

Listes des abréviations et acronymes

APTS : Acide <i>para</i> -toluènesulfonique	IBX : Acide 2-iodoxybenzoïque
BM : Bleu de méthylène	IRC : Coordonnée intrinsèque de réaction
BODIPY : Boron-dipyrromethene	<i>m</i> -CPBA : Acide <i>meta</i> -chloroperbenzoïque
CE ₅₀ : Concentration efficace médiane	MOF : Réseau métallo-organique
CI : Conversion interne	PCM : Modèle du continuum de polarisabilité
CIS : Conversion intersystèmes	PIFA : [Bis(trifluoroacetoxy)iodo]benzène
CTAB : Bromure de cetyltriméthylammonium	PS : Photosensibilisateur
DABCO : 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane	PTD : Photothérapie dynamique
DEL : Diode électroluminescente	RB : Rose Bengale
DBU : 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène	RMN : Résonance magnétique nucléaire
DDQ : 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone	RV : Relaxation vibrationnelle
DFT : Théorie de la fonctionnelle de la densité	SCRF : Champ de réaction auto-cohérent
DIAD : Azodicarboxylate de diisopropyle	TA : Température ambiante
DIBAL-H : Hydrure de diisobutyl-aluminium	TBS : Chlorure de <i>tert</i> butyldiméthylsilyle
DMAP : 4-diméthylaminopyridine	TBHP : Hydroperoxyde de <i>tert</i> butyle
DMDO : Diméthyldioxirane	TEMPO : (2,2,6,6-tétraméthylpipéridin-1-yl)oxy
DME : Diméthoxyéthane	TFA : Acide trifluoroacétique
DMF : Diméthylformamide	THF : Tétrahydrofurane
DMP : Periodane de Dess-Martin	TPP : Tétraphénylporphyrine
DMSO : Diméthylsulfoxyde	<i>ASAP</i> : <i>Atmospheric solids analysis probe</i>
ECH : Époxycyclohexénone	<i>ATR</i> : <i>Attenuated total reflectance</i>
EDC : 1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide	<i>BBFO</i> : <i>Broad band fluorine observation</i>
ERO : Espèces réactives de l'oxygène	<i>BBO</i> : <i>Broad band observation</i>
ESH : Électrode standard à hydrogène	<i>CH</i> : <i>Cyclohexane</i>
GEA : Groupement électro-attracteur	<i>DCM</i> : <i>Dichloromethane</i>

DE: Diethyl ether

EA: Ethyl acetate

ES: Electrospray

HRMS: High resolution mass spectrometry

IR: Infrared

LED: Light-emitting diode

NMR: Nuclear magnetic resonance

TLC: Thin layer chromatography

Rapport-gratuit.com 
LE NUMERO 1 MONDIAL DU MÉMOIRES

Table des matières

Table des matières

Introduction générale	13
------------------------------------	----

Chapitre 1 : L'oxygène singulet et ses utilisations en synthèse

I. Présentation de l'oxygène singulet	17
II. Production et désactivation de l'oxygène singulet.....	18
II.1. Production photochimique d'oxygène singulet	19
II.2. Autres moyens de production d'oxygène singulet.....	27
II.3. Mécanismes de désactivation.....	34
III. Utilisations de l'oxygène singulet.....	38
III.1. Utilisations hors du domaine de la synthèse organique	38
III.2. Cycloadditions	40
III.3. Oxydations d'hétéroatomes.....	43
III.4. Réactions de type Schenck-ène.....	45
III.5. Désaromatisations de phénols	47
IV. Objectifs de la thèse	51
Bibliographie.....	52

Chapitre 2 : Synthèse d'époxyquinols par photooxygénation de phénols

I. Introduction	61
I.1. Les époxyquinols : des composés omniprésents	62
I.2. Stratégies de synthèse	64
I.3. Notre projet et ses défis	76
II. Résultats préliminaires.....	79
II.1. Synthèse des premiers substrats.....	79
II.2. Sélection du substrat d'optimisation.....	83
III. Optimisation de la réaction.....	85
III.1. Description du dispositif de photooxygénation	85
III.2. Influence de la base et de sa quantité.....	86
III.3. Influence du solvant et de la charge en photosensibilisateur	88
IV. Étude du champ d'application	89

IV.1. Obtention d'une famille de phénols 1	89
IV.2. Photooxygénation des phénols 1	92
IV.3. Montée en échelle.....	96
V. Élucidation du mécanisme réactionnel.....	97
V.1. Réactions de contrôle	97
V.2. Modélisation du mécanisme réactionnel par calculs DFT.....	102
V.3. Proposition de cycle catalytique	111
Conclusion.....	113
Bibliographie.....	114

Chapitre 3 : Synthèse de motifs époxycyclohexadiénones par photooxygénation monotope et applications à la synthèse multi-étapes

Introduction.....	121
I. Rappels bibliographiques sur les époxycyclohexadiénones.....	121
I.1. Les spiroépoxycyclohexa-2,4-diénones.....	121
I.2. Les spiroépoxycyclohexa-2,5-diénones.....	125
I.3. Autres époxycyclohexadiénones.....	128
II. Résultats préliminaires.....	131
II.1. Lien avec les travaux précédents.....	131
II.2. Synthèse du substrat d'optimisation 15a	133
III. Optimisation de la réaction.....	134
III.1. Influence de la puissance lumineuse	134
II.2. Influence du solvant.....	135
III.3. Influence des autres paramètres.....	137
IV. Étude du champ d'application	139
IV.1. Synthèse des phénols 15	139
IV.2. Photooxygénation des phénols 15	143
IV.3. Montée en échelle.....	146
V. Élucidation du mécanisme réactionnel.....	147
V.1. Réactions de contrôle	147
V.2. Modélisation du mécanisme intramoléculaire	151
IV.3. Lien entre la modélisation et le ratio diastéréoisomérique.....	157
IV.4. Proposition de cycle catalytique.....	157
VI. Application en synthèse multi-étapes.....	159

VI.1. Application à la synthèse d'un sorbicillinoïde, l'époxysorbicillinol	159
VI.2. Application à la synthèse d'une toxine d' <i>Alternaria</i>	166
VI.3. Synthèse d'un analogue d'inhibiteur d'apoptose	171
Conclusion	173
Conclusion générale et perspectives.....	183
<i>Experimental part: chapter 2</i>	189
<i>Experimental part: chapter 3</i>	237

Introduction générale

Introduction générale

La synthèse organique vise à obtenir n'importe quelle molécule, inspirée ou non de la nature, afin d'exploiter ses propriétés. Les champs d'applications de ces molécules peuvent être très divers, comme la médecine, l'agrochimie ou la fonctionnalisation de matériaux.

Afin de pouvoir accéder à des structures moléculaires variées, il est nécessaire de disposer d'une large palette de réactions chimiques, permettant de transformer un motif en un autre. Bien qu'il existe déjà une multitude de réactions décrites, la recherche de nouvelles réactions ou l'amélioration de celles existantes sont toujours des domaines très actifs.

En effet, au-delà de la simple formation d'un motif particulier, la synthèse organique vise à obtenir la cible définie de la manière la plus efficace possible, ainsi qu'à générer le moins possible de sous-produits pour réduire son empreinte environnementale. Les processus monotopes, permettant de réaliser plusieurs transformations successives sur un même motif sans avoir à isoler de composés intermédiaires, permettent d'importantes économies de solvants et d'étapes de purification.

L'utilisation de réactifs abondamment disponibles et ne générant pas ou peu de sous-produits, permet également d'avancer vers une approche plus écoresponsable de la chimie. Les espèces abondamment disponibles étant généralement assez stables, une activation telle qu'un apport d'énergie peut être nécessaire afin d'effectuer une réaction chimique.

Dans les dernières décennies, l'apport d'énergie par irradiation lumineuse s'est considérablement développé, la photochimie devenant ainsi un domaine de premier plan. Si les réactifs ne sont pas capables d'accepter directement de l'énergie lumineuse, il peut être possible d'employer un composé intermédiaire, qui accepte l'énergie lumineuse et la transfère aux réactifs. Les espèces les plus intéressantes pour réaliser ce type de transfert énergétique sont celles capables de le faire tout en restant en quantité catalytique dans le milieu réactionnel.

Les photooxygénations sont une classe de réactions utilisant le dioxygène pour oxyder différents substrats en présence de lumière visible. La plupart du temps, ces réactions requièrent la présence d'un *photosensibilisateur*, espèce capable d'accepter de l'énergie lumineuse et de convertir le dioxygène en *espèces réactives de l'oxygène*, telles que l'oxygène singulet.

Dans le premier chapitre de ces travaux, après une présentation générale de l'oxygène singulet, les grandes catégories de réactions qu'il est possible de mener avec cette espèce seront présentées. En particulier, leurs réactions avec les phénols seront détaillées. Ces réactions impliquent généralement de multiples composés générant des sous-produits et ne tirent profit que d'un seul des deux atomes d'oxygène de la molécule de dioxygène.

Le deuxième chapitre de ces travaux portera sur le développement d'une première méthodologie en photooxygénation pour l'accès à des motifs époxyquinols *via*

l'incorporation des deux atomes d'oxygène du dioxygène sur un phénol par une séquence désaromatisation-époxydation. Une étude théorique sera également présentée afin d'expliquer les résultats obtenus.

Le troisième chapitre portera sur le développement d'une deuxième méthodologie de synthèse, dérivée de la précédente en modulant la régiosélectivité de l'étape d'époxydation de la séquence monotope. Par la suite, des calculs théoriques seront présentées afin d'identifier le mécanisme réactionnel et des applications des différentes méthodologies à des synthèses multi-étapes seront discutées.

Chapitre 1 : L'oxygène singulet et ses utilisations en synthèse

I. Présentation de l'oxygène singulet

Le dioxygène est la seule molécule abondante à avoir une structure électronique à couche ouverte à l'état électronique fondamental. Il constitue 20,94% de l'atmosphère terrestre mais est remarquablement stable si on le compare à d'autres espèces radicalaires.¹ Cette espèce diatomique homonucléaire a des propriétés de symétrie qui la placent dans le groupe de symétrie $D_{\infty h}$, dont les propriétés nous seront utiles par la suite.

La construction de son diagramme d'orbitales moléculaires fait apparaître deux orbitales antiliantes dégénérées de symétrie π_g qui doivent accueillir en tout deux électrons (Figure 1). Cette configuration électronique atypique se subdivise en trois états spectroscopiques dans le groupe de symétrie $D_{\infty h}$, ce qui peut se déterminer en calculant le produit tensoriel de la représentation irréductible Π_g par elle-même, pour obtenir une représentation Γ de l'ensemble des états spectroscopiques en question. Pour identifier les symétries des états spectroscopiques, il faut réduire la représentation Γ obtenue en représentations irréductibles, ce qui donne dans ce cas la décomposition suivante :

$$\Pi_g \otimes \Pi_g = \Gamma = \Sigma_g^- \oplus \Sigma_g^+ \oplus \Delta_g$$

Cette décomposition peut être complétée en utilisant les produits tensoriels symétrisé et antisymétrisé.² On peut ainsi déterminer que le terme Σ_g^- est de multiplicité de spin triplet et que les deux autres termes sont de multiplicité de spin singulet. Le terme de multiplicité de spin triplet est donc l'état fondamental du dioxygène et le premier état excité est celui de symétrie Δ . C'est ce dernier terme auquel on fait référence lorsqu'on parle d'oxygène singulet sans autre précision, il est généralement noté 1O_2 . Des micro-états correspondants à l'état fondamental et à l'oxygène singulet sont représentés sur la Figure 1.

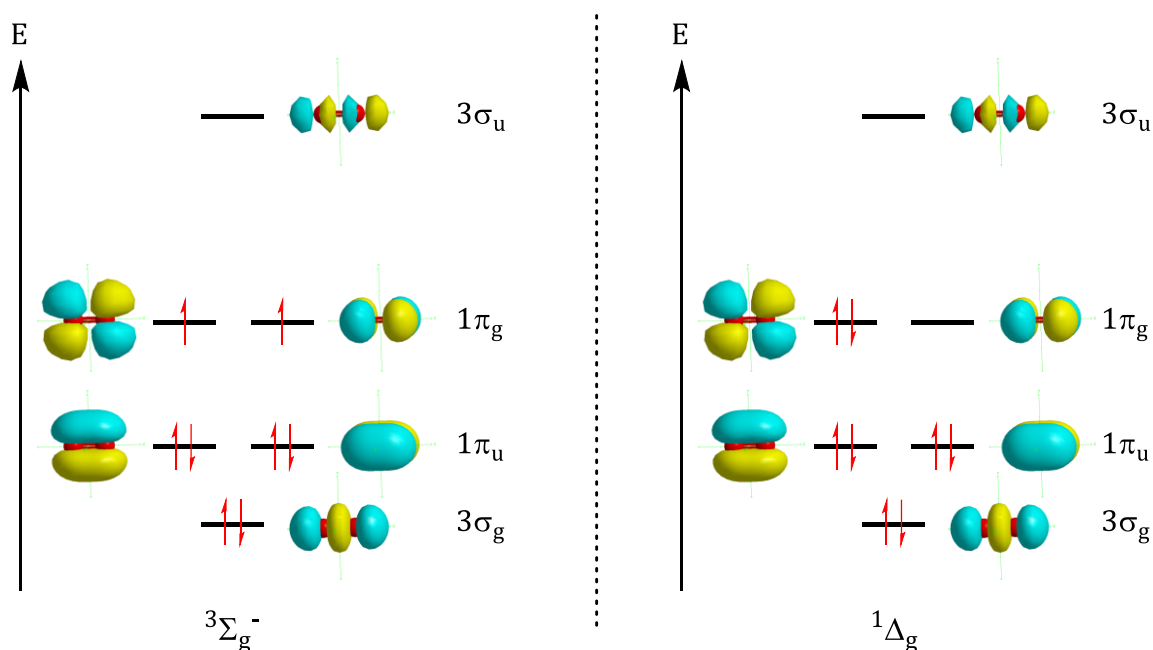


Figure 1 : Diagramme d'orbitales moléculaires du dioxygène à l'état fondamental (gauche) et à l'état singulet excité (droite)

Les deux états excités sont accessibles depuis l'état fondamental *via* des transferts d'énergie, détaillés par la suite. $^1\text{O}_2$ a une énergie plus élevée de $94,3 \text{ kJ.mol}^{-1}$ par rapport à l'état fondamental et le second état excité a une énergie plus élevée de 157 kJ.mol^{-1} (Figure 2).³

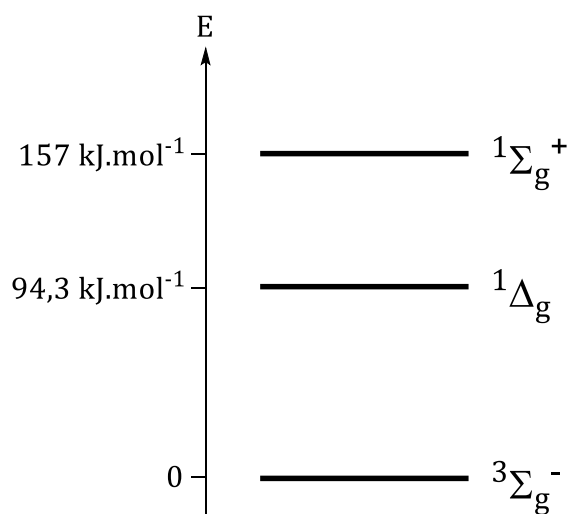


Figure 2 : Diagramme énergétique des premiers états électroniques du dioxygène

Le passage à l'état singulet excité change certaines des propriétés du dioxygène. En particulier, il devient plus oxydant, comme le montre l'augmentation du potentiel standard d'oxydoréduction du couple O_2/O_2^- dans l'eau, qui passe de $-0,16 \text{ V vs ESH}$ à au moins $+0,34 \text{ V vs ESH}$.⁴ Cette réduction du dioxygène en radical-anion est l'étape cinétiquement déterminante dans la formation des autres espèces réactives dérivées de l'oxygène (ERO) radicalaires, comme HO^\cdot et HO_2^\cdot .⁵

Le passage à l'état singulet permet donc de produire de nombreuses ERO, très utiles dans des processus d'oxydation biologiques,^{6,7} mais aussi de disposer d'une espèce dont les propriétés oxydantes peuvent être maîtrisées en synthèse organique, comme cela sera développé par la suite.

II. Production et désactivation de l'oxygène singulet

Pour obtenir de l'oxygène singulet, il est possible d'exciter du dioxygène dans son état fondamental, ou de provoquer une réaction chimique produisant du dioxygène directement dans son état singulet excité. Nous présenterons tout d'abord les méthodes photochimiques de production d'oxygène singulet, qui sont celles qui furent utilisées dans ces travaux de doctorat, puis nous exposerons quelques autres méthodes de production. Ensuite, nous verrons les mécanismes par lesquels l'oxygène singulet produit peut être désactivé.

II.1. Production photochimique d'oxygène singulet

L'excitation du dioxygène depuis son état fondamental vers son état singulet excité peut être effectuée au moyen d'une irradiation lumineuse. Si la molécule de dioxygène est elle-même irradiée, on parle de photoexcitation directe ; cette méthode est soumise à d'importantes limitations détaillées ci-dessous. Si une espèce intermédiaire est irradiée et transmet l'énergie au dioxygène, on parle de photosensibilisation.

❖ Quelques rappels sur les règles de transition

La production photochimique d'oxygène singulet désigne ici toutes les méthodes produisant de l'oxygène singulet impliquant un rayonnement lumineux, qu'il agisse directement ou non sur du dioxygène dans son état fondamental. En effet, comme nous le verrons par la suite, l'irradiation directe du dioxygène n'est pas la méthode la plus couramment utilisée.

Pour avoir une transition efficace entre un état initial Φ_i et un état final Φ_f , il faut que le module du vecteur *moment de transition* soit élevé. Ce vecteur s'exprime selon :

$$\mathcal{M}_{i \rightarrow f} = \langle \Phi_i | \mathcal{O} | \Phi_f \rangle$$

L'opérateur \mathcal{O} doit être celui adapté à la nature de la transition étudiée. Pour une irradiation à un photon, il s'agit de l'opérateur moment dipolaire $\vec{\mu}$, de coordonnées (x,y,z).

Pour l'irradiation directe du dioxygène, on obtiendrait donc le moment de transition suivant :

$$\vec{\mathcal{M}}_{t \rightarrow s} = \langle {}^3\Sigma_g^- | \vec{\mu} | {}^1\Delta_g \rangle$$

Les fonctions décrivant les états peuvent être décomposées en un produit d'une fonction électronique et d'une fonction vibrationnelle \mathcal{X} . De plus, si on néglige le couplage spin-orbite, faible pour les atomes d'oxygène, la fonction électronique peut elle-même être décomposée en un produit d'une fonction d'espace Ψ et d'une fonction de spin σ . L'opérateur moment dipolaire n'agit pas sur la fonction vibrationnelle (en supposant les noyaux fixes pendant la transition) ni sur la fonction de spin. Le moment de transition devient alors successivement :

$$\begin{aligned} \vec{\mathcal{M}}_{t \rightarrow s} &= \langle \Psi_{\Sigma_g^-} \sigma_3 \mathcal{X}_t | \vec{\mu} | \Psi_{\Delta_g} \sigma_1 \mathcal{X}_s \rangle \\ \vec{\mathcal{M}}_{t \rightarrow s} &= \langle \Psi_{\Sigma_g^-} | \vec{\mu} | \Psi_{\Delta_g} \rangle \langle \sigma_3 | \sigma_1 \rangle \langle \mathcal{X}_t | \mathcal{X}_s \rangle \end{aligned}$$

Le dernier terme représente le recouvrement entre fonctions vibrationnelles, il dépend donc de l'état vibrationnel de départ et de celui d'arrivée. Pour des états vibrationnels donnés, c'est une constante appelée facteur de Franck-Condon et notée \mathcal{A} . On a donc finalement :

$$\vec{\mathcal{M}}_{t \rightarrow s} = \mathcal{A}_{t \rightarrow s} \langle \Psi_{\Sigma_g^-} | \vec{\mu} | \Psi_{\Delta_g} \rangle \langle \sigma_3 | \sigma_1 \rangle$$

L'annulation d'un des deux produits restants annule le moment de transition, la transition peut alors être permise ou interdite de symétrie, ainsi que permise ou interdite de spin.

Il est possible de savoir si le terme de symétrie s'annule ou non en considérant les représentations associées aux différents termes. À l'exception de la représentation totalement symétrique d'un groupe, les représentations irréductibles ont autant de caractères positifs que de caractères négatifs. L'intégrale sur tout l'espace d'une fonction base d'une de ces représentations irréductibles sera alors nulle.

À moins que la fonction définie par la multiplication des trois composantes du terme d'espace ($\Psi_{\Sigma_g^-}$, $\vec{\mu}$ et Ψ_{Δ_g}) ne soit base d'une représentation contenant la représentation entièrement symétrique, le terme d'espace sera donc nul, de la même façon que l'intégrale sur \mathbb{R} tout entier d'une fonction impaire est nulle.

Dans le cas qui nous intéresse, le terme de symétrie s'annule si le produit tensoriel \mathcal{P} des représentations associées aux termes du produit ne contient pas la représentation totalement symétrique dans le groupe de symétrie du dioxygène $D_{\infty h}$, soit Σ_g^+ . Dans ce groupe de symétrie, la représentation associée à l'opérateur moment dipolaire est $\Pi_u \oplus \Sigma_u^+$.

On a donc :

$$\mathcal{P} = \Sigma_g^- \otimes (\Pi_u \oplus \Sigma_u^+) \otimes \Delta_g$$

Après développement et décomposition en représentations irréductibles, on obtient :

$$\mathcal{P} = \Phi_u \oplus 2\Delta_u$$

La représentation totalement symétrique du groupe $D_{\infty h}$, soit Σ_g^+ , n'est pas incluse dans \mathcal{P} , donc le terme de symétrie du moment de transition s'annule. La transition permettant d'obtenir l'oxygène singulet est **interdite de symétrie**.

Les fonctions de spin étant différentes, leur recouvrement est nul, le terme associé l'est donc également. La transition permettant d'obtenir l'oxygène singulet est également **interdite de spin**.

❖ Production d'oxygène singulet par photoexcitation directe

En raison de la double interdiction de symétrie et de spin, l'excitation du dioxygène par irradiation directe est peu efficace. Elle est néanmoins possible, mais une irradiation puissante doit être utilisée pour obtenir une quantité significative d'oxygène singulet.

En 1970, Matheson et Lee réussirent à effectuer cette excitation directe, à l'aide d'un laser émettant à 1065 nm, dans l'infrarouge. Cette longueur d'onde est plus énergétique que celle prévue pour le passage à l'état singulet excité (1270 nm, voir Figure 2) et correspond à une excitation vers un état vibrationnel excité de l'oxygène singulet. Pour garantir une grande concentration des solutions utilisées en dioxygène, une pression externe d'environ 120 bars en dioxygène était appliquée. Bien que difficiles à mettre en œuvre en

pratique, ces conditions permirent l'oxydation de différentes espèces aromatiques comme le 2,5-diméthylfurane.⁸

Plus récemment, Kranovsky montra en 2004 la possibilité de mener une oxydation par l'oxygène singulet du tétracène, en excitant le dioxygène par un laser à 1270 nm.⁹ Dans cet exemple, l'apport en dioxygène fut simplement assuré par la saturation en air du solvant (Schéma 1).

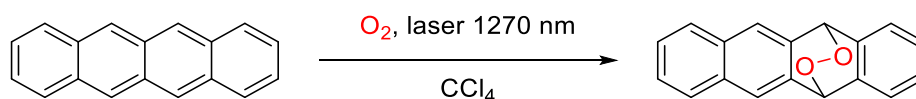


Schéma 1 : Réaction du tétracène avec de l'oxygène singulet produit par irradiation dans l'infrarouge

L'irradiation directe du dioxygène permet donc bien d'obtenir suffisamment d'oxygène singulet pour effectuer quelques réactions chimiques, mais une source lumineuse de type laser, très puissante, reste nécessaire.

❖ Production d'oxygène singulet par photosensibilisation

Pour outrepasser les limitations de l'irradiation directe, il est très courant d'employer une espèce intermédiaire, appelée **photosensibilisateur**. Cette espèce est capable d'accepter efficacement l'énergie lumineuse, puis de la transférer, là aussi efficacement, au dioxygène dans son état fondamental pour former de l'oxygène singulet. L'observation de ce type de transformations remonte au milieu du XIX^e siècle, mais leur lien avec l'oxygène singulet ne fut établi que plusieurs décennies plus tard.

Dès 1867, Fritzsche décrit un phénomène de blanchiment d'une solution contenant du tétracène, initialement jaune, lorsque celle-ci était exposée brièvement à la lumière du soleil.¹⁰ Il observa également que l'espèce formée pouvait regagner sa coloration initiale en étant portée à haute température, la réaction était donc réversible. En 1967, Gollnick et Schenck déterminèrent la structure du produit de cette réaction, mettant en évidence la formation d'oxygène singulet par le tétracène, qui joue ici lui-même le rôle de photosensibilisateur (Schéma 2).^{11,12}

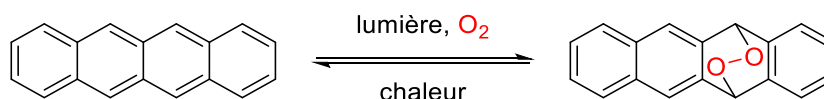


Schéma 2 : Première réaction photosensibilisée observée

En 1939, Kautsky mit en évidence le fait que l'espèce en jeu dans des processus d'oxydation était un état excité du dioxygène, menant seul l'oxydation indépendamment du photosensibilisateur après sa formation.¹³ Pour montrer cela, il immobilisa des photosensibilisateurs (dérivés de chlorophylles et d'autres complexes de porphyrines, notés PS) sur de la silice, puis un composé sensible à l'oxydation (forme *leuco* du vert de malachite) sur des grains plus gros de silice. L'irradiation lumineuse des grains de forme

leuco seuls ne conduisent pas à un changement de couleur, mais l'irradiation lumineuse du mélange des grains fait apparaître la forme oxydée, verte-bleue, du vert de malachite (Schéma 3).

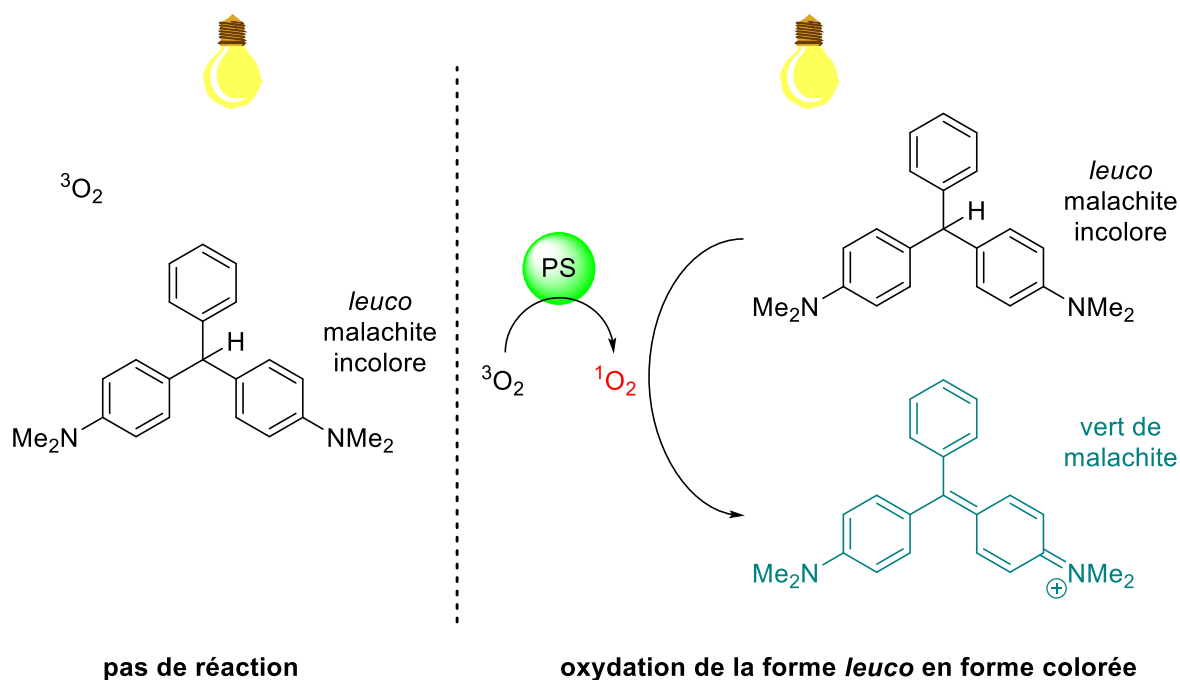


Schéma 3 : Expérience de Kautsky

Cette expérience permet de montrer que l'espèce obtenue à partir du dioxygène, seule à pouvoir diffuser dans le milieu, était celle qui menait l'oxydation. Kautsky observa également pendant cette expérience que la phosphorescence habituelle des composés employés était éteinte par la présence d'oxygène. L'énergie de l'état excité du dioxygène devait donc être inférieure à l'énergie du rayonnement de phosphorescence. De plus, le photosensibilisateur utilisé n'était pas dégradé dans les conditions utilisées. Ces constatations, notamment le fait que l'espèce excitée devait avoir un temps de vie suffisamment long pour diffuser entre les différents grains, confortèrent l'idée que l'espèce oxydante mise en jeu était l'oxygène singulet.

Afin de pouvoir transférer l'énergie initialement lumineuse au dioxygène, le photosensibilisateur doit répondre à certains critères. En particulier, l'énergie de l'état excité qui doit transférer l'énergie doit être supérieure à l'énergie du premier état singulet du dioxygène. Cet état excité peut avoir une multiplicité de spin singulet, comme brièvement évoqué dans le paragraphe suivant, mais les mécanismes les plus répandus concernent des photosensibilisateurs dans un état excité triplet.

La formation d'oxygène singulet à partir de photosensibilisateurs dans un état singulet est possible, comme le montraient déjà les travaux de Fritzsche en 1867. En effet, en plus de l'extinction complète de la phosphorescence de ses photosensibilisateurs, il avait également observé une extinction, partielle, de leur fluorescence.¹⁰ Cependant, les mécanismes à l'œuvre sont plus complexes que ceux impliquant un état triplet excité du photosensibilisateur,¹⁴ nous nous concentrerons donc sur ces derniers.

Comme l'immense majorité des molécules organiques, la plupart des photosensibilisateurs usuellement utilisés en synthèse organique ont un état fondamental à couches électroniques fermées, donc de multiplicité de spin singulet. On pourrait donc s'attendre à ce que, de façon similaire à ce qui a été décrit plus haut, les transitions menant à un état triplet, de multiplicité de spin différente, soient très peu efficaces. Par le biais de différentes interactions dont la plus connue est l'interaction spin-orbite, les transitions entre des états de spin *a priori* différents deviennent efficaces pour les photosensibilisateurs.¹⁵ Cela peut être résumé à l'aide d'un diagramme de Jablonski-Perrin (Figure 3).

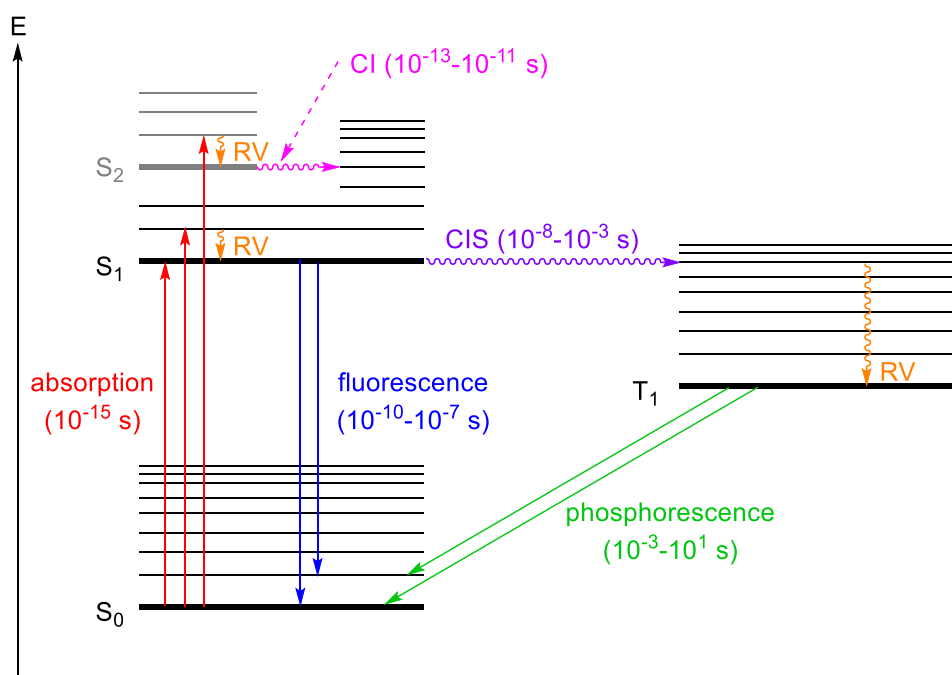


Figure 3 : Diagramme de Jablonski-Perrin

Dans ce diagramme, l'état électronique fondamental singulet est noté S_0 , les états singulets S_n et les états triplets T_n . Les traits fins permettent la représentation des sous-états vibrationnels des différents états électroniques. On peut voir que l'absorption a lieu de l'état vibrationnel fondamental de S_0 vers différents états vibrationnels des S_n , ramenés ensuite à S_1 par conversion interne (CI) puis relaxation vibrationnelle (RV), et que la fluorescence a lieu de l'état vibrationnel fondamental de S_1 vers différents états vibrationnels de S_0 . Lorsqu'un état vibrationnel excité est peuplé, une relaxation vibrationnelle (RV) ramène le plus souvent la molécule dans son état vibrationnel fondamental avant que tout autre processus puisse se produire, cette relaxation étant très rapide (de l'ordre de la picoseconde) devant les autres processus.¹⁶

Un passage nécessaire pour la photosensibilisation est le peuplement de l'état triplet T_1 du photosensibilisateur, ce qui peut être effectué depuis l'état singulet S_1 par croisement inter-systèmes (CIS). C'est ce processus, interdit de spin dans l'approximation utilisée jusque-là, qui doit être favorisé.

Il est possible d'associer une constante de vitesse à ce CIS,¹⁷ constante proportionnelle au couplage spin-orbite entre les deux états considérés et inversement proportionnelle au carré de leur différence en énergie :

$$k_{ISC} \propto \frac{\langle \Phi_{singulet} | \hat{\mathcal{H}}_{SO} | \Phi_{triplet} \rangle}{\Delta E_{singulet-triplet}^2}$$

Lorsque le couplage spin-orbite est fort, ce qui peut être causé par la présence d'atomes lourds dans la molécule, la décomposition précédemment faite de la fonction d'onde en fonction d'espace et fonction de spin n'est plus une approximation valable. En effet, la partie « spin-orbite » de l'hamiltonien permettant d'obtenir les fonctions d'onde peut s'écrire, dans une forme dite de Breit-Pauli¹⁵ :

$$\hat{\mathcal{H}}_{so} = \frac{1}{2m_e^2 c^2} \sum_I \sum_i \frac{Z_I}{r_{iI}^3} (\hat{\mathbf{r}}_{iI} \wedge \hat{\mathbf{p}}_i) \cdot \hat{\mathbf{s}}_i - \frac{1}{2m_e^2 c^2} \sum_i \sum_{j \neq i} \frac{1}{r_{ij}^3} (\hat{\mathbf{r}}_{ij} \wedge \hat{\mathbf{p}}_i) \cdot (\hat{\mathbf{s}}_i + 2\hat{\mathbf{s}}_j)$$

Dans cette formule, m_e est la masse de l'électron, c la vitesse de la lumière dans le vide, I décrit les noyaux, i et j les électrons, $\hat{\mathbf{r}}$ est l'opérateur position, $\hat{\mathbf{p}}$ l'opérateur impulsion et $\hat{\mathbf{s}}$ l'opérateur de spin.

Z_I , le numéro atomique des noyaux, entre en jeu dans cette formule. Le terme de couplage spin-orbite sera donc plus grand pour les atomes dits lourds. Les deux termes montrent bien une interaction entre un terme orbital ($\hat{\mathbf{r}} \wedge \hat{\mathbf{p}}$) et un terme de spin ($\hat{\mathbf{s}}$).

Pour des photosensibilisateurs, présentant généralement un couplage spin-orbite fort et un écart d'énergie faible entre certains états singulets et triplets, le CIS devient un chemin d'évolution efficace pour les espèces initialement excitées dans un état singulet. Les états triplets sont alors accessibles.

Le photosensibilisateur dans son état T₁ peut interagir avec l'oxygène dans son état fondamental également triplet. Le complexe résultant de leur interaction peut avoir un spin singulet, triplet ou quintuplet. Les complexes triplet et quintuplet ont peu d'intérêt ici, ne produisant pas d'oxygène singulet. En revanche, le complexe singulet peut se dissocier pour redonner le photosensibilisateur dans son état électronique fondamental et de l'oxygène dans un état singulet (Schéma 4).¹⁴

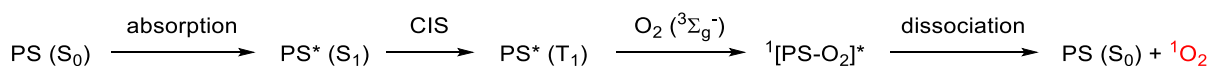


Schéma 4 : Production d'oxygène singulet par un photosensibilisateur

Les photosensibilisateurs doivent donc pouvoir subir efficacement un croisement inter-système, ainsi qu'absorber facilement de la lumière en premier lieu. On peut lister ces propriétés d'intérêt :

λ_{\max}

La longueur d'onde maximale d'absorption du photosensibilisateur dans le visible va déterminer la ou les sources d'irradiation lumineuse qui pourront être utilisées. Celle-ci doit être choisie avec soin selon les applications visées : un rayonnement trop énergétique pourra affecter photochimiquement des parties non désirées du substrat de la réaction étudiée, des applications biologiques pourront nécessiter un rayonnement proche du rouge pour pouvoir traverser les tissus.

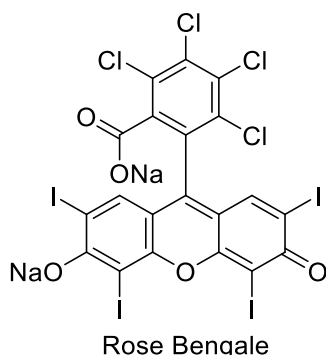
ε

Le coefficient d'extinction molaire doit être assez élevé pour permettre une absorbance et une photosensibilisation significatives tout en gardant une concentration faible en photosensibilisateur. L'absorption de beaucoup de photosensibilisateurs est de l'ordre de 10^4 à 10^5 L.mol⁻¹.cm⁻¹.

Φ_{Δ}

Le rendement quantique en oxygène singulet traduit l'efficacité de la molécule à produire de l'oxygène singulet une fois l'absorption effectuée. Il est normalement défini par le quotient du nombre de molécules d'oxygène singulet par le nombre de photons absorbés. Dans les faits, ce rapport étant complexe à déterminer, il est généralement obtenu par comparaison du photosensibilisateur avec une référence dont le rendement quantique est admis.

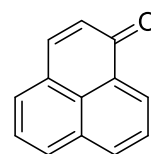
De multiples photosensibilisateurs ont été décrits dans la littérature. Nous présenterons ici quelques-uns d'entre eux.



$\lambda_{\max} = 557$ nm (MeOH)
 $\varepsilon = 30\,300$ L.mol⁻¹.cm⁻¹ (MeOH)
 $\Phi_{\Delta} = 0,76$ (MeOH)

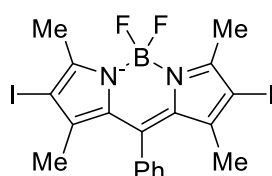
Le Rose Bengale, un colorant rose de structure proche de la fluorescéine mais comportant de nombreux atomes d'halogènes, est très soluble dans les solvants polaires protiques comme le méthanol ou l'eau. Il absorbe majoritairement la lumière verte, comme résumé dans ses propriétés à gauche, mesurées dans le méthanol.¹⁸

La phénalénone est une espèce dont les propriétés d'intérêt sont très peu dépendantes du solvant.¹⁹ Cette observation, ainsi que son rendement quantique en oxygène singulet, ont mené à la proposition de Schmidt et Tanielian d'utiliser la phénalénone comme composé de référence universel pour les méthodes comparatives de détermination de propriétés.²⁰



Phénalénone

$\lambda_{\max} = 354 \text{ nm (hexane)}$
 $\varepsilon = 10\,150 \text{ L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1} \text{ (hexane)}$
 $\Phi_{\Delta} = 1,0 \text{ (hexane)}$

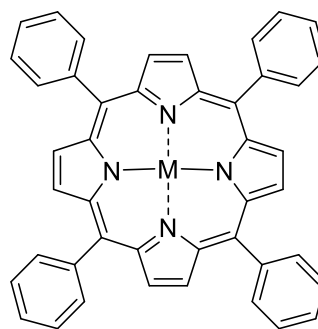


BODIPY

$\lambda_{\max} = 529 \text{ nm (MeCN)}$
 $\varepsilon = 85\,000 \text{ L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1} \text{ (MeCN)}$
 $\Phi_{\Delta} = 0,79 \text{ (MeCN)}$

Les BODIPY (abréviation pour l'anglais BOron DIPYrrromethene) sont une famille de composés très large, présentant de multiples possibilités d'aménagements fonctionnels.²¹ Certains membres de cette famille, particulièrement ceux substitués par des atomes lourds comme le brome ou l'iode, présentent des propriétés de production en oxygène singulet intéressantes.

