

**UNIVERSITE LOUIS PASTEUR DE STRASBOURG**

**THESE**

Pour l'obtention du grade de

**DOCTEUR DE L'UNIVERSITE LOUIS PASTEUR**

Présentée par

**Jérôme STARCK**

Ingénieur ECPM

**Nouvelle Approche au Système Tricyclique A-B-C des  
Brassinostéroïdes ; Synthèse par Métathèse et  
Fragmentation d'un Dérivé de Cyclohepténol**

**Soutenue le 12 février 2005 devant la commission d'examen :**

**Pr. Guy Ourisson**

**Président**

**Pr. Michel Rohmer**

**Rapporteur interne**

**Pr. Janine Cossy**

**Rapporteur externe**

**Dr. Siméon Arséniyadis**

**Rapporteur externe**

**Pr. Daniel Uguen**

**Directeur de thèse**



## Avant-Propos

Ce travail a été réalisé au Laboratoire de Synthèse Organique de l'Ecole Européenne de Chimie, Polymères et Matériaux de Strasbourg, sous la direction du Professeur Daniel Uguen. Je tiens à lui faire part de ma profonde reconnaissance pour m'avoir accueilli dans son laboratoire et pour l'attention, l'aide et la confiance dont il a fait preuve durant ces années de thèse.

Je remercie également les Professeurs Guy Ourisson, Janine Cossy et Michel Rohmer, ainsi que le Docteur Siméon Arséniyadis d'avoir accepté de juger ce travail.

Je remercie le Ministère de l'Education, de la Recherche et de la Technologie pour le soutien financier.

Je ne saurais oublier toutes les personnes, qui par leur disponibilité et leur compétence professionnelle ont participé à l'aboutissement de ce travail : André De Cian, du service commun de RX, Bernard Schaffner de la verrerie et Michel Schmitt du Service Commun de RMN de l'ECPM.

Enfin, un grand merci à tous les membres du laboratoire pour leur disponibilité et leur bonne humeur : Pascal, Thomas, Nathalie, Céline, Christophe M. et S., Arnaud, Benoît S. et J., Régis, Goulnara, Nobu, Vincent, Nicolas P. et C., Cécile, Annabelle, Flore, Renaud, Guillaume, Bénédicte, Carolina, Katia, Yazan et Damien.

## Abréviations

2,4 DNPH :	2,4 dinitrophénylhydrazine
Ac :	acétyle
ACS :	Acide camphorsulfonique
BDU :	1,8-diaabicyclo[5,4,0]undèn-7-ène
<i>n</i> -Bu :	<i>n</i> -butyle
<i>t</i> -Bu :	<i>t</i> -butyle
CCM :	chromatographie sur couche mince
cm :	centimètre
COSY :	Correlated Spectroscopy
Cy :	cylohexyle
DIBAL-H	hydrure de diisobutylaluminium
DIPEA :	diisopropyléthylamine
DMF :	N,N diméthylformamide
DMP	périodinane de Dess-Martin
DMSO :	diméthylsulfoxyde
Eb :	Point d'ébullition
EP :	Ether de pétrole (fraction 40-60°C)
équiv. :	équivalent
F :	point de fusion
g :	gramme
h :	heure
HMDS :	Héxaméthylsilazane
Hz :	Hertz
IBDA :	Iodobenzènebisacétate
IBX	Acide <i>o</i> -iodoxybenzoïque
IR :	infra-rouge
j :	jour
J :	constant de couplage (en Hertz)
L :	litre
μL :	microlitre
LAH :	hydrure double de lithium et d'aluminium
LDA :	diisopropylamidure de lithium
Litt :	Littérature
<i>m</i> -CPBA	acide métachloroperbenzoïque

min :	minimum
mL :	millilitre
MM :	masse moléculaire
NCS :	n-chlorosuccinimide
NOE :	Nuclear Overhauser Effect
NOESY:	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
OTf :	triflate
PCC :	Chlorochromate de pyridinium
ppm	partie par million
Por.	Porosité
PPTS :	<i>p</i> -toluènesulfonate de pyridinium
quant :	quantitatif
Rdt :	rendement
Rf :	rapport frontal en CCM
RN :	Registry Number (Chemical Abstracts)
t.a. :	température ambiante
TBAF :	fluorure de tétrabutylammonium trihydraté
TBDMS :	<i>t</i> -butyldiméthylsilyle
TBDPS :	<i>t</i> -butyldiphénylsilyle
TES :	triéthylsilyle
TMS :	triméthylsilyle
THF :	tétrahydrofuranne
THP :	tétrahydropyranyle
tr :	temps de rétention
Ts :	tosyle
TT :	taux de transformation
UV :	ultraviolet



# Sommaire

<b>Introduction</b>	<b>11</b>
<b>1. Les Brassinostéroïdes</b>	<b>13</b>
1.1 Introduction	13
1.2 Généralités sur les Hormones Végétales	14
1.3 Historique	15
1.4 Action Physiologique	18
1.5 Abondance	19
1.6 Biosynthèse	20
1.7 Relation Structure/Activité	23
<b>2. Synthèse des Brassinostéroïdes</b>	<b>26</b>
2.1 Analyse du Problème	26
2.2 Hémisynthèse de Siddall	28
2.3 Hémisynthèse de Watanabe	28
2.4 Hémisynthèses à partir d'Ergostérol	29
<b>3. Les travaux Antérieurs du Laboratoire</b>	<b>30</b>
3.1 Travaux de T. Schmittberger	31
3.2 Travaux d'A Tahri et T. Zoller	32
3.3 Travaux d'O Temmem	33
3.4 Limitations	33
<b>4. Stratégie Envisagée et Plan de l'Exposé</b>	<b>35</b>
<b>Bibliographie de l'introduction</b>	<b>39</b>
<b>Chapitre I</b>	<b>43</b>
<b>1. Introduction</b>	<b>45</b>
1.1 Rappel du Problème	45
1.2. Quelques Méthodes de Génération de Cycles à 7 Chaînon	46
1.2.1. Agrandissement de Cycle	46
1.2.2. Cyclisation d'un Précurseur Linéaire	48
1.2.3. Réactions d'Annélation	49
1.3 Notre Choix : la Métathèse	50
1.4 La Métathèse	51
1.4.1 Un Bref Historique	51
1.4.2 Utilisation de la Métathèse en Synthèse de Dérivés Cyclohepténiques et Polycycliques	57

<b>2. Formation de bicyclo-[5.4.0]-undécènones</b>	<b>66</b>
2.1 Synthèse Des Substrats Modèles	66
2.2. Synthèse du Catalyseur de Grubbs dit de Seconde Génération	69
2.3. Premières Tentatives de Cyclisation de <b>43</b>	70
2.4. Résolution du Problème	72
2.4.1 Cyclisation de l'alcool <b>46</b>	72
2.4.2 Cyclisation des Dérivés <i>O</i> -silylés de <b>46</b>	73
2.4.3 Accès à la cétone <b>50</b>	74
<b>3. Généralisation de la Synthèse des Dérivés Bicyclo[5.4.0]Undécénone par Métathèse</b>	<b>78</b>
3.1 Série Cétones (F=C(O), CH <sub>2</sub> C(O))	78
3.1.1 Examen de la littérature	78
3.1.2 Synthèse des Enones <b>67</b> et <b>68</b>	79
3.1.3 Cyclisation des Enones <b>67</b> et <b>68</b>	81
3.2 Synthèse de Lactones	83
3.2.1 Synthèse des précurseurs	83
3.2.3 Essais de cyclisation de l'acrylate <b>80</b>	85
3.2.4 Essais de Cyclisation de l'Acrylate <b>81</b>	86
3.3 Compétition C-6/C-7	88
3.3.1. Contexte	88
3.3.2 Examen de la littérature	89
3.3.3 Résultats	91
<b>4. Conclusion</b>	<b>92</b>
<b>Partie Expérimentale du Chapitre I</b>	<b>95</b>
<b>Bibliographie du Chapitre I</b>	<b>156</b>
<b>Chapitre II</b>	<b>161</b>
<hr/>	
<b>1. Introduction</b>	<b>163</b>
1.1. Analyse du problème	163
1.2 Examen de la littérature	164
1.2.1 Enolisation des cyclohepténones	164
1.2.2 Synthèse d'énolates silylés en série <i>C7</i>	164
<b>2. Fonctionnalisation de la cétone 50</b>	<b>168</b>
2.1 Synthèse de l'éther d'énol silylé <b>101</b>	168
2.2 Tentatives d'Introduction du Motif Phenylthiométhyle	169
2.3 Accès au dithiane <b>99</b>	172
2.3.1 Synthèse de l'alcool <b>111</b>	172
2.3.2 Essais d'Equilibration de la Cétone <b>113</b>	175
2.3.3 Transthioacétalisation de <b>111</b> dans les Conditions de la Littérature	178

<b>3. Résolution du Problème</b>	<b>182</b>
3.1 Introduction sur les Méthodes de Transthioacétalisation	182
3.2 Une nouvelle méthode de Transthioacétalisation	185
3.3. Valorisation	189
3.3.1 Exemples de transacétalisation	189
3.3.2 Réaction avec l'Orthoformiate de Méthyle	191
3.3.3 Réaction avec les époxydes et les dérivés THP	192
3.3.4 Autres Fonctions	193
3.3.5 Conclusion	194
<b>4. Conclusion du Chapitre</b>	<b>194</b>
<b>Partie Expérimentale du Chapitre II</b>	<b>195</b>
<b>Bibliographie du Chapitre II</b>	<b>240</b>
<b>Chapitre III</b>	<b>243</b>
<hr/>	
<b>1. Introduction</b>	<b>245</b>
1.1 Rappel sur les Réactions de Fragmentation	245
1.2 Fragmentation de Dithioacétals	250
1.3 Plan du Chapitre	252
<b>2. Fragmentation de Dérivés de Cyclohexanol</b>	<b>252</b>
2.1 Fragmentation de l'Alcool <b>147</b>	252
2.2 Fragmentation de l'Alcool <b>149</b>	254
2.3 Fragmentation de l'alcool <b>117</b>	255
2.4 Conditions Originales de Fragmentation de $\beta$ -hydroxythioacétals	256
2.4.1 Introduction	256
2.4.2 Résultats	259
2.5 Essais de Fragmentation de l'hémithioacétal <b>156</b>	262
2.6 Fragmentation des $\beta$ -Hydroxysulfure <b>161</b> et <b>162</b>	265
2.7 Conclusion des Fragmentation en Série C6	267
<b>3. Fragmentation du Substrat 99</b>	<b>268</b>
<b>4. Cyclisation thermique de 144</b>	<b>270</b>
<b>5. Conclusion du Chapitre</b>	<b>271</b>
<b>6. Conclusion générale</b>	<b>272</b>
<b>Partie Expérimentale du Chapitre III</b>	<b>275</b>
<b>Bibliographie du Chapitre III</b>	<b>299</b>

<b><u>Résumé en français</u></b>	<b><u>301</u></b>
<b><u>Résumé en anglais</u></b>	<b><u>302</u></b>
<b><u>Formulaire</u></b>	<b><u>303</u></b>
<b><u>Annexes</u></b>	<b><u>309</u></b>

## **Introduction**



# Introduction

## 1. Les Brassinostéroïdes

### 1.1 Introduction

Les résultats présentés dans ce mémoire se rapportent exclusivement à l'exploration d'une nouvelle voie d'accès au système tricyclique A-B-C de la brassinolide 1 et de la castastérone 2 au départ d'un dérivé cyclohexanique *ortho*-disubstitué préfigurant le cycle C de ces deux composés (Schéma 1).

Cette étude fait suite aux travaux réalisés depuis quelques années dans notre laboratoire en vue de la réalisation d'une synthèse de ces stéroïdes.<sup>1-11</sup> La description de mes résultats proprement dits ne saurait, en conséquence, débiter sans que soient formulés au préalable des remerciements aux personnes du laboratoire m'ayant précédé sur cette voie, et en particulier aux Docteurs A. Tahri<sup>12</sup>, T. Zoller<sup>13</sup> et O. Temmem<sup>14</sup>.

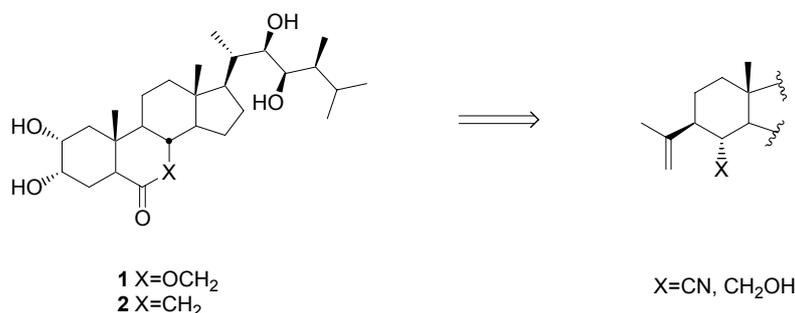


Schéma 1

Comme pour tout travail de synthèse, qu'elle soit totale ou partielle (hémisynthèse), l'une des questions qui peuvent se poser concerne bien évidemment l'intérêt de la molécule choisie comme cible: Méritait-elle que lui soient consacrées tant d'efforts?

Deux autres aspects méritant également discussion sont, d'une part, la pertinence des choix stratégiques, et donc du plan adopté, et d'autre part, le caractère novateur des opérations chimiques qui s'avèrent nécessaires pour la réalisation de ce plan. Autrement dit, outre l'achèvement de la synthèse projetée, la recherche entreprise permet-elle ou non de proposer de nouvelles solutions, des réponses à des problèmes généraux de la chimie organique et/ou de nouveaux outils (réactions, réactifs, conditions)?

La réponse à cette dernière question ne peut bien sûr être valablement fournie qu'à posteriori, une fois le travail achevé. Celle que nous apportons dans le cadre de cette étude paraîtra, nous l'espérons, convaincante. Elle figure dans la conclusion de ce mémoire.

En ce qui concerne les précédentes, elles contraignent à effectuer en premier lieu une analyse de la littérature correspondante. C'est ce qui nous a conduit à faire figurer, en préambule de l'exposé de nos résultats proprement dits, un bref résumé de ce qui est connu sur les caractéristiques des composés **1** et **2**, leur origine, leur biosynthèse, puis enfin sur la façon dont on peut les préparer.

Plus de mille articles sont indexés dans les *Chemical Abstracts* sous les rubriques "brassinolide" et "brassinosteroids", ce qui souligne déjà l'importance qu'on leur prête. Il est hors de propos de faire ici un résumé exhaustif de cette abondante littérature. De façon heureuse, toutes les informations qui ont été progressivement accumulées concernant les aspects, chimiques et biologiques de ces molécules ont été scrupuleusement rassemblées sous forme de revues (ou d'ouvrages).<sup>15</sup> La courte mise au point qui suit dérive pour l'essentiel des plus récentes d'entre elles, cette bibliographie de seconde main étant occasionnellement complétée par quelques références originales récentes. Ce survol bibliographique est suivi d'une courte analyse des préparations de brassinostéroïdes déjà décrites ainsi que d'un résumé critique des travaux antérieurs de notre laboratoire dans ce domaine. Cette introduction s'achève par la présentation de la voie que nous avons choisie d'étudier et du plan général de notre travail, qui est celui de l'exposé de nos résultats.

## **1.2 Généralités sur les Hormones Végétales**

La brassinolide **1** et la castastérone **2**, qui est le précurseur de la molécule **1**, et ceci aussi bien chimiquement que biochimiquement (par une oxydation de Baeyer-Villiger), sont les composés les plus représentatifs d'une famille assez largement répandue dans le monde végétal de stéroïdes polyoxygénés communément dénommés brassinostéroïdes.

Tous ces composés possèdent, à des degrés divers, la propriété de favoriser la croissance des plantes et l'on considère aujourd'hui que la lactone **1** est l'une, peut-être la plus importante, des hormones végétales.

En principe, le terme hormone ne devrait être utilisé que dans le cas d'une substance chimique synthétisée en quantité réduite en un endroit précis d'une cellule et qui migre alors en un autre lieu pour y déclencher, par fixation sur un récepteur spécifique, un ou plusieurs événements biologiques. Or, les mécanismes d'action de la molécule **1**, de même que la façon dont sa production est régulée sont loin d'être élucidés; ceci explique sans doute certaines hésitations qui ont perduré pour la

classer comme phytohormone. Il paraît cependant raisonnable, compte tenu des nombreuses informations accumulées ces toutes dernières années sur la nature de son récepteur biologique ainsi que sur les phénomènes qu'elle induit de la considérer comme une phytohormone.

Divers composés ne possédant pas une structure stéroïdienne mais agissant de diverses façons sur le processus complexe de régulation de la croissance des végétaux ont déjà été caractérisés. Les auxines (acide indolacétique et acides homologues), de même que l'acide abscissique, les gibbérellines, les cytokinines (dérivés *N*-alkyle de l'adénine) et l'éthylène sont réputés pour exercer au sein des cellules végétales une activité phytohormonale et des scénarios rendant compte de cette activité ont été proposés (Schéma 2).<sup>16</sup> De plus, tous ces composés ont donné lieu à diverses applications en agriculture comme, par exemple, le mûrissement des fruits (éthylène), ou l'inhibition de la germination (acide abscissique). Paradoxalement, aucune de ces molécules n'a suscité autant d'enthousiasme dans la littérature que les brassinostéroïdes. Pour illustrer cet aspect, il suffit de citer le titre d'une revue récente sur les brassinostéroïdes: "Twenty Years of Brassinosteroids: Steroidal Plant Hormones Warrant Better Crops for the XXI Century!"<sup>17</sup>

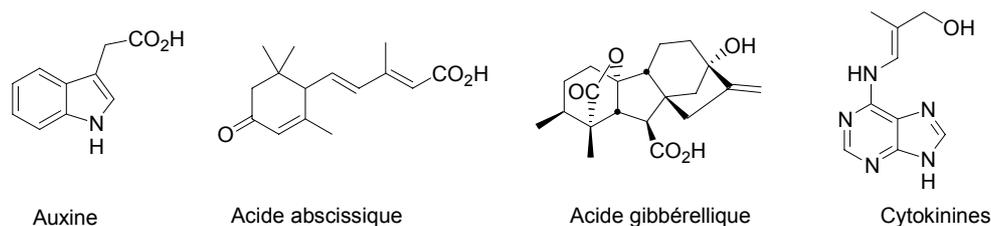


Schéma 2

### 1.3 Historique

Leur histoire débute en 1968. Par chromatographie sur couche mince de silice d'extraits éthers, des chercheurs japonais isolent alors à partir de 430 kg de feuilles fraîches d'une variété de plante grasse communément appelée au Japon "isonuki" (*Distylium racemosum*) trois fractions qu'ils nomment respectivement "*Distylium* factor A" (751 µg), "*Distylium* factor A2" (50 µg) and "*Distylium* factor B" (236 µg).<sup>18-20</sup> Aucune structure n'est alors clairement établie. Les auteurs indiquent simplement que ces fractions contiennent des substances favorisant à dose extrêmement faible la croissance des plantes et que le ou les produits responsables de cette activité phytohormonale sont différents des auxines.

À peu près à la même époque, l'organisme américain en charge de l'agriculture (USDA) décide le lancement d'un vaste programme visant à caractériser d'éventuelles hormones végétales. Un premier résultat, qui est publié dans *Nature* en 1970, est l'identification dans le pollen de colza d'une nouvelle

famille de phytohormones initialement baptisées "brassins" par référence à l'appellation académique du colza (*Brassica napus*).<sup>21</sup> L'élucidation de la structure de ces composés prendra quelque temps et s'avèrera extrêmement laborieuse et très coûteuse (plus d'un million de dollars). En 1979, une autre équipe américaine parvient à isoler à partir de 40 Kg de pollen de colza collecté par des abeilles 4 mg d'une substance cristalline à laquelle la structure **1** est finalement attribuée par analyse RX.<sup>22</sup> Ce composé induit effectivement la croissance de divers végétaux, notamment du riz. Il s'avère être avec son épimère en C-24, ou épibrassinolide **3** (Schéma 3), le constituant principal de la fraction A précédemment isolée à partir de *Distylium racemosum*.<sup>23,24</sup>

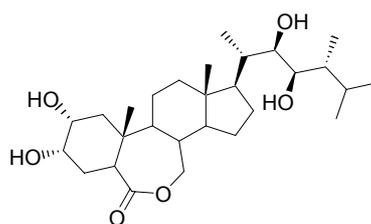
épibrassinolide **3**

Schéma 3

Remarquons que la détection des brassinostéroïdes dans les végétaux s'effectue aujourd'hui beaucoup plus simplement par utilisation de la spectrométrie de masse.<sup>25</sup>

Un aspect remarquable de la brassinolide **1** est la puissance de son activité. Elle provoque chez le haricot, par exemple, une augmentation significative (10-20%) de la croissance par rapport à des plans non traités à des doses extrêmement faibles (1 nanogramme par plan traité). Un effet un peu inférieur est observé avec son isomère **3**. La toxicité de ces composés pouvant être considérée comme quasi nulle à une telle concentration (chez le rat, elle est effectivement très faible: DL<sub>50</sub> de l'ordre du gramme). L'espoir naît alors de pouvoir les utiliser massivement en agriculture pour améliorer les récoltes. Des brevets sont pris dans ce sens au début des années 80.<sup>26,27</sup> Les commentaires dans la presse scientifique sont alors très enthousiastes. Ainsi un article paru dans *Science* en 1981 s'intitule "New chemicals promise larger crops".<sup>28</sup>

Qu'en est-il aujourd'hui? La réponse à cette question n'est pas simple. La plupart des essais menés en champs, et ceci aussi bien dans les contrées occidentales qu'orientales, n'ont pas été réalisés avec la brassinolide **1**, mais avec son épimère **3**, lequel serait plus stable; la lactone **1** n'a pas donné lors de ces essais des résultats aussi satisfaisants que ceux observés *in vitro* et la seule explication fournie est qu'une dégradation rapide de ce produit prend place dans les conditions de traitement utilisées. Quoi qu'il en soit, les résultats obtenus aux Etats-Unis ont été considérés comme insuffisamment significatifs pour qu'un développement industriel de ces produits soit envisageable.<sup>29</sup>

Des résultats tout aussi mitigés ont été obtenus en Europe occidentale et au Japon et aucune utilisation systématique de ces composés en agriculture ne semble pour l'instant être pratiquée dans ces contrées. Par contre, les résultats obtenus en Chine et en Russie paraissent plus satisfaisants. Des gains de productivité de l'ordre de 20% ont été obtenus en Russie et en Biélorussie pour la pomme de terre en traitant les cultures avec un produit dénommé Epin™ lequel est constitué principalement d'épibrassinolide **3**. Les doses utilisées sont de 10 à 20 mg à l'hectare et l'épandage se fait à l'aide du même matériel que celui utilisé pour les traitements classiques (dispersion dans l'eau d'une solution concentrée puis pulvérisation). Dans le cas de la pomme de terre, on associe ce produit à un traitement antifongique, par exemple, mais on peut également le mélanger à des engrais. Ce produit est également recommandé pour la culture des tomates, des concombres, de l'orge, du riz, et plus généralement des céréales. Il induirait, outre une meilleure croissance des plantes et une amélioration qualitative et quantitative des récoltes, une résistance accrue des plants à divers stress tels que salinité, températures extrêmes, infections parasitaires.<sup>30,31</sup> Il aurait, par exemple, pour un dosage de 5-15 mg/hectare, la même activité comme agent de protection qu'un fongicide classique (Bayleton™) dosé à 500 g/hectare dans la culture de l'orge. On prête également au composé **3** une activité antivirale. Il favoriserait de plus les échanges ioniques au niveau des plantes et réduirait l'accumulation des métaux lourds, en particulier des éléments radioactifs. Bref, il s'agirait d'une véritable panacée !

Le même produit a été essayé au Japon dans les années 80 apparemment avec succès. Cependant, aucune des données relatives à ces expériences n'est véritablement accessible et son usage ne semble pas avoir été poursuivi. Par contre, un produit nommé Tiangfengsu® et constitué d'épibrassinolide **3** et de son isomère 22*S*, 23*S* a été mis au point par des scientifiques chinois et japonais et serait aujourd'hui assez largement utilisé en Chine dans les cultures de riz, de maïs, de tabac, de fruits et de légumes. Les différences d'efficacité observées entre pays développés et pays en voie de développement paraissent surprenantes. Une possible explication est que l'action de ces phytohormones est plus prononcée lorsque les conditions environnementales sont plus dures. Le stade de développement pendant lequel le traitement est effectué paraît également un facteur critique.

Bien que les résultats statistiques tirés de ces études menées en champs soient parfois mitigés, tout le monde s'accorde à dire que les brassinostéroïdes, et notamment les composés **1** ou **3** ont une action bénéfique sur les cultures, et cela de façon aussi bien quantitative que qualitative. Cette activité paraît variable lors d'expériences grandeur nature. Mais elle est réelle et les brassinostéroïdes pourraient effectivement devenir dans un futur proche des produits de choix pour le traitement des récoltes, préférables aux agents chimiques classiques en raison d'une toxicité négligeable.<sup>32</sup>

## 1.4 Action Physiologique

La question posée par le rôle exact de ces produits au niveau cellulaire est restée longtemps sans réponse et ce n'est que durant ces toutes dernières années que des éléments de réponse ont été apportés. En ce qui concerne l'activité physiologique des brassinostéroïdes, il apparaît clairement qu'elle est très variée; plusieurs revues récentes font le point sur l'ensemble de ces propriétés.<sup>33-36,37</sup>

L'élongation et la division cellulaire sont amplifiées. La brassinolide **1** stimule de plus certaines enzymes jouant un rôle clé dans le phénomène de croissance: activation de la pompe à protons, synthèse protéique et nucléique, etc.... ; elle induit également une modification de la composition en aminoacides de certaines protéines. Au niveau des membranes cellulaires, elle provoque un changement dans la composition en acides gras avec pour résultat une modification de leurs propriétés (plasticité). De plus, elle accroît les capacités synthétiques en composés polyosidiques et facilite les phénomènes de transport de molécules (translocation). Enfin, elle joue un rôle dominant par comparaison aux autres phytohormones connues en ce sens qu'elle régule leur activité, voire leur production. Son activité est synergique avec celle de l'auxine et de la gibbérelline<sup>38</sup> et il semblerait qu'elle induise la synthèse de l'éthylène, ainsi que celle de l'acide *cis*-épijasmonique. Tous ces événements expliquent en grande partie, et ne contredisent pas, l'effet positif de la brassinolide **1** effectivement observé au niveau macroscopique sur la croissance des végétaux.

Il reste bien sûr à déterminer par quel mécanisme l'activité hormonale des brassinostéroïdes se manifeste.

En ce qui concerne les cellules animales, bien que certaines activités hormonales peuvent ne pas affecter le génome (activité hormonale extragénomique), dans la plupart des cas, en particulier celui des hormones stéroïdiennes, l'hormone se fixe à un récepteur situé dans le cytoplasme et cet événement est suivi d'une migration du complexe ainsi formé vers le noyau où il active, ou réprime, la transcription d'un gène particulier.<sup>39</sup>

Dans le cas des espèces végétales, on admet qu'une telle action au niveau du génome peut également opérer mais ce scénario n'est pas encore totalement prouvé. Un certain nombre de protéines ayant la capacité de fixer des phytohormones ont été identifiées.<sup>40</sup> Cependant, seule la structure du récepteur de l'auxine a, pour l'instant, été parfaitement établie. Dans le cas de la brassinolide **1**, l'existence d'un récepteur, nommé BRI 1 (pour Brassinosteroid Insensitive) a été établie de façon indirecte par modification génétique d'une plante modèle (*Arabidopsis*) visant à supprimer la sensibilité de cette espèce à l'action de la molécule **1**. Ont ainsi été identifiées un ensemble de protéines transmembranaires dont la partie extracellulaire comportent des domaines riches en résidus

leucine (domaines LLR, pour Leucine-Rich Repeated) et où se fixerait la molécule **1**. Cette protéine est couplée à une protéine intracellulaire ayant des domaines caractéristiques de kinases (sérine et thréonine kinases). De telles protéines sont assez communes. Plus de 200 sont connues et il n'est pour l'instant pas clairement établi comment un composé tel que **1** se fixerait à ce récepteur. Tout récemment, une homologie entre la protéine BRI 1 et le récepteur, déjà connu et purifié, d'une hormone de structure peptidique nommée systémine a été mise en évidence.<sup>41</sup> Ce peptide est impliqué dans les processus de réparation des tissus végétaux blessés (ou agressés par des pestes): sa libération, consécutivement à une agression, induit notamment la synthèse de l'acide jasmonique. Cela suggère que la brassinolide et la systémine utilisent le même récepteur de surface.

### 1.5 Abondance

Une soixantaine de brassinostéroïdes ont été à ce jour isolés et caractérisés. Une revue récente, très complète, dresse la liste de ces composés, leur origine et leurs caractéristiques structurales.<sup>42</sup>

Bien qu'initialement l'attention se soit concentrée sur la brassinolide **1** et son épimère **3**, tout simplement parce que ces produits ont été caractérisés en premier, il est par la suite devenu évident que bien d'autres stéroïdes oxygénés présents dans les plantes manifestaient une action positive sur la croissance des végétaux (Pour une revue d'ensemble sur le rôle des stérols dans les végétaux, voir, par exemple la référence <sup>43</sup>)

C'est ainsi qu'ont été isolés en 1982 la castastérone **2** et la dolicolide **4** et l'année suivante le typhastérol **5**, les deux premiers, d'une galle affectant les noisetiers<sup>44</sup>, et le dernier, d'huile de germes de maïs<sup>45</sup> (Schéma 4). L'activité biologique de **5**, déterminée comme pour les autres composés en mesurant l'angle d'inclinaison d'un plan de riz et en le comparant à celui d'un plan non traité, bien qu'inférieure à celle de **2** (ou de **1**) n'est pas négligeable. Ce test est le plus communément utilisé pour quantifier l'activité "facteur de croissance" de ces composés.<sup>46</sup>

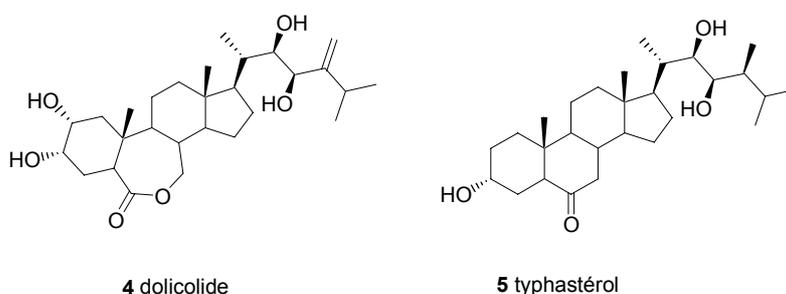


Schéma 4

Ces molécules ont été trouvées dans une cinquantaine d'espèces angiospermes (plantes à fleurs et à fruits), plus une dizaine d'espèce gymnospermes (conifères), ainsi que dans des algues. Elles sont ubiquistes dans le monde végétal. Mais, en conséquence de leur très forte activité, elles ne sont présentes qu'à des doses extrêmement faibles. Les parties les plus riches sont les graines immatures ou le pollen; les tissus végétatifs, bien que riches en autres hormones comme les auxines, en sont pratiquement dépourvus. Dans la plupart des cas, la concentration en brassinostéroïdes dans le pollen varie de 1 à 100 nanogrammes par kg de pollen frais. Le record est détenu par l'espèce *Cupressus arizonica* (6 mg de 6-déoxo-typhastérone par kg de pollen).<sup>42</sup> A noter enfin que plusieurs de ces composés ont parfois été isolés sous forme de dérivés *O*-glycosylés ou d'esters, lesquels ne présentent en général aucune activité pour ce qui concerne la croissance.

### 1.6 Biosynthèse

Par comparaison avec les hormones stéroïdiennes d'origine animale comme l'oestradiol ou la testostérone (Schéma 5), l'une des singularités de la structure des brassinostéroïdes est la présence en C-17 d'une chaîne latérale plus ou moins hydroxylée. A noter cependant que la molécule d'ecdysone **6**, qui est une hormone animale, comporte aussi une telle chaîne. De plus, le degré d'oxydation du système tétracyclique de cette molécule est tout à fait comparable à celui du composé **1**. Se pose dès lors la question du ou des critères d'appartenance à la famille des brassinostéroïdes (Pour une revue des stéroïdes oxygénés, voir la référence <sup>47</sup>).

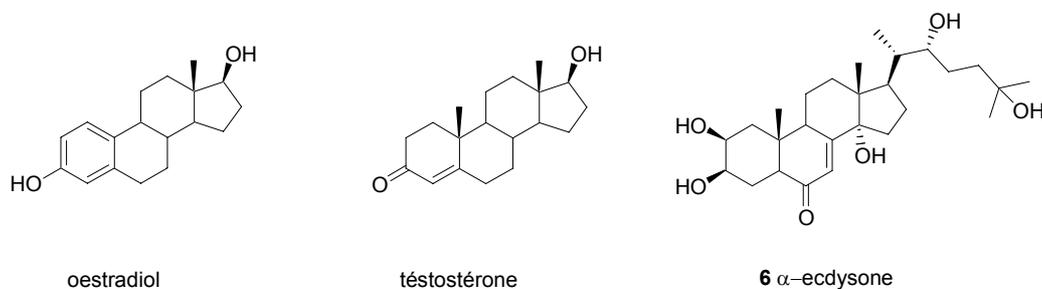


Schéma 5

Une première réponse est l'activité biologique: n'appartiennent à cette catégorie que les stéroïdes agissant sur la croissance des végétaux et toutes les structures ayant reçu ce label ont montré, à des degrés variables, un effet positif dans le test d'inclinaison du plan de riz.<sup>48</sup> Notons qu'un test nommé «du second bourgeon du haricots » permet également d'évaluer leur activité.<sup>49</sup>

Un deuxième élément de réponse peut-être plus difficile à établir, mais probablement plus convaincant, est la filiation biogénétique de ces composés. La biosynthèse de la brassinolide **1** et de ses congénères a été élucidé.<sup>36,50-52</sup> Comme tous les stérols présents dans les plantes (ou phytostérols),

les brassinostéroïdes dérivent du cycloarténol (Schéma 6), qui est issu de la cyclisation cationique du 2,3-époxy-squalène; pour des articles récents sur les mécanismes de cyclisation de ce dérivé du squalène, voir les références<sup>36,53-58</sup>.

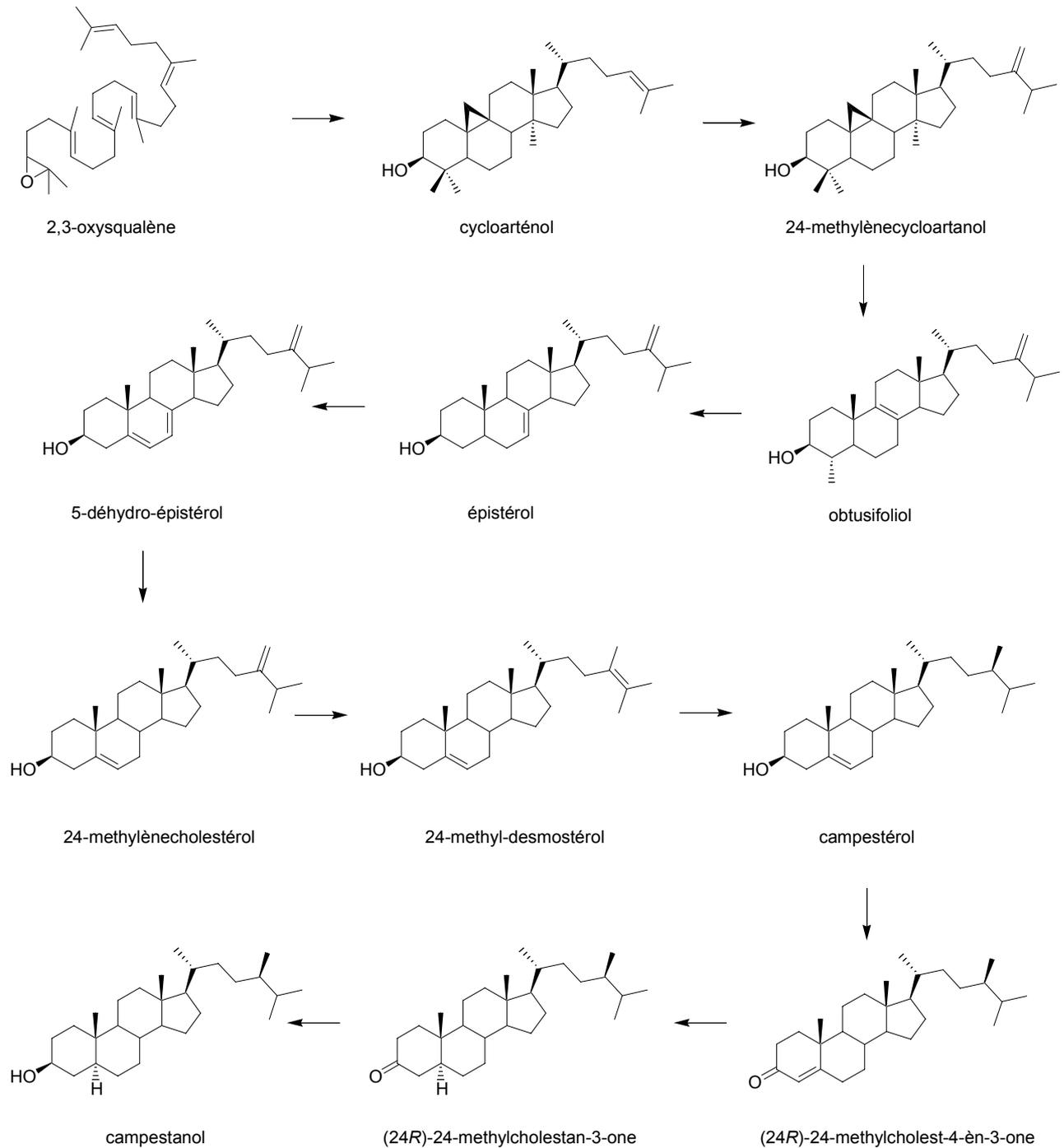


Schéma 6

Ce processus est caractéristique du monde végétal (plantes supérieures et algues). Ce stérol évolue alors pour donner par combinaison d'un réarrangement cationique (ouverture du motif

cyclopropanique), et réactions de méthylation (en C-24), de déméthylation (en C-4 et C-17), de déshydrogénation/d'hydrogénation (en C-5-C-6, C-7-C-8, C-14-C-15 et C-24-C-28) et d'oxydations (en C-2, C-6, C-22 et C-23) la brassinolide **1** (Schéma 7).<sup>59</sup> A noter que les stérols qui sont les plus abondants en raison de leur participation à la constitution des cellules comme le sitostérol ou le stigmastérol dérivent aussi du cycloarténol par des réactions similaires. Bien que cela n'ait pas été établi dans chaque cas, il est raisonnable de penser que, comme tout phytostérol, les brassinostéroïdes connus sont également issus du cycloarténol. Par contre, l'ordre dans lequel ces différentes réactions interviennent peut très bien varier d'une espèce à l'autre.<sup>50</sup>

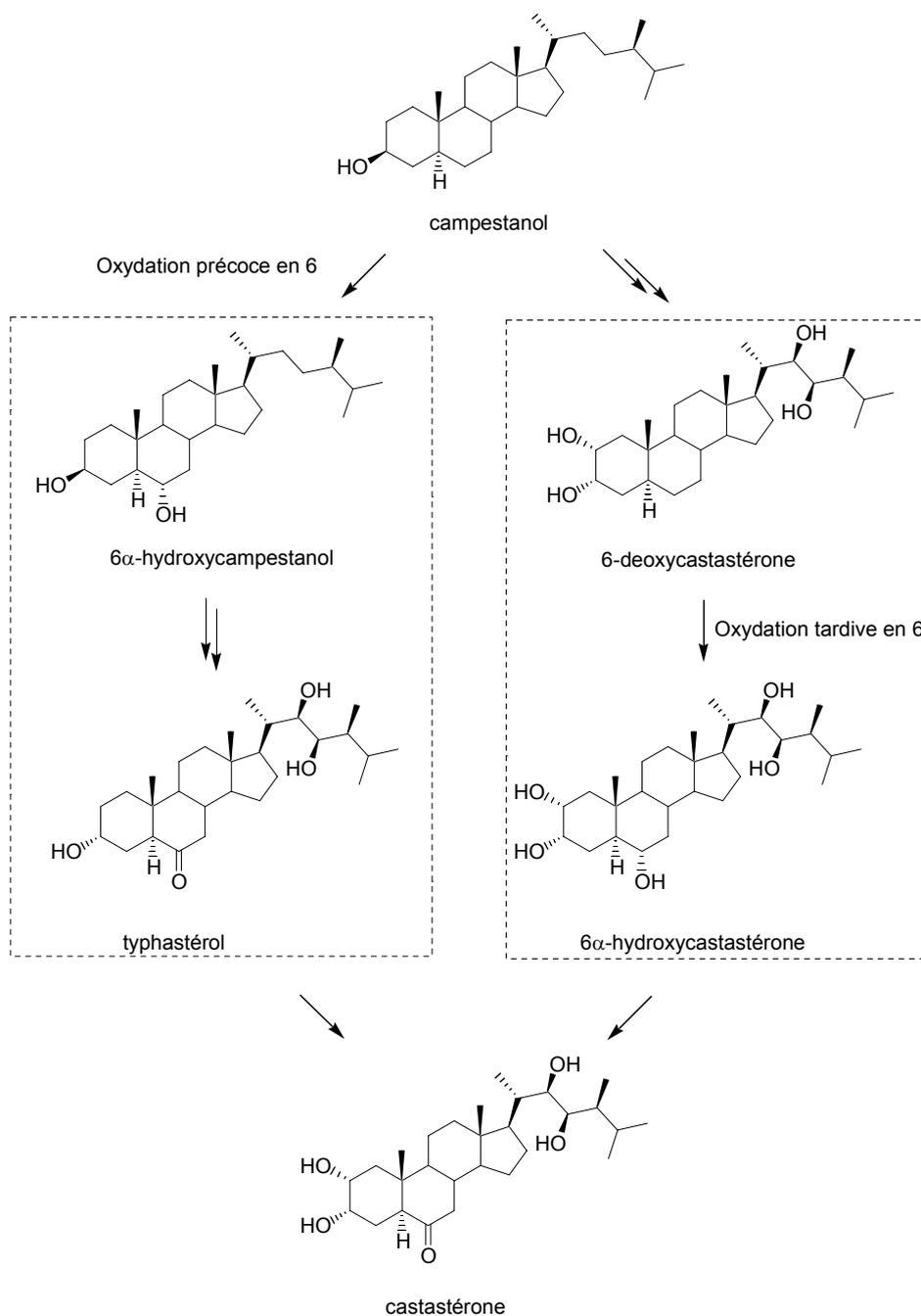


Schéma 7

En ce qui concerne l'origine du squalène lui-même, se pose la question de savoir s'il est formé par la voie classique, c'est à dire à partir d'un pyrophosphate d'isopentényle dérivant de l'acide mévalonique, ou non classique, laquelle fait intervenir une conversion d'un glucose en ce même pyrophosphate. Il était admis jusqu'à tout récemment que la première (voie mévalonique) était prévalente chez les végétaux supérieurs.<sup>60</sup> Des expériences récentes pratiquées sur l'espèce *Croton sublyratus* semblent indiquer que les deux voies peuvent coexister.<sup>61</sup>

*Pour résumer*, les brassinostéroïdes sont ubiquistes du monde végétal: comme n'importe quel phytostérol, ils dérivent du cycloarténol. Ils sont par contre extrêmement peu abondants, ce qui se comprend aisément étant donnée la puissance de leur activité hormonale.

### 1.7 Relation Structure/Activité

Avant d'indiquer ce qui est connu sur les relations structure-activité de ces composés, il n'est pas inutile de rappeler quelques unes des caractéristiques structurales de ces stéroïdes.

Leur squelette carboné est identique à celui du cholestane: il comporte un système tétracyclique A-B-C-D, ainsi qu'une chaîne latérale fonctionnalisée (schéma 8). La numérotation des atomes de carbone est conforme à la nomenclature IUPAC<sup>62</sup> indiquée sur ce même schéma. Les configurations relatives des centres asymétriques sont précisés en utilisant la convention classique  $\alpha$  et  $\beta$ , laquelle indique la position relative, inférieure ( $\alpha$ ) et supérieure ( $\beta$ ) des substituants par rapport au plan moyen de la molécule. Une autre convention utilise les termes *trans*, *cis*, *anti* et *syn* pour caractériser les jonctions de cycles. Le système tétracyclique des brassinostéroïdes possède, comme le cholestane, une structure de type *trans-anti-trans*.

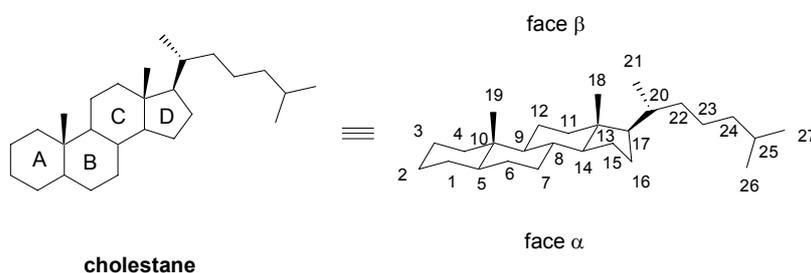


Schéma 8

L'activité comme facteur de croissance d'un grand nombre de brassinostéroïdes naturels ayant été évaluée, une première estimation des éléments structuraux nécessaires pour observer cette activité

peut être faite.<sup>63</sup> Le schéma 9, emprunté à la revue de Bajguz<sup>42</sup>, rassemble les diverses substitutions du squelette de base (cholestane) que présentent tous ces composés.

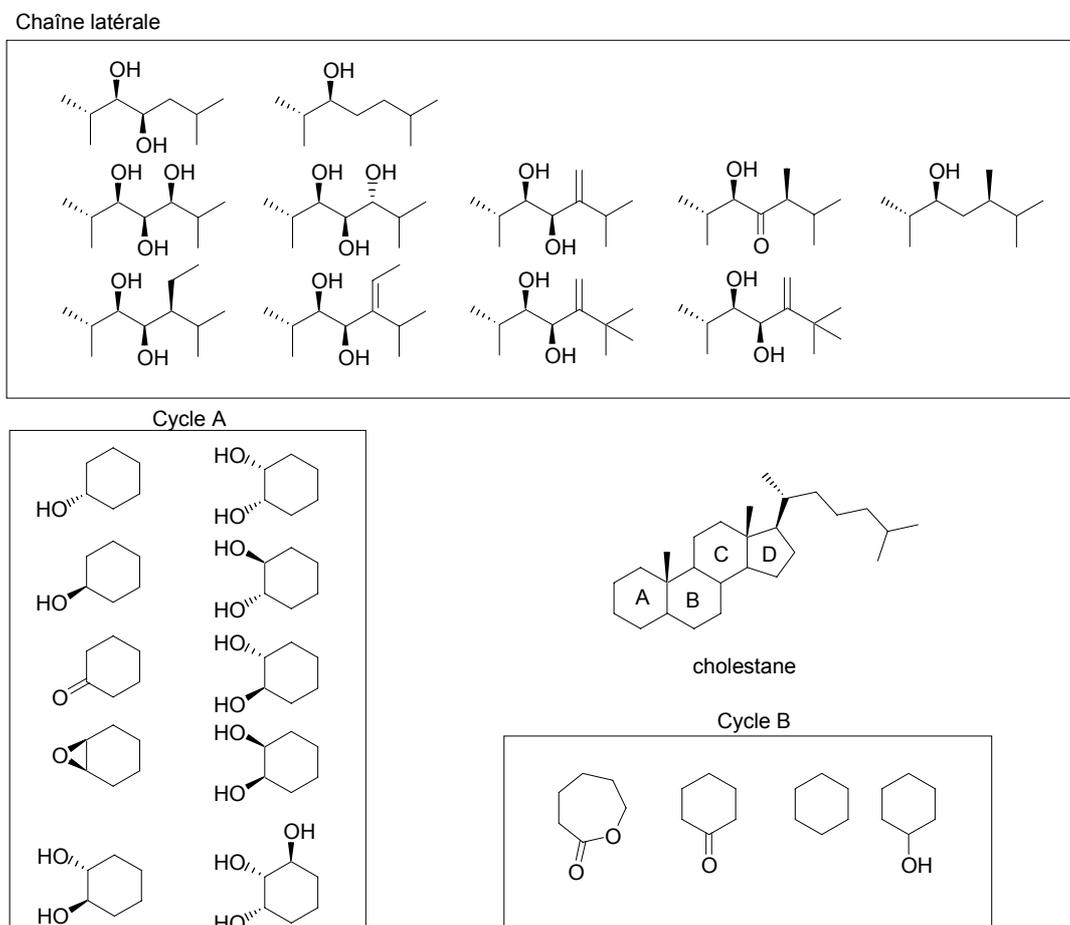


Schéma 9

Des variations somme toute assez importantes du degré d'oxydation sont observables, et cela aussi bien sur les cycles A et B que sur la chaîne latérale. L'activité la plus forte est observée lorsque des groupements hydroxyles sont présents sur les atomes de carbone 2, 3, 22 et 23 et, mieux, lorsque la configuration de ces atomes est, comme dans la brassinolide **1**, *2R*, *3S*, *22R*, *23R*. La position 24 tolère quelques variations (nature de la chaîne, configuration des centres stéréogéniques). Cependant, aucun de ces dérivés ne présente une activité supérieure à celle de la brassinolide **1** elle-même.

Plus intéressants sont les résultats obtenus avec des dérivés synthétiques, non naturels.<sup>64,65</sup> Le remplacement de la fonction lactone de **1** par divers motifs, en particulier amide (lactame) et thioester diminue fortement, voire supprime, l'activité phytohormonale. Un atome de fluor en position  $5\alpha$  est par contre tolérable, mais n'offre pas plus d'avantage. A noter enfin que des deux groupements hydroxyles en positions 2 et 3, c'est le second qui est le plus important: alors que le typhastérol **5** est

actif, son isomère 2-hydroxy-3-déoxy est totalement inactif. De façon générale, l'ordre d'activité des diols en 2,3 est le suivant :  $2\alpha,3\alpha > 2\alpha,3\beta > 2\beta,3\alpha > 2\beta,3\beta$ .

Plus intéressantes encore sont les modifications apportées au niveau de la chaîne latérale.<sup>66</sup> Lorsque R est un groupement alkyle linéaire (Schéma 10), l'effet sur la croissance est inversement proportionnel à la longueur de la chaîne latérale. Si R est un motif *t*-butyle, l'activité est comparable à celle de **1**. De plus, il a été démontré que le groupe isopropyle attaché à l'atome de carbone 24 pouvait être avantageusement remplacé par un reste cycloalkyle (Schéma 10). Par exemple, le dérivé **7** (R=cyclopropyle) a montré lors d'essais réalisés en champs, en association avec une auxine, une activité bien supérieure à celle de **1**.<sup>67</sup> De manière générale, si R est un reste cycloalkyle, l'activité en fonction de la taille du cycle est le suivant : cyclopropyle (**7**)  $\approx$  cyclobutyle  $>$  *i*-Pr (**1**)  $>$  cyclopentyle  $\approx$  cyclohexyle.

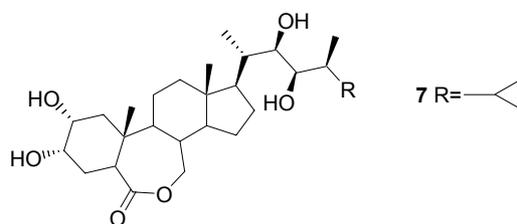


Schéma 10

Mieux, des molécules mimes telles que **8** ont montré une activité significative (Schéma 11).<sup>68</sup> Ce résultat est sans aucun doute le plus important de tous les travaux menés autour des brassinostéroïdes. L'un des problèmes majeurs s'opposant à l'usage intensif de ces composés, et en particulier de **1**, est, comme nous le verrons un peu plus loin, la difficulté qu'il y a à les synthétiser. Cette possibilité de remplacer le squelette stéroïde de **1** par des résidus beaucoup plus simples sans altération dramatique de l'activité hormonale étant établie, la conception d'agents de croissance plus faciles à produire et donc potentiellement utilisables à grande échelle semble désormais envisageable.

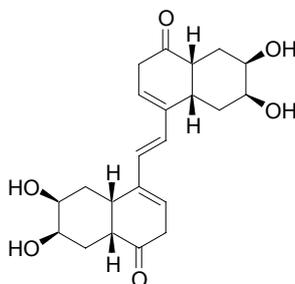
**8**

Schéma 11

## 2 Synthèse des brassinostéroïdes

Comme nous venons de le voir, les brassinostéroïdes sont ubiquistes dans le monde végétal. Par contre, ils ne sont présents qu'à l'état de traces et aucune source naturelle n'apparaît exploitable pour approvisionner un éventuel marché. Très tôt s'est donc posé le problème de leur synthèse, ne serait-ce que pour disposer de quantités suffisantes pour étudier leurs propriétés.

### 2.1 Analyse du problème

Plusieurs hémisynthèses de la brassinolide **1**, de la castastérone **2** et de divers brassinostéroïdes à partir de stéroïdes plus accessibles ont été décrites.<sup>69,70</sup>

Toute synthèse du composé **2** équivaut en fait à une synthèse de **1** puisque l'oxydation selon Baeyer-Villiger de cette cétone conduit à la lactone **1** (Schéma 12).<sup>71,72</sup> La régiosélectivité inhabituelle de ce réarrangement résulte selon toute vraisemblance d'un effet stéréoelectronique.

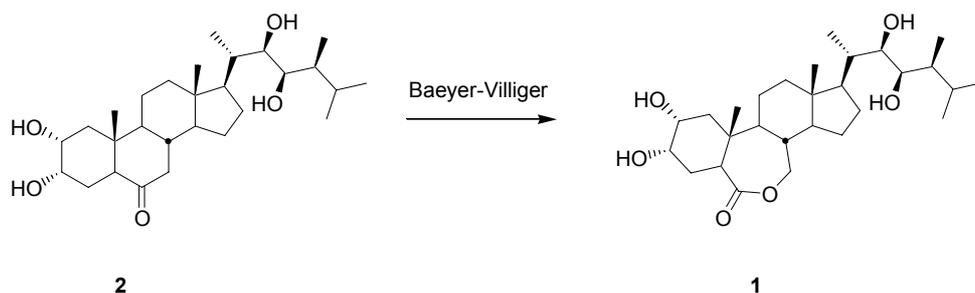


Schéma 12

Bien que les stéroïdes les plus communs ne comportent pas de fonction oxygénée en C-6, la seule difficulté dans la synthèse de la castastérone réside dans la formation stéréosélective de la chaîne latérale. En effet, il est connu que les stéroïdes possédant une fonction hydroxyle en C-3 et une insaturation en  $\Delta^5$  peuvent donner lieu, en milieu acide, à un réarrangement de type homoallylique réversible et stéréochimiquement contrôlé (schéma 13).<sup>73,74</sup> L'oxydation de l'alcool cyclopropanique en cétone correspondante permet de générer la fonction 6-oxo. De plus, de telles cétones se réarrangent pour fournir des cétones  $\gamma$ - $\delta$  insaturées<sup>75</sup> qu'il est possible de bishydroxyler de manière stéréosélective<sup>76</sup>.

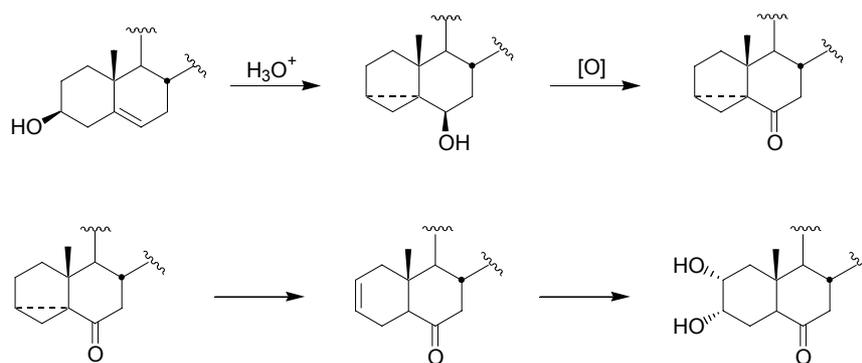


Schéma 13

Un autre résultat important concerne l'hydroxylation du composé **9**. En effet, l'équipe de Brosa a montré qu'en utilisant les conditions de Sharpless, il était possible de convertir avec une sélectivité faciale le dérivé **9** en castastérone **2** (Schéma 14).

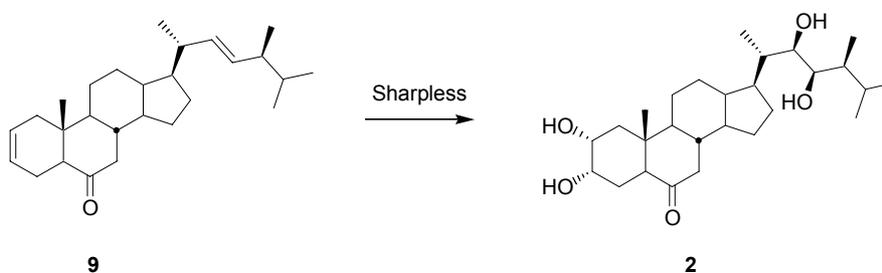


Schéma 14

Ce résultat, couplé à celui obtenu dans le réarrangement de Baeyer-Villiger précédent est très important, car il permet d'envisager une synthèse de **1** à partir de stigmastérol en mettant en œuvre un réarrangement homoallylique, qui a été bien étudié et très souvent utilisé pour la synthèse de divers stéroïdes, en particulier de brassinostéroïdes. (Schéma 13).<sup>77-87</sup>

Le problème se résume donc à la construction de la chaîne latérale de la castastérone. Un autre avantage du réarrangement précédent est qu'il masque temporairement l'insaturation en  $\Delta^2$ . Il est alors possible d'effectuer une coupure de l'insaturation  $\Delta^2$  (en utilisant par exemple une ozonolyse), puis de condenser n'importe quel résidu sur l'aldéhyde ainsi formé pour générer la chaîne latérale souhaitée (schéma 15).<sup>88</sup> Nous rappellerons ici deux hémisynthèses illustrant une telle approche.

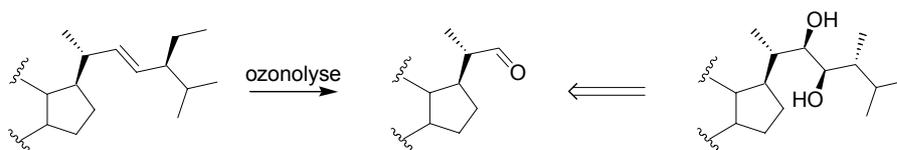


Schéma 15

## 2.2 L'hémisynthèse de Siddall <sup>89</sup>

La méthanolyse du tosylate du stigmasterol conduit à un dérivé cyclopropanique (Schéma 16). Son ozonolyse fournit l'aldéhyde **10**, lequel est condensé avec un aluminate vinylique. L'alcool allylique formé est alors époxydé. La réduction de l'époxyde obtenu au  $\text{LiBH}_4 \cdot \text{BH}_3$  fournit le diol **11**. Il possède la même chaîne latérale que la brassinolide **1**, laquelle est obtenue en effectuant une hydrolyse de l'éther cyclopropanique suivie d'une hydroboration pour introduire l'atome d'oxygène en C6, une oxydation chromique pour générer la fonction cétone en C-6, une bis-hydroxylation en C2-C3<sup>90</sup> et enfin un Baeyer-Villiger à l'acide trifluoroacétique.

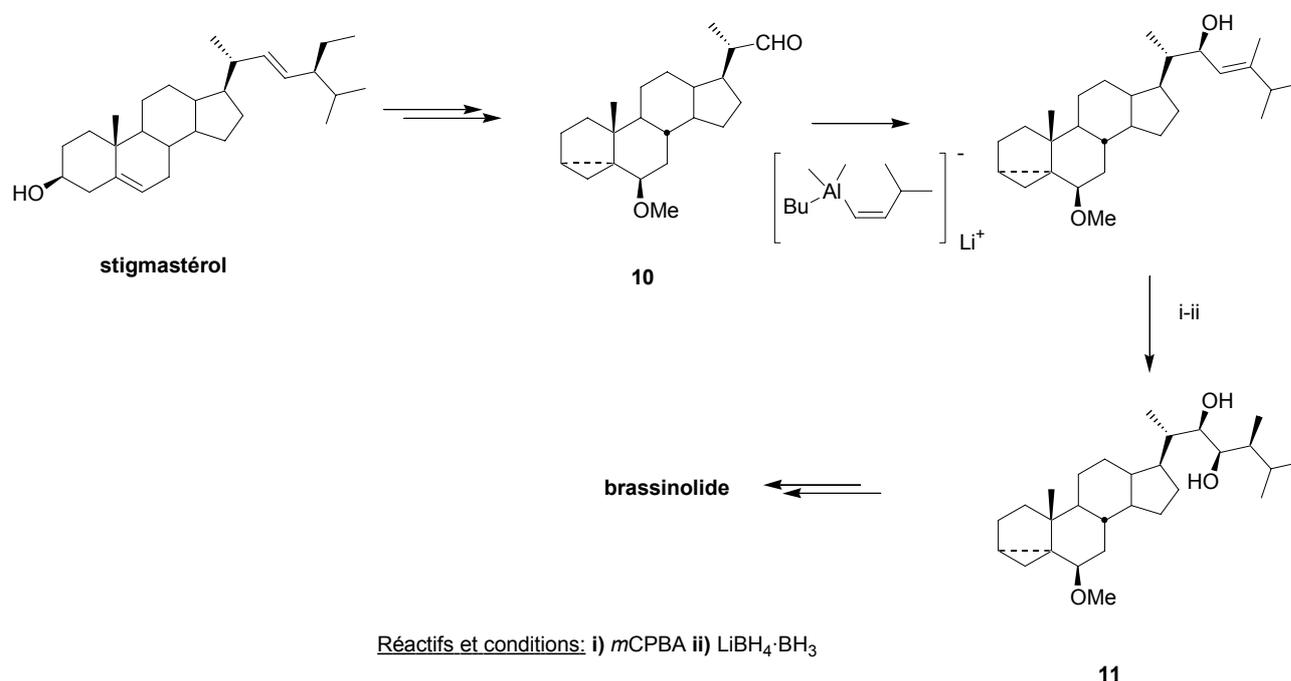


Schéma 16

## 2.3 L'hémisynthèse de Watanabe <sup>75</sup>

Cette synthèse utilise des résultats obtenus pour la bis-hydroxylation de l'insaturation en  $\Delta^{22}$  de **9** à l'aide du réactif de Sharpless (Schéma 14).

Dans cet exemple, l'alcool issu du réarrangement homoallylique du stigmasterol est immédiatement oxydé en cétone, qui est protégée sous forme de dioxolane (Schéma 17). Une ozonolyse est alors effectuée, et l'aldéhyde formé est condensé avec un magnésien vinylique pour donner l'alcool **12**. Un réarrangement de Claisen permet alors d'obtenir un ester insaturé, qui est un précurseur potentiel de la cétone **9**, donc de la brassinolide **1**.

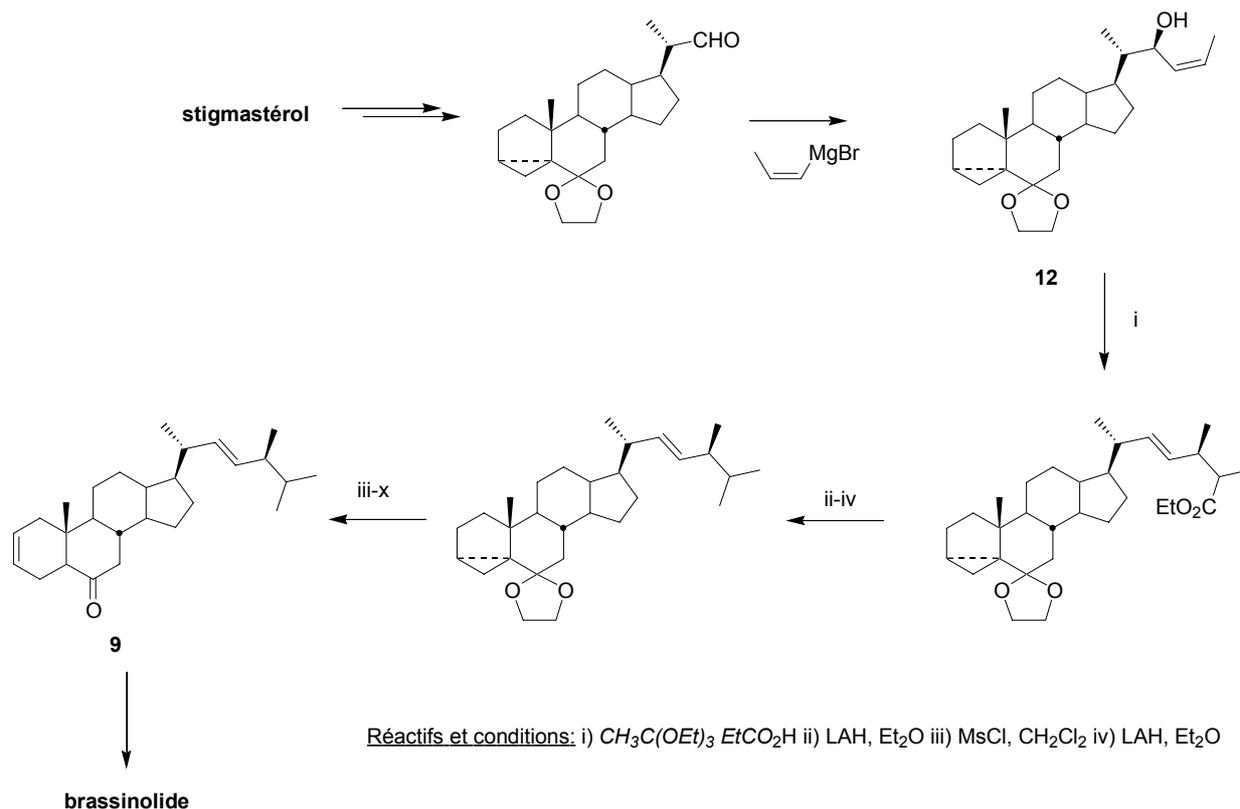


Schéma 17

La très grande majorité des hémisynthèses de brassinostéroïdes publiées au cours des 25 dernières années sont très voisines de celles que nous venons de voir. Elles ne diffèrent en fait que par la façon dont l'aldéhyde en C-22 issu de la dégradation du stigmasterol est homologué en castastérone, ou en tout autre brassinostéroïde. Nous verrons un peu plus loin la technique qui a été préférée par notre laboratoire.

## 2.4 Hémisynthèses à partir d'ergostérol<sup>81,91-97</sup>

L'ergostérol a également été considéré comme source potentielle de brassinostéroïdes (Schéma 19). Ce stérol, précurseur photochimique de la vitamine D<sub>2</sub>, est très abondant dans les plantes mais aussi dans les champignons. Il joue dans le monde des champignons le même rôle que le cholestérol chez les humains: c'est le stérol membranaire le plus abondant. Une conséquence pratique de ces observations est qu'on peut l'obtenir par culture en quantités importantes et à des prix relativement abordables.<sup>98</sup> De façon intéressante, il possède la même substitution en C-24 que l'épibrassinolide **3** et il est, par conséquent, la matière première de choix pour accéder à ce brassinostéroïde, qui est le seul à être actuellement utilisé en agrochimie.

La chimie mise en oeuvre pour réaliser ces hémisynthèses est relativement simple. Comme dans le cas du stigmasterol, l'ergostérol est d'abord converti en une cétone cyclopropanique par

réarrangement homoallylique et oxydation (Schéma 18). L'insaturation résiduelle en  $\Delta^7$  est alors éliminée par réduction dans les conditions de Birch ou, plus commodément, en utilisant le dithionite de sodium.<sup>90</sup> Comme précédemment, cette cétone est convertie en épibrassinolide **3** par hydroxylation, puis oxydation.

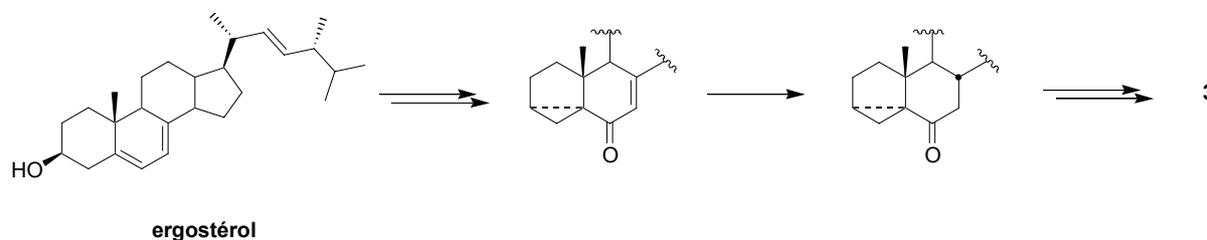


Schéma 18

Cette conversion de l'ergostérol en épibrassinolide **3** est parmi toutes ces hémisynthèses la plus courte et la plus intéressante commercialement. Elle reste chère, cependant, du moins pour fabriquer un produit destiné à un usage intensif en agriculture. Même en tenant compte des doses très réduites qui sont nécessaires pour observer les effets de l'épibrassinolide **3** sur les cultures, les produits classiques (fertilisants, pesticides) restent les plus économiques pour un effet comparable et une conclusion, qui fait l'unanimité, est que tout usage des brassinostéroïdes est, pour l'instant, limité par leur synthèse: aucune n'est à ce jour économiquement intéressante.

### 3. Les Travaux Antérieurs du Laboratoire

Notre équipe s'est engagée depuis quelques années dans la synthèse des brassinostéroïdes, et tout particulièrement de la brassinolide **1**, laquelle est, comme on vient de le voir, très probablement la plus active des phytohormones d'origine naturelle connues. L'objectif principal était, et reste, la réalisation d'une synthèse totale de cette lactone.

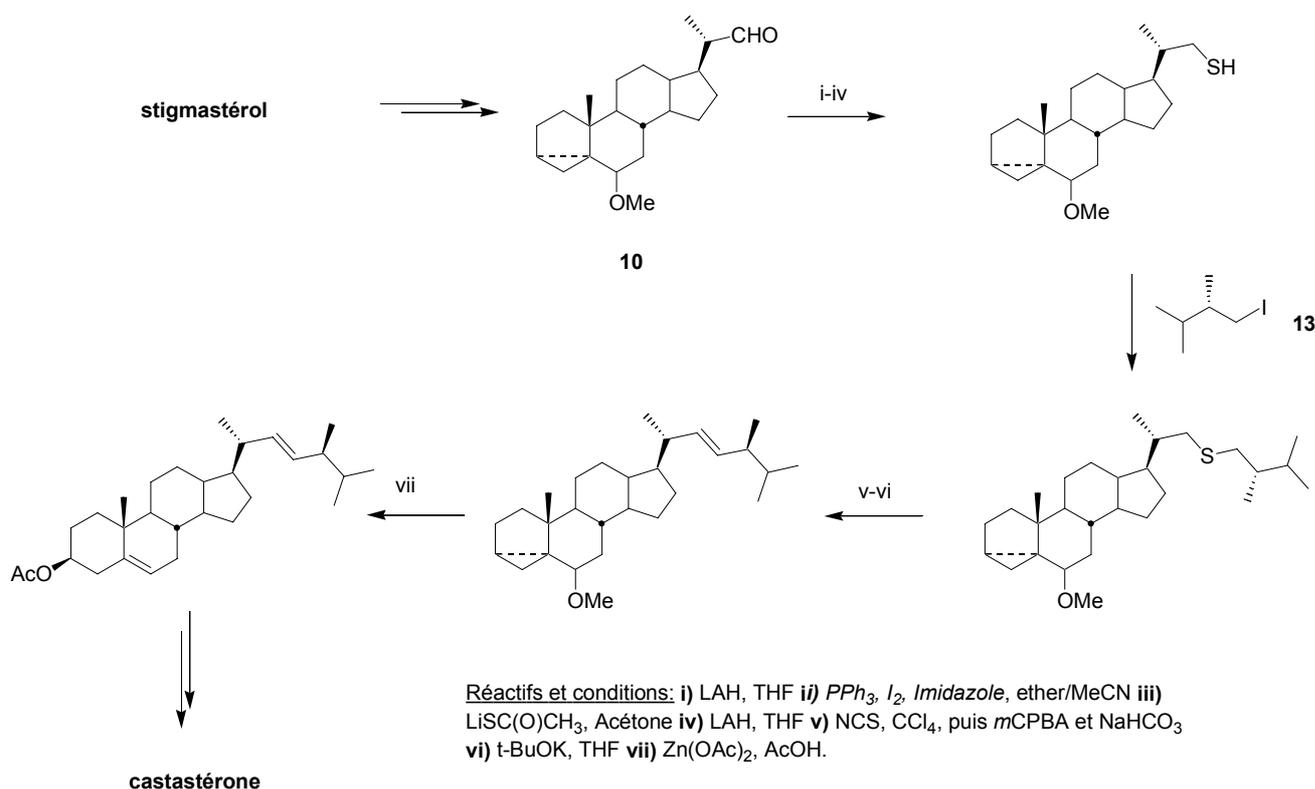
Etant donnée la complexité de cette molécule, il est clair qu'aucune synthèse de ce type ne puisse un jour rivaliser avec une approche de type hémisynthèse, du moins pour ce qui concerne une éventuelle production de masse. Il s'agit donc d'un défi purement académique, aucune synthèse totale de ces composés n'ayant à ce jour été décrite ni même entreprise, hormis dans notre groupe.<sup>69</sup>

### 3.1 Travaux de T. Schmittberger<sup>7,8,99</sup>

Deux pistes complémentaires ont été suivies.

L'une concernait la mise au point d'une technique commode pour générer la chaîne latérale de **1**.

Par un choix judicieux des conditions expérimentales, il a été démontré que la réaction de Ramberg-Backlund pouvait conduire de façon totalement stéréosélective aux oléfines 1,2-disubstituées de configuration *E* (Schéma 19). En utilisant un thiol aisément obtenu à partir de l'aldéhyde **10**, lequel est, comme on vient de le voir, facilement accessible à partir de stigmasterol, il a été aussi possible d'obtenir de façon satisfaisante un dérivé insaturé pouvant être converti en castastérone **2**.



Cette hémisynthèse de **2** présente quelques avantages par rapport aux précédentes. L'aldéhyde **10** étant immédiatement réduit en alcool, on écarte ainsi toute possibilité d'épimérisation en C-21. De plus le thiol formé peut facilement être alkylé par des halogénures d'alkyle très divers (l'iodure **13** par exemple). Bien que relativement stable, il est préférable de le stocker ce thiol sous forme du disulfure correspondant, et d'effectuer une réduction juste avant utilisation.

### 3.2 Travaux d'A Thari et T. Zoller<sup>4-6,9-13</sup>

Parallèlement, la cyclisation selon Diels-Alder de dérivés cyclohexaniques équipés d'un reste méthyl-1-butadiène et d'un motif diénophile a été étudiée de façon très approfondie (Schéma 20). Il a ainsi pu être démontré que la cyclisation thermique de ces dérivés procédait de façon stéréospécifique et que seuls les substrats possédant un motif diénique de stéréochimie *Z-E* (Structure **14** ; schéma 20), étaient susceptibles de conduire à une hydrophénanthrénone utilisable pour une synthèse de brassinostéroïdes.

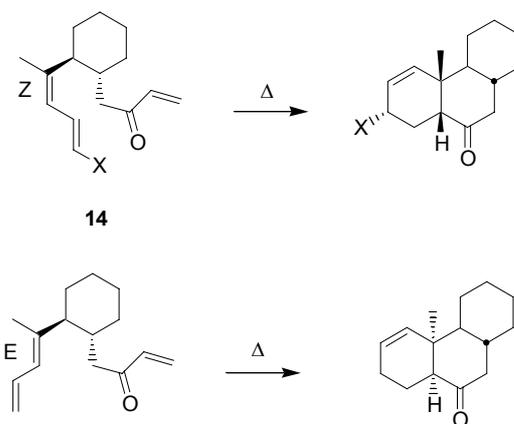
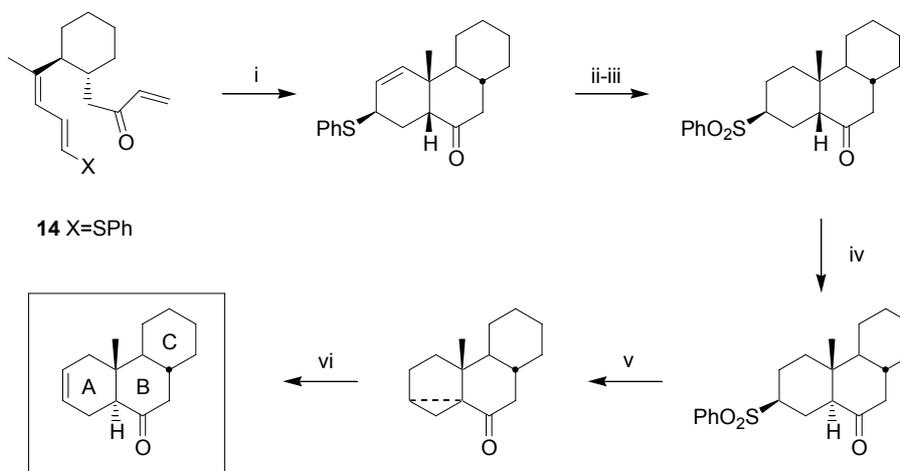


Schéma 20

Par une substitution convenable des motifs diène et diénophile, une hydrophénanthrénone parfaitement identique d'un point de vue stéréochimique au système tricyclique A-B-C de la castastérone **2** a ainsi pu être obtenue (Schéma 21).



**Réactifs et conditions:** **i)** toluène (C=0,03 M), 94h, 165°C, 68% **ii)** H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, Mo<sub>7</sub>O<sub>24</sub>(NH<sub>4</sub>)<sub>6</sub>, MeOH, 10 min, 0°C à t.a., 81%, **iii)** H<sub>2</sub>, Pd/C, AcOEt, 90% **iv)** APTS, i-Pr<sub>2</sub>O, 24h, reflux, 83% **v)** t-BuOK, t-BuOH, DMF, 2h, 80°C, 84% **vi)** PPTS, LiBr, DMF, reflux, 36%

## Schéma 21

3.3 Travaux de O. Temmem<sup>1-3,14</sup>

La préparation d'un dérivé hydrindanique similaire au fragment C-D de la castastérone **2** a été entreprise. La solution trouvée passe par deux étapes clés qui sont, d'une part, le réarrangement de Ireland-Claisen de l'énolate silylé d'un ester de néryle et, d'autre part, la cyclisation radicalaire d'un iodure cyané, qui conduit au dérivé hydrindanique **15** ayant une substitution adéquate pour une conversion en cétone **17**, via une réaction de Diels-Alder similaire aux précédentes. Ce composé présente le système tétracyclique complet de la castastérone **2** (Schéma 22).

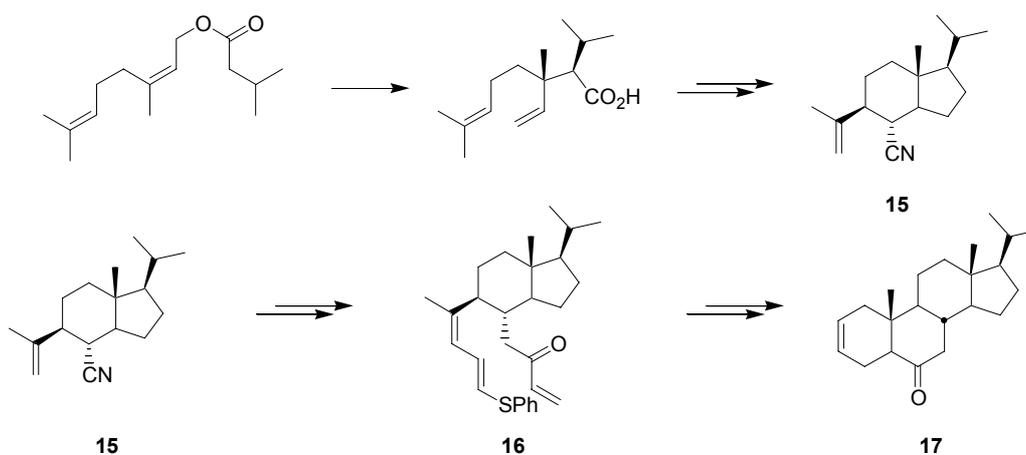


Schéma 22

## 3.4 Limitations

Le cours stérique de ces réactions est tout à fait satisfaisant. Le nombre d'étapes l'est beaucoup moins. Les étapes les plus critiques concernent la préparation du substrat triénique **17**. La stéréospécificité de la réaction d'électrocyclisation de ce dérivé contraint, pour qu'elle soit efficace (rendement, sélectivité élevés) à préparer de façon totalement sélective un substrat dans lequel la configuration du motif diénique est *Z,E* ce qui ne requiert pas moins de 17 étapes (Schéma 23).

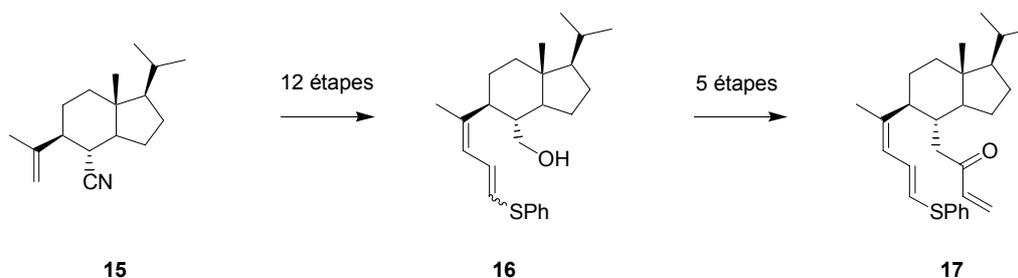


Schéma 23

Ces étapes sont rappelées sur le schéma 24. Cette synthèse requiert de plus la dégradation du motif propènyle du nitrile **15**. Elle débute par une ozonolyse, et la transformation en phosphate d'énol de la cétone formée, une élimination donne alors l'alcyne vrai **18**. Une réaction de carbocupration permet alors d'induire la géométrie souhaitée en C-1. Par la suite, une réaction de Wittig-Horner de l'aldéhyde **19** permet de former le sulfure diénique visé. La stéréosélectivité de cette dernière réaction est de 7:3 en faveur du produit *E* (en C<sub>3</sub>).

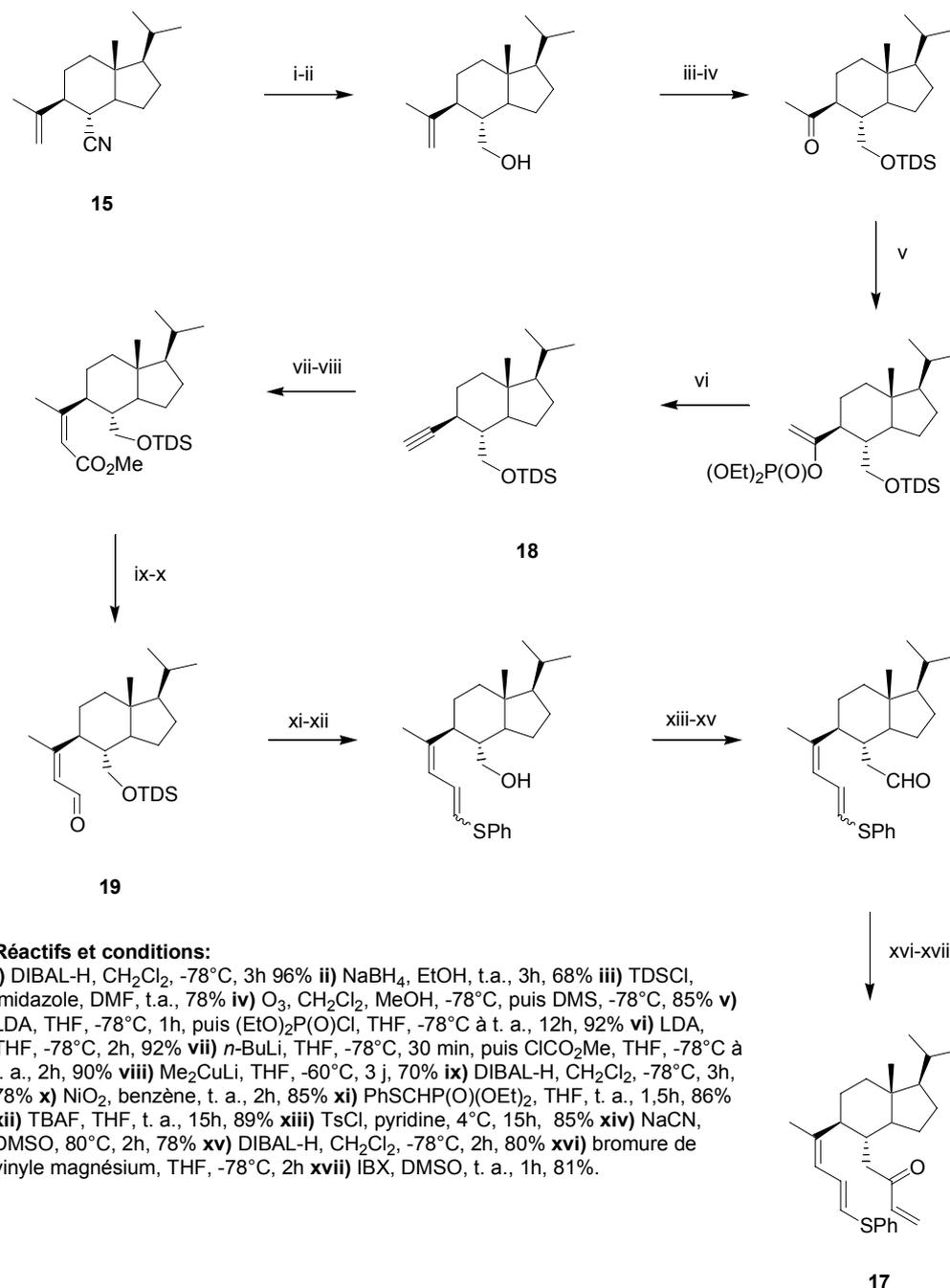


Schéma 24

L'accès au dérivé **15** via un réarrangement de Ireland-Claisen de l'isovalérate de néryle est par contre satisfaisant. De plus, un essai effectué avec l'ester homochiral du nérol **20** a montré que le même schéma pouvait être utilisé pour accéder de façon asymétrique au résidu hydrindanique de la molécule **2** (Schéma 25).

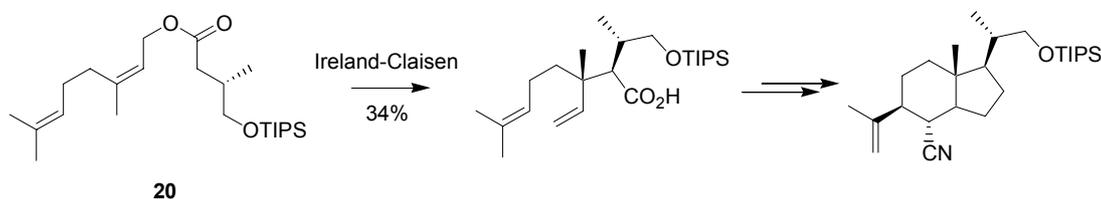


Schéma 25

Le point le plus faible de cette stratégie de synthèse des brassinostéroïdes est incontestablement la laborieuse conversion du dérivé **15** en triène **17** et c'est à la solution de ce problème que ce travail de thèse a été consacré.

#### 4. Choix Stratégiques et Plan de l'Exposé

Un examen rapide des diverses stratégies proposées pour synthétiser les stéroïdes au siècle passé suggère bien sûr quelques pistes. Corey,<sup>100</sup> notamment, a montré que l'acide **21** pouvait être facilement converti en une cétone insaturée et une première possibilité pouvait être la génération, à partir de cette entité, du cycle A manquant (Schéma 26).

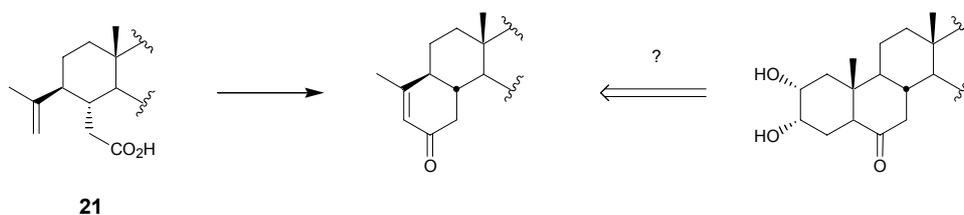


Schéma 26

Ces transformations posent cependant quelques problèmes. Une solution possible aux problèmes de stéréochimie et éliminant la longueur de la synthèse précédemment évoquée aurait été de condenser, toujours selon Diels et Alder, une cyclohexénone avec un butadiène substitué en positions 2 et 3 par des groupements alkoxy (Schéma 27). Remarquons que la même réaction effectuée avec la lactone à 7 chaînons correspondante était également séduisante.

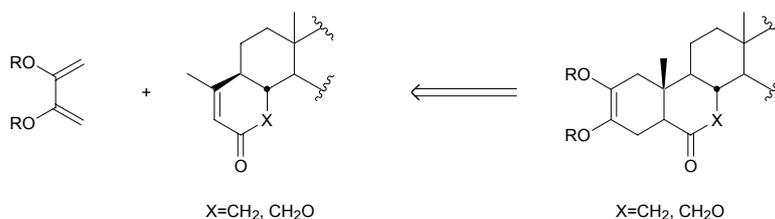


Schéma 27

Bien que les résultats obtenus dans cette voie ne soient pas détaillés dans le mémoire, cette approche a été explorée. L'ennui est que les  $\Delta^2$ -cyclohexénones, pire celles portant un groupement méthyle en position 3 comme c'est le cas ici, sont de très mauvais diénophiles : très peu d'exemples (voire un seule<sup>101</sup> pour les secondes) de cycloadditions intermoléculaires de telles cétones avec des diènes conjugués sont décrites.

Une solution pouvait être de « doper » le diène, en quelque sorte. Un examen de la littérature révèle que le blocage dans une conformation *syn* de tels diènes dioxycénés augmente de façon spectaculaire leur énophilie et la préparation de ces dérivés a donc été étudiée. Cependant, il est devenu assez rapidement évident que non seulement ces diènes étaient difficilement manipulables, et même préparables, mais que, de plus, ils ne donnaient pas la cycloaddition espérée avec une cyclohexénone.

Afin de capitaliser les résultats précédemment acquis, et notamment lors de l'étude sur les réactions de Diels-Alder intramoléculaires évoquées plus haut, nous avons alors envisagé la génération d'un candidat potentiel pour cette réaction par fragmentation d'un dérivé cyclohepténique (Schéma 28). L'un des avantages espérés était la possibilité, en cas de succès, de coupler cette étape de fragmentation avec celle d'électrocyclisation (réactions dites "domino"). Les résultats obtenus selon cette voie forment l'essentiel de ce mémoire.

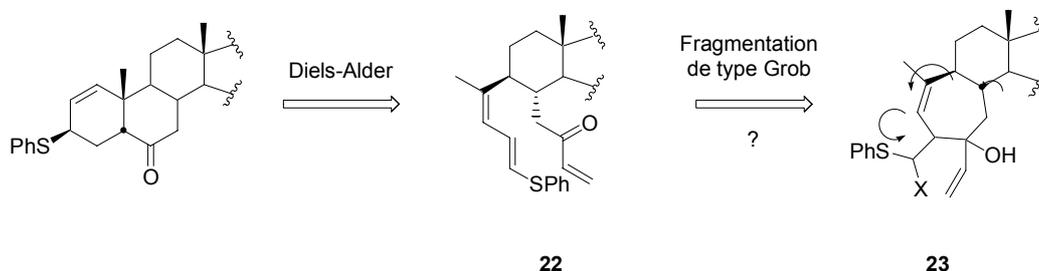


Schéma 28

Séduisante formellement, cette approche pose bien sûr beaucoup de questions.

La première se rapporte à la formation du système cycloheptényle. Comment accéder de façon efficace, rapide, à une cyclohepténone à partir d'un dérivé tel que **25** (Schéma 29)? La réponse à cette question est décrite dans le chapitre I de ce mémoire. La solution finalement adoptée repose, pour l'essentiel, sur l'utilisation de la réaction de métathèse intramoléculaire. Les résultats de cette étude, menée sur des modèles, comme toute la suite de nos travaux, sont précédés d'une discussion générale de cette réaction.

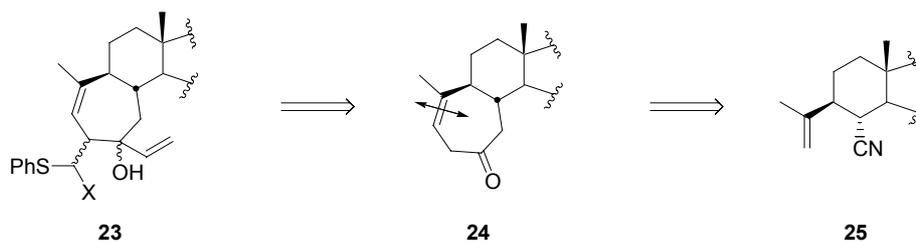


Schéma 29

Les suivantes, essentiellement d'ordre stéréochimique, sont plus cruciales. La première concerne la nature du groupe partant, lequel est ici un groupement phénylthio (**23**, X=SPh). Si, comme nous le verrons dans le chapitre III, un tout petit nombre d'exemples, principalement en série cyclohexanique, de fragmentations mettant en jeu un tel groupe partant sont connues, aucun réarrangement conduisant à une cétone vinylique n'est décrit.

Dans la plupart des réactions de fragmentation, la disposition antipériplanaire des liaisons qui cassent est le plus souvent requise pour que ce processus s'effectue facilement, et donc sélectivement. En série cyclohexanique, une telle contrainte peut être aisément satisfaite: la liaison d'un atome de carbone du cycle avec un groupe partant placé en position équatorial est nécessairement antipériplanaire d'une liaison sigma carbone-carbone du cycle. Dans un cas cycloheptényle comme le nôtre, il est clair qu'une parfaite antipériplanéité des liaisons appelées à se casser soit plus difficile à réaliser. De plus, il est difficile de prédire lequel des quatre diastéréomères de **23** issu de la conversion de la cétone **24** donnera le plus facilement le réarrangement espéré et, pire encore, quel sulfure diénique, *E* ou *Z*, se formera préférentiellement.

La préparation du substrat lui-même pose problème. Dans l'hypothèse où les contraintes stéréochimiques que nous venons d'évoquer s'avèreraient très sévères, cette conversion devrait alors nécessairement être réalisée de façon diastéréosélective. Se poserait donc alors un problème de réactivité de la cyclohepténone envisagée. Or, une fois de plus, alors qu'en série cyclohexanique on dispose d'un grand nombre de méthodes permettant de fonctionnaliser en position  $\alpha$  d'une cétone avec

un contrôle satisfaisant de la stéréochimie, beaucoup moins d'informations sont accessibles en série cycloheptényle correspondante.

Tous ces aspects sont traités dans les chapitres suivants de ce mémoire. Le chapitre II traite particulièrement de la conversion d'un acétal en thioacétal correspondant. Cette étape, qui est une des transformations clé dans la stratégie retenue pour générer le composé **23**, s'est révélée relativement délicate à réaliser, suffisamment, de toute façon, pour que des conditions particulières soient trouvées. Le troisième et dernier chapitre traite uniquement de la réaction de fragmentation de  $\beta$ -hydroxythioacétals en cétone vinylique, et en particulier de la conversion **23**→**22**.

Le plan de notre exposé, lequel correspond approximativement à la chronologie avec laquelle tous ces problèmes ont été abordés à la paillasse, s'établit comme suit:

**Chapitre I :** Synthèse de Cyclohepténones par Métathèse

**Chapitre II :** Fonctionnalisation Electrophile de la Cétone **50** ; Une nouvelle Méthode de Transdithioacétalisation

**Chapitre III :** Fragmentation d'Hydroxythioacétals ; Génération du Système Tricyclique A-B-C de la Castastérone

## Bibliographie de L'introduction

- (1) Temmem, O.; Uguen, D.; Cian, A. D.; Gruber, N. *Tetrahedron Letters* **2002**, *43*, 3175-3179.
- (2) Temmem, O.; Uguen, D.; Cian, A. D.; Gruber, N. *Tetrahedron Letters* **2002**, *43*, 3169-3173.
- (3) Temmem, O.; Zoller, T.; Uguen, D. *Tetrahedron Letters* **2002**, *43*, 3181-3184.
- (4) Zoller, T.; Uguen, D.; Cian, A. D.; Fischer, J.; Sablé, S. *Tetrahedron Letters* **1997**, *38*, 3409-3412.
- (5) Zoller, T.; Breuilles, P.; Uguen, D. *Tetrahedron Letters* **1999**, *40*, 9015-9018.
- (6) Zoller, T.; Uguen, D. *Tetrahedron Letters* **1999**, *40*, 6249-6252.
- (7) Schmittberger, T.; Uguen, D. *Tetrahedron Letters* **1996**, *37*, 29-32.
- (8) Schmittberger, T.; Uguen, D. *Tetrahedron Letters* **1996**, *37*, 2837-2840.
- (9) Tahri, A.; Uguen, D. *Tetrahedron Letters* **1994**, *35*, 3945-3948.
- (10) Dizière, R.; Tahri, A.; Uguen, D. *Tetrahedron Letters* **1994**, *35*, 3941-3944.
- (11) Berthon, L.; Tahri, A.; Uguen, D. *Tetrahedron Letters* **1994**, *35*, 3937-3940.
- (12) Tahri, A., Thèse Université Louis Pasteur, 1994.
- (13) Zoller, T., Thèse Université Louis Pasteur, 1998.
- (14) Temmem, O., Thèse Université Louis Pasteur, 2000.
- (15) Fujioka, S.; Sakurai, A. *Natural Product Reports* **1999**, 1-10.
- (16) Gazzarini, S.; McCourt, P. *Annals of Botany* **2003**, *92*, 605-612.
- (17) Khripach, V.; Zhabinski, V.; Groot, A. D. *Annals of Botany* **2000**, *86*, 441-447.
- (18) Marumo, S.; Hattori, H.; Abe, H.; Nanoyama, Y.; Munakata, K. *Agriculture Biological Chemistry* **1968**, *32*, 528-529.
- (19) Marumo, S.; Hattori, H.; Abe, H.; Nanoyama, Y.; Munakata, K. *Chemical Abstracts* **1968**, *69*, 25048.
- (20) Marumo, S.; Abe, H. *ACS Symposium Series* **1991**, 474.
- (21) Mitchell, J. W.; Mandava, N.; Worley, J. F.; Plimmer, J. R.; Smith, M. V. *Nature* **1970**, *225*, 1065-1066.
- (22) Grove, M. D.; Spencer, G. F.; Rohwedder, W. K.; Mandava, N.; Worley, J. F.; Warthen, J. D. J.; Steffens, G. L.; Flippen-Anderson, J. L.; Cook, J. C. J. *Nature* **1979**, *281*, 216-217.
- (23) Steffens, G. L. *Proceedings of the Plant Growth Regulator Working Group* **1979**.
- (24) Steffens, G. L. *Chemical Abstracts* **1979**, *92*, 123170.
- (25) Plattner, R. D.; Taylor, S. L.; Grove, M. D. *Journal of Natural Products* **1986**, *49*, 540-545.
- (26) Thompson, M. J.; Mandava, N.; Worley, J. F.; Mendt, W. J.; Dutky, S. R.; Robbins, W. E.; US Patent 182210: 1980.
- (27) Thompson, M. J.; Mandava, N.; Worley, J. F.; Mendt, W. J.; Dutky, S. R.; Robbins, W. E. *Chemical Abstracts* **1980**, *95*, 127425.
- (28) Maught, T. H. *Science* **1981**, *212*, 33-34.
- (29) Cutler, H. G.; Yokota, T.; Adam, G. *ACS Symposium series* **1991**, 474.
- (30) Krishna, P. *Plant Growth Regulation* **2003**, *22*, 289-297.
- (31) Nakashita, H.; Yasuda, M.; Nitta, T.; Asami, T.; Fujioka, S.; Akai, Y.; Sekimata, K.; Takatsuto, S.; Yamaguchi, I.; Toshida, S. *The Plant Journal* **2003**, *33*, 887-898.
- (32) Clouse, S. D. *Journal of Plant Growth Regulation* **2003**, *22*, 273-275.
- (33) Sasse, J. M. *Journal of Plant Growth Regulation* **2003**, *22*, 276-288.
- (34) Bishop, G. J.; Csaba, K. *The Plant Cell* **2002**, 97-110.
- (35) Clouse, S. D. *Current Opinion in Plant Biology* **1996**, *6*, 658-661.
- (36) Schaller, H. *Progress in Lipid Research* **2003**, *42*, 163-175.
- (37) Clouse, S. D. *Journal of Plant Growth Regulation* **2003**, *22*, 273-275 et articles suivants de ce numéro
- (38) Tanaka, K.; Nakamura, Y.; Asami, T.; Yoshida, S.; Matsuo, T.; Okamoto, S. *Journal of Plant Growth Regulation* **2003**, *22*, 259-271.
- (39) Beato, M.; Herrlich, P.; Schutz, G. *Cell* **1995**, *83*, 851-857.

- (40) Napier, R. *Annals of Botany* **2004**, *93*, 227-233.
- (41) Szekeres, M. *Trends in Plant Sciences* **2003**, *8*, 102-104.
- (42) Bajguz, A.; Tretyn, A. *Phytochemistry* **2003**, *62*, 1027-1046.
- (43) Piironen, V.; Lindsay, D. G.; Miettinen, T. A.; Toivo, J.; Lampi, A.-M. *J. Sci. Food Agric* **2000**, *80*, 939-966.
- (44) Yokota, T.; Arima, M.; Takahashi, N. *Tetrahedron Letters* **1982**, *23*, 1275-1278.
- (45) Schneider, J. A.; Yoshihara, K.; Nakanishi, K.; Kato, N. *Tetrahedron Letters* **1993**, *24*, 3859-3860.
- (46) Wada, K.; Marumo, S.; Ikekawa, N.; Morisaki, M.; Mori, K. *Cell Plant. Physiol.* **1981**, *22*, 323.
- (47) Bhat, S. V.; Mindale, L.; Riccio, R.; Zollo, F. *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*; Springer-Verlag ed., 1993.
- (48) Takeno, K.; Pharis, R. P. *Plant Cell Physiology* **1982**, *23*, 1275-1281.
- (49) Adam, G. *Naturwissenschaften* **1994**, *81*, 210-217.
- (50) Sakurai, A. *Plant Physiology and Biochemistry* **1999**, *1999*, 5.
- (51) Fujioka, S.; Sakurai, A. *Physiol. Plant* **1997**, *100*, 710-715.
- (52) Schumacher, K.; Chory, J. *Current Opinion in Plant Biology* **2000**, *3*, 79-84.
- (53) Wendt, K. U.; Schulz, G. E.; Corey, E. J.; Liu, D. R. *Angewandte Chemie, International Edition in English* **2000**, *39*, 2812-2833.
- (54) Schulz-Gash, T.; Stahl, M. *J. Comput. Chem.* **2003**, *24*, 741-753.
- (55) Abe, I.; Rohmer, M.; Prestwich, G. D. *Chemical Reviews* **1993**, *93*, 2189-2206.
- (56) Husselstein-Muller, T.; Schaller, H.; Benveniste, P. *Plant Mol. Biol.* **2001**, *45*, 75-92.
- (57) Ourisson, G. *J. Plant Physiol.* **1994**, 173-149.
- (58) Fazio, G. C.; Xu, R.; Matsuda, S. P. T. *Journal of the American Chemical Society* **2004**, *126*, 5678-5679.
- (59) Yokota, T. *Trends in Plant Science* **1997**, *2*, 137-143.
- (60) Rohmer, M. *Natural Product Reports* **1999**, 565-574.
- (61) De-Eknamkul, W.; Potduang, B. *Phytochemistry* **2003**, *62*, 389-398.
- (62) Moss, G. P. *European Journal of Biochemistry* **1989**, *186*, 429-458.
- (63) Adam, G.; Marquardt, V. *Tetrahedron* **1986**, *25*, 1787-1799.
- (64) Brosa, C. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 2435-2448.
- (65) Back, T. G.; Pharis, R. P. *Journal of Plant Growth Regulation* **2003**, *22*, 350-361.
- (66) Back, T. G.; Janzen, J.; Nakajima, S. K.; Pharis, R. P. *Journal of Organic Chemistry* **2000**, *65*, 3047-3052.
- (67) Back, T. G.; Pharis, R. P.; Nakajima, S. K. US Patent 6,239,073, 2001.
- (68) Anderson, D. L.; Back, T. G.; Janzen, L.; Michalack, L.; Pharis, R. P.; Sung, G. C. Y. *Journal of Organic Chemistry* **2001**, *66*, 7129-7141.
- (69) Kovganlo, N. V.; Ananich, S. K. *Chem. Nat. Prod.* **2002**, *38*, 122-141.
- (70) Lakhvich; Kripach, V. A.; Zhabinskii, V. N. *Russian Chemical Reviews* **1991**, *60*, 658-675.
- (71) Brosa, C.; Miro, X. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 11347-11354.
- (72) Brosa, C.; Rodriguez-Santamaria, C.; Salva, J.; Barbera, E. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 5781-5788.
- (73) Okada, K.; Mori, K. *Agriculture Biological Chemistry* **1983**, *47*, 89.
- (74) Steele, J. A.; Mosettig, E. *Journal of Organic Chemistry* **1963**, *28*, 571-572.
- (75) Watanabe, T.; Kuriyama, H.; Furuse, T.; Kobayashi, K.; Takatsuto, S. *Agriculture Biological Chemistry* **1988**, *52*, 2117-2118.
- (76) Watanabe, T.; Takatsuto, S.; Fujioka, S.; Sakurai, A. *Journal of Chemical Research, Synopses* **1997**, 360.
- (77) Fernholz, E.; Ruigh, W. L. *Journal of the American Chemical Society* **1940**, *62*, 3346-3348.
- (78) Kametani, T.; Katoh, T.; Tsubuki, M.; Honda, T. *Chemistry Letters* **1985**, 485-488.
- (79) Ohmori, M.; Takano, Y.; Yamada, S.; Takayama, H. *Tetrahedron Letters* **1986**, *27*, 71-74.

- (80) Takatsuto, S. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions I* **1986**, 1833-1836.
- (81) Takatsuto, S.; Ikekawa, N. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 4045-4049.
- (82) Aburatani, M.; Takeuchi, T.; Mori, K. *Synthesis* **1987**, 181-183.
- (83) Ferraboschi, P.; Fiecchi, A.; Grisenti, P.; Santaniello, E. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions I* **1987**, 1749-1752.
- (84) Zhou, W. S.; Jiang, B.; Pan, X. F. *Chemical Communications* **1988**, 791-793.
- (85) Neeland, E. G.; Towers, G. H. *Synthetic Communications* **1989**, *19*, 2603-2611.
- (86) Hazra, B. G.; Joshi, J. P.; Bahule, B. B.; Argade, N. P.; Pore, V. S.; Chordia, M. D. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2523-2532.
- (87) Moriarty, R. M.; Enache, L. A.; Kinney, W. A.; Allen, C. S.; Canary, J. W.; Tuladhar, S. M. *Tetrahedron Letters* **1995**, *32*, 5139-5142.
- (88) Adam, G. *Journal of the American Chemical Society* **1980**, *102*, 6581.
- (89) Siddall, J. B.; Fung, S. *Journal of the American Chemical Society* **1980**, *102*, 6581-6582.
- (90) Brosa, C.; Rodriguez-Santamaria, C. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 1793-1798.
- (91) Thompson, M. J.; Mandava, N.; Filipen-Anderson, J. L.; Worley, J. F.; Dutky, S. R.; Robinson, W. E.; Lubsy, W. *Journal of Organic Chemistry* **1979**, *44*, 5002-.
- (92) Anastasia, M.; Ciuffreda, P.; Fiechi, A. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions I* **1983**, 379-380.
- (93) Zhou, W.; Zhou, Y.; Liang, B. *Synthesis* **1989**, *6*, 426-427.
- (94) Ferrer, J. C.; Lalueza, R.; Saavedra, O. M.; Brosa, C. *Tetrahedron Letters* **1990**, *31*, 3941-.
- (95) McMorris, T. C.; Patil, P. A. *Journal of Organic Chemistry* **1993**, *58*, 2338-.
- (96) Khripach, V. A.; Zhabinski, V. N.; Ol'khovik, V. K.; Zhermosek, E. V. *Zhurnal Organicheskoi Khimij* **1994**, *31*, 3941.
- (97) Brosa, C.; Puig, R.; Comas, X.; Fernandez, C. *Steroids* **1996**, *61*, 540.
- (98) il est produit par culture de levures manipulées génétiquement; voir, par exemple: <http://www.freshpatents.com/Process-for-the-production-of-ergosterol-and-its-intermediate-products-using-recombinant-yeasts-dt20041125ptan20040235088.php>
- (99) Schmittberger, T., Thèse Université Louis Pasteur, 1996.
- (100) Corey, E. J.; Carpino, P. *Tetrahedron Letters* **1990**, *31*, 3857-3858.
- (101) Aben, R. W. M.; Minuti, L.; Scheeren, H. W.; Taticchi, A. *Tetrahedron Letters* **1991**, *32*, 6445-6448.



## **Chapitre I**

### **Synthèse de Cyclohepténones par Métathèse**



# Chapitre I

## 1. Introduction

### 1.1 Rappel du Problème

Notre objectif est de convertir en un nombre limité d'étapes le nitrile **25** en sulfure triénique **23**, qui est un précurseur potentiel de la castastérone **2** (Schéma 1).

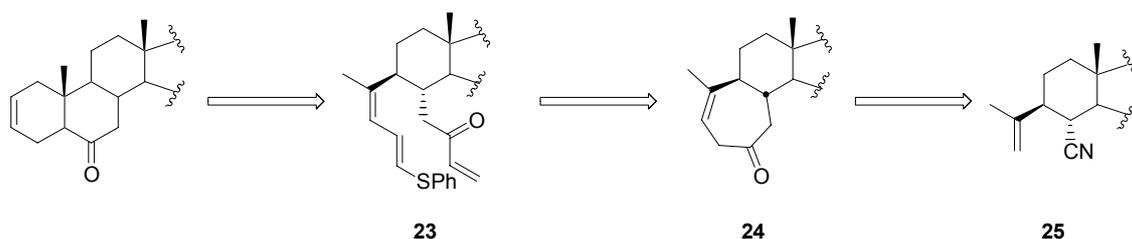


Schéma 1

L'un des deux schémas synthétiques envisagés pour réaliser ces transformations requiert la transformation initiale de **25** en une cyclohepténone **24**. Pour des raisons de commodité, cette étude a été menée sur des dérivés cyclohexaniques plus simples. Nous décrivons dans ce chapitre comment une telle transformation peut être efficacement réalisée sur ces substrats modèles.

Une autre possibilité était de préparer une cyclohexénone, ou une lactone insaturée à 7 chaînons, puis d'effectuer une condensation avec un butadiène oxygéné en positions 2 et 3. Il s'agissait donc de trouver les conditions permettant de convertir facilement le nitrile **25** en l'un ou l'autre de ces intermédiaires-clés (Schéma 2). Là encore, l'étude a été menée sur un substrat modèle. Nous rappelons que cette dernière approche n'est détaillée dans ce mémoire. Par contre, la préparation des diénophiles est décrite.

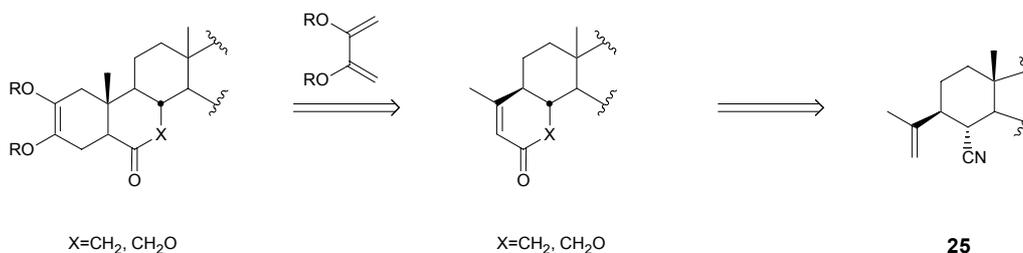


Schéma 2

## 1.2. Quelques Méthodes de Génération de Cycles à 7 Chaînon

Les rétrosynthèses envisagées dans le cadre de notre étude posent toutes les deux le problème de l'accès à des cycles à 7 chaînon. Nous proposons ici une courte revue de la littérature.

L'intérêt porté aux cycles à 7 chaînon vient principalement du fait que de nombreux composés de cette famille présentent une activité biologique forte (azépines, oxépines, benzodiazépines ...).

