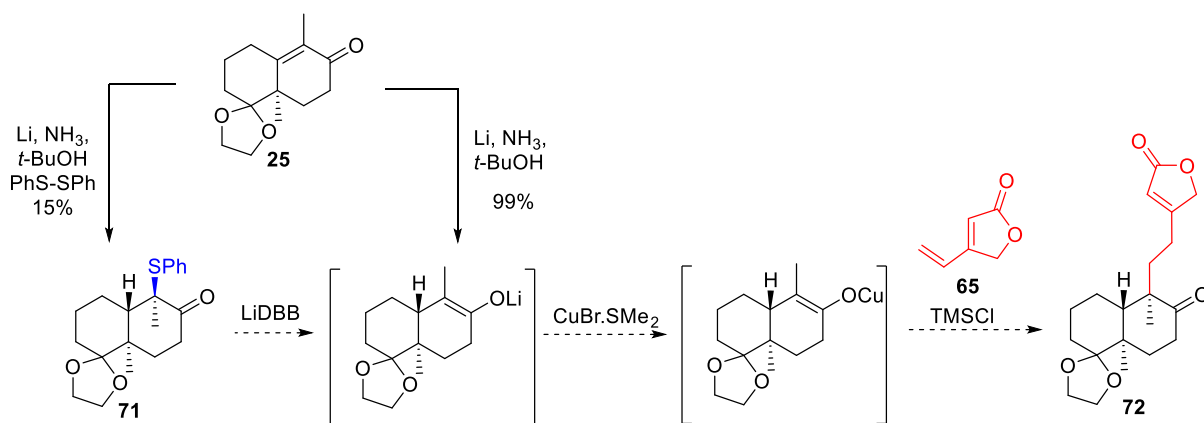


Schéma 162 : Stratégie de synthèse détaillée du couplage avec le buténolide **65**.

Les conditions réactionnelles classiques de Birch ont donc été mises en place. Après hydrolyse de la solution d'électrons, l'ammoniac a été évaporé et remplacé par du THF, puis l'énolate lithié a été refroidi à -78 °C. Parallèlement, le buténolide **65** a été prélevé pour être mis en solution dans le THF, mais celui-ci avait déjà polymérisé au réfrigérateur alors qu'il venait d'être préparé et purifié le jour précédent. Il n'a donc pas pu être ajouté à l'énolate lithié. C'est un ancien batch de **65** pas parfaitement propre (présence d'étain et d'oxyde de triphénylphosphine) qui a pu être ajouté à la suite du CuBr.SMe₂ et du TMSCl (Schéma 163).

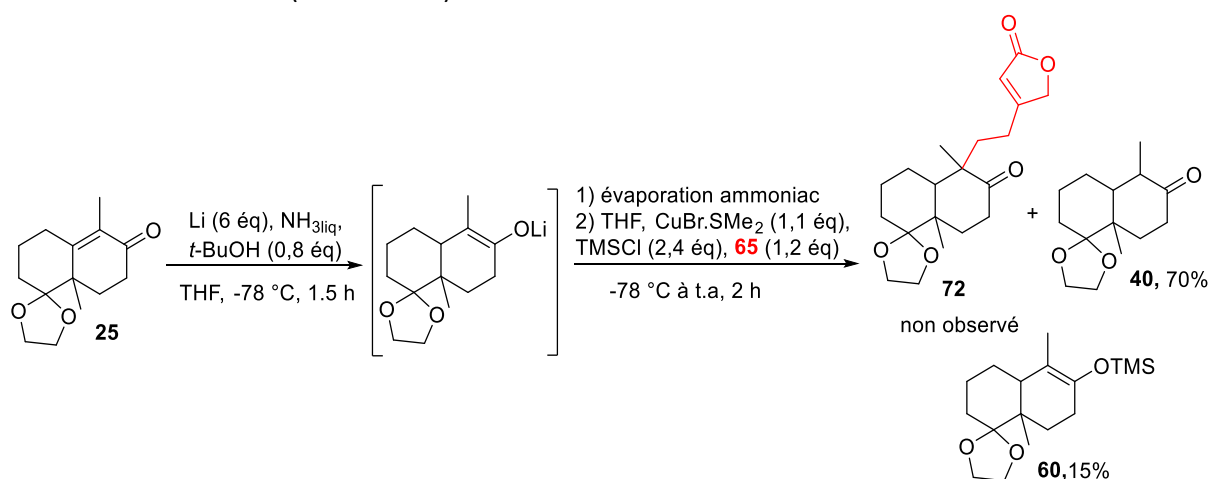


Schéma 163 : Essai de couplage de **65** à partir de la DWM **25**.

Le produit **72** n'a pas du tout été observé, la cétone **40** et l'éther d'énol **60** ont été isolés avec des rendements respectifs de 70% et 15%. Ces résultats sont présentés pour la discussion mais il aurait bien évidemment fallu tester de nouveau cette réaction en utilisant un buténolide **65** propre. Cela n'a malheureusement pas pu être fait par manque de temps.

Compte tenu de l'instabilité du buténolide **65**, et du fait que nous ne disposions que d'une faible quantité d'α-thiocétone **71**, nous n'avons pas essayé d'effectuer le couplage selon la seconde stratégie appliquant les conditions d'Overman.

II.1.4 Conclusion :

L'α-thiocétone **71** a pu être synthétisée par réduction de Birch et thiolation de l'énolate lithié avec un faible rendement (15%).

La synthèse du buténolide **65** et plus particulièrement ses conditions de purification, ont parallèlement été développées de manière à l'obtenir avec un rendement global de 38% sur 2 étapes par couplage de Stille à partir de l'acide tétronique. Cependant, ce composé s'est avéré très sensible et se dégrade même après une nuit au réfrigérateur sous argon. A l'instar du vinyl furane **88** présenté dans le chapitre 1 (paragraphe II.3, Schéma 52), cet inconvénient pourrait être évité en le stockant sous forme de solution. La synthèse de l' α -thiocétone **71** n'étant pas assez efficace, aucun essai de couplage n'a été entrepris avec ce composé.

Ces inconvénients ne nous ont pas encouragés à poursuivre dans cette voie. De plus, il est fortement probable que l'adduit d'addition 1,6 du cuprate sur le buténolide subisse ensuite un réarrangement avec la cétone en position 8 tel qu'il l'est décrit dans la littérature (Schéma 164).²¹⁴ Cette réaction secondaire n'était pas possible dans le cas d'Overman du fait de l'absence de cétone à cette position.

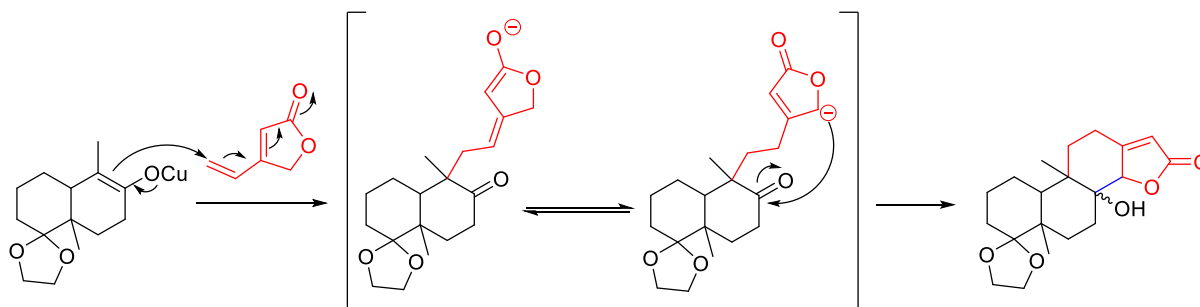


Schéma 164 : Potentiel réarrangement de l'adduit d'addition 1,6 du buténolide sur le cuprate issu de la DWM **25**.

Bien que le nouveau squelette tétracyclique obtenu soit très intéressant pour la synthèse totale de produits naturels et de nouveaux squelettes terpéniques, cette voie n'a pas été plus explorée dans le cadre de cette thèse.

C'est un autre type de couplage qui a été envisagé, toujours à partir de l'énolate lithié : une transmétallation au palladium ou au nickel et addition sur une oléfine bromée en position terminale.

III. Introduction diastérosélective de la chaîne éthyl-3-furyle via un couplage avec un énolate de palladium : stratégie « énolate de palladium » :

Cette nouvelle stratégie fait écho à la précédente puisqu'il s'agit de transmétaller l'énolate lithié obtenu par réduction de Birch de l'énone **25**, avec un métal de transition pour former un nouvel énolate, celui-ci pouvant s'additionner sur une oléfine bromée par exemple. Ce paragraphe traitera la littérature de ces couplages de façon non exhaustive. Il concernera les étapes marquantes du développement de ces méthodologies de couplage au palladium et au nickel, et s'axera principalement sur les cétones et les oléfines semblables à celles concernées par cette thèse, c'est-à-dire les cétones α -trisubstituées et les oléfines de type halovinylaryle. Plusieurs revues sont disponibles pour plus de détails sur le reste de ce domaine.²¹⁵

²¹⁴ (a) Kido, F.; Fujishita, T.; Tsutsumi, K.; Yoshikoshi, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, 337-338.

(b) Kido, F.; Tsutsumi, K.; Maruta, R.; Yoshikoshi, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6420-6424.

(c) Kido, F. *e-EROS Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*.

²¹⁵ (a) Ankner, T.; Cosner, C. C.; Helquist, P. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 1858-1871.

(b) Dénès, F.; Pérez-Luna, A.; Chemla, F. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 2366-2447.

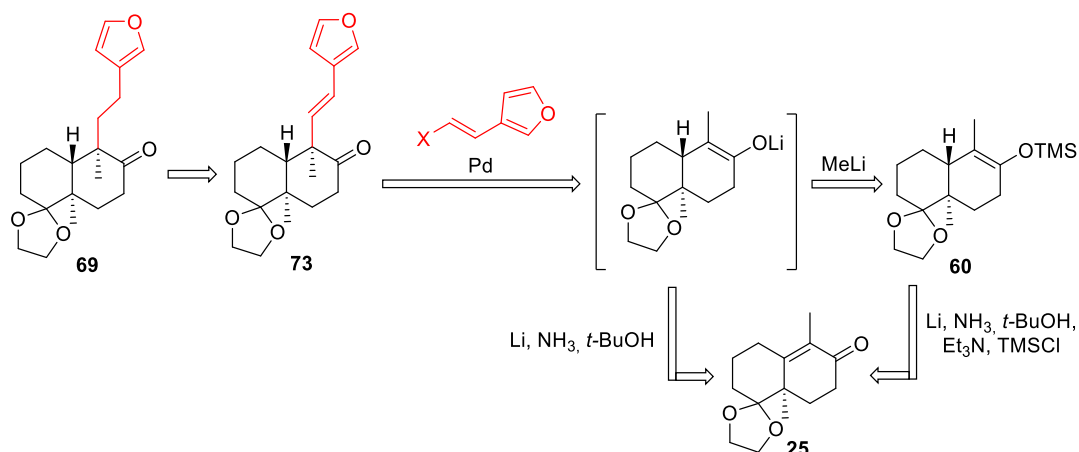


Schéma 165 : Schéma rétro-synthétique de la stratégie « énonate de palladium ».

III.1 Etat de l'art des couplage d'énoles de palladium avec une halo-oléfine :

Les couplages d'énoles de palladium ont été développés dès 1997 avec l'émergence de réactions d' α -arylation de cétones simultanément développées par Buchwald²¹⁶ et Hartwig²¹⁷. Le mécanisme général de la réaction est le suivant (Schéma 166).

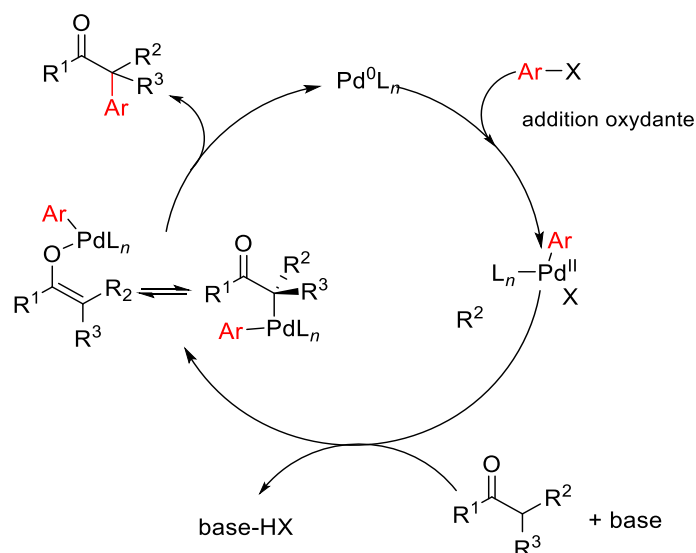


Schéma 166 : Mécanisme d' α -arylation d'énonate par catalyse au palladium.

Tel que présenté dans la première partie de ce chapitre, les énoles de palladium peuvent très facilement effectuer une élimination d'un hydrogène en β et former l'énone correspondante. Le choix du ligand, de nature bidentate, se décoordinant plus difficilement du palladium et ne laissant ainsi pas de site de coordination libre pour effectuer l'élimination β -H, peut s'avérer efficace. Des arylations en α de cétones conduisant à un carbone quaternaire ont ainsi pu être réalisées par les groupes d'Hartwig et Buchwald (Schéma 167).²¹⁵

Pour la formation de carbone quaternaire par addition d'énoles : Minko, Y.; Marek, I. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 12597–12611.

²¹⁶ Palucki, M.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 11108–11109.

²¹⁷ (a) Hamann, B. C.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 12382–12383.

(b) Culkin, D. A.; Hartwig, J. F. *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 234–245.

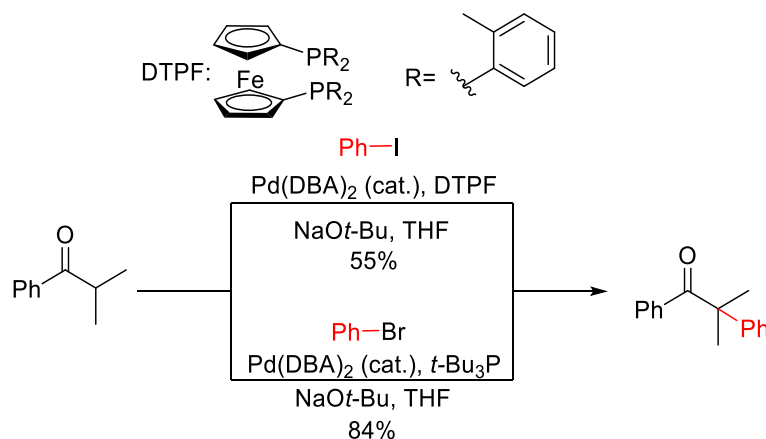


Schéma 167 : α -arylation de l'éthylphénylène cétone par Hartwig et Buchwald.

L' α -vinylation de cétone par catalyse au palladium reste encore sous-développée, bien que d'anciens travaux de Piers décrivent déjà une telle réaction de façon intramoléculaire. Celle-ci a pu être appliquée dans la synthèse du Crinipelline B, un diterpénoïde aux propriétés antibiotiques (Schéma 168).²¹⁸

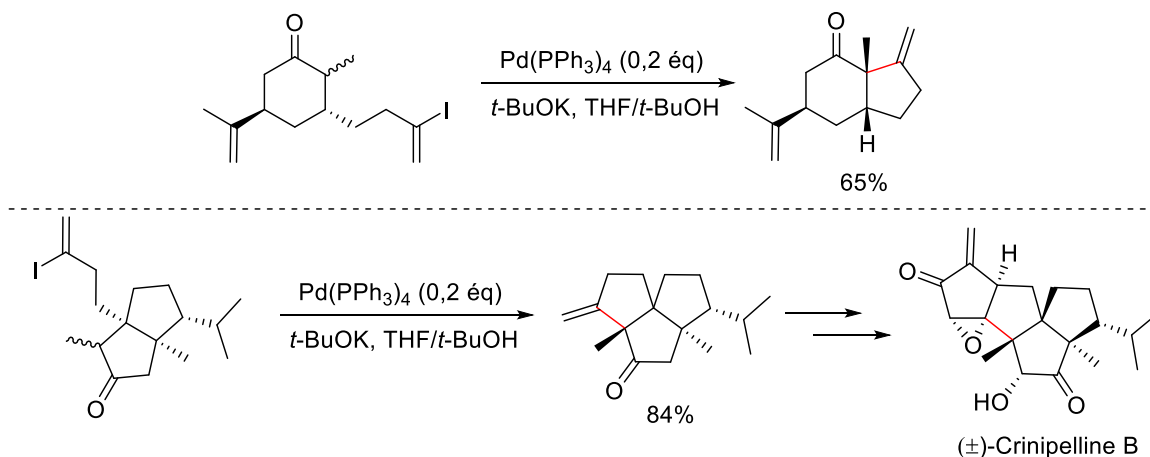


Schéma 168 : α -vinylation de cétone intramoléculaire par Piers et Marais.

C'est d'ailleurs sous la forme intramoléculaire que se développent ensuite les α -vylations dans les années 2000 pour la synthèse totale de produits naturels.²¹⁹

Plusieurs défis, présentés au Schéma 169, restent présents tels que l'élimination β -H notamment pour des complexes tertiaires (éq. 1). L'énolate peut également réagir de manière basique avec l'halogénoalcène et former l'alcyne correspondant avec élimination de HX, et protonation de l'énolate (éq. 2). De plus, le réactif de départ peut ensuite réagir avec l'alcyne et former un dimère (éq. 3). Le produit de déhalogénéation est également souvent observé (éq. 4). Enfin, le produit final peut facilement s'isomériser pour former la cétone conjuguée mais cela n'est pas un problème dans notre cas puisque le couplage permettrait la formation d'un carbone quaternaire C(9) (éq. 5).

²¹⁸ (a) Piers, E.; Marais, P. C. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3454–3455.

(b) Piers, E.; Renaud, J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 11–13.

²¹⁹ (a) Solé, D.; Peidró, E.; Bonjoch, J. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2225–2228.

(b) Wang, T.; Cook, J. M. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2057–2059.

(c) Solé, D.; Diaba, F.; Bonjoch, J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5746–5749.

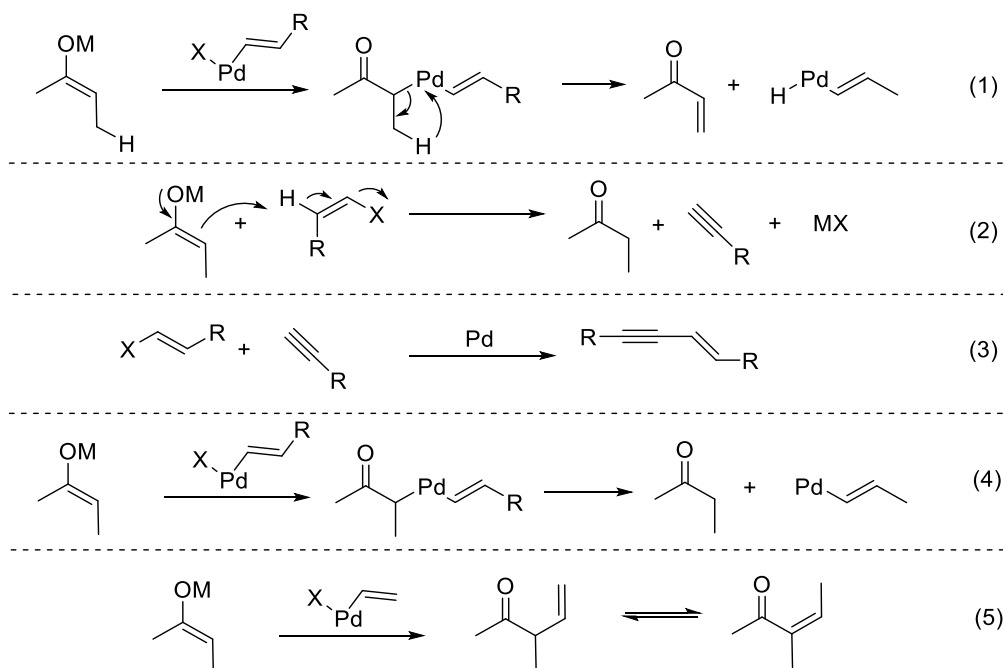


Schéma 169 : Réactions possibles secondaires dans un couplage d'un énolate avec une oléfine halogénée par du palladium.

En 2001, Buchwald développe la réaction de façon intermoléculaire et permet l' α -vinylation asymétrique de cétones α -tertiaire, avec notamment l'introduction d'une chaîne vinyl phényle (Schéma 170).²²⁰

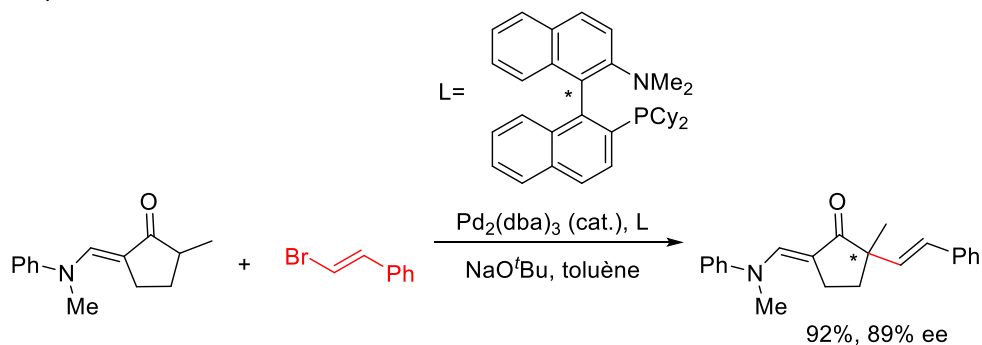


Schéma 170 : α -vinylation intermoléculaire entre un énolate disubstitué et le bromovinylphényle par Buchwald et al.

Ce n'est que quelques années plus tard que Huang *et al.* exemplifient la réaction à d'autres substrats (différentes cétones aromatiques, oxindole, esters) et forment des carbones quaternaires, en utilisant cette fois une base lithiée (le bis(triméthylsilyl)-amidure de lithium : LiHMDS) et un autre catalyseur au palladium (le $[P^tBu_3PdBr]_2$). Cependant, le bromovinylphényle n'est pas utilisé en tant que partenaire de couplage (Schéma 171).²²¹

²²⁰ Chieffi, A.; Kamikawa, K.; Åhman, J.; Fox, J. M.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1897–1900.

²²¹ Huang, J.; Bunel, E.; Faul, M. M. *Org. Lett.* **2007**, 9, 4343–4346.



Schéma 171 : α-vinylation intermoléculaire entre un énolate disubstitué et différentes halo-oléfines par Huang et al.

Enfin, le groupe d'Helquist a récemment décrit deux nouvelles conditions réactionnelles permettant ce type de transformation par catalyse au palladium et au nickel avec de très bons rendements (Schéma 172).²²²

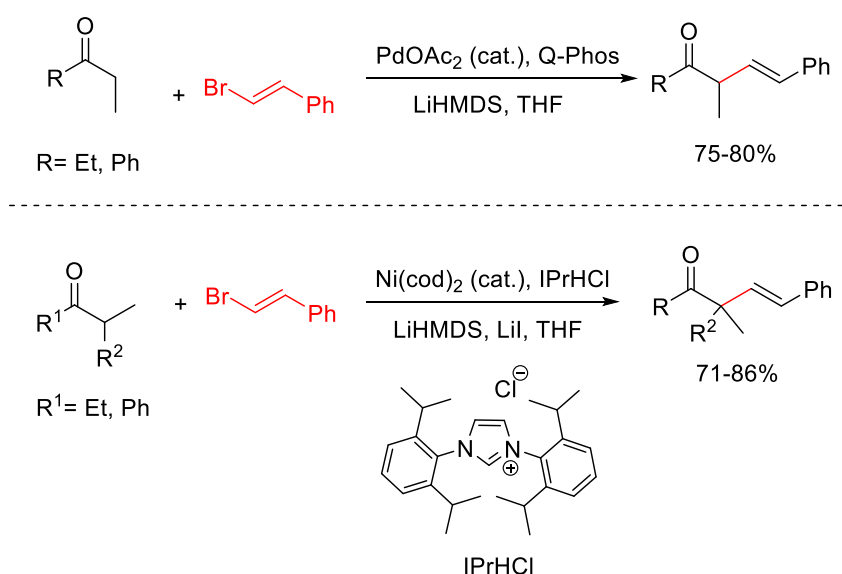


Schéma 172 : α-vinylation intermoléculaire entre un énolate et le 2-bromovinylbenzène par Helquist et al.

Il est à noter qu'à chaque fois, soit la cétone est symétrique, soit la position α' de la cétone est bloquée par le substituant. Cette méthodologie ne peut pas être appliquée telle qu'elle à notre dicétone mono-protégée **40**. En effet, nous ferions face à une compétition entre la formation de l'énolate cinétique ou thermodynamique (Figure 32). C'est pourquoi nous avons envisagé une stratégie différente.

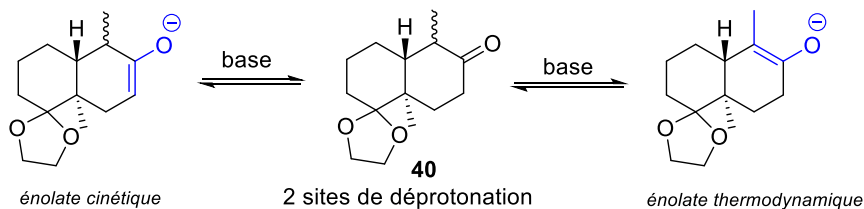


Figure 32 : Enolates cinétiques et thermodynamiques issus de la déprotonation de **40**.

²²² (a) Grigalunas, M.; Ankner, T.; Norrby, P.-O.; Wiest, O.; Helquist, P. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3970–3973.

(b) Grigalunas, M.; Ankner, T.; Norrby, P.-O.; Wiest, O.; Helquist, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 7019–7022.

III.2 Etude de la réaction d'α-vinylation à partir de **25** :

III.2.1 Description de la stratégie :

Pour éviter d'être en présence des deux énolates issus de la déprotonation non régiosélective de la DWM, nous avons envisagé deux voies de génération de l'énolate lithié thermodynamique. La première consiste à effectuer la réduction de Birch de l'énone **25**. C'est la voie de synthèse la plus rapide, mais elle présente l'inconvénient de former des sels inorganiques pouvant potentiellement gêner lors des réactions de la transméallation et le couplage. La seconde voie de synthèse consiste quant à elle à générer l'énolate lithié à partir de l'éther d'énol silylé **60** (Schéma 173). Bien que cette dernière possibilité présente l'inconvénient de comporter une étape supplémentaire, la formation de **60** est quantitative comme nous l'avons vu précédemment. De plus, elle semble plus favorable puisqu'elle mène à un milieu réactionnel exempt de sel inorganique et de sous-produit. Une fois l'énolate lithié généré, il sera testé dans différentes conditions d'α-vinylation en présence de palladium et de l'électrophile halogéné **117**.

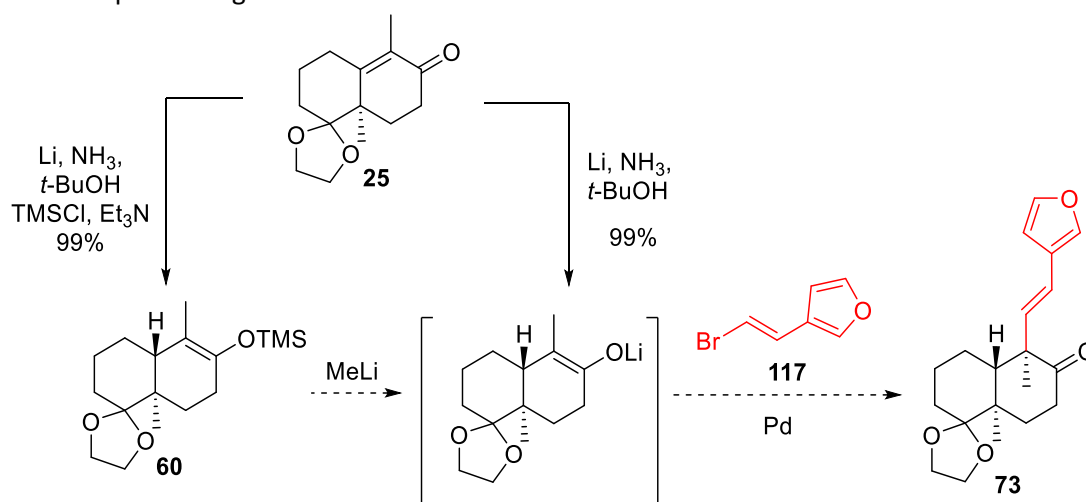


Schéma 173 : Stratégie de couplage par génération de l'énolate de palladium.

Le 3-bromovinylfuran **117** pourrait, quant à lui, être synthétisé en deux étapes à partir du 3-furaldéhyde par formation de l'intermédiaire dibromé **118** de la réaction de Corey-Fuchs avec le tétrabromométhane, puis réduction de cet intermédiaire par l'hydruire de tributylétain (Schéma 174).²²³

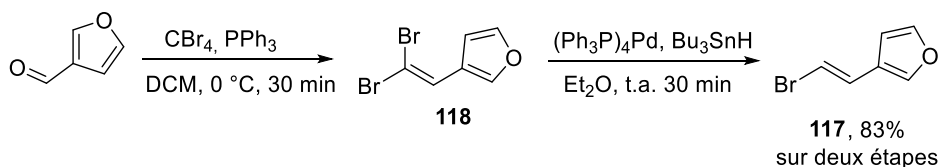


Schéma 174 : Synthèse du 3-bromovinylfuran **117** selon Yang et al.

C'est cependant le bromovinylphényle disponible commercialement qui sera dans un premier temps utilisé afin de mettre au point les conditions réactionnelles.

²²³ Li, C.-C.; Liang, S.; Zhang, X.-H.; Xie, Z.-X.; Chen, J.-H.; Wu, Y.-D.; Yang, Z. *Org. Let.* **2005**, *7*, 3709–3712.

III.2.2 Essais de couplage de l'énolate lithié généré par réduction de Birch de l'énone **25** :

La première stratégie a tout d'abord été testée en générant l'énolate lithié par réduction de Birch puis transmétallation avec le palladium selon les conditions de Huang *et al.* (Schéma 175).

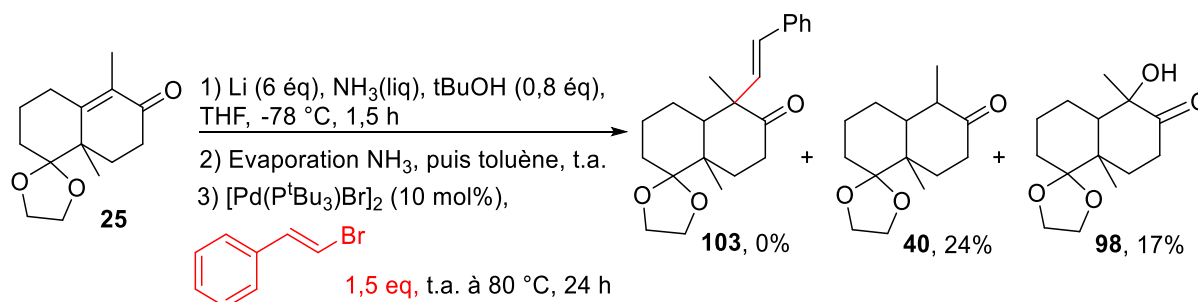


Schéma 175 : Essai de couplage de l'énolate lithié généré par réduction de Birch de **25** et couplage au palladium selon les conditions de Huang *et al.*

Le produit **103** n'a pas été observé et seuls 24% de la cétone **40** et 17% de l'alcool **98** ont pu être isolés. Le bilan massique n'étant pas complet, il semble que notre dérivé se soit dégradé lors de la réaction.

A la vue de ces résultats peu satisfaisants, nous avons abandonné cette voie d'accès et nous sommes alors intéressés à la formation de l'énolate lithié à partir de l'éther d'énol silylé **60**.

III.2.3 Essais de couplage de l'énolate lithié généré à partir de l'éther d'énol silylé **60** :

III.2.3.1 Génération de l'énolate lithié à partir de l'éther d'énol silylé **60** :

Avant de commencer les essais de couplage, nous avons déterminé dans quelles conditions l'énolate lithié était généré quantitativement.

L'énolate de lithium a été généré avec du méthyl-lithium (MeLi) selon le protocole de Stork,²⁰¹ puis piégé avec du iodométhane ou de l'eau deutérée afin de confirmer sa formation (Schéma 176).

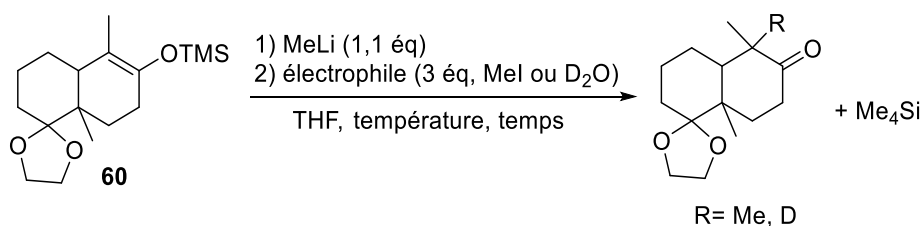


Schéma 176 : Génération et piégeage de l'énolate lithié issu de **60**.

Les conditions opérationnelles ont été optimisées et l'on retient les points suivants :

- L'énolate n'est pas généré à -78 °C ni à 0 °C : l'ajout de MeLi doit se faire à température ambiante.
- L'énolate se forme de manière instantanée à température ambiante.
- L'énolate, une fois formé, ne réagit pas du tout avec le MeI à -78 °C. Finalement, les conditions optimales dans le THF sont l'addition de MeLi à température ambiante directement suivi par l'ajout de l'électrophile. La cétone α -deutérée **119** a ainsi pu être obtenue quantitativement (Schéma 177).

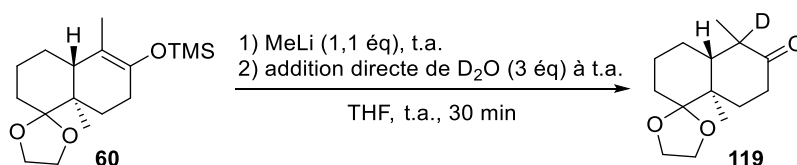


Schéma 177 : Synthèse de la cétone α -deutérée **119** à partir de l'éther d'énol silylé **60**.

Il est important de noter que, comme l'indiquait Stork, ce type de réaction est très dépendant de la forme des agrégats de la base lithiée et donc du solvant de réaction. En effet, dans le toluène (au lieu du THF), notre énolate lithié n'est toujours pas quantitativement formé après une nuit à température ambiante. Les conditions opératoires de Huang (dans le toluène) ne seront donc pas appliquées à notre cas.

III.2.3.2 Essais de couplage :

L'énolate lithié a été généré suivant les conditions optimisées au paragraphe précédent, puis nous nous sommes inspirés des conditions d'Helquist utilisant l'acétate de palladium, et le ligand Q-Phos, pour effectuer le couplage avec le bromure de vinylphényle (Tableau 5).

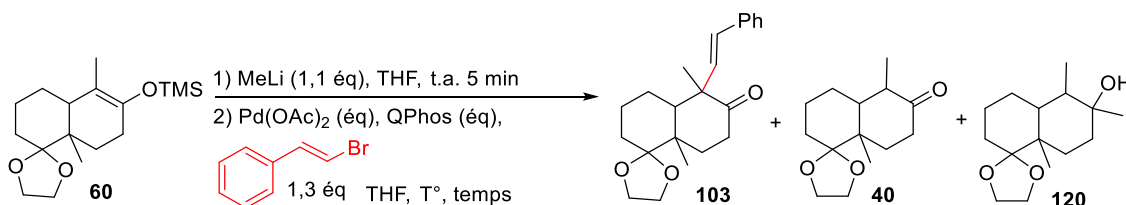


Tableau 5 : Essais de couplage de l'énolate lithié généré à partir de l'éther d'énol silylé **60** et couplage au palladium selon les conditions de Helquist et al.

Entrée	Pd(OAc) ₂ (éq) QPhos (éq)	Température temps	Mode d'introduction de l'énolate lithié	Rapports RMN ¹ H 103 / 40 / 120
1	0,03 0,06	0 °C, 1 h puis 0 °C à t.a. 13,5 h	Canule (goutte à goutte rapide)	0 / 72 / 28
2	0,2 0,4	0 °C, 1 h 0 °C à t.a. 1,5 h	Seringue (goutte à goutte)	0 / 77 / 23
3	0,05 0,1	t.a. 2,5 h	Seringue (goutte à goutte)	0 / 71 / 29

Les résultats de ces trois essais sont troublants puisque le profil RMN du brut réactionnel est identique quelque soient les conditions testées. En effet, quels que soit la température, la vitesse d'ajout de l'énolate lithié ou la quantité de ligand / palladium (en conservant un ratio 1/2), les produits de réaction et leurs pourcentages restent les mêmes.

Le produit de couplage **103**, n'est jamais formé, tandis que la cétone **40** est largement majoritaire. Enfin, le sous-produit **120** qui pourrait résulter de l'addition du MeLi sur le carbonyle a pu être observé. Il pourrait être dû au léger excès de MeLi, mais il est présent en proportion plus importante que le 0.1 équivalent d'excès. De plus, il est à noter que le MeLi a été préalablement dosé.

La stabilité de l'énolate lithié n'est pas connue, dans ces conditions réactionnelles. Malgré toutes les précautions prises, il est tout de même possible que l'espèce lithiée soit protonée lors de son ajout au milieu Pd/ligand/oléfine-Br (dans la seringue par exemple).

Il serait peut-être préférable de générer l'énolate lithié en présence de l'oléfine bromée et du catalyseur/ligand, en veillant à ajouter la base (le MeLi) de façon très lente afin d'éviter tout risque d'élimination du brome comme l'avait observé Piers en 1990.^{218a} Il est également probable, lors de nos essais, que ce soit l'énolate lithié (qui pourrait réagir en tant que base) qui ait effectué l'élimination de HBr (Schéma 178).

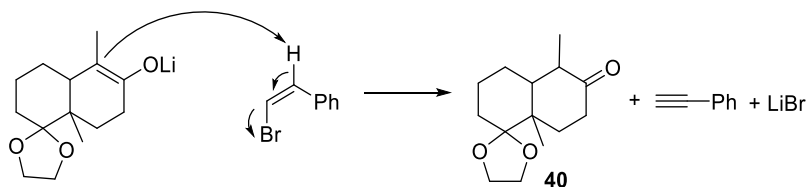


Schéma 178 : Élimination du brome par l'énolate lithié.

III.2.4 Conclusion et perspectives :

Les essais effectués au laboratoire n'ont pas été probants mais ce type de couplage par transmétallation d'un énolate lithié avec du palladium ou du nickel mérite d'être développé plus amplement. En effet, compte-tenu de toutes les réactions secondaires possibles, le mode de génération de l'énolate, l'ordre et les conditions d'addition des réactifs, mais aussi la source de catalyseur sont très importants. Comme « proposé » dans le paragraphe précédent, l'énolate lithié pourrait être généré, puis additionné beaucoup plus lentement au mélange Pd/ligand/oléfine ou bien être généré *in situ* par un lent ajout du MeLi. Enfin, l'énolate pourrait être également généré par une source de fluorure tel que le TBAF afin d'éviter tout risque d'addition sur la cétone conduisant à l'alcool **120** ou toute élimination de l'halogène de l'oléfine par la base.^{219a} La nature du couple catalyseur/ligand, le solvant et les conditions de températures et les temps de réaction pourraient évidemment également être optimisés. Cela n'a pas été réalisé lors de ce travail par manque de temps.

Une autre solution pourrait consister à bloquer la position α' de la cétone (C(7)), puis d'appliquer les conditions exactes de génération de l'énolate. En effet, dans ce cas-ci, un seul énolate pourrait être généré. L'intermédiaire **121** a pu être synthétisé par le groupe de Samadi à partir de la DWM **25** (Schéma 179).²²⁴

²²⁴ Poigny, S.; Guyot, M.; Samadi, M. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 5890–5894

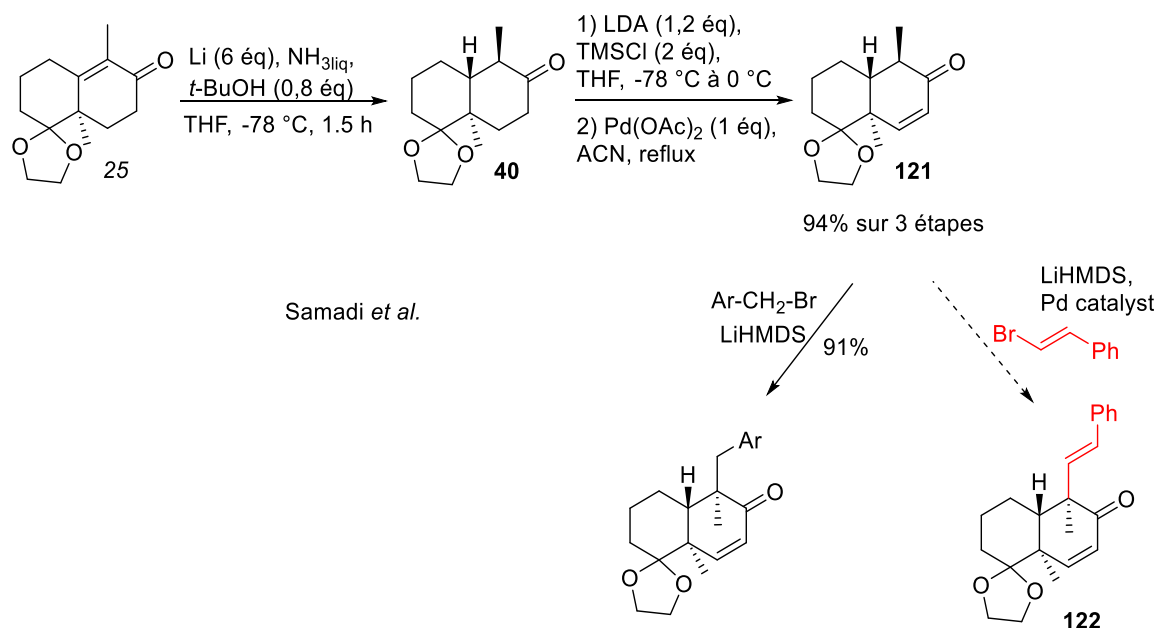


Schéma 179 : Synthèse de l'intermédiaire **121** selon Samadi *et al.*

Bien que cette voie de synthèse nécessite 2 étapes supplémentaires, elle a déjà été effectuée avec un rendement de 94% sur trois étapes à partir de la DWM **25**.

IV. Conclusion :

Ce chapitre avait pour but de présenter les différentes stratégies de couplages radicalaires ou métallo-catalysés envisagés et testés durant ce travail de doctorat pour introduire une chaîne éthyl-3-furyl en position 9 de la DWM **25**.

Durant ces travaux de recherche, trois stratégies principales ont été étudiées : (1) la stratégie « α -iodocétone » visant à valoriser l' α -iodocétone **70** obtenue par hasard, présentée dans le chapitre 2, (2) la stratégie « α -thiophénylcétone » consistant à la synthèse de l' α -thiophénylcétone **71** par réduction et thiolation de Birch de **25**, génération du cuprate correspondant puis addition de Michael 1,6 sur le buténolide **65**, et, (3) la stratégie « énolate de palladium » visant à générer un énolate de métal de palladium par transmétallation de l'énolate lithié issu de **25**, et d'effectuer un couplage avec une oléfine bromée (Schéma 180).

La stratégie « α -iodocétone » se divisait en deux grands axes : les couplages métallo-catalysés et les couplages radicalaire. La synthèse de l' α -iodocétone a d'abord pu être optimisée à partir de l'éther d'énol silylé **60** (94% de rendement). Les couplages métallo-catalysés sp^3 - sp^3 , sp^3 - sp^2 ou sp^3 - sp de type (Kumada, Negishi, Suzuki ou Heck) se sont avérés inefficaces puisqu'aucun produit de couplage n'a pu être observé. Le caractère sp^3 tertiaire du carbone et la présence de la cétone en position C(8) ont véritablement été des freins au succès de ce type de couplage.

Les couplages radicalaires ont été effectués en utilisant plusieurs types d'initiateurs de radicaux (AIBN/ Bu_3SnH , AIBN/ $NaBH_3CN$, $Bu_3Sn_2/h\nu$, Et_3B/O_2). Aucun produit de couplage avec une oléfine ou un alcyne n'a pu être obtenu bien que le radical ait toujours été formé quantitativement. En revanche, la génération de l'énolate de bore et de titane a permis de former le produit d'aldolisation **108** (phényle) avec 28% de rendement. D'après les récents travaux décrits dans la littérature, la génération du xanthate **109** pour un couplage radicalaire avec une oléfine a également été envisagée mais sans succès.

La stratégie « α -thiophénylcétone », inspirée des travaux d'Overman pour la synthèse de l'annonène, consistait à synthétiser l' α -thiophénylcétone **71** par réduction de Birch de la DWM **25** et thiolation de l'énolate lithié. Celle-ci a pu être obtenue avec un rendement de 15%, le majeur problème étant l'isomérisation de l'énolate lithié conduisant au régioisomère **113**. Ce faible rendement a nécessité d'adapter la voie de synthèse en imaginant la génération de l'énolate lithié directement par réduction de Birch de la DWM **25**, puis transmétallation pour former le cuprate et addition 1,6 sur le buténolide **65**. Après une longue optimisation des conditions de purification, le buténolide **65** a pu être obtenu à l'échelle de plusieurs centaines de milligrammes en deux étapes avec un rendement global de 38%, à partir de l'acide tétronique commercial. Cependant, ce composé est très instable et ne nous a pas permis d'effectuer un couplage dans des conditions correctes.

La stratégie « transmétallation », faisant écho aux deux précédentes, consistait à la génération de l'énolate lithié par réduction de Birch de **25** ou à partir de l'éther d'énol silylé **60**, puis couplage par transmétallation avec un métal de transition tel que le palladium ou le nickel avec une oléfine halogénée. Bien que l'énolate lithié ait pu être généré quantitativement par réduction de Birch (à partir de **9**) ou par ajout de MeLi dans le THF (à partir de **60**), aucun produit de couplage n'a pu être observé.

Pour conclure, ces stratégies n'ont pas été satisfaisantes puisque le produit de couplage n'a jamais été obtenu. Elles restent cependant toujours envisageables, chacune d'elle méritant un travail beaucoup plus approfondi. Les difficultés rencontrées sont celles qui avaient été prédites, toujours relatives à la formation du carbone quaternaire en position 9, et à la présence de la cétone en position 8 (β -élimination, encombrement stérique, déhalogénéation, etc..). Sans nul doute que l' α -iodocétone reste un composé très intéressant dont les conditions de couplages méritent d'être développées à l'avenir, notamment avec des essais de couplage par photochimie qui n'ont pas du tout été abordés lors de ce travail. Enfin, la stratégie la plus stimulante est celle du couplage par « transmétallation » avec des perspectives encourageantes pouvant rapidement être mises en place.

Les essais d'aldolisation avec les énoles de bore et de titane ayant permis de former le produit **108**, nous avons décidé de nous tourner plus intensément vers la stratégie « aldolisation de type Mukaiyama » faisant intervenir l'éther d'énol silylé **60**, avec un aldéhyde ou un acétal en présence d'un acide de Lewis. Celle-ci est présentée dans le chapitre suivant.

Chapitre 3 :

Introduction diastéréosélective de la chaîne éthyl-3-furyle *via* une stratégie d'aldolisation de Mukaiyama

Ce chapitre concerne l'introduction de la chaîne éthyl-3-furyle *via* la stratégie « aldolisation de Mukaiyama ». Cette stratégie est indépendante des deux premières bien qu'elle fasse également intervenir la réduction de Birch de la cétone α, β insaturée **25**. En effet, la première étape de synthèse consisterait à générer l'énolate lithié par réduction de Birch de la DWM **25**, puis à le piéger sous forme d'éther d'énol silylé **60** tel que cela a été décrit dans le chapitre précédent. Puis, une aldolisation de Mukaiyama entre **60** et le 3-furylacétaldéhyde **74** (ou un acétal correspondant) en présence d'un acide de Lewis permettrait d'obtenir l'aldol **76** (ou **77**). Le groupement OR pourrait ensuite être dérivé pour être éliminé et fournir le dérivé **69** (Schéma 65). Cette stratégie devrait donc permettre d'introduire la chaîne éthyl-3-furyle en 2 étapes à partir de l'énone **25**.

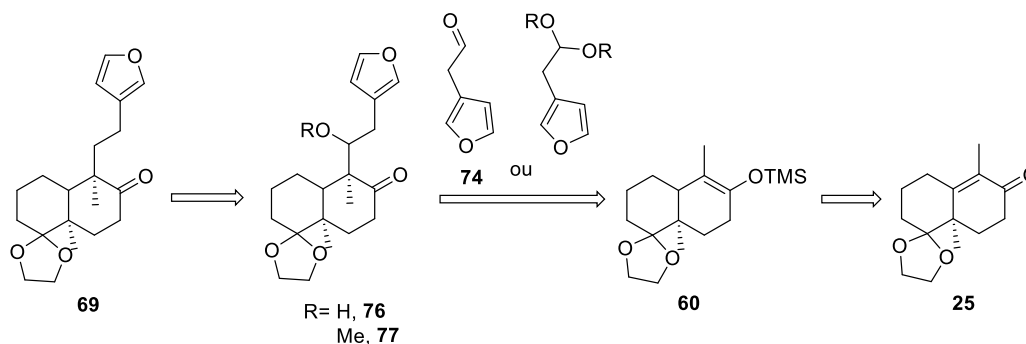


Schéma 181 : Stratégies d'aldolisation de Mukaiyama.

I. L'aldolisation de Mukaiyama : état de l'art :

I.1 Origine :

La condensation aldolique est considérée comme une réaction clé permettant de créer des liaisons C-C entre deux fonctions carbonyles. C'est une méthode très utilisée dans la synthèse de produits naturels, notamment pour former des motifs β -hydroxycarbonyles. Elle possède cependant quelques inconvénients tels que l'utilisation d'un acide ou d'une base de Brønsted pour générer l'énolate, avec tous les risques de non-comptabilité de groupements fonctionnels que cela comporte, mais aussi et surtout, un faible contrôle de la régiosélectivité de formation de l'énolate d'une cétone non symétrique, des risques de β -élimination ou encore de polycondensation.

L'aldolisation de Mukaiyama a été reportée pour la première fois en 1973 par Teruaki Mukaiyama.²²⁵ La réaction consiste tout d'abord à générer un éther d'énol silylé à partir d'un carbonyle, par énolisation puis silylation. Cette espèce est beaucoup plus stable que les autres types d'énolates puisqu'elle est stable à l'air et à l'humidité, et qu'elle peut être stockée et parfois distillée ou chromatographiée. A cette époque, ces composés n'étaient pas encore utilisés pour leur caractère nucléophile. Stork s'en servait, par exemple, comme précurseurs d'énolates lithiés (qu'il générerait avec du méthyl-lithium, voir chapitre 2).²²⁶ L'éther d'énol silylé peut ensuite réagir avec un aldéhyde dont le caractère électrophile est accentué par la coordination d'un troisième partenaire de réaction : un acide de Lewis. C'est d'ailleurs à l'occasion de ses travaux de valorisation et d'application du tétrachlorure de titane (TiCl_4) que Mukaiyama l'a impliqué dans la condensation de deux carbonyles. Le TiCl_4 possède, en effet, une forte affinité pour l'oxygène.

²²⁵ Mukaiyama, T.; Narasaka, K.; Banno, K. *Chem. Lett.* **1973**, 2, 1011–1014.

²²⁶ (a) Stork, G.; Hudrlik, P. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 4462–4464.

(b) Stork, G.; Hudrlik, P. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 4464–4465.

Mukaiyama est ainsi parvenu à former le produit d'aldolisation de l'éther d'énol silylé de la cyclohexanone **123** avec le phénylacétaldéhyde en présence de TiCl_4 à température ambiante avec un rendement de 62% (Schéma 182).

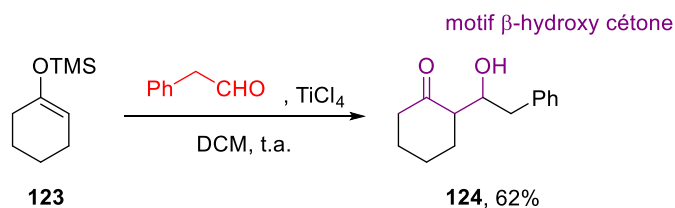


Schéma 182 : Formation du produit d'aldolisation **124** par Mukaiyama et al. en 1973.

Il a ensuite exemplifié ce couplage à d'autres éthers d'énols silylés et d'autres aldéhydes. Il est tout de même intéressant de noter que l'aldéhyde utilisé lors de ses premiers essais était le phénylacétaldéhyde qui est un analogue du 3-furylacétaldéhyde que nous souhaitons utiliser dans notre stratégie. Sa particularité sera détaillée un peu plus tard dans ce chapitre (I.4.).

Ce nouveau type d'aldolisation vient résoudre les précédents problèmes d'aldolisation non-régiosélective et de polycondensation. En effet, l'éther d'énol silylé peut être préparé régiosélectivement et ne conduira ensuite qu'au produit d'aldolisation correspondant sans risque d'isomérisation. De plus, l'absence de base permet d'éviter certains problèmes de chimiocompatibilité bien que le TiCl_4 soit tout de même un acide de Lewis puissant ne pouvant pas toujours être utilisé en présence de groupements fonctionnels sensibles aux conditions acides (acétals, éther silylés, etc).

I.2 Mécanisme réactionnel :

Un premier mécanisme est proposé dès 1973 par Mukaiyama, selon lequel le TiCl_4 effectuerait d'abord une transmétallation avec le silicium afin de former l'énolate métallique puis coordonnerait également l'aldéhyde de manière à former une espèce chélatée (Schéma 183).

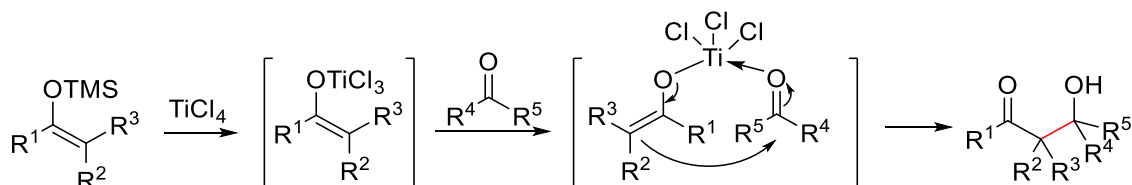


Schéma 183 : Premier mécanisme postulé par Mukaiyama (1973).

Ce mécanisme a ensuite été révisé par Mukaiyama dès 1974, suite à son étude de préparation de thiovinyl éthers²²⁷ à partir d'aldéhydes activés par le TiCl_4 et du sulfure de vinyle. C'est un mécanisme d'aldolisation totalement concerté qui est alors proposé et qui est toujours admis aujourd'hui (Schéma 184).

²²⁷ Mukaiyama, T.; Saigo, K. *Chem. Lett.* **1973**, 2, 479–482.

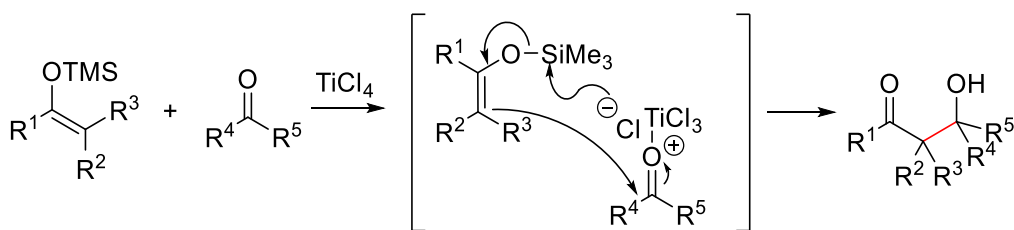
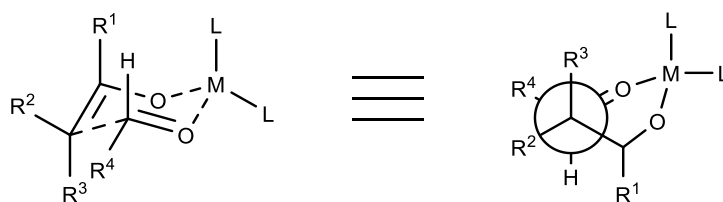


Schéma 184 : Second mécanisme postulé par Mukaiyama (1974).

L'acide de Lewis est capable d'activer l'électrophile tandis que le contre-ion active l'énolate silylé, permettant l'attaque nucléophile sur le carbonyle et la formation d'une nouvelle liaison C-C. Il a été en effet démontré qu'aucune transmétallation, telle que Mukaiyama le proposait en 1973, n'intervient lors de la réaction.²²⁸

Cette réaction permet de former non seulement une nouvelle liaison C-C mais génère également deux nouveaux centres stéréogènes. Aucun modèle général de prévision de la stéréosélectivité de la réaction n'est parfaitement établi car elle est très souvent substrat-dépendante et gouvernée par les interactions de type Van der Waals des constituants, de l'acide de Lewis employé, ou encore des conditions réactionnelles. Il est cependant admis qu'un modèle d'état de transition « fermé » de type Zimmermann-Traxler (ZT) ne conduit pas, la plupart du temps, aux stéréosélectivités observées (Figure 33).²²⁹



modèle de Zimmerman-Traxler

Figure 33 : Modèle de Zimmerman-Traxler.

En effet, à *contrario* des énolates métalliques de type énolates de titane, d'étain ou de bore par exemple, qui, lors d'une aldolisation, font généralement intervenir un état de transition de type ZT, la stéréosélectivité des énolates silylés est difficilement prévisible.²³⁰

En revanche, dès 1984, Heathcock *et al.* ont effectué plusieurs essais d'aldolisation d'éthers d'énol silylés et d'aldéhydes en présence d'une quantité stoechiométrique de TiCl₄, SnCl₄, BF₃.OEt₂.²³¹ Malgré de faibles ratios diastéromériques (70:30 à 28:72, *syn:anti*) obtenus dans la plupart des cas, une excellente stéréosélectivité *trans* est observée dans le cas de l'éther d'énol silylé de la 2,2-diméthylpentan-3-one **125** avec le benzaldéhyde ou l'*isobutyraldéhyde*, quel que soit l'acide de Lewis employé (Schéma 185).

²²⁸ Chan, T. H.; Brook, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2943–2946.

²²⁹ Zimmermann, H. E.; Traxler, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 1920–1923.

²³⁰ (a) Kuwajima, I.; Nakamura, E. *Acc. Chem. Res.* **1985**, 18, 181–187.

(b) Yamago, S.; Machii, D.; Nakamura, E. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2098–2106.

²³¹ Heathcock, C. H.; Hug, K. T.; Flippin, L. A. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 5973–5976.

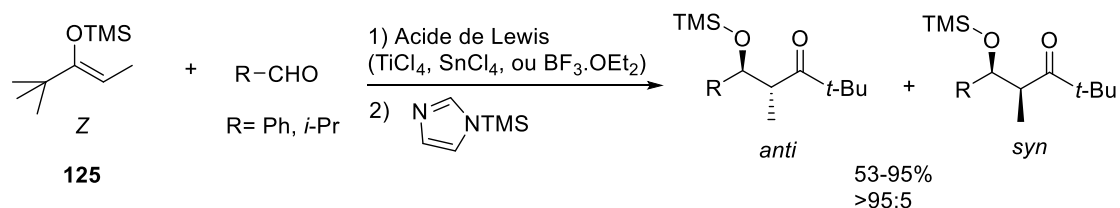


Schéma 185 : Formation préférentielle du produit anti lors des essais de Heathcock et al. (1984).

Afin d'expliquer ce résultat, un modèle d'état de transition de type « ouvert » a été proposé par Heathcock.²³² Il repose sur l'hypothèse que le carbonyle et l'éther d'énol silylé se placent en position anti-périplanaire afin d'éviter toute interaction dipôle-dipôle entre les deux oxygènes (Figure 34).

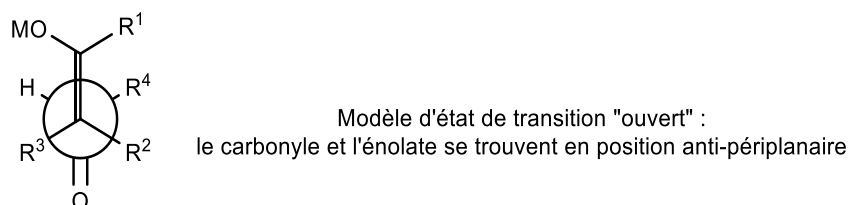


Figure 34 : Modèle d'état de transition « ouvert » selon Heathcock et al.

Afin de postuler cet état de transition favorisé, plusieurs états de transition ont été proposés et commentés par Heathcock concernant l'aldolisation de l'éther d'énol silylé de configuration Z de la 2,2-diméthylpentan-3-one **125** avec le benzaldéhyde (Figure 35). Dans chaque cas, l'hypothèse selon laquelle l'acide de Lewis se coordine en position *cis* de l'hydrogène de l'aldéhyde afin d'éviter toute interaction défavorable avec le groupement R de l'aldéhyde est postulée.

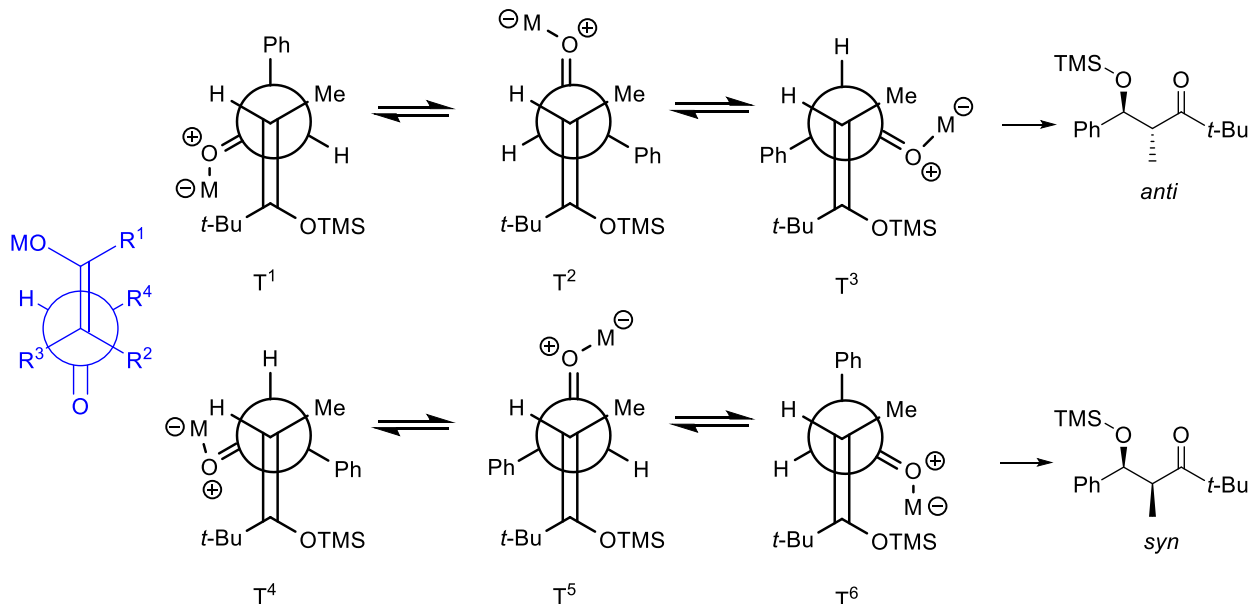


Figure 35 : Etats de transitions « ouverts » possibles.

Les états de transition T¹ à T³ mènent au produit *anti*, tandis que T⁴ à T⁶ mènent au produit *syn*. Les états de transition T³ et T⁶ ne sont pas favorisés à cause de l'interaction dipôle-dipôle entre les deux oxygènes.

²³² Heathcock, C. H.; Davidsen, S. K.; Hug, K. T.; Flippin, L. A. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3027–3037.

T³ présente d'autant plus une gêne stérique entre le groupement phényle et le groupement *tert*-butyle. Cette gêne est également présente pour T⁵. De la même façon, T¹ présente une gêne stérique entre l'acide de Lewis et le groupement *tert*-butyle. Enfin, T⁴ présente une gêne stérique entre le carbonyle et le groupement *tert*-butyle, tandis que le groupement silylé et le phényle interagissent également défavorablement. Finalement, pour toutes ces raisons, l'état de transition T² semble être le plus favorisé et mène au produit *anti*.

En revanche, lorsque le groupement *tert*-butyle est remplacé par un plus petit groupement, T¹, mais aussi T⁴ et T⁵ deviennent plus favorables et cela entraîne une diminution de la stéréosélectivité de la réaction.

Enfin, si le groupement méthyle (R³) est remplacé par un gros groupement, et le groupement *tert*-butyle (R¹) est remplacé par un petit groupement, l'état de transition T⁵ est le plus favorisé et conduit majoritairement au diastéréomère *syn*.

Les diastéréosélectivités obtenues par Heathcock étant comparables pour un même couple éther d'énol silylé / aldéhyde quel que soit l'acide de Lewis employé, il semble bien qu'il n'y ait pas d'interaction entre l'acide de Lewis coordonné à l'aldéhyde et l'éther d'énol silylé, lors de l'état de transition. Ceci n'est pas le cas lorsque c'est l'énolate lithié correspondant qui est mis en réaction, puisque l'on observe dans ce cas un produit majoritaire de configuration *cis* (98 :2).²³³

La stéréosélectivité de formation du produit majoritaire d'aldolisation entre un éther d'énol silylé et un aldéhyde possédant un autre groupement coordinant est encore différente. En effet, deux modèles de formation de chélate peuvent être proposés, et, c'est T⁵ qui ne présente aucune gêne stérique qui conduit au produit de configuration *syn* (Figure 36).²³⁴

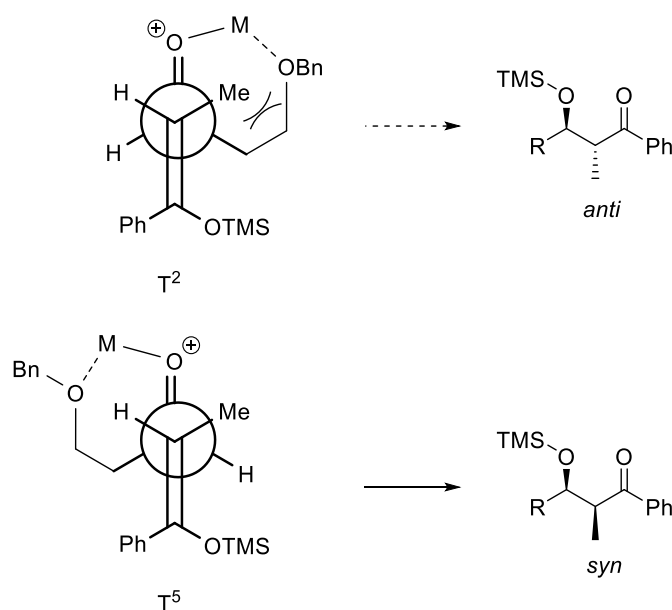


Figure 36 : Etats de transitions favorisés dans le cas où l'aldéhyde possède un groupement coordinant.

²³³ Heathcock, C. H.; Buse, C. T.; Kleschick, W. A.; Pirrung, M. C.; Sohn, J. E.; Lampe, J. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1066–1081.

²³⁴ (a) Reetz, M. T.; Kessler, K.; Jung, A. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 4327–4336.

b) Reetz, M. T. *Pure Appl. Chem.* **1985**, *57*, 1781–1788.

(b) Reetz, M. T. *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 462–468.

Tel qu'annoncé plus haut, ces stéréosélectivités ne sont pas toujours valables, puisqu'elles dépendent surtout des substrats, mais aussi des conditions réactionnelles. Par exemple, le produit majoritaire peut être de configuration relative complètement différente suivant l'aldéhyde utilisé, comme dans le cas d'un éther d'énol silylé diènyle cyclique décrit par Barner *et al.* en 1989 (Schéma 186).²³⁵

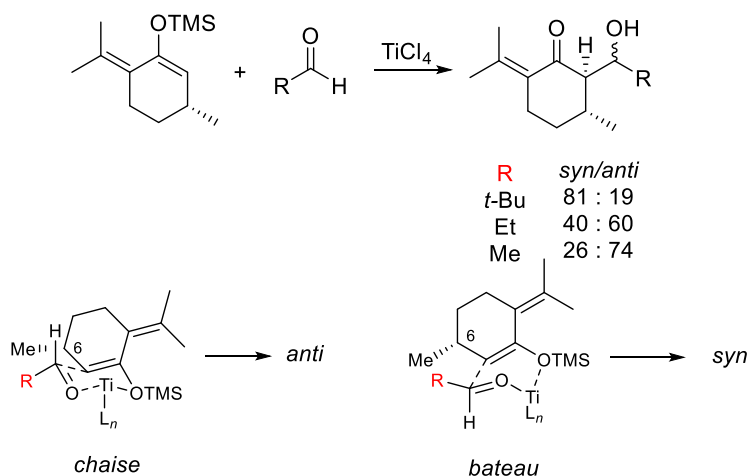


Schéma 186 : Proposition d'état de transition d'une réaction d'aldolisation par Barner *et al.*

Dans cet exemple, la diastéréosélectivité dépend fortement du groupement R porté par l'aldéhyde. En effet, dans le cas d'un groupement encombrant (*tert*-butyle), le produit majoritaire est *syn* (81:19), mais lorsque celui-ci est plus petit (méthyle), le produit majoritaire est *anti* (26:74), tandis qu'en présence d'un groupement intermédiaire (éthyle), la diastéréosélectivité est moins bonne, en faveur du produit *anti* (40:60). Ceci a pu être expliqué selon deux modèles cycliques de type Zimmerman-Traxler proposés par Barner *et al.* La réaction semble avoir lieu selon le modèle « chaise » tant que le groupement R est petit, permettant la formation du produit *anti*. En revanche, lorsque la taille du groupement R augmente, le modèle « bateau » devient plus favorable, puisqu'il permet d'éviter une interaction défavorable entre R et le méthyle porté par le carbone 6. Il conduit alors au produit *syn*.

Enfin, l'éther d'énol silylé tout comme l'aldéhyde peuvent être chiraux, et il est également possible d'ajouter des ligands chiraux à la réaction.²³⁶ Ces possibilités ne seront pas plus détaillées dans ce chapitre car nous ne souhaitons pas particulièrement contrôler la stéréosélectivité de formation du nouveau centre chiral C(11), puisque celui-ci est voué à être éliminé lors de la suite de la synthèse pour obtenir une chaîne éthyle-3-furyl simple.

Il est donc essentiel de retenir que, malgré l'existence de modèles de prévision de la stéréosélectivité de cette réaction, elle reste très dépendante du substrat et des conditions réactionnelles.

I.3 Développement et exemplification de la réaction : ²³⁷

Cette réaction a été étendue à une large gamme d'éthers d'énol silylés différemment substitués, cycliques ou acycliques.

²³⁵ Barner, B. A.; Yalei, L.; Md. Abdur, R. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 6101–6112.

²³⁶ (a) Mahrwald, R. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1095–1120.

(b) Denmark, S. E.; Lee, W. *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 327–341.

²³⁷ Les références citées dans cette partie ne sont pas exhaustives mais permettent de citer au moins un exemple de la littérature.

Ceux-ci peuvent être issus de cétones, d'aldéhydes, d'esters²³⁸ ou encore de thioesters.²³⁹ De nombreux acides de Lewis peuvent également être employés tels que : le TiCl_4 , SnCl_4 , SnCl_2 , $\text{Sn}(\text{OTf})_2$, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, InCl_3 , $\text{Sc}(\text{OTf})_3$, FeCl_3 , FeCl_2 , MgBr_2 , ZnCl_2 , AlCl_3 , le cation trityl, TMSOTf , etc ... Ceux-ci ont parfois pu être utilisés en quantités catalytiques.²⁴⁰ Cette réaction est robuste et a été très étudiée et utilisée, notamment lors de synthèses totales de produits naturels (Schéma 187).²⁴¹

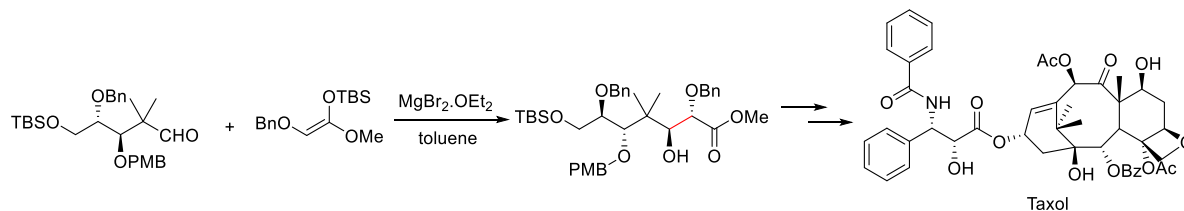


Schéma 187 : Réaction d'aldolisation pour la synthèse du Taxol par Mukaiyama et al.