Les porphyrines sont également une famille de composés dont beaucoup de dérivés sont utilisés, en variant les substituants portés par les ponts méthine le plus souvent. La tétraphénylporphyrine (TPP) possède quatre bandes d'absorption dans le domaine visible et une autre intense dans le domaine UV. Il est intéressant de noter que son rendement quantique en oxygène singulet dépend fortement de l'ion métallique chélaté par le macrocycle. Sans métal ou avec du zinc, Φ_{Δ} est voisin de 0,6, mais avec du cuivre ou du nickel, sa valeur est presque nulle.²²



Tétraphénylporphyrine (TPP)

$\Phi_{\Delta} \text{ (sans M)} = 0,62 \text{ (CCl}_4\text{)}$
 $\Phi_{\Delta} \text{ (M = Zn}^{2+}\text{)} = 0,50 \text{ (CCl}_4\text{)}$
 $\Phi_{\Delta} \text{ (M = Cu}^{2+}\text{)} < 0,01 \text{ (CCl}_4\text{)}$
 $\Phi_{\Delta} \text{ (M = Ni}^{2+}\text{)} < 0,01 \text{ (CCl}_4\text{)}$

II.2. Autres moyens de production d'oxygène singulet

La production photochimique d'oxygène singulet est la plus fréquemment employée pour utiliser ce réactif en synthèse organique, mais bien d'autres méthodes de production existent. Les exemples donnés par la suite n'ont pas pour but de fournir une liste exhaustive des possibilités d'obtention d'oxygène singulet, mais d'illustrer la diversité de ces méthodes.

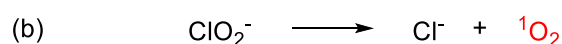
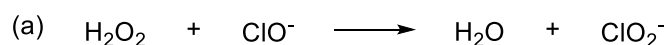
❖ Voie chimique

Dès les années 1940, l'obtention d'un état excité du dioxygène *via* la réaction d'hypochlorite de sodium avec du peroxyde d'hydrogène fut décrite par Groh et Kirmann.²³ Dans les années 1960, la caractérisation précise de l'oxygène singulet fut fournie par Khan et Kasha par cette même réaction (Équation 1).²⁴



Équation 1 : Production d'oxygène singulet par réaction d'ions hypochlorite avec du peroxyde d'hydrogène

Cette réaction est le résultat de deux étapes distinctes, une réaction d'oxydoréduction entre l'oxydant H_2O_2 et le réducteur ClO^- (Équation 2a), puis la décomposition des ions chlorite instables en ions chlorure et en oxygène singulet (Équation 2b).²⁵



Équation 2 : Mécanisme de la formation d'oxygène singulet

Cette réaction historique de synthèse d'oxygène singulet n'est pas la plus adaptée à l'utilisation en synthèse, puisque les ions hypochlorite, très oxydants, sont susceptibles de mener à de multiples réactions secondaires.

Comparativement à cette méthode, l'utilisation d'ions molybdate pour catalyser la dismutation du peroxyde d'hydrogène permet à la fois une formation d'oxygène singulet à une vitesse moins élevée, permettant son utilisation en synthèse en l'absence d'autres espèces trop réactives.²⁶ En 1992, Boehme rapporta une étude mécanistique montrant que la production d'oxygène singulet se faisait majoritairement en passant par deux étapes, l'oxydation du molybdate par le peroxyde d'hydrogène, puis la libération d'oxygène singulet par le peroxomolybdate (Schéma 5).²⁷

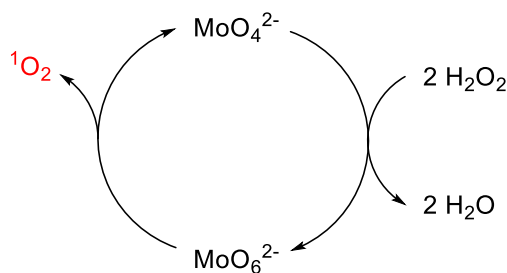


Schéma 5 : Formation d'oxygène singulet par les ions molybdate

Ces conditions de génération d'oxygène singulet sont suffisamment douces pour permettre son utilisation en synthèse et furent par exemple utilisées par Aubry en 1997 pour former un peroxyde à partir de l'acide tiglique.²⁸

La génération chimique d'oxygène singulet peut aussi être effectuée au moyen d'ions monopersulfate, généralement commercialisés en présence d'autres sels sous le nom d'oxone®. Après les premiers travaux de Ball et Edwards²⁹ en 1956 montrant la génération de dioxygène par la décomposition de sels de l'acide de Caro, une étude d'Evans put compléter ces résultats en 1985 en montrant que pour des raisons de conservation du spin, le dioxygène était produit sous forme d'oxygène singulet.³⁰ Dans cette même étude, un mécanisme de décomposition des ions monopersulfate fut proposé (Schéma 6).³⁰

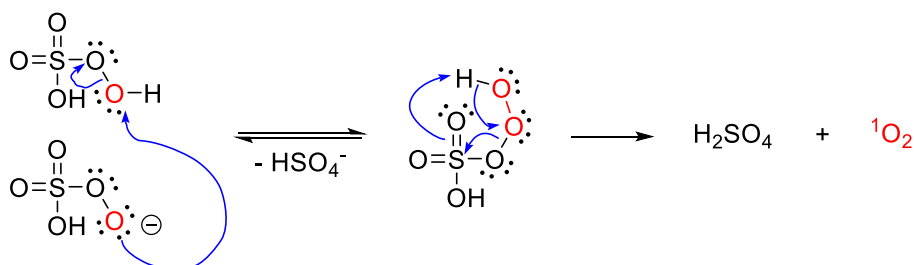


Schéma 6 : Mécanisme de génération d'oxygène singulet proposé par Evans

Ces conditions, menant à peu de réactions secondaires, purent être exploitées par Carreño en 2006 pour produire de l'oxygène singulet en synthèse organique, comme cela sera décrit dans la partie suivante.³¹

❖ Obtention enzymatique

L'oxygène singulet, comme d'autres espèces réactives de l'oxygène (ERO), est également produit dans les milieux biologiques,³² soit directement par des réactions enzymatiques, *via* des enzymes comme la peroxydase de raifort (Schéma 7a),^{33,34} soit par recombinaison d'autres ERO selon le mécanisme proposé par Russell (Schéma 7b).³⁵

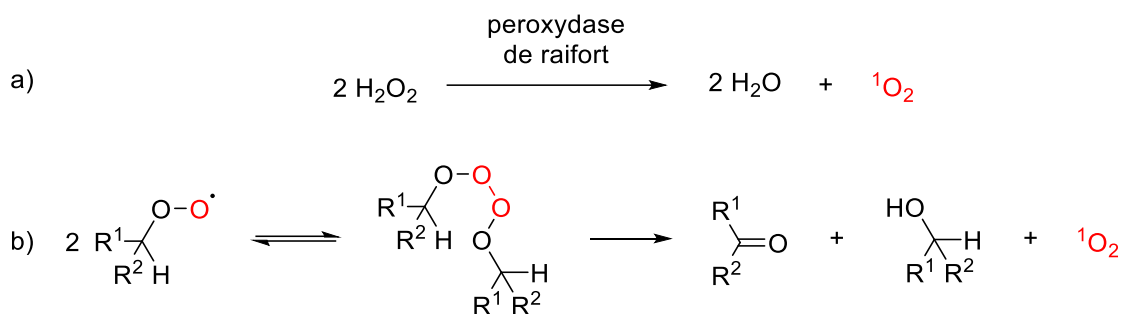


Schéma 7 : Génération d'oxygène singulet dans les milieux biologiques

Dès 1977, O'Brien montra que l'oxygène singulet pouvait être produit par des peroxydases, en l'identifiant comme l'espèce active lors de processus cytotoxiques.³⁴ Il fallut en revanche attendre 2021 pour que de l'oxygène singulet produit de cette manière soit utilisé en synthèse organique, pour former de l'ascaridole (Schéma 8).³³

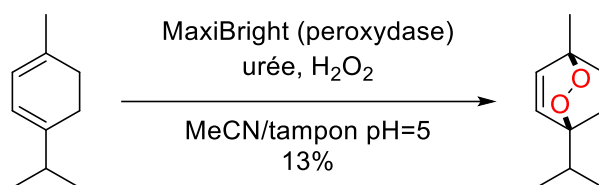


Schéma 8 : Obtention de l'ascaridole à partir d' α -terpinène

❖ Voie sonochimique

Là où les photosensibilisateurs acceptent de l'énergie d'origine lumineuse, des espèces chimiques appelées sonosensibilisateurs sont capables d'accepter l'énergie d'ondes ultrasonores afin d'atteindre un état excité, puis de transférer cette énergie à une molécule de dioxygène afin de former de l'oxygène singulet. Les espèces capables de réaliser ce transfert d'énergie peuvent être des nanoparticules de dioxyde de titane, comme celles décrites par Harada en 2013,³⁶ ou des molécules de fullerène.³⁷

Les applications de cette méthode étant essentiellement thérapeutiques, l'hydrosolubilité des systèmes développés est recherchée ; dans le cas des molécules de fullerène précédentes, un polymère amphiphile, le PMPC (Poly(Méthacryloyloxyéthyl) PhosphorylCholine), fut associé au fullerène. Le complexe résultant fut caractérisé et utilisé dans l'eau afin de générer de l'oxygène singulet (Schéma 9).³⁷

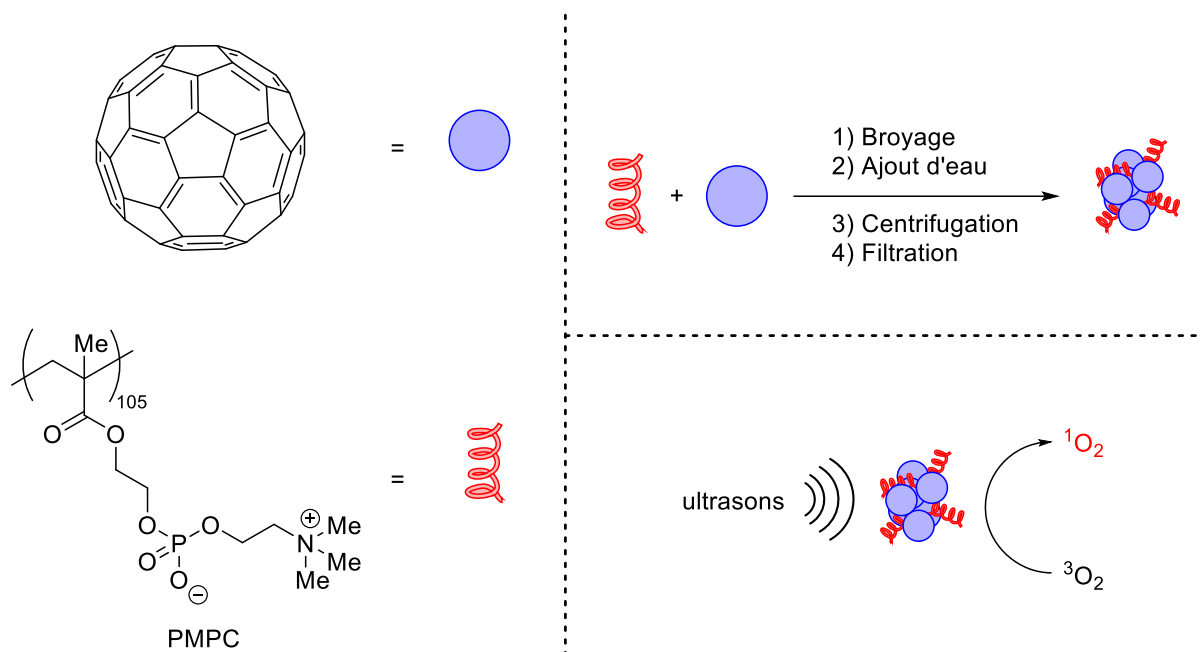


Schéma 9 : Génération d'oxygène singlet par ondes ultrasonores

❖ Piégeage d'oxygène singlet

D'autres espèces chimiques, communément appelées pièges à oxygène singlet sont capables de réagir avec l'oxygène singlet, puis de le relarguer sous l'effet de stimuli divers. Le processus peut être répété de nombreuses fois (Schéma 10).

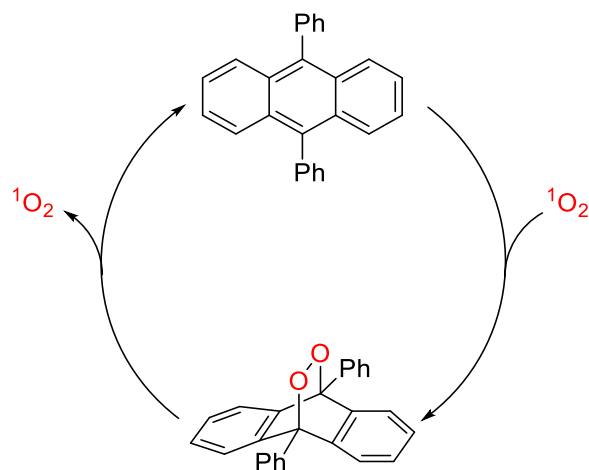


Schéma 10 : Principe de fonctionnement du premier piège à oxygène singlet décrit par Wasserman et Scheffer³⁸

Depuis les premiers travaux de Wasserman et Scheffer en 1967 montrant la formation d'oxygène singlet par le peroxyde du 9,10-diphénylanthracène,³⁸ de nombreux pièges ont été développés. Ces pièges sont des espèces capables de réagir avec l'oxygène singlet par cycloaddition [4+2] pour former un endoperoxyde, puis de libérer l'oxygène singlet par la réaction inverse.³⁹

Actuellement, trois principales familles de composés permettent ces cycles de piégeage-libération d'oxygène singulet : les anthracènes, les naphthalènes et les dérivés de pyridones.

Pièges utilisant un motif anthracène

Le motif anthracène est le premier à avoir servi de piège, avec les travaux de Wasserman et Scheffer de 1967.³⁸ Cette famille de pièges peut capter de l'oxygène singulet quelle que soit la température du milieu et peut ensuite le relarguer, souvent sous l'effet d'une hausse de la température.

Afin de pouvoir libérer efficacement de l'oxygène singulet, les endoperoxydes dérivés d'anthracène doivent être substitués de manière appropriée. En particulier, si les substituants en position 9 et 10 de l'anthracène initial peuvent être éliminés, la réaction de formation d'antraquinone sera favorisée (Schéma 11).³⁹ D'autres réactions parasites, non détaillées ici, imposent d'utiliser principalement des substituants aromatiques ou alcynyles.

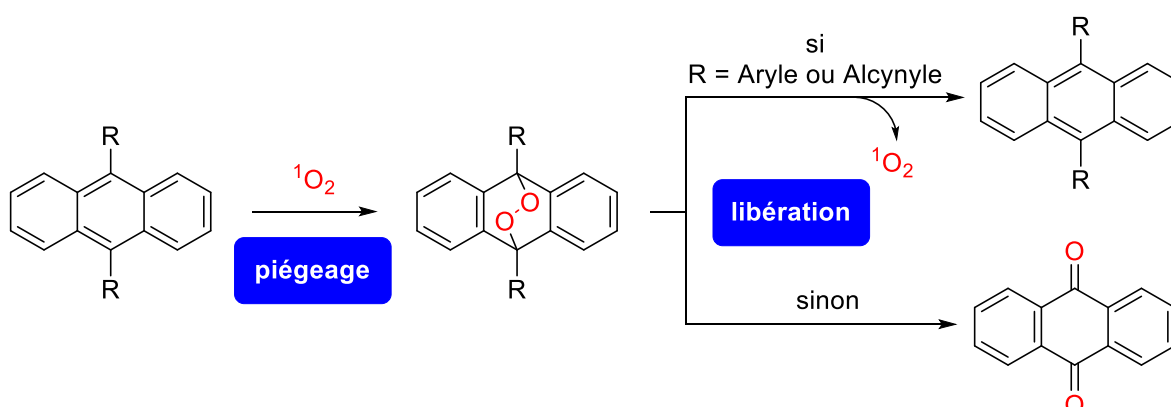


Schéma 11 : Évolutions possibles d'un endoperoxyde d'anthracène

Le groupement anthracène est aujourd'hui très largement employé pour piéger et libérer de l'oxygène singulet. La stabilité relative des endoperoxydes formés permet d'effectuer des modifications une fois le dioxygène formé. Par exemple, Akkaya et Baytekin développèrent en 2020 un polymère réticulé comprenant des endoperoxydes d'anthracène (Schéma 12).⁴⁰

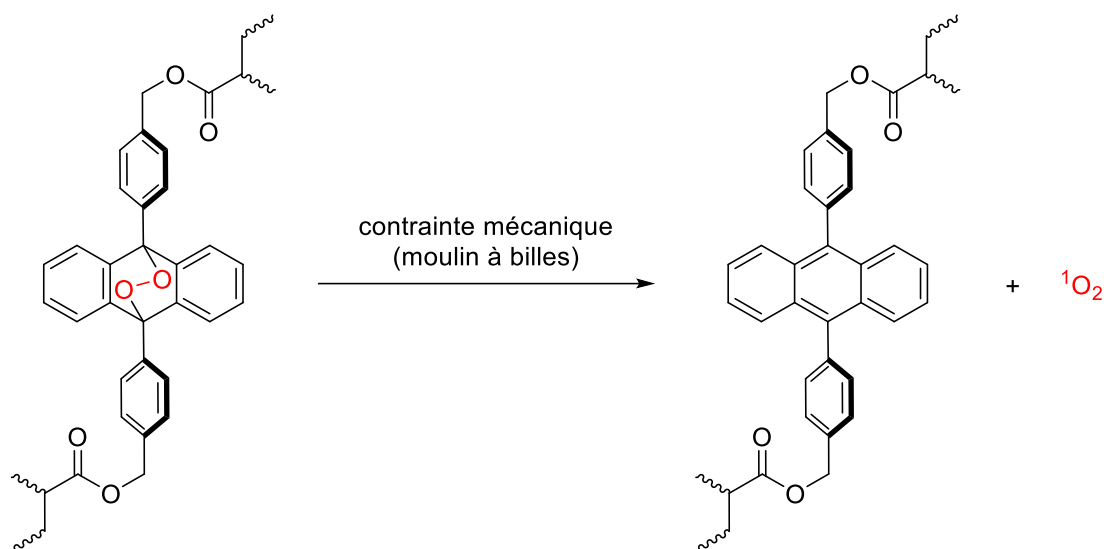


Schéma 12 : Polymère réticulé libérant de l'oxygène singulet sous l'effet d'une contrainte mécanique

Ce polymère, préparé par polymérisation radicalaire d'un monomère dans lequel l'endoperoxyde est déjà formé, peut libérer de l'oxygène singulet sous l'effet d'une contrainte mécanique. Cet exemple montre une des possibilités d'introduction d'oxygène singulet, initialement produit photochimiquement, là où une irradiation lumineuse n'est pas possible.

Pièges utilisant un motif naphthalène

Le motif naphthalène est capable de libérer de l'oxygène singulet depuis sa forme endoperoxyde à des températures en général plus basses que celles requises pour le motif anthracène.⁴¹ De plus, il est moins sensible que ce dernier à la voie de dégradation décrite précédemment (Schéma 11, page 31).

En 2019, Sun et Akkaya rapportèrent l'étude d'un nouveau piège incluant un groupement triméthylsilyle (Schéma 13).⁴²

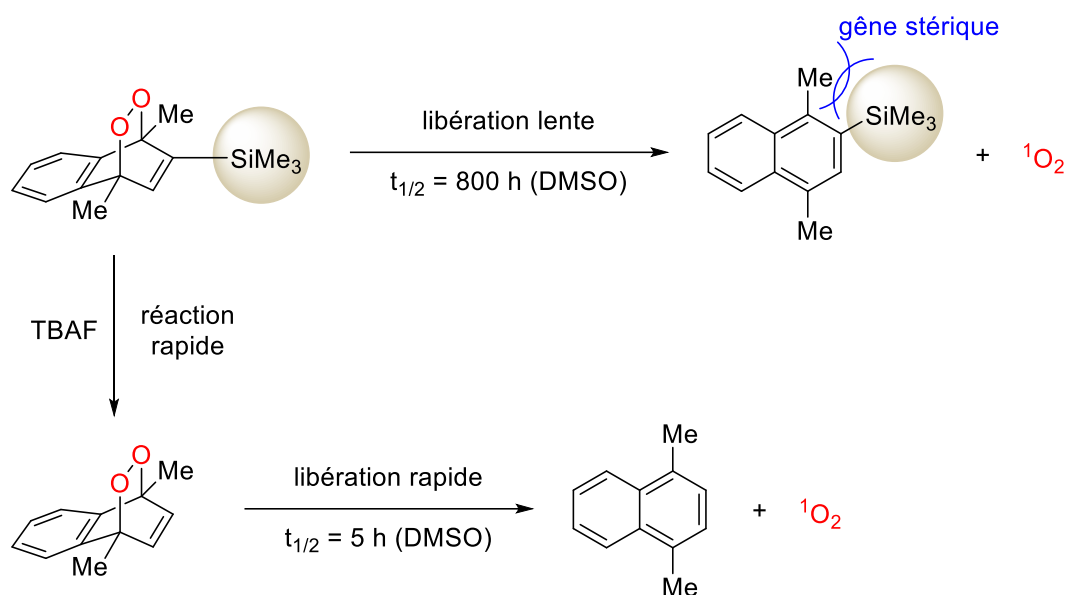


Schéma 13 : Piège sensible aux ions fluorure

Ce piège inclut, dans sa forme initiale, un groupement silylé en position 2 du naphthalène, ce qui déstabilise la forme aromatique par encombrement stérique. La libération d'oxygène singulet dans cette forme est très lente, la moitié de celui piégé initialement est ainsi libérée en un peu plus d'un mois. Si le piège est placé dans un milieu contenant des ions fluorure, le groupement silylé est éliminé et l'endopéroxyde libère beaucoup plus rapidement l'oxygène singulet (la moitié en cinq heures). Ce piège put être utilisé pour induire la mort de cellules cancéreuses *in vitro*, en utilisant des concentrations non cytotoxiques en ions fluorure.

Pièges utilisant un motif dérivé de pyridones

Les dérivés de 2-pyridones sont des molécules capables de piéger et libérer de l'oxygène singulet dans des conditions biologiques.⁴³ Des travaux récents de notre équipe permirent la synthèse de molécules associant un piège dérivé de pyridone et un photosensibilisateur de type phénalénone, espèce connue pour être un excellent photosensibilisateur (Schéma 14).

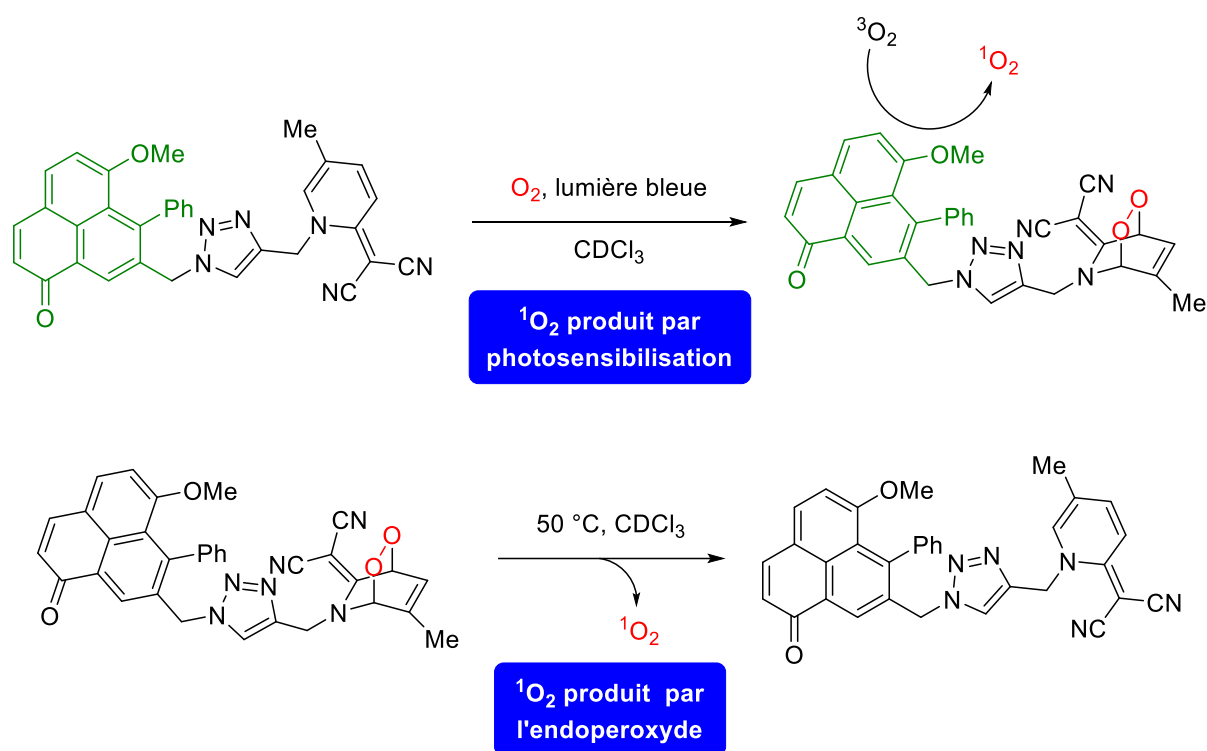


Schéma 14 : Production continue d'oxygène singlet avec irradiation intermittente

Cette association permet, lorsqu'elle est soumise à une irradiation lumineuse dans le domaine d'absorption de son photosensibilisateur, la production d'oxygène singlet, dont une partie peut être captée par le piège. Sans lumière et à une température de 50 °C , l'oxygène singlet piégé est libéré. Ce type de molécule peut servir à obtenir de l'oxygène singlet de manière continue tout en irradiant le milieu par intermittence, ce qui peut avoir d'intéressantes applications dans le domaine thérapeutique, où une irradiation trop longue peut causer une hypoxie locale.

Quel que soit son moyen de production, l'oxygène singlet est une espèce assez instable, qui peut soit réagir avec d'autres espèces, soit se désexciter pour revenir à son état électronique fondamental. Ces différentes voies de désactivation seront maintenant présentées.

II.3. Mécanismes de désactivation

Une fois produit, l'oxygène singlet peut revenir à son état fondamental par divers processus, qu'il est important de comprendre et de savoir quantifier si l'on souhaite exploiter l'état excité. En particulier, il convient de s'assurer que dans les conditions de l'expérience, l'oxygène singlet sera stable sur une échelle de temps permettant son utilisation.

Les mécanismes de désactivation d'une molécule d'oxygène singulet peuvent être classés en deux familles de processus :

- Les processus radiatifs, menant à une émission de photon ;
- Les processus non radiatifs.

Ces deux processus sont caractérisés chacun par une constante de vitesse, respectivement $k_{\Delta,R}$ et $k_{\Delta,NR}$. La constante de vitesse globale de désactivation de l'oxygène singulet, k_{Δ} , est la somme de ces deux termes. On définit le temps de vie de l'oxygène singulet, τ_{Δ} , comme l'inverse de cette dernière constante de vitesse :

$$\tau_{\Delta} = \frac{1}{k_{\Delta}} = \frac{1}{k_{\Delta,R} + k_{\Delta,NR}}$$

❖ Désexcitation radiative

L'oxygène singulet peut revenir à son état fondamental par phosphorescence, c'est-à-dire par émission d'un photon (Figure 3, page 23). La transition se faisant d'une manière similaire à l'absorption directe, les règles de sélection sont semblables : la transition est donc interdite de symétrie et de spin comme vu précédemment. Ce mécanisme de désexcitation, bien que très peu efficace, est responsable d'un rayonnement dans le domaine infrarouge, à 1270 nm, qui permet de caractériser la présence de l'oxygène singulet. Si seul ce mécanisme est à l'œuvre, ce dont on s'approche dans le cas de molécules isolées, le temps de vie de l'oxygène singulet peut être de l'ordre de l'heure.⁴⁴ On ne s'approche de ces conditions qu'en phase gazeuse, ce qui sera peu souvent rencontré en synthèse organique.

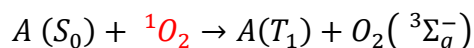
Si la molécule n'est pas isolée, la désexcitation radiative se produit beaucoup plus rapidement, par une émission provoquée par la collision entre deux molécules. Ce phénomène reste entièrement radiatif, mais réduit le temps de vie de l'oxygène singulet à environ 9 minutes dans du dioxygène pur à température ambiante.⁴⁵ La collision peut avoir lieu entre deux molécules de dioxygène, ou entre une molécule de dioxygène et d'une autre espèce comme un solvant.

❖ Désexcitation non radiative

Les mécanismes de désexcitation peuvent aussi être non radiatifs, il est possible d'en distinguer quatre types : la réaction chimique de l'oxygène singulet avec une autre espèce, les transferts d'énergie électronique, la formation de complexes à transfert de charge et le transfert d'énergie électronique de l'oxygène singulet en énergie vibrationnelle d'une autre molécule.³ Nous présenterons ici brièvement ces trois derniers mécanismes, avant de détailler dans la partie suivante les réactions chimiques pouvant impliquer l'oxygène singulet.

Transferts d'énergie électronique

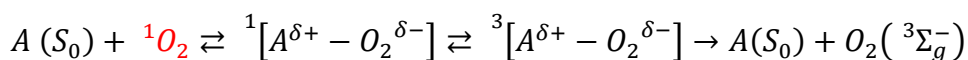
Ce type de processus consiste en un changement d'états électronique à la fois pour l'oxygène singulet, qui retourne à son état fondamental, ainsi que pour une molécule A, acceptant l'énergie. Le bilan de ce type de processus est l'inverse de celui d'une photosensibilisation décrite au Schéma 4 :



Ces transferts d'énergie purent être décrits précisément d'un point de vue mécanistique grâce aux travaux de Farmilo et Wilkinson en 1973. Leurs observations cinétiques montrèrent que le transfert d'énergie électronique était réalisé entre l'oxygène singulet et des complexes organométalliques.⁴⁶ En 1991, Kalyanaraman confirma le rôle de ce transfert d'énergie électronique dans le photoblanchiment d'une mérocyanine aux effets biocides.⁴⁷

Formation de complexes à transfert de charge

Les complexes à transfert de charge sont une association temporaire entre deux molécules qui permet une délocalisation importante des charges dans la structure obtenue. Le complexe peut subir un croisement inter-systèmes plus facilement que les espèces isolées et se dissocier pour redonner les espèces dans leurs états électroniques fondamentaux respectifs :³



Ce mécanisme de désexcitation est courant pour des amines comme le DABCO⁴⁸ (Schéma 15), qui est employé dans de nombreuses études pour limiter la présence d'oxygène singulet, par exemple dans des batteries de type Li-O₂ comme montré par Freunberger en 2019.⁴⁹ Dans ce type de batteries, la présence d'oxygène singulet mène à des réactions parasites diminuant les performances recherchées.



Schéma 15 : Structure du DABCO

Conversion d'énergie électronique en énergie vibrationnelle

Un autre mécanisme supposé de désexcitation de l'oxygène serait le transfert de son énergie électronique à une autre molécule, par exemple de solvant, qui l'accepterait sous forme vibrationnelle par collision.³ Les molécules les plus à même d'accepter l'énergie seraient celles présentant des modes vibrationnels à une énergie de l'ordre de celle de l'oxygène singulet. En 1983, Schuster proposa une relation entre la constante de vitesse de désexcitation et le nombre de liaisons terminales de chaque type (Tableau 1).⁵⁰ Cette relation fait intervenir le nombre *N* de chacune de ces liaisons, leur influence individuelle *k* ainsi que la concentration de la molécule de solvant.

Tableau 1 : Constantes partielles de vitesse de différents types de liaisons terminales

$$k_{\Delta,NR} = [S] \sum_{XY} N_{XY} k_{XY}$$

X-Y	k_{XY} (L. mol⁻¹. s⁻¹)
O-H	2900
N-H	1530
C-H	309
O-D	132
C-D	10,4
C-Cl	0,181
C-F	0,049

La présence de liaisons impliquant l'hydrogène dans un solvant réduit ainsi le temps de vie de l'oxygène singulet dans ce solvant, surtout celles impliquant son isotope le plus léger (Tableau 2). On peut constater par exemple que passer du benzène à l'hexadeutérobenzène augmente le temps de vie d'un facteur supérieur à 20 et que passer du benzène à l'hexafluorobenzène augmente le temps de vie d'un facteur supérieur à 300.

Tableau 2 : Temps de vie de l'oxygène singulet dans différents solvants, les plus utilisés par la suite sont surlignés⁵

Solvant	τ_{Δ} (μs)
H ₂ O	3,3
D ₂ O	66
CH ₃ OH	9,9
CD ₃ OD	240
CH ₂ Cl ₂	101
CHCl ₃	235
CDCl ₃	650
CH ₃ CN	66.7
DMSO	24.6
C ₆ H ₆	32
C ₆ D ₆	665
C ₆ F ₆	12 000

Ce modèle de transfert par simple collision et échange d'énergie fut affiné en 2020 par Jensen et Ogilby. Leur analyse des travaux précédents fit apparaître une incompatibilité entre le modèle développé jusqu'alors et l'évolution des constantes de désexcitation avec la température.⁵¹

III. Utilisations de l'oxygène singulet

L'oxygène singulet est une espèce fortement réactive, qui a trouvé son application dans de nombreux domaines de la chimie comme la biologie et la science des matériaux. Ses applications dans divers domaines seront évoquées avant de présenter plus en détail les utilisations qui peuvent en être faites dans le domaine de la synthèse organique.

III.1. Utilisations hors du domaine de la synthèse organique

La forte réactivité de l'oxygène singulet peut être utilisée de façon destructive, contre des micro-organismes indésirables ou des polluants, ce qui en fait un sujet de recherche de premier plan en chimie thérapeutique et en chimie des matériaux.

Dans le domaine thérapeutique, l'application majeure de l'oxygène singulet est la photothérapie dynamique (PTD). Celle-ci consiste en la génération d'espèces réactives de l'oxygène (ERO), dont fait partie l'oxygène singulet, à proximité de cibles biologiques à détruire, cellules cancéreuses ou micro-organismes, puisque l'oxygène singulet peut réagir avec de nombreuses biomolécules, ce qui altère leurs fonctions.⁵² Les réactions avec les acides aminés des protéines peuvent ainsi être diverses, comme l'oxydation des fonctions sulfure de la méthionine ou la désaromatisation des cycles de la tyrosine (Schéma 16).⁵³

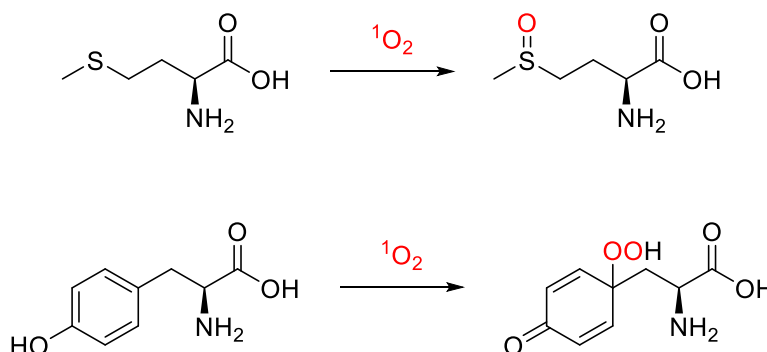


Schéma 16 : Réaction de l'oxygène singulet avec la méthionine et la tyrosine

L'oxygène singulet lui-même n'est pas sélectif et ne peut pas se déplacer sur de grandes distances avant sa désexcitation, il doit être généré seulement à proximité des cibles, ce qui a mené au développement de photosensibilisateurs actifs seulement dans des conditions précises, comme un certain pH qui serait celui d'une tumeur et pas celui des tissus environnants. Une revue de Zhao et Wu de 2017 recensa différents mécanismes d'activation sélectifs de photosensibilisateurs,⁵⁴ comme des stimuli lumineux⁵⁵ ou un pH acide.⁵⁶

Un des obstacles majeurs pour l'utilisation de la PTD est l'absorption des rayonnements visibles par les tissus biologiques. Cette absorption étant plus importante pour de faibles longueurs d'ondes, les molécules avec les applications les plus prometteuses sont celles actives par irradiation *via* de la lumière rouge ou proche infrarouge.

Dans ce but, Yoon et Akkaya rapportèrent en 2016 la synthèse d'endoperoxydes greffés sur des nanobâtonnets d'or, capables de libérer de l'oxygène singlet dans des tumeurs (Schéma 17).⁵⁷

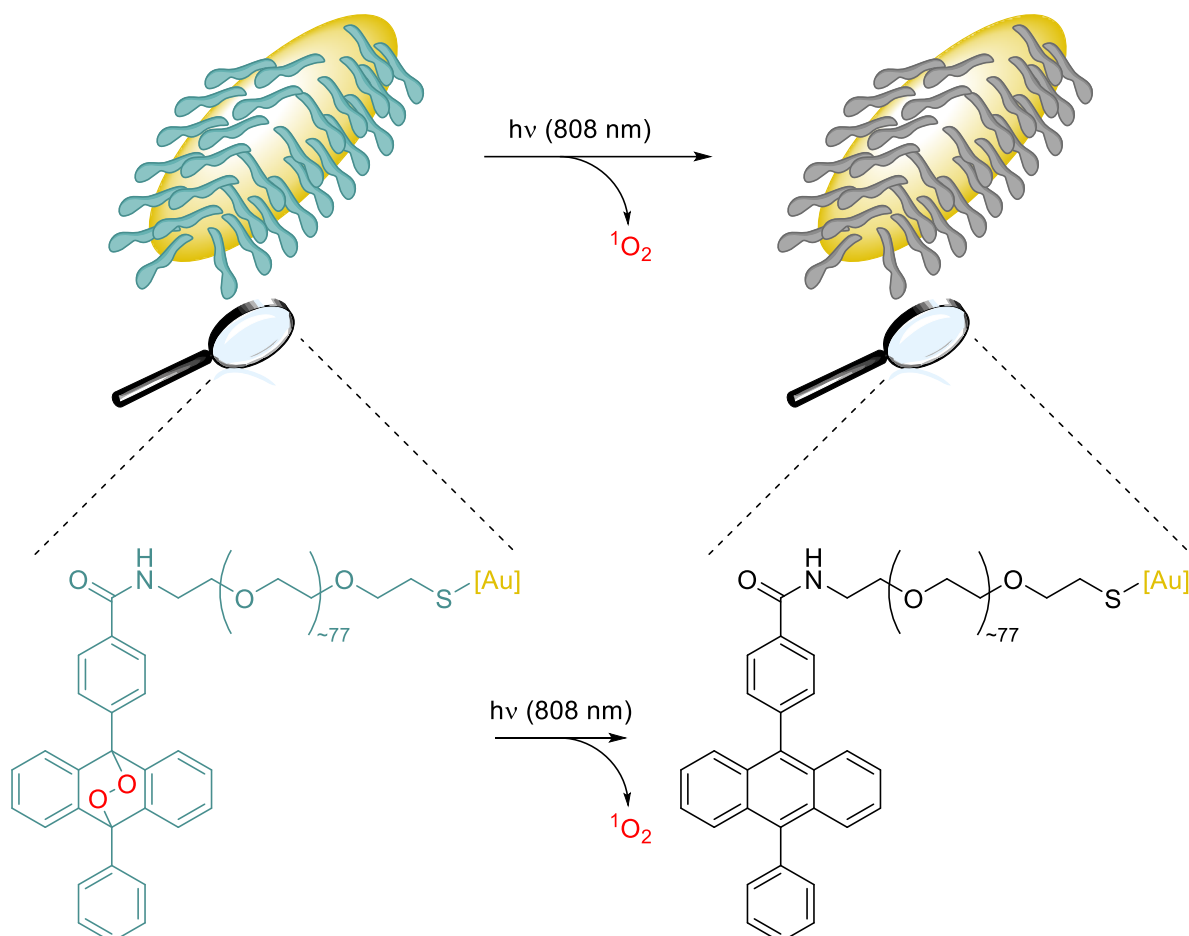


Schéma 17 : Libération d'oxygène singlet par irradiation dans le proche infrarouge

Ces assemblages peuvent libérer de l'oxygène singlet quand ils sont soumis à un rayonnement infrarouge. L'irradiation provoque un phénomène de résonance des plasmons de surface, qui va entraîner un échauffement local et donc la libération d'oxygène singlet par des endoperoxydes d'anthracène.

