



Thèse

"Cyclisation cationique 6-*endo*-Trig : Synthèse totale du Tryptophénolide et Synthèse formelle du Triptolide Développements de nouvelles méthodologies de synthèse"

Présentée en vue de l'obtention du grade de

Docteur de l'Université de Strasbourg

Spécialité : Chimie Organique

Par

Sylvie GONCALVES

Ingénieur CPE-Lyon

Soutenance prévue le 23 avril 2010 devant la commission d'examen :

Prof. Nicolas WINSSINGER (Université de Strasbourg)
Prof. Olivier BAUDOIN (Université Claude Bernard Lyon 1)
Dr. Jieping ZHU (Institut de Chimie des Substances Naturelles)
Dr. Marc NICOLAS (Laboratoires Pierre Fabre)
Dr. Philippe MAILLOS (Laboratoires Pierre Fabre)
Dr. Rachid BAATI (Université de Strasbourg)
Dr. Alain WAGNER (Université de Strasbourg)
Dr. Charles MIOSKOWSKI (Université de Strasbourg) (décédé)

Rapporteur interne
Rapporteur externe
Rapporteur externe
Membre invité
Membre invité
Membre invité - Encadrant
Directeur de thèse
Directeur de thèse



A mes parents José et Splendor,

A ma sœur Aline,

A mon ami Emmanuel,

Remerciements

Ces travaux de thèse ont été réalisés au sein du Laboratoire des Systèmes Chimiques Fonctionnels sous les directions successives de feu le Dr Charles Mioskoswki puis du Dr Alain Wagner. Je tiens à rendre hommage au Dr Mioskowski et à le remercier vivement pour m'avoir accueillie dans son laboratoire et m'avoir donnée l'opportunité de travailler sur un sujet de synthèse totale, qui m'a passionné. Je tiens également à remercier le Dr Wagner pour tous ses conseils durant mes deux dernières années de thèse.

Je tiens à remercier le Dr Rachid Baati pour son encadrement et la correction rapide du manuscrit. Merci de m'avoir laissée suffisamment d'autonomie durant ces trois années pour pouvoir exprimer mes idées, organiser mon travail et prendre des décisions.

Je souhaite également remercier les Laboratoires Pierre Fabre, pour avoir co-financé avec le CNRS mes travaux de thèse. Plus particulièrement, je tiens à remercier le Dr. Marc Nicolas, le Dr. Paul Hellier et le Dr. Philippe Maillos, pour m'avoir donnée l'opportunité de travailler sur ce sujet, qui m'a énormément apporté.

Je désire témoigner ma profonde gratitude aux membres du jury pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger mes travaux : Pr. Nicolas Winssinger, Pr. Olivier Baudoin et Dr Jieping Zhu.

J'aimerais remercier tous les experts en analytiques qui m'ont apportée leur aide au cours de ces trois années : M. Cyril Antheaume du service RMN, M. Patrick Wehrung et Mme Pascale Buisine du service de spectrométrie de masse sans oublier Mme Lydia BreLOT du service de cristallographie.

A présent, j'aimerais adresser un énorme merci à toutes ces personnes qui m'ont entourées durant ces trois années au laboratoire et avec qui j'ai partagé des grands moments de complicité et de fous rires : Ghyslain, Antoine « mon fils spirituel », Géraldine ma grande sœur lyonnaise avec qui j'ai partagé de nombreuses discussions et quelques verres de bons vins, Geoffray mon collègue de paillasse (merci d'avoir supporté mes petites chansonnettes

même si je pense qu'au final, il aimait bien ça), Hélène pour tous nos petits bavardages, Mathieu et Martin...Un grand merci aussi à tous ceux qui sont partis du laboratoire, mais que je continue à porter dans mon cœur : mon italien préféré Pascuale, Belèn avec qui j'ai partagé tellement de grands moments de rire à la paillasse pendant un an, ma petite Cynthia et ses fabuleuses expressions franco-libanaises, Cédric et ses petits soucis, et encore beaucoup d'autres.

Enfin, je tiens à exprimer ma profonde gratitude aux personnes les plus importantes dans ma vie.

Un énorme et le plus gros des MERCI à mes parents José et Splendor, pour la confiance qu'ils m'accordent et leur soutien inconditionnel durant toutes mes années d'études. Ils ont toujours cru en moi et sans eux, je ne serais jamais arrivée jusque-là. J'espère qu'ils seront fiers de moi une fois de plus et qu'ils le seront toujours.

Un grand merci aussi à ma petite sœur Aline à qui je pense souvent malgré la distance qui nous sépare, et qui m'a toujours soutenue dans mes initiatives.

Enfin à grand merci à mon ami Emmanuel pour m'avoir soutenu et supporté tous les jours non-stop pendant la rédaction de ce manuscrit. Merci pour son indulgence envers toute la pagaille que j'ai pu étaler pendant la rédaction. J'espère de tout cœur que lui aussi sera fier de moi.

Sommaire

Abbréviations	13
<u>Chapitre 1. Etat de l'art et Rétrosynthèse envisagée</u>	15
<i>I. Le (-)-Triptolide : une molécule d'intérêt thérapeutique</i>	17
I.1 Isolement, Structure et Réactivité	18
I.2 Activités biologiques	19
I.3 Problématiques	21
<i>II. Travaux antérieurs sur la synthèse totale du (-)-triptolide</i>	21
II.1 Travaux réalisés par le groupe de Berchtold	21
II.2 Travaux réalisés par le groupe de van Tamelen	25
II.3 Travaux réalisés par le groupe de Yang	28
II.4 Travaux réalisés par le groupe de Sherburn	30
II.5 Bilan bibliographique	31
<i>III. Etat de l'art sur la formation des décalines</i>	32
III.1 La réaction de Diels-Alder	32
III.2 Les cyclisations de type 6- <i>exo</i> et 6- <i>endo</i> -Trig	33
III.2.a Cyclisation de type 6- <i>exo</i> -Trig	33
III.2.b Cyclisation de type 6- <i>endo</i> -Trig	34
III.3 Les cyclisations cationiques en cascade	36
<i>IV. Rétrosynthèse</i>	38
IV.1 Stratégies de synthèse	38
IV.2 Induction de la chiralité dans les cyclisations cationiques en cascade	40
IV.2.a Chiralité portée par le précurseur de cyclisation	40
IV.2.b Chiralité portée par l'acide de Lewis	43
Références bibliographiques : chapitre 1	45
<u>Chapitre 2. Synthèse des dérivés cyclohexenone, précurseurs de cyclisation</u>	51
<i>I. Stratégie 1 : Alkylation de la 1,3-cyclohexanedione</i>	53
I.1 Etude de la stratégie sur un modèle non fonctionnalisé	54

I.2 Synthèse du précurseur 55	56
I.3 Modifications envisagées pour la synthèse de 52	59
II. Stratégie 2 : Alkylation du noyau 3-méthyl-2-cyclohexen-1-one	62
II.1 Etude de la stratégie sur un modèle non fonctionnalisé	63
II.1.a Alkylation de la 3-méthyl-2-cyclohexen-1-one	63
II.1.b Alkylation de l'ester d'Hagemann	66
II.2 Synthèse du précurseur 55	68
II.2.a Synthèse de l'iodure 91	68
II.2.b Application à la synthèse du précurseur 55	72
II.3 Alkylation <i>via</i> la méthode des métalloénamines de Stork	73
III. Stratégie 3 : Alkylation d'un dérivé 1,4-cyclohexadiène	75
III.1 Préparation du dérivé 1,4-cyclohexadiène 100	77
III.2 Alkylation/hydrolyse du dérivé 1,4-cyclohexadiène 100	78
IV. Stratégie 4 : Couplage pallado-catalysé	80
IV.1 Choix de la réaction de couplage et rétrosynthèse	81
IV.2 Préparation des halogénures vinyliques 104 et 105	82
IV.3 Synthèse des précurseurs <i>via</i> un couplage de Suzuki	83
IV.3.a Mise au point des conditions du couplage de Suzuki	83
IV.3.b Synthèse de l'acide boronique vinylique de stéréochimie Z	86
V. Stratégie 5 : Réaction domino	88
V.1 Rétrosynthèse envisagée	88
V.2 Etude de la stratégie pour la synthèse du précurseur modèle 75	89
V.2.a Alkylation du dianion et application de la réaction domino 5 étapes	89
V.2.b L'addition de Michaël	91
V.2.c Séquence cétolisation intramoléculaire/déshydratation	92
V.2.d Optimisation de la réaction domino en 4 étapes	94
V.3 Application de la stratégie à la synthèse des précurseurs de cyclisation 52 et 55	96
V.3.a Préparation du précurseur 55	96
V.3.b Préparation du précurseur 52	98
<u>V.3.b.1 : Rétrosynthèse envisagées</u>	
<u>V.3.b.2 : Synthèse du dérivé halogéné 129</u>	
<u>V.3.b.3 : Synthèse du dérivé α-bromocétone 131</u>	
VI. Conclusion	102

Références bibliographiques : chapitre 2	105
<u>Chapitre 3. Etude de la cyclisation de type 6-endo-Trig et Synthèse des produits naturels</u>	111
<i>I. Cyclisation cationique 6-endo-Trig d'un précurseur de type cétone α,β-insaturée</i>	113
I.1 Cyclisation de 55 en présence d'un acide de Lewis	114
I.2 Cyclisation de 55 en présence d'un acide protique	115
I.3 Modification du précurseur de cyclisation	117
<i>II. Cyclisation cationique d'un précurseur de type céto-époxyde</i>	118
II.1 Etude préliminaire de cyclisation du céto-époxyde 142	119
II.1.a Premiers essais de cyclisation	119
II.1.b Mécanismes de formation des différents produits de la réaction	122
II.2 Optimisation des conditions de cyclisation	123
II.2.a Influence de la nature du solvant	124
II.2.b Influence de la température de réaction et influence des micro-ondes (MW)	125
II.2.c Influence de la concentration du milieu réactionnel	126
II.2.d Influence de l'acide de Lewis	127
II.2.e Utilisation d'acide protique	130
II.2.f Mécanisme hypothétique de formation de la cis-décalines (+/-)- 145	131
II.3 Optimisation des conditions mettant en jeu ZrCl ₄	132
II.3.a Influence de la nature du solvant sur la cyclisation avec ZrCl ₄	132
II.3.b Influence de la nature du ligand	133
II.4 Conclusion sur la cyclisation cationique du céto-époxyde 142	134
<i>III. Cyclisation cationique d'un précurseur de type éther allylique</i>	135
III.1 Etude de la cyclisation	135
III.2 Influence de la nature de l'acide de Lewis	137
<i>IV. Cyclisation cationique 6-endo-Trig d'un précurseur de type 1,3-dithiolane allylique</i>	138
IV.1 Etude préliminaire de cyclisation 6-endo-Trig du précurseur 144	138
IV.2 Optimisation des conditions de cyclisation	140
IV.2.a Etude de la quantité de BF ₃ .Et ₂ O nécessaire	141
IV.2.b Influence de la nature de l'acide de Lewis	142

IV.2.c Cyclisation par un acide protique	144
IV.3 Optimisation des conditions de cyclisation de 144 avec TMSOTf	145
IV.3.a Etude de la quantité de TMSOTf optimale	145
IV.3.b Influence de la température	146
IV.3.c Influence de la nature du solvant	147
IV.3.d Influence de la taille du cycle	147
IV.4 Mécanisme hypothétique de formation de la <i>trans</i> -décaldine (+/-)- 157	148
V. Conclusions sur l'étude des différents précurseurs de cyclisation	150
V.I Synthèse totale du triptophénolide et synthèse formelle du triptolide	152
VI.1 Synthèse de (+/-)- 54b à partir de la <i>cis</i> -décaldine (+/-)- 145	152
VI.1.a Etude de l'étape de déshydratation	152
VI.1.b Séquence acétylation/élimination	154
VI.1.c Séquence oxydation benzylique/déshydratation	154
VI.2 Synthèse des produits naturels	156
Références bibliographiques : chapitre 3	159
<u>Chapitre 4. Développements de nouveaux outils de synthèse</u>	163
I. Synthèse de <i>cis</i>-décaldines hydroxylées via la cyclisation cationique diastéréosélective de céto-époxydes par ZrCl₄	165
I.1 Etat de l'art sur le motif <i>cis</i> -décaldines hydroxylées	165
I.2. Cyclisation de divers céto-époxydes avec ZrCl ₄	167
I.2.a Synthèse des dérivés 3-méthyl-2-cyclohexen-1-ones	167
I.2.b Synthèse des précurseurs céto-époxydes	170
I.2.c Cyclisation cationique en présence de ZrCl ₄ des divers céto-époxydes	172
I.3 Cyclisation en version asymétrique	176
I.4 Evaluation biologique des <i>cis</i> -décaldines hydroxylées	178
I.5 Conclusion	178
II. Synthèse de <i>trans</i>-décaldines via la cyclisation 6-endo-Trig diastéréosélective de 1,3-dithiolanes allyliques	179
II.1 Etat de l'art sur la synthèse de <i>trans</i> -décaldines	179
II.2 Cyclisation de divers 1,3-dithiolanes allyliques avec TMSOTf	182
II.2.a Synthèse des précurseurs 1,3-dithiolanes allyliques	182

II.2.b Cyclisation 6-endo-Trig des 1,3-dithiolanes allyliques	184
II.3 Evaluation biologique des <i>trans</i> -décaldines	188
II.4 Conclusion	188
III. Cyclisation intramoléculaire de tricétones pour la préparation de	189
4-céto-4,5,6,7-tétrahydrobenzofuranes	
III.1 Etat de l'art sur les 4-céto-4,5,6,7-tétrahydrobenzofuranes	189
III.2 Etude de la cyclisation intramoléculaire de tricétones	191
III.2.a Optimisation des conditions de cyclisation	191
III.2.b Mécanisme de cyclisation intramoléculaire de tricétones	192
III.3 Cyclisation de diverses tricétones	193
III.4 Conclusion	197
IV. Préparation de β-tricétones disubstituées en α de la cétone exocyclique	197
IV.1 Etat de l'art sur les β -tricétones	197
IV.2 Screening de conditions et mises au point	200
IV.2.a Influence de la substitution de l'acide carboxylique de départ	200
IV.2.b Mise au point de nouvelles conditions	202
IV.3 Etude de la C-acylation <i>one-pot</i> de 1,3-dicétones via le CDI	205
IV.3.a Influence de la structure du réactif 1,3-cycloalcanedione	205
IV.3.b Influence de la structure de l'acide carboxylique	207
IV.3.c Influence des conditions sur la stéréochimie absolue	209
IV.4 Conclusion	210
Références bibliographiques : chapitre 4	211
<u>Conclusion et Perspectives</u>	217
<u>Partie expérimentale</u>	223
Références bibliographiques : partie expérimentale	367
<u>Annexe 1</u> : Chromatogramme et calibration pour le suivi HPLC de la	371
cyclisation du céto-époxyde 142	
<u>Annexe 2</u> : Chromatogramme et calibration pour le suivi HPLC de la	373
cyclisation du 1,3-dithiolane allylique 144	

Abbreviations

aq	aqueux(se)
Ac	groupement acétyl
acac	acétylacétonate
AcOEt	acétate d'éthyle
Boc	groupement <i>tert</i> -butoxycarbonyle
<i>n</i> -Bu	groupement <i>n</i> -butyle
<i>sec</i> -Bu	groupement <i>sec</i> -butyle
^t Bu	groupement <i>tert</i> -butyle
°C	degré Celsius
CCM	Chromatographie sur Couche Mince
CDI	1,1-carbonyldiimidazole
CLHP	chromatographie liquide haute pression
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène
DCC	dicylohexylcarbodiimide
DCM	dichlorométhane
dppf	1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène
DIBAL-H	hydrure de diisobutylaluminium
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropyléthylamine
4-DMAP	4-diméthylaminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMSO	diméthylsulfoxyde
ee	excès énantiomérique
éq.	équivalent
<i>et coll.</i>	et collaborateurs
g	gramme
h	heure
HMDS	hexaméthylidisilazane
HMPA	hexaméthylphosphoramide
LDA	diisopropylamidure de lithium
M	Molarité
Me	groupement méthyle

MeCN	acétonitrile
MeOH	méthanol
mg ou mL	milligramme ou millilitre
mmol	millimole
μL	microlitre
Ph	groupement phényle
Py	pyridine
Rdt	rendement
R _f	Rapport frontal d'éluion
RMN	résonance magnétique nucléaire
T	température
TA	température ambiante
t	temps
TDBMS	groupement <i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
Tf	groupement triflate
THF	tétrahydrobenzofurane
TMS	groupement triméthylsilyle
Ts	groupement tosyle

Chapitre 1

Etat de l'art et rétrosynthèse envisagée

En 2005 en France, 320 000 personnes^{1a} étaient atteintes d'un cancer et 146 000 en sont mortes, constituant l'une des principales causes de mortalité avec les maladies cardiovasculaires. En effet, depuis de nombreuses années, ce chiffre est en constante augmentation.^{1b} La chimiothérapie demeure l'un des traitements les plus utilisés: c'est pourquoi la découverte de nouvelles molécules aux propriétés anticancéreuses mobilise les efforts de nombreux chercheurs. Les travaux de thèse rapportés dans ce mémoire s'inscrivent dans ce contexte.

I. Le (-)-Triptolide : une molécule d'intérêt thérapeutique

A travers les âges, les médecines traditionnelles ont toujours tiré partie de ce que la nature mettait à leur disposition. Parmi elles se trouve la médecine traditionnelle chinoise. Pratiquée depuis des siècles et rapportée dans des livres anciens, elle recense environ 10 000 herbes médicinales avec leurs caractéristiques et leurs applications médicales. Les techniques modernes d'extraction et d'analyse permettent aujourd'hui d'explorer et d'étudier un peu plus leurs vertus thérapeutiques en identifiant les molécules bioactives.

L'extrait brut de *Tripterygium wilfordii* Hook F. est utilisé depuis plusieurs siècles en Chine, en particulier pour le traitement de l'arthrite rhumatoïde. L'étude et la caractérisation de cet extrait ont révélé la présence de nombreux composés : 46 diterpènes, 20 triterpènes, 26 alcaloïdes et d'autres molécules de poids moléculaire plus faible.² Parmi tous ces composés, se trouve le (-)-triptolide (Figure I.1).

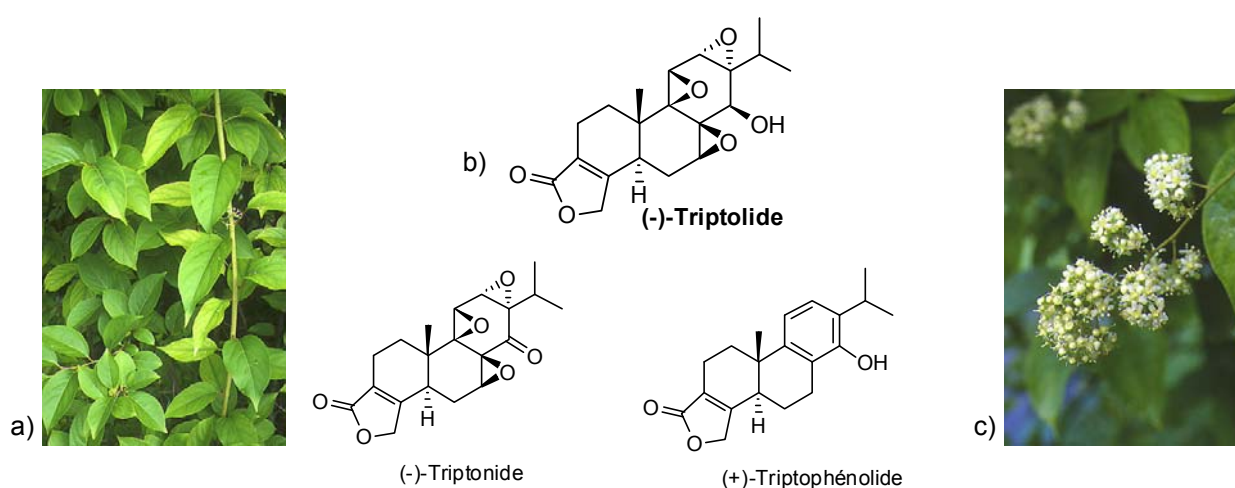


Figure I.1 : a) Feuilles du *Tripterygium wilfordii* Hook F., b) Structure du (-)-triptolide et autres diterpènes présents dans la plante, c) Fleurs du *Tripterygium wilfordii* Hook F.

I.1 Isolement, Structure et Réactivité

Le (-)-triptolide fut isolé et caractérisé pour la première fois en 1972 par le groupe de Kupchan.³ La teneur en composé actif dépend de l'âge de la plante (elle est maximale après sept années de croissance), mais également de son environnement. Toutes les méthodes d'isolement⁴ du (-)-triptolide suivent un schéma identique : une première extraction par un solvant organique, suivie d'une deuxième extraction ou extraction par partage entre deux solvants puis purification par chromatographies successives sur gel de silice et CLHP. Cependant, quelque soit la méthode utilisée, le rendement d'extraction des racines (où la quantité est la plus importante) n'excède pas 0,001% en masse.

Au niveau structural, le (-)-triptolide est un diterpène triépoxydé qui possède, outre l'enchaînement des trois époxydes asymétriques, un fragment décaline de stéréochimie *trans* et un fragment buténolide (γ -lactone α,β -insaturée) (Figure I.2). De plus, il a été montré qu'il existe une liaison hydrogène intramoléculaire entre le groupement hydroxyle en position C₁₄ et l'époxyde C₉-C₁₁.

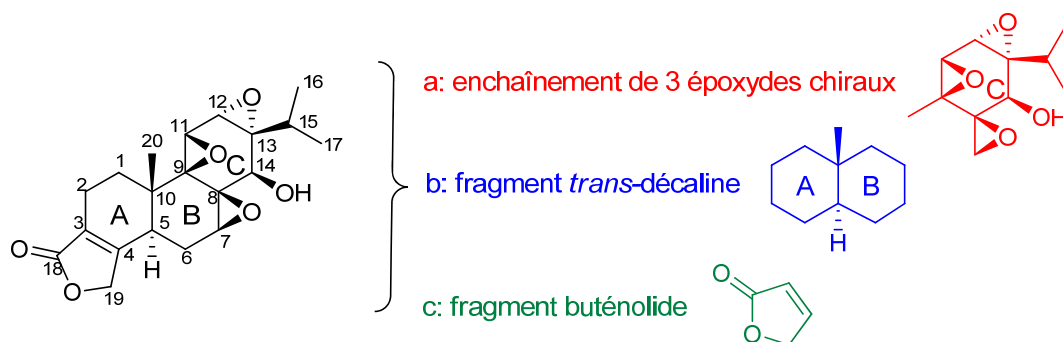


Figure I.2 : Structure, numérotation et composition du (-)-triptolide

En terme de réactivité, le (-)-triptolide est un composé relativement stable à pH neutre. En milieu basique, il s'isomérise en isotriptolide **1** avec pour conséquence la perte de l'activité biologique (Schéma I.1).² Des 3 époxydes, l'époxyde C₁₂-C₁₃ est le plus réactif. En effet, des conditions acides engendrent son ouverture en triphchlorolide **2**. Cet époxyde peut également s'ouvrir en présence de divers réactifs pour donner les composés d'alkylation **3** à **7**, diversement substitués en position 12. L'époxyde C₇-C₈ peut, quant à lui, être réduit par addition de NaBH₃CN en présence de BF₃.Et₂O pour donner l'alcool **8** correspondant.

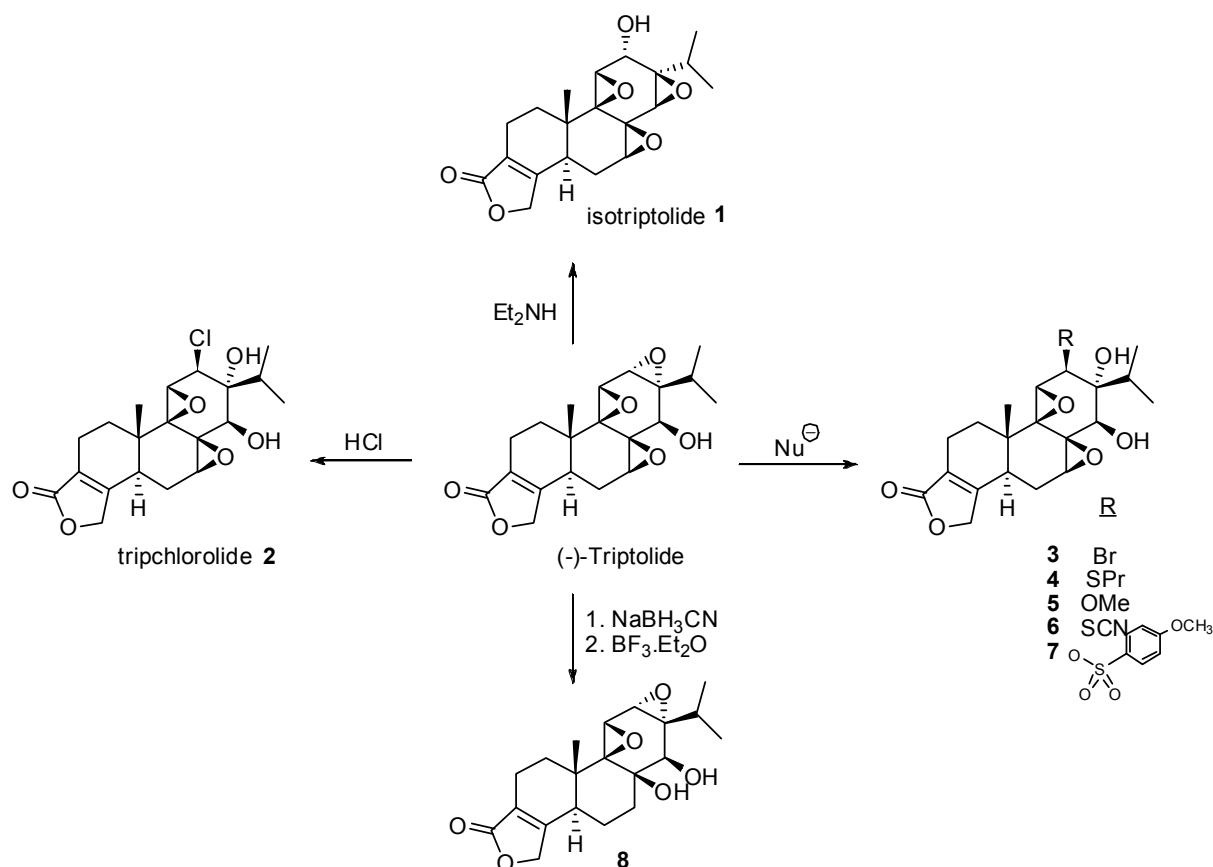


Schéma I.1 : Réactivité du (-)-triptolide dans différentes conditions

1.2 Activités biologiques

L'une des particularités du (-)-triptolide réside dans ses propriétés biologiques très variées. En effet, les tests biologiques ont mis à jour des activités anti-tumorales,⁵ anti-inflammatoires,⁶ immunosuppressives⁷ ou encore des effets contraceptifs.⁸ Malgré les nombreuses études biologiques qui ont été effectuées, les mécanismes d'action du (-)-triptolide au sein des cellules restent à ce jour inconnus et son utilisation est limitée à cause de sa forte cytotoxicité. Néanmoins, certains pharmacophores du (-)-triptolide ont pu être identifiés.

Parmi ces pharmacophores se trouve la liaison hydrogène intramoléculaire entre le groupement hydroxyle en position C₁₄ et l'époxyde C₉-C₁₁, qui permet d'assister l'addition d'un nucléophile sur ce dernier.^{2,3} Le motif triépoxyde a été rapporté comme étant associé à l'activité cytotoxique mais également comme essentiel à l'activité immunosuppressive. Lipsky⁹ rapporte cette influence sur les propriétés immunosuppressives en comparant les

activités du (-)-triptolide, (-)-triptonide et du (+)-triptophénolide (Figure I.1). Ainsi, le (+)-triptophénolide présente une activité immunosuppressive similaire au (-)-triptolide mais dans une concentration 1000 fois supérieure. De même, le (-)-triptonide dont le noyau triépoxyde est différent nécessite une concentration 4 fois supérieure à celle du (-)-triptolide pour avoir une activité équivalente. Enfin, dans son brevet, la société Pharmagenesis¹⁰ démontre que la présence d'un groupement donneur d'hydrogène en position 14, et préférentiellement en position 14 β , est essentielle pour maintenir une activité biologique intéressante dans les analogues synthétiques du (-)-triptolide. En effet, le 14 α -hydroxytriptolide, qui présente le groupement donneur d'hydrogène mais de stéréochimie inverse, est 30 fois moins actif que le (-)-triptolide lors de tests d'immunosuppression et 25 fois moins actif lors de tests d'apoptose (Figure I.3). Le 14 β -(méthylthio)méthyltriptolide présente quant à lui une configuration 14 β mais un groupement qui n'est pas donneur d'hydrogène. Dans ce cas, l'activité biologique est 60 fois plus faible que celle du (-)-triptolide lors de tests d'immunosuppression et 40 fois plus faible lors de tests d'apoptose. Le 14-deoxy-14 α -fluorotriptolide et 14-deoxy-14 β -fluorotriptolide sont les seuls dérivés qui ne remplissent pas ces conditions (liaison hydrogène intramoléculaire) et qui présentent néanmoins des activités équivalentes. Dans ces deux cas, ceci s'explique par une conformation en 3D identique à celle du (-)-triptolide, ce qui montre que la conformation de la molécule est fortement liée à son activité biologique.¹¹

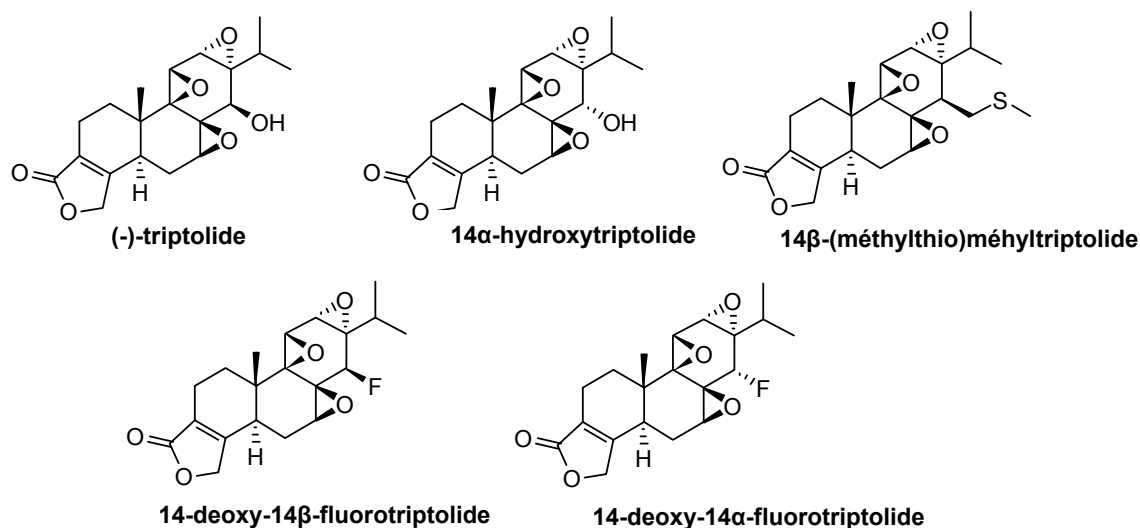


Figure I.3 : Quelques analogues synthétiques du (-)-triptolide

La société Pierre Fabre, avec laquelle nous avons collaboré et qui a cofinancée ces travaux de thèse avec le CNRS, s'intéresse au (-)-triptolide pour ses propriétés anti-tumorales. La faible solubilité dans l'eau de ce dernier nécessite l'emploi d'adjuvants qui se sont révélés toxiques à hautes doses. La société Pierre Fabre a donc mis au point le composé **PG490-**

88Na, plus hydrophile, préparé par héli-synthèse par introduction d'un groupement succinate sur l'alcool en position C₁₄ (Schéma I.2).

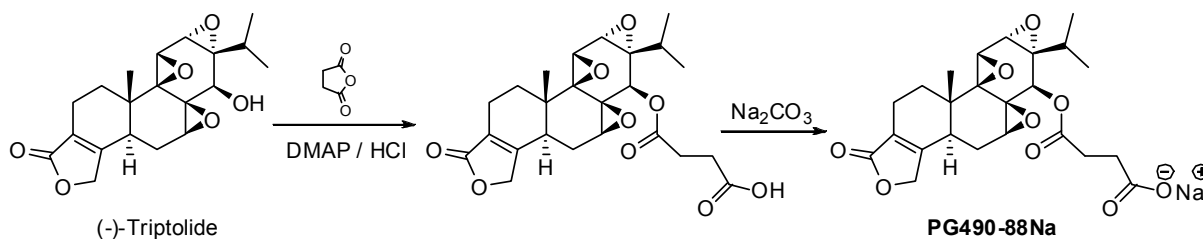


Schéma 1.2 : Synthèse de l'analogue hydrophile **PG490-88Na**

Il est à noter que ce fragment n'a aucune incidence sur l'activité biologique,¹² malgré l'absence de la liaison hydrogène intramoléculaire entre le groupement hydroxyle en position C₁₄ et l'époxyde C₉-C₁₁.

1.3 Problématiques

Nombreux sont les facteurs qui engendrent des problèmes de disponibilité et de coût élevé du (-)-triptolide. Le *Tripterygium wilfordii* Hook F. est une plante qui ne pousse qu'en Chine et qui nécessite au minimum sept années de croissance pour atteindre son taux maximum en composé actif. Le (-)-triptolide n'étant présent qu'en quantité suffisante uniquement au niveau des racines, la récolte pour son extraction implique la destruction de la plante. D'autre part, le rendement massique d'extraction est très faible, seulement 0,001%. Par conséquent, la synthèse chimique semble être une bonne alternative à l'extraction végétale. Dans le cadre de ce projet de thèse, nous nous sommes donc intéressés à la mise au point d'une nouvelle synthèse totale du (-)-triptolide. Cependant, avant de détailler la rétrosynthèse envisagée et les résultats de nos investigations, les différents travaux rapportés à ce jour consacrés à la synthèse totale du (-)-triptolide vont être présentés.

II. Travaux antérieurs sur la synthèse totale du (-)-triptolide

II.1 Travaux réalisés par le groupe de Berchtold

Le groupe de Berchtold publia, en 1977, les premiers travaux sur la synthèse totale du (+/-)-triptolide (Schéma I.3).¹³ La 6-méthoxy-1-tétralone commerciale **9** est transformée en

dérivé naphthyle **10** (5 étapes, 48%) dans lequel les groupements alkoxy- et isopropyl- sont installés sur le cycle C du (+/-)-triptolide. La cétone **11**, laissant apparaître le cycle B, est obtenue par une séquence réactionnelle de déprotection-protection-déaromatisation à partir de **10** (4 étapes, 92%). Le composé tricyclique **12** (7 étapes, 21%) comporte les cycles A, B et C ainsi que la position C₇ oxydée. La réduction de la cétone suivie de la déprotection conduit ensuite au composé **13** (2 étapes, 94%). Enfin, l'intermédiaire époxydé (+/-)-**14** est obtenu *via* la réaction d'Adler.¹⁴

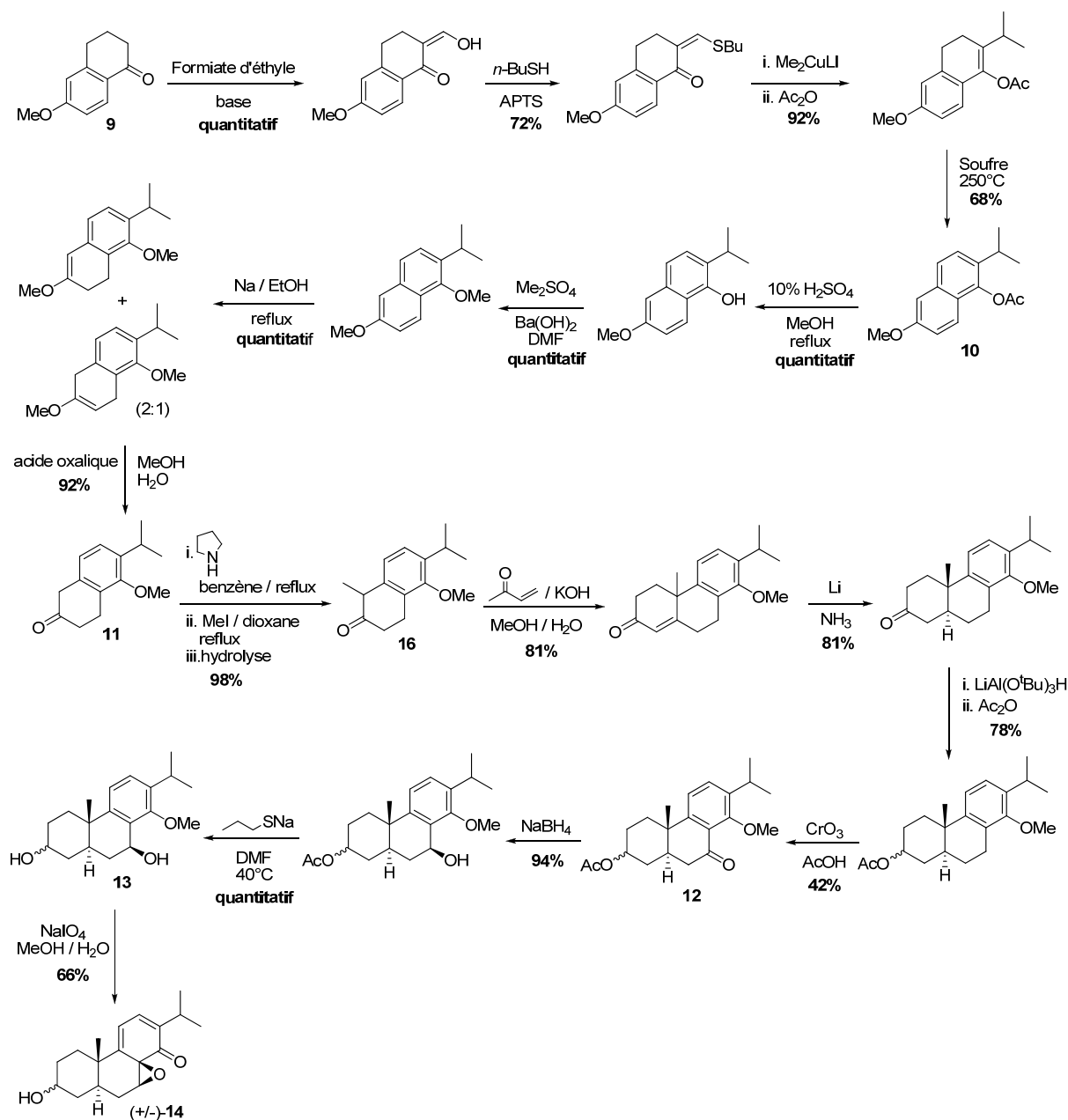


Schéma I.3 : Etude préliminaire synthétique décrite par Berchtold en 1977

La réaction d'Adler permet également d'installer les oléfines C₉-C₁₁ et C₁₂-C₁₃, précurseurs des autres fonctions époxydes du (+/-)-triptolide, de même que la cétone en

position C₁₄ qui sera réduite en alcool. Le composé **14**, un intermédiaire avancé dans la synthèse du (+/-)-triptolide, est ainsi obtenu en 18 étapes à partir de **9** avec 9% de rendement global. Cette stratégie est basée sur la formation du cycle A du triptolide, les cycles B et C étant présents dans la tétralone de départ. L'étape clé de formation du noyau *trans*-décالية est une séquence d'annélation de Robinson/réduction diastéréosélective au départ du bicyclic **16**. De plus, Berchtold a introduit l'utilisation de la réaction d'Adler pour débiter la fonctionnalisation du cycle C du triptolide. Cette réaction efficace est par la suite devenue incontournable et sera présente dans toutes les autres stratégies postérieures à Berchtold.

Après avoir décrit cette étude préliminaire, Berchtold publia en 1980 une synthèse totale du (+/-)-triptolide (Schéma I.4).¹⁵

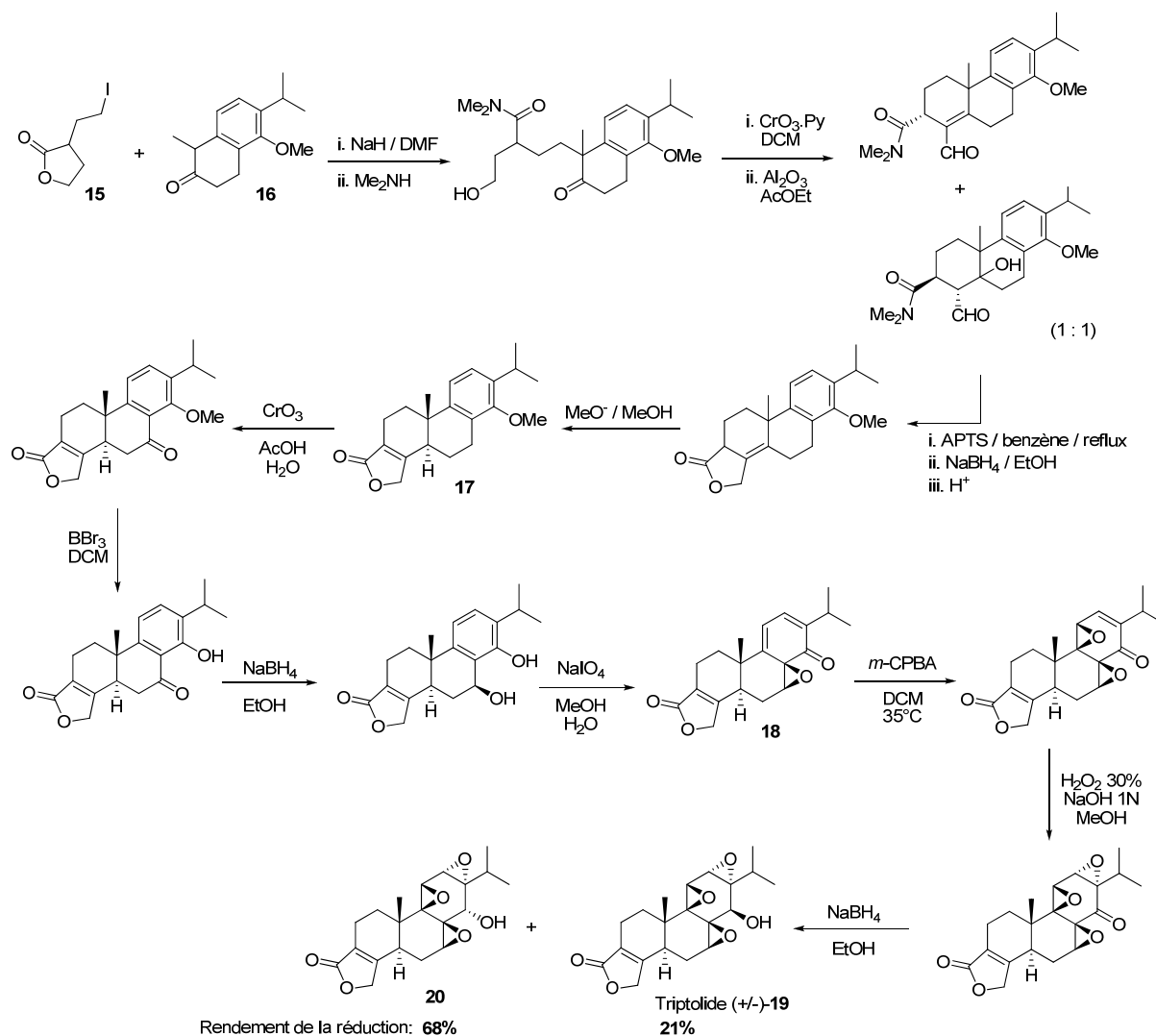


Schéma I.4: Synthèse totale du (+/-)-triptolide décrite par Berchtold en 1980

Cette synthèse débute par un couplage entre l'iodure **15** et la cétone **16**. L'intermédiaire tétracyclique **17**, synthétisé en 8 étapes à partir de **15** et **16**, est un dérivé

racémique O-méthylé du (+)-triptophénolide. Cependant, sa formation est minoritaire puisque l'étape d'isomérisation de la double liaison en milieu basique génère majoritairement une *cis*-décالية. L'époxyde **18** est obtenu après oxydation benzylique, déprotection, réduction de la cétone et réaction d'Adler. L'oléfine C₉-C₁₁ est ensuite époxydée par un peracide. L'oléfine C₁₂-C₁₃ est quant à elle époxydée par du peroxyde d'hydrogène en milieu basique. Finalement, la réduction de la cétone en position C₁₄ aboutit au mélange de diastéréoisomères **19** et **20**, dans un rapport 24/76. Malheureusement, le (+/-)-triptolide **19** est le diastéréoisomère minoritaire. Par cette séquence, le (+/-)-triptolide est obtenu en 14 étapes au départ des composés **15** et **16** non commerciaux. Cette synthèse est également basée sur la formation du cycle A dans une étape clé d'aldolisation, les cycles B et C étant présents dans le réactif de départ **16**.

Par la suite en 1982, le groupe de Berchtold publia une modification de cette synthèse dans laquelle il décrit une séquence différente, mais plus longue, pour le passage de l'intermédiaire **21** au dérivé O-méthylé du (+/-)-triptophénolide **17**, qui s'effectue *via* un époxyde (Schéma I.5).¹⁶

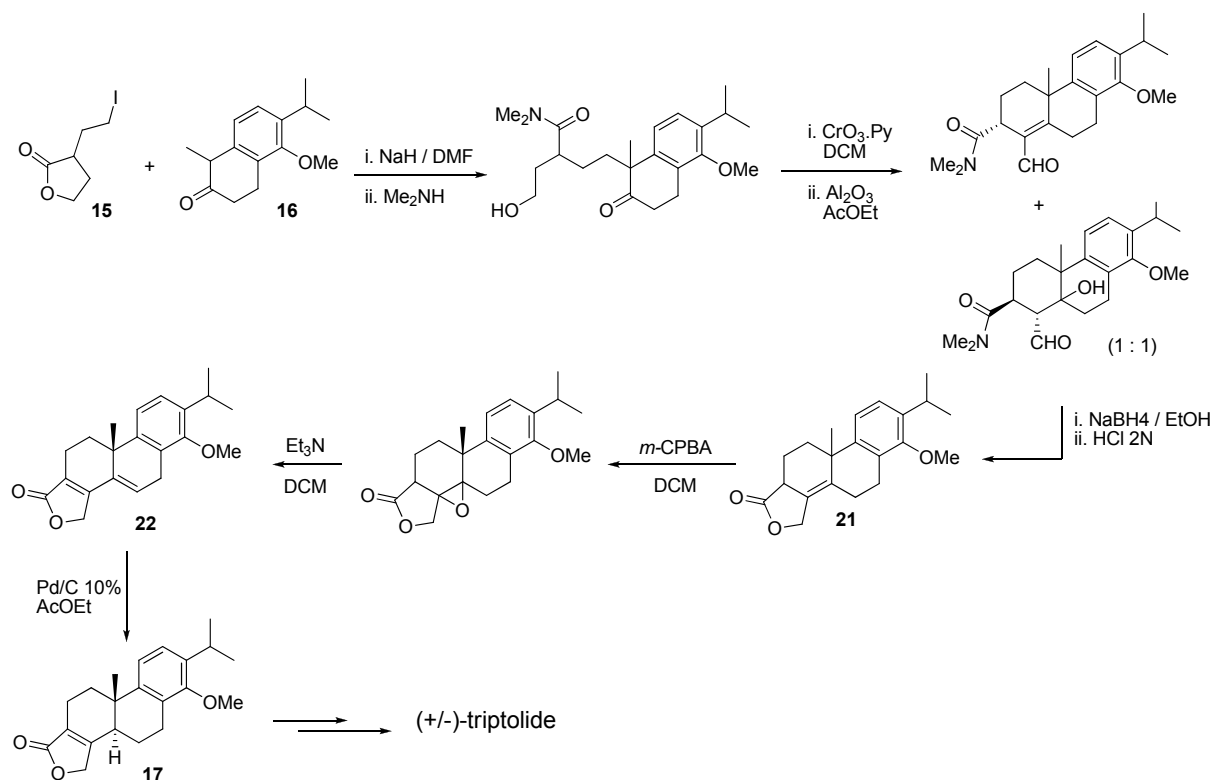


Schéma I.5 : Modification de la synthèse totale de Berchtold

En effet, au cours de la synthèse précédente (Schéma I.4), l'isomérisation de la double liaison générait majoritairement un motif *cis*-décالية. En revanche, le passage par un

époxyde suivi d'une double β -élimination produit le composé **22** dont la réduction par hydrogénation pallado-catalysée génère exclusivement la jonction de cycle *trans*.

II.2 Travaux réalisés par le groupe de Van Tamelen

Le groupe de Van Tamelen décrit en 1980 la première synthèse totale énantiosélective du (-)-triptolide par héli-synthèse à partir d'un dérivé de l'acide *l*-déhydroabiétique, possédant le motif *trans*-décadène (Schéma I.6).¹⁷

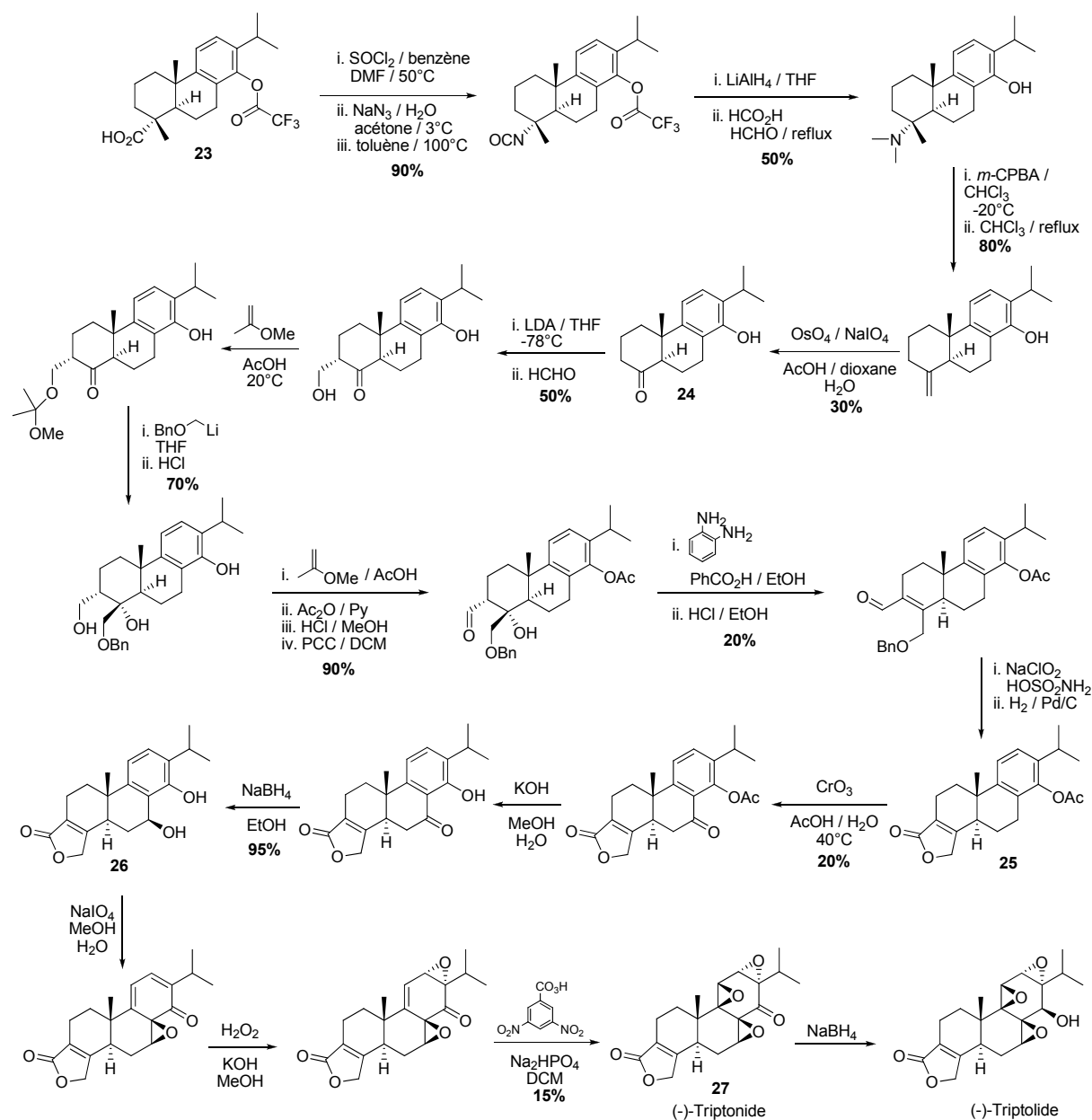


Schéma I.6 : Synthèse totale décrite par Van Tamelen en 1980

La synthèse débute par la transformation du composé **23**¹⁸ en cétone **24** en 8 étapes avec un rendement de 11%. La construction du buténolide nécessite ensuite 12 étapes (6% de rendement) et aboutit à la formation d'un dérivé O-acétyl-(+)-triptophénolide **25**. Une séquence d'oxydation benzylique, de déprotection du phénol et de réduction diastéréosélective de la cétone conduit à la formation de l'intermédiaire **26** (19% de rendement). En effet, lors de la réduction le groupement méthyle en position C₁₀ dirige l'attaque de l'hydrure sur la face opposée à ce dernier. La réaction d'Adler est ensuite utilisée suivie cette fois-ci, de la formation de l'époxyde C₁₂-C₁₃ (par utilisation de peroxyde d'hydrogène) puis de l'époxyde C₉-C₁₁ (par utilisation d'un peracide). Le (-)-triptolide est finalement obtenu par réduction de la cétone en position C₁₄ du (-)-triptonide **27**. Le (-)-triptolide est ainsi synthétisé en 27 étapes à partir du dérivé de l'acide *l*-déhydroabiétique **23** non commercial, avec 0,02% de rendement global. Le point fort de cette stratégie est l'utilisation du dérivé **23** qui possède un noyau *trans*-décaline optiquement pur. Cette stratégie repose principalement sur la construction du noyau buténolide, qui s'est révélé fastidieuse (8 étapes pour installer la cétone **24** suivie de 12 étapes pour construire le motif buténolide).

En 1982, le groupe de Van Tamelen publia également une synthèse formelle du (+/-)-triptolide (Schéma I.7).¹⁹ Le dérivé furanique **29** est obtenu en 8 étapes (68% de rendement) à partir du composé bicyclique racémique **28**, lui-même accessible en 3 étapes à partir de la 2-méthyl-1,3-cyclohexanedione.²⁰ L'adduit, issu de la réaction de Diels-Alder²¹ entre le dérivé **29** et le propiolate de méthyle, s'aromatise spontanément pour former le dérivé tricyclique **30**. 13 étapes de synthèse fastidieuses sont ensuite nécessaires pour obtenir le noyau buténolide du composé **17**, précédemment décrit par Berchtold et *coll.* Finalement, l'oxydation benzylique par l'intermédiaire de l'oxyde de chrome (VI) conduit à la cétone **31**, un intermédiaire avancé dans la synthèse du (+/-)-triptolide. Le composé tétracyclique **31** est ainsi obtenu en 23 étapes à partir du dérivé bicyclique **28**, non commercial porteur des cycles A et B du triptolide, avec 4% de rendement global. Cette stratégie est basée sur la construction du cycle aromatique, précurseur du cycle C du (+/-)-triptolide, ainsi que sur la construction du motif buténolide.

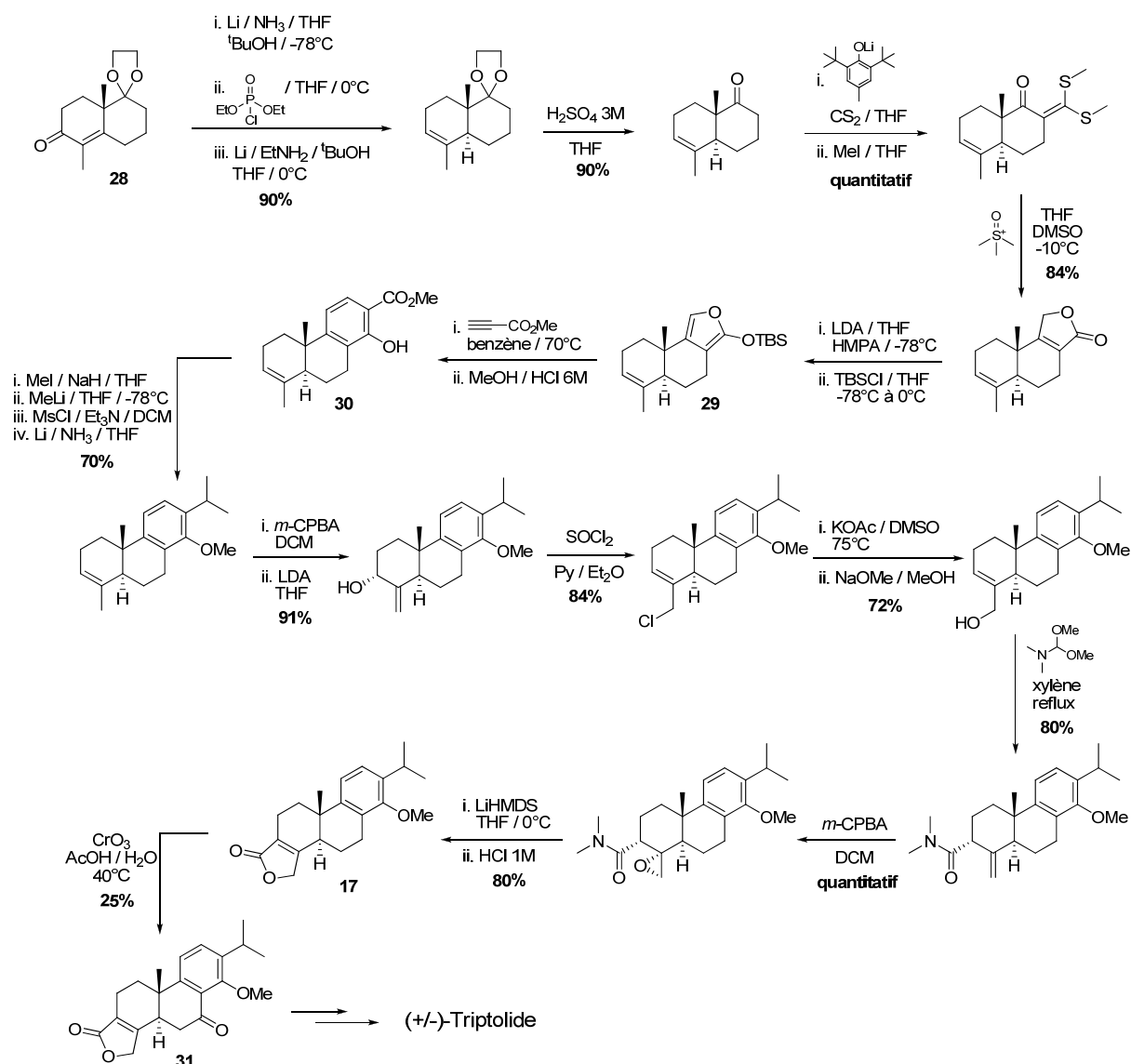


Schéma I.7 : Première synthèse formelle du (+/-)-triptolide décrite par Van Tamelen en 1982

Toujours en 1982, Van Tamelen publia une deuxième approche pour la synthèse du (+/-)-triptolide (Schéma I.8).²² Le 2-isopropylphénol, réactif commercial, est transformé en intermédiaire acyclique **32** (10 étapes, 28% de rendement), substrat précurseur d'une cyclisation cationique en cascade. Cette cyclisation diastéréosélective est réalisée grâce au tétrachlorure d'étain (IV) et aboutit au composé tricyclique **33**, dans lequel les cycles A et B du (+/-)-triptolide ont été formés en une seule étape. Enfin, 3 étapes permettent la construction du fragment buténolide au sein du produit tétracyclique **17**.

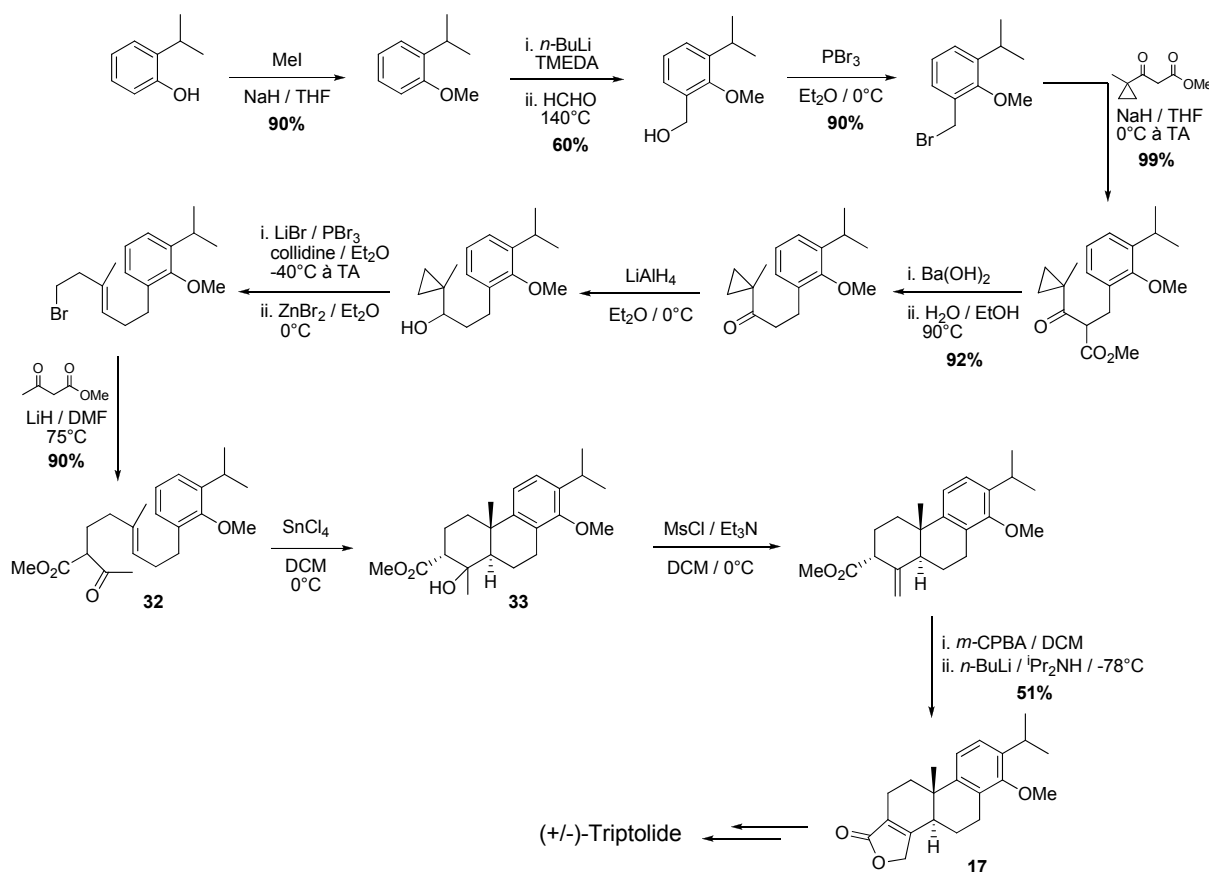


Schéma I.8 : Seconde synthèse formelle du (+/-)-triptolide décrite par Van Tamelen en 1982

Le composé **17**, un intermédiaire avancé dans la synthèse du (+/-)-triptolide, est ainsi obtenu en 14 étapes à partir du 2-isopropylphénol commercial, avec 14% de rendement global. Cette stratégie est basée sur la formation du motif *trans*-décaldine au cours d'une étape clé de cyclisation cationique en cascade diastéréosélective. Le point faible de cette stratégie réside cependant dans la préparation du précurseur acyclique **32** qui s'effectue en 10 étapes avec un rendement de 39%.

II.3 Travaux réalisés par le groupe de Yang

Le groupe de Yang publia récemment une nouvelle synthèse totale du (-)-triptolide (Schéma I.9).²³ Le céto-ester acyclique **34** est obtenu en 10 étapes (55% de rendement) à partir du 2-isopropylphénol commercial. Une réaction de transestérification permet d'introduire le groupement (+)-8-phénylmenthol, qui joue le rôle de copule chirale pour induire la stéréochimie absolue de la *trans*-décaldine **36**. L'étape clé de cette synthèse est une cyclisation radicalaire²⁴ stéréosélective mettant en jeu l'acétate de manganèse (III) comme

oxydant et le triflate d'ytterbium (III) comme agent chélatant du système dicarbonylé.²⁵ Ces conditions permettent le passage du composé **35** au produit tricyclique **36** de stéréochimie *trans* désirée, avec un rapport diastéréoisomérique de 38:1.

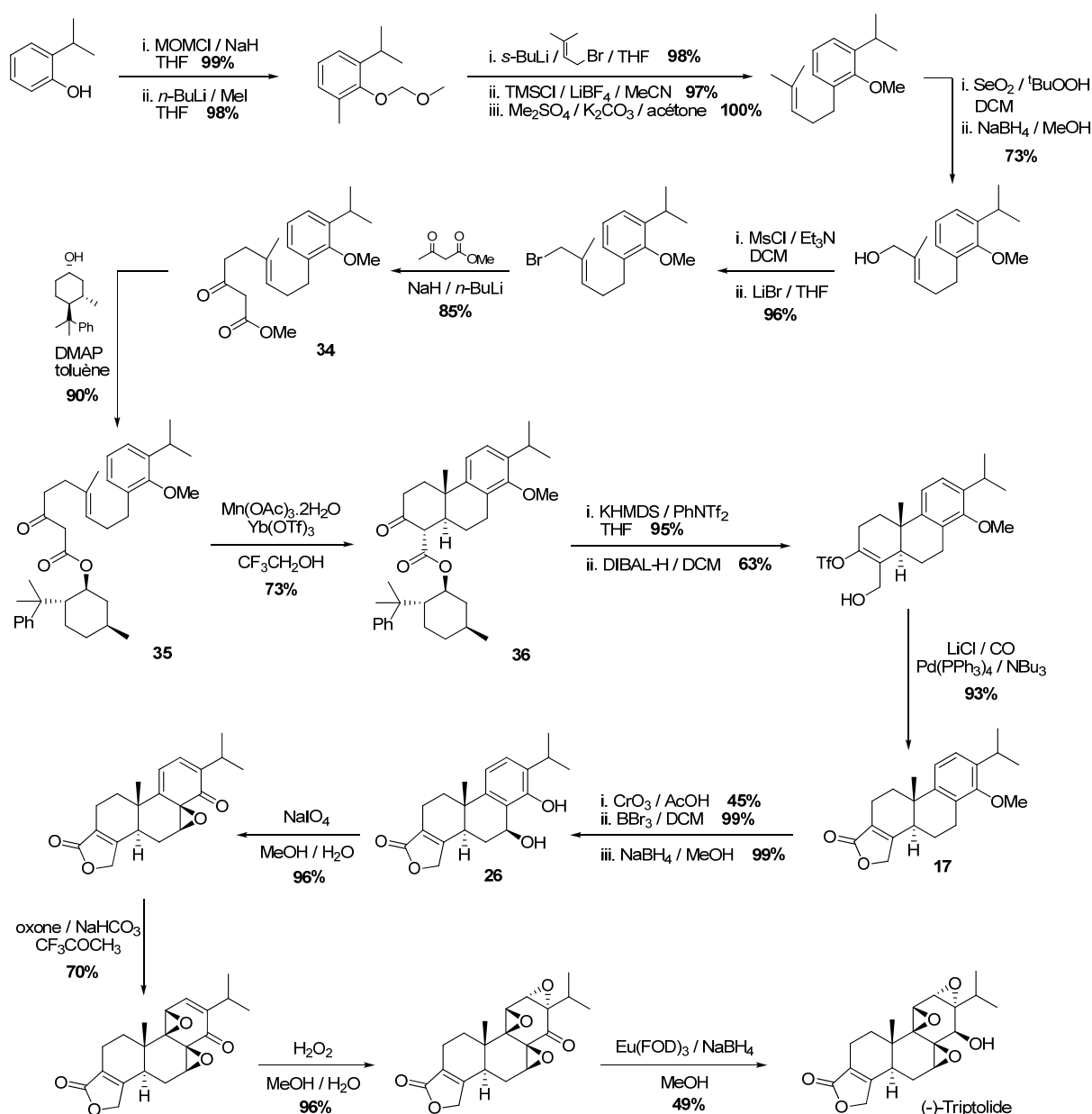


Schéma I.9 : Synthèse totale du (-)-triptolide décrite par Yang en 2000

La méthode de Crisp²⁶ est ensuite utilisée pour la construction du buténolide en 3 étapes conduisant au composé **17**. La fin de la synthèse ressemble fortement à celle décrite par Berchtold *et coll.* Cependant, Yang utilise du trifluorodioxirane généré *in situ*²⁷ pour la formation de l'époxyde C₉-C₁₁, et un complexe chiral d'euprium (III) pour la réduction diastéréosélective de la cétone en position C₁₄. Cette voie de synthèse permet la formation du (-)-triptolide optiquement pur en 22 étapes à partir du 2-isopropylphénol commercial avec un

rendement global de 3%. Le point fort de cette stratégie est l'étape clé de cyclisation radicalaire stéréosélective par utilisation d'une copule chirale, qui permet de former la *trans*-décaline de stéréochimie absolue contrôlée. Cependant, la séquence réactionnelle présente deux étapes fortement dommageables pour le rendement : l'oxydation benzylique du composé **17** et la réduction finale de la cétone en position C₁₄.

II.4 Travaux réalisés par le groupe de Sherburn

Le groupe de Sherburn publia en 2008 une synthèse formelle du (-)-triptolide (Schéma I.10).²⁸ La stratégie est basée sur deux réactions de Diels-Alder consécutives.

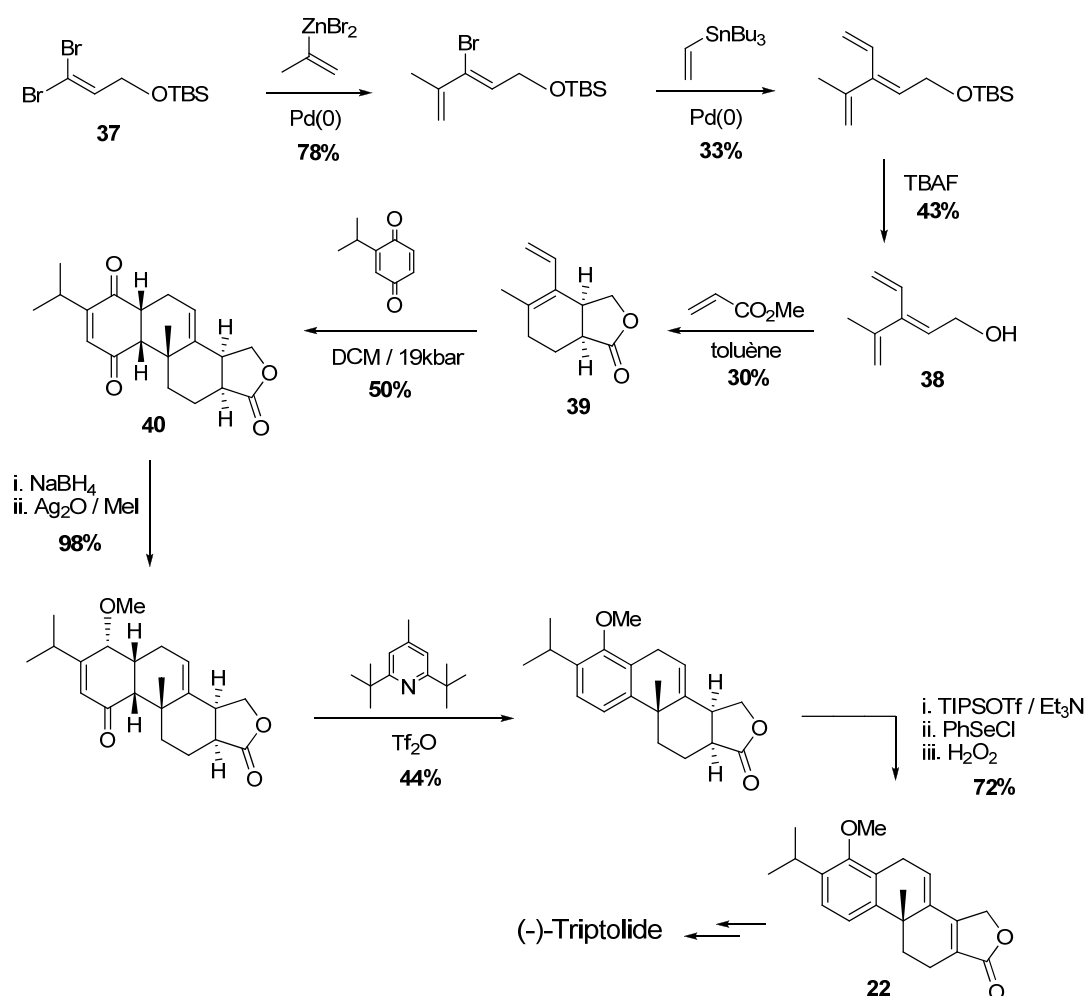


Schéma I.10 : Synthèse formelle du (-)-triptolide décrite par Sherburn en 2008

Dans un premier temps, le composé **38** est obtenu avec 11% de rendement par une séquence couplage de Negishi-couplage de Stille-déprotection à partir du composé dibromé **37** (synthétisé dans la littérature en 3 étapes).²⁹ L'intermédiaire **38** est ensuite engagé dans

une première réaction de Diels-Alder avec l'acrylate de méthyle dans laquelle la lactonisation s'effectue *in situ*, fournissant le composé bicyclique **39**, précurseur diénique de la seconde cycloaddition. Cette dernière met donc en jeu le bicycle **39** et la 2-isopropyl-1,4-benzoquinone. Cette deuxième réaction de Diels-Alder permet l'accès au composé tétracyclique **40**, avec un rendement de 50%. Finalement, 6 étapes de synthèse (31% de rendement) seront nécessaires pour obtenir le composé **22**. Cet intermédiaire avancé du (-)-triptolide est ainsi synthétisé en 11 étapes à partir du dérivé dibromé **37**, non commercial, avec 0,5% de rendement global. Les deux étapes clés de réaction de Diels-Alder sont fortement préjudiciables au rendement global puisqu'elles s'effectuent avec des rendements de 30% et 50% respectivement, de même que la réaction d'aromatisation qui s'effectue avec 44% de rendement.

II.5 Bilan bibliographique

D'après l'analyse bibliographique des différentes stratégies étudiées, seules deux synthèses totales permettent l'obtention du (-)-triptolide optiquement pur. Toutes sont linéaires et fastidieuses (au moins 20 étapes de synthèse) et les rendements globaux sont relativement faibles (entre 0,02 et 3%). Si nous nous intéressons maintenant à la stratégie la plus performante qui est celle décrite par le groupe de Yang, plusieurs critiques peuvent être formulées. L'induction de la chiralité lors de l'étape de cyclisation radicalaire en cascade est réalisée par l'utilisation d'une copule chirale, le (+)-8-phénylmenthol,³⁰ qui nécessite 4 étapes de synthèse et est utilisée en quantité stœchiométrique. De plus, deux étapes sont dommageables pour le rendement global : l'oxydation benzylique réalisée par l'oxyde de chrome (VI) (45% de rendement) et l'étape finale de réduction de la cétone en position C₁₄ effectuée avec un complexe d'euprium (49% de rendement). Cette dernière a été améliorée par la Société Pierre Fabre à 99% de rendement en utilisant le L-sélectride comme agent réducteur.

L'analyse des différentes stratégies a permis d'identifier l'efficacité de la séquence réactionnelle, décrite par le groupe de Berchtold et améliorée par Yang *et coll.*, pour fonctionnaliser le cycle C à partir de l'intermédiaire **26** (Figure I.12). En effet, la réaction d'Adler apparaît comme incontournable et la suite d'époxydations, stéréodirigées par la structure de la molécule elle-même, est très performante. Enfin, toujours d'après l'analyse des

stratégies, de nombreuses méthodes permettent de générer le noyau buténolide. Par conséquent, sa formation ne semble pas problématique.

Notre objectif est donc la mise au point d'une nouvelle voie de synthèse du (-)-triptolide qui pourrait être industrialisable, tout en étant plus concise que celles décrites dans la littérature, et qui présenterait un meilleur rendement global. Toutes les observations précédentes nous ont permis d'identifier le composé tricyclique **41** comme intermédiaire clé autour duquel nous allons bâtir notre stratégie de synthèse (Figure I.4)..

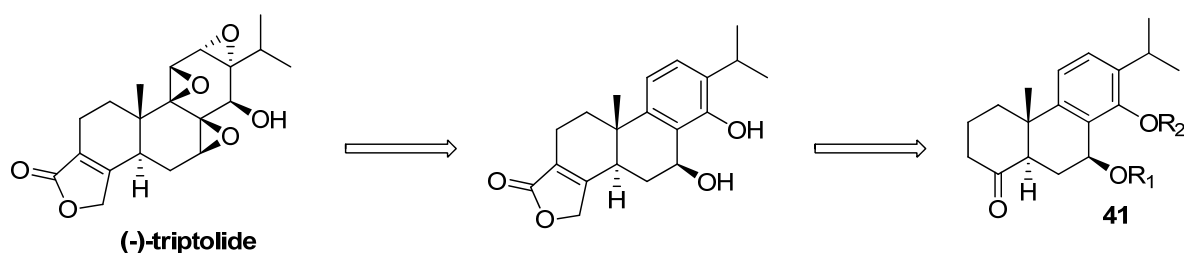


Figure I.4 : Structure de l'intermédiaire clé **41** de notre rétrosynthèse

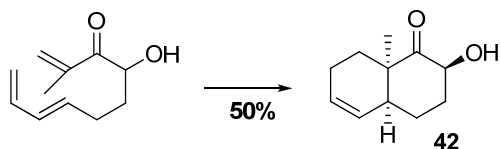
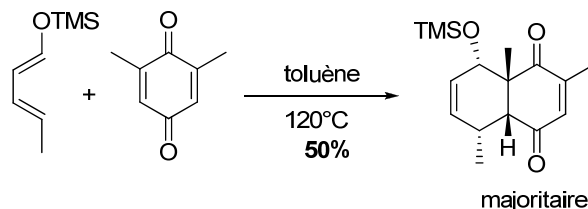
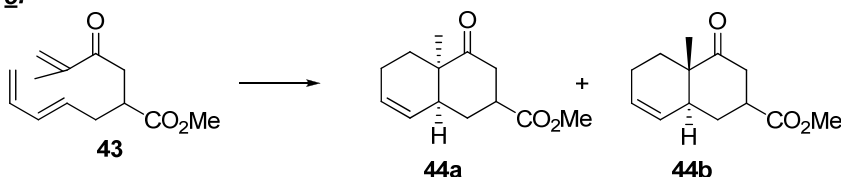
L'étape clé de notre stratégie, qui sera d'abord étudiée dans sa version racémique, consiste en la formation diastéréosélective du motif *trans*-décaline. Par conséquent, nous allons à présent aborder les différentes méthodes décrites dans la littérature pour générer des noyaux décaliniques.

III. Etat de l'art sur la formation des décalines

III.1 La réaction de Diels-Alder

La réaction de Diels-Alder est une méthode de choix pour la formation de cycles à 6 chaînons et sa version intramoléculaire³¹ permet de former des décalines. En 1986, le groupe de Hünig a décrit la formation de la décaline **42** par chauffage d'un précurseur acyclique (Schéma I.11, exemple 1).³² La jonction de cycle obtenue est exclusivement de stéréochimie *cis*. En 1987, le groupe de Sih rapporte une version intermoléculaire pour la formation d'un motif décaline mais une fois encore, la stéréochimie obtenue est *cis* (exemple 2).³³ En 1990, une étude réalisée par le groupe de Reissig a montré que les conditions de la réaction influençaient le rapport *cis/trans* obtenu lors de la cyclisation du composé **43** (exemple 3).³⁴ En effet, un mélange *cis/trans* de ratio 90/10 est obtenu lorsque la réaction est réalisée à température ambiante. Celui-ci passe à 61/39 lorsque la réaction est conduite à 100°C,

toujours en faveur de l'intermédiaire **44a** de stéréochimie *cis*. Finalement, la *trans*-décالية **44b** est formée préférentiellement par utilisation de TiCl_4 à basse température mais dans un ratio faible de 45/55.

Exemple 1:**Exemple 2:****Exemple 3:**

Conditions:	90	10
TA (71%)	90	10
100°C (41%)	61	39
1,2 éq. TiCl_4	45	55
-78°C (47%)		

Schéma I.11 : Utilisation de la réaction de Diels-Alder pour la formation de décàlines

Le groupe de Nicolaou a, quant à lui, introduit la réaction de Diels-Alder au sein d'une cascade photo-énolisation/Diels-Alder qui permet de former deux cycles en une seule étape (Schéma I.12).³⁵ L'énol intermédiaire **45** est dans un premier temps généré puis il subit une réaction de cycloaddition [4+2] intramoléculaire.

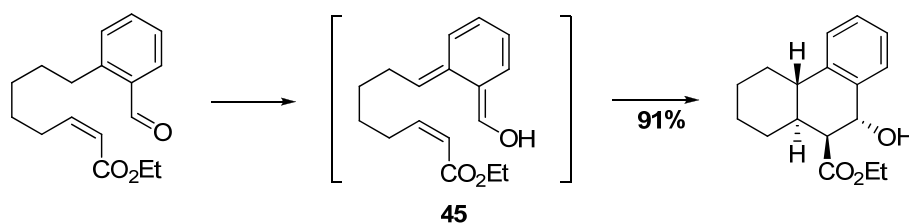


Schéma I.12 : Cascade photo-énolisation/réaction de Diels-Alder mise au point par Nicolaou

III.2 Les cyclisations de type 6-*exo* et 6-*endo*-Trig

III.2.a Cyclisation de type 6-*exo*-Trig

De nombreux travaux décrivent la formation de produits tricycliques par une réaction de cyclisation entre un cycle aromatique et une double liaison exocyclique. Ghatak a montré

que ces réactions peuvent être déclenchées par la génération d'un carbocation à partir d'une oléfine³⁶ ou d'un alcool tertiaire³⁷ (Schéma I.13, exemples 1 et 2). Ces réactions s'effectuent en présence d'acide protique et conduisent à l'obtention de *trans*-décàlines. D'autres méthodes consistent à former un complexe de palladium³⁸ ou un radical aryle³⁹ qui s'additionne sur une oléfine exocyclique pour former un cycle à 6 chaînons (exemples 3 et 4). Dans ces deux cas, la présence d'un halogène sur le noyau aromatique s'avère nécessaire ce qui augmente la complexité structurale du précurseur de cyclisation. Ces cyclisations pallado-catalysées ou radicalaires permettent la formation de *cis*-décàlines majoritairement.

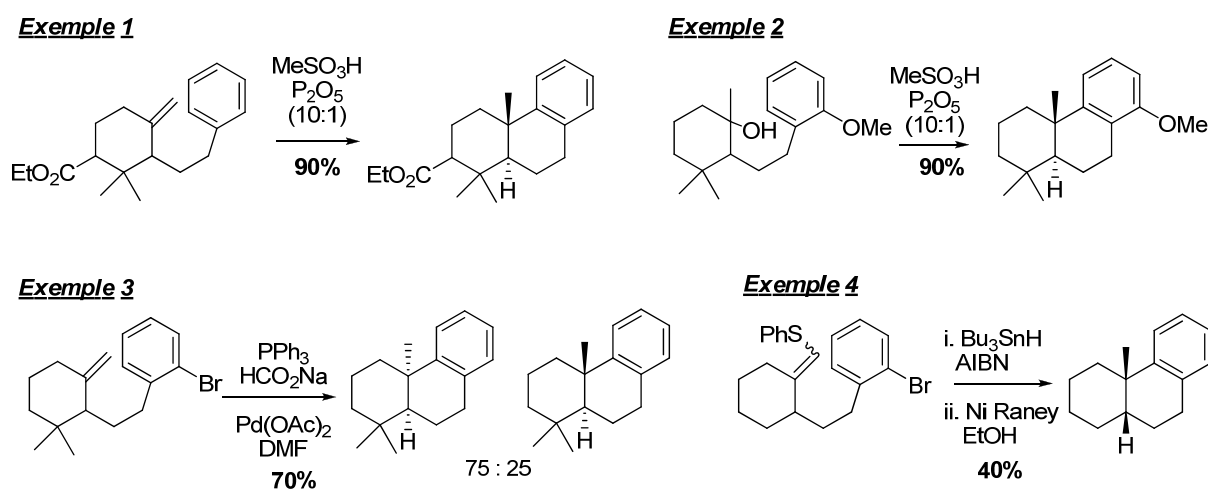
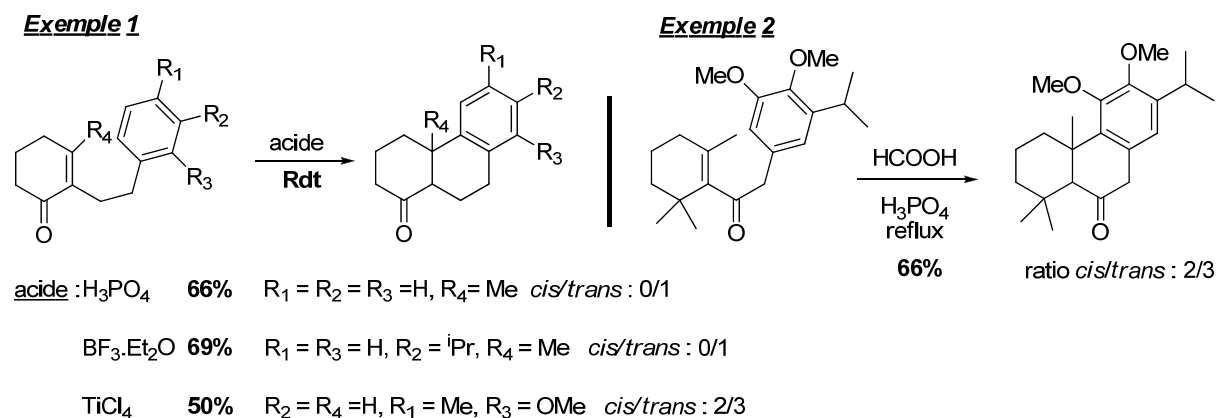


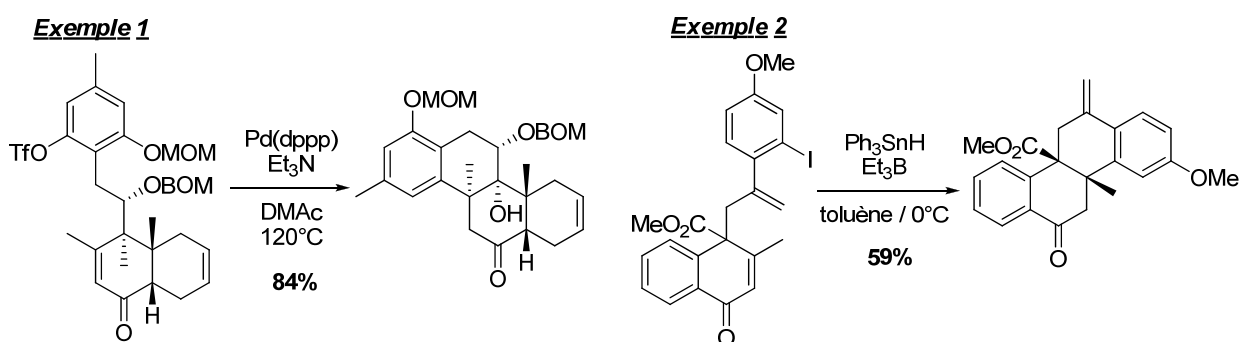
Schéma I.13 : Cyclisation cationique, pallado-catalysée ou radicalaire de type 6-*exo-Trig*

III.2.b Cyclisation de type 6-*endo-Trig*

La cyclisation de type 6-*endo-Trig* est une réaction de cyclisation intramoléculaire entre un noyau aromatique et un système insaturé pour former un cycle à 6 chaînons. Plusieurs publications ont montré l'utilisation de cette stratégie pour la formation de produits tricycliques à partir de cétones α,β -insaturées. La différence entre les méthodes rapportées réside dans la nature des acides utilisés pour activer la fonction cétone. Storck *et coll.* ont employé l'acide phosphorique⁴⁰ alors qu'une activation par les acides de Lewis est rapportée par les groupes de Pan⁴¹ ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$) et de Hauser⁴² (TiCl_4) (Schéma I.14, exemple 1). Stevens *et coll.* ont quant à eux décrit la cyclisation cationique d'une cétone α,β -insaturée non cyclique en présence d'un mélange acide formique/acide phosphorique (exemple 2).⁴³ Cependant, l'obtention de *trans*-décàlines majoritairement n'est pas contrôlable puisque Storck et Pan décrivent la formation exclusive de *trans*-décàlines et Hauser et Stevens obtiennent des mélanges *cis/trans* avec un ratio d'environ 2/3.

Schéma I.14 : Cyclisation cationique de type 6-*endo-Trig* avec des cétones α,β -insaturées

La réaction intramoléculaire de Mizoroki-Heck⁴⁴ a également été décrite pour la formation de produits polycycliques et s'est révélée efficace, s'effectuant avec des rendements satisfaisants de l'ordre de 80% et aboutissant à la formation d'une *cis*-décaldine (Schéma I.15, exemple 1). Enfin, le groupe de Zhang⁴⁵ a rapporté une réaction de cyclisation radicalaire intramoléculaire au départ d'une cétone α,β -insaturée aboutissant à un composé tétracyclique (exemple 2), avec une diastéréosélectivité en faveur de la *cis*-décaldine.

Schéma I.15 : Cyclisation pallado-catalysée ou radicalaire de type 6-*endo-Trig* avec des cétones α,β -insaturées

Des exemples de cyclisation cationique de type 6-*endo-Trig* mettant en jeu des oléfines non conjuguées comme précurseurs ont également été rapportés. Matsumoto *et coll.*⁴⁶ ont décrit en 1977 deux cyclisations cationiques avec les dérivés **46** et **48**, proches structuralement (Schéma I.16, exemples 1 et 2). Ceux-ci sont cyclisés en présence d'AlCl₃ au reflux du benzène et fournissent les décalines **47** et **49** respectivement de stéréochimie *trans* majoritaire avec des rendements moyens.

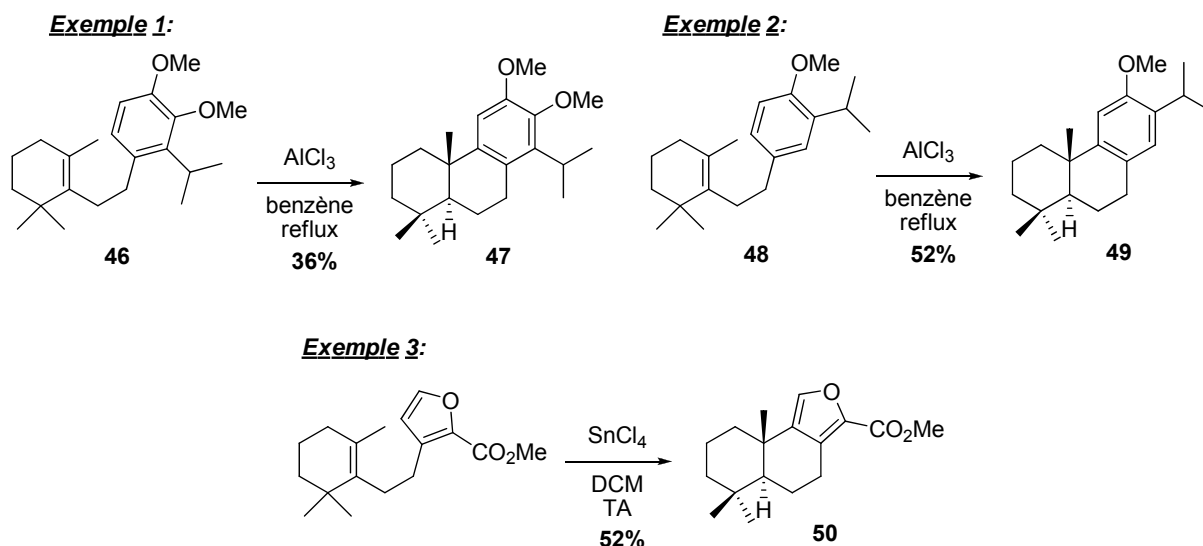


Schéma I.16 : Cyclisation cationique de type 6-*endo-Trig* avec des oléfines non conjuguées

Dans la cyclisation 6-*endo-Trig* rapportée par Oishi *et coll.*,⁴⁷ l'addition sur l'oléfine implique un dérivé furanique (exemple 3). Ici, l'oléfine est activée par SnCl_4 et la décaline **50** ainsi obtenue est de stéréochimie *trans* exclusivement.

III.3 Les cyclisations cationiques en cascade

Dans la nature, les enzymes réalisent cette transformation à partir du squalène ou de l'époxysqualène,⁴⁸ pour former des molécules comportant un squelette stéroïdien. La cascade est alors initiée par la protonation sélective d'une oléfine (squalène) ou d'un époxyde (époxysqualène). Les chimistes se sont largement inspirés de cette méthode de formation de composés polycycliques. L'utilisation de divers acides de Brønsted et de Lewis comme activateurs, et l'utilisation de différents groupements initiateurs sont largement décrites pour réaliser une cyclisation cationique en cascade. Les groupements initiateurs rapportés dans la littérature⁴⁹ sont les suivants : acétal ou de type N-acétal, époxyde, alcool allylique, cétone ou 1,3-dicétone, et des activations intermoléculaires d'oléfine ou d'alcyne⁵¹ par un électrophile (Figure I.5).

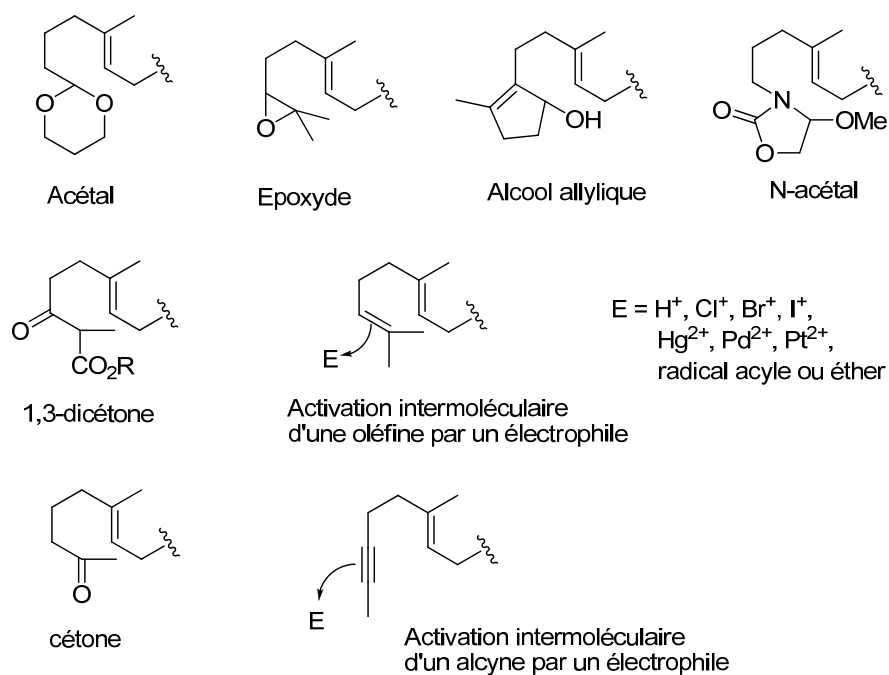
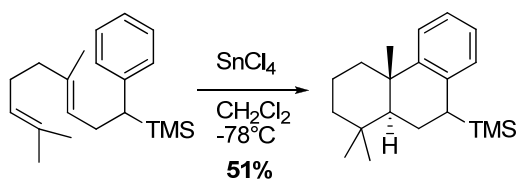


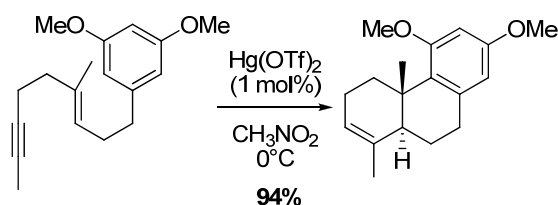
Figure I.5 : Principaux groupements initiateurs pour réaliser une cyclisation en cascade

Les cyclisations cationiques en cascade permettent la formation de motifs décalines de stéréochimie *trans*, et ceci indépendamment du groupement initiateur utilisé (Schéma I.17).^{50,51}

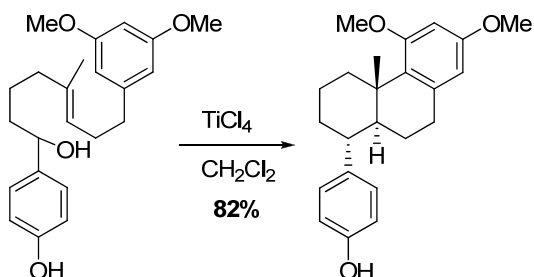
Exemple 1



Exemple 2



Exemple 3



Exemple 4

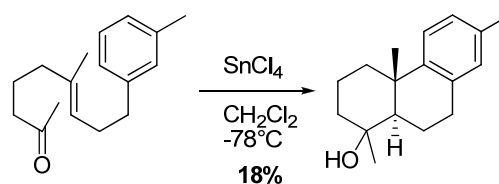


Schéma I.17 : Cyclisation cationique en cascade pour la formation de *trans*-décalines

Les cyclisations cationiques en cascade sont donc des réactions hautement diastéréosélectives quel que soit le précurseur employé.

IV. Rétrosynthèse envisagée pour la préparation du (-)-triptolide

IV.1 Stratégies de synthèse

Le bilan des différentes méthodes de formation des décalines permet d'éliminer certaines stratégies. Dans le cas de la réaction de Diels-Alder, les exemples de la littérature montrent la difficulté liée à la formation de la jonction de cycle *trans*. Ce critère compromet également le recours aux cyclisations *6-exo-Trig* radicalaires ou pallado-catalysées qui donnent accès aux décalines de stéréochimie *cis* majoritairement. Au sein de notre laboratoire, une stratégie de synthèse mettant en jeu la cyclisation cationique en cascade était déjà en cours de développement. Mais cette dernière présentait d'importants problèmes de cyclisation du précurseur acyclique. Par conséquent, nous avons décidé d'axer notre stratégie sur l'utilisation d'une cyclisation de type *6-endo-Trig* comme étape clé pour former le motif *trans*-décaline du (-)-triptolide. Même si l'état de l'art a montré la difficulté de contrôler la diastéréosélectivité (des mélanges *cis/trans* pouvant être obtenus), la cyclisation *6-endo-Trig* paraît plus facile à contrôler et à étudier puisqu'une seule fermeture de cycle se produit. Des substrats de cyclisation proches structuralement de notre intermédiaire clé **41** ont également été rapportés (Schéma I.14). De plus, les précurseurs nous semblent plus faciles à préparer que ceux des cyclisations cationiques en cascade. Nous avons donc construit deux rétrosynthèses analogues autour de cette réaction clé. Contrairement aux synthèses décrites dans la littérature, nos stratégies se basent sur la formation du cycle B du (-)-triptolide, à partir de précurseurs porteurs des futurs cycles A et C du (-)-triptolide.

Ainsi, le (-)-triptolide pourrait être obtenu à partir du composé tétracyclique **51**, par déprotection des fonctions hydroxyles, suivie de la réaction d'Adler et de la séquence d'époxydations stéréodirigées précédemment développée (Figure I.6). A partir de cet intermédiaire, deux schémas rétrosynthétiques ont été envisagés. Au cours de la première rétrosynthèse (voie a), **51** pourrait être issu de l'intermédiaire tricyclique **41**, après construction du buténolide. **41** serait préparé par cyclisation cationique diastéréosélective de type *6-endo-Trig* du composé **52**, présentant une cétone α,β -insaturée comme groupement initiateur. Cette étape clé devrait nous permettre d'engendrer une décaline de stéréochimie *trans* exclusivement aux vus des résultats fournis dans la littérature par des substrats analogues. Il est à noter que le composé **52**, précurseur de la cyclisation, possède un centre

asymétrique, l'alcool secondaire en position benzylique. Cet hydroxyle présente deux avantages :

- introduit dans la bonne configuration absolue au cours des premières étapes de la synthèse, il permettra de nous affranchir de l'étape d'oxydation benzylique au chrome (VI) qui était préjudiciable dans la synthèse de Yang.

- ce centre chiral nous permettra également de contrôler la stéréochimie absolue des centres asymétriques de la *trans*-décالية. Cette méthode d'induction sera détaillée par la suite dans le paragraphe IV.2.

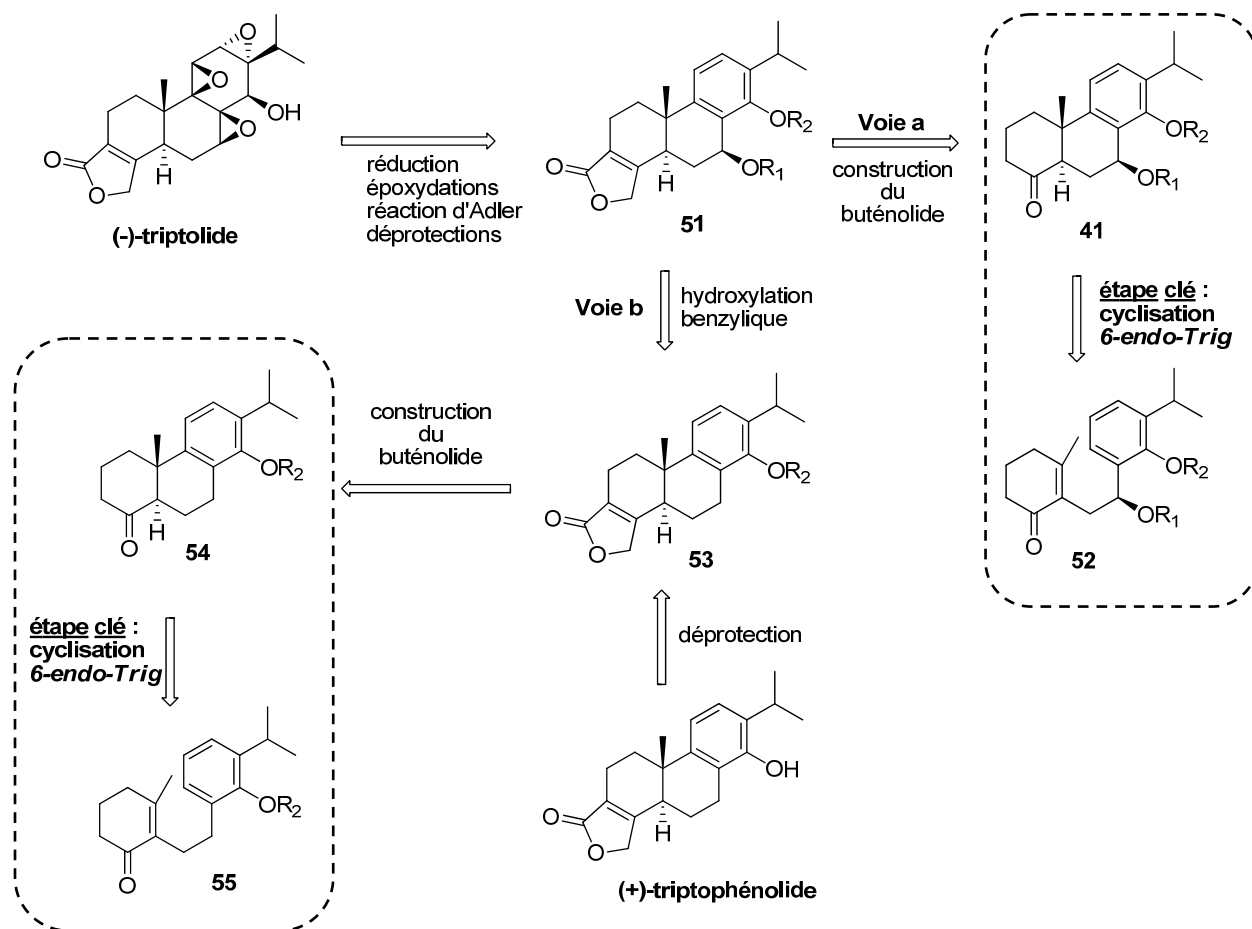


Figure I.6 : Rétrosynthèses envisagées

Au cours de la deuxième rétrosynthèse (voie b), le composé **51** pourrait être issu du tétracycle **53** par une hydroxylation benzylique décrite par le groupe de Li⁵² en 2001. Cette hydroxylation s'effectue en présence de cérium (IV) ammonium nitrate dans un mélange acétonitrile/eau et la stéréochimie finale de l'hydroxyle est contrôlée par les centres asymétriques du motif *trans*-décالية. Le composé **53** n'est autre qu'un dérivé O-protégé du (+)-triptophénolide, un intermédiaire dans de nombreuses synthèses précédemment décrites. Par conséquent, par déprotection de la fonction phénol, le composé tétracyclique **53** donnerait

accès au (+)-triptophénolide, un produit également biologiquement actif qui possède des propriétés anti-inflammatoires et immunosuppressives.^{9,53} **53** pourrait être obtenu à partir de l'intermédiaire tricyclique **54** après construction du buténolide. Ce dernier, qui possède un motif *trans*-décaline, pourrait être préparé par cyclisation cationique de type *6-endo-Trig* du composé **55**, présentant également une cétone α,β -insaturée comme groupement initiateur. L'absence de fonction hydroxyle en position benzylique devrait faciliter la préparation de ce nouveau précurseur de cyclisation par rapport à celle du précurseur **52**. Cependant, le composé **55** ne contient aucun élément chiral et dans ce cas, le contrôle de l'énantiosélectivité pourra être assuré en utilisant des acides de Lewis chiraux pour réaliser la cyclisation. Le contrôle de l'asymétrie par des acides de Lewis chiraux est également une méthode d'induction de chiralité utilisée dans les cyclisations cationiques en cascade, que nous allons maintenant détailler.

IV.2 Induction de la chiralité dans les cyclisations cationiques en cascade

Seules les cyclisations cationiques en cascade ont été étudiées dans leur version asymétrique afin de contrôler la stéréochimie absolue des *trans*-décalines formées. Le contrôle de l'énantiosélectivité peut s'effectuer soit par l'utilisation d'un groupement chiral sur le précurseur de cyclisation, soit par l'emploi d'un acide de Lewis chiral. Nous pouvons émettre l'hypothèse que certaines des méthodes d'induction de chiralité des cyclisations cationiques en cascade sont extrapolables au cas des cyclisations *6-endo-Trig* puisque que les cétones et les oléfines sont des groupements initiateurs communs aux deux réactions.

IV.2.a. Chiralité portée par le précurseur de cyclisation

Le recours à un époxyde énantiomériquement pur comme initiateur de la cyclisation est décrit dans la littérature afin de former les centres asymétriques du noyau *trans*-décaline. C'est notamment la stratégie adoptée par le groupe de Tanis pour mettre au point une synthèse de la (+)-Aphidicoline (Schéma I.18, exemple 1).⁵⁴ L'époxyde chiral **56** mis en réaction avec $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ en présence de triéthylamine dans un mélange hexane/DCM/benzène (1:1:1, v/v) fournit le composé tricyclique **57**, énantiomériquement pur. La cyclisation cationique en cascade ayant pour initiateur un époxyde chiral s'effectue avec un transfert total

de chiralité. Ce transfert de chiralité a également été observé par Lavalée *et coll.* dans la cyclisation cationique en cascade des époxydes **58** et **59** (exemple 2).⁵⁵

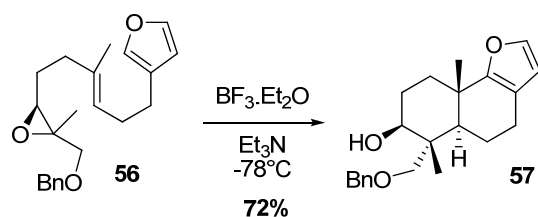
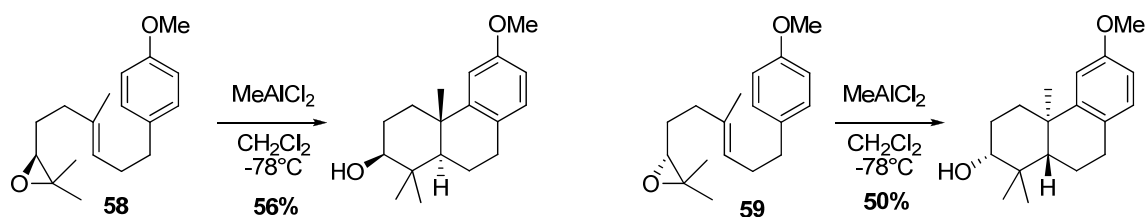
Exemple 1**Exemple 2**

Schéma I.18 : Cyclisation cationique en cascade énantiosélective initiée par un époxyde chiral

L'introduction d'un groupement chiral même éloigné du centre réactif au sein du précurseur de cyclisation peut également permettre d'induire l'énantiosélectivité. Tada *et coll.* ont par exemple étudié l'influence de la taille d'un groupement en position benzylique sur l'excès énantiomérique de la *trans*-décالية (Schéma I.19).⁵⁶ Pour ce faire, la cyclisation du composé acyclique **60** est effectuée en faisant varier le groupement R_1 de la fonction ester en position benzylique dont la stéréochimie absolue est de configuration (*R*). Tada démontre ainsi que plus le groupement R_1 est volumineux, plus le composé **60a** de stéréochimie ($4a_S, 10a_R$) est favorisé par rapport à **60b** de stéréochimie inverse. **60a** possède la même stéréochimie absolue au niveau du motif *trans*-décالية que notre intermédiaire **41**. Ce dernier est obtenu quasiment exclusivement lorsqu'un groupe menthyle est employé. Cette induction s'explique par des interactions 1,3-allyliques plus ou moins défavorables au sein des deux états de transition possibles. L'état de transition ET_1 présente moins d'interactions stériques défavorables que ET_2 , conduisant ainsi à l'intermédiaire **60a**. Il est intéressant de constater que l'effet de l'encombrement stérique prévaut sur l'effet du positionnement pseudo-équatorial/pseudo-axial de l'ester.

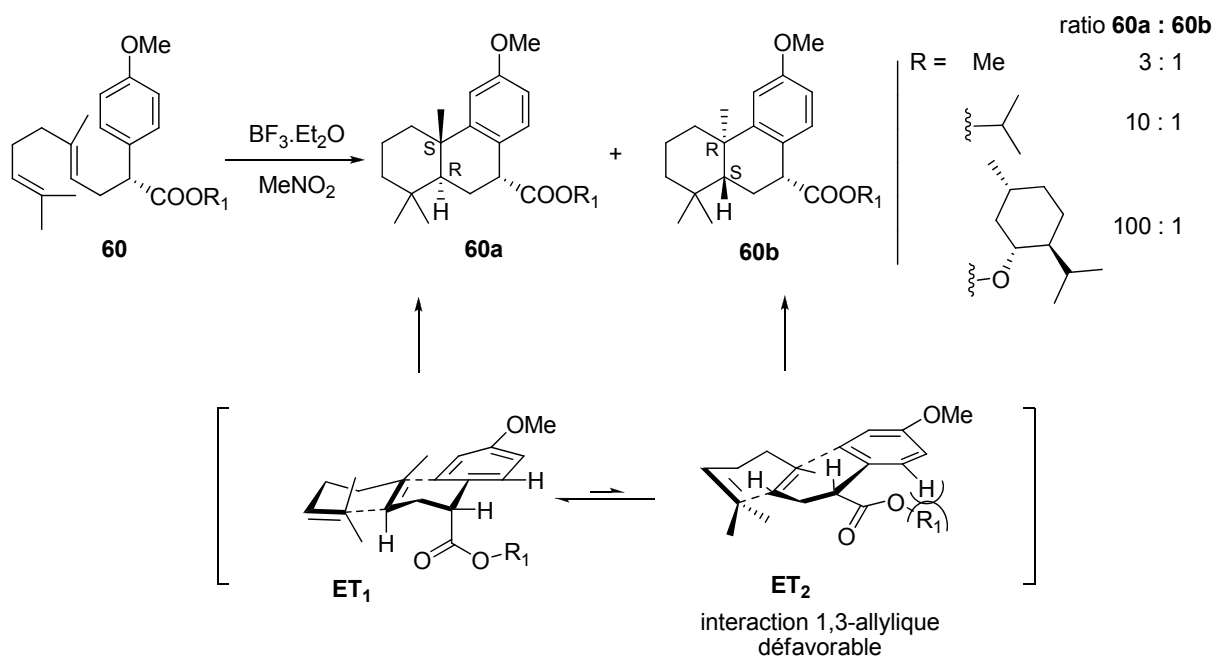
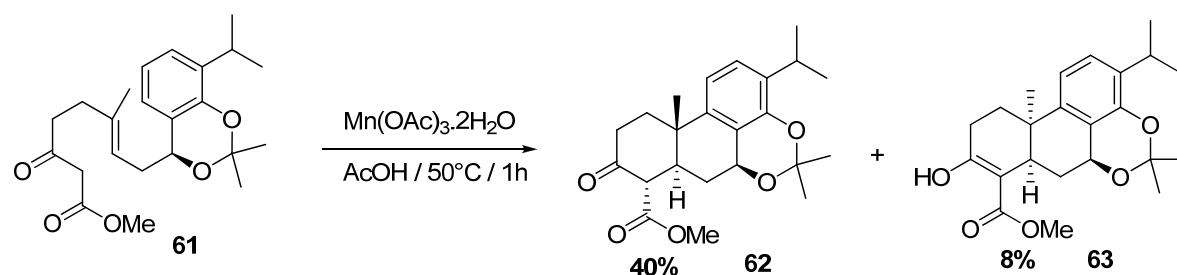
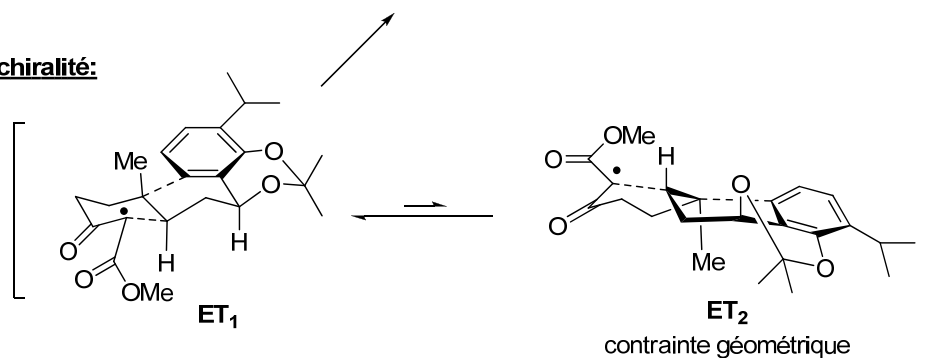


Schéma I.19 : Influence de la taille d'un groupement de stéréochimie absolue *R* en position benzylique sur la cyclisation cationique en cascade

Cette étude de Tada va à l'encontre de notre première stratégie de synthèse. En effet, le groupement benzylique de notre précurseur acyclique **52** est de stéréochimie (*S*) et non (*R*) comme dans le cas ci-dessus. Aux vus des résultats de Tada, **52** fournirait après cyclisation le produit de stéréochimie inverse (*4aR,10aS*) de celui attendu. Cependant, Yang a démontré que l'obtention de la bonne stéréochimie avec un groupement en position benzylique de configuration (*S*) est toutefois possible en utilisant un groupement protecteur acétonide au sein du précurseur acyclique **61** (Schéma I.20).^{25b} De par sa rigidité, seul l'état de transition **ET₁** de conformation chaise, dans lequel l'acétonide se place en position pseudo-équatoriale pour minimiser les tensions de cycle, est possible. **ET₁** entraîne ainsi la formation du produit **62** dont le motif *trans*-décaline est de stéréochimie désirée (*4aS,10aR*). Yang observe également une petite proportion du composé *cis*-décaline **63**. Sa formation minoritaire s'explique par un processus non plus concerté mais en deux étapes. Une première fermeture de cycle se produit fournissant l'intermédiaire **ET₃** dans lequel l'attaque du noyau aromatique peut s'effectuer en position équatoriale ou axiale. La *cis*-décaline est ainsi obtenue lorsque l'addition se produit sur la position axiale mais celle-ci est défavorisée car elle place le groupement phényle (le plus volumineux) en position axiale.



Induction de la chiralité:



Formation des décalines 62 et 63

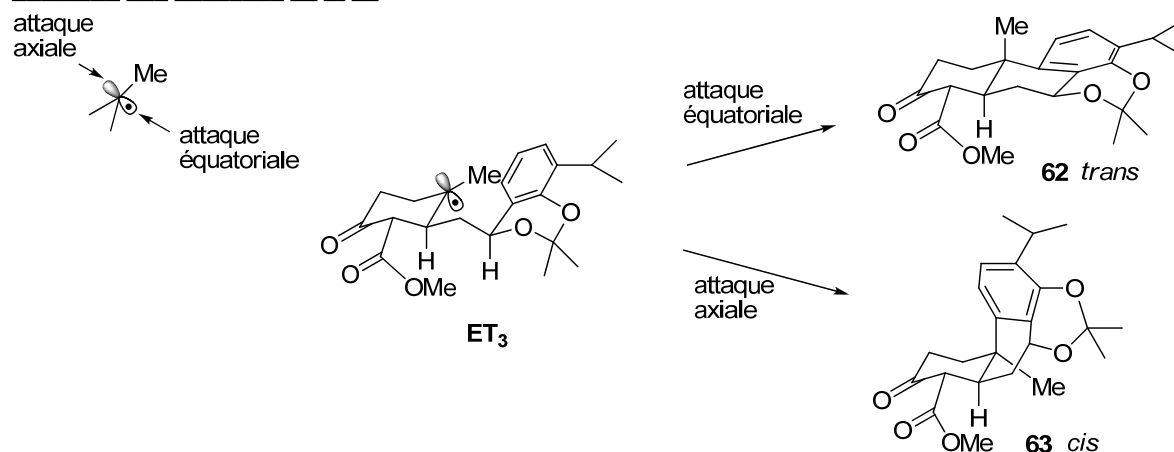
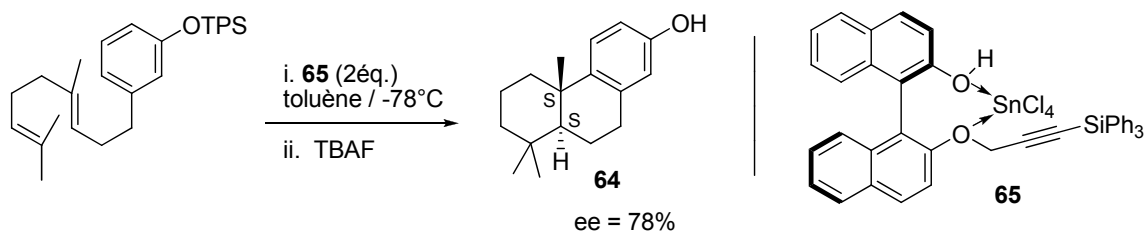


Schéma I.20 : Influence d'un groupement rigide de stéréochimie absolue (*S*) en position benzylique sur la cyclisation cationique en cascade

IV.2.b. Chiralité portée par l'acide de Lewis

L'utilisation d'acides de Lewis chiraux⁵⁷ a également été rapportée pour la formation énantiosélective des centres asymétriques de *trans*-décalines. Le groupe de Yamamoto⁵⁸ obtient de bons excès énantiomériques grâce à l'utilisation de complexes chiraux formés avec SnCl_4 chélaté par un ligand chiral dérivé du binol (Schéma I.21). Ainsi, la *trans*-décaline **64** de stéréochimie absolue (*S,S*) est préparée avec un excès énantiomérique de 78% grâce au complexe chiral **65**. La *trans*-décaline **66** de stéréochimie inverse (*R,R*) est quant à elle obtenue grâce au complexe chiral **67**.

Exemple 1



Exemple 2

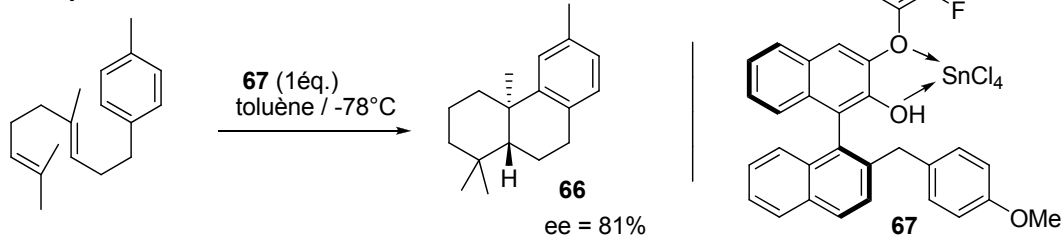


Schéma I.20 : Induction de chiralité par utilisation d'acides de Lewis chiraux

Ces résultats nous montrent que la mise au point de notre rétrosynthèse dans sa version asymétrique est envisageable, en extrapolant les conditions de la cyclisation cationique en cascade à la cyclisation cationique de type *6-endo-Trig*. Nous avons ainsi validé tous les aspects de notre stratégie. Il nous faut à présent synthétiser les précurseurs cyclohexenones **52** et **55**, qui nous permettront d'étudier l'étape clé de cyclisation *6-endo-Trig* en version racémique dans un premier temps.

Références bibliographiques

Chapitre 1

1. (a) www.e-cancer.fr, collection rapport et synthèse, « la situation du cancer en France en 2009 », octobre 2009, institut national du cancer ; (b) Hill, C.; Doyon, F. *Bulletin du Cancer* **2005**, *92*, 7-11.
2. Xu, R.; Filder, J.M., Musser, J.H. *Studies in Natural Products Chemistry* **2005**, *32*, 773-801.
3. a) Kupchan, S.M.; Court, W.A.; Dailey, R.G.; Gilmore, C.J.; Bryan, R.F. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7194-7195; b) Kupchan, S.M.; Schubert, R.M. *Science* **1974**, *185*, 791-793.
4. a) Kupchan, S.M. English Patent 1431336, **1973**; b) Gu, W.-Z.; Chen, R. *Int. J. Immunopharm.* **1995**, *17*, 351-356; c) An, J.; Xu, R.; Musser, J.H.; Gorthey, L. (Pharmagenesis, Inc. Etats-Unis) Brevet mondial 077008, **2005**; d) Lipsky, P.; X.-L. Tao (Université Texas) Brevet mondial 9113627, **1991**; e) Liang, Z.; Zhong-Ling Z. *Phytochem Ana.* **1993**, *4*, 105-108.
5. a) S. Yang, J. Chen, Z. Guo, X.M. Xu, L. Wang, X.F. Pei, J. Yang, C.B. Underhill, *Mol. Cancer Ther.* **2003**, *2*, 65-72; b) Shamon, L.A.; Pezzuto, J.M.; Graves, J.M.; Mehta, R.R.; Wangcharoentrakul, S.; Sangsuwan, R.; Chaichana, S.; Tuchinda, P.; Cleason, P.; Reutrakul, V. *Cancer Lett.* **1997**, *112*, 113-117; c) Tengchaisri, T.; Chawengkirttikul, R.; Rachaphaew, N.; Reutrakul, V.; Sangsuwan, R.; Sirisinha, S. *Cancer Lett.* **1998**, *133*, 169-175; d) Chan, E.W.; Cheng, S.C.; Sin, F.W. Xie, Y. *Toxicol. Lett.* **2001**, *122*, 81-87; e) Chang, W.-T.; Kang, J.J.; Lee, K.-Y.; Wei, K.; Anderson, E.; Gotmare, S.; Ross, J.A.; Rosen, G.D. *J. Biol. Chem.* **2001**, *276*, 2221-2227; f) Kiviharju, T.M.; Lecane, P.S.; Sellers, R.G.; Peehl, D.M. *Clinical Cancer Research* **2002**, *8*, 2666-2674.
6. a) Zheng, J.-R.; Gu, K.-X.; Xu, L.-F.; Gao, J.-W.; Yu, Y.-H; Tang, M.-Y. *Acta Acad. Med. Sin.* **1991**, *13*, 391-397; b) Zheng, Y.-L.; Lin, J.-F. Lin, C.-C. *Acta Pharmacol. Sin.* **1994**, *15*, 540-543; c) Li, H.; Liu, Z.-H.; Dai, C.-S.; Liu, D.; Li, L.-S. *Acta Pharmacol. Sin.* **2002**, *23*, 775-781.
7. a) Yang, Y.; Liu, Z.-H.; Tolosa, E.; Yang, J.-W.; Li, L.-S. *Immunopharmacology* **1998**, *40*, 139-149 et références cités dedans ; b) Lu, H.; Hachida, M.; Enosawa, S.; Li, X.-K.; Suzuki, S.; Koyanagi, H. *Transplant. Proc.* **1999**, *31*, 2056-2057.
8. a) Qian, S.Z. *Contraception* **1987**, *36*, 335-345; b) Martin, S.A.; Belenguer, A.; Stracey, V.E.; Quian, S.Z.; Xu, Y.; Zhang, J.W.; Sanders, J.K.; Amor, S.R.; Pearce, C.M. *Contraception* **1993**, *47*, 387-400; c) Qian, S.Z.; Xu, Y.; Zhang, J.W. *Contraception* **1995**, *51*, 121-129.
9. Tao, X.; Cai, J.J.; Lipsky, P.E. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1995**, *272*, 1305-1312.