Dès 1980, Noyori et ses collaborateurs ont également étendu la réaction aux acétals en tant qu'électrophiles. L'aldolisation est cette fois catalysée par du TMSOTf , qui effectue une attaque électrophile sur un oxygène de l'acétal pour former l'ion oxonium en équilibre avec le carboxonium (Schéma 188).

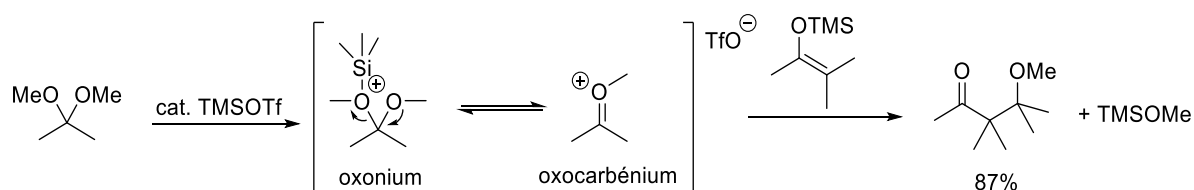


Schéma 188 : Réaction d'aldolisation d'un éther d'énol silylé et d'un acétal par catalyse au TMSOTf , développée par Noyori.

Noyori avait déjà proposé le modèle d'état de transition ouvert dans le cas d'une aldolisation en présence d'acétal (Figure 37).²⁴² C'est ce même modèle qui a été repris 4 ans plus tard par Heathcock, en l'appliquant au cas des aldéhydes.

²³⁸ Inamoto, Y.; Nishimoto, Y.; Yasuda, M.; Baba, A. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1168–1171.

²³⁹ (a) Gennari, C.; Grazia Beretta, M.; Bernardi, A.; Moro, G.; Scolastico, C.; Todeschini, R. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 893–909.

(b) Gennari, C.; Bernardi, A.; Cardani, S.; Scolastico, C. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 797–800.

²⁴⁰ Hollis, T. K.; Bosnich, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4570–4581.

²⁴¹ Mukaiyama, T.; Shiina, I.; Iwadare, H.; Saitoh, M.; Nishimura, T.; Ohkawa, N.; Sakoh, H.; Nishimura, K.; Tani, Y.; Hasegawa, M.; Yamada, K.; Saitoh, K. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 121–161.

²⁴² (a) Murata, S.; Suzuki, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3248–3249.

(b) Murata, S.; Suzuki, M.; Noyori, R. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4259–4275.

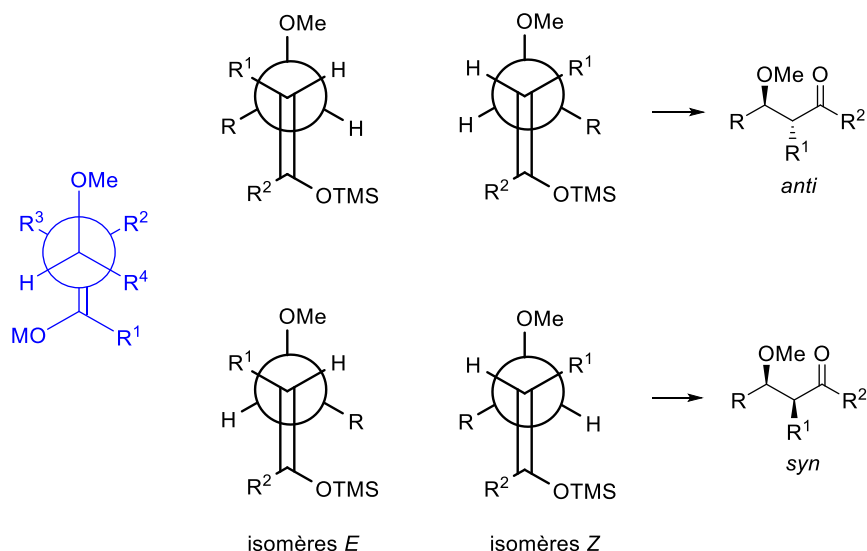


Figure 37 : Etats de transitions ouverts d'une aldolisation entre un éther d'énol silylé et un acétal proposés par Noyori et al.

Malgré une proposition d'états de transition identique à celle d'Heathcock, Noyori décrit une stéréosélectivité différente concernant les produits de réaction de l'éther d'énol silylé de la 2,2-diméthylpentan-3-one **125** et de l'acétal dérivé du benzaldéhyde **126** (Schéma 189).

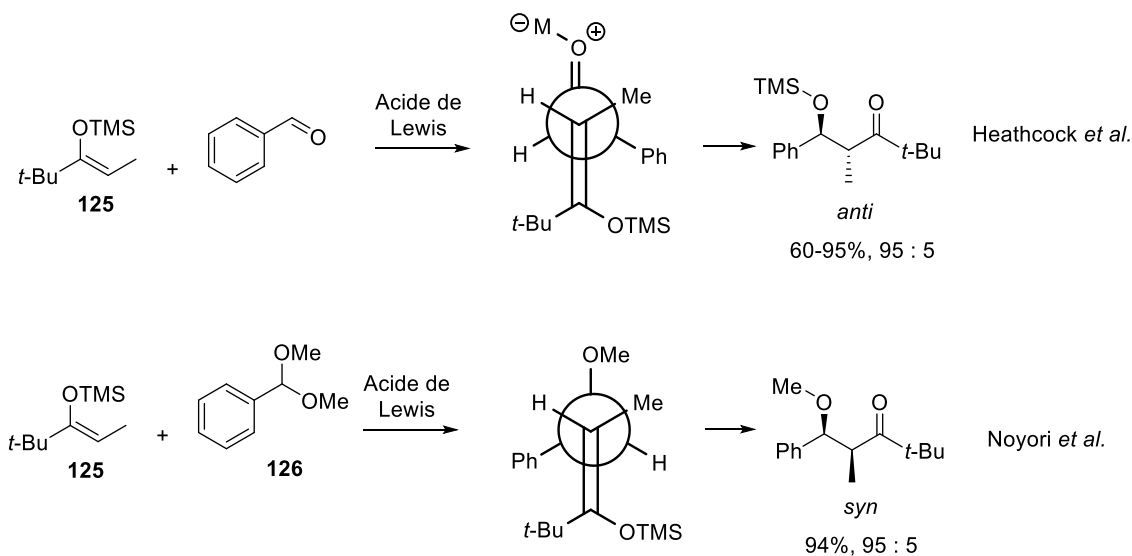


Schéma 189 : Aldolisation de **125** avec le benzaldéhyde ou **126** par Heathcock et Noyori.

Dans le cas de l'aldéhyde, cette différence peut s'expliquer par la coordination de l'acide de Lewis du même côté de l'hydrogène de l'aldéhyde, favorisant l'état de transition **A**, tandis que dans l'état de transition **B** conduisant au produit *syn*, cela aurait créé une interaction défavorable avec le méthyle de l'éther d'énol silylé (Schéma 190).

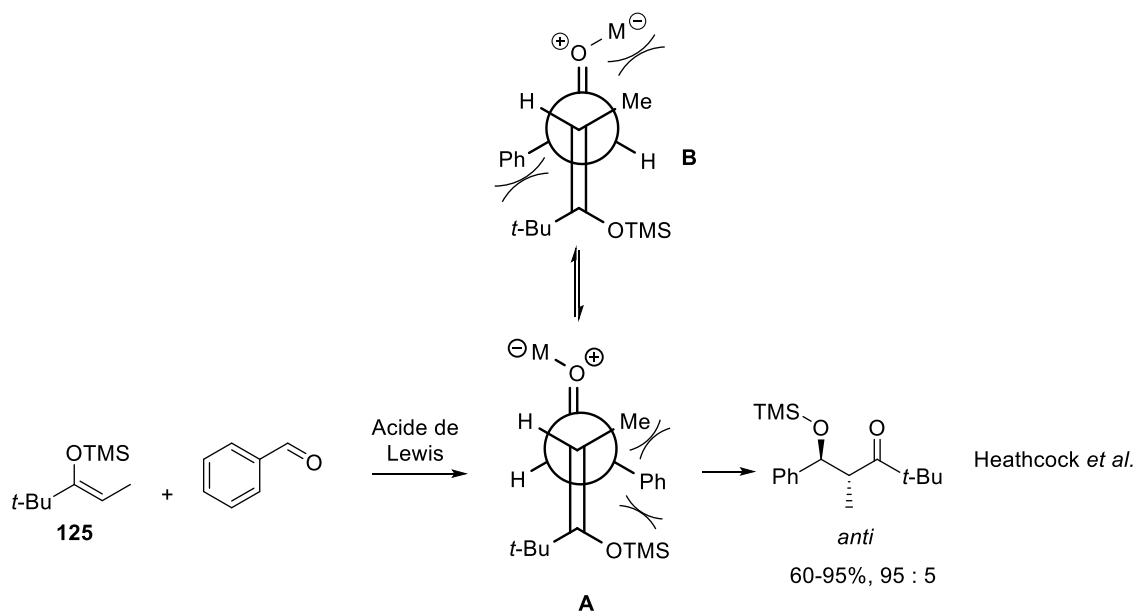


Schéma 190 : Explication possible de la sélectivité de la réaction de l'aldolisation de **125** avec le benzaldéhyde par Heathcock.

En revanche, dans le cas de l'acétal, l'acide de Lewis n'est pas coordonné au méthoxy et il semble alors que l'interaction défavorable entre le *tert*-butyle et le phényle soit favorisée vis-à-vis de l'interaction défavorable entre le phényle et le méthyle de l'état de transition conduisant au produit *anti* (Schéma 191).

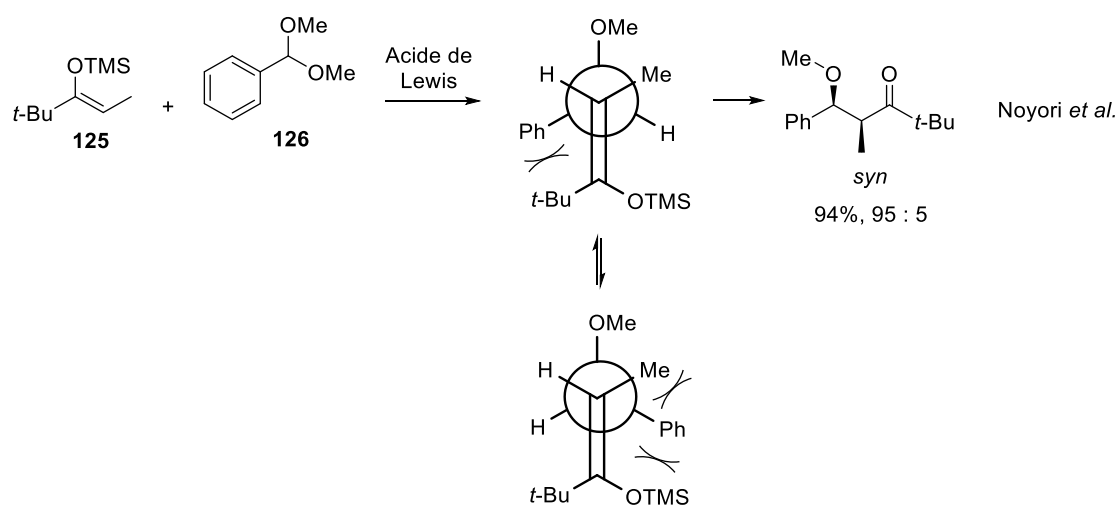


Schéma 191 : Possible explication de la sélectivité de la réaction de l'aldolisation de **125** avec **126** par Noyori.

Ces deux résultats démontrent bien qu'il est tout à fait difficile de prévoir la stéréosélectivité d'une réaction d'aldolisation.

Nakamura, Kuwajima et Noyori ont également été à l'initiative du développement de l'aldolisation de Mukaiyama entre un éther d'énol silylé et un aldéhyde en catalyse basique douce, notamment grâce à l'utilisation des ions fluorures (Schéma 192).²⁴³

²⁴³ (a) Nakamura, E.; Shimizu, M.; Kuwajima, I. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 1699–1702.

(b) Noyori, R.; Yokoyama, K.; Sakata, J.; Kuwajima, I.; Nakamura, E.; Shimizu, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1265–1267.

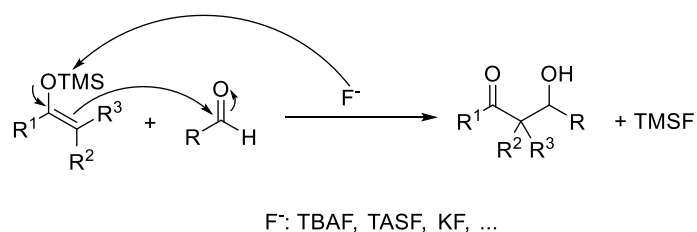


Schéma 192 : Aldolisation d'un éther d'énol silylé et d'un aldéhyde par catalyse basique avec des ions fluorures

Le groupe de Mukaiyama a également participé au développement de cette variante en utilisant d'autres bases de Lewis anioniques telles que le phénolate de lithium ($pK_a \approx 10$), l'acétate de lithium ou le benzoate de lithium ($pK_a \approx 4$) qui sont des bases de Brønsted assez faibles, ayant plus de chances d'être compatibles avec des groupements fonctionnels sensibles.²⁴⁴ Des paires ioniques constituées d'un anion et d'un ammonium quaternaire chiral pouvant induire une certaine diastéréosélectivité ont également été utilisés.²⁴⁵

La catalyse basique anionique a été étendue aux bases de Lewis neutres capables de coordonner l'éther d'énol silylé de façon à générer un complexe de silicium hypervalent. Cette coordination engendre une polarisation de la liaison adjacente avec diminution de la densité électronique du carbone central, et augmentation de la densité électronique au niveau des atomes périphériques. (Schéma 193).²⁴⁶

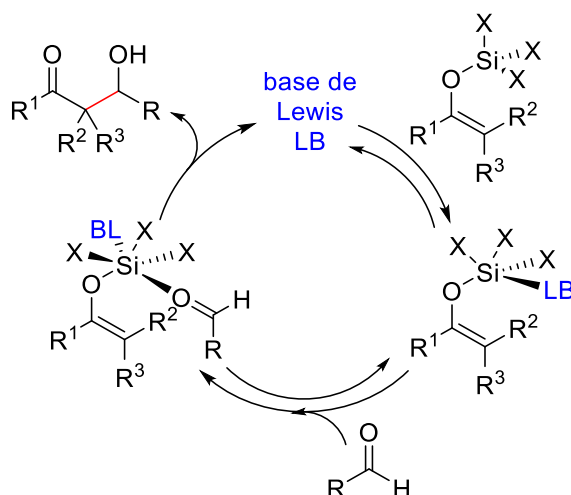


Schéma 193 : Mécanisme simplifié d'aldolisation d'un éther d'énol silylé avec un aldéhyde en présence d'une base de Lewis.

(c) Noyori, R.; Nishida, I.; Sakata, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2106–2108.

(d) Nakamura, E.; Shimizu, M.; Kuwajima, I.; Sakata, J.; Yokoyama, K.; Noyori, R. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 932–945.

(e) Nakamura, E.; Yamago, S.; Machii, D.; Kuwajima, I. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2207–2210.

²⁴⁴ (a) Fujisawa, H.; Nakagawa, T.; Mukaiyama, T. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1241–1246.

(b) Fujisawa, H.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **2002**, *31*, 182–183.

(c) Mukaiyama, T.; Fujisawa, H.; Nakagawa, T. *Helv. Chim. Acta*, **2002**, *85*, 4518–4531.

(d) Nakagawa, T.; Fujisawa, H.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **2003**, *32*, 462–463.

²⁴⁵ (a) Fujisawa, H.; Nagata, Y.; Sato, Y.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 842–843.

(b) Nagao, H.; Yamane, Y.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **2006**, *36*, 8–9.

²⁴⁶ Chuit, C.; Corriu, R. J. P.; Reye, C.; Young, J. C. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1371–1448.

Ainsi, des bases de types phosphoramides, telle que la HMPA, ou d'autres bases neutres telles que le DMSO,²⁴⁷ les *N*-méthylimidazoles²⁴⁸ ou encore les phosphines²⁴⁹ et les *N*-oxydes de pyridinium ont été employées.²⁵⁰ Enfin, un travail de développement de phosphoramides chirales a été entrepris par Denmark *et al.* dans le but d'augmenter les diastéréosélectivités de réaction, dans le cas d'une aldolisation en présence d'éthers d'énol de trichlorure silanes.²⁵¹

La base de Lewis peut également servir de ligand ou de co-catalyseur en catalyse d'acide de Lewis, notamment afin de former un acide de Lewis chiral (Schéma 194).²⁵²

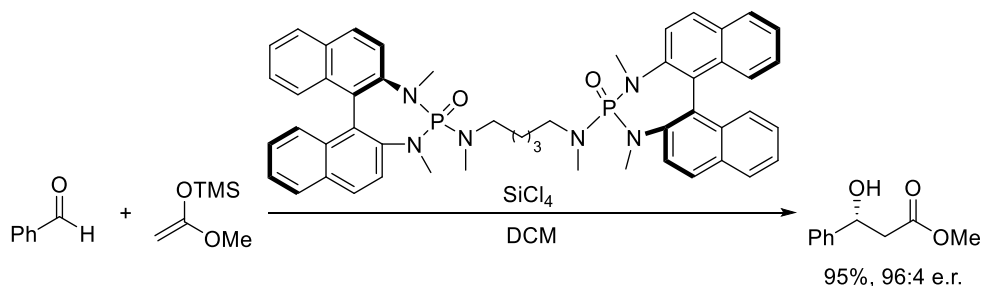


Schéma 194 : Exemple de réaction d'aldolisation d'un éther d'énol silylé et d'un aldéhyde en présence d'un acide de Lewis et d'un ligand base de Lewis chiral par Denmark *et al.*

Deux revues détaillent les progrès ayant été faits en réaction d'aldolisation de type Mukaiyama par catalyse basique.²⁵³

Enfin, par soucis d'économie d'atomes et de protection de l'environnement, des catalyseurs supportés sur phases solides ont également été développés²⁵⁴, tout comme des conditions d'aldolisation dans l'eau²⁵⁵, ce qui représente un vrai défi. En effet, la réaction découverte par Mukaiyama en 1974 en présence de $TiCl_4$, et la plupart de celles qui ont suivies, requièrent des conditions strictement anhydres et certains éthers d'énols silylés ne sont pas stables en milieux aqueux.

I.4 Application à notre cas :

La versatilité et robustesse de cette réaction nous a paru tout à fait intéressante et applicable à l'introduction de la chaîne éthyl-3-furyle. Cependant, comme dans le cas de l'aldolisation de type Réformatsky présentée dans le chapitre précédent, plusieurs défis sont à relever (Chapitre 2, Schéma 131) :

²⁴⁷ (a) Genisson, Y.; Gorrichon, L. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4881–4884; (b) Denmark, S. E.; Fan, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4233–4235.

²⁴⁸ Hagiwara, H.; Inoguchi, H.; Fukushima, M.; Hoshi, T.; Suzuki, T. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5371–5373.

²⁴⁹ Matsukawa, S.; Okano, N.; Imamoto, T. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 103–107.

²⁵⁰ (a) Hagiwara, H.; Hideyuki, I.; Masakazu, F.; Takashi, H.; Toshio, S. *Synlett*, **2005**, 2388–2390.

(b) Scettri, A.; Sio, V. D.; Villano, R.; Manzo, P.; Acocella, M. R. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3658–3661.

²⁵¹ (a) Denmark, S. E.; Wong, K.-T.; Stavenger, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2333–2334.

(b) S. E. Denmark, R. A. Stavenger, K.-T. Wong, X. Su, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4982–4991

²⁵² Denmark, S. E.; Wynn, T.; Beutner, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13405–13407.

²⁵³ (a) Beutner, G. L.; Denmark, S. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9086–9096.

(b) Revannath L. Sutar, Navalkishore N. Joshi, *Tetrahedron Asymmetry*, **2013**, *24*, 1345–1363.

²⁵⁴ Matsukawa, S.; Fukazawa, K.; Kimura, J. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 27780–27786.

²⁵⁵ Kitanosono, T.; Kobayashi, S. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 3095–3118.

- L'éther d'énol silylé est trisubstitué et donc assez encombré, menant à la formation d'un carbone quaternaire. Cette particularité reste un défi puisque même si de nombreux cas d'aldolisation d'éthers d'énols silylés de ce type sont reportés dans la littérature, la réactivité de ce type de composé reste plutôt faible.
- L'aldéhyde mis en jeu est un aldéhyde énolisable, sa forme énol est conjuguée avec l'aromatique. Cette réaction secondaire masque la position électrophile de l'aldéhyde qui ne pourrait pas réagir avec l'éther d'énol silylé. De plus, la forme énol peut réagir comme nucléophile avec une seconde molécule d'aldéhyde et conduire au produit d'homocouplage. Le motif furanique sensible aux conditions acides peut également poser problème.
- Enfin, le groupement dioxolane protégeant le carbonyle en position 4 est sensible en conditions acides et peut être clivé en présence d'un acide de Lewis. Il est cependant nécessaire pour la suite de la synthèse afin de dériver chimiosélectivement les deux cétones (C(4) et C(8)). Les conditions réactionnelles d'aldolisation devront donc être choisies avec précaution.

En ce qui concerne la configuration du nouveau centre stéréogène en position 11, nous ne chercherons pas à la contrôler bien que celle-ci soit intéressante pour la synthèse éventuelle de nouveaux analogues terpénoïdes. En effet, dans notre optique d'obtenir une chaîne éthyl-3-furyle, ce centre chiral est voué à disparaître lors la suite de notre synthèse.

II. Résultats et discussion :

La réalisation de notre stratégie a tout d'abord commencé par la synthèse des deux partenaires de couplage : l'éther d'énol silylé **60** et le 3-furacétaldéhyde **74**.

II.1 Synthèse de l'éther d'énol silylé **60** :

L'éther d'énol silylé **60** a pu être synthétisé de manière quantitative à partir de la DWM monoprotégée **25** par réduction de Birch et piégeage de l'énolate lithié par un mélange de trichlorométhyle silane et de triéthylamine selon une procédure inspirée de celle de Stork *et al.* (Schéma 195).²⁵⁶ Cette procédure est plus précisément détaillée dans le chapitre précédent (paragraphe I.1).

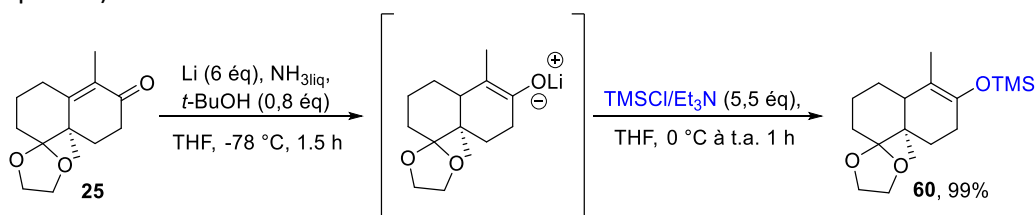


Schéma 195 : Formation de l'éther d'énol silylé **60** à partir de **25**.

Nous avons également pensé à synthétiser le dimère de l'éther d'énol silylé par réduction de la DWM **25** à l'aide d'un hydrure de cuivre tel que le réactif de Stryker ($[\text{CuH}(\text{PPh}_3)]_6$), puis en piégeant le cuprate par un dérivé silylé. En effet, la procédure de Lipshutz concernant la réduction de la (-)-carvone était encourageante (Schéma 196).²⁵⁷

²⁵⁶ Stork, G.; Singh, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 6181–6182.

²⁵⁷ Lipshutz, B. H.; Chrisman, W.; Noson, K.; Papa, P.; Sclafani, J. A.; Vivian, R. W.; Keith, J. M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2779–2788.

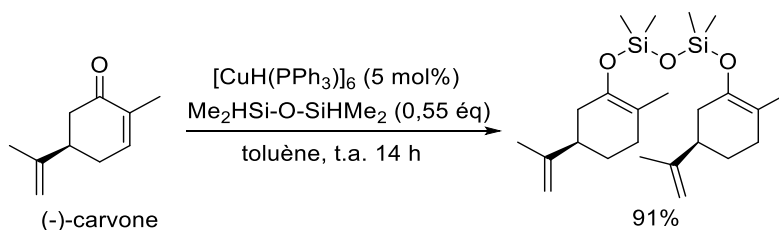


Schéma 196 : Formation du dimère énolate silylé de la (-)-carvone par hydrocupration selon Lipshutz et al.

Cependant, ce type de réduction permet de former stéréosélectivement la *cis*-décالية et non la *trans*-décالية tel que l'a démontré Stryker en 1988 (Schéma 197).²⁵⁸

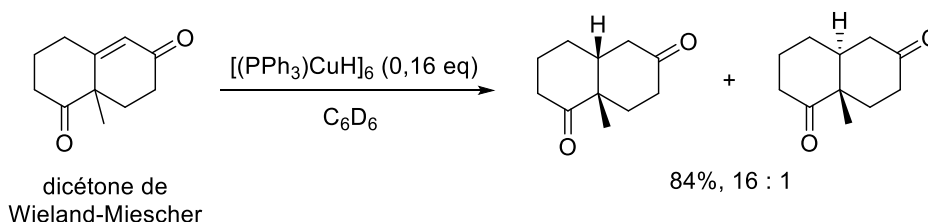


Schéma 197 : Réduction de la dicétone de Wieland-Miescher par Stryker et al.

Nous avons donc abandonné cette possibilité et conservé la méthode de synthèse de l'éther d'énol silylé **60** via la réduction de Birch et silylation *in situ* de la DWM **25**. Nous nous sommes ensuite intéressés à la synthèse du 3-furacétaldéhyde.

II.2 Synthèse du 2- et 3-furacétaldéhydes **127** et **74** :

Le 2-furaldéhyde est abondamment disponible dans la nature puisqu'il est présent dans certaines huiles essentielles et constitue un sous-produit de l'hydrolyse de la cellulose. Il est de ce fait très peu onéreux contrairement à son isomère de position, le 3-furaldéhyde. Nous avons donc ainsi, d'abord développé la synthèse du 2-furacétaldéhyde **127** à partir du 2-furaldéhyde, avant de l'appliquer au 3-furaldéhyde.²⁵⁹

La synthèse du 2-furyléthanol **89** a déjà été présentée en détails dans le chapitre 1 (paragraphe II.3, Schéma 52). En effet, l'oléfination de Peterson du furfural, suivi d'une hydroboration/oxydation permet de former le 2-furyléthanol **89** avec un rendement maximum global de 20% (Schéma 198).²⁶⁰ La réaction n'est cependant pas toujours reproductible malgré quelques essais d'optimisation.

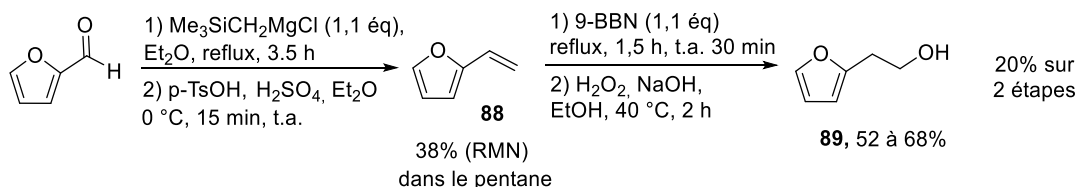


Schéma 198 : Préparation du 2-furyléthanol **89** d'après les conditions de Seifert et al.

²⁵⁸ Mahoney, W. S.; Brestensky, D. M.; Stryker, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 291–293.

²⁵⁹ Pour comparaison, le 2-furaldéhyde est disponible chez Sigma-Aldrich à 55eur le litre, tandis que le 3-furaldéhyde est disponible à 544eur les 100g (<http://www.sigmaaldrich.com>, 25/07/2017).

²⁶⁰ Hersel, U.; Steck, M.; Seifert, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1609–1615.

L'oxydation de l'alcool **89** en aldéhyde **127** a ensuite été étudiée et, alors qu'elle semblait triviale d'après les travaux d'Hashmi,²⁶¹ en utilisant le périodinane de Dess-Martin (DMP) (100% de rendement après purification sur gel de silice), l'aldéhyde **127** s'est avéré très sensible et sujet à une rapide dégradation. En effet, dans ces conditions d'oxydation, la conversion est totale mais l'isolement du produit est plus compliqué. Il a été nécessaire de séparer l'acide acétique et les résidus du DMP de l'aldéhyde désiré. Or ce dernier n'est pas stable sur gel de silice.

D'autres conditions d'oxydation ont alors été essayées notamment en utilisant du PCC, ou une oxydation de Pfitzner-Moffat (DCC/DMSO) ou encore une oxydation de Parikh-Doering (DMSO/SO₃.Pyr/Et₃N) mais sans succès.

Finalement, l'optimisation des conditions d'oxydation au DMP permet d'oxyder l'alcool **89** en aldéhyde **127** avec un rendement de 93% (Schéma 199). Ces conditions nécessitent une hydrolyse basique puis un lavage à l'eau, et une à plusieurs filtrations du brut réactionnel sur une fine couche de gel de silice de façon à éliminer tous les sels de DMP résiduels.

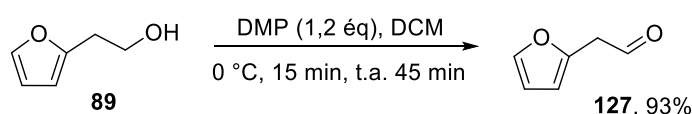


Schéma 199 : Oxydation de **89** en **127** par du DMP.

Cette séquence réactionnelle permet d'obtenir **127** en 3 étapes à partir du 2-furaldéhyde avec un rendement global de 18%.

Cette synthèse n'étant pas optimale, nous avons décidé de changer de voie et d'effectuer l'homologation du 2-furfural selon les conditions décrites par Gaset *et al.* sur le même substrat.²⁶²

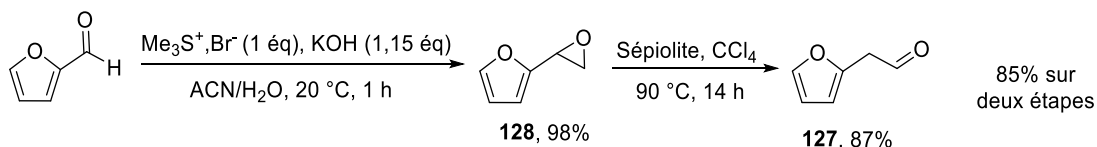


Schéma 200 : Préparation de **127** par homologation du 2-furfural selon Gaset *et al.*

Cette nouvelle séquence réactionnelle consiste à effectuer l'époxydation de Corey-Chaykovsky du 2-furfural par un ylure de soufre puis d'effectuer l'ouverture régiosélective de l'époxyde en utilisant un acide de Lewis, suivi d'un réarrangement par transfert d'hydrure. La particularité de cette procédure est l'utilisation de la sépiolite qui est une argile minérale naturelle peu coûteuse²⁶³ de formule brute Mg₂H₂Si₃O₉, utilisée en tant qu'acide de Lewis. En effet, l'étude de Gaset a permis de l'identifier comme étant l'acide de Lewis le plus performant pour cette réaction.²⁶²

Nous avons donc entrepris de reproduire ces conditions réactionnelles d'homologation qui ont finalement dû être optimisées. En effet, malgré l'étude poussée de Gaset *et al.* concernant la réaction d'époxydation,²⁶⁴ il est apparu dans notre cas, que le sel iodé de sulfonium était plus efficace (conversion totale après 2,5 h) que son équivalent bromé (conversion totale après 4 h) (Schéma 201).

²⁶¹ Hashmi, A. S. K.; Wölfle, M. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 9021–9029.

²⁶² Brochet, C.; Syssa, J. L.; Mouloungui, Z.; Delmas, M.; Gaset, A. *Synth. Comm.* **1991**, *21*, 1735–1741.

²⁶³ 76.3 eur le kilogramme (<http://www.sigmaaldrich.com>, 26/07/2017).

²⁶⁴ Borredon, M. E.; Delmas, M.; Gaset, A. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3945–3954.

Bien que la conversion soit totale, l'époxyde **128** doit être purifié par distillation pour éliminer de légères traces de dégradation visibles dans le spectre RMN (rendement de 75%).

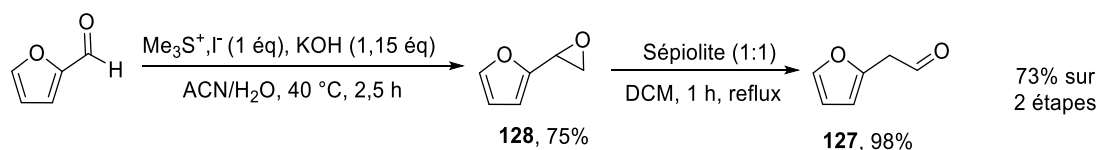


Schéma 201 : Conditions réactionnelles optimisées pour l'homologation du 2-furaldéhyde.

Enfin, une optimisation des conditions de transfert d'hydrure a également été nécessaire afin de s'affranchir du tétrachlorure de carbone très toxique utilisé dans la procédure originelle. Pour cela, différents solvants ont été testés, puis la sépiolite a été utilisée sous différents états : sans traitement préalable, ou séchée dans des conditions classiques (sous-vide au pistolet chauffant), ou séchée par lyophilisation. Elle a été introduite sur le composé sec (adsorption directe) ou en solution. Enfin, le ratio massique optimal de sépiolite à introduire par rapport à l'époxyde **128** a également été déterminé.

Finalement, les conditions les plus efficaces sont présentées sur le Schéma 201.

La sépiolite doit impérativement être séchée par lyophilisation la veille avant d'être utilisée dans un rapport massique de 1 pour 1 avec **128**. Elle est additionnée sur l'époxyde **128** en solution dans le DCM à température ambiante puis le mélange réactionnel est mis au reflux pendant 1 h. Une simple filtration du milieu réactionnel sur célite permet d'obtenir l'aldéhyde **127** avec un rendement de 98%. Cette nouvelle séquence réactionnelle permet donc la formation du 2-furacétaldéhyde en 2 étapes avec un rendement global de 73%.

Il est important de noter que l'époxyde **128** et l'aldéhyde **127** sont des composés volatils, par conséquent, le brut réactionnel doit être précautionneusement évaporé. De plus, ces composés doivent impérativement être stockés au réfrigérateur sous atmosphère d'argon et ne sont pas très stables dans le temps. Il est même préférable d'éviter d'évaporer l'aldéhyde **127** à sec et de le stocker en solution.

Les conditions ayant été mises au point, nous les avons appliquées au 3-furaldéhyde pour la synthèse du 3-furacétaldéhyde **74**. L'utilisation du sel de sulfonium iodé permet là encore d'obtenir l'époxyde **26** avec une conversion totale après 2h30, tandis qu'avec le sel bromé, la conversion est bloquée à 83% même après 24 h de réaction. Les conditions d'ouverture de l'époxyde ont dû être modifiées puisque, si la réaction fonctionne parfaitement dans le CCl_4 , ce n'est pas le cas dans le dichlorométhane. Une nouvelle optimisation du solvant et même de l'acide de Lewis employé a été effectuée. L'utilisation d'acides de Lewis plus conventionnels ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, FeCl_3 , $\text{In}(\text{OTf})_3$), n'a conduit qu'à la dégradation du composé.

L'étude de Ruiz-Hitzky et Casal concernant l'utilisation de la sépiolite pour le réarrangement du phényloxirane **129** émet la conclusion selon laquelle ce serait des impuretés d'aluminium incluses dans le réseau cristallin de la sépiolite qui permettraient de coordonner l'époxyde et d'effectuer l'ouverture régiosélective, puis le réarrangement afin de former l'aldéhyde.²⁶⁵ En effet, des sels de magnésium et d'autres argiles magnésiées plus « pures » (telles que du talc) ont été utilisés lors de leur étude et ont conduit à de faibles conversions. En revanche, l'utilisation d'alumine supportée sur silice (6.5% Al) a permis d'obtenir une conversion complète en 1 h de réaction (Schéma 202).

²⁶⁵ Ruiz-Hitzky, E.; Casal, B. *J. Cat.* **1985**, *92*, 291–295,

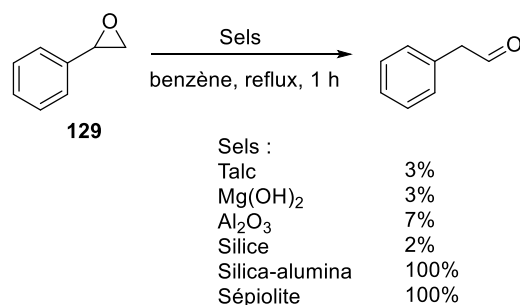


Schéma 202 : Etude de Ruiz-Hitzky et Casal concernant l'ouverture de l'époxyde et réarrangement de **129** pour la synthèse du phénylacétaldéhyde.

L'utilisation d'un oxyde d'aluminium ou d'AlCl₃ n'est pas plus efficace que la sépiolite. Le site de coordination postulé par Ruiz-Hitzky et Casal serait donc de la forme suivante (Figure 38).

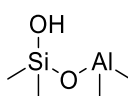


Figure 38 : Site de coordination actif de la sépiolite.

Nous avons donc également effectué la réaction avec **26** en présence d'alumine supportée sur silice mais cela n'a conduit qu'à la dégradation du composé. Finalement, c'est en augmentant le ratio de sépiolite à 3 pour 1 et le temps de réaction que l'aldéhyde **74** a pu être quantitativement formé (Schéma 203).

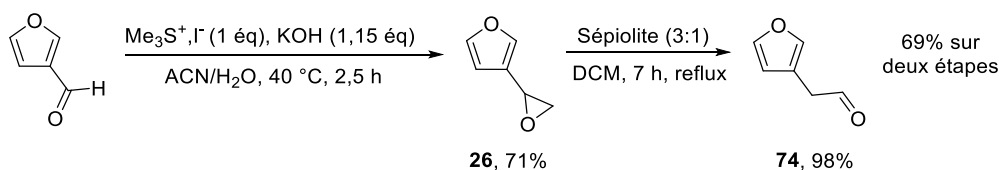


Schéma 203 : Conditions réactionnelles pour l'homologation du 3-furaldéhyde.

Ainsi, l'époxyde **26** a pu être quantitativement formé à partir du 3-furaldéhyde (71% de rendement après purification par distillation), puis converti quantitativement en aldéhyde **74** par action de la sépiolite (69% de rendement global).

Nous nous sommes ensuite intéressés à la protection de l'aldéhyde **74** en acétal afin de tester les conditions réactionnelles de Noyori (paragraphe I.3). En effet, sous forme d'acétal le composé ne peut pas être énoilé.

Plusieurs méthodes de protection de l'aldéhyde **74** en acétal **75** ont ensuite été testées mais aucune n'a mené au produit désiré avec une conversion complète, l'acétal **75** étant très difficilement séparable de l'aldéhyde **74** (dégradation sur gel de silice et température d'ébullition proches). C'est finalement grâce à une acétalisation *in situ* en présence de sépiolite, d'acide de Bronsted, et de méthanol, que l'acétal **75** a pu être synthétisé avec une conversion de 91% (Schéma 204).

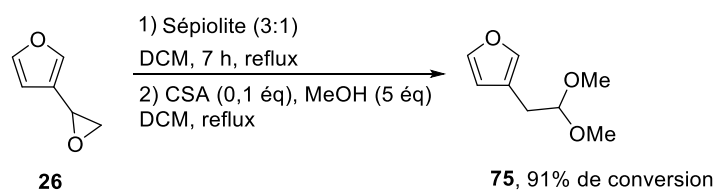


Schéma 204 : Synthèse *in situ* de l'acétal **75** à partir de l'époxyde **26**.

Le 2-furacétaldéhyde **127** et le 3-furacétaldéhyde **74** ont pu être synthétisés en 2 étapes à partir du 2- et 3-furaldéhyde avec des rendements globaux respectifs de 73 et 69%, tandis que l'acétal **75** a pu être généré *in situ* à partir de l'époxyde **26** avec 91% de conversion.

Avant de débiter les essais d'aldolisation de Mukaiyama, nous avons souhaité tester les électrophiles **26**, **74** et l'acétal modèle **130** en présence de l'énolate lithié généré à partir de l'éther d'énol silylé **60** et de MeLi. Ainsi, quelle que soit la température et l'électrophile étudié, aucun produit de couplage **76** ou **131** n'a été obtenu ; seule la cétone **40** est obtenue quantitativement (Schéma 205).

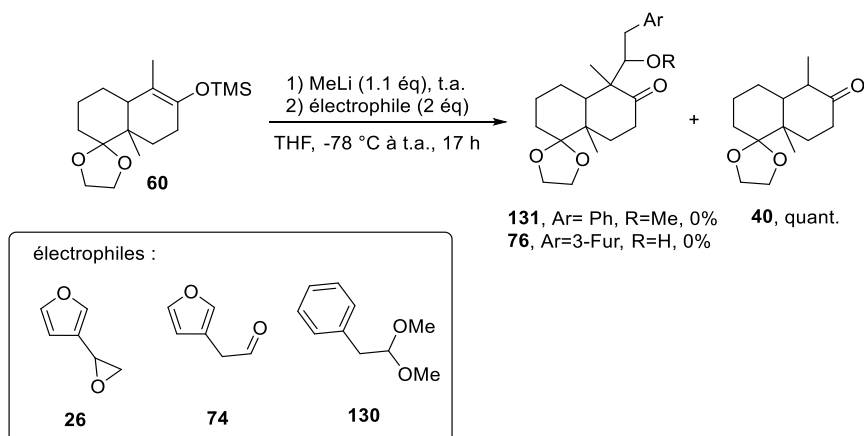


Schéma 205 : Essais d'aldolisation de l'énolate lithié issu de **60** avec différents électrophiles.

Nous nous sommes donc concentrés sur des essais d'aldolisation de Mukaiyama.

II.3 Essais d'aldolisation de type Mukaiyama avec l'éther d'énol silylé **60** :

II.3.1 Littérature concernant des aldolisations de Mukaiyama en présence de l'éther d'énol silylé **60** ou en présence d'aldéhydes énolisables :

Parallèlement à la synthèse des électrophiles **127**, **74** et **75**, nous avons essayé de mettre au point les conditions réactionnelles d'aldolisation de Mukaiyama. Pour cela nous avons examiné les précédents dans la littérature concernant une aldolisation de type Mukaiyama en présence d'aldéhydes énolisables et/ou en présence d'éther d'énol silylés semblables à **60**.

Ainsi, l'éther d'énol silylé **60** a déjà été utilisé dans une réaction d'aldolisation avec le formaldéhyde, utilisé en large excès, en présence de triflate de scandium par Smith *et al.* pour la synthèse des acides Nodulisporiques avec un rendement allant jusqu'à 85% (Schéma 206).²⁶⁶

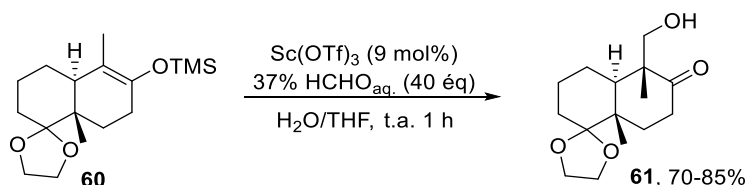


Schéma 206 : Aldolisation de type Mukaiyama de **60** avec du formaldéhyde par Smith *et al.*

²⁶⁶ (a) Smith, A. B.; Cho, Y. S.; Ishiyama, H. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3971–3974.

(b) Smith, A. B.; Kürti, L.; Davulcu, A. H.; Cho, Y. S. *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 19–24.

(c) Zou, Y.; Melvin, J. E.; Gonzales, S. S.; Spafford, M. J.; Smith, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 7095–7098.

Notons que l'utilisation d'un large excès de 3-furacétaldéhyde **74** non commercial n'est pas envisageable dans notre cas.

Les aldéhydes éno lisables sont peu utilisés en aldolisation de Mukaiyama pour les raisons détaillées précédemment (paragraphe I.4) Il est tout de même intéressant de remarquer que c'est en partie en utilisant le phénylacétaldéhyde, fortement éno lisable, que Mukaiyama développe la réaction en 1973 (Schéma 182).²²⁵ Cependant, depuis, peu de groupes l'ont utilisé, lui préférant l'utilisation d'analogues à chaînes plus courtes (le benzaldéhyde) ou plus longues (l'hydrocinnamaldéhyde par exemple).

Les conditions de Mukaiyama avec le TiCl_4 ne peuvent pas être appliquées telles qu'elles à notre substrat à cause de la déprotection potentielle du dioxolane à température ambiante. Par contre le TiCl_4 pourrait être éventuellement utilisé à plus basse température avec de bons rendements comme cela a été le cas pour les groupes de Harvey, Vanderplas et Moorthy (Schéma 207).²⁶⁷

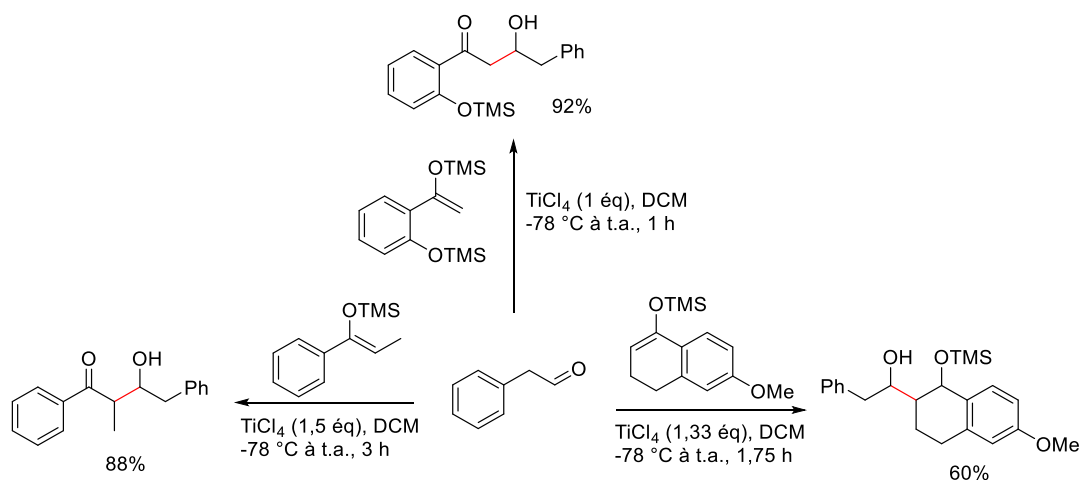


Schéma 207 : Utilisations du phénylacétaldéhyde en aldolisation de Mukaiyama catalysée par du TiCl_4 à $-78\text{ }^\circ\text{C}$.

Les groupes de Medio-Simón et d'Olmos ont, quant à eux, spécialement développé une aldolisation de Mukaiyama très efficace en présence d'aldéhydes éno lisables en conditions plus douces avec l'utilisation du $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (Schéma 208).²⁶⁸

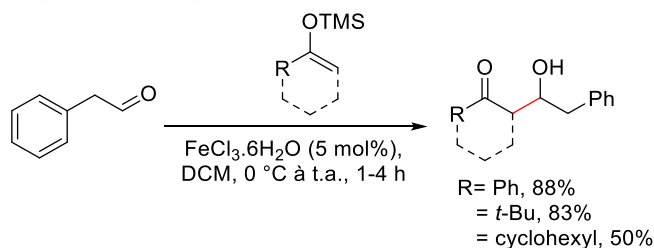


Schéma 208 : Utilisations du phénylacétaldéhyde en aldolisation de Mukaiyama catalysée par du $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ par Medio-Simón et Olmos.

²⁶⁷ (a) Pataki, J.; Di Raddo, P.; Harvey, R. G. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 840–844.

(b) Kelly, S. E.; Vanderplas, B. C. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1325–1327.

(d) Singhal, N.; Koner, A. L.; Mal, P.; Venugopalan, P.; Nau, W. M.; Moorthy, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14375–14382.

(c) Moorthy, J. N.; Samanta, S.; Koner, A. L.; Saha, S.; Nau, W. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13608–13617.

²⁶⁸ Rodríguez-Gimeno, A.; Cuenca, A. B.; Gil-Tomás, J.; Medio-Simón, M.; Olmos, A.; Asensio, G. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 8263–8270.

Ces conditions ont également été appliquées à l'acétal diméthoxy du phénylacétaldéhyde (**130**) et permettent de former le produit d'aldolisation avec de très bons rendements (Schéma 209).

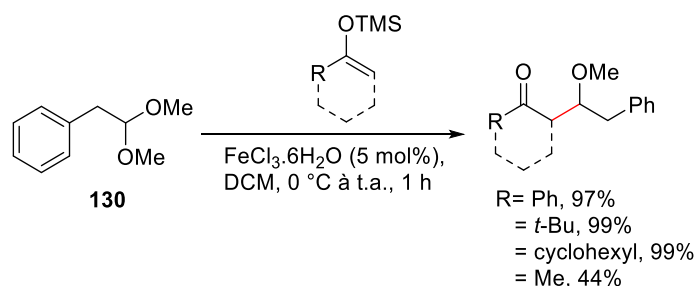


Schéma 209 : Utilisations de l'acétal **130** en aldolisation de Mukaiyama catalysée par du $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ par Medio-Simón et Olmos.

Notons que lors de l'aldolisation avec l'acétal diméthyle, le produit d'aldolisation est méthylé. Cela signifie que dans notre cas il sera par la suite nécessaire de cliver cet éther pour former l'alcool puis de l'éliminer ou d'éliminer directement le groupement méthoxy afin d'obtenir la chaîne éthyl-3-furyle.

L'utilisation des acétals au lieu des aldéhydes est communément employée, notamment dans le cas d'aldéhydes énolisables. En effet, cette « protection » du carbonyle permet d'éviter son énolisation. De plus, les acétals, comparativement aux aldéhydes correspondants, sont stables en milieu modérément acide anhydre et en milieu basique et, leur activation *via* un ion oxonium permet l'attaque de l'éther d'énol silylé pour former le produit d'aldolisation.^{242,269}

Cette solution a été employée par Walsh *et al.* pour la synthèse de 1,2,3,4-tétrahydro-1-naphthalénols (Schéma 210).²⁷⁰

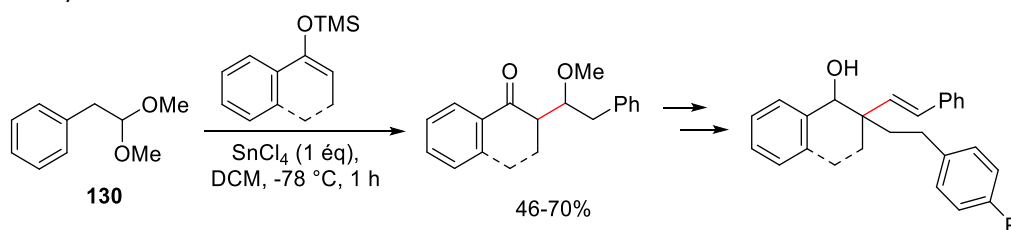


Schéma 210 : Utilisations de l'acétal **79** en aldolisation de Mukaiyama catalysée par du SnCl_4 par Walsh *et al.*

Enfin, l'acétal diméthyle du phénylacétaldéhyde a également été utilisé en aldolisation de Mukaiyama catalysée par un acide de Brønsted, une bisulfonimide, par le groupe de Barbero (Schéma 211).²⁷¹

²⁶⁹ (a) Downey, C. W.; Johnson, M. W. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3559–3562.

(b) Li, H.; Loh, T.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7194–7195.

(c) Kobayashi, S.; Arai, K.; Yamakawa, T.; Chen, Y.-J.; Salter, M. M.; Yamashita, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1927–1932.

²⁷⁰ Barlow, J. W.; McHugh, A. P.; Woods, O.; Walsh, J. J. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 1545–1554.

²⁷¹ Barbero, M.; Bazzi, S.; Cadamuro, S.; Dughera, S.; Magistris, C.; Smarra, A.; Venturello, P. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 2192.

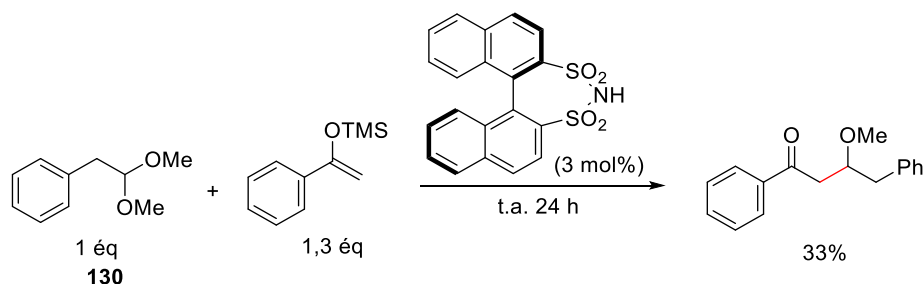


Schéma 211 : Utilisations de l'acétal **130** en aldolisation de Mukaiyama catalysée par une disulfonimide par Barbero *et al.*

Cette réaction semble cependant moins intéressante puisque le produit est formé avec seulement 33% de rendement et qu'un léger excès d'éther d'énol silylé est nécessaire.

Finalement, plusieurs méthodes d'aldolisation du phénylacétaldéhyde ou de son homologue acétal diméthylé **130** correspondant sont décrites dans la littérature avec de bons rendements. Même s'il s'avère qu'à notre connaissance, elles ne concernent jamais un éther d'énol silylé persubstitué, ni un substrat présentant un groupement acido-sensible tel que notre dioxolane, nous avons décidé de les appliquer à notre substrat.

II.3.2 Etude préliminaire d'aldolisation de Mukaiyama entre l'éther d'énol silylé et le phénylacétaldéhyde ou l'acétal **130** :

Les conditions réactionnelles décrites par Smith *et al* sur l'éther d'énol silylé **60** ont été appliquées au phénylacétaldéhyde.²⁶⁶

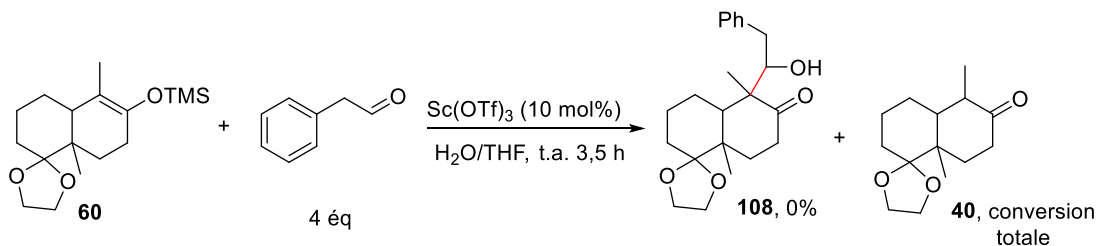


Schéma 212 : Aldolisation de type Mukaiyama de **60** avec le phénylacétaldéhyde selon les conditions réactionnelles adaptées de Smith *et al.*

Le produit d'aldolisation **108** n'a pas été observé et seul le produit d'hydrolyse **40** a été quantitativement récupéré. Nous nous sommes ensuite tournés vers les conditions classiques d'aldolisation de Mukaiyama en présence de tétrachlorure de titane, en conditions anhydres et à basse température pour éviter la déprotection du dioxolane.²⁶⁷

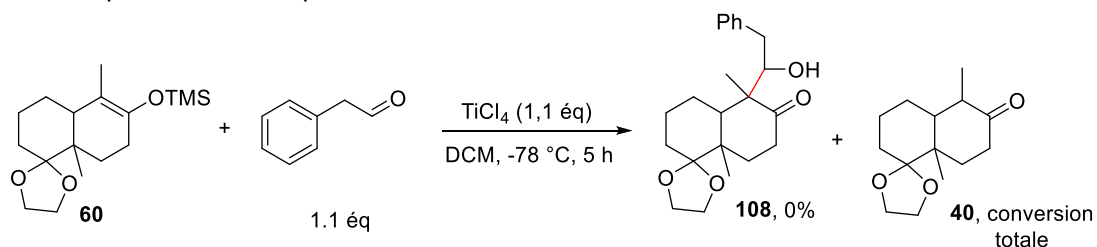


Schéma 213 : Aldolisation de type Mukaiyama de **60** avec le phénylacétaldéhyde par catalyse au TiCl_4 .

Le produit d'aldolisation **108** n'a pas non plus été formé, et l'éther d'énol silylé a complètement été converti en cétone **40**. La réaction a été effectuée à -45 °C conduisant à la déprotection partielle du dioxolane avec aucune trace de formation du produit **108**.

Suspectant l'hydrolyse de **60** par des traces d'acide chlorhydrique présentes dans le TiCl_4 , l'ajout d'un piège à proton, la di-*tert*-butyle pyridine (0.3 éq) à $-78\text{ }^\circ\text{C}$ a été effectué, mais **40** reste le produit majoritaire sans aucune trace de **108**.

Nous nous sommes ensuite tournés vers les conditions de Walsh *et al.* utilisant du tétrachlorure d'étain en présence du phénylacétaldéhyde d'une part et l'acétal **130** d'autre part (Schéma 214).²⁷⁰

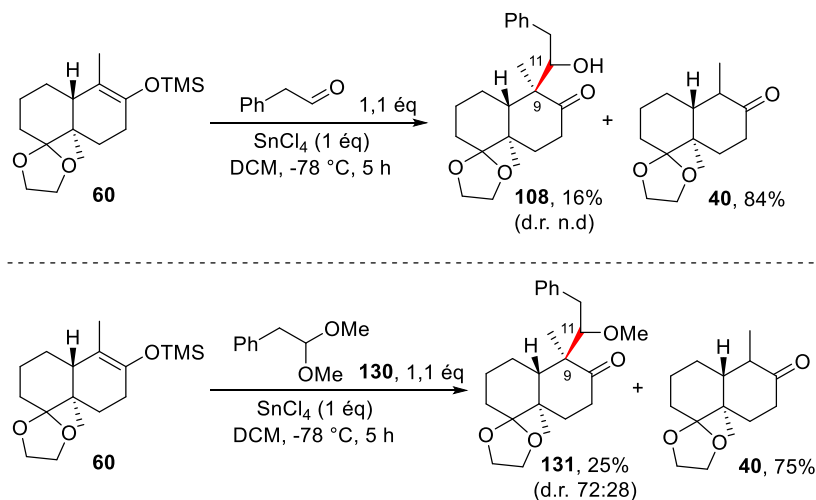


Schéma 214 : Aldolisation de type Mukaiyama de **60** avec le phénylacétaldéhyde et l'acétal **130** selon les conditions réactionnelles de Walsh *et al.*

Cette fois, le produit **108** a pu être isolé avec un rendement de 16% sous la forme de deux diastéréomères dont les signaux du spectre ^1H RMN du brut réactionnel n'ont pas permis de déterminer le rapport diastéréomérique.²⁷²

Le produit **131**, issu de l'aldolisation avec l'acétal **130** a, quant à lui, été isolé avec un rendement de 25% sous la forme de deux diastéréomères, avec un ratio de 72:28. L'augmentation de la température jusqu'à $-30\text{ }^\circ\text{C}$ n'a pas permis d'améliorer ces rendements ni les excès diastéréomériques. En revanche, le dioxolane est déprotégé dès que la température excède $-30\text{ }^\circ\text{C}$.

Il est important de préciser que les rapports diastéréomériques concernent les deux diastéréomères issus des différentes configurations absolues du carbone 11 qui ne sont pas contrôlées pendant la réaction. Les expériences de RMN 2D permettent en revanche d'affirmer l'introduction complètement stéréosélective de la chaîne en position C(9) en *trans* du méthyle angulaire.

L'application de ces conditions réactionnelles (1 éq SnCl_4 , DCM , $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 5 h) au 2-furylacétaldéhyde **127** ont également permis d'obtenir l'aldol **132** avec 9% de rendement mais pas l'aldol **76** ni **77** dans les cas du 3-furacétaldéhyde **74** et de l'acétal **75**. (Schéma 215).

²⁷² Un ratio diastéréomérique de 79:21 a été obtenu après purification.

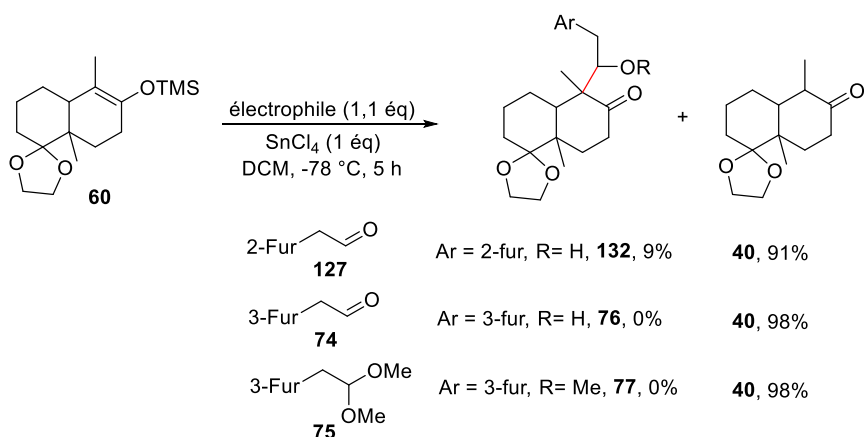


Schéma 215 : Aldolisation de type Mukaiyama de **60** selon les conditions réactionnelles de Walsh et al.

Ces résultats étant encourageants mais les rendements un peu faibles (9 à 25%), nous avons testé les conditions de Medio-Simón et Olmos en présence de fer (Schéma 216).²⁶⁸

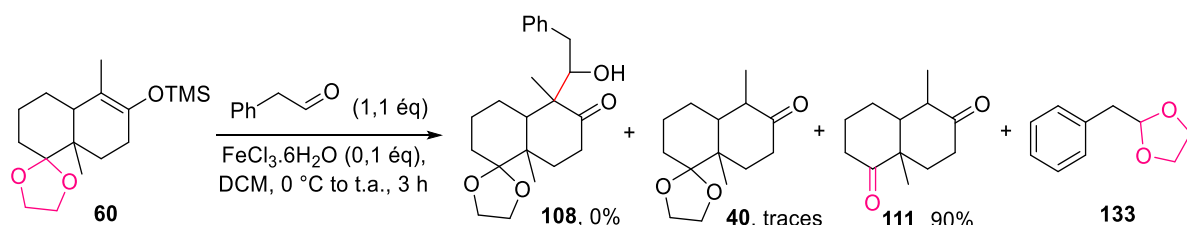


Schéma 216 : Aldolisation de type Mukaiyama de **60** avec le phénylacétaldéhyde selon les conditions réactionnelles de Medio-Simón et Olmos.

Le produit d'aldolisation **108** n'a pas été formé. En revanche, une réaction secondaire de transacétalisation quantitative a pu être observée entre le produit d'hydrolyse de l'éther d'énol silylé **40** et l'aldéhyde. Ainsi, l'acétal **133** et la dicétone **111** ont pu être récupérés. Cette réaction secondaire illustre bien les craintes énoncées plus haut dans ce chapitre concernant une possible déprotection du dioxolane en présence d'un acide de Lewis.

La réaction a de nouveau été testée à plus basse température. Cependant, il apparaît qu'aucune réaction n'a lieu de -78 °C à -10 °C (éther d'énol silylé **60** récupéré quantitativement), et qu'au-dessus de -10 °C, seul le produit de transacétalisation de l'éther d'énol silylé hydrolysé **111** est récupéré.

Ces conditions ont tout de même été appliquées en présence de l'acétal **130** mais cette fois encore le produit d'aldolisation n'est pas observé et la transacétalisation a également lieu (Schéma 217).

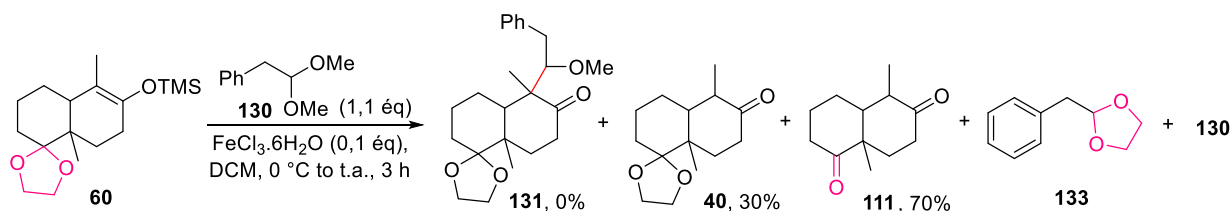


Schéma 217 : Aldolisation de type Mukaiyama de **60** avec l'acétal **130** selon les conditions réactionnelles de Medio-Simón et Olmos.

Les bons résultats obtenus par Medio-Simón et Olmos nous ont poussés à continuer dans cette voie en essayant de remplacer le dioxolane par un nouveau groupement protecteur du carbonyle C(4) plus résistant à ces conditions réactionnelles. Ainsi, plusieurs nouvelles cétones DWM avec une protection de la cétone C(4) plus résistante à une éventuelle déprotection ont été envisagées et préparées.

II.3.3 Essais de protection de 6 en différents cétales :

Nous nous sommes tournés vers des groupements protecteurs plus robustes que le dioxolane, à savoir un groupement pinacol et un groupement 2,2-gem-dimethyldioxane.²⁷³ Aucune conversion n'a été obtenue lors de la protection de C(4) sous forme d'acétal pinacolique **134** malgré plusieurs essais. En revanche, la protection en 2,2-gem-dimethyldioxane **135** a été réalisée avec un rendement de 80%,²⁷⁴ mais ce groupement s'est révélé facile à déprotéger en présence de FeCl₃.6H₂O et d'un aldéhyde (Schéma 218).

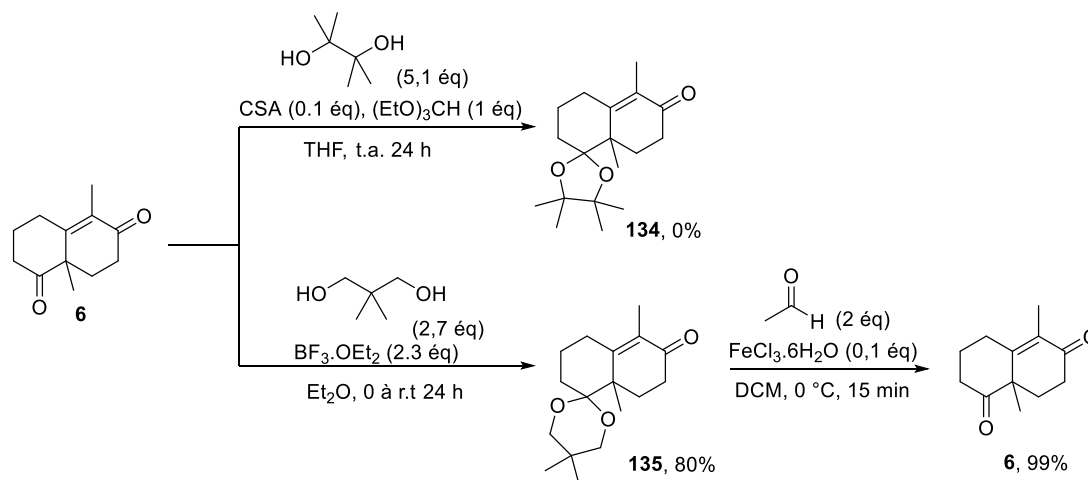


Schéma 218 : Essais de protection du carbonyle en position 4 en différents cétales.

La protection du carbonyle C(4) par dérivation en oléfine a ensuite été tentée grâce à une réaction de Wittig mais cela a été un échec. En effet, plusieurs sites acides potentiellement déprotonables par l'ylure de phosphore sont présents sur le squelette de la dicétone. C'est pourquoi cette protection a de nouveau été tentée en utilisant un réactif moins basique, le réactif de Tebbe. Malheureusement, c'est l'énone qui est préférentiellement protégée avec 19% de rendement.

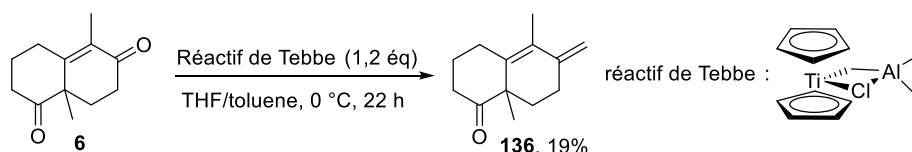


Schéma 219 : Essai d'oléfinations de 6 par le réactif de Tebbe.

Ces essais de protection chimiosélective de C(4) n'étant pas efficaces, les essais d'aldolisation par catalyse au FeCl₃.6H₂O n'ont pas été poursuivis.

²⁷³ (a) Seeleib, Y.; Nemecek, G.; Pfaff, D.; Süveges, B. D.; Podlech, J. *Synth. Comm.* **2014**, *44*, 2966–2973.

(b) Stowell, J. C.; Keith, D. R. *Synthesis*, **1979**, 132–133

(c) Ates, A.; Gautier, A.; Leroy, B.; Plancher, J.-M.; Quesnel, Y.; Vanherck, J.-C.; Markó, I. E. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8989–8999.

²⁷⁴ Brown, E.; Lebreton, J. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5827–5840.

En revanche, nous avons décidé de tirer parti de cette réaction secondaire en développant une nouvelle méthode de déprotection des acétals et cétals par transacétalisation en présence d'un aldéhyde et de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (Schéma 220). Cette méthodologie a conduit à une publication et est présentée en détails en annexe.²⁷⁵

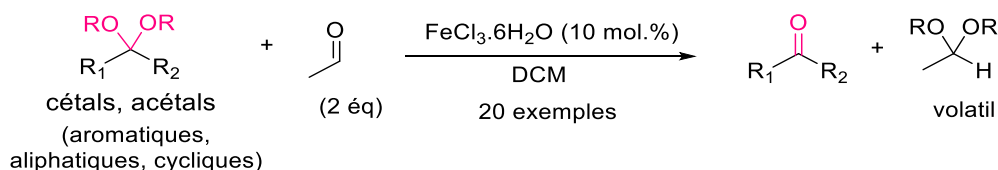


Schéma 220 : Nouvelles conditions de déprotections de cétals et d'acétals par transacétalisation en présence d'acétaldéhyde et de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

Seules les conditions décrites par Walsh *et al.* ont finalement permis d'isoler les produits d'aldolisation **108**, **131** et **132** avec respectivement 16, 25 et 9% de rendement. L'optimisation des conditions réactionnelles a donc ensuite été réalisée sur cette base.

II.3.4 Modification et optimisation des conditions d'aldolisation de Walsh *et al.* :

Jusqu'alors, les essais d'aldolisation étaient effectués selon la séquence réactionnelle suivante (méthode 1) :

- 1) L'éther d'énol silylé **60** et l'électrophile (aldéhyde ou acétal) étaient dissous dans le solvant de réaction et la température du milieu réactionnel était ajustée, puis,
- 2) L'acide de Lewis était additionné goutte à goutte.

Nous avons alors décidé d'ajouter les réactifs dans un ordre différent (méthode 2) :

- 1) L'électrophile est dissous dans le solvant de réaction et la température du milieu réactionnel est ajustée, puis,
- 2) L'acide de Lewis est additionné goutte à goutte,
- 3) Enfin, l'éther d'énol silylé **60**, en solution dans du solvant réactionnel, est à son tour ajouté goutte à goutte.

La réaction s'est avérée beaucoup plus efficace avec la méthode 2, dans le cas de l'acétal **130** puisque 75% de rendement (d.r. 67:33) ont été obtenus à la place de 25% avec la méthode 1. En revanche, seule une légère augmentation de 16 à 24% de rendement a été observée dans le cas du phénylacétaldéhyde (Schéma 221).

²⁷⁵ Schiavo, L.; Jeanmart, L.; Lanners, S.; Choppin, S.; Hanquet, G. *New J. Chem.* **2017**, *41*, 1421–1424.

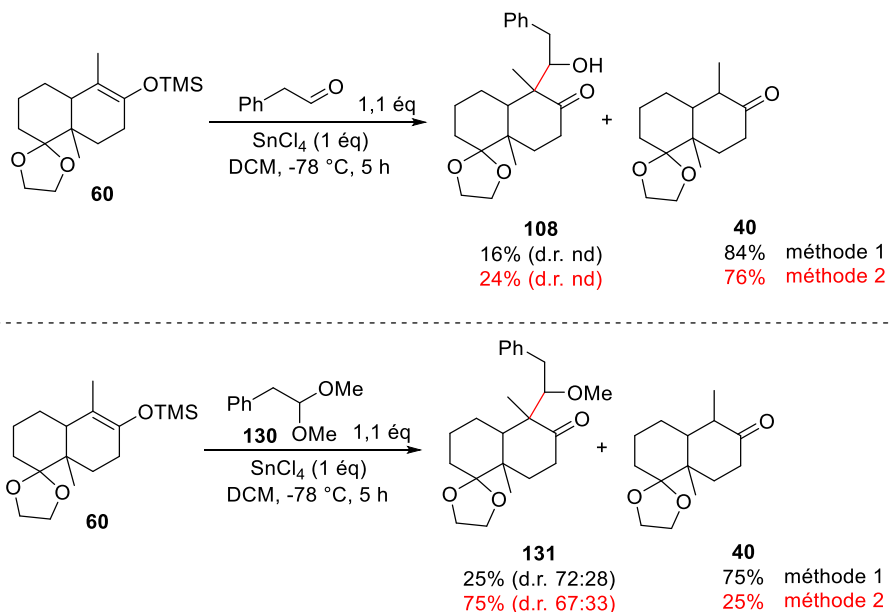


Schéma 221 : Aldolisation de type Mukaiyama de **60** avec le phénylacétaldéhyde et l'acétal **130** (méthodes 1 et 2).