Trois types de réactions permettent d'accéder à de telles cycles:

- i) l'agrandissement de cycle (C6→C7).
- ii) les réactions de cyclisation à partir d'un précurseur linéaire dans lesquelles une seule liaison est formée.
- iii) les réactions d'annélation, distinctes des cyclisations précédentes en ce sens que deux liaisons sont formées.

Nous limiterons notre étude aux cycles à 7 chaînon contenant au maximum un hétéroatome. Etant donné l'étendu du domaine, nous ne décrirons que les exemples les plus significatifs, dont les références renvoient, dans la plupart des cas, à des revues.

### 1.2.1. Agrandissement de Cycle

Les réactions de Baeyer-Villiger et de Beckmann permettent d'obtenir respectivement des lactones et des lactames à 7 chaînon.<sup>1,2</sup> L'insertion d'un atome de carbone dans un cycle à 6 chaînon est réalisable par réarrangement d'un dérivé cyclopropanique formé à partir d'un cyclohexène: par exemple, il est possible d'obtenir la 3-chlorocycloheptanone par réarrangement d'un dérivé de type 1-triméthylsilyloxybicyclo[4.1.0]heptane (Schéma 3).<sup>3,4</sup> Une réaction similaire a été développée par Rousseau pour les esters insaturés.<sup>5</sup> On enchaîne également la formation d'un cycle à 3 chaînon et sa fragmentation en mettant en œuvre un processus radicalaire.<sup>6</sup> Enfin, l'augmentation de la taille d'un cycle peut être effectuée par une transposition pinacolique de cyclohexanols tertiaires.<sup>4</sup>

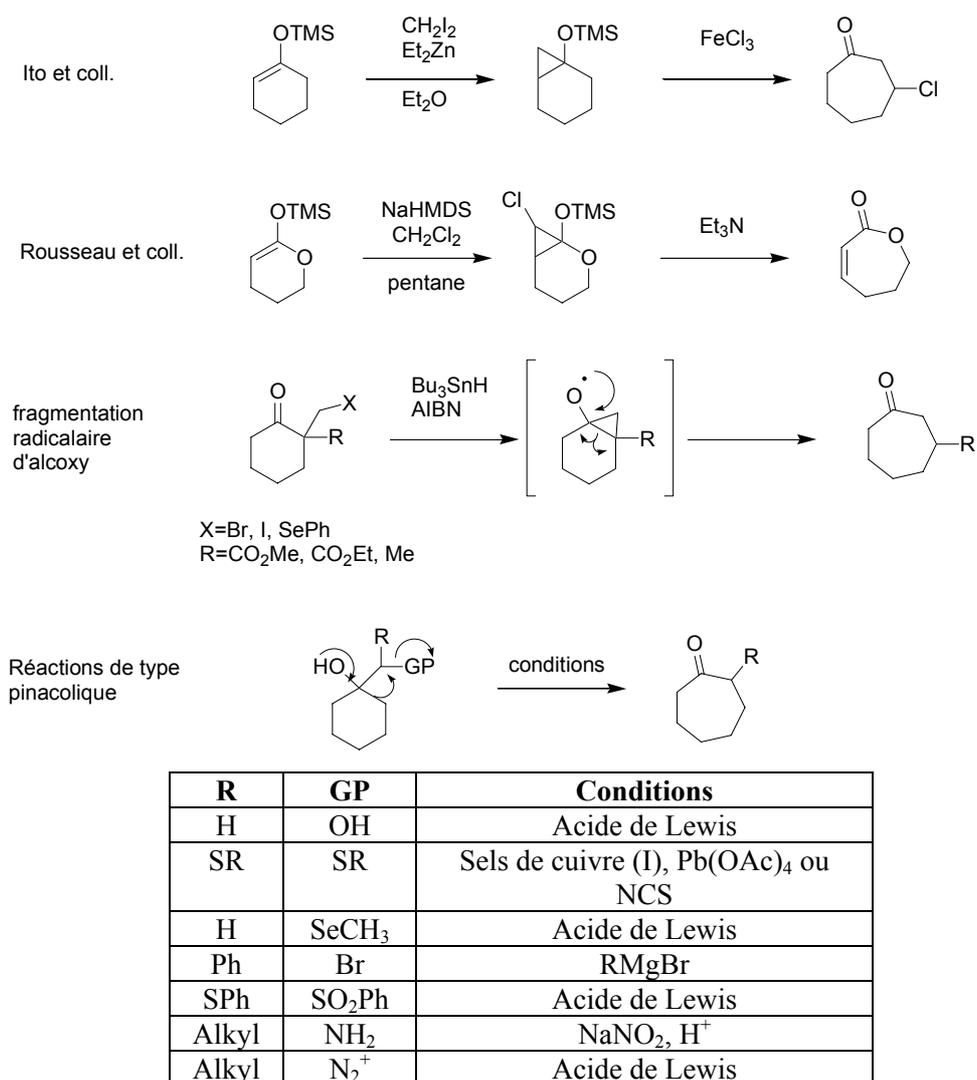


Schéma 3

La fragmentation de dérivés bicyclo[3,2,0]heptane constitue aussi une approche particulièrement intéressante.<sup>4</sup> Les exemples de Ried et Reinholdt illustrent ce propos. (Schéma 4).<sup>7</sup> L'ouverture acido-catalysée d'une cyclobutanone décrite par Dowd et coll. donne un accès très simple à des cétones vinyliques à 7 chaînons.<sup>8,9</sup>

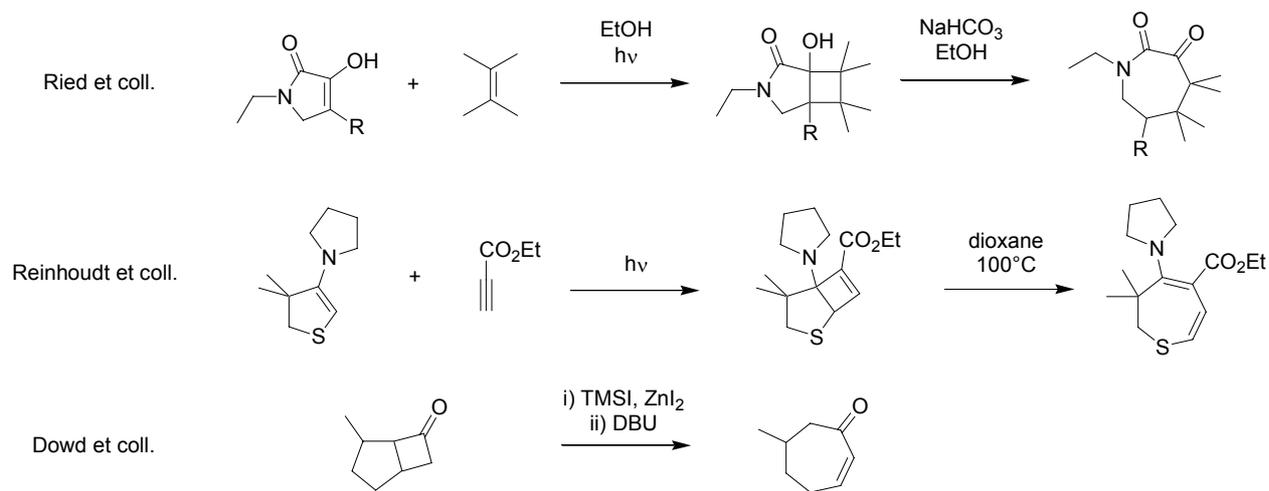


Schéma 4

Enfin, la cyclopropanation de triènes conjugués, suivie d'un réarrangement de Cope, permet d'accéder à des cycloheptadiènes (Schéma 5).<sup>10</sup> L'isomère *trans* réagit beaucoup plus lentement que l'isomère *cis*. Cette stratégie a été notamment utilisée par Wender pour la synthèse de la ( $\pm$ )-confertine.<sup>11</sup> Elle est de plus utilisable dans le cas d'un époxyde ou d'une aziridine.<sup>12</sup>

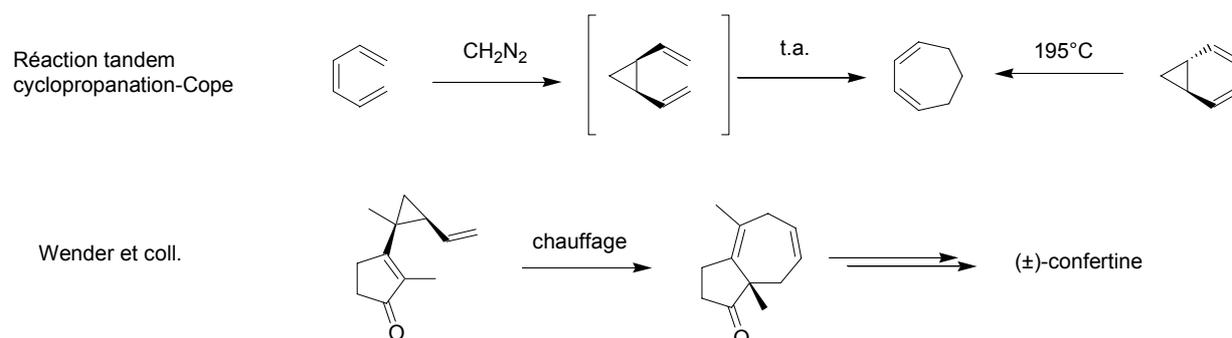


Schéma 5

### 1.2.2. Cyclisation d'un Précurseur Linéaire

Bien qu'entropiquement moins favorable que celle des cycles à 5 ou 6 chaînons<sup>13</sup>, la formation de cycles à 7 chaînons est réalisable à partir d'un résidu hepténique substitué de façon adéquate en position 1 et 7 (ou 1 et 6). De nombreuses méthodes permettent la formation de cycles à 7 chaînons : estérification (i.e. lactonisation),<sup>14</sup> aldolisation,<sup>15</sup> condensation de Mukayama,<sup>16</sup> condensation ènique,<sup>17</sup> alkylation organométallique,<sup>18</sup> condensation de Wittig,<sup>19</sup> cyclisation radicalaire,<sup>6,20</sup> condensation d'un carbanion sur un époxyde,<sup>1</sup> condensation d'un allylsilane avec un aldéhyde<sup>1</sup>, etc... Les réactions de cyclisation par métathèse font évidemment parti de cette catégorie et seront traitées dans les

paragraphes suivants. Afin de favoriser la réaction intramoléculaire, il est souvent nécessaire de diluer assez fortement le milieu réactionnel.

### 1.2.3. Réactions d'Annélation

Sont décrites ici les formations de cycles à 7 atomes de carbone par union de deux réactifs à m et n atomes de carbone (avec  $m+n=7$ ). Dans ce cas, deux liaisons sont créées.

Les cyloadditions de type [4+3] d'un diène conjugué constituent la méthode la plus directe pour accéder à des carbocycles à 7 chaînons (Schéma 6). Depuis l'exemple décrit par Fort,<sup>21</sup> de nombreux auteurs ont développé cette approche. Les seules variations importantes concernent le mode de formation et/ou le degré de substitution du cation allylique ou du diène.<sup>22-24</sup>

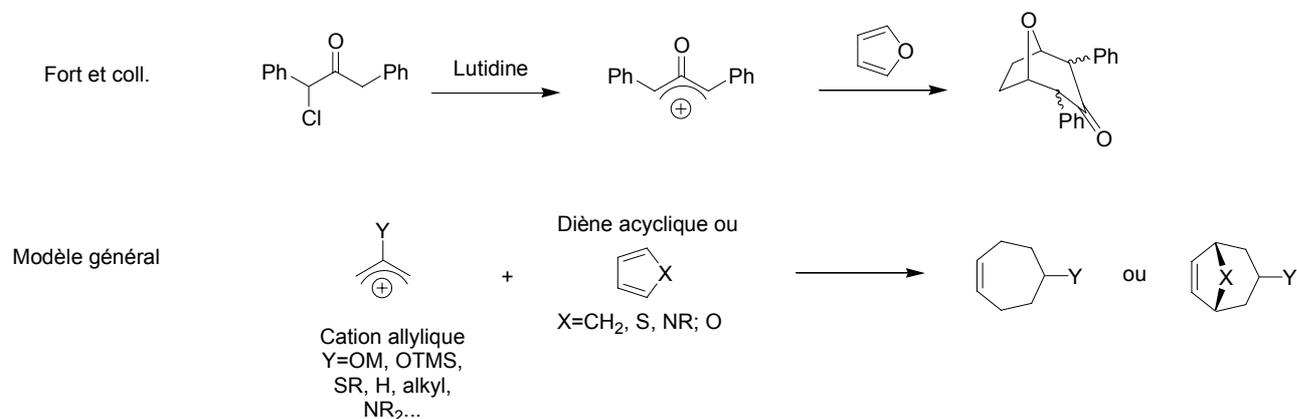


Schéma 6

Une approche anionique a été notamment décrite par Molander (Schéma 7).<sup>25</sup>

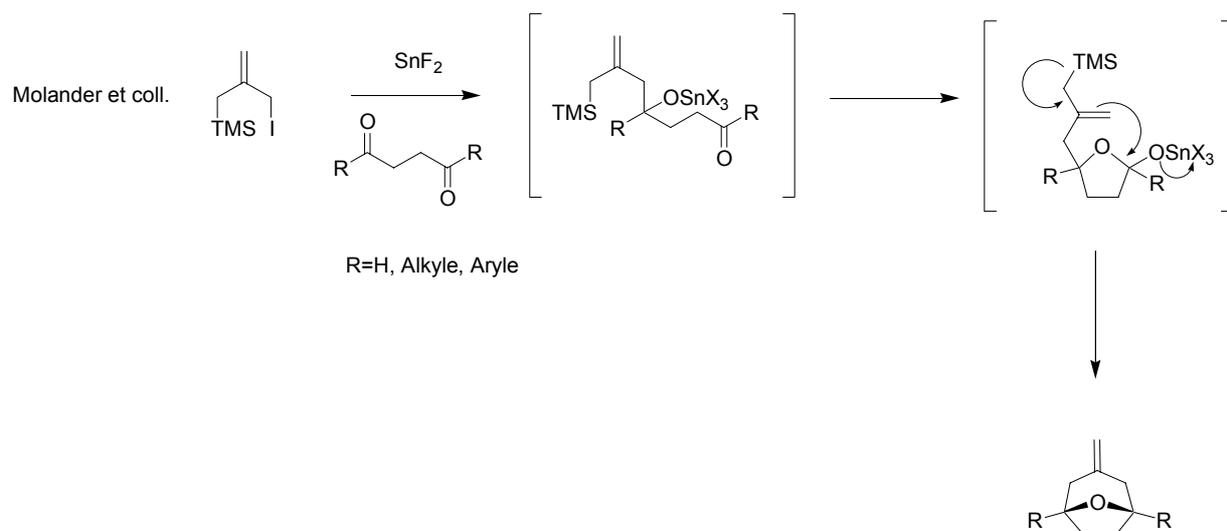
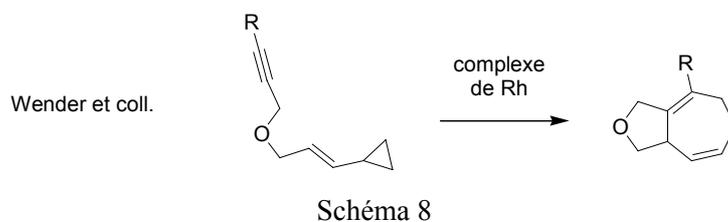


Schéma 7

Contrairement à l'approche cationique de Fort, qui fait intervenir un processus concerté (4+2 électrons  $\Pi$ ), cette réaction procède en deux temps. Une condensation d'un anion allylique sur un groupement carbonyle est suivie d'une alkylation de type Sakurai.

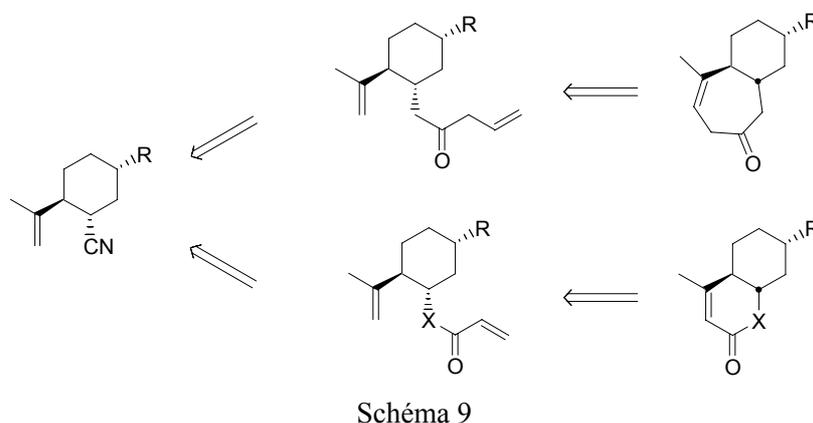
Les cycloadditions de type [5+2] ont été particulièrement développées par l'équipe de Wender (Schéma 8).<sup>26</sup> Elles mettent en jeu un motif vinylcyclopropanique et un alcyne.<sup>27</sup>



### 1.3 Notre Choix : la Métathèse

Aucune des méthodes que nous venons de voir paraissent facilement applicables au cas qui nous concerne. La réaction de métathèse intramoléculaire paraissait par contre bien adaptée.

Ce choix méthodologique fait, il restait à trouver les conditions permettant de réaliser les transformations indiquées dans le schéma 9.



En ce qui concerne les substrats modèles utilisés, il se trouve qu'au début de cette étude, nous disposions d'un précurseur dans lequel  $R=H$  (Schéma 9). Ce produit avait été préparé au laboratoire lors des études sur le cours stérique des réactions de Diels-Alder intramoléculaires.<sup>28</sup> Lorsque ce produit a été épuisé, nous avons utilisé son homologue ( $R=Me$ ), qui est facile à préparer.

Un tel plan (Schéma 9) soulevait un certain nombre de questions :

- i. Une telle transformation a-t-elle déjà été effectuée ? Existe-t-il dans la littérature des exemples de cyclisation par métathèse impliquant un diène présentant le même degré de substitution que les nôtres?
- ii. Si des difficultés se présentaient, serait-il possible de trouver des conditions (solvant, précatalyseur...) permettant d'obtenir les produits désirés avec un rendement suffisant pour intégrer cette étape dans une synthèse totale ?

Il convenait donc, pour répondre à ces questions, de faire au préalable une analyse de la littérature sur la métathèse. Un grand nombre de revues ont été publiées ces dernières années sur cette réaction. Nous ne résumons ci-après que les données les plus importantes figurant dans cette abondante littérature.

## 1.4 La Métathèse

### 1.4.1 Un bref Historique<sup>29-32</sup>

Dérivé du grec *meta* (changement) et *thesis* (position), le terme métathèse, et ceci aussi bien pour la métathèse des oléfines que la métathèse ionique (réaction de Finkelstein), désigne un échange de fragments entre deux molécules. Ce terme est utilisé pour la première fois par Calderon en 1967 pour décrire la synthèse de 2-butène à partir d'éthylène en présence d'un catalyseur préparé à partir de  $WCl_6$ , de  $EtAlCl_2$  et d'éthanol.<sup>33</sup> Les premières bribes du mécanisme sont fournies par les équipes de Calderon et de Mol entre 1968 et 1970. Ils prouvent par marquage isotopique (deutérium pour Calderon et  $^{14}C$  pour Mol) que les produits de la réaction sont le résultat du clivage et de la reformation de liaisons doubles carbone-carbone.<sup>34,35</sup> Restait alors à découvrir la façon dont les liaisons cassaient et se recombinaient : certains proposaient une cycloaddition de type [2+2] coordonnée au métal (Schéma 10a),<sup>36,37</sup> d'autres favorisaient la formation d'un métallacyclopentane (Schéma 10b).<sup>38</sup> La caractérisation des premiers alkylidène-métaux par Fischer<sup>39</sup> en 1964 a permis à Chauvin de proposer par la suite le mécanisme qui est encore admis aujourd'hui (Schéma 10c).

La diversité des produits de la réaction de métathèse est le résultat de nombreuses étapes réversibles faisant intervenir un métallacyclobutane.<sup>40</sup> Cette thèse n'a été acceptée unanimement par la communauté des chimistes qu'après les travaux de Casey et Burkhardt, qui ont montré qu'un métallacarbène pouvait effectivement réagir avec une oléfine pour former un nouveau

métallacarbène.<sup>41</sup> Les résultats de Katz sur la cinétique de ces réactions sont compatibles avec le mécanisme de Chauvin.<sup>42,43</sup>

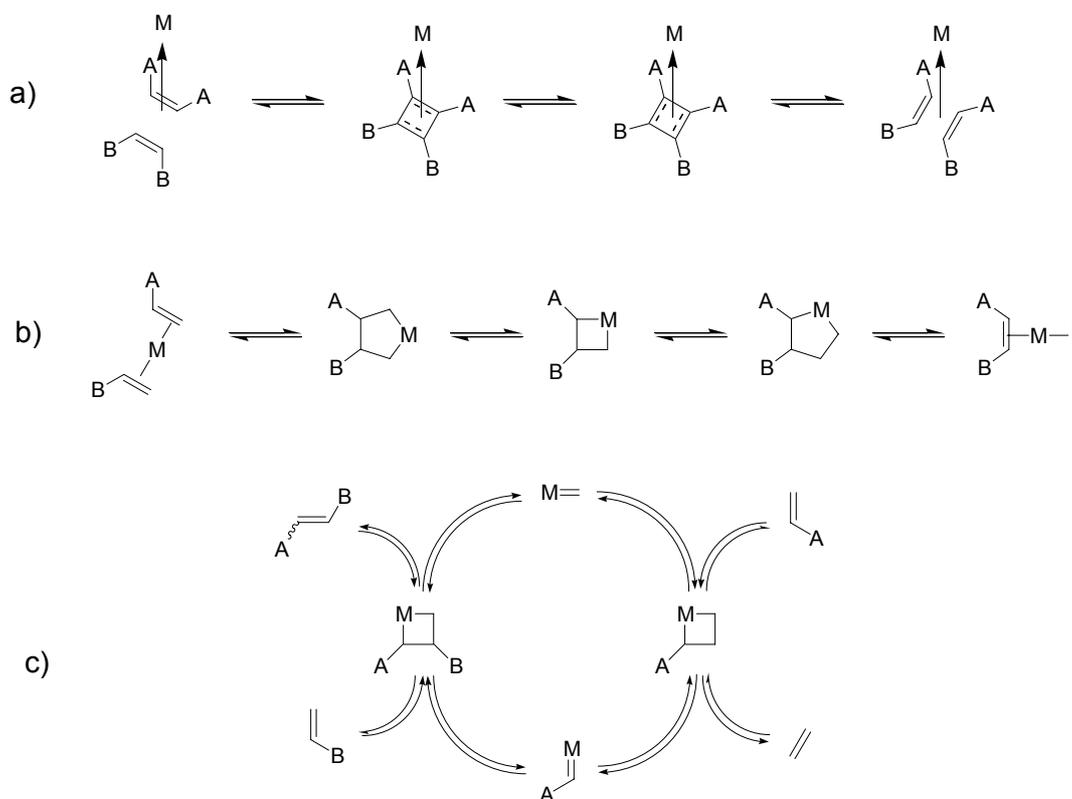


Schéma 10

Dès lors, divers complexes dans lesquels un atome métallique est lié à un alkylidène et susceptibles d'induire des réactions de métathèse ont été développés (Schéma 11). Dans les années 1970, Katz et coll. mettent au point les catalyseurs **26** et **27** à base de tungstène.<sup>44,45</sup> En 1990, l'équipe de Schrock synthétise le complexe **28** à base de molybdène. La réactivité en métathèse de **28** est très élevée.<sup>46</sup> Ce réactif est extrêmement sensible à l'eau et à l'oxygène. Son utilisation requiert donc des techniques opératoires peu communes, et son usage par les chimistes de synthèse s'est relativement peu développé.

En 1992, Grubbs découvre le catalyseur à base de ruthénium **29**. Ce complexe est relativement stable à l'air et supporte la présence de fonctionnalités oxygénées.<sup>47</sup> Ensuite, Grubbs a proposé le catalyseur plus réactif **30**. Ces catalyseurs, parfois nommés « catalyseurs de Grubbs de première génération, ou Grubbs I », sont notablement moins réactifs que le composé **28**.<sup>48,49</sup>

Les catalyseurs qui ont été ensuite développés sont essentiellement des dérivés de **28** et de **30**. Nous ne citerons que les exemples les plus représentatifs. Par exemple, le complexe **31**, dont l'un des ligands est dérivé du BINOL, permet d'induire une réaction asymétrique de métathèse à partir de

triènes prochiraux.<sup>50</sup> Hoveyda a développé le catalyseur recyclable **32**.<sup>51</sup> Dans les catalyseurs de type Grubbs I, la substitution d'un ligand tricyclohexylephosphine par un diazacarbène fournit les catalyseurs de seconde génération **33** et **34**.<sup>52</sup> Ces complexes possèdent une réactivité plus proche de **28**, mais sont raisonnablement stables à l'air. Ils sont de plus compatibles avec de nombreuses fonctionnalités et plus stables thermiquement que **29** ou **30**. Ces réactifs sont notamment utilisés pour former des oléfines trisubstituées<sup>53</sup> et sont capables de réagir avec des oléfines pauvres en électrons.<sup>54</sup> Par la suite, notre exposé se limitera aux (pré)catalyseurs de métathèse à base de ruthénium.

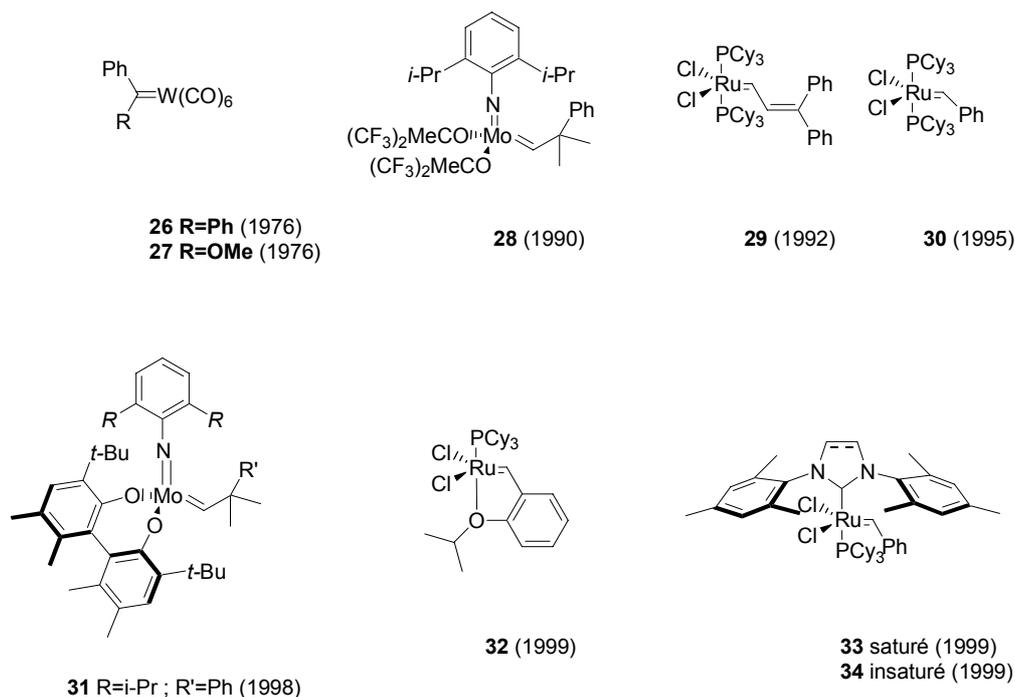
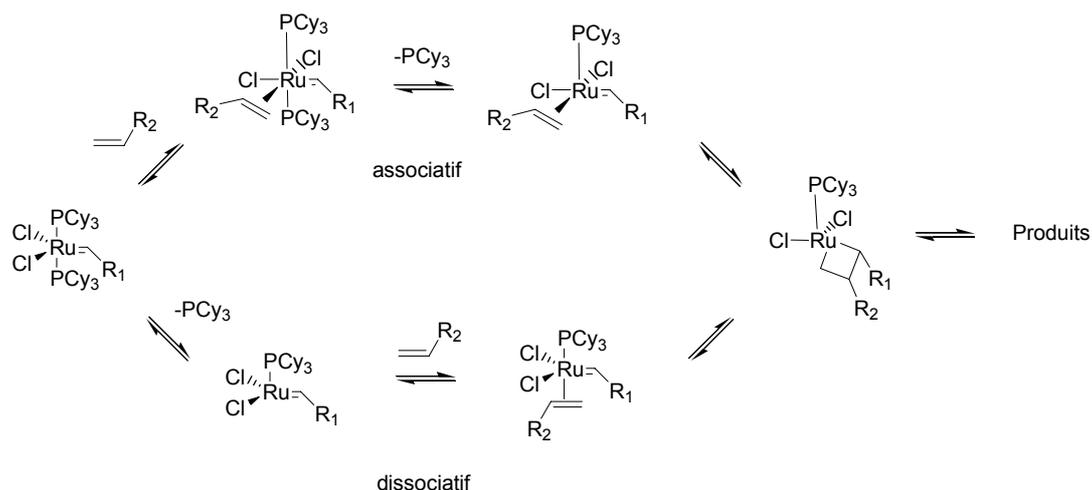


Schéma 11 (entre parenthèse l'année de publication)

Le mécanisme des réactions de métathèse à l'aide des catalyseurs de Grubbs de première génération a été étudié.<sup>55</sup> Il a été montré qu'il s'agit essentiellement (95%) d'un mécanisme de type dissociatif : une phosphine quitte la sphère de coordination du métal. Cette dissociation peut avoir lieu avant ou après la chélation du ruthénium par une liaison  $\pi$  oléfinique (Schéma 12). L'étape cinétiquement déterminante est la formation du métallacyclobutane. Ce mécanisme est valable aussi bien pour l'étape initiation ( $R_1=Ph$ ) que pour les étapes de propagation ( $R_1=H$ ). Les études cinétiques réalisées indiquent que le mécanisme fait aussi intervenir un processus associatif où les deux ligands phosphine restent sur le métal. Mais ce processus est plus lent que le mécanisme dissociatif et n'intervient que très minoritairement (5%).



Concernant les catalyseurs de Grubbs de seconde génération, il est admis que le mécanisme général reste le même. Cependant, Grubbs et coll. ont montré que l'échange phosphine-oléfine dans les catalyseurs **33** ou **34** est 100 fois plus lent que dans les complexes **29** ou **30**.<sup>56</sup> Ce résultat indique que c'est la perte du ligand phosphine qui est limitante d'un point de vue cinétique : toutes les autres étapes sont plus rapides. En appui de ces observations, il a été montré que CuCl, qui est apte à complexer une phosphine et donc de dissocier le complexe initial, accélère le processus de métathèse.<sup>55</sup>

Pour les réactifs de seconde génération, il semblerait donc que le mécanisme préférentiel soit celui indiqué sur le schéma 13. L'intermédiaire à 14 électrons formé par le départ d'un ligand phosphine réagit rapidement avec une oléfine. Dans ce cas, l'étape limitante est la perte de la phosphine.

Evidemment, le métallacycle formé par cycloaddition d'un carbène-métal et d'une oléfine peut s'ouvrir de deux façons: un clivage aboutit à la formation du produit (métathèse productive) tandis que l'autre redonne les produits de départ (métathèse dégénérée).

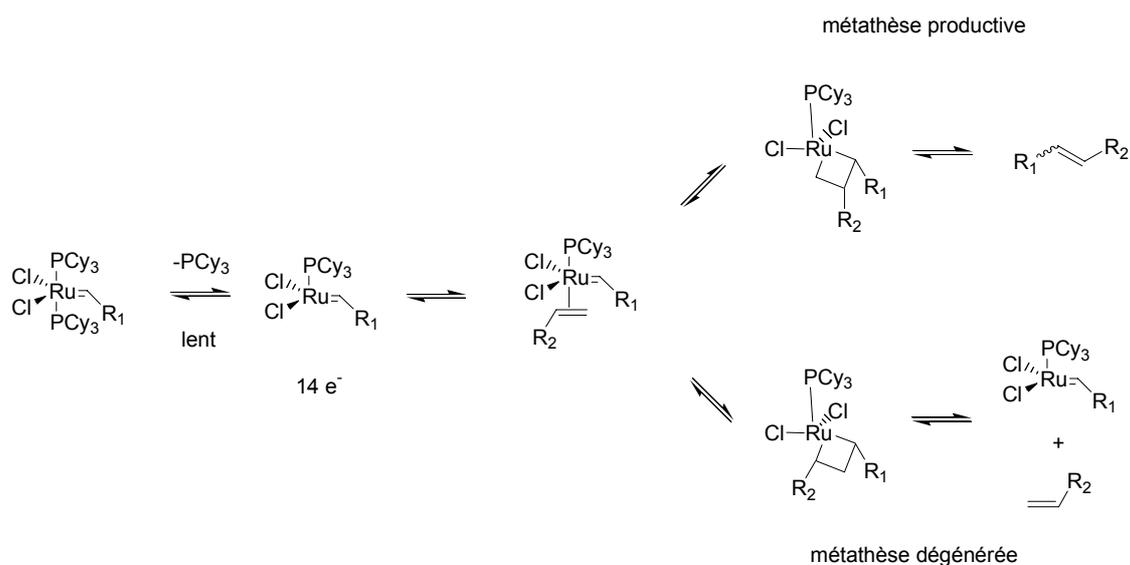


Schéma 13

Toutes ces étapes élémentaires sont en équilibre. Il est possible de faire converger ces réactions vers un seul produit de métathèse lorsque l'une des oléfines formées est volatile, comme de l'éthylène par exemple (schéma 14). Il a été montré lors d'expériences sous atmosphère d'éthylène qu'il était alors possible de déplacer ces équilibres en sens inverse.<sup>57</sup>

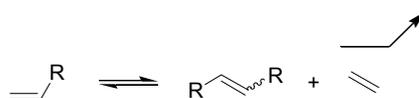


Schéma 14

Parmi toutes les applications potentielles de cette réaction, la cyclisation de composés comportant deux motifs oléfiniques de même que la métathèse croisée, c'est à dire entre deux oléfines ayant une substitution différente, présentent un intérêt tout particulier en synthèse organique (Schéma 15).

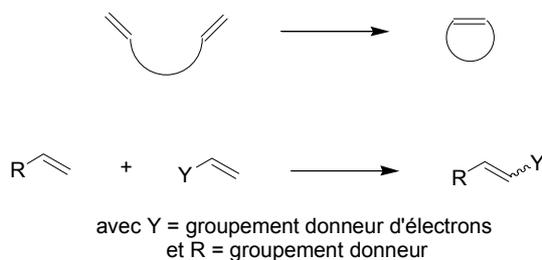


Schéma 15

Récemment, Grubbs a judicieusement classé les oléfines en 4 catégories (types I à IV). Cette classification est très commode. Elle permet de sélectionner un couple d'oléfines ayant les meilleures chances de donner un produit de métathèse croisée (tableau 1).<sup>58</sup>

Les oléfines de type I dimèrisent rapidement et leur homodimère est très réactif avec les catalyseurs de métathèse. Les oléfines de type II dimèrisent lentement et leur homodimère est modérément réactif. Les oléfines de type III ne dimèrisent pas facilement et les oléfines de type IV sont complètement inertes dans les conditions de métathèse.

Type	Pour le catalyseur 33	Pour le catalyseur 30
I	Les oléfines terminales, les alcools allyliques, les halogénures allyliques, les allylsilanes, les éthers allyliques et les amines allyliques N-protégées.	Les oléfines terminales, les allylsilanes, les halogénures allyliques et l'alcool allylique.
II	Les styrènes, les acrylates, les acrylamides, les acides acryliques, l'acroléine, les cétones vinyliques, les alcools allyliques secondaires et tertiaires et les époxydes vinyliques.	Les styrènes, les alcools allyliques secondaires et les dioxolanes de vinylcétones.
III	Les oléfines 1,1-disubstituées, les oléfines trisubstituées, la phénylvinylnsulfone et les alcools allyliques tertiaires protégés.	Les siloxanes vinyliques.
IV	Les dérivés nitrovinyliques et les alcools allyliques tertiaires.	Les oléfines 1,1-disubstituées, les cétones vinyliques, les amines allyliques N-protégées et les oléfines néohexeniques.

Tableau 1

Les trois règles principales qui se dégagent des résultats accumulés par Grubbs sont les suivantes :

- La métathèse croisée de deux oléfines de type I aboutit à une répartition statistique des produits. Ainsi, seul le rapport molaire initial des deux oléfines influence le rendement en chacun des produits.
- La métathèse croisée entre deux oléfines du même type (hors type I) n'est pas sélective.
- La métathèse croisée entre deux oléfines de type différent est sélective.

Les oléfines terminales sont de bons candidats pour cette réaction, tandis que les oléfines conjuguées avec un groupement carbonyle réagissent beaucoup plus lentement. Dans un cas intramoléculaire, la formation d'un cycle peut toujours être favorisée en diluant le milieu réactionnel.

### 1.4.2 Utilisation de la Métathèse en Synthèse de Dérivés Cyclohepténiques et Polycycliques

Comme nous l'avons déjà dit, il est hors de question de passer en revue de manière exhaustive tout ce qui a été publié sur cette réaction. Des revues récentes résument parfaitement tout ce qui est connu dans le domaine.<sup>57,59</sup> De plus, certaines de ces revues traitent de façon détaillée la synthèse d'hétérocycles azotés ou oxygénés<sup>60,61</sup> et la cyclisation énantiosélective (cas des cyclisations de substrats triéniques prochiraux).<sup>62</sup> Nous limiterons notre étude bibliographique à la formation par métathèse de cycloheptènes fonctionnalisés et de systèmes bicycliques (Schéma 16).

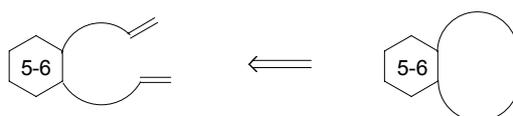


Schéma 16

A notre connaissance, aucun exemple de préparation de cyclohept-3-énone par métathèse n'a décrite dans la littérature.

Par contre, divers cycles à 7 chaînons non fonctionnalisés ont été obtenus par métathèse.<sup>63-65</sup> Ce n'est que tout récemment qu'ont été obtenus de cette façon des dérivés en C7 polyfonctionnalisés ; citons par exemple les travaux de Contelles<sup>66,67</sup>, Denmark<sup>68</sup>, Otaka<sup>69</sup> et Madsen (Schéma 17).<sup>70</sup>

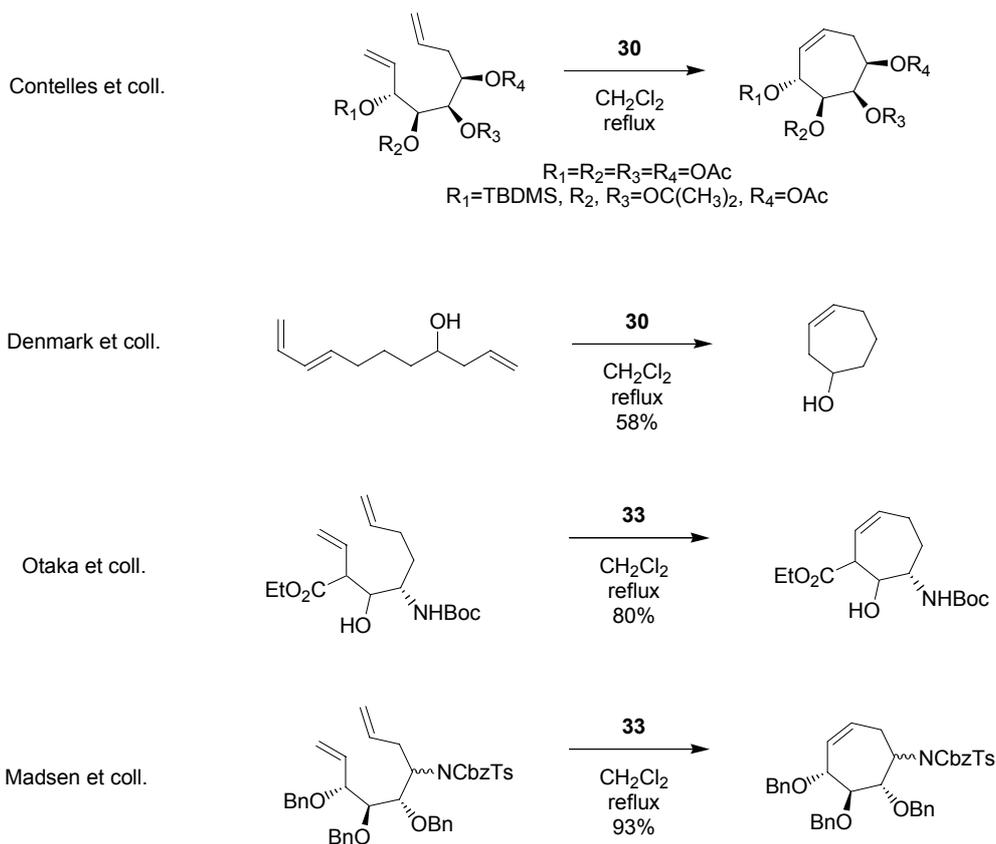


Schéma 17

En ce qui concerne la synthèse de systèmes bicycliques, les oléfines participant à la cyclisation par métathèse sont parfois liés à un motif aromatique. Nous citerons tout particulièrement la synthèse de dérivés de l'imidazole par Lovely,<sup>71</sup> une approche de la ptérolone par Grubbs,<sup>72</sup> la synthèse totale du (-)-heliannuol par Shishido<sup>73</sup> et enfin la formation d'un penténolide par Fürstner (Schéma 18).<sup>74</sup> Ce dernier exemple est très proche du notre et ce résultat était bien sûr encourageant.

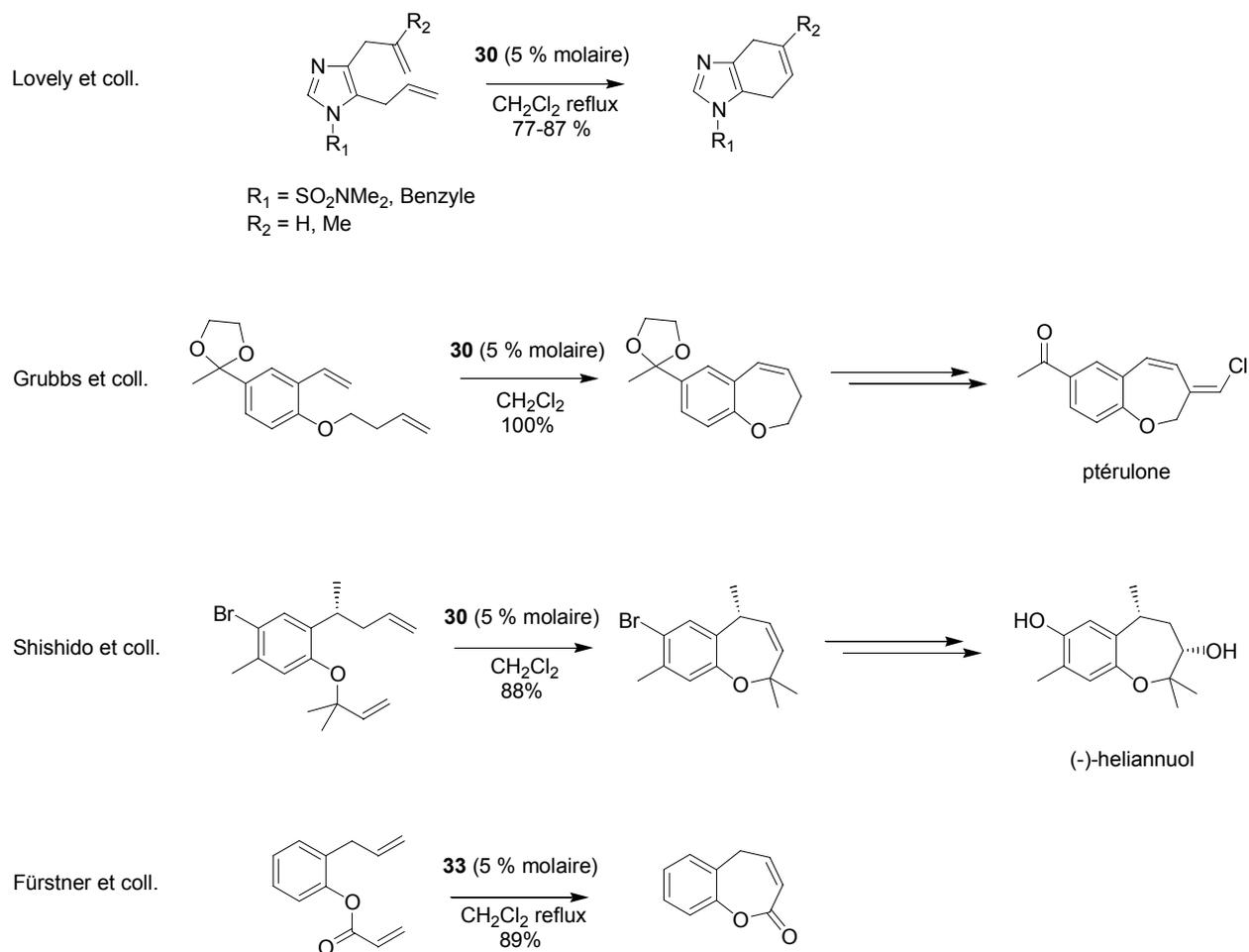


Schéma 18

En série oxygénée, l'équipe de Nicolaou a synthétisé divers hétérocycles à partir d'un dérivé du cyclobutène.<sup>75</sup> Une double cyclisation permet à Clark d'obtenir, à partir d'un tétraène, un composé tricyclique.<sup>76</sup> Notons que la quantité de catalyseur utilisé lors de ces essais est relativement élevée (25 à 30%). Les mêmes auteurs ont également synthétisé des composés bicycliques à partir d'éthers d'énols en utilisant un catalyseur à base de molybdène.<sup>77</sup> La synthèse du gambierol par Yamamoto illustre les possibilités de la métathèse en synthèse de produits naturels oxygénés (Schéma 19).<sup>78</sup>

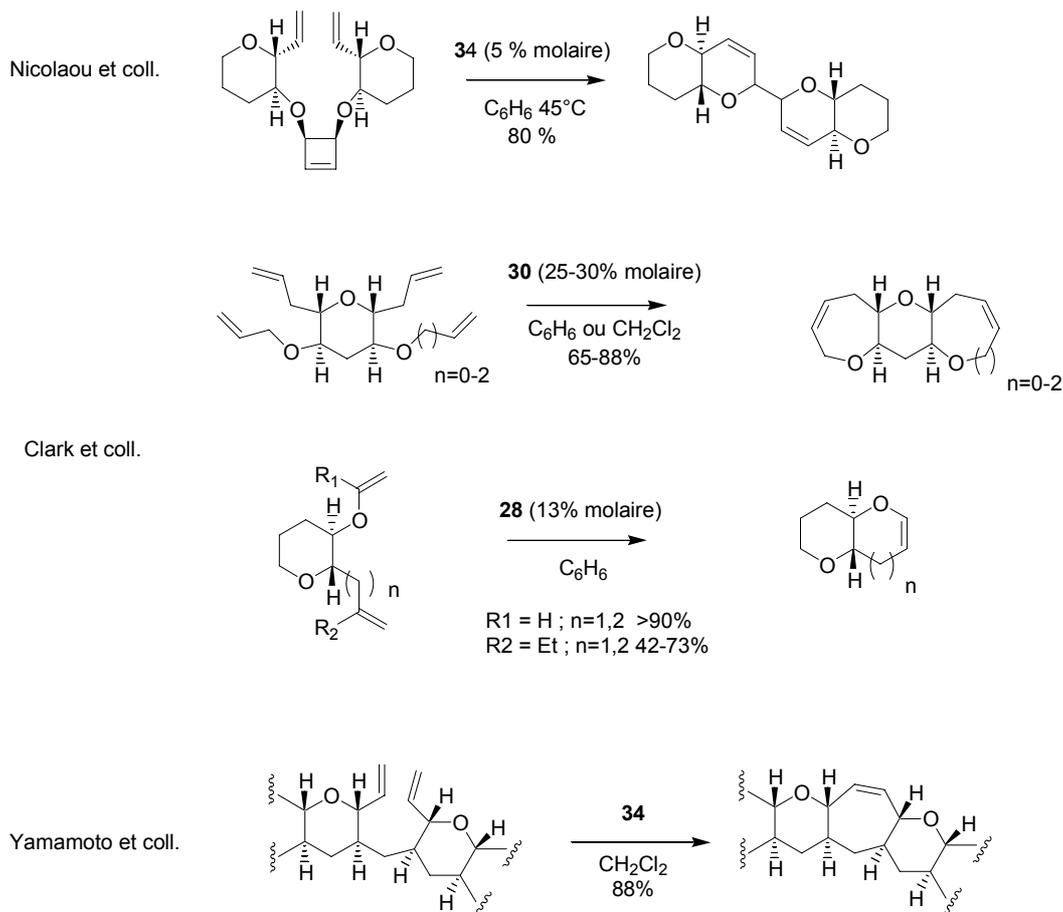
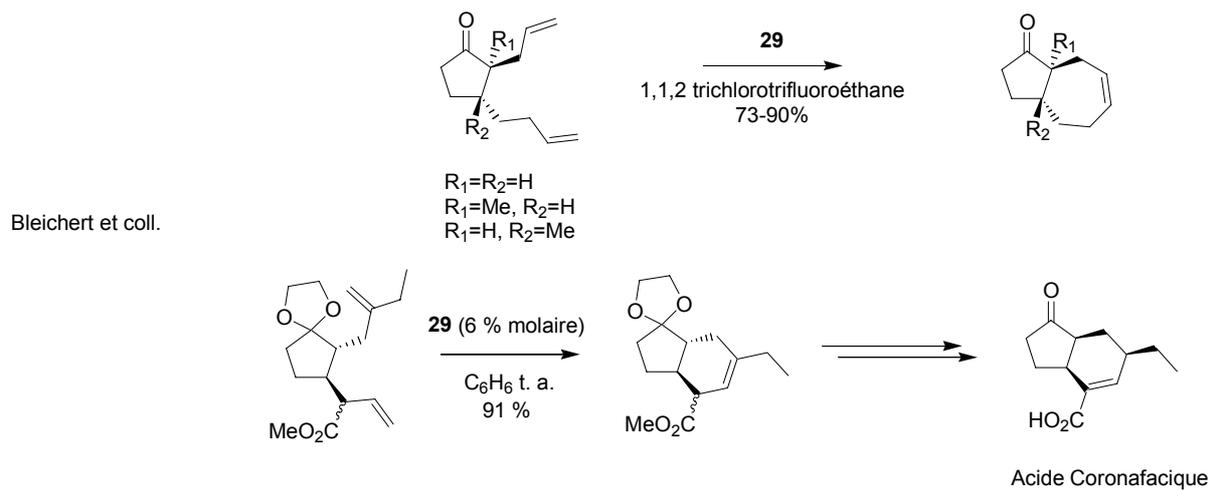


Schéma 19

En série non-oxygénée (formation de carbocycles), les exemples sont étonnamment moins nombreux. Bleichert et coll. cyclisent à l'aide du catalyseur **29** des cyclopenténones *trans* disubstituées pour former des hydroazulénones (Schéma 20).<sup>79</sup> Par la suite, les mêmes auteurs utilisent cette approche pour la synthèse de l'acide coronafacique.<sup>80</sup> De façon amusante, la guanacastépène a été une cible très privilégiée entre 2001 et 2002 : pas moins de quatre groupes décrivent un accès à ce composé tricyclique par métathèse.<sup>81-86</sup>



Utilisation de la cyclisation par métathèse pour la synthèse de la guanacastépène

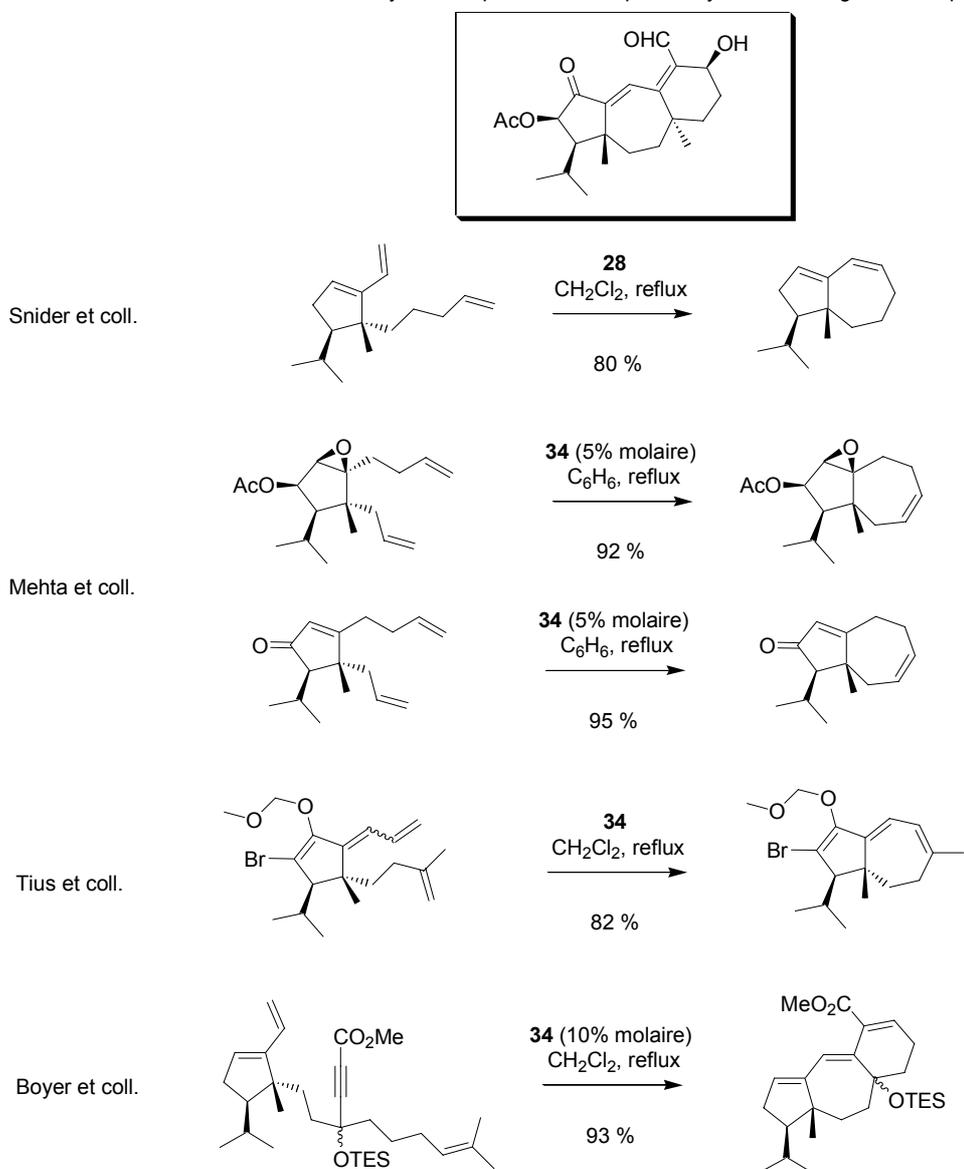


Schéma 20

L'une des difficultés que pose l'utilisation de la réaction de métathèse, aussi bien dans le cas inter que intramoléculaire, concerne le degré de substitution des deux motifs éthyléniques qu'on souhaite faire réagir. On a vu que l'un pouvait être plutôt nucléophile (substituants alkyles) et l'autre électrophile ; on parle alors de métathèse croisée. Quelques exemples sont rassemblés dans le schéma 21.<sup>54,87-93</sup>

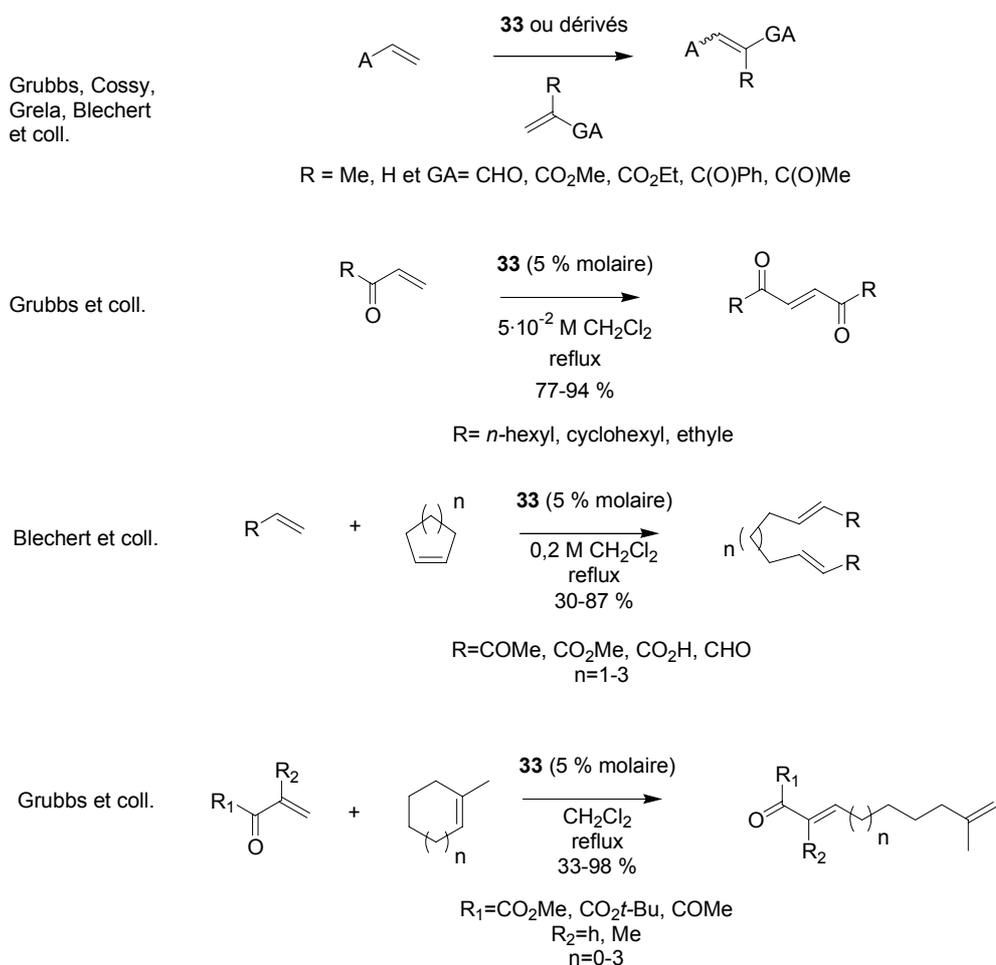


Schéma 21

L'équipe de Grubbs a montré que l'on pouvait obtenir une lactone insaturée à 7 chaînons par métathèse intramoléculaire de l'ester acrylique insaturé **35** en utilisant le catalyseur de Grubbs de seconde génération **36** (schéma 22)<sup>54</sup>. Notons que ce même acrylate peut, dans des conditions assez proches, soit dimériser<sup>94</sup>, soit former une bis-lactone !<sup>74</sup>

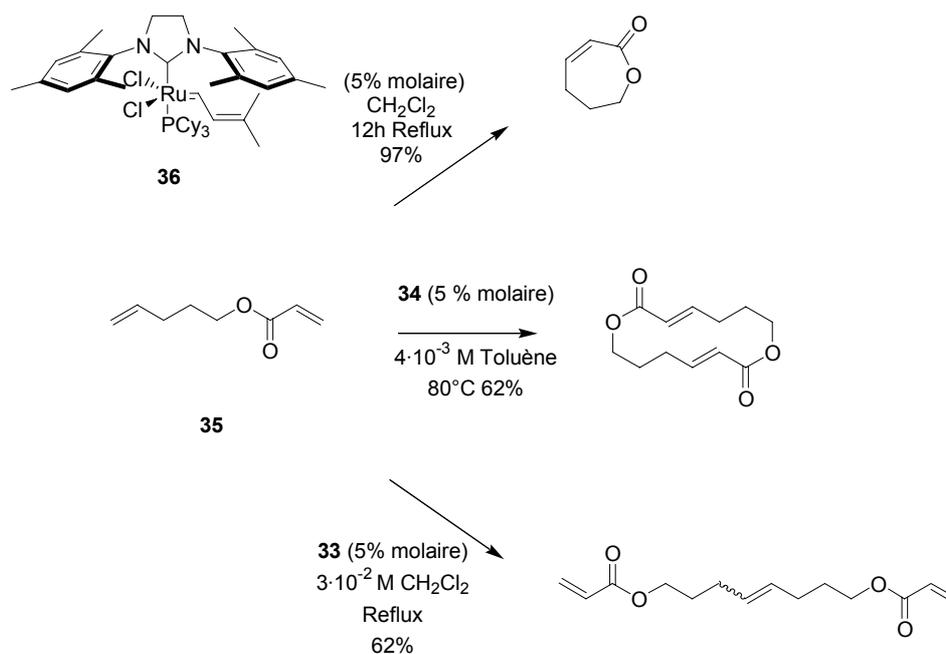


Schéma 22

Dans la littérature, la formation par métathèse de lactones insaturée en série C6 est plus courante qu'en série C7 (Schéma 23). Par exemple, Cossy et coll. utilisent une telle cyclisation pour former le fragment C1-C7 de la methymyicine.<sup>95</sup> Marco avait remarqué que le succès de la cyclisation de tels acrylates était dépendant de la substitution des oléfines mises en jeu. Lorsque les doubles liaisons carbone-carbone ne sont pas monosubstitués, la cyclisation est impossible avec le catalyseur **30**. Cependant, l'utilisation du catalyseur de Grubbs dit de seconde génération permet à Fürstner et coll. de cycliser de telles lactones substituées.<sup>74</sup>

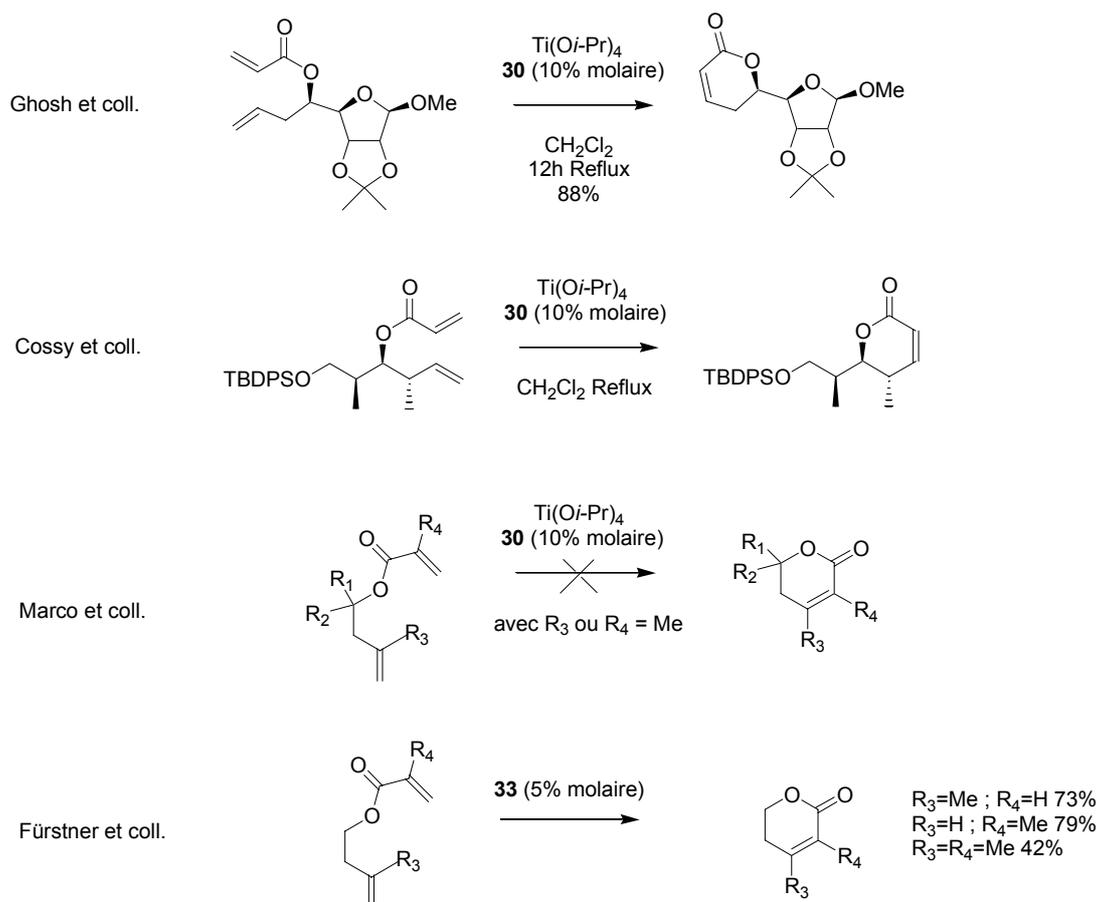


Schéma 23

De ce bref survol de la littérature concernant la métathèse, il ressort que divers cycloalcènes peuvent être générés à partir de diènes. On peut notamment obtenir des dérivés cyclohepténiques à partir de 1,8-nonadiènes, y compris lorsque le cycle C7 généré est fusionné à un cycle benzénique ou en C5 (hydroazulène). Les exemples sont, dans le cas des cycloheptènes, relativement peu nombreux et l'un des auteurs cités notait il n'y a pas si longtemps (2000) que : « the ring-closing metathesis of 1,8 dienes leading to polyfunctionalized cycloheptene derivatives has remained unexplored ». <sup>67</sup>

La présence d'un reste méthyle en position 2 de l'un des deux motifs ène inhibe fortement le processus. Or, nos dérivés sont de type 2-propényle. Cependant, comme il ressort clairement de la littérature récente, un changement des conditions expérimentales peut très bien forcer le passage lorsque l'encombrement au niveau du site réactionnel est trop élevé. On peut bien sûr, comme nous l'avons vu précédemment, faire varier la substitution autour de l'atome de ruthénium et moduler ainsi la réactivité du complexe utilisé (exemple : passage du catalyseur de Grubbs I à celui de Grubbs II). Une autre possibilité, suggérée par Fürstner, est d'opérer en présence d'un acide de Lewis, notamment  $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ . La réactivité du complexe de ruthénium n'est pas altérée, car la coordination du ruthénium par un groupement carbonyle est évitée (le titane (IV) est fortement oxophile).

Pour les réactions de métathèse, plusieurs méthodes de traitement du brut réactionnel visant à éliminer les sous-produits colorés issus de la dégradation du complexe de ruthénium ont été décrites. Très souvent, une simple chromatographie sur silice ne permet pas d'obtenir un produit incolore. Toutes les méthodes de purification connues à ce jour sont présentées ici de manière chronologique :

- Grubbs et coll. traitent le brut réactionnel par la tri(hydroxyméthyl)phosphine (86 équiv. par rapport au catalyseur) pour former un complexe hydrosoluble avec le ruthénium. L'inconvénient de cette technique réside essentiellement dans coût élevé de la phosphine requise.<sup>96</sup>
- Paquette et coll. oxydent le brut réactionnel par du  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$  (1,5 équiv. par rapport au catalyseur) durant une nuit, puis le filtrent sur silice.<sup>97</sup>
- Georg et coll. traitent le brut réactionnel au DMSO ou à l'oxyde de triphénylphosphine (50 équiv. par rapport au catalyseur), puis filtrent sur silice.<sup>98</sup> C'est une méthode douce utilisant des réactifs facilement accessible.
- L'équipe de Dixneuf a mis au point une méthode de purification qui permet de recycler les liquides ioniques utilisés comme solvant pour des réactions de métathèse. Cela consiste en un traitement au charbon actif (100 équiv. par rapport au catalyseur).<sup>99</sup>
- De la même manière, Kim et coll. traitent le brut réactionnel au charbon actif (100 équiv. par rapport au catalyseur) et filtrent sur silice. Cette méthode a été mise au point pour les métathèses nécessitant l'emploi d'une grande quantité de catalyseur.<sup>100</sup>

Bien que toutes ces méthodes se valent en terme de purification (décoloration et taux de ruthénium dans le produit chromatographié), nous avons choisi la technique de Georg qui s'est avérée très efficace dans notre cas. Elle consiste à ajouter au brut réactionnel, préalablement évaporé jusqu'à une concentration molaire en produit, du DMSO (50 équiv. par rapport au catalyseur). On laisse alors sous agitation une nuit à t.a., on concentre sous pression réduite et on chromatographie le résidu sur silice.

Notons que toutes les réactions de métathèse que nous décrivons dans ce chapitre utilisent cette méthode de purification. Pour des raisons de clarté, nous avons choisi de ne pas l'indiquer dans les schémas réactionnels.

Pour résumer, les cyclisations que nous proposons de réaliser paraissent, à la lueur de ces exemples, risquées, mais pas impossibles. L'exemple dû à Winkler nous le prouve, même si une charge élevée en catalyseur est employée dans ce cas (Schéma 24).<sup>101</sup>

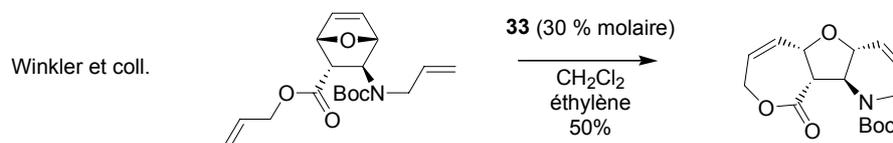
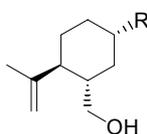


Schéma 24

## 2. Formation de bicyclo[5.4.0]undécènones

### 2.1 Synthèse des Substrats Modèles

Comme cela a déjà été indiqué, nous disposions au départ de ce travail de quelques grammes du composé **37** (R=H ; Schéma 25), mais il est devenu rapidement clair que ce stock serait insuffisant pour mener à bien toute notre étude. La préparation de ce dérivé à partir de butadiène étant relativement longue<sup>28,102</sup>, nous avons préféré travailler avec un produit homologue (R=Me), bien plus facile à obtenir en grande quantité.



37 R=H, Me

Schéma 25

En effet, il a été montré que la molécule **38**, issue de la condensation de Knoevenagel d'un composé à méthylène activé de formule  $Z\text{CH}_2Z'$  (Z et Z' étant des groupes attracteurs) avec le citrionellal, pouvait être cyclisé par une condensation énique pour fournir le diester **39** (Schéma 26).<sup>103</sup> Cette réaction peut s'effectuer thermiquement, ou en présence d'acides de Lewis tels que  $\text{ZnX}_2$  (X=Br, Cl, I),  $\text{SnCl}_4$ ,  $\text{TiCl}_4$ ,  $\text{FeCl}_3$  et  $\text{EtAlCl}_2$ .<sup>103-109</sup> Le diester **39** présente toutes les caractéristiques souhaitées pour notre étude modèle :

- Un substituant insaturé de type 2-propényle
- Une fonction diester potentiellement convertible en un motif hydroxyéthyle
- Une relation *trans* entre ces deux substituants.

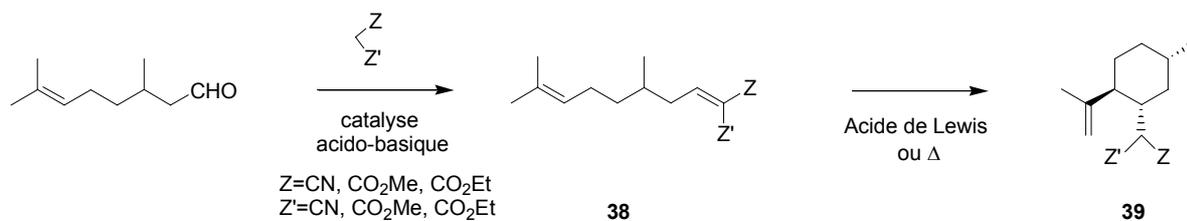
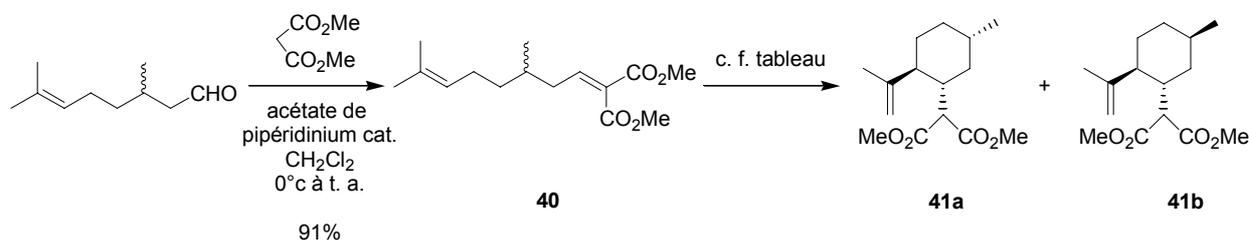
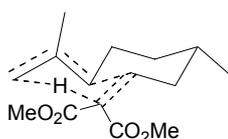


Schéma 26

Selon la littérature<sup>108</sup>, le diène **40** a été obtenu en condensant le ( $\pm$ ) citronnellal et le malonate de diméthyle en présence d'une quantité catalytique d'acétate de pipéridinium dans le dichlorométhane (Schéma 27). La condensation énique effectuée à froid en présence de chlorure de fer (III) fournit un mélange 99:1 des diesters **41a** et **41b**, respectivement. Dans les conditions thermiques, (orthodichlorobenzène au reflux) la sélectivité est plus faible (93:7), mais le rendement légèrement supérieur. Nous avons par la suite uniquement utilisé les conditions catalytiques. La réaction est facile à mettre en œuvre et la sélectivité quasi-parfaite. Des dizaines de grammes du diester **41a**, que l'on peut considérer comme pur en RMN, ont pu être obtenues. La formation préférentielle du composé **41a** s'explique par l'intervention d'un état de transition de type chaise, comme cela est représenté sur le schéma 27.



Etat de transition de la ène -réaction



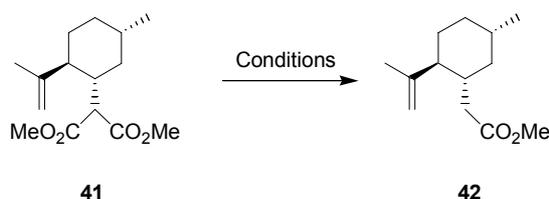
Conditions	Rdt	41a/41b <sup>a</sup>
FeCl <sub>3</sub> (0,2 équiv.), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -78°C à t. a.	68%	99/1
Orthodichlorobenzène au reflux, 7h	87%	93/7

a) déterminé par CPV

## Schéma 27

La décarboxylation du diester **41a** dans les conditions de Krapcho donne alors l'ester insaturé **42**,<sup>110</sup> qui est la matière première de cette étude modèle (Schéma 28). Les différentes conditions qui ont été essayées sont résumées dans le tableau 2. Le meilleur rendement est obtenu en utilisant l'iodure de sodium dihydraté dans la DMF.

Ces trois premières étapes ont donc été effectuées aisément sur plusieurs dizaines de grammes, le mode de purification utilisé pour chacun des produits étant la distillation.



Entrée	Conditions	Rdt isolé
1	LiCl (2,1 équiv.), DMF humide, 18h à 100°C et 24 h à 150°C	46%
2	NaCl (3,2 équiv.), ε H <sub>2</sub> O, DMSO, 4h à 165°C	83%
3	NaI·2H <sub>2</sub> O (2 équiv.), DMF, 6h à 160°C	83 <sup>a</sup> -91 <sup>b</sup> %

a) obtenu par distillation à partir de 54g de **41**

b) obtenu par distillation à partir de 20g de **41**

Tableau 28

Le précurseur **43** est obtenu en 4 étapes à partir de l'ester **42** (Schéma 29). Une réduction de **42** à l'hydrure de lithium et d'aluminium dans l'éther, suivie d'une oxydation dans les conditions de Swern<sup>111</sup> permet de générer quasi-quantitativement l'aldéhyde **45**. Cet aldéhyde est alors condensé avec le bromure d'allylmagnésium dans l'éther. L'oxydation au PCC de l'alcool homoallylique obtenu donne finalement la cétone insaturée **43**. Aucune isomérisation de la double liaison carbone-carbone n'a été observée durant cette transformation (RMN).

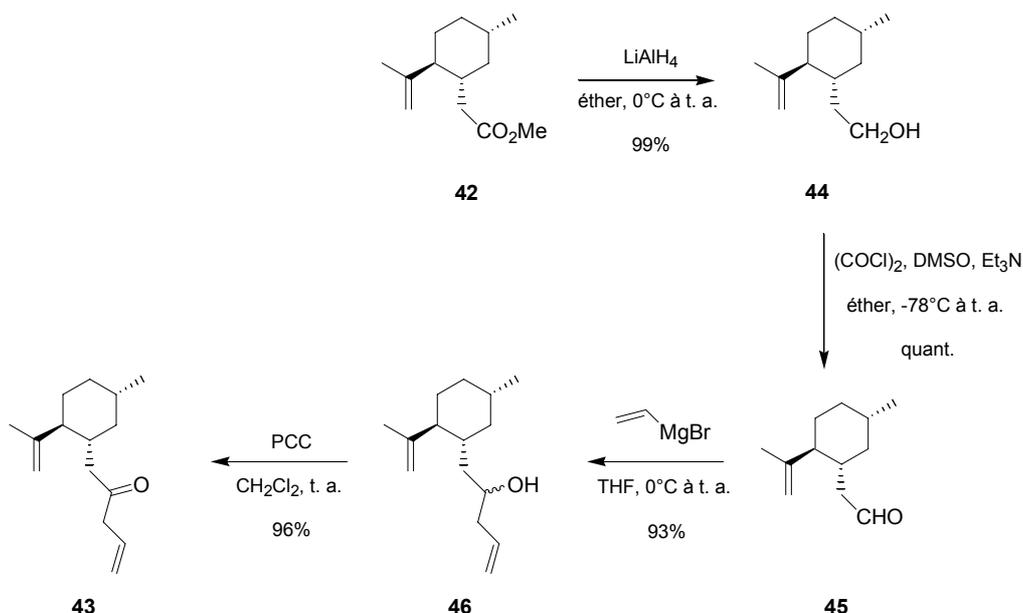
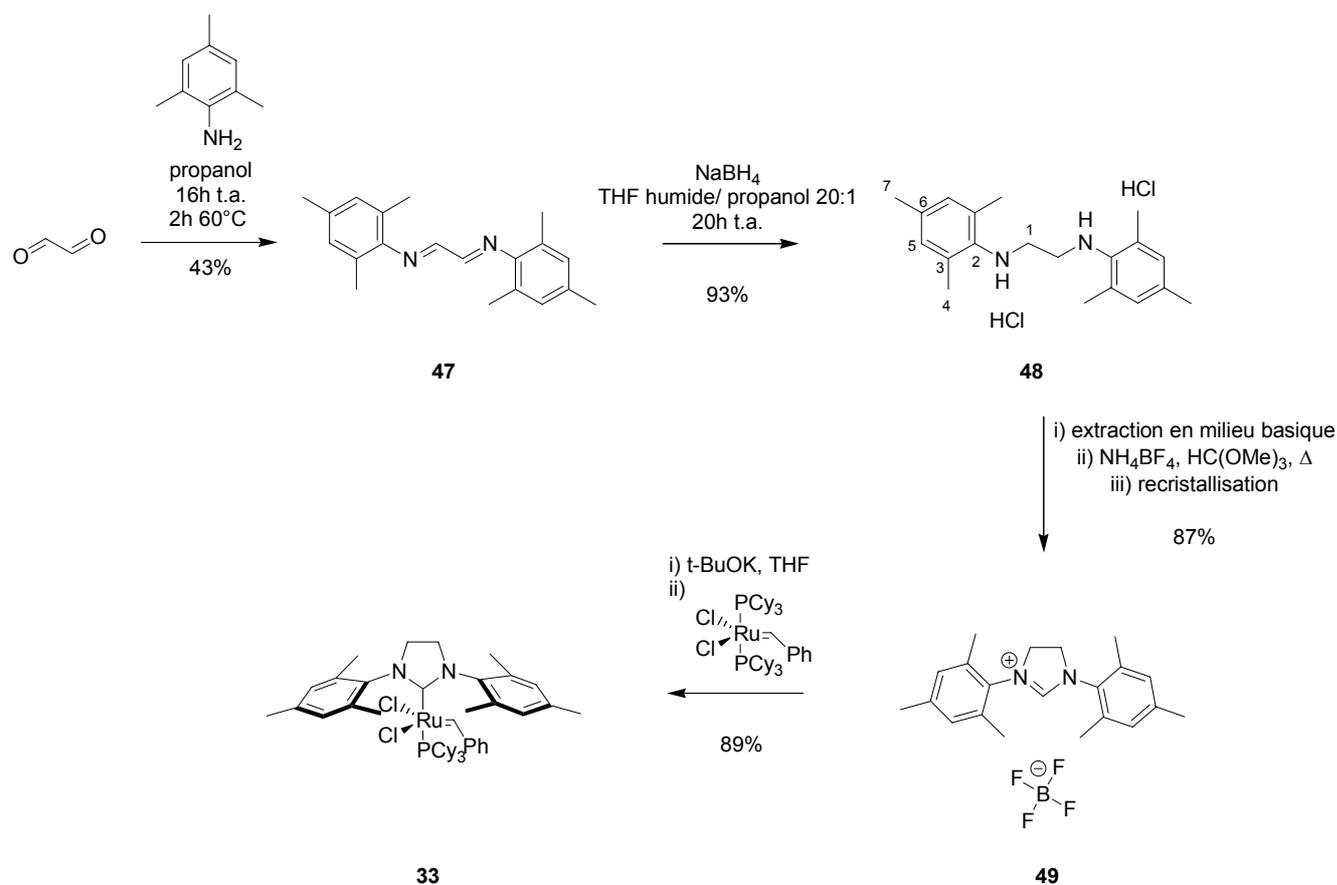


Schéma 29

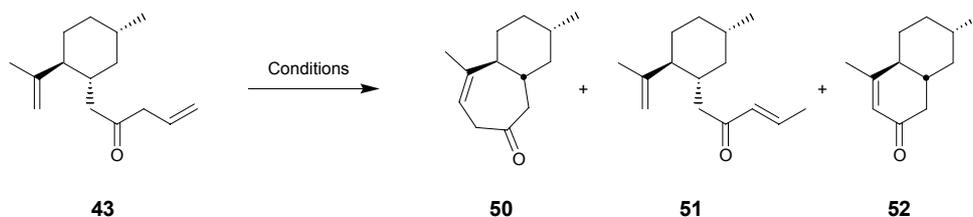
## 2.2. Synthèse du Catalyseur de Grubbs dit de Seconde Génération

Les catalyseurs de Grubbs dits de première et de seconde génération ont été utilisés lors de cette étude. Etant donné les conditions très spéciales que requiert sa préparation, l'utilisation du catalyseur de Schrock **28** n'a pas été envisagée. De toute façon, il n'est pas du tout sûr qu'il aurait été plus efficace dans notre cas. Au début de notre étude, le Grubbs I était déjà disponible commercialement, alors que le Grubbs II **33** ne l'était pas encore. Nous l'avons synthétisé selon Grubbs<sup>52</sup> (Schéma 30). Nous avons pu parfaitement reproduire les résultats de la littérature. Cependant, une petite amélioration du protocole de l'étape de réduction de la diimine **47** a été réalisée : la réaction a été effectuée dans un mélange 20:1 de THF humide (c'est-à-dire non distillé) et de propanol. Cela permet d'augmenter légèrement le rendement. L'étape proprement dite d'échange de ligand, délicate à mettre en œuvre, a pu être réalisée sans utiliser une boîte à gants. Plus d'un gramme de catalyseur **33** a pu être assez facilement obtenu en une seule fois et conservé plusieurs mois sous argon au réfrigérateur sans aucune altération de sa qualité.



### 2.3. Premières Tentatives de Cyclisation de 43

Les premiers essais de cyclisation de la cétone **43** avec le catalyseur **30** se sont révélés décevants : aucune réaction n'est observée. De meilleurs résultats ont été obtenus avec le complexe **33** (Tableau 3). Lorsque le diène **43** est traité par 5 % molaire de catalyseur **33** dans le dichlorométhane à reflux pendant 24h, aucune réaction n'a lieu (entrée 1). Cependant, lorsque le chauffage est prolongé, il apparaît progressivement (CPV) un nouveau produit qui se trouve être la cétone **51**. Au bout de 76h de reflux, il a été possible d'isoler (avec un TT de 50%) 40% de produit **51** (entrée 2). De plus, un autre produit a été identifié par CPV (mais non isolé, car présent en très faible quantité) : il s'agit de la cétone insaturée **52**, qui est le produit de la cyclisation par métathèse de **51** (Schéma 31).



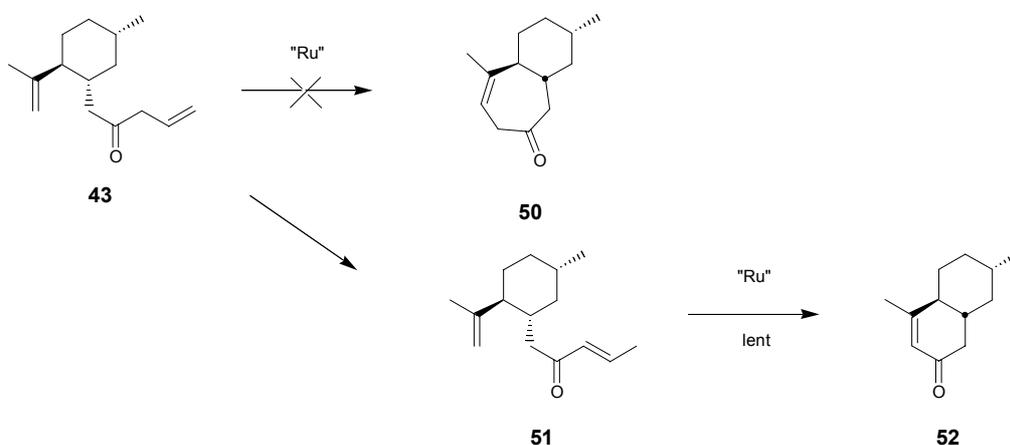
entrée	Conditions	TT	50	51	52
1	5% molaire <b>33</b> 10 <sup>-2</sup> M CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 24h reflux	0	0	0	0
2	5% molaire <b>33</b> 10 <sup>-2</sup> M CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 76h reflux	50	0	80% <sup>a</sup>	Traces <sup>b</sup>

a) Rendement vrai, calculé à partir de **43** ayant réagi

b) RMN et CPV

Tableau 3

Ce dernier essai a été reproduit avec différents lots de catalyseur et de substrat, mais dans chaque cas, le résultat a été le même : seule l'isomérisation de **43** en cétone insaturée **51** est observée. Un échantillon authentique de la cétone **52** a été préparé par réaction de Friedel-Crafts intramoléculaire du chlorure d'acide **53**,<sup>112</sup> lequel est facilement accessible à partir de l'ester **42** (Schéma 31). Notons que l'isomérisation des oléfines dans les conditions de métathèse est notamment connue dans le cas d'éthers et d'amines allyliques.<sup>113</sup> Bien sûr, dans notre cas, il n'est pas prouvé qu'un complexe de ruthénium y soit pour quelque chose : des traces d'acide peuvent également induire cette isomérisation.



Préparation de l'authentique de la cétone **52**

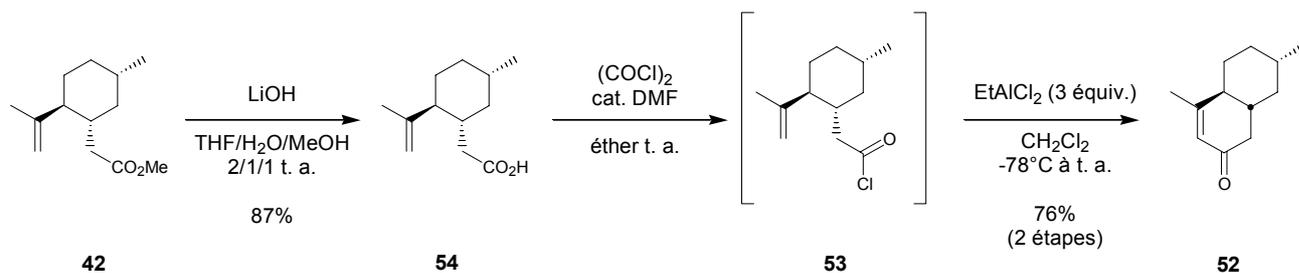
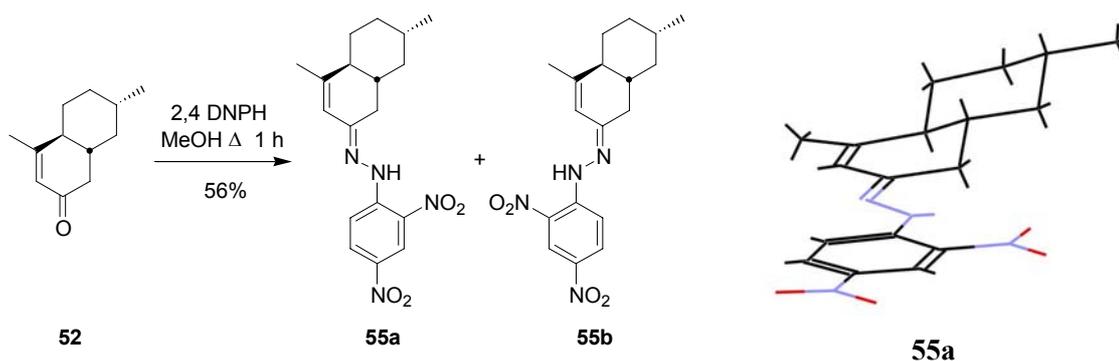


Schéma 31

La structure de l'énone **52** a été confirmée sans ambiguïté par l'analyse aux rayons X de la 2,4-dinitrophénylhydrazone **55** (Schéma 32). La condensation de **52** avec la 2,4-dinitrophénylhydrazine dans le méthanol en présence d'une trace d'acide fournit le composé **55** sous la forme d'un solide rouge-orangé, qui se révèle être un mélange de 2 isomères (RMN). Après recristallisation par diffusion lente d'hexane dans une solution de **52** dans du chlorure de méthylène, un monocristal de **55a** a pu être isolé.

Schéma 32 (Représentation Chem3D<sup>®</sup>)

## 2.4. Résolution du Problème

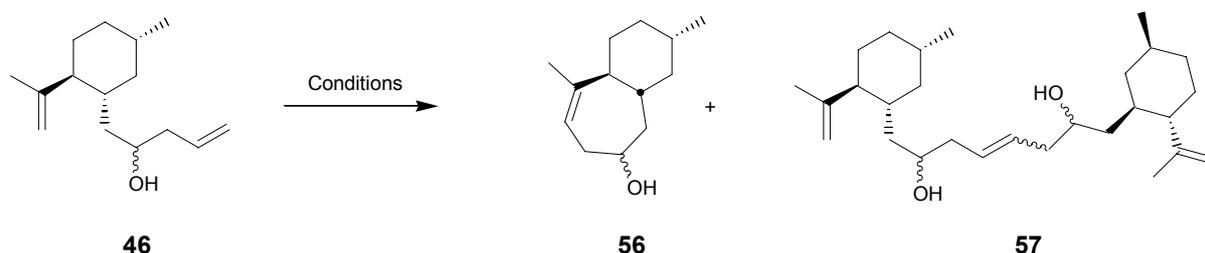
### 2.4.1 Cyclisation de l'alcool **46**

La cyclisation de la cétone **43** s'étant révélée infructueuse, nous nous sommes alors intéressés à la cyclisation de l'alcool homoallylique **46** ; dans ce cas, une isomérisation acido-catalysée du système oléfinique était peu probable et en cas de succès, une oxydation en cétone de l'alcool **56** formé aurait conduit à la cétone **50** visée.

Les résultats obtenus dans cette voie sont rassemblés dans le tableau 4. Le catalyseur de Grubbs de première génération **30** s'est révélé totalement inefficace (entrée 1). Il en est de même si on ajoute au préalable un acide de Lewis au milieu réactionnel (conditions de Fürstner,<sup>114</sup> entrée 2). L'utilisation du complexe **33** s'est révélée beaucoup plus efficace. Il permet une transformation quasi-totale du produit de départ, mais le rendement en produit désiré **56** est faible (entrée 3). Il se forme un grand nombre de produits secondaires, parmi lesquels il a été possible d'identifier le dimère **57**, qui se forme préférentiellement au produit de cyclisation même à faible concentration ( $10^{-2}$ M) ! Les autres

produits n'ont pas été parfaitement identifiés, mais nous pensons qu'il s'agit de produits issus de l'isomérisation et de l'oxydation partielle du produit de départ, suivie d'une polymérisation.

Nous avons alors tenté de réaliser cette expérience dans un tube RMN à t. a., avec le  $\text{CDCl}_3$  comme le solvant (entrée 4). L'espoir était que, dans l'hypothèse où ces produits secondaires, en particulier le dimère **57**, se seraient formés à partir de **56**, alors produit cinétique, il aurait été possible de mettre en évidence ce phénomène. En fait, aussi bien **56** que ces produits secondaires se forment progressivement et à la même vitesse. Leur formation est donc concurrente à celle de **56**.



Conditions :

	Conditions	TT	Rdt 56	Rdt 57	Remarques
1	5% molaire <b>30</b> $10^{-2}\text{M CH}_2\text{Cl}_2$ , 15h reflux	<5%	Traces <sup>a</sup>	0	Majoritairement du produit de départ
2	10% molaire <b>30</b> + $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ (1équiv.) $10^{-2}\text{M CH}_2\text{Cl}_2$ , 15h reflux	10%	Traces <sup>a</sup>	traces <sup>a</sup>	Nombreux produits d'isomérisation et d'oxydation <sup>b</sup>
3	5% molaire <b>33</b> $10^{-2}\text{M CH}_2\text{Cl}_2$ , 15h reflux	93% <sup>a</sup>	10% <sup>c</sup>	20% <sup>c</sup>	Nombreux produits non isolés d'isomérisation et d'oxydation du motif alcool allylique <sup>b</sup>
4	10% molaire <b>33</b> $10^{-2}\text{M CDCl}_3$ , t. a., 48h	~95%	~10% <sup>c</sup>	~20% <sup>c</sup>	Profil de produits identiques à l'entrée 3

a) CPV b) RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$

c) rendement basé sur la quantité de **46** transformé.

Tableau 4

#### 2.4.2 Cyclisation des Dérivés *O*-silylés de **46**

Etant donné le faible rendement observé et l'apparition de composés d'oxydation, nous avons alors protégé l'alcool **46** en le convertissant en dérivés O-silylés par action de chlorures de trialkylsilyle dans la DMF en présence d'imidazole. Dans chaque cas, des rendements quantitatifs ont été obtenus (Schéma 33).

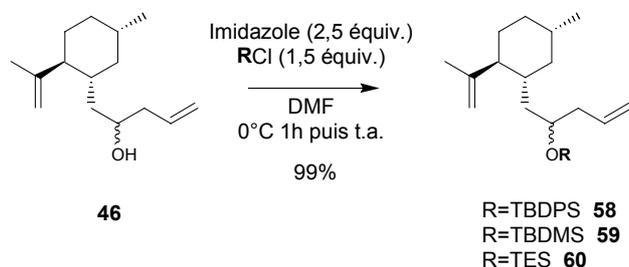
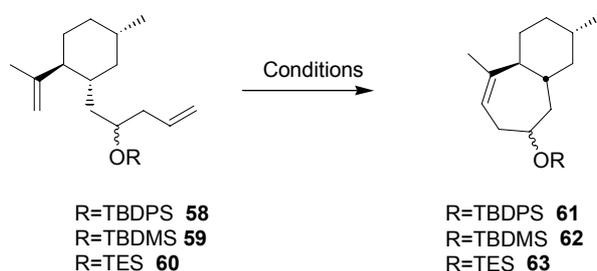


Schéma 33

Les différents essais de cyclisation des composés **58** à **60** sont rassemblés dans le tableau 5. Dans le cas **60** (R=TES), un premier essai a été mené avec le catalyseur de première génération **30**. Le rendement en produit cyclisé **63** est moyen (31%, entrée 1), mais 68% du substrat inchangé sont récupérés. Le rendement vrai en composé **63**, calculé par rapport à **60** ayant effectivement réagi est donc de 96%. En utilisant le catalyseur de seconde génération **33**, la réaction est beaucoup plus rapide dans les trois cas étudiés (entrées 2 à 4). Les réactions sont complètes (CPV) et les rendements sont excellents.

Avec le dérivé **60** (R=TES), en utilisant 3% molaire de catalyseur, plusieurs grammes du composé **63** ont été obtenus en une seule fois. Ce résultat a pu être reproduit sans difficulté.

Notons enfin que la taille du groupe protecteur ne semble pas jouer un rôle important dans ce cas (on peut comparer les entrées 3 et 4).



entrée	R=	Conditions	Echelle (mmol)	Rdt
1	TES	5% molaire Grubbs <b>30</b> 10 <sup>-2</sup> M CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 24h reflux	0,15	TT=32% Rdt=31%
2	TBDMS	10% molaire <b>33</b> 10 <sup>-2</sup> M CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 7h reflux	0,15	96%
3	TBDPS	5% molaire <b>33</b>	3,34	99%

		1,5 10 <sup>-2</sup> M CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 6h reflux		
4	TES	3% molaire <b>33</b> 1,5 10 <sup>-2</sup> M CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 5h reflux	11,88	99%

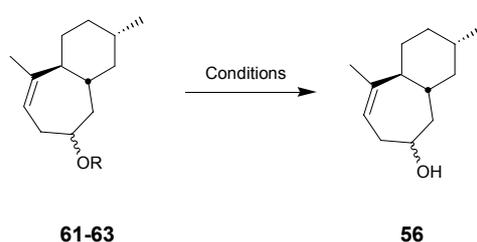
Tableau 5

Pour résumer, la métathèse permet de convertir très facilement et quasi-quantitativement les alcools O-silylés **58**, **59** et **60** en leurs dérivés cyclisés correspondants (respectivement **61**, **62** et **63**).

### 2.4.3 Accès à la cétone **50**

Pour accéder à la cétone **50** visée, il reste bien sûr à trouver les conditions optimales permettant de déprotéger les dérivés silylés **60** à **63**, puis d'oxyder l'alcool **56**.

Cette hydrolyse s'est révélée un peu plus délicate que prévue. L'utilisation du TBAF n'a fourni que des résultats moyens (Tableau 6, entrées 1 à 3). Ces résultats ont été dupliqués sur différents lots de substrats. Bien que la CCM en fin de réaction n'indique que la présence du composé **56**, il n'a pas été possible d'améliorer ces rendements.

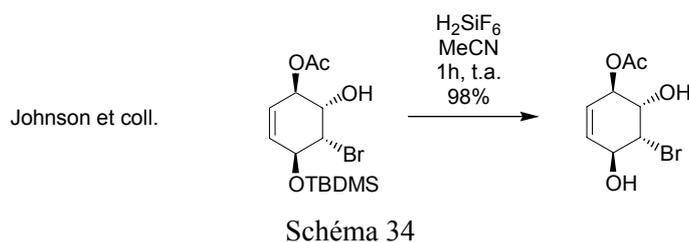


Entrée	R=	Conditions	Rdt
1	TBDMS	TBAF, THF, t. a.	76%
2	TBDPS	TBAF, THF, t. a.	55-77%
3	TES	TBAF, THF, t. a.	77%
4	TBDPS	H <sub>2</sub> SIF <sub>6</sub> cat, MeCN, t. a.	50%
5	TES	H <sub>2</sub> SIF <sub>6</sub> cat, MeCN, t. a.	91%

Tableau 6

Ces résultats peu satisfaisants nous ont conduits, après examen de la littérature, à essayer les conditions mises au point par DeShong.<sup>115</sup> Cet auteur utilise une quantité catalytique d'acide fluorosilicique aqueux dans l'acétonitrile. Cela permet, notamment dans un cas décrit par Johnson,<sup>116</sup> une déprotection rapide et efficace du groupement OTBDMS (Schéma 34). Nous avons appliqué ces conditions au dérivé **63** (R=TES) et obtenu l'alcool **56** avec un rendement de 91% (entrée 5). Notons

que, dans le cas du dérivé **61** (R=TBDPS), le rendement obtenu en composé **56** n'est que de 50%, au bout de 2 jours de réaction (entrée 4).



Comme nous l'avons précédemment observé pour l'oxydation du composé **46**, le PCC permet d'oxyder sans isomériser la double liaison carbone-carbone (Tableau 7, entrée 1). Cependant, les rendements se sont avérés très variables d'un essai à l'autre. Nous avons alors choisi des oxydants tels que l'IBX **64**, ou le réactif de Dess-Martin **65**, que nous avons synthétisés d'après la littérature.<sup>117,118</sup> Des résultats reproductibles et de bien meilleurs rendements ont alors été obtenus (entrées 2 et 3).

Entrée	Conditions	Rdt
1	PCC (1,5 équiv.), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , t. a. <sup>119</sup>	60-75%
2	IBX (1,8 équiv.), DMSO, t. a. <sup>120</sup>	72%
3	Dess-Martin (1,5 équiv.) CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0°C à t. a. <sup>118</sup>	81%

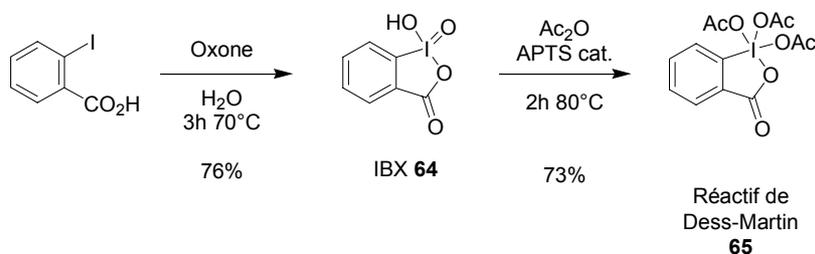


Tableau 7

De façon assez surprenante, la cétone **50** s'est révélée instable à température ambiante. Elle doit être impérativement conservée à basse température et sous atmosphère d'argon. Par ailleurs, bien

que l'on puisse trouver dans la littérature des formations de 2,4-DNPH à partir de cétones  $\beta$ - $\gamma$  insaturées, il s'est révélée impossible de préparer le dérivé **66** à partir de **50** (Schéma 35).

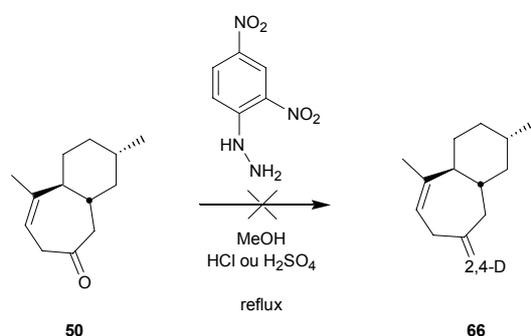


Schéma 35

*Pour résumer*, les diverses transformations que nous venons de réaliser sont rassemblées dans le schéma 36. Nous avons montré dans ce paragraphe que la synthèse de la cétone bicyclique **50** par métathèse d'alcools protégées était possible. La transformation **42**→**50** comporte 7 étapes avec un rendement global de 65%, soit 94% par étapes.

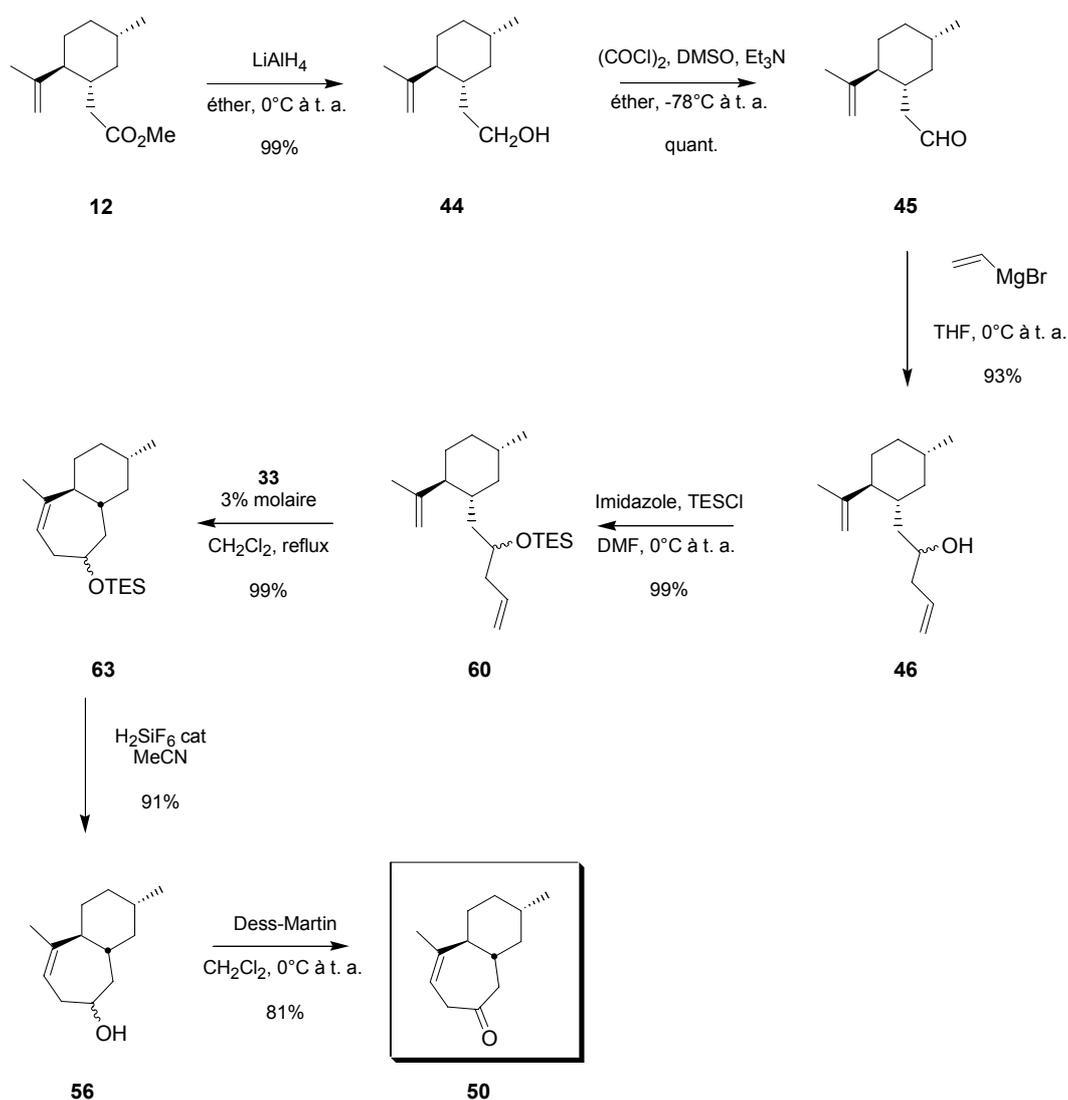


Schéma 36

*En conclusion*, la synthèse de système bicyclo[5-4-0]undécénones peut être efficacement réalisée par métathèse. Le substrat **50** est facilement obtenu à partir d'un précurseur semblable au nitrile **25**. Nous disposons donc d'une méthode commode devant permettre la conversion du substrat **25** en bicyclo[5-4-0]-undécénone **50**.

### 3. Généralisation de la Synthèse des Dérivés Bicyclo[5.4.0]Undécénone par Métathèse

Nous avons vu précédemment que l'accès direct à la cétone **50** par métathèse à partir de la cétone **43** n'était pas réalisable, cela en raison de l'isomérisation du substrat en cétone conjuguée.

L'excellent résultat obtenu avec l'alcool **56** et ses dérivés silylés nous a incité à étudier les transformations représentées sur le schéma 37. Avec de tels substrats, aucune prototropie n'est à craindre.

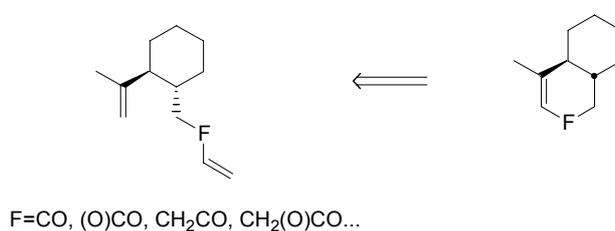


Schéma 37

#### 3.1 Série Cétones (F=C(O), CH<sub>2</sub>C(O))

##### 3.1.1 Examen de la littérature

En série C<sub>6</sub>, diverses méthodes autres que la métathèse sont bien sûr disponibles pour accéder facilement à des bicycloundécènes. De tels dérivés peuvent être préparés à partir d'un céto-éther d'énol,<sup>121</sup> par aldolisation-crotonisation d'une dicétone,<sup>122-124</sup> par une réaction entre une énone et un ylure de triphénylphosphine conjugué,<sup>125</sup> par réaction de Michael intramoléculaire d'une cétone acétylénique,<sup>126</sup> par élimination d'une β-bromocétone,<sup>127</sup> par oxydation allylique<sup>128</sup> ou par réaction de Friedel-Crafts intramoléculaire (Schéma 38).<sup>112</sup>

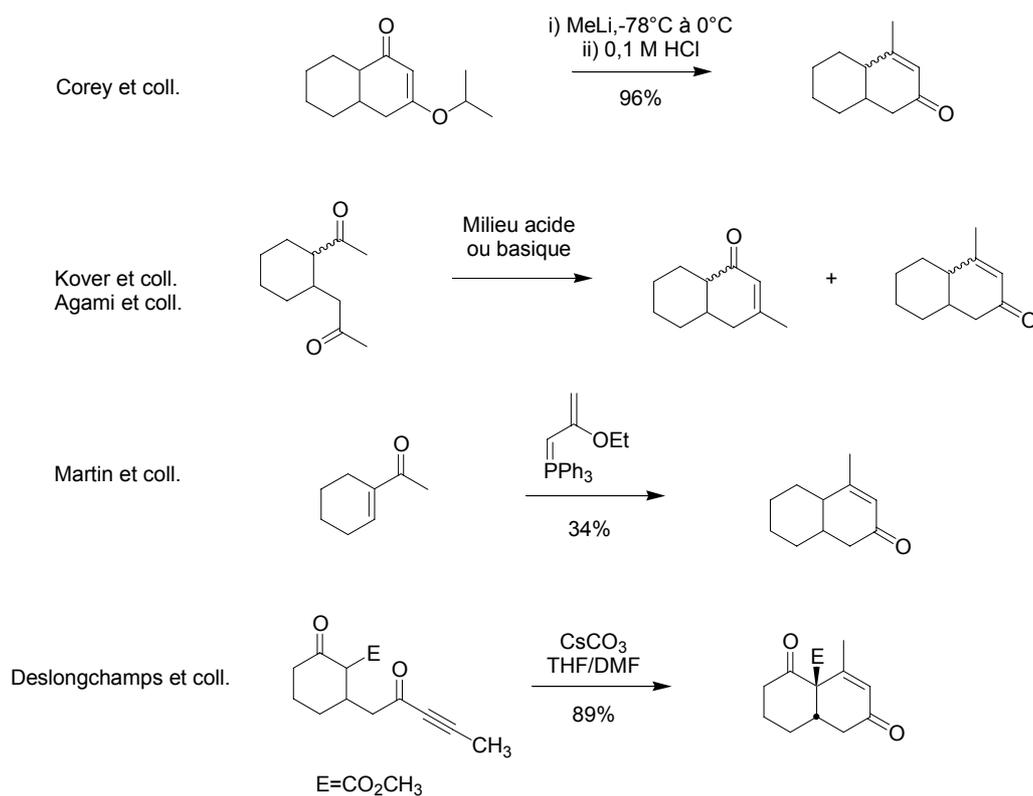


Schéma 38

La synthèse de telles cétones insaturées par métathèse n'a été étudiée que très rarement et n'est pas très facile. En effet, le motif énoïque ne peut entrer en réaction avec le catalyseur **28** à cause d'une désactivation due à une chélation par le groupement carbonyle.<sup>129</sup> Cependant, avec les catalyseurs de Grubbs de seconde génération, de telles métathèses croisées existent (c.f. §1.4.2 ; schéma 21).

Bref, des conditions existent pour faire réagir une oléfine électrophile de type CH<sub>2</sub>=CH-C(O) avec un éthylène monosubstitué, y compris de manière intramoléculaire. La seule difficulté dans notre cas est la substitution particulière (méthyle et résidu cyclohexyle) des diènes envisagés.

### 3.1.2 Synthèse des Enones **67** et **68**

Nous décrivons dans ce sous-chapitre la préparation des énonés **67** (n=1) et **68** (n=2) à partir de l'alcool **44** (Schéma 39).