10. Dai, D.; Musser, J.H.; Gorthey, L. (Pharmagenesis Inc. Etats-Unis) Brevet mondial 075853, **2004**.
11. Aoyagi, Y.; Hitotsuyanagi, Y.; Hasuda, T.; Matsuyama, S.; Fukaya, H.; Takeya, K.; Aiyama, R.; Matsuzaki, T.; Hashimoto, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 2459-2463.
12. Filder, J.M.; Li, K.; Chung, C.; Wei, K.; Ross, J.A.; Gao, M.; Rosen, G.D. *Mol. Cancer Ther.* **2003**, *2*, 855-862.
13. Sher, F.T.; Berchtold, G.A. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2569-2574.
14. a) Adler, E.; Brasen, S.; Miyake, H. *Acta Chem. Scand.* **1971**, *25*, 2055-2069; b) Becker, H.D.; Bremhold, T.; Adler, E. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *41*, 4205-4208.
15. Buckanin, R.S.; Chen, S.J.; Frieze, D.M.; Sher, F.T.; Berchtold, G.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1200-1201.
16. Lai, C.K.; Buckanin, R.S.; Chen, S.J.; Zimmerman, D.F.; Sher, F.T.; Berchtold, G.A. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2364-2369.
17. Van Tamelen, E.E.; Demers, J.P.; Taylor, E.G.; Koller, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5425-5426.
18. Tahara, A.; Akita, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1975**, *23*, 1976-1983.
19. Garver, L.C.; Van Tamelen, E.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 867-869.
20. a) Kitahara, Y.; Yoshikoshi, A.; Oida, S. *Tetrahedron Lett.* **1964**, *5*, 1763-1770; b) Mc Murry, J.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 6821-6825.
21. Asaoka, M.; Miyake, K.; Takei, H. *Chem. Lett.* **1977**, 167-170.
22. Van Tamelen, E.E.; Leiden, T.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1785-1786.
23. a) Yang, D.; Ye, X.-Y.; Xu, M.; Pang, K.-W.; Zou, N.; Letcher, R.M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6446-6447; b) Yang, D.; Ye, X.-Y.; Xu, M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2208-2217.
24. a) Snider, B.B.; Mohan, R.; Kates, S. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3659-3661; b) Snider, B.B. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 339-363.
25. a) Yang, D.; Ye, X.-Y.; Gu, S.; Xu, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5579-5580; b) Yang, D.; Ye, X.-Y.; Xu, M.; Pang, K.-W.; Cheung, K.-K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1658-1663.
26. Crisp, G.T.; Meyer, A.G. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6972-6975.
27. Yang, D.; Wong, M.-K.; Cheung, K.-K. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6865-6868.
28. Miller, N.A.; Willis, A.C.; Sherburn, M.S. *Chem. Commun.* **2008**, 1226-1228.

29. Cayzer, T.N.; Wong, L.; Turner, P.; Paddon-Row, M.N.; Sherburn, M.S. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 739-750.
30. Buschmann, H.; Scharf, H.-D. *Synthesis* **1988**, 827-830.
31. a) Oppolzer, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1977**, *16*, 10-23; b) Brieger, G.; Bennett, J.N. *Chem. Rev.* **1980**, *80*, 63-97.
32. Fisher, K.; Hünig, S. *Chem. Ber.* **1986**, *119*, 3344-3362.
33. Bold, G.; Chao, S.; Bhide, R.; Wu, S.-H.; Patel, D.V.; Sih, C.J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1973-1976.
34. a) Zschiesche, R.; Frey, B.; Grimm, E.; Reissig, H.-U. *Chem. Ber.* **1990**, *123*, 363-374; b) Frey, B.; Hünig, S.; Koch, M.; Reissig, H.-U. *Synlett* **1991**, *12*, 854-856.
35. Nicolaou, K.C.; Gray, D.; Tae, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 613-627.
36. Ghosh, S.; Ghosh, A.K.; Ghatak, U.R. *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 553-565.
37. a) Banik, B.K.; Ghosh, S.; Ghatak, U.R. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 6947-6955; b) Ghosh, S.; Banik, B.K.; Ghatak, U.R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 3189-3193.
38. Mukhopadhyaya, J.K.; Ghosh, A.K.; Ghatak, U.R. *Indian J. Chem. Sect. B* **1998**, *37*, 835-837.
39. Ishibashi, H.; Kobayashi, T.; Nakashima, S.; Tamura, O. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9022-9027.
40. a) Stork, G.; Burgstahler, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 3544-3546; b) Saha, N.N.; Bagchi, P.N.; Dutta, P.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 3408-3409.
41. Bie, P.-Y.; Zhang, C.-L.; Peng, X.-J.; Chen, B.; Yang, Y.; Pan, X.-F. *Gaodeng Xuexiao Huaxue Xuebao* **2003**, *24*, 1219-1221.
42. Hauser, F.M.; Caringal, Y. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 555-559.
43. Stevens, R.V.; Bisacchi, G.S. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2396-2399.
44. Hirai, G.; Koizumi, Y.; Moharram, S.M.; Oguri, H.; Hiram, M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1627-1630.
45. Zhang, X.; Guzi, T.; Pettus, L.; Schultz, A.G. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7605-7608.
46. a) Matsumoto, T.; Usui, S.; Morimoto, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1977**, *50*, 1575-1579; b) Matsumoto, T.; Ohmura, T. *Chem. Lett.* **1977**, 335-338.
47. Akita, H.; Naito, T.; Oishi, T. *Chem. Lett.* **1979**, 1365-1368.
48. Yoder, R.A.; Johnston, J.N. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4730-4756.
49. Zhao, Y.-J.; Loh, T.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10024-10029.
50. Imagawa, H.; Iyenaga, T.; Nishizawa, M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 451-453.

51. a) Janssen, C.; Godefroi, E.F. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3600-3603; b) Angle, S.R.; Frutos, R.P. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7918-7922; c) Uyanik, M.; Ishihara, K.; Yamamoto, H. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5649-5652.
52. Yin, X.-Q.; Yang, G.Z.; Li, Y.C. *Chinese Chemical Letters* **2001**, *12*, 579-580.
53. a) Li, R.; Peng, A.; He, C.; Wang, X.; Shi, J.; Chen, L.; Wei, Y. *Int. J. Mass Spectrom.* **2008**, *278*, 38-49 et reference cité.
54. Tanis, S.P. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4929-4938.
55. Lavallo, J.-F.; Doyle, T.W.; Rioux, E.; Belec, L.; Rabouin, D.; Billot, X. (Gemin X Biotechnologies Inc., Can.) US Patent 725629, **2005**.
56. Tada, M.; Nishiiri, S.; Zhixiang, Y.; Imai, Y.; Tajima, S.; Okazaki, N.; Kitano, Y.; Chiba, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 2657-2664.
57. Fan, Q.-H.; Li, Y.-M.; Chan, A.S.C. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3385-3466.
58. a) Ishihara, K.; Ishibashi, H.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1505-1506; b) Ishibashi, H.; Ishihara, K.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11122-11123.

Chapitre 2

*Synthèse des dérivés cyclohexenone,
précurseurs de la cyclisation*

Dans le but de réaliser la cyclisation cationique *6-endo-Trig*, il nous faut avant tout préparer les précurseurs **52** et **55**, dont les structures sont rappelées ci-dessous (Figure II.1).

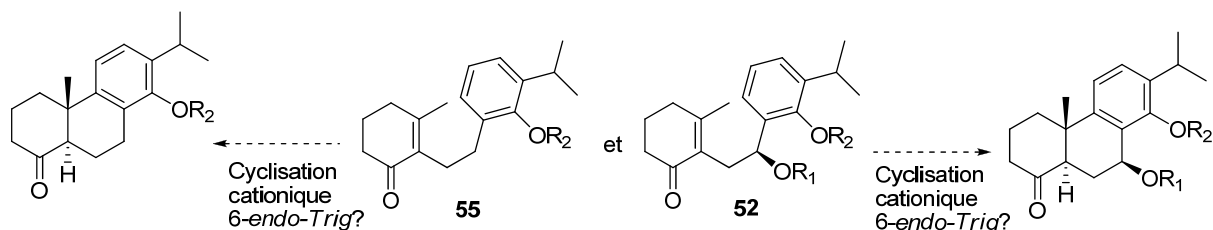


Figure II.1 : Structures des précurseurs **55** et **52** et leurs cyclisations diastéréosélectives

Les dérivés **52** et **55** possèdent un motif 3-méthyl-2-cyclohexen-1-one alkylé en position 2. Le précurseur **55** est achiral tandis que le précurseur **52** possède un groupement éther en position benzylique de stéréochimie absolue (*S*). Nous allons étudier ci-dessous les différentes stratégies de synthèse envisagées pour leur obtention.

I. Stratégie 1 : Alkylation de la 1,3-cyclohexanedione

Notre première stratégie a consisté en une étape clé d'alkylation de la 1,3-cyclohexanedione avec les électrophiles adéquats (Figure II.2). En effet, les dérivés **55** et **52** pourraient être issus des intermédiaires **68** et **69** correspondants après activation de l'énol et substitution de l'éther vinylique formé par un groupement méthyle. Les intermédiaires **68** et **69** proviendraient eux de l'alkylation de la 1,3-cyclohexanedione par les électrophiles **91** et **129** respectivement.

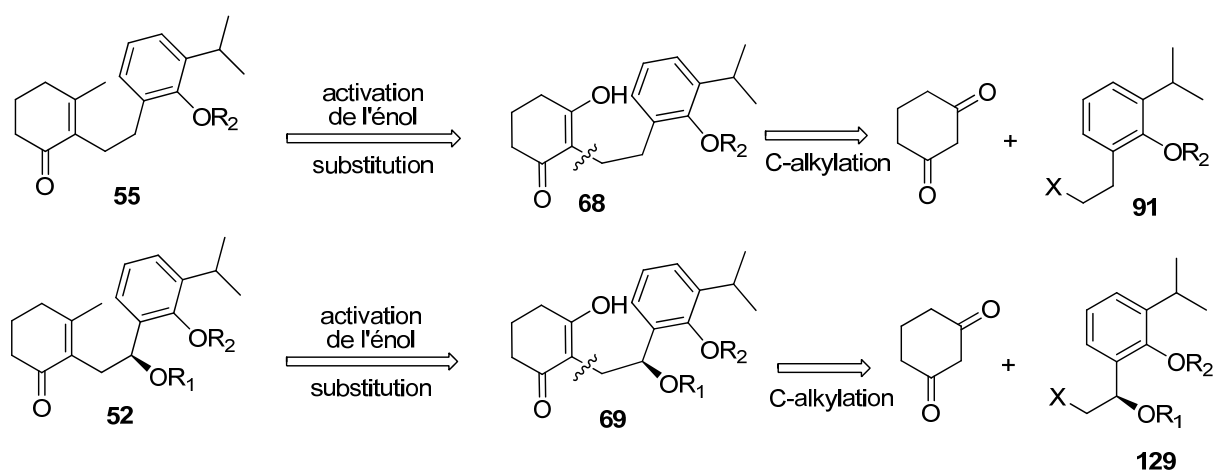
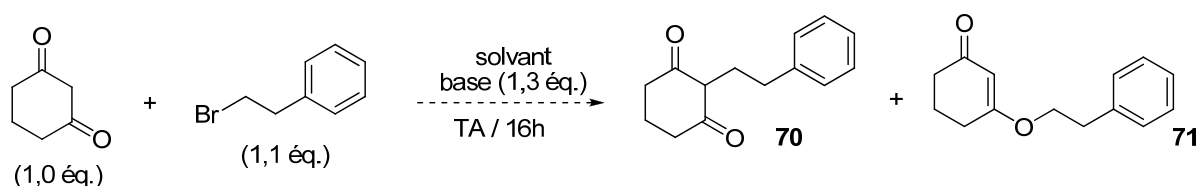


Figure II.2 : Rétrosynthèse pour la préparation de **55** et **52** via la C-alkylation de la 1,3-cyclohexanedione

1.1 Etude de la stratégie sur un modèle non fonctionnalisé

La littérature rapporte de nombreux exemples d'alkylation de la 1,3-cyclohexanedione par des halogénures allyliques,¹ benzyliques^{1a,2} ou de l'iodure de méthyle³ en présence d'une base. Dans notre cas, l'alkylation a été réalisée avec le 2-(bromoéthyl)benzène afin d'obtenir le produit **70** (Tableau II.1). Au cours de cette réaction, la C-alkylation et la O-alkylation sont en compétition et les produits **70** et **71** pourraient être formés.

Tableau II.1 : Etude de l'alkylation de la 1,3-cyclohexanedione



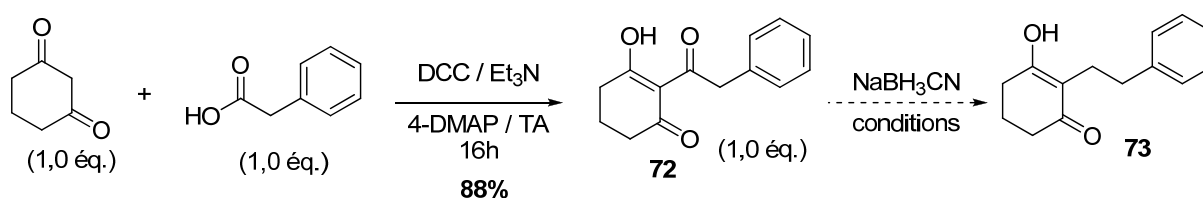
Entrée	Base	Solvant	Produit	Rdt (%) ^a
1	K ₂ CO ₃	CHCl ₃	/	/
2	K ₂ CO ₃	DMF	71	56
3	DBU	THF	71	58
4	DBU	DMF	71	63
5	DIPEA	THF	71	47
6	NaH	DMF	71	54

^aRendement isolé.

Les conditions d'alkylation décrites dans la littérature, à savoir carbonate de potassium dans le chloroforme, n'ont pas permis d'obtenir le produit désiré **70** et les réactifs sont récupérés inchangés (entrée 1). En revanche, la substitution du chloroforme par la diméthylformamide permet d'observer une réaction (entrée 2). Cependant, seul le produit de O-alkylation **71** est obtenu avec un rendement de 56%. Les changements de base⁴ associés à différents solvants n'ont pas permis d'inverser la régiosélectivité précédente au profit de la C-alkylation (entrées 3, 4, 5 et 6). Il apparaît que cette dernière ne soit possible qu'avec des halogénures allyliques et benzyliques. Après étude bibliographique, la mise en évidence d'une O-alkylation majoritaire avait été rapportée par McIntosh *et coll.*⁵ dans le cadre de l'alkylation de sel de thallium de la 1,3-cyclohexanedione.

La C-alkylation directe de la 1,3-cyclohexanedione s'étant révélée impossible, une procédure en deux étapes a alors été envisagée. Elle consiste à acyler la 1,3-cyclohexanedione par l'acide phénylacétique dans un premier temps, puis à réduire totalement et sélectivement la cétone exocyclique (Tableau II.2). La C-acylation de la 1,3-cyclohexanedione s'effectue dans des conditions analogues à celles mettant en jeu l'acide tétronique ou l'acide de Meldrum.⁶ Le dérivé β -tricétone **72** est ainsi obtenu avec un bon rendement de 88%. La réduction de la cétone exocyclique s'est avérée quant à elle plus problématique et une optimisation des conditions a été nécessaire. L'optimisation a été réalisée sur une échelle de 150 mg de β -tricétone **72**.

Tableau II.2 : C-acylation de la 1,3-dione et étude de la réduction de **72**



Entrée	Quantité NaBH ₃ CN	Solvant	Temps	Rdt 73 (%) ^a
1	2,0 éq.	AcOH	15 minutes	37
2	2,5 éq.	THF / HCl 2N	3 h	/
3	2,5 éq.	THF / HCl 2N	10 minutes	50
4	1,1 éq.	THF / HCl 2N	30 minutes	54
5	1,1 éq.	THF / HCl 2N	15 minutes	57
6	1,5 éq.	THF / HCl 2N	30 minutes	61
7	1,5 éq.	THF / HCl 2N ^b	30 minutes	74

^a Rendement isolé. ^b Réaction menée à 0°C.

Les premières conditions testées mettent en jeu le cyanoborohydrure de sodium dans l'acide acétique pendant 15 minutes à TA, et permettent la formation de la 1,3-dione **73** avec seulement 37% de rendement et de nombreux produits secondaires non identifiés (entrée 1).⁷ L'utilisation d'un mélange THF/HCl 2N aqueux (55/45, v/v) comme solvant, décrit par Pashkovsky *et coll.*,⁸ fournit un mélange complexe de produits au bout de 3 heures (entrée 2). L'arrêt de la réaction après 10 minutes a permis d'obtenir la 1,3-dione **73** avec un rendement de 50%, qui s'explique par la formation de 41% d'un dérivé cyclohexanone issu de la réduction complète de deux fonctions cétones de **72** (entrée 3). Pour éviter la seconde

réduction, la quantité d'agent réducteur a été diminuée tout en modulant le temps de réaction sans grand succès (entrées 4, 5 et 6). Finalement, la réaction a été conduite à 0°C ce qui a permis l'obtention du composé **73** avec 74% de rendement et une conversion totale en réactif **72** (entrée 7).

Les deux dernières étapes ont consisté à activer le système 1,3-dione de **73** puis à substituer l'éther vinylique ainsi formé par un groupement méthyle afin d'obtenir la cétone α,β -insaturée cyclique **75** (Schéma II.1). L'HCl généré *in situ* par emploi de TMSCl dans du méthanol permet d'activer l'hydroxyle de la forme énol du composé **73** pour former un éther méthylique **74**. Toutes les autres méthodes de formation de cet éther (diméthylsulfate,⁹ quantité catalytique de Yb(OTf)₃ /MeOH,¹⁰ quantité catalytique de diiode/MeOH¹¹ ou diazométhane¹²) ont échoué. Quant à la substitution de l'éther vinylique **74**, quel que soit le réactif de Grignard utilisé, la réaction fournit le dérivé 3-méthyl-2-cyclohexen-1-one **75** avec un rendement satisfaisant de 75%.¹³

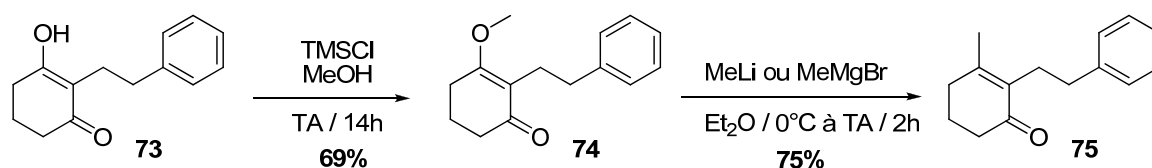
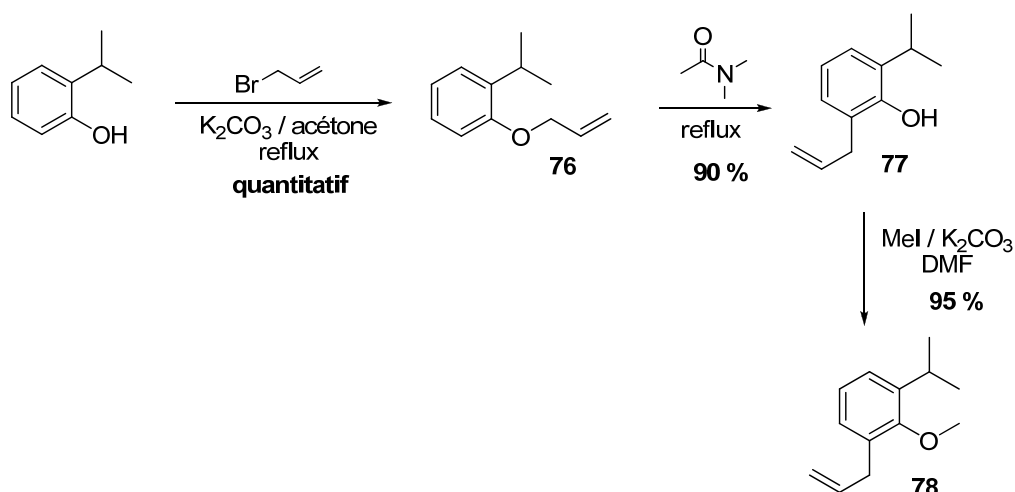


Schéma II.1 : Activation de l'énol **73** et substitution pour la formation du dérivé **75**

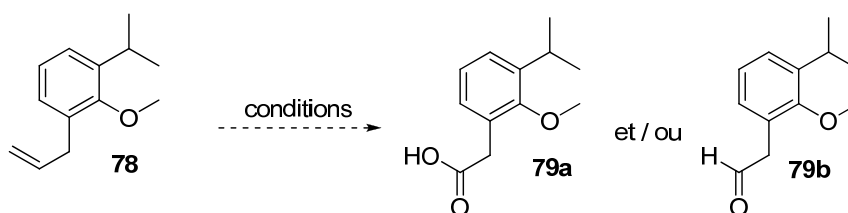
La cétone α,β insaturée cyclique **75** est ainsi obtenue en 4 étapes à partir de la 1,3-cyclohexanedione avec un rendement global de 32%. Par conséquent, dans un premier temps, nous avons appliqué cette stratégie à la synthèse du précurseur **55**, le moins fonctionnalisé.

1.2 Synthèse du précurseur 55

Dans un premier temps, il nous a fallu synthétiser le dérivé de l'acide phénylacétique pour l'acylation de la 1,3-cyclohexanedione. Pour cela, nous sommes partis du 2-isopropylphénol et la séquence réactionnelle décrite par Cotelle *et coll.*¹⁴ a été utilisée pour accéder au composé **78** (Schéma II.2). La O-allylation du phénol suivi d'un réarrangement de Claisen a permis d'obtenir le dérivé phénol **77**, de manière quasi quantitative. La protection du phénol en éther méthylique est ensuite réalisée en présence d'iodure de méthyle et de carbonate de potassium, pour aboutir au composé **78** avec 95% de rendement.


Schéma II.2 : Séquence O-allylation/Réarrangement de Claisen/Protection pour la formation de **78**

L'acide carboxylique peut ensuite être préparé par coupure oxydante de l'oléfine terminale **78** générant un aldéhyde intermédiaire qui subit une oxydation *in situ* en acide (Tableau II.3).

Tableau II.3 : Etude de la coupure oxydante de l'oléfine **78**


Entrée	Conditions	Solvant	Rdt 79a (%) ^a	Rdt 79b (%) ^a
1	NaIO ₄ (4 éq.) / KMnO ₄ (0,8 éq.) K ₂ CO ₃ (3 éq.)	^t BuOH H ₂ O	23	12
2	NaIO ₄ (5 éq.) / RuCl ₃ .H ₂ O (0,15 éq.)	CCl ₄ MeCN H ₂ O	56	/
3	NaIO ₄ (5 éq.) / RuCl ₃ .H ₂ O (0,006 éq.) <i>n</i> Bu ₄ NI (0,05 éq.)	AcOEt H ₂ O	58	18
4	NaIO ₄ (5 éq.) / RuCl ₃ .H ₂ O (0,01 éq.) <i>n</i> Bu ₄ NI (0,05 éq.)	AcOEt H ₂ O	63	/
5	NaIO ₄ (5 éq.) / RuCl ₃ .H ₂ O (0,02 éq.) <i>n</i> Bu ₄ NI (0,05 éq.)	AcOEt H ₂ O	71	/

^a Rendement isolé.

Au cours de cette réaction, deux produits peuvent être obtenus : l'acide carboxylique **79a** et l'aldéhyde **79b**, qui n'aurait pas été oxydé *in situ*. Dans la séquence décrite par le groupe de Collete,¹⁴ une oxydation de Lemieux-Rudloff¹⁵ a été mise en œuvre pour préparer un dérivé d'acide phénylacétique à partir d'une oléfine terminale. C'est donc cette oxydation qui a été testée dans un premier temps (entrée 1). Malheureusement dans les conditions du clivage oxydatif de Lemieux-Rudloff (à savoir sous l'action de solutions aqueuses de permanganate de potassium et de périodate de sodium), l'acide carboxylique **79a** est obtenu avec un rendement faible de 23% accompagné de 12% d'aldéhyde **79b**, de 27% de réactif **78** et d'une dégradation importante du milieu réactionnel. Les conditions de clivage oxydatif mises au point par le groupe de Sharpless¹⁶ ont donc été envisagées (entrée 2). Cette réaction met en jeu un système NaIO₄/trichlorure de ruthénium(III) hydraté en quantité catalytique afin de générer du tétraoxyde de ruthénium (IV) *in situ* qui est l'agent oxydant.¹⁷ Ces conditions permettent d'obtenir l'acide **79a** avec un rendement de 56%. Par la suite, le clivage oxydatif a été réalisé en utilisant le système mis au point par Yuasa *et coll.*,¹⁸ à savoir NaIO₄/RuCl₃.H₂O catalytique/iodure de tétra-*n*-butylammonium catalytique, qui joue le rôle d'agent de transfert de phase. Malheureusement, ces conditions ne permettent pas d'améliorer la réaction (entrée 3). Les rendements moyens obtenus peuvent s'expliquer par la formation d'un précipité noir qui, selon Sharpless,¹⁶ témoigne de l'inactivation du système catalytique. De plus, l'augmentation de la quantité de ruthénium entraîne une augmentation du rendement ce qui peut probablement rendre compte d'un problème d'inactivation du système catalytique (entrées 4 et 5). Toutefois, nous nous sommes arrêtés à 0,02 équivalents de Ru(III) compte tenu des difficultés de traitement de plus en plus importantes. Avec ces dernières conditions, l'acide **79a** a été préparé avec un rendement convenable de 71% (entrée 5).

Enfin, l'acide **79a** est engagé dans la séquence réactionnelle mise au point précédemment avec le modèle (Schéma II.3). Il permet la C-acylation de la 1,3-cyclohexanedione, générant la β -tricétone **80** avec un rendement satisfaisant de 83%. La séquence de réduction de la cétone exocyclique/activation de l'énol fournit le composé **81**, dont l'éther vinylique est substitué par un groupement méthyle pour donner le précurseur **55**, qui est ainsi obtenu en 8 étapes à partir du 2-isopropylphénol avec un rendement global de 10%. Deux étapes sont préjudiciables dans la synthèse, à savoir les étapes de réduction de la cétone exocyclique et d'activation de l'énol. Les faibles rendements obtenus de l'ordre de 50% s'expliquent par la dégradation du dérivé 1,3-cyclohexanedione **68**, fortement instable à température ambiante et sous atmosphère d'argon malgré toutes les précautions prises.

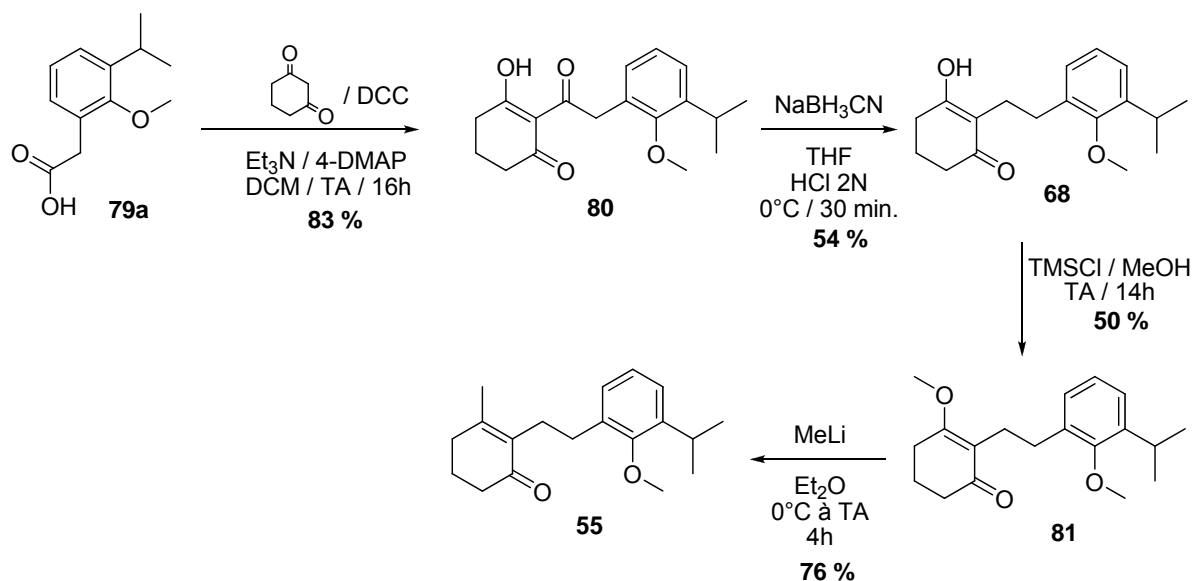


Schéma II.3 : Synthèse du précurseur de cyclisation 55

Compte tenu du faible rendement global obtenu pour la préparation de **55**, la séquence n'a pas été appliquée à la synthèse du deuxième précurseur de cyclisation **52**. Cependant, nous avons songé à modifier quelque peu la stratégie dans le but d'obtenir **52** de manière plus satisfaisante.

1.3 Modification envisagée pour la synthèse de 52

Dans cette modification de la stratégie, le précurseur **52** pourrait être issu de la réduction puis de la protection de la cétone en position benzylique de l'intermédiaire **82** (Figure II.4).

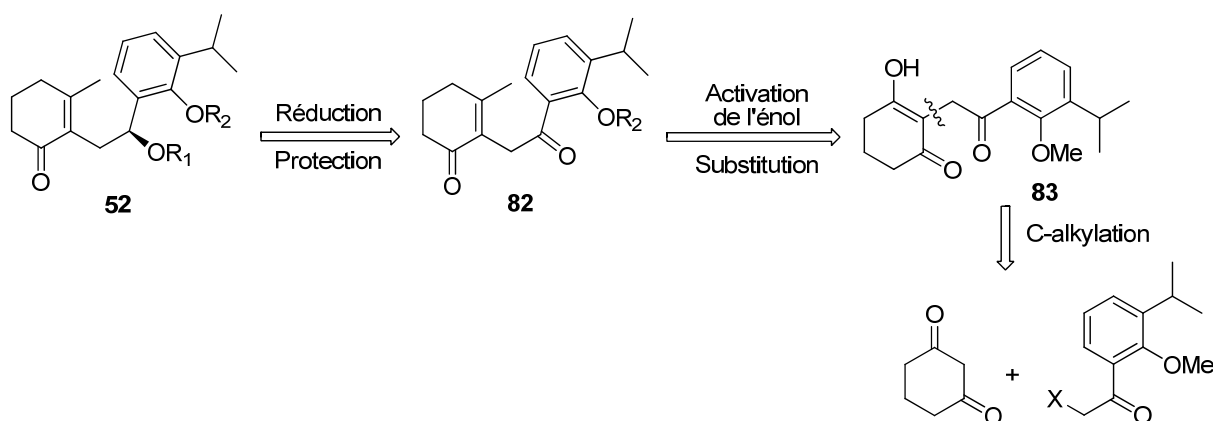
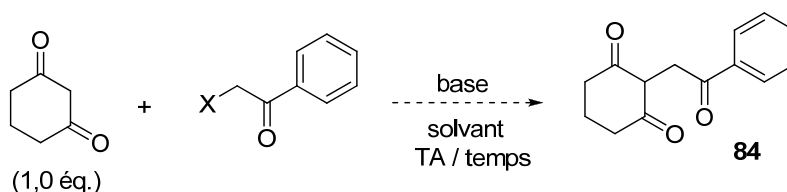


Figure II.4 : Modification de la rétrosynthèse pour la formation du précurseur 52

Le dérivé 3-méthyl-2-cyclohexen-1-one **82** proviendrait de la 1,3-cyclohexanedione **83** après activation de l'énol et substitution de l'éther vinylique formé par un groupement méthyle comme décrit précédemment. Enfin, la tricétone **83** serait le résultat de la C-alkylation de la 1,3-cyclohexanedione par un dérivé α -halogénocétone.

Afin d'étudier la première étape de C-alkylation, la 1,3-cyclohexanedione est mis en réaction avec un dérivé α -halogénocétone non fonctionnalisé (Tableau II.7). L'optimisation est réalisée sur une échelle de 200 mg de réactif 1,3-cyclohexanedione.

Tableau II.7 : Mise au point de la C-alkylation de la 1,3-cyclohexanedione



Entrée	X	Base	Equivalents de Base	Solvant	tps	Rdt (%) ^a
1	Cl	KOH	1,0	MeOH	48 h	40
2	Cl	K ₂ CO ₃	1,0	CHCl ₃	22 h	46
3	Br	K ₂ CO ₃	1,0	CHCl ₃	12 h	45
4	Br	K ₂ CO ₃	1,3	CHCl ₃	12 h	57
5	Cl	K ₂ CO ₃	1,3	CHCl ₃	12 h	54
6	I	K ₂ CO ₃	1,3	CHCl ₃	12 h	/
7	Br	K ₂ CO ₃	1,3	CHCl ₃	24 h	54

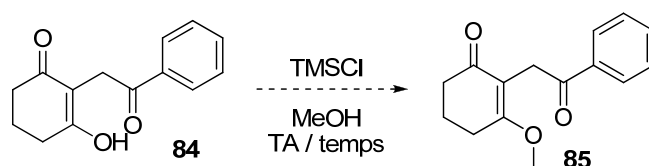
^a Rendement isolé.

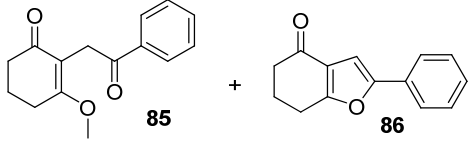
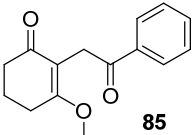
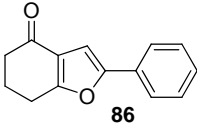
La C-alkylation de la 1,3-cyclohexanedione a tout d'abord été réalisée par la chloroacétophénone en présence d'hydroxyde de potassium dans le méthanol. Malheureusement, ces conditions ont permis d'obtenir la tricétone **84** qu'avec un rendement modeste de 40% au bout de 48 heures à TA (entrée 1). Un autre système base/solvant décrit dans la littérature¹⁹ a donc été envisagé. K₂CO₃ dans le chloroforme fournit le composé **84** mais toujours avec un rendement modeste au bout de 22 heures de réaction (entrée 2). L'utilisation d'une bromoacétophénone plus réactive conduit au produit désiré avec un rendement équivalent en 12 heures de réaction (entrée 3). L'augmentation de la quantité de base a permis d'augmenter le rendement jusqu'à 57% (entrée 4). Par la suite, nous avons étudié l'influence de la nature du

nucléofuge dans ces conditions optimisées sur l'efficacité de la réaction. Aucune différence n'est observée entre le bromure et le chlorure (entrée 5). Cependant, l'emploi d'un iodure entraîne la formation d'acétophénone comme produit secondaire de réaction à hauteur de 22% accompagnée d'une importante dégradation du milieu réactionnel (entrée 6). Enfin, la réaction menée pendant 24 heures ne permet pas d'améliorer le rendement (entrée 7).

Il nous faut ensuite activer le motif énol du dérivé 1,3-cyclohexanedione **84** en groupement méthoxy (Tableau II.8).

Tableau II.8 : Activation de l'énol



Entrée	Temps	Produits	Rdt 85 (%) ^a	Rdt 86 (%) ^a
1	10 h	 85 + 86	15	64
2	1 h	 85	84	/
3	14 h	 86	/	90

^a Rendement isolé.

Au bout de 10 heures de réaction du composé **84** dans un mélange TMSCl/MeOH, deux produits ont été obtenus : l'éther méthylique **85** désiré minoritairement (15% de rendement) et un composé **86** possédant un noyau 4-céto-4,5,6,7-tétrahydrobenzofurane majoritairement (64% de rendement) (entrée 1). Les deux composés ont pu être préparés séparément en modifiant le temps de réaction. En effet, au bout d'une heure réaction de à TA, seul l'éther méthylique **85** est synthétisé avec un rendement de 84% et après 14 heures de réaction à TA, le 4-céto-4,5,6,7-tétrahydrobenzofurane **86** est obtenu avec 90% de rendement (entrées 2 et 3).

Finalement, nous avons testé la substitution de l'éther vinylique du composé **85** en présence de méthyllithium, en émettant l'hypothèse que la substitution serait plus rapide que l'addition sur la cétone en position benzylique (Schéma II.5). Malheureusement, les conditions précédemment utilisées n'ont abouti qu'à un mélange complexe non identifié.

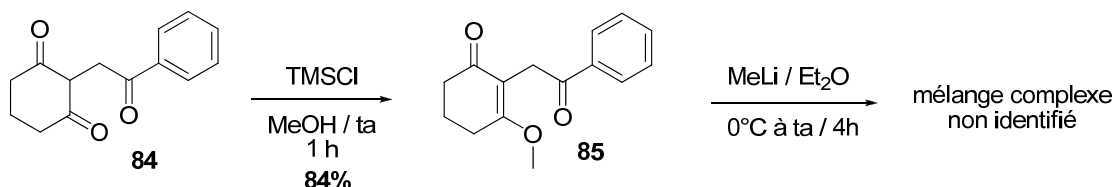


Schéma II.5 : Etape de substitution de l'éther vinylique par un groupement méthyle

La réaction de substitution ayant échoué, le précurseur chiral **52** ne peut pas être préparé *via* l'alkylation de la 1,3-cyclohexanedione ont échoué. De plus, la séquence réactionnelle mise au point ne nous permet de synthétiser le précurseur **55** qu'avec un faible rendement global de 10%. Par conséquent, nous avons choisi d'adopter une autre stratégie, basée sur une étape d'alkylation en position 2 d'un dérivé de la 3-méthyl-2-cyclohexen-1-one.

II. Stratégie 2 : Alkylation du noyau 3-méthyl-2-cyclohexen-1-one

Cette deuxième stratégie repose sur une étape clé d'alkylation en position α de la cétone d'un dérivé cyclohexenone (Figure II.6). En effet, les précurseurs **55** et **52** pourraient être synthétisés par l'alkylation soit de la 3-méthyl-2-cyclohexen-1-one, soit de la 2-méthyl-4-oxocyclohex-2-enecarboxylate d'éthyle (également appelé l'ester d'Hagemann) par les dérivés (2-halogénoéthyl)benzène convenablement fonctionnalisés **91** et **129**.

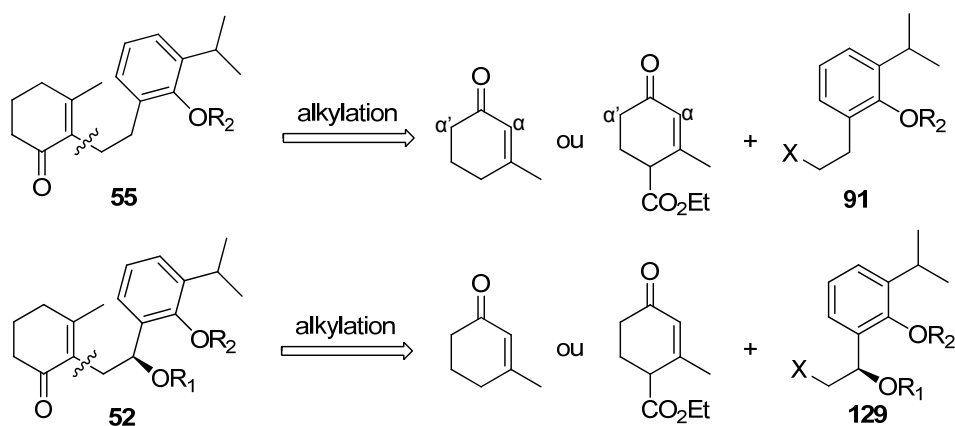


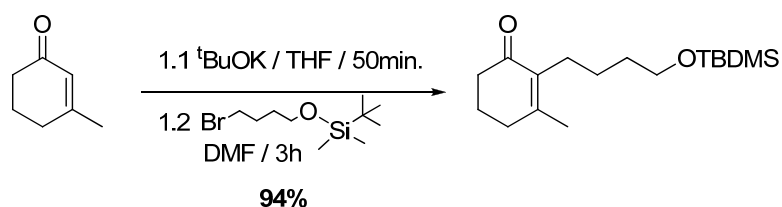
Figure II.6 : Rétrosynthèse *via* l'alkylation d'une 3-méthyl-2-cyclohexen-1-one

II.1 Etude de la stratégie sur un modèle non fonctionnalisé

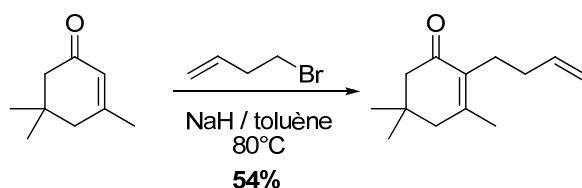
II.1.a Alkylation de la 3-méthyl-2-cyclohexen-1-one

Peu d'exemples d'alkylation de dérivés 3-méthyl-2-cyclohexen-1-one ont été rapportés dans la littérature. Tori *et coll.*²⁰ réalisent la déprotonation en position γ de la cétone avec le *tert*-butoxyde de potassium dans le THF à TA pendant 50 minutes (Schéma II.6, exemple 1). Cette base s'avère particulièrement efficace puisque le produit alkylé en α est obtenu avec 94% de rendement après 3h de réaction. Les groupes de Näf²¹ (exemple 2) et de Cannone²² (exemple 3) utilisent quant à eux une base de type hydrure métallique (NaH ou KH) mais les produits alkylés sont obtenus avec des rendements moyens de l'ordre de 50%.

Exemple 1



Exemple 2



Exemple 3

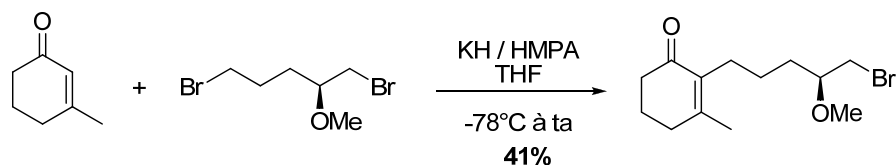
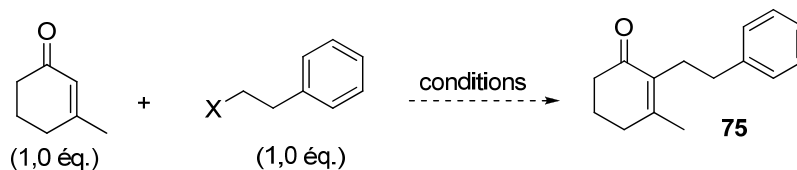


Schéma II.5 : Exemples d'alkylation de la 3-méthyl-2-cyclohexen-1-one

Dans un premier temps, l'alkylation de la 3-méthyl-2-cyclohexen-1-one par un (2-halogénoéthyl)benzène a été étudiée (Tableau II.9). L'étude est réalisée au départ de 110 mg de 3-méthyl-2-cyclohexen-1-one.

Tableau II.9 : Alkylation de la 3-méthyl-2-cyclohexen-1-one

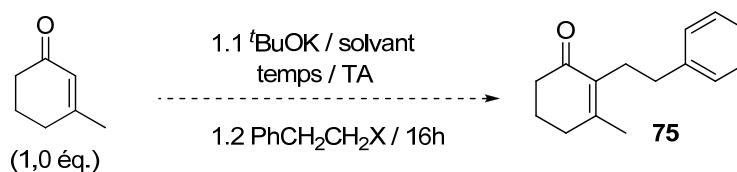


Entrée	X	Conditions	Solvant	T	Rdt (%) ^a
1	Br	KH / HMPA	THF	-78°C à 50°C	/
2	Br	NaH / HMPA	THF	-78°C à 50°C	/
3	Br	NaH	Toluène	TA à 80°C	/
4	Br	^t BuOK	THF	TA	7
5	I	^t BuOK	THF	TA	8
6	I	^t BuOK	DMF	TA	19
7	I	^t BuOK	DMF	80°C	/

^aRendement isolé.

Aucune réaction ne s'est produite dans les conditions de Cannone *et coll.* que ce soit en utilisant KH ou NaH (entrées 1 et 2) et les produits de départ sont récupérés inchangés. De même, aucune réaction n'a été observée dans les conditions de Nāf (entrée 3). Nous nous sommes intéressés aux conditions décrites par Tori *et coll.* dans lesquels la déprotonation s'effectue par ^tBuOK. Dans ce cas, le produit alkylé **75** est obtenu avec seulement 7% de rendement (entrée 4). Ce faible rendement ne peut pas s'expliquer par la dégradation du milieu puisque nous récupérons en fin de réaction une quantité importante des réactifs. L'emploi de (2-iodoéthyl)benzène, à priori plus réactif, n'a pas amélioré le rendement de la réaction et l'utilisation de DMF comme solvant n'a permis d'augmenter ce dernier que de 10% (entrées 5 et 6). Finalement, le milieu est chauffé à 80°C pour tenter d'améliorer la conversion mais cette augmentation de la température entraîne une dégradation importante du milieu réactionnel (entrée 7).

Les « meilleures » conditions mettant en jeu le ^tBuOK ont ensuite été étudiées. La quantité de base ainsi que le temps de déprotonation (précédemment 50 minutes) ont été modifiés (Tableau II.10). De même, nous avons testé différents solvants et différents nucléofuges. L'étude est réalisée au départ de 110 mg de 3-méthyl-2-cyclohexen-1-one.

Tableau II.10 : Alkylation de la 3-méthyl-2-cyclohexen-1-one

Entrée	X	Quantité de base	Solvant	temps	Rdt (%) ^a
1	Br	1,6 éq.	DMF	50 min.	19
2	Br	2,5 éq.	DMF	3 h	32
3	Br	3,0 éq.	DMF	3 h	23
4	Br	2,5 éq.	THF	3 h	8
5	Br	2,5 éq.	DMSO	3 h	28
6	I	2,5 éq.	DMF	3 h	30
7	OTs	tBuOK	DMF	3 h	/
8	OTf	tBuOK	DMF	3 h	/

^a Rendement isolé.

Dans un premier temps, nous avons augmenté la quantité de base à 2,5 équivalents et fixé le temps de déprotonation à 3 heures, ce qui paraissait suffisant pour avoir une déprotonation quantitative (entrée 2). Malheureusement, le rendement de **75** n'est que de 32% et 3 équivalents de base ne permettent pas de le faire évoluer (entrée 3). Deux autres solvants, le THF et le DMSO, ont été utilisés mais aucune amélioration n'a été observée (entrées 4 et 5). En ce qui concerne la nature du nucléofuge, les halogénures sont les plus efficaces puisque le bromure et l'iodure fournissent le composé **75** avec des rendements équivalents de l'ordre de 30% (entrées 2 et 6). En revanche, aucune réaction n'est obtenue avec les groupements tosylate et triflate, les réactifs sont récupérés inchangés (entrées 7 et 8).

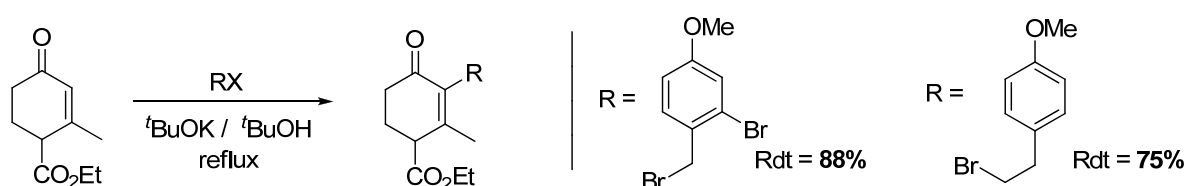
L'alkylation de la 3-méthyl-2-cyclohexen-1-one est donc une réaction difficile à réaliser. Le rendement faible de 32% peut s'expliquer soit par une étape de déprotonation limitante, soit par une étape d'alkylation limitante. Nous avons donc réalisé un test de deutération après déprotonation. La 3-méthyl-2-cyclohexen-1-one est ainsi déprotonée par 2,5 équivalents de tBuOK pendant 3 heures, puis l'anion formé est neutralisé par du DCl dans D_2O . Le milieu réactionnel après un traitement classique est alors analysé par spectroscopie

de RMN ^1H . La complexité du spectre obtenu prouve que la déprotonation n'est pas sélective, ce qui expliquerait le faible rendement. En effet, la molécule présente deux principaux sites de déprotonation : les protons aliphatiques en α' de la cétone et le proton vinylique (position α de la cétone). Finalement, notre étude va à l'encontre des résultats de la littérature, dans lesquels la déprotonation est décrite comme sélective lorsque $^t\text{BuOK}$ est utilisé comme base (Schéma II.5, exemple 1). Une autre stratégie d'alkylation a donc été envisagée, à savoir l'alkylation de l'ester d'Hagemann.

II.1.b Alkylation de l'ester d'Hagemann

Cette réaction, mise au point par Smith et Rouault,²³ a souvent été utilisée par les groupes de Ghatak²⁴ et Banerjee²⁵ notamment, pour la synthèse de 3-méthyl-2-cyclohexen-1-one substituée en position α de la cétone. L'alkylation de l'ester d'Hagemann est réalisée par des dérivés de (bromométhyl)benzène ou de (2-bromoéthyl)benzène en présence de $^t\text{BuOK}$ dans $^t\text{BuOH}$ à reflux avec ajout ou non d'iodure de sodium pour générer l'iodure benzylique ou homo-benzylique *in situ* (Schéma II.6, exemple 1). Des rendements d'alkylation compris entre 60 et 90% sont ainsi obtenus. Ladika *et coll.*²⁶ ainsi que Brunke *et coll.*²⁷ ont quant à eux utilisé des dérivés de 4-bromobut-1-ène comme électrophile dans la réaction mais les rendements sont plus faibles et compris entre 20 et 50% (exemple 2). Ensuite, une saponification de la fonction ester puis une décarboxylation de l'acide permettent finalement la préparation du motif 3-méthyl-2-cyclohexen-1-one désiré, alkylé en position α de la cétone.

Exemple 1



Exemple 2

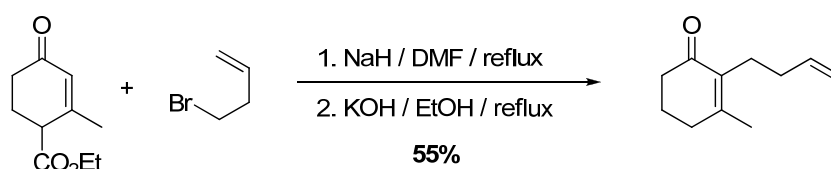
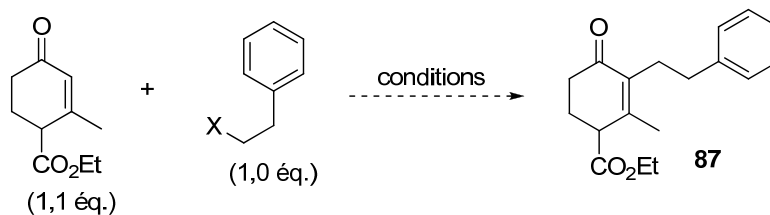


Schéma II.6 : Alkylation de l'ester d'Hagemann pour la synthèse de 3-méthyl-2-cyclohexen-1-ones

Les conditions décrites dans la littérature ont été testées dans l'alkylation de l'ester d'Hagemann par le (2-bromoéthyl)benzène pour obtenir le produit **87** (Tableau II.11).

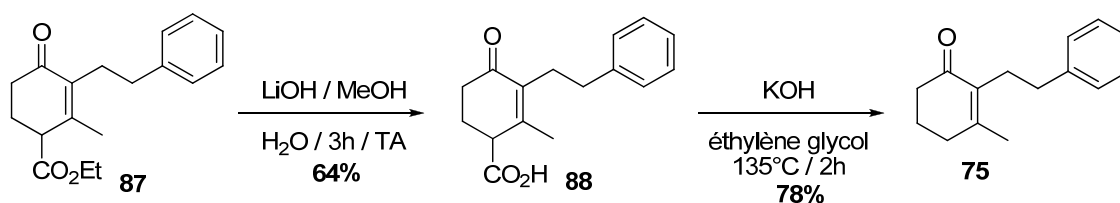
Tableau II.11 : Essais d'alkylation de l'ester d'Hagemann



Entrée	X	Conditions	Rdt (%) ^a
1	Br	^t BuOK / ^t BuOH / reflux / 15h	45
2	Br	^t BuOK / ^t BuOH / NaI / reflux / 15h	31
3	I	^t BuOK / ^t BuOH / reflux / 15h	70

^a Rendement isolé.

Les conditions décrites^{24,25} ne se sont pas révélées aussi efficaces que prévue (entrée 1). En effet, le composé **87** est obtenu avec 45% de rendement. L'ajout de NaI en quantité stœchiométrique au milieu réactionnel n'a pas amélioré la réaction (entrée 2). Finalement, **87** est préparé avec un rendement satisfaisant de 70% en utilisant le (2-iodoéthyl)benzène (entrée 3). Ce rendement peut s'expliquer par une réaction secondaire d'alkylation sur le carbone en position 4, porteur de la fonction ester. En effet, même si nous n'avons pas réussi à récupérer un sous-produit, il est rapporté qu'il se forme entre 10 et 20% de produit d'alkylation en position 4 dans le milieu réactionnel.²⁸ L'ester **87** est ensuite saponifié en présence d'hydroxyde de lithium dans le méthanol pour donner l'acide **88** (Schéma II.7). Après décarboxylation par de l'hydroxyde de potassium dans l'éthylène glycol à chaud, le précurseur modèle **75** est obtenu avec un rendement global de 50%.

Schéma II.7 : Séquence de saponification et décarboxylation pour la synthèse du composé **75**

Si nous réalisons un bilan des stratégies mises au point jusqu'alors, nous pouvons remarquer que malgré les rendements modestes, l'alkylation d'un noyau 3-méthyl-2-cyclohexen-1-one reste compétitive par rapport à la stratégie d'acylation de la 1,3-cyclohexanedione (Figure II.7). En effet, l'alkylation permet d'obtenir le précurseur **75** en une

seule étape avec un rendement de 32%, équivalent aux deux autres stratégies qui s'effectuent en 4 et 3 étapes respectivement. Elle nous permettrait donc d'avoir accès plus rapidement aux précurseurs de cyclisation **52** et **55**.

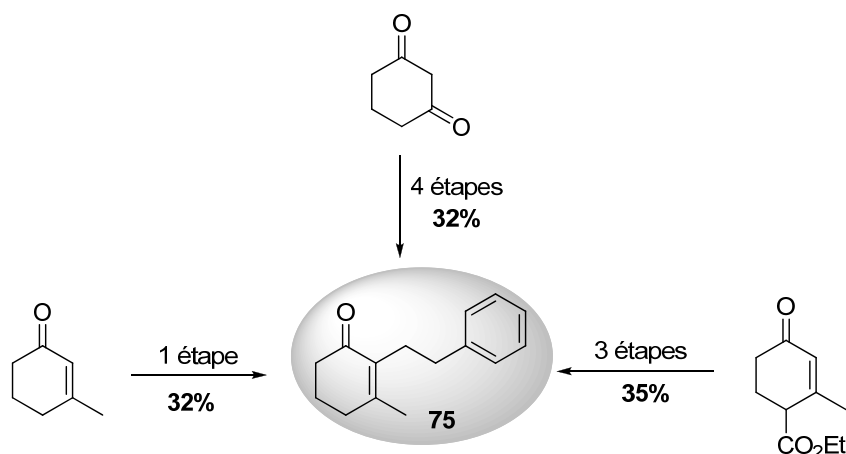


Figure II.7 : Bilans des stratégies de synthèse du modèle **75**

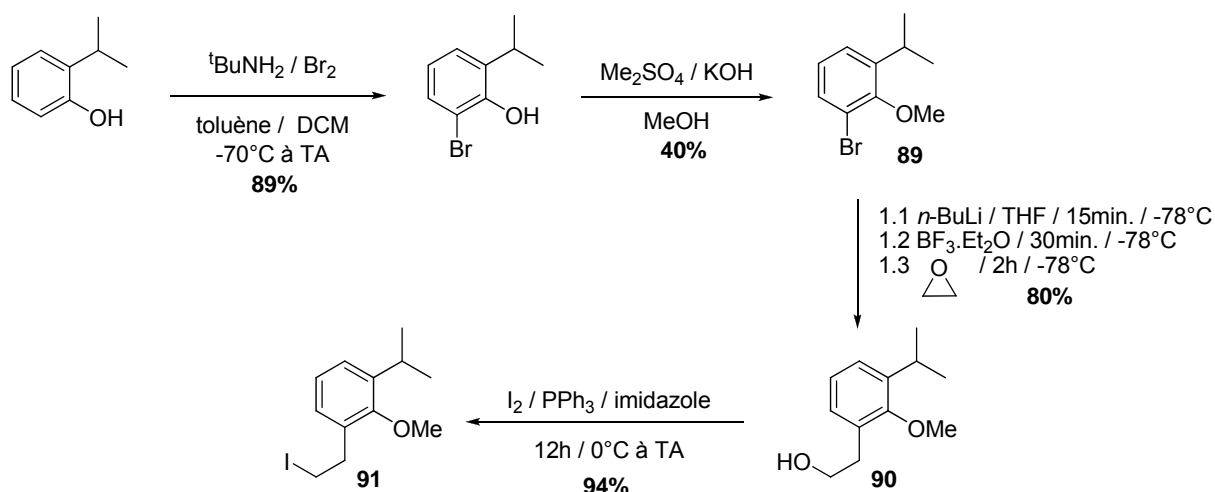
Cette stratégie d'alkylation en position 2 d'un motif 3-méthyl-2-cyclohexen-1-one que nous avons mise au point a ensuite été appliquée à la synthèse du précurseur **55**, le moins fonctionnalisé.

II.2 Synthèse du précurseur **55**

Dans un premier temps, il nous faut synthétiser le substrat électrophile de la réaction d'alkylation, à savoir le 1-(2-iodoéthyl)-3-isopropyl-2-méthoxybenzène **91**.

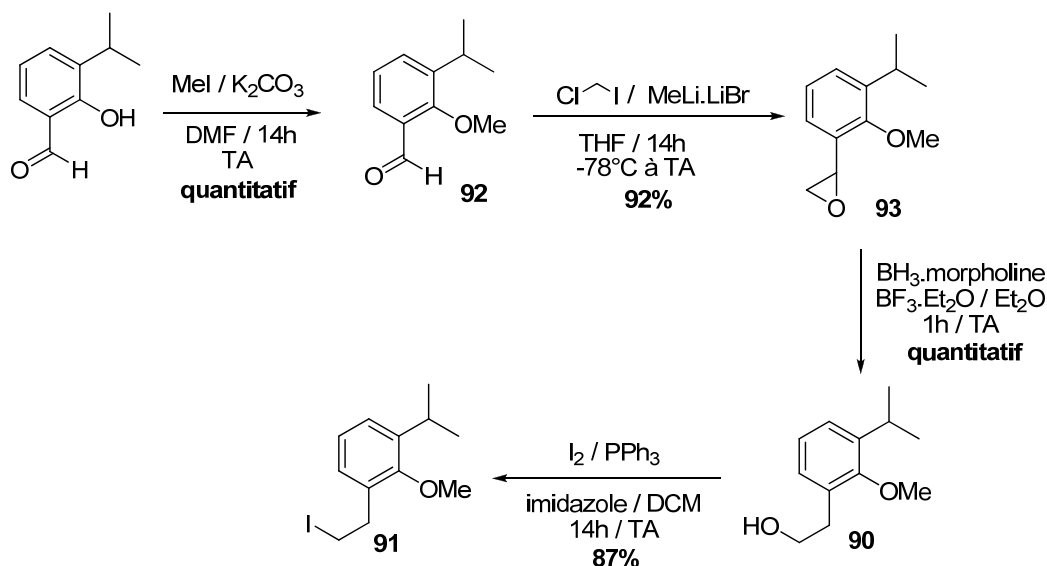
II.2.a Préparation de l'iodure **91**

Une synthèse du composé **91** a été décrite dans la littérature à partir du 2-isopropylphénol (Schéma II.8). Dans un premier temps, Royer *et coll.*²⁹ ont décrit la synthèse du bromobenzène **89** en deux étapes. Une bromation en *ortho* du groupement hydroxyle suivie de la protection du phénol en éther méthylique conduit à l'anisole **89**. Par la suite, Meyers *et coll.*³⁰ ont rapporté la préparation de l'iodure **91** à partir de **89**. Après un échange halogène-métal entre l'atome de brome et le *n*-BuLi, l'organolithien généré permet l'ouverture de l'oxirane pour donner l'alcool **90** avec un rendement de 80%. Finalement, l'iodure **91** est obtenu dans des conditions classiques à partir de l'alcool **90** avec un rendement de 94%.


 Schéma II.8 : Synthèse de l'iodure **91** décrite dans la littérature

Cette synthèse bien que relativement courte (4 étapes seulement) ne nous satisfait pas puisque **91** est obtenu avec seulement 27% de rendement global. De plus, cette synthèse ne permet pas la préparation aisée d'un dérivé fonctionnalisé en position benzylique. Par conséquent, nous nous sommes attelés à mettre au point une synthèse plus efficace de cet électrophile **91**.

La première synthèse envisagée débute par la protection quantitative du phénol du 2-hydroxy-3-isopropylbenzaldéhyde commercial en éther méthylique **92** (Schéma II.9).


 Schéma II.9 : Synthèse n°1 de l'électrophile **91**

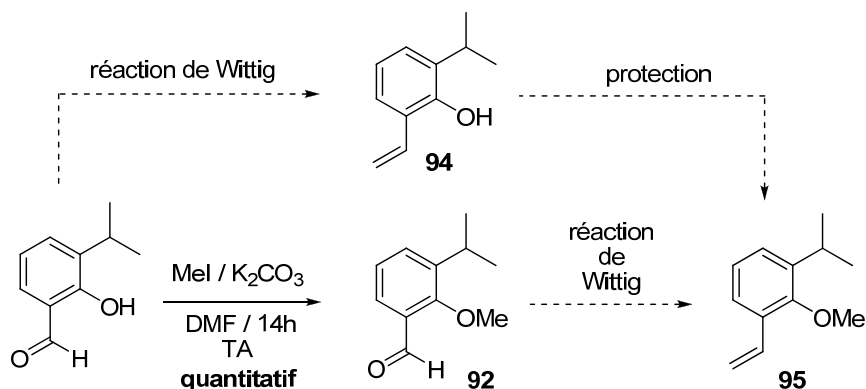
Le composé **92** ainsi obtenu est transformé en époxyde **93** en utilisant des conditions décrites par Matteson *et coll.*³¹ Cette réaction commence par un échange halogène/métal entre le chloriodométhane et le méthyllithium. L'organolithien formé s'additionne sur l'aldéhyde

conduisant à la formation d'un alcoolate intermédiaire qui cyclise pour former l'époxyde **93**. Celui-ci est ensuite réduit en alcool **90** régiosélectivement et quantitativement suivant des conditions précédemment utilisées au laboratoire qui mettent en jeu un mélange équimolaire de complexe BH_3 .morpholine et de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. Finalement, des conditions classiques permettent l'obtention du dérivé iodé **91** à partir de l'alcool **90** avec un rendement satisfaisant.

En conclusion, cette première synthèse s'effectue en 4 étapes avec un rendement global de 78%. Cependant, bien que le rendement ait été nettement amélioré par rapport à celui de la synthèse décrite dans la littérature (78% contre 27%), le nombre d'étapes reste le même. C'est pourquoi nous avons voulu explorer une autre voie pour la préparation de l'électrophile **91**.

La deuxième stratégie s'inspire de travaux réalisés par Negishi *et coll.*³² en 2006, dans lesquels ils décrivent la préparation régiosélective et stéréosélective de (*E*)-1-iodoalcène ou (*E*)-2-iodoalcène à partir d'alcyne vrai ou interne. Cette réaction d'hydrozirconation/iodation en un seul pot, basée sur la génération d' HZrCp_2Cl *in situ*, a également été testée sur une oléfine pour la formation d'un iodoalcane. Afin de synthétiser l'iodure **91** *via* cette réaction, il nous faut préparer le dérivé styrénique **95**, dont l'oléfine terminale sera préparée par réaction de Wittig³³ (Tableau II.12). Les conditions décrites par Lay,³⁴ dans lesquels l'ylure de phosphonium est généré en utilisant le *n*-BuLi comme base, ont permis la préparation du dérivé styrénique **94** à partir du 2-hydroxy-3-isopropylbenzaldéhyde avec un rendement moyen de 67% (entrée 1). D'autres bases pour générer l'ylure ont ensuite été utilisées. L'utilisation de LDA³⁵ n'a pas amélioré la réaction (entrée 2), de même que la formation de l'ylure par déprotonation avec NaHMDS dans des conditions décrites par Trost,³⁶ qui a permis l'obtention du dérivé styrénique **94** avec 71% de rendement (entrée 3). La fonction phénol du composé **94** est ensuite protégée en groupement méthoxy, fournissant le styrène **95** désiré (entrée 5). Ce dernier est ainsi obtenu par la séquence réaction de Wittig/protection, à partir du 2-hydroxy-3-isopropylbenzaldéhyde avec un rendement global de 62%. En revanche, l'application des conditions de Trost au dérivé aldéhyde **92**, dont la fonction phénol a préalablement été protégée, a permis de réaliser la réaction de Wittig plus efficacement donnant accès au composé styrénique **95** avec un excellent rendement de 94% (entrée 4).

Tableau II.12 : Séquence réaction de Wittig / Protection

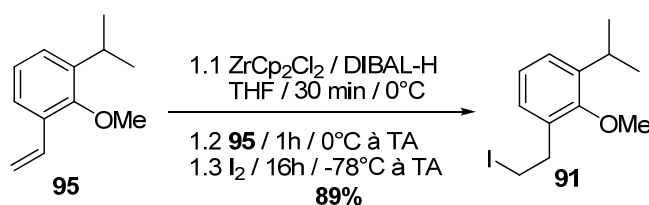


Entrée	Substrat	Conditions	Produit	Rdt (%) ^a
1		1.1 PPh ₃ Me ⁺ , I ⁻ / <i>n</i> -BuLi / 2h / -78°C à 0°C	94	67
2		1.1 PPh ₃ Me ⁺ , I ⁻ / LDA / 2h / -78°C à 0°C	94	63
3		1.1 PPh ₃ Me ⁺ , I ⁻ / NaHMDS / 3h / TA	94	71
4	92	1.1 PPh ₃ Me ⁺ , I ⁻ / NaHMDS / 3h / TA	95	94
5	94	MeI / K ₂ CO ₃ / DMF / 4h / TA	95	88

^a Rendement isolé.

Par cette séquence inversée de protection/réaction de Wittig, le dérivé **95** est préparé avec un meilleur rendement global de 94%, à partir du 2-hydroxy-3-isopropylbenzaldéhyde.

L'iodure **91** a alors été synthétisé à partir du composé **95** avec un bon rendement de 89% par la méthode de Negishi³² (Schéma II.10).


 Schéma II.10 : Application de la méthode de Negishi pour la préparation de **91**

Dans un premier temps, HZrCp_2Cl est généré *in situ* par réaction de DIBAL-H avec ZrCp_2Cl_2 , permettant l'hydrozirconation de l'oléfine. Le complexe d'alkylzirconium (IV) ainsi obtenu est formé régiosélectivement³⁷ sur la position la moins encombrée. Ce complexe intermédiaire réagit finalement avec le diiode pour former l'iodoalcane **91** correspondant. Cette deuxième stratégie permet la synthèse de l'iodure **91** en seulement trois étapes à partir du 2-hydroxy-3-isopropylbenzaldéhyde avec un rendement global de 84%. Nous avons ainsi amélioré l'accès à ce composé par une séquence plus efficace que celle décrite dans la littérature. En effet, le nombre d'étapes a été réduit à 3 et le rendement global a été fortement augmenté (84% contre 27% décrit).

II.2.b Application à la synthèse du précurseur **55**

L'électrophile **91** a été engagé dans les réactions d'alkylation précédemment mises au point (Schéma II.11). Le précurseur **55** est synthétisé en une étape par alkylation de la 3-méthyl-2-cyclohexen-1-one avec un rendement faible de 15%. Les problèmes de déprotonation observés précédemment, associés à une réactivité modérée de l'halogénure d'alkyle primaire **91**, peuvent expliquer le faible rendement de la réaction.

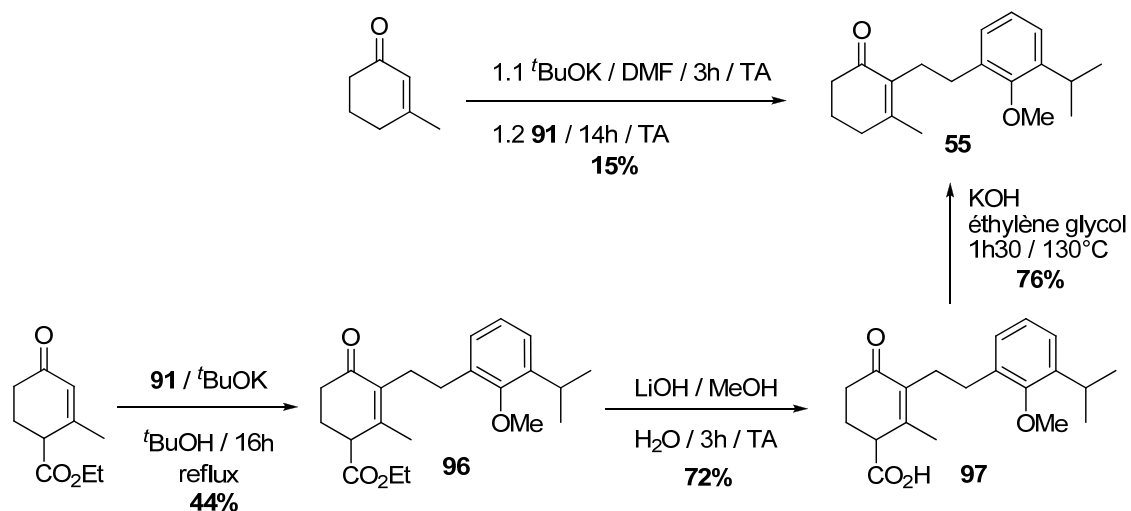


Schéma II.11: Synthèse du précurseur de cyclisation **55**

Par ailleurs, l'utilisation de l'électrophile **91** dans la réaction d'alkylation de l'ester d'Hagemann permet la formation du dérivé alkylé **96**. La fonction ester est ensuite saponifiée fournissant l'acide **97**, qui après décarboxylation donne accès au précurseur **55**. Ce dernier est ainsi préparé en 3 étapes avec un rendement global de 24%. Le faible rendement d'alkylation de l'ester d'Hagemann (44%) peut s'expliquer par une réactivité modérée de **91** mais

également par la dégradation du milieu réactionnel (réaction secondaire probable d'élimination de l'iodure de **91** conduisant à la formation du styrène **95**).

Aucun produit secondaire n'a pu être isolé car les réactions d'alkylation ont engendré des milieux extrêmement complexes. Cependant, la formation d'un produit de dialkylation en position α de la cétone peut avoir eu lieu ce qui expliquerait également les faibles rendements obtenus (15% et 44%). En effet, Stork *et coll.*³⁸ rapportent que la mono-alkylation des cétones α,β -insaturées est difficile à contrôler probablement à cause d'un transfert de proton très rapide au sein de l'intermédiaire cétone β,γ -insaturée formé. De manière à contourner les problèmes de dialkylation en position α des énones, le groupe de Stork^{38,39} a mis au point une nouvelle méthode d'alkylation *via* des métalloénamines, que nous avons décidé de tester.

II.3 Alkylation *via* la méthode des métalloénamines de Stork

Cette méthode consiste à alkyler un dérivé *N*-cyclohexylimine ou *N,N*-diméthylhydrazone masquant une fonction cétone, qui sera ensuite régénérée par hydrolyse acide (Schéma II.12).

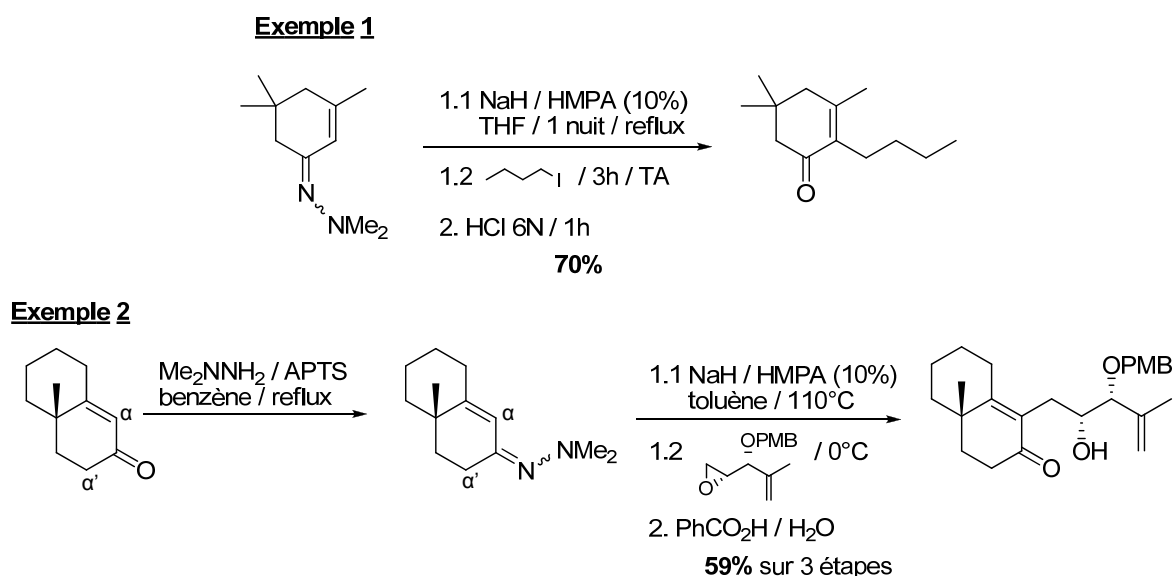


Schéma II.12 : La méthode de Stork pour l'alkylation en α de cétones α,β -insaturées

Différentes bases sont utilisées dans la réaction (*n*-BuLi, LDA, NaH, LiHMDS) et des halogénures peu réactifs tels que le 1-iodobutane ont été employés. Stork *et coll.* réalisèrent ainsi la mono-alkylation de l'isophorone *N,N*-diméthylhydrazone par le 1-iodobutane avec un

rendement de 70% (exemple 1). Amos B. Smith III *et coll.*⁴⁰ utilisèrent cette méthode pour réaliser l'alkylation de *N,N*-diméthylhydrazone par ouverture d'un époxyde (exemple 2). Nous avons décidé d'appliquer cette stratégie à la synthèse des précurseurs de cyclisation **55** et **52**.

Dans un premier temps, le dérivé *N,N*-diméthylhydrazone **98** doit être synthétisé (Schéma II.13).

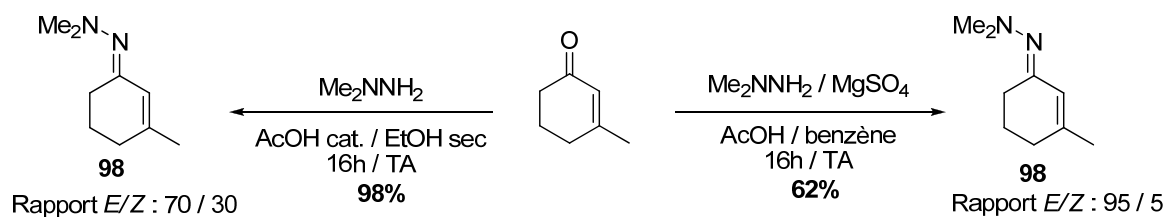
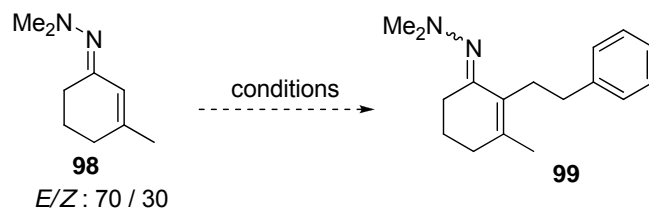


Schéma II.13: Synthèse du dérivé *N,N*-diméthylhydrazone **98**

Le premier protocole envisagé^{40a} décrivait l'utilisation de la 1,1-diméthylhydrazine en présence d'acide acétique en excès et de sulfate de magnésium comme agent déshydratant. Dans ces conditions, la *N,N*-diméthylhydrazone **98** a été obtenu avec un rendement moyen de 62% sous forme d'un mélange d'isomères *E/Z* dans un ratio 95/5 (déterminé par intégration RMN ¹H du proton vinylique). Un deuxième protocole^{40b} a alors été testé pour améliorer le rendement de la réaction. Dans ce dernier, la 1,1-diméthylhydrazine est employée en présence d'acide acétique en quantité catalytique dans l'éthanol sec comme solvant. Le composé **98** est ainsi obtenu avec un excellent rendement de 98% mais sous forme d'un mélange d'isomères *E/Z* dans un rapport 70/30.

L'alkylation de la *N,N*-diméthylhydrazone **98** a ensuite été étudiée en utilisant le (2-iodoéthyl)benzène comme électrophile pour obtenir le dérivé **99** alkylé en position α (Tableau II.13). Finalement, aucune des conditions classiques d'alkylation des métalloénamines n'a fonctionné dans notre cas et le produit désiré **99** n'a jamais été obtenu. Seule l'utilisation de *n*-BuLi a permis d'observer une transformation mais nous récupérons seulement 17% du produit issu de l'alkylation sur la position α' de la *N,N*-diméthylhydrazone **98**.

Tableau II.13 : Alkylation suivant la méthode de Stork

Entrée	Conditions	Produit	Rdt (%) ^a
1	1.1 ^t BuOK / DMF 1.2 PhCH ₂ CH ₂ I / TA à reflux	/	/
2	1.1 NaH / HMPA (10%) / THF 16h / reflux 1.2 PhCH ₂ CH ₂ I / 10 h / TA	/	/
3	1.1 LDA / THF / 8 h / 70°C 1.2 PhCH ₂ CH ₂ I / 14 h / TA	/	/
4	1.1 <i>n</i> -BuLi / THF / 8h / 70°C 1.2 PhCH ₂ CH ₂ I / 10 h / TA		17
5	1.1 LiHMDS / THF / 8h / 70°C 1.2 PhCH ₂ CH ₂ I / 10 h / TA	/	/

^a Rendement isolé.

Compte tenu des rendements faibles obtenus au cours de chacune des réactions d'alkylation envisagées, nous n'avons pas appliqué ces stratégies à l'obtention du deuxième précurseur **52**. Nous nous sommes concentrés sur l'étude d'une nouvelle séquence basée sur l'alkylation d'un dérivé 1,4-cyclohexadiène.

III. Stratégie 3 : Alkylation d'un dérivé 1,4-cyclohexadiène

La troisième stratégie repose sur une séquence mise au point par le groupe de Sutherland,⁴¹ et consisterait en une étape d'alkylation d'un dérivé 1-alkoxy-5-méthylcyclohexa-1,4-diène par les électrophiles **91** et **129** adéquats, suivie d'une hydrolyse afin d'obtenir les précurseurs de cyclisation **55** et **52** (Figure II.8). Le dérivé 1-alkoxy-5-méthylcyclohexa-1,4-diène proviendrait d'un dérivé protégé du *mé*ta-crésol par réaction de Birch.⁴²

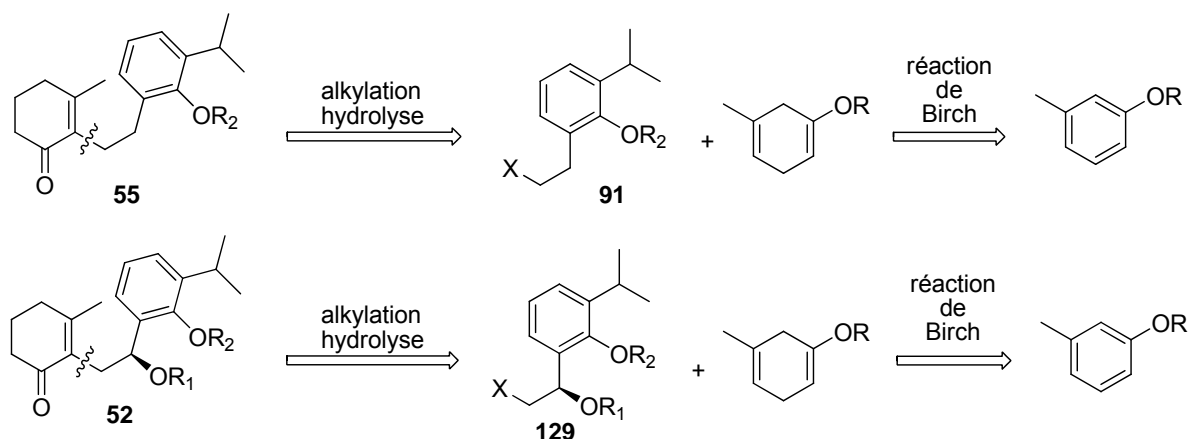


Figure II.8 : Stratégie de synthèse *via* l'alkylation d'un dérivé 1,4-cyclohexadiène

Quelques exemples d'alkylations réalisées par Sutherland *et coll.* sont rapportés ci-dessous (Schéma II.14). Le dérivé 1,4-cyclohexadiène mis en jeu est la *N,N*-diéthyl-2-(5-méthylcyclohexa-1,4-diényloxy)éthanamine **100**. En effet, l'atome d'azote de la fonction 2-diéthylamino permet de stabiliser par chélation intramoléculaire le lithien formé après déprotonation. De plus grâce au groupement 2-diéthylamino, le 1,4-cyclohexadiène **100** est moins sensible à l'oxydation et peut ainsi être stocké à 0°C pendant des mois, sans se dégrader en dérivé *mé*ta-crésol correspondant. Nous pouvons également remarquer que la séquence alkylation/hydrolyse mise au point s'avère relativement efficace puisque les 3-méthyl-2-cyclohexen-1-ones substituées en position 2 sont obtenues avec de bons rendements.

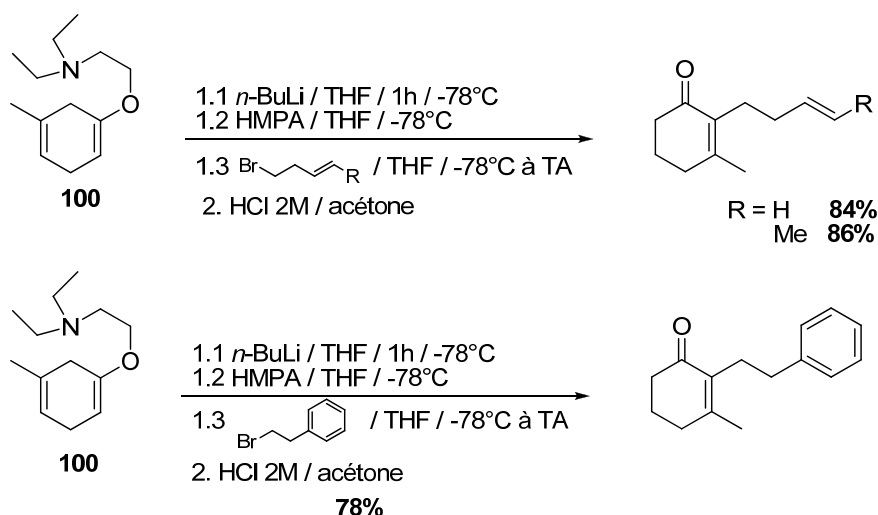


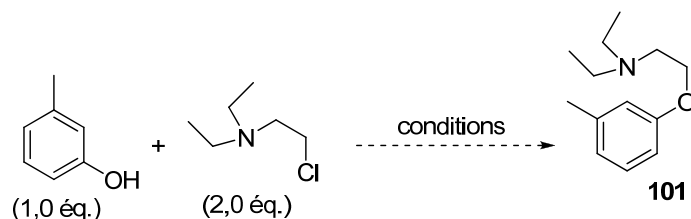
Schéma II.14: Alkylations du 1,4-cyclohexadiène **100** réalisées par Sutherland

Afin d'employer cette stratégie, il nous faut tout d'abord synthétiser la *N,N*-diéthyl-2-(5-méthylcyclohexa-1,4-diényloxy)éthanamine **100**.

III.1 Préparation du dérivé 1,4-cyclohexadiène 100

La synthèse du composé **100** débute par l'alkylation du *mé*ta-crésol par le 2-chloro-*N,N*-diéthyléthanamine pour obtenir le dérivé O-alkylé **101** (Tableau II.14).

Tableau II.14 : O-Alkylation du *mé*ta-crésol



Entrée	Base	Equivalents de Base	Solvant	T	Temps	Rdt (%) ^a
1	K ₂ CO ₃	1,5	DME / H ₂ O (5 : 1)	TA	14h	^b
2	K ₂ CO ₃	1,5	DMF / H ₂ O (5 : 1)	TA	14 h	^b
3	K ₂ CO ₃	1,5	DMF	TA	14 h	20
4	K ₂ CO ₃	1,5	DMF	100°C	1 h	^c
5	K ₂ CO ₃	1,5	DMF	TA	60 h	^b
6	K ₂ CO ₃	3,0	DMF	TA	14 h	traces
7	Cs ₂ CO ₃	6,0	DMF	TA	14 h	100

^a Rendement isolé. ^b Récupération de *mé*ta-crésol. ^c Importante dégradation du milieu.

Des conditions décrites par Witty *et coll.*⁴³ pour l'alkylation de dérivés 4-nitrophénol diversement substitués *via* le 2-chloro-*N,N*-diéthyléthanamine ont été testées. La déprotonation du phénol est réalisée par le carbonate de potassium dans un mélange 1,2-diméthoxyéthane/eau. Aucune réaction n'a lieu dans les conditions de Witty (entrée 1) ainsi que dans un mélange DMF/eau (entrée 2). En revanche, lorsque la réaction est réalisée dans la DMF seule comme solvant, 20 % du produit désiré **101** a été obtenu accompagné de *mé*ta-crésol de départ (entrée 3). Afin d'améliorer la conversion, la réaction a été chauffée à 100°C mais l'augmentation de la température a entraîné une dégradation totale du milieu réactionnel (entrée 4). De même, l'augmentation du temps de réaction ou de la quantité de base s'est avérée inefficace et seul le *mé*ta-crésol est récupéré en fin de réaction (entrées 5 et 6). Ces résultats montrent que la déprotonation du *mé*ta-crésol a lieu difficilement. Par conséquent, l'utilisation du carbonate de césium, plus basique, a été envisagée. Compte tenu des

difficultés précédemment observées, nous avons également choisi d'augmenter la quantité de base à 6,0 équivalents pour s'assurer d'une bonne déprotonation. Ces conditions optimisées ont ainsi permis d'obtenir le produit désiré **101** quantitativement (entrée 7).

L'étape suivante consiste à réaliser la réduction de Birch du composé aromatique **101** selon un protocole décrit par le groupe de Piers⁴⁴ (Schéma II.15). Cette réaction, dont le mécanisme passe par deux séquences successives de transfert électronique/protonation, a permis la préparation du *N,N*-diéthyl-2-(5-méthylcyclohexa-1,4-diényloxy)éthanamine **100** avec 86% de rendement et une pureté de 100% (évaluée par spectroscopie de RMN ¹H).

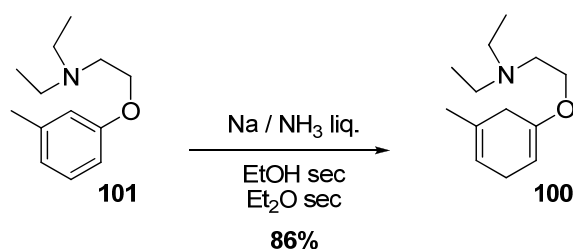


Schéma II.15: Synthèse de **100** via la réaction de Birch

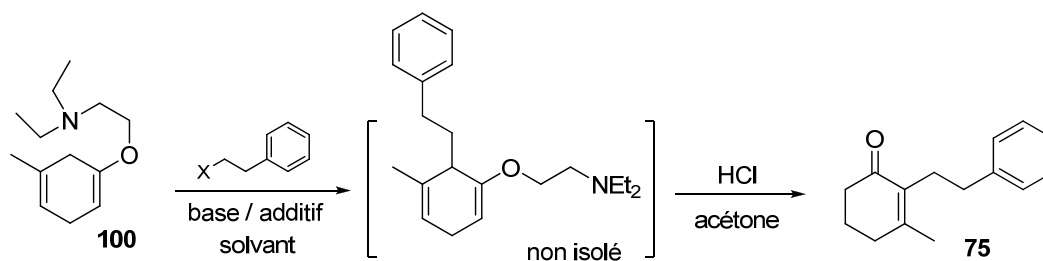
Il nous faut à présent étudier la séquence alkylation/hydrolyse mettant en jeu le composé 1,4-diénique **100**, en vue d'obtenir le précurseur modèle **75**.

III.2 Alkylation/hydrolyse du dérivé 1,4-cyclohexadiène **100**

Dans cette séquence, le 1,4-cyclohexadiène **100** doit tout d'abord être métallé puis alkylé pour donner un intermédiaire 1,4-cyclohexadiène substitué. Cet intermédiaire n'est pas caractérisé et est immédiatement engagé dans une réaction d'hydrolyse en présence d'HCl dans l'acétone dégazée. Cette hydrolyse donne accès au précurseur **75** substitué en position 2. Les conditions d'hydrolyse n'ont pas été modifiées, en revanche la réaction d'alkylation a été plus amplement étudiée (Tableau II.15). L'utilisation de ^tBuLi comme base en présence d'HMPA dans le THF a permis d'obtenir le composé **75** avec seulement 32% de rendement (entrée 1). Le dioxane ou l'Et₂O ont également été utilisés comme solvant (entrées 2 et 3). Le dérivé 3-méthyl-2-cyclohexen-1-one **75** a ainsi été préparé avec 42% de rendement dans l'Et₂O. L'étude de la base lithiée a ensuite révélé que le *n*-BuLi était aussi efficace que le ^tBuLi, fournissant **75** avec 45% de rendement (entrée 5). Par la suite, la nature de l'additif a été variée. Ce dernier permet de dissocier les agrégats formés par l'organolithien intermédiaire le rendant ainsi plus réactif. HMPT et TMEDA ont ainsi été testés et se sont

révélés être de moins bons additifs pour cette réaction que HMPA (entrées 6 et 7). Finalement, l'emploi d'un iodure d'alkyle comme électrophile plus réactif a été envisagé à la place du bromure d'alkyle (entrée 8), mais le rendement obtenu est faible, seulement 14%.

Tableau II.15 : Synthèse de **75** par une séquence alkylation/hydrolyse appliquée à **100**



Entrée	X	Base	Additif	Solvant	Rdt (%) ^a
1	Br	<i>t</i> -BuLi	HMPA	THF	32
2	Br	<i>t</i> -BuLi	HMPA	dioxane	/
3	Br	<i>t</i> -BuLi	HMPA	Et ₂ O	42
4	Br	<i>s</i> -BuLi	HMPA	Et ₂ O	/
5	Br	<i>n</i> -BuLi	HMPA	Et ₂ O	45
6	Br	<i>n</i> -BuLi	HMPT	Et ₂ O	/
7	Br	<i>n</i> -BuLi	TMEDA	Et ₂ O	16
8	I	<i>n</i> -BuLi	HMPA	Et ₂ O	14

^a Rendement isolé.

Le précurseur modèle **75** est ainsi obtenu avec un rendement maximum non satisfaisant de 45%. Aucune trace du composé **100** n'est obtenue après hydrolyse. Par conséquent, celle-ci est efficace et l'alkylation représente l'étape limitante de la séquence. L'isolement des différents produits formés lors de la réaction après hydrolyse nous a permis de mieux comprendre ce rendement (Figure II.9).

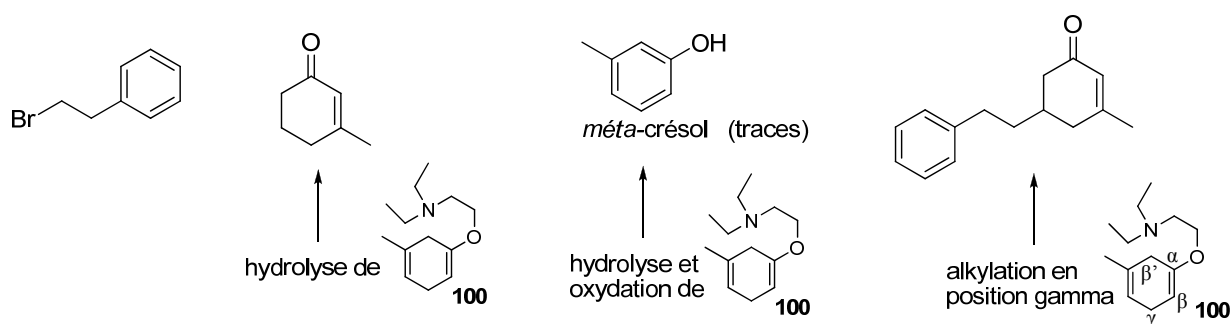


Figure II.9 : Produits isolés suite à la séquence alkylation/hydrolyse

Après traitement, quatre autres produits ont été isolés en plus du composé **75** :

- le (2-bromoéthyl)benzène n'ayant pas réagi dans la réaction d'alkylation.
- la 3-méthyl-2-cyclohexen-1-one issue de l'hydrolyse de **100** n'ayant pas réagi au cours de l'alkylation.
- le *méta*-crésol issu de l'hydrolyse suivie d'une oxydation *in-situ* en présence d'oxygène de **100**. Le milieu HCl/acétone ayant été dégazé avant hydrolyse, le *méta*-crésol est obtenu sous forme de traces.
- un dérivé 3-méthyl-2-cyclohexen-1-one substitué en position 5, issu de l'alkylation de la position γ du dérivé **100**, qui n'avait pas été observée dans littérature. La formation de ce sous-produit s'explique par les deux sites possibles de déprotonation : les positions β' et γ . L'alkylation en position γ peut être due soit à une mauvaise chélation de l'atome de lithium en position β' entraînant une stabilisation moindre de l'intermédiaire, soit à l'encombrement stérique de la position β' par le groupement amino. En effet, au cours de la déprotonation, l'approche de la base sur la position β' serait alors plus difficile et la déprotonation en position γ serait ainsi favorisée.

Compte tenu du rendement non satisfaisant obtenu, cette séquence ne peut pas être envisagée pour la synthèse des précurseurs **52** et **55**. Nous nous sommes alors concentrés sur une quatrième stratégie, basée sur un couplage pallado-catalysé comme étape clé.

IV. Stratégie 4 : Couplage pallado-catalysé

Cette quatrième stratégie consiste à utiliser un couplage pallado-catalysé pour former la liaison C-C en position 2 du noyau 3-méthyl-2-cyclohexen-1-one. Ce couplage mettrait en jeu un dérivé 3-méthyl-2-halogénocyclohexen-1-one de type iodure **104** ou bromure **105**, et un composé métallé vinylique ou aliphatique. Il permettrait ainsi l'obtention des précurseurs de cyclisation **102** et **55** (Figure II.10). De plus, il faut remarquer que la fonction oléfine de **102**, générée suite au couplage pallado-catalysé, doit être de stéréochimie *Z* pour permettre un positionnement correct de l'aromatique dans l'étape de cyclisation.

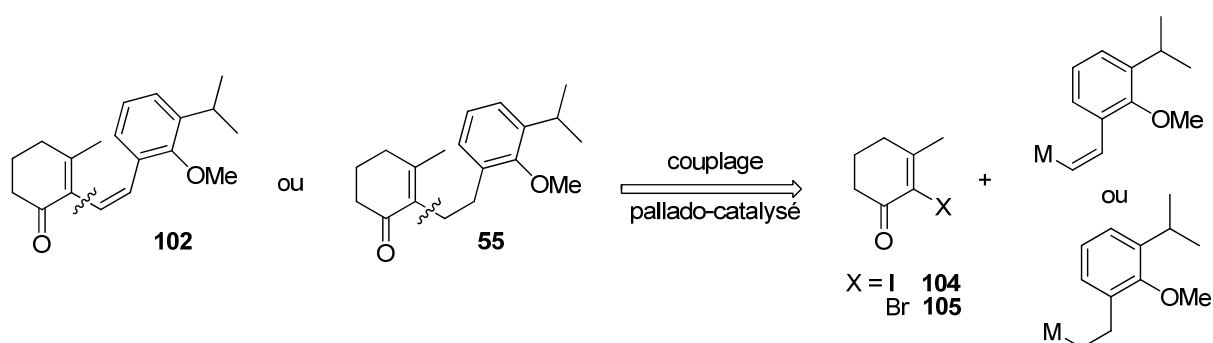


Figure II.10 : Schéma général de la stratégie

Plusieurs couplages pallado-catalysés peuvent être envisagés. Par conséquent, nous allons tout d'abord étudier toutes les possibilités avant de décrire les essais réalisés au cours de cette nouvelle stratégie.

IV.1 Choix de la réaction de couplage et rétrosynthèse

Les différents couplages pallado-catalysés envisageables sont : le couplage de Heck,⁴⁵ le couplage de Suzuki,⁴⁶ le couplage de Stille,⁴⁷ le couplage de Hiyama,⁴⁸ le couplage de Negishi⁴⁹ et le couplage de Kumada-Corriu.⁵⁰ Le couplage de Suzuki a été préféré pour les raisons suivantes :

- les organoborés sont moins toxiques que les organostannanes (Stille). Ils sont relativement inertes chimiquement et tolèrent donc de nombreuses fonctionnalités contrairement aux organomagnésiens (Kumada-Corriu). Ils sont préalablement synthétisés avant d'être engagés dans la réaction ce qui évite les problèmes de formation *in situ* du composé organométallique qui peuvent notamment être rencontrés avec les organozinciques (Negishi).

- le couplage de Suzuki s'effectue avec rétention de configuration ce qui permet d'envisager la formation du précurseur **102** de stéréochimie *Z* exclusivement, contrairement au couplage de Heck stéréosélectif permettant la formation de l'alcène *E* majoritairement.

La nouvelle rétrosynthèse mettant en jeu le précurseur **102** et un couplage de Suzuki est la suivante (Figure II.11).

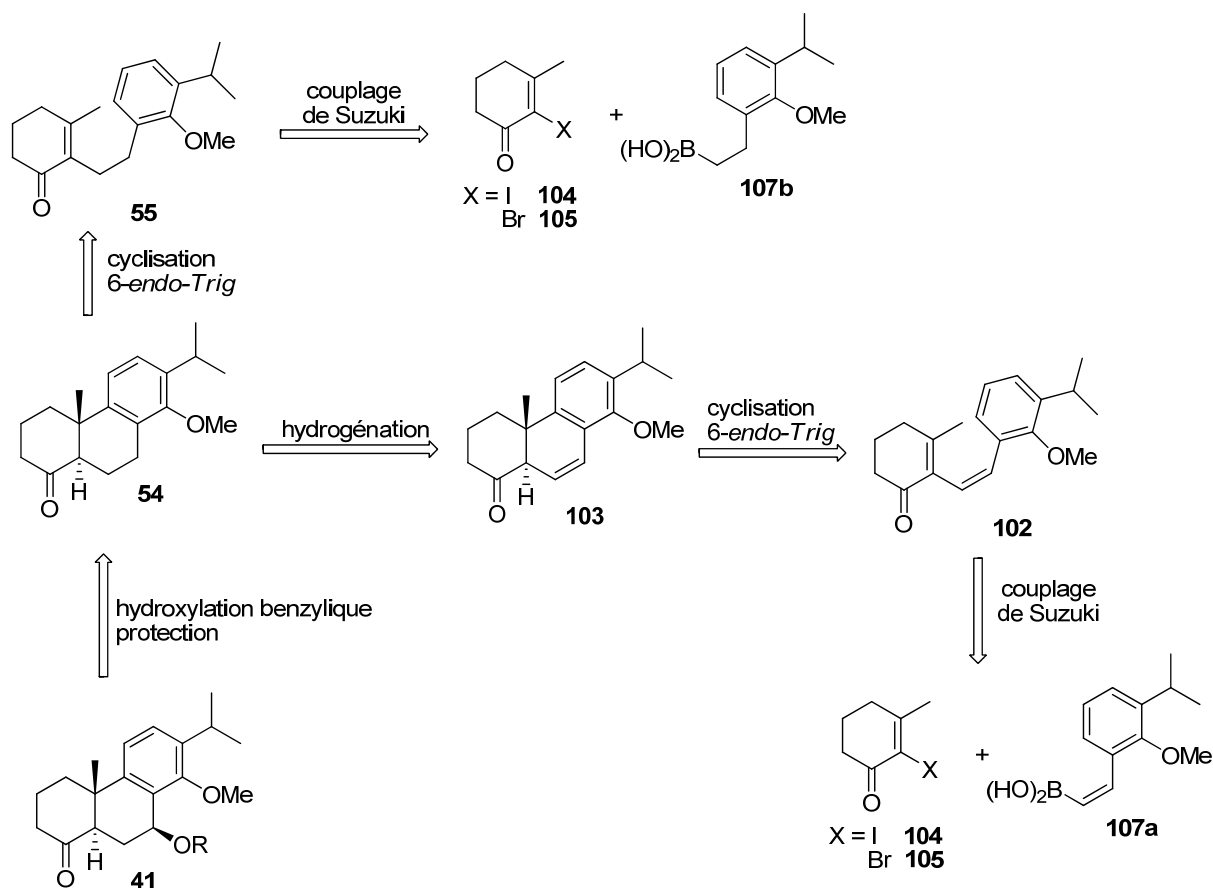
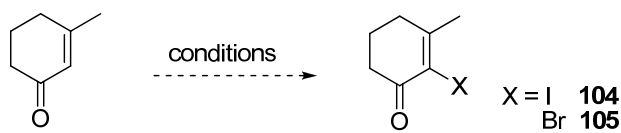


Figure II.11 : Nouvelles stratégies de synthèse mettant en jeu **102** et **55**

Dans cette approche, le composé tricyclique **41** serait issu de l'intermédiaire **54** par hydroxylation benzylique diastéréosélective suivie de la protection de l'alcool secondaire formé. Le composé **54** serait le résultat de l'hydrogénation de l'oléfine du composé **103**, ce dernier étant issu de la cyclisation cationique 6-endo-Trig du précurseur **102** dont l'oléfine exocyclique est de stéréochimie Z. L'intermédiaire **102** proviendrait d'un couplage de Suzuki entre un dérivé halogéné vinylique **104** ou **105** et un acide boronique vinylique **107a** de stéréochimie Z. Dans le cas de la préparation du précurseur **55**, le couplage de Suzuki sera réalisé avec le même halogénure vinylique mais avec un acide boronique aliphatique **107b**. Dans un premier temps, il nous faut donc synthétiser le dérivé halogéné en position 2 de la 3-méthyl-2-cyclohexenone afin de pouvoir étudier le couplage de Suzuki.

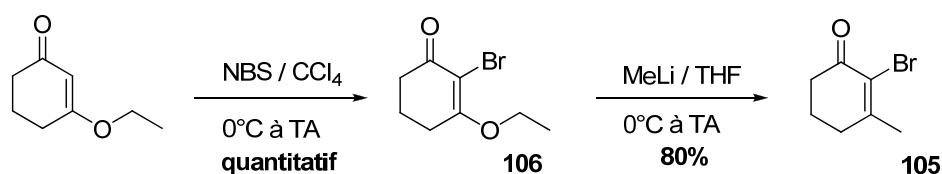
IV.2 Préparation des halogénures vinyliques 104 et 105

La préparation du dérivé halogéné a tout d'abord été envisagée en une étape. Les premiers essais de synthèse sont présentés ci-dessous (Tableau II.16).

Tableau II.16 : Essai d'iodation et de bromation de la 3-méthyl-2-cyclohexen-1-one


Entrée	Conditions	Produit	Rdt (%)
1	I ₂ (0,6 éq.) / PIFA (0,6 éq.) pyridine (1,2 éq.) / DCM / TA / 14h	104	21
2	TBATB / K ₂ CO ₃ / DCM / 0°C à TA	105	/

L'iodation a été envisagée dans les conditions décrites par le groupe de Benhida.⁵¹ Mais, l'utilisation de diiode en présence de bis(trifluoroacétoxy)iodobenzène (PIFA) en quantité catalytique n'a pas permis d'obtenir le dérivé iodé **104** qu'avec 21% de rendement. De plus, la bromation par un tribromure d'ammonium dans les conditions de Khan *et coll.*⁵² n'a fourni aucune réaction. Par conséquent, la synthèse du dérivé halogéné en position 2 a été réalisée en deux étapes suivant un schéma réactionnel décrit par Belmont et Paquette (Schéma II.16).⁵³

**Schéma II.16**: Synthèse du bromure vinylique **105** en deux étapes

La première étape consiste à bromer la 3-éthoxy-2-cyclohexen-1-one par le *N*-bromosuccinimide à l'abri de la lumière. La bromocétone **106** est ainsi obtenue quantitativement. Celle-ci est ensuite mise en réaction avec du méthyllithium dans le THF pour fournir la 2-bromo-3-méthyl-2-cyclohexen-1-one **105** avec un rendement satisfaisant de 80%.

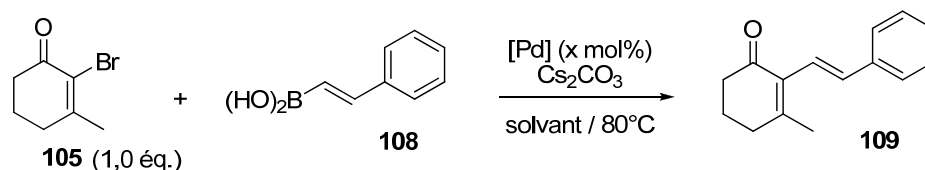
IV.3 Synthèse des précurseurs via un couplage de Suzuki

IV.3.a Mise au point des conditions du couplage de Suzuki

Pour obtenir l'intermédiaire **102** de stéréochimie *Z* (Figure II.12), il faut utiliser un acide boronique vinylique de stéréochimie *Z* en présence du bromure vinylique **105**. Cependant, pour la mise au point, nous avons préféré utiliser l'acide boronique vinylique **108**

de stéréochimie *E* car celui-ci est commercial. L'optimisation des conditions pour l'obtention du produit de couplage **109** est présentée ci-dessous (Tableau II.17).

Tableau II.17 : Optimisation du couplage de Suzuki



Entrée	Quantité acide boronique	[Pd]	Quantité de Pd	Solvant	Rdt (%) ^a
1	1,1 éq.	Pd(OAc) ₂ / PPh ₃	10 mol%	THF / H ₂ O	23
2	1,1 éq.	Pd(OAc) ₂ / PPh ₃	10 mol%	Toluène / H ₂ O	51
3	1,1 éq.	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	10 mol%	Toluène / H ₂ O	39
4	1,1 éq.	PdCl ₂ dppf.DCM	10 mol%	Toluène / H ₂ O	32
5	1,1 éq.	Pd(PPh ₃) ₄	10 mol%	Toluène / H ₂ O	/
6	1,5 éq.	Pd(OAc) ₂ / PPh ₃	10 mol%	Toluène / H ₂ O	73
7	1,5 éq.	Pd(OAc) ₂ / PPh ₃	20 mol%	Toluène / H ₂ O	58
8	1,5 éq.	Pd(OAc) ₂ / PPh ₃	10 mol%	Toluène / H ₂ O ^b	46

^a Rendement isolé. ^b Température = 110°C.

Les premières conditions testées ont employé l'acétate de palladium(II) à 10% molaire en présence de triphénylphosphine, qui permet de générer le catalyseur palladium(0) *in situ*. La réaction a été effectuée en présence de carbonate de césium dans un mélange THF/eau dégazé à 80°C (entrée 1). Le produit de couplage **109** n'a été obtenu qu'avec 23% de rendement accompagné de 6% de **105**, et 15% de 3-méthyl-2-cyclohexen-1-one provenant d'une réduction du bromure de départ. La réaction réalisée dans le toluène au lieu du THF permet d'augmenter le rendement à 51% pour une conversion incomplète de **105** de 87% (entrée 2). L'influence de la nature du catalyseur de palladium a ensuite été étudiée en utilisant PdCl₂(PPh₃)₂ (entrée 3), PdCl₂dppf.DCM (entrée 4) ou Pd(PPh₃)₄ (entrée 5). PdCl₂(PPh₃)₂ et PdCl₂dppf.DCM ont permis de préparer le produit de couplage **109** avec des rendements équivalents autour de 35%, en revanche aucun couplage n'a été observé avec Pd(PPh₃)₄.

Par conséquent, le système Pd(OAc)₂/PPh₃ est le plus efficace pour réaliser le couplage de Suzuki (entrée 2). De manière à augmenter le rendement, la quantité d'acide boronique a été augmentée de 1,1 équivalents (par rapport à **105**) à 1,5 équivalents (entrée 6). Cette augmentation a permis d'obtenir le composé **109** avec un rendement satisfaisant de 73%. La quantité de palladium a ensuite été modifiée passant de 10% à 20% molaire mais le rendement n'a pas pu être davantage amélioré (entrée 7). De manière à obtenir une conversion complète, la température a été portée à 110°C (entrée 8). Malheureusement, une dégradation plus importante du milieu réactionnel a été observée et le dérivé **109** est obtenu avec un rendement plus faible de 46%.

Par la suite, l'influence de la nature de l'acide boronique sur le couplage de Suzuki a été étudiée (Tableau II.18)

Tableau II.18 : Influence de la nature de l'acide boronique sur le couplage de Suzuki

Entrée	Acide boronique	Produit	Rdt (%) ^a
1			73
2			39
3			54
4			62

^a Rendement isolé.

Dans le cas des composés organoborés vinyliques, l'acide boronique avait permis la préparation du produit de couplage **109** avec 73% de rendement (entrée 1). De part les nombreux avantages qu'ils présentent, les organotrifluoroborates de potassium⁵⁴ sont largement utilisés depuis quelques années dans le couplage de Suzuki.⁵⁵ En effet, les acides boroniques peuvent subir une trimérisation cyclique par perte d'eau, qui s'avère impossible

avec les organotrifluoroborates. De plus, ces composés sont stables à l'air, à l'humidité et sont plus nucléophiles⁵⁶ que les esters et acides boroniques. Cependant, dans notre cas, l'utilisation d'un organotrifluoroborate vinylique n'a pas permis d'améliorer le rendement de la réaction (entrée 2). Les conditions de couplage ont ensuite été extrapolées à la préparation du précurseur modèle **75** en utilisant un acide boronique aliphatique (entrée 3). Cependant, le produit de couplage obtenu n'est pas le composé **75** désiré mais le dérivé **110** avec un rendement de 54%. De même, l'utilisation d'un organotrifluoroborate aliphatique fournit le composé **110** (entrée 4). Ce produit de couplage inattendu avait précédemment été observé par le groupe de Molander⁵⁷ et son mécanisme de formation reste non élucidé.

Finalement, seuls les acides boroniques vinyliques permettent de réaliser le couplage de Suzuki avec un rendement satisfaisant. Les conditions mises au point peuvent donc être utilisées pour la préparation du précurseur de cyclisation **102** (Figure II.12). Cependant, il nous faut dans un premier temps synthétiser l'acide boronique vinylique convenablement fonctionnalisé et de stéréochimie *Z*.

IV.3.b Synthèse de l'acide boronique vinylique de stéréochimie *Z*

La synthèse de l'acide boronique vinylique de stéréochimie *Z* a été envisagée selon la méthode de Srebnik *et coll.* qui tire partie de la réactivité des oléfines *gem*-métallées par un atome de bore et un atome de zirconium (Schéma II.17).⁵⁸ En effet, ces 1,1-dimétalloalcènes synthétisés à partir d'un ester boronique acétylénique présentent une liaison carbone-bore et une liaison carbone-zirconium de réactivités différentes. De nombreux électrophiles peuvent ainsi réagir sélectivement et/ou séquentiellement sur l'une ou l'autre des liaisons. C'est ainsi que Srebnik *et coll.*⁵⁹ ont préparé divers esters boroniques de stéréochimie *Z* par hydrolyse sélective de la liaison C-Zr de 1,1-dimétalloalcènes de bore et de zirconium.

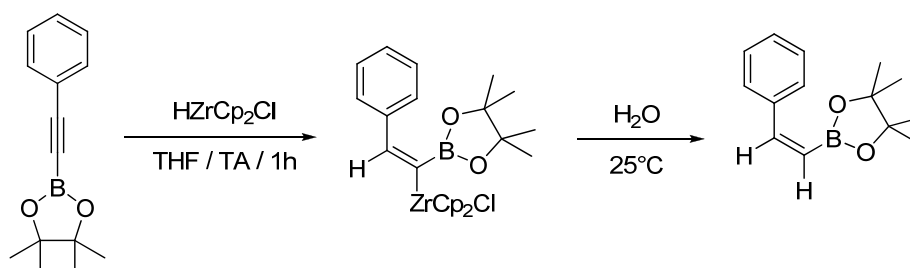


Schéma II.17 : Synthèse d'esters boroniques *Z* à partir d'un ester boronique acétylénique

La première étape consiste à préparer l'ester boronique acétylénique **113** (Schéma II.18). Pour cela, nous sommes partis de l'aldéhyde **92** sur lequel nous réalisons une réaction

de Corey-Fuchs,⁶⁰ qui permet de transformer les aldéhydes en alcynes vrais *via* des *gem*-dibromoéthènes. La première étape peut être assimilée à une réaction de Wittig, dans laquelle le mélange tétrabromure de carbone/ PPh_3 permet de générer un ylure de phosphonium *in situ*. Le dibromométhylènetriphénylphosphorane ainsi formé réagit avec l'aldéhyde **92** et fournit par réarrangement le *gem*-dibromoéthène **111**. La seconde étape consiste à traiter la dibromooléfine **111** par du *n*-BuLi suivie d'une hydrolyse pour conduire à l'acétylène **112** désiré. Malheureusement, la préparation de l'ester boronique **112** à partir de l'alcyne vrai **113** dans des conditions classiques⁵⁹ a échoué.

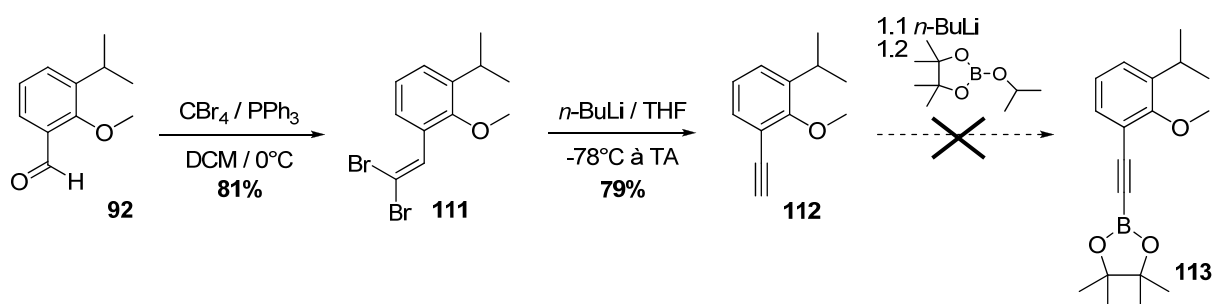


Schéma II.18 : Essai d'obtention de l'ester boronique acétylénique **113**

Par conséquent, le précurseur de cyclisation **102** n'a pas pu être synthétisé par un couplage de Suzuki et cette voie n'a pas abouti. Nous avons donc dressé un bilan de toutes les stratégies réalisées jusqu'à alors pour synthétiser le précurseur modèle **75** (Figure II.12).

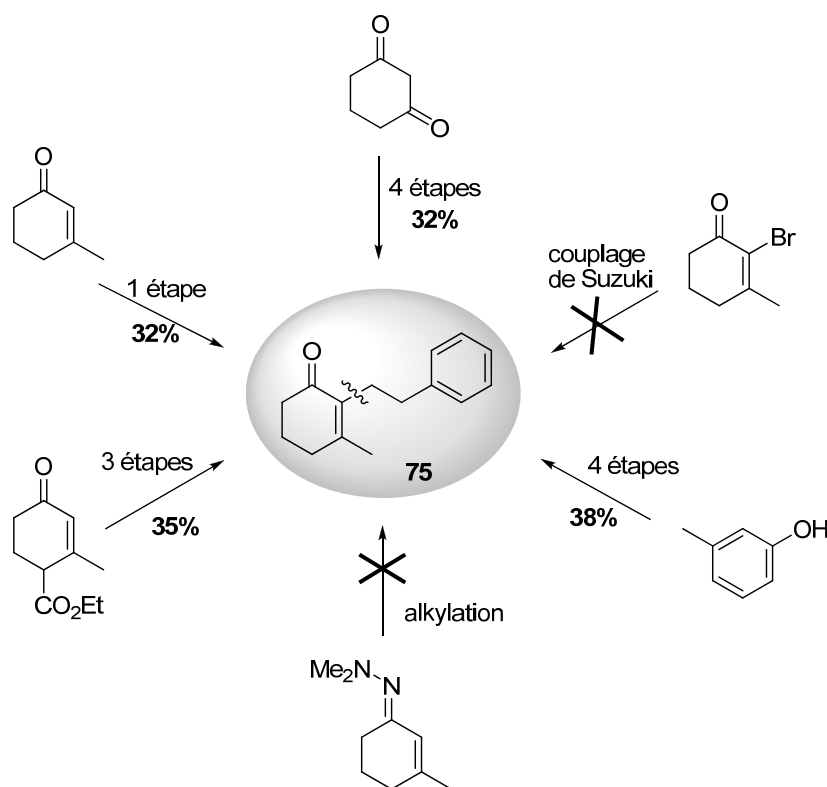


Figure II.12 : Bilan des différentes stratégies testées jusqu'à présent

Nous pouvons constater que toutes les stratégies sont basées sur la formation de la liaison C-C en position 2 du précurseur modèle **75** et que dans tous les cas, le cycle à 6 chaînons est présent dans les réactifs de départ. Toutes ces stratégies n'ayant pas abouti à la synthèse de **75** avec un rendement satisfaisant, nous avons envisagé une nouvelle voie basée sur la construction du cycle à 6 chaînons plutôt que sur sa fonctionnalisation.

V. Stratégie 5 : Réaction domino

V.1 Rétrosynthèse envisagée

L'étape clé de cette nouvelle stratégie s'inspire d'une réaction domino décrite par Langlois *et coll.*⁶¹ pour la synthèse de cyclohexenone trifluorométhylée en position 5 (Figure II.13). Elle consiste en la réalisation en cascade de 5 étapes en un seul pot sous catalyse basique. En effet, en présence de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène (DBU) à 10% molaire, l'énolate de l'acétoacétate de méthyle généré réagit avec la vinylcétone **114**. L'adduit issu de cette addition de Michael (étape 1) subit alors une céto-lisation intramoléculaire (étape 2) conduisant à la formation d'une hydroxy-cétone **115**. Celle-ci, après déshydratation (étape 3), donne le produit d'annélation **116**. Les ions hydroxydes issus de la déshydratation permettent alors la saponification (étape 4) de la fonction ester et une dernière étape de décarboxylation (étape 5) aboutit à la formation de la cyclohexenone **117**.

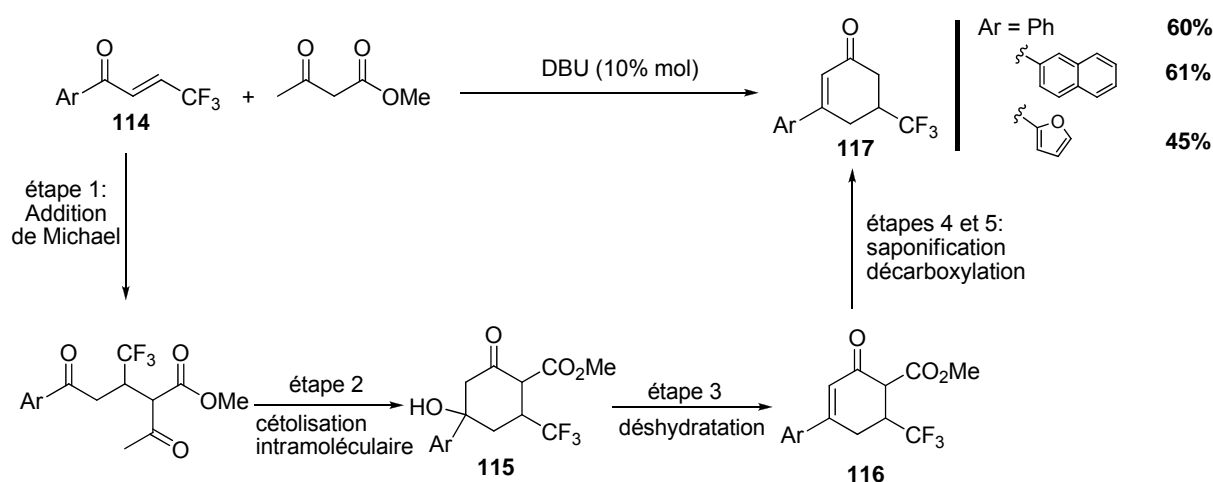


Figure II.13 : Réaction domino en 5 étapes décrites par Langlois *et coll.*

Les rendements obtenus sont corrects et relativement satisfaisants compte tenu que 5 étapes sont réalisées en un seul pot.

Nous avons donc envisagé d'appliquer cette réaction domino à la formation du noyau 3-méthyl-2-cyclohexen-1-one des précurseurs **55** et **52**. Une nouvelle rétrosynthèse a ainsi été construite (Figure II.14). Les précurseurs de cyclisation **55** et **52** seraient issus d'une réaction domino entre les intermédiaires **118** ou **119** et la méthylvinylcétone en présence de DBU catalytique. **118** et **119** seraient quant à eux obtenus *via* l'alkylation du dianion de l'acétoacétate de méthyle par les électrophiles **91** et **129**.

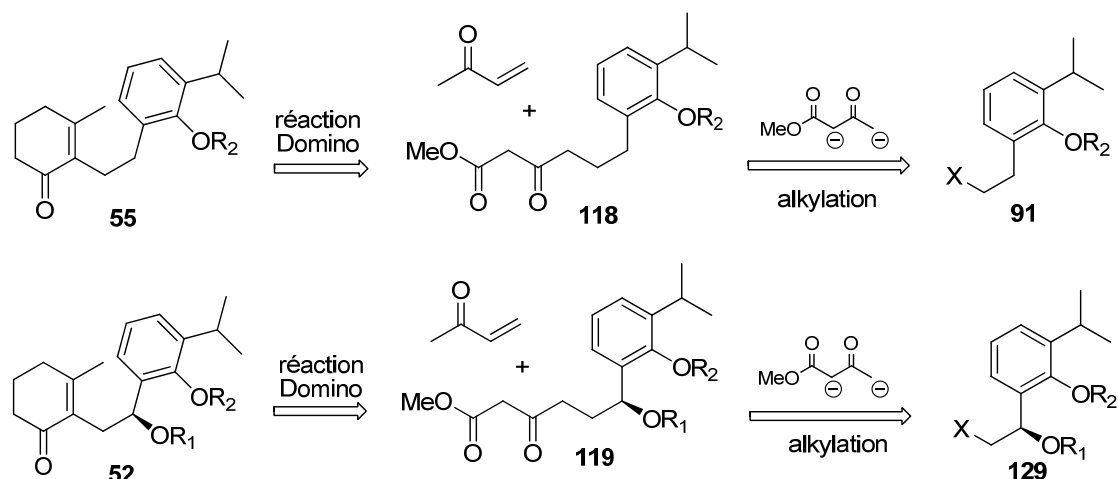


Figure II.14 : Rétrosynthèse *via* la réaction domino 5 étapes

La faisabilité de la stratégie va tout d'abord être évaluée pour la synthèse du précurseur modèle **75**.