Ces résultats ne sont pas surprenants compte tenu du mécanisme de cette réaction. En effet, dans le cas de l'acétal, l'acide de Lewis vient se coordiner à un groupement OMe pour former l'oxocarbenium et favoriser l'attaque nucléophile de **60**. La précoordination de l'acide de Lewis avec l'acétal avant l'ajout de l'éther d'énol silylé **60** (méthode 2) est donc favorable. En revanche on n'observe pas d'amélioration dans le cas de l'aldéhyde. Cela peut être expliqué par le fait que la coordination de l'acide de Lewis engendre l'énolisation de l'aldéhyde et l'empêche de réagir avec **60** (Schéma 222).

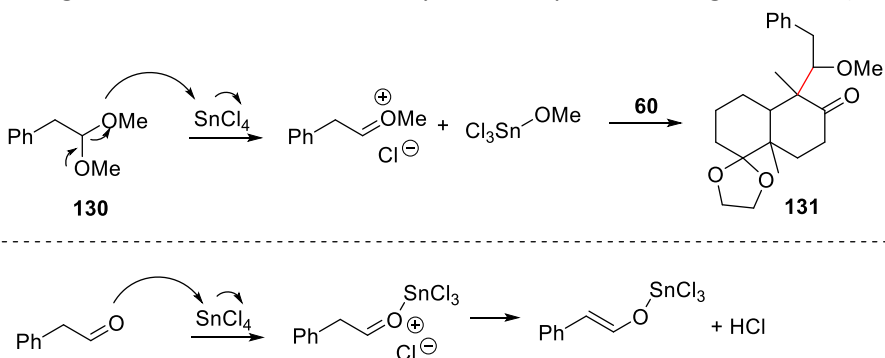


Schéma 222 : Mécanisme réactionnel postulé correspondant à la méthode 2.

La méthode 2 étant tout à fait intéressante puisqu'elle permet de former l'aldol **131** avec un rendement de 75% et un rapport diastéréomérique semblable à celui obtenu par la méthode 1, nous avons donc testé d'autres acides de Lewis en présence des acétals **130** et **75** afin d'optimiser les conditions réactionnelles (Tableau 6).

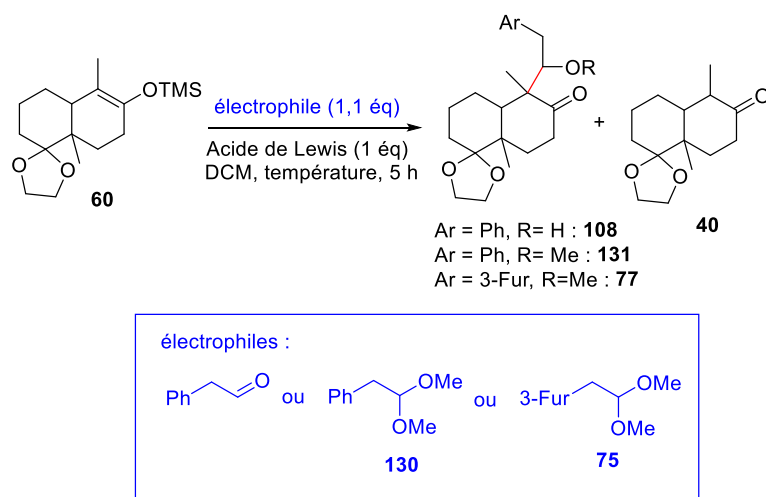


Tableau 6 : Essais d'optimisation de la méthode 2 en modifiant l'acide de Lewis.

Entrée	Electrophile	Acide de Lewis	Température (°C)	Rendements			
				Produit d'aldolisation (%)			40 (%)
				108	131	77	
1	phénylacétaldéhyde	SnCl ₄	-78	24 d.r. n.d.	-	-	76
2	130	SnCl ₄	-78	-	75 d.r. 67:33	-	25
3	130	TiCl ₄	-78	-	0	-	98
4	130	BF ₃ .OEt ₂	-78	-	25 d.r. 60:40	-	75
5	130	ZnCl ₂	-78 à -20	-	0	-	98
6	130	TrBF ₄	-78	-	0	-	98
7	130	TMSOTf	-78	-	traces	-	98
8	75	SnCl ₄	-78	-	-	Traces	98
9	75	TiCl ₄	-78	-	-	0	98
10	75	BF ₃ .OEt ₂	-78	-	-	0	98
11	75	TMSOTf	-78	-	-	0	98
12	75	InCl ₃	-30	-	-	0	98

Les entrées 1 et 2 correspondent aux rendements de référence énoncés plus haut. Le remplacement du SnCl₄ par le TiCl₄, le trityl tétrafluoroborate ou encore le TMSOTf ne permet pas d'obtenir le produit **131** (entrée 3, 6 et 7, Tableau 6). En revanche, **131** est formé avec 25% de rendement dans le cas du BF₃.OEt₂, mais cela reste plus faible qu'avec SnCl₄ (entrée 4, Tableau 6). Du ZnCl₂ a été utilisé entre -78 et -20 °C mais cela n'a pas permis de former l'aldol correspondant (entrée 5, Tableau 6).

Enfin, la réaction a été testée sur l'acétal **75** et aucun produit d'aldolisation **77** n'était formé (entrée 8, Tableau 6). Le substrat modèle **130** n'étant donc pas exactement le reflet de la réactivité de **75**, nous avons effectué quelques essais supplémentaires en changeant de nouveau l'acide de Lewis mais cette fois en présence de l'acétal **75**. Malheureusement, l'emploi de TiCl₄, BF₃.OEt₂, TMSOTf ou InCl₃ n'a pas non plus permis de former **77** (entrées 9 à 12, Tableau 6).

Une dégradation de l'électrophile en présence de l'acide de Lewis a très rapidement été suspectée puisque l'on observe d'une sorte de précipitation du milieu réactionnel dès l'introduction de l'acide de Lewis, et, aucune trace du groupement furyle n'est visible dans le spectre RMN du brut réactionnel. Des tests de stabilité de l'acétal en présence de SnCl_4 et de TiCl_4 ont confirmé cette hypothèse.

Il est à noter l'essai de catalyse de la réaction par une base de Lewis, l'ion fluorure, utilisé sous forme de TBAF (1 éq) mais cela n'a jamais conduit à la formation des produits d'aldolisation **108**, **131**, ni **77**.

Malgré l'échec de l'introduction de la chaîne éthyl-3-furyle, nous avons décidé de développer cette méthode afin d'introduire d'autres types de chaînes et d'accéder à de nouveaux synthons et analogues de produits naturels.

Ainsi, nous avons essayé de moduler les temps de réactions et quantité d'acide de Lewis (Tableau 7).

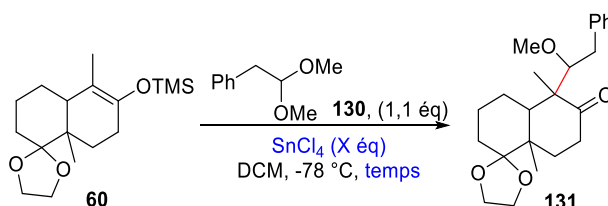


Tableau 7 : Essais d'optimisation des conditions d'aldolisation de **60** et **130** avec le SnCl_4 .

Entrée	SnCl_4	Temps	131	
			(%)	(d.r.)
1	1	5 h	75	67:33
2	1	2 h	73	67:33
3	0,5	2 h	20	67:33
4	0,1	2 h	5	n.d

Le temps de réaction ne semble pas influencer la réaction puisque le rendement et le rapport diastéréomérique sont comparables pour une réaction de 5 ou 2 h (entrées 1 et 2, Tableau 7). En revanche, une diminution de la quantité d'étain n'est pas envisageable avec l'acétal **130** puisque pour 0.5 équivalent de SnCl_4 , le rendement chute à 20%, tandis qu'avec 0.1 équivalent, seulement 5% de produit **60** est formé (entrées 3 et 4, Tableau 7).

Cette méthodologie permet d'introduire de manière totalement diastéréosélective en position C(9) du squelette de la DWM **6**, une chaîne éthyl phényle, et de former un carbone quaternaire. Cette diastéréosélectivité a pu être observée par des expériences de RMN 2D. La formation d'un nouveau carbone stéréogène portant le groupement méthoxy en position C(11) n'est, quant à elle, pas diastéréosélective puisque deux diastéréomères sont obtenus avec un rapport de 67:33.

Forts de ces résultats, nous avons décidé d'appliquer cette nouvelle méthode à d'autres acétals afin de pouvoir introduire d'autres types de chaînes et accéder à de nouveaux composés à fort potentiel biologique.

II.3.5 Etendue de la réaction d'aldolisation de **60** avec des acétals méthylés :

Divers acétals ont été choisis pour montrer la versatilité de la réaction d'aldolisation. Certains étaient disponibles au laboratoire, tandis que les autres ont été synthétisés à partir de l'aldéhyde correspondant selon une procédure du groupe d'Hajra (Schéma 223).²⁷⁶

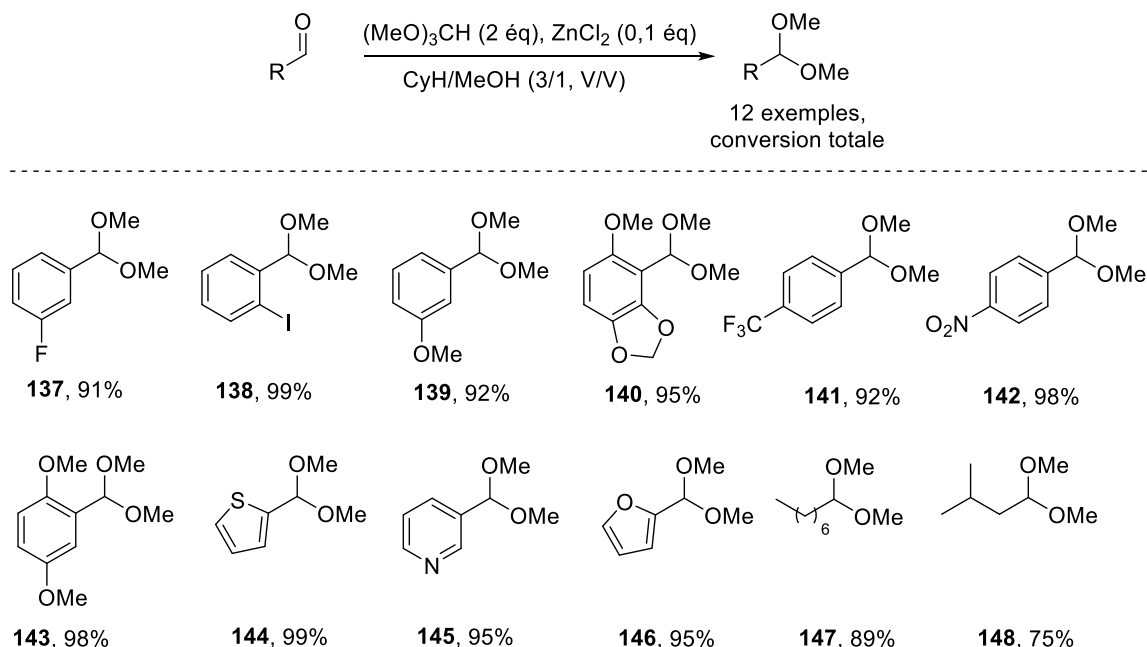


Schéma 223 : Acétalisation des aldéhydes en acétals diméthylés selon la procédure d'Hajra et al.

Cette procédure permet de former quantitativement tous types d'acétals diméthylés, ce qui n'était pas le cas avec des procédures classiques, notamment dans le cas d'aldéhydes riches en électrons. Il est cependant nécessaire, d'après les auteurs, de travailler avec une proportion volumétrique de 3 pour 1 concernant le cyclohexane et le méthanol et en milieu très concentré (2.1 M). Malgré un milieu très hétérogène, la réaction est toujours quantitative en une nuit dans un tube scellé, et ne nécessite qu'une simple filtration sur une couche de célite.

Quelques essais en présence d'acétals non énoles nous ont permis de remarquer que, dans ces cas, seuls 0,5 équivalents de SnCl_4 étaient nécessaires à la réaction. Nous avons donc décidé de conduire la réaction d'aldolisation avec l'éther d'énol silylé **60** énantio pur et les acétals préparés précédemment dans ces nouvelles conditions réactionnelles optimisées (Schéma 224).

²⁷⁶ Roy, A.; Rahman, M.; Das, S.; Kundu, D.; Kundu, S. K.; Majee, A.; Hajra, A. *Synth. Comm.* **2009**, 39, 590–595.

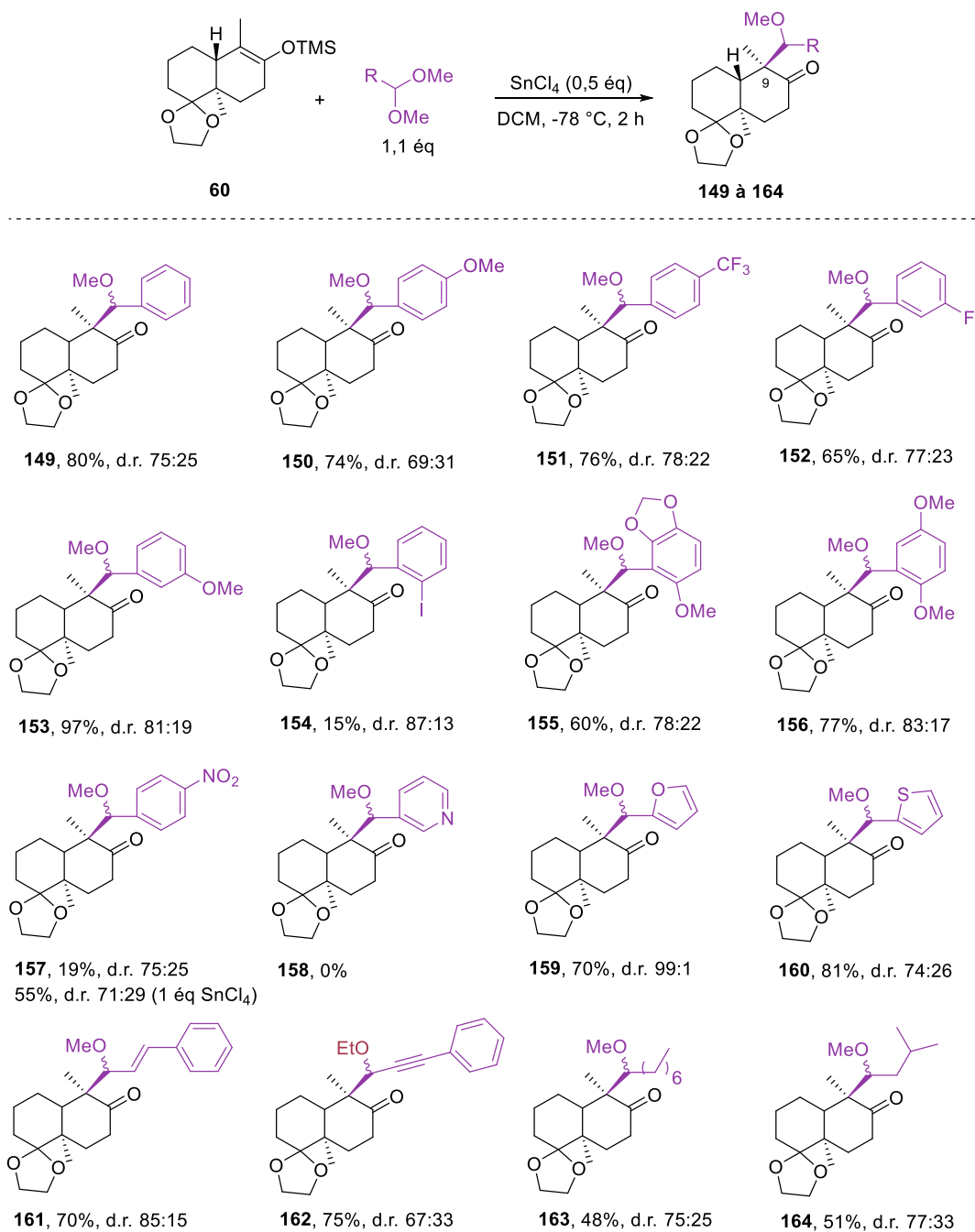


Schéma 224 : Etendue de la réaction d'aldolisation d'acétal diméthyles avec l'éther d'énol silylé **60**.

Plusieurs chaînes alkyles substituées par un aromatique, de longueurs différentes, ont ainsi pu être introduites, toujours avec une totale diastéréosélectivité au niveau du carbone C(9). Ainsi, le produit **149** correspondant au produit d'aldolisation de l'acétal diméthylé du benzaldéhyde a été formé avec un rendement isolé de 80% et un rapport diastéréomérique de 75:25.

La substitution du noyau aromatique influence peu la réactivité de l'acétal. En effet, que l'aromatique soit substitué par un groupement électro-donneur (OMe, **150**) ou électro-attracteur (CF_3 , **151**) en position *para* ou en position *mé*ta (F, **152**, et OMe, **153**), la chaîne méthyle-aryle est introduite avec un rendement compris entre 67 et 97%.

Une limitation est néanmoins observée lorsque l'aromatique est substitué en position *ortho* par un iode puisque seulement 15% du produit **154** a pu être obtenu. Cette faible réactivité est probablement due à une gêne stérique.

Nous avons été cependant agréablement surpris de voir que le produit doublement substitué en *ortho* **155**, a pu être formé avec un rendement de 60%. De la même façon, l'acétal **143** portant un cycle aromatique riche en électrons a permis de former le produit **156** avec un très bon rendement (77%).

Une certaine limitation concerne les aromatiques possédants un groupement fortement coordinant tel que le groupement nitro ou la pyridine. Seulement 19% d'aldol **157** ont pu être obtenus, mais ce rendement peut être augmenté à 55% si l'on utilise 1 équivalent de SnCl₄. En revanche, l'introduction d'une chaîne portant une pyridine n'a pas été concluante quelle que soit la quantité d'acide de Lewis utilisée (0.5 ou 1 éq, **158**).

Etonnement, l'introduction d'une chaîne méthyl-2-furyl ne pose aucun problème puisque le produit **159** est obtenu avec 70% de rendement sous la forme d'un seul diastéréomère. Ce résultat tend à confirmer que c'est bien la nature propre de l'acétal **75** qui empêche l'introduction de la chaîne éthyl-3-furyle et non la nature intrinsèque du cycle furanique.

Le thiophène **160** a également pu être formé avec un rendement de 81% mais cette fois sous forme de deux diastéréomères (correspondants au centre C(11) non contrôlé) de rapport 74:26. La stéréosélectivité de la réaction sera discutée un peu plus loin dans ce chapitre (paragraphe suivant), mais nous pouvons déjà remarquer que pour deux acétals comparables (le thiophène **144** et le furane **146**), les stéréosélectivités sont tout à fait différentes (74:26 et 99:1).

Des chaînes alkyles plus longues substituées par un aromatique peuvent également être introduites avec de très bons rendements comme l'attestent les rendements obtenus pour les produits **161** et **162** (70 et 75% respectivement). Il est intéressant de remarquer que ces conditions réactionnelles sont compatibles avec la présence d'une insaturation sur la chaîne alkyle (double ou triple liaison), et qu'un acétal diéthyle peut également être employé.

Enfin, nous avons pu également introduire des chaînes alkyles avec des rendements modérés comme le montrent les produits **163** et **164** (48 et 51%). Ces motifs sont peu souvent utilisés en réaction d'aldolisation puisque les aldéhydes correspondants peuvent facilement s'énoliser.

Bien que les diastéréosélectivités en C(11) de cette réaction soient assez faibles (67:33 à 87:13, excepté **126**), les diastéréomères majoritaires des aldols **149** à **152**, **155** à **157** et **159**, **160** ont pu être séparés par recristallisation dans l'éthanol. Pour cela les réactions ont de nouveau été conduites sur plus grande échelle avec l'éther d'énol silylé **60** racémique.

L'introduction de la chaîne en position C(9) de la DWM est une fois encore totalement diastéréosélective. Cela a été confirmé grâce à l'analyse par diffraction aux rayons X de monocristaux (Figure 39).

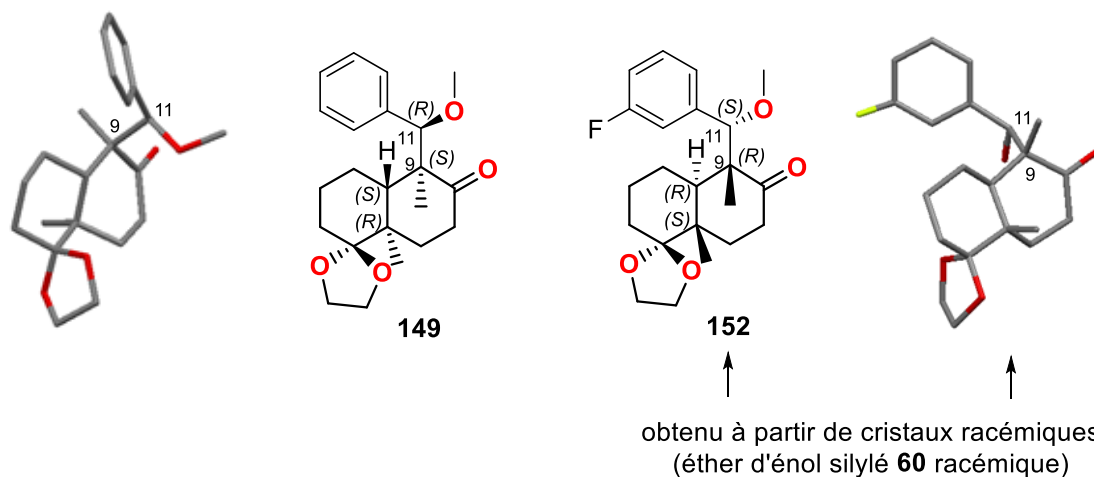


Figure 39 : Structure de **149** et **152** obtenues par diffraction de rayons X.

Cela nous a également permis d'identifier la configuration absolue et relative du centre stéréogène C(11) du diastéréomère majoritaire. Il apparaît que le carbone C(11) portant le groupement OMe est de configuration absolue opposée à celle du carbone C(9). Afin de rationaliser les sélectivités obtenues concernant le carbone C(11), nous avons comparé la structure du diastéréomère majoritaire aux modèles d'états de transition ouverts proposés par Noyori (Schéma 225).²⁴²

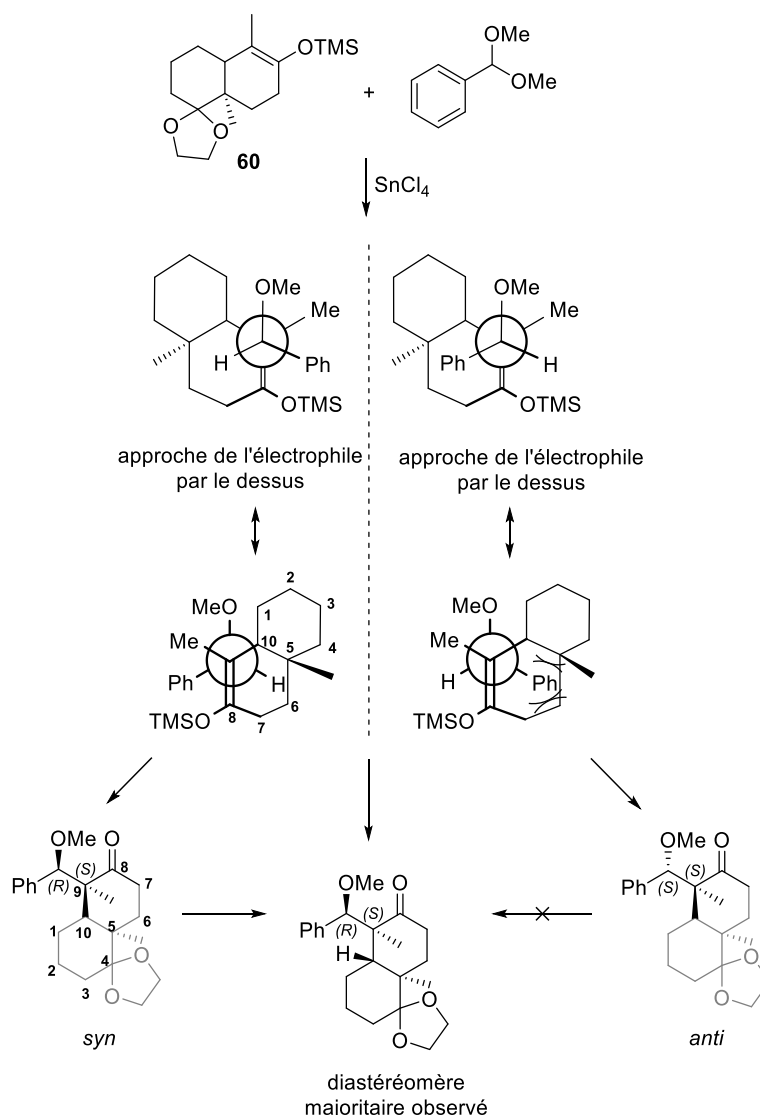


Schéma 225 : Modèle d'états de transition ouverts expliquant la diastéréosélectivité de l'aldolisation de Mukaiyama de **60** avec des acétals diméthylés.

Dans un premier temps, nous pouvons ajouter un critère à ce modèle puisque la configuration absolue des centres est déterminée par l'influence du méthyle angulaire. En effet, comme cela a été discuté auparavant, l'approche de l'aldéhyde devrait se faire avec une sélectivité totale sur la face la moins encombrée de la *trans*-décالية, c'est-à-dire sur la face opposée du méthyle angulaire. Nous avons donc représenté seulement les deux états de transition ouverts respectant cette approche. Il apparaît ainsi que le diastéromère *syn* (se reportant aux carbonnes 9 et 11) correspond au diastéromère majoritaire. Les deux structures RX obtenues allant dans le même sens, nous pouvons supposer que notre réaction mène majoritairement au diastéromère *syn*.

La réaction a également été étudiée avec d'autres types d'acétals tels que les acétals dibenzyles qui permettraient d'obtenir l'aldol avec un groupement benzyle en position C(11), plus facile à cliver (conditions acides ou réductrices) que les groupements méthoxy.

II.3.6 Etendue de la réaction d'aldolisation de **60** avec des acétals benzylés :

Les acétals dibenzylés sont peu utilisés en synthèse organique. En effet, ceux-ci sont plus encombrés que leurs analogues méthylés ou éthylés.

De plus, cet encombrement et le fait que l'alcool benzylique soit moins nucléophile que le méthanol ne facilite pas leur formation. Nous avons dans un premier temps adapté les conditions de protection en acétals diméthyles présentées précédemment en remplaçant le MeOH par le BnOH et en diminuant la quantité de triméthylorthoformate pour éviter une transacétalisation conduisant au diméthyle acétal ou à un acétal mixte, pour la synthèse des acétals **165** à **167** (Schéma 65).

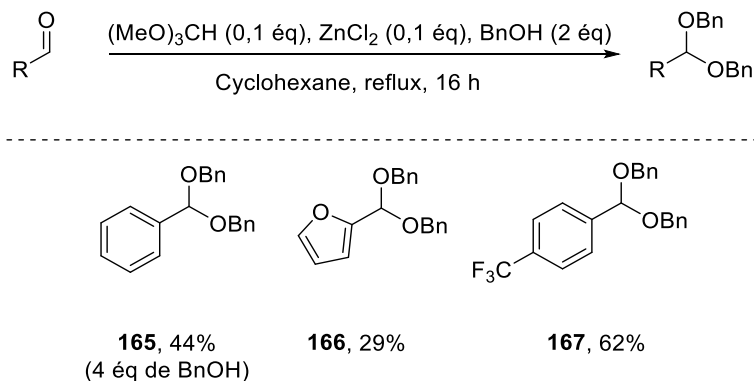


Schéma 226 : Formations des acétals dibenzylés **165** à **167**.

L'acétal **168** a cependant été plus difficile à former, et ce, à cause de sa richesse électronique. Les procédures inspirées de la littérature se sont toutes avérées insatisfaisantes, soit à cause d'une très faible conversion, soit par manque de reproductibilité.²⁷⁷ Finalement, c'est en remplaçant le desséchant des conditions précédentes par de l'hydrure de calcium, que l'acétal **168** a pu être isolé avec 47% de rendement. Cependant, l'alcool **169** a également été isolé avec un rendement de 21%. Il pourrait provenir d'une réduction de l'aldéhyde par l'hydrure de calcium comme cela a été proposé par Okamoto,²⁷⁸ ou d'une réaction de Cannizzaro. Ces conditions réactionnelles n'ont pas été plus optimisées.

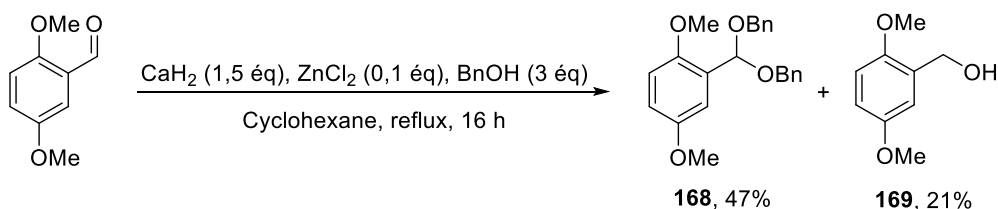


Schéma 227 : Formation de l'acétal dibenzyle **168**.

Enfin, l'acétal **170** a pu être synthétisé selon la procédure d'Oriyama *et al.*^{277a} avec un rendement de 93% (Schéma 228).

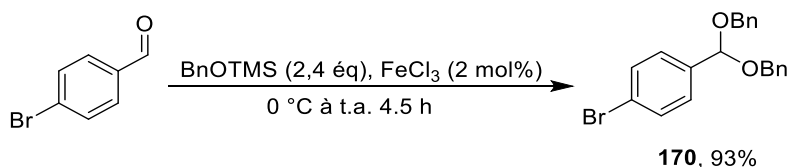


Schéma 228 : Formation de l'acétal dibenzyle **170**.

²⁷⁷ (a) Watahiki, T.; Akabane, Y.; Mori, S.; Oriyama, T. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3045–3048.

(b) Madabhushi, S.; Mallu, K. K. R.; Chinthala, N.; Beeram, C. R.; Vangipuram, V. S. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 697–701.

²⁷⁸ Tshako, A.; He, J.-Q.; Mihara, M.; Saino, N.; Okamoto, S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 9120–9123.

La synthèse de l'acétal dibenzylé dérivé du 3-furacétaldéhyde **74** n'a en revanche jamais fonctionné (Schéma 229). Cela a également été le cas pour tous les aldéhydes aliphatiques.

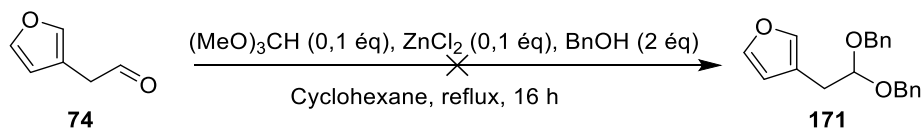


Schéma 229 : Essai de synthèse de l'acétal dibenzylé **171**.

Une fois les acétals synthétisés, nous avons pu les faire réagir avec l'éther d'énol silylé **60** dans les conditions d'aldolisation développées dans le paragraphe précédent (Schéma 230).

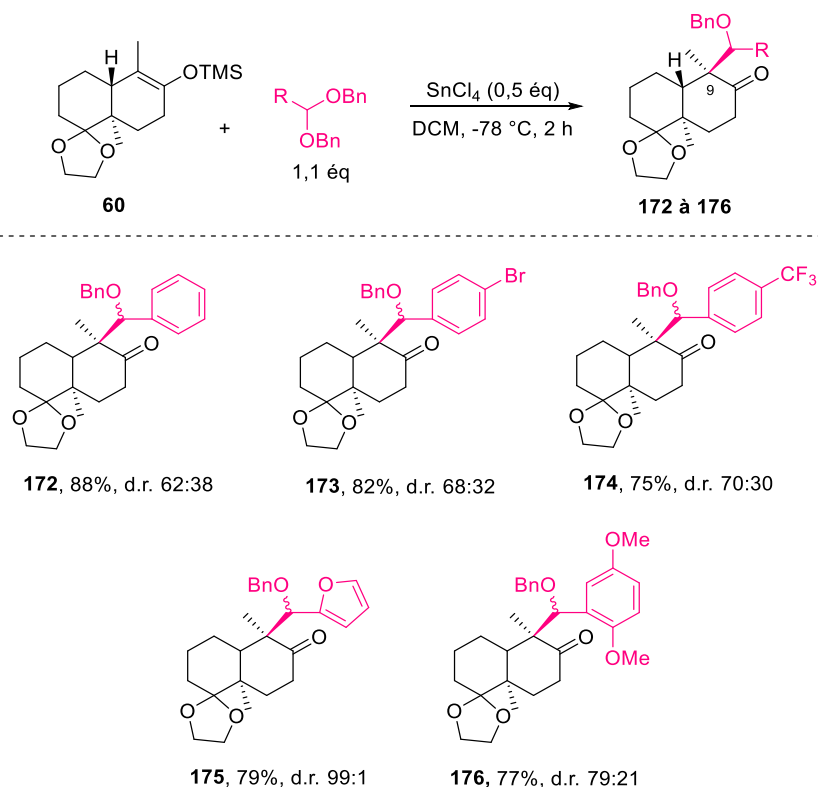


Schéma 230 : Etendue de la réaction d'aldolisation d'acétals dibenzylés avec l'éther d'énol silylé **60**.

La réaction fonctionne très bien avec ce type d'acétals puisque les rendements sont compris entre 56 et 88%, même pour l'acétal encombré et riche en électron **168** (77%). D'après les analyses RMN 2D, l'introduction de la chaîne en position C(9) est une fois encore complètement diastéréosélective, en *trans* du méthyle angulaire. En revanche, la stéréochimie du centre C(11) n'est toujours pas bien contrôlée puisque les produits sont obtenus sous forme de 2 diastéromères avec de faibles ratio (62:38 à 74:26), sauf dans le cas du furane **175** (99:1).

Cette variante présente l'avantage de générer un groupement *O*-benzyle plus facilement clivable qu'un groupement *O*-méthyle pour une future dérivatisation de ces intermédiaires réactionnels. Elle présente cependant l'inconvénient de n'avoir pu être testée que sur des acétals aromatiques car la synthèse des acétals dibenzyles aliphatiques n'a pas fonctionné.

Nous nous sommes ensuite intéressés au cas des acétals mixtes qui peuvent, suivant la chimiosélectivité de la réaction, permettre d'accéder à des dérivés aldols silylés facilement déprotégeables pour une future dérivatisation.

II.3.7 Etendue de la réaction d'aldolisation de 60 avec des acétals mixtes :

Ceux-ci sont relativement peu connus et utilisés dans la littérature puisqu'ils sont moins facilement accessibles, moins stables que leurs homologues diméthyles ou dibenzyles, et qu'il est difficile de prévoir quel éther (alkyle ou silyle) va être clivé lors de la réaction. Plusieurs modes de préparation sont cependant décrits dans la littérature (Schéma 231) :

- Soit par réduction d'un ester à l'aide de DIBAL-H, et piégeage *in situ* par un agent silylant (voie 1),²⁷⁹
- Soit par hydrosilylation d'un ester à l'aide d'une catalyse métallique et d'un hydrure de silane (voie 2).²⁸⁰
- Soit par méthyloxylation d'un éther benzylique (voie 3).²⁸¹

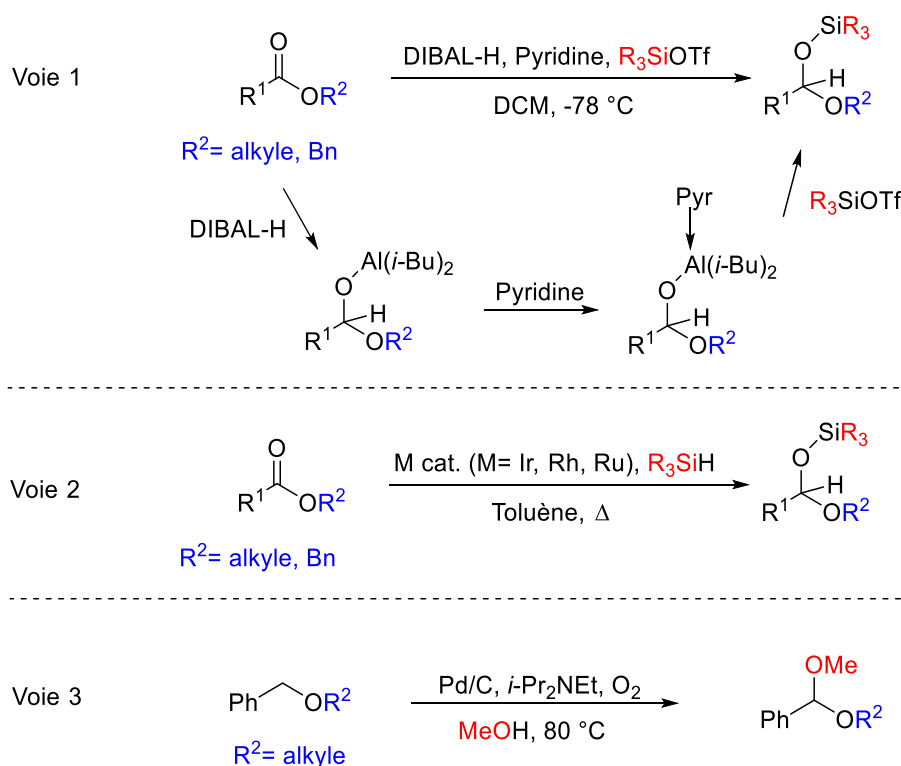


Schéma 231 : Synthèses d'acétals mixtes.

La voie 1 consiste à réduire l'ester par le DIBAL, puis de la pyridine est ensuite ajoutée au complexe d'aluminium, très stable à -78 °C. Celle-ci permet de coordonner également l'aluminium, ce qui va affaiblir la liaison Al-O, et, l'ajout immédiat du réactif silylé permet alors d'effectuer la transmétallation avec l'aluminium et former la liaison Si-O menant à l'acétal mixte. La pyridine est essentielle à la réaction car si le triflate silylé était directement ajouté au milieu réactionnel, il coordonnerait le groupement OR² et engendrerait la formation de l'alcool primaire correspondant (Schéma 232).

²⁷⁹ (a) Kiyooka, S.; Shirouchi, M.; Kaneko, Y. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1491–1494.

(b) Sames, D.; Liu, Y.; DeYoung, L.; Polt, R. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2153–2159.

(c) Kanwar, S.; Trehan, S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1329–1332.

(d) Hart, A.; Kelley, S. A.; Harless, T.; Hood, J. A.; Tagert, M.; Pigza, J. A. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 3024–3027.

²⁸⁰ (a) Fukumoto, Y.; Iyori, Y.; Chatani, N. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 1662–1665.

(b) Igarashi, M.; Mizuno, R.; Fuchikami, T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2149–2151.

²⁸¹ Yasukawa, N.; Kanie, T.; Kuwata, M.; Monguchi, Y.; Sajiki, H.; Sawama, Y. *Chem. Eur. J.* **2017**, doi : 10.1002/chem.201702278.

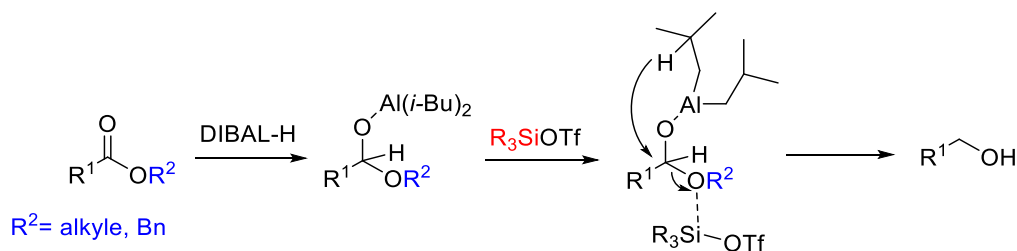


Schéma 232 : Réduction d'un ester en alcool sans ajout de pyridine d'après Kaneko et al.

Nous avons choisi d'utiliser la voie 1, plus simple et moins coûteuse à mettre en œuvre que les deux autres pour la synthèse des acétals mixtes **143** à **146** présentant une chaîne éthyl-phényle. Ceci a été réalisé dans le but d'étudier la chimiosélectivité de la réaction d'aldolisation suivant les groupements OR^2 et $OSiR_3$ (Schéma 233)

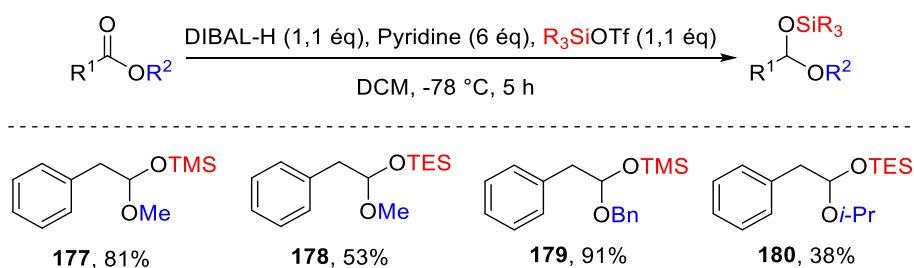
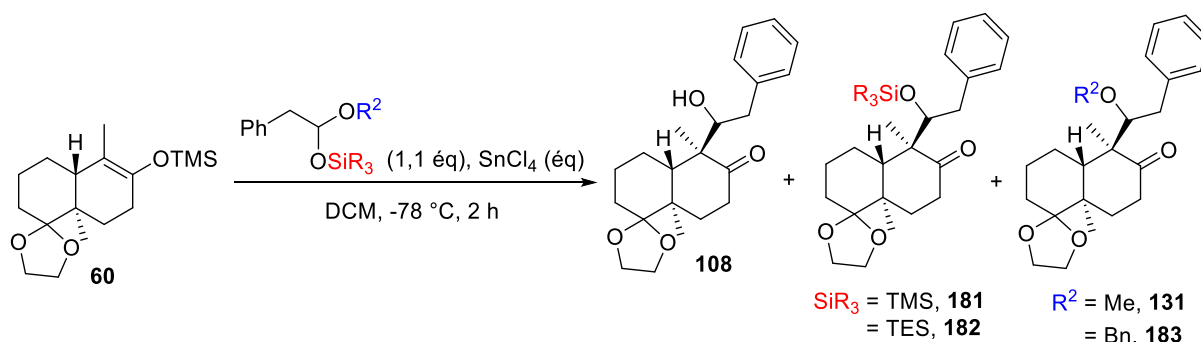


Schéma 233 : Synthèse des acétals mixtes **177** à **180** présentant une chaîne éthyl-phényle (R^1) à partir de l'ester correspondant.

La chimiosélectivité de la réaction d'aldolisation est très bonne dans le cas des groupements méthyles ($R^2 = \text{Me}$) quel que soit le groupement silylé ($SiR_3 = \text{TMS}$ ou TES), puisque seul le produit d'aldolisation silylé (**181** ou **182**) semble être formé. En revanche, celui-ci subit partiellement une déprotection *in situ* de l'éther silylé, formant ainsi un mélange avec l'alcool **108** correspondant (entrées 1 et 4, Tableau 8).


 Tableau 8 : D\u00e9termination de la chimios\u00e9lectivit\u00e9 de la r\u00e9action d'aldolisation entre **60** et les ac\u00e9tals mixtes **177** \u00e0 **180**.

Entr\u00e9e	Ac\u00e9tal	SnCl ₄ (\u00e9q.)	Rendements (%)		
			R=H 108	R=SiR ₃ 181 ou 182	R=R ² 131 ou 183
1	R ² : Me SiR ₃ : TMS 177	1	39	19	0
2	R ² : Me SiR ₃ : TMS 177	0,5	0	0	0
3	R ² : Bn SiR ₃ : TMS 179	1	26	13	17
4	R ² : Me SiR ₃ : TES 178	1	27	18	0
5	R ² : <i>i</i> -Pr SiR ₃ : TES 180	1	15	0	0

Cela permet tout de m\u00eame d'acc\u00e9der \u00e0 de nouveaux produits d'aldolisation portant une cha\u00eene \u00e9thyl-ph\u00e9nyle et un \u00e9ther silyl\u00e9 (**181** et **182**), ainsi qu'\u00e0 l'aldol **108**, (qui est habituellement difficilement obtenu par aldolisation avec le ph\u00e9nylac\u00e9tald\u00e9hyde) avec un rendement global de 45 \u00e0 58%. De plus, il est envisageable de d\u00e9prot\u00e9ger l'\u00e9ther silyl\u00e9 pour obtenir l'alcool **108** en vue de futures fonctionnalisations de cet interm\u00e9diaire. Il est \u00e0 noter que l'ac\u00e9tal mixte pr\u00e9sentant un groupement m\u00e9thoxy et un groupement OTBS n'a pas pu \u00eatre synth\u00e9tis\u00e9.

En ce qui concerne l'ac\u00e9tal **179**, comportant un groupement OBn en pr\u00e9sence du groupement OTMS, la chimios\u00e9lectivit\u00e9 est beaucoup moins bonne puisque l'\u00e9ther benzyl\u00e9 **183** est obtenu avec un rendement de 17% tandis que l'alcool **108** et l'\u00e9ther silyl\u00e9 **181** sont isol\u00e9s avec des rendements respectifs de 26% et 13% (entr\u00e9e 3, Tableau 8).

Enfin, l'aldolisation de l'ac\u00e9tal *Oi*-Pr/OTES avec l'\u00e9ther d'\u00e9nol silyl\u00e9 **60** a permis de ne former qu'un seul produit, l'alcool **108** avec un faible rendement de 15% (entr\u00e9e 5, Tableau 8). L'ac\u00e9tal *Oi*-Pr/OTMS n'a malheureusement pas pu \u00eatre isol\u00e9 pour pouvoir effectuer la comparaison.

D'apr\u00e8s les \u00e9tudes de l'\u00e9quipe de Polt concernant l'allylation de Sakurai d'ac\u00e9tal mixtes, l'acide de Lewis se coordonnerait sur le groupement de l'ac\u00e9tal le moins encombr\u00e9, g\u00e9n\u00e9rant alors le produit d'aldolisation comportant l'autre groupement.^{279b}

Nos résultats corroborent partiellement cette hypothèse puisque dans le cas d'un acétal OMe/OTMS, l'aldol obtenu est celui comportant le OTMS (le groupement le plus encombré), et que la chimiosélectivité est moins bonne dans le cas où la différence d'encombrement entre les deux groupements est plus faible (OBn/OTMS). Le dernier essai en présence de l'acétal *Oi*-Pr/OTES, ne confirme cependant pas cette hypothèse puisque ces deux groupements possèdent un encombrement semblable mais la chimiosélectivité de la réaction est parfaite. Cependant, le faible rendement (15%) pourrait indiquer une mauvaise réactivité de l'acétal, et fausser le résultat de chimiosélectivité.

Il est à noter que cette réflexion repose sur l'hypothèse que l'aldol **108** obtenu est seulement issu de la déprotection de l'éther silylé et non pas du produit d'aldol comportant le OMe, le OBn ou encore le *Oi*-Pr. En effet, aucune déprotection de ces aldols n'a jamais été observée lors des précédents essais d'aldolisation avec les acétals diméthyles et dibenzyles.

Nous avons ensuite diminué la quantité d'acide de Lewis à 0,5 équivalents dans le cas de l'acétal **177** (OMe/OTMS) mais cela n'a pas conduit à la formation de produit (entrée 2, Tableau 8).

La meilleure combinaison chimiosélectivité/rendement correspond donc à un acétal mixte du type OMe/OTMS en présence d'un équivalent de SnCl₄. Nous nous sommes alors attelés à la synthèse de nouveaux acétals mixtes pour étudier l'étendue de cette réaction (Schéma 234).

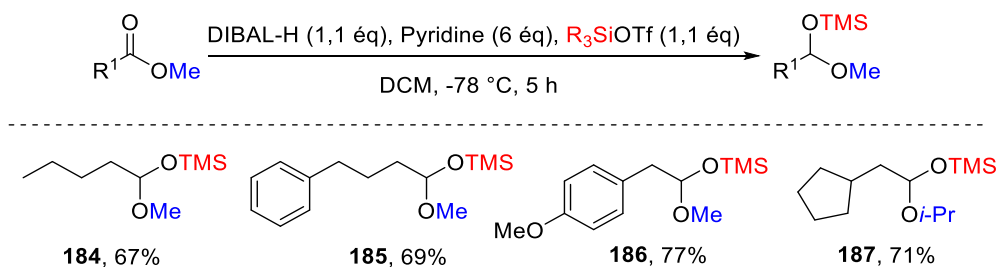


Schéma 234 : Synthèse des acétals mixtes **184** à **187** à partir des esters correspondants.

La synthèse de ces acétals n'a pas été facile car ils ne sont pas purifiables sur gels de silice et sont parfois également volatils. La réduction de l'ester a toujours été quantitative mais la présence d'une faible quantité d'aldéhyde (jusqu'à 10% molaire) a pu être observée. Les rendements indiqués dans le Schéma 234 tiennent compte de la pureté de l'acétal.

Il est à noter que la réduction d'esters aromatiques n'est pas complète ou même également à l'alcool. Nous avons donc pu seulement préparer des acétals mixtes aliphatiques mais cela complète parfaitement la méthodologie proposée avec les acétals dibenzylés qui ne pouvaient être préparés qu'à partir de dérivés aromatiques. Les acétals mixtes ont donc aussi été engagés en réaction d'aldolisation avec l'éther d'énol silylé **60** (Tableau 9).

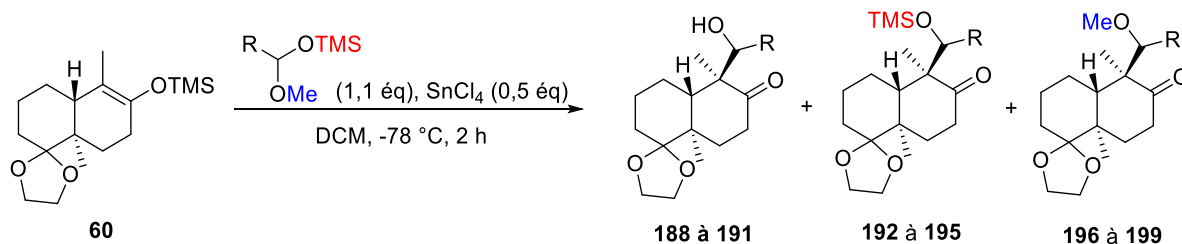


Tableau 9 : Etendue de la r\u00e9action d'aldolisation d'ac\u00e9tals mixtes (184 \u00e0 187) avec l'\u00e9ther d'\u00e9nol silyl\u00e9 60.

Entr\u00e9e	Ac\u00e9tal	Rendements (%)			Rendement global d'aldolisation
		R=H 188 \u00e0 191	R=SiR ₃ 192 \u00e0 195	R=Me 196 \u00e0 199	
1		29	14	22	65
2		34	7	30	71
3		13	45	-	58
4		12	15	43	70

Les rendements d'aldolisation des ac\u00e9tals **184** \u00e0 **187** sont plut\u00f4t corrects (58 \u00e0 71% d'aldols), cependant la chimios\u00e9lectivit\u00e9 d\u00e9termin\u00e9e lors des exp\u00e9riences pr\u00e9c\u00e9dentes n'est plus du tout respect\u00e9e. En effet, les ac\u00e9tals **184** et **185** pr\u00e9sentent une faible chimios\u00e9lectivit\u00e9 en faveur des aldols OTMS/OH (entr\u00e9es 1 et 2, Tableau 9). L'ac\u00e9tal **186**, de structure tr\u00e8s proche de l'ac\u00e9tal **177** pr\u00e9c\u00e9dent, est le seul \u00e0 conserver la m\u00eame chimios\u00e9lectivit\u00e9 avec un rendement global d'aldols OTMS/OH de 58% et aucune trace de l'aldol OMe (entr\u00e9e 3, Tableau 9). Enfin l'ac\u00e9tal **187** m\u00e8ne \u00e0 une chimios\u00e9lectivit\u00e9 oppos\u00e9e puisque les aldols OH/OTMS sont form\u00e9s avec un rendement global de 27% contre 43% d'aldol OMe (entr\u00e9e 4, Tableau 9).

La chimios\u00e9lectivit\u00e9 de cette r\u00e9action reste difficile \u00e0 rationaliser et il semble qu'elle soit compl\u00e8tement substrat d\u00e9pendante.

Il serait \u00e9galement tr\u00e8s int\u00e9ressant de g\u00e9n\u00e9rer l'ac\u00e9tal sans l'isoler puis d'effectuer successivement l'aldolisation de Mukaiyama dans le m\u00eame ballon r\u00e9actionnel. Cela permettrait d'\u00e9viter une \u00e9ventuelle hydrolyse de l'ac\u00e9tal mixte en ald\u00e9hyde (parfois observ\u00e9e lors de la r\u00e9action de formation de l'ac\u00e9tal). Les travaux du groupe de Yudin nous encouragent dans ce sens mais cela n'a pas encore \u00e9t\u00e9 test\u00e9 par manque de temps (Sch\u00e9ma 235).²⁸²

²⁸² Sasaki, M.; Yudin, A. K. *Synlett* **2004**, 2443–2444.

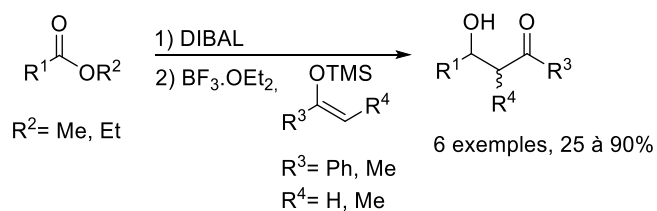


Schéma 235 : Génération d'acétal suivi d'une aldolisation « one pot » par Yudin et al .

Enfin, nous nous sommes intéressés à la synthèse de l'acétal mixte **201**, analogue furanique de l'acétal **177**, afin d'introduire la chaîne éthyl-3-furyle. Pour cela, les conditions opératoires des groupes de Martínez, Wu et Zou pour la synthèse de l'ester **200** ont été adaptées à partir de l'acide 3-furyle carboxylique commercial (Schéma 236).²⁸³

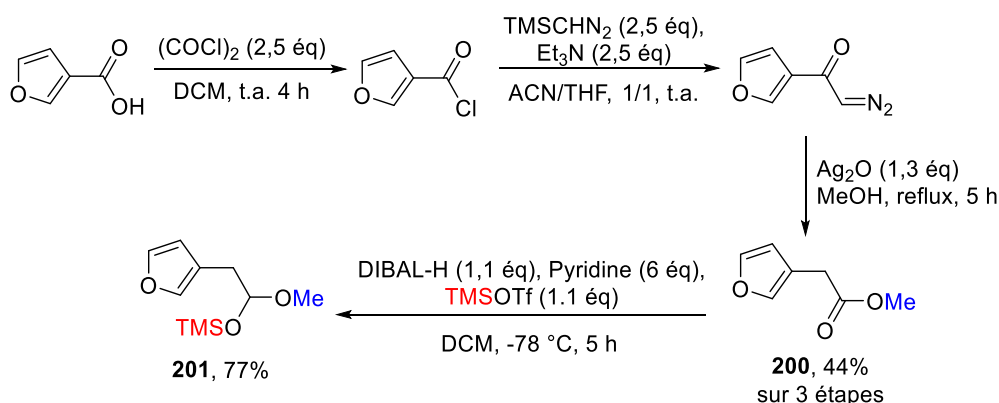


Schéma 236 : Synthèse de l'acétal mixte **201** à partir de l'acide 3-furyle carboxylique.

L'acétal mixte **201** a pu être synthétisé à partir de l'acide 3-furyle carboxylique en 4 étapes avec un rendement global de 34%.

La réaction d'aldolisation avec l'éther d'énol silylé **60** a ensuite été entreprise mais n'a pas conduit à la formation de produit d'aldolisation (Schéma 237).

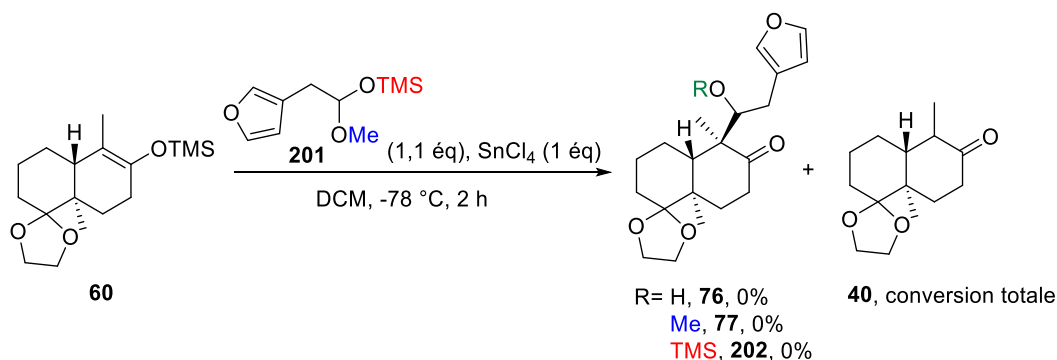


Schéma 237 : Essai d'aldolisation de l'acétal **201** avec l'éther d'énol silylé **60**.

En effet, seule la cétone **40** a pu être formée et l'acétal **201** a totalement été dégradé (aucune trace du groupement furyle dans le brut réactionnel). Cela nous a amenés à considérer la synthèse d'un nouvel acétal dérivé du 3-furacétaldéhyde.

²⁸³ (a) Villarreal, C.; Martínez, R. *Synthesis* **2010**, 3346–3352.

(b) Tan, D.-X.; Xu, Z.-J.; Chen, H.-J.; Wu, Y.; You, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 946–957.

II.3.8 Synthèse d'un nouvel électrophile dérivé du 3-furylacétaldéhyde 74 :

Il semblerait que chaque électrophile dérivé du 3-furacétaldéhyde ne conduise jamais au produit d'aldolisation désiré venant de la substitution du furane en position 3. En effet, 9% de produit d'aldolisation avait pu être obtenus dans le cas du 2-furacétaldéhyde (méthode 1, Schéma 215). Les produits de dégradation du 3-furacétaldéhyde et de ses acétals n'étant pas caractérisables, plusieurs hypothèses ont été énoncées ; les acétals **75** et **201** peuvent être hydrolysés et :

- l'aldéhyde être énolisé puis réagir sur une seconde molécule de façon à former le produit d'homoaldolisation pouvant de nouveau réagir et former des oligomères,
- ou, l'aldéhyde, activé par l'acide de Lewis, peut réagir intramoléculairement avec la position 5 du cycle furanique, ou intermoléculairement avec cette même position. La position 2 est considérée comme trop encombrée pour pouvoir réagir.

Dans le cas de la deuxième hypothèse, l'ajout d'un groupement en position 5 permettrait d'éviter cette réactivité secondaire. Nous avons donc envisagé l'introduction d'un groupement silylé dans cette position. En effet, ce groupement présente l'avantage d'être facilement introduit et de pouvoir être facilement clivé une fois la chaîne installée en position 9 de la DWM. Bien que cela rajoute quelques étapes à la synthèse de l'électrophile, cela permettrait de prouver la seconde hypothèse (Schéma 238).

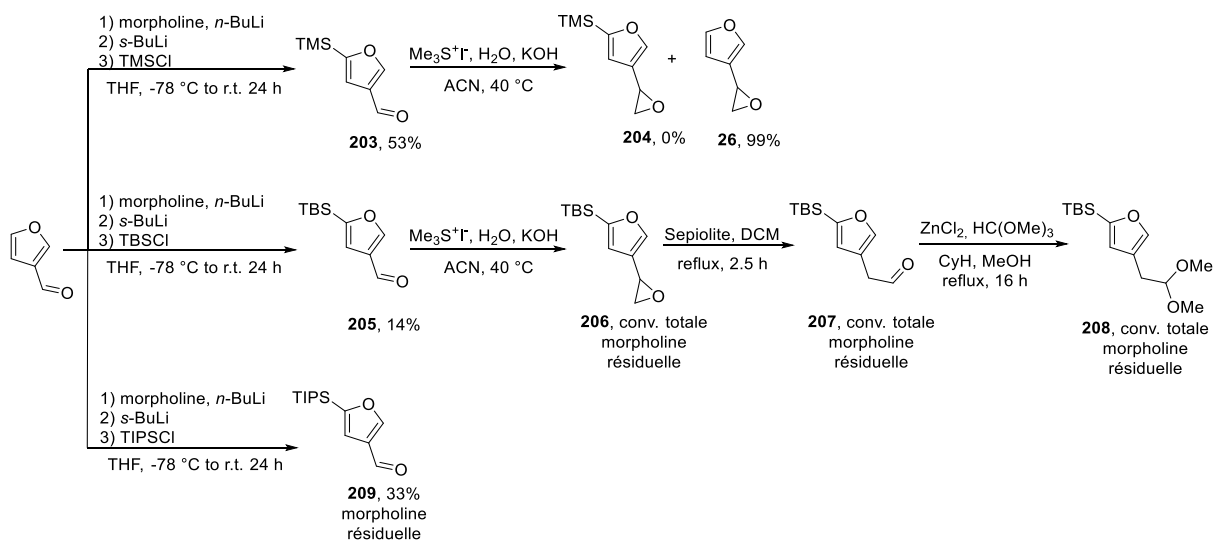


Schéma 238 : Protection de la position 5 du furan par un groupement silylé et essais synthèse du 3-furacétaldéhyde correspondant.

Le groupement silylé a pu être introduit en position 5 grâce à la protection de l'aldéhyde par la morpholine, permettant d'encombrer la position 2 et de diriger la déprotonation avec le *sec*-BuLi vers la position 5 selon la procédure de Katsumura *et al.*²⁸⁴ Les aldéhydes silylés **203**, **205** et **209** ont ainsi pu être synthétisés avec de faibles rendements en accord avec la littérature, dans le cas d'un groupement TBS ou TIPS.

²⁸⁴ Tanaka, K.; Hata, T.; Hara, H.; Katsumura, S. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 4945–4952.

Cependant, un dérivé de morpholine résiduel est observé à la fin de la première étape de silylation malgré plusieurs lavages acides et colonnes chromatographiques. Nous avons tout de même entrepris la suite de la synthèse afin de voir si celle-ci était réalisable.

Les conditions basiques fortes de l'étape de formation de l'oxirane **204** ne sont pas compatibles avec le groupement TMS ; elles le sont cependant dans le cas du groupement TBS, et permettent de former l'époxyde **206** de manière quantitative. Le réarrangement par la sépiolite est également un succès et permet de former quantitativement l'aldéhyde **207**, qui est ensuite protégé sous forme d'acétal **208**.

Cependant, les traces du dérivé de la morpholine toujours présentes avec l'acétal **208** n'ont pas permis d'entreprendre une aldolisation de Mukaiyama dans de bonnes conditions. Les composés **206**, **207** et **208** étant difficilement purifiables, il aurait donc fallu se concentrer sur la purification des aldéhydes silylés **203** ou **205** mais cela n'a pas pu être fait par manque de temps.

Ces essais ont tout de même permis de montrer qu'il était possible de synthétiser un 3-furacétaldéhyde et son acétal, substitués par un groupement silylé en position 5. Cette synthèse mérite d'être optimisée et ces composés testés en aldolisation de Mukaiyama.

II.3.9 Conclusion sur les essais d'aldolisation de Mukaiyama avec l'éther d'énol silylé **60** :

Malgré les différentes conditions d'aldolisation testées, et nos efforts de synthèse de plusieurs électrophiles, la chaîne éthyl-3-furyle n'a jamais pu être introduite en position 9 de l'éther d'énol silylé **60**. En revanche, des conditions opératoires optimisées ont permis d'introduire différentes chaînes alkyles-aromatiques ou alkyles de manière totalement diastéréosélective en position 9 du squelette de la DWM. Ainsi, 37 produits d'aldolisation ont pu être synthétisés, et, certains d'entre eux sont des intermédiaires potentiels pour la synthèse totale ou formelle de produits naturels. Par exemple, l'application de cette méthodologie à la synthèse du (+)-auréol et de la (+)-strongyline A est présentée dans le paragraphe suivant.

II.4 Application de la méthodologie d'aldolisation de Mukaiyama à la synthèse formelle ou totale de produits naturels :

Le (+)-auréol a été isolé pour la première fois en 1980 d'une éponge des Caraïbes, la *Smenospongia aurea* par le laboratoire de Faulkner (Figure 40).²⁸⁵

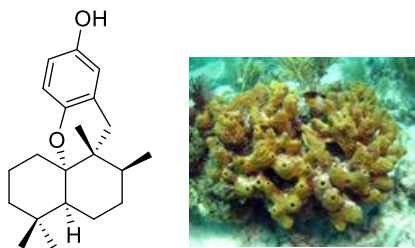


Figure 40 : Structure du (+)-auréol et photo d'une *Smenospongia aurea*²⁸⁶.

Ce composé présente d'intéressantes vertus thérapeutiques incluant une activité anticancéreuse et un caractère antiviral important.

²⁸⁵ Djura, P.; Stierle, D. B.; Sullivan, B.; Faulkner, D. J.; Arnold, E. V.; Clardy, J. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1435–1441.

²⁸⁶ <http://www.spongeguide.org/speciesinfo.php?species=103>

En effet, il montre une cytotoxicité marquée contre les cellules cancéreuses du poumon A549 ($IC_{50} = 4.3 \mu\text{g/mL}$)²⁸⁷ et possède une activité contre la grippe A ($IC_{50} = 11.6 \mu\text{M}$).²⁸⁸ Etant présent en petites quantités dans la nature, ce sesquiterpénoïde a motivé la mise au point de sa synthèse. En effet, trois synthèses totales de ce composé et quatre hémi-synthèses ont été décrites à ce jour dans la littérature.²⁸⁹

Notre méthodologie d'aldolisation de Mukaiyama a permis de synthétiser les aldols **156** et **176** avec 77% de rendement chacun. Or, ces deux composés pourraient être des intermédiaires clés d'une nouvelle synthèse totale du (+)-auréol s'inspirant des dernières étapes des synthèses décrites par le groupe de Katoh (Schéma 239).^{289a,b}

²⁸⁷ Longley, R.; McConnell, O.; Essich, E.; Harmody, D. *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 915–920.

²⁸⁸ Wright, A.; Cross, S.; Burres, N.; Koehn, F. PCT WO 9112250 A1, **1991**.

²⁸⁹ Synthèses totales :

(a) Nakamura, M.; Suzuki, A.; Nakatani, M.; Fuchikami, T.; Inoue, M.; Katoh, T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6929–6932

(b) Suzuki, A.; Nakatani, M.; Nakamura, M.; Kawaguchi, K.; Inoue, M.; Katoh, T. *Synlett* **2003**, 329–332.

(c) Sakurai, J.; Oguchi, T.; Watanabe, K.; Abe, H.; Kanno, S.; Ishikawa, M.; Katoh, T. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 829–837.

(d) Racémique : Rosales, A.; Muñoz-Bascón, J.; Roldan-Molina, E.; Rivas-Bascón, N.; Padial, N. M.; Rodríguez-Maecker, R.; Rodríguez-García, I.; Oltra, J. E. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 1866–1870.

Hémi-synthèses :

(e) Lakshmi, V.; Gunasekera, S. P.; Schmitz, F. J.; Ji, X.; Van der Helm, D. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4709–4711.

(f) Nakamura, M.; Suzuki, A.; Nakatani, M.; Fuchikami, T.; Inoue, M.; Katoh, T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6929–6932.

(g) Nakatani, M.; Nakamura, M.; Suzuki, A.; Fuchikami, T.; Inoue, M.; Katoh, T. *Arkivoc* **2003**, *8*, 45–57.

(h) Marcos, I. S.; Conde, A.; Moro, R. F.; Basabe, P.; Díez, D.; Urones, J. G. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 8280–8290.

(i) Kuan, K. K. W.; Pepper, H. P.; Bloch, W. M.; George, J. H. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4710–4713.

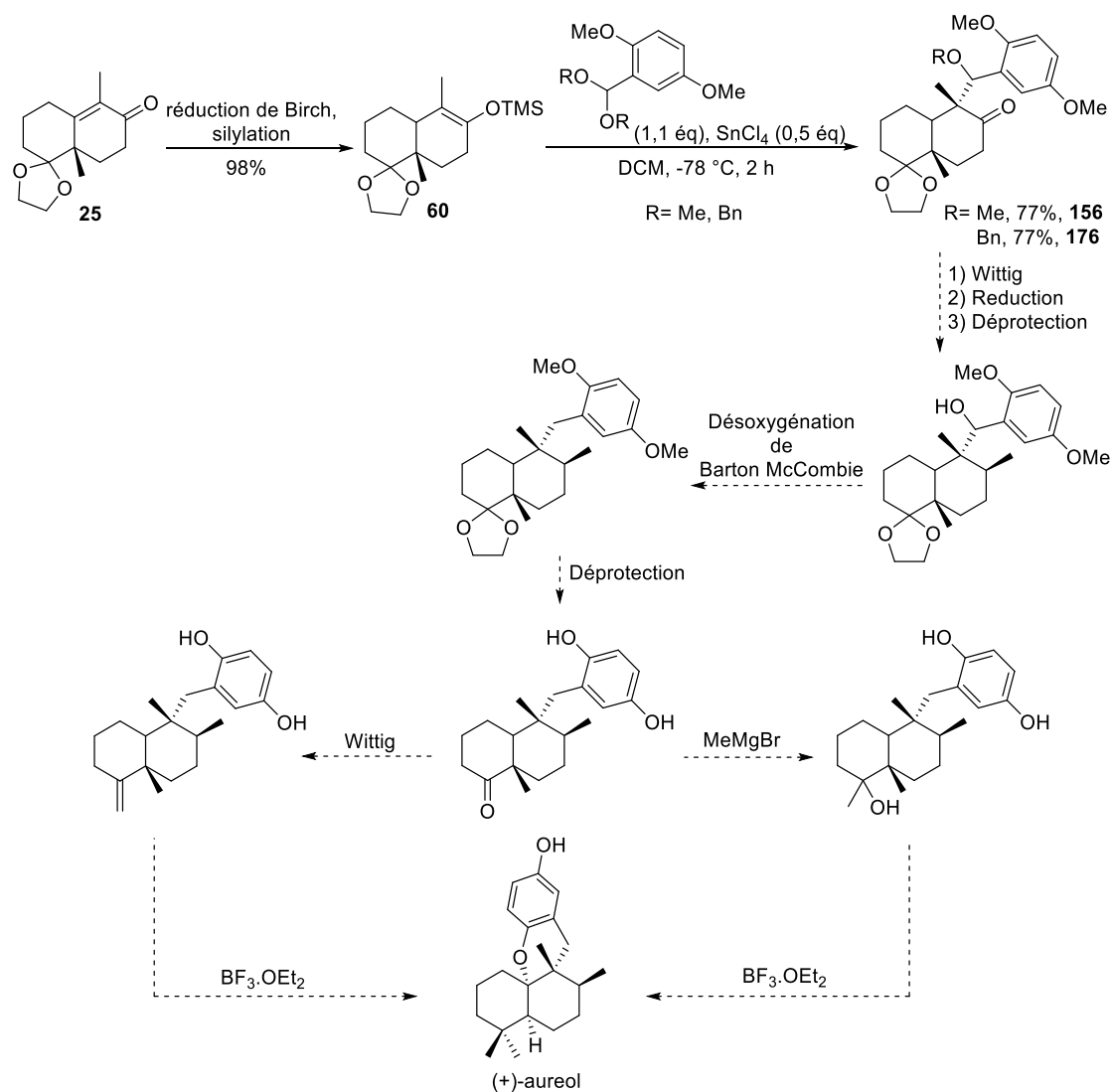


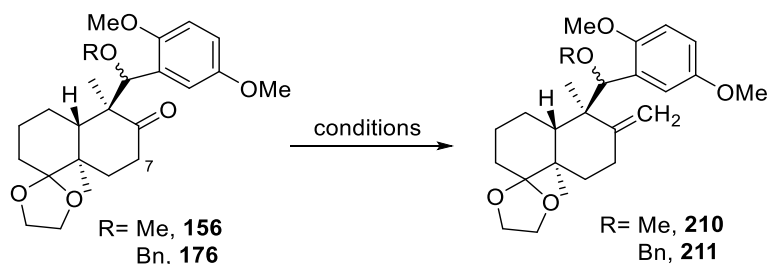
Schéma 239 : Proposition de synthèse du (+)-auréol via une stratégie d'aldolisation de Mukaiyama avec l'éther d'énol **60**.