Dans le domaine des matériaux, la génération d'oxygène singlet peut permettre la dépollution de certaines substances, comme le gaz moutarde. En 2015, Hupp et Farha ont développé un réseau métallo-organique (MOF) par association de porphyrines et de zirconium capable de générer de l'oxygène singlet de façon satisfaisante pour réaliser l'oxydation de ce gaz de combat.⁵⁸ Ce type de systèmes pourrait trouver des applications dans la conception de masques à gaz ou dans la destruction de stocks de ces armes.

La réactivité de l'oxygène singlet peut aussi être utilisée de manière plus précise, afin d'ajouter de manière précise des atomes d'oxygène sur divers substrats. Les grandes familles de réactions de l'oxygène singlet en synthèse organique seront maintenant détaillées.

III.2. Cycloadditions

L'oxygène singlet peut réagir avec des composés insaturés pour effectuer des réactions de cycloaddition. On peut les distinguer en deux catégories, des cycloadditions [4+2] avec un partenaire de type diène conjugué et des cycloadditions [2+2] avec des alcènes.

❖ Cycloadditions [4+2]

La structure électronique de l'oxygène singlet, présentant une orbitale vacante assez basse en énergie, en fait un électrophile semblable aux diénophiles des réactions de Diels-Alder. Il est donc à même de participer à des cycloadditions [4+2] ; en 1985, Matsumoto étudia l'effet de la substitution de diènes sur ces cycloadditions (Schéma 18) et put établir qu'elles obéissaient aux mêmes facteurs d'influence que les cycloadditions de Diels-Alder concernant les effets stériques et électroniques des substituants.⁵⁹

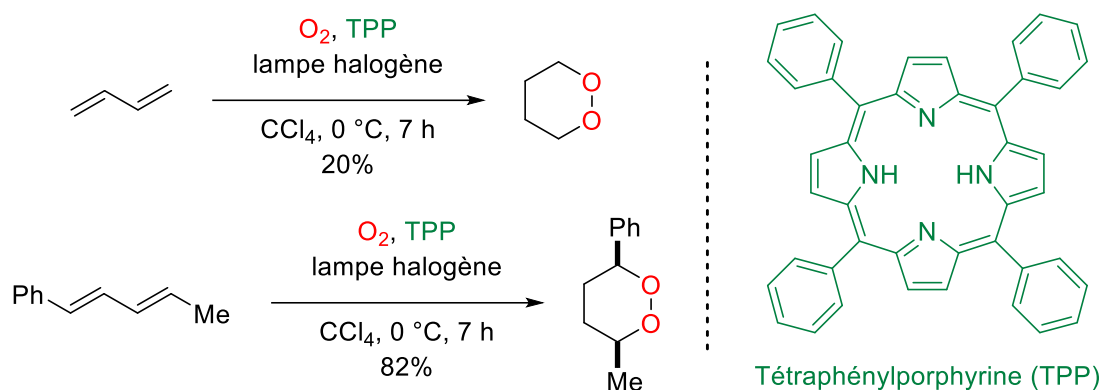


Schéma 18 : Exemples de cycloadditions [4+2] étudiées par Matsumoto

Ces cycloadditions [4+2] sont les réactions permettant de piéger l'oxygène singlet sous forme d'endopéroxydes comme vu précédemment (voir Schéma 10 page 30). Dans le cas des pièges, la cycloaddition doit être réversible pour présenter un intérêt, mais dans d'autres cas, l'endopéroxyde peut être la structure chimique visée, ou un intermédiaire d'intérêt.

Ainsi, les cycloadditions [4+2] impliquant de l'oxygène singlet sont maintenant des étapes intermédiaires courantes et trouvent leur place dans de nombreuses synthèses totales. Par exemple, la synthèse totale de la sarocladione fut décrite en 2021 en seulement deux étapes à partir d'un stéroïde, l'ergostérol, en s'inspirant de sa synthèse biologique (Schéma 19).⁶⁰

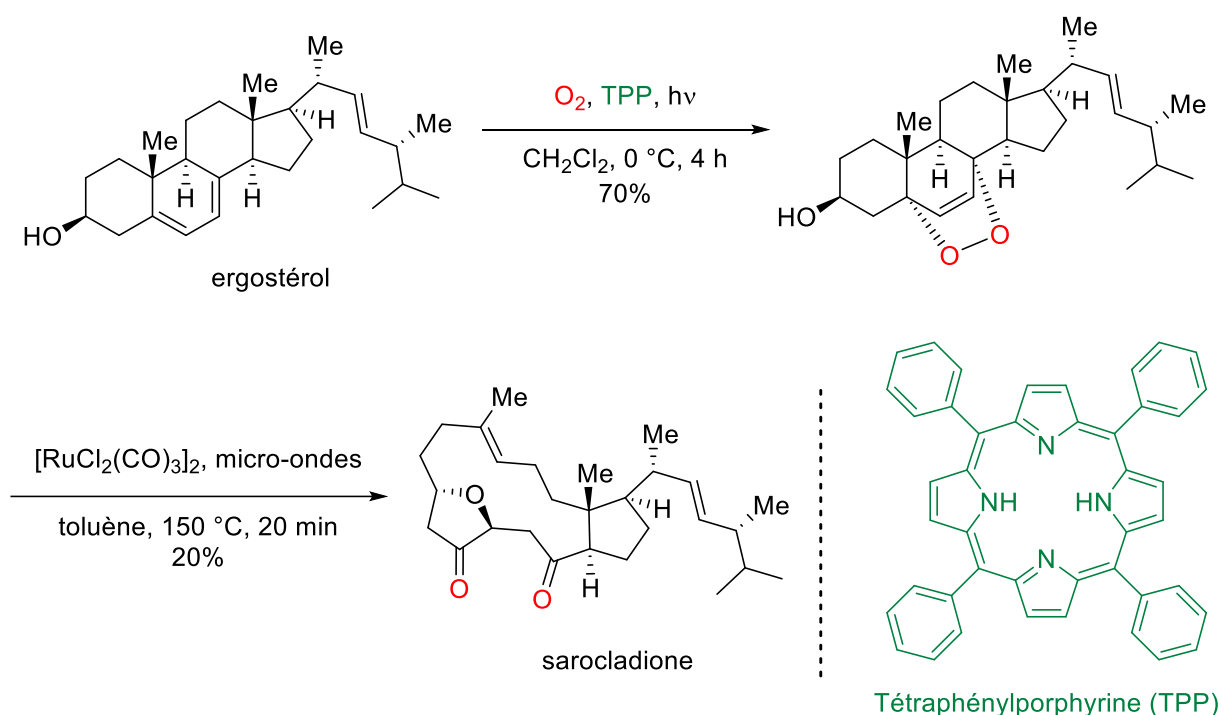


Schéma 19 : Synthèse biomimétique de la sarocladione

Dans cette synthèse, l'oxygène singlet produit par l'intermédiaire de TPP (tétraphénylporphyrine) effectue une cycloaddition [4+2] sur le motif diène de l'ergostérol, formant un endopéroxyde. La seconde étape consiste en la fragmentation de cet hydroperoxyde, catalysée par un complexe de ruthénium, pour former deux fonctions cétone et un macrocycle.

Une des voies d'évolution possibles pour les endopéroxydes formés par cycloaddition est la formation de furanes par réduction, comme présenté par Foote (Schéma 20).⁶¹

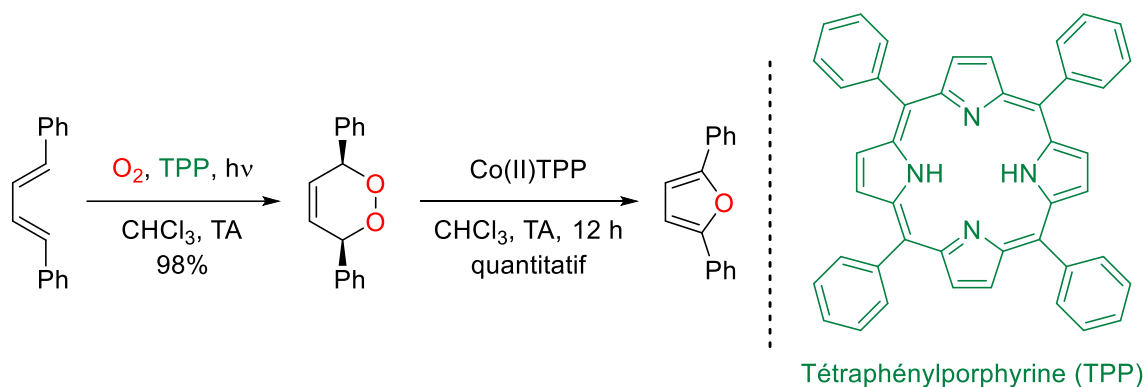


Schéma 20 : Formation de furane par réduction d'un endopéroxyde

La réaction présentée consiste à effectuer la réduction de l'endopéroxyde formé par photooxygénation. Ici, cette réduction est menée à l'aide de cobalt (II), selon un mécanisme supposé radicalaire. La séquence réactionnelle cycloaddition-réduction

permet la formation rapide de furanes à partir d'un précurseur acyclique et put être réutilisée dans d'autres travaux, dont certains effectués dans notre équipe.⁶²

❖ Cycloadditions [2+2]

L'oxygène singulet peut également participer à des cycloadditions [2+2] pour former des 1,2-dioxacyclobutanes, plus couramment appelés dioxétanes. Le mécanisme de ces réactions est encore aujourd'hui débattu, différents indices pouvant faire penser à des intermédiaires amphioniques (Figure 4a)⁶³ ou perépoxydes (Figure 4b).⁶⁴

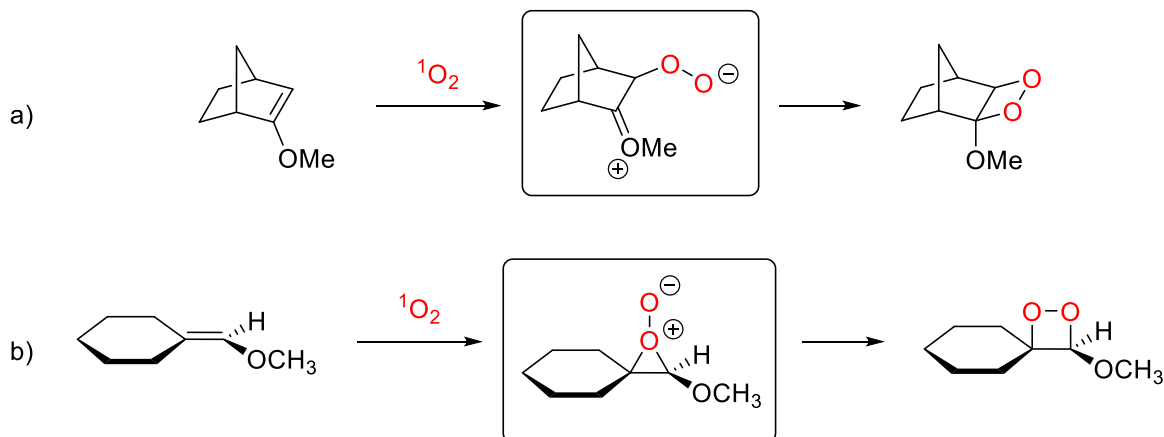


Figure 4 : a) Intermédiaire amphionique postulé par Jefford⁶³ b) Intermédiaire perépoxyde postulé par Kellogg⁶⁴

Le motif dioxétane est très instable, à la fois en raison de la tension de cycle et de la faiblesse de la liaison entre les atomes d'oxygène. Sa présence fut parfois supposée dans des produits naturels, mais toutes les structures en question furent révisées.⁶⁵ À ce jour, aucun produit naturel n'inclut ce motif dans sa structure.

Bien que le motif dioxétane ne soit pas présent dans des produits naturels, il présente un grand intérêt comme intermédiaire, puisqu'il est possible de le transformer en d'autres motifs plus stables.

Les dioxétanes formés pouvant subir une coupure thermique, les cycloadditions [2+2] impliquant l'oxygène singulet peuvent être utilisées dans des stratégies de coupure oxydante de liaison double carbone-carbone, de manière similaire à la réaction de Lemieux-Johnson (Schéma 21).⁶⁶

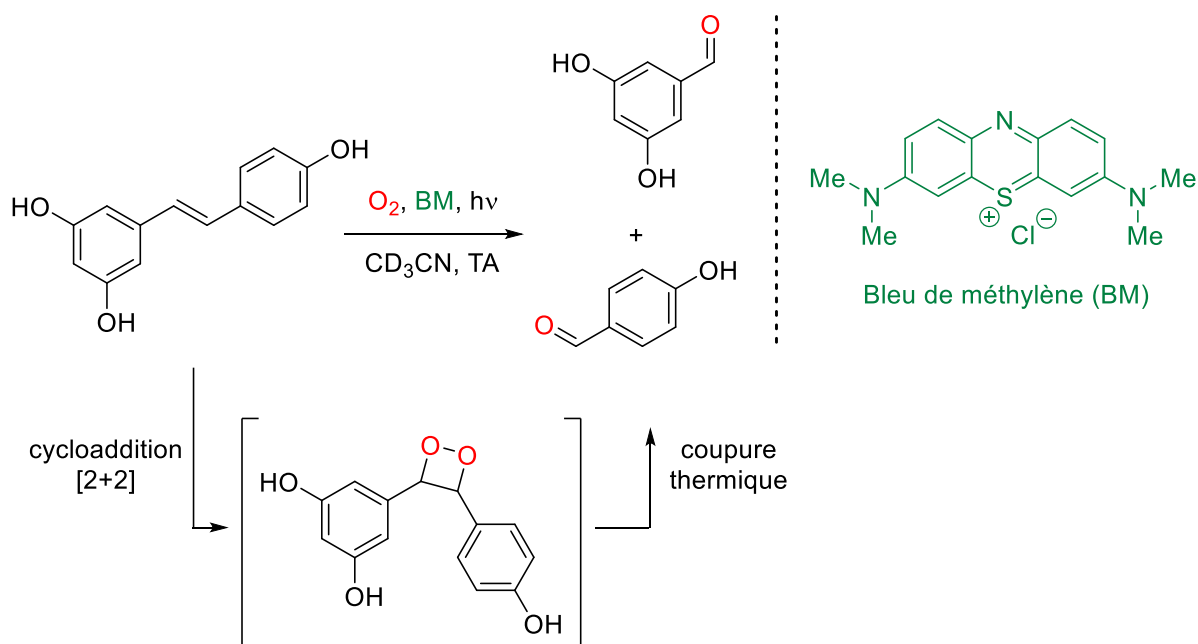


Schéma 21 : Coupure oxydante observée par Selke

Cette réaction, étudiée en détail par Fukuzumi en 2005, permet l'oxydation de doubles liaisons avec le même bilan que la séquence de Lemieux-Johnson,⁶⁷ mais sans utiliser les oxydants toxiques requis par cette dernière réaction.

Les dioxétanes peuvent également subir une réduction pour accéder à un motif époxyde. Ce type de transformation fut par exemple utilisé par Adam pour synthétiser un probable métabolite de benzofurane à partir d'un dioxétane assez stable en conditions neutres (Schéma 22).⁶⁸

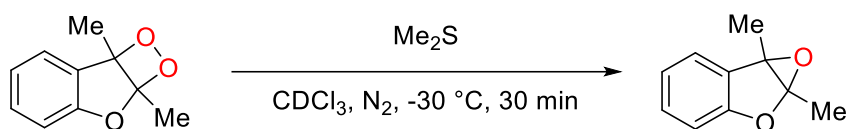


Schéma 22 : Formation d'époxyde par réduction de dioxétane

Cette séquence permet ainsi l'obtention d'un époxyde dérivé de furane, espèce difficile à obtenir par des moyens d'époxydation plus classiques.⁶⁸

III.3. Oxydations d'hétéroatomes

Différents hétéroatomes peuvent subir des oxydations par l'oxygène singulet. Le soufre fut l'objet de la première répertoriée, par Schenck en 1962.⁶⁹ Les sulfures peuvent réagir avec l'oxygène singulet pour donner principalement des sulfoxydes.

Les travaux d'élucidation mécanistique de cette réaction furent menés en grande partie par Foote dans les années 1970, suggérant un mécanisme en trois étapes avec deux intermédiaires réactionnels. Il fallut attendre la fin des années 1990 pour finalement

identifier la structure de ces intermédiaires, grâce aux travaux de modélisation de Jensen⁷⁰ et l'étude expérimentale de Clennan.⁷¹ Selon ces travaux, les deux intermédiaires seraient un persulfoxyde et un ylure de soufre (Schéma 23). Ce mécanisme, nécessitant un atome d'hydrogène sur l'atome de carbone voisin du soufre, expliquerait aussi la faible réactivité des sulfures n'en portant pas vis-à-vis de cette réaction.

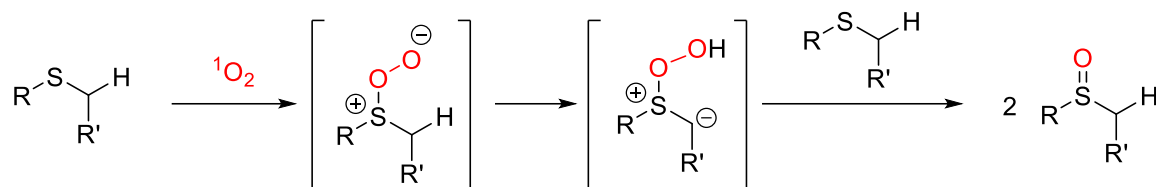


Schéma 23 : Mécanisme proposé par Jensen et Clennan pour l'oxydation des sulfures par l'oxygène singulet^{70,71}

Ce type d'oxydation ne forme pas de sous-produits si l'oxygène singulet est produit photochimiquement, et peut s'insérer dans des stratégies de construction de chaîne plus complexes, comme purent le faire Wei et Wang dans des travaux de 2017 où des thiols purent s'additionner sur des alcènes en présence d'oxygène singulet pour former des sulfoxydes (le Schéma 24 représente un des 26 exemples développés dans la publication).⁷²

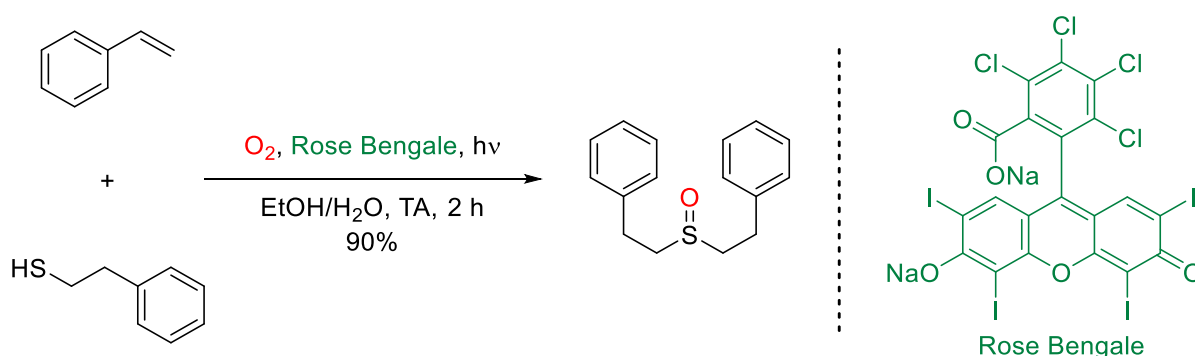


Schéma 24 : Couplage et oxydation d'un thiol au moyen d'oxygène singulet développé par Wei et Wang

Dans cette réaction, le Rose Bengale induit à la fois la réaction thiol-ène entre les réactifs en permettant la formation de radicaux soufrés, ainsi que l'oxydation de l'atome de soufre.

Les atomes de phosphore peuvent subir des réactions d'oxydation semblables à celles du soufre, permettant d'obtenir des analogues oxydés de composés organophosphorés. Ces réactions furent décrites pour la première fois par Bolduc en 1974 pour l'obtention de phosphates à partir de phosphites,⁷³ mais il est également possible de former des oxydes de phosphines à partir de phosphines.⁷⁴

Les études pour l'élucidation du mécanisme de cette réaction furent entreprises plus tardivement que pour l'oxydation des sulfures, mais un consensus fut déterminé plus rapidement. Houk et Foote vinrent conforter les observations expérimentales avec des calculs théoriques : le mécanisme réactionnel procéderait en deux étapes avec un intermédiaire réactionnel phosphadioxirane (Schéma 25).⁷⁵

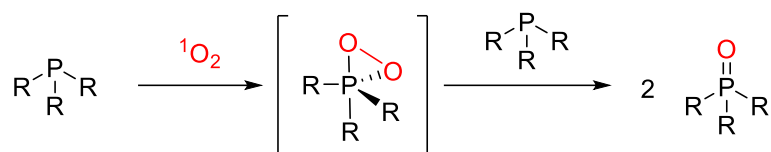


Schéma 25 : Mécanisme probable de l'oxydation d'un atome de phosphore par l'oxygène singulet

III.4. Réactions de type Schenck-ène

Les réactions Schenck-ène sont des réactions très similaires aux réactions Alder-ène (Schéma 26a) au niveau du bilan et furent découvertes en 1948 par Schenck.⁷⁶ Elles mettent en jeu un motif allyle ainsi que de l'oxygène singulet et permettent d'obtenir des hydroperoxydes allyliques (Schéma 26b).

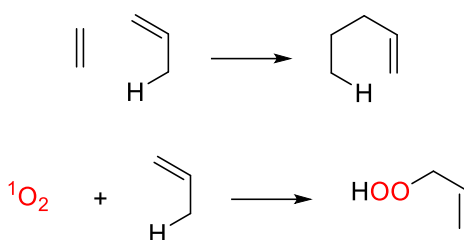


Schéma 26 : a) Réaction Alder-ène ; b) Réaction Schenck-ène

Le mécanisme précis de cette réaction fut, comme celui de la cycloaddition [2+2], une source de débats, notamment sur le rôle des espèces perépoxyde et amphioniques dont la présence était postulée. Des observations apparemment contradictoires furent opposées avant que Singleton ne proposât en 2003 une explication compatible avec ces données.⁷⁷

Selon son étude croisant des résultats expérimentaux cinétiques et de la modélisation, un mécanisme original en deux étapes sans intermédiaire réactionnel expliquerait les observations. Le premier état de transition, résultant d'une approche du dioxygène sur la double liaison carbone-carbone, serait un classique point selle du premier ordre sur la surface de potentiel. En continuant d'évoluer le long de la même coordonnée réactionnelle, une structure de type perépoxyde est rencontrée sur un point selle du second ordre, qui correspondrait donc à un second état de transition. Ce second état de transition pourrait lui évoluer directement vers les produits de la réaction en avançant selon une autre coordonnée réactionnelle.

Les réactions Schenck-ène peuvent être suivies d'une réduction de l'hydroperoxyde formé afin d'éviter des réactions non désirées de cette fonction assez peu stable, comme dans l'hydroxylation du citronellol rapportée par notre équipe et présentée Schéma 27.⁷⁸

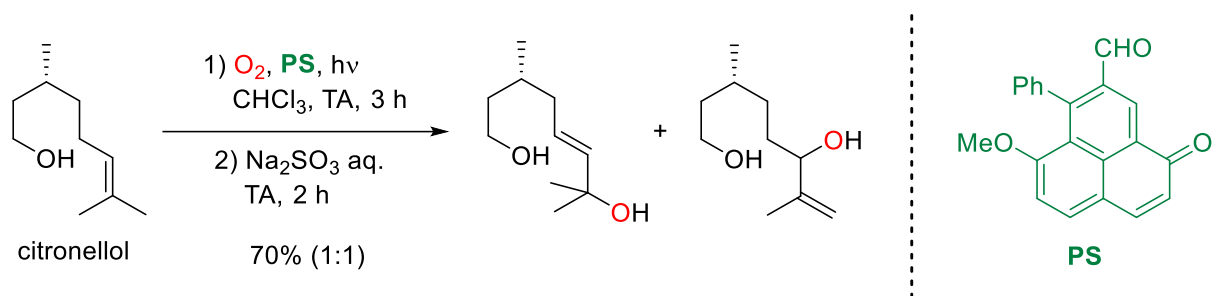


Schéma 27 : Hydroxylation du citronellol par réaction Schenck-ène présentée par notre équipe

La réactivité de l'hydroperoxyde formé peut également être mise à profit : Seeberger rapporta en 2012 une procédure pour synthétiser de l'artémisinine, principal traitement antipaludéen, en flux continu. Cette procédure inclut une étape de réaction Schenck-ène, suivie d'un réarrangement de Hock (Schéma 28).⁷⁹

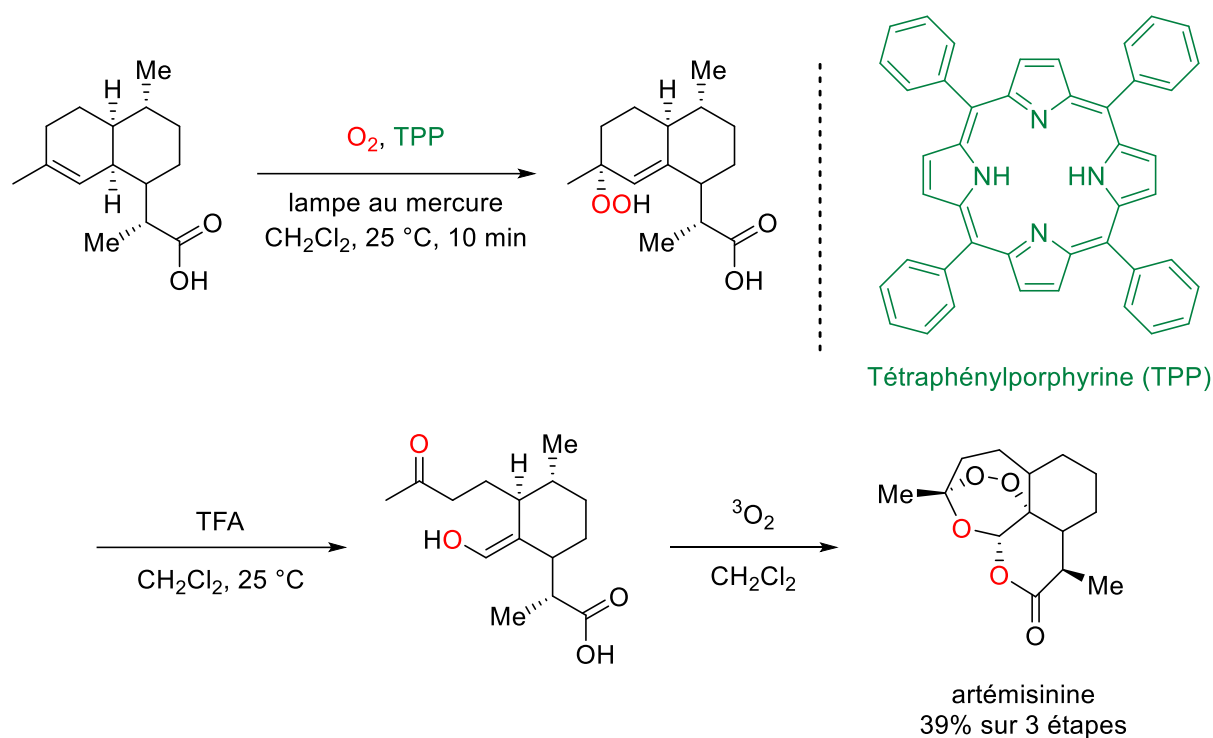


Schéma 28 : Synthèse en flux de l'artémisinine utilisant un hydroperoxyde formé par réaction Schenck-ène

Dans cette synthèse en flux, les réactifs de la première étape sont placés en solution ensemble, puis mélangés à du dioxygène. L'irradiation d'une partie transparente du réacteur permet alors la réaction Schenck-ène, menant à un hydroperoxyde. Le réarrangement de Hock prend place dans une partie suivante du réacteur, catalysé par de l'acide trifluoroacétique.⁸⁰ Le dioxygène encore dissous dans la solution peut alors réagir avec l'énol obtenu pour former, après une série de cyclisations, l'artémisinine.

L'unité de production développée par Seeberger permet la synthèse de 200 grammes d'artémisinine par jour, ce qui pourrait être une voie d'accès intéressante pour ce médicament antipaludéen.

Les hydroperoxydes obtenus par une réaction Schenck-ène peuvent également être valorisés en menant des époxydations sur des insaturations de molécules. Adam développa ainsi des suites réactionnelles [Schenck-ène-époxydation] (Schéma 29).⁸¹

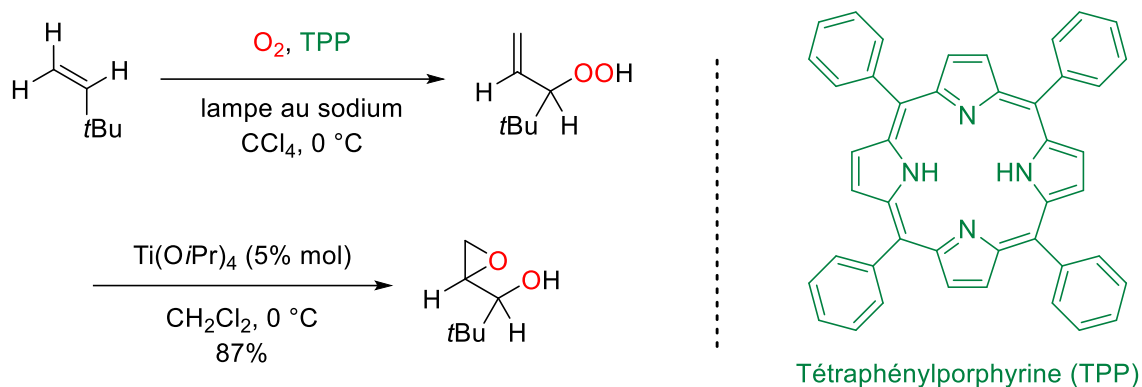


Schéma 29 : Séquence réaction Schenck-ène-époxydation

Dans cette séquence réactionnelle, l'alcène subit tout d'abord une réaction Schenck-ène, produisant à nouveau un hydroperoxyde. Placé en présence d'un catalyseur au titane, celui-ci va pouvoir être époxydé, menant à une molécule présentant un cycle époxyde et un groupement hydroxyle sur des atomes de carbone voisins.

Adam étudia le mécanisme de cette réaction et détermina que son mécanisme était intermoléculaire. Plus précisément, un équivalent d'hydroperoxyde était d'abord réduit en alcool allylique, puis subissait l'époxydation par un second équivalent d'hydroperoxyde.

Les réactions Schenck-ène, aujourd'hui largement utilisées en synthèse organique, permettent donc la formation d'hydroperoxydes, espèces réactives, qui peuvent être soit réduites pour former un alcool ou engagées dans une autre réaction exploitant la fonction nouvellement formée.

III.5. Désaromatisations de phénols

Les désaromatisations sont des réactions permettant d'obtenir des composés très fonctionnalisés à partir de substrats aisément accessibles.⁸² Les phénols font partie des composés les plus employés comme substrats de désaromatisation, donnant accès à des motifs précurseurs de produits naturels (Schéma 30).

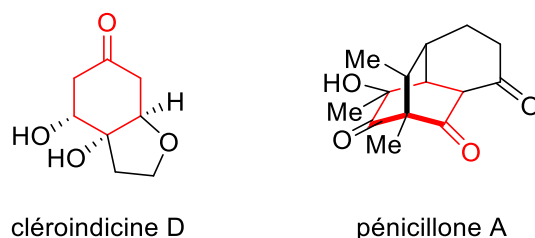


Schéma 30 : Produits naturels présentant un motif accessible par désaromatisation de phénol

Les phénols, plutôt riches en électrons, subissent le plus souvent des désaromatisations oxydantes. L'oxygène singulet fait partie des espèces électrophiles susceptibles d'effectuer ces désaromatisations.

Le phénol, composé le plus simple de sa famille, réagit avec l'oxygène singulet pour former de la benzoquinone. Le mécanisme supposé de cette réaction implique un intermédiaire résultant d'une cycloaddition [4+2] vue précédemment (Schéma 31).⁸³

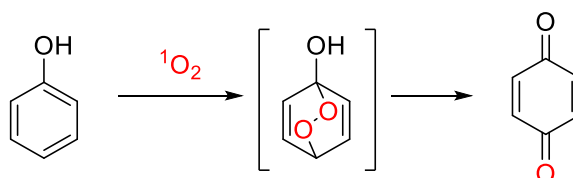


Schéma 31 : Désaromatisation du phénol pour obtenir la benzoquinone

Bien que la désaromatisation des phénols procède le plus souvent *via* un mécanisme de cycloaddition [4+2],⁸³ les 1,2-dioxanes directement produits par la cycloaddition se transforment ensuite de manière irréversible en des produits de type quinone. Il est donc pertinent de classer ces réactions de désaromatisation à part des autres cycloadditions [4+2].

Cette désaromatisation produirait donc tout d'abord un endopéroxyde, qui pourrait évoluer pour donner une *para*-quinone, tandis que le second atome d'oxygène de la molécule d'oxygène singulet serait éliminé sous forme d'eau.

Ces oxydations peuvent être utilisées pour l'accès à des produits naturels, comme décrit en 2016 par McQuade et de Oliveira (Schéma 32).⁸⁴

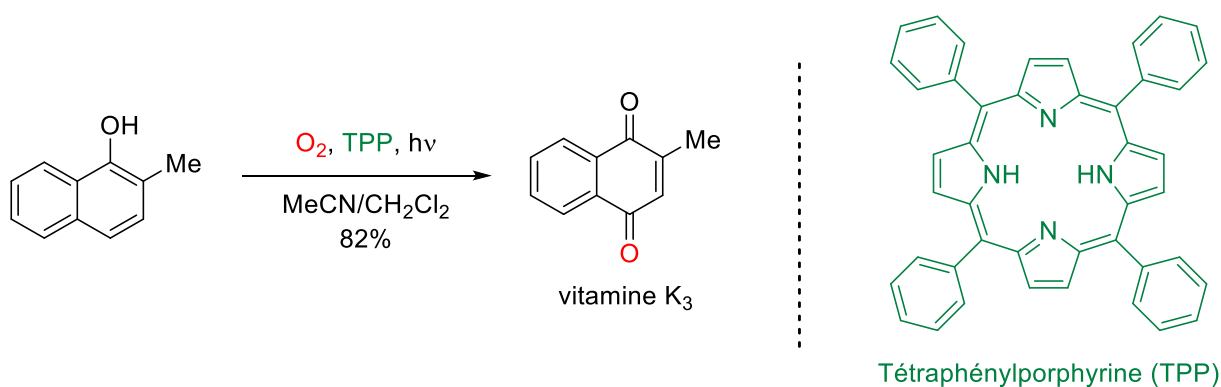


Schéma 32 : Synthèse de la vitamine K₃ par désaromatisation d'un naphtol

Cette réaction, menée sur une dizaine de naphthols, montre la possibilité d'effectuer la désaromatisation de motifs phénoliques en une seule étape, en utilisant uniquement des réactifs peu coûteux ou en quantité catalytique.

Lorsque les phénols traités par de l'oxygène singulet sont *para*-substitués, l'évolution en benzoquinone n'est plus possible et l'espèce obtenue par désaromatisation est un hydroperoxyde (Schéma 33).

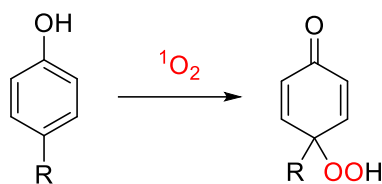


Schéma 33 : Désaromatisation d'un phénol *para*-substitué

La situation déjà rencontrée avec les réactions Schenck-ène de la partie précédente se présente donc à nouveau : le produit de la réaction est un hydroperoxyde, espèce réactive. Le plus souvent, l'hydroperoxyde formé est ensuite réduit, formant un *para*-quinol.

Ainsi, Klusmann proposa en 2013 une synthèse d'oxaspirocycles débutant par la désaromatisation de phénols (Schéma 34).⁸⁵

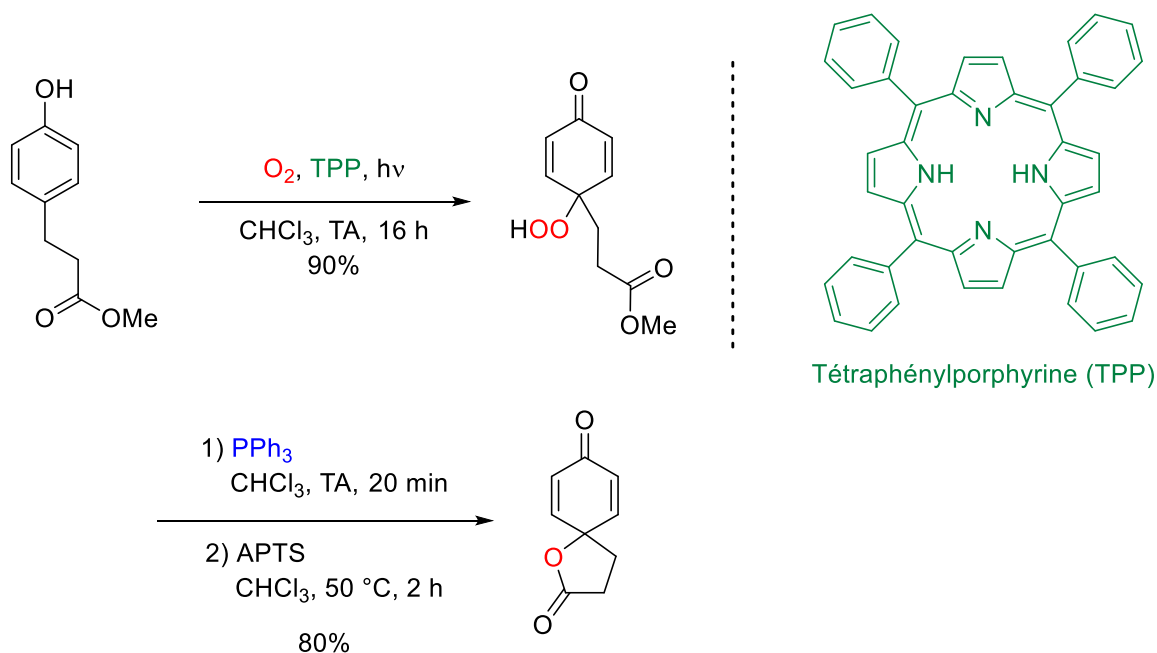


Schéma 34 : Synthèse d'oxaspirocycles utilisant une désaromatisation de phénol

Dans cette synthèse, le phénol initial est désaromatisé au moyen d'oxygène singulet produit par photosensibilisation de tétraphénylporphyrine. L'hydroperoxyde formé est ensuite réduit au moyen de triphénylphosphine pour former un *para*-quinol, avant de subir une lactonisation pour former l'oxaspirocycle.

Le *para*-quinol formé présente un motif diénone et est donc également électrophile. Cette réactivité peut être mise à profit pour effectuer des additions de Michael sur ce motif.

Endo rapporta ainsi en 1989 une synthèse de la rengyolone utilisant une étape de désaromatisation en *para* d'un phénol, formant un *para*-quinol capable d'effectuer une addition de Michael intra-moléculaire (Schéma 35).⁸⁶

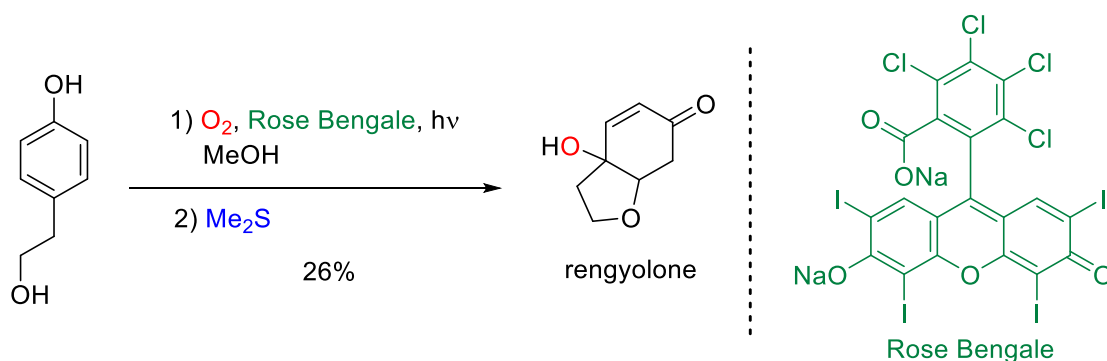


Schéma 35 : Synthèse de la rengyolone employant de l'oxygène singulet

Cette synthèse procède comme précédemment avec une désaromatisation par l'oxygène singulet du phénol initial, puis par une réduction de l'hydroperoxyde, cette fois-ci par le diméthylsulfure. La molécule présentant également une fonction alcool primaire, celle-ci

peut effectuer une addition d'oxa-Michael sur une des fonctions énone, formant un nouveau cycle.