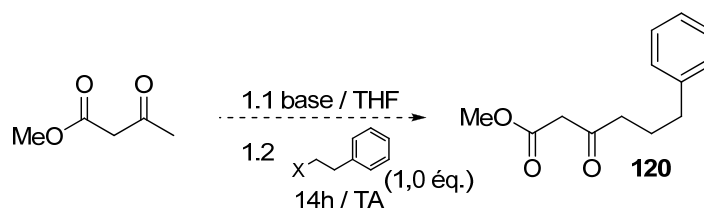
V.2 Etude de la stratégie pour la synthèse du précurseur modèle **75**

V.2.a Alkylation du dianion et application de la réaction domino 5 étapes

La première étape est l'alkylation du dianion de l'acétoacétate de méthyle.⁶² Les conditions ont été tout d'abord mises au point en utilisant le (2-bromoéthyl)benzène comme électrophile pour la synthèse du β-cétoester **120** (Tableau II.19). Dans un premier temps, la formation du dianion a été réalisée par la séquence classique NaH/*n*-BuLi puis il a été mis en présence de l'électrophile (entrée 1). Ce premier essai s'est avéré plutôt concluant puisque **120** a été synthétisé avec 72% de rendement. Cependant, la réaction s'est révélée non reproductible avec des rendements variant de 20 à 72%, pouvant s'expliquer par des problèmes de formation du dianion. En effet, lorsque celui-ci est convenablement formé, le milieu réactionnel est de couleur orange. Or, malgré toutes les précautions prises pour réaliser

la réaction à l'identique, la couleur du milieu réactionnel après formation du dianion varie du jaune pâle à l'orange pour une même concentration.

Tableau II.19 : Mise au point de l'alkylation du dianion de l'acétoacétate de méthyle

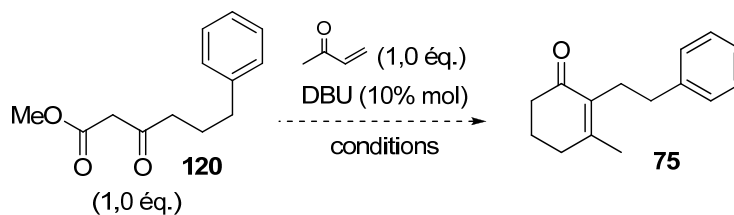


Entrée	X	Base	Quantité d'acétoacétate de méthyle	Rdt (%) ^a
1	Br	1.a NaH / 10 min. / 0°C 1.b <i>n</i> -BuLi / 10 min. / 0°C	1,0 éq.	72
2	Br	LDA / 30 min. 0°C	1,0 éq.	54
3	Br	LDA / 30 min. 0°C	1,5 éq.	30
4	Br	LDA / 30 min. 0°C	2,0 éq.	32
5	OTs	LDA / 30 min. 0°C	1,0 éq.	40
6	I	LDA / 30 min. 0°C	1,0 éq.	70

^a Rendement isolé

Par conséquent, le LDA a été testé comme base pour la formation du dianion (entrée 2). Le β -cétoester **120** a été ainsi préparé avec un rendement plus faible (54%) mais reproductible. La quantité de dianion formée a donc été augmentée de manière à obtenir une conversion complète en électrophile. Une quantité stœchiométrique de dianion s'est avérée la plus efficace puisque l'utilisation de 1,5 ou 2,0 équivalents de dianion ont fourni le β -cétoester **120** avec des rendements plus faibles d'environ 30% (entrées 3 et 4). Finalement, l'influence de la nature du nucléofuge a été étudiée. Pour cela, les dérivés aliphatiques tosylé ou iodé ont été testés (entrées 5 et 6). Le dérivé iodé a ainsi permis de synthétiser le produit désiré **120** avec un rendement satisfaisant de 70% et une conversion complète du (2-iodoéthylbenzène).

Les conditions de la réaction domino décrite par le groupe de Langlois⁶¹ peuvent à présent être appliquées au substrat **120** en présence de méthylvinylcétone (Tableau II.20).

Tableau II.20 : Essai de réaction domino sur **120**

Entrée	Solvant	T	temps	Rdt (%)
1	DCM	TA	24h	/
2	DCM	50°C	24h	/
3	Toluène	110°C	24h	dégradation

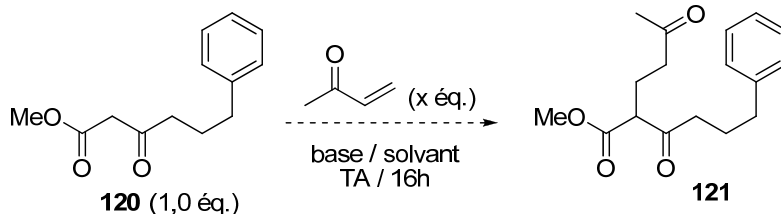
Malheureusement, la réaction domino en présence de DBU catalytique a échoué. En effet, aucune réaction ne se produit que ce soit dans le DCM à température ambiante ou à 50°C (entrées 1 et 2). Quant à l'utilisation de toluène à 110°C, elle aboutit à une dégradation du milieu réactionnel (entrée 3). La réalisation des 5 étapes successivement en un seul pot n'ayant pas fonctionné, la réaction domino a été réalisée de façon séquentielle afin d'étudier chacune des étapes intermédiaires indépendamment.

V.2.b L'addition de Michael

La mise au point de l'addition de Michael a été réalisée avec le β -cétoester **120** en présence de méthylvinylcétone pour obtenir l'adduit **121** (Tableau II.21). Dans un premier temps, la base et la méthylvinylcétone sont utilisées en excès à 1,5 équivalents par rapport au β -cétoester **120**. La réaction est réalisée à température ambiante pendant 16 heures. L'utilisation de NaH dans le THF fournit un mélange complexe de produits qui n'ont pas été isolés (entrée 1). La formation des sous-produits peut s'expliquer par l'emploi d'une base trop forte pouvant entraîner de nombreuses déprotonations secondaires. Des bases moins fortes ont donc été testées. Le méthanolate de sodium et le DBU ont également abouti à des mélanges complexes (entrées 2 et 3). En revanche, l'emploi de carbonate de potassium a permis d'isoler l'adduit **121** avec 31% de rendement. Ce faible rendement s'explique par la formation du sous-produit **122** à hauteur de 41%, issu d'une dialkylation du réactif de départ (entrée 4). De manière à limiter la réaction secondaire de dialkylation, la base et la méthylvinylcétone ont été utilisées en quantité stœchiométrique et ainsi le produit désiré **121** a pu être préparé avec

un rendement satisfaisant de 74% (entrée 5). Deux autres composés ont également été isolés : le produit dialkylé **122** avec 14% de rendement et le produit de départ **120** à hauteur de 10%.

Tableau II.21 : Mise au point de l'addition de Michael



Entrée	Base	X éq.	Solvant	Produit / Rdt ^a
1	NaH (1,5 éq.)	1,5 éq.	THF	Milieu complexe
2	NaOMe (1,5 éq.)	1,5 éq.	MeOH	Milieu complexe
3	DBU (1,5 éq.)	1,5 éq.	MeCN	Milieu complexe
4	K ₂ CO ₃ (1,5 éq.)	1,5 éq.	DCM	121 (31%) + 122 (41%)
5	K ₂ CO ₃ (1,0 éq.)	1,0 éq.	DCM	121 (74%) + 122 (14%) + 120 (10%)

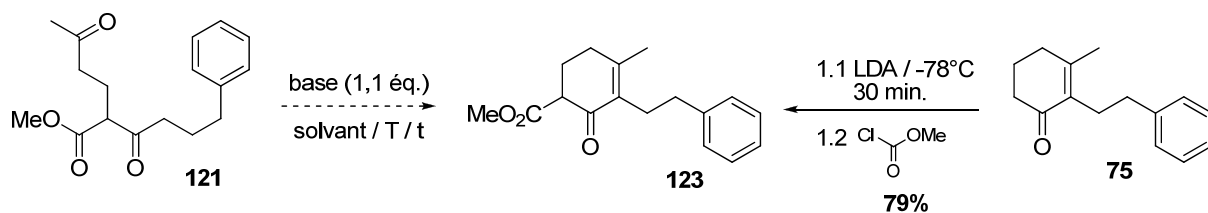
^a Rendement isolé

L'addition de Michael permet donc la formation du dérivé β -cétoester monoalkylé **121** de manière satisfaisante. L'étape suivante consiste à réaliser la céto-lisation intramoléculaire (étape 2) qui le plus souvent s'accompagne d'une déshydratation *in situ* (étape 3).

V.2.c Séquence céto-lisation intramoléculaire/déshydratation

Cette séquence nous permet de former le noyau cyclohexenone du composé **123** à partir du dérivé β -cétoester monoalkylé **121** en présence d'une base (Tableau II.22). De manière à avoir une référence du composé **123** afin de le détecter et de l'identifier par chromatographie sur couche mince au cours de l'optimisation, ce dernier a été synthétisé à partir du composé **75** dans des conditions classiques⁶³ avec un rendement de 79%.

Tableau II.22 : Mise au point de la séquence céto-lisation intramoléculaire/déshydratation



Entrée	Base	Solvant	T	t	Conversion 121 ^a	Produit	Rdt (%) ^a
1	K ₂ CO ₃	DCM	TA	16 h	/	/	/
2	K ₂ CO ₃	DCM / MeOH	TA	16 h	complète	123	58
3	K ₂ CO ₃	MeOH	TA	16 h	complète	123	50
4	Proline	DCM	reflux	16 h	/	/	/
5	TBD	DCM	reflux	16 h	/	/	/
6	DBU	DCM	TA	16 h	/	/	/
7	DBU	DCM	reflux	16 h	incomplète	75	53

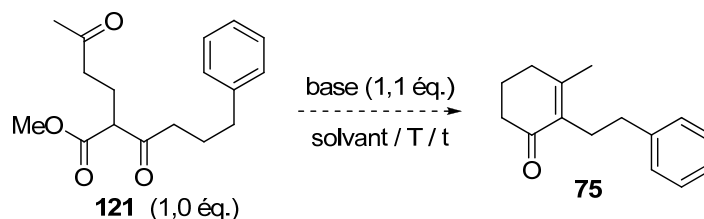
^a Conversion observée par CCM. ^b Rendement isolé

Dans un premier temps, le carbonate de potassium a été utilisé comme base dans la réaction de céto-lisation. Il s'est avéré que dans le dichlorométhane, aucune réaction ne se produit (entrée 1). Du méthanol a alors été ajouté comme co-solvant de manière à générer du méthanolate de potassium *in situ* et le composé **123** a ainsi pu être isolé avec 58% de rendement (entrée 2). Par ailleurs, la réaction réalisée dans le méthanol comme unique solvant a permis de former **123** avec un rendement équivalent (entrée 3). Cependant, dans les deux cas, la conversion en réactif **121** est complète et nous n'avons pas pu identifier un éventuel produit secondaire. Par conséquent, différentes bases ont été envisagées pour essayer d'augmenter le rendement tout en conservant une conversion totale de **121**. La proline, la TBD et la DBU ont ainsi été testées dans la céto-lisation intramoléculaire. Aucune réaction n'a eu lieu avec la proline et dans le cas de la TBD, un mélange complexe de produits ne contenant aucune trace du composé **123** a été formé dans le DCM de TA à reflux (entrées 4 et 5). En revanche, en utilisant la DBU comme base dans le DCM à reflux, le précurseur **75** a été isolé avec 53% de rendement pour une conversion incomplète de réactif **121** (entrée 7). Il est fort intéressant de constater que **75** est ainsi issu d'une réaction domino en 4 étapes.

V.2.d Optimisation de la réaction domino en 4 étapes

En présence de DBU, la séquence céto-lisation intramoléculaire/déshydratation s'accompagne d'une saponification suivie d'une décarboxylation *in situ*. Par conséquent, ces conditions permettant de réaliser 4 étapes en un seul pot ont été optimisées (Tableau II.23).

Tableau II.23 : Optimisation des conditions de la réaction domino



Entr\u00e9e	Base	Solvant	T	t	Conversion 121 ^a	Produit	Rdt (%) ^b
1	DBU	DCM	TA	16 h	/	/	/
2	DBU	DCM	reflux	16 h	incompl\u00e8te	75	53
3	DBU	MeCN	50\u00b0C	16 h	incompl\u00e8te	75	50
4	DBU	MeCN	80\u00b0C	16 h	compl\u00e8te	75	38
5	DBU	MeCN	80\u00b0C	1 h 30	compl\u00e8te	75	89

^a Conversion observ\u00e9e par CCM. ^b Rendement isol\u00e9.

La r\u00e9action men\u00e9e \u00e0 TA ne conduit pas au produit **75** d\u00e9sir\u00e9 (entr\u00e9e 1), alors qu'\u00e0 reflux, 53% du produit d\u00e9sir\u00e9 se forme avec une conversion incompl\u00e8te du r\u00e9actif **121** (entr\u00e9e 2). La r\u00e9action domino a donc \u00e9t\u00e9 r\u00e9alis\u00e9e dans l'ac\u00e9tonitrile de mani\u00e8re \u00e0 pouvoir augmenter la temp\u00e9rature de r\u00e9action et ainsi am\u00e9liorer la conversion. \u00c0 50\u00b0C dans MeCN pendant 16 heures, la r\u00e9action est incompl\u00e8te et permet la formation du compos\u00e9 **75** avec un rendement comparable de 50% (entr\u00e9e 3). En revanche, l'\u00e9l\u00e9vation de la temp\u00e9rature du milieu r\u00e9actionnel \u00e0 80\u00b0C a permis d'obtenir une conversion compl\u00e8te mais le produit d\u00e9sir\u00e9 n'a \u00e9t\u00e9 isol\u00e9 qu'avec 38% de rendement (entr\u00e9e 4). Ce faible rendement s'explique par une d\u00e9gradation importante du milieu r\u00e9actionnel. Par cons\u00e9quent, la r\u00e9action a \u00e9t\u00e9 arr\u00eat\u00e9e au bout d'1 heure 30, ce qui a permis de pr\u00e9parer **75** avec 89% de rendement (entr\u00e9e 5).

Le m\u00e9canisme de cette r\u00e9action domino est similaire \u00e0 celui d\u00e9crit par Langlois *et coll.* (Figure II.15). La d\u00e9protonation en α de la fonction β -c\u00e9toester de **121** permet d'amorcer la c\u00e9to-lisation intramol\u00e9culaire (\u00e9tape 1) et aboutit \u00e0 la formation de l'adduit c\u00e9to **124**. Une \u00e9tape de d\u00e9shydratation (\u00e9tape 2) permet ensuite l'obtention du c\u00e9toester **123** et le relargage

d'ion hydroxyde, responsable de la saponification (étape 3). La dernière transformation consiste en la décarboxylation de la fonction acide générée (étape 4), facilitée par la mise en place d'un état de transition mettant en jeu un cycle à 6 chaînons entre les deux fonctions cétones et l'acide conjuguée de la base (DBU-H⁺). Le dérivé 3-méthyl-2-cyclohexen-1-one **75** est ainsi obtenu à partir du composé **121** par une réaction domino en 4 étapes.

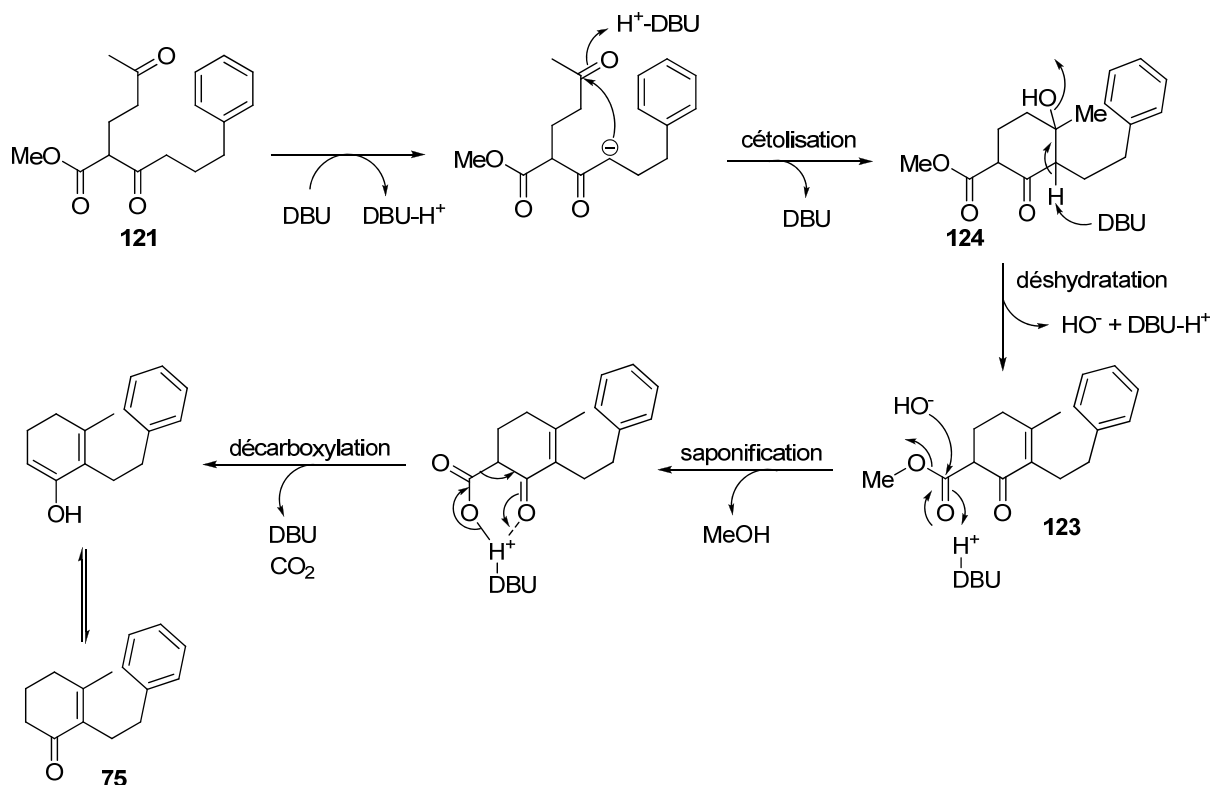


Figure II.15 : Mécanisme de la réaction domino en 4 étapes

Cette nouvelle stratégie a permis de préparer le précurseur **75** en 3 étapes, au départ de l'acétoacétate de méthyle et du (2-iodoéthyl)benzène, avec un rendement global satisfaisant de 46% (Schéma II.19).

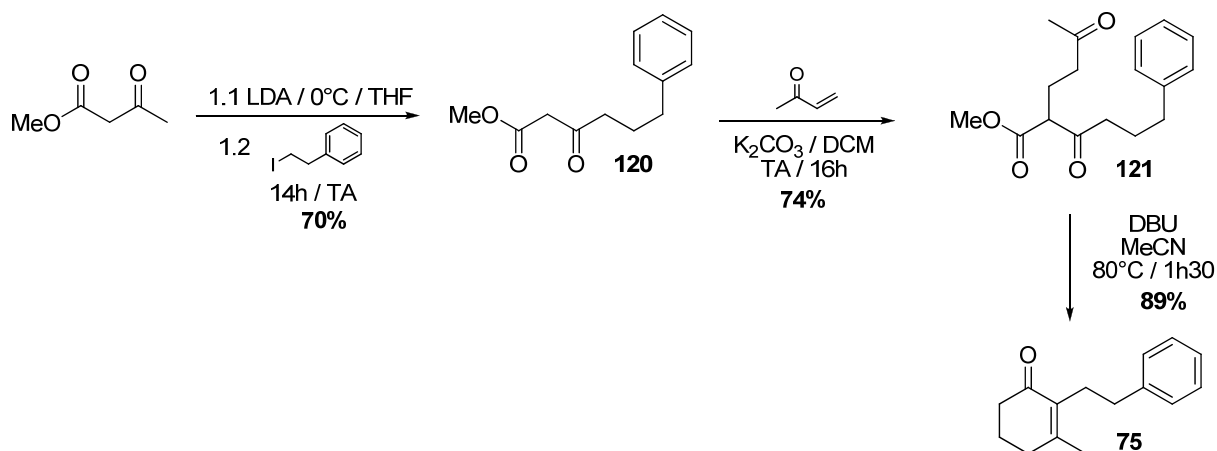


Schéma II.19 : Synthèse mise au point *via* une réaction domino

Cette séquence efficace a donc été appliquée à la synthèse des précurseurs de cyclisation **55** et **52**.

V.3 Application de la stratégie à la synthèse des précurseurs de cyclisation **52** et **55**

V.3.a Préparation du précurseur **55**

Dans un premier temps, les conditions mises au point ont été utilisées pour la synthèse du précurseur de cyclisation **55** (Schéma II.20).

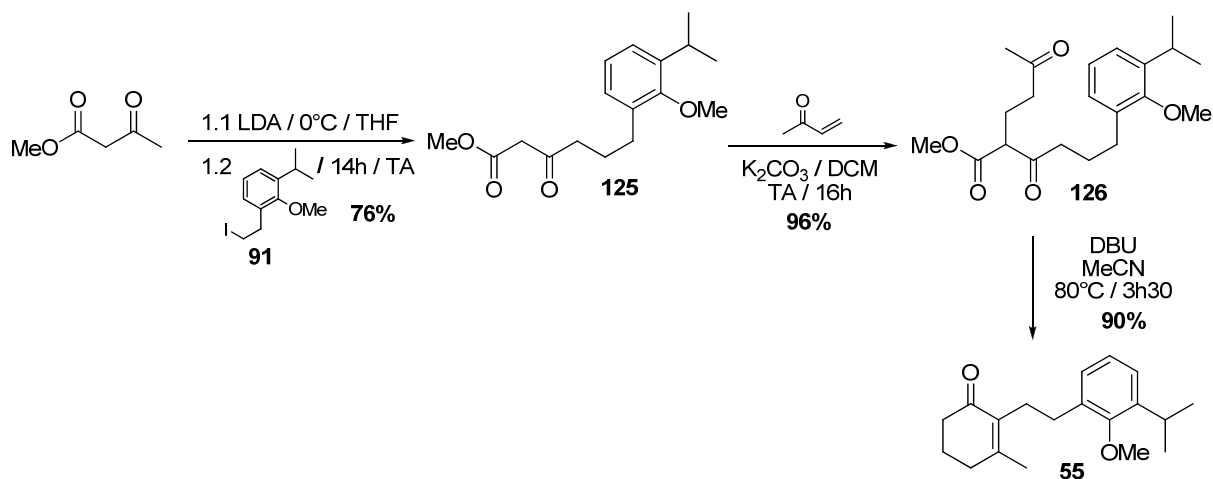
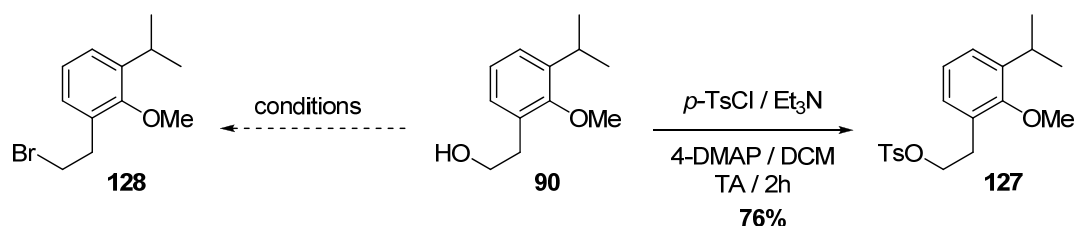


Schéma II.20 : Synthèse du précurseur de cyclisation **55**

Il a été constaté avec surprise que cette stratégie permettait de préparer **55** au départ du dérivé iodé **91** avec un bon rendement global de 66%, par rapport au 46% obtenu lors de la mise au point des conditions avec le substrat modèle. En effet, la réaction d'addition de Michael s'est avérée particulièrement efficace avec le β -cétoester **125** et a permis de synthétiser le composé monoalkylé **126** avec un excellent rendement de 96%. En revanche, la réaction domino s'effectue cette fois-ci plus longuement (3h30 au lieu de 1h30). La monoalkylation du dianion de l'acétoacétate de méthyle s'effectue avec 76% de rendement. Ceci s'explique par l'isolement de dérivé styrénique **95** comme sous-produit. En effet, l'iodure **91** peut en milieu basique subir une réaction d'élimination aboutissant à la formation d'une oléfine terminale. De manière à éviter la réaction secondaire d'élimination et donc d'améliorer le rendement de la réaction, des dérivés bromés et tosylés ont été préparés et utilisés comme électrophile dans la réaction d'alkylation. Les synthèses de ces deux composés mettent en jeu l'alcool **90** comme produit de départ (Tableau II.24).

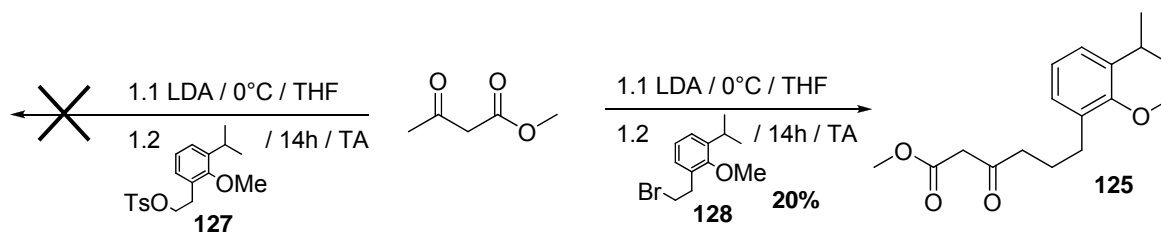
Tableau II.24 : Synthèse des dérivés tosylé **127** et bromé **128**

Entrée	Conditions	Solvant	T	Rdt 128 (%) ^a
1	PBr ₃	Et ₂ O	0°C à TA	10
2	CBr ₄ / PPh ₃ / 2,6-lutidine	DCM	0°C à TA	/
3	Br ₂ / PPh ₃	MeCN	0°C à TA	/
4	CBr ₄ / PPh ₃	Et ₂ O	TA	81

^a Rendement isolé.

Des conditions classiques de préparation des tosylates (chlorure de l'acide *para*-toluènesulfonique en présence de Et₃N et de 4-DMAP) ont permis de synthétiser le dérivé **127** au départ de **90** avec un rendement de 76%. La synthèse du dérivé bromé **128** s'est avérée plus problématique. Des conditions classiques (PBr₃/Et₂O) ont permis de préparer **128** avec seulement 10% de rendement (entrée 1). Aucune réaction n'est obtenue dans les conditions utilisées par Kang *et coll.*⁶⁴ (CBr₄ / PPh₃ / 2,6-lutidine) ou Schlosser *et coll.*⁶⁵ (Br₂ / PPh₃), (entrées 2 et 3). Finalement, le bromure **128** a été synthétisé avec un rendement satisfaisant de 81% *via* l'utilisation d'un mélange CBr₄/PPh₃, décrit par le groupe de Mariano⁶⁶ (entrée 4).

Les électrophiles **127** et **128** ont ensuite été engagés dans l'alkylation du dianion de l'acétoacétate de méthyle (Schéma II.21).

Schéma II.21 : Utilisation des dérivés **127** et **128** dans l'alkylation

L'utilisation de l'électrophile **128** n'a fourni que 20% du produit d'alkylation et aucune réaction n'a lieu avec l'électrophile **127**. Le produit secondaire majoritaire isolé est dans les deux cas le dérivé styrénique **95**. Par conséquent, les deux électrophiles **127** et **128**

sont trop peu réactifs pour permettre une substitution nucléophile rapide mais suffisamment réactif pour permettre la réaction secondaire d'élimination, celle-ci entraînant alors la formation majoritaire du styrène **95**.

Par conséquent, l'iodure **91** est le meilleur électrophile pour réaliser cette réaction. A présent que le précurseur **55** a été préparé avec un rendement global satisfaisant de 66%, cette stratégie a été appliquée à la synthèse de **52**, le deuxième précurseur de cyclisation.

V.3.b Préparation du précurseur **52**

V.3.b.1 Rétrosynthèses envisagées

Deux schémas rétrosynthétiques pour la préparation de **52** peuvent se baser sur une réaction domino (Figure II.16). En effet, dans une première stratégie, le précurseur **52** pourrait être issu directement d'une séquence alkylation du dianion/addition de Michael/réaction domino au départ de l'acétoacétate de méthyle et d'un composé halogéné **129** porteur d'un groupement alkoxy en position benzylique. Dans une deuxième stratégie, le précurseur proviendrait de la réduction énantiosélective de la cétone en position benzylique de l'intermédiaire **130** suivie d'une protection de la fonction alcool ainsi formée. Le composé **130** pourrait quant à lui être synthétisé *via* la séquence en 3 étapes mise au point précédemment au départ d'un dérivé α -bromocétone **131**.

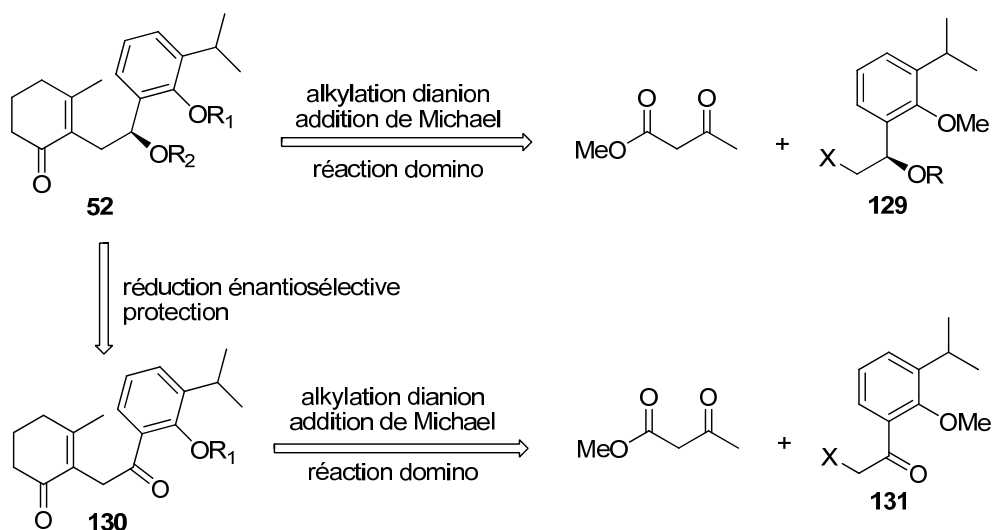


Figure II.16 : Rétrosynthèse pour la préparation de **52** *via* une réaction domino

Pour tester ces deux voies d'accès, il nous faut dans un premier temps préparer les électrophiles **129** et **131** afin de tester la première étape d'alkylation.

V.3.b.2 Synthèse du dérivé halogéné **129**

La première synthèse débute par la préparation de l'iodohydrine **132** à partir de l'aldéhyde **92** avec un rendement moyen de 57% (Schéma II.22).⁶⁷ La fonction alcool est ensuite protégée par un groupement *tert*-butyldiméthylsilyle (TBDMS) dans des conditions classiques pour donner le composé racémique **129** avec un bon rendement de 90%. Une protection éther silylé a été choisie car elle permettra par la suite une déprotection aisée de la position benzylique par les ions fluorures.

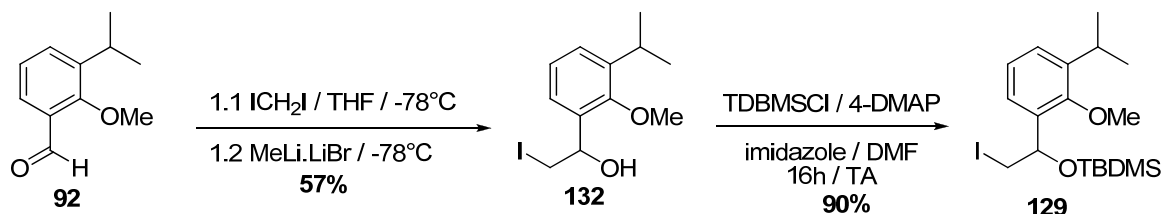


Schéma II.22 : Première synthèse de l'iodure **129**

Une seconde stratégie a également été envisagée, qui nous permettrait d'induire plus facilement la chiralité en position benzylique au sein du composé **129**, dont la stéréochimie absolue devra être (*S*) (Schéma II.23).

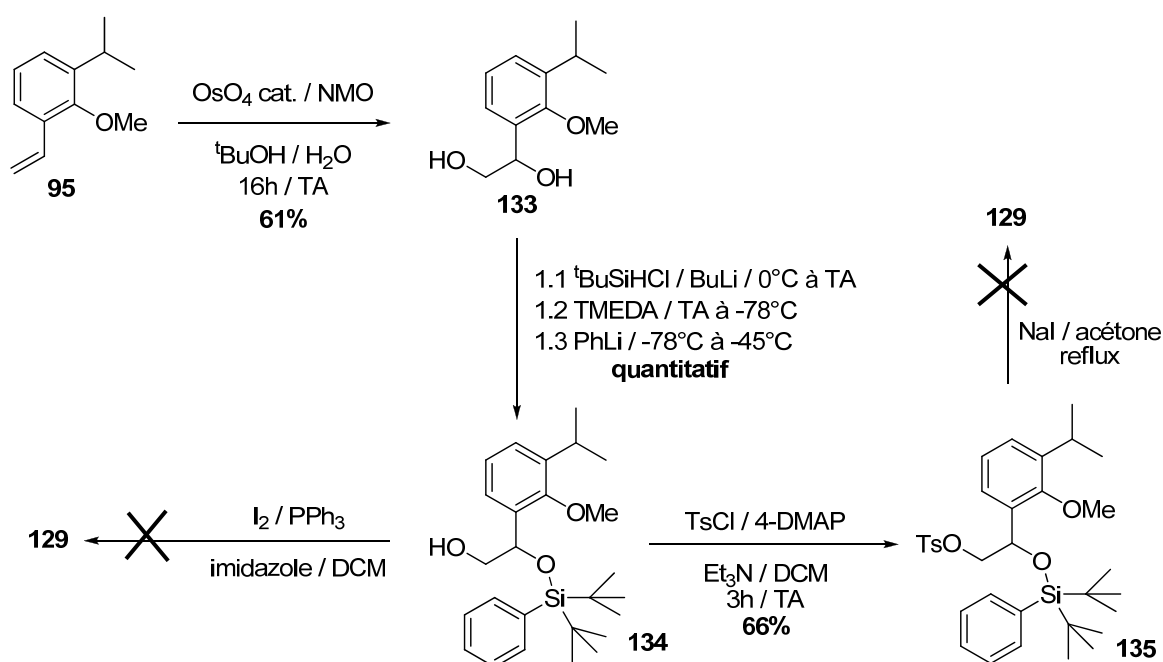


Schéma II.23 : Tentative de mise au point d'une deuxième synthèse de l'iodure **129**

La première étape consiste à réaliser une dihydroxylation d'Upjohn de l'oléfine **95** (tétroxyde d'osmium (IV) en quantité catalytique en présence de *N*-méthylmorpholine-*N*-oxyde).⁶⁸ Le diol vicinal **133** est alors obtenu avec un rendement de 61%. C'est au cours de

cette étape que nous pourrions par la suite introduire la chiralité en réalisant une dihydroxylation asymétrique de Sharpless⁶⁹ avec de l'ADmix- β .⁷⁰ L'alcool secondaire **133** est ensuite protégé sélectivement et quantitativement en éther silylé **134** par la méthode de Kuwajima *et coll.*⁷¹ Au cours de cette réaction, un intermédiaire cyclique de type acétal contenant un atome de silicium est formé dans une première étape par réaction du diol vicinal **133** avec du *n*-BuLi suivie du chlorure de di-*tert*-butylsilane. L'ajout de phényllithium au milieu réactionnel provoque le clivage d'une des liaisons Si-O fournissant l'éther silylé secondaire **134**. La haute régiosélectivité de cette réaction s'explique par la complexation de l'atome de lithium de PhLi sur l'oxygène le moins encombré. Les conditions classiques (I_2 /PPh₃/imidazole) ont été testées pour introduire l'atome d'iode sur le dérivé **134** mais sans succès. Le passage par un tosylate a donc été envisagé. Pour cela, l'alcool primaire **134** est transformé en tosylate **135** avec un rendement moyen de 66%. Celui-ci est ensuite engagé dans une réaction d'échange du tosylate par l'iodure (iodure de sodium dans l'acétone au reflux) mais malheureusement, l'iodure **129** désiré n'a pas été obtenu.

En 2004, le groupe de Kumar⁷² a mis au point une séquence en 3 étapes qui leur a permis d'obtenir un dérivé chiral du composé **132** à partir d'un dérivé styrénique *via* une réaction de dihydroxylation. Cette stratégie a donc été testée en série racémique pour la préparation de l'iodure **129** (Schéma II.24).

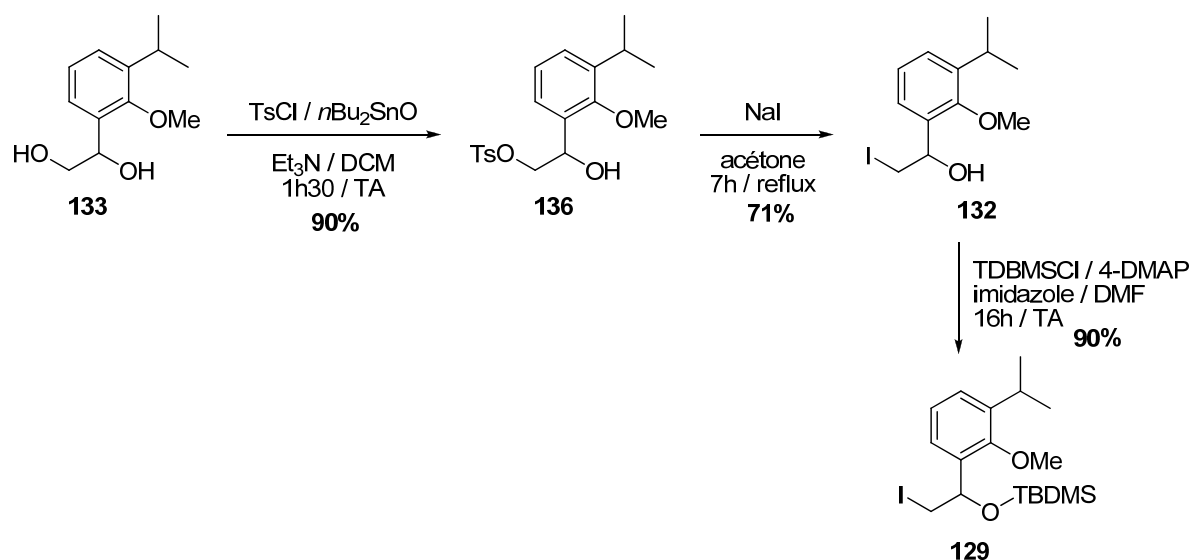


Schéma II.24 : Utilisation de la séquence de Kumar *et coll.* pour la synthèse de l'iodure **129**

La synthèse débute par l'activation de l'alcool primaire **133** en tosylate **136**. Cette activation est réalisée régiosélectivement par le biais d'un intermédiaire acétal cyclique contenant un atome d'étain,⁷³ généré *in situ* par l'utilisation d'oxyde de di-*n*-butylétain

catalytique dans une première étape. La seconde étape est l'alkylation de l'oxygène le moins encombré aboutissant à la formation du tosylate **136** avec un bon rendement de 90%. L'échange du tosylate par l'iodure a ensuite fourni l'iodohydrine **132** avec un rendement satisfaisant de 71%. L'iodure racémique **129** est enfin préparé par protection de la fonction alcool du composé **132** avec excellent rendement de 90%.

La séquence de Kumar *et coll.* s'est avérée efficace pour la préparation de l'iodure **129** et nous donnerait accès au dérivé chiral correspondant par utilisation d'un diol vicinal chiral. Il nous faut à présent préparer le dérivé α -bromocétone **131**, le deuxième composé électrophile que nous avons envisagé.

V.3.b.3 Synthèse du dérivé α -bromocétone **131**

La première étape consiste à transformer l'acide 2-hydroxy-3-isopropylbenzoïque en acétophénone **137** (Schéma II.25).

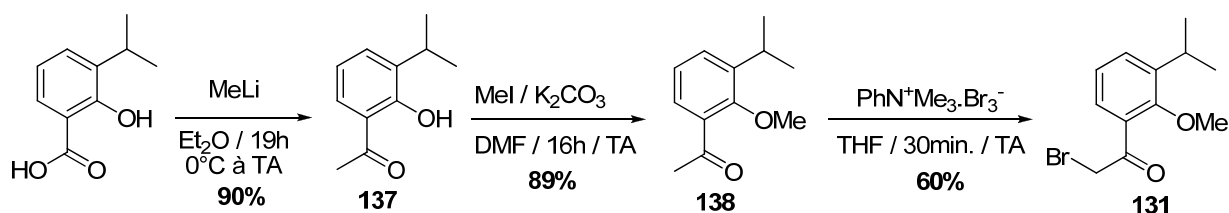


Schéma II.25 : Préparation de l' α -bromocétone **131**

Cette transformation a été réalisée par Michellys *et coll.*⁷⁴ par addition d'un réactif de Grignard sur l'acide carboxylique suivie de la déshydratation de l'acétal intermédiaire formé. Il nous a toutefois fallu optimiser la procédure en augmentant la quantité de méthyllithium. Le dérivé acétophénone **137** a ainsi pu être isolé avec un bon rendement de 90%. Après protection du phénol en groupement éther méthylique, la position en α de la fonction carbonyle est bromée sélectivement grâce à l'utilisation de tribromure de phényltriméthylammonium (PTT).⁷⁵ En effet, PTT est connu pour permettre la bromation exclusive de cette position sans attaquer le noyau aromatique. Nous avons ainsi pu synthétiser l' α -bromocétone **131** au départ de l'acétophénone **138** avec un rendement de 60%.

Les deux électrophiles **129** et **131** ont ensuite été engagés dans l'alkylation du dianion de l'acétoacétate de méthyle mais les réactions ont échoué (Schéma II.26). L'iodure **129** semble poser un problème d'encombrement stérique défavorable à la substitution nucléophile.

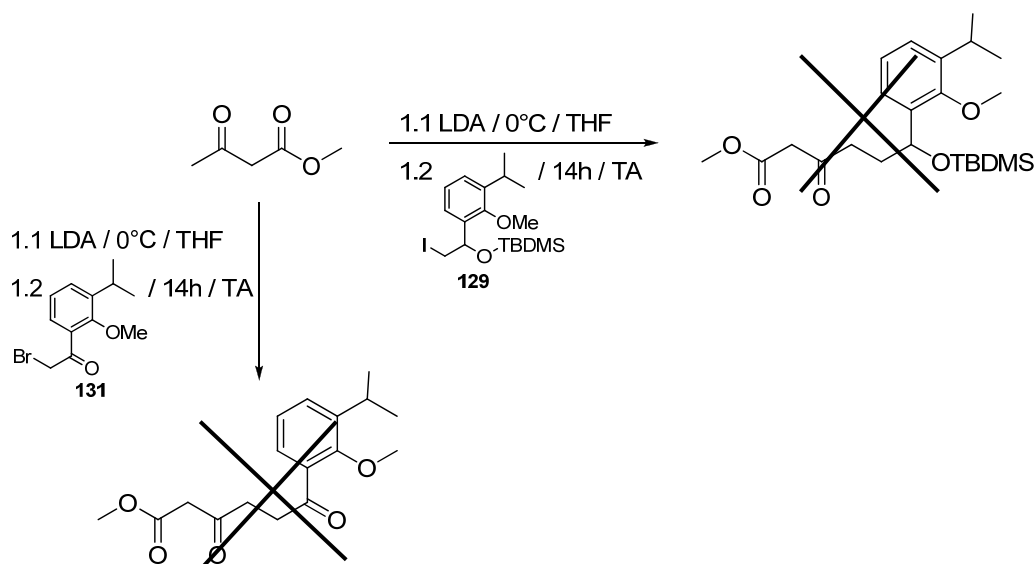
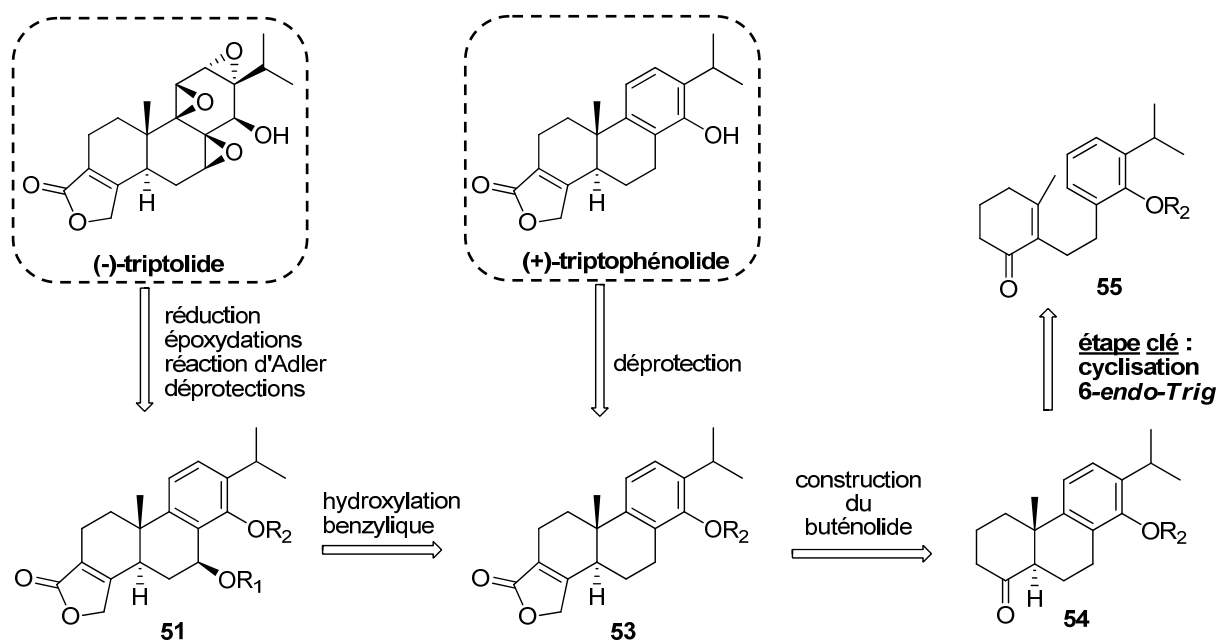


Schéma II.26 : Utilisation des électrophiles **129** et **131** dans l'alkylation du dianion

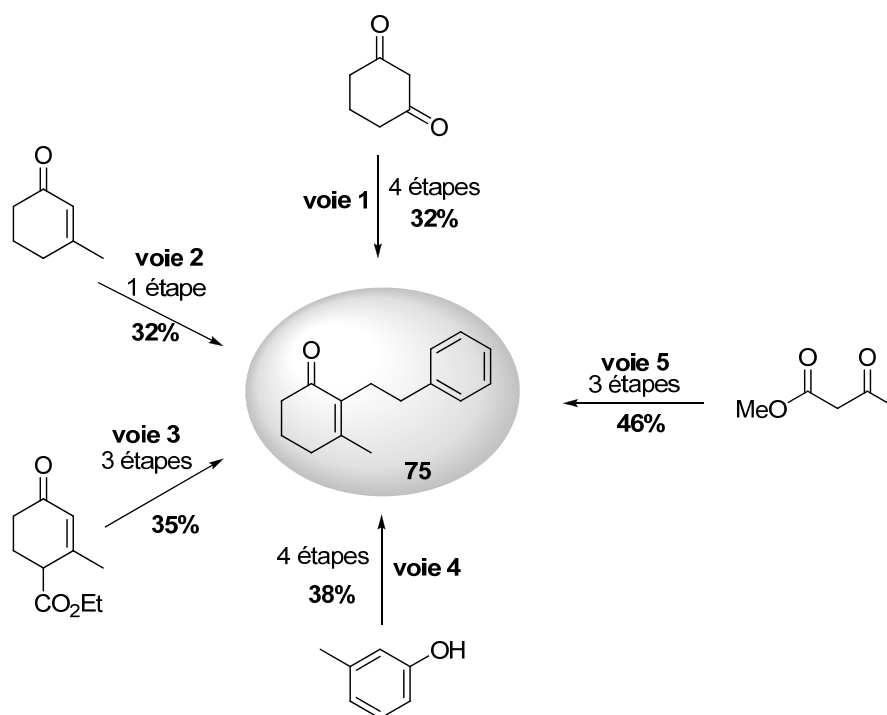
Par conséquent, cette séquence *via* une réaction domino ne permet pas l'accès au précurseur de cyclisation **52**, puisqu'il ne nous pas a été possible de réaliser la première étape d'alkylation.

VI. Conclusion

A la fin du chapitre 1, deux rétrosynthèses avaient été envisagées (Figure I.6) et donc deux précurseurs de cyclisation devaient être préparés : **55** et **52**. La préparation de ces deux substrats s'est révélée plus difficile que prévue. Le précurseur de cyclisation **55** a été synthétisé efficacement en 6 étapes avec un rendement global de 55%. Malheureusement, aucune des stratégies mises au point n'a permis la synthèse du précurseur **52** fonctionnalisé en position benzylique. Par conséquent, la rétrosynthèse sur laquelle s'appuient les futures synthèses du (+/-)-triptophénolide et du (+/-)-triptolide est présentée dans la Figure II.17. Celle-ci est basée sur l'utilisation du composé **55** comme précurseur afin de réaliser l'étape clé de cyclisation cationique *6-endo-Trig*. La fonctionnalisation en position benzylique s'effectuera plus tard dans la séquence réactionnelle par la réalisation d'une hydroxylation benzylique diastéréosélective de l'intermédiaire **53**.



A présent, dressons un bilan des différentes stratégies, qui ont été mises au point pour la synthèse du modèle **75** (Figure II.19).



Ce bilan montre que la cinquième stratégie *via* la réaction domino est la plus efficace. Cette voie d'accès utilise comme réactif de départ l'acétoacétate de méthyle et consiste en une séquence efficace d'alkylation du dianion de l'acétoacétate de méthyle suivie d'une addition

de Michael et d'une réaction domino (4 étapes en un seul pot). Le précurseur modèle **75** a ainsi pu être préparé en 3 étapes avec un rendement global satisfaisant de 46%.

Grâce à l'utilisation de cette séquence, le précurseur de cyclisation **55** a été obtenu à partir du 2-hydroxy-3-isopropylbenzaldéhyde en 6 étapes avec un rendement global satisfaisant de 55% (Schéma II.27).

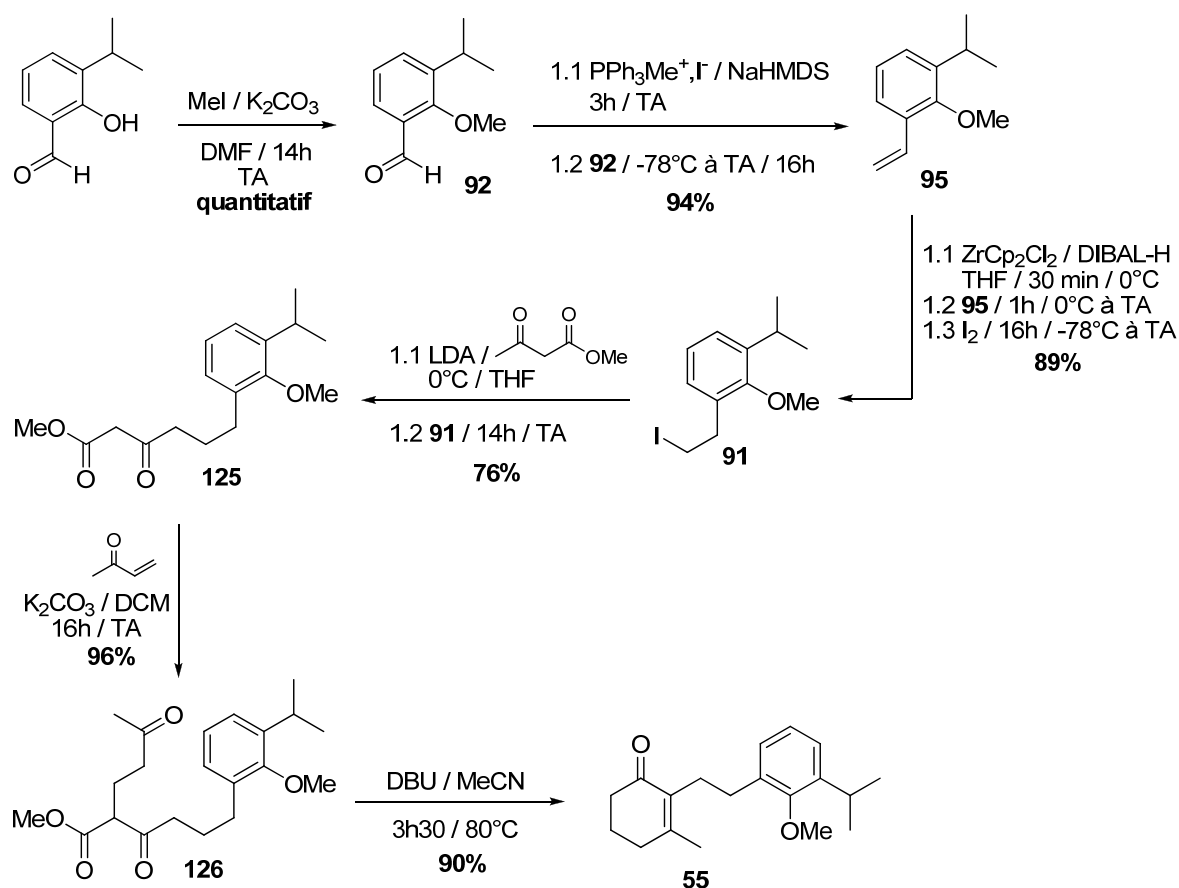


Schéma II.27 : Récapitulatif de la synthèse du précurseur de cyclisation **55**

Il nous est à présent possible d'étudier l'étape clé de cyclisation cationique *6-endo-Trig* du précurseur **55** afin de réaliser nos objectifs finaux, à savoir les synthèses totales du (+/-)-triptolide et du (+/-)-triptophénolide, en version racémique tout d'abord.

Références bibliographiques

Chapitre 2

1. (a) Stetter, H.; Dierichs, W. *Chem. Ber.* **1952**, *85*, 1061-1067 ; (b) Rosenmund, K.-W.; Bach, H. *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 2394-2400.
2. Majetich, G.; Zhang, Y.; Feltman, T.L.; Duncan S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 445-448.
3. Mekler, A.B.; Ramachandran, S.; Swaminathan, S.; Newman, M.S. *Org. Synth.* **1961**, *41*, 56-59.
4. (a) Mehta, G.; Bera, M.K. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 689-692 ; (b) Nuhant, P.; David, M.; Pouplin, T.; Delpech, B.; Marazano, C. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 287-289.
5. McIntosh, J.M.; Beaumier, P.M. *Can. J. Chem.* **1973**, *51*, 843-847.
6. Pashkovsky, F.S.; Katok, Y.M.; Khlebnikova, T.S.; Koroleva, E.V.; Lakhvich, F.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2003**, *39*, 998-1009.
7. Nutaitis, C.F.; Schultz, R.A.; Obaza, J.; Smith, F.X. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4606-4608.
8. Pashkovsky, F.S.; Lokot, I.P.; Lakhvich, F.A. *Synlett* **2001**, *9*, 1391-1394.
9. Delpech, B.; Calvo, D.; Lett, R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1015-1018.
10. Curini, M.; Epifano, F.; Genovese, S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4697-4700.
11. Bhosale, R.S.; Bhosale, S.V.; Bhosale, S.V.; Wang, T.; Zubaidha, P.K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7187-7188.
12. Pouplin, T.; Tolon, B.; Nuhant, P.; Delpech, B.; Marazano, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *30*, 5117-5125.
13. Johnson, W.S.; McCarry, B.E.; Markezich, R.L.; Boots, S.G. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 352-359.
14. Queffelec, C.; Bailly, F.; Cotelle, P. *Synthesis* **2006**, *5*, 768-770.
15. Lemieux, R.U.; Rudloff, E. *J. Can. Chem.* **1955**, *33*, 1701-1709.
16. Carlsen, P.H.J.; Katsuki, T.; Martin, V.S.; Sharpless, K.B. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3936-3938.
17. Djerassi, C.; Engle, R.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 3838-3840.
18. Yuasa, Y.; Shibuya, S.; Yuasa, Y. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 3947-3952.
19. Maini, P.N.; Sammes, M.P.; Katritzky, A.R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1988**, 161-168.
20. Sono, M.; Onishi, S.; Tori, M. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3385-3395.
21. Vial, C.; Thommen, W.; Näf, F. *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 1390-1399.
22. Garro Galvez J.M.; Angers, P.; Canonne, P. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2849-2852.
23. Smith, L.I.; Rouault, G.F. *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, *65*, 631-635.

24. (a) Ghatak, U.R.; Alam, S.K.; Ray, J.K. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4598-4604 ; (b) Deb, S.; Bhattacharjee, G.; Ghatak, U.R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1990**, 1453-1458 ; (c) Ghosh, A.K.; Ghosh, K.; Pal, S.; Ghatak, U.R. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 809-811 ; (d) Pal, S.; Mukhopadhyaya, J.K.; Ghatak, U.R. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2687-2694 ; (e) Ghosh, A.K.; Mukhopadhyaya, J.K.; Ghatak, U.R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1997**, 2747-2755.
25. (a) Banerjee, M.; Mukhopadhyaya, R.; Achari, B.; Banerjee, A.Kr. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3931-3933 ; (b) Sengupta, S.; Mukhopadhyaya, R.; Achari, B.; Banerjee, A.Kr. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1515-1519.
26. Ladika, M.; Sunko, D.E. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4544-4548.
27. Brunke, E.J.; Hammerschmidt, F.J.; Struwe, H. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 1033-1038.
28. Amupitan, J.A.; Huq, E.; Mellor, M.; Scovell, E.G.; Sutherland, J.K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1983**, 747-749.
29. Deck, L.M.; Brazwell, E.M.; Vander Jagt, D.L.; Royer, R.E. *Org. Prep. Proced. Int.* **1990**, *22*, 495-500.
30. Basil, L.F.; Nakano, H.; Frutos, R.; Kopach, M.; Meyers, A.I. *Synthesis* **2002**, *14*, 2064-2074.
31. Sadhu, K.M.; Matteson, D.S. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 795-798.
32. Huang, Z.; Negishi, E.-I. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3675-3678.
33. (a) Wittig, G.; Schollkopf, U. *Chem. Ber.* **1954**, *97*, 1318-1330 ; (b) Wittig, G.; Haag, W. *Chem. Ber.* **1955**, *88*, 1654-1666.
34. Polito, L.; Cravini, M.; Poletti, L.; Lay, L. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 2203-2209.
35. Beaulieu, P.L.; Duceppe, J.-S.; Johnson C. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4196-4204.
36. Trost, B.M.; Shen, H.C.; Dong, L.; Surivet, J.-P.; Sylvain, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11966-11983.
37. Hart, D.W.; Schwartz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 8115-8116.
38. Stork, G.; Benaim, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 5938-5939.
39. (a) Stork, G.; Terrell, R.; Szmuszkovicz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 2029-2030 ; (b) Stork, G.; Brizzolarra, A.; Landesman, H.; Szmuszkovicz, J.; Terrell, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *86*, 207-222 ; (c) Stork, G.; Dowd, S.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2178-2180.
40. (a) Smith III, A.B.; Kanoh, N.; Ishiyama, H.; Minakawa, N.; Rainier, J.D.; Hartz, R.A.; Cho, Y.S.; Cui, H.; Moser, W.H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8228-8237 ; (b) Smith III,

- A.B.; Kingery-Wood, J.; Leenay, T.L.; Nolen, E.G.; Sunazaka, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1438-1439.
41. (a) Amupitan, J.; Sutherland, J.K. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1978**, *19*, 852-853 ; (b) Amupitan, J.A.; Huq, E.; Mellor, M.; Scovell, E.G.; Sutherland, J.K. *J. Chem. Soc. M. Perkin Trans I* **1983**, *4*, 747-749.
42. (a) Birch, A.J. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 553-556 ; (b) Subba Rao, G.S.R. *Pure Appl. Chem.* **2003**, *75*, 1443-1451.
43. Witty, D.R.; Bateson, J.H.; Hervieu, G.J.; Jeffrey, P.; Johnson, C.N.; Muir, A.I.; O'Hanlon, P.J.; Stemp, G.; Stevens, A.J.; Thewlis, K.M.; Wilson, S.; Winborn, K.Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 4865-4871.
44. Piers, E.; Grierson, J.R. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3755-3757.
45. (a) Heck, R.F.; Nolley, J.P. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320-2322 ; (b) Beletskaya, I.P.; Cheprakov, A.V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009-3066.
46. (a) Suzuki, A. *Pure Appl. Chem.* **1991**, *63*, 419-422 ; (b) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483.
47. (a) Milstein, D.; Stille, J.K. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3636-3638 ; (b) Stille, J.K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 508-524.
48. (a) Hiyama, T.; Hatanaka, Y. *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 1471-1478 ; (b) Denmark, S.E.; Ober, M.H. *Aldrichimica Acta* **2003**, *36*, 75-85 ; (c) Denmark, S.E.; Regens, C.S. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1486-1499.
49. (a) Negishi, E.-I.; Valente, L.F.; Kobayashi, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3298-3299 ; (b) Negishi, E.-I. *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 340-348.
50. (a) Tamao, K.; Sumitami, K.; Kumada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374-4376 ; (b) Kumada, M. *Pure Appl. Chem.* **1980**, *52*, 669-679.
51. Benhida, R.; Blanchard, P.; Fourrey, J.-L. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6849-6852.
52. Bose, G.; Bujar Barua, P.M.; Chaudhuri, M.K.; Kalita, D.; Khan, A.T. *Chem. Lett.* **2001**, *4*, 290-291.
53. (a) Paquette, L.A.; Zon, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 224-233 ; (b) Belmont, D.T.; Paquette, L.A. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4102-4107.
54. (a) Molander, G.A.; Figueroa, R. *Aldrichimica Acta* **2005**, *38*, 49-65 ; (b) Darses, S.; Genet, J.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *22*, 4313-4327 ; (c) Vedejs, E.; Chapman, R.W.; Fields, S.C.; Lin, S.; Schrimpf, M.R. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3020-3027.

55. (a) Molander, G.A.; Felix, L.A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3950-3956 ; (b) Molander, G.A.; Biolatto, B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4302-4314 ; (c) Molander, G.A.; Biolatto, B. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1867-1870 ; (d) Molander, G.A.; Yun, C.-S.; Ribagorda, M.; Biolatto, B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5534-5539.
56. Omoto, K.; Fujimoto, H. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8331-8336.
57. Molander, G.A.; Ham, J.; Seapy, D.G. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 768-775
58. Deloux, L.; Skrzypczak-Jankun, E.; Cheesman, B.V.; Srebnik, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *116*, 10302-10303.
59. Deloux, L.; Srebnik, M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6871-6873.
60. (a) Corey, E.J.; Fuchs, P.L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *36*, 3769-3772 ; (b) Barton, T.J.; Groh, B.L. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 158-166.
61. Christophe, C.; Billard, T.; Langlois, B.R. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *17*, 3745-3748.
62. Huckin, S.N.; Weiler, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1082-1087.
63. Hayakawa, K.; Aso, K.; Shiro, M.; Kanematsu, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5312-5320.
64. Kang, J.; Lee, J.H.; Lim, D.S. *Tetrahedron:Asymmetry* **2003**, *14*, 305-315.
65. Schlosser, M.; Gorecka, J.; Castagnetti, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *3*, 452-462.
66. Lan, A.J.Y.; Heuckeroth, R.O.; Mariano, P.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2738-2745.
67. (a) Concellòn, J.M.; Llavona, L.; Bernad, P.L. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 5573-5584 ; (b) Concellòn, J.M.; Cuervo, H.; Fernandez-Fano, R. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8983-8987.
68. Goldstein, D.M. *et coll. J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 1562-1575.
69. (a) Jacobsen, E.N.; Markò, I.; Mungall, W.S.; Schröber, G.; Scharpless, K.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1968-1970 ; (b) Kolb, H.C.; VanNieuwenhze, M.S.; Sharpless, K.B. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 5483-2547.
70. Moreno-Dorado, F.J.; Guerra, F.M.; Ortega, M.J.; Zubia, E.; Massanet, G.M. *Tetrahedron:Asymmetry* **2003**, *14*, 503-510.
71. Tanino, K.; Shimizu, T.; Kuwahara, M.; Kuwajima, I. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2422-2423.
72. Kumar, P.; Upadhyay, R.K.; Pandey, R.K. *Tetrahedron:Asymmetry* **2004**, *15*, 3955-3959.
73. Martinelli, M.J.; Vaidyanathan, R.; Pawlak, J.M.; Nayyar, N.K.; Dhokte, U.P.; Doecke, C.W.; Zollars, L.M.H.; Moher, E.D.; Khau, V.V.; Kosmrlj, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3578-3585.
74. Michellys, P.-Y. *et coll. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 4071-4075.

75. (a) Vasquez-Martinez, Y.; Ohri, R.V.; Kenyon, V.; Holman, T.R.; Sepulveda-Boza, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 7408-7425 ; (b) Fougrousse, A.; Gonzalez, E.; Brouillard, R. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 583-586.

Chapitre 3

*Etude de la cyclisation cationique de
type 6-endo-Trig*

et

Synthèse des produits naturels

A présent, nous allons étudier l'étape clé de la rétrosynthèse : la cyclisation cationique de type 6-endo-Trig du précurseur **55**. Comme nous l'avons vu dans le chapitre 1 de cette thèse, cette réaction intramoléculaire donne accès au motif décalinique mais la stéréochimie est difficile à prévoir et à contrôler. En effet, des mélanges de *cis*- et *trans*-décalines sont souvent obtenus. Ces cyclisations s'effectuent en présence d'acide protique ou de Lewis (Figure III.1).

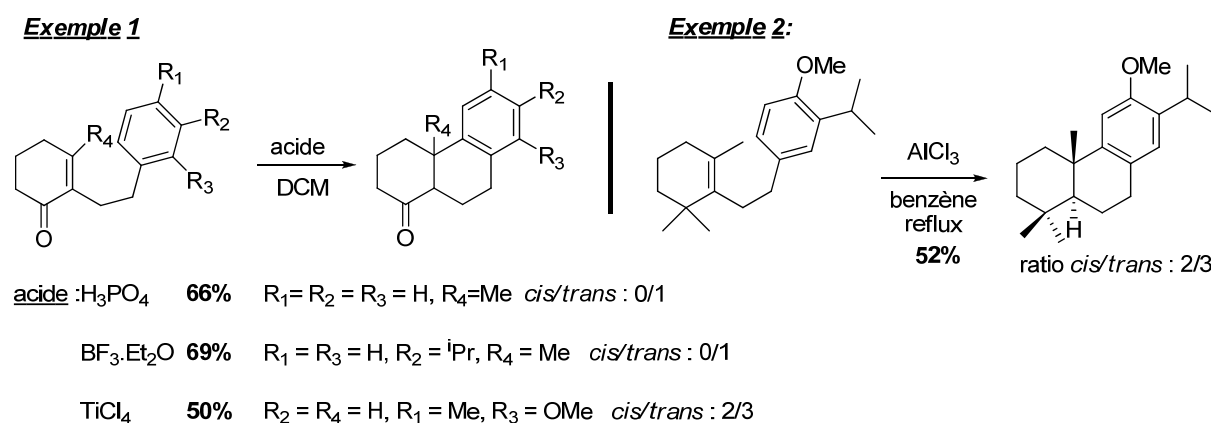


Figure III.1 : Rappel bibliographique sur les cyclisations cationiques 6-endo-Trig

I. Cyclisation cationique 6-endo-Trig d'un précurseur de type cétone α,β -insaturée

La réaction étudiée consiste à former le produit tricyclique (+/-)-**54** par cyclisation cationique 6-endo-Trig du composé **55**, dont l'initiateur de cyclisation est le motif cétone α,β -insaturée. Ainsi, l'acide protique ou l'acide de Lewis devrait activer la cétone et provoquer la migration de la double liaison (Figure III.2). Le noyau aromatique s'ajouterait ensuite sur le carbocation tertiaire allylique ainsi formé. Dans un dernier temps, la fonction cétone serait régénérée par protonation entraînant la formation de la décaline. L'encombrement stérique engendré par le groupement méthyle en jonction de cycle dans l'intermédiaire **139** devrait permettre de contrôler la diastéréosélectivité au moment de la protonation, en favorisant la formation d'une *trans*-décaline.

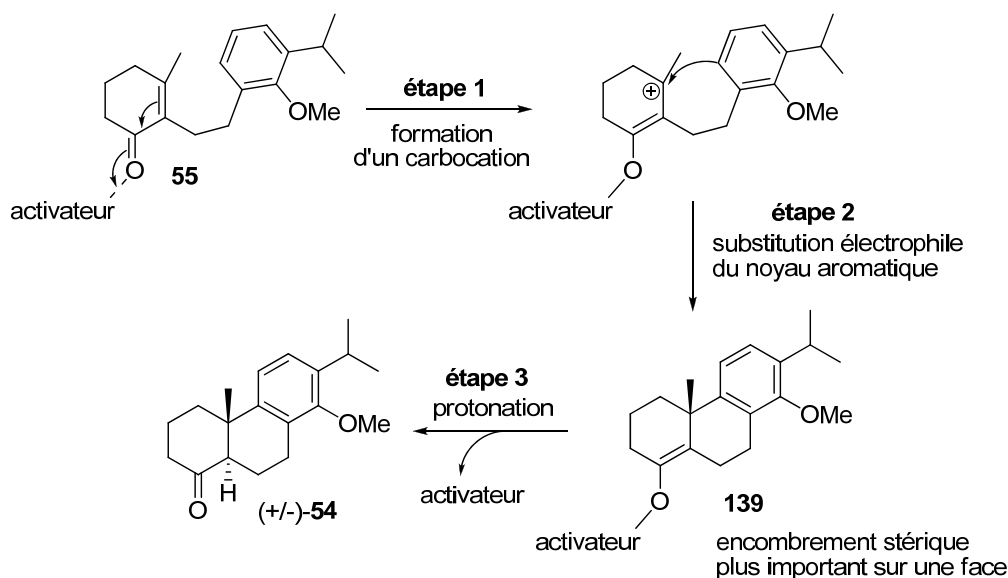


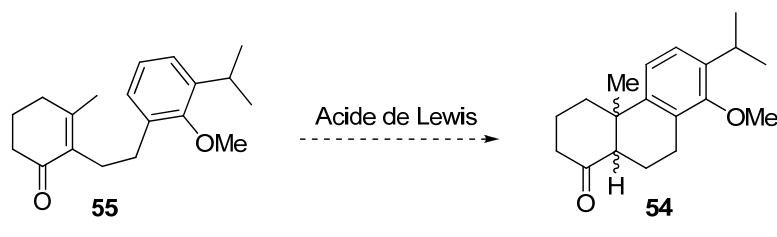
Figure III.2 : Mécanisme hypothétique de formation de la *trans*-décaldine (+/-)-54 à partir de 55

Tout d'abord, envisageons la cyclisation 6-endo-Trig de 55 en présence d'un acide de Lewis.

I.1 Cyclisation de 55 en présence d'un acide de Lewis

L'activation de la cétone α,β -insaturée par un acide de Lewis a donc dans un premier temps été testée (Tableau III.1). Les conditions testées sont similaires à celles décrites dans la littérature. Dans un premier temps, la réaction a été réalisée dans le DCM à -78°C . Puis, la température est ensuite augmentée progressivement jusqu'à 40°C , si l'avancement de la réaction est faible ou limité. Finalement, si aucune transformation n'est observée dans le DCM, la cyclisation est alors envisagée dans la DMF de manière à pouvoir augmenter la température jusqu'à 120°C .

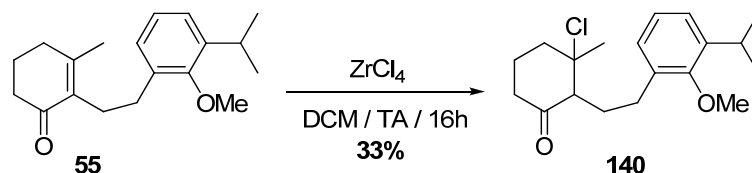
Divers acides de Lewis ont ainsi été testés. Malheureusement, dans tous les cas, aucune réaction n'a eu lieu et le réactif 55 est récupéré inchangé. Pourtant, les acides de Lewis durs de nature oxophile auraient dû permettre l'activation de la fonction cétone. Ces résultats nous ont toutefois laissé perplexes compte tenu que des substrats proches du composé 55 étaient rapportés dans la littérature pour cycliser en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ¹ ou encore de TiCl_4 ² dans le DCM à TA (Chapitre 1, Schéma I.14). Cette absence de cyclisation pourrait s'expliquer par la présence du groupement méthoxy en *mé*ta par rapport à la position d'addition de l'arène, qui semble défavoriser la réaction.

Tableau III.1 : Etude de la cyclisation 6-endo-Trig de **55** en présence d'acide de Lewis

Acide de Lewis		Résultat
BF ₃ .Et ₂ O	In(OTf) ₃	Aucune réaction ^a Récupération de 55 inchangé ^b
TiCl ₄	EtAlCl ₂	
SnCl ₄	Yb(OTf) ₃	
Sc(OTf) ₃	TMSOTf	
AlCl ₃	FeCl ₂	

^a aucune réaction sur CCM. ^b récupération par chromatographie sur gel de silice.

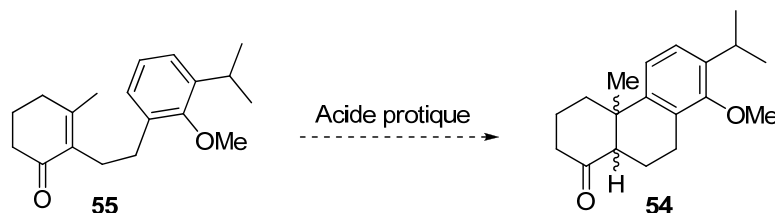
Seule l'utilisation de tétrachlorure de zirconium, dans le DCM à TA, a permis une modeste transformation du précurseur en dérivé chloré **140** (Schéma III.2). Ce dernier provient de l'addition d'un atome de chlore de ZrCl₄ sur l'oléfine activée du précurseur **55**.

**Schéma III.2** : Réaction du précurseur **55** en présence de ZrCl₄

A la suite de cette étude, il semblerait que l'espèce intermédiaire, générée suite à l'activation d'un acide de Lewis, ne soit pas assez réactive pour permettre la cyclisation d'avoir lieu. Par conséquent, l'activation par un acide protique a été étudiée.

1.2 Cyclisation de 55 en présence d'un acide protique

Divers acides protiques ont été testés de 0°C à 40°C dans le DCM, puis dans le cas d'un avancement faible ou limité de la réaction, celle-ci est alors réalisée de TA à 120°C dans la DMF (Tableau III.2).

Tableau III.2 : Etude de la cyclisation 6-endo-Trig de **55** en présence d'acide protique

Entrée	Acide protique	Solvant	Température maximale	Résultat	Rdt (%) ^a
1	H ₂ SO ₄	DCM ou DMF	40°C ou 120°C	/	/
2	HCl conc.	DCM ou DMF	40°C ou 120°C	55	/
3	HCOOH	DCM ou DMF	40°C ou 120°C	55	/
4	CF ₃ COOH	DCM ou DMF	40°C ou 120°C	55	/
5	H ₃ PO ₄	DCM	0°C à 40°C	55	/
6	H ₃ PO ₄	DMF	120°C	54	25
7	H ₃ PO ₄	xylène	160°C	54	57

^a Rendement isolé.

L'utilisation d'acide sulfurique engendre une dégradation complète du milieu aboutissant à la formation d'un mélange complexe de composés (entrée 1). Aucune réaction n'a lieu en présence d'HCl 37%, d'acide formique ou d'acide trifluoroacétique, et le réactif de départ **55** est récupéré inchangé (entrées 2, 3 et 4). L'acide phosphorique dans le DCM de 0°C à 40°C ne permet pas la cyclisation du précurseur (entrée 5). En revanche, le produit de cyclisation **54** a pu être obtenu avec H₃PO₄ dans la DMF à 120°C avec un rendement de 25% (entrée 6). Finalement, la cyclisation a été effectuée dans le xylène à reflux afin de pouvoir augmenter la température de réaction et pousser la conversion. Le composé tricyclique désiré a ainsi été isolé avec un rendement correct de 57% (entrée 7).

En ce qui concerne la diastéréosélectivité, la décaline **54** est obtenue sous la forme d'un mélange de décalines *cis* (+/-)-**54a** et *trans* (+/-)-**54b** dans un rapport diastéréoisomérique de 75/25 (déterminé par spectroscopie de RMN ¹H, par intégration des signaux du groupement méthyle en position *cis* et *trans* : $\delta_{cis} = 1,33$ ppm et $\delta_{trans} = 1,05$ ppm) (Schéma III.3). Encore une fois, nous avons été surpris puisque dans la littérature, la cyclisation cationique 6-endo-Trig de substrats proches du composé **55** en présence d'H₃PO₄ fournit des *trans*-décalines exclusivement³ (Chapitre 1, Schéma I.14). Nos résultats sont donc

en contradiction avec les données rapportées dans la littérature, qui décrivait l'obtention d'une *trans*-décالية exclusivement en présence de H_3PO_4 (Figure III.1, exemple 1).

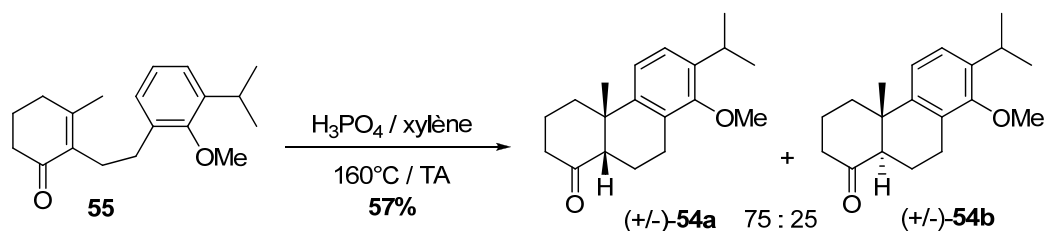


Schéma III.3 : Diastéréosélectivité de la cyclisation de **55** en présence de H_3PO_4

Par conséquent, l'utilisation d' H_3PO_4 ne nous a pas permis d'obtenir une diastéréosélectivité satisfaisante puisque la *cis*-décالية non désirée est obtenue majoritairement. Compte tenu qu'un initiateur de type cétone α,β -insaturée n'a pas donné satisfaction, il nous a fallu envisager de le modifier.

I.3 Modification du précurseur de cyclisation

Le précurseur **55** ne nous permettant pas d'avoir accès directement par cyclisation au produit de stéréochimie *trans* (+/-)-**54b**, il a été envisagé de le modifier. En effet, le motif cétone α,β -insaturée s'est révélé être un initiateur peu efficace. Par conséquent, deux stratégies ont été étudiées en parallèle (Figure III.3).

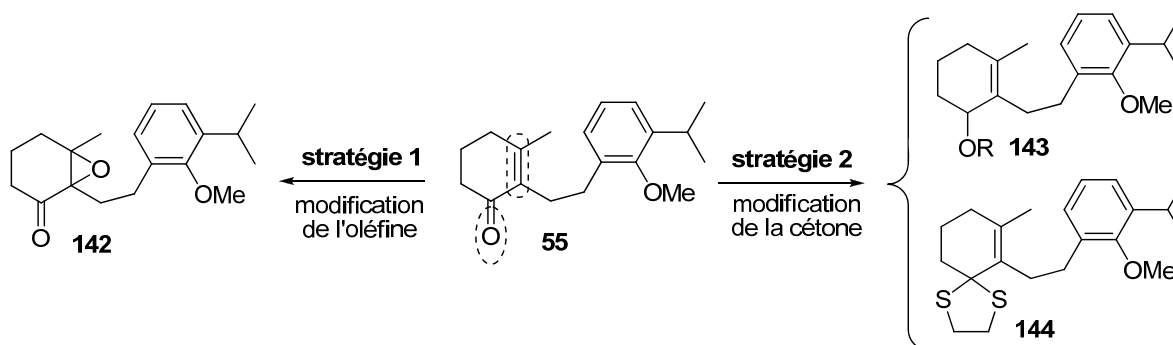


Figure III.3 : Modifications envisagées du précurseur **55** pour réaliser la cyclisation cationique

La première a consisté à conserver la fonction cétone et à transformer l'oléfine en époxyde générant ainsi le céto-époxyde **142**. Dans la deuxième stratégie, c'est la fonction oléfine que nous avons conservée. La cétone a quant à elle été soit remplacée par un éther allylique **143**, soit masquée par une protection 1,3-dithiolane allylique **144**. Dans ce dernier cas, la protection 1,3-dithiolane sera préférée à la protection 1,3-dioxolane du fait d'une plus

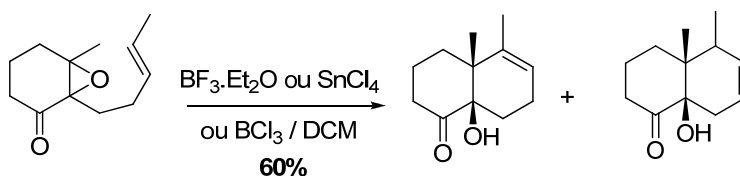
grande stabilité vis-à-vis des acides de Lewis. En effet, dans le cas d'une déprotection du 1,3-dioxolane dans les conditions de cyclisation, la cétone α,β -insaturée **55** serait régénérée *in situ* empêchant alors toute réaction compte tenu de sa relative inertie chimique en présence d'acides de Lewis.

Dans un premier temps, intéressons nous à l'étude de la cyclisation cationique du céto-époxyde **142**.

II. Cyclisation cationique d'un précurseur de type céto-époxyde

Le groupe de Sutherland⁴ a rapporté plusieurs exemples de cyclisations cationiques de céto-époxydes en présence d'acides de Lewis aboutissant à la formation de *cis*-décals hydroxylés (Schéma III.4). L'entité nucléophile au sein des substrats peut être une oléfine, un noyau aromatique ou encore un alcyne et les *cis*-décals hydroxylés formés sont obtenues avec des rendements moyens à bons. Mais les publications révèlent la difficulté de contrôler la chimiosélectivité de la cyclisation. En effet, ces dernières sont fortement dépendantes du substrat.

Exemple 1



Exemple 2

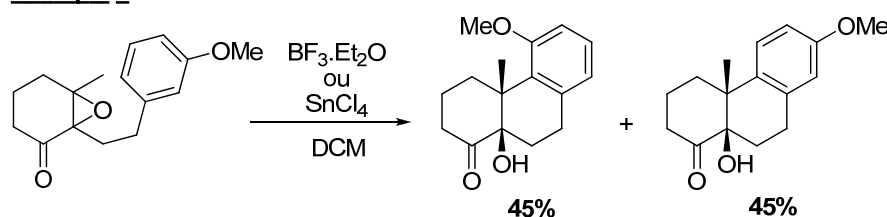


Schéma III.4 : Quelques exemples de cyclisation de céto-époxydes

Appliqué à notre cas, le céto-époxyde **142** pourrait cycliser en présence d'acides de Lewis pour donner la *cis*-décaline hydroxylée (+/-)-**145** (Figure III.4). A partir de celle-ci, il nous sera possible d'avoir accès à l'intermédiaire (+/-)-**54b** de la rétrosynthèse envisagée. En effet, une déshydratation fournirait le composé (+/-)-**146**, qui par hydrogénation diastéréosélective devrait donner accès à la *trans*-décaline (+/-)-**54b** exclusivement.

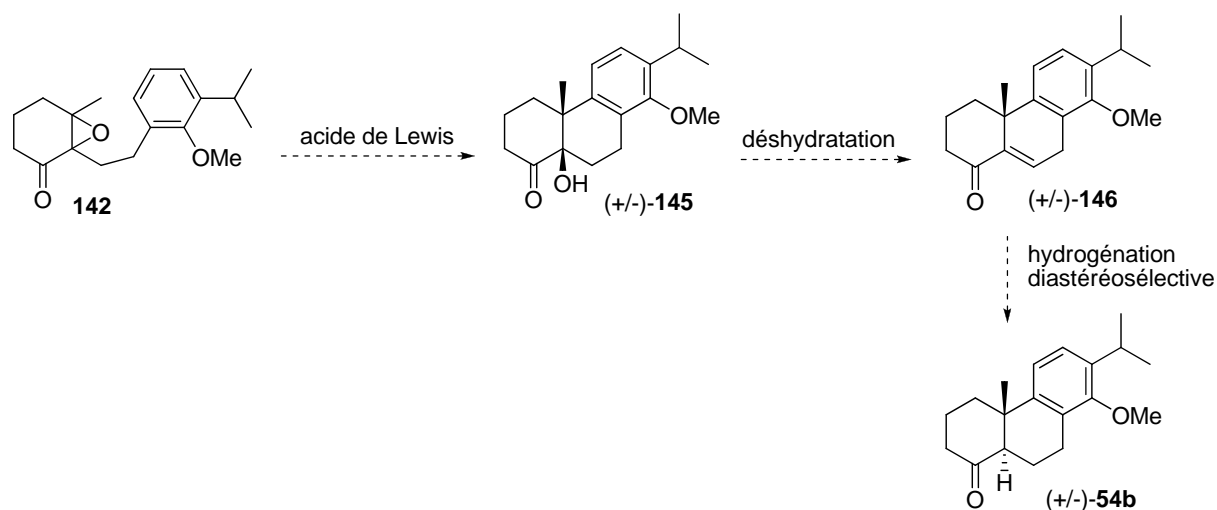


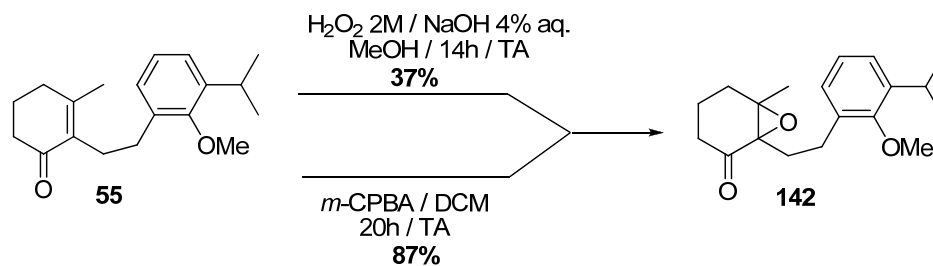
Figure III.4 : Stratégie *via* la cyclisation du céto-époxyde **142**

Nous sommes conscients du fait que cette stratégie rajouterait deux étapes à la synthèse de nos produits naturels. Cependant, la diastéréosélectivité et l'énantiosélectivité pourraient être totalement contrôlées. Nous avons donc préparé le céto-époxyde **142** et étudié sa cyclisation.

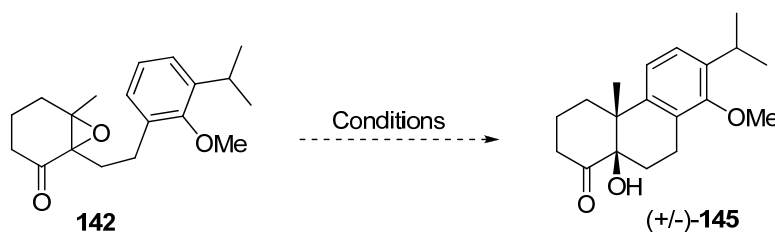
II.1 Etude préliminaire de cyclisation du céto-époxyde 142

II.1.a Premiers essais de cyclisation

Le céto-époxyde **142** a tout d'abord été synthétisé à partir de la cétone α,β -insaturée **55** (Schéma III.5). L'utilisation d' H_2O_2 2M en présence d'une solution aqueuse de NaOH à 4% dans le méthanol fournit le produit **142** désiré avec un rendement faible de 37%. Cependant, en présence de *m*-CPBA dans le DCM,⁵ le composé **55** permet d'avoir accès à l'époxyde **142** avec un excellent rendement de 87%. Toutefois, il a été remarqué que cette réaction était reproductible avec des rendements de 80 à 90% jusqu'à une échelle de 200mg en réactif de départ **55**. A des échelles plus importantes, le rendement chute à cause de problèmes de purification certainement dus à une dégradation du produit sur gel de silice, puisque l'analyse par chromatographie sur couche mince du brut réactionnel montre une réaction complète et propre.


 Schéma III.5 : Synthèse du céto-époxyde **142**

Un premier essai de cyclisation a alors été réalisé dans des conditions analogues à celles décrites dans la littérature. Le céto-époxyde **142** est mis en présence de SnCl_4 dans le DCM à -20°C pendant 2 heures de manière à obtenir la *cis*-décaline hydroxylée (+/-)-**145** (Tableau III.3).

 Tableau III.3 : Premiers essais de cyclisation du céto-époxyde **142**


Entrée	Conditions	Résultat (Rdt ^a)
1	SnCl_4 (1,05 éq.) / DCM / 2h / -20°C	(+/-)- 145 (30%) + (+/-)- 147 (37%) + (+/-)- 148 (29%)
2	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1,05 éq.) / DCM / 2h / -20°C	(+/-)- 145 (32%) + (+/-)- 148 (68%)

^a Rendement isolé.

L'utilisation de SnCl_4 a abouti à l'obtention d'un mélange complexe de trois produits qui ont pu être isolés et identifiés (entrée 1) :

- la chlorhydrine (+/-)-**147** de stéréochimie *cis* avec un faible rendement de 37% issue de l'addition sur l'époxyde **142** d'un atome de chlore provenant de l'acide de Lewis.

- la cyclopentanone (+/-)-**148** avec un rendement de 29% issue d'une réaction secondaire de contraction de cycle de **142**.

- la *cis*-décالية hydroxylée (+/-)-**145** avec un faible rendement de 30% provenant de la cyclisation cationique du précurseur **142**. De plus, par analogie avec la littérature,⁴ la décالية obtenue est de stéréochimie *cis*. La décالية *trans* n'est pas observée puisque le spectre de spectroscopie de RMN ¹H ne montre qu'un seul déplacement chimique pour le méthyle de la décالية, à $\delta_{cis} = 1,26$ ppm. La stéréochimie relative *cis* de la décالية (+/-)-**145** a également été corroborée par analyse cristallographique par diffraction des rayons X (Figure III.5). Nous avons ainsi pu constater qu'au sein de (+/-)-**145**, il existe une liaison hydrogène intramoléculaire entre la cétone et l'hydroxyle du motif *cis*-décالية.

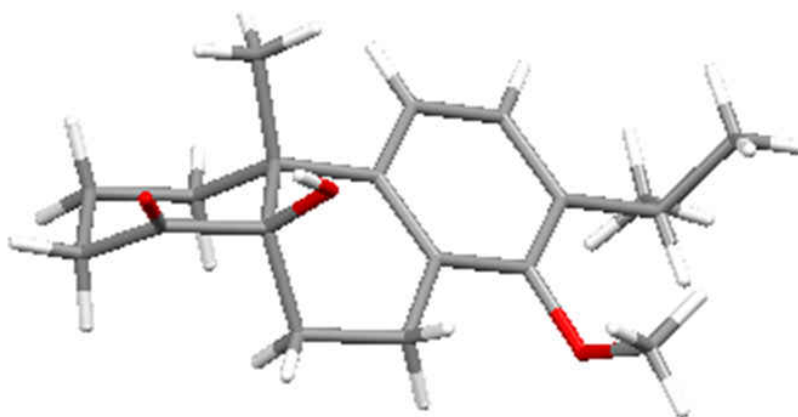
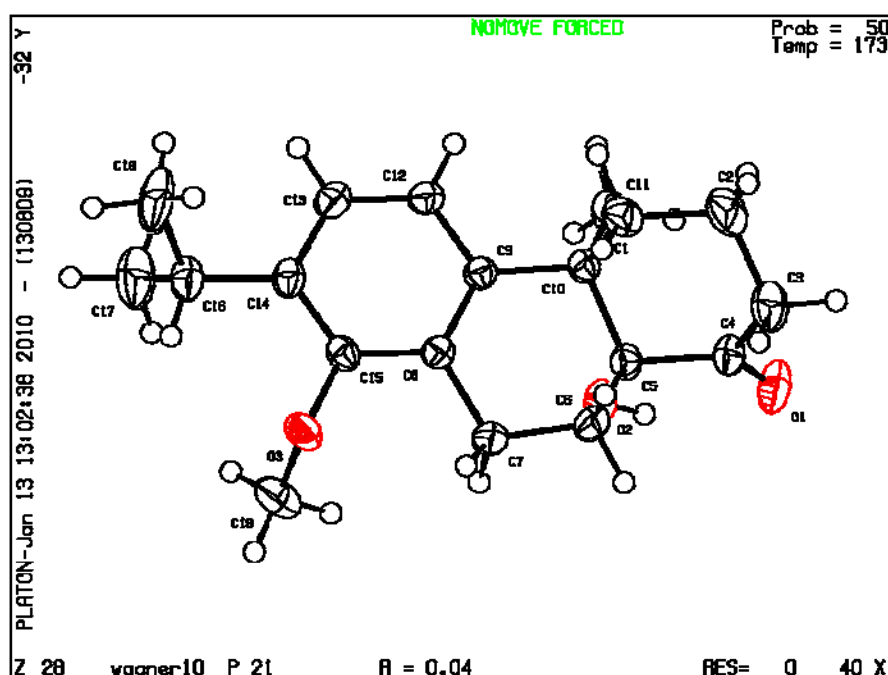


Figure III.5 : Structure cristallographique et modèle moléculaire de la *cis*-décالية (+/-)-**145**

L'utilisation de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ a donc été envisagée pour réaliser la cyclisation afin d'éviter la formation de la chlorhydrine (+/-)-**147** (Tableau III.3, entrée 2). En effet, aucune trace de (+/-)-**147** n'a été observée. En revanche, le rendement en *cis*-décane (+/-)-**145** n'a pas évolué alors que le produit de contraction de cycle (+/-)-**148** a été isolé avec un rendement plus important de 68%. Dans ces conditions, la réaction de contraction est donc favorisée par rapport à la cyclisation. Encore une fois nous avons été surpris par les résultats de cette étude préliminaire puisque Sutherland *et coll.* avaient décrit la cyclisation d'un composé proche de **142** comme quantitative en présence de SnCl_4 ou de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (Schéma III.4, exemple 2). De plus, les auteurs avaient observés des produits secondaires de contraction de cycle avec des entités nucléophiles de type oléfine mais pas avec un noyau aromatique comme dans notre cas.

II.1.b Mécanismes de formation des différents produits de la réaction

L'isolement de trois produits de réaction nous a permis de mieux comprendre le comportement du céto-époxyde **142** en présence d'acide de Lewis, qui peut engendrer jusqu'à trois réactions en compétition. Les mécanismes de formation suivants ont donc pu être proposés (Figure III.6).

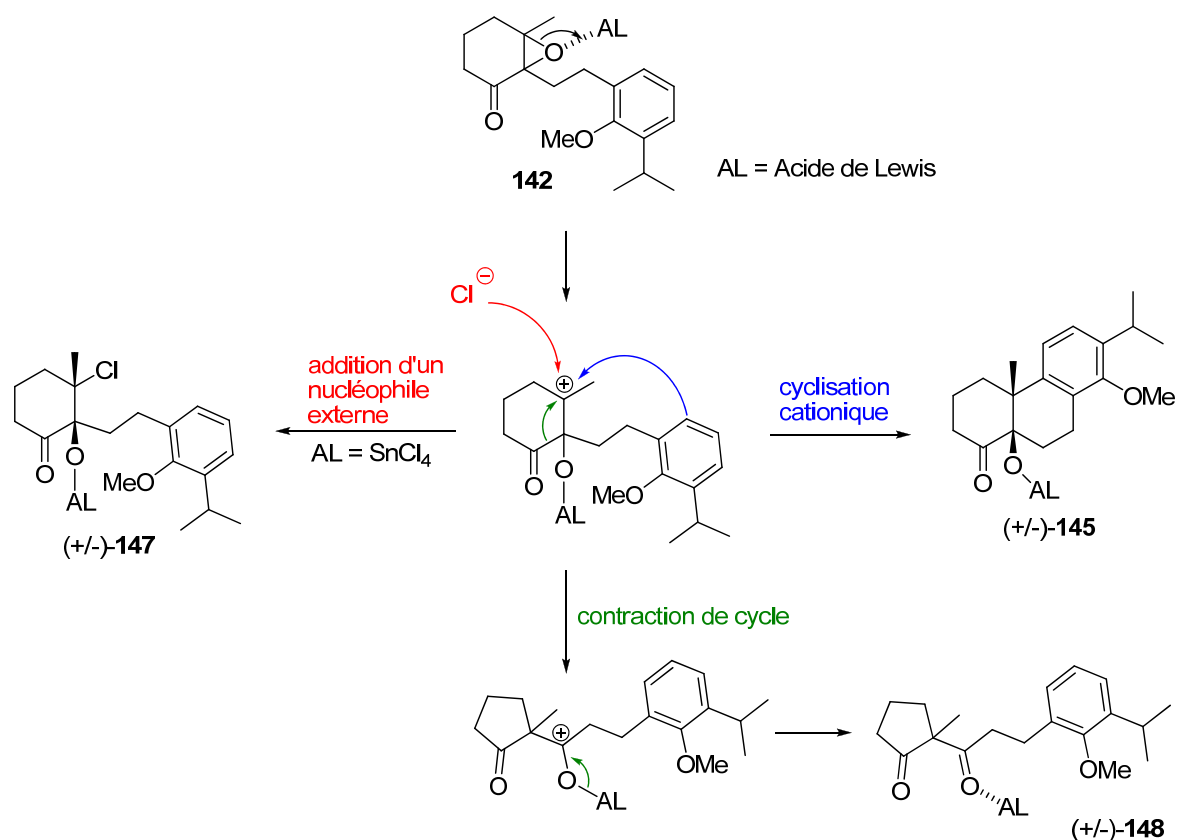


Figure III.6 : Mécanismes de formation hypothétiques des trois produits de la réaction

Dans un premier temps, la fonction époxyde du composé **142** est activée par l'acide de Lewis sélectivement par rapport à la cétone. L'ouverture de ce dernier engendre alors la formation d'un carbocation tertiaire, qui pourrait réagir selon trois voies compétitives. L'une des premières réactions possibles consisterait en l'addition d'un nucléophile externe. En effet, il a été précédemment constaté que la présence en solution d'ions chlorures en excès provenant de l'acide de Lewis entraînait la formation de la chlorhydrine (+/-)-**147** *via* ce schéma réactionnel. La deuxième réaction en compétition est la cyclisation cationique au cours de laquelle le noyau aromatique s'additionne intramoléculairement sur le carbocation fournissant la décaline (+/-)-**145** après réaromatisation. De plus, cette addition s'effectue en *anti* par rapport à l'oxygène, qui encombre stériquement une face. Ainsi, (+/-)-**145** est de stéréochimie *cis* majoritaire. Dans la suite de cette étude, la décaline (+/-)-**145** sera appelé le produit de cyclisation. Finalement, la troisième réaction en compétition que nous avons observée est une contraction de cycle issue de la migration 1,2 d'un carbonyle.⁶ Il nous paraît plus probable que le mécanisme de cette contraction passe par la migration 1,2 du carbonyle plutôt que par une chélation de la cétone préférentiellement à l'époxyde, comme suggérée dans la littérature par Sutherland *et coll.* Cette migration de liaison provoquerait la formation du produit (+/-)-**148** présentant un noyau cyclopentanone. Dans la suite de cette étude, le composé (+/-)-**148** sera appelé le produit de contraction de cycle.

Comme nous l'avons vu, BF₃.Et₂O permet d'éviter la réaction d'addition d'un nucléophile externe. Mais le ratio produit de cyclisation/produit de contraction est de 32/68 en faveur du produit de contraction non désiré. Le groupe de Sutherland rapporte que l'augmentation de la polarité du solvant permet de favoriser la cyclisation par rapport à la contraction. Nous avons donc décidé d'optimiser les conditions de réaction en étudiant l'influence de la nature du solvant sur la chimiosélectivité de la réaction.

II.2 Optimisation des conditions de cyclisation

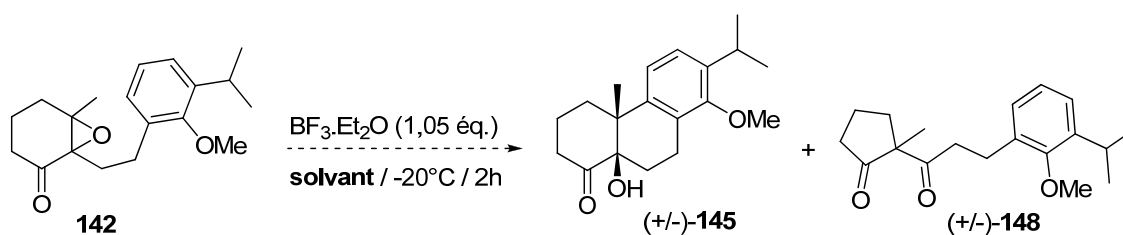
De manière à optimiser au plus vite les conditions, un suivi par chromatographie liquide haute performance (CLHP) a été mis au point pour déterminer les rendements de la réaction et les courbes de calibration des trois produits ont été réalisées (courbes en annexe 1). L'analyse chromatographique des milieux réactionnels a été effectuée sur une colonne Zorbax C18-SB. La phase mobile est constituée d'un mélange MeCN/H₂O dans un ratio 55/45 avec

un débit maintenu constant à $0,8 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ pendant 30 minutes. La détection photométrique a été faite à 214 nm. Le chromatogramme révèle la présence des trois composés à des temps de rétention respectifs de : $t_R(\text{céto-époxyde}) = 17,16 \text{ min.}$, $t_R(\text{contraction}) = 13,18 \text{ min.}$ et $t_R(\text{cyclisation}) = 10,06 \text{ min.}$

II.2.a Influence de la nature du solvant

L'influence de la nature du solvant a dans un premier temps été étudiée (Tableau III.4). Des solvants aprotiques apolaires et polaires ont ainsi été envisagés. La réaction est menée sur 20 mg de céto-époxyde **142** en présence de $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (1,05 éq.) dans 2 mL de solvant (concentration = 0,033M) à -20°C pendant 2h. Une représentation schématique des résultats est présentée en histogramme dans la Figure III.6.

Tableau III.4 : Influence du solvant sur la cyclisation du céto-époxyde **142**



Entrée	Solvant	Rdt 142 (%) ^a	Rdt (+/-)- 145 (%) ^a	Rdt (+/-)- 148 (%) ^a
1	Benzène	/	44	53
2	Et_2O	100	/	/
3	THF	84	/	16
4	DCM	/	30	66
5	1,2-dichloroéthane	/	48	52
6	MeNO_2	/	24	72
7	DMF	100	/	/
8	MeCN	/	26	74

^aRendement CLHP.

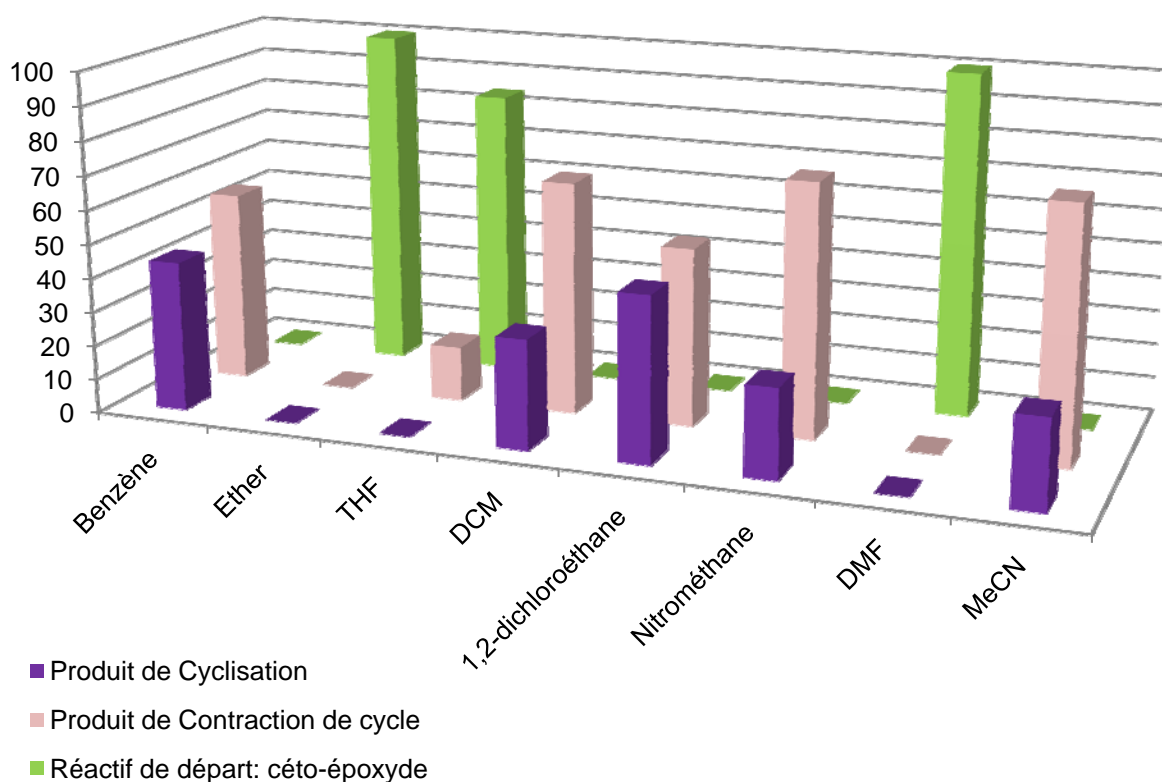
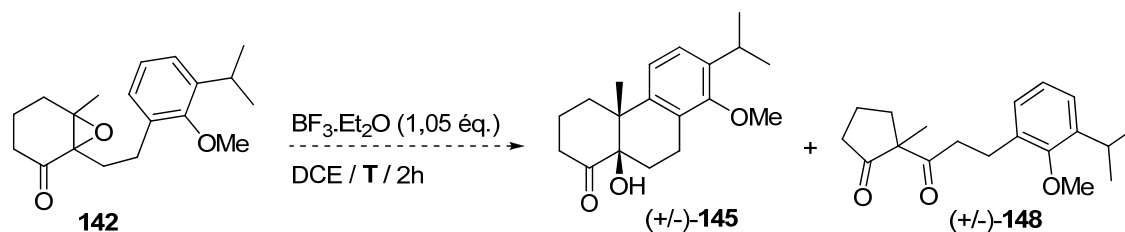


Figure III.7 : Influence de la nature du solvant sur la cyclisation du céto-époxyde **142**

Notons dans un premier temps que les réactions sont très propres. En effet, aucune dégradation du milieu réactionnel n'est visible sur le chromatogramme CLHP et seuls les produits ci-dessus sont observés. Il apparaît tout d'abord que les solvants aprotiques polaires tels que MeNO₂ et MeCN favorisent le produit de contraction par rapport à la cyclisation (Tableau III.4, entrées 6 et 8). En ce qui concerne les solvants apolaires, les résultats sont mitigés et difficilement explicables. En effet, aucune réaction ne se produit dans l'Et₂O et quasi aucune dans le THF (entrées 2 et 3). En revanche, le benzène et le 1,2-dichloroéthane (DCE) ont permis d'équilibrer le ratio cyclisation/contraction à environ 45/55 par rapport au DCM (entrées 1, 4 et 5). Le DCE étant légèrement meilleur, il a été conservé pour effectuer l'optimisation qui se poursuit avec l'étude de l'influence de la température de réaction.

II.2.b Influence de la température de réaction et influence des micro-ondes (MW)

La gamme de température étudiée est comprise entre -20°C et 50°C (Tableau III.5). La réaction est menée sur 20 mg de céto-époxyde **142** en présence de BF₃.Et₂O (1,05 éq.) dans 2 mL de DCE (concentration = 0,033M) pendant 2h.

Tableau III.5 : Influence de la température et effet des MW sur la cyclisation du céto-époxyde **142**

Entrée	Température	Rdt (+/-)-145 (%) ^a	Rdt (+/-)-148 (%) ^a
1	-20°C	44	56
2	0°C	46	52
3	TA	58	42
4	50°C ^b	31	19
5	MW / 4min. / 90°C	50	44

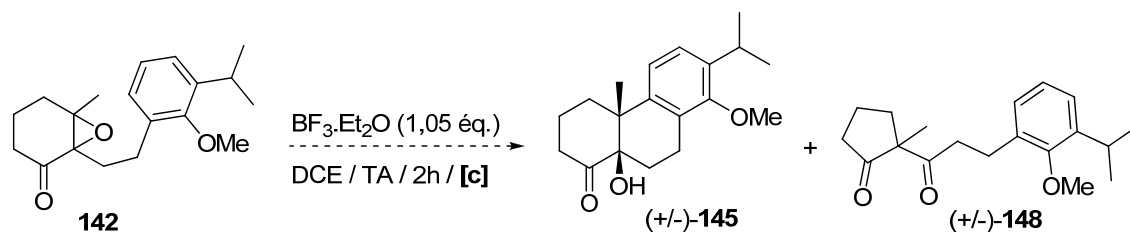
^a Rendement CLHP. ^b Importante dégradation du milieu réactionnel.

La réaction réalisée à TA nous a permis d'inverser le ratio en faveur du produit de cyclisation, à savoir environ 60/40 en faveur de **(+/-)-145** (entrée 3). L'augmentation de la température semble donc favoriser le produit désiré, la réaction a donc été testée à 50°C mais une importante dégradation du milieu réactionnel a alors eu lieu (entrée 4). Nous avons donc pensé utiliser les micro-ondes, méthode différente de chauffage. Le milieu réactionnel est placé 4 minutes à 90°C sous MW mais le ratio entre le produit de cyclisation **(+/-)-145** et le produit de contraction **(+/-)-148** n'a pas été amélioré (entrée 5).

Nous avons ensuite voulu évaluer l'influence de la concentration du milieu réactionnel sur la proportion entre le produit de cyclisation et le produit de contraction.

II.2.c Influence de la concentration du milieu réactionnel

La concentration du milieu réactionnel a été légèrement modifiée pour déterminer son influence sur le ratio cyclisation/contraction. La réaction est menée sur 20 mg de céto-époxyde **142** en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1,05 éq.) dans du DCE à TA pendant 2h à différentes concentrations (Tableau III.6).

Tableau III.6 : Influence de la concentration du milieu sur la cyclisation du céto-époxyde **142**

Entrée	Concentration	Rdt (+/-)- 145 (%) ^a	Rdt (+/-)- 148 (%) ^a
1	0,016 M	54	46
2	0,033 M	58	42
3	0,066 M	54	44
4	0,132 M	51	49
5	0,264 M	46	51
6	0,661 M	44	52
7	sans solvant	40	60

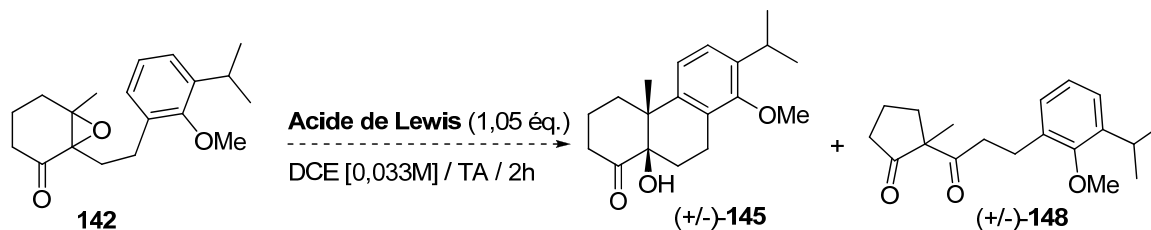
^aRendement CLHP.

Nous observons expérimentalement un léger effet de concentration en faveur du produit de contraction (+/-)-**148** (lorsque le milieu réactionnel est plus concentré). En effet, le ratio passe de 54/46 à 0,016M en faveur de la cyclisation à 44/52 à 0,661M en faveur de la contraction (entrées 1 et 6). Un essai sans solvant a également été mené et le ratio cyclisation/contraction s'accroît légèrement à 40/60 en faveur du produit de contraction non désiré (entrée 7).

Finalement, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ne nous a pas permis d'obtenir le produit de cyclisation (+/-)-**145** majoritairement. Par conséquent, l'influence de la nature de l'acide de Lewis sur la réaction a été étudiée.

II.2.d Influence de l'acide de Lewis

Différents acides de Lewis de type dur, intermédiaire et mou (selon le classement établi par Pearson R.G.⁷) ont été envisagés (Tableau III.7). La réaction est menée sur 20 mg de céto-époxyde **142** en présence de différents acides de Lewis (1,05 éq.) dans 2 mL de DCE (concentration = 0,033M) pendant 2h à température ambiante.

Tableau III.7 : Influence de l'acide de Lewis sur la cyclisation du céto-époxyde **142**

Entrée	Acide de Lewis	Rdt 142 (%) ^a	Rdt (+/-)- 145 (%) ^a	Rdt (+/-)- 148 (%) ^a
1	AgOTf	100	/	/
2	CdCl ₂	100	/	/
3	CuSO ₄	100	/	/
4	Tl(OCOCF ₃) ₃	63	22	12
5	AuCl ₃	30	61	8
6	Zn(OTs) ₂	100	/	/
7	Ni(OAc) ₂	100	/	/
8	Co(acétylacétonate)	100	/	/
9	BF ₃ .Et ₂ O	/	58	42
10	TiCl ₄	/	73	25
11	AlCl ₃	/	68	28
12	FeCl ₃	/	55	43
13	In(OTf) ₃	/	60	40
14	ZrCl ₄	9	88	3
15	TMSOTf	38	/	60
16	Ga(OTf) ₃	4	57	36
17	Sc(OTf) ₃	100	/	/
18	CeCl ₃	100	/	/
19	Yb(OTf) ₃	84	10	3
20	Mg(ClO ₄) ₂	100	/	/

^a Rendement CLHP.

Une représentation schématique des résultats est présentée ci-dessous (Figure III.8)

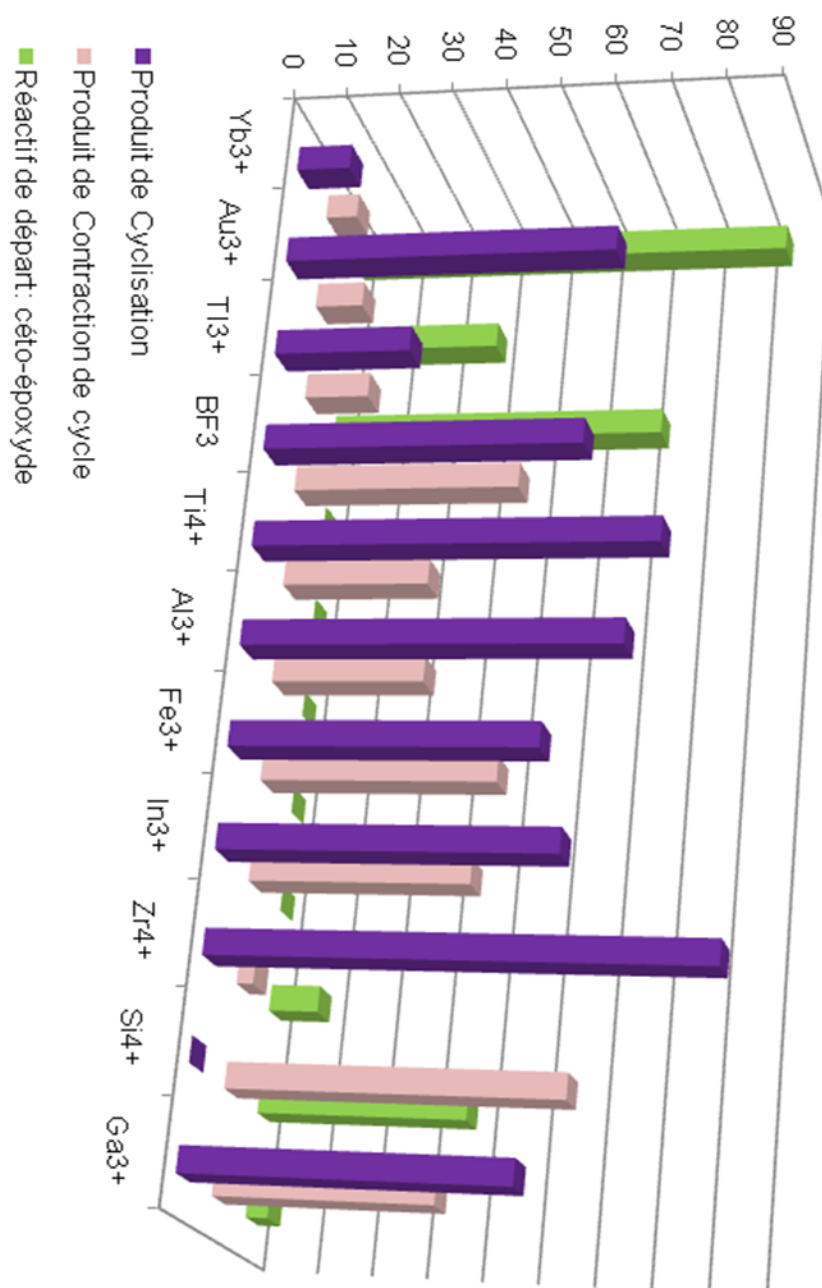


Figure III.8 : Influence de l'acide de Lewis sur la cyclisation cationique de **142**

Les cyclisations cationiques mettant en jeu un acide de Lewis mou ont lieu difficilement. En effet, le réactif de départ **142** est récupéré inchangé majoritairement voire exclusivement après réaction avec AgOTf, CdCl₂, CuSO₄, et Tl(OCOCF₃)₃ (entrées 1, 2, 3, et 4). AuCl₃ est apparu comme le seul acide de Lewis mou permettant une transformation du céto-époxyde **142** (entrée 5). La conversion est malheureusement incomplète mais le produit de cyclisation (+/-)-**145** est obtenu majoritairement avec un rendement CLHP de 61%.

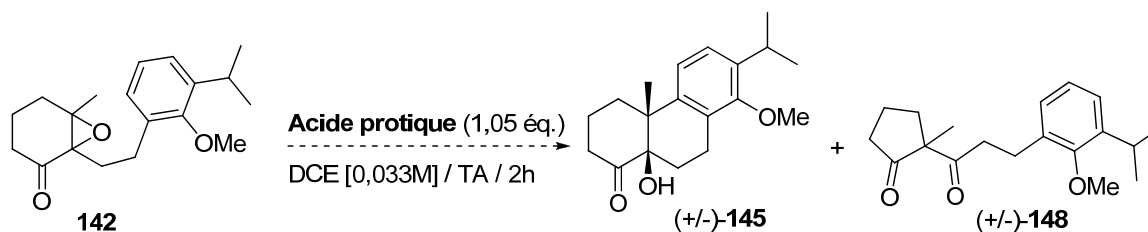
Les acides de Lewis de type intermédiaire ne sont également pas satisfaisants pour réaliser la cyclisation cationique de l'époxyde **142**. En effet, aucune réaction n'a été observée avec $\text{Zn}(\text{OTs})_2$, $\text{Ni}(\text{OAc})_2$ et $\text{Co}(\text{acac})$ (entrées 6, 7 et 8).

Les acides de Lewis de type dur permettent globalement une transformation de l'époxyde **142**. $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, FeCl_3 , $\text{In}(\text{OTf})_3$ et $\text{Ga}(\text{OTf})_3$ fournissent le produit de cyclisation (+/-)-**145** en léger excès par rapport au produit de contraction (+/-)-**148** dans un ratio d'environ 60/40 (entrées 9, 12, 13 et 16). En utilisant TiCl_4 ou AlCl_3 , le ratio cyclisation/contraction a pu être augmenté jusqu'à 70/30 (entrées 10 et 11). Finalement, l'emploi de ZrCl_4 limite fortement la réaction secondaire de contraction. En effet, le produit de cyclisation (+/-)-**145** a été obtenu majoritairement avec un rendement CLHP de 88%, accompagné de 3% de produit de contraction (+/-)-**148** et une conversion incomplète en réactif **142** (entrée 15). Il est intéressant de remarquer qu'en utilisant le trifluorométhanesulfonate de triméthylsilyle (TMSOTf), le ratio cyclisation/contraction s'inverse. TMSOTf inhibe complètement la réaction de cyclisation puisque seul (+/-)-**148** a été observé avec une conversion toutefois incomplète en 2 heures (entrée 15).

II.2.e Utilisation d'acide protique

ZrCl_4 s'est avéré très efficace pour réaliser la cyclisation cationique d'un précurseur de type céto-époxyde. Cependant, nous pouvons nous poser la question suivante : est-ce que la réaction est réalisée par ZrCl_4 ou par des traces d'acide chlorhydrique qui peuvent être présentes *in situ*? Comme expérience de contrôle, la réaction est menée sur 20 mg de céto-époxyde **142** en présence de différents acides protiques (1,05 éq.) dans 2 mL de DCE (concentration = 0,033M) pendant 2h à TA (Tableau III.8). Tous les acides protiques envisagés sauf l'acide phosphorique ont entraîné une importante dégradation du milieu réactionnel aboutissant à l'obtention de mélanges complexes de sous-produits visibles sur les chromatogrammes CLHP. C'est pourquoi les rendements CLHP en produit de cyclisation (+/-)-**145** et en produit de contraction **148** sont si faibles (entrées 1, 3 et 4). Une quantité catalytique d' HCl a donc été testée afin de limiter la dégradation du milieu réactionnel (entrée 4). Aucune réaction n'a lieu dans ces conditions.

Par conséquent, c'est bien ZrCl_4 qui permet la cyclisation du céto-époxyde **142** et non d'éventuelles traces d' HCl .

Tableau III.8 : Cyclisation du céto-époxyde **142** par un acide protique

Entrée	Acide protique	Rdt 142 (%)	Rdt (+/-)- 145 (%)	Rdt (+/-)- 148 (%)
1	HCl conc.	/	28	16
2	H ₂ SO ₄	/	/	/
3	H ₃ PO ₄	100	/	/
4	CF ₃ COOH	/	30	19
5	HCl conc. ^a	100	/	/

^a Rendement CLHP. ^b HCl utilisé en quantité catalytique.

II.2.f Mécanisme hypothétique de formation de la *cis*-décالية (+/-)-**145**

Nous proposons un mécanisme hypothétique afin d'expliquer la chimiosélectivité et la diastéréosélectivité observée avec ZrCl₄ en faveur du produit de cyclisation de stéréochimie *cis* par rapport au produit de contraction (Figure III.9).