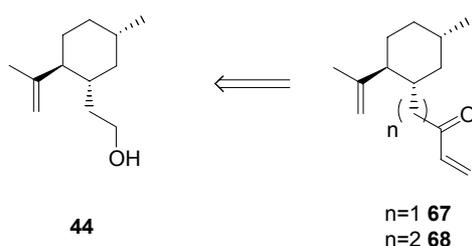


Schéma 39

La synthèse de l'énone **67** s'effectue en 2 étapes à partir de l'aldéhyde **45** précédemment décrit. Une condensation de cet aldéhyde avec le bromure de vinylmagnésium dans le THF à 0°C suivie d'une oxydation de l'alcool allylique **69** formé au PCC fournit l'énone **67** (Schéma 40). D'autres réactifs d'oxydation ont été utilisés. Les conditions de Swern<sup>111</sup> n'ont fourni que 59% de produit et le dioxyde de manganèse 30%.<sup>130</sup>

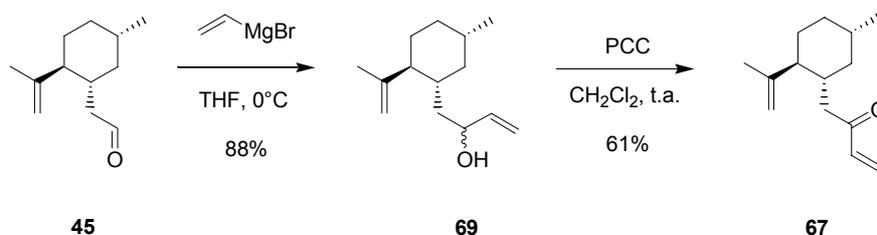


Schéma 40

L'énone **68** est obtenue en 5 étapes à partir de l'alcool **44**. Le schéma utilisé, de même que les protocoles, s'inspirent des techniques mises au point au laboratoire par A. Tahri, dans un cas très proche (Schéma 41).<sup>102</sup> La tosylation de l'alcool **44** fournit le composé **70**, qui est immédiatement traité par le cyanure de sodium dans le DMSO à chaud pour fournir le nitrile **71**, qui est réduit par le DIBAL-H à -78°C pour donner quantitativement l'aldéhyde **72**. Une condensation de cet aldéhyde avec le bromure de vinylmagnésium et une oxydation de l'alcool allylique **73** permet d'accéder à l'énone escompté **68**. Des rendements fluctuants ont été observés pour la dernière étape, mais nous n'avons pas cherché à l'améliorer, car nous disposions de suffisamment de produit pour entamer les essais de cyclisation.

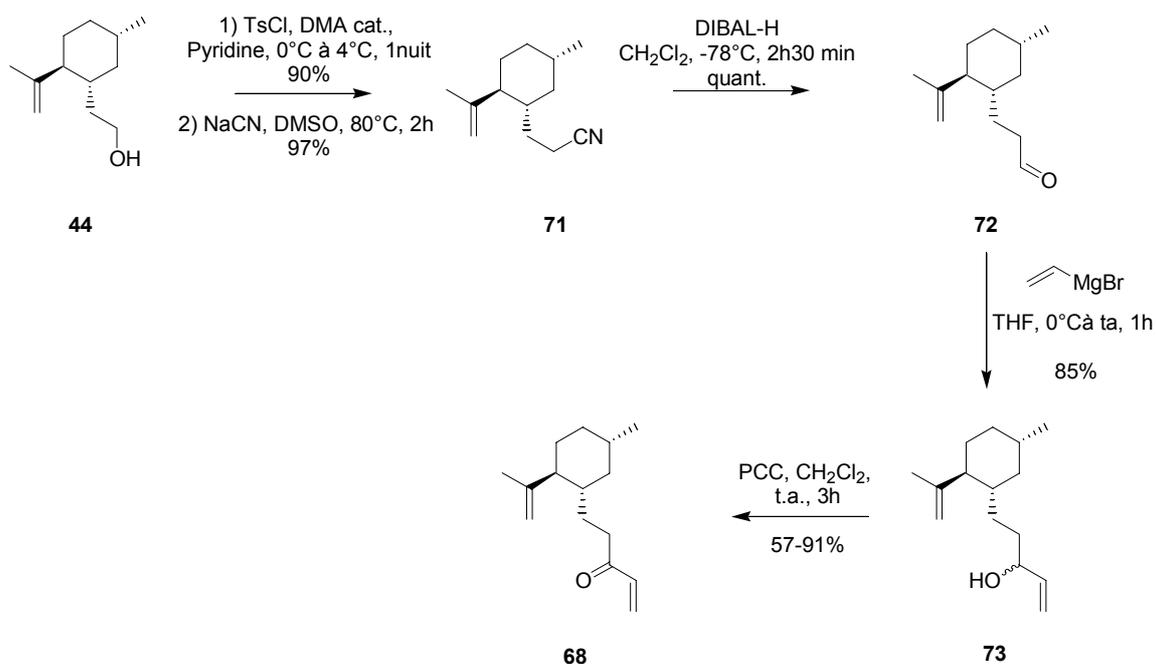


Schéma 41

### 3.1.3 Cyclisation des Enones 67 et 68

Le traitement de l'énone **67** par le catalyseur **33** fournit la cétone insaturée **52** avec un bon rendement (Schéma 42). Le catalyseur de première génération **30** est, comme le laissait penser la littérature, totalement inactif.

Dans ce cas, il est possible d'inverser les deux dernières étapes : l'alcool allylique **69** cyclise sans problème par métathèse en présence de **33** avec un bon rendement. Contrairement à ce qui a été observé lors de la transformation **46**→**56** (§2.3.1 ; tableau 4), la fonction alcool est tolérée et le taux de transformation est complet. L'alcool allylique **74** obtenu peut alors être oxydé pour fournir la cétone **52**.

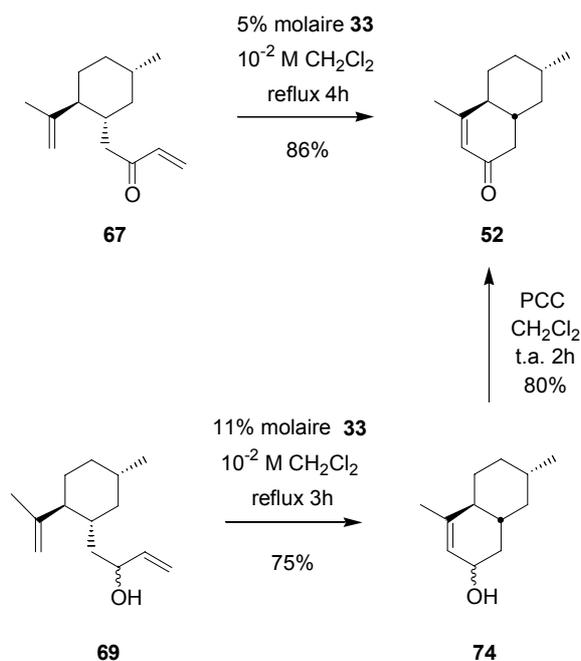


Schéma 42

Lorsque l'énone **68** est traitée dans les mêmes conditions (catalyseur **33**), le produit cyclisé **75** n'est isolé qu'avec 36% de rendement seulement (Schéma 43). Le produit majoritaire est le dimère **76** qui est isolé sous la forme d'un mélange d'isomères *E* et *Z* ( $E/Z=2:1$ ), inséparables en chromatographie. L'énone **75** a été convertie en 2,4-DNPH correspondante (Schéma 44). Là encore, c'est un mélange d'isomères qui est formé (RMN). Par recristallisation lente par diffusion d'hexane dans une solution de **77** dans le dichlorométhane, on isole à l'aide d'un binoculaire un monocristal qui est composé d'un seul de ces isomères.

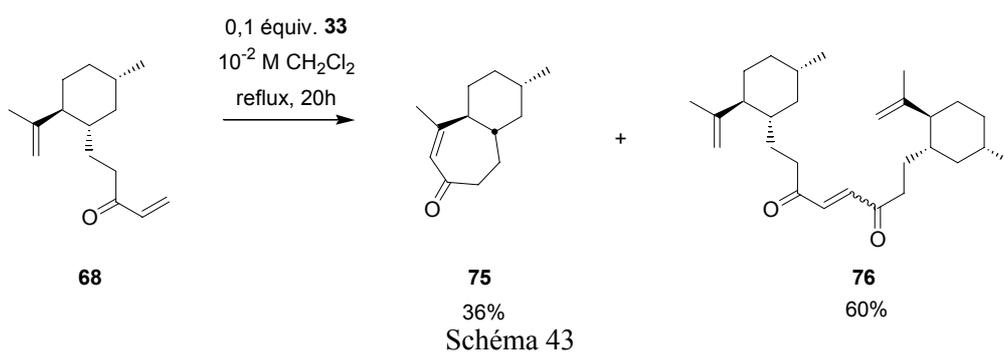
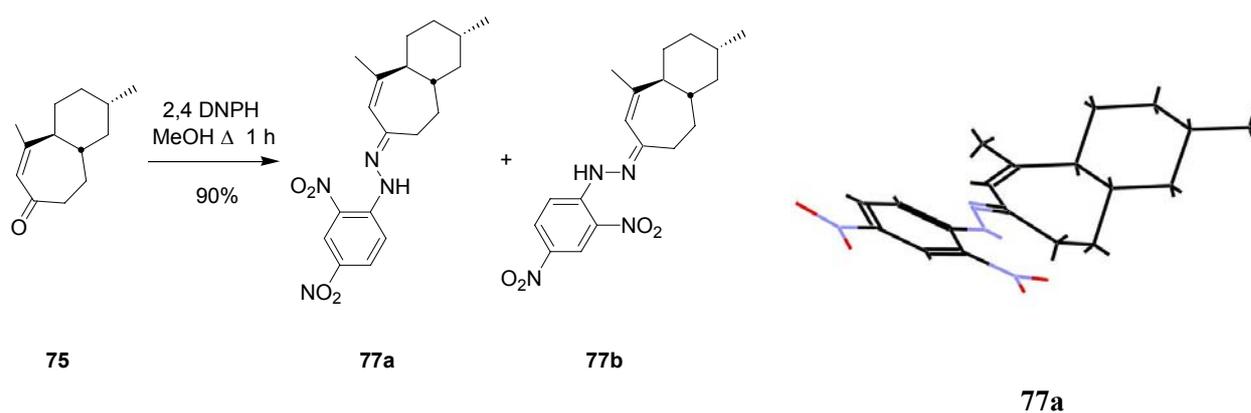


Schéma 43

L'analyse RX des prismes rouges ainsi obtenus conduit à la structure **74a** représentée sur le schéma 44. L'analyse par RMN du mélange permet d'attribuer raisonnablement la structure **74b** à l'autre isomère.

Schéma 44 (Représentation Chem3D<sup>®</sup>)

Donc, la synthèse par métathèse de l'énone à 7 chaînons **75** est possible. Une limitation, cependant, est la formation importante d'un homodimère.

*En résumé*, nous avons donc prouvé que la cyclisation par métathèse d'énones pour former des cycles à 6 et 7 chaînons étaient possible. Cependant, dans le cas à 7 chaînons, la cyclisation est défavorisée par rapport à la dimérisation, même à forte dilution. Dans notre cas, il semblerait que l'initiation de la métathèse ait lieu au niveau de l'énone, et non pas au niveau de l'oléfine isoprénique (pourtant plus riche en électrons), à cause d'un encombrement stérique dû au carbocycle. Dans les deux cas décrits dans ce paragraphe, nous n'avons pas observé de dimérisation conduisant à la formation d'un alcène tétrasubstitué.

### 3.2 Synthèse de Lactones

Ce paragraphe décrit les tentatives de cyclisation des lactones insaturées à 7 et 8 chaînons à partir d'un substrat pour lequel  $F=OC(O)$ ,  $CH_2OC(O)$  (schéma 27). Nous utiliserons cette fois le précurseur **37** ( $R=H$ ).

#### 3.2.1 Synthèse des précurseurs

Diverses méthodes ont été essayées pour convertir la cétone **78** en **79**. Comme cela avait été déjà montré au laboratoire, la fonction cétone d'un substrat tel que **78** est particulièrement peu réactive (ceci est général pour les acétylcyclohexanes substitués en ortho).<sup>28</sup> Par exemple, il s'est avéré impossible de réaliser la conversion décrite sur le schéma 45, même en chauffant la cétone **78** avec l'ylure fondu sans solvant.

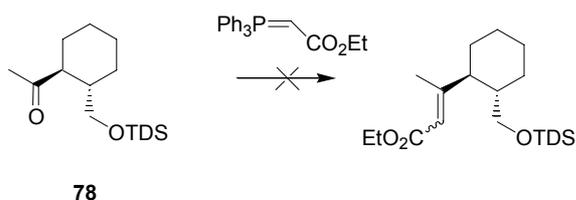
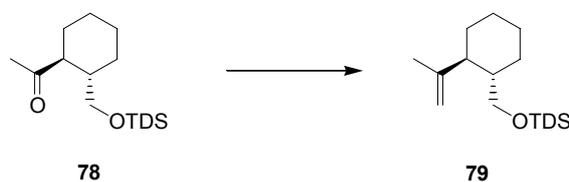


Schéma 45

La synthèse de l'acrylate **80** a été réalisée en 3 étapes à partir de la cétone **78**.<sup>131</sup> Différentes méthodes ont été utilisées pour former l'oléfine **79** à partir du composé **78** (Tableau 8). La condensation de **78** avec l'ylure de triphénylméthylphosphonium n'a donné le dérivé **79** qu'avec un rendement modeste (entrée 1). Un meilleur résultat a été obtenu en utilisant un réactif de type Tebbe<sup>132</sup> généré *in situ* dans des conditions mises au point par Takaï (entrées 2 et 3).<sup>133,134</sup>



Entrée	Conditions	Temps de réaction	Rdt isolé
1	Ph <sub>3</sub> P <sup>+</sup> -CH <sub>3</sub> I <sup>-</sup> , <i>n</i> -BuLi, THF	48h	38% (TT=50%)
2	CH <sub>2</sub> Br <sub>2</sub> , Zn, TiCl <sub>4</sub> , THF	16h	58%
3	CH <sub>2</sub> I <sub>2</sub> , Zn, TiCl <sub>4</sub> , THF	1 à 3h	69-76%

Tableau 8

Une déprotection du composé **79** par action du fluorure de tétrabutylammonium dans le THF, suivie d'un traitement de l'alcool **37** formé par le chlorure d'acryloyle en présence de diisopropyléthylamine fournit l'acrylate escompté **80** (schéma 46). L'acrylate **81** a été préparé de la même manière à partir de l'alcool **44**.

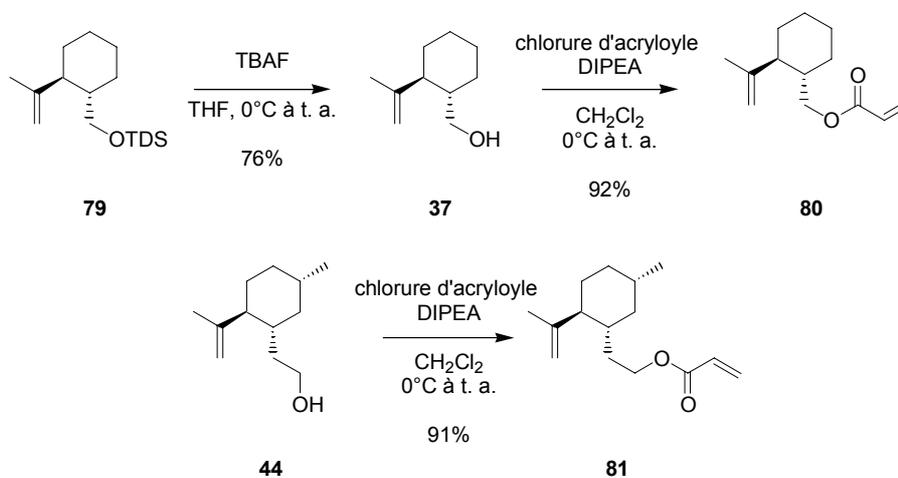
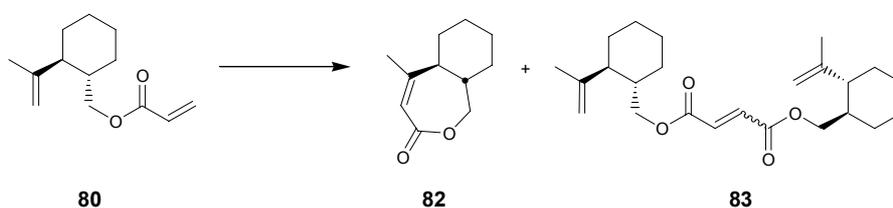


Schéma 46

### 3.2.3 Essais de cyclisation de l'acrylate **80**

Les résultats des essais de cyclisation de l'acrylate **80** sont présentés dans le tableau 9. Comme la littérature le laisse penser, le catalyseur de Grubbs de première génération n'est pas suffisamment réactif, même en opérant en présence de  $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$  (entrées 1 à 3). Un résultat bien meilleur est obtenu avec le catalyseur **33** (6% molaire). L'homodimère **83** est alors le produit unique (entrée 4). Par contre, en présence de 9% molaire de **33**, 18% de la lactone désirée **82** se forme (entrée 5). Notons que le dimère **83** est inerte dans les conditions utilisées : il est récupéré quantitativement après traitement par le complexe **33** (10% molaire) dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  à reflux pendant plusieurs jours. De plus, le dimère **83** peut être facilement recyclé en alcool **37**, en effectuant une réduction au LAH (79% de rendement).



Entrée	Conditions	TT	<b>82</b>	<b>83</b>
1	10% molaire <b>30</b> $10^{-2}$ M $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ reflux 15h	0	0	0
2	10% molaire <b>30</b> 1 équiv. $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ $10^{-2}$ M $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ reflux 15h	<10%	0	0
3	10% molaire <b>30</b> $10^{-2}$ M benzène reflux 48h	0	0	0
4	6% molaire <b>33</b> $10^{-2}$ M $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ reflux 24h	55%	0	80% <sup>a</sup>
5	9% molaire <b>33</b> $10^{-2}$ M $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ reflux 72h <sup>b</sup>	90%	18% <sup>a</sup>	80% <sup>a</sup>

a) rendement isolé tenant compte du taux de transformation

b) même profil au bout de 4h de reflux.

Tableau 9

Une autre façon d'accéder à la lactone **82** était de préparer l'éther allylique **84**, puis de le cycliser. En cas de succès, une oxydation allylique de l'oléfine **85** en lactone **82** aurait été possible (Schéma 47). Notons qu'une approche un peu similaire a été décrite par Marco pour préparer des lactames.<sup>135</sup> Pour cela, l'éther allylique **84** est préparé par traitement de l'alcool **37** à l'hydruire de sodium dans la DMF, puis au bromure d'allyle. Malheureusement, les essais de cyclisation de cet éther n'ont pas permis d'isoler le produit désiré **85**, mais uniquement le dimère **86**.

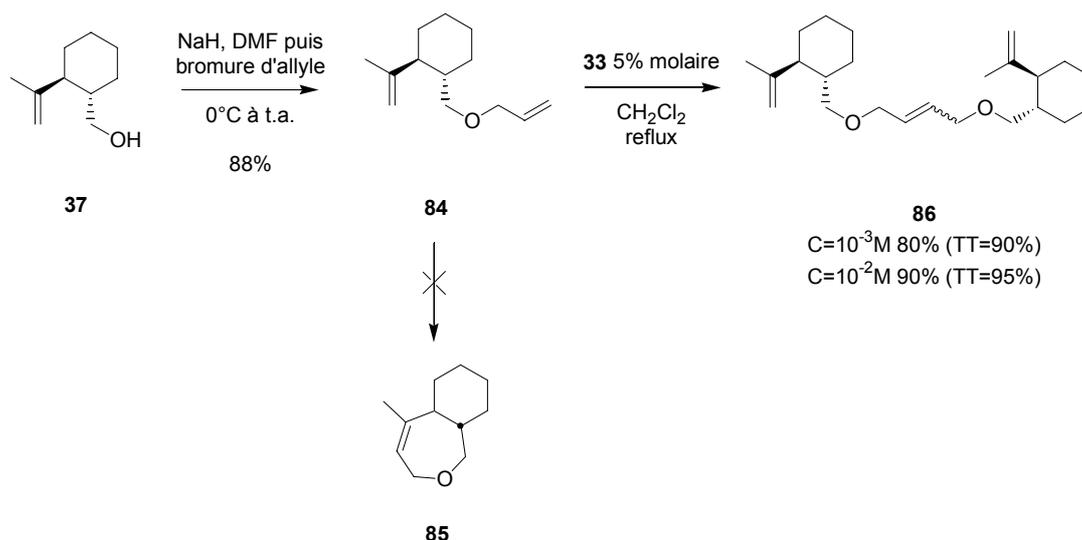


Schéma 47

Le résultat de l'entrée 5 du Tableau 9 est très important. L'intention initiale était de raccourcir la conversion **25**→**23** (Schéma 1). Or, la lactone **82** est susceptible, par réduction et condensation avec un ylure de phosphonium de conduire au composé **88** qui présente le motif butadiényle escompté (Schéma 48).

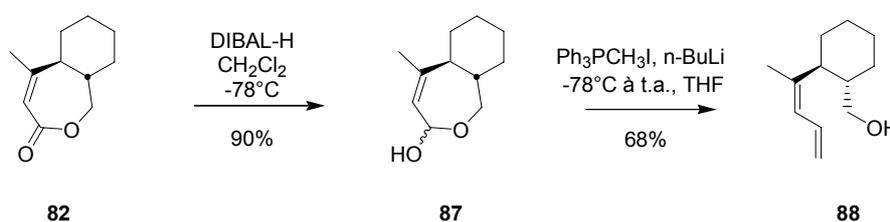


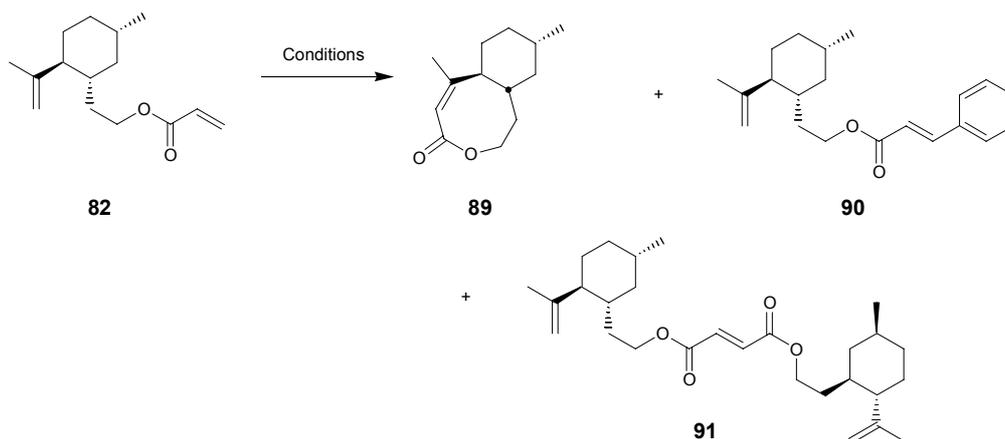
Schéma 39

Etant donné les faibles quantités de lactone **82** disponibles, nous n'avons pas poursuivi les essais dans cette direction. Cependant, les résultats présentés sur le schéma 39 constituent une première méthode pour raccourcir notre synthèse.

### 3.2.4 Essais de Cyclisation de l'Acrylate **81**

Les résultats obtenus avec l'acrylate **81** sont décrits dans le tableau 10. Compte tenu des résultats précédents, le catalyseur de Grubbs de première génération n'a même pas été envisagé. Lorsqu'on traite la molécule **81** par 5% molaire de **33** dans le dichlorométhane ( $\text{C}=5 \cdot 10^{-3}$  M) au reflux pendant 6h, on isole successivement, après chromatographies sur colonne de silice et sur couche épaisse, du produit de départ (TT=45%), la cétone insaturée **90** avec un faible rendement, ainsi que le produit de dimérisation **91** (entrée 1). Le produit de cyclisation attendu **89** n'a pas été observé. La

formation de **90** s'explique par une réaction de métathèse entre l'acrylate **81** et le styrène, qui se forme lors de l'étape d'initiation. Récemment, un produit de métathèse croisée avec le catalyseur a également été caractérisé (Schéma 40).<sup>136</sup> D'autres conditions réactionnelles ont été essayées. Sans solvant, on forme à chaud quasi-exclusivement du dimère **91** (entrées 2 et 3). Dans des conditions de dilution infinie (ajout très lent de **82** à une solution de **33**), la réaction est lente, sans toutefois donner le produit de cyclisation **89** (entrée 4). Enfin, l'ajout d'un équivalent d'acide de Lewis inhibe presque totalement la réaction (entrée 5).



Entrée	Conditions	TT	89 <sup>a</sup>	90	91 <sup>a</sup>
1	5% molaire <b>33</b> C=10 <sup>-2</sup> M CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> reflux 6h	45%	0%	4%	24%
2	5% molaire <b>33</b> sans solvant t. a. 1h	0%	0%	0%	0%
3	5% molaire <b>33</b> sans solvant 85°C 5h	75%	0%	3%	75%
4	5% molaire <b>33</b> dilution infinie toluène 24h à 80°C C <sub>finale</sub> = 5·10 <sup>-3</sup> M	11%	0%	0%	Traces <sup>b</sup>
5	5% molaire <b>33</b> 1 équiv. Ti(OiPr) <sub>4</sub> C=10 <sup>-2</sup> M CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 1 nuit au reflux	5%	0%	0%	Traces <sup>b</sup>

a) rendement isolé tenant compte du taux de transformation

b) CPV du brut réactionnel

Tableau 10

Les essais n'ont pas été poursuivis dans cette voie.

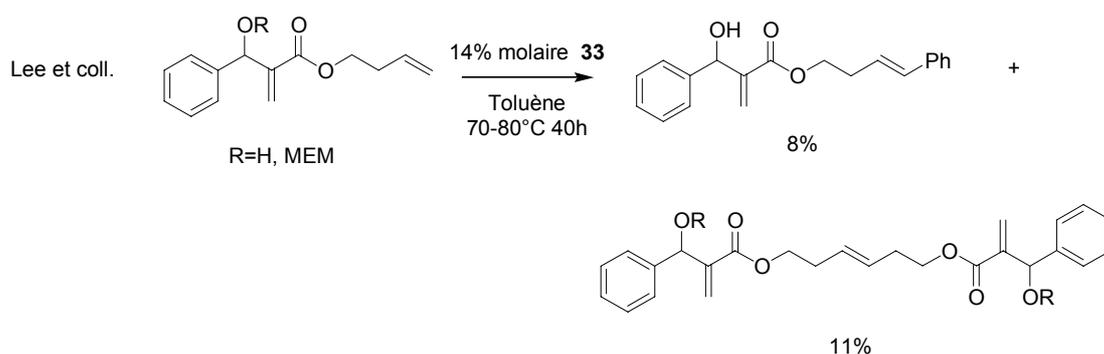


Schéma 40

### 3.3 Compétition C-6/C-7

#### 3.3.1. Contexte

L'excellent résultat obtenu pour la cyclisation des l'alcools silylés **60** à **63** nous a conduit à dériver, temporairement, de la voie initialement choisie et à explorer le plan secondaire décrit dans le schéma 41.

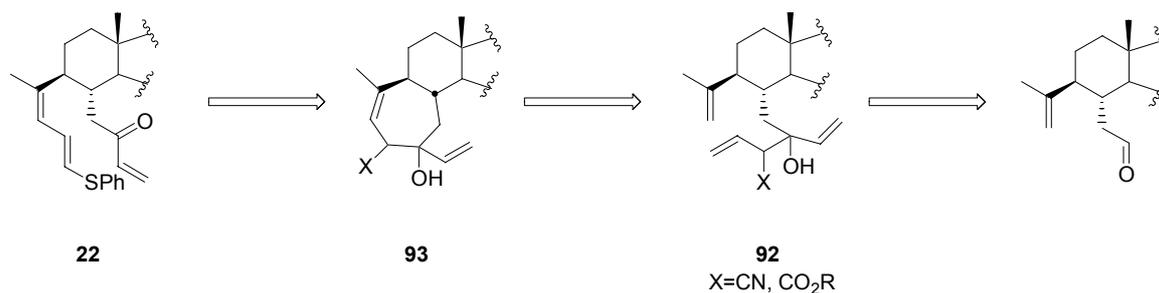


Schéma 41

Le problème majeur que pose cette approche est la compétition dans l'étape de cyclisation par métathèse (**92**→**93**) entre la formation de cycles à 6 et à 7 chaînons. Un autre problème était naturellement la préparation du substrat de cette métathèse (Schéma 42). La régiosélectivité de la condensation anionique du cyanure d'allyle (ou l'acide carboxylique correspondant) avec un aldéhyde a été étudiée.<sup>137-141</sup> La réalisation de cette condensation ne paraissait théoriquement pas impossible à réaliser. De manière surprenante, et cela bien que de nombreux essais aient été effectués, il n'a pas été possible d'isoler le composé **94** par condensation de l'anion du cyanure d'allyle avec l'aldéhyde **45**.

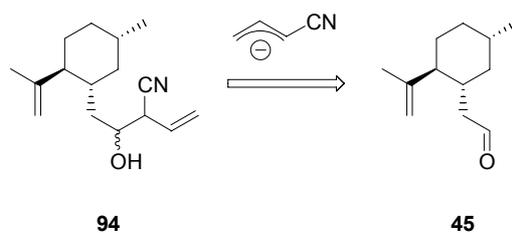


Schéma 42

Malgré tout, nous avons décidé d'étudier le comportement du substrat **95** dans les conditions de métathèse (Schéma 45). Les résultats de cette étude sont décrits dans ce sous-chapitre. Ils sont précédés d'un bref rappel de la littérature concernant la régiosélectivité de la cyclisation par métathèse de composés triéniques.

### 3.3.2 Examen de la littérature

Quelques exemples issus de la littérature sont rassemblés sur le schéma 43. Le premier exemple, décrit par Lee, concerne une compétition ène-yne. Les auteurs constatent que, dans ce cas, le cycle le plus petit est formé préférentiellement.<sup>142</sup> Une conclusion similaire ressort des travaux de Spitzner sur la synthèse de l'iso- $\beta$ -bisabolol<sup>143</sup>, de Schmidt<sup>144</sup> et de Quinn.<sup>145</sup>

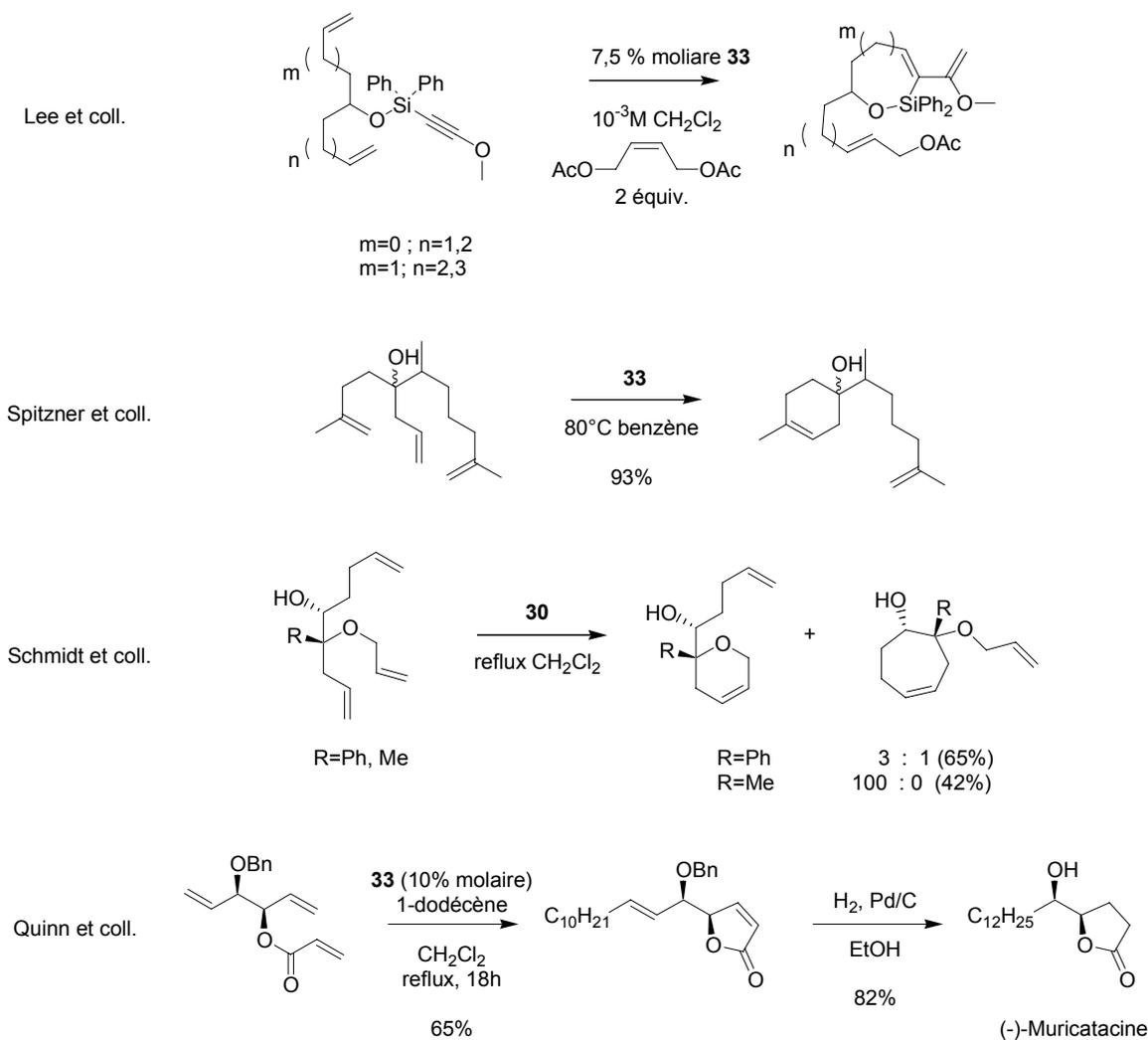


Schéma 43

Cossy montre qu'il existe une différence de réactivité très nette entre les deux doubles liaisons du hexa-1,5-diène-3-ol *O*-protégé par des groupements silyles ou acétyles. Le résidu allylique, en raison de son encombrement stérique plus important, est totalement inerte dans les conditions décrites (Schéma 44).<sup>146,147</sup>

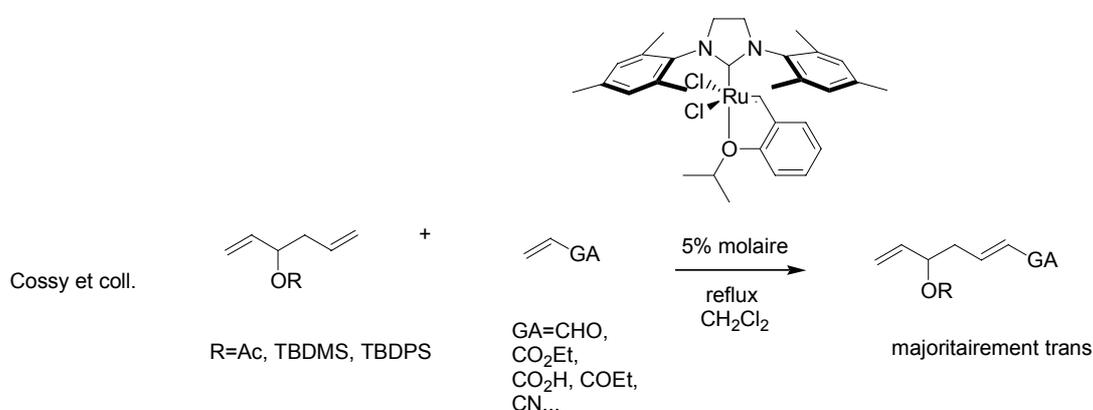


Schéma 44

En résumé, les exemples du schéma 43 ne semblent pas très encourageants pour nous. Par contre, les résultats obtenus par Cossy en métathèse croisée le sont beaucoup plus.

### 3.3.3 Résultats

On se propose d'étudier la cyclisation du triène **95**, facilement accessible par condensation du bromure d'allylmagnésium avec la cétone insaturée **67** suivie de la protection de l'alcool tertiaire **96** formé par un groupement TES (Schéma 45).

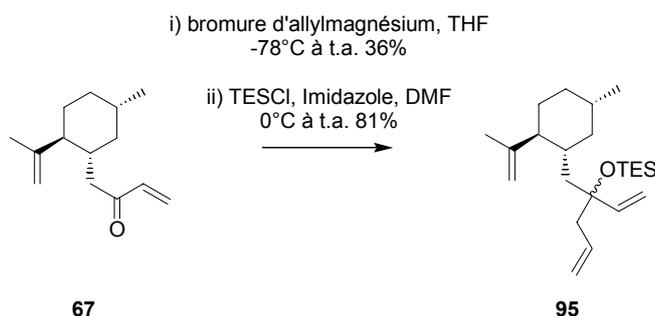


Schéma 45

Le chauffage à reflux d'une solution de composé **95** (mélange 1:1 de diastéréoisomères) en présence de 10% molaire de **33** dans le dichlorométhane à  $10^{-2}$  M pendant 6 h fournit uniquement le cycloadduit à 7 chaînons **97** avec un rendement élevé (Schéma 46). La sélectivité est totale : aucun autre composé n'est détecté (CPV, RMN) et le produit **97** a été parfaitement caractérisé par RMN 2D, NOESY et spectroscopie de masse. De plus, il est inerte dans les conditions de métathèse : il reste inchangé après 3 j de reflux en présence du catalyseur **33**.

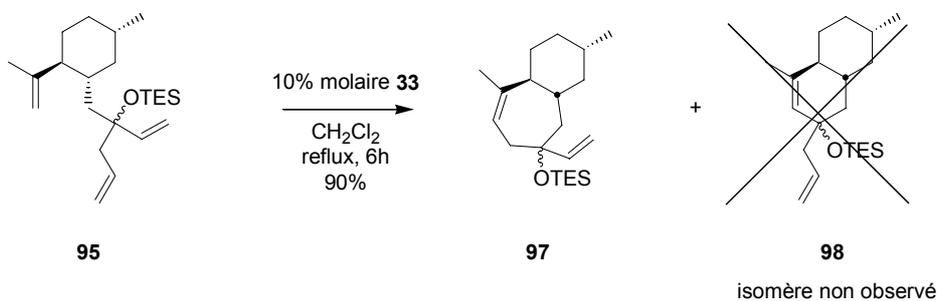


Schéma 47

Un échantillon authentique de l'isomère possible **98** a été préparé à partir de la cétone **52** (Schéma 48): La comparaison de ce produit avec celui issu de la réaction de métathèse (RMN et la CCM) confirme sans ambiguïté que le résultat du traitement de **95** par **33** est bien le cyclohepténol **97**.

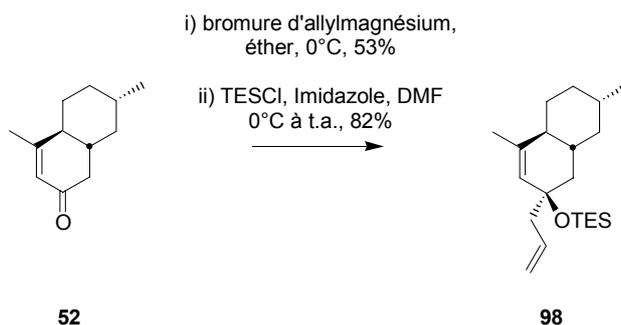


Schéma 48

Ce résultat est donc en accord avec les résultats de Cossy précédemment décrits. Il semblerait que, dans notre cas, la réactivité dépende de l'encombrement des oléfines mises en jeu et non pas de la taille du cycle formé.

## 4. Conclusion

Les résultats les plus marquants obtenus dans la première partie de notre travail sont les suivants :

- La formation quasi-quantitative du composé bicyclique **63** à partir du dérivé cyclohexanique **60** à l'aide d'un catalyseur de Grubbs de seconde génération **33** (Schéma 49). Ce résultat permet d'accéder de façon relativement courte à la cyclohepténone **50**, qui est un intermédiaire clé pour la poursuite de notre étude sur la fragmentation de cyclohepténols.

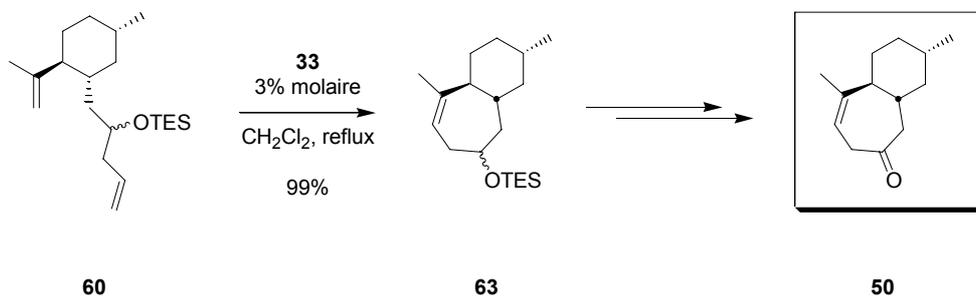


Schéma 49

- La formation exclusive du dérivé bicyclo[5.4.0]undécénique **97** de préférence au dérivé hydronaphtalénique **98** par métathèse du dérivé triénique **95** (Schéma 50).

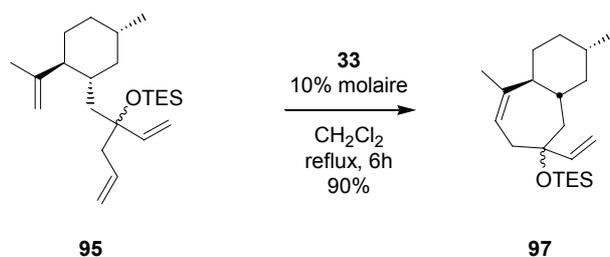


Schéma 50

- Bien que les sélectivités soient beaucoup moins bonnes que dans les deux cas précédents, la cyclisation par métathèse de dérivés 1,8 nonadiéniques possédant un carbonyle en C-3 (carbonyle de cétone ou d'ester) permettent d'accéder, soit à une lactone insaturée bicyclique dans le cas de **82**, soit à une bicycloundécénone conhuguée comme **75**. Remarquons que le squelette de la lactone **82** est celui du système B-C de la brassinolide **1**, ce qui ouvre des perspectives en synthèse de ces composés.

Ces résultats inédits illustrent davantage encore la potentialité de la métathèse intramoléculaire pour synthétiser des systèmes polycycliques complexes.



## **Chapitre I**

### **Partie Expérimentale**



## Indications générales concernant les parties expérimentales

### 1. Purification des solvants <sup>148</sup>

- Le diéthyléther et le tétrahydrofurane sont préséchés sur hydroxyde de potassium, filtrés sur une colonne d'alumine neutre et distillés sur sodium en présence de benzophénone.
- Le benzène, le toluène et le xylène sont distillés sur sodium en présence de benzophénone.
- Le chlorure de méthylène, le chloroforme, le tétrachlorure de carbone, l'hexane, le pentane et l'éther de pétrole (fraction 40-60°C) sont distillés sur P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.
- Le méthanol et l'éthanol sont distillés sur magnésium.
- Le diméthylformamide, le 1,2-dichlorobenzène, l'acétonitrile et le diméthylsulfoxyde sont distillés sur hydrure de calcium.
- L'acétone est distillée sur permanganate de potassium.
- L'acétate d'éthyle est préséché sur carbonate de potassium puis distillé.

### 2. Notes concernant les réactifs courants

- Le chlorure de tosyle est recristallisé à chaud dans l'hexane.
- Le tétrachlorure de titane, le BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>, le TMSOTf, la diisopropylamine, la triéthylamine, la pyridine, la collidine sont distillés sur hydrure de calcium.
- Le n-butyllithium commercial (Acros et Aldrich) est dosé avant chaque utilisation selon la méthode de Suffert.<sup>149</sup>
- Le PCC est préparé selon Corey<sup>119</sup> et conservé dans un flacon à l'abri de la lumière sous argon.
- L'anhydride trifluorométhanesulfonique (triflique) est obtenu selon la méthode de Burdon et coll.<sup>150</sup>
- Le *m*-CPBA est purifié selon Schwartz<sup>151</sup> et conservé au réfrigérateur.
- Préparation du tampon tartrique pH 2 : A une solution d'acide tartrique (40 g ; 267 mmol ; 1 équiv.) dans de l'eau déminéralisée (360 mL) est ajoutée progressivement des pastilles de soude (4,5 g ; 113 mmol ; 1 équiv.). Pour obtenir un tampon pH 9, l'addition de soude est lentement poursuivie jusqu'à pH 9 (pH-mètre ou papier pH).

Sauf indication contraire, les réactions sont effectuées sous atmosphère d'argon avec une verrerie séchée au moins 4h dans une étuve à 110°C et refroidie à t. a. dans un dessiccateur en présence de gel de silice avec indicateur d'humidité.

### 3. Suivi des réactions et purification

Les réactions sont suivies, sauf indication contraire, par chromatographie sur couche mince (CCM) à l'aide de plaques Kieselgel 60F<sub>245</sub> (Merck). Les révélations sont effectuées à l'UV (365 et 254 nm), par immersion dans une solution acide de vanilline, ou dans une solution basique de permanganate de potassium, puis par chauffage de la plaque au décapeur thermique. La préparation de ces révélateurs est effectuée selon la référence.<sup>152</sup>

Les chromatographies sur silice sont réalisées selon la méthode décrite par W. C. Still<sup>153</sup> avec de la silice Si 60 (40-63  $\mu\text{m}$ , Merck). Les chromatographies sur couche épaisse (CCE) sont réalisés à l'aide de plaques de silice de type Merck 60F<sub>245</sub> (20x20x2 mm).

*Préparation de la silice 60H traitée au NaHCO<sub>3</sub> :*

Dans un seau en plastique de 10L, muni d'une agitation mécanique, on introduit une solution aqueuse 1M de bicarbonate de sodium (8L) et de la silice 60H (4 kg). On agite le mélange pendant 24h, décante la solution, retire le surnageant, ajoute de l'eau déminéralisée (4 L) et agite 12h. Ce lavage est répété jusqu'à ce que les eaux de lavage soient à un pH entre 7 et 8. On sèche le solide blanc ainsi obtenu à 100°C pendant 24h, puis à 110°C pendant 48h.

#### 4. Caractérisation des produits

Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire du proton (<sup>1</sup>H) sont enregistrés à 200, 300 et 400 MHz à l'aide des spectromètres BRUKER AC-200, Avance-300 et DPX 400 (respectivement). Les déplacements chimiques sont exprimés en partie par million (ppm), par rapport au solvant deutéré pris comme référence interne (7,26 pour le chloroforme). Les abréviations de multiplicité s, d, t, q, qt, sext, hept, mc et m désignent respectivement singulet, doublet, triplet, quadruplet, quintuplet, sextuplet, heptuplet, multiplet centré et multiplet. Les constantes de couplage sont exprimées en Hertz.

Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire du carbone 13 (<sup>13</sup>C) sont enregistrés à 50, 75 et 100 MHz à l'aide des spectromètres BRUKER AC-200, Avance-300 et DPX-400. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au solvant deutéré pris comme référence interne (77,00 ppm pour la raie centrale du chloroforme).

Les expériences de RMN 2D (COSY, NOESY et corrélation <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C) sont réalisées à 300 et 400 MHz sur des spectromètres BRUKER Avance-300 et DPX-400.

Les spectres d'absorption infra-rouge (IR) sont réalisés sur un spectromètre PERKIN-ELMER Spectrum One par la méthode dite de la réflexion totale atténuée (ATR) pour les solides et par dépôt d'un film de produit pur entre deux pastilles de KBr pour les liquides.

Les spectres d'absorption dans le domaine de l'ultraviolet (UV) sont réalisés sur un spectromètre Uvikon 941 de Kontron Instruments.

Les points de fusion sont mesurés sur un appareil Electrothermal sans correction de température.

Les analyses par chromatographie en phase gazeuse (CPV) sont effectuées sur un appareil HP 6890 équipé d'une colonne HP-5 Crosslinked 5% Ph-Me Siloxane (30mx0,32 mmx0,25 $\mu\text{m}$ ) et d'un détecteur à flamme. Les méthodes utilisées sont détaillées en annexe.

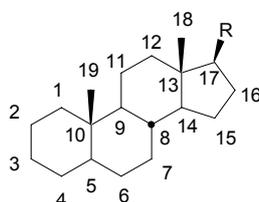
Les analyses par diffraction des rayons X sont réalisées par le Service Commun de RX de l'Université Louis Pasteur de Strasbourg.

Les microanalyses sont réalisées par le Service Central de Microanalyses de Strasbourg.

Les expériences de spectrométrie de masse par ionisation électronique (IE) ont été réalisées par le service commun de masse de l'Institut de Chimie des Sciences Naturelles (ICSN) de Gif-sur-Yvette à l'aide d'un spectromètre AEI MS-50.

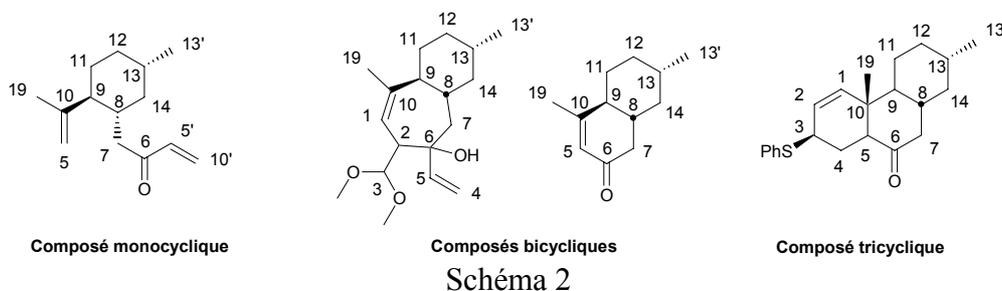
## 5. Nomenclature

Pour des raisons d'uniformité, une numérotation de type stéroïde<sup>154</sup> a été utilisée pour l'attribution des signaux de RMN tous les composés (schéma 1), bien qu'elle ne corresponde pas à celle à celle officiellement utilisée pour les composés perhydrophénantréniques. Cette numérotation de convenance n'a aucun rapport avec la numérotation spécifique à chaque produit déterminée par la nomination IUPAC. La désignation des composés suivant la nomenclature IUPAC est réalisée à l'aide du logiciel Autonom version 2.1.



Numérotation IUPAC du système tétracyclique des stéroïdes  
Schéma 1

Il est possible, à chaque étape de la synthèse, de connaître la place que l'atome occupera dans le motif final de type stéroïde (Schéma 2).



## 6. Modes opératoires particuliers

### *Freeze, pump and thaw*

Cette méthode de dégazage consiste à plonger le ballon de réaction, isolé de la rampe, dans un bain d'azote liquide. Une fois que le mélange réactionnel est congelé, le ballon est placé sous vide pendant 5 min à la température de l'azote liquide, puis isolé de la rampe et laissé progressivement remonter à t. a. Dès que des bulles apparaissent, le ballon est remis sous argon. L'opération est répétée trois fois.

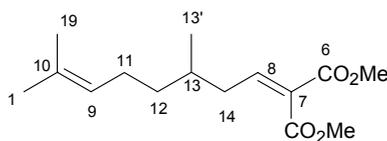
### *Cyclisation par métathèse*

La verrerie est séchée à l'étuve à 110°C une nuit, puis laissée revenir à t. a. dans un dessiccateur contenant de la silice avec un indicateur d'humidité. Les bicols sont équipés d'un robinet surmonté d'un septum permettant d'isoler le septum du solvant durant le reflux. Le chlorure de méthylène (stabilisé avec 5 ppm d'amylène) est distillé une première fois sur P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, puis redistillé sur le même desséchant sous argon juste avant utilisation et transféré à la seringue (pour les petites quantités) ou par canulation. La qualité du solvant s'est révélée être primordiale pour ce type de réaction, étant donné la dilution et la quantité catalytique des réactifs. Il en est de même pour le toluène (double distillation sur sodium/benzophénone sous argon). Le produit de départ est, quant à lui, systématiquement séché une nuit dans un dessiccateur sur P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>/KOH juste avant utilisation.

### *Transdithioacétalisation à l'aide de Al(SPh)<sub>3</sub>*

Ce mode opératoire général est décrit pour une expérience à l'échelle de 1 mmol. Les différents essais ont été réalisés de cette manière, sauf conditions particulières détaillées dans la partie expérimentale.

Dans un bicol sec de 25 mL équipé d'une tête à hydrogèner reliant le montage à la rampe et d'un septum, on introduit le plus rapidement possible la quantité souhaitée de Al(SPh)<sub>3</sub> (709 mg ; 2 mmol ; 2 équiv.) que l'on sèche 30 min sous le vide de la rampe à 120°C. Après retour à t. a., on ajoute à la seringue une solution de l'acétal (1 mmol ; 1 équiv.) dans du toluène anhydre (4 mL) et on laisse sous agitation à cette température. L'avancement de la réaction est suivie par CCM. A 0°C, le milieu réactionnel est dilué à l'éther (5 mL), puis une solution de tampon tartrique pH 9 est ajoutée au goutte à goutte ( 5 mL). Après 5 min d'agitation, la phase organique étant limpide, le milieu réactionnel est coulé dans un mélange de tampon tartrique pH 9 (10mL) et d'éther (10 mL). Les phases sont décantées et la phase aqueuse est extraite à l'éther (2x15 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées au tampon tartrique pH 9 (10 mL), à la saumure (10 mL) et séchées sur MgSO<sub>4</sub> pendant 30 min. Une chromatographie du brut réactionnel sur silice fournit le produit pur.

**2-(3,7-Dimethyl-oct-6-enylidene)-malonic acid dimethyl ester 40**

*Condensation de Knoevenagel du malonate de méthyle sur le citronnellal selon*<sup>108</sup>

Dans un bicol de 1 L muni d'une tête à hydrogéner reliant le montage à une rampe vide/argon et d'un septum, on ajoute sous argon du chlorure de méthylène anhydre (175mL), du citronnellal (58,5 mL ; 322 mmol ; 1 équiv.), du malonate de méthyle (40,5 mL ; 472 mmol ; 1,5 équiv.) et du tamis moléculaire 3Å (30 g ; préalablement séché une nuit à 150°C sous vide). Sous forte agitation et à t.a., on ajoute au goutte-à-goutte de la pipéridine (1,3 mL ; 32 mmol ; 0,1 équiv.) et de l'acide acétique (2 mL ; 32 mmol ; 0,1 équiv.). Après 4h d'agitation, le solvant est évaporé (évaporateur rotatif) et remplacé par de l'éther (150 mL). Le milieu réactionnel est filtré et le résidu rincé à l'éther (4x150 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées à l'eau (3x150 mL), à l'acide chlorhydrique 1M (2x150 mL), par une solution saturée de bicarbonate de sodium (2x150 mL) et à la saumure (2x150 mL). Après séchage 1 h sur MgSO<sub>4</sub>, filtration et concentration sous pression réduite, on obtient le composé souhaité avec une pureté suffisante pour être engagé immédiatement dans l'étape suivante (79 g ; 294 mmol ; 91%). La chromatographie d'un aliquot sur silice (Eluant : gradient d'acétate d'éthyle dans l'hexane), permet d'obtenir un échantillon analytique, sous la forme d'une huile incolore.

Huile légèrement jaune (brut)

C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>

Rf=0,51 (hexane/Et<sub>2</sub>O 1:1)

RN [106431-76-9]

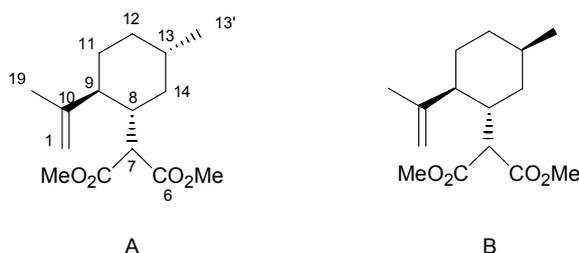
MM : 268,35 g mol<sup>-1</sup>

Révéléateur: Vaniline, UV

**RMN <sup>1</sup>H** (200 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 0,78 (d, J=7 Hz, 3H, H<sub>13'</sub>) ; 0,94-1,46 (m, 3H, H<sub>13</sub> et H<sub>14</sub>) ; 1,53 (s, 3H, H<sub>19</sub>) ; 1,66 (s, 3H, H<sub>1</sub>) ; 1,91-2,41 (m, 4H, H<sub>11</sub> et H<sub>12</sub>) ; 3,39 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ; 3,51 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ; 5,10 (t, J=7 Hz, 1H, H<sub>9</sub>) ; 7,06 (t, J=8Hz, 1H, H<sub>8</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (50 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 17,69 (C<sub>15</sub>) ; 19,60 (C<sub>13'</sub>) ; 25,83 (C<sub>11</sub>) ; 25,85 (C<sub>11</sub>) ; 32,6 (C<sub>13</sub>) ; 37,01 (C<sub>12</sub>) ; 38,04 (C<sub>14</sub>) ; 51,75 et 51,87 (2x OCH<sub>3</sub>) ; 124,9 (C<sub>9</sub>) ; 129,8 (C<sub>7</sub>) ; 131,2 (C<sub>10</sub>) ; 148,8 (C<sub>8</sub>) ; 164,20 et 164,25 (2xC<sub>6</sub>).

**IR** (film): 1730; 1645; 1260; 1225; 1060.

**2-(2-Isopropenyl-5-methyl-cyclohexyl)-malonic acid dimethyl ester 41***Cyclisation par ène-réaction acidocatalysée de **40** selon<sup>108</sup>*

Dans un bicol de 2 L muni d'une tête à hydrogéner reliant le montage à une rampe vide/argon d'un septum et d'une ampoule à addition isobare, on ajoute le chlorure ferrique (10 g ; 61,7 mmol ; 0,2 équiv.) qu'on dilue sous argon au chlorure de méthylène anhydre (600 mL). L'ampoule est chargée d'une solution du diène **40** (85,2 g ; 270 mmol ; 1 équiv.) dans le chlorure de méthylène (120 mL). A  $-78^{\circ}\text{C}$ , le contenu de l'ampoule est versé au goutte à goutte pendant 40 min. L'agitation est maintenue pendant 2h à cette température, puis 2 h à t.a. Le solvant est évaporé (évaporateur rotatif,  $T_{\text{bain}}=20^{\circ}\text{C}$ ), puis remplacé par de l'éther (700 mL). La phase organique est lavé avec de l'eau (170 mL), une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (170 mL), de l'acide chlorhydrique 1M (170 mL), de l'eau (170 mL) et de la saumure (170 mL). Après séchage une nuit sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , la solution filtrée et évaporée fournit une huile orange (75 g) qui est distillé sous pression réduite, aboutissant au mélange de diester (64,4g ; 240 mmol ; 68%) dans un rapport A:B 99:1.

*Cyclisation thermique de **40** selon<sup>103</sup>*

Dans un monocol de 10 mL muni d'un réfrigérant surmonté d'une tête à hydrogéner reliant le montage à une rampe vide/argon, on place le diène **40** (1,4g ; 5,2 mmol ; 1équiv.) qu'on dilue avec de l'orthodichlorobenzène anhydre (5,2 mL). Après 7 h de chauffage à  $180^{\circ}\text{C}$ , le solvant est évaporé sous pression réduite. Après chromatographie sur silice (Eluant : gradient 10 % d'éther dans l'hexane), on obtient le diester (1,2g ; 4,47 mmol ; 87%) dans un rapport A:B 93/7.

Huile incolore  
 $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_4$   
 $R_f=0,58$  (hexane/ $\text{Et}_2\text{O}$  1:1)

RN (A) [106431-82-7]  
 MM :  $268,35 \text{ g mol}^{-1}$   
 Révélateur: Vanilline

CPV (Méthode A):  $\text{tr}(\text{A})=15,1$  min et  $\text{tr}(\text{B})= 15,3$  min.

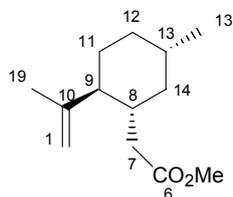
Dans les analyses qui suivent, il ne sera décrit que le composé A.

**RMN  $^1\text{H}$**  (200 MHz ;  $\text{CDCl}_3$ ) : 0,78 (d,  $J=6,5$  Hz, 3H,  $\text{H}_{13'}$ ) ; 0,94-1,46 (m, 3H,  $\text{H}_{13}$  et  $\text{H}_{14}$ ) ; 1,53 (s, 3H,  $\text{H}_{19}$ ) ; 1,66 (s, 3H,  $\text{H}_1$ ) ; 1,91-2,41 (m, 4H,  $\text{H}_{11}$  et  $\text{H}_{12}$ ) ; 3,39 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ) ; 3,51 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ) ; 5,10 (t,  $J=7$  Hz, 1H,  $\text{H}_9$ ) ; 7,06 (t,  $J=8\text{Hz}$ , 1H,  $\text{H}_8$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (50 MHz ;  $\text{CDCl}_3$ ) : 18,73 ( $\text{C}_{19}$ ) ; 22,31 ( $\text{C}_{13'}$ ) ; 32,10 ( $\text{C}_{13}$ ) ; 32,48 ( $\text{C}_{11}$ ) ; 34,43 ( $\text{C}_{12}$ ) ; 36,35 ( $\text{C}_{14}$ ) ; 39,64 ( $\text{C}_8$ ) ; 48,45 ( $\text{C}_9$ ) ; 51,53 et 53,00 ( $\text{OCH}_3$ ) ; 52,03 ( $\text{C}_7$ ) ; 147,31 ( $\text{C}_{10}$ ) ; 168,87 et 169,90 ( $\text{C}_6$ ).

**IR** (film): 3065; 1750; 1735; 1645; 1155; 1035; 1020; 895.

**(2-Isopropenyl-5-methyl-cyclohexyl)-acetic acid methyl ester 42**



*Décarboxylation de **41** selon<sup>110</sup>*

Dans un bicol de 500 mL, muni d'un bouchon et d'un réfrigérant surmonté d'un ballon d'argon, on introduit le diester **41** (53,7 g ; 200 mmol ; 1 équiv.), de la DMF anhydre (200 mL) et de l'iodure de sodium dihydraté (55,9 g ; 300 mmol ; 1,5 équiv.). On porte au reflux pendant 6 h. Après retour à t. a., le milieu réactionnel prend en masse : il est dilué par de l'eau (200 mL) et extrait à l'hexane (3x300 mL). Les phases organiques réunies sont lavées à l'eau (50 mL), par une solution saturée de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (2x50 mL), et à la saumure (100 mL). Après séchage sur MgSO<sub>4</sub> et évaporation des solvants, le brut (42g) est distillé sous pression réduite, afin d'obtenir le composé souhaité (35g ; 166 mmol ; 83%). Notons qu'un meilleur rendement (91%) a été obtenu à partir 20g de diester dans les mêmes conditions expérimentales, le produit ayant été chromatographié sur silice (Eluant : 3 % d'acétate d'éthyle dans l'hexane).

Huile incolore

C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>

Rf=0,58 (hexane/AcOEt 7:3)

Révélateur: Vanilline

RN [91975-82-5]

MM : 210,31 g mol<sup>-1</sup>

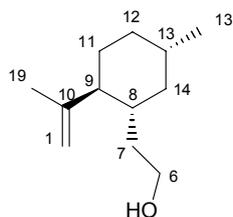
Eb (0,5 mmHg)= 72°C

Litt : Eb (15 mmHg)=127°C<sup>106</sup>

**RMN** <sup>1</sup>H (200 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 0,69 (m, 1H, H<sub>14</sub> ax) ; 0,88 (d, 3H, H<sub>13'</sub>) ; 0,95 (m, 1H, H<sub>12</sub> ax) ; 1,23-1,45 (m, 2H, H<sub>11</sub> ax et H<sub>13</sub>) ; 1,62 (s, 3H, H<sub>19</sub>) ; 1,53-1,95 (m, 5H, H<sub>11</sub> eq, H<sub>12</sub> eq, H<sub>14</sub> eq, H<sub>8</sub>, H<sub>9</sub>) ; 2,43 (AB d'un ABX, J<sub>AB</sub>=20Hz, J<sub>AX</sub>=8 Hz, 2H, H<sub>7</sub>) ; 3,65 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ; 4,72 (mc, 2H, H<sub>1</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>C (50 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 18,62 (C<sub>19</sub>) ; 23,36 (C<sub>13'</sub>) ; 32,88 (C<sub>11</sub>) ; 33,18 (C<sub>13</sub>) ; 35,75 (C<sub>12</sub>) ; 37,17 (C<sub>8</sub>) ; 40,13 (C<sub>14</sub>) ; 41,96 (C<sub>7</sub>) ; 52,27 (OCH<sub>3</sub>) ; 112,55 (C<sub>1</sub>) ; 148,94 (C<sub>10</sub>) ; 174,71 (C<sub>6</sub>).

**IR** (film): 2950; 2858; 1740; 1645; 1436; 1376; 1273; 1249; 1224; 1159; 890.

**2-(2-Isopropenyl-5-methyl-cyclohexyl)-ethanol 44***Réduction de l'ester **42** au  $\text{LiAlH}_4$* 

Dans un tricol de 1 L muni d'une ampoule à addition isobare, d'un réfrigérant surmonté d'une tête à hydrogéner reliant le montage à une rampe vide/argon et d'un septum, on introduit le  $\text{LiAlH}_4$  (3,8 g ; 95,1 mmol ; 2 équiv.), que l'on dilue sous argon avec de l'éther anhydre (130 mL). L'ampoule est remplie d'une solution de l'ester **42** (10g ; 47,6 mmol ; 1 équiv.) dans l'éther (60 mL). Sous forte agitation et à 0°C, on ajoute le contenu de l'ampoule au goutte à goutte en 20 min. Le bain de glace est retiré et on laisse sous agitation à t. a. pendant 2 h. On dilue à l'éther (200 mL) et on coule délicatement une solution saturée de chlorure d'ammonium (10 mL) afin de précipiter les sels d'aluminium. Le milieu réactionnel est filtré sur Célite® bien tassée et les sels sont triturés à l'acétate d'éthyle bouillant (4x150 mL). La phase organique est séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrée, concentrée, et chromatographiée sur silice (Eluant : gradient d'acétate d'éthyle dans l'hexane) afin d'obtenir l'alcool désiré (m=8.6g ; 47,2 mmol ; 99%).

Huile incolore

 $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}$ 

Rf=0,33 (hexane/AcOEt 7:3)

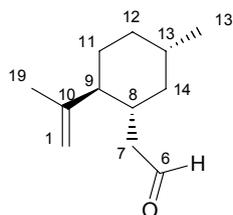
MM 182,30 g mol<sup>-1</sup>

Révélateur: Vanilline

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz ;  $\text{CDCl}_3$ ) : 0,66 (q, J=12 Hz, 1H,  $\text{H}_{14}$  ax) ; 0,91 (d, J=6,5Hz, 3H,  $\text{H}_{13'}$ ) ; 0,97 (m, 1H,  $\text{H}_{12}$  ax) ; 1,12-1,26 (m, 2H,  $\text{H}_{11}$  ax et  $\text{H}_{13}$ ) ; 1,30-1,52 (m, 3H,  $\text{H}_7$ ,  $\text{H}_{11}$  eq,  $\text{H}_{12}$  eq) ; 1,57-1,77 (m, 3H,  $\text{H}_8$ ,  $\text{H}_{14}$  eq) ; 1,65 (mc, 3H,  $\text{H}_{19}$ ) ; 1,80-1,89 (m, 1H,  $\text{H}_9$ ) ; 3,66 (m, 2H,  $\text{H}_6$ ) ; 4,73 (mc, 2H,  $\text{H}_1$ ).

**RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz ;  $\text{CDCl}_3$ ) : 18,96 ( $\text{C}_{19}$ ) ; 23,75 ( $\text{C}_{13'}$ ) ; 32,55 ( $\text{C}_{11}$ ) ; 32,56 ( $\text{C}_{13}$ ) ; 35,05 ( $\text{C}_{12}$ ) ; 35,86 ( $\text{C}_8$ ) ; 37,19 ( $\text{C}_7$ ) ; 40,93 ( $\text{C}_{14}$ ) ; 52,04 ( $\text{C}_9$ ) ; 60,92 ( $\text{C}_6$ ) ; 111,09 ( $\text{C}_1$ ) ; 149,09 ( $\text{C}_{10}$ ).

**IR** (film): 3338; 3071; 2919; 1645; 1453; 1375; 1098; 1056; 1032; 887; 549.

**(2-Isopropenyl-5-methyl-cyclohexyl)-acetaldehyde 45***Oxydation de Swern de l'alcool **44** selon <sup>111</sup>*

Dans un bicol de 250 mL, muni d'un septum et d'une ampoule surmontée d'une tête à hydrogéner reliant le montage à une rampe vide/argon, on introduit au goutte à goutte à  $-78^{\circ}\text{C}$  et sous argon du THF anhydre (70 mL), du chlorure d'oxalyle (2,15 mL ; 24,68 mmol ; 1,5 équiv.) et du DMSO (2mL ; 27,97 mmol ; 1,7 équiv.) dans cet ordre. Après une demie-heure d'agitation, on charge l'ampoule avec une solution de l'alcool **44** (3g ; 16,45 mmol ; 1 équiv.) dans du THF (80 mL). Le contenu de l'ampoule est coulé en trente minutes. Le septum est remplacé par une tête à hydrogéner relié à un barboteur et on ajoute la triéthylamine (9,2 mL ; 65,82 mmol ; 4 équiv.) au goutte à goutte par l'ampoule. Après 30 minutes à  $-78^{\circ}\text{C}$  et 2 h à t.a., le milieu réactionnel est coulé dans un mélange d'éther (240 mL) et de solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (240 mL). Les phases sont décantées, et la phase aqueuse est extraite à l'éther (1x150 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau (100 mL), avec une solution d'acide chlorhydrique 0,2 M (100 mL) et à la saumure (2x100 mL). Après séchage trente minutes sur  $\text{MgSO}_4$ , le brut (3,15 g ; 24,68 mmol ; quantitatif) est utilisé directement.

Huile légèrement jaune

$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}$

Rf=0,61 (hexane/AcOEt 7:3)

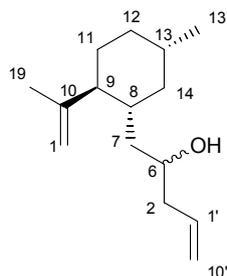
MM 180,29  $\text{g mol}^{-1}$

Révéléateur: Vanilline

**RMN  $^1\text{H}$**  (300 MHz ;  $\text{CDCl}_3$ ) : 0,71 (q,  $J=12$  Hz, 1H,  $\text{H}_{14}$  ax) ; 0,86 (d,  $J=7$ Hz, 3H,  $\text{H}_{13}$ ) ; 0,92 (m, 1H,  $\text{H}_{12}$  ax) ; 1,25-1,46 (m, 2H,  $\text{H}_{11}$  ax et  $\text{H}_{13}$ ) ; 1,56-1,83 (m, 4H,  $\text{H}_{11}$  eq,  $\text{H}_{12}$  eq,  $\text{H}_{14}$  eq,  $\text{H}_8$ ) ; 1,61 (mc, 3H,  $\text{H}_{19}$ ) ; 1,85-2,0 (m, 1H,  $\text{H}_9$ ) ; 2-2,13 et 2,41-2,53 (m, 2H,  $\text{H}_7$ ) ; 4,73 (m, 2H,  $\text{H}_1$ ) ; 9,7 (s, 1H,  $\text{H}_6$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz ;  $\text{CDCl}_3$ ) : 19,00 ( $\text{C}_{19}$ ) ; 22,46 ( $\text{C}_{13}$ ) ; 32,01 ( $\text{C}_{11}$ ) ; 32,44 ( $\text{C}_{13}$ ) ; 34,70 ( $\text{C}_8$ ) ; 34,84 ( $\text{C}_{12}$ ) ; 41,74 ( $\text{C}_{14}$ ) ; 49,05 ( $\text{C}_7$ ) ; 51,45 ( $\text{C}_9$ ) ; 112,06 ( $\text{C}_1$ ) ; 148,20 ( $\text{C}_{10}$ ) ; 202,84 ( $\text{C}_6$ ).

**IR** (film): 3072; 2949; 2921; 2868; 2715; 1725; 1645; 1455; 1377; 890.

**1-(2-Isopropenyl-5-methyl-cyclohexyl)-pent-4-en-2-ol 46***Condensation du bromure d'allylmagnésium sur l'aldéhyde 45*

Dans un bicol de 500 mL, équipé d'un septum et d'une ampoule à addition isobare, on introduit une solution molaire de bromure d'allylmagnésium dans l'éther (73 mL ; 33 mmol ; 2 équiv.). L'ampoule est remplie d'une solution de l'aldéhyde **45** (7 g ; 36,29 mmol ; 1 équiv.) dans l'éther anhydre (100 mL). A 0°C, le contenu de l'ampoule est coulé en 30 min, puis le bain de glace est retiré. Après 7 h sous agitation à t. a., le milieu réactionnel est dilué à l'éther (100 mL), neutralisé par ajout au goutte à goutte d'une solution saturée de chlorure d'ammonium (5 mL) et versé dans un mélange d'éther (200 mL) et de solution aqueuse demie-saturée de chlorure d'ammonium (200 mL). Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite à l'éther (3x200 mL). Les phases organiques sont réunies, lavées à l'eau (100 mL) et à la saumure (100 ml) et séchées 1h sur MgSO<sub>4</sub>. Le résidu est chromatographié sur silice (Eluant : gradient d'acétate d'éthyle dans l'hexane) afin d'obtenir l'alcool désiré (7,45 g ; 33,5 mmol ; 93%) sous la forme d'un mélange 1:1 de deux diastéréoisomères.

Liquide incolore

C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>O

Rf=0,19 et 0.22 (hexane/AcOEt 9:1)

MM 222,37 g mol<sup>-1</sup>

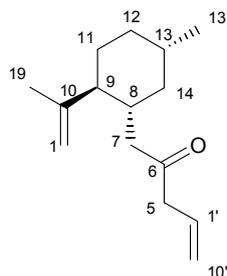
Révélateur: Vanilline

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 0,62 et 0,70 (q, J=11,5 Hz, 1H, H<sub>14</sub> ax) ; 0,85 (d, J=6,5 Hz, 1H, H<sub>13</sub>' ) ; 0,80-2,38 (m, 19H, H<sub>8</sub>, H<sub>9</sub>, H<sub>11</sub>, H<sub>12</sub>, H<sub>13</sub>, H<sub>14</sub> eq, H<sub>7</sub>, H<sub>2</sub> et OH) ; ; 1,66 (s, 3H, H<sub>19</sub>) ; 3,62-3,81 (m, 1H, H<sub>6</sub>) ; 4,65 (mc, 2H, H<sub>1</sub>) ; 5,13-5,22 (m, 2H, H<sub>10</sub>' ) ; 5,75-5,92 (m, 1H, H<sub>1</sub>' ).

**RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) :18,90 et 19,09 (C<sub>19</sub>) ; 22,72 et 22,78 (C<sub>13</sub>' ) ; 32,43 (C<sub>11</sub>) ; 32,56 (C<sub>8</sub>) ; 34,96 et 35,08 (C<sub>12</sub>) ; 36,63 (C<sub>13</sub>) ; 40,74 (C<sub>14</sub>) ; 41,49 et 41,56 (C<sub>7</sub>) ; 43,20 (C<sub>2</sub>) ; 52,33 et 52,49 (C<sub>9</sub>), 67,52 et 69,15 (C<sub>6</sub>) ; 111,04 et 110,19 (C<sub>1</sub>) ; 117,98 et 118,25 (C<sub>10</sub>' ) ; 134,82 et 135,02 (C<sub>1</sub>' ) ; 149 ,07 et 149,20 (C<sub>10</sub>).

**IR** (film) : 3369; 2923; 1643; 1445; 912; 887.

Microanalyses	%C	%H
Calculée	81,02	11,79
Trouvée	80,97	11,85

**1-(2-Isopropenyl-5-methyl-cyclohexyl)-pent-4-en-2-one 43**

Oxydation de l'alcool **46** par du PCC selon<sup>119</sup>

Dans un monocol de 10 mL, on introduit l'alcool **46** (100 mg ; 0,45 mmol ; 1 équiv.) et à la seringue du chlorure de méthylène anhydre (1,5 mL). Sous forte agitation, on introduit d'un coup le PCC (146 mg ; 0,67 mmol ; 1,5 équiv.) et on laisse sous agitation à t. a. pendant 2h. Le milieu réactionnel est dilué à l'éther (5 mL) et on laisse sous agitation pendant 5 min. Le surnageant est prélevé, et l'opération est répétée 3 fois. La phase organique d'extraction est concentrée sous pression réduite et chromatographiée sur silice (Eluant : éther) afin d'obtenir la cétone désirée (95 mg ; 0,43 mmol ; 96%).

Liquide incolore

C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>O

R<sub>f</sub>=0,34 (hexane/AcOEt 9:1)

MM 220,35 g mol<sup>-1</sup>

Révéléateur: Vanilline

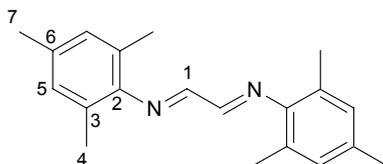
**RMN <sup>1</sup>H** (200 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 0,62 (q, J=11,5 Hz, 1H, H<sub>14</sub> ax) ; 0,85 (d, J=6,5 Hz, 1H, H<sub>13'</sub>) ; 0,80-1,02 (m, 1H, H<sub>12</sub> ax) ; 1,25-2,13 (m, 8H, H<sub>8</sub>, H<sub>9</sub>, H<sub>14</sub> eq, H<sub>13</sub>, H<sub>12</sub> eq, H<sub>11</sub> et H<sub>7</sub>) ; 1,67 (s, 3H, H<sub>19</sub>) ; 2,49 (dd, J=16,1 et 2,9 Hz, 1H, H<sub>7</sub>) ; 3,12 (dd, J=6,9 et 1 Hz, 2H, H<sub>2</sub>) ; 4,78 (mc, 2H, H<sub>1</sub>) ; 5,04-5,20 (m, 2H, H<sub>10'</sub>) ; 5,89 (ddt, J=17,1 10,2 et 6,9 Hz, 1H, H<sub>1'</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (50 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 18,81 (C<sub>19</sub>) ; 22,53 (C<sub>13'</sub>) ; 31,98 (C<sub>11</sub>) ; 32,33 (C<sub>8</sub>) ; 34,89 (C<sub>12</sub>) ; 35,08 (C<sub>13</sub>) ; 41,49 (C<sub>14</sub>) ; 47,49 et 48,39 (C<sub>7</sub> et C<sub>5</sub>) ; 51,60 (C<sub>9</sub>) ; 111,64 (C<sub>1</sub>) ; 118,6 (C<sub>10'</sub>) ; 130,77 (C<sub>1'</sub>) ; 148,65 (C<sub>10</sub>) ; 208,80 (C<sub>6</sub>).

**IR** (film) : 3071; 2978; 2922; 2868; 2245; 1645; 1449; 1377; 890; 547.

**CPV**: tr=11,20 min (méthode A).

Microanalyses	%C	%H
Calculée	81,76	11,98
Trouvée	81,75	11,89

**Glyoxal-bis-(2,4,6-triméthylphényl)imine 47**

*Amination du glyoxal par le méstyilène selon <sup>155</sup>*

Dans un bicol de 250 mL muni d'une ampoule à addition isobare et d'un réfrigérant, est introduit la 2,4,6-triméthylphénylamine (10g ; 74 mmol ; 2 équiv.) puis le propanol (45 mL). Une solution de glyoxal à 30% dans l'eau (2 mL ; 38 mmol ; 1 équiv.) est ajoutée au goutte-à-goutte via l'ampoule en 10 min. Après 16 h d'agitation à t.a. et 2h à 60°C, le milieu réactionnel refroidi à 0°C est filtré. Le solide jaune est lavé à l'eau (2x5mL), au propanol (2x5mL), puis séché sous vide, ce qui fournit l'imine désirée (9,4g ; 15,9 mmol ; 43%).

Cristaux jaunes

$C_{20}H_{24}N_2$

Rf= 0,43 (hexane/éther 80:20)

F=157-158°C

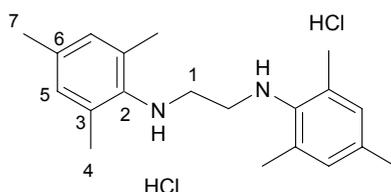
MM : 292,42 g mol<sup>-1</sup>

Révélateur: UV, Vaniline

**RMN <sup>1</sup>H** (200 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 2,15 (s, 12H, H<sub>4</sub>); 2,29 (s, 6H, H<sub>7</sub>); 6,91 (s, 4H, H<sub>5</sub>); 8,10 (s, 2H, H<sub>1</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (50 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 18,21 (CH<sub>3</sub> ortho) ; 20,77 (CH<sub>3</sub> para) ; 126,56 (C<sub>3</sub>) ; 129,00 (C<sub>5</sub>) ; 134,26 (C<sub>6</sub>) ; 147,48 (C<sub>2</sub>) ; 163,49 (C<sub>1</sub>).

**IR (ATR):** 2914; 1616; 1202; 1140; 850; 780; 726.

**Dichlorhydrate de N,N'-Bis-(2,4,6-triméthyl-phenyl)-ethane-1,2-diamine 48**

Réduction au borohydrure de sodium de l'imine **47** selon la procédure modifiée de <sup>155</sup>

Dans un bicol de 250 mL muni d'une tête à hydrogèner reliant le montage à une rampe vide/argon et d'un bouchon en verre, on introduit l'imine **47** (9,32g ; 32 mmol ; 1 équiv.), du THF humide (100mL) et du propanol (5 mL). A 0°C, on ajoute le borohydrure de sodium (4,5g ; 128 mmol ; 4 équiv.) par petites quantités en 1h. Après une nuit à t.a., le milieu réactionnel, initialement jaune, est laiteux. Il est coulé dans de l'eau (150 mL) et traité par une solution d'acide chlorhydrique 3M (75 mL). Le précipité formé est filtré, lavé à l'eau (2x15 mL) et séché sous vide, fournissant le chlorhydrate escompté (11,8g ; 31,9 mmol ; 93%).

Poudre blanche

$C_{20}H_{30}Cl_2N_2$

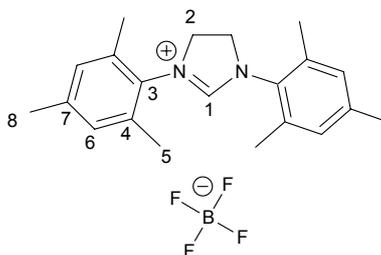
Rf=0,20 (hexane/éther 8:2)

MM : 369,37 g mol<sup>-1</sup>

Révélateur: UV, Vanilline

**RMN <sup>1</sup>H** (200 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>): 2,22 (s, 6H, H<sub>7</sub>); 2,40 (s, 12H, H<sub>4</sub>); 3,55 (s, 4H, H<sub>1</sub>); 4,1 (2H large, ammonium); 6,95 (s, 4H, H<sub>5</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (50 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>): 18,3 (C<sub>4</sub>) ; 20, 9 (C<sub>7</sub>) ; 50,7 (C<sub>1</sub>) ; 129,4 (C<sub>2</sub>) ; 131,4 (C<sub>3</sub>) ; 132,2 (C<sub>3</sub>) ; 137,6 (C<sub>6</sub>).

**Tétrafluoroborate de 1,3-Bis-(2,4,6-triméthyl-phenyl)-4,5-dihydro-3H-imidazol-1-ium 49***Homologation de la diamine libre issue de 48 selon<sup>156</sup>*

Dans un erlenmeyer de 500 mL, on dilue le chlorhydrate **48** (13,5g ; 36,5 mmol ; 1 équiv.) par de l'eau (200 mL) puis par une solution 2M de soude (100 mL). Le précipité blanc hydrophobe formé est extrait au dichlorométhane (4x150 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées à la saumure (100 mL) et séchées une nuit sur K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Après évaporation du solvant, on obtient l'amine libre (10,8g ; 36,5 mmol ; 1 équiv.), que l'on transfère dans un monocol de 25 mL. On y ajoute dans cet ordre l'orthoformiate de méthyle (3,9 mL ; 36,5 mmol ; 1 équiv.) et le tétrafluoroborate d'ammonium (3,84g ; 36,5 mmol ; 1 équiv.). On équipe le ballon d'un montage de distillation et on chauffe sous argon à 130°C pendant 2h 30 min. Le résidu brun ayant pris en masse est broyé, séché sous vide et recristallisé deux fois dans l'éthanol pour obtenir le sel désiré (12,5 g ; 31,7 mmol ; 87%).

Aiguilles blanches

C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>BF<sub>4</sub>N<sub>2</sub>

RN [245679-18-9]

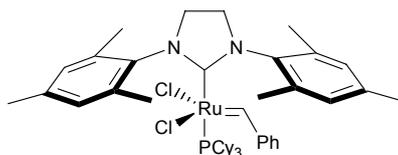
MM : 394,26 g mol<sup>-1</sup>

F&gt;250°C

**RMN <sup>1</sup>H** (200 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>): 2,30 (s, 6H, H<sub>8</sub>); 2,36 (s, 12H, H<sub>5</sub>); 4,45 (s, 4H, H<sub>2</sub>); 7,10 (s, 4H, H<sub>6</sub>); 8,99 (s, 1H, H<sub>1</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (50 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>): 17,06 (C<sub>5</sub>); 20,44 (C<sub>8</sub>); 50,78 (C<sub>2</sub>); 129,40 (C<sub>6</sub>); 130,81 (C<sub>3</sub>); 135,34 (C<sub>4</sub>); 139,61 (C<sub>7</sub>); 160,23 (C<sub>1</sub>).

**IR (ATR):** 1626 ; 1267 ; 1050 ; 1034 ; 859.

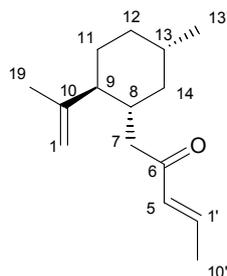
**Catalyseur de Grubbs de seconde génération 33***Echange de ligand sur le catalyseur de première génération selon*

Dans un bicol de 250 mL équipé d'un septum et d'un réfrigérant surmonté d'une tête à hydrogéner reliant le montage à une rampe vide-argon, le tétrafluoroborate **49** (805 mg ; 2,04 mmol ; 1,4 équiv.) est introduit. Sous argon, on ajoute à la seringue du THF anhydre (23 mL), et une solution de *t*-BuOK (229 mg ; 2,04 mmol ; 1,4 équiv.) fraîchement sublimé dans du THF anhydre (9 mL). Après 35 min sous agitation à t.a., on ajoute au goutte à goutte une solution du catalyseur de première génération (1,2g ; 1,45 mmol ; 1 équiv.) dans du toluène anhydre et dégazé (65 mL). La solution violette foncée est chauffée à 80°C pendant 2h . Après retour à t. a., les solvants sont évaporés sous pression réduite à l'abri de l'air, et le résidu brun foncé est repris à -78°C au méthanol anhydre et dégazé (12 mL). Après un retour lent à t. a. pendant la nuit, le solide est filtré sous argon dans un tube de Schlenk équipé d'un fritté (Por. 4), lavé au méthanol (5x5 mL), et séché sous vide. On obtient, après transfert dans un tube de Schlenk sous argon, le catalyseur désiré (m=1,1g), se présentant sous la forme d'un solide microcristallin brun-rose.

Rendement : 89%  
 $C_{45}H_{65}Cl_2N_2PRu$   
 RN [245679-18-9]

poudre brune-rose  
 MM : 849,00 g mol<sup>-1</sup>

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) 0,15-2,55 (m, 51H, 3xCy et 6xCH<sub>3</sub>) ; 3,88 (s, 4H, N-CH<sub>2</sub>) ; 7,05-7,37 (9H, arom) ; 19,16 (s, 1H, Ru=CH).

**1-(trans-2-Isopropenyl-5-methyl-cyclohexyl)-pent-3-en-2-one 51***Isomérisation de la cétone 43 dans les conditions de cyclisation par métathèse*

Dans un bicol de 25 mL équipé d'un réfrigérant surmonté d'une tête à hydrogène reliant le montage à une rampe vide/argon et d'un septum, on introduit la cétone **43** (50mg ; 0,23 mmol ; 1 équiv.). Sous argon, on ajoute du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre (20 mL), puis une solution du catalyseur **33** (18 mg ; 11 μmol ; 0,09 équiv.) dans du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL). Le milieu réactionnel est chauffé au reflux pendant 48h. A t. a., on ajoute du DMSO (9 μL ; 1,50 mmol, 5 équiv.) et on laisse 2h sous agitation. Après évaporation des solvants et filtration sur silice, le brut réactionnel (50 mg) est chromatographié sur silice (Eluant : 50% de dichlorométhane dans l'hexane) pour fournir du produit de départ (25 mg ; 115 μmol ; TT=50%), ainsi que le produit d'isomérisation (20 mg ; 92 μmol ; 40%) uniquement trans.

Notons que cette expérience a été effectuée avec différents lots de catalyseur, et a donné à chaque fois un résultat similaire. De plus, lorsque la cétone **43** est traitée, dans les mêmes conditions, par 10% molaire de catalyseur, on observe par CCM et CPV l'apparition de la cétone **52** au bout de 4 jours de reflux, qui est le produit de cyclisation de la cétone insaturée **51**.

Liquide incolore  
C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>O  
Rf=0,32 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

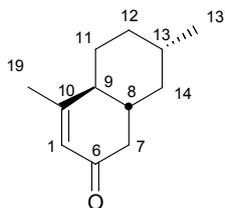
MM 220,35 g mol<sup>-1</sup>  
Révélateur: Vanilline

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 0,60 (q, J=11,4 Hz, 1H, H<sub>14</sub> ax) ; 0,84 (d, J=6,5 Hz, 3H, H<sub>13'</sub>) ; 0,82-1,03 (m, 1H, H<sub>12</sub> ax) ; 1,25-1,99 (m, 7H, H<sub>8</sub>, H<sub>9</sub>, H<sub>11</sub>, H<sub>12</sub> eq, H<sub>13</sub> et H<sub>14</sub> eq) ; 1,67 (s, 3H, H<sub>19</sub>) ; 1,87 (dd, J=6,8 et 1,5 Hz, 3H, H<sub>10'</sub>) ; 2,13 (dd, 15,5 et 9,7 Hz, 1H, H<sub>7</sub>) ; 2,57 (dd, J=15,5 et 9,7 Hz, 1H, H<sub>7</sub>) ; 4,72 (mc, 2H, H<sub>1</sub>) ; 6,08 (dq, J=15,6 et 1,6 Hz, 1H, H<sub>2</sub>) ; 6,79 (dq, J=15,6 et 6,8 Hz, 1H, H<sub>1'</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 18,22 et 18,95 (C<sub>19</sub> et C<sub>10'</sub>) ; 22,54 (C<sub>13'</sub>) ; 32,12 ; 34,99 et 41,37 (C<sub>11</sub>, C<sub>12</sub> et C<sub>14</sub>) ; 45,16 (C<sub>7</sub>) ; 32,33 et 35,61 (C<sub>13</sub> et C<sub>8</sub>) ; 51,77 (C<sub>9</sub>) ; 11,59 (C<sub>1</sub>) ; 132,47 (C<sub>1'</sub>) ; 142,11 (C<sub>2</sub>) ; 148,69 (C<sub>10</sub>) ; 200,69 (C<sub>6</sub>).

**CPV** (méthode A) : tr=12,5 min

Microanalyses	%C	%H
Calculée	81,76	11,98
Trouvée	81,75	11,99

**4,7-Diméthyl-4a,5,6,7,8,8a-hexahydro-1H-naphthalen-2-one 52***Cyclisation par métathèse de la cétone insaturée 67*

Dans un monocol de 25 mL, équipé d'un réfrigérant surmonté d'une tête à hydrogéner reliant le montage à une rampe vide/argon et d'un septum, on introduit l'énone **67** (27 mg ; 0,13 mmol ; 1 équiv.). Sous argon, on ajoute à la seringue du dichlorométhane anhydre (10 mL), puis sous forte agitation, une solution du catalyseur **33** (5,7 mg ; 6,6  $\mu$ mol ; 0,05 équiv.) dans du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 mL). Le milieu réactionnel est porté une nuit au reflux, puis concentré sous pression réduite jusqu'à environ 1 mL. Du DMSO (10  $\mu$ L ; 0,13 mmol ; 1 équiv.) est ajouté, puis le mélange est laissé sous agitation à t. a. pendant 15h, concentré sous pression réduite et chromatographié (Eluant : 20% d'acétate d'éthyle dans l'hexane) pour fournir du produit de départ (3 mg ; 15  $\mu$ mol ; TT=89%), ainsi que l'énone escomptée (18 mg ; 0,10 mmol ; 77%).

*Par oxydation de l'alcool 74 au PCC*

Dans un monocol de 25 mL, on introduit l'alcool **74** (13 mg ; 72  $\mu$ mol ; 1 équiv.) et du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhydre (1 mL). Le PCC (23 mg ; 110  $\mu$ mol ; 1,5 équiv.) est ajouté d'un coup. Après 2 h. d'agitation à t. a., le milieu réactionnel est dilué à l'éther (5 mL) et filtré sur une courte colonne de Célite<sup>®</sup>. L'huile brune obtenue est chromatographiée sur silice (Eluant : 20 % d'acétate d'éthyle dans l'hexane) pour obtenir la cétone désirée (10,4 mg ; 58  $\mu$ mol ; 80%).

*Par réaction de Friedel-Crafts intramoléculaire selon <sup>112</sup>*

Dans un bicol de 50 mL équipé d'une tête à hydrogéner reliant le montage à une rampe vide/argon et d'un septum, on introduit l'acide **52** (102 mg ; 0,54 mmol ; 1 équiv.), puis à la seringue de l'éther anhydre (6 mL), la DMF (1 goutte), et le chlorure d'oxalyle (60  $\mu$ L ; 0,68 mmol ; 1,25 équiv.). Après 3h sous agitation à t. a., le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu est repris au  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL) et refroidi à  $-78^\circ\text{C}$ . A cette température, une solution de  $\text{EtAlCl}_2$  1M dans l'hexane (1,5 mL, 1,5 mmol ; 3 équiv.) est ajoutée au goutte à goutte. Le milieu réactionnel est laissé dans le bain d'acétone/carboglacé et remonte lentement à t. a. pendant une nuit. Le lendemain, il est délicatement coulé sur une solution de tampon tartrique pH 9 (30 mL), et laissé sous agitation pendant 1h puis filtré sur Célite<sup>®</sup>. Les phases sont séparées, et la phase aqueuse est extraite au  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1x30 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau (10 mL), à la saumure (10 mL) et séchées 1h sur  $\text{MgSO}_4$ . Une filtration sur silice (Eluant : 20% d'acétate d'éthyle dans l'hexane) fournit le produit désiré (73mg ; 0,41 mmol ; 76%).

Notons que la même réaction a été réalisée avec le sel potassé de l'acide **52**, fournissant un rendement identique (76%). Par contre, lorsqu'on utilise 2 équiv. de  $\text{EtAlCl}_2$ , le rendement chute (66%). Il en est de même lorsque l'acide de Lewis est  $\text{Me}_2\text{AlCl}$  (62% avec 2 équiv. et 71% avec 3 équiv.).

Solide blanc

$C_{12}H_{18}O$

R<sub>f</sub>=0,33 (hexane/AcOEt 7:3)

F : 44-45°C

MM 178,27 g mol<sup>-1</sup>

Révélateur: UV, Vanilline

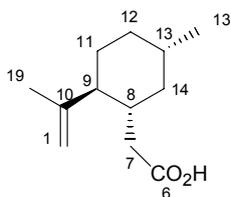
**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 0,73-1,20 (m, 3H, H<sub>14 ax</sub> ; H<sub>13</sub> et H<sub>12ax</sub>) ; 0,85 (d, J=6,5 Hz, 3H, H<sub>13'</sub>) ; 1,25-1,98 (m, 6H, H<sub>8</sub> ; H<sub>11</sub>, H<sub>12 eq</sub>, H<sub>13</sub>, H<sub>14 eq</sub>) ; 1,85 (mc, 3H, H<sub>19</sub>) ; 2,01-2,12 (m, 2H, H<sub>7</sub> et H<sub>9</sub>) ; 2,30 (dd, J=16,4 et 3,5 Hz, 1H, H<sub>7</sub>) ; 4,30 (mc, 1H, H<sub>5</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (50 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 21,61 et 22,27 (C<sub>13'</sub> et C<sub>19</sub>) ; 28,66 ; 35,33 et 41,74 (C<sub>11</sub>, C<sub>12</sub> et C<sub>14</sub>) ; 32,00 (C<sub>13</sub>) ; 40,83 (C<sub>8</sub>) ; 45,00 (C<sub>9</sub>) ; 45,39 (C<sub>7</sub>) ; 127,35 (C<sub>5</sub>) ; 164,93 (C<sub>10</sub>) ; 199,68 (C<sub>6</sub>).

**IR** (ATR) : 2921; 2909; 2856; 1662; 1614; 1434; 1376; 1266; 891.

**UV** (MeOH): λ<sub>max</sub>=230 nm.

Microanalyses	%C	%H
Calculée	81,76	11,98
Trouvée	81,73	10,93

**(2-Isopropenyl-5-methyl-cyclohexyl)-acetic acid 54***Hydrolyse de l'ester méthylique 42 par la lithine*

Dans un monocol de 500 mL, on introduit l'ester **42** (4,58 g ; 21,8 mmol ; 1équiv.), puis le THF (150 mL), l'eau (65 mL), et le méthanol (65 mL). Sous forte agitation, on ajoute le LiOH·H<sub>2</sub>O (13,5 g ; 32,14 mmol ; 1,5 équiv.) d'un coup. Le milieu réactionnel est laissé une nuit sous agitation à t. a. Les solvants sont évaporés, et la solution aqueuse est acidifiée par ajout d'une solution de HCl 3M jusqu' à pH 1. La phase aqueuse est alors extraite à l'éther (2x65 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées à la saumure (2x10 mL) et séchées sur MgSO<sub>4</sub>. Le brut réactionnel est filtré sur silice (Eluant : gradient d'acétate d'éthyle dans l'hexane), fournissant l'acide désiré (3,7g ; 18,8 mmol ; 87%).

Poudre blanche

F = 55-56°C

C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>MM : 196,29 g mol<sup>-1</sup>

Rf=0,14 (hexane/AcOEt 7:3)

Révélateur: Vanilline

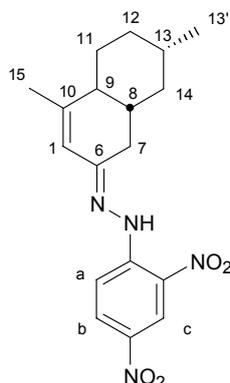
**RMN <sup>1</sup>H** (200 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 0,55-1,15 (m, 2H, H<sub>14</sub> ax et H<sub>12</sub> ax) ; 0,89 (d, J=6,5 Hz, 3H, H<sub>13'</sub>) ; 1,20-2,0 (m, 9H, H<sub>11</sub>, H<sub>13</sub>, H<sub>11</sub> eq, H<sub>12</sub> eq, H<sub>14</sub> eq, H<sub>8</sub>, H<sub>9</sub>, H<sub>7</sub>) ; 1,65 (s, 3H, H<sub>19</sub>) ; 2,46-2,55 (m, 1H, H<sub>7</sub>) ; 4,74 (m, 2H, H<sub>1</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (50 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 18,87 (C<sub>19</sub>) ; 22,60 (C<sub>13'</sub>) ; 32,06 (C<sub>11</sub>) ; 32,41 (C<sub>13</sub>) ; 34,94 (C<sub>12</sub>) ; 36,25 (C<sub>8</sub>) ; 39,45 (C<sub>14</sub>) ; 41,40 (C<sub>7</sub>) ; 51,38 (C<sub>9</sub>) ; 112,05 (C<sub>1</sub>) ; 148,09 (C<sub>10</sub>) ; 180,71 (C<sub>6</sub>).

**IR** (ATR): 2916; 1702; 1430; 1180; 940; 890; 690.

Microanalyses	%C	%H
Calculée	73,43	10,27
Trouvée	73,40	10,30

**N-(4,7-Diméthyl-4a,5,6,7,8,8a-hexahydro-1H-naphthalen-2-ylidene)-N'-(2,4-dinitrophenyl)-hydrazine 55**



*Formation de la 2,4 DNPH de la cétone **52***

Dans un monocol de 100 mL, on introduit la cétone **52** (126 mg ; 0,71 mmol ; 1 équiv.) et du méthanol anhydre (3 mL). D'autre part, on prépare une solution de 2,4-dinitrophénylhydrazine (500 mg) dans du méthanol (120 mL) et de l'acide chlorhydrique aqueux à 37% (1 mL). On prélève 67 mL de la solution orange d'hydrazine que l'on coule d'un coup sur la solution de la cétone à t. a. La couleur passe de l'orange au rouge, et le milieu réactionnel est chauffé à 40°C pendant 30 min., puis coulé, après refroidissement, dans un mélange d'eau (100 mL) et de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL). Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (2x100 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées à l'eau (2x60 mL), à la saumure (2x60 mL), et séchées sur MgSO<sub>4</sub> pendant 1h. Le brut réactionnel est chromatographié sur silice (Eluant : gradient d'acétate d'éthyle dans l'hexane), fournissant le l'hydrazone désirée (140 mg ; 0,40 mmol ; 56%) sous la forme de deux isomères.

*Obtention du monocristal*

La poudre microcristalline obtenue est répartie dans des tubes de recristallisation de 5mm de diamètre : on introduit 5 à 10 mg de produit dans chaque tube, que l'on dissout avec du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Le tube est alors délicatement complété à l'hexane, bouché hermétiquement, et on laisse la diffusion des solvants s'effectuer à t. a. On obtient des monocristaux rouges, analysables en RX, ainsi que des fils rouges-orangés. On ne fournira les données spectrales que pour l'isomère représenté (plaques rouges).

F= 176-182°C (2 isomères)  
 C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>N<sub>4</sub>  
 Rf=0,80 (hexane/AcOEt 8:2)  
 Révélateur: UV, Vanilline

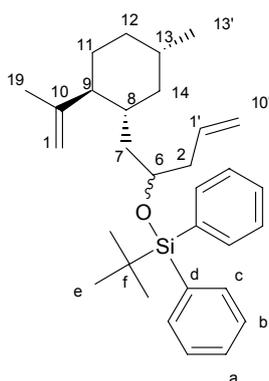
F= 181-182°C (plaques rouges)  
 Solide rouge  
 MM 358,39 g mol<sup>-1</sup>

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) 0,96 (d, J=6,5 Hz, 3H, H<sub>13'</sub>) ; 0,70-1,96 (m, 9H, H<sub>7</sub>, H<sub>8</sub>, H<sub>11</sub>, H<sub>12</sub>, H<sub>13</sub> et H<sub>14</sub>) ; 1,92 (s, 3H, H<sub>19'</sub>) ; 2,03-2,19 (m, 1H, H<sub>9</sub>) ; 2,73 (dd, J=16 et 4,2 Hz, 1H, H<sub>7</sub>) ; 6,14 (s, 1H, H<sub>5</sub>) ; 7,79 (d, J=9,6 Hz, 1H, H<sub>c</sub>) ; 8,29 (dd, J=9,6 et 2,6 Hz, 1H, H<sub>b</sub>) ; 9,13 (d, J=2,6 Hz, 1H, H<sub>a</sub>) ; 11,21 (s, 1H, NH).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz ;  $\text{CDCl}_3$ ) : 21,73 et 22,77 ( $\text{C}_{13'}$  et  $\text{C}_{19}$ ) ; 29,38 ; 32,15 et 35,62 ( $\text{C}_{11}$ ,  $\text{C}_{12}$  et  $\text{C}_{14}$ ) ; 32,15 ( $\text{C}_{13}$ ) ; 39,52 ( $\text{C}_8$ ) ; 42,45 ( $\text{C}_7$ ) ; 44,26 ( $\text{C}_9$ ) ; 116,83 ( $\text{C}_c$ ) ; 124,01 et 124,05 ( $\text{C}_a$  et  $\text{C}_5$ ) ; 129,52 (C-NO<sub>2</sub> ortho) ; 130,31 ( $\text{C}_b$ ) ; 138,00 (C-NO<sub>2</sub> para) ; 145,14 ( $\text{C}_{10}$ ) ; 167,30 ( $\text{C}_6$ ).

**IR** (ATR) : 1614; 1590; 1501; 1342; 1301; 1257; 1128; 825; 738.

**tert-Butyl-[trans-1-(2-isopropenyl-5-methyl-cyclohexylmethyl)-but-3-enyloxy]-diphenylsilane 58**



*Protection de l'alcool 46 par le TBDPSCI*

Dans un bicol de 25 mL, on introduit l'imidazole ( 765 mg ; 11,24 mmol ; 2,5 équiv.) et la DMF anhydre (4 mL). A 0°C sous argon, on ajoute le chlorure de *t*-butyldiphénylesilyle (1,75 g ; 6,74 mmol ; 1,5 équiv.). Après 5 min d'agitation à cette température, on canule au goutte à goutte une solution de l'alcool **46** (1 g ; 4,49 mmol ; 1 équiv.) dans la DMF (4 mL). Après 1h à 0°C, le milieu réactionnel est laissé sous agitation à t. a. pendant une nuit, dilué à l'hexane (5 mL) et coulé dans un mélange de saumure (80 mL) et d'hexane (60 mL). Les phases sont décantées, et la phase aqueuse est extraite à l'hexane (2x60mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau (30 mL), à la saumure (2x30 mL) et séchées 30 min sur MgSO<sub>4</sub>. Le résidu d'évaporation est chromatographié sur une colonne de silice (Eluant : 5% d'acétate d'éthyle dans l'hexane) pour obtenir le silyloxy désiré (2,02 g ; 4,44 mmol ; 99%) sous la forme d'un mélange 1:1 de diastéréoisomères.

Huile incolore très épaisse

$\text{C}_{31}\text{H}_{44}\text{OSi}$

R<sub>f</sub>=0,71 (hexane/AcOEt 9:1)

MM 460,77 g mol<sup>-1</sup>

Révélateur: UV, Vanilline

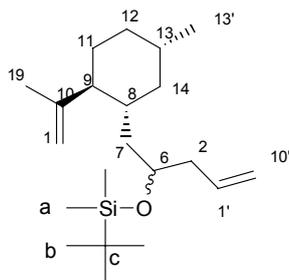
**RMN  $^1\text{H}$**  (300 MHz ;  $\text{CDCl}_3$ ) : 0,45 et 0,49 (q, J=11,5 Hz, 1H, H<sub>14</sub> ax) ; 0,59 et 0,63 (d, J=6,5Hz, 3H, H<sub>19</sub>) ; 0,60-1,73 (m, 9H, H<sub>11</sub>, H<sub>12</sub>, H<sub>13</sub>, H<sub>14</sub> eq, H<sub>8</sub> et H<sub>7</sub>) ; 0,95 (s, 9H, H<sub>e</sub>) ; 1,90-2,30 (m, 3H, H<sub>9</sub> et H<sub>5</sub>) ; 3,73-3,87 (m, 1H, H<sub>6</sub>) ; 4,60 et 4,71 (mc, 2H, H<sub>1</sub>) ; 4,81-5,09 (m, 2H, H<sub>10'</sub>) ; 5,45-5,63 et 5,31-6,00 (m, 1H, H<sub>1'</sub>) ; 7,30-7,45 (m, 6H, H aromatiques) ; 7,65-7,74 (m, 4H, H aromatiques).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz ;  $\text{CDCl}_3$ ) : 18,93 et 19,08 ( $\text{C}_{13'}$ ) ; 22,61 et 22,71 ( $\text{C}_{19}$ ) ; 27,09 ( $\text{C}_e$ ) ; 32,27 et 34,92 ( $\text{C}_8$ ) ; 32,36 et 32,73 ( $\text{C}_{11}$ ) ; 34,92 et 34,68 ( $\text{C}_{12}$ ) ; 35,10 et 36,02 ( $\text{C}_{13}$ ) ; 40,51 ; 40,65 ; 40,86 et 42,85 ( $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_7$  et  $\text{C}_{14}$ ) ; 52,44 et 52,47 ( $\text{C}_9$ ) ; 70,21 et 70,90 ( $\text{C}_6$ ) ; 110,95 et

110,99 (C<sub>1</sub>) ; 127,33 ; 127,43 ; 129,39 ; 129,47 et 136,04 (C<sub>a</sub>, C<sub>b</sub> et C<sub>c</sub>) ; 133,71 et 134,39 (C<sub>d</sub>) ; 134,84 et 135,23 (C<sub>1'</sub>) ; 148,74 et 149,39 (C<sub>10</sub>).

CPV (Méthode B): tr= 20,0 et 20,1 min.

**tert-Butyl-[trans-1-(2-isopropenyl-5-methyl-cyclohexylmethyl)-but-3-enyloxy]-dimethylsilane 59**



*Protection de l'alcool 46 par le TBDMSCl*

Dans un monocol de 10 mL, on introduit le chlorure de *t*-butyldiméthylsilyl (51 mg ; 0,34 mmol ; 1,5 équiv.), de la DMF anhydre (0,2 mL) et de l'imidazole (38,3 mg ; 0,56 mmol ; 2,5 équiv.). Sous forte agitation à 0°C, on ajoute à la seringue une solution de l'alcool **46** (50 mg ; 0,23 mmol ; 1 équiv.) dans de la DMF (0,3 mL). Après 30 min à 0°C, le milieu réactionnel est laissé sous agitation à t. a. pendant une nuit et coulé dans un mélange de saumure (15 mL) et d'hexane (15 mL). Les phases sont décantées, et la phase aqueuse est extraite à l'hexane (2x10mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau (5 mL), à la saumure (5 mL) et séchées 30 min sur MgSO<sub>4</sub>. Le résidu d'évaporation est chromatographié sur une courte colonne de silice (Eluent : gradient d'acétate d'éthyle dans l'hexane) pour obtenir le produit désiré (76mg ; 0,55 mmol ; 99%) sous la forme d'un mélange 1:1 de diastéréoisomères.

Huile incolore

C<sub>21</sub>H<sub>40</sub>OSi

R<sub>f</sub>=0,71 (hexane/AcOEt 9:1)

MM 336,63 g mol<sup>-1</sup>

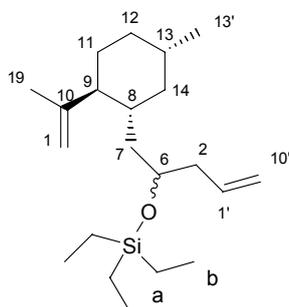
Révéléateur: Vanilline

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 0,06 (s, 6H, H<sub>a</sub>) ; 0,51 et 0,61 (q, J=11,5 Hz, 1H, H<sub>14</sub> ax) ; 0,90 (m, 9H, H<sub>b</sub>) ; 0,88-0,92 (m, 4H, H<sub>13'</sub> et H<sub>12</sub> ax) ; 1,20-1,78 (m, 8H, H<sub>11</sub>, H<sub>12</sub> eq, H<sub>14</sub> eq, H<sub>8</sub> et H<sub>7</sub>) ; 1,53 et 1,64 (mc, 3H, H<sub>19</sub>) ; 1,84-1,93 (m, 1H, H<sub>9</sub>) ; 2,01-2,32 (m, 2H, H<sub>5</sub>) ; 3,74-3,86 (m, 1H, H<sub>6</sub>) ; 4,67-4,74 (m, 2H, H<sub>1</sub>) ; 4,99-5,09 (m, 2H, H<sub>10'</sub>) ; 5,69-5,95 (m, 1H, H<sub>1'</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : -4,40 et -4,32 (C<sub>a</sub>) ; 18,13 (C<sub>c</sub>) ; 18,66 et 19,13 (C<sub>13'</sub>) ; 22,78 et 22,87 (C<sub>19</sub>) ; 25,72 et 25,90 (C<sub>b</sub>) ; 32,50 et 32,55 (C<sub>8</sub>) ; 32,57 et 32,74 (C<sub>11</sub>) ; 34,71 et 36,50 (C<sub>13</sub>) ; 35,06 et 35,16 (C<sub>12</sub>) ; 40,93 ; 40,98 ; 41,08 ; 41,46 ; 41,93 et 43,93 (C<sub>2</sub>, C<sub>7</sub> et C<sub>14</sub>) ; 52,30 et 52,58 (C<sub>9</sub>) ; 68,97 et 70,50 (C<sub>6</sub>) ; 111,00 et 111,18 (C<sub>1</sub>) ; 116,50 et 116,65 (C<sub>10'</sub>) ; 135,26 et 135,65 (C<sub>1'</sub>) ; 148,26 et 149,41 (C<sub>10</sub>).

**IR** (film) : 3074; 2951; 2927; 2857; 1644; 1472; 1375; 1361; 1254; 1067; 911; 887; 773.

CPV (méthode B): 14,61 et 14,69 min.