Les méthodes de désaromatisation de phénols *para*-substitués utilisant l'oxygène singulet forment un hydroperoxyde en *para* d'une cyclohexadiénone. Le plus souvent, cette fonction hydroperoxyde est réduite pour obtenir un *para*-quinol, ce qui entraîne la perte d'un des deux atomes d'oxygène de l'oxygène singulet, ainsi que la consommation d'un équivalent de réducteur.

De la même manière qu'avec les réactions Schenck-ène de la partie précédente, une piste d'amélioration serait l'utilisation de la fonction hydroperoxyde pour effectuer des réactions d'époxydation. Les travaux présentés ici portent sur le développement de méthodologies monotopes de ce type (Schéma 36).

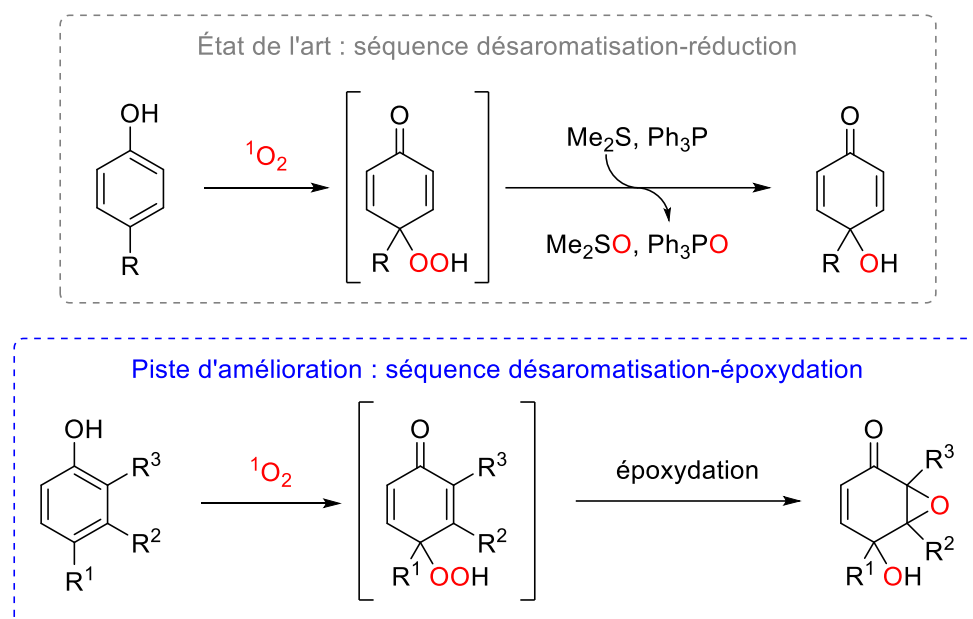


Schéma 36 : État de l'art et pistes d'amélioration pour des séquences réactionnelles impliquant la désaromatisation

Avec ce type de nouvelles méthodologies, il serait donc possible de tirer profit des deux atomes apportés par la molécule d'oxygène singulet, au lieu d'en perdre la moitié *via* une étape de réduction.

IV. Objectifs de la thèse

Comme détaillé précédemment, les méthodes courantes de désaromatisation de phénols *para*-substitués procèdent en une séquence d'addition de l'oxygène singulet, formant un hydroperoxyde, suivie d'une réduction de cet hydroperoxyde. Le but de ces travaux est le

développement de conditions monotopes pour l'obtention de motifs fonctionnalisés à partir de phénols, par des séquences de désaromatisation-époxydation (Schéma 37).

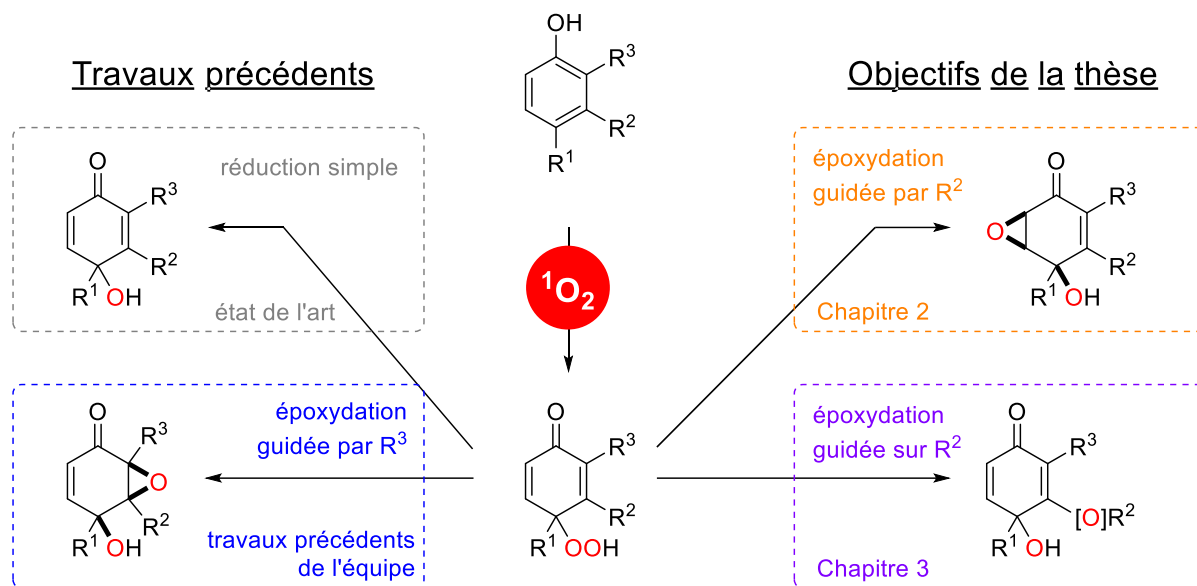


Schéma 37 : Résumé des réactions développées durant la thèse

Au lieu d'effectuer une simple réduction de la fonction hydroperoxyde, des travaux précédents de l'équipe permirent d'utiliser cette espèce immédiatement après la désaromatisation, pour effectuer de façon monotope une époxydation de manière régiosélective du même côté qu'un substituant R³.⁸⁷ Cette stratégie permet d'accéder à des motifs époxyquinols.

Dans le chapitre suivant, après une présentation du motif moléculaire d'intérêt, les travaux sur le développement d'une réaction monotope de régiosélectivité inverse de la précédente seront présentés afin d'accéder à des structures époxyquinols. Des travaux complémentaires d'élucidation mécanistique concluront ce chapitre.

Dans le troisième chapitre, les travaux de développement d'une nouvelle réaction monotope seront décrits. Après une désaromatisation, une époxydation peut être effectuée sur une chaîne latérale du phénol initial. Après la présentation de travaux sur le mécanisme réactionnel, des essais d'applications des stratégies de synthèse développés seront également rapportés.

Bibliographie

- (1) Borden, W. T.; Hoffmann, R.; Stuyver, T.; Chen, B. Dioxygen: What Makes This Triplet Diradical Kinetically Persistent? *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 9010.
- (2) Volatron, F.; Chaquin, P. *La Théorie Des Groupes En Chimie*; LMD Chimie; De Boeck supérieur, 2017.
- (3) Wilkinson, F.; Helman, W. P.; Ross, A. B. Rate Constants for the Decay and Reactions of the Lowest Electronically Excited Singlet State of Molecular Oxygen in Solution. An Expanded and Revised Compilation. *J. Phys. Chem. Ref. Data* **1995**, *24*, 663.

- (4) Sawyer, D. T.; Valentine, J. S. How Super Is Superoxide? *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 393.
- (5) Nonell, S.; Flors, C. *Singlet Oxygen: Applications in Biosciences and Nanosciences*; 2016; Vol. 1.
- (6) Nathan, C.; Ding, A. SnapShot: Reactive Oxygen Intermediates (ROI). *Cell* **2010**, *140*, 951.
- (7) Nathan, C.; Cunningham-Bussel, A. Beyond Oxidative Stress: An Immunologist's Guide to Reactive Oxygen Species. *Nat Rev Immunol* **2013**, *13*, 349.
- (8) Matheson, I. B. C.; Lee, J. Reaction of Chemical Acceptors with Singlet Oxygen Produced by Direct Laser Excitation. *Chem. Phys. Lett.* **1970**, *7*, 475.
- (9) Krasnovsky, A. A.; Ambartzumian, R. V. Tetracene Oxygenation Caused by Infrared Excitation of Molecular Oxygen in Air-Saturated Solutions: The Photoreaction Action Spectrum and Spectroscopic Parameters of the $^1\Delta_g \leftarrow ^3\Sigma_g^-$ Transition in Oxygen Molecules. *Chem. Phys. Lett.* **2004**, *400*, 531.
- (10) Fritzsche, M. Note Sur Les Carbures d'hydrogène, Tirés Du Goudron de Houille. *C. R. Acad. Sci. Paris* **1867**, *64*, 1035.
- (11) Schaap, A. P. *Singlet Molecular Oxygen*; Benchmark papers in organic chemistry; Dowden, Hutchinson & Ross, 1976.
- (12) Gollnick, K.; Schenck, G. O. Oxygen as a Dienophile. In *Organic Chemistry*; Elsevier, 1967; Vol. 8, pp 255–344.
- (13) Kautsky, H. Quenching of Luminescence by Oxygen. *Trans. Faraday Soc.* **1939**, *35*, 216.
- (14) Schmidt, R. Photosensitized Generation of Singlet Oxygen. *Photochem. Photobiol.* **2007**, *82*, 1161.
- (15) Penfold, T. J.; Gindensperger, E.; Daniel, C.; Marian, C. M. Spin-Vibronic Mechanism for Intersystem Crossing. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 6975.
- (16) Jaffe, H. H.; Miller, A. L. The Fates of Electronic Excitation Energy. *J. Chem. Educ.* **1966**, *43*, 469.
- (17) Sasikumar, D.; John, A. T.; Sunny, J.; Hariharan, M. Access to the Triplet Excited States of Organic Chromophores. *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 6122.
- (18) Murasecco-Suardi, P.; Gassmann, E.; Braun, A. M.; Oliveros, E. Determination of the Quantum Yield of Intersystem Crossing of Rose Bengal. *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 1760.
- (19) Oliveros, E.; Suardi-Murasecco, P.; Aminian-Saghafi, T.; Braun, A. M.; Hansen, H.-J. 1H-Phenalen-1-One: Photophysical Properties and Singlet-Oxygen Production. *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 79.
- (20) Schmidt, R.; Tanielian, C.; Dunsbach, R.; Wolff, C. Phenalenone, a Universal Reference Compound for the Determination of Quantum Yields of Singlet Oxygen $O_2(^1\Delta_g)$ Sensitization. *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **1994**, *79*, 11.
- (21) De Bonfils, P.; Péault, L.; Nun, P.; Coeffard, V. State of the Art of Bodipy-Based Photocatalysts in Organic Synthesis. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, *2021*, 1809.
- (22) Wilkinson, F.; Helman, W. P.; Ross, A. B. Quantum Yields for the Photosensitized Formation of the Lowest Electronically Excited Singlet State of Molecular Oxygen in Solution. *J. Phys. Chem. Ref. Data* **1993**, *22*, 113.
- (23) Groh, P.; Kirrmann, A. Étude Spectrale d'une Réaction Luminescente. *C. R. Acad. Sci. Paris* **1942**, *215*, 275.
- (24) Foote, C. S. Photosensitized Oxygenations and the Role of Singlet Oxygen. *Acc. Chem. Res.* **1968**, *1*, 104.

- (25) Lontsi Djimeli, C.; Tamsa Arfao, A.; Noah Ewoti, O. V.; Nougang, M. E.; MOUNGANG, M. L.; BRICHEUX, G.; NOLA, M.; SIME-NGANDO, T. Mixture of Sodium Hypochlorite and Hydrogen Peroxide on Adhered *Aeromonas Hydrophila* to Solid Substrate in Water: Impact of Concentration and Assessment of the Synergistic Effect. *Int. J. Bacteriol.* **2014**, *2014*, 1.
- (26) Aubry, J.-M.; Bouttemy, S. Preparative Oxidation of Organic Compounds in Microemulsions with Singlet Oxygen Generated Chemically by the Sodium Molybdate/Hydrogen Peroxide System. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5286.
- (27) Boehme, K.; Brauer, H. D. Generation of Singlet Oxygen from Hydrogen Peroxide Disproportionation Catalyzed by Molybdate Ions. *Inorg. Chem.* **1992**, *31*, 3468.
- (28) Nardello, V.; Bouttemy, S.; Aubry, J.-M. Olefin Oxidation by the System $\text{H}_2\text{O}_2/\text{MoO}_4^{2-}$: Competition between Epoxidation and Peroxidation. *J. Mol. Cat. A: Chem.* **1997**, *117*, 439.
- (29) Ball, D. L.; Edwards, J. O. The Kinetics and Mechanism of the Decomposition of Caro's Acid. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 1125.
- (30) Evans, D. F.; Upton, M. W. Studies on Singlet Oxygen in Aqueous Solution. Part 3. The Decomposition of Peroxy-Acids. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1985**, No. 6, 1151.
- (31) Carreño, M. C.; González-López, M.; Urbano, A. Oxidative De-Aromatization of Para-Alkyl Phenols into Para-Peroxyquinols and Para-Quinols Mediated by Oxone as a Source of Singlet Oxygen. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2737.
- (32) Kanofsky, J. R. Singlet Oxygen Production by Biological Systems. *Chem.-Biol. Interact.* **1989**, *70*, 1.
- (33) Ingenbosch, K. N.; Quint, S.; Dyllick-Brenzinger, M.; Wunschik, D. S.; Kiebitz, J.; Süss, P.; Liebelt, U.; Zuhse, R.; Menyes, U.; Scheibner, K.; Mayer, C.; Opwis, K.; Gutmann, J. S.; Hoffmann-Jacobsen, K. Singlet-Oxygen Generation by Peroxidases and Peroxygenases for Chemoenzymatic Synthesis. *ChemBioChem* **2021**, *22*, 398.
- (34) Piatt, J. F.; Cheema, A. S.; O'Brien, P. J. Peroxidase Catalyzed Singlet Oxygen Formation from Hydrogen Peroxide. *FEBS Letters* **1977**, *74*, 251.
- (35) Miyamoto, S.; Martinez, G. R.; Medeiros, M. H. G.; Di Mascio, P. Singlet Molecular Oxygen Generated from Lipid Hydroperoxides by the Russell Mechanism: Studies Using ^{18}O -Labeled Linoleic Acid Hydroperoxide and Monomol Light Emission Measurements. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6172.
- (36) Harada, A.; Ono, M.; Yuba, E.; Kono, K. Titanium Dioxide Nanoparticle-Entrapped Polyion Complex Micelles Generate Singlet Oxygen in the Cells by Ultrasound Irradiation for Sonodynamic Therapy. *Biomater. Sci.* **2013**, *1*, 65.
- (37) Nguyen, T. L. Singlet Oxygen Generation by Sonication Using a Water-Soluble Fullerene (C_{60}) Complex: A Potential Application for Sonodynamic Therapy. *Polym. J.* **2020**, *52*, 1387.
- (38) Wasserman, H. H.; Scheffer, J. R. Singlet Oxygen Reactions from Photoperoxides. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 3073.
- (39) Fudickar, W.; Linker, T. Release of Singlet Oxygen from Organic Peroxides under Mild Conditions. *ChemPhotoChem* **2018**, *2*, 548.
- (40) Turksoy, A.; Yildiz, D.; Aydonat, S.; Beduk, T.; Canyurt, M.; Baytekin, B.; Akkaya, E. U. Mechanochemical Generation of Singlet Oxygen. *RSC Adv.* **2020**, *10*, 9182.
- (41) Aubry, J.-M.; Pierlot, C.; Rigaudy, J.; Schmidt, R. Reversible Binding of Oxygen to Aromatic Compounds. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 668.
- (42) Ucar, E.; Xi, D.; Seven, O.; Kaya, C.; Peng, X.; Sun, W.; Akkaya, E. U. "Off-on" Switching of Intracellular Singlet Oxygen Release under Biocompatible Conditions. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 13808.

- (43) Ayan, S.; Gunaydin, G.; Yesilgul-Mehmetcik, N.; Gedik, M. E.; Seven, O.; Akkaya, E. U. Proof-of-Principle for Two-Stage Photodynamic Therapy: Hypoxia Triggered Release of Singlet Oxygen. *Chem. Commun.* **2020**, 56, 14793.
- (44) Schweitzer, C.; Schmidt, R. Physical Mechanisms of Generation and Deactivation of Singlet Oxygen. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1685.
- (45) Badger, R. M.; Wright, A. C.; Whitlock, R. F. Absolute Intensities of the Discrete and Continuous Absorption Bands of Oxygen Gas at 1.26 and 1.065 μ and the Radiative Lifetime of the $^1\Delta_g$ State of Oxygen. *J. Chem. Phys.* **1965**, 43, 4345.
- (46) Farmilo, A.; Wilkinson, F. On the Mechanism of Quenching of Singlet Oxygen in Solution. *Photochem. Photobiol.* **1973**, 18, 447.
- (47) Singh, R. J.; Feix, J. B.; Kalyanaraman, B. Photobleaching of Merocyanin 540: Involvement of Singlet Molecular Oxygen. *Photochem. Photobiol.* **1992**, 55, 483.
- (48) Young, R. H.; Martin, R. L. Mechanism of Quenching of Singlet Oxygen by Amines. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 5183.
- (49) Petit, Y. K.; Leybold, C.; Mahne, N.; Mourad, E.; Schafzahl, L.; Slugovc, C.; Borisov, S. M.; Freunberger, S. A. DABCONium: An Efficient and High-Voltage Stable Singlet Oxygen Quencher for Metal-O₂ Cells. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 6535.
- (50) Hurst, J. R.; Schuster, G. B. Nonradiative Relaxation of Singlet Oxygen in Solution. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 5756.
- (51) Thorning, F.; Jensen, F.; Ogilby, P. R. Modeling the Effect of Solvents on Nonradiative Singlet Oxygen Deactivation: Going beyond Weak Coupling in Intermolecular Electronic-to-Vibrational Energy Transfer. *J. Phys. Chem. B* **2020**, 124, 2245.
- (52) Pibiri, I.; Buscemi, S.; Palumbo Piccionello, A.; Pace, A. Photochemically Produced Singlet Oxygen: Applications and Perspectives. *ChemPhotoChem* **2018**, 2, 535.
- (53) Davies, M. J. Singlet Oxygen-Mediated Damage to Proteins and Its Consequences. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2003**, 305, 761.
- (54) Wu, W.; Shao, X.; Zhao, J.; Wu, M. Controllable Photodynamic Therapy Implemented by Regulating Singlet Oxygen Efficiency. *Adv. Sci.* **2017**, 4, 1700113.
- (55) Hou, L.; Zhang, X.; Pijper, T. C.; Browne, W. R.; Feringa, B. L. Reversible Photochemical Control of Singlet Oxygen Generation Using Diarylethene Photochromic Switches. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 910.
- (56) Huang, L.; Zhao, J. Switching of the Triplet Excited State of the C₆₀ - Dimethylaminostyryl BODIPY Dyads/Triads. *J. Mater. Chem. C* **2015**, 3, 538.
- (57) Kolemen, S.; Ozdemir, T.; Lee, D.; Kim, G. M.; Karatas, T.; Yoon, J.; Akkaya, E. U. Remote-Controlled Release of Singlet Oxygen by the Plasmonic Heating of Endoperoxide-Modified Gold Nanorods: Towards a Paradigm Change in Photodynamic Therapy. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 3606.
- (58) Liu, Y.; Howarth, A. J.; Hupp, J. T.; Farha, O. K. Selective Photooxidation of a Mustard-Gas Simulant Catalyzed by a Porphyrinic Metal-Organic Framework. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 9001.
- (59) Matsumoto, M.; Dobashi, S.; Kuroda, K.; Kondo, K. Sensitized Photo-Oxygenation of Acyclic Conjugated Dienes. *Tetrahedron* **1985**, 41, 2147.
- (60) Ning, Y.; Tian, H.; Gui, J. Biogenesis-Guided Synthesis and Structural Revision of Sarocladiolone Enabled by Ruthenium-Catalyzed Endoperoxide Fragmentation. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, 60, 11222.
- (61) O'Shea, K. E.; Foote, C. S. Quantitative Rearrangement of Monocyclic Endoperoxides to Furans Catalyzed by Cobalt(II). *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 3475.

- (62) Mauger, A.; Farjon, J.; Nun, P.; Coeffard, V. One-Pot Synthesis of Functionalized Fused Furans via a BODIPY-Catalyzed Domino Photooxygenation. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 4790.
- (63) Jefford, C. W.; Kohmoto, S.; Boukouvalas, J.; Burger, U. Reaction of Singlet Oxygen with Enol Ethers in the Presence of Acetaldehyde. Formation of 1,2,4-Trioxanes. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6498.
- (64) Asveld, E. W. H.; Kellogg, R. M. Formation of 1,2-Dioxetanes and Probable Trapping of an Intermediate in the Reactions of Some Enol Ethers with Singlet Oxygen. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3644.
- (65) Kutateladze, A. G.; Holt, T.; Reddy, D. S. Natural Products Containing the Oxetane and Related Moieties Present Additional Challenges for Structure Elucidation: A *DU8+* Computational Case Study. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 7575.
- (66) Celaje, J. A.; Zhang, D.; Guerrero, A. M.; Selke, M. Chemistry of *Trans*- Resveratrol with Singlet Oxygen: [2+2] Addition, [4+2] Addition, and Formation of the Phytoalexin Moracin M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4846.
- (67) Pappo, R.; Allen, Jr., D.; Lemieux, R.; Johnson, W. Osmium Tetroxide-Catalyzed Periodate Oxidation of Olefinic Bonds. *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 478.
- (68) Adam, W.; Hadjarapoglou, L.; Mosandl, T.; Saha-Möller, C. R.; Wild, D. Synthesis of the 2,3-Epoxy-2,3-Dihydro-2,3-Dimethylbenzo[b]Furan, the Proposed Ultimate Mutagen of the Benzofuran Dioxetanes. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 200.
- (69) Chemiedozenten-Tagung in Bonn. *Angew. Chem.* **1962**, *74*, 492.
- (70) Jensen, F.; Greer, A.; Clennan, E. L. Reaction of Organic Sulfides with Singlet Oxygen. A Revised Mechanism. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4439.
- (71) Toutchkine, A.; Clennan, E. L. The Reactions of O₂ (¹Δ_g) with Anancomeric 1,3-Dithianes. The First Experimental Evidence in Support of a Hydroperoxy Sulfonium Ylide as a Precursor to Sulfoxide on the Sulfide Singlet Oxygen Reaction Surface. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5620.
- (72) Cui, H.; Wei, W.; Yang, D.; Zhang, Y.; Zhao, H.; Wang, L.; Wang, H. Visible-Light-Induced Selective Synthesis of Sulfoxides from Alkenes and Thiols Using Air as the Oxidant. *Green Chem.* **2017**, *19*, 3520.
- (73) Bolduc, P. R.; Goe, G. L. Singlet Oxygen Oxidation of Phosphites to Phosphates. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3178.
- (74) Clennan, E. L.; Pace, A. Advances in Singlet Oxygen Chemistry. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6665.
- (75) Nahm, K.; Li, Y.; Evanseck, J. D.; Houk, K. N.; Foote, C. S. Structures and Energies of Intermediates in the Reactions of Singlet Oxygen with Organic Phosphines and Sulfides. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4879.
- (76) Schenck, G. O. Zur Theorie Der Photosensibilisierten Reaktion Mit Molekularem Sauerstoff. *Naturwissenschaften* **1948**, *35*, 28.
- (77) Singleton, D. A.; Hang, C.; Szymanski, M. J.; Meyer, M. P.; Leach, A. G.; Kuwata, K. T.; Chen, J. S.; Greer, A.; Foote, C. S.; Houk, K. N. Mechanism of Ene Reactions of Singlet Oxygen. A Two-Step No-Intermediate Mechanism. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1319.
- (78) De Bonfils, P.; Verron, E.; Sandoval-Altamirano, C.; Jaque, P.; Moreau, X.; Gunther, G.; Nun, P.; Coeffard, V. Unusual Oxidative Dealkylation Strategy toward Functionalized Phenalenones as Singlet Oxygen Photosensitizers and Photophysical Studies. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 10603.
- (79) Lévesque, F.; Seeberger, P. H. Continuous-Flow Synthesis of the Anti-Malaria Drug Artemisinin. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1706.

- (80) Hock Rearrangement: (Hock Cleavage). In *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, 2010; p 321.
- (81) Adam, W.; Braun, M.; Griesbeck, A.; Lucchini, V.; Staab, E.; Will, B. Photooxygenation of Olefins in the Presence of Titanium(IV) Catalyst. A Convenient "One-Pot" Synthesis of Epoxy Alcohols. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 203.
- (82) Roche, S. P.; Porco, J. A. Dearomatization Strategies in the Synthesis of Complex Natural Products. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4068.
- (83) Al-Nu'airat, J.; Dlugogorski, B. Z.; Gao, X.; Zeinali, N.; Skut, J.; Westmoreland, P. R.; Oluwoye, I.; Altarawneh, M. Reaction of Phenol with Singlet Oxygen. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2019**, *21*, 171.
- (84) de Oliveira, K. T.; Miller, L. Z.; McQuade, D. T. Exploiting Photooxygenations Mediated by Porphyrinoid Photocatalysts under Continuous Flow Conditions. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 12717.
- (85) Jones, K. M.; Hillringhaus, T.; Klussmann, M. A Singlet Oxygen Approach to Oxaspirocycles. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 3294.
- (86) Endo, K.; Seya, K.; Hikino, H. Biogenesis-like Transformation of Salidroside to Rengyol and Its Related Cyclohexyletanoids of *Forsythia Suspensa*. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 3673.
- (87) Péault, L.; Nun, P.; Le Grogne, E.; Coeffard, V. Multicatalytic Dearomatization of Phenols into Epoxyquinols via a Photooxygenation Process. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 7398.

Chapitre 2 : Synthèse d'époxyquinols par photooxygénation de phénols

I. Introduction

Le motif époxyquinol est une structure basée sur un cycle carboné à six chaînons, porteur d'un groupement carbonyle, d'un groupement hydroxyle et d'un époxyde, répartis comme sur la Figure 5. Ce motif est présent dans diverses molécules naturelles, certaines présentant d'intéressantes propriétés biologiques.

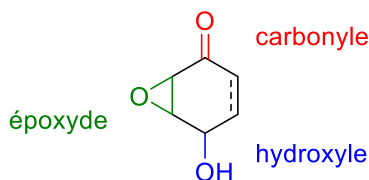


Figure 5 : Présentation du motif époxyquinol

Bien que le cycle caractéristique de ce motif soit souvent porteur d'une insaturation, de nombreux composés naturels non porteurs d'une telle insaturation sont couramment désignés comme des époxyquinols. Dans la suite de ces travaux, les époxyquinols désigneront tous les produits incluant le motif représenté sur la Figure 5, que le cycle soit porteur ou non d'une insaturation.

Quatre schémas de substitution du motif époxyquinol sont présents dans les composés naturels, ce qui permet de les séparer en quatre groupes différents. Selon la classification proposée par Mehta,¹ les époxyquinols monosubstitués peuvent être placés dans un premier groupe A, les époxyquinols disubstitués dans deux groupes B et C différents selon leur schéma de substitution et les époxyquinols trisubstitués dans un dernier groupe D (Figure 6).

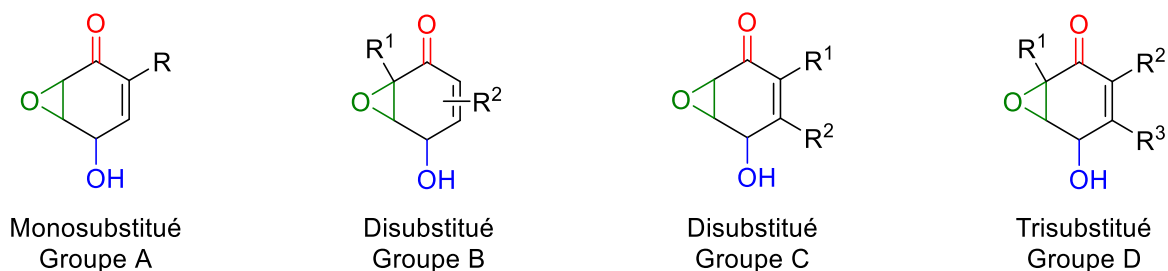


Figure 6 : Présentation des différents groupes de motifs époxyquinol proposés par Mehta

Quelques produits naturels incluant le motif époxyquinol seront tout d'abord présentés, avant d'étudier diverses voies d'accès à ce motif d'intérêt.

I.1. Les époxyquinols : des composés omniprésents

Le motif époxyquinol est présent dans environ un millier de molécules décrites dans la littérature, environ quatre mille si on admet les espèces substituées sur le groupement hydroxyle.* De nombreux produits naturels incluant ce motif présentent des propriétés intéressantes pour l'application thérapeutique ou agrochimique. Quelques représentants de ces produits naturels seront présentés pour chacune de ces grandes familles d'applications potentielles.

❖ Époxyquinols présentant une activité thérapeutique

Les époxyquinols naturels présentent de nombreuses d'activités biologiques telles que des propriétés antifongiques, antibactériennes, antivirales, antitumorales et antiangiogéniques. Ces propriétés peuvent être attribuées à la présence de groupements fonctionnels réactifs comme la fonction époxyde.²

L'énaminomycine B (Figure 7), découverte et caractérisée en 1978 par Itoh et Arai, fut isolée à partir de cultures d'une souche de *Streptomyces baarnensis*, un champignon collecté dans le sol de Sapporo, sur l'île d'Hokkaido au Japon.³

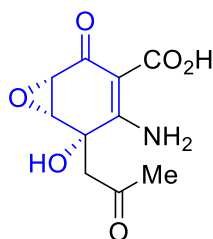


Figure 7 : Structure de l'énaminomycine B

Cette molécule présente des propriétés antibiotiques intéressantes contre de nombreuses souches bactériennes, dont certaines d'*Escherichia Coli* résistantes aux antibiotiques de type tétracycline ainsi que plusieurs souches de *Staphylococcus aureus*. Une faible activité antifongique fut également observée, ainsi qu'une activité cytotoxique *in vitro*.³

L'époxyquinol A (Figure 8), découvert par Osada en 2001 à partir d'un champignon non caractérisé, est une espèce présentant deux fois le motif époxyquinol dans sa structure, à la suite d'une probable dimérisation lors de sa biosynthèse.⁴ Une synthèse totale de ce composé fut proposée dès 2002 par Hayashi.⁵ Dans cette synthèse en 17 étapes, le motif époxyquinol est formé en 10 étapes de manière énantiosélective.

* La structure représentée Figure 5, sans insaturation dans le cycle, a été dessinée sur le moteur de recherche Sci-Finder, dans la catégorie *Substances*, avec ou sans atome d'hydrogène sur le groupement hydroxyle. Le nombre de résultats obtenus correspond au nombre indiqué.

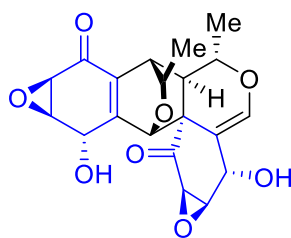


Figure 8 : Structure de l'époxyquinol A

Cet époxyquinol présente une activité antiangiogène et ralentit donc le développement des vaisseaux sanguins, ce qui est une voie de lutte contre le développement des tumeurs.

La strobiloscyphone F (Figure 9) fut isolée en 2021 par Gunatilaka à partir de *Strobiloscypha*, des champignons se développant sur des sapins de Douglas dans l'Arizona.⁶ Cet époxyquinol subit comme le précédent une probable dimérisation lors de sa biosynthèse.

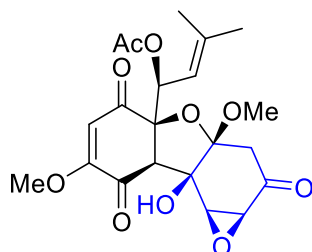


Figure 9 : Structure de la strobiloscyphone F

Ce nouvel époxyquinol fut testé vis-à-vis de six lignées de cellules tumorales une activité cytotoxique fut observée sur quatre d'entre elles ($CE_{50} = 2,7 - 6 \mu M$). D'autres molécules apparentées, mais n'incluant pas strictement le motif époxyquinol, présentent des propriétés antibactériennes et antifongiques.⁶

La (-)-jestérone (Figure 10), époxyquinol trisubstitué, fut découverte et caractérisée par Strobel en 2000 après avoir été isolée à partir d'un champignon se développant en Papouasie, le *Pestalotiopsis jester*.⁷ La première synthèse totale de la (-)-jestérone fut décrite en 2001 par Porco,⁸ après quoi une synthèse racémique fut proposée en 2004 par Mehta et Pan.⁹

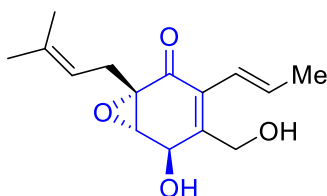


Figure 10 : Structure de la (-)-jestérone

Cet époxyquinol possède une activité antifongique ainsi qu'une cytotoxicité contre des lignées cellulaires de cancer du sein et de leucémie.⁷

D'autres époxyquinols naturels présentent des propriétés intéressantes pour l'agrochimie, quelques-uns seront maintenant présentés.

❖ Époxyquinols présentant des propriétés intéressantes pour l'agrochimie

L'épiépoformine (Figure 11), isolée sur un champignon infectant des feuilles de lilas des Indes par Nagasawa en 1978,¹⁰ est un époxyquinol à la structure très simple. De nombreuses synthèses totales de ce produit naturel furent décrites.¹¹⁻¹⁴

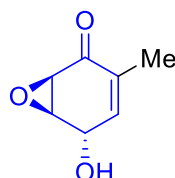


Figure 11 : Structure de l'épiépoformine

L'épiépoformine est un inhibiteur efficace de la germination des graines de salade, ce qui permet la conservation des graines en question pendant de longues périodes.¹⁰

La (+)-harveynone (Figure 12) fut isolée depuis un champignon infectant les feuilles de théiers par Nagata, Ando et Hirota en 1992.¹⁵ Cet époxyquinol substitué par une chaîne portant une liaison triple put également être obtenu par synthèse totale.^{12,16,17}

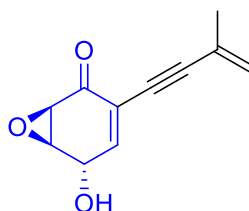


Figure 12 : Structure de la (+)-harveynone

Cette molécule induit une nécrose des feuilles du théier Yakubita et est considéré comme herbicide et fongicide.¹⁵

Le motif époxyquinol est ainsi présent dans de nombreux produits naturels présentant des activités d'intérêt thérapeutique et agrochimique. La synthèse de ce motif est donc un enjeu important pour accéder à ces molécules.

I.2. Stratégies de synthèse

Le motif époxyquinol peut être formé selon de multiples voies synthétiques.^{1,18} Il est possible de les classer en fonction de la dernière fonction caractéristique du motif à être formée lors de la séquence réactionnelle. Les voies d'accès présentées ici ne constituent pas une liste exhaustive des stratégies de synthèse possibles pour le motif époxyquinol, mais ont pour but d'illustrer la diversité des possibilités développées.

❖ Voies s'achevant par une époxydation

En raison de la grande réactivité du cycle époxyde, cette fonction est souvent la dernière formée dans le motif époxyquinol. La réaction revient alors à une époxydation sur un motif énone (Schéma 38).

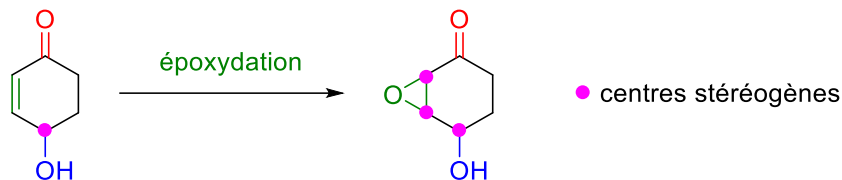


Schéma 38 : Époxydation de quinol pour obtenir le motif époxyquinol

Sur ce type de double liaison carbone-carbone, polarisée et plutôt appauvrie en électrons, la formation d'époxyde est généralement menée dans les conditions initialement décrites par Weitz et Scheffer en 1921.¹⁹ Les conditions décrites originellement portaient sur l'époxydation d'une énone par un mélange de peroxyde d'hydrogène et de soude (Schéma 39) mais on qualifie communément d'époxydation de Weitz-Scheffer toute époxydation d'une énone par un hydroperoxyde en conditions basiques.

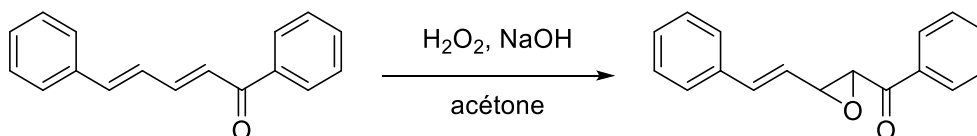


Schéma 39 : Conditions d'époxydation décrites par Weitz et Scheffer

Le défi posé par cette étape d'époxydation est principalement le contrôle de sa stéréosélectivité. La discrimination des deux faces du cycle put être effectuée par la formation d'un adduit de Diels-Alder avec du cyclohexène dans une synthèse totale du théobroxide décrite en 1995 par Ogasawara (Schéma 40).¹¹

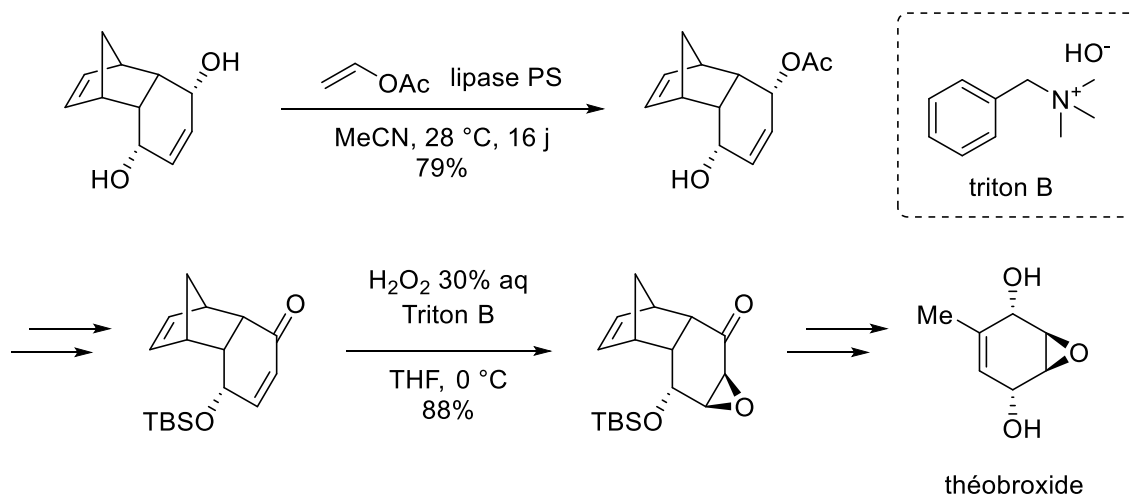


Schéma 40 : Synthèse du théobroxide par Ogasawara

Dans cette voie de synthèse, l'adduit de Diels-Alder préalablement formé permet l'induction asymétrique, par désymétrisation d'un composé *meso* au moyen d'une lipase. L'époxydation de Weitz-Scheffer a ensuite lieu sur la face convexe de l'adduit, du côté opposé à un groupement tributylsilyle. C'est donc ici une structure annexe qui permet d'atteindre la sélectivité attendue.