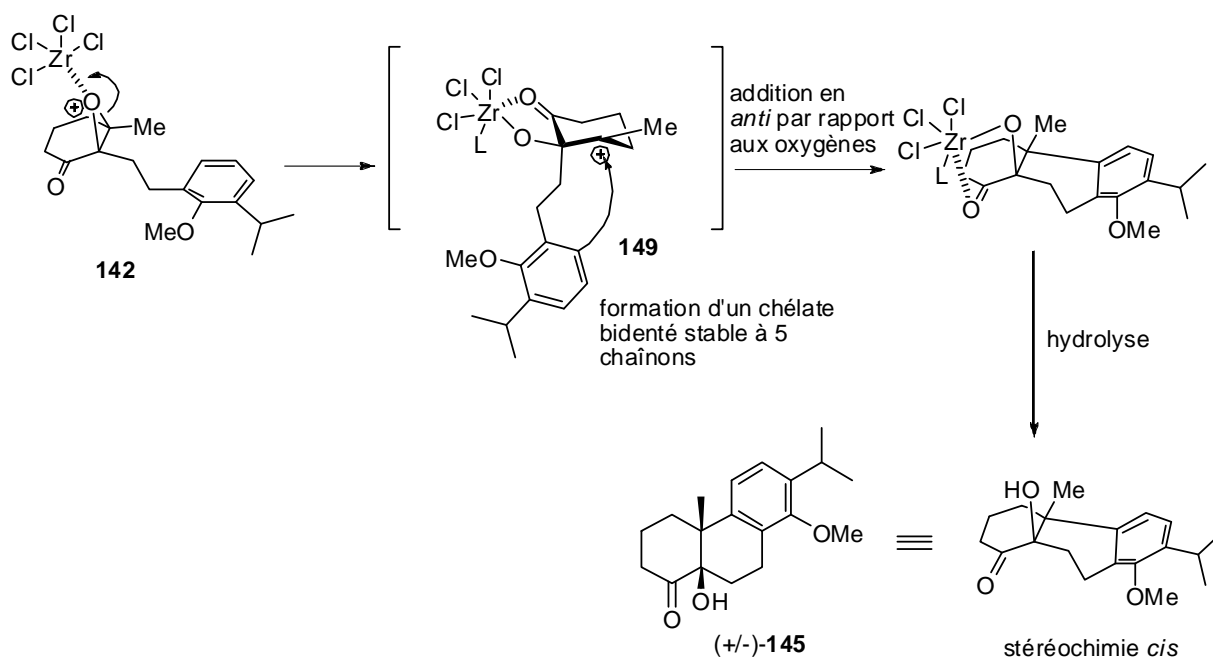


Figure III.9 : Mécanisme hypothétique de cyclisation cationique diastéréosélective de **142** par ZrCl₄

Nous avons choisi de représenter l'époxyde au-dessus mais ce dernier peut également être orienté vers le bas car le céto-époxyde **142** est racémique. Dans une première étape, l'oxygène de l'époxyde **142** est activé par $ZrCl_4$ provoquant son ouverture pour former un carbocation tertiaire. Au sein de cet intermédiaire **149**, l'atome de zirconium pourrait être sous la forme d'un chélate bidenté au sein d'un cycle à 5 chaînons. Ce dernier permettrait de stabiliser la liaison σ qui entre en jeu dans le processus de migration 1,2 du carbonyle, responsable du produit de contraction. Ainsi, elle ne pourrait plus migrer et seule la cyclisation aurait lieu. La cyclisation est ainsi chimiosélective. Outre le fait que ce chélate bidentique justifierait la sélectivité en faveur de la cyclisation, deux autres constats appuyent la formation de cette espèce :

- le zirconium est capable de se chélater à deux atomes d'oxygène. De plus, ces liaisons sont fortes et donc stables.

- lorsque la quantité de $ZrCl_4$ est diminuée à 0,5 équivalents par rapport au réactif de départ **142**, la décaline (+/-)-**145** est obtenue avec un rendement CLHP de 31%, accompagné de 64% de céto-époxyde **142**. Le fait qu'il n'y ait pas d'activité catalytique corrobore l'hypothèse de la formation d'un chélate bidenté. En effet, ces espèces bidentées sont très stables et la mise en place d'un cycle catalytique par régénération du catalyseur est difficile. Le turn-over du catalyseur est donc inexistant d'où la nécessité d'une quantité stœchiométrique.

Dans une deuxième étape, le noyau aromatique s'additionne sur le carbocation en *anti* par rapport aux oxygènes du fait d'un encombrement stérique plus important. La décaline hydroxylée de stéréochimie *cis* est ainsi obtenue majoritairement après hydrolyse. La cyclisation est donc diastéréosélective.

Finalement, nous avons décidé d'optimiser davantage les conditions de manière à obtenir une cyclisation quantitative.

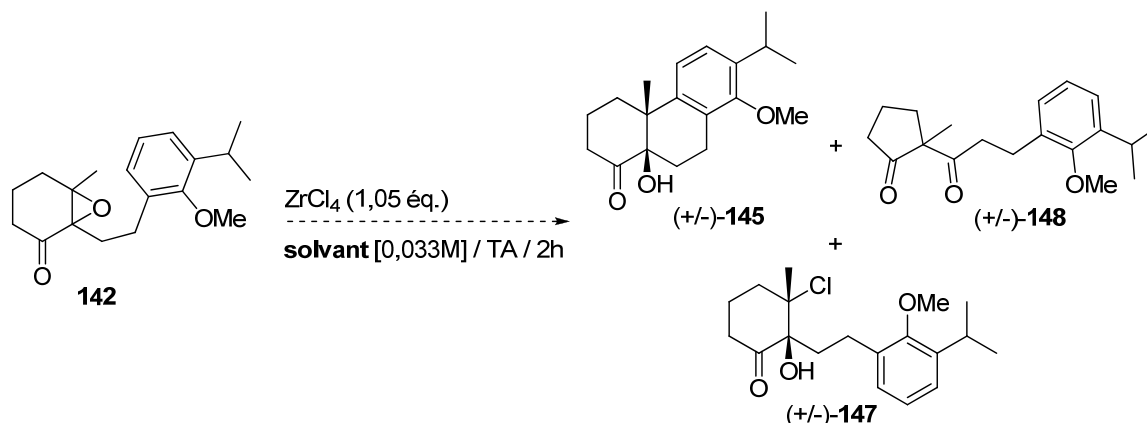
II.3 Optimisation des conditions mettant en jeu $ZrCl_4$

II.3.a Influence de la nature du solvant sur la cyclisation avec $ZrCl_4$

Le solvant a une nouvelle fois été étudié (Tableau III.9). La réaction est menée sur 20 mg de céto-époxyde **142** en présence de $ZrCl_4$ (1,05 éq.) dans 2 mL de solvant (concentration

= 0,033M) pendant 2h à TA. Cette étude a montré que le DCM permettait d'obtenir un rendement CLHP quasi quantitatif en *cis*-décadine hydroxylée (+/-)-**145**. De manière étonnante, l'utilisation d'Et₂O a entraîné la formation de la chlorhydrine (+/-)-**147**, jamais observée au cours de toute l'optimisation.

Tableau III.9 : Influence du solvant sur la cyclisation de **142** via ZrCl₄



Entrée	Solvant	Rdt 142 (%) ^a	Rdt (+/-)- 145 (%) ^a	Rdt 148 (%) ^a	Rdt (+/-)- 147 (%) ^a
1	DCE	9	88	3	/
2	MeCN	/	50	48	/
3	DCM	/	96	3	/
4	THF	28	12	57	/
5	Et ₂ O	23	28	3	42

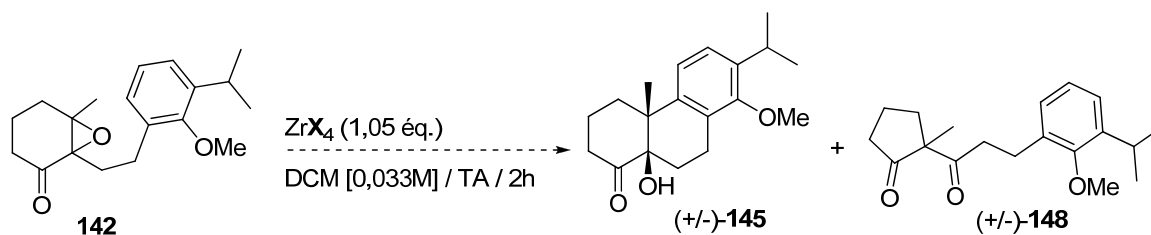
^a Rendement CLHP.

Le rendement CLHP de 96% obtenu dans le DCM a été validé en isolant la *cis*-décadine hydroxylée (+/-)-**145**. En effet, au départ de 200 mg de céto-époxyde **142**, (+/-)-**145** a pu être isolé avec un excellent rendement de 90%.

II.3.b Influence de la nature du ligand

L'influence de la nature du ligand du zirconium a été étudiée en menant la réaction sur 20 mg de céto-époxyde **142** en présence de ZrX₄ (1,05 éq.) dans 2 mL DCM (concentration = 0,033M) pendant 2h à TA (Tableau III.10). Le chlorure reste le meilleur ligand pour réaliser la cyclisation devant le bromure (entrées 3 et 4). Le fluorure et le groupement éthoxy s'avèrent quant à eux totalement inefficaces (entrées 1 et 2).

Tableau III.10 : Influence la nature du ligand du zirconium sur la cyclisation



Entrée	X	Rdt 142 (%) ^a	Rdt (+/-)-145 (%) ^a	Rdt (+/-)-148 (%) ^a
1	OEt	100	/	/
2	F	100	/	/
3	Cl	/	96	3
4	Br	10	88	/

^a Rendement CLHP.

II.4 Conclusion sur la cyclisation cationique du céto-époxyde **142**

La cyclisation cationique du céto-époxyde **142** fournit la *cis*-décالية hydroxylée désirée **(+/-)-145** avec un excellent rendement dans les conditions suivantes : $ZrCl_4$ (1,05 éq.) / DCE / TA / 2h (Figure III.10).

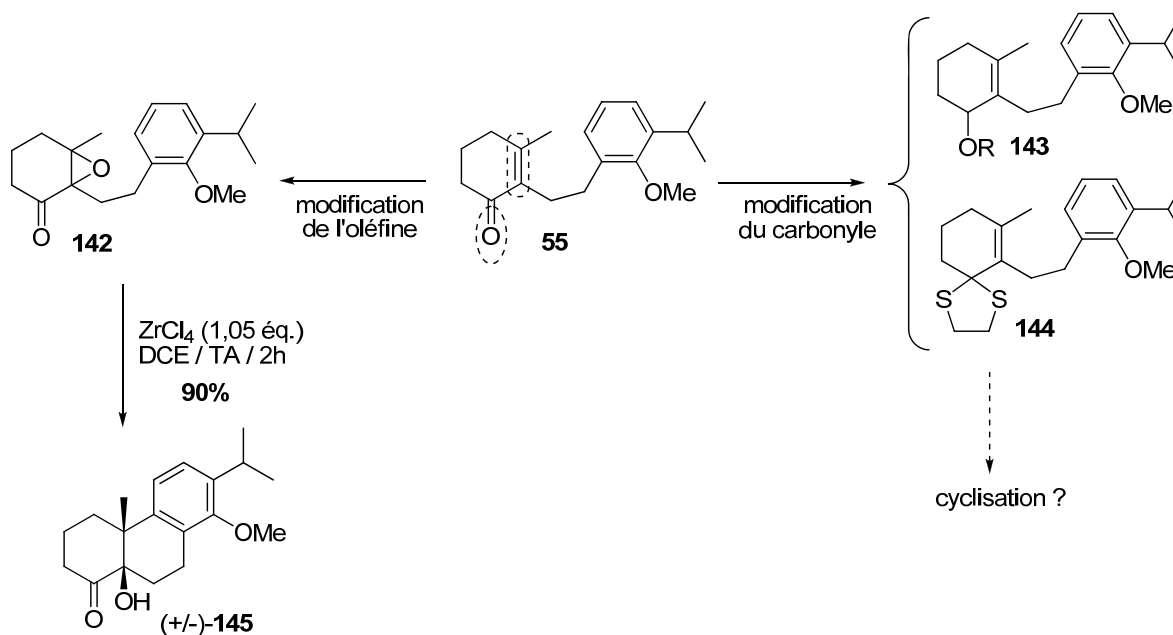


Figure III.10 : Etude des précurseurs de cyclisation cationique

La cyclisation mise au point est chimiosélective et diastéréosélective. De plus, $ZrCl_4$ n'avait jamais été utilisé dans le cadre de la cyclisation cationique de céto-époxyde. Le rendement obtenu est excellent sans formation de produit de contraction. Le mécanisme de la réaction a également été rationalisé.

A présent, intéressons nous au cas des modifications fonctionnelles de la cétone que nous avons envisagé en étudiant tout d'abord l'utilisation d'un éther allylique comme précurseur.

III. Cyclisation cationique d'un précurseur de type éther allylique

Nous avons voulu réaliser la cyclisation du précurseur **143** de type éther allylique. Cependant, dans le chapitre 1, nous avons vu que Ghatak et *coll.* avaient rapporté que la cyclisation cationique d'un alcool tertiaire fournissait une cyclisation dans laquelle le carbocation intermédiaire était formé par départ du groupement hydroxyle.

Pour palier à ce problème de chimiosélectivité et permettre une activation exclusive de l'oléfine du précurseur **143**, un groupement volumineux stable et relativement inerte chimiquement comme le TBDMS sera utilisé pour protéger la fonction alcool allylique en éther silylé **143** (Figure III.11). Ainsi, en utilisant un éther stable et en encombrant stériquement la position en α de l'oxygène, le noyau aromatique s'additionnerait sélectivement sur le carbone en position γ par rapport à l'oxygène, fournissant la décaline **149**. Après déprotection et oxydation de l'alcool généré, la décaline **54** sera alors obtenu.

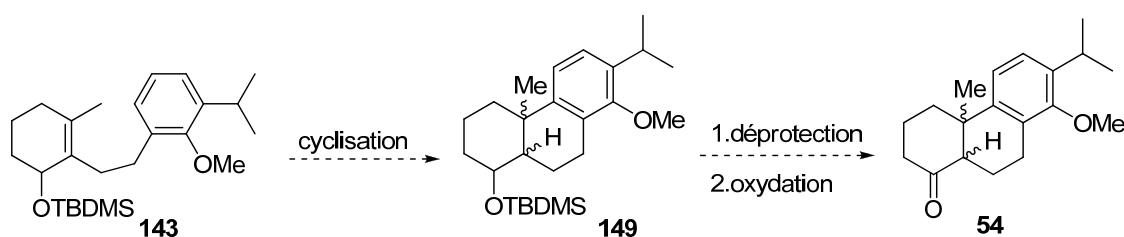
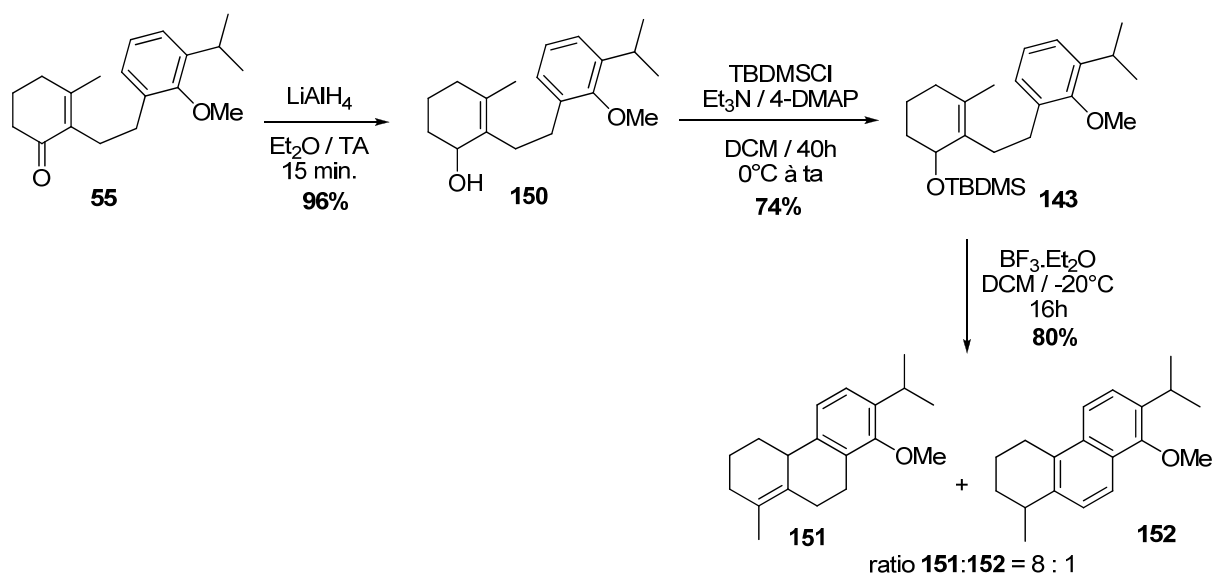


Figure III.11 : Stratégie *via* la cyclisation cationique de l'éther allylique **143**

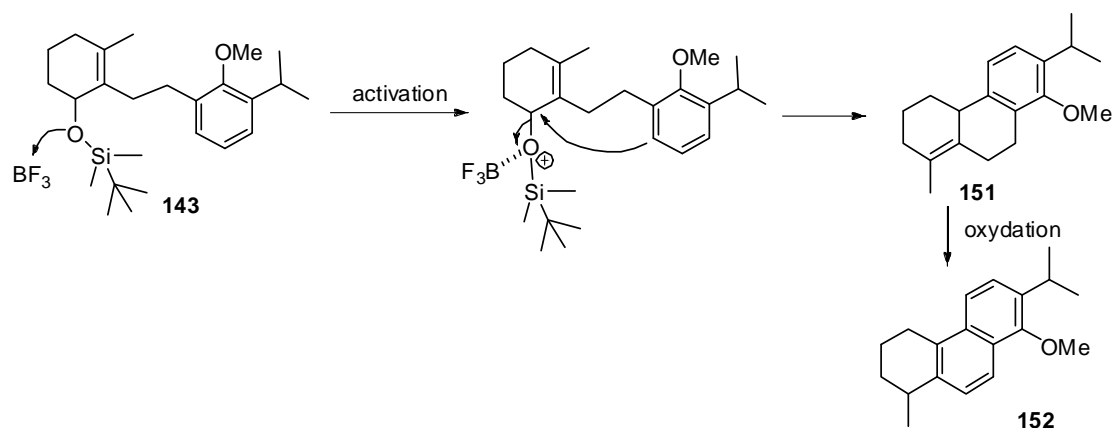
III.1 Etude de la cyclisation

L'éther allylique **143** a tout d'abord été synthétisé au départ de la cétone α,β -insaturée **55** (Schéma III.6).

Schéma III.6 : Premier essai de cyclisation de l'éther allylique **143**

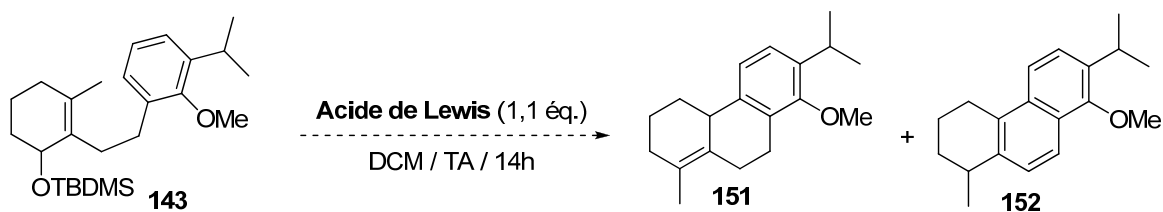
L'alcool allylique **150** a ainsi été obtenu par réduction de la cétone en présence de LiAlH_4 avec un excellent rendement de 96%. L'alcool est ensuite transformé en éther silylé **143** dans des conditions classiques avec un rendement de 74%. Le premier essai de cyclisation a été réalisé en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ dans le DCM comme solvant, à une température de -20°C à TA pendant 16 heures. L'analyse du brut réactionnel relativement propre par spectroscopie de RMN ^1H et spectrométrie de masse a montré la présence des deux produits de cyclisation **151** et **152** dans un ratio 8:1 (déterminé par spectroscopie RMN ^1H par intégration des signaux des protons aromatiques). La séparation de ces deux composés par chromatographie sur gel de silice a échoué faisant passer le ratio **151/152** du mélange à 3:1. Ces composés n'ont donc pas pu être séparés. Cependant, la dégradation sur gel de silice montre que le composé **152** est issu d'une transformation du produit cyclisé **151**.

Compte tenu des résultats expérimentaux, l'hypothèse initialement émise d'activation préférentielle de l'oléfine est infirmée. En effet, les produits cyclisés observés ne sont pas le résultat d'une addition du noyau aromatique sur l'oléfine mais seraient issus d'une addition sur le carbone portant le groupement éther silylé (Figure III.12).


 Figure III.12 : Mécanisme de formation de **151** et **152**

III.2 Influence de la nature de l'acide de Lewis

Il se peut qu'un acide de Lewis différent de BF₃.Et₂O permette de cycliser autrement le précurseur éther allylique **143**. C'est pourquoi l'influence de la nature de l'acide de Lewis sur la cyclisation a été étudiée (Tableau III.11).

 Tableau III.11 : Influence de la nature de l'acide de Lewis sur la cyclisation de **143**


Entrée	Acide de Lewis	Ratio 151 : 152 ^a	Observations
1	BF ₃ .Et ₂ O	8 : 1	/
2	TiCl ₄	3 : 1	/
3	AlCl ₃	/	Milieu complexe
4	ZrCl ₄	2 : 1	/
5	Sc(OTf) ₃	/	Milieu complexe
6	CeCl ₃	/	Milieu complexe
7	CuCl ₂	/	Aucune réaction
8	In(OTf) ₃	5 : 1	/
9	FeCl ₃	/	Milieu complexe

^a Ratio déterminé par RMN ¹H par intégration des protons aromatiques

La cyclisation de **143** s'effectue *via* l'activation de l'éther silylé quel que soit l'acide de Lewis utilisé. De plus, le ratio **151** : **152** n'a pas pu être amélioré et le meilleur résultat reste la cyclisation en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$.

La cyclisation d'un éther allylique est donc une cyclisation cationique qui passe par une activation de l'oxygène. Le produit **151** obtenu ne peut donc pas intervenir dans la synthèse de nos produits naturels. Par conséquent, nous allons étudier la cyclisation cationique 6-endo-Trig d'un précurseur de type 1,3-dithiolane allylique.

IV. Cyclisation cationique 6-endo-Trig d'un précurseur de type 1,3-dithiolane allylique

Les 1,3-dithiolanes allyliques n'ont jamais été étudié comme précurseur pour réaliser une cyclisation cationique 6-endo-Trig. La stratégie consistera tout d'abord à masquer la fonction cétone du composé **55** en 1,3-dithiolane **144** (Figure III.13). La cyclisation 6-endo-Trig de ce 1,3-dithiolane allylique permettrait de former la décaline **157**. La cétone de la décaline **54** désirée serait régénérée par déprotection du motif 1,3-dithiolane.

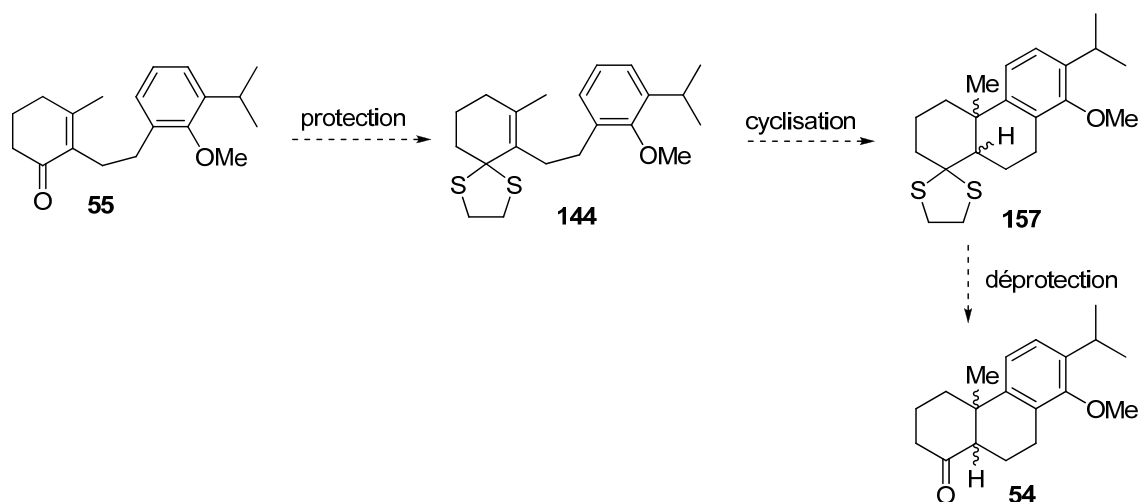


Figure III.13 : Stratégie *via* la cyclisation 6-endo-Trig d'un 1,3-dithiolane allylique **144**

IV.1 Etude préliminaire de cyclisation 6-endo-Trig du précurseur **144**

Une rapide étude préliminaire a été réalisée afin d'évaluer la faisabilité de la réaction et d'isoler d'éventuels produits, avant de réaliser une optimisation de la cyclisation. Dans un

premier temps, la cétone α,β -insaturée du composé **55** a été transformée en 1,3-dithiolane allylique **144** en présence de 1,2-éthanedithiol et d'une quantité catalytique d' $\text{In}(\text{OTf})_3$,⁸ avec un rendement de 98% (Schéma III.8). Le premier test de cyclisation a été réalisé en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ dans le DCM de -20°C à TA pendant 12h (temps nécessaire afin d'observer une conversion complète de **144** par CCM). Le produit cyclisé désiré **157** a ainsi pu être isolé avec un rendement de 54%, mais 35 équivalents d'acide de Lewis se sont avérés nécessaires pour réaliser cette cyclisation. Cet excès important d'acide engendre également une importante dégradation du milieu réactionnel. Malheureusement, aucun produit secondaire n'a pu être isolé et identifié.

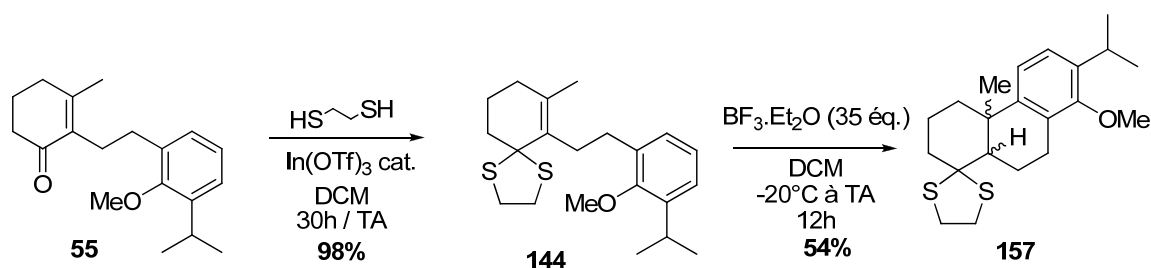


Schéma III.8 : Premier essai de synthèse de la décaline **157**

Un seul déplacement chimique correspondant au méthyle du motif décaline était identifiable sur le spectre de spectroscopie de RMN ^1H à $\delta = 1,25$ ppm. Afin de déterminer la stéréochimie relative de la décaline, le motif 1,3-dithiolane allylique a été déprotégé en présence de PIFA,⁹ fournissant la *trans*-décaline (+/-)-**54b** désirée dans un ratio *trans/cis* de 97/3 déterminé par spectroscopie de RMN ^1H (Schéma III.9). De plus, la comparaison du spectre avec celui de la *cis*-décaline (+/-)-**54a**, synthétisée précédemment, nous permet de confirmer la stéréochimie relative *trans* obtenue avec la 1,3-dithiolane.

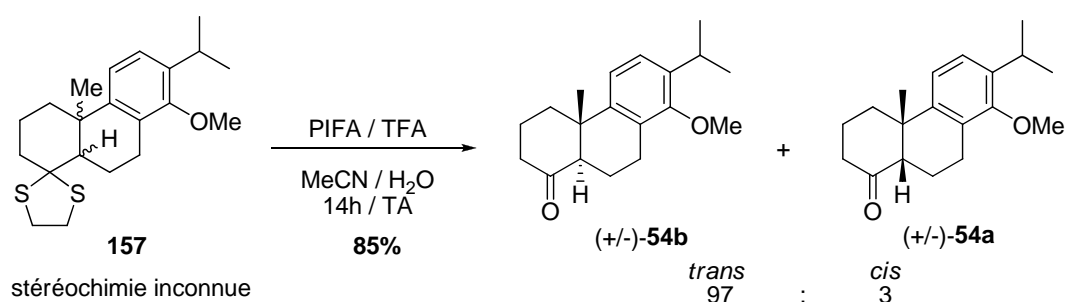


Schéma III.9 : Détermination de la stéréochimie de la décaline **157**

Par conséquent, la cyclisation 6-endo-Trig d'un précurseur de type 1,3-dithiolane allylique en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ permet d'avoir accès au produit *trans*-décaline de manière hautement diastéréosélective. La stéréochimie relative *trans* de la décaline (+/-)-**54b** a

également été corroborée par analyse cristallographique par diffraction des rayons X (Figure III.14).

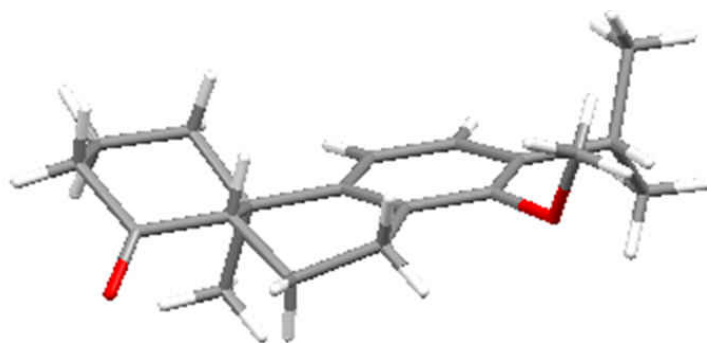
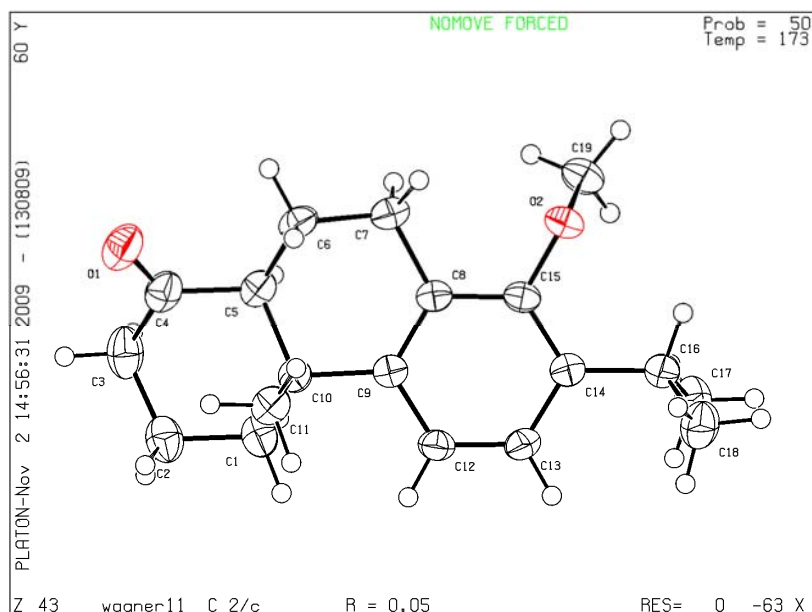


Figure III.14 : Structure cristallographique et modèle moléculaire de (+/-)-**54b**

A la suite de ce premier essai très concluant sur le plan de la diastéréosélectivité, nous avons décidé d'optimiser les conditions dans le but d'améliorer le rendement de la réaction.

IV.2 Optimisation des conditions de cyclisation

Un suivi par chromatographie liquide haute performance (CLHP) a une nouvelle fois été mis au point pour déterminer les rendements de la réaction et les courbes de calibration des deux produits ont été réalisées. L'analyse chromatographique des milieux réactionnels a été effectuée sur une colonne Zorbax C18-SB. La phase mobile est constituée d'un mélange MeCN/H₂O dans un ratio 75/25 avec un débit maintenu constant à 0,8 mL.min⁻¹ pendant 25 minutes. La détection photométrique a été faite à 214 nm. Le chromatogramme permet

d'identifier clairement le réactif de départ et la *trans*-décane à des temps de rétention respectifs de : $t_R(1,3\text{-dithiolane } \mathbf{144}) = 18,11 \text{ min.}$ et $t_R(\text{cyclisation } (+/-)\text{-}\mathbf{157}) = 16,16 \text{ min.}$

IV.2.a Etude de la quantité de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ nécessaire

Avec 35 équivalents d'acide de Lewis, le rendement de cyclisation est de 54% pour une conversion complète en 14h. Il se peut qu'un excès trop important d'acide engendre une dégradation du milieu réactionnel et du produit final. Nous avons donc voulu évaluer la quantité minimum de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ nécessaire pour la réaction (Tableau III.12). La réaction est menée sur 5 mg de 1,3-dithiolane allylique **144** en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (x éq.) dans le DCM (400 μL) pendant 14h à température ambiante.

Tableau III.12 : Détermination de la quantité de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ nécessaire



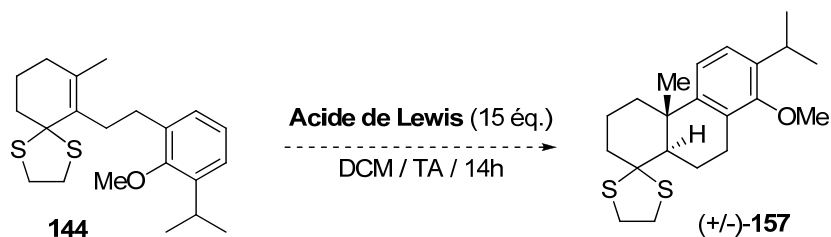
Entrée	x éq.	Conversion (%) ^a	Rdt (+/-)- 157 (%) ^a
1	35	98	64
2	15	88	59
3	5	61	44

^a Rendement CLHP.

La diminution de la quantité à 15 équivalents n'a pas de grande influence sur le rendement et l'avancement de la réaction (entrées 1 et 2). En revanche, l'utilisation de 5 équivalents entraîne une baisse du rendement CLHP de (+/-)-**157** à 44% et de la conversion en réactif **144** à 61% (entrée 3). Par conséquent, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ne nous permet pas de réaliser la cyclisation de manière satisfaisante. L'influence de la nature de l'acide de Lewis a donc été étudiée.

IV.2.b Influence de la nature de l'acide de Lewis

Comme précédemment, des acides de Lewis mous, intermédiaires et durs ont été envisagés (Tableau III.13). La réaction est menée sur 5 mg de 1,3-dithiolane allylique **144** en présence de différents acides de Lewis (15 éq.) dans du DCM (400 μ L) pendant 14h à température ambiante.

Tableau III.13 : Influence la nature de l'acide de Lewis sur la cyclisation de **144**

Entrée	Acide de Lewis	Conversion (%) ^a	Rdt (+/-)- 157 (%) ^a
1	PdCl ₂	75	/
2	NiCl ₂	20	/
3	CuCl ₂	100	/
4	RuCl ₃	100	/
5	BF ₃ .Et ₂ O	88	59
6	TiCl ₄	91	27
7	SnCl ₄	100	31
8	ZrCl ₄	100	2
9	AlCl ₃	98	29
10	In(OTf) ₃	99	10
11	FeCl ₃	100	/
12	TMSOTf	100	64
13	TMSNTf ₂	100	52
14	Yb(OTf) ₃	42	/
15	Sc(OTf) ₃	36	/

^a Rendement CLHP.

Une représentation schématique des résultats est présentée ci-dessous (Figure III.15).

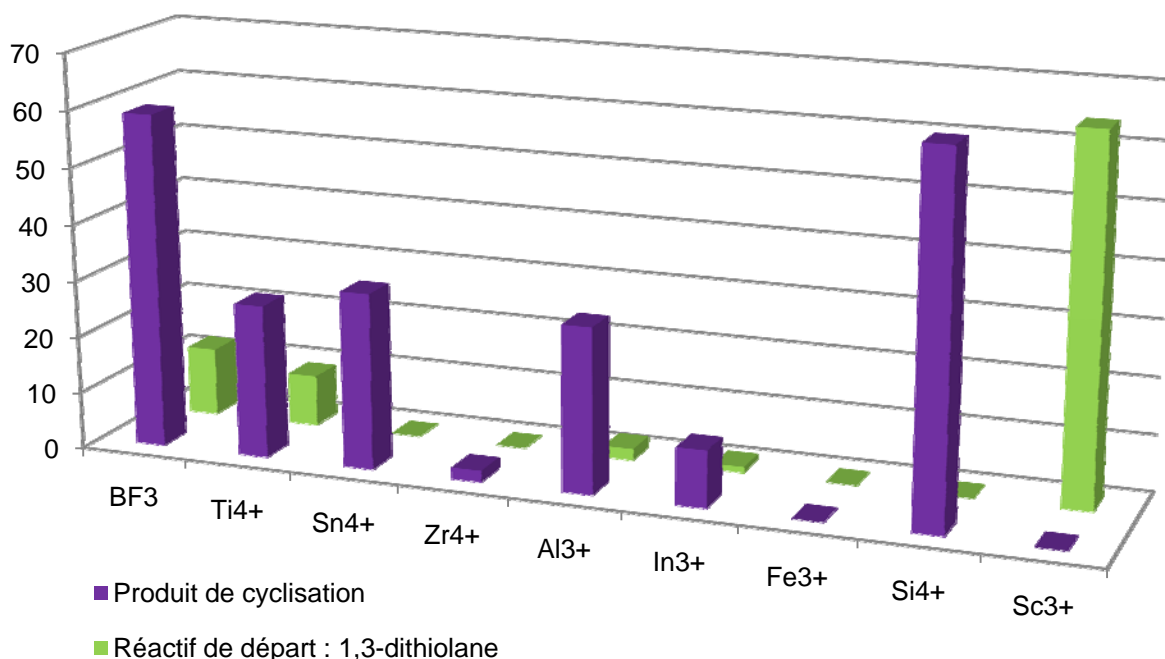


Figure III.15 : Influence de l'acide de Lewis sur la cyclisation du 1,3-dithiolane allylique **144**

D'une manière générale, les acides mous et intermédiaires n'ont pas fonctionné. L'utilisation de RuCl_3 ou PdCl_2 fournit des milieux réactionnels complexes avec une conversion complète du réactif **144** (entrées 1 et 4). Seulement 20% de conversion est obtenue lorsque NiCl_2 est utilisé, mais le produit cyclisé (+/-)-**157** n'a pas été observé dans le milieu réactionnel (entrée 2). CuCl_2 entraîne la déprotection du groupement 1,3-dithiolane et la cétone α,β -insaturée **55** est observée comme produit majoritaire de la réaction à un $t_R = 6,67$ min. sur le chromatogramme CLHP (entrée 3).

Tous les acides de Lewis durs ont permis l'accès à la *trans*-décàline (+/-)-**157**. Parmi ceux-ci, TMSOTf fournit la décàline avec un rendement CLHP équivalent à $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ de 64%, et une conversion en 1,3-dithiolane de départ complète (entrées 5 et 12). Dans la classe des acides de Lewis silylés, TMSNTf₂ est plus puissant que TMSOTf.¹⁰ C'est pourquoi il a été utilisé dans la cyclisation du 1,3-dithiolane allylique **144**. TMSNTf₂ a été préparé par réaction de l'acide HNTf₂ avec l'allyl triméthylsilane.¹⁰ Cependant, il s'est révélé moins efficace que TMSOTf fournissant la *trans*-décàline (+/-)-**157** avec un rendement CLHP de 52% (entrée 13).

Quant à ZrCl_4 , le spectre RMN ¹H du brut réactionnel a montré la présence du composé **158** majoritaire par l'apparition notamment du déplacement chimique correspondant au proton éthylénique. Malheureusement, nous n'avons pas réussi à purifier ce produit

(Schéma III.10). Sa formation pourrait s'expliquer par une réaction d'élimination en α du carbocation tertiaire formé suite à l'activation de l'oléfine.

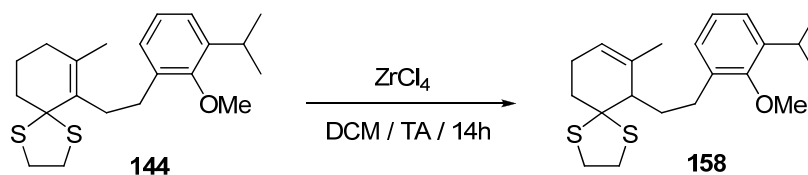


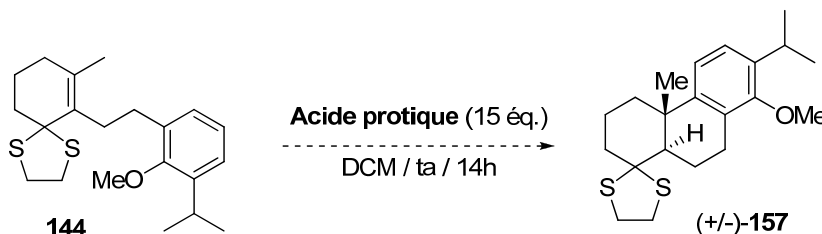
Schéma III.10 : Cyclisation de **144** par $ZrCl_4$

Nous avons donc décidé d'explorer la cyclisation initiée par TMSOTf puisque cet acide de Lewis permet d'obtenir le composé cyclisé (+/-)-**157** avec un rendement équivalent à celui de $BF_3 \cdot Et_2O$ (qui ne peut être utilisé qu'à 15 équivalents dans la réaction). Mais dans un premier temps, une expérience de contrôle a été réalisée afin de vérifier si la réaction est initiée par TMSOTf ou par des traces d'acide trifluorométhanesulfonique (TfOH) résiduel.

IV.2.c Cyclisation par un acide protique

Quatre acides protiques ont été testés dans la cyclisation dont TfOH (Tableau III.14). La réaction est menée sur 5 mg de 1,3-dithiolane allylique **144** en présence de différents acides protiques (15 éq.) dans du DCM (400 μ L) pendant 14h à TA.

Tableau III.14 : Utilisation d'acide protique pour la cyclisation de **144**



Entrée	Acide protique	Conversion (%) ^a	Rdt (+/-)- 157 (%) ^a
1	HCl	11	/
2	H ₂ SO ₄	100	/
3	TfOH	5	/
4	TFA	3	/

^a Rendement CLHP.

A l'exception d' H_2SO_4 qui engendre un milieu complexe, les autres acides n'ont donné aucune réaction. Le réactif de départ est observé inchangé sur le chromatogramme CLHP même dans le cas de TfOH. Ces observations expérimentales prouvent que la cyclisation du 1,3-dithiolane allylique **144** est bien induite par TMSOTf. Les conditions mettant en jeu cet acide de Lewis, qui nous paraît plus prometteur que $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, ont donc été améliorées.

IV.3 Optimisation des conditions de cyclisation de **144** avec TMSOTf

IV.3.a Etude de la quantité de TMSOTf optimale

Lorsque 15 équivalents de TMSOTf sont utilisés, la *trans*-décالية (+/-)-**157** est obtenue avec un rendement CLHP de 62% ainsi qu'une conversion totale du réactif **144** au bout de 14h à TA. De même que précédemment, cette importante quantité d'acide peut entraîner une dégradation du milieu réactionnel et expliquer ainsi le rendement de 64% obtenu. Nous avons tenté de réduire la quantité de TMSOTf pour limiter d'éventuelles dégradations du milieu réactionnel (Tableau III.15). La réaction est menée sur 5 mg de 1,3-dithiolane allylique **144** en présence TMSOTf (x éq.) dans du DCM (400 μL) pendant 14h à température ambiante.

Tableau III.15 : Etude de la quantité de TMSOTf nécessaire



Entrée	x éq.	Conversion (%) ^a	Rdt (+/-)- 157 (%) ^a
1	15	100	62
2	2	100	60
3	1,1	100	64
4	0,5	42	26

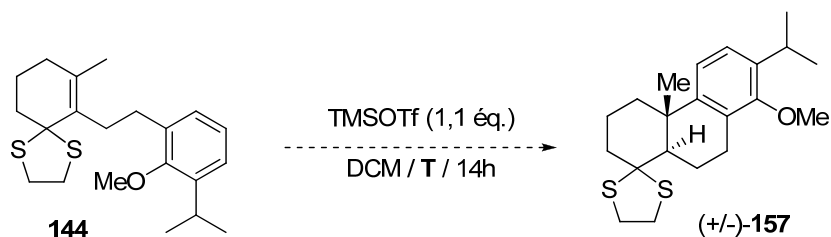
^a Rendement CLHP.

Il s'avère qu'une quantité quasi stœchiométrique de TMSOTf ne permet pas de limiter la dégradation de (+/-)-**157**, et la *trans*-décالية est obtenue avec le même rendement CLHP de 64% (entrée 3). En revanche, une quantité catalytique de TMSOTf fournit seulement 26% de produit cyclisé (+/-)-**157** (entrée 4). Par conséquent, la cyclisation n'a pas lieu de manière catalytique. A la suite de cette étude, la quantité de TMSOTf a pu être diminuée à 1,1 équivalents et l'influence de la température de la réaction a alors été étudiée.

IV.3.b Influence de la température

La diminution de la température pourrait permettre de limiter la dégradation du milieu réactionnel (Tableau III.16). La réaction est menée sur 5 mg de 1,3-dithiolane allylique **144** en présence TMSOTf (1,1 éq.) dans du DCM (400 μ L) pendant 14h à différentes températures.

Tableau III.16 : Influence de la température sur la cyclisation de **144**



Entrée	Température	Conversion (%) ^a	Rdt (+/-)- 157 (%) ^a
1	-78°C	15	/
2	-20°C	3	/
3	0°C	32	13
4	TA (7h)	92	48
5	TA (14h)	100	62

^a Rendement CLHP.

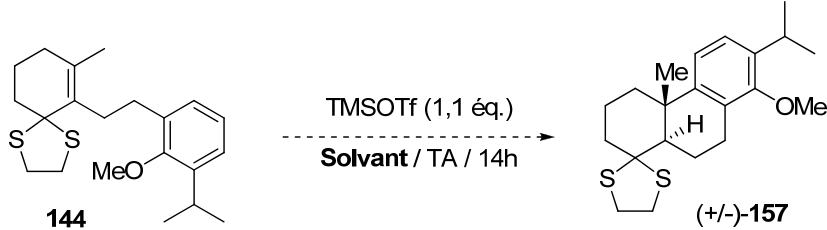
Nous observons que la cyclisation est totalement inhibée à des températures de -78°C et -20 °C. En effet, le 1,3-dithiolane allylique **144** est observé quasiment inchangé (d'après l'analyse du chromatogramme CLHP) (entrées 1 et 2). La cyclisation doit donc s'effectuer à température ambiante pendant 14 heures pour obtenir un rendement optimal.

Le solvant restait le dernier paramètre à étudier pour tenter d'améliorer l'efficacité de cette cyclisation diastéréosélective en terme de rendement.

IV.3.c Influence de la nature du solvant

Comme précédemment lors de l'étude, des solvants aprotiques, apolaires et polaires, ont été envisagés (Tableau III.17). La réaction est menée sur 5 mg de 1,3-dithiolane allylique **144** en présence TMSOTf (1,1 éq.) dans différents solvants (400 μ L) pendant 14h à TA.

Tableau III.17 : Influence du solvant sur la cyclisation



Entrée	Solvant	Conversion (%) ^a	Rdt (+/-)-157 (%) ^a
1	DCM	100	64
2	1,4-dioxane	0	/
2	Et ₂ O	6	/
3	Benzène	98	72
4	DCE	100	88
5	MeNO ₂	94	75
6	DMF	4	/

^a Rendement CLHP.

Aucune corrélation ne peut être faite entre la polarité du solvant et l'efficacité de la réaction. Cependant, cette étude a permis de montrer que le DCE est le solvant de choix pour la réaction. En effet, grâce au DCE, la *trans*-décaldine (+/-)-**157** a été obtenu avec un bon rendement CLHP de 88% (entrée 4). Les conditions ont été validées au départ de 200mg de 1,3-dithiolane allylique de départ **144** et le produit cyclisé (+/-)-**157** désiré a ainsi été isolé avec un excellent rendement de 90%.

IV.3.d Influence de la taille du cycle

Finalement, nous nous sommes intéressés à l'influence de la taille du cycle du groupement protecteur sur l'efficacité de la réaction. Pour cela, le dithiane allylique **159** a été

synthétisé avec 60% de rendement au départ de la cétone α,β -insaturée **55**, dans les conditions précédentes utilisées avec le 1,3-propanedithiol (Schéma III.11).

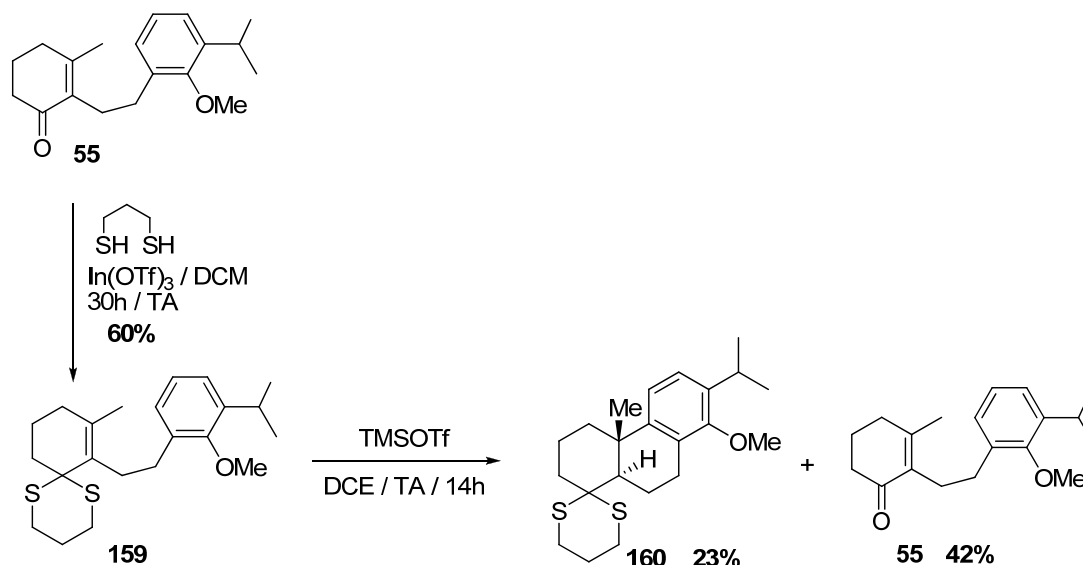


Schéma III.11 : Cyclisation *via* le précurseur dithiane allylique **159**

Le dithiane allylique **159** a été cyclisé en présence de TMSOTf (1,1 éq.) dans le DCE. Cependant, le motif 1,3-dithiane s'est révélé instable puisque seul 23% de la *trans*-décalone **160** désirée ont été obtenus, accompagnés de 23% de réactif de départ **159** et 42% de cétone α,β -insaturée **55** provenant de la déprotection du 1,3-dithiane. Le motif 1,3-dithiolane semble donc être le précurseur de choix dans la cyclisation diastéréosélective compte tenu de sa forte stabilité.

IV.4 Mécanisme hypothétique de formation de la *trans*-décalone (+/-)-**157**

Dans une première étape, TMSOTf activerait un des atomes de soufre du 1,3-dithiolane allylique, *via* l'atome de silicium électrophile. Une activation similaire avait été rapportée par Dujardin *et coll.*¹¹ entre le 1,3-éthanedithiol et TMSOTf pour aboutir à la formation d'un thiosilane. Suite à l'ouverture du 1,3-dithiolane, le carbocation formé pourrait être présent sous la forme de deux tautomères :

- le carbocation allylique **161**. Le noyau aromatique s'ajouterait ensuite sur le carbocation permettant la formation du composé de cyclisation, le thiosilane insaturé **163**.

- l'ion thionium vinylique **162**, présentant un système conjugué. Cet ion thionium vinylique masque un carbocation allylique sur lequel s'additionnerait le noyau aromatique pour former le thiosilane insaturé **163**.

L'oléfine de **163** serait ensuite protonée par l'acide trifluorométhanesulfonique, généré *in situ* suite à la réaromatisation. Cette étape de protonation détermine la diastéréosélectivité de la réaction puisque TfOH s'additionne en *anti* par rapport au groupement méthyle pour des raisons d'encombrement stérique.

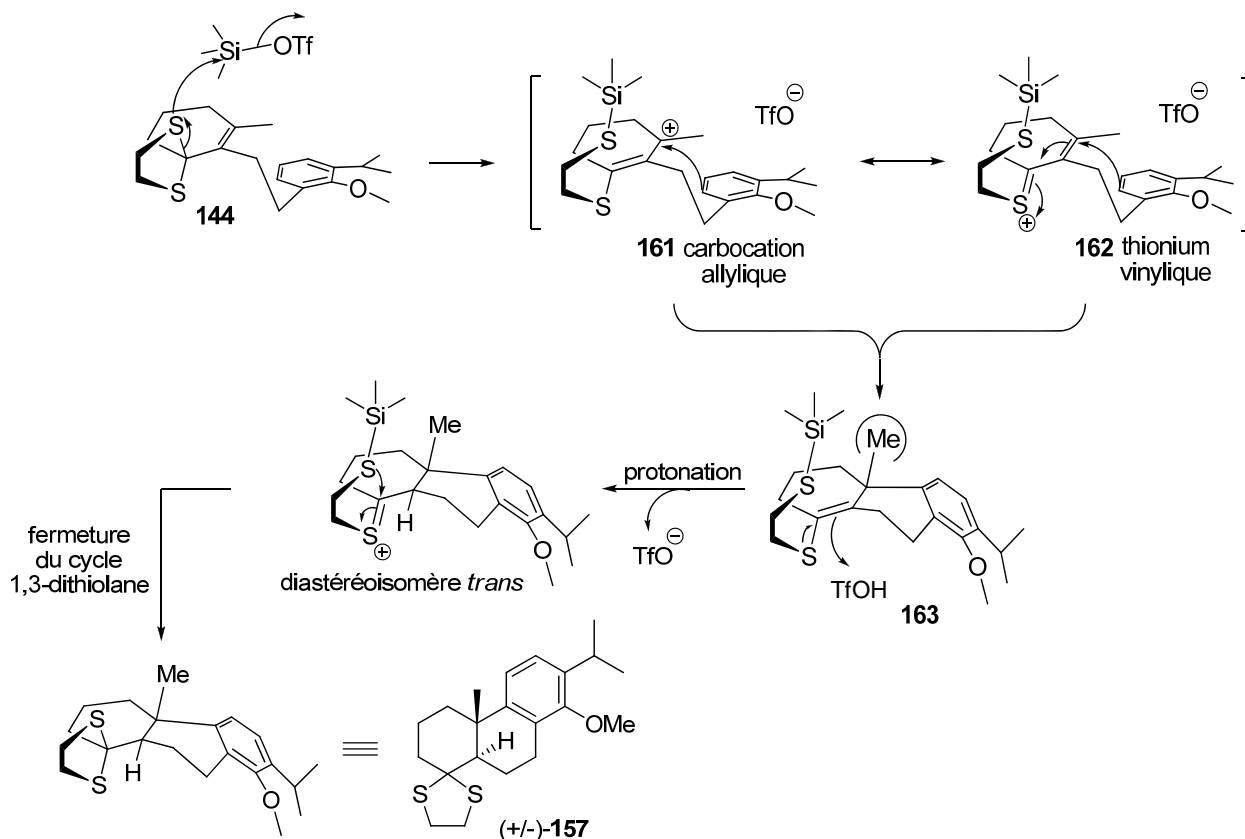


Figure III.16 : Mécanisme hypothétique de formation de la *trans*-décaldine (+/-)-**157**

La fermeture du cycle 1,3-dithiolane achèverait la réaction et s'effectuerait selon un mécanisme proche de celui décrit par Dujardin *et coll.*¹¹ pour la formation de 1,3-dithiolane à partir d'éther d'énol avec TMSOTf. Cette fermeture permettrait alors l'obtention de la *trans*-décaldine (+/-)-**157**. L'efficacité de TMSOTf s'explique par la liaison Si-S faible et l'acide du contre-ion (TfOH) généré *in situ* qui facilite la fermeture du 1,3-dithiolane, par rapport aux autres acides de Lewis

Pour conclure, la cyclisation 6-endo-Trig d'un précurseur 1,3-dithiolane allylique en présence de TMSOTf s'est révélée être hautement diastéréosélective fournissant le produit de

stéréochimie relative *trans* dans un ratio *trans/cis* de 97/3. TMSOTf n'avait jamais été utilisé comme acide de Lewis dans des cyclisations 6-endo-Trig. De plus, le mécanisme hypothétique passerait par une étape d'activation originale d'un des atomes de soufre par le silicium, qui n'a jamais été rapportée lorsque TMSOTf est utilisé comme acide de Lewis. Les principales activations par le TMSOTf décrites dans la littérature concernent l'activation des époxydes, des cétones et des acétals.

V. Conclusion sur l'étude des différents précurseurs de cyclisation

L'étude de la cyclisation cationique 6-endo-Trig, l'étape clé de la rétrosynthèse du triptolide et du triptophénolide, a donc été menée sur différents précurseurs potentiels (Figure III.17).

Chaque précurseur a pu être cyclisé avec succès, fournissant une diversité de composés décaliniques originaux :

- La cyclisation 6-endo-Trig du précurseur **55** de type cétone α,β -insaturée est réalisée en présence d' H_3PO_4 dans le xylène à reflux fournissant la décaline (+/-)-**54a** avec un rendement isolé de 57%. Cette réaction s'est effectuée avec une bonne diastéréosélectivité puisque la décaline de stéréochimie *cis* est obtenue avec un bon rapport diastéréoisomérique de 75/25. Cette cyclisation s'effectue *via* l'activation de l'oléfine par l'acide phosphorique.

- La cyclisation cationique du précurseur **142** de type céto-époxyde est réalisée en présence de ZrCl_4 dans le DCM à TA fournissant la *cis*-décaline hydroxylée (+/-)-**145** avec un excellent rendement isolé de 90%. La réaction est hautement diastéréosélective puisque seule la décaline hydroxylée de stéréochimie *cis* est obtenue. Cette cyclisation s'effectue *via* l'activation de l'époxyde par le zirconium sélectivement par rapport à la cétone.

- La cyclisation cationique du précurseur **143** de type éther silylé allylique est réalisée en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ dans le DCM à TA fournissant le composé tricyclique **151** majoritairement avec un rendement de 80%. Cette cyclisation s'effectue *via* l'activation d'un éther silylé par l'acide de Lewis qui se comporte alors comme un nucléofuge.

- La cyclisation 6-endo-Trig du précurseur **144** de type 1,3-dithiolane allylique est réalisée en présence de TMSOTf dans le DCE à TA fournissant la décaline (+/-)-

157 avec un excellent rendement isolé de 90%, et une excellente diastéréosélectivité de 97/3. La déprotection du motif 1,3-dithiolane permet de confirmer la stéréochimie relative *trans* de la décaline (+/-)-**54b** dans un rapport 97/3, montrant que la cyclisation de **144** était hautement diastéréosélective. Le mécanisme proposé passe par l'activation d'un des sulfures du 1,3-dithiolane par l'atome de silicium électrophile de TMSOTf, et par une étape de protonation qui détermine la diastéréosélectivité de la réaction.

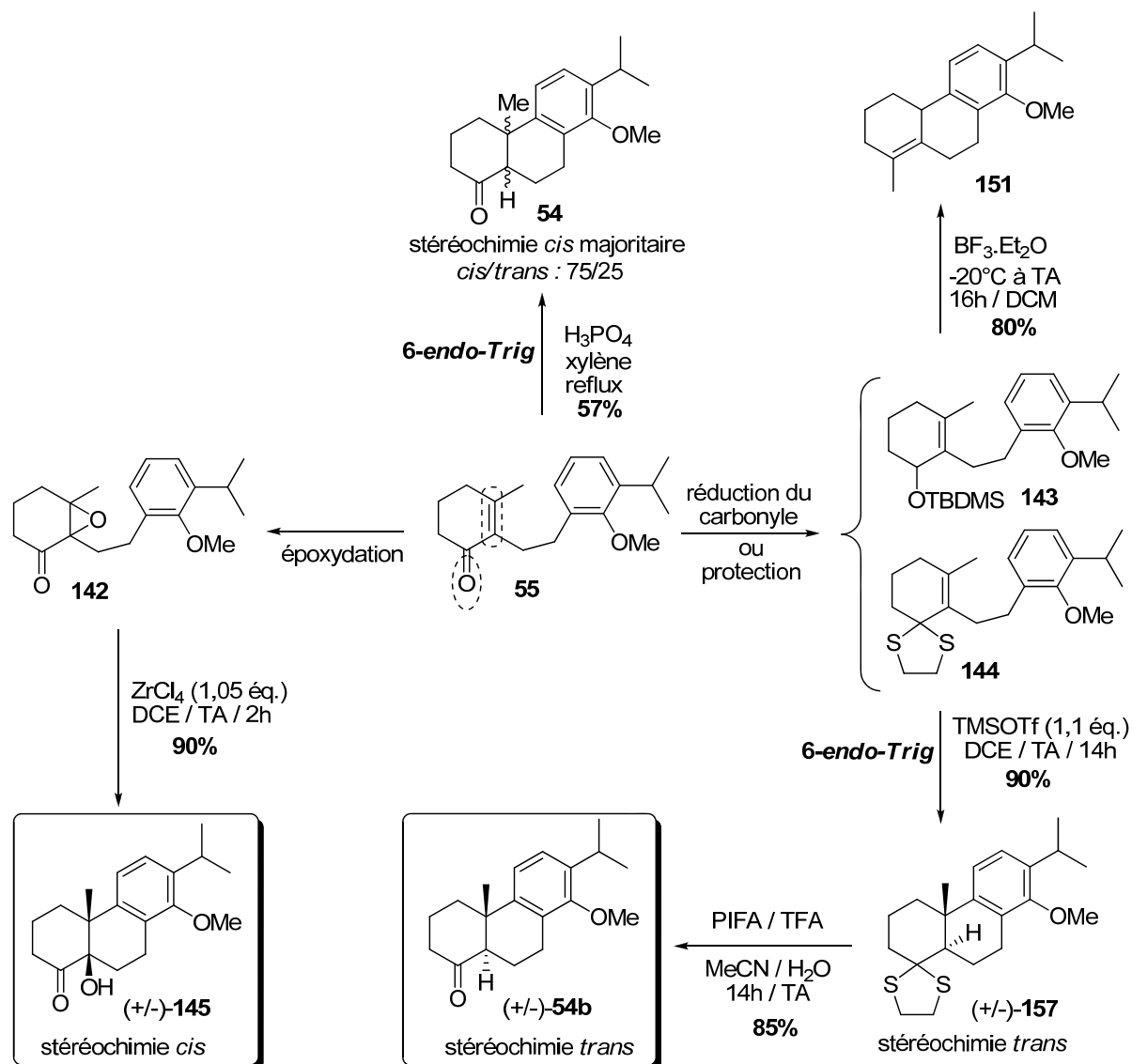


Figure III.17 : Bilan des différentes cyclisations cationiques étudiées

Parmi les différentes décalines synthétisées, les composés (+/-)-**145** et (+/-)-**54b** pourraient nous permettre de mettre au point les synthèses du triptolide et du triptophénolide envisagées. Nous allons donc à présent nous attacher à compléter les synthèses de ces deux produits naturels.

L'étude des cyclisations cationiques et des différents précurseurs nous a permis d'identifier deux décalines : la *cis*-décaline hydroxylée (+/-)-**145** et la *trans*-décaline (+/-)-**157** (Figure III.18). En effet, ces deux composés devraient permettre l'accès au composé (+/-)-**54b**, l'un des intermédiaires envisagés dans la rétrosynthèse du triptolide et du triptophénolide.

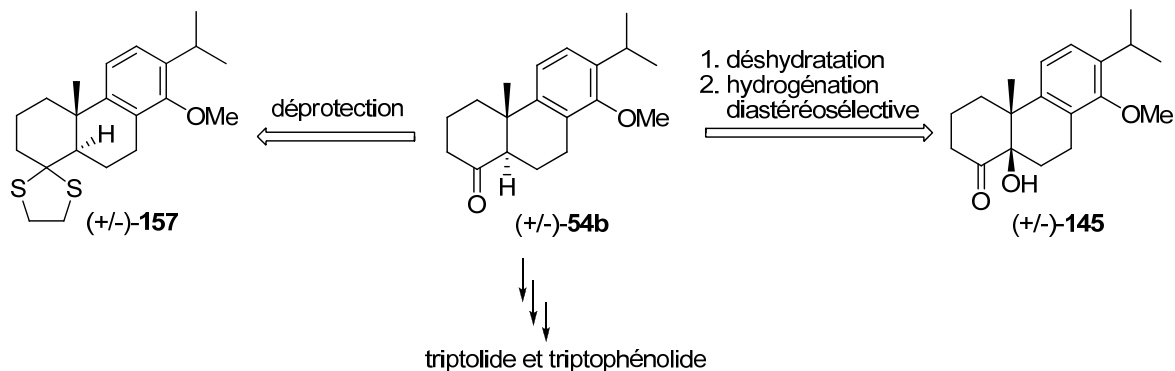


Figure III.18 : Accès à l'intermédiaire avancé *trans*-décaline (+/-)-**54b**

Nous avons précédemment vu que (+/-)-**54b** peut être synthétisé par déprotection de (+/-)-**157** en présence de PIFA et de TFA avec un rendement satisfaisant de 85%. Il nous faut à présent terminer la synthèse de nos deux produits naturels, mais nous avons dans un premier temps étudié la possibilité d'obtenir (+/-)-**54b** à partir de la *cis*-décaline (+/-)-**145** par une séquence déshydratation/hydrogénation diastéréosélective.

VI. Synthèse totale du triptophénolide et synthèse formelle du triptolide

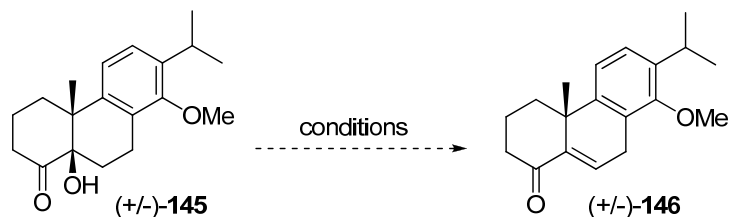
Deux voies de synthèse vers nos produits naturels sont envisageables : celle qui passe par la *trans*-décaline (+/-)-**157** et celle qui passe par la *cis*-décaline hydroxylée (+/-)-**145**. De manière à évaluer la meilleure des voies, nous allons essayer d'obtenir (+/-)-**54b** à partir de (+/-)-**145**.

VI.1 Synthèse de (+/-)-**54b** à partir de la *cis*-décaline (+/-)-**145**

VI.1.a Etude de l'étape de déshydratation

La première étape consiste en une déshydratation permettant de générer le composé éthylénique (+/-)-**146**. De nombreuses conditions décrites dans la littérature pour la déshydratation de décalines hydroxylées ou d'alcool tertiaire ont été testées (Tableau III.18).

Tableau III.18 : Essai de déshydratation de l'alcool de (+/-)-145



Entrée	Conditions	Résultat
1	SOCl ₂ / Py / 0°C / 1h	Milieu complexe Importante dégradation
2	SOCl ₂ / Py / DCM / 0°C / 30 min.	
3	BF ₃ .Et ₂ O / DCM / 0°C à 60°C	
4	F-N(SO ₂ Ph) ₂ / PPh ₃ / DCM / TA à 80°C	
5	pTsOH.H ₂ O / toluène / reflux	
6	pTsOH.H ₂ O / MgSO ₄ / toluène / reflux	
7	MsCl / 4-DMAP / Py / 0°C à TA	
8	H ₃ PO ₄ 85 % / 2h / 160°C	
9	H ₂ SO ₄ / EtOH / 0°C à 90°C	
10	HCl conc. / EtOH / 0°C à 90°C	
11	HClO ₄ 1N / DMSO / 90°C	
12	TFA / DCM / TA à 60°C	
13	KOH / MeOH / reflux / 24h	

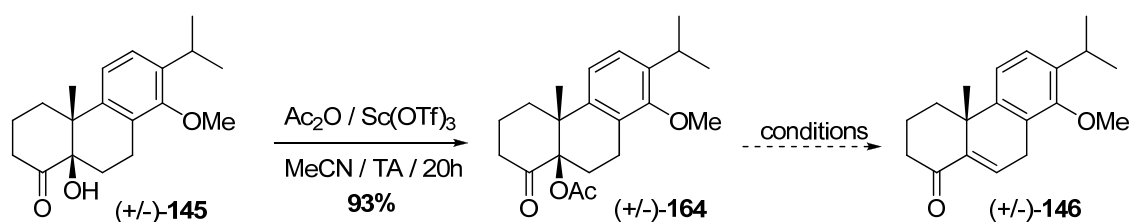
Les conditions classiques de déshydratation de motif *cis*-décailles hydroxylées en série stéroïde ont tout d'abord été testées. Ces réactions mettent en jeu le chlorure de thionyle en présence de pyridine.¹² La déshydratation a tout d'abord été réalisée à 0°C pendant 1 heure mais un mélange extrêmement complexe de produits traduisant une importante dégradation du milieu a été obtenu (entrée 1). Le temps de réaction a alors été diminué pour tenter de limiter la dégradation mais sans résultat convaincants (entrée 2). La déshydratation en présence de BF₃.Et₂O,¹³ de *N*-fluorobenzènesulfonimide,¹⁴ d'acide *para*-toluènesulfonique¹⁵ ou de chlorure de mésyle¹⁶ a dans tous les cas échoué aboutissant à la formation de milieux complexes (entrées 3, 4, 5, 6 et 7). Divers acides ont ensuite été testés pour déshydrater (+/-)-**145** : H₃PO₄, H₂SO₄,¹⁷ HCl,^{17,18} HClO₄¹⁹ et TFA (entrées 8, 9, 10, 11, et 12). Mais (+/-)-**146**

n'a jamais pu être isolé. Finalement, une méthode de déshydratation en milieu basique²⁰ par utilisation d'hydroxyde de potassium dans le méthanol à reflux a été envisagée. Malheureusement, une fois de plus un mélange complexe de produits est généré (entrée 13).

VI.1.b Séquence acétylation/élimination

La déshydratation de l'alcool ayant échoué probablement du fait de la liaison hydrogène intramoléculaire présente au sein de (+/-)-**145**, un processus en deux étapes basé sur une acétylation de l'alcool suivie d'une élimination a été envisagé. Dans un premier temps, l'acétate (+/-)-**164** a été synthétisé à partir de (+/-)-**145** en présence d'anhydride acétique et d'une quantité catalytique de triflate de scandium (III) dans l'acétonitrile²¹ avec un excellent rendement de 93%. Quelques conditions d'élimination de (+/-)-**164** en milieu basique²² et acide ont ensuite été testées (Tableau III.19).

Tableau III.19 : Essai d'élimination de (+/-)-**164**



Entrée	Conditions	Résultat
1	Collidine / MeCN / TA à reflux	Aucune réaction
2	DBU / MeCN / TA à reflux	
3	DBU / toluène / TA à reflux	
4	4-DMAP/ toluène / TA à reflux	
5	HCl / EtOH / TA à reflux	

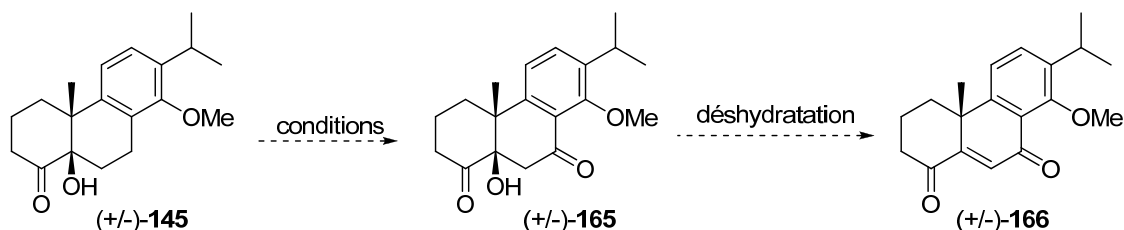
Malheureusement, aucune des conditions envisagées n'a permis d'obtenir et d'isoler (+/-)-**146**. En effet, l'acétate (+/-)-**164** s'est avéré très stable puisque dans tous les cas, il est récupéré inchangé en fin de réaction.

VI.1.c Séquence oxydation benzylique/déshydratation

Le processus en deux étapes acétylation/élimination ne nous ayant pas permis d'obtenir le composé oléfinique (+/-)-**146**, une séquence d'oxydation benzylique de (+/-)-**145**

suivie d'une déshydratation a été envisagée. En effet, dans la littérature, la déshydratation semble être facilitée lorsqu'elle aboutit à la formation d'un motif dicétone α,β -insaturée^{15,17,18,19} de type (+/-)-**166**. Dans un premier temps, diverses conditions d'oxydation benzylique ont été testées sur (+/-)-**145** dans le but de former l'espèce dicarboxylée (+/-)-**165** (Tableau III.20).

Tableau III.20 : Essai d'oxydation benzylique de (+/-)-**145**



Entrée	Conditions	Résultat
1	CrO ₃ / AcOH / TA	Milieu complexe
2	CrO ₃ / DCM / TA	
3	CrO ₃ / AcOH / H ₂ O / TA	
4	PCC / benzène / reflux	Aucune réaction
5	PCC / tamis 3Å / DCM / reflux	Milieu complexe
6	PCC / NaOAc / DCM / TA à reflux	Aucune réaction
7	PCC / DCM / TA à reflux	
8	KMnO ₄ / NaOH / MgSO ₄ / ^t BuOH	Milieu complexe
9	KMnO ₄ / NaOH / MgSO ₄ / ^t BuOH / Py / H ₂ O	

L'oxydation *via* l'utilisation de chrome (III) sur des composés tricycliques structurellement proches de (+/-)-**145** a été rapportée dans la littérature. (+/-)-**145** a donc été mis en présence de CrO₃ dans divers solvants : acide acétique,²³ dichlorométhane²⁴ ou un mélange AcOH/eau²⁵ (entrées 1, 2 et 3). Dans tous les cas, un mélange extrêmement complexe de produits est obtenu et aucun d'entre eux n'a pu être isolé et identifié. D'autres conditions basées sur l'utilisation de chlorochromate de pyridinium (PCC)²⁶ ont ensuite été testées. D'une manière générale, aucune réaction ne se produit et (+/-)-**145** est récupéré inchangé en fin de réaction (entrées 4, 6 et 7). Finalement, l'oxydation benzylique par du permanganate de potassium a été envisagée.¹⁶ Malheureusement, une fois encore, (+/-)-**165** n'a pas été synthétisé (entrées 8 et 9).

Il apparaît finalement que l'absence de déshydratation de l'hydroxyle de (+/-)-**145** puisse être due à la conformation de la molécule elle-même, qui rend l'accès au proton anti-périplanaire difficile. Suite à ces nombreux essais infructueux, nous avons sélectionné la formation de (+/-)-**54b** à partir du composé tricyclique (+/-)-**157**. C'est donc la cyclisation cationique 6-endo-Trig du 1,3-dithiolane allylique **144** qui est retenue comme étape clé de la synthèse des deux produits naturels (Figure III.19).

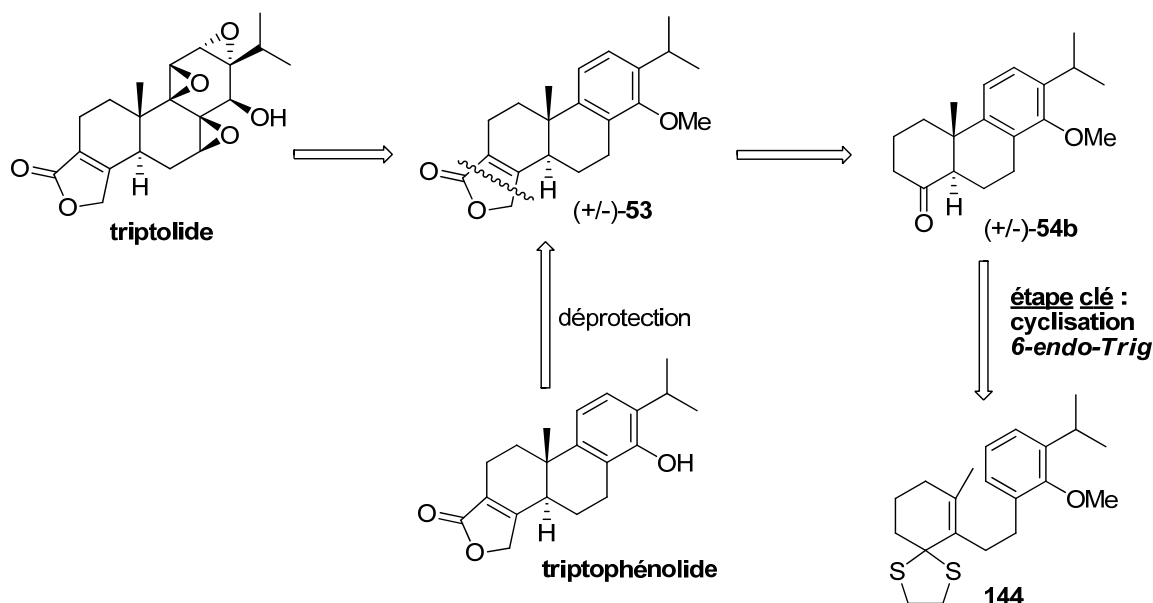


Figure III.19 : Rétrosynthèse du triptophénolide et du triptolide

A présent, il ne nous reste plus qu'à construire le motif buténolide de (+/-)-**53** afin de compléter la synthèse totale du triptophénolide et la synthèse formelle du triptolide.

VI.2 Synthèse des produits naturels

Le buténolide a été construit en utilisant une séquence réactionnelle en deux étapes rapportée par Kutney *et coll.*²⁷ pour la synthèse de produits analogues structurellement aux triptophénolide et triptolide. La première étape consiste à former un dicétène thiocétal par déprotonation en α de la cétone de (+/-)-**54b** suivie d'une alkylation par le disulfure de carbone et l'iodure de méthyle. (+/-)-**167** a ainsi été préparé avec un bon rendement de 88% (Schéma III.12). La seconde étape permet la formation du buténolide par traitement de (+/-)-**167** avec l'ylure de diméthylsulfonium suivie d'une hydrolyse acide dans le méthanol. Cette séquence formation d'un époxyde/hydrolyse s'effectue *one-pot* et permet l'obtention de l'intermédiaire clé (+/-)-**53** avec un rendement correct de 53%, équivalent à celui rapporté par

Kutney.²⁷ Ce rendement moyen pourrait s'expliquer soit par la dégradation de l'ylure de sulfonium, soit par la dégradation de l'époxyde intermédiaire. L'hypothèse d'une dégradation de l'ylure nous paraît plus probable compte tenu du fait que les ylures de sulfonium non stabilisés sont instables et se décomposent rapidement.²⁸ (+/-)-**53** est ensuite déméthylé en présence de tribromure de bore pour fournir le triptophénolide avec un excellent rendement de 92%. La synthèse formelle du triptolide a également été mise au point puisque la littérature rapporte la synthèse du produit naturel à partir de l'intermédiaire (+/-)-**53** en 6 étapes. Ces étapes consistent en une hydroxylation benzylique suivie d'une déméthylation, utilisation de la réaction d'Adler, réalisation de deux époxydations successives et réduction de la cétone en position C₁₄.

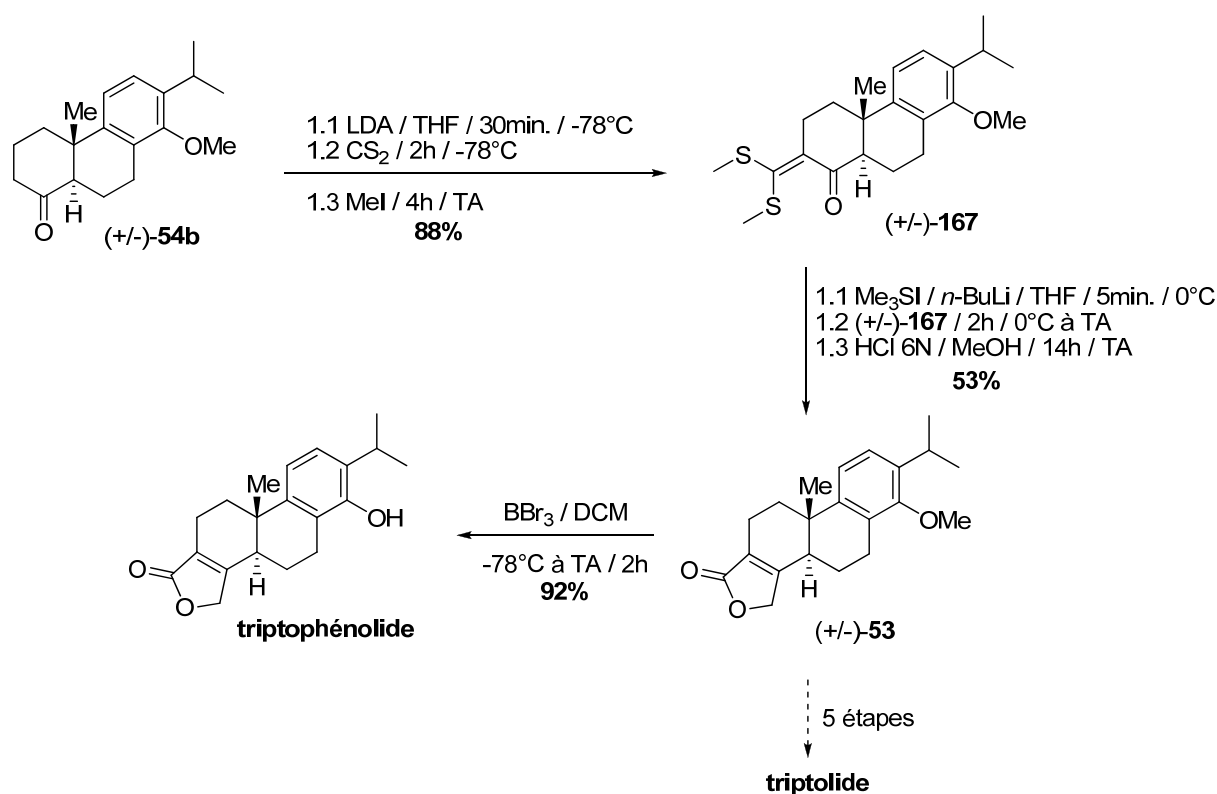


Schéma III.12 : Synthèse totale du triptophénolide et formelle du triptolide

Une nouvelle synthèse totale du triptophénolide a ainsi été mise au point en 12 étapes avec un rendement global de 18%, ce qui représente la synthèse la plus rapide décrite jusqu'alors. La littérature rapporte la synthèse du triptolide à partir de (+/-)-**53** par une séquence très efficace d'hydroxylation benzylique/réaction d'Adler/époxydations stéréodirigées/réduction en 6 étapes. Par conséquent, une nouvelle synthèse formelle du triptolide a également été mise au point. Cette synthèse formelle s'effectue en 11 étapes avec un rendement global de 20%, ce qui représente la synthèse la plus efficace de (+/-)-**53** décrite

jusqu'alors. En effet, la meilleure voie d'accès rapportée dans la littérature était celle de Van Tamelen où (+/-)-**53** était synthétisé en 15 étapes avec un rendement global de 14%. La synthèse de (+/-)-**53** a donc été réduite de 4 étapes et le rendement global amélioré de 6%. Par conséquent, la synthèse totale du triptolide en version racémique, par une cyclisation cationique 6-endo-Trig d'un 1,3-dithiolane allylique, s'effectuerait en 17 étapes au lieu des 21 étapes décrites dans la littérature. La synthèse n'a donc été raccourcie que de 4 étapes mais cela reste cependant satisfaisant.

Références bibliographiques

Chapitre 3

1. Bie, P.-Y.; Zhang, C.-L.; Peng, X.-J.; Chen, B.; Yang, Y.; Pan, X.-F. *Gaodeng Xuexiao Huaxue Xuebao* **2003**, *24*, 1219-1221.
2. Hauser, F.M.; Caringal, Y. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 555-559.
3. Saha, N.N.; Baghi, P.N.; Dutta, P.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 3408-3409.
4. (a) Marson, C.M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8779-8794 ; (b) Amupitan, J.A.; Huq, E.; Mellor, M.; Scovell, E.G.; Sutherland, J.K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1983**, 751-753 ; (c) Huq, E.; Mellor, M.; Scovell, E.G.; Sutherland, J.K. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1978**, 526-528 ; (d) Mellor, M.; Santos, A.; Scovell, E.G.; Sutherland, J.K. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1978**, 528-529 ; (e) Scovell, E.G.; Sutherland, J.K. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1978**, 529-530 ; (f) Amupitan, J.A.; Scovell, E.G.; Sutherland, J.K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1983**, 755-757 ; (g) Amupitan, J.A.; Beddoes, R.L.; Mills, O.S.; Sutherland, J.K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1983**, 759-763.
5. Nicolaou, K.C.; Dai, W.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8908-8921.
6. Klix, R.C.; Bach, R.D. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 580-586.
7. Pearson, R.G. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3533-3539.
8. Muthusamy, S.; Babu, S.A.; Gunanathan, C. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7897-7901.
9. Fleming, F.F.; Funk, L.; Altundas, R.; Tu, Y. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6502-6504.
10. Mathieu, B.; Ghosez, L. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8219-8226.
11. Martel, A.; Chewchanwuttiwong, S.; Dujardin, G.; Brown, E. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1491-1494.
12. (a) Zhao, K.; Wang, Y.; Billington, D.C. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 2619-2624 ; (b) Poza, J.; Rega, M.; Paz, V.; Alonso, B. ; Rodriguez, J.; Salvador, N.; Fernandez, A.; Jimenez, C. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 4722-4740.
13. Tsukayama, M.; Wada, H.; Kawamura, Y.; Yamashita, K.; Nishiuchi, M. *Chem. Pharm. Bull.* **2004**, *52*, 1285-1289.
14. Giovanelli, E.; Doris, E.; Rousseau, B. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8457-8458.
15. (a) Hossain, M.M.; Tokuoka, T.; Yamashita, K.; Kawamura, Y.; Tsukayama, M. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 1201-1211 ; (b) Sobolev, A.; Vos, M.; Zuilhof, H.T.; Saraber, F.C.E.; Jansen, B.J.M.; Groot, A. *ARKIVOC* **2005**, *xiv*, 29-38.
16. Yingyongnarongkul, B.; Kumpun, S.; Chimnoi, N. *Steroids* **2005**, *70*, 636-644.
17. Ngo, K.-S.; Brown, G.D. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 15109-15126.
18. Shinoma, F.; Kondo, H.; Yuuya, S.; Suzuki, T.; Hagiwara, H.; Ando, M. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 22-28.

19. Ramachary, D.B.; Kishor, M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5056-5068.
20. (a) Macias, F.A.; Aguilar, J.M.; Molinillo, J.M.G.; Rodriguez-Luis, F.; Collado, I.G.; Massanet, G.M.; Fronczek, F.R. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3409-3414 ; (b) Castellanos, L.; Duque, C.; Rodriguez, J.; Jimenez, C. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1544-1552.
21. Ishihara, K.; Kubota, M.; Kurihara, H.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4413-4414.
22. Alvarez-Manzaneda, E.; Chahboun, R.; Cabrera, E.; Alvarez, E.; Alvarez-Manzaneda, R.; Hmamouchi, M.; Es-Samti, H. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8930-8934.
23. Kato, T.; Akagi, T.; Noguchi, C.; Kajimoto, T.; Node, M.; Tanaka, R.; Nishizawa, M.; Ohtsu, H.; Suzuki, N.; Saito, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *15*, 2736-2748.
24. Xiong, Y.; Wang, K.; Pan, Y.; Sun, H.; Tu, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 786-789.
25. Franich, R.; Tavendale, M.; Wilkins, A. *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 3081-3090.
26. (a) Su, W.-C.; Fang, J.-M.; Cheng, Y.-S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5367-5370 ; (b) Majetich, G.; Liu, S.; Fang, J.; Siesel, D.; Zhang, Y. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6928-6951 ; (c) Alvarez-Manzaneda, E.J.; Chahboun, R.; Guardia, J.J.; Lachkar, M.; Dahdouh, A.; Lara, A.; Messouri, I. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2577-2580.
27. Kutney, J.P.; Han, K.; Kuri-Brena, F.; Milanova, R.K.; Roberts, M. *Heterocycles* **1997**, *44*, 95-104.
28. Corey, E.J.; Chaykovsky, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1353-1364.

Chapitre 4

Développements de nouveaux outils de synthèse

Tout au long de cette thèse, de nouvelles réactivités et réactions ont été découvertes. Nous nous sommes donc attachés à développer ces nouveaux outils de synthèse en explorant notamment leurs généralités et leurs limitations.

I. Synthèse de *cis*-décalines hydroxylées *via* la cyclisation cationique diastéréosélective de céto-époxydes par $ZrCl_4$

I.1 Etat de l'art sur le motif *cis*-décaline hydroxylée

Les noyaux *cis*-décalines hydroxylées se retrouvent dans divers composés naturels.¹ Pour certains, leurs propriétés biologiques ne sont pas encore bien étudiées.

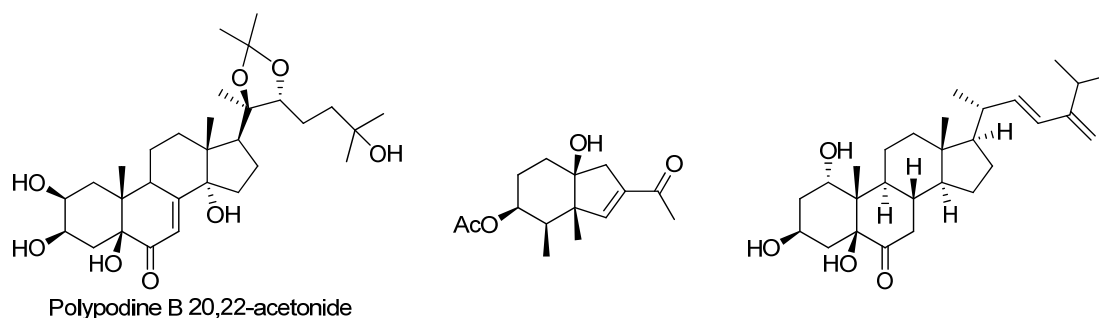
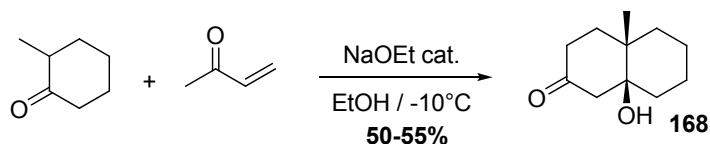
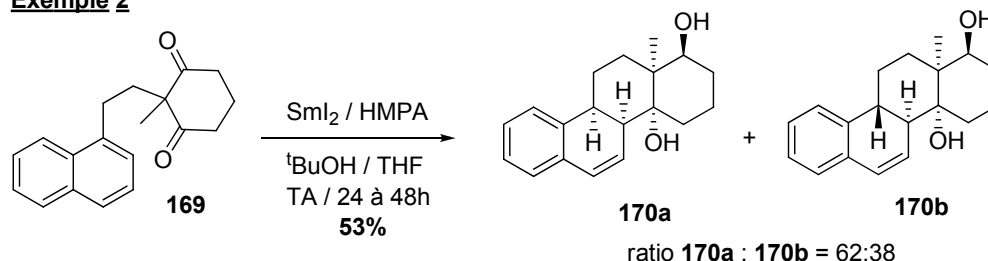
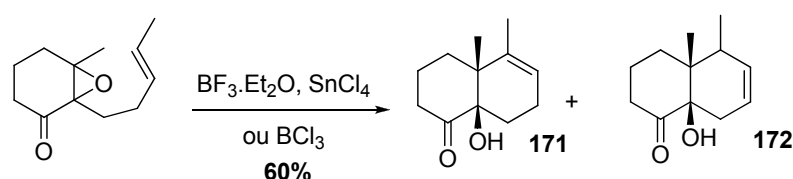


Figure IV.1 : Composés naturels comportant une *cis*-décaline hydroxylée

Peu de méthodes de synthèse ont été rapportées dans la littérature (Schéma IV.1). L'obtention de motif *cis*-décaline hydroxylée peut tout d'abord s'effectuer par un processus proche de l'annélation de Robinson (exemple 1). En effet, Fanta *et coll.*² ont montré que la condensation de la 2-méthylcyclohexanone sur la méthylvinylcétone fournit le composé bicyclique **168** de stéréochimie *cis*. La deuxième méthode, mise au point par le groupe de Reissig,³ réside dans la cyclisation de composés de type 1,3-cycloalcanedione **169**, en présence d'iodure de samarium (II) et de HMPA (exemple 2). Reissig obtient ainsi des mélanges de composés polycycliques **170a** et **170b** possédant un noyau *cis*-décaline hydroxylée. La troisième voie d'accès à ce noyau est la cyclisation de céto-époxydes que nous avons abordée dans le chapitre 3 et qui a été rapportée par le groupe de Sutherland (exemple 3).

Exemple 1**Exemple 2****Exemple 3****Schéma IV.1** : Différentes méthodes de synthèse du noyau *cis*-décalines

Dans le cadre de nos études sur la synthèse de produits naturels, nous nous sommes intéressés à la cyclisation cationique de céto-époxydes. Les cyclisations rapportées par Sutherland *et coll.* ont montré les nombreux inconvénients de cette réaction :

- la réaction est substrat-dépendante. En effet, chaque substrat cyclise différemment ce qui rend la réaction difficile à contrôler.
- la réaction n'est pas propre. Le plus souvent, des mélanges de produits sont obtenus en fin de réaction, empêchant la formation de la *cis*-décaline hydroxylée désirée avec un bon rendement.
- aucun mode opératoire général n'a pu être mis en place. En effet, le groupe de Sutherland n'a pas réussi à mettre au point un protocole décrivant un acide de Lewis commun pour la cyclisation d'une large gamme de substrats.

Dans le chapitre 3, nous avons mis au point une cyclisation diastéréosélective et chimiosélective de céto-époxydes en présence de ZrCl_4 dans le DCM à température ambiante pendant 2h. Le composé (+/-)-**145** de stéréochimie *cis* exclusivement a ainsi été obtenu avec un rendement de 90%. Par conséquent, compte tenu des inconvénients de la réaction et du potentiel de nos conditions, il nous est apparu intéressant de développer une méthode générale d'accès au noyau *cis*-décaline hydroxylée par cyclisation cationique de céto-époxydes. Afin

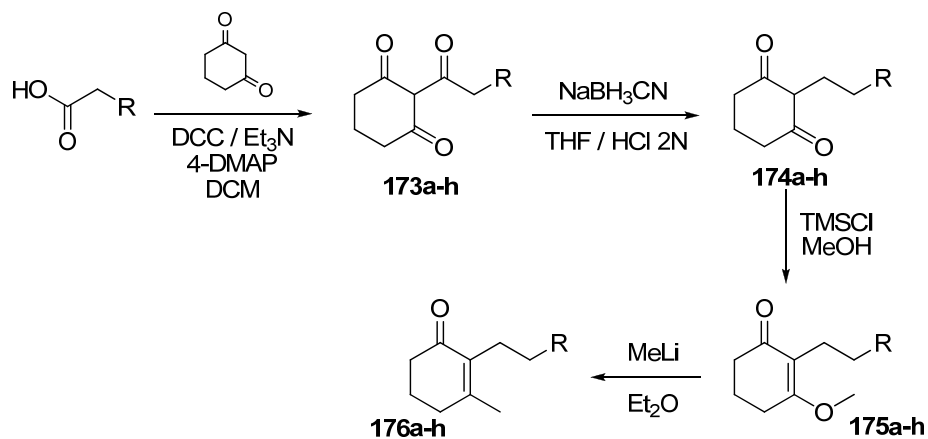
de valider la généralité de la méthode et de pouvoir décrire un protocole général, un large panel de substrats a été préparé et cyclisé en présence de $ZrCl_4$.

1.2 Cyclisation de divers céto-époxydes avec $ZrCl_4$

1.2.a Synthèse des dérivés 3-méthyl-2-cyclohexen-1-ones

Les 3-méthyl-2-cyclohexen-1-ones, qui permettront d'avoir accès par époxydation aux céto-époxydes précurseurs de la cyclisation, ont été synthétisées selon deux voies différentes.

La première stratégie de synthèse nous a permis d'obtenir les dérivés dont l'entité nucléophile est un noyau aromatique (Tableau IV.1), cette stratégie a été développée dans le chapitre 2. Après acylation d'une 1,3-cyclohexanedione, la cétone exocyclique du composé **173** est réduite sélectivement par $NaBH_3CN$. L'hydroxyle de la forme énol de **174** est ensuite activé en groupement méthoxy **175**, qui est finalement substitué par un méthyle pour fournir la 3-méthylcyclohexenone **176**. Dans le tableau IV.4 sont rapportées les structures des composés acides carboxyliques de départ et des produits finaux **176a-h** ainsi que les rendements globaux obtenus avec cette stratégie (rendement sur 4 étapes). Tous les acides de départ sont commerciaux, excepté celui possédant une fonction amine protégée par un groupement Boc, qui a été préalablement préparé (entrée 4). D'une manière générale, les rendements sur 4 étapes sont modestes mais nous n'avons pas cherché à les améliorer. Ces rendements globaux proviennent de l'étape limitante de réduction sélective de la cétone exocyclique **173**. Dans le cas de l'acide 3-(3,4,5-triméthoxyphényl)propanoïque, le faible rendement de 5% s'explique également par les problèmes de solubilité rencontrés lors de la première étape d'acylation (entrée 8). Cette stratégie nous a permis de moduler la nature du substituant du noyau aromatique en introduisant des groupements méthyle, éther, acétal, brome ou amine protégée (entrées 1, 2, 3, 4 et 5). De manière à étudier par la suite l'influence d'une substitution sur le cycle à 6 chaînons, le dérivé 3-méthyl-2-cyclohexenone possédant un noyau furane **176f** a été préparé avec un rendement global de 24% (entrée 6). L'utilisation d'un thiophène comme entité nucléophile dans la cyclisation a également été envisagée et le dérivé **176g** a ainsi été préparé (entrée 7). Finalement, nous avons synthétisé la 3-méthyl-2-cyclohexenone **176h**, possédant une chaîne alkyle en position 2 avec un chaînon carboné en plus, dans le but de réaliser une cyclisation aboutissant à la formation d'un cycle à 7 chaînons (entrée 8).

Tableau IV.1 : Synthèse de 3-méthylcyclohexen-1-ones *via* l'acylation de la 1,3-cyclohexanedione


Entrée	Acide	Produit final	Rdt (%) ^a
1			19
2			16
3			25
4			6
5			21
6			24
7			18
8			5

^a Rendement isolé sur les 4 étapes.

La cyclohexenone **176i** a également été synthétisée de manière à pouvoir évaluer la réaction en l'absence du groupement méthyle sur le noyau cyclohexenone (Schéma IV.2). Pour cela, le groupement méthoxy du composé **175a** a été substitué par un hydrure sous l'action de DIBAL-H permettant l'obtention du produit **176i** avec un bon rendement de 82%.

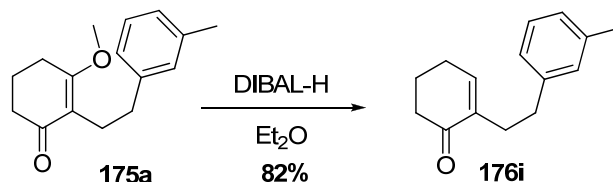
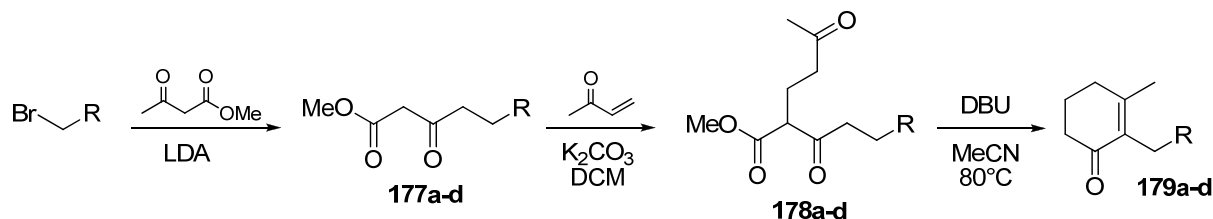


Schéma IV.2 : Synthèse de la cyclohexenone **176i**

La deuxième stratégie permet principalement la préparation de dérivés 3-méthylcyclohexen-1-ones dont l'entité nucléophile est une oléfine ou un alcyne vrai. La séquence réactionnelle débute par l'alkylation de l'anion de l'acétoacétate de méthyle par les dérivés bromés alkyles et benzyles adéquats, fournissant les cétoesters **177a-d** (Tableau IV.2). Ceux-ci sont ensuite mono-alkylés par la méthylvinylcétone afin d'obtenir les composés **178a-d**. Finalement, les 3-méthylcyclohexen-1-ones **179a-d** sont synthétisées en utilisant la réaction domino en 4 étapes mise au point dans le chapitre 2.

Tableau IV.2 : Synthèse de 3-méthylcyclohexen-1-ones *via* la réaction domino



Entrée	Acide	Produit final	Rdt (%) ^a
1			9
2			24
3			11
4			65

^a Rendement isolé sur les 3 étapes

Les composés insaturés **179a**, **179b** et **179c** sont obtenus avec des rendements faibles sur les 4 étapes, entre 9 et 24% (entrées 1, 2 et 3). Ces rendements s'expliquent par l'alkylation, qui est l'étape limitante de la séquence réactionnelle. Finalement, la 3-méthylcyclohexen-1-one **179d**, possédant une chaîne alkyle plus courte, a été préparée avec un meilleur rendement de 65% (entrée 4).

I.2.b Synthèse des précurseurs céto-époxydes

Deux types d'époxydation ont dû être réalisées afin de synthétiser tous les dérivés céto-époxydes. La première époxydation est basée sur l'utilisation de *m*-CPBA et s'effectue sur des 3-méthylcyclohexen-1-ones possédant un noyau aromatique (Tableau IV.3).

Tableau IV.3 : Synthèse des céto-époxydes par époxydation avec *m*-CPBA

Entrée	Enone	Cétoépoxyde	Rdt (%)
1			24
2			20
3			51
4			25
5			12
6			28
7			35

La deuxième époxydation s'appuie, quant à elle, sur l'utilisation de peroxyde d'hydrogène⁴ en présence d'une solution aqueuse de soude 6N dans le méthanol (Tableau IV.4). Cette méthode s'est avérée adaptée pour l'époxydation des composés insaturés **179a-c** (entrées 4, 5 et 6). Les composés **176f-h** (porteurs des noyaux thiophènes, furanes et triméthoxybenzène) ont également pu être préparés *via* cette époxydation (entrées 1, 2 et 3).

Tableau IV.4 : Synthèse des céto-époxydes par époxydation *via* H₂O₂



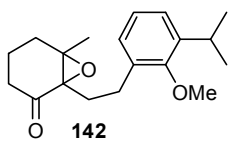
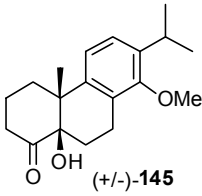
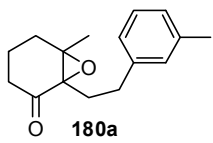
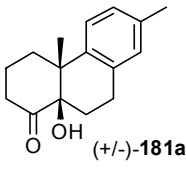
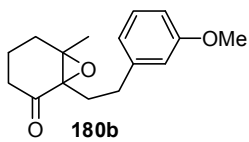
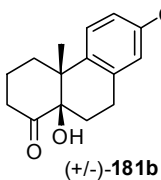
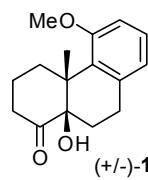
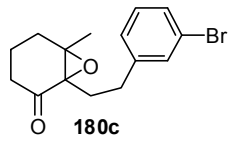
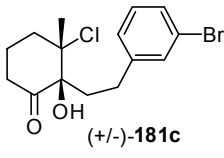
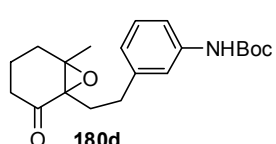
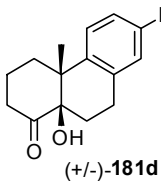
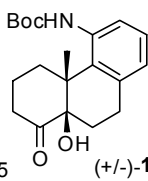
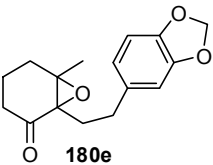
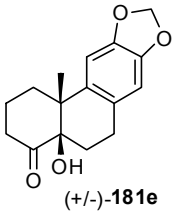
Entrée	Enone	Cétoépoxyde	Rdt (%)
1			37
2			24
3			63
4			44
5			26
6			20

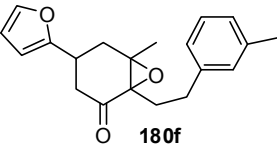
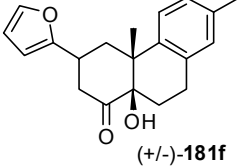
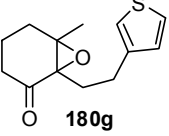
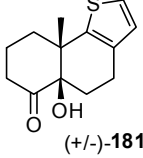
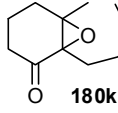
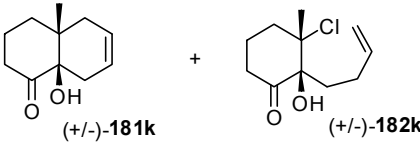
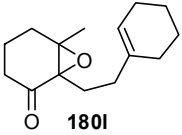
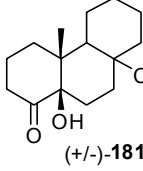
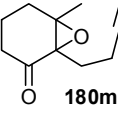
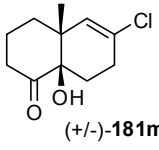
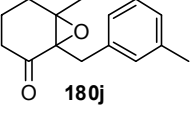
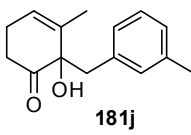
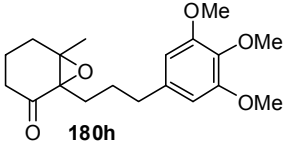
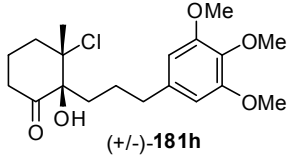
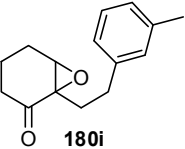
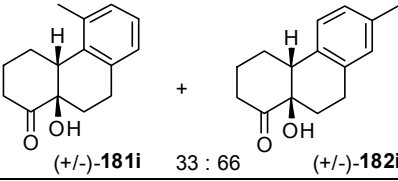
A présent que nous avons synthétisé un large panel de précurseurs céto-époxydes diversement fonctionnalisés, nous allons pouvoir évaluer l'efficacité de ZrCl₄ dans la cyclisation cationique.

I.2.c Cyclisation cationique en présence de $ZrCl_4$ des divers céto-époxydes

Les différents céto-époxydes synthétisés ont été mis en réaction avec $ZrCl_4$ (1,05 éq.) dans le DCM à TA pendant 2h (Tableau IV.5). D'une manière générale, la conversion est complète et la cyclisation est réalisée de manière hautement diastéréosélective aboutissant à la formation des *cis*-décalines hydroxylées exclusivement, sauf dans le cas des céto-époxydes **180c**, **180j** et **180h** (entrées 4, 12 et 13).

Tableau IV.5 : Cyclisation cationique de divers céto-époxydes par $ZrCl_4$

Entrée	Céto-époxyde	Produit	Rdt (%) ^a	rd <i>cis/trans</i>	
1	 142	 (+/-)-145	90	1/0	
2	 180a	 (+/-)-181a	90	1/0	
3	 180b	 (+/-)-181b	+  (+/-)-182b	57 + 34	1/0
4	 180c	 (+/-)-181c	88	63/27	
5	 180d	 (+/-)-181d	+  (+/-)-182d	74 75 : 25	1/0
6	 180e	 (+/-)-181e	89	1/0	

7			77	1/0
8			86	1/0
9			52 + 20	1/0 + 90/10
10			39	1/0
11			89	1/0
12			74	/
13			74	90/10
14			84	1/0

^a Rendement isolé.

La nature du substituant aromatique n'a pas de grande influence sur la cyclisation. En effet, un groupement méthyle **180a**, méthoxy **180b**, amine protégée **180d** et acétal **180e** fournissent les décalines *cis*-hydroxylées avec de bons rendements, de 74 à 90% (entrées 2, 3, 5 et 6). Dans chacun des précurseurs utilisés, l'addition du noyau aromatique sur le carbocation peut s'effectuer par la position *ortho* ou *para* par rapport au substituant. Le

groupe méthyle de **180a** est suffisamment encombrant pour empêcher toute addition de la position *ortho* aboutissant à la formation exclusive de la *cis*-décالية (+/-)-**181a** (entrée 2). En revanche, la cyclisation du précurseur méthoxy **180b** aboutit à la formation des deux régioisomères (+/-)-**181b** avec un rendement de 57% et (+/-)-**182b** avec un rendement de 34% (entrée 3). Ce résultat s'est avéré différent de celui de Sutherland *et coll.*⁵ qui rapportent l'obtention d'un mélange 50/50 de régioisomères au cours de la cyclisation de **180b** en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ dans le DCM. Dans nos conditions, la décالية (+/-)-**181b** est le produit majoritaire puisqu'il est issu de l'attaque de la position *para* dans laquelle les interactions stériques sont minimisées (Figure IV.2). De même, le groupement amine protégé ne permet pas un encombrement suffisant et le précurseur (+/-)-**180d** génère un mélange inséparable des deux régioisomères (+/-)-**181d** et (+/-)-**182d** dans un ratio 75/25, en faveur du produit issu de l'addition de la position *para* du noyau aromatique par rapport à l'amine (entrée 5).

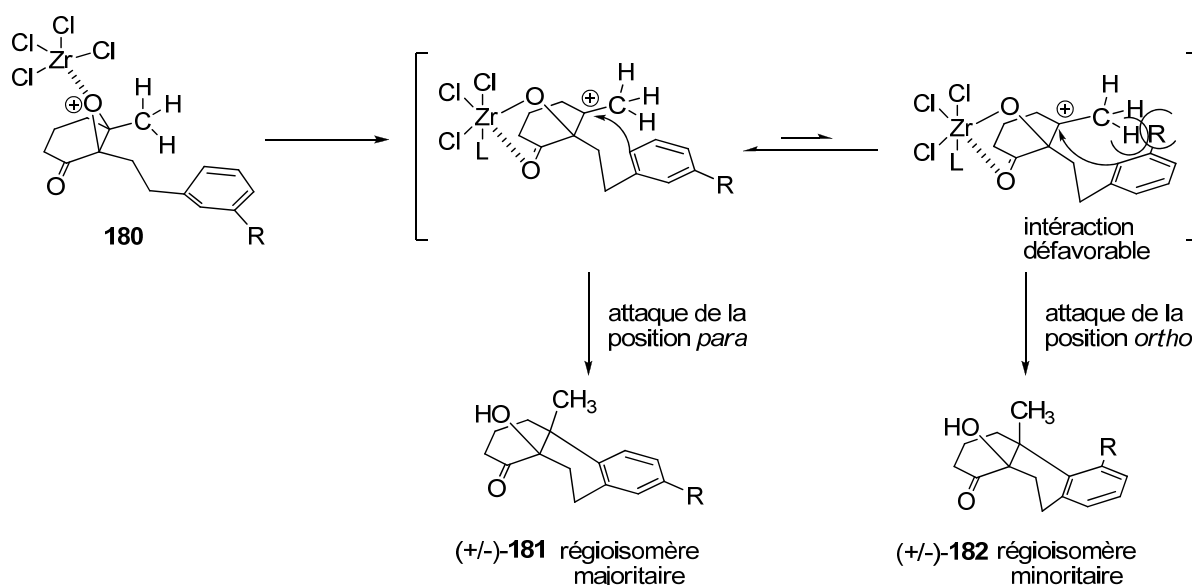


Figure IV.2 : Régiosélectivité de la cyclisation

Finalement, il apparaît qu'un noyau aromatique substitué par un halogène comme (+/-)-**180c** soit trop appauvri en électrons pour permettre la cyclisation (entrée 4). Par conséquent, la réaction secondaire d'addition d'un nucléophile externe a lieu et la chlorhydrique (+/-)-**181c** est isolée avec un bon rendement de 88%. Le composé de stéréochimie *cis* est obtenu majoritairement dans un ratio 63/27 (déterminé par spectroscopie de RMN ^1H par intégration des signaux du groupement méthyle).

La substitution du motif cyclohexanone n'influence pas l'efficacité de la cyclisation. En effet, le précurseur **180f** substitué par un noyau furane permet la formation de la *cis*-décالية hydroxylée (+/-)-**181f** avec un bon rendement de 77% (entrée 7).

La cyclisation de précurseurs dont l'entité nucléophile est une oléfine ou un alcyne vrai a ensuite été étudiée. La cyclisation de l'oléfine terminale **180k** génère la *cis*-décالية hydroxylée (+/-)-**181k** avec un rendement de 52% (entrée 9). Cependant, la liaison éthylénique n'est pas suffisamment nucléophile ou réagit trop lentement et la réaction secondaire d'addition d'un nucléophile externe entre en compétition. Ainsi, 20% de la chlorhydrine (+/-)-**182k** sont obtenus dans un ratio *cis/trans* de 90/10. La cyclisation de l'oléfine trisubstituée **180l** génère une importante dégradation du milieu réactionnel et seul 39% de *cis*-décالية hydroxylée (+/-)-**181l** sont isolés (entrée 10). Le dérivé chloré (+/-)-**181l** provient de l'addition d'un atome de chlore sur le carbocation formé après cyclisation (Figure IV.6) De plus, le produit issu de la réaction secondaire d'addition d'un nucléophile externe n'a pas été observé. La cyclisation du précurseur alcyne vrai **180m** permet la formation de la *cis*-décالية (+/-)-**181m** avec un rendement de 89%, possédant également un atome de chlore suite à l'addition de ce dernier sur le carbocation généré par la cyclisation (Figure IV.3) (entrée 11). Notons que cette réaction originale conduit à l'obtention de dérivés chlorés difficile à obtenir par d'autres méthodes.

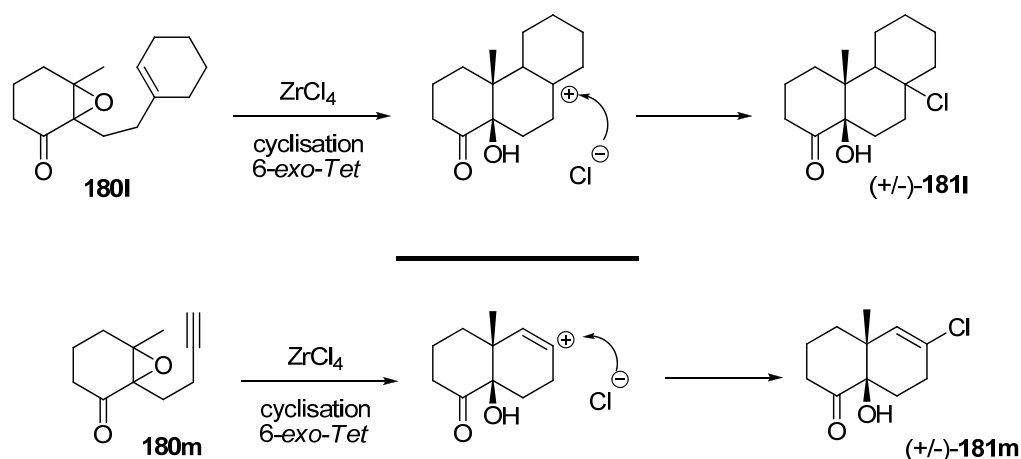


Figure IV.3 : Formation des dérivés chlorés (+/-)-**181l** et (+/-)-**181m**

La cyclisation par addition d'un hétérocycle a ensuite été testée. Le précurseur thiophène **180g** a été cyclisé avec succès fournissant la *cis*-décالية hydroxylée (+/-)-**181g** avec un rendement de 86% (entrée 8). Finalement, la synthèse d'autres structures tricycliques a été envisagée. En effet, des cycles à 5 et 7 atomes pourraient être formés au cours de la réaction des précurseurs **180j** et **180h** (entrées 12 et 13). Dans les 2 cas, le produit cyclisé n'a pas été isolé. Le céto-époxyde **180j** fournit le composé insaturé **181j** avec un rendement de 74%, issu d'une élimination en α du carbocation formé. L'addition d'un chlorure n'est pas observée dans ce cas, certainement pour des raisons de gêne stérique. Le précurseur **180h**

gène, quant à lui, la chlorhydrine (+/-)-**181h** avec un rendement de 74%, dans un ratio *cis/trans* de 90/10. L'absence de cyclisation peut s'expliquer par un éloignement trop important entre le carbocation et le noyau aromatique du fait de la longueur de chaîne. Une deuxième explication pourrait être liée à la présence des trois groupements méthoxy sur le noyau aromatique. En effet, ceux-ci avaient été introduits de manière à enrichir au mieux le noyau aromatique pour favoriser l'addition et donc la cyclisation, mais il se pourrait que ces derniers la défavorisent par un encombrement stérique trop important.

La méthode mise au point ayant permis la cyclisation cationique d'un large panel de céto-époxydes de manière hautement diastéréosélective, l'énantiosélectivité de la réaction a ensuite été étudiée.

I.3 Cyclisation en version asymétrique

Il nous a semblé que la manière la plus aisée d'obtenir une réaction stéréosélective était d'utiliser un époxyde chiral. Une méthode d'époxydation asymétrique rapportée par List *et coll.*⁶ ne nous a pas permis d'avoir accès à l'époxyde de stéréochimie (1*R*,6*R*). Par conséquent, une séquence en trois étapes a été utilisée pour la synthèse de l'époxyde, en version racémique dans un premier temps afin de mettre au point la méthode CLHP de séparation des deux énantiomères. Dans une première étape, la cétone α,β -insaturée **55** est réduite par LiAlH_4 pour donner l'alcool allylique **150** avec un excellent rendement de 96% (Schéma IV.3).

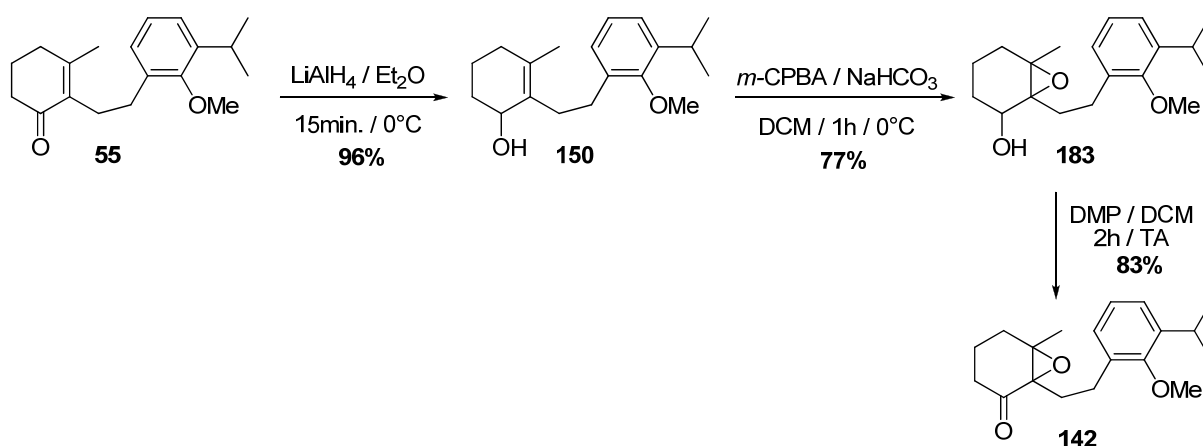
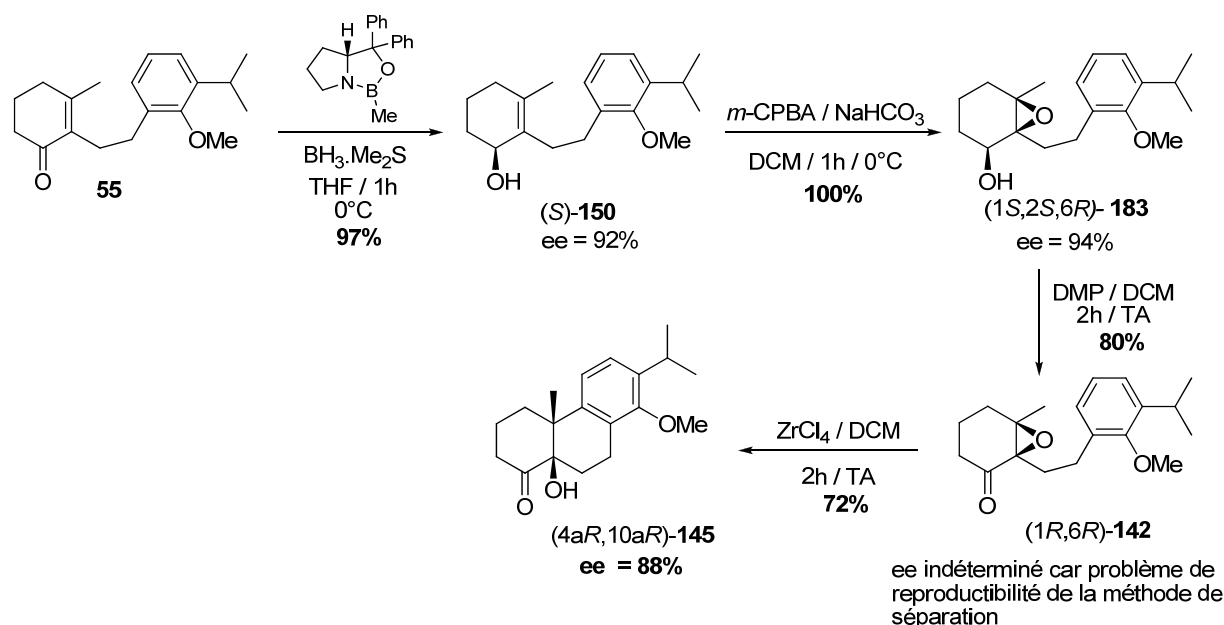


Schéma IV.3 : Synthèse du céto-époxyde **142** en version racémique

L'époxydation réalisée en présence de *m*-CPBA et de NaHCO_3 ⁷ permet ensuite d'obtenir l'époxyalcool **183**, dont la fonction alcool est ensuite oxydée en cétone *via* l'utilisation du réactif de Dess-Martin⁸ (DMP) pour générer le précurseur céto-époxyde **142** avec un bon

rendement de 83%. La séparation des énantiomères pour chaque composé a ensuite été effectuée par CLHP. Les conditions de séparation chromatographique sont rapportées dans la partie expérimentale.

Dans la version asymétrique, la chiralité a été introduite par réduction énantiosélective⁹ de la cétone α,β -insaturée **55**, par $\text{BH}_3\cdot\text{Me}_2\text{S}$ en présence d'une (*R*)-oxazaborolidine de Corey,¹⁰ pour donner l'alcool chiral (*S*)-**150** avec un excellent rendement de 97% (Schéma IV.4). L'excès énantiomérique obtenu est de 92%, et correspond aux excès rapportés par Corey dans la réduction de cétones cycliques α,β -insaturées (ee rapporté entre 90 et 96%). L'époxydation permet ensuite de former quantitativement l'époxyalcool (*1S,2S,6R*)-**183** avec un excès énantiomérique de 94%. La fonction alcool a été oxydée en présence de DMP fournissant le céto-époxyde (*1R,6R*)-**142** avec un rendement satisfaisant de 80%. Malheureusement, l'excès énantiomérique de (*1R,6R*)-**142** n'a pas pu être déterminé puisque nous nous sommes confrontés à des problèmes de reproductibilité de la méthode de séparation. Finalement, la *cis*-décaldine (*4aR,10aR*)-**145** a été obtenue par cyclisation du (*1R,6R*)-**142** avec un rendement de 72%. La séparation chromatographique a permis d'évaluer l'excès énantiomérique de (*4aR,10aR*)-**145** à 88%. Cet excès, non optimisé, est satisfaisant et montre que la chiralité est conservée au cours de la réaction. La cyclisation de céto-époxydes par ZrCl_4 peut donc être effectuée de manière asymétrique.