**Triéthyl-[1-(2-isopropenyl-5-méthyl-cyclohexylmethyl)-but-3-enyloxy]-silane 60****Protection de l'alcool 46 par le TESCI**

Dans un monocol de 100 mL, on introduit l'imidazole (5,7 g ; 83,8 mmol ; 2,5 équiv.), de la DMF anhydre (30 mL). Sous forte agitation à 0°C, le chlorure de triéthylesilyl (6,8 mL ; 40,2 mmol ; 1,2 équiv.) est ajouté au goutte à goutte. Après 30 min d'agitation à t. a., une solution de l'alcool 46 (7,45 g ; 33,52 mmol ; 1 équiv.) dans la DMF (30 mL) est ajouté en 5min. Après 30 min à 0°C, le milieu réactionnel est laissé sous agitation à t. a. pendant 4h, puis coulé dans un mélange de saumure (100 mL) et d'hexane (100 mL). Les phases sont décantées, et la phase aqueuse est extraite à l'hexane (2x150mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau (50 mL), à la saumure (50 mL) et séchées 1h sur MgSO<sub>4</sub>. Le résidu d'évaporation est chromatographié sur une courte colonne de silice (Eluant : 2 % d'acétate d'éthyle dans l'hexane) pour obtenir le produit désiré (11,25g ; 33,2 mmol ; 99%) sous la forme d'un mélange 1:1 de diastéréoisomères.

Liquide incolore

C<sub>21</sub>H<sub>40</sub>OSi

Rf=0,68 (hexane/AcOEt 9:1)

MM 336,63 g mol<sup>-1</sup>

Révélateur: Vanilline

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 0,41-0,59 (m, 6H, H<sub>a</sub>) ; 0,75-0,85 (m, 12H, H<sub>b</sub> et H<sub>13'</sub>) ; 0,88-1,78 (m, 10H, H<sub>11</sub>, H<sub>12</sub>, H<sub>13</sub>, H<sub>14</sub>, H<sub>8</sub> et H<sub>7</sub>) ; 1,52 et 1,62 (mc, 3H, H<sub>19</sub>) ; 1,85-1,99 (m, 1H, H<sub>9</sub>) ; 2,05-2,30 (m, 2H, H<sub>5</sub>) ; 3,75-3,83 (m, 1H, H<sub>6</sub>) ; 4,63-4,72 (m, 2H, H<sub>1</sub>) ; 4,97-5,08 (m, 2H, H<sub>10'</sub>) ; 5,69-5,93 (m, 1H, H<sub>1'</sub>).

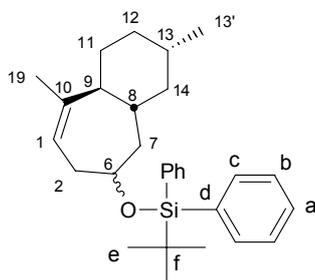
**RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 5,05 et 5,17 (C<sub>a</sub>) ; 6,93 et 6,97 (C<sub>b</sub>) ; 18,91 et 19,05 (C<sub>13'</sub>) ; 22,78 et 22,87 (C<sub>19</sub>) ; 32,53 (C<sub>8</sub>) ; 32,70 (C<sub>11</sub>) ; 36,49 (C<sub>12</sub>) ; 41,17 et 41,28 (C<sub>7</sub>) ; 42,02 (C<sub>14</sub>) ; 52,30 et 52,60 (C<sub>9</sub>) ; 69,20 et 70,25 (C<sub>6</sub>) ; 111,02 et 111,19 (C<sub>1</sub>) ; 116,54 et 116,66 (C<sub>10'</sub>) ; 135,32 et 135,51 (C<sub>1'</sub>) ; 148,71 et 149,38 (C<sub>10</sub>).

**IR** (film) : 3074; 2952; 2916; 1644; 1456; 1238; 1071; 1004; 741.

**Masse** (IE ; m/z): 336 (M); 265; 163.

Microanalyses	%C	%H
Calculée	74,93	11,98
Trouvée	74,92	12,00

**tert-Butyl-(trans-3,9-diméthyl-2,3,4,4a,5,6,7,9a-octahydro-1H-benzocyclohepten-6-yloxy)-diphényl-silane 61**



*Cyclisation de l'alcool protégé 58 par métathèse*

Dans un bicol de 500 mL équipé d'un septum et d'un réfrigérant surmonté d'une tête à hydrogéner reliant le montage à une rampe vide/argon, on introduit le diène **58** (1,54 g ; 3,34 mmol ; 1 équiv.), du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre (280 mL), puis sous agitation une solution du précatalyseur **33** (140 mg ; 0,16 mmol ; 0,05 équiv.) dans du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL). Le milieu réactionnel est porté au reflux pendant 7h. L'avancement de la réaction peut être suivi par CCM ou par CPV. Après retour à t. a., du DMSO (1,2 mL ; 15,5 mmol ; 4,6 équiv.) est ajouté et la solution est agitée une nuit. Le milieu réactionnel concentré sous pression réduite et filtré sur silice (Eluant : 5% d'acétate d'éthyle dans l'hexane) afin d'obtenir le composé souhaité (1,45 g ; 3,31 mmol ; 99%) sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères.

Huile incolore

C<sub>29</sub>H<sub>40</sub>OSi

Rf=0,33 et 0,29 (triple élution hexane/ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 99:1)

MM 432,71 g mol<sup>-1</sup>

Révélateur: UV, Vanilline

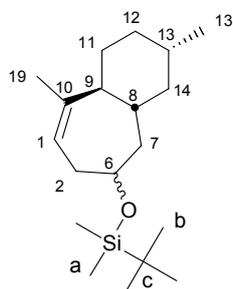
**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 0,58 et 0,96 (m, 2H, H<sub>14</sub> ax et H<sub>12</sub> ax) ; 0,87 et 0,90 (d, J=6,5 Hz et 6,4 Hz, 3H, H<sub>13'</sub>) ; 1,03 (s, 9H, H<sub>e</sub>) ; 1,14-2,16 (m, 10H, H<sub>8</sub>, H<sub>9</sub>, H<sub>11</sub>, H<sub>12</sub> eq, H<sub>13</sub>, H<sub>14</sub> eq, H<sub>7</sub>) ; 1,60-1,69 (s, 3H, H<sub>19</sub>) ; 2,26-2,37 et 2,49-2,63 (m, 2H, H<sub>2</sub>) ; 3,83-3,91 et 4,12-4,22 (m, 1H, H<sub>6</sub>) ; 5,15 (tqt, J=7,1 et 1,13 Hz, 1H, H<sub>1</sub>) ; 5,33 (tqt, J=7,1 et 1,3 Hz, 1H, H<sub>1</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 18,71 (C<sub>f</sub>) ; 21,57 et 21,61 (C<sub>13'</sub>) ; 22,41 et 22,55 (C<sub>19</sub>) ; 26,02 (C<sub>e</sub>) ; 29,76 et 29,65 (C<sub>11</sub>) ; 31,64 et 31,15 (C<sub>8</sub>) ; 32,62 et 33,83 (C<sub>12</sub>) ; 34,03 et 36,71 (C<sub>13</sub>) ; 34,14 et 34,62 (C<sub>14</sub>) ; 41,93 et 43,55 (C<sub>7</sub>) ; 44,21 et 45,52 (C<sub>2</sub>) ; 47,69 et 51,24 (C<sub>9</sub>) ; 70,35 et 71,19 (C<sub>6</sub>) ; 118,01 et 119,31 (C<sub>1</sub>) ; 126,42 ; 126,44 ; 128,37 ; 128,39 ; 134,80 et 134,84 (C<sub>a</sub>, C<sub>b</sub> et C<sub>c</sub>) ; 133,82 et 133,91 (C<sub>d</sub>) ; 139,43 et 139,46 (C<sub>10</sub>).

**RMN 2D** : COSY, Correlation <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C.

**CPV** (méthode B): 24,09 et 24,32 min.

**tert-Butyl-(trans-3,9-dimethyl-2,3,4,4a,5,6,7,9a-octahydro-1H-benzocyclohepten-6-yloxy)-dimethyl-silane 62**



*Cyclisation de l'alcool protégé 59 par métathèse*

Dans un bicol de 50 mL équipé d'un septum et d'un réfrigérant surmonté d'une tête à hydrogéner reliant le montage à une rampe vide/argon, on introduit le diène **59** (50 mg ; 0,15 mmol ; 1 équiv.), du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL), puis sous agitation une solution du catalyseur **33** (12 mg ; 15 μmol ; 0,1 équiv.) dans du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL). Le milieu réactionnel est porté au reflux pendant 7h. L'avancement de la réaction peut être suivi par CCM ou par CPV. Après retour à t. a., du DMSO (65 μL ; 0,75 mmol ; 5 équiv.) est ajouté et la solution est agitée une nuit. Le milieu réactionnel concentré sous pression réduite et filtré sur silice (Eluant : 2% d'acétate d'éthyle dans l'hexane) afin d'obtenir le composé souhaité (43 mg ; 0,14 mmol ; 94%) sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères.

Huile incolore

C<sub>16</sub>H<sub>36</sub>OSi

Rf=0,32 et 0,24 (double élution hexane/ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 99:1)

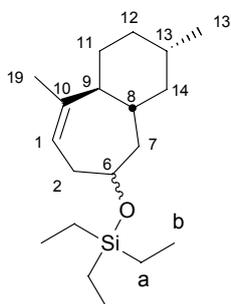
MM 308,57 g mol<sup>-1</sup>

Révéléateur: Vanilline

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 0,06 (s, 6H, H<sub>a</sub>) ; 0,52 et 0,62 (q, J=11,5 Hz, H<sub>14</sub> ax) ; 0,90 (s, 9H, H<sub>b</sub>) ; 0,88-0,92 (m, 4H, H<sub>13'</sub> et H<sub>12</sub> ax) ; 1,20-1,78 (m, 8H, H<sub>11</sub>, H<sub>12</sub> ax ; H<sub>13</sub> ; H<sub>14</sub> ax ; H<sub>8</sub> et H<sub>7</sub>) ; 1,53 et 1,63 (mc, 3H, H<sub>19</sub>) ; 1,87 et 1,95 (m, 1H, H<sub>9</sub>) ; 2,10-2,32 (m, 2H, H<sub>5</sub>) ; 3,75-3,86 et 4,01-4,15 (m, 1H, H<sub>6</sub>) ; 5,19 (tqt, J=7,2 et 1,3 Hz, 1H H<sub>1</sub>) ; 5,40 (tqt, J=7,2 et 1,3 Hz, 1H, H<sub>1</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : -4,70 et -4,64 (C<sub>a</sub>) ; 18,13 (C<sub>c</sub>) ; 21,61 et 21,57 (C<sub>13'</sub>) ; 22,41 et 22,55 (C<sub>19</sub>) ; 26,02 (C<sub>b</sub>) ; 29,65 et 29,76 (C<sub>11</sub>) ; 31,64 et 32,15 (C<sub>8</sub>) ; 32,62 et 33,83 (C<sub>12</sub>) ; 34,03 et 34,62 (C<sub>14</sub>) ; 41,93 et 43,55 (C<sub>7</sub>) ; 44,21 et 45,52 (C<sub>5</sub>) ; 47,64 et 51,19 (C<sub>9</sub>) ; 70,55 et 71,13 (C<sub>6</sub>) ; 118,03 et 119,71 (C<sub>1</sub>) ; 139,60 et 140,98 (C<sub>10</sub>).

**CPV** (méthode B): 14.94 et 15.30 min.

**(3,9-Dimethyl-2,3,4,4a,5,6,7,9a-octahydro-1H-benzocyclohepten-6-yloxy)-triethyl-silane****63***Cyclisation de l'alcool protégé 60 par métathèse*

Dans un bicol de 1L équipé d'un septum et d'un réfrigérant surmonté d'une tête à hydrogèner reliant le montage à une rampe vide/argon, on introduit le diène **60** (4g ; 11,88 mmol ; 1 équiv.), du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (780 mL), puis sous agitation une solution du catalyseur **33** (300 mg ; 0,35 mmol ; 0,03 équiv.) dans du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL). Le milieu réactionnel est porté au reflux pendant 5h. L'avancement de la réaction peut être suivi par CCM ou par CPV. Après retour à t. a., du DMSO (1,3 mL ; 17,8 mmol ; 1,5 équiv.) est ajouté et la solution est agitée une nuit. Le milieu réactionnel concentré sous pression réduite et filtré sur silice (Eluant : 2% d'acétate d'éthyle dans l'hexane) afin d'obtenir le composé souhaité (3,65 g ; 11,76 mmol ; 99%) sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères.

Huile incolore

C<sub>19</sub>H<sub>36</sub>OSiMM 308,57 g mol<sup>-1</sup>Rf=0,32 et 0,26 (double élution hexane/ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 9:1)

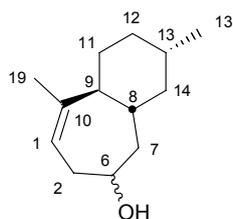
Révélateur: Vanilline

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 0,65 q, J=11,6 Hz, 1H, H<sub>14</sub> ax) ; 0,90 et 0,92 (d, J=6,5 Hz, 3H, H<sub>13'</sub>) ; 0,85-1,05 (m, 1H, H<sub>12</sub> ax) ; 1,35-2,01 (m, 9H, H<sub>11</sub>, H<sub>12</sub> eq, H<sub>13</sub>, H<sub>14</sub> eq, H<sub>8</sub>, H<sub>9</sub>, H<sub>7</sub>) ; 1,65 et 1,69 (s, 3H, H<sub>19</sub>) ; 2,42-2,80 (m, 2H, H<sub>6</sub>) ; 4,69 (mc, 2H, H<sub>5</sub>) ; 7,35 (d, J=10,2 Hz, H<sub>5'</sub> cis) ; 7,55 (d, J=15,3 Hz, 1H, H<sub>5'</sub> trans).

**RMN <sup>13</sup>C** (50 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 5,02 et 5,13 (C<sub>a</sub>) ; 6,79 et 6,87 (C<sub>b</sub>) ; 22,58 ; 23,40 et 23,76 (C<sub>13'</sub> et C<sub>19</sub>) ; 30,59 et 30,90 (C<sub>11</sub>) ; 32,56 et 33,05 (C<sub>8</sub>) ; 33,05 (C<sub>12</sub>) ; 35,03 et 35,06 (C<sub>14</sub>) ; 33,84 (C<sub>13</sub>) ; 43,60 et 37,86 (C<sub>7</sub>) ; 44,76 et 45,37 (C<sub>2</sub>) ; 47,76 et 52,60 (C<sub>9</sub>) ; 70,25 et 70,94 (C<sub>6</sub>) ; 118,98 et 118,63 (C<sub>1</sub>) ; 140,66 et 142,04 (C<sub>10</sub>).

CPV (méthode A): 15,89 et 16,19 min.

Microanalyses	%C	%H
Calculée	73,95	11,76
Trouvée	73,94	11,81

**3,9-Diméthyl-2,3,4,4a,5,6,7,9a-octahydro-1H-benzocyclohepten-6-ol 56**

Déprotection du silyloxy **63** par l'acide fluorosilicique selon<sup>115,116</sup>

Dans un tube en plastique de 50 mL, on introduit le silyloxy **JBS-079** (1,03 g ; 3,33 mmol ; 1 équiv.), puis de l'acétonitrile (30 mL). Sous forte agitation, on ajoute 5 gouttes de solution 30% de  $H_2SiF_6$  dans l'eau. Le milieu réactionnel se trouble instantanément. Après 2h d'agitation, on ajoute au goutte à goutte une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (1 mL). Après vérification du pH (entre 7 et 9), le milieu réactionnel est coulé dans un mélange d'éther (45 mL) et d'eau (10 mL). Les phases sont décantées, et la phase aqueuse est extraite à l'éther (3x35 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau (10 mL), à la saumure (10 mL) et séchées 1h sur  $MgSO_4$ . Le brut réactionnel est chromatographié sur silice (Eluant : gradient d'acétate d'éthyle dans l'éther de pétrole) pour fournir l'alcool escompté, sous la forme d'un mélange 1:1 de diastéréoisomères (587,2 mg ; 3,03 mmol ; 91%).

Dans les mêmes conditions, le silyloxy **61** a fournit un rendement isolé de 50% (sur 0,15 mmol) au bout de 48h d'agitation à t.a.

Déprotection du silyloxy **62** par le TBAF

Dans un monocol de 5 mL muni d'un bouchon en verre, on introduit le silyloxy **62** (47,7 mg ; 0,15 mmol ; 1 équiv.), puis du THF anhydre (0,3mL). A 0°C, le TBAF (97 mg ; 0,31 mmol ; 2 équiv.) est ajouté d'un coup. Après 1 h à cette température, on enlève le bain froid et on laisse sous agitation à t.a. pendant une nuit. On verse le milieu réactionnel dans un mélange d'éther (10 mL) et de demie-saumure (5 mL). Après 10 min d'agitation, les phases sont séparées, et la phase aqueuse est extraite à l'éther (2x10 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées à la saumure (2x5 mL) et séchées 1h sur  $MgSO_4$ . L'huile jaune obtenue après évaporation des solvants est chromatographiée sur silice (éluant : gradient d'acétate d'éthyle dans l'hexane) pour obtenir l'alcool désiré (22 mg ; 0,24 mmol ; 77%).

Dans les mêmes conditions, la déprotection du silyloxy **61** a fournit un rendement de 77% (sur 0,15 mmol) et de 55% (sur 1,1 mmol). Le silyloxy **63** a, quant à lui, donné un rendement de 76% (sur 0,17 mmol).

Cyclisation par métathèse de l'alcool **46**

Dans un monocol de 50 mL, équipé d'un réfrigérant surmonté d'une tête à hydrogène reliant le montage à une rampe vide/argon et d'un septum, on introduit l'alcool **46** (80 mg ; 0,36 mmol ; 1 équiv.). Sous argon, on ajoute à la seringue du dichlorométhane anhydre (30 mL), puis sous forte agitation, une solution du catalyseur **33** (15 mg ; 180  $\mu$ mol ; 0,05 équiv.) dans du  $CH_2Cl_2$  (5 mL). Le milieu réactionnel est porté au reflux pendant 15h, puis concentré sous pression réduite jusqu'à environ 1 mL. Du DMSO (14  $\mu$ L ; 0,18 mmol ; 0,5 équiv.) est

ajouté, puis le mélange est laissé sous agitation à t. a. pendant 5h et concentré sous pression réduite. Le brut réactionnel est chromatographié (Plaque préparative : Eluant : 10% d'acétate d'éthyle dans l'hexane) pour fournir du produit de départ (5,6 mg ; 25  $\mu$ mol ; TT=93%), du produit cyclisé **56** (m=7 mg ; 3,6 mmol ; 10%), du produit de dimérisation **57** (m=15,1 mg ; 7,2 mmol ; 20%), avec un rapport cis/trans 1:2. Les autres produits n'ont pas été caractérisés, mais il semblerait qu'il correspondent à des produits d'isomérisation et/ou d'oxydation partielle du produit de départ, du produit ou du dimère.

La même expérience a été réalisée dans un tube RMN dans le  $\text{CDCl}_3$  à t. a. : Un suivi RMN permet de vérifier que le produit de cyclisation attendu ne se forme pas rapidement et est dégradé par la suite.

Lorsque, dans les mêmes conditions, le catalyseur de Grubbs de première génération est utilisé, on obtient après 15h de reflux, un TT<5% et des traces de produits. Lorsque les conditions de Fürstner sont utilisées, le TT est de 10% et on observe des traces de dimère et de produit de cyclisation.

Huile incolore

$\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}$

Rf=0,39 (hexane/AcOEt 7:3)

MM 194.31  $\text{g mol}^{-1}$

Révéléateur: Vanilline

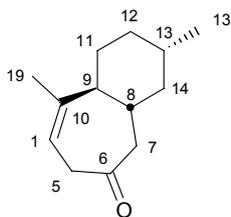
**RMN  $^1\text{H}$**  (300 MHz ;  $\text{CDCl}_3$ ) : 0,65-1,93 (m, 12H,  $\text{H}_8$ ,  $\text{H}_{10}$ ,  $\text{H}_{11}$ ,  $\text{H}_{12}$ ,  $\text{H}_{13}$ ,  $\text{H}_{14}$ ,  $\text{H}_7$ ) ; 0,88 et 0,90 (d, J=6,5 Hz, 3H,  $\text{H}_{13'}$ ) ; 1,65 et 1,69 (s, 3H,  $\text{H}_{19}$ ) ; 1,93-2,02 (m, 1H,  $\text{H}_9$ ) ; 2,05-2,77 (m, 1H,  $\text{H}_2$ ) ; 2,38-2,60 (m, 1H,  $\text{H}_2$ ) ; 3,80-3,94 et 4,09-4,19 (m, 1H,  $\text{H}_6$ ) ; 5,31-5,38 et 5,40-5,49 (m, 1H,  $\text{H}_1$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz ;  $\text{CDCl}_3$ ) : 22,57( $\text{C}_{13'}$ ) ; 23,63 et 23,66 ( $\text{C}_{19}$ ) ; 30,74 et 33,17 ( $\text{C}_{11}$ ) ; 33,00 et 33,17 ( $\text{C}_{13}$ ) ; 32,70 ; 34,50 ; 35,16 et 35,46 ( $\text{C}_{14}$  et  $\text{C}_{12}$ ) ; 34,23 et 37,67 ( $\text{C}_8$ ) ; 43,56 ; 44,79 ; 45,03 et 46,16 ( $\text{C}_2$  et  $\text{C}_7$ ) ; 49,88 et 51,61 ( $\text{C}_9$ ) ; 69,70 et 71,02 ( $\text{C}_6$ ) ; 118,58 et 119,28 ( $\text{C}_1$ ) ; 141,69 et 142,27 ( $\text{C}_{10}$ ).

**IR** (film) : 3350; 2945; 2915; 2868; 2856; 1455; 1050; 1035; 1013.

**CPV** (méthode A) : tr=11,67 et 11,84 min.

Microanalyses	%C	%H
Calculée	80,35	11,41
Trouvée	80,28	11,47

**3,9-Diméthyl-1,2,3,4,4a,5,7,9a-octahydro-benzocyclohepten-6-one 50***Oxydation au PCC de l'alcool 56*

Dans un monocol de 10 mL, on introduit l'alcool **56** (135 mg ; 0,69 mmol ; 1 équiv.) et du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre (2 mL). Le PCC (225 mg ; 1,04 mmol ; 1,5 équiv.) est ajouté d'un coup. Après 3 h. d'agitation à t. a., le milieu réactionnel est dilué à l'éther (2 mL) et filtré sur une courte colonne de Célite®. L'huile brune obtenue est chromatographiée sur silice (Eluant : 4 % d'acétate d'éthyle dans l'hexane) pour obtenir la cétone désirée (99 mg ; 0,52 mmol ; 75%). Remarquons que cette expérience a été réalisée sur différentes échelles avec un rendement variant entre 50 et 75%.

*Oxydation de l'alcool 56 à l'IBX selon<sup>120</sup>*

Dans un bicol de 50 mL équipé d'une tête à hydrogèner reliant le montage à une rampe vide/argon et d'un septum, on introduit l'alcool **56** (353 mg ; 1,81 mmol ; 1 équiv.) et du DMSO anhydre (5 mL). L'IBX (763mg ; 2,72 mmol ; 1,5 équiv.) est ajouté en 3 fois à 5 minutes d'intervalle. Après 2 h. d'agitation à t. a., le milieu réactionnel est dilué à l'éther (20 mL) et à l'eau (20 mL) et filtré sur papier. Le solide blanc est rincé à l'eau (2x20 mL) et à l'éther (2x20 mL). Le filtrat est décanté, et la phase aqueuse est extraite à l'éther (3x20 mL). Les phases organiques réunies sont lavées à l'eau (25 mL), à la saumure (25 mL) et séchées 1h sur MgSO<sub>4</sub>. L'huile jaune obtenue est chromatographiée sur silice (Eluant : 4 % d'acétate d'éthyle dans l'hexane) pour fournir la cétone désirée (250 mg ; 1,30 mmol ; 72%).

*Oxydation de l'alcool 56 au Periodinane de Dess-Martin selon<sup>118</sup>*

Dans un bicol de 50 mL équipé d'une tête à hydrogèner reliant le montage à une rampe vide/argon et d'un septum, on introduit l'alcool **56** (361,1 mg ; 1,86 mmol ; 1 équiv.) et du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre (8 mL). A 0°C, on ajoute une solution de DMP (1,18 g ; 2,79 mmol ; 1,5 équiv.) dans du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 mL). Après 1 h. d'agitation à t. a., le milieu réactionnel est coulé dans un mélange d'éther (50 mL) et de solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (50 mL) contenant quelques grains de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>·5H<sub>2</sub>O. Après 15 minutes d'agitation, les phases limpides sont séparées. La phase aqueuse est extraite à l'éther (3x20 mL). Les phases organiques sont réunies, lavées avec une solution de NaHCO<sub>3</sub> saturé (30 mL), à la saumure (30 mL) et séchées sur MgSO<sub>4</sub> pendant 10 min. L'huile jaune obtenue par évaporation des solvants est chromatographiée sur silice (Eluant : 4 % d'acétate d'éthyle dans l'hexane) pour obtenir la cétone désirée (289,4 mg ; 1,50 mmol ; 81%).

Huile incolore

C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O

Rf=0,29 (éther de pétrole/AcOEt 9:1)

MM 192.30 g mol<sup>-1</sup>

Révélateur: Vanilline

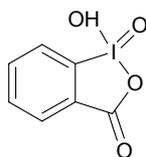
**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 0,86-1,03 (m, 2H, H<sub>12</sub> ax et H<sub>14</sub> ax) ; 0,92 (d, J=6,5 Hz, 3H, H<sub>13'</sub>) ; 1,19-1,35 (m, 1h, H<sub>11</sub>) ; 1,41-1,56 (m, 1H, H<sub>13</sub>) ; 1,65-1,72 (m, 1H, H<sub>14</sub>) ; 1,76 (mc, 3H, H<sub>19</sub>) ; 1,75-1,83 (m, 2H, H<sub>12</sub> et H<sub>9</sub>) ; 1,98-2,08 (m, 2H, H<sub>12</sub> eq et H<sub>9</sub>) ; 2,25(dd, J=15,7 et 7,7 Hz, 1H, H<sub>7</sub>) ; 2,62 (dd, J=15,7 et 4,2 Hz, 1H, H<sub>7</sub>) ; 2,81 (dd, 16,8 et 7 Hz, 1H, H<sub>5</sub>) ; 3,36 (ddqt, J=16,8 et 5,5 et 1,7 Hz, 1H, H<sub>5</sub>) ; 5,35 (mc, 1H, H<sub>1</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 22,72 (C<sub>13'</sub>) ; 23,02 (C<sub>19</sub>) ; 30,93 (C<sub>11</sub>) ; 33,14 (C<sub>13</sub>) ; 35,45 (C<sub>12</sub>) ; 36,29 (C<sub>8</sub>) ; 42,62 (C<sub>5</sub>) ; 43,46 (C<sub>14</sub>) ; 48,97 (C<sub>7</sub>) ; 49,67 (C<sub>9</sub>) ; 115,86 (C<sub>1</sub>) ; 141,95 (C<sub>10</sub>) ; 211,38 (C<sub>6</sub>).

**RMN 2D** : COSY, Correlation <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C.

Microanalyses	%C	%H
Calculée	81,20	10,48
Trouvée	81,23	10,50

### 1-Hydroxy-1,2-benziodoxol-3(1H)-one 1-Oxide (**IBX 64**)



*Oxydation de l'acide o-iodobenzoïque par l'Oxone® selon <sup>117</sup>*

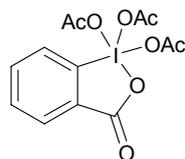
Dans un tricol de 500 mL muni d'une agitation mécanique, d'un réfrigérant surmonté d'une tête à hydrogéner et d'un septum, on introduit l'Oxone® (32,3 g ; 52,4 mmol ; 1,3 équiv.) et de l'eau déminéralisée (120 mL). Après 10 min d'agitation à t. a., on ajoute l'acide 2-iodobenzoïque (10 g ; 40,3 mmol ; 1 équiv.). La suspension blanche est chauffée lentement jusqu'à 70°C et maintenue pendant 3h à cette température. Après refroidissement dans un bain glacé, le milieu réactionnel est filtré sur fritté (Por. 3), et la poudre obtenue est rincée à l'eau déminéralisée (4x40 mL), à l'acétone (2x20 mL) et séchée une nuit dans un dessiccateur sur P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>/KOH, fournissant l'IBX (8,7g ; 30,6 mmol ; 76%), sous la forme d'une fine poudre blanche.

Poudre blanche  
C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>IO<sub>4</sub> RN [61717-82-6]  
MM 280,02 g mol<sup>-1</sup>

**RMN <sup>1</sup>H** (200 MHz ; DMSO-d<sub>6</sub>) : 5,20 (s large, 1H, OH) ; 7,65-8,20 (m, 4H, aromatiques).

**RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz ; DMSO-d<sub>6</sub>) : 125,00 ; 130,12 ; 131,45 ; 133,03 ; 146,64 ; 167,51.

**IR** (ATR) : 3171; 1333; 1299; 783; 752; 600.

**1,1,1-Triacétoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxo-3(1H)-one (DMP, 65)**

*Acétylation de l'IBX avec l'anhydride acétique selon<sup>118</sup>*

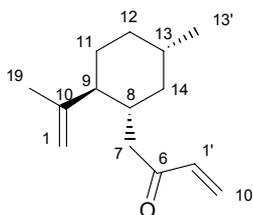
Dans un bicol de 50 mL équipé d'une tête à hydrogèner reliant le montage à la rampe et d'un septum, on introduit sous argon l'IBX **64** (2 g ; 7,14 mmol ; 1 équiv.) de l'anhydride acétique à la seringue (8 mL ; 84,78 ; 12 équiv.) et de l'APTS recristallisé (10 mg ; 50  $\mu$ mol ; 0,0007 équiv.). Après 2h d'agitation à 80°C (bain d'huile préalablement chauffé), le précipité blanc disparaît. Après retour à 0°C, la suspension blanche est filtrée sous argon (Por. 3), et la poudre obtenue est rincée à l'éther anhydre (3x5 mL), séchée une nuit dans un dessiccateur sur P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>/KOH, fournissant le DMP (2,2g ; 5,21 mmol ; 73%), sous la forme d'une fine poudre blanche, qui est conservée au réfrigérateur dans un flacon hermétique et sec sous atmosphère d'argon.

Poudre blanche  
C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>IO<sub>8</sub>  
RN [87413-09-0]

F=132-133°C (Litt : 133-134°C)  
MM : 424,14 g mol<sup>-1</sup>

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 1,97 (s, 6H, OAc) ; 2,33 (s, 3H, OAc) ; 7,90 (td, J=7,5 et 1 Hz, H aromatique) ; 8,09 (td, J=7,5 et 1,5 Hz ; H aromatique) ; 8,28 (dd; J=7,5 et 1,5 Hz ; 2H ; H aromatiques).

**RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 20,22 et 20,37 (OCOCH<sub>3</sub>) ; 125,83 ; 126,46 ; 131,70 ; 133,75 ; 135,84 ; 142,23 (C aromatiques) ; 166,01 ; 173,95 ; 75,68 (OCOCH<sub>3</sub>).

**1-(2-Isopropenyl-5-methyl-cyclohexyl)-but-3-en-2-one 67***Oxydation de l'alcool **69** au PCC*

Dans un monocol de 25 mL, on introduit l'alcool **69** (1,5 g ; 7,2 mmol ; 1 équiv.) et du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre (20 mL). Le PCC (2,3 g ; 10,8 mmol ; 1,5 équiv.) est ajouté d'un coup. Après 4 h. d'agitation à t. a., le milieu réactionnel est dilué à l'éther (10 mL) et filtré sur une courte colonne de Célite<sup>®</sup>. L'huile brune obtenue est chromatographiée sur silice (Eluant : 4% d'acétate d'éthyle dans l'hexane) pour obtenir la cétone désirée (910 mg ; 4,40 mmol ; 61%).

Liquide incolore

C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>O

Rf=0,57 (hexane/AcOEt 7:3)

MM 206,32 g mol<sup>-1</sup>

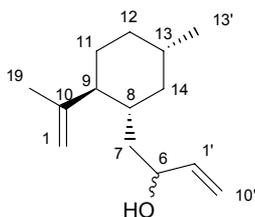
Révélateur: UV, Vanilline

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 0,61 (q, J=11 Hz, H<sub>14</sub> ax) ; 0,85 (d, J=6,5 Hz, 3H, H<sub>13'</sub>) ; 0,90-1,8 (m, 6H, H<sub>11</sub>, H<sub>12</sub>, H<sub>13</sub>, H<sub>14</sub> eq, H<sub>8</sub>) ; 1,65 (s, 3H, H<sub>19</sub>) ; 1,83-2,10 (m, 1H, H<sub>9</sub>) ; 2,20 (dd, J=15,9 et 9,5 Hz, 1H, H<sub>7</sub>) ; 2,63 (dd, J=15,9 et 3 Hz, 1H, H<sub>7</sub>) ; 4,72 (mc, 2H, H<sub>1</sub>) ; 5,77 (dd, J=10 et 1,8 Hz, 1H, H<sub>10'</sub> trans) ; 6,16 (dd, J=17,6 et 1,8 Hz, 1H, H<sub>10'</sub> cis) ; 6,33 (dd, J=17,6 et 10 Hz, 1H, H<sub>1'</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (50 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 18,89 (C<sub>13'</sub>) ; 22,48 (C<sub>15</sub>) ; 32,03 (C<sub>11</sub>) ; 32,31 (C<sub>13</sub>) ; 34,90 (C<sub>12</sub>) ; 35,48 (C<sub>8</sub>) ; 41,34 (C<sub>14</sub>) ; 44,74 (C<sub>7</sub>) ; 51,70 (C<sub>9</sub>) ; 111,72 (C<sub>1</sub>) ; 127,68 (C<sub>1'</sub>) ; 137,02 (C<sub>10'</sub>) ; 148,53 (C<sub>10</sub>) ; 201,06 (C<sub>6</sub>).

**IR** (film) : 3071; 2948; 2921; 2857; 1699; 1643; 1455; 1400; 1376; 1083; 984; 889.

Microanalyses	%C	%H
Calculée	81,50	10,75
Trouvée	81,42	10,80

**1-(2-Isopropenyl-5-methyl-cyclohexyl)-but-3-en-2-ol 69****Condensation du bromure de vinylmagnésium avec l'aldéhyde 45**

Dans un tricol de 250 mL, équipé d'un septum, d'une tête à hydrogérer reliant le montage à une rampe vide/argon et d'une ampoule isobare, on introduit une solution 1M de bromure de vinylmagnésium dans l'éther (33 mL ; 33 mmol ; 2 équiv.) et une solution de l'aldéhyde **45** (3,15g ; 16,45 mmol ; 1 équiv.) dans l'éther anhydre (50 mL) dans l'ampoule. A 0°C et sous argon, on coule le contenu de l'ampoule au goutte à goutte en trente minutes. Après 20 min d'agitation à cette température, on retire le bain de glace et on laisse sous agitation à t. a. pendant 7 h. A 0°C, le milieu réactionnel est dilué à l'éther (40 mL), et on ajoute au goutte à goutte une solution saturée de chlorure d'ammonium (6 mL). Après 5 min. d'agitation, on verse le tout dans un mélange d'éther (100 mL) et de solution demie-saturée de chlorure d'ammonium (200 mL). Les phases sont décantées, la phase aqueuse est extraite à l'éther (1x140 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau (100 mL) et à la saumure (70 mL). Après séchage sur MgSO<sub>4</sub>, le brut est chromatographié sur silice (Eluant : gradient d'acétate d'éthyle dans l'hexane) pour fournir l'alcool allylique souhaité (3,5g ; 16,9 mmol ; 90%) sous la forme d'un mélange 1:1 de 2 diastéréoisomères).

Liquide incolore

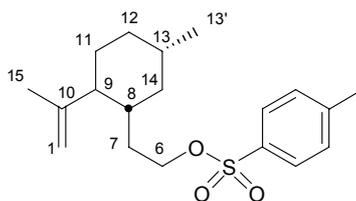
C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>OR<sub>f</sub>=0,45 et 0,38 (hexane/Et<sub>2</sub>O 1:1)MM 208,34 g mol<sup>-1</sup>

Révélateur: Vanilline

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 0,50-0,73 (m, 1H, H<sub>14</sub> ax) ; 0,87 et 0,89 (d, J=4,6 Hz, 3H, H<sub>13'</sub>) ; 1,59 et 1,63 (mc, 1H, 3H, H<sub>19</sub>) ; 0,91-1,75 (m, 8H, H<sub>8</sub>, H<sub>11</sub>, H<sub>12</sub>, H<sub>13</sub>, H<sub>14</sub> eq et OH) ; 1,80-1,20 (m, 1H, H<sub>9</sub>) ; 4,05-4,25 (m, 1H, C<sub>6</sub>) ; 4,68 et 4,70 (mc, 2H, H<sub>1</sub>) ; 5,01-5,23 (m, 2H, H<sub>10'</sub>) ; 5,71-5,91 (m, 1H, H<sub>1'</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (50 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 18,85 (C<sub>19</sub>) ; 22,79 (C<sub>13'</sub>) ; 29,40 (C<sub>11</sub>) ; 32,64 (C<sub>13</sub>) ; 33,83 (C<sub>12</sub>) ; 35,10 (C<sub>14</sub>) ; 38,69 (C<sub>8</sub>) ; 40,54 (C<sub>7</sub>) ; 51,76 (C<sub>9</sub>) ; 73,43 et 73,76 (C<sub>6</sub>) ; 110,80 et 110,86 (C<sub>1</sub>) ; 114,36 et 114,69 (C<sub>10'</sub>) ; 141,38 et 141,21 (C<sub>1'</sub>) ; 149,22 et 149,13 (C<sub>10</sub>).

**IR** (film) : 3350; 3072; 2947; 2920; 2856; 1644; 1446; 1375; 1019; 991; 920; 887.

**Toluene-4-sulfonic acid 2-(trans-2-isopropenyl-5-methyl-cyclohexyl)-ethyl ester 70***Tosylation de l'alcool **44** par le TsCl dans la pyridine*

Dans un monocol de 10 mL équipé d'un septum, on introduit l'alcool **44** (0,8 g ; 4,39 mmol ; 1 équiv.). A 0°C, on ajoute de la pyridine (5 mL), puis la DMAP (53 mg ; 0,44 mmol ; 0,1 équiv.) et le TsCl (1g ; 5,27 mmol ; 1,2 équiv.). Le septum est remplacé par un bouchon en verre et le ballon est placé au réfrigérateur (T=4°C) pendant une nuit. Le lendemain, à 0°C, on ajoute le tétraborate de sodium (1,67 g ; 4,39 mmol ; 1 équiv.) et on laisse 1h 30 sous agitation. Le milieu réactionnel est coulé dans un mélange d'éther (60 mL) et de HCl 1M (60 mL). Les phases sont décantées, et la phase aqueuse est extraite à l'éther (2x50 mL). Les phases organiques réunies sont lavées au HCl 1M (10 mL), à l'eau (2x20 mL), au NaHCO<sub>3</sub> saturée (15 mL) et à la saumure (2x 15 mL). Après séchage 1h 30 min sur MgSO<sub>4</sub>, filtration et évaporation du solvant, le brut est filtré sur une courte colonne de silice (Eluant : 5% d'AcOEt dans l'hexane) pour fournir le tosylate escompté (1,33 g ; 3,95 mmol ; 90%).

Liquide incolore

C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>S

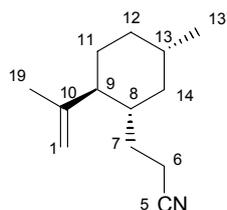
Rf=0,32 (hexane/AcOEt 9:1)

MM 336.49 g mol<sup>-1</sup>

Révélateur: UV, Vanilline

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 0,65 (q, J=11,5 Hz, 1H, H<sub>14</sub> ax) ; 0,84 (d, J=6,5 Hz, 3H, H<sub>13'</sub>) ; 0,80-1,96 (m, 10H, H<sub>8</sub>, H<sub>9</sub>, H<sub>11</sub>, H<sub>12</sub>, H<sub>13</sub>, H<sub>14</sub> eq et H<sub>7</sub>) ; 1,66 (s, 3H, H<sub>19</sub>) ; 2,47 (s, 3H, CH<sub>3</sub> para) ; 3,94-4,08 (m, 2H, H<sub>6</sub>) ; 4,65 (mc, 2H, H<sub>1</sub>) ; 7,35 (d, J=7,6 Hz, 2H, H meta) ; 7,72 (d, J=7,6 Hz, 1H, H ortho).

**RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 18,66 (C<sub>19</sub>) ; 21,62 (C<sub>13'</sub>) ; 22,56 (CH<sub>3</sub> para) ; 32,28 ; 32,98 ; 35,22 et 40,21 (C<sub>7</sub>, C<sub>11</sub>, C<sub>12</sub> et C<sub>14</sub>) ; 32,37 (C<sub>13</sub>) ; 32,98 (C<sub>8</sub>) ; 51,84 (C<sub>9</sub>) ; 68,80 (C<sub>6</sub>) ; 111,47 (C<sub>1</sub>) ; 127,92 et 129,27 (C ortho et meta) ; 133,27 (C ipso) ; 144,58 (Cpara) ; 148,31 (C<sub>10</sub>).

**3-(2-Isopropenyl-5-methyl-cyclohexyl)-propionitrile 71***Substitution du tosylate **70** par du cyanure de sodium*

Dans un bicol de 25 mL, équipé d'une tête à hydrogéner reliant le montage à une rampe vide/argon et d'un septum, on introduit le tosylate **70** (1,33 g ; 3,95 mmol ; 1 équiv.) et sous argon à la seringue du DMSO anhydre (11 mL). Sous forte agitation, on introduit d'un coup le cyanure de sodium (388 mg ; 7,90 mmol ; 2 équiv.) et on porte le milieu réactionnel à 80°C pendant 2h. Après retour à t. a., la solution est diluée à l'éther (5 mL) et coulée dans un mélange d'eau (80 mL) et d'éther (80 mL). Les phases sont séparées, et la phase aqueuse est extraite à l'éther (2x55 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées à la saumure (2x30 mL) et séchées 1 h sur MgSO<sub>4</sub>. La solution filtrée et évaporée fournit le nitrile désiré (733 mg ; 3,83 mmol ; 97%) avec une pureté suffisante pour l'engager dans la réaction suivante.

Liquide incolore

C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>NR<sub>f</sub>=0,57 (hexane/AcOEt 7:3)MM 191,31 g mol<sup>-1</sup>

Révélateur: Vanilline

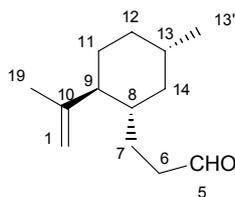
**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 0,60 (q, J=11,4 Hz, 1H, H<sub>14</sub> ax) ; 0,85 (d, J=6,5 Hz, 3H, H<sub>13'</sub>) ; 0,82-1,03 (m, 1H, H<sub>12</sub> ax) ; 1,25-1,90 (m, 9H, H<sub>8</sub>, H<sub>9</sub>, H<sub>11</sub>, H<sub>12</sub> eq, H<sub>13</sub> et H<sub>14</sub> eq, H<sub>7</sub>) ; 1,68 (s, 3H, H<sub>19</sub>) ; 2,20-2,45 (m, 2H, H<sub>6</sub>) ; 4,73 (mc, 2H, H<sub>1</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (50 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 14,44 (C<sub>6</sub>) ; 17,89 (C<sub>19</sub>) ; 22,64 (C<sub>13'</sub>) ; 29,61 (C<sub>11</sub>) ; 32,16 (C<sub>7</sub>) ; 32,34 (C<sub>13</sub>) ; 34,80 (C<sub>12</sub>) ; 37,71 (C<sub>8</sub>) ; 39,75 (C<sub>14</sub>) ; 51,59 (C<sub>9</sub>) ; 11,72 (C<sub>1</sub>) ; 120,11 (C<sub>5</sub>) ; 148,11 (C<sub>10</sub>).

**IR** (film) : 3071; 2978; 2922; 2868; 2245; 1645; 1449; 1377; 890; 547.

**CPV** (Méthode A) : tr=10,8 min.

**Masse** (IE ; m/z): 191 (M); 176 (M-Me); 148; 134.

**3-(2-Isopropenyl-5-methyl-cyclohexyl)-propionaldehyde 72***Réduction au DIBAL-H du nitrile 71*

Dans un bicol de 25 mL équipé d'une tête à hydrogène reliant le montage à une rampe vide/argon et d'un septum, on introduit le nitrile **71** (0,4 g ; 2,09 mmol ; 1 équiv.), que l'on dilue sous argon au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre (10 mL). A -78°C, on ajoute à la seringue une solution 1M de DIBAL-H dans l'hexane (2,3 mL ; 2,3 mmol ; 1,1 équiv.). Après 2h 30 min d'agitation à cette température, le milieu réactionnel est coulé dans un mélange de tampon tartrique pH 2 (60 mL) et de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60 mL) et agité vigoureusement pendant 15h. Lorsque la phase organique est limpide, les phases sont séparées, et la phase aqueuse est extraite au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1x 50 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées à la saumure (2x 50 mL) et séchées 1 sur MgSO<sub>4</sub>. Le brut réactionnel (403 mg ; 2,09 mmol ; quantitatif) est utilisé sans purification dans la réaction suivante.

Huile légèrement jaune (brut)

C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>O

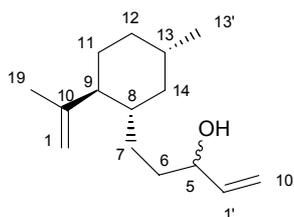
R<sub>f</sub>=0,68 (hexane/AcOEt 7:3)

MM 194,31 g mol<sup>-1</sup>

Révélateur: Vanilline

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 0,61 (q, J=11,5 Hz, 1H, H<sub>14</sub> ax) ; 0,85 (d, J=6,5 Hz, 3H, H<sub>13'</sub>) ; 0,82-1,03 (m, 1H, H<sub>12</sub> ax) ; 1,12-1,86 (m, 9H, H<sub>8</sub>, H<sub>9</sub>, H<sub>11</sub>, H<sub>12</sub> eq, H<sub>13</sub> et H<sub>14</sub> eq, H<sub>7</sub>) ; 1,63 (s, 3H, H<sub>19</sub>) ; 2,21-2,57 (m, 2H, H<sub>6</sub>) ; 4,71 (mc, 2H, H<sub>1</sub>) ; 9,73 (s, 1H, H<sub>5</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (50 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 18,81 (C<sub>19</sub>) ; 22,72 (C<sub>13'</sub>) ; 26,13 (C<sub>11</sub>) ; 32,39 ; 34,97 ; 40,23 et 41,00 (C<sub>12</sub>, C<sub>14</sub>, C<sub>7</sub> et C<sub>6</sub>) ; 32,56 (C<sub>13</sub>) 38,17 (C<sub>8</sub>) ; 51,75 (C<sub>9</sub>) ; 111,32 (C<sub>1</sub>) ; 148,63 (C<sub>10</sub>) ; 203,19 (C<sub>5</sub>).

**5-(Trans-2-isopropenyl-5-methyl-cyclohexyl)-pent-1-en-3-ol 73***Condensation du bromure de vinylmagnésium avec l'aldéhyde 72*

Dans un bicol de 50 mL équipé d'un septum et d'une tête à hydrogène reliant le montage à une rampe vide/argon, on introduit une solution 1M de bromure de vinylmagnésium dans l'éther (4,2 mL ; 4,2 mmol ; 2 équiv.). A 0°C sous argon, on ajoute au goutte à goutte une solution de l'aldéhyde **72** (403 mg ; 2,09 mmol ; 1 équiv.) dans l'éther anhydre (7 mL). Après 5 min, on retire le bain de glace et on laisse sous agitation à t. a. pendant 1 h. A 0°C, le milieu réactionnel est dilué à l'éther (7 mL), et on ajoute au goutte à goutte une solution saturée de chlorure d'ammonium (2 mL). Après 5 min d'agitation, on verse le tout dans un mélange d'éther (50 mL) et de solution demie-saturée de chlorure d'ammonium (50 mL). Les phases sont décantées, la phase aqueuse est extraite à l'éther (2x40 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau (20 mL), au HCl 1M (20 mL) et à la saumure (2x30 mL). Après séchage sur MgSO<sub>4</sub>, le brut est filtré sur silice (Eluant : gradient d'acétate d'éthyle dans l'hexane) pour fournir l'alcool allylique souhaité (392,5 mg ; 1,77 mmol ; 85% ; mélange de 2 diastéréoisomères).

Huile incolore

C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>

Rf=0,44 (hexane/AcOEt 7:3)

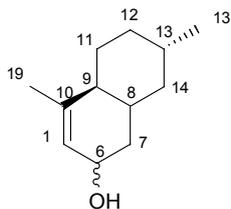
MM 222,37 g mol<sup>-1</sup>

Révélateur: Vanilline

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 0,60 (q, J=11,5 Hz, 1H, H<sub>14</sub> ax) ; 0,85 (d, J=6,5 Hz, 3H, H<sub>13</sub>' ) ; 0,82-1,03 (m, 1H, H<sub>12</sub> ax) ; 1,15-1,87 (m, 9H, H<sub>8</sub>, H<sub>9</sub>, H<sub>11</sub>, H<sub>12</sub> eq, H<sub>13</sub> et H<sub>14</sub> eq, H<sub>7</sub>) ; 1,62 (s, 3H, H<sub>19</sub>) ; 3,96-4,18 (m, 1H, H<sub>5</sub>) ; 4,70 (mc, 2H, H<sub>1</sub>) ; 9,73 (s, 1H, H<sub>5</sub>) ; 5,08 (ddd, J=10,8 ; 1,5 et 1,3 Hz, 1H, H<sub>10</sub>' trans) ; 5,20 (dt, J=17,2 et 1,3 Hz, 1H H<sub>10</sub>' cis) ; 5,75-5,94 (m, 1H, H<sub>1</sub>' ).

**RMN <sup>13</sup>C** (50 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 18,85 (C<sub>19</sub>) ; 22,79 (C<sub>13</sub>' ) ; 29,40 ; 29,48 (C<sub>6</sub>) ; 32,54 ; 33,83 et 35,10 (C<sub>11</sub>, C<sub>12</sub>, C<sub>7</sub>) ; 32,64 (C<sub>13</sub>) ; 38,69 (C<sub>8</sub>) ; 40,54 (C<sub>14</sub>) ; 51,76 (C<sub>9</sub>) ; 73,76 et 73,43 (C<sub>5</sub>) ; 110,86 (C<sub>1</sub>) ; 114,36 et 114,69 (C<sub>10</sub>' ) ; 141,21 et 141,38 (C<sub>1</sub>' ) ; 149,13 et 149,22 (C<sub>10</sub>).

Microanalyses	%C	%H
Calculée	81,02	11,79
Trouvée	81,01	11,83

**4,7-Diméthyl-1,2,4a,5,6,7,8,8a-octahydro-naphthalen-2-ol 74*****Cyclisation par métathèse de l'alcool allylique 69***

Dans un bicol de 25 mL, équipé d'un septum et d'un réfrigérant surmonté d'une tête à hydrogène reliant le montage à une rampe vide/argon, on introduit l'alcool allylique **69** (20 mg ; 96  $\mu\text{mol}$  ; 1 équiv.) et sous argon du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhydre (8 mL). Sous agitation, une solution du catalyseur de Grubbs de seconde génération **33** (9 mg ; 10  $\mu\text{mol}$  ; 0,11 équiv.) dans du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhydre (2 mL) est ajoutée à la seringue. Après 3h de reflux, le milieu réactionnel est filtré tel quel sur une courte colonne de silice (Eluant : chlorure de méthylène), puis chromatographié à nouveau (Eluant : 20% d'acétate d'éthyle dans l'hexane), ce qui fournit le produit désiré (13 mg ; 27  $\mu\text{mol}$  ; 75%), sous la forme d'un mélange 1:1 de diastéréoisomères.

Liquide incolore

$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}$

Rf=0,19 et 0,17 (hexane/ $\text{Et}_2\text{O}$  1:1)

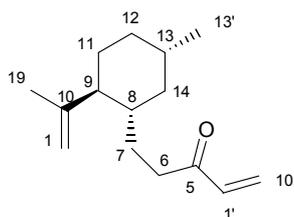
MM 180,29  $\text{g mol}^{-1}$

Révélateur: Vanilline

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz ;  $\text{CDCl}_3$ ) : 0,73 (q,  $J=12$  Hz, 1H,  $\text{H}_{14}$  ax) ; 0,91 et 0,92 (d,  $J=6$  Hz, 3H,  $\text{H}_{13'}$ ) ; 0,9-1,05 (m, 2H,  $\text{H}_{12}$  ax et  $\text{H}_{11}$  ax) ; 1,15-2,05 (m, 9H, OH,  $\text{H}_7$ ,  $\text{H}_8$ ,  $\text{H}_9$ ,  $\text{H}_{11}$  eq,  $\text{H}_{12}$  eq,  $\text{H}_{14}$  eq, et  $\text{H}_{13}$ ) ; 1,68 et 1,70 (mc, 3H,  $\text{H}_{19}$ ) ; 4,11-4,16 et 4,27-4,35 (m, 1H,  $\text{H}_9$ ) ; 5,37 et 5,57 (m, 1H,  $\text{H}_1$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz ;  $\text{CDCl}_3$ ) : 20,48 et 20,82 ( $\text{C}_{19}$ ) ; 22,50 et 22,94 ( $\text{C}_{13'}$ ) ; 29,24 et 29,69 ( $\text{C}_{11}$ ) ; 32,59 et 32,75 ( $\text{C}_8$ ) ; 34,63 ( $\text{C}_{13}$ ) ; 35,76 et 35,84 ( $\text{C}_{12}$ ) ; 39,02 et 39,54 ( $\text{C}_{14}$ ) ; 40,78 et 41,95 ( $\text{C}_7$ ) ; 45,16 et 45,21 ( $\text{C}_9$ ) ; 64,74 et 68,47 ( $\text{C}_6$ ) ; 123,61 et 126,33 ( $\text{C}_1$ ) ; 139,85 et 142,66 ( $\text{C}_{10}$ ).

**RMN 2D** : COSY, Correlation  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ .

**5-(2-Isopropenyl-5-methyl-cyclohexyl)-pent-1-en-3-one 68***Oxydation allylique de l'alcool 73 au PCC*

Dans un monocol de 10 mL, on introduit l'alcool **73** (385 mg ; 1,73 mmol ; 1 équiv.) et du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre (5 mL). Le PCC (750 mg ; 3,46 mmol ; 2 équiv.) est ajouté d'un coup. Après 3 h d'agitation à t. a., le milieu réactionnel est dilué à l'éther (2 mL) et filtré sur une courte colonne de Célite<sup>®</sup>. L'huile brune obtenue est chromatographiée sur silice (Eluant : 3% d'acétate d'éthyle dans l'hexane) pour obtenir la cétone désirée (215 mg ; 0,99 mmol ; 57%). Remarquons que la même expérience a été réalisée sur une échelle de 0,28 mmol avec un rendement de 91%.

Huile incolore

C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>

Rf=0,56 (hexane/AcOEt 7:3)

MM 220,36 g mol<sup>-1</sup>

Révélateur: UV, Vanilline

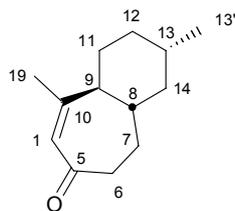
**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 0,61 (q, J=11,5 Hz, 1H, H<sub>14</sub> ax) ; 0,85 (d, J=6,5 Hz, 3H, H<sub>13</sub>' ) ; 0,80-1,07 (m, 1H, H<sub>12</sub> ax) ; 1,11-1,83 (m, 8H, H<sub>8</sub>, H<sub>9</sub>, H<sub>11</sub>, H<sub>12</sub> eq, H<sub>13</sub> et H<sub>14</sub> eq, H<sub>7</sub>) ; 1,63 (s, 3H, H<sub>19</sub>) ; 2,39-2,72 (m, 2H, H<sub>6</sub>) ; 4,70 (mc, 2H, H<sub>1</sub>) ; 5,79 (dd, J=9,8 et 2 Hz, 1H, H<sub>10</sub>' trans) ; 6,19 (dd, J=17,6 et 2 Hz, 1H, H<sub>10</sub>' cis) ; 6,34 (dd, J=17,6 et 9,8 Hz, 1H H<sub>1</sub>').

**RMN <sup>13</sup>C** (50 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 18,75 (C<sub>19</sub>) ; 22,74 (C<sub>13</sub>') ; 28,24 (C<sub>11</sub>) ; 32,44 (C<sub>7</sub>) ; 32,56 (C<sub>13</sub>) ; 35,00 (C<sub>12</sub>) ; 36,76 (C<sub>14</sub>) ; 38,25 (C<sub>8</sub>) ; 36,76 (C<sub>6</sub>) ; 51,79 (C<sub>9</sub>) ; 111,16 (C<sub>1</sub>) ; 127,80 (C<sub>10</sub>') ; 136,49 (C<sub>10</sub>') ; 148,82 (C<sub>10</sub>) ; 201,41 (C<sub>5</sub>).

**IR** (film) : 2947; 2915; 2867; 1701; 1683; 1454; 1400; 866.

**CPV** (méthode A) : tr=11,88 min.

Microanalyses	%C	%H
Calculée	81,76	10,98
Trouvée	81,74	11,02

**Trans-3,9-Diméthyl-1,2,3,4,4a,5,6,9a-octahydro-benzocyclohepten-7-one 75****Cyclisation par métathèse de la cétone insaturée 68**

Dans un monocol de 25 mL, équipé d'un réfrigérant surmonté d'une tête à hydrogéner reliant le montage à une rampe vide/argon et d'un septum, on introduit l'énone **68** (40 mg ; 0,18 mmol ; 1 équiv.). Sous argon, on ajoute à la seringue du dichlorométhane anhydre (15 mL) puis, sous forte agitation, une solution du catalyseur **33** (15 mg ; 180  $\mu$ mol ; 0,1 équiv.) dans du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 mL). Le milieu réactionnel est porté au reflux pendant 20h, puis concentré sous pression réduite jusqu'à environ 1 mL. Du DMSO (14  $\mu$ L ; 0,18 mmol ; 1 équiv.) est ajouté, puis le mélange est laissé sous agitation à t. a. pendant 5h, concentré sous pression réduite et chromatographié (Eluant : gradient d'acétate d'éthyle dans l'hexane) pour fournir du produit de départ (5,6 mg ; 25  $\mu$ mol ; TT=86%), du produit de dimérisation (22,4 mg 0,11 mmol ; 60%) avec un rapport cis/trans 1:2, ainsi que l'énone escomptée (12,5 mg ; Rdt=36%).

Rendement : 36%

 $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}$ 

Rf=0,16 (hexane/AcOEt 9:1)

huile incolore

MM 192.30 g mol<sup>-1</sup>

Révélateur: UV, Vanilline

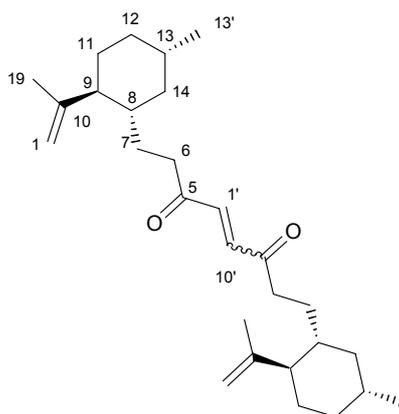
**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz ;  $\text{CDCl}_3$ ) : 0,88-1,06 (m, 2H, H<sub>14</sub> ax et H<sub>12</sub> ax) ; 0,93 (d, J=6,5 Hz, 3H, H<sub>13</sub>) ; 1,31 (dq, J=12,8 et 3,5 Hz, 1H, H<sub>11</sub>) ; 1,41-1,83 (m, 6H, H<sub>8</sub>, H<sub>11</sub>, H<sub>12</sub> eq, H<sub>13</sub> et H<sub>14</sub> eq, H<sub>7</sub>) ; 1,91 (s, 3H, H<sub>19</sub>) ; 1,97 (dq J=12,8 et 3,3 Hz, 1H, H<sub>11</sub>) ; 2,06-2,15 (m, 1H, H<sub>9</sub>) ; 2,47-2,51 (m, 2H, H<sub>6</sub>) ; 5,85 (s, 1H, H<sub>5</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz ;  $\text{CDCl}_3$ ) : 21,37 (C<sub>13</sub>) ; 22,04 (C<sub>19</sub>) ; 27,71 (C<sub>7</sub>) ; 28,99 (C<sub>11</sub>) ; 31,57 (C<sub>13</sub>) ; 33,80 (C<sub>12</sub>) ; 38,14 (C<sub>12</sub>) ; 38,14 (C<sub>8</sub>) ; 39,47 (C<sub>6</sub>) ; 41,55 (C<sub>14</sub>) ; 46,53 (C<sub>9</sub>) ; 127,53 (C<sub>1</sub>) ; 156,54 (C<sub>10</sub>) ; 205,04 (C<sub>5</sub>).

**RMN 2D** : COSY, Correlation <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C.

Microanalyses	%C	%H
Calculée	81,20	10,48
Trouvée	81,23	11,56

**1,8-Bis-(2-isopropenyl-5-methyl-cyclohexyl)-oct-4-ene-3,6-dione 76**



Rendement : 60%

$C_{28}H_{44}O_2$

Rf=0,30 (hexane/AcOEt 9:1)

huile incolore

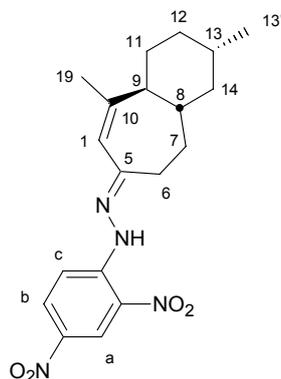
MM 412,65 g mol<sup>-1</sup>

Révélateur: UV, Vanilline

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 0,65 q, J=11,6 Hz, 1H, H<sub>14</sub> ax) ; 0,90 et 0,92 (d, J=6,5 Hz, 3H, H<sub>13'</sub>) ; 0,85-1,05 (m, 1H, H<sub>12</sub> ax) ; 1,35-2,01 (m, 9H, H<sub>11</sub>, H<sub>12</sub> eq, H<sub>13</sub>, H<sub>14</sub> eq, H<sub>8</sub>, H<sub>9</sub>, H<sub>7</sub>) ; 1,65 et 1,69 (s, 3H, H<sub>19</sub>) ; 2,42-2,80 (m, 2H, H<sub>6</sub>) ; 4,69 (mc, 2H, H<sub>5</sub>) ; 7,35 (d, J=10,2 Hz, H<sub>5'</sub> cis) ; 7,55 (d, J=15,3 Hz, 1H, H<sub>5'</sub> trans).

**RMN <sup>13</sup>C** (50 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 18,78 (C<sub>13'</sub>) ; 22,72 (C<sub>19</sub>) ; 27,95 et 28,63 (C<sub>7</sub> et C<sub>11</sub>) ; 32,41 (C<sub>13</sub>) ; 32,48 (C<sub>12</sub>) ; 38,14 (C<sub>8</sub>) ; 38,37 et 38,70 (C<sub>6</sub>) ; 40,40 et 40,34 (C<sub>14</sub>) ; 51,76 et 51,83 (C<sub>9</sub>) ; 111,17 et 111,28 (C<sub>1</sub>) ; 136,18 et 136,51 (C<sub>5'</sub>) ; 148,67 et 148,82 (C<sub>10</sub>) ; 200,93 et 201,97 (C<sub>5</sub>).

**Trans- N-(3,9-Diméthyl-1,2,3,4,4a,5,6,9a-octahydro-benzocyclohepten-7-ylidene)-N'-(2,4-dinitro-phényl)-hydrazine 77**



*Formation de la 2,4 DNPH de la cétone 75*

Dans un monocol de 10 mL, on introduit la cétone **75** (12,5 mg ; 0,06 mmol ; 1 équiv.). D'autre part, on prépare une solution de 2,4-dinitrophénylhydrazine (500 mg) dans du méthanol (120 mL) et de l'acide chlorhydrique aqueux à 37% (1 mL). On prélève 5 mL de la solution orange d'hydrazine (0,1 mmol ; 1.6 équiv.) que l'on coule d'un coup sur la cétone à t. a. La couleur passe de l'orange au rouge et le milieu réactionnel est chauffé à 40°C pendant 15 min, puis coulé après refroidissement dans un mélange d'eau (10 mL) et de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL). Les phases sont séparées et la phases aqueuse est extraite au dichlorométhane (2x10 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées à l'eau (2x10 mL), à la saumure (2x10 mL), et séchées sur MgSO<sub>4</sub> pendant 1h. Le brut réactionnel est chromatographié sur silice (Eluant : gradient d'acétate d'éthyle dans l'hexane), fournissant le l'hydrazone désirée (22 mg ; 0,055 mmol ; 91%) sous la forme de deux isomères.

*Obtention du monocristal*

La poudre microcristalline obtenue est répartie dans des tubes de recristallisation de 5mm de diamètre : on introduit environ 2 mg de produit dans chaque tube, que l'on dissout dans un minimum de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Le tube est alors délicatement complété à l'hexane, bouché hermétiquement, et on laisse la diffusion des solvants s'effectuer à t. a. On obtient des monocristaux rouges, analysables en RX, ainsi que des fils rouges-orangés. On ne fournira les données spectrales que pour l'isomère représenté.

Solide rouge

C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>N<sub>4</sub>

Rf=0,80 (hexane/AcOEt 8:2)

PF : 189-191°C (plaques rouges)

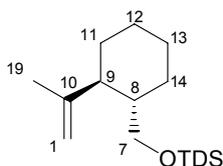
MM 372,18 g mol<sup>-1</sup>

Révélateur: UV, Vanilline

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 0,88-1,06 (m, 2H, H<sub>14</sub> ax et H<sub>12</sub> ax) ; 0,93 (d, J=6,5 Hz, 3H, H<sub>13</sub>) ; 1,31 (dq, J=12,8 et 3,5 Hz, 1H, H<sub>11</sub>) ; 1,40-1,87 (m, 6H, H<sub>8</sub>, H<sub>11</sub>, H<sub>12</sub> eq, H<sub>13</sub> et H<sub>14</sub> eq, H<sub>7</sub>) ; 1,91 (s, 3H, H<sub>19</sub>) ; 1,97 (dq J=12,8 et 3,3 Hz, 1H, H<sub>11</sub>) ; 2,06-2,15 (m, 1H, H<sub>9</sub>) ; 2,49-2,65 (m, 2H, H<sub>6</sub>) ; 6,11 (s, 1H, H<sub>5</sub>), 7,99 (d, J=9,5 Hz, H<sub>c</sub>) ; 8,30 (dd ,J=9, et 2,6 Hz, H<sub>b</sub>) ; 9,14 (d, J=2,6 Hz, H<sub>a</sub>).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz ;  $\text{CDCl}_3$ ) : 22,20 ( $\text{C}_{13'}$ ) ; 23,17 ( $\text{C}_{19}$ ) ; 27,74 ( $\text{C}_7$ ) ; 29,47 ( $\text{C}_{11}$ ) ; 30,04 ( $\text{C}_{12}$ ) ; 32,41 ( $\text{C}_{13}$ ) ; 34,62 ( $\text{C}_{14}$ ) ; 39,56 ( $\text{C}_8$ ) ; 42,57 ( $\text{C}_6$ ) ; 48,00 ( $\text{C}_9$ ) ; 116,95 ( $\text{C}_c$ ) ; 123,95 et 124,33 ( $\text{C}_a$  et  $\text{C}_1$ ) ; 129,78 (C-NO<sub>2</sub> ortho) ; 130,34 ( $\text{C}_b$ ) ; 138,27 (C-NO<sub>2</sub> para) ; 145,09 et 149,87 ( $\text{C}_{10}$  et  $\text{C}_{\text{ipso}}$ ) ; 159,52 ( $\text{C}_5$ ).

**IR (ATR)** : 3309; 2918; 2849; 1624 1589 1418; 1330; 1306; 1254 ; 1129.

**(2-Isopropenyl-cyclohexylmethoxy)-dimethyl-(1,1,2-trimethyl-propyl)-silane 79***Oléfination de 78 selon<sup>157</sup>*

Dans un bicol de 500 mL muni d'un septum et d'une tête à hydrogène reliant le montage à une rampe vide/argon, on introduit de la poudre de zinc (5,8 g ; 89,2 mmol ; 8,9 équiv.), du THF anhydre (100 mL) et de l'iodure de méthylène (4 mL ; 49mmol; 4,9 équiv.). Après une heure sous forte agitation, le milieu réactionnel est refroidi à 0°C et une solution molaire de tétrachlorure de titane (12 mL ; 12 mmol ; 1,2 équiv.) dans le chlorure de méthylène est ajoutée au goutte à goutte. Le milieu réactionnel, qui vire au vert clair puis au brun noir, est ramené à t.a. au bout de 30 min et laissé sous agitation 30 min supplémentaires. On ajoute alors à la seringue une solution de la cétone **78** (3,01g ; 10,1 mmol ; 1 équiv.) dans le chlorure de méthylène (5 mL). L'avancement de la réaction est suivi par CCM (Eluant : hexane/éther 9:1). Au bout de 3 h, le milieu réactionnel est dilué à l'éther (50 mL) et précautionneusement versé sur de l'acide chlorhydrique 1M glacé (100 mL). La phase organique est décantée et la phase aqueuse est extraite avec de l'éther (5x50 mL). Les phases organiques sont réunies, lavées par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium jusqu'à pH neutre (2x10 mL), puis séchées sur MgSO<sub>4</sub> et concentrées sous pression réduite. L'huile jaunâtre obtenue est filtrée sur silice (Eluant : hexane), ce qui fournit l'oléfine escompté sous forme d'une huile incolore (2,2g ; 7,41 mmol ; 76%).

Huile incolore

C<sub>18</sub>H<sub>36</sub>OSi

Rf=0,74 (hexane/ether 90:10)

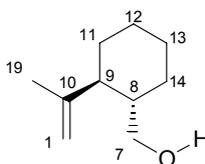
MM : 296,56 g mol<sup>-1</sup>

Révélateur: Vaniline

**RMN <sup>1</sup>H** (200 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 0,06 (s, 6H, SiMe); 0,85 (s, 6H, Si-C(Me)<sub>2</sub>-CH(Me)<sub>2</sub>); 0,90 (d, 6H, J=7 Hz), Si-C(Me)<sub>2</sub>-CH(Me)<sub>2</sub>); 1,1-1,95 (m, 10H, H<sub>8</sub>, H<sub>9</sub>, H<sub>11</sub>, H<sub>12</sub>, H<sub>13</sub> et H<sub>14</sub>); 3,48 (dd, AB d'un ABX, J<sub>AB</sub>=10 Hz, J<sub>AX</sub>=6 Hz ; 2H ; H<sub>7</sub>) ; 4,70 (mc, 2H, H<sub>1</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (50 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : -3,47 (SiMe) ; 18,65 (thexyle) ; 19,16 (C<sub>19</sub>) ; 20,45 (thexyle) ; 25,21 (Si-C) ; 26,32 et 26,64 (C<sub>12</sub> et C<sub>13</sub>) ; 31,71 et 32,72 (C<sub>11</sub> et C<sub>14</sub>); 34,35 (C<sub>8</sub>) 41,87 (CH thexyle) 48,27 (C<sub>9</sub>) 65,87 (C<sub>7</sub>) ; 110,55 (C<sub>1</sub>) ; 148,85 (C<sub>10</sub>).

Microanalyses	%C	%H
Calculée	72,90	12,24
Trouvée	72,88	12,28

**(2-Isopropenyl-cyclohexyl)-methanol 37***Déprotection du silyloxy 79 par le TBAF*

Dans un monocol de 10 mL muni d'un bouchon en verre, on introduit l'éther silylé **79** (785mg ; 2,65 mmol ; 1 équiv.), puis du THF anhydre (2mL). A 0°C, le TBAF (1.67g ; 5.29 mmol ; 2 équiv.) est ajouté d'un coup. Après 10 min à cette température, on enlève le bain froid et on laisse sous agitation à t.a. pendant une nuit. On verse le milieu réactionnel dans un mélange d'éther (35 mL) et de demie-saumure (40 mL). Après 10 min d'agitation, les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite à l'éther (2x30 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées à la saumure (2x10 mL) et séchées 1h sur MgSO<sub>4</sub>. L'huile jaune obtenue après évaporation des solvants est chromatographiée sur silice (éluant : gradient d'acétate d'éthyle dans l'hexane) pour obtenir l'alcool désiré (347 mg ; 2,25 mmol ; 82%).

Huile incolore

C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>O

Rf=0,45 (hexane/AcOEt 70:30)

MM : 154,25 g mol<sup>-1</sup>

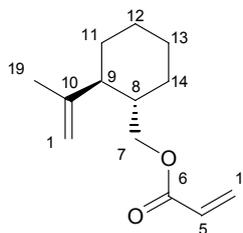
Révélateur: Vaniline

**RMN <sup>1</sup>H** (200 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 1,00-1,96 (m, 10H, H<sub>8</sub>, H<sub>9</sub>, H<sub>11</sub>, H<sub>12</sub>, H<sub>13</sub>, H<sub>14</sub>); 1,69 (s, 3H, H<sub>19</sub>); 3,44 (dd, AB d'un ABX, J<sub>AB</sub>=10 Hz, J<sub>AX</sub>=6 Hz ; 2H ; H<sub>7</sub>); 4,68-4,81 (m, 2H, H<sub>1</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (50 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 18,7 (C<sub>19</sub>); 25,8 (C<sub>12</sub> ou C<sub>13</sub>); 26,1 (C<sub>12</sub> ou C<sub>13</sub>); 29,4 (C<sub>11</sub> ou C<sub>14</sub>); 32,2 (C<sub>11</sub> ou C<sub>14</sub>); 41,8 (C<sub>8</sub>); 49,3 (C<sub>9</sub>); 66,7 (C<sub>7</sub>); 110,7 (C<sub>1</sub>); 149,5 (C<sub>10</sub>).

**IR** (film): 3378; 3072; 2925; 2855; 1644; 1448; 1377; 1252; 1083; 968; 775; 538.

Microanalyses	%C	%H
Calculée	77,87	11,76
Trouvée	77,84	11,84

**Acrylic acid 2-isopropenyl-cyclohexylmethyl ester 80***Condensation de l'alcool 37 sur le chlorure d'acryloyle*

Dans un bicol de 25 mL, muni d'un septum et d'une tête à hydrogèner reliant le montage à une rampe vide/argon on introduit l'alcool **37** (680 mg ; 4,42 mmol ; 1 équiv.). Sous argon, on additionne à la seringue, du chlorure de méthylène anhydre (8,5 mL), puis le milieu réactionnel est refroidi à 0°C. On ajoute alors une solution de diisopropyléthylamine (0,846 g ; 4,86 mmol ; 1,1 équiv.) dans du chlorure de méthylène (2,8 mL). Après 30 min d'agitation, on introduit au goutte à goutte le chlorure d'acryloyle (0,360 mL ; 4,42 mmol ; 1 équiv.). Le milieu réactionnel est agité 2 h à 0°C et 30 min à t. a. La réaction est suivie par CCM (Eluant : hexane/acétate d'éthyle 1:1). Le milieu réactionnel est dilué par du chlorure de méthylène (30 mL) et versé dans une solution de saumure (30 mL). Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite au chlorure de méthylène (2x15 mL puis 2x10 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées une nuit sur carbonate de potassium, et concentrées sous pression réduite. Le résidu jaune est chromatographié sur silice (Eluant : gradient d'acétate d'éthyle dans l'hexane), fournissant l'ester souhaité sous la forme d'une huile incolore (m=846 mg ; 4,05 mmol ; 92%).

Huile incolore

 $C_{13}H_{20}O_2$ 

Rf=0,75 (hexane/AcOEt 50:50)

MM : 208,30 g mol<sup>-1</sup>

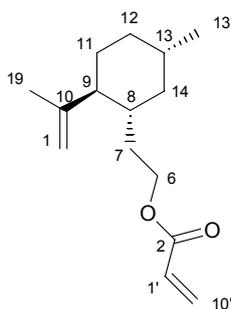
Révélateur: Vaniline

**RMN <sup>1</sup>H** (200 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 0,95-1,5 (m, 4H, H<sub>12</sub> et H<sub>13</sub>), 1,6-1,95 (m, 6H, H<sub>11</sub>, H<sub>14</sub>, H<sub>9</sub> et H<sub>8</sub>), 1,65 (s, 3H, H<sub>19</sub>), 3,97 (dd, AB d'un ABX, J<sub>AB</sub>=10 Hz, J<sub>AX</sub>=6 Hz, 2H, H<sub>7</sub>), 4,7 (mc, 2H, H<sub>1</sub>), 5,8 (dd, J=10 et 2,5 Hz, 1H, H<sub>1'</sub> trans) ; 6,09 (dd, J=18 et 10 Hz, 1H, H<sub>5</sub>) ; 6,38 (dd, J=18 et 2,5Hz, 1H, H<sub>1'</sub> cis).

**RMN <sup>13</sup>C** (50 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) :18,36 (C<sub>15</sub>) ; 26,25 (C<sub>12</sub> ou C<sub>13</sub>) ; 26,49 (C<sub>12</sub> ou C<sub>13</sub>) ; 29,82 (C<sub>11</sub> ou C<sub>14</sub>) ; 32,32 (C<sub>11</sub> ou C<sub>14</sub>) ; 38,81 (C<sub>8</sub>) ; 48,91 (C<sub>9</sub>) ; 67,84 (C<sub>7</sub>) ; 111,29 (C<sub>1</sub>) ; 128,70 (C<sub>5</sub>) ; 130,17 (C<sub>1'</sub>) 147,77 (C<sub>10</sub>) ; 167,18 (C<sub>6</sub>).

**IR** (film): 2928; 2856; 1727; 1644; 1449; 1407; 1274; 1190; 1058; 985; 890; 809.

Microanalyses	%C	%H
Calculée	74,96	9,68
Trouvée	74,98	9,78

**Acrylic acid 2-(2-isopropenyl-5-methyl-cyclohexyl)-ethyl ester 81***Condensation de l'alcool 44 sur le chlorure d'acryloyle*

Dans un monocol de 100 mL, on introduit l'alcool **44** (630,5 mg ; 3,46 mmol ; 1 équiv.), que l'on dilue sous argon avec du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre (10 mL). A 0°C, on ajoute au goutte à goutte de la diisopropyléthylamine (0,63 mL ; 3,8 mmol ; 1,1 équiv.), et le chlorure d'acryloyle fraîchement distillé sur hydrure de calcium (0,28 mL ; 3,46 mmol ; 1 équiv.). Le milieu réactionnel est laissé sous agitation 2h 30 min à 0°C et 1h à t. a., puis il est dilué au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) et versé dans un mélange glacé de saumure (30 mL) et de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL). La phase aqueuse est extraite au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x30 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau (15 mL), à la saumure (30 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées, concentrées, et chromatographiées sur silice (Eluant : 5% d'acétate d'éthyle dans l'éther de pétrole) afin d'obtenir l'acrylate désiré (744 mg ; 3,15 mmol ; 91%).

Huile incolore

C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>

Rf=0,43 (EP/AcOEt 9:1)

MM 236,35 g mol<sup>-1</sup>

Révélateur: Vanilline

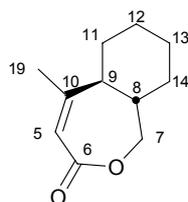
**RMN <sup>1</sup>H** (200 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 0,66 (q, J=12 Hz, 1H, H<sub>14</sub> ax) ; 0,89 (d, J=6Hz, 3H, H<sub>13'</sub>) ; 0,80-0,1,05 (m, 1H, H<sub>12</sub> ax) ; 1,15-1,95 (m, 9H, H<sub>14</sub> eq, H<sub>12</sub> eq, H<sub>13</sub>, H<sub>11</sub>, H<sub>7</sub>, H<sub>8</sub>, H<sub>9</sub>) ; 1,63 (mc, 3H, H<sub>19</sub>) ; 4,10-4,27 (m, 2H, H<sub>6</sub>) ; 4,72 (mc, 3H, H<sub>1</sub>) ; 5,81 (dd, J=2 et 10 Hz, 1H, H<sub>10'</sub> trans) ; 6,10 (dd, J=10 et 17Hz, 1H, H<sub>1'</sub>) ; 6,39 (dd, J=2 et 17 Hz, 1H, H<sub>10'</sub> cis).

**RMN <sup>13</sup>C** (50 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 18,73 (C<sub>19</sub>) ; 22,70 (C<sub>13'</sub>) ; 32,74 et 32,45 (C<sub>11</sub> et C<sub>7</sub>) ; 32,51 (C<sub>13</sub>) ; 34,97 (C<sub>12</sub>) ; 36,00 (C<sub>8</sub>) ; 40,67 (C<sub>14</sub>) ; 51,89 (C<sub>9</sub>) ; 62,85 (C<sub>6</sub>) ; 111,35 (C<sub>1</sub>) ; 128,69 (C<sub>1'</sub>) ; 130,40 (C<sub>10'</sub>) ; 148,72 (C<sub>10</sub>) ; 166,35 (C<sub>2</sub>).

**IR** (film): 2949; 2920; 1727; 1645; 1456; 1408; 1295; 1272; 1189; 1060; 985; 888; 810.

**Masse** (IE ; m/z): 236 (M); 208; 149.

Microanalyses	%C	%H
Calculée	76,23	10,24
Trouvée	76,19	10,27

**5-Methyl-5a,6,7,8,9,9a-hexahydro-1H-benzo[c]oxepin-3-one 82***Cyclisation par métathèse de l'acrylate **80***

Dans un bicol de 50 mL, équipé d'un réfrigérant surmonté d'une tête à hydrogéner reliant le montage à une rampe vide/argon et d'un robinet permettant d'isoler le milieu réactionnel du septum, on introduit l'acrylate **80** (50 mg ; 0,24 mmol ; 1 équiv.) et du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre (20 mL). Sous argon et sous forte agitation, on ajoute à la seringue une solution du catalyseur **33** (18,5 mg ; 22 μmol ; 0,09 équiv.) dans du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL). Après 4h de reflux, du DMSO (30 μL, 44 μmol ; 0,2 équiv.) est ajouté à t. a. et le milieu réactionnel est laissé une nuit sous agitation. Après une filtration sur silice (Eluant : 10% d'éther dans l'hexane), et une plaque préparative (Eluant : 5% d'éther dans l'hexane) les produits suivants sont isolés :

- le produit de départ (m=2,3 mg ; TT= 96%)
- le dimère **83** (m=37 mg ; Rdt= 78%)
- le produit de cyclisation désiré (m=8,1 mg ; Rdt= 18%)

Rendement : 18%

C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>

Rf=0,16 (hexane/AcOEt 9:1)

Huile incolore

MM : 180,24 g mol<sup>-1</sup>

Révélateur: UV, Vaniline

**RMN <sup>1</sup>H** (200 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 1,10-1,44 (m, 4H, H<sub>12</sub> et H<sub>13</sub>) ; 1,57-2,14 (m, 6H, H<sub>11</sub>, H<sub>14</sub>, H<sub>8</sub>, H<sub>9</sub>) ; 1,92(s, 3H, H<sub>19</sub>) ; 4,03 (m, 2H, H<sub>7</sub>) ; 5,83 (mc, 1H, H<sub>1</sub>).

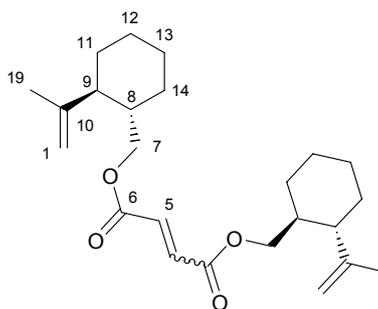
**RMN <sup>13</sup>C** (50 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 22,82 (C<sub>19</sub>) ; 26,02 et 26,14 (C<sub>12</sub> et C<sub>13</sub>) ; 29,84 et 31,15 (C<sub>11</sub> et C<sub>14</sub>) ; 43,99 (C<sub>8</sub>) ; 48,66 (C<sub>9</sub>) ; 72,38 (C<sub>7</sub>) ; 117,97 (C<sub>1</sub>) ; 156,35 (C<sub>10</sub>) ; 159,41 (C<sub>6</sub>).

**CPV** (Méthode A): tr=10,18 min.

**Masse** (IE ; m/z): 180 (M); 165 (M-Me); 121; 79; 67.

Masse Exacte	M+
Calculée	180,1150
Trouvée	180,1160

**But-2-enedioic acid bis-(2-isopropenyl-cyclohexylmethyl) ester 83**



Rendement : 78%

$C_{24}H_{36}O_4$

Rf=0,64 ( double élution hexane/AcOEt 9:1)

huile incolore

MM 388,54 g mol<sup>-1</sup>

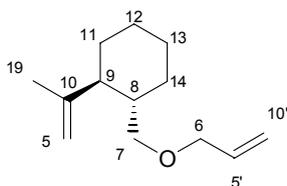
Révéléateur: UV, Vanilline

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 0,95-1,48 (m, 8H, H<sub>12</sub> et H<sub>13</sub>) ; 1,54-2,03 (m, 12H, H<sub>11</sub>, H<sub>14</sub>, H<sub>8</sub> et H<sub>9</sub>) ; 1,67 (mc, 6H, H<sub>19</sub>) ; 3,87 (dd, J=11,0 et 7,3 Hz, 2H, H<sub>7</sub>) ; 4,16 (dd, J=17,0 et 3,5 Hz, 2H, H<sub>7</sub>) ; 4,71 (mc, 4H, H<sub>1</sub>) ; 6,81 et 6,82 (s, 2H, H<sub>1</sub>, cis et trans respectivement).

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 19,24 (C<sub>19</sub>) ; 26,22 et 26,59 (C<sub>12</sub> et C<sub>13</sub>) ; 30,19 et 32,70 (C<sub>11</sub> et C<sub>14</sub>) ; 39,14 (C<sub>8</sub>) ; 49,25 (C<sub>9</sub>) ; 69,14 (C<sub>7</sub>) ; 119,79 (C<sub>1</sub>) ; 133,92 et 134,00 (C<sub>1</sub>) ; 148,15 (C<sub>10</sub>) ; 165,54 (C<sub>6</sub>).

7

**CPV** (méthode A) : tr=24,82 (trans) et 25,80 (cis) dans un rapport 86/14.

**Trans-1-Allyloxyméthyl-2-isopropenyl-cyclohexane 84***Condensation de l'alcool 37 sur le bromure d'allyle*

Dans un monocol de 10 mL, on introduit le NaH (28,5 mg ; 0,71 mmol ; 1,1 équiv.), puis sous argon, on ajoute à la seringue de la DMF anhydre (1 mL). A 0°C, on ajoute au goutte à goutte une solution de l'alcool **37** (100 mg ; 0,65 mmol ; 1 équiv.) dans la DMF (0,9 mL). Après 5 min, on retire le bain de glace et on laisse sous agitation à t. a. A 0°C, on introduit le bromure d'allyle à la seringue (0,12 mL ; 1,42 mmol ; 2,2 équiv.) et on laisse sous agitation 3h à t. a. et 17h à 70°C. On verse le milieu réactionnel dans un mélange d'hexane (15 mL) et d'eau (5 mL). Après 10 min d'agitation, les phases sont séparées, et la phase aqueuse est extraite à l'hexane (2x15 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées à la saumure (10 mL) et séchées 1h sur MgSO<sub>4</sub>. L'huile jaune obtenue après évaporation des solvants est chromatographiée sur silice (éluant : 1% d'acétate d'éthyle dans l'hexane) pour obtenir l'éther désiré (110 mg ; 0,57 mmol ; 88%).

Huile incolore

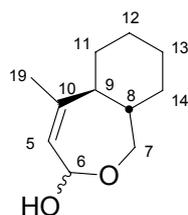
C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>OR<sub>f</sub>=0,70 (hexane/AcOEt 70:30)MM : 194,31 g mol<sup>-1</sup>

Révélateur: Vaniline

**RMN <sup>1</sup>H** (200 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 0,95-1,94 (m, 9H, H<sub>8</sub>, H<sub>11</sub>, H<sub>12</sub>, H<sub>13</sub> et H<sub>14</sub>) ; 1,66 (s, 3H, H<sub>19</sub>) ; 1,96-2,07 (m, 1H, H<sub>9</sub>) ; 3,07 (dd, J=9,2 et 7,9 Hz, 1H, H<sub>7</sub>) ; 3,36 (dd, J=9,2 et 3,4 Hz, H<sub>7</sub>) ; 3,87-3,94 (m, 2H, H<sub>6</sub>) ; 4,68 (mc, 2H, H<sub>5</sub>) ; 5,14 (dt, J=10 et 1,9 Hz, 1H, H<sub>10'</sub> trans) ; 5,25 (dq, J=17,2 et 1,9 Hz, 1H, H<sub>10'</sub> cis) ; 5,90 (ddt, J=17,2, 10 et 5,5 Hz, 1H, H<sub>5'</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (50 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 18,96 (C<sub>19</sub>) ; 26,10 ; 26,48 ; 30,38 et 32,68 (C<sub>11</sub>, C<sub>12</sub>, C<sub>13</sub> et C<sub>14</sub>) ; 39,99 (C<sub>8</sub>) ; 48,94 (C<sub>9</sub>) ; 72,03 et 73,97 (C<sub>7</sub> et C<sub>6</sub>) ; 110,62 et 116,36 (C<sub>5</sub> et C<sub>10'</sub>) ; 135,34 (C<sub>5'</sub>) ; 148,80 (C<sub>10</sub>).

**IR** (film) : 2925; 2854; 1728; 1644; 1448; 1103; 881.

**5-Methyl-1,3,5a,6,7,8,9,9a-octahydro-benzo[c]oxepin-3-ol 87***Réduction de la lactone **82** au DIBAL-H*

Dans un bicol de 10 mL, équipé d'une tête hydrogène reliant le montage à une rampe vide/argon et d'un septum, on introduit la lactone **82** (50 mg ; 0,28 mmol ; 1 équiv.) que l'on dilue au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre (0,5 mL). A -78°C, on ajoute au goutte à goutte une solution 1M de DIBAL-H dans le toluène (0,28 mL ; 0,28 mmol ; 1 équiv.). Le milieu réactionnel est laissé sous agitation pendant 2 h, dilué au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL), puis quenché par une solution de tampon tartrique (1 mL). Le bain froid est retiré. Après retour à t.a., le milieu réactionnel est versé dans une solution de tampon tartrique (5 mL) et laissé sous agitation pendant 2h. Les phases (limpides) sont séparées, et la phase aqueuse est extraite au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x5 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées à l'eau (5 mL), à la saumure (5 mL) et séchées 5 min sur MgSO<sub>4</sub>. Le résidu d'évaporation (45,5 mg ; 0,25 mmol ; 90%) est utilisé tel quel pour la réaction suivante. Le produit se présente sous la forme d'un mélange 1:1 de deux isomères.

Liquide légèrement jaune (brut)

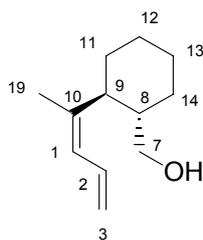
C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>

Rf=0,18 et 0,15 (hexane/AcOEt 7:3)

MM 182,26<sup>-1</sup> g mol<sup>-1</sup>

Révélateur: Vanilline

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 1,11-1,47 (m, 4H, H<sub>12</sub> et H<sub>13</sub>) ; 1,58-2,22 (m, 6H, H<sub>11</sub>, H<sub>14</sub>, H<sub>8</sub>, H<sub>9</sub>) ; 1,89 et 1,90 (s, 3H, H<sub>19</sub>) ; 3,40-3,88 (m, 2H, H<sub>7</sub>) ; 5,26 et 5,28 (mc, 1H, H<sub>6</sub>) ; 5,80 (mc, 1H, H<sub>1</sub>).

**[2-(1-Methyl-buta-1,3-dienyl)-cyclohexyl]-methanol 88***Condensation de Wittig sur le composé **87***

Dans un bicol de 25 mL équipé d'une tête hydrogène reliant le montage à une rampe vide/argon et d'un septum, on introduit l'iodure de méthyltriphenylphosphonium (202 mg ; 0,5 mmol ; 2 équiv.) et du THF anhydre (2 mL). A  $-78^{\circ}\text{C}$ , on ajoute une solution de *n*-BuLi 1,47 M dans l'hexane (0,34 mL ; 0,5 mmol ; 2 équiv.). Après 15 min d'agitation à cette température, on retire le bain froid et on laisse le milieu réactionnel se réchauffer jusqu'à t.a. en 10 min. De retour à  $-78^{\circ}\text{C}$ , on ajoute une solution de **87** (45,5 mg ; 0,25 mmol ; 1 équiv.) dans le THF (1,5 mL). Le mélange, jaune clair, est laissé sous agitation pendant 3h à  $-78^{\circ}\text{C}$  et 1h à t.a., puis neutralisé par une solution saturée de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (2 mL). Le milieu réactionnel est coulé dans un mélange d'eau (5 mL) et d'éther (10 mL). Les phases sont séparées, et la phase aqueuse est extraite à l'éther (3x5 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées à l'eau (5 mL), à la saumure (5 mL) et séchées une nuit sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Le résidu d'évaporation est chromatographié sur silice pour fournir le diène **88** sous la forme d'une huile incolore (30,6 mg ; 0,17 mmol ; 68%).

Liquide incolore

 $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}$ 

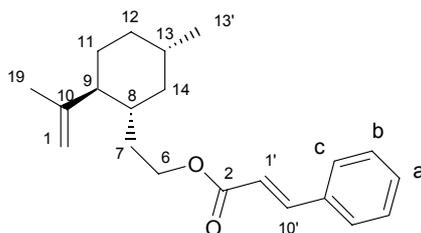
Rf=0,45 (hexane/AcOEt 7:3)

MM  $180,29^{-1} \text{ g mol}^{-1}$ 

Révélateur: UV, Vanilline

**RMN  $^1\text{H}$**  (300 MHz ;  $\text{CDCl}_3$ ) : 1,11-1,89 (m, 10H,  $\text{H}_{12}$  et  $\text{H}_{13}$ ,  $\text{H}_{11}$ ,  $\text{H}_{14}$ ,  $\text{H}_8$  et  $\text{H}_9$ ) ; 1,73 (s, 3H,  $\text{H}_{19}$ ) ; 2,51 (td ;  $J=10,4$  et  $4,5$  Hz, 1H,  $\text{H}_9$ ) ; 3,29-3,37 (m, 1H,  $\text{H}_7$ ) ; 3,43-3,52 (m, 1H,  $\text{H}_7$ ) ; 4,99 (dd,  $J=11$  et  $1,5$  Hz ; 1H,  $\text{H}_3$  trans) ; 5,12 (d,  $J=17$  et  $1,5$  Hz, 1H,  $\text{H}_3$  cis) ; 5,90 (d,  $J=11$  Hz, 1H,  $\text{H}_1$ ) ; 6,69 (ddd,  $J=17$ , 11 et 11 Hz, 1H,  $\text{H}_2$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz ;  $\text{CDCl}_3$ ) : 19,41 ( $\text{C}_{19}$ ) ; 25,95 et 26,11 ( $\text{C}_{12}$  et  $\text{C}_{13}$ ) ; 29,38 et 30,94 ( $\text{C}_{11}$  et  $\text{C}_{14}$ ) ; 41,55 et 42,01 ( $\text{C}_8$  et  $\text{C}_9$ ) ; 66,49 ( $\text{C}_7$ ) ; 115,33 et 127,30 ( $\text{C}_1$  et  $\text{C}_2$ ) ; 142,27 ( $\text{C}_{10}$ ).

**3-Phenyl-acrylic acid 2-(2-isopropenyl-5-methyl-cyclohexyl)-ethyl ester 90***Essai négatif de cyclisation par métathèse de l'acrylate **82** à  $10^{-2}$  M dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$* 

Dans un bicol de 100 mL, muni d'un robinet septum et d'un réfrigérant surmonté d'une tête à hydrogèner reliant le montage à une rampe vide/argon on introduit l'acrylate **82** (100 mg ; 0,42 mmol ; 1 équiv.), que l'on dilue sous argon avec du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhydre (80 mL). Sous agitation, on introduit à la seringue une solution du catalyseur **33** (18 mg ; 20  $\mu\text{mol}$  ; 0,05 équiv.) dans du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 mL). Après 5h à reflux, on ajoute 10 gouttes de DMSO et on évapore le milieu réactionnel jusqu'à un volume de 2 mL, qui est laissé sous agitation à t. a. pendant une nuit. Le brut concentré sous pression réduite est filtré sur une courte colonne de silice (2 cm), puis purifié chromatographie sur silice (Eluant : gradient de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  dans l'hexane) afin d'obtenir dans l'ordre du produit de départ (55 mg ; 0,23 mmol ; TT=45%), l'acrylate **90** (5mg ; 16 $\mu\text{mol}$  ; 4%) et le dimère **91** (22,5 mg ; 0,1 mmol ; 24%).

*Essai négatif de cyclisation par métathèse de l'acrylate **82** sans solvant*

Dans un monocol de 10 mL, on place l'acrylate **82** (45 mg ; 0,19 mmol ; 1équiv.), qu'on dilue avec une solution du catalyseur **33** (18 mg ; 9,5  $\mu\text{mol}$  ; 0,05 équiv.) dans le toluène (1 mL). Le solvant est évaporé sous le vide de la rampe (0.2 mmHg), le résidu brun est laissé 1h sous agitation à t. a., puis 5h à 85°C sous vide. Après retour à t. a., le résidu est dilué au  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL), du DMSO (5 gouttes) est ajouté, puis les produits sont séparés comme précédemment, fournissant du produit de départ (48  $\mu\text{mol}$  ; TT=75%), de l'acrylate **90** (1,8 mg ; 6  $\mu\text{mol}$  ; 3%) et du dimère **91** (47,1 mg ; 0,11 mmol ; 56%).

Huile visqueuse

 $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{O}_2$ Rf=0,19 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /EP 4:6)MM 312,45 g mol<sup>-1</sup>

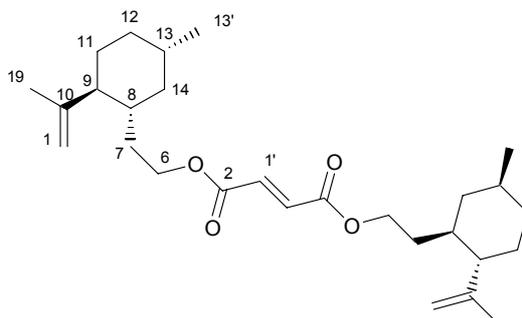
Révélateur: UV, Vanilline

**RMN <sup>1</sup>H** (200 MHz ;  $\text{CDCl}_3$ ) : 0,68 (q, J=12 Hz, 1H , H<sub>14</sub> ax) ; 0,90 (d, J=6Hz, 3H, H<sub>13'</sub>) ; 0,80-0,1,07 (m, 1H, H<sub>12</sub> ax) ; 1,17-1,95 (m, 9H, H<sub>14</sub> eq , H<sub>12</sub> eq, H<sub>13</sub>, H<sub>11</sub>, H<sub>7</sub>, H<sub>8</sub> , H<sub>9</sub>) ; 1,64 (mc, 3H, H<sub>19</sub>) ; 4,10-4,30 (m, 2H, H<sub>6</sub>) ; 4,72 (mc, 3H, H<sub>1</sub>) ; 6,42 (d, J=16 Hz, 1H, H<sub>1'</sub>) ; 7,35-7,43 (m, 3H, H<sub>a</sub>, H<sub>b</sub>) ; 7,47-7,57 (m, 2H, H<sub>c</sub>) ; 7,67 (d, J=16 Hz, 1H, H<sub>10'</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz ;  $\text{CDCl}_3$ ) :18,75 (C<sub>19</sub>) ; 22,68 (C<sub>13'</sub>) ; 32,64 et 32,46 (C<sub>11</sub> et C<sub>7</sub>) ; 32,67 (C<sub>13</sub>) ; 34,80 (C<sub>12</sub>) ; 35,91 (C<sub>8</sub>) ; 40,55 (C<sub>14</sub>) ; 51,74 (C<sub>9</sub>) ; 62,68 (C<sub>6</sub>) ; 111,352 (C<sub>1</sub>) ; 118,14 (C<sub>1'</sub>) ; 127,84 ; 128,67 et 129,99 (C<sub>a</sub>, C<sub>b</sub> et C<sub>c</sub>) ; 134,31 (C<sub>ipso</sub>) ; 144,30 (C<sub>10'</sub>) ; 148,53 (C<sub>10</sub>) ; 166,86 (C<sub>2</sub>).

Microanalyses	%C	%H
Calculée	80,73	9,03
Trouvée	80,71	9,10

**6-(2-Isopropenyl-5-methyl-cyclohexyl)-4-oxo-hex-2-enoic acid 2-(2-isopropenyl-5-methyl-cyclohexyl)-ethyl ester 91**



Huile incolore

$C_{28}H_{44}O_4$

Rf=0,07 ( $CH_2Cl_2$ /EP 4:6)

MM 444,65 g mol<sup>-1</sup>

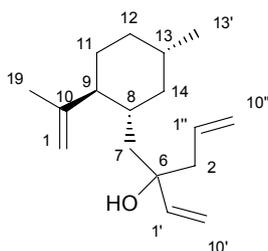
Révélateur: UV, Vanilline

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz ;  $CDCl_3$ ) : 0,64 (q, J=12 Hz, 1H , H<sub>14</sub> ax ou H<sub>12</sub> ax) ; 0,89 (d, J=6,5Hz, 3H, H<sub>13'</sub>) ; 0,80-0,1,05 (m, 1H, H<sub>12</sub> ax ou H<sub>14</sub> ax) ; 1,10-1,90 (m, 9H, H<sub>14</sub> eq , H<sub>12</sub> eq, H<sub>13</sub>, H<sub>11</sub>, H<sub>7</sub>, H<sub>8</sub> , H<sub>9</sub>) ; 1,62 (s, 3H, H<sub>19</sub>) ; 4,09-4,31 (m, 2H, H<sub>6</sub>) ; 4,71 (mc, 3H, H<sub>1</sub>) ; 6,82 (s, 1H, H<sub>10'</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (50 MHz ;  $CDCl_3$ ) :18,75 (C<sub>19</sub>) ; 22,68 (C<sub>13'</sub>) ; 32,64 et 32,43 (C<sub>11</sub> et C<sub>7</sub>) ; 32,49 (C<sub>13</sub>) ; 34,95 (C<sub>12</sub>) ; 35,95 (C<sub>8</sub>) ; 40,63 (C<sub>14</sub>) ; 51,88 (C<sub>9</sub>) ; 63,68 (C<sub>6</sub>) ; 111,42 (C<sub>1</sub>) ; 111,42 (C<sub>1</sub>) ; 133,60 (C<sub>10'</sub>) ; 148,56 (C<sub>10</sub>) ; 165,10 (C<sub>5</sub>).

**IR** (film) : 2949; 2920; 2868; 1723; 1296; 1259; 1154.

**Masse** (IE ; m/z): 445 (M); 280 ; 164 ; 109.

**3-(2-Isopropenyl-5-methyl-cyclohexylmethyl)-hexa-1,5-dien-3-ol 96***Condensation du bromure d'allylmagnésium sur l'énone **67** selon <sup>158</sup>*

Dans un bicol de 25 mL équipé d'une tête à hydrogéner reliant le montage à une rampe vide/argon et d'un septum, on introduit la cétone **67** (0,1 g ; 0,48 mmol ; 1 équiv.) et de l'éther anhydre (0,7 mL). A  $-78^{\circ}\text{C}$ , on ajoute au goutte à goutte une solution molaire de bromure d'allylmagnésium dans l'éther (1 mL ; 1 mmol ; 2,1). Après 1h d'agitation à  $-78^{\circ}\text{C}$  et 1h à  $0^{\circ}\text{C}$ , le milieu réactionnel est dilué à l'éther (2 mL), et une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium est délicatement ajoutée au goutte à goutte (1 mL). Le mélange biphasique est coulé dans un mélange d'éther (15 mL) et de solution saturée de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (15 mL). Les phases sont séparées, et la phase aqueuse est extraite à l'éther (1x15 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau (10 mL), à la saumure (10 mL) et séchées 1h sur  $\text{MgSO}_4$ . L'huile obtenue après évaporation des solvants est chromatographiée sur silice (Eluant : gradient d'acétate d'éthyle dans l'hexane) pour obtenir l'alcool tertiaire escompté sous la forme d'un mélange 1:1 de diastéréoisomères (43 mg ; 0,17 mmol ; 36%).

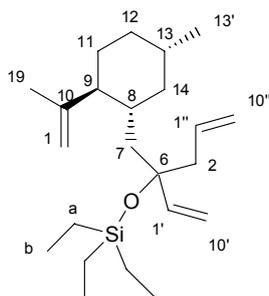
Liquide incolore

 $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}$ Rf=0,16 (hexane/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  7:3)MM 248,40  $\text{g mol}^{-1}$ 

Révélateur: Vanilline

**RMN  $^1\text{H}$**  (300 MHz ;  $\text{CDCl}_3$ ) : 0,44-1,79 (m, 10H,  $\text{H}_{11}$ ,  $\text{H}_{12}$ ,  $\text{H}_{13}$ ,  $\text{H}_{14}$ ,  $\text{H}_8$  et  $\text{H}_7$ ) ; 0,85 et 0,87 (d,  $J=6,5$  Hz, 3H,  $\text{H}_{13'}$ ) ; 1,57-1,67 (m, 3H,  $\text{H}_{19}$ ) ; 1,99-2,43 (m, 3H,  $\text{H}_2$  et  $\text{H}_9$ ) ; 4,61-4,70 (m, 2H,  $\text{H}_1$ ) ; 4,91-5,32 (m, 4H,  $\text{H}_{10'}$  et  $\text{H}_{10''}$ ) ; 5,61-5,92 (m, 2H,  $\text{H}_{1'}$  et  $\text{H}_{1''}$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (50 MHz ;  $\text{CDCl}_3$ ) : 19,21 et 19,37 ( $\text{C}_{13'}$ ) ; 22,53 et 22,81 ( $\text{C}_{19}$ ) ; 32,33 et 32,44 ( $\text{C}_{13}$ ) ; 32,44 et 32,53 ( $\text{C}_{11}$ ) ; 34,67 et 35,14 ( $\text{C}_8$ ) ; 34,66 ( $\text{C}_{12}$ ) ; 43,71 ; 44,31 ; 44,87 ; 46,30 ; 47,30 et 47,98 ( $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_7$  et  $\text{C}_{14}$ ) ; 52,29 et 52,42 ( $\text{C}_9$ ) ; 74,41 et 75,38 ( $\text{C}_6$ ) ; 112,07 et 112,82 ( $\text{C}_{10'}$  ou  $\text{C}_{10''}$ ) ; 118,92 et 119,43 ( $\text{C}_{10'}$  ou  $\text{C}_{10''}$ ) ; 133,43 et 133,65 ( $\text{C}_{1'}$  ou  $\text{C}_{1''}$ ) ; 143,43 et 144,31 ( $\text{C}_{1'}$  ou  $\text{C}_{1''}$ ).

**Triethyl-[1-(2-isopropenyl-5-methyl-cyclohexylmethyl)-1-vinyl-but-3-enyloxy]-silane 95***Silylation de l'alcool tertiaire 96 par le TESCl dans la DMF*

Dans un monocol de 25 mL équipé d'une tête à hydrogéner reliant le montage à une rampe vide/argon et d'un septum, on introduit l'alcool **96** (41 mg ; 0,15 mmol ; 1 équiv.) et de la DMF anhydre (0,7 mL). On ajoute d'un coup l'imidazole (15 mg ; 0,23 mmol ; 1,5 équiv.) et au goutte à goutte le TESCl (33 $\mu$ L ; 0,19 mmol ; 1,3 équiv.). Après 4 j d'agitation à t. a., le milieu réactionnel est dilué à l'hexane (2 mL) et coulé dans un mélange d'hexane (5 mL) et de saumure (5 mL). Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite à l'hexane (2x5 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau (5 mL), avec une solution 0,1 M d'HCl (5 mL), à la saumure (5 mL) et séchées 1h sur MgSO<sub>4</sub>. L'huile obtenue après évaporation des solvants est chromatographiée sur silice (Eluant : gradient d'acétate d'éthyle dans l'hexane) pour obtenir le silyloxy désiré sous la forme d'un mélange 1:1 de diastéréoisomères (38,4 mg ; 0,975 mmol ; 65%).

Huile incolore

C<sub>23</sub>H<sub>42</sub>OSi

Rf=0,64 (hexane/AcOEt 9:1)

MM 362,66 g mol<sup>-1</sup>

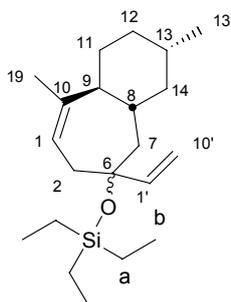
Révélateur: Vanilline

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 0,44 et 0,50 (t, J=7,9 Hz, 6H, H<sub>a</sub>) ; 0,77 et 0,78 (d, J=6,5 Hz, 3H, H<sub>13'</sub>) ; 0,82-0,90 (m, 8H, H<sub>b</sub> ; H<sub>12</sub> ax et H<sub>14</sub> ax) ; 0,98-1,72 (m, 8H, H<sub>11</sub>, H<sub>12</sub> eq, H<sub>13</sub>, H<sub>14</sub> eq, H<sub>8</sub> et H<sub>7</sub>) ; 1,53 (mc, 3H, H<sub>19</sub>) ; 2,04-2,98 (m, 3H, H<sub>2</sub> et H<sub>9</sub>) ; 4,55-4,64 (m, 2H, H<sub>1</sub>) ; 4,90-4,99 (m, 2H, H<sub>10'</sub> cis et H<sub>10''</sub> cis) ; 5,04 (dd, J=17,4 et 1,5 Hz, 1H, H<sub>10'</sub> trans ou H<sub>10''</sub> trans) ; 5,12 (dd, J=17,2 et 1,9 Hz, 1H, H<sub>10'</sub> trans ou H<sub>10''</sub> trans) ; 5,64-5,88 (m, 2H, H<sub>1'</sub> et H<sub>1''</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (50 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 5,20 et 5,34 (C<sub>a</sub>) ; 6,52 et 6,59 (C<sub>b</sub>) ; 19,25 et 19,35 (C<sub>13'</sub>) ; 22,50 et 22,85 (C<sub>19</sub>) ; 32,32 et 32,43 (C<sub>13</sub>) ; 32,44 et 32,52 (C<sub>11</sub>) ; 34,69 et 35,13 (C<sub>8</sub>) ; 34,66 (C<sub>12</sub>) ; 43,73 ; 44,31 ; 44,87 ; 46,35 ; 47,29 et 47,94 (C<sub>2</sub>, C<sub>7</sub> et C<sub>14</sub>) ; 52,35 et 52,48 (C<sub>9</sub>) ; 71,71 et 73,53 (C<sub>6</sub>) ; 112,01 et 112,68 (C<sub>10'</sub> ou C<sub>10''</sub>) ; 118,95 et 119,34 (C<sub>10'</sub> ou C<sub>10''</sub>) ; 133,40 et 133,68 (C<sub>1'</sub> ou C<sub>1''</sub>) ; 143,39 et 144,42 (C<sub>1'</sub> ou C<sub>1''</sub>).

**CPV** (méthode B) : tr=19,40 et 19,43 min.

Microanalyses	%C	%H
Calculée	76,17	11,67
Trouvée	76,15	11,54

**(3,9-Diméthyl-6-vinyl-2,3,4,4a,5,6,7,9a-octahydro-1H-benzocyclohepten-6-yloxy)-triéthyl-silane 97****Cyclisation par métathèse du triène 95**

Dans un bicol de 25 mL équipé d'un septum et d'un réfrigérant surmonté d'une tête à hydrogène reliant le montage à une rampe vide/argon, on introduit le triène **95** (27 mg ; 0,074 mmol ; 1 équiv.), du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre (4 mL), puis sous agitation une solution du catalyseur **33** (3 mg ; 0,37 μmol ; 0,05 équiv.) dans du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL). Le milieu réactionnel est porté au reflux pendant 5h. L'avancement de la réaction ne peut être suivi que par CPV. Après retour à t. a., du DMSO (2 gouttes) est ajouté et la solution est agitée une nuit. Le milieu réactionnel concentré sous pression réduite et filtré sur silice (Eluant : 2% d'acétate d'éthyle dans l'hexane) afin d'obtenir le composé souhaité (21,5 mg ; 0,067 mmol ; 90%) sous la forme d'un mélange 1:1 de diastéréoisomères.

Ce produit reste inchangé lorsqu'il est retraité, dans les mêmes conditions (10<sup>-2</sup> M dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> au reflux avec 5 % molaire de catalyseur **33**) pendant 48h.