Il est possible d'économiser les étapes de formation et de dissociation d'un adduit si la molécule d'intérêt peut elle-même guider l'époxydation préférentiellement sur une des deux faces du cycle, comme décrit dans la synthèse rapportée par Johnson en 2013 (Schéma 41).²⁰

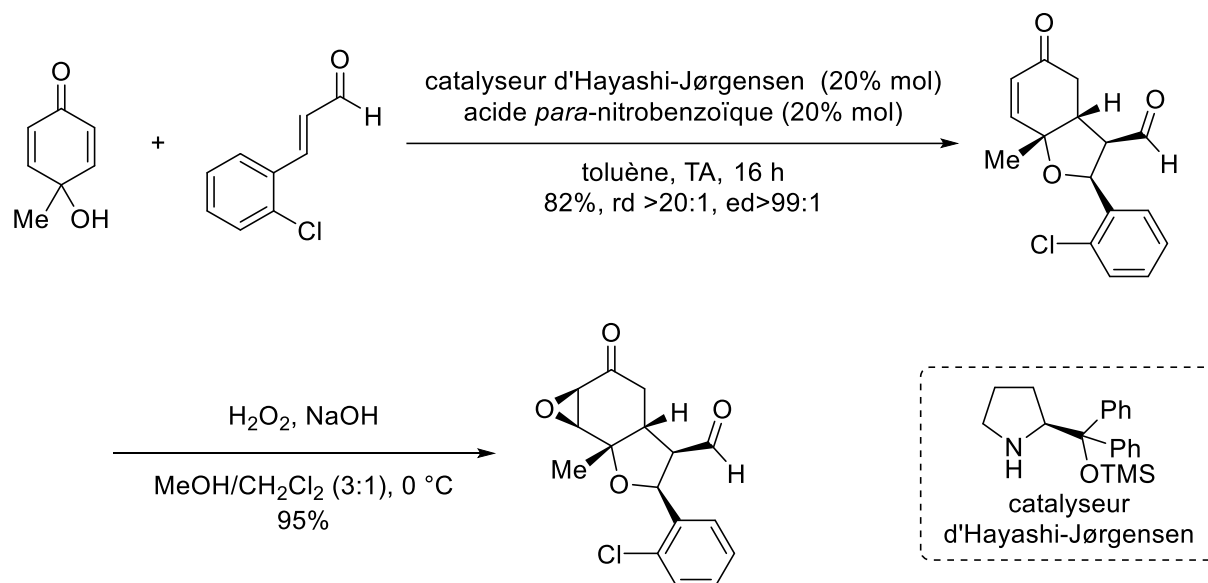


Schéma 41 : Fonctionnalisation énantiosélective de *para*-quinol décrite par Johnson

Dans cette synthèse, l'induction asymétrique fut réalisée par aminocatalyse au moyen d'une amine secondaire chirale, le catalyseur d'Hayashi-Jørgensen. À partir de *para*-quinol et d'un dérivé du cinnamaldéhyde, un système bicyclic rigide put être synthétisé avec un très bon excès énantiomérique. Ce bicycle rigide permit une grande sélectivité dans l'étape d'époxydation de Weitz-Scheffer qui suivit, menant à un composé portant six centres asymétriques connexes. Dans cet exemple, la structure d'intérêt permet d'orienter elle-même l'étape d'époxydation par encombrement stérique.

La substitution éventuelle du groupement hydroxyle influence tout particulièrement l'époxydation. En se basant sur les travaux de Fuchs utilisant des alcools libres²¹ et ceux d'Okamura utilisant des alcools protégés pour synthétiser l'épiépoformine,¹³ Trost proposa en 2014 une méthode permettant d'accéder à des motifs époxyquinols présentant une stéréochimie relative *syn* ou *anti* entre le cycle époxyde et le groupement hydroxyle (Schéma 42).²²

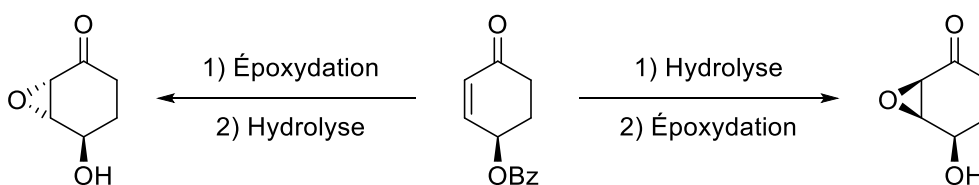


Schéma 42 : Stratégies de synthèse diastéréodivergentes proposées par Trost

En partant d'un même quinol protégé par un groupement benzoyle, il est possible d'effectuer une époxydation orientée en *anti* de l'alcool protégé en raison de l'encombrement du groupement protecteur. Une déprotection mène alors à l'époxyquinol de stéréochimie relative *anti*.

À l'inverse, la déprotection préalable de l'alcool permet de diriger l'époxydation sélectivement du même côté du cycle, comme décrit par Fuchs. Cette époxydation dirigée permet d'obtenir directement l'époxyquinol de stéréochimie relative *syn*.

Les méthodes permettant d'orienter la stéréochimie de l'époxydation sont donc multiples, l'époxydation elle-même étant menée dans des conditions dites de Weitz-Scheffer, le plus souvent avec une association de peroxyde d'hydrogène ou d'hydroxyde de *tert*-butyle et de triton B (voir Schéma 40, page 65).

❖ Voies s'achevant par une réduction

La dernière fonction synthétisée dans le motif époxyquinol peut aussi être l'alcool, le plus souvent par réduction d'un groupement carbonyle d'une époxyquinone (Schéma 43).

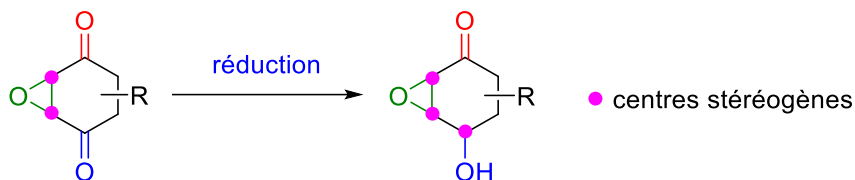


Schéma 43 : Réduction d'une époxyquinone en époxyquinol

Avec ce type de stratégie de synthèse, la stéréosélectivité de la réaction reste un défi comme précédemment, auquel s'ajoute celui de la régiosélectivité, puisque seul un groupement carbonyle doit être réduit. La question de la régiosélectivité est le plus souvent solutionnée à l'aide d'un groupement hydroxyméthyle placé sur l'atome de carbone adjacent, qui dirige le réducteur vers le groupement carbonyle adjacent.²³⁻²⁹

Les réducteurs utilisés dans cette étape sont le plus souvent le tétrahydruborate de sodium et l'hydruure de diisobutylaluminium (DIBAL-H). Le choix entre ces réducteurs et les conditions de la réduction peuvent servir à contrôler la stéréosélectivité de la réaction (Schéma 44).

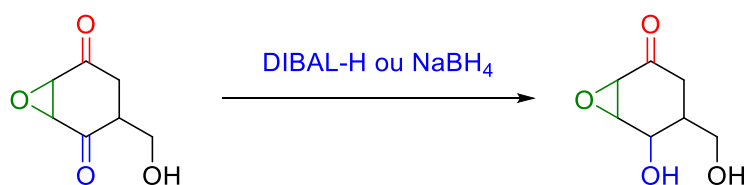


Schéma 44 : Réduction dirigée par un groupement hydroxyméthyle

Le DIBAL-H peut se lier aux atomes d'oxygène des groupements époxyde et hydroxyméthyle, ce qui peut diriger la réduction de manière stéréospécifique. Comme résumé par Mehta en 2005,²³ ces coordinations mènent à une stéréochimie *anti* entre le cycle époxyde et le groupement hydroxyle si la réduction est effectuée sur une époxyquinone nue.²³⁻²⁵ En revanche, si cette époxyquinone forme préalablement un adduit de Diels-Alder avec le cyclopentadiène, la face *exo* sera bloquée par un complexe d'aluminium et la réduction aura lieu sur l'autre face, menant à une stéréochimie relative *syn* entre le cycle époxyde et le groupement hydroxyle (Schéma 45).^{23,28,29} Ces différentes conditions purent être exploitées par Mehta en 2005 pour synthétiser des yanuthones, produits naturels d'origine marine, ainsi que leurs épimères.²³

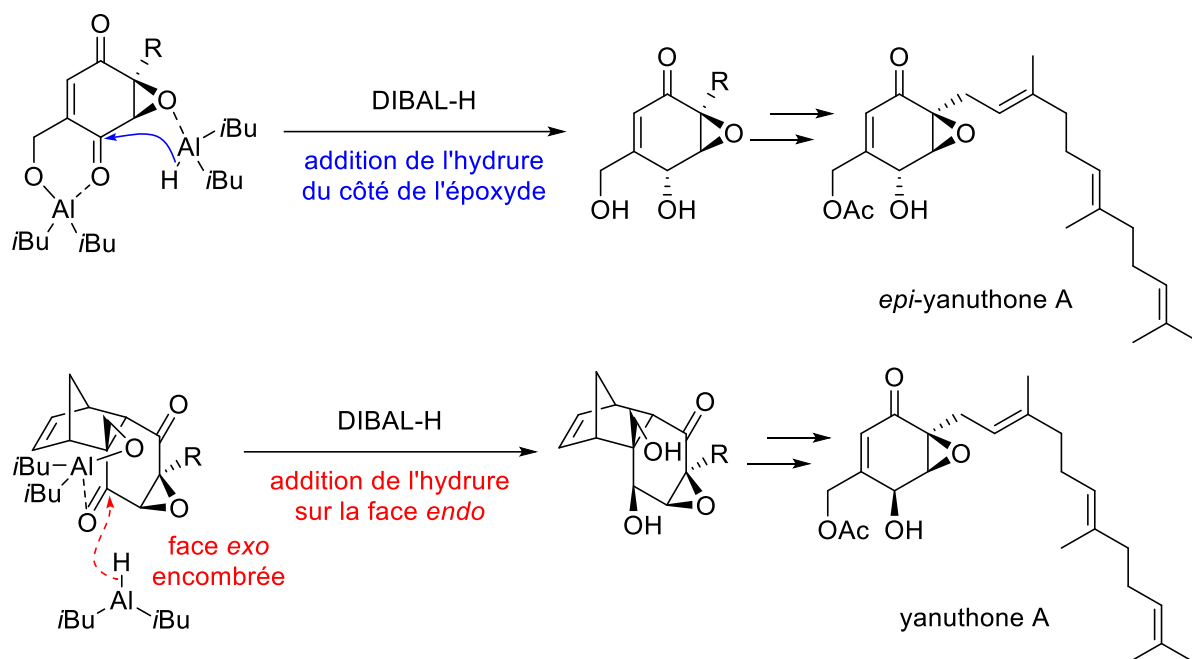


Schéma 45 : Différentes coordinations du DIBAL-H sur le motif époxyquinone

En 2014, Mehta décrivit la synthèse d'un époxyquinol naturel, la macrophorine A. L'addition de DIBAL-H sur l'époxyquinone conduisit à une réduction régio- et stéréosélective via l'attaque de l'hydruure sur la face *endo* de l'adduit, formant ainsi l'alcool dans la bonne configuration (S) avec un rendement de 92% (Schéma 46).³⁰ La macrophorine A fut ensuite obtenue par traitement thermique via une réaction de rétro-Diels-Alder dans l'éther diphenylique.

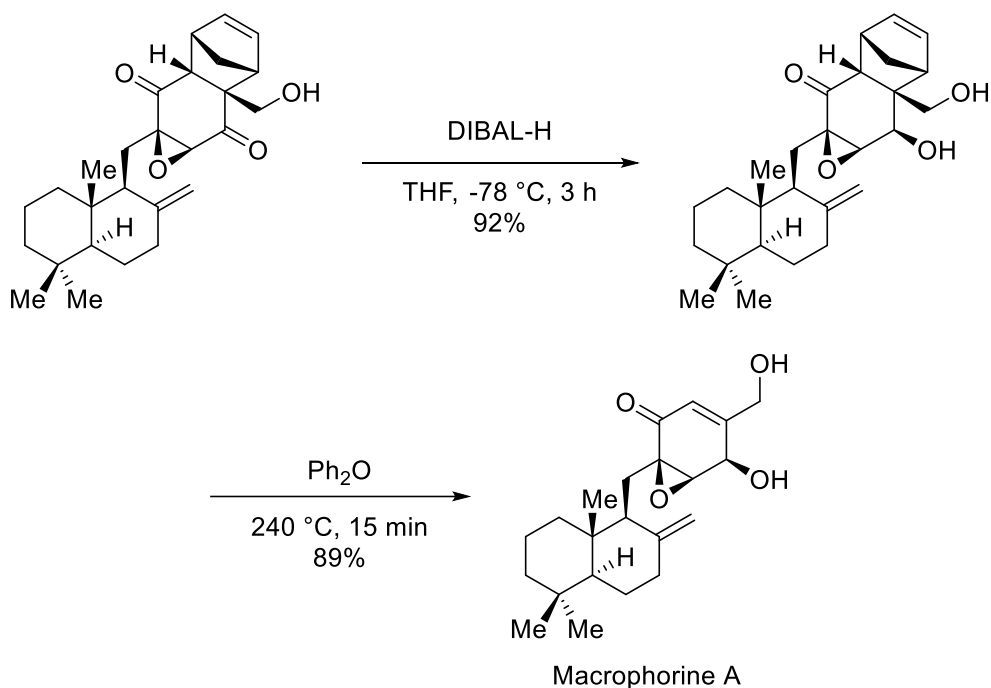


Schéma 46 : Réduction régio- et stéréosélective induite par du DIBAL-H décrite par Mehta

Le tétrahydruoborate de sodium peut également mener la réduction d'un groupement carbonyle de l'époxyquinone pour obtenir le groupement hydroxyle de l'époxyquinol correspondant, mais la stéréochimie n'est pas dirigée par une coordination comme dans le cas du DIBAL-H. Il est possible d'obtenir une stéréosélectivité *anti* entre le cycle époxyde et le groupement hydroxyle en formant un adduit de Diels-Alder comme décrit précédemment, permettant ainsi l'addition de l'hydrure sur la face *exo*, moins encombrée (Schéma 47).

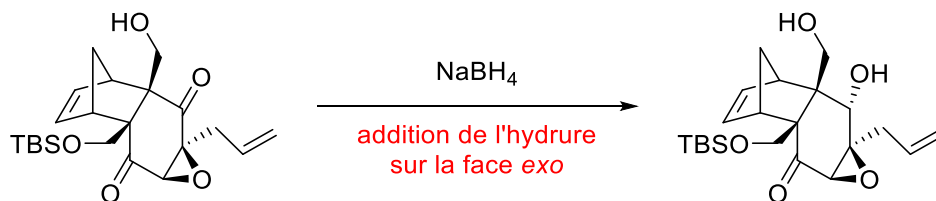


Schéma 47 : Réduction d'une époxyquinone par le tétrahydruoborate de sodium

Cette méthode fut utilisée par Mehta à plusieurs reprises pour synthétiser l'acide (±)-torreyanique,²⁶ la cytosporine D²⁷ ainsi que la (±)-jestérone.²⁷

L'ensemble de ces méthodes de réductions peut donc être résumé en fonction de la sélectivité induite par les conditions réactionnelles (Schéma 48).

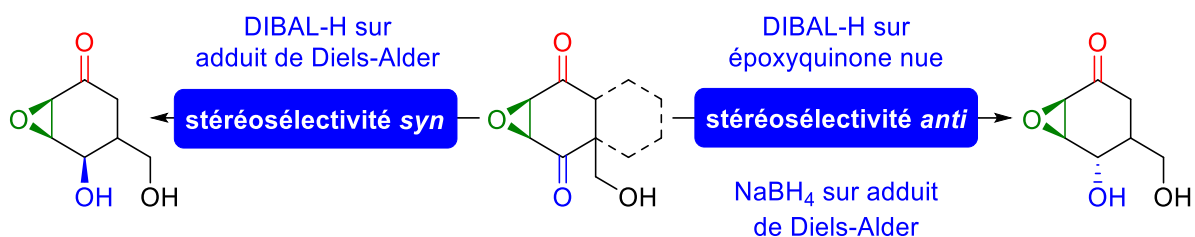


Schéma 48 : Conditions réactionnelles permettant une réduction stéréosélective du motif époxyquinone

❖ Voies s'achevant par une oxydation

L'obtention de la fonction cétone à partir d'une fonction alcool en fin de synthèse du motif époxyquinol représente un défi moins grand que les deux voies précédentes, puisque le seul contrôle à maîtriser est celui de la régiosélectivité, l'atome de carbone affecté ne portant plus d'information stéréochimique après l'oxydation (Schéma 49).

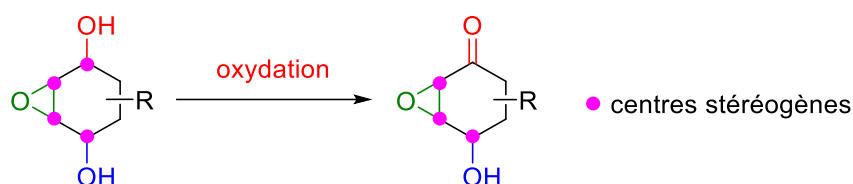


Schéma 49 : Obtention de la fonction cétone du motif époxyquinol par oxydation d'un alcool

L'oxydation de la fonction alcool peut être réalisée au moyen de dioxyde de manganèse lorsque le cycle présente une insaturation. Cette méthode d'oxydation douce des alcools allyliques fut par exemple utilisée par Mehta lors d'une synthèse énantiosélective de l'hexacyclinol, espèce naturellement produite par un champignon et présentant une activité antipaludéenne et antiprolifératrice contre deux lignées de cellules tumorales (Schéma 50).³¹

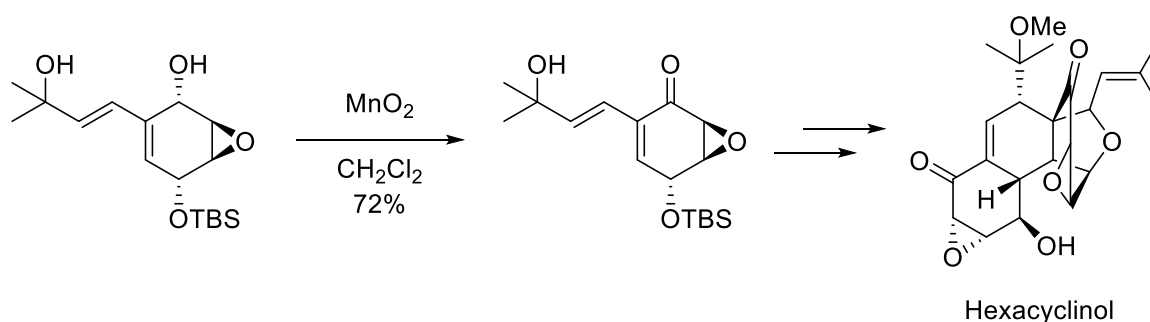


Schéma 50 : Oxydation par le dioxyde de manganèse pour obtenir le motif époxyquinol

La régiosélectivité de cette réaction est ici assurée par la protection de l'autre groupement hydroxyle par un éther silylé, stratégie également employée dans d'autres synthèses totales passant par l'oxydation d'un alcool pour obtenir un motif époxyquinol.^{32,33}

Une autre possibilité pour mener cette oxydation est l'emploi de periodanes tels que l'IBX (acide 2-iodobenzoïque) ou le periodane de Dess-Martin. Ce type de réactif fut ainsi utilisé par Hayashi pour développer la synthèse totale des époxyquinols A et B (Schéma 51)⁵ permettant ainsi d'éviter la suroxydation en époxyquinone observée lors de l'utilisation d'une combinaison de trioxyde de soufre et de pyridine dans le DMSO.³⁴

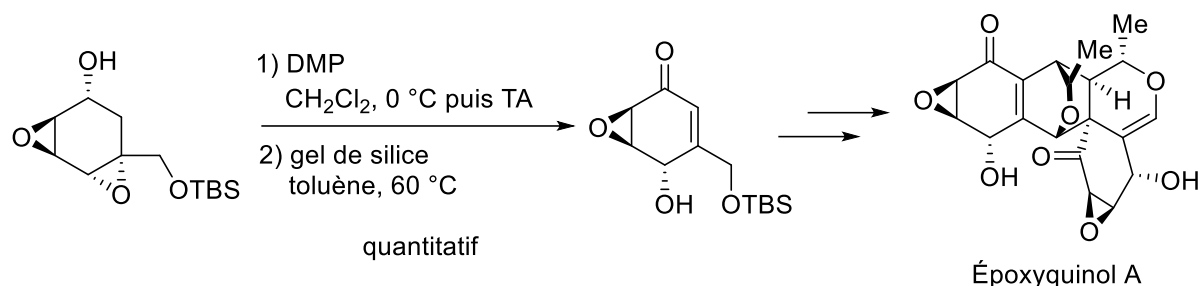


Schéma 51 : Oxydation pour obtenir le motif époxyquinol dans la synthèse totale de l'époxyquinol A

Pour mener à bien la même synthèse à plus grande échelle, Hayashi put remplacer le periodane de Dess-Martin par un mélange de TEMPO et d'hypochlorite de sodium, ce qui permit d'obtenir l'époxyquinol A avec un rendement de 89% pour les deux étapes d'oxydation-ouverture de cycle, décrites précédemment avec un rendement quantitatif.³⁵

En 2020, Wang décrivit la synthèse en 12 étapes d'un sesquiterpène, la (±)-11-O-débenzoyltashironine. L'oxydation régiosélective du diol, toujours au moyen de periodane de Dess-Martin, permit d'isoler l'époxyquinol correspondant avec un rendement de 89% (Schéma 52).³⁶

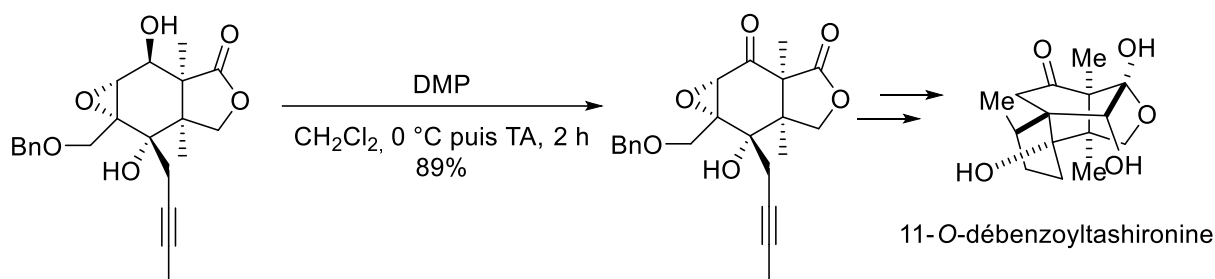


Schéma 52 : Oxydation régiosélective conduisant à un époxyquinol décrit par Wang

❖ Voies utilisant le réarrangement de Kornblum-DeLaMare

Le réarrangement de Kornblum-DeLaMare, décrit par les chercheurs lui ayant donné son nom en 1951, consiste en l'obtention d'un groupement carbonyle et d'un alcool à partir d'un peroxyde en présence d'une base (Schéma 53).³⁷

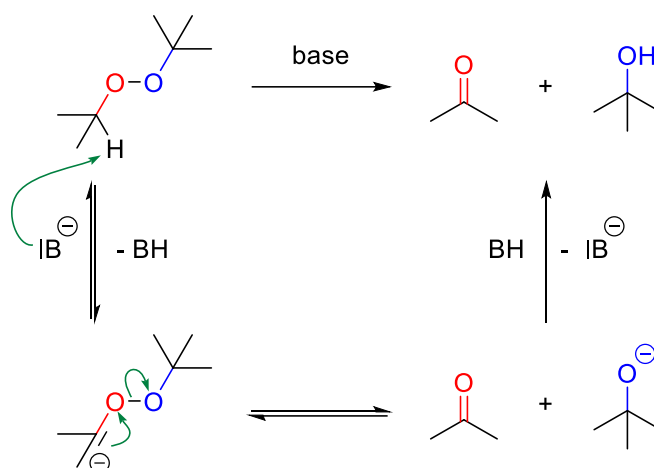


Schéma 53 : Bilan et mécanisme du réarrangement du Kornblum-DeLaMare

Appliquée à la synthèse d'époxyquinols, ce réarrangement permet l'obtention simultanée des groupements carbonyle et hydroxyle (Schéma 54).

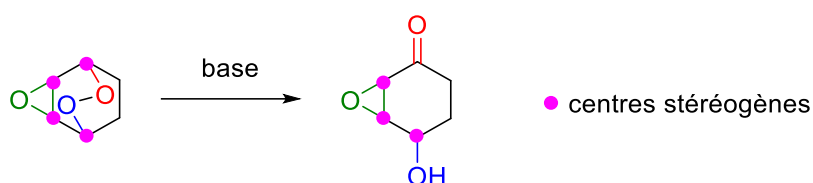
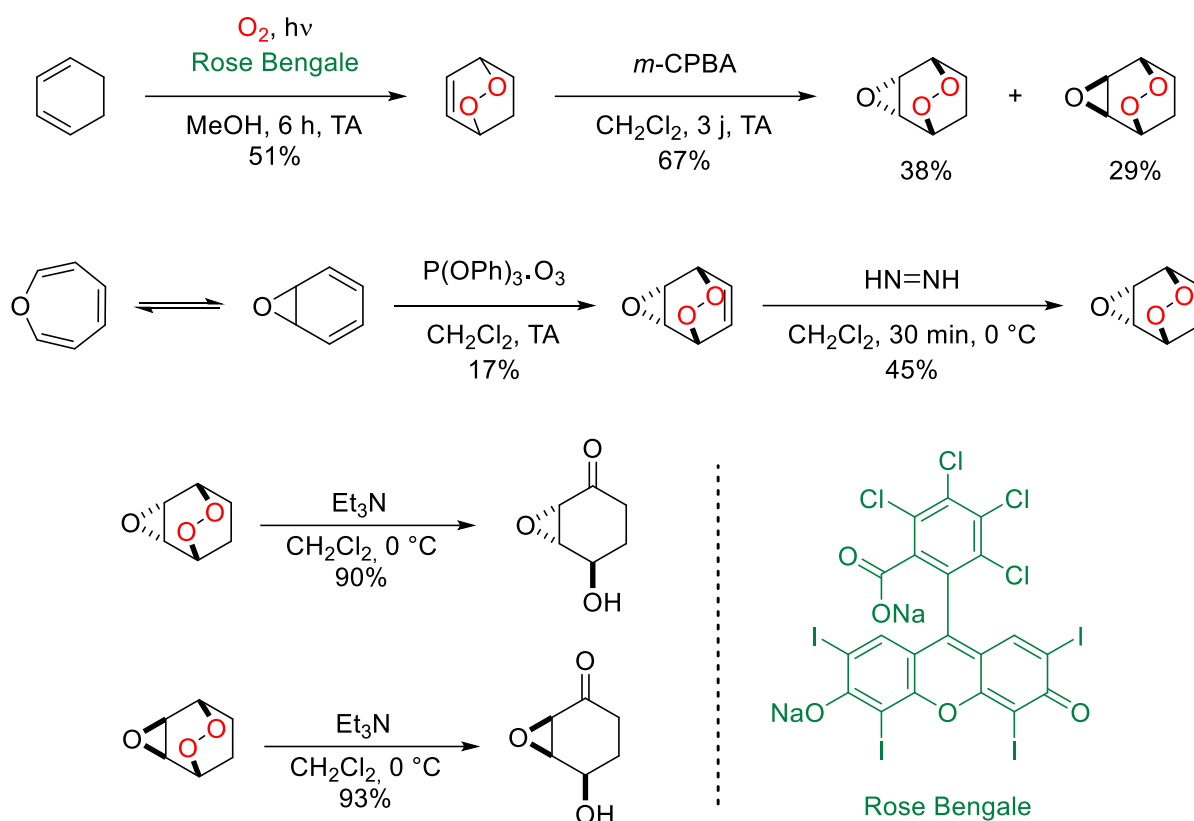


Schéma 54 : Obtention du motif époxyquinol par réarrangement de Kornblum-DeLaMare

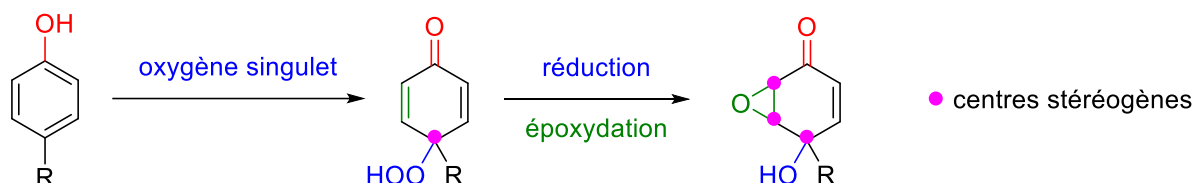
En utilisant cette voie de synthèse, il apparaît que la stéréochimie relative des groupements doit être fixée en amont du réarrangement. Les endoperoxydes précurseurs purent être obtenus à partir du cyclohexène, menant à un mélange de diastéréoisomères, ainsi qu'à partir d'oxépine, menant au diastéréoisomère *syn* pur (Schéma 55) par Balci en 1988.³⁸



Les diastéréoisomères *syn* et *anti* purent ensuite subir le réarrangement de Kornblum-DeLaMare en présence de triéthylamine pour former les époxyquinols correspondants avec de bons rendements de 93 et 90% respectivement.

❖ Voies utilisant la désaromatisation de phénols

La désaromatisation de phénols *para*-substitués par l'oxygène singulet produit un hydroperoxyde qui pourra subir une réduction et une époxydation, comme vu dans le chapitre 1. Ce motif permet de se rapprocher de la structure époxyquinol (Schéma 56).



Comme évoqué dans le chapitre 1, les hydroperoxydes assez instables produits par désaromatisation sont généralement réduits, permettant d'obtenir la fonction alcool du motif époxyquinol. Le problème se ramène ensuite à une simple oxydation, comme vu plus tôt dans cette partie. Ces stratégies en trois temps [désaromatisation-réduction-

époxydation] furent utilisées par exemple par Carreño et Urbano pour la synthèse de motifs caractéristiques de la famille des angucyclinones (Schéma 57).³⁹

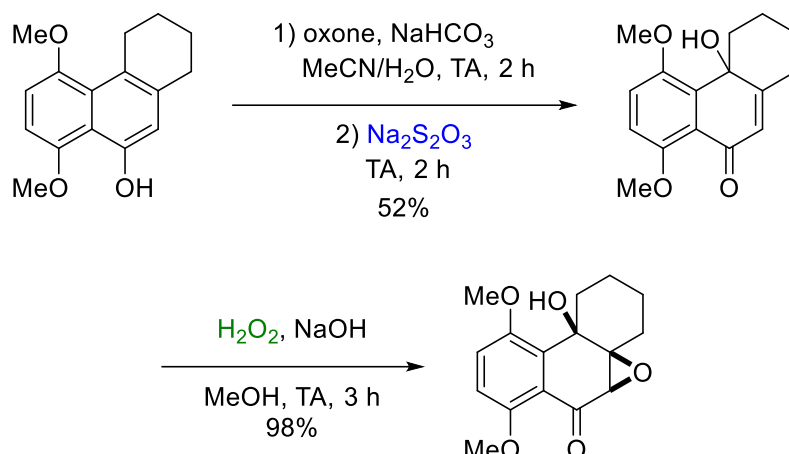


Schéma 57 : Synthèse d'un motif époxyquinol utilisant une désaromatisation de phénol

Dans cette synthèse, le phénol présent dans le substrat initial est désaromatisé, produisant un hydroperoxyde ensuite réduit en *para*-quinol par des ions thiosulfate. Le *para*-quinol est ensuite époxydé au moyen de peroxyde d'hydrogène en conditions basiques pour donner le motif époxyquinol visé.

Ce premier type de stratégie employant la désaromatisation de phénols pour obtenir un motif époxyquinol fonctionne, mais conduit à la perte de la moitié des atomes d'oxygène apportés par l'oxygène singulet, ainsi qu'à l'utilisation d'une quantité stœchiométrique de réducteur.

Une voie d'amélioration peut être l'utilisation de l'hydroperoxyde formé pour effectuer l'époxydation. De manière semblable aux séquences [réaction Schenck-ène-époxydation] développées par Adam et détaillées dans le chapitre 1 (voir page 47),⁴⁰ des séquences [désaromatisation-époxydation] peuvent être mises en place, permettant de se passer à la fois des réactifs de réduction et d'époxydation (Schéma 58).

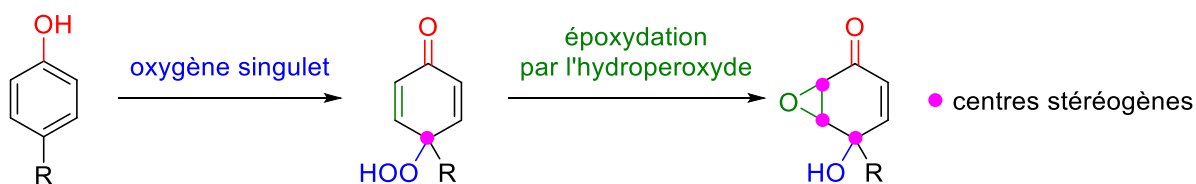


Schéma 58 : Stratégie de synthèse d'époxyquinol sans étape de réduction

Ce type d'auto-époxydation avait été observé par Dowd en 1991 sur des dérivés de la vitamine K. Ceux-ci, placés en présence d'un mélange de dioxygène marqué et non marqué, évoluaient vers des motifs époxyquinols sans que le dioxygène n'ait besoin d'être porté dans un état excité (Schéma 59).⁴¹

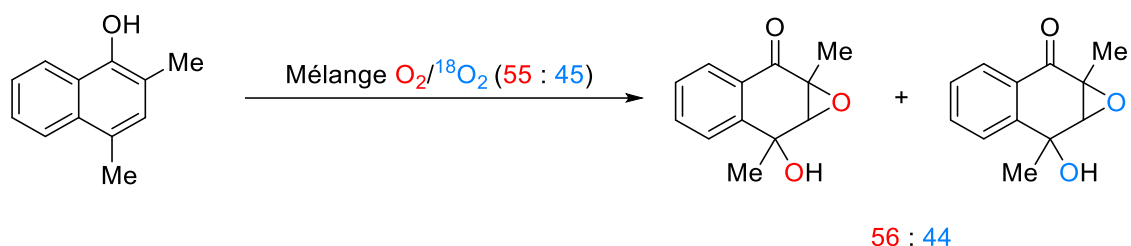


Schéma 59 : Expérience de Dowd sur les dérivés de vitamine K

Les époxyquinols obtenus par Dowd étaient entièrement marqués ou non marqués, ce qui indiquait que le mécanisme d'époxydation procédait *a priori* de manière exclusivement intramoléculaire, puisqu'aucun produit contenant un mélange des deux isotopes ne fut détectée.

Une stratégie de synthèse utilisant ce type d'époxydation put être développée par Urbano et Carreño, dans une synthèse totale du 3-épécéphalosporide G (Schéma 60).⁴²

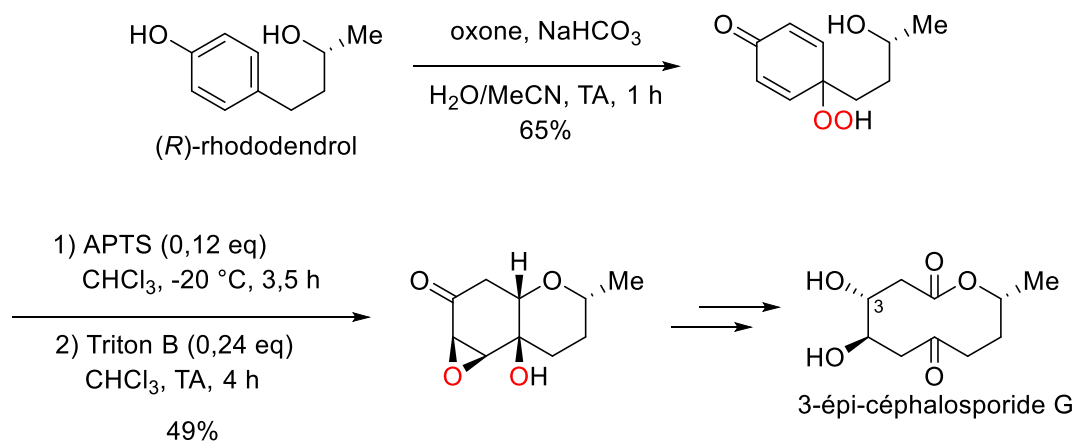


Schéma 60 : Synthèse utilisant un hydroperoxyde produit par photooxygénation

En partant du (R)-rhododendrol, les auteurs obtinrent l'hydroperoxyde désaromatisé grâce à de l'oxygène singulet généré par de l'oxone. Ensuite, cet hydroperoxyde fut placé successivement dans des conditions acides pour former le cycle à six chaînons puis dans des conditions basiques pour former l'époxyde, avec un rendement de 49% sur deux étapes. Cette stratégie permit la synthèse d'un analogue de produit naturel, le 3-épécéphalosporide G (Schéma 60).

Il est donc possible d'augmenter l'économie d'atomes de la synthèse de motifs époxyquinols en effectuant des séquences [désaromatisation-époxydation] où l'agent d'époxydation est le produit de la désaromatisation. Ce type de stratégie pourrait encore gagner en efficacité en étant effectuée de manière monotope.

La faisabilité d'une synthèse monotope fut fortuitement observée dès 1989 par Breton lors d'une synthèse de l'hallérone par photooxygénation (Schéma 61).⁴³

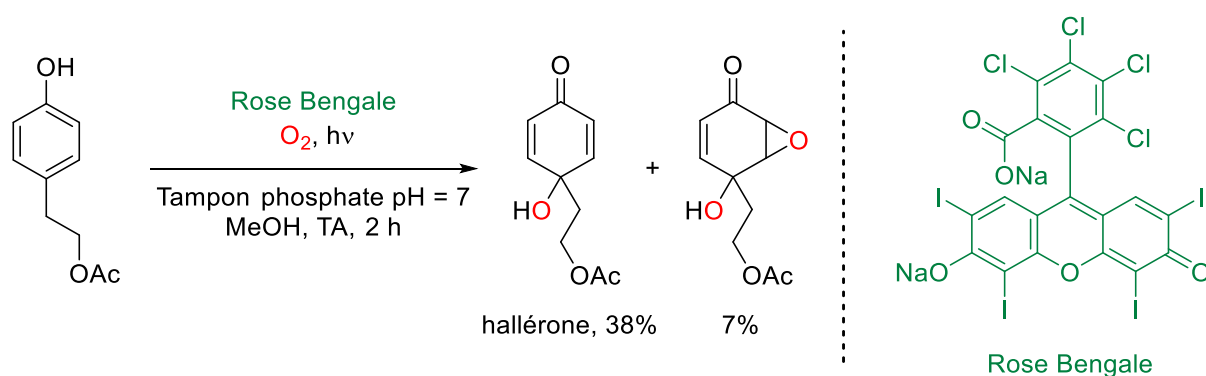


Schéma 61 : Synthèse de l'hallérone par Breton

Dans sa synthèse, Breton n'utilisa pas de réducteur, mais obtint tout de même l'hallérone, présentant une structure de *para*-quinol. Une réduction avait dû avoir lieu avec une autre espèce du milieu, mais un époxyquinol avait également été produit par cette réaction.

En favorisant l'étape d'époxydation, une vraie stratégie de synthèse monotope semble donc accessible. Ceci pourrait être effectué par l'ajout d'une base dans le milieu, pour s'approcher des conditions de Weitz-Scheffer (voir Schéma 39 page 65). Notre équipe s'intéressa à ce type de développement pour la formation de motifs époxyquinol en 2019.