1.4 Evaluation biologique des *cis*-décaldines hydroxylées

L'évaluation de l'activité biologique des *cis*-décalsines hydroxylées a été réalisée dans l'équipe du Docteur Thierry Cresteil de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles. Les tests consistent à déterminer la cytotoxicité des composés à une concentration de 10^{-5} M sur cellules KB dans le DMSO. Par la suite, la cytotoxicité des molécules actives à 10^{-5} M est évaluée de la même manière à 10^{-6} M. D'une manière générale, les *cis*-décalsines hydroxylées n'ont pas permis d'inhiber la croissance cellulaire. Deux d'entre elles, les *cis*-décalsines (+/-)-**145** et (+/-)-**181f**, ont montré une activité biologique extrêmement faible de 7% et 1% d'inhibition à 10^{-5} M et n'ont donc pas été testées à 10^{-6} M. Par conséquent, aucune molécule n'a permis l'obtention d'une cytotoxicité satisfaisante.

1.5 Conclusion

L'utilisation de $ZrCl_4$ dans le DCM à température ambiante pendant 2 heures permet une cyclisation cationique hautement diastéréosélective et chimiosélective de céto-époxydes (Schéma IV.5). La méthode est générale et un large panel de *cis*-décalsines hydroxylées a pu être synthétisé, avec des rendements bons à excellents. Dans le cas d'une entité nucléophile de type aromatique, de nombreuses fonctionnalités sont tolérées dans la réaction tels que les éthers, les acétals ou les amines. L'emploi d'une oléfine ou d'un alcyne comme entité nucléophile a également permis la cyclisation cationique avec des rendements satisfaisants. Les substrats fournissent également des produits chlorés originaux. Enfin, la cyclisation peut être réalisée en version asymétrique avec une bonne énantiosélectivité par utilisation d'un céto-époxyde chiral. Par conséquent, une nouvelle méthode hautement diastéréosélective de cyclisation de céto-époxydes a été réalisée grâce à l'utilisation de $ZrCl_4$. Les conditions mises au point sont donc générales et le contrôle de la stéréochimie absolue a été évalué pour la première fois.

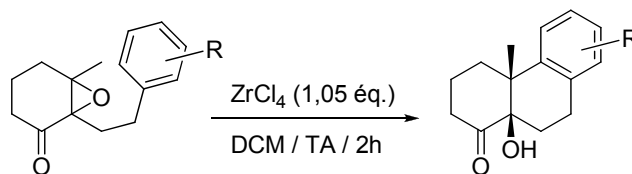


Schéma IV.5 : Synthèse diastéréosélective de *cis*-décalsines hydroxylées

II. Synthèse de *trans*-décalsines via la cyclisation 6-*endo*-Trig diastéréosélective de 1,3-dithiolanes allyliques

II.1 Etat de l'art sur la synthèse de *trans*-décalsines

Les motifs *trans*-décalsines sont largement présents dans les substances naturelles de la vaste famille des terpénoïdes,¹¹ divisée en nombreuses sous-classes (sesquiterpène C₁₅, diterpène C₂₀, sesterterpène C₂₅, triterpène C₃₀...). Les terpènes sont présents dans tous les organismes vivants et présentent des activités biologiques très variées¹¹ : anti-tumorale, anti-inflammatoire, antifongique... Par exemple, la sestertatin 6^{11a} est un sesterterpène qui possède une activité anti-tumorale (Figure IV.4). Le polygodial^{11b} fait partie de la famille des drimanes sesquiterpènes, qui présentent des propriétés antifongiques et antibactériennes. Finalement, nous trouvons également le (-)-triptolide^{11c} de la sous-classe des diterpènes dont les nombreuses propriétés biologiques ont été abordées au début de cette thèse.

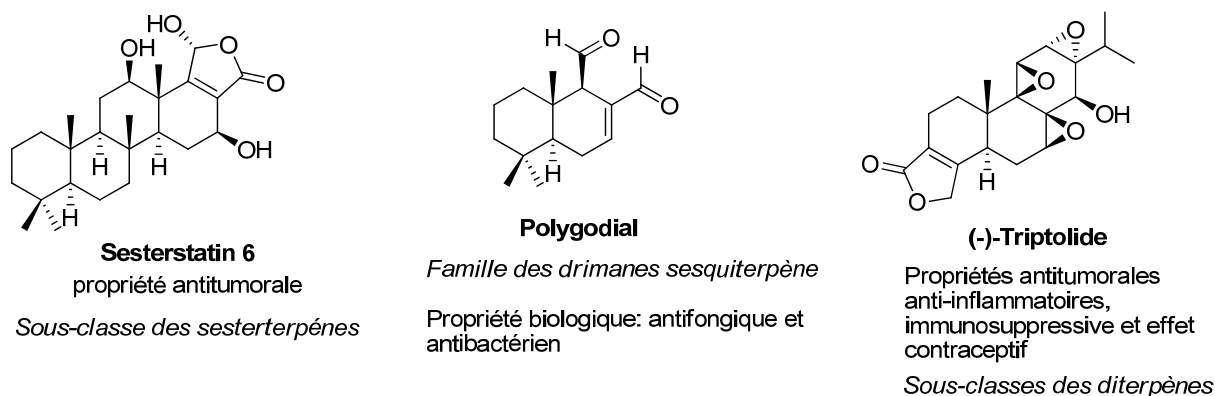
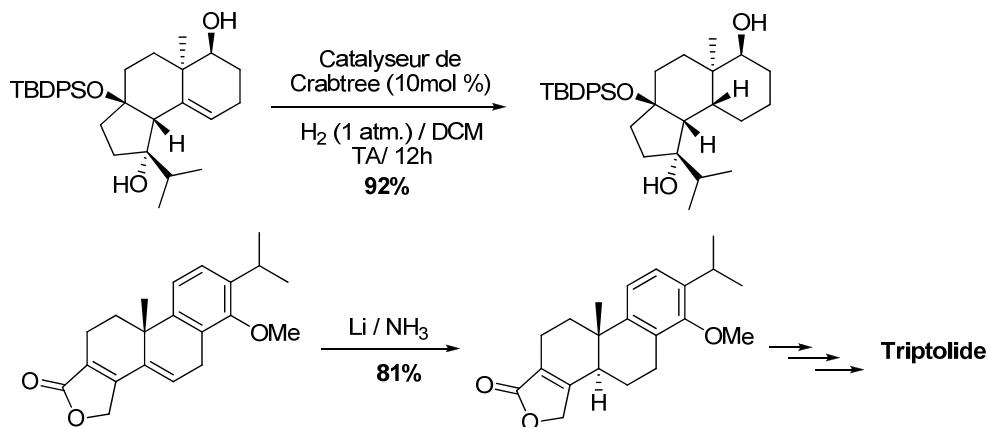


Figure IV.4 : Substances naturelles possédant le motif *trans*-décalsine

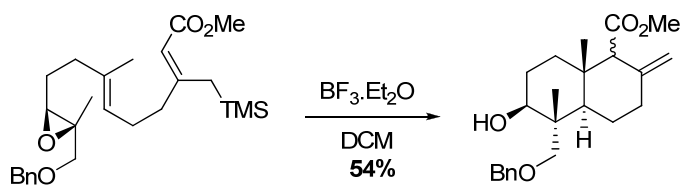
Trois principales méthodes permettent la formation de noyau *trans*-décalsine (Schéma IV.6). La première stratégie consiste à réaliser l'hydrogénation diastéréosélective d'un système insaturé.¹² Dans cette réaction, la diastéréosélectivité est déterminée par l'orientation du groupement méthyle, qui impose une addition en *anti* de l'hydrogène par encombrement stérique. Berchtold et *coll.* avait notamment utilisé cette stratégie pour la synthèse du triptolide (Chapitre 1). La deuxième méthode est la cyclisation cationique en cascade, que nous avons également exposée dans le chapitre 1. Cette méthode permet la formation de composés polycycliques comportant des motifs *trans*-décalsines à partir de composés acycliques insaturés.¹³ De nombreux initiateurs de cyclisation sont utilisés (cétone α,β -insaturée, époxyde, acétal, alcool allylique, oléfine...) en présence d'acide de Lewis. Les

groupes de Van Tamelen et de Yang ont notamment utilisé une cyclisation cationique en cascade pour former la *trans*-décaline dans leur synthèse totale du triptolide (Chapitre 1). Enfin, la troisième stratégie est une cyclisation cationique de type 6-*endo-Trig* que nous avons également exposée dans le chapitre 1. Ces cyclisations, avec des précurseurs de type cétone α,β -insaturée ou oléfine non conjuguée, sont réalisées en présence d'acide de Lewis ou d'acide phosphorique.

Hydrogénation ou réduction diastéréosélective



Cyclisation cationique en cascade



Cyclisation cationique 6-*endo-Trig*

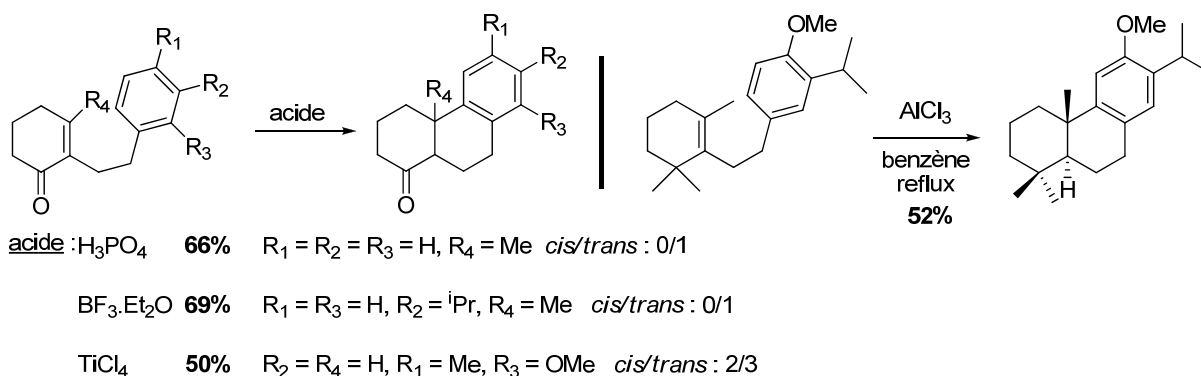


Schéma IV.6 : Différentes méthodes de synthèse du noyau *trans*-décaline

Au cours de cette thèse, nous nous sommes intéressés à la cyclisation cationique de type 6-*endo-Trig*. Les conditions décrites dans la littérature révèlent trois principales limitations : - La diastéréosélectivité est difficile à contrôler puisque selon les conditions utilisées, des mélanges de décalines *cis* et *trans* sont générés.

- Les rendements obtenus sont corrects entre 50 et 70% mais peuvent encore être largement améliorés afin d'obtenir une cyclisation extrêmement efficace.
- aucune méthode générale n'est décrite et les conditions n'ont jamais été généralisées sur une large gamme de substrats.
- La cyclisation mettant en jeu les cétones α,β -insaturées présente des problèmes de reproductibilité.
- La cyclisation de précurseur de type oléfine non conjuguée ne permet pas une fonctionnalisation aisée du cycle à 6 chaînons après cyclisation, de par l'absence de groupement réactif.

L'étude de cette réaction a révélé de nouvelles conditions mettant en jeu l'utilisation du 1,3-dithiolane allylique **144** comme précurseur en présence de TMSOTf dans le dichloroéthane à TA pendant 14 heures (Schéma IV.7). La *trans*-décaldine (+/-)-**157** avait ainsi été obtenue avec un excellent rendement de 90% et une excellente diastéréosélectivité *trans/cis* de 97/3.

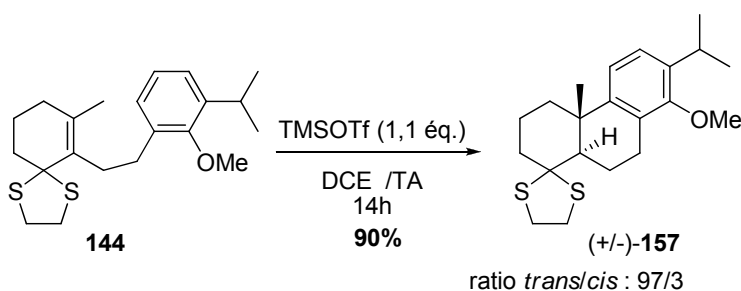


Schéma IV.7 : Cyclisation cationique 6-*endo*-Trig du 1,3-dithiolane allylique **144**

TMSOTf n'avait jamais été rapporté comme acide de Lewis dans les cyclisations 6-*endo*-Trig. De même, le motif 1,3-dithiolane allylique n'avait jamais été utilisé comme précurseur de cyclisation. De plus, l'utilisation du motif 1,3-dithiolane permet une post-fonctionnalisation du cycle à 6 chaînons après cyclisation. En effet, la déprotection de celui-ci permet de générer une fonction cétone à partir de laquelle de nombreuses fonctionnalités peuvent être introduites.

Compte tenu de l'abondance du motif *trans*-décaldine dans les terpènes qui possèdent une large gamme d'activités biologiques, des limitations des conditions opératoires des cyclisations décrites et de l'efficacité de notre méthode, il nous est apparu intéressant de développer une nouvelle méthode efficace et hautement diastéréosélective de synthèse des *trans*-décaldines. Les conditions ayant été optimisées auparavant (chapitre 3), il nous faut à

présent vérifier la généralité de la méthode en cyclisant un large panel de 1,3-dithiolanes allyliques.

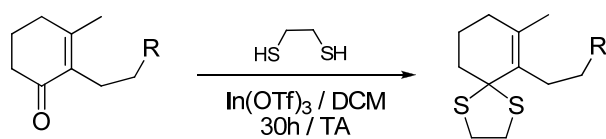
II.2 Cyclisation de divers 1,3-dithiolanes allyliques avec TMSOTf

II.2.a Synthèse des précurseurs 1,3-dithiolanes allyliques

Dans un premier temps, de nombreux précurseurs de type 1,3-dithiolane allylique diversement fonctionnalisés ont dû être préparés (Tableau IV.6). Les cétones α,β -insaturées synthétisées précédemment sont transformées en 1,3-dithiolane allylique en présence de 1,2-éthanedithiol et d'une quantité catalytique d' $\text{In}(\text{OTf})_3$ dans le DCM à température ambiante.

D'une manière générale, les 1,3-dithiolanes ont été obtenus avec des rendements satisfaisants, entre 50 et 90%. La nature du substituant du noyau aromatique a été modulée (méthyle, éther, brome, acétal), mais la synthèse du précurseur possédant une amine protégée comme substituant n'a pas fonctionné. Pour étudier par la suite l'influence de la substitution sur le noyau cyclohexène, les cétones α,β -insaturées **176f** et **176n** ont été engagées dans la réaction de protection. La synthèse de **176n** a été réalisée *via* la stratégie d'acylation d'un dérivé 1,3-cyclohexanedione, présentée précédemment (Tableau IV.1). Cependant, les 1,3-dithiolanes fonctionnalisés sur le noyau cyclohexène **184f** et **184i** ont été isolés avec des rendements plus faibles de 33% et 15% respectivement (entrées 5 et 6). La variation de l'entité nucléophile au sein du précurseur a été envisagée puisque des entités oléfine terminale **184d** et thiophène **184g** ont pu être synthétisées avec des rendements corrects de 63% et 59% (entrées 7 et 8). Il est à noter également que la préparation d'un précurseur 1,3-dithiolane allylique porteur d'un alcyne vrai comme entité nucléophile n'a pas pu être obtenu. Finalement, la réaction nous a permis d'obtenir les précurseurs 1,3-dithiolanes **184j** et **184h** au départ des cétones α,β -insaturées **179d** et **176h** respectivement (entrées 9 et 10). Ces précurseurs nous permettront d'évaluer la possibilité de réaliser des cyclisations de type 5-*endo-Trig* et 7-*endo-Trig*.

Tableau IV.6 : Synthèse des précurseurs 1,3-dithiolanes allyliques



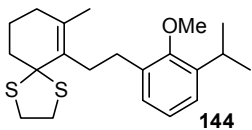
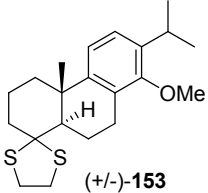
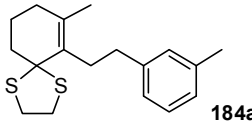
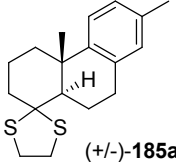
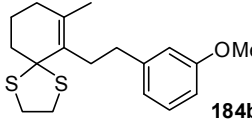
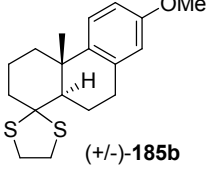
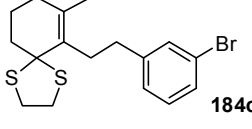
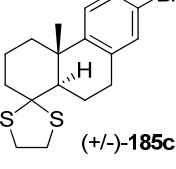
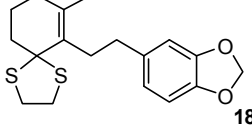
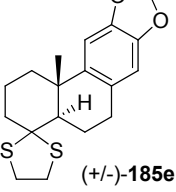
Entrée	Enone	1,3-dithiolane allylique	Rdt (%)
1			91
2			68
3			89
4			80
5			33
6			15
7			59
8			63
9			76
10			48

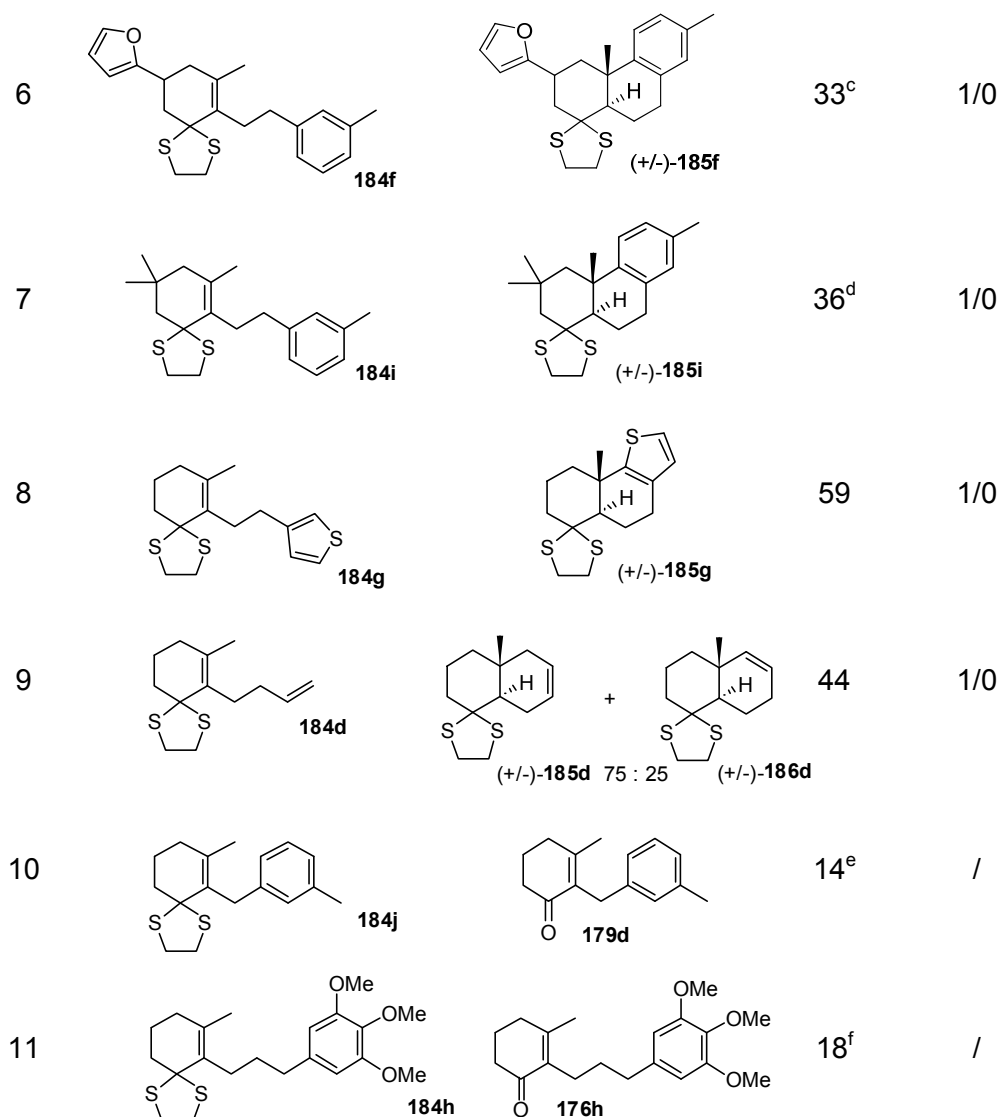
Un large panel de précurseurs 1,3-dithiolanes allyliques a donc été préparé avec succès puis engagé dans la réaction de cyclisation cationique *6-endo-Trig*.

II.2.b Cyclisation *6-endo-Trig* des 1,3-dithiolanes allyliques

Les précurseurs 1,3-dithiolanes allyliques ont donc été engagés dans la réaction de cyclisation en présence de TMSOTf (1,1 éq.) dans le 1,2-dichloroéthane à TA pendant 14 heures de manière à obtenir les *trans*-décalsines correspondantes (Tableau IV.7). Nous pouvons remarquer que toutes les cyclisations ont permis la formation de décaline de stéréochimie *trans* exclusivement, révélant la haute diastéréosélectivité de la réaction, sauf dans le cas des précurseurs **184j** et **184h** (entrées 10 et 11).

Tableau IV.7 : Cyclisation de divers 1,3-dithiolanes allyliques en présence de TMSOTf

Entrée	1,3-dithiolane allylique	<i>Trans</i> -décalsine	Rdt (%)	rd <i>trans/cis</i>
1	 144	 (+/-)- 153	90	97/3
2	 184a	 (+/-)- 185a	83	1/0
3	 184b	 (+/-)- 185b	82	1/0
4	 184c	 (+/-)- 185c	41 ^a	1/0
5	 184e	 (+/-)- 185e	68 ^b	1/0



a. 41% de **184c** récupéré ; b.15% de **184e** récupéré ; c. Dégradation rapide du produit ; d. 58% de **184i** récupéré ; e. 67% de **184j** récupéré ; f. 47% de **184h** récupéré.

L'étude de l'influence de la nature du substituant du noyau aromatique a montré que ce dernier n'avait pas une influence considérable sur l'efficacité et la diastéréosélectivité de la réaction puisque dans tous les cas, les *trans*-décalines ont été obtenues dans un ratio *trans/cis* de 1/0. En effet, les précurseurs possédant des groupements méthyle **184a**, éther **184b** et acétal **184e** ont permis d'isoler les *trans*-décalines (+/-)-**185a**, (+/-)-**185b** et (+/-)-**185e** correspondantes avec de bons rendements de 68% à 83% (entrées 2, 3 et 5). Dans le cas de l'acétal (+/-)-**185e**, le rendement plus faible peut s'expliquer par la récupération de 15% de 1,3-dithiolane allylique n'ayant pas réagi. Comme dans le cas de la cyclisation des céto-époxydes, l'introduction d'un atome de brome sur le noyau aromatique appauvrit ce dernier en électrons, diminuant sa réactivité ce qui défavorise l'addition de l'aromatique sur le

carbocation. Ainsi, la cyclisation du précurseur **184c** a généré 41% de la *trans*-décالية (+/-)-**185c**, en mélange inséparable avec 41% de réactif de départ **184c** (entrée 4). Finalement, la cyclisation de ces dérivés s'est avérée régiosélective puisque seules les *trans*-décالية issues d'une substitution de la position *para* par rapport au substituant de l'aromatique ont été obtenues.

La substitution du noyau cyclohexène a, quant à elle, une influence sur la réaction de cyclisation. En effet, les précurseurs **184f** et **184i** ont fourni les *trans*-décالية (+/-)-**185f** et (+/-)-**185i** avec des rendements modestes de 33% et 36% respectivement (entrées 6 et 7). Dans le cas du furane **184f**, le faible rendement peut tout d'abord s'expliquer par une conversion incomplète du réactif **184f**, visible par CCM, mais nous ne sommes pas parvenus à l'isoler au cours de la purification. Il peut également s'expliquer par une dégradation rapide du produit (+/-)-**185f**, qui s'est avéré très instable. En effet, seules les analyses de spectroscopie de RMN¹H et de spectrométrie de masse haute résolution ont pu être réalisées, le produit se dégradant trop rapidement pour acquérir un spectre de RMN ¹³C convenable. Dans le cas du *gem*-diméthyl **184i**, la cyclisation a généré un mélange inséparable de *trans*-décالية (+/-)-**185i** et de réactif de départ **184i** dans un ratio d'environ 40:60 en faveur de **184i**, avec un rendement de global 94%. Il apparaît donc que la substitution du noyau cyclohexène défavorise la réaction de cyclisation provoquant alors une conversion incomplète en réactif 1,3-dithiolane allylique de départ. Ceci s'expliquerait par un encombrement stérique trop important qui rendrait plus difficile l'approche de TMSOTf sur l'un des atomes de soufre (Figure IV.5).

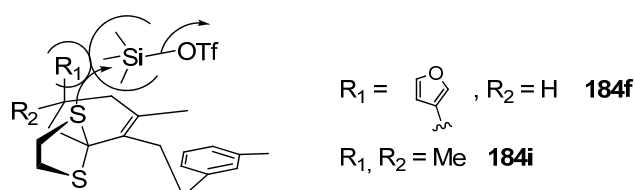


Figure IV.5 : Encombrement stérique généré par la substitution du noyau cyclohexène

D'autres entités nucléophiles ont ensuite été testées dans la cyclisation. Ainsi, la cyclisation du précurseur thiophène **184g** entraîne la formation de la *trans*-décالية (+/-)-**185g** avec un rendement satisfaisant de 59% (entrée 8). Le précurseur **184d**, dont l'entité nucléophile est une oléfine terminale, a également cyclisé dans les conditions mises au point, permettant d'isoler un mélange inséparable des deux isomères de position (+/-)-**185d** et (+/-)-**186d** de stéréochimie *trans* dans un ratio 75:25 (déterminé par spectroscopie de RMN¹H par intégration des protons oléfiniques), avec un rendement correct de 44% (entrée 9). Leur

formation s'explique par la mise en place de deux processus d'élimination en compétition au sein du carbocation formé après cyclisation (Figure IV.6).

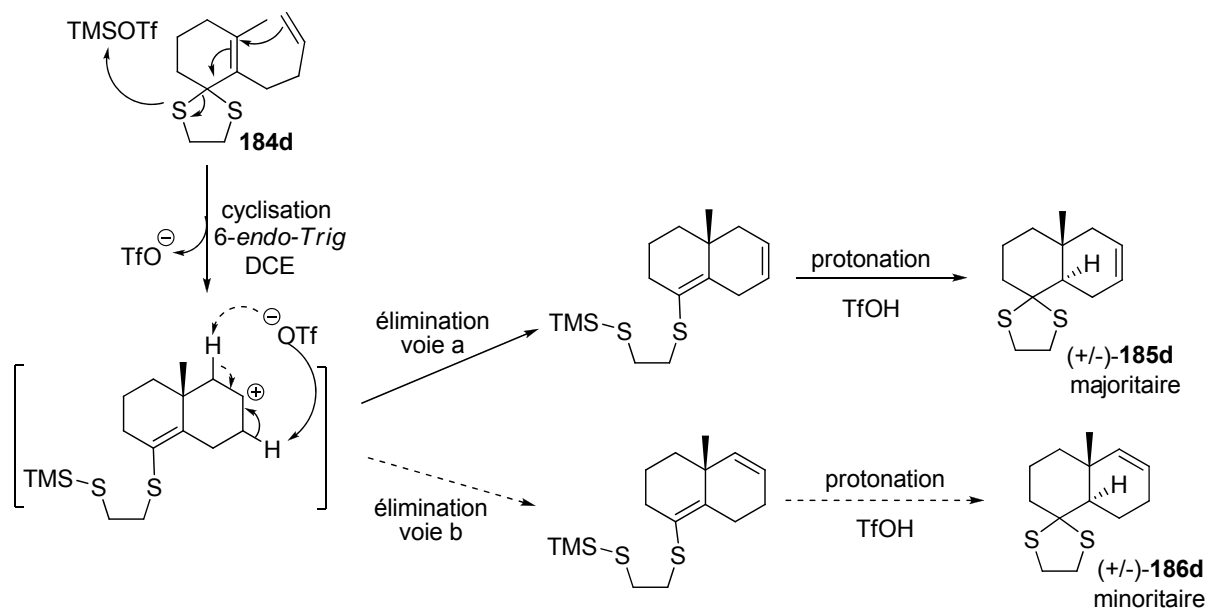


Figure IV.6 : Formation des isomères de position (+/-)-**185d** et (+/-)-**186d**

L'accès au proton nécessaire dans l'élimination selon la voie b est plus difficile d'accès que celui de la voie a, du fait de l'encombrement stérique engendré par le groupement méthyle. Par conséquent, la voie a est probablement favorisée et (+/-)-**185d** est le produit majoritaire. La cyclisation de **184d** s'effectue avec 44% de rendement et une conversion incomplète en réactif de départ. Malheureusement, aucun produit secondaire n'a pu être isolé.

Finalement, les cyclisations des précurseurs **184j** et **184h** ont été testés. Cependant, dans les deux cas, aucune réaction de cyclisation n'a été observée. En effet, le précurseur **184j** qui aurait pu permettre une cyclisation 5-endo-Trig aboutit à la formation de la cétone α,β -insaturée **179d** avec un rendement de 14%, accompagnée de 67% de 1,3-dithiolane allylique de départ (entrée 10). Ce résultat n'est toutefois pas étonnant puisque les cyclisations 5-endo-Trig ne sont pas rapportées pour être favorisées. La cyclisation 7-endo-Trig de **184h** n'a également pas été possible et la cétone α,β -insaturée **176h** a été isolée avec 18% de rendement, accompagné de 47% de 1,3-dithiolane allylique de départ (entrée 11). Ces produits sont le résultat de la déprotection du motif 1,3-dithiolane. En effet, la difficulté de cyclisation due à des paramètres géométriques (noyau aromatique trop éloigné du carbocation dans le cas de **184h**) inhibe le processus. Par conséquent, seule la déprotection du motif 1,3-dithiolane peut avoir lieu mais faiblement puisque cette réaction n'est pas aisée. Dans toutes les cyclisations précédentes (entrées 1 à 9), les cétones α,β -insaturées correspondantes n'ont

jamais été observées car la réaction de cyclisation avait lieu suffisamment rapidement pour que la déprotection ne se produise pas.

La cyclisation *6-endo-Trig* de 1,3-dithiolanes allyliques a permis la synthèse d'un large panel de *trans*-décalsines de manière hautement diastéréosélective. La méthode s'est donc révélée relativement générale. Comme nous l'avons vu précédemment, les noyaux *trans*-décalsines sont présents dans de nombreuses substances naturelles possédant des activités biologiques variées. Par conséquent, il nous est apparu intéressant d'évaluer l'activité biologique de nos composés.

II.3 Evaluation biologique des *trans*-décalsines

L'activité biologique des *trans*-décalsines a été évaluée de la même manière que précédemment pour les *cis*-décalsine hydroxylées, à savoir par la détermination de la cytotoxicité sur cellules KB à 10^{-5} M dans le DMSO suivie d'une mesure à 10^{-6} M pour les molécules actives à 10^{-5} M. Seules trois *trans*-décalsines ont permis une inhibition de la croissance cellulaire à 10^{-5} M : (+/-)-**185a** avec 28% d'inhibition, (+/-)-**185b** avec 38% d'inhibition et (+/-)-**185e** avec 99% d'inhibition (Figure IV.8). L'acétal (+/-)-**185e** présentant une forte cytotoxicité à 10^{-5} M, il a été testé à 10^{-6} M. Cependant, à cette concentration, le composé est devenu inactif. Malgré tout, un composé intéressant a été identifié à 10^{-5} M dont la cytotoxicité pourrait être améliorée par une étude structure-activité.

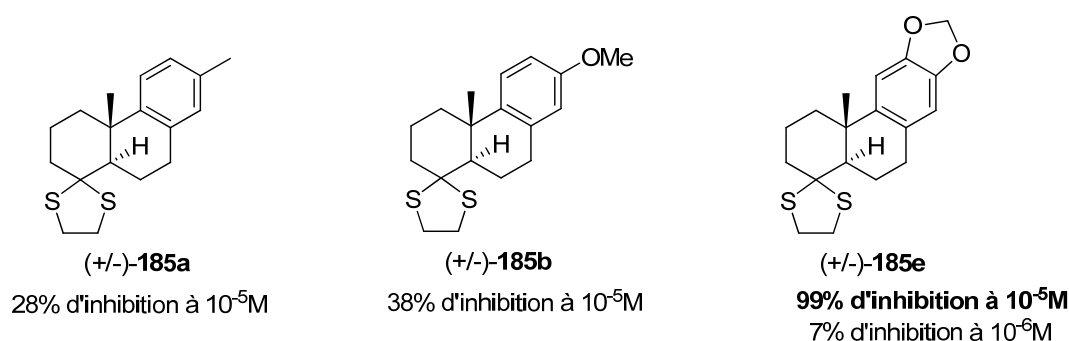


Figure IV.8 : *Trans*-décalsines montrant une cytotoxicité à 10^{-5} M

II.4 Conclusion

La cyclisation *6-endo-Trig* diastéréosélective de 1,3-dithiolane allylique par TMSOTf a été mise au point. Cette réaction met en jeu un précurseur original de type 1,3-dithiolane allylique d'une part, et l'utilisation de TMSOTf jamais rapportée comme acide de Lewis dans

les cyclisations *6-endo-Trig* d'autre part. Les conditions sont générales et ont permis la synthèse de *trans*-décailles exclusivement. De nombreuses fonctionnalités sont également tolérées. En revanche, il est apparu que la cyclisation était sensible à l'encombrement stérique du noyau cyclohexène. Enfin, un mécanisme a été proposé pour rationaliser la diastéréosélectivité (Chapitre 3, Figure III.16). Ce dernier repose sur une première étape originale d'activation d'un des sulfures du 1,3-dithiolane par TMSOTf provoquant l'ouverture du cycle puis sur une étape de protonation qui détermine la diastéréosélectivité.

III. Cyclisation intramoléculaire de tricétones pour la préparation de 4-céto-4,5,6,7-tétrahydrobenzofuranes

III.1 Etat de l'art sur les 4-céto-4,5,6,7-tétrahydrobenzofuranes

Les 4-céto-4,5,6,7-tétrahydrobenzofuranes de type **188** sont des synthons importants dans la préparation de produits naturels ou synthétiques présentant des activités biologiques variées (Figure IV.9). Tout d'abord, les 4-hydroxybenzofuranes¹⁴ peuvent être obtenus en une étape à partir du noyau 4-céto-4,5,6,7-tétrahydrobenzofuranes **188**, par une séquence bromation/déhydrobromation réalisée en un seul pot.¹⁵ **188** permet également la préparation en 3 étapes de furanocoumarines dites angulaires,¹⁶ par une séquence formylation en α de la cétone/oxydation du noyau cyclohexanone/réaction de Wittig-Horner avec cyclisation *in situ*. Enfin, les 4-céto-4,5,6,7-tétrahydrobenzofuranes **188** permettent d'avoir accès aux furanoflavones et furanochalcones en 4 étapes.¹⁷

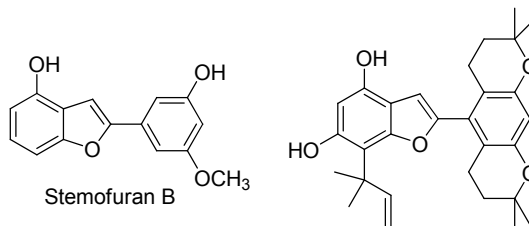
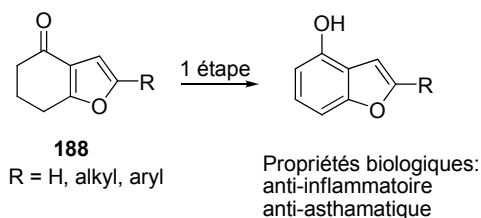
De plus, Hayakawa¹⁸ a démontré que le noyau tétrahydrobenzofurane représente une alternative au noyau benzofurane pour des études structure-activité ou pour la construction de nouvelles bibliothèques d'hétérocycles. En effet, il a été observé que la modification du noyau 4-hydroxybenzofurane en 4-céto-4,5,6,7-tétrahydrobenzofurane permettait d'améliorer les propriétés anti-tumorales des molécules.

D'une manière générale, les méthodes décrites¹⁹⁻²⁵ pour la préparation de benzofuranes souffrent d'inconvénients tels que :

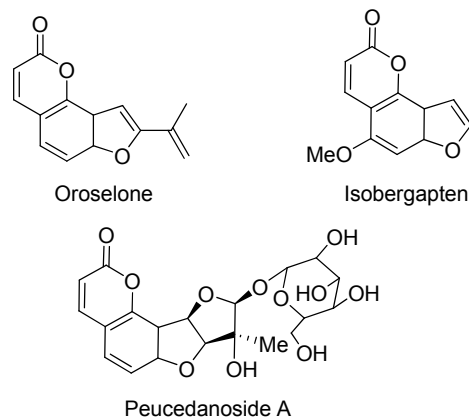
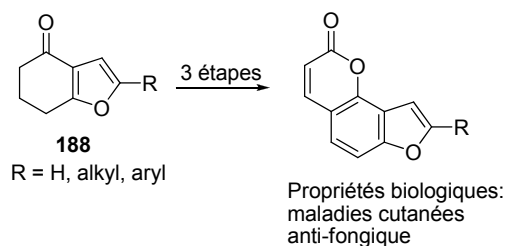
- des rendements faibles à modérés. En effet, seuls deux rendements réellement satisfaisants ont été rapportés (rendement supérieur à 60%).
- des conditions drastiques, l'emploi de réactifs toxiques ou de 1,3-diones non commerciales.

- aucune généralisation des méthodes et des problèmes de reproductibilité de rendements.

Préparation des 4-hydroxybenzofuranes



Préparation des furanocoumarines angulaires



Préparation des furanoflavones et furanochalcones

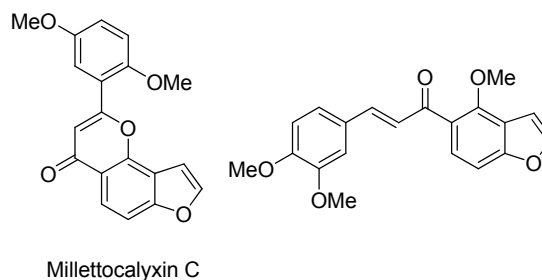
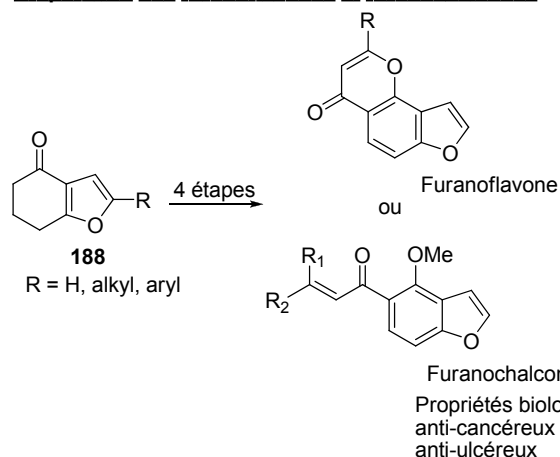


Figure IV.9 : 4-céto-4,5,6,7-tétrahydrobenzofurane : un synthon intéressant pour la préparation de produits naturels

Dans le chapitre 1, nous avons pu observer que la tricétone **84** traitée par du TMSCl (4,0 éq.) dans le méthanol pendant 14h à TA fournissait le composé 4-céto-4,5,6,7-tétrahydrobenzofurane **86** correspondant avec un rendement de 90% (Schéma IV.9).

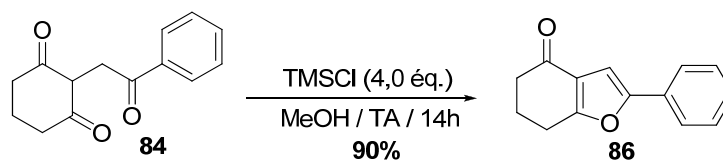


Schéma IV.9 : Réaction de la tricétone **84** en présence de TMSCl/MeOH

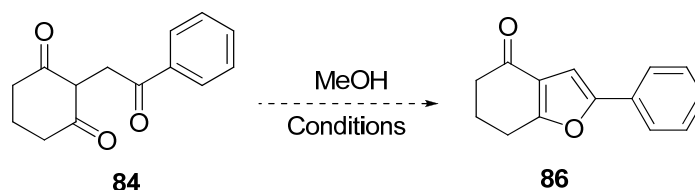
Ces conditions de cyclisation intramoléculaire sont douces et s'avèrent efficaces puisqu'un excellent rendement est obtenu. Par conséquent, nous avons voulu développer une nouvelle méthode de préparation des benzofuranes, basée sur la cyclisation intramoléculaire de tricétones dans les conditions TMSiCl/MeOH, qui pallierait aux inconvénients des méthodes existantes. Notre objectif était de mettre au point une procédure simple, avec des conditions de réaction douces pour permettre des conversions complètes et des rendements quantitatifs. De plus, la méthode devait être extrapolable à une large gamme de tricétones.

III.2 Etude de la cyclisation intramoléculaire de tricétones

III.2.a Optimisation des conditions de cyclisation

Dans un premier temps, les conditions TMSiCl/MeOH ont été optimisées et comparées à celles décrites dans la littérature pour la cyclisation de tricétones²⁵ (Tableau IV.8).

Tableau IV.8 : Optimisation des conditions de cyclisation intramoléculaire



Entrée	Acide	Quantité d'acide	Temps	Température	Rdt (%) ^c
1	TMSiCl	4,0 éq.	14 heures	TA	90
2	H ₂ SO ₄ ^a	/	30 minutes	TA	/
3	HCl conc.	4,0 éq.	14 heures	TA	31
4	AcCl	4,0 éq.	14 heures	TA	57
5	TMSiCl	1,6 éq.	14 heures	TA	65
6	TMSiCl	4,0 éq.	8 minutes	90°C ^b	100

^a Sans solvant. ^b Réaction réalisée sous irradiation micro-ondes. ^c Rendement isolé.

Tout d'abord, la cyclisation intramoléculaire de la tricétone **84** a été réalisée dans des conditions décrites, à savoir H₂SO₄ sans solvant ou HCl 37% dans le méthanol (entrées 2 et 3). Dans les deux cas, la cyclisation n'a pas été aussi efficace qu'avec nos conditions TMSiCl/MeOH/TA/14h (entrée 1) puisque H₂SO₄ sans solvant conduit à une importante

dégradation du milieu (pourtant elle était décrite pour fournir le produit quantitativement) et HCl fournit le produit **86** avec un rendement moyen de 31%. Le système TMSCl/MeOH permet de générer de l'HCl anhydre *in situ* et ces conditions plus douces ne dégradent plus le milieu réactionnel. L'emploi de chlorure d'acétylène comme autre source d'HCl anhydre par réaction avec le méthanol ainsi que la diminution de la quantité de TMSCl n'ont pas permis une cyclisation intramoléculaire plus efficace puisque le tétrahydrobenzofurane **86** est isolé avec des rendements de 57% et 65%, respectivement (entrées 4 et 5). Enfin, les micro-ondes ont été testés de manière à diminuer le temps de réaction et à réaliser une cyclisation quantitative. Le composé **86** a ainsi été préparé avec un excellent rendement de 100% (entrée 6). Par conséquent, les conditions optimisées consistent à utiliser TMSCl (4,0 éq.) dans le méthanol pendant 8 minutes à 90°C sous irradiation micro-ondes.

III.2.b Mécanisme de cyclisation intramoléculaire de tricétones

Lorsque la réaction est réalisée pendant 10 heures, un mélange de deux produits est obtenu. Celui-ci est composé de l'éther méthylique **85** (minoritairement) et du tétrahydrobenzofurane **86** (Figure IV.10). Les deux composés ont pu être obtenus séparément en modifiant le temps de réaction. En effet après une heure de réaction, seul l'éther méthylique **85** est synthétisé avec un rendement de 84% et après 14 heures de réaction, le tétrahydrobenzofurane **86** est préparé avec 90% de rendement. De plus, lorsque **85** est traité par un mélange TMSCl/MeOH, **86** est isolé quantitativement. Cette observation permet d'affirmer que **85** est un intermédiaire de réaction dans la synthèse de **86**. Un mécanisme pour la cyclisation intramoléculaire a ainsi pu être proposé.

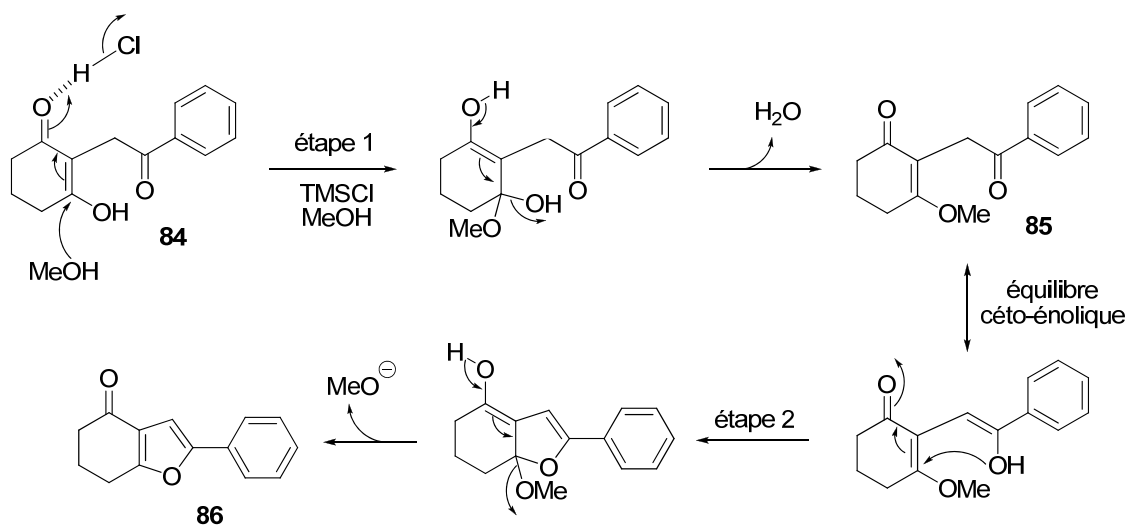


Figure IV.10 : Mécanisme plausible de formation des 4-céto-4,5,6,7-tétrahydrobenzofuranes

La réaction débiterait par l'activation de la cétone α,β -insaturée, permettant ainsi l'addition en 1,4 de méthanol. L'éther méthylique **85** serait ensuite formé après départ d'une molécule d'eau. La cétone α,β -insaturée serait de nouveau activée provoquant alors la cyclisation par addition de l'énol en 1,4. Finalement, le tétrahydrobenzofurane **86** serait obtenu après départ d'une molécule de méthanol.

Nous avons ensuite voulu généraliser la méthode et étudier ces limitations. En effet, même si nos conditions ne témoignent pas d'une nouvelle réactivité, elles constituent néanmoins une méthodologie efficace, rapide et facile à mettre en œuvre pour préparer les 4-céto-4,5,6,7-tétrahydrobenzofuranes, qui pourrait être d'une grande utilité en synthèse organique.

III.3 Cyclisation de diverses tricétones

Un large panel de tricétones a tout d'abord été synthétisé par réaction de 1,3-cyclohexanedione et d' α -halogénocétone en présence de K_2CO_3 dans le chloroforme à TA pendant 16 heures²⁶ (Tableau IV.9). Toutes les tricétones ont été synthétisées à partir de 1,3-cyclohexanediones et de dérivés bromés commerciaux sauf pour la tricétone **189g** dont le dérivé chloré **190** a dû être préparé comme décrit ci-dessous (Schéma IV.10).

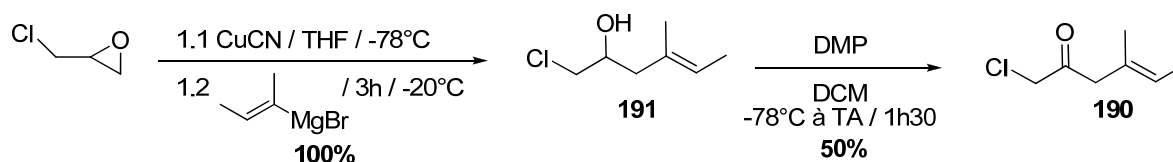
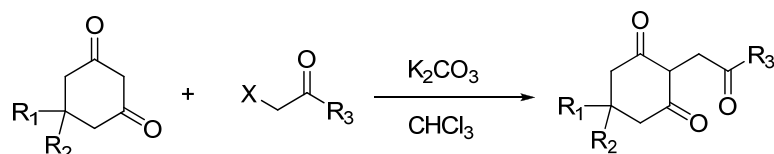


Schéma IV.10 : Synthèse de (*E*)-1-chloro-4-méthylhex-4-en-2-one **190**

Les tricétones substituées sur la position 5 du cycle à 6 chaînons par des gem-diméthyles **189a** ou par un phényle **189b** ont été préparées avec des rendements de 78% et 38% respectivement (entrées 1 et 2). Le rendement modeste de 38% ne peut s'expliquer que par un problème de réactivité puisqu'une quantité importante de réactifs de départ est récupérée en fin de réaction. D'une manière générale, cette faible réactivité serait à l'origine de tous les faibles rendements obtenus. Les tricétones **189c** et **189d** ont été synthétisées afin de pouvoir étudier l'influence d'un groupement électro-attracteur sur le noyau aromatique (entrées 3 et 4). Des tricétones possédant des chaînes alkyles plutôt qu'un noyau aromatique ont enfin été préparées (entrées 5, 6 et 7). La chimiocompatibilité de nos conditions avec des fonctionnalités sensibles en milieu acide devra être vérifiée pour généraliser notre méthode.

C'est pourquoi les tricétones possédant un groupement ester **189f** et une oléfine **189g** ont été synthétisées.

Tableau IV.9 : Préparation des tricétones de départ

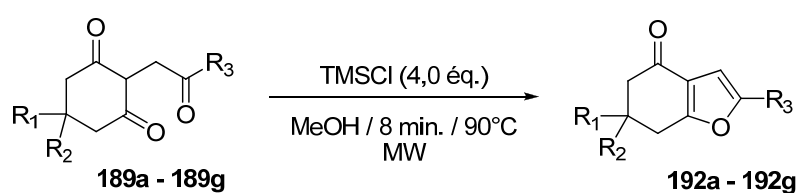


Entrée	1,3-dione	Substrat halogéné	Produit	Rdt (%)
1				78
2				38
3				47
4				50
5				15
6				38
7				11

Les tricétones **189a** à **189g** ont ensuite été cyclisées dans les conditions TMSCl/MeOH/MW afin de synthétiser les tétrahydrobenzofuranes **192a** à **192g** (Tableau IV.10). Dans tous les cas, les tétrahydrobenzofuranes sont obtenus dans des rendements bons à excellents, entre 71 et 100%. La substitution du noyau 1,3-cyclohexanedione n'influence pas la réaction. En effet, les précurseurs **189a** et **189b**, possédant un groupement *gem*-diméthyle ou phényle en position 5, ont fourni les produits **192a** et **192b** avec des rendements quantitatifs (entrées 1 et 2). Dans le cas de noyaux aromatiques substitués en *para* par un

groupement électro-attracteur **189c** et **189d**, les tétrahydrobenzofuranes **192c** et **192d** correspondants ont été préparés avec des rendements de 99 et 71% (entrées 3 et 4). Les précurseurs de type alkyle **189e**, **189f** et **189g** sont également efficaces dans la réaction puisque les tétrahydrobenzofuranes **192e**, **192f** et **192g** sont obtenus avec de bons rendements (entrées 5, 6 et 7). Nous pouvons aussi remarquer que la cyclisation intramoléculaire de la tricétone **192g** se produit avec une isomérisation totale de la double liaison. Cependant, les conditions douces mises au point sont non dégradantes puisque des groupements sensibles en milieu acide ne sont pas décomposés.

Tableau IV.10 : Cyclisation intramoléculaire sous micro-ondes de tricétones



Entr\u00e9e	Tric\u00e9tone	Produit	Rdt (%)
1			100
2			99
3			99
4			71
5			86
6			81
7			100

Notre méthode a également été évaluée pour l'accès à d'autres structures (Schéma IV.11). C'est ainsi qu'ont été préparés le précurseur acyclique **189h**,²⁷ les dérivés 1,3-cycloheptanedione **189j** ou 1,3-cyclopentadiones **189i** et **189k**,²⁸ et un dérivé **189l** porteur d'une fonction amide en position 2.²⁹

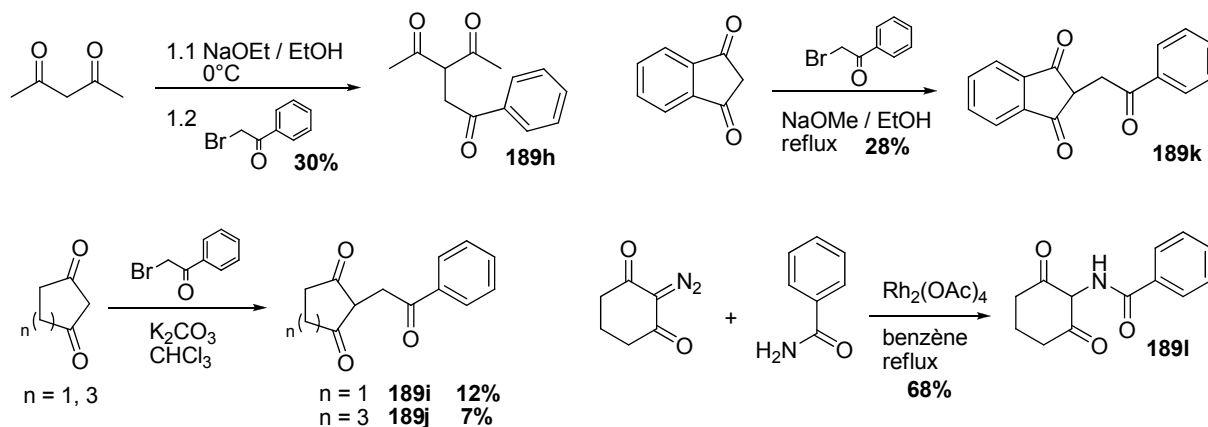


Schéma IV.11 : Diversification de la structure des précurseurs de cyclisation

Ces précurseurs ont ensuite été engagés dans les conditions TMSCl/MeOH/MW afin de réaliser la cyclisation intramoléculaire (Tableau IV.11).

Tableau IV.11 : Application des conditions à la synthèse de diverses structures

Entrée	Tricétone	Produit	Rdt (%)
1			100
2			90
3			/
4			/
5			56

La tricéto-*ne* acyclique **189h** a permis d'obtenir le furane **192h** quantitativement (entrée 1). De même le composé 5,6,7,8-tétrahydro-4*H*-cyclohepta[*b*]furan-4-one **192j** a pu être isolé avec un excellent rendement de 90%, après cyclisation du dérivé 1,3-cycloheptanedione **189j** (entrée 2). Les oxazoles peuvent également être obtenus dans les conditions de cyclisation puisque l'amide **189i** a été cyclisé intramoléculairement avec succès pour donner l'oxazole **192i** avec un rendement correct de 56% (entrée 5). Malheureusement, la cyclisation de tricéto-*nes* possédant un noyau 1,3-cyclopentanedione tels que **189i** et **189k** s'est avérée impossible (entrées 3 et 4), et les réactifs de départ sont récupérés inchangés. Par conséquent, c'est la première étape de synthèse des intermédiaires éther méthylique qui pose problème puisque que ces derniers n'ont pas été observés.

III.4 Conclusion

Une nouvelle méthode efficace de synthèse de 4-céto-4,5,6,7-tétrahydrobenzofuranes au départ de tricéto-*nes* dans des conditions douces a été mise au point (Figure IV.11). Elle repose sur la génération de HCl *in situ* par utilisation de TMSCl dans le méthanol à 90°C pendant 8 minutes sous micro-ondes. Les conditions se sont avérées générales et des fonctionnalités sensibles en milieu acide sont tolérées. Cette méthode de cyclisation intramoléculaire a également permis l'accès à d'autres noyaux hétérocycliques tels que les furanes, les 5,6,7,8-tétrahydro-4*H*-cyclohepta[*b*]furan-4-ones ou les oxazoles.

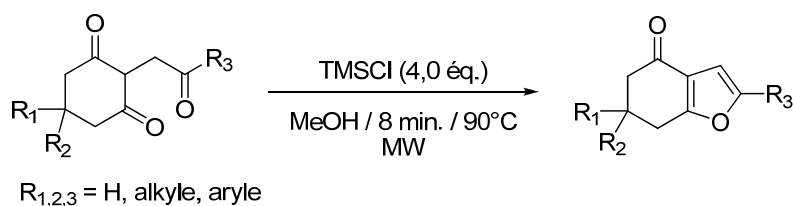


Figure IV.11 : Synthèse de tétrahydrobenzofuranes par cyclisation intramoléculaire de tricéto-*nes*

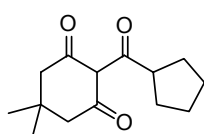
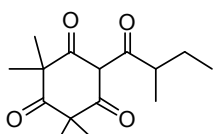
Ces travaux ont fait l'objet d'une publication dans le *Tetrahedron letters*.³⁰

IV. Préparation de β -tricéto-*nes* disubstituées en α de la cétone exocyclique

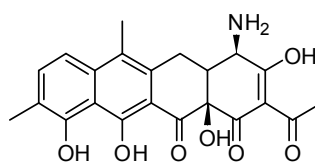
IV.1 Etat de l'art sur les β -tricéto-*nes*

Le motif β -tricétone est présent dans de nombreux produits naturels³¹ possédant des activités variées (anti-bactérien, anti-viral, antibiotique, herbicides³²...) tels que le composé **193**,³³ la flavésone³⁴ ou la chelocardine³⁵ (Figure IV.12). Les β -tricétones peuvent également être envisagées comme des ligands potentiels de métaux à l'image des β -dicétones ou des 1,3,5-tricétonates.³⁶ De plus, Kodama *et coll.*³⁷ ont montré la capacité des β -tricétones à chélater des métaux comme le zinc formant par exemple le complexe **194**. Finalement, les β -tricétones sont des synthons intéressants dans la préparation de 2-acylrésorcinols,^{38,39} présents dans de nombreux composés naturels bioactifs.

Tricétones naturelles

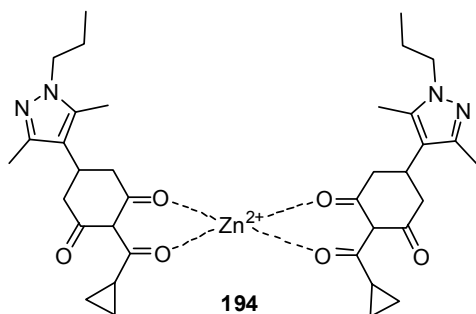
**193**

Flavésone

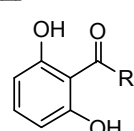
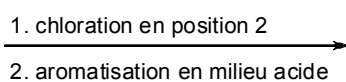
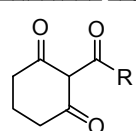
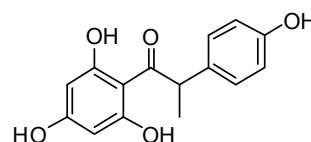


Chelocardine

Tricétone comme potentiel ligand de métaux

**194**

Tricétone comme synthon vers les 2-acylrésorcinol

**2-acylrésorcinol**

6-hydroxydesmethylangolesin

Figure IV.12 : Différentes applications des β -tricétones

Plusieurs méthodes ont été rapportées dans la littérature pour la préparation de β -tricétones (Figure IV.13). La première méthode qui consiste à méthyler un noyau phloroglucinol³¹ permet d'accéder uniquement au motif β -tricétone de type **195** (Figure IV.13, exemple 1). La seconde voie est un procédé en deux étapes qui consiste tout d'abord à O-acyler la 1,3-cyclohexanedione puis à réaliser un réarrangement de type Fries afin d'obtenir le produit de C-acylation (exemple 2).³¹ La O-acylation peut s'effectuer par un chlorure d'acide, un anhydride ou un acide carboxylique. Quant à la deuxième étape d'isomérisation, elle peut avoir lieu par chauffage, ou en présence d'acide de Lewis (AlCl_3 , ZnCl_2) ou de base

(imidazole, 4-DMAP). L'emploi d'un agent déshydratant dans la réaction a également été rapporté (DCC,⁴⁰ le chlorure de 2-chloro-1,3-diméthylimidazolium appelé DMC,⁴¹ le 1,1-carbonylediimidazole appelé CDI⁴²) et ces derniers permettent généralement de réaliser la réaction en un seul pot. Par la suite, Zhou et coll.⁴³ ont rapporté un exemple de C-acylation de la 1,3-cyclohexanedione par un chlorure d'acide en présence d'une quantité catalytique de SmCl₃, aboutissant à la formation de la β-tricétone **196** (exemple 3). Finalement, la dernière méthode consiste en l'ouverture de l'oxazolone **197** par la 1,3-cyclohexanedione en présence de DBU⁴⁴ sous reflux et irradiation micro-ondes pour donner la β-tricétone **198**, portant une fonction amine sur la chaîne latérale (exemple 4).

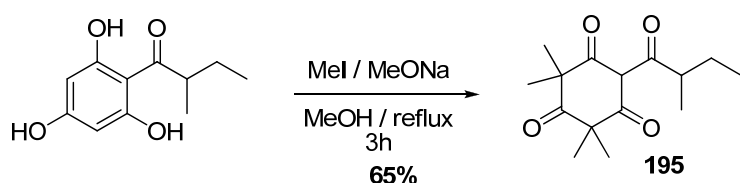
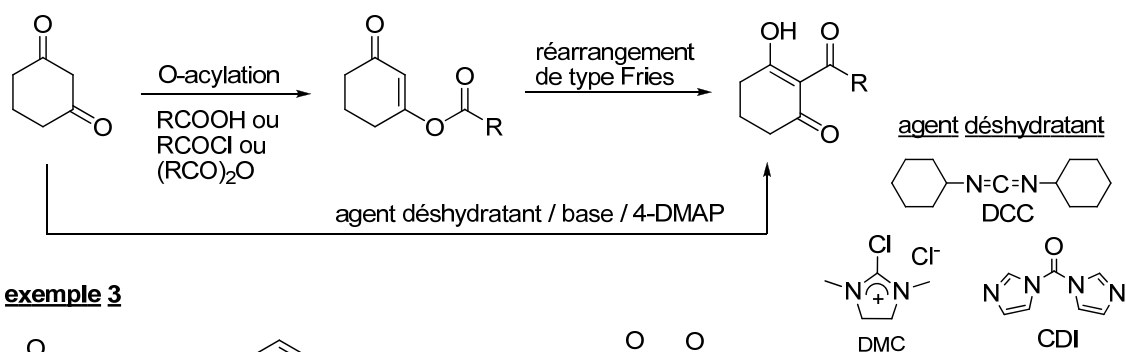
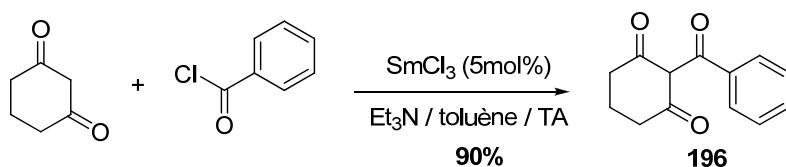
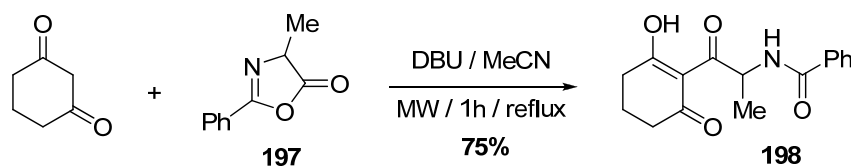
exemple 1**exemple 2****exemple 3****exemple 4**

Figure IV.13 : Méthodes de préparation de β-tricétones rapportées dans la littérature

Au cours de la mise au point de la synthèse des produits naturels, nous nous sommes intéressés à la préparation de β-tricétones di- ou trisubstituée en α de la cétone exocyclique (Figure IV.17)

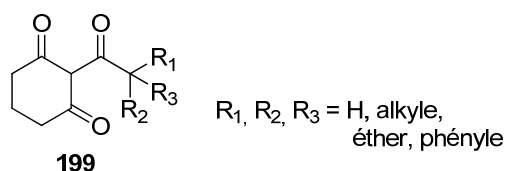


Figure IV.14 : Structure de β -tricétones di- ou tri-substituées

Les différentes méthodes décrites dans la littérature, pour la préparation de β -tricétones monosubstituées, présentent des limitations dans le cas de la préparation de β -tricétones des di- ou trisubstituées :

- La méthode d'ouverture de l'oxazolone permet de faire varier le substrat 1,3-dione mais la structure de la chaîne latérale est fixe. La méthode apparaît donc peu générale.

- Le procédé en deux étapes O-acylation/réarrangement peut être envisagé pour la synthèse de β -tricétones disubstituées en α de la cétone exocyclique, à partir de la 1,3-cyclohexanedione et d'un chlorure d'acyle (qui nécessite également une étape de synthèse). Trois étapes de synthèse sont donc nécessaires. De plus, la méthode en un seul pot *via* l'utilisation d'un agent déshydratant (Figure IV.13, exemple 2) ne peut pas être utilisée puisque Ichihara et *coll.*^{40c} rapportent que dans le cas d'acide de départ di- ou trisubstitué en α de la fonction acide, le réarrangement *in situ* est impossible ce qui aboutit à la formation d'un produit de O-acylation exclusivement.

Par conséquent, il nous est apparu intéressant de développer de nouvelles conditions pour la synthèse de β -tricétones di- ou tri-substituées en α de la cétone exocyclique. Nous souhaitons mettre au point une méthode douce, en une seule étape et générale pour préparer ces structures présentes dans de nombreux composés naturels.

IV.2 Screening de conditions et mises au point

IV.2.a Influence de la substitution de l'acide carboxylique de départ

La première méthode envisagée consiste à utiliser des conditions optimisées au laboratoire⁴⁵ pour la préparation de β -tricétones monosubstituées en α de la cétone exocyclique. Elles mettent en jeu la DCC en présence de Et_3N et de 4-DMAP dans le DCM à TA (Figure IV.15).

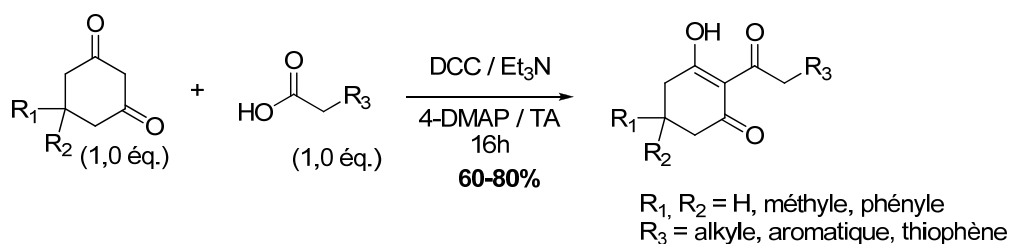
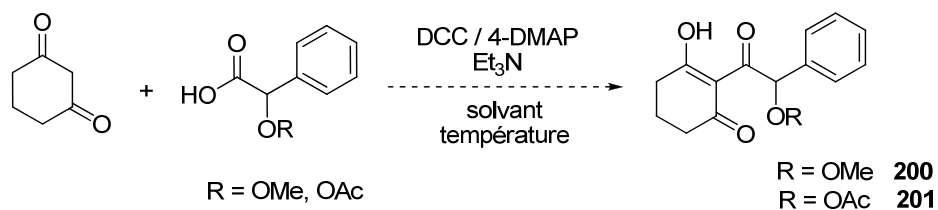


Figure IV.15 : Méthode générale de préparation de β -tricétones en présence d'acides aliphatiques non substitués en α de la fonction acide

Ces conditions de C-acylation ont donc été appliquées à la réaction entre la 1,3-cyclohexanedione et un dérivé commercial racémique O-méthylé ou O-acétylé de l'acide mandélique, dans le but d'obtenir les β -tricétones correspondantes **200** et **201**, disubstituées en α de la cétone exocyclique (Tableau IV.12). L'influence du solvant et de la température a également été étudiée. Les conditions mettant en jeu la DCC précédemment mises au point ont donné les β -tricétones **200** et **201**, mais avec des rendements faibles de 3 et 20%, respectivement (entrée 1). Les changements de solvant n'ont pas permis d'améliorer la réaction de manière satisfaisante (entrées 2 et 3), de même que l'augmentation de la température (entrées 4, 5 et 6).

Tableau IV.12 : Influence de la substitution de l'acide carboxylique de départ



Entrée	Solvant	Température	Rdt 200 (%)	Rdt 201 (%)
1	DCM	TA	3	20
2	DMF	TA	/	8
3	THF	TA	/	4
4	DCM	reflux	32	/
5	DMF	reflux	/	/
6	THF	reflux	23	/

Les faibles rendements obtenus s'expliquent par la formation de deux produits secondaires : les produits issus de la réaction de O-acylation **202** et **203**, et les composés **204**

et **205** issus d'un réarrangement intramoléculaire de l'acide activé intermédiaire (Figure IV.19). La formation des composés **204** et **205** est due à l'encombrement stérique engendré par les groupements méthoxy et acétoxy, qui défavorise l'addition de la 1,3-cyclohexanedione sur l'acide activé.

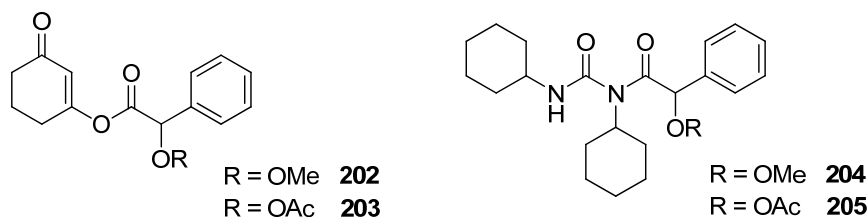


Figure IV.19 : Structures des produits secondaires générés lors de la réaction de C-acylation

De nouvelles conditions doivent donc être mises au point puisque la DCC s'est révélée inefficace, dans la préparation de β -tricétones disubstituées en α de la cétone exocyclique.

IV.2.b Mise au point de nouvelles conditions

Les conditions réactionnelles de C-acylation mettant en jeu la DCC sont analogues à celles des réactions de couplage peptidique. Par conséquent, les méthodes d'activation classiques des réactions de couplage peptidique ont été testées. La plupart des activations de la fonction acide se font *in situ*, en revanche les dérivés activés sous forme chlorure d'acyle **206**, ester de pentafluorophénol⁴⁶ **207** et N-hydroxysuccinimide **208** ont été préalablement synthétisés (Schéma IV.12).

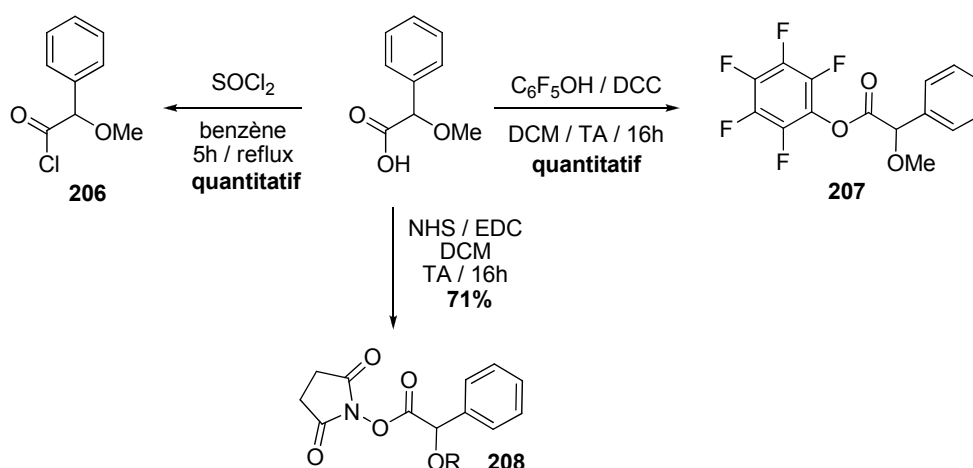
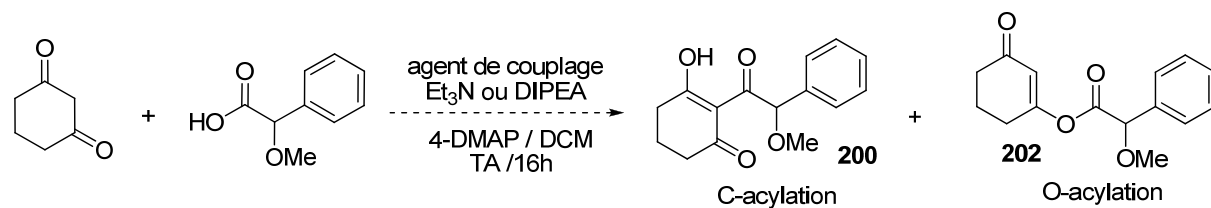
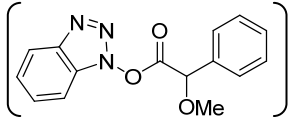
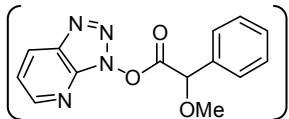
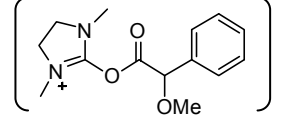


Schéma IV.12 : Pré-activation des dérivés de l'acide mandélique O-méthylé

Les différents essais de C-acylation de la 1,3-cyclohexanedione ont été réalisés au départ du dérivé racémique O-méthylé de l'acide mandélique, pour aboutir à la formation de la β -tricétone **200** (Tableau IV.13).

Tableau IV.13 : Influence de la méthode d'activation de l'acide sur la C-acylation


Entrée	Agent de couplage	Intermédiaire activé	Conversion (%)	Rdt 200 (%) ^a	Rdt 202 (%) ^a
1	DCC		75	32	10
2	EDC		65	27	7
3	DIPC		99	21	12
4	/		77	41	22
5	/		/	/	/
6	/		/	/	/
7	CDI		71	61	/
8	MeOCOCI		/	/	/
9	HBTU TBTU		56 49	20 31	10 /

10	HOBt / DCC		82	51	31
11	HATU		68	21	30
12	DMC		58	46	/

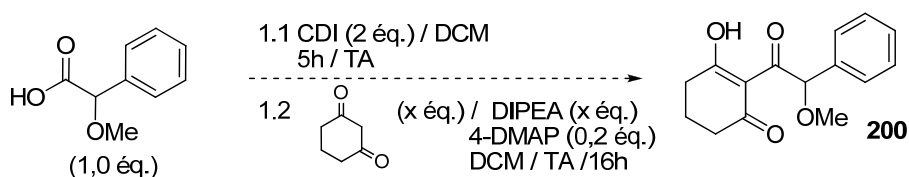
^a Rendement évalué par spectroscopie de RMN ¹H.

Les rendements et la conversion sont évalués par spectroscopie de RMN ¹H, en intégrant les déplacements chimiques du proton en α de la cétone exocyclique et ceux du groupement éther méthylique. Dans un premier temps, l'utilisation d'autres carbodiimides a été testée mais dans tous les cas, la β -tricétone **200** est obtenue avec un rendement moyen entre 20 et 30% (entrées 1,2 et 3). Aucune réaction n'a lieu lorsque les acides préalablement activés **207** et **208** sont utilisés (entrées 5 et 6). En revanche, l'utilisation de l'acide activé sous forme du chlorure d'acide **206** a permis l'obtention du produit de C-acylation **200** avec 41% de rendement (entrées 4). L'activation de l'acide sous forme d'anhydride mixte n'a pas été concluante, aucune réaction n'ayant eu lieu (entrée 8). L'utilisation de HOBt comme agent d'activation permet une bonne conversion de l'acide de départ et la β -tricétone **200** est obtenue avec un rendement de 51% (entrée 10). Cependant, 31% de produit de O-acylation **202** sont obtenus ce qui complique une future optimisation des conditions. En effet, notre objectif consiste à trouver des conditions dans lesquelles la O-acylation n'aurait pas lieu. La réaction mettant en jeu la DMC⁶⁰ comme agent de couplage est limitée par la conversion (seulement 58%) mais seul le produit **200** a été obtenu avec un rendement de 46% (entrée 12). Finalement, le CDI s'est révélé être le meilleur agent de couplage pour effectuer cette réaction puisque le produit de C-acylation **200** est obtenu avec un rendement satisfaisant de 61% et une conversion de 71% (entrée 7). Aucune trace de O-acylation n'a été observée ce qui montre que la réaction est limitée par la conversion. Les conditions sont donc facilement optimisables.

Pour cela, l'acide est traité dans un premier temps par 2 équivalents de CDI dans le DCM pendant 5h à température ambiante. La 1,3-cyclohexanedione, la DIPEA et une quantité

catalytique de 4-DMAP sont ensuite ajoutées. Afin d'améliorer la conversion, les quantités de 1,3-cyclohexanedione et de base ont été modifiées (Tableau IV.14).

Tableau IV.14 : Optimisation des conditions mettant en jeu CDI



Entrée	éq. 1,3-dione	éq. DIPEA	Rdt 200 (%) ^a
1	1,0	1,0	61
2	2,0	2,0	77
3	3,0	3,0	90

^a Rendement isolé.

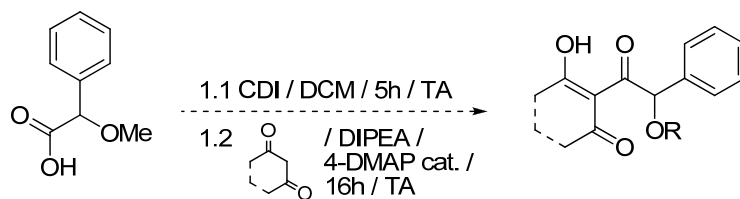
L'augmentation de ces deux réactifs a effectivement permis d'améliorer la conversion. En effet, passer de 1,0 équivalent à 3,0 équivalents permet de préparer la β -triketone **200** avec un excellent rendement de 90% (entrée 3).

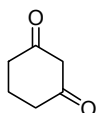
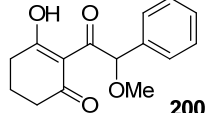
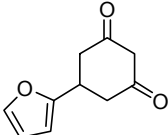
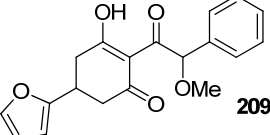
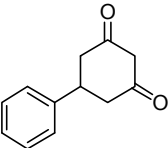
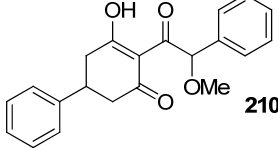
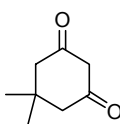
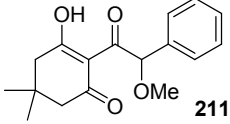
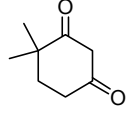
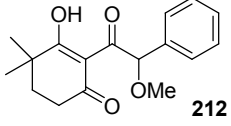
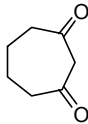
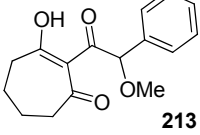
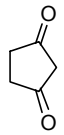
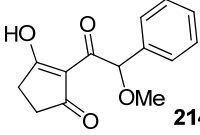
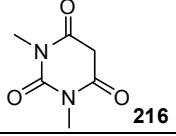
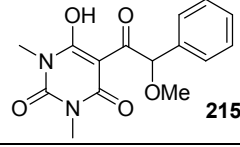
CDI avait déjà été rapporté par le groupe de Lakhvich dans l'acylation de 1,3-dicétones par des acides perfluorés uniquement dans le chloroforme en présence d'imidazole. Cette méthode présente le désavantage de nécessiter 4 équivalents d'acide carboxylique pour obtenir des rendements de 80-95%. Dans nos conditions, la 1,3-cyclohexanedione est ajoutée en excès, ce qui est plus cohérent dans le cadre de l'utilisation de cette réaction en synthèse organique puisque la 1,3-cyclohexanedione est commerciale. Les conditions que nous avons mises au point apparaissent donc plus intéressantes. Par conséquent, nous avons voulu vérifier la généralité de la méthode en modifiant le motif 1,3-dione d'une part et la substitution de l'acide carboxylique d'autre part.

IV.3 Etude de la C-acylation one-pot de 1,3-dicétones via le CDI

IV.3.a Influence de la structure du réactif 1,3-cycloalcanedione

La réaction a été évaluée sur un large panel de 1,3-cycloalcanediones commerciales, qui ont été engagées avec le dérivé racémique O-méthylé de l'acide mandélique dans les conditions précédemment mises au point avec le CDI (Tableau IV.15).

Tableau IV.15 : Influence de la structure de la 1,3-dione sur la C-acylation

Entrée	1,3-dione	Produit	Rdt (%) ^a
1		 200	91
2		 209	87
3		 210	97
4		 211	99
5		 212	90
6		 213	79
7		 214	/
8	 216	 215	60

^a Rendement isolé.

D'une manière générale, la substitution de la 1,3-cyclohexanedione n'a aucune influence sur la C-acylation. En effet, les 1,3-cyclohexanediones substituées en position 5 par un noyau furane, phényle ou un motif *gem*-diméthyles ont permis la préparation des β -

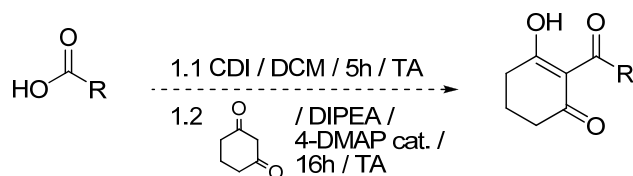
tricétones correspondantes **209**, **210** et **211** avec d'excellents rendements (entre 87% et 99%) (entrées 2, 3 et 4). De même, l'introduction en position 2 d'un *gem*-diméthyle ne modifie pas la réaction de C-acylation puisque la β -tricétone **212** a été isolée avec un excellent rendement de 90% (entrée 5). L'influence de la taille du cycle a ensuite été évaluée en utilisant des 1,3-diones cycliques à 5 ou 7 chaînons. Ainsi, la 1,3-cycloheptanedione a permis de synthétiser la β -tricétone **213** avec un bon rendement de 90% (entrée 6). En revanche, aucune réaction n'a eu lieu lorsque la 1,3-cyclopentanedione est utilisée et les réactifs de départ sont récupérés inchangés (entrée 7). Finalement, la 1,3-diméthylpyrimidine-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trione **216** de structure plus complexe a été engagée dans la réaction et a permis la formation du composé **215** avec un rendement satisfaisant de 60%, qui s'explique par une conversion en acide de départ incomplète (entrée 8).

Il est donc apparu que la structure de la 1,3-dicétone cyclique influence peu la réaction. A présent, étudions l'influence de la structure de l'acide carboxylique sur la réaction.

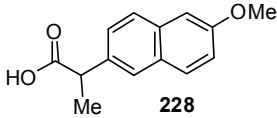
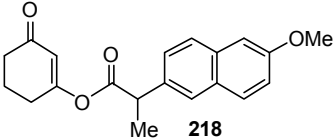
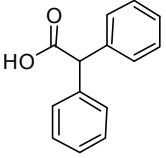
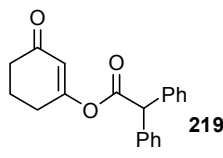
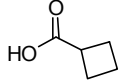
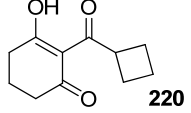
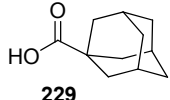
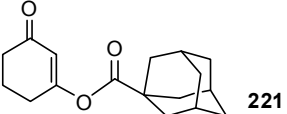
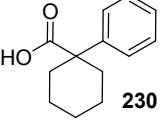
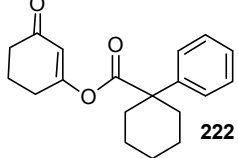
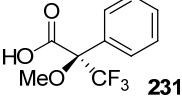
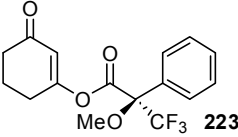
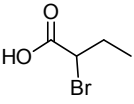
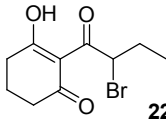
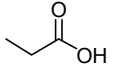
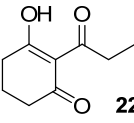
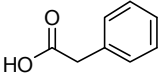
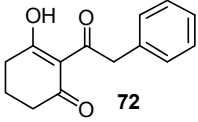
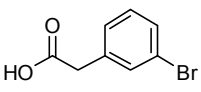
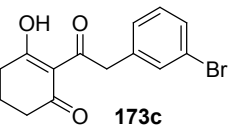
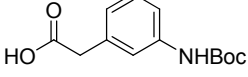
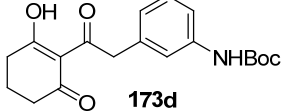
IV.3.b Influence de la structure de l'acide carboxylique

Les conditions ont été testées sur une large gamme d'acides carboxyliques, qui ont été mis en réaction avec la 1,3-cyclohexanedione (Tableau IV.16).

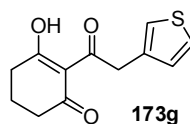
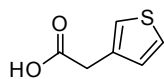
Tableau IV.16 : Influence de la structure de l'acide carboxylique sur la C-acylation



Entrée	Acide	Produit	Rdt (%)
1		 200	91
2		 201	87
3	 227	 217	/

4			31
5			44
6			19
7			27
8			38
9			46
10			26
11			48
12			77
13			70
14			73

15



65

Un groupement éther méthylique ou acétate en α de l'acide n'influence pas la réaction. En effet, les β -triketones ont pu être préparées avec d'excellents rendements de 91% et 87% respectivement (entrées 1 et 2). L'introduction d'un groupement méthyle en α de la cétone exocyclique s'avère plus problématique. En effet, aucune réaction n'a lieu avec l'acide **227** et l'acide **228** donne accès au produit de O-acylation **218** avec un rendement modeste de 31%, en mélange inséparable avec 56% d'acide de départ (entrées 3 et 4). Ceci s'explique certainement par des problèmes d'encombrement stérique qui empêchent le réarrangement de type Fries. L'acide carboxylique substitué par un phényle en α fournit également le produit de O-acylation **219** avec un rendement moyen de 44% (entrée 5). L'acide **230** possédant un cyclohexane en α permet la formation du produit de O-acylation **222** uniquement avec un rendement de 38% (entrée 8). L'acide cyclobutanecarboxylique fournit quant à lui la β -triketone **220** avec un rendement de 19% en mélange inséparable avec l'acide de départ (entrée 6). L'acide **229** dérivé de l'adamantane et l'acide **231** engendrent la formation des produits de O-acylation **221** et **223** respectivement, avec des rendements moyens de 27% et 46% (entrées 7 et 9). Par conséquent, les β -triketones trisubstituées en α de la cétone exocyclique ne peuvent pas être synthétisées par cette méthode. En effet, il semble que l'absence de proton en α de la cétone exocyclique empêche le réarrangement. Un atome de brome a pu être introduit *via* la préparation de la β -triketone **224** mais avec un rendement modeste de 26%, en mélange inséparable avec l'acide de départ (entrée 10). La méthode a finalement été évaluée pour la préparation de β -triketones monosubstituées afin de pouvoir comparer les conditions avec celles utilisant la DCC. Les β -triketones **225**, **72**, **173c**, **173d** et **173g** ont été synthétisées avec des rendements satisfaisants, entre 70% et 77% (entrées 11, 12, 13, 14 et 15). Cependant, les conditions utilisant la DCC s'avèrent légèrement plus efficaces pour la préparation de telles β -triketones puisque que les rendements isolés sont meilleurs. Tous les rendements moyens obtenus ci-dessus s'expliquent par une conversion limitée en acide de départ.

IV.3.c Influence des conditions sur la stéréochimie absolue

L'influence des conditions sur la stéréochimie absolue d'un groupement en position benzylique a été évaluée. En effet, l'utilisation d'un acide carboxylique chiral permettrait

d'avoir accès à une β -tricétone possédant un centre asymétrique. Or, comme nous l'avons vu précédemment, celles-ci pourraient être envisagées comme une nouvelle classe de ligand. Ainsi, une β -tricétone chiral permettrait d'avoir accès à de nouveaux ligands chiraux. La réaction a donc été réalisée sur l'acide (2*R*)-méthoxy(phényl)acétique commercial et la 1,3-cyclohexanedione dans le but d'obtenir la β -tricétone **200** de stéréochimie absolue (*R*) (Schéma IV.13). Malheureusement, la β -tricétone **200** racémique est isolée en fin de réaction et la stéréochimie absolue n'a donc pas été conservée. Ce résultat décevant, permet cependant de confirmer la probable participation du proton en α de la cétone exocyclique dans le réarrangement de type Fries.

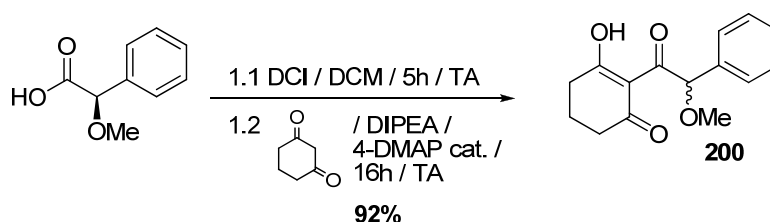


Schéma IV.13 : Application des conditions à un acide carboxylique chiral

IV.4 Conclusion

Une nouvelle méthode de synthèse en une étape de β -tricétones disubstituées en α de la cétone exocyclique a été mise au point. Cette réaction est basée sur l'activation *in situ* de l'acide carboxylique par le CDI, qui est ensuite mis en réaction avec une 1,3-dicétone (Schéma IV.14). La méthode est générale et a permis la synthèse d'un large panel de β -tricétones de manière satisfaisante avec des rendements modestes à excellents (entre 26 et 99%). Alors que la structure de la 1,3-dicétone n'a aucune influence sur la réaction, celle-ci s'est avérée extrêmement sensible à l'encombrement stérique en α de la fonction acide.

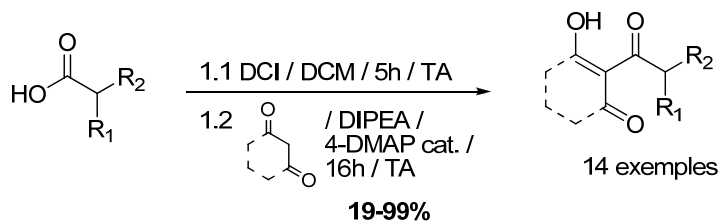


Schéma IV.14 : C-acylation one-pot pour la synthèse de β -tricétones disubstituées en α de la cétone exocyclique

Malheureusement, les conditions se sont avérées racémisantes puisque la réaction au départ d'un acide chiral a abouti à la formation de la β -tricétone racémique.

Références bibliographiques

Chapitre 4

1. (a) Ahmed, A.F.; Dai, C.-F.; Kuo, Y.-H.; Sheu, J.-H. *Steroids* **2003**, *68*, 377-381 ; (b) Ahmed, A.F.; Hsieh, Y.-T.; Wen, Z.-H.; Wu, Y.-C.; Sheu, J.-H. *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 1275-1279 ; (c) Deng, M.; Dong, W.; Jiao, W.; Lu, R. *Helv. Chim. Acta* **2009**, *92*, 495-501 ; (d) Yasmeen, S.; Riaz, N.; Bibi, A.; Afza, N.; Malik, A.; Tareen, R.B. *Helv. Chim. Acta* **2009**, *92*, 404-408 ; (e) Kokoska, L.; Janovska, D. *Phytochemistry* **2009**, *70*, 842-855.
2. (a) Marshall, J.A.; Fanta, W.I. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 2501-2505 ; (b) Ando, M.; Sayama, S.; Takase, K. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 251-264.
3. Wefelscheid, U.K.; Reissig, H.-U. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 65-69.
4. Amupitan, J.A.; Beddoes, R.L.; Mills, O.S.; Sutherland, J.K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1983**, 759-763.
5. Amupitan, J.A.; Huq, E.; Mellor, M.; Scovell, E.G.; Sutherland, J.K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1983**, 751-753.
6. Wang, X.; Reisinger, C.M.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6070-6071.
7. Majetich, G.; Zou, G.; Grove, J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 85-87.
8. Dess, D.B.; Martin, J.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277-7287.
9. Kita, Y.; Furukawa, A.; Futamara, J.; Higuchi, K.; Ueda, K.; Fujioka, H. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 815-825.
10. Corey, E.J.; Helal, C.J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1986-2012.
11. (a) Liu, Y.; Wang, L.; Jung, J.H.; Zhang, S. *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 1401-1429 ; (b) Gershenzon, J.; Dudareva, N. *Nature Chemical Biology* **2007**, *3*, 408-414 ; (c) Salminen, A.; Lehtonen, M.; Suuronen, T.; Kaarniranta, K.; Huuskonen, J. *Cell. Mol. Life Sci.* **2008**, *65*, 2979-2999 ; (d) Garcia, P.A.; Braga de Oliveira, A.; Batista, R. *Molecules* **2007**, *12*, 455-483 ; (e) Wang, L.-Q.; Chen, Y.-G.; Xu, J.-J.; Liu, Y.; Li, X.-M.; Zhao, Y. *Chemistry & Biodiversity* **2008**, *5*, 1879-1899 ; (f) Sladic, D.; Gasic, M.J. *Molecules* **2006**, *11*, 1-33 ; (g) Paduch, R.; Kandefer-Szerszen, M.; Trytek, M.; Fiedurek, J. *Arch. Immunol. Ther. Exp.* **2007**, *55*, 315-327 ; (h) Zubia, E.; Ortega, M.J.; Carballo, J.L. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 2004-2010 ; (i) Laube, T.; Bernet, A.; Dahse, H.-M.; Jacobsen, I.D.; Seifert, K. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 1422-1427 ; (j) Takikawa, H. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2006**, *70*, 1082-1088 ; (k) Sunazuka, T.; Omura, S. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4559-4580.
12. (a) Morozkina, S.N.; Nikolaev, S.V.; Selivanov, S.I.; Ushakov, D.B.; Shavva, A.G. *Russ. J. Org. Chem.* **2008**, *44*, 675-680 ; (b) Watanabe, H.; Nakada, M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1518-1522.

13. Sunazuka, T.; Omura, S. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4559-4580.
14. (a) Adams, M.; Pacher, T.; Greger, H.; Bauer, R. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 83-85 ; (b) Chen, L.; Jiang, W.; Hou, A.-J. *Helv. Chim. Acta* **2006**, *89*, 1000-1007.
15. Bonini, C.; Cristiani, G.; Funicello, M.; Viggiani, L. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 1983-1990.
16. (a) Lee, Y.R. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 3087-3094 ; (b) Chang, H.; Okada, Y.; Okuyama, T.; Tu, P. *Magn. Res. Chem.* **2007**, *45*, 611-614 ; (c) Larbat, R.; Hehn, A.; Hans, J.; Schneider, S.; Jugdé, H.; Schneider, B.; Matern, U.; Bourgaud, F. *J. Biol. Chem.* **2009**, *284*, 4776-4785.
17. (a) Lee, Y.R.; Morehead, A.T. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 4909-4922 ; (b) Sritularak, B.; Likhitwitayawuid, K.; Conrad, J.; Vogler, B.; Reeb, S.; Klaiber, I.; Kraus, W. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 589-591 ; (c) Sritularak, B.; Likhitwitayawuid, K. *Phytochemistry* **2006**, *67*, 812-817.
18. Hayakawa, I.; Shioya, R.; Agatsuma, T.; Sugano, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **2005**, *53*, 638-640.
19. Yoshida, J.-I.; Yano, S.; Ozawa, T.; Kawabata, N. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2817-2820.
20. Ogawa, T.; Murafuji, T.; Iwata, K.; Suzuki, H. *Chem. Lett.* **1989**, 325-328.
21. Davies, H.M.L.; Romines, K.R. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 3343-3348.
22. Gogonas, E.P.; Hadjiarapoglou, L.P. **2000**, *41*, 9299-9303.
23. (a) Yilmaz, M.; Pekel, A.T. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 3871-3876 ; (b) Alagoz, O.; Yilmaz, M.; Pekel, A.T. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 1005-1013 ; (c) Lee, Y.R.; Byun, M.W.; Kim, B.S. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1998**, *19*, 1080-1083.
24. Kalogiannis, S.; Spyroudis, S. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5041-5044.
25. (a) Stetter, H.; Lauterbach, R. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1962**, *652*, 40-45 ; (b) Takagi, K.; Ueda, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1971**, *19*, 1218-1222 ; (c) Grinev, A.N.; Lyubchanskaya, V.M.; Uretskaya, G. Ya.; Vlasova, T.F.; Persianova, I.V. *Khim. Geterotsikl. Soedinenii* **1975**, *7*, 894-897 ; (d) Terentiev, P.B.; Boundel, Y.G.; Kost, A.N.; Maksimov, B.I. *J. Heterocycl. Chem.* **1982**, *19*, 645-647 ; (e) Martinez, R.; Avila-Zarraga, J.G.; Duran, E.; Ramirez-Apam, T.; Canas, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 1675-1677 ; (f) Imagawa, H.; Kotani, S.; Nishizawa, M. *Synlett* **2006**, *4*, 642-644.
26. Maini, P.N.; Sammes, M.P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1988**, 161-168.
27. Testa, M.L.; Lamartina, L.; Mingoia, F. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5873-5880.

28. Castle, L.W.; Elmaaty, T.A. *J. Heterocycl. Chem.* **2006**, *43*, 629-631.
29. (a) Moriarty, R.M.; Bailey, B.R.; Prakash, O.; Prakash, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1375-1378 ; (b) Zhang, X.; Sui, Z. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5953-5955.
30. Goncalves, S.; Wagner, A.; Mioskowski, C.; Baati, R. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 274-276.
31. Rubinov, D.; Rubinova, I.; Akhrem, A. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1047-1065.
32. 176 brevets, concernant des composés herbicides possédant un motif β -tricétone, ont été publiés depuis 1976 (recherche SciFinder).
33. Zhavrid, S.V.; Votyakov, V.I.; Shashikhina, M.N. ; Galitskaya, N.N.; Akhrem, A.A.; Lakhvich, F.A.; Budai, V.I. (Belorussian Scientific research institute, Russie) Brevet russe SU 657012, 1979.
34. (a) Van Klink, J.W.; Larsen, L.; Perry, N.B.; Weavers, R.T.; Cook, G.M.; Bremer, P.J.; MacKenzie, A.D.; Kirikae, T. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 6651-6662; (b) Dayan, F.E.; Singh, N.; McCurdy, C.R.; Godfrey, C.A.; Larsen, L.; Weavers, R.T.; van Klink, J.W.; Perry, N.B. *J. Agric. Food. Chem.* **2009**, *57*, 5194-5200.
35. (a) Chabbert, Y.; Scavizzi, M. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1976**, *9*, 36-41 ; (b) Chopra, I.; Huckin, S. *Can. J. Chem.* **1994**, *38*, 637-640.
36. (a) Harada, Y.; Mizobe, Y.; Hidai, M. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *574*, 24-31 ; (b) El-Qisairi, A.; Henry, P.M. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *63*, 50-60.
37. Hamaguchi, H.; Hino, T.; Kohno, E.; Andoh, N.; Nishimatsu, T.; Kodama, H. (Nihon Nohyaku Co., Ltd., Japan) Brevet européen EP 394522, 1990.
38. (a) De Buyck, L.; Seynaeve, D.; De Kimpe, N.; Verhe, R.; Schamp, N. *Bulletin des Sociétés Chimiques Belges* **1985**, *94*, 363-370 ; (b) Zaitsev, V.G.; Lakhvich, F.A. *Mendeleev Commun.* **1995**, *5*, 224-226 ; (c) Pfitscher, A.; Reiter, E.; Jungbauer, A. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* **2008**, *112*, 87-94.
39. Patil, M.L.; Deshpande, V.H.; Ramlingan, S.; Borate, H.B. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1869-1873.
40. (a) Pashkovskii, F.S.; Katok, Y.M.; Khlebnikova, T.S.; Koroleva, E.V.; Lakhvich, F.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2003**, *39*, 998-1009 ; (b) Pashkovskii, F.S.; Shchukina, E.M.; Gribovskii, M.G.; Lakhvich, F.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2006**, *42*, 527-540 ; (c) Tabuchi, H.; Hamamoto, T.; Ichihara, A. *Synlett.* **1993**, 651-652.
41. Isobe, T. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6984-6988.

42. Khlebnicova, T.S.; Isakova, V.G.; Baranovsky, A.V.; Borisov, E.V.; Lakhvich, F.A. *Journal of Fluorine Chemistry* **2006**, *127*, 1564-1569.
43. Shen, Q.; Huang, W.; Wang, J.; Zhou, X. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4491-4494.
44. Cordano, M.; Grassi, G.; Ristano, F.; Scala, A. *Synlett* **2009**, *1*, 103-105.
45. Goncalves, S.; Nicolas, M.; Wagner, A.; Baati, R. *Tetrahedron Lett.* **2010**, manuscrit accepté.
46. Coumbarides, G.S.; Dingjan, M.; Eames, J.; Flinn, A.; Northern, J.; Yohannes, Y. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2897-2902.

Conclusion et Perspectives

Au cours de ces travaux de thèse, une nouvelle synthèse totale du triptophénolide a ainsi été mise au point en 12 étapes avec un rendement global de 18%, ce qui représente la synthèse la plus rapide décrite jusqu' alors. De même, une nouvelle synthèse formelle du triptolide a également été réalisée. Cette synthèse formelle s'effectue en 11 étapes avec un rendement global de 20%, ce qui représente la synthèse la plus efficace de (+/-)-**53** décrite jusqu' alors. La synthèse de (+/-)-**53** a donc été réduite de 4 étapes et le rendement global amélioré de 6%. Par conséquent, la synthèse totale du triptolide en version racémique, par la cyclisation 6-*endo-Trig* d'un 1,3-dithiolane allylique, s'effectuerait en 17 étapes au lieu des 21 étapes décrites dans la littérature.

Les perspectives de ces travaux de thèse consistent à réaliser la cyclisation de manière énantiosélective puisque une seule synthèse énantiosélective a été rapportée jusqu'à ce jour. La chiralité pourrait être contrôlée par l'introduction d'une copule chirale sur le 1,3-dithiolane allylique précurseur, dont la structure serait alors celle de **225** (Figure V.2). Or, il apparaît que le centre asymétrique R soit alors trop éloigné de l'oléfine réactive pour induire une bonne énantiosélectivité. Cependant, la chiralité pourrait être introduite sur l'atome de soufre *via* la synthèse d'un sulfoxyde par oxydation. Deux problèmes devront être surmontés dans cette stratégie :

- un seul des atomes de soufre doit être oxydé et seul le précurseur **226** peut être utilisé pour générer la stéréochimie absolue du (-)-triptolide. **227** doit donc pouvoir être séparé facilement de **226** et idéalement ne pas être synthétisé.

- l'oxydation du soufre en sulfoxyde introduit un hétéroatome supplémentaire sur le précurseur. Or le silicium ayant une forte affinité pour l'oxygène, la chélation Si-S serait alors en compétition avec la chélation Si-O et la réaction deviendrait alors difficile à maîtriser.

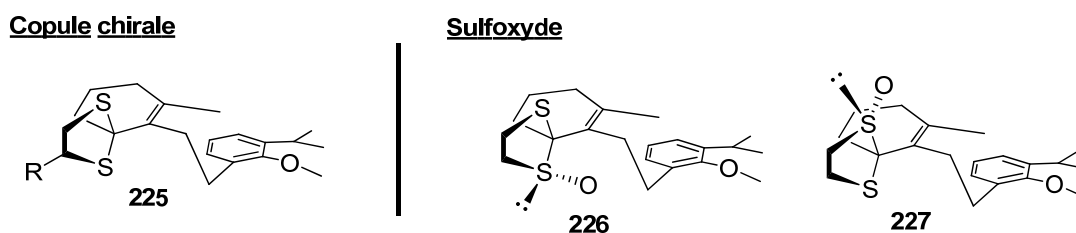


Figure V.2 : Précurseurs 1,3-dithiolanes allyliques chiraux

Finalement, la cyclisation pourrait être réalisée dans sa version asymétrique par utilisation d'un précurseur **228**, oxydé en position benzylique et protégé par un groupement acétonide. Ce précurseur permettrait d'induire la bonne stéréochimie absolue au sein du (-)-

triptolide pour des raisons de contraintes géométriques, analogues à celles rapportées par Yang *et coll.* (Chapitre 1, Schéma I.20).

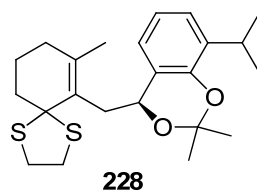


Figure V.3 : Autre précurseur 1,3-dithiolane allylique de cyclisation 6-*endo-Trig*

Finalement, la cyclisation pourrait être réalisée dans sa version asymétrique par utilisation d'un acide de Lewis de silicium chiral tel que **229** ou **230** (Figure V.4). Ces analogues chiraux de TMSOTf pourraient nous permettre de réaliser la cyclisation dans sa version asymétrique.

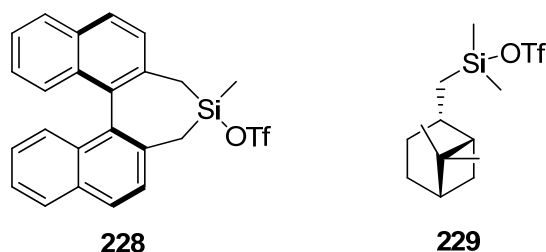


Figure V.4 : Acides de Lewis au silicium chiraux

De plus, au cours de cette thèse, des nouvelles méthodologies de synthèse ont pu être développées :

- la cyclisation diastéréosélective et chimiosélective de céto-époxydes en présence de $ZrCl_4$. Cette cyclisation est générale et nous a permis d'avoir accès à un large panel de *cis*-décalines hydroxylées, dans de bons rendements de 70 à 100% (Figure V.5). De plus, la cyclisation peut être envisagée énantiosélectivement par utilisation d'un céto-époxyde chiral.

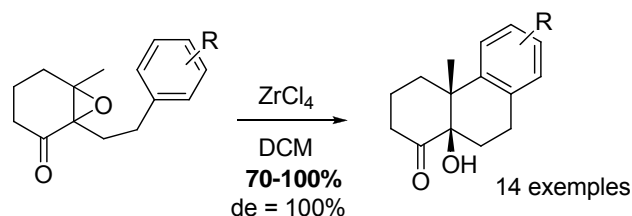


Figure V.5 : Cyclisation diastéréosélective et chimiosélective de céto-époxydes

- la cyclisation 6-endo-Trig diastéréosélective de 1,3-dithiolanes allyliques par TMSOTf. Cette cyclisation est générale et nous a permis d'avoir accès à un large panel de *trans*-décàlines, dans des rendements allant de 44 à 90% (Figure V.6).

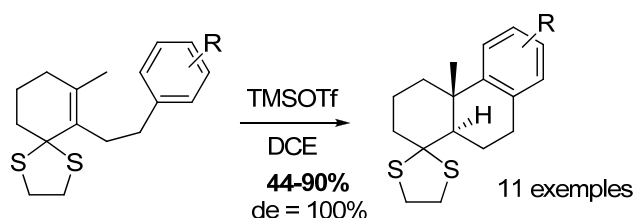


Figure V.6 : Cyclisation 6-endo-Trig diastéréosélective de 1,3-dithiolane allylique

- Une méthode efficace de préparation de 4-céto-4,5,6,7-tétrahydrobenzofuranes à partir de tricétones. Cette méthode utilise des conditions douces TMSCl/MeOH sous irradiation micro-ondes. Cette cyclisation intramoléculaire est générale et nous a permis d'avoir accès à un large panel de tétrahydrobenzofuranes ainsi qu'à d'autres hétérocycles tels que les oxazoles, dans des rendements allant de 38 à 100% (Figure V.7).

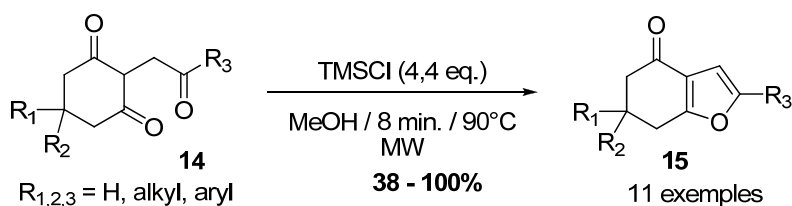


Figure V.7 : Préparation de tétrahydrobenzofurane à partir de tricétones

- la C-acylation *one-pot* de 1,3-dicétones cycliques en présence de CDI pour la préparation de β -tricétones, disubstituées en α de la cétone exocyclique. Cette méthode mettant en jeu le CDI permet d'avoir accès à une large gamme de β -tricétones diversement substituées, au départ de 1,3-cycloalcanedione et d'acide carboxylique (Figure V.8). La structure de la 1,3-cycloalcanedione n'a aucune influence sur l'efficacité de la réaction, contrairement à la nature des substituants R_1 et R_2 en α de l'acide carboxylique de départ.

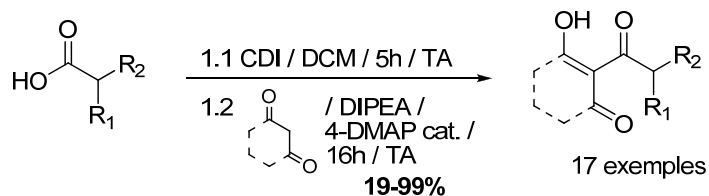


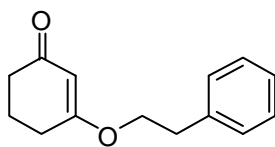
Figure V.8 : Préparation de β -tricétones disubstituées en α de la cétone exocyclique

Partie expérimentale

Toutes les manipulations nécessitant des conditions anhydres ont été réalisées sous atmosphère d'argon avec des solvants préalablement séchés sur une station pour séchage de solvant GT S100, sur des cartouches d'alumine. L'avancement des réactions est contrôlé par chromatographie sur couche mince (CCM) sur des plaques de gel de silice Merck (Kieselgel 60 F₂₅₄), puis visualisé par UV (256 et 365 nm) puis par révélation (révélateurs utilisés : cérium ammonium molybdate, vanilline, ninhydrine et réactif de Tillmann DCIP). Les purifications par chromatographie flash sont réalisées sur gel de silice Merck Kieselgel (40-60 µm, 230-400 mech ASTM). Les produits chimiques commerciaux ont été achetés auprès d'Aldrich, Avocado, Lancaster, Acros ou Fluka et utilisés sans aucune purification supplémentaire.

Les spectres RMN ¹H et RMN ¹³C ont été enregistrés sur les spectromètres suivants: Bruker Advance 400 (RMN ¹H, 400 MHz ; RMN ¹³C, 100 MHz), Bruker DPX300 (RMN ¹H, 300 MHz ; RMN ¹³C, 75 MHz), Bruker DPX200 (RMN ¹H, 200 MHz ; RMN ¹³C, 50 MHz). Tous les spectres ont été enregistrés dans le chloroforme deutéré (CDCl₃). Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en ppm par rapport au chloroforme résiduel présent dans CDCl₃ (δ = 7.26 ppm pour les spectres de RMN ¹H; δ = 77.16 ppm pour les spectres de RMN ¹³C). Les spectres RMN ¹H sont décrits comme suit: δ (multiplicité du signal, constant de couplage *J* en Hertz, nombre de protons obtenu par intégration du signal). La multiplicité du signal est indiquée par les abbreviations suivantes: s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), quint. (quintuplet), hept. (heptuplet), m (multiplet), br (singulet large), dd (doublet dédoublé), td (triplet dédoublé).

Les points de fusion sont mesurés avec un appareil Stuart Scientific SMP3. Les analyses infra-rouge sont réalisées sur un appareil Nicolet 380 FT-IR. Les pouvoirs rotatoires sont déterminés avec un appareil Perkin Elmer 341 équipé d'une lampe au sodium, à une longueur d'onde de 589 nm et à une température de 20°C. Les échantillons sont dilués dans du méthanol à une concentration de 10 mg.mL⁻¹. Les expériences de spectrométrie de masse basse résolution ont été effectuées avec un appareil Shimadzu CMS-QP5050A en mode électrospray positive (ESI) ou un appareil Agilent GC MSD 5975i équipé d'une source à impact électronique (IE). Les expériences de spectrométrie de masse haute résolution ont été réalisées avec un appareil Agilent Q-ToF 6520 en mode électrospray positive (ESI).

71 : 3-(2-phényléthoxy)cyclohex-2-en-1-oneC₁₄H₁₆O₂M = 216,28 g.mol⁻¹

Solide blanc

R_f (30/70 : Cy/AcOEt) = 0,52

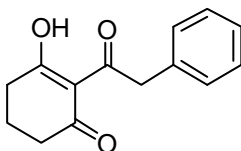
A une solution de 1,3-cyclohexanedione (231 mg, 2,00 mmol, 1,0 éq.) dans la DMF anhydre (1,6 mL) sont ajoutés DBU (395 μL, 2,60 mmol, 1,3 éq.) et le bromure de phényléthyle (280 μL, 2,00 mmol, 1,0 éq.). Le milieu est agité 16h à TA. Après addition d'eau (10 mL), le milieu est extrait par Et₂O (3x20 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (30/70 Cy/AcOEt) pour donner **71** (273 mg ; 63%).

P_F : 77-79°C.

IR : ν (cm⁻¹) 2948 ; 1652 ; 1606 ; 1455 ; 1368 ; 1329 ; 1221 ; 1183 ; 1136 ; 1002 ; 827 ; 753 ; 701.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1,92 (quint., J = 6,0 Hz, 2H) ; 2,31 (t, J = 6,0 Hz, 2H) ; 2,38 (t, J = 6,0 Hz, 2H) ; 3,01 (t, J = 6,0 Hz, 2H) ; 4,03 (t, J = 6,0 Hz, 2H) ; 5,36 (s, 1H) ; 7,21 (m, 5H).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 21,3 ; 29,1 ; 35,1 ; 36,9 ; 68,9 ; 102,9 ; 126,8 ; 128,7 ; 128,9 ; 137,6 ; 177,8 ; 199,8.

SM (IE, m/z) : 216,1 [M]⁺.**72 : 3-hydroxy-2-(phénylacétyl)cyclohex-2-en-1-one**C₁₄H₁₄O₃M = 230,26 g.mol⁻¹

Solide jaune

R_f (50/50 : Cy/AcOEt) = 0,61

A une solution de 1,3-cyclohexanedione (231 mg, 2,00 mmol, 1,0 éq.) dans du DCM anhydre (2 mL) sont ajoutés, dans l'ordre suivant, l'acide 2-phénylacétique (250 μL, 2,00 mmol, 1,0 éq.), DCC (495 mg, 2,40 mmol, 1,2 éq.), Et₃N (310 μL, 2,40 mmol, 1,2 éq.) et la 4-DMAP (24 mg, 0,20 mmol, 0,1 éq.). Le milieu est agité 16h à TA puis dilué avec du DCM (10 mL).

Après filtration, le filtrat est lavé par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1M (5 mL). La phase aqueuse est extraite par du Et₂O (3x10 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (50/50 Cy/AcOEt) pour donner **72** (378 mg, 83%).

P_F : 71-75 °C.

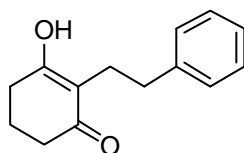
IR : ν (cm⁻¹) 3423 ; 3060 ; 3030 ; 2945 ; 1662 ; 1558 ; 1470 ; 1439 ; 1310 ; 1194 ; 1073 ; 1052 ; 1011 ; 971 ; 921 ; 851 ; 724 ; 702 ; 596 ; 551 ; 439.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1,96 (quint., $J = 6,0$ Hz, 2H) ; 2,52 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H) ; 2,68 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H) ; 4,43 (s, 2H) ; 7,30 (m, 5H) ; 17,98 (s, 1H).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 19,1 ; 33,2 ; 38,8 ; 46,6 ; 113,0 ; 127,1 ; 128,5 ; 130,0 ; 134,7 ; 195,4 ; 198,6 ; 203,5.

SM (IE, m/z) : 230,1 [M]⁺.

73 : 3-hydroxy-2-(2-phényléthyl)cyclohex-2-en-1-one



C₁₄H₁₆O₂

M = 216,28 g/mol

Solide incolore

R_f (30/70 : Cy/AcOEt) = 0,42

A une solution de **4** (975 mg, 4,23 mmol, 1,0 éq.) dans du THF anhydre (25 mL) à 0-5°C sont ajoutés une solution aqueuse d'HCl 2N (20 mL) et du cyanoborohydrure de sodium (420 mg, 6,35 mmol, 1,5 éq.) en une portion. Le milieu est agité 30 min à 0-5°C. Après addition d'AcOEt (40 mL) et d'eau (10 mL), la phase aqueuse est extraite par de l'AcOEt (3x20 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (30/70 Cy/AcOEt) pour donner **73** (676 mg ; 74%).

P_F : 149-150 °C. (Litt.¹: 149-150°C).

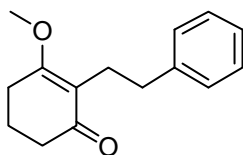
IR : ν (cm⁻¹) 2958 ; 2614 ; 1567 ; 1415 ; 1363 ; 1278 ; 1165 ; 1142 ; 1081 ; 1027 ; 926 ; 696 ; 548 ; 484 ; 447.

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 1,87 (quint., $J = 6,0$ Hz, 2H) ; 2,36 (t, $J = 6,0$ Hz, 4H) ; 2,52 (m, 4H) ; 7,18 (m, 5H)

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 20,9 ; 24,1 ; 32,9 ; 34,7 ; 39,9 ; 115,7 ; 125,7 ; 128,3 ; 128,6 ; 142,9 ; 188,4 ; 205,1.

SM (IE, m/z) : 216,2 $[\text{M}]^{+}$.

74 : 3-méthoxy-2-(2-phényléthyl)cyclohex-2-en-1-one



$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_2$

$M = 230,30 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Solide incolore

R_f (30/70 : Cy/AcOEt) = 0,48

A une solution de **73** (117 mg, 0,54 mmol, 1,0 éq.) dans du MeOH (3 mL) est ajouté du chlorure de triméthylsilyle (110 μL , 0,87 mmol, 1,6 éq.) et le milieu est agité 16h à TA. Et_3N (150 μL) est ajoutée et le méthanol est évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris dans de l'eau (10 mL) et le produit brut est extrait par de l'AcOEt (3x10 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et concentrées à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (60/40 Cy/AcOEt) pour donner **74** (86 mg, 69%).

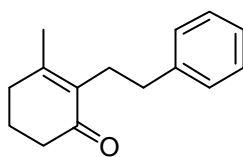
P_F : 52-53 °C.

IR : ν (cm^{-1}) 2947 ; 1647 ; 1614 ; 1457 ; 1372 ; 1242 ; 1164 ; 1089 ; 1043 ; 756 ; 703.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 1,93 (quint., $J = 6,0$ Hz, 2H) ; 2,32 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H) ; 2,48 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H) ; 2,56 (m, 4H) ; 3,65 (s, 3H) ; 7,15 (m, 5H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 20,9 ; 24,1 ; 24,9 ; 34,8 ; 36,6 ; 55,1 ; 119,0 ; 125,6 ; 128,0 ; 128,8 ; 142,9 ; 172,3 ; 198,3.

SM (IE, m/z) : 230,2 $[\text{M}]^{+}$.

75 : 3-méthyl-2-(2-phényléthyl)cyclohex-2-en-1-oneC₁₅H₁₈OM = 214,30 g.mol⁻¹

Huile jaune

R_f (70/30 : Cy/AcOEt) = 0,61

Procédure A : A une solution de **74** (100 mg, 0,43 mmol, 1,0 éq.) dans l'Et₂O anhydre (2 mL) est ajoutée à 0°C une solution de MeLi 1,6 M dans l'Et₂O (330 µL, 0,52 mmol, 1,2 éq.) au goutte-à-goutte. Le milieu est agité 2h à TA. Après addition d'eau (10 mL), la phase aqueuse est extraite par de l'AcOEt (3x10 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (40/60 Cy/AcOEt) pour donner **75** (72 mg ; 75%).

Procédure B : A une solution de ^tBuOK (289 mg, 2,5 mmol, 2,5 éq.) dans la DMF anhydre (3 mL) est ajoutée une solution de 3-méthylcyclohexènone (120 µL, 1 mmol, 1,0 éq.) dans la DMF anhydre (1 mL) à TA. Après 3h d'agitation, une solution de 2-(iodoéthyl)benzène (251 mg, 1,08 mmol, 1,08 éq.) dans la DMF anhydre (1 mL) est ajoutée et le milieu est agité 16h. Après addition d'eau (20 mL) et de NH₄Cl sat. (5 mL), la phase aqueuse est extraite par de l'Et₂O (3x20 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (80/20 Cy/AcOEt) pour donner **8** (64 mg ; 30%).

Procédure C : A une solution de **88** (59 mg, 0,23 mmol, 1,0 éq.) dans de l'éthylène glycol (2 mL), est ajouté de l'hydroxyde de potassium (4 mg, 0,07 mmol, 0,3 éq.). Le milieu est agité 2h à 140°C. Après refroidissement et dilution à l'eau (10 mL), la phase aqueuse est extraite par de l'AcOEt (4x10 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (70/30 Cy/AcOEt) pour donner **8** (38 mg ; 78%).

Procédure D : A une solution de **100** (100 mg, 0,43 mmol, 1,1 éq.) dans de l'Et₂O anhydre (2 mL) est ajoutée une solution de *n*-BuLi à 1,5 M dans l'Et₂O (255 µL, 0,382 mmol, 1,0 éq.) à -78°C. Après agitation 1h, HMPA (80 µL, 0,458 mmol, 1,2 éq.) est ajouté. Le milieu est agité 10 minutes à -78°C et le (2-bromoéthyl)benzène (50 µL, 0,382 mmol, 2,0 éq.) est ajouté. Après 16h d'agitation à TA, NaCl sat. (5 mL) est ajouté et la phase aqueuse est extraite par de l'Et₂O (3x10 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et

concentrées à sec. Le résidu est repris dans de l'acétone dégazé (1,54 mL) et une solution d'HCl 1N dégazée (510 µL) est additionnée. Après agitation 16h à TA et addition d'eau (10 mL), la phase aqueuse est extraite par de l'Et₂O (3x10 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (90/10 Cy/AcOEt) pour donner **75** (33 mg ; 45%).

Procédure E : A une solution de **121** (73 mg, 0,250 mmol, 1,0 éq.) dans MeCN anhydre (5 mL) est ajoutée DBU (40 µL, 0,280 mmol, 1,1 éq.). Le milieu est agité 2h à 80°C. Après refroidissement et addition d'eau (20 mL), la phase aqueuse est extraite par de l'Et₂O (3x10 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (100% chloroforme) pour donner **75** (48 mg ; 89%).

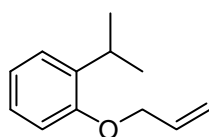
IR : ν (cm⁻¹) 2930 ; 1664 ; 1628 ; 1496 ; 1454 ; 1380 ; 1180 ; 1138 ; 1033 ; 754 ; 702.

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1,74 (s, 3H) ; 1,89 (quint., $J = 6,0$ Hz, 2H) ; 2,28 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H) ; 2,37 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H) ; 2,55 (m, 4H) ; 7,15 (m, 5H).

RMN ¹³C (50MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 21,2 ; 22,4 ; 27,7 ; 32,9 ; 35,2 ; 38,1 ; 125,9 ; 128,3 ; 128,8 ; 134,8 ; 142,4 ; 156,2 ; 198,8.

SM (IE, m/z) : 214,2 [M]⁺.