En effet, une réaction de Wittig sur les aldols **156** et **176** peut être envisagée, suivie d'une réduction stéréosélective de la double liaison *via* la même stratégie que celle présentée dans le chapitre 1. La déprotection de l'éther méthylique ou benzylique en position 11 pourrait être effectuée, suivie d'une désoxygénation de Barton-McCombie, comme décrit sur ce type de composé,²⁸⁹ ou directement à partir de l'éther en conditions acides, et d'une déprotection du carbonyle en position 4. Deux chemins synthétiques sont ensuite possibles. Une oléfination de Wittig pour générer un diastéromère du néoavarol est envisageable, suivie du réarrangement développé par Katoh avec le BF₃.OEt₂ qui formerait le (+)-auréol. D'autre part, l'addition du réactif de Grignard méthylyé sur le carbonyle suivi du réarrangement avec le BF₃.OEt₂, inspiré de la synthèse totale de la strongyline A par Katoh, permettrait également de former le (+)-auréol.²⁹⁰

L'étape d'oléfination de Wittig de l'aldol **176** a donc été entreprise, parallèlement à celle de l'aldol **131**. Ce n'est pas une étape facile du fait de l'encombrement stérique du composé et de la présence de protons acides sur le squelette de la DWM, notamment en α de la cétone (position 7).

²⁹⁰ Kamishima, T.; Kikuchi, T.; Katoh, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 4558–4563.

Une réaction de Wittig a tout d'abord été mise en œuvre sur l'aldol **156**. La formation de l'ylure de phosphore *via* la déprotonation du bromure de triméthyltriphenylphosphonium par le NaHMDS n'a pas permis de former l'oléfine *exo*-cyclique **210** (entrée 1, Tableau 10).

Tableau 10 : Essais d'oléfination des aldols **156** et **216**.

Entrée	Conditions	Rendements (%)	
		210	211
1	NaHMDS (1,3 éq), $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{MeBr}^-$ (1,5 éq), 30 min at 0 °C, reflux 15 h	0	-
2	$\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{CH}_3)_2$ (1,5 éq), pyridine (2 éq), toluène, 65 °C, 16 h	-	0
3	1) $\text{TMSCH}_2\text{MgCl}$ (1,1 éq), 2) H_2SO_4 (0,9 éq), $\text{APTS} \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (3 éq)	-	0
4	NaH (6 éq), $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{MeBr}^-$ (6 éq), DMSO, 75 °C, 22 h	-	≈20

Suspectant une déprotonation par l'ylure, nous nous sommes tournés vers une oléfination de Peterson avec l'utilisation du réactif de Grignard $\text{TMSCH}_2\text{MgCl}$ ²⁹¹ et une oléfination de Petasis avec le titanocène, cette fois sur l'aldol **176**.²⁹² Ces dernières n'ont cependant pas non plus fourni l'oléfine **211** (entrées 2 et 3, Tableau 10). Enfin, des conditions de Wittig en utilisant la base de Corey et Chaykovsky, le diméthylsodium, permettent d'obtenir l'*exo*-méthylène **211** avec un rendement d'environ 20% (entrée 4, Tableau 10).²⁹³ La réaction a été conduite à petite échelle ; nous n'avons pas été en mesure de complètement caractériser ce produit.

Des essais d'oléfination de l'aldol **131** ont également été effectués.

²⁹¹ (a) Ling, T.; Rivas, F.; Theodorakis, E. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 9019–9022.

(b) Maertens, G.; Desjardins, S.; Canesi, S. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 6744–6750.

²⁹² Hughes, D.; Payack, J.; Cai, D.; Berhoeven, T.; Reider, P. *Organometallics*, **1996**, 15, 663–667

²⁹³ (a) Poigny, S.; Guyot, M.; Samadi, M. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 5890–5894.

(b) Cheung, A. K.; Snapper, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 11584–11585.

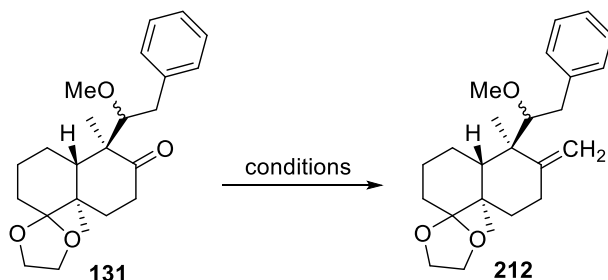


Tableau 11 : Essais d'oléfination de l'aldol **131**.

Entrée	Conditions	Rendement (%)
1	NaHMDS (1,3 éq), Ph ₃ P ⁺ MeBr ⁻ (1,5 éq), 30 min at 0 °C, puis, reflux 24 h	36
2	KHMDS (1,3 éq), Ph ₃ P ⁺ MeBr ⁻ (1,5 éq), 30 min at 0 °C, puis, reflux 24 h	36
3	NaHMDS (6 éq), Ph ₃ P ⁺ MeBr ⁻ (6 éq), 30 min at 0 °C, puis, reflux 22 h	91

La formation de l'ylure de phosphore *via* la déprotonation du sel bromé par le NaHMDS ou le KHMDS a permis de fournir l'oléfine **212** avec 36% de rendement (entrées 1 et 2, Tableau 11). Un large excès d'ylure a en revanche permis de synthétiser l'*exo*-oléfine avec 91% de rendement (entrée 3, Tableau 11).

Les *exo*-oléfines **211** et **212** ont finalement pu être obtenues avec des rendements respectifs de 20 et 91%. Nul doute qu'une optimisation des conditions réactionnelles permettrait ensuite d'augmenter le rendement de **211**. La suite de la synthèse de l'auréol pourrait ensuite être entreprise.

De la même façon que pour l'auréol, l'aldol méthylé **155** pourrait être un intermédiaire de la synthèse totale de la strongyline A. De plus, l'aldol analogue **213** pourrait mener à un intermédiaire connu de la synthèse décrite par Katoh.²⁹⁰ La séquence réactionnelle envisagée est la suivante (Schéma 240).

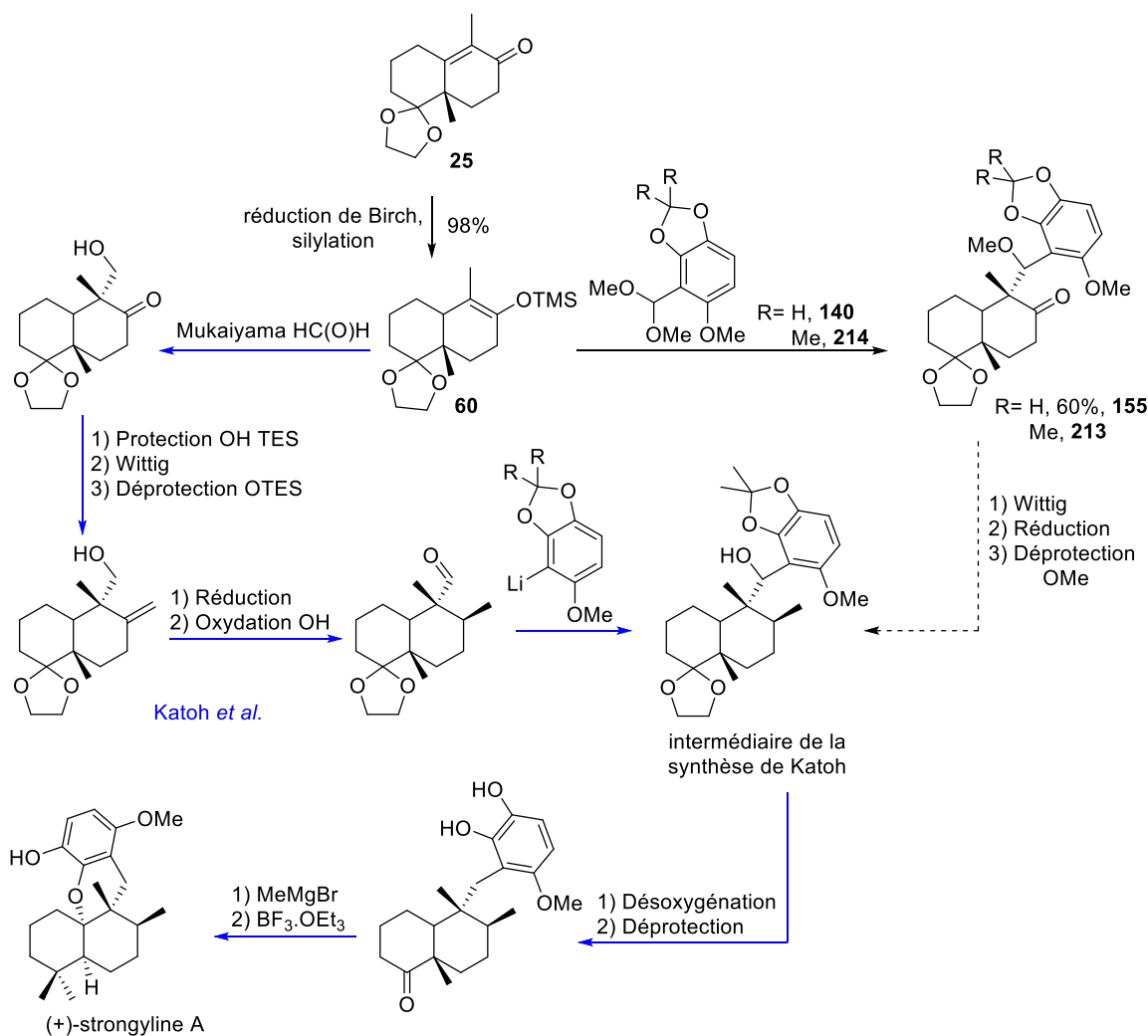


Schéma 240 : Stratégie de synthèse formelle de la strongyline A via l'intermédiaire d'aldolisation de Mukaiyama **170**.

En effet, on peut raisonnablement penser que l'acétal **214** pourrait réagir de la même façon que l'acétal **140** de manière à former l'aldol méthylé **213**. Celui-ci pourrait alors subir une réaction de Wittig puis une réduction stéréosélective de la double liaison *exo*-cyclique. Enfin, une déprotection sélective du groupement méthoxy secondaire en position 11 avec l'utilisation du TMSI ou du système MeSiCl₃/NaI développé par Olah,²⁹⁴ pourrait être envisagée afin de finalement former l'intermédiaire de la synthèse totale de Katoh. Une désoxygénation directe du OMe en conditions acides permettrait également de continuer la synthèse sans passer par l'intermédiaire connu.

Nous nous sommes employés à la synthèse de l'acétal **214** en nous inspirant des travaux de Seifert *et al* via une oxydation de Dakin, suivie d'une protection du catéchol, une formylation en présence de *n*-BuLi, puis une acétalisation (Schéma 241).²⁹⁵

²⁹⁴ (a) Olah, G. A.; Narang, S. C.; Gupta, B. G. B.; Malhotra, R. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1247–1251.

(b) Olah, G. A.; Husain, A.; Gupta, B. G. B.; Narang, S. C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, *20*, 690–691.

²⁹⁵ Bernet, A.; Seifert, K. *Helv. Chim. Acta*, **2006**, *89*, 784–796.

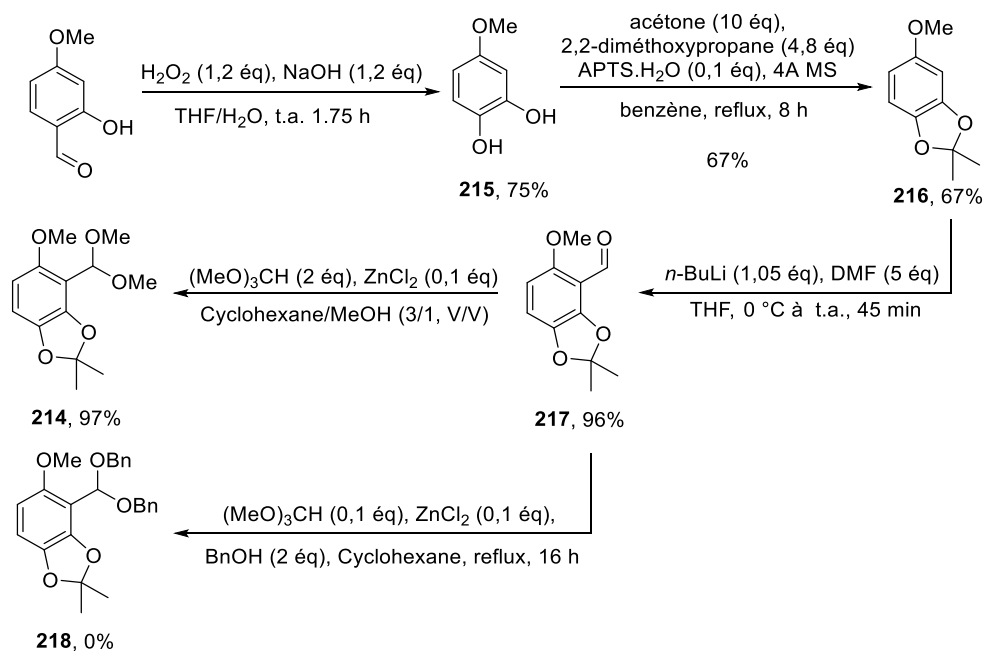


Schéma 241 : Synthèse de l'acétal **214** inspirée des conditions de Seifert et al.

L'acétal diméthyle **214** a pu être obtenu en 4 étapes avec un rendement global de 47%. En revanche, l'acétal dibenzyle correspondant **218** n'a pas pu être synthétisé, sûrement à cause de la nature encombrée et riche en électron du cycle aromatique. De nouveaux essais devront être effectués. En effet, il serait beaucoup plus facile, lors de la dernière étape de la synthèse formelle, de débenzyler l'éther secondaire en position 11 plutôt que d'effectuer une déméthylation sélective. L'aldolisation de Mukaiyama de l'acétal **214** avec **60** devra également être testée. Dans le cas où cette dernière réaction ne fonctionnerait pas, il est tout de même possible d'effectuer la synthèse totale de la strongyline A à partir de l'aldol **155** d'ores et déjà obtenu (Schéma 240).

III. Conclusion :

La stratégie « aldolisation de Mukaiyama » consistait à introduire stéréosélectivement la chaîne éthyl-3-furyle en position 9 de la DWM **25** via à une aldolisation de l'éther d'énol silylé **60** et le 3-furylacétaldéhyde **74** ou un acétal correspondant. Malgré de nombreux efforts en ce sens, nous n'avons pas obtenu de résultat satisfaisant pour l'introduction de cette chaîne (Schéma 242).

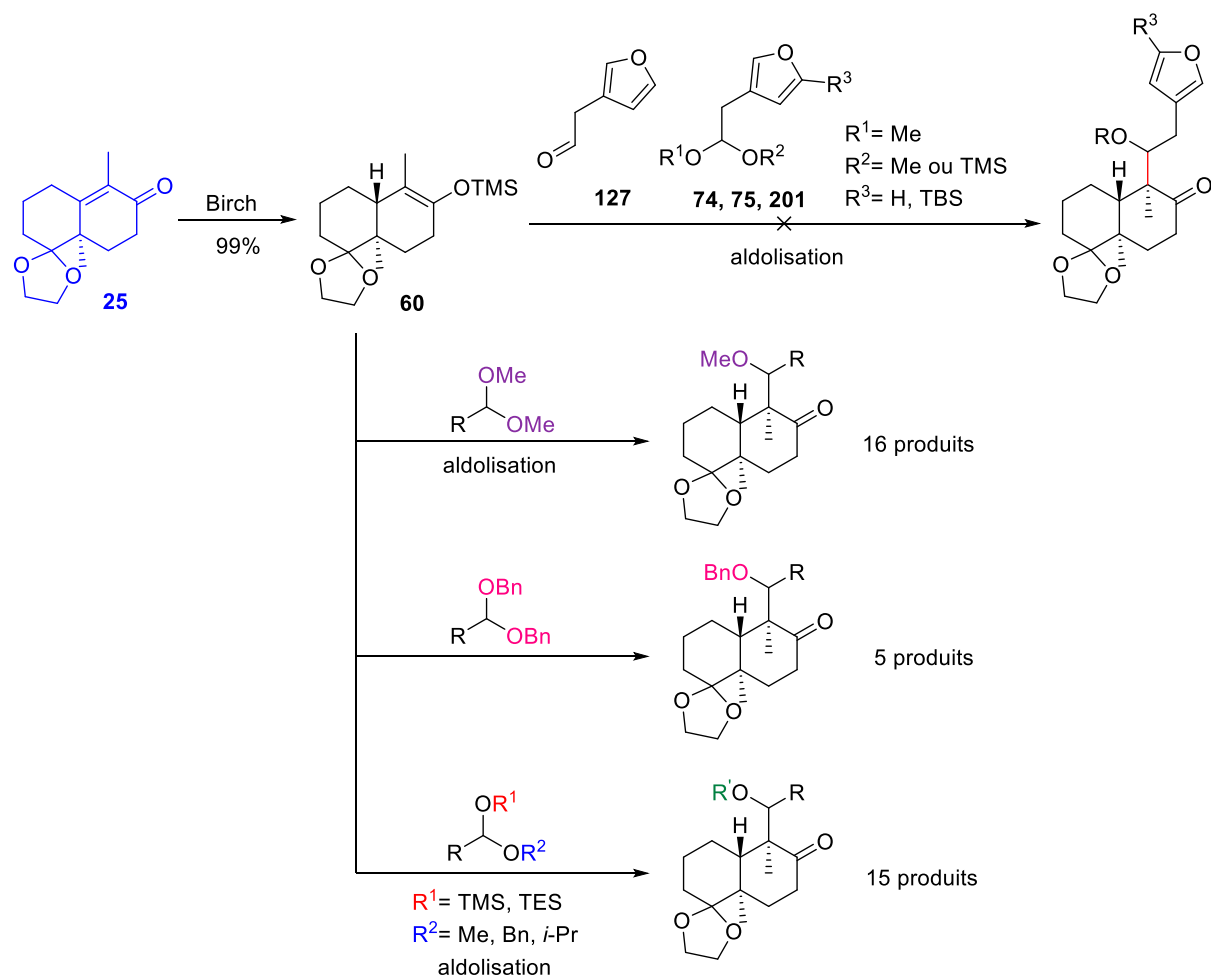


Schéma 242 : Schéma général des essais d'aldolisation du composé **60** effectués lors de ce travail de doctorat.

Cependant, la fonctionnalisation de la position 5 du cycle furanique pourrait permettre d'éviter le problème de dégradation de l'électrophile et permettre l'introduction de la chaîne éthyl-3-furyle. Cette piste mérite d'être plus largement exploitée.

Ces différents essais d'aldolisation ont tout de même permis de développer une nouvelle méthode d'introduction stéréosélective de différentes chaînes alkyles ou alkyle-aromatiques en position 9 de la DWM *via* des réactions d'aldolisation de Mukaiyama catalysée au SnCl_4 , en présence d'acétals diméthyles, dibenzyles ou encore mixtes. Ce travail représente la synthèse de 37 composés avec des rendements allant jusqu'à 97%, et va pouvoir donner lieu à une publication scientifique (article en cours de soumission).

Certains des aldols pourraient être des intermédiaires clés pour la synthèse de produits naturels tels que le (+)-auréol et la (+)-strongyline A. Quelques essais de fonctionnalisation ont été effectués dans ce but et nous encouragent à continuer dans cette voie. De plus, l'étendue de la réaction avec les acétals mixtes mérite d'être étudiée plus profondément, notamment en essayant de générer l'acétal mixte puis d'effectuer l'aldolisation dans le même ballon réactionnel.

Enfin, une réaction secondaire de déprotection du dioxolane présent en position 4 a été observée lors de l'optimisation des conditions d'aldolisation. Nous avons su en tirer profit et en développer une nouvelle méthode de déprotection d'acétals et cétals par *trans*-acétalisation avec un aldéhyde (Schéma 243).²⁷⁵ Cette méthodologie a pu être publiée et sera présentée dans l'annexe.

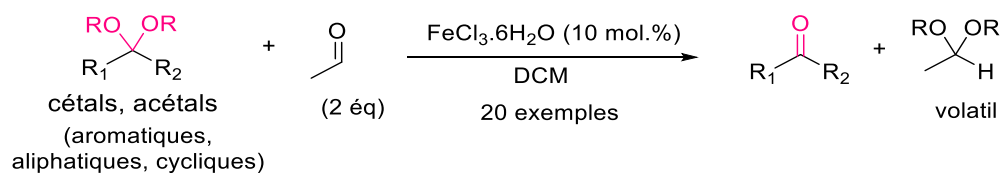


Schéma 243 : Nouvelles conditions de déprotections de cétals et d'acétals par transacétalisation en présence d'acétaldéhyde et de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

Conclusion générale

L'activité et la sélectivité de la salvinorine A sur les récepteurs opioïdes *kappa* a suscité un grand intérêt pour la synthèse de composés analogues présentant une activité comparable, voire supérieure sans comporter les effets hallucinatoires et/ou dysphoriques de la salvinorine A.

Les travaux de recherche de notre laboratoire se sont inscrits dans cette dynamique initiée par les travaux de thèse du Dr. Don Antoine Lanfranchi visant à développer une méthodologie de synthèse efficace de la salvinorine A mais surtout, pouvant mener à des composés analogues non accessibles par héli-synthèse.

De nombreux autres terpénoïdes bioactifs tels que l'acide hardwickiique par exemple possèdent, tout comme la salvinorine A, une chaîne latérale éthyl-3-furyle en position C(9) quaternaire du cycle décaline. Jusqu'à présent, ce motif était installé par un grand nombre d'étapes allant de 3 à 8 étapes formelles. C'est pourquoi les travaux de thèse présentés dans ce manuscrit ont porté sur la mise au point d'une nouvelle méthodologie d'introduction courte, efficace et diastéréosélective de ce motif, permettant la formation du centre quaternaire.

Pour cela, nous avons envisagé plusieurs stratégies à partir d'un synthon commun : la dicétone de Wieland-Miescher C(9)-méthylée mononoprotégée (DWM) **25**. Celle-ci a pu être synthétisée en série racémique et énantio pure selon une méthode précédemment développée au laboratoire en 3 étapes avec des rendements globaux respectifs de 79 et 63% et 99 % d'excès énantiomérique.

La première stratégie à avoir été testée est l'introduction diastéréosélective de la chaîne *via* une réduction de Birch alkylante de la DWM **25** (Schéma 244). La méthode a été développée avec des électrophiles modèles comportant un groupement phényle. Cependant les produits d'alkylation **96** et **101** n'ont jamais pu être obtenus ; l'élimination prédominant sur l'alkylation. En revanche, nous avons pu isoler avec un rendement de 47% un nouveau produit inattendu, l' α -iodocétone **70**. Ce produit contient un centre stéréogène en C(9) construit diastéréosélectivement et possède une configuration relative remarquable avec l'atome d'iode et le méthyle angulaire en position *trans*. Cette découverte fortuite nous a poussés à envisager de nouvelles stratégies de synthèse métallo-catalysées ou radicalaires à partir de ce nouveau composé.

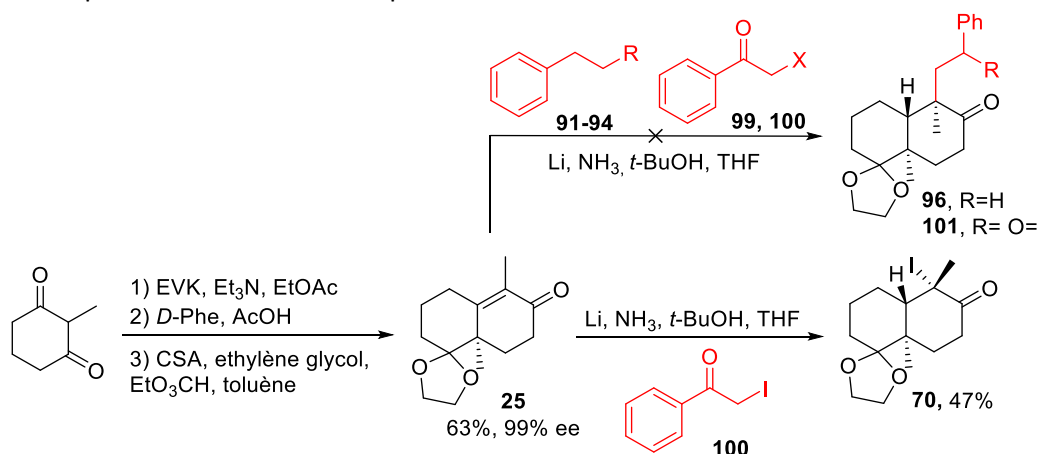


Schéma 244 : Schéma de conclusion : stratégie « réduction de Birch alkylante » diastéréosélective.

La littérature concernant les couplages métallo-catalysés d'halogénures d'alkyles tertiaires avec une cétone en *alpha* de l'halogène est assez pauvre compte tenu du challenge synthétique. Nous n'avons donc pas effectué de couplage sp³-sp³, ni sp³-sp. En revanche, quelques procédures de couplage sp³-sp² ont pu être adaptées et testées mais aucun produit de couplage (**96** ou **103**) n'a pu être obtenu (Schéma 245).

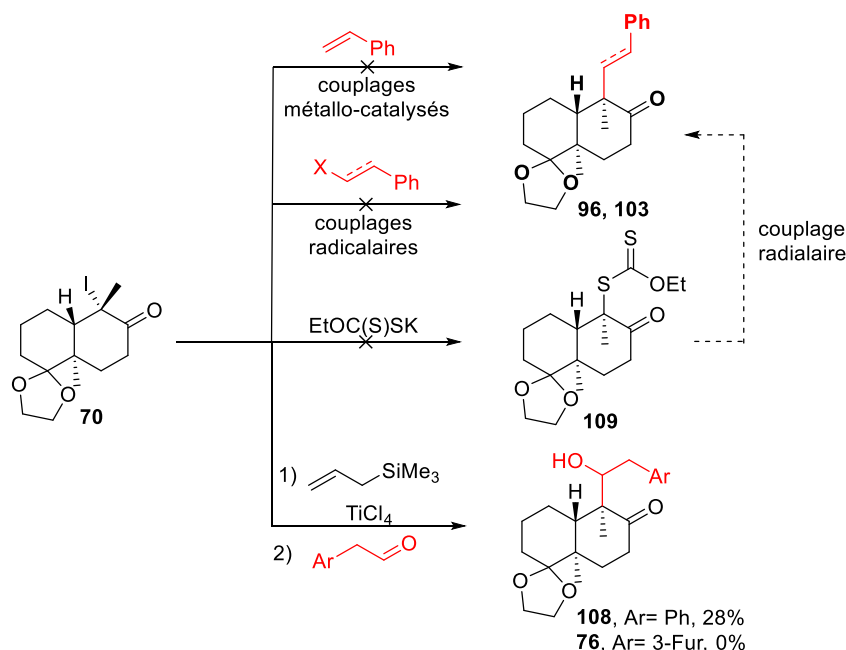


Schéma 245 : Schéma de conclusion : stratégie « α -iodocétone ».

Les réactions radicalaires en présence du dérivé **70** et d'une oléfine ou d'un alcyne témoin n'ont pas conduit aux résultats désirés. Quelques essais de formation du dérivé **109** permettant d'accéder à la chimie des xanthates n'ont, eux non plus, pas abouti. En revanche, les essais d'aldolisation de type Réformatsky par génération de l'énolate de titane ont permis d'obtenir l'aldol modèle **108** avec 28% de rendement et une complète stéréosélectivité. Une fois adaptée au 3-furacétaldéhyde, la réaction n'a cependant pas permis d'introduire la chaîne désirée (**76**) (Schéma 245).

Une autre stratégie envisagée concernait la formation d'un organocuprate obtenu à partir de la DWM **25**, suivie d'une addition 1,6 sur le buténolide **65**. Ce dernier a été préparé non sans effort avec 38% de rendement et s'avère être un composé instable. Le couplage, réalisé par le biais de l'organocuprate, obtenu par réduction de Birch suivi d'une transméallation, n'a pas conduit au produit désiré. Une autre voie d'accès à l'organocuprate a été envisagée *via* le passage par l' α -thiophénylcétone **71**. Ce composé n'a cependant pu être formé qu'avec 15% de rendement. Aussi, compte-tenu de ce résultat médiocre et de l'instabilité de **65**, aucun essai de couplage n'a été entrepris (Schéma 246).

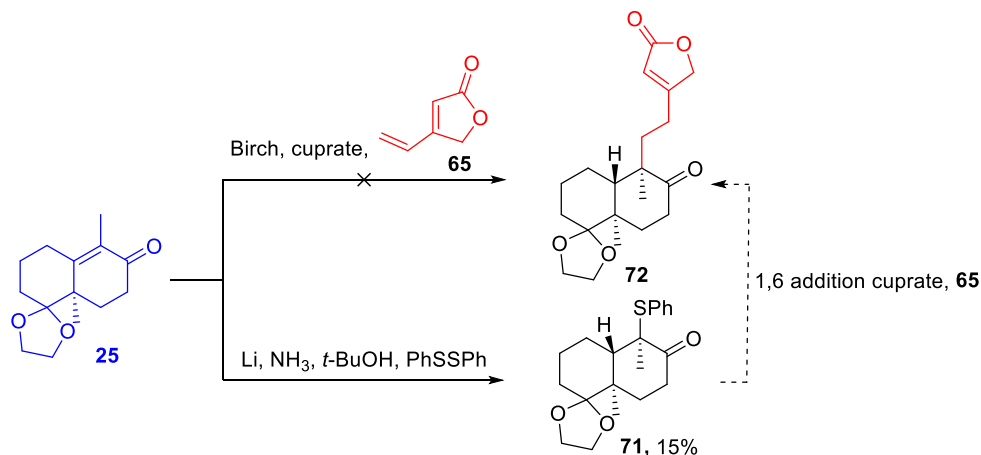


Schéma 246 : Schéma de conclusion : stratégie « α -thiophénylcétone ».

Une stratégie de couplage pallado-catalysée avec un électrophile modèle, le (*E*)-(2-bromovinyl)benzène a été envisagée. L'énolate palladé pourrait être obtenu par transmétallation de l'énolate lithié issu de la DWM **25** par réaction de Birch, ou par addition du méthyl lithium sur l'éther d'énol silylé **60**, lui-même préparé quantitativement par la réduction de Birch à partir de la DWM **25**. Cependant, une fois encore, cela n'a pas permis de former le produit de couplage attendu **103** (Schéma 247).

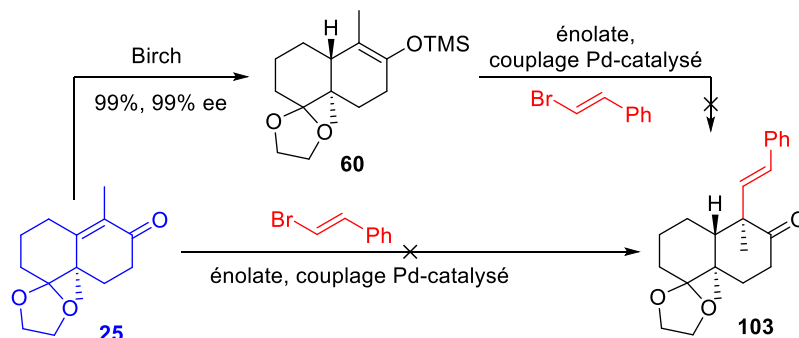


Schéma 247 : Schéma de conclusion : stratégie « transmétallation ».

Finalement, une dernière stratégie a consisté à installer la chaîne éthyl-3-furyle *via* une aldolisation de Mukaiyama entre l'éther d'énol silylé **60** et le 3-furacétaldéhyde **74**. La synthèse de ce dernier a été effectuée efficacement en 2 étapes avec un rendement de 69%. La méthodologie d'aldolisation a tout d'abord été développée avec le phénylacétaldéhyde et l'acétal diméthylé correspondant commerciaux et s'est avérée très efficace puisque l'aldol méthylé **131** a pu être obtenu avec 75% de rendement. L'introduction du motif latéral est complètement diastéréosélective en faveur de la position relative *trans* avec le méthyl angulaire. Néanmoins, l'aldolisation ne fonctionne pas du tout en présence de l'acétal furanique **75** qui se dégrade lors de la réaction. Cette puissante méthodologie a ensuite été étendue à d'autres acétals diméthylés afin d'introduire d'autres chaînes (alkyles, benzyliques différemment substituées, insaturées, etc), et accéder à de nouveaux intermédiaires avec un total contrôle de la stéréosélectivité. La réaction a été étendue à des acétals aromatiques dibenzylés et à des acétals mixtes de type OSiR₃/OMe ou OBn. La chimiosélectivité de la réaction des acétals mixtes semble cependant être substrat dépendante (Schéma 248).

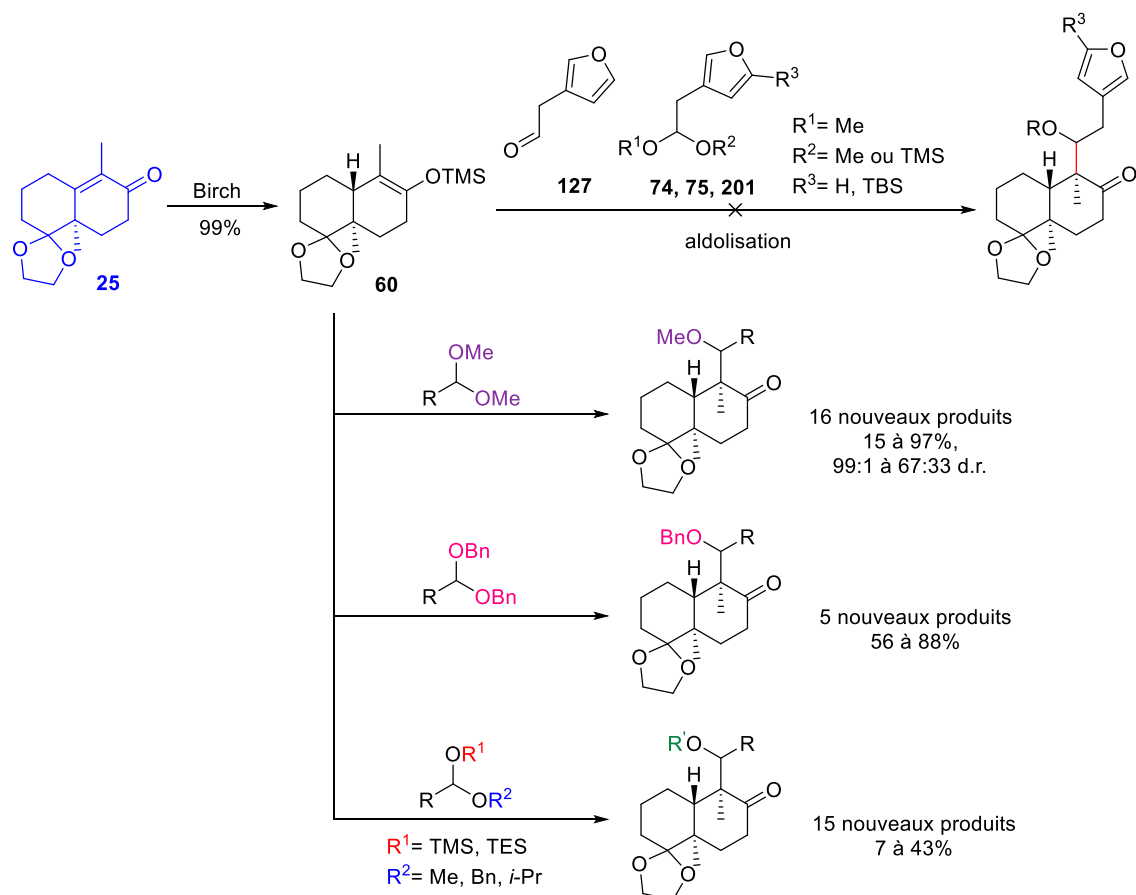


Schéma 248 : Schéma de conclusion : stratégie « aldolisation de Mukaiyama ».

Des essais de fonctionnalisation des aldols **131** (modèle) et **176** ont ensuite été entrepris en vue de la synthèse formelle ou totale de deux sesquiterpénoïdes, le (+)-auréol et la (+)-strongyline A (Schéma 249).

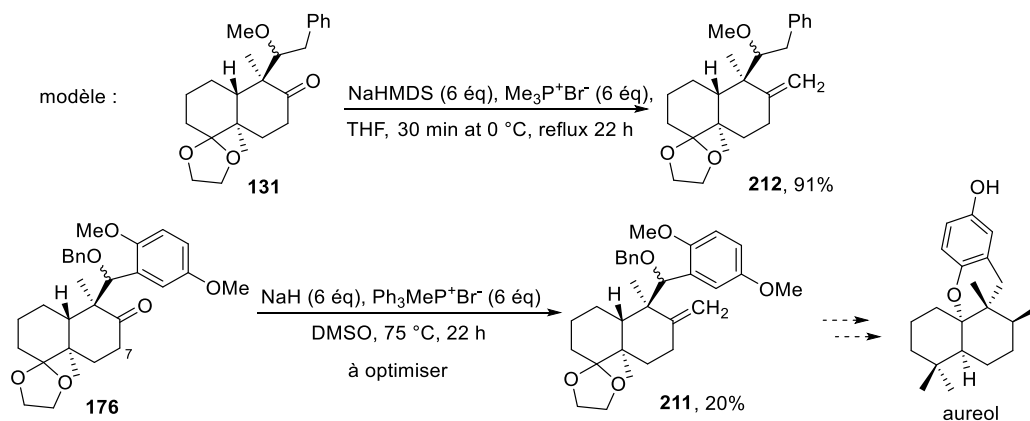


Schéma 249 : Essais d'oléfination de **131** et **176**.

Pour conclure, bien que la chaîne éthyl-3-furyle n'ait malheureusement pas pu être introduite quelle que soit la stratégie envisagée lors de ce travail, nous avons pu mettre au point une méthodologie d'aldolisation de Mukaiyama permettant l'introduction efficace et diastéréosélective de différents motifs en position C(9) de la DWM, et d'accéder à de nouveaux composés (Schéma 251).

Parallèlement à cela, le développement d'une nouvelle méthode de déprotection d'acétals et cétales par transacétalisation a également été mise au point (Schéma 250).²⁹⁶

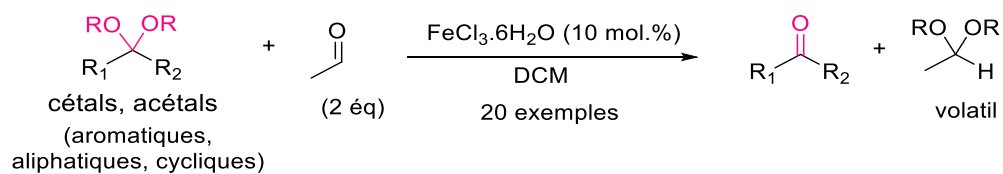


Schéma 250 : Nouvelles conditions de déprotections de cétales et d'acétals par transacétalisation en présence d'acétaldéhyde et de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

²⁹⁶ Schiavo, L.; Jeanmart, L.; Lanners, S.; Choppin, S.; Hanquet, G. *New J. Chem.* **2017**, *41*, 1421–1424.

Perspectives

A la suite de ce travail, plusieurs perspectives restent envisageables. Celles-ci vont être regroupées et détaillées par stratégie.

Stratégie « réduction de Birch alkylante » :

Il serait intéressant de reprendre la réaction de Birch alkylante, qui reste la voie la plus courte envisagée, en modifiant d'autres paramètres tels que le solvant de réaction (éther diéthylique par exemple), et d'y ajouter des additifs tels que de l'HMPA afin de modifier les agrégats réactionnels pouvant influencer l'issue de la réaction. L'alkylation pourrait alors être prédominante vis-à-vis de l'élimination. Les électrophiles envisagés sont la 2-bromoacétophénone **99**, et des dérivés mésylates, tosylates, nosylates tels que **91**, **92** et **94**, mais aussi l'époxyde **74** qui n'a pas encore été testé dans ces conditions réactionnelles (Schéma 252).

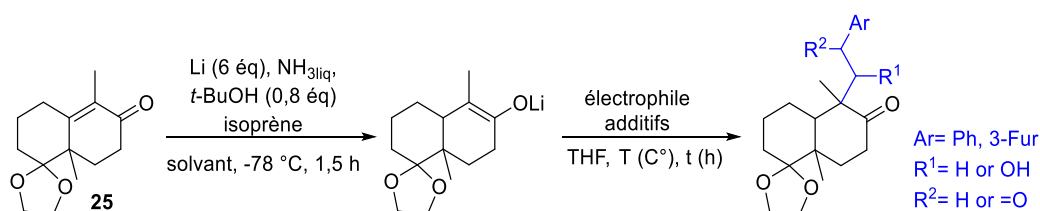


Schéma 252 : Essais d'alkylation réductrice de Birch de **25**.

Il serait également envisageable de générer l'énoxyde lithié à partir de l'éther d'énoxy silylé **60** à l'aide de méthyl lithium en présence de différents solvants réactionnels, comme le toluène, par exemple qui est proscrit en réduction de Birch. Cela permettrait d'obtenir de nouveaux agrégats et de peut-être modifier la réactivité de l'énoxyde métallique.

Des investigations plus poussées concernant la formation de l' α -iodocétone **70** et le mécanisme d'iodation sont à réaliser. Un piège à radicaux pourrait être utilisé lors de la réaction afin d'obtenir une information sur la possibilité d'un mécanisme radicalaire (Schéma 253).

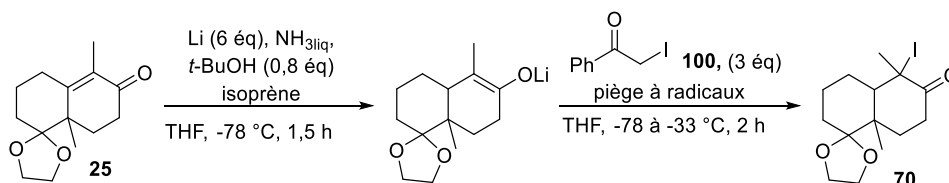


Schéma 253 : Essai d'iodation de **25** par la 2-iodoacétophénone en présence d'un piège à radicaux.

Il serait également important de réaliser la réaction de Birch en remplaçant la 2-iodoacétophénone **100** par l'iodure de phényléthyne, connu pour être un bon agent d'iodation (source d'I⁺) (Schéma 254). Ces essais apporteraient des éléments pour la rationalisation du mécanisme d'iodation.

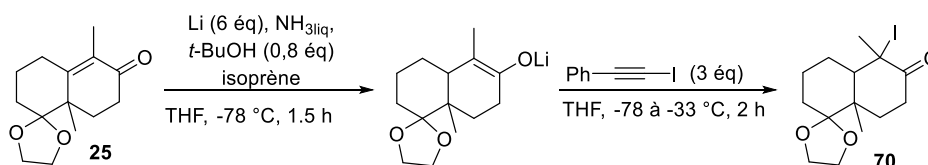


Schéma 254 : Essai d'iodation de **25** par l'iodure de phényléthyne.

De plus, la 2-iodoacétophénone **100** devrait être testée, à la place de l'iodure de phényléthynyle, comme nouvel agent d'iodation potentiel, comme par exemple dans des réactions d'iodation d'arynes. (Schéma 255).²⁹⁷

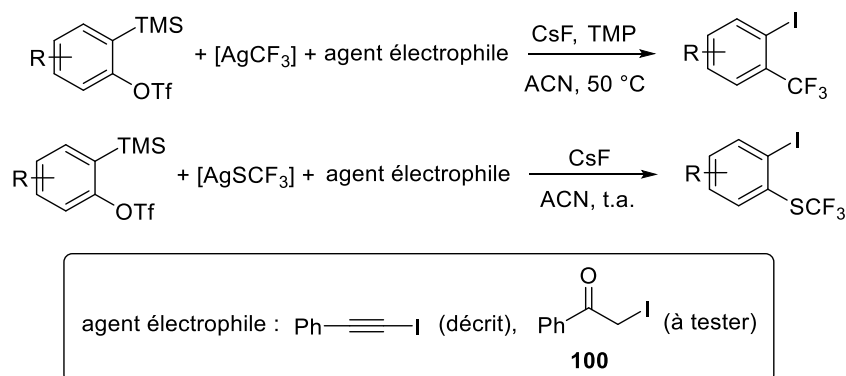


Schéma 255 : Essais d'iodation d'arynes selon Hu et al à tester en présence de **100**.

Stratégie « α -iodocétone » :

Plusieurs couplages organométalliques ont été testés avec l' α -iodocétone **70** mais une étude de méthodologie approfondie est envisageable.

Cependant, nous nous tournerions d'abord préférentiellement vers une étude plus complète de réactions d'aldolisation de type Réformatsky par génération de l'énolate de bore ou de titane à partir de l' α -iodocétone **70**. En effet, nous avons obtenu un résultat encourageant de 28% de couplage avec le phénylacétaldéhyde.

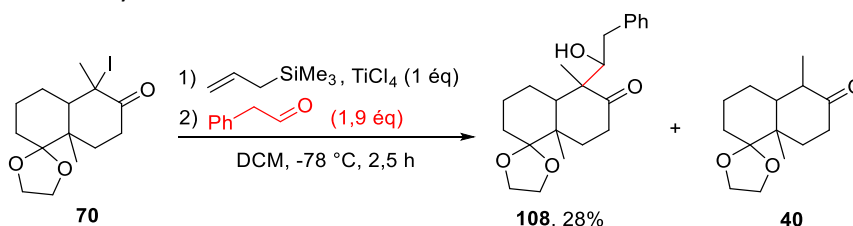


Schéma 256 : Aldolisation de type Réformatsky à partir de **70**.

Nous sommes également intéressés par la synthèse du dérivé xanthate **109** qui n'avait pas encore pu être obtenu. Des efforts supplémentaires dans ce sens seraient bienvenus afin d'accéder aux stratégies de couplages de xanthates en alpha de cétone (Schéma 257).

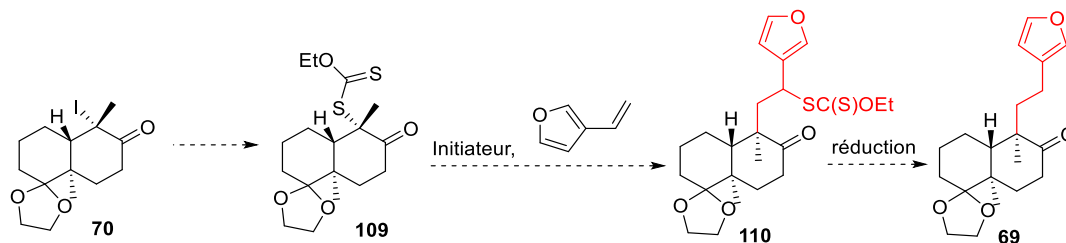


Schéma 257 : Synthèse et couplage du xanthate **109** à développer.

Enfin, nous envisageons également de tester le dérivé iodé **70** dans des réactions de photochimie.

²⁹⁷ (a) Zeng, Y.; Zhang, L.; Zhao, Y.; Ni, C.; Zhao, J.; Hu, J. *J. Am. Soc. Chem.* **2013**, *135*, 2955–2958.
(b) Zeng, Y.; Hu, J. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 856–859.

Stratégie « α -thiophénylcétone » :

Cette stratégie n'a pas pu aboutir compte-tenu de la dégradation du buténolide **65**, mais il serait tout de même intéressant de la tester de nouveau en préparant fraîchement le buténolide **65**. Le couplage pourrait être effectué à partir de l'énolate lithié issu de la réduction de Birch de la DWM **65** ou à partir de l'énolate lithié généré par addition du MeLi sur l'éther d'énol silylé **60** (Schéma 258).

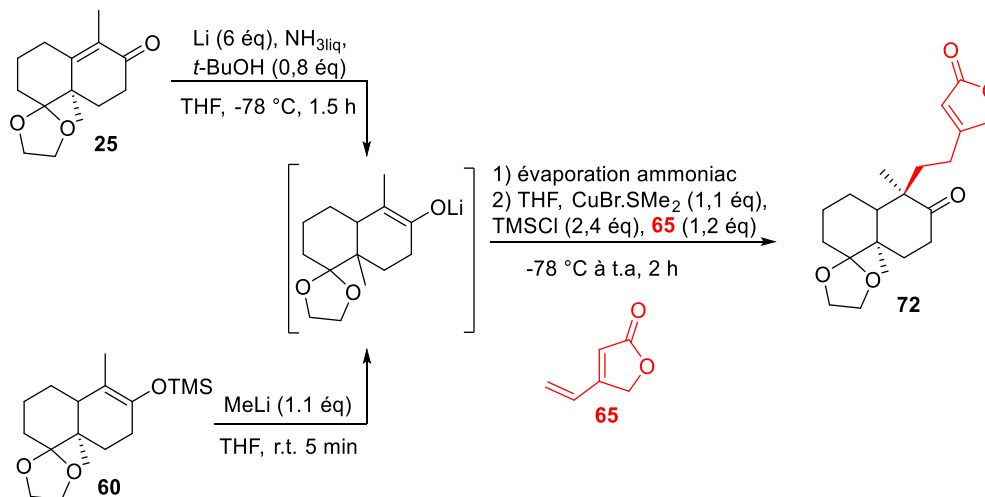


Schéma 258 : Essais de couplage à effectuer avec le buténolide **65**.

Stratégie « énolate de palladium » :

La stratégie « énolate de palladium » consistant à générer l'énolate lithié issu de l'éther d'énol silylé **60** par ajout de MeLi mérite d'être davantage étudiée suite aux travaux encourageants reportés dans la littérature. Les conditions réactionnelles telles que le choix du catalyseur ou les températures et l'ordre d'addition des réactifs devront être spécialement étudiées *via* une étude de méthodologie (Schéma 259).

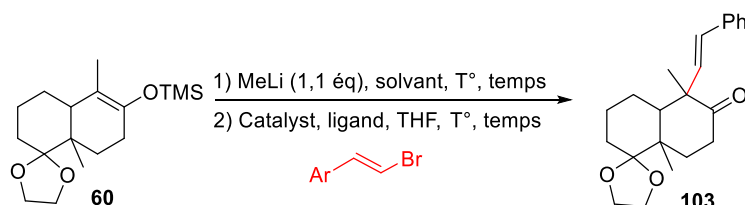
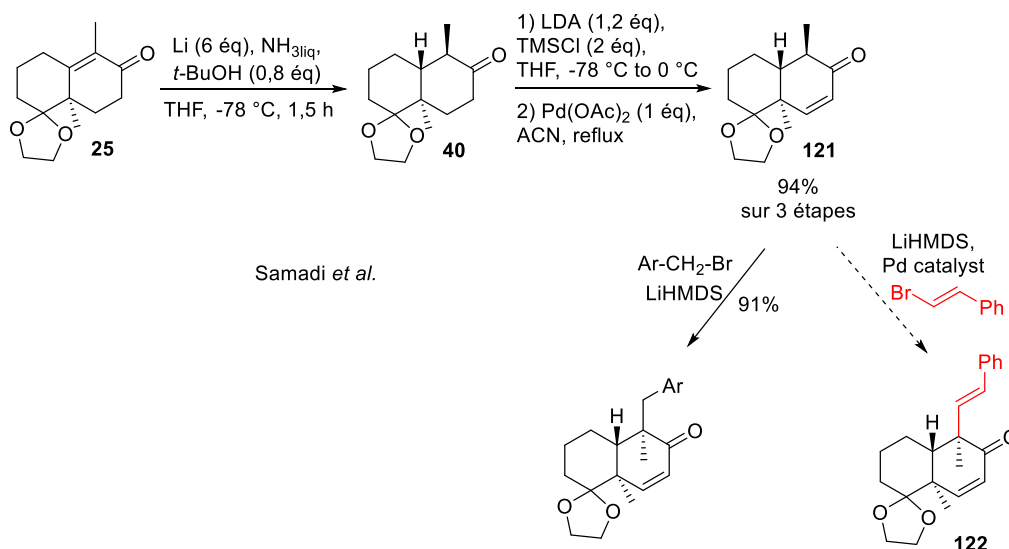


Schéma 259 : Méthodologie de couplage de l'énolate de palladium issu de **60** à développer.

La stratégie pourra également être modifiée et s'appuyer sur l'intermédiaire réactionnel **121** décrit par Samadi *et al.*²⁹⁸ afin d'obtenir un substrat plus semblable à ceux décrits dans la littérature pour ce type de couplage. En effet, même si cela rajoute 3 étapes, la synthèse de **121** à partir de **25** est très efficace (94% de rendement) (Schéma 260).

²⁹⁸ Poigny, S.; Guyot, M.; Samadi, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5890–5894

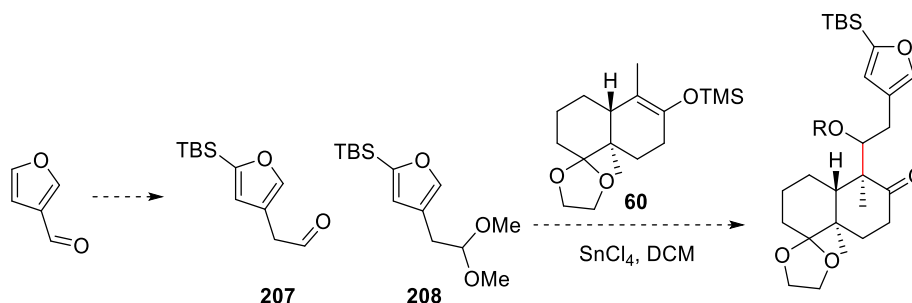


Sch\u00e9ma 260 : Strat\u00e9gie de couplage de l'\u00e9nolate de palladium issu de l'interm\u00e9diaire **121**.

Cela permettrait d'effectuer la d\u00e9protonation r\u00e9giocontr\u00f4l\u00e9e en *alpha* de la c\u00e9tone dans les m\u00eames conditions que celles d\u00e9crites dans la litt\u00e9rature (LiHMDS).

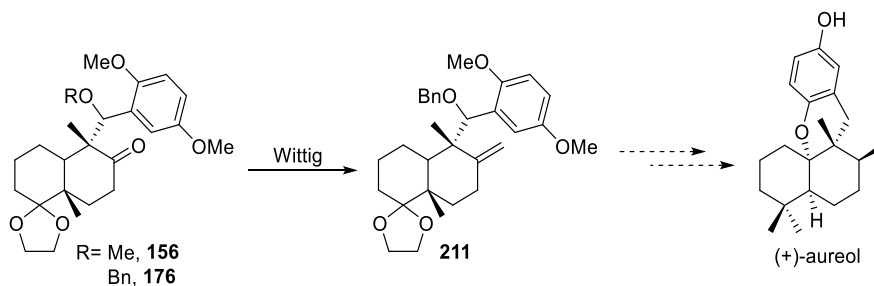
Strat\u00e9gie « aldolisation de Mukaiyama » :

La synth\u00e8se de nouveaux \u00e9lectrophiles de type 3-furylac\u00e9taldehydes fonctionnalis\u00e9s en position 2 du cycle furanique devraient \u00eatre synth\u00e9tis\u00e9s afin d'introduire la cha\u00eene \u00e9thyl-3-furyle. Par exemple, les efforts entrepris pour la synth\u00e8se de l'ald\u00e9hyde et de l'ac\u00e9tal suivants devraient \u00eatre poursuivis (Sch\u00e9ma 261).



Sch\u00e9ma 261 : Synth\u00e8se de **207** et **208**, pour l'introduction de la cha\u00eene \u00e9thyl-3-furyle via une aldolisation de Mukaiyama.

Les aldols **156** et **176**, d\u00e9j\u00e0 obtenus, nous permettent d'envisager une synth\u00e8se totale du (+)-aur\u00e9ol. En effet, la r\u00e9action de Wittig demande \u00e0 \u00eatre optimis\u00e9e, puis la fonctionnalisation ult\u00e9rieure du cycle d\u00e9caline pourrait \u00e9galement \u00eatre entreprise afin d'obtenir le (+)-aur\u00e9ol (Sch\u00e9ma 262).



Sch\u00e9ma 262 : Synth\u00e8se du (+)-aur\u00e9ol envisag\u00e9e.

La formation de l'aldol **155** montre que l'aldolisation de Mukaiyama fonctionne avec des acétals riches en électrons et pourrait également permettre d'accéder à la (+)-strongyline A (Schéma 263).

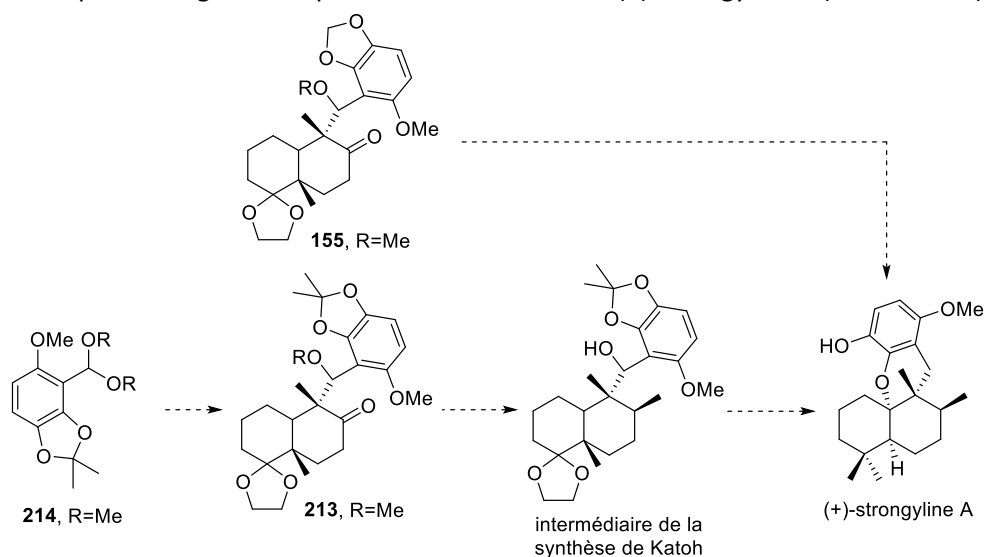


Schéma 263 : Synthèse formelle ou totale envisagée via la stratégie d'aldolisation de Mukaiyama.

De plus, l'acétal **214** pourrait permettre d'accéder à l'aldol **213**, puis à l'intermédiaire connu de la synthèse de la (+)-strongyline A par le groupe de Katoh.²⁹⁹ Il serait également élégant de synthétiser l'acétal correspondant dibenzylé (R)=Bn) qui pourrait permettre de former l'aldol benzylé, plus facile à cliver chimiosélectivement afin d'obtenir l'intermédiaire de Katoh.

Nous envisageons également d'effectuer un aldolisation intramoléculaire afin d'éviter la dégradation de la chaîne furanique et d'accéder à un squelette fonctionnalisé en position 1^{300, 301} pouvant mener à la synthèse de la salvinorine A (Schéma 264).

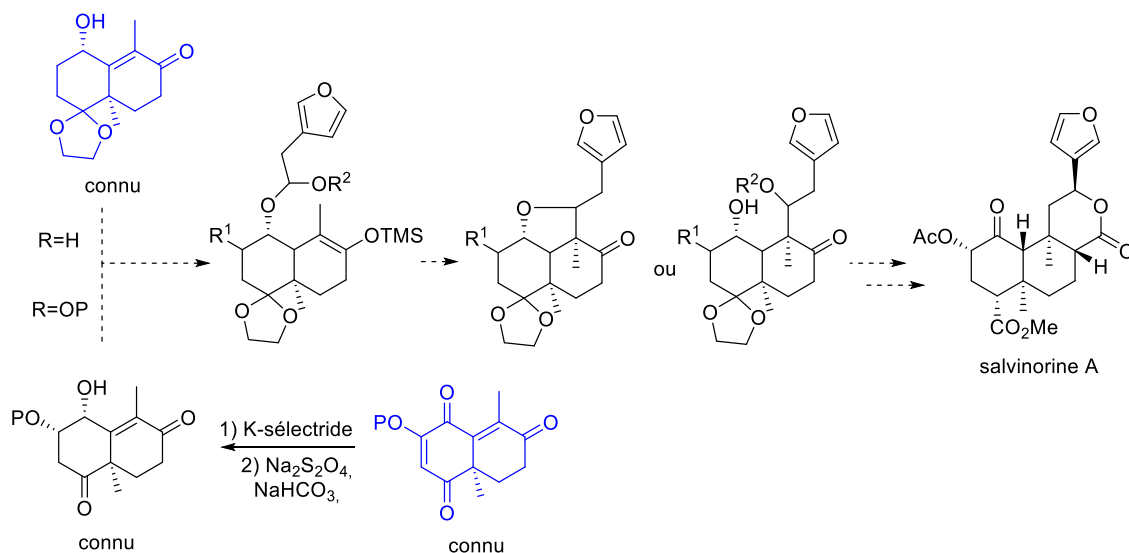


Schéma 264 : Stratégie d'aldolisation de Mukaiyama intramoléculaire.

²⁹⁹ Kamishima, T.; Kikuchi, T.; Katoh, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 4558–4563.

³⁰⁰ Shimizu, T.; Hiranuma, S.; Yoshioka, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 1963–1965.

³⁰¹ Lanfranchi, D. A.; Hanquet, G. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4854–4861.

Nouvelle stratégie :

Une discussion avec le Pr. Jérôme Lacour nous a permis d'envisager une nouvelle stratégie d'introduction de la chaîne éthyl-3-furyle *via* un couplage de l'éther d'énol silylé **60** avec un intermédiaire de type Pummerer. La littérature³⁰² et le premier essai effectué au laboratoire sont très encourageants puisque le produit de couplage **219** est obtenu avec 28% de rendement ainsi que 29% du produit de couplage déprotégé **220** (Schéma 265).

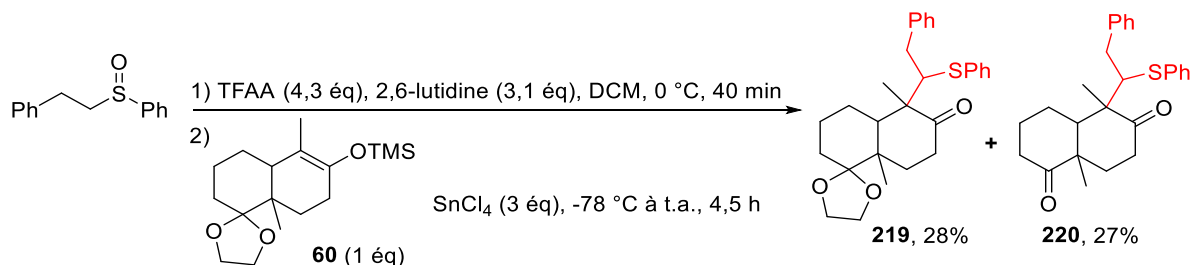


Schéma 265 : Stratégie « Pummerer ».

En effet, cette stratégie permettrait d'introduire la chaîne éthyl-3-furyle en 2 étapes à partir de la DWM **25**. Le groupement thio-éther pourrait, quant à lui, être facilement réduit ou éliminé chimiosélectivement.

³⁰² (a) Mori, I.; Bartlett, P. A.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5966-5977.

(b) Huang, X.; Patil, M.; Farès, C.; Thiel, W.; Maulide, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 7312–7323.

Contributions scientifiques

Publications :

“Access to Wieland-Miescher derived synthons by stereoselective construction of quaternary center using the Mukaiyama aldol reaction.”

Schiavo, L.; Lebedel, L.; Choppin, S.; Hanquet, G., *Manuscrit en préparation*

“FeCl₃.6H₂O/acetaldehyde, a versatile system for the deprotection of ketal and acetal via a *trans*acetalization process”

Schiavo, L.; Jeanmart, L.; Lanners, S.; Choppin, S.; Hanquet, G. *New J. Chem.* **2017**, *41*, 1421–1424.

“Synthesis, biological evaluation and molecular modeling studies on novel quinonoid inhibitors of CDC25 phosphatases”

Evain-Bana, E.; Schiavo, L.; Bour, C.; Lanfranchi, D. A.; Berardozi, S.; Ghirga, F.; Bagrel, D.; Botta, B.; Hanquet, G.; Mori, M. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2017**, *32*, 113–118.

“Mild deprotection of PMB ethers using *tert*-butyl bromide”

Tetrahedron Lett. **2015**, *56*, 6823-6826.

Cité dans *ChemInform*, **2016**, *47*, doi: 10.1002/chin.201613058.

Rival, N.; Albornoz Grados, A.; Schiavo, L.; Colobert, F.; Hanquet, G.

Communications orales :

“Access to Wieland-Miescher derived synthons by stereoselective construction of quaternary center using Mukaiyama aldolisation”

Congrès Société Chimique de France (SCF) Grand Est 8, Mai **2017**, Mulhouse (France).

Schiavo, L.; Lebedel, L.; Choppin, S.; Hanquet, G.

Finale régionale de « Ma thèse en 180 secondes », Avril **2017**, Strasbourg (France)

“Direct introduction of aryl ethyl chain on Wieland-Miescher diketone derivative towards the total synthesis of natural diterpenes”

Journées des doctorants de l'école doctorale ED222, Novembre **2016**, Strasbourg (France).

Schiavo, L.; Lebedel, L.; Jeanmart, L.; Choppin, S.; Hanquet, G.

Posters :

“Direct introduction of aryl ethyl chain on Wieland-Miescher diketone derivative towards the total synthesis of natural diterpenes”

Journées de Chimie Organique (JCO 2016), Septembre **2016**, Palaiseau (France).

Schiavo, L.; Lebedel, L.; Jeanmart, L.; Choppin, S.; Hanquet, G.

“Direct introduction of aryl ethyl chain on Wieland-Miescher diketone derivative towards the total synthesis of natural diterpenes”

15th Belgian Organic Synthesis Symposium (BOSS XV), Juillet **2016**, Anvers (Belgique).

Schiavo, L.; Lebedel, L.; Jeanmart, L.; Choppin, S.; Hanquet, G.

“Direct lateral chain introduction of hardwickiic acid and divinorin C by Wieland-Miescher diketone alkylation”

5^{ème} Symposium Francophone de Synthèse Totale (SFST 5), Juin **2015**, Strasbourg (France).

Schiavo, L.; Jeanmart, L.; Choppin, S.; Hanquet, G.

Partie expérimentale

Materials and methods:

Reactions were conducted under air atmosphere unless otherwise noted. Appropriate flamed glassware was used for reactions conducted under argon atmosphere. Liquids and solutions were transferred with syringes. All commercially available reagents were used without further purification unless otherwise noted. Air- and moisture- sensitive materials were stored protected and handled under an atmosphere of argon with appropriate glassware. Dry dichloromethane, toluene, diethyl ether, DMSO were purchased in sealed bottles under argon. Dry THF was freshly prepared by distillation from sodium and benzophenone. Desiccant (4 Å molecular sieves were previously activated in an oven. Technical grade solvents for extraction and chromatography (cyclohexane, dichloromethane, *n*-pentane, ethyl acetate, diethyl ether) were used without purification. All reagents were purchased from standard suppliers (Sigma-Aldrich, Alfa-Aesar, Acros, Fluorochem) and used as such unless otherwise noted. SnCl₄ and dry pyridine were purchased from Sigma-aldrich in a sealed bottle (Sure/Seal packaging). *t*-BuOH was distilled before to use and kept under argon in fridge. TMSCl was distilled over CaH₂ and kept in a schlenk under argon over molecular sieves. Et₃N was distilled over KOH and stored over KOH under argon in fridge. Gaseous ammonia was liquefied and dried over sodium before to use.

Reactions were monitored either by thin-layer chromatography, NMR or GC-MS analysis. Analytical thin-layer chromatography (TLC) were carried out on 0.25 mm Merck silica gel (60-F254) with UV and KMnO₄ solution revealing.

Column chromatography were performed manually on silica gel 60 (40-63 μm, 230-400 mesh, ASTM) by Merck using the indicated solvents. Usually the silica gel was prepared with the less polar solvent and the gradient was performed from 95/5, V/V to 7/3 or 5/5, V/V. The column was always flushed with the more polar solvent.

NMR analysis were recorded in CDCl₃ unless otherwise noted. ¹H, ¹³C were either recorded on *Bruker* AV 400 (¹H: 400 MHz, ¹³C: 100 MHz), *Bruker* AV 300 (¹H: 300 MHz, ¹³C: 75 MHz) or *Bruker* AV 500 (¹H: 500 MHz, ¹³C: 125 MHz). ¹⁹F were recorded on *Bruker* AV 400 (¹⁹F: 376 MHz). Chemical shifts are reported in parts per million (ppm) and are referenced to the residual solvent resonance as the internal standard (chloroform: δ [¹H] = 7.267 and accordingly δ [¹³C] = 77.16 ppm). Data are reported as follows: chemical shift (multiplicity, integration, attribution and coupling constant (in Hz)). The spectra were processed with the NMR Notebook program (Version 2.70, NMRtech).

Melting points (Mp) were determined for crystalline or solid diastereopure compounds with a Büchi Melting Point Apparatus M-560 and are not corrected.

Optical rotations were measured with an Anton Paar Polarimeter MCP 200 (L=1 dm).

Chiral HPLC measurements were performed on a Shimadzu system with a quaternary low-pressure LC-20AD pump, an automatic SIL-20A HT injector, a CTO-10 AS oven and a SPD-M20 A diode array detector (DAD). Hexane and *i*-propanol were used as eluents. The injection volume was 1 μL, the temperature of the oven set to 35°C, the flow was 0.5 mL/min and the concentration of the sample around 1 g/L in hexane/*i*-PrOH (80/20).

Infrared spectra were recorded on Perkin Elmer Spectrum UATR two equipped with a diamond detection and an ATR unit.

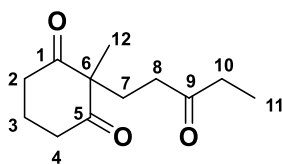
High resolution mass spectrometry (HRMS, measurement accuracy ≤ 15 ppm) analysis and elemental analysis were performed by the analytical facility at the University of Strasbourg.

Crystal X-ray diffraction analyses were carried out by the Radiocrystallography Service of the University of Strasbourg.

The name of the compound were generated using the Chemdraw software. Numerotation is not always corresponding to the one display on the molecule schemes.

Chapter 1: Towards the diastereoselective ethyl-3-furyl chain introduction *via* a reductive Birch alkylation strategy.

2-methyl-2-(3-oxopentyl)cyclohexane-1,3-dione **83**:

**83**C₁₀H₁₈O₃

M = 210.27 g/mol

Ref: Ling, T.; Xu, J.; Smith, R.; Ali, A.; Cantrell, C. L.; Theodorakis, E. A. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 3023–3029, and Burns, D. J.; Mommer, S.; O'Brien, P.; Taylor, R. J. K.; Whitwood, A. C.; Hachisu, S. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 394–397.

To a white suspension of 2-methyl-1,3-cyclohexanedione (1 eq., 6.00 g, 47.6 mmol) in EtOAc (330 mL) were added Et₃N (1.3 eq., 8.6 mL, 61.9 mmol) and 1-penten-3-one (1.1 eq., 5.2 mL, 52.5 mmol). The reaction mixture was heated at 70 °C for 10 h. Reaction mixture became homogeneous and yellow.

It was cooled down to r.t. for 5 h 30 without stirring (automatic switch-off system during the night). EtOAc was evaporated to dryness to give a heterogeneous orange oil with white solid particles.

Aspect: orange heterogeneous oil

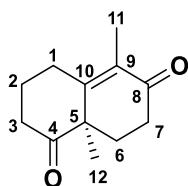
Yield: 99%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 2.77-2.58 (m, 2x2H, C²H₂, C⁴H₂), 2.41-2.30 (q, 2H, ³J = 7.6 Hz, C¹⁰H₂), 2.31 (t, 2H, ³J = 7.2 Hz, C⁸H₂), 2.08-1.83 (m, 4H, C⁷H₂, C³H₂), 1.23 (s, 3H, C¹²H₃), 1.01 (t, 3H, ³J = 7.6 Hz, C¹¹H₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 210.4 (C⁹), 210.2, 210.2 (C⁵, C⁴), 64.6 (C⁶), 37.9, 37.9 (C²H₂, C⁴H₂), 37.1 (C⁸H₂), 36.1 (C¹⁰H₂), 30.0 (C⁷H₂), 20.0 (C¹²H₃), 17.8 (C³H₂), 7.9 (C¹¹H₃).

IR (cm⁻¹): 2974, 2905, 1713, 1691, 1459, 1419, 1374, 1112, 1025, 557.

(*R*)-5,8a-dimethyl-3,4,8,8a-tetrahydronaphthalene-1,6(2H,7H)-dione **6**:

**6**C₁₂H₁₆O₂

M = 192.26 g/mol

Ref: D.A. Lanfranchi, N. Baldovini, G. Hanquet, *Synthesis*, **2008**, *23*, 3775 – 3778.