Huile incolore

C<sub>21</sub>H<sub>38</sub>OSi

Rf=0,64 (hexane/AcOEt 9:1)

MM 334,61 g mol<sup>-1</sup>

Révélateur: Vanilline

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 0,55 (q, J=7,9 Hz, 6H, H<sub>a</sub>) ; 0,67-2,06 (m, 11H, H<sub>11</sub>, H<sub>12</sub>, H<sub>13</sub>, H<sub>14</sub>, H<sub>8</sub>, H<sub>7</sub> et H<sub>2</sub>) ; 0,84-1,00 (m, 12H, H<sub>b</sub> et H<sub>13'</sub>) ; 2,45-2,79 (m, 1H, H<sub>2</sub>) ; 4,92 (dd, J=10,6 et 1,5 Hz, 1H, H<sub>1''</sub> cis) ; 5,12 (dd, J=17,4 et 1,4 Hz, 1H, H<sub>1''</sub> trans) ; 5,15-5,41 (m, 1H, H<sub>1</sub>) ; 5,95 et 5,93 (dd, J=17,4 et 10,6 Hz, 1H, H<sub>10''</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 7,20 et 7,25 (C<sub>a</sub>) ; 7,49 et 7,50 (C<sub>b</sub>) ; 22,95 et 23,05 (C<sub>13'</sub>) ; 24,25 et 24,52 (C<sub>19</sub>) ; 31,26 ; 31,33 ; 35,98 ; 36,28 ; 37,39 et 37,76 (C<sub>11</sub>, C<sub>12</sub> et C<sub>14</sub>) ; 33,69 et 33,90 (C<sub>13</sub>) ; 36,52 et 38,05 (C<sub>8</sub>) ; 53,64 et 54,80 (C<sub>9</sub>) ; 45,21 ; 45,49 ; 47,62 et 47,92 (C<sub>2</sub> et C<sub>7</sub>) ; 80,43 et 80,98 (C<sub>6</sub>) ; 110,70 et 110,94 (C<sub>10''</sub>) ; 119,36 et 120,44 (C<sub>1''</sub>) ; 140,37 et 141,01 (C<sub>10</sub>) ; 146,25 et 146,34 (C<sub>1</sub>).

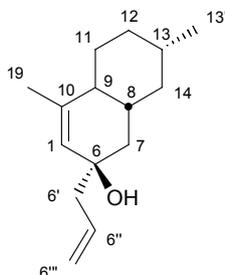
**IR** (film) : 2950; 2913; 2875; 1455; 1050; 1015; 741; 725.

**Masse** (IE ; M/z) : 334 (M) ; 319 (M-Me) ; 293 ; 115 (M-TES) ; 103.

**CPV** (méthode B): tr=19,13 et 19,42 min.

Microanalyses	%C	%H
Calculée	75,38	11,45
Trouvée	75,35	11,54

## 2-Allyl-4,7-diméthyl-1,2,4a,5,6,7,8,8a-octahydro-naphthalen-2-ol **98**



### Condensation du bromure de vinylmagnésium sur la cétone **52**

Dans un bicol de 25 mL muni d'une tête à hydrogéner reliant le montage à une rampe vide/argon et d'un septum, on introduit une solution 1M de bromure de vinylmagnésium dans le THF (0,7 mL ; 0,7 mmol ; 2,5 équiv.). Sous argon et à 0°C, on ajoute à goutte à goutte une solution de la cétone **52** (50 mg ; 0,28 mmol ; 1 équiv.) dans l'éther anhydre (1 mL). Après 2 h à 0°C, le milieu réactionnel est dilué à l'éther (10 mL) puis neutralisé par une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium (1 mL). Le milieu réactionnel est coulé dans un mélange de d'éther (10 mL) et de solution aqueuse de NH<sub>4</sub>Cl (5 mL). Les phases sont décantées, et la phase aqueuse est extraite à l'éther (3x5 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau (10 mL), à la saumure (2x5 mL) et séchées 30 min sur MgSO<sub>4</sub>. Le brut réactionnel, qui contient majoritairement un alcool libre sous la forme d'un isomère (33mg ; Rdt 53 %) est utilisé tel quel pour la réaction suivante.

Huile visqueuse légèrement jaune

C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>O

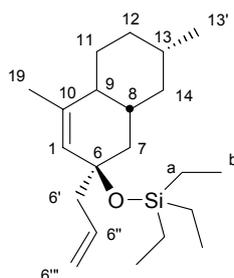
Rf=0,25 (EP/AcOEt 7:3)

MM 220,35 g mol<sup>-1</sup>

Révélateur: Vanilline

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 0,79-1,86 (m, 11H, H<sub>7</sub>, H<sub>8</sub>, H<sub>9</sub>, H<sub>11</sub>, H<sub>12</sub>, H<sub>13</sub> et H<sub>14</sub>) ; 0,85 (d, J=6,5 Hz, 3H, H<sub>13'</sub>) ; 1,80 (mc, 3H, H<sub>19</sub>) ; 1,92-2,18 (m, 2H, H<sub>6</sub>) ; 5,00-5,23 (m, 3H, H<sub>6''</sub> et H<sub>1</sub>) ; 5,50-5,65 (m, 1H, H<sub>6'</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 19,98 et 22,28 (C<sub>13'</sub> et C<sub>19</sub>) ; 28,47 ; 34,64 ; 41,01 ; 42,97 et 45,21 (C<sub>6'</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>11</sub>, C<sub>12</sub> et C<sub>14</sub>) ; 33,92 ; 38,96 ; 43,37 (C<sub>8</sub>, C<sub>9</sub> et C<sub>13</sub>) ; 70,90 (C<sub>6</sub>) ; 117,70 (C<sub>6'''</sub>) ; 127,55 et 132,92 (C<sub>1</sub> et C<sub>6''</sub>) ; 137,75 (C<sub>10</sub>).



### Protection de l'alcool tertiaire par le TESCI

Dans un monocol de 5 mL, on introduit l'imidazole (25,5 mg ; 0,37 mmol ; 2,5 équiv.), de la DMF anhydre (0,1 mL). Sous agitation à 0°C, le chlorure de triéthylesilyl (38 µL ; 0,22 mmol ; 1,5 équiv.) est ajouté au goutte à goutte. Après 30 min d'agitation à t. a., une solution de l'alcool **98** (33 mg ; 0,15 mmol ; 1 équiv.) dans la DMF (0,2 mL) est ajouté en 5min. Après 30 min à 0°C, le milieu réactionnel est laissé sous agitation à t. a. pendant 48h, puis coulé dans un mélange de saumure (10 mL) et d'hexane (10 mL). Les phases sont décantées, et la phase aqueuse est extraite à l'hexane (2x10mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau (10 mL), à la saumure (5 mL) et séchées 1h sur MgSO<sub>4</sub>. Le résidu d'évaporation est chromatographié sur une courte colonne de silice (Eluant : 1 % d'acétate d'éthyle dans l'hexane) pour obtenir le produit désiré (41,1 mg ; 82%) sous la forme d'un seul isomère.

Huile incolore

C<sub>21</sub>H<sub>38</sub>OSi

R<sub>f</sub>=0,66 (EP/AcOEt 9:1)

MM 334,61 g mol<sup>-1</sup>

Révéléateur: Vanilline

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 0,40-0,58 (m, 6H, H<sub>a</sub>) ; 0,75-0,85 (m, 12H, H<sub>b</sub> et H<sub>13'</sub>) ; 0,85-1,86 (m, 11H, H<sub>7</sub>, H<sub>8</sub>, H<sub>9</sub>, H<sub>11</sub>, H<sub>12</sub>, H<sub>13</sub> et H<sub>14</sub>) ; 1,79 (mc, 3H, H<sub>19</sub>) ; 1,90-2,14 (m, 2H, H<sub>6</sub>) ; 5,00-5,23 (m, 3H, H<sub>6''</sub> et H<sub>1</sub>) ; 5,48-5,61 (m, 1H, H<sub>6'</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 5,02 (C<sub>a</sub>) ; 6,95 (C<sub>b</sub>) ; 19,98 et 22,29 (C<sub>13'</sub> et C<sub>19</sub>) ; 28,45 ; 34,63 ; 41,05 ; 42,89 et 45,20 (C<sub>6'</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>11</sub>, C<sub>12</sub> et C<sub>14</sub>) ; 33,92 ; 38,96 ; 43,35 (C<sub>8</sub>, C<sub>9</sub> et C<sub>13</sub>) ; 72,03 (C<sub>6</sub>) ; 117,71 (C<sub>6'''</sub>) ; 127,50 et 132,88 (C<sub>1</sub> et C<sub>6''</sub>) ; 137,74 (C<sub>10</sub>).

Microanalyses	%C	%H
Calculée	75,38	11,45
Trouvée	75,32	11,48

## Chapitre I : Bibliographie

- (1) Hoberg, J. O. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 12631-12670.
- (2) Sato, M.; Uehara, F.; Aizawa, K.; Kaneko, C.; Satoh, S.; Furuya, T. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 633-636.
- (3) Ito, Y.; Fujii, S.; Nakatuska, M.; Kawamoto, F.; Saegusa, T. *Org. Synth.*, *CV6*, 327.
- (4) Kantorowski, E. J.; Kurth, M. J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4317-4353.
- (5) Fouque, E.; Rousseau, G.; Seyden-Penne, J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4807-4817.
- (6) Yet, L. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 9349-9403.
- (7) Reinhoudt, D. N.; Kouwenhoven, C. G. *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **1973**, *92*, 865-868.
- (8) Dowd, P.; Zhang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10084-10085.
- (9) Miller, R. D.; McKean, D. R. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2639-2642.
- (10) Davies, H. M. L. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 5203-5223.
- (11) Wender, P. A.; Elissenstat, M. A.; Filosa, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 2196-2198.
- (12) Hassenrück, K.; Martin, H. D. *Synthesis* **1988**, 569.
- (13) Illuminati, G.; Mandolini, L. *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 95-.
- (14) Nicolaou, K. C. *Tetrahedron* **1977**, *33*, 683.
- (15) Wandewalle, M.; Clerq, P. D. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 1767-1831.
- (16) Armstrong, A.; Crichley, T. J.; Mortlock, A. A. *Synlett* **1998**, 552-553.
- (17) Snider, B. B.; Vo, N. H.; O'Neil, S. V. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4732-.
- (18) Known, O.; Su, D. S.; Meng, D.; Deng, W.; D'Amico, D. C.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 1877-1881.
- (19) Yvergnaux, F.; Floch, Y. L.; Grée, R.; Toupet, L. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7393-7396.
- (20) Ovaska, T. V.; Roark, J. L.; Shoemaker, C. M.; Bordner, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5705-.
- (21) Fort, A. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 4979.
- (22) Hoffmann, H. M. R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 1-19.
- (23) Hosomi, A.; Tominaga, Y. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Pergamon, Ed., 1991; Vol. 5 chapter 5.1.
- (24) Hoffmann, H. M. R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1973**, *12*, 819-835.
- (25) Molander, G. A. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 603-609.
- (26) Wender, P. A.; Takahashi, H.; Witulski, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *117*, 4720-4721.
- (27) Dyker, G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2223-2224.
- (28) Zoller, T.; Thèse Université Louis Pasteur, 1998.
- (29) Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A. *Classics in Total Syntheses Volume 2*, 2004.
- (30) Rouhi, A. M. *Chem. Eng. News* **2002**, *23th Dec.*, 29-38.
- (31) Astruc, D. *L'actualité chimique* **2004**, *mars*, 3-11.
- (32) Grubbs, R. H. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7117-7140.
- (33) Calderon, N.; Ofstead, E. A.; Ward, J. P.; Judy, A.; Scott, K. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4133-4140.
- (34) Moll, J. C.; Mouljn, J. A.; Boelhouwer, C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1968**, 633.
- (35) Moll, J. C.; Wisser, G. T.; Boelhouwer, C. *Journal of Catalysis* **1970**, *17*, 114-116.
- (36) Bradshaw, C. P. C.; Howman, E. J.; Turner, J. *Journal of Catalysis* **1967**, *7*, 269-276.
- (37) Adams, C. T.; Brandenberger, S. G. *Journal of Catalysis* **1969**, *13*, 360-363.
- (38) Grubbs, R. H.; Brunck, T. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 2538-2540.
- (39) Fischer, E. O.; Maasböl, A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1964**, *3*, 580-.
- (40) Hérisson, J. L.; Chauvin, Y. *Makromoleculen chemistry* **1971**, *141*, 161.
- (41) Casey, C. P.; Burkhardt, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7808-7809.
- (42) Katz, T. J.; McGinnis, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 1592-1594.
- (43) Katz, T. J.; McGinnis, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1903-1912.
- (44) McGinnis, J.; Katz, T. J.; Hurwitz, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 605-606.
- (45) Lee, S. J.; McGinnis, J.; Katz, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 7818-7819.
- (46) Schrock, R. R.; Murdzek, J. S.; Bazan, G. C.; Robbins, J.; Dimare, M.; O'Regan, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3875-3886.

- (47) Nguyen, S. T.; Johnson, L. K.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3974-3975.
- (48) Schwab, P.; France, M. B.; Ziller, J. W.; Grubbs, T. H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2039-.
- (49) Schwab, P.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 100-110.
- (50) Alexander, J. B.; La, D. S.; Cefalo, D. R.; Hoveyda, A. H.; Schrock, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4041-4042.
- (51) Kingsbury, J. S.; Harrity, J. P. A.; Bonitatebus, P. J.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 791-799.
- (52) Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953-956.
- (53) Chatterjee, A. K.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1751-1753.
- (54) Chatterjee, A. K.; Morgan, J. P.; Scholl, M.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3783-3784.
- (55) Dias, E. L.; Nguyen, S. B. T.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3887-3897.
- (56) Sanford, M. S. U., Michel; and Grubbs, Robert H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 749-750.
- (57) Grubbs, R. G.; Chang, S. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4413-4450.
- (58) Chatterjee, A. K.; Choi, T. L.; Sanders, D. P.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11360-11370.
- (59) Fürstner, A. *Angewandte Chemie, International Edition in Englisch* **2000**, *39*, 3012-3043.
- (60) Phillips, A. J.; Abell, A. D. *Aldrichimica Acta* **1999**, *32*, 75-90.
- (61) Deiters, A.; Martin, S. F. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2199-2238.
- (62) Hoveyda, A. H.; Schrock, R. R. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 945-950.
- (63) Forbes, M. D. E.; Patton, J. T.; Myers, T. L.; Maynard, H. D.; Smith, D. W.; Schultz, G. R.; Wagener, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10978-10980.
- (64) Fu, G. C.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5426-5427.
- (65) Maier, M. E.; Langenbacher, D.; Rebein, F. *Liebigs Ann. Chem.* **1995**, 1843-1848.
- (66) Contelles, J. M.; Opaza, E. d. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3705-3737.
- (67) Contelles, J. M.; Opazo, E. d. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5416-5419.
- (68) Denmark, S. E.; Yang, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2102-2103.
- (69) Otake, A.; Yukimasa, A.; Watanabe, J.; Sasaki, Y.; Oishi, S.; Tamamura, H.; Fujii, N. *Chem. Comm.* **2003**, 1834-1835.
- (70) Skaanderup, P. R.; Madsen, R. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2115-2122.
- (71) Chen, Y.; Dias, H. V. R.; Lovely, C. J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1379-1382.
- (72) Kahnberg, P.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H.; Sterner, O. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5203.
- (73) Kishuki, H.; Shindo, M.; Shishodo, K. *Chem. Comm.* **2003**, 350-352.
- (74) Fürstner, A.; Thiel, O. R.; Ackermann, L.; Schanz, H. J.; Nolan, S. P. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2204-2227.
- (75) Nicolaou, K. C.; Vega, J. A.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 4401.
- (76) Clark, S. J.; Hamelin, O. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 372-.
- (77) Clark, S. J.; Kettle, J. G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 123-126.
- (78) Kadota, I.; Takamura, H.; Sato, K.; Ohno, A.; Matsuda, K.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 46-.
- (79) Schneider, M. F.; Junga, H.; Blechert, S. *Tetrahedron* **1995**, *47*, 13003-13014.
- (80) Hölder, S.; Blechert, S. *Synlett* **1996**, 505-506.
- (81) Boyer, F. D.; Hanna, I. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7469-7472.
- (82) Mehta, G.; Umarye, J. D.; Gagliardini, V. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6975-6978.
- (83) Mehta, G.; Umarye, J. D. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1063-1066.
- (84) Mehta, G.; Umarye, J. D.; Srinivas, K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4233-4237.
- (85) Nakazaki, A.; Sharma, U.; Tius, M. A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3363-3366.
- (86) Snider, B. B.; Hawryluk, N. A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 569-572.
- (87) Cossy, J.; Bouzbouz, S.; Hoveyda, A. H. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *624*, 327-332.
- (88) Grela, K.; Harutyunyan, S.; Michrowsky, A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2002**, *41*, 4038-4040.
- (89) Wakamatsu, H.; Blechert, S. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2002**, *41*, 2403-2405.

- (90) Randl, S.; Blechert, S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1167-11169.
- (91) Choi, T. L.; Lee, C. W.; Chatterjee, A. K.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10417-10418.
- (92) Randl, S.; Connon, S. J.; Blechert, S. *Chem. Comm.* **2001**, 1796-1797.
- (93) Morgan, J. P.; Morrill, C.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 67-70.
- (94) Choon, W. L.; Grubbs, R. H. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7155-7158.
- (95) Cossy, J.; Bauer, D.; Bellosta, V. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4187-4188.
- (96) Mayard, H. D.; Grubbs, R. H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4137-4140.
- (97) Paquette, L. A.; Schloss, J. D.; Efremov, I.; Fabris, F.; Gallou, F.; Méndez-Andino, J.; Yang, J. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1259-1261.
- (98) Yu Mi Ahn, K., and Gumda I. Georg *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1411-1413.
- (99) Sémeril, D.; Olivier-Bourbigou, H.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *Chem. Comm.* **2002**, 146-147.
- (100) Cho, J. H.; Kim, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 531-533.
- (101) Winkler, J. D.; Asselin, S. M.; Shepard, S.; Yuan, J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3821-3824.
- (102) Tahri, A.; Thèse Université Louis Pasteur, 1994.
- (103) Tietze, L. F.; Beifuss, U.; Ruther, M. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3120-3129.
- (104) Tietze, L. F.; Steinmetz, A. *Angewandte Chemie, International Edition in Englisch* **1996**, *35*, 651-652.
- (105) Hiroi, K.; Umemura, M.; Fujisawa, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7161-7164.
- (106) Huntsman, W. D.; Lang, P. C.; Madison, N. L.; Uhrick, D. A. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 1983-1988.
- (107) Okauchi, T.; Kakiuchi, T.; Kitamura, N.; Utsunomiya, T.; Ichikawa, J.; Minami, T. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8419-8424.
- (108) Tietze, L. F.; Beifuss, U. *Org. Synth.*, *CV 9*, 310.
- (109) Tietze, L. F.; Biefuss, U. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1767-1770.
- (110) Krapcho, A. P.; Lovey, A. J. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *12*, 957-960.
- (111) Tidwel, T. T. *Org. React.* **1990**, *39*, 297-572.
- (112) Corey, E. J.; Carpino, P. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3857-3858.
- (113) Alcaide, B.; Almendros, P. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 1258-1262.
- (114) Fürstner, A.; Langemann, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9130-9136.
- (115) Pilcher, A. S.; Deshong, P. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5130-5134.
- (116) Khort, J. T.; Gu, J. X.; Johnson, C. R. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5088-5093.
- (117) Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537-4538.
- (118) Boeckman, R. K. J.; SHao, P.; Mullins, J. J. *Org. Synth.*, *77*, 141.
- (119) Corey, E. J.; Suggs, W. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *31*, 2647-2650.
- (120) Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S.; Palmisano, G. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7272-7276.
- (121) Corey, E. J.; Boger, D. L. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *47*, 4597-4600.
- (122) Agami, C.; Levisalles, J.; Rizk, T. *J. Chem. Res., Synop.* **1988**, *88*, 166-167.
- (123) Kover, W. B.; Junior, J. J.; Aguiar, A. P. D.; Luiza, M. L.; Holleben, A. v. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3199-3204.
- (124) Mayo, P. D.; Takeshita, H. *Can. J. Chem.* **1962**, *41*, 440-449.
- (125) Martin, S. F.; Desai, S. R. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1664-1666.
- (126) Lavallée, J. F.; Berthiaume, G.; Deslongchamps, P. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5455-5458.
- (127) Marshall, J. A.; Ruden, R. A. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 659-664.
- (128) Lansbury, P. T.; Demmin, T. R.; DuBois, G. E.; Haddon, V. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 394-403.
- (129) Feldman, J.; Murdzek, J. S.; Davies, W. M.; Schrock, R. R. *Organometallics* **1999**, *8*, 2260-2265.
- (130) Fatiadi, A. J. *Synthesis* **1976**, 133-167.
- (131) Starck, J. "Accès par Métathèse au Système Tétracyclique des Brassinostéroïdes," DEA, 2001.
- (132) Tebbe, F. N.; Parshall, G. W.; Reddy, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3611-3613.
- (133) Takai, K.; Hotta, Y.; Oshima, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *35*, 2417-2420.

- (134) Lombardo, L. *Org. Synth. Coll. Vol.*, 8, 386.
- (135) Rodriguez, S.; Castillo, E.; Carda, M.; Marco, J. A. *Tetrahedron* **2002**, 58, 1185-1192.
- (136) Lee, M. J.; Lee, K. Y.; Lee, J. Y.; Kim, J. N. *Org. Lett.* **2004**, 6, 3313-3316.
- (137) Bishop, J. E.; Dagam, S. A.; Rapoport, H. J. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 1876-1883.
- (138) Kametani, T.; Suzuki, Y.; Honda, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, 34, 4971-4977.
- (139) Kieczkowski, G. R.; Schlessinger, R. H.; Sulsky, R. B. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 31, 4647-4650.
- (140) Takahashi, T.; Tomida, S.; Doi, T. *Synlett* **1999**, 644-646.
- (141) Bellasoued, M.; Grugier, J.; Lensen, N.; Catheline, A. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5611-5615.
- (142) Mailfield, S. V.; Miller, R. L.; Lee, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 12228-12229.
- (143) Mörgenthaler, J. M.; Spitzner, D. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 1171-1172.
- (144) Schmidt, B.; Wildemann, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 2916-1925.
- (145) Quinn, K. J.; Isaacs, A. K.; Arvary, R. A. *Org. Lett.* **2004**, 6, 4143-4145.
- (146) Bouzbouz, S.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1451-1454.
- (147) Bouzbouz, S.; Simmons, R.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2004**, 6, 3465-3467.
- (148) Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*; 3rd Edition ed.; Butterworth-Heinemann Ltd, 1988.
- (149) Suffert, J. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 509-510.
- (150) Burdon, J.; Farazmand, I.; Stacey, M.; Tatlow, J. C. *J. Chem. Soc.* **1957**, 2574-2578.
- (151) Schwartz, N. N.; Blumbergs, J. H. *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 1976-1979.
- (152) *Révélateurs pour la chromatographie en couche mince et sur papier*; E. Merck, Darmstadt ed., 1980.
- (153) Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2923-2925.
- (154) Moss, G. P. *Eur. J. Biochem.* **1989**, 186, 429-458.
- (155) Arduengo, A. J.; Krafczyk, R.; Schmutzler, R. *Tetrahedron* **1999**, 55, 14523-14534.
- (156) Saba, S.; Brescia, A. M.; Kaloustian, M. K. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5031-5034.
- (157) Hibino, J. I.; Okazoe, T.; Takai, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 5579-5580.
- (158) Trost, B. M.; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 9421-9438.



## **Chapitre II**

### **Fonctionnalisation Electrophile de la Cétone 50 ; Une nouvelle Méthode de Transdithioacétalisation**



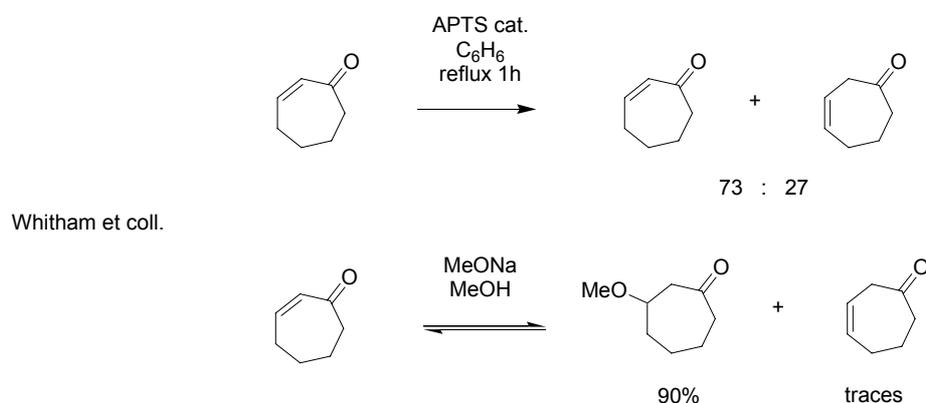


Le principal problème soulevé par cette rétrosynthèse concerne donc la formation du diénolate silylé **101** et sa réactivité vis à vis d'électrophiles.

## 1.2 Examen de la littérature

### 1.2.1 Enolisation des cyclohepténones

La chimie des cyclohepténones est beaucoup moins développée que celle des cyclohexénones. Ceci est particulièrement vrai pour ce qui concerne leur énolisation. Whitham a montré que la position de l'équilibre s'établissant entre des cycloalk-2-énones et cycloalk-3-énones en milieu acide dépendait de la taille des cycles (Schéma 3).<sup>1</sup> Pour les cycles à 7 chaînons, le rapport est, respectivement, de 73:23 au bout d'une heure dans le benzène au reflux en présence d'acide *para*-toluènesulfonique. A titre de comparaison, la forme conjuguée est pratiquement la seule présente pour la cyclohexénone. Cet auteur indique également que le traitement de la cyclohept-2-énone par du méthanolate de sodium dans le méthanol fournit avec un bon rendement la 3-méthoxycycloheptanone et des traces de cyclohept-3-énone.<sup>2</sup>



### 1.2.2 Synthèse d'énolates silylés en série C7

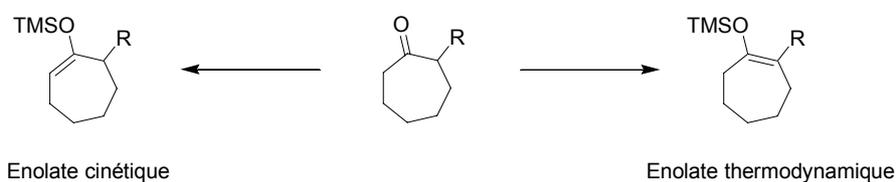
En ce qui concerne le piégeage des énolates correspondants pour former des éthers d'énols silylés, pratiquement aucune étude ne peut être trouvée dans la littérature, notamment pour les cyclohepténones portant un résidu méthyle en 3, comme la cétone **50**.

Beaucoup plus de données sont accessibles en série cycloheptanone. Bien que pas forcément intéressantes pour nous, un rappel de ces résultats est fait ci-après.

La formation d'énolates silylés à partir de cycloheptanones peut être réalisée dans des conditions très variées :

- LDA, TBDMSCl, THF,  $-70^{\circ}\text{C}$ <sup>3,4</sup>
- TMSCl, NaI, Pyridine, MeCN, reflux<sup>5</sup>
- TBDMSOTf, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t.a<sup>6</sup>
- Et<sub>3</sub>SiH, cat Et<sub>2</sub>NH, cat EtI, cat Pd/C, t.a<sup>7</sup>
- Mg, TMSCl, DMF, t.a<sup>8</sup>
- TMSCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, cat TBAF, THF, t.a<sup>9</sup>

Quelques résultats de la littérature montrent qu'il est possible de former sélectivement l'énolate cinétique ou l'énolate thermodynamique de la même manière qu'en série C<sub>6</sub> ou qu'en série acyclique (Schéma 4).



Conditions cinétiques		Conditions thermodynamiques	
R=Me	LDA, TMSCl, HMPA <sup>10,11</sup>	R=Me	TMSCl, NaI, Et <sub>3</sub> N, MeCN <sup>12</sup>
R=TMS		R=Me	MeMgBr, FeCl <sub>3</sub> <sup>13</sup>
		R=CO <sub>2</sub> Et	TMSCl, Et <sub>3</sub> N, C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> <sup>14</sup>
		R=CH <sub>2</sub> TMS	TMSCl, Et <sub>3</sub> N, DMF <sup>15</sup>

Schéma 4

La formation de diénolates silylés en série C<sub>6</sub> et acyclique est bien représentée dans la littérature (Schéma 5). Fleming obtient le diénolate silylé de la 4-méthylcyclohex-3-énone par traitement au LDA à froid (conditions cinétiques).<sup>16</sup> Tatsuta synthétise un diénolate silylé par traitement au triflate de TBDMS en présence de collidine (conditions thermodynamiques).<sup>17</sup> Langer traite les cétones insaturées par un mélange TMSCl/Et<sub>3</sub>N dans le benzène.<sup>18</sup> D'une manière générale, ces conditions thermodynamiques (base faible, réversibilité de la déprotonation) permettent systématiquement d'accéder sélectivement au diénolate conjugué.<sup>19</sup>

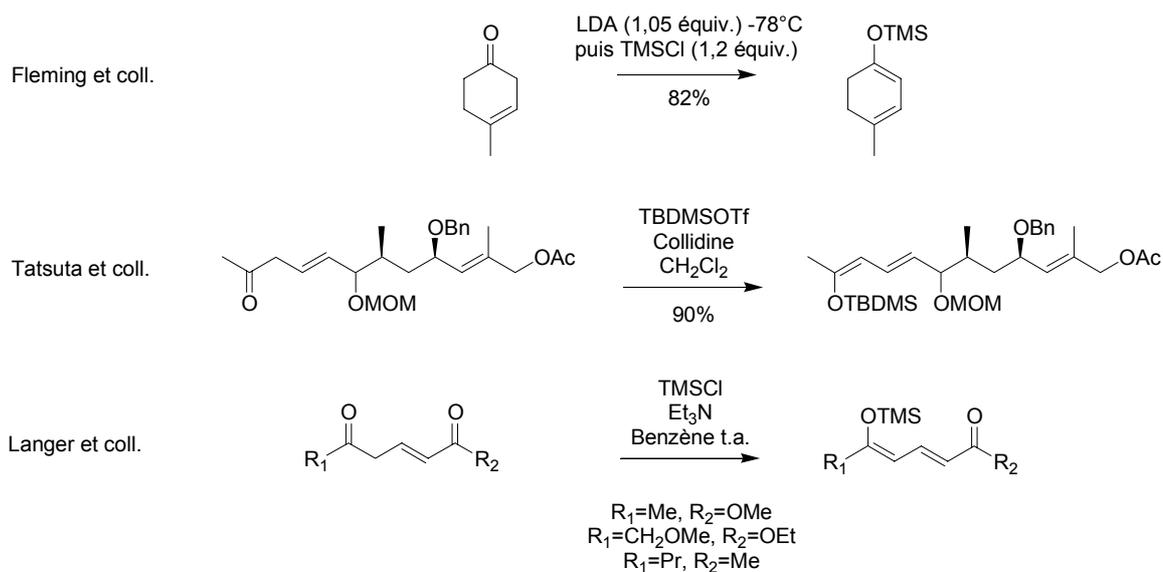


Schéma 5

La réactivité de tels diénolates silylés a été étudiée en détail par Fleming : il décrit par exemple la condensation de ces espèces avec des réactifs électrophiles tels que  $\text{PhSCl}^{16}$ ,  $\text{PhSCH}_2\text{Cl}^{20}$ , acétals, orthoformiate de méthyle, aldéhydes et halogénures d'alkyles<sup>21,22</sup> en présence d'un acide de Lewis. La proportion des produits de condensation en  $\alpha$  et en  $\gamma$  est fonction des substituants  $R_2$  à  $R_5$  et des acides de Lewis utilisés (Schéma 6). Avec  $\text{PhSCH}_2\text{Cl}$ , une sélectivité raisonnable en faveur de l'isomère  $\alpha$  est observée. Notons qu'une réaction de type Pummerer permet d'introduire un motif phenylthioalkyle en  $\alpha$  d'un carbonyle de cétone. Kita montre que la réaction entre un sulfoxyde et un énolate silylé d'ester en présence d'iodure de zinc aboutit à l'alkylation de cet ester.<sup>23</sup> Heathcock<sup>24</sup> et Hunter<sup>25,26</sup> décrivent des transformations similaires avec un éther d'énol silylé ou dans un cas allylique. De tels réactifs pourrait bien sûr être envisagés pour la transformation **50**→**100**.

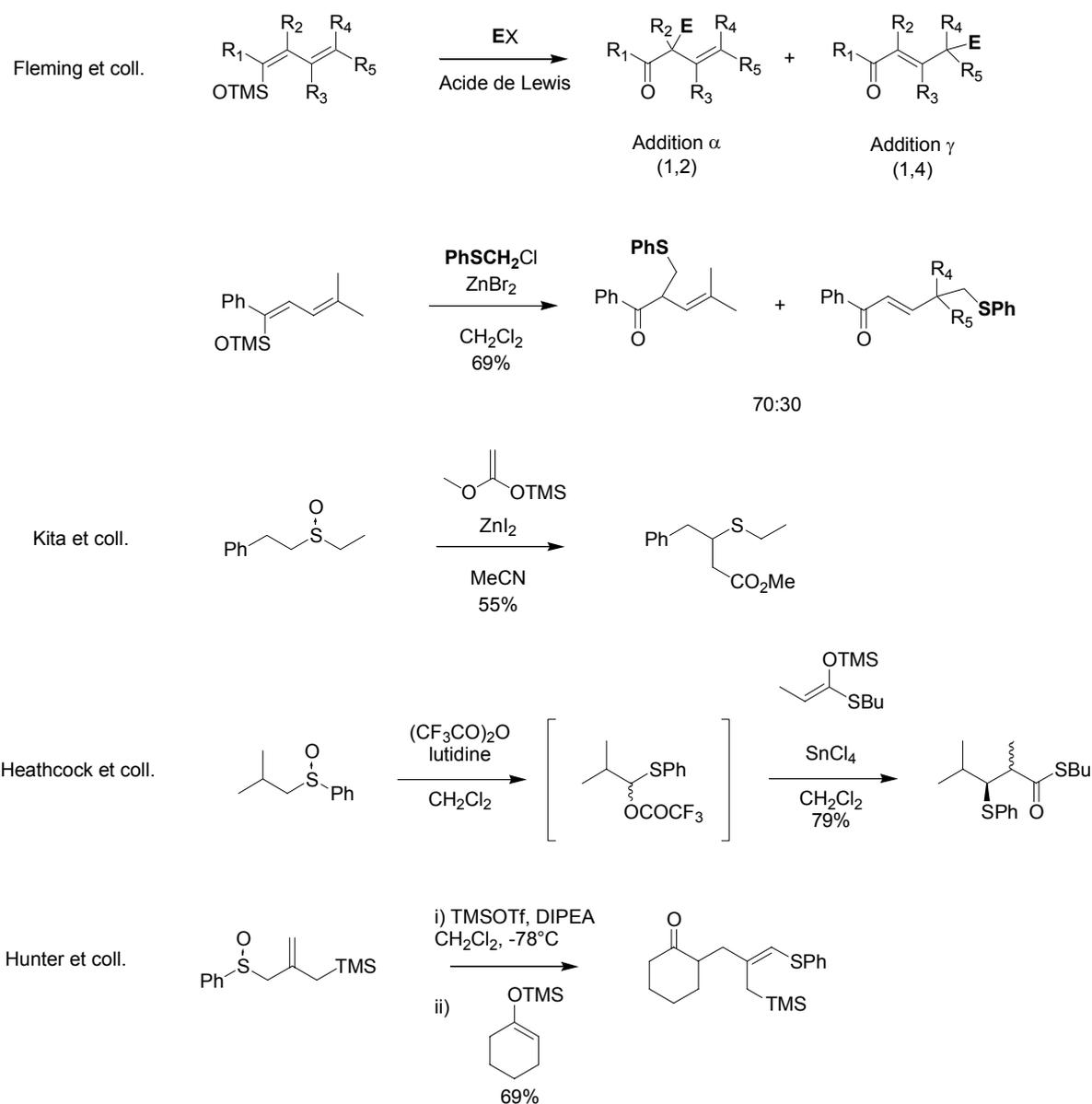


Schéma 6

En ce qui concerne la conversion **50**→**99**, diverses conditions de la littérature paraissent utilisables. Des  $\beta$ -cétiothioacétals ont été obtenus par réaction d'un éther d'énol silylé avec  $\text{CH}(\text{SPh})_3$  en présence de  $\text{SnCl}_4$ <sup>27</sup> ou de tétrafluoroborate de trityle.<sup>28</sup> Le 2-éthoxy-2-3-dithiolane en présence de  $\text{ZnBr}_2$ <sup>29</sup> ou de perchlorate de trityle a également été utilisé.<sup>30</sup>

Une voie alternative consisterait à installer en position 2 de la cétone **50** un reste dialcoxyméthyle, puis d'effectuer une transdithioacétalisation. La réaction entre un éther d'énol silylé et l'orthoformiate de méthyle est abondamment décrite. Les acides de Lewis utilisés sont  $\text{TMSOTf}$ <sup>31</sup>,  $\text{TiCl}_4$ <sup>32</sup>, Bistrifluorométhanesulfonimide,<sup>33</sup>  $\text{TMSI}$ <sup>34</sup>,  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ <sup>35</sup>,  $\text{Rh}_4(\text{CO})_{12}$ <sup>36</sup>,  $\text{SnCl}_4$ <sup>37</sup> ou  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ .<sup>38,39</sup>

Avec les diénolates silylés, la sélectivité  $\alpha/\gamma$  dépend de l'acide de Lewis utilisé et, dans une moindre mesure, de la substitution du diénolate (Schéma 7). Par exemple, le mélange  $\text{TiCl}_4\text{-Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$  favorise la réaction en  $\gamma$ ,<sup>40</sup> tandis que bromure de zinc permet d'obtenir un mélange  $\alpha/\gamma$  de 30:70.<sup>41</sup> L'utilisation de bisfluorure de tris(diméthylamino)sulfonium fournit le produit d'addition en  $\alpha$  avec une sélectivité de 97:3.<sup>42</sup> Une sélectivité en faveur du composé  $\alpha$  pourrait aussi être observée en traitant préalablement l'énolate silylé par du méthyl lithium pour former l'énolate lithié.<sup>38,43</sup> Les diénamines donnent, quelque soit le catalyseur utilisé, des résultats intéressants.<sup>44,45</sup>

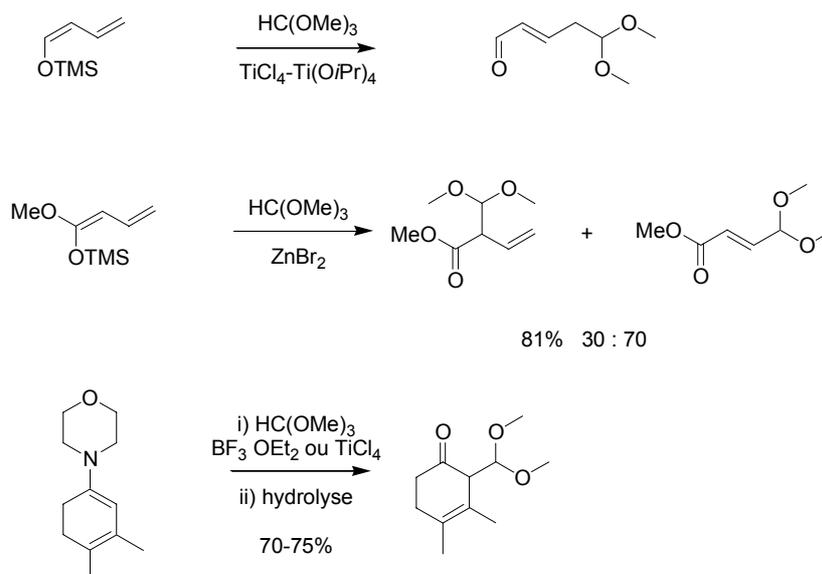


Schéma 7

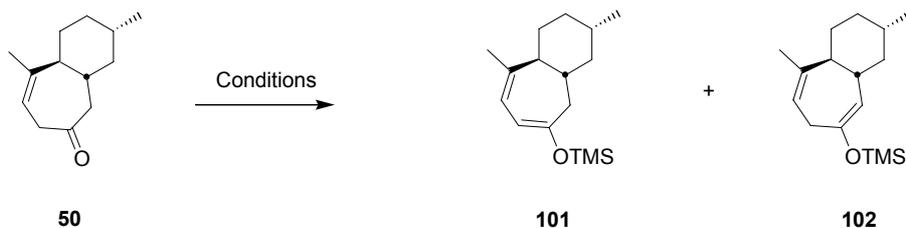
*En résumé*, la chimie des énolates de cyclohepténone n'a été que partiellement explorée. Par contre, on sait dans le cas mieux illustré dans la littérature de diénolates silylés de cyclohexénone, ou en série acyclique, introduire avec des sélectivités acceptables un groupement arylthiométhyle (ou bisarylthiométhyle).

## 2. Fonctionnalisation de la cétone 50

### 2.1 Synthèse de l'éther d'énol silylé 101

Le piégeage d'énolates dérivés de **50** a été effectué dans diverses conditions (Tableau 1). Dans les conditions cinétiques (LDA, puis  $\text{TMSCl}$ ), il se forme les isomères **101** et **102** dans le rapport 1:1 (entrée 1). Par contre, dans les conditions thermodynamiques, le diène **101** est le produit unique (entrée 2 et 3). Les meilleures conditions d'un point de vue pratique sont celles de l'entrée 3. Elles

permettent d'obtenir quantitativement l'éther d'énol silylé **101**. De plus, il est possible d'effectuer en fin de réaction un traitement non aqueux pour isoler le dérivé silylé. Cela évite son hydrolyse, comme cela s'est produit lors de nos premiers essais. En fin de réaction, du pentane anhydre est ajouté au milieu réactionnel, ce qui précipite quantitativement les sels d'ammonium. Une filtration sous argon, suivie d'une évaporation des solvants permet alors d'isoler le composé souhaité avec une grande pureté. Notons enfin que, de façon assez paradoxale, l'éther d'énol **101** supporte parfaitement une chromatographie classique sur colonne de silice.



Entrée	Conditions	TT	Rdt 101	Rdt 102
1	LDA (1,2 équiv.), THF, 1h, 15 min -78°C puis TMSCl (1,6 équiv.)	96%	48%	48%
2	TMSCl (1,2 équiv.), Et <sub>3</sub> N (2,4 équiv.), benzène, reflux, 15h	50%	40%	0%
3	TMSOTf (1,1 équiv.), collidine (1,5 équiv.) Benzène, +4°C à t.a., 20h	100%	100%	0%

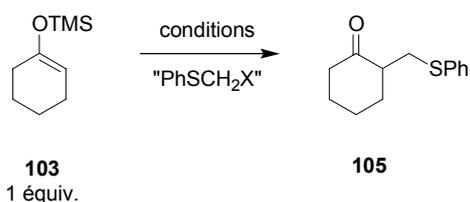
Tableau 1

## 2.2 Tentatives d'Introduction du Motif Phénylthiométhyle

Pour se faire la main, nous avons tout d'abord cherché à reproduire une réaction décrite dans la littérature utilisant l'éther d'énol triméthylsilylé de la cyclohexanone **103** (Schéma 8).<sup>20,46</sup> La condensation de cet éther d'énol avec le chlorométhylphénylsulfure<sup>47</sup> **104** en présence de ZnBr<sub>2</sub> fournit effectivement la cétone **105** avec un bon rendement. En remplaçant le bromure de zinc par BF<sub>3</sub>OEt<sub>2</sub> ou TMSOTf, seulement des traces du produit **105** escompté sont alors obtenues.



un rendement maximum sans  $\text{ZnBr}_2$  et en faisant varier X, puis d'essayer ces conditions optimales avec le diénolate silylé **101**.



Entrée	Conditions	TT	Rdt <b>101</b>
1	<b>107</b> (1,1 équiv.), $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1,1 équiv.) $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , $-78^\circ\text{C}$ , 15h	$\epsilon$	$\epsilon$
2	<b>107</b> (2 équiv.), $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (2 équiv.) $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , de $0^\circ\text{C}$ à t.a., 15h	100%	0%
3	<b>107</b> (1,1 équiv.), $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1,1 équiv.) $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , $-15^\circ\text{C}$ , 15h	50%	29%
4	<b>107</b> (1,1 équiv.), $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1,1 équiv.) $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , $-15^\circ\text{C}$ , 3 jours	60%	29%
5	<b>107</b> (1,1 équiv.), $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1,1 équiv.) Ajout lent de <b>103</b> (4h) $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , $-15^\circ\text{C}$ , 20h	55%	24%
6	<b>108</b> (1 équiv.), $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ (1,5 équiv.), collidine (1équiv.), $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1 équiv.) $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , $0^\circ\text{C}$ à t.a.	100%	18%
7	<b>108</b> (1 équiv.), TMSOTf (1 équiv.), collidine (1équiv.), $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1 équiv.) $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , $0^\circ\text{C}$ à t.a.	100%	16%
8	<b>108</b> (1 équiv.), TMSOTf (1 équiv.), collidine (1équiv.), $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1 équiv.), <b>103</b> (3 équiv.) $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , $0^\circ\text{C}$ à t.a.	100%	63%

Tableau 2

Avec l'acétate **107** (entrée 1-5), on obtient au mieux 29% de rendement en cétone **105** lorsque la condensation est effectuée à  $-15^\circ\text{C}$  (température du congélateur) pendant 15h ; notons que le même résultat est obtenu au bout de 3 jours. Dans les conditions de Heathcock<sup>24</sup> (entrée 6) ou de Hunter<sup>25,26</sup> (entrée 7), les rendements sont faibles. Dans ces deux conditions, l'éther d'énol est systématiquement et nécessairement introduit en large excès. Avec trois équivalents d'éther d'énol **103** (entrée 8), on isole effectivement la cétone **105** avec un rendement de 63%.

Aucune de ces conditions n'apparaissant satisfaisantes, nos efforts se sont alors portés vers la formation du dithioacétal **99**.

## 2.3 Accès au dithiane insaturé 99

### 2.3.1 Synthèse de l'alcool 113

Nous avons tout d'abord envisagé la réaction de l'éther d'énol silylé **101** avec le tris(phenylthio)méthane catalysé par le chlorure d'étain (Schéma 11).<sup>27</sup> Le brut réactionnel contient un mélange d'isomères **109** et **110** dans un rapport 3:1 en faveur du produit non désiré **110**. Ces isomères sont inséparables par chromatographie classique sur silice.

Le problème de la fonctionnalisation de la molécule **101** s'est résolu grâce à la voie alternative évoquée dans l'introduction de ce chapitre. La condensation de cet éther d'énol silylé avec l'orthoformiate de méthyle catalysé par le  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  fournit uniquement l'isomère désiré **111**, qui se présente sous la forme d'un mélange équimolaire de diastéréoisomères (Schéma 11).

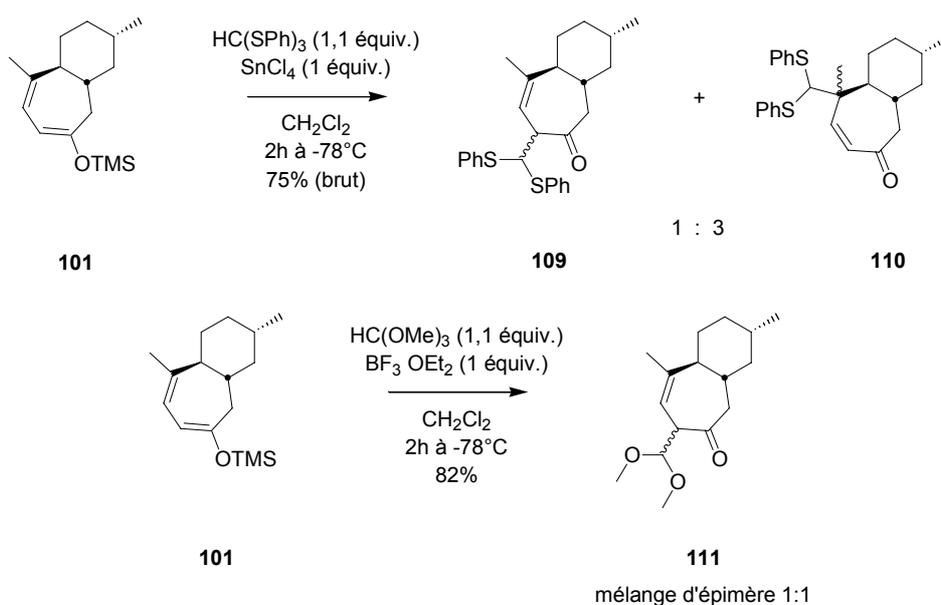


Schéma 11

L'acétal **111** s'est révélé très fragile. Une filtration rapide du brut réactionnel sur silice permet d'isoler le mélange de diastéréoisomères **111** avec un rendement de 82%. Par contre, lorsqu'on cherche à effectuer une séparation plus fine dans le but de séparer ces diastéréoisomères, en chromatographiant lentement par exemple, on isole alors un peu de l'isomère de Rf le plus élevé, mais surtout le produit d'élimination **112**, identifié sans ambiguïté par une analyse NOESY (Schéma 12). Cette difficulté a pu être évitée en utilisant de la silice carbonatée. Il est alors possible, mais très laborieux, de séparer les diastéréoisomères sans dégradation.

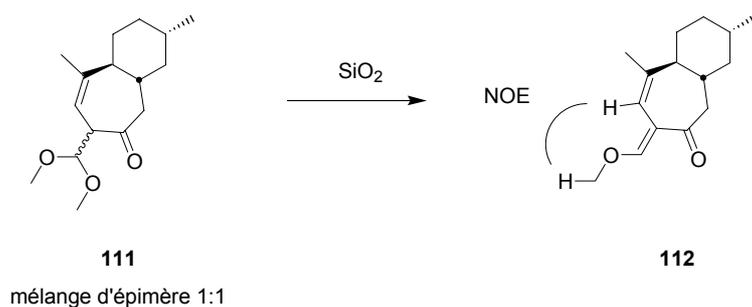


Schéma 12

Etant donnée la difficulté de cette séparation (beaucoup de fractions étaient un mélange des deux isomères), nous avons décidé de continuer la synthèse avec le mélange. Il a été traité au bromure de vinylmagnésium dans le THF (Schéma 13). On isole alors deux produits. Le premier est un composé polyinsaturé, qui se relève après analyses RMN, IR et UV être le triène **113**. L'autre est le produit de condensation attendu **114**. De façon intéressante, lorsque l'on traite l'isomère de R<sub>f</sub> le plus élevé **111a**, ou le diène **112**, dans les mêmes conditions, on obtient uniquement le triène **113** avec des rendements de 83% et 72% de rendement, respectivement.

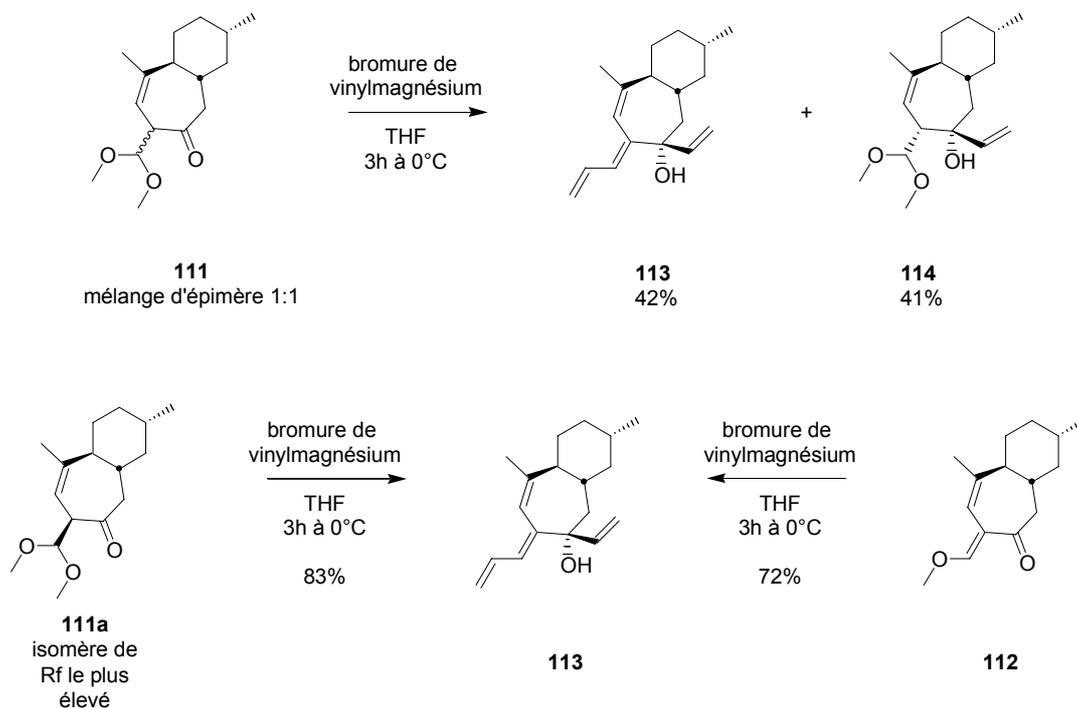


Schéma 13

Ces observations suggèrent que l'un des deux épimères du produit **111** additionne le vinylmagnésium, tandis que l'autre élimine un groupement méthoxy par énoisation. Le composé **112** alors formé conduirait au triène **113** par addition de Michael d'un anion vinylique suivie de

l'élimination d'un ion méthylate (Schéma 14). La réactivité particulière de l'un des deux isomères s'explique par la différence d'acidité des protons en  $\alpha$  du carbonyle. Une simple modélisation moléculaire (MM2) montre que pour l'isomère dans lequel le groupement  $(\text{MeO})_2\text{CH}$  est au dessus du plan moyen de la molécule la liaison C-H est quasiment perpendiculaire au plan du carbonyle. Ceci justifie raisonnablement la formation du diène **112** et celle du triène **113**. La parfaite sélectivité faciale observée pour la formation de **113** (formé sous la forme d'un seul isomère) peut s'expliquer par un encombrement plus important de la face  $\alpha$  de la molécule par rapport à la face  $\beta$ . Notons que la géométrie du système triénique de **113** a été déterminée par une analyse RMN 2D (COSY et NOESY).

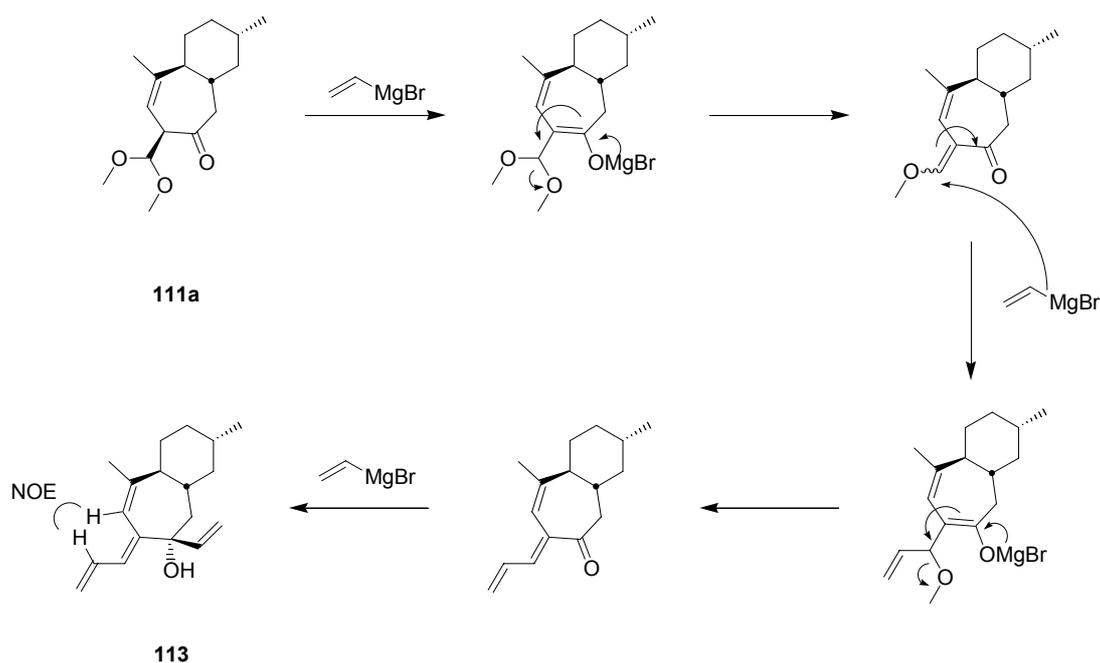


Schéma 14

En ce qui concerne la sélectivité faciale observée pour la condensation de la cétone **111b** avec le bromure de vinylmagnésium, elle s'explique par la présence d'un groupement volumineux en  $\alpha$  du carbonyle de la cétone. Cet effet a déjà été observé par de nombreux auteurs, notamment en série cyclohexane.<sup>51-53</sup>

De façon étonnante, les conditions de Luche,<sup>54-57</sup> connues pour atténuer la basicité des organomagnésiens et organolithiens au profit de leur nucléophilie, n'empêchent pas cette réaction secondaire de se produire. Le rendement en alcool **114** est cependant légèrement plus élevé (Schéma 15).

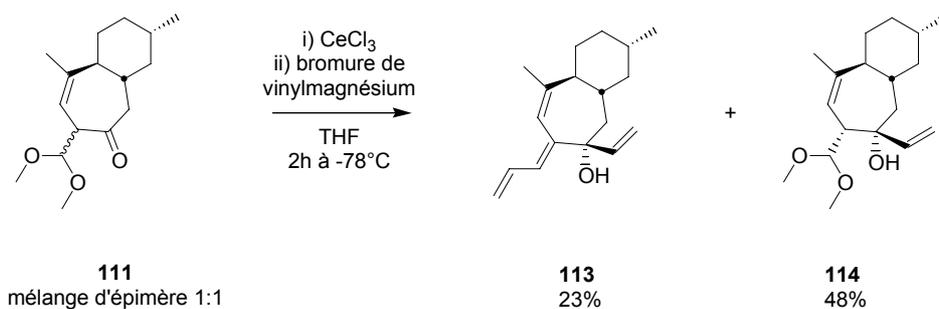
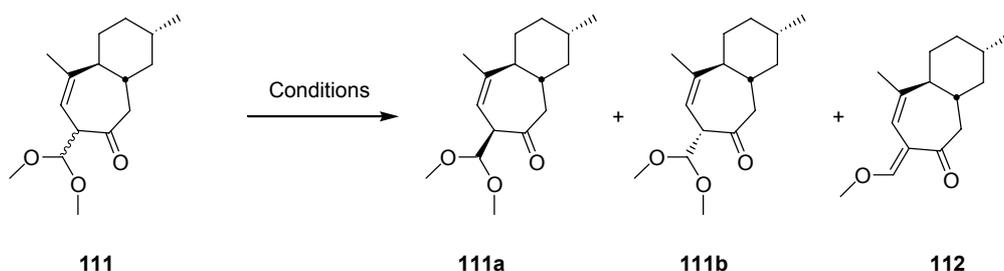


Schéma 15

### 2.3.2 Essais d'Equilibration de la Cétone 111

Afin d'éviter cette perte de produit, nous avons tenté d'épimériser la cétone **111**. En cas de succès, une séparation des 2 épimères par chromatographie sur silice carbonatée, suivie d'une équilibration aurait permis de minimiser cette perte. Comme la cétone **111a** semble s'énoliser plus facilement que **111b**, l'espoir était de rendre réversible l'élimination de méthanol et de voir le mélange s'enrichir progressivement en isomère désiré. Des essais ont été effectués sur 5 à 10 mg d'un mélange 1:1 cétone **111** (tableau 3). La réaction a été suivie par CPV ou par RMN. Les colonnes 4 à 6 du tableau 3 présentent les pourcentages de chaque constituant calculés par intégration des aires du chromatogramme du brut réactionnel. Nous n'avons pas fait figurer ici les produits secondaires parfois observés.



Entrée	Conditions	Durée	111a	111b	112	Remarque
1	0,25 M Et <sub>3</sub> N dans MeOH	4h	0	0	100	-
2	0,25 M imidazole dans MeOH (selon <sup>58</sup> )	4h	27	33	27	-
3		24h	0	<1	<1	Dégradation
4	0,2M NaOH dans MeOH	1h	0	0	100	-
5	2 · 10 <sup>-3</sup> M NaOH dans MeOH	2h	0	0	100	-
6	2 grains d'imidazole dans CDCl <sub>3</sub>	48h	18	26	56	-
7	0,4 mL CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> et 0,1 mL 0,25 M Et <sub>3</sub> N dans MeOH	3h	11	35	40	-
8	0,1 M PPTS CHCl <sub>3</sub>	24h	40	40	13	-
9	3 gouttes de 0,1M Et <sub>3</sub> N/PhSH dans CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> et 0,5 mL CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	1h	38	38	10	-
10	15 gouttes de 0,1M Et <sub>3</sub> N/PhSH dans CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> et 0,5 mL CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	15h	21	39	10	-
11	1 grain de proline dans MeOH	15h	40	41	14	-
12	1 équiv. de proline dans MeOH	15h	40	40	20	-
13	0,1 g d'alumine neutre dans CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	1h	0	0	100	-
14	0,1 g d'alumine basique dans CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	15h	<1	<1	<1	Dégradation
15	1 équiv. BEt <sub>3</sub> dans THF, complété au toluène (0,450 mL)	1h	41	43	16	-
16		15h	41	43	16	-
17	Idem 16 + AIBN	24h	11	13	21	Dégradation
18	Idem 16 + chauffage reflux	24h	38	39	15	-

Tableau 3

Le traitement de **111** par des bases dans le méthanol (entrées 1 à 5) ou dans le chloroforme deutéré (entrée 6) aboutit à la formation exclusive du produit d'élimination **112**. L'utilisation d'une base plus diluée (entrée 7) confirme que l'isomère **111a** s'élimine plus vite que **111b** ; le produit majoritaire est le diène **112**.

Nous nous sommes alors intéressés aux milieux tamponnés (entrées 8 à 12). Le « meilleur résultat » a été obtenu avec du thiophénol et de la triéthylamine dans le dichlorométhane, à une concentration de 0,1M (entrée 10). L'isomère **111a** est alors très sélectivement éliminé. Avec de l'alumine neutre, il se forme très proprement le produit d'élimination **112** (entrée 13). Avec l'alumine basique, une dégradation plus poussée est observée (entrée 14). Ces essais d'épimérisation en milieu acido-basique ayant échoués, une équilibration radicalaire a été tentée, mais sans succès (entrée 15 à 18).<sup>59</sup>

Un ultime essai s'est avéré un peu plus encourageant. Lorsqu'on traite uniquement l'isomère **111a** par quelques gouttes d'une solution 0,1M de Et<sub>3</sub>N/PhSH dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, on obtient un mélange 1:1 d'épimères au bout de quelques heures. Par contre, si le milieu réactionnel est laissé sous agitation pendant plusieurs jours, on observe alors une dégradation. Comme une chromatographie sur silice carbonatée permet de séparer les isomères, cette équilibration a alors été effectuée sur une quantité plus importante d'isomère **111a** (150 mg). Le résultat s'est avéré beaucoup moins bon que celui observé à l'échelle analytique (Schéma 16). Nous avons cependant pu isoler après plusieurs chromatographies successives sur silice carbonatée, 30% d'isomère **111a**, 25% d'isomère **111b** et 30% de **112** (élués dans cet ordre).

Nous avons donc montré que le recyclage de l'isomère **111a** est possible, mais sa mise en œuvre est délicate et s'effectue avec une perte substantielle de produit.

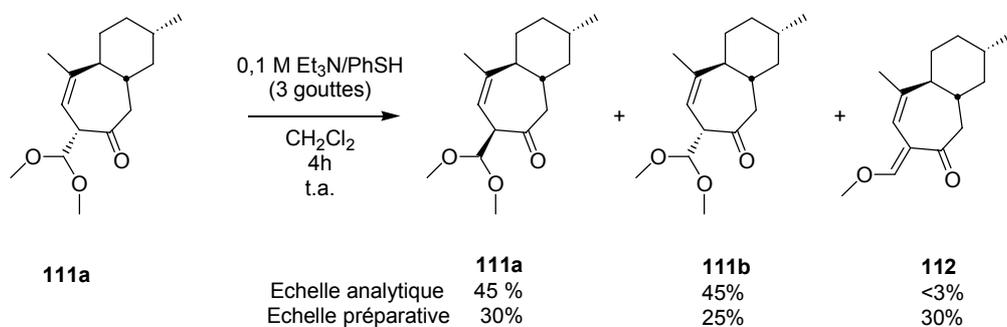
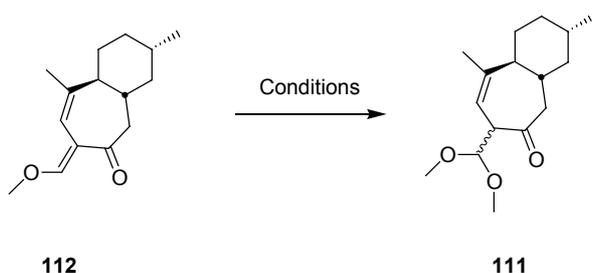


Schéma 16

Finalement, nous avons essayé d'ajouter du méthanol au diène **112** (tableau 4). Dans aucune des conditions décrites sur ce tableau, nous n'avons pu mettre en évidence la formation, même minime, de l'acétal **111**.



Entrée	Conditions	Durée	112	111a	111b	Remarque
1	0,1 mL de 0,1 M PPTS dans CHCl <sub>3</sub> et 0,4 mL MeOH	15h	100	0	0	-
2	Idem 1 au reflux	24h	80	0	0	-
3	0,1 mL de 0,1 M PPTS dans CHCl <sub>3</sub> et 0,4 mL MeOH	24h	95	0	0	-
4	Idem 3+ 1 équiv. APTS	6h	<1	0	0	Dégradation
5	2 équiv. Ni(Acac) <sub>2</sub> dans MeOH	24h	100	0	0	-
6	Idem 5 au reflux	48h	95	0	0	-

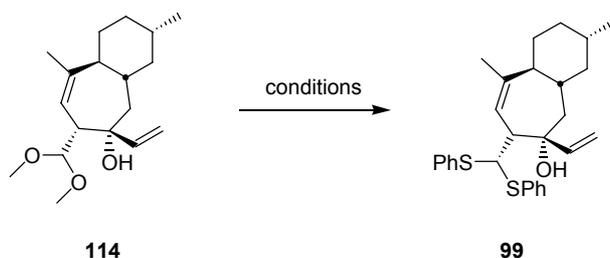
Tableau 4

*En conclusion*, l'addition de bromure de vinylmagnésium à la cétone **111** est très stéréosélective, mais elle se fait, hélas, avec perte de la moitié du produit engagé, en raison de l'extrême sensibilité aux bases de l'un des deux acétals mis à réagir.

### 2.3.3 Transthioacétalisation de **114** dans les conditions de la littérature

L'étape suivante de notre plan de synthèse était la conversion de l'acétal **114** en dithiane **99**, qui est un candidat pour la fragmentation escomptée.

Une telle transformation est décrite dans la littérature sur des  $\beta$  hydroxyacétals plus simples.<sup>60-</sup>  
<sup>63</sup> L'adaptation de ces conditions à notre cas n'a malheureusement pas permis d'isoler le produit escompté (tableau 5). Ainsi, lorsqu'on traite le composé **114** par du thiophénol en présence de BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>, l'analyse du brut réactionnel (CPV et RMN) montre la présence d'au moins trois composés, dont aucun ne présente de protons oléfiniques (entrées 1 et 2). En opérant en présence d'une quantité catalytique (10% molaire) d'APTS dans le toluène sous le vide de l'évaporateur rotatif (T<sub>bain</sub>=20°C), on observe uniquement une dégradation, assez rapide, du produit de départ avant et pendant l'élimination de méthanol (entrée 3). Par contre, dans les conditions décrites par Firouzabadi, il a été possible d'identifier des traces du dithioacétal **99** désiré (entrée 4).<sup>64</sup> De nombreux produits non identifiés se forment également.



Entrée	Conditions	Réf.	Rdt 99
1	BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> (2 équiv.), PhSH (2 équiv) CHCl <sub>3</sub> , 0°C à t. a.	<sup>60</sup>	0%
2	BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> (3 équiv.), PhSH (3 équiv) CHCl <sub>3</sub> , -4°C	<sup>65</sup>	0%
3	APTS cat, PhSH, toluene sous vide (Rotavap)	<sup>61</sup>	0%
4	I <sub>2</sub> , PhSH CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , t. a.	<sup>64</sup>	traces

Tableau 5

Nous avons alors décidé de mettre au point les conditions de cette réaction avec une molécule plus simple. La molécule **115** a été choisie comme modèle. Elle est facilement accessible à partir de l'éther d'énol silylé de la cyclohexanone **103** en 2 étapes (Schéma 17). La condensation de l'orthoformiate de méthyle avec l'éther d'énol **103** selon <sup>66</sup> fournit la cétone **116**, qui est alors traitée au bromure de vinylmagnésium pour donner l'alcool **115**.

La transthioacétalisation de ce composé par action du thiophénol en présence de BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> fournit effectivement le dithiane **117** escompté. Comme nous l'avons déjà dit, une telle transformation est décrite sur des β hydroxyacétals, mais pas, à notre connaissance, sur des β hydroxy(vinyl)acétals. Nous avons donc prouvé que les conditions des entrées 1 et 2 du tableau 5 sont compatibles avec un tel motif. C'est donc l'instabilité de notre composé dans les conditions acides qui est responsable des échecs précédents.

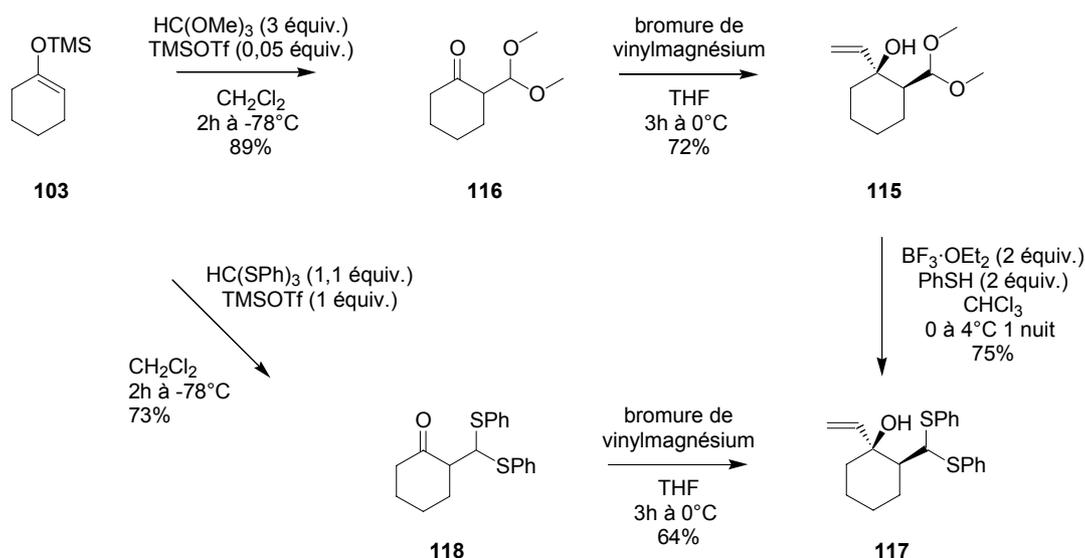
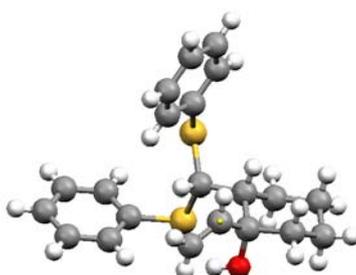


Schéma 17

Un échantillon authentique de l'alcool **117** a été préparé par condensation de l'éther d'énol **103** avec le trithioorthoformiate de phényle en présence de tétrachlorure d'étain,<sup>27</sup> puis traitement au bromure de vinylmagnésium. Finalement, la structure du composé **117** a été confirmée par l'analyse RX d'un monocristal, obtenu par évaporation lente d'une solution de **117** dans un mélange de dichlorométhane et d'éther de pétrole (Schéma 18).

Schéma 18 (Représentation Mercury<sup>®</sup>)

Etant donné que les conditions classiques (PhSH+acide) n'étaient pas utilisables dans le cas du diméthylacétal **114**, nous avons essayé de protéger l'alcool tertiaire par un groupement triméthylsilyle, puis d'effectuer l'échange d'acétal dans les conditions d'Evans (PhSTMS, cat TMSOTf).<sup>67,68</sup> La silylation de l'alcool tertiaire **114** fournit le composé **119**, lequel est traité par du triméthylphénylthiosilane (préparé selon la littérature<sup>69</sup>) en présence d'une quantité catalytique de TMSOTf. Il se forme quantitativement l'hémithioacétal **120** sous la forme d'un seul isomère au bout de 3 h à  $-78^\circ\text{C}$  (Schéma 19). Les CCM effectuées en cours de réaction puis lors du traitement final indiquent que la désilylation a lieu au moment de l'hydrolyse précédant l'extraction. En ce qui concerne l'échange sélectif de l'un des deux méthoxy, il est possible que la conformation de l'acétal

**119** induite par le groupement OTMS adjacent ne permettent qu'à un seul des deux groupements méthoxy d'être échangé.

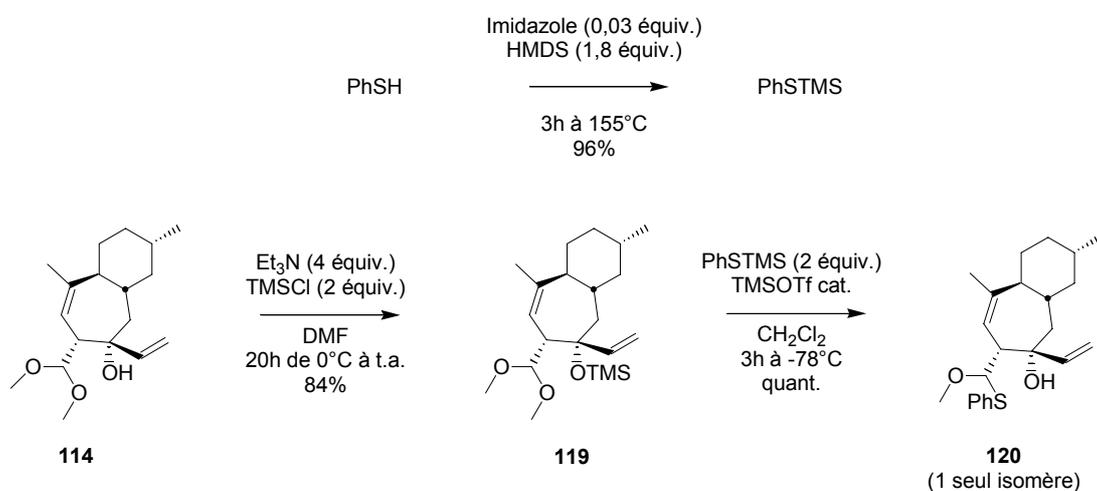


Schéma 19

Malgré tout, la moitié de la transformation chimique escomptée est réalisée. L'hémithioacétal **120** est alors silylé des les mêmes conditions que pour l'acétal **114**, puis traité par PhSTMS en présence de TMSOTf (Schéma 20). Le thioacétal désiré **99** est alors isolé avec un faible rendement. La seconde substitution est relativement lente : au bout d'une heure à  $-78^\circ\text{C}$ , une CCM du milieu réactionnel indique uniquement la présence du produit de départ **121**.

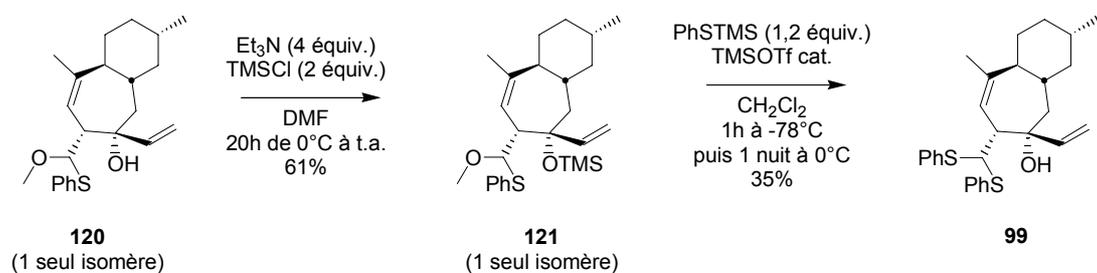


Schéma 20

*En résumé*, nous avons montré que l'échange de groupements méthoxy de l'acétal **114** par deux groupements phénylthio est possible dans les conditions d'Evans (à condition, d'opérer en 2 temps). Ce résultat n'est cependant pas satisfaisant, surtout venant après celui observé dans l'étape précédente ! Nous avons donc décidé de travailler particulièrement cette transformation.

### 3. Résolution du Problème

#### 3.1 Introduction sur les Méthodes de Transthioacétalisation

Il existe de très nombreuses méthodes permettant de réaliser, soit une acétalisation, soit une thioacétalisation.<sup>70,71</sup> Toutes requièrent l'emploi d'un acide de Lewis (ou de Brønsted) et, comme on vient de le voir, d'un alcool ou d'un thiol sous leur forme libre ou silylé. Bien que les conditions soient souvent identiques, un examen de la littérature révèle que les exemples de transthioacétalisation (ou de monotrancacétalisation) sont nettement moins nombreuses que celles d'acétalisation.

Tous les acides suivants ont été notamment proposés : APTS<sup>61</sup>,  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ <sup>60,65</sup>,  $\text{MgBr}_2$ <sup>72</sup>,  $\text{TeCl}_4$ <sup>73</sup>, EPZ10<sup>®74</sup>,  $\text{In}(\text{OTf})_3$ <sup>71</sup>,  $\text{I}_2$ <sup>64</sup> et  $\text{LiClO}_4$ <sup>75</sup>.

Ces conditions permettent d'obtenir le monothioacétal ou le dithioacétal en fonction de la quantité de thiol mise en jeu. Toutefois, pour quelques unes d'entre elles, le monothioacétal se forme exclusivement.<sup>76-79</sup>

Parmi toutes ces conditions, une famille de réactifs a attiré notre attention. Il s'agit des thiolates d'aluminium. L'utilisation de ces composés débute avec Corey, qui décrit en 1973 la préparation du 1,3-propanethiolate de bis(diméthylaluminium). Ce réactif permet de protéger des lactones en thioortholactones correspondantes et de transformer des esters méthyliques en thioacétals de cétène (Schéma 21).<sup>80,81</sup> Plus tard, Yamakawa et coll. proposent un autre thiolate dérivé de celui de Corey : le 1,2 éthanedithiolate de bis(diisobutylaluminium), préparé par réaction entre du DIBAL-H (2 équiv.) et de l'éthanedithiol (1 équiv.).<sup>82</sup> Ce réactif donne de bons résultats avec les acétals. Par contre, les cétones correspondantes ne réagissent pas dans ces conditions.

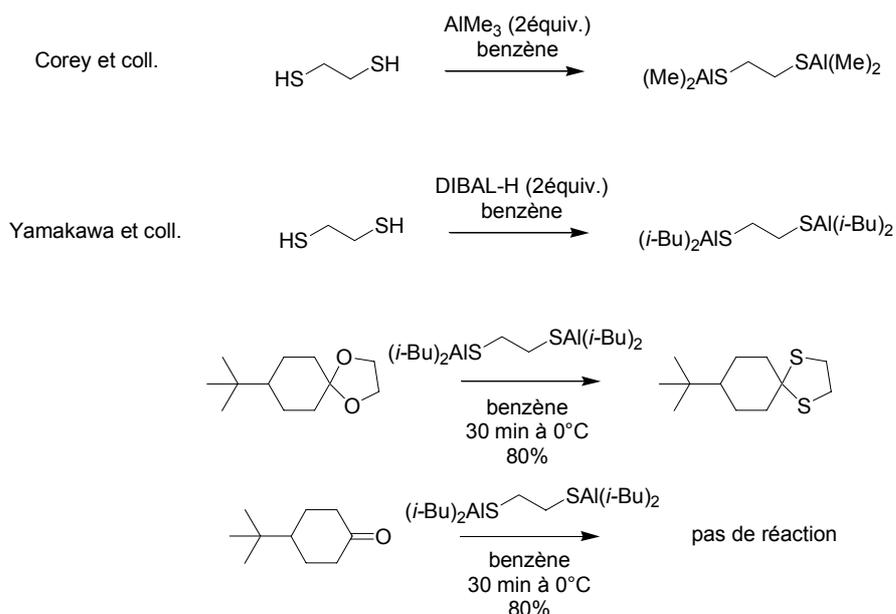


Schéma 21

Masaki a montré que le thiophénolate d'aluminium, obtenu en traitant le thiophénol par une stoechiométrie de triéthylaluminium, était un réactif efficace de monothioacétalisation.<sup>83</sup> Lorsqu'un large excès de réactif est utilisé, la transthoacétalisation est observée, mais aussi l'élimination (Schéma 20). Weinreb a utilisé un thiolate permettant de synthétiser des thioesters *t*-butyliques à partir d'esters méthyliques (Schéma 22).<sup>84</sup> D'autres équipes ont également utilisé des thiophénolate d'aluminium, mais dans un autre domaine que l'acétalisation.<sup>85-87</sup>

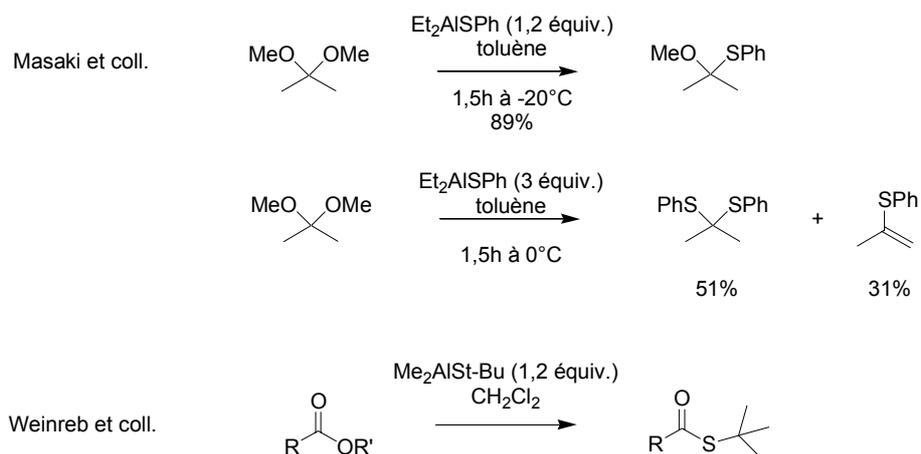


Schéma 22

La plus faible réactivité des monothioacétals (ou cétals) par comparaison aux acétals (ou cétals) peut s'expliquer par une moindre stabilisation du carbocation intermédiaire (et/ou de l'état de transition y conduisant, schéma 23).

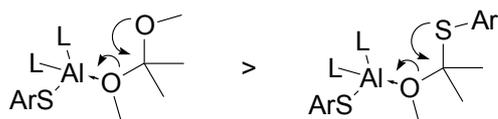


Schéma 23

Une deuxième explication pourrait être que l'ion méthylate formé désactive le réactif. L'échange d'un ligand ArS pour un ligand MeO autour de l'aluminium doit, en principe, diminuer ses qualités d'acide de Lewis. Dans le même ordre d'idée, un ligand alkyle doit être, de ce point de vue, moins bon qu'un ligand arylthio.

Ces réflexions nous ont conduit à essayer  $\text{Al}(\text{SPh})_3$  comme réactif. L'espoir était que ce composé serait un acide de Lewis suffisamment bon pour que le deuxième échange d'acétal soit facilité.

En 1966, ce réactif a été utilisé par Funk sous forme d'éthérate ( $\text{Al}(\text{SPh})_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ). Aucun détail concernant sa préparation et aucun exemple d'utilisation ne sont donnés dans cette publication.<sup>88</sup> En 1978, Cohen montre que le tris(thiophénolate) d'aluminium libre (non solvato) est capable de transformer les esters méthyliques en thioesters (Schéma 24).<sup>89</sup> L'auteur remarque également qu'une cyclohexanone est convertie en dithioacétal correspondant, dans ces conditions. De plus, ce réactif n'a été que peu utilisé. Les seuls exemples concernent la préparation de phénylthioesters à partir d'esters méthyliques. De manière surprenante, Cohen n'a pas étudié d'autre exemple de thioacétalisation que celui décrit sur le schéma 24!

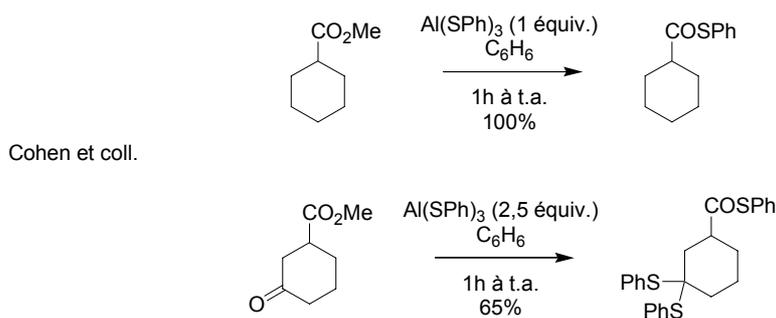


Schéma 24

Compte tenu de ces résultats, il était raisonnable de penser que  $\text{Al}(\text{SPh})_3$  permettrait la conversion d'un acétal en phénylthioacétal. Nous décrivons dans le paragraphe suivant les résultats intéressants obtenus dans cette voie.

### 3.2 Une Nouvelle Méthode de Transthioacétalisation

Le tris-(thiophénolate) d'aluminium **122** a été préparé par traitement du triméthylaluminium dans le xylène par trois équivalents de thiophénol (Schéma 25).<sup>89</sup> Le produit obtenu, après filtration sous argon, se présente sous la forme d'une poudre blanche conservée à l'abri de l'air.

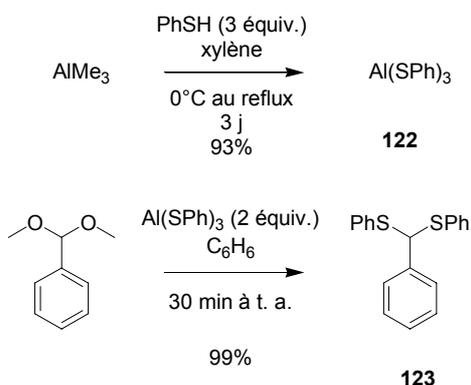


Schéma 25

Lorsqu'on met à réagir ce réactif (2 équiv.) avec l'acétal diméthylque du benzaldéhyde dans le benzène, il se forme alors quantitativement au bout de quelques minutes le thioacétal **123** (Schéma 25). Il s'agit, à notre connaissance, du première exemple d'utilisation de ce réactif dans des réactions de transthioacétalisation.

Ces conditions s'avèrent également efficaces avec un acétal moins activé. Le traitement de l'acétal diméthylque **124**<sup>90</sup> fournit le thioacétal **125** avec un bon rendement (Schéma 26). Lorsqu'un seul équivalent de  $\text{Al(SPh)}_3$  est utilisé, la conversion de l'acétal **124** n'est pas totale au bout de 2 jours, et ceci aussi bien à t. a. qu'au reflux du toluène. On isole alors, en plus de l'hémithioacétal **126** (62%), une faible quantité d'éther d'énol **127** sous la forme d'un mélange *E* et *Z*.

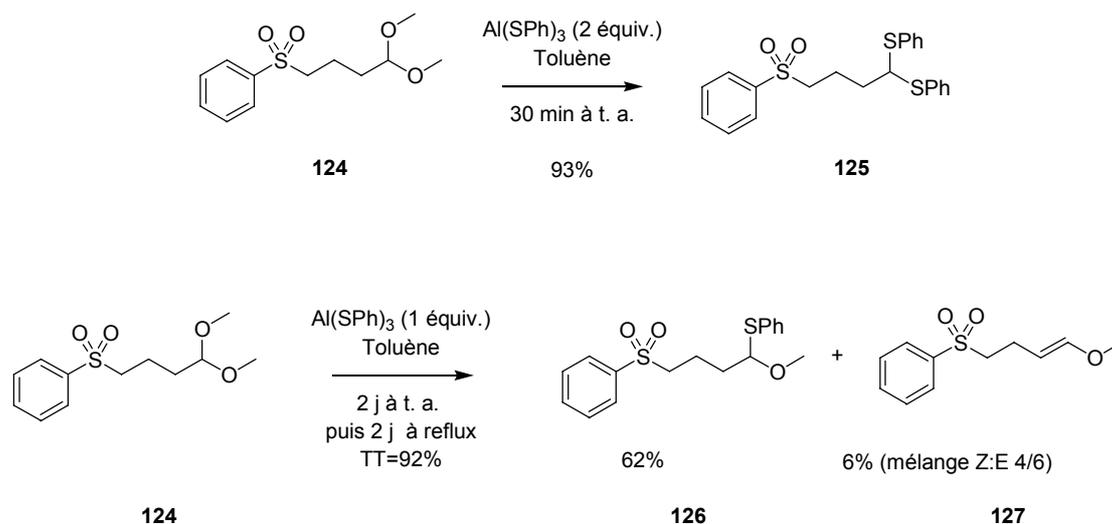


Schéma 26

Ce résultat est à comparer à ceux que Masaki a obtenus avec  $\text{Et}_2\text{AlSPh}$  sur un substrat approchant (Schéma 27).<sup>83</sup>

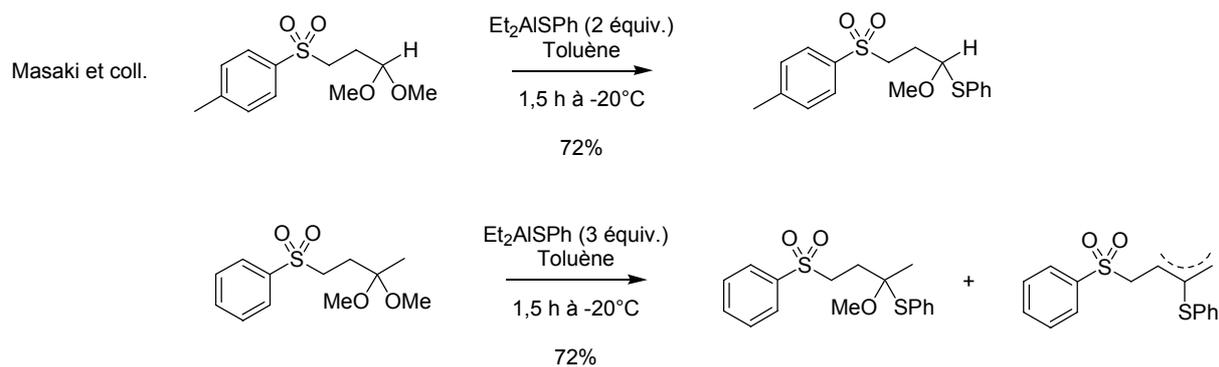


Schéma 27

Une explication raisonnable à ces résultats est que, comme nous le pensions,  $\text{Al(SPh)}_3$  est bien plus réactif que  $\text{MeOAl(SPh)}_2$ , supposé se former lors du premier échange. Comme de plus l'ion méthanolate est bien plus basique que l'anion thiophénolate, lorsqu'on force les conditions, l'élimination peut l'emporter sur la substitution, comme cela est observé (Schéma 28). Avec  $\text{Al(SPh)}_3$ , l'élimination n'est observée qu'au reflux du toluène. Par contre, ce réactif semble légèrement moins efficace que  $\text{Et}_2\text{AlSPh}$  pour accéder aux hémithioacétals. Toutefois, nous n'avons pas essayé des stœchiométries intermédiaires (entre 1 et 2 équivalents), ce qui permettrait sûrement d'améliorer le rendement en produit de monothioacétalisation.

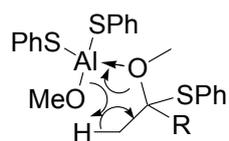


Schéma 28

D'un point de vue pratique, le tris-(thiophénolate) d'aluminium **122** peut être conservé à l'abri de l'humidité et de l'air sans perdre toute sa réactivité. On note cependant après plusieurs semaines, un vieillissement. Il se forme avec le temps du diphénylsulfure (isolé par lavage de **122** à l'éther de pétrole chaud, puis caractérisé par RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ , point de fusion et comparaison CCM avec un échantillon authentique). Lors des premiers essais, nous avons remarqué que les meilleurs résultats étaient obtenus si on chauffait *in situ*  $\text{Al}(\text{SPh})_3$  quelques minutes à  $110^\circ\text{C}$  sous vide juste avant utilisation. Avec un lot fraîchement préparé, très peu (ou pas) de diphénylsulfure sublime sur les parois du ballon. Avec le temps, on observe une quantité de plus en plus importante de produit sublimé. Après 7 semaines de conservation à t. a. nous avons noté une baisse substantielle de la réactivité.

Etant donné ces résultats encourageants, nous avons immédiatement traité le substrat **114** par 2 équivalents de  $\text{Al}(\text{SPh})_3$ . On isole alors une faible quantité de produit escompté **99** (~10%). On pouvait bien sûr supposé que l'alcool réagissait avec  $\text{Al}(\text{SPh})_3$  pour former du thiophénol et l'alcoolate de diphénylthioaluminium correspondant, moins réactif que  $\text{Al}(\text{SPh})_3$  selon notre raisonnement. La même expérience a été reconduite en utilisant cette fois un plus large excès de réactif (3 équiv.). On isole successivement par chromatographie sur silice l'hémithioacétal **120** sous la forme de 2 isomères (16%), ainsi que le dithiane escompté **99** avec un rendement de 28% (Schéma 29). Notons que l'hémithioacétal **120** donne logiquement par traitement avec 2 équiv. de  $\text{Al}(\text{SPh})_3$ , le thioacétal **99** avec un bon rendement.

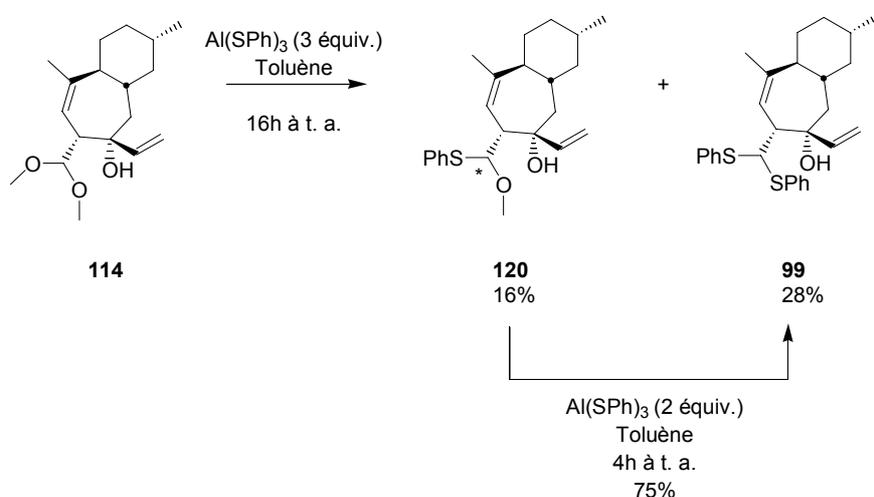


Schéma 29

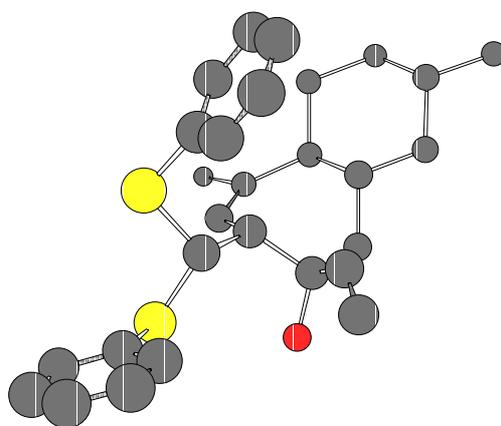
Compte tenu du traitement en deux temps de l'hémithioacétal **120**, nous obtenons un rendement global pour la transformation **114**→**99** de 40%. Ce résultat est déjà supérieur à celui obtenu précédemment en utilisant des conditions de la littérature (c.f. Schéma 20).

La protection préalable de la fonction alcool de **114** sous forme d'éther silylé devrait normalement encore améliorer la situation. C'est ce qui a été observé lorsqu'on traite le dérivé triméthylsilylé **119** par 2 équivalents de  $\text{Al}(\text{SPh})_3$ , puis par du TBAF dans le THF. On obtient alors l'alcool escompté **99** avec un rendement honorable (Schéma 30). Cette réaction a pu être réalisée à l'échelle du gramme et a permis d'obtenir l'alcool **99** en quantité suffisante pour poursuivre la synthèse.



Schéma 30

Mieux, l'évaporation lente d'une solution de **99** dans un mélange  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /éther de pétrole (1:20) a fourni des monocristaux analysables aux RX (Schéma 31). La structure du composé **99** est ainsi confirmée sans ambiguïté et confirme pleinement l'attribution des structures déduites de la RMN de ces composés, ainsi que de l'analyse faite lors de l'obtention du triène **113**.

Schéma 31 (Représentation Chem3D<sup>®</sup>)

*En résumé*, nous proposons un nouveau réactif  $-\text{Al}(\text{SPh})_3-$  pour effectuer des transthioacétalisations. Son intérêt est évident. Il permet de réaliser cet échange dans des conditions douces, tolérables par un substrat comme tel **114**, qui comporte une fonction allylique tertiaire, réputée sensible aux acides. Quelques applications de ce nouveau réactif ont été brièvement explorées. Elles sont discutées dans le sous-chapitre suivant.

### 3.3. Valorisation

Ayant mis au point la préparation du substrat **99**, nous avons essayé de cerner les limitations de cette méthode en l'essayant avec des acétals comportant diverses substitutions ou fonctions.

#### 3.3.1 Exemples de transthioacétalisation

Le dioxane **128**, dérivé de la condensation du propanediol avec le *p*-méthoxybenzaldéhyde est très facilement converti en dithiane **129** (Schéma 32). Un résultat identique est obtenu avec l'acétal diméthyle du cinnamaldéhyde. Notons cependant qu'il y a alors formation d'un mélange des 2 isomères *Z* et *E* de **130**.

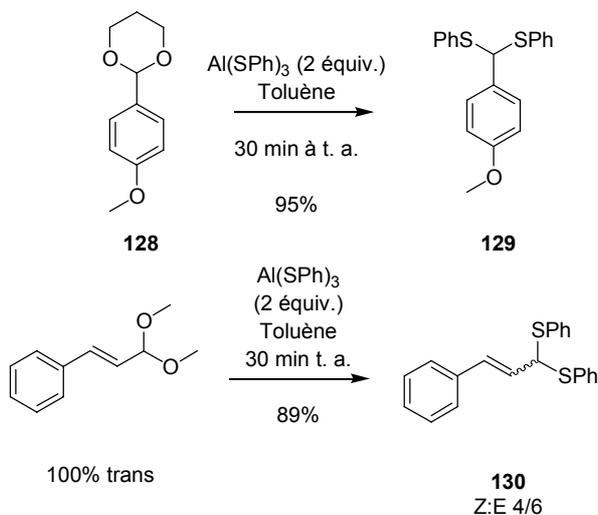


Schéma 32

L'analyse de la littérature montre que le traitement de tels acétals insaturés par des thiols ou leurs dérivés *O*-silylés en présence de divers acides de Lewis peut également donner lieu à une addition conjuguée du thiol (Schéma 33).<sup>76,91-93</sup> Certaines méthodes permettent cependant d'effectuer cet échange proprement.<sup>64,78</sup>

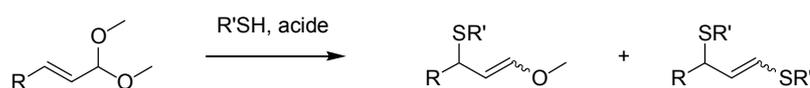


Schéma 33

Par traitement avec  $\text{Al}(\text{SPh})_3$ , l'acétal diméthyle **115** fournit le dithioacétal **117** avec un rendement de 85%, à comparer au rendement de 75% obtenu en utilisant les conditions  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  / thiophénol (Schéma 34). L'alcool **115** peut être alternativement silylé et converti en thioacétal **117** par action de  $\text{Al}(\text{SPh})_3$ , et hydrolyse (90% sur 2 étapes). Notons qu'aucune désilylation n'intervient avant le traitement au TBAF.

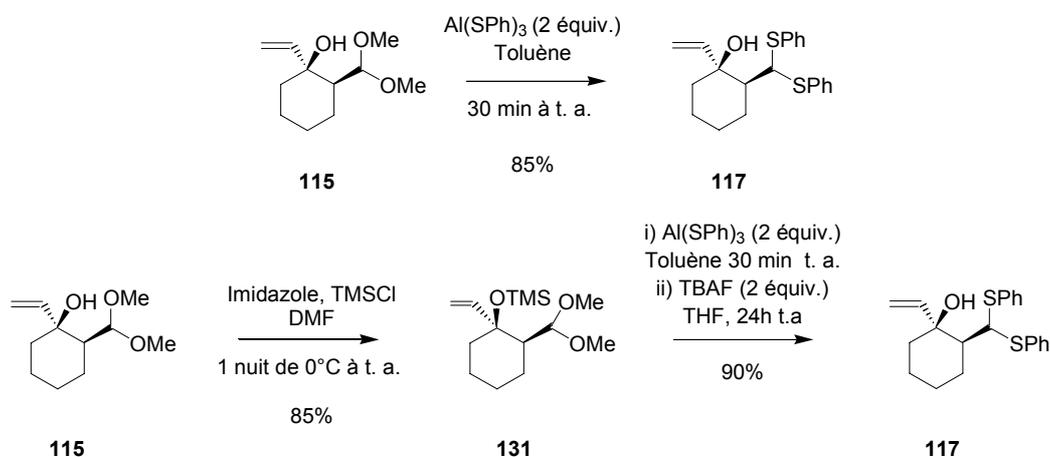


Schéma 34

Nous avons ensuite étudié l'action de  $\text{Al}(\text{SPh})_3$  sur l'acétal diéthylique **132** (Schéma 35). L'intérêt de cet exemple vient de la difficulté qu'il y a à hydrolyser en aldéhyde cet acétal en raison des propriétés fortement attractrices d'électrons du groupement phénylsulfonyle ; il est connu qu'il désactive un carbocation en  $\beta$ .<sup>94</sup>

De ce fait, le traitement du composé **132** par  $\text{Al}(\text{SPh})_3$  (2 équiv.) à t.a. fournit très proprement (94%) l'hémithioacétal **133**. Le dithioacétal **134** peut cependant être obtenu convenablement (91%) en retraitant **133** par un excès de  $\text{Al}(\text{SPh})_3$  et en forçant les conditions (80°C).

De manière un peu surprenante, si on traite l'acétal **132** par 2 équiv. de  $\text{Al}(\text{SPh})_3$  puis on chauffe, on obtient un mélange des composés **133** et **134** inséparables par chromatographie sur silice.

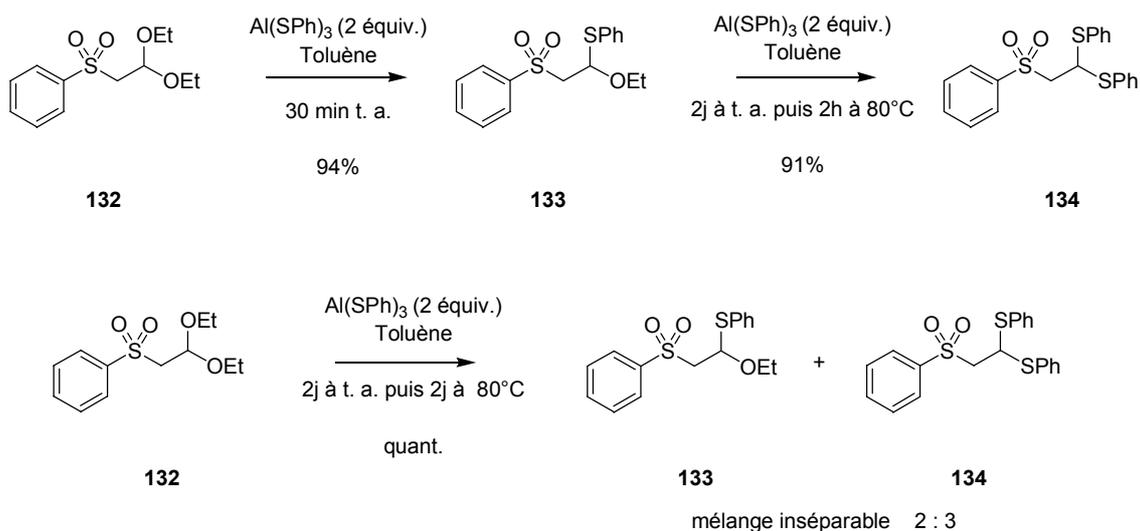


Schéma 35

On aurait pu penser qu'en raison de la présence d'un groupement sulfonyle, qui acidifie les liaisons carbone-hydrogène en  $\alpha$ , l'élimination aurait été favorisée (Schéma 36). Or, ce n'est pas le cas : aucun éther vinylique n'a pu être mis en évidence (RMN).

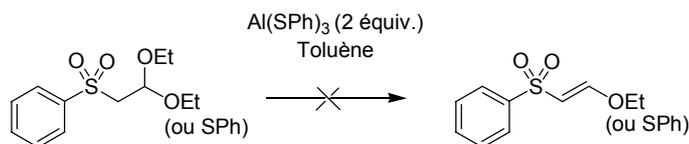


Schéma 36

### 3.3.2 Réaction avec l'Orthoformiate de Méthyle

Rappelons que Cohen obtenait à partir d'esters des thiocétène-acétals par traitement au  $\text{Al(SPh)}_3$  et il était intéressant de voir ce que donneraient les orthoesters dans ces conditions. Lorsqu'on traite l'orthoformiate de méthyle par 1 équiv. de  $\text{Al(SPh)}_3$ , on isole uniquement le diméthoxy(phénylthio)méthane **135**, dont la structure a été déterminée par comparaison avec un échantillon authentique préparé selon la littérature.<sup>95</sup> Par contre, si deux équiv. de  $\text{Al(SPh)}_3$  sont utilisés, on isole alors du tris(phénylthio)méthane **136** avec un excellent rendement. Le suivi par chromatographie gazeuse (et par CCM) de cette réaction montre qu'au bout d'une heure, en plus du composé **136**, une faible quantité de méthoxybis(phénylthio)méthane **137** est présente. Nous avons préparé un échantillon authentique selon la littérature.<sup>96</sup> Logiquement, c'est ce composé qui aurait dû se former. L'explication vient sans doute de la bonne stabilisation d'un carbocation par deux groupements phénylthio, meilleure que celle d'un carbocation portant un seul résidu phénylthio.

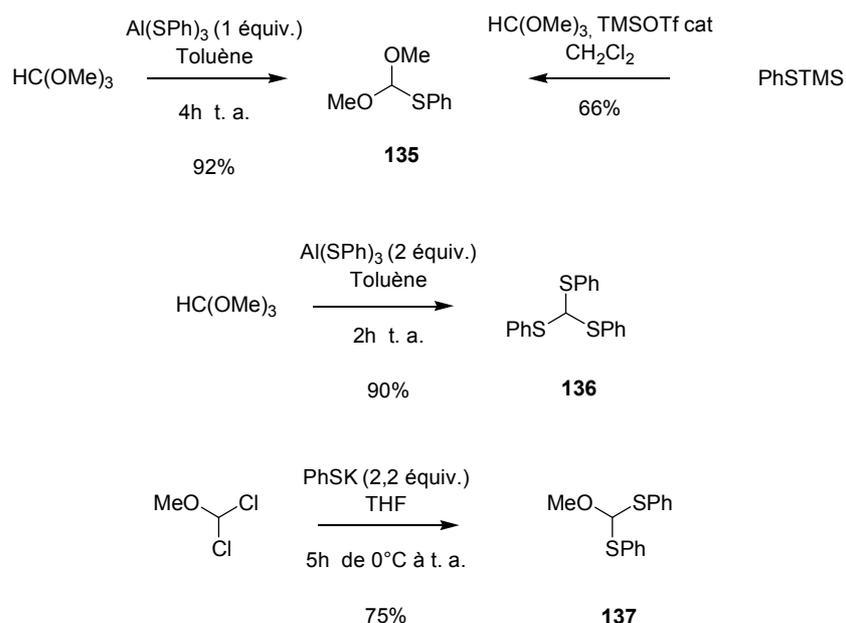


Schéma 37

Cette nouvelle voie d'accès au composé **135** a été réalisée sur une petite quantité de produit (1 mmol). Elle ne semble pas cependant aussi simple à mettre en œuvre que les synthèses déjà décrites.

### 3.3.3 Réaction avec les époxydes et les dérivés THP

Bien sûr, il était tentant de voir si les époxydes conduiraient dans ces conditions à des hydroxysulfures et, éventuellement, d'examiner le cours stérique de cette ouverture.

Lorsqu'on traite le monoépoxyde du cyclooctadiène par un ou deux équivalents de  $\text{Al(SPh)}_3$ , on observe la formation de l'alcool **138** avec un rendement moyen (Schéma 38). Il est important de noter que cette réaction est plus lente que la transthioacétalisation : une quinzaine d'heures sont nécessaires pour observer une conversion totale du produit de départ. L'attaque du thiol se fait en *anti*, comme on pouvait le supposer.

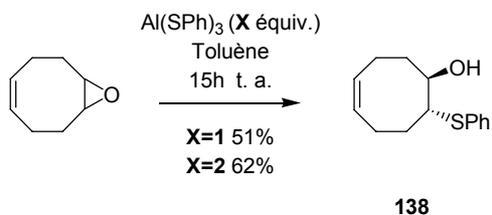


Schéma 38

Finalement, nous avons essayé ce réactif avec le dérivé THP de l'alcool propargylique **139** dont nous disposons. L'espoir était ici d'obtenir un hydroxythioacétal. Cet échange a été

particulièrement utilisé en série sucre : il est à la base d'une des méthodes classiques de dégradation des sucres d'un atome de carbone (Schéma 39).

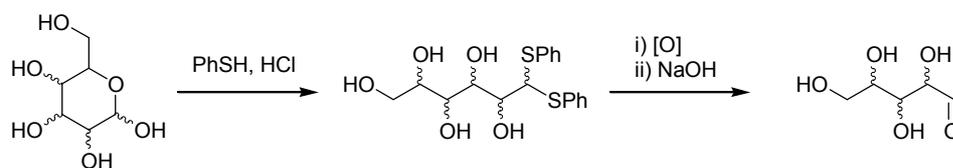


Schéma 39

Il se forme quasi-quantitativement le 2-phénylthiopyrane **140** (Schéma 40). Celui-ci, retraité dans les mêmes conditions, donne le thioacétal **141**. Cette seconde substitution est nettement plus lente et nécessite un chauffage pour être menée à bien.

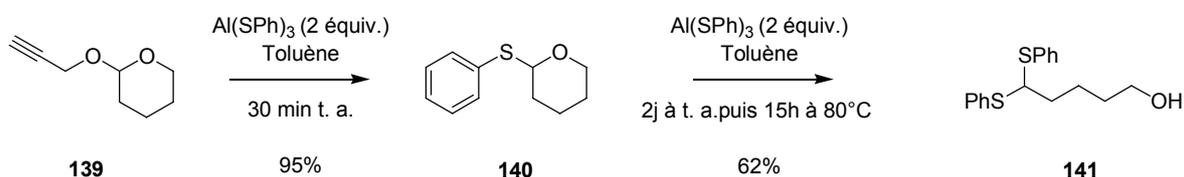
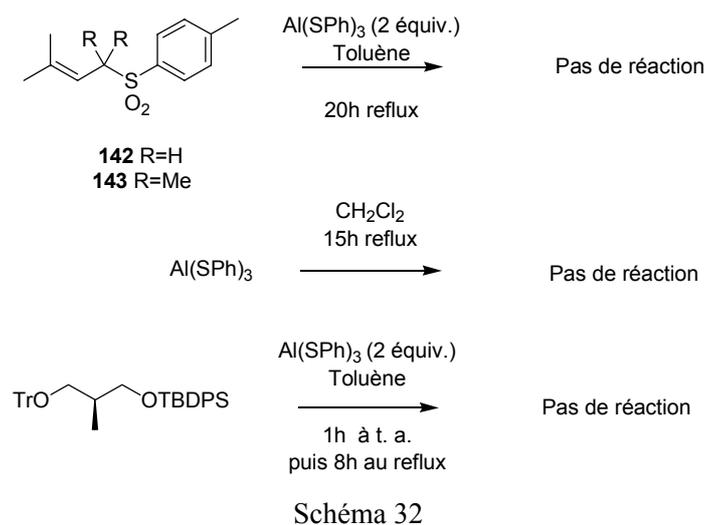


Schéma 40

Cette possibilité d'obtenir soit **140**, soit **141** est intéressante et quelques applications sont en cours de développement au laboratoire.

### 3.3.4 Autres Fonctions

Il avait été montré dans la littérature que les sulfones allyliques donnaient par traitement avec PhSLi ou PhSMgBr dans le toluène à reflux les sulfones allyliques correspondantes.<sup>97</sup> De façon un peu inattendue, aucune des deux sulfones **142** ou **143** n'a donné lieu à un tel échange avec Al(SPh)<sub>3</sub>, y compris au reflux du toluène. Sont également inertes vis à vis de ce réactif le chlorure de méthylène, qui pourrait peut-être, mais nous ne l'avons pas vérifié, utilisé comme solvant pour les réactions de transacétalisation. Il en est de même pour les groupements trytiloxy et silyloxy (Schéma 32).