76 : 1-(allyloxy)-2-isopropylbenzène



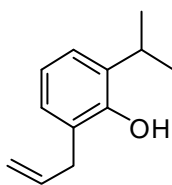
C₁₂H₁₆O

M = 176,25 g.mol⁻¹

Huile incolore

R_f(90/10 : Cy/AcOEt) = 0,78

A une solution de 2-isopropylphénol (13,80 mL, 100 mmol, 1,0 éq.) dans de l'acétone anhydre (45 mL) sont ajoutés K₂CO₃ (15,20 g, 110 mmol, 1,1 éq.) et du bromure d'allyle (11,40 mL, 130 mmol, 1,3 éq.). Le milieu réactionnel est chauffé 8h à reflux et, après filtration du solide et évaporation de l'acétone, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (95/5 Cy/AcOEt) pour donner **76** (17,64 g ; quantitatif). Les analyses IR et RMN ¹H correspondent à celle décrite dans la littérature.²

77: 2-allyl-6-isopropylphénolC₁₂H₁₆OM = 176,25 g.mol⁻¹

Liquide orange

R_f (80/20 : Cy/AcOEt) = 0,67

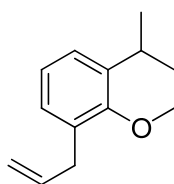
Une solution de **76** (17,64 g, 100 mmol, 1,0 éq.) dans de la diméthylacétamide (40 mL) est agité 60h à 180°C. Après refroidissement, le milieu est versé sur une solution aqueuse de soude et extrait par Et₂O (2*100 mL). Après acidification de la phase aqueuse par ajout d'HCl 37% et extraction du produit brut par Et₂O (2x100 mL), les phases organiques réunies sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (95/5 Cy/AcOEt) pour donner **77** (15,91 g ; 90%).

IR : ν (cm⁻¹) 3546 ; 2964 ; 1460 ; 1289 ; 1256 ; 1205 ; 1150 ; 1049 ; 923 ; 820 ; 789 ; 750.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1,24 (d, $J = 7,0$ Hz, 6H) ; 3,15 (hept., $J = 7,0$ Hz, 1H) ; 3,43 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H) ; 5,07 (s, 1H) ; 5,18 (m, 2H) ; 5,98 (m, 1H) ; 6,84 (m, 2H) ; 7,11 (dd, $J_1 = 2,0$ Hz, $J_2 = 7,0$ Hz, 1H).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 22,9 ; 27,1 ; 36,2 ; 117,0 ; 120,8 ; 124,9 ; 127,8 ; 135,1 ; 136,7 ; 151,8.

HRMS (ESI, m/z) : Calculée pour C₁₂H₁₆O [M+H]⁺ : 177.1279. Obtenue : 177.1274.

78 : 1-allyl-3-isopropyl-2-méthoxybenzèneC₁₃H₁₈OM = 190,28 g.mol⁻¹

Liquide jaune

R_f (95/5 : Cy/AcOEt) = 0,73

A une solution de **77** (15,91 g, 90,30 mmol, 1,0 éq.) dans du DMF (115 mL) sont ajoutés K₂CO₃ (24,95 g, 180,50 mmol, 2,0 éq.) puis MeI (8,52 mL, 135,50 mmol, 1,5 éq.). Après agitation 16h à TA, de l'eau (500 mL) est ajouté. Le milieu est extrait par Et₂O (3x200 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (95/5 Cy/AcOEt) pour donner **78** (16,33 g ; 95%).

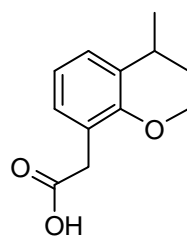
IR : ν (cm⁻¹) 2962 ; 1491 ; 1467 ; 1428 ; 1251 ; 1238 ; 1223 ; 1200 ; 1166 ; 1088 ; 1050 ; 1013 ; 914 ; 794 ; 765 ; 751.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1,23 (d, $J = 7,0$ Hz, 6H) ; 3,28 (hept., $J = 7,0$ Hz, 1H) ; 3,44 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H) ; 3,75 (s, 3H) ; 5,07 (m, 2H) ; 5,97 (m, 1H) ; 7,04 (m, 2H) ; 7,13 (dd, $J_1 = 2,0$ Hz, $J_2 = 7,0$ Hz, 1H).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 24,1 ; 26,5 ; 34,3 ; 61,9 ; 115,9 ; 124,5 ; 124,9 ; 126,2 ; 127,9 ; 137,6 ; 142,1 ; 155,5.

SM (ESI, m/z) : 191,2 [M+H]⁺.

79a : (3-isopropyl-2-méthoxyphényl)acétique acide



C₁₂H₁₆O₃

M = 208,25 g.mol⁻¹

Solide blanc

R_f (60/40 : Cy/AcOEt) = 0,38

A une solution de **78** (10,00 g, 52,60 mmol, 1,0 éq.), de RuCl₃ (546 mg, 1,05 mmol, 0,02 éq.) et d'iodure de tétrabutylammonium (1,07 g, 2,84 mmol, 0,05 éq.) dans AcOEt (100 mL) est ajoutée une solution de NaIO₄ (61,40 g, 284 mmol, 5,4 éq.) dans de l'eau (600 mL). Le milieu est agité 1h30 à TA puis de l'eau (300 mL) et de l'AcOEt (200 mL) sont ajoutés. La phase aqueuse est extraite par de l'AcOEt (3x200 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur silice (70/30 Cy/AcOEt) pour donner **79a** (7,77 g ; 71%).

P_F : 85-87°C.

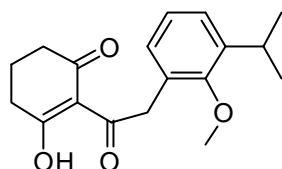
IR : ν (cm⁻¹) 3440 ; 2964 ; 1713 ; 1468 ; 1431 ; 1410 ; 1255 ; 1230 ; 1170 ; 1100 ; 1051 ; 1009 ; 769 ; 767.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1,38 (d, $J = 7,0$ Hz, 6H) ; 3,41 (hept., $J = 7,0$ Hz, 1H) ; 3,87 (s, 2H) ; 3,93 (s, 3H) ; 7,08 (m, 2H) ; 7,21 (dd, $J_1 = 4,0$ Hz, $J_2 = 6,0$ Hz, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 23,9 ; 26,5 ; 35,7 ; 62,0 ; 124,6 ; 126,4 ; 127,1 ; 128,6 ; 142,1 ; 155,6 ; 177,9.

HRMS (ESI, m/z) : Calculée pour $C_{12}H_{16}O_3 [M+NH_4]^+$: 226.1443. Obtenue : 226.1438.

80: 3-hydroxy-2-[(3-isopropyl-2-méthoxyphényl)acétyl]cyclohex-2-en-1-one



$C_{18}H_{22}O_4$

$M = 302,36 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Solide jaune

$R_f (70/30 : \text{Cy}/\text{AcOEt}) = 0,59$

La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé **72**. La réaction est réalisée entre la 1,3-cyclohexanedione (2,00 mmol) et l'acide **79a** (2,00 mmol) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (70/30 Cy/AcOEt) à la β -tricétone **80** (8,28 g ; 76%).

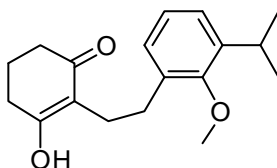
P_F : 88-91°C.

IR : ν (cm^{-1}) 2964 ; 1666 ; 1566 ; 1464 ; 1430 ; 1307 ; 1253 ; 1206 ; 1194 ; 1094 ; 1046 ; 1005 ; 800 ; 772.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1,23 (d, $J = 7,0$ Hz, 6H) ; 2,01 (quint., $J = 7,0$ Hz, 2H) ; 2,52 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H) ; 2,67 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H) ; 3,25 (hept., $J = 7,0$ Hz, 1H) ; 3,69 (s, 3H) ; 4,45 (s, 2H) ; 6,95 (dd, $J_1 = 2,0$ Hz, $J_2 = 8,0$ Hz, 1H) ; 7,05 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; 7,20 (dd, $J_1 = 2,0$ Hz, $J_2 = 8,0$ Hz, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 19,1 ; 24,1 ; 26,4 ; 32,9 ; 38,8 ; 42,5 ; 61,7 ; 113,2 ; 124,4 ; 126,0 ; 128,1 ; 128,9 ; 141,9 ; 155,9 ; 195,5 ; 197,6 ; 204,2.

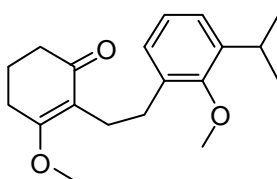
HRMS (ESI, m/z) : Calculée pour $C_{18}H_{22}O_4 [M+NH_4]^+$: 320,1862. Obtenue : 320,1857.

68 : 3-hydroxy-2-[2-(3-isopropyl-2-méthoxyphényl)éthyl]cyclohex-2-en-1-oneC₁₈H₂₄O₃M = 288,38 g.mol⁻¹

Solide blanc

R_f (60/40 : Cy/AcOEt) = 0,23

La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé **73**. La réaction est réalisée avec la β-tricétone **80** (18,20 mmol) pour aboutir à **68**. Cependant, **68** se dégradant que colonne et à TA sous argon, le composé n'a pas été purifié et le brut réactionnel est engagé tel quel dans l'étape suivante de synthèse de l'éther méthylique vinylique.

81 : 3-méthoxy-2-[2-(3-isopropyl-2-méthoxyphényl)éthyl]cyclohex-2-en-1-oneC₁₉H₂₆O₃M = 302,41 g.mol⁻¹

Solide blanc

R_f (50/50 : Cy/AcOEt) = 0,44

La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé **74**. La réaction est réalisée avec la 1,3-dione **68** (1,15 g de brut) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (60/40 Cy/AcOEt) à **81** (725 mg ; 60% sur les 2 étapes de réduction de la cétone exocyclique et de synthèse de l'éther méthylique vinylique).

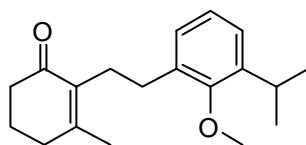
P_F : 80-83°C

IR : ν (cm⁻¹) 2958 ; 1726 ; 1645 ; 1614 ; 1463 ; 1427 ; 1371 ; 1245 ; 1200 ; 1161 ; 1080 ; 1049 ; 1007 ; 795 ; 772.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1,21 (d, *J* = 7,0 Hz, 6H) ; 1,92 (quint., *J* = 6,0 Hz, 2H) ; 2,32 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H) ; 2,48 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H) ; 2,57 (m, 4H) ; 3,27 (hept., *J* = 7,0 Hz, 1H) ; 3,63 (s, 3H) ; 3,78 (s, 3H) ; 7,02 (m, 3H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 20,9 ; 23,5 ; 24,2 ; 24,9 ; 26,5 ; 28,8 ; 36,6 ; 55,1 ; 61,8 ; 119,3 ; 124,0 ; 124,2 ; 128,1 ; 135,7 ; 141,6 ; 155,8 ; 172,2 ; 198,3.

SM (ESI, *m/z*) : 303,2 [M+H]⁺.

55: 2-[2-(3-isopropyl-2-méthoxyphényl)éthyl]-3-méthylcyclohex-2-en-1-one $C_{19}H_{26}O_2$ $M = 286,41 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Huile jaune

 $R_f (80/20 : \text{Cy}/\text{AcOEt}) = 0,59$

Procédure A : A une solution de **81** (534 mg, 1,76 mmol, 1,0 éq.) dans Et₂O anhydre (7 mL) à 0°C est ajouté MeLi (1,30 mL, 2,12 mmol, 1,2 éq.) au goutte-à-goutte. Le milieu est agité 4h à 0°C puis de l'eau (10 mL) est ajoutée. La phase aqueuse est extraite par Et₂O (3x20mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (80/20 Cy/AcOEt) pour donner **55** (385 mg ; 76%).

Procédure B : A une suspension de ^tBuOK (633 mg, 5,48 mmol, 2,3 éq.) dans la DMF anhydre (8 mL), est ajoutée une solution de 3-méthylcyclohexenone (260 µL, 2,22 mmol, 1,0 éq.) dans la DMF anhydre (2 mL). Après 3h d'agitation, une solution de **91** (729,2 mg, 2,40 mmol, 1,08 éq.) dans la DMF anhydre (2 mL) est ajoutée, et le milieu est agité 16h à TA. Une solution saturée de chlorure d'ammonium (10 mL), de l'eau (20 mL) et de l'Et₂O (20 mL) sont ajoutées et la phase aqueuse est extraite par de l'Et₂O (3x50mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (90/10 cyclohexane/AcOEt) pour donner **55** (98 mg ; 15%).

Procédure C : A une solution de **97** (75 mg, 0,23 mmol, 1,0 éq.) dans de l'éthylène glycol (2 mL), est ajouté de l'hydroxyde de potassium (4 mg, 0,07 mmol, 0,3 éq.). Le milieu est agité 1h30 à 140°C. Après refroidissement et dilution à l'eau (10 mL), la phase aqueuse est extraite par de l'Et₂O (4x10 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (70/30 cyclohexane/AcOEt) pour donner **55** (43 mg ; 76%).

Procédure D : A une solution de **126** (1,42 g, 3,92 mmol, 1,0 éq.) dans MeCN anhydre (60 mL), est ajouté DBU (660 µL, 4,39 mmol, 1,1 éq.). Le milieu est agité 3h30 à 80°C. Après refroidissement et addition d'eau (40 mL), la phase aqueuse est extraite par Et₂O (3x30 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (80/20 Cy/AcOEt) pour donner **55** (1,02 g ; 90%).

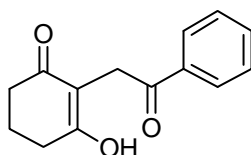
IR : ν (cm⁻¹) 2961 ; 2934 ; 2868 ; 1664 ; 1629 ; 1462 ; 1428 ; 1380 ; 1252 ; 1202 ; 1169 ; 1050 ; 1012 ; 797 ; 767.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1,20 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H) ; 1,69 (s, 3H) ; 1,88 (quint., $J = 6,0$ Hz, 2H) ; 2,24 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H) ; 2,37 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H) ; 2,54 (m, 4H) ; 3,27 (hept., $J = 6,0$ Hz, 1H) ; 3,74 (s, 3H) ; 7,00 (m, 3H).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 20,9 ; 22,4 ; 24,2 ; 26,5 ; 26,9 ; 27,1 ; 29,6 ; 33,0 ; 38,1 ; 61,8 ; 124,3 ; 124,6 ; 128,3 ; 134,9 ; 135,1 ; 141,8 ; 155,9 ; 155,0 ; 199,0.

HRMS (ESI, m/z) : Calculée pour C₁₉H₂₆O₂ [M+NH₄]⁺ : 304,2276. Obtenue : 304,2271.

84 : 3-hydroxy-2-(2-oxo-2-phényléthyl)cyclohex-2-en-1-one



C₁₄H₁₄O₃

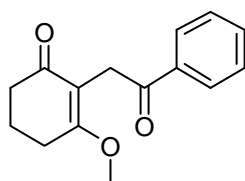
M = 230,26 g.mol⁻¹

Solide beige

R_f (30/70 : Cy/AcOEt) = 0,30

A une solution de 1,3-cyclohexanedione (1,16 g, 10,00 mmol, 1,0 éq.) dans du chloroforme anhydre (8 mL) sont ajoutés K₂CO₃ (1,80 g, 13,00 mmol, 1,3 éq.) et la 2-bromo-1-phényléthanone (2,03 g, 10,00 mmol, 1,0 éq.). Le milieu est agité 12h à TA. Après addition d'eau (20 mL) et d'une solution aqueuse d'HCl 1N (5 mL), le milieu est extrait par du chloroforme (3x50 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées à sec. Le solide formé est filtré et lavé au pentane (10 mL) pour donner **84** (1,31 g ; 57%). Les analyses P_F, IR, RMN ¹H et RMN ¹³C correspondent à celles décrites dans la littérature.^{3,4}

85 : 3-méthoxy-2-(2-oxo-2-phényléthyl)cyclohex-2-en-1-one



C₁₅H₁₆O₃

M = 244,29 g.mol⁻¹

Solide beige

R_f (30/70 : Cy/AcOEt) = 0,44

A une solution de **84** (2,00 g, 8,69 mmol, 1,0 éq.) dans du MeOH (43 mL) est ajouté le chlorure de triméthylsilyle (1,80 mL, 13,90 mmol, 1,6 éq.) et le milieu est agité 1h à TA. Après addition de Et₃N (4,30 mL), le milieu est concentré à sec et le résidu repris dans de l'eau (20 mL) et de l'AcOEt (20 mL). La phase aqueuse est extraite par de l'AcOEt (4x50 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (10/90 Cy/AcOEt) pour donner **85** (1,77 g ; 84%).

P_F : 48-50 °C.

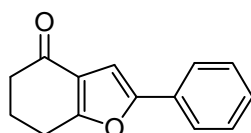
IR : ν (cm⁻¹) 2951 ; 1684 ; 1622 ; 1457 ; 1370 ; 1256 ; 1245 ; 1214 ; 1083 ; 1041 ; 996 ; 758 ; 693.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 2,01 (quint., $J = 6,0$ Hz, 2H) ; 2,38 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H) ; 2,59 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H) ; 3,74 (s, 3H) ; 3,94 (s, 2H) ; 7,40 (m, 3H) ; 7,95 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 20,8 ; 24,9 ; 32,8 ; 35,9 ; 55,4 ; 113,6 ; 128,2 ; 128,4 ; 132,7 ; 137,3 ; 173,8 ; 197,5 ; 197,7.

SM (ESI, m/z) : 245,2 [M+H]⁺.

86 : 2-phényl-6,7-dihydro-1-benzofuran-4(5H)-one



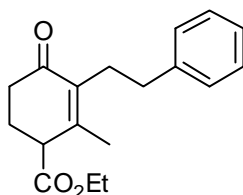
C₁₄H₁₂O₂

M = 212,24 g.mol⁻¹

Solide blanc

R_f (30/70 : Cy/AcOEt) = 0,76

A une solution de **84** (115 mg, 0,5 mmol, 1,0 éq.) dans du MeOH (2,5 mL) est ajouté le chlorure de triméthylsilyle (130 μ L, 2,00 mmol, 4,0 éq.). Le milieu est alors agité 16h à TA. Après concentration, le résidu repris dans de l'eau (10 mL) et de l'Et₂O (10 mL). La phase aqueuse est extraite par de l'Et₂O (4x10 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (30/70 Cy/AcOEt) pour donner **86** (96 mg ; 90%). Les analyses IR, RMN ¹H, RMN ¹³C et SM correspondent à celles décrites dans la littérature.⁵

87 : éthyl-4-oxo-3-(2-phényléthyl)-cyclohex-2-ène-1-carboxylateC₁₈H₂₂O₃M = 286,37 g.mol⁻¹

Huile jaune pâle

R_f (80/20 : Cy/AcOEt) = 0,45

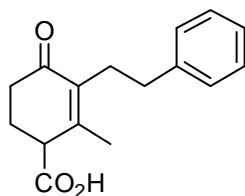
A une solution de ^tBuOK (215 mg, 1,86 mmol, 1,02 éq.) dans du ^tBuOH anhydre (6 mL), sont ajoutées la 4-carbéthoxy-3-méthylcyclohexènone (380 µL, 2,00 mmol, 1,1 éq.) et une solution de 2-(iodoéthyl)benzène (422 mg, 1,82 mmol, 1,0 éq.) dans du ^tBuOH anhydre (500 µL). Le milieu est agité 16h à reflux. Après refroidissement, le milieu est versé sur de la glace et acidifié par ajout d'HCl 37%. La phase aqueuse est extraite par Et₂O (3x20 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (80/20 Cy/AcOEt) pour donner **87** (364 mg ; 70%).

IR : ν (cm⁻¹) 2937 ; 1731 ; 1669 ; 1453 ; 1378 ; 1194 ; 1161 ; 1028 ; 753 ; 703.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1,28 (t, *J* = 6,0 Hz, 3H) ; 1,80 (s, 3H) ; 2,11 (m, 8H) ; 3,23 (t, *J* = 3,0 Hz, 1H) ; 4,16 (q, *J* = 6,0 Hz, 2H) ; 7,15 (m, 5H).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 14,4 ; 20,6 ; 25,9 ; 28,1 ; 35,1 ; 48,1 ; 61,7 ; 126,1 ; 128,6 ; 128,9 ; 137,0 ; 142,3 ; 150,7 ; 172,5 ; 197,6.

SM (ESI, *m/z*) : 287,2 [M+H]⁺.

88 : acide 4-oxo-3-(2-phényléthyl)cyclohex-2-ène-1-carboxyliqueC₁₆H₁₈O₃M = 258,31 g.mol⁻¹

Liquide jaune pâle

R_f (10/90 : MeOH/CHCl₃) = 0,65

A une solution de **87** (100 mg, 0,35 mmol, 1,0 éq.) dans du méthanol (1 mL), sont ajoutés l'eau (150 µL) et l'hydroxyde de lithium (25 mg, 1,05 mmol, 3,0 éq.). Le milieu est agité 3h à TA puis acidifié par une solution d'HCl 2N. La phase aqueuse est extraite par de l'AcOEt (3x10 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées à

sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (10/90 MeOH/CHCl₃) pour donner **88** (59 mg ; 64%).

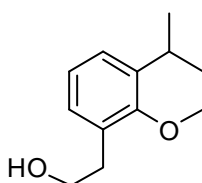
IR : ν (cm⁻¹) 3171 ; 2935 ; 1734 ; 1709 ; 1667 ; 1455 ; 1380 ; 1280 ; 1172 ; 752 ; 702.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1,84 (s, 3H) ; 2,18 (m, 8H) ; 3,27 (t, $J = 3,0$ Hz, 1H) ; 7,16 (m, 5H).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 20,6 ; 25,5 ; 27,8 ; 29,8 ; 34,6 ; 34,9 ; 47,4 ; 125,9 ; 128,4 ; 128,8 ; 137,1 ; 141,8 ; 150,5 ; 178,1 ; 197,8.

SM (IE, m/z) : 258,1 [M]⁺.

90 : 2-(3-isopropyl-2-méthoxyphényl)éthanol



C₁₂H₁₈O₂

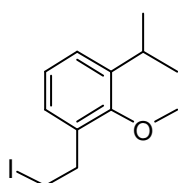
M = 194,27 g/mol

Huile incolore

R_f (70/30 : Cy/AcOEt) = 0,28

A une solution de **93** (16,73 g, 87,00 mmol, 1,0 éq.) dans l'Et₂O anhydre (540 mL) sous argon, sont ajoutés le complexe BH₃.morpholine (9,05 g, 87,00 mmol, 1,0 éq.) puis une solution de BF₃.Et₂O (11 mL, 87,00 mmol, 1,0 éq.) dans l'Et₂O anhydre (320 mL) au goutte-à-goutte. Après 1h d'agitation, le milieu est versé sur une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N (1,7 L). Après récupération de la phase organique, la phase aqueuse est extraite par de l'Et₂O (5x200 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (70/30 Cy/AcOEt) pour donner **90** (16,89 g ; quantitatif). Les analyses IR, RMN ¹H, RMN ¹³C et SM correspondent à celles décrites dans la littérature.⁶

91 : 1-(2-iodoéthyl)-3-isopropyl-2-méthoxybenzène



C₁₂H₁₇IO

M = 304,17 g.mol⁻¹

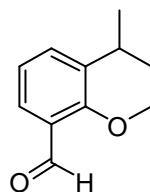
Liquide orange

R_f (90/10 : Cy/AcOEt) = 0,83

Procédure A : A une suspension de ZrCp_2Cl_2 (1,86 g, 6,24 mmol, 1,1 éq.) dans du THF anhydre (15 mL) est ajoutée une solution à 2M de DIBAL-H (6,24 mL, 6,24 mmol, 1,1 éq.) au goutte à goutte à 0°C. Après 30 minutes d'agitation, une solution de **95** (1,00 g, 5,67 mmol, 1,0 éq.) dans du THF anhydre (6 mL) est ajoutée à 0°C, et le milieu est agité 1h à TA. Après refroidissement à -78°C, une solution de diiode (1,87 g, 7,36 mmol, 1,3 éq.) dans du THF anhydre (10 mL) est ajoutée et le milieu est agité 16h à TA. Après ajout d'une solution d'HCl 2N (30 mL), la phase aqueuse est extraite par Et_2O (3x50 mL). Les phases organiques réunies sont lavées par des solutions saturées de bisulfite de sodium (20 mL) et d'hydrogencarbonate de sodium (20 mL) puis de la saumure (20 mL), séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et concentrées à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (95/5 Cy/AcOEt) pour donner **91** (1,53 g ; 89%).

Procédure B : A une solution **90** (12,40 g, 63,82 mmol, 1,0 éq.) dans du DCM anhydre (250 mL) à 0°C sont ajoutées successivement PPh_3 (33,80 g, 127,6 mmol, 2,0 éq.), l'imidazole (8,77 g, 127,6 mmol, 2,0 éq.) et le diiode (32,40 g, 127,6 mmol, 2,0 éq.). Le milieu est agité 16h à TA puis filtré. Après dilution avec de l'AcOEt (500 mL), le milieu est lavé successivement par une solution saturée de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (2x800 mL), une solution d'HCl 1N (2x800 mL) et de la saumure (2x800 mL). La phase organique est séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et concentrée à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (90/10 cyclohexane/AcOEt) pour donner **91** (16,98 g ; 87%). Les analyses IR, RMN ^1H et RMN ^{13}C correspondent à celles décrites dans la littérature.⁶

92 : 3-isopropyl-2-méthoxybenzaldéhyde


$$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2$$
$$M = 178,23 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Liquide jaune pâle

$$R_f(80/20 : \text{Cy}/\text{AcOEt}) = 0,68$$

A une solution de 2-hydroxy-3-isopropylbenzaldéhyde (13,56 g, 82,60 mmol, 1,0 éq.) dans la DMF anhydre (80 mL) sont ajoutés K_2CO_3 (17,12 g, 123,90 mmol, 1,5 éq.) et MeI (7,8 mL, 123,90 mmol, 1,5 éq.). Le milieu est agité 16h à TA. Après ajout d'une solution saturée de chlorure d'ammonium (100 mL) et d'eau (500 mL), la phase aqueuse est extraite par Et_2O (3x100 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et concentrées à

sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (95/5 Cy/AcOEt) pour donner **92** (14,72 g ; quantitatif).

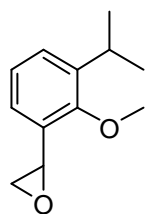
IR : ν (cm⁻¹) 2965 ; 2870 ; 1690 ; 1587 ; 1473 ; 1458 ; 1429 ; 1388 ; 1256 ; 1241 ; 1211 ; 1093 ; 1050 ; 1004 ; 854 ; 798 ; 768 ; 743.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1,25 (d, $J = 6,0$ Hz, 6H) ; 3,33 (hept., $J = 6,0$ Hz, 1H) ; 3,90 (s, 3H) ; 7,19 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H) ; 7,52 (dd, $J_1 = 3,0$ Hz, $J_2 = 6,0$ Hz, 1H) ; 7,68 (dd, $J_1 = 3,0$ Hz, $J_2 = 6,0$ Hz, 1H) ; 10,38 (s, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 23,4 ; 26,0 ; 64,8 ; 124,9 ; 126,7 ; 129,3 ; 133,4 ; 143,1 ; 160,7 ; 190,4.

HRMS (ESI, m/z) : Calculée pour C₁₁H₁₄O₂ [M+H]⁺ : 179,1072. Obtenue : 179,1069.

93 : 2-(3-isopropyl-2-méthoxyphényl)oxirane



C₁₂H₁₆O₂

M = 192,25 g.mol⁻¹

Liquide jaune pâle

R_f (80/20 : Cy/AcOEt) = 0,6

A une solution de **92** (8,00 g, 44,90 mmol, 1,0 éq.) dans du THF anhydre (160 mL) à -78°C sous argon, sont ajoutés successivement le chloriodométhane (3,67 mL, 49,40 mmol, 1,1 éq.) et une solution de MeLi.LiBr 1,5M dans le diéthyl éther (31,4 mL, 47,10 mmol, 1,05 éq.) au goutte-à-goutte. Le milieu est agité 15 minutes à -78°C puis 16h à TA. Le milieu est versé sur une solution saturée de chlorure d'ammonium (600 mL) et la phase aqueuse est extraite par Et₂O (3x100 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (80/20 CyAcOEt) pour donner **93** (7,94 g ; 92%).

IR : ν (cm⁻¹) 2964 ; 1462 ; 1385 ; 1338 ; 1277 ; 1258 ; 1206 ; 1168 ; 1094 ; 1051 ; 1011 ; 929 ; 880 ; 798 ; 767.

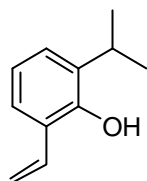
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1,24 (d, $J = 7,0$ Hz, 6H) ; 2,76 (dd, $J_1 = 2,4$ Hz, $J_2 = 5,6$ Hz, 1H) ; 3,16 (dd, $J_1 = 4,2$ Hz, $J_2 = 5,6$ Hz, 1H) ; 3,36 (hept., $J = 7,0$ Hz, 1H) ; 3,83 (s,

3H) ; 4,17 (dd, $J_1 = 2,6$ Hz, $J_2 = 4,2$ Hz, 1H) ; 6,97 (dd, $J_1 = 2,0$ Hz, $J_2 = 7,6$ Hz, 1H) ; 7,06 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H) ; 7,20 (dd, $J_1 = 2,0$ Hz, $J_2 = 7,6$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 23,9 ; 26,3 ; 48,5 ; 50,7 ; 62,4 ; 122,7 ; 124,8 ; 126,5 ; 130,7 ; 141,8 ; 156,5.

HRMS (ESI, m/z) : Calculée pour $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$: 210,1494. Obtenue : 210,1492.

94 : 2-isopropyl-6-vinylphénol



$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}$

$M = 162,23 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Liquide jaune pâle

R_f (80/20 : Cy/AcOEt) = 0,68

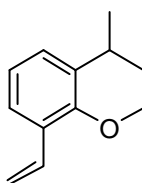
A une solution d'iodure de méthyltriphenylphosphonium (2,12 g, 5,12 mmol, 1,4 éq.) dans du THF anhydre (15 mL) est ajoutée une solution à 2M de NaHMDS (2,93 mL, 5,85 mmol, 1,6 éq.) au goutte à goutte. Après 3h d'agitation à TA, une solution de 2-hydroxy-3-isopropylbenzaldéhyde (600 mg, 3,65 mmol, 1,0 éq.) dans du THF anhydre (15 mL) est ajoutée à -78°C , et le milieu est agité 16h à TA. Après ajout d'eau (30 mL), la phase aqueuse est extraite par Et_2O (4x50 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et concentrées à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (95/5 Cy/AcOEt) pour donner **95** (504 mg ; 71%).

IR : ν (cm^{-1}) 2962 ; 1623 ; 1462 ; 1433 ; 1398 ; 1381 ; 1321 ; 1242 ; 1183 ; 1158 ; 1055 ; 1024 ; 928 ; 833 ; 810 ; 751.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 1,23 (d, $J = 6,0$ Hz, 6H) ; 3,17 (quint., $J = 6,0$ Hz, 1H) ; 5,39 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H) ; 5,67 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H) ; 6,87 (m, 2H) ; 7,11 (m, 2H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 22,7 ; 27,1 ; 116,7 ; 120,8 ; 124,8 ; 125,0 ; 125,8 ; 132,3 ; 134,6 ; 150,1.

SM (ESI, m/z) : 163,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

95 : 1-isopropyl-2-méthoxy-3-vinylbenzèneC₁₂H₁₆OM = 176,25 g.mol⁻¹

Liquide jaune pâle

R_f (90/10 : Cy/AcOEt) = 0,78

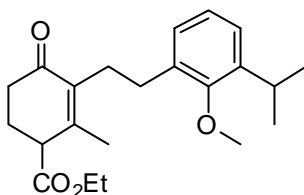
A une solution d'iodure de méthyltriphenylphosphonium (18,30 g, 44,10 mmol, 1,4 éq.) dans du THF anhydre (130 mL) est ajoutée une solution à 2M de NaHMDS (25,20 mL, 50,40 mmol, 1,5 éq.) au goutte à goutte. Après 3h d'agitation à TA, une solution de **92** (5,61 g, 31,50 mmol, 1,0 éq.) dans du THF anhydre (130 mL) est ajoutée à -78°C, et le milieu est agité 16h à TA. Après ajout d'eau (200 mL), la phase aqueuse est extraite par Et₂O (4x100 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (95/5 Cy/AcOEt) pour donner **95** (5,22 g ; 94%).

IR : ν (cm⁻¹) 2964 ; 2870 ; 1628 ; 1459 ; 1429 ; 1410 ; 1336 ; 1253 ; 1206 ; 1170 ; 1099 ; 1053 ; 1011 ; 911 ; 815 ; 800 ; 764.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1,23 (d, $J = 6,0$ Hz, 6H) ; 3,29 (hept., $J = 6,0$ Hz, 1H) ; 3,74 (s, 3H) ; 5,28 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H) ; 5,78 (d, $J = 18,0$ Hz, 1H) ; 6,98 (dd, $J_1 = 12,0$ Hz, $J_2 = 18,0$ Hz, 1H) ; 7,06 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H) ; 7,18 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H) ; 7,35 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 23,9 ; 26,4 ; 62,0 ; 114,9 ; 124,0 ; 124,5 ; 126,3 ; 131,1 ; 132,2 ; 142,1 ; 155,2.

HRMS (ESI, m/z) : Calculée pour C₁₂H₁₆O₂ [M+H]⁺ : 177,1279. Obtenue : 177,1276.

96 : Ethyl-3-(3-isopropyl-2-méthoxyphényléthyl)-2-méthyl-4-oxocyclohex-2-enecarboxylateC₂₂H₃₀O₄

M = 358,47 g/mol

Huile jaune

R_f (80/20 : Cy/AcOEt) = 0,47

La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé **87**. La réaction est réalisée avec l'iodure **91** (0,64 mmol) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (90/10 Cy/AcOEt) à **96** (101 mg ; 44%).

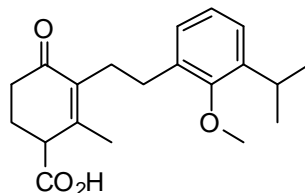
IR : ν (cm⁻¹) 2963 ; 2871 ; 1732 ; 1670 ; 1630 ; 1463 ; 1428 ; 1380 ; 1337 ; 1252 ; 1200 ; 1166 ; 1098 ; 1045 ; 1013 ; 797 ; 767.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1,23 (m, 9H) ; 1,77 (s, 3H) ; 2,19 (m, 8H) ; 3,18 (t, J = 6,0 Hz, 1H) ; 3,25 (hept., J = 6,0 Hz, 1H) ; 3,74 (s, 3H) ; 4,13 (q, J = 6,0 Hz, 2H) ; 7,00 (m, 3H).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 14,3 ; 20,1 ; 23,9 ; 24,2 ; 25,6 ; 26,9 ; 29,4 ; 34,8 ; 47,8 ; 61,2 ; 61,8 ; 124,3 ; 124,7 ; 128,2 ; 134,7 ; 136,8 ; 141,8 ; 150,5 ; 155,8 ; 172,3 ; 197,5.

SM (ESI, m/z) : 359,2 [M+H]⁺.

97 : acide carboxylique 3-(3-isopropyl-2-méthoxyphényléthyl)-2-méthyl-4-oxocyclohex-2-ene



C₂₀H₂₆O₄

M = 330,42 g.mol⁻¹

Gel jaune

R_f(10/90 : MeOH/CHCl₃) = 0,47

La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé **88**. La réaction est réalisée avec l'ester **96** (0,32 mmol) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (10/90 MeOH/CHCl₃) à **97** (76 mg ; 72%).

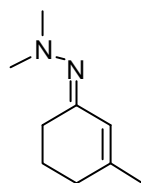
IR : ν (cm⁻¹) 3462 ; 2963 ; 2871 ; 1732 ; 1710 ; 1667 ; 1462 ; 1428 ; 1381 ; 1359 ; 1252 ; 1203 ; 1169 ; 1049 ; 1012 ; 797 ; 767.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1,19 (d, J = 4,0 Hz, 3H) ; 1,22 (d, J = 4,0 Hz, 3H) ; 1,77 (s, 3H) ; 2,25 (m, 8H) ; 3,21 (t, J = 6,0 Hz, 1H) ; 3,26 (hept., J = 6,0 Hz, 1H) ; 3,73 (s, 3H) ; 6,99 (m, 3H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 20,3 ; 24,0 ; 24,3 ; 25,4 ; 26,4 ; 27,1 ; 29,4 ; 34,7 ; 47,3 ; 61,9 ; 124,5 ; 124,8 ; 128,3 ; 134,7 ; 137,2 ; 141,9 ; 149,8 ; 155,8 ; 172,3 ; 182,5 ; 197,5.

SM (ESI, m/z) : 287,2 $[M-CO_2H]^+$.

98 : 1,1-diméthyl-2-(3-méthylcyclohex-2-enylidène)hydrazine



$C_9H_{16}N_2$

$M = 152,24 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Liquide jaune

R_f (20/80 : Cy/AcOEt) = 0,21

Procédure A : A une solution de 3-méthyl-2-cyclohexen-1-one (120 μL , 1,0 mmol, 1,0 éq.), de 1,1-diméthylhydrazine (400 μL , 5,1 mmol, 5,1 éq.) et de MgSO_4 (665 mg, 2,7 mmol, 2,7 éq.) dans du benzène (15 mL) à TA, est ajouté de l'acide acétique (550 μL , 9,6 mmol, 9,6 éq.) au goutte-à-goutte. Après 20 minutes d'agitation, du MgSO_4 supplémentaire (740 mg, 3,0 mmol, 3,0 éq.) est ajouté et le milieu réactionnel est agité 16h à TA. Après addition d'un mélange 1:1 eau/ NaHCO_3 saturé (40 mL), la phase aqueuse est extraite par de l'AcOEt (3x40 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et concentrées à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (10/90 Cy/AcOEt) pour donner **98** (95 mg ; 62%), avec un ratio E/Z de 95/5.

Procédure B : A une solution de 3-méthyl-2-cyclohexen-1-one (580 μL , 5,0 mmol, 1,0 éq.) dans de l'éthanol (70 mL) à TA, sont ajoutés la 1,1-diméthylhydrazine (1,94 mL, 25,0 mmol, 5,0 éq.) puis l'acide acétique en quantité catalytique (70 μL , 0,12 mmol, 0,24 éq.). Le milieu réactionnel est ensuite agité 21h à TA. Après concentration, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (20/80 Cy/AcOEt) pour donner **98** (744 mg ; 98%), avec un ratio E/Z de 60/30.

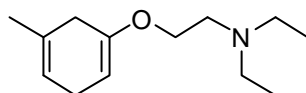
IR : ν (cm^{-1}) 2950 ; 2857 ; 2818 ; 2773 ; 1647 ; 1588 ; 1468 ; 1448 ; 1379 ; 1203 ; 1021 ; 975 ; 886 ; 801.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 1,73 (quint., $J = 6,0 \text{ Hz}$, 2H) ; 1,83 (s, 3H) ; 2,10 (t, $J = 6,0 \text{ Hz}$, 2H) ; 2,48 (s, 3H) ; 2,52 (t, $J = 6,0 \text{ Hz}$, 2H) ; 5,98 (d, $J = 1,5 \text{ Hz}$, 0,95H) ; 6,55 (q, $J = 1,2 \text{ Hz}$, 0,05H) ; 6,99 (m, 3H).

RMN ^{13}C (50nMHz, CDCl_3) : δ (ppm) 22,2 ($\text{C}_{(E-98)}$) ; 22,3 ($\text{C}_{(Z-98)}$) ; 24,3 ($\text{C}_{(E-98)}$) ; 24,6 ($\text{C}_{(Z-98)}$) ; 25,5 ($\text{C}_{(E-98)}$) ; 30,8 ($\text{C}_{(E-98)}$) ; 31,4 ($\text{C}_{(Z-98)}$) ; 31,7 ($\text{C}_{(Z-98)}$) ; 47,4 ($\text{C}_{(E-98)}$) ; 48,0 ($\text{C}_{(Z-98)}$) ; 116,6 ($\text{C}_{(Z-98)}$) ; 124,1 ($\text{C}_{(E-98)}$) ; 147,9 ($\text{C}_{(E-98)} + \text{C}_{(Z-98)}$) ; 162,9 ($\text{C}_{(Z-98)}$) ; 164,6 ($\text{C}_{(E-98)}$).

SM (IE, m/z) : 152,2 $[\text{M}]^+$.

100 : 2-(5-méthylcyclohexa-1,4-diényloxy)-*N,N*-diéthyléthanamine



$\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}$

$M = 209,33 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Liquide incolore

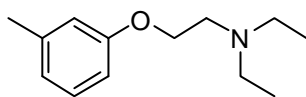
A de l'ammoniaque liquide (27 mL) à -78°C , sont ajoutés des copeaux de sodium (1,12 g, 48,7 mmol, 5,5 éq.) en 30 minutes suivi d'une solution de **101** (1,84 g, 8,88 mmol, 1,1 éq.) dans un mélange EtOH anhydre (3 mL) et Et₂O anhydre (3,8 mL) en 2h. Le milieu est agité 1h30 à -78°C puis un mélange EtOH/Et₂O (1:1, 3 mL) est ajouté suivi de l'addition d'eau jusqu'à obtention d'une solution incolore. Après évaporation de l'ammoniaque et addition de saumure (15 mL), la phase aqueuse est extraite par Et₂O (3x100 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées à sec pour donner **100** (1,58 g, 86%).

IR : ν (cm^{-1}) 2966 ; 2928 ; 2872 ; 2822 ; 1698 ; 1666 ; 1447 ; 1385 ; 1214 ; 1136 ; 1084 ; 1051 ; 958 ; 942 ; 768.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 1,03 (t, $J = 6,0$ Hz, 6H) ; 1,69 (s, 3H) ; 2,57 (m, 6H) ; 2,76 (m, 4H) ; 3,77 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H) ; 4,62 (t, $J = 3,0$ Hz, 1H) ; 5,39 (t, $J = 3,0$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 11,9 ; 22,9 ; 26,9 ; 33,4 ; 47,9 ; 51,7 ; 64,9 ; 90,9 ; 118,8 ; 130,6 ; 152,1.

SM (ESI, m/z) : 210,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

101 : 2-(méta-tolyloxy)-*N,N*-diéthyléthanamineC₁₃H₂₁NOM = 207,32 g.mol⁻¹

Liquide jaune

R_f (70/30 : CHCl₃/MeOH) = 0,62

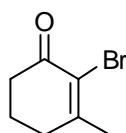
A une solution de *mé*ta-crésol (920 μL, 8,65 mmol, 1,0 éq.) dans du DMF anhydre (90 mL), sont ajoutés le Cs₂CO₃ (17,08 g, 51,9 mmol, 6,0 éq.) et l'hydrochlorure de 2-chloro-*N,N*-diéthyléthanamine (3,04 g, 17,30 mmol, 2,0 éq.). Le milieu est agité 16h à TA. Après addition d'eau (250 mL), la phase aqueuse est extraite par Et₂O (3x200 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées à sec pour donner **101** (1,79 g ; quantitatif).

IR : ν (cm⁻¹) 2968 ; 2925 ; 2873 ; 1603 ; 1585 ; 1491 ; 1457 ; 1384 ; 1264 ; 1206 ; 1172 ; 1088 ; 1055 ; 779 ; 691.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1,05 (t, *J* = 7,2 Hz, 6H) ; 2,32 (s, 3H) ; 2,60 (q, *J* = 7,2 Hz, 4H) ; 2,85 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H) ; 4,01 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H) ; 6,70 (m, 3H) ; 7,13 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 11,9 ; 21,6 ; 47,8 ; 51,8 ; 66,3 ; 111,4 ; 115,4 ; 121,5 ; 129,2 ; 139,4 ; 158,9.

SM (ESI, *m/z*) : 208,1 [M+H]⁺.

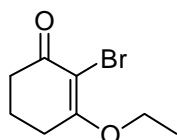
105 : 2-bromo-3-méthylcyclohex-2-énoneC₇H₉BrOM = 189,05 g.mol⁻¹

Liquide rouge

R_f (70/30 : Cy/AcOEt) = 0,46

A une solution de **106** (2,82 g, 12,88 mmol, 1,0 éq.) dans du THF anhydre (26 mL) à 0°C, est ajouté du MeLi 1,6M dans l'Et₂O (8,9 mL, 14,16 mmol, 1,1 éq.). Le milieu est agité 1h à 0°C puis 1h30 à TA. Après addition d'une solution d'HCl 1N (50 mL), la phase aqueuse est extraite par de l'Et₂O (2x100 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur Na₂SO₄,

filtrées et concentrées à sec pour donner **105** (1,95 g ; 80%). Les analyses IR, RMN ^1H , RMN ^{13}C et SM correspondent à celles décrites dans la littérature.⁷

106 : 2-bromo-3-éthoxycyclohex-2-énone $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{BrO}_2$ $M = 219,08 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Solide blanc

A une solution de 3-éthoxycyclohex-2-énone (1,92 mL, 14,1 mmol, 1,0 éq.) dans du tétrachlorure de carbone (25 mL) à 0°C et à l'abri de la lumière, est ajouté du N-bromosuccinimide (2,79 g, 15,5 mmol, 1,1 éq.). Le milieu est agité 1h à 0°C puis 1h30 à TA. Après évaporation du solvant, le résidu est repris dans du DCM (50 mL) et lavé par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (2x15 mL) et de l'eau (2x15 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et concentrées à sec pour donner **106** (3,09 g ; quantitatif).

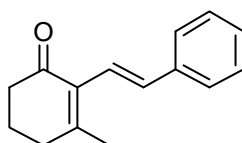
 P_F : 86-88°C.

IR : ν (cm^{-1}) 2979 ; 1656 ; 1569 ; 1432 ; 1373 ; 1294 ; 1262 ; 1196 ; 1108 ; 1976 ; 1031 ; 989 ; 923 ; 852 ; 800 ; 471.

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 1,40 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H) ; 1,98 (quint. $J = 6,2$ Hz, 2H) ; 2,51 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H) ; 2,66 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H) ; 4,16 (q, $J = 7,0$ Hz, 2 H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 15,04 ; 20,48 ; 27,16 ; 36,68 ; 65,26 ; 102,61 ; 173,11 ; 191,14.

SM (IE, m/z) : 218,0-220,0 [M] $^{+}$.

109 : 3-méthyl-2-styrylcyclohex-2-énone $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}$ $M = 212,29 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Solide jaune

 R_f (70/30 : Cy/AcOEt) = 0,44

A une solution de **105** (100 mg, 0,53 mmol, 1,0 éq.) dans du toluène anhydre (3 mL), sont ajoutés l'acide boronique (*E*)-2-phénylvinyle (121 mg, 0,79 mmol, 1,5 éq.), Pd(OAc)₂ (12 mg, 0,053 mmol, 0,1 éq.), PPh₃ (28 mg, 0,11 mmol, 0,02 éq.), Cs₂CO₃ (517 mg, 1,59 mmol, 3,0 éq.) et de l'eau (1 mL). Le milieu est agité 16h à 80°C. Après refroidissement et dilution avec de l'AcOEt (6 mL), le milieu est filtré sur célite et le filtrat concentré à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (90/10 Cy/AcOEt) pour donner **109** (82 mg ; 73%).

P_F : 50-52°C.

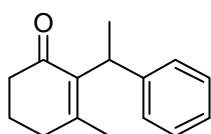
IR : ν (cm⁻¹) 2938 ; 1663 ; 1599 ; 1494 ; 1448 ; 1426 ; 1374 ; 1326 ; 1258 ; 1192 ; 1175 ; 1138 ; 968 ; 751 ; 723 ; 694.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1,95 (quint., $J = 6,4$ Hz, 2H) ; 2,16 (s, 3H) ; 2,48 (t, $J = 6,4$ Hz, 4H) ; 6,85 (dd, $J_1 = 16,6$ Hz, $J_2 = 23,8$ Hz, 2H) ; 7,26 (m, 3H) ; 7,47 (m, 2H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 21,9 ; 22,5 ; 33,7 ; 38,6 ; 121,9 ; 126,5 ; 127,5 ; 128,5 ; 132,8 ; 134,0 ; 137,9 ; 157,3 ; 198,5.

SM (IE, m/z) : 212,2 [M]⁺.

110 : 3-méthyl-2-(1-phényléthyl)cyclohex-2-en-1-one



C₁₅H₁₈O

M = 214,30 g.mol⁻¹

Huile incolore

R_f (70/30 : Cy/AcOEt) = 0,52

La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé **109**. La réaction est réalisée entre le bromure vinylique **105** (100 mg, 0,53 mmol, 1,0 éq.) et l'acide phényléthylboronique (177 mg, 0,80 mmol, 1,5 éq.) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (90/10 Cy/AcOEt) au composé **110** (61 mg ; 62%).

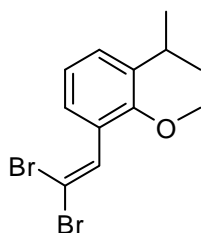
IR : ν (cm⁻¹) 2946 ; 1652 ; 1485 ; 1420 ; 1395 ; 1326 ; 1242 ; 1182 ; 1161 ; 1110 ; 968 ; 753 ; 701 ; 690.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 1,49 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H) ; 1,78 (s, 3H) ; 1,90 (quint., $J = 4,5$ Hz, 2H) ; 2,32 (m, 4H) ; 4,45 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H) ; 7,12 (m, 5H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 17,2 ; 21,7 ; 22,2 ; 33,8 ; 34,5 ; 38,4 ; 125,2 ; 126,9 ; 127,9 ; 139,9 ; 145,2 ; 156,4 ; 198,2.

SM (IE, m/z) : 214,1 $[\text{M}]^+$.

111 : 1-(2,2-dibromovinyl)-3-isopropyl-2-méthoxybenzène



$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{Br}_2\text{O}$

$M = 334,05 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Solide blanc

R_f (90/10 : Cy/AcOEt) = 0,79

A une solution de tétrabromure de carbone (332 mg, 1,00 mmol, 1,0 éq.) dans du DCM anhydre (2 mL) sous argon à 0°C, est ajoutée PPh_3 (530 mg, 2,00 mmol, 2,0 éq.). Après 15 minutes d'agitation, une solution de **92** (178 mg, 1,00 mmol, 1,0 éq.) dans du DCM (1 mL) est ajoutée. Le milieu est agité 2h à 0°C puis versé sur de l'hexane (40 mL). Après filtration, le solvant est évaporé et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (100% cyclohexane) pour donner **111** (270 mg ; 81%).

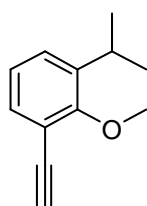
P_F : 62-63°C.

IR : ν (cm^{-1}) 2961 ; 1455 ; 1420 ; 1335 ; 1256 ; 1205 ; 1168 ; 1094 ; 1050 ; 1006 ; 874 ; 826 ; 804 ; 786 ; 761 ; 682 ; 621 ; 550 ; 452.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 1,22 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H) ; 3,26 (quint., $J = 6,6$ Hz, 1H) ; 3,74 (s, 3H) ; 7,09 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,28 (s, 1H) ; 7,49 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,60 (s, 1H).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 24,1 ; 24,2 ; 26,9 ; 62,6 ; 90,9 ; 124,4 ; 127,4 ; 127,7 ; 129,5 ; 134,2 ; 142,3 ; 155,6.

SM (IE, m/z) : 334,1 $[\text{M}]^+$.

112 : 1-éthynyl-3-isopropyl-2-méthoxybenzèneC₁₂H₁₄O

M = 174,24 g/mol

Huile jaune

R_f (90/10 : Cy/AcOEt) = 0,51

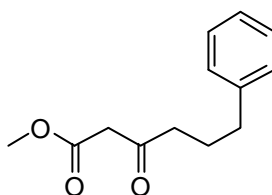
A une solution de **111** (270 mg, 0,81 mmol, 1,0 éq.) dans du THF anhydre (13 mL) sous argon à -78°C, est ajouté du *n*-BuLi 1,5M dans hexane (1,13 mL, 1,70 mmol, 2,1 éq.) au goutte-à-goutte. Le milieu est agité 1h à -78°C puis 1h à TA. Après addition d'eau (10 mL), la phase aqueuse est extraite par de l'Et₂O (3x20 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (95/5 Cy/AcOEt) pour donner **112** (111 mg ; 79%).

IR : ν (cm⁻¹) 2961 ; 1460 ; 1421 ; 1335 ; 1258 ; 1239 ; 1212 ; 1092 ; 1051 ; 1010 ; 797 ; 762.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1,21 (d, J = 6,9 Hz, 6H) ; 3,28 (s, 1H) ; 3,32 (hept., J = 6,9 Hz, 1H) ; 3,94 (s, 3H) ; 7,00 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,24 (dd, J_1 = 1,8 Hz, J_2 = 7,5 Hz, 1H) ; 7,30 (dd, J_1 = 1,8 Hz, J_2 = 7,5 Hz, 1H).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 23,84 ; 27,10 ; 61,92 ; 81,54 ; 116,13 ; 124,25 ; 127,97 ; 132,11 ; 142,36 ; 159,65.

SM (ESI, m/z) : non détectable en spectrométrie de masse.

120 : méthyl 3-oxo-6-phénylhéxanoateC₁₃H₁₆O₃M = 220,26 g.mol⁻¹

Liquide jaune

R_f (90/10 : Cy/AcOEt) = 0,38

A une solution de DIPA (290 μ L, 2,04 mmol, 2,04 éq.) dans du THF anhydre (4,5 mL) à 0°C, est ajoutée du *n*-BuLi à 1,5M dans l'hexane (1,42 mL, 2,13 mmol, 2,13 éq.). Après 20 minutes d'agitation, le méthylacétoacétate (110 μ L, 1,00 mmol, 1,0 éq.) est additionné au goutte-à-goutte. Après 20 minutes d'agitation supplémentaire à 0°C, une solution de 2-(iodoéthyl)benzène (232 mg, 1,00 mmol, 1,0 éq.) dans du THF (200 μ L) est ajoutée, puis le milieu est agité 16 h à TA. Après addition d'eau (15 mL), la phase aqueuse est extraite par de

l'Et₂O (3x10 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (90/10 Cy/AcOEt) pour donner **120** (155 mg ; 70%).

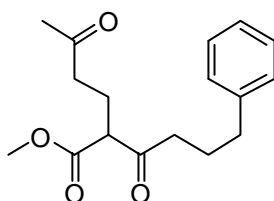
IR : ν (cm⁻¹) 2951 ; 1744 ; 1713 ; 1453 ; 1436 ; 1407 ; 1316 ; 1242 ; 1171 ; 1030 ; 1001 ; 746 ; 699.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1,89 (quint., $J = 7,2$ Hz, 2H) ; 2,52 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H) ; 2,61 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H) ; 3,42 (s, 2H) ; 3,73 (s, 3H) ; 7,15 (m, 3H) ; 7,27 (m, 2H).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 24,8 ; 34,8 ; 42,1 ; 48,9 ; 52,3 ; 126,1 ; 128,4 ; 141,3 ; 167,6 ; 202,4.

SM (IE, m/z) : 220,1 [M]⁺.

121 : méthyl-3-oxo-2-(3-oxobutyl)-6-phénylhéxanoate



C₁₇H₂₂O₄

M = 290,35 g.mol⁻¹

Huile incolore

R_f (98/2 : CHCl₃/MeOH) = 0,61

A une solution de **120** (1,00 g, 4,54 mmol, 1,0 éq.) dans du DCMe anhydre (13 mL) sous argon, sont ajoutés K₂CO₃ (630 mg, 4,56 mmol, 1,0 éq.) suivie d'une solution de méthylvinylcétone (390 μ L, 4,57 mmol, 1,0 éq.) dans du DCM anhydre (2 mL). Le milieu est agité 16h à TA. Après addition d'eau (30 mL), la phase aqueuse est extraite par de l'Et₂O (3x20 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (100% chloroforme) pour donner **121** (981 mg ; 74%).

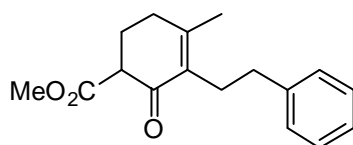
IR : ν (cm⁻¹) 2950 ; 1742 ; 1711 ; 1497 ; 1367 ; 1201 ; 1159 ; 748 ; 701.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1,84 (quint., $J = 7,4$ Hz, 2H) ; 2,02 (m, 5H) ; 2,44 (m, 6H) ; 3,48 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H) ; 3,70 (s, 3H) ; 7,14 (m, 6H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 21,9 ; 24,9 ; 30,0 ; 34,9 ; 40,6 ; 41,3 ; 52,5 ; 57,3 ; 126,1 ; 128,5 ; 128,5 ; 141,5 ; 170,1 ; 204,8 ; 207,6.

SM (IE, m/z) : 290,1 $[M]^+$.

123 : méthyl 4-méthyl-2-oxo-3-(2-phényléthyl)cyclohex-3-ene-1-carboxylate



$C_{17}H_{20}O_3$

$M = 272,34 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Huile incolore

$R_f(100\% \text{ CHCl}_3) = 0,33$

A une solution de DIPA (50 μL , 0,35 mmol, 1,5 éq.) dans du THF anhydre (1 mL), est ajoutée à -20°C sous argon une solution de *n*-BuLi à 1,5 M dans l'hexane (230 μL , 0,35 mmol, 1,5 éq.). Après 30 minutes d'agitation à -20°C , le milieu est refroidi à -78°C et une solution de **75** (50 mg, 0,233 mmol, 1,0 éq.) dans du THF (1 mL) est ajoutée. Après 30 minutes d'agitation à -78°C , le carbonochloridate de méthyle (20 μL , 0,263 mmol, 1,13 éq.) est ajoutée en une fois. Le milieu réactionnel est ensuite agité 1h30 à -78°C . Après addition d'acide acétique (10 μL), d'Et₂O (1 mL) et d'eau (5mL), la phase aqueuse est extraite par Et₂O (3x5 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (100% chloroforme) pour donner **123** (51 mg ; 79%).

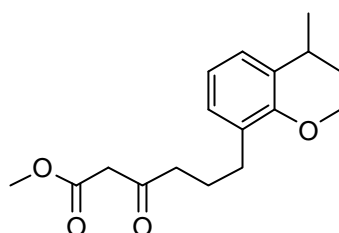
IR : $\nu(\text{cm}^{-1})$ 1764 ; 1661 ; 1626 ; 1454 ; 1436 ; 1380 ; 1314 ; 1215 ; 1159 ; 746 ; 700 ; 667.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1,74 (s, 3H) ; 2,06 (m, 4H) ; 2,59 (m, 4H) ; 3,34 (m, 1H) ; 3,77 (s, 3H) ; 7,16 (m, 6H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 21,1 ; 25,1 ; 28,0 ; 31,6 ; 34,9 ; 52,3 ; 53,1 ; 125,9 ; 128,3 ; 128,7 ; 134,1 ; 142,1 ; 156,6 ; 171,1 ; 193,4.

SM (IE, m/z) : 272,2 $[M]^+$.

125 : 1-(2-iodoéthyl)-3-isopropyl-2-méthoxybenzène



$C_{17}H_{24}O_4$

$M = 292,37 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Liquide jaune

$R_f(90/10 : \text{Cy}/\text{AcOEt}) = 0,14$

La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé **120**. La réaction est réalisée avec le méthylacétoacétate (1,08 mL, 9,86 mmol, 1,0 éq.) et l'iodure **91** (3,00 g, 9,86 mmol, 1,0 éq.) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (80/20 Cy/AcOEt) à **125** (2,19 g ; 76%).

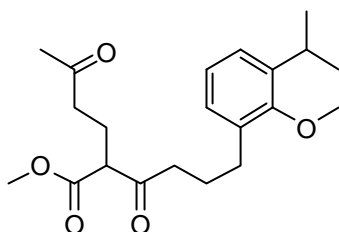
IR : ν (cm⁻¹) 2960 ; 1747 ; 1716 ; 1461 ; 1436 ; 1314 ; 1250 ; 1202 ; 1167 ; 1050 ; 1009 ; 797 ; 765.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1,21 (d, $J = 6,0$ Hz, 6H) ; 1,89 (quint., $J = 8,0$ Hz, 2H) ; 2,52 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H) ; 2,61 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H) ; 3,25 (hept., $J = 6,0$ Hz, 1H) ; 3,45 (s, 2H) ; 3,71 (s, 3H) ; 3,73 (s, 3H) ; 7,01 (m, 3H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 24,1 ; 24,4 ; 26,5 ; 28,9 ; 42,3 ; 49,1 ; 52,3 ; 61,7 ; 124,4 ; 124,5 ; 124,8 ; 127,5 ; 127,6 ; 134,3 ; 141,9 ; 155,7 ; 167,8 ; 202,6.

HRMS (ESI, m/z): Calculée pour C₁₇H₂₄O₄ [M+H]⁺ : 293,1753. Obtenue : 293,1757.

126 : méthyl-6-(3-isopropyl-2-méthoxyphényl)-3-oxohexanoate



C₂₁H₃₀O₅

M = 362,46 g.mol⁻¹

Huile jaune pâle

R_f(95/5 : CHCl₃/MeOH) = 0,55

La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé **121**. La réaction est réalisée avec le cétoester **126** (1,08 mL, 9,86 mmol, 1,0 éq.) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (100% CHCl₃) à **126** (1,42 g ; 96%).

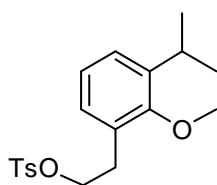
IR : ν (cm⁻¹) 2960 ; 1743 ; 1712 ; 1461 ; 1430 ; 1362 ; 1250 ; 1202 ; 1163 ; 1009 ; 797 ; 766.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1,21 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H) ; 1,83 (quint., $J = 7,6$ Hz, 2H) ; 2,07 (m, 5H) ; 2,45 (m, 6H) ; 3,21 (hept., $J = 6,6$ Hz, 1H) ; 3,50 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H) ; 3,70 (s, 3H) ; 3,72 (s, 3H) ; 6,97 (m, 3H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 21,8 ; 23,9 ; 24,0 ; 24,3 ; 26,4 ; 28,9 ; 29,9 ; 40,5 ; 41,4 ; 52,4 ; 57,3 ; 61,7 ; 124,4 ; 124,7 ; 127,5 ; 134,3 ; 141,9 ; 155,6 ; 170,0 ; 204,8 ; 207,4.

HRMS (ESI, m/z): Calculée pour $C_{21}H_{30}O_5$ $[M+K]^+$: 401,1730. Obtenue : 401,1725.

127 : 2-(3-isopropyl-2-méthoxyphényl)éthyl-4-méthylbenzenesulfonate



$C_{19}H_{24}O_4S$

$M = 348,46 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Liquide incolore

$R_f(70/30 : \text{Cy}/\text{AcOEt}) = 0,74$

A une solution de **90** (8,49 g, 43,7 mmol, 1,0 éq.) dans du DCM anhydre (140 mL), sont ajoutés successivement le chlorure de tosyle (12,62 g, 65,5 mmol, 1,5 éq.), Et_3N (9,13 mL, 65,5 mmol, 1,5 éq.) et la 4-DMAP (5,34 g, 43,7 mmol, 1,0 éq.). Le milieu est ensuite agité 5h à TA. Après addition d' Et_2O , le milieu est filtré et le filtrat concentré à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (90/10 Cy/AcOEt) pour donner **127** (11,27 g ; 74%).

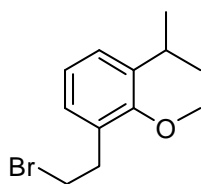
IR : ν (cm^{-1}) 2963 ; 1568 ; 1464 ; 1358 ; 1252 ; 1188 ; 1174 ; 1097 ; 1049 ; 1008 ; 959 ; 909 ; 892 ; 812 ; 764 ; 683 ; 660 ; 573 ; 552.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 1,19 (d, $J = 6,6 \text{ Hz}$, 6H) ; 2,43 (s, 3H) ; 2,97 (t, $J = 7,2 \text{ Hz}$, 2H) ; 3,22 (quint., $J = 6,6 \text{ Hz}$, 1H) ; 3,66 (s, 3H) ; 4,21 (t, $J = 7,2 \text{ Hz}$, 2H) ; 6,93 (m, 2H) ; 7,00 (m, 1H) ; 7,13 (m, 3H) ; 7,71 (d, $J = 8,4 \text{ Hz}$, 2H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 21,5 ; 23,9 ; 26,3 ; 30,1 ; 61,7 ; 70,1 ; 124,5 ; 125,8 ; 127,8 ; 128,0 ; 128,9 ; 129,8 ; 133,1 ; 142,1 ; 144,6 ; 155,8.

SM (IE, m/z) : 348,1 $[M]^+$.

128 : 1-(2-bromoéthyl)-3-isopropyl-2-méthoxybenzène



$C_{12}H_{17}BrO$

$M = 257,17 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Liquide incolore

$R_f(70/30 : \text{Cy}/\text{AcOEt}) = 0,85$

A une solution de **90** (100 mg, 0,52 mmol, 1,0 éq.) dans de l'Et₂O anhydre (1,5 mL) sous argon, est ajouté du tétrabromure de carbone (188 mg, 0,57 mmol, 1,1 éq.). Après dissolution de ce dernier, PPh₃ (150 mg, 0,57 mmol, 1,1 éq.) est ajouté et le milieu est agité 7h à TA. Après addition de chloroforme (5 mL) et d'eau (10 mL), la phase aqueuse est extraite par du chloroforme (3x10 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (95/5 Cy/AcOEt) pour donner **128** (107 mg ; 81%).

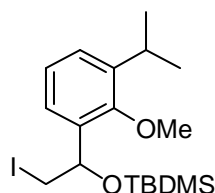
IR : ν (cm⁻¹) 2963 ; 1463 ; 1427 ; 1289 ; 1247 ; 1214 ; 1202 ; 1167 ; 1050 ; 1010 ; 799 ; 765.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1,23 (d, $J = 7,2$ Hz, 6H) ; 3,17 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H) ; 3,28 (hept., $J = 7,2$ Hz, 1H) ; 3,57 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H) ; 3,76 (s, 3H) ; 7,03 (m, 2H) ; 7,17 (dd, $J_1 = 7,2$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 24,1 ; 26,5 ; 32,2 ; 34,6 ; 61,9 ; 124,6 ; 125,9 ; 127,9 ; 131,9 ; 142,4 ; 155,8.

SM (IE, m/z) : 257,1-259,1 [M]⁺.

129 : *tert*-butyl[2-iodo-1-(3-isopropyl-2-méthoxyphényl)éthoxy]diméthylsilane



C₁₈H₃₁IO₂Si

M = 434,43 g.mol⁻¹

Solide incolore

R_f (90/10 : Cy/AcOEt) = 0,76

A une solution de **132** (560 mg, 1,75 mmol, 1,0 éq.) dans de la DMF anhydre (7 mL), sont ajoutés l'imidazole (361 mg, 5,25 mmol, 3,0 éq.), la 4-DMAP (22 mg, 0,175 mmol, 0,1 éq.) et le diméthyl-*tert*-butylchlorosilane (680 mg, 4,38 mmol, 2,5 éq.). Le milieu est laissé sous agitation 18h à TA puis versé sur une solution aqueuse d'HCl 1N (60 mL). La phase aqueuse est extraite par de l'Et₂O (3x50 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (97/3 Cy/AcOEt) pour donner **65** (687 mg ; 90%).

P_F : 39-40°C.

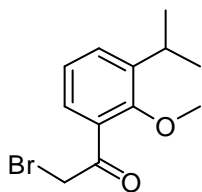
IR : ν (cm⁻¹) 2959 ; 2928 ; 2857 ; 1472 ; 1460 ; 1427 ; 1362 ; 1255 ; 1201 ; 1171 ; 1100 ; 1050 ; 1008 ; 930 ; 887 ; 836 ; 803 ; 777 ; 767.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ (ppm) -0,19 (s, 3H) ; 0,07 (s, 3H) ; 0,82 (s, 9H) ; 1,11 (t, J = 7,2 Hz, 6H) ; 3,17 (m, 2H) ; 3,34 (dd, J_1 = 2,8 Hz, J_2 = 10,0 Hz, 1H) ; 3,67 (s, 3H) ; 5,01 (dd, J_1 = 3,2 Hz, J_2 = 8,4 Hz, 1H) ; 7,01 (t, J = 7,6 Hz, 1H) ; 7,10 (dd, J_1 = 1,6 Hz, J_2 = 7,6 Hz, 1H) ; 7,19 (dd, J_1 = 1,6 Hz, J_2 = 7,6 Hz, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ (ppm) -4,9 ; -4,5 ; 15,0 ; 18,4 ; 24,0 ; 24,1 ; 26,0 ; 26,4 ; 62,2 ; 70,0 ; 124,7 ; 124,8 ; 126,5 ; 135,9 ; 141,9 ; 153,9.

SM (IE, m/z) : 434,1 [M]⁺.

131 : 2-bromo-1-(3-isopropyl-2-méthoxyphényl)éthanone



C₁₂H₁₅BrO₂

M = 271,15 g.mol⁻¹

Liquide jaune-orangé

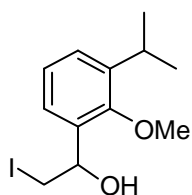
R_f (90/10 : Cy/AcOEt) = 0,86

A une solution de **138** (229 mg, 1,19 mmol, 1,0 éq.) dans du THF(1 mL), est ajouté PTT (458 mg, 1,19 mmol, 1,0 éq.) par portions en 10 minutes puis le milieu est agité jusqu'à obtention d'un précipité blanc. Après addition d'eau (10 mL), la phase aqueuse est extraite par de l'Et₂O (3x10 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (95/5 Cy/AcOEt) pour donner **131** (162 mg ; 50%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1,24 (d, J = 6,9 Hz, 6H) ; 3,29 (hept., J = 6,9 Hz, 1H) ; 3,77 (s, 3H) ; 4,58 (s, 2H) ; 7,15 (t, J = 7,8 Hz, 1H) ; 7,41 (m, 2H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 23,5 ; 23,6 ; 27,5 ; 31,9 ; 61,2 ; 124,4 ; 124,5 ; 128,6 ; 129,1 ; 141,9 ; 156,5 ; 191,3.

SM (IE, m/z) : 271,1-273,1 [M]⁺.

132 : 2-iodo-1-(3-isopropyl-2-méthoxyphényl)éthanolC₁₂H₁₇IO₂M = 320,17 g.mol⁻¹

Liquide incolore

R_f (80/20 : Cy/AcOEt) = 0,61

Procédure A : A une solution de **92** (554 mg, 3,11 mmol, 1,0 éq.) dans du THF anhydre (12 mL) à -78°C, sont ajoutés le diiodométhane (380 µL, 4,66 mmol, 1,5 éq.) et une solution du complexe MeLi.LiBr 1,5M dans l'Et₂O (4,14 mL, 6,22 mmol, 2,0 éq.). Après 1h d'agitation à -78°C, le milieu réactionnel est versé sur une solution aqueuse d'HCl 1N (100 mL) et la phase aqueuse est extraite par de l'Et₂O (3x30 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (90/10 Cy/AcOEt) pour donner **132** (567 mg ; 57%).

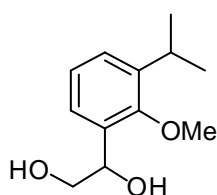
Procédure B : A une solution de **136** (758 mg, 2,08 mmol, 1,0 éq.) dans l'acétone (15 mL), est ajouté NaI (3,15 g, 20,8 mmol, 10,0 éq.) et le milieu est chauffé à reflux 7h. Après refroidissement et concentration, le résidu est repris dans l'eau (30 mL) et extrait par de l'Et₂O (3x20 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (80/20 Cy/AcOEt) pour donner **132** (474 mg ; 71%).

IR : ν (cm⁻¹) 3434 ; 2963 ; 2869 ; 1461 ; 1428 ; 1255 ; 1202 ; 1171 ; 1093 ; 1051 ; 1008 ; 800 ; 768.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1,24 (t, $J = 6,8$ Hz, 6H) ; 3,27 (hept., $J = 6,8$ Hz, 1H) ; 3,41 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H) ; 3,57 (dd, $J_1 = 3,8$ Hz, $J_2 = 9,4$ Hz, 1H) ; 3,79 (s, 3H) ; 5,13 (td, $J_1 = 3,8$ Hz, $J_2 = 9,4$ Hz, 1H) ; 7,11 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H) ; 7,23-7,33 (m, 3H).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 15,0 ; 23,9 ; 24,3 ; 26,4 ; 62,5 ; 69,8 ; 124,0 ; 125,0 ; 133,9 ; 142,4 ; 154,5.

SM (IE, m/z) : 194,0 [M-I]⁺.

133 : 1-(3-isopropyl-2-méthoxyphényl)éthane-1,2-diolC₁₂H₁₈O₃M = 210,27 g.mol⁻¹

Solide incolore

R_f (30/70 : Cy/AcOEt) = 0,39

A une solution de **95** (2,00 g, 11,35 mmol, 1,0 éq.) dans du ^tBuOH (40 mL) à TA, sont ajoutées une solution de N-méthylmorpholine N-oxyde (1,51 g, 12,49 mmol, 1,1 éq.) dans l'eau (40 mL) suivie d'une solution de OsO₄ dans ^tBuOH (1% w/w, 11,1 mL, 0,341 mmol, 0,03 éq.). Après 16h d'agitation à TA, le milieu est concentré et le résidu purifié par chromatographie sur gel de silice (30/70 Cy/AcOEt) pour donner **133** (1,46 g ; 61%).

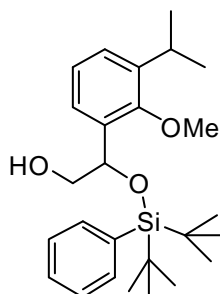
P_F : 78-79°C.

IR : ν (cm⁻¹) 3392 ; 2963 ; 2870 ; 1463 ; 1429 ; 1338 ; 1256 ; 1202 ; 1168 ; 1103 ; 1079 ; 1051 ; 1009 ; 886 ; 852 ; 799 ; 768 ; 733.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1,24 (dd, J₁ = 3,0 Hz, J₂ = 6,0 Hz, 6H) ; 3,29 (hept., J = 6,0 Hz, 1H) ; 3,67 (s, 3H) ; 3,78 (m, 6H) ; 5,11 (m, 1H) ; 7,11-7,29 (m, 3H).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 24,0 ; 24,2 ; 26,3 ; 62,6 ; 67,5 ; 70,1 ; 124,8 ; 124,9 ; 126,8 ; 133,4 ; 142,2 ; 154,8.

SM (IE, m/z) : 210,0 [M]⁺.

134 : 2-{[di-tert-butyl(phényl)silyl]oxy}-2-(3-isopropyl-2-méthoxyphényl)éthanolC₂₆H₄₀O₃SiM = 428,68 g.mol⁻¹

Huile incolore

R_f (30/70 : Cy/AcOEt) = 0,74

A une solution de **133** (631 mg, 3 mmol, 1,0 éq.) dans du THF anhydre (12,6 mL) à 0°C, sont ajoutés une solution de *n*-BuLi 1,5 M dans l'hexane (2 mL, 3 mmol, 1,0 éq.) et le di-*tert*-butylchlorosilane (680 μL, 3,3 mmol, 1,1 éq.). Le milieu réactionnel est ensuite agité 10

minutes à 0°C puis 1h à TA avant l'addition de TMEDA (990 μL , 6,6 mmol, 2,2 eq.). Après refroidissement du milieu à -78°C, une solution de phényllithium 1,8M dans l'Et₂O (2,5 mL, 4,5 mmol, 1,5 eq.) est ajoutée puis le milieu est agité 2h30 à -78°C suivie d'1h30 à -45°C. Après addition d'une solution saturée de NH₄Cl (50 mL), la phase aqueuse est extraite par de l'Et₂O (3x50 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (80/20 Cy/AcOEt) pour donner **134** (1,34 g ; quantitatif).

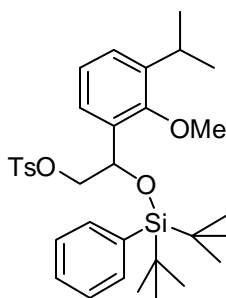
IR : ν (cm⁻¹) 3450 ; 2962 ; 2932 ; 2857 ; 1461 ; 1427 ; 1387 ; 1363 ; 1103 ; 1050 ; 1009 ; 841 ; 821 ; 797 ; 766 ; 702 ; 653 ; 578 ; 487.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1,03 (s, 9H) ; 1,07 (s, 9H) ; 1,22 (dd, $J_1 = 3,0$ Hz, $J_2 = 6,9$ Hz, 6H) ; 3,21 (hept., $J = 6,9$ Hz, 1H) ; 3,65 (s, 3H) ; 3,89 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H) ; 5,62 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H) ; 7,14-7,33 (m, 5H) ; 7,48 (dd, $J_1 = 1,5$ Hz, $J_2 = 7,8$ Hz, 1H) ; 7,59 (dd, $J_1 = 1,5$ Hz, $J_2 = 7,8$ Hz, 2H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 21,3 ; 21,5 ; 23,9 ; 24,3 ; 26,5 ; 28,6 ; 62,1 ; 68,8 ; 70,9 ; 124,7 ; 125,7 ; 126,4 ; 127,4 ; 129,1 ; 135,2 ; 139,9 ; 141,8 ; 154,2.

SM (ESI, m/z) : 429,0 [M+H]⁺.

135 : 2-**{[di-*tert*-butyl(phényl)silyl]oxy}**-2-(3-isopropyl-2-méthoxyphényl)éthyl-4-méthylbenzènesulfonate



C₃₃H₄₆O₅SSi

M = 582,87 g.mol⁻¹

Huile incolore

R_f (50/50 : Cy/AcOEt) = 0,62

La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé **127**. La réaction est réalisée avec l'alcool **134** (50 mg, 0,117 mmol, 1,0 eq.) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (95/5 Cy/AcOEt) à **135** (44 mg ; 66%).

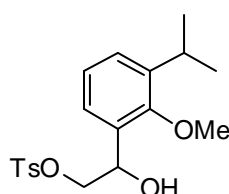
IR : ν (cm⁻¹) 2964 ; 2931 ; 2867 ; 1461 ; 1432 ; 1387 ; 1359 ; 1101 ; 1038 ; 1001 ; 841 ; 821 ; 796 ; 765 ; 711 ; 652 ; 585 ; 486.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 0,97 (s, 9H) ; 1,01 (s, 9H) ; 1,23 (dd, $J_1 = 6,8$ Hz, $J_2 = 10,2$ Hz, 6H) ; 2,42 (s, 3H) ; 3,21 (hept., $J = 6,8$ Hz, 1H) ; 3,57 (s, 3H) ; 4,27 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H) ; 5,73 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H) ; 7,09-7,38 (m, 8H) ; 7,51 (m, 2H) ; 7,63 (m, 2H).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 21,3 ; 21,4 ; 21,7 ; 23,6 ; 24,3 ; 26,5 ; 28,6 ; 62,3 ; 68,2 ; 73,9 ; 124,7 ; 125,8 ; 126,8 ; 127,3 ; 128,1 ; 128,9 ; 129,8 ; 133,0 ; 133,5 ; 135,3 ; 141,9 ; 144,6 ; 154,3.

SM (ESI, m/z) : 413,3 [M-OTs]⁺.

136 : 2-hydroxy-2-(3-isopropyl-2-méthoxyphényl)éthyl-4-méthylbenzènesulfonate



C₁₉H₂₄O₅S

M = 364,46 g.mol⁻¹

Solide incolore

R_f (60/40 : Cy/AcOEt) = 0,56

A une solution de **133** (500 mg, 2,38 mmol, 1,0 éq.) dans du DCM anhydre (5 mL), sont ajoutés l'oxyde de dibutylétain (2 mg, 0,0048 mmol, 0,002 éq.), le chlorure de tosylo (500 mg, 2,59 mmol, 1,1 éq.) et Et₃N (360 μ L, 2,55 mmol, 1,07 éq.). Le milieu est alors agité 1h30 à TA. Après addition d'eau (20 mL), d'Et₂O (10 mL) et récupération de la phase organique, la phase aqueuse est extraite par de l'Et₂O (2x10 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (80/20 Cy/AcOEt) pour donner **136** (780 mg ; 90%).

P_F : 74-75°C.

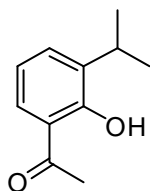
IR : ν (cm⁻¹) 3527 ; 2964 ; 2870 ; 1598 ; 1462 ; 1361 ; 1190 ; 1177 ; 1098 ; 1050 ; 1006 ; 970 ; 872 ; 815 ; 769 ; 721 ; 666 ; 555.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1,21 (t, $J = 6,8$ Hz, 6H) ; 2,45 (s, 3H) ; 3,29 (hept., $J = 6,8$ Hz, 1H) ; 3,72 (s, 3H) ; 4,01-4,30 (m, 3H) ; 5,25 (td, $J_1 = 3,2$ Hz, $J_2 = 8,4$ Hz, 1H) ; 7,11 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H) ; 7,22-7,36 (m, 4H) ; 7,78 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 21,7 ; 23,9 ; 24,1 ; 26,2 ; 62,4 ; 67,5 ; 74,1 ; 124,9 ; 124,9 ; 127,3 ; 128,1 ; 129,9 ; 131,3 ; 132,9 ; 142,2 ; 145,0 ; 154,6.

SM (IE, m/z) : 194,0 [M-OTs]⁺.

137 : 1-(2-hydroxy-3-isopropylphényl)éthanone



C₁₁H₁₄O₂

M = 178,23 g.mol⁻¹

Liquide orange

R_f (80/20 : Cy/AcOEt) = 0,68

A une solution d'acide 2-hydroxy-3-isopropylbenzoïque (2,00 g, 10,86 mmol, 1,0 éq.) dans l'Et₂O anhydre (44 mL) sous argon, est ajouté doucement MeLi 1,6M dans l'Et₂O (36,2 mL, 54,3 mmol, 5,0 éq.). Le milieu est ensuite agité 2h à 0°C. Après addition d'eau (100 mL) doucement, la phase aqueuse est extraite par de l'Et₂O (3x100 mL) puis acidifié et de nouveau extraite par de l'Et₂O (100 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (90/10 Cy/AcOEt) pour donner **55** (1,74 g ; 90%).

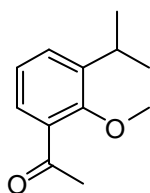
IR : ν (cm⁻¹) 2964 ; 1634 ; 1460 ; 1433 ; 1365 ; 1321 ; 1277 ; 1242 ; 1183 ; 1158 ; 1116 ; 1055 ; 1024 ; 978 ; 903 ; 835 ; 810 ; 792 ; 751 ; 666 ; 615.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1,23 (d, J = 6,9 Hz, 6H) ; 2,64 (s, 3H) ; 3,36 (quint., J = 6,9 Hz, 1H) ; 6,84 (t, J = 8,1 Hz, 1H) ; 7,41 (dd, J_1 = 1,8 Hz, J_2 = 8,1 Hz, 1H) ; 7,58 (dd, J_1 = 1,8 Hz, J_2 = 8,1 Hz, 1H) ; 12,69 (s, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 22,4 ; 26,8 ; 26,3 ; 118,5 ; 119,1 ; 128,2 ; 132,9 ; 137,7 ; 160,2 ; 204,9.

SM (IE, m/z) : 178.1 [M]⁺.

138 : 1-(3-isopropyl-2-méthoxyphényl)éthanone



C₁₂H₁₆O₂

M = 192,25 g.mol⁻¹

Huile incolore

R_f (90/10 : Cy/AcOEt) = 0,53

La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé **92**. La réaction est réalisée avec le phénol **137** (340 mg, 1,91 mmol, 1,0 éq.) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (90/10 Cy/AcOEt) à **138** (326 mg ; 89%).

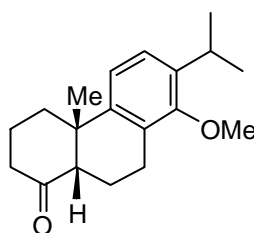
IR : ν (cm⁻¹) 2966 ; 1690 ; 1586 ; 1461 ; 1422 ; 1358 ; 1286 ; 1262 ; 1219 ; 1098 ; 1052 ; 1008 ; 802 ; 767.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1,23 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H) ; 2,64 (s, 3H) ; 3,28 (quint., $J = 6,8$ Hz, 1H) ; 3,75 (s, 3H) ; 7,10 (dd, $J_1 = 7,4$ Hz, $J_2 = 7,8$ Hz, 1H) ; 7,39 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 23,9 ; 26,2 ; 30,4 ; 63,3 ; 124,3 ; 127,2 ; 130,5 ; 133,7 ; 142,8 ; 156,4 ; 201,5.

SM (ESI, m/z) : 193,1 [M+H]⁺.

(+/-)-54a : cis-7-isopropyl-8-methoxy-4a-methyl-3,4,4a,9,10,10^a-hexahydrophenanthren-1(2H)-one



C₁₉H₂₆O₂

M = 286,41 g.mol⁻¹

Solide incolore

R_f (80/20 : Cy/AcOEt) = 0,55

A une solution de **55** (22 mg, 0,078 mmol, 1,0 éq.) dans du xylène (2 mL) à TA, est ajouté l'acide phosphorique (1 mL) puis le milieu est agité à 160°C pendant 18h. PIFA (79 mg, 0,158 mmol, 2,0 éq.) est de nouveau ajouté et le milieu réactionnel est agité 2h30 à TA. Après refroidissement, le milieu est directement purifié par chromatographie sur gel de silice (90/10 Cy/AcOEt) pour donner (+/-)-**54a** (13 mg ; 57%), dans un ratio *cis/trans* de 75/25.

P_F : 129-130 °C.

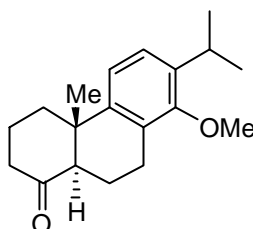
IR : ν (cm⁻¹) 2960 ; 2930 ; 1712 ; 1488 ; 1461 ; 1410 ; 1320 ; 1290 ; 1256 ; 1060 ; 1035 ; 820 ; 671.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1,05 (s, 0,7H, H_{(+/-)-54b}) ; 1,17 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H) ; 1,19 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H) ; 1,33 (s, 2,3H, H_{(+/-)-54a}) ; 1,75-2,41 (m, 9H) ; 2,59 (m, 1H) ; 2,98 (m, 1H) ; 3,26 (quint., $J = 6,2$ Hz, 1H) ; 3,80 (s, 3H) ; 7,00 (m, 2H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 21,9 ; 22,1 ; 22,8 ; 24,0 ; 26,3 ; 29,7 ; 36,7 ; 39,3 ; 40,8 ; 57,1 ; 60,7 ; 121,8 ; 124,2 ; 129,2 ; 138,8 ; 142,4 ; 154,9 ; 214,2.

HRMS (ESI, m/z) : Calculée pour $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 287.2011. Obtenue : 287.2007.

(+/-)-54b : *trans*-7-isopropyl-8-methoxy-4a-methyl-3,4,4a,9,10,10^a-hexahydrophenanthren-1(2H)-one



$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_2$

$M = 286,41 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Solide incolore

$R_f(80/20 : \text{Cy}/\text{AcOEt}) = 0,52$

A une solution de (+/-)-157 (29 mg, 0,079 mmol, 1,0 éq.) dans un mélange 1:1 MeCN/eau (800 μL) à TA, est ajouté du TFA (70 μL , 0,790 mmol, 10,0 éq.) et du bis-trifluoroacetoxyiodobenzène (39 mg, 0,079 mmol, 1,0 éq.) puis le milieu est alors agité 30 minutes à TA. PIFA (79 mg, 0,158 mmol, 2,0 éq.) est de nouveau ajouté et le milieu réactionnel est agité 2h30 à TA. Après addition d'eau (10 mL), la phase aqueuse est extraite par Et_2O (3x10 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et concentrée à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (80/20 Cy/AcOEt) pour donner (+/-)-54b (19 mg ; 85%).

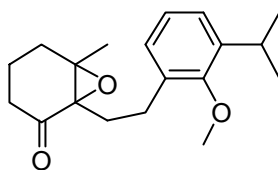
P_F : 130-132 $^\circ\text{C}$.

IR : ν (cm^{-1}) 2959 ; 1712 ; 1484 ; 1455 ; 1410 ; 1377 ; 1327 ; 1261 ; 1139 ; 1071 ; 1058 ; 1031 ; 948 ; 818.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 1,05 (s, 3H) ; 1,20 (d, $J = 7,2 \text{ Hz}$, 3H) ; 1,22 (d, $J_1 = 7,2 \text{ Hz}$, 3H) ; 1,69 (m, 1H) ; 1,84 (td, $J_1 = 4,4 \text{ Hz}$, $J_2 = 12,8 \text{ Hz}$, 1H) ; 1,97 (m, 3H) ; 2,38 (m, 3H) ; 2,56 (m, 2H) ; 3,03 (qd, $J_1 = 1,2 \text{ Hz}$, $J_2 = 17,6 \text{ Hz}$, 1H) ; 3,25 (hept., $J = 7,2 \text{ Hz}$, 1H) ; 3,72 (s, 3H) ; 7,06 (dd, $J_1 = 4,0 \text{ Hz}$, $J_2 = 8,4 \text{ Hz}$, 2H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 17,2 ; 22,7 ; 23,2 ; 23,8 ; 24,0 ; 24,1 ; 26,3 ; 37,4 ; 41,0 ; 42,6 ; 55,2 ; 60,7 ; 121,2 ; 124,2 ; 128,7 ; 139,0 ; 144,8 ; 155,3 ; 212,6.

HRMS (ESI, m/z) : Calculée pour $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 287.2011. Obtenue : 287.2013.

142 : 1-[2-(3-isopropyl-2-méthoxyphényl)éthyl]-6-méthyl-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-oneC₁₉H₂₆O₃M = 302,41 g.mol⁻¹

Solide blanc

R_f (80/20 : Cy/AcOEt) = 0,68

Procédure A : A une solution de **55** (200 mg, 0,698 mmol, 1,0 éq.) dans du DCM anhydre (6 mL), est ajouté *m*-CPBA (344 mg, 1,40 mmol, 2,0 éq.). Le milieu est agité 20h à température ambiante, dilué avec du DCM (10 mL) et lavé par une solution saturée d'hydrogencarbonate de sodium (10 mL) et de saumure (10 mL). La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (90/10 Cy/AcOEt) pour donner **142** (161 mg ; 77%).

Procédure B : A une solution de Dess-Martin periodinane (146 mg, 0,345 mmol, 1,2 éq.) dans du DCM anhydre (1,2 mL), est ajoutée une solution de **183** (87 mg, 0,287 mmol, 1,0 éq.) dans du DCM anhydre (400 µL) et le milieu est agité 2h à TA. Après concentration, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (80/20 Cy/AcOEt) pour donner **142** (72 mg ; 83%).

P_F : 46-47°C.

IR : ν (cm⁻¹) 2960 ; 1704 ; 1463 ; 1428 ; 1406 ; 1382 ; 1253 ; 1202 ; 1167 ; 1046 ; 1010 ; 783 ; 765.

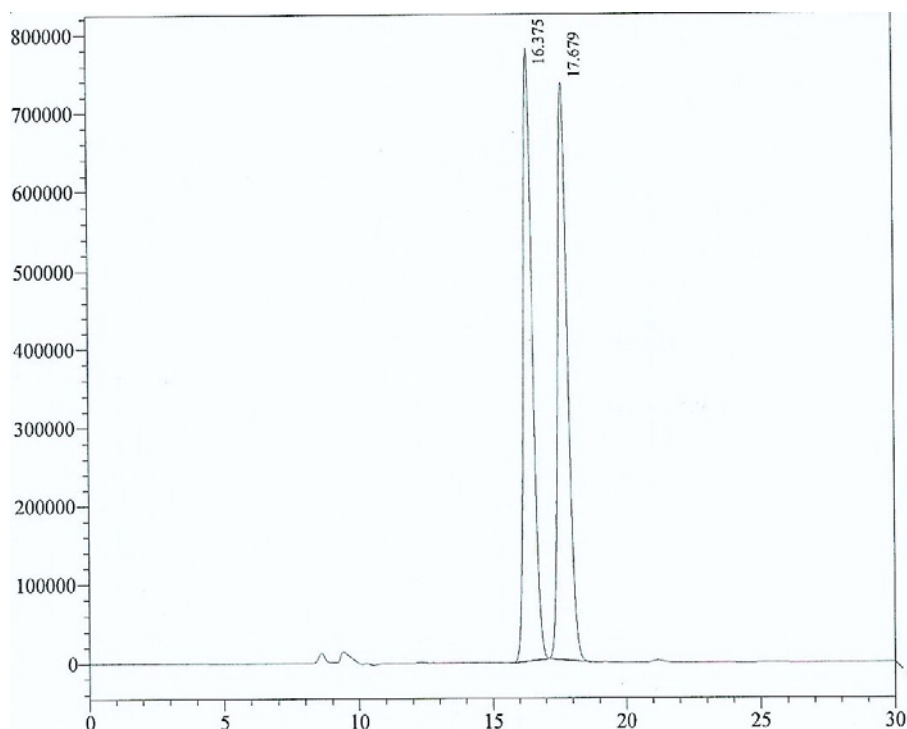
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 0,95 (s, 3H) ; 1,21 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H) ; 1,23 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H) ; 1,56 (m, 7H) ; 2,19 (m, 4H) ; 3,23 (hept., *J* = 6,8 Hz, 1H) ; 3,69 (s, 3H) ; 7,01 (m, 3H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 17,3 ; 19,4 ; 24,2 ; 24,3 ; 26,3 ; 26,4 ; 28,2 ; 30,1 ; 37,1 ; 61,4 ; 65,9 ; 66,2 ; 124,7 ; 125,0 ; 128,3 ; 134,6 ; 142,1 ; 155,7 ; 206,1.

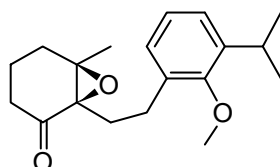
HRMS (ESI, *m/z*) : Calculée pour C₁₉H₂₆O₃ [M+H]⁺ : 303.1960. Obtenue : 303.1959.

La séparation chromatographique du β-cétoépoxyde **142** a été effectuée sur une colonne CHIRACEL OD-H. La phase mobile est constituée d'un mélange *n*-hexane/propan-2-ol dans un ratio 99/1 avec un débit maintenu constant à 0,6 mL.min⁻¹ pendant 30 minutes. La

détection photométrique a été faite à 214 nm. Le chromatogramme montre deux énantiomères à des temps de rétention respectifs de 16,375 min. et 17,679 min.



(1*R*,6*R*)-142:(1*R*,6*R*)-1-[2-(3-isopropyl-2-méthoxyphényl)éthyl]-6-méthyl-7-oxabicyclo [4.1.0]heptan-2-one



$C_{19}H_{26}O_3$

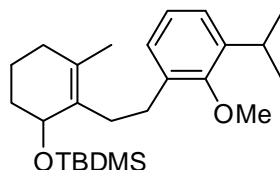
$M = 302,41 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Solide blanc

$R_f (80/20 : \text{Cy}/\text{AcOEt}) = 0,68$

La procédure utilisée est la même que la procédure B mise au point pour la préparation du composé **142**. La réaction est réalisée avec (1*S*,2*S*,6*R*)-**183** (186,8 mg, 0,648 mmol), pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (80/20 Cy/AcOEt) au céto-époxyde (1*R*,6*R*)-**142** (150,1 mg ; 80%). Malheureusement, des problèmes de reproductibilité de la méthode de séparation ne nous a pas permis de déterminer l'excès énantiomérique du céto-époxyde (1*R*,6*R*)-**142**.

$\alpha_D (c = 1M, \text{MeOH}) : 30,2.$

143 : *tert*-butyl({2-[2-(3-isopropyl-2-méthoxyphényl)éthyl]-3-méthylcyclohex-2-en-1-yl}oxy)diméthylsilaneC₂₅H₄₂O₂SiM = 402,69 g.mol⁻¹

Huile incolore

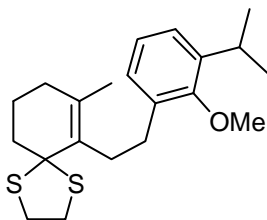
R_f (70/30 : Cy/AcOEt) = 0,86

A une solution de **150** (159 mg, 0,552 mmol, 1,0 éq.) dans du DCM anhydre (2,8 mL) à 0°C, sont ajoutés Et₃N (120 µL, 0,828 mmol, 1,5 éq.), le diméthyl-*tert*-butylchlorosilane (103 mg, 0,662 mmol, 1,2 éq.) et la 4-DMAP (7 mg, 0,055 mmol, 0,1 éq.). Après 10 minutes à 0°C, le milieu réactionnel est agité 40h à TA. Après addition d'eau (20 mL), la phase aqueuse est extraite par du DCM (2x20 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (90/10 Cy/AcOEt) pour donner **143** (164 mg ; 74%).

IR : ν (cm⁻¹) 2962 ; 2933 ; 2867 ; 2827 ; 1461 ; 1427 ; 1252 ; 1203 ; 1167 ; 1050 ; 1013 ; 913 ; 797 ; 764 ; 744.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 0,10 (d, J = 2,8 Hz, 6H) ; 0,91 (s, 9H) ; 1,21 (d, J = 7,0 Hz, 3H) ; 1,23 (d, J = 7,0 Hz, 3H) ; 1,58 (s, 3H) ; 1,61 (m, 6H) ; 2,35 (m, 2H) ; 2,64 (m, 2H) ; 3,27 (quint., J = 7,0 Hz, 1H) ; 3,74 (s, 3H) ; 4,15 (m, 1H) ; 7,01 (m, 3H).

SM (IE, m/z) : 272,2 [M-OTBDMS]⁺.

144 : 2-isopropyl-6-[2-(7-méthyl-1,4-dithiaspiro[4.5]dec-6-en-6-yl)éthyl]phényle méthyle étherC₂₁H₃₀OS₂M = 362,59 g.mol⁻¹

Solide incolore

R_f (95/5 : Cy/AcOEt) = 0,61

A une solution de **55** (1,50 g, 5,25 mmol, 1,0 éq.) dans du DCM anhydre (25 mL), sont ajoutés le 1,2-ethanedithiol (490 µL, 5,73 mmol, 1,1 éq.) et In(OTf)₃ (295 mg, 0,524 mmol, 0,1 éq.). Le milieu réactionnel est alors agité 24h à TA. Du 1,2-ethanedithiol (493 µL, 5,73 mmol, 1,1 éq.) et In(OTf)₃ (295 mg, 0,524 mmol, 0,1 éq.) sont de nouveau ajoutés et le milieu est agité 6h à TA. Après dilution avec du DCM (20 mL) et addition d'eau (40 mL), la phase

aqueuse est extraite par DCM (2x20 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et évaporées à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (95/5 Cy/AcOEt) pour donner **144** (1,86 g ; 98%).

P_F : 55-56°C.

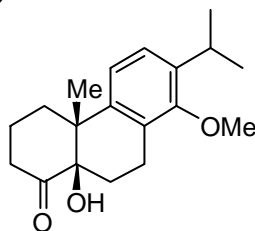
IR : ν (cm^{-1}) 2961 ; 2930 ; 2864 ; 1487 ; 1450 ; 1413 ; 1327 ; 1277 ; 1238 ; 1163 ; 1032 ; 913 ; 824 ; 746 ; 669.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1,23 (d, $J = 8,0$ Hz, 6H) ; 1,80 (m, 5H) ; 2,00 (m, 2H) ; 2,53 (m, 2H) ; 2,91 (m, 2H) ; 3,31 (m, 5H) ; 3,78 (s, 3H) ; 7,03 (m, 1H) ; 7,11 (m, 2H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 20,8 ; 22,7 ; 24,2 ; 26,4 ; 27,1 ; 31,5 ; 31,9 ; 32,7 ; 40,4 ; 44,6 ; 61,9 ; 72,2 ; 124,5 ; 127,5 ; 131,2 ; 134,5 ; 136,1 ; 141,9 ; 155,7.

HRMS (ESI, m/z) : Calculée pour $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{OS}_2$ [$\text{M}+\text{Na}$]⁺ : 385,1636. Obtenue : 385,1638.

(+/-)-145 : 10a-hydroxy-7-isopropyl-8-méthoxy-4a-méthyl-3,4,4a,9,10,10a-hexa hydro phénanthren-1(2H)-one



$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_3$

$M = 302,41 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Solide blanc

$R_f(80/20 : \text{Cy}/\text{AcOEt}) = 0,48$

A une solution de **142** (250 mg, 0,828 mmol, 1,0 éq.) dans du DCM anhydre (25 mL), est ajouté ZrCl_4 (205 mg, 0,869 mmol, 1,05 éq0). Le milieu est agité 2h à TA. Après addition d'eau (50 mL) et récupération de la phase organique, la phase aqueuse est extraite par Et_2O (3x25 mL). La phase organique est séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et concentrée à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (80/20 Cy/AcOEt) pour donner (+/-)-**145** (225 mg ; 90%).

P_F : 129-131°C.

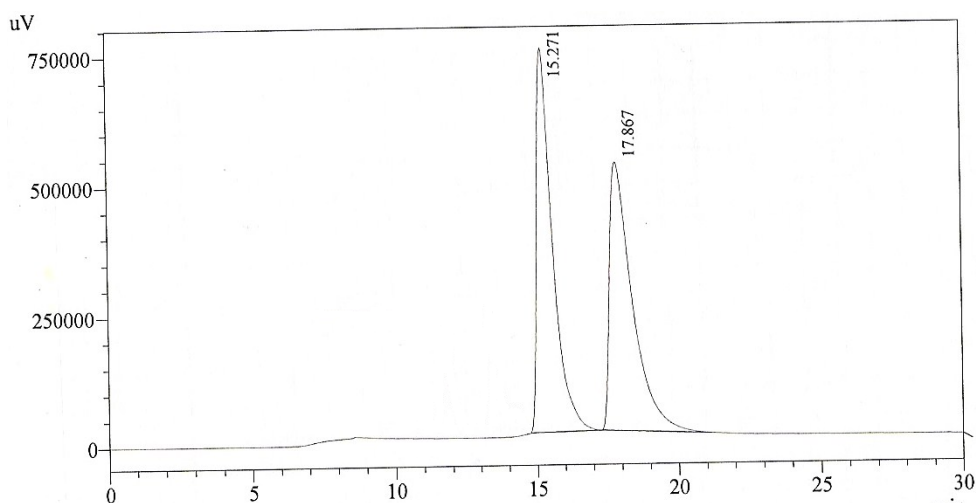
IR : ν (cm^{-1}) 3473 ; 2960 ; 1706 ; 1462 ; 1412 ; 1330 ; 1251 ; 1119 ; 1087 ; 1063 ; 1036 ; 1012 ; 967 ; 931 ; 814.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 1,20 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H) ; 1,26 (s, 3H) ; 1,65-3,09 (m, 10H), 3,24 (hept., $J = 6,9$ Hz, 1H) ; 3,73 (s, 3H) ; 4,01 (br, 1H) ; 6,99 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H) ; 7,08 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H).

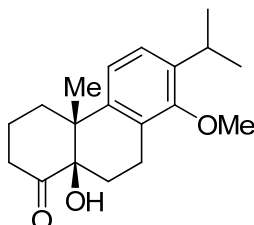
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 19,9 ; 20,8 ; 22,6 ; 24,0 ; 26,3 ; 29,7 ; 36,9 ; 41,1 ; 45,8 ; 60,7 ; 79,8 ; 122,3 ; 124,4 ; 127,7 ; 138,8 ; 142,7 ; 154,6 ; 215,1.

HRMS (ESI, m/z) : Calculée pour $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 303,1960. Obtenue : 303,1959.

La séparation chromatographique de la *cis*-décالية hydroxylée (+/-)-**145** a été effectuée sur une colonne CHIRACEL OB-H (phase stationnaire : cellulose tribenzoate). La phase mobile est constituée d'un mélange *n*-hexane/éthanol dans un ratio 90/10 avec un débit maintenu constant à $0,4 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ pendant 30 minutes. La détection photométrique a été faite à 214 nm. Le chromatogramme montre deux énantiomères à des temps de rétention respectifs de 15,271 min. et 17,867 min.



(4aR,10aR)-145 : (4aR,10aR)-10a-hydroxy-7-isopropyl-8-méthoxy-4a-méthyl-3,4,4a,9,10,10a-hexa hydrophénanthren-1(2H)-one



$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_3$

$M = 302,41 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

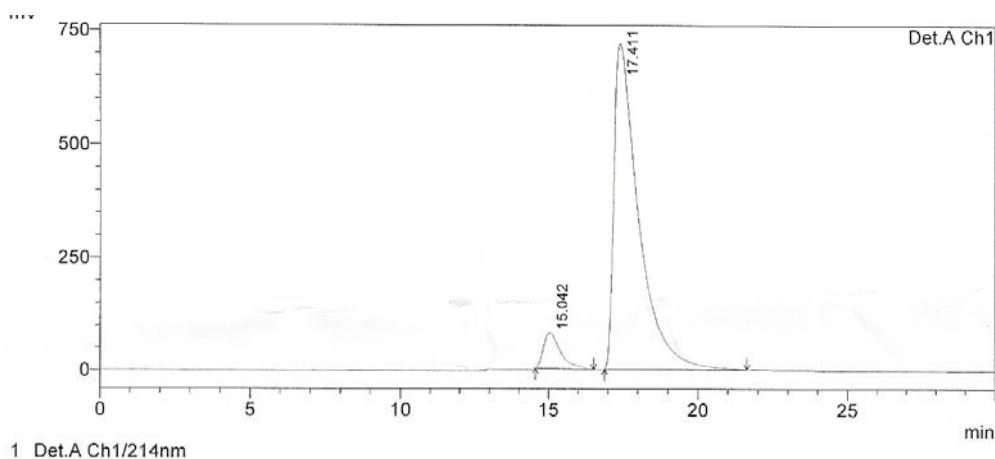
Solide blanc

R_f (80/20 : Cy/AcOEt) = 0,48

La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé (+/-)-**145**. La réaction est réalisée avec (1R,6R)-**142** (50 mg, 0,165 mmol) pour aboutir après

purification par chromatographie sur gel de silice (80/20 Cy/AcOEt) à la *cis*-décالية hydroxylée (4*aR*,10*aR*)-**145** (36 mg ; 72%), avec un excès énantiomérique de 88%.

α_D (c = 1M, MeOH) : 12,1.

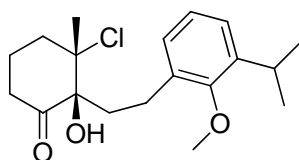


1 Det.A Ch1/214nm

PeakTable

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	15.042	3120008	78061	6.999	9.785
2	17.411	41457163	719689	93.001	90.215
Total		44577171	797750	100.000	100.000

(+/-)-147 : 3-chloro-2-hydroxy-2-[2-(3-isopropyl-2-méthoxyphényl)éthyl]-3-méthyl cyclohexanone



$C_{19}H_{27}ClO_3$

$M = 338,87 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Solide beige

$R_f(80/20 : \text{Cy}/\text{AcOEt}) = 0,73$

(+/-)-147 a été obtenu comme produit secondaire dans la réaction de cyclisation du céto-époxyde **(+/-)-145** en présence de SnCl_4 , et purifié par chromatographie sur gel de silice.

P_F : 97-98°C.

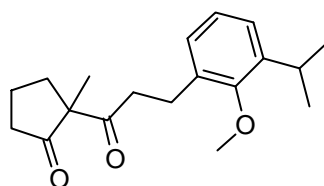
IR : ν (cm^{-1}) 3490 ; 2961 ; 1719 ; 1460 ; 1428 ; 1314 ; 1255 ; 1202 ; 1173 ; 1122 ; 1114 ; 1078 ; 1050 ; 1008 ; 840 ; 799 ; 766 ; 607 ; 533.

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 1,24 (t, $J = 6,6$ Hz, 6H) ; 1,68 (s, 3H) ; 1,92 (m, 7H) ; 2,55 (m, 3H) ; 3,24 (hept., $J = 6,6$ Hz, 1H) ; 3,69 (s, 3H) ; 3,95 (s, 1H) ; 6,97 (dd, $J_1 = 2,1$ Hz, $J_2 = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,02 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,13 (dd, $J_1 = 2,1$ Hz, $J_2 = 7,5$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 22,5 ; 24,1 ; 24,4 ; 25,2 ; 26,3 ; 26,4 ; 36,1 ; 36,7 ; 37,6 ; 61,9 ; 82,2 ; 83,5 ; 124,8 ; 125,4 ; 127,9 ; 134,1 ; 142,3 ; 155,6 ; 210,9.

HRMS (ESI, m/z) : Calculée pour $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{ClO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 338,1649. Obtenue : 338,1652.

(+/-)-148 : 2-[3-(3-isopropyl-2-méthoxyphényl)propanoyl]-2-méthylcyclopentanone



$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_3$

$M = 302,41 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Solide blanc

$R_f(80/20 : \text{Cy}/\text{AcOEt}) = 0,61$

(+/-)-148 a été obtenu comme produit secondaire dans la réaction de cyclisation du céto-époxyde (+/-)-145 en présence de SnCl_4 ou $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$, et purifié par chromatographie sur gel de silice.

P_F : 50-51°C.

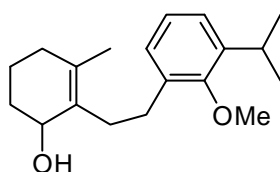
IR : ν (cm^{-1}) 2962 ; 1737 ; 1701 ; 1461 ; 1428 ; 1252 ; 1202 ; 1166 ; 1097 ; 1051 ; 1010 ; 797 ; 766.

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 1,21 (d, $J = 6,8 \text{ Hz}$, 6H) ; 1,30 (s, 3H) ; 1,59 (m, 1H) ; 1,81 (quint., $J = 6,8 \text{ Hz}$, 2H) ; 2,24 (t, $J = 7,8 \text{ Hz}$, 2H) ; 2,52 (m, 1H) ; 2,86 (s, 4H) ; 3,22 (hept., $J = 6,8 \text{ Hz}$, 1H) ; 3,73 (s, 3H) ; 6,95 (m, 3H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 19,4 ; 20,3 ; 24,1 ; 24,9 ; 26,4 ; 34,3 ; 38,1 ; 39,2 ; 61,7 ; 63,6 ; 124,5 ; 125,1 ; 127,7 ; 133,9 ; 142,2 ; 155,7 ; 207,5 ; 217,0.

HRMS (ESI, m/z) : Calculée pour $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 303,1960. Obtenue : 303,1961.

150 : 2-[2-(3-isopropyl-2-méthoxyphényl)éthyl]-3-méthylcyclohex-2-en-1-ol



$\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_2$

$M = 288,42 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Huile incolore

$R_f(70/30 : \text{Cy}/\text{AcOEt}) = 0,54$

A une suspension de LiAlH_4 (13 mg, 0,349 mmol, 0,5 éq.) dans l' Et_2O anhydre (2 mL) à 0°C , est ajoutée une solution de **55** (200 mg, 0,698 mmol, 1,0 éq.) dans l' Et_2O (400 μL) puis le milieu est agité 15 minutes à TA. Après addition d'eau (20mL), la phase aqueuse est extraite par l' Et_2O (3x20 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur Na_2SO_4 , filtrées, évaporées à sec et séchées sur la pompe à palette pour donner **150** (194 mg ; 96%).

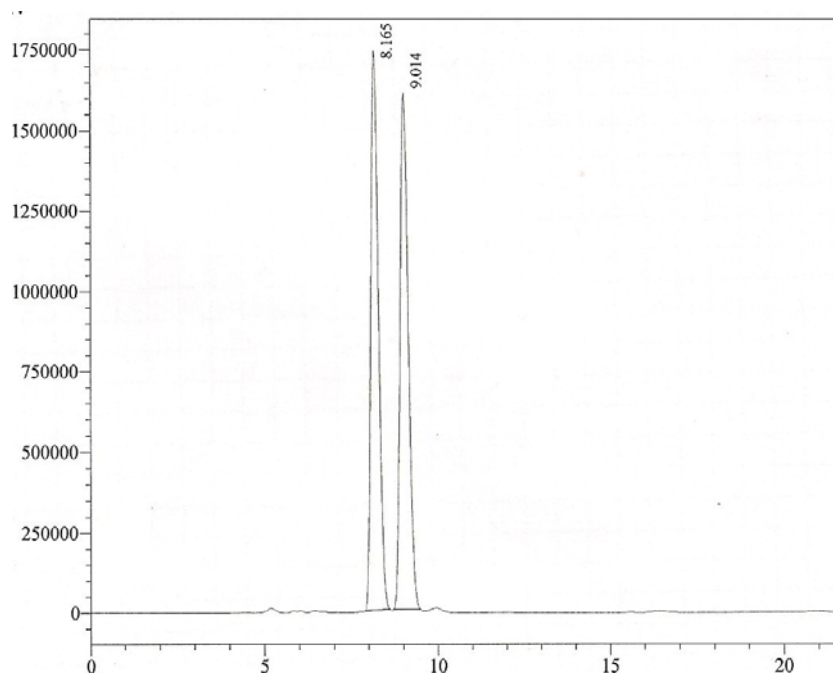
IR : ν (cm^{-1}) 3422 ; 2958 ; 2934 ; 1465 ; 1460 ; 1257 ; 1203 ; 1167 ; 1052 ; 1015 ; 765 ; 680 ; 669.

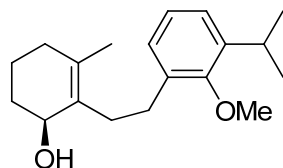
RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 1,19 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H) ; 1,23 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H) ; 1,47 (s, 3H) ; 1,57-1.93 (m, 9H) ; 2,43 (m, 2H) ; 3,28 (quint., $J = 6,6$ Hz, 1H) ; 3,74 (s, 3H) ; 4,10 (br, 1H) ; 7,02 (m, 3H).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 17,9 ; 19,0 ; 23,9 ; 24,2 ; 26,5 ; 29,9 ; 32,1 ; 32,3 ; 32,4 ; 38,9 ; 61,8 ; 124,5 ; 124,6 ; 128,0 ; 131,3 ; 132,8 ; 135,2 ; 141,8 ; 155,7.

HRMS (ESI, m/z) : Calculée pour $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 289,2168. Obtenue : 289,2164.

La séparation chromatographique de l'alcool allylique **150** a été effectuée sur une colonne CHIRACEL OD-H (phase stationnaire : cellulose tris-3,5-diméthylphénylcarbamate). La phase mobile est constituée d'un mélange *n*-hexane/propan-2-ol dans un ratio 96/4 avec un débit maintenu constant à $0,6 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ pendant 15 minutes. La détection photométrique a été faite à 214 nm. Le chromatogramme montre deux énantiomères à des temps de rétention respectifs de 8,165 min. et 9,014 min.

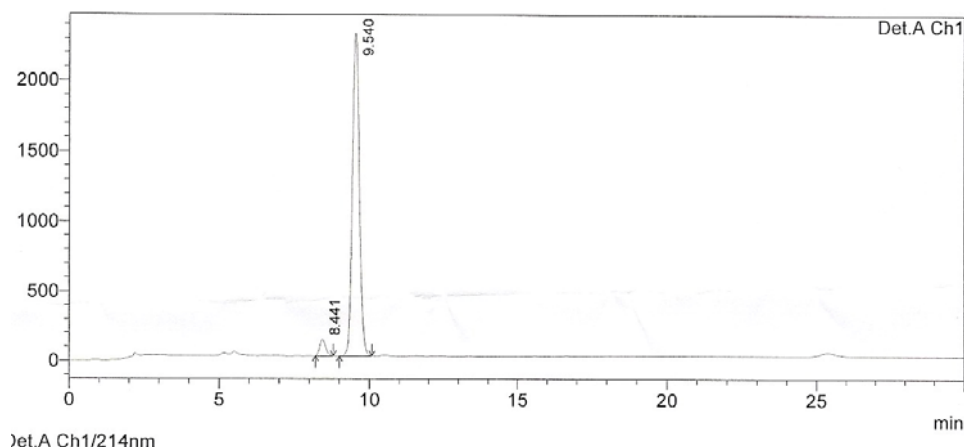


(S)-150 : (1S)-2-[2-(3-isopropyl-2-méthoxyphényl)éthyl]-3-méthylcyclohex-2-en-1-olC₁₉H₂₈O₂M = 288,42 g.mol⁻¹

Huile incolore

R_f(70/30 : Cy/AcOEt) = 0,54

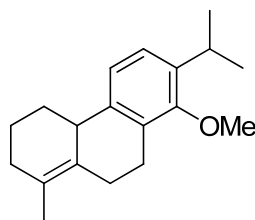
A une suspension de (*R*)-oxazaborolidine (232 mg, 0,838 mmol, 1,2 éq.) dans du THF anhydre (9 mL) à 0°C, est ajoutée BH₃.Me₂S (110 µL, 1,117 mmol, 1,6 éq.) au goutte-à-goutte. Après 30 minutes d'agitation à 0°C, une solution de **55** (200 mg, 0,698 mmol, 1,0 éq.) dans du THF anhydre (11 mL) est ajoutée goutte-à-goutte et le milieu est agité 1h à 0°C. Après addition lente de MeOH et concentration, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (70/30 Cy/AcOEt) pour donner (*S*)-**150** (196 mg ; 97%) avec un excès énantiomérique de 92%.

α_D (c = 1M, MeOH) : 32,2°C

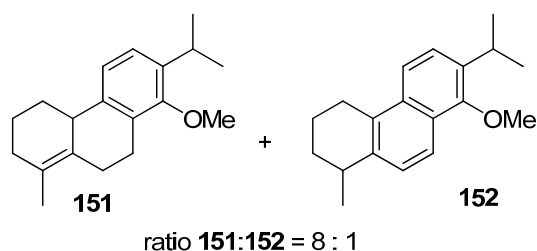
Det.A Ch1/214nm

PeakTable

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	8.441	1609565	116144	4.138	4.789
2	9.540	37284109	2308956	95.862	95.211
Total		38893674	2425099	100.000	100.000

151 : 2-isopropyl-8-méthyl-4b,5,6,7,9,10-hexahydrophenanthren-1-ylméthyle étherC₁₉H₂₆OM = 270,41 g.mol⁻¹R_f (95/5 Cy/AcOEt) = 0,26

A une solution de **143** (20 mg, 0,05 mmol, 1,0 éq.) dans du DCM anhydre (1,5 mL) à -20°C, est ajouté BF₃.Et₂O (10 µL, 0,06 mmol, 1,2 éq.). Le milieu est alors agité 3h à -20°C puis 16h à TA. Après addition d'eau (10 mL) et récupération de la phase organique, la phase aqueuse est extraite par du dichlorométhane (3x5 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées, évaporées à sec et séchées sur la pompe à palette pour donner **151** (11 mg ; 80%). **151** est obtenu en mélange inséparable par chromatographie sur gel de silice avec **152** dans un ratio 8:1 en faveur de **151**.

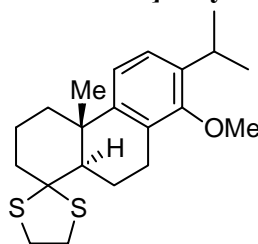


RMN ¹H de 151 (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1,22 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H) ; 1,24 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H) ; 1,57 (s, 3H) ; 1,63 (m, 4H) ; 2,05 (m, 4H) ; 2,67 (m, 2H) ; 3,28 (quint., *J* = 6,9 Hz, 1H) ; 3,71 (s, 3H) ; 6,99 (dd, *J*₁ = 8,4 Hz, *J*₂ = 26,1 Hz, 2H).

RMN ¹³C de 151 (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 19,5 ; 20,3 ; 21,7 ; 23,9 ; 23,9 ; 26,2 ; 26,5 ; 26,8 ; 31,3 ; 34,0 ; 61,1 ; 118,1 ; 123,7 ; 126,7 ; 127,7 ; 136,7 ; 138,1 ; 139,5 ; 153,9.

SM de 151 (IE, *m/z*) : 270,2 [M]⁺.

(+/-)157 : 7'-isopropyl-4a'-méthyl-3',4',4a',9',10',10a'-hexahydro-2'H-spiro[1,3-dithiolane-2,1'-phenanthren]-8'-yl méthyle éther



C₂₁H₃₀OS₂

M = 362,59 g.mol⁻¹

Solide incolore

R_f (80/20 : Cy/AcOEt) = 0,77

A une solution de **144** (80 mg, 0,221 mmol, 1,0 éq.) dans du 1,2-dichloroéthane (7 mL) à -20°C, est ajouté TMSOTf (50 µL, 0,243 mmol, 1,1 éq.) puis le milieu est alors agité 16h à TA. Après addition d'eau (20 mL), la phase aqueuse est extraite par du DCM (3x10 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrée à sec. Le résidu est

purifié par chromatographie sur gel de silice (95/5 Cy/AcOEt) pour donner (+/-)-**157** (72 mg ; 90%).

P_F : 129-131°C.

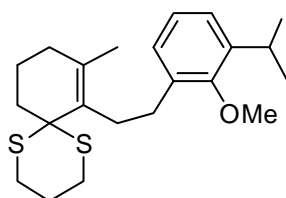
IR : ν (cm⁻¹) 2959 ; 2930 ; 2866 ; 1484 ; 1451 ; 1410 ; 1327 ; 1277 ; 1032 ; 913 ; 817 ; 734 ; 669.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1,20 (d, $J = 7,2$ Hz, 6H) ; 1,25 (s, 3H) ; 1,43 (m, 1H) ; 1,71 (m, 1H) ; 1,83 (m, 3H) ; 2,05 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H) ; 2,24 (m, 2H) ; 2,37 (m, 1H) ; 2,73 (m, 1H) ; 3,03 (m, 2H) ; 3,22 (m, 4H) ; 3,72 (s, 3H) ; 7,00 (q, $J = 8,4$ Hz, 2H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 21,1 ; 22,1 ; 24,0 ; 24,1 ; 24,9 ; 24,9 ; 26,3 ; 38,2 ; 38,5 ; 39,7 ; 40,8 ; 46,8 ; 51,3 ; 60,6 ; 73,0 ; 120,7 ; 123,9 ; 128,9 ; 136,4 ; 147,5 ; 155,1.

HRMS (ESI, m/z) : Calculée pour C₂₁H₃₀OS₂ [M+Na]⁺ : 385,1636 . Obtenue : 385,1638.

155 : 2-isopropyl-6-[2-(8-méthyl-1,5-dithiaspiro[5.5]undec-7-en-7-yl)éthyl]phényle méthyle éther



C₂₂H₃₂OS₂

M = 376,62 g.mol⁻¹

Huile incolore

R_f (95/5 : Cy/AcOEt) = 0,70

La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé **144**. La réaction est réalisée sur **55** (100 mg, 0,349 mmol) en présence de 1,3-propanedithiol pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (95/5 Cy/AcOEt) au 1,3-dithiane **155** (79 mg ; 60%).

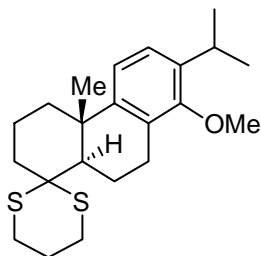
IR : ν (cm⁻¹) 2958 ; 2934 ; 2863 ; 1498 ; 1462 ; 1403 ; 1327 ; 1277 ; 1032 ; 916 ; 804 ; 732 ; 651.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1,23 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H) ; 1,75 (m, 2H) ; 1,81 (s, 3H) ; 2,05 (t, $J = 6,4$ Hz, 3H) ; 2,42 (m, 2H) ; 2,61 (m, 5H) ; 2,85 (m, 2H) ; 3,04 (td, $J_1 = 2,8$ Hz, $J_2 = 12,4$ Hz, 2H) ; 3,31 (hept., $J = 6,8$ Hz, 1H) ; 3,80 (s, 3H) ; 7,05 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H) ; 7,11 (dd, $J_1 = 2,0$ Hz, $J_2 = 7,2$ Hz, 1H) ; 7,21 (dd, $J_1 = 2,0$ Hz, $J_2 = 7,2$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 19,9 ; 20,7 ; 24,2 ; 25,1 ; 26,4 ; 26,9 ; 31,3 ; 31,4 ; 32,5 ; 36,6 ; 56,6 ; 62,1 ; 124,4 ; 127,6 ; 131,4 ; 135,8 ; 136,6 ; 141,8 ; 155,6.

HRMS (ESI, m/z) : Calculée pour $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{OS}_2$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$: 394,2245. Obtenue : 394,2242.