To triketone **83** (1 eq., 10.0 g, 47.6 mmol) dissolved in AcOH (94 mL) was added *D*-phenylalanine (1 eq., 7.9 g, 47.8 mmol) in portions. The mixture was heated to reflux for 2 h.

The reaction flask was cooled to r.t. and AcOH was removed under reduced pressure. The resulting gummy material was suspended in DCM, whereupon the amino acid precipitated and was removed by filtration over celite. The organic filtrate was washed successively with dilute aq. NaHCO₃ and brine, dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated to dryness giving a brown thick oil.

Simple filtration over silica pad and evaporation gave an orange oil.

The enantiomeric purification was performed as follows: the crude material was dissolved in Et₂O (18 mL). The ethereal solution was cooled 10 min in the freezer and then seeded with few enantiomerically pure (ee >99%) crystals of **6**. The solution was left overnight at -20 °C in the freezer. The resulting colourless crystals were filtered and rinsed with a cold (about 0 °C) mixture (1:1) of Et₂O-pentane (2 × 2 mL) and dried under vacuum. The filtrate was evaporated, weighed and this seeding was repeated 2 times.

Note: the reaction can be conducted in a racemic way using DL-phenylalanine, without any crystallization.

Aspect: white solid

Yield: 64%, 99% ee after recrystallization

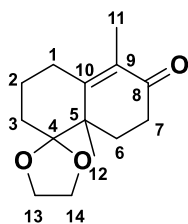
Specific rotation: $[\alpha]_D^{20} = -153$ (CH₂Cl₂, c = 1.0)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 2.91-2.84 (dt, 1H, C¹H₂, J = 4.8, J = 16 Hz), 2.72-2.64 (m, 1H, C⁷H₂), 2.55-2.40 (m, 4H, C¹H₂, C³H₂, C⁷H₂), 2.19-2.04 (m, 3H, C⁶H₂, C²H₂), 1.81 (s, 3H, C¹²H₃), 1.80-1.71 (m, 1H, C⁶H₂), 1.42 (s, 3H, C¹¹H₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 212.3 (C⁸=O), 197.8 (C⁴=O), 158.3 (C¹⁰), 131.0 (C⁹), 50.9 (C⁵), 37.5 (C⁷H₂), 33.5 (C³H₂), 29.9 (C²H₂), 27.5 (C¹H₂), 23.6 (C¹¹H₃), 21.7 (C⁶H₂), 11.5 (C¹²H₃).

IR (cm⁻¹): 2960, 2893, 1696, 1661, 1608, 1355, 1328, 1308, 1004, 574.

5,8a-dimethyl-3,4,8,8a-tetrahydro-2H-spiro[naphthalene-1,2'-[1,3]dioxolan]-6(7H)-one 25:



25

C₁₄H₂₀O₃

M = 236.31 g/mol

To a solution of diketone **6** (1 eq., 7.37 g, 38.3 mmol) in anhydrous toluene (85 mL), anhydrous ethylene glycol (3.98 eq., 8.5 mL, 152 mmol) and camphorsulfonic acid (0.102 eq., 0.906 g, 3.9 mmol) were added under inert conditions. Triethyl orthoformate (1 eq., 6.4 mL, 38.4 mmol) was added then dropwise. Reaction mixture was stirred at r.t. for 7 h.

Sat. NaHCO₃ is added. Aqueous layer was extracted 3 times with AcOEt. The organic layers were combined and washed with distilled water, brine, and dried over Na₂SO₄, filtered and and evaporated to dryness to afford a dark brown oil (9.155 g).

The dark crude oil was filtered on silica (elution 8/2 to pure EA) to give a white solid.

Aspect: beige to white solid.

Yield: 99%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 4.00-3.90 (m, 4H, C¹³H₂, C¹⁴H₂), 2.77-2.68 (m, 1H, C¹H₂), 2.51-2.35 (m, 2H, C⁷H₂), 2.27-2.09 (m, 2H, C¹H₂, C⁶H₂), 1.93-1.60 (m, 5H, C⁶H₂, C²H₂, C³H₂), 1.78 (s, 3H, C¹¹H₃), 1.33 (s, 3H, C¹²H₃).

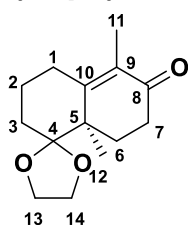
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 198.8 (C⁸=O), 160.2 (C¹⁰), 130.3 (C⁹), 112.9 (C⁴), 65.5, 65.2 (C¹³H₂, C¹⁴H₂), 45.4 (C⁵), 33.8 (C⁷H₂), 29.8 (C³H₂), 26.6, 26.6 (C¹H₂, C⁶H₂), 21.5 (C²H₂), 21.0 (C¹²H₃), 11.6 (C¹¹H₃).

Mp: 58-60 °C.

IR (cm⁻¹): 2948, 2878, 1660, 1608, 1020.

Chiral HPLC: Column IC, solvent (hex/*i*-PrOH, 80/20), 0.5 mL/min, injection (1 μL), method (Hex_IPA_8020_0-5ml.lcm), retention time (peak 1: 21.3 min, peak 2: 24.8 min).

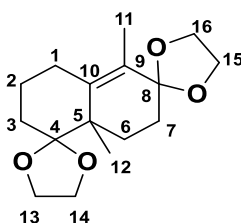
(R)-5,8a-dimethyl-3,4,8,8a-tetrahydro-2H-spiro[naphthalene-1,2'-[1,3]dioxolan]-6(7H)-one 6:



Specific rotation: $[\alpha]_D^{20} = -106$ (MeOH, c = 0.5)

Chiral HPLC: Column IC, solvent (hex/*i*-PrOH, 80/20), 0.5 mL/min, injection (1 μL), method (Hex_IPA_8020_0-5ml.lcm), retention time (peak 1: 21.3 min).

(R)-5',8a'-dimethyl-3',4',8',8a'-tetrahydro-2'H,7'H-dispiro[[1,3]dioxolane-2,1'-naphthalene-6',2''-[1,3]dioxolane] 87:



87

C₁₆H₂₄O₄

M = 280.36 g/mol

Aspect: beige to white solid.

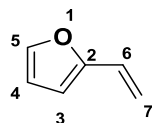
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 4.11-3.79 (m, 8H, C¹³H₂, C¹⁴H₂, C¹⁵H₂, C¹⁶H₂), 2.50-2.43 (m, 1H, C¹H₂), 2.02 (td, 1H, C⁶H₂, J = 13.6, J = 3.2 Hz), 1.86 (td, 1H, C¹H₂, J = 14.0, J = 4.0 Hz), 1.85-1.76 (m, 2H, C³H₂, C⁷H₂), 1.68-1.53 (m, 3H, C²H₂, C³H₂, C⁷H₂), 1.39-1.33 (m, 1H, C⁶H₂), 1.63 (s, 3H, C¹¹H₃), 1.21 (s, 3H, C¹²H₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 141.8 (C¹⁰), 127.4 (C⁹), 113.1 (C⁴), 108.1 (C⁸), 65.5, 65.4, 65.1, 64.8 (C¹³H₂, C¹⁴H₂, C¹⁵H₂, C¹⁶H₂), 44.5 (C⁵), 30.3, 29.7 (C³H₂, C⁷H₂), 26.0 (C⁶H₂), 25.1 (C¹H₂), 22.2 (C²H₂), 21.5 (C¹²H₃), 12.2 (C¹¹H₃).

Mp: 86-89 °C.

IR (cm⁻¹): 2963, 2866, 1156, 1063.

2-vinylfuran 88:



88

C₆H₆O

M = 94.11 g/mol

Adapted from: Hersel, U.; Steck, M.; Seifert, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1609–1615.

Mg (763 mg, 31.4 mmol, 1 eq.) was suspended in dry Et₂O (20 mL) and activated by heat (or by ultrasound or by molecular iodine or by 1,2-dibromoethane). After the addition of chloromethyltrimethylsilane (5 mL, 35.8 mmol, 1.1 eq) the mixture was stirred for 1.5 to 2 h under reflux. 2-furfural (2.6 mL, 31.4 mmol, 1 eq.) dissolved in dry Et₂O (24 mL) was added dropwise to the dark blurred solution (removing of oil bath, heating observed). Stirring was continued for 30 min to 1 h at room temperature. Precipitation of white solid is observed in the grey solution.

A sat. NH₄Cl solution (10 mL) was then added, and the reaction liquid phase was then poured into a cooled (0 °C) heterogeneous mixture of *p*-TsOH (16 g), 1.5 mL of sulfuric acid and 30 mL of Et₂O and stirred for 10 min at room temperature, dark emulsion observed. Pentane (100 mL) and 20 g Na₂SO₄ were then added, and stirring was continued until the solution became clear (aggregation of the dark emulsion). The mixture was then filtered through a multilayer pad of K₂CO₃, Na₂SO₄ and silica gel (1 cm each layer, pentane) and concentrated under 600 mbar at 40 °C to obtain a yellow solution.

This compound has to be kept in solution in fridge to avoid polymerization. See also *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11693–11712.

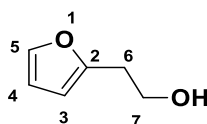
Aspect: yellow oil

Yield: 38%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.36 (d, 1H, C⁵H, *J* = 1.6 Hz), 6.51 (dd, 1H, C⁶H, *J*_{cis} = 11.2, *J*_{trans} = 17.6 Hz), 6.38 (dd, 1H, C⁴H, *J* = 3.2, *J* = 1.6 Hz), 6.26 (d, 1H, C³H, *J* = 3.2 Hz), 5.66 (d, 1H, C⁷H₂, *J*_{trans} = 17.6 Hz), 5.16 (d, 1H, C⁷H₂, *J*_{cis} = 11.2 Hz).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 153.1, 141.8, 124.9, 112.1, 111.1, 107.9.

2-(furan-2-yl)ethan-1-ol 89:



89

C₆H₈O₂

M = 112.13 g/mol

Adapted from: Hersel, U.; Steck, M.; Seifert, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1609–1615 and Sacia, E. R.; Balakrishnan, M.; Bell, A. T. *J. Catalysis*, **2014**, *313*, 70–79.

To a solution of 2-ethenylfuran **88** (1 eq., 9.13 mmol) (in solution in pentane (10 to 15% by weight)), under argon atmosphere, was added 9-BBn (1.1 eq., 0.5 M, 20.1 mL, 10 mmol) solution in THF and stirred at reflux for 1 h (yellow solution). It was cooled to r.t. for 1 h. Then put back to reflux for 1 h and cooled to r.t. Conversion (^1H , ^{11}B NMR) was not complete so, 9-BBn (0.274 eq., 0.5 M, 5 mL, 2.5 mmol) was added. It was heated up to reflux for 30 min and then cooled to 0 °C. EtOH (5.67 mL), NaOH (11.5 eq., 6 M, 17.5 mL, 104 mmol) and H_2O_2 (4 eq., 4.14 g, 36.5 mmol) were added at 0 °C (exothermic) and it was stirred at 50 °C for 50 min.

Sat. NH_4Cl (20 mL) was added and aq. layer was extracted with 3*50 mL of Et_2O . It was then washed with sat. NaCl, dried over Na_2SO_4 , filtered and evaporated to give a yellow oil.

The crude product was purified by silica gel chromatography using a pentane/ Et_2O / Et_3N gradient of solvent.

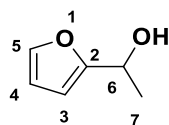
Aspect: pale yellow oil

Yield: 68%

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.35 (bs, 1H, C^5H), 6.38 (dd, 1H, C^4H , $J = 2.4$, $J = 2.0$ Hz), 6.12 (d, 1H, C^3H , $J = 3.2$ Hz), 3.88 (t, 2H, C^7H_2 , $J = 6.2$ Hz), 2.91 (t, 2H, C^6H_2 , $J = 6.4$ Hz), 1.71 (1H, OH).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 153.0 (C^2), 141.7 (C^5H), 110.4 (C^4H), 106.6 (C^3H), 61.2 (C^7H_2), 31.7 (C^6H_2).

1-(furan-2-yl)ethan-1-ol 90:



90

$\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_2$

M = 112.13 g/mol

When BH_3 .THF was used instead of 9-BBN, this side-product was isolated.

To a solution of 2-ethenylfuran **88** (1 eq., 10.1 mmol) (in solution in pentane (10 to 15% by weight)), under argon atmosphere, was added BH_3 (1.1 eq., 1 M, 11.2 mL, 11.2 mmol) solution in THF and stirred at reflux for 1 h (transparent solution). It was cooled to 0 °C and EtOH (6.3 mL), NaOH (1.24 eq., 6 M, 2.1 mL, 12.6 mmol) in water and H_2O_2 (30% in water, 4 eq., 4.6 mL, 40.6 mmol) were added at 0 °C (exothermic). The white blurred reaction mixture was stirred at 50 °C for 3 h and 1 h at r.t.

Sat. NH_4Cl (9 mL) was added and mixture was stirred at r.t. for 1 h. It was then washed with sat. NaCl and the aq. layer was extracted with 3*18 mL of EtOAc, dried over Na_2SO_4 , filtered and evaporated to give a yellow oil.

The crude product was purified by silica gel chromatography using a pentane/ Et_2O / Et_3N gradient of solvent system.

Aspect: pale yellow oil

Yield: 13%

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.38-7.37 (m, 1H, C^5H), 6.33 (dd, 1H, C^4H , $J = 4.4$, $J = 2.6$ Hz), 6.23 (d, 1H, C^3H , $J = 4.4$ Hz), 4.89 (q, 1H, C^6H , $J = 8.4$ Hz), 1.55 (d, 3H, C^7H_3 , $J = 8.8$ Hz).

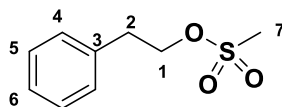
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 157.8 (C^2), 142.0 (C^5H), 110.2 (C^4H), 105.2 (C^3H), 63.7 (C^6H), 21.4 (C^7H_3).

General procedure for preparation of 91 and 92:

Ref: Liu, Y.; Xu, Y.; Jung, S.; Chae, J. *Synlett* **2012**, 23, 2692–2698.

To a solution of phenylethanol (2 mL, 16.7 mmol, 1 eq) in dry pyridine (8.5 mL), was added mesyle chloride or tosyl chloride (1.5 eq) at 0 °C. Ice bath was then removed and it was stirred at r.t. for 1.75 h. The blurred mixture was acidified with 15% aq. HCl to reach pH = 2, then extracted with EtOAc (3*30 mL), washed with water (30 mL), and with sat. NaCl (30 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered and evaporated to obtain an oil which was used without further purification.

phenethyl methanesulfonate 91:



91

$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_3\text{S}$

M = 200.25 g/mol

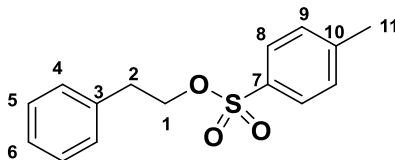
Aspect: orange oil

Yield: 92%

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.36-7.24 (m, 5H, CHAr), 4.43 (t, 2H, C^1H_2 , $J = 6.8$ Hz), 3.07 (t, 2H, C^2H_2 , $J = 6.8$ Hz), 2.85 (s, 3H, C^7H_3).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 136.6, 129.3, 129.0, 127.3, 70.6, 37.5, 35.9.

phenethyl 4-methylbenzenesulfonate 92:



92

$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{S}$

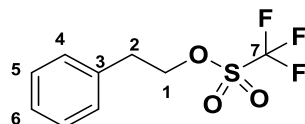
M = 276.35 g/mol

Aspect: uncoloured oil

Yield: 98%

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.71 (A_2X_2 , 4H, C^8H , C^9H , $J_{\text{AX}} = 7.2$ Hz, $\Delta\nu = 232$ Hz), 7.30-7.21 (m, 5H, C^4H , C^5H , C^6H), 4.22 (t, 2H, C^1H_2 , $J = 7.2$ Hz), 2.96 (t, 2H, C^2H_2 , $J = 7.2$ Hz), -2.44 (s, 3H, C^{11}H_3).

^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) = 144.9, 138.1, 136.8, 132.4, 130.2, 128.9, 128.5, 127.6, 26.7, 25.6, 71.1, 64.5, 34.5, 21.2.

phenethyl trifluoromethanesulfonate 93:**93**C₉H₉F₃O₃S

M = 254.22 g/mol

Adapted from: Liu, Y.; Xu, Y.; Jung, S.; Chae, J. *Synlett* **2012**, 23, 2692–2698, and Seki, H.; Pellett, S.; Šilhár, P.; Stowe, G. N.; Blanco, B.; Lardy, M. A.; Johnson, E. A.; Janda, K. D. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, 22, 1208–1217.

To a solution of triflic anhydride (1.44 eq., 2 mL, 12.1 mmol) in dry DCM (25 mL) at 0 °C was added a solution of benzeneethanol (1 eq., 1.02 g, 1 mL, 8.35 mmol) and dry pyridine (1.7 eq, 1.15 mL, 14.2 mmol) in solution of dry DCM (30 mL) dropwise. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 1.25 h, then filtered over celite. Filtrate was washed with water, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum to get a dark red oil.

Degradation observed after one night at room temperature.

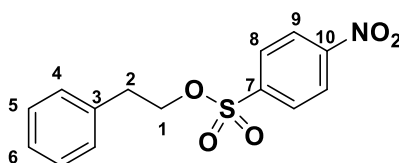
Aspect: dark red oil.

Yield: 93%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.38-7.22 (m, 5H, CHAr), 4.70 (t, 2H, C¹H₂, J = 6.8 Hz), 3.14 (t, 2H, C²H₂, J = 6.8 Hz).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -74.8 (m, 1F, ArF).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 134.9 (C³), 129.1, 129.0 (C⁴H, C⁵H), 127.6 (C⁶H), 118.7 (q, C⁷F₃, J = 321 Hz), 77.2 (C¹H₂), 35.9 (C²H₂).

phenethyl 4-nitrobenzenesulfonate 94:**94**C₁₄H₁₃NO₅S

M = 307.32 g/mol

Adapted from: Cheval, N. P.; Dikova, A.; Blanc, A.; Weibel, J.-M.; Pale, P. *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 8765–8768.

Phenylethanol (1 mL, 8.35 mmol, 1 eq.), was dissolved in dry THF (13 mL) under argon atmosphere and put at 0 °C. Then, distilled Et₃N (1.4 mL, 10.1 mmol, 1.21 eq.) was added dropwise. After 5 min of stirring, a nosyl chloride (2.0288 g, 9.15 mmol, 1.1 eq.) solution in dry THF (10 mL) and the reaction mixture is let stirred at 0 °C for 1 h; it became yellow with a white suspension. The mixture was filtered to get a white solid which was corresponding to Et₃N.HCl salt.

Liquid filtrate was diluted with EtOAc and washed with water (30 mL), brine (30 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated to dryness to get a yellow solid which was triturated in EtOH, filtered and evaporated to get a beige powder.

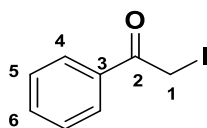
Aspect: beige powder.

Yield: 73%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.08 (A₂X₂, 4H, C⁸H, C⁹H, J_{AX} = 9.2 Hz, Δv = 148 Hz), 7.25-7.22 (m, 3H, C⁵H, C⁶H), 7.12-7.06 (m, 2H, C⁴H), 4.34 (t, 2H, C¹H₂, J = 6.8 Hz), 3.00 (t, 2H, C²H₂, J = 6.8 Hz).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 150.7 (C¹⁰), 141.8 (C⁷), 136.0 (C³), 129.2 (A₂X₂, C⁸H, C⁹H), 129.0, 128.9 (C⁴H, C⁵H), 127.3 (C⁶H), 124.4 (A₂X₂, C⁸H, C⁹H), 72.1 (C¹H₂), 35.5 (C²H₂).

2-iodo-1-phenylethan-1-one 100:



100

C₈H₇IO

M = 246.05 g/mol

Ref: Sayyahi, S.; Saghanezhad, J. *Chinese Chem. Lett.* **2011**, 22, 300–302.

To a mixture of NaI (2 eq., 1.81 g, 12.1 mmol) and TBAB (0.25 eq, 0.488 g, 1.51 mmol) in water (30 mL), 2-bromoacetophenone (1 eq., 1.2 g, 6.05 mmol) was added and stirred for 40 min at r.t. (about 20 °C) : it became yellow. Stirring was then stopped, and organic yellow layer fall to the bottom of the flask. Et₂O was added: organic layer was solubilized and the formation of a white precipitate was observed. Reaction mixture was extracted three times with Et₂O. Organic layers were combined and washed with cold (fridge) water twice, dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated to get an orange oil.

This compound is not stable over time even in fridge.

Aspect: orange oil.

Yield: 99%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.00 (d, 2H, C⁴H, J = 8.0 Hz), 7.61 (t, 1H, C⁶H, J = 7.6 Hz), 7.49 (t, 2H, C⁵H, J = 7.6 Hz), 4.37 (s, 2H, C¹H₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 192.9 (O=C²), 133.9 (CHPh), 133.6 (C³Ph), 129.2 (CHPh), 129.0 (CHPh), 1.80 (CH₂, C¹H₂).

General procedure for reductive Brich alkylation:

The following procedures are concerning the tests of reductive Brich alkylation and the preparation of α-iodoketone **70**.

Reaction were performed under argon atmosphere.

Electrophile addition in THF/NH₃:

Ammonia (about 20 mL) was dried over Na (3 pieces, 10 min) and vaporized to the reaction flask at -78 °C. Li (6.13 eq., 90.3 mg, 13 mmol) kept in oil, was washed in pentane, scratched and cut in small pieces, and all in once added to the ammonia.

It was let solubilized 1 h, then, a solution of 5',8'a-dimethyl-3',4',6',7',8',8'a-hexahydro-2'H-spiro[1,3-dioxolane-2,1'-naphthalene]-6'-one **25** (1 eq., 501 mg, 2.12 mmol) and distilled *tert*-butanol (0.801 eq., 125 mg, 1.7 mmol) in dry THF (7.5 mL) was dropwise added. The blue reaction mixture was then allowed to stir vigorously for 1.5 h at -78 °C.

Then, isoprene (about 1-2 mL) was carefully added (exothermic) to quench the residual free electrons until solution became cloudy white (could be pink). Then, a solution of electrophile (3 eq.) in dry THF (7.5 mL) was rapidly added and it was stirred at -78 °C (or from -78 °C to -33 °C). (It can also be stirred from -78 °C to r.t., in this case, argon balloon was removed in order to open the system to allow the ammonia evaporation).

Et₂O and water were added to the heterogeneous mixture. Aq. layer was extracted with Et₂O (3 times) and organic layers were combined and washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum to obtain an oil.

Crude product was purified by silica gel chromatography using a cyclohexane/ethyl acetate gradient of solvent.

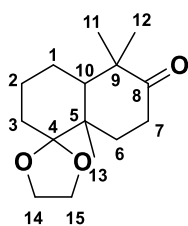
Electrophile addition after NH₃ evaporation:

Ammonia (about 20 mL) was dried over Na (3 pieces, 15 min) then vaporized to the reaction flask at -78 °C. Li (6.7 eq., 99 mg, 14.3 mmol) kept in oil, was washed in pentane, scratched and cut in small pieces, and all in once added to the ammonia. It was let solubilized 1 h, and a solution of 5',8'a-dimethyl-3',4',6',7',8',8'a-hexahydro-2'H-spiro[1,3-dioxolane-2,1'-naphthalene]-6'-one **25** (1 eq., 502 mg, 2.12 mmol) and distilled *tert*-butanol (0.865 eq., 135 mg, 1.83 mmol) in dry THF (7.5 mL) was dropwise added. The blue reaction mixture was then allowed to stir vigorously for 1.5 h at -78 °C. Then, isoprene (about 1-2 mL) was carefully added (exothermic) to quench the residual free electrons until solution became cloudy white (could be pink). Cold bath was removed and NH₃ was evaporated using vacuum (500 to 15mbar) to obtain a thick suspension. Small heating with hair drier was used to help evaporation. Dry THF (5.5 mL) was added and the mixture was cooled to -78 °C. A solution of electrophile (3 eq.) in dry THF (7.5 mL) was rapidly added. Cold-bath was let and temperature was allowed to rise to r.t. for the night.

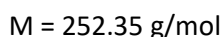
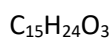
Et₂O and water were added to the heterogeneous mixture. Aq. layer was extracted with Et₂O (3 times) and organic layers were combined and washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum to obtain an oil.

The crude product was purified by silica gel chromatography using a cyclohexane/ethyl acetate gradient of solvent.

5,5,8a-trimethylhexahydro-2H-spiro[naphthalene-1,2'-[1,3]dioxolan]-6(5H)-one **95**:



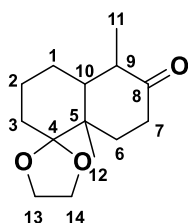
95



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 3.98-3.84 (m, 4H, C^{14}H_2 , C^{15}H_2), 2.62 (td, 1H, C^7H_2 , $J = 14.4$, $J = 6.4$ Hz), 1.95 (td, 1H, C^6H_2 , $J = 13.4$, $J = 5.2$ Hz), 1.88-1.84 (m, 1H, C^{10}H_2), 1.77-1.43 (m, 7H, C^6H_2 , C^1H_2 , C^2H_2 , C^3H_2), 1.25 (s, 3H, C^{13}H_3), 1.08, 1.05 (2s, 6H, C^{11}H_3 , C^{12}H_3).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 216.7 ($\text{C}^8=\text{O}$), 112.9 (C^4), 65.2, 64.8 (C^{14}H_2 , C^{15}H_2), 49.2 (C^{10}H), 47.7 (C^9), 42.7 (C^5), 34.5 (C^7H_2), 30.2, 29.9, 22.9, 21.7 (C^1H_2 , C^2H_2 , C^3H_2 , C^6H_2), 25.5, 21.8 (C^{11}H_3 , C^{12}H_3), 16.1 (C^{13}H_3).

5,8a-dimethylhexahydro-2H-spiro[naphthalene-1,2'-[1,3]dioxolan]-6(5H)-one 40:



40

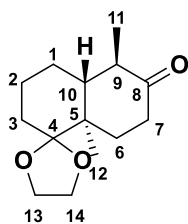
$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_3$

$M = 238.33$ g/mol

This compound was obtained during the tests of reductive Birch alkylation, metallo-catalyzed and radical couplings and Mukaiyama aldolizations.

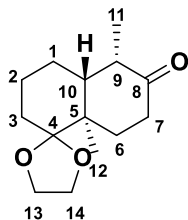
Aspect: colourless to pale orange oil.

IR (cm^{-1}): 2949, 2876, 1706, 1184, 1085.



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 3.99-3.85 (m, 4H, C^{13}H_2 , C^{14}H_2), 2.48-2.33 (m, 2H, C^7H_2), 2.29-2.21 (m, 1H, C^9H), 1.93 (td, 1H, C^6H_2 , $J = 13.6$, $J = 5.6$ Hz), 1.79-1.45, 1.27-1.20 (2m, 8H, C^6H_2 , C^1H_2 , C^2H_2 , C^3H_2 , C^{10}H), 1.24 (s, 3H, C^{12}H_3), 1.00 (d, 3H, C^{11}H_3 , $J = 6.4$ Hz).

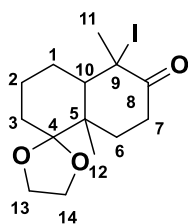
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 213.0 ($\text{C}^8=\text{O}$), 112.7 (C^4), 65.3, 65.1 (C^{13}H_2 , C^{14}H_2), 48.3 (C^9H), 45.1 (C^{10}H), 42.5 (C^5), 37.7 (C^7H_2), 30.9 (C^6H_2), 30.1, 25.2, 22.9 (C^1H_2 , C^2H_2 , C^3H_2), 14.4 (C^{12}H_3), 11.8 (C^{11}H_3).



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 3.99-3.84 (m, 4H, C^{13}H_2 , C^{14}H_2), 2.60 (td, 1H, C^7H_2 , $J = 14.8$, $J = 6.4$ Hz), 2.43-2.36 (m, 1H, C^9H), 2.30-2.23 (m, 1H, C^7H_2), 2.18-2.12 (m, 1H, C^{10}H), 1.98-1.88 (m, 1H, C^6H_2), 1.78-1.50, 1.27-1.20 (2m, 6H, C^6H_2 , C^1H_2 , C^2H_2 , C^3H_2), 1.24 (s, 3H, C^{12}H_3), 1.11 (d, 3H, C^{11}H_3 , $J = 8.0$ Hz).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 216.0 ($\text{C}^8=\text{O}$), 112.7 (C^4), 65.4, 65.0 (C^{13}H_2 , C^{14}H_2), 48.9 (C^9H), 42.8 (C^{10}H), 42.3 (C^5), 34.7 (C^7H_2), 30.7 (C^6H_2), 30.2, 25.1, 22.9 (C^1H_2 , C^2H_2 , C^3H_2), 16.3 (C^{12}H_3), 14.0 (C^{11}H_3).

5-iodo-5,8a-dimethylhexahydro-2H-spiro[naphthalene-1,2'-[1,3]dioxolan]-6(5H)-one 70:

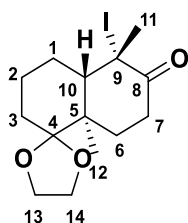


70

$\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{IO}_3$

$M = 364.22 \text{ g/mol}$

Aspect: orange to brown oil which crystallize in fridge.



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 4.02-3.82 (m, 4H, C^{13}H_2 , C^{14}H_2), 3.29 (td, 1H, C^7H_2 , $J = 14.8$, $J = 6.0$ Hz), 2.38 (dt, 1H, C^7H_2 , $J = 14.8$, $J = 3.6$ Hz), 2.09 (s, 3H, C^{11}H_3), 1.90-1.50 (m, 8H, C^6H_2 , C^1H_2 , C^2H_2 , C^3H_2), 1.48 (s, 3H, C^{12}H_3), 1.02-0.98 (m, 1H, C^{10}H_2).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 205.3 ($\text{C}^8=\text{O}$), 112.7 (C^4), 65.3, 65.1 (C^{13}H_2 , C^{14}H_2), 52.1 (C^9), 51.6 (C^{10}H), 43.0 (C^5), 32.6 (C^7H_2), 31.0 (C^{11}H_3), 30.0, 30.0, 27.3, 22.5 (C^1H_2 , C^2H_2 , C^3H_2 , C^6H_2), 14.1 (C^{12}H_3).

IR (cm^{-1}): 2945, 2880, 1694, 1444, 1253, 1182, 1081, 1023, 922.

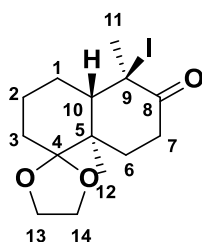
Chiral HPLC (racemic): Column IC, solvent (hex/*i*-PrOH, 80/20), injection (1 μL), method (Hex_IPA_8020_0-5ml.lcm), retention time (peak 1: 12.0 min, peak 2: 12.8 min).

HRMS (ESI+): $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{IO}_3$: calcd 403.0167, found 403.0180.

Procedure from silyl enol ether 60 (procedure to prepare 60 is described in exp. section of the chapter two):

Adapted from: Kazem Shiroodi, R.; Dudnik, A. S.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 6928–6931.

((5,8a-dimethyl-3,4,4a,7,8,8a-hexahydro-2H-spiro[naphthalene-1,2'-[1,3]dioxolan]-6-yl)oxy)trimethylsilane 60 (1 eq., 298 mg, 0.961 mmol) was dissolved in dry THF (5 mL) and cooled to -78 °C under argon. A solution of NIS (2.05 eq., 443 mg, 1.97 mmol) in dry THF (3.2 mL) was added dropwise. After 40 minutes, the solution was warmed to room temperature and sat. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ was added. Aq. layer was extracted 3 times with Et_2O , dried over Na_2SO_4 and evaporated. The sticky yellow oil was triturated in hexane (white solid precipitation) and filtered over cotton (flask washed with hexane). Filtrate was then evaporated to give an orange oil which crystallize in fridge.

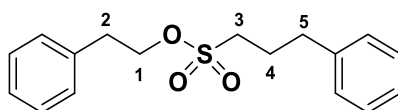


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 4.02-3.82 (m, 4H, C^{13}H_2 , C^{14}H_2), 3.18 (td, 1H, C^7H_2 , $J = 18.4$, $J = 9.2$, $J = 3.2$ Hz), 2.96-2.92 (m, 1H, C^{10}H_2), 2.47-2.42 (m, 1H, C^7H_2), 1.93 (s, 3H, C^{11}H_3), 2.33-2.22 (m, 1H, C^6H_2), 1.90-1.40 (m, 7H, C^6H_2 , C^1H_2 , C^2H_2 , C^3H_2), 1.00 (s, 3H, C^{12}H_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 208.3 ($\text{C}^8=\text{O}$), 112.1 (C^4), 65.3, 64.8 (C^{13}H_2 , C^{14}H_2), 55.3 (C^9), 54.3 (C^{10}H), 43.8 (C^5), 33.2 (C^7H_2), 27.0. (C^{11}H_3), 30.1 29.4, 23.5, 22.3 (C^1H_2 , C^2H_2 , C^3H_2 , C^6H_2), 18.5 (C^{12}H_3).

Side-products observed during Birch experiments:

phenethyl 3-phenylpropane-1-sulfonate 97:



97

$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{S}$
304.40 g/mol

Side-product obtained during Birch experiment with mesylate **91**.

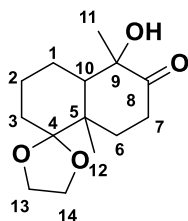
Aspect: white solid

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.36-7.14 (m, 10H, CHPh), 4.40 (t, 2H, C^1H_2 , $J = 6.8$ Hz), 3.05 (t, 2H, C^2H_2 , $J = 6.8$ Hz), 2.98-2.94 (m, 2H, C^3H_2), 2.70 (t, 2H, C^5H_2 , $J = 7.2$ Hz), 2.12-2.05 (m, 2H, C^4H_2).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 139.9, 136.5 (C^{VAr}), 129.1, 128.8, 128.8, 128.5, 127.2, 126.6 (CHAr), 70.0 (C^1H_2), 49.7 (C^3H_2), 35.9 (C^2H_2), 34.0 (C^5H_2), 25.0 (C^4H_2).

Elementary analysis: $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_4$: calcd (%) C 67.08, H 6.62, found C 67.50, H 6.74.

5-hydroxy-5,8a-dimethylhexahydro-2H-spiro[naphthalene-1,2'-[1,3]dioxolan]-6(5H)-one 98:



98

$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_4$
254.33 g/mol

Side-product obtained after purification of Birch iodination of **25** with **100**.

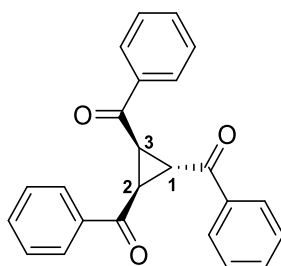
Aspect: Orange sticky oil to orange solid

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 4.00-3.82 (m, 4H, C^{13}H_2 , C^{14}H_2), 2.71 (td, 1H, C^7H_2 , $J = 14.4$, $J = 6.0$ Hz), 2.45-2.40 (m, 1H, C^7H_2), 2.01-1.90 (m, 2H, C^6H_2 , C^{10}H_2), 1.81-1.48 (m, 7H, C^6H_2 , C^1H_2 , C^2H_2 , C^3H_2), 1.28 (2s, 6H, C^{11}H_3 , C^{12}H_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 215.0 ($\text{C}^8=\text{O}$), 112.8 (C^4), 65.4, 65.0 (C^{13}H_2 , C^{14}H_2), 77.2 (C^9), 52.6 (C^{10}H), 43.2 (C^5), 33.8 (C^7H_2), 31.7 (C^6H_2), 30.6, 22.7, 20.7 (C^1H_2 , C^2H_2 , C^3H_2), 22.3 (C^{11}H_3), 15.5 (C^{12}H_3).

HRMS (ESI+): $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{NaO}_4$: calcd 277.1410, found 277.1403.

cyclopropane-1,2,3-triyltris(phenylmethanone) **102**:



102

$\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{O}_3$

354.41 g/mol

Side-product obtained during Birch iodination of **25** with **100**.

Aspect: white solid

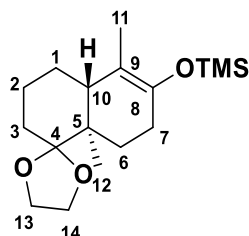
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.21-8.19 (m, 2H, CHAR), 8.04-8.01 (m, 4H, CHAR), 7.66-7.62 (m, 1H, CHAR), 7.57-7.52 (m, 4H, CHAR), 7.46-7.42 (m, 4H, CHAR), 4.25 (t, 1H, C^1H , $J = 5.6$ Hz), 3.77 (d, 2H, C^2H , C^3H , $J = 5.6$ Hz).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 196.2 ($\text{C}^{\text{V}}\text{Ar}$), 193.1 ($\text{C}^{\text{V}}\text{Ar}$), 136.6 ($\text{C}^{\text{V}}\text{Ar}$), 134.1 (CHAR), 133.7 (CHAR), 129.0 (CHAR), 128.9 (CHAR), 128.8 (CHAR), 128.6 (CHAR), 36.5 (C^2H , C^3H), 30.5 (C^1H).

Chapter 2: Towards the diastereoselective ethyl-3-furyl chain introduction *via* metalcatalyzed and radical coupling strategies.

« *α*-iodoketone » strategy:

((5,8a-dimethyl-3,4,4a,7,8,8a-hexahydro-2H-spiro[naphthalene-1,2'-[1,3]dioxolan]-6-yl)oxy)trimethylsilane **60**:



60

$C_{17}H_{30}O_3Si$

$M = 310.51 \text{ g/mol}$

Adapted from: Smith, A. B.; Kürti, L.; Davulcu, A. H.; Cho, Y. S. *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 19–24.

Reaction was performed under argon atmosphere.

NH_3 (about 80 mL) was dried over Na (4 pieces, 10 min) and vaporized (small heating using hair dryer was used to help evaporation) to the reaction flask at $-78^\circ C$. Li (5.2 eq., 0.303 g, 43.7 mmol), sold in pieces under argon (or if kept in oil, was washed in pentane, scratched and cut in small pieces) was all in once added and let solubilized 1 h. Then, a solution of 5',8'a-dimethyl-3',4',6',7',8',8'a-hexahydro-2'H-spiro[1,3-dioxolane-2,1'-naphthalene]-6'-one **25** (1 eq., 1.98 g, 8.38 mmol) and distilled *tert*-butanol (0.81 eq., 0.5 g, 6.75 mmol) in dry THF (28 mL) was dropwise added. The blue reaction mixture was then allowed to stir vigorously for 2 h at $-78^\circ C$. Then, isoprene (9.5 eq., 8 mL, 79.9 mmol) was carefully added (exothermic) to quench the residual free electrons until solution became cloudy white (could be pink). Cold bath was removed and NH_3 was evaporated using vacuum (500 to 15 mbar). Small heating with hair drier was used to help evaporation. When reaction mixture was quasi neat (crystallization observed), vacuum was stopped and replaced by argon and it was dissolved in freshly distilled THF (20 mL) and cooled to $0^\circ C$. In the meantime distilled chlorotrimethylsilane (8.4 eq., 9 mL, 70.4 mmol) and distilled Et_3N (8.6 eq., 10 mL, 71.9 mmol) were dissolved in dry THF (28 mL). The blurred white solution was then added to the reaction mixture at $0^\circ C$: it became misty yellow. It was stirred 30 min at $0^\circ C$ and additional 30 min at r.t.

Sat. $NaHCO_3$ and Et_2O were added to the misty yellow solution. Aq. layer was extracted with cold Et_2O (3 times). Organic layers were combined and washed with water, brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under vacuum to obtain an orange oil.

Aspect: orange oil.

Yield: 99%

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 3.99-3.85 (m, 4H, $C^{13}H_2$, $C^{14}H_2$), 2.40-2.33 (m, 1H, $C^{10}H$), 2.17-1.95, 1.82-1.44, 1.26-1.10 (m, 10H, C^1H_2 , C^2H_2 , C^3H_2 , C^6H_2 , C^7H_2), 1.52 (s, 3H, $C^{11}H_3$), 0.94 (s, 3H, $C^{12}H_3$), 0.17 (s, 3H, OTMS).

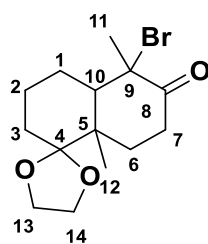
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 142.3 (C^8), 113.3, 113.1 (C^4 , C^9), 65.3, 65.2 (C^{13}H_2 , C^{14}H_2), 43.3 (C^{10}H), 41.3 (C^5), 30.4, 27.5, 27.2, 23.6, 23.4 (C^1H_2 , C^2H_2 , C^3H_2 , C^6H_2 , C^7H_2), 14.3 (C^{12}H_3), 13.0 (C^{11}H_3), 0.9 (CH_3Si).

IR (cm^{-1}): 2952, 2877, 1251, 1774, 914, 839.

Chiral HPLC (racemic mixture): Column IA, solvent (hex/*i*-PrOH, 99/1), 0.5 mL/min, injection (1 μL), method (Hex_IPA_9901_0-5ml.lcm), retention time (peak 1: 8.1 min, peak 2: 8.6 min).

Chiral HPLC (enantiopure form): Column IA, solvent (hex/*i*-PrOH, 99/1), 0.5 mL/min, injection (1 μL), method (Hex_IPA_9901_0-5ml.lcm), retention time (8.1 min).

5-bromo-5,8a-dimethylhexahydro-2H-spiro[naphthalene-1,2'-[1,3]dioxolan]-6(5H)-one 104:



104

$\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{BrO}_3$

$M = 316.07 \text{ g/mol}$

Adapted from: Kazem Shiroodi, R.; Dudnik, A. S.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 6928–6931.

{5',8'a-dimethyl-3',4',4'a,7',8',8'a-hexahydro-2'H-spiro[1,3-dioxolane-2,1'-naphthalene]-6'-yloxy}trimethylsilane **60** (1 eq., 103 mg, 0.332 mmol) was dissolved in dry THF (1.8 mL) and cooled to -78°C . A solution of NBS (2.12 eq., 125 mg, 0.702 mmol) in dry THF (1 mL) was added dropwise.

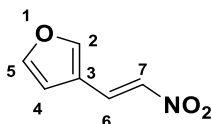
After 30 min, the solution was *µed to room temperature and saturated solution of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (2 mL) was added (became beige). Aq. layer was extracted 3 times with Et_2O , dried over Na_2SO_4 and evaporated. The sticky orange oil was triturated in hexane and $\text{Et}_2\text{O}/\text{DCM}$ (white solid precipitation) and filtered over cotton (washed with hexane/ Et_2O , DCM). Filtrate was then evaporated to give an orange oil.

Aspect: orange oil.

Yield: 15%

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 3.98-3.82 (m, 4H, C^{13}H_2 , C^{14}H_2), 3.20 (td, 1H, C^7H_2 , $J = 14.8$, $J = 6.0$ Hz), 2.36 (dt, 1H, C^7H_2 , $J = 14.8$, $J = 3.2$ Hz), 1.87-1.53 (m, 9H, C^6H_2 , C^1H_2 , C^2H_2 , C^3H_2 , C^{10}H_2), 1.80 (s, 3H, C^{11}H_3), 1.44 (s, 3H, C^{12}H_3).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 204.2 ($\text{C}^8=\text{O}$), 112.7 (C^4), 67.1 (C^9), 65.3, 65.1 (C^{13}H_2 , C^{14}H_2), 51.1 (C^{10}H), 43.2 (C^5), 33.1 (C^7H_2), 30.3, 30.0, 23.7, 22.5 (C^1H_2 , C^2H_2 , C^3H_2 , C^6H_2), 27.3 (C^{11}H_3), 14.9 (C^{12}H_3).

(E)-3-(2-nitrovinyl)furan 107:**107**C₆H₅NO₃

M = 139.0269 g/mol

Ref: Haginoya, N.; Kobayashi, S.; Komoriya, S.; Yoshino, T.; Suzuki, M.; Shimada, T.; Watanabe, K.; Hirokawa, Y.; Furugori, T.; Nagahara, T. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 5167–5182.

To a solution of furan-3-carbaldehyde (1 eq., 0.5 g, 5.2 mmol), MeNO₂ (1 eq., 0.28 mL, 5.22 mmol) and EtOH (10 mL) at 0 °C was added NaOH (1.06 eq., 10 M, 0.55 mL, 5.5 mmol) dropwise. Brown coloration was observed and the reaction mixture was let stirred at 0 °C for 1 h. White precipitation was observed after 10 min.

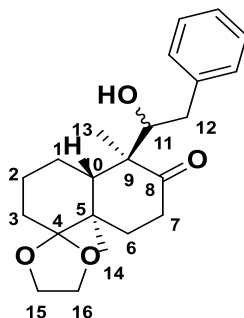
Reaction mixture was then poured into aq. HCl (15%, 10 mL) and filtered (without washing, only with mother liquids) to get a pale orange solid.

Aspect: pale orange solid.

Yield: 33%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.84 (s, 1H), 7.67 (AB, C⁶H, C⁷H, 2H, J = 13.4 Hz, Δv = 218 Hz), 7.52 (s, 1H), 6.58 (d, 1H, J = 1.6 Hz).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 147.3, 145.3, 136.6, 129.6, 118.1, 107.2.

(4a*S*,5*S*,8a*R*)-5-((*R*)-1-hydroxy-2-phenylethyl)-5,8a-dimethylhexahydro-2*H*-spiro[naphthalene-1,2'-[1,3]dioxolan]-6(5*H*)-one 108:**108**C₂₂H₃₀O₄

M = 358.48 g/mol

Adapted from: Maeda, K.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4558–4560.

To a solution of titanium tetrachloride (1 eq., 0.01 mL, 0.09 mmol) in dry DCM (0.2 mL) at -78 °C under argon, was added a mixture of 5'-iodo-5',8'a-dimethyl-octahydro-2*H*-spiro[1,3-dioxolane-2,1'-naphthalene]-6'-one **70** (1 eq., 33.2 mg, 0.09 mmol) and allyltrimethylsilane (1.38 eq., 14.4 mg, 0.02 mL, 0.13 mmol) in dry DCM (0.6 mL) dropwise. The dark red reaction mixture was stirred 10 min, and phenylacetaldehyde (1.88 eq., 20.6 mg, 0.02 mL, 0.17 mmol) was added at -78 °C. Reaction mixture was stirred 2.5 h at the same temperature.

1 mL of sat. NaHCO_3 was added at -78°C and cold bath was removed. It was extracted 3 times by DCM, washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and evaporated to give a brown oil.

The crude product was purified by silica gel chromatography using a cyclohexane/ethyl acetate gradient of solvent.

Yield: 28%

Adapted from: Chandrasekhar, S.; Narsihmulu, C.; Reddy, N. R.; Reddy, M. S. *Tetrahedron. Lett.* **2003**, *44*, 2583–2585.

5'-iodo-5',8'a-dimethyl-octahydro-2'H-spiro[1,3-dioxolane-2,1'-naphthalene]-6'-one **70** (1 eq., 31 mg, 0.0851 mmol) was dissolved in dry DCM (0.5 mL). Air was bubbled (5 min, using a balloon), and triethylborane (1.17 eq., 1 M, 0.1 mL, 0.1 mmol) was slowly dropwise added. The solution became yellow and phenylacetaldehyde (2.01 eq., 20.6 mg, 0.02 mL, 0.171 mmol) was added. Reaction mixture was then stirred 5 h at r.t.

Sat. NH_4Cl (1 mL) was added. Aq. layer was extracted with DCM (3x), org. layers were combined and washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and evaporated to get a yellow oil.

The crude product was purified by silica gel chromatography using a cyclohexane/ethyl acetate gradient of solvent.

Yield: 11%

Aspect: pale yellow oil

The minor diastereomer was partially separated by column chromatography allowing the NMR characterization.

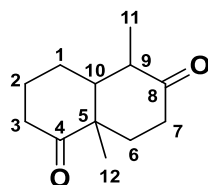
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.33–7.19 (m, 5H, CHPh), 4.03–3.87 (m, 4H, C^{15}H_2 , C^{16}H_2), 3.78–3.75 (m, 1H, C^{11}H), 2.87–84 (m, 1H, C^{12}H_2), 2.70–2.36 (m, 4H, C^{12}H_2 , C^{10}H , C^7H_2), 2.18–2.01 (m, 1H, C^6H_2), 1.80–1.41 (m, 7H, C^6H_2 , C^3H_2 , C^2H_2 , C^1H_2), 1.17 (s, 3H, C^{13}H_3), 1.10 (s, 3H, C^{14}H_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 217.2 ($\text{O}=\text{C}^8$), 139.4 ($\text{C}^{\text{IV}}\text{Ph}$), 129.6 (2*CHPh), 128.8 (2*CHPh), 126.6 (CHPh), 112.9 (C^4), 78.5 (C^{11}), 65.3, 65.0 (C^{15}H_2 , C^{16}H_2), 54.3 (C^9), 44.5 (C^{10}H), 42.6 (C^5), 38.8 (C^{12}H_2), 36.5 (C^7H_2), 30.3 (C^3H_2), 27.8 (C^6H_2), 23.3, 23.0 (C^2H_2 , C^1H_2), 17.9 (C^{13}H_3), 16.2 (C^{14}H_3).

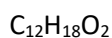
IR (cm^{-1}): 3495, 2929, 2882, 1693, 1454, 1181, 1058, 1020, 700.

HRMS (ESI+): $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_4$: calcd 359.2217, found 359.2229.

5,8a-dimethylhexahydronaphthalene-1,6(2H,5H)-dione 111:



111



$M = 194.27 \text{ g/mol}$

Adapted from: Liautard, V.; Robert, F.; Landais, Y. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2658–2661, Kakaei, S.; Chen, N.; Xu, J. *Tetrahedron*, **2013**, *69*, 302–309.

5'-iodo-5',8'a-dimethyl-octahydro-2'H-spiro[1,3-dioxolane-2,1'-naphthalene]-6'-one **70** (1 eq., 48.9 mg, 0.13 mmol), was dissolved in acetone (0.82 mL). Silver triflate (1.3eq. 45 mg, 0.18 mmol) and potassium ethylxanthate (1.02 eq., 22 mg, 0.14 mmol) were slowly added at 0 °C. Reaction mixture became yellow fluo to green with white precipitation and was let warmed to r.t. for 4 h under stirring.

It was filtered over celite (DCM), and filtrate was washed with sat. NaHCO₃, water, brine. It was dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated.

The crude product was purified by silica gel chromatography using a cyclohexane/ethyl acetate gradient of solvent.

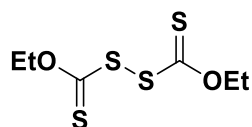
Aspect: uncoloured oil

Yield: 85%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 2.74-2.63 (m, 1H), 2.50-2.40 (m, 3H), 2.31-2.27 (m, 1H), 2.18-1.85 (m, 4H), 1.69-1.55 (m, 3H), 1.38 (s, 3H, C¹²H₃), 1.06 (d, 3H, C¹¹H₃, J = 6.4 Hz).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 214.3 (C=O), 211.2 (C=O), 51.7 (CH), 48.2 (C⁵), 44.7 (CH), 37.4 (CH₂), 37.2 (CH₂), 33.1 (CH₂), 25.9 (CH₂), 24.9 (CH₂), 16.4 (CH₃), 11.9 (CH₃).

3,8-Dioxa-5,6-dithiadecane-4,7-dithione 112:



112

C₆H₁₀O₂S₄

M = 242.38 g/mol

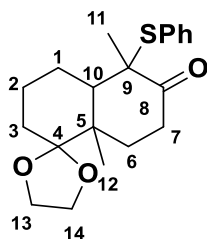
Ref: Shi, L.; Chapman, T. M.; Beckman, E. J. *Macromolecules* **2003**, *36*, 2563–2567.

Potassium ethyl xanthate (1 eq., 2 g, 12.5 mmol) was dissolved in distilled water (9.2 mL) and a suspension (not totally soluble) of I₂ (0.103 eq., 0.327 g, 1.29 mmol) and KI (0.1 eq., 0.207 g, 1.25 mmol) in distilled water (9.2 mL) was added dropwise: a white precipitation occurred spontaneously (yellow liquid), and the white solid disappeared after solubilization. The reaction mixture was stirred a night at r.t. Then, H₂O (15 mL) was added and it was extracted 3 times with Et₂O (3* 10 mL). Org. layers were combined, washed with H₂O (2*20 mL), brine (20 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated to get a transparent oil.

Yield: 5%

Aspect: transparent oil

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 4.70 (q, 4H, J = 7.2 Hz), 1.44 (t, 6H, J = 7.2 Hz).

« α -thiophenylketone » strategy:5,8a-dimethyl-5-(phenylthio)hexahydro-2H-spiro[naphthalene-1,2'-[1,3]dioxolan]-6(5H)-one **71**:**71**C₂₀H₂₆O₃S

M = 346.49 g/mol

Reaction was conducted under argon atmosphere.

Ammonia (about 20 mL) was dried over Na (3 pieces, 10 min) and vaporized to the reaction flask at -78 °C. Li (6.13 eq., 90.3 mg, 13 mmol) kept in oil, was washed in pentane, scratched and cut in small pieces, and all in once added to the ammonia. It was let solubilized 1 h, then, a solution of 5',8'-dimethyl-3',4',6',7',8',8'a-hexahydro-2'H-spiro[1,3-dioxolane-2,1'-naphthalene]-6'-one **25** (1 eq., 501 mg, 2.12 mmol) and distilled *tert*-butanol (0.801 eq., 125 mg, 1.7 mmol) in dry THF (7.5 mL) was dropwise added. The blue reaction mixture was then allowed to stir vigorously for 1.5 h at -78°C. Then, isoprene (about 1-2 mL) was carefully added (exothermic) to quench the residual free electrons until solution became cloudy white (could be pink). Then, a solution of diphenyldisulfide (3 eq.) in dry THF (7.5 mL) was rapidly added and it was stirred at 1 h -78 °C, 2 h at reflux (33 °C). Argon balloon was removed to open the system allowing the evaporation of ammonia during the night.

Et₂O and water were added to the heterogeneous mixture. Aq. layer was extracted with Et₂O (3 times) and organic layers were combined and washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum to obtain an oil.

The crude product was purified by two successive silica gel chromatography using a cyclohexane/ethyl acetate gradient.

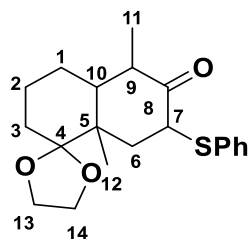
Yield: 15%

Aspect: gold oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.39-7.27 (m, 5H, CHPh), 4.04-3.88 (m, 4H, C¹³H₂, C¹⁴H₂), 3.19-3.11 (m, 1H, C⁷H₂), 2.37-2.25 (m, 3H, C⁷H₂, C⁶H₂, C¹⁰H), 1.94-1.88 (m, 1H, C¹H₂), 1.62-1.44 (m, 6H, C⁶H₂, C¹H₂, C²H₂, C³H₂), 1.15 (s, 3H, C¹¹H₃), 0.99 (s, 3H, C¹²H₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 208.6 (C⁸=O), 137.5 (CHPh), 131.0 (C^vPh), 129.7 (CHPh), 128.7 (CHPh), 112.7 (C⁴), 65.2, 64.9 (C¹³H₂, C¹⁴H₂), 58.5 (C⁹), 47.7 (C¹⁰H), 42.5 (C⁵), 33.3 (C⁷H₂), 29.7, 29.1, 23.2, 22.6 (C¹H₂, C²H₂, C³H₂, C⁶H₂), 18.8 (C¹¹H₃), 18.5 (C¹²H₃).

IR (cm⁻¹): 2941, 2880, 1703, 1042, 748, 692.

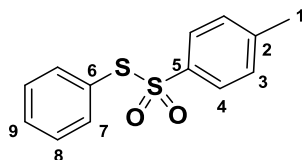
5,8a-dimethyl-7-(phenylthio)hexahydro-2H-spiro[naphthalene-1,2'-[1,3]dioxolan]-6(5H)-one 113:**113**C₂₀H₂₆O₃S

M = 346.49 g/mol

Aspect: orange solid**Yield:** 7%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.39-7.19 (m, 5H, CHPh), 4.07 (ABX, 1H, C⁷H, J_{AX} = 13.6, J_{BX} = 6.0 Hz), 3.94-3.75 (m, 4H, C¹³H₂, C¹⁴H₂), 2.44-2.35 (m, 1H, C⁹H), 2.11 (ABX, 1H, C⁶H₂, J_{AB} = 13.0, J_{BX} = 6.0 Hz), 2.00 (ABX, 1H, C⁶H₂, J_{AB} = 13.0, J_{AX} = 13.6 Hz), 1.78-1.17 (m, 8H, C¹H₂, C²H₂, C³H₂, C¹⁰H₂), 1.26 (s, 3H, C¹²H₃), 1.04 (d, 3H, C¹¹H₃, J = 6.4 Hz).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 207.6 (C⁸=O), 134.7 (C^vPh), 131.9 (CHPh), 129.0 (CHPh), 127.1 (CHPh), 112.3 (C⁴), 65.2, 65.1 (C¹³H₂, C¹⁴H₂), 55.0 (C⁷H), 49.0 (C¹⁰H), 45.4 (C⁹H), 43.7 (C⁵), 40.0 (C⁶H₂), 30.0, 24.9, 22.7 (C¹H₂, C²H₂, C³H₂), 15.1 (C¹²H₃), 12.1 (C¹¹H₃).

IR (cm⁻¹): 2951, 2876, 1699, 1074, 1036, 746, 692.**S-phenyl 4-methylbenzenesulfonothioate 114:****114**C₁₃H₁₂O₂S₂

M = 264.36 g/mol

Ref: Mampuy, P. ; Zhu, Y. ; Vlaar, T. ; Ruijter, E. ; Orru, R. V. A. ; Maes, B. U. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 12849-12854.

1,2-diphenyldisulfane (1 eq., 2.53 g, 11.6 mmol) and sodium *p*-toluenesulfinate (4.04 eq., 8.41 g, 46.9 mmol) were dissolved in dry DCM (60 mL) under argon atmosphere. I₂ (2.52 eq., 7.42 g, 29.2 mmol) was then added and the reaction mixture directly turned dark red. After 7 h, reaction mixture was diluted with DCM (50 mL) and quenched with sat. aq. Na₂S₂O₃ solution (decoloration). Aq. Layer was extracted with DCM and organic layers were combined and washed with H₂O, dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated under reduced pressure to give a yellowish oil that crystallize after deep drying.

The crude product was then recrystallized from MeOH to give white crystals.

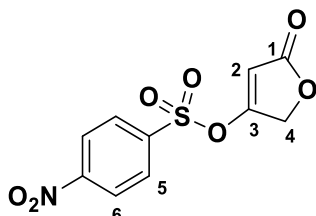
Aspect: white solid**Yield:** 78%

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.49–7.32 (m, 7H, CHPh), 7.33 (A_2X_2 , 4H, C^3H , C^4H , $J_{\text{AX}} = 8.0$ Hz, $\Delta\nu = 96$ Hz), 2.43 (s, 3H, C^1H_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 144.8 (C^5), 140.3 (C^2), 136.6 (C^8H), 131.4 (C^9H), 129.5 (C^7H , C^3H), 128.1 (C^6), 127.6 (C^4H), 21.7 (C^1H_3).

IR (cm^{-1}): 1326, 1137, 815, 750, 701.

5-oxo-2,5-dihydrofuran-3-yl 4-nitrobenzenesulfonate 116:



116

$\text{C}_{10}\text{H}_7\text{NO}_7\text{S}$

$M = 285.23$ g/mol

Ref: Cheval, N. P.; Dikova, A.; Blanc, A.; Weibel, J.-M.; Pale, P. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 8765–8768.

Et_3N (1.22 eq., 3.4 mL, 24.5 mmol) was dropwise added to a suspension of 4-hydroxy-2(5H)-furanone (= tetric acid, 1 eq., 2.01 g, 20.1 mmol) in dry THF (40 mL) at 0 °C under argon. After 5 min of stirring, a solution of 4-nitrobenzenesulfonyl chloride (1.1 eq., 4.89 g, 22.1 mmol) in dry THF (25 mL) was added. The mixture was then stirred at 0 °C for 45 min. Then, EtOH (65 mL) was added and the mixture was stirred for 30 min at 0 °C. White pinkish suspension was filtered and white powder was washed with cold EtOH, and dry under vacuum.

Aspect: white powder

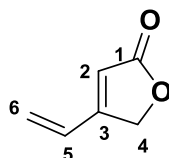
Yield: 85%

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.37 (A_2X_2 , 4H, C^5H , C^6H , $J_{\text{AX}} = 8.6$ Hz, $\Delta\nu = 110$ Hz), 5.9 (t, 1H, C^2H , $J = 1.6$ Hz), 4.7 (d, 2H, C^2H_2 , $J = 1.6$ Hz).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 170.2 (C^1), 167.4 (C^3), 152.0, 139.5 (C^{VAr}), 130.1, 125.2 (C^5H , C^6H), 101.9 (C^2H), 67.9 (C^6H_2).

IR (cm^{-1}): 1790, 1759, 1638, 1536, 1365, 1316, 1168, 1155, 780.

4-vinylfuran-2(5H)-one 65:



65

$\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_2$

$M = 110.11$ g/mol

Ref: Cheval, N. P.; Dikova, A.; Blanc, A.; Weibel, J.-M.; Pale, P. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 8765–8768.

Palladium diacetate (10.1 mol%, 0.282 g, 1.26 mmol), LiBr (3 eq., 3.23 g, 37.2 mmol) and PPh₃ (0.2 eq., 0.65 g, 2.48 mmol) were successively added at room temperature to a solution of 5-oxo-2,5-dihydrofuran-3-yl 4-nitrobenzene-1-sulfonate **116** (1 eq., 3.53 g, 12.4 mmol) in dry THF (200 mL) under argon. The mixture turned to an orange mixture. Tributyl(vinyl)tin (1.24 eq., 4.86 g, 4.5 mL, 15.3 mmol) was then added, and the mixture was stirred at 60 °C for 2 h (became dark green).

The dark green solution was cooled to r.t. and evaporated with carefulness. Residue was taken up in Et₂O (220 mL) and a KF (16.4 eq., 11.8 g, 203 mmol) solution in H₂O (220 mL) was added. The biphasic mixture was vigorously stirred for 30 min, filtered over celite and evaporated to give an heterogeneous orange residue.

The crude product was purified by silica gel chromatography: the gel was prepared with pentane and was neutralized by washing with pentane/Et₃N, 9/1, V/V. The elution of the crude product was then performed using a pentane/Et₂O system (9/1 to 3/7, V/V), and flushed with Et₂O.

Aspect: pale to orange sticky oil (unstable !)

Yield: 45%

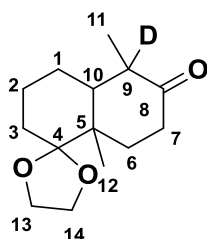
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 6.71 (dd, 1H, C⁵H, *J* = 16.0, *J* = 11.2 Hz), 6.0 (s, 1H, C²H), 5.62 (d, 2H, C⁶H₂, *J*_{trans} = 17.6 Hz), 5.62 (d, 2H, C⁶H₂, *J*_{cis} = 10.8 Hz), 4.99 (br s, 2H, C²H₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 173.8 (C¹), 162.0 (C³), 128.1 (C⁵H), 123.3 (C⁶H₂), 116.7 (C²H), 70.5 (C⁴H₂).

IR (cm⁻¹): 1778, 1735, 1641, 996, 886.

« palladium enolate » strategy:

5,8a-dimethylhexahydro-2H-spiro[naphthalene-1,2'-[1,3]dioxolan]-6(5H)-one-5-d **119**:



119

C₁₄H₂₁DO₃

M = 239.33 g/mol

{5',8'a-dimethyl-3',4',4'a,7',8',8'a-hexahydro-2'H-spiro[1,3-dioxolane-2,1'-naphthalene]-6'-yloxy}trimethylsilane **60** (1 eq., 52.6 mg, 0.17 mmol) was dissolved in dry THF (0.894 mL) under argon. MeLi (1 eq., 1.54 M in Et₂O, 0.11 mL, 0.17 mmol) was dropwise added at r.t. (orange to yellow). D₂O (3 eq., 0.01 mL, 0.51 mmol) was then directly dropwise added (white salt formation was observed) and the reaction mixture was stirred at r.t. for 30 min.

2 mL H₂O were added and aq. layer was extracted with 3* EtOAc. Org. layers were combined, washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered, evaporated to give an orange oil.

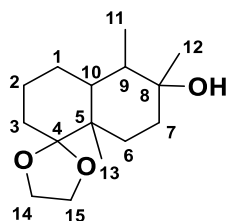
Aspect: orange oil

Yield: 98%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 4.00-3.84 (m, 4H, C¹³H₂, C¹⁴H₂), 2.48-2.32 (m, 2H, C⁷H₂), 1.92 (td, 1H, C⁶H₂, *J* = 13.6, *J* = 5.6 Hz), 1.79-1.43 and 1.27-1.20 (m, 8H, C⁶H₂, C¹H₂, C²H₂, C³H₂, C¹⁰H), 1.24 (s, 3H, C¹²H₃), 0.99 (s, 3H, C¹¹H₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 213.0 (C⁸=O), 112.7 (C⁴), 65.2, 65.1 (C¹³H₂, C¹⁴H₂), 48.2 (C¹⁰H), 44.8 (q, C⁹, *J* = 20 Hz), 42.5 (C⁵), 37.7 (C⁷H₂), 30.9 (C⁶H₂), 30.1, 25.2, 22.9 (C¹H₂, C²H₂, C³H₂), 14.4 (C¹²H₃), 11.7 (C¹¹H₃).

5,6,8a-trimethyloctahydro-2H-spiro[naphthalene-1,2'-[1,3]dioxolan]-6-ol 120:



120

C₁₅H₂₆O₃

M = 254.37 g/mol

{5',8'a-dimethyl-3',4',4'a,7',8',8'a-hexahydro-2'H-spiro[1,3-dioxolane-2,1'-naphthalene]-6'-yloxy}trimethylsilane **60** (1 eq., 30 mg, 0.097 mmol) was dissolved in dry THF (0.52 mL) under argon. MeLi (1.16 eq., 1.6 M, 0.07 mL, 0.112 mmol) was dropwise added at r.t. In the same time, palladium diacetate (0.20 eq., 4.3 mg, 0.019 mmol), QPhos (0.4 eq., 27.5 mg, 0.039 mmol), [(*E*)-2-bromoethenyl]benzene (1.29 eq., 0.016 mL, 0.125 mmol) were mixed in dry THF (0.1 mL) at 0 °C. Lithiated enolate solution was dropwise added to this mixture (syringe) or cannula at 0 °C, it was stirred 1 h at 0 °C and from 0 °C to r.t. for 1.5 h (or 13.5 h).

Aspect: transparent oil

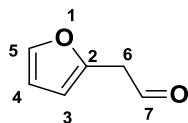
Yield (¹H NMR): 23-29%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 3.97-3.84 (m, 4H, C¹⁴H₂, C¹⁵H₂), 1.84-1.21 and 1.11-1.00 (m, 11H, C⁷H₂, C⁶H₂, C¹H₂, C²H₂, C³H₂, C¹⁰H₂), 1.18, (s, 3H, C¹²H₃), 0.98 (s, 3H, C¹³H₃), 0.89 (d, 3H, C¹¹H₃, *J* = 6.4 Hz).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 113.1 (C⁴), 71.4 (C⁸), 65.3, 65.1 (C¹⁴H₂, C¹⁵H₂), 42.6 (C⁵), 42.2 (C¹⁰H), 39.7 (C⁹H), 35.6, 30.2, 25.4, 23.8, 23.1 (C¹H₂, C²H₂, C³H₂, C⁶H₂, C⁷H₂), 29.3 (C¹²H₃), 14.1 (C¹²H₃), 12.1 (C¹¹H₃).

Chapter 3: Towards the diastereoselective ethyl-3-furyl chain introduction *via* a Mukaiyama aldol reaction.

2-(furan-2-yl)acetaldehyde **127**:



127

$C_6H_6O_2$

M = 110.11 g/mol

Procedure starting from alcohol **89** (DMP oxidation):

Ref: Hashmi, A. S. K.; Wölfle, M. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 9021–9029.

2-(furan-2-yl)ethan-1-ol **89** (1 eq., 212 mg, 1.9 mmol) was dissolved in DCM (11 mL) and cooled to 0 °C. DMP (Dess-Martin periodinane, 1.1 eq., 887 mg, 2.1 mmol) was then added portionwise and the pink solution with white precipitate was stirred at 0 °C for 15 min. The reaction mixture was then allowed to warm to r.t. for 45 min.

Heterogeneous reaction mixture was quenched with 9 mL of sat. $NaHCO_3$ /sat. $Na_2S_2O_3$ /water, 1/1/1, V/V/V and it was stirred until the two layers became clear (about 5-10 min). Aq. layer was extracted with DCM (3x). Organic layers were combined and washed with water, brine and dried over Na_2SO_4 , filtered and partially evaporated (be careful, the compound is volatile).

The crude product was then filtered over a pad of silica gel (elution DCM) and evaporated to get an orange oil.

Yield: 93%

Procedure starting from epoxide **128** (with sepiolite):

Adapted from: Brochet, C.; Syssa, J. L.; Mouloungui, Z.; Delmas, M.; Gaset, A. *Synth. Comm.* **1991**, *21*, 1735–1741.

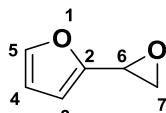
2-(oxiran-2-yl)furan **128** (1 eq., 98.2 mg, 0.89 mmol) was dissolved in dry DCM (2.3 mL) under argon, and sepiolite (113 eq., 101 mg) (lyophilized) was added and the orange heterogeneous reaction mixture was stirred at reflux for 1 h. Reaction mixture was cooled to r.t., filtered over celite (elution: DCM) and evaporated to give an orange oil.

Aspect: orange oil (smelly)

Yield: 99%

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 9.73 (t, 1H, C^7HO , $J = 2.4$ Hz), 7.41 (d, 1H, $CHFur$), 6.39-6.38 (m, 1H, $CHFur$), 6.26 (dd, 1H, $CHFur$, $J = 3.6$, $J = 0.4$ Hz), 3.73 (d, 2H, C^6H_2 , $J = 2.8$ Hz).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 197.0 (C^8HO), 146.5 (C^2), 142.8 ($CHFur$), 110.9 ($CHFur$), 108.9 ($CHFur$), 43.0 (C^6H_2).

2-(oxiran-2-yl)furan 128:**128**C₆H₆O₂

M = 110.11 g/mol

Ref: Brochet, C.; Syssa, J. L.; Mouloungui, Z.; Delmas, M.; Gaset, A. *Synth. Comm.* **1991**, *21*, 1735–1741.

Acetonitrile (42 mL), H₂O (0.28 eq., 0.104 g, 0.104 mL, 5.8 mmol), trimethylsulfonium iodide (1 eq., 4.25 g, 20.8 mmol) and powered KOH (1.16 eq., 1.35 g, 24.1 mmol) were stirred at 40 °C for 15 min (white suspension). Furfural (1 eq., 2 g, 1.72 mL, 20.8 mmol) in acetonitrile (21 mL) was then dropwise added at 40 °C and the reaction mixture was stirred at the same temperature for 2.5 h.

The solution was then carefully evaporated (compound volatile), and Et₂O was added to the white residue. Suspension was filtered over celite and evaporated to give an orange oil.

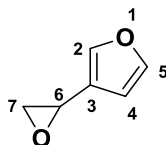
The crude product was then purified by bulb-to-bulb distillation to obtain an uncoloured oil.

Aspect: uncoloured oil

Yield: 75%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.39 (s, 1H, CHFur), 6.45 (d, 1H, CHFur, J = 3.2 Hz), 3.89 (m, 1H, C⁶H), 3.29-3.27 (m, 1H, C⁷H), 3.17-3.15 (m, 1H, C⁷H),

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 150.4 (C²), 143.0 (CHFur), 110.9 (CHFur), 110.0 (CHFur), 48.0 (C⁷H₂), 46.5 (C⁶H).

3-(oxiran-2-yl)furan 26:**26**C₆H₆O₂

M = 110.11 g/mol

Adapted from: Brochet, C.; Syssa, J. L.; Mouloungui, Z.; Delmas, M.; Gaset, A. *Synth. Comm.* **1991**, *21*, 1735–1741.

Acetonitrile (21 mL), H₂O (0.27 eq., 0.05 mL, 2.8 mmol), trimethylsulfonium iodide (1.0 eq., 2.13 g, 10.4 mmol) and powered KOH (1.15 eq., 0.676 g, 12.0 mmol) were stirred at 40 °C for 15 min (white suspension). Furan-3-carbaldehyde (1 eq., 1.01 g, 10.5 mmol) in acetonitrile (10 mL) is then dropwise added at 40 °C and it was stirred at the same temperature for 2.5 h.

Reaction mixture was then carefully evaporated (volatile), and Et₂O was added to the white residue. Suspension was filtered on celite and evaporated to give an orange oil.

The crude product was then purified by bulb-to-bulb distillation to obtain an uncoloured oil.