I.3. Notre projet et ses défis

❖ Précédents travaux de l'équipe

Des travaux de notre équipe consistèrent à essayer de combiner la photosensibilisation et un milieu basique pour mener la synthèse du motif époxyquinol de manière monotope. Après optimisation de conditions réactionnelles, une méthodologie de synthèse permit l'établissement de conditions réactionnelles satisfaisantes (Schéma 62).⁴⁴

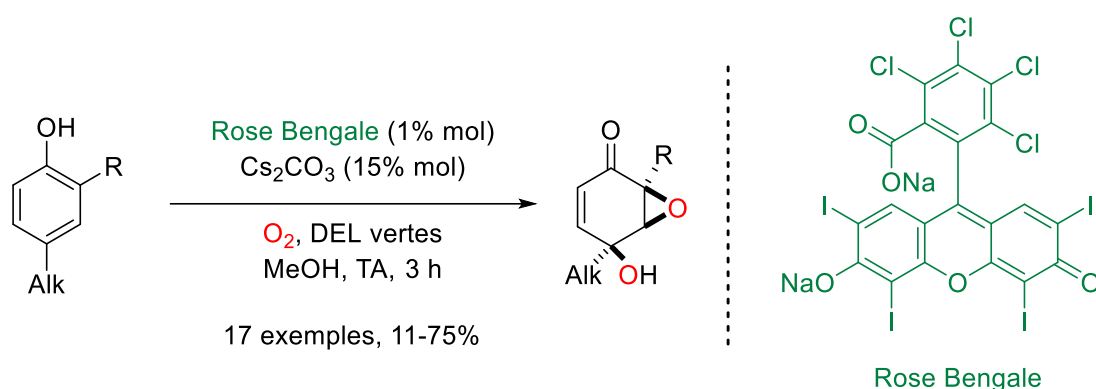


Schéma 62 : Réaction monotope de désaromatisation-époxydation

Dans ces travaux, le photosensibilisateur choisi fut le Rose Bengale, en raison de sa production d'oxygène singulet très efficace (voir page 25), de sa bonne solubilité dans le méthanol et de son caractère peu dispendieux. L'optimisation des conditions

réactionnelles fit apparaître qu'une quantité catalytique de base permettait d'atteindre de meilleurs rendements qu'une quantité stœchiométrique. Ces nouvelles conditions, en plus d'être monotopes, permirent donc d'accroître l'économie d'atomes par la réduction de la quantité de base requise.

Comme pour la réaction de Weitz-Scheffer, la réaction était favorisée par l'appauvrissement électronique de la fonction énone. Il fut observé que de bons rendements, voisins de 60%, pouvaient être obtenus avec un groupement R électroattracteur, mais que le remplacer par un groupement électrodonneur menait à une décomposition du réactif en des produits indéterminés multiples. L'issue de l'orientation était donc ici très dépendante du substituant R.

En partant de ces observations et après des manipulations complémentaires, un mécanisme réactionnel intramoléculaire fut proposé pour cette réaction (Schéma 63).

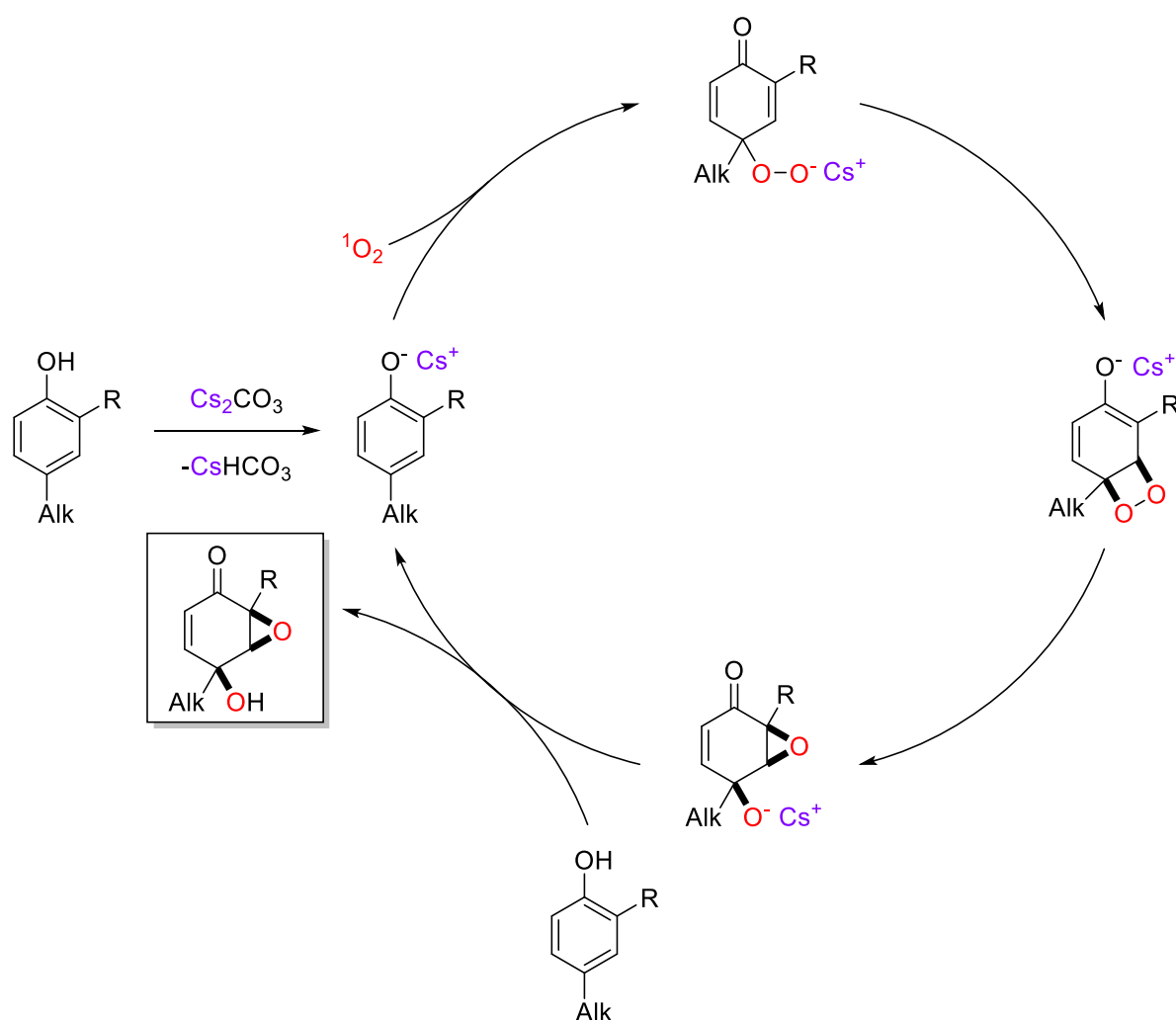


Schéma 63 : Schéma proposé pour la formation monotope du motif époxyquinol à partir d'un phénol

Ce mécanisme commence par la déprotonation du phénol au moyen de carbonate de césium, générant un phénolate, meilleur nucléophile que le phénol initial. Ce phénolate peut réagir facilement avec l'oxygène singulet, électrophile, pour former un

hydroperoxydate. Ce dernier peut effectuer une addition de Michael, débutant l'époxydation de Weitz-Scheffer par la formation d'un intermédiaire énolate.

Cet énolate, plus stabilisé dans le cas où le substituant R est électroattracteur, pourrait expliquer la dépendance forte du rendement de la réaction à ce substituant.

L'énolate peut ensuite évoluer en un époxyde comprenant également une fonction alcoolate, pouvant réagir avec un nouvel équivalent du phénol initial pour former l'époxyquinol et un nouvel équivalent de phénolate. Cette dernière étape explique pourquoi une quantité substœchiométrique de base est suffisante pour cette réaction.

Le caractère intramoléculaire du mécanisme, tout d'abord supposé par similarité avec les travaux de Dowd⁴¹ (voir Schéma 59 page 75), semble être favorisé d'après des travaux ultérieurs, bien que la participation d'une voie intermoléculaire ne puisse être totalement exclue.⁴⁵

Ces travaux permirent l'établissement de conditions monotopes pour la formation d'époxyquinols à partir de phénols. Ces conditions offraient une régio- et une stéréosélectivité totales, la régiosélectivité étant guidée par la présence du substituant en position *ortho* du phénol. Pour élargir la gamme de motifs accessibles, une piste d'amélioration serait la variation de la régiosélectivité de l'étape d'époxydation, qui pourrait prendre place du côté opposé au substituant.

❖ Vers de nouvelles séquences réactionnelles monotopes à partir de phénols

Pour disposer d'outils de désaromatisation-époxydation modulables, la régiosélectivité de l'époxydation précédemment développée dans l'équipe doit pouvoir être orientée différemment. Des travaux de Yadav en 1995 montrèrent que la substitution d'une énone en position β la rend moins réactive vis-à-vis d'une époxydation de type Weitz-Scheffer (Schéma 64).⁴⁶ En effet, en ajoutant un simple substituant méthyle, le rendement est fortement diminué pour un temps de réaction plus que doublé.

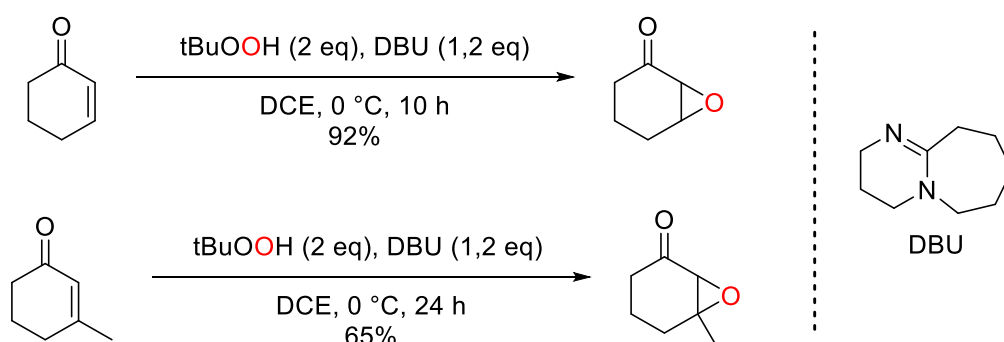


Schéma 64 : Époxydation menée sur des α -énones différemment substituées

De manière plus quantitative, Ofial décrit en 2021 l'influence de la présence d'un substituant méthyle sur les constantes de vitesse d'addition de Michael sur des cyclohexénones (Schéma 65).⁴⁷

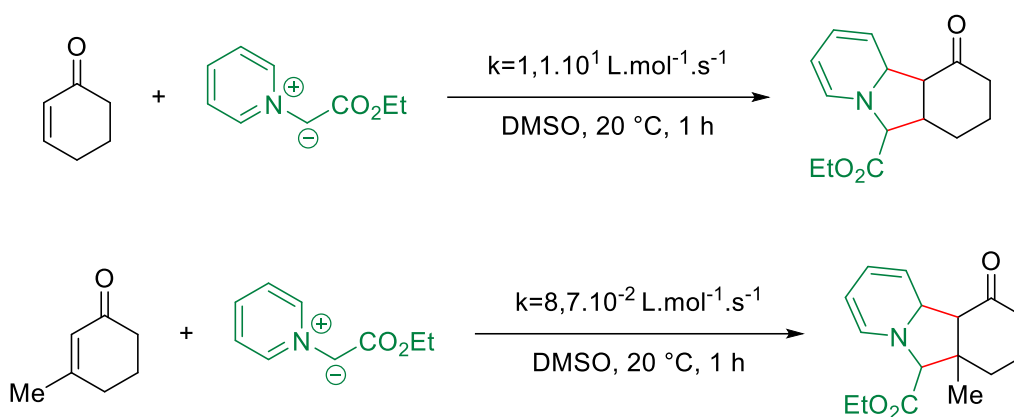


Schéma 65 : Influence de la substitution d'une cyclohexénone sur la cinétique d'une addition de Michael

Il est possible de constater que la présence d'un groupement méthyle suffit à diminuer la constante de vitesse de l'addition de plus de deux ordres de grandeur. La diminution de vitesse observée pour l'époxydation de Weitz-Scheffer observée par Yadav (Schéma 64) et l'étude cinétique d'Ofial montrent toutes deux que le groupement méthyle, bien que peu encombrant, peut fortement influencer sur une addition de Michael.

Puisque la désaromatisation des phénols produit des cyclohexadiénones, deux sites d'époxydation sont disponibles pour l'hydroperoxyde formé. La substitution préalable d'un de ces sites, en position *meta* du phénol initial, pourrait permettre d'obtenir une régiosélectivité inverse de celle développée précédemment dans le groupe (Schéma 66).

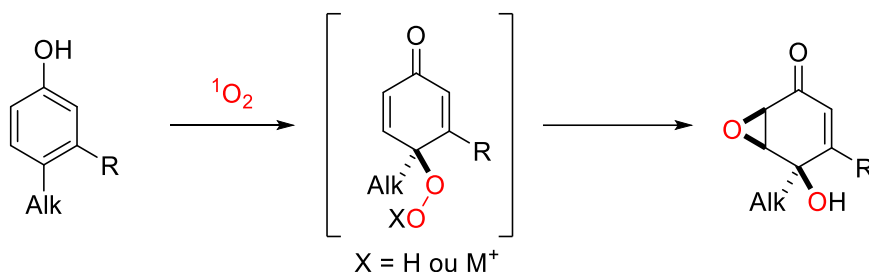


Schéma 66 : Orientation de la régiosélectivité par un substituant en position *meta* sur un phénol

Afin de voir si ce type de réaction était possible, plusieurs substrats présentant une structure appropriée furent synthétisés afin d'être placés dans des conditions de photooxygénation.

II. Résultats préliminaires

II.1. Synthèse des premiers substrats

Afin de bien visualiser l'influence des substituants en position *meta* sur la réaction de photooxygénation développée, il fut décidé de comparer dans un premier temps des espèces toutes porteuses d'un substituant méthyle en position *para* (Schéma 67).

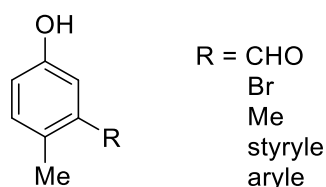


Schéma 67 : Structures des substrats initiaux

Afin d'être intéressants pour cette étude, les substrats devaient répondre à plusieurs critères :

- Être facilement synthétisables afin de pouvoir rapidement mener les travaux d'optimisation ;
- Ouvrir l'accès à la synthèse d'analogues afin de pouvoir explorer les limites de la réaction développée en fonction des substituants portés par les substrats.

Pour ces raisons, il fut décidé d'essayer de mener la photooxygénation à la fois sur des produits commerciaux et sur les substrats **1a** et **4** représentés sur le Schéma 68, respectivement porteurs d'un substituant styryle et phényle en *meta* du phénol. Ces deux composés étaient *a priori* accessibles en peu d'étapes à partir de composés commerciaux et pouvaient être dérivés en une série d'analogues de façon aisée en utilisant d'autres acides boroniques ou sels de phosphonium, également abondamment disponibles commercialement.

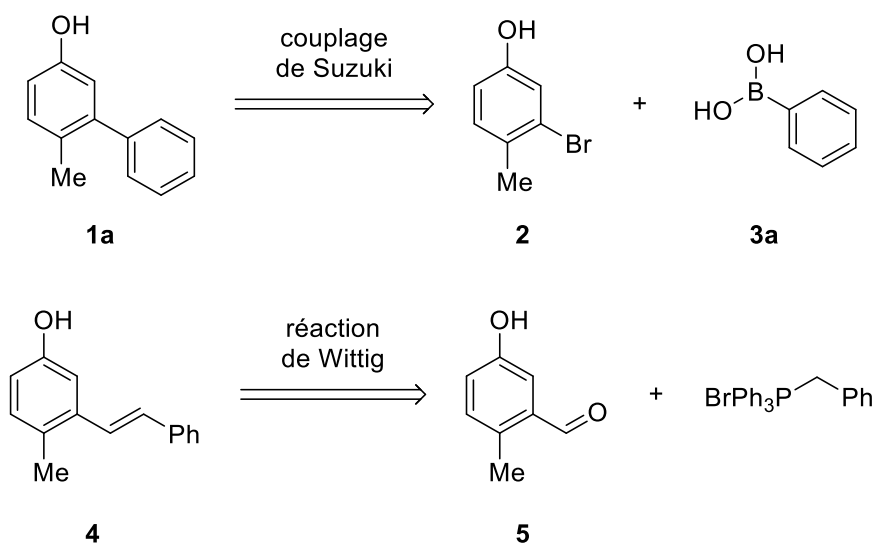


Schéma 68 : Schéma rétrosynthétique pour obtenir les substrats **1a** et **4**

❖ Synthèse du substrat **1a** par couplage de Suzuki-Miyaura

Afin de synthétiser le substrat **1a**, il est possible de mener un couplage palladié de type Suzuki-Miyaura, ce qui permet également de varier aisément les substituants portés par les aryles. Ce substrat **1a** était donc un candidat intéressant puisqu'il pouvait servir de porte d'entrée à une famille d'analogues à photooxygéner par la suite.

Le dérivé phénolique bromé **2** n'étant pas disponible commercialement au début de l'étude, il fut dans un premier temps synthétisé à partir de l'aniline commerciale correspondante (Tableau 3). Deux essais furent réalisés, un premier dans les conditions développées par Mihovilovic,⁴⁸ qui ne mena qu'à un rendement de 6%, puis un second dans les conditions décrites par Wagner,⁴⁹ qui permirent d'obtenir le phénol **2** avec un rendement de 46%.

Tableau 3 : Essais d'obtention du phénol **2**

Essai	Conditions	Rendement
1	NaNO ₂ (1,1 eq.), H ₂ SO ₄ , H ₂ O, 15 min	6%
2	NaNO ₂ (1,2 eq.), H ₂ SO ₄ , H ₂ O, 2 h Puis urée (0,15 eq.)	46%

Malgré un rendement restant assez modeste, les conditions de l'essai 2 permirent de disposer de suffisamment de phénol **2** pour mener une partie des couplages de Suzuki-Miyaura nécessaires.

Ce couplage fut d'abord mené selon les conditions décrites par Mor à l'aide de tétrakis(triphénylphosphine)palladium.⁵⁰ Ces conditions menèrent à des rendements peu répétables, peut-être dûs à une dégradation du catalyseur.

D'autres conditions, décrites par Silverman,⁵¹ permirent de contourner ce problème en utilisant comme catalyseur du dichlorobis(triphénylphosphine)palladium (II), beaucoup moins sensible à l'air. L'utilisation de ces conditions permit d'obtenir le substrat **1a** avec un rendement de 97% de façon répétable (Schéma 69).

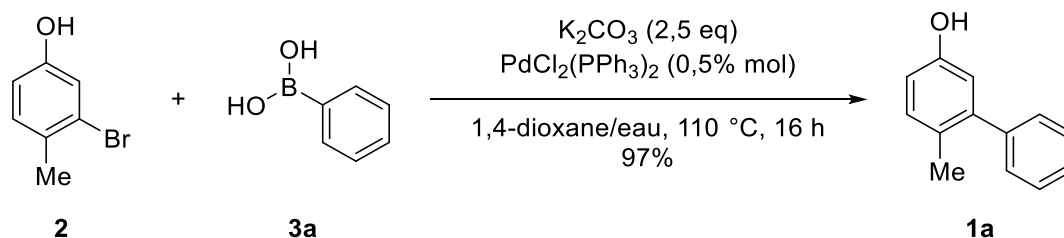


Schéma 69 : Conditions de couplage retenues pour la synthèse de **1a**

❖ Synthèse du substrat **4** par réaction de Wittig

Pour obtenir le substrat **4** par réaction de Wittig, il était préalablement nécessaire de disposer de l'aldéhyde **5**, dont la synthèse fut décrite par Smejkal en 2017 à l'échelle du kilogramme.⁵² La dernière étape de cette courte synthèse nécessita une optimisation importante de la part de l'équipe de Smejkal (Schéma 70).

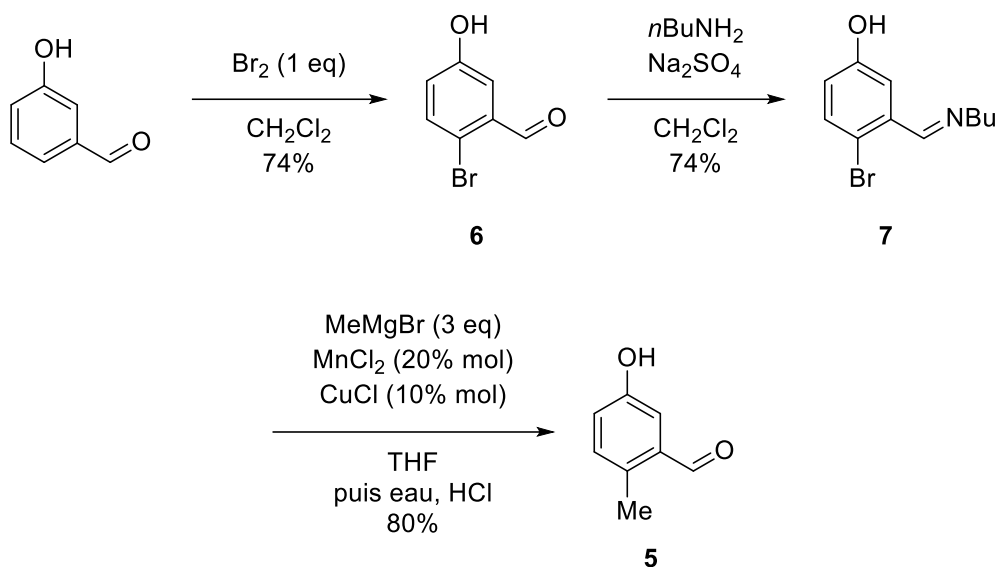


Schéma 70 : Synthèse de l'aldéhyde **5** par Smejkal

La synthèse décrite procède en trois étapes à partir du 3-hydroxybenzaldéhyde commercial. Premièrement, cet aldéhyde est sélectivement bromé en position *para* de la fonction phénol par ajout d'un équivalent de dibrome dans le dichlorométhane. Ensuite, la fonction aldéhyde de **6** est protégée sous forme d'imine, toujours dans le dichlorométhane avec du sulfate de sodium jouant le rôle de desséchant. Enfin, un couplage utilisant des sels de manganèse (II) et de cuivre (I) est effectué pour méthyliser l'imine **7** avant de l'hydrolyser pour obtenir l'aldéhyde désiré **5**.

Ce couplage au manganèse fut l'étape demandant un important travail d'optimisation à Smejkal. Divers réactifs alkylants, additifs et solvants furent essayés avant d'obtenir de bons rendements en utilisant du bromure de méthylmagnésium ainsi qu'une quantité catalytique de chlorure de cuivre (I) dans le THF. Cette synthèse permit à Smejkal d'obtenir plus d'un kilogramme d'aldéhyde **5** avec une grande pureté (98% en RMN ¹H).

Cette synthèse en 3 étapes fut adaptée à plus petite échelle dans les travaux présentés ici, ce qui permit l'amélioration des rendements des deux premières étapes, les contraintes expérimentales n'étant pas les mêmes (Tableau 4). Pour la première étape, en remplaçant une étape de lavage à l'eau par une extraction liquide-liquide avec de l'acétate d'éthyle, le rendement en **6** put être porté à 90%. Pour la deuxième étape, il fut possible d'évaporer tout le toluène utilisé pour le traitement, là où cette manipulation était plus difficile à l'échelle initiale (50 L de toluène étaient utilisés). Cette modification permit d'obtenir un rendement de 86% en imine **7**.

Tableau 4 : Comparaison des rendements obtenus par Smejkal et ceux obtenus à plus petite échelle dans ces travaux

	Bromation	Imination	Couplage	Total
Rendement (Smejkal) (%)	74	74	80	44
Rendement (ces travaux) (%)	90	86	60	46

Sur l'étape de couplage au manganèse, un rendement de seulement 60% en aldéhyde **5** put être atteint après purification. Les deux étapes précédentes pouvant facilement être menées sur de grandes quantités, il fut décidé de ne pas chercher à améliorer le rendement modeste de cette troisième étape, les quantités obtenues permettant déjà d'effectuer la réaction de Wittig pour la synthèse du substrat visé **4-(E)** (Schéma 71)

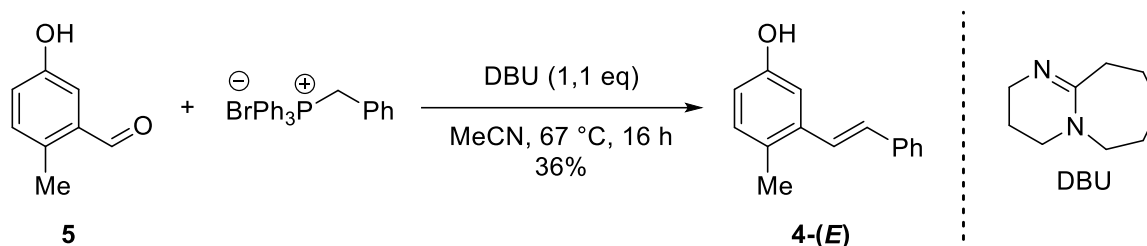


Schéma 71 : Obtention du substrat **4** par réaction de Wittig

Le mélange de l'aldéhyde **5** et du bromure de benzyltriphenylphosphonium en présence de DBU permet d'obtenir le substrat visé **4-(E)**. La séparation difficile des isomères (*E*) et (*Z*) mena à un rendement de seulement 36%, néanmoins suffisant pour les essais visés.

Une fois les substrats souhaités synthétisés, ceux-ci purent être placés dans des conditions de photooxygénation.

II.2. Sélection du substrat d'optimisation

Pour déterminer un substrat sur lequel des conditions de photooxygénation pourraient être optimisées, plusieurs molécules correspondant au motif envisagé (phénol substitué en position *para* par un groupement méthyle et en position *meta* par un groupement variable) furent placées dans les conditions de photooxygénation préalablement développées dans l'équipe (Tableau 5, application des conditions résumées au Schéma 62, page 76).⁴⁴

Tableau 5 : Essais de photooxygénation sur des phénols meta-substitués

Essai	R	Conversion (%)	Rendement en 8 (%)	Rendement en 9 (%)	Rendement en 10 (%)
1	H	33	-	19	-
2	CHO	28	-	16	-
3	Br	24	-	14	3,5
4	Me	100	50	17	-
5	CHCH ₂ Ph	100	46	22	-
6	Ph	66	24	16	-
7*	Ph	92	54	12	-

* Temps de réaction porté à 5 heures

Les substrats non encombrés en position *meta* ou substitués par un groupement carbonyle ou un atome de brome ne furent pas affectés de la façon souhaitée par l'oxygène singulet. Ils furent certes désaromatisés, mais il n'y eut pas de transfert du second atome d'oxygène pour donner lieu à une époxydation. Au lieu de cela, l'hydroperoxyde probablement formé par la désaromatisation subit une réduction *in situ* pour mener au quinol correspondant. Dans le cas du substrat *meta*-substitué par un atome de brome, une faible quantité d'hydroperoxyde (3,5%), probable intermédiaire vers le *para*-quinol, put être isolé.

La faible conversion obtenue par les essais de photooxygénation sur les phénols substitués par un groupement carbonyle ou un atome de brome pourraient s'expliquer par l'appauvrissement électronique du cycle phénol dans ces composés. La réaction de l'oxygène singulet, électrophile, serait alors moins favorisée. Cette faible réactivité en photooxygénation des composés bromés avait déjà été observée par Klusmann lors de synthèses d'oxaspirocycles.⁵³

Les substrats présentant le plus d'intérêt dans l'optique du développement d'une séquence désaromatisation-époxydation monotope semblèrent être ceux des essais 4 (substituant méthyle), 5 (substituant styryle) et 6 (substituant phényle). Ces trois essais menèrent à des conversions beaucoup plus élevées, ainsi qu'à des rendements en époxyquinols satisfaisants avant toute optimisation. Le substrat *meta*-substitué par un groupement phényle étant photooxygéné de façon moins complète que les autres pour un même temps de réaction, un nouvel essai (essai 7) fut mené avec 5 heures de réaction pour augmenter la conversion. La conversion et le rendement atteignirent alors ceux des essais 4 et 5.

Le substrat **1a** de l'essai 7 fut finalement sélectionné, puisqu'il faisait partie de ceux menant à un rendement intéressant, qu'il était accessible en peu d'étapes de synthèse et

que son squelette permettait de servir de base à toute une famille de composés (Schéma 72).

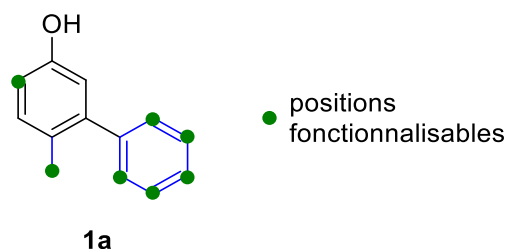


Schéma 72 : Substrat **1a** choisi pour l'optimisation et ses possibilités de dérivation

III. Optimisation de la réaction

Les conditions réactionnelles initialement considérées (voir Tableau 5 page 84), issues des travaux précédents de l'équipe,⁴⁴ n'avaient amené qu'à un rendement de 54%. Afin d'améliorer ce rendement, ces conditions réactionnelles furent optimisées. Avant de détailler cette optimisation, le dispositif de photooxygénation sera présenté.

III.1. Description du dispositif de photooxygénation

Le substrat **1a** sélectionné fut photooxygéné à l'aide du montage déjà utilisé dans les travaux précédents de l'équipe (Figure 13).

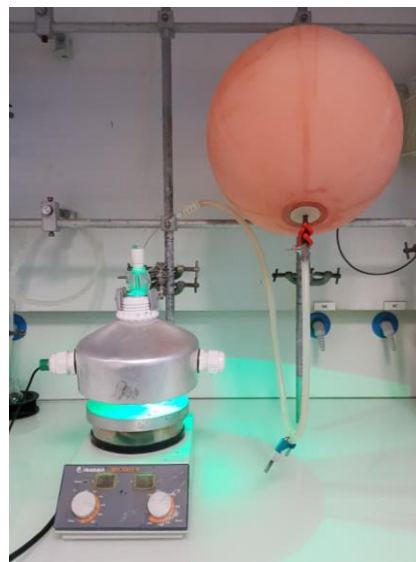
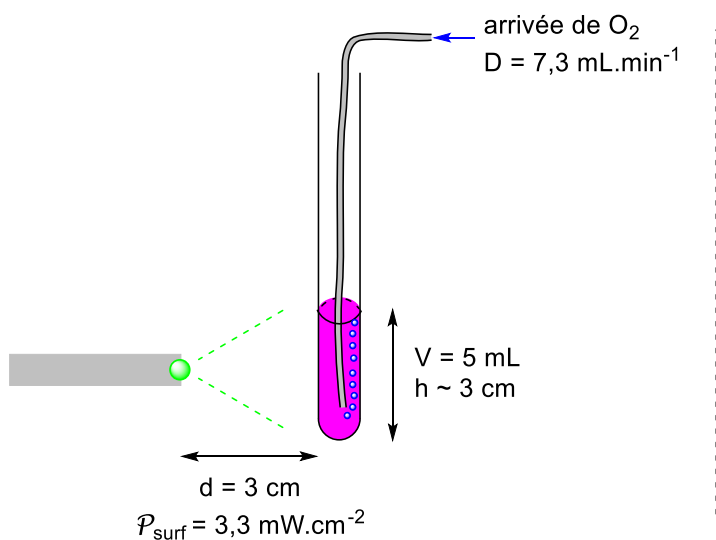


Figure 13 : Schéma et photographie du montage de photooxygénation utilisé

Ce montage est centré autour d'un tube en pyrex, d'un diamètre d'environ 1 centimètre, contenant le milieu réactionnel. L'irradiation d'un tube est plus efficace que celle d'un ballon pour un volume donné, la puissance lumineuse disponible diminuant très rapidement avec l'épaisseur de solution traversée.⁵⁴ La saturation en dioxygène du solvant de réaction fut assurée par un barbotage à débit constant de dioxygène pur,

contenu dans une baudruche, *via* une aiguille plongeant dans la solution. Le débit obtenu, mesuré par variation du diamètre de la baudruche sur 24 heures, fut estimé à 7,3 mL.min⁻¹.

L'irradiation lumineuse fut effectuée au moyen d'une diode électroluminescente (DEL) de la société Multicomp, montée sur un manchon en plastique pour une manipulation plus aisée. Les données du constructeur ne comprenaient pas la puissance lumineuse réellement émise. La puissance lumineuse incidente au niveau du tube fut donc mesurée au moyen d'un puissance-mètre optique, en plaçant la sonde de l'appareil à la même distance de la DEL que le tube lors des manipulations (Figure 14). La puissance lumineuse surfacique reçue par le milieu fut ainsi estimée à 3,3 mW.cm⁻².

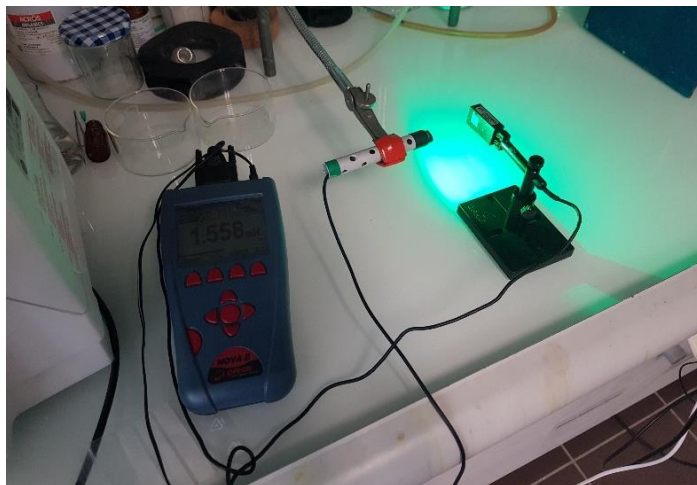


Figure 14 : Mesure de puissance lumineuse incidente

Pour chaque essai, la réaction fut menée sur 0,125 mmol de phénol **1a** dans 5 mL de solvant. Après 5 heures de réaction, le solvant fut évaporé sous pression réduite, puis le mélange fut redissout dans du chloroforme deutéré en présence d'un équivalent de méthylphénylsulfone, servant d'étalon interne. L'analyse en RMN ¹H de la solution obtenue permit d'obtenir le rendement des différents produits par intégration relative de pics caractéristiques des différentes espèces.

III.2. Influence de la base et de sa quantité

Partant des conditions issues des travaux précédents (voir Schéma 62, page 76),⁴⁴ plusieurs bases furent considérées pour promouvoir la réaction. Trois produits furent obtenus lors de ces essais : l'époxyquinol attendu **8a**, l'hydroperoxyde **10a**, probable intermédiaire dans la formation de l'époxyquinol, ainsi que l'alcool **9a**, possible produit de réduction de **10a** (Tableau 6).

Tableau 6 : Influence de la base utilisée et de sa quantité sur la photooxygénation

base (quantité variable)
Rose Bengale (1% mol)
MeOH, 25 °C, 5 h
O₂, 1 DEL verte

Essai	Base	Quantité de base (% mol)	Rendement en 8a (%)	Rendement en 9a (%)	Rendement en 10a (%)
1	Cs ₂ CO ₃	15	65	17	-
2	K ₂ CO ₃	15	39	21	-
3	Na ₂ CO ₃	15	28	20	-
4	Li ₂ CO ₃	15	10	19	29
5	NaHCO ₃	15	2	9	33
6	NaOAc	15	-	21	1
7	KOH	15	13	39	9
8	Aucune	--	-	-	15
9	Cs ₂ CO ₃	5	51	15	-
10	Cs ₂ CO ₃	50	54	12	-

* Tous les rendements rapportés ici furent obtenus par RMN ¹H du brut réactionnel.

L'essai 1, mené dans des conditions proches des travaux précédents, conduisit à un rendement RMN de 65% en époxyquinol attendu **8a**, ainsi qu'à 17% de l'alcool **9a**. Les essais 2 à 4, où le carbonate de césium fut remplacé par des carbonates d'autres alcalins, conduisirent à des rendements de moins en moins bons à mesure que la taille du cation alcalin diminuait. Dans le cas du carbonate de lithium (essai 4), une quantité non négligeable d'hydroperoxyde **10a** (29%) fut obtenue en plus d'une faible quantité d'époxyquinol **8a** (10%).

Cette évolution en modifiant les cations alcalins peut être rapprochée de l'effet césium résumé par Ostrowicki, Koepp et Vögtle.⁵⁵ Une des interprétations proposées pour la facilitation de formation de liaisons C-O par la présence d'ions césium est la possibilité pour ce cation de grand rayon de former des liaisons avec les différents partenaires de la réaction. La liaison se formerait donc à la surface du cation ou à proximité de celle-ci. À l'inverse, l'utilisation de lithium, petit et très oxophile, ne favoriserait pas l'approche d'un intermédiaire de type hydroperoxyde vers un site d'addition.

L'utilisation de bases sans carbonates (essais 5 à 7) conduisit à des rendements inférieurs à 15% en époxyquinol **8a** et ne fut donc pas étudiée plus avant.

La réaction fut également menée sans base dans le milieu (essai 8), ce qui conduisit à la formation du seul hydroperoxyde **10a** avec un rendement faible de 15%. Beaucoup de phénol **1a** était encore présent en fin de réaction, ce résultat rejoignant les observations des travaux précédents de l'équipe.⁴⁴ Il avait en effet été déterminé que la présence d'une base accélérât drastiquement la réaction de l'oxygène singulet avec des phénols.

La base la plus performante, le carbonate de césium, fut ensuite essayée avec une charge catalytique moindre (5% mol, essai 9) puis supérieure (50% mol, essai 10) afin de voir si ces conditions amélioreraient le rendement en époxyquinol **8a**. Le contraire fut observé, avec un rendement de respectivement 51% et 54% en produit d'intérêt, les conditions de l'essai 1 furent donc retenues à ce stade de l'optimisation.

Aucune de ces conditions ne permit de réduire le rendement en alcool **9a**, de moindre intérêt, tout en obtenant un bon rendement en époxyquinol **5a**.

III.3. Influence du solvant et de la charge en photosensibilisateur

Après la première phase d'optimisation, différents essais furent réalisés afin de déterminer le meilleur solvant de réaction. La quantité de photosensibilisateur fut aussi étudiée, afin de déterminer si l'augmenter pouvait améliorer le rendement de la réaction (Tableau 7).

Tableau 7 : Influence du solvant utilisé et de la quantité de Rose Bengale sur la photooxygénation

Essai	Solvant	Quantité de RB (% mol)	Rendement en 8a (%)	Rendement en 9a (%)	Rendement en 10a (%)
1	MeOH	1	65	17	-
2	MeOH/H ₂ O 9:1	1	24	17	49
3	EtOH	1	44	18	-
4	2-méthylbutan-2-ol	1	6	9	26
5	MeCN	1	-	9	39
6	DMSO	1	45	7	-
7	DMF	1	30	7	-
8	MeOH	2	45	21	-
9	MeOH	4	48	18	-

L'essai 2, mené dans un mélange 9:1 de méthanol et d'eau, conduisit à un rendement plutôt faible en époxyquinol **8a** (24%), mais aussi à un rendement relativement élevé en hydroperoxyde **10a** (49%). Si cet hydroperoxyde joue bien un rôle d'intermédiaire dans la réaction, l'eau pourrait le stabiliser par liaisons hydrogène et diminuer sa réactivité vis-à-vis de l'évolution vers la formation de l'époxyde. Ce résultat rejoint des observations de Carreño pour l'obtention d'époxyquinols à partir des hydroperoxydes associés, qui présentait de meilleurs rendements dans l'éthanol que dans l'eau.⁵⁶

L'essai 3, justement mené dans l'éthanol pour s'approcher des conditions déterminées par Carreño,⁵⁶ ne permit pas d'obtenir des résultats aussi bons que ceux de l'essai 1.

L'essai 4 fut mené dans le 2-méthylbutan-2-ol, un solvant alcool tertiaire. Ces conditions ne permirent ni un rendement satisfaisant en époxyquinol **8a**, ni une baisse du rendement en alcool **9a**.

L'essai 5, mené dans l'acétonitrile, ne permit pas d'obtenir d'époxyquinol **8a**, seul l'hydroperoxyde **10a** étant obtenu avec un rendement notable (39%).

Les essais 6 et 7, menés dans le DMSO et le DMF, ne permirent pas d'obtenir des rendements satisfaisants en époxyquinol **8a** (respectivement 45% et 30%).

Le solvant retenu étant le méthanol, comme en début d'étude, le Rose Bengale fut conservé comme photosensibilisateur, en raison de sa bonne solubilité dans ce solvant.

Les essais 8 et 9 furent menés dans le méthanol avec des quantités catalytiques croissantes en Rose Bengale, respectivement 2% et 4%. Cela conduisit à une baisse du rendement en époxyquinol **8a** et la quantité de photosensibilisateur initiale fut conservée.

Les conditions retenues furent donc celles de l'essai 1, proches de celles des travaux précédents de l'équipe.⁴⁴ Pour la suite de l'étude, ces conditions furent adaptées à une échelle deux fois plus importante, sur 0,25 mmol de phénol initial afin de faciliter les caractérisations des différents produits. Dans ces conditions, il fut possible d'isoler 55% d'époxyquinol **8a** ainsi que 16% d'alcool **9a** (Schéma 73).