(+/-)-156 : 7'-isopropyl-4a'-méthyl-3',4',4a',9',10',10a'-hexahydro-2'H-spiro[1,3-dithiane-2,1'-phénanthren]-8'-yl méthyle éther



$\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{OS}_2$

$M = 376,62 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

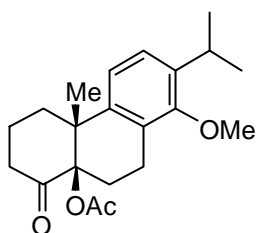
R_f (95/5 : Cy/AcOEt) = 0,70

A une solution de **155** (78 mg, 0,207 mmol, 1,0 éq.) dans du 1,2-dichloroéthane (6,5 mL) à -20°C , est ajouté TMSOTf (50 μL , 0,228 mmol, 1,1 éq.) puis le milieu est alors agité 16h à TA. Après addition d'eau (20 mL), la phase aqueuse est extraite par du DCM (3x10 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et concentrée à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (95/5 Cy/AcOEt) pour donner (+/-)-**156** (37 mg ; 47%), en mélange inséparable avec **155** dans un ratio 1:1.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 1,20 (d, $J = 7,2 \text{ Hz}$, $6\text{H}_{(+/-)-156}$) ; 1,23 (d, $J = 7,2 \text{ Hz}$, 6H_{155}) ; 1,37 (s, $3\text{H}_{(+/-)-156}$) ; 1,82 (s, 3H_{155}) ; 1,96 (m, 6H) ; 2,42 (m, 2H) ; 2,61 (m, 12H) ; 3,03 (m, 4H) ; 3,17 (m, 3H) ; 3,80 (s, 3H_{155}) ; 3,92 (s, $3\text{H}_{(+/-)-156}$) ; 6,98 (m, 5H).

RMN ^{13}C de (+/-)-156 (100 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 19,9 ; 20,4 ; 24,0 ; 241 ; 24,9 ; 25,6 ; 25,9 ; 26,2 ; 26,8 ; 26,9 ; 27,1 ; 38,6 ; 38,9 ; 39,1 ; 52,0 ; 60,6 ; 120,2 ; 123,9 ; 128,5 ; 138,4 ; 148,1 ; 155,1.

(+/-)-164: 2-isopropyl-1-méthoxy-4b-méthyl-8-oxo-5,6,7,8,9,10-hexahydro phénanthren-8a(4bH)-yl acétate



$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_4$

$M = 344,44 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Huile incolore

R_f (80/20 : Cy/AcOEt) = 0,47

A une solution de (+/-)-**145** (50 mg, 0,165 mmol, 1,0 éq.) dans MeCN anhydre (400 μ L) sous argon, sont ajoutés l'anhydride acétique (20 μ L, 0,248 mmol, 1,5 éq.) puis Sc(OTf)₃ (1 mg, 0,017 mmol, 0,1 éq.). Le milieu est agité 16h à TA. Après addition d'eau (5 mL), la phase aqueuse est extraite par Et₂O (3x5 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (80/20 Cy/AcOEt) pour donner (+/-)-**164** (53 mg ; 93%).

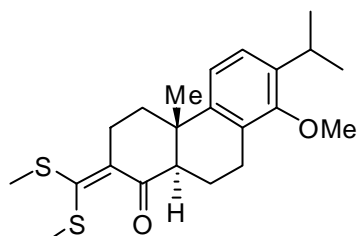
IR : ν (cm⁻¹) 2961 ; 2871 ; 1741 ; 1721 ; 1449 ; 1412 ; 1366 ; 1245 ; 1224 ; 1202 ; 1086 ; 1017 ; 986 ; 913 ; 819 ; 731.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1,20 (d, J = 6,9 Hz, 3H) ; 1,22 (d, J = 6,9 Hz, 3H) ; 1,32 (s, 3H) ; 1,83 (m, 3H) ; 2,07 (m, 4H) ; 2,45 (m, 2H) ; 2,59 (m, 2H) ; 3,13 (m, 2H) ; 3,71 (s, 3H) ; 6,95 (d, J = 8,4 Hz, 1H) ; 7,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 20,8 ; 21,6 ; 23,2 ; 23,9 ; 23,9 ; 23,9 ; 26,2 ; 38,5 ; 47,1 ; 60,7 ; 88,3 ; 121,6 ; 124,5 ; 128,4 ; 139,1 ; 154,9 ; 170,2 ; 206,2.

SM (IE, m/z) : 344,2 [M]⁺.

(+/-)-167 : 2-[bis(méthylthio)méthylène]-7-isopropyl-8-méthoxy-4a-méthyl-3,4,4a,9,10,10a-hexahydrophénanthren-1(2H)-one



C₂₂H₃₀O₂S₂

M = 390,60 g.mol⁻¹

Solide jaune

R_f (80/20 : Cy/AcOEt) = 0,57

Une solution de LDA à 1,8M (100 μ L, 0,179 mmol, 1,0 éq.) est ajoutée à -78°C lentement sur une solution de (+/-)-**54b** (50 mg, 0,175 mmol, 1,0 éq.) dans du THF anhydre (250 μ L). Après 30 minutes d'agitation, CS₂ (20 μ L, 0,193 mmol, 1,1 éq.) est ajouté en une fois et le milieu réactionnel est agité 2h à -78°C avant l'addition de MeI (30 μ L, 0,385 mmol, 2,2 éq.). Finalement, le milieu réactionnel est agité 4h à TA puis 10 mL d'eau sont ajoutés. La phase aqueuse est extraite par Et₂O (3x10 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (90/10 Cy/AcOEt) pour donner (+/-)-**167** (60 mg ; 88%).

P_F : 104-106 °C.

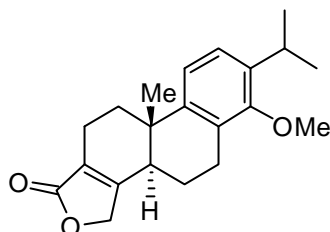
IR : ν (cm⁻¹) 2959 ; 2867 ; 1684 ; 1485 ; 1456 ; 1410 ; 1327 ; 1263 ; 1200 ; 1107 ; 1059 ; 1032 ; 972 ; 819.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1,11 (s, 3H) ; 1,21 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H) ; 1,23 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H) ; 1,69 (m, 1H) ; 1,90 (m, 1H) ; 2,37 (s, 3H) ; 2,39 (s, 3H) ; 2,45 (m, 1H) ; 2,82-2,57 (m, 4H) ; 3,07 (m, 1H) ; 3,27 (quint., $J = 6,8$ Hz, 1H) ; 3,36 (m, 1H) ; 3,72 (s, 3H) ; 7,06 (m, 2H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 17,6 ; 17,9 ; 18,3 ; 23,6 ; 23,9 ; 24,0 ; 24,1 ; 26,3 ; 29,8 ; 37,3 ; 40,2 ; 56,1 ; 60,7 ; 121,3 ; 124,2 ; 128,9 ; 139,0 ; 139,6 ; 144,1 ; 144,6 ; 155,2 ; 201,2.

HRMS (ESI, m/z) : Calculée pour C₂₂H₃₀O₂S₂ [M+H]⁺ : 391,1765. Obtenue : 391,1766.

(+/-)-53 : Triptophenolide méthyle éther



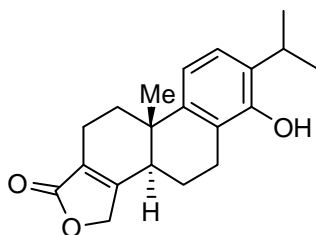
C₂₁H₂₆O₃

M = 326,43 g.mol⁻¹

Solide incolore

R_f (70/30 : Cy/AcOEt) = 0,46

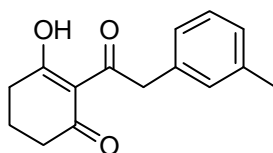
A une solution de Me₃S⁺I⁻ (178 mg, 0,863 mmol, 1,2 éq.) dans du THF (2,3 mL), est ajoutée à 0°C pendant plusieurs minutes une solution de *n*-BuLi à 1,6 M (530 μ L, 0,791 mmol, 1,1 éq.). Après 5 minutes d'agitation, une solution de (+/-)-**167** (281 mg, 0,719 mmol, 1,0 éq) dans du THF (150 μ L) est additionnée puis le milieu réactionnel est agité 30 minutes à 0°C puis 2h à TA. Le milieu est ensuite concentré et repris dans du méthanol (9mL) auquel est ajouté une solution aqueuse d'HCl 6N (1,5 mL). Après agitation 16h à TA, 30 mL d'eau sont ajoutés et la phase aqueuse est extraite par Et₂O (3x20 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (80/20 Cy/AcOEt) pour donner (+/-)-**53** (124 mg ; 53%). Les analyses RMN ¹H, RMN ¹³C et SM correspondent à celles décrites dans la littérature.⁸

(+/-)-TriptophénolideC₂₀H₂₄O₃M = 312,40 g.mol⁻¹

Solide incolore

R_f (60/40 : Cy/AcOEt) = 0,57

A une solution de (+/-)-**53** (47 mg, 0,143 mmol, 1,0 éq.) dans du DCM (1,5 mL) à -78°C, est ajoutée une solution de BBr₃ à 1 M dans le DCM (160 µL, 0,158 mmol, 1,1 éq.) au goutte-à-goutte. Le milieu réactionnel est ensuite agité 1h à 0°C puis 1h à TA. Après addition d'eau glacée (8 mL) et d'une solution aqueuse d'HCl 2N (800 µL), le milieu réactionnel est agité 30 minutes à TA. La phase aqueuse est extraite par Et₂O (3x10 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur silice (70/30 Cy/AcOEt) pour donner le (+/-)-**tryptophénolide** (41 mg ; 92%). Les analyses RMN ¹H, RMN ¹³C et SM correspondent à celles décrites dans la littérature.⁸

173a : 3-hydroxy-2-[(3-méthylphényl)acétyl]cyclohex-2-en-1-oneC₁₅H₁₆O₃M = 244,29 g.mol⁻¹

Solide jaune

R_f (50/50 : Cy/AcOEt) = 0,57

La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé **72**. La réaction est réalisée entre la 1,3-cyclohexanedione (2,31 g, 20,0 mmol, 1,0 éq.) et l'acide 2-*méto*-tolylacétique (3,03 g, 20,0 mmol, 1,0 éq.) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (60/40 Cy/AcOEt) à la β-tricétone **173a** (4,17 g ; 85%).

P_F : 60-61°C.

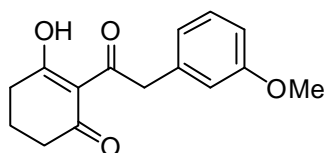
IR : ν (cm⁻¹) 2953 ; 1662 ; 1549 ; 1409 ; 1325 ; 1189 ; 1072 ; 1049 ; 1011 ; 762 ; 701 ; 587 ; 436.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1,94 (quint., $J = 6,6$ Hz, 2H) ; 2,34 (s, 3H) ; 2,49 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H) ; 2,65 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H) ; 4,35 (s, 2H) ; 7,06 (m, 3H) ; 7,18 (m, 1H) ; 17,98 (s, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 19,1 ; 21,5 ; 33,2 ; 38,9 ; 46,4 ; 113,0 ; 127,0 ; 127,8 ; 128,4 ; 130,7 ; 134,6 ; 138,1 ; 195,3 ; 198,5 ; 203,5.

HRMS (ESI, m/z) : Calculée pour C₁₅H₁₆O₃ [M+Na]⁺ : 267,0997. Obtenue : 267,0997.

173b : 3-hydroxy-2-[(3-méthoxyphényl)acétyl]cyclohex-2-en-1-one



C₁₅H₁₆O₄

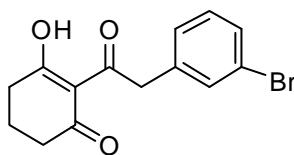
M = 260,29 g.mol⁻¹

Huile orange

R_f (50/50 : Cy/AcOEt) = 0,5

La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé **72**. La réaction est réalisée entre la 1,3-cyclohexanedione (2,31 g, 20,0 mmol, 1,0 éq.) et l'acide 2-(3-méthoxyphényl)acétique (3,43 g, 20,0 mmol, 1,0 éq.) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (60/40 Cy/AcOEt) à la β -tricétone **173b** (4,13 g ; 79%). Les analyses IR et RMN ¹H correspondent à celles décrites dans la littérature.⁹

173c : 2-[(3-bromophényl)acétyl]3-hydroxycyclohex-2-en-1-one



C₁₄H₁₃BrO₃

M = 309,16 g.mol⁻¹

Solide orange

R_f (30/70 : Cy/AcOEt) = 0,65

La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé **72**. La réaction est réalisée entre la 1,3-cyclohexanedione (1 57 g, 13,6 mmol, 1,0 éq.) et l'acide 2-(3-bromophényl)acétique (3,0 g, 13,6 mmol, 1,0 éq.) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (50/50 Cy/AcOEt) à la β -tricétone **173c** (3,55 g ; 84%).

P_F : 88-90 °C.

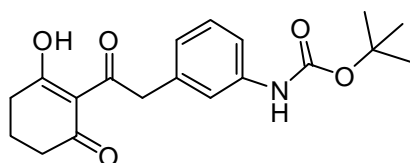
IR : ν (cm⁻¹) 2953 ; 1661 ; 1556 ; 1474 ; 1408 ; 1190 ; 1072 ; 1010 ; 756 ; 586 ; 435.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1,95 (quint., $J = 6,4$ Hz, 2H) ; 2,49 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H) ; 2,67 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H) ; 4,34 (s, 2H) ; 7,16 (m, 2H) ; 7,37 (td, $J_1 = 1,6$ Hz, $J_2 = 7,6$ Hz, 1H) ; 7,43 (t, $J = 1,6$ Hz, 1H) ; 17,80 (s, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 19,1 ; 33,1 ; 38,8 ; 46,2 ; 112,9 ; 122,5 ; 128,8 ; 130,0 ; 130,2 ; 132,9 ; 136,9 ; 195,4 ; 198,5 ; 202,6.

HRMS (ESI, m/z) : Calculée pour C₁₄H₁₃BrO₃ [M+H]⁺ : 309,0126. Obtenue : 309,0121.

173d: tert-butyl{3-[2-(2-hydroxy-6-oxocyclohex-1-en-1-yl)2-oxoéthyl]phényl}carbamate



C₁₉H₂₃NO₅

M = 345,39 g.mol⁻¹

Solide beige

R_f (30/70 : Cy/AcOEt) = 0,73

La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé **72**. La réaction est réalisée entre la 1,3-cyclohexanedione (1,94 g, 13,53 mmol, 1,0 éq.) et l'acide 2-(3-(*tert*-butoxycarbonylamino)phényl)acétique (3,40 g, 13,53 mmol, 1,0 éq.) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (40/60 Cy/AcOEt) à la β -tricétone **173d** (4,18 g ; 90%).

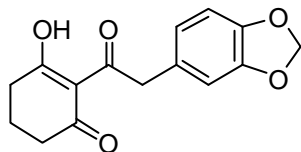
P_F : 82-85°C.

IR : ν (cm⁻¹) 2958 ; 1665 ; 1552 ; 1440 ; 1406 ; 1371 ; 1311 ; 1041 ; 766 ; 696.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1,49 (s, 9H) ; 1,92 (quint., $J = 6,3$ Hz, 2H) ; 2,47 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H) ; 2,63 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H) ; 4,33 (s, 2H) ; 6,66 (s, 1H) ; 6,91 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,18 (m, 3H) ; 17,90 (s, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 19,0 ; 28,4 ; 33,1 ; 38,7 ; 46,5 ; 80,5 ; 112,9 ; 117,2 ; 120,0 ; 124,6 ; 129,0 ; 135,4 ; 138,6 ; 152,8 ; 195,4 ; 198,4 ; 203,2.

HRMS (ESI, m/z) : Calculée pour C₁₉H₂₃NO₅ [M+Na]⁺ : 368,1474. Obtenue : 368,1479.

173e : 2-(1,3-benzodioxol-5-ylacétyl)-3-hydroxycyclohex-2-en-1-oneC₁₅H₁₄O₅M = 274,27 g.mol⁻¹

Solide blanc

R_f (30/70 : Cy/AcOEt) = 0,5

La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé **72**. La réaction est réalisée entre la 1,3-cyclohexanedione (874 mg, 7,56 mmol, 1,0 éq.) et l'acide 2-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)acétique (1,36 g, 7,56 mmol, 1,0 éq.) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (40/60 Cy/AcOEt) à la β-tricétone **173e** (1,54 g ; 74%).

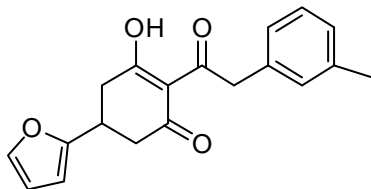
P_F : 76-79 °C.

IR : ν (cm⁻¹) 2894 ; 1659 ; 1545 ; 1487 ; 1501 ; 1441 ; 1409 ; 1352 ; 1243 ; 1188 ; 1035 ; 926 ; 787 ; 745 ; 600.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1,93 (quint., *J* = 6,3 Hz, 2H) ; 2,48 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H) ; 2,64 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H) ; 4,28 (s, 2H) ; 5,92 (s, 2H) ; 6,74 (m, 3H) ; 17,88 (s, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 19,1 ; 33,2 ; 38,9 ; 46,1 ; 101,1 ; 108,3 ; 110,4 ; 112,9 ; 123,1 ; 128,2 ; 146,7 ; 147,7 ; 195,4 ; 198,6 ; 203,5.

HRMS (ESI, *m/z*) : Calculée pour C₁₅H₁₄O₅ [M+Na]⁺ : 297,0739. Obtenue : 297,0741.

173f : 4-(2-furyl)-3-hydroxy-3-[(3-méthylphényl)acétyl]cyclohex-2-en-1-oneC₁₉H₁₈O₄M = 310,34 g.mol⁻¹

Solide orange

R_f (30/70 : Cy/AcOEt) = 0,65

La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé **72**. La réaction est réalisée entre la 1,3-cyclohexanedione (3,71 g, 20,0 mmol, 1,0 éq.) et l'acide 2-*mé*ta-tolylacétique (3,03 g, 20,0 mmol, 1,0 éq.) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (50/50 Cy/AcOEt) à la β-tricétone **173f** (6,20 g ; quantitatif).

P_F : 61-63 °C.

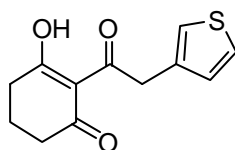
IR : ν (cm⁻¹) 2917 ; 1664 ; 1549 ; 1506 ; 1422 ; 1409 ; 1303 ; 1145 ; 1011 ; 933 ; 767 ; 738 ; 698 ; 438.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 2,34 (s, 3H) ; 2,68 (m, 4H) ; 3,42 (m, 1H) ; 4,37 (s, 2H) ; 6,06 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H) ; 6,30 (dd, $J_1 = 1,8$ Hz, $J_2 = 3,3$ Hz, 1H) ; 7,07 (m, 3H) ; 7,21 (m, 1H) ; 7,35 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H) ; 18,03 (s, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 21,5 ; 30,6 ; 37,7 ; 43,1 ; 46,3 ; 105,3 ; 110,4 ; 112,7 ; 127,0 ; 127,9 ; 128,4 ; 130,7 ; 134,4 ; 138,2 ; 142,1 ; 154,9 ; 193,7 ; 196,9 ; 203,3.

HRMS (ESI, m/z) : Calculée pour C₁₉H₁₈O₄ [M+Na]⁺ : 333,1097. Obtenue : 333,1099.

173g : 3-hydroxy-2-(3-thiénylacétyl)cyclohex-2-en-1-one



C₁₂H₁₂O₃S

M = 236,29 g.mol⁻¹

Huile orange

R_f (40/60 Cy/AcOEt) = 0,63

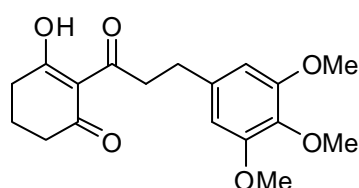
La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé **72**. La réaction est réalisée entre la 1,3-cyclohexanedione (2,31 g, 20,0 mmol, 1,0 équ.) et l'acide 2-(thiophen-3-yl)acétique (2,90 g, 20,0 mmol, 1,0 équ.) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (60/40 Cy/AcOEt) à la β -tricétone **173g** (2,99 g ; 63%).

IR : ν (cm⁻¹) 2952 ; 1660 ; 1553 ; 1410 ; 1353 ; 1190 ; 1011 ; 858 ; 763.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1,91 (quint., $J = 6,3$ Hz, 2H) ; 2,46 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H) ; 2,63 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H) ; 4,38 (s, 2H) ; 7,00 (m, 1H) ; 7,14 (m, 1H) ; 7,23 (m, 1H) ; 17,90 (s, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 19,1 ; 33,1 ; 38,8 ; 41,2 ; 112,8 ; 123,5 ; 125,4 ; 129,2 ; 134,1 ; 195,4 ; 198,6 ; 202,8.

HRMS (ESI, m/z) : Calculée pour C₁₂H₁₂O₃S [M+Na]⁺ : 259,0405. Obtenue : 259,0406.

173h : 3-hydroxy-2-[3-(3,4,5-triméthoxyphényl)propanoyl]cyclohex-2-en-1-oneC₁₈H₂₂O₆M = 334,36 g.mol⁻¹

Solide blanc

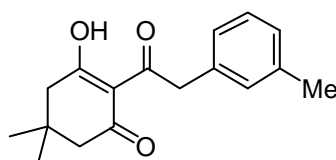
R_f (30/70 : Cy/AcOEt) = 0,6

La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé **72**. La réaction est réalisée entre la 1,3-cyclohexanedione (2,31 g, 20,0 mmol, 1,0 éq.) et l'acide 3-(3,4,5-triméthoxyphényl)propanoïque (4,90 g, 20,0 mmol, 1,0 éq.) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (50/50 Cy/AcOEt) à la β-tricétone **173h** (1,46 g ; 22%).

P_F : 138-139°C.**IR** : ν (cm⁻¹) 2939 ; 1662 ; 1588 ; 1557 ; 1507 ; 1456 ; 1420 ; 1237 ; 1125 ; 1009.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1,92 (quint., *J* = 6,3 Hz, 2H) ; 2,45 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H) ; 2,64 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H) ; 2,85 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H) ; 3,31 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H) ; 3,81 (s, 3H) ; 3,84 (s, 6H) ; 6,47 (s, 2H) ; 18,08 (s, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 19,2 ; 31,1 ; 33,2 ; 38,9 ; 42,6 ; 56,2 ; 60,9 ; 105,6 ; 113,3 ; 136,4 ; 136,9 ; 153,2 ; 195,4 ; 198,4 ; 205,1.

HRMS (ESI, *m/z*) : Calculée pour C₁₈H₂₂O₆ [M+H]⁺ : 335,1495. Obtenue : 335,1496.**173n : 3-hydroxy-5,5-diméthyl-2-[(3-méthylphényl)acétyl]cyclohex-2-en-1-one**C₁₇H₂₀O₃M = 272,34 g.mol⁻¹

Solide jaune

R_f (30/70 : Cy/AcOEt) = 0,79

La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé **72**. La réaction est réalisée entre la 1,3-cyclohexanedione (2,86 g, 20,0 mmol, 1,0 éq.) et l'acide 2-méta-tolylacétique (3,03 g, 20,0 mmol, 1,0 éq.) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (40/60 Cy/AcOEt) à la β-tricétone **173n** (5,97 g ; quantitatif).

P_F : 63-65 °C.

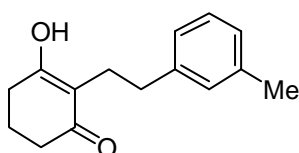
IR : ν (cm⁻¹) 3324 ; 2976 ; 1711 ; 1653 ; 1593 ; 1537 ; 1440 ; 1366 ; 1234 ; 1155 ; 1053 ; 772 ; 729.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1,08 (s, 6H) ; 2,34 (s, 3H) ; 2,38 (s, 2H) ; 2,54 (s, 2H) ; 4,36 (s, 2H) ; 7,05 (m, 3H) ; 7,18 (m, 1H) ; 17,94 (s, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 22,1 ; 28,3 ; 28,4 ; 30,8 ; 46,3 ; 46,8 ; 52,7 ; 111,9 ; 127,0 ; 127,8 ; 128,4 ; 130,7 ; 134,6 ; 138,2 ; 192,2 ; 197,6 ; 203,0.

HRMS (ESI, *m/z*) : Calculée pour C₁₈H₂₂O₆ [M+H]⁺ : 273,3468. Obtenue : 273,3466.

174a : 3-hydroxy-2-[2-(méthylphényl)éthyl]cyclohex-2-en-1-one



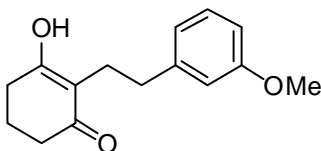
C₁₅H₁₈O₂

M = 230,30 g.mol⁻¹

R_f (30/70 : Cy/AcOEt) = 0,65

La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé **73**. La réaction est réalisée avec la β -tricétone **173a** (3,88 g, 15,89 mmol) pour aboutir à la 1,3-dione **174a** (2,37 g ; 65%), purifiée par chromatographie sur gel de silice (40/60 Cy/AcOEt) et engagée immédiatement dans l'étape suivante avant dégradation du produit.

174b : 3-hydroxy-2-[2-(méthoxyphényl)éthyl]cyclohex-2-en-1-one

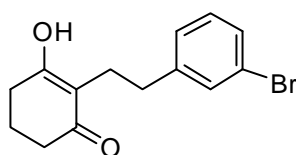


C₁₅H₁₈O₃

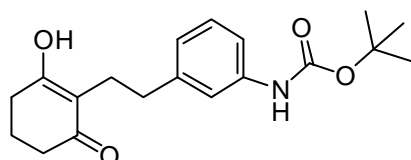
M = 246,30 g.mol⁻¹

R_f (30/70 : Cy/AcOEt) = 0,45

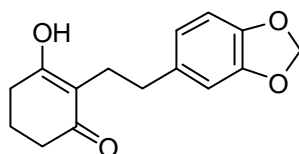
La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé **73**. La réaction est réalisée avec la β -tricétone **173b** (3,63 g, 13,96 mmol), pour aboutir à la 1,3-dione **174b** (1,88 g ; 55%) purifiée par chromatographie sur gel de silice (40/60 Cy/AcOEt) et engagée immédiatement dans l'étape suivante avant dégradation du produit.

174c : 2-[2-(3-bromophényl)éthyl]-3-hydroxycyclohex-2-en-1-oneC₁₄H₁₅BrO₂M = 295,17 g.mol⁻¹R_f (30/70 : Cy/AcOEt) = 0,48

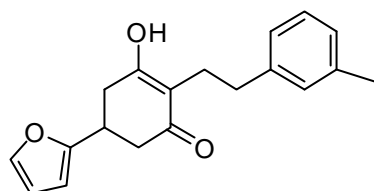
La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé **73**. La réaction est réalisée avec la β-tricétone **173c** (3,52 g, 11,39 mmol), pour aboutir à la 1,3-dione **174c** (1,84 g ; 55%) purifiée par chromatographie sur gel de silice (40/60 Cy/AcOEt) et engagée immédiatement dans l'étape suivante avant dégradation du produit.

174d : tert-butyl{3-[2-(2-hydroxy-6-oxocyclohex-1-en-1-yl)éthyl]phényl}carbamateC₁₉H₂₅NO₄M = 331,41 g.mol⁻¹R_f (30/70 : Cy/AcOEt) = 0,52

La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé **73**. La réaction est réalisée avec la β-tricétone **173d** (9,82 g, 28,46 mmol), pour aboutir à la 1,3-dione **174d** (7,64 g ; 81%) purifiée par sur gel de silice (40/60 Cy/AcOEt) et engagée immédiatement dans l'étape suivante avant dégradation du produit.

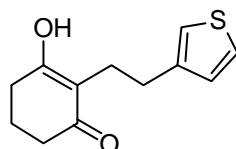
174e : 2-[2-(1,3-benzodioxol-5-yl)éthyl]-3-hydroxycyclohex-2-en-1-oneC₁₅H₁₆O₄M = 260,29 g.mol⁻¹R_f (30/70 : Cy/AcOEt) = 0,42

La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé **73**. La réaction est réalisée avec la β-tricétone **173e** (1,52 g, 5,54 mmol), pour aboutir à la 1,3-dione **174e** (830 mg ; 58%) purifiée par chromatographie sur gel de silice (40/60 Cy/AcOEt) et engagée immédiatement dans l'étape suivante avant dégradation du produit.

174f : 5-(2-furyl)-3-hydroxy-2-[2-(3-méthylphényl)éthyl]cyclohex-2-en-1-oneC₁₉H₂₀O₃M = 296,36 g.mol⁻¹R_f (30/70 : Cy/AcOEt) = 0,58

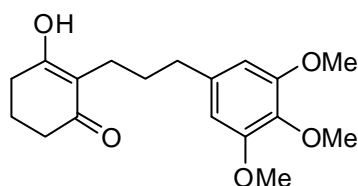
La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé **73**.

La réaction est réalisée avec la β-tricétone **173f** (6,16 g, 19,85 mmol), pour aboutir à la 1,3-dione **174f** (2,90 g ; 49%) purifiée par chromatographie sur gel de silice (40/60 Cy/AcOEt) et engagée immédiatement dans l'étape suivante avant dégradation du produit.

174g : 3-hydroxy-2-[2-(3-thiényle)éthyl]cyclohex-2-en-1-oneC₁₂H₁₄O₂SM = 222,30 g.mol⁻¹R_f (50/50 : Cy/AcOEt) = 0,34

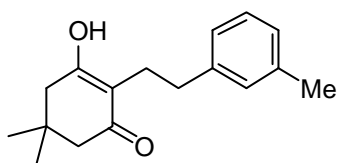
La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé **73**.

La réaction est réalisée avec la β-tricétone **173g** (2,98 g, 12,61 mmol), pour aboutir à la 1,3-dione **174g** (1,73 g ; 62%) purifiée par chromatographie sur gel de silice (60/40 Cy/AcOEt) et engagée immédiatement dans l'étape suivante avant dégradation du produit.

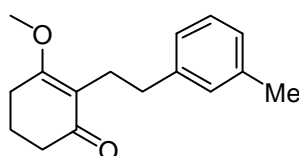
174h : 3-hydroxy-2-[2-(3,4,5-triméthoxyphényl)propyl]cyclohex-2-en-1-oneC₁₈H₂₄O₅M = 320,38 g.mol⁻¹R_f (30/70 : Cy/AcOEt) = 0,37

La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé **73**.

La réaction est réalisée avec la β-tricétone **173h** (2,00 g, 5,97 mmol), pour aboutir à la 1,3-dione **174h** (1,03 g ; 54%) purifiée par chromatographie sur gel de silice (40/60 Cy/AcOEt) et engagée immédiatement dans l'étape suivante avant dégradation du produit.

174n : 3-hydroxy-5,5-diméthyl-2-[2-(3-méthylphényl)éthyl]cyclohex-2-en-1-oneC₁₇H₂₂O₂M = 258,36 g.mol⁻¹R_f (50/50 : Cy/AcOEt) = 0,58

La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé **73**. La réaction est réalisée avec la β-tricétone **173n** (5,45 g, 20,0 mmol), pour aboutir à la 1,3-dione **174n** (2,88 g ; 56%) purifiée par chromatographie sur gel de silice (60/40 Cy/AcOEt) et engagée immédiatement dans l'étape suivante avant dégradation du produit.

175a : 3-méthoxy-2-[2-(3-méthylphényl)éthyl]cyclohex-2-en-1-oneC₁₆H₂₀O₂M = 244,33 g.mol⁻¹

Huile jaune

R_f (40/60 : Cy/AcOEt) = 0,57

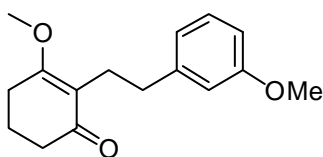
La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé **74**. La réaction est réalisée avec la 1,3-dione **174a** (2,37 g, 10,29 mmol) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (50/50 Cy/AcOEt) à l'éther méthylique vinylique **175a** (1,58 g ; 63%).

IR : ν (cm⁻¹) 2944 ; 1643 ; 1610 ; 1458 ; 1367 ; 1237 ; 1159 ; 1078 ; 1044 ; 785 ; 702.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1,94 (quint., $J = 6,0$ Hz, 2H) ; 2,33 (s, 3H) ; 2,34 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H) ; 2,49 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H) ; 2,55 (m, 4H) ; 6,67 (s, 3H) ; 6,97 (m, 3H) ; 7,13 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 20,9 ; 21,5 ; 24,2 ; 24,9 ; 34,8 ; 36,6 ; 55,1 ; 119,2 ; 125,7 ; 126,3 ; 127,9 ; 129,5 ; 137,5 ; 142,9 ; 172,2 ; 198,2.

HRMS (ESI, m/z) : Calculée pour C₁₆H₂₀O₂ [M+H]⁺ : 245,1542. Obtenue : 245.1545.

175b : 3-methoxy-2-[2-(3-methoxyphenyl)ethyl]cyclohex-2-en-1-oneC₁₆H₂₀O₃M = 260,33 g.mol⁻¹

Huile jaune

R_f (40/60 : Cy/AcOEt) = 0,52

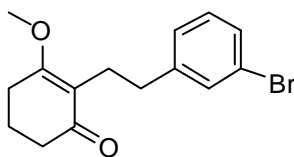
La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé **74**. La réaction est réalisée avec la 1,3-dione **174b** (1,88 g, 7,64 mmol) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (50/50 Cy/AcOEt) à l'éther méthylique vinylique **175b** (869 mg ; 44%).

IR : ν (cm⁻¹) 2944 ; 1643 ; 1608 ; 1488 ; 1369 ; 1254 ; 1239 ; 1161 ; 1079 ; 1041 ; 783 ; 698.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1,93 (quint., $J = 6,0$ Hz, 2H) ; 2,32 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H) ; 2,49 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H) ; 2,54 (m, 4H) ; 3,67 (s, 3H) ; 3,79 (s, 3H) ; 6,68 (qd, $J_1 = 0,8$ Hz, $J_2 = 8,0$ Hz, 1H) ; 6,76 (t, $J = 0,8$ Hz, 1H) ; 6,79 (td, $J_1 = 1,6$ Hz, $J_2 = 7,6$ Hz, 1H) ; 7,14 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 21,0 ; 24,0 ; 24,9 ; 34,9 ; 36,6 ; 55,1 ; 55,3 ; 111,1 ; 114,3 ; 119,1 ; 121,2 ; 128,9 ; 144,7 ; 159,5 ; 172,3 ; 198,2.

HRMS (ESI, m/z) : Calculée pour C₁₆H₂₀O₃ [M+Na]⁺ : 283,1310. Obtenue : 283,1314.

175c : 2-[2-(3-bromophenyl)ethyl]-3-methoxycyclohex-2-en-1-oneC₁₅H₁₇BrO₂M = 309,20 g.mol⁻¹

Solide blanc

R_f (40/60 : Cy/AcOEt) = 0,39

La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé **74**. La réaction est réalisée avec la 1,3-dione **174c** (1,836 g, 6,22 mmol) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (50/50 Cy/AcOEt) à l'éther méthylique vinylique **175c** (1,44 g ; 75%).

P_F : 87-88 °C.

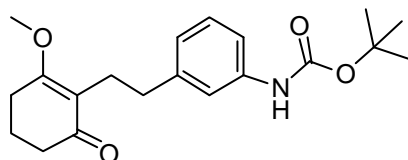
IR : ν (cm⁻¹) 2945 ; 1644 ; 1612 ; 1369 ; 1239 ; 1160 ; 1094 ; 1075 ; 1043 ; 780.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1,93 (quint., $J = 6,0$ Hz, 2H) ; 2,31 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H) ; 2,48 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H) ; 2,52 (m, 4H) ; 3,64 (s, 3H) ; 7,10 (m, 3H) ; 7,25 (m, 1H) ; 7,33 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 20,9 ; 23,8 ; 24,8 ; 34,4 ; 36,5 ; 55,1 ; 118,4 ; 121,9 ; 127,5 ; 128,6 ; 129,6 ; 131,8 ; 145,3 ; 172,4 ; 198,1.

HRMS (ESI, m/z) : Calculée pour C₁₅H₁₇BrO₂ [M+K]⁺ : 347,0049. Obtenue : 347,0044.

175d: *tert*-butyl{3-[2-(2-methoxy-6-oxocyclohex-1-en-1-yl)2-oxoethyl]phenyl}carbamate



C₂₀H₂₇NO₄

M = 345,43 g.mol⁻¹

Solide jaune

R_f (30/70 : Cy/AcOEt) = 0,64

La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé **74**. La réaction est réalisée avec la 1,3-dione **174d** (2,60 g, 7,85 mmol) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (50/50 Cy/AcOEt) à l'éther méthylique vinylique **175d** (430 mg ; 16%).

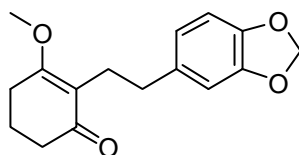
P_F : 119-120 °C.

IR : ν (cm⁻¹) 3927 ; 2931 ; 1720 ; 1606 ; 1542 ; 1368 ; 1239 ; 1159 ; 1080 ; 1048 ; 731.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1,51 (s, 9H) ; 1,93 (quint., $J = 6,0$ Hz, 2H) ; 2,31 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H) ; 2,49 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H) ; 2,54 (m, 4H) ; 3,65 (s, 3H) ; 6,49 (s, 1H) ; 6,87 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H) ; 7,14 (m, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 20,9 ; 23,9 ; 24,8 ; 28,4 ; 34,7 ; 36,4 ; 55,0 ; 80,2 ; 115,9 ; 118,8 ; 118,9 ; 118,9 ; 123,5 ; 128,5 ; 137,9 ; 143,8 ; 152,8 ; 172,3 ; 198,1.

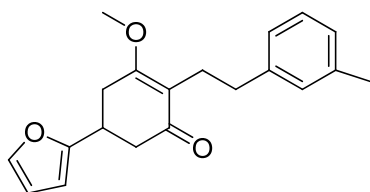
HRMS (ESI, m/z) : Calculée pour C₂₀H₂₇NO₄ [M+Na]⁺ : 368,1838. Obtenue : 368,1835.

175e : 2-[2-(1,3-benzodioxol-5-yl)éthyl]-3-méthoxycyclohex-2-en-1-oneC₁₆H₁₈O₄M = 274,31 g.mol⁻¹

Solide blanc

R_f (30/70 : Cy/AcOEt) = 0,58

La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé **74**. La réaction est réalisée avec la 1,3-dione **174e** (830 mg, 3,19 mmol) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (50/50 Cy/AcOEt) à l'éther méthylique vinylique **175e** (727 mg ; 83%).

P_F : 107-110°C.**IR** : ν (cm⁻¹) 2944 ; 1642 ; 1609 ; 1489 ; 1369 ; 1242 ; 1161 ; 1081 ; 1038 ; 927 ; 810.**RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** : δ (ppm) 1,93 (quint., $J = 6,4$ Hz, 2H) ; 2,31 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H) ; 2,50 (m, 6H) ; 3,71 (s, 3H) ; 5,89 (s, 2H) ; 6,63 (m, 3H).**RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** : δ (ppm) 21,0 ; 24,4 ; 24,1 ; 34,6 ; 36,6 ; 55,2 ; 100,7 ; 107,9 ; 109,3 ; 119,0 ; 121,4 ; 136,9 ; 145,4 ; 147,3 ; 172,2 ; 198,2.**HRMS (ESI, m/z)** : Calculée pour C₁₆H₁₈O₄ [M+Na]⁺ : 297,1103. Obtenue : 297,1099.**175f : 5-(2-furyl)-3-méthoxy-2-[2-(3-méthylphényl)éthyl]cyclohex-2-en-1-one**C₂₀H₂₂O₃M = 310,39 g.mol⁻¹

Solide blanc

R_f (60/40 : Cy/AcOEt) = 0,39

La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé **74**. La réaction est réalisée avec la 1,3-dione **174f** (2,87 g, 9,69 mmol) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (60/40 Cy/AcOEt) à l'éther méthylique vinylique **175f** (1,68 g ; 56%).

P_F : 113-115°C.

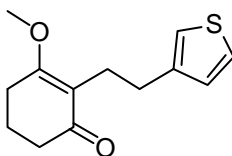
IR : ν (cm⁻¹) 2945 ; 1645 ; 1610 ; 1371 ; 1317 ; 1233 ; 1168 ; 1147 ; 1073 ; 1011 ; 782 ; 736 ; 700.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 2,33 (s, 3H) ; 2,51 (m, 7H) ; 2,91 (dd, $J_1 = 4,8$ Hz, $J_2 = 17,2$ Hz, 1H) ; 3,36 (m, 1H) ; 3,69 (s, 3H) ; 6,07 (q, $J = 0,8$ Hz, 1H) ; 6,32 (q, $J = 1,6$ Hz, 1H) ; 6,96 (m, 2H) ; 7,04 (s, 1H) ; 7,13 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H) ; 7,35 (dd, $J_1 = 0,8$ Hz, $J_2 = 1,6$ Hz, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 21,5 ; 24,3 ; 29,9 ; 32,7 ; 34,7 ; 40,8 ; 55,3 ; 104,9 ; 110,3 ; 119,2 ; 125,8 ; 126,4 ; 127,8 ; 129,6 ; 137,5 ; 141,7 ; 142,8 ; 156,2 ; 170,5 ; 196,4.

HRMS (ESI, m/z) : Calculée pour C₂₀H₂₂O₃ [M+Na]⁺ : 333,1467. Obtenue : 333,1462.

175g : 3-méthoxy-2-[2-(3-thiényl)éthyl]cyclohex-2-en-1-one



C₁₃H₁₆O₂S

M = 236,33 g.mol⁻¹

Solide blanc

R_f (40/60 : Cy/AcOEt) = 0,41

La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé **74**. La réaction est réalisée avec la 1,3-dione **174g** (1,73 g, 7,80 mmol) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (50/50 Cy/AcOEt) à l'éther méthylique vinylique **175g** (1,21 g ; 66%).

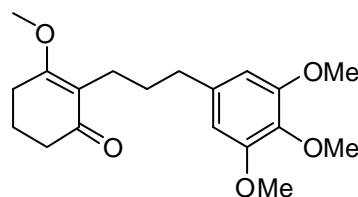
P_F : 111-114 °C.

IR : ν (cm⁻¹) 2945 ; 1641 ; 1608 ; 1368 ; 1239 ; 1160 ; 1138 ; 1081 ; 1044 ; 778.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1,93 (quint., $J = 6,0$ Hz, 2H) ; 2,31 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H) ; 2,50 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H) ; 2,56 (m, 4H) ; 3,69 (s, 3H) ; 6,91 (dd, $J_1 = 1,2$ Hz, $J_2 = 3,2$ Hz, 1H) ; 6,95 (dd, $J_1 = 1,2$ Hz, $J_2 = 4,8$ Hz, 1H) ; 7,18 (dd, $J_1 = 3,2$ Hz, $J_2 = 4,8$ Hz, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 20,9 ; 23,2 ; 24,9 ; 29,2 ; 36,5 ; 55,2 ; 118,9 ; 119,9 ; 124,6 ; 128,8 ; 143,3 ; 172,3 ; 198,2.

HRMS (ESI, m/z) : Calculée pour C₁₃H₁₆O₂S [M+Na]⁺ : 259,0767. Obtenue : 259,0763.

175h : 2-{3-[4-(1-hydroxyéthyl)-3,5-diméthoxyphényl]propyl}-3-méthoxycyclohex-2-en-1-oneC₁₉H₂₆O₅M = 334,41 g.mol⁻¹

Huile jaune

R_f (40/60 : Cy/AcOEt) = 0,26

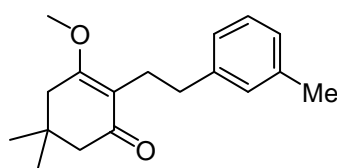
La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé **74**. La réaction est réalisée avec la 1,3-dione **174h** (1,03 g, 3,21 mmol) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (50/50 Cy/AcOEt) à l'éther méthylique vinylique **175h** (763 mg ; 71%).

IR : ν (cm⁻¹) 2941 ; 1642 ; 1609 ; 1588 ; 1507 ; 1456 ; 1420 ; 1369 ; 1237 ; 1124 ; 1011.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1,58 (m, 2H) ; 1,92 (quint., *J* = 6,4 Hz, 2H) ; 2,30 (m, 4H) ; 2,52 (m, 4H) ; 3,78 (s, 3H) ; 3,80 (s, 3H) ; 3,83 (s, 6H) ; 6,41 (s, 2H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 21,0 ; 22,2 ; 24,9 ; 30,3 ; 36,5 ; 36,6 ; 55,2 ; 56,2 ; 60,9 ; 105,3 ; 119,7 ; 135,9 ; 138,9 ; 153,0 ; 172,0 ; 198,4.

HRMS (ESI, *m/z*) : Calculée pour C₁₉H₂₆O₅ [M+H]⁺ : 335,1858. Obtenue : 335,1861.

175n : 3-méthoxy-5,5-diméthyl-2-[2-(3-méthylphényl)éthyl]cyclohex-2-en-1-oneC₁₈H₂₄O₂M = 272,38 g.mol⁻¹

Huile incolore

R_f (70/30 : Cy/ACOEt) = 0,48

La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé **74**. La réaction est réalisée avec la 1,3-dione **174n** (2,88 g, 11,14 mmol) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (80/20 Cy/AcOEt) à l'éther méthylique vinylique **175n** (2,28 g ; 75%).

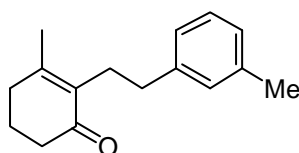
IR : ν (cm⁻¹) 2954 ; 1646 ; 1615 ; 1458 ; 1368 ; 1297 ; 1235 ; 1147 ; 1072 ; 774 ; 700.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1,06 (s, 6H) ; 2,22 (s, 2H) ; 2,32 (s, 3H) ; 2,35 (s, 3H) ; 2,53 (m, 4H) ; 3,65 (s, 3H) ; 6,95 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H) ; 7,00 (m, 2H) ; 7,12 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 21,5 ; 24,0 ; 28,7 ; 32,0 ; 34,7 ; 38,9 ; 50,5 ; 55,1 ; 117,9 ; 125,8 ; 126,3 ; 127,9 ; 129,6 ; 137,5 ; 142,9 ; 170,2 ; 198,0.

HRMS (ESI, m/z) : Calculée pour C₁₈H₂₄O₂ [M+H]⁺ : 273,1855. Obtenue : 273,1851.

176a : 3-méthyl-2-[2-(3-méthylphényl)éthyl]cyclohex-2-en-1-one



C₁₆H₂₀O

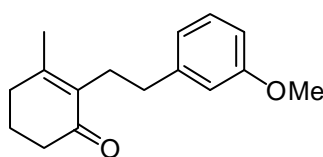
M = 228,33 g.mol⁻¹

Huile jaune

R_f (60/40 : Cy/AcOEt) = 0,47

La procédure utilisée est la même que la procédure A mise au point pour la préparation du composé **75**. La réaction est réalisée avec l'éther méthylique **175a** (700 mg, 2,87 mmol) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (70/30 Cy/AcOEt) à la cyclohexenone **176a** (464 mg ; 71%). Les analyses IR et RMN ¹H correspondent à celles décrites dans la littérature.¹⁰

176b : 2-[2-(3-méthoxyphényl)éthyl]3-méthylcyclohex-2-en-1-one



C₁₆H₂₀O₂

M = 244,33 g.mol⁻¹

Huile incolore

R_f (60/40 : Cy/AcOEt) = 0,72

La procédure utilisée est la même que la procédure A mise au point pour la préparation du composé **75**. La réaction est réalisée avec l'éther méthylique **175b** (839 mg, 3,22 mmol) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (70/30 Cy/AcOEt) à la cyclohexenone **176b** (645 mg ; 82%).

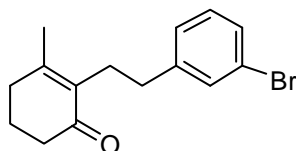
IR : ν (cm⁻¹) 2936 ; 1659 ; 1601 ; 1584 ; 1489 ; 1454 ; 1379 ; 1256 ; 1152 ; 1038 ; 781 ; 698.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1,77 (s, 3H) ; 1,90 (quint., $J = 6,0$ Hz, 2H) ; 2,28 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H) ; 2,37 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H) ; 2,57 (s, 3H) ; 2,58 (s, 4H) ; 6,99 (m, 3H) ; 7,15 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 21,2 ; 22,4 ; 27,6 ; 32,9 ; 35,3 ; 38,1 ; 55,3 ; 111,3 ; 114,4 ; 121,2 ; 129,3 ; 134,8 ; 144,0 ; 156,2 ; 156,7 ; 198,7.

HRMS (ESI, m/z) : Calculée pour C₁₆H₂₀O₂ [M+H]⁺ : 245,1542. Obtenue : 245,1539.

176c : 2-[2-(3-bromophényl)éthyl]-3-méthylcyclohex-2-en-1-one



C₁₅H₁₇BrO

M = 293,20 g.mol⁻¹

Solide incolore

R_f (80/20 : Cy/AcOEt) = 0,59

La procédure utilisée est la même que la procédure A mise au point pour la préparation du composé **75**. La réaction est réalisée avec l'éther méthylique **175c** (1,35 g, 4,37 mmol) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (80/20 Cy/AcOEt) à la cyclohexenone **176c** (905 mg ; 71%).

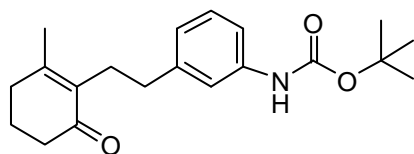
P_F : 51-53 °C.

IR : ν (cm⁻¹) 2930 ; 1659 ; 1627 ; 1567 ; 1473 ; 1426 ; 1378 ; 1179 ; 1071 ; 779 ; 694.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1,75 (s, 3H) ; 1,90 (quint., $J = 6,0$ Hz, 2H) ; 2,29 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H) ; 2,37 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H) ; 2,52 (m, 4H) ; 7,11 (m, 2H) ; 7,28 (m, 2H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 21,2 ; 22,4 ; 27,4 ; 32,9 ; 34,8 ; 38,0 ; 122,3 ; 127,4 ; 128,9 ; 129,8 ; 131,8 ; 134,4 ; 144,7 ; 156,4 ; 198,7.

HRMS (ESI, m/z) : Calculée pour C₁₅H₁₇BrO [M+H]⁺ : 293,0541. Obtenue : 293,0543.

176d : tert-butyl{3-[2-(2-méthyl-6-oxocyclohex-1-en-1-yl)éthyl]phényl}carbamateC₂₀H₂₇NO₃M = 329,43 g.mol⁻¹

Solide rouge-orange

R_f (70/30 : Cy/AcOEt) = 0,64.

La procédure utilisée est la même que la procédure A mise au point pour la préparation du composé **75**. La réaction est réalisée avec l'éther méthylique **175d** (2,51 g, 7,27 mmol) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (80/20 Cy/AcOEt) à la cyclohexenone **176d** (526 mg ; 22%).

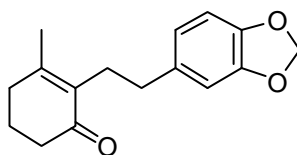
P_F : 107-110 °C.

IR : ν (cm⁻¹) 3307 ; 2930 ; 1723 ; 1651 ; 1610 ; 1541 ; 1440 ; 1366 ; 1236 ; 1159 ; 1052 ; 784 ; 732 ; 700.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1,50 (s, 9H) ; 1,75 (s, 3H) ; 1,89 (quint., J = 6,0 Hz, 2H) ; 2,28 (t, J = 6,0 Hz, 2H) ; 2,37 (t, J = 6,0 Hz, 2H) ; 2,56 (m, 4H) ; 6,53 (s, 1H) ; 6,84 (m, 1H) ; 7,14 (m, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 21,2, 22,4 ; 27,5 ; 28,5 ; 32,9 ; 35,2 ; 38,0 ; 80,4 ; 116,1 ; 118,9 ; 123,5 ; 128,8 ; 134,7 ; 138,4 ; 143,3 ; 152,9 ; 156,3 ; 198,8.

HRMS (ESI, m/z) : Calculée pour C₂₀H₂₇NO₃ [M+NH₄]⁺ : 347,2337. Obtenue : 347,2335.

176e : 2-[2-(1,3-benzodioxol-5-yl)éthyl]-3-méthylcyclohex-2-en-1-oneC₁₆H₁₈O₃M = 258,31 g.mol⁻¹

Solide blanc

R_f (40/60 : Cy/AcOEt) = 0,79

La procédure utilisée est la même que la procédure A mise au point pour la préparation du composé **75**. La réaction est réalisée avec l'éther méthylique **175e** (700 mg, 2,55 mmol) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (80/20 Cy/AcOEt) à la cyclohexenone **176e** (398 mg ; 60%).

P_F : 85-86 °C.

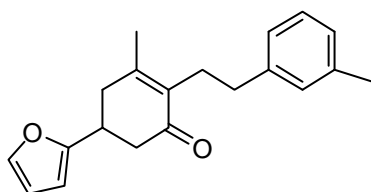
IR : ν (cm⁻¹) 2928 ; 1657 ; 1502 ; 1489 ; 1442 ; 1379 ; 1243 ; 1185 ; 1037 ; 928 ; 808.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1,78 (s, 3H) ; 1,89 (quint., $J = 6,0$ Hz, 2H) ; 2,29 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H) ; 2,36 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H) ; 2,52 (s, 4H) ; 5,90 (s, 2H) ; 6,60 (dd, $J_1 = 1,6$ Hz, $J_2 = 7,6$ Hz, 1H) ; 6,68 (m, 2H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 21,2 ; 22,4 ; 27,9 ; 32,9 ; 34,9 ; 38,0 ; 100,8 ; 108,13 ; 109,2 ; 121,4 ; 134,7 ; 136,3 ; 145,7 ; 147,5 ; 156,1 ; 198,7.

HRMS (ESI, m/z) : Calculée pour C₁₆H₁₈O₃ [M+H]⁺ : 259.1334. Obtenue : 259,1329.

176f : 5-(2-furyl)-3-méthyl-2-[2-(3-méthylphényl)éthyl]cyclohex-2-en-1-one



C₂₀H₂₂O₂

M = 294,39 g.mol⁻¹

Huile orange

R_f(70/30 : Cy/AcOEt) = 0,5

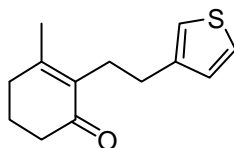
La procédure utilisée est la même que la procédure A mise au point pour la préparation du composé **75**. La réaction est réalisée avec l'éther méthylique **175f** (1,64 g, 5,28 mmol) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (80/20 Cy/AcOEt) à la cyclohexenone **176f** (1,35 g ; 86%).

IR : ν (cm⁻¹) 2925 ; 1662 ; 1630 ; 1506 ; 1488 ; 1379 ; 1146 ; 1012 ; 782 ; 734 ; 701.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1,80 (s, 3H) ; 2,33 (s, 3H) ; 2,57 (m, 7H) ; 2,76 (dd, $J_1 = 6,4$ Hz, $J_2 = 22,4$ Hz, 1H) ; 3,32 (m, 1H) ; 6,04 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H) ; 6,30 (dd, $J_1 = 2,8$ Hz, $J_2 = 4,4$ Hz, 1H) ; 6,96 (m, 3H) ; 7,13 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H) ; 7,34 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 21,18 ; 27,74 ; 33,66 ; 35,10 ; 37,65 ; 41,98 ; 104,50 ; 110,23 ; 125,74 ; 126,64 ; 128,25 ; 129,55 ; 134,85 ; 137,87 ; 141,51 ; 142,12 ; 154,30 ; 156,87 ; 197,30.

HRMS (ESI, m/z) : Calculée pour C₂₀H₂₂O₂ [M+Na]⁺ : 317,1517. Obtenue : 317,1512.

176g : 3-méthyl-2-[2-(3-thiénylethyl)cyclohex-2-en-1-oneC₁₃H₁₆OSM = 220,33 g.mol⁻¹

Huile orange

R_f (60/40 Cy/AcOEt) = 0,72

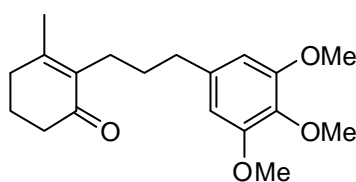
La procédure utilisée est la même que la procédure A mise au point pour la préparation du composé **75**. La réaction est réalisée avec l'éther méthylique **175g** (1,18 g, 4,98 mmol) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (60/40 Cy/AcOEt) à la cyclohexenone **176g** (775 mg ; 71%).

IR : ν (cm⁻¹) 2927 ; 1659 ; 2626 ; 1453 ; 1428 ; 1379 ; 1326 ; 1179 ; 1136 ; 1078 ; 776.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1,77 (s, 3H) ; 1,89 (quint., $J = 6,0$ Hz, 2H) ; 2,29 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H) ; 2,37 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H) ; 2,55 (m, 4H) ; 6,90 (dd, $J_1 = 1,2$ Hz, $J_2 = 2,8$ Hz, 1H) ; 6,93 (dd, $J_1 = 1,2$ Hz, $J_2 = 4,8$ Hz, 1H) ; 7,20 (dd, $J_1 = 2,8$ Hz, $J_2 = 4,8$ Hz, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 21,1 ; 22,1 ; 26,7 ; 29,5 ; 32,9 ; 38,0 ; 120,4 ; 125,1 ; 128,6 ; 134,8 ; 142,6 ; 156,3 ; 198,7.

HRMS (m/z) : Calculée pour C₁₃H₁₆OS [M+H]⁺ : 221,1000. Obtenue : 221,0995.

176h : 3-méthyl-2-[3-(3,4,5-triméthoxyphényl)propyl]cyclohex-2-en-1-oneC₁₉H₂₆O₄M = 318,41 g.mol⁻¹

Huile jaune pâle

R_f (60/40 : Cy/AcOEt) = 0,66

La procédure utilisée est la même que la procédure A mise au point pour la préparation du composé **75**. La réaction est réalisée avec l'éther méthylique **175h** (730 mg, 2,19 mmol) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (70/30 Cy/AcOEt) à la cyclohexenone **176h** (427 mg ; 61%).

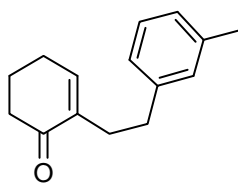
IR : ν (cm⁻¹) 2936 ; 1660 ; 1588 ; 1508 ; 1455 ; 1420 ; 1379 ; 1329 ; 1238 ; 1181 ; 1126 ; 1011.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 1,58 (m, 2H) ; 1,87 (m, 5H) ; 2,31 (m, 6H) ; 2,55 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H) ; 3,80 (s, 3H) ; 3,84 (s, 6H) ; 6,40 (s, 2H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 21,3 ; 22,4 ; 25,2 ; 30,7 ; 32,9 ; 36,5 ; 38,0 ; 56,5 ; 60,9 ; 105,3 ; 135,6 ; 136,1 ; 138,4 ; 153,1 ; 155,5 ; 198,9.

HRMS (ESI, m/z) : Calculée pour $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 319,1909. Obtenue : 319,1909.

176i : 2-[2-(3-méthylphényl)éthyl]cyclohex-2-en-1-one



$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}$

$M = 214,30 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Liquide jaune

R_f (90/10 : Cy/AcOEt) = 0,50

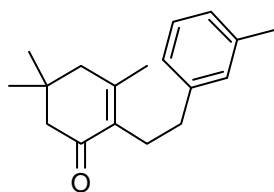
A une solution de **175a** (631 mg, 2,58 mmol, 1,0 éq.) dans l' Et_2O anhydre (7 mL) à 0°C , est ajoutée une solution de DIBAL-H à 1M (2,84 mL, 2,84 mmol, 1,1 éq.). Le milieu réactionnel est agité 30 minutes à 0°C puis 2h à TA. Après addition d'une solution aqueuse d' HCl 2N (10 mL), la phase aqueuse est extraite par Et_2O (2x20 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et concentrées à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (90/10 Cy/AcOEt) pour donner **176i** (451 mg ; 82%).

IR : ν (cm^{-1}) 2961 ; 2868 ; 1672 ; 1463 ; 1428 ; 1382 ; 1251 ; 1202 ; 1170 ; 1090 ; 1050 ; 1013 ; 796 ; 766.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 1,94 (quint., $J = 6,0$ Hz, 2H) ; 2,29 (m, 5H) ; 2,42 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H) ; 2,48 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H) ; 2,65 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H) ; 6,62 (t, $J = 4,4$ Hz, 1H) ; 6,96 (m, 3H) ; 7,14 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 21,5 ; 23,3 ; 26,2 ; 31,9 ; 34,9 ; 38,7 ; 125,7 ; 126,6 ; 128,2 ; 129,5 ; 137,9 ; 139,2 ; 141,9 ; 145,8 ; 199,5.

HRMS (ESI, m/z) : Calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 215,1436. Obtenue : 215,1433.

176n : 3,5,5-triméthyl-2-[2-(3-méthylphényl)éthyl]cyclohex-2-en-1-oneC₁₈H₂₄OM = 256,38 g.mol⁻¹

Huile jaune

R_f (90/10 : Cy/AcOEt) = 0,55

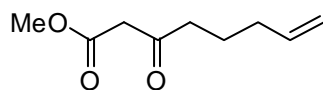
La procédure utilisée est la même que la procédure A mise au point pour la préparation du composé **75**. La réaction est réalisée avec l'éther méthylique **175n** (898 mg, 3,30 mmol) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (90/10 Cy/AcOEt) à la cyclohexenone **176n** (474 mg ; 56%).

IR : ν (cm⁻¹) 2955 ; 1662 ; 1632 ; 1610 ; 1451 ; 1378 ; 1367 ; 1317 ; 1192 ; 1148 ; 1105 ; 778 ; 700.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1,01 (s, 6H) ; 1,75 (s, 3H) ; 2,18 (s, 2H) ; 2,25 (s, 2H) ; 2,32 (s, 3H) ; 2,58 (s, 4H) ; 7,02 (m, 3H) ; 7,13 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 21,3 ; 21,5 ; 27,6 ; 28,4 ; 37,8 ; 35,2 ; 47,2 ; 51,5 ; 125,7 ; 126,6 ; 128,2 ; 129,6 ; 133,7 ; 137,8 ; 142,3 ; 153,4 ; 198,9.

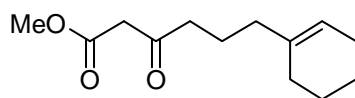
HRMS (ESI, m/z) : Calculée pour C₁₈H₂₄O [M+Na]⁺ : 279,1725. Obtenue : 279,1720.

177a : Méthyl 3-oxooct-7-énoateC₉H₁₄O₃M = 170,21 g.mol⁻¹

Liquide jaune

R_f (90/10 : Cy/AcOEt) = 0,38

La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé **120**. La réaction est réalisée avec 4-bromobut-1-ène (4,34 mL, 41,44 mmol) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (90/10 Cy/AcOEt) au β -cétioester **177a** (1,43 g ; 20%). Les analyses IR, RMN ¹H, RMN ¹³C et SM correspondent à celles décrites dans la littérature.¹¹

177b : Méthyl 6-cyclohex-1-en-yl-3-oxohexanoateC₁₃H₂₀O₃M = 224,30 g.mol⁻¹

Liquide jaune

R_f (80/20 : Cy/AcOEt) = 0,36

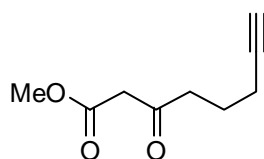
La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé **120**. La réaction est réalisée avec 1-(2-iodoéthyl)cyclohex-1-ene (4,59 g, 19,45 mmol) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (80/20 Cy/AcOEt) au β-cétoester **177b** (1,96 g ; 45%).

IR : ν (cm⁻¹) 2926 ; 2856 ; 2835 ; 1747 ; 1716 ; 1437 ; 1315 ; 1192 ; 1169 ; 1004 ; 918.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1,50 (m, 2H) ; 1,66 (quint., $J = 7,2$ Hz, 2H) ; 1,87 (m, 7H) ; 2,47 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H) ; 3,43 (s, 2H) ; 3,73 (s, 3H) ; 5,69 (m, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 21,5 ; 22,6 ; 23,1 ; 25,4 ; 28,2 ; 37,3 ; 42,5 ; 49,2 ; 52,4 ; 122,0 ; 136,8 ; 167,8 ; 202,8.

HRMS (ESI, m/z) : Calculée pour C₁₃H₂₀O₃ [M+H]⁺ : 225,1491. Obtenue : 225,1486.

177c : Méthyl 3-oxooct-7-ynoateC₉H₁₂O₃M = 168,19 g.mol⁻¹

Liquide jaune

R_f (80/20 : Cy/ACOEt) = 0,48

La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé **120**. La réaction est réalisée avec 4-bromobut-1-yne (1,55 mL, 20,0 mmol) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (90/10 Cy/AcOEt) au β-cétoester **177c** (637 mg ; 19%).

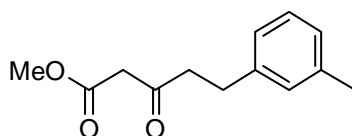
IR : ν (cm⁻¹) 3285 ; 2955 ; 1744 ; 1713 ; 1437 ; 1408 ; 1370 ; 1322 ; 1262 ; 1181 ; 1090 ; 1046 ; 999 ; 650.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 1,77 (quint., $J = 7,2$ Hz, 2H) ; 1,94 (t, $J = 2,8$ Hz, 1H) ; 2,21 (td, $J_1 = 2,8$ Hz, $J_2 = 7,2$ Hz, 2H) ; 2,67 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H) ; 3,45 (s, 2H) ; 3,72 (s, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 17,7 ; 22,1 ; 41,5 ; 49,2 ; 52,5 ; 69,3 ; 83,4 ; 167,6 ; 202,1.

HRMS (ESI, m/z) : Calculée pour $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 169,0865. Obtenue : 169,0867.

177d : Méthyl 5-(3-méthylphényl)-3-oxopentanoate



$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3$

$M = 220,26 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Liquide jaune

R_f (80/20 : Cy/AcOEt) = 0,48

La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé **120**. La réaction est réalisée avec 1-(bromométhyl)-3-méthylbenzène (2,78 mL, 20,0 mmol) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (90/10 Cy/AcOEt) au β -cétoester **177d** (2,95 g ; 85%).

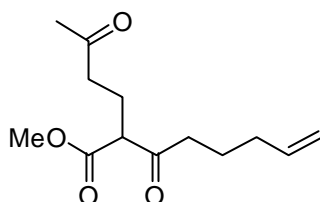
IR : ν (cm^{-1}) 2953 ; 1745 ; 1715 ; 1652 ; 1436 ; 1406 ; 1320 ; 1255 ; 1171 ; 1080 ; 777 ; 699.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 2,33 (s, 3H) ; 2,83 (m, 4H) ; 3,44 (s, 2H) ; 3,72 (s, 3H) ; 6,97 (m, 3H) ; 7,16 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 21,5 ; 29,5 ; 44,7 ; 49,3 ; 52,5 ; 125,4 ; 127,1 ; 128,6 ; 129,2 ; 138,3 ; 140,5 ; 167,6 ; 201,9.

HRMS (ESI, m/z) : Calculée pour $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 221,1178. Obtenue : 221,1182.

178a : Méthyl 3-oxo-2-(3-oxobutyl)oct-7-enoate



$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_4$

$M = 240,30 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Huile jaune

R_f (95/5 : $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$) = 0,76

La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé **121**. La réaction est réalisée avec **177a** (1,40 g, 8,26 mmol) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (100% CHCl₃) au composé **178a** (1,31 g ; 66%).

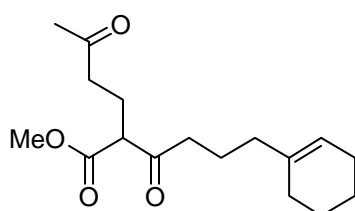
IR : ν (cm⁻¹) 2952 ; 1743 ; 1712 ; 1641 ; 1436 ; 1367 ; 1206 ; 1159 ; 998 ; 914.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1,63 (quint., $J = 7,2$ Hz, 2H) ; 2,03 (m, 4H) ; 2,11 (s, 3H) ; 2,44 (m, 4H) ; 3,50 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H) ; 3,70 (s, 3H) ; 4,95 (m, 2H) ; 5,69 (m, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 21,9 ; 22,6 ; 30,0 ; 32,9 ; 40,6 ; 41,3 ; 52,5 ; 57,4 ; 115,5 ; 137,9 ; 170,1 ; 204,4 ; 207,6.

HRMS (ESI, m/z) : Calculée pour C₁₃H₂₀O₄ [M+H]⁺ : 258,1705. Obtenue : 258,1708.

178b : Méthyl 6-cyclohex-1-en-1-yl-3-oxo-2-(3-oxobutyl)hexanoate



C₁₇H₂₆O₄

M = 294,39 g.mol⁻¹

Huile jaune

R_f (95/5 : CHCl₃/MeOH) = 0,83

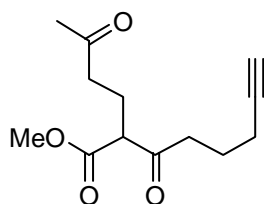
La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé **121**. La réaction est réalisée avec **177b** (1,93 g, 8,61 mmol) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (95/5 CHCl₃/MeOH) au composé **178b** (2,15 g ; 85%).

IR : ν (cm⁻¹) 2926 ; 2836 ; 1743 ; 1713 ; 1436 ; 1366 ; 1204 ; 1159 ; 1108 ; 1008 ; 918.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1,49 (m, 7H) ; 1,87 (m, 7H) ; 2,04 (m, 2H) ; 2,12 (s, 3H) ; 2,40 (m, 4H) ; 3,50 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H) ; 3,71 (s, 3H) ; 5,35 (m, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 21,4 ; 21,9 ; 22,6 ; 23,1 ; 25,3 ; 28,2 ; 30,0 ; 37,4 ; 40,7 ; 41,6 ; 52,5 ; 57,4 ; 121,9 ; 136,9 ; 170,2 ; 205,1 ; 207,6.

HRMS (ESI, m/z) : Calculée pour C₁₇H₂₆O₄ [M+H]⁺ : 295,1909. Obtenue : 295,1912.

178c : Méthyl 3-oxo-2-(3-oxobutyl)oct-7-ynoateC₁₃H₁₈O₄M = 238,28 g.mol⁻¹

Huile incolore

R_f (95/5 : CHCl₃/MeOH) = 0,82

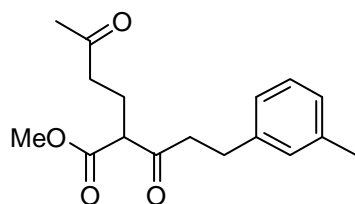
La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé **121**. La réaction est réalisée avec **177c** (606 mg, 3,60 mmol) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (100% CHCl₃) au composé **178c** (736 mg ; 86%).

IR : ν (cm⁻¹) 3281 ; 2954 ; 1741 ; 1710 ; 1435 ; 1369 ; 1207 ; 1161 ; 1108 ; 649.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1,75 (quint., $J = 7,2$ Hz, 2H) ; 1,94 (t, $J = 2,8$ Hz, 1H) ; 2,05 (m, 2H) ; 2,11 (s, 3H) ; 2,19 (m, 2H) ; 2,46 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H) ; 2,59 (m, 2H) ; 3,52 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H) ; 3,71 (s, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 17,6 ; 21,9 ; 22,1 ; 30,0 ; 40,5 ; 40,6 ; 52,6 ; 57,4 ; 69,3 ; 83,4 ; 170,0 ; 204,5 ; 207,56.

HRMS (ESI, m/z) : Calculée pour C₁₃H₁₈O₄ [M+H]⁺ : 239,1283. Obtenue : 239,1280.

178d : Méthyl 2-[3-(3-méthylphényl)propanoyl]-5-oxohexanoateC₁₇H₂₂O₄M = 290,35 g.mol⁻¹

Huile jaune

R_f (95/5 : CHCl₃/MeOH) = 0,87

La procédure utilisée est la même celle mise au point pour la préparation du composé **121**. La réaction est réalisée avec **177d** (2,92 g, 13,26 mmol) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (100% CHCl₃) au composé **178d** (3,48 g ; 90%).

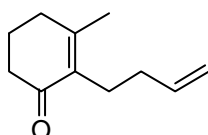
IR : ν (cm⁻¹) 2952 ; 1743 ; 1712 ; 1489 ; 1435 ; 1360 ; 1205 ; 1161 ; 782.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 2,03 (m, 2H) ; 2,09 (s, 3H) ; 2,32 (s, 3H) ; 2,39 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H) ; 2,78 (m, 4H) ; 3,49 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H) ; 3,67 (s, 3H) ; 6,96 (m, 3H) ; 7,14 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 21,5 ; 21,8 ; 29,5 ; 30,0 ; 40,5 ; 43,7 ; 52,5 ; 57,5 ; 125,5 ; 127,1 ; 128,5 ; 129,3 ; 138,2 ; 140,6 ; 169,9 ; 204,3 ; 207,5.

HRMS (ESI, m/z) : Calculée pour $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 291,1596. Obtenue : 291,1600.

179a : 2-but-3-en-1-yl-3-méthylcyclohex-2-en-1-one



$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}$

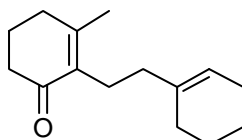
$M = 164,24 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Huile jaune

$R_f(70/30 : \text{Cy}/\text{AcOEt}) = 0,64$

La procédure utilisée est la même que la procédure E mise au point pour la préparation du composé **75**. La réaction est réalisée avec **178a** (1,28 g, 5,34 mmol) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (90/10 Cy/AcOEt) à la cyclohexenone **179a** (573 mg ; 65%). Les analyses IR, RMN ^1H et SM correspondent à celles décrites dans la littérature.¹²

179b : 2-(2-cyclohex-1-en-1-yléthyl)-3-méthylcyclohex-2-en-1-one



$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}$

$M = 218,33 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Liquide jaune

$R_f(80/20 : \text{Cy}/\text{AcOEt}) = 0,68$

La procédure utilisée est la même que la procédure E mise au point pour la préparation du composé **75**. La réaction est réalisée avec **178b** (2,07 g, 7,04 mmol) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (90/10 Cy/AcOEt) à la cyclohexenone **179b** (949 mg ; 62%).

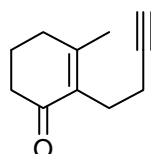
IR : ν (cm^{-1}) 2926 ; 2836 ; 1743 ; 1713 ; 1436 ; 1366 ; 1204 ; 1159 ; 1108 ; 1008 ; 918.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 1,50 (m, 2H) ; 1,55 (m, 2H) ; 1,80 (m, 12H) ; 2,29 (m, 6H) ; 5,35 (m, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 21,3 ; 22,4 ; 22,6 ; 23,2 ; 23,9 ; 25,4 ; 28,5 ; 32,9 ; 37,2 ; 38,0 ; 121,1 ; 135,7 ; 137,8 ; 155,1 ; 198,7.

HRMS (ESI, m/z) : Calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}$ $[\text{M}+\text{K}]^+$: 257,1308. Obtenue : 257,1304.

179c : 2-but-3-yn-1-yl-3-méthylcyclohex-2-en-1-one



$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}$

$M = 162,23 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Huile incolore

R_f (80/20 : Cy/ACOEt) = 0,39

La procédure utilisée est la même que la procédure E mise au point pour la préparation du composé **75**. La réaction est réalisée avec **178c** (706 mg, 2,96 mmol) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (90/10 Cy/AcOEt) à la cyclohexenone **179b** (334 mg ; 69%).

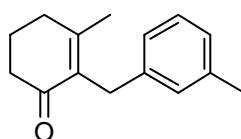
IR : ν (cm^{-1}) 3291 ; 2939 ; 1656 ; 1627 ; 1430 ; 1380 ; 1327 ; 1181 ; 1138 ; 1122 ; 1048 ; 633.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 1,88 (t, $J = 2,8$ Hz, 1H) ; 1,90 (m, 2H) ; 1,99 (s, 3H) ; 2,22 (td, $J_1 = 2,8$ Hz, $J_2 = 7,2$ Hz, 2H) ; 2,33 (m, 4H) ; 2,51 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 18,0 ; 21,7 ; 22,3 ; 24,5 ; 33,0 ; 37,9 ; 68,4 ; 84,5 ; 133,9 ; 157,3 ; 198,6.

HRMS (ESI, m/z) : Calculée pour $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 163,1123. Obtenue : 163,1121.

179d : 3-méthyl-2-(3-méthylbenzyl)cyclohex-2-en-1-one



$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}$

$M = 214,30 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Huile jaune

R_f (80/20 : Cy/ACOEt) = 0,59

La procédure utilisée est la même que la procédure E mise au point pour la préparation du composé **75**. La réaction est réalisée avec **178d** (3,44 g, 11,85 mmol) pour aboutir après

purification par chromatographie sur gel de silice (90/10 Cy/AcOEt) à la cyclohexenone **179d** (2,15 g ; 85%).

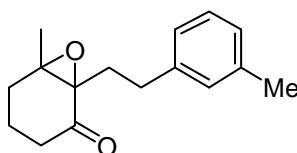
IR : ν (cm⁻¹) 2921 ; 2866 ; 1659 ; 1625 ; 1605 ; 1429 ; 1377 ; 1181 ; 1136 ; 958 ; 749 ; 693.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1,94 (m, 2H) ; 1,97 (s, 3H) ; 2,30 (s, 3H) ; 2,38 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H) ; 2,42 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H) ; 3,65 (s, 2H) ; 6,93 (m, 3H) ; 7,10 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 21,6 ; 21,9 ; 22,4 ; 30,7 ; 33,1 ; 37,9 ; 125,3 ; 126,52 ; 128,3 ; 129,2 ; 134,9 ; 137,9 ; 140,6 ; 157,0 ; 198,6.

HRMS (ESI, m/z) : Calculée pour C₁₅H₁₈O [M+H]⁺ : 215,1436. Obtenue : 215,1439.

180a : 6-méthyl-1-[2-(3-méthylphényl)éthyl]-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-one



C₁₆H₂₀O₂

M = 244,33 g.mol⁻¹

Huile incolore

R_f(80/20 : Cy/AcOEt) = 0,45

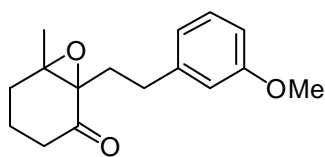
A une solution de **176a** (200 mg, 0,876 mmol, 1,0 éq.) dans du DCM anhydre (7,5 mL), est ajouté *m*-CPBA (432 mg, 1,76 mmol, 2,0 éq.). Le milieu est agité 20h à température ambiante, dilué avec du DCM (10 mL) et lavé par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (10 mL) et de saumure (10 mL). La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (80/20 Cy/AcOEt) pour donner **180a** (50 mg ; 24%).

IR : ν (cm⁻¹) 2940 ; 1705 ; 1609 ; 1455 ; 1381 ; 1156 ; 1119 ; 1046 ; 912 ; 778 ; 702.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1,30 (s, 3H) ; 1,59 (m, 1H) ; 1,83 (m, 3H) ; 2,02 (m, 2H) ; 2,33 (s, 3H) ; 2,34 (m, 1H) ; 2,54 (m, 3H) ; 6,98 (m, 3H) ; 7,15 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 17,7 ; 19,9 ; 21,5 ; 28,6 ; 30,2 ; 31,6 ; 37,2 ; 66,5 ; 66,7 ; 125,6 ; 126,9 ; 128,5 ; 129,5 ; 138,1 ; 141,7 ; 206,7.

HRMS (ESI, m/z) : Calculée pour C₁₆H₂₀O₂ [M+H]⁺ : 245,1542. Obtenue : 245,1538.

180b : 1-[2-(3-méthoxyphényl)éthyl]-6-méthyl-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-oneC₁₆H₂₀O₃M = 260,33 g.mol⁻¹

Huile jaune

R_f (80/20 : Cy/AcOEt) = 0,52

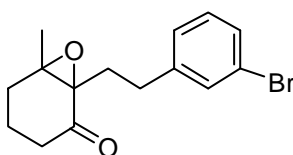
La procédure utilisée est la même que la procédure mise au point pour la préparation du composé **180a**. La réaction est réalisée avec **176b** (205 mg, 1,023 mmol) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (80/20 Cy/AcOEt) au céto-époxyde **180b** (54 mg ; 20%).

IR : ν (cm⁻¹) 2938 ; 1705 ; 1601 ; 1585 ; 1489 ; 1456 ; 1436 ; 1258 ; 1153 ; 1040 ; 781 ; 698.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1,32 (s, 3H) ; 1,58 (m, 1H) ; 1,84 (m, 3H) ; 2,03 (m, 2H) ; 2,32 (m, 1H) ; 2,54 (m, 3H) ; 3,80 (s, 3H) ; 6,73 (m, 3H) ; 7,18 (dd, $J_1 = 7,6$ Hz, $J_2 = 8,8$ Hz, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 17,7 ; 19,9 ; 28,4 ; 30,1 ; 31,7 ; 37,2 ; 55,3 ; 66,5 ; 66,7 ; 111,5 ; 114,4 ; 121,0 ; 129,5 ; 143,4 ; 159,9 ; 206,7.

HRMS (ESI, m/z) : Calculée pour C₁₆H₂₀O₃ [M+Na]⁺ : 283,1310. Obtenue : 283,1296.

180c : 1-[2-(3-bromophényl)éthyl]-6-méthyl-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-oneC₁₅H₁₇BrO₂M = 309,20 g.mol⁻¹

Huile jaune

R_f (80/20 : Cy/AcOEt) = 0,57

La procédure utilisée est la même que la procédure mise au point pour la préparation du composé **180a**. La réaction est réalisée avec **176c** (300 mg, 1,023 mmol) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (90/10 Cy/AcOEt) au céto-époxyde **180c** (161 mg ; 51%).

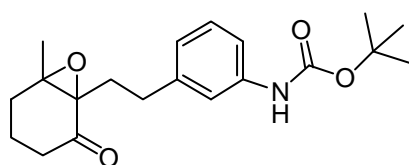
IR : ν (cm⁻¹) 2940 ; 1703 ; 1595 ; 1567 ; 1475 ; 1455 ; 1426 ; 1118 ; 1094 ; 821 ; 779 ; 693.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 1,32 (s, 3H) ; 1,58 (m, 1H) ; 1,84 (m, 3H) ; 2,02 (m, 2H) ; 2,25 (m, 1H) ; 2,54 (dt, $J_1 = 5,6$ Hz, $J_2 = 18,0$ Hz, 1H) ; 2,66 (m, 2H) ; 7,11 (m, 2H) ; 7,31 (m, 2H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 17,7 ; 19,9 ; 28,3 ; 30,1 ; 31,3 ; 37,1 ; 66,5 ; 66,6 ; 122,5 ; 127,3 ; 129,3 ; 130,1 ; 131,7 ; 144,1 ; 206,7.

HRMS (ESI, m/z) : Calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{BrO}_2$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$: 326,0756. Obtenue : 326,0757.

180d : *tert*-butyl{3-[2-(6-méthyl-2-oxo-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-1-yl)éthyl]phényl} carbamate



$\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_4$

$M = 345,43 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Huile rouge

R_f (70/30 : Cy/AcOEt) = 0,61

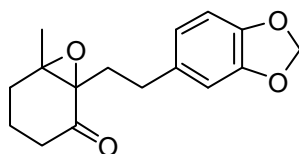
La procédure utilisée est la même que la procédure mise au point pour la préparation du composé **180a**. La réaction est réalisée avec **176d** (200 mg, 0,607 mmol) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (80/20 Cy/AcOEt) au céto-époxyde **180d** (52 mg ; 25%).

IR : ν (cm^{-1}) 2984 ; 2968 ; 1712 ; 1603 ; 1567 ; 1468 ; 1452 ; 1223 ; 116 ; 1094 ; 954 ; 851 ; 774 ; 695.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 1,27 (s, 3H) ; 1,50 (s, 9H) ; 1,84 (m, 3H) ; 2,02 (m, 2H) ; 2,32 (m, 1H) ; 2,52 (m, 1H) ; 2,63 (m, 2H) ; 6,52 (s, 1H) ; 6,84 (dt, $J_1 = 1,6$ Hz, $J_2 = 6,8$ Hz, 1H) ; 7,14 (m, 2H) ; 7,22 (s, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 17,6 ; 19,9 ; 28,4 ; 28,5 ; 30,0 ; 31,7 ; 37,2 ; 66,4 ; 66,6 ; 80,5 ; 116,4 ; 118,7 ; 123,3 ; 129,1 ; 138,6 ; 142,7 ; 152,8 ; 206,7.

HRMS (ESI, m/z) : Calculée pour $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 346,2018. Obtenue : 346,2013.

180e : 1-[2-(1,3-benzodioxol-5-yl)éthyl]-6-méthyl-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-oneC₁₆H₁₈O₄M = 274,31 g.mol⁻¹

Huile incolore

R_f (60/40 : Cy/AcOEt) = 0,73

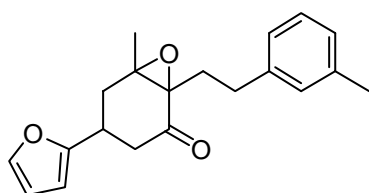
La procédure utilisée est la même que la procédure mise au point pour la préparation du composé **180a**. La réaction est réalisée avec **176e** (200 mg, 0,774 mmol) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (70/30 Cy/AcOEt) au céto-époxyde **180e** (25 mg ; 12%).

IR : ν (cm⁻¹) 2954 ; 1645 ; 1614 ; 1451 ; 1368 ; 1296 ; 1234 ; 1147 ; 1072 ; 774 ; 700.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1,34 (s, 3H) ; 1,57 (m, 1H) ; 1,82 (m, 4H) ; 2,01 (m, 2H) ; 2,32 (m, 1H) ; 2,55 (m, 3H) ; 5,91 (s, 2H) ; 6,61 (dd, $J_1 = 1,6$ Hz, $J_2 = 7,6$ Hz, 1H) ; 6,68 (m, 2H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 17,7 ; 19,9 ; 28,8 ; 30,1 ; 31,4 ; 37,1 ; 66,5 ; 66,7 ; 100,9 ; 108,3 ; 101,1 ; 121,3 ; 135,6 ; 145,9 ; 147,7 ; 206,7.

HRMS (ESI, m/z) : Calculée pour C₁₆H₁₈O₄ [M+H]⁺ : 275,1283. Obtenue : 275,1579.

180f : 4-(2-furyl)-6-méthyl-1-[2-(3-méthylphényl)éthyl]-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-oneC₂₀H₂₂O₃M = 310,39 g.mol⁻¹

Huile orange

R_f (90/10 : Cy/AcOEt) = 0,4

A une solution de cyclohexenone **176f** (404 mg, 1,37 mmol, 1,0 éq.) dans du MeOH (10 mL) à 0°C, sont ajoutés H₂O₂ 30% aqueux (470 μ L, 4,12 mmol, 3,0 éq.) et une solution aqueuse de NaOH à 6N (690 μ L, 4,12 mmol, 3,0 éq.). Après 30 minutes d'agitation à 0°C, le milieu réactionnel est agité 3h à TA avant l'addition d'une quantité supplémentaire de H₂O₂ 30% aqueux (470 μ L, 4,12 mmol, 3,0 éq.). Le milieu est ensuite agité 16h à TA. Après addition d'une solution saturée de Na₂SO₃ (20mL) et d'eau (20 mL), la phase aqueuse est extraite par Et₂O (3x30 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées

à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (90/10 Cy/ACOEt) pour donner **180f** (156 mg ; 37%).

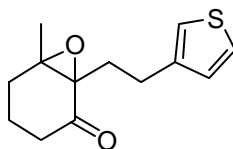
IR : ν (cm⁻¹) 2930 ; 1709 ; 1608 ; 1507 ; 1454 ; 1381 ; 1147 ; 1114 ; 1061 ; 1013 ; 928 ; 781 ; 736 ; 703.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1,34 (s, 3H) ; 1,80 (m, 1H) ; 2,04 (dd, $J_1 = 11,6$ Hz, $J_2 = 14,8$ Hz, 1H) ; 2,34 (s, 3H) ; 2,39 (m, 1H) ; 2,45 (m, 1H) ; 2,57 (m, 3H) ; 2,79 (m, 1H) ; 3,37 (m, 1H) ; 6,00 (dt, $J_1 = 0,8$ Hz, $J_2 = 3,2$ Hz, 1H) ; 6,29 (dd, $J_1 = 2,0$ Hz, $J_2 = 3,2$ Hz, 1H) ; 6,98 (m, 3H) ; 7,17 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H) ; 7,18 (dd, $J_1 = 0,8$ Hz, $J_2 = 2,0$ Hz, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 19,6 ; 21,5 ; 28,6 ; 28,6 ; 31,5 ; 35,6 ; 41,9 ; 65,1 ; 65,9 ; 104,6 ; 110,2 ; 125,6 ; 126,9 ; 128,5 ; 129,4 ; 138,1 ; 141,5 ; 141,7 ; 156,6 ; 204,5.

HRMS (ESI, m/z) : Calculée pour C₂₀H₂₂O₃ [M+H]⁺ : 311,1647. Obtenue : 311,1642.

180g : 6-méthyl-1-[2-(3-thiénylethyl)-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-one



C₁₃H₁₆O₂S

M = 236,33 g.mol⁻¹

Huile jaune

R_f(80/20 : Cy/AcOEt) = 0,42

La procédure utilisée est la même que la procédure mise au point pour la préparation du composé **180f**. La réaction est réalisée avec **176g** (200 mg, 0,908 mmol) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (90/10 Cy/AcOEt) au céto-époxyde **180g** (51 mg ; 24%).

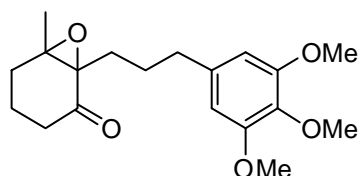
IR : ν (cm⁻¹) 2936 ; 1742 ; 1623 ; 1591 ; 1555 ; 1474 ; 1450 ; 1421 ; 1127 ; 1040 ; 821 ; 780 ; 693.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1,34 (s, 3H) ; 1,59 (m, 1H) ; 1,85 (m, 3H) ; 2,00 (m, 2H) ; 2,31 (m, 1H) ; 2,53 (dt, $J_1 = 5,2$ Hz, $J_2 = 17,2$ Hz, 1H) ; 2,71 (m, 3H) ; 6,93 (d, $J = 4,0$ Hz, 2H) ; 7,23 (t, $J = 3,6$ Hz, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 17,5 ; 19,7 ; 25,8 ; 27,4 ; 29,9 ; 36,9 ; 66,4 ; 66,5 ; 120,3 ; 125,4 ; 128,3 ; 141,8 ; 206,6.

HRMS (ESI, m/z) : Calculée pour $C_{13}H_{16}O_2S$ $[M+H]^+$: 237,0949. Obtenue : 237,0944.

180h : 6-méthyl-1-[3-(3,4,5-triméthoxyphényl)propyl]-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-one



$C_{19}H_{26}O_5$

$M = 334.41 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Huile incolore

R_f (80/20 : Cy/ACOEt) = 0,21

La procédure utilisée est la même que la procédure mise au point pour la préparation du composé **180f**. La réaction est réalisée avec **176h** (100 mg, 0,314 mmol) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (80/20 Cy/AcOEt) au céto-époxyde **180h** (67 mg ; 63%).

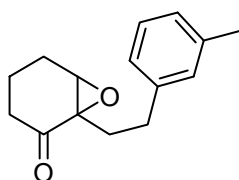
IR : ν (cm^{-1}) 2939 ; 1704 ; 1588 ; 1508 ; 1456 ; 1420 ; 1341 ; 1238 ; 1126 ; 1011 ; 827.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 1,40 (s, 3H) ; 1,55 (m, 4H) ; 1,83 (m, 2H) ; 1,97 (m, 3H) ; 2,50 (m, 3H) ; 3,80 (s, 3H) ; 3,84 (s, 6H) ; 6,40 (s, 2H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 17,8 ; 19,9 ; 29,9 ; 30,1 ; 36,5 ; 37,0 ; 51,2 ; 60,9 ; 66,4 ; 67,1 ; 105,4 ; 136,2 ; 137,8 ; 153,2 ; 207,1.

HRMS (ESI, m/z) : Calculée pour $C_{19}H_{26}O_5$ $[M+H]^+$: 335,1859. Obtenue : 335,1859.

180i : 1-[2-(3-méthylphényl)éthyl]-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-one



$C_{15}H_{18}O_2$

$M = 230,30 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Huile incolore

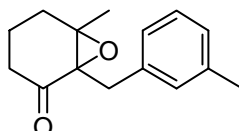
R_f (80/20 : Cy/ACOEt) = 0,44

La procédure utilisée est la même que la procédure mise au point pour la préparation du composé **180a**. La réaction est réalisée avec **176i** (200 mg, 0,933 mmol) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (80/20 Cy/AcOEt) au céto-époxyde **180i** (56 mg ; 26%). Le produit se décompose trop rapidement en cétone α,β -insaturée de départ **176i**, ce qui nous a empêché de réaliser des analyses de spectroscopie RMN. En revanche, le

masse du produit a pu être confirmée par analyse de masse haute résolution en injectant immédiatement après purification.

HRMS (ESI, m/z) : Calculée pour $C_{15}H_{18}O_2$ $[M+H]^+$: 231,1385. Obtenue : 213,1382.

180j : 6-méthyl-1-(3-méthylbenzyl)-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-one



$C_{15}H_{18}O_2$

$M = 230,30 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Huile incolore

$R_f(95/5 : \text{Cy}/\text{ACOEt}) = 0,55$

La procédure utilisée est la même que la procédure mise au point pour la préparation du composé **180a**. La réaction est réalisée avec **179d** (300 mg, 1,40 mmol) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (95/5 Cy/AcOEt) au céto-époxyde **180j** (121 mg ; 38%).

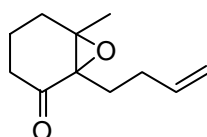
IR : ν (cm^{-1}) 2942 ; 1707 ; 1607 ; 1489 ; 1454 ; 1382 ; 1174 ; 1117 ; 1039 ; 931 ; 748 ; 693.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 1,46 (s, 3H) ; 1,50 (m, 1H) ; 1,77 (m, 3H) ; 2,06 (m, 1H) ; 2,24 (s, 3H) ; 2,43 (td, $J_1 = 4,0 \text{ Hz}$, $J_2 = 14,8 \text{ Hz}$, 1H) ; 2,84 (d, $J = 14,8 \text{ Hz}$, 2H) ; 3,36 (d, $J = 14,8 \text{ Hz}$, 1H) ; 6,89 (m, 3H) ; 7,05 (t, $J = 7,6 \text{ Hz}$, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 17,6 ; 20,5 ; 21,6 ; 30,3 ; 31,9 ; 37,4 ; 66,5 ; 66,9 ; 126,0 ; 127,2 ; 128,4 ; 130,1 ; 136,9 ; 138,0 ; 206,1.

HRMS (ESI, m/z) : Calculée pour $C_{15}H_{18}O_2$ $[M+H]^+$: 231,1385. Obtenue : 231,1381

180k : 1-but-3-en-1-yl-6-méthyl-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-one



$C_{11}H_{16}O_2$

$M = 180,24 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Huile incolore

$R_f(90/10 : \text{Cy}/\text{AcOEt}) = 0,55$

La procédure utilisée est la même que la procédure mise au point pour la préparation du composé **180f**. La réaction est réalisée avec **179a** (200 mg, 1,22 mmol) pour aboutir après

purification par chromatographie sur gel de silice (80/20 Cy/AcOEt) au céto-époxyde **180k** (95 mg ; 44%).

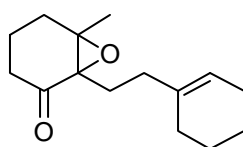
IR : ν (cm⁻¹) 2940 ; 1706 ; 1641 ; 1454 ; 1382 ; 1328 ; 1113 ; 997 ; 912 ; 825.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1,44 (s, 3H) ; 1,55 (m, 1H) ; 1,65 (m, 1H) ; 1,83 (m, 2H) ; 1,99 (m, 5H) ; 2,51 (td, $J_1 = 4,0$ Hz, $J_2 = 17,2$ Hz, 1H) ; 4,93 (m, 1H) ; 4,98 (m, 1H) ; 5,75 (m, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 17,7 ; 20,1 ; 25,7 ; 29,7 ; 30,2 ; 37,2 ; 66,2 ; 66,8 ; 114,9 ; 138,1 ; 206,7.

HRMS (ESI, m/z) : Calculée pour C₁₁H₁₆O₂ [M+H]⁺ : 181,1229. Obtenue : 181,1126.

180l : 1-(2-cyclohex-1-en-1-yléthyl)-6-méthyl-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-one



C₁₅H₂₂O₂

M = 234,33 g.mol⁻¹

Huile incolore

R_f (90/10 : Cy/AcOEt) = 0,52

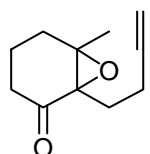
La procédure utilisée est la même que la procédure mise au point pour la préparation du composé **180f**. La réaction est réalisée avec **179b** (300 mg, 1,37 mmol) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (80/20 Cy/AcOEt) au céto-époxyde **180l** (85 mg ; 26%).

IR : ν (cm⁻¹) 2925 ; 2856 ; 2835 ; 1706 ; 1451 ; 1439 ; 1381 ; 1134 ; 914 ; 833.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1,44 (s, 3H) ; 1,50 (m, 6H) ; 1,83 (m, 10H) ; 2,01 (m, 1H) ; 2,49 (td, $J_1 = 4,4$ Hz, $J_2 = 17,2$ Hz, 1H) ; 5,38 (br, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 17,9 ; 20,0 ; 22,5 ; 23,0 ; 24,9 ; 25,4 ; 28,4 ; 30,3 ; 33,6 ; 37,2 ; 65,9 ; 66,9 ; 121,4 ; 137,4 ; 206,3.

HRMS (ESI, m/z) : Calculée pour C₁₅H₂₂O₂ [M+NH₄]⁺ : 252,1964. Obtenue : 252,1960.

180m : 1-but-3-yn-1-yl-6-méthyl-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-oneC₁₁H₁₄O₂M = 178,23 g.mol⁻¹

Huile incolore

R_f (70/30 : Cy/AcOEt) = 0,50

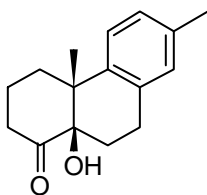
La procédure utilisée est la même que la procédure mise au point pour la préparation du composé **180f**. La réaction est réalisée avec **179c** (200 mg, 1,23 mmol) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (80/20 Cy/AcOEt) au céto-époxyde **180m** (44 mg ; 20%).

IR : ν (cm⁻¹) 2946 ; 1658 ; 1631 ; 1420 ; 1368 ; 1342 ; 1323 ; 1181 ; 1139 ; 1112 ; 1059 ; 631.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1,48 (s, 3H) ; 1,56 (m, 1H) ; 1,85 (m, 4H) ; 2,03 (m, 2H) ; 2,19 (m, 1H) ; 2,31 (m, 2H) ; 2,50 (td, $J_1 = 4,0$ Hz, $J_2 = 16,8$ Hz, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 14,7 ; 17,5 ; 20,4 ; 25,2 ; 30,2 ; 37,0 ; 65,9 ; 66,6 ; 69,0 ; 83,6 ; 206,4.

HRMS (ESI, m/z) : Calculée pour C₁₁H₁₄O₂ [M+H]⁺ : 179,1072. Obtenue : 179,1068.

(+/-)-181a : cis-10a-hydroxy-4a,7-diméthyl-3,4,4a,9,10,10a-hexahydrophénanthren-1(2H)-oneC₁₆H₂₀O₂M = 244,33 g.mol⁻¹

Solide incolore

R_f (80/20 : Cy/AcOEt) = 0,25

La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé (+/-)-**145**. La réaction est réalisée avec **180a** (45 mg, 0,183 mmol) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (80/20 Cy/AcOEt) à la *cis*-décالية hydroxylée (+/-)-**181a** (41 mg ; 90%).

P_F : 79-82°C.

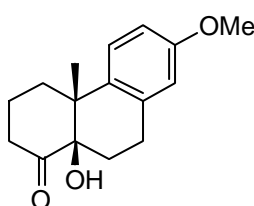
IR : ν (cm⁻¹) 3471 ; 2921 ; 1702 ; 1499 ; 1448 ; 1428 ; 1380 ; 1311 ; 1247 ; 1226 ; 1151 ; 1119 ; 1087 ; 1057 ; 964 ; 937 ; 812.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1,26 (s, 3H) ; 1,52 (m, 1H) ; 1,72 (m, 1H) ; 1,82 (m, 2H) ; 1,96 (dd, $J_1 = 4,0$ Hz, $J_2 = 13,6$ Hz, 1H) ; 2,21 (s, 3H) ; 2,30 (m, 1H) ; 2,41 (qd, $J_1 = 2,4$ Hz, $J_2 = 14,0$ Hz, 1H) ; 2,53 (m, 1H) ; 2,69 (dd, $J_1 = 6,0$ Hz, $J_2 = 18,0$ Hz, 1H) ; 3,18 (m, 1H) ; 3,99 (s, 1H) ; 6,95 (s, 1H) ; 6,99 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; 7,13 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 20,6 ; 20,9 ; 22,5 ; 25,6 ; 29,9 ; 36,9 ; 41,1 ; 45,5 ; 80,1 ; 126,2 ; 127,3 ; 129,6 ; 133,8 ; 135,4 ; 140,9 ; 214,9.

HRMS (ESI, m/z) : Calculée pour C₁₆H₂₀O₂ [M+H]⁺ : 245,1542. Obtenue : 245,1546.

(+/-)-181b : *cis*-10a-hydroxy-7-méthoxy-4a-méthyl-3,4,4a,9,10,10a-hexahydro phénanthren-1(2H)-one



C₁₆H₂₀O₃

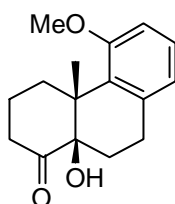
M = 260,33 g.mol⁻¹

Solide incolore

R_f(80/20 : Cy/AcOEt) = 0,3

La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé (+/-)-145. La réaction est réalisée avec **180b** (50 mg, 0,192 mmol) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (90/10 Cy/AcOEt) à la *cis*-décالية hydroxylée (+/-)-**181b** (29 mg ; 57%), accompagnée de (+/-)-**182b** avec un rendement de 34%. Les analyses IR et RMN ¹H correspondent à celles décrites dans la littérature.¹³

(+/-)-182b : *cis*-10a-hydroxy-5-méthoxy-4a-méthyl-3,4,4a,9,10,10a-hexahydro phénanthren-1(2H)-one



C₁₆H₂₀O₃

M = 260,33 g.mol⁻¹

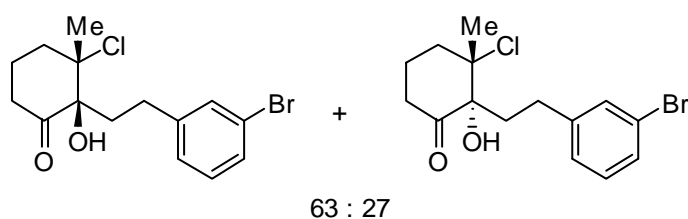
Solide incolore

R_f(80/20 : Cy/AcOEt) = 0,33

La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé (+/-)-145. La réaction est réalisée avec **180b** (50 mg, 0,192 mmol) pour aboutir après purification

par chromatographie sur gel de silice (90/10 Cy/AcOEt) à la *cis*-décالية hydroxylée (+/-)-**182b** (17 mg ; 34%), accompagnée de (+/-)-**181b** avec un rendement de 57%. Les analyses IR et RMN ^1H correspondent à celles décrites dans la littérature.¹³

(+/-)-**181c** : 2-[2-(3-bromophényl)éthyl]-3-chloro-2-hydroxy-3-méthylcyclohexanone



$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{BrClO}_2$

$M = 345,56 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Solide blanc

R_f (80/20 : Cy/AcOEt) = 0,75

La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé (+/-)-**145**. La réaction est réalisée avec **180c** (131 mg, 0,422 mmol) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (80/20 Cy/AcOEt) à la chlorohydrine (+/-)-**181c** dans un ratio *cis/trans* de 63/27 (106 mg ; 88%).

P_F : 62-64°C.

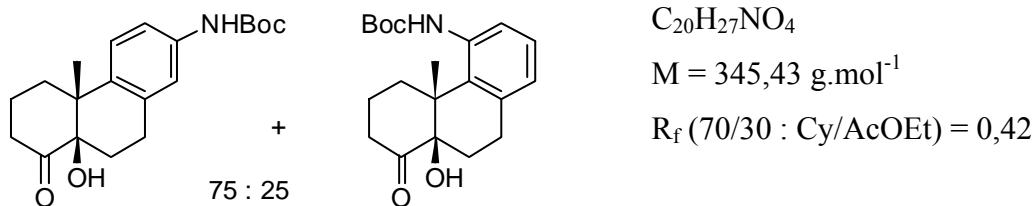
IR : ν (cm^{-1}) 3409 ; 2945 ; 1709 ; 1567 ; 1475 ; 1426 ; 1380 ; 1311 ; 1219 ; 1120 ; 1073 ; 979 ; 847 ; 783 ; 688.

RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 1,21 (s, 3H) ; 1,79 (m, 5H) ; 1,42 (s, 1,2H, Me *trans*) ; 1,48 (s, 2H, Me *cis*) ; 1,96 (m, 3H) ; 2,16 (m, 2H) ; 2,39 (m, 5H) ; 7,07 (m, 1H) ; 7,13 (t, $J = 7,6 \text{ Hz}$, 1H) ; 7,30 (m, 2H).

RMN ^{13}C (100MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 20,5 (*trans*) ; 21,6 (*cis*) ; 22,4 (*trans*) ; 25,2 (*cis*) ; 29,0 (*cis*) ; 30,6 (*trans*) ; 36,1 (*trans*) ; 36,6 (*cis*) ; 36,7 (*trans*) ; 37,7 (*cis*) ; 39,3 (*cis*) ; 40,9 (*trans*) ; 76,6 (*cis*) ; 79,7 (*trans*) ; 84,9 (*cis*) ; 91,7 (*trans*) ; 119,7 (*trans*) ; 122,6 (*cis*) ; 127,20 (*cis*) ; 127,2 (*trans*) ; 129,4 (*cis*) ; 129,5 (*trans*) ; 129,6 (*trans*) ; 130,2 (*cis*) ; 131,5 (*cis*) ; 131,7 (*trans*) ; 140,8 (*trans*) ; 143,6 (*cis*) ; 211,1 (*cis*) ; 214,3 (*trans*).

HRMS (ESI, m/z) : Calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{BrClO}_2$ [$M+\text{NH}_4$] $^+$: 361,0444. Obtenue : 361,0446.

(+/-)-181d + (+/-)-182d : *tert*-butyl (8a-hydroxy-4b-methyl-8-oxo-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro phenanthren-4-yl)carbamate + *tert*-butyl (8a-hydroxy-4b-methyl-8-oxo-4b,5,6,7, 8,8a,9,10-octahydrophenanthren-2-yl)carbamate

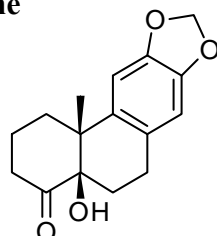


La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé (+/-)-145. La réaction est réalisée avec **180d** (50 mg, 0,145 mmol) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (70/30 Cy/AcOEt) à un mélange inséparable des *cis*-décailles hydroxylées régioisomères (+/-)-**181d** et (+/-)-**182d** dans un ratio 75/25 (37 mg ; 74%).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 1,14 (s, $3\text{H}_{(+/-)-181\text{d}}$); (s, $1\text{H}_{(+/-)-182\text{d}}$) ; 1,51 (s, $9\text{H}_{(+/-)-181\text{d}}$) ; 1,52 (s, $3\text{H}_{(+/-)-182\text{d}}$) ; 1,76 (m, 1H) ; 1,88 (m, 4H) ; 2,37 (dt, $J_1 = 6,0 \text{ Hz}$, $J_2 = 13,2 \text{ Hz}$, 1H) ; 2,48 (m, 1H) ; 2,61 (m, 1H) ; 2,74 (m, 1H) ; 3,16 (m, 1H) ; 3,88 (s, $1\text{H}_{(+/-)-181\text{d}}$) ; 4,00 (s, $0,2\text{H}_{(+/-)-182\text{d}}$) ; 6,38 (s, $1\text{H}_{(+/-)-181\text{d}}$) ; 6,44 (s, $0,2\text{H}_{(+/-)-182\text{d}}$) ; 7,09 (s, 3,5H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 20,6 ($\text{C}_{181\text{d}}$) ; 21,7 ($\text{C}_{182\text{d}}$) ; 22,5 ($\text{C}_{181\text{d}}$) ; 25,2 ($\text{C}_{182\text{d}}$) ; 25,9 ($\text{C}_{181\text{d}}$) ; 28,5 ($\text{C}_{181\text{d}}$) ; 29,4 ($\text{C}_{182\text{d}}$) ; 29,9 ($\text{C}_{181\text{d}}$) ; 36,7 ($\text{C}_{182\text{d}}$) ; 36,8 ($\text{C}_{181\text{d}}$) ; 37,9 ($\text{C}_{182\text{d}}$) ; 39,3 ($\text{C}_{182\text{d}}$) ; 41,1 ($\text{C}_{181\text{d}}$) ; 45,4 ($\text{C}_{181\text{d}}$) ; 80,0 ($\text{C}_{181\text{d}}$) ; 80,5 ($\text{C}_{182\text{d}}$) ; 85,0 ($\text{C}_{182\text{d}}$) ; 117,3 ($\text{C}_{181\text{d}}$) ; 118,7 ($\text{C}_{181\text{d}}$) ; 123,2 ($\text{C}_{182\text{d}}$) ; 126,9 ; 129,2 ($\text{C}_{182\text{d}}$) ; 134,9 ; 136,1 ; 138,8 ; 153,0 ; 214,8.

(+/-)-181e : *cis*-4a-hydroxy-11b-methyl-2,3,4a,5,6,11b-hexahydrophenanthro[2,3-d][1,3]dioxol-4(1H)-one



$C_{16}H_{18}O_4$
 $M = 274,32 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Solide jaune
 $R_f (70/30 : \text{Cy}/\text{AcOEt}) = 0,68$

La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé (+/-)-145. La réaction est réalisée avec **180e** (22 mg, 0,082 mmol) pour aboutir après purification

par chromatographie sur gel de silice (80/20 Cy/AcOEt) à la *cis*-décaline hydroxylée (+/-)-**181e** (20 mg ; 89%).

P_F : 165-167°C.

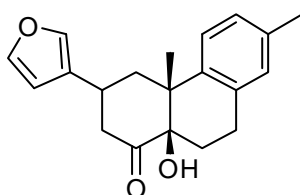
IR : ν (cm⁻¹) 3481 ; 2949 ; 1706 ; 1504 ; 1489 ; 1376 ; 1240 ; 1218 ; 1041 ; 966 ; 932 ; 846.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1,21 (s, 3H) ; 1,79 (m, 5H) ; 2,65 (dt, $J_1 = 6,4$ Hz, $J_2 = 12,8$ Hz, 1H) ; 2,42 (m, 1H) ; 2,61 (m, 2H) ; 3,10 (m, 1H) ; 4,00 (s, 1H) ; 5,87 (dd, $J_1 = 1,2$ Hz, $J_2 = 9,6$ Hz, 1H) ; 6,57 (s, 1H) ; 6,71 (s, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 20,9 ; 22,4 ; 25,9 ; 30,0 ; 36,8 ; 41,1 ; 45,8 ; 79,9 ; 100,8 ; 106,2 ; 108,5 ; 127,3 ; 136,9 ; 145,8 ; 146,4 ; 214,8.

HRMS (ESI, *m/z*) : Calculée pour C₁₆H₁₈O₄ [M+K]⁺ : 313,0837. Obtenue : 313,0837.

(+/-)-181f : *cis*-3-(2-furyl)-10a-hydroxy-4a,7-diméthyl-3,4,4a,9,10,10a-hexahydro phénanthren-1(2H)-one



C₂₀H₂₂O₃

M = 310,39 g.mol⁻¹

Huile orange

R_f (90/10 : Cy/AcOEt) = 0,62

La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé (+/-)-**145**. La réaction est réalisée avec **180f** (112 mg, 0,361 mmol) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (90/10 Cy/AcOEt) à la *cis*-décaline hydroxylée (+/-)-**181f** (86 mg ; 77%).

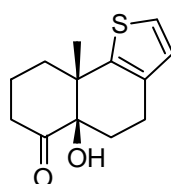
IR : ν (cm⁻¹) 3477 ; 2935 ; 1707 ; 1504 ; 1454 ; 1383 ; 1352 ; 1224 ; 1191 ; 1153 ; 1067 ; 1047 ; 1012 ; 967 ; 911 ; 845 ; 731.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1,35 (s, 3H) ; 1,67 (dd, $J_1 = 1,6$ Hz, $J_2 = 19,2$ Hz, 1H) ; 2,13 (m, 1H) ; 2,30 (s, 3H) ; 2,45 (m, 1H) ; 2,59 (m, 1H) ; 2,76 (m, 3H) ; 3,20 (m, 1H) ; 3,34 (m, 1H) ; 3,98 (s, 1H) ; 6,02 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H) ; 6,28 (q, $J = 1,6$ Hz, 1H) ; 6,96 (s, 1H) ; 6,99 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; 7,16 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; 7,31 (m, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 20,9 ; 21,1 ; 25,5 ; 27,0 ; 30,0 ; 33,9 ; 41,4 ; 44,2 ; 46,0 ; 79,7 ; 104,3 ; 110,2 ; 126,2 ; 127,4 ; 129,6 ; 133,7 ; 135,7 ; 140,2 ; 141,6 ; 156,4 ; 213,2.

HRMS (ESI, m/z) : Calculée pour $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 311,1646. Obtenue : 311,1642.

(+/-)-181g : *cis*-5a-hydroxy-9a-méthyl-5,5a,7,8,9,9a-hexahydronaphto[1,2-b]thiophèn-6 (4*H*)-one



$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{S}$

$M = 236,33 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Solide jaune

R_f (80/20 : Cy/AcOEt) = 0,30

La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé (+/-)-145. La réaction est réalisée avec **180g** (45 mg, 0,188 mmol) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (80/20 Cy/AcOEt) à la *cis*-décالية hydroxylée (+/-)-**181g** (38 mg ; 86%).

P_F : 96-99°C.

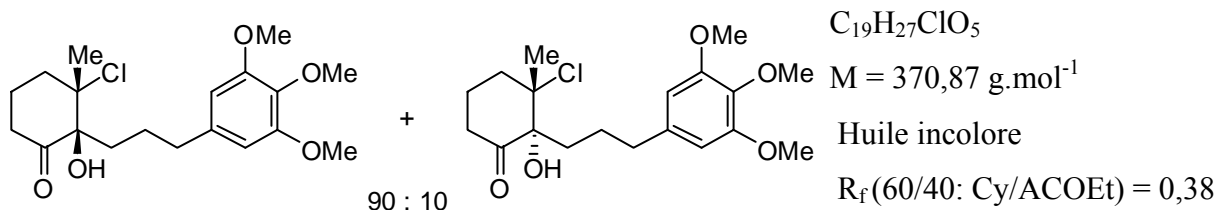
IR : ν (cm^{-1}) 3468 ; 2967 ; 2923 ; 1704 ; 1447 ; 1428 ; 1377 ; 1310 ; 1249 ; 1174 ; 1150 ; 1117 ; 1080 ; 1056 ; 965 ; 952 ; 917 ; 719 ; 699 ; 683.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 1,28 (s, 3H) ; 1,66 (dd, $J_1 = 6,0 \text{ Hz}$, $J_2 = 12,0 \text{ Hz}$, 1H) ; 1,89 (m, 3H) ; 2,12 (dd, $J_1 = 4,0 \text{ Hz}$, $J_2 = 13,6 \text{ Hz}$, 1H) ; 2,38 (dd, $J_1 = 6,0 \text{ Hz}$, $J_2 = 12,0 \text{ Hz}$, 1H) ; 2,51 (m, 1H) ; 2,62 (dd, $J_1 = 7,2 \text{ Hz}$, $J_2 = 14,0 \text{ Hz}$, 1H) ; 2,73 (m, 1H) ; 2,89 (m, 1H) ; 4,04 (s, 1H) ; 6,75 (d, $J = 5,2 \text{ Hz}$, 1H) ; 7,10 (d, $J = 5,2 \text{ Hz}$, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 21,7 ; 22,3 ; 22,5 ; 30,5 ; 36,9 ; 41,6 ; 46,1 ; 80,2 ; 122,3 ; 127,2 ; 132,8 ; 144,6 ; 214,1.

HRMS (ESI, m/z) : Calculée pour $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 237,0951. Obtenue : 237,0948.

(+/-)-181h : *cis*-3-chloro-2-hydroxy-3-méthyl-2-[3-(3,4,5-triméthoxyphényl)propyl]cyclohexanone



La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé (+/-)-145. La réaction est réalisée avec **180h** (58 mg, 0,174 mmol) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (80/20 Cy/AcOEt) à la chlorohydrine (+/-)-181h dans un ratio *cis/trans* de 90/10 (48 mg ; 74%).

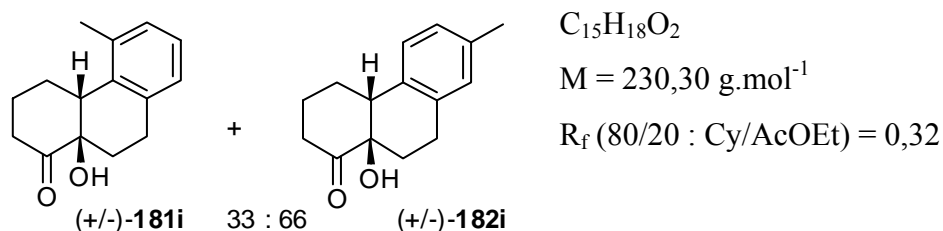
IR : ν (cm^{-1}) 3479 ; 2938 ; 2838 ; 1713 ; 1589 ; 1508 ; 1456 ; 1420 ; 1341 ; 1239 ; 1182 ; 1126 ; 1009.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 1,30 (s, 0,3H, Me *trans*) ; 1,45 (s, 2,6H, Me *cis*) ; 1,62 (m, 2H) ; 1,91 (m, 2H) ; 2,13 (m, 8H) ; 3,80 (s, 3H) ; 3,83 (s, 6H) ; 4,01 (s, 1H) ; 6,34 (s, 2H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 17,4 (*trans*) ; 19,4 (*trans*) ; 21,5 (*cis*) ; 24,7 (*cis*) ; 25,1 (*cis*) ; 26,3 (*trans*) ; 33,9 (*trans*) ; 35,2 (*cis*) ; 36,2 (*trans*) ; 36,3 (*cis*) ; 36,5 (*cis*) ; 37,5 (*trans*) ; 38,6 (*trans*) ; 39,3 (*cis*) ; 56,2 (*cis*) ; 60,9 (*cis*) ; 76,8 (*cis*) ; 78,8 (*trans*) ; 85,1 (*cis*) ; 105,3 (*cis* + *trans*) ; 136,3 (*trans*) ; 137,5 (*cis*) ; 153,2 (*cis* + *trans*) ; 211,1 (*cis*) ; 212,5 (*trans*).

HRMS (ESI, m/z) : Calculée pour $C_{19}H_{27}ClO_5$ $[M+H]^+$: 371,1625. Obtenue : 371,1629.

(+/-)-181i+(+/-)-182i : 10a-hydroxy-7-méthyl-3,4,4a,9,10,10a-hexahydrophénanthren-1(2H)-one + 10a-hydroxy-5-méthyl-3,4,4a,9,10,10a-hexahydrophénanthren-1(2H)-one

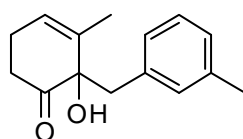


La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé (+/-)-**145**. La réaction est réalisée avec **180i** (44 mg, 0,189 mmol) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (80/20 Cy/AcOEt) à un mélange inséparable des *cis*-décaldines hydroxylées (+/-)-**181i** et (+/-)-**182i** (37 mg ; 84%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1,59 (m, 2H) ; 1,77 (m, 2H) ; 2,09 (m, 3H) ; 2,2 (m, 5H) ; 2,57 (m, 3H) ; 2,83 (m, 2H) ; 3,12 (m, 1H) ; 4,04 (s, 0,7H_{(+/-)-182i}) ; 4,07 (s, 0,3H_{(+/-)-181i}) ; 6,96 (m, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 18,6 (C_{181i}) ; 21,0 (C_{182i}) ; 24,8 (C_{181i}) ; 25,3 (C_{181i}) ; 25,7 (C_{182i}) ; 25,7 (C_{182i}) ; 27,8 (C_{181i}) ; 28,0 (C_{182i}) ; 34,9 ; 37,5 ; 47,1 (C_{181i}) ; 49,6 (C_{182i}) ; 77,2 (C_{182i}) ; 77,6 (C_{181i}) ; 126,1 ; 126,9 (C_{182i}) ; 127,0 (C_{181i}) ; 128,4 (C_{181i}) ; 129,1 (C_{182i}) ; 129,4 (C_{182i}) ; 134,0 (C_{182i}) ; 134,1 (C_{181i}) ; 134,7 (C_{182i}) ; 135,6 (C_{181i}) ; 135,7 (C_{182i}) ; 135,9 (C_{181i}) ; 213,7 (C_{181i}) ; 213,8 (C_{182i}).

(+/-)-181j : 2-hydroxy-3-méthyl-2-(3-méthylbenzyl)cyclohex-3-en-1-one



C₁₅H₁₈O₂

M = 230,30 g.mol⁻¹

Solide jaune

R_f (95/5 : Cy/AcOEt) = 0,27

La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé (+/-)-**145**. La réaction est réalisée avec **180j** (93 mg, 0,403 mmol) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (95/5 Cy/AcOEt) à la *cis*-décaldine hydroxylée (+/-)-**181j** (69 mg ; 74%).

P_F : 49-52°C.

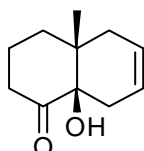
IR : ν (cm⁻¹) 3486 ; 2922 ; 1668 ; 1449 ; 1431 ; 1362 ; 1345 ; 1218 ; 1107 ; 1057 ; 1022 ; 882 ; 792 ; 770 ; 721 ; 712.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1,85 (s, 3H) ; 1,97 (m, 1H) ; 2,11 (m, 1H) ; 2,32 (s, 3H) ; 2,45 (m, 1H) ; 2,54 (m, 1H) ; 2,79 (m, 2H) ; 3,71 (s, 1H) ; 6,72 (m, 1H) ; 6,92 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H) ; 6,97 (s, 1H) ; 7,03 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H) ; 7,14 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 15,9 ; 21,5 ; 24,3 ; 33,9 ; 42,7 ; 75,8 ; 127,3 ; 127,6 ; 128,0 ; 131,2 ; 133,6 ; 135,6 ; 137,8 ; 145,1 ; 202,4.

HRMS (ESI, m/z) : Calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 231,1385. Obtenue : 231,1381.

(+/-)-181k** :** *cis*-8a-hydroxy-4a-méthyl-3,4,4a,5,8,8a-hexahydronaphtalen-1(2H)-one



$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_2$

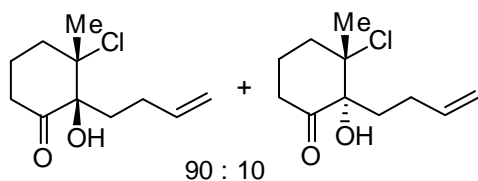
$M = 180,24 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Huile incolore

$R_f(90/10 : \text{Cy}/\text{AcOEt}) = 0,55$

La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé (+/-)-**145**. La réaction est réalisée avec **180k** (77 mg, 0,426 mmol) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (95/5 Cy/AcOEt) à la *cis*-décaline hydroxylée (+/-)-**181k** (39 mg ; 52%), accompagné de la chlorohydrine (+/-)-**182k** avec un rendement de 20%. Les analyses IR et RMN ^1H correspondent à celles décrites dans la littérature.¹³

(+/-)-182k** :** 2-but-3-en-1-yl-3-chloro-2-hydroxy-3-méthylcyclohexanone



$\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{ClO}_2$

$M = 216,70 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Huile incolore

$R_f(90/10 : \text{Cy}/\text{AcOEt}) = 0,65$

La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé (+/-)-**145**. La réaction est réalisée avec **180k** (77 mg, 0,426 mmol) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (95/5 Cy/AcOEt) à la chlorohydrine (+/-)-**182k** dans un ratio *cis/trans* de 90/10 (19 mg ; 20%), accompagné de la *cis*-décaline hydroxylée (+/-)-**181k** avec un rendement de 52%.