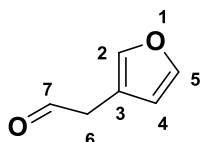
Aspect: uncoloured oil

Yield: 71%

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.53 (s, 1H, C^2H), 7.39 (s, 1H, C^4H), 6.28 (s, 1H, C^5H), 3.81-3.80 (m, 1H, C^6H), 3.13-3.11 (m, 1H, C^7H), 2.90-2.88 (m, 1H, C^7H),

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 143.7 (C^4H), 141.5 (C^2H), 123.1 (C^3), 108.0 (C^5H), 49.5 (C^7H_2) 46.1 (C^6H).

2-(furan-3-yl)acetaldehyde 74:



74

$\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_2$

$M = 110.11 \text{ g/mol}$

Adapted from: Brochet, C.; Syssa, J. L.; Mouloungui, Z.; Delmas, M.; Gaset, A. *Synth. Comm.* **1991**, *21*, 1735–1741

3-(oxiran-2-yl)furan **74** (1 eq., 93.6 mg, 0.85 mmol) was dissolved in dry DCM (5 mL) and sepiolite (3.1 eq., 287 mg) (lyophilized) was added. The heterogeneous mixture was stirred at reflux for 7 h.

The solution was then cooled to r.t., filtered over celite (elution: DCM) and evaporated to give an orange oil.

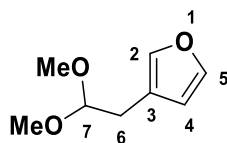
Aspect: orange oil

Yield: 98%

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 9.74 (t, 1H, C^7HO , $J = 2.0 \text{ Hz}$), 7.45 (s, 1H, CHFur), 7.42 (s, 1H, CHFur), 6.34 (s, 1H, CHFur), 3.54 (d, 2H, C^6H , $J = 1.2 \text{ Hz}$).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 198.8 (C^8HO), 143.6 (CHFur), 140.8 (CHFur), 111.4 (CHFur), 115.3 (C^3), 40.0 (C^6H_2).

3-(2,2-dimethoxyethyl)furan 75:



75

$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_3$

$M = 156.18 \text{ g/mol}$

Adapted from: Brochet, C.; Syssa, J. L.; Mouloungui, Z.; Delmas, M.; Gaset, A. *Synth. Comm.* **1991**, *21*, 1735–1741

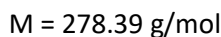
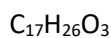
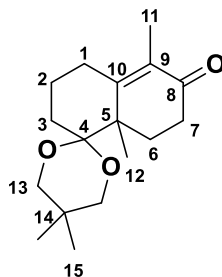
3-(oxiran-2-yl)furan **74** (1 eq., 250 mg, 2.13 mmol) was dissolved in DCM (12 mL) under argon, and sepiolite (3.0 eq., 704 mg, 6.39 mmol) (lyophilized) was added. The orange heterogeneous mixture was stirred at reflux for 7 h. Then MeOH (6 eq., 435 mg, 0.55 mL, 12.78 mmol) and camphorsulfonic acid (0.1 equiv., 57.2 mg, 0.21 mmol) were added to mixture at r.t., and it was stirred at reflux overnight. The reaction mixture was cooled to r.t., filtered over celite and solvent was evaporated under reduced pressure to give an orange oil.

Aspect: orange oil

Conversion: 91%

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.36 (s, 1H, CHFur), 7.31 (s, 1H, CHFur), 6.34 (s, 1H, CHFur), 4.51 (t, 1H, C^7H , $J = 5.8$ Hz), 3.37 (s, 6H, OMe), 2.74 (d, 2H, C^6H_2 , $J = 5.8$ Hz).

5,5',5',8a-tetramethyl-3,4,8,8a-tetrahydro-2H-spiro[naphthalene-1,2'-[1,3]dioxan]-6(7H)-one 135:



Adapted from: Brown, E.; Lebreton, J. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5827–5840.

A pale yellow solution of 5,8a-dimethyl-3,4,8,8a-tetrahydronaphthalene-1,6(2H,7H)-dione **6** (1 eq., 404 mg, 2.1 mmol) and 2,2-dimethyl-1,3-propanediol (2.7 eq., 598 mg, 5.74 mmol) in dry Et_2O (10 mL) under argon atmosphere was cooled to 0 °C (it became beige heterogeneous). $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (2.25 eq., 0.6 mL, 4.73 mmol) was dropwise added to the reaction mixture. The dark yellow solution was stirred at 0 °C for 2 h (it became dark orange and pink). Temperature was then allowed to warm to r.t. and the cherry pink solution was stirred at r.t. for 20 h.

The reaction mixture was quenched with a diluted NaHCO_3 solution (became yellow). Aq. layer was extracted with Et_2O (3*15 mL). Organic layers were combined and washed with diluted NaHCO_3 solution (20 mL), water (20 mL), brine (20 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered and evaporated to give an orange/brown oil.

The crude product was purified by silica gel chromatography using a cyclohexane/ethyl acetate gradient of solvent.

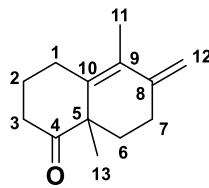
Aspect: sticky transparent oil.

Yield: 80%

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 3.74 (AB, "d", 1H, C^{13}H_2 , $J = 11.5$ Hz), 3.58 (AB, "d", 1H, C^{13}H_2 , $J = 11.5$ Hz), 3.35-3.31 (AB, m, 2H, C^{13}H_2), 2.75-2.64 (m, 3H, C^1H_2 , C^6H_2 , C^3H_2), 2.56-2.34 (m, 2H, C^7H_2), 2.20-2.11 (m, 1H, C^1H_2), 1.90-1.83 (dt, 1H, C^6H_2 , $J = 13.6$, $J = 4.8$ Hz), 1.77 (s, 3H, C^{11}H_3), 1.77-1.71 (m, 1H, C^3H_2), 1.57-1.42 (m, 2H, C^2H_2), 1.26 (s, 3H, C^{15}H_3), 1.17 (s, 3H, C^{15}H_3), 0.72 (s, 3H, C^{12}H_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 199.2 ($\text{C}^8=\text{O}$), 160.7 (C^{10}), 130.2 (C^9), 101.1 (C^4), 70.2, 70.0 ($2 \cdot \text{C}^{13}\text{H}_2$), 45.9 (C^5), 34.2 (C^7H_2), 29.9 (C^{14}), 26.8, 26.4 (C^1H_2 , C^6H_2), 23.6, 22.4 ($2 \cdot \text{C}^{15}\text{H}_3$), 21.0 (C^3H_2), 20.5 (C^2H_2), 20.2 (C^{12}H_3), 11.6 (C^{11}H_3).

IR (cm^{-1}): 2954, 2867, 1662, 1610, 1106.

5,8a-dimethyl-6-methylene-3,4,6,7,8,8a-hexahydronaphthalen-1(2H)-one 136:**136**C₁₃H₁₈O

M = 190.29 g/mol

Adapted from: Pine, S. H.; Pettit, R. J.; Geib, G. D.; Cruz, S. G.; Gallego, C. H.; Tijerina, T.; Pine, R. D. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1212–1216.

To a solution on 5,8a-dimethyl-1,2,3,4,6,7,8,8a-octahydronaphthalene-1,6-dione **6** (1 eq., 494 mg, 2.57 mmol) in dry and degassed THF (9 mL) at 0 °C under argon atmosphere was added Tebbe's reagent (1.2 eq., 888 mg, 3.12 mmol) in solution in dry toluene dropwise. It was stirred at 0 °C for 22.5 h.

Et₂O (13 mL) and aq. NaOH (0,1 M, 5 mL) were slowly added, followed by Na₂SO₄ addition to the orange mixture under stirring. The reaction mixture was then filtered over celite, and evaporated to dryness.

The crude product was then purified by silica gel chromatography using a cyclohexane/EtOAc gradient of solvent.

Aspect: uncoloured oil

Yield: 19%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 4.93, 4.78 (2s, 2*1H, C¹²H₂), 2.83 (dt, 1H, C¹H₂, J = 14.8, J = 4.4 Hz), 2.64-2.56 (m, 1H, C⁷H₂), 2.44-2.31 (m, 4H, C⁷H₂, C¹H₂, C³H₂), 2.09-2.00 (m, 1H, C²H₂), 1.92 (td, 1H, C⁶H₂), 1.85 (s, 3H, C¹¹H₃), 1.73-1.62 (m, C²H₂, C⁶H₂), 1.32 (s, 3H, C¹³H₃).

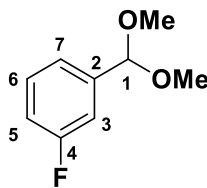
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 214.8 (O=C⁴), 144.8 (C⁸), 138.6 (C¹⁰), 127.8 (C⁹), 108.5 (C¹²H₂), 51.6 (C⁵), 37.8 (C⁷H₂), 31.7 (C⁶H₂), 28.6 (C³H₂), 26.1 (C¹H₂), 24.8 (C¹³H₃), 23.2 (C²H₂), 14.8 (C¹¹H₃).

General procedure for the preparation of dimethyl acetals **137** to **148** from the corresponding aldehydes:

Ref: Roy, A.; Rahman, M.; Das, S.; Kundu, D.; Kundu, S. K.; Majee, A.; Hajra, A. *Synth. Comm.* **2009**, *39*, 590–595.

Aldehyde (1 eq) was dissolved in cyclohexane (3.7 eq., 2.5 M) and dry MeOH (3.4 eq., 2.3M) in a tube. ZnCl₂ (0.1 eq.) and trimethylorthoformate (2 eq.) were added. The tube was sealed, and the heterogeneous reaction mixture was stirred at reflux for 16 h.

It was then cooled down to r.t., filtered over celite and evaporated with carefulness (some acetals can be volatile) to give a pure acetal.

1-(dimethoxymethyl)-3-fluorobenzene 137:**137**C₉H₁₁FO₂

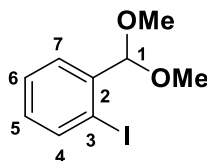
M = 170.18 g/mol

Aspect: uncoloured oil**Yield:** 91%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.37-7.31 (m, 1H, CHAr), 7.24-7.18 (m, 2H, CHAr), 7.05-7.00 (m, 1H, CHAr), 5.39 (s, 1H, C¹H(OMe)₂), 3.33 (s, 6H, 2xOCH₃).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -113.26 (m, 1F, ArF).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 163.0 (d, C⁴, J = 244.5 Hz), 140.9 (d, C², J = 6.5 Hz), 129.9 (d, C⁶HAr, J = 8.2 Hz), 122.5 (d, C⁷HAr, J = 3.3 Hz), 115.5 (d, C³HAr or C⁵HAr, J = 21.2 Hz), 114.0 (d, C³HAr or C⁵HAr, J = 21.8 Hz), 102.3 (d, C¹H(OMe)₂, J = 2.2 Hz), 52.8 (OCH₃).

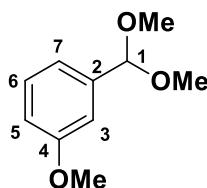
1-(dimethoxymethyl)-2-iodobenzene 138:**138**C₉H₁₁IO₂

M = 278.06 g/mol

Aspect: uncoloured oil**Yield:** 99%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.86 (dd, 1H, CHAr, J = 7.8, J = 1.2 Hz), 7.56 (dd, 1H, CHAr, J = 7.6, J = 1.6 Hz), 7.37 (td, 2H, CHAr, J = 7.8, J = 1.2 Hz), 7.04 (td, 2H, CHAr, J = 7.6, J = 1.6 Hz), 5.39 (s, 1H, C¹H(OMe)₂), 3.39 (s, 6H, 2xOCH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 139.7 (C⁴H), 139.7 (C³), 130.5 (CHAr), 128.2 (CHAr), 128.1 (CHAr), 106.8 (C¹H(OMe)₂), 97.9 (C²), 54.1 (OCH₃).

1-(dimethoxymethyl)-3-methoxybenzene 139:**139**C₁₀H₁₄O₃

M = 182.22 g/mol

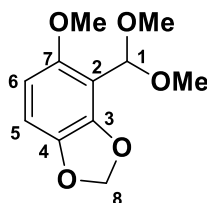
Aspect: uncoloured oil

Yield: 92%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.31-7.27 (m, 1H, CHAR), 7.05-7.02 (m, 2H, CHAR), 6.89-6.87 (m, 1H, CHAR), 5.37 (s, 1H, C¹H(OMe)₂), 3.83 (s, 3H, C⁴OCH₃), 3.34 (s, 6H, 2xOCH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 159.8 (C⁴), 139.8 (C²), 129.4 (CHAR), 119.2 (CHAR), 114.5 (CHAR), 111.9 (CHAR), 103.2 (C¹H(OMe)₂), 55.4 (ArOCH₃), 52.9 ((OCH₃)₂).

4-(dimethoxymethyl)-5-methoxybenzo[d][1,3]dioxole 140:



140

C₁₁H₁₄O₅

M = 226.23 g/mol

Aspect: uncoloured oil

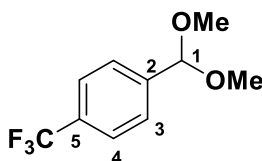
Yield: 95%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 6.51 (AB, 2H, C⁵H, C⁶H, J_{AB} = 8.4 Hz, Δν = 163 Hz), 5.98 (s, 2H, C⁸H), 5.68 (s, 1H, C¹H(OMe)₂), 3.79 (s, 3H, C⁴OCH₃), 3.45 (s, 6H, 2xOCH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 152.7 (C^VAr), 146.3 (C^VAr), 142.4 (C^VAr), 110.5 (C²), 107.8 (CH), 102.7 (CH), 101.7 (C⁸H₂), 99.8 (CH), 56.7 (ArOCH₃), 54.8 ((OCH₃)₂).

HRMS (ESI+): C₁₁H₁₄NaO₅: calcd 249.0733, found 249.0743.

1-(dimethoxymethyl)-4-(trifluoromethyl)benzene 141:



141

C₁₀H₁₁F₃O₂

M = 220.19 g/mol

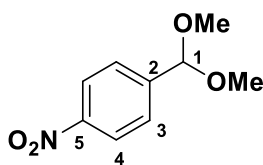
Aspect: uncoloured oil

Yield: 92%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.61 (A₂X₂, 4H, C³H, C⁴H, J_{AX} = 8.4 Hz, Δν = 20 Hz), 5.45 (s, 1H, C¹H(OMe)₂), 3.34 (s, 6H, 2xOCH₃).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -62.61 (m, 1F, ArCF₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 142.0 (C²), 130.6 (q, C⁵, J = 31 Hz), 127.2 (C³HAr), 124.1 (q, CF₃, J = 272 Hz), 122.5 (q, C⁴HAr, J = 4.4 Hz), 102.1 (C¹H(OMe)₂), 52.7 (OCH₃).

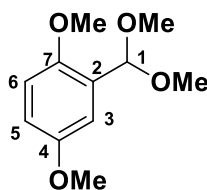
1-(dimethoxymethyl)-4-nitrobenzene 142:**142**C₉H₁₁NO₄

M = 197.19 g/mol

Aspect: orange oil**Yield:** 98%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.94 (A₂X₂, 4H, C³H, C⁴H, J_{AX} = 8.6 Hz, Δv = 235 Hz), 5.48 (s, 1H, C¹H(OMe)₂), 3.34 (s, 6H, 2xOCH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 148.1 (C⁵), 145.2 (C²), 128.0, 123.8 (C³H, C⁴H), 101.7 (C¹H(OMe)₂), 52.9 (OCH₃).

2-(dimethoxymethyl)-1,4-dimethoxybenzene 143:**143**C₁₁H₁₆O₄

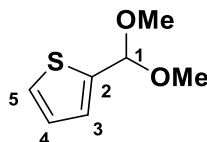
M = 212.25 g/mol

Aspect: yellow oil**Yield:** 98%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.12-7.11 (m, 1H, C³H), 6.84 (m, 2H, C⁵H, C⁶H), 5.64 (s, 1H, C¹H(OMe)₂), 3.81, 3.79 (2s, 2x3H, C⁴OCH₃, C⁷OCH₃), 3.38 (s, 6H, 2xOCH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 153.6 (C^VArOMe), 151.5 (C^VArOMe), 127.3 (C²), 115.0 (CHAR), 112.8 (CHAR), 112.3 (CHAR), 99.1 (C¹H(OMe)₂), 56.5, 55.9 (2xArOCH₃), 53.8 ((OCH₃)₂).

HRMS (ESI+): C₁₁H₁₆NaO₄: calcd 235.0941, found 235.0951.

2-(dimethoxymethyl)thiophene 144:**144**C₇H₁₀O₂S

M = 158.22 g/mol

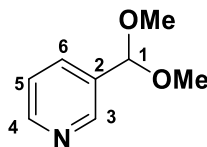
Aspect: orange oil

Yield: 99%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.24-7.22 (m, 1H, CHAr), 7.02-7.00 (m, 1H, CHAr), 6.95-6.93 (m, 1H, CHAr), 5.57 (s, 1H, C¹H(OMe)₂), 3.29 (s, 6H, 2xOCH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 141.7 (C²), 126.8 (CHAr), 125.8 (CHAr), 125.6 (CHAr), 100.3 (C¹H(OMe)₂), 52.7 ((OCH₃)₂).

3-(dimethoxymethyl)pyridine 145:



145

C₈H₁₁NO₂

M = 153.18 g/mol

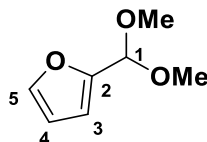
Aspect: pale yellow oil

Yield: 95%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.72 (s, 1H, C³H), 8.61 (d, 1H, C⁴H, J = 3.6 Hz), 7.91 (br d, 1H, C⁶H, J = 8.0 Hz), 7.44 (m, 1H, C⁵H), 5.48 (s, 1H, C¹H(OMe)₂), 3.34 (s, 6H, 2xOCH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 147.9, 146.9 (C³H, C⁴H), 136.6 (CHAr), 134.9 (C²), 124.0 (CHAr), 100.9 (C¹H(OMe)₂), 52.9 ((OCH₃)₂).

2-(dimethoxymethyl)furan 146:



146

C₇H₁₀O₃

M = 142.15 g/mol

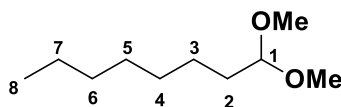
Aspect: brown oil

Yield: 95%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.42 (m, 1H, C⁵H), 6.43-6.42 (m, 1H, C³H), 6.38-6.37 (m, 1H, C⁴H), 5.44 (s, 1H, C¹H(OMe)₂), 3.36 (s, 6H, 2xOCH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 151.0 (C²), 142.6, (C⁵H), 110.2, 108.6 (C³H, C⁴H), 98.2 (C¹H(OMe)₂), 53.0 ((OCH₃)₂).

1,1-dimethoxyoctane 147:



147

C₁₀H₂₂O₂

M = 174.28 g/mol

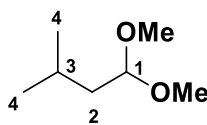
Aspect: uncoloured oil

Yield: 89%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 4.36 (t, 1H, C¹H(OMe)₂, J = 6.0 Hz), 3.32 (s, 6H, 2xOCH₃), 1.62-1.57 (m, 2H, C²H₂), 1.37-1.25 (m, 10H, aliphatic chain), 0.88 (t, 3H, C⁸H₃, J = 6.4 Hz).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 104.7 (C¹H(OMe)₂), 52.7 ((OCH₃)₂), 32.7, 31.9, 29.6, 29.4, 24.8, 22.8 (6*CH₂), 14.2 (C⁸H₃).

1,1-dimethoxy-3-methylbutane 148:



148

C₇H₁₆O₂

M = 132.20 g/mol

Aspect: orange oil

Yield: 75%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 4.45 (t, 1H, C¹H(OMe)₂, J = 6.0 Hz), 3.32 (s, 6H, 2xOCH₃), 1.77-1.67 (m, 1H, C³H), 1.50-1.47 (dd, 2H, C²H₂, J = 6.8, J = 6.0 Hz), 0.93 (d, 6H, C⁴H₃, J = 6.8 Hz).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 103.3 (C¹H(OMe)₂), 52.6 ((OCH₃)₂), 41.3 (C²H₂), 24.5 (C³H), 22.9 (2xC⁴H₃).

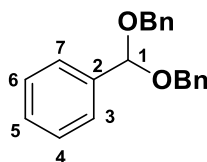
General procedure for the preparation of dibenzyl acetals **165** to **167** from the corresponding aldehydes:

Aldehyde (1 eq.) was dissolved in cyclohexane (3.7 eq., 2.5M) and BnOH (2 or 4 eq.) in a tube. ZnCl₂ (0.1 eq.) and trimethylorthoformate (0.1 eq.) were added. The tube was sealed, and the heterogeneous reaction mixture was stirred at reflux for 16 h.

It was then cooled down to r.t., filtered over celite and evaporated.

The crude product was purified by silica gel chromatography using a cyclohexane/ethyl acetate gradient.

((phenylmethylene)bis(oxy))bis(methylene)dibenzene 165:



165

C₂₁H₂₀O₂

M = 304.39 g/mol

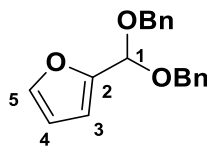
Aspect: uncoloured oil

Yield: 44%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.60-7.58 (m, 2H, CHAr), 7.43-7.28 (m, 13H, CHAr), 5.79 (s, 1H, C¹H(OBn)₂), 4.62 (s, 4H, 2xOCH₂Ph).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 138.4, 138.2 (C^2H , $\text{C}^{\text{IV}}\text{Bn}$), 128.7, 128.6, 128.4, 128.0, 127.7, 127.0 (CHAr), 100.5 ($\text{C}^1\text{H}(\text{OMe})_2$), 67.2 (OCH_2Ph).

2-(bis(benzyloxy)methyl)furan 166:



166

$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_3$

$M = 294.35$ g/mol

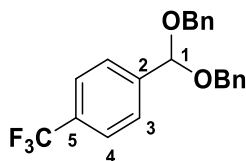
Aspect: uncoloured oil

Yield: 29%

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.44 (m, 1H, CHFur), 7.40-7.28 (m, 10H, CHBn), 6.55-6.54 (m, 1H, CHFur), 6.38-6.37 (dd, 1H, CHFur , $J = 3.2$, $J = 2.0$ Hz), 5.78 (s, 1H, $\text{C}^1\text{H}(\text{OBn})_2$), 4.65, 4.64 (2s, 4H, $2 \times \text{OCH}_2\text{Bn}$).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 151.3 (C^{V}), 137.8 (C^{IV}), 142.8, (CHFur), 128.6, 128.0, 127.8 (CHBn), 110.3, 109.0 (CHFur), 95.6 ($\text{C}^1\text{H}(\text{OBn})_2$), 67.5 (OCH_2Ph).

(((4-(trifluoromethyl)phenyl)methylene)bis(oxy))bis(methylene)dibenzene 167:



167

$\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{O}_2$

$M = 372.39$ g/mol

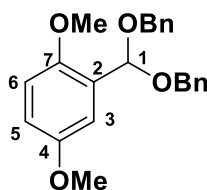
Aspect: yellow oil

Yield: 62%

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.69 (A_2X_2 , 4H, C^3H , C^4H , $J_{\text{AX}} = 8.4$ Hz, $\Delta\nu = 17$ Hz), 7.40-7.30 (m, 10H, CHBn), 5.81 (s, 1H, $\text{C}^1\text{H}(\text{OBn})_2$), 4.62 (AB, 4H, $2 \times \text{OCH}_2\text{Bn}$, $J_{\text{AB}} = 12.0$ Hz, $\Delta\nu = 13$ Hz).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = -62.58 (m, 1F, ArCF_3).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 142.3 (C^2), 137.8 ($\text{C}^{\text{IV}}\text{Bn}$), 128.6 (CHBn), 128.0-127.9 (m, CHBn/Ar), 127.5 (CHBn or CHAr), 124.2 (q, CF_3 , $J = 270$ Hz), 125.6-125.4 (m, C^4HAr), 99.6 ($\text{C}^1\text{H}(\text{OBn})_2$), 67.4 (OCH_2Bn).

(((2,5-dimethoxyphenyl)methylene)bis(oxy))bis(methylene)dibenzene 168:**168**C₂₃H₂₄O₄

M = 364.44 g/mol

Cyclohexane (1 mL), benzyl alcohol (1 mL) and calcium hydride (1.5 eq., 189 mg, 4.5 mmol) were mixed in a sealed tube. After 5 min, 2,5-dimethoxybenzaldehyde (1 eq., 500 mg, 3.01 mmol) and ZnCl₂ (0.12eq., 49 mg, 0.36 mmol) were added. The reaction mixture was stirred at 70 °C over 2 days (week-end).

The reaction mixture was filtered over a pad of silica gel (elution DCM and Et₂O) and evaporated to get a slightly colored oil.

The crude product was purified by silica gel chromatography using cyclohexane.

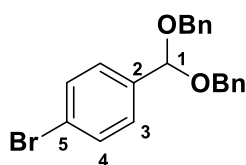
Aspect: uncoloured oil

Yield: 47%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.12-7.11 (m, 11H, CHBn, C³H), 6.88-6.82 (m, 2H, C⁵H, C⁶H), 5.99 (s, 1H, C¹H(OBn)₂), 4.63 (s, 4H, 2xOCH₂Bn), 3.80, 3.77 (2s, 2x3H, C⁴OCH₃, C⁷OCH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 153.7 (C^VArOMe), 151.7 (C^VArOMe), 138.3 (C^VBn), 128.4 (CHBn), 128.0 (CHBn), 127.7 (C²), 127.6 (CHBn), 114.8 (CHAR), 113.5 (CHAR), 112.2 (CHAR), 96.6 (C¹H(OBn)₂), 68.2 (OCH₂Bn), 56.3, 56.0 (2xOMe).

HRMS (ESI+): C₂₃H₂₄O₄: calcd 403.1306, found 403.1308.

(((4-bromophenyl)methylene)bis(oxy))bis(methylene)dibenzene 170:**170**C₂₁H₁₉BrO₂

M = 383.29 g/mol

Ref: Watahiki, T.; Akabane, Y.; Mori, S.; Oriyama, T. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3045–3048.

To a solution of 4-bromobenzaldehyde (1.01 eq., 112 mg, 0.605 mmol) and benzyloxytrimethylsilane (2.37 eq., 256 mg, 0.28 mL, 1.42 mmol) was added FeCl₃ (0.03 eq., 2 mg, 0.0123 mmol) at 0 °C under argon atmosphere for 2.5 h. The reaction mixture was stirred for 2 h at r.t.

The reaction mixture was quenched with sat. NaHCO₃ (50 mL). The aqueous layer was extracted with Et₂O and organic layers were combined and dried over Na₂SO₄, filtered, and evaporated.

The crude product was purified by silica gel chromatography (gel: 98% cyclohexane/2% Et₃N) using cyclohexane as eluent.

Aspect: uncoloured oil

Yield: 90%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.50 (A₂X₂, 4H, C³H, C⁴H, J_{AX} = 8.4 Hz, Δν = 29 Hz), 7.38-7.29 (m, 10H, CHBn), 5.74 (s, 1H, C¹H(OBn)₂), 4.61, 4.60 (2s, 4H, 2xOCH₂Bn).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 137.7 (C^{IV}), 137.3 (C^{IV}), 131.4 (C^{IV}), 128.6 (CHBn/Ar), 128.4 (CHBn/Ar), 127.8 (CHBn/Ar), 127.7 (CHBn/Ar), 122.6 (CHBn/Ar), 99.7 (C¹H(OBn)₂), 67.1 (OCH₂Bn).

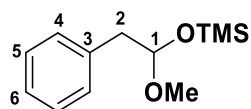
General procedure for the preparation of mixed acetals **177** to **180** and **184** to **201** from the corresponding esters:

Adapted from: Kiyooka, S.; Shirouchi, M.; Kaneko, Y. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1491–1494.

Ester (1 eq.) was dissolved in dry DCM (77 eq., 0.2 M) and cooled to -78 °C. DIBAL-H (1.1 eq., 1 M in toluene), was dropwise added: reaction mixture became thick white. After 2 h at -78 °C, dry pyridine (6 eq.) was added followed by TMSOTf (or TESOTf) (1.1 eq.) dropwise. It remained thick white. It was stirred at -78 °C for 3 h.

Aqueous saturated potassium and sodium tartrate solution was added at -78 °C and cold bath was removed. It was stirred for 15 min and DCM was added to the reaction mixture with sat. NaHCO₃. Aq. layer was extracted with 3* DCM. Org. layers were combined and washed 2 times with CuSO₄ solution, once with water, and dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated with carefulness (some acetals are volatile).

(1-methoxy-2-phenylethoxy)trimethylsilane **177:**



177

C₁₂H₂₀O₂Si

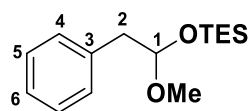
M = 224.38 g/mol

Aspect: uncoloured oil

Yield: 81%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.32-7.20 (m, 5H, CHPh), 4.81 (ABX, 1H, C¹H, J = 5.6, J = 5.2 Hz), 3.33 (s, 3H, OMe), 2.90 (ABX, 4H, C²H₂, J_{AB} = 13.6, J_{AX} = 5.6, J_{BX} = 5.2 Hz, Δν = 62 Hz), 0.04 (s, 9H, OSi(CH₃)₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 137.2 (C³), 130.0 (CHAr), 128.3 (CHAr), 128.4 (CHAr), 126.5 (CHAr), 100.1 (C¹H), 54.6 (OCH₃), 44.4 (C²H₂), 0.32 (OSi(CH₃)₃).

triethyl(1-methoxy-2-phenylethoxy)silane 178:**178**C₁₅H₂₆O₂Si

M = 266.46 g/mol

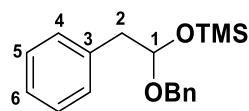
Aspect: uncoloured oil**Yield:** 53%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.31-7.19 (m, 5H, CHPh), 4.86 (ABX, 1H, C¹H, J = 6.0, J = 4.8 Hz), 3.33 (s, 3H, OMe), 2.90 (ABX, 2H, C²H₂, J_{AB} = 13.6, J_{AX} = 6.0, J_{BX} = 4.8 Hz, Δv = 45 Hz), 0.94 (t, 9H, CH₃CH₂SiO, J = 7.6 Hz), 0.62-0.54 (m, 6H, CH₃CH₂SiO).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 137.4 (C³), 129.9 (CHPh), 128.3 (CHPh), 126.5 (CHPh), 99.9 (C¹H), 53.9 (OMe), 44.2 (C²H₂), 6.9 ((CH₃CH₂)₃SiO), 5.1 ((CH₃CH₂)₃SiO).

IR (cm⁻¹): 2954, 2877, 1455, 1129, 1060, 1002, 727, 698.

HRMS (ESI+): C₁₅H₂₆NaO₂Si: calcd 289.1594, found 289.1597.

(1-(benzyloxy)-2-phenylethoxy)trimethylsilane 179:**179**C₁₈H₂₄O₂Si

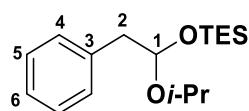
M = 300.47 g/mol

Aspect: uncoloured oil**Yield:** 91%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.34-7.21 (m, 10H, CHPh, CHBn), 4.86 (ABX, 1H, C¹H, J = 5.6, J = 5.2 Hz), 4.59 (ABX, 2H, CH₂Bn, J = 12.0 Hz, Δv = 119 Hz), 2.98 (ABX, 2H, C²H₂, J_{AB} = 13.4, J_{AX} = 5.6, J_{BX} = 5.2 Hz, Δv = 62 Hz), 0.07 (s, 9H, (CH₃)₃SiO).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 138.3 (C^{1V}), 137.2 (C^{1V}), 130.1 (CH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 127.6 (CH), 127.5 (CH), 126.5 (CH), 98.6 (C¹H), 68.8 (CH₂Bn), 44.7 (C²H₂), 0.5 ((CH₃)₃SiO).

HRMS (ESI+): C₁₈H₂₄NaO₂Si: calcd 323.1438, found 323.1467.

triethyl(1-isopropoxy-2-phenylethoxy)silane 180:**180**C₁₇H₃₀O₂Si

M = 294.51 g/mol

Aspect: uncoloured oil

Yield: 38%

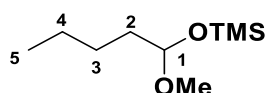
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.31-7.19 (m, 5H, CHPh), 4.95 (ABX, 1H, C^1H , $J = 6.4$, $J = 4.4$ Hz), 3.82-3.76 (m, 1H, $i\text{-PrCH}$), 2.88 (ABX, 2H, C^2H_2 , $J_{\text{AB}} = 13.4$, $J_{\text{AX}} = 6.4$, $J_{\text{BX}} = 4.4$ Hz, $\Delta\nu = 50$ Hz), 1.20 (d, 3H, $i\text{-PrCH}_3$, $J = 6.0$ Hz), 0.98-0.93 (m, 12H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{SiO}$, $i\text{-PrCH}_3$), 0.63-0.57 (q, 6H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{SiO}$, $J = 7.6$ Hz).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 137.6 (C^3), 130.0 (CHPh), 128.1 (CHPh), 126.3 (CHPh), 97.4 (C^1H), 68.8 ($i\text{-PrCH}$), 45.4 (C^2H_2), 23.6, 22.0 ($i\text{-PrCH}_3$), 7.0 ($(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{SiO}$), 5.3 ($(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{SiO}$).

IR (cm^{-1}): 2956, 2877, 1455, 1126, 1044, 1002, 740, 698.

HRMS (ESI+): $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{NaO}_2\text{Si}$: calcd 317.1907, found 317.1893.

((1-methoxybutyl)oxy)trimethylsilane 184:



184

$\text{C}_9\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Si}$

$M = 190.36$ g/mol

Aspect: pale yellow oil.

Yield: 67%

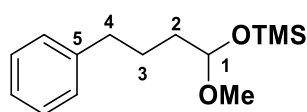
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 4.65 (dd, 1H, C^1H , $J = 5.6$, $J = 5.2$ Hz), 3.32 (s, 3H, OMe), 1.66-1.50 (m, 2H, alkyl chain), 1.40-1.29 (m, 4H, alkyl chain), 0.94-0.88 (m, 3H, C^5H_3), 0.17 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{SiO}$).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 99.6 (C^1H), 54.2 (OMe), 37.5, 26.7, 22.7 (alkyl chain), 14.2 (C^5H_3), 0.6 ($(\text{CH}_3)_3\text{SiO}$).

IR (cm^{-1}): 2962, 2925, 2852, 1460, 741, 697.

HRMS (ESI+): $\text{C}_9\text{H}_{22}\text{NaO}_2\text{Si}$: calcd 213.1281, found 213.1271.

(1-methoxy-4-phenylbutoxy)trimethylsilane 185:



185

$\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{Si}$

$M = 252.43$ g/mol

Aspect: uncoloured oil.

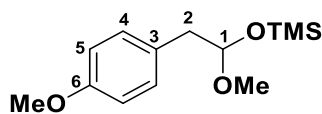
Yield: 69%

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.29, 7.14 (m, 5H, CHPh), 4.67-4.64 (m, 1H, C^1H), 3.29 (br s, 3H, OMe), 2.63-2.59 (m, 2H, alkyl chain), 1.17-1.54 (m, 4H, alkyl chain), 0.14 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{SiO}$).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 141.8 (C^5), 128.0 (CHPh), 127.8 (CHPh), 125.2 (CHPh), 98.8 (C^1H), 53.6 (OMe), 36.5, 25.2, 25.7 (C^2H_2 , C^3H_2 , C^4H_2), 0.0 ($(\text{CH}_3)_3\text{SiO}$).

HRMS (ESI+): C₁₄H₂₄NaO₂Si: calcd 275.1438, found 275.1433.

(1-methoxy-2-(4-methoxyphenyl)ethoxy)trimethylsilane 186:



186

C₁₃H₂₂O₃Si

M = 254.40 g/mol

Aspect: uncoloured oil

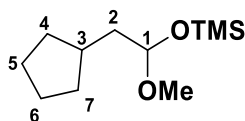
Yield: 77%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 6.99 (A₂X₂, 4H, C⁴H, C⁵H, J_{AX} = 8.8 Hz, Δv = 120 Hz), 4.76 (ABX, 1H, C¹H, J = 5.6, J = 5.2 Hz), 3.80 (s, 3H, ArOMe), 3.33 (s, 3H, OMe), 2.83 (ABX, 4H, C²H₂, J_{AB} = 14.0, J_{AX} = 5.6, J_{BX} = 5.2 Hz, Δv = 58 Hz), 0.06 (s, 9H, OSi(CH₃)₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 159.1 (C⁶), 130.9 (C⁴HAr), 129.3 (C³), 113.8 (C⁵HAr), 100.2 (C¹H), 55.3 (OMe), 55.6 (OMe), 53.4 (C²H₂), 0.4 (OSi(CH₃)₃).

HRMS (ESI+): C₁₃H₂₂NaO₃Si: calcd 277.1230, found 275.1227.

(2-cyclopentyl-1-methoxyethoxy)trimethylsilane 187:



187

C₁₁H₂₄O₂Si

M = 216.40 g/mol

Aspect: uncoloured oil

Yield: 71%

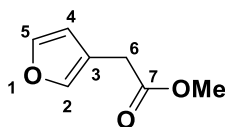
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 4.68 (ABX, 1H, C¹H, J = 6.4, J = 4.8 Hz), 3.32 (s, 3H, OMe), 1.92-1.47 (m, 9H), 1.15-1.04 (m, 2H), 0.17 (s, 9H, OSi(CH₃)₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 98.7 (C¹H), 53.5 (OMe), 43.1 (C²H₂), 35.4 (C³H), 32.4, 32.3, 24.4, 24.4 (C⁴H₂, C⁵H₂, C⁶H₂, C⁷H₂), 0.0 (OSi(CH₃)₃).

IR (cm⁻¹): 2950, 2871, 1250, 1135, 1052, 1031, 838.

HRMS (ESI+): C₁₁H₂₄NaO₂Si: calcd 239.1438, found 275.1426.

methyl 2-(furan-3-yl)acetate 200:



200

C₇H₈O₃

M = 140.14 g/mol

Ref: (a) Villarreal, C.; Martínez, R. *Synthesis* **2010**, 3346–3352, (b) Tan, D.-X.; Xu, Z.-J.; Chen, H.-J.; Wu, Y.; You, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 946–957.

Oxalyl chloride (2.5 eq., 1,285 g, 0.87 mL, 10.1 mmol) was added dropwise to a white suspension of 3-furoic acid (1 eq., 450 mg, 4.01 mmol) in dry DCM (11 mL) and few drops of DMF at 0 °C. Cold bath was removed and it was let stirred at r.t. for 4 h. Solvents were then removed by evaporation to give an uncoloured oil with orange solid.

Residue was dissolved in dry acetonitrile (4.5 mL) and dry THF (4.5 mL). The resulting solution was then cooled at 0 °C and (trimethylsilyl)diazomethane (2.49 eq., 2 M, 5 mL, 10 mmol) and dry Et₃N (1 eq., 0.56 mL, 4.03 mmol) were slowly added in sequence. Ice bath was removed and the resulting clear orange solution was stirred at r.t. for 5 h. It was then evaporated to dryness to give a dark brown residue.

WARNING: excess of TMSCHN₂ was removed by evaporation under reduced pressure, the evaporated fraction was dissolved in EtOAc and quenched at 0 °C with AcOH.

Dark brown residue was dissolved in MeOH (25 mL) and Ag₂O (1.34 eq. 1,255 g, 5.42 mmol) was added to the dark red solution. The mixture was stirred at reflux for 5 h and was cooled down to r.t., filtered over a pad of silica gel and evaporated to give a dark red unclear oil.

The crude product was purified by silica gel chromatography using a pentane/Et₂O gradient of eluent.

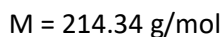
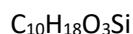
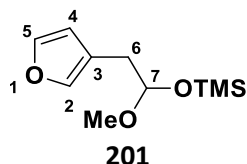
Aspect: yellowish oil

Yield: 44%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.39 (m, 2H, C²H, C⁴H), 6.39 (s, 1H, C⁵H), 3.7 (s, 3H, OMe), 3.5 (s, 2H, C⁶H₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 171.8 (C⁷=O), 143.2, 140.5 (C²H, C⁴H), 117.4 (C³), 111.5 (C⁵H), 52.2 (OMe), 30.8 (C⁶H₂).

(2-(furan-3-yl)-1-methoxyethoxy)trimethylsilane 201:



Mixed acetal **201** was prepared using the general procedure for preparation of mixed acetal from the corresponding ester **200**.

Aspect: yellowish oil

Yield: 77%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.35 (s, 1H, CHFur), 7.28 (s, 1H, CHFur), 6.32 (s, 1H, C⁵H), 4.76 (ABX, 1H, C¹H, J = 5.6, J = 4.8 Hz), 3.35 (s, 3H, OMe), 2.70 (ABX, 4H, C²H₂, J_{AB} = 14.6, J_{AX} = 5.6, J_{BX} = 5.2 Hz, Δν = 39 Hz), 0.13 (s, 9H, OSi(CH₃)₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 142.6, 140.4 (C²H, C⁴H), 120.0 (C³), 112.0 (C⁵H), 99.2 (C¹H), 54.4 (OMe), 33.5 (C⁶H₂), 0.5 (OSi(CH₃)₃).

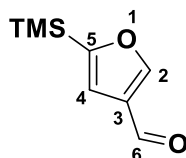
General procedure for silylation in position 5 of 3-furaldehyde:

Ref: Tanaka, K.; Hata, T.; Hara, H.; Katsumura, S. *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 4945–4952.

To a solution of morpholine (1.3 eq., 287 mg, 0.29 mL, 3.3 mmol) in dry THF (26 mL) under argon at -78 °C was added *n*-BuLi (1.3 eq., 1.65 M in hexanes, 2 mL, 3.3 mmol) dropwise. Reaction mixture was stirred 20 min at -78 °C and became slightly yellow to uncoloured again. Furan-3-carbaldehyde (1 eq., 244 mg, 0.22 mL, 2.54 mmol) was dropwise added and stirred for 20 min at -78 °C. *s*-BuLi (1.19 eq., 1.32 M in pentane, 2.3 mL, 3.04 mmol) was added dropwise at -78 °C and the brown heterogeneous reaction mixture was stirred 7 h at -78 °C. chlorotrimethylsilane (freshly distilled) or chloro*tert*-butyldimethylsilane) (2 eq., 5.09 mmol) was finally added and the reaction mixture was let warmed for the night from -78 °C to r.t.

Cold 1N HCl solution was added at 0 °C and the mixture was extracted 3x with Et₂O. The organic layers were combined and washed with 1N HCl solution, sat. NaHCO₃ and brine. The solution was dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated to give an orange oil.

The crude product was purified by silica gel chromatography using a pentane/Et₂O gradient of eluent.

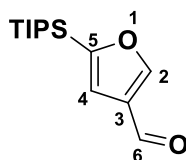
5-(trimethylsilyl)furan-3-carbaldehyde 203:**203**C₈H₁₂O₂Si

M = 168.27 g/mol

Aspect: yellowish oil**Yield:** 53%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 10.10 (s, 1H, C⁶HO), 7.62 (d, 1H, C²H, *J* = 1.6 Hz), 6.80 (d, 1H, C⁴H, *J* = 1.6 Hz), 0.41 (s, 9H, OSi(CH₃)₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 186.7 (C⁶HO), 171.7 (C⁵), 137.3 (C³), 147.5 (C²H), 107.9 (C⁴H), -1.01 (OSi(CH₃)₃).

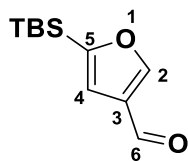
5-(triisopropylsilyl)furan-3-carbaldehyde 209:**209**C₁₄H₂₄O₂Si

M = 252.43 g/mol

Aspect: yellowish oil**Yield:** 33% (¹H NMR) in mixture with residual morpholine derivative.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 9.97 (s, 1H, C^6HO), 8.28 (s, 1H, C^2H), 7.05 (s, 1H, C^4H), 1.06 (s, 27H, OTIPS).

5-(*tert*-butyldimethylsilyl)furan-3-carbaldehyde 205:



205

$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{Si}$

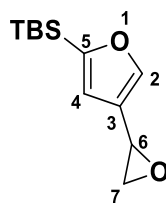
$M = 210.35 \text{ g/mol}$

Aspect: yellowish oil

Yield: 14% (determined by $^1\text{H NMR}$) in mixture with residual morpholine derivative.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 9.96 (s, 1H, C^6HO), 8.26 (s, 1H, C^2H), 7.01 (s, 1H, C^4H), 0.94-0.90 (m, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{CSiO}$), 0.26 (s, 3H, CH_3SiO), 0.11 (s, 3H, $(\text{CH}_3)_3\text{SiO}$).

***tert*-butyldimethyl(4-(oxiran-2-yl)furan-2-yl)silane 206:**



206

$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{Si}$

$M = 224.38 \text{ g/mol}$

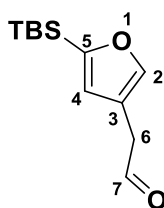
Acetonitrile (1.9 mL), H_2O (0.26 eq., 4.57 mg, 0.005 mL (1 drop), 0.25 mmol), trimethylsulfonium iodide (1 eq., 195 mg, 0.96 mmol) and KOH (1.2 eq., 64 mg, 1.14 mmol) powder were stirred at 40 °C for 15 min. Then 5-(*tert*-butyldimethylsilyl)furan-3-carbaldehyde **205** (1 eq., 200 mg, 0.95 mmol) dissolved in acetonitrile (1.3 mL) was dropwise added at 40 °C. The reaction mixture became directly dark orange and was stirred at the same temperature for 2.75 h.

Reaction mixture was then evaporated and residue was taken up in Et_2O , filtered over celite and evaporated to give a yellow oil.

Aspect: yellow oil

Conversion: total but residual morpholine derivative.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.73 (s, 1H, C^2H), 6.51 (s, 1H, C^4H), 3.83-3.81 (m, 1H, C^6H), 3.13-3.11 (m, 1H, C^7H), 2.93-2.91 (m, 1H, C^7H), 0.94-0.90 (m, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{CSiO}$), 0.21 (s, 3H, CH_3SiO), 0.11 (s, 3H, CH_3SiO).

2-(5-(*tert*-butyldimethylsilyl)furan-3-yl)acetaldehyde 207:**207**C₁₂H₂₀O₂Si

M = 224.38 g/mol

tert-butyldimethyl[4-(oxiran-2-yl)furan-2-yl]silane **206** (1 eq., 140 mg, 0.446 mmol) was dissolved in dry DCM (3 mL) and dry sepiolite (8.55 eq., 420 mg, 3.81 mmol) (freshly lyophilized) was added. The heterogeneous mixture was stirred at reflux for 3.5 h.

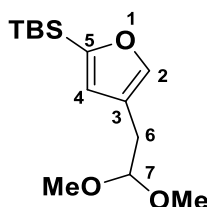
Reaction mixture was filtered over a pad of celite (elution DCM) and evaporated.

The crude product was purified by silica-gel chromatography using a pentane/Et₂O gradient of eluent in order to remove the residual morpholine derivative but it was not successful.

Aspect: uncoloured oil

Conversion: total but residual morpholine derivative.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 9.73 (s, 1H, C⁷HO), 7.61 (s, 1H, C²H), 6.55 (s, 1H, C⁴H), 3.53 (br s, 2H, C⁶H₂), 0.94-0.90 (m, 9H, (CH₃)₃CSiO), 0.23 (s, 3H, CH₃SiO), 0.11 (s, 3H, CH₃SiO).

***tert*-butyl(4-(2,2-dimethoxyethyl)furan-2-yl)dimethylsilane 208:****208**C₁₄H₂₆O₃Si

M = 270.44 g/mol

In a sealed tube, 2-[5-(*tert*-butyldimethylsilyl)furan-3-yl]acetaldehyde **207** (1 eq., 55.5 mg, 0.25 mmol) was dissolved in cyclohexane (0.1 mL) and dry MeOH (0.04 mL). ZnCl₂ (0.12 eq., 4 mg, 0.03 mmol) and trimethoxymethane (2.22 eq., 58.2 mg, 0.06 mL, 0.55 mmol) were then added. The reaction mixture was stirred at reflux for 14.5 h.

Heterogeneous reaction mixture was cooled to r.t., filtered over pad of silica gel (elution: DCM) and evaporated to get an uncoloured oil.

Aspect: uncoloured oil

Conversion: total but residual morpholine derivative

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.50 (s, 1H, C²H), 6.55 (s, 1H, C⁴H), 4.51 (t, 1H, C⁷H, J = 5.6 Hz), 3.36 (s, 6H, OMe), 2.74 (d, 2H, C⁶H₂, J = 5.6 Hz), 0.91 (s, 9H, (CH₃)₃CSiO), 0.21 (s, 3H, CH₃SiO), 0.11 (s, 3H, CH₃SiO).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 159.0 (C^{IV}), 144.4 (C^2H), 122.9 (C^4H), 119.6 (C^{IV}), 104.6 (C^7H), 28.8 (C^6H_2), 26.4 ($(\text{CH}_3)_3\text{CSiO}$), 16.9 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}^{\text{IV}}\text{SiO}$), -5.2 (OSiCH_3), -6.2 (OSiCH_3).

General procedure for Mukaiyama aldol reaction of **60**:

Method 1:

To a solution of {5',8'a-dimethyl-3',4',4'a,7',8',8'a-hexahydro-2'H-spiro[1,3-dioxolane-2,1'-naphthalene]-6'-yloxy}trimethylsilane **60** (1 eq.) in dry DCM (422 eq., 0.04M) at -78°C were sequentially added aldehyde or acetal (1.1 eq.) and SnCl_4 (1M in DCM, 1 eq.) under argon. The reaction mixture was stirred 5 h at -78°C .

Sat. NaHCO_3 was rapidly introduced at -78°C and the cold bath was removed. Aq. layer was extracted with DCM (3x) and org. layers were combined, dried over Na_2SO_4 , filtered and evaporated to dryness to give the crude product.

The crude product was purified by silica gel chromatography using a cyclohexane/EtOAc gradient of eluent.

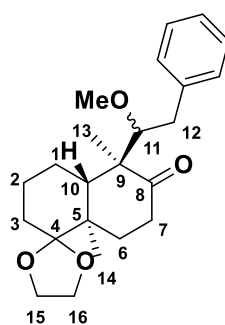
Method 2:

To a solution of acetal (1.1 eq.) in dry DCM (48 eq.) at -78°C was dropwise added SnCl_4 (1 M in DCM, 1 to 0.5 eq.). {5',8'a-dimethyl-3',4',4'a,7',8',8'a-hexahydro-2'H-spiro[1,3-dioxolane-2,1'-naphthalene]-6'-yloxy}trimethylsilane **60** (1 eq., 50 mg to 1 g) in dry DCM (68 eq.) under argon was directly dropwise added. Reaction mixture was stirred 2 h at -78°C .

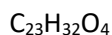
Sat. NaHCO_3 was introduced rapidly at -78°C and the cold bath was removed. Aq. layer was extracted with DCM (3x) and org. layers were combined, dried over Na_2SO_4 , filtered and evaporated to dryness to give the crude product.

The crude product was purified by silica gel chromatography using a cyclohexane/EtOAc gradient of eluent.

(4a*S*,5*S*,8a*R*)-5-((*R*)-1-methoxy-2-phenylethyl)-5,8a-dimethylhexahydro-2H-spiro[naphthalene-1,2'-[1,3]dioxolan]-6(5H)-one **131**:



131



$$M = 372.51 \text{ g/mol}$$

The minor diastereomer was partially separated by column chromatography allowing the NMR characterization.

Aspect: white solid

Yields: method 1: 25%, d.r. 72:28
method 2: 75%, d.r. 67:33

Major diastereomer (signals were deduced from 1D and 2D NMR of the mixture of the 2 diastereomers):

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.30-7.18 (m, 5H, CHPh), 4.06-3.86 (m, 4H, C¹⁵H₂, C¹⁶H₂), 3.42 (dd, 1H, C¹¹H, *J* = 10.4, *J* = 2.4 Hz), 2.84 (m, 1H, C¹²H₂), 2.76 (s, 3H, CH₃O), 2.66-2.60 (m, 2H, C¹²H₂, C¹⁰H), 2.40-2.36 (m, 2H, C⁷H₂), 2.18-2.10 (m, 1H, C⁶H₂), 1.79-1.41 (m, 7H, C⁶H₂, C³H₂, C²H₂, C¹H₂), 1.13 (s, 3H, C¹³H₃), 1.01 (s, 3H, C¹⁴H₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 218.5 (O=C⁸), 140.0 (C^VPh), 129.6 (2*CH, Ph), 128.5 (2*CH, Ph), 126.3 (CH, Ph), 112.8 (C⁴), 93.2 (C¹¹H), 65.4, 65.1 (C¹⁵H₂, C¹⁶H₂), 60.7 (CH₃O), 54.7 (C⁹), 42.4 (C⁵), 42.2 (C¹⁰H), 38.1 (C¹²H₂), 36.0 (C⁷H₂), 30.5 (C³H₂), 26.2 (C⁶H₂), 25.6 (C¹H₂), 23.1 (C²H₂), 18.9 (C¹³H₃), 15.4 (C¹⁴H₃).

Minor diastereomer:

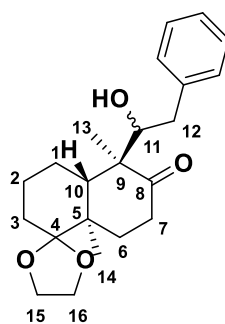
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.28-7.17 (m, 5H, CHPh), 4.00-3.88 (m, 4H, C¹⁵H₂, C¹⁶H₂), 3.51 (ABX, 1H, C¹¹H, *J* = 9.2, *J* = 2.8 Hz), 2.96 (s, 3H, CH₃O), 2.76-2.64 (ABX, 2H, C¹²H₂, *J*_{AB} = 12.8, *J*_{AX} = 2.0, *J*_{BX} = 9.2 Hz, Δ*v* = 27.8 Hz), 2.51-2.46 (m, 3H, C¹⁰H, C⁷H₂), 2.12-2.04 (m, 1H, C⁶H₂), 1.80-1.37 (m, 7H, C⁶H₂, C³H₂, C²H₂, C¹H₂), 1.16 (s, 3H, C¹³H₃), 1.12 (s, 3H, C¹⁴H₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 216.6 (O=C⁸), 140.6 (C^VPh), 129.7 (2*CH, Ph), 128.3 (2*CH, Ph), 126.1 (CH, Ph), 112.9 (C⁴), 90.6 (C¹¹H), 65.4, 65.0 (C¹⁵H₂, C¹⁶H₂), 62.2 (CH₃O), 55.7 (C⁹), 43.4 (C¹⁰H), 42.5 (C⁵), 38.9 (C¹²H₂), 36.3 (C⁷H₂), 30.4 (C³H₂), 27.9 (C⁶H₂), 23.3 (C¹H₂), 23.1 (C²H₂), 19.1 (C¹³H₃), 16.4 (C¹⁴H₃).

IR (cm⁻¹): 2948, 2884, 1693, 1455, 1181, 1091, 1081, 914, 732, 699.

HRMS (ESI+): C₂₃H₃₂NaO₄: calcd 395.2193, found 395.2167.

(4a*S*,5*S*,8a*R*)-5-((*R*)-1-hydroxy-2-phenylethyl)-5,8a-dimethylhexahydro-2*H*-spiro[naphthalene-1,2'-[1,3]dioxolan]-6(5*H*)-one 108:



108

C₂₂H₃₀O₄

M = 358.48 g/mol

The major diastereomer was partially separated by column chromatography allowing the NMR characterization.

Aspect: yellowish oil

Yields: method 1: 16%, n.d. 72:28
method 2: 25%, n.d. 67:33

Major diastereomer:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.33-7.19 (m, 5H, CHPh), 4.03-3.87 (m, 4H, C^{15}H_2 , C^{16}H_2), 3.67-3.60 (m, 1H, C^{11}H), 2.97 (dd, 1H, C^{12}H_2 , $J = 14$ Hz, $J = 2.0$ Hz), 2.75-2.35 (m, 4H, C^{12}H_2 , C^{10}H , C^7H_2), 2.06 (td, 1H, C^6H_2 , $J = 13.2$, $J = 6.4$ Hz), 1.77-1.41 (m, 7H, C^6H_2 , C^3H_2 , C^2H_2 , C^1H_2), 1.26 (s, 3H, C^{13}H_3), 1.18 (s, 3H, C^{14}H_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 220.0 ($\text{O}=\text{C}^8$), 139.6 ($\text{C}^{\text{IV}}\text{Ph}$), 129.4 (2^*CH , Ph), 128.6 (2^*CH , Ph), 126.4 (CH, Ph), 112.8 (C^4), 79.9 (C^{11}H), 65.4, 65.2 (C^{15}H_2 , C^{16}H_2), 54.1 (C^9), 43.1 (C^{10}H), 42.6 (C^5), 39.9 (C^{12}H_2), 36.1 (C^7H_2), 30.5 (C^3H_2), 27.4 (C^6H_2), 23.2, 23.0 (C^2H_2 , C^1H_2), 19.0 (C^{13}H_3), 15.7 (C^{14}H_3).

Minor diastereomer: (signals were deduced from 1D and 2D NMR of the mixture of the 2 diastereomers):

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.33-7.19 (m, 5H, Ph), 4.03-3.87 (m, 4H, C^{15}H_2 , C^{16}H_2), 3.78-3.75 (m, 1H, C^{11}H), 2.87-84 (m, 1H, C^{12}H_2), 2.70-2.36 (m, 4H, C^{12}H_2 , C^{10}H , C^7H_2), 2.18-2.01 (m, 1H, C^6H_2), 1.80-1.41 (m, 7H, C^6H_2 , C^3H_2 , C^2H_2 , C^1H_2), 1.17 (s, 3H, C^{13}H_3), 1.10 (s, 3H, C^{14}H_3).

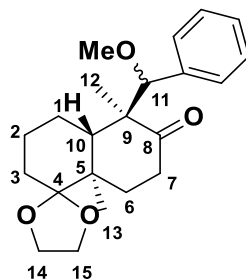
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 217.2 ($\text{O}=\text{C}^8$), 139.4 ($\text{C}^{\text{IV}}\text{Ph}$), 129.6 (2^*CH , Ph), 128.8 (2^*CH , Ph), 126.6 (CH, Ph), 112.9 (C^4), 78.5 (C^{11}H), 65.3, 65.0 (C^{15}H_2 , C^{16}H_2), 54.3 (C^9), 44.5 (C^{10}H), 42.6 (C^5), 38.8 (C^{12}H_2), 36.5 (C^7H_2), 30.3 (C^3H_2), 27.8 (C^6H_2), 23.3, 23.0 (C^2H_2 , C^1H_2), 17.9 (C^{13}H_3), 16.2 (C^{14}H_3).

IR (cm^{-1}): 3495, 2929, 2882, 1693, 1454, 1181, 1058, 1020, 700.

HRMS (ESI+): $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_4$: calcd 359.2217, found 359.2229.

The following aldol products were obtained by aldolisation between dimethyl acetals and enantiopure silyl enol ether **60** using method 2:

(4a*S*,5*S*,8a*R*)-5-((*R*)-methoxy(phenyl)methyl)-5,8a-dimethylhexahydro-2H-spiro[naphthalene-1,2'-[1,3]dioxolan]-6(5H)-one **149:**



149

$\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_4$

$M = 458.48$ g/mol

The major diastereomer was partially separated by recrystallization from ethanol (racemic compound) allowing the NMR characterization.

Aspect: white solid

Yield: 80%, d.r. 75:25

Major diastereomer:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.39-7.29 (m, 5H, CHPh), 4.20 (s, 1H, C^{11}H), 4.05-3.90 (m, 4H, C^{14}H_2 , C^{15}H_2), 3.13 (s, 3H, CH_3O), 2.67 (dd, 1H, C^{10}H , $J = 12.8$, $J = 2.8$ Hz), 2.58-2.35 (m, 2H, C^7H_2), 2.22-2.14 (m, 1H, C^6H_2), 1.65-1.46 (m, 3H, C^6H_2 , C^3H_2), 1.31-1.17 (m, 2H, C^2H_2), 1.01 (s, 3H, C^{12}H_3), 0.96 (s, 3H, C^{13}H_3), 0.92-0.80 (m, 1H, C^1H_2), 0-(-0.08) (m, 1H, C^1H_2).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 218.1 ($\text{O}=\text{C}^8$), 138.0 (C^{VPh}), 127.9 (CHPh), 127.8 (2*CHPh), 112.9 (C^4), 91.3 (C^{11}H), 65.4, 65.1 (C^{14}H_2 , C^{15}H_2), 57.3 (CH_3O), 54.7 (C^9), 42.3 (C^5), 40.3 (C^{10}H), 36.2 (C^7H_2), 30.5 (C^3H_2), 25.9 (C^6H_2), 24.3 (C^1H_2), 22.4 (C^2H_2), 20.0 (C^{12}H_3), 15.3 (C^{13}H_3).

Mp: 181.0-182.5 °C

Specific rotation: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -140$ (CHCl_3 , $c = 0.31$)

Minor diastereomer: (signals were deduced from 1D and 2D NMR of the mixture of the 2 diastereomers):

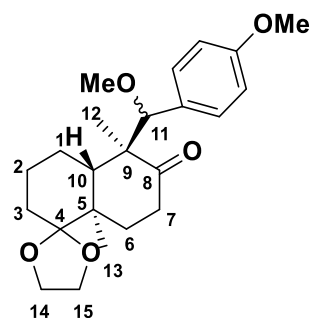
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.39-7.18 (m, 5H, CHPh), 4.20 (s, 1H, C^{11}H), 4.05-3.90 (m, 4H, C^{14}H_2 , C^{15}H_2), 3.16 (s, 3H, CH_3O), 2.63 (dd, 1H, C^{10}H , $J = 12.8$, $J = 3.2$ Hz), 2.46-2.22 (m, 2H, C^7H_2), 1.91-1.83 (m, 1H, C^6H_2), 1.65-1.46 (m, 3H, C^6H_2 , C^3H_2), 1.35-1.23 (m, 4H, C^2H_2 , C^1H_2), 1.00 (s, 3H, C^{12}H_3), 0.95 (s, 3H, C^{13}H_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 216.1 ($\text{O}=\text{C}^8$), 137.9 (C^{VPh}), 128.8 (CHPh), 127.9 (CHPh), 127.8 (CHPh) 112.9 (C^4), 90.4 (C^{11}H), 65.3, 65.0 (C^{14}H_2 , C^{15}H_2), 57.8 (CH_3O), 55.4 (C^9), 43.9 (C^5), 42.2 (C^{10}H), 36.2 (C^7H_2), 30.3 (C^3H_2), 27.1 (C^6H_2), 24.0 (C^1H_2), 23.0 (C^2H_2), 18.5 (C^{12}H_3), 16.3 (C^{13}H_3).

IR (cm^{-1}): 2981, 2942, 2872, 1692, 1452, 1179, 1089, 1055, 916, 747, 708.

Elementary analysis: $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_4$: calcd (%) C 73.71, H 8.44, found C 73.76, H 8.40.

(4a*S*,5*S*,8a*R*)-5-((*R*)-methoxy(4-methoxyphenyl)methyl)-5,8a-dimethylhexahydro-2*H*-spiro[naphthalene-1,2'-[1,3]dioxolan]-6(5*H*)-one **150:**



150

$\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_5$

$M = 388.50$ g/mol

The major diastereomer was partially separated by recrystallization from ethanol (racemic compound) allowing the NMR characterization.

Aspect: white solid

Yield: 74%, d.r. 69:31

Major diastereomer:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.08 (A_2X_2 , 4H, 2CHAr, $J_{\text{AX}} = 8.4$ Hz, $\Delta\nu = 168$ Hz), 4,14 (s, 1H, C^{11}H), 4.05-3.88 (m, 4H, C^{14}H_2 , C^{15}H_2), 3.82 (s, 3H, ArOCH₃), 3.10 (s, 3H, CH₃O), 2,65 (dd, 1H, C^{10}H , $J = 12.8$, $J = 3.2$ Hz), 2.57-2.32 (m, 2H, C^7H_2), 2.21-2.12 (m, 1H, C^6H_2), 1.65-1.44 (m, 3H, C^6H_2 , C^3H_2), 1.34-1.18 (m, 2H, C^2H_2), 0.98 (s, 3H, C^{12}H_3), 0.95 (s, 3H, C^{13}H_3), 0.92-0.82 (m, 1H, C^1H_2), 0.10-0.06 (m, 1H, C^1H_2).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 218.3 ($\text{O}=\text{C}^8$), 159.4 ($\text{C}^{\text{V}}\text{ArOCH}_3$), 130.0 ($\text{C}^{\text{V}}\text{Ar}$), 128.9 (2CH, Ar), 113.3 (2CH, Ar), 112.9 (C^4), 91.0 (C^{11}H), 65.4, 65.1 (C^{14}H_2 , C^{15}H_2), 57.1 ($\text{CH}_3\text{OC}_{11}$), 55.3 (CH_3OAr), 54.8 (C^9), 42.2 (C^5), 40.3 (C^{10}H), 36.1 (C^7H_2), 30.5 (C^3H_2), 25.9 (C^6H_2), 24.3 (C^1H_2), 22.6 (C^2H_2), 19.9 (C^{12}H_3), 15.3 (C^{13}H_3).

Mp: 159.1-159.7 °C.

Minor diastereomer: (signals were deduced from 1D and 2D NMR of the mixture of the 2 diastereomers):

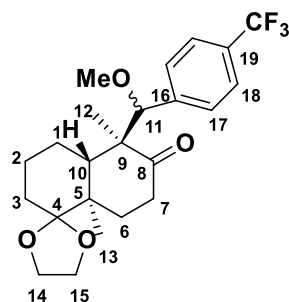
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 6.98 (A_2X_2 , 4H, 2CHAr, $J_{\text{AX}} = 8.8$ Hz, $\Delta\nu = 102$ Hz), 4,14 (s, 1H, C^{11}H), 4.05-3.88 (m, 4H, C^{14}H_2 , C^{15}H_2), 3.81 (s, 3H, ArCH₃O), 3.14 (s, 3H, CH₃O), 2,63 (dd, 1H, C^{10}H , $J = 12.4$, $J = 3.6$ Hz), 2.45-2.26 (m, 2H, C^7H_2), 1.94-1.86 (m, 1H, C^6H_2), 1.68-1.43 (m, 3H, C^6H_2 , C^3H_2), 1.36-1.24 (m, 2H, C^2H_2), 1.00 (s, 3H, C^{12}H_3), 0.94 (s, 3H, C^{13}H_3), 0.91-0.81 (m, 2H, C^1H_2).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 216.3 ($\text{O}=\text{C}^8$), 159.3 ($\text{C}^{\text{V}}\text{ArOCH}_3$), 129.9 (2CH, Ar), 129.8 ($\text{C}^{\text{V}}\text{Ar}$), 113.2 (2CH, Ar), 112.9 (C^4), 90.1 (C^{11}H), 65.3, 65.0 (C^{14}H_2 , C^{15}H_2), 57.6 ($\text{CH}_3\text{OC}_{11}$), 55.4 (C^9), 55.3 (CH_3OAr), 43.9 (C^{10}H), 42.3 (C^5), 36.2 (C^7H_2), 30.3 (C^3H_2), 27.2 (C^6H_2), 24.0 (C^1H_2), 23.0 (C^2H_2), 18.5 (C^{12}H_3), 16.3 (C^{13}H_3).

IR (cm^{-1}): 2930, 2882, 1697, 1511, 1240, 1179, 1088, 1049, 1024, 820.

Elementary analysis: $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_5$: calcd (%) C 71.11, H 8.30, found C 70.78, H 8.24.

(4a*S*,5*S*,8a*R*)-5-((*R*)-methoxy(4-(trifluoromethyl)phenyl)methyl)-5,8a-dimethylhexahydro-2*H*-spiro[naphthalene-1,2'-[1,3]dioxolan]-6(5*H*)-one 151:



151

$\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{O}_4$

$M = 426.48$ g/mol

The major diastereomer was partially separated by recrystallization from ethanol (enantiopure compound) allowing the NMR characterization.

Aspect: white solid

Yield: 76%, d.r. 78:22

Major diastereomer:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.56 (A₂X₂, 4H, 2CHAr, J_{AX} = 8.0 Hz, Δν = 35 Hz), 4,27 (s, 1H, C¹¹H), 4.06-3.89 (m, 4H, C¹⁴H₂, C¹⁵H₂), 3.12 (s, 3H, CH₃O), 2,64 (dd, 1H, C¹⁰H, J = 12.0, J = 2.0 Hz), 2.58-2.36 (m, 2H, C⁷H₂), 2.20-2.12 (m, 1H, C⁶H₂), 1.67-1.49 (m, 3H, C⁶H₂, C³H₂), 1.32-1.11 (m, 2H, C²H₂), 1.02 (s, 3H, C¹²H₃), 0.97 (s, 3H, C¹³H₃), 0.95-0.81 (m, 1H, C¹H₂), -0.05-(-0.13) (m, 1H, C¹H₂).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -62.40 (m, 1F, ArCF₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 217.4 (O=C⁸), 142.5 (C¹⁶Ar), 130.2 (q, C¹⁹, J = 33 Hz), 128.2 (C¹⁷H), 124.9 (q, C¹⁸H, J = 3.7 Hz), 112.7 (C⁴), 90.7 (C¹¹H), 65.4, 65.1 (C¹⁴H₂, C¹⁵H₂), 57.5 (CH₃OC₁₁), 54,7 (CH₃OAr), 54.7 (C⁹), 42.2 (C⁵), 40.3 (C¹⁰H), 36.1 (C⁷H₂), 30.4 (C³H₂), 25.8 (C⁶H₂), 24.4 (C¹H₂), 22.4 (C²H₂), 19.9 (C¹²H₃), 15.3 (C¹³H₃).

Specific rotation: [α]_D²⁰ = -125 (CHCl₃, c = 0.14)

Minor diastereomer (signals were deduced from 1D and 2D NMR of the mixture of the 2 diastereomers):

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.44 (A₂X₂, 4H, 2CHAr, J_{AX} = 8.4 Hz, Δν = 111 Hz), 4,28 (s, 1H, C¹¹H), 4.06-3.89 (m, 4H, C¹⁴H₂, C¹⁵H₂), 3.18 (s, 3H, CH₃O), 2,59-0.1 (m, 11H, C¹⁰H, C⁷H₂, C⁶H₂, C³H₂, C²H₂, C¹H₂), 0.99 (s, 3H, C¹²H₃), 0.98 (s, 3H, C¹³H₃).

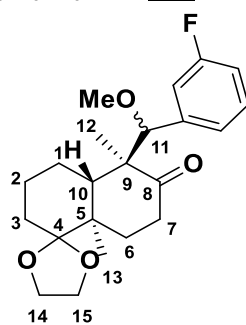
¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -62.46 (m, 1F, ArCF₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 215.5 (O=C⁸), 142.4 (C¹⁶Ar), 130.3 (q, C¹⁹, J = 27 Hz), 129.1 (C¹⁷H), 124.7 (q, C¹⁸H, J = 3.6 Hz), 112.7 (C⁴), 89.8 (C¹¹H), 65.3, 65.0 (C¹⁴H₂, C¹⁵H₂), 58.2 (CH₃OC₁₁), 55.3 (C⁹), 43.8 (C¹⁰H), 42.3 (C⁵), 36.5 (C⁷H₂), 30.3 (C³H₂), 27.0 (C⁶H₂), 23.8 (C¹H₂), 23.0 (C²H₂), 19.0 (C¹²H₃), 16.2 (C¹³H₃).

IR (cm⁻¹): 2981, 2952, 1695, 1324, 1124, 1086, 1066.

Elementary analysis: C₂₃H₂₉F₃O₄: calcd (%) C 64.78, H 6.85, found C 65.05, H 7.10.

(4a*S*,5*S*,8a*R*)-5-((*R*)-(3-fluorophenyl)(methoxy)methyl)-5,8a-dimethylhexahydro-2*H*-spiro[naphthalene-1,2'-[1,3]dioxolan]-6(5*H*)-one 152:



152

C₂₂H₂₉FO₄

M = 376.47 g/mol

The major diastereomer was partially separated by recrystallization from ethanol (racemic compound) allowing the NMR characterization.

Aspect: white solid

Yield: 65%, d.r. 77:23

Major diastereomer:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.33-7.27 (m, 1H, CHAr), 7.16-7.12 (m, 2H, CHAr), 7.02-6.97 (m, 1H, CHAr), 4.20 (s, 1H, C^{11}H), 4.05-3.89 (m, 4H, C^{14}H_2 , C^{15}H_2), 3.13 (s, 3H, CH_3O), 2.64 (dd, 1H, C^{10}H , $J = 12.8$, $J = 3.2$ Hz), 2.57-2.35 (m, 2H, C^7H_2), 2.20-2.11 (m, 1H, C^6H_2), 1.66-1.48 (m, 3H, C^6H_2 , C^3H_2), 1.34-1.15 (m, 2H, C^2H_2), 1.02 (s, 3H, C^{12}H_3), 0.96 (s, 3H, C^{13}H_3), 0.93-0.80 (m, 1H, C^1H_2), 0-(-0.04) (m, 1H, C^1H_2).