### 3.3.5 Conclusion

Nous avons montré dans ce paragraphe les potentialités du tris(thiophénolate) d'aluminium en synthèse. Efficace pour les réactions de transthioacétalisation, il permet également d'ouvrir des époxydes et des dérivés tétrahydropyranniques. De plus, des groupements protecteurs tels que TBDPS, TMS et trytile sont tolérés. Finalement, il fournit la solution pour la conversion de l'acétal **114** en thioacétal **99**, qui est l'étape clé de notre synthèse.

## 4. Conclusion du Chapitre

Dans ce chapitre, nous avons pu atteindre le but fixé, à savoir la synthèse de l'alcool **99**, pour lequel nous avons de plus eu la chance d'obtenir une analyse RX.

D'utiles informations sur la chimie des énolates de cyclohepténones ont été obtenues.

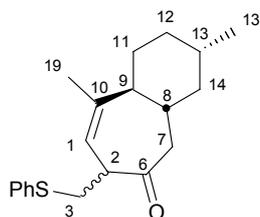
Finalement, les difficultés rencontrées dans la synthèse de l'alcool **99** nous a permis de proposer un réactif original pour effectuer des transthioacétalations. Les quelques expériences menées en vue de déterminer sa réactivité ont montré qu'il possède un intérêt allant bien au-delà de ce que nous espérions.

## **Chapitre II**

### **Partie Expérimentale**



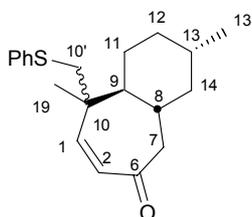
### 3,9-Dimethyl-7-phenylsulfanylmethyl-1,2,3,4,4a,5,7,9a-octahydro-benzocyclohepten-6-one **100**



#### Essai négatif de fonctionnalisation du dienolate silylé **101**

Dans un bicol de 25 mL équipé d'une tête à hydrogène reliant le montage à une rampe vide/argon et d'un septum, on introduit le  $\text{ZnBr}_2$  anhydre (10 mg ; 4,5  $\mu\text{mol}$  ; 0,17 équiv.) que l'on sèche à 120°C une nuit sous le vide de la rampe. Sous argon, on le dilue au dichlorométhane anhydre (0,5 mL). A 0°C, on ajoute au goutte à goutte le chlorothioanisole **104** (42  $\mu\text{L}$  ; 42  $\mu\text{mol}$  ; 1,2 équiv.). Après 5 min d'agitation à cette température, on ajoute une solution du dienolate silylé **101** (74 mg ; 0,26 mmol ; 1 équiv.) dans du dichlorométhane (0,7 mL). Après 1h à cette température, le milieu réactionnel est agité à t. a. pendant 3 h, puis coulé dans un mélange de d'éther (10 mL) et de solution saturée de  $\text{NaHCO}_3$  (10 mL). Les phases sont décantées, et la phase aqueuse est extraite à l'éther (3x5 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau (5 mL), à la saumure (2x5 mL) et séchées sur  $\text{MgSO}_4$ . La chromatographie du brut réactionnel sur silice (Eluant : gradient d'acétate d'éthyle dans l'hexane) fournit la cétone issue de la réaction en  $\gamma$  **106** (28 mg). L'expérience a été répétée plusieurs fois et a fourni à chaque fois la même résultat.

#### Produit obtenu **106**:



Rendement : 32%

$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{OS}$

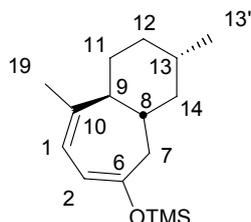
Rf=0,65 (hexane/AcOEt 7:3)

Huile incolore

MM 314,49  $\text{g mol}^{-1}$

Révélateur: UV, Vanilline

**RMN  $^1\text{H}$**  (300 MHz ;  $\text{CDCl}_3$ ) : 0,65-2,05 (m, 11H,  $\text{H}_{11}$ ,  $\text{H}_{12}$ ,  $\text{H}_{13}$ ,  $\text{H}_{14}$ ,  $\text{H}_9$ ,  $\text{H}_8$  et  $\text{H}_7$ ) ; 0,88 (d,  $J=6,5$  Hz, 3H,  $\text{H}_{13'}$ ) ; 1,40 et 1,45 (s, 3H,  $\text{H}_{19}$ ) ; 2,50-2,79 (m, 2H,  $\text{H}_{10'}$ ) ; 6,02 et 6,05 (m, 1H,  $\text{H}_2$ ) ; 6,53 et 6,59 (m, 1H,  $\text{H}_2$ ) ; 7,12-7,45 (m, 5H, SPh).

**(3,9-Dimethyl-2,3,4,4a,5,9a-hexahydro-1H-benzocyclohepten-6-yloxy)-trimethyl-silane****101***Formation de l'éther d'énol silylé dans les conditions thermodynamiques de la cétone 50*

Dans un bicol de 25 mL équipé d'une tête à hydrogéner reliant le montage à une rampe vide/argon d'un septum, on introduit la cétone **50** (835 mg ; 4,4 mmol ; 1 équiv.), du benzène anhydre (13 mL), et de la collidine (870  $\mu$ L, 6,51 mmol ; 1,5 équiv.). A 4°C, on ajoute au goutte à goutte le TMSOTf (930  $\mu$ L ; 4,77 mmol ; 1,1 équiv.). Le milieu réactionnel est agité à t. a. pendant 15 h, puis dilué au pentane (13 mL). L'ensemble des sels d'ammonium précipite, le surnageant est récupéré à la seringue et transféré dans un bicol sec sous argon. Le précipité est rincé au pentane (3x 5 mL) et l'ensemble des phases de lavage est regroupé, puis les solvants sont évaporés sous vide, pour obtenir le diénolate silylé sous la forme d'un liquide incolore (1,15 g ; 4,4 mmol ; 100%), qui est utilisé tel quel dans l'étape suivante.

*Formation de l'éther d'énol silylé dans les conditions cinétiques de la cétone 50 selon <sup>98</sup>*

Dans un bicol de 25 mL, on introduit la diisopropylamine (25,2 mg ; 0,25 mmol ; 1,2 équiv.), puis à 0°C sous argon, le THF anhydre (1 mL) et une solution de n-BuLi 1,55 M dans l'hexane (0,17 mL ; 0,26 mmol ; 1,25 équiv.). Après 15 min d'agitation à cette température, on ajoute au goutte à goutte une solution de la cétone **50** (40 mg ; 0,2 mmol ; 1 équiv.) dans du THF (1 mL). Après 15 min supplémentaires, on ajoute au goutte à goutte le TMSCl (0,42 mmol ; 0,33 1,6 équiv.). Le milieu réactionnel passe de jaune claire à blanc laiteux. Les volatiles sont évaporés sous pression réduite et le résidu est repris à l'hexane (2 mL), puis filtré. Le précipité est rapidement rincé à l'hexane (3x3 mL). Le filtrat est concentré, pour fournir une huile jaune (m=51 mg), qui est constituée d'un mélange 1:1 du diénolate conjugué attendu et de son isomère non conjugué, ainsi que une faible quantité de produit de départ.

Liquide incolore

C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>OSi

Rf=0,71 (ether de pétrole/AcOEt 9:1)

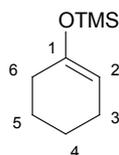
MM 170,32 g mol<sup>-1</sup>

Révélateur: UV, Vanilline

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 0,20 (s, 9H, SiMe<sub>3</sub>) ; 0,89 (d, J=6,5 Hz, 3H, H<sub>13'</sub>) ; 0,77-2,20 (m, 11H, H<sub>11</sub>, H<sub>12</sub>, H<sub>13</sub>, H<sub>14</sub>, H<sub>8</sub>, H<sub>9</sub>, H<sub>7</sub>) ; 1,70 (mc, 3H, H<sub>19</sub>) ; 4,99 (d, J=6,6 Hz, 1H, H<sub>2</sub>) ; 5,54 (dqu, J=6,6 et 4Hz, 1H, H<sub>1</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 0,33 (SiMe) ; 22,35 (C<sub>13'</sub>) ; 23,93 (C<sub>19</sub>) ; 31,08 (C<sub>11</sub>) ; 33,17 (C<sub>13</sub>) ; 35,30 (C<sub>12</sub>) ; 38,35 (C<sub>8</sub>) ; 44,89 (C<sub>14</sub>) ; 46,85 (C<sub>7</sub>) ; 50,31 (C<sub>9</sub>) ; 104,38 (C<sub>2</sub>) ; 120,54 (C<sub>1</sub>) ; 139,14 (C<sub>10</sub>) ; 156,53 (C<sub>6</sub>).

Microanalyses	%C	%H
Calculée	72,66	10,67
Trouvée	72,58	10,88

**(Cyclohex-1-enyloxy)-triméthyl-silane 103**

*Formation de l'éther d'énol silylé de la cyclohexanone selon <sup>46</sup>*

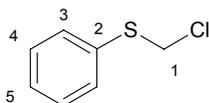
Dans un bicol de 500 mL muni d'un réfrigérant surmonté d'une tête à hydrogène reliant le montage à une rampe vide/argon et d'un septum, on introduit à la seringue sous argon la DMF anhydre (100 mL), la triéthylamine (83 mL ; 600 mmol ; 2,4 équiv.), le TMSCl (32 mL ; 250 mmol ; 1 équiv.) et la cyclohexanone (26 mL ; 250 mmol ; 1 équiv.). Le milieu réactionnel laiteux est porté au reflux pendant 6 h, puis après retour à t. a., dilué à l'hexane froid (300 mL) et filtré. Le solide blanc est lavé à l'hexane (3x100 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub> glacée (1x300 mL puis 2x150 mL), avec une solution 0,05 M d'HCl glacé (100 mL), à nouveau avec une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub> (100 mL) et à la saumure (2x50 mL). Après séchage une nuit sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, le brut réactionnel est distillé sous pression réduite afin d'obtenir l'éther d'énol silylé sous la forme d'un liquide incolore (31,5g ; 175 mmol ; 70%), qui est conservé au réfrigérateur à l'abri de l'humidité.

Eb=64-68°C (15 mmHg)  
 C<sub>9</sub>H<sub>18</sub>OSi  
 Rf=0,69 (hexane/AcOEt 7:3)  
 RN [6651-36-1]

Liquide incolore  
 MM 170,32 g mol<sup>-1</sup>  
 Révélateur: Vanilline

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 0,17 (s, 9H, TMS) ; 1,40-1,75 (m, 4H, H<sub>4</sub> et H<sub>5</sub>) ; 1,91-2,18 (m, 4H, H<sub>3</sub> et H<sub>6</sub>) ; 4,82-4,90 (m, 1H, H<sub>2</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 0,35 (TMS) ; 22,37 ; 23,84 et 25,20 (C<sub>3</sub> ; C<sub>4</sub> et C<sub>5</sub>) ; 29,93 (C<sub>6</sub>) ; 104,27 (C<sub>2</sub>) ; 150,32 (C<sub>1</sub>).

**Chlorothioanisole 104***Chloration radicalaire du thioanisole selon<sup>47</sup>*

Dans un tricol de 500 mL muni d'un réfrigérant surmonté d'une tête à hydrogérer reliant le montage à une rampe vide/argon, d'une ampoule à addition isobare et d'un septum, on introduit le thioanisole (46,1 g ; 371 mmol ; 1,01 équiv.) que l'on dilue au  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhydre (250 mL), puis on introduit dans l'ampoule une solution de  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  (29,5 g ; 367 mmol ; 1 équiv.) dans du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (85 mL). Après 1h de reflux, on coule le contenu de l'ampoule en 1h et le milieu réactionnel est maintenu au reflux pendant 4h. Après retour à t. a., le solvant est évaporé à l'évaporateur rotatif. Quelques grains de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  sont ajoutés au résidu, qui est distillé sous pression réduite (0,2 mm Hg) pour fournir le composé escompté sous la forme d'un liquide incolore (52g ; 327 mmol ; 89%).

Liquide incolore

 $\text{C}_7\text{H}_7\text{ClS}$ 

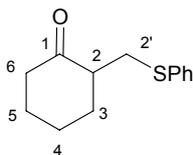
Rf=0,51 (hexane/AcOEt 8:2)

Eb = 65-67°C (0,2 mm Hg)

MM 158,65 g mol<sup>-1</sup>

Révélateur: UV, Vanilline

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz ;  $\text{CDCl}_3$ ) : 4,98 (s, 2H, H<sub>1</sub>) ; 7,15-7,50 (m, 5H, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub>, H<sub>5</sub>).**RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz ;  $\text{CDCl}_3$ ) : 50,95 (C<sub>1</sub>) ; 127,88 (C<sub>5</sub>) ; 129,18 et 130,76 (C<sub>3</sub> et C<sub>4</sub>) ; 133,17 (C<sub>2</sub>).**IR** (KBr) : 3061; 3020; 1584; 1482; 1440; 1228; 1088; 1070; 1025; 851; 740; 690.

**2-Phenylthiomethyl-cyclohexanone 105**

Condensation de **104** avec l'éther d'énol silylé **103** catalysé par le  $ZnBr_2$  selon <sup>20</sup>

Dans un bicol de 100 mL muni d'une tête à hydrogéner reliant le montage à une rampe vide/argon et d'un septum, on introduit le  $ZnBr_2$  (125 mg ; 0,56 mmol ; 0,05 équiv.) que l'on sèche sous le vide de la rampe à 190°C pendant 1h. Sous argon, on le dilue au  $CH_2Cl_2$  anhydre (6 mL), puis à 0°C, on ajoute une solution de l'éther d'énol silylé **103** (1,8 g ; 10,6 mmol ; 1, équiv.) et de **104** (1,8g ; 11,3 mmol ; 1,07 équiv.) dans du  $CH_2Cl_2$  (16 mL). Après 1h à cette température, le milieu réactionnel est agité à t. a. pendant 15 h, puis coulé dans un mélange d'éther (100 mL) et de solution saturée de  $NaHCO_3$  (100 mL). Les phases sont décantées, et la phase aqueuse est extraite à l'éther (3x50 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau (50 mL), à la saumure (2x50 mL) et séchées sur  $MgSO_4$ . La chromatographie du brut réactionnel sur silice (Eluant : gradient d'acétate d'éthyle dans l'hexane) fournit la cétone désirée (1,8g ; 8,16 mmol ; 77%).

Huile incolore

$C_{13}H_{16}OS$

Rf=0,46 (hexane/AcOEt 7:3)

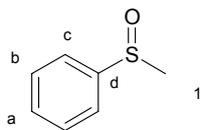
MM 220,33 g mol<sup>-1</sup>

Révélateur: UV, Vanilline

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz ;  $CDCl_3$ ) : 1,20-2,62 (m, 9H,  $H_2$ ,  $H_3$ ,  $H_4$ ,  $H_5$  et  $H_6$ ) ; 2,73 (dd, J=13,3 et 7,9 Hz, 1H,  $H_{2'}$ ) ; 3,49 (dd, J=13,1 Hz et 4,4 Hz, 1H,  $H_{2'}$ ) ; 7,12-7,38 (m, 5H, SPh).

**RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz ;  $CDCl_3$ ) : 25,04 ; 27,90 ; 33,31 ; 33,47 ( $C_3$ ,  $C_4$ ,  $C_5$  et  $C_6$ ) ; 42,04 ( $C_{2'}$ ) ; 50,38 ( $C_2$ ) ; 125,92 (Cpara) ; 128,93 et 129,00 (Cortho et Cmeta) ; 136,67 (Cipso) ; 211,37 ( $C_1$ ).

**IR** (KBr) : 2934; 2861; 1708; 1480; 1438; 1127; 739; 691.

**Phénylmethylsulfoxyde 108**

*Oxydation du thioanisole par l'eau oxygénée selon* <sup>48</sup>

Dans un bicol de 100 mL équipé d'une garde à  $\text{CaCl}_2$  et d'un septum, on introduit le thioanisole (10 g ; 80,5 mmol ; 1 équiv.), puis l'acétonitrile (100 mL). Sous agitation, on introduit lentement à l'éprouvette graduée une solution 35% d'eau oxygénée dans l'eau (35 mL ; 400 mmol ; 5 équiv.) contenant du  $\text{MnSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (136 mg ; 0,8 mmol ; 0,01 équiv.). Après 24h sous agitation à t. a., une solution de saumure est ajoutée (50 mL), ainsi que de l'acétate d'éthyle (50 mL). Les phases sont séparées, et la phase aqueuse est extraite à l'AcOEt (5x25 mL). Les phases organiques rassemblées sont séchées 1h sur  $\text{MgSO}_4$ . Après filtration, évaporation des solvants et séchage dans un dessiccateur sur  $\text{P}_2\text{O}_5$ , le sulfoxyde désiré (11,5g ; 79,7 mmol ; 99%) est obtenu sous la forme d'un solide déliquescent.

Solide blanc déliquescent

$\text{C}_7\text{H}_8\text{OS}$

Rf=0,09 (AcOEt)

RN[1193-82-4]

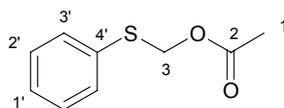
F=30-32°C

MM 140,20 g mol<sup>-1</sup>

Révélateur: UV

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz ;  $\text{CDCl}_3$ ) : 2,67 (s, 3H,  $\text{H}_1$ ) ; 7,42-7,51 (m, 3H, H aromatiques) ; 7,57-7,62 (m, 2H, H aromatiques).

**RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz ;  $\text{CDCl}_3$ ) : 43,81 ( $\text{C}_1$ ) ; 123,31 ; 129,18 et 130,86 ( $\text{C}_a$ ,  $\text{C}_b$  et  $\text{C}_c$ ) ; 145,60 ( $\text{C}_d$ ).

**Phenylthiomethyl ester de l'acide acétique 107***Solvolyse du diphénylthiométhane selon <sup>50</sup>*

Dans un bicol de 100 mL, équipé d'une tête à hydrogène reliant le montage à une rampe vide/argon et d'un septum, on introduit la poudre de cuivre (2,7 g ; 41,8 mmol ; 2 équiv.), l'acétate cuivrique monohydraté (4,3 g ; 21,5 mmol ; 1 équiv.) et l'acétate de sodium (1,8 g ; 21,9 mmol ; 1,01 équiv.). Après 10 minutes de séchage des poudres sous vide, on introduit sous argon à la seringue l'acide acétique (13 mL) et l'anhydride acétique (4 mL ; 41,8 mmol ; 2 équiv.). Le milieu réactionnel est porté au reflux pendant 1h ( $T_{\text{bain}}=120^{\circ}\text{C}$ ), puis on ajoute d'un coup, sous pression positive d'argon, le diphénylthiométhane (5 g ; 21,5 mmol ; 1 équiv.). Après une nuit au reflux et apparition d'un précipité jaune, le milieu réactionnel refroidi à t. a. est dilué au  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL) et filtré sur Célite<sup>®</sup>. Le solide est rincé au  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (150 mL) et le filtrat bleue est coulé dans la glace (200 mL). Après 1h d'agitation, les phases sont décantées, la phase aqueuse est extraite au  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1x100 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau (50 mL), à la saumure (100 mL) et séchées 1h sur  $\text{MgSO}_4$ . La filtration du brut sur une courte colonne de silice (Eluant : 10%AcOEt dans l'éther de pétrole), fournit le produit désiré (3,63 g ; 20 mmol ; 93%), qui est ensuite distillé sous pression réduite (90%).

*Réaction de Pummerer de la phénylméthylsulfoxyde selon <sup>49</sup>*

Dans un ballon bicol de 100 mL, équipé d'un septum et d'un réfrigérant surmonté d'une tête à hydrogène reliant le montage à une rampe vide/argon, on introduit le phénylméthylsulfoxyde **108** (2 g ; 14,6 mmol ; 1 équiv.) et de l'anhydride acétique (60 mL). On porte le mélange à  $120^{\circ}\text{C}$  pendant une nuit, puis on enlève le réfrigérant et on adapte un montage de distillation. Le solvant est distillé au vide de la trompe à eau (16 mmHg) à  $44^{\circ}\text{C}$ , puis le brut est filtré sur une courte colonne de silice (Eluant : 10% AcOEt dans l'éther de pétrole), fournissant le produit désiré (2,55 g ; 14,3 mmol ; 98%) qui est distillé sous pression réduite (95%).

Eb (2 mm Hg)= 96-97°C

 $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_2\text{S}$ 

Rf=0,62 (AcOEt)

Révélateur: Vanilline, UV

Liquide incolore

MM 182,24 g mol<sup>-1</sup>

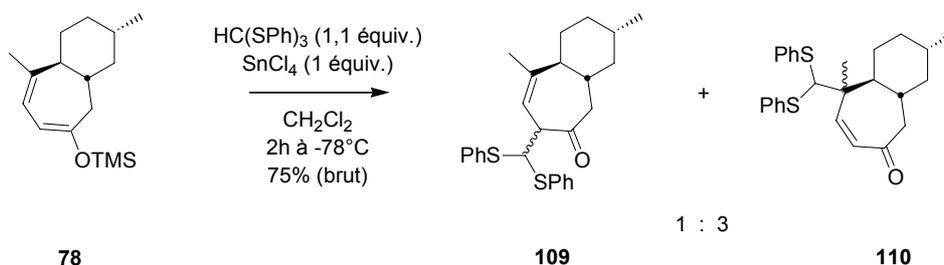
RN [57440-42-3]

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz ;  $\text{CDCl}_3$ ) : 1,97 (s, 3H,  $\text{H}_1$ ) ; 5,30 (s, 2H,  $\text{H}_2$ ) ; 7,10-7,25 (m, 3H,  $\text{H}_1'$  et  $\text{H}_2'$ ) ; 7,27-7,35 (m, 2H,  $\text{H}_3'$ ).

**RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz ;  $\text{CDCl}_3$ ) : 21,04 ( $\text{C}_1$ ) ; 68,05 ( $\text{C}_3$ ) ; 127,37 ( $\text{C}_1'$ ) ; 129,11 ( $\text{C}_2'$ ) ; 130,36 ( $\text{C}_3'$ ) ; 134,75 ( $\text{C}_4'$ ) ; 170,28 ( $\text{C}_2$ ).

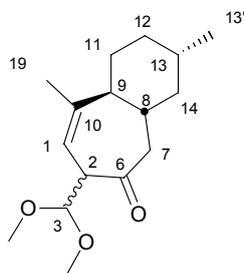
**IR** (film) : 1748; 1212; 1020; 978; 742; 691.

**7-(Bis-phenylsulfanyl-methyl)-3,9-diméthyl-1,2,3,4,4a,5,7,9a-octahydro-benzocyclohepten-6-one 109**  
**et 9-(Bis-phenylsulfanyl-méthyl)-3,9-diméthyl-1,2,3,4,4a,5,9,9a-octahydro-benzocyclohepten-6-one 110**



Condensation de l'éther d'énol silylé **101** avec  $\text{CH(SPh)}_3$  selon <sup>27</sup>

Dans un bicol de 10 mL équipé d'une tête à hydrogèner reliant le montage à une rampe vide/argon et d'un septum, on introduit le diénolate silylé **101** (24mg; 90  $\mu\text{mol}$ ; 1 équiv.) que l'on dilue au dichlorométhane anhydre (1 mL). On introduit le  $\text{CH(SPh)}_3$  (34,1 mg; 100  $\mu\text{mol}$ ; 1,1 équiv.) et à  $-78^\circ\text{C}$ , au goutte à goutte une solution molaire de  $\text{SnCl}_4$  dans le dichlorométhane (90  $\mu\text{L}$ ; 90  $\mu\text{mol}$ ; 1 équiv.). Après 2h d'agitation à cette température, le milieu réactionnel est quenché par une solution de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturée (1 mL), laissé remonté à t. a. et coulé dans un mélange d'éther (10 mL) et d'eau (10 mL). Les phases sont décantées, et la phase aqueuse est extraite à l'éther (3x5 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau (5 mL), à la saumure (5 mL) et séchées 1h sur  $\text{MgSO}_4$ . Après évaporation, le brut est analysé par RMN, il contient un mélange 3/1 de produit de condensation en  $\gamma/\alpha$  d'après le rapport d'intégration des signaux du proton oléfinique  $\text{H}_1$  (attribué à 5,45 ppm pour **109** et à 6,17 ppm pour **110**).

**7-Diméthoxyméthyl-3,9-diméthyl-1,2,3,4,4a,5,7,9a-octahydro-benzocyclohepten-6-one****111***Condensation du dienolate silylé **101** avec l'orthoformiate de méthyle*

Dans un bicol de 50 mL équipé d'une tête à hydrogéner reliant le montage à une rampe vide/argon et d'un septum, on introduit sous argon le diénolate silylé **101** (1,06g ; 3,44 mmol ; 1 équiv.) et du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre (17 mL). A -78°C, on ajoute au goutte à goutte l'orthoformiate de méthyle (413 µL ; 3,78 mmol ; 1,1 équiv.) et après 5 min le BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (436 µL ; 3,44 mmol ; 1 équiv.). Après 2h à -78°C, le milieu réactionnel est neutralisé par ajout au goutte à goutte d'une solution aqueuse de NH<sub>4</sub>Cl (2 mL). Après retour à t. a., la solution jaune est coulée dans un mélange d'éther (40 mL) et de solution à demie saturée en NH<sub>4</sub>Cl (40 mL). Les phases sont séparées, et la phase aqueuse est extraite à l'éther (2x30 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau (10 mL), à la saumure (2x10 mL) et séchées une nuit sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. L'huile jaune obtenue après évaporation des solvants est rapidement chromatographiée sur silice (Eluant : 20% d'acétate d'éthyle dans l'hexane) pour obtenir l'acétal escompté sous la forme d'un mélange 1:1 d'épimères (750,3 mg ; 2,83 mmol ; 82%).

Lors d'essais de séparation des diastéréoisomères sur colonne de silice normale, il n'a pas été possible d'obtenir les deux épimères de manière pure. En effet, un contact prolongé avec la silice favorise l'élimination pour former l'éther d'énol **112**. Il a cependant été possible d'isoler un peu du diastéréoisomère ayant le plus grand R<sub>f</sub> grâce à la silice carbonatée.

Huile incolore

C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>R<sub>f</sub>=0,42 et 0,37 (hexane/AcOEt 8:2)MM : 266,38 g mol<sup>-1</sup>

Révélateur: Vanilline

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 0,66-1,97 (m, 10H, H<sub>11</sub>, H<sub>12</sub>, H<sub>13</sub>, H<sub>14</sub>, H<sub>8</sub> et H<sub>7</sub>) ; 0,88 et 0,90 (d, J=6,4 Hz, 3H, H<sub>13'</sub>) ; 1,72 et 1,78 (mc, 3H, H<sub>19'</sub>) ; 2,00-2,20 (m, 1H, H<sub>9</sub>) ; 2,29-2,40 (m, 1H, H<sub>2</sub>) ; 3,35 ; 3,39 ; 3,40 et 3,45 (s, 6H, OMe) ; 4,51 (d, J=4,3 Hz, H<sub>3</sub>) ; 4,74 (d, J=7,3 Hz, H<sub>3</sub>) ; 5,11 et 5,60 (mc, 1H, H<sub>1</sub>).

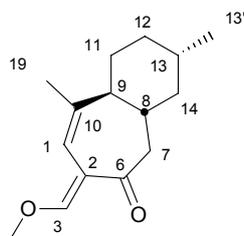
**RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 19,78 et 19,93 (C<sub>13'</sub>) ; 22,18 et 22,28 (C<sub>19</sub>) ; 32,40 ; 32,73 ; 34,48 ; 35,41 ; 42,25 et 43,39 (C<sub>11</sub>, C<sub>12</sub> et C<sub>14</sub>) ; 35,71 ; 37,20 ; 40,85 et 44,31 (C<sub>8</sub> et C<sub>13</sub>) ; 51,12 et 51,94 (C<sub>9</sub>) ; 51,94 et 56,24 (OMe) ; 55,62 et 56,10 (C<sub>2</sub>) ; 103,84 et 106,64 (C<sub>3</sub>) ; 115,17 et 118,76 (C<sub>1</sub>) ; 142,14 et 142,23 (C<sub>10</sub>) ; 205,57 et 211,38 (C<sub>6</sub>).

**IR** (film) : 2919; 1713; 1455; 1378; 1186; 1128; 1072; 971.

Microanalyses	%C	%H
Calculée	72,14	9,84
Trouvée	72,22	9,91

### 7-Methoxymethylene-3,9-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,7,9a-octahydro-benzocyclohepten-6-one

#### 112



Traitement de la cétone **111** par le bromure de vinylmagnésium dans les conditions de Luche à 0°C selon <sup>56</sup>

Dans un bicol de 10 mL équipé d'une tête à hydrogène reliant le montage à une rampe vide/argon et d'un septum, on introduit du chlorure de cérium septahydraté (335 mg ; 0,9 mmol ; 2 équiv.) que l'on sèche sous le vide de la rampe à 140°C pendant une nuit. A 0°C sous argon, on ajoute du THF anhydre (2 mL). Après 1h d'agitation à cette température, on introduit une solution molaire de bromure de vinyle magnésium dans le THF (0,9 mL ; 0,9 mmol ; 2 équiv.). Après 2h d'agitation, on ajoute au goutte à goutte une solution de la cétone **111** (120 g ; 0,49 mmol ; 1 équiv.) dans du THF (2 mL). Après 3 h d'agitation à t. a., le milieu réactionnel est neutralisé par ajout d'une solution aqueuse saturée de NH<sub>4</sub>Cl (1 mL), et coulé dans un mélange d'éther (10 mL) et de solution à demie saturée en NH<sub>4</sub>Cl (10 mL). Les phases sont séparées, et la phase aqueuse est extraite à l'éther (2x10 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau (10 mL), à la saumure (2x10 mL) et séchées une nuit sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. L'huile jaune obtenue après évaporation des solvants est chromatographiée sur silice (éluant : gradient d'acétate d'éthyle dans l'hexane) pour fournir du produit de départ (24 mg ; 0,10 mmol ; TT=80%), ainsi que le produit d'élimination **112** (43 mg ; 0,18 mmol ; 36%).

Huile incolore

C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>

Rf=0,29 (hexane/AcOEt 8:2)

MM : 243,33 g mol<sup>-1</sup>

Révéléateur: UV, Vaniline

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 0,74-2,02 (m, 9H, H<sub>11</sub>, H<sub>12</sub>, H<sub>13</sub>, H<sub>14</sub>, H<sub>8</sub> et H<sub>9</sub>) ; 0,80 (d, J=6,5 Hz, 3H, H<sub>13'</sub>) ; 1,82 (s, 3H, H<sub>19</sub>) ; 2,22 (dd, J=12,4 et 4,5 Hz, 1H, H<sub>7</sub>) ; 2,62 (dd, J=12,3 et 4,5 Hz, 1H, H<sub>7</sub>) ; 3,84 (s, 3H, MeO) ; 6,02 (mc, 1H, H<sub>1</sub>) ; 7,09 (s, 1H, H<sub>2</sub>).

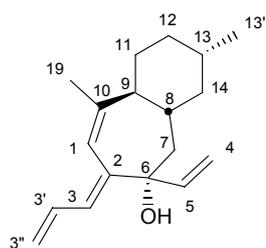
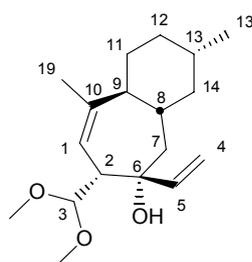
**RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 22,28 et 22,44 (C<sub>13</sub>' et C<sub>19</sub>) ; 30,15 ; 34,43 ; 44,29 et 48,56 (C<sub>11</sub>, C<sub>12</sub>, C<sub>14</sub> et C<sub>7</sub>) ; 32,45 et 40,28 (C<sub>8</sub> et C<sub>13</sub>) ; 48,55 (C<sub>9</sub>) ; 64,18 (OMe) ; 116,45 (C<sub>1</sub>) ; 117,64 et 140,53 (C<sub>10</sub> et C<sub>2</sub>) ; 156,25 (C<sub>2</sub>') ; 201,46 (C<sub>6</sub>).

**RMN 2D** : COSY, NOESY, Correlation <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C.

**IR** (film) : 2947; 2918; 2867; 1681; 1587; 1455; 1444; 1250; 1129; 1091; 1072; 1032; 733.

**CPV** (méthode A) :  $t_r=18,44$  min

<b>Microanalyses</b>	<b>%C</b>	<b>%H</b>
Calculée	76,88	9,46
Trouvée	76,85	9,56

Composés **113** et **114****113****114***Traitement de la cétone **111** par le bromure de vinylmagnésium*

Dans un bicol de 50 mL équipé d'une tête à hydrogéner reliant le montage à une rampe vide/argon et d'un septum, on introduit une solution molaire de bromure de vinylmagnésium dans le THF (7,3 mL ; 7,3 mmol ; 2,4 équiv.). A 0°C sous argon, on ajoute au goutte à goutte une solution de la cétone **111** (824 mg ; 3,06 mmol ; 1 équiv.) dans du THF anhydre (18 mL). Après 3 h d'agitation à 0°C, le milieu réactionnel est neutralisé par ajout d'une solution aqueuse saturée de NH<sub>4</sub>Cl (2 mL) et coulé dans un mélange d'éther (50 mL) et de solution à demie saturée en NH<sub>4</sub>Cl (50 mL). Les phases sont séparées, et la phase aqueuse est extraite à l'éther (2x30 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau (30 mL), à la saumure (2x20 mL) et séchées une nuit sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. L'huile obtenue après évaporation des solvants est chromatographiée sur silice (éluant : gradient d'acétate d'éthyle dans l'hexane) pour fournir dans cet ordre le triène **113** (335 mg ; 1,29 mmol ; 42%), puis que le produit désiré **114** (373 mg ; 1,26 mmol ; 41%).

Lorsque seul l'isomère de R<sub>f</sub> le plus élevé de **111** (30 mg ; 0,11 mmol) est traité dans les mêmes conditions, on obtient, après filtration sur silice, **uniquement** du triène **113** (24,2 mg ; 0,09 mmol ; 83%).

*Traitement de la cétone **111** par le bromure de vinylmagnésium dans les conditions de Luche selon<sup>56,57</sup>*

Dans un bicol de 10 mL équipé d'une tête à hydrogéner reliant le montage à une rampe vide/argon et d'un septum, on introduit du chlorure de cérium septahydraté (350 mg ; 0,94 mmol ; 5 équiv.) que l'on sèche sous le vide de la rampe à 140°C pendant une nuit. 0°C sous argon, on ajoute du THF anhydre (7 mL). Après 1h d'agitation à cette température, on introduit à -78°C une solution molaire de bromure de vinylmagnésium dans le THF (0,95 mL ; 0,95 mmol ; 5 équiv.). Après 2h d'agitation, on ajoute au goutte à goutte une solution de la cétone **111** (50 mg ; 0,18 mmol ; 1 équiv.) dans du THF (3,5 mL). Après 3 h d'agitation à t. a., le milieu réactionnel est neutralisé par ajout d'une solution aqueuse saturée de NH<sub>4</sub>Cl (1 mL), et coulé dans un mélange d'éther (10 mL) et de solution à demie saturée en NH<sub>4</sub>Cl (10 mL). Les phases sont séparées, et la phase aqueuse est extraite à l'éther (2x10 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau (10 mL), à la saumure (2x10 mL) et séchées une nuit sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. L'huile obtenue après évaporation des solvants est chromatographiée sur silice (éluant : gradient d'acétate d'éthyle dans l'hexane) pour fournir du triène **113** (11 mg ; 0,04 mmol ; 23%), ainsi que le produit escompté **114** (22,8 mg ; 0,09 mmol ; 48%).

**7-Diméthoxyméthyl-3,9-diméthyl-6-vinyl-2,3,4,4a,5,6,7,9a-octahydro-1H-benzocyclohepten-6-ol 114**

Huile incolore

 $C_{18}H_{30}O_3$ 

Rf=0,15 (hexane/AcOEt 9:1)

MM 294,43 g mol<sup>-1</sup>

Révélateur: Vanilline

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 0,69-1,89 (m, 8H, H<sub>11</sub>, H<sub>12</sub>, H<sub>13</sub>, H<sub>14</sub> et H<sub>8</sub>) ; 0,88 (d, J=6,5 Hz, 3H, H<sub>13'</sub>) ; 1,75 (mc 3H, H<sub>19</sub>) ; 1,89-2,05 (m, 1H, H<sub>9</sub>) ; 2,94-3,04 (m, 1H, H<sub>2</sub>) ; 3,39 et 3,38 (s, 2x3H, MeO) ; 4,39 (d, J=2,7 Hz, 1H, H<sub>3</sub>) ; 5,07 (dd, J=10,5 et 1,8 Hz, 1H, H<sub>4</sub> trans) ; 5,31 (dd, J=17,0 et 1,8 Hz, H<sub>4</sub> cis) ; 5,37-5,43 (m, 1H, H<sub>1</sub>) ; 6,03 (dd, J=17,0 et 10,5 Hz, 1H, H<sub>5</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz) : 21,89 et 22,48 (C<sub>13</sub> et C<sub>19</sub>) ; 25,87 ; 34,55 ; 36,87 et 38,07 (C<sub>11</sub>, C<sub>12</sub>, C<sub>14</sub> et C<sub>7</sub>) ; 33,35 ; 33,87 et 39,68 (C<sub>8</sub>, C<sub>9</sub> et C<sub>13</sub>) ; 54,70 (OMe) ; 79,81 (C<sub>6</sub>) ; 108,16 (C<sub>3</sub>) ; 112,45 (C<sub>4</sub>) ; 118,05 (C<sub>1</sub>) ; 140,79 (C<sub>10</sub>) ; 145,87 (C<sub>5</sub>).

**RMN 2D** : COSY, NOESY, Correlation <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C.

Microanalyses	%C	%H
Calculée	73,43	10,27
Trouvée	73,39	10,24

**7-Allylidène-3,9-diméthyl-6-vinyl-2,3,4,4a,5,6,7,9a-octahydro-1H-benzocyclohepten-6-ol 113**

Huile incolore qui cristallise partiellement au réfrigérateur

 $C_{18}H_{26}O$ 

Rf=0,31 (hexane/AcOEt 9:1)

MM 258,40 g mol<sup>-1</sup>

Révélateur: UV, Vanilline

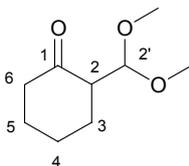
**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 0,76-1,14 (m, 4H, H<sub>14</sub> ax, H<sub>12</sub> ax, H<sub>11</sub> ax, H<sub>13</sub>) ; 0,89 (d, J=6,5Hz, 3H, H<sub>13'</sub>) ; 1,44-1,88 (m, 6H, H<sub>11</sub> eq, H<sub>12</sub> eq, H<sub>14</sub> eq, H<sub>8</sub>, H<sub>7</sub>, OH) ; 1,88-2,08 (m, 2H, H<sub>7</sub>, H<sub>9</sub>) ; 4,95 (dd, J=11 et 2 Hz, 1H, H<sub>4</sub> trans) ; 5,10 (dd, J=10 et 2Hz, 1H, H<sub>3''</sub> trans) ; 5,19 (dd, J=17 et 2 Hz, 1H, H<sub>4</sub> cis) ; 5,21 (dd, J=17 et 2Hz, 1H, H<sub>3''</sub> cis) ; 5,95 (dd, J=17 et 11 Hz, 1H, H<sub>5</sub>) ; 6,00 (d, J= 2Hz, 1H, H<sub>1</sub>). 6,23 (dd, J=11 et 2Hz, 1H, H<sub>3</sub>) ; 6,61 (ddd, J=17 ; 11 et 2 Hz, 1H, H<sub>3'</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 22,44 (C<sub>15</sub>) ; 24,37 (C<sub>13'</sub>) ; 31,31 (C<sub>11</sub>) ; 32,93 (C<sub>13</sub>) ; 35,34 (C<sub>12</sub>) ; 36,65 (C<sub>8</sub>) ; 44,16 (C<sub>14</sub>) ; 46,94 (C<sub>7</sub>) ; 54,12 (C<sub>9</sub>) ; 110,42 (C<sub>4</sub>) ; 116,71 (C<sub>3''</sub>) ; 120,31 (C<sub>1</sub>) ; 126,58 (C<sub>3'</sub>) ; 133,58 (C<sub>3</sub>) ; 143,20 et 134,38 (C<sub>10</sub> et C<sub>2</sub>) ; 144,25 (C<sub>5</sub>).

**RMN 2D** : COSY, NOESY, Correlation <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C.**IR** (film) : 3449; 3082; 2945; 2915; 2915; 2867; 1702; 1637; 1453; 1378; 993; 915.**UV** (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): λ<sub>max</sub>=234 nm (ε= 15000).

Microanalyses	%C	%H
Calculée	83,67	10,14
Trouvée	93,68	10,19

## 2-Diméthoxyméthyl-cyclohexanone **116**



Condensation de l'éther d'énol silylé **103** sur l'orthoformiate de méthyle selon <sup>66</sup>

Dans un bicol de 100 mL muni d'une tête à hydrogèner reliant le montage à une rampe vide/argon et d'un septum, on introduit l'éther d'énol **103** (2,5 g ; 14,69 mmol ; 1 équiv.). Sous argon, on le dilue au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre (45 mL), puis on ajoute à la seringue l'orthoformiate de méthyle (8,4 mL ; 44 mmol ; 3 équiv.), puis à -78°C au goutte à goutte le TMSOTf (0,14 mL ; 0,73 mmol ; 0,05 équiv.). Le milieu réactionnel est agité à cette température pendant 2 h, puis quenché par une solution de NaHCO<sub>3</sub> saturée (5 mL) et laissé remonté à t. a. Le milieu réactionnel est coulé dans un mélange de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) et de solution de NaHCO<sub>3</sub> saturée (50 mL). Les phases sont décantées, et la phase aqueuse est extraite au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x50 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau (30 mL), à la saumure (2x30 mL) et séchées une nuit sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Le brut est filtré sur silice (Eluant : 2% AcOEt dans l'hexane) pour obtenir l'acétal escompté sous la forme d'un liquide incolore (2,26 g ; 13,1 mmol ; 89%).

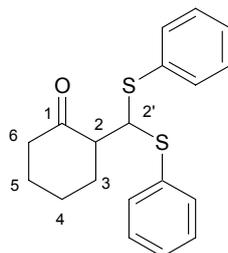
Liquide incolore  
 C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>  
 R<sub>f</sub>=0,26 (hexane/AcOEt 9:1)  
 RN [15839-38-0]

Eb=64-68°C (15 mmHg)  
 MM 172,22 g mol<sup>-1</sup>  
 Révélateur: Vanilline

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 1,50-2,19 (m, 6H, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub> et H<sub>5</sub>) ; 2,28-2,43 (m, 2H, H<sub>6</sub>) ; 2,55-2,73 (m, 1H, H<sub>2</sub>) ; 3,40 et 3,42 (s, 6H, OMe) ; 4,69 (d, J=6Hz, H<sub>2'</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 24,01 ; 27,67 et 28,02 (C<sub>3</sub> ; C<sub>4</sub> et C<sub>5</sub>) ; 42,23 (C<sub>6</sub>) 54,01 et 54,70 (OMe) ; 55,42 (C<sub>2</sub>) ; 103,57 (C<sub>2'</sub>) ; 210,63 (C<sub>1</sub>).

**IR** (film) : 1711; 1050.

**2-(Bis-phenylthio-methyl)-cyclohexanone 118**

*Condensation de l'éther d'énol silylé **103** sur le phenylthioorthoformiate de méthyle selon*<sup>27</sup>

Dans un bicol de 25 mL muni d'une tête à hydrogène reliant le montage à une rampe vide/argon et d'un septum, on introduit le phenylthioorthoformiate (750 mg ; 2,2 mmol ; 1,1 équiv.). Sous argon, on le dilue au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre (6 mL), puis à -50°C, on ajoute à la seringue une solution 1M de SnCl<sub>4</sub> dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL ; 2 mmol ; 1 équiv.), puis une solution de l'éther d'énol silylé **103** (340 mg ; 2 mmol ; 1 équiv.) dans du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL). Le milieu réactionnel est agité à cette température pendant 2 h, puis quenché par une solution de NH<sub>4</sub>Cl saturée (1 mL) et laissé remonter à t. a. Le milieu réactionnel est coulé dans un mélange d'éther (20 mL) et d'eau (20 mL). Les phases sont décantées, et la phase aqueuse est extraite à l'éther (3x20 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau (10 mL), à la saumure (10 mL) et séchées 1h sur MgSO<sub>4</sub>. Après évaporation, le brut est filtré sur silice (Eluant : gradient d'AcOEt dans l'éther de pétrole) pour obtenir la cétone escomptée sous la forme d'un liquide incolore et épais, qui cristallise sous la forme d'une fine poudre blanche (480 mg ; 1,46 mmol ; 73%) dans l'éther de pétrole à froid.

Poudre blanche

C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>OS<sub>2</sub>

R<sub>f</sub>=0,26 (hexane/AcOEt 9:1)

F=51°C

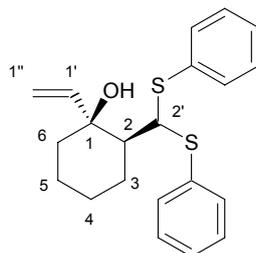
MM 328,49 g mol<sup>-1</sup>

Révélateur: UV, Vanilline

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 1,53-2,30 (m, 6H, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub> et H<sub>5</sub>) ; 2,42-2,59 (m, 2H, H<sub>6</sub>) ; 2,68-2,82 (m, 1H, H<sub>2</sub>) ; 5,08 (d, J=4Hz, H<sub>2'</sub>) ; 7,17-7,39 (m, 8H, H ortho, H meta) ; 7,53-7,61 (m, 2H, H para).

**RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 24,35 ; 26,29 et 28,50 (C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub> et C<sub>5</sub>) ; 41,46 (C<sub>6</sub>) ; 54,47 (C<sub>2</sub>) ; 58,79 (C<sub>2'</sub>) ; 127,49 et 127,56 (C<sub>para</sub>) ; 128,73 et 128,83 (C<sub>ortho</sub>) ; 132,05 et 132,38 (C<sub>meta</sub>) ; 134,66 et 134,88 (C<sub>ipso</sub>) ; 208,58 (C<sub>1</sub>).

**IR** (ATR) : 2932; 1702; 1478; 1441; 689; 742.

**Trans-2-(Bis-phenylsulfanyl-methyl)-1-vinyl-cyclohexanol 117***Transdithioacétalisation avec  $Al(SPh)_3$  de l'alcool **115***

Selon le mode opératoire général de transdithioacétalisation avec  $Al(SPh)_3$  décrit pour le composé **125**, on obtient, à partir de l'acétal diméthylique **115** (200,2 mg ; 1 mmol, 1 équiv.) le dithiane escompté (302,7 mg ; 0,85 mmol ; 85%).

*Transdithioacétalisation avec  $Al(SPh)_3$  de l'alcool silylé **131***

Dans un bicol sec de 25 mL équipé d'une tête à hydrogèner reliant le montage à la rampe et d'un septum, on introduit le plus rapidement possible le  $Al(SPh)_3$  (709 mg ; 2 mmol ; 2 équiv.) que l'on sèche 30 min sous le vide de la rampe à 100°C. Après retour à t. a., on ajoute sous argon et à la seringue une solution du l'acétal diméthylique **131** (272,5 mg ; 1 mmol ; 1 équiv.) dans du toluène anhydre (4mL) et on laisse sous agitation à cette température. L'avancement de la réaction est suivie par CCM. Après 30 min et à 0°C, le milieu réactionnel est dilué à l'éther (5 mL), puis une solution de tampon tartrique pH 9 est ajoutée au goutte à goutte (5 mL). Après 5 min d'agitation, la phase organique étant limpide, le milieu réactionnel est coulé dans un mélange de tampon tartrique pH 9 (10mL) et d'éther (10 mL). Les phases sont décantées et à la phase aqueuse est extraite à l'éther (2x10 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées au tampon tartrique pH 9 (10 mL) et à la saumure (10 mL). Après évaporation des solvants sous pression réduite (évaporateur rotatif  $T_{\text{bain}}=30-35^\circ\text{C}$ ), le brut réactionnel est traité par une solution de TBAF (631 mg ; 2 mmol ; 2 équiv.) dans du THF (2 mL) et laissé 24h sous agitation à température ambiante. Le milieu réactionnel est dilué à l'éther (5 mL) et coulé dans un mélange de saumure (10 mL) et l'éther (10 mL). Les phases sont décantées et à la phase aqueuse est extraite à l'éther (2x10 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau (10 mL), à la saumure (10 mL) et séchées 10 min sur  $MgSO_4$ . Après évaporation des solvants sous pression réduite, le brut réactionnel est chromatographié sur silice (Eluant :gradient d'AcOEt dans l'éther de pétrole) pour isoler successivement le diphenylsulfure et le dithioacétal escompté (320,5 mg ; 0,9 mmol ; 90%), sous la forme poudre blanche.

*Condensation du bromure de vinylmagnésium sur la cétone **118***

Dans un bicol de 50 mL muni d'une tête à hydrogèner reliant le montage à une rampe vide/argon et d'un septum, on introduit une solution 1M de bromure de vinylmagnésium dans le THF (3,5 mL ; 3,5 mmol ; 2 équiv.). Sous argon et à 0°C, on ajoute à goutte à goutte une solution de la cétone **118** (576 mg ; 1,75 mmol ; 1 équiv.) dans du THF (10 mL). Après 1 h à 0°C, le milieu réactionnel est laissé à t. a. pendant 2h, dilué à 0°C à l'éther (10 mL) puis neutralisé par une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium (1 mL). Le milieu réactionnel est coulé dans un mélange de d'éther (25 mL) et de solution aqueuse de  $NH_4Cl$

(25 mL). Les phases sont décantées, et la phase aqueuse est extraite à l'éther (3x30 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau (30 mL), à la saumure (2x30 mL) et séchées 1h sur MgSO<sub>4</sub>. La chromatographie du brut réactionnel sur silice (Eluant : gradient d'acétate d'éthyle dans l'hexane) fournit l'alcool escompté (401mg ; 1,12 mmol ; 64 %) sous la forme d'un seul isomère.

#### *Transdithioacétalisation de l'acétal **115** selon <sup>96</sup>*

Dans un bicol de 25 mL muni d'une tête à hydrogéner reliant le montage à une rampe vide/argon et d'un septum, on introduit l'acétal **115** (800 mg ; 4 mmol ; 1 équiv.). Sous argon, on le dilue au chloroforme anhydre (4 mL), puis à 0°C, on ajoute le thiophénol (0,82 mL ; 8 mmol ; 2 équiv.) et du BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (1 mL ; 8 mmol ; 2 équiv.) au goutte à goutte. Après 1 h à cette température, la tête à hydrogéner est rapidement remplacée par un bouchon en verre et la solution est placée au réfrigérateur (T~4°C) pendant une nuit. Le lendemain, à 0°C, on ajoute de l'eau (4 mL), et le milieu réactionnel est coulé dans un mélange de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) et d'eau (15 mL). Les phases sont décantées, et la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (3x15 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau (15 mL), à la saumure (2x20 mL) et séchées sur MgSO<sub>4</sub>. Après évaporation, le brut est chromatographié sur silice (Eluant : gradient d'AcOEt dans l'hexane) afin d'obtenir le dithiane désiré (m=1,03g ; 3 mmol ; 75%).

#### *Obtention du monocristal*

La poudre microcristalline est répartie dans des tubes de recristallisation de 5mm de diamètre : on introduit environ 10 mg de produit dans chaque tube, que l'on dissout dans un minimum de dichlorométhane. Le tube est alors délicatement complété avec de l'éther de pétrole, bouché non hermétiquement, et on laisse la diffusion des solvants s'effectuer à t. a. On obtient, par évaporation lente des solvants, des monocristaux analysables par RX.

Poudre blanche	F=58-59°C
C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> OS <sub>2</sub>	MM 356,13 g mol <sup>-1</sup>
Rf=0,53 (hexane/AcOEt 7:3)	Révéléateur: UV, Vanilline

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 1,10-1,95 (m, 8H, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub>, H<sub>5</sub> et H<sub>6</sub>) ; 2,15-2,27 (m, 1H, H<sub>2</sub>) ; 3,55 (m, 1H, OH) ; 4,79 (d, J=2 Hz, H<sub>2'</sub>) ; 5,12 (dd, J=9 et 2,5 Hz, 1H, H<sub>1''</sub> trans) ; 5,42 (dd, J=17 et 2,5 Hz ; 1H ; H<sub>1''</sub> cis) ; 5,72 (dd, J=17 et 9 Hz, 1H, H<sub>1'</sub>) ; 7,10-7,51 (m, 10H, 2xSPH).

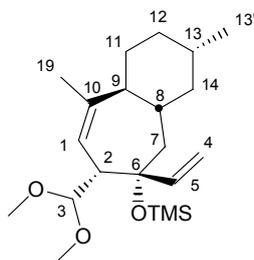
**RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 21,34 ; 21,17 ; 26,25 et 39,06 (C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> et C<sub>6</sub>) ; 48,48 (C<sub>2</sub>) ; 61,71 (C<sub>2'</sub>) ; 75,71 (C<sub>1</sub>) ; 113,17 (C<sub>1''</sub>) ; 127,86 et 128,27 (Cpara) ; 129,00 et 129,13 (Cortho) ; 132,53 et 132,71 (Cmeta) ; 132,32 et 134,94 (Cipso) ; 145,30 (C<sub>1'</sub>).

**RMN 2D** : COSY, Correlation <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C.

**IR** (ATR) : 3476 ; 2930 ; 2852 ; 1478 ; 1437 ; 1048 ; 971 ; 924 ; 741 ; 693.

**CPV** (méthode A) : tr=23,08 min.

Microanalyses	%C	%H
Calculée	70,74	6,78
Trouvée	70,76	6,81

**(7-Diméthoxyméthyl-3,9-diméthyl-6-vinyl-2,3,4,4a,5,6,7,9a-octahydro-1H-benzocyclohepten-6-yloxy)-t riméthyl-silane 119****Silylation de l'alcool tertiaire 114**

Dans un bicol de 25 mL muni d'une tête à hydrogéner reliant le montage à une rampe vide/argon et d'un septum, on introduit l'alcool **114** (249 mg ; 0,84 mmol ; 1 équiv.) et à la seringue de la DMF anhydre (1,7 mL). A 0°C, on ajoute d'un coup la triéthylamine (0,47 mL ; 3,38 mmol ; 4 équiv.) et le TMSCl (0,21 mL ; 1,69 mmol ; 2 équiv.). Après 1h d'agitation à 0°C et 20h à t. a., le milieu réactionnel est dilué à l'éther (6 mL), quenché avec une solution de NaHCO<sub>3</sub> saturée (5mL) et coulé dans un mélange d'éther (15 mL) et de solution aqueuse de NaHCO<sub>3</sub> (10 mL). Les phases sont décantées, et la phase aqueuse est extraite à l'éther (3x20 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau (10 mL), à la saumure (2x10 mL) et séchées une nuit sur K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. La filtration du brut réactionnel sur silice (Eluant : 5% d'acétate d'éthyle dans l'hexane contenant 5 gouttes de Et<sub>3</sub>N pour 100 mL) fournit l'alcool silylé escompté (260 mg ; 0,70 mmol ; 84%).

Liquide incolore

C<sub>21</sub>H<sub>38</sub>O<sub>3</sub>Si

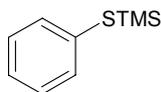
Rf=0,54 (éther de pétrole/AcOEt 9:1)

MM 366,61 g mol<sup>-1</sup>

Révélateur: Vanilline

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 0,06 (s, 9H, TMS) ; 0,68-2,05 (m, 9H, H<sub>11</sub>, H<sub>12</sub>, H<sub>13</sub>, H<sub>14</sub> ; H<sub>8</sub> et H<sub>9</sub>) ; 0,88 (d, J=6,5 Hz, 3H, H<sub>13'</sub>) ; 1,74 (mc 3H, H<sub>19</sub>) ; 2,94-3,04 (m, 1H, H<sub>2</sub>) ; 3,35 et 3,37 (s, 6H, MeO) ; 4,38 (d, J=2,7 Hz, 1H, H<sub>3</sub>) ; 5,05 (dd, J=10,5 et 1,8 Hz, 1H, H<sub>4</sub> trans) ; 5,27 (dd, J=17,0 et 1,8 Hz, H<sub>4</sub> cis) ; 5,35-5,45 (m, 1H, H<sub>1</sub>) ; 6,02 (dd, J=17,0 et 10,5 Hz, 1H, H<sub>5</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 0,99 (TMS) ; 21,88 et 22,38 (C<sub>13</sub> et C<sub>19</sub>) ; 25,87 ; 34,55 ; 36,94 et 38,20 (C<sub>11</sub>, C<sub>12</sub>, C<sub>14</sub> et C<sub>7</sub>) ; 32,45 ; 33,87 et 41,25 (C<sub>8</sub>, C<sub>9</sub> et C<sub>13</sub>) ; 55,89 (OMe) ; 79,79 (C<sub>6</sub>) ; 108,16 (C<sub>3</sub>) ; 112,45 (C<sub>4</sub>) ; 118,07 (C<sub>1</sub>) ; 140,80 (C<sub>10</sub>) ; 145,67 (C<sub>5</sub>).

**Trimethylphenylthiosilane PhSTMS***Silylation du thiophénol par l'héxaméthylidisilazane selon <sup>69</sup>*

Dans un monocol de 250 mL, on introduit à l'éprouvette du HMDS anhydre (129 mL ; 613 mmol ; 1,8 équiv.), de l'imidazole (670 mg ; 10 mmol ; 0,03 équiv.) et à la pipette graduée du thiophénol (35 mL ; 340 mmol ; 1 équiv.). On équipe le montage d'un réfrigérant surmonté d'un ballon baudruche rempli d'argon et on porte au reflux ( $T_{\text{bain}}=155^{\circ}\text{C}$ ) pendant 3h. Après retour à t. a., le réfrigérant est remplacé par un montage de distillation, l'excès de HMDS est distillé sous pression ambiante et le résidu sous pression réduite afin d'obtenir le produit désiré (59,7g ; 326 mmol ; 96%) sous la forme d'un liquide incolore.

Liquide incolore

$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{SSi}$

Eb=59-60°C (0,5 mm Hg)

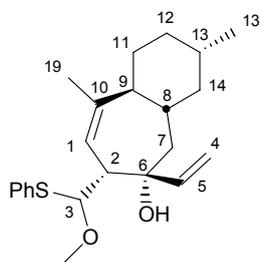
MM 182,36 g mol<sup>-1</sup>

RN [4551-15-9]

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz ;  $\text{CDCl}_3$ ) : 0,28 (s, 9H, TMS) ; 7,20-7,31 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{meta}}$  et  $\text{H}_{\text{para}}$ ) ; 7,32-7,46 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ortho}}$ ).

**RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz ;  $\text{CDCl}_3$ ) : 0,83 (TMS) ; 126,80 ( $\text{C}_{\text{para}}$ ) ; 128,69 ( $\text{C}_{\text{meta}}$ ) ; 131,36 ( $\text{C}_{\text{ipso}}$ ) ; 135,11 ( $\text{C}_{\text{ortho}}$ ).

**7-(Methoxy-phenylsulfanyl-methyl)-3,9-dimethyl-6-vinyl-2,3,4,4a,5,6,7,9a-octahydro-1H-benzocyclohepten-6-ol 120**



*Transacétalisation de l'acétal 119 selon <sup>67</sup>*

Dans un bicol de 10 mL muni d'une tête à hydrogéner reliant le montage à une rampe vide/argon et d'un septum, on introduit l'acétal **119** (38 mg ; 0,10 mmol ; 1 équiv.) et à la seringue du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre (1mL). A -78°C, on ajoute au goutte à goutte le PhSTMS (40 µL ; 0,20 mmol ; 2 équiv.) et le TMSOTf (1 goutte). Après 3h d'agitation à cette température, le milieu réactionnel est dilué à l'éther (5 mL), quenché avec une solution de NaHCO<sub>3</sub> saturée (1mL) et coulé dans un mélange d'éther (10 mL) et de solution aqueuse de NaHCO<sub>3</sub> (10 mL). Les phases sont décantées, et la phase aqueuse est extraite à l'éther (2x20 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau (10 mL), à la saumure (2x10 mL) et séchées 1h sur MgSO<sub>4</sub>. La filtration du brut réactionnel sur silice (Eluant : gradient d'éther dans l'éther de pétrole) fournit l'hémithioacétal **120** sous la forme **d'un seul** diastéréoisomère (38,5 mg ; 0,10 mmol ; quantitatif).

Liquide incolore

C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub>S

Rf=0,11 (éther de pétrole/éther 9:1)

MM 372,56 g mol<sup>-1</sup>

Révélateur: UV, Vanilline

**Un seul diastéréoisomère :**

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 0,65-1,85 (m, 10H, H<sub>11</sub>, H<sub>12</sub>, H<sub>13</sub>, H<sub>14</sub>, H<sub>8</sub> et H<sub>7</sub>) ; 0,88 (d, J=6,5 Hz, 3H, H<sub>13'</sub>) ; 1,75 (mc, 3H, H<sub>19</sub>) ; 1,93-2,07 (m, 1H, H<sub>9</sub>) ; 3,17-3,27 (m, 1H, H<sub>2</sub>) ; 3,87 (s, 3H, MeO) ; 3,85 (s large, 1H, OH) ; 5,05 (mc, 1H H<sub>1</sub>) ; 5,08 (dd, J=10,5 et 1,8 Hz 1H, H<sub>4</sub> trans) ; 5,29 (dd, J=17,1 et 1,8 Hz, 1H, H<sub>4</sub> cis) ; 5,39 (d, J=5,7 Hz, 1H, H<sub>3</sub>) ; 5,95 (dd, J=17,1 et 10,5 Hz, 1H, H<sub>5</sub>) ; 7,24-7,48 (m, 5H, SPh).

**RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) :22,44 et 24,75 (C<sub>13'</sub>et C<sub>19</sub>) ; 30,92 ; 33,69 ; 44,78 et 47,79 (C<sub>11</sub>, C<sub>12</sub>, C<sub>14</sub> et C<sub>7</sub>). 33,53 et 37,30 (C<sub>8</sub> et C<sub>13</sub>) ; 48,07 (C<sub>9</sub>) ; 55,15 (OMe) 57,07 (C<sub>2</sub>) ; 80,22 (C<sub>6</sub>) ; 93,88 (C<sub>3</sub>) ; 111,45 (C<sub>4</sub>) ; 117,73 (C<sub>1</sub>) ; 127,57 ; 129,08 et 132,81 (Ca, Cb et Cc) ; 135,27 (Cd) ; 141,49 (C<sub>10</sub>) ; 144,43 (C<sub>5</sub>).

Microanalyses	%C	%H
Calculée	74,15	8,66
Trouvée	74,11	8,78

*Transacétalisation de l'alcool 114 au  $Al(SPh)_3$*

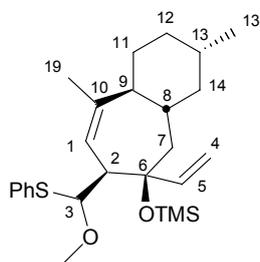
Selon le mode opératoire général de transdithioacétalisation avec  $Al(SPh)_3$  décrit pour le composé **125**, on obtient, à partir de l'acétal diméthylique **114** (41,5 mg ; 0,14 mmol, 1 équiv) le dithiane **99** (18 mg ; 39  $\mu$ mol ; 28%), ainsi que l'hémithioacétal **120** (m=8 mg ; 22 $\mu$ mol ; 16%) sous la forme d'un **mélange équimolaire de 2 diastéréoisomères**.

**Spectres des deux diastéréoisomères :**

**RMN  $^1H$**  (300 MHz ;  $CDCl_3$ ) : 0,62-2,07 (m, 11H,  $H_{11}$ ,  $H_{12}$ ,  $H_{13}$ ,  $H_{14}$ ,  $H_8$ ,  $H_9$  et  $H_7$ ) ; 0,88 et 0,84 (d,  $J=6,5$  Hz, 3H,  $H_{13'}$ ) ; 1,74-1,78 (m, 3H,  $H_{19}$ ) ; 3,12-3,27 (m, 1H,  $H_2$ ) ; 3,38 et 3,33 (s, 3H, MeO) ; 5,05 (mc, 1H  $H_1$ ) ; 5,08 et 5,03 (dd,  $J=10,5$  et 1,8 Hz 1H,  $H_4$  trans) ; 5,29 et 5,32 (dd,  $J=17,1$  et 1,8 Hz, 1H,  $H_4$  cis) ; 5,39 et 5,36 (d,  $J=5,7$  Hz, 1H,  $H_3$ ) ; 5,95 et 6,08 (dd,  $J=17,1$  et 10,5 Hz, 1H,  $H_5$ ) ; 7,22-7,51 (m, 5H, SPh).

**IR** (film) : 3468; 2918; 2851; 1479; 1439; 1261; 1090; 1068; 1024; 745; 691.

**[7-(Methoxy-phenylsulfanyl-methyl)-3,9-dimethyl-6-vinyl-2,3,4,4a,5,6,7,9a-octahydro-1H-benzocyclohepten-6-yloxy]-trimethyl-silane 121**



*Silylation de l'alcool tertiaire 120*

Dans un bicol de 10 mL muni d'une tête à hydrogèner reliant le montage à une rampe vide/argon et d'un septum, on introduit l'alcool **120** (36 mg ; 97  $\mu\text{mol}$  ; 1 équiv.) et à la seringue de la DMF anhydre (0,25 mL). A 0°C, on ajoute d'un coup la triéthylamine (55  $\mu\text{L}$  ; 386  $\mu\text{mol}$  ; 4 équiv.) et le TMSCl (25  $\mu\text{L}$  ; 193  $\mu\text{mol}$  ; 2 équiv.). Après 1h d'agitation à 0°C et 24h à t. a., le milieu réactionnel est dilué à l'éther (3 mL), quenché avec une solution de  $\text{NaHCO}_3$  saturée (1mL) et coulé dans un mélange d'éther (10 mL) et de solution aqueuse de  $\text{NaHCO}_3$  (5 mL). Les phases sont décantées, et la phase aqueuse est extraite à l'éther (3x7 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau (10 mL), à la saumure (10 mL) et séchées une nuit sur  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . La filtration du brut réactionnel sur silice (Eluant : 3% d'acétate d'éthyle dans l'hexane contenant 5 gouttes de  $\text{Et}_3\text{N}$  pour 100 mL) fournit l'alcool silylé escompté (28 mg ; 59  $\mu\text{mol}$  ; 61%) sous la forme d'un seul isomère.

Liquide incolore

$\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{O}_2\text{SSi}$

Rf=0,62 (éther de pétrole/AcOEt 9:1)

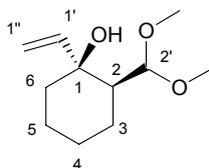
MM 444,75  $\text{g mol}^{-1}$

Révélateur: UV, Vanilline

**Un seul isomère :**

**RMN  $^1\text{H}$**  (300 MHz ;  $\text{CDCl}_3$ ) : 0,06 (s, 9H, TMS) ; 0,65-2,07 (m, 10H,  $\text{H}_{11}$ ,  $\text{H}_{12}$ ,  $\text{H}_{13}$ ,  $\text{H}_{14}$ ,  $\text{H}_9$ ,  $\text{H}_8$  et  $\text{H}_7$ ) ; 0,88 (d,  $J=6,5$  Hz, 3H,  $\text{H}_{13'}$ ) ; 1,74 (mc, 3H,  $\text{H}_{19}$ ) ; 3,17-3,27 (m, 1H,  $\text{H}_2$ ) ; 3,83 (s, 3H, MeO) ; 5,05 (mc, 1H  $\text{H}_1$ ) ; 5,07 (dd,  $J=10,5$  et 1,8 Hz 1H,  $\text{H}_4$  trans) ; 5,23 (dd,  $J=17,1$  et 1,8 Hz, 1H,  $\text{H}_4$  cis) ; 5,30 (d,  $J=5,7$  Hz, 1H,  $\text{H}_3$ ) ; 5,95 (dd,  $J=17,1$  et 10,5 Hz, 1H,  $\text{H}_5$ ) ; 7,20-7,47 (m, 5H, SPh).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz ;  $\text{CDCl}_3$ ) : 1,03 (TMS) ; 22,40 et 24,74 ( $\text{C}_{13'}$  et  $\text{C}_{19}$ ) ; 30,99 ; 33,65 ; 44,74 et 47,83 ( $\text{C}_{11}$ ,  $\text{C}_{12}$ ,  $\text{C}_{14}$  et  $\text{C}_7$ ) ; 34,75 et 37,28 ( $\text{C}_8$  et  $\text{C}_{13}$ ) ; 45,78 ( $\text{C}_9$ ) ; 55,15 (OMe) ; 57,04 ( $\text{C}_2$ ) ; 79,41 ( $\text{C}_6$ ) ; 94,22 ( $\text{C}_3$ ) ; 111,40 ( $\text{C}_4$ ) ; 117,78 ( $\text{C}_1$ ) ; 127,56 ; 129,05 et 132,82 (Ca, Cb et Cc) ; 135,28 (Cd) ; 141,81 ( $\text{C}_{10}$ ) ; 144,40 ( $\text{C}_5$ ).

**2-Diméthoxyméthyl-1-vinyl-cyclohexanol 115***Condensation du bromure de vinylmagnésium avec la cétone **116***

Dans un bicol de 100 mL muni d'une tête à hydrogèner reliant le montage à une rampe vide/argon et d'une ampoule isobare, on introduit sous argon une solution 1M de bromure de vinylmagnésium dans le THF (26 mL ; 26,26 mmol ; 2 équiv.) et dans l'ampoule une solution de la cétone **116** (2,26g ; 13,13 mmol ; 1 équiv.) dans du THF anhydre (30 mL). A 0°C, on coule le contenu de l'ampoule en 20 min. Après 3 h à 0°C, le milieu réactionnel est dilué à l'éther (10 mL) puis neutralisé par ajout d'une solution aqueuse saturée de NaHCO<sub>3</sub> (2 mL). Le milieu réactionnel est coulé dans un mélange de d'éther (40 mL) et de solution aqueuse de NaHCO<sub>3</sub> (50 mL). Les phases sont décantées, et la phase aqueuse est extraite à l'éther (3x50 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau (2x40 mL), à la saumure (2x40 mL) et séchées une nuit sur un mélange Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> / K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Une filtration rapide du brut réactionnel sur silice (Eluant : gradient d'acétate d'éthyle dans l'hexane) fournit l'alcool escompté (1,89 g ; 9,45 mmol ; 72%).

Liquide incolore

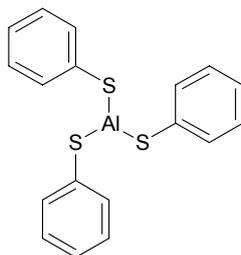
C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>R<sub>f</sub>=0,38 (hexane/AcOEt 9:1)MM 200,27 g mol<sup>-1</sup>

Révélateur: Vanilline

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 1,1-1,85 (m, 9H, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub>, H<sub>5</sub> et H<sub>6</sub>) ; 3,38 et 3,40 (s, 3H, OMe) ; 3,60 (d, J=2 Hz, 1H, H<sub>2'</sub>) ; 4,34 (s large, 1H, OH) ; 5,08 (dd, J=10,5 et 2 Hz, 1H, H<sub>1''</sub> trans) ; 5,36 (dd, J=17 et 2 Hz, 1H, H<sub>1''</sub> cis) ; 5,87 (dd, J=17 et 10,5 Hz, 1H, H<sub>1'</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 18,68 ; 21,14 ; 25,58 ; 38,41 (C<sub>3</sub> ; C<sub>4</sub> ; C<sub>5</sub> et C<sub>6</sub>) ; 46,43 (C<sub>2'</sub>) ; 56,13 et 56,66 (OMe) ; 72,73 (C<sub>1</sub>) ; 107,42 (C<sub>2'</sub>) ; 112,03 (C<sub>1''</sub>) ; 145,81 (C<sub>1'</sub>).

**RMN 2D** : COSY, NOESY.**CPV** (méthode A): tr=11,2 min

**Tris(thiophenolate) d'aluminium 122**

*Traitement du  $AlMe_3$  par le thiophénol selon <sup>89</sup>*

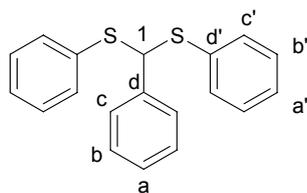
Dans un bicol de 500 mL équipé d'un réfrigérant surmonté d'une tête à hydrogèner reliant le montage à la rampe et d'un septum, on introduit du xylène anhydre (220 mL) et une solution 2M de triméthylaluminium dans le toluène (30 mL ; 60 mmol ; 1 équiv.). Sous agitation à t. a., on ajoute à la seringue au goutte à goutte le thiophénol (18,4 mL ; 180 mmol ; 3 équiv.). Au début de l'addition, la réaction est vigoureuse (dégagement gazeux et exothermie) et le milieu reste limpide. On agite le milieu réactionnel pendant 2h, et on chauffe au reflux pendant 48h. Un solide blanc apparaît au bout de quelques heures de reflux. Après refroidissement avec un bain de glace, le milieu réactionnel est filtré dans un tube de Schlenk sous argon équipé d'un fritté (Por. 3), et le solide est lavé avec du toluène anhydre (3x30 mL) et séché sous vide dans un dessiccateur sur  $P_2O_5/KOH$ . La poudre blanche obtenue (20 g ; 59 mmol ; 93%) est conservé à t. a. à l'abri de l'humidité sous argon dans un monocol pendant plusieurs semaines.

La dégradation de ce produit s'apprécie par l'apparition de diphénylsulfure lors du séchage sous vide à haute température (le PhSSPh sublime sur les parois du ballon). La réactivité du produit est alors amoindrie, sans être toutefois annulée. Notons que les auteurs ne signalent pas ce phénomène et qu'ils ne fournissent pas non plus un critère de pureté ou des analyses spectrométriques pour ce composé.

Poudre blanche  
 $C_{18}H_{15}AlS_3$

F > 250°C  
 MM 354,49 g mol<sup>-1</sup>

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz ;  $CDCl_3$ ) : 7,06-7,61 (m, 3x SPh).

**Diphénylthioacétal du benzaldéhyde 123***Transdithioacétalisation avec  $Al(SPh)_3$* 

Dans un bicol sec de 25 mL équipé d'une tête à hydrogéner reliant le montage à la rampe et d'un septum, on introduit le plus rapidement possible du  $Al(SPh)_3$  (120 mg ; 0,34 mmol ; 2 équiv.) que l'on sèche 30 min sous le vide de la rampe à 120°C. Après retour à t. a., on ajoute sous argon et à la seringue une solution de l'acétal diméthylque du benzaldéhyde (22 mg ; 0,17 mmol ; 1 équiv.) dans du benzène anhydre (1mL) et on laisse sous agitation à cette température. L'avancement de la réaction est suivi par CCM. Après 30 min d'agitation, l'acétal ayant entièrement réagi, le milieu réactionnel est refroidi à 0°C puis dilué à l'éther (5 mL) et une solution de tampon tartrique pH 9 est ajoutée au goutte à goutte (5 mL). Après 5 min d'agitation, la phase organique est limpide. On coule le mélange biphasique obtenu dans du tampon tartrique pH 9 (5mL) et de l'éther (5 mL). Les phases sont décantées et la phase aqueuse est extraite à l'éther (2x5 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées au tampon tartrique pH 9 (10 mL), à la saumure (10 mL) et séchées sur  $MgSO_4$  pendant 30 min. Le résidu obtenu par évaporation des solvants (évaporateur rotatif  $T_{bain}=30-35^\circ C$ ) est chromatographié sur silice (Eluant: 3% d'AcOEt dans l'éther de pétrole), ce qui permet d'isoler successivement le diphenylsulfure, puis le produit escompté (44 mg ; 0,168 mmol ; 99%).

Poudre blanche

 $C_{19}H_{16}S_2$ 

Rf=0,32 (éther de pétrole/AcOEt 96:4)

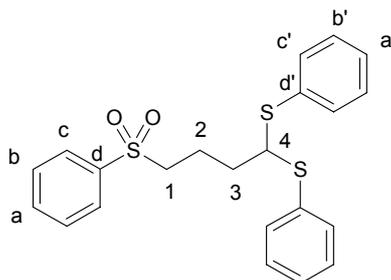
RN [7695-69-4]

F=51°C

MM 308,46 g mol<sup>-1</sup>

Révélateur: UV, Vanilline

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz ;  $CDCl_3$ ) : 7,78-7,10 (m, 15H, aromatiques) ; 5,30 (s, 1H, H<sub>1</sub>).**RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz ;  $CDCl_3$ ) : 55,92 (C<sub>1</sub>) ; 124,90 (C<sub>a'</sub>) ; 126,64 (C<sub>c'</sub>) ; 126,97 (C<sub>a</sub>) ; 127,94 (C<sub>c</sub>) ; 128,51 (C<sub>b</sub>) ; 128,75 (C<sub>b</sub>) ; 135,63 (C<sub>d'</sub>) ; 140,99 (C<sub>d</sub>).**IR** (ATR) : 1585-690.

**(4,4-Diphenylthio-butane-1-sulfonyl)-benzene 125***Transdithioacétalisation avec Al(SPh)<sub>3</sub>*

Dans un bicol sec de 25 mL équipé d'une tête à hydrogéner reliant le montage à la rampe et d'un septum, on introduit le plus rapidement possible du Al(SPh)<sub>3</sub> (709 mg ; 2 mmol ; 2 équiv.) que l'on sèche 30 min sous le vide de la rampe à 120°C. Après retour à t. a., on ajoute sous argon et à la seringue une solution de l'acétal diméthylque **124** (258,4 mg ; 1 mmol ; 1 équiv.) dans du toluène anhydre (4 mL) et on laisse sous agitation à cette température. L'avancement de la réaction est suivi par CCM. Après 30 min d'agitation, on refroidit à 0°C le milieu réactionnel, puis on ajoute de l'éther (5 mL) et une solution de tampon tartrique pH 9 au goutte à goutte (5 mL). Après 5 min d'agitation, la phase organique est limpide. Le milieu réactionnel est coulé dans un mélange de tampon tartrique pH 9 (10mL) et d'éther (10 mL). Les phases sont décantées et à la phase aqueuse est extraite à l'éther (2x15 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées au tampon tartrique pH 9 (10 mL), à la saumure (10 mL) et séchées sur MgSO<sub>4</sub> pendant 30 min. Le résidu obtenu par évaporation des solvants à l'évaporateur rotatif (T<sub>bain</sub>=30-35°C) est chromatographié sur silice (Eluant :25% d'AcOEt dans l'éther de pétrole) pour isoler successivement le diphenylsulfure et le thioacétal escompté (384 mg ; 0,93 mmol ; 93%).

Huile visqueuse

C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>S<sub>3</sub>

Rf=0,18 (2x hexane/AcOEt 8:2)

MM 414,61 g mol<sup>-1</sup>

Révéléateur: UV, Vanilline

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 1,8-2,1 (m, 4H, H<sub>2</sub> et H<sub>3</sub>) ; 2,97-3,09 (m, 2H, H<sub>1</sub>) ; 4,29 (t, J=6,5 Hz, H<sub>4</sub>) ; 7,2-7,42 (m, 10H, 2xSPh) ; 7,5-7,72 (m, 3H, H<sub>a</sub> et H<sub>b</sub>) ; 7,83-7,93 (m, 2H, H<sub>c</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) 17,90 (C<sub>3</sub>) ; 34,22 (C<sub>2</sub>) ; 55,61 (C<sub>1</sub>) et 57,95 (C<sub>4</sub>) ; 128,08 (C<sub>b'</sub>) ; 128,13 (C<sub>b</sub>) ; 129,04 (C<sub>c</sub>) ; 129,33 (C<sub>c'</sub>) ; 133,01 (C<sub>d'</sub>) ; 133,58 (C<sub>a'</sub>) ; 133,77 (C<sub>d</sub>) ; 138,93 (C<sub>a</sub>).

**IR** (KBr) : 3059; 2920; 1583; 1480; 1446; 1305; 1148; 741; 689; 567; 535.

Microanalyses	%C	%H
Calculée	63,73	5,35
Trouvée	63,70	5,43



<b>Microanalyses</b>	<b>%C</b>	<b>%H</b>
Calculée	60,68	5,99
Trouvée	60,66	6,08

**(4-Methoxy-but-3-ene-1-sulfonyl)-benzene 127**

Rendement : 6%

C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>S

R<sub>f</sub>=0,41 (hexane/AcOEt 7:3)

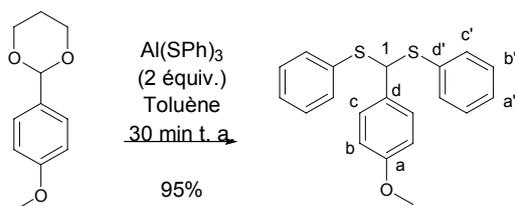
MM 226,29 g mol<sup>-1</sup>

Huile incolore

Révélateur: UV, Vanilline

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 2,25-2,42 (m, 2H, H<sub>3</sub>) ; 3,03-3,15 (m, 2H, H<sub>4</sub>) ; 3,20 et 3,48 (s, OMe) ; 4,4-4,55 (m, 1H, H<sub>2</sub>) ; 5,82 (dt, J=6 et 1 Hz, H<sub>1</sub> cis) ; 6,20 (dt, J=12 et 1,5 Hz, H<sub>1</sub> trans).

**RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 17,91 et 21,70 (C<sub>3</sub>) ; 57,09 et 54,91 (C<sub>4</sub>) ; 53,19 et 59,66 (OMe) ; 98,15 et 101,59 (C<sub>2</sub>) ; 139,05 et 139,14 (C<sub>a</sub>) ; 126,81 et 126,95 (C<sub>b</sub>) ; 129,06 et 129,15 (C<sub>c</sub>) ; 133,63 et 133,85 (C<sub>d</sub>) ; 148,31 et 149,09 (C<sub>1</sub>).

**Diphénylthioacétal du paraméthoxybenzaldéhyde 129***Transdithioacétalisation avec  $\text{Al(SPh)}_3$* 

Selon le mode opératoire général de transdithioacétalisation avec  $\text{Al(SPh)}_3$  décrit pour le composé **125**, on obtient, à partir de **128** (178,2 mg ; 1 mmol, 1 équiv.), le dithiane escompté sous la forme d'une poudre blanche (319,5 mg ; 0,95 mmol ; 95%).

Poudre blanche

 $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{OS}_2$ 

Rf=0,50 (hexane/AcOEt 7:3)

RN [23837-10-7]

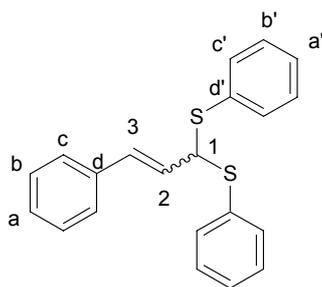
F=78-79°C (Litt 80°C<sup>75</sup>)MM 338,49 g mol<sup>-1</sup>

Révélateur: UV, Vanilline

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz ;  $\text{CDCl}_3$ ) : 3,66 (s, 3H, OMe) ; 5,34 (s, 1H, H<sub>1</sub>) ; 6,7-6,8 (m, 2H, H aromatiques) ; 7,10-7,27 (m, 10H, H aromatiques) ; 7,36-7,44 (m, 2H, H aromatiques).

**RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz ;  $\text{CDCl}_3$ ) : 55,27 (OMe) ; 59,79 (C<sub>1</sub>) ; 133,87 (C<sub>c</sub>) ; 127,59 ; 127,77 ; 128,86 et 129,15 (C<sub>b</sub>, C<sub>a'</sub> ; C<sub>b'</sub> et C<sub>c'</sub>) ; 129,12 (C<sub>a</sub>) ; 131,70 (C<sub>d'</sub>) ; 159,33 (C<sub>d</sub>)

**IR (ATR)** : 1607; 1583; 1507; 1479; 1438; 1246; 1026; 838; 760; 705; 686.

**Diphenylthioacétal du cinnamaldehyde 130***Transdithioacétalisation avec  $Al(SPh)_3$* 

Selon le mode opératoire général de transdithioacétalisation avec  $Al(SPh)_3$  décrit pour le composé **125**, on obtient, à partir de l'acétal diméthylque du cinnamaldehyde (178,2 mg ; 1 mmol, 1 équiv.) le dithiane (297 mg ; 0,89 mmol ; 89%) sous la forme d'un mélange *Z/E* dans un rapport 40:60 respectivement.

Poudre blanche

 $C_{21}H_{18}S_2$ 

Rf=0,19 (éther de pétrole/AcOEt 9:1)

RN [53963-28-3]

F=65°C

MM 414,61 g mol<sup>-1</sup>

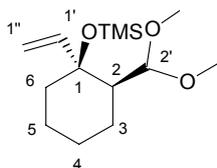
Révélateur: UV, Vanilline

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : : 4,81 (d, J=8Hz, H<sub>1</sub> cis) ; 4,94 (d, J=9Hz, H<sub>1</sub> trans) ; 6,00-6,30 (m, 2H, H<sub>2</sub> et H<sub>3</sub>) ; 6,95-7,50 (m, 15H, H aromatiques).

**RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 55,55 et 58,71 (C<sub>1</sub>) ; 125,04 ; 125,61, 126,61 ; 127,04 ; 127,70 ; 127,89 ; 128,05 ; 128,55 ; 128,76 ; 128,94 ; 128,97 ; 132,03 ; 132,47 ; 133,36 ; 133,46 ; 133,73 (C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> et C aromatiques primaires) ; 133,73 ; 134,69 ; 135,14 ; 136,19 (C aromatiques quaternaires).

**IR** (ATR) : 1475 ; 1437 ; 1022 ; 960 ; 953 ; 758 ; 744 ; 727 ; 686.

**CPV** (méthode B): tr= 3,0 min (cis) et tr=8,9 (trans).

**Trans [2-Diméthoxyméthyl-1-vinyl-cyclohexanol] triméthyl-silane 131***Silylation de l'alcool tertiaire **115***

Dans un bicol de 10 mL muni d'une tête à hydrogéner reliant le montage à une rampe vide/argon et d'un septum, on introduit l'alcool **115** (140 mg ; 0,7 mmol ; 1 équiv.) et à la seringue de la DMF anhydre (0,7 mL). A 0°C, on ajoute l'imidazole (96 mg ; 1,4 mmol ; 2 équiv.) et au goutte à goutte le TMSCl (0,17 mL ; 1,33 mmol ; 1,9 équiv.). Après 30 min à cette température, le milieu réactionnel est agité une nuit à t.a., puis dilué à l'hexane (3 mL), quenché avec une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub> (2 mL) et coulé dans un mélange d'hexane (10 mL) et de solution aqueuse de NaHCO<sub>3</sub> (5 mL). Les phases sont décantées, et la phase aqueuse est extraite à l'hexane (3x10 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau (2x10 mL), à la saumure (2x10 mL) et séchées une nuit sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La filtration du brut réactionnel sur silice (Eluant : 1% d'acétate d'éthyle dans l'hexane) fournit l'alcool silylé escompté (140 mg ; 0,53 mmol ; 75%).

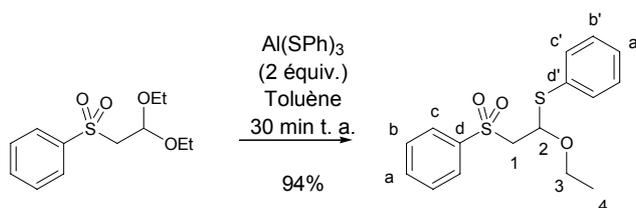
Liquide incolore

C<sub>14</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>SiR<sub>f</sub>=0,34 (hexane/AcOEt 9:1)MM 272,46 g mol<sup>-1</sup>

Révélateur: Vanilline

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 1,2-1,87 (m, 9H, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub>, H<sub>5</sub> et H<sub>6</sub>) ; 3,27 et 3,29 (s, 3H, OMe) ; 4,30 (d, J=2,5 Hz, 1H, H<sub>2'</sub>) ; 4,92 (dd, J=10,5 et 2 Hz, 1H, H<sub>1''</sub> trans) ; 5,12 (dd, J=17 et 2 Hz, 1H, H<sub>1''</sub> cis) ; 6,17 (dd, J=17 et 10,5 Hz, 1H, H<sub>1'</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 18,72 ; 21,21 ; 25,48 ; 38,61 (C<sub>3</sub> ; C<sub>4</sub> ; C<sub>5</sub> et C<sub>6</sub>) ; 47,78 (C<sub>2'</sub>) ; 57,35 et 57,49 (OMe) ; 73,01 (C<sub>1</sub>) ; 107,54 (C<sub>2'</sub>) ; 14,23 (C<sub>1''</sub>) ; 145,89 (C<sub>1'</sub>).

**Diphénylthioacétal du paraméthoxybenzaldéhyde 133***Transdithioacétalisation avec  $\text{Al(SPh)}_3$* 

Selon le mode opératoire général de transdithioacétalisation avec  $\text{Al(SPh)}_3$  décrit pour le composé **125**, on obtient, à partir de l'acétal diéthylique **132** (258,3 mg ; 1 mmol, 1 équiv.), après une filtration sur silice (Eluant 3% d'AcOEt dans l'éther de pétrole) l'hémithioacétal **133** (304 mg; 0,94 mmol ; 94%).

Huile incolore

$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{OS}_2$

R<sub>f</sub>=0,44 (hexane/AcOEt 7:3)

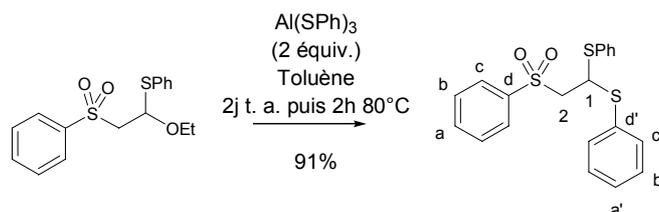
MM 338,49 g mol<sup>-1</sup>

Révélateur: UV, Vanilline

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz ;  $\text{CDCl}_3$ ) : 0,90 (t, J=7,5 Hz, 3H, H<sub>4</sub>) ; 3,21-3,35 (m, 1H, H<sub>1</sub>) ; 3,43-4,55 (m, 2H, H<sub>3</sub>) ; 3,75-3,90 (m, 1H, H<sub>1</sub>) ; 5,04 (dd, J=8 et 4 Hz, H<sub>2</sub>) ; 7,15-7,34 (m, 3H, H aromatiques) ; 7,36-7,55 (m, 5H, H aromatiques) ; 7,70-7,78 (m, 2H, H aromatiques).

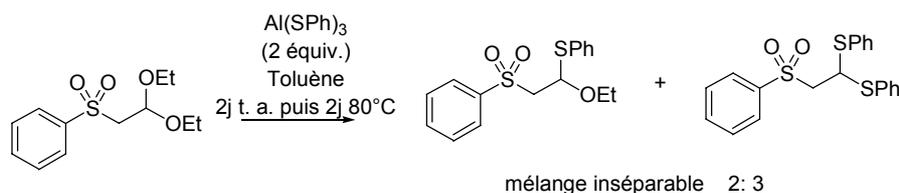
**RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz ;  $\text{CDCl}_3$ ) : 14,23 (C<sub>4</sub>) ; 62,37 et 64,42 (C<sub>2</sub> et C<sub>3</sub>) ; 81,94 (C<sub>1</sub>) ; 128,06 ; 128,63 ; 128,93 ; 129,10 ; 133,51 ; 134,61 (C<sub>a</sub>, C<sub>b</sub>, C<sub>c</sub> ; C<sub>a'</sub>, C<sub>b'</sub> et C<sub>c'</sub>) ; 130,44 (C<sub>d</sub>) ; 140,22 (C<sub>d'</sub>).

**IR** (film) : 2979; 1585; 1476; 1447; 1308; 1280; 1146; 1084; 747; 691; 555.

**5,5-Bis-phenylsulfanyl-pentan-1-ol 134***Réaction de  $Al(SPh)_3$  avec l'hémithioacétal **133***

Dans un bicol sec de 25 mL équipé d'une tête à hydrogéner reliant le montage à la rampe et d'un réfrigérant surmonté d'un septum, on introduit le plus rapidement possible le  $Al(SPh)_3$  (645 mg ; 1,82 mmol 2 équiv.) que l'on sèche 30 min sous le vide de la rampe à 120°C. Après retour à t. a., on ajoute sous argon et à la seringue une solution de l'hémithioacétal **133** (293 mg ; 0,91 mmol, 1 équiv.) dans du toluène anhydre (4 mL) et on laisse sous agitation à cette température. Après 48h d'agitation, une CCM du milieu réactionnel n'indique pas, a priori, la disparition du produit de départ ni la formation d'un nouveau produit. Le milieu réactionnel est alors chauffé au reflux pendant 48h, puis à 0°C, il est dilué à l'éther (5 mL), puis une solution de tampon tartrique pH 9 est ajoutée au goutte à goutte (5 mL). Après 5 min d'agitation, la phase organique étant limpide, le milieu réactionnel est coulé dans un mélange de tampon tartrique pH 9 (10mL) et d'éther (10 mL). Les phases sont décantées et la phase aqueuse est extraite à l'éther (2x15 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées au tampon tartrique pH 9 (10 mL), à la saumure (10 mL) et séchées sur  $MgSO_4$  pendant 30 min. Une chromatographie sur silice (gradient d'AcOEt dans l'éther de pétrole) du résidu d'évaporation des solvants permet d'isoler successivement du diphenylsulfure, et le dithioacétal escompté (318,6 mg ; 0,83 mmol ; 91%).

Comme le produit et le produit de départ possèdent des  $R_f$  quasi-similaires dans de nombreux systèmes d'élution. Il n'est donc pas possible de suivre cette expérience par CCM.

*Transacétalisation avec  $Al(SPh)_3$* 

Dans un bicol sec de 25 mL équipé d'une tête à hydrogéner reliant le montage à la rampe et d'un réfrigérant surmonté d'un septum, on introduit le plus rapidement possible le  $Al(SPh)_3$  (709 mg ; 2 mmol 2 équiv.) que l'on sèche 30 min sous le vide de la rampe à 120°C. Après retour à t. a., on ajoute sous argon et à la seringue une solution de l'acétal **132** (258,3 mg ; 1 mmol, 1 équiv.) dans du toluène anhydre (4 mL) et on laisse sous agitation à cette température. Après 48h d'agitation, le milieu réactionnel est chauffé au reflux pendant 48h, puis à 0°C, il est dilué à l'éther (5 mL), ensuite une solution de tampon tartrique pH 9 est ajoutée au goutte à goutte (5 mL). Après 5 min d'agitation, la phase organique étant limpide, le milieu réactionnel est coulé dans un mélange de tampon tartrique pH 9 (10mL) et d'éther

(10 mL). Les phases sont décantées et la phase aqueuse est extraite à l'éther (2x15 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées au tampon tartrique pH 9 (10 mL), à la saumure (10 mL) et séchées sur MgSO<sub>4</sub> pendant 30 min. Une analyse par RMN du proton du brut réactionnel indique qu'il est composé d'un mélange 2/3 de l'hémithioacétal **133** et du dithioacétal **134**, qu'il n'est pas possible de séparer par chromatographie classique sur silice.

Solide blanc

C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>S<sub>3</sub>

Rf=0,44 (hexane/AcOEt 7:3)

RN [102077-74-7]

F=69-70°C (Litt 70-71°C<sup>99</sup>)

MM 304,47 g mol<sup>-1</sup>

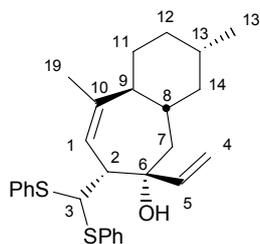
Révélateur: UV, Vanilline

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 3,45 (d, J=6,6 Hz, 2H, H<sub>2</sub>) ; 4,68 (t, J=6,6 Hz, 1H, H<sub>1</sub>) ; 7,20-7,65 (m, 15H, H aromatiques).

**RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 50,49 (C<sub>1</sub>) ; 60,12 (C<sub>2</sub>) ; 128,28 ; 128,63 ; 129,21 ; 133,26 ; 133,27 ; 133,91 (C<sub>a</sub> ; C<sub>b</sub> ; C<sub>c</sub> ; C<sub>a'</sub> ; C<sub>b'</sub> et C<sub>c'</sub>) ; 132,13 (C<sub>d'</sub>) ; 139,41 (C<sub>d</sub>).

**IR** (film) : 1293 ; 1145 ; 1083 ; 754 ; 731 ; 690.

**7-(Bis-phenylsulfanyl-methyl)-3,9-diméthyl-6-vinyl-2,3,4,4a,5,6,7,9a-octahydro-1H-benzocyclohepten-6-ol 99**



*Essais négatifs de transacétalisation de l'alcool **114** selon <sup>65</sup>*

Dans un bicol de 5 mL équipé d'une tête à hydrogéner reliant le montage à une rampe vide/argon et d'un septum, on introduit l'acétal **114** (26,8 mg ; 91  $\mu\text{mol}$  ; 1 équiv.) que l'on dilue sous argon au chloroforme anhydre (0,5 mL). A 0°C, on ajoute au goutte à goutte le thiophénol (28  $\mu\text{L}$  ; 270  $\mu\text{mol}$  ; 3 équiv.), et le  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (35  $\mu\text{L}$  ; 270  $\mu\text{mol}$  ; 3 équiv.). Après 1 h à cette température, la tête à hydrogéner est rapidement remplacée par un bouchon en verre et la solution est placée à t. a. pendant une nuit. Le lendemain, à 0°C, on ajoute de l'eau (2 mL), et le milieu réactionnel est coulé dans un mélange de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) et d'eau (5 mL). Les phases sont décantées, et la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (3x5 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau (5 mL), à la saumure (2x5 mL) et séchées sur  $\text{MgSO}_4$ . Après évaporation, la RMN et la CCM indiquent que le brut réactionnel ne contient pas le dithiane désiré, mais de nombreux produits aux structures non déterminées. Le signal caractéristique du groupement méthyle en C19 est absent de tous ces produits.

Dans un bicol de 5 mL équipé d'une tête à hydrogéner reliant le montage à une rampe vide/argon et d'un septum, on introduit l'acétal **114** (21 mg ; 71  $\mu\text{mol}$  ; 1 équiv.) que l'on dilue sous argon au chloroforme anhydre (0,2 mL). A 0°C, on ajoute au goutte à goutte le thiophénol (15  $\mu\text{L}$  ; 142  $\mu\text{mol}$  ; 2 équiv.), et le  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (18  $\mu\text{L}$  ; 142  $\mu\text{mol}$  ; 2 équiv.). Après 1 h à cette température, la tête à hydrogéner est rapidement remplacée par un bouchon en verre et la solution est placée au réfrigérateur ( $T \sim 4^\circ\text{C}$ ) pendant une nuit. Le lendemain, à 0°C, on ajoute de l'eau (2 mL), et le milieu réactionnel est coulé dans un mélange de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) et d'eau (5 mL). Les phases sont décantées, et la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (3x5 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau (5 mL), à la saumure (2x5 mL) et séchées sur  $\text{MgSO}_4$ . Après évaporation, la RMN et la CCM indiquent que, comme précédemment, le brut réactionnel ne contient pas le dithiane désiré, mais de nombreux produits non déterminés.

*Essai négatif de transacétalisation de l'alcool **114** selon <sup>64</sup>*

Dans un bicol de 5 mL équipé d'une tête à hydrogéner reliant le montage à une rampe vide/argon et d'un septum, on introduit l'acétal **114** (7,5 mg ; 26  $\mu\text{mol}$  ; 1 équiv.) que l'on dilue sous argon au  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhydre (0,2 mL). A t. a., on ajoute au goutte à goutte le thiophénol (5,6 mg ; 51  $\mu\text{mol}$  ; 2 équiv.), et d'un coup l'iode (0,6 mg ; 2,6  $\mu\text{mol}$  ; 0,1 équiv.). La solution est laissée sous agitation pendant une nuit. La CCM du milieu réactionnel indique la formation d'une très faible quantité de dithiane désiré, ainsi que de nombreux produits aux structures non déterminées.

*Transacétalisation de l'alcool silylé 119 selon*<sup>68</sup>

Dans un bicol de 5 mL équipé d'une tête à hydrogéner reliant le montage à une rampe vide/argon et d'un septum, on introduit l'hémithioacétal **119** (28 mg ; 63  $\mu$ mol ; 1 équiv.) que l'on dilue sous argon au dichlorométhane anhydre (0,6 mL). A  $-78^{\circ}\text{C}$ , on ajoute au goutte à goutte le PhSTMS (14  $\mu$ L ; 75  $\mu$ mol ; 1,2 équiv.), et le TMSOTf (1 goutte). Après 1 h à cette température, la solution est placée à  $0^{\circ}\text{C}$  pendant une nuit. Le lendemain, on ajoute une solution de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturée (2 mL), et le milieu réactionnel est coulé dans un mélange de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) et d'eau (5 mL). Les phases sont décantées, et la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (3x5 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau (5 mL), à la saumure (2x5 mL) et séchées sur  $\text{MgSO}_4$ . L'huile obtenue après évaporation des solvants est chromatographiée sur silice (éluant : gradient d'acétate d'éthyle dans l'hexane) pour fournir le dithiane désiré (m=10 mg ; 22  $\mu$ mol ; 35%).

*Transacétalisation de l'alcool 114 au  $\text{Al}(\text{SPh})_3$* 

Dans un bicol sec de 25 mL équipé d'une tête à hydrogéner reliant le montage à la rampe et d'un septum, on introduit le plus rapidement possible du  $\text{Al}(\text{SPh})_3$  (150 mg ; 0,43 mmol ; 3 équiv.) que l'on sèche 30 min sous le vide de la rampe à  $120^{\circ}\text{C}$ . Après retour à t. a., on ajoute sous argon et à la seringue une solution l'acétal diméthylique **114** (41,5 mg ; 0,14 mmol, 1 équiv.) dans du toluène anhydre (4 mL) et on laisse sous agitation à cette température. L'avancement de la réaction est suivi par CCM. Après 6h d'agitation, on refroidit à  $0^{\circ}\text{C}$  le milieu réactionnel, puis on ajoute de l'éther (5 mL) et une solution de tampon tartrique pH 9 au goutte à goutte (5 mL). Après 5 min d'agitation, la phase organique est limpide. Le milieu réactionnel est coulé dans un mélange de tampon tartrique pH 9 (10mL) et d'éther (10 mL). Les phases sont décantées et à la phase aqueuse est extraite à l'éther (2x15 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées au tampon tartrique pH 9 (10 mL), à la saumure (10 mL) et séchées sur  $\text{MgSO}_4$  pendant 30 min. Le résidu obtenu par évaporation des solvants à l'évaporateur rotatif ( $T_{\text{bain}}=30^{\circ}\text{C}$ ) est chromatographié sur silice (Eluant :25% d'AcOEt dans l'éther de pétrole) pour isoler successivement le diphenylsulfure et le dithioacétal escompté **99** (18 mg ; 40  $\mu$ mol ; 30%) et l'hémithioacétal **120** (m=8 mg ; 20  $\mu$ mol ;16%).

*Transacétalisation de l'alcool silylé 119 au  $\text{Al}(\text{SPh})_3$* 

Dans un bicol sec de 25 mL équipé d'une tête à hydrogéner reliant le montage à la rampe et d'un septum, on introduit le plus rapidement possible le  $\text{Al}(\text{SPh})_3$  (636 mg ; 1,79 mmol ; 2 équiv.) que l'on sèche 30 min sous le vide de la rampe à  $100^{\circ}\text{C}$ . Après retour à t. a., on ajoute sous argon et à la seringue une solution de l'acétal diméthylique **119** (328 mg ; 0,89 mmol ; 1 équiv.) dans du toluène anhydre (4 mL) et on laisse sous agitation à cette température. L'avancement de la réaction est suivi par CCM. Après 2 h et à  $0^{\circ}\text{C}$ , le milieu réactionnel est dilué à l'éther (5 mL), puis une solution de tampon tartrique pH 9 est ajoutée au goutte à goutte (5 mL). Après 5 min d'agitation, la phase organique étant limpide, le milieu réactionnel est coulé dans un mélange de tampon tartrique pH 9 (10mL) et d'éther (10 mL). Les phases sont décantées et à la phase aqueuse est extraite à l'éther (2x15 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées au tampon tartrique pH 9 (10 mL) et à la saumure (10 mL). Après évaporation des solvants sous pression réduite (évaporateur rotatif  $T_{\text{bain}}=30^{\circ}\text{C}$ ), le brut réactionnel est traité par une solution de TBAF (565 mg ; 1,79 mmol ; 2 équiv.) dans du THF (2 mL) et laissé 24h sous agitation à température ambiante. Le milieu réactionnel est dilué à l'éther (5 mL), puis coulé dans un mélange de saumure (10 mL) et l'éther (10 mL).

Les phases sont décantées et à la phase aqueuse est extraite à l'éther (2x15 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau (10 mL), à la saumure (10 mL) et séchées 10 min sur MgSO<sub>4</sub>. Après évaporation des solvants sous pression réduite, le brut réactionnel est chromatographié sur silice (Eluant : 3% d'AcOEt dans l'éther de pétrole) pour isoler successivement le diphénylsulfure et le dithioacétal escompté (323 mg ; 0,72 mmol ; 80%), sous la forme d'une huile incolore très épaisse qui cristallise progressivement à t. a.

#### *Obtention du monocristal*

La poudre microcristalline obtenue est répartie dans des tubes de recristallisation de 5mm de diamètre : on introduit environ 10 mg de produit dans chaque tube, que l'on dissout dans un minimum de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Le tube est alors délicatement complété à l'hexane, bouché non hermétiquement, et on laisse la diffusion des solvants s'effectuer à t. a., ainsi qu'une évaporation très lente. On obtient des monocristaux incolores, analysables par RX.

Poudre blanche

C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>OS<sub>2</sub>

Rf=0,42 (éther de pétrole/AcOEt 9:1)

F=35-36°C

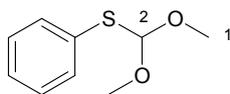
MM 450,70 g mol<sup>-1</sup>

Révélateur: UV, Vanilline

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 0,65-2,05 (m, 11H, H<sub>11</sub>, H<sub>12</sub>, H<sub>13</sub>, H<sub>14</sub>, H<sub>9</sub>, H<sub>8</sub> et H<sub>7</sub>) ; 0,88 (d, J=6,5 Hz, 3H, H<sub>13'</sub>) ; 1,84 (s, 3H, H<sub>19</sub>) ; 3,16-3,21 (m, 1H, H<sub>2</sub>) ; 3,54 (s, 1H OH) ; 4,67 (d, J=2,3 Hz, 1H, H<sub>3</sub>) ; ; 5,07 (dd, J=10,5 et 1,8 Hz 1H, H<sub>4</sub> trans) ; 5,23 (dd, J=17,1 et 1,8 Hz, 1H, H<sub>4</sub> cis) ; 5,30 (d, J=5,7 Hz, 1H, H<sub>3</sub>) ; 5,95 (dd, J=17,1 et 10,5 Hz, 1H, H<sub>5</sub>) ; 7,20-7,47 (m, 10H, SPh).

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 22,36 (C<sub>13'</sub>) ; 24,75 (C<sub>19</sub>) ; 30,37 (C<sub>11</sub>) ; 33,57 (C<sub>13</sub>) ; 35,67 (C<sub>7</sub>) ; 37,10 (C<sub>8</sub>) ; 44,66 (C<sub>12</sub>) ; 44,69 (C<sub>2</sub>) ; 48,38 (C<sub>14</sub>) ; 55,01 (C<sub>9</sub>) ; 60,38 (C<sub>3</sub>) ; 80,83 (C<sub>6</sub>) ; 111,56 (C<sub>4</sub>) ; 118,47 (C<sub>1</sub>) ; 128,14 ; 128,46 ; 128,89 ; 129,11 ; 132,42 ; 134,39 (C primaires aromatiques) ; 133,38 et 133,96 (C quaternaires aromatiques) ; 141,95 (C<sub>10</sub>) ; 144,10 (C<sub>5</sub>).

**RMN 2D** : COSY, NOESY, Correlation <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C.

**Dimethoxy(phenylthio)methane 135***Réaction de  $Al(SPh)_3$  avec l'orthoformiate de méthyle*

Dans un bicol sec de 25 mL équipé d'une tête à hydrogèner reliant le montage à la rampe et d'un réfrigérant surmonté d'un septum, on introduit le plus rapidement possible le  $Al(SPh)_3$  (335 mg ; 1 mmol ; 1 équiv.) que l'on sèche 30 min sous le vide de la rampe à 120°C. Après retour à t. a., on ajoute sous argon et à la seringue une solution d'orthoformiate de méthyle (0,11 mL ; 1 mmol, 1 équiv.) dans du toluène anhydre (4 mL) et on laisse sous agitation à cette température. L'avancement de la réaction est suivie par CPV. Après 4h d'agitation, le milieu réactionnel est dilué à l'éther (5 mL), puis une solution de tampon tartrique pH 9 est ajoutée au goutte à goutte (5 mL). Après 5 min d'agitation, la phase organique étant limpide, le milieu réactionnel est coulé dans un mélange de tampon tartrique pH 9 (10mL) et d'éther (10 mL). Les phases sont décantées et à la phase aqueuse est extraite à l'éther (2x15 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées au tampon tartrique pH 9 (10 mL), à la saumure (10 mL) et séchées sur  $MgSO_4$  pendant 30 min. Le résidu issu de l'évaporation des solvants (évaporateur rotatif) est chromatographié sur silice (gradient d'AcOEt dans l'éther de pétrole), ce qui permet d'isoler successivement du diphenylsulfure et du dimethoxy(phenylthio)méthane (170,2 mg ; 0,92 mmol ; 92%).

Le produit est comparé à un authentique préparé selon le mode opératoire ci-dessous.

*Condensation du phenylthiotriméthylsilane avec l'orthoformiate de méthyle selon <sup>95</sup>*

Dans un monocol de 250 mL, on introduit à l'éprouvette graduée l'orthoformiate de méthyle (38 mL ; 343,7 mmol ; 1,05 équiv.) et à la seringue sous argon du TMSOTf (0,63 mL ; 3,3 mmol ; 0,01 équiv.). A 0°C, on canule le phénylthiotriméthylsilane (59,7 g ; 327,4 mmol ; 1 équiv.) . Après 5 min, on laisse remonter le milieu réactionnel à t. a. pendant 1h 15 min. Le monocol est équipé d'un montage de distillation et le MeOTMS est distillé sous pression atmosphérique ( $E_b=50-55^\circ C$ ,  $T_{bain}<100^\circ C$ ). On dilue le résidu au THF anhydre (70 mL) et on ajoute une solution 1M de TBAF dans le THF (17 mL). Après 1h sous agitation à t. a., le milieu réactionnel est coulé dans un mélange de solution aqueuse de soude à 10% (200 mL) et d'éther (200 mL). Les phases sont séparées, et la phase aqueuse est extraite à l'éther (2x200 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau (100 mL), à la saumure (100 mL) et séchées une nuit sur  $Na_2SO_4$ . Après évaporation des solvants, le résidu jaune (60 g) est distillé sous pression réduite afin d'obtenir le composé escompté (53,7 g ; 291 mmol ; 89%).

Huile incolore

$C_9H_{12}O_2S$

$E_b$  ( $3 \cdot 10^{-2}$  mm Hg) =76-81°C

MM 184,26 g mol<sup>-1</sup>

RN [118418-19-2]

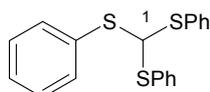
**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz ;  $CDCl_3$ ) : 3,7 (s, 6H,  $H_2$ ) ; 5,81 (s, 1H,  $H_1$ ) ; 7,15-7,4 (m, 3H,  $H_{meta}$   $H_{para}$ ) ; 7,45-7,55 (m, 2H,  $H_{ortho}$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz ;  $\text{CDCl}_3$ ) : 53,08 ( $\text{C}_1$ ) ; 111,68 ( $\text{C}_2$ ) ; 127,56 ( $\text{C}_{\text{para}}$ ) ; 128,88 et 132,73 ( $\text{C}_{\text{meta}}$  et  $\text{C}_{\text{ortho}}$ ) ; 132,37 ( $\text{C}_{\text{ipso}}$ ).

**IR** (KBr) : 3059; 3000; 2936; 2831; 1584; 1475; 1439; 1278; 1189; 969; 743; 692.

**CPV** (Méthode B): tr =7,27 min.

### tris(phenylthio)méthane 136



#### Réaction de $\text{Al}(\text{SPh})_3$ avec l'orthoformiate de méthyle

Dans un bicol sec de 25 mL équipé d'une tête à hydrogéner reliant le montage à la rampe et d'un septum, on introduit le plus rapidement possible le  $\text{Al}(\text{SPh})_3$  (709 mg ; 2 mmol ; 2 équiv.) que l'on sèche 30 min sous le vide de la rampe à  $120^\circ\text{C}$ . Après retour à t. a., on ajoute sous argon et à la seringue une solution d'orthoformiate de méthyle (0,11 mL ; 1 mmol, 1 équiv.) dans du toluène anhydre (4 mL) et on laisse sous agitation à cette température. L'avancement de la réaction est suivi par CCM. Après 2h et à  $0^\circ\text{C}$ , le milieu réactionnel est dilué à l'éther (5 mL), puis une solution de tampon tartrique pH 9 est ajoutée au goutte à goutte (5 mL). Après 5 min d'agitation, la phase organique étant limpide, le milieu réactionnel est coulé dans un mélange de tampon tartrique pH 9 (10mL) et d'éther (10 mL). Les phases sont décantées et à la phase aqueuse est extraite à l'éther (2x15 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées au tampon tartrique pH 9 (10 mL), à la saumure (10 mL) et séchées sur  $\text{MgSO}_4$  pendant 30 min. Le résidu issu de l'évaporation des solvants (évaporateur rotatif  $T_{\text{bain}}=30\text{-}35^\circ\text{C}$ ) est chromatographié sur silice (Eluant :1% d'AcOEt dans l'éther de pétrole) pour isoler successivement le diphenylsulfure et le tris(phénylthio)méthane (170,2 mg; 0,90 mmol ; 90%).