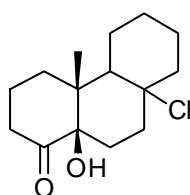
IR : ν (cm^{-1}) 3474 ; 2968 ; 1715 ; 1441 ; 1381 ; 1311 ; 1143 ; 1112 ; 1078 ; 914 ; 855 ; 606.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 1,45 (s, 0,3H, Me_{trans}), 1,47 (s, 2,7H, Me_{cis}) ; 1,52 (m, 2H) ; 1,97 (m, 4H) ; 2,28 (m, 1H) ; 2,48 (m, 3H) ; 4,01 (s, 1H) ; 4,95 (qd, $J_1 = 1,6 \text{ Hz}$, $J_2 = 10,0 \text{ Hz}$, 1H) ; 4,99 (qd, $J_1 = 1,6 \text{ Hz}$, $J_2 = 17,2 \text{ Hz}$, 1H) ; 5,73 (m, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 20,0 (*trans*) ; 21,6 (*cis*) ; 23,7 (*trans*) ; 25,1 (*cis*) ; 26,3 (*trans*) ; 27,2 (*cis*) ; 28,7 (*trans*) ; 34,0 (*trans*) ; 35,1 (*cis*) ; 36,7 (*cis*) ; 39,3 (*cis*) ; 40,2 (*trans*) ; 76,7 (*trans*) ; 84,9 (*cis*) ; 115,4 ; 137,5 ; 211,1.

HRMS (ESI, m/z) : Calculée pour $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{ClO}_2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 217,0995. Obtenue : 217,0994

(+/-)-181l : 8a-chloro-10a-hydroxy-4a-méthylodécaphénanthren-1(2H)-one



$\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{ClO}_2$

$M = 270,79 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Huile incolore

R_f (80/20 : Cy/AcOEt) = 0,50

La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé (+/-)-145. La réaction est réalisée avec **180k** (51 mg, 0,218 mmol) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (90/10 Cy/AcOEt) à la *cis*-décaline hydroxylée (+/-)-**181l** (23 mg ; 39%).

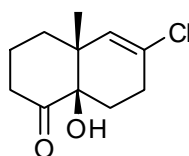
IR : ν (cm^{-1}) 3475 ; 2934 ; 2861 ; 1721 ; 1448 ; 1093 ; 1064 ; 1050 ; 970 ; 944 ; 915 ; 745.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 0,8 (s, 3H) ; 1,14 (m, 6H) ; 1,62 (m, 8H) ; 1,90 (m, 2H) ; 2,04 (m, 1H) ; 2,15 (dd, $J_1 = 6,4 \text{ Hz}$, $J_2 = 17,6 \text{ Hz}$, 1H) ; 2,63 (m, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 20,2 ; 22,3 ; 23,2 ; 23,4 ; 24,6 ; 25,9 ; 31,3 ; 33,9 ; 39,9 ; 42,8 ; 53,7 ; 57,0 ; 80,6 ; 99,7 ; 212,1.

HRMS (ESI, m/z) : Calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{ClO}_2$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 293,1284. Obtenue : 293,1286.

(+/-)-181m : 6-chloro-8a-hydroxy-4a-méthyl-3,4,4a,7,8,8a-hexahydronaphtalen-1(2H)-one



$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{ClO}_2$

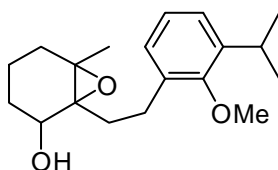
$M = 214,69 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Solide blanc

R_f (80/20 : Cy/ACOEt) = 0,59

La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé (+/-)-**145**. La réaction est réalisée avec **180k** (40 mg, 0,224 mmol) pour aboutir après purification par chromatographie sur silice (90/10 Cy/AcOEt) à la *cis*-décالية hydroxylée (+/-)-**181I** (41 mg ; 89%). Les analyses IR et RMN ¹H correspondent à celles décrites dans la littérature.¹⁴

183 : 1-[2-(3-isopropyl-2-méthoxyphényl)éthyl]6-méthyl-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-ol



C₁₉H₂₈O₃

M = 304,42 g.mol⁻¹

Solide incolore

R_f(80/20 : Cy/AcOEt) = 0,40

A une solution de **150** (175 mg, 0,608 mmol, 1,0 éq.) dans du DCM (6,5 mL) à 0°C, sont ajoutés NaHCO₃ (103 mg, 1,22 mmol, 2,0 éq.) et mCPBA (180 mg, 0,730 mmol, 1,2 éq.). Après 1h d'agitation à 0°C, une solution de thiosulfate de sodium 1M aqueux (6,5 mL) est ajoutée et le milieu est partagé entre de l'Et₂O (16,5 mL) et une solution saturée de NaHCO₃. La phase organique ainsi obtenue est lavée par une solution saturée de NaHCO₃ (6 mL) et de la saumure (2x6 mL) puis séchée sur Na₂SO₄. Après filtration, elle est évaporée à sec et séchée sur la pompe à palette pour donner **183** (143 mg ; 77%).

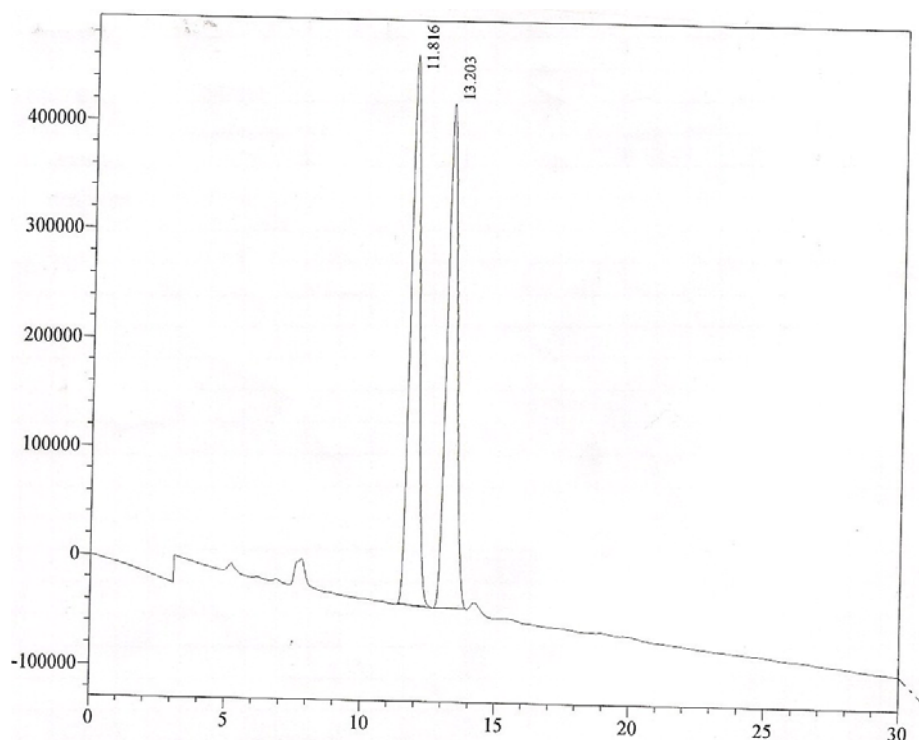
IR : ν (cm⁻¹) 3326 ; 2935 ; 1968 ; 1461 ; 1428 ; 1251 ; 1203 ; 1167 ; 1080 ; 1049 ; 1012 ; 862 ; 796 ; 765.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1,15 (s, 3H) ; 1,21 (d, $J = 7,0$ Hz, 6H) ; 1,41-1,84 (m, 8H) ; 2,25 (m, 2H) ; 2,74 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H) ; 3,28 (sept., $J = 6,8$ Hz) ; 3,75 (s, 3H) ; 4,05 (br s, 1H) ; 7,02 (m, 2H) ; 7,11 (dd, $J_1 = 7,2$ Hz, $J_2 = 3,0$ Hz, 1H).

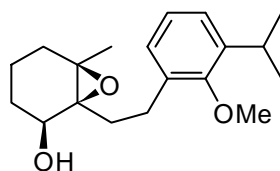
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 15,7 ; 20,1 ; 27,0 ; 24,2 ; 26,2 ; 26,4 ; 31,1 ; 31,3 ; 33,1 ; 61,8 ; 66,3 ; 66,9 ; 67,3 ; 124,5 ; 125,0 ; 127,7 ; 134,4 ; 142,1 ; 155,7.

HRMS (ESI, m/z) : Calculée pour C₁₉H₂₈O₃ [M+H]⁺ : 305,2117. Obtenue : 305,2115.

La séparation chromatographique constituée d'un mélange *n*-hexane/propan-2-ol dans un ratio 97/3 avec un débit maintenu constant à 0,6 mL.min⁻¹ pendant 25 minutes. La détection photométrique a été faite à 214 nm. Le chromatogramme montre deux énantiomères à des temps de rétention respectifs de 11,816 min. et 13,203 min.



(1*S*,2*S*,6*R*)-183 : (1*S*,2*S*,6*R*)-1-[2-(3-isopropyl-2-méthoxyphényl)éthyl]-6-méthyl-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-ol



$C_{19}H_{28}O_3$

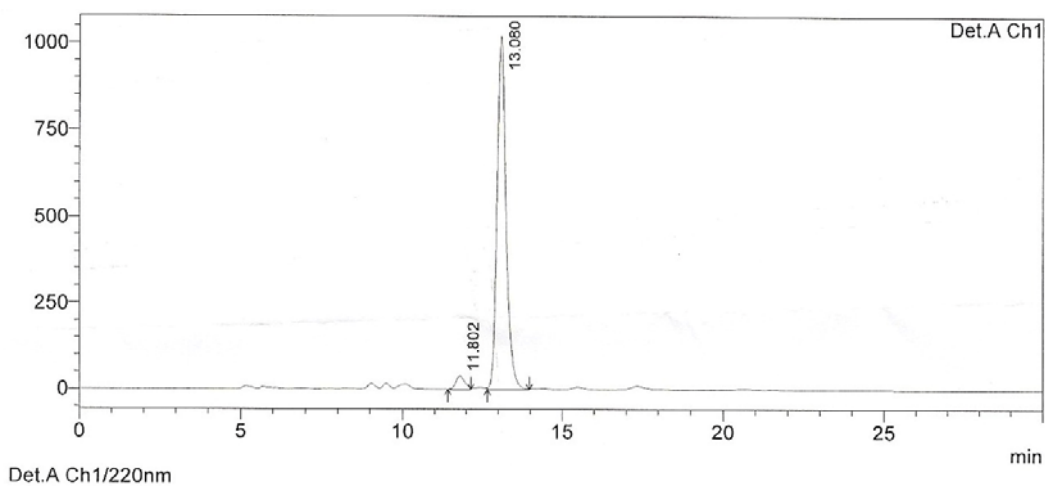
$M = 304,42 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Solide incolore

$R_f (80/20 \text{ Cy/AcOEt}) = 0,4$

La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé **183**. La réaction est réalisée avec (*S*)-**150** (187 mg, 0,648 mmol) pour aboutir après traitement l'époxy-alcool (1*S*,2*S*,6*R*)-**183** (197 mg ; quantitatif), avec un excès énantiomérique de 94%.

$\alpha_D (c = 1M, \text{MeOH}) : 29,4^\circ\text{C}$

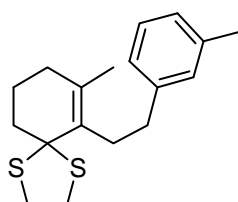


Detector A Ch1 220nm

PeakTable

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	11.802	763676	39723	3.663	3.738
2	13.080	20082383	1022850	96.337	96.262
Total		20846059	1062573	100.000	100.000

184a : 7-méthyl-6-[2-(3-méthylphényl)éthyl]-1,4-dithiaspiro[4.5]dec-6-ene



$C_{18}H_{24}S_2$

$M = 304,51 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Solide incolore

$R_f(70/30 : \text{Cy}/\text{AcOEt}) = 0,87$

La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé **144**. La réaction est réalisée avec **176a** (224 mg, 0,982 mmol) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (80/20 Cy/AcOEt) au 1,3-dithiolane allylique **184a** (272 mg ; 91%).

P_F : 56-57 °C.

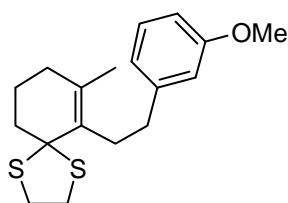
IR : ν (cm^{-1}) 2957 ; 2925 ; 2862 ; 1483 ; 1451 ; 1436 ; 1329 ; 1261 ; 1230 ; 1165 ; 1037 ; 917 ; 821 ; 736 ; 662.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 1,77 (s, 3H) ; 1,79 (m, 2H) ; 2,00 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H) ; 2,23 (m, 2H) ; 2,35 (s, 3H) ; 2,53 (m, 2H) ; 2,85 (m, 2H) ; 3,30 (m, 4H) ; 7,00 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H) ; 7,07 (m, 2H) ; 7,17 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 20,9 ; 21,5 ; 22,5 ; 31,8 ; 33,5 ; 36,9 ; 40,3 ; 44,4 ; 72,2 ; 125,3 ; 126,5 ; 128,3 ; 129,1 ; 130,9 ; 134,4 ; 137,9 ; 143,3.

HRMS (ESI, m/z) : Calculée pour $C_{18}H_{24}S_2 [M+H]^+$: 305,1398. Obtenue : 305,1396.

184b : 6-[2-(3-méthoxyphényl)éthyl]-7-méthyl-1,4-dithiaspiro[4.5]dec-6-ene



$C_{18}H_{24}OS_2$

$M = 320,51 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Huile incolore

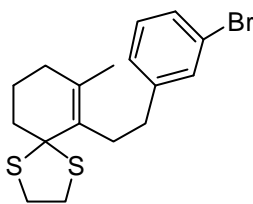
$R_f(90/10 : \text{Cy}/\text{AcOEt}) = 0,71$

La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé **144**. La réaction est réalisée avec **176b** (365 mg, 1,49 mmol) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (90/10 Cy/AcOEt) au 1,3-dithiolane allylique **184b** (307 mg ; 68%). Le produit est apparu très instable à sec et en solution. Seules les analyses de spectroscopie RMN ^1H et HRMS (avec injection rapide dans l'appareil) ont pu être réalisées.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 1,39 (s, 3H) ; 1,91 (m, 2H) ; 2,04 (m, 2H) ; 2,23 (m, 2H) ; 2,82 (m, 4H) ; 3,12 (m, 2H) ; 3,22 (m, 2H) ; 3,78 (s, 3H) ; 6,57 (d, $J = 2,8 \text{ Hz}$, 1H) ; 6,72 (dd, $J_1 = 2,8 \text{ Hz}$, $J_2 = 8,8 \text{ Hz}$, 2H) ; 7,16 (t, $J = 8,8 \text{ Hz}$, 1H).

HRMS (ESI, m/z) : Calculée pour $C_{18}H_{24}OS_2 [M+H]^+$: 321,1347. Obtenue : 321,1351.

184c : 6-[2-(3-bromophényl)éthyl]-7-méthyl-1,4-dithiaspiro[4.5]dec-6-ene



$C_{17}H_{21}BrS_2$

$M = 369,38 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Huile incolore

$R_f(70/30 : \text{Cy}/\text{AcOEt}) = 0,82$

La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé **144**. La réaction est réalisée avec **176c** (275 mg, 0,938 mmol) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (80/20 Cy/AcOEt) au 1,3-dithiolane allylique **184c** (308 mg ; 89%).

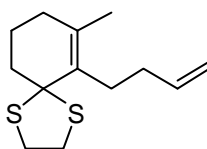
IR : ν (cm^{-1}) 2957 ; 2925 ; 2863 ; 1496 ; 1434 ; 1335 ; 1248 ; 1231 ; 1159 ; 1032 ; 920 ; 821 ; 736 ; 658.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 1,74 (s, 3H) ; 1,78 (m, 2H) ; 1,99 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H) ; 2,22 (m, 2H) ; 2,50 (m, 2H) ; 2,84 (m, 2H) ; 3,31 (m, 4H) ; 7,13 (m, 2H) ; 7,30 (dt, $J_1 = 1,6$ Hz, $J_2 = 7,6$ Hz, 1H) ; 7,40 (t, $J = 1,6$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 20,9 ; 22,5 ; 31,8 ; 33,3 ; 36,6 ; 40,3 ; 44,4 ; 72,1 ; 122,4 ; 127,0 ; 128,8 ; 129,9 ; 130,4 ; 131,3 ; 134,8 ; 145,7.

HRMS (ESI, m/z) : Calculée pour $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{BrS}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 369,0346. Obtenue : 369,0341.

184d : 6-but-3-en-1-yl-7-méthyl-1,4-dithiaspiro[4.5]dec-6-ene



$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{S}_2$

$M = 240,43 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Huile incolore

$R_f(80/20 : \text{Cy}/\text{AcOEt}) = 0,93$

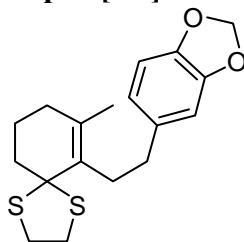
La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé **144**. La réaction est réalisée avec **179a** (340 mg, 2,07 mmol) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (95/5 Cy/AcOEt) au 1,3-dithiolane allylique **184d** (316 mg ; 63%).

IR : ν (cm^{-1}) 2968 ; 2925 ; 1513 ; 1433 ; 1346 ; 1251 ; 1178 ; 1158 ; 1032 ; 920 ; 845 ; 732 ; 667.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 1,67 (s, 3H) ; 1,73 (m, 2H) ; 1,95 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H) ; 2,18 (m, 2H) ; 2,31 (s, 4H) ; 3,26 (m, 4H) ; 4,92 (dd, $J_1 = 2,0$ Hz, $J_2 = 10,0$ Hz, 1H) ; 5,02 (dd, $J_1 = 2,0$ Hz, $J_2 = 17,2$ Hz, 1H) ; 5,84 (m, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 20,8 ; 22,5 ; 30,4 ; 31,8 ; 35,0 ; 40,2 ; 44,4 ; 72,0 ; 113,8 ; 130,7 ; 134,2 ; 139,3.

HRMS (ESI, m/z) : Calculée pour $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 241,1085. Obtenue : 241,1081.

184e : 5-[2-(7-méthyl-1,4-dithiaspiro[4.5]dec-6-en-6-yl)éthyl]-1,3-benzodioxoleC₁₈H₂₂O₂S₂M = 334,50 g.mol⁻¹

Huile incolore

R_f (90/10 : Cy/AcOEt) = 0,77

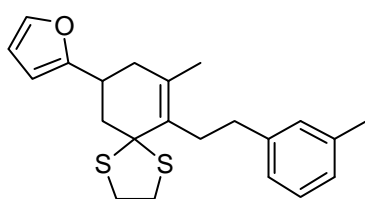
La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé **144**. La réaction est réalisée avec **176e** (168 mg, 0,650 mmol) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (95/5 Cy/AcOEt) au 1,3-dithiolane allylique **184e** (175 mg ; 80%).

IR : ν (cm⁻¹) 2954 ; 2922 ; 2861 ; 1483 ; 1451 ; 1437 ; 1314 ; 1258 ; 1045 ; 919 ; 815 ; 734 ; 660.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1,74 (s, 3H) ; 1,76 (m, 2H) ; 1,98 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H) ; 2,21 (m, 2H) ; 2,47 (m, 2H) ; 2,78 (m, 2H) ; 3,29 (m, 4H) ; 5,91 (s, 2H) ; 6,69 (m, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 20,9 ; 22,5 ; 31,8 ; 33,9 ; 36,7 ; 40,3 ; 44,4 ; 72,2 ; 100,8 ; 108,2 ; 108,8 ; 120,9 ; 130,7 ; 134,5 ; 137,3 ; 145,5 ; 147,5.

HRMS (ESI, *m/z*) : Calculée pour C₁₈H₂₂O₂S₂ [M+H]⁺ : 335,1139. Obtenue : 335,1134.

184f:2-{9-méthyl-10-[2-(3-méthylphényl)éthyl]-1,4-dithiaspiro[4.5]dec-9-en-7-yl}furaneC₂₂H₂₆OS₂M = 370,57 g.mol⁻¹

Huile incolore

R_f (90/10 : Cy/AcOEt) = 0,93

La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé **144**. La réaction est réalisée avec **176f** (105 mg, 0,357 mmol) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (95/5 Cy/AcOEt) au 1,3-dithiolane allylique **184f** (44 mg ; 33%).

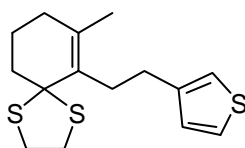
IR : ν (cm⁻¹) 2953 ; 2867 ; 1498 ; 1446 ; 1421 ; 1302 ; 1275 ; 1049 ; 922 ; 807 ; 723 ; 660.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 1,83 (s, 3H) ; 2,28 (m, 2H) ; 2,36 (s, 3H) ; 2,57 (m, 3H) ; 2,94 (m, 3H) ; 3,22 (m, 2H) ; 3,35 (m, 3H) ; 6,04 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H) ; 6,31 (dd, $J_1 = 2,0$ Hz, $J_2 = 3,2$ Hz, 1H) ; 7,02 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H) ; 7,09 (s, 2H) ; 7,19 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; 7,34 (dd, $J_1 = 1,2$ Hz, $J_2 = 2,0$ Hz, 1H)

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 20,8 ; 21,5 ; 33,3 ; 33,7 ; 36,8 ; 36,8 ; 39,5 ; 41,2 ; 48,6 ; 71,9 ; 103,6 ; 110,1 ; 125,3 ; 126,5 ; 128,3 ; 129,1 ; 130,8 ; 132,9 ; 137,9 ; 141,0 ; 143,1 ; 158,7.

HRMS (ESI, m/z) : Calculée pour $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{OS}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 371,1503. Obtenue : 371,1498.

184g : 7-méthyl-6-[2-(3-thiénylethyl)-1,4-dithiaspiro[4.5]dec-6-ene



$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{S}_3$

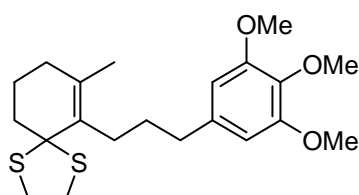
$M = 296,51 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Huile incolore

R_f (60/40 : Cy/AcOEt) = 0,92

La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé **144**. La réaction est réalisée avec **176g** (200 mg, 0,908 mmol) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (80/20 Cy/AcOEt) au 1,3-dithiolane allylique **184g** (158 mg ; 59%). Le produit s'est révélé extrêmement instable et se dégradait très rapidement (d'une huile incolore à marron) ce qui empêchait la réalisation d'analyses correctes. Par conséquent, **184g** est engagé directement dans l'étape suivante de cyclisation 6-endo-Trig sans réaliser d'analyse.

184h : 7-méthyl-6-[3-(3,4,5-triméthoxyphényl)propyl]-1,4-dithiaspiro[4.5]dec-6-ene



$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{S}_2$

$M = 394,59 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Huile incolore

R_f (90/10 : Cy/AcOEt) = 0,33

La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé **144**. La réaction est réalisée avec **176h** (96 mg, 0,301 mmol) pour aboutir après purification

par chromatographie sur gel de silice (90/10 Cy/AcOEt) au 1,3-dithiolane allylique **184h** (57 mg ; 48%).

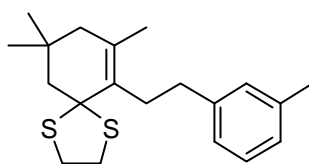
IR : ν (cm⁻¹) 2954 ; 2916 ; 2855 ; 1483 ; 1446 ; 1410 ; 1303 ; 1227 ; 1041 ; 912 ; 826 ; 740 ; 652.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1,62 (s, 3H) ; 1,71 (m, 2H) ; 1,85 (m, 4H) ; 2,15 (m, 4H) ; 2,57 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H) ; 3,14 (m, 4H) ; 3,81 (s, 3H) ; 3,84 (s, 6H) ; 6,44 (s, 2H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 20,8 ; 22,5 ; 30,7 ; 31,7 ; 32,0 ; 36,8 ; 40,1 ; 44,3 ; 56,1 ; 60,9 ; 72,1 ; 105,6 ; 131,3 ; 133,8 ; 136,0 ; 138,4.

HRMS (ESI, m/z) : Calculée pour C₂₁H₃₀O₃S₂ [M+H]⁺ : 395,1715. Obtenue : 395,1713.

184i : 7,9,9-triméthyl-6-[2-(3-méthylphényl)éthyl]-1,4-dithiaspiro[4.5]dec-6-ene



C₂₀H₂₈S₂

M = 332,57 g.mol⁻¹

Huile incolore

R_f (90/10 : Cy/AcOEt) = 0,71

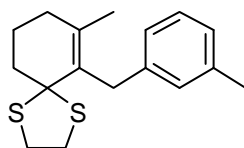
La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé **144**. La réaction est réalisée avec **176n** (244 mg, 0,952 mmol) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (95/5 Cy/AcOEt) au 1,3-dithiolane allylique **184i** (48 mg ; 15%).

IR : ν (cm⁻¹) 2954 ; 2922 ; 2861 ; 1483 ; 1451 ; 1437 ; 1314 ; 1258 ; 1045 ; 919 ; 815 ; 734 ; 660.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1,01 (s, 6H) ; 1,78 (s, 3H) ; 1,85 (s, 2H) ; 2,29 (s, 2H) ; 2,35 (m, 3H) ; 2,54 (m, 2H) ; 2,87 (m, 2H) ; 3,32 (m, 4H) ; 7,00 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H) ; 7,08 (m, 2H) ; 7,17 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 21,4 ; 21,5 ; 28,9 ; 31,0 ; 33,4 ; 36,9 ; 40,7 ; 46,5 ; 57,0 ; 71,1 ; 125,2 ; 126,5 ; 128,3 ; 129,0 ; 130,7 ; 132,5 ; 137,9 ; 143,4.

HRMS (ESI, m/z) : Calculée pour C₂₀H₂₈S₂ [M+H]⁺ : 333,1711. Obtenue : 333,1708.

184j : 7-méthyl-6-(3-méthylbenzyl)-1,4-dithiaspiro[4.5]dec-6-eneC₁₇H₂₂S₂M = 290,49 g.mol⁻¹

Huile incolore

R_f(90/10 : Cy/AcOEt) = 0,85

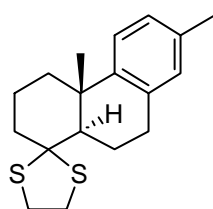
La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé **144**. La réaction est réalisée avec **179d** (200 mg, 0,933 mmol) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (95/5 Cy/AcOEt) au 1,3-dithiolane allylique **184j** (205 mg ; 76%).

IR : ν (cm⁻¹) 2953 ; 2920 ; 2861 ; 1483 ; 1455 ; 1389 ; 1316 ; 1257 ; 1045 ; 919 ; 815 ; 731.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1,50 (s, 3H) ; 1,84 (m, 2H) ; 2,07 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H) ; 2,30 (m, 2H) ; 2,34 (s, 3H) ; 3,28 (s, 4H) ; 3,72 (s, 2H) ; 6,95 (m, 3H) ; 7,15 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 21,6 ; 21,7 ; 22,4 ; 31,9 ; 36,4 ; 40,1 ; 44,2 ; 72,3 ; 124,8 ; 126,2 ; 128,0 ; 128,7 ; 128,8 ; 137,0 ; 137,6 ; 141,7.

HRMS (ESI, *m/z*) : Calculée pour C₁₇H₂₂S₂ [M+H]⁺ : 291,1241. Obtenue : 291,1237.

(+/-)-185a : *trans*-4a',7'-diméthyl-3',4',4a',9',10',10a'-hexahydro-2'*H*-spiro[1,3-dithiolane-2,1'-phénanthrène]C₁₈H₂₄S₂M = 304,51 g.mol⁻¹

Huile incolore

R_f(80/20 : Cy/AcOEt) = 0,83

La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé (+/-)-**157**. La réaction est réalisée avec **184a** (242 mg, 0,796 mmol) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (97/3 Cy/AcOEt) à la *trans*-décaldine (+/-)-**185a** (201 mg ; 83%).

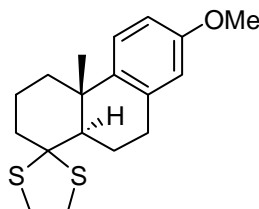
IR : ν (cm⁻¹) 2918 ; 2859 ; 1497 ; 1450 ; 1433 ; 1375 ; 1276 ; 1066 ; 813 ; 778 ; 733 ; 565.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 1,27 (m, 3H) ; 1,89 (q, $J = 12,4$ Hz, 2H) ; 2,07 (dd, $J_1 = 2,0$ Hz, $J_2 = 12,4$ Hz, 1H) ; 2,26 (m, 7H) ; 2,91 (m, 2H) ; 3,07 (m, 6H) ; 6,91 (s, 1H) ; 6,96 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; 7,15 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 20,9 ; 21,5 ; 22,0 ; 25,0 ; 30,2 ; 38,0 ; 38,4 ; 39,4 ; 40,7 ; 46,8 ; 51,5 ; 73,0 ; 124,5 ; 126,7 ; 129,8 ; 135,0 ; 135,2 ; 145,4.

HRMS (ESI, m/z) : Calculée pour $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 305,1398. Obtenue : 305,1394.

(+/-)-185b : *trans*-7'-méthoxy-4a'-methyl-3',4',4a',9',10',10a'-hexahydro-2'H-spiro[1,3-dithiolane-2,1'-phénanthrène]



$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{OS}_2$

$M = 320,51 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Huile incolore

R_f (90/10 : Cy/AcOEt) = 0,88

La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé (+/-)-157. La réaction est réalisée avec **184b** (277 mg, 0,865 mmol) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (97/3 Cy/AcOEt) à la *trans*-décaldine (+/-)-**185b** (182 mg ; 82%).

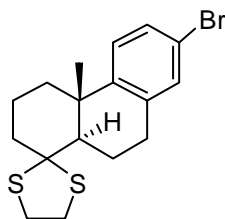
IR : ν (cm^{-1}) 2927 ; 2833 ; 1607 ; 1498 ; 1464 ; 1435 ; 1279 ; 1257 ; 1241 ; 1153 ; 1038 ; 852.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 1,24 (s, 3H) ; 1,88 (m, 3H) ; 2,05 (dd, $J_1 = 1,6$ Hz, $J_2 = 12,0$ Hz, 1H) ; 2,24 (m, 4H) ; 2,91 (m, 2H) ; 3,11 (m, 5H) ; 3,77 (s, 3H) ; 6,59 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H) ; 6,70 (dd, $J_1 = 2,8$ Hz, $J_2 = 8,8$ Hz, 1H) ; 7,15 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 21,5 ; 22,0 ; 25,1 ; 30,6 ; 38,2 ; 38,5 ; 39,2 ; 40,7 ; 46,9 ; 51,6 ; 55,2 ; 72,9 ; 112,1 ; 113,4 ; 125,7 ; 136,7 ; 140,8 ; 157,3.

HRMS (ESI, m/z) : Calculée pour $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{OS}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 321,1347. Obtenue : 321,1348.

(+/-)-**185c** : *trans*-7'-bromo-4a'-méthyl-3',4',4a',9',10',10a'-hexahydro-2'H-spiro[1,3-dithiolane-2,1'-phénanthrène]



$C_{17}H_{21}BrS_2$

$M = 369,38 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

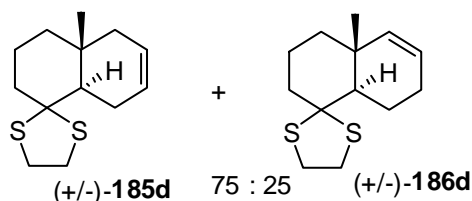
$R_f(90/10 : \text{Cy}/\text{AcOEt}) = 0,84$

La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé (+/-)-**157**. La réaction est réalisée avec **184c** (258 mg, 0,698 mmol) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (97/3 Cy/AcOEt) à la *trans*-décالية (+/-)-**185c** (212 mg ; 82%), en mélange inséparable le 1,3-dithiolane allylique de départ **184c** dans un ratio 1:1.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 1,23 (s, 1,5H, $\text{Me}_{(+/-)\text{-185c}}$) ; 1,74 (s, 1,5H, Me_{184c}) ; 1,78 (m, 1H) ; 1,87 (m, 4H) ; 2,22 (m, 3H) ; 2,50 (m, 1H) ; 2,84 (m, 2H) ; 3,10 (m, 1H) ; 3,21 (m, 4H) ; 7,09 (m, 3H) ; 7,30 (dd, $J_1 = 1,6 \text{ Hz}$, $J_2 = 7,2 \text{ Hz}$, 0,6H) ; 7,40 (m, 0,4H).

RMN ^{13}C de (+/-)-185c (100 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 21,24 ; 21,90 ; 24,90 ; 30,09 ; 37,89 ; 38,55 ; 39,56 ; 40,78 ; 46,70 ; 51,18 ; 72,76 ; 119,39 ; 126,59 ; 128,91 ; 131,91 ; 137,93 ; 147,40.

(+/-)-**185d** + (+/-)-**186d** : 4a'-méthyl-3',4',4a',7',8',8a'-hexahydro-2'H-spiro[1,3-dithiolane-2,1'-naphtalene] + 4a'-méthyl-3',4',4a',5',8',8a'-hexahydro-2'H-spiro[1,3-dithiolane-2,1'-naphtalene]



$C_{13}H_{20}S_2$

$M = 240,43 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f(80/20 : \text{Cy}/\text{AcOEt}) = 0,88$

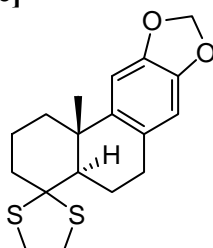
La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé (+/-)-**157**. La réaction est réalisée avec **184d** (286 mg, 1,19 mmol) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (90/10 Cy/AcOEt) aux *trans*-décالية (+/-)-**185d** et (+/-)-**186d** en mélange inséparable (125 mg ; 44%) dans un ratio 75:25 en faveur de (+/-)-**185d**.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 0,95 (s, 2,4H, $\text{Me}_{(+/-)\text{185d}}$) ; 1,03 (s, 2,4H, $\text{Me}_{(+/-)\text{186d}}$) ; 1,16 (m, 2H) ; 1,46 (m, 3H) ; 1,70 (m, 2H) ; 1,86 (m, 3H) ; 2,12 (m, 2H) ; 3,06 (m, 4H) ; 5,33

(td, $J_1 = 2,0$ Hz, $J_2 = 9,6$ Hz, $0,25H_{(+/-)186d}$) ; 5,42 (m, $0,25H_{(+/-)186d}$) ; 5,48 (m, $0,75H_{(+/-)185d}$) ; 5,66 (m, $0,75H_{(+/-)185d}$).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 18,9 ($C_{(+/-)185d}$) ; 20,9 ($C_{(+/-)186d}$) ; 21,6 ($C_{(+/-)185d}$) ; 25,9 ($C_{(+/-)185d}$) ; 27,0 ($C_{(+/-)186d}$) ; 30,4 ($C_{(+/-)186d}$) ; 34,7 ($C_{(+/-)185d}$) ; 37,5 ($C_{(+/-)186d}$) ; 38,0 ($C_{(+/-)185d}$) ; 38,4 ($C_{(+/-)186d}$) ; 38,8 ($C_{(+/-)186d}$) ; 40,2 ($C_{(+/-)186d}$) ; 40,6 ($C_{(+/-)186d}$) ; 40,9 ($C_{(+/-)185d}$) ; 41,0 ($C_{(+/-)185d}$) ; 44,5 ($C_{(+/-)185d}$) ; 47,3 ($C_{(+/-)186d}$) ; 47,5 ($C_{(+/-)185d}$) ; 49,3 ($C_{(+/-)185d}$) ; 52,0 ($C_{(+/-)186d}$) ; 72,4 ($C_{(+/-)185d} + C_{(+/-)186d}$) ; 123,9 ($C_{(+/-)186d}$) ; 124,2 ($C_{(+/-)185d}$) ; 126,6 ($C_{(+/-)185d}$) ; 139,5 ($C_{(+/-)186d}$).

(+/-)-185e : *trans*-11b'-méthyl-2',3',4a',5',6',11b'-hexahydro-1'H-spiro[1,3-dithiolane-2,4'-phénanthro[2,3-d][1,3]dioxole]



$C_{18}H_{22}O_2S_2$

$M = 334,50 \text{ g.mol}^{-1}$

Huile incolore

$R_f(90/10 : \text{Cy}/\text{AcOEt}) = 0,86$

La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé (+/-)-157. La réaction est réalisée avec **184e** (145 mg, 0,433 mmol) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (95/5 Cy/AcOEt) à la *trans*-décaline (+/-)-**185e** (99 mg ; 68%).

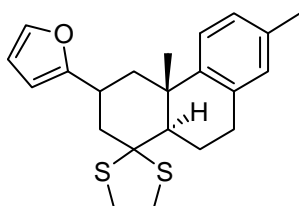
IR : ν (cm^{-1}) 2925 ; 1501 ; 1481 ; 1435 ; 1374 ; 1237 ; 1201 ; 1098 ; 1038 ; 936 ; 909 ; 876 ; 854 ; 844.

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 1,23 (s, 3H) ; 1,62 (m, 1H) ; 1,87 (m, 3H) ; 2,02 (dd, $J_1 = 2,0$ Hz, $J_2 = 11,2$ Hz, 1H), 2,14 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H) ; 2,27 (m, 2H) ; 2,83 (m, 2H) ; 3,10 (m, 5H) ; 5,87 (s, 2H) ; 6,50 (s, 1H) ; 6,74 (s, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 21,5 ; 22,0 ; 24,8 ; 30,5 ; 38,3 ; 38,4 ; 39,7 ; 40,7 ; 46,7 ; 51,6 ; 72,9 ; 100,7 ; 104,7 ; 108,6 ; 128,4 ; 141,4 ; 145,4 ; 145,9.

HRMS (ESI, m/z) : Calculée pour $C_{18}H_{22}O_2S_2 [M+H]^+$: 335,1139. Obtenue : 335,1134.

(+/-)-185f : 2-[4a',7'-diméthyl-3',4',4a',9',10',10a'-hexahydro-2'H-spiro[1,3-dithiolane-2,1'-phénanthren]-3'-yl]furane



$C_{22}H_{26}OS_2$

$M = 370,57 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

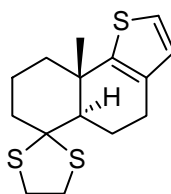
Huile jaune

$R_f(90/10 : \text{Cy}/\text{AcOEt}) = 0,76$

La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé (+/-)-157. La réaction est réalisée avec **184f** (41 mg, 0,111 mmol) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (90/10 Cy/AcOEt) à la *trans*-décaldine (+/-)-**185f** (14 mg ; 33%). Malheureusement, il nous a été impossible de caractériser par RMN (+/-)-**185f** compte tenu de sa vitesse rapide de dégradation. En effet, le produit passe d'une huile jaune à une huile marron une fois sec en moins de deux minutes. Seule une HRMS a pu être réalisée pour valider la masse.

HRMS (ESI, m/z) : Calculée pour $C_{22}H_{26}OS_2$ $[M+H]^+$: 371,1503. Obtenue : 371,1500.

(+/-)-185g : 9a'-méthyl-5',5a',7',8',9',9a'-hexahydro-4'H-spiro[1,3-dithiolane-2,6'-naphto[1,2-*b*]thiophène]



$C_{15}H_{20}S_3$

$M = 296,51 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Solide beige

$R_f(60/40 : \text{Cy}/\text{AcOEt}) = 0,92$

La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé (+/-)-157. La réaction est réalisée avec **184g** (158 mg, 0,53 mmol) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (70/30 Cy/AcOEt) à la *trans*-décaldine (+/-)-**185g** (93 mg ; 59%).

P_F : 97-98°C.

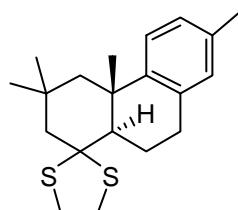
IR : ν (cm^{-1}) 2925 ; 2859 ; 1458 ; 1378 ; 1327 ; 1276 ; 1231 ; 1042 ; 913 ; 867 ; 848.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 1,59 (s, 3H) ; 1,61 (m, 2H) ; 1,79 (m, 3H) ; 2,04 (m, 1H), 2,22 (m, 3H) ; 2,61 (m, 1H) ; 2,81 (m, 1H) ; 3,10 (m, 2H) ; 3,29 (m, 2H) ; 6,68 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H) ; 7,08 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 22,2 ; 25,5 ; 32,5 ; 37,0 ; 38,4 ; 39,2 ; 39,7 ; 52,5 ; 74,0 ; 122,2 ; 127,3 ; 127,3 ; 134,8.

HRMS (ESI, m/z) : Calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{S}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 297,0805. Obtenue : 297,0800.

(+/-)-185i** :** *trans*-3,3',4a',7'-tetramethyl-3',4',4a',9',10',10a'-hexahydro-2'H-spiro[1,3-dithiolane-2,1'-phenanthrene]



$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{S}_2$

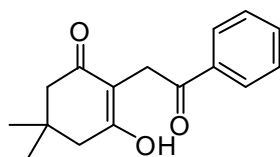
$M = 332,57 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f(90/10 : \text{Cy}/\text{AcOEt}) = 0,81$

La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé (+/-)-**157**. La réaction est réalisée avec **184i** (46 mg, 0,138 mmol) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (95/5 Cy/AcOEt) à la *trans*-décaldine (+/-)-**185i** (43,3 mg ; 94%), en mélange inséparable avec le 1,3-dithiolane allylique de départ **184i**, dans un ratio 38:62 en faveur du réactif de départ.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 0,99 (s, 3H, $\text{Me}_{(+/-)\text{-185i}}$) ; 1,01 (s, 6H, 2Me_{184i}) ; 1,33 (s, 2H, $\text{Me}_{(+/-)\text{-185i}}$) ; 1,38 (s, 2H, $\text{Me}_{(+/-)\text{-185i}}$) ; 1,44 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H, $(\text{CH}_2)_{(+/-)\text{-185i}}$) ; 1,78 (s, 3H, Me_{184i}) ; 1,85 (s, 2H, $(\text{CH}_2)_{184i}$) ; 2,28 (s, 1H, $(\text{CH}_2)_{(+/-)\text{-185i}}$) ; 2,29 (s, 2H, $(\text{CH}_2)_{184i}$) ; 2,34 (m, 5H, $\text{Me}_{184i} + \text{Me}_{(+/-)\text{-185i}}$) ; 2,53 (m, 3H) ; 2,87 (m, 4H) ; 3,09 (m, 2H) ; 3,22 (m, 7H) ; 7,00 (m, 2H) ; 7,06 (m, 3H) ; 7,17 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H).

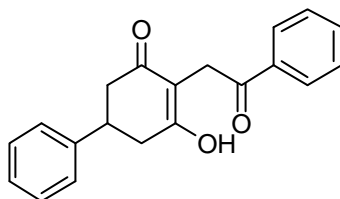
RMN ^{13}C de (+/-)-185i** (100 MHz, CDCl_3) :** δ (ppm) 20,9 ; 21,3 ; 26,6 ; 29,1 ; 30,3 ; 32,8 ; 36,5 ; 37,9 ; 39,4 ; 41,8 ; 51,1 ; 51,5 ; 57,3 ; 72,0 ; 124,8 ; 126,6 ; 129,9 ; 134,3 ; 134,9 ; 147,0.

189a : 5,5-diméthyl-2-(2-oxo-2-phényléthyl)cyclohexane-1,3-dioneC₁₆H₁₈O₃M = 258,31 g.mol⁻¹

Solide blanc

R_f (30/70 : Cy/AcOEt) = 0,42

La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé **84**. La réaction est réalisée avec la dimédone (1,43 g, 10,0 mmol, 1,0 éq.) et la 2-bromo-1-phényléthanone (2,03 g, 10,0 mmol, 1,0 éq.) pour aboutir après précipitation et filtration à la tricétone **189a** (2,02 g ; 78%). Les analyses IR, RMN ¹H, RMN ¹³C et SM correspondent à celles décrites dans la littérature.¹⁵

189b : 2-(2-oxo-2-phényléthyl)-5-phényl-cyclohexane-1,3-dioneC₂₀H₁₈O₃M = 306,36 g.mol⁻¹

Solide blanc

R_f (30/70 : Cy/AcOEt) = 0,36

La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé **84**. La réaction est réalisée avec la 1,3-dione (1,94 g, 10,0 mmol, 1,0 éq.) et la 2-bromo-1-phényléthanone (2,03 g, 10,0 mmol, 1,0 éq.) pour aboutir après précipitation et filtration à la tricétone **189a** (1,15 g ; 38%).

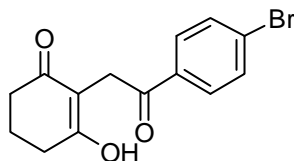
P_F : 157-158°C (Litt.¹⁶: 157,5-158,5°C).

IR : ν (cm⁻¹) 3062 ; 2947 ; 1690 ; 1636 ; 1597 ; 1578 ; 1449 ; 1386 ; 1341 ; 1248 ; 1217 ; 1038 ; 763 ; 700 ; 691.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 2,53 (m, 4H) ; 3,33 (m, 1H) ; 3,74 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H) ; 4,38 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H) ; 7,23 (m, 6H) ; 7,50 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H) ; 7,63 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H) ; 8,25 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H) ; 10,36 (s, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 31,9 ; 38,7 ; 108,0 ; 126,7 ; 127,1 ; 128,8 ; 128,9 ; 129,7 ; 134,5 ; 135,4 ; 142,6 ; 203,1.

SM (ESI, *m/z*) : 307,1 [M+H]⁺.

189c : 2-[2-(4-bromophényl)-2-oxoéthyl]cyclohexane-1,3-dioneC₁₄H₁₃BrO₃M = 309,16 g.mol⁻¹

Solide blanc

R_f(80/20 : CHCl₃/MeOH) = 0,72

La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé **84**. La réaction est réalisée avec la 1,3-cyclohexanedione (1,16 g, 10,0 mmol, 1,0 éq.) et la 2-bromo-1-(4-bromophényl)éthanone (2,84 g, 10,0 mmol, 1,0 éq.) pour aboutir après précipitation et filtration à la tricétone **189c** (1,45 g ; 47%).

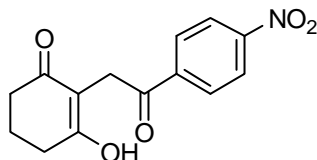
P_F : 160-162°C.

IR : ν (cm⁻¹) 3089 ; 2949 ; 1690 ; 1585 ; 1396 ; 1385 ; 1376 ; 1274 ; 1213 ; 1186 ; 1071 ; 1009 ; 993 ; 810 ; 738.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1,92 (quint., $J = 6,4$ Hz, 2H) ; 2,34 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H) ; 2,49 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H) ; 3,97 (s, 2H) ; 7,61 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H) ; 8,08 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H) ; 9,93 (s, 1H).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 20,5 ; 32,1 ; 108,6 ; 129,3 ; 130,7 ; 132,0 ; 134,6 ; 200,5 ; 204,4.

SM (IE, m/z) : 309,1 et 311,0 [M]⁺.

189d : 2-[2-(4-nitrophényl)-2-oxoéthyl]cyclohexane-1,3-dioneC₁₄H₁₃NO₅M = 275,26 g.mol⁻¹

Solide beige

R_f(90/10 : CHCl₃/MeOH) = 0,8

La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé **84**. La réaction est réalisée avec la 1,3-cyclohexanedione (1,16 g, 10,0 mmol, 1,0 éq.) et la 2-bromo-1-(4-nitrophényl)éthanone (2,57 g, 10,0 mmol, 1,0 éq.) pour aboutir après précipitation et filtration à la tricétone **189d** (771 mg ; 50%).

P_F : 182-184°C.

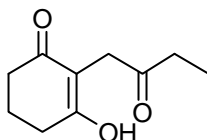
IR : ν (cm⁻¹) 3103 ; 2948 ; 1698 ; 1603 ; 1575 ; 1526 ; 1372 ; 1348 ; 1274 ; 1206 ; 1187 ; 1010 ; 857 ; 746 ; 669.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1,95 (quint., $J = 6,6$ Hz, 2H) ; 2,45 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H) ; 2,72 (m, 2H) ; 3,63 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H) ; 3,98 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H) ; 8,33 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H) ; 8,39 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 16,7 ; 31,6 ; 39,2 ; 39,2 ; 60,1 ; 124,8 ; 129,9 ; 138,2 ; 179,6 ; 198,0 ; 203,9 ; 203,9.

SM (ESI, m/z) : 276,1 [M+H]⁺.

189e : 2-(2-oxobutyl)cyclohexane-1,3-dione



C₁₀H₁₄O₃

M = 182,22 g.mol⁻¹

Huile/Gel jaune

R_f (90/10 : CHCl₃/MeOH) = 0,68

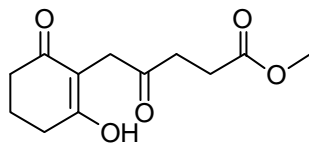
La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé **84**. La réaction est réalisée avec la 1,3-cyclohexanedione (1,16 g, 10,0 mmol, 1,0 éq.) et la 1-bromobutan-2-one (1,20 mL, 10,0 mmol, 1,0 éq.) pour aboutir après précipitation et filtration à la tricétone **189e** (272 mg ; 15%).

IR : ν (cm⁻¹) 3120 ; 2944 ; 1712 ; 1628 ; 1603 ; 1452 ; 1383 ; 1274 ; 1188 ; 1141 ; 1110 ; 1083 ; 986.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1,01 (t, $J = 6,6$ Hz, 3H) ; 1,87 (quint., $J = 6,6$ Hz, 2H) ; 2,40 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H) ; 2,51 (m, 4H) ; 3,51 (s, 2H).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 20,5 ; 35,7 ; 36,0 ; 39,5 ; 109,2 ; 201,4 ; 204,6 ; 209,0.

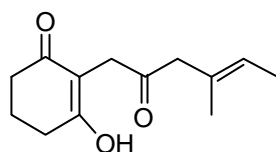
SM (ESI, m/z) : 183,1 [M+H]⁺.

189f : méthyl-5-(2,6-dioxocyclohexyl)-4-oxopentanoateC₁₂H₁₆O₅M = 240,25 g.mol⁻¹

Solide jaune

R_f (95/5 : CHCl₃/MeOH) = 0,35

La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé **84**. La réaction est réalisée avec la 1,3-cyclohexanedione (1,16 g, 10,0 mmol, 1,0 éq.) et la méthyl-5-bromo-4-oxopentanoate (2,09 g, 10,0 mmol, 1,0 éq.) pour aboutir après précipitation et filtration à la tricétone **189f** (923 mg ; 38%).

P_F : 72-74°C.IR : ν (cm⁻¹) 3137 ; 2954 ; 1739 ; 1715 ; 1636 ; 1593 ; 1580 ; 1379 ; 1272 ; 1193 ; 1016.RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1,92 (quint., J = 6,4 Hz, 2H) ; 2,41 (t, J = 6,4 Hz, 3H) ; 2,56 (m, 4H) ; 2,83 (m, 2H) ; 3,57 (s, 2H) ; 3,67 (s, 3H).RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 20,5 ; 27,8 ; 32,6 ; 36,1 ; 36,8 ; 51,8 ; 109,4 ; 173,4 ; 204,2 ; 206,4 ; 209,5.SM (IE, m/z) : 240,1 [M]⁺.**189g : 2-[(4E)-4-méthyl-2-oxohex-4-en-1-yl]cyclohexane-1,3-dione**C₁₃H₁₈O₃M = 222,28 g.mol⁻¹

Solide beige

R_f (95/5 CHCl₃/MeOH) = 0,32

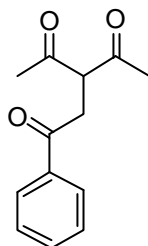
La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé **84**. La réaction est réalisée avec la 1,3-cyclohexanedione (157 mg, 1,36 mmol, 1,0 éq.) et **190** (260 mg, 1,36 mmol, 1,0 éq.) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (95/5 CHCl₃/MeOH) à la tricétone **189g** (34 mg ; 11%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1,59 (m, 3H) ; 1,69 (m, 3H) ; 1,92 (m, 2H) ; 2,34 (m, 5H) ; 3,28 (s, 2H) ; 3,54 (s, 2H) ; 5,48 (q, J = 6,9 Hz, 1H).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 20,4 ; 24,4 ; 24,6 ; 39,6 ; 41,1 ; 55,7 ; 61,0 ; 119,2 ; 134,3 ; 204,1 ; 205,6 ; 206,1.

SM (ESI, m/z) : 223,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

189h : 3-acétyl-1-phénylpentane-1,4-dione



$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_3$

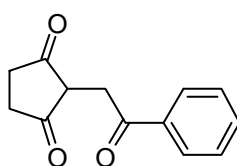
$M = 218,25 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Huile jaune pâle

$R_f(80/20 : \text{Cy}/\text{AcOEt}) = 0,12$

A une solution d'éthoxide de sodium (709 mg, 10,0 mmol, 1,0 éq.) dans de l'éthanol (12 mL) à 0°C , est ajoutée la pentane-2,4-dione (100 μL , 10,0 mmol, 1,0 éq.) goutte-à-goutte. Le milieu réactionnel est agité 1h à 0°C puis remonté à TA. La 2-bromo-1-phényléthanone (2,44 g, 12,0 mmol, 1,2 éq.) est ensuite ajouté par portions en 40 minutes puis le milieu réactionnel est ajouté 3 jours à TA. Après addition d'eau (20 mL), la phase aqueuse est extraite par de l'AcOEt (3x20 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et évaporées à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (90/10 Cy/AcOEt) pour donner **189h** (640 mg ; 30%). Les analyses IR, RMN ^1H , RMN ^{13}C et SM correspondent à celles décrites dans la littérature.¹⁷

189i : 2-(2-oxo-2-phényléthyl)cyclopentane-1,3-dione



$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_3$

$M = 216,23 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Solide blanc

$R_f(90/10 : \text{CHCl}_3/\text{MeOH}) = 0,50$

La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé **84**. La réaction est réalisée avec la 1,3-cyclopentanedione (300 mg, 3,0 mmol, 1,0 éq.) et 2-bromo-1-phényléthanone (609 mg, 3,0 mmol, 1,0 éq.) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (100% CHCl_3) à la tricétone **189i** (78 mg ; 12%).

P_F : $64-65^\circ\text{C}$.

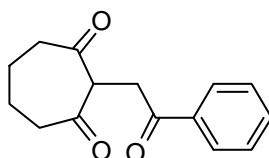
IR : ν (cm⁻¹) 3092 ; 2930 ; 1708 ; 1690 ; 1599 ; 1438 ; 1399 ; 1351 ; 1234 ; 1189 ; 1066 ; 999 ; 967 ; 834 ; 755 ; 689.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 2,48 (m, 2H) ; 2,76 (t, $J = 4,5$ Hz, 2H) ; 5,29 (s, 2H) ; 5,23 (s, 1H) ; 7,50 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H) ; 7,64 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H) ; 7,91 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 28,2 ; 34,3 ; 72,8 ; 105,7 ; 127,8 ; 128,9 ; 133,8 ; 134,3 ; 189,4 ; 191,3 ; 205,3.

SM (ESI, m/z) : 217,1 [M+H]⁺.

189j : 2-(2-oxo-2-phényléthyl)cycloheptane-1,3-dione



C₁₅H₁₆O₃

M = 244,29 g.mol⁻¹

Solide blanc

R_f (30/70 : Cy/AcOEt) = 0,44

La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé **84**. La réaction est réalisée avec la 1,3-cycloheptanedione (1,0 g, 7,69 mmol, 1,0 éq.) et 2-bromo-1-phényléthanone (1,56 g, 7,69 mmol, 1,0 éq.) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (50/50 Cy/AcOEt) à la tricétone **189j** (135 mg ; 7%).

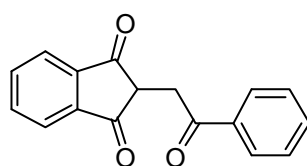
P_F : 81-83°C.

IR : ν (cm⁻¹) 2937 ; 1723 ; 1683 ; 1597 ; 1449 ; 1338 ; 1231 ; 1200 ; 1061 ; 914 ; 757 ; 691.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1,92 (m, 2H) ; 2,23 (m, 2H) ; 2,54 (m, 2H) ; 2,84 (m, 2H) ; 3,62 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H) ; 4,74 (t, $J = 6,3$ Hz, 1H) ; 7,44 (m, 3H) ; 7,98 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H).

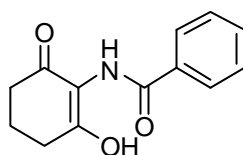
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 24,4 ; 36,5 ; 44,7 ; 61,3 ; 127,8 ; 128,3 ; 128,7 ; 133,5 ; 198,0 ; 204,5.

HRMS (ESI, m/z) : Calculée pour C₁₅H₁₆O₃ [M+Li]⁺ : 251,1259. Obtenue : 251,1254.

189k : 2-(2-oxo-2-phényléthyl)-1H-indene-1,3(2H)-dioneC₁₇H₁₂O₃M = 264,27 g.mol⁻¹

Solide orange

Une solution de NaOMe (540 mg, 10,0 mmol, 1,0 éq.), de 1*H*-indene-1,3(2*H*)-dione (1,51 g, 10,0 mmol, 1,0 éq.) et de 2-bromo-1-phényléthanone (2,03 g, 10,0 mmol, 1,0 éq.) dans l'éthanol (15 mL) est agitée 30 minutes à reflux. Après refroidissement, filtration et concentration, le résidu est repris dans du chloroforme (25 mL) et une solution aqueuse à 10% de NaOH (25 mL). La phase aqueuse est extraite par du CHCl₃ (3x25 mL) puis refroidie dans un bain de glace et acidifiée avec une solution aqueuse d'HCl 1N. La phase aqueuse ainsi acidifiée est de nouveau extraite par du CHCl₃ (3x25 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (100% CHCl₃) pour donner **189k** (736 mg ; 28%). Les analyses IR et RMN ¹H correspondent à celles décrites dans la littérature.¹⁸ L'analyse RMN ¹³C correspond à celle décrite dans la littérature.¹⁹

189l : N-(2,6-dioxocyclohexyl)benzamideC₁₃H₁₃NO₃M = 231,25 g.mol⁻¹

Solide blanc

R_f(50/50 Cy/AcOEt) = 0,54

A une solution de 2-diazocyclohexan-1,3-dione (256 mg, 1,85 mmol, 1,0 éq.) dans du benzène anhydre à TA, sont ajoutés le benzamide (229 mg, 1,85 mmol, 1,0 éq.) puis Rh₂(OAc)₄ (2,6 mg, 0,06 mmol, 0,003 éq.). Après 2h d'agitation à 70°C, le milieu est refroidi, filtré et concentré à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (50/50 Cy/AcOEt) pour donner **189l** (293 mg ; 68%).

P_F : 51-52°C.

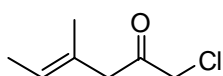
IR : ν (cm⁻¹) 3324 ; 2951 ; 1621 ; 1574 ; 1538 ; 1491 ; 1453 ; 1430 ; 1359 ; 1339 ; 1289 ; 1195 ; 1141 ; 1016 ; 794 ; 702 ; 578 ; 552.

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 1,96 (quint., $J = 6,2$ Hz, 2H) ; 2,47 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H) ; 2,61 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H) ; 7,45 (m, 3H) ; 7,89 (m, 2H) ; 9,12 (br, 1H) ; 13,76 (s, 1H).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 20,4 ; 30,2 ; 35,0 ; 113,6 ; 127,4 ; 128,9 ; 132,1 ; 132,6 ; 166,1 ; 192,7.

SM (ESI, m/z) : 232,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

190 : (4E)-1-chloro-4-méthylhex-4-en-2-one



$\text{C}_7\text{H}_{11}\text{ClO}$

$M = 146,61 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Liquide jaune

R_f (95/5 : Cy/AcOEt) = 0,38

A une solution de **191** (678 mg, 4,56 mmol, 1,0 éq.) dans du DCM (13 mL) à 0°C , est ajouté le réactif de Dess-Martin (2,32 g, 5,47 mmol, 1,2 éq.). Le milieu réactionnel est ensuite agité 1h30 à TA. Après filtration et concentration à sec, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (90/10 Cy/AcOEt) pour donner **190** (328 mg ; 50%).

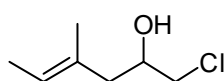
IR : ν (cm^{-1}) 2974 ; 2930 ; 1737 ; 1449 ; 1401 ; 1348 ; 1113 ; 1063 ; 1029 ; 811 ; 755 ; 666 ; 464.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 1,56 (m, 3H) ; 1,72 (s, 3H) ; 3,31 (s, 2H) ; 4,1 (s, 2H) ; 5,50 (m, 1H).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 13,9 ; 24,0 ; 43,3 ; 47,8 ; 124,3 ; 128,1 ; 200,1.

SM (IE, m/z) : 146,1 $[\text{M}]^+$.

191 : (4E)-1-chloro-4-méthylhex-4-en-2-ol



$\text{C}_7\text{H}_{13}\text{ClO}$

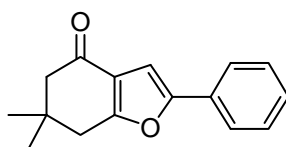
$M = 148,63 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Huile jaune

R_f (95/5 : Cy/AcOEt) = 0,32

A une solution de 2(chlorométhyl)oxirane (790 μL , 10,0 mmol, 1,0 éq.) dans le THF (10 mL) à -78°C , sont ajoutés CuCN (91 mg, 1,0 mmol, 0,1 éq.) puis une solution de bromure de (*E*)-but-2-en-2-ylmagnesium à 0,5M dans le THF (30 mL, 20,0 mmol, 2,0 éq.) goutte-à-goutte. Le milieu réactionnel est ensuite agité 3h à -20°C . Après addition d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl (100 mL), la phase aqueuse est extraite par de l' Et_2O (3x100 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et évaporées à sec pour donner **191** (1,57 g ; quantitatif). L'analyse RMN ^1H correspond à celle décrite dans la littérature.²⁰

192a : 6,6-diméthyl-2-phényl-6,7-dihydro-1-benzofuran-4(5*H*)-one

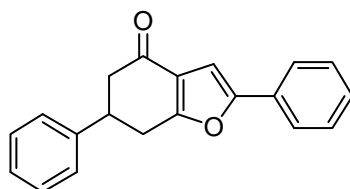
 $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_2$ $M = 240,30 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Solide incolore

 $R_f (30/70 : \text{Cy}/\text{AcOEt}) = 0,78$

A une solution de **189a** (129 mg, 0,5 mmol, 1,0 éq.) dans le MeOH (2,3 mL), est ajouté TMSCl (500 μL , 2,0 mmol, 4,0 éq.). Le milieu réactionnel est chauffé à 90°C pendant 8 minutes sous irradiation micro-ondes. Après concentration du milieu, le résidu est repris dans de l'eau (10 mL) et de l' Et_2O (3x10 mL). La phase aqueuse est extraite par de l' Et_2O (3x10 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et évaporées à sec pour donner **192a** (122 mg ; quantitatif). Les analyses IR et RMN ^1H correspondent à celles décrites dans la littérature.²¹

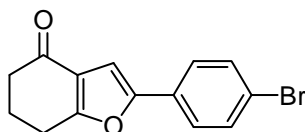
192b : 2,6-diphényl-6,7-dihydro-1-benzofuran-4(5*H*)-one

 $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_2$ $M = 288,34 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Solide jaune pâle

 $R_f (50/50 : \text{Cy}/\text{AcOEt}) = 0,88$

La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé **192a**. La réaction est réalisée avec la tricétone **189b** (153 mg, 0,5 mmol, 1,0 éq.) pour aboutir après traitement et concentration à sec au tétrahydrobenzofurane **192b** (143 mg ; 99%). Les analyses correspondent à celles décrites dans la littérature.¹⁶

192c : 2-(4-bromophényl)-6,7-dihydro-1-benzofuran-4(5H)-oneC₁₄H₁₁BrO₂M = 291,14 g.mol⁻¹

Solide blanc

R_f (90/10 : CHCl₃/MeOH) = 0,53

La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé **192a**. La réaction est réalisée avec la tricétone **189c** (155 mg, 0,53 mmol, 1,0 éq.) pour aboutir après traitement et concentration à sec au tétrahydrobenzofurane **192c** (144 mg ; 99%).

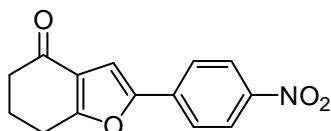
P_F : 126-128°C.

IR : ν (cm⁻¹) 2945 ; 1664 ; 1483 ; 1455 ; 1400 ; 1263 ; 1220 ; 1187 ; 1139 ; 1071 ; 1001 ; 811 ; 750 ; 609.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 2,20 (quint., J = 6,6 Hz, 2H) ; 2,51 (t, J = 6,6 Hz, 2H) ; 2,93 (t, J = 6,6 Hz, 2H) ; 6,89 (s, 1H) ; 7,52 (s, 4H).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 22,5 ; 23,4 ; 37,6 ; 101,5 ; 121,9 ; 123,0 ; 125,4 ; 128,7 ; 131,9 ; 166,9 ; 194,3.

SM (IE, m/z) : 291,0 et 293,0 [M]⁺.

192d : 2-(4-nitrophényl)-6,7-dihydro-1-benzofuran-4(5H)-oneC₁₄H₁₁NO₄M = 257,24 g.mol⁻¹

Huile jaune

R_f (90/10 : CHCl₃/MeOH) = 0,66

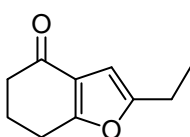
La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé **192a**. La réaction est réalisée avec la tricétone **189d** (138 mg, 0,5 mmol, 1,0 éq.) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (100% CHCl₃) le tétrahydrobenzofurane **192d** (144 mg ; 71%).

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 2,28 (quint., $J = 6,8$ Hz, 2H) ; 2,57 (m, 4H) ; 7,03 (s, 1H) ; 7,63 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H) ; 7,81 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 22,4 ; 23,2 ; 37,5 ; 103,6 ; 123,8 ; 125,9 ; 132,5 ; 137,8 ; 148,4 ; 152,1 ; 165,6 ; 193,1.

SM (ESI, m/z) : 258,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

192e : 2-éthyl-6,7-dihydro-1-benzofuran-4(5H)-one



$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2$

$M = 164,20 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Huile orange

R_f (90/10 : $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$) = 0,80

La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé **192a**. La réaction est réalisée avec la tricétone **189e** (26 mg, 0,16 mmol, 1,0 éq.) pour aboutir après traitement et concentration à sec au tétrahydrobenzofurane **192e** (20 mg ; 86%).

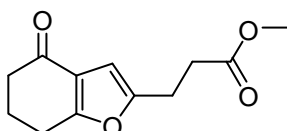
IR : ν (cm^{-1}) 2936 ; 1682 ; 1582 ; 1457 ; 1435 ; 1413 ; 1217 ; 1122 ; 1004 ; 931 ; 892 ; 814.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 1,21 (t, $J = 6,0$ Hz, 3H) ; 2,11 (quint., $J = 6,3$ Hz, 2H) ; 2,45 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H) ; 2,59 (q, $J = 6,0$ Hz, 2H) ; 2,81 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H) ; 6,25 (s, 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 12,0 ; 21,3 ; 22,8 ; 23,4 ; 37,7 ; 100,5 ; 121,9 ; 158,4 ; 166,08 ; 194,8.

SM (IE, m/z) : 164,1 $[\text{M}]^+$.

192f : méthyl 3-(4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzofuran-2-yl)propanoate



$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_4$

$M = 222,24 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Huile orange

R_f (95/5 : $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$) = 0,33

La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé **192a**. La réaction est réalisée avec la tricétone **189f** (120 mg, 0,54 mmol, 1,0 éq.) pour aboutir après traitement et concentration à sec au tétrahydrobenzofurane **192f** (88 mg ; 81%).

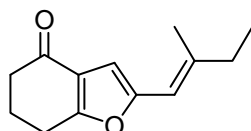
IR : ν (cm⁻¹) 2953 ; 1740 ; 1678 ; 1582 ; 1457 ; 1438 ; 1418 ; 1375 ; 1239 ; 1200 ; 1172 ; 1007 ; 895.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 2,08 (quint., $J = 6,0$ Hz, 2H) ; 2,43 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H) ; 2,62 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H) ; 2,80 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H) ; 2,92 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H) ; 3,70 (s, 3H) ; 6,29 (s, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 22,5 ; 23,2 ; 23,2 ; 32,0 ; 37,4 ; 51,6 ; 101,8 ; 121,8 ; 154,7 ; 166,4 ; 172,4 ; 194,6.

HRMS (ESI, m/z) : Calculée pour C₁₂H₁₄O₄ [M+H]⁺ : 223,0970. Obtenue : 223,0965.

192g : 2-[(1E)-2-méthylbut-1-en-1-yl]-6,7-dihydro-1-benzofuran-4(5H)-one



C₁₃H₁₆O₂

M = 204,26 g.mol⁻¹

Huile orange

R_f(95/5 : CHCl₃/MeOH) = 0,42

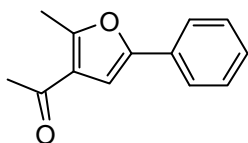
La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé **192a**. La réaction est réalisée avec la tricétone **189g** (34 mg, 0,17 mmol, 1,0 éq.) pour aboutir après traitement et concentration à sec au tétrahydrobenzofurane **192g** (32 mg ; quantitatif).

IR : ν (cm⁻¹) 2958 ; 2932 ; 1682 ; 1457 ; 1441 ; 1415 ; 1241 ; 1178 ; 1118 ; 1007 ; 898.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1,06 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H) ; 1,95 (s, 3H) ; 2,13 (m, 2H) ; 2,30 (m, 2H) ; 2,47 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H) ; 2,84 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H) ; 6,03 (s, 1H) ; 6,42 (s, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 18,3 ; 19,8 ; 28,3 ; 28,7 ; 39,1 ; 41,0 ; 112,0 ; 120,6 ; 123,5 ; 143,3 ; 151,0 ; 166,1 ; 194,6.

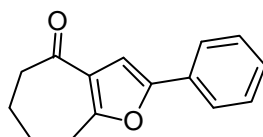
HRMS (ESI, m/z) : Calculée pour C₁₃H₁₆O₂ [M+H]⁺ : 205,1229. Obtenue : 205,1224.

192h : 1-(2-méthyl-5-phényl-3-furyl)éthanoneC₁₃H₁₂O₂M = 200,23 g.mol⁻¹

Solide marron

R_f (60/40 : Cy/AcOEt) = 0,70

La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé **192a**. La réaction est réalisée avec la tricétone **189h** (109 mg, 0,5 mmol, 1,0 éq.) pour aboutir après traitement et concentration à sec au tétrahydrobenzofurane **192h** (100 mg ; quantitatif). Les analyses IR et RMN ¹H correspondent à celles décrites dans la littérature.²¹

192i : 2-phényl-5,6,7,8-tétrahydro-4H-cyclohepta[b]furan-4-oneC₁₅H₁₄O₂M = 226,27 g.mol⁻¹

Huile marron

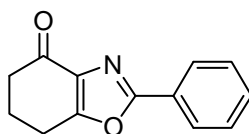
R_f (30/70 : Cy/AcOEt) = 0,83

La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé **192a**. La réaction est réalisée avec la tricétone **189i** (34 mg, 0,14 mmol, 1,0 éq.) pour aboutir après traitement et purification par chromatographie sur gel de silice (30/70 Cy/AcOEt) au tétrahydrobenzofurane **192i** (29 mg ; 90%).

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1,92 (m, 4H) ; 2,77 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H) ; 3,09 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H) ; 6,99 (s, 1H) ; 7,26 (m, 3H) ; 7,63 (m, 2H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 23,0 ; 25,0 ; 29,8 ; 44,6 ; 105,1 ; 123,9 ; 125,4 ; 127,9 ; 128,8 ; 129,9 ; 152,5 ; 161,3 ; 196,7.

HRMS (ESI, *m/z*) : Calculée pour C₁₅H₁₄O₂ [M+Li]⁺ : 233,1154. Obtenue : 233,1149.

192j : 2-phényl-6,7-dihydro-1,3-benzoxazol-4(5H)-oneC₁₃H₁₁NO₂M = 213,23 g.mol⁻¹

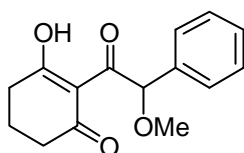
Huile jaune

La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé **192a**. La réaction est réalisée avec la tricétone **189I** (100 mg, 0,43 mmol, 1,0 éq.) pour aboutir après traitement et concentration à sec au tétrahydrobenzofurane **192h** (51 mg ; 56%).

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 2,23 (quint., *J* = 6,4 Hz, 2H) ; 2,61 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H) ; 3,03 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H) ; 7,46 (m, 3H) ; 8,09 (m, 2H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 22,4 ; 22,5 ; 37,9 ; 126,9 ; 128,9 ; 131,2 ; 132,7 ; 135,4 ; 161,7 ; 164,1 ; 191,8.

SM (ESI, *m/z*) : 214,1 [M+H]⁺.

200 : 3-hydroxy-2-[méthoxy(phényl)acétyl]cyclohex-2-en-1-oneC₁₅H₁₆O₄M = 260,29 g.mol⁻¹

Huile incolore

R_f (30/70 : Cy/AcOEt) = 0,35

A une solution d'acide 2-méthoxy-2-*m*-tolylacétique (168 mg, 1,0 mmol, 1,0 éq.) dans du DCM (4 mL), est ajoutée à TA le 1,1-dicarbonylimidazole (324 mg, 2,0 mmol, 2,0 éq.) puis le milieu réactionnel est agité 5h à TA. La 1,3-cyclohexanedione (347 mg, 3,0 mmol, 3,0 éq.), la DIPEA (520 μL, 3,0 mmol, 3,0 éq.) et la 4-DMAP (12 mg, 0,1 mmol, 0,1 éq.) sont ajoutés et le milieu est agité 16h. Après addition d'une solution aqueuse d'HCl 2N (20 mL) et d'eau (20 mL), la phase aqueuse est extraite par de l'AcOEt (3x20 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (30/70 Cy/AcOEt) pour donner **200** (234 mg ; 90%).

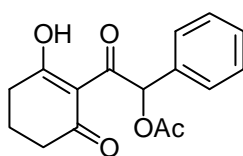
IR : ν (cm⁻¹) 2950 ; 1668 ; 1561 ; 1460 ; 1422 ; 1193 ; 1101 ; 996 ; 789 ; 757 ; 702 ; 589.

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 1,84 (m, 2H) ; 2,38 (m, 2H) ; 2,62 (m, 2H) ; 3,35 (s, 3H) ; 6,20 (s, 1H) ; 7,31 (m, 3H) ; 7,51 (m, 2H) ; 17,71 (s, 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 18,9 ; 32,7 ; 38,6 ; 57,2 ; 83,8 ; 112,4 ; 128,5 ; 128,7 ; 129,0 ; 136,0 ; 194,8 ; 198,2 ; 202,2.

HRMS (ESI, m/z) : Calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 261,1127. Obtenue : 261,1130.

201 : acétate de 2-(2-hydroxy-6-oxocyclohex-1-en-1-yl)-2-oxo-1-phényléthyle



$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_5$

$M = 288,30 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Solide jaune pâle

$R_f(30/70 : \text{Cy}/\text{AcOEt}) = 0,59$

La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé **200**. La réaction est réalisée entre l'acide 2-acétoxy-2-*m*-tolylacétique (98 mg, 0,5 mmol, 1,0 éq.) et la 1,3-cyclohexanedione (173 mg, 1,5 mmol, 3,0 éq.) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (50/50 Cy/AcOEt) à la β -tricétone **201** (125 mg ; 87%).

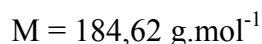
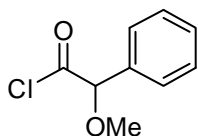
P_F : 113-115°C.

IR : ν (cm^{-1}) 2941 ; 1741 ; 1668 ; 1562 ; 1423 ; 1373 ; 1234 ; 1191 ; 1041 ; 1007 ; 965 ; 794 ; 759 ; 701.

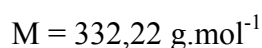
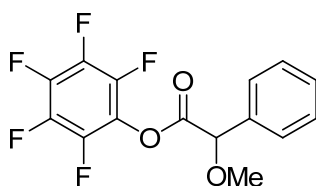
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 1,90 (m, 2H) ; 2,15 (s, 3H) ; 2,37 (m, 2H) ; 2,62 (m, 2H) ; 7,19 (s, 1H) ; 7,34 (m, 3H) ; 7,54 (m, 2H), 17,27 (s, 1H).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 19,0 ; 20,8 ; 32,3 ; 38,3 ; 77,7 ; 112,1 ; 128,7 ; 129,2 ; 129,6 ; 133,5 ; 170,7 ; 194,5 ; 197,6 ; 199,9.

HRMS (ESI, m/z) : Calculée pour $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 289,1076. Obtenue : 289,1071.

206 : chlorure de méthoxy(phényl)acétyle

A une solution d'acide 2-méthoxy-2-*m*-tolylacétique (84 mg, 0,5 mmol, 1,0 éq.) dans du benzène (2 mL), est ajoutée à TA chlorure de thionyle (50 µL, 0,6 mmol, 1,2 éq.) puis le milieu réactionnel est agité 5h au reflux du benzène. Après refroidissement et évaporation à sec, le chlorure d'acyle **206** est obtenu (93 mg ; quantitatif). Compte tenu de son instabilité, **206** a été analysé après réaction d'un aliquot avec du méthanol. L'analyse RMN¹H montre l'ester méthylique issu de la réaction et aucune trace d'acide carboxylique de départ.

207 : méthoxy(phényl)acétate de pentafluorophényle

A une solution d'acide 2-méthoxy-2-*m*-tolylacétique (84 mg, 0,5 mmol, 1,0 éq.) dans du DCM (4 mL), est ajoutée à TA le pentafluorophénol (121 mg, 0,65 mmol, 1,3 éq.) et la DCC (134 mg, 0,65 mmol, 1,3 éq.) puis le milieu réactionnel est agité 14h à TA. Après dilution avec du DCM (20 mL) et filtration, de l'eau (20 mL) est ajouté au filtrat. La phase aqueuse est alors extraite par de l'AcOEt (3x20 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (60/40 Cy/AcOEt) pour donner **207** (166 mg ; quantitatif).

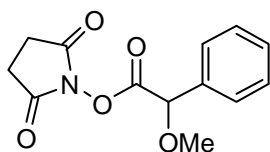
P_F : 44-46°C.

IR : ν (cm⁻¹) 2936 ; 2120 ; 1797 ; 1523 ; 1200 ; 1172 ; 1099 ; 1005 ; 744 ; 713 ; 702.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 3,52 (s, 3H) ; 5,11 (s, 1H) ; 7,41 (m, 5H).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 24,8 ; 25,6 ; 35,0 ; 55,9 ; 57,8 ; 82,2 ; 127,5 ; 129,1 ; 129,6 ; 134,8 ; 167,1.

HRMS (ESI, m/z) : Calculée pour C₁₅H₉F₅O₃ [M+H]⁺ : 333,0550. Obtenue : 333,0545.

208 : 1-[[méthoxy(phényl)acétyl]oxy]pyrrolidine-2,5-dioneC₁₃H₁₃NO₅M = 263,25 g.mol⁻¹

Solide blanc

R_f(30/70 : Cy/AcOEt) = 0,70

Une solution d'acide 2-méthoxy-2-*m*-tolylacétique (84 mg, 0,5 mmol, 1,0 éq.), de *N*-hydroxysuccinimide (76 mg, 0,65 mmol, 1,3 éq.) et de EDC (125 mg, 0,65 mmol, 1,3 éq.) dans du DCM (6 mL) est agité 14h à TA. Après dilution avec du DCM (10 mL), la phase organique est lavée avec de l'eau (2x10 mL), séchée sur Na₂SO₄, filtrée et évaporée à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (30/70 Cy/AcOEt) pour donner **208** (92 mg ; 71%).

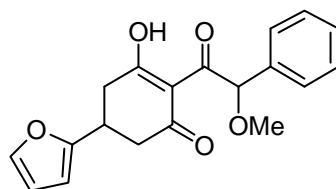
P_F : 83-85°C.

IR : ν (cm⁻¹) 2944 ; 1815 ; 1786 ; 1741 ; 1456 ; 1361 ; 1204 ; 1077 ; 980 ; 905 ; 814 ; 755 ; 699 ; 646.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 2,81 (s, 4H) ; 3,53 (s, 3H) ; 5,11 (s, 1H) ; 7,41 (m, 5H).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 25,7 ; 58,1 ; 38,6 ; 81,1 ; 127,6 ; 129,0 ; 129,6 ; 134,4 ; 168,6.

HRMS (ESI, *m/z*) : Calculée pour C₁₅H₉F₅O₃ [M+H]⁺ : 264,0872. Obtenue : 264,0868.

209 : 5-(2-furyl)-3-hydroxy-2-[méthoxy(phényl)acétyl]cyclohex-2-en-1-oneC₁₉H₁₈O₅M = 326,34 g.mol⁻¹

Huile orange

R_f(30/70 : Cy/AcOEt) = 0,66

La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé **200**. La réaction est réalisée avec l'acide 2-méthoxy-2-*m*-tolylacétique (84 mg, 0,5 mmol, 1,0 éq.) et la 5-(furan-2-yl)cyclohexane-1,3-dione (278 mg, 1,5 mmol, 3,0 éq) pour aboutir après

purification par chromatographie sur gel de silice (50/50 Cy/AcOEt) à la β -tricétone **209** (146 mg ; 87%).

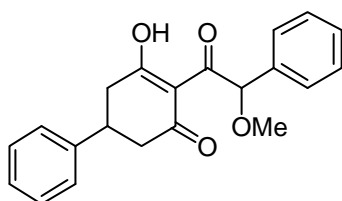
IR : ν (cm⁻¹) 2941 ; 2901 ; 1666 ; 1590 ; 1558 ; 1506 ; 1406 ; 1304 ; 1181 ; 1098 ; 1074 ; 1011 ; 933 ; 736 ; 700 ; 598.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 2,53 (m, 4H) ; 3,34 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H) ; 3,40 (m, 1H) ; 5,80 (d, $J = 3,0$ Hz, 0,5H) ; 6,04 (d, $J = 3,0$ Hz, 0,5H) ; 6,17 (m, 1,5H) ; 6,29 (d, $J = 3,0$ Hz, 0,5H) ; 7,32 (s, 4H) ; 7,46 (m, 2H) ; 17,54 (s, 0,5H) ; 17,65 (s, 0,5H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 30,4 ; 30,6 ; 37,1 ; 37,2 ; 42,6 ; 42,8 ; 57,1 ; 57,2 ; 83,8 ; 84,0 ; 105,3 ; 110,2 ; 110,3 ; 112,0 ; 112,3 ; 128,5 ; 128,6 ; 128,8 ; 128,8 ; 129,1 ; 142,0 ; 142,1 ; 154,5 ; 154,5 ; 193,1 ; 193,2 ; 196,0 ; 196,4 ; 202,1 ; 202,2.

HRMS (ESI, m/z) : Calculée pour C₁₉H₁₈O₅ [M+H]⁺ : 327,1232. Obtenue : 327,1227.

210 : 3-hydroxy-2-[méthoxy(phényl)acétyl]-5-phénylcyclohex-2-en-1-one



C₂₁H₂₀O₄

M = 336,38 g.mol⁻¹

Huile orange

R_f (30/70 : Cy/AcOEt) = 0,63

La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé **200**. La réaction est réalisée avec l'acide 2-méthoxy-2-*m*-tolylacétique (98 mg, 0,5 mmol, 1,0 équ.) et la 5-phénylcyclohexane-1,3-dione (291 mg, 1,5 mmol, 3,0 équ.) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (50/50 Cy/AcOEt) à la β -tricétone **210** (164 mg ; 97%).

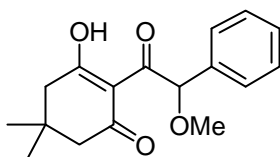
IR : ν (cm⁻¹) 3031 ; 2930 ; 2823 ; 1663 ; 1549 ; 1494 ; 1453 ; 1405 ; 1301 ; 1194 ; 1096 ; 1028 ; 912 ; 758 ; 732 ; 698 ; 585.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 2,52 (m, 4H) ; 3,12 (m, 1H) ; 3,36 (d, $J = 4,5$ Hz, 3H) ; 6,26 (s, 1H) ; 7,10 (dd, $J_1 = 7,5$ Hz, $J_2 = 17,4$ Hz, 2H) ; 7,27 (m, 6H) ; 7,53 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H) ; 17,70 (s, 0,5H) ; 17,71 (s, 0,5H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 36,4 ; 36,9 ; 39,8 ; 39,9 ; 45,5 ; 45,7 ; 57,1 ; 57,1 ; 83,7 ; 83,8 ; 111,9 ; 112,1 ; 126,5 ; 127,4 ; 127,4 ; 128,5 ; 128,6 ; 128,8 ; 129,0 ; 129,1 ; 129,2 ; 129,3 ; 135,8 ; 136,0 ; 141,4 ; 141,4 ; 193,7 ; 194,0 ; 196,9 ; 197,0 ; 202,1 ; 202,2.

HRMS (ESI, m/z) : Calculée pour $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 337,1440. Obtenue : 337,1436.

211 : 3-hydroxy-2-[méthoxy(phényl)acétyl]-5,5-diméthylcyclohex-2-en-1-one



$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_4$

$M = 288,34 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Huile incolore

$R_f(30/70 : \text{Cy}/\text{AcOEt}) = 0,79$

La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé **200**. La réaction est réalisée avec l'acide 2-méthoxy-2-*m*-tolylacétique (98 mg, 0,5 mmol, 1,0 éq.) et la 5,5-diméthylcyclohexane-1,3-dione (215 mg, 1,5 mmol, 3,0 éq.) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (50/50 Cy/AcOEt) à la β -tricétone **211** (143 mg ; 99%).

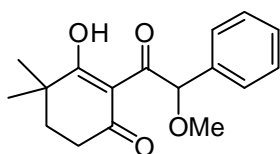
IR : ν (cm^{-1}) 2958 ; 1665 ; 1554 ; 1493 ; 1420 ; 1406 ; 1309 ; 1199 ; 1099 ; 1042 ; 756 ; 731 ; 699.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 0,92 (s, 3H) ; 1,06 (s, 3H) ; 2,20 (m, 2H) ; 2,49 (d, $J = 2,1 \text{ Hz}$, 1H) ; 3,35 (s, 1H) ; 7,28 (m, 3H) ; 7,48 (m, 2H) ; 17,52 (s, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 28,1 ; 28,2 ; 30,9 ; 46,2 ; 52,4 ; 57,2 ; 83,6 ; 111,5 ; 128,5 ; 128,7 ; 128,9 ; 136,2 ; 194,7 ; 196,7 ; 201,8.

HRMS (ESI, m/z) : Calculée pour $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 289,1440. Obtenue : 289,1437.

212 : 3-hydroxy-2-[méthoxy(phényl)acétyl]-4,4-diméthylcyclohex-2-en-1-one



$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_4$

$M = 288,34 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Huile incolore

$R_f(30/70 : \text{Cy}/\text{AcOEt}) = 0,71$

La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé **200**. La réaction est réalisée avec l'acide 2-méthoxy-2-*m*-tolylacétique (98 mg, 0,5 mmol, 1,0 éq.) et la 4,4-diméthylcyclohexane-1,3-dione (215 mg, 1,5 mmol, 3,0 éq.) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (50/50 Cy/AcOEt) à la β -tricétone **211** (130 mg ; 90%).

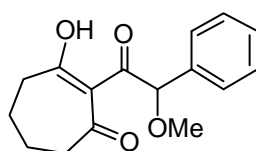
IR : ν (cm⁻¹) 2965 ; 2930 ; 1663 ; 1554 ; 1454 ; 1412 ; 1385 ; 1183 ; 1097 ; 991 ; 744 ; 698 ; 589.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 0,91 (s, 2H) ; 1,12 (s, 2H) ; 1,23 (s, 1H) ; 1,30 (s, 1H) ; 1,68 (m, 2H) ; 2,41 (m, 2H) ; 3,35 (s, 3H) ; 6,18 (s, 1H) ; 7,27 (m, 3H) ; 7,44 (m, 1H) ; 7,52 (m, 1H) ; 17,22 (s, 0,5H) ; 18,26 (s, 0,5H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 24,4 ; 24,6 ; 25,6 ; 25,7 ; 28,9 ; 32,2 ; 33,3 ; 35,1 ; 38,5 ; 41,3 ; 57,1 ; 83,6 ; 83,9 ; 110,6 ; 111,0 ; 128,4 ; 128,5 ; 128,6 ; 128,7 ; 128,9 ; 129,0 ; 136,2 ; 136,3 ; 194,8 ; 195,3 ; 200,0 ; 202,3 ; 202,8 ; 204,1.

HRMS (ESI, *m/z*) : Calculée pour C₁₇H₂₀O₄ [M+H]⁺ : 289,1440. Obtenue : 289,1436.

213 : 3-hydroxy-2-[méthoxy(phényl)acétyl]cyclohept-2-en-1-one



C₁₆H₁₈O₄

M = 274,31 g.mol⁻¹

Huile orange

R_f(30/70 : Cy/AcOEt) = 0,88

La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé **200**. La réaction est réalisée avec l'acide 2-méthoxy-2-*m*-tolylacétique (98 mg, 0,5 mmol, 1,0 éq.) et la 1,3-cycloheptanedione (180 μ L, 1,5 mmol, 3,0 éq.) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (50/50 Cy/AcOEt) à la β -tricétone **213** (109 mg ; 79%).

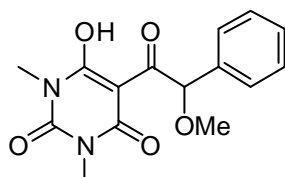
IR : ν (cm⁻¹) 2937 ; 1666 ; 1569 ; 1454 ; 1402 ; 1256 ; 1186 ; 1096 ; 989 ; 948 ; 897 ; 751 ; 699 ; 590.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1,70 (m, 4H) ; 2,28 (m, 1H) ; 2,43 (m, 1H) ; 2,55 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H) ; 3,32 (s, 3H) ; 5,61 (s, 1H) ; 7,30 (m, 5H) ; 16,94 (s, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 21,5 ; 21,9 ; 35,3 ; 41,7 ; 57,3 ; 82,6 ; 115,8 ; 128,5 ; 128,7 ; 128,8 ; 136,2 ; 193,9 ; 198,3 ; 203,2.

HRMS (ESI, m/z) : Calculée pour $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 275,1283. Obtenue : 275,1278.

215 : 6-hydroxy-5-[méthoxy(phényl)acétyl]-1,3-diméthylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dione



$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$

$M = 304,30 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Solide orange

R_f (30/70 : Cy/AcOEt) = 0,58

La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé **200**. La réaction est réalisée avec l'acide 2-méthoxy-2-*m*-tolylacétique (98 mg, 0,5 mmol, 1,0 équ.) et la 1,3-diméthylpyrimidine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione (237 mg, 1,5 mmol, 3,0 équ.) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (50/50 Cy/AcOEt) à la β -tricétone **211** (92 mg ; 60%).

P_F : 144-147°C.

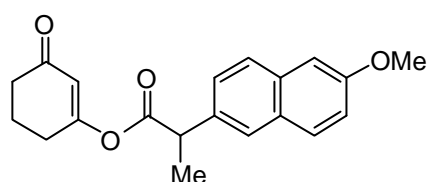
IR : ν (cm^{-1}) 2931 ; 1723 ; 1663 ; 1553 ; 1491 ; 1449 ; 1355 ; 1222 ; 1194 ; 1097 ; 977 ; 794 ; 755 ; 730 ; 703 ; 512 ; 416.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 3,31 (s, 3H) ; 3,34 (s, 3H) ; 3,40 (s, 3H) ; 6,52 (s, 1H) ; 7,32 (m, 3H) ; 7,60 (m, 2H) ; 18,11 (s, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 28,1 ; 28,3 ; 57,5 ; 80,6 ; 95,0 ; 128,5 ; 128,7 ; 129,1 ; 136,2 ; 160,4 ; 170,1 ; 195,6.

HRMS (ESI, m/z) : Calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 305,1137. Obtenue : 305,1132.

218 : 2-(6-méthoxy-2-naphtyl)propanoate-3-oxocyclohex-1-en-1-yl



$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_4$

$M = 324,37 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

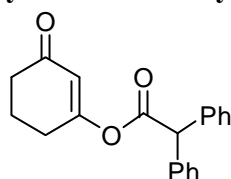
R_f (30/70 : Cy/AcOEt) = 0,51

La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé **200**. La réaction est réalisée avec l'acide 2-(6-méthoxynaphthalèn-2-yl)propanoïque (118 mg, 0,5 mmol, 1,0 éq.) et la 1,3-cyclohexanedione (173 mg, 1,5 mmol, 3,0 éq.) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (50/50 Cy/AcOEt) à la β -tricétone **218** (50 mg ; 31%), en mélange inséparable avec 56% de l'acide de départ.

RMN ^1H de 218 (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 1,63 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H) ; 1,94 (quint., $J = 6,4$ Hz, 2H) ; 2,35 (t, $J = 6,4$ Hz, 4H) ; 3,93 (s, 3H) ; 3,96 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H) ; 5,86 (s, 1H) ; 7,11 (m, 2H) ; 7,41 (m, 4H).

RMN ^{13}C de 218 (100 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 18,3 ; 21,2 ; 28,1 ; 36,7 ; 45,8 ; 55,4 ; 105,7 ; 117,5 ; 119,4 ; 125,8 ; 126,2 ; 127,6 ; 129,0 ; 129,4 ; 134,0 ; 134,3 ; 158,0 ; 170,3 ; 171,3 ; 199,8.

219 : diphénylacétate-3-oxocyclohex-1-en-1-yle



$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_3$

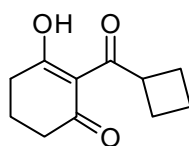
$M = 306,35 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f(30/70 \text{ Cy/AcOEt}) = 0,66$

La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé **200**. La réaction est réalisée avec l'acide 2,2-diphénylacétique (107 mg, 0,5 mmol, 1,0 éq.) et la 1,3-cyclohexanedione (173 mg, 1,5 mmol, 3,0 éq.) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (50/50 Cy/AcOEt) à la β -tricétone **219** (78 mg ; 44%), en mélange inséparable avec 44% de l'acide de départ.

RMN ^1H de 219 (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 2,01 (quint., $J = 6,4$ Hz, 2H) ; 2,39 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H) ; 2,49 (t, $J = 6,4$ Hz, 4H) ; 5,16 (s, 1H) ; 5,93 (s, 1H) ; 7,11 (m, 2H) ; 7,41 (m, 10H).

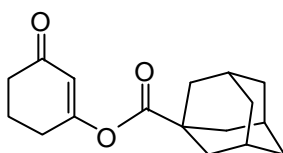
RMN ^{13}C de 219 (100 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 21,2 ; 28,2 ; 36,7 ; 57,1 ; 117,7 ; 127,8 ; 128,7 ; 128,9 ; 138,1 ; 169,2 ; 170,1 ; 199,7.

220 : 2-(cyclobutylcarbonyl)-3-hydroxycyclohex-2-en-1-oneC₁₁H₁₄O₃M = 194,23 g.mol⁻¹R_f(30/70 : Cy/AcOEt) = 0,88

La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé **200**. La réaction est réalisée avec l'acide cyclobutanecarboxylique (50 µL, 0,5 mmol, 1,0 éq.) et la 1,3-cyclohexanedione (173 mg, 1,5 mmol, 3,0 éq.) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (50/50 Cy/AcOEt) à la β-tricétone **220** (19 mg ; 19%), en mélange inséparable avec 80% de l'acide de départ.

RMN ¹H de 220 (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 2,16 (m, 8H) ; 2,43 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H) ; 2,62 (t, *J* = 6,3 Hz, 4H) ; 4,19 (quint., *J* = 8,4 Hz, 1H) ; 18,33 (s, 1H).

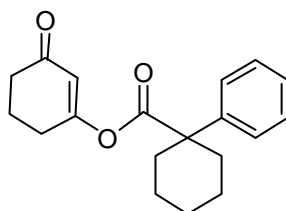
RMN ¹³C de 220 (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 17,8 ; 19,2 ; 24,7 ; 33,2 ; 38,7 ; 43,5 ; 112,0 ; 195,4 ; 198,6 ; 206,4.

221 : adamantane-1-carboxylate-3-oxocyclohex-1-en-1-ylC₁₇H₂₂O₃M = 274,36 g.mol⁻¹R_f(30/70 : Cy/AcOEt) = 0,93

La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé **200**. La réaction est réalisée avec l'acide adamantane-1-carboxylique (91 mg, 0,5 mmol, 1,0 éq.) et la 1,3-cyclohexanedione (173 mg, 1,5 mmol, 3,0 éq.) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (50/50 Cy/AcOEt) à la β-tricétone **221** (64 mg ; 27%), en mélange inséparable avec 71% d'acide de départ.

RMN ¹H de 221 (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1,66-2,09 (m, 17H) ; 2,37 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H) ; 2,48 (t, *J* = 6,3 Hz, 4H) ; 5,84 (s, 1H).

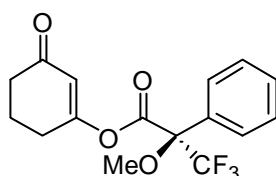
RMN ¹³C de 221 (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 21,4 ; 27,8 ; 28,4 ; 36,4 ; 36,8 ; 38,6 ; 41,4 ; 117,5 ; 170,7 ; 174,3 ; 199,7.

222 : 1-phénylcyclohexanecarboxylate-3-oxocyclohex-1-en-1-ylC₁₉H₂₂O₃M = 298,38 g.mol⁻¹R_f (30/70 : Cy/AcOEt) = 0,72

La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé **200**. La réaction est réalisée avec l'acide 1-phénylcyclohexanecarboxylique (108 mg, 0,5 mmol, 1,0 éq.) et la 1,3-cyclohexanedione (173 mg, 1,5 mmol, 3,0 éq.) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (50/50 Cy/AcOEt) à la β-tricétone **219** (58 mg ; 38%) en mélange inséparable avec 61% d'acide de départ.

RMN ¹H de 222 (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1,51 (m, 6H) ; 1,98 (quint., *J* = 6,8 Hz, 2H) ; 2,36 (m, 4H) ; 2,47 (m, 4H) ; 5,78 (s, 1H) ; 7,24 (m, 5H).

RMN ¹³C de 222 (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 21,2 ; 23,7 ; 25,5 ; 28,0 ; 34,5 ; 36,7 ; 51,5 ; 117,7 ; 125,8 ; 127,3 ; 128,8 ; 142,5 ; 170,6 ; 172,1 ; 199,6.

223: (2R)-3,3,3-trifluoro-2-méthoxy-2-phénylpropanoate-3-oxocyclohex-1-en-1-ylC₁₆H₁₅F₃O₄M = 328,28 g.mol⁻¹

Huile incolore

R_f (30/70 : Cy/AcOEt) = 0,81

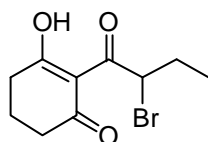
La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé **200**. La réaction est réalisée avec l'acide (*R*)-3,3,3-trifluoro-2-méthoxy-2-phénylpropanoïque (118 mg, 0,5 mmol, 1,0 éq.) et la 1,3-cyclohexanedione (173 mg, 1,5 mmol, 3,0 éq.) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (50/50 Cy/AcOEt) à la β-tricétone **223** (76 mg ; 46%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 2,05 (quint., *J* = 6,8 Hz, 2H) ; 2,41 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H) ; 2,49 (m, 2H) ; 3,59 (s, 3H) ; 5,93 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H) ; 7,42 (m, 3H) ; 7,52 (m, 2H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 21,1 ; 27,9 ; 36,7 ; 55,7 ; 118,4 ; 127,1 ; 127,2 ; 128,8 ; 130,1 ; 131,4 ; 168,6 ; 168,7 ; 198,7.

HRMS (ESI, m/z) : Calculée pour $C_{16}H_{15}F_3O_4 [M+H]^+$: 329,2910. Obtenue : 329,2906.

224: 2-(2-bromobutanoyl)-3-hydroxycyclohex-2-en-1-one



$C_{10}H_{13}BrO_3$

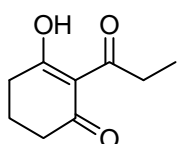
$M = 261,11 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f(30/70 : \text{Cy}/\text{AcOEt}) = 0,86$

La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé **200**. La réaction est réalisée avec l'acide 2-bromobutanoïque (50 μL , 0,5 mmol, 1,0 éq.) et la 1,3-cyclohexanedione (173 mg, 1,5 mmol, 3,0 éq.) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (50/50 Cy/AcOEt) à la β -tricétone **224** (34 mg ; 26%) qui se dégrade très rapidement. L'acquisition d'un spectre RMN ^1H propre n'a donc pas été possible, de même pour l'acquisition d'un spectre RMN ^{13}C qui s'est avérée impossible.

RMN ^1H de 224 (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 1,05-2,72 (11H) ; 5,92 (dd, $J_1 = 3,0 \text{ Hz}$, $J_2 = 8,7 \text{ Hz}$, 1H) ; 17,30 (s, 0,5H) ; 17,33 (s, 0,4H).

225: 3-hydroxy-2-propionylcyclohex-2-en-1-one



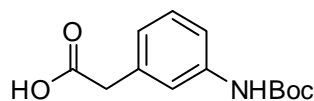
$C_9H_{12}O_3$

$M = 168,19 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f(30/70 : \text{Cy}/\text{AcOEt}) = 0,71$

La procédure utilisée est la même que celle mise au point pour la préparation du composé **200**. La réaction est réalisée avec l'acide propionique (40 μL , 0,5 mmol, 1,0 éq.) et la 1,3-cyclohexanedione (173 mg, 1,5 mmol, 3,0 éq.) pour aboutir après purification par chromatographie sur gel de silice (50/50 Cy/AcOEt) à la β -tricétone **225** (40 mg ; 48%), en mélange inséparable avec 29% de l'acide de départ. L'acquisition d'un spectre RMN ^{13}C s'est révélée impossible.

RMN ^1H de 225 (300 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 1,11 (t, $J = 7,2 \text{ Hz}$, 3H) ; 1,93 (quint., $J = 6,6 \text{ Hz}$, 2H) ; 2,46 (t, $J = 6,3 \text{ Hz}$, 2H) ; 2,64 (t, $J = 6,6 \text{ Hz}$, 2H) ; 3,03 (q, $J = 7,5 \text{ Hz}$, 2H) ; 18,20 (s, 1H).

232 : Acide 2-(3-(*tert*-butoxycarbonylamino)phényl)acétiqueC₁₃H₁₇NO₄M = 251,28 g.mol⁻¹

Solide blanc

R_f (85/15 : CHCl₃/MeOH) = 0,78

A une solution d'acide 2-(3-aminophényl)acétique (5,0 g, 32,08 mmol, 1,0 éq.) dans un mélange de dioxane (40 mL) et d'eau (170 mL) à TA, sont ajoutés Et₃N (6,76 mL, 48,12 mmol, 1,5 éq.) et le di-*tert*-butyl dicarbonate (10,50 g, 48,12 mmol, 1,5 éq.) puis le milieu réactionnel est agité 16h à TA. Après concentration et reprise du résidu dans une solution d'HCl 1N (100 mL), la phase aqueuse est alors extraite par de l'Et₂O (3x150 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (85/15 CHCl₃/MeOH) pour donner **232** (8,12 g ; quantitatif).

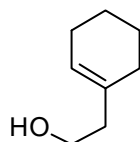
P_F : 109-110°C.

IR : ν (cm⁻¹) 1705 ; 1608 ; 1594 ; 1529 ; 1493 ; 1442 ; 1392 ; 1368 ; 1231 ; 1155 ; 1056 ; 906 ; 726.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1,44 (s, 9H) ; 3,54 (s, 2H) ; 5,58 (br, 1H) ; 6,86 (m, 1H) ; 7,16 (m, 2H) ; 7,25 (s, 1H) ; 9,77 (br, 1H).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 28,4 ; 41,0 ; 67,1 ; 117,7 ; 119,7 ; 124,2 ; 129,3 ; 134,3 ; 138,7 ; 153,1 ; 177,1.

SM (IE, *m/z*) : 251,1 [M]⁺.

233 : 2-cyclohexenyléthanolC₈H₁₄OM = 126,20 g.mol⁻¹

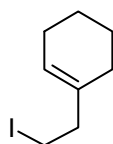
Liquide incolore

R_f (70/30 : Cy/AcOEt) = 0,60

A une solution de LiAlH₄ (1,48 g, 37,10 mmol, 1,04 éq.) dans l'Et₂O (10 mL) à TA, est ajoutée goutte-à-goutte une solution d'acide 2-cyclohexenylacétique (5,0 g, 35,67 mmol, 1,0

éq.). Le milieu réactionnel est agité 1h30 à TA puis de l'eau est ajouté au goutte-à-goutte lent. Le milieu est ensuite versé sur une solution d'HCl 1N (100 mL) et la phase aqueuse est alors extraite par de l'Et₂O (3x100 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (70/30 Cy/AcOEt) pour donner **233** (3,17 g ; 70%). Les analyses IR, RMN ¹H, RMN ¹³C et SM correspondent à celles décrites dans la littérature.²²

234 : 1-(2-iodoéthyl)cyclohex-1-ene



C₈H₁₃I

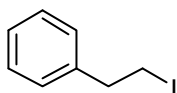
M = 236,09 g.mol⁻¹

Huile incolore

R_f (90/10 : Cy/AcOEt) = 0,69

A une solution de **233** (3,13 g, 24,82 mmol, 1,0 éq.) dans un mélange Et₂O/MeCN (ratio 3:1, 160 mL) à TA, sont ajoutés la triphénylphosphine (9,86 g, 37,23 mmol, 1,5 éq.) et l'imidazole (3,38 g, 49,64 mmol, 2,0 éq.). Après 5 minutes d'agitation, une solution de diiode (9,45 g, 37,23 mmol, 1,5 éq.) dans un mélange Et₂O/MeCN (ratio 3:1, 35 mL) est ajoutée puis le milieu réactionnel est agité 2h à TA. Après addition d'une solution saturée de NH₄Cl (50 mL), la phase aqueuse est alors extraite par de l'Et₂O (3x50 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (100% Cy) pour donner **234** (4,62 g ; 79%). Les analyses IR, RMN ¹H, RMN ¹³C et SM correspondent à celles décrites dans la littérature.²²

235 : (2-iodoéthyl)benzène



C₈H₉I

M = 232,06 g.mol⁻¹

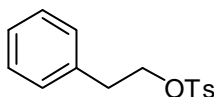
Liquide rouge

R_f (80/20 : Cy/AcOEt) = 0,80

A une solution de (2-bromoéthyl)benzène (700 μL, 5,0 mmol, 1,0 éq.) dans l'acétone (9 mL) à TA, est ajouté l'iodure de sodium (1,12 g, 7,5 mmol, 1,5 éq.) puis le milieu est agité 2h30 au reflux. Après refroidissement et concentration, le résidu est repris dans l'eau (20 mL) et la

phase aqueuse est extraite par de l'AcOEt (3x20 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées à sec pour donner **235** (1,17 g ; quantitatif). Les analyses IR, RMN ¹H, RMN ¹³C et SM correspondent à celles décrites dans la littérature.²³

236 : phénéthyl 4-méthylbenzènesulfonate



C₁₅H₁₆O₃S

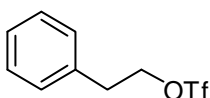
M = 276,35 g.mol⁻¹

Solide blanc

R_f (30/70 : Cy/AcOEt) = 0,90

A une solution de 2-phényléthanol (360 μL, 3,0 mmol, 1,0 éq.) et de chlorure de tosylo (858 mg, 4,5 mmol, 1,5 éq.) dans du DCM (10 mL), sont ajoutées Et₃N (630 μL, 4,5 mmol, 1,5 éq.) et la 4-DMAP (367 mg, 3,0 mmol, 1,0 éq.). Le milieu est ensuite agité 30 minutes à TA puis dilué avec de l'Et₂O (20 mL). Après filtration et concentration, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (50/50 Cy/AcOEt) pour donner **236** (909 mg ; quantitatif). Les analyses RMN ¹H, RMN ¹³C et SM correspondent à celles décrites dans la littérature.²⁴ L'analyse IR et le P_F correspond à celle décrite dans la littérature.^{25,26}

237 : phénéthyl trifluorométhanesulfonate



C₉H₉F₃O₃S

M = 254,23 g.mol⁻¹

Liquide marron

R_f (30/70 Cy/AcOEt) = 0,94

A une solution de 2-phényléthanol (360 μL, 3,0 mmol, 1,0 éq.) dans du DCM (10 mL) à 0°C, sont ajoutées la pyridine (370 μL, 4,5 mmol, 1,5 éq.) puis l'anhydride 2,2,2-trifluoroacétique (780 μL, 4,5 mmol, 1,5 éq.) au goutte-à-goutte. Le milieu est ensuite agité 30 minutes à TA. Après addition d'eau (20 mL), la phase aqueuse est alors extraite par du DCM (3x20 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur silice (50/50 Cy/AcOEt) pour donner **237** (813 mg ; quantitatif). L'analyse RMN ¹H correspond à celle décrite dans la littérature.²⁷

Références bibliographiques

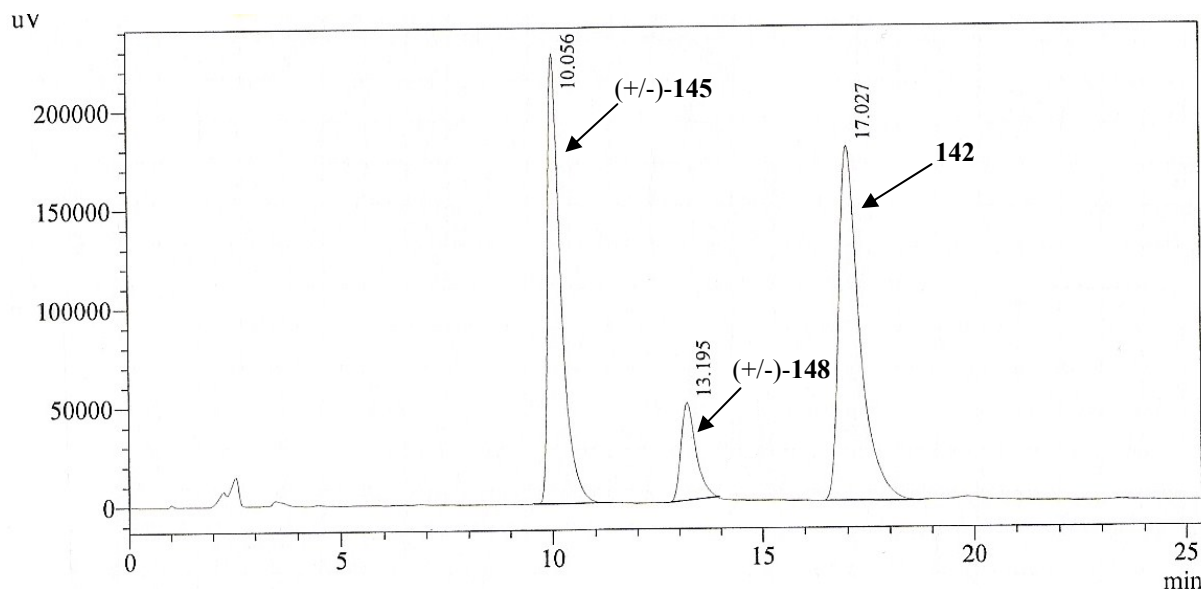
Chapitre 1

1. Piers, E.; Grierson, J.R. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3755-3757.
2. Klemm, L.H.; Taylor, D.R. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4320-4326.
3. Asahi, K.; Nishino, H. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1620-1634.
4. Stetter, H.; Siehnhold, E. *Chem. Ber.* **1955**, *88*, 271-274.
5. Alagoz, O.; Yilmaz, M.; Tarik Pekel, A. *Syn. Commun.* **2006**, *36*, 1005-1013.
6. Basil, L.F.; Nakano, H.; Frutos, R.; Kopach, M.; Meyers, A.I. *Synthesis* **2002**, *14*, 2064-2074.
7. Jyothi, D.; HariPrasad, S. *Synlett* **2009**, *14*, 2309-2311.
8. Yang, D.; Ye, X.-Y.; Xu, M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2208-2217.
9. Akhrem, A.A.; Lakhvich, F.A.; Budai, S.I.; Khlebnicova, T.S.; Petrusевич, I.I. *Synthesis* **1978**, *12*, 925-927.
10. Banik, B.K.; Ghosh, S.; Ghatak, U.R. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 6947-6955.
11. Anand, R.V.; Baktharaman, S.; Singh, V.K. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3356-3359.
12. Brunke, E.J.; Hammerschmidt, F.J.; Struwe, H. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 1033-1038.
13. Amupitan, J.; Huq, E.; Mellor, M.; Scovell, E.G.; Sutherland, J.K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1983**, *4*, 751-753.
14. Mellor, M.; Santos, A.; Scovell, E.G.; Sutherland, J.K. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1978**, *13*, 528-529
15. Martinez, R.; Arzate, M.M.; Ramirez-Apan, M.T. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 1849-1856.
16. Grinev, A.N.; Lyubchanskaya, V.M.; Uretskaya, G.Y.; Vlasova, T.F.; Persianova, I.V. *Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii* **1975**, *7*, 894-897.
17. Roessle, M.; Werner, T.; Frey, W.; Christoffers, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *23*, 5031-5038.
18. Castle, L.W.; Elmaaty, T.A. *J. Heterocyclic Chem.* **2006**, *43*, 629-631.
19. Sammes, M.P.; Maini, P.N. *Magnetic Resonance in Chemistry* **1987**, *25*, 372-374.
20. Funk, T.W.; Berlin, J.M.; Grubbs, R.H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1840-1846.
21. Davies, H.M.L.; Romines, K.R. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 3343-3348.
22. Ghorai, P.; Dussault, P.H.; Hu, C. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2401-2404.
23. Breen, D.; Kennedy, A.R.; Suckling, C.J. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 178-186.
24. Cornagic, S. *et coll. Synthesis* **2004**, *6*, 885-888.
25. Morita, J.-I.; Nakatsuji, H.; Misaki, T.; Tanabe, Y. *Green Chemistry* **2005**, *7*, 711-715.
26. Eliel, E.L.; Prosser, T.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 4045-4049.

27. Aubert, C.; Begue, J. *Synthesis* **1985**, 8, 759-760.

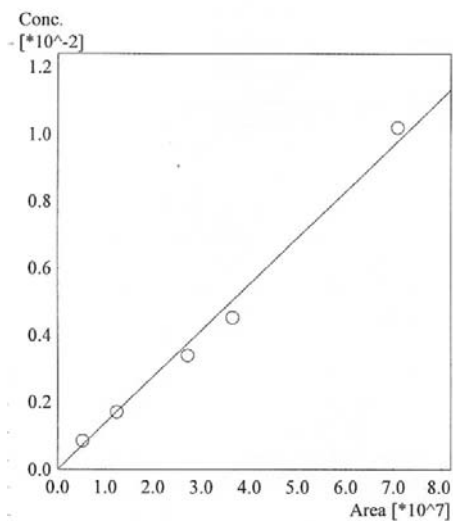
Annexe 1: Chromatogramme et calibration pour le suivi CLHP de la cyclisation du céto-époxyde **142**

- Chromatogramme du mélange céto-époxyde **142** + *cis*-décالية hydroxylée (+/-)-**145** + produit de contraction de cycle (+/-)-**148**



- Courbe de calibration du céto-époxyde **142**

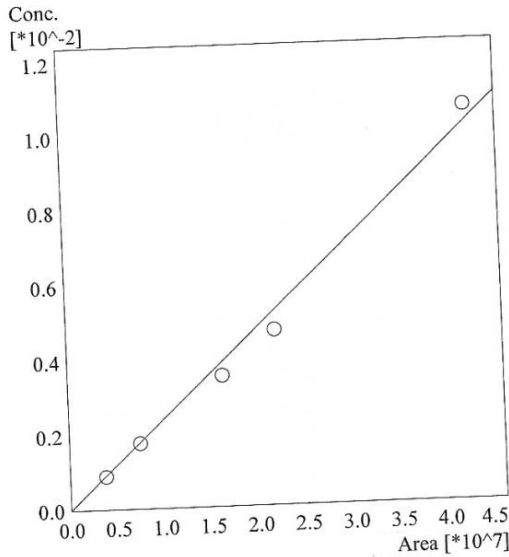
ID# : 3
 Name : RT17.232
 Quantitative Method : External Standard
 Function : $f(x)=1.38259e-010*x+0$
 Rr1=0.9954049 Rr2=0.9908309
 MeanRF:1.39143e-010 RFS:2.00949e-011 RFRSD:14.4419
 FitType : Linear
 ZeroThrough : Through
 Weighted Regression : None
 Detector Name : Detector A



#	Conc. (Ratio)	MeanArea	Area
1	0.010	70890427.1	70737950
			71042904
2	0.005	36535696.9	36507495
			36563899
3	0.003	27197799.4	27014065
			27381533
4	0.002	12399656.9	12398639
			12400675
5	0.001	5258108.3	6073998
			4442219

- Courbe de calibration de la *cis*-décالية hydroxylée (+/-)-**145**

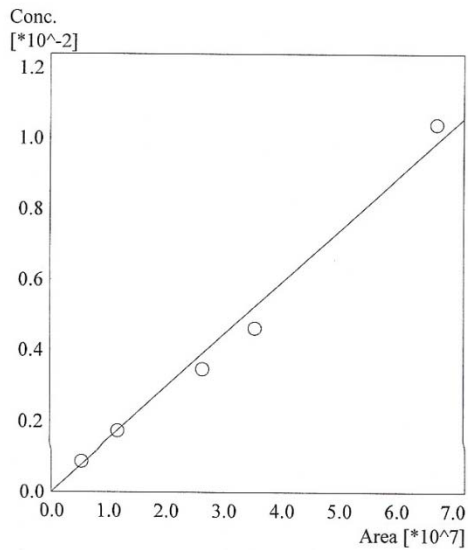
ID# : 1
 Name : RT10.129
 Quantitative Method : External Standard
 Function : $f(x)=2.37861e-010*x+0$
 Rr1=0.9962400 Rr2=0.9924941
 MeanRF:2.2787e-010 RFSD:1.33262e-011 RFRSD:5.84814
 FitType : Linear
 ZeroThrough : Through
 Weighted Regression : None
 Detector Name : Detector A



#	Conc. (Ratio)	MeanArea	Area
1	0.011	42770430.6	42808020
			42732842
2	0.005	22054042.0	22042351
			22065733
3	0.004	16419557.8	16325253
			16513862
4	0.002	7560779.7	7532575
			7588984
5	0.001	3860092.9	3839855
			3880331

• Courbe de calibration du produit de contraction de cycle (+/-)-148

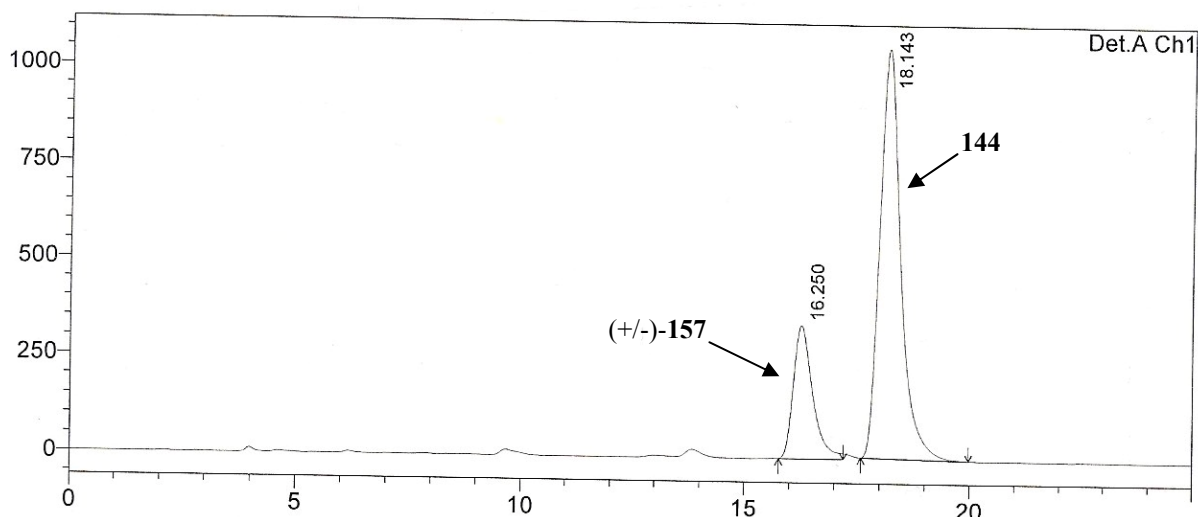
ID# : 2
 Name : RT13.331
 Quantitative Method : External Standard
 Function : $f(x)=1.46958e-010*x+0$
 Rr1=0.9936650 Rr2=0.9873701
 MeanRF:1.44451e-010 RFSD:1.58171e-011 RFRSD:10.9498
 FitType : Linear
 ZeroThrough : Through
 Weighted Regression : None
 Detector Name : Detector A



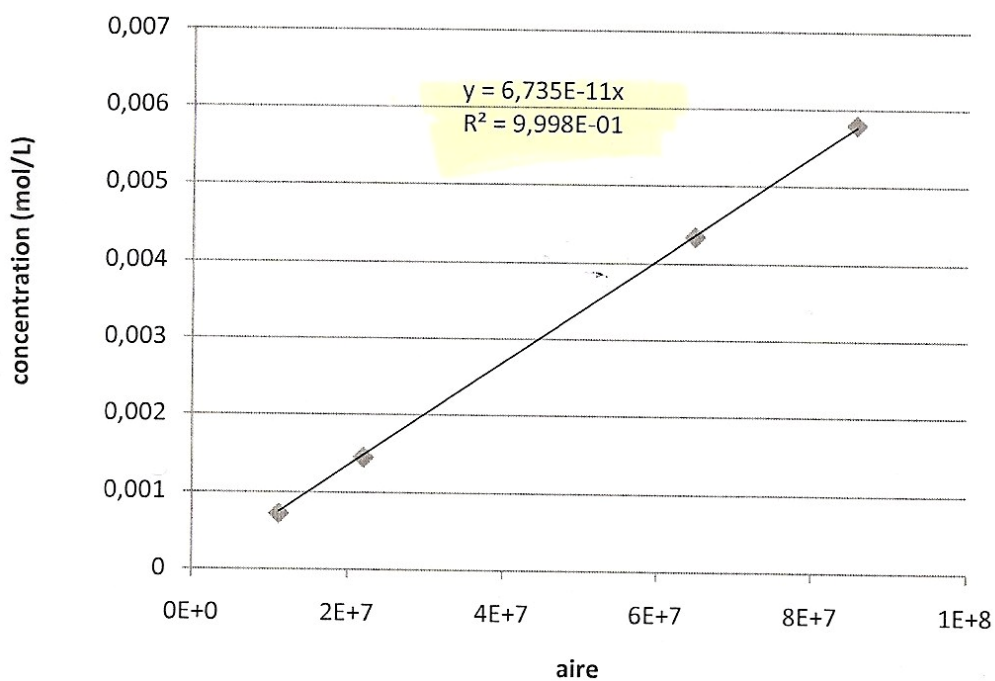
#	Conc. (Ratio)	MeanArea	Area
1	0.010	67308509.2	67807538
			66809481
2	0.005	35703051.7	35628569
			35777534
3	0.003	26666796.6	26536628
			26796965
4	0.002	11957623.6	12017136
			11898111
5	0.001	5353019.7	5852465
			4853575

Annexe 2: Chromatogramme et calibration pour le suivi CLHP de la cyclisation du 1,3-dithiolane allylique **144**

- Chromatogramme du mélange 1,3-dithiolane allylique **144** + *trans*-décaline (+/-)-**157**



- Courbe de calibration du 1,3-dithiolane allylique **144**



- Courbe de calibration de la *trans*-décaldine (+/-)-157