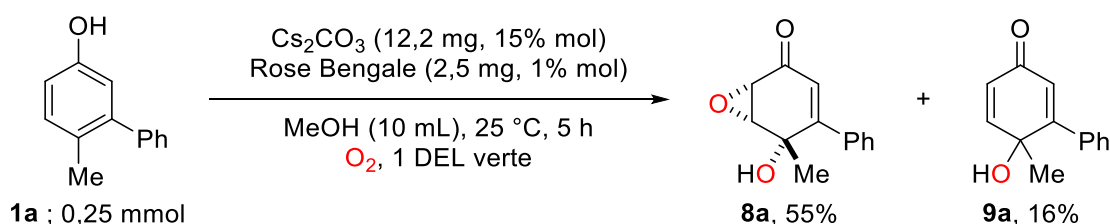


Schéma 73 : Conditions opératoires retenues en fin d'optimisation

La formation **9a** est un inconvénient de cette réaction qui ne put être écarté à ce stade malgré les différentes conditions essayées. La séparation de ces deux produits est cependant aisée, permettant d'obtenir rapidement le produit d'intérêt, l'époxyquinol **8a**.

Afin de mesurer l'applicabilité des conditions développées à d'autres substrats, une gamme assez large de phénols **1** fut soumise à ces conditions de photooxygénation.

IV. Étude du champ d'application

IV.1. Obtention d'une famille de phénols **1**

Couplages de Suzuki-Miyaura

Le phénol **1a**, en plus de présenter dès les essais initiaux une conversion satisfaisante en produit de photooxygénation, était synthétisé efficacement par couplage de Suzuki-Miyaura. De multiples autres acides et esters boroniques purent donc être couplés de manière similaire avec le phénol bromé **2** pour obtenir une famille d'analogues de **1a**.

Ces couplages permirent d'obtenir 18 substrats avec des rendements s'étendant de 33% à 99% (Schéma 74).

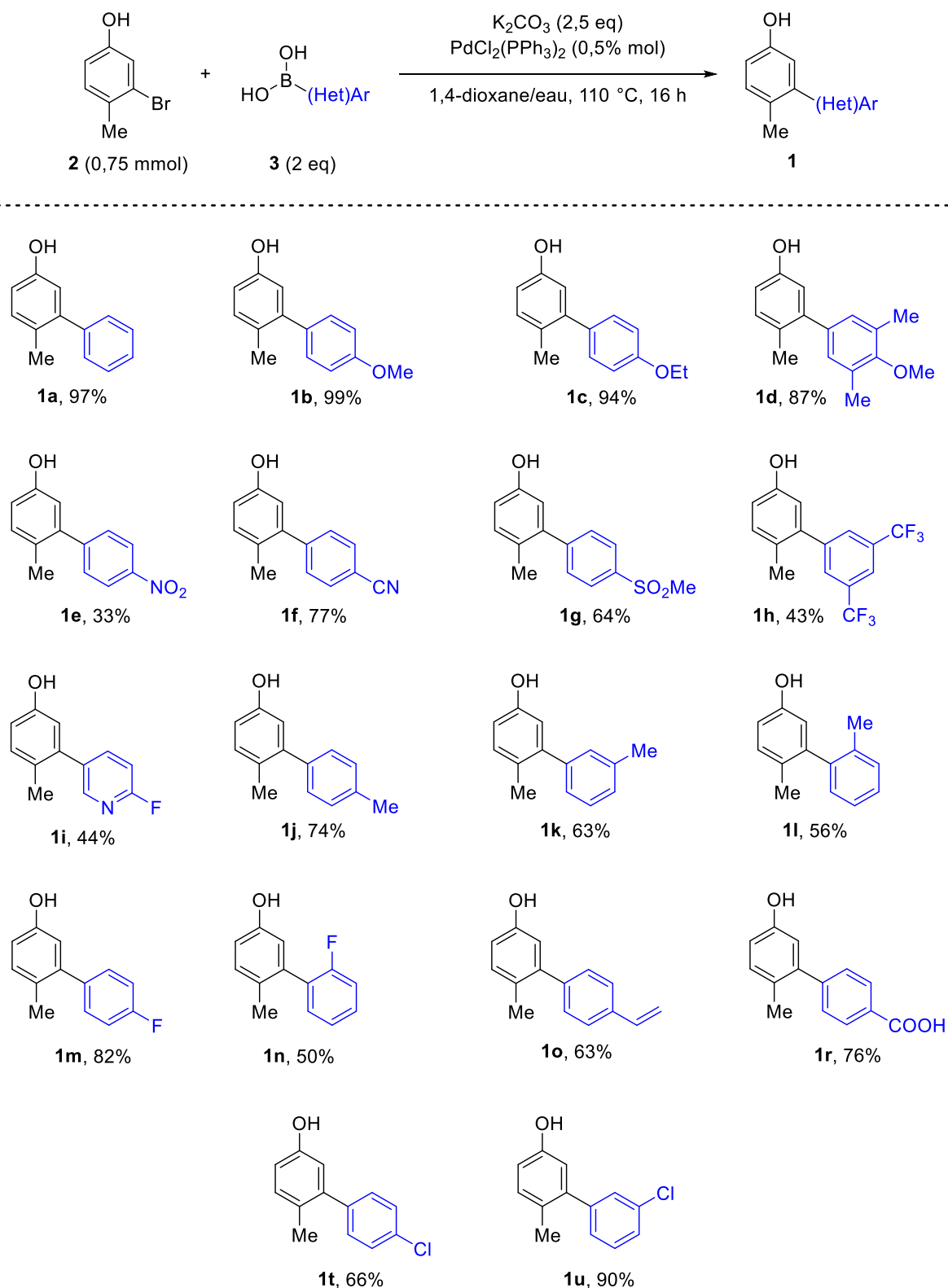


Schéma 74 : Synthèse des substrats **1a-o** et **1r**, **1t** et **1u** par couplages de Suzuki-Miyaura

Les phénols **1** furent obtenus avec de meilleurs rendements quand le partenaire boronique était porteur de groupements électrodonneurs (**1b**, **1c**, **1d**) que quand il était porteur de groupements électroattracteurs (**1e**, **1h** par exemple). La présence de substituants en position *ortho* par rapport à l'acide boronique fut aussi dommageable au rendement (**1l**, **1n**), ce qui est classiquement observé dans les couplages entre deux aryles.⁵⁷ Malgré quelques rendements moins satisfaisants, ces couplages permirent d'agrandir très rapidement la famille des substrats **1**. Dans deux autres cas, l'application de ces conditions de couplage ne permit pas la conversion du phénol **2** (Schéma 75)

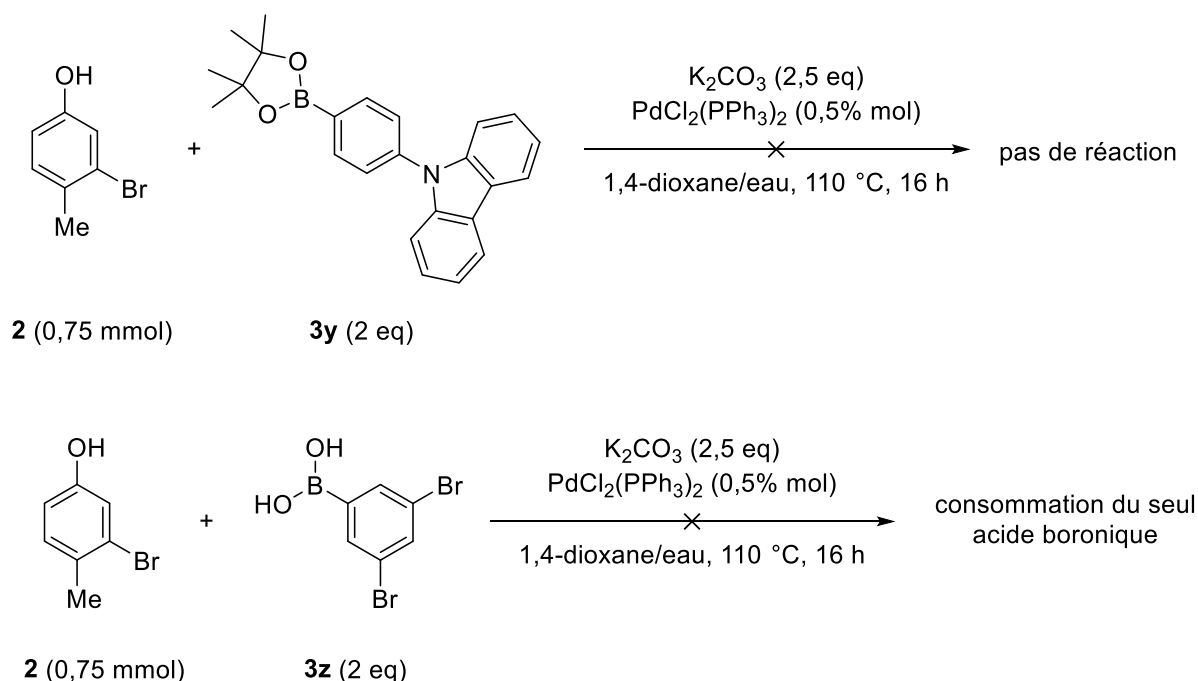


Schéma 75 : Échec de la synthèse de deux substrats

Dans le cas de l'essai de couplage entre le phénol **2** et l'ester boronique **3y**, les réactifs purent être récupérés après 16 heures de chauffage sans qu'aucune réaction ne se soit produite. Les esters boroniques, bien que peu sensibles à l'hydrolyse quand ils sont formés à partir de pinacol,⁵⁸ réagissent mieux dans des conditions anhydres.⁵⁷ En raison du grand nombre de substrats déjà obtenus, une adaptation des conditions expérimentales ne fut pas recherchée.

Dans l'autre essai de couplage, entre le phénol **2** et l'acide boronique bromé **3z**, le phénol **2** fut récupéré en fin de réaction et le spectre RMN du proton du brut réactionnel était assez complexe. L'acide boronique porteur d'atomes de brome réagit probablement sur lui-même dans ces conditions de couplage, menant à un mélange mal défini d'oligomères.

Réactions de Wittig et hydrogénations

Afin de disposer de substrats comportant des substituants alkyles en position *meta* du phénol, une autre voie de synthèse fut considérée pour la synthèse de deux autres phénols **1p** et **1s** (Schéma 76).

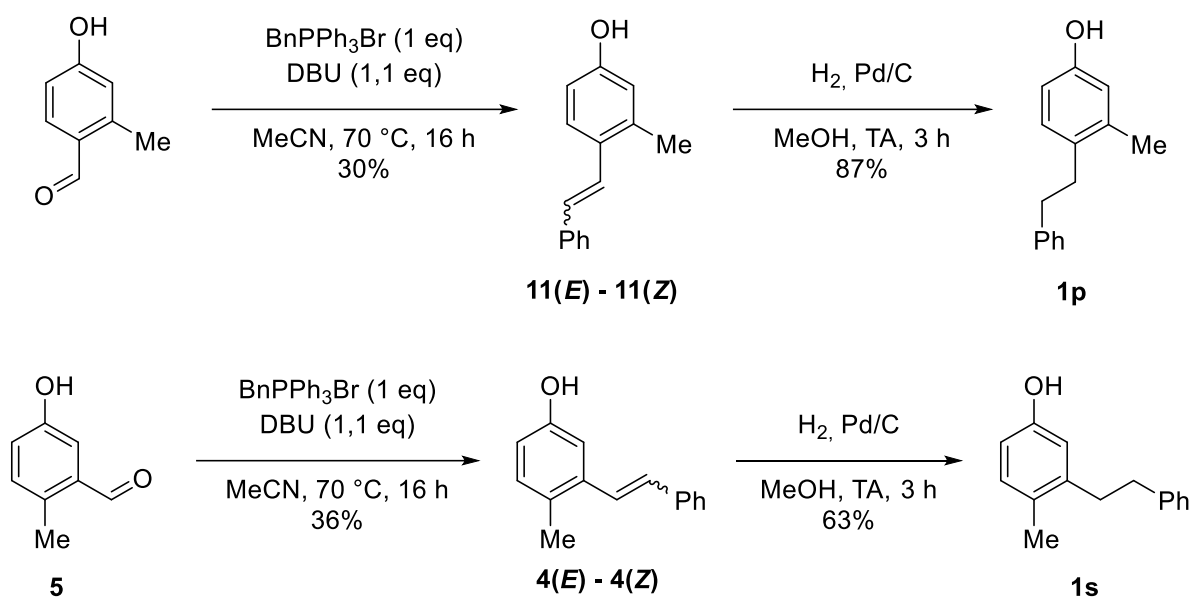


Schéma 76 : Synthèse des substrats **1p** et **1s**

Ces deux phénols porteurs de substituants méthyle et phénéthyle en positions *meta* et *para* furent préparés en deux étapes à partir de l'aldéhyde **5** et d'un de ses isomères. Une réaction de Wittig permit d'obtenir les composés **4(E)-4(Z)** et **11(E)-11(Z)**, porteurs de substituants styryle, ensuite hydrogénés en groupements phénéthyle en présence de palladium supporté sur charbon dans le méthanol.

IV.2. Photooxygénation des phénols **1**

L'ensemble des substrats **1a** à **1u** fut placé dans les conditions de photooxygénations optimisées, menant pour la plupart à un mélange d'époxyquinol **8** majoritaire et d'alcool **9** minoritaire (Schéma 77).

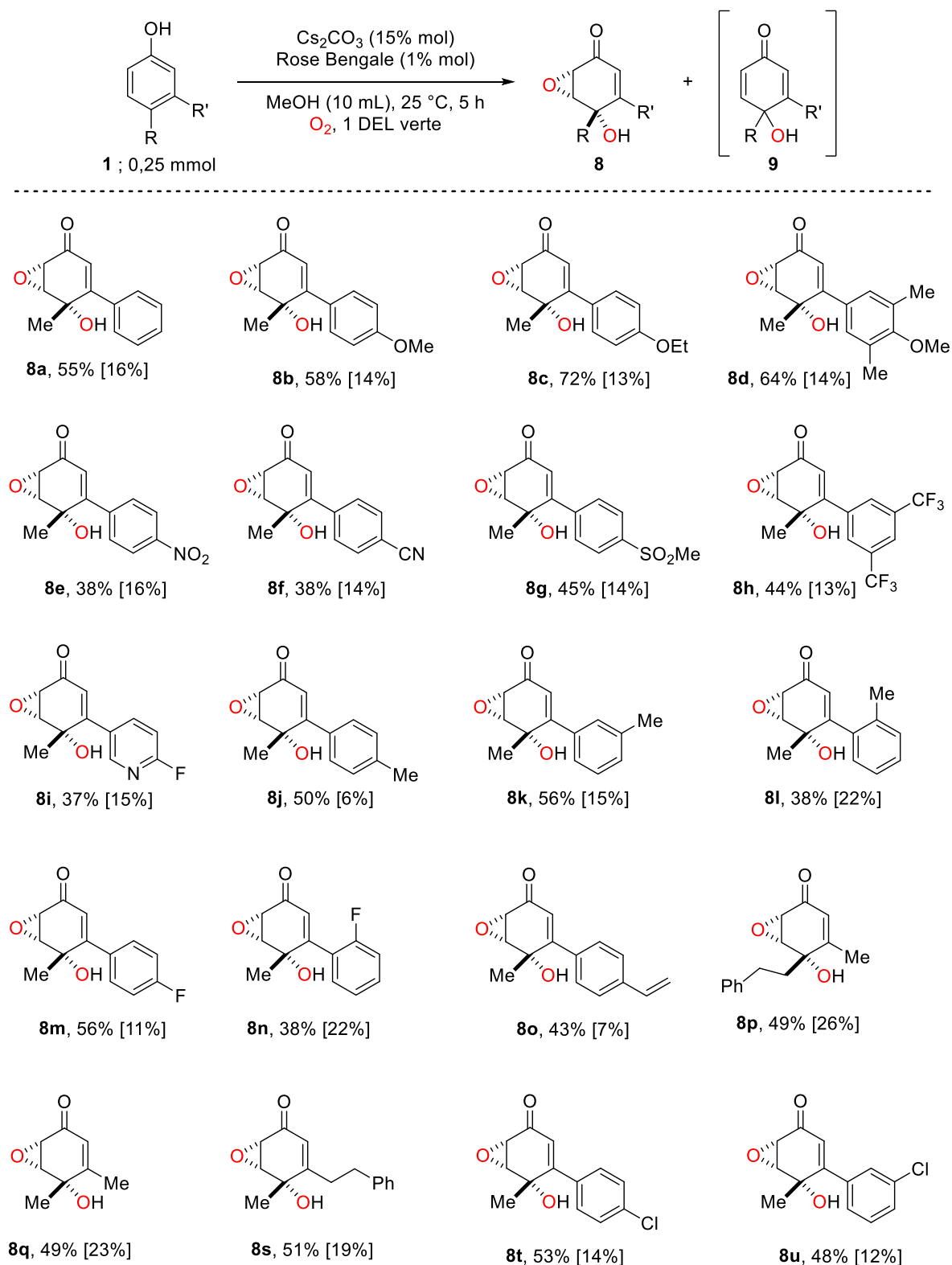


Schéma 77 : Photooxygénation des substrats **1a** à **1q** et **1s** à **1u**

Il est premièrement possible de noter que pour l'ensemble de ces 20 composés, la réaction s'est produite de manière entièrement régio- et stéréosélective. En effet, aucun produit d'époxydation du côté du substituant ou de stéréochimie différente n'a été observé.

La comparaison de groupes de composés et de leurs rendements permet de dégager quelques tendances dans les facteurs influençant la réaction.

Le caractère électrodonneur ou électroaccepteur du substituant placé en position *meta* du phénol initial semble affecter le rendement. Les époxyquinols **8b** à **8d**, substitués par des groupements électrodonneurs, furent obtenus avec les plus hauts rendements, de 58 à 72%. Les époxyquinols **8e** à **8i**, substitués par des groupements électroaccepteurs, furent obtenus avec des rendements plus bas, de 37 à 45%. Les époxyquinols substitués par des halogènes, comme ceux substitués par des groupements à effet électronique peu marqué, furent obtenus avec des rendements intermédiaires entre les deux situations précédentes. Cette différence pourrait s'expliquer par une addition de l'oxygène singulet plus facile sur les substrats les plus enrichis en électrons.

Il est possible de constater que pour des composés régioisomères, comme la série **8j**, **8k** et **8l** et la série **8m** et **8n**, le rendement décroît quand le cycle phénol et le second substituant de l'autre cycle aromatique sont en positions relatives *ortho*. Cela pourrait s'expliquer par une gêne du substituant lors de l'étape d'approche de l'oxygène singulet.

L'obtention de certains composés permet également de constater la tolérance de ces conditions de photooxygénation vis-à-vis de groupes fonctionnels qui auraient potentiellement pu l'empêcher.

La synthèse du composé **8i** montre ainsi que la réaction peut tolérer un hétérocycle azoté très appauvri en électrons, même si le rendement de 37% de cette réaction est le plus bas de la série.

La synthèse du composé **8o** avec un bon rendement montre la possibilité de tolérer une chaîne insaturée sans qu'une réaction parasite, de type cycloaddition [2+2], ne se produise.

Enfin, la synthèse des composés **8p** et **8q** permet de constater que même un substituant aussi petit qu'un méthyle placé en *meta* du phénol permet une époxydation avec une régiosélectivité exclusive. L'effet de l'encombrement stérique est donc sensible dès qu'un substituant est présent, ce qui est bien en accord avec les travaux de Yadav⁴⁶ (Schéma 64, page 78) et d'Ofial⁴⁷ (Schéma 65, page 79).

Une stéréochimie *syn* entre les groupements époxyde et hydroxyle des époxyquinols **8** était jusqu'ici supposée, en accord avec les travaux de Trost sur les époxydations de quinols précédemment décrits (voir Schéma 42, page 67).²² L'obtention de monocristaux de **8f** par évaporation lente de solvant en permit une confirmation expérimentale. Ces cristaux permirent en effet l'acquisition de la structure exacte de la molécule par diffraction de rayons X (Figure 15).

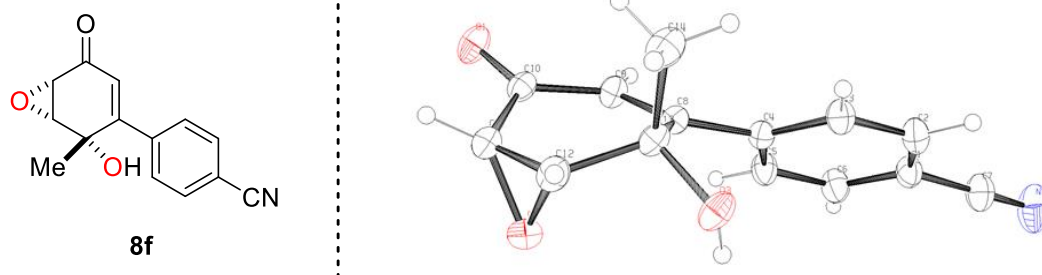


Figure 15 : Structure acquise par diffraction des rayons X sur des monocristaux de **8f**

La réaction de photooxygénation présente néanmoins des limites, le phénol **1r** ne mena ainsi pas à un résultat semblable aux précédents lorsqu'il fut soumis aux mêmes conditions réactionnelles (Schéma 78).

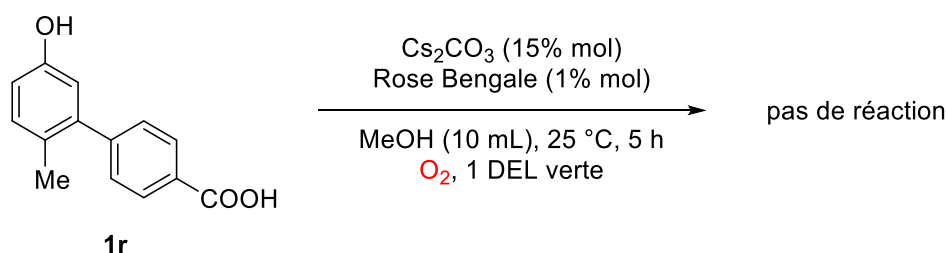


Schéma 78 : Essais de photooxygénation du phénol **1r**

Il est probable que cette absence de réactivité soit due à la présence de la fonction acide carboxylique, qui peut réagir avec les ions carbonate à la place de la fonction phénol, diminuant ainsi la nucléophilie du cycle phénol et sa réactivité vis-à-vis de l'oxygène singulet.

Afin d'essayer de valoriser les alcools **9** toujours formés aux côtés des époxyquinols **8**, un essai d'époxydation de l'alcool **9q** fut mené, en ajoutant directement de l'hydroperoxyde de *tert*iobutyle (TBHP) dans le milieu réactionnel après la photooxygénation (Schéma 79).

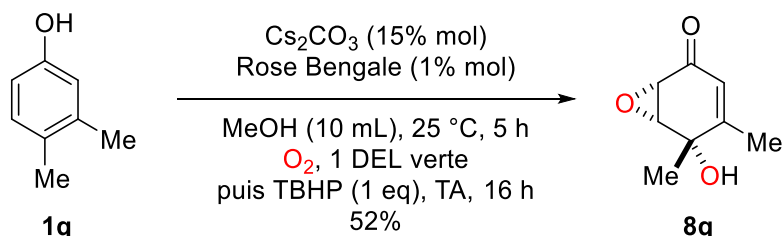


Schéma 79 : Adaptation des conditions réactionnelles pour obtenir le seul époxyquinol

Cet ajout d'hydroperoxyde permit de n'obtenir que l'époxyquinol **8q** comme espéré, avec un rendement de 52%. Ce rendement, bien que meilleur que celui de 49% obtenu dans les conditions de photooxygénation précédemment optimisées (voir Schéma 77 page 93), ne représente pas la conversion de la totalité de l'alcool **9q** obtenu dans ces conditions (23%). Une partie de l'alcool ou de l'époxyquinol doit donc se dégrader dans le milieu réactionnel.

Il fut donc possible de mener la réaction de manière toujours monotope en ajoutant un agent d'époxydation. La réaction est alors moins économe en atomes, mais un seul produit est obtenu.

IV.3. Montée en échelle

Afin de voir si la réaction développée était adaptable sur des quantités plus grandes, la photooxygénation du phénol **1q** fut entreprise sur une échelle d'un gramme (Schéma 80).

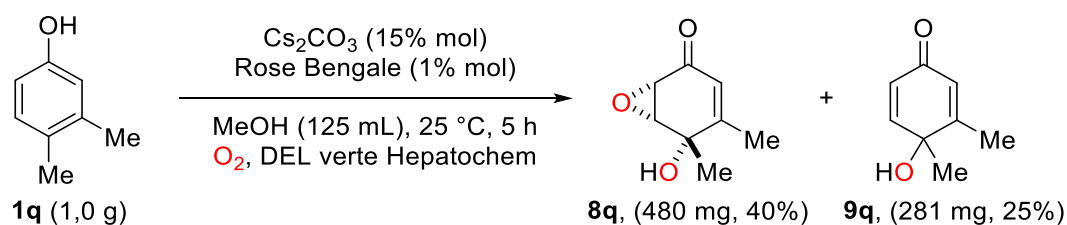


Schéma 80 : Photooxygénation d'un gramme du phénol **1q**

Cette photooxygénation fut menée dans un ballon à fond rond, à une concentration globale environ deux fois supérieure à celle des conditions optimisées, afin de ne pas employer un volume de solvant démesurément grand.

L'irradiation lumineuse fut effectuée au moyen d'une lampe à DEL de la société Hepatochem, plus puissante que celle utilisée dans les conditions optimisées. Les données du constructeur indiquent une puissance surfacique de 11,8 mW.cm⁻², plus de trois fois supérieure à la puissance surfacique délivrée par la DEL utilisée dans les conditions optimisées. Un vase Dewar fut en outre placé sous le ballon pour réfléchir une partie du rayonnement non directement absorbé.

Le rendement en époxyquinol **8q** de cette réaction, 40%, est certes inférieur à celui obtenu à plus petite échelle (49%), mais reste satisfaisant pour l'obtention d'une quantité conséquente d'époxyquinol. La méthode de photooxygénation développée peut donc être utilisée à l'échelle du gramme de réactif.

Afin de compléter l'étude de cette réaction et de rationaliser les différentes observations expérimentales effectuées jusqu'alors, des travaux d'élucidation du mécanisme réactionnel furent menés, à la fois en effectuant des manipulations expérimentales complémentaires et en modélisant numériquement la réaction.

V. Élucidation du mécanisme réactionnel

La photooxygenation des phénols **1** permet la formation d'époxyquinols **8** de façon régio- et diastéréosélective. Afin de mieux comprendre les deux étapes supposées de cette réaction monotope (désaromatisation-époxydation), diverses manipulations furent entreprises.

V.1. Réactions de contrôle

❖ Espèce active pour la photooxygenation

Pour vérifier que l'étape de désaromatisation était bien provoquée par l'oxygène singulet et non par une espèce réactive de l'oxygène radicalaire, la réaction fut menée dans les conditions optimisées sur le substrat **1a** en présence soit d'un équivalent de TEMPO, soit d'un équivalent d'azoture de sodium (Schéma 81).

Le TEMPO est une espèce qui réagit avec les différentes espèces qui seraient formées dans un mécanisme radicalaire,⁵⁹ gênant donc leur réactivité. L'azoture de sodium, lui, peut former des complexes à transfert de charge avec l'oxygène singulet (voir chapitre 1) pour le désactiver sélectivement. Ces deux espèces sont couramment employées dans l'étude des photooxygenations afin de déterminer quelles sont les espèces dérivées de l'oxygène qui sont actives dans ces réactions.^{44,60}

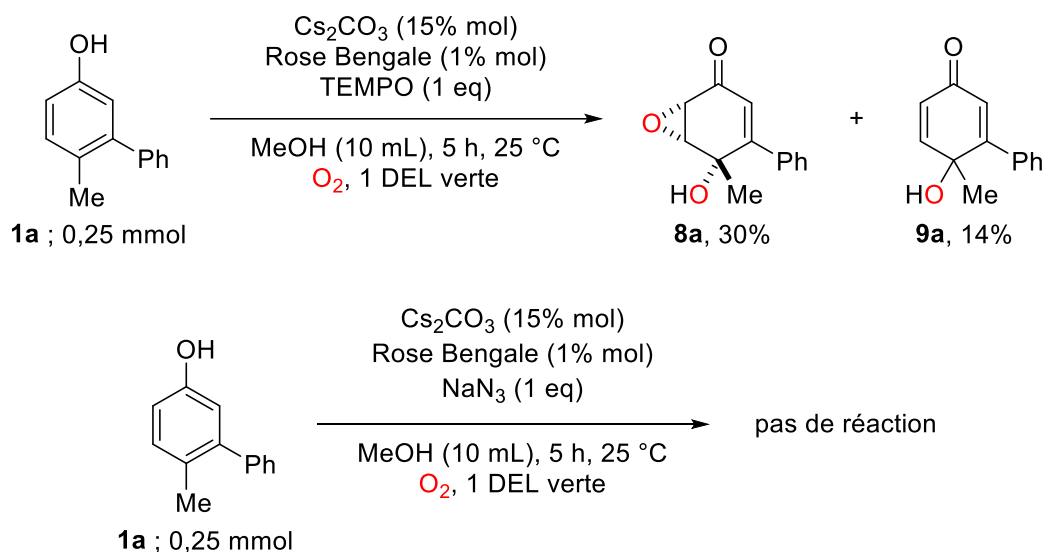


Schéma 81 : Essais de photooxygenations en présence de TEMPO et d'azoture de sodium

Si la réaction avait impliqué des espèces radicalaires dérivées de l'oxygène, le rendement de la réaction aurait été fortement affecté par la présence du TEMPO, espèce radicalaire. Le rendement isolé en époxyquinol **8a** fut de 30%, ce qui est inférieur au rendement de 55% observé dans les conditions optimisées, mais la réaction eut néanmoins lieu. Si des radicaux sont impliqués dans le mécanisme réactionnel, cette voie n'est donc pas la plus favorisée.

Au contraire, en présence d'azoture de sodium, la réaction ne se produisit plus du tout. L'azoture de sodium faisant partie des espèces permettant de désactiver l'oxygène singulet par formation de complexes à transfert de charge (voir chapitre 1), cette observation tend à confirmer que l'oxygène singulet est bien l'espèce active dans la réaction de désaromatisation.

L'oxygène singulet produit des hydroperoxydes par réaction avec des phénols (voir Schéma 60, page 75).⁴² Afin de s'assurer que cette espèce pouvait bien jouer un rôle d'intermédiaire dans cette nouvelle réaction monotopie, elle fut isolée et engagée dans une réaction d'époxydation.

❖ Rôle d'intermédiaire de l'hydroperoxyde

Pour déterminer si l'hydroperoxyde avait, comme il était possible de le supposer, un rôle d'intermédiaire dans la réaction développée, il était nécessaire d'isoler une quantité suffisante d'hydroperoxyde **10** pour ensuite l'utiliser comme réactif. Le phénol **1q** étant commercial, il fut décidé d'essayer d'obtenir l'hydroperoxyde correspondant **10q**. Des conditions réactionnelles rencontrées pendant la phase d'optimisation (voir Tableau 7, essai 2, page 88), avaient produit l'hydroperoxyde **10a** avec un rendement acceptable. Il fut décidé d'appliquer ces mêmes conditions, en utilisant comme solvant un mélange méthanol-eau, afin de synthétiser **10q** avec un rendement de 18% (Schéma 82).

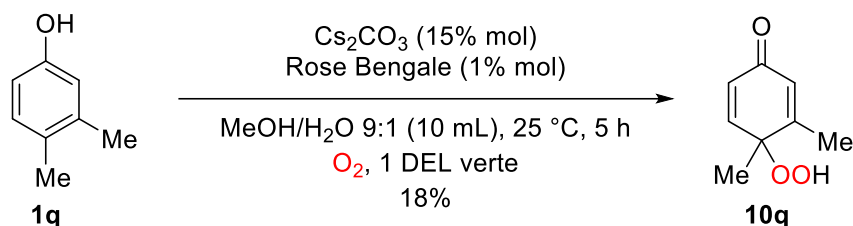


Schéma 82 : Obtention de l'hydroperoxyde **10q**

L'hydroperoxyde **10q** isolé, il fut placé dans le méthanol en présence d'une quantité catalytique de carbonate de césium, sans rose Bengale ni lumière, afin de voir comment le mélange évoluait dans ces conditions (Schéma 83).

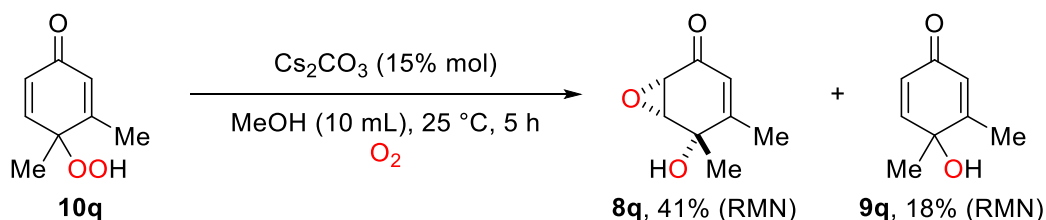


Schéma 83 : Évolution de l'hydroperoxyde en présence de base

Dans ces conditions, l'hydroperoxyde put évoluer en un mélange d'époxyquinol **8q** et d'alcool **9q**. Cette expérience confirma que les hydroperoxydes **10** étaient de probables

intermédiaires réactionnels pour la formation des produits habituels de la réaction et ce résultat fut confirmé par le suivi cinétique.

❖ Suivi cinétique de la réaction

Un suivi cinétique de la réaction fut également entrepris afin d'obtenir d'autres indications sur le mécanisme réactionnel. Cette manipulation fut une nouvelle fois menée sur le substrat **1q** commercial. Les quantités de quatre espèces furent analysées en fonction du temps : le réactif **1q**, l'époxyquinol **8q**, l'alcool **9q** et l'hydroperoxyde **10q** (Figure 16). Pour mener cette analyse, la photooxygénation fut menée en présence d'un étalon interne inerte dans cette réaction, la méthylphénylsulfone ; des échantillons du milieu réactionnel furent prélevés, concentrés sous pression réduite et redissous dans du chloroforme deutéré, avant d'être analysés en RMN du proton.

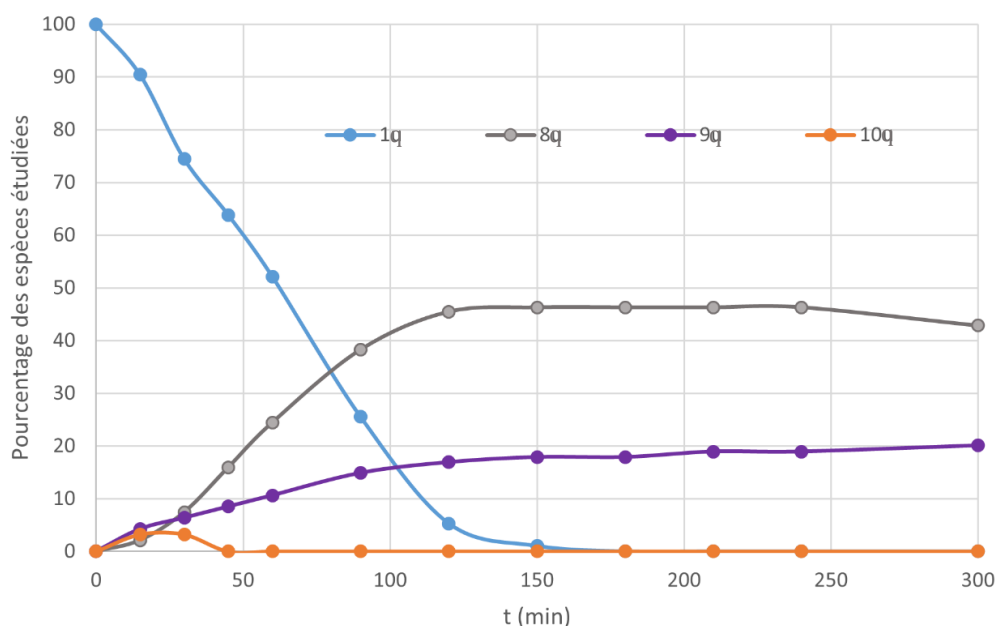
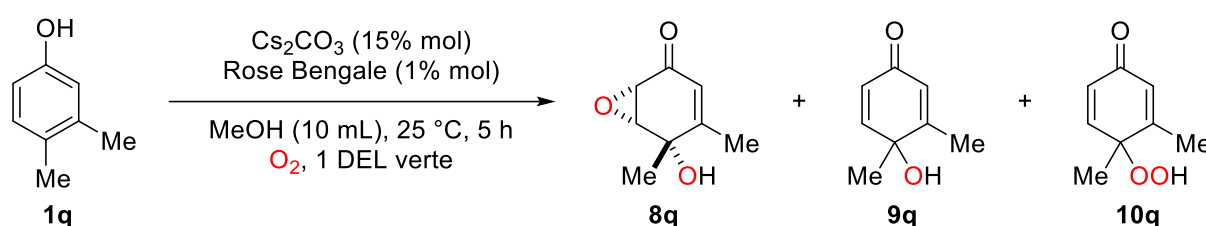


Figure 16 : Suivi cinétique de la photooxygénation de **1q**

Quelques observations peuvent être faites à partir de ces données expérimentales. En particulier, l'hydroperoxyde **10q** a une concentration présentant un maximum en cours de réaction avant de disparaître, tandis que l'époxyquinol **8q** a une concentration croissante avec une courbe de forme sigmoïde. Ces deux observations sont similaires à ce qui est obtenu par la résolution d'un système cinétique de réactions consécutives, avec une deuxième étape plus rapide que la première⁶¹ :

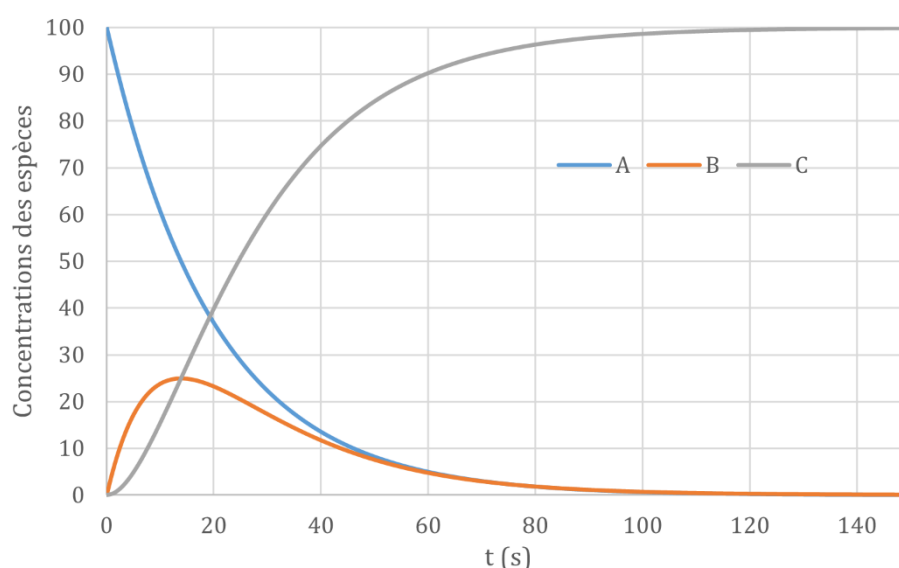
Notions sur les réactions consécutives

Considérons un système très simple avec trois espèces chimiques liées par deux réactions consécutives : $A \xrightarrow{k_1} B \xrightarrow{k_2} C$

En supposant toutes les réactions d'ordre 1 par rapport aux espèces étudiées, ce qui est raisonnable en faisant l'approximation que le dioxygène reste en permanence à concentration de saturation, les concentrations suivent le système d'équations suivant, pouvant être résolu pour donner les évolutions temporelles des concentrations :

$$\begin{cases} \frac{d[A]}{dt} = -k_1[A] \\ \frac{d[B]}{dt} = k_1[A] - k_2[B] \\ \frac{d[C]}{dt} = k_2[B] \end{cases} \quad \begin{cases} [A](t) = [A]_0 e^{-k_1 t} \\ [B](t) = [A]_0 \frac{k_1}{k_2 - k_1} (e^{-k_1 t} - e^{-k_2 t}) \\ [C](t) = [A]_0 \left(-\frac{k_2}{k_2 - k_1} e^{-k_1 t} + \frac{k_1}{k_2 - k_1} e^{-k_2 t} + 1 \right) \end{cases}$$

En fixant arbitrairement $[A]_0 = 100$, $k_1 = 5 \cdot 10^{-2} \text{ s}^{-1}$ et $k_2 = 1 \cdot 10^{-1} \text{ s}^{-1}$, on obtient l'évolution suivante :



On observe une décroissance exponentielle de la concentration de **A**, une courbe présentant un maximum entre une croissance et une décroissance pour **B**, ainsi qu'une croissance sigmoïdale pour **C**.