#### Le produit obtenu est comparé à un échantillon authentique (produit commercial).

Solide blanc

$\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{S}_3$

Rf=0,41 (éther de pétrole/AcOEt 7:3)

RN [4832-54-4]

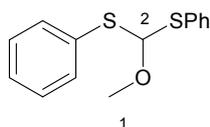
F= $40^\circ\text{C}$

MM 340,52 g mol $^{-1}$

Révélateur: UV

**RMN  $^1\text{H}$**  (300 MHz ;  $\text{CDCl}_3$ ) : 5,35 (s, 1H,  $\text{H}_1$ ) ; 7,12-7,49 (m, 15H, 3x SPh).

**IR** (ATR) : 1580; 1480; 1440; 1300; 1080; 1065; 1020; 1000; 740; 690.

**methoxybis(phenylthio)methane 137**

*Double substitution du dichlorométhylméthyléther par du thiophénolate de potassium selon <sup>96</sup>*

Dans un monocol de 500 mL, on introduit de la potasse séchée une nuit à l'étuve à 110°C (30,9g ; 550 mmol 2,2 équiv.) et de l'éthanol anhydre (275 mL). A 0°C, on ajoute à la seringue du thiophénol (56 mL ; 550 mmol, 2,2 équiv.). Après 5 minutes d'agitation à cette température et 10 min à t.a., le solvant est évaporé à l'évaporateur rotatif. Le solide blanc obtenu est séché dans un dessiccateur 1h sur le vide de la rampe, puis dilué au THF anhydre (350 mL). A 0°C, on ajoute à cette suspension le dichlorométhylméthyléther au goutte à goutte (23 mL ; 250 mmol ; 1 équiv.). Après 5h d'agitation à t.a., le milieu réactionnel, qui se présente sous la forme d'une suspension opaque blanche est dilué à l'éther (300 mL) et coulé dans une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium (250 mL). Après 5 min d'agitation, les phases sont décantées et à la phase aqueuse est extraite à l'éther (3x150 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau (150 mL), à la saumure (250 mL) et séchées une nuit sur K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Le résidu issu de l'évaporation des solvants (évaporateur rotatif) est distillé sous vide (10<sup>-2</sup> mm Hg) pour obtenir le produit désiré sous la forme d'une huile incolore (49,6 g ; 189 mmol ; 75%).

Huile incolore

C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>OS<sub>2</sub>

Rf=0,25 (hexane/AcOEt 9:1)

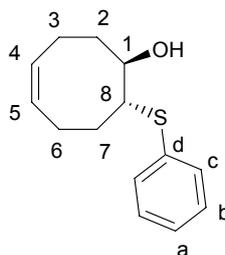
Eb (10<sup>-2</sup> mm Hg) =150-152°C

MM 262,39 g mol<sup>-1</sup>

Révélateur: UV, Vanilline

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 3,50 (s, 3H, H<sub>1</sub>) ; 6,19 (s, 1H, H<sub>2</sub>) ; 7,21-,732 (m, 6H, H aromatiques).; 7,45-7,49 (m, 4H, H aromatiques).

**RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 52,57 (C<sub>1</sub>) ; 94,38 (C<sub>2</sub>) ; 127,93, 129,01 et 132,32 (C aromatiques primaires) ; 133,71 (C<sub>ipso</sub>).

**8-Phenylsulfanyl-cyclooct-4-enol 138***Ouverture de l'époxyde avec 1 équivalent d'Al(SPh)<sub>3</sub>*

Selon le mode opératoire général de transdithioacétalisation avec Al(SPh)<sub>3</sub> décrit pour le composé **126**, on obtient, à partir du monoépoxyde du cyclooctadiène (124,2 mg ; 1 mmol, 1 équiv.) et après 15h d'agitation à t.a., l'alcool escompté (120 mg ; 0,51 mmol ; 51%).

*Ouverture de l'époxyde avec 2 équivalents d'Al(SPh)<sub>3</sub>*

Selon le mode opératoire général de transdithioacétalisation avec Al(SPh)<sub>3</sub> décrit pour le composé **125**, on obtient, à partir du monoépoxyde du cyclooctadiène (124,2 mg ; 1 mmol, 1 équiv.) et après 15h d'agitation à t.a., l'alcool escompté (146 mg ; 0,62 mmol ; 62%).

Huile incolore

C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>OS

Rf=0,21 (hexane/AcOEt 7:3)

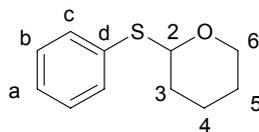
MM 234,11 g mol<sup>-1</sup>

Révéléateur: UV, Vanilline

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 1,55-2,49 (m, 8H, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>, H<sub>6</sub>, H<sub>7</sub>) ; 3,15 (s, 1H, OH) ; 3,34 (ddd, J=10,7 ; 9,2 et 3,6 Hz, 1H, H<sub>8</sub>) ; 3,61-3,69 (m, 1H, H<sub>1</sub>) ; 5,4-5,51 et 5,58-5,68 (m, 2H, H<sub>4</sub> et H<sub>5</sub>) ; 7,15-7,30 (m, 3H, H aromatiques) ; 7,35-7,40 (m, 2H, H aromatiques).

**RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 24,04 et 24,39 (C<sub>2</sub> et C<sub>7</sub>) ; 32,18 et 33,16 (C<sub>3</sub> et C<sub>6</sub>) ; 55,04 (C<sub>8</sub>) ; 71,98 (C<sub>1</sub>) ; 127,17 ; 127,38 ; 128,95 ; 131,41 ; 132,53 (C<sub>a</sub>, C<sub>b</sub> ; C<sub>c</sub> ; C<sub>4</sub> et C<sub>5</sub>) ; 133,80 (C<sub>d</sub>).

**IR** (film) : 3460; 2932; 1480; 1438; 1269; 1089; 1087; 1045; 738; 691.

**2-Phenylsulfanyl-tetrahydro-pyran 140***Déprotection de l'alcool propargylique avec Al(SPh)<sub>3</sub>*

Selon le mode opératoire général de transdithioacétalisation avec Al(SPh)<sub>3</sub> décrit pour le composé **125**, on obtient, à partir du dérivé THP de l'alcool propargylique **139** (140,2 mg ; 1 mmol, 1 équiv.), après une filtration sur silice (Eluant 3% d'AcOEt dans l'éther de pétrole) le PhSTHP **140** (184,2 mg; 0,95 mmol ; 95%).

Huile incolore

C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>OS

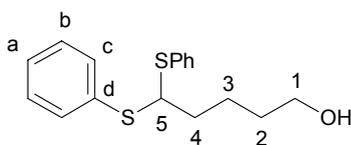
Rf=0,40 (éther de pétrole/AcOEt 9:1)

MM 194,29 g mol<sup>-1</sup>

Révéléateur: UV, Vanilline

**RMN <sup>1</sup>H** (200 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 1,55-2,15 (m, 6H, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub> et H<sub>5</sub>) ; 3,53-3,66 (m, 1H, H<sub>6</sub>) ; 4,11-4,26 (m, 1H, H<sub>6</sub>) ; 5,22 (dd, J=5,8 et 3,7 Hz, 1H, H<sub>2</sub>) ; 7,15-7,32 (m, 3H, H aromatiques) ; 7,43-7,54 (m, 2H, H aromatiques).

**RMN <sup>13</sup>C** (50 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 21,45 ; 25,32 et 31,38 (C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub> et C<sub>5</sub>) ; 64,28 (C<sub>6</sub>) ; 85,03 (C<sub>2</sub>) ; 126,48 et 130,59 (C<sub>c</sub> et C<sub>b</sub>) ; 128,58 (C<sub>a</sub>) ; 135,26 (C<sub>d</sub>).

**5,5-Bis-phenylsulfanyl-pentan-1-ol 141***Réaction de  $Al(SPh)_3$  avec PhSTHP*

Dans un bicol sec de 25 mL équipé d'une tête à hydrogéner reliant le montage à la rampe et d'un réfrigérant surmonté d'un septum, on introduit le plus rapidement possible le  $Al(SPh)_3$  (475 mg ; 1,34 mmol ; 2 équiv.) que l'on sèche 30 min sous le vide de la rampe à 120°C. Après retour à t. a., on ajoute sous argon et à la seringue une solution de PhSTHP (130,2 mg ; 0,67 mmol, 1 équiv.) dans du toluène anhydre (4 mL) et on laisse sous agitation à cette température. L'avancement de la réaction est suivi par CCM. Après 48h d'agitation à cette température, le milieu réactionnel est chauffé au reflux pendant 48h. A 0°C, le milieu réactionnel est dilué à l'éther (5 mL), puis une solution de tampon tartrique pH 9 est ajoutée au goutte à goutte (5 mL). Après 5 min d'agitation, la phase organique étant limpide, le milieu réactionnel est coulé dans un mélange de tampon tartrique pH 9 (10mL) et d'éther (10 mL). Les phases sont décantées et à la phase aqueuse est extraite à l'éther (2x15 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées au tampon tartrique pH 9 (10 mL), à la saumure (10 mL) et séchées sur  $MgSO_4$  pendant 30 min. Le résidu d'évaporation des solvants (évaporateur rotatif ;  $T_{bain}=30-35^\circ C$ ) est chromatographié sur silice (gradient d'AcOEt dans l'éther de pétrole) pour fournir successivement du diphenylsulfure et l'alcool escompté (125,9 mg ; 0,41 mmol ; 62%).

Liquide incolore

 $C_{17}H_{20}OS_2$ 

Rf=0,10 (hexane/AcOEt 8:2)

RN [83711-12-0]

MM 304,47 g mol<sup>-1</sup>

Révélateur: UV, Vanilline

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz ;  $CDCl_3$ ) : 1,35-1,85 (m, 7H,  $H_2$ ,  $H_3$ ,  $H_4$  et OH) ; 3,48 (t, J=6,4 Hz, 1H,  $H_1$ ) ; 4,31 (t, J=6,5 Hz, 1H,  $H_5$ ) ; 7,15-7,24 (m, 6H, H aromatiques) ; 7,34-7,45 (m, 4H, H aromatiques).

**RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz ;  $CDCl_3$ ) : 23,38 ; 32,11 ; 32,62 ( $C_2$  ;  $C_3$  et  $C_4$ ) ; 58,48 ( $C_5$ ) ; 62,51 ( $C_1$ ) ; 127,76 ( $C_a$ ) ; 128,96 et 132,78 ( $C_b$  et  $C_c$ ) ; 134,27 ( $C_d$ ).

**IR** (film) : 3368; 2638; 2862; 1583; 1479; 1438; 1068; 1025; 739; 691.

## Chapitre II : Bibliographie

- (1) Heap, N.; Whitham, G. H. *J. Chem. Soc. (B)* **1966**, 164-170.
- (2) Chamberlain, P.; Whitham, G. H. *J. Chem. Soc. (B)* **1969**, 1131-1134.
- (3) Clark, R. D.; Untch, K. G. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 248-253.
- (4) Heinz, U.; Adams, E.; Klintz, R.; Welzel, P. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4217-4230.
- (5) Morisson, V.; Barnier, J. P.; Blanco, L. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 7749-7764.
- (6) Mander, L. N.; Sethi, S. P. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5953-5956.
- (7) Igarashi, M.; Sugihara, Y.; Fuchikami, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 711-714.
- (8) Ishino, Y.; Kita, Y.; Maekawa, H.; Ohno, T.; Yamasaki, Y.; Miyata, T.; Nishiguchi, I. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1349-1352.
- (9) Nakamura, E.; Murofushi, T.; Shimizu, M.; Kuwajima, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2346-2348.
- (10) Montana, A. M.; Garcia, F.; Grima, P. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1375-1378.
- (11) Enders, D.; Adam, J.; Oberbörsch, S.; Ward, D. *Synthesis* **2002**, 2737-2748.
- (12) Wenkert, E.; Arrhenius, T. S.; Bookser, B.; Guo, M.; Mancini, P. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1185-1193.
- (13) Kraft, M. E.; Holton, R. A. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3669-3670.
- (14) Langer, P.; Eckardt, T.; Salch, N. N. R.; Karimé, I.; Müller, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3657-3667.
- (15) Hannaby, M.; Warren, S. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 765-768.
- (16) Fleming, I.; Goldhill, J.; Paterson, I. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *34*, 3205-3208.
- (17) Tatsuta, K.; Itoh, M.; Hiram, R.; Araki, N.; Kitagawa, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 583-586.
- (18) Langer, P.; Freifeld, L. *Synlett* **2001**, 523-525.
- (19) D'Angelo, J. *Tetrahedron* **1976**, *32*, 2979-2990.
- (20) Fleming, I.; Iqbal, J. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2913-2916.
- (21) Fleming, I.; Lee, T. V. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 705-708.
- (22) Fleming, I.; Iqbal, J. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 327-328.
- (23) Kita, Y.; Tamura, O.; Yasuda, H.; Itoh, F.; Tamura, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 4235-4241.
- (24) Mori, I.; Bartlett, P. A.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5966-5977.
- (25) Hunter, R. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *31*, 9377-9398.
- (26) Hunter, R. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 9365-9376.
- (27) Trost, B. M.; Seoane, P.; Mignani, S.; Acemoglu, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7487-7500.
- (28) Ohshima, M.; Murakami, M.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1985**, 1871-1874.
- (29) Hatanaka, K.; Tanimoto, S.; Sugimoto, T.; Okano, M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3243-3244.
- (30) Meulemans, T. M.; Stork, G. A.; Jansen, B. J. M.; deGroot, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6565-6568.
- (31) Noyori, R.; Murata, S.; Suzuki, M. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3899-3910.
- (32) Mukaiyama, T.; Hayashi, M. *Chem. Lett.* **1974**, 15-16.
- (33) Cossy, J.; Lutz, F.; Alauze, V.; Meyer, C. *Synthesis* **2002**, 43-44.
- (34) Cazeau, P.; Moulines, F.; Laporte, O.; Duboudin, F. *J. Organomet. Chem.* **1980**, *201*, C9-C13.
- (35) Roux, C. L.; Ciliberti, L.; Laurent-robot, H.; laporterie, A.; Dubac, J. *Synlett* **1998**, 1249-1251.

- (36) Sato, S.; Matsuda, I.; Izumi, Y. *J. Organomet. Chem.* **1988**, *352*, 223-238.
- (37) Perron-Serra, F.; Promo, M. A.; A, M. V.; Albizahi, K. F. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6188-6199.
- (38) Suzuki, M.; Yanagisawa, A.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3595-3596.
- (39) Mock, W. L.; Tsou, H. R. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2557-2561.
- (40) Ishida, A.; Mukaiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1978**, *51*, 2077-2081.
- (41) Chow, H. F.; Fleming, I. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 397-400.
- (42) Hertler, W. R.; Reddy, G. S.; Sogah, D. Y. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3532-3539.
- (43) Stork, G.; Hudrlik, P. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4464-4465.
- (44) Takazawa, O.; Kogami, K.; Hayashi, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, *57*, 1876-1881.
- (45) Takazawa, O.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1982**, 1307-1308.
- (46) Ito, Y.; Fujii, S.; Nakatuska, M.; Kawamoto, F.; Saegusa, T. *Org. Synth.*, *CV6*, 327.
- (47) Trost, B. M.; Kunz, R. A. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2648-2650.
- (48) Alonso, D. A.; Najera, C.; Varea, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3459-3461.
- (49) Harris, T. D.; Boekelheide, V. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2770-2773.
- (50) Uguen, D. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 541-542.
- (51) Jackson, C. B.; Pattenden, G. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3393-3396.
- (52) Nokami, J.; Nomiyama, K.; Matsuda, S.; Imai, N.; Kataoka, K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2003**, *42*, 1273-1276.
- (53) Ashby, E. C.; Nodins, S. A. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4371-4377.
- (54) Luche, J. L.; Gemal, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 5848-5849.
- (55) Bartoli, G.; Sambri, L. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8435-8456.
- (56) Imamoto, T.; Takiyama, N.; Nakamura, K. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4763-4766.
- (57) Shandar, X. L.; Singh, M.; Labrie, F. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1157-1160.
- (58) Ward, D. E.; Sales, M.; Sasmal, P. K. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4808-4815.
- (59) Roberts, B. P. *Chem. Soc. Rev.* **1999**, *28*, 25-35.
- (60) Danishefsky, S. J.; Myles, D. C.; Harvey, D. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 862-867.
- (61) Bianchi, D.; Cesti, P.; Golini, P.; Donegani, G. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 869-876.
- (62) Kovacs-Kulyassa, A.; Herczegh, P.; Sztaricskai, F. *Tetrahedron* **1997**, *40*, 13883-13896.
- (63) Li, L. H.; Thius, A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1637-1640.
- (64) Firouzabadi, H.; Iranpoor, N.; Hazarkhani, H. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7527-7529.
- (65) Rahim, M. A.; Fujiwara, T.; Takeda, T. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 763-770.
- (66) Murata, S. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4259-4275.
- (67) Evans, D. A.; Grimm, K. G.; Truesdale, L. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 3229-3320.
- (68) Evans, D. A.; Truesdale, L. K.; Grimm, K. G.; Nesbitt, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5009-5017.
- (69) Glass, R. S. *J. Organomet. Chem.* **1973**, *61*, 83-90.
- (70) Wuts, P. G. M.; Greene, T. W. *Protective Groups in Organic Synthesis*. 3rd ed.; John Wiley & Sons: New York, 1999.
- (71) Muthusamy, S.; Babu, S. A.; Gunanathan, C. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7897-7901.
- (72) Kim, S.; Park, J. H.; Lee, S. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6697-6700.
- (73) Tani, H.; Masumoto, K.; Inamasu, T. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2039-2042.
- (74) Gajare, A. S.; Shingare, M. S.; Bandgar, B. P. *J. Chem. Res., Synop.* **1998**, 452-453.
- (75) Saraswathy, V. G.; Sankararaman, S. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4665-4670.
- (76) Miura, T.; Masaki, Y. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 10477-10486.
- (77) Morton, H. E.; Guindon, Y. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5379-5382.
- (78) Kim, S.; Park, J. H.; Lee, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5769-5772.
- (79) Sato, T.; Kobayashi, T.; Gojo, T.; Yoshida, E.; Oetra, J.; Nozaki, H. *Chem. Lett.* **1987**, 1661-1664.

- (80) Corey, E. J.; Kozikowski, A. P. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *11*, 9225-9928.
- (81) Corey, E. J.; Beames, D. J. *J. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5829-5831.
- (82) Satoh, T.; Uwaya, S.; Yamakawa, K. *Chem. Lett.* **1983**, 667-670.
- (83) Masaki, Y.; Serizawa, Y.; Kaji, K. *Chem. Lett.* **1985**, 1933-1936.
- (84) Hatch, P. R.; Weinreb, M. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3960-3961.
- (85) Kozikowski, A. P.; Ames, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2735-2737.
- (86) Itoh, A.; Ozawa, S.; Oshima, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 361-364.
- (87) Tomioka, H.; Oshima, K. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 99-100.
- (88) Funk, H.; Messelbarth, M. *Z. Chem* **1966**, *6*, 227.
- (89) Cohen, T.; Gapinski, R. E. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *45*, 4319-4322.
- (90) Oddon, G.; Thèse Université Louis Pasteur: Strasbourg, 1996.
- (91) Sato, T.; Otera, J.; Nozaki, H. *Synlett* **1991**, 903-904.
- (92) Mukaiyama, T.; Takeda, T.; Atsumi, K. *Chem. Lett.* **1974**, 1013-1014.
- (93) Sato, T.; Okazaki, H.; Otera, J.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2979-2982.
- (94) Barre, V.; Thèse Université Pierre et Marie Curie, Paris VI, 1986.
- (95) Shiner, C. S.; Tsunoda, T.; Goodman, B. A.; Ingham, S.; Lee, S.; Vorndam, P. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1381-1392.
- (96) Rahim, M. A.; Taguchi, H.; Watanabe, M.; Fujiwara, T.; Takeda, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2153-2156.
- (97) Julia, M.; Nel, M.; Uguen, D. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1986**, 487-492.
- (98) Brownbridge, P.; Chan, T. H.; Brook, M. A.; Kang, G. J. *Can. J. Chem.* **1982**, *61*, 688-693.
- (99) *Gazz. Chim. Ital.* **1957**, *149*, 155-156.

## **Chapitre III**

### **Fragmentation d'Hydroxythioacétals ; Génération du Système Tricyclique A-B-C de la Castastérone**



## Chapitre III

### 1. Introduction

Nous venons de voir qu'il est possible d'accéder au dérivé **99** par métathèse, puis fonctionnalisation d'une cyclohepténone. Ces résultats permettent d'aborder maintenant la réaction clé de fragmentation de ce dérivé. Elle doit en principe fournir le triène **144**, qui est le précurseur, par réaction de Diels-Alder intramoléculaire, du système tricyclique A-B-C de la castastérone (Schéma 1).<sup>1</sup>

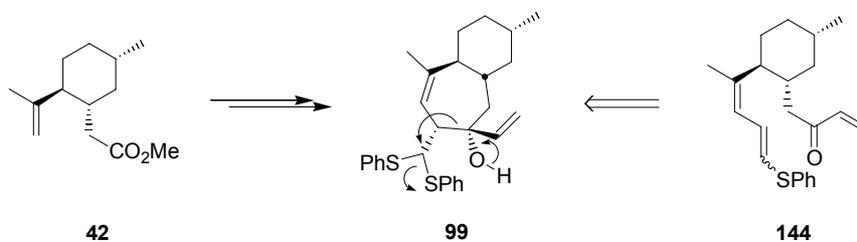


Schéma 1

L'énoncé des résultats obtenus dans cette voie est précédé d'un bref rappel sur les principales caractéristiques de ces réarrangements.

#### 1.1 Rappel sur les Réactions de Fragmentation

Le terme fragmentation s'applique aux réarrangements dans lesquels une liaison sigma carbone-carbone se rompt consécutivement à l'apparition, soit d'une déficience, soit d'un excédent électronique, mieux les deux, sur l'un ou l'autre des deux atomes adjacents de cette liaison. Le squelette carboné de la molécule initiale est rompu : il y a fragmentation (Schéma 2).

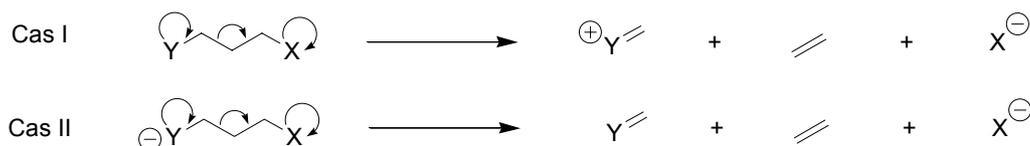


Schéma 2

Ce processus est particulièrement favorable lorsque l'ion  $X^-$  formé est plus stable que l'anion  $Y^-$  initial. On parle alors de processus « push-pull ». Une situation particulièrement favorable concerne les molécules dans lesquelles la rupture de cette liaison carbone-carbone s'accompagne de la disparition d'une tension de cycle.

Ces réactions sont distinctes du réarrangement, très proche d'un point de vue mécanisme, de Wagner-Meerwein (Schéma 3). Dans ce cas, le départ nucléofuge de  $X$  est compensé par la migration d'un atome de carbone : il y a rupture puis réformation d'une liaison sigma carbone-carbone.

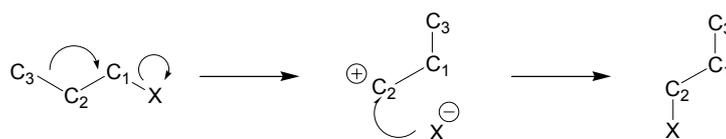


Schéma 3

D'un point de vue cinétique, la fragmentation est particulièrement favorisée lorsqu'il y a disposition antipériplanaire des liaisons qui se cassent (ou qui se forment). Autrement dit, lorsque, d'une part, l'orbitale de  $Y$  représentée (Schéma 4) et la liaison  $C_1-C_2$ , d'autre part, les liaisons  $Y-C_1$  et  $C_2-X$  forment des angles dièdres de  $180^\circ$ .

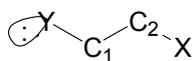


Schéma 4

Le processus est alors, et seulement alors, concerté. Lorsqu'une telle disposition est irréalisable, le départ nucléofuge de  $X$  induira un simple processus carbocationique ; il se forme alors des produits de solvolysse, d'élimination et de réarrangement.

Les exemples les plus classiques ont été décrits par Grob<sup>2</sup> et Wharton<sup>3</sup> (Schéma 5). Ces expériences, notamment celles de Wharton, ont permis de mettre en évidence le contrôle stéréoelectronique de ces transformations (Schéma 6).

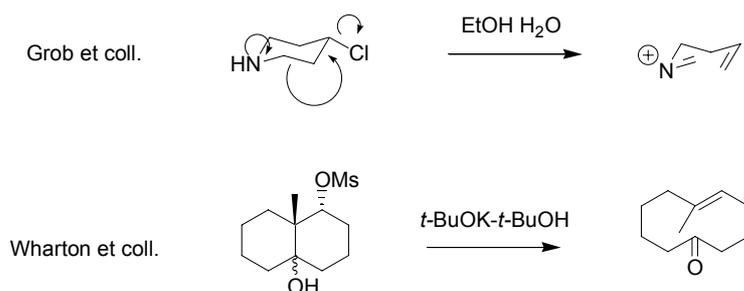


Schéma 5

Une application particulièrement intéressante est la synthèse de cycles moyens, difficiles à préparer par d'autres méthodes, à partir de décalones (Schéma 6).<sup>4-6</sup>

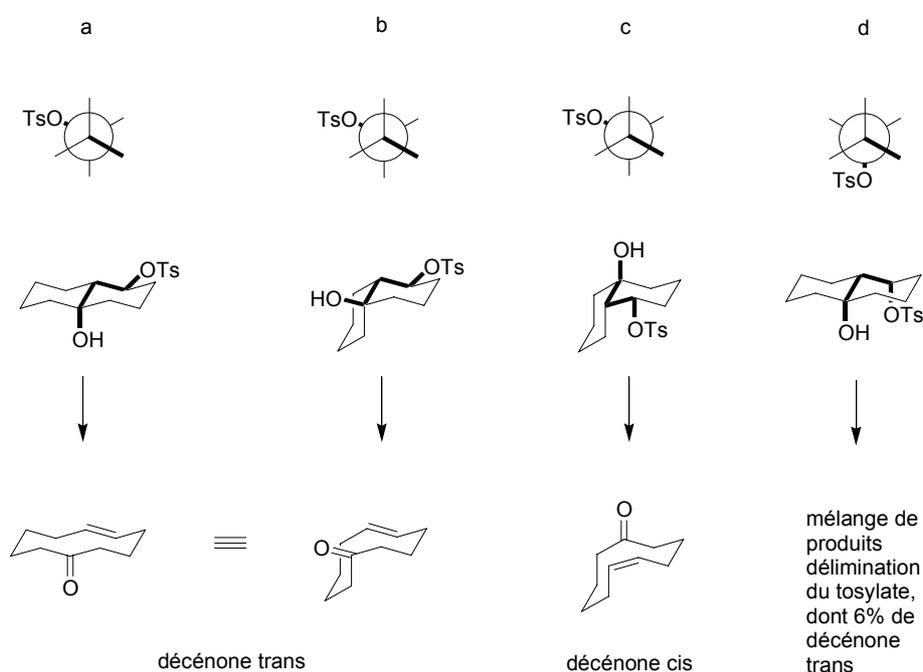


Schéma 6

Sur la base de ces travaux, d'autres groupes partant (élément « pull »), comme par exemple un cation ammonium quaternaire,<sup>7,8</sup> ou l'atome d'oxygène d'une fonction époxyde<sup>9,10</sup> ont été essayés avec succès. Par analogie, d'autres groupes « push » tel qu'un alcoolate peuvent également être utilisés. La fragmentation d'énolates de cétones  $\delta$ -tosylés décrite par Fuchs est particulièrement intéressante pour nous, puis qu'elle concerne un système cyclohepténique (Schéma 7).<sup>11</sup> Il a été montré que des organoboranes  $\gamma$ -tosylés subissaient une fragmentation comparable.<sup>12-14</sup> L'espèce réactive est, dans ce cas, générée par décomposition d'un ion borate intermédiaire.

La génération de l'élément « push » peut aussi résulter de la condensation d'un nucléophile sur un carbonyle. Un exemple, tiré d'une revue assez complète,<sup>15</sup> est représenté au bas du schéma 7.<sup>16</sup>

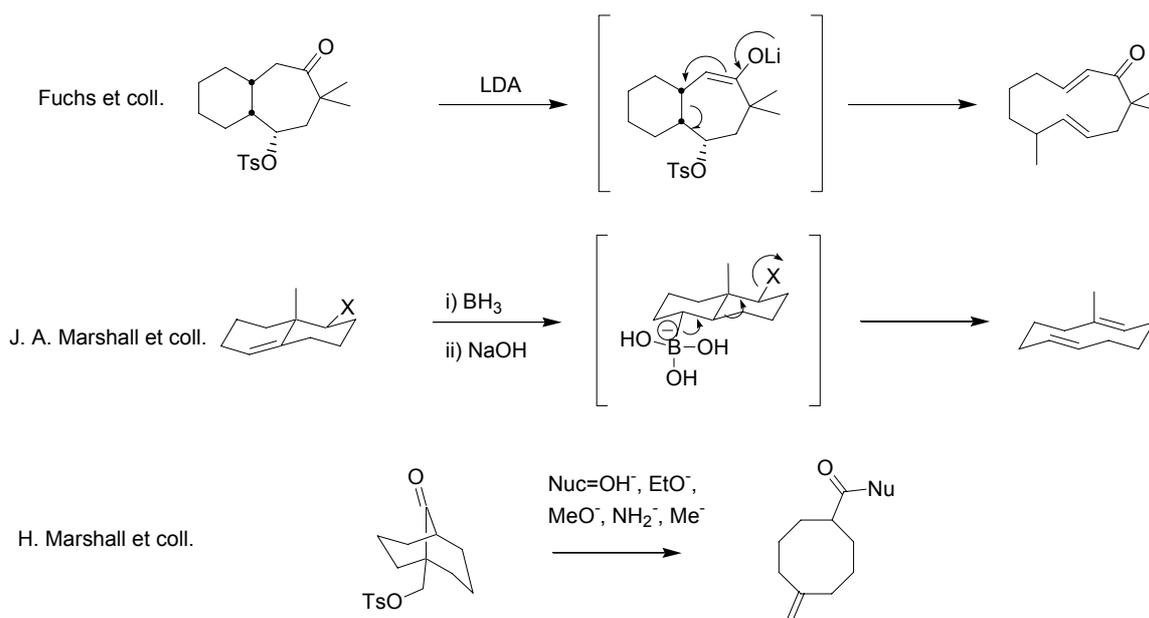


Schéma 7

Une astucieuse double fragmentation a été réalisée par Eschenmoser pour synthétiser des lactones insaturées. (Schéma 8).<sup>17,18</sup>

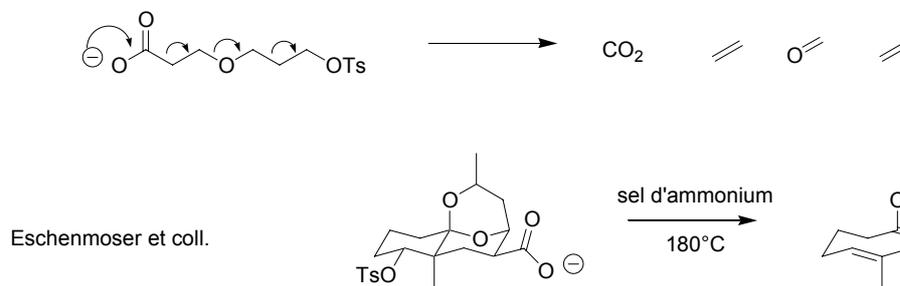


Schéma 8

La fragmentation d'un cyclohexanol portant en  $\beta$  un résidu phénylthiométhyle a été décrite par Takaki. Le traitement du sulfure **145** par du NCS, puis par de la triéthylamine permet de former l'aldéhyde insaturé **146** (Schéma 9).<sup>19</sup> L'intermédiaire réactionnel proposé par cet auteur est un oxysulfonium,<sup>20,21</sup> dont la fragmentation, initiée par une déprotonation en  $\alpha$  de l'atome de soufre, fournit le composé **146**.

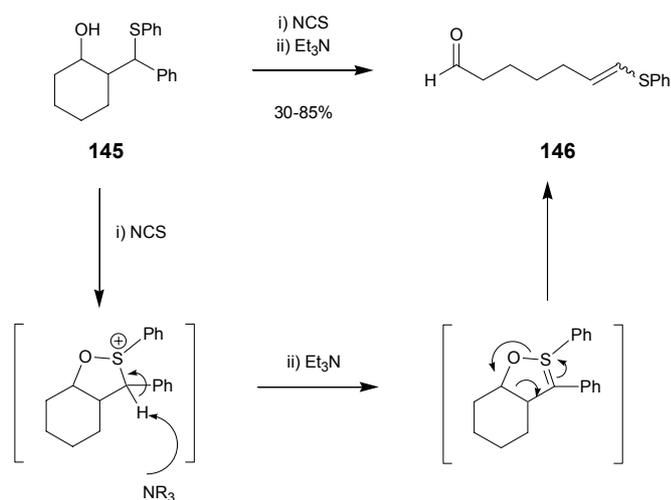


Schéma 9

Les auteurs montrent que la configuration, *E* ou *Z*, du sulfure vinylique formé dépend des configurations relatives dans l'alcool initial **145**. Lorsque la liaison carbone-carbone qui se rompt est antipériplanaire dans l'oxysulfonium intermédiaire à la liaison carbone-hydrogène anionisée, la réaction est stéréosélective. Sinon, on observe un mélange des isomères **146-Z** et **146-E** (Schéma 10). Ce résultat était, bien évidemment, très important pour nous.

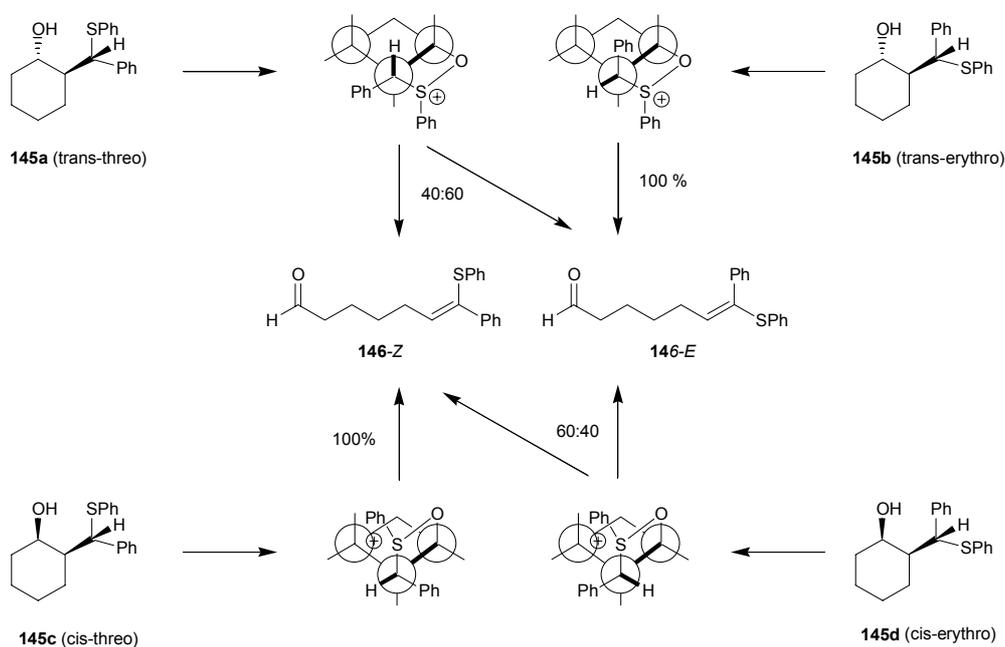


Schéma 10

## 1.2 Fragmentation de Dithioacétals

Une fragmentation analogue à celle décrite par Takaki était envisageable dans notre cas. Mais, les difficultés rencontrées pour la synthèse de l'alcool **100** (c.f. chapitre II) nous ont conduit à abandonner cette approche et à concentrer notre attention vers la synthèse et la fragmentation de **99**.

Cette fragmentation choisie repose sur l'activation d'une fonction dithioacétal pour générer l'élément « pull », la déprotonation d'une fonction hydroxyle fournissant dans le même temps l'élément « push ». A notre connaissance, un seul exemple d'une telle transformation a été décrite dans la littérature. Semmelhach a montré que le traitement de l'alcool **147** par du *n*-BuLi, de la lutidine et du triflate cuivreux complexé par du benzène fournissait l'aldéhyde insaturé **146** (Schéma 11).<sup>22</sup> L'auteur présume que l'intermédiaire réactionnel est celui représenté sur le schéma 11 pour deux raisons. D'une part, un excès de sel cuivreux est nécessaire. D'autre part, la double complexation indiquée permet une disposition antiperiplanaire des liaisons rompues et formées. Cela pourrait également justifier la géométrie 100% *trans* de l'aldéhyde **146** formé.

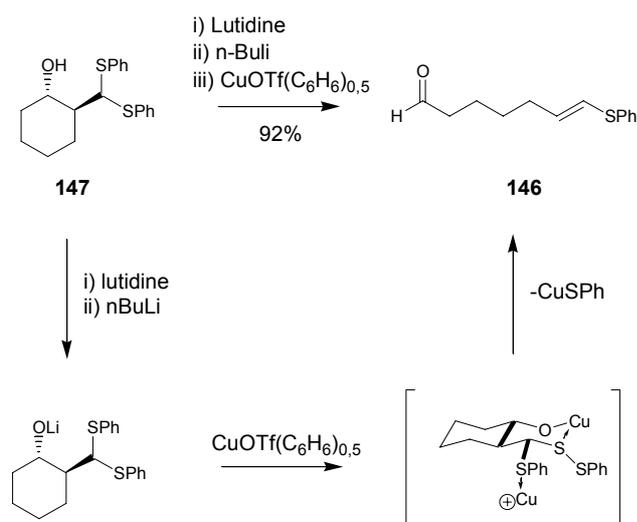


Schéma 11

Cette fragmentation paraît très efficace si on la compare à une réaction de Wharton similaire (Schéma 12). De plus, les conditions décrites par Semmelhach sont relativement douces. Le seul point faible de cette publication (qui n'a été suivie d'aucune autre) est sa totale imprécision en ce qui concerne le protocole opératoire. Cet aspect, comme nous le verrons plus loin, s'est avéré crucial.

Notons que ces conditions (base et triflate cuivreux) ont également été utilisées pour réaliser un réarrangement de type pinacolique de l'alcool tertiaire **148**,<sup>23</sup> ou pour préparer des thio-éthers d'énols à partir de thioacétals.<sup>24</sup>

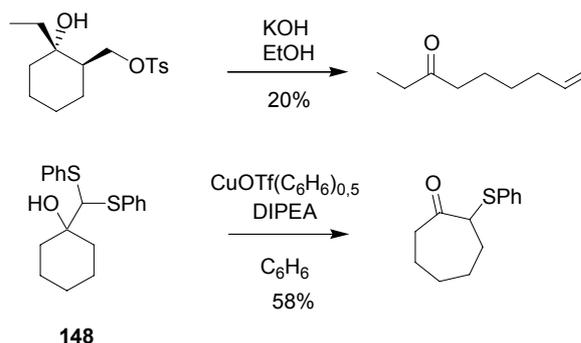


Schéma 12

Il était bien sûr tentant d'essayer immédiatement ces conditions sur l'alcool **99**. On note cependant, par comparaison avec le substrat utilisé par Semmelhack, quelques différences structurales importantes (tableau 1). Le composé **147** est un alcool secondaire alors que le nôtre est tertiaire, et de plus cyclohepténique. Enfin, la configuration relative des centres stéréogéniques impliqués est fixée dans notre cas. En effet, dès l'introduction, nous avons évoqué la possibilité d'étudier la fragmentation des quatre isomères possibles de l'alcool **99**. Suite aux difficultés rencontrées lors du chapitre II concernant la fonctionnalisation de la cétone **50**, nous disposons finalement d'un seul stéréoisomère de **99**. Notons que l'aspect stéréoélectronique n'a pas été abordée par Semmelhack.

Cela justifie une étude préalable visant à reproduire le résultat de Semmelhack et à étendre ce résultat à des substrat cyclohexéniques tel que **149** et **117**, de plus en plus proches de **99**.

	<b>147</b>	<b>149</b>	<b>117</b>	<b>99</b>
Relation alcool/groupement diphenylthiométhyle	Trans	Cis	Cis	Cis
Nature de l'alcool	Secondaire	Secondaire	Tertiaire allylique	Tertiaire allylique
Carbocycle	Cyclohexane	Cyclohexane	Cyclohexane	Cycloheptène

Tableau 1

### 1.3 Plan du chapitre

Ce chapitre comporte deux parties. Dans la première, nous étudions la fragmentation des dithianes modèles en C6 (**147**, **149** et **117**) d'abord dans les conditions décrites par Semmelhack, puis dans des conditions originales. Dans la seconde, nous décrivons l'utilisation de ces méthodes pour obtenir le triène **144** à partir du dithiane **99**. Nous montrons enfin comment générer le système tricyclique A-B-C de la castastérone.

## 2. Fragmentation de Dérivés de Cyclohexanols

### 2.1 Fragmentation de l'Alcool **147**

Pour se faire la main, nous avons tout d'abord cherché à reproduire le résultat décrit par Semmelhack. L'alcool **147** a été préparé par condensation de l'anion lithié du diphenylthiométhane avec l'époxyde du cyclohexène (Schéma 12).<sup>25</sup> Le complexe triflate cuivreux-benzène **150** a été synthétisé selon Kochi,<sup>26</sup> juste avant utilisation et conservé sous argon quelques jours sous la forme d'une solution 0,28 M dans le benzène parfaitement dégazée (c.f. partie expérimentale).

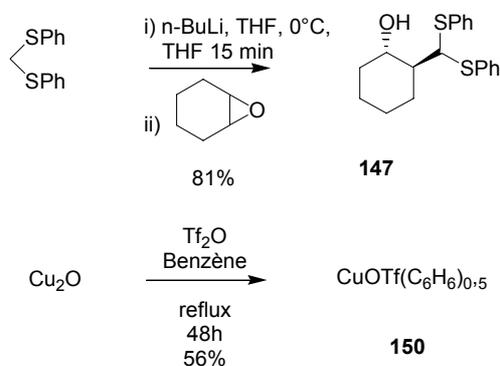


Schéma 13

Lorsqu'on traite l'alcool **147** strictement dans les conditions décrites par Semmelhack,<sup>22</sup> on récupère presque totalement le produit de départ (75%). L'aldéhyde insaturé **146** n'est pas détecté (tableau 2, entrée 1). Cette expérience a été répétée plusieurs fois et le sulfure vinylique **146** ne se forme pas dans ces conditions. Nous avons alors intuitivement réalisé que l'ordre d'addition des réactifs pouvait être crucial. Nous avons en conséquence fait varier cet ordre, sans plus de succès (entrées 2 à 5). Devant cet échec, nous avons pris contact avec Semmelhack, en lui signalant ce résultat et en indiquant dans le courrier électronique qui lui a été adressé<sup>27</sup> que nous estimions que

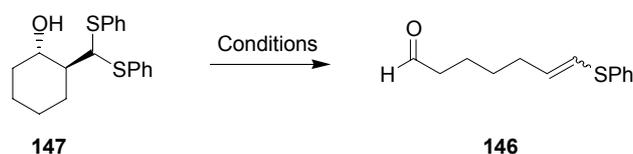
l'ordre d'addition des réactifs devait être décisif et que tel qu'il était rapporté dans la publication, le protocole ne donnait pas le produit annoncé.

Il confirme toutes nos observations et nous fait parvenir un protocole extrait du cahier de laboratoire de l'étudiant ayant réalisé ces expériences : la solution de l'anion lithié de 147 et de lutidine doit être ajoutée lentement dans la solution de complexe de cuivre dans le benzène (et non pas l'inverse).

Ces nouvelles conditions (entrée 6) permettent effectivement de former le composé **146**, le rapport *E/Z* est de 68:32 (et non 100:0 comme cela été annoncé). Semmelhack nous a autorisé à publier seuls ces nouveaux résultats ; la publication de ces résultats est en cours.

Par ailleurs, un essai a été tenté en remplaçant la collidine par de la 2,6 lutidine (préconisée par l'article original) : le résultat est identique.

Même si le rendement n'est pas celui espéré, cette méthode permet d'obtenir l'isomère *trans* de l'aldéhyde insaturé **146**.



Entrée	Conditions	TT	Rdt 147
1	Ajout du complexe de cuivre sur l'anion lithié de <b>147</b> en présence de collidine	25%	0%
2	Ajout du complexe de cuivre sur l'anion lithié de <b>147</b> en absence de collidine	0%	0%
3	Ajout du complexe de cuivre sur l'anion lithié de <b>147</b> , puis addition de collidine	<5%	0%
4	Ajout de l'anion lithié de <b>147</b> sur le complexe de cuivre, puis ajout lent de collidine	15%	0%
5	Ajout de l'anion lithié de <b>147</b> sur le complexe de cuivre en absence de collidine	<5%	0%
6	Ajout de l'anion lithié de <b>147</b> (et de la collidine) sur le complexe de cuivre	54%	33%

Tableau 2

*En résumé*, nous avons reproduit le résultat de Semmelhack en montrant que le mode opératoire décrit était incorrect, que la collidine peut très bien être utilisée à la place de la 2,6-lutidine, et que la double liaison carbone-carbone formée est majoritairement, mais pas exclusivement, de géométrie *E*.

## 2.2 Fragmentation de l'Alcool 149

La synthèse de l'alcool **149** a été facilement réalisée en 2 étapes à partir de l'acétal **116** que nous avons déjà synthétisé (c.f. du chapitre II). Une réduction de la cétone **116** au LAH selon la référence 28, suivie d'une transthioacétalisation dans les conditions de Takeda,<sup>29</sup> fournit un mélange 6:4 des alcools **147** et **149** respectivement, qu'il est possible de séparer par chromatographie sur silice (Schéma 14). Le composé **147** est un solide incolore (F=38-39°C) alors que son isomère **149** est un liquide incolore très visqueux.

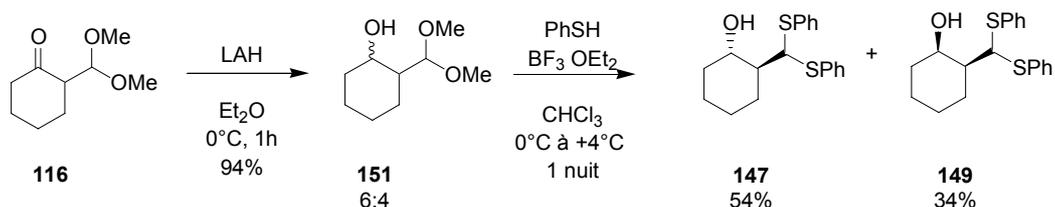


Schéma 14

Traité dans les conditions de Semmelhack modifiées, l'alcool **149** fournit l'aldéhyde **146** sous la forme d'un mélange d'isomères *E* et *Z*  $E/Z=7:3$  (Schéma 15). Il est étonnant que le rapport *E/Z* soit indépendant de la stéréochimie du produit de départ.

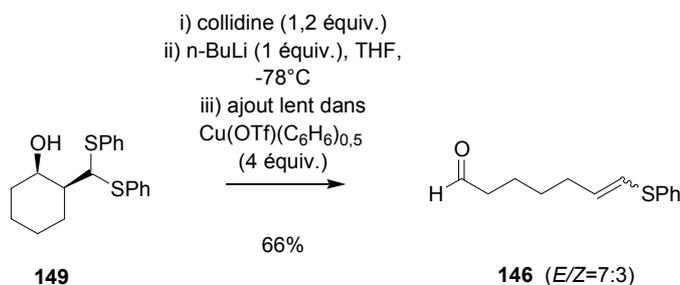


Schéma 15

Il est possible d'écrire un intermédiaire réactionnel où les liaisons cassées et formées sont antipériplanaires (Schéma 16). Dans cette hypothèse, si la fragmentation est concertée, la liaison formée devrait être de géométrie *Z*. Si on considère un mécanisme non concerté, passant par un sulfonium, on doit alors former un mélange de produits *Z* et *E*. Finalement, si on admet que l'oléfine formée est inerte dans les conditions réactionnelles utilisées, alors le second mécanisme devrait être retenu.

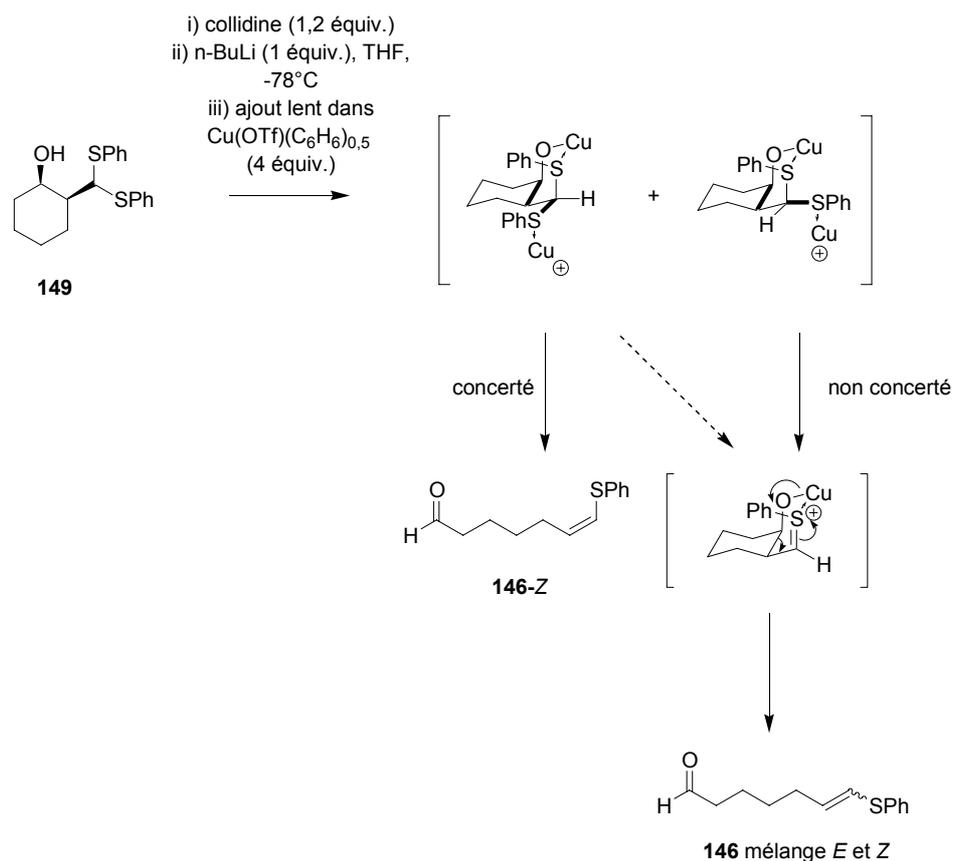


Schéma 16

*En résumé*, nous avons montré que les conditions de Semmelhack modifiées permettaient de fragmenter également des  $\gamma$ -hydroxythioacétals dans lesquels la fonction hydroxyle est en relation *cis* avec le motif diphénylthiométhyle. De manière étonnante, le rapport *E/Z* observé est apparemment indépendant de la géométrie du substrat.

### 2.3 Fragmentation de l'alcool 117

Le résultat de Semmelhack étant finalement reproduit, il s'agissait maintenant d'utiliser ces conditions pour fragmenter un alcool allylique tertiaire. Le problème que cela soulève est la fragilité du produit éventuellement formé, qui est cette fois une énone, dans les conditions utilisées.

La synthèse de l'alcool **117** a déjà été réalisée lors des essais de transtioacétalisation du chapitre précédent. Le traitement de cet alcool dans les conditions de Semmelhack modifiées fournit l'énone escomptée **152** sous la forme d'un mélange d'isomères *E* et *Z* (*E/Z* = 61:39 ; schéma 17).

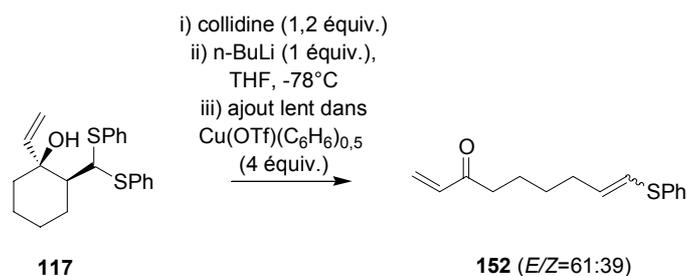


Schéma 17

Nous avons par la suite essayé de remplacer le complexe  $\text{CuOTf}(\text{C}_6\text{H}_6)_{0,5}$ , qui est délicat à manipuler, par d'autres sels. Ni l'iodure de cuivre (avec ou sans HMPA), ni l'acétate cuivrique n'ont permis une telle transformation. Cependant en utilisant du  $\text{HgCl}_2$  (8 équivalents), des traces d'énone **152** ont été identifiées dans le brut réactionnel au bout de 3 jours à température ambiante. Donc, le complexe  $\text{CuOTf}(\text{C}_6\text{H}_6)_{0,5}$  s'avère un réactif de choix pour induire une telle fragmentation.<sup>30</sup>

*En résumé*, les conditions de Semmelhack<sup>22</sup> révisées permettent d'effectuer la fragmentation de  $\gamma$ -hydroxythioacétals pour générer des cétones vinyliques portant une fonction thioéther vinylique.

## 2.4 Conditions Originales de Fragmentation de $\gamma$ -hydroxythioacétals

### 2.4.1 Introduction

Les conditions très strictes, surtout en ce qui concerne l'ordre de mélange des réactifs, qu'impose la méthode précédente nous ont incité à imaginer d'autres réactifs. L'étape clé de cette fragmentation étant l'ionisation d'une liaison carbone-soufre, notre intérêt s'est porté sur toutes les conditions décrites pour hydrolyser (ou alcooliser) ces composés.

Certains dérivés de l'iode trivalent ou pentavalent possèdent la propriété d'activer une des liaisons carbone-soufre des thioacétals. En effet, Stork a montré que le bis(trifluoroacétoxy)iodobenzène **153**<sup>31</sup> permet d'hydrolyser des thioacétals en carbonyles correspondants (Schéma 18).<sup>32</sup> D'autres groupes ont développé des conditions inspirées de ces travaux. L'IBX ou le périodinane de Dess-Martin (DMP) ont été notamment utilisés.<sup>33-35</sup>

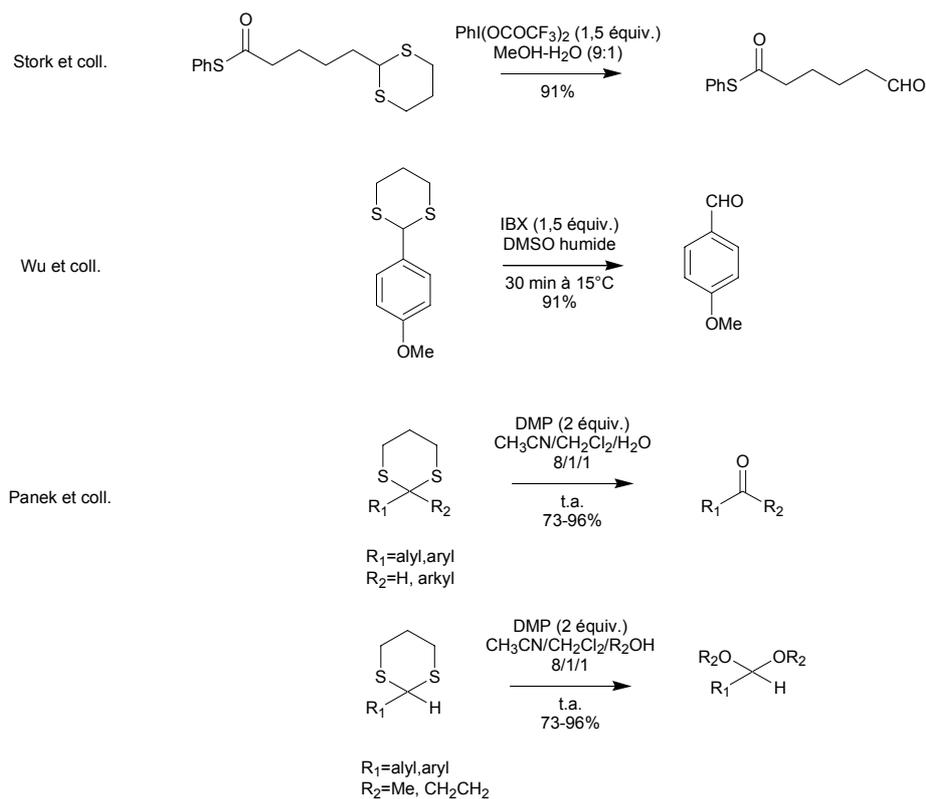


Schéma 18

Un mécanisme possible est celui représenté dans le schéma 19. L'IBX (ou le DMP) réagirait avec le dithiane pour former un ion sulfonium alors hydrolysé pour donner la cétone correspondante.<sup>32,36</sup>

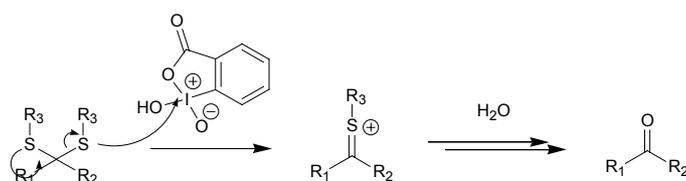


Schéma 19

L'IBX et le DMP étant connus pour oxyder les alcools en cétones,<sup>37,38</sup> il était permis d'espérer que de tels réactifs pourraient fragmenter nos hydroxydithianes selon le processus esquissé dans le schéma 20.

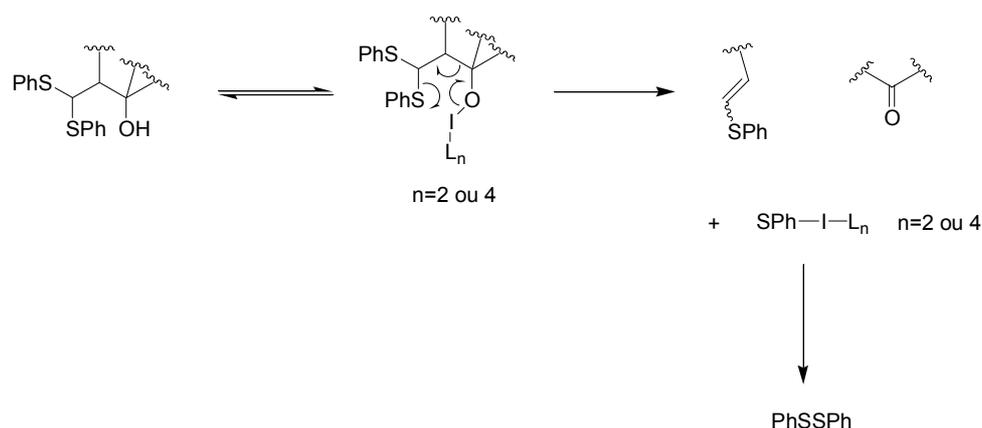


Schéma 20

Une grande variété de réactions sont bien sûr induites par ces réactifs. Le bis(trifluoroacétoxy)iodobenzène, permet l' $\alpha$ -hydroxylation des cétones, l'oxydation d'alcynes et 1,2-diones, l'oxydation d'hydroquinones et de benzoquinones, la formation de quinones à partir de phénols, des réactions de Pummerer, des couplages biaryles et des réactions d'iodation.<sup>39-44</sup> Ce réactif est aussi connu pour convertir les amides en amines (réarrangement de Hofmann),<sup>45-47</sup> pour fragmenter des cyclopropanols tertiaires<sup>48,49</sup> ou pour initier des réactions radicalaires en série stéroïde.<sup>50</sup>

Le bis(acétoxy)iodobenzène **154** est souvent employé pour effectuer les mêmes transformations. Moriarty et coll. ont montré que son utilisation en milieu méthanolique basique permet d'induire un réarrangement de type Favorskii (Schéma 21).<sup>51</sup>

Cependant, à notre connaissance, le DMP ou l'IBX n'ont jamais été employés pour des réactions de fragmentation (ou de réarrangement), en particulier pour celles que nous venons de réaliser.

Rappelons enfin que le tétraacétate de plomb était également envisageable. Trost a montré qu'il induit un réarrangement d' $\alpha$ -hydroxydithioacétals cyclohexaniques (Schéma 21) et les mêmes hypothèses que précédemment pouvaient être faites pour ce réactif.

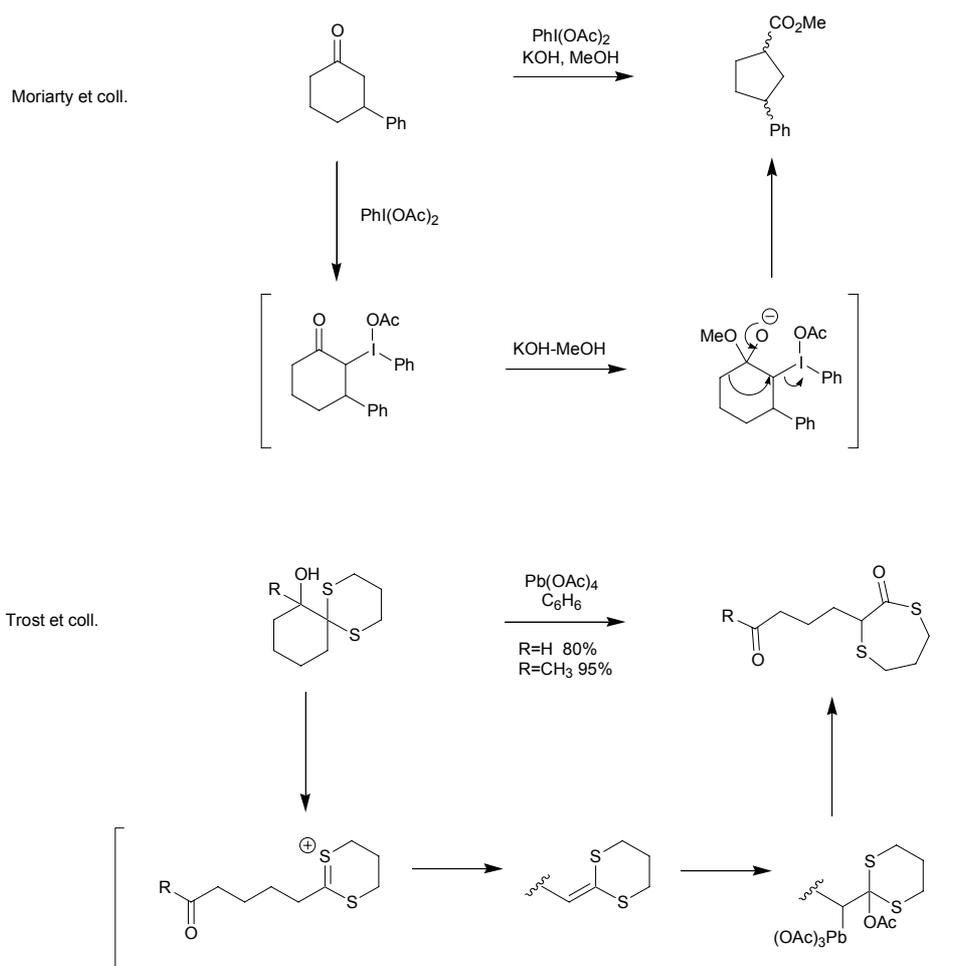


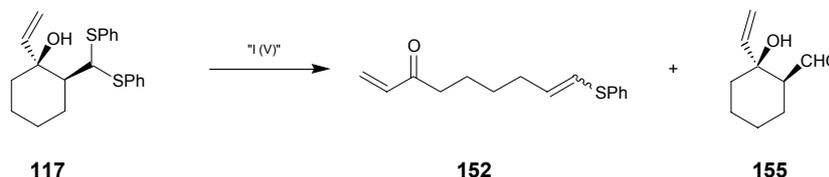
Schéma 21

## 2.4.2 Résultats

Lorsqu'on traite l'alcool **117** par 2 équivalents d'IBX dans du DMSO anhydre à 90°C, on isole par chromatographie trois produits du mélange réactionnel (Tableau 3 ; entrée 1). Dans l'ordre d'éluion, on caractérise du diphenylsulfure, le produit de fragmentation désiré **152**, sous la forme d'un mélange d'isomères *E* et *Z* (*E/Z*=1:1) et le produit d'hydrolyse, l'aldéhyde **155**. L'utilisation d'un seul équivalent d'IBX ne permet pas une conversion totale du produit de départ **117** (entrée 2). De même, lorsque la réaction est conduite à t.a., on observe une dégradation progressive de l'alcool **117** (entrée 3).

En remplaçant l'IBX par le réactif de Dess-Martin, il est possible d'obtenir un rendement de 62% en produit de fragmentation **152** en opérant à 80°C (entrée 4). Avec un seul équivalent de DMP, la moitié du produit de départ est consommée en 1h (CCM). On observe une dégradation progressive si l'on poursuit le chauffage (entrée 5). Par ailleurs on vérifie que la présence d'eau favorise la formation de l'aldéhyde **155** (entrée 6).

Après ces premiers essais, on peut déjà conclure que ces réactifs induisent également la fragmentation souhaitée. De plus, la présence d'eau abaisse fortement le rendement en produit de fragmentation. Deux équivalents d'oxydant sont nécessaires pour obtenir une transformation quantitative du produit de départ, ce qui s'explique éventuellement par l'oxydation secondaire du thiophénol formé en PhSSPh.



Entrée	Conditions	Rdt 152 <sup>a</sup>	Rdt 155 <sup>a</sup>	Remarques <sup>c</sup>
1	IBX (2 équiv.), DMSO, 90°C, 1h	40 (50/50) <sup>b</sup>	11	-
2	IBX (1 équiv.), DMSO 90°C, 1h	traces	traces	TT faible
3	IBX (2 équiv.), DMSO, t.a., 48h	-	-	dégradation
4	DMP (2 équiv.), DMSO, 80°C, 1h	62 (65/35)	traces	<sup>d</sup>
5	DMP (1 équiv.), DMSO, 80°C, 10h	Traces	traces	dégradation
6	DMP (2 équiv.), DMSO/H <sub>2</sub> O 9/1, 40°C, 1h	-	85	-
7	DMP (2 équiv.), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , Δ, 5h	45 (60/40)	traces	-
8	DMP (2 équiv.), benzène, 65°C, 1h30	44 (65/35)	traces	-
9	DMP (2 équiv.), MeCN, 80°C, 2h	56 (65/35)	traces	-
10	DMP (2 équiv.), DMF, 80°C, 2h	60 (63/37)	traces	-
11	DMP (2 équiv.), THF, Δ, 2h	traces	traces	dégradation

- a) Rendement isolé.  
 b) le rapport *E/Z* est déterminé par RMN et CPV.  
 c) La quantité de diphenylsulfure formé n'est pas mesurée systématiquement  
 d) On isole 0,5 équivalent molaire de PhSSPh formé (par rapport à l'alcool).

Tableau 3

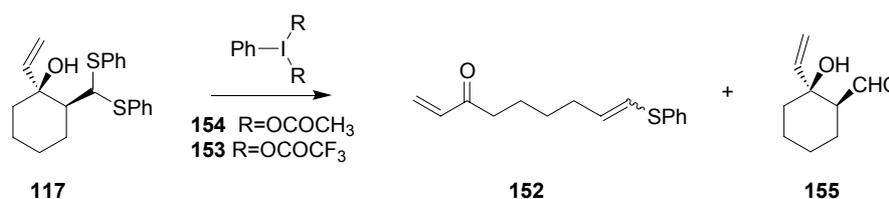
Afin de mettre au point les conditions expérimentales, des essais de solvants ont été réalisés avec 2 équivalents de DMP (entrées 7 à 9). Le dichlorométhane, l'acétonitrile et le benzène fournissent des rendements moyens alors que la DMF conduit à un rendement proche de celui obtenu avec le DMSO (entrée 10). Il est important de noter que le rapport *E/Z* ne varie pas d'un solvant à l'autre. Avec le THF, de nombreux produits de dégradation sont rapidement formés (entrée 11).

Après avoir tester ces réactif à base d'iode (V), nous avons alors essayé ceux, commerciaux, à base d'iode (III). Le bisacétoxyiodobenzène **154** produit effectivement la même réaction. Le rendement est cependant plus modeste (47% ; tableau 4 : entrée 1). Son équivalent fluoré, le bis(trifluoroacétoxy)iodobenzène **153**, donne un résultat intéressant. La fragmentation se fait dans le benzène à température ambiante en 1h (entrée 2). Dans le diéthyléther, on observe par CCM une dégradation progressive du milieu réactionnel (à 0°C ou à température ambiante, entrée 3). Un rendement comparable au meilleur résultat obtenu avec le périodine de Dess-Martin est atteint

lorsqu'on coule lentement l'alcool **117** dans une solution de bis(trifluoroacétoxy)iodobenzène dans le benzène à température ambiante (entrée 4). Ce résultat n'a pu être reproduit qu'avec difficulté. En effet, à deux reprises, l'ensemble du produit s'est dégradé pendant l'hydrolyse en fin de réaction. Nous avons alors mis au point un mode d'hydrolyse plus doux. En fin de réaction, on dilue trois fois le milieu réactionnel au benzène anhydre, puis on refroidit à 0°C (bain). On canule au goutte à goutte ce mélange dans une solution aqueuse saturée de NaHCO<sub>3</sub> à 0°C. Dans ces conditions, le réactif **153** donne un bon rendement (63%, entrée 4).

Une autre façon de contourner ce problème a consisté à traiter initialement l'alcool **117** par une quantité stœchiométrique d'hydruure de sodium dans le toluène, puis d'ajouter le bis(trifluoroacétoxy)iodobenzène **153** (2 équiv.) à 0°C. Comme précédemment, on obtient alors l'énone **152** avec un rendement de 64% (entrée 5).

Par contre, l'utilisation du tétraacétate de plomb ne permet qu'une conversion partielle du produit de départ, et cela même après 48h au reflux du benzène (entrée 6).



Entrée	Conditions	Rdt <b>152</b>	Rdt <b>155</b>	Remarques
1	<b>154</b> (2 équiv.), DMSO, 80°C, 1h	47 (60:40) <sup>b</sup>	-	-
2	<b>154</b> (2 équiv.), benzène, t.a., 1h	57 (62:32)	traces	-
3	<b>154</b> (2 équiv.), Et <sub>2</sub> O, t.a. ou 0°C, 1h	-	-	dégradation
4	<b>154</b> (2 équiv.), benzène, t.a. ajout lent de l'alcool sur <b>152</b>	63 (63:37)	traces	-
5	i) NaH (1 équiv.), toluène, 0°C, 30 min ii) <b>155</b> (2 équiv.), 0°C, 1h	64 (63:37)	-	-
6	Pb(OAc) <sub>4</sub> (2 équiv.), benzène, reflux, 48h	traces	traces	TT très faible

a) Rendement isolé

b) le rapport *E/Z* est déterminé par RMN et CPV.

Tableau 4

Est-il possible d'expliquer la faible sélectivité *E/Z* observée lors de cette fragmentation ? La structure RX de l'alcool **117** permet de proposer une explication raisonnable (Schéma 22). Parmi les deux motifs phénylthio, le groupe partant est celui qui se trouve le plus antipériplanaire à la liaison carbone-carbone rompue. L'angle dièdre mesurée est de 159° (dans le cas idéal, l'angle aurait été de 180°). Dans ce cas, lors du processus de fragmentation, l'autre résidu phénylthio peut tout aussi

facilement se rabattre vers la gauche ou vers la droite pour former un thioéther vinylique de géométrie *E* ou *Z*.

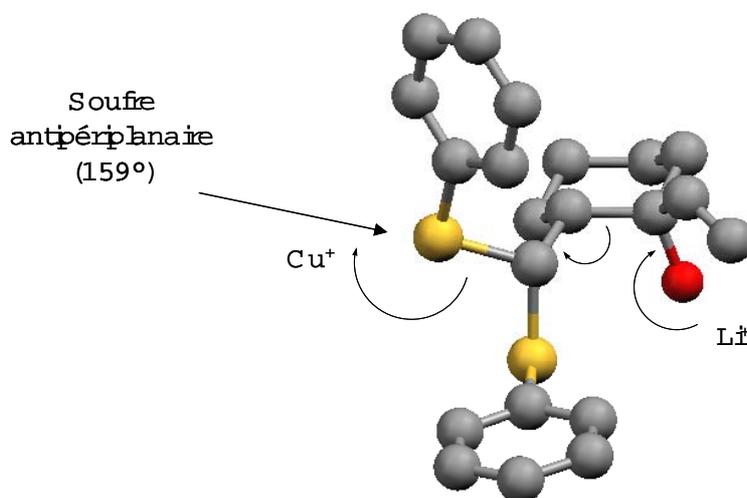


Schéma 22

*Pour résumer*, nous avons montré lors de cette étude que plusieurs réactifs permettaient d'effectuer la fragmentation de l'alcool **117** en énone **152** avec des rendements satisfaisants. Il s'agit, à notre connaissance, de la première utilisation de ces réactifs pour de telles fragmentations. Nous proposons donc une alternative originale aux conditions réactionnelles décrites par Semmelhack.

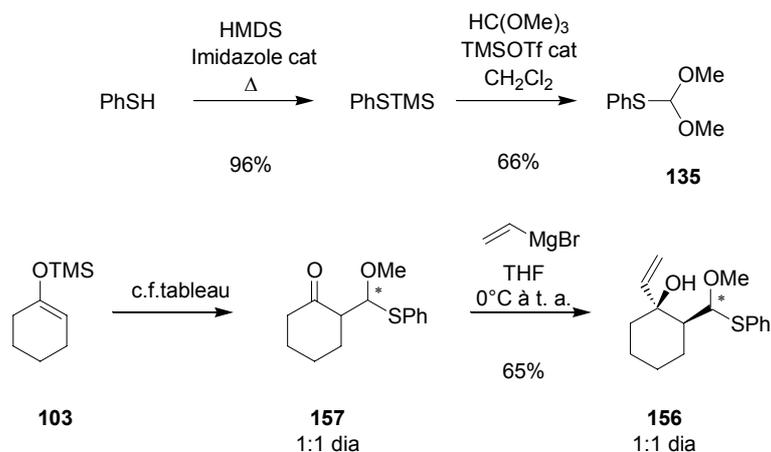
Nous disposons donc maintenant d'un arsenal de conditions, susceptibles d'être appliquées au substrat clé **99**. Avant cela, nous décrivons les résultats de fragmentation en série cyclohexanol, notamment à partir de l'hémithioacétal **156** et du sulfure **162**.

## 2.5 Essais de Fragmentation de l'Hémithioacétal **156**

Etant donné les résultats encourageants qui viennent d'être décrits, nous avons essayé d'appliquer ces nouvelles conditions à l'hémithioacétal **156**, dont la préparation débute par la condensation de type Mukaiyama de l'éther d'énol silylé de la cyclohexanone **103** avec le diméthoxy(phénylthio)méthane **135**, synthétisé selon la littérature<sup>52</sup> (schéma 22). A notre connaissance, il s'agit de la première utilisation de **135** pour la synthèse d' $\alpha$ -cétohémithioacétals. Une étude a été nécessaire pour obtenir la cétone **157** avec un rendement satisfaisant.

Les meilleures conditions correspondent à l'utilisation de ZnCl<sub>2</sub> (0,5 équiv.) dans le dichlorométhane, ce qui fournit la cétone **157** sous la forme d'un mélange 1:1 de diastéréoisomères

(Schéma 23). La condensation du bromure de vinylmagnésium avec cette cétone fournit l'alcool **156** escompté.



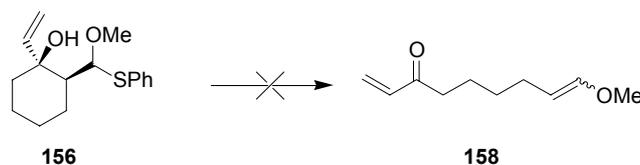
Conditions de formation de <b>157</b> <sup>a</sup>	Réf.	TT	Rdt <sup>b</sup>
0,05 équiv. TMSOTf, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -78°C, 15h	53	<60%	12%
0,1 équiv. TMSOTf, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -45°C, 2h		<60%	30%
1,3 équiv. BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -78°C, 1h	54,55	100%	49%
0,5 équiv. ZnCl <sub>2</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0°C à t. a., 5h	56	100%	86%

a) 1 équiv. d'ether d'énol silylé **103** et 1,5 équiv. de **135**

b) rendement isolé

Schéma 23

Le traitement de l'alcool **156** dans les conditions de Semmelhack modifiées fournit un mélange complexe de produits, contenant notamment l'aldéhyde **155**, mais aucune trace du produit **158** (ou **152** ; tableau 5, entrée 1). D'autres conditions réactionnelles (entrées 2 à 4) n'ont pas non plus permis d'accéder au composé escompté. Notons que le traitement de **156** au périodinane de Dess-Martin fournit uniquement l'aldéhyde **155** avec un rendement de 76% (entrée 5).



Entrée	Conditions	TT	Rdt
<b>1</b>	Semmelhack modifiée	60	0 <sup>a</sup>
<b>2</b>	NaH (1 équiv.), THF, reflux	0	0
<b>3</b>	NaH (1 équiv.), t-BuOH, reflux	100	0 <sup>b</sup>
<b>4</b>	1,3 équiv. BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -78°C, 1h	80	0
<b>5</b>	DMP (2 équiv.), DMSO, 60°C, 2h	100	0 <sup>c</sup>

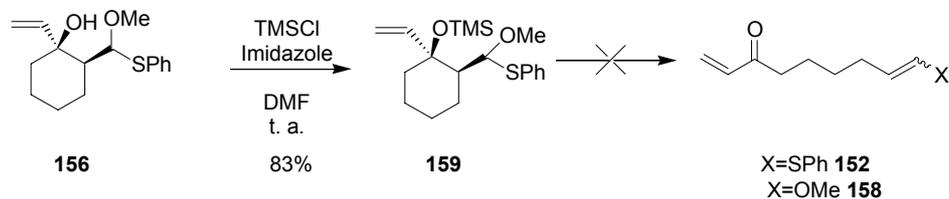
a) le brut réactionnel contient l'aldéhyde **150** comme seul produit identifié

b) dégradation totale

c) hydrolyse de l'hémithioacétal en aldéhyde **155** avec un rendement de 76%

Tableau 5

De même, les tentatives de fragmentation du dérivé triméthylsilylé de **156** n'ont pas donné de résultat (Tableau 6). Le produit brut est un mélange complexe de produit d'élimination, de désilylation, et d'hydrolyse de l'hémithioacétal (entrées 2 à 4). Aucune condition n'a été trouvée pour fragmenter l'hémithioacétal **156**.



Entrée	Conditions	Remarque <sup>a</sup>	Rdt
1	cat TMSOTf, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -78°C à t. a.	Dégradation totale	0
2	cat TMSOTf, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -78°C (1h) à 0°C (6h)	Désilylation, élimination et hydrolyse de l'hémithioacétal	0
3	cat TMSOTf, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -45°C (3h)	Idem entrée 2	0
4	TiCl <sub>4</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -78°C (6h)	Idem entrée 2	0
5	CuF <sub>2</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , t.a.	Dégradation partielle	0
6	CuCl, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , t.a.	Hydrolyse partielle de l'hémithioacétal	0

a) D'après la RMN et la CCM du brut

Tableau 6

Par ailleurs, il était possible d'oxyder le hémithioacétal **156** en  $\alpha$ -méthoxysulfone **160** par traitement au *m*-CPBA (purifié selon la référence<sup>57</sup>) dans un mélange biphasique CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/solution aqueuse de NaHCO<sub>3</sub> (Schéma 24). Ce composé ne peut être chromatographié sur silice, car il s'hydrolyse très rapidement en aldéhyde **155** correspondant. Cependant le produit brut était suffisamment propre pour pouvoir être utilisé directement.

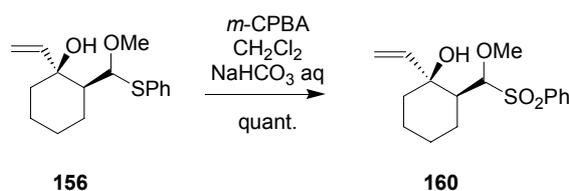
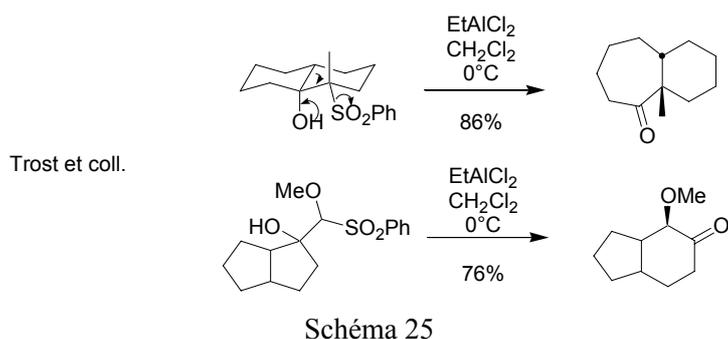
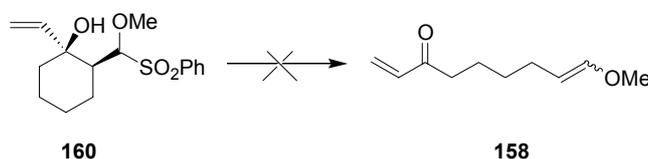


Schéma 24

A l'instar de Trost, qui a décrit des réarrangements semipinacoliques de  $\beta$ -hydroxysulfones par action de dichloroéthylaluminium,<sup>58,59</sup> nous espérons que le traitement du composé **160** dans ces conditions provoquerait une fragmentation douce (Schéma 25).



Le traitement de **160** avec ce réactif dans le dichlorométhane fournit uniquement l'aldéhyde **155** (Tableau 7, entrées 1 et 2). Lorsqu'on traite l'alcool **160** dans des conditions basiques, on observe également la formation de **155**, mais aussi des produits issus de l'élimination du motif sulfone (entrées 3 et 4).



Entrée	Conditions	Remarque <sup>a</sup>	Rdt
1	EtAlCl <sub>2</sub> ( 1 équiv.), -78°C à t.a.,6h	Dégradation partielle <sup>b</sup>	0
2	EtAlCl <sub>2</sub> ( 4 équiv.), -78°C à t.a.,6h	Idem entrée 1	0
3	NaH, THF, 20h, reflux	Produit d'élimination et de dégradation	0
4	t-BuOK (2 équiv.), t-BuOH, 70°C, 2h	Idem entrée 1	0

a) D'après la RMN et la CCM du brut

b) Le brut réactionnel contient de l'aldéhyde 155 ainsi que de nombreux produits de dégradation

Tableau 7

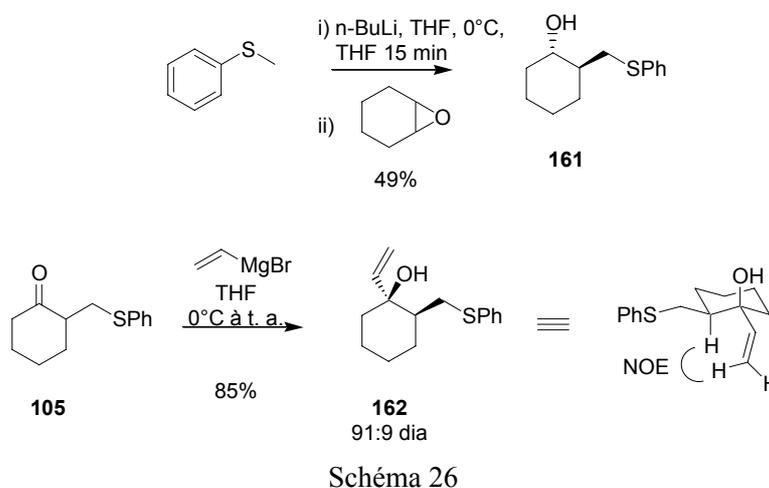
*En résumé*, nous avons montré que les conditions de fragmentations mises au point sur les dithianes **147,149** et **117** sont inefficaces dans le cas de l'hémithioacétal **156**, ainsi qu'avec l' $\alpha$ -méthoxysulfones **160**.

## 2.6 Fragmentation des $\gamma$ -Hydroxysulfure **161** et **162**

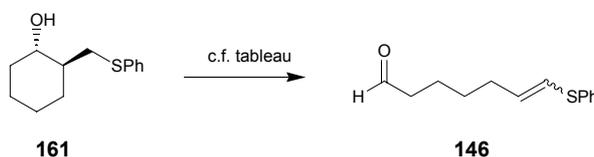
Pour conclure cette étude modèle sur la fragmentation de dérivés dithianes de cyclohexanols, nous avons essayé la fragmentation des alcools **161** et **162** dans les conditions décrites par Takaki (c.f. introduction de ce chapitre).

L'alcool **161** est facilement accessible par condensation de l'anion lithié du thioanisole sur l'époxyde du cyclohexène (Schéma 26). La condensation du bromure de vinylmagnésium avec la

cétone **105** fournit l'alcool **162** sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères dans le rapport 91:9 (déterminé par RMN et CPV). L'isomère majoritaire est identifié comme étant l'isomère *syn*.



Lorsque la fragmentation de l'alcool *trans* **161** est réalisée strictement dans les conditions décrites par Takaki,<sup>19</sup> on isole avec un rendement de 70% l'aldéhyde insaturé **146** sous la forme d'un mélange d'isomères *E* et *Z* (*E/Z*=7:3) (Tableau 8, entrée 1). En modifiant les conditions de température, on peut former uniquement le composé **146-E**, mais avec un faible rendement (entrée 2). En remplaçant la triéthylamine par la collidine, le rendement diminue (entrée 3).



Entrée	Conditions	Rdt 146	<i>E/Z</i>
1	NCS ( 1équiv.), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 3h à -40°C Et <sub>3</sub> N (1,5 équiv.), 3h, ta	70	7/3
2	NCS ( 1équiv.), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 3h à -78°C Et <sub>3</sub> N (1,5 équiv.), 1h, -60°C, puis 3h t.a.	30 <sup>a</sup>	100/0
3	NCS ( 1équiv.), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 3h à -78°C collidine (1,5 équiv.), 1h à -60°C, puis 3h à t.a.	18 <sup>b</sup>	100/0

a) 35% de sulfoxyde **163** isolé

b) 32% de sulfoxyde **163** isolé

Tableau 8

Dans les deux derniers cas, nous avons pu isolé un sous-produit extrêmement polaire, le sulfoxyde **163**, dont un échantillon authentique a été préparé par oxydation du thioéther **161** au *m*-CPBA (Schéma 27). Notons qu'un sous-produit du même genre a aussi été identifié par Takaki lorsqu'il opérait à trop basse température.

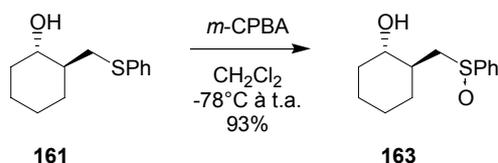


Schéma 27

Le traitement de l'alcool **162** (mélange *cis/trans*=91:9) dans les conditions de Takaki fournit l'énone **152** sous la forme d'un mélange d'isomères (*E/Z*=7:3 ; Schéma 28).

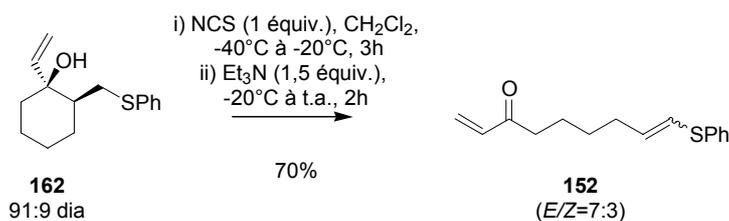


Schéma 28

Nous avons donc montré que les conditions de Takaki sont utilisables dans le cas d'alcools allyliques tertiaires possédant une relation *cis* avec le motif phenylthiométhyle.

## 2.7 Conclusion des Fragmentation en Série C6

Dans cette partie, nous avons montré que des conditions de la littérature<sup>22</sup> permettaient de fragmenter l'alcool **117**. De plus, nous avons mis au point une série de conditions originales pour effectuer cette transformation (Schéma 29). De plus, il a été montré que ces conditions ne s'appliquent pas à l'hémithioacétal correspondant (i.e. **156**). Enfin, les conditions de Takaki ont permis d'accéder au même produit de fragmentation, à partir du thioéther **162**.

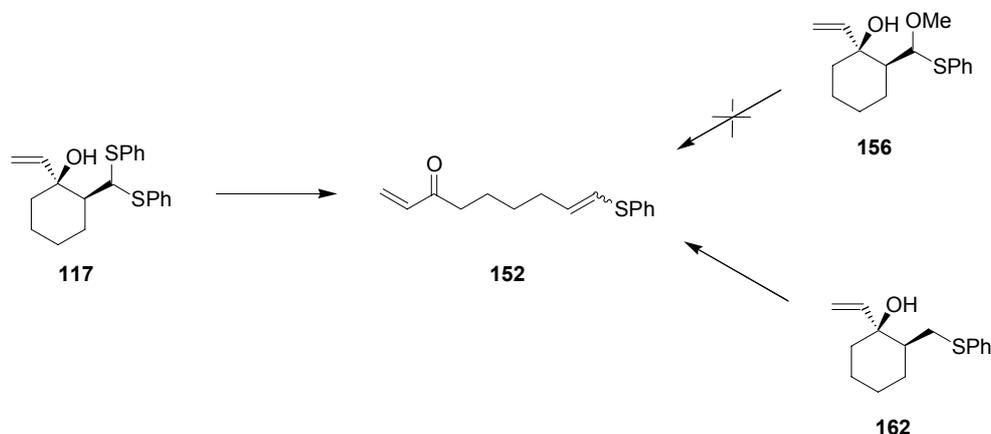


Schéma 29

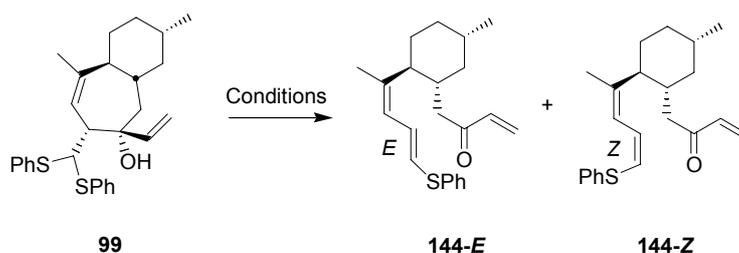
### 3. Fragmentation du Substrat **99**

Les résultats obtenus dans le paragraphe précédent en série C6 étaient encourageants pour une application en série cyclohepténol.

En effet, le traitement de l'alcool **99** dans les conditions de Semmelhack modifiées permet d'obtenir le triène **144** escompté. Lorsque la réaction est menée à 65°C, on obtient avec un rendement de 55% un mélange d'isomères (au niveau de la double liaison C2-C3) *E* et *Z*  $E/Z=35:65$  (tableau 9, entrée 1). Lorsque la même réaction est réalisée à t.a., on obtient au bout de 48h un mélange d'isomères ( $E/Z=1:9$ ) avec un rendement de 72% (entrées 2).

Cette réaction est plus lente que celle du modèle **117** : il s'agit d'un cyclohepténol, et la relation antipériplanaire des éléments concernés par le processus de fragmentation est plus difficile à réaliser qu'en série C6. De plus, on note que, contrairement à ce qui a été observé en série C6, la fragmentation de l'alcool **99** dans les conditions de Semmelhack forme majoritairement une oléfine de configuration *Z*. Lorsqu'on diminue la température, cette sélectivité, indésirable pour la suite de notre synthèse, augmente !

Le traitement de **99** au réactif de Dess-Martin dans le DMSO permet d'isoler, au bout de 3h à 65°C, le composé escompté **144** sous la forme d'un mélange d'isomères *E/Z* ( $E/Z=1:1$ ) avec un rendement de 20% (entrée 3). L'utilisation de bis(trifluoroacétoxy)iodobenzène à température ambiante dans le chloroforme deutéré s'accompagne d'une dégradation très rapide du produit de départ (entrée 4). Comme pour l'exemple décrit dans l'entrée 5 du tableau 4, cet échec a pu être contourné en traitant préalablement l'alcool **99** par de l'hydruire de sodium dans le toluène. En opérant à 0°C, on obtient l'ènone **144** sous la forme d'un mélange *E* et *Z* ( $E/Z=1:9$  ; entrée 5).



Entrée	Conditions	Rdt 144	E/Z <sup>a</sup>
1	i) collidine (1,2 équiv.), THF, t.a. ii) <i>n</i> -BuLi (1 équiv.), THF, 0°C iii) CuOTf(C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> ) <sub>0,5</sub> (4 équiv.), 1h à 65°C	65% <sup>b</sup>	35:65
2	i) collidine (1,2 équiv.), THF, t.a. ii) <i>n</i> -BuLi (1 équiv.), THF, 0°C iii) CuOTf(C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> ) <sub>0,5</sub> (4 équiv.), 48h à t.a.	72%	1:9
3	DMP (2 équiv.), DMSO, 3h à 65°C	20%	1:1
4	PhI(OCOCF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (2 équiv.), CDCl <sub>3</sub> , 5 min à t.a.	0%	-
5	i) NaH (1 équiv.), toluene, 0°C ii) PhI(OCOCF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (2 équiv.), 2h à 0°C	35%	1:9

a) Déterminé par RMN (c.f. partie expérimentale)

b) TT de 90%

Tableau 9

Pour conclure, l'ensemble de ces résultats montrent que :

- La fragmentation de diphénylthiométhylcyclohepténols est possible ! Sauf erreur de notre part, une telle transformation est inédite.
- La fragmentation de **99** est plus lente que la fragmentation du dérivé cyclohexanique **117**.
- Le produit cinétiquement favorisé est le sulfure de configuration Z, ce qui mérite d'être discuté, puisqu'en série cyclohexanol, l'isomère E est préférentiellement formé.

Comme pour la fragmentation de l'alcool **117**, le cours stérique de la fragmentation peut être raisonnablement expliqué par la structure de l'alcool **99**. Le groupe partant (S<sub>1</sub>) est le résidu phénylthio qui est le plus antipériplanaire à la liaison carbone-carbone rompue. Dans ce cas, l'autre moif phénylthio (S<sub>2</sub>) est idéalement placé pour ce rabattre, lors de la fragmentation, vers la gauche (Schéma 30) pour former un thioéther vinylique de géométrie Z. Ce substituant n'a qu'une rotation de 20° à effectuer pour former l'isomère **144-Z**.

Donc, grâce au principe du moindre mouvement, on peut expliquer la sélectivité observée lors de la fragmentation de l'alcool **99**.

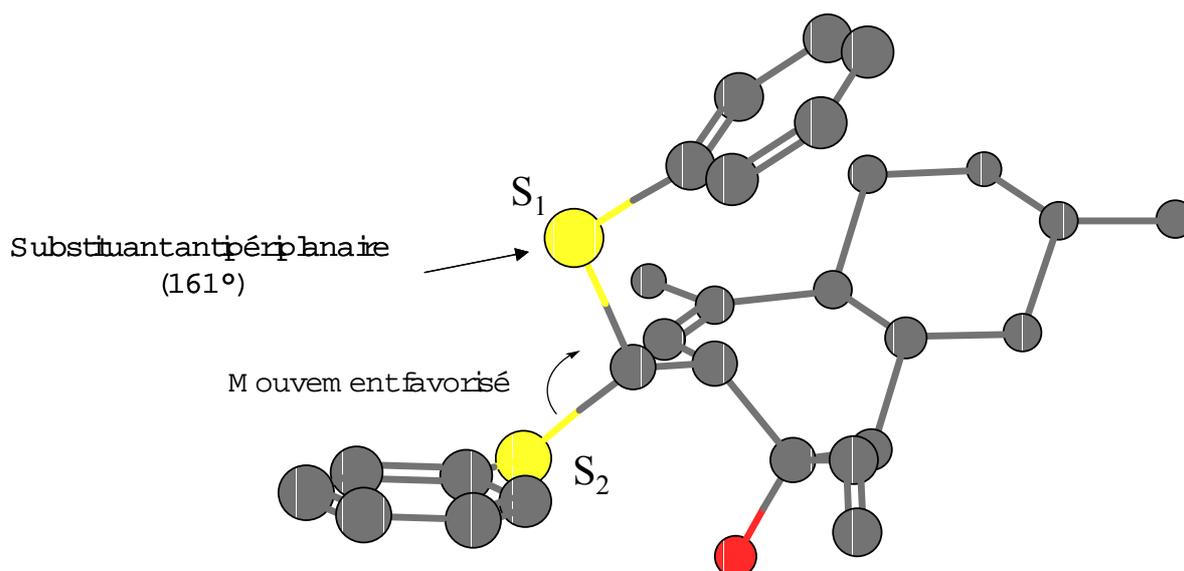
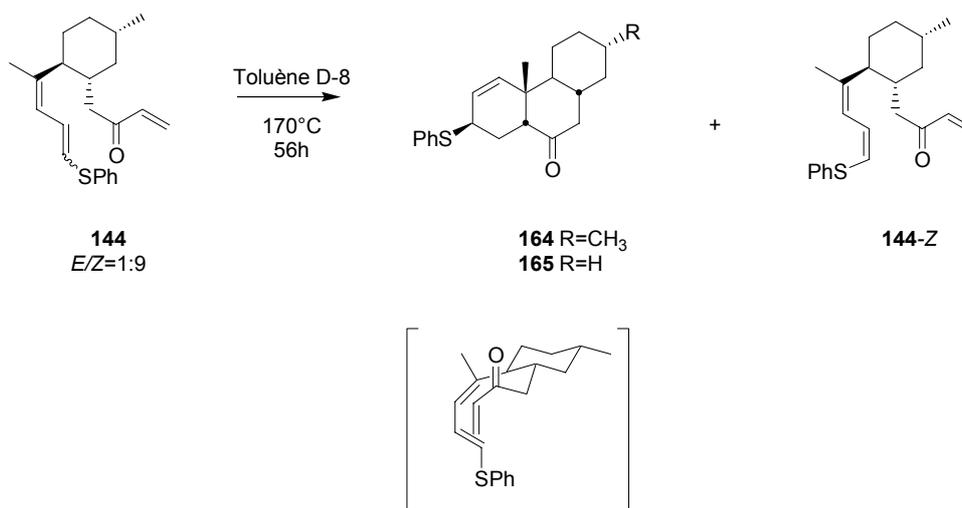


Schéma 30

#### 4. Cyclisation thermique de **144**

Comme nous l'avons déjà expliqué, l'intermédiaire **144** possède un motif triénique permettant une cyclisation selon une réaction de Diels-Alder pour former une hydrophenantrenone de type « castastérone ». Cette transformation a été décrite par le Dr. T Zoller, et a permis d'accéder au système tricyclique A-B-C des brassinostéroïdes<sup>1</sup>. Afin de confirmer ces résultats, nous avons chauffé dans un tube RMN scellé quelques milligrammes de **144** (mélange d'isomères *E/Z*=1:9) à 170°C pendant 56h (Schéma 31). Les analyses par RMN et CCM montrent que seul l'isomère *E* cyclise. Le mélange ainsi obtenu est composé de **144-Z** n'ayant pas réagi et d'un composé tricyclique **164**, dont les caractéristiques spectrales correspondent au produit de cyclisation attendu par comparaison des spectres avec celui du produit voisin **165**, déjà synthétisé au laboratoire par T. Zoller. Il est aussi confirmé qu'un état de transition EXO-Chaise est très vraisemblablement impliqué dans la formation de la cétone tricyclique **164** (ou **165**) à partir du triène **144-E**. L'état de transition que devrait emprunter l'isomère *Z* s'avère de trop haute énergie en raison d'interactions stériques trop défavorables.



état de transition EXO-CHAISE

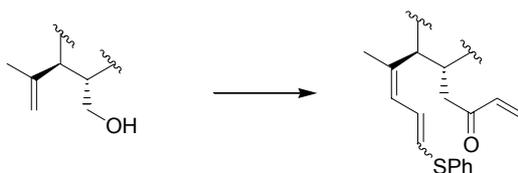
Schéma 31

Comme cela a été décrit dans le schéma 21 de l'introduction de ce mémoire, la cétone tricyclique **164** est un intermédiaire pour accéder au système tricyclique A-B-C de la castastérone.

## 5. Conclusion du Chapitre

Le défaut principal de la voie que nous avons explorée est, pour le moment, la faible sélectivité en faveur de l'isomère *E* souhaité qui est observé lors de la fragmentation de l'alcool **99**.

En comparant la voie d'accès précédemment décrite au laboratoire à celle que nous venons de mettre au point (tableau 10), on peut se consoler en constatant un léger mieux. L'accès au diénophile (énone) se fait simultanément à la formation de l'oléfine en C2-C3 (du diène conjugué). Le nombre d'étapes diminue de trois et le rendement global est multiplié par deux. Cependant, le rapport *E/Z* observé dans notre approche est un élément défavorable.



	<b>Voie précédente</b>	<b>Notre travail</b>
<b>Contrôle de la géométrie de la double liaison C10-C1</b>	Carbocupration à partir d'un alcyne	Cyclisation par métathèse
<b>Contrôle de la géométrie de la double liaison C2-C3</b>	Réaction de Wittig-Horner intermoléculaire	Réaction de fragmentation
<b>Synthèse de l'énone</b>	Condensation de bromure de vinyle magnésium sur l'aldéhyde correspondant et oxydation	
<b>Nombre d'étapes</b>	15	12
<b>Rendement global</b>	6% (83% par étapes)	11% (83% par étapes)
<b>Rapport E/Z du produit à cycliser</b>	7:3	35:65

Tableau 10

## 6. Conclusion générale

Malgré cet échec relatif, plusieurs points positifs émergent de ce travail. Tout d'abord, les résultats décrits dans le chapitre I illustrent les potentialités de la métathèse intramoléculaire pour synthétiser des systèmes polycycliques complexes. Par la suite, nous avons montré qu'il était possible de fragmenter, en série C6 et C7, des alcools allyliques tertiaires portant un motif diphénylthiométhyle en  $\alpha$  pour former des énonés insaturées. Nous rappelons que la fragmentation en série cycloheptényle d' $\beta$ -hydroxythioacétals est, à notre connaissance, sans précédent dans la littérature.

L'objectif que nous nous étions fixé en introduction est atteint. Nous avons décrit, sur un substrat modèle issu du citronnellal, une nouvelle voie d'accès au système tricyclique A-B-C des brassinostéroïdes basée sur la fragmentation du dithioacétal **99** (Schéma 32).

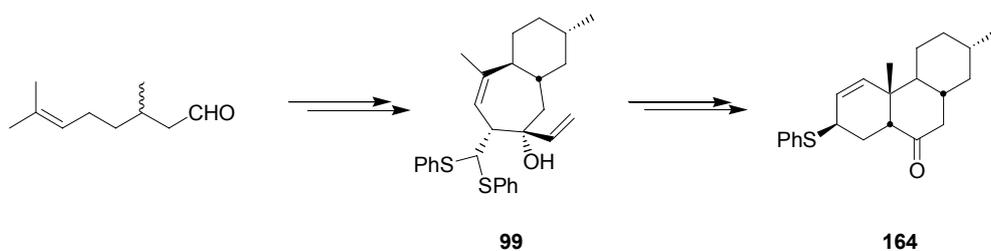


Schéma 32

Les innovations méthodologiques apportées aussi bien lors de l'élaboration de nos substrats, comme par exemple la proposition de  $\text{Al}(\text{SPh})_3$  pour réaliser des transthioacétalisations, et des dérivés de l'iode hypervalent pour réaliser des fragmentations d'hydroxythioacétals sont intéressantes : elles complètent utilement et même avantageusement les méthodes connues.

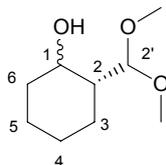
En ce qui concerne la synthèse totale des brassinostéroïdes, il est clair désormais qu'une stratégie alternative devra être proposée. Nous n'avons, faute de temps, pas étudié de façon approfondie les cycloadditions de la lactone **82** avec des dérivés du butadiène. C'est certainement cette voie qui permettra une avancée significative. Dans ce sens, le résultat que nous avons obtenu dans la cyclisation par métathèse du substrat **80** en lactone **82** revêt une importance particulière. Une étude sur les réactions de Diels-Alder de ce substrat va être initiée au laboratoire.



## **Chapitre III**

### **Partie Expérimentale**



**2-Diméthoxyméthyl-cyclohexanol 151**

Réduction au LAH de la cétone **116** selon<sup>28</sup>

Dans un bicol de 100 mL muni d'une tête à hydrogène reliant le montage à une rampe vide/argon et d'une ampoule isobare, on introduit le LAH (440 mg ; 11,62 mmol; 1 équiv.). Sous argon, on le dilue à l'éther anhydre (5 mL) et on place dans l'ampoule une solution de la cétone **116** (2g ; 11,62 mmol ; 1 équiv.) dans l'éther (25 mL). A 0°C, le contenu de l'ampoule est versé au goutte à goutte puis le milieu réactionnel est laissé sous agitation à t. a. pendant 30 min. Après dilution à l'éther (30 mL), on coule délicatement une solution saturée de chlorure d'ammonium (1 mL) afin de précipiter les sels d'alumine. Le milieu réactionnel est filtré sur Céelite® bien tassée et les sels sont triturés à l'acétate d'éthyle bouillant (4x20 mL). La phase organique est séchée sur K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, filtrée et concentrée. On obtient l'alcool désiré (1,92g ; 10,92 mmol ; 94%) sous la forme d'un mélange de deux isomères (6:4). Le produit, suffisamment pur, est engagé tel quel dans la réaction suivante.

Liquide incolore

C<sub>9</sub>H<sub>19</sub>O<sub>3</sub>

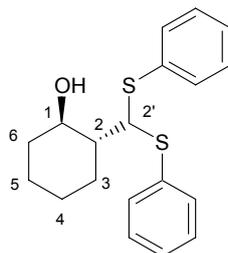
Rf=0,18 (hexane/AcOEt 7:3)

MM 330,51 g mol<sup>-1</sup>

Révélateur: Vanilline

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 0,95-1,80 (m, 9H, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub>, H<sub>5</sub>, H<sub>6</sub> et OH) ; 1,85-1,95 (m, 1H, H<sub>2</sub>) ; 3,37 et 3,46 ; 3,40 et 3,43 (s, 6H, OMe) ; 3,95 et 3,98 (m, 1H, H<sub>1</sub>) ; 4,19 et 4,13 (d, J=2,2 Hz, H<sub>2</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 20,19 ; 21,73 ; 24,39 ; 25,00 ; 25,26 ; et 26,36 (C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub> et C<sub>5</sub>) ; 32,76 et 34,26 (C<sub>6</sub>) ; 43,63 et 45,85 (C<sub>2</sub>) ; 52,40 et 54,35 ; 55, 27 et 55,45 (OMe) ; 66,41 et 71,21 (C<sub>1</sub>) ; 107,78 et 108,99 (C<sub>2</sub>).

**2-(Bis-phenylsulfanyl-methyl)-cyclohexanol 147**

*Condensation de l'anion lithié du bis(phenylthio)méthane sur l'époxyde du cyclohexène selon<sup>25</sup>*

Dans un bicol de 250 mL muni d'une tête à hydrogèner reliant le montage à une rampe vide/argon et d'un septum, on introduit le bis(phenylthio)méthane (2 g ; 8,6 mmol ; 1 équiv.). Sous argon, on le dilue au THF anhydre (60 mL), puis à 0°C, on ajoute une solution le *n*-BuLi 1,6 M dans l'hexane (5,4 mL ; 6,8 mmol ; 1 équiv.). Après 15 min à cette température, à la solution orangée est ajouté l'époxyde (0,87 mL ; 8,6 mmol ; 1 équiv.). Le milieu réactionnel est agité à cette température pendant 1 h, puis 18h à t. a., quenché avec de l'eau (2 mL) et coulé dans un mélange d'éther (30 mL) et d'eau (30 mL). Les phases sont décantées, et la phase aqueuse est extraite à l'éther (3x40 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau (10 mL), à la saumure (30 mL) et séchées 1h sur MgSO<sub>4</sub>. Après évaporation des solvants, le brut est filtré sur silice (Eluant :gradient d'AcOEt dans l'hexane) pour obtenir l'alcool **147** (2,3 g ; 5,5 mmol ; 81%).

Poudre blanche

C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>OS<sub>2</sub>

Rf=0,31 (hexane/AcOEt 7:3)

RN [63823-52-9]

F=38-39°C

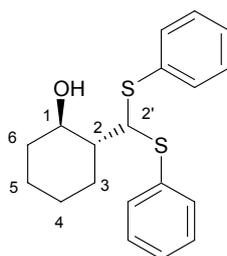
MM 330,51 g mol<sup>-1</sup>

Révélateur: UV, Vanilline

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 0,95-2,24 (m, 9H, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub>, H<sub>5</sub> et H<sub>6</sub>) ; 3,57-4,10 (m, 1H, H<sub>1</sub>) ; 5,10 (d, J=2Hz, 1H, H<sub>2</sub>) ; 7,07-7,55 (m, 10H, SPh).

**RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 24,82 ; 25,50 et 25,95 (C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub> et C<sub>5</sub>) ; 35,82 (C<sub>6</sub>) ; 50,23 (C<sub>2</sub>) ; 61,27 (C<sub>2'</sub>) ; 71,30 (C<sub>1</sub>) ; 127,26 et 127,32 (Cpara) ; 128,94 et 128,98 (Cortho) ; 131,81 et 131,92 (Cmeta) ; 135,45 et 135,40 (Cipso).

**IR** (KBr) : 3412; 2931; 2856; 1582; 1481; 1438; 1066; 1025; 740; 690.

**2-(Bis-phenylsulfanyl-methyl)-cyclohexanol 149***Dithioacétalisation de l'acétal **151** selon <sup>60</sup>*

Dans un bicol de 25 mL muni d'une tête à hydrogéner reliant le montage à une rampe vide/argon et d'un septum, on introduit l'acétal **151** (1,97 g ; 11,28 mmol ; 1 équiv.). Sous argon, on le dilue au chloroforme anhydre (12 mL), puis à 0°C, on ajoute le thiophénol (2,3 mL ; 2,56 mmol ; 2 équiv.) et le BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (2,85 mL ; 22,56 mmol ; 2 équiv.) au goutte à goutte. Après 1 h à cette température, la tête à hydrogéner est rapidement remplacée par un bouchon en verre et la solution est placée au réfrigérateur (T~4°C) pendant une nuit. Le lendemain, à 0°C, on ajoute de l'eau (5 mL), et le milieu réactionnel est coulé dans un mélange de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) et d'eau (15 mL). Les phases sont décantées, et la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (3x20 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau (10 mL), à la saumure (2x20 mL) et séchées sur MgSO<sub>4</sub>. Après évaporation, le brut est chromatographié sur silice (Eluant : gradient d'AcOEt dans l'hexane) afin d'obtenir l'alcool **149** (1,275g ; 3,85 mmol ; 34%) et l'alcool **147** (2,025g ; 6,12 mmol ; 54%) avec un rendement global de 88%.

Liquide incolore

C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>OS<sub>2</sub>

Rf=0,39 (hexane/AcOEt 7:3)

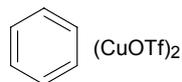
MM 330,51 g mol<sup>-1</sup>

Révélateur: UV, Vanilline

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 1,05-1,85 (m, 9H, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub>, H<sub>5</sub> et H<sub>6</sub> et OH) ; 1,92-2,03 (m, 1H, H<sub>2</sub>) ; 4,38-4,42 (m, 2H, H<sub>2'</sub> et H<sub>2''</sub>) ; 7,14-7,39 (m, 10H, 2xSPh).

**RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 19,62 ; 24,68 et 26,00 (C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub> et C<sub>5</sub>) ; 33,47 (C<sub>6</sub>) ; 46,48 (C<sub>2</sub>) ; 64,46 et 67,87 (C<sub>2'</sub> et C<sub>1</sub>) ; 127,78 et 127,70 (Cpara) ; 128,89 et 128,94 (Cortho) ; 132,77 et 132,95 (Cmeta) ; 134,34 et 134,85 (Cipso).