$^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = -113.58 (m, 1F, ArF).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 217.6 ($\text{O}=\text{C}^8$), 162.9 (d, $\text{C}^{\text{V}}\text{Ar-F}$, $J = 244$ Hz), 141.1 (d, $\text{C}^{\text{V}}\text{Ar}$, $J = 6.6$ Hz), 129.4 (d, CHAr, $J = 8.8$ Hz), 123.6 (d, CHAr, $J = 2.2$ Hz), 114.8 (d, CHAr, $J = 21.1$ Hz), 114.6 (d, CHAr, $J = 21.1$ Hz), 112.8 (C^4), 90.6 (C^{11}H), 65.4, 65.1 (C^{14}H_2 , C^{15}H_2), 57.4 (CH_3O), 54.7 (C^9), 42.2 (C^5), 40.2 (C^{10}H), 36.1 (C^7H_2), 30.5 (C^3H_2), 25.8 (C^6H_2), 24.4 (C^1H_2), 22.4 (C^2H_2), 19.9 (C^{12}H_3), 15.3 (C^{13}H_3).

Mp: 201.3-202.7 °C.

Minor diastereomer (signals were deduced from 1D and 2D NMR of the mixture of the 2 diastereomers):

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.32-7.24 (m, 1H, CHAr), 7.16-7.11 (m, 2H, CHAr), 6.97-6.90 (m, 1H, CHAr), 4.22 (s, 1H, C^{11}H), 4.03-3.82 (m, 4H, C^{14}H_2 , C^{15}H_2), 3.18 (s, 3H, CH_3O), 2.56 (dd, 1H, C^{10}H , $J = 12.0$, $J = 3.2$ Hz), 2.47-2.30 (m, 2H, C^7H_2), 1.90-1.82 (m, 1H, C^6H_2), 1.68-1.43 (m, 3H, C^6H_2 , C^3H_2), 1.38-1.13 (m, 2H, C^2H_2), 1.02 (s, 3H, C^{12}H_3), 0.97 (s, 3H, C^{13}H_3), 0.93-0.80 (m, 1H, C^1H_2), 0-(-0.04) (m, 1H, C^1H_2).

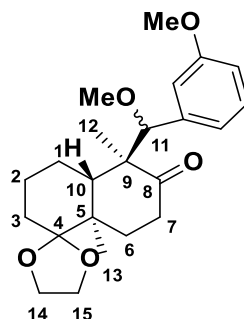
$^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = -113.74 (m, 1F, ArF).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 215.7 ($\text{O}=\text{C}^8$), 162.7 (d, $\text{C}^{\text{V}}\text{Ar-F}$, $J = 244$ Hz), 141.0 (d, $\text{C}^{\text{V}}\text{Ar}$, $J = 7.2$ Hz), 129.2 (d, CHAr, $J = 8.0$ Hz), 124.4 (d, CHAr, $J = 2.2$ Hz), 115.5 (d, CHAr, $J = 21.9$ Hz), 114.7 (d, CHAr, $J = 21.1$ Hz), 112.8 (C^4), 90.0 (C^{11}H), 65.3, 65.0 (C^{14}H_2 , C^{15}H_2), 58.1 (CH_3O), 55.4 (C^9), 43.8 (C^5), 42.3 (C^{10}H), 36.3 (C^7H_2), 30.3 (C^3H_2), 27.1 (C^6H_2), 23.9 (C^1H_2), 22.9 (C^2H_2), 18.8 (C^{12}H_3), 16.2 (C^{13}H_3).

IR (cm^{-1}): 2929, 2892, 1694, 1589, 1178, 1089, 1056, 1020, 915, 799.

HRMS (ESI+): $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{FKO}_4$: calcd 415.1681, found 415.1692.

(4a*S*,5*S*,8a*R*)-5-((*R*)-methoxy(3-methoxyphenyl)methyl)-5,8a-dimethylhexahydro-2*H*-spiro[naphthalene-1,2'-[1,3]dioxolan]-6(5*H*)-one **153:**



153

$\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_5$

$M = 388.50$ g/mol

The two diastereomers were not separated.

Aspect: uncoloured oil

Yield: 97%, d.r. 81:19

Major diastereomer (signals were deduced from 1D and 2D NMR of the mixture of the 2 diastereomers):

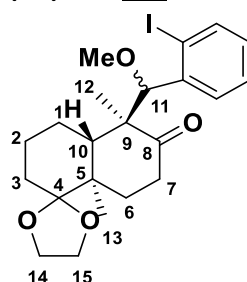
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7,24 (t, 1H, CHAr, *J* = 7.6 Hz), 6.99-6.92 (m, 2H, CHAr), 6.86-6.83 (m, 1H, CHAr), 4.17 (s, 1H, C¹¹H), 4.02-3.90 (m, 4H, C¹⁴H₂, C¹⁵H₂), 3.83 (s, 3H, ArCH₃O), 3.13 (s, 3H, CH₃O), 2,68 (dd, 1H, C¹⁰H, *J* = 12.8, *J* = 3.2 Hz), 2.57-2.39 (m, 2H, C⁷H₂), 2.20-2.12 (m, 1H, C⁶H₂), 1.65-1.43 (m, 3H, C⁶H₂, C³H₂), 1.34-1.16 (m, 2H, C²H₂), 1.02 (s, 3H, C¹²H₃), 0.96 (s, 3H, C¹³H₃), 0.92-0.87 (m, 1H, C¹H₂), 0.1-0.03 (m, 1H, C¹H₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 218.0 (O=C⁸), 159.5 (C^{IV}Ar), 139.9 (C^{IV}Ar), 128.9 (CH, Ar), 120.4 (CHAr), 113.6 (2* CHAr), 112.8 (C⁴), 91.2 (C¹¹H), 65.4, 65.1 (C¹⁴H₂, C¹⁵H₂), 57.3 (CH₃O), 55.4 (ArCH₃O), 54.8 (C⁹), 42.2 (C⁵), 40.3 (C¹⁰H), 36.1 (C⁷H₂), 30.5 (C³H₂), 25.9 (C⁶H₂), 24.3 (C¹H₂), 22.6 (C²H₂), 20.0 (C¹²H₃), 15.3 (C¹³H₃).

IR (cm⁻¹): 2946, 2882, 1694, 1259, 1180, 1094, 1048, 913.

HRMS (ESI+): C₂₃H₃₃O₅: calcd 389.2323, found 389.2342.

(4a*S*,5*S*,8a*R*)-5-((*S*)-(2-iodophenyl)(methoxy)methyl)-5,8a-dimethylhexahydro-2H-spiro[naphthalene-1,2'-[1,3]dioxolan]-6(5H)-one 154:



154

C₂₂H₂₉I O₄

M = 484.37 g/mol

The two diastereomers were not separated.

Aspect: white solid

Yield: 15%, d.r. 87:13

Major diastereomer (signals were deduced from 1D and 2D NMR of the mixture of the 2 diastereomers):

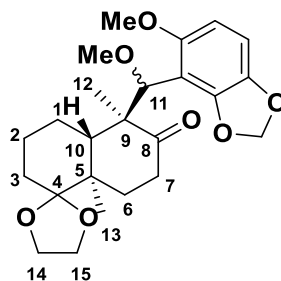
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.86 (dd, 1H, *J* = 8.0, *J* = 1.2 Hz, CHAr), 7.62 (dd, 1H, *J* = 7.6, *J* = 1.2 Hz, CHAr), 7.34 (m, 1H, CHAr), 7.02-6.98 (m, 1H, CHAr), 4,67 (s, 1H, C¹¹H), 4.05-3.90 (m, 4H, C¹⁴H₂, C¹⁵H₂), 3.05 (s, 3H, CH₃O), 2,79 (dd, 1H, C¹⁰H, *J* = 13.2, *J* = 3.2 Hz), 2.59-2.40 (m, 2H, C⁷H₂), 2.16-2.08 (m, 1H, C⁶H₂), 1.65-1.50 (m, 3H, C⁶H₂, C³H₂), 1.40-1.24 (m, 2H, C²H₂), 1.16 (s, 3H, C¹²H₃), 0.97 (s, 3H, C¹³H₃), 1.08-0.97 (m, 1H, C¹H₂), 0.43-0.36 (m, 1H, C¹H₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 216.9 (O=C⁸), 140.6 (C^{IV}Ar), 139.9 (CHAr), 129.8 (CHAr), 129.0 (CHAr), 127.8 (CHAr), 112.8 (C⁴), 92.1 (C¹¹H), 65.3, 65.0 (C¹⁴H₂, C¹⁵H₂), 56.9 (CH₃O), 56.7 (C⁹), 42.2 (C⁵), 39.9 (C¹⁰H), 36.0 (C⁷H₂), 30.4 (C³H₂), 25.8 (C⁶H₂), 24.4 (C¹H₂), 22.3 (C²H₂), 20.5 (C¹²H₃), 15.1 (C¹³H₃).

IR (cm⁻¹): 2991, 2940, 2882, 1698, 1461, 1083, 1050, 914, 764.

HRMS (ESI+): C₂₂H₂₉IO₄: calcd 523.0742, found 523.0754.

(4a*S*,5*S*,8a*R*)-5-((*R*)-methoxy(5-methoxybenzo[*d*][1,3]dioxol-4-yl)methyl)-5,8a-dimethylhexahydro-2*H*-spiro[naphthalene-1,2'-[1,3]dioxolan]-6(5*H*)-one **155:**



155

C₂₄H₃₂O₇

M = 432.51 g/mol

The major diastereomer was partially separated by recrystallization from ethanol (racemic compound) allowing the NMR characterization.

Aspect: white solid

Yield: 60%, d.r. 78:22

Major diastereomer:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 6.69 (d, 1H, CHAr, *J* = 8.4 Hz), 6.29 (d, 1H, CHAr, *J* = 8.4 Hz), 6.00-5.91 (m, 2H, CH₂ dioxole), 4.83 (s, 1H, C¹¹H), 4.00-3.87 (m, 4H, C¹⁴H₂, C¹⁵H₂), 3.73 (s, 3H, ArCH₃O), 3.17 (s, 3H, CH₃O), 3.08 (broad dd, 1H, C¹⁰H, *J* = 13.2, *J* = 3.6 Hz), 2.64-2.34 (m, 2H, C⁷H₂), 2.25-2.17 (m, 1H, C⁶H₂), 1.63-1.34 (m, 3H, C⁶H₂, C³H₂, C²H₂), 1.27-1.16 (m, 1H, C¹H₂), 1.01-0.95 (m, 1H, C¹H₂), 1.02 (s, 3H, C¹²H₃), 0.99 (s, 3H, C¹³H₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 217.7 (O=C⁸), 154.0 (C^{IV}ArOR), 146.8 (C^{IV}ArOR), 141.9 (C^{IV}ArOR), 112.8 (C⁴), 111.0 (C^{IV}Ar), 107.1 (CHAr), 102.3 (CHAr), 101.3 (CH₂ dioxole), 84.6 (C¹¹H), 65.4, 65.0 (C¹⁴H₂, C¹⁵H₂), 58.0 (CH₃OC¹¹), 56.5 (C⁹), 56.0 (CH₃OAr), 42.4 (C⁵), 41.5 (C¹⁰H), 36.1 (C⁷H₂), 30.5 (C³H₂), 26.4 (C⁶H₂), 24.9 (C¹H₂), 23.0 (C²H₂), 18.5 (C¹²H₃), 15.5 (C¹³H₃).

Mp: 177.9-179.0 °C.

Minor diastereomer (signals were deduced from 1D and 2D NMR of the mixture of the 2 diastereomers):

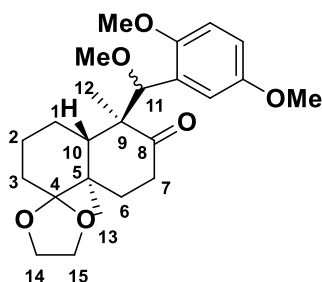
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 6.67 (d, 1H, CHAr, *J* = 7.6 Hz), 6.26 (d, 1H, CHAr, *J* = 7.6 Hz), 5.90-5.74 (m, 2H, CH₂ dioxole), 4.64 (s, 1H, C¹¹H), 4.00-3.87 (m, 4H, C¹⁴H₂, C¹⁵H₂), 3.72 (s, 3H, ArCH₃O), 3.22 (s, 3H, CH₃O), 3.00 (1H, C¹⁰H, *J* = 12.4, *J* = 2.8 Hz), 2.87-0.8 (m, 10H, C⁷H₂, C⁶H₂, C³H₂, C²H₂, C¹H₂), 0.95 (s, 3H, C¹²H₃), 0.93 (s, 3H, C¹³H₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 215.8 (O=C⁸), 153.9 (C^{IV}ArOR), 147.0 (C^{IV}ArOR), 142.1 (C^{IV}ArOR), 113.1 (C⁴), 110.4 (C^{IV}Ar), 107.0 (CHAr), 102.2 (CHAr), 101.0 (CH₂ dioxole), 82.2 (C¹¹H), 65.3, 64.9 (C¹⁴H₂, C¹⁵H₂), 58.1 (CH₃OC¹¹), 56.0 (CH₃OAr), 55.3 (C⁹), 44.0 (C¹⁰H), 42.2 (C⁵), 36.8 (C⁷H₂), 30.2 (C³H₂), 28.3 (C⁶H₂), 23.9 (C¹H₂), 23.1 (C²H₂), 17.1 (C¹²H₃), 16.6 (C¹³H₃).

IR (cm⁻¹): 2946, 2997, 1686, 1456, 1238, 1077, 1051, 915, 795.

HRMS (ESI+): C₂₄H₃₂NaO₇: calcd 455.2040, found 455.2053.

(4a*S*,5*S*,8a*R*)-5-((*R*)-(2,5-dimethoxyphenyl)(methoxy)methyl)-5,8a-dimethylhexahydro-2*H*-spiro[naphthalene-1,2'-[1,3]dioxolan]-6(5*H*)-one 156:



156

C₂₄H₃₄O₆

M = 418.53 g/mol

The major diastereomer was partially separated by recrystallization from ethanol (racemic compound) allowing the NMR characterization.

Aspect: white solid

Yield: 77%, d.r. 83:17

Major diastereomer:

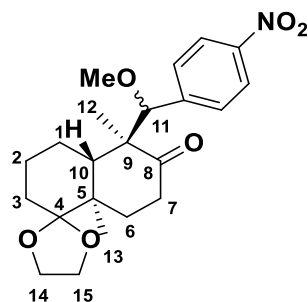
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.11 (m, 1H, CHAr), 6.82-6.78 (m, 2H, CHAr), 4.78 (s, 1H, C¹¹H), 4.03-3.89 (m, 4H, C¹⁴H₂, C¹⁵H₂), 3.81 (s, 3H, ArCH₃O), 3.74 (s, 3H, ArCH₃O), 3.08 (s, 3H, CH₃O), 2,72 (dd, 1H, C¹⁰H, *J* = 12.8, *J* = 2.8 Hz), 2.59-2.32 (m, 2H, C⁷H₂), 2.19-2.11 (m, 1H, C⁶H₂), 1.62-1.48 (m, 3H, C⁶H₂, C³H₂), 1.42-1.25 (m, 2H, C²H₂), 1.07-0.97 (m, 1H, C¹H₂), 0.98 (s, 3H, C¹²H₃), 0.96 (s, 3H, C¹³H₃), 0.46-0.59 (m, 1H, C¹H₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 217.9 (O=C⁸), 153.9 (C^{IV}ArOMe), 152.7 (C^{IV}ArOMe), 127.8 (C^{IV}Ar), 114.3 (CHAr), 113.7 (CHAr), 111.6 (CHAr), 113.0 (C⁴), 83.9 (C¹¹H), 65.5, 65.2 (C¹⁴H₂, C¹⁵H₂), 57.3 (CH₃OC¹¹), 56.2 (CH₃OAr), 55.9 (C⁹), 55.8 (CH₃OAr), 42.4 (C⁵), 41.1 (C¹⁰H), 36.2 (C⁷H₂), 30.6 (C³H₂), 26.3 (C⁶H₂), 24.6 (C¹H₂), 22.8 (C²H₂), 19.0 (C¹²H₃), 15.6 (C¹³H₃).

Mp: 181.2-182.5 °C.

IR (cm⁻¹): 2946, 2887, 1689, 1493, 1214, 1179, 1076, 1048, 1023.

Elementary analysis: C₂₄H₃₄O₆: calcd (%) C 68.88, H 8.19, found C 68.57, H 8.06.

(4a*S*,5*S*,8a*R*)-5-((*R*)-methoxy(4-nitrophenyl)methyl)-5,8a-dimethylhexahydro-2H-spiro[naphthalene-1,2'-[1,3]dioxolan]-6(5H)-one 157:**157**C₂₂H₂₉NO₆

M = 403.48 g/mol

The major diastereomer was partially separated by recrystallization from ethanol (racemic compound) allowing the NMR characterization.

Aspect: white solid

Yield: 19% (0.5 eq. SnCl₄), 55%, d.r. 75:25 (1 eq. SnCl₄).

Major diastereomer:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.90 (A₂X₂, 4H, 2CHAr, *J*_{AX} = 8.8 Hz, Δ*v* = 255 Hz), 4,33 (s, 1H, C¹¹H), 4.05-3.91 (m, 4H, C¹⁴H₂, C¹⁵H₂), 3.14 (s, 3H, CH₃O), 2,62 (dd, 1H, C¹⁰H, *J* = 12.8, *J* = 3.2 Hz), 2.58-2.38 (m, 2H, C⁷H₂), 2.19-2.11 (m, 1H, C⁶H₂), 1.68-1.51 (m, 3H, C⁶H₂, C³H₂), 1.32-1.11 (m, 2H, C²H₂), 1.03 (s, 3H, C¹²H₃), 0.98 (s, 3H, C¹³H₃), 0.94-0.81 (m, 1H, C¹H₂), -0.1-(-0.14) (m, 1H, C¹H₂).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 216.8 (O=C⁸), 147.9 (C^{IV}Ar), 146.3 (C^{IV}Ar), 128.6 (2*CHAr), 123.2 (2*CHAr), 112.6 (C⁴), 90.4 (C¹¹H), 65.4, 65.2 (C¹⁴H₂, C¹⁵H₂), 57.7 (CH₃O), 54.9 (C⁹), 42.2 (C⁵), 40.3 (C¹⁰H), 36.0 (C⁷H₂), 30.4 (C³H₂), 25.8 (C⁶H₂), 24.5 (C¹H₂), 22.4 (C²H₂), 19.9 (C¹²H₃), 15.3 (C¹³H₃).

Mp: 176.8-178.4 °C.

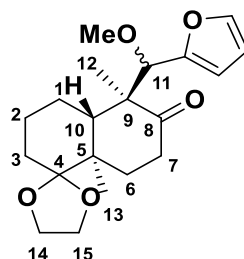
Minor diastereomer (signals were deduced from 1D and 2D NMR of the mixture of the 2 diastereomers):

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.77 (A₂X₂, 4H, 2CHAr, *J*_{AX} = 8.8 Hz, Δ*v* = 329 Hz), 4,36 (s, 1H, C¹¹H), 4.05-3.85 (m, 4H, C¹⁴H₂, C¹⁵H₂), 3.20 (s, 3H, CH₃O), 2,53-0.1 (m, 11H, C¹⁰H, C⁷H₂, C⁶H₂, C³H₂, C²H₂, C¹H₂), 1,02 (s, 3H, C¹²H₃), 1,01 (s, 3H, C¹³H₃).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 215.3 (O=C⁸), 147.7 (C^{IV}Ar), 146.2 (C^{IV}Ar), 129.5 (2*CH, Ar), 123.0 (2*CH, Ar), 112.6 (C⁴), 89.4 (C¹¹H), 65.3, 65.0 (C¹⁴H₂, C¹⁵H₂), 58.5 (CH₃O), 55.6 (C⁹), 43.7 (C⁵), 42.3 (C¹⁰H), 36.5 (C⁷H₂), 30.3 (C³H₂), 27.0 (C⁶H₂), 23.7 (C¹H₂), 22.9 (C²H₂), 19.3 (C¹²H₃), 16.1 (C¹³H₃).

IR (cm⁻¹): 2931, 2877, 1696, 1519, 1341, 1181, 1089, 1053.

HRMS (ESI+): C₂₂H₂₉NNaO₆: calcd 426.1887, found 426.1881.

(4a*S*,5*S*,8a*R*)-5-((*S*)-furan-2-yl(methoxy)methyl)-5,8a-dimethylhexahydro-2H-spiro[naphthalene-1,2'-[1,3]dioxolan]-6(5H)-one 159:**159**C₂₀H₂₈O₅

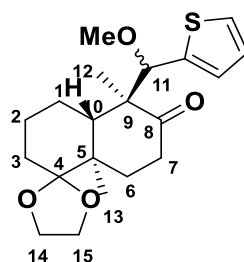
M = 348.19 g/mol

Aspect: pale orange solid**Yield:** 70%, d.r. 99:1

Major diastereomer:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.42-7.41 (m, 1H, CHFuryl), 6.37-6.36 (m, 1H, CHFuryl), 6.32-6.31 (m, 1H, CHFuryl), 4.20 (s, 3H, C¹¹H), 4.04-3.87 (m, 4H, C¹⁴H₂, C¹⁵H₂), 3.17 (s, 3H, CH₃O), 2,70 (dd, 1H, C¹⁰H, *J* = 12.8, *J* = 3.2 Hz), 2.55-2.33 (m, 2H, C⁷H₂), 2.18-2.10 (m, 1H, C⁶H₂), 1.67-1.25 (m, 6H, C⁶H₂, C³H₂, C²H₂), 1.03 (s, 3H, C¹²H₃), 0.99 (s, 3H, C¹³H₃), 1.04-0.97 (m, 1H, C¹H₂), 0.22-0.15 (m, 1H, C¹H₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 217.2 (O=C⁸), 152.0 (C^VFuryl), 142.3 (CHFuryl), 112.8 (C⁴), 110.4 (CHFuryl), 109.3 (CHFuryl), 85.3 (C¹¹H), 65.4, 65.1 (C¹⁴H₂, C¹⁵H₂), 57.8 (CH₃O), 54.6 (C⁹), 42.2 (C⁵), 41.1 (C¹⁰H), 36.0 (C⁷H₂), 30.6 (C³H₂), 25.9 (C⁶H₂), 24.0 (C¹H₂), 22.9 (C²H₂), 19.2 (C¹²H₃), 15.2 (C¹³H₃).

Mp: 101.4-102.0 °C.**Specific rotation:** [α]_D²⁰ = -104 (CHCl₃, c = 1.33).**IR (cm⁻¹):** 2949, 2884, 1694, 1182, 1087, 1054, 952, 914, 740.**HRMS (ESI+):** C₂₀H₂₈NaO₅: calcd 371.1829, found 371.1837.**(4a*S*,5*S*,8a*R*)-5-((*S*)-methoxy(thiophen-2-yl)methyl)-5,8a-dimethylhexahydro-2H-spiro[naphthalene-1,2'-[1,3]dioxolan]-6(5H)-one 160:****160**C₂₀H₂₈O₄S

M = 364.50 g/mol

The major diastereomer was partially separated by recrystallization from ethanol (racemic compound) allowing the NMR characterization.

Aspect: beige solid.

Yield: 81%, d.r. 74:26

Major diastereomer:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.29-7.28 (dd, 1H, *J* = 5.2, *J* = 1.2 Hz, CHAr), 7.00-6.96 (m, 2H, CHAr), 4.42 (s, 3H, C¹¹H), 4.04-3.89 (m, 4H, C¹⁴H₂, C¹⁵H₂), 3.21 (s, 3H, CH₃O), 2.67 (dd, 1H, C¹⁰H, *J* = 12.8, *J* = 3.2 Hz), 2.55-2.34 (m, 2H, C⁷H₂), 2.20-2.12 (m, 1H, C⁶H₂), 1.66-1.49 (m, 3H, C⁶H₂, C³H₂), 1.39-1.28 (m, 2H, C²H₂), 1.06 (s, 3H, C¹²H₃), 0.98 (s, 3H, C¹³H₃), 1.04-0.93 (m, 1H, C¹H₂), 0.22-0.16 (m, 1H, C¹H₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 217.6 (O=C⁸), 142.5 (C^VPh), 126.5 (CHAr), 125.9 (CHAr), 125.3 (CHAr), 112.8 (C⁴), 88.3 (C¹¹H), 65.4, 65.1 (C¹⁴H₂, C¹⁵H₂), 57.8 (CH₃O), 54.5 (C⁹), 42.2 (C⁵), 40.9 (C¹⁰H), 36.1 (C⁷H₂), 30.5 (C³H₂), 25.8 (C⁶H₂), 24.5 (C¹H₂), 22.6 (C²H₂), 19.6 (C¹²H₃), 15.3 (C¹³H₃).

Mp: 173.3-174.6 °C plus haut en dessous de l'aspect

Minor diastereomer (signals were deduced from 1D and 2D NMR of the mixture of the 2 diastereomers):

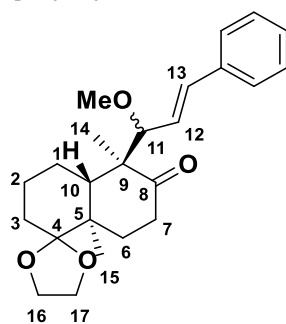
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.29-7.28 (dd, 1H, *J* = 5.2, *J* = 1.2 Hz, CHAr), 7.00-6.96 (m, 2H, CHAr), 4.61 (s, 3H, C¹¹H), 4.04-3.82 (m, 4H, C¹⁴H₂, C¹⁵H₂), 3.25 (s, 3H, CH₃O), 2.67 (dd, 1H, C¹⁰H, *J* = 12.8, *J* = 3.2 Hz), 2.55-2.34 (m, 2H, C⁷H₂), 1.86-1.78 (m, 1H, C⁶H₂), 1.68-1.48 (m, 3H, C⁶H₂, C³H₂), 1.39-1.26 (m, 2H, C²H₂), 1.16 (s, 3H, C¹²H₃), 1.04 (s, 3H, C¹³H₃), 1.00-0.88 (m, 1H, C¹H₂), 0.22-0.16 (m, 1H, C¹H₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 207.1 (O=C⁸), 142.3 (C^VPh), 127.0 (CHAr), 126.4 (CHAr), 125.4 (CHAr), 112.8 (C⁴), 87.1 (C¹¹H), 65.3, 65.0 (C¹⁴H₂, C¹⁵H₂), 58.4 (CH₃O), 56.0 (C⁹), 43.6 (C⁵), 42.4 (C¹⁰H), 35.8 (C⁷H₂), 31.1 (C³H₂), 27.2 (C⁶H₂), 23.7 (C¹H₂), 22.9 (C²H₂), 18.9 (C¹²H₃), 16.1 (C¹³H₃).

IR (cm⁻¹): 2981, 2942, 2872, 1692, 1452, 1179, 1090, 1056, 916, 708.

Elementary analysis: C₂₀H₂₈O₄S: calcd (%) C 65.90, H 7.74, found C 65.62, H 7.74.

(4a*S*,5*S*,8a*R*)-5-((*R*,*E*)-1-methoxy-3-phenylallyl)-5,8a-dimethylhexahydro-2H-spiro[naphthalene-1,2'-[1,3]dioxolan]-6(5H)-one 161:



161

C₂₄H₃₂O₄

M = 384.52 g/mol

The two diastereomers were not separated.

Aspect: uncoloured oil

Yield: 70%, d.r. 85:15

Major diastereomer:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7,46-7,24 (m, 5H, CHPh), 6.57 (d, 1H, C^{13}H , $J_{trans} = 16.0$ Hz), 6.08 (dd, 1H, C^{13}H , $J_{trans} = 16.0$, $J = 8.4$ Hz), 4.06-3.85 (m, 4H, C^{16}H_2 , C^{17}H_2), 3.70 (d, 1H, C^{11}H , $J = 8.4$ Hz), 3.18 (s, 1H, CH_3O), 2.64 (dd, 1H, C^{10}H , $J = 12.4$, $J = 3.6$ Hz), 2.53-2.33 (m, 2H, C^7H_2), 2.18-2.09 (m, 1H, C^6H_2), 1.80-1.25 (m, 7H, C^6H_2 , C^3H_2 , C^2H_2 , C^1H_2), 1.03 (s, 3H, C^{14}H_3), 1.00 (s, 3H, C^{15}H_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 217.9 ($\text{O}=\text{C}^8$), 136.6 ($\text{C}^{\text{IV}}\text{Ar}$), 133.9 (C^{13}H), 128.8 (CHPh), 128.0 (CHPh), 126.6 (CHPh), 126.5 (C^{12}H), 112.8 (C^4), 91.7 (C^{11}H), 65.4, 65.1 (C^{16}H_2 , C^{17}H_2), 57.1 (CH_3O), 54.6 (C^9), 42.4 (C^5), 41.6 (C^{10}H), 36.2 (C^7H_2), 30.6 (C^3H_2), 26.0 (C^6H_2), 25.6 (C^1H_2), 22.9 (C^2H_2), 19.4 (C^{14}H_3), 15.3 (C^{15}H_3).

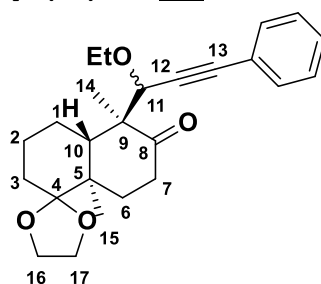
Minor diastereomer (signals were deduced from 1D and 2D NMR of the mixture of the 2 diastereomers):

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7,46-7,24 (m, 5H, CHPh), 6.45 (d, 1H, C^{13}H , $J_{trans} = 16.0$ Hz), 6.21 (dd, 1H, C^{13}H , $J_{trans} = 16.0$, $J = 8.4$ Hz), 4.06-3.85 (m, 4H, C^{16}H_2 , C^{17}H_2), 3.56 (d, 1H, C^{11}H , $J = 8.4$ Hz), 3.24 (s, 1H, CH_3O), 2.66-1.25 (m, 11H, C^{10}H , C^7H_2 , C^6H_2 , C^3H_2 , C^2H_2 , C^1H_2), 1.02 (s, 3H, C^{14}H_3), 0.99 (s, 3H, C^{15}H_3).

IR (cm^{-1}): 2944, 2881, 1694, 1181, 1084, 1057, 913, 747, 692.

HRMS (ESI+): $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{NaO}_4$: calcd 407.2193, found 407.2187.

(4a*S*,5*S*,8a*R*)-5-((*R*)-1-ethoxy-3-phenylprop-2-yn-1-yl)-5,8a-dimethylhexahydro-2H-spiro[naphthalene-1,2'-[1,3]dioxolan]-6(5H)-one 162:



162

$\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{O}_4$

$M = 396.53$ g/mol

The two diastereomers were not separated.

Aspect: uncoloured oil

Yield: 75%, d.r. 67:33

Major diastereomer (signals were deduced from 1D and 2D NMR of the mixture of the 2 diastereomers):

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7,42-7,40 (m, 2H, CHPh), 7.34-7.30 (m, 3H, CHPh), 4,22 (s, 1H, C^{11}H), 4.05-3.90 (m, 4H, C^{16}H_2 , C^{17}H_2), 3.84-3.78 (m, 1H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 3.36-3.30 (m, 1H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 2.80 (dd, 1H, C^{10}H , $J = 12.8$, $J = 3.2$ Hz), 2.55-2.34 (m, 2H, C^7H_2), 2.22-2.10, 1.75-1.57, 1.46-1.32 (3*m, 2H, 5H, 1H, C^6H_2 , C^3H_2 , C^2H_2 , C^1H_2), 1.20 (s, 3H, C^{14}H_3), 1.16 (t, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $J = 6.8$ Hz), 1.03 (s, 3H, C^{15}H_3).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 216.6 (O=C⁸), 131.8 (CHPh), 128.5 (CHPh), 128.3 (CHPh), 122.9 (C^VAr), 112.9 (C⁴), 87.1, 86.9 (C¹², C¹³), 78.3 (C¹¹H), 65.4, 65.1 (C¹⁶H₂, C¹⁷H₂), 65.1 (CH₃CH₂O), 54.3 (C⁹), 42.5 (C¹⁰H), 42.3 (C⁵), 36.2 (C⁷H₂), 30.5, 26.0, 24.8, 23.0 (C⁶H₂, C³H₂, C²H₂, C¹H₂), 19.0 (C¹⁴H₃), 15.4 (C¹⁵H₃), 14.9 (CH₃CH₂O).

Minor diastereomer (signals were deduced from 1D and 2D NMR of the mixture of the 2 diastereomers):

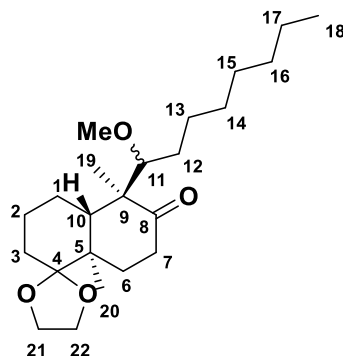
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.50-7.47 (m, 2H, CHPh), 7.34-7.30 (m, 3H, CHPh), 4.30 (s, 1H, C¹¹H), 4.05-3.90 (m, 4H, C¹⁶H₂, C¹⁷H₂), 3.84-3.78 (m, 1H, CH₃CH₂O), 3.44-3.36 (m, 1H, CH₃CH₂O), 2.85 (dd, 1H, C¹⁰H, *J* = 12.8, *J* = 3.6 Hz), 2.55-2.34 (m, 2H, C⁷H₂), 2.22-2.10, 1.75-1.57, 1.46-1.32 (3*m, 2H, 5H, 1H, C⁶H₂, C³H₂, C²H₂, C¹H₂), 1.24 (s, 3H, C¹⁴H₃), 1.20 (t, 3H, CH₃CH₂O, *J* = 6.0 Hz), 1.09 (s, 3H, C¹⁵H₃).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 215.2 (O=C⁸), 132.1 (CHPh), 128.5 (CHPh), 128.4 (CHPh), 123.1 (C^VAr), 113.1 (C⁴), 87.4, 87.3 (C¹², C¹³), 77.8 (C¹¹H), 65.5, 65.3 (C¹⁶H₂, C¹⁷H₂), 65.1 (CH₃CH₂O), 55.4 (C⁹), 44.1 (C¹⁰H), 42.4 (C⁵), 35.5 (C⁷H₂), 30.5, 26.9, 24.0, 23.0 (C⁶H₂, C³H₂, C²H₂, C¹H₂), 18.7 (C¹⁴H₃), 15.7 (C¹⁵H₃), 15.1 (CH₃CH₂O).

IR (cm⁻¹): 2981, 2949, 2878, 1697, 1181, 1085, 1051, 757, 691.

HRMS (ESI+): C₂₅H₃₂KO₄: calcd 435.1932, found 435.1960.

(4a*S*,5*S*,8a*R*)-5-((*R*)-1-methoxyoctyl)-5,8a-dimethylhexahydro-2*H*-spiro[naphthalene-1,2'-[1,3]dioxolan]-6(5*H*)-one 163:



163

C₂₃H₄₀O₄

M = 380.57 g/mol

The two diastereomers were not separated.

Aspect: uncoloured oil

Yield: 48%, d.r. 75:25

Major diastereomer (signals were deduced from 1D and 2D NMR of the mixture of the 2 diastereomers):

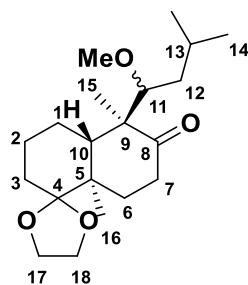
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 4.00-3.90 (m, 4H, C²¹H₂, C²²H₂), 3.28 (s, 3H, CH₃O), 3.17-3.14 (m, 1H, C¹¹H), 2.46 (dd, 1H, C¹⁰H, *J* = 13.0, *J* = 3.5 Hz), 2.40-2.36 (m, 2H, C⁷H₂), 2.14-2.07 (m, 1H, C⁶H₂), 1.74-1.23 (m, 19H, C⁶H₂, C³H₂, C²H₂, C¹H₂, C¹²H₂, C¹³H₂, C¹⁴H₂, C¹⁵H₂, C¹⁶H₂, C¹⁷H₂), 1.01 (s, 3H, C¹⁹H₃), 0.97 (s, 3H, C²⁰H₃).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 218.9 ($\text{O}=\text{C}^8$), 112.6 (C^4), 91.8 (C^{11}H), 65.2, 65.0 (C^{21}H_2 , C^{22}H_2), 60.7 (CH_3O), 54.3 (C^9), 42.2 (C^5), 42.1 (C^{10}H), 35.9 (C^7H_2), 32.0, 31.8, 30.3, 30.0, 29.3, 27.4, 26.0, 25.5, 22.8, 22.7 (C^1H_2 , C^2H_2 , C^3H_2 , C^6H_2 , C^{12}H_2 , C^{13}H_2 , C^{14}H_2 , C^{15}H_2 , C^{16}H_2 , C^{17}H_2), 18.7 (C^{19}H_3), 15.2 (C^{20}H_3), 14.1 (C^{18}H_3).

IR (cm^{-1}): 2926, 2857, 1694, 1461, 1182, 1092, 1056, 949, 914.

Elementary analysis: $\text{C}_{23}\text{H}_{40}\text{O}_4$: calcd (%) C 72.59, H 10.59, found C 72.41, H 10.83.

(4a*S*,5*S*,8a*R*)-5-((*R*)-1-methoxy-3-methylbutyl)-5,8a-dimethylhexahydro-2*H*-spiro[naphthalene-1,2'-[1,3]dioxolan]-6(5*H*)-one 164:



164

$\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_4$

$M = 338.49 \text{ g/mol}$

The minor diastereomer was partially separated by column chromatography allowing the NMR characterization.

Aspect: uncoloured oil

Yield: 51%, d.r. 77:33

Major diastereomer (signals were deduced from 1D and 2D NMR of the mixture of the 2 diastereomers):

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 4.00-3.86 (m, 4H, C^{17}H_2 , C^{18}H_2), 3.47 (s, 3H, CH_3O), 3.34 (dd, 1H, C^{11}H , $J = 10.0$, $J = 2.4$ Hz), 2.51-2.34 (m, 2H, C^{10}H , C^7H_2), 2.10-2.02 (m, 1H, C^6H_2), 1.76-1.23 (m, 10H, C^6H_2 , C^3H_2 , C^2H_2 , C^1H_2 , C^{12}H_2 , C^{13}H_2), 1.11-1.01 (m, 1H, C^{12}H_2), 1.09 (s, 3H, C^{15}H_3), 1.07 (s, 3H, C^{16}H_3), 0.94, 0.92 (2* C^{14}H_3).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 216.7 ($\text{O}=\text{C}^8$), 112.9 (C^4), 87.0 (C^{11}H), 65.3, 65.0 (C^{17}H_2 , C^{18}H_2), 62.0 (CH_3O), 55.5 (C^9), 43.0 (C^{10}H), 42.4 (C^5), 41.9 (C^{12}H_2), 36.3 (C^7H_2), 30.4 (C^3H_2), 27.7 (C^6H_2), 25.6, 24.3 (2* C^{14}H_3), 23.5, 23.0 (C^2H_2 , C^1H_2), 21.9 (C^{13}H), 19.1 (C^{15}H_3), 16.5 (C^{16}H_3).

Minor diastereomer:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 4.02-3.87 (m, 4H, C^{17}H_2 , C^{18}H_2), 3.29 (s, 3H, CH_3O), 3.30-3.26 (m, 1H, C^{11}H), 2.46 (dd, 1H, C^{10}H , $J = 13.2$, $J = 3.2$ Hz), 2.43-2.33 (m, 2H, C^7H_2), 2.14-2.06 (m, 1H, C^6H_2), 1.79-1.33 (m, 10H, C^6H_2 , C^3H_2 , C^2H_2 , C^1H_2 , C^{12}H_2 , C^{13}H_2), 1.19-1.13 (m, 1H, C^{12}H_2), 0.99 (s, 3H, C^{15}H_3), 0.97 (s, 3H, C^{16}H_3), 0.92, 0.91 (2* C^{14}H_3).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 219.1 ($\text{O}=\text{C}^8$), 112.8 (C^4), 89.4 (C^{11}H), 65.4, 65.1 (C^{17}H_2 , C^{18}H_2), 60.6 (CH_3O), 54.4 (C^9), 42.4 (C^5), 42.2 (C^{10}H), 41.3 (C^{12}H_2), 36.1 (C^7H_2), 30.4 (C^3H_2), 26.1 (C^6H_2), 25.6 (C^2H_2 or C^1H_2), 25.0, 24.6 (2* C^{14}H_3), 23.0 (C^2H_2 or C^1H_2), 21.7 (C^{13}H), 18.7 (C^{15}H_3), 15.3 (C^{16}H_3).

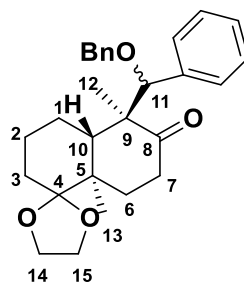
Specific rotation: $[\alpha]_D^{20} = -21$ (CHCl_3 , $c = 1.30$).

IR (cm^{-1}): 2951, 2871, 1692, 1467, 1182, 1087, 1056, 914.

HRMS (ESI+): $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{NaO}_4$: calcd 361.2349, found 361.2362.

The following aldol products were obtained by aldolisation between dibenzyl acetals and **racemic silyl enol ether 60** using method 2:

(4a*S*,5*S*,8a*R*)-5-((*R*)-(benzyloxy)(phenyl)methyl)-5,8a-dimethylhexahydro-2*H*-spiro[naphthalene-1,2'-[1,3]dioxolan]-6(5*H*)-one 172:



172

$\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{O}_4$

$M = 434.58$ g/mol

The two diastereomers were not separated.

Aspect: white oil

Yield: 88%, d.r. 62:38

Major diastereomer (signals were deduced from 1D and 2D NMR of the mixture of the 2 diastereomers):

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.46-7.21 (m, 10H, CHPh), 4.49 (s, 1H, C^{11}H), 4.30 (AB, 2H, CH_2Bn , $J = 11.8$ Hz, $\Delta\nu = 85$ Hz), 4.05-3.86 (m, 4H, C^{14}H_2 , C^{15}H_2), 2.83 (dd, 1H, C^{10}H , $J = 12.8$, $J = 3.2$ Hz), 2.51-2.28 (m, 2H, C^7H_2), 2.23-2.13 (m, 1H, C^6H_2), 1.63-1.19 (m, 5H, C^6H_2 , C^3H_2 , C^2H_2), 1.04 (s, 3H, C^{12}H_3), 0.97 (s, 3H, C^{13}H_3), 0.92-0.81 (m, 1H, C^1H_2), 0.024-(-0.13) (m, 1H, C^1H_2).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 217.9 ($\text{O}=\text{C}^8$), 138.7 ($\text{C}^{\text{V}}\text{Bn}$), 138.0 ($\text{C}^{\text{V}}\text{Ph}$), 128.9-127.3 (10* CHPh), 112.9 (C^4), 89.5 (C^{11}H), 71.0 (CH_2Bn), 65.4, 65.2 (C^{14}H_2 , C^{15}H_2), 54.8 (C^9), 42.3 (C^5), 40.3 (C^{10}H), 36.2 (C^7H_2), 30.6 (C^3H_2), 25.8 (C^6H_2), 24.3 (C^1H_2), 22.5 (C^2H_2), 20.0 (C^{12}H_3), 15.3 (C^{13}H_3).

Minor diastereomer (signals were deduced from 1D and 2D NMR of the mixture of the 2 diastereomers):

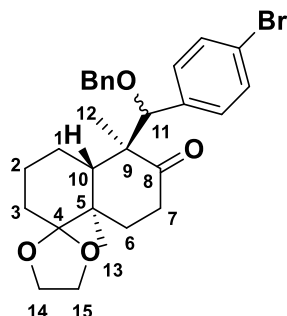
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.46-7.21 (m, 10H, CHPh), 4.34 (s, 1H, C^{11}H), 4.30 (AB, 2H, CH_2Bn , $J = 11.8$ Hz, $\Delta\nu = 128$ Hz), 4.05-3.86 (m, 4H, C^{14}H_2 , C^{15}H_2), 2.74 (dd, 1H, C^{10}H , $J = 12.4$, $J = 3.6$ Hz), 2.56-2.28 (m, 2H, C^7H_2), 1.97-1.88 (m, 1H, C^6H_2), 1.63-1.19 (m, 7H, C^6H_2 , C^3H_2 , C^2H_2 , C^1H_2), 0.99 (s, 3H, C^{12}H_3), 0.94 (s, 3H, C^{13}H_3).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 215.9 ($\text{O}=\text{C}^8$), 138.2 ($\text{C}^{\text{V}}\text{Bn}$), 137.8 ($\text{C}^{\text{V}}\text{Ph}$), 128.9-127.3 (10* CHPh), 112.9 (C^4), 87.4 (C^{11}H), 71.3 (CH_2Bn), 65.3, 65.0 (C^{14}H_2 , C^{15}H_2), 55.2 (C^9), 43.9 (C^{10}H), 42.3 (C^5), 36.4 (C^7H_2), 30.3 (C^3H_2), 27.1 (C^6H_2), 24.0 (C^1H_2), 23.0 (C^2H_2), 18.7 (C^{12}H_3), 16.3 (C^{13}H_3).

IR (cm^{-1}): 2948, 2867, 1694, 1452, 1179, 1057, 915, 700.

HRMS (ESI+): $C_{28}H_{34}NaO_4$: calcd 457.2349, found 457.2345.

(4a*S*,5*S*,8a*R*)-5-((*R*)-(benzyloxy)(4-bromophenyl)methyl)-5,8a-dimethylhexahydro-2H-spiro[naphthalene-1,2'-[1,3]dioxolan]-6(5H)-one 173:



173

$C_{28}H_{33}BrO_4$

M = 512.47 g/mol

The two diastereomers were separated by silica gel column chromatography.

Aspect: white solid

Yield: 82%, d.r. 68:32

Major diastereomer:

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.45-7.29 (m, 9H, 4CHAr, 5CHBn), 4.44 (s, 1H, $C^{11}H$), 4.28 (AB, 2H, CH_2Bn , $J_{AB} = 11.6$ Hz, $\Delta v = 67$ Hz), 4.04-3.89 (m, 4H, $C^{14}H_2$, $C^{15}H_2$), 2.77 (dd, 1H, $C^{10}H$, $J = 12.8$, $J = 3.2$ Hz), 2.54-2.34 (m, 2H, C^7H_2), 2.20-2.12 (m, 1H, C^6H_2), 1.64-1.48 (m, 3H, C^6H_2 , C^3H_2), 1.38-1.15 (m, 2H, C^2H_2), 1.01 (s, 3H, $C^{12}H_3$), 0.97 (s, 3H, $C^{13}H_3$), 0.95-0.79 (m, 1H, C^1H_2), 0.11-0.05 (m, 1H, C^1H_2)

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 217.5 ($O=C^8$), 138.3, 137.3 ($C^{IV}Ar$, C^{VBn}), 129.6 (2CHAr), 130.6 (2CHAr), 128.4 (2CHBn), 127.5 (2CHBn), 127.3 (CHBn), 127.8 (2CHBn), 122.2 ($C^{VA}r$), 112.8 (C^4), 88.9 ($C^{11}H$), 71.1 (CH_2Bn), 65.4, 65.2 ($C^{14}H_2$, $C^{15}H_2$), 54.6 (C^9), 42.3 (C^5), 40.3 ($C^{10}H$), 36.1 (C^7H_2), 30.5 (C^3H_2), 25.8 (C^6H_2), 24.5 (C^1H_2), 22.5 (C^2H_2), 19.9 ($C^{12}H_3$), 15.3 ($C^{13}H_3$).

Mp: 131.3-132.2 °C.

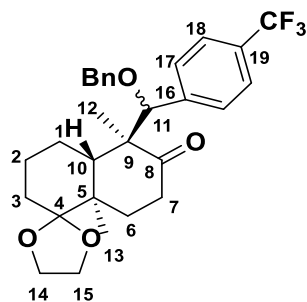
Minor diastereomer:

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.27 (A_2X_2 , 4H, 2CHAr, $J_{AX} = 8.4$ Hz, $\Delta v = 150$ Hz), 7.37-7.39 (m, 5H, 5*CHBn), 4.28 (AB, 2H, CH_2Bn , $J_{AB} = 11.8$ Hz, $\Delta v = 124$ Hz), 4.30 (s, 1H, $C^{11}H$), 4.02-3.87 (m, 4H, $C^{14}H_2$, $C^{15}H_2$), 2.68 (dd, 1H, $C^{10}H$, $J = 12.4$, $J = 3.2$ Hz), 2.40-2.26 (m, 2H, C^7H_2), 1.99-1.91 (m, 1H, C^6H_2), 1.67-1.26 (m, 7H, C^6H_2 , C^3H_2 , C^2H_2 , C^1H_2), 0.96 (s, 3H, $C^{12}H_3$), 0.95 (s, 3H, $C^{13}H_3$).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 215.6 ($O=C^8$), 137.8, 137.0 ($C^{IV}Ar$, C^{VBn}), 131.0 (2CHAr), 130.6 (2CHAr), 128.5 (2CHBn), 128.2 (2CHBn), 127.8 (CHBn), 122.0 ($C^{VA}r$), 112.8 (C^4), 86.7 ($C^{11}H$), 71.5 (CH_2Bn), 65.3, 65.0 ($C^{14}H_2$, $C^{15}H_2$), 55.0 (C^9), 43.8 ($C^{10}H$), 42.3 (C^5), 36.6 (C^7H_2), 30.3 (C^3H_2), 27.1 (C^6H_2), 23.8 (C^1H_2), 22.9 (C^2H_2), 18.9 ($C^{12}H_3$), 16.2 ($C^{13}H_3$).

IR (cm^{-1}): 2949, 2877, 1693, 1057, 1010, 751, 697.

HRMS (ESI+): $C_{28}H_{33}BrNaO_4$: calcd 535.1454, found 535.1465.

(4a*S*,5*S*,8a*R*)-5-((*R*)-(benzyloxy)(4-(trifluoromethyl)phenyl)methyl)-5,8a-dimethylhexahydro-2*H*-spiro[naphthalene-1,2'-[1,3]dioxolan]-6(5*H*)-one 174:**174**C₂₉H₃₃F₃O₄

M = 502.57 g/mol

The two diastereomers were not separated.

Aspect: yellow oil

Yield: 75%, d.r. 70:30

Major diastereomer: (signals were deduced from 1D and 2D NMR of the mixture of the 2 diastereomers):

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.62-7.25 (m, 9H, CHAr, CHBn), 4.55 (s, 1H, C¹¹H), 4.34 (AB, 2H, CH₂Bn, *J* = 11.6 Hz, Δ*v* = 57 Hz), 4.03-3.86 (m, 4H, C¹⁴H₂, C¹⁵H₂), 2.79 (dd, 1H, C¹⁰H, *J* = 13.2, *J* = 3.2 Hz), 2.55-2.28 (m, 2H, C⁷H₂), 2.21-2.13 (m, 1H, C⁶H₂), 1.67-1.42 (m, 3H, C⁶H₂, C³H₂), 1.38-1.13 (m, 2H, C²H₂), 1.03 (s, 3H, C¹²H₃), 0.97 (s, 3H, C¹³H₃), 0.95-0.84 (m, 1H, C¹H₂), -0.005-(-0.09) (m, 1H, C¹H₂).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -62.41 (m, 3F, ArCF₃).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 217.2 (O=C⁸), 142.5 (C¹⁶), 138.1 (C^VBn), 130.4 (q, C¹⁹, *J* = 32 Hz), 129.2-127.4 (CHAr, CHBn), 125.0 (m, C¹⁸H), 124.7 (q, CF₃, *J* = 270 Hz), 112.7 (C⁴), 88.8 (C¹¹H), 71.3 (CH₂Bn), 65.4, 65.2 (C¹⁴H₂, C¹⁵H₂), 54.7 (C⁹), 42.3 (C⁵), 40.3 (C¹⁰H), 36.1 (C⁷H₂), 30.4 (C³H₂), 25.8 (C⁶H₂), 24.4 (C¹H₂), 22.4 (C²H₂), 19.9 (C¹²H₃), 15.3 (C¹³H₃).

Minor diastereomer: (signals were deduced from 1D and 2D NMR of the mixture of the 2 diastereomers):

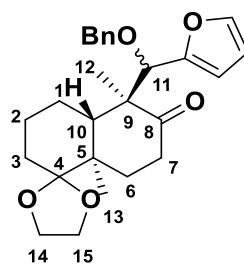
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.62-7.25 (m, 9H, 4CHAr, 5CHBn), 4.39 (s, 1H, C¹¹H), 4.34 (AB, 2H, CH₂Bn, *J*_{AB} = 11.8 Hz, Δ*v* = 123 Hz), 4.03-3.86 (m, 4H, C¹⁴H₂, C¹⁵H₂), 2.68 (dd, 1H, C¹⁰H, *J* = 11.6, *J* = 3.2 Hz), 2.55-2.28 (m, 2H, C⁷H₂), 1.99-1.91 (m, 1H, C⁶H₂), 1.67-1.13 (m, 7H, C⁶H₂, C³H₂, C²H₂, C¹H₂), 0.96 (s, 3H, C¹²H₃), 0.93 (s, 3H, C¹³H₃).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -62.44 (m, 3F, ArCF₃).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 215.4 (O=C⁸), 142.3 (C¹⁶), 137.6 (C^VBn), 130.4 (q, C¹⁹, *J* = 32 Hz), 129.2-127.4 (CHAr, CHBn), 124.8 (m, C¹⁸H), 124.4 (q, CF₃, *J* = 270 Hz), 112.8 (C⁴), 86.7 (C¹¹H), 71.8 (CH₂Bn), 65.2, 65.1 (C¹⁴H₂, C¹⁵H₂), 55.0 (C⁹), 43.9 (C¹⁰H), 42.3 (C⁵), 36.7 (C⁷H₂), 30.3 (C³H₂), 27.0 (C⁶H₂), 23.8 (C¹H₂), 22.9 (C²H₂), 19.0 (C¹²H₃), 16.1 (C¹³H₃).

IR (cm⁻¹): 2948, 2868, 1695, 1323, 1163, 1122, 1056, 1017, 699.

HRMS (ESI+): C₂₉H₃₄F₃O₄: calcd 503.2404, found 503.2411.

(4a*S*,5*S*,8a*R*)-5-((*S*)-(benzyloxy)(furan-2-yl)methyl)-5,8a-dimethylhexahydro-2H-spiro[naphthalene-1,2'-[1,3]dioxolan]-6(5H)-one 175:**175**C₂₆H₃₂O₅

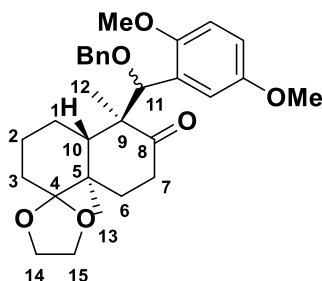
M = 424.54 g/mol

Aspect: white solid**Yield:** 61%, d.r. 99:1

Major diastereomer:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.44-7.43 (m, 1H, CHFur), 7.34-7.25 (m, 5H, CHBn), 6.38-6.34 (m, 2H, 2*CHFuryl), 4.45 (s, 3H, C¹¹H), 4.34 (AB, 2H, CH₂Bn, J = 11.4 Hz, Δv = 101 Hz), 4.05-3.86 (m, 4H, C¹⁴H₂, C¹⁵H₂), 2.85 (dd, 1H, C¹⁰H, J = 12.8, J = 3.2 Hz), 2.53-2.32 (m, 2H, C⁷H₂), 2.19-2.11 (m, 1H, C⁶H₂), 1.66-1.26 (m, 6H, C⁶H₂, C³H₂, C²H₂), 1.05 (s, 3H, C¹²H₃), 0.99 (s, 3H, C¹³H₃), 1.10-1.03 (m, 1H, C¹H₂), 0.27-0.20 (m, 1H, C¹H₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 217.1 (O=C⁸), 152.8 (C^VFuryl), 142.4 (CHFur), 138.3 (C^VBn), 128.3, 127.5 (CHBn), 112.8 (C⁴), 110.5 (CHFuryl), 109.4 (CHFuryl), 88.4 (C¹H), 71.3 (CH₂Bn), 65.4, 65.2 (C¹⁴H₂, C¹⁵H₂), 54.6 (C⁹), 42.3 (C⁵), 41.2 (C¹⁰H), 36.1 (C⁷H₂), 30.6 (C³H₂), 25.8 (C⁶H₂), 24.0 (C¹H₂), 22.9 (C²H₂), 19.2 (C¹²H₃), 15.2 (C¹³H₃).

Mp: 84.4-85.7 °C.**IR (cm⁻¹):** 2981, 2941, 2872, 1698, 1055, 747, 696.**HRMS (ESI+):** C₂₆H₃₂NaO₅: calcd 447.2142, found 447.2157.**(4a*S*,5*S*,8a*R*)-5-((*R*)-(benzyloxy)(2,5-dimethoxyphenyl)methyl)-5,8a-dimethylhexahydro-2H-spiro[naphthalene-1,2'-[1,3]dioxolan]-6(5H)-one 176:****176**C₃₀H₃₈O₆

M = 494.63 g/mol

The two diastereomers were not separated.

Aspect: fluo yellow sticky oil

Yield: 77%, d.r. 79:21

Major diastereomer (signals were deduced from 1D and 2D NMR of the mixture of the 2 diastereomers):

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.34-7.21 (m, 5H, CHAr), 7,21 (s, 1H, CHAr), 6.84-6.80 (m, 2H, CHAr), 5.08 (s, 1H, C¹¹H), 4.25 (AB, 2H, CH₂Bn, *J* = 11.6 Hz, Δ*v* = 55 Hz), 4.05-3.87 (m, 4H, C¹⁴H₂, C¹⁵H₂), 3.77 (s, 3H, ArCH₃O), 3.76 (s, 3H, ArCH₃O), 2,87 (dd, 1H, C¹⁰H, *J* = 12.8, *J* = 2.8 Hz), 2.58-2.31 (m, 2H, C⁷H₂), 2.22-2.13 (m, 1H, C⁶H₂), 1.63-1.48 (m, 3H, C⁶H₂, C³H₂), 1.43-1.18 (m, 2H, C²H₂), 1.07-1.02 (m, 1H, C¹H₂), 1.00 (s, 3H, C¹²H₃), 0.97 (s, 3H, C¹³H₃), 0.62-0.55 (m, 1H, C¹H₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 217.6 (O=C⁸), 153.8 (C^{IV}ArOMe), 152.5 (C^{IV}ArOMe), 138.9 (C^{IV}Bn), 128.3 (CHAr), 127.6 (C^VAr), 127.4 (CHAr), 127.3 (CHAr), 114.2 (CHAr), 113.8 (CHAr), 112.9 (C⁴), 111.5 (CHAr), 82.1 (C¹¹H), 71,0 (CH₂Bn), 65.3, 65.1 (C¹⁴H₂, C¹⁵H₂), 56,0 (CH₃OAr), 55.8 (C⁹), 55.7 (CH₃OAr), 42.4 (C⁵), 41.2 (C¹⁰H), 36.1 (C⁷H₂), 30.5 (C³H₂), 26.2 (C⁶H₂), 24.6 (C¹H₂), 22.7 (C²H₂), 18.8 (C¹²H₃), 15.5 (C¹³H₃).

Minor diastereomer (signals were deduced from 1D and 2D NMR of the mixture of the 2 diastereomers):

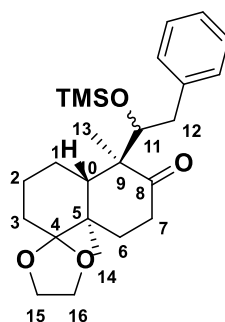
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.34-7.21 (m, 5H, Ar), 7,21 (s, 1H, Ar), 6.84-6.80 (m, 2H, Ar), 4.89 (s, 1H, C¹¹H), 4.25 (AB, 2H, CH₂Bn, *J* = 9.6 Hz, Δ*v* = 101 Hz), 4.05-3.87 (m, 4H, C¹⁴H₂, C¹⁵H₂), 3.77 (s, 3H, ArCH₃O), 3.76 (s, 3H, ArCH₃O), 2,83 (dd, 1H, C¹⁰H, *J* = 11.6, *J* = 4.4 Hz), 2,64-0.1 (m, 11H, C¹⁰H, C⁷H₂, C⁶H₂, C³H₂, C²H₂, C¹H₂), 0.93 (s, 3H, C¹²H₃), 0.87 (s, 3H, C¹³H₃).

IR (cm⁻¹): 2928, 2868, 1694, 1497, 1216, 1049.

HRMS (ESI+): C₃₀H₃₈NaO₆: calcd 517.2561, found 517.2571.

The following aldol products were obtained by aldolisation between mixed acetals and racemic silyl enol ether 60 using method 2:

(4a*S*,5*S*,8a*R*)-5,8a-dimethyl-5-((*R*)-2-phenyl-1-((trimethylsilyl)oxy)ethyl)hexahydro-2*H*-spiro[naphthalene-1,2'-[1,3]dioxolan]-6(5*H*)-one 181:



181

C₂₅H₃₈O₄Si

M = 460.66 g/mol

Only one diastereomer was obtained.

Aspect: uncoloured oil

Yield: 19%

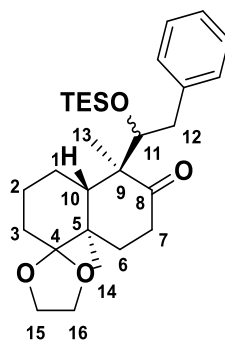
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.38-7.11 (m, 5H, CHPh), 4.06-3.91 (m, 5H, C¹⁵H₂, C¹⁶H₂, C¹¹H), 2.84-2.80 (m, 1H, C¹²H₂), 2.62-2.37 (m, 4H, C¹²H₂, C¹⁰H, C⁷H₂), 2.17-2.09 (m, 1H, C⁶H₂), 1.77-1.41 (m, 7H, C⁶H₂, C³H₂, C²H₂, C¹H₂), 1.13 (s, 3H, C¹³H₃), 1.10 (s, 3H, C¹⁴H₃), -0.23 (s, 9H, (CH₃)₃Si).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 217.2 (O=C⁸), 140.3 (C^{IV}Ph), 130.0 (2*CHPh), 128.3 (2*CHPh), 126.3 (CHPh), 113.1 (C⁴), 81.8 (C¹¹H), 65.2, 65.1 (C¹⁵H₂, C¹⁶H₂), 55.2 (C⁹), 42.6 (C¹⁰H), 42.4 (C⁵), 40.1 (C¹²H₂), 36.7 (C⁷H₂), 30.4 (C³H₂), 27.6 (C⁶H₂), 23.4, 22.9 (C²H₂, C¹H₂), 19.8 (C¹³H₃), 16.7 (C¹⁴H₃), 0.29 ((CH₃)₃Si).

IR (cm⁻¹): 2952, 2882, 1696, 1250, 1081, 840.

HRMS (ESI+): C₂₅H₃₈NaO₄: calcd 453.2432, found 453.2417.

(4a*S*,5*S*,8a*R*)-5,8a-dimethyl-5-((*R*)-2-phenyl-1-((triethylsilyl)oxy)ethyl)hexahydro-2H-spiro[naphthalene-1,2'-[1,3]dioxolan]-6(5H)-one **182:**



182

C₂₈H₄₄O₄Si

M = 472.74 g/mol

The two diastereomers were not separated.

Aspect: uncoloured oil

Yield: 18%

Major diastereomer (signals were deduced from 1D and 2D NMR of the mixture of the 2 diastereomers):

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.32-7.19 (m, 5H, CHPh), 4.20 (ABX, 1H, C¹¹H, *J* = 8.4, *J* = 2.4 Hz), 4.07-3.90 (m, 4H, C¹⁵H₂, C¹⁶H₂), 2.89-2.85 (m, 1H, C¹²H₂), 2.66-2.38 (m, 4H, C¹²H₂, C¹⁰H, C⁷H₂), 2.19-2.05 (m, 1H, C⁶H₂), 1.86-1.40 (m, 7H, C⁶H₂, C³H₂, C²H₂, C¹H₂), 1.13 (2s, 6H, C¹³H₃, C¹⁴H₃), 0.87-0.82 (m, 9H, (CH₃CH₂)₃Si), 0.38-0.24 (m, 6H, (CH₃CH₂)₃Si).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 217.1 (O=C⁸), 140.2 (C^{IV}Ph), 129.8 (2*CHPh), 128.2 (2*CHPh), 126.3 (CHPh), 113.1 (C⁴), 81.6 (C¹¹H), 65.3, 65.1 (C¹⁵H₂, C¹⁶H₂), 55.5 (C⁹), 42.6 (C¹⁰H), 42.5 (C⁵), 41.0 (C¹²H₂), 36.5 (C⁷H₂), 30.5 (C³H₂), 27.5 (C⁶H₂), 23.4, 22.9 (C²H₂, C¹H₂), 20.1 (C¹³H₃), 16.5 (C¹⁴H₃), 7.2 ((CH₃CH₂)₃Si), 5.1 ((CH₃CH₂)₃Si).

Minor diastereomer (signals were deduced from 1D and 2D NMR of the mixture of the 2 diastereomers):

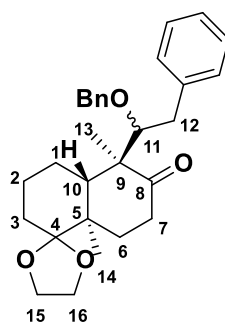
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.32-7.19 (m, 5H, CHPh), 4.28 (ABX, 1H, C^{11}H , $J = 8.4$, $J = 3.2$ Hz), 4.07-3.90 (m, 4H, C^{15}H_2 , C^{16}H_2), 2.97-2.92 (m, 1H, C^{12}H_2), 2.75 (dd, 1H, C^{10}H , $J = 13.2$, $J = 2.8$ Hz), 2.66-2.38 (m, 3H, C^{12}H_2 , C^7H_2), 2.19-2.05 (m, 1H, C^6H_2), 1.86-1.40 (m, 7H, C^6H_2 , C^3H_2 , C^2H_2 , C^1H_2), 1.13, 1.04 (2s, 6H, C^{13}H_3 , C^{14}H_3), 0.87-0.82 (m, 9H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{Si}$), 0.38-0.24 (m, 6H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{Si}$).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 218.1 ($\text{O}=\text{C}^8$), 139.6 ($\text{C}^{\text{IV}}\text{Ph}$), 129.6 (2* CHPh), 128.4 (2* CHPh), 126.4 (CHPh), 113.0 (C^4), 83.0 (C^{11}H), 65.3, 65.3 (C^{15}H_2 , C^{16}H_2), 56.0 (C^9), 42.6 (C^5), 41.9 (C^{10}H), 40.3 (C^{12}H_2), 36.1 (C^7H_2), 30.5 (C^3H_2), 26.0 (C^6H_2), 25.3, 23.0 (C^2H_2 , C^1H_2), 18.8 (C^{13}H_3), 15.7 (C^{14}H_3), 7.2 ($(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{Si}$), 5.1 ($(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{Si}$).

IR (cm^{-1}): 2951, 2876, 1695, 1455, 1081, 736, 699.

HRMS (ESI+): $\text{C}_{28}\text{H}_{45}\text{O}_4\text{Si}$: calcd 473.3082, found 473.3099.

(4a*S*,5*S*,8a*R*)-5-((*R*)-1-(benzyloxy)-2-phenylethyl)-5,8a-dimethylhexahydro-2*H*-spiro[naphthalene-1,2'-[1,3]dioxolan]-6(5*H*)-one **183**:



183

$\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{O}_4$

$M = 448.60$ g/mol

The two diastereomers were not separated.

Aspect: uncoloured oil

Yield: 17%

Major diastereomer (signals were deduced from 1D and 2D NMR of the mixture of the 2 diastereomers):

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.32-7.05 (m, 10H, 2x CHPh), 3.95-3.64 (AB, 2H, CH_2Bn , $J = 10.8$ Hz, $\Delta\nu = 110.8$ Hz), 4.05-3.89 (m, 4H, C^{15}H_2 , C^{16}H_2), 3.78-3.74 (m, 1H, C^{11}H), 2.93-2.64 (m, 3H, C^{12}H_2 , C^{10}H), 2.35-2.28 (m, 2H, C^7H_2), 2.15-2.04 (m, 1H, C^6H_2), 1.83-1.34 (m, 7H, C^6H_2 , C^3H_2 , C^2H_2 , C^1H_2), 1.01 (s, 3H, C^{13}H_3), 1.17 (s, 3H, C^{14}H_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 216.6 ($\text{O}=\text{C}^8$), 139.8 ($\text{C}^{\text{IV}}\text{Ph}$), 138.6 ($\text{C}^{\text{IV}}\text{Ph}$), 129.8-126.2 (10* CHPh), 112.8 (C^4), 91.2 (C^{11}H), 74.5 (CH_2Bn), 65.4, 65.1 (C^{15}H_2 , C^{16}H_2), 55.6 (C^9), 42.5 (C^5), 42.3 (C^{10}H), 38.2 (C^{12}H_2), 36.0 (C^7H_2), 30.5 (C^3H_2), 26.0 (C^6H_2), 25.6 (C^1H_2), 23.0 (C^2H_2), 19.0 (C^{13}H_3), 15.4 (C^{14}H_3).

Minor diastereomer (signals were deduced from 1D and 2D NMR of the mixture of the 2 diastereomers):

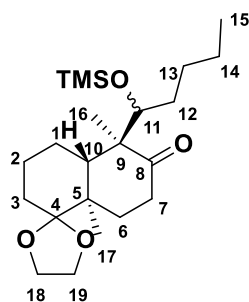
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.32-7.05 (m, 10H, 2 CHPh), 4.15-3.75 (AB, 2H, CH₂Bn, *J* = 10.8 Hz, Δ*v* = 150.8 Hz), 4.05-3.89 (m, 4H, C¹⁵H₂, C¹⁶H₂), 3.78-3.74 (m, 1H, C¹¹H), 2.87-2.64 (m, 3H, C¹²H₂, C¹⁰H), 2.56-2.40 (m, 2H, C⁷H₂), 2.15-2.04 (m, 1H, C⁶H₂), 1.83-1.34 (m, 7H, C⁶H₂, C³H₂, C²H₂, C¹H₂), 1.19 (s, 3H, C¹³H₃), 1.11 (s, 3H, C¹⁴H₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 218.5 (O=C⁸), 140.6 (C^VPh), 138.4 (C^VPh), 129.8-126.2 (10*CHPh), 113.0 (C⁴), 88.0 (C¹¹H), 76.1 (CH₂Bn), 65.3, 65.1 (C¹⁵H₂, C¹⁶H₂), 54.7 (C⁹), 43.2 (C¹⁰H), 42.5 (C⁵), 38.8 (C¹²H₂), 36.5 (C⁷H₂), 30.4 (C³H₂), 27.9 (C⁶H₂), 23.2 (C¹H₂), 23.0 (C²H₂), 19.2 (C¹³H₃), 16.6 (C¹⁴H₃).

IR (cm⁻¹): 2949, 2882, 1693, 1454, 1180, 1058, 1028, 748, 698.

HRMS (ESI+): C₂₉H₃₆KO₄: calcd 487.2245, found 487.2225.

(4*aS*,5*S*,8*aR*)-5,8*a*-dimethyl-5-((*R*)-1-((trimethylsilyl)oxy)pentyl)hexahydro-2*H*-spiro[naphthalene-1,2'-[1,3]dioxolan]-6(5*H*)-one 192:



192

C₂₂H₄₀O₄Si

M = 396.64 g/mol

Only one diastereomer was obtained.

Aspect: uncoloured oil

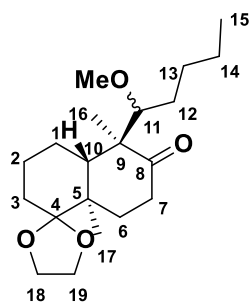
Yield: 14%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 4.01-3.88 (m, 4H, C¹⁸H₂, C¹⁹H₂), 3.61-3.59 (m, 1H, C¹¹H), 2.56-2.50 (m, 1H, C¹⁰H), 2.54-2.30 (m, 2H, C⁷H₂), 2.16-2.07 (m, 1H, C⁶H₂), 1.77-1.25 (m, 13H, C⁶H₂, C³H₂, C²H₂, C¹H₂, C¹²H₂, C¹³H₂, C¹⁴H₂), 1.03, 1.02 (2s, 6H, C¹⁶H₃, C¹⁷H₃), 0.88 (t, 3H, C¹⁵H₃, *J* = 7.2 Hz), 0.15 (s, 9H, OSi(CH₃)₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 217.3 (O=C⁸), 113.0 (C⁴), 80.3 (C¹¹H), 65.2, 65.0 (C¹⁸H₂, C¹⁹H₂), 55.0 (C⁹), 42.6 (C¹⁰H), 42.3 (C⁵), 36.8 (C⁷H₂), 32.9, 30.3, 30.0, 27.5, 23.5, 22.9, 22.9 (C¹H₂, C²H₂, C³H₂, C⁶H₂, C¹²H₂, C¹³H₂, C¹⁴H₂), 19.3 (C¹⁶H₃), 16.7 (C¹⁷H₃), 14.2 (C¹⁵H₃), 0.93 (OSi(CH₃)₃).