**IR** (film) : 3448; 3071; 3056; 2930; 2856; 1582; 1478; 1439; 972; 752; 690.

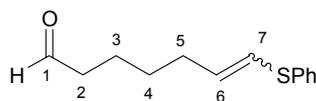
**Complexe triflate cuivreux-benzène 150***Préparation à partir de l'oxyde cuivreux selon<sup>26</sup>*

Dans un bicol de 250 mL muni d'un réfrigérant surmonté d'une tête à hydrogéner reliant le montage à une rampe vide/argon et d'un septum, on introduit l'oxyde de cuivre (I) (2 g ; 14 mmol ; 1 équiv.). Sous argon, on ajoute à la seringue du benzène anhydre et dégazé (80 mL), puis de l'anhydride triflique (3,3 mL ; 19,5 mmol ; 1,4 équiv.). Le milieu réactionnel est porté au reflux pendant 48h, puis canulé dans un tube de Schlenk équipé d'un fritté (Por. 3) pour être filtré à chaud sous argon. Lors du refroidissement, le complexe précipite dans le filtrat. Le surnageant est prélevé à la seringue, et le solide est lavé au benzène anhydre et dégazé (4x15 mL). Le solide blanc est alors séché sur le vide de la rampe pendant 2h (1,97g ; 7,8 mmol ; 56%).

Ce complexe est préparé juste avant utilisation et peut être conservé dans un bicol sous flux d'argon pendant quelques jours. Ne disposant pas de boîte à gants, la quantité de complexe nécessaire est prélevée en le diluant directement dans le solvant de réaction (0,28 M dans le benzène).

Solide blanc (verdissant à l'air)  
C8H6Cu2F6O6S2

MM 503,34 g mol<sup>-1</sup>

**7-Phenylsulfanyl-hept-6-enal 146***Fragmentation de l'alcool **147** selon la procédure modifiée de<sup>22</sup>*

Dans un bicol de 25 mL muni d'une tête à hydrogéner reliant le montage à une rampe vide/argon et d'un septum, on introduit l'alcool **147** (330,5 mg ; 1 mmol ; 1 équiv.) du THF anhydre (10 mL) et de la collidine (160 $\mu$ L ; 1,2 mmol ; 1,2 équiv.). A  $-78^{\circ}\text{C}$ , on ajoute une solution 1,53 M de *n*-BuLi dans l'hexane (0,65 mL ; 1 mmol, 1 équiv.). A la fin de l'addition, on laisse le milieu réactionnel revenir à t. a. pendant 15 min, puis on l'ajoute goutte à goutte à une solution du complexe triflate cuivreux **150** (866 mg ; 4 mmol ; 4 équiv.) dans du benzène anhydre (14 mL). Un précipité jaune se forme dès les premières gouttes. Après 2h d'agitation à t.a., le milieu réactionnel est filtré sur Célite<sup>®</sup>, rincé à l'éther (2x10 mL). Une chromatographie rapide du brut réactionnel sur silice (Eluant : gradient d'acétate d'éthyle dans l'hexane) fournit l'aldéhyde escompté (91 mg ; 0,41 mmol ; 33% mélange *E/Z* 68:32), ainsi qu'une partie du produit de départ (m=152 mg ; TT=54%).

Ce mode opératoire doit être effectué strictement dans cet ordre. Lorsque l'on le modifie, il est impossible d'obtenir le produit désiré (tableau ci-dessous).

Entrée	Conditions	TT	Rdt
1	Ajout du complexe de cuivre sur l'anion lithié en présence de collidine	25%	0%
2	Ajout du complexe de cuivre sur l'anion lithié en absence de collidine	0%	0%
3	Ajout du complexe de cuivre sur l'anion lithié, puis addition de collidine	<5%	0%
4	Ajout de l'anion lithié sur le complexe de cuivre, puis ajout de collidine	15%	0%
5	Ajout de l'anion lithié sur le complexe de cuivre en absence de collidine	<5%	0%

*Fragmentation de l'alcool **149** selon la procédure modifiée<sup>22</sup>*

Selon le mode opératoire précédent, on obtient, à partir de l'alcool **149** (291 mg ; 0,88 mmol) l'aldéhyde désiré (128 mg ; 0,58 mmol ; 66%) dans un rapport *E/Z* 7:3.)

*Fragmentation de l'alcool **161** selon<sup>19</sup>*

Dans un bicol de 25 mL muni d'une tête à hydrogéner reliant le montage à une rampe vide/argon et d'un septum, on introduit Le NCS (120,1 mg ; 0,9 mmol ; 1 équiv.) et du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre (3 mL). A  $-40^{\circ}\text{C}$  et en 7 min, on ajoute au goutte à goutte une solution de l'alcool **161** (0,2 g ; 0,9 mmol ; 1 équiv.) dans du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL). A la fin de l'addition, on laisse remonter le milieu réactionnel à  $-20^{\circ}\text{C}$  et on le laisse sous agitation pendant 3h à cette température. On ajoute la triéthylamine (190  $\mu$ L ; 1,35 mmol, 1,5 équiv.) et on retire le bain

froid. Après 2h et 30 min d'agitation à 0°C, on ajoute de l'eau (5mL), puis le milieu réactionnel est coulé dans un mélange d'éther (25 mL) et d'eau (20 mL). La phase aqueuse est extraite à l'éther (2x15 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées à l'eau (10 mL), à la saumure (2x10 mL) et séchées sur MgSO<sub>4</sub>. Le résidu d'évaporation est chromatographié sur silice (Eluant : gradient d'acétate d'éthyle dans l'hexane) pour fournir l'aldéhyde (140 mg ; 0,63 mmol ; 70%) sous la forme d'un mélange *E/Z* 72 :28.

Liquide incolore

C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>OS

R<sub>f</sub>=0,43 (hexane/AcOEt 7:3)

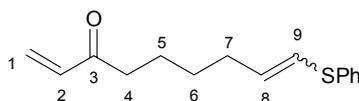
MM 220,33 g mol<sup>-1</sup>

Révélateur: UV, Vanilline

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 1,37-1,78 (m, 4H, H<sub>3</sub> et H<sub>4</sub>) ; 2,14-2,26 (m, 2H, H<sub>5</sub>) ; 2,46 (td, J=7,1 et 1,6 Hz, 2H, H<sub>2</sub>) ; 5,80 (dt, J=9,2 et 6,5 Hz, 1H, H<sub>6</sub> cis) ; 5,94 (dt, J=15,2 et 6,5 Hz, 1H, H<sub>6</sub> trans) ; 6,17 (dt, J=15 et 0,9 Hz, 1H, H<sub>7</sub> trans) ; 6,23 (dt ; J=9,2 et 1,2 Hz ; 1H, H<sub>7</sub> cis) ; 9.68 (s, 1H, H<sub>1</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 21,45 ; 28,46 et 32,75 (C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub> et C<sub>5</sub>) ; 43,63 (C<sub>2</sub>) ; 121,66 (C<sub>6</sub> trans) ; 132,45 (C<sub>6</sub> cis) ; 126,17 (C<sub>a</sub> trans) et 126,23 (C<sub>a</sub> cis) ; 128,58 et 128,94 (C<sub>b</sub> et C<sub>c</sub> trans) ; 128,77 et 129,03 (C<sub>b</sub> et C<sub>c</sub> cis) ; 123,43 (C<sub>7</sub> cis) ; 136,05 (C<sub>7</sub> trans) ; 136,14 (C<sub>d</sub>) ; 202,38 (C<sub>1</sub> trans) ; 202,56 (C<sub>1</sub> cis).

**CPV** (méthode A): 15,04 et 15,24 min pour l'isomère *E* et *Z* respectivement.

**9-Phenylsulfanyl-nona-1,8-dien-3-one 152**

Fragmentation de l'alcool **117** selon la procédure modifiée de<sup>22</sup>

Dans un bicol de 25 mL muni d'une tête à hydrogéner reliant le montage à une rampe vide/argon et d'un septum, on introduit l'alcool **117** (150 mg ; 0,42 mmol ; 1 équiv.), du THF anhydre (4 mL) et de la collidine (68  $\mu$ L ; 0,5 mmol ; 1,2 équiv.). A  $-78^{\circ}\text{C}$ , on ajoute une solution 1,46 M de *n*-BuLi dans l'hexane (0,29 mL ; 0,42 mmol, 1 équiv.). A la fin de l'addition, on laisse le milieu réactionnel revenir à t. a. pendant 15 min, puis on l'ajoute goutte à goutte en 30 min sur une solution 0,28 M de triflate cuivreux **150** (6 mL ; 1,68 mmol ; 4 équiv.) dans du benzène anhydre. Un précipité jaune se forme dès les premières gouttes. Après 2h d'agitation à t.a., le milieu réactionnel est filtré sur Célite<sup>®</sup>, rincé à l'éther (2x10 mL). Une chromatographie rapide du brut réactionnel sur silice (Eluant : gradient d'acétate d'éthyle dans l'hexane) fournit l'énone escomptée (68,3 mg ; 0,27 mmol ; 66%), sous la forme d'un mélange *E/Z* 72 :18, ainsi que du produit de départ (*m*=22 mg ; TT=86%)

La même expérience a été réalisée en remplaçant le complexe de cuivre. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Complexe (X équiv.)	Rdt
CuI (4)	0%
CuI (4) + HMPA (1)	0%
Cu(OAc) <sub>2</sub> (4)	0%
HgCl <sub>2</sub> (8)	4% <sup>a</sup>

a) d'après la CPV et la CCM du brut réactionnel

Fragmentation de l'alcool **162** selon<sup>19</sup>

Dans un bicol de 25 mL muni d'une tête à hydrogéner reliant le montage à une rampe vide/argon et d'un septum, on introduit Le NCS (108 mg ; 0,80 mmol ; 1 équiv.) et du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre (3,2 mL). A  $-40^{\circ}\text{C}$  et en 5 min, on ajoute au goutte à goutte une solution de l'alcool **162** (200 mg ; 0,8 mmol ; 1 équiv.) dans du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL). A la fin de l'addition, on laisse remonter le milieu réactionnel à  $-20^{\circ}\text{C}$  et on le laisse sous agitation pendant 3h à cette température. On ajoute la triéthylamine (160  $\mu$ L ; 1,2 mmol, 1,5 équiv.) et on retire le bain froid. Après 2h et 30 min d'agitation à t. a., on ajoute de l'eau (5mL), puis le milieu réactionnel est coulé dans un mélange de dichlorométhane (25 mL) et eau (20 mL). La phase aqueuse est extraite au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x15 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées à l'eau (5 mL), à la saumure (5 mL) et séchées sur MgSO<sub>4</sub>. Le résidu d'évaporation est chromatographié sur silice (Eluant : gradient d'acétate d'éthyle dans l'hexane) pour fournir l'énone (110 mg ; Rdt 70%) sous la forme d'un mélange *Z/E* 7:3.

Fragmentation de l'alcool **117** au Periodinane de Dess-Martin

Dans un monocol de 10 mL équipé d'un septum, on introduit l'alcool **117** (51,9 mg ; 0,14 mmol ; 1 équiv.), que l'on traite sous argon avec une solution de DMP (123 mg ; 0.29

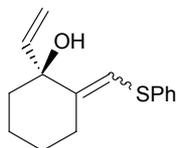
mmol ; 2 équiv.) dans du DMSO anhydre (1,4 mL). Le milieu réactionnel est chauffé 1h à 65°C, puis après retour à t. a., est coulé dans un mélange d' éther (20 mL) et d'eau (10 mL). Les phases sont décantées, et la phase aqueuse est extraite à l' éther (2x10 mL). Les phases organiques réunies sont lavées une solution saturée de thiosulfate de sodium (5 mL), à la saumure (10 mL) et séchées 10 min sur MgSO<sub>4</sub>. Une filtration du brut réactionnel sur une courte colonne de silice fournit l' énone escomptée, sous la forme d' un mélange Z/E 7:3 (22,2 mg ; Rdt=62%).

D' autres conditions de solvants, de stœchiométrie et de température ont été réalisées en suivant le même protocole expérimental. Le tableau 3 situé dans la partie théorique résume les résultats obtenus.

#### *Essai négatif de fragmentation de l' alcool silylé **159** au TMSOTf*

Dans un bicol de 5 mL muni d' une tête à hydrogèner reliant le montage à une rampe vide/argon et d' un septum, on introduit l' alcool silylé **159** (25 mg ; 0,07 mmol ; 1 équiv.) et du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre (0,5 mL). A -78°C et en 5 min, on ajoute au goutte à goutte le TMSOTf (14 µL ; 0,07 mmol ; 1 équiv.). A la fin de l' addition, on laisse le milieu réactionnel sous agitation pendant 3h. et on ajoute une solution aqueuse saturée de NaHCO<sub>3</sub> (1 mL). Après retour à t. a., le milieu réactionnel est coulé dans un mélange de dichlorométhane (5 mL) et eau (5 mL). La phase aqueuse est extraite au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x5 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées à l' eau (5 mL), à la saumure (5 mL) et séchées sur MgSO<sub>4</sub>. Le résidu d' évaporation ne contient pas le produit attendu, mais majoritairement l' alcool **156**.

La même expérience, maintenue 1h à -78°C puis 6h à 0°C, ne permet pas non plus d' obtenir le composé souhaité. Le brut réactionnel est composé de l' aldéhyde **155**, de l' alcool silylé **156** et du produit d' élimination décrit ce dessous :



Le même résultat est obtenu lorsque le milieu réactionnel est laissé sous agitation 3h à -45°C.

#### *Essai négatif de fragmentation de l' alcool silylé **159** au TiCl<sub>4</sub>*

Dans un bicol de 5 mL muni d' une tête à hydrogèner reliant le montage à une rampe vide/argon et d' un septum, on introduit l' alcool silylé **159** (50 mg ; 0,14 mmol ; 1 équiv.) et du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre (0,5 mL). A -78°C on ajoute au goutte à goutte une solution 0,5 M de TiCl<sub>4</sub> dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,3 mL ; 0,14 mmol ; 1 équiv.). A la fin de l' addition, on laisse le milieu réactionnel rouge brique sous agitation pendant 6h, on ajoute du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) et une solution aqueuse saturée de NaHCO<sub>3</sub> (2 mL). Après retour à t. a., le milieu réactionnel est coulé dans un mélange de dichlorométhane (5 mL) et eau (5 mL). La phase aqueuse est extraite au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x5 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées à l' eau (5 mL), à la saumure (5 mL) et séchées sur MgSO<sub>4</sub>. Le résidu d' évaporation ne contient pas le produit attendu, mais de nombreux produits de dégradation non identifiés.

Rendement : 62-70%

 $C_{15}H_{18}OS$ 

Rf=0,51 (hexane/AcOEt 7:3)

Liquide incolore

MM 246,37 g mol<sup>-1</sup>

Révélateur: UV, Vanilline

CPV (méthode A) : tr=16,91 (*E*) et 17,05 min (*Z*)

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 1,36-1,82 (m, 4H, H5 et H6) ; 2,12-2,38 (m, 2H, H7) ; 2,53-2,71 (m, 4H, H4) ; 5,75-5,90 (m, 1H, H8) ; 6,04 (dt, J=14,9 et 0,9 Hz, 1H, H<sub>9</sub> trans) ; 6,21 (dd, J=17,1 et 2,1 Hz, 1H, H1 cis) ; 5,82 (dd, J=9,7 et 2,1 Hz, 1H, H1 trans) ; 6,37 (17,6 et 9,7 Hz, 1H, H<sub>2</sub>). Spectre du composé majoritaire (*E*).

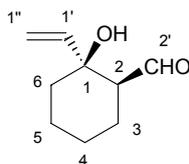
Le rapport *Z/E* est déterminé par RMN en comparant les intégrations du proton H<sub>2</sub> à 6,37 (composé *E*) et à 6,47 (composé *Z*).

**RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 23,82 et 28,87 (C6 et C7) ; 29,00 (C7) ; 39,67 (C4) ; 123,63 (C7) ; 126,53 ; 129,21 et 129,37 (C primaires aromatiques) ; 128,33 (C1) ; 136,28 (C ipso) ; 136,98 (C2) ; 220,52 (C3). Spectre du composé majoritaire (*E*).

**RMN 2D** : COSY, NOESY**IR** (film) : 2932; 1699; 1682; 1614; 1583; 1479; 1439; 1401; 955; 740; 690.**Masse** (IE ; m/z): 247 (M); 165 ; 137 ; 123 ; 109.

Microanalyses	%C	%H
Calculée	73,13	7,36
Trouvée	73,16	7,39

## 2-Hydroxy-2-vinyl-cyclohexanecarbaldehyde 155



Huile incolore

$C_9H_{14}O_2$

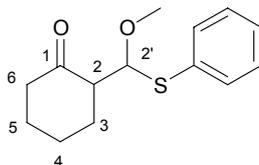
Rf=0,50 ( $CH_2Cl_2$ /AcOEt 9:1)

MM : 154,21 g mol<sup>-1</sup>

Révélateur: UV, Vaniline

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz ;  $CDCl_3$ ) : 1,10-1,83 (m, 8H,  $H_3$ ,  $H_4$ ,  $H_5$  et  $H_6$ ) ; 2,20-2,35 (m, 2H,  $H_2$  et OH) ; 5,05 (dd, J=10,6 et 1,6 Hz, 1H,  $H_{1''}$  trans) ; 5,32 (dd, J=17,1 et 1,6 Hz, 1H,  $H_{1''}$  cis) ; 5,83 (dd, J=17,1 et 10,6 Hz, 1H,  $H_{1'}$ ) ; 9,61 (s, 1H,  $H_2'$ ).

**RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz ;  $CDCl_3$ ) : 21,17 ; 22,71 ; 24,12 et 38,10 ( $C_3$ ,  $C_4$ ,  $C_5$  et  $C_6$ ) ; 55,83 ( $C_2$ ) ; 72,55 ( $C_1$ ) ; 113,05 ( $C_{1''}$ ) ; 144,30 ( $C_{1'}$ ) ; 205,55 ( $C_{2'}$ ).

**2-(Methoxy-phenylthio-methyl)-cyclohexanone 157**

*Condensation de l'éther d'énol silylé **103** avec le diméthoxy(phenylthio)méthane **135** catalysée par le  $ZnCl_2$  selon <sup>56</sup>*

Dans un bicol de 250 mL muni d'une tête à hydrogéner reliant le montage à une rampe vide/argon et d'un septum, on introduit le chlorure de zinc (2,93 g ; 21,4 mmol ; 0,5 équiv.) que l'on sèche une nuit sous le vide de la rampe à 170°C. Le lendemain, à 0°C et sous argon, on ajoute par canulation une solution de l'éther d'énol **103** (7,3 g ; 42,9 mmol ; 1 équiv.) et du diméthoxy(phenylthio)méthane **135** (11,86 g ; 64,3 mmol ; 1,5 équiv.) dans l'acétonitrile (55 mL). Après 1 h à 0°C, le milieu réactionnel est laissé à t. a. pendant 5h, puis coulé dans un mélange de d'éther (250 mL) et de solution saturée de  $NaHCO_3$  (250 mL). Les phases sont décantées, et la phase aqueuse est extraite à l'éther (3x250 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau (100 mL), à la saumure (2x50 mL) et séchées une nuit sur  $Na_2SO_4$ . La chromatographie du brut réactionnel sur silice (Eluant : gradient d'acétate d'éthyle dans l'hexane) fournit la cétone désirée sous la forme d'un mélange 1:1 d'isomères (8,82 g ; 35,6 mmol ; 83%).

*Condensation de l'éther d'énol silylé **103** avec le diméthoxy(phenylthio)méthane **135** catalysée par le  $BF_3 \cdot OEt_2$*

Dans un bicol de 25 mL muni d'une tête à hydrogéner reliant le montage à une rampe vide/argon et d'un septum, on introduit l'éther d'énol **103** (250 mg ; 1,47 mmol ; 1 équiv.). Sous argon, on le dilue avec une solution de diméthoxy(phenylthio)méthane **135** (352 mg ; 1,91 mmol ; 1,3 équiv.) dans du  $CH_2Cl_2$  anhydre (4,5 mL). A -78°C est ajouté au goutte à goutte le  $BF_3 \cdot OEt_2$  (0,24 mL ; 1,91 mmol ; 1,3 équiv.). Le milieu réactionnel est agité à cette température pendant 1 h, puis neutralisé par une solution de  $NaHCO_3$  saturée (1 mL). Un work-up et une chromatographie sur silice identique à l'expérience précédente permet d'isoler le produit désiré (180 mg ; 0,72 mmol ; 49%).

*Condensation de l'éther d'énol silylé **103** avec le diméthoxy(phenylthio)méthane **135** catalysée par le  $TMSOTf$  selon <sup>53</sup>*

Dans un bicol de 25 mL muni d'une tête à hydrogéner reliant le montage à une rampe vide/argon et d'un septum, on introduit l'éther d'énol **103** (250 mg ; 1,47 mmol ; 1 équiv.). Sous argon, on le dilue avec une solution de diméthoxy(phenylthio)méthane **135** (285 mg ; 1,54 mmol ; 1,05 équiv.) dans du  $CH_2Cl_2$  anhydre (4,5 mL). A -78°C est ajouté au goutte à goutte le  $TMSOTf$  (14  $\mu$ L ; 0,07 mmol ; 0,05 équiv.). Le milieu réactionnel est agité à cette température pendant 15h et quenché par une solution de  $NaHCO_3$  saturée (1 mL). Un work-up et une chromatographie sur silice identiques aux expériences précédentes permet d'isoler le produit désiré (45 mg ; 0,18 mmol ; 12%). Notons que la même expérience effectuée à -45°C pendant 2h permet d'obtenir un rendement isolé de 30%.

Liquide incolore

$C_{14}H_{19}O_2S$

Rf=0,40 (hexane/AcOEt 7:3)

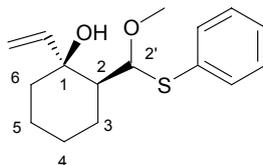
MM 250,36 g mol<sup>-1</sup>

Révélateur: UV, Vanilline

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 1,35-2,30 (m, 8H, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub>, H<sub>5</sub> et H<sub>6</sub>) ; 2,55-2,62 (m, 1H, H<sub>2</sub>) ; 3,38 et 3,45 (s, 3H OMe) ; 4,90 et 5,01 (d, J=2,5 Hz, H<sub>2</sub>) ; 7,10-7,35 (m, 3H, H aromatiques) ; 7,40-7,55 (m, 2H, H aromatiques).

**RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 23,06 ; 24,07 ; 27,39 ; 27,81 ; 28,23 et 30,50 (C<sub>3</sub> ; C<sub>4</sub> et C<sub>5</sub>) ; 41,93 et 42,08 (C<sub>6</sub>) ; 55,65 ; 56,49 ; 56,57 et 57,27 (OMe et C<sub>2</sub>) ; 90,50 et 91,24 (C<sub>2</sub>') ; 127,59 ; 127,62 ; 128,90 ; 128,98 ; 129,07 ; 129,45 (C<sub>a</sub>, C<sub>b</sub> et C<sub>c</sub>) ; 133,78 et 134,62 (C<sub>d</sub>) ; 209,51 et 210,06 (C<sub>1</sub>).

**IR** (film) : 2939; 2864; 1711; 1583; 1439; 1305; 1127; 1079; 750; 693.

**Cis-2-(Methoxy-phenylsulfanyl-methyl)-1-vinyl-cyclohexanol 156****Condensation du bromure de vinylmagnésium sur la cétone 157**

Dans un bicol de 250 mL muni d'une tête à hydrogèner reliant le montage à une rampe vide/argon et d'une ampoule isobare, on introduit sous argon une solution 1M bromure de vinylmagnésium dans le THF (32 mL ; 32 mmol ; 2 équiv.) et dans l'ampoule une solution de la cétone **157** (4 g ; 16 mmol ; 1 équiv.) dans du THF anhydre (60 mL). A 0°C, on coule le contenu de l'ampoule en 15 min. Après 1 h à 0°C, le milieu réactionnel est laissé à t. a. pendant 4h, dilué à 0°C à l'éther (80 mL) puis neutralisé par une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium (4 mL). Le milieu réactionnel est coulé dans un mélange d'éther (80 mL) et de solution aqueuse de NH<sub>4</sub>Cl (80 mL). Les phases sont décantées, et la phase aqueuse est extraite à l'éther (3x50 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau (40 mL), à la saumure (2x40 mL) et séchées une nuit sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La chromatographie du brut réactionnel sur silice (Eluant : gradient d'acétate d'éthyle dans l'hexane) fournit l'alcool escompté (2,89 g ; 10,4 mmol ; 65%) sous la forme de deux diastéréoisomères.

Liquide incolore

C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>SR<sub>f</sub>=0,58 (hexane/AcOEt 7:3)MM 278,13 g mol<sup>-1</sup>

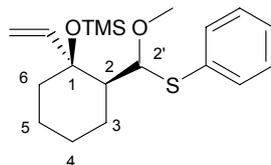
Révélateur: UV, Vanilline

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 1,10-1,97 (m, 8H, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub>, H<sub>5</sub> et H<sub>6</sub>) ; 1,98-2,14 (m, 1H, H<sub>2</sub>) ; 3,24 et 3,32 (s, 3H, OMe) ; 3,62 et 3,68 (mc, 1H, OH) ; 4,92 et 5,08 (d, J=2 Hz, H<sub>2'</sub>) ; 5,10 et 5,15 (dd, J=10,5 et 1,8 Hz, H<sub>1''</sub> trans) ; 5,39 et 5,45 (dd, J=17 et 1,8 Hz, H<sub>1''</sub> cis) ; 5,83 et 6,01 (dd, J=17 et 10,5 Hz ; H<sub>1'</sub>) ; 7,20-7,55 (m, 5H, SPh).

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 20,23 ; 21,12 ; 23,04 ; 23,10 ; 25,83 ; 25,99 ; 39,37 ; 38,70 (C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> et C<sub>6</sub>) ; 50,57 et 51,05 (C<sub>2</sub>) ; 56,98 et 57,08 (OMe) ; 73,52 et 74,30 (C<sub>1</sub>) ; 95,87 et 96,42 (C<sub>2'</sub>) ; 112,32 et 112,86 (C<sub>1''</sub>) ; 127,03 ; 127,54 ; 129,10 ; 129,17 ; 131,27 ; 132,27 (C<sub>a</sub>, C<sub>b</sub>, C<sub>c</sub>) ; 135,51 et 137,02 (C<sub>d</sub>) ; 144,11 et 146,00 (C<sub>1'</sub>).

**RMN 2D** : COSY, Correlation <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C.**IR** (film) : 3497; 2933; 2858; 1439; 1190; 1103; 1072; 972; 692.**CPV** (méthode A): 19,4 et 19,8 min.

Microanalyses	%C	%H
Calculée	69,02	7,96
Trouvée	68,98	8,05

**Cis-[2-(Methoxy-phenylsulfanyl-methyl)-1-vinyl-cyclohexyloxy]-trimethyl-silane 159****Silylation de l'alcool tertiaire 156**

Dans un bicol de 10 mL muni d'une tête à hydrogéner reliant le montage à une rampe vide/argon et d'un septum, on introduit l'alcool **156** (672 mg ; 2,41 mmol ; 1 équiv.) et à la seringue de la DMF anhydre (1,5 mL). A 0°C, on ajoute d'un coup l'imidazole (164 mg ; 2,41 mmol ; 1 équiv.) sous flux d'argon, puis le TMSCl (0,30 mL ; 2,41 mmol ; 1 équiv.) au goutte à goutte. Après 2 j d'agitation à t. a., on introduit 0,5 équiv. supplémentaire d'imidazole et de TMSCl. Après 48h, on observe la disparition totale du produit de départ. Le milieu réactionnel est dilué à l'hexane (2 mL), quenché avec une solution de NaHCO<sub>3</sub> saturée (2mL) et coulé dans un mélange d'hexane (10 mL) et de solution aqueuse de NaHCO<sub>3</sub> (5 mL). Les phases sont décantées, et la phase aqueuse est extraite à l'hexane (2x10 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau (10 mL), à la saumure (2x10 mL) et séchées une nuit sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La chromatographie du brut réactionnel sur silice (Eluant : 1% d'acétate d'éthyle dans l'hexane) fournit l'alcool silylé escompté (708,2 mg ; 2,02 mmol ; 83%) sous la forme de deux diastéréoisomères.

Liquide incolore

C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>SSi

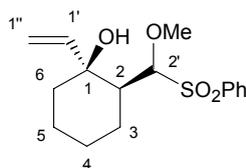
Rf=0,67 (hexane/AcOEt 9:1)

MM 350,59 g mol<sup>-1</sup>

Révélateur: UV, Vanilline

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 0,06 (s, 9H, TMS) ; 1,08-1,97 (m, 8H, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub>, H<sub>5</sub> et H<sub>6</sub>) ; 1,98-2,15 (m, 1H, H<sub>2</sub>) ; 3,30 et 3,32 (s, 3H, OMe) ; 4,90 et 5,06 (d, J=2 Hz, H<sub>2'</sub>) ; 5,11 et 5,15 (dd, J=10,5 et 1,7 Hz, H<sub>1''</sub> trans) ; 5,40 et 5,44 (dd, J=17 et 1,7 Hz, H<sub>1''</sub> cis) ; 5,87 et 6,00 (dd, J=17 et 10,5 Hz ; H<sub>1'</sub>) ; 7,15-7,55 (m, 5H, SPh).

**RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 2,59 et 2,63 (TMS) ; 21,33 ; 21,76 ; 22,44 ; 23,52 ; 25,47 ; 25,99 ; 37,37 ; 38,25 (C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> et C<sub>6</sub>) ; 52,21 et 53,16 (C<sub>2</sub>) ; 55,42 et 57,78 (OMe) ; 74,52 et 74,78 (C<sub>1</sub>) ; 93,64 et 94,27 (C<sub>2'</sub>) ; 109,94 et 112,86 (C<sub>1''</sub>) ; 127,05 ; 127,48 ; 128,10 ; 129,02 ; 131,25 ; 132,29 (C<sub>a</sub>, C<sub>b</sub>, C<sub>c</sub>) ; 135,86 et 135,92 (C<sub>d</sub>) ; 145,74 et 147,31 (C<sub>1'</sub>).

**2-(Benzenesulfonyl-methoxy-methyl)-1-vinyl-cyclohexanol 160***Oxydation de l'hémithioacétal **156** au *m*CPBA*

Dans un bicol de 10 mL muni d'une tête à hydrogéner reliant le montage à une rampe vide/argon et d'un septum, on introduit l'hémithioacétal **156** (100 mg ; 0,36 mmol ; 1 équiv.), du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3,5 mL) et une solution aqueuse 1M de NaHCO<sub>3</sub> (0,8 mL ; 0,8 mmol ; 2,2 équiv.). A 0°C et sous forte agitation, on ajoute par petites quantités le *m*-CPBA (130 mg ; 0,76 mmol ; 2,1 équiv.) en 25 min. Après 1h d'agitation à 0°C, le milieu réactionnel est dilué à l'éther (5 mL) et coulé dans un mélange d'éther (10 mL) et de solution aqueuse de NaHCO<sub>3</sub> saturée (10 mL). Les phases sont décantées, et la phase aqueuse est extraite à l'éther (3x10 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau (10 mL), avec une solution saturée de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (5 mL), à la saumure (2x10 mL) et séchées 25 min sur MgSO<sub>4</sub>. Le brut réactionnel est utilisé sans purification dans l'expérience suivante (115 mg ; 0,36 mmol ; quantitatif).

Les tentatives de purification sur silice du brut ont toujours abouti à la dégradation totale du produit en aldéhyde correspondant (**155**).

Solide blanc

C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>S

Rf=0,22 (hexane/AcOEt 7:3)

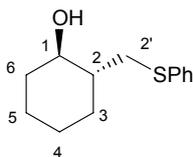
F : dégradation vers 55°C

MM : 310,41 g mol<sup>-1</sup>

Révélateur: UV, Vanilline

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 1,12-1,97 (m, 8H, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub>, H<sub>5</sub> et H<sub>6</sub>) ; 1,99-2,10 (m, 1H, H<sub>2</sub>) ; 3,03 et 3,32 (s, 3H, OMe) ; 4,25 et 4,26 (d, J=4,3 et 0,9 Hz respectivement, 1H, H<sub>2'</sub>) ; 5,01 et 5,19 (dd, J=10,6 ; 1,5 et 10,6 ; 1,7 Hz respectivement ; 1H ; H<sub>1''</sub> trans) ; 5,31 et 5,36 (dd, J=17,1 ; 1,5 et 17,1 et 1,7 Hz respectivement, 1H, H<sub>1''</sub> cis) ; 5,78 et 5,82 (dd, J=17,1 ; 10,6 Hz ; 1H, H<sub>1'</sub>) ; 7,18-7,55 (m, 5H, SPh).

**RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 20,72 ; 22,87 ; 24,98 ; 25,93 ; 38,95 et 39,73 (C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> et C<sub>6</sub>) ; 43,21 et 49,61 (C<sub>2</sub>) ; 60,19 et 60,92 (OMe) ; 74,58 et 72,58 (C<sub>1</sub>) ; 97,64 et 98,67 (C<sub>2'</sub>) ; 111,23 et 113,83 (C<sub>1''</sub>) ; 128,96 ; 129,22 et 129,13 (C<sub>a</sub>, C<sub>b</sub>, C<sub>c</sub>) ; 137,89 et 138,25 (C<sub>d</sub>) ; 144,52 et 145,41 (C<sub>1'</sub>).

**Trans-2-Phenylthiomethyl-cyclohexanol 161***Condensation de l'anion lithié du thioanisole sur l'époxyde du cyclohexène*

Dans un bicol de 250 mL muni d'une tête à hydrogéner reliant le montage à une rampe vide/argon et d'un septum, on introduit le thioanisole (3 g ; 24,15 mmol ; 1 équiv.). Sous argon, on le dilue au THF anhydre (50 mL), puis à  $-78^{\circ}\text{C}$ , on ajoute une solution le *n*-BuLi 1,46 M dans l'hexane (17,4 mL ; 25,36 mmol ; 1,05 équiv.). Après 20 min à cette température, l'époxyde (3 mL ; 28,98 mmol ; 1,2 équiv) est ajouté au goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité à cette température pendant 15 h, puis 18h à t. a., quenché avec une solution saturée de chlorure d'ammonium (5 mL) et coulé dans un mélange d'éther (40 mL) et d'eau (40 mL). Les phases sont décantées, et la phase aqueuse est extraite à l'éther (2x50 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau (20 mL), à la saumure (30 mL) et séchées 1h sur  $\text{MgSO}_4$ . Après évaporation, le brut est filtré sur silice (Eluant : gradient d'AcOEt dans l'hexane) pour obtenir l'alcool escompté (2,16 g ; 11,83 mmol ; 49%).

Huile incolore

 $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{OS}$ 

Rf=0,31 (hexane/AcOEt 7:3)

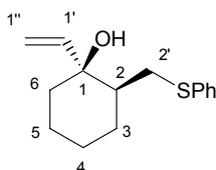
RN [63823-55-2]

MM 222,35 g mol<sup>-1</sup>

Révélateur: UV, Vanilline

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz ;  $\text{CDCl}_3$ ) : 0,92-2,13 (m, 10H,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_4$ ,  $\text{H}_5$ ,  $\text{H}_6$  et OH) ; 2,82 (dd,  $J=12,8$  et  $7,7$  Hz, 1H,  $\text{H}_2'$ ) ; 3,30-3,60 (m, 2H,  $\text{H}_2'$  et  $\text{H}_1$ ) ; 7,10-7,45 (m, 5H, SPh).

**RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz ;  $\text{CDCl}_3$ ) : 25,05 ; 25,40 et 30,49 et 35,70 ( $\text{C}_3$ ,  $\text{C}_4$ ,  $\text{C}_5$  et  $\text{C}_6$ ) ; 37,14 ( $\text{C}_2'$ ) ; 44,89 ( $\text{C}_2$ ) ; 74,17 ( $\text{C}_1$ ) ; 125,67 (Cpara) ; 128,72 et 128,87 (Cortho et Cmeta) ; 137,19 (Cipso).

**Trans-2-Phenylsulfanylmethyl-1-vinyl-cyclohexanol 162****Addition du bromure de vinylmagnésium sur la cétone 105**

Dans un bicol de 100 mL muni d'une tête à hydrogèner reliant le montage à une rampe vide/argon et d'un septum, on introduit sous argon à la seringue une solution molaire de bromure de vinylmagnésium dans le THF (15 mL ; 15 mmol ; 2 équiv.). A 0°C, on ajoute au goutte à goutte une solution de la cétone **105** (1,66 g ; 7,5 mmol ; 1, équiv.) dans du THF anhydre (15 mL). Après 2h à cette température, le milieu réactionnel est dilué à l'éther (30 mL) et coulé dans un mélange d'éther (100 mL) et de solution saturée de NaHCO<sub>3</sub> (100 mL). Les phases sont décantées, et la phase aqueuse est extraite à l'éther (2x50 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau (50 mL), à la saumure (2x50 mL) et séchées sur MgSO<sub>4</sub>. La chromatographie du brut réactionnel sur silice (Eluant : gradient d'acétate d'éthyle dans l'hexane) fournit l'alcool tertiaire désiré sous la forme d'un mélange 91:9 de diastéréoisomères en faveur du produit *cis* (1,6g ; 6,4 mmol ; 85%).

Huile incolore

C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>OS

R<sub>f</sub>=0,46 (hexane/AcOEt 7:3)

MM 248,38 g mol<sup>-1</sup>

Révélateur: UV, Vanilline

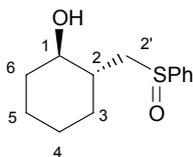
**CPV** (méthode A) : 16,6 (*cis*, majoritaire) et 16,8 min (*trans*, minoritaire).

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 1,12-1,85 (m, 9H, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub>, H<sub>5</sub>, H<sub>6</sub> et OH) ; 1,95-2,09 (m, 1H, H<sub>2</sub>) ; 2,62 (dd, J=12,9 et 9,5 Hz, 1H, H<sub>2'</sub>) ; 3,24 (dd, J=12,9 et 2,6 Hz, 1H, H<sub>2''</sub>) ; 5,15 (dd, 10,7 et 1,3 Hz, 1H, H<sub>1''</sub>, *trans*) ; 5,30 (dd, J=17,1 et 1,3 Hz, 1H, H<sub>1''</sub>, *cis*) ; 5,82 (dd, J=17,1 et 10,7 Hz, 1H, H<sub>1'</sub>) ; 7,05-7,31 (m, 5H, SPh). Spectre du composé majoritaire.

**RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 21,29 ; 25,60 ; 26,52 (C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub> et C<sub>5</sub>) ; 34,93 (C<sub>6</sub>) ; 39,27 (C<sub>2'</sub>) ; 43,77 (C<sub>2</sub>) ; 74,62 (C<sub>1</sub>) ; 112,57 (C<sub>1'</sub>) ; 125,59 ; 128,77 et 128,87 (C<sub>a</sub>, C<sub>b</sub> et C<sub>c</sub>) ; 137,22 (C<sub>d</sub>) ; 145,15 (C<sub>1''</sub>). Spectre du composé majoritaire.

**RMN 2D** : COSY, NOESY.

Microanalyses	%C	%H
Calculée	72,53	8,12
Trouvée	72,45	8,24

**Trans-2-Benzenesulfinylmethyl-cyclohexanol 163***Oxydation du thioéther **161** au *m*-CPBA*

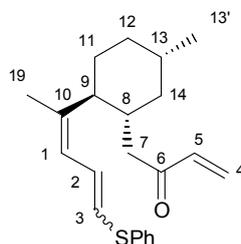
Dans un bicol de 25 mL muni d'une tête à hydrogéner reliant le montage à une rampe vide/argon et d'un septum, on introduit le thioether **161** (0,2 g ; 0,9 mmol ; 1 équiv.). Sous argon, on le dilue au dichlorométhane anhydre (2 mL), puis à  $-78^{\circ}\text{C}$ , on ajoute une solution de *m*-CPBA (155 mg ; 0,9 mmol ; 1 équiv.) dans le dichlorométhane (2 mL). Après 15 min à cette température, le bain froid est retiré et le milieu réactionnel se réchauffe jusqu'à t.a. en 1h. Après dilution au  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6 mL), on quenche avec une solution saturée de  $\text{NaHCO}_3$  (6 mL). Les phases sont décantées, et la phase aqueuse est extraite au  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x10 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau (10 mL), à la saumure (2x10 mL) et séchées 1h sur  $\text{MgSO}_4$ . Après évaporation, le brut réactionnel est filtré sur silice (Eluant : AcOEt) pour obtenir le sulfoxyde désiré (200 mg ; 0,84 mmol ; 93%).

Poudre blanche  
 $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{S}$   
 $\text{Rf}=0,21$  (AcOEt)

$F=75^{\circ}\text{C}$   
 $\text{MM } 238,35 \text{ g mol}^{-1}$   
 Révélateur: UV, Vanilline

**RMN  $^1\text{H}$**  (300 MHz ;  $\text{CDCl}_3$ ) : 0,97-1,31 (m, 4H,  $\text{H}_4$  et  $\text{H}_5$ ) ; 1,47-2,03 (m, 5H,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_6$  et  $\text{H}_2$ ) ; 2,23 (s large, 1H, OH) ; 2,49 et 3,08 (dd, AB d'un ABX,  $J=13,7$  ; 5,8 et 13,7 et 6 Hz respectivement, 1H,  $\text{H}_2$ , 1 dia) ; 2,80 et 2,98 (dd, AB d'un ABX,  $J=14$  ; 4 et 14 et 5,7 Hz respectivement, 1H,  $\text{H}_2$ , l'autre dia) ; 3,16-3,36 (m, 1H,  $\text{H}_1$ ) ; 7,40-4,63 (m, 5H, SPh).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz ;  $\text{CDCl}_3$ ) : 24,67 ; 25,25 ; 25,31 ; 25,47 ; 31,63 ; 31,90 ; 35,09 et 35,81 ( $\text{C}_3$ ,  $\text{C}_4$ ,  $\text{C}_5$  et  $\text{C}_6$ ) ; 41,50 et 42,57 ( $\text{C}_2$ ) ; 61,49 et 63,82 ( $\text{C}_2$ ) ; 73,32 et 73,70 ( $\text{C}_1$ ) ; 124,08 ; 124,18 ; 127,81 ; 129,26 ; 129,30 et 130,94 (C primaires aromatiques) ; 142,99 et 144,12 (Cipso).

**1-[5-Methyl-2-(1-methyl-4-phenylsulfanyl-but-1,3-dienyl)-cyclohexyl]-but-3-en-2-one****144***Fragmentation de l'alcool 99 à chaud selon la procédure modifiée de<sup>22</sup>*

Dans un bicol de 5 mL muni d'une tête à hydrogéner reliant le montage à une rampe vide/argon et d'un septum, on introduit l'alcool **99** (16,4 mg ; 36  $\mu$ mol ; 1 équiv.). Sous argon, on ajoute du THF anhydre à la seringue (0,5 mL), puis de la collidine anhydre (6  $\mu$ L ; 44  $\mu$ mol ; 1,2 équiv.). A 0°C, on ajoute au goutte à goutte une solution 1,5 M de *n*-BuLi dans l'hexane (25  $\mu$ L ; 36  $\mu$ mol ; 1 équiv.). Après 30 min. d'agitation à cette température, le milieu réactionnel, légèrement jaune, est ajouté au goutte à goutte pendant 15 min sur une solution de 0,28 M de CuOTf(C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>)<sub>0,5</sub> dans le benzène (0,5 mL ; 146  $\mu$ mol ; 4 équiv. ). Après 1h d'agitation à t. a., le milieu réactionnel est chauffé à 65°C pendant 3h, puis refroidi à 0°C, dilué à l'éther (5 mL) et neutralisé par ajout lent d'une solution aqueuse saturée de NH<sub>4</sub>Cl (2 mL). Au bout de 10 min, le mélange biphasique est transféré dans une ampoule à extraction contenant de l'éther (5 mL) et une solution saturée de NH<sub>4</sub>Cl (5 mL). Les phases sont décantées, et la phase aqueuse est extraite à l'éther (2x5 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution de NH<sub>4</sub>Cl (2x 5mL), à l'eau (10 mL), à la saumure (2x10 mL) et séchées 1h sur MgSO<sub>4</sub>. La filtration du brut réactionnel sur silice (Eluant : gradient d'éther dans l'éther de pétrole) fournit dans cet ordre le produit désiré avec un rapport *Z/E* de la liaison C2-C3 de 65/35 (8 mg ; mmol ; 65%) et du produit de départ n'ayant pas réagi (1,5 mg ; 3  $\mu$ mol ; TT=90%). Le rendement calculé à partir du produit de départ ayant réagi est de 72%.

Le rapport des isomères *Z* et *E* est déterminé par le rapport d'intégration des signaux des protons H<sub>2</sub> *Z* et *E* à 6,60 et 6,76 ppm respectivement.

*Fragmentation de l'alcool 99 à t. a. selon la procédure modifiée de<sup>22</sup>*

Dans un bicol de 25 mL muni d'une tête à hydrogéner reliant le montage à une rampe vide/argon et d'un septum, on introduit l'alcool **99** (200 mg ; 0,44 mmol ; 1 équiv.). Sous argon, on ajoute du THF anhydre à la seringue (4 mL), puis de la collidine anhydre (72  $\mu$ L ; 0,53 mmol ; 1,2 équiv.). A 0°C, on ajoute au goutte à goutte une solution 1,5 M de *n*-BuLi dans l'hexane (0,3 mL ; 0,44 mmol ; 1 équiv.). Après 20 min. d'agitation à cette température, le milieu réactionnel, légèrement jaune, est ajouté au goutte à goutte pendant 20 min sur une solution de 0,28 M de (CuOTf)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> dans le benzène (6 mL ; 1,78 mmol ; 4 équiv. ). Après 48h d'agitation à t. a., le milieu réactionnel opaque aux reflets verts et jaunes est refroidi à 0°C, dilué à l'éther (20 mL) et neutralisé par ajout lent d'une solution aqueuse saturée de NH<sub>4</sub>Cl (10 mL). Au bout de 15 min, le mélange biphasique est transféré dans une ampoule à extraction contenant de l'éther (15 mL) et une solution saturée de NH<sub>4</sub>Cl (15 mL). Les phases sont décantées, et la phase aqueuse est extraite à l'éther (2x15 mL). Les phases organiques

rassemblées sont lavées avec une solution de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (2x 15mL), à l'eau (20 mL), à la saumure (2x20 mL) et séchées 30 min sur  $\text{MgSO}_4$ . La filtration du brut réactionnel sur silice (Eluant : gradient d'éther dans l'éther de pétrole) fournit le produit désiré (110 mg ; 0,32 mmol ; 72%) sous la forme d'un mélange Z/E 9:1.

#### *Fragmentation de l'alcool 99 au Periodinane de Dess-Martin dans le DMSO*

Dans un monocol de 5 mL équipé d'un septum, on introduit l'alcool **99** (19 mg ; 42  $\mu\text{mol}$  ; 1 équiv.). Sous argon, on ajoute d'un coupe une solution de Periodinane de Dess-Martin (36 mg ; 84  $\mu\text{mol}$  ; 2 équiv.) dans du DMSO anhydre (0,4 mL). Le milieu réactionnel est chauffé 3h à 65°C, puis refroidi à 0°C et coulé dans un mélange d'éther (5 mL) et de solution saturée de  $\text{NaHCO}_3$  saturée contenant 2 grains de bisulfite de sodium (5 mL). Les phases sont décantées, et la phase aqueuse est extraite à l'éther (2x10 mL). Les phases organiques réunies sont lavées une solution saturée de thiosulfate de sodium (5 mL), à la saumure (10 mL) et séchées 10 min sur  $\text{MgSO}_4$ . Une filtration du brut réactionnel sur une courte colonne de silice fournit l'énone escompté sous la forme de 2 isomères (2,7 mg ; 8  $\mu\text{mol}$  ; 20%). D'après le spectre RMN  $^1\text{H}$ , le rapport des isomères Z et E de la liaison C2-C3 est respectivement 1:1.

#### *Essai négatif de fragmentation de l'alcool 99 au bistrifluoroacétyiodobenzène*

Dans un tube RMN sec, on introduit l'alcool **99** (5 mg ; 11  $\mu\text{mol}$  ; 1 équiv.). A l'aide d'une grande pipette pasteur relié à la rampe, on introduit un léger flux d'argon dans le tube pendant 10 min, puis on ajoute une solution de bistrifluoroacétyiodobenzène (9,5 mg ; 22  $\mu\text{mol}$  ; 2 équiv.) dans un chloroforme (0,4 mL). Après 5 min, le milieu réactionnel devient rapidement rose, puis vert. Une analyse par RMN (et CCM) indique la disparition totale du produit de départ.

#### *Fragmentation de l'alcool 99 au bistrifluoroacétyiodobenzène*

Dans un bicol de 10 mL équipé d'un septum, on introduit le NaH (3,6 mg ; 89  $\mu\text{mol}$  ; 1 équiv.). A 0°C et sous argon, on ajoute une solution de l'alcool **99** (40 mg ; 89  $\mu\text{mol}$  ; 1 équiv.) dans du toluène anhydre (1 mL). Après 20 min d'agitation, on ajoute d'un coup à la solution limpide le bistrifluoroacétyiodobenzène (76,3 mg ; 177  $\mu\text{mol}$  ; 2 équiv.). Au bout de 2h d'agitation, le milieu réactionnel noircit. Après 2h d'agitation supplémentaire, le milieu réactionnel est dilué à l'éther (5 mL) et neutralisé par ajout d'une solution saturée de  $\text{NaHCO}_3$  (2 mL). Les phases sont décantées, et la phase aqueuse est extraite à l'éther (2x10 mL). Les phases organiques sont rassemblées et lavées avec une solution saturée de  $\text{NaHCO}_3$  (2x 5mL), à l'eau (5 mL), à la saumure (2x10 mL) et séchées 10 min sur  $\text{MgSO}_4$ . La filtration du brut réactionnel sur silice (Eluant : gradient d'éther dans l'éther de pétrole) fournit le produit désiré (10,4 mg ; 30  $\mu\text{mol}$  ; 30%) sous la forme d'un mélange Z/E 9:1.

Huile légèrement jaune

$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{OS}$

Rf=0,11 (éther de pétrole/éther 9:1)

MM 340,52 g mol<sup>-1</sup>

Révélateur: UV, Vanilline

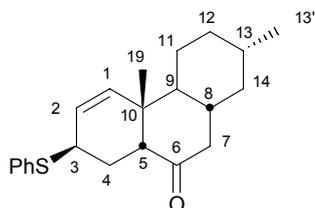
**RMN  $^1\text{H}$**  (300 MHz ;  $\text{CDCl}_3$ ) : 0,67-1,85 (m, 10H,  $\text{H}_{11}$ ,  $\text{H}_{12}$ ,  $\text{H}_{13}$ ,  $\text{H}_{14}$ ,  $\text{H}_8$  et  $\text{H}_7$ ) ; 0,87 (d,  $J=6,5$  Hz, 3H,  $\text{H}_{13}'$ ) ; 1,69 et 1,73 (mc, 3H,  $\text{H}_{19}$  *E* et *Z* respectivement) ; 5,73-5,79 (m, 1H,  $\text{H}_4$ ) ; 5,93 (d,  $J=11$  Hz, 1 H,  $\text{H}_1$  *E*) ; 6,08-6,39 (m, 5H,  $\text{H}_1$  *Z*,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_4$  et  $\text{H}_5$ ) ; 6,60 (dd,  $J=11$  et 9,5 Hz, 1H,  $\text{H}_2$  *Z*) ; 6,76 (dd,  $J=14,5$  et 11 Hz, 1H,  $\text{H}_2$  *E*) ; 7,17-7,42 (m, 5H, SPh).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz ;  $\text{CDCl}_3$ ) : 19,60 ( $\text{C}_{19}$ ) ; 22,45 ( $\text{C}_{13}$ ) ; 30,93 ; 33,75 ; 44,58 et 46,65 ( $\text{C}_{11}$ ,  $\text{C}_{12}$ ,  $\text{C}_{14}$  et  $\text{C}_7$ ) ; 33,50 ( $\text{C}_8$ ) ; 45,17 ( $\text{C}_9$ ) ; 122,65 ; 122,81 ; 123,30 ; 125,60 ; 126,04 ; 126,44 ; 127,78 ; 137,07 ; 128,80 ; 129,03 ; 129, 80 ; 136,24 (SPh,  $\text{C}_1$ ,  $\text{C}_2$  et  $\text{C}_4$ ) ; 137,01 et 137,13 ( $\text{C}_5$ ) ; 142,10 et 143,79 ( $\text{C}_1$ ) ; 200,62 ( $\text{C}_6$ ).

**IR** (film) : 2932 ; 2857 ; 1693 ; 1678 ; 1617 ; 1479 ; 1440 ; 1402 ; 1236 ; 1088 ; 960.

<b>Microanalyses</b>	<b>%C</b>	<b>%H</b>
Calculée	77,60	8,29
Trouvée	77,57	8,37

## 2,4b-Diméthyl-7-phénylsulfanyl-2,3,4,4a,4b,7,8,8a,10,10a-decahydro-1H-phenanthren-9-one **164**



### Cyclisation de la cétone **144** dans un tube RMN scellé

Dans un tube RMN, préalablement lavé avec de la pyridine, de l'eau, de l'acétone et du chlorure de méthylène anhydre et séché une nuit dans un étuve à 110°C et refroidi dans un dessiccateur sur silice avec indicateur d'humidité, on introduit la cétone **144** (5mg ; 14µmol, 1équiv.) et du toluène-D<sub>8</sub> anhydre (0,6 mL). On adapte une pipette pasteur longue à la rampe, et on fait buller lentement de l'argon dans la solution pour la dégazer pendant 10 min. On retire la pipette, on adapte un ballon d'argon, on plonge le tube dans un bain à -78°C et on le scelle. A l'aide du bain d'huile silicone, on chauffe le tube à 170°C pendant 56h.

L'analyse par RMN du milieu réactionnel indique la présence du composé tricyclique **164**, ainsi que l'isomère **144-Z**. Le spectre de la cétone **164** est comparé au produit **165** obtenu par T Zoller.

C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>OS

Rf=0,56 (éther de pétrole/AcOEt 7:3)

MM 340,52 g mol<sup>-1</sup>

Révéléateur: UV, Vanilline

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz ; toluène-D<sub>8</sub>) : 0,65-1,85 (m, 10H, H<sub>11</sub>, H<sub>12</sub>, H<sub>13</sub>, H<sub>14</sub>, H<sub>8</sub> et H<sub>7</sub>) ; 0,78 (s, 3H, H<sub>13'</sub>) ; 0,94 (s, 3H, H<sub>19</sub>) ; 2,42 (dd, J=13 et 5 Hz, 1H, H<sub>7</sub>) ; 2,75 (dd, J=13 et 1,5 Hz, 1H, H<sub>5</sub>) ; 3,86-3,92 (m, 1H, H<sub>3</sub>) ; 5,79 et 5,86 (m, 2H, H<sub>1</sub> et H<sub>2</sub>) ; 7,23-7,45 (m, 5H, SPh).

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz ; toluène-D<sub>8</sub>) : 21,4 (C<sub>19</sub>) ; 24,18 (C<sub>13'</sub>) ; 26,10 ; 26,22 ; 26,73 ; 28,94 ; 35,14 (C<sub>11</sub>, C<sub>12</sub>, C<sub>14</sub>, C<sub>7</sub> et C<sub>4</sub>) ; 37,52 ; 40,55 ; 43,91 ; 46,23 et 53,30 (C<sub>8</sub>, C<sub>9</sub>, C<sub>13</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>) ; 124,20 et 127,34 (C<sub>1</sub> et C<sub>2</sub>) ; 129,01 ; 132,24 ; 135,31 ; 138,80 (CSPH) ; 212,58 (C<sub>6</sub>).

Masse Exacte	M+
Calculée	340,1860
Trouvée	340,1845

## Bibliographie du chapitre III

- (1) Zoller, T.; Thèse Université Louis Pasteur, 1998.
- (2) D'Arcy, R.; Grob, C. A.; Kaffenberger, T.; Krasnobajew, V. *Helv. Chim. Acta* **1966**, *49*, 185-188.
- (3) Wharton, P. S. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 4781-4782.
- (4) Westen, H. H. *Helv. Chim. Acta* **1964**, *47*, 575-590.
- (5) Wharton, P. S.; Hiegel, G. A. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 3254-3257.
- (6) Marshall, J. A.; Scanto, C. J. V. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 3019-3023.
- (7) Stork, G.; Landesman, H. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 5129-5130.
- (8) Mölm, D.; Flörke, U.; Risch, N. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2185-2191.
- (9) Chrétien-Bessière, Y.; Retamar, J. A. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1963**, *30*, 884-886.
- (10) Wender, P. A.; Badham, N. F.; Conway, S. P.; Floreacig, P. E.; Glass, T. E.; Gränicher, C.; House, J. B.; Jänichen, J.; Lee, D.; Marquess, D. G.; McGrane, P. L.; Meng, W.; Mucciario, T. P.; Mühlebach, M.; Natchus, M. G.; Paulsen, H.; Rawlins, D. B.; Satkofsky, J.; Shuker, A. J.; Sutton, J. C.; Taylor, R. E.; Tomooka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *19*, 2755-2756.
- (11) Clark, D. A.; Fuchs, P. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3567-3576.
- (12) Marshall, J. A. *Synthesis* **1971**, 229-230.
- (13) Wharton, P. S.; Sundin, C. E.; Johnson, D. W.; Kluender, H. C. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 34-36.
- (14) Marshall, J. A.; Bundy, G. L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1967**, 854.
- (15) Stirling, C. J. M. *Chem. Rev.* **1978**, *78*, 517-567.
- (16) Marshall, H.; Vogel, F. *Chem. Ber.* **1974**, *107*, 2176-2185.
- (17) Sternbach, D.; Shibuya, M.; Jaisli, F.; Bonetti, M.; Eschenmoser, A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 634-635.
- (18) Shibuya, M.; Jaisli, F.; Eschenmoser, A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 636-637.
- (19) Takaki, K.; Yasumura, M.; Tamura, T.; Negoro, K. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1256-1261.
- (20) Takaki, K.; Yasumura, M.; Negoro, K. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 54-57.
- (21) Vilsmaier, E.; Spügel, W. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *7*, 625-628.
- (22) Semmelhack, M. F.; Tomesch, J. C. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2657-2658.
- (23) Cohen, T.; Kuhn, D.; Falck, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4749-4751.
- (24) Cohen, T.; Kosarych, Z. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3955-3958.
- (25) Cohen, T.; Ruffner, R. J.; Shull, D. W.; Fogel, E. R.; Falck, J. R. *Org. Synth. Coll. Vol.*, *6*, 737.
- (26) Salomon, R. G.; Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 3330-3310.
- (27) L'intégralité du courrier électronique du Pr. Semmelhack est disponible en annexe
- (28) Courtin, J. M. L.; LVerhagen; Biesheuvel, P. L.; Lugtenburg, J. *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **1987**, *106*, 113-119.
- (29) Rahim, M. A.; Fujiwara, T.; Takeda, T. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 763-770.
- (30) Dans son article, Semmelhack avaient déjà montré que le trifluoroacétate de cuivre (I) et l'acétate cuivreux pouvant aussi être employés.
- (31) Alcock, N. W.; Waddington, T. C. *J. Chem. Soc., B* **1963**, 4103-4109.
- (32) Stork, G.; Zhao, K. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 287-290.
- (33) Langille, N. F.; Dakin, L. A.; Panek, J. S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 575-578.
- (34) Wu, Y.; Shen, X.; Huang, J. H.; Tang, C. J.; Liu, H. H.; Hu, Q. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6443-6445.
- (35) Krishnaveni, N. S.; surendra, K.; Nageswar, Y. V. D.; Rao, K. R. *Synthesis* **2003**, 2295-2297.
- (36) Nicolaou, K. C.; Mathison, C. J. N.; Montagnon, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5192-5201.
- (37) Boeckman, R. K. J.; SHao, P.; Mullins, J. J. *Org. Synth.*, *77*, 141.
- (38) Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S.; Palmisano, G. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7272-7276.
- (39) Moriarty, R. M.; Prakash, O. *Org. React. (N.Y.)* **1999**, *54*, 273-418.
- (40) Stang, P. J.; Zhdankin, V. V. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1123-1178.

- (41) Zhdankin, V. V.; Stang, P. J. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2523-2584.
- (42) Moriarty, R. M.; Vaid, R. K. *Synthesis* **1990**, 431.
- (43) Wirth, T.; Hirt, U. H. *Synthesis* **1999**, 1271-1287.
- (44) Pohnert, G. *J. Prakt. Chem.* **2000**, *342*, 731-734.
- (45) Radhakrishna, A. S.; Parham, M. E.; Riggs, R. M.; Loudon, G. M. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1746-1747.
- (46) Loudon, G. M.; Radhakrishna, A. S.; Almond, M. A.; Blodgett, J. K.; Boutin, R. H. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4272-4276.
- (47) Boutin, R. H.; Loudon, G. M. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4277-4284.
- (48) Kitahara, M.; Nishio, T.; Yokoyama, S.; Kakuda, H.; Momose, T. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 2911-2926.
- (49) Kitahara, M.; Yokoyama, S.; Kakuda, H.; Momose, T. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13943-13954.
- (50) Boto, A.; Betancor, C.; Suarez, E. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6933-6936.
- (51) Moriarty, R. M.; Enache, L. A.; Zhao, L.; Gilardi, R.; Mattson, M. V.; Prakash, O. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 468-477.
- (52) Shiner, C. S.; Tsunoda, T.; Goodman, B. A.; Ingham, S.; Lee, S.; Vorndam, P. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1381-1392.
- (53) Murata, S.; Suzuki, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3248-3249.
- (54) Takazawa, O.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1982**, 1307-1308.
- (55) Suzuki, M.; Yanagisawa, A.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3595-3596.
- (56) Hatanaka, K.; Tanimoto, S.; Sugimoto, T.; Okano, M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3243-3244.
- (57) Schwartz, N. N.; Blumbergs, J. H. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 1976-1979.
- (58) Trost, B. M.; Neilsen, J. B.; Hoogsteen, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5432-5434.
- (59) Trost, B. M.; Mikhail, G. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4124-4127.
- (60) Rahim, M. A.; Taguchi, H.; Watanabe, M.; Fujiwara, T.; Takeda, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2153-2156.

## Résumé de thèse

### Titre :

Nouvelle Approche au Système Tricyclique A-B-C des Brassinostéroïdes ; Synthèse par Métathèse et Fragmentation d'un Dérivé de Cyclohepténol

### Résumé en français :

Cette thèse décrit une nouvelle voie d'accès au squelette tricyclique A-B-C de la castastérone, qui est une hormone végétale stéroïdienne. L'étape clé de cette approche est la cyclisation selon Diels-Alder d'un dérivé cyclohexanique *ortho*-disubstitué par un motif phénylthiobutadiényle et un résidu 3-oxo-butényle issu de la fragmentation d'un bicyclo-[5,4,0]-undécénol substitué en 2 par un motif bis-(phénylthio)méthyle.

La préparation de cet undécénol a été réalisée de façon très efficace par une réaction de métathèse intramoléculaire, le bicyclo-undécénol alors formé étant oxydé en cétone correspondante, dont l'énolisation a été étudiée. La condensation de l'énolate thermodynamique silylé de cette cétone avec l'orthoformiate de méthyle suivie d'une condensation avec un magnésien vinylique, puis d'une transthioacétalisation a fourni le dithiane candidat pour la fragmentation envisagée.

Soumis à l'action du triflate cuivreux en milieu basique ou, de façon plus commode, de dérivés hypervalents de l'iode, ce dithiane  $\gamma$ -hydroxylé donne une cétone vinylique qui cyclise thermiquement pour fournir l'hydrophénanthrène visée. Ce résultat établit la validité de la stratégie choisie.

Outre l'originalité du schéma synthétique utilisé, le travail se distingue par la mise au point de conditions inédites pour effectuer, soit une réaction de transthioacétalisation (utilisation de  $\text{Al}(\text{SPh})_3$ ), soit une fragmentation d'hydroxythioacétals (dérivés de l'iode hypervalent).

### Mots-clés :

Stéroïdes ; brassinostéroïdes ; métathèse intramoléculaire ; transthioacétalisation, fragmentation de  $\beta$ -hydroxydithioacétals ; iode hypervalent ; réaction de Diels-Alder intramoléculaire.

**Title :**

New Approach to the Tricyclic A-B-C Ring-System of the Brassinosteroids ; Synthesis by Ring-Closing Metathesis and Fragmentation of a Cycloheptenol Derivative

**Abstract :**

A new approach to the tricyclic A-B-C ring system of the steroidal plant hormone castasterone is described. The key step of the used strategy is an intramolecular Diels-Alder cyclization of a cyclohexane derivative ortho-disubstituted by a phenylthiobutadienyl and a 3-oxobutenyl residue, the required substrate being formed by fragmentation of a bicyclo-[5,4,0]-undecenol equipped with a 2-bis(phenylthiomethyl) substituent.

The preparation of the undecenol makes use of a ring-closing metathesis reaction. The resulting bicycloheptenol is oxidized to give a ketone, whose enolization has been studied. The corresponding enol silyl ether, generated under thermodynamic conditions, has been efficiently condensed with methyl orthoformate to give a  $\alpha$ -keto acetal. Condensation of this compound with vinylmagnesium bromide followed by a transthioacetalization process afforded the desired  $\gamma$ -hydroxydithioacetal.

Fragmentation of this dithioacetal has been attempted in various conditions. By using cuprous triflate in basic media or, more conveniently, hypervalent iodine derivatives, the desired trienic keto sulfide was formed in an acceptable yield and selectivity. Its thermal cyclization then afforded the target hydrophenantrenone.

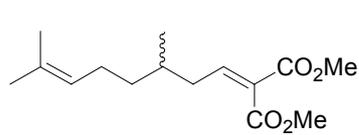
Salient features of this work are: *i*) the formation of bicyclo-[5,4,0]-undecenol by ring closing metathesis; *ii*) an efficient conditions for mediating a transthioacetalization (using  $\text{Al}(\text{SPh})_3$ ); *iii*) the design of new conditions to fragment  $\beta$ -hydroxydithioacetals into unsaturated keto sulfides.

**Key-words :**

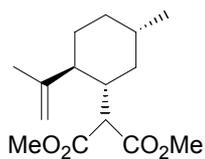
Steroids ; brassinosteroids ; ring-closing metathesis ; transthioacetalization ; fragmentation of  $\beta$ -hydroxydithioacetal ; hypervalent iodine ; intramolecular Diels-Alder reaction.

## **Formulaire**

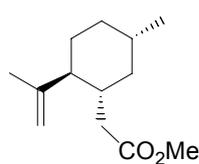




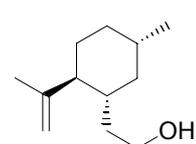
40



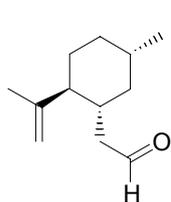
41



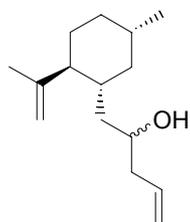
42



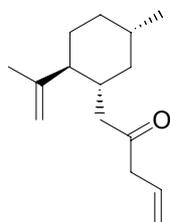
44



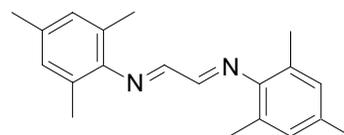
45



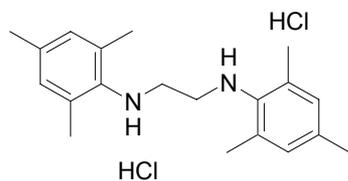
46



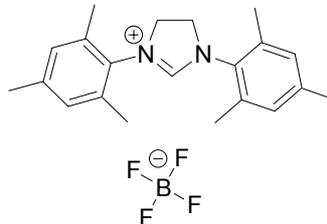
43



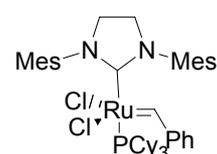
47



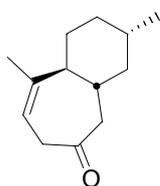
48



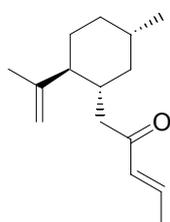
49



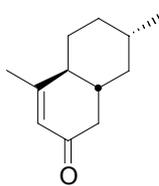
33



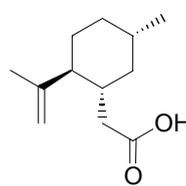
50



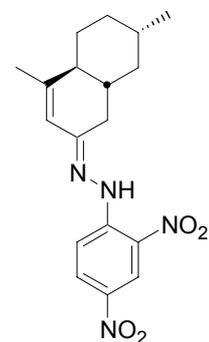
51



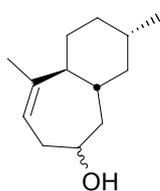
52



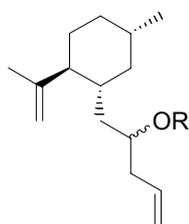
54



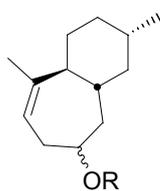
55



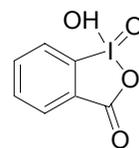
56



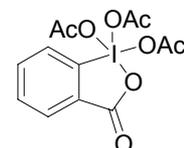
R=TBDPS 58  
R=TBDMS 59  
R=TES 60



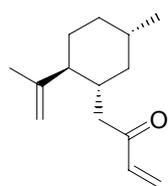
R=TBDPS 61  
R=TBDMS 62  
R=TES 63



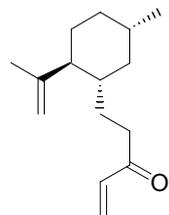
64



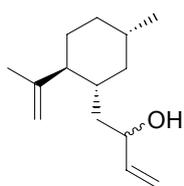
65



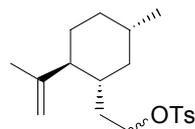
67



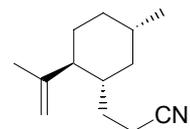
68



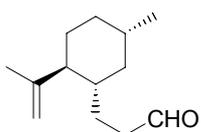
69



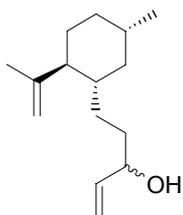
70



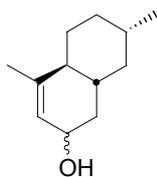
71



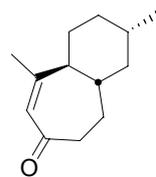
72



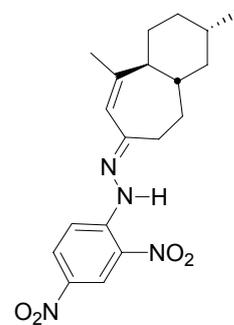
73



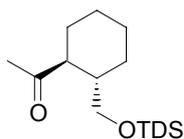
74



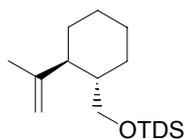
75



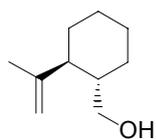
77



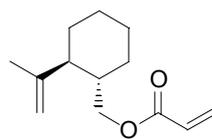
78



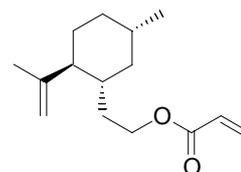
79



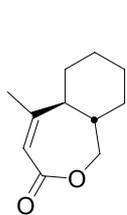
37



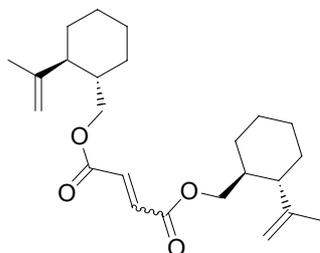
80



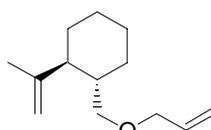
81



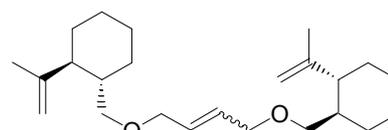
82



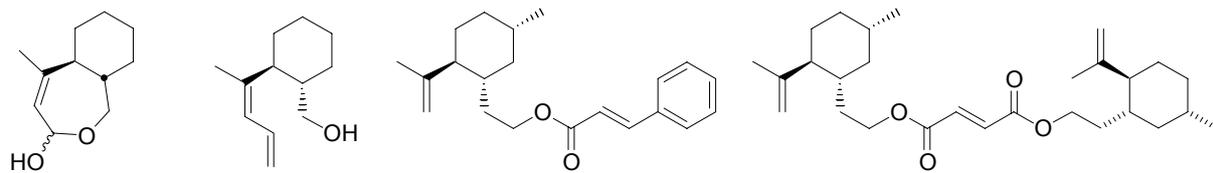
83



85



86

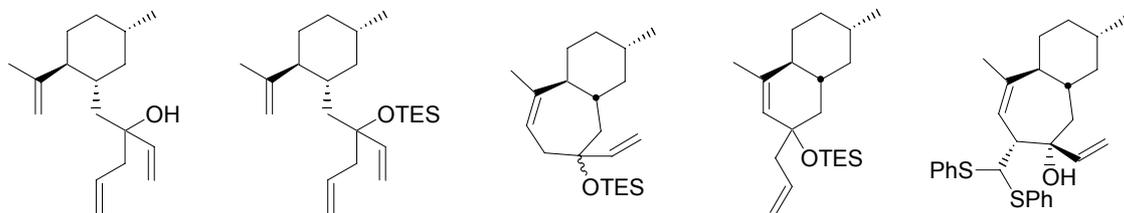


87

88

90

91



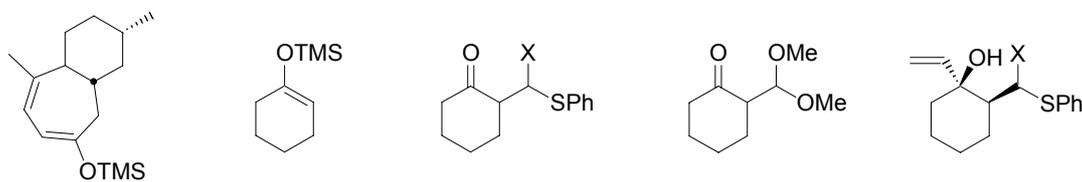
96

95

97

98

99



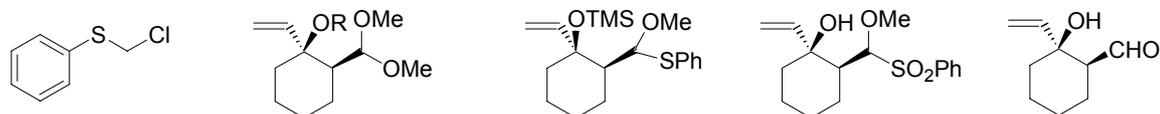
101

103

X=OMe 157  
X=SPh 118  
X=H 105

116

X=OMe 156  
X=SPh 117  
X=H 162



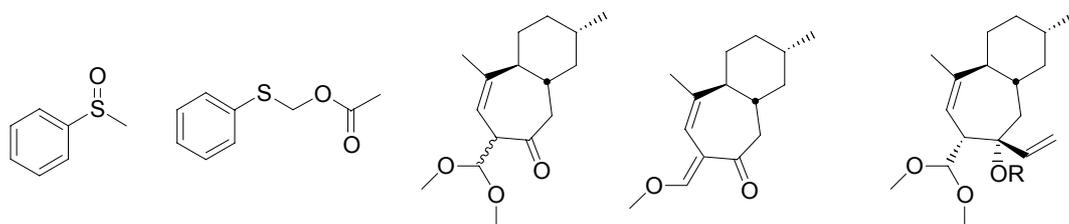
104

R=H 115  
R=TMS 131

159

160

155



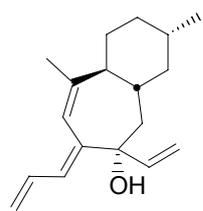
108

109

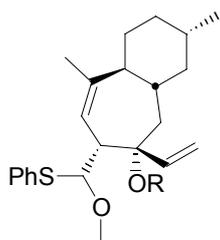
111

112

R=H 114  
R=TMS 119



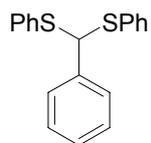
113



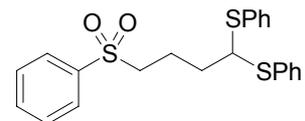
R=H 120  
R=TMS 121



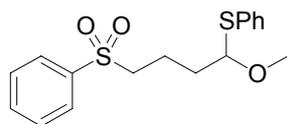
122



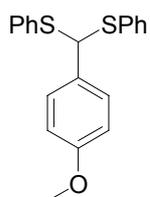
123



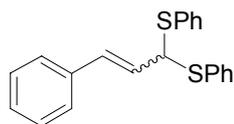
125



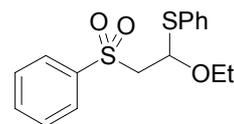
126



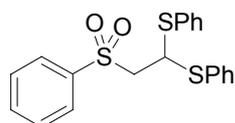
129



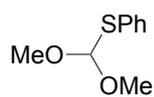
130



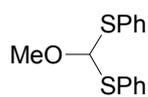
133



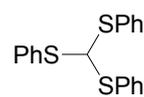
134



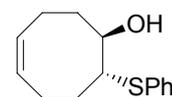
135



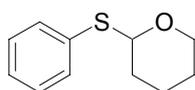
137



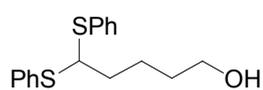
136



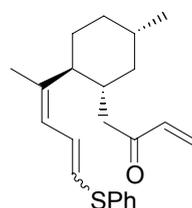
138



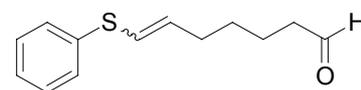
140



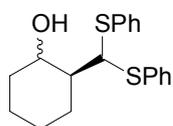
141



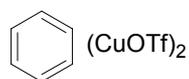
144



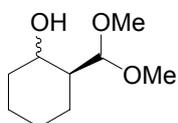
146



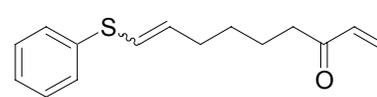
147 (trans)  
et 149 (cis)



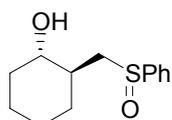
150



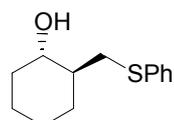
151



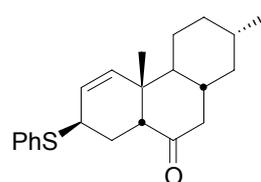
152



163



161



164

## **Annexes**



## Sommaire des annexes

- I. Description de la procédure modifiée de Semmelhack
- II. Description de la structure RX de **55**
- III. Description de la structure RX de **77**
- IV. Description de la structure RX de **117**
- V. Description de la structure RX de **99**
- VI. Les programmes de Chromatographie en Phase Gazeuse (CPV)

## I. Description de la procédure modifiée de Semmelhack

### Question :

---

Dear Pr. Semmelhack,

Having to fragment a cyclohexanol bearing a bis-phenylthiomethyl substituent at the 2 position, we were interested by the conditions (ie BuLi, /cuprous triflate/collidine) you have successfully used in a related case (J. Org. Chem. 1977, 42, 2657). Unfortunately, until now we didn't succeed: no reaction occurs. Probably we are doing something wrong. Perhaps the order with which we add the reagents is not accurate. Could you please tell me if you have experimented by the past related difficulties and, in the event, if the mixing order did really prove critical, as we surmise?

I would sincerely appreciate if you could provide us with additional details concerning the protocol of this fragmentation.

Yours.

Daniel Uguen

### Réponse:

---

Surprisingly, I was able to find the research report by Dr. Tomesch, and look for details of his work on this problem. Apparently, he followed the procedure of Solomon and Kochi (JACS 95,3300,1973) for the preparation of his CuOTf, and that reagent was reliable. He did not vary the preparation of the reagent at all, only the stoichiometry (4mol-eq needed). On the other, as we mention in the article, Cu trifluoroacetate was trickier, and the preparation of the reagent was critical. BUT: there does seem to be an error in the procedure given under the table in our paper!! Inverse addition should be used.

The general procedure is as follows:

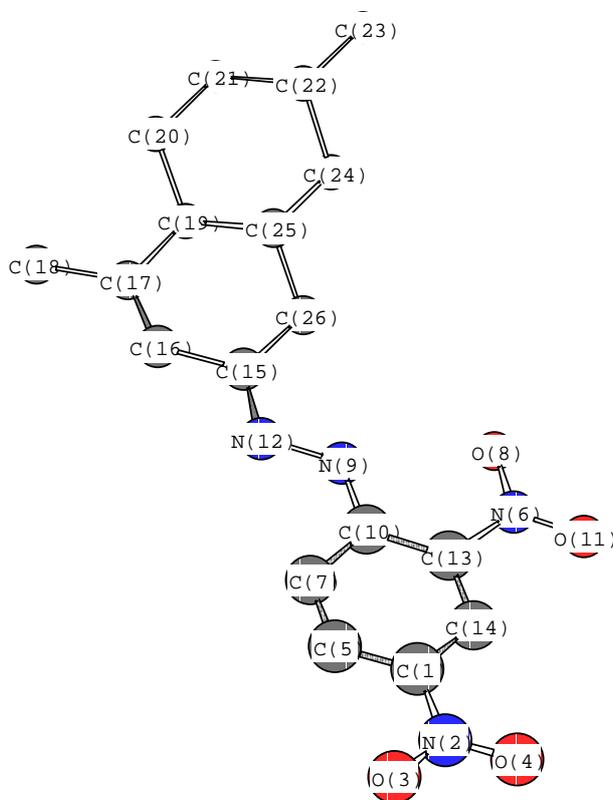
Add n-BuLi (1 mmol) to a mixture of the dithioacetal (1 mmol) and 2,6 lutidine (1.2 mmol) at -78°C in 10 mL THF. After 10 min, this orange solution was taken up in a syringe and added by means of a syringe pump over 10 minutes to a solution of CuOTf (4 mmol) in benzene (14 mL) at RT under argon. After 3h, aqueous sodium bicarbonate and ether were added, and the conventional acid/base washing sequence was applied.

Sorry for that error. I hope it now works for you. I don't know if I can send in a journal correction after 25 yrs, but perhaps you can publish your application and make clear the problem with my paper.

Martin F. Semmelhack

## II. Description de la structure RX de 55

### Structure



### Informations générales

Formula :	$C_{18}H_{22}N_4O_4$
Molecular weight :	358.40
Crystal system :	monoclinic
Space group :	$P 1 2_1/c 1$
a(Å) :	17.4292(3)
b(Å) :	5.4116(1)
c(Å) :	18.7620(4)
b(deg) :	94.427(5)
V(Å <sup>3</sup> ) :	1764.35(6)
Z :	4
Color :	colorless
Crystal dim(mm) :	0.10*0.08*0.06
Dcalc(gcm <sup>-3</sup> ) :	1.35
F000 :	760
m (mm <sup>-1</sup> ) :	0.097
Temperature(K) :	173
Wavelength(Å) :	0.71073
Radiation :	MoKα graphite monochromated
Diffractometer :	KappaCCD
Scan mode :	phi scans

hkl limits : -24,24/-6,7/-26,26  
Theta limits(deg) : 2.5/30.05  
Number of data meas. : 9143  
Number of data with : 3372  
Number of variables : 235  
R : 0.066  
Rw : 0.078  
GOF : 1.076  
Largest peak in final : 0.600

### Liste et coordonnées fractionnées des atomes

Atom	x	y	z	Ueqv
C1	0.3459(1)	-0.2441(5)	0.3735(1)	0.029(1)
N1	0.2717(1)	-0.3684(4)	0.3649(1)	0.039(1)
O1	0.2630(1)	-0.5565(4)	0.3996(1)	0.057(1)
O2	0.2213(1)	-0.2804(4)	0.3237(1)	0.055(1)
C2	0.4041(1)	-0.3361(5)	0.4215(1)	0.030(1)
C3	0.4744(1)	-0.2236(5)	0.4271(1)	0.029(1)
C4	0.4902(1)	-0.0143(4)	0.3851(1)	0.0261(9)
C5	0.4285(1)	0.0744(4)	0.3377(1)	0.0260(9)
C6	0.3575(1)	-0.0400(5)	0.3326(1)	0.028(1)
N2	0.4372(1)	0.2851(4)	0.2914(1)	0.0305(9)
O3	0.4989(1)	0.3976(3)	0.29455(9)	0.0365(8)
O4	0.3822(1)	0.3460(4)	0.2503(1)	0.046(1)
N3	0.5604(1)	0.0926(4)	0.3903(1)	0.0295(9)
N4	0.6190(1)	-0.0073(4)	0.4348(1)	0.0307(9)
C7	0.6853(1)	0.1010(5)	0.4331(1)	0.029(1)
C8	0.7458(1)	0.0079(5)	0.4834(1)	0.033(1)
C9	0.8171(1)	0.1026(5)	0.4910(1)	0.033(1)
C10	0.8740(2)	0.0095(6)	0.5492(2)	0.046(1)
C11	0.8400(1)	0.3170(6)	0.4443(1)	0.037(1)
C12	0.9243(1)	0.3239(5)	0.4319(2)	0.038(1)
C13	0.9454(1)	0.5285(6)	0.3819(1)	0.039(1)
C14	0.8938(1)	0.5449(5)	0.3127(2)	0.041(1)
C15	0.9144(2)	0.7585(6)	0.2664(2)	0.047(1)
C16	0.8097(1)	0.5495(5)	0.3304(1)	0.032(1)
C17	0.7891(1)	0.3328(5)	0.3757(1)	0.035(1)
C18	0.7039(1)	0.3162(5)	0.3868(1)	0.034(1)
H1	0.3949	-0.4763	0.4501	0.0397
H2	0.5137	-0.2870	0.4600	0.0379
H3	0.3169	0.0226	0.3009	0.0371
H4	0.7342	-0.1282	0.5127	0.0435
H5	0.9213	0.0953	0.5472	0.0624
H6	0.8543	0.0368	0.5944	0.0624
H7	0.8822	-0.1624	0.5428	0.0624
H8	0.8316	0.4622	0.4711	0.0499
H9	0.9379	0.1701	0.4119	0.0527
H10	0.9528	0.3468	0.4766	0.0527
H11	0.9967	0.5017	0.3699	0.0525
H12	0.9425	0.6814	0.4064	0.0525
H13	0.9019	0.4022	0.2848	0.0546
H14	0.8807	0.7608	0.2241	0.0620
H15	0.9094	0.9088	0.2918	0.0620
H16	0.9659	0.7407	0.2542	0.0620

H17	0.7779	0.5464	0.2870	0.0412
H18	0.8007	0.6977	0.3556	0.0412
H19	0.7993	0.1890	0.3490	0.0466
H20	0.6885	0.4643	0.4088	0.0456
H21	0.6760	0.2986	0.3415	0.0456
H22	0.5694	0.2368	0.3633	0.0389

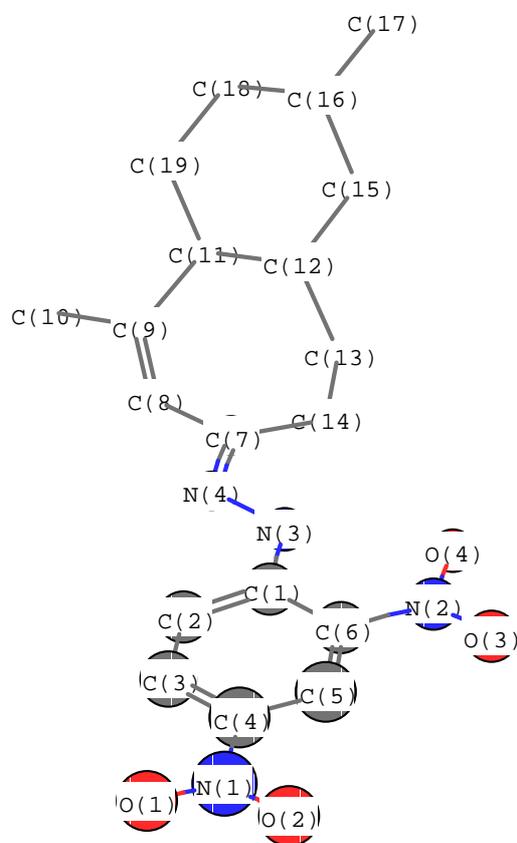
### Liste et longueur des liaisons

Atom 1	Atom 2	Distance	Atom 1	Atom 2	Distance
C1	N1	1.456(3)	N3	N4	1.378(3)
C1	C2	1.395(3)	N4	C7	1.299(3)
C1	C6	1.369(3)	C7	C8	1.449(3)
N1	O1	1.225(3)	C7	C18	1.503(4)
N1	O2	1.220(3)	C8	C9	1.341(3)
O1	O2	2.152(3)	C9	C10	1.504(3)
C2	C3	1.364(3)	C9	C11	1.525(4)
C3	C4	1.419(3)	C11	C12	1.506(3)
C4	C5	1.425(3)	C11	C17	1.509(3)
C4	N3	1.350(3)	C12	C13	1.515(4)
C5	C6	1.382(3)	C13	C14	1.522(4)
C5	N2	1.449(3)	C14	C15	1.505(4)
N2	O3	1.233(2)	C14	C16	1.528(3)
N2	O4	1.227(3)	C16	C17	1.508(4)
O3	O4	2.154(3)	C17	C18	1.518(3)

---

### III. Description de la structure RX de 77

#### Structure



#### Informations générales

Formula :	C <sub>19</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>
Molecular weight :	372.43
Crystal system :	orthorhombic
Space group :	P b c a
a(Å) :	9.4271(2)
b(Å) :	23.1584(3)
c(Å) :	16.8100(6)
V(Å <sup>3</sup> ) :	3669.9(2)
Z :	8
Color :	red
Crystal dim(mm) :	0.08*0.06*0.06
Dcalc(gcm <sup>-3</sup> ) :	1.35
F000 :	1584
m (mm <sup>-1</sup> ) :	0.096
Temperature(K) :	173
Wavelength(Å) :	0.71073
Radiation :	MoKα graphite monochromated
Diffractometer :	KappaCCD
Scan mode :	phi scans

hkl limits : -13,13/-23,23/-32,32  
Theta limits(deg) : 2.5/30.01  
Number of data meas. : 10532  
Number of data with : 2404  
Number of variables : 244  
R : 0.052  
Rw : 0.077  
GOF : 1.386  
Largest peak in final : 0.440

### Liste et coordonnées fractionnées des atomes

Atom	x	y	z	Ueqv
C1	0.3066(3)	0.0302(1)	0.5478(1)	0.025(1)
C2	0.3144(3)	0.0265(1)	0.4638(1)	0.029(1)
C3	0.2323(3)	-0.0118(1)	0.4224(1)	0.028(1)
C4	0.1395(3)	-0.0484(1)	0.4629(1)	0.026(1)
C5	0.1266(3)	-0.0463(1)	0.5442(1)	0.025(1)
C6	0.2082(3)	-0.0071(1)	0.5866(1)	0.024(1)
N1	0.0531(3)	-0.08932(9)	0.4188(1)	0.032(1)
O1	0.0604(2)	-0.08810(8)	0.34574(9)	0.043(1)
O2	-0.0263(2)	-0.12169(8)	0.45489(9)	0.046(1)
N2	0.1861(2)	-0.00593(8)	0.6718(1)	0.029(1)
O3	0.0946(2)	-0.03694(8)	0.70086(9)	0.045(1)
O4	0.2612(2)	0.02596(8)	0.71298(8)	0.038(1)
N3	0.3892(2)	0.06766(8)	0.5881(1)	0.028(1)
N4	0.4794(2)	0.10387(8)	0.54800(9)	0.027(1)
C7	0.5582(3)	0.13695(9)	0.5916(1)	0.024(1)
C8	0.6538(3)	0.1735(1)	0.5457(1)	0.027(1)
C9	0.7216(3)	0.2229(1)	0.5605(1)	0.028(1)
C10	0.8187(4)	0.2472(1)	0.4971(2)	0.046(2)
C11	0.7136(3)	0.2603(1)	0.6348(1)	0.030(1)
C12	0.6232(3)	0.2374(1)	0.7023(1)	0.031(1)
C13	0.6573(3)	0.1747(1)	0.7235(1)	0.031(1)
C14	0.5581(3)	0.1336(1)	0.6810(1)	0.032(1)
C15	0.6302(3)	0.2774(1)	0.7744(1)	0.029(1)
C16	0.5885(3)	0.3391(1)	0.7554(1)	0.035(1)
C17	0.5903(4)	0.3776(1)	0.8277(1)	0.041(2)
C18	0.6747(3)	0.3618(1)	0.6872(1)	0.035(1)
C19	0.6766(3)	0.3226(1)	0.6147(1)	0.031(1)
H1	0.2384	-0.0135	0.3660	0.0372
H2	0.3779	0.0510	0.4357	0.0378
H3	0.0627	-0.0714	0.5710	0.0332
H4	0.6718	0.1589	0.4938	0.0359
H5	0.8596	0.2822	0.5155	0.0602
H6	0.8918	0.2202	0.4859	0.0602
H7	0.7657	0.2545	0.4501	0.0602
H8	0.8073	0.2589	0.6555	0.0394
H9	0.5279	0.2371	0.6841	0.0401
H10	0.6473	0.1696	0.7793	0.0407
H11	0.7521	0.1664	0.7083	0.0407
H12	0.5840	0.0954	0.6956	0.0415
H13	0.4645	0.1414	0.6989	0.0415
H14	0.7246	0.2773	0.7943	0.0388
H15	0.5678	0.2630	0.8141	0.0388

H16	0.4923	0.3392	0.7386	0.0459
H17	0.5340	0.3608	0.8684	0.0531
H18	0.6850	0.3819	0.8460	0.0531
H19	0.5530	0.4144	0.8141	0.0531
H20	0.7696	0.3669	0.7049	0.0464
H21	0.6366	0.3981	0.6718	0.0464
H22	0.5853	0.3234	0.5908	0.0403
H23	0.7449	0.3370	0.5782	0.0403
H24	0.3849	0.0690	0.6445	0.0382

### Liste et longueur des liaisons

Atom 1	Atom 2	Distance	Atom 1	Atom 2	Distance
C1	C2	1.416(3)	N4	C7	1.295(3)
C1	C6	1.426(4)	C7	C8	1.458(4)
C1	N3	1.349(3)	C7	C14	1.505(3)
C2	C3	1.367(4)	C8	C9	1.335(4)
C3	C4	1.395(4)	C9	C10	1.513(4)
C4	C5	1.373(3)	C9	C11	1.521(3)
C4	N1	1.453(3)	C11	C12	1.515(4)
C5	C6	1.387(3)	C11	C19	1.523(4)
C6	N2	1.448(3)	C12	C13	1.530(4)
N1	O1	1.230(3)	C12	C15	1.527(3)
N1	O2	1.221(3)	C13	C14	1.513(4)
O1	O2	2.154(3)	C15	C16	1.518(4)
N2	O3	1.224(3)	C16	C17	1.506(4)
N2	O4	1.235(3)	C16	C18	1.500(4)
O3	O4	2.152(3)	C18	C19	1.519(4)
N3	N4	1.372(3)			

---



**Liste et coordonnées fractionnées des atomes**

Number	Label	Sybyl Type	Xfrac	Yfrac	Zfrac
1	S1	S.3	0.3480	0.7456	0.0941
2	S2	S.3	0.4823	1.0344	0.2648
3	O	O.3	0.3401	0.8744	0.4425
4	H0	H	0.4351	0.9362	0.4315
5	C1	C.3	0.3897	0.8051	0.2302
6	H1	H	0.4774	0.7715	0.2602
7	C2	C.3	0.2285	0.7165	0.2686
8	H2	H	0.1698	0.5969	0.2308
9	C10	C.2	0.3352	0.5418	0.0794
10	C3	C.3	0.2692	0.7104	0.3801
11	C16	C.2	0.6966	1.0896	0.2572
12	C13	C.2	0.3163	0.2227	0.0498
13	H13	H	0.3095	0.1135	0.0402
14	C11	C.2	0.1997	0.4094	0.0094
15	H11	H	0.1117	0.4272	-0.0278
16	C12	C.2	0.1928	0.2518	-0.0061
17	H12	H	0.1020	0.1626	-0.0558
18	C9	C.2	0.5369	0.6977	0.4610
19	H9A	H	0.5822	0.8078	0.5008
20	H9B	H	0.6008	0.6360	0.4667
21	C4	C.3	0.1005	0.6080	0.4084
22	H4A	H	0.0508	0.4892	0.3727
23	H4B	H	0.1251	0.6112	0.4805
24	C8	C.2	0.3865	0.6310	0.3984
25	H8	H	0.3474	0.5207	0.3605
26	C7	C.3	0.0998	0.7849	0.2472
27	H7A	H	0.0744	0.7850	0.1755
28	H7B	H	0.1506	0.9027	0.2848
29	C15	C.2	0.4606	0.5129	0.1329
30	H15	H	0.5559	0.6034	0.1794
31	C17	C.2	0.8128	1.0879	0.3362
32	H17	H	0.7779	1.0583	0.3948
33	C6	C.3	-0.0663	0.6803	0.2756
34	H6A	H	-0.1451	0.7311	0.2636
35	H6B	H	-0.1230	0.5651	0.2337
36	C14	C.2	0.4492	0.3535	0.1195
37	H14	H	0.5341	0.3343	0.1589
38	C5	C.3	-0.0301	0.6724	0.3842
39	H5A	H	0.0133	0.7861	0.4260
40	H5B	H	-0.1382	0.5973	0.4001
41	C21	C.2	0.7486	1.1354	0.1726
42	H21	H	0.6698	1.1373	0.1185
43	C20	C.2	0.9132	1.1777	0.1671
44	H20	H	0.9487	1.2102	0.1092
45	C18	C.2	0.9785	1.1291	0.3296
46	H18	H	1.0580	1.1267	0.3830
47	C19	C.2	1.0284	1.1742	0.2435
48	H19	H	1.1422	1.2024	0.2381

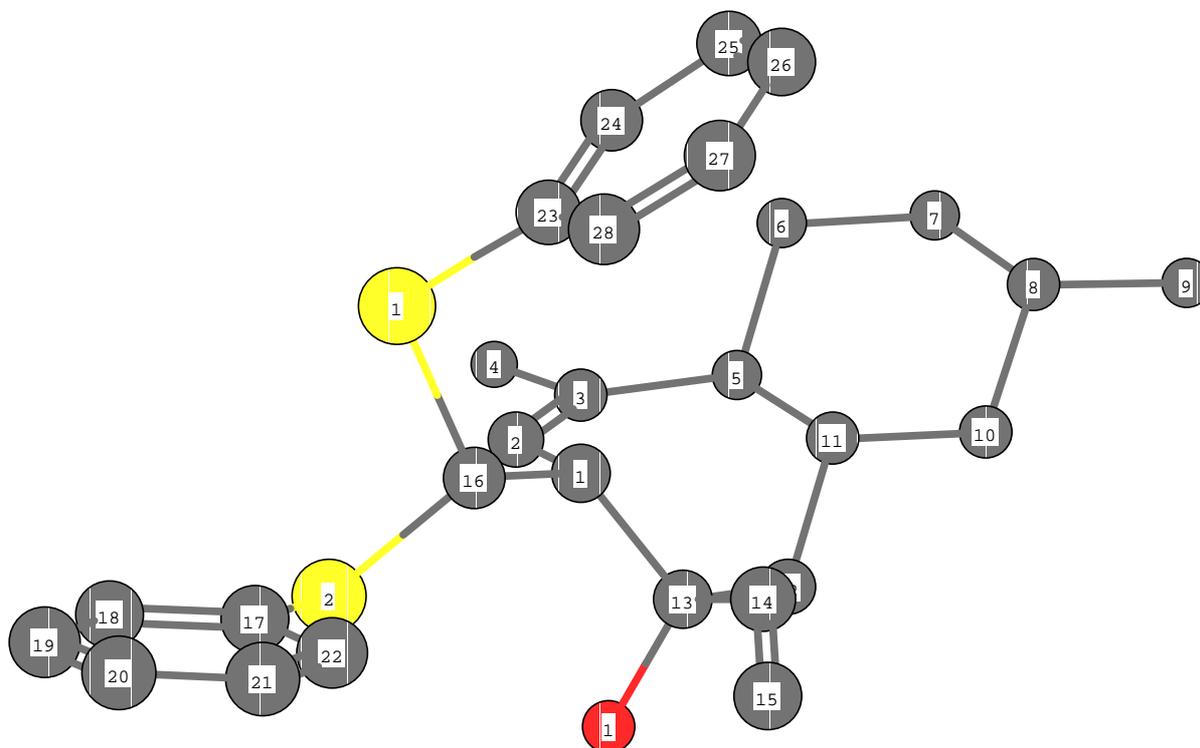
## Liste et longueur des liaisons

Atom1	Atom2	Length [Å]	Atom1	Atom2	Length [Å]
S1	C1	1.840	C9	H9B	0.950
S1	C10	1.773	C9	C8	1.309
S2	C1	1.828	C4	H4A	0.990
S2	C16	1.774	C4	H4B	0.990
O	H0	0.841	C4	C5	1.514
O	C3	1.430	C8	H8	0.950
C1	H1	1.001	C7	H7A	0.991
C1	C2	1.534	C7	H7B	0.990
C2	H2	1.000	C7	C6	1.521
C2	C3	1.554	C15	H15	0.950
C2	C7	1.521	C15	C14	1.381
C10	C11	1.388	C17	H17	0.950
C10	C15	1.376	C17	C18	1.377
C3	C4	1.534	C6	H6A	0.991
C3	C8	1.503	C6	H6B	0.989
C16	C17	1.390	C6	C5	1.516
C16	C21	1.384	C14	H14	0.950
C13	H13	0.950	C5	H5A	0.989
C13	C12	1.379	C5	H5B	0.990
C13	C14	1.372	C21	H21	0.950
C11	H11	0.950	C21	C20	1.362
C11	C12	1.382	C20	H20	0.950
C12	H12	0.950	C20	C19	1.367
C9	H9A	0.950	C18	H18	0.950
C9	H9B	0.950	C18	C19	1.396
C9	C8	1.309	C19	H19	0.949

---

## V. Description de la structure RX de 99

### Structure



### Informations générales

Formula :	C <sub>28</sub> H <sub>34</sub> O <sub>2</sub>
Formula weight :	450.67
Crystal system :	monoclinic
Space group :	P21/n
a (Å) :	9.7200(2)
b (Å) :	23.7460(5)
c (Å) :	11.6420(2)
alpha (°) :	90.00
beta (°) :	104.9920(15)
gamma (°) :	90.00
V (Å <sup>3</sup> ) :	2595.64(9)
Z :	4
Density (g cm <sup>-3</sup> ) :	.153
mu (Mo Kalpha) (mm <sup>-1</sup> ) :	.222
F(000) :	968
Temperature (K) :	293(2)
Radiation (Å) :	MoK\alpha - 0.71073
Theta min - max :	2.44 - 30.04
Dataset[h, k, l] :	-13/13, -33/29, -16/16
Tot., Uniq. Data, R(int) :	7518, 3850, 0.0316
Observed data :	>2sigma(I)
Nreflections, Nparameters :	7518, 280
R2, R1, wR2, wR1, Goof :	0.1357, 0.0607, 0.1703, 0.1405, 1.014
P = (Fo <sup>2</sup> + 2Fc <sup>2</sup> )/3 :	w=1/[s <sup>2</sup> (Fo <sup>2</sup> )+(0.0664P) <sup>2</sup> +0.4509P]

Max. and Av. Shift/Error : 0.000, 0.000  
Min, Max. Resd Dens. ( $e/\text{\AA}^3$ ) : -0.254, 0.228

**Liste et coordonnées fractionnées des atomes**

Number	Sybyl Type	Xfrac	Yfrac	Zfrac
S1	S.3	0.3009	0.1929	0.2823
S2	S.3	0.0189	0.1410	0.2438
O1	O.3	0.0521	0.0497	0.4399
HO1	H	0.0358	0.0178	0.4600
C1	C.3	0.2332	0.1231	0.4530
H1	H	0.3365	0.1269	0.4843
C2	C.2	0.1707	0.1697	0.5125
H2	H	0.1009	0.1918	0.4631
C12	C.3	0.2287	0.0578	0.6245
H12A	H	0.1438	0.0693	0.6474
H12B	H	0.2459	0.0185	0.6463
C5	C.3	0.3058	0.1508	0.7266
H5	H	0.2522	0.1439	0.7859
C11	C.3	0.3542	0.0924	0.6961
H11	H	0.4212	0.0977	0.6470
C23	C.2	0.4795	0.1718	0.3454
C3	C.2	0.2047	0.1824	0.6276
C10	C.3	0.4333	0.0627	0.8103
H10A	H	0.3681	0.0568	0.8598
H10B	H	0.4646	0.0260	0.7905
C13	C.3	0.1988	0.0626	0.4884
C8	C.3	0.5614	0.0956	0.8806
H8	H	0.6290	0.0984	0.8313
C14	C.2	0.2936	0.0221	0.4445
H14	H	0.3913	0.0280	0.4722
C4	C.3	0.1314	0.2321	0.6690
H4A	H	0.1935	0.2642	0.6808
H4B	H	0.1093	0.2228	0.7424
H4C	H	0.0451	0.2408	0.6098
C16	C.3	0.2061	0.1316	0.3184
H16	H	0.2404	0.0981	0.2851
C17	C.2	0.0142	0.1286	0.0930
C22	C.2	0.0747	0.0825	0.0547
H22	H	0.1270	0.0569	0.1095
C28	C.2	0.5451	0.1334	0.2880
H28	H	0.4947	0.1177	0.2162
C18	C.2	-0.0653	0.1653	0.0102
H18	H	-0.1078	0.1964	0.0354
C24	C.2	0.5563	0.1943	0.4509
H24	H	0.5135	0.2199	0.4913
C9	C.3	0.6365	0.0646	0.9949
H9A	H	0.7154	0.0867	1.0385
H9B	H	0.6704	0.0289	0.9752
H9C	H	0.5706	0.0588	1.0427
C26	C.2	0.7604	0.1408	0.4397

H26	H	0.8549	0.1304	0.4709
C19	C.2	-0.0823	0.1562	-0.1091
H19	H	-0.1366	0.1811	-0.1641
C20	C.2	-0.0211	0.1115	-0.1473
H20	H	-0.0322	0.1061	-0.2283
C6	C.3	0.4370	0.1849	0.7924
H6A	H	0.4991	0.1906	0.7402
H6B	H	0.4069	0.2216	0.8134
C25	C.2	0.6983	0.1791	0.4979
H25	H	0.7506	0.1949	0.5688
C21	C.2	0.0575	0.0740	-0.0674
H21	H	0.0991	0.0430	-0.0940
C7	C.3	0.5187	0.1547	0.9044
H7A	H	0.6036	0.1762	0.9410
H7B	H	0.4600	0.1532	0.9602
C15	C.2	0.2545	-0.0191	0.3739
H15A	H	0.1581	-0.0267	0.3436
H15B	H	0.3222	-0.0415	0.3525
C27	C.2	0.6837	0.1181	0.3362
H27	H	0.7261	0.0917	0.2972

### Liste et longueur des liaisons

Atom1	Atom2	Type	Length
S1	C23	Single	1.773
S1	C16	Single	1.830
S2	C16	Single	1.816
S2	C17	Single	1.768
O1	HO1	Single	0.819
O1	C13	Single	1.425
C1	H1	Single	0.980
C1	C2	Single	1.513
C1	C13	Single	1.555
C1	C16	Single	1.534
C2	H2	Single	0.930
C2	C3	Single	1.330
C12	H12A	Single	0.970
C12	H12B	Single	0.970
C12	C11	Single	1.527
C12	C13	Single	1.539
C5	H5	Single	0.980
C5	C11	Single	1.536
C5	C3	Single	1.507
C5	C6	Single	1.537
C11	H11	Single	0.980
C11	C10	Single	1.525
C23	C28	Single	1.381
C23	C24	Single	1.370
C3	C4	Single	1.520
C10	H10A	Single	0.970
C10	H10B	Single	0.970

C10	C8	Single	1.517
C13	C14	Single	1.509
C8	H8	Single	0.980
C8	C9	Single	1.530
C8	C7	Single	1.510
C14	H14	Single	0.931
C14	C15	Single	1.271
C4	H4A	Single	0.960
C4	H4B	Single	0.959
C4	H4C	Single	0.960
C16	H16	Single	0.979
C17	C22	Single	1.372
C17	C18	Single	1.378
C22	H22	Single	0.931
C22	C21	Single	1.402
C28	H28	Single	0.930
C28	C27	Single	1.367
C18	H18	Single	0.931
C18	C19	Single	1.373
C24	H24	Single	0.930
C24	C25	Single	1.395
C9	H9A	Single	0.959
C9	H9B	Single	0.959
C9	H9C	Single	0.961
C26	H26	Single	0.930
C26	C25	Single	1.363
C26	C27	Single	1.354
C19	H19	Single	0.929
C19	C20	Single	1.347
C20	H20	Single	0.930
C20	C21	Single	1.369
C6	H6A	Single	0.970
C6	H6B	Single	0.971
C6	C7	Single	1.519
C25	H25	Single	0.930
C21	H21	Single	0.930
C7	H7A	Single	0.970
C7	H7B	Single	0.970
C15	H15A	Single	0.930
C15	H15B	Single	0.929
C27	H27	Single	0.931

## VI. Les programmes de Chromatographie en Phase Gazeuse (CPV)

### Programme détaillé de la méthode A

#### INJECTION SOURCE

Injection Source: Manual

Injection Location: Front

#### OVEN

Initial temp: 50 'C (On)

Maximum temp: 310 'C

Initial time: 0.00 min

Equilibration time: 3.00 min

Ramps:

#	Rate	Final temp	Final time
---	------	------------	------------

1	10.00	250	20.00
---	-------	-----	-------

2	0.0(Off)		
---	----------	--	--

Post temp: 50 'C

Post time: 0.00 min

Run time: 40.00 min

#### FRONT INLET

Mode: Splitless

Initial temp: 250 'C (On)

Pressure: 9.52 psi (On)

Purge flow: 60.0 mL/min

Purge time: 0.00 min

Total flow: 64.6 mL/min

Gas saver: Off

Gas type: Helium

#### COLUMN

Capillary Column

Model Number: HP 19091J-413

HP-5 5% Phenyl Methyl Siloxane

Max temperature: 325 'C

Nominal length: 30.0 m

Nominal diameter: 320.00 um

Nominal film thickness: 0.25 um

Mode: constant pressure

Pressure: 9.52 psi

Nominal initial flow: 2.0 mL/min

Average velocity: 33 cm/sec

Inlet: Front Inlet

Outlet: Front Detector

Outlet pressure: ambient

#### FRONT DETECTOR (FID)

Temperature: 300 'C (On)

Hydrogen flow: 40.0 mL/min (On)

Air flow: 450.0 mL/min (On)

Mode: Constant makeup flow

Makeup flow: 25.0 mL/min (On)

Makeup Gas Type: Helium

Flame: On

Electrometer: On  
Lit offset: 2.0

#### SIGNAL

Data rate: 20 Hz  
Type: front detector  
Save Data: On  
Zero: 0.0 (Off)  
Range: 0  
Fast Peaks: Off  
Attenuation: 0

### **Programme détaillé de la méthode B**

#### INJECTION SOURCE

Injection Source: Manual  
Injection Location: Front

#### OVEN

Initial temp: 50 'C (On)                      Maximum temp: 310 'C  
Initial time: 0.00 min                      Equilibration time: 3.00 min  
Ramps:  
# Rate Final temp Final time  
1 20.00 300 10.00  
2 0.0(Off)  
Post temp: 50 'C  
Post time: 0.00 min  
Run time: 22.50 min

#### FRONT INLET

Mode: Splitless  
Initial temp: 250 'C (On)  
Pressure: 9.52 psi (On)  
Purge flow: 60.0 mL/min  
Purge time: 0.00 min  
Total flow: 64.6 mL/min  
Gas saver: Off  
Gas type: Helium

#### COLUMN

Capillary Column  
Model Number: HP 19091J-413  
HP-5 5% Phenyl Methyl Siloxane  
Max temperature: 325 'C  
Nominal length: 30.0 m  
Nominal diameter: 320.00 um  
Nominal film thickness: 0.25 um  
Mode: constant pressure  
Pressure: 9.52 psi  
Nominal initial flow: 2.0 mL/min  
Average velocity: 33 cm/sec  
Inlet: Front Inlet

Outlet: Front Detector  
Outlet pressure: ambient

FRONT DETECTOR (FID)

Temperature: 300 'C (On)  
Hydrogen flow: 40.0 mL/min (On)  
Air flow: 450.0 mL/min (On)  
Mode: Constant makeup flow  
Makeup flow: 25.0 mL/min (On)  
Makeup Gas Type: Helium  
Flame: On  
Electrometer: On  
Lit offset: 2.0

SIGNAL

Data rate: 20 Hz  
Type: front detector  
Save Data: On  
Zero: 0.0 (Off)  
Range: 0  
Fast Peaks: Off  
Attenuation: 0

COLUMN COMP

Derive from front detector

---