IR (cm⁻¹): 2953, 2932, 2872, 1695, 1250, 1054, 838.

HRMS (ESI+): C₂₂H₄₀NaO₄Si: calcd 419.2588, found 419.2604.

(4a*S*,5*S*,8a*R*)-5-((*R*)-1-methoxypentyl)-5,8a-dimethylhexahydro-2H-spiro[naphthalene-1,2'-[1,3]dioxolan]-6(5H)-one 196:**196**C₂₀H₃₄O₄

M = 338.49 g/mol

The two diastereomers were separated by silica gel column chromatography.

Aspect: uncoloured oil

Yield: 22%, d.r. 70:30

Major diastereomer:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 4.00-3.88 (m, 4H, C¹⁸H₂, C¹⁹H₂), 3.29 (s, 3H, OMe), 3.17-3.14 (m, 1H, C¹¹H), 2.46 (dd, 1H, C¹⁰H, *J* = 12.4, *J* = 3.2 Hz), 2.40-2.35 (m, 2H, C⁷H₂), 2.15-2.06 (m, 1H, C⁶H₂), 1.71-1.26 (m, 13H, C⁶H₂, C³H₂, C²H₂, C¹H₂, C¹²H₂, C¹³H₂, C¹⁴H₂), 1.00 (s, 3H, C¹⁶H₃), 0.97 (s, 3H, C¹⁷H₃), 0.91 (t, 3H, C¹⁵H₃, *J* = 6.8 Hz).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 219.1 (O=C⁸), 112.8 (C⁴), 91.9 (C¹¹H), 65.4, 65.1 (C¹⁸H₂, C¹⁹H₂), 60.9 (OMe), 54.5 (C⁹), 42.4 (C⁵), 42.2 (C¹⁰H), 36.1 (C⁷H₂), 31.8, 30.5, 29.7, 26.1, 25.6, 23.2, 23.0 (C¹H₂, C²H₂, C³H₂, C⁶H₂, C¹²H₂, C¹³H₂, C¹⁴H₂), 18.8 (C¹⁶H₃), 15.3 (C¹⁷H₃), 14.2 (C¹⁵H₃).

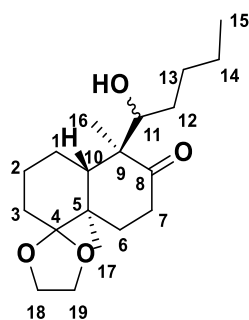
Minor diastereomer:

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 4.00-3.87 (m, 4H, C¹⁸H₂, C¹⁹H₂), 3.46 (s, 3H, OMe), 3.23 (dd, 1H, C¹¹H, *J* = 8.5, *J* = 2.5 Hz), 2.50-2.37 (m, 3H, C¹⁰H, C⁷H₂), 2.09-2.03 (m, 1H, C⁶H₂), 1.72-1.26 (m, 13H, C⁶H₂, C³H₂, C²H₂, C¹H₂, C¹²H₂, C¹³H₂, C¹⁴H₂), 1.10 (s, 3H, C¹⁶H₃), 1.07 (s, 3H, C¹⁷H₃), 0.91 (t, 3H, C¹⁵H₃, *J* = 7.0 Hz).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 216.8 (O=C⁸), 113.0 (C⁴), 89.3 (C¹¹H), 65.3, 65.0 (C¹⁸H₂, C¹⁹H₂), 62.2 (OMe), 55.6 (C⁹), 43.2 (C¹⁰H), 42.4 (C⁵), 36.2 (C⁷H₂), 32.4, 30.4, 30.1, 27.8, 23.5, 23.1, 23.0 (C¹H₂, C²H₂, C³H₂, C⁶H₂, C¹²H₂, C¹³H₂, C¹⁴H₂), 19.0 (C¹⁶H₃), 16.5 (C¹⁷H₃), 14.3 (C¹⁵H₃).

IR (cm⁻¹): 2956, 2930, 2872, 1694, 1460, 1181, 1088, 1055, 914.

HRMS (ESI+): C₂₀H₃₄NaO₄: calcd 361.2349, found 361.2358.

(4a*S*,5*S*,8a*R*)-5-((*R*)-1-hydroxypentyl)-5,8a-dimethylhexahydro-2H-spiro[naphthalene-1,2'-[1,3]dioxolan]-6(5H)-one 188:**188**C₁₉H₃₂O₄

M = 324.46 g/mol

Only one diastereomer was obtained.

Aspect: uncoloured oil

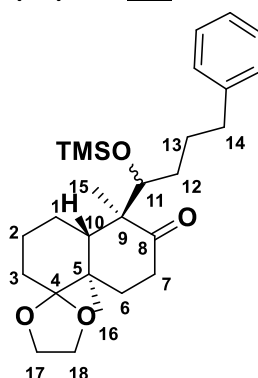
Yield: 29%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 4.00-3.85 (m, 4H, C¹⁸H₂, C¹⁹H₂), 3.32 (t, 1H, C¹¹H, *J* = 8.6 Hz), 2.85 (d, 1H, OH, *J* = 9.6 Hz), 2.54-2.29 (m, 2H, C⁷H₂), 2.20-2.16 (m, 1H, C¹⁰H), 2.00-1.91 (m, 1H, C⁶H₂), 1.78-1.24 (m, 13H, C⁶H₂, C³H₂, C²H₂, C¹H₂, C¹²H₂, C¹³H₂, C¹⁴H₂), 1.21 (s, 3H, C¹⁶H₃), 1.16 (s, 3H, C¹⁷H₃), 0.90 (t, 3H, C¹⁵H₃, *J* = 6.8 Hz).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 220.7 (O=C⁸), 112.7 (C⁴), 78.1 (C¹¹H), 65.4, 65.1 (C¹⁸H₂, C¹⁹H₂), 54.0 (C⁹), 43.3 (C¹⁰H), 42.5 (C⁵), 36.1 (C⁷H₂), 32.8, 30.4, 29.3, 27.6, 23.0, 22.7, 22.5 (C¹H₂, C²H₂, C³H₂, C⁶H₂, C¹²H₂, C¹³H₂, C¹⁴H₂), 19.2 (C¹⁶H₃), 15.8 (C¹⁷H₃), 14.2 (C¹⁵H₃).

IR (cm⁻¹): 3495, 2950, 2872, 1691, 1460, 1182, 1055, 1016, 914.

HRMS (ESI⁺): C₁₉H₃₃O₄: calcd 325.2373, found 325.2373.

(4a*S*,5*S*,8a*R*)-5,8a-dimethyl-5-((*R*)-4-phenyl-1-((trimethylsilyl)oxy)butyl)hexahydro-2H-spiro[naphthalene-1,2'-[1,3]dioxolan]-6(5H)-one 193:**193**C₂₇H₄₂O₄Si

M = 458.71 g/mol

Only one diastereomer was obtained.

Aspect: uncoloured oil

Yield: 7%

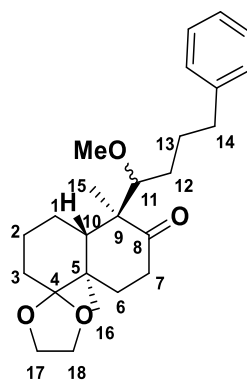
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.32-7.15 (m, 5H, CHPh), 4.02-3.89 (m, 4H, C¹⁷H₂, C¹⁸H₂), 3.67-3.63 (m, 1H, C¹¹H), 2.60-2.30 (m, 5H, C¹⁴H₂, C¹⁰H, C⁷H₂), 2.14-2.06 (m, 1H, C⁶H₂), 1.79-1.23 (m, 11H, C⁶H₂, C³H₂, C²H₂, C¹H₂, C¹²H₂, C¹³H₂), 1.03 (s, 6H, C¹⁵H₃, C¹⁶H₃), 0.14 (OSi(CH₃)₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 217.2 (O=C⁸), 142.7 (C^VPh), 128.5 (CHPh), 128.4 (CHPh), 125.8 (CHPh), 113.0 (C⁴), 80.1 (C¹¹H), 65.2, 65.0 (C¹⁷H₂, C¹⁸H₂), 55.0 (C⁹), 42.7 (C¹⁰H), 42.3 (C⁵), 36.7, 36.3 (C⁷H₂, C¹⁴H₂), 33.1, 30.3, 29.6, 27.4, 23.5, 22.9 (C¹H₂, C²H₂, C³H₂, C⁶H₂, C¹²H₂, C¹³H₂), 19.3, 16.7 (C¹⁵H₃, C¹⁶H₃), 0.94 (OSi(CH₃)₃).

IR (cm⁻¹): 2950, 2861, 1694, 1250, 1180, 1087, 837.

HRMS (ESI+): C₂₇H₄₂NaO₄: calcd 481.2745, found 481.2746.

(4a*S*,5*S*,8a*R*)-5-((*R*)-1-methoxy-4-phenylbutyl)-5,8a-dimethylhexahydro-2H-spiro[naphthalene-1,2'-[1,3]dioxolan]-6(5H)-one 197:



197

C₂₅H₃₆O₄

M = 400.56 g/mol

The minor diastereomer was partially separated by column chromatography allowing the NMR characterization.

Aspect: uncoloured oil

Yield: 30%

Major diastereomer:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.30-7.16 (m, 5H, CHPh), 4.01-3.86 (m, 4H, C¹⁷H₂, C¹⁸H₂), 3.27 (s, 3H, OMe), 3.21-3.18 (m, 1H, C¹¹H), 2.62 (t, 2H, C¹⁴H₂, *J* = 7.6 Hz), 2.48-2.35 (m, 3H, C¹⁰H, C⁷H₂), 2.13-2.02 (m, 1H, C⁶H₂), 1.95-1.22 (m, 11H, C⁶H₂, C³H₂, C²H₂, C¹H₂, C¹²H₂, C¹³H₂), 1.00 (s, 3H, C¹⁵H₃), 0.97 (s, 3H, C¹⁶H₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 218.9 (O=C⁸), 142.4 (C^VPh), 128.5 (CHPh), 128.5 (CHPh), 125.9 (CHPh), 112.8 (C⁴), 91.7 (C¹¹H), 65.4, 65.1 (C¹⁷H₂, C¹⁸H₂), 60.9 (OMe), 55.4 (C⁹), 42.4 (C⁵), 42.2 (C¹⁰H), 36.4 (C¹⁴H₂), 36.1 (C⁷H₂), 31.8, 30.4, 29.5, 26.1, 25.6, 23.0 (C¹H₂, C²H₂, C³H₂, C⁶H₂, C¹²H₂, C¹³H₂), 18.9 (C¹⁵H₃), 15.3 (C¹⁶H₃).

Minor diastereomer:

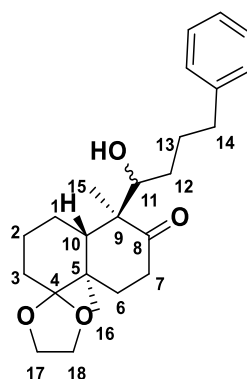
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.30-7.16 (m, 5H, CHPh), 4.02-3.88 (m, 4H, C^{17}H_2 , C^{18}H_2), 3.44 (s, 3H, OMe), 3.29-3.26 (m, 1H, C^{11}H), 2.62 (t, 2H, C^{14}H_2 , $J = 7.6$ Hz), 2.48-2.39 (m, 3H, C^{10}H , C^7H_2), 2.08-2.00 (m, 1H, C^6H_2), 1.85-1.25 (m, 11H, C^6H_2 , C^3H_2 , C^2H_2 , C^1H_2 , C^{12}H_2 , C^{13}H_2), 1.10 (s, 3H, C^{15}H_3), 1.08 (s, 3H, C^{16}H_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 216.7 ($\text{O}=\text{C}^8$), 142.7 (C^{VPh}), 128.5 (CHPh), 128.4 (CHPh), 125.8 (CHPh), 112.9 (C^4), 89.1 (C^{11}H), 65.3, 65.0 (C^{17}H_2 , C^{18}H_2), 62.2 (OMe), 55.6 (C^9), 43.2 (C^{10}H), 42.4 (C^5), 36.4 (C^{14}H_2), 36.2 (C^7H_2), 32.5, 30.4, 29.9, 27.8, 23.5, 23.0 (C^1H_2 , C^2H_2 , C^3H_2 , C^6H_2 , C^{12}H_2 , C^{13}H_2), 19.0 (C^{15}H_3), 16.4 (C^{16}H_3).

IR (cm^{-1}): 2930, 2877, 1694, 1453, 1182, 1105, 1045, 949, 911, 748, 699.

HRMS (ESI+): $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{NaO}_4$: calcd 423.2506, found 423.2519.

(4a*S*,5*S*,8a*R*)-5-((*R*)-1-hydroxy-4-phenylbutyl)-5,8a-dimethylhexahydro-2H-spiro[naphthalene-1,2'-[1,3]dioxolan]-6(5H)-one 189:



189

$\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_4$

$M = 386.53$ g/mol

The two diastereomers were not separated.

Aspect: uncoloured oil

Yield: 34%

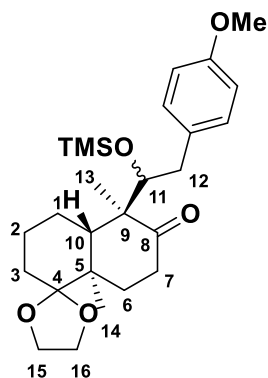
Major diastereomer (signals were deduced from 1D and 2D NMR of the mixture of the 2 diastereomers):

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.32-7.16 (m, 5H, CHPh), 4.02-3.85 (m, 4H, C^{17}H_2 , C^{18}H_2), 3.38 (t, 1H, C^{11}H , $J = 10.4$ Hz), 2.92 (d, 1H, OH, $J = 10.0$ Hz), 2.72-1.31 (m, 17H, C^{14}H_2 , C^7H_2 , C^{10}H , C^6H_2 , C^3H_2 , C^2H_2 , C^1H_2 , C^{12}H_2 , C^{13}H_2), 1.24 (s, 3H, C^{15}H_3), 1.18 (s, 3H, C^{16}H_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 220.7 ($\text{O}=\text{C}^8$), 142.6 (C^{VPh}), 128.5 (CHPh), 128.4 (CHPh), 125.8 (CHPh), 112.7 (C^4), 77.8 (C^{11}H), 65.4, 65.1 (C^{17}H_2 , C^{18}H_2), 54.0 (C^9), 43.3 (C^{10}H), 42.6 (C^5), 36.4 (C^{14}H_2), 35.7 (C^7H_2), 32.7, 30.4, 28.8, 27.7, 23.0, 22.4 (C^1H_2 , C^2H_2 , C^3H_2 , C^6H_2 , C^{12}H_2 , C^{13}H_2), 19.3 (C^{15}H_3), 15.8 (C^{16}H_3).

IR (cm^{-1}): 3491, 2945, 2877, 1709, 1694, 1453, 1182, 1058, 949, 914, 699.

HRMS (ESI+): $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{NaO}_4$: calcd 409.2349, found 409.2364.

(4a*S*,5*S*,8a*R*)-5-((*R*)-2-(4-methoxyphenyl)-1-((trimethylsilyl)oxy)ethyl)-5,8a-dimethylhexahydro-2H-spiro[naphthalene-1,2'-[1,3]dioxolan]-6(5H)-one 194:**194**C₂₆H₄₀O₅Si

M = 460.69 g/mol

The two diastereomers were not separated.

Aspect: uncoloured oil

Yield: 45%

Major diastereomer (signals were deduced from 1D and 2D NMR of the mixture of the 2 diastereomers):

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.09-7.07 (m, 2H, CHAr), 6.83-6.80 (m, 2H, CHAr), 4.07 (dd, 1H, C¹¹H, *J* = 10.0, *J* = 2.0 Hz), 4.05-3.89 (m, 4H, C¹⁵H₂, C¹⁶H₂), 3.79 (s, 3H, MeO), 2.85-2.80 (m, 1H, C¹²H₂), 2.67 (dd, 1H, C¹⁰H, *J* = 13.2, *J* = 3.2 Hz), 2.57-2.36 (m, 3H, C¹²H₂, C⁷H₂), 2.15-2.02 (m, 1H, C⁶H₂), 1.79-1.36 (m, 7H, C⁶H₂, C³H₂, C²H₂, C¹H₂), 1.09 (s, 3H, C¹³H₃), 1.04 (s, 3H, C¹⁴H₃), -0.28 (s, 9H, CH₃Si).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 217.3 (O=C⁸), 158.3 (C^VArOMe), 131.8 (C^VAr), 130.8 (2*CHAr), 113.9 (2*CHAr), 113.0 (C⁴), 83.8 (C¹¹H), 65.4, 65.2 (C¹⁵H₂, C¹⁶H₂), 55.9 (C⁹), 55.5 (OMe), 41.9 (C¹⁰H), 42.4 (C⁵), 38.9 (C¹²H₂), 36.1 (C⁷H₂), 30.5 (C³H₂), 25.9 (C⁶H₂), 23.4, 22.9 (C²H₂, C¹H₂), 19.0 (C¹³H₃), 15.7 (C¹⁴H₃), 0.4 ((CH₃)₃Si).

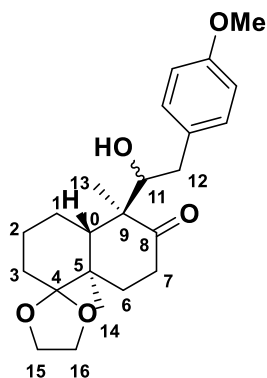
Minor diastereomer (signals were deduced from 1D and 2D NMR of the mixture of the 2 diastereomers):

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.09-7.07 (m, 2H, CHAr), 6.83-6.80 (m, 2H, CHAr), 4.05-3.89 (m, 5H, C¹⁵H₂, C¹⁶H₂, C¹¹H), 3.79 (s, 3H, MeO), 2.77-2.71 (m, 1H, C¹²H₂), 2.58 (dd, 1H, C¹⁰H, *J* = 13.2, *J* = 3.6 Hz), 2.57-2.36 (m, 3H, C¹²H₂, C⁷H₂), 2.15-2.02 (m, 1H, C⁶H₂), 1.79-1.36 (m, 7H, C⁶H₂, C³H₂, C²H₂, C¹H₂), 1.12 (s, 3H, C¹³H₃), 1.09 (s, 3H, C¹⁴H₃), -0.23 (s, 9H, CH₃Si).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 218.3 (O=C⁸), 158.2 (C^VArOMe), 132.4 (C^VAr), 130.9 (2*CHAr), 113.8 (2*CHAr), 113.1 (C⁴), 82.0 (C¹¹H), 65.2, 65.0 (C¹⁵H₂, C¹⁶H₂), 55.5 (OMe), 55.2 (C⁹), 42.6 (C⁵), 42.6 (C¹⁰H), 39.2 (C¹²H₂), 36.7 (C⁷H₂), 30.4 (C³H₂), 27.6 (C⁶H₂), 25.4, 23.0 (C²H₂, C¹H₂), 19.9 (C¹³H₃), 16.7 (C¹⁴H₃), 0.5 ((CH₃)₃Si).

IR (cm⁻¹): 2951, 2882, 1694, 1512, 1245, 838.

HRMS (ESI+): C₂₆H₄₀NaO₅: calcd 483.2537, found 483.2541.

(4a*S*,5*S*,8a*R*)-5-((*R*)-1-hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)ethyl)-5,8a-dimethylhexahydro-2H-spiro[naphthalene-1,2'-[1,3]dioxolan]-6(5H)-one 190:**190**C₂₃H₃₂O₅

M = 388.50 g/mol

The two diastereomers were not separated.

Aspect: pale white oil

Yield: 13%

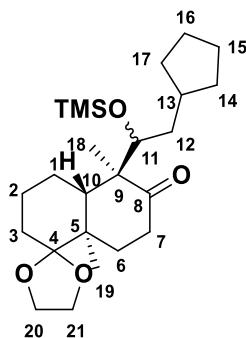
Major diastereomer (signals were deduced from 1D and 2D NMR of the mixture of the 2 diastereomers):

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 6.99 (A₂X₂, 4H, 2CHAr, *J*_{AX} = 8.8 Hz, Δ*v* = 121 Hz), 4.02-3.90 (m, 4H, C¹⁵H₂, C¹⁶H₂), 3.79 (s, 3H, CH₃O), 3.58 (m, 1H, C¹¹H), 2.91 (dd, 1H, C¹²H₂, *J* = 14.0, *J* = 2.0 Hz), 2.65 (d, 1H, OH, *J* = 8.0 Hz), 2.56-2.36 (m, 4H, C¹²H₂, C¹⁰H, C⁷H₂), 2.06 (td, 1H, C⁶H₂, *J* = 13.2, *J* = 6.4 Hz), 1.77-1.44 (m, 7H, C⁶H₂, C³H₂, C²H₂, C¹H₂), 1.25 (s, 3H, C¹³H₃), 1.17 (s, 3H, C¹⁴H₃).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 220.0 (O=C⁸), 158.3 (C^VArOMe), 131.5 (C^VAr), 130.4 (2*CHAr), 114.1 (2*CHAr), 112.8 (C⁴), 80.2 (C¹¹H), 65.4, 65.2 (C¹⁵H₂, C¹⁶H₂), 55.4 (OMe), 54.0 (C⁹), 43.0 (C¹⁰H), 42.6 (C⁵), 38.9 (C¹²H₂), 36.1 (C⁷H₂), 30.5 (C³H₂), 27.4 (C⁶H₂), 23.3, 23.0 (C²H₂, C¹H₂), 19.0 (C¹³H₃), 15.7 (C¹⁴H₃).

IR (cm⁻¹): 3498, 2933, 2884, 1690, 1511, 1244, 1178, 1035, 754.

HRMS (ESI+): C₂₃H₃₃O₅: calcd 389.2323, found 359.2317.

(4a*S*,5*S*,8a*R*)-5-((*R*)-2-cyclopentyl-1-((trimethylsilyl)oxy)ethyl)-5,8a-dimethylhexahydro-2H-spiro[naphthalene-1,2'-[1,3]dioxolan]-6(5H)-one 195:**195**C₂₄H₄₂O₄Si

M = 422.68 g/mol

The two diastereomers were not separated.

Aspect: uncoloured oil

Yield: 15%

Major diastereomer (signals were deduced from 1D and 2D NMR of the mixture of the 2 diastereomers):

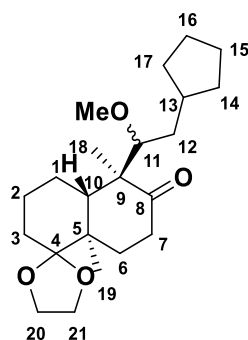
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 4.02-3.88 (m, 4H, C²⁰H₂, C²¹H₂), 3.65 (ABX, 1H, C¹¹H, *J* = 9.6, *J* = 2.0 Hz), 2.57-2.47 (m, 2H, C¹⁰H, C⁷H₂), 2.38-2.29 (m, 1H, C⁷H₂), 2.18-2.07 (m, 1H, C⁶H₂), 1.90-1.46 (m, 18H, C⁶H₂, C³H₂, C²H₂, C¹H₂, C¹²H₂, C¹³H₂, C¹⁴H₂, C¹⁵H₂, C¹⁶H₂, C¹⁷H₂), 1.03, 1.02 (2s, 6H, C¹⁸H₃, C¹⁹H₃), 0.16 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 217.2 (O=C⁸), 113.1 (C⁴), 79.3 (C¹¹H), 65.2, 65.0 (C²⁰H₂, C²¹H₂), 54.9 (C⁹), 42.4 (C¹⁰H), 42.3 (C⁵), 39.6 (C¹²H₂), 36.9 (C¹³H), 36.8 (C⁷H₂), 33.7, 31.8, 30.3, 27.5, 25.3, 25.1, 23.5, 22.9 (C¹H₂, C²H₂, C³H₂, C⁶H₂, C¹⁴H₂, C¹⁵H₂, C¹⁶H₂, C¹⁷H₂), 19.4, 16.8 (C¹⁸H₃, C¹⁹H₃), 0.91 (Si(CH₃)₃).

IR (cm⁻¹): 2946, 2927, 2867, 1699, 1457, 1251, 1073, 838.

HRMS (ESI+): C₂₄H₄₃O₄Si: calcd 423.2925, found 423.2934.

(4a*S*,5*S*,8a*R*)-5-((*R*)-2-cyclopentyl-1-methoxyethyl)-5,8a-dimethylhexahydro-2H-spiro[naphthalene-1,2'-[1,3]dioxolan]-6(5H)-one 199:



199

C₂₂H₃₆O₄

M = 364.53 g/mol

The two diastereomers were partially separated by silica gel column chromatography.

Aspect: uncoloured oil

Yield: 43%, d.r. 65:35

Major diastereomer:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 4.02-3.86 (m, 4H, C²⁰H₂, C²¹H₂), 3.48 (OCH₃), 3.31 (ABX, 1H, C¹¹H, *J* = 9.6, *J* = 2.0 Hz), 2.50-2.37 (m, 3H, C¹⁰H, C⁷H₂), 2.09-2.01 (m, 1H, C⁶H₂), 2.35-2.31, 1.98-1.12 (2xm, 18H, C⁶H₂, C³H₂, C²H₂, C¹H₂, C¹²H₂, C¹³H₂, C¹⁴H₂, C¹⁵H₂, C¹⁶H₂, C¹⁷H₂), 1.10 (s, 3H, C¹⁸H₃), 1.08 (s, 3H, C¹⁹H₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 216.6 (O=C⁸), 112.8 (C⁴), 88.3 (C¹¹H), 65.2, 64.8 (C²⁰H₂, C²¹H₂), 62.1 (OCH₃), 55.5 (C⁹), 42.8 (C¹⁰H), 42.2 (C⁵), 38.9 (C¹²H₂), 37.4 (C¹³H), 36.1 (C⁷H₂), 33.8, 32.1, 30.3, 27.6, 25.3, 25.2, 23.3, 22.9 (C¹H₂, C²H₂, C³H₂, C⁶H₂, C¹⁴H₂, C¹⁵H₂, C¹⁶H₂, C¹⁷H₂), 19.0 (C¹⁸H₃), 16.4 (C¹⁹H₃).

Minor diastereomer:

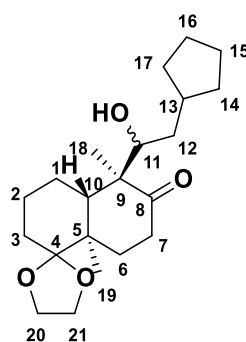
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 4.00-3.87 (m, 4H, C^{20}H_2 , C^{21}H_2), 3.30 (OCH₃), 3.22 (ABX, 1H, C^{11}H , $J = 10.4$, $J = 1.6$ Hz), 2.47 (dd, 1H, C^{10}H , $J = 12.8$, $J = 3.6$ Hz), 2.41-2.35 (m, 2H, C^7H_2), 2.14-2.07 (m, 1H, C^6H_2), 2.03-1.92 (m, 1H, C^{13}H_2), 1.93-1.30 (m, 17H, C^6H_2 , C^3H_2 , C^2H_2 , C^1H_2 , C^{12}H_2 , C^{14}H_2 , C^{15}H_2 , C^{16}H_2 , C^{17}H_2), 1.00 (s, 3H, C^{18}H_3), 0.97 (s, 3H, C^{19}H_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 219.2 (O=C⁸), 112.8 (C⁴), 90.8 (C¹¹H), 65.3, 65.1 (C^{20}H_2 , C^{21}H_2), 60.8 (OCH₃), 54.4 (C⁹), 42.4 (C⁵), 42.2 (C¹⁰H), 38.3 (C¹²H₂), 37.0 (C¹³H), 36.1 (C⁷H₂), 34.2, 32.3, 30.4, 26.1, 25.6, 25.4, 25.3, 23.0 (C¹H₂, C²H₂, C³H₂, C⁶H₂, C¹⁴H₂, C¹⁵H₂, C¹⁶H₂, C¹⁷H₂), 18.7 (C¹⁸H₃), 15.3 (C¹⁹H₃).

IR (cm⁻¹): 2923, 2854, 1697, 1461, 1182, 1108.

HRMS (ESI⁺): C₂₂H₃₇O₄: calcd 365.2686, found 365.2681.

(4a*S*,5*S*,8a*R*)-5-((*R*)-2-cyclopentyl-1-hydroxyethyl)-5,8a-dimethylhexahydro-2H-spiro[naphthalene-1,2'-[1,3]dioxolan]-6(5H)-one **191**:



191

C₂₁H₃₄O₄

M = 450.50 g/mol

The two diastereomers were partially separated by silica gel column chromatography.

Aspect: uncoloured oil

Yield: 12%

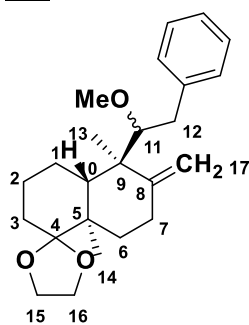
Major diastereomer:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 4.00-3.86 (m, 4H, C^{20}H_2 , C^{21}H_2), 3.38 (m, 1H, C^{11}H), 2.82 (d, 1H, OH, $J = 10$ Hz), 2.55-2.29 (m, 2H, C^7H_2), 2.20-2.17 (m, 1H, C^{10}H), 2.10-1.25 (m, 19H, C^6H_2 , C^3H_2 , C^2H_2 , C^1H_2 , C^{12}H_2 , C^{13}H_2 , C^{14}H_2 , C^{15}H_2 , C^{16}H_2 , C^{17}H_2), 1.22 (s, 3H, C^{18}H_3), 1.18 (s, 3H, C^{19}H_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 220.7 (O=C⁸), 112.7 (C⁴), 77.4 (C¹¹H), 65.4, 65.1 (C^{20}H_2 , C^{21}H_2), 53.9 (C⁹), 43.3 (C¹⁰H), 42.5 (C⁵), 39.6 (C¹²H₂), 37.6 (C¹³H), 36.1 (C⁷H₂), 33.7, 32.1, 30.5, 27.7, 25.2, 25.1, 23.0, 22.5 (C¹H₂, C²H₂, C³H₂, C⁶H₂, C¹⁴H₂, C¹⁵H₂, C¹⁶H₂, C¹⁷H₂), 19.2 (C¹⁸H₃), 15.8 (C¹⁹H₃).

IR (cm⁻¹): 3491, 2927, 2862, 1689, 1454, 1182, 1056, 1019, 950, 915.

HRMS (ESI⁺): C₂₁H₃₄NaO₄: calcd 373.2349, found 373.2362.

(4aR,5R,8aR)-5-(1-methoxy-2-phenylethyl)-5,8a-dimethyl-6-methyleneoctahydro-2H-spiro[naphthalene-1,2'-[1,3]dioxolane] 212:**212**C₂₄H₃₄O₃

M = 370.53 g/mol

Methyltriphenylphosphonium bromide (6 eq., 909 mg, 2.54 mmol) in dry THF (4.8 mL) was treated by NaHMDS (5.89 eq., 1 M, 2.5 mL, 2.5 mmol) at 0 °C. The resulting yellow thick was stirred at 0 °C for 30 min and was treated by 5'-(1-methoxy-2-phenylethyl)-5',8'a-dimethyl-octahydro-2'H-spiro[1,3-dioxolane-2,1'-naphthalene]-6'-one **131** (1 eq., 158 mg, 0.424 mmol) in solution in dry THF (4.8 mL) at 0 °C. It was then stirred at reflux for 22 h (still yellow).

Sat. NaHCO₃ (5 mL) was added at r.t. Aq. layer was extracted with 3x EtOAc, washed with water, dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated to give an orange oil.

The crude product was purified by silica gel chromatography using a cyclohexane/EtOAc gradient of eluent.

The major diastereomer was partially separated by column chromatography allowing the NMR characterization.

Aspect: uncoloured oil

Yield: 91%

Major diastereomer:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.36-7.16 (m, 5H, CHPh), 4.97 (br s, 1H, C¹⁷H₂), 4.79 (br s, 1H, C¹⁷H₂), 4.00-3.86 (m, 4H, C¹⁵H₂, C¹⁶H₂), 3.33-3.29 (dd, 1H, C¹¹H, J = 10.4, J = 2 Hz), 2.94 (s, 3H, CH₃O), 2.93-2.89 (m, 1H, C¹²H₂), 2.63-2.57 (m, 1H, C¹²H₂), 2.46-1.25 (m, 11H, C¹⁰H, C⁷H₂, C⁶H₂, C³H₂, C²H₂, C¹H₂), 1.14 (s, 3H, C¹³H₃), 1.12 (s, 3H, C¹⁴H₃).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 153.9 (C⁸), 141.5 (C^{IV}Ph), 129.7 (CHPh), 128.3 (CHPh), 125.9 (CHPh), 113.7 (C⁴), 108.4 (C¹⁷H₂), 91.3 (C¹¹H), 65.2, 64.8 (C¹⁵H₂, C¹⁶H₂), 62.2 (CH₃O), 47.6 (C⁹), 43.2 (C⁵), 41.8 (C¹⁰H), 38.1 (C¹²H₂), 31.7, 31.2, 30.2, 23.0, 22.9, (C⁷H₂, C⁶H₂, C³H₂, C²H₂, C¹H₂), (C¹³H₃), 19.7 (C¹⁴H₃).

Minor diastereomer (signals were deduced from 1D and 2D NMR of the mixture of the 2 diastereomers):

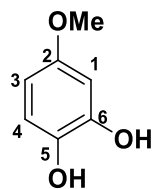
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.36-7.16 (m, 5H, CHPh), 4.79 (br s, 2H, C¹⁷H₂), 4.00-3.86 (m, 4H, C¹⁵H₂, C¹⁶H₂), 3.33-3.30 (m, 1H, C¹¹H), 3.01 (s, 3H, CH₃O), 2.98-2.94 (m, 1H, C¹²H₂), 2.58-2.53 (m, 1H, C¹²H₂), 2.46-1.25 (m, 11H, C¹⁰H, C⁷H₂, C⁶H₂, C³H₂, C²H₂, C¹H₂), 1.15 (s, 3H, C¹³H₃), 1.10 (s, 3H, C¹⁴H₃).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 152.8 (C^8), 141.6 (C^{IVPh}), 129.6 (CHPh), 128.3 (CHPh), 125.8 (CHPh), 113.7 (C^4), 110.4 (C^{17}H_2), 92.7 (C^{11}H), 65.1, 64.7 (C^{15}H_2 , C^{16}H_2), 61.6 (CH_3O), 47.8 (C^9), 45.9 (C^{10}H), 43.2 (C^5), 38.3 (C^{12}H_2), 31.2, 30.0, 29.8, 24.1, 23.2 (C^7H_2 , C^6H_2 , C^3H_2 , C^2H_2 , C^4H_2), 19.9 (C^{13}H_3), 16.9 (C^{14}H_3).

IR (cm^{-1}): 2932, 2887, 1435, 1182, 1096, 472, 697.

HRMS (ESI+): $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{NaO}_3$: calcd 393.2400, found 393.2371.

4-methoxybenzene-1,2-diol 215:



215

$\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3$

$M = 140.14 \text{ g/mol}$

Ref: Bernet, A.; Seifert, K. *Helv. Chim. Act.* **2006**, *89*, 784–796.

To a mixture of 2-hydroxy-4-methoxybenzaldehyde (1 eq., 2.0 g, 13.1 mmol) and H_2O_2 (30%, 1.2 eq., 1.8 mL, 15.9 mmol) in THF (47 mL) and H_2O (10 mL) (5:1), was added NaOH (1.2 eq., 0.629 g, 15.7 mmol) in H_2O (7.6 mL) at r.t. The reaction mixture became yellow to orange to dark orange, precipitation occurred and resolubilization was observed and finally a change of color for green to dark green clear mixture was observed during the addition. Reaction mixture was stirred for 1.75 h, and conc. HCl was added (in order to reach pH_2).

The solution was then diluted with Et_2O and H_2O . The aq. layer was extracted 3* Et_2O . Org. layers were combined and washed with sat. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (gave a misty aq. layer), water, brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and evaporated to give a red oil with insoluble white solid.

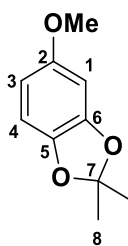
The crude product was purified using silica gel chromatography using a cyclohexane/ethyl acetate gradient of solvent.

Aspect: orange oil

Yield: 75%

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 6.78 (d, 1H, C^3H , $J = 8.8 \text{ Hz}$), 6.51 (d, 1H, C^1H , $J = 2.8 \text{ Hz}$), 6.36 (dd, 1H, C^4H , $J = 8.8, J = 2.8 \text{ Hz}$), 5.51 (OH), 4.95 (OH), 3.75 (s, 3H, CH_3O).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 154.6 (C^{IV}), 144.8 (C^{V}), 137.2 (C^{V}), 116.0 (CH), 105.5 (CH), 102.5 (CH), 55.9 (CH_3O).

5-methoxy-2,2-dimethylbenzo[d][1,3]dioxole 216:**216**C₁₀H₁₂O₃

M = 180.20 g/mol

Adapted from: Bernet, A.; Seifert, K. *Helv. Chim. Act.* **2006**, *89*, 784–796.

4-methoxybenzene-1,2-diol **215** (1 eq., 648 mg, 4.63 mmol) was dissolved in benzene (15.5 mL). Acetone (10.6 eq., 2,844 g, 3.6 mL, 49 mmol), 2,2-dimethoxypropane (4.71 eq., 2,268 g, 2.7 mL, 21.8 mmol), APTS.H₂O (0.1 eq., 89 mg, 0.468 mmol) and molecular sieves 4Å (350 mg) were added (dark purple to orange mixture at r.t.). Reaction mixture was stirred at reflux for 14 h (became brown blurred).

Reaction mixture was cooled to r.t., filtered over celite and evaporated to give a brown oil.

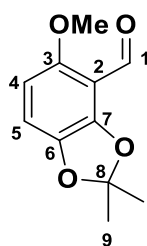
The crude product was purified using silica gel chromatography using a cyclohexane/ethyl acetate gradient of solvent.

Aspect: orange oil

Yield: 67%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 6.62 (d, 1H, C³H, J = 8.4 Hz), 6.42 (d, 1H, C¹H, J = 2.4 Hz), 6.68 (dd, 1H, C⁴H, J = 8.4, J = 2.4 Hz), 3.74 (s, 3H, CH₃O), 1.67 (s, 6H, 2xC⁸H₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 154.9 (C^VAr), 148.2 (C^VAr), 141.7 (C^VAr), 118.1 (C⁷), 107.8 (CHAr), 104.1 (CHAr), 97.5 (CHAr), 56.1 (CH₃O), 25.9 (s, 6H, 2xC⁸H₃).

5-methoxy-2,2-dimethylbenzo[d][1,3]dioxole-4-carbaldehyde 217:**217**C₁₁H₁₂O₄

M = 208.21 g/mol

Adapted from: Bernet, A.; Seifert, K. *Helv. Chim. Act.* **2006**, *89*, 784–796 and Kamishima, T.; Kikuchi, T.; Katoh, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 4558–4563.

n-BuLi (1.05 eq., 1.58 M, 2.14 mL, 3.38 mmol) was added dropwise to a stirred solution of 5-methoxy-2,2-dimethyl-2H-1,3-benzodioxole **216** (1 eq., 580 mg, 3.22 mmol) in dry THF (7 mL) at 0 °C under argon. The reaction mixture became dark red. After 30 min, dry DMF (5.22 eq., 1.3 mL, 16.8 mmol) was added directly at 0 °C (no color change). Ice-bath was removed and the reaction mixture was stirred at r.t. for 15 min.

H₂O was added and aq. layer was extracted 2x Et₂O. Org. layers were combined and washed 3x H₂O, 2x brine, dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated to give a dark orange oil.

Aspect: dark orange solid.

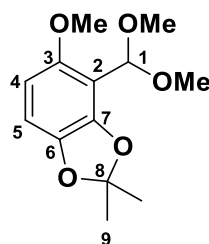
Yield: 96%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 10.36 (C¹HO), 6.55 (A₂X₂, 4H, C⁴H, C⁵H, J_{AX} = 8.6 Hz, Δv = 215 Hz), 3.85 (s, 3H, CH₃O), 1.73 (s, 6H, 2xC⁹H₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 188.4 (C¹), 156.0 (C^{IV}Ar), 148.8 (C^{IV}Ar), 142.6 (C^{IV}Ar), 110.9 (C^{IV}Ar), 120.8 (C⁷), 112.8 (CHAR), 101.6 (CHAR), 56.5 (CH₃O), 26.1 (2xC⁹H₃).

HRMS (ESI+): C₁₁H₁₂NaO₄: calcd 231.0628, found 231.0621.

4-(dimethoxymethyl)-5-methoxy-2,2-dimethylbenzo[d][1,3]dioxole 214:



214

C₁₃H₁₈O₅

M = 254.28 g/mol

5-methoxy-2,2-dimethyl-2H-1,3-benzodioxole-4-carbaldehyde **217** (1 eq., 115 mg, 0.555 mmol) was dissolved in cyclohexane (0.23 mL) and dry MeOH (0.08 mL) in a tube. ZnCl₂ (0.1 eq., 7.6 mg, 0.056 mmol) and trimethoxymethane (2.1 eq., 0.13 mL, 1.19 mmol) were added and the tube was sealed. The yellow reaction mixture was stirred at reflux for 16 h.

It was then cooled down to r.t., filtered over celite and evaporated.

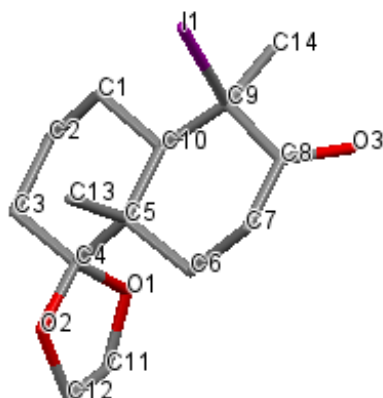
Yield: 97%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 6.44 (A₂X₂, 4H, C⁴H, C⁵H, J_{AX} = 8.6 Hz, Δv = 140 Hz), 5.63 (s, 1H, C¹H), 3.77 (s, 3H, CH₃OAr), 3.44 (s, 6H, 2xCH₃O), 1.69 (s, 6H, 2xC⁹H₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 152.6 (C^{IV}Ar), 146.4 (C^{IV}Ar), 141.7 (C^{IV}Ar), 118.4 (C²), 110.1 (C⁸), 107.5 (CH), 102.3 (CH), 100.1 (CH), 56.7 (CH₃OAr), 54.8 (2xCH₃O), 25.9 (2xC⁹H₃).

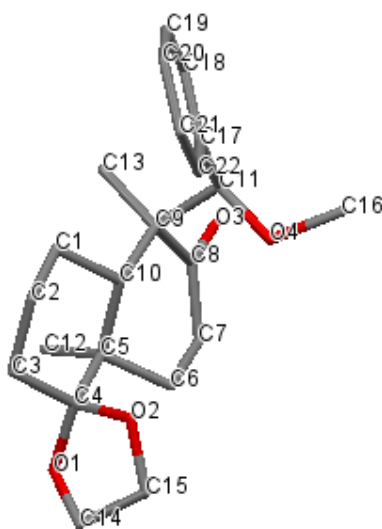
Crystallographic structures:

Compound 70 (enantiopure):

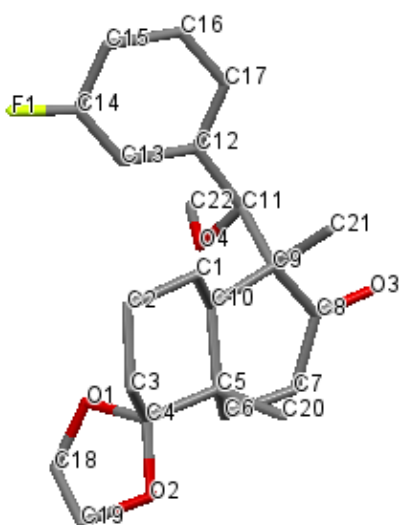


Formula:		Cell volume:	1413.74
Space group:	$P 2_1 2_1 2_1$	Z, Z' :	Z: 0 Z': 0
Cell length:	a 9.9170(5) b 11.5460(6) c 12.3469(6)	R-Factor (%) :	2.5%.
Cell angles:	α 90 β 90 γ 90	Symmetry cell setting:	Orthorhombic
Flack parameter:	-0.011 (15)		

Compound 149 (enantiopure):



Formula:	$C_{22}H_{30}O_4$	Cell volume:	1942.6
Space group:	$P 2_1 2_1 2_1$	Z, Z' :	Z: 4 Z': 0
Cell length:	a 7.8995(3) b 8.2826(3) c 29.6905(12)	R-Factor (%) :	3.96
Cell angles:	α 90 β 90 γ 90	Symmetry cell setting:	Orthorhombic

Compound 152 (racemic):

Formula:	C ₂₂ H ₂₉ FO ₄	Cell volume:	1934.82
Space group:	P 2 ₁ /c	Z, Z' :	Z: 4 Z': 0
Cell length:	a 14.4722(13) b 7.4682(7) c 19.5138(14)	R-Factor (%) :	6.54
Cell angles:	α 90 β 113.454(5) γ 90	Symmetry cell setting:	Monoclinic

Annexe



Cite this: *New J. Chem.*, 2017, 41, 1421

Received 2nd November 2016,
Accepted 13th January 2017

DOI: 10.1039/c6nj03439j

rsc.li/njc

FeCl₃·6H₂O/acetaldehyde, a versatile system for the deprotection of ketals and acetals *via* a transacetalization process

Lucie Schiavo,^a Loïc Jeanmart,^b Steve Lanners,^b Sabine Choppin*^a and Gilles Hanquet*^a

Mild and efficient catalytic deprotection of ketals/acetals mediated by FeCl₃·6H₂O/acetaldehyde has been described in this paper. The versatility and high chemoselectivity of the iron(III)/aldehyde system are demonstrated by a large scope of examples. Deprotected ketones/aldehydes are nearly quantitatively isolated after filtration over a pad of silica gel followed by evaporation of volatile by-products.

The Wieland–Miescher Ketone (WMK) and derivatives such as **1** (Fig. 1) are particularly useful synthons for the construction of a variety of biologically active compounds belonging to terpenoid and steroid families.^{1–3}

The rigid bicyclic structure with functionalities in both cycles and the availability of the starting WMK in the enantiopure form make the latter compound an outstanding synthon for total synthesis of terpenoids.^{2a,d,4} Furthermore, the two ketone functions do not present the same reactivity and can be chemically differentiated by selective reduction or protection as dioxolane **2**⁴ of the more electrophilic unconjugated one (C-4). Ketals and acetals such as the dioxolane group occupy a centered position for the protection of ketones and aldehydes due to their rather good stability towards nucleophilic and basic reagents.⁵ Considerable efforts have been directed towards developing mild and selective methods for deprotection of ketals/acetals.⁶ However, search for efficiency and chemoselectivity for this purpose is always useful.

For example, the presence of a quaternary centre adjacent to the dioxolane moiety of compounds resulting from chemical transformations of **2** or **3** may sometimes cause difficult or uncompleted ketal hydrolysis and subsequently a tricky separation step. Thus, in 1999, Marko *et al.* described a nearly quantitative deprotection (91% yield) of the dioxolane part of the protected Wieland–Miescher ketone type using Cerium Ammonium Nitrate (CAN) in excess in a biphasic system, CH₃CN/H₂O.^{7,8} Some other more classical acidic conditions (HCl 1 to 12 M in MeOH⁹ or 3 N to 4 N in THF^{2d,10}) were also reported in the literature to deprotect WMK or derivative **2** but they suffer from lack of selectivity depending on the sensitivity of the substrates to acidic media.

During our studies, directed towards Mukaiyama-aldolisation of aliphatic aldehydes or the corresponding dimethyl acetals with the silyl enol ether **3**, we applied the FeCl₃·6H₂O-catalyzed Rodríguez-Gimeno¹¹ conditions in dichloromethane. A quantitative deprotection of the cyclic ketal was observed at room temperature, affording, after filtration over a pad of silica, a mixture of ketone **1** and the dioxolanes of the corresponding starting aldehydes or dimethyl acetals (Fig. 1). We supposed that an iron(III) transacetalization reaction occurred from **3** to aldehyde/dimethyl acetal reagents of the Mukaiyama-aldolisation. This equilibrated process should be driven by the higher electrophilicity of aldehydes compared to diketone **1**. Iron(III) chloride hexahydrate was already known as a deprotected catalyst of ketals or acetals as well as a reagent of THP or MOM ether cleavage, but often used in large excess (3.5 equiv.).¹² Iron(III) chloride adsorbed on silica gel was also known for selective deprotection of ketals or acetals in the presence of OAc, OBn and OTBDMS.¹³ Recently, Sakiji's group reported an efficient cleavage of methoxyphenylmethyl-protected alcohols in excellent yields.¹⁴ Moreover, FeCl₃ can efficiently catalyze Boc deprotection of *N,N'*-diprotected amines.¹⁵ In this context, we supposed that the use of a low molecular weight aldehyde as a transacetalization partner with a catalytic amount of non-toxic and readily available iron(III) salt should provide highly pure mother ketones, avoiding silica gel column chromatography. We describe herein the mild, efficient and chemoselective deprotection of acetals and ketals *via* transacetalization with acetaldehyde

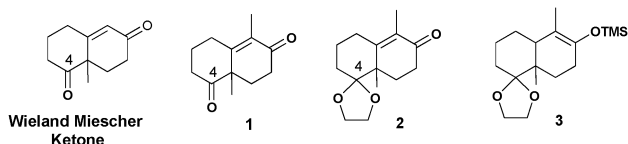
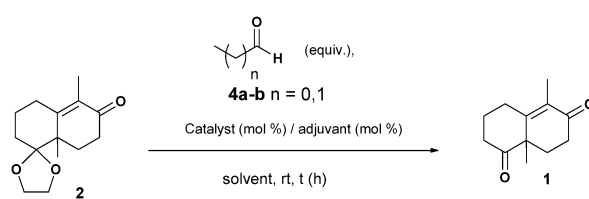


Fig. 1 Wieland Miescher Ketone and derivatives **1**, **2** and **3**.

^a Laboratoire de Chimie Moléculaire (UMR CNRS 7509), University of Strasbourg, ECPM, 25 rue Becquerel, 67087 Strasbourg, France. E-mail: ghanquet@unistra.fr

^b Unité de Chimie Organique et Bioorganique Supramoléculaire, University of Namur, rue de Bruxelles 61, 5000 Namur, Belgium

Table 1 FeCl₃·6H₂O-catalyzed transacetalization deprotection of enone **2**^a


Entry	Aldehyde 4a-b (<i>n</i> = 0 or 1) (equiv.)	Catalyst (mol%)/adjuvant (mol%)	Solvent	<i>t</i> ^b (h)	Yield ^c (%)
1	—	FeCl ₃ ·6H ₂ O (10)	DCM	3	Complex mixture
2	4a (2.0)	FeCl ₃ ·6H ₂ O (10)	DCM	1.5	99
3	4a (2.0)	FeCl ₃ ·6H ₂ O (1)	DCM	30	99
4	4a (2.0)	FeCl ₃ (10)	DCM	2	97
5	4a (2.0)	FeCl ₃ ·6H ₂ O (10)/DTBP (10)	DCM	8	99 ^d
6	4b (2.0)	FeCl ₃ ·6H ₂ O (10)	DCM	2	99
7	4b (1.0)	FeCl ₃ ·6H ₂ O (10)	DCM	2	94
8	4a (10.0)	FeCl ₃ ·6H ₂ O (10)	Neat	8	99
9	4a (2.0)	FeCl ₃ ·6H ₂ O (10)	Acetone	2	99
10	—	FeCl ₃ ·6H ₂ O (10)	Acetone	24	97
11	—	FeCl ₃ ·6H ₂ O (10)	Acetone	2	97 ^e
12	—	In(OTf) ₃ (1)	Acetone	24	75
13	—	In(OTf) ₃ (10)	Acetone	24	97
14	4a (2.0)	In(OTf) ₃ (10)	DCM	0.5	99
15	—	In(OTf) ₃ (10)/DTBP (1 equiv.)	Acetone	6 days	0 ^d
16	4a (2.0)	In(OTf) ₃ (10)/DTBP (10)	DCM	4.5	98 ^d
17	4a (2.0)	—/Triflic acid (10)	DCM	0.25	97

^a General conditions: substrate **2** (1 mmol), aldehyde **4a** (2 mmol), FeCl₃·6H₂O (10 mol%), DCM (2 mL) at rt. ^b Reaction time needed to observe complete disappearance of starting material (monitored by GC or ¹H NMR). ^c Isolated yields. ^d DTBP = 2,6-di-*tert*-butylpyridine. ^e At reflux in a sealed-tube.

or propionaldehyde in the presence of iron(III) trichloride hexahydrate as the Lewis acid catalyst.

Our pre-examination indicated that only 10 mol% of iron trichloride could achieve deprotection of **2** in CH₂Cl₂. Therefore, we initially investigated the influence of the Lewis acid, acetaldehyde **4a** or propionaldehyde **4b** stoichiometry and the nature of solvent on the reaction rate using enone **2**¹⁶ as the substrate (Table 1).

This first set of experiments determined that the standard deprotection protocol involved in preparing a solution of enone **2** with two equivalents of aldehydes **4a** or **4b** in dichloromethane, to which was added FeCl₃·6H₂O (10 mol%) (entries 2 and 6). The resulting crude mixture was filtered over a pad of silica and concentrated under vacuum to afford pure diketone **1**. The use of one equivalent of aldehyde **4b** also led to a total conversion but the volume of aldehyde to handle was not adapted to the scale (0.2 to 1 mmol) (entry 7). As expected from the literature,¹² a nasty deprotection occurred in the absence of aldehydes **4a** and **b** (entry 1). The reaction can be performed without any solvent, using an excess (10 equiv.) of aldehyde **4a** (entry 8), which clearly shows that the deprotection is undoubtedly proceeding *via* a transacetalization reaction. ¹H NMR monitoring of the reactions revealed the concomitant formation of the corresponding acetaldehyde dioxolane. Deprotection occurred quantitatively even with only 1 mol% of catalyst but required a longer reaction time (30 h, entry 3). Since aqueous solutions of FeCl₃ contain a mixture of the weakly acidic hydrates [Fe(H₂O)₆]₃⁺ and [Fe(H₂O)₅(OH)]₂⁺ able to catalyze the reaction,¹² we applied our standard conditions in the presence of 10 mol% of 2,6-di-*tert*-butylpyridine (DTBP) as a proton scavenger or by using anhydrous

FeCl₃. No change was observed when anhydrous FeCl₃ was used as the catalyst (entry 4), but addition of the proton scavenger to FeCl₃·6H₂O provided a weaker deprotecting agent (entry 5), since quantitative deprotection was observed only after 8 hours.

Inspired by a paper reporting mild and selective acetal and ketal deprotection using In(OTf)₃ (1 mol%)-catalyzed transacetalization in acetone,¹⁷ we attempted FeCl₃·6H₂O-catalyzed deprotections in the same solvent (entries 9–11).

No significant change was observed in acetone and in the presence of acetaldehyde **4a** (entries 2 and 9). In sharp contrast, the lack of aldehyde leads to a significantly longer reaction time (entry 10) and a higher temperature was required to complete the reaction within two hours (entry 11). This is easily explained by the lower electrophilicity of acetone compared to acetaldehyde **4a**.

In order to compare the catalytic activity of FeCl₃·6H₂O and In(OTf)₃, we performed a set of experiments using 1 or 10 mol% of In(OTf)₃. Application of Gregg *et al.*'s conditions¹⁷ in acetone using 1 mol% of In(OTf)₃ resulted in 75% conversion after 24 h (entry 12). The latter can be improved to 97% when using 10 mol% of In(OTf)₃ (entry 13). Applying our reaction conditions to In(OTf)₃ leads to complete deprotection within 30 min (entry 14). Addition of 1 equiv. of 2,6-di-*tert*-butylpyridine as a proton scavenger under the conditions described by Gregg *et al.*¹⁷ inhibited the reaction and no deprotection was observed even after 6 days (entry 15). Finally, 10 mol% of In(OTf)₃ in the presence of 10 mol% of 2,6-di-*tert*-butylpyridine and 2 equiv. of acetaldehyde in dichloromethane required a longer time (4.5 h *versus* 0.5 h) to afford a complete deprotection after 24 h (entries 14 and 16). It has to be noted that the use of 10 mol% of triflic acid as the sole catalyst in the presence of 2 equiv. of

acetaldehyde in dichloromethane afforded a complete deprotection within 15 minutes (entry 17).

The versatility of this transacetalization protocol¹⁸ (FeCl₃·6H₂O (10 mol%)/acetaldehyde **4a** (2 equiv.)) was demonstrated by the quantitative deprotection of different ketals **5** and **6** or acetals **7–13** with electron-rich and electron-poor aromatic substrates and sensitive heteroaromatic or sterically hindered substrates to the corresponding carbonyl compounds (Table 2).

The dioxane functionality or pinacol acetals, which are typically difficult to remove under mild conditions,^{7,19} were effectively hydrolyzed with FeCl₃·6H₂O (10 mol%)/acetaldehyde **4a** (2 equiv.) as demonstrated by the quantitative deprotection of the cyclic ketals **5**, **6** and **13** (entries 1, 2 and 9). Moderate conversion was achieved with aliphatic acetal **8**, since the corresponding aldehyde electrophilicity is close to that of acetaldehyde (entry 4). As a consequence, an equilibrium between the protected and deprotected forms is observed with time.

The mild, neutral conditions found when using our FeCl₃·6H₂O (10 mol%)/acetaldehyde **4a** (2 equiv.) system tolerate a

Table 2 Substrate scope for the deprotection of several ketals/acetals **5–13** by FeCl₃·6H₂O/acetaldehyde **4a**^a

Entry	Substrate	T (°C), t (h)	Product	Yield (%)
1		rt, 0.25		99 ^b
2		Reflux, 1		99 ^b
3		rt, 0.25		99 ^b
4		rt, 1		76 ^c
5		rt, 0.25		95 ^b
6		rt, 0.25		90 ^b
7		rt, 0.25		98 ^b
8		rt, 0.25		98 ^b
9		rt, 0.25		98 ^b

^a Reaction conditions: substrates **5–13** (0.5 mmol), acetaldehyde **4a** (1 mmol), FeCl₃·6H₂O (10 mol%), DCM (1 mL) at rt. ^b Isolated yields. ^c ¹H NMR conversion.

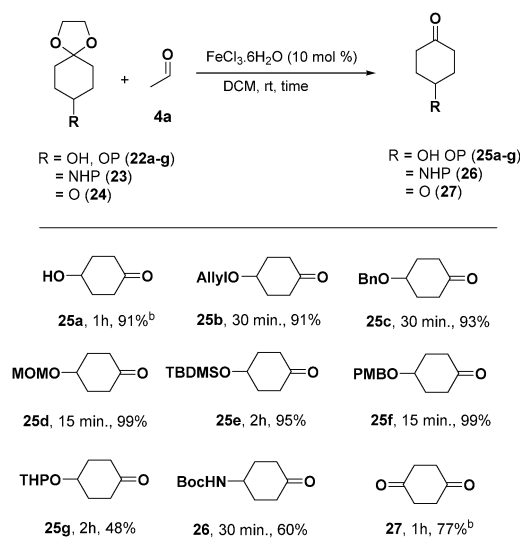
wide range of functional groups including acid sensitive TBDMS-, allyl-, MOM-, benzyl-, THP- and PMB ethers, **22b–g**, **23** and **24** (Table 3). In the case of silyl ether **25e**, the reaction had to be monitored since a Si–O bond cleavage started to appear after two hours leading to the corresponding keto-alcohol after 3 hours. Competitive THP ether cleavage was also observed during the deprotection of **22g** and the ketone **25g** was obtained in 48% isolated yield.

Selective deprotection of the *N*-Boc-aminoketal **23** was observed and the corresponding *N*-Boc-aminoketone **26** was isolated in 60% yield after 30 minutes at rt. Surprisingly, a longer reaction time, higher temperature or the use of a larger amount of catalyst did not improve the yield, and no further *N*-Boc deprotection was observed. Diketone **24**, protected with one dioxolane, was efficiently deprotected in a reasonable time (1 h) in good yield with the same amount.

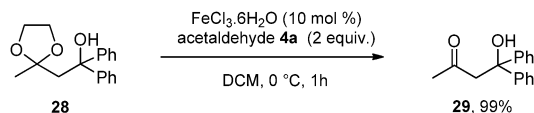
Finally, this protocol tolerates acid sensitive tertiary alcohols as exemplified by Scheme 1, where **28** is quantitatively deprotected at 0 °C to the ketone **29** without any formation of the conjugated double-bond (Scheme 1). It is to be noted that **28** was, however, completely converted to conjugated ketone by increasing the temperature to rt.

In summary, FeCl₃·6H₂O (10 mol%)/acetaldehyde (2 equiv.) catalyzed ketal/acetal cleavage in DCM or acetone represents a mild, efficient, environmentally friendly and cheap deprotection reaction. It relies on the transacetalization from ketals/acetals to the volatile acetaldehyde/propionaldehyde acetal which can be easily removed by evaporation. This reaction is driven by the difference in the electrophilicity of aldehyde and ketone in favour of aldehyde. This very simple procedure does not require anhydrous solvent nor an argon atmosphere, and proceeds at room temperature. No work up or further purification is needed;

Table 3 Chemoselective substrate scope for the deprotection of dioxanes **22a–g**, **23** and **24** with the FeCl₃·6H₂O/acetaldehyde **4a** system^a



^a Reaction conditions: substrates **22a–g**, **23** and **24** (0.5 mmol), acetaldehyde **4a** (1 mmol), FeCl₃·6H₂O (10 mol%), DCM (1 mL) at rt. ^b Conversions are consigned since compounds **25a** and **27** are volatiles.



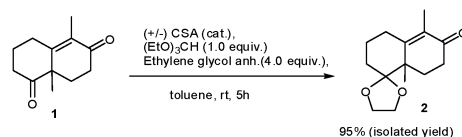
Scheme 1 Chemoselective deprotection of aliphatic ketone **28** with the $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ /acetaldehyde **4a** system.

a simple filtration over a pad of silica to remove the iron salt and evaporation of volatile acetal of acetaldehyde provide pure deprotected ketone. Considering the high chemoselectivity towards acidolabile ether protected groups, and *N*-Boc protected groups, these conditions can be efficiently applied to total synthesis.

This work was supported by a research grant from the French Ministry of Research and Development.

Notes and references

- (a) J. R. Hanson, *Nat. Prod. Rep.*, 2015, **32**, 1654–1663; (b) T. Hao-Yu, Y. Xia, Z. Cheng-Chen, J. Qian and G. Jin-Ming, *Curr. Med. Chem.*, 2015, **22**, 2375–2391; (c) R. E. Ireland, *J. Am. Chem. Soc.*, 1970, **92**, 5743–5746; (d) G.-M. Xue, Y.-Z. Xia, Z.-M. Wang, L.-N. Li, J.-G. Luo and L.-Y. Kong, *Eur. J. Med. Chem.*, 2016, **121**, 238–249.
- (a) B. Bradshaw and J. Bonjoch, *Synlett*, 2012, 337–356; (b) T. Wu, Q. Wang, C. Jiang, S. L. Morris-Natschke, H. Cui, Y. Wang, Y. Yan, J. Xu and Q. Gu, *J. Nat. Prod.*, 2015, **78**, 500–509; (c) A. K. Cheung, R. Murelli and M. L. Snapper, *J. Org. Chem.*, 2004, **69**, 5712–5719; (d) Y. Fukui, K. Narita and T. Katoh, *Chem. – Eur. J.*, 2014, **20**, 2436–2439.
- (a) G. Villa, B. Bradshaw, C. Bürki, J. Bonjoch and P. Renaud, *Tetrahedron Lett.*, 2014, **55**, 4608–4611; (b) J. Sakurai, T. Kikuchi, O. Takahashi, K. Watanabe and T. Katoh, *Eur. J. Org. Chem.*, 2011, 2948–2957; (c) H. Hagiwara and H. Uda, *J. Org. Chem.*, 1988, **53**, 2308–2311.
- A. K. Banerjee and M. Laya-Mimo, *Stud. Nat. Prod. Chem.*, 2000, **24**, 175–213.
- (a) P. G. M. Wuts and T. W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 4th edn, 2006; (b) F. A. Meskens, *Synthesis*, 1981, 501–522; (c) M. Schelhaas and H. Waldmann, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 1996, **35**, 2056–2083.
- (a) E. Marcantoni and F. Nobili, *J. Org. Chem.*, 1997, **62**, 4183–4184; (b) U. Yutaka, N. Koumoto and J. Fujisawa, *Chem. Lett.*, 1989, 1623–1626; (c) J. Sun, Y. Dong, L. Cao, X. Wang, S. Wang and Y. Hu, *J. Org. Chem.*, 2004, **69**, 8932–8934; (d) S. H. Lee, J. H. Lee and C. M. Yoon, *Tetrahedron Lett.*, 2002, **43**, 2699–2703; (e) R. Dalpozzo, A. D. Nino, L. Maiuolo, A. Procopio, A. Tagarelli, G. Sindona and G. Bartoli, *J. Org. Chem.*, 2002, **67**, 9093–9095; (f) R. Kumar, D. Kumar and A. K. Chakraborti, *Synthesis*, 2007, 299–303; (g) M. Lakshmi Kantam, V. Neeraja and P. Sreekanth, *Catal. Commun.*, 2001, **2**, 301–304.
- (a) A. Ates, A. Gautier, B. Leroy, J.-M. Plancher, Y. Quesnel and I. E. Markó, *Tetrahedron Lett.*, 1999, **40**, 1799–1802; (b) I. E. Markó, A. Ates, A. Gautier, B. Leroy, J.-M. Plancher, Y. Quesnel and J.-C. Vanherck, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 1999, **38**, 3207–3209; (c) A. Ates, A. Gautier, B. Leroy, J.-M. Plancher, Y. Quesnel, J.-C. Vanherck and I. E. Markó, *Tetrahedron*, 2003, **59**, 8989–8999.
- D. A. Lanfranchi, N. Baldovini and G. Hanquet, *Synthesis*, 2008, 3775–3778.
- T. Katoh, M. Nakatani, S. Shikita, R. Sampe, A. Ishiwata, O. Ohmori, M. Nakamura and S. Terashima, *Org. Lett.*, 2001, **3**, 2701–2704.
- (a) B. Schmalzbauer, J. Herrmann, R. Muller and D. Menche, *Org. Lett.*, 2013, **15**, 964–967; (b) J. Sakurai, T. Oguchi, K. Watanabe, H. Abe, S. Kanno, M. Ishikawa and T. Katoh, *Chem. – Eur. J.*, 2008, **14**, 829–837.
- A. Rodríguez-Gimeno, A. B. Cuenca, J. Gil-Tomás, M. Medio-Simón, A. Olmos and G. Asensio, *J. Org. Chem.*, 2014, **79**, 8263–8270.
- S. E. Sen, S. L. Roach, J. K. Boggs, G. J. Ewing and J. Magrath, *J. Org. Chem.*, 1997, **62**, 6684–6686.
- (a) K. S. Kim, Y. H. Song, B. H. Lee and C. S. Hahn, *J. Org. Chem.*, 1986, **51**, 404–407; (b) A. Descomps and R. Carlson, *Synth. Commun.*, 2014, **44**, 757–761.
- Y. Sawama, M. Masuda, S. Asai, R. Goto, S. Nagata, S. Nishimura, Y. Monguchi and H. Sajiki, *Org. Lett.*, 2015, **17**, 434–437.
- J. M. López-Soria, S. J. Pérez, J. N. Hernández, M. A. Ramírez, V. S. Martín and J. I. Padrón, *RSC Adv.*, 2015, **5**, 6647–6651.
- Protection of diketone **1** as dioxolane **2** is widely described in the literature. Nevertheless, in our hands, these conditions lead to formation of a small amount of the bis-protected product or not complete conversion of the starting materials which were difficult to separate. Strict application of the conditions depicted in the scheme below afforded quantitatively the ketone **2**.



- See (a) S. Poigny, M. Guyot and M. J. Samadi, *J. Org. Chem.*, 1998, **63**, 5890–5894; (b) M. E. Jung and B. A. Duclos, *Tetrahedron*, 2006, **62**, 9321–9334; (c) T. Ling, J. Xu, R. Smith, A. Ali, C. L. Cantrell and E. A. Theodorakis, *Tetrahedron*, 2011, **67**, 3023–3029; (d) M. Scheck, M. A. Koch and H. Waldmann, *Tetrahedron*, 2008, **64**, 4792–4802.
- B. T. Gregg, K. C. Golden and J. F. Quinn, *J. Org. Chem.*, 2007, **72**, 5890–5893.
 - Typical procedure: Acetal/ketal (1 mmol, 1 equiv.) was dissolved in DCM (2 mL). Acetaldehyde **4a** (2 equiv.) was added followed by the addition of $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0.1 equiv.). The resulting colored (yellow to brown) reaction mixture was stirred at rt until completion (^1H NMR or GC monitoring), then filtered over a pad of silica gel (1 cm thick, DCM), eluted with DCM and evaporated to obtain the pure product.
 - (a) J. C. Stowell and D. R. Keith, *Synthesis*, 1979, 132–133; (b) Y. Seeleib, G. Nemecek, D. Pfaff, B. D. Süveges and J. Podlech, *Synth. Commun.*, 2014, **44**, 2966–2973.

Accès à de nouvelles plateformes chirales pour la synthèse d'analogues structuraux de la salvinorine A et de terpènes bioactifs

Résumé

La salvinorine A est un néoclérodane naturel possédant une forte affinité pour les récepteurs opioïdes *kappa*. Tout comme elle, de nombreux terpénoïdes bioactifs naturels, tels que l'acide hardwickiiique, possèdent une chaîne latérale 2-(furan-3-yl)-éthyle en position 9. L'introduction de cette chaîne sur le squelette décaline est actuellement reportée dans la littérature en 3 à 8 étapes formelles et nécessitent souvent une dérivatisation préalable des autres fonctionnalités, diminuant ainsi la possibilité d'accéder à plusieurs analogues à partir d'un seul intermédiaire. L'objectif de ce travail a été de développer une méthode d'introduction efficace et diastéréosélective de ce motif à partir de la dicétone de Wieland-Miescher C(9)-méthylée (DWM). Ceci a été envisagé afin d'accéder à un intermédiaire commun peu fonctionnalisé pouvant ensuite être dérivatisé en de nombreux analogues naturels ou synthétiques. Pour cela, plusieurs stratégies ont été envisagées et testées mais l'introduction du motif désiré n'a pas été possible. L'une d'elle a tout de même permis de synthétiser de manière fortuite un nouveau composé, l' α -iodocétone de la DWM. Des essais de dérivatisation ont été effectués et sont toujours en cours de développement. Une stratégie d'aldolisation de Mukaiyama en présence de l'éther d'énol silylé de la DWM et de divers acétals a également été mise au point et permet d'accéder de manière diastéréosélective en 2 étapes à 36 nouveaux aldols simples, silylés, méthylés ou bien encore benzylés comportant différentes chaînes latérales en position C(9) avec des rendements compris entre 9 et 97%. Des fonctionnalisations ultérieures ont ensuite été entrepris sur certains intermédiaires dans l'optique de synthétiser deux sesquiterpénoïdes naturels, le (+)-auréol et la (+)-strongyline A.

Mots-clés : synthèse asymétrique, clérodane, dicétone de Wieland-Miescher, aldolisation de Mukaiyama, réduction de Birch, couplage organométallique, couplage radicalaire

Abstract

The natural neoclerodane salvinorin A exhibits a great affinity for *kappa* opioid receptors. Several other bioactive natural terpenoids, such as hardwickiic acid, are also bearing a 2-(furan-3-yl)-ethyl chain at position 9. The introduction of this chain is usually performed with 3 to 8 formal synthetic steps. Derivatization of other functionalities is often mandatory in order to meet the chemoselectivity requirements, and is preventing the possibility to access multiple analogues. The aim of this work was to develop an efficient and diastereoselective method to introduce this lateral chain at C(9) position of the C(9)-methylated Wieland-Miescher diketone (DWM) in order to access many natural or synthetic analogues from a common intermediate. Several strategies were designed, but the introduction of the ethyl-3-furyl chain remained unsuccessful. Nevertheless, the new α -iodoketone of the DWM was obtained by serendipity during this work. Experiments in order to derive this compound are still under investigation. A Mukaiyama aldol reaction strategy was set up and permit a diastereoselective access to 36 new aldols (simple, silylated, methylated or benzylated), bearing different lateral chains at C(9) position, with 9 to 97% yield. Further functionalization of two aldols were undertaken in order to synthesize two natural sesquiterpenoids, the (+)-aureol and the (+)-strongylin A.

Key-words: asymmetric synthesis, clerodane, Wieland-Miescher diketone, Mukaiyama aldol reaction, Birch reduction, organometallic coupling, radical coupling.