Il est également intéressant de noter qu'on peut déduire des courbes les constantes k_1 et k_2 . En effet, la décroissance de $[A](t)$ suit une loi exponentielle, donc k_1 est l'inverse du temps t_1 tel que $[A](t_1) = 0,37[A]_0$. La courbe d'évolution de $[B](t)$ permet de déduire l'autre constante. En effet, le maximum de $[B](t)$ est atteint à l'instant t_2 tel que :

$$t_2 = \frac{\ln\left(\frac{k_2}{k_1}\right)}{k_2 - k_1}$$

On constate que les courbes expérimentales obtenues ont un comportement proche de celles prévues par le modèle simple de réactions consécutives. Cette ressemblance tend aussi à montrer que l'hydroperoxyde joue un rôle d'intermédiaire dans la réaction étudiée. L'ordre de la première réaction, cependant, pourrait être de 0 au lieu de 1. Un autre mécanisme devrait alors être envisagé pour rendre compte de l'accumulation temporaire d'hydroperoxyde.

On peut également approximer les constantes de vitesse de la réaction, en relevant les instants t_1 et t_2 sur les courbes expérimentales (Figure 16 page 99).

On relève ainsi : $t_1 \approx 80$ min et $t_2 \approx 20$ min, respectivement grâce à la décroissance de **[1]** et au maximum de **[10]** comme détaillé précédemment. Calculer k_1 est aisé, mais k_2 étant solution d'une équation non linéaire, son obtention est plus ardue. En utilisant la fonction de Lambert⁶² dont des calculateurs sont disponibles en ligne,⁶³ il est possible d'obtenir une valeur. On obtient alors à partir des résultats expérimentaux :

$$\begin{cases} k_1 = 1,25 \cdot 10^{-2} \text{ min}^{-1} \\ k_2 = 1,29 \cdot 10^{-1} \text{ min}^{-1} \end{cases}$$

Les manipulations précédentes permirent de concevoir un mécanisme impliquant un hydroperoxyde comme intermédiaire réactionnel. Cependant, les faibles rendements en époxyquinols, y compris dans le cas où l'hydroperoxyde **10q** était utilisé pur en début de réaction, ainsi que l'accumulation visible d'hydroperoxyde lors de la cinétique de réaction, firent penser que le mécanisme pût être intermoléculaire.

❖ Manipulation croisée

Pour déterminer si le mécanisme réactionnel pouvait être intermoléculaire, une manipulation croisée fut mise en place : le phénol **1a** fut photooxygéné en présence d'un équivalent d'alcool **9q** (Schéma 84). En cas de mécanisme purement intramoléculaire, le phénol **1a** eût dû être photooxygéné en un mélange d'époxyquinol **8a** et d'alcool **9a**, tandis que l'alcool **9q**, non réactif vis-à-vis de l'oxygène singulet, n'eût pas dû réagir.

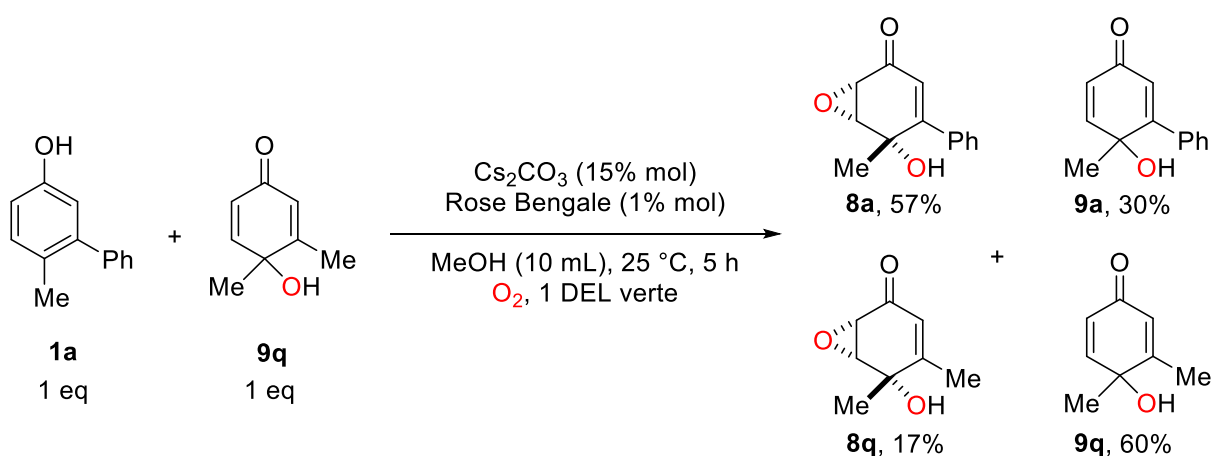


Schéma 84 : Réaction croisée entre le phénol **1a** et l'alcool **5u**

La manipulation croisée conduisit à un mélange de quatre espèces dont les rendements purent être estimés par RMN au moyen d'un étalon interne. L'époxyquinol **8a** et l'alcool **9a** furent bien formés comme anticipé, mais une partie de l'alcool **9q** fut consommé et de l'époxyquinol **8q** fut formé.

Ce résultat montre qu'un des intermédiaires réactionnels de la photooxygénation de l'alcool **1a**, possiblement l'hydroperoxyde **10a**, pourrait réagir de manière intermoléculaire avec l'alcool **9q** pour former l'époxyquinol **8q**.

Pour rationaliser ces résultats, une modélisation numérique de l'évolution de l'hydroperoxyde en époxyquinol fut menée, d'abord selon un mécanisme intramoléculaire, simple et ne pouvant être écarté, puis selon un mécanisme intermoléculaire, plus complexe mais au moins en partie responsable de la réaction d'après les résultats de la manipulation croisée (Schéma 85).

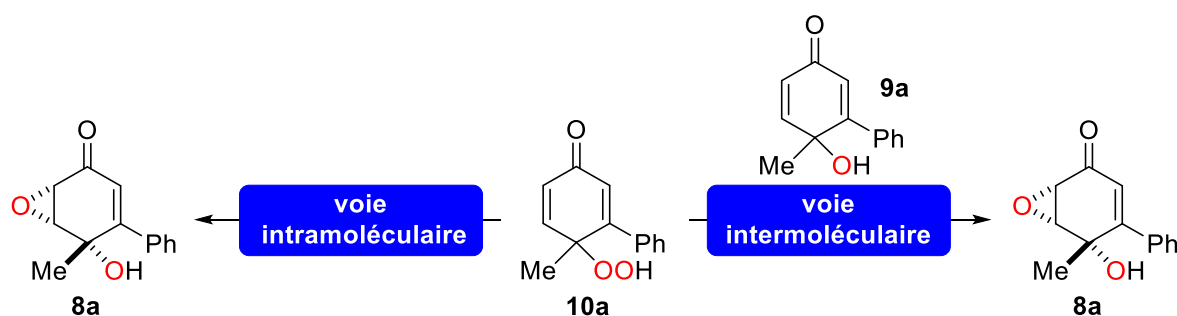


Schéma 85 : Voies intra- et intermoléculaire explorées

V.2. Modélisation du mécanisme réactionnel par calculs DFT

La réaction monotope de désaromatisation-époxydation développée est totalement régio- et stéréosélective. Afin de comprendre ces résultats, l'étape déterminante est celle d'époxydation, qui fixe ces sélectivités. Les travaux de modélisation entrepris ici se concentrèrent donc sur cette seconde transformation, d'un hydroperoxyde à un époxyquinol.

La méthodologie utilisée pour mener cette modélisation sera tout d'abord présentée, avant d'appliquer ce protocole à la modélisation des voies intra- et intermoléculaire pour la transformation de l'hydroperoxyde.

❖ Méthodologie utilisée pour les travaux de modélisation

Les calculs de modélisation furent effectués au moyen de méthodes utilisant la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT, de l'anglais *Density Functional Theory*) depuis le logiciel Gaussian 16.⁶⁴ La fonctionnelle M06-2X fut utilisée pour l'ensemble des calculs, en raison de ses bonnes performances dans les modélisations de cinétique.⁶⁵

Le solvant (méthanol) fut intégré dans l'ensemble des calculs par un champ de réaction auto-cohérent (SCRf pour *Self-Consistent Reaction Field*) modélisant le solvant comme un continuum polarisable (PCM pour *Polarizable Continuum Model*).⁶⁶

Les optimisations de géométrie furent menées en utilisant une base de fonctions 6-31G(d) pour les atomes d'hydrogène, de carbone et d'oxygène, tandis que les atomes de césium furent modélisés à l'aide de la base à pseudo-potentiel LANL2DZ associant un potentiel de cœur et une base de fonctions de valence.⁶⁷ Les calculs d'enthalpies libres associées à ces géométries furent effectués en utilisant une base de fonctions plus complète pour les atomes d'hydrogène, de carbone et d'oxygène : 6-311++G(d,p).

Pour déterminer les géométries probables des espèces impliquées dans les différents chemins réactionnels, une procédure-type fut utilisée à chaque fois :

- Une géométrie de départ fut optimisée ;
- Un scan d'une coordonnée particulière (distance entre deux atomes par exemple) fut effectué pour essayer de déterminer des géométries approximatives pour un état de transition et pour l'intermédiaire réactionnel suivant sur le chemin de réaction ;
- Une optimisation de géométrie fut réalisée sur l'état de transition supposé, en s'assurant au moyen des coordonnées vibrationnelles déterminées qu'il s'agissait bien de l'état de transition recherché ;
- Une évolution suivant la coordonnée réactionnelle intrinsèque (IRC) de cet état de transition fut entreprise, suivie d'une optimisation de géométrie des structures obtenues : ceci permet de s'assurer que toutes les géométries optimisées sont bien liées entre elles ;
- L'enthalpie libre totale de chaque structure fut recalculée avec la base de fonctions plus complète.

Cet ensemble d'étapes permet de s'assurer que toutes les structures obtenues sont bien liées entre elles, donc que le chemin réactionnel finalement modélisé peut être suivi par les espèces chimiques.

Dans ces travaux, l'objectif étant de comprendre la sélectivité de la réaction, seule la portion de réaction expliquant l'évolution de l'hydroperoxyde en époxyquinol fut modélisée. De plus, la plupart des phénols **1** utilisés dans l'étude présentant une structure biphenyle, les travaux de modélisation visèrent à comprendre la transformation de l'hydroperoxyde **10a** en époxyquinol **8a** et éventuellement en alcool **9a**.

❖ Modélisation d'un mécanisme intramoléculaire

Pour l'éventuel mécanisme intramoléculaire, un chemin réactionnel semblable à celui des travaux précédents de l'équipe fut envisagé.⁴⁴ Trois espèces chimiques (Figure 17) permirent de comprendre que cette portion de réaction procédait en deux étapes.

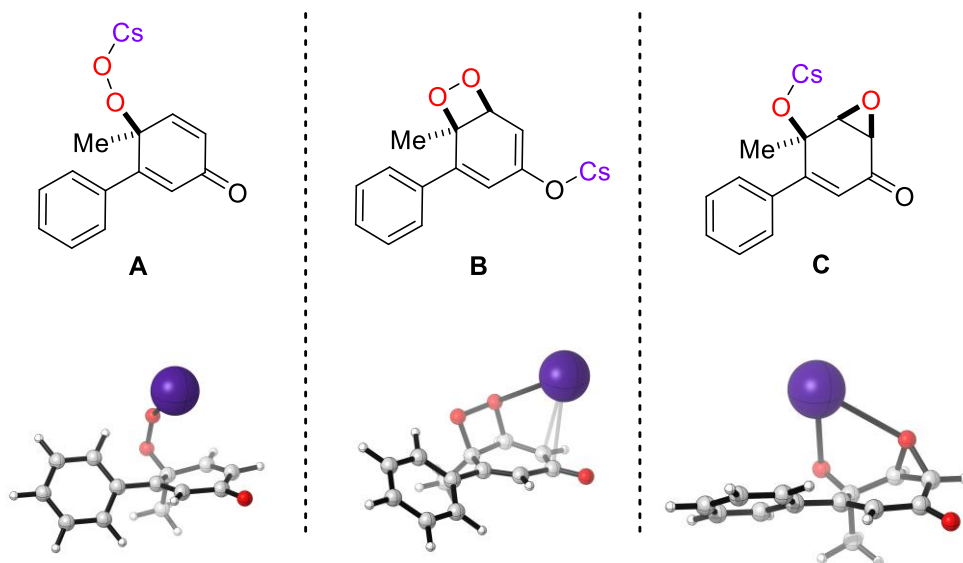


Figure 17 : Optimisation de géométrie des espèces **A**, **B** et **C**

Une enthalpie libre totale put alors être associée à chaque géométrie optimisée du chemin réactionnel, avec une référence prise au niveau de la structure initiale **A** (Figure 18).

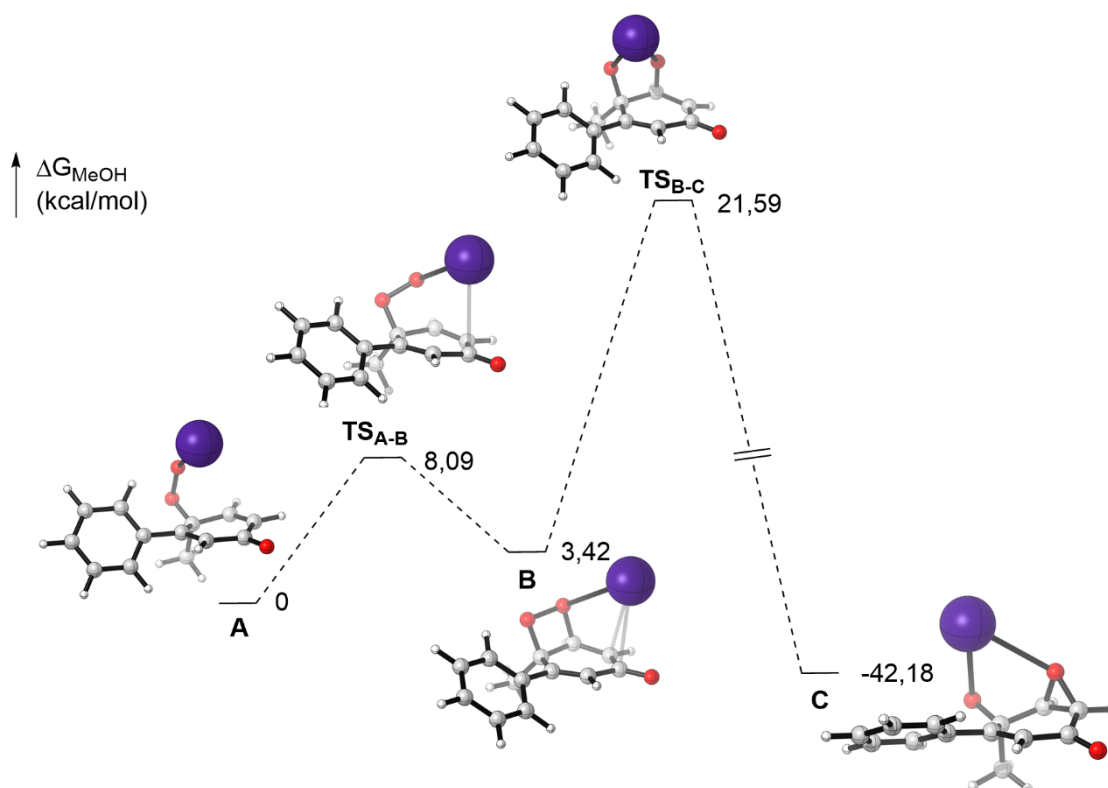


Figure 18 : Chemin réactionnel intramoléculaire

La transformation étudiée présente donc un profil réactionnel en deux étapes, avec passage par un intermédiaire de type 1,2-dioxétane. L'enthalpie libre d'activation de cette portion de réaction correspond à la différence d'énergie entre le maximum et le minimum *précédent* sur le chemin réactionnel.^{68,69} Ici, une enthalpie libre d'activation de 21,59 kcal.mol⁻¹ est donc obtenue, ce qui est proche de la valeur « barrière » de 25 kcal.mol⁻¹ communément admise pour les réactions pouvant se produire à température ambiante.⁶⁸

Un chemin réactionnel cohérent fut donc obtenu pour le mécanisme intramoléculaire, mais l'enthalpie libre d'activation correspondante semblait un peu haute pour que la réaction se produisît avec la vitesse observée à température ambiante.⁶⁸

Pour disposer d'un point de comparaison, un chemin réactionnel fut modélisé avec succès pour l'évolution de **A** en un époxyquinolate de césium hypothétique **C'** (Schéma 86).

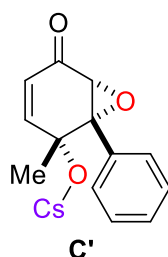


Schéma 86 : Structure du produit de réaction hypothétique **C'**

Cet époxyquinolate de césium **C'** eût résulté de l'addition intramoléculaire de la fonction hydroperoxydate non pas du côté opposé au substituant phényle comme modélisé dans le mécanisme précédent, mais du même côté que le substituant, ce qui semble *a priori* moins favorable. La modélisation de ce nouveau chemin réactionnel, en suivant la même procédure que précédemment, est représentée Figure 19.

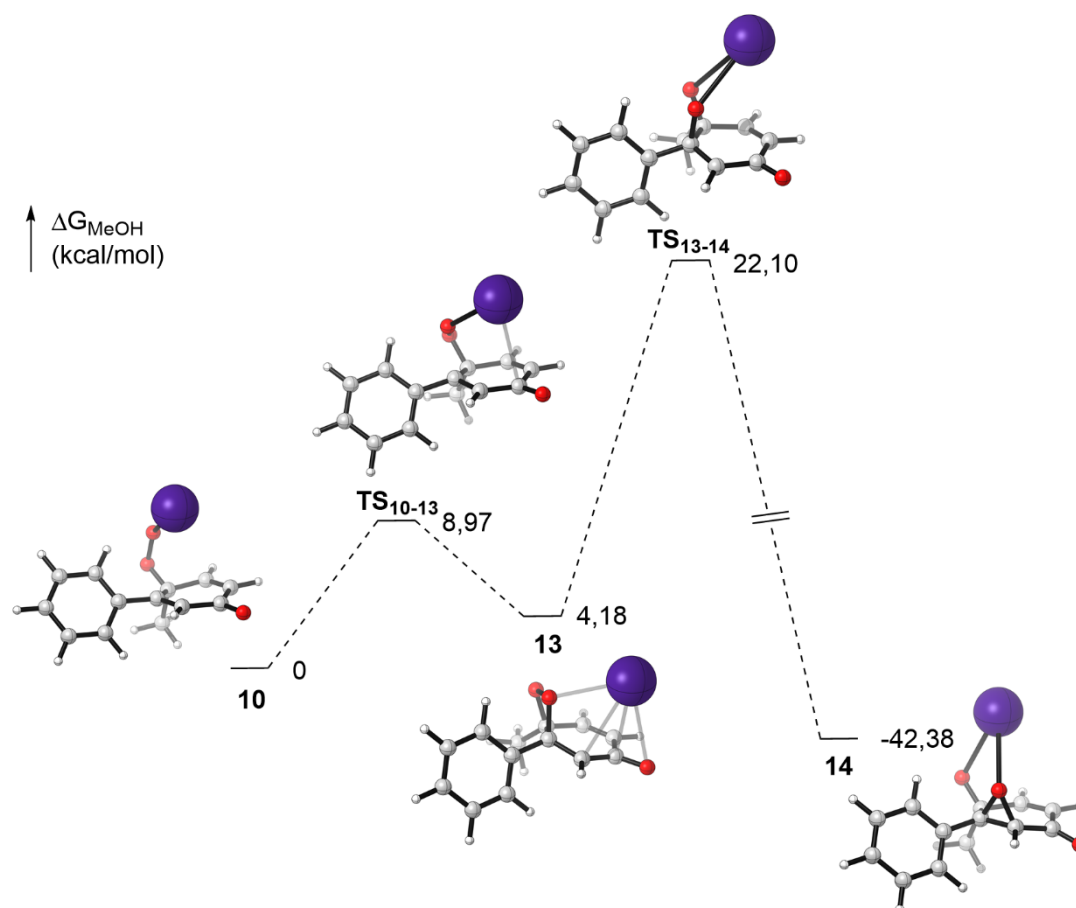


Figure 19 : Chemin réactionnel intramoléculaire fictif vers C'

Ce nouveau mécanisme prédit une réaction avec une enthalpie libre d'activation de 22,10 kcal.mol⁻¹, assez proche de l'enthalpie libre d'activation de la réaction produisant le produit réellement observé.

L'équation d'Eyring⁷⁰ permet de lier la constante de vitesse k d'une réaction à son enthalpie libre de réaction ΔG^\ddagger , selon la relation suivante :

$$k = \frac{\kappa k_B T}{h} e^{-\frac{\Delta G^\ddagger}{RT}}$$

Le coefficient de transmission κ peut être considéré comme invariant pour deux réactions aussi proches, ce qui permet d'avoir un coefficient pré-exponentiel identique pour les deux portions de réaction considérées, menées à la même température.⁶⁸

En faisant le rapport des constantes de vitesse calculées selon le modèle d'Eyring des deux réactions modélisées, il est donc possible d'accéder au rapport théorique des quantités des produits C et C' si ces chemins réactionnels étaient ceux qui étaient suivis à température ambiante :

$$R = \frac{k_{A \rightarrow C}}{k_{A \rightarrow C'}} = \frac{e^{-\frac{\Delta G_{A \rightarrow C}^\ddagger}{RT}}}{e^{-\frac{\Delta G_{A \rightarrow C'}^\ddagger}{RT}}} \approx 2,4$$

Si ces chemins réactionnels étaient suivis, un rapport d'environ 2:1 devrait donc être observé entre l'époxyquinol **8a** dérivé de **C** et un époxyquinol non formé dérivé de **C'**.

Cette modélisation n'est donc pas en accord avec les observations expérimentales, ce qui peut s'expliquer par le fait que la réaction se déroule au moins en partie selon un mécanisme intermoléculaire (voir la manipulation croisée Schéma 84 page 101), mais aussi par les approximations faites pour mener la modélisation. L'utilisation de bases de fonctions plus complètes pour modéliser la densité électronique des différents atomes, ainsi qu'une modélisation explicite du solvant auraient peut-être pu donner des résultats plus proches de l'expérience, mais au prix d'un temps de calcul beaucoup plus grand.⁶⁸

Dans un second temps, la modélisation du mécanisme intermoléculaire fut entreprise afin de voir si ce mécanisme pouvait mieux expliquer les sélectivités observées dans la formation du produit de la réaction.

❖ Modélisation du mécanisme intermoléculaire

En raison des résultats de la manipulation croisée menée entre **1a** et **9q** (Schéma 84 page 101), il fut décidé de modéliser un chemin réactionnel intermoléculaire permettant d'obtenir l'époxyquinol **8a**. Cette réaction d'époxydation par un hydroperoxyde en milieu basique se rapproche donc des conditions de Weitz-Scheffer.

Le mécanisme intermoléculaire fut donc modélisé à partir de l'hydroperoxyde **10a** sous forme déprotonée (**A**) et de l'alcool **9a**, cette réaction produisant également un nouvel équivalent de l'alcool (Schéma 87).

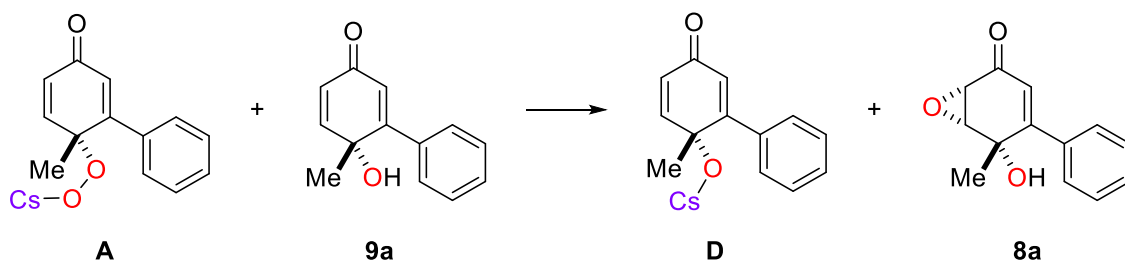


Schéma 87 : Transformation pour laquelle un chemin réactionnel fut recherché

La modélisation d'un mécanisme intermoléculaire fut similaire sur le principe à la modélisation précédente, mais les structures mises en jeu étaient plus complexes. En particulier, la présence de deux espèces dans l'état initial posa la question de leur disposition.

Plus encore que précédemment, l'utilisation de la suite IRC-réoptimisation fut précieuse pour s'assurer de trouver des structures en lien avec les états de transition déterminés. De plus, les molécules de départ présentant chacune un carbone asymétrique, deux

associations différentes peuvent se produire : soit deux molécules avec le même stéréodescripteur s'associent (Figure 20), soit deux molécules avec un stéréodescripteur différent le font (Figure 21). La modélisation de ces deux possibilités permet l'obtention de deux nouveaux chemins réactionnels.

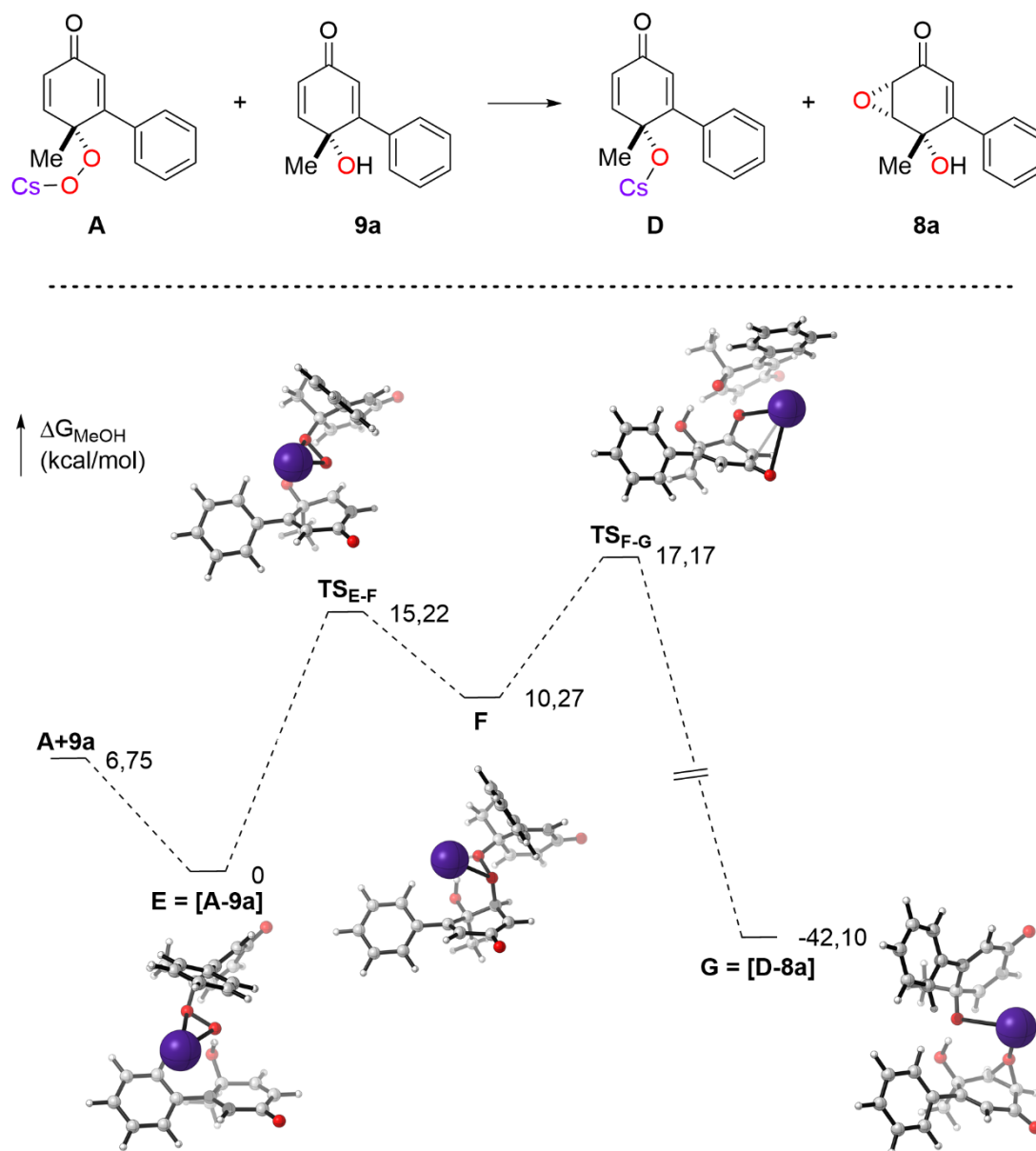


Figure 20 : Chemin réactionnel pour la réaction entre deux molécules de même stéréoisomérisation

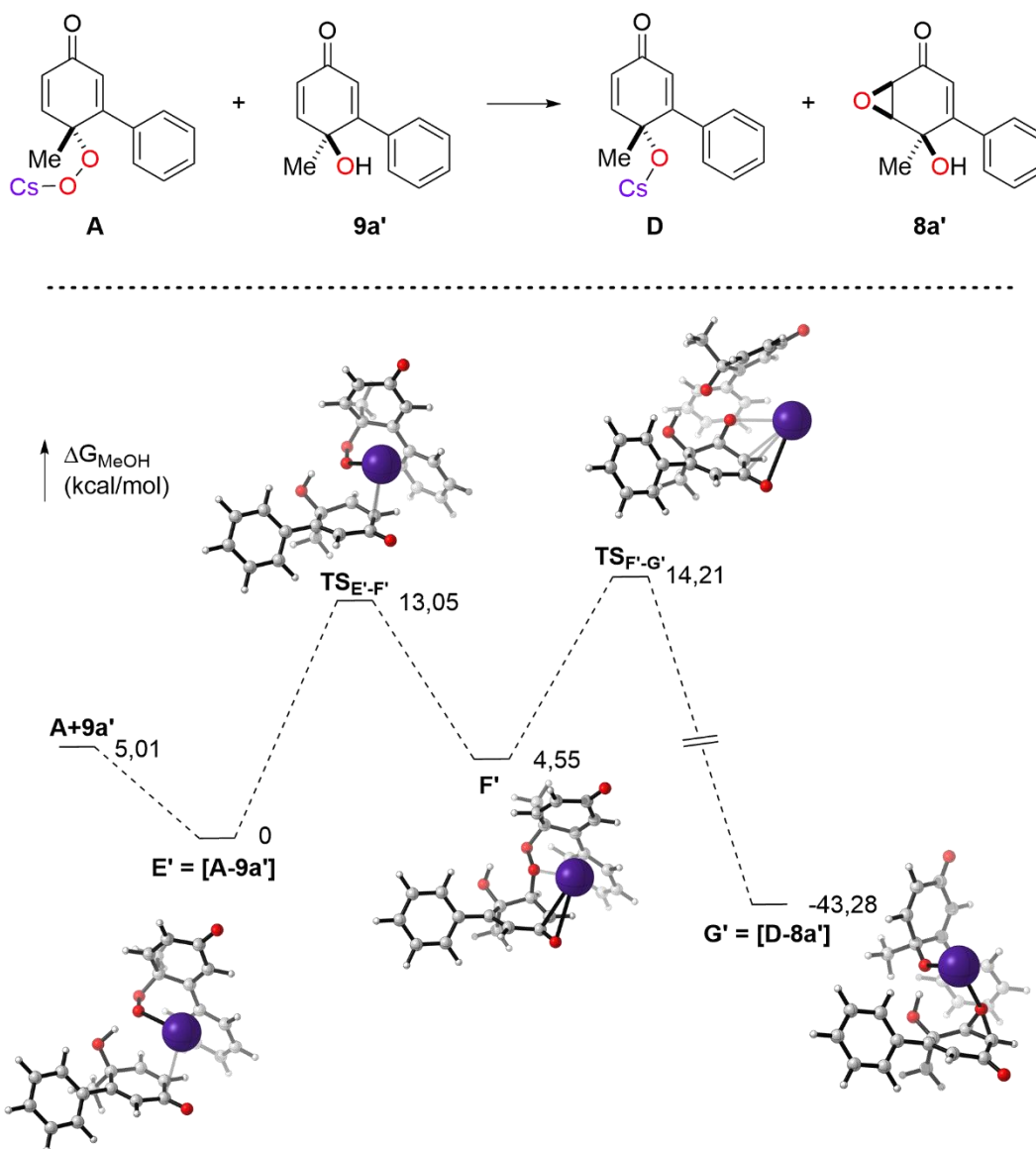


Figure 21 : Chemin réactionnel pour la réaction entre deux molécules de stéréoisoméris opposées

Le chemin réactionnel modélisé est assez semblable pour les deux interactions. Premièrement, un complexe réactif **E** ou **E'** se forme, dans lequel l'hydroperoxydate est guidé du même côté du cycle que la fonction alcool par liaison hydrogène. Cette interaction pourrait expliquer les sélectivités observées par Trost dans ses époxydations permettant d'obtenir des époxyquinols (voir Schéma 42 page 67).

Ensuite, une addition 1,4 sur le motif énone a lieu, menant à l'intermédiaire **F** ou **F'**, énolate dans lequel l'atome de césium est en interaction avec plusieurs atomes d'oxygène. Cet énolate évolue ensuite vers la formation d'un époxyde **G** ou **G'**, nouveau complexe dans lequel les produits de réaction sont associés.

L'enthalpie libre d'activation prévue par le chemin réactionnel où la réaction a lieu entre molécules de même stéréoisomérisation est de 17,17 kcal.mol⁻¹, tandis que celle prévue pour la réaction entre molécules de stéréoisomérisations opposées est de 14,21 kcal.mol⁻¹. Le deuxième chemin modélisé serait donc le plus probable, mais ce résultat portant sur la stéréochimie absolue a peu d'importance dans cette étude menée sur des mélanges racémiques.

Afin de pouvoir discuter de la régiosélectivité de la réaction, il était nécessaire de disposer d'un chemin réactionnel formant l'époxyquinol non observé, forme protonée de **C'** (voir Schéma 86 page 105). Un seul chemin réactionnel fut modélisé, en utilisant des molécules de stéréoisomérisations différentes, comme sur la Figure 21, ce qui avait mené à une enthalpie libre d'activation plus basse.

Ce nouveau chemin réactionnel est représenté Figure 22.

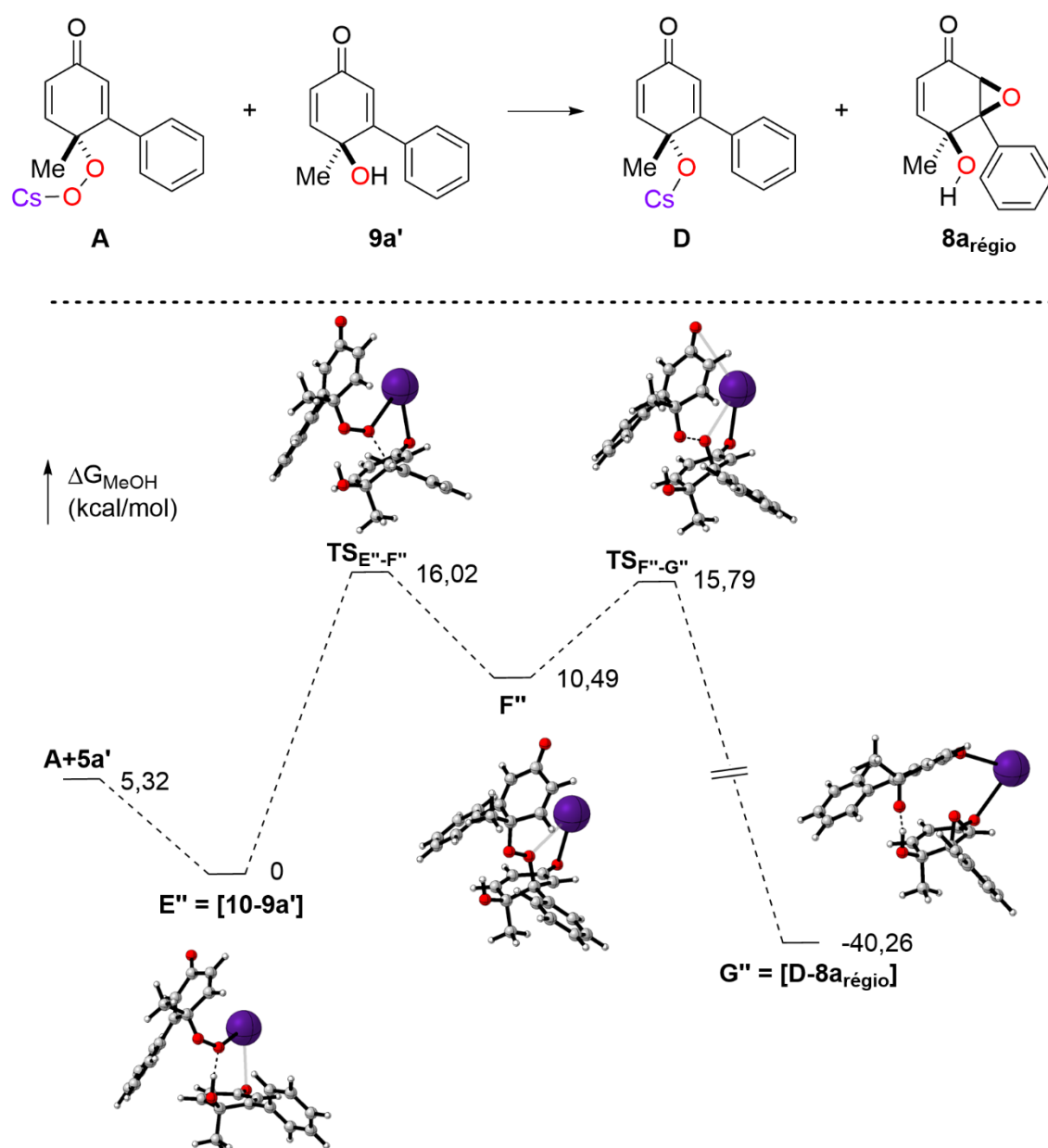


Figure 22 : Chemin réactionnel intermoléculaire pour l'obtention du régioisomère non observé

Ce nouveau chemin réactionnel, modélisant la formation du régioisomère de l'époxyquinol obtenu **8a**, permet de prédire une enthalpie libre d'activation de 16,02 kcal.mol⁻¹ pour la portion de réaction menant à ce régioisomère. L'étape cinétiquement déterminante est ici l'addition 1,4 sur l'énone, ce qui est cohérent avec son encombrement supérieur à l'autre fonction équivalente. À l'inverse, l'état de transition correspondant à cette addition était plus bas en énergie dans les chemins réactionnels menant au produit réellement observé.

Comme dans la partie précédente, il est possible de partir de l'équation d'Eyring pour calculer un rapport théorique entre les quantités de ces deux régioisomères en se basant sur leurs vitesses relatives de formation.

Il est possible de comparer ce résultat d'énergie d'activation à celui obtenu pour un mécanisme intramoléculaire, pour en extraire un rapport entre le nombre de molécules évoluant selon un mécanisme intramoléculaire et celui de molécules évoluant selon un mécanisme intermoléculaire :

$$R = \frac{k_{E' \rightarrow G'}}{k_{E'' \rightarrow G''}} = \frac{e^{-\frac{\Delta G_{E' \rightarrow G'}^\ddagger}{RT}}}{e^{-\frac{\Delta G_{E'' \rightarrow G''}^\ddagger}{RT}}} \approx 21,2$$

Selon la modélisation des mécanismes intermoléculaires, la formation du régioisomère de **8a** serait donc très minoritaire, avec un rapport d'environ 21:1 en faveur de **8a**. Cette modélisation est donc en accord avec les résultats expérimentaux, dans lesquels ce régioisomère n'a jamais été observé.

Un prérequis majeur de cette voie intermoléculaire est la présence d'alcool **9a** dans le milieu réactionnel. D'après la manipulation où l'hydroperoxyde **10a** était placé seul en présence de base (Schéma 83), l'alcool peut bien être généré à partir de l'hydroperoxyde, mais le mécanisme de cette réduction n'est pas certain. Il est possible que cela résulte d'une réaction d'oxydoréduction avec les ions carbonate, dont la réaction avec du peroxyde d'hydrogène fut déjà décrite.⁷¹

V.3. Proposition de cycle catalytique

L'ensemble des travaux réalisés pour l'étude du mécanisme permet de proposer un cycle catalytique résumant les possibilités d'évolution des hydroperoxydes **10** en époxyquinols **8** (Figure 23). Dans cette représentation, les espèces sont associées à des chiffres romains, majuscules pour les formes protonées des molécules et minuscules pour leurs analogues anioniques associés à des cations césium.

Un chemin réactionnel non modélisé, où l'époxydation est effectuée sur un hydroperoxyde, est également représenté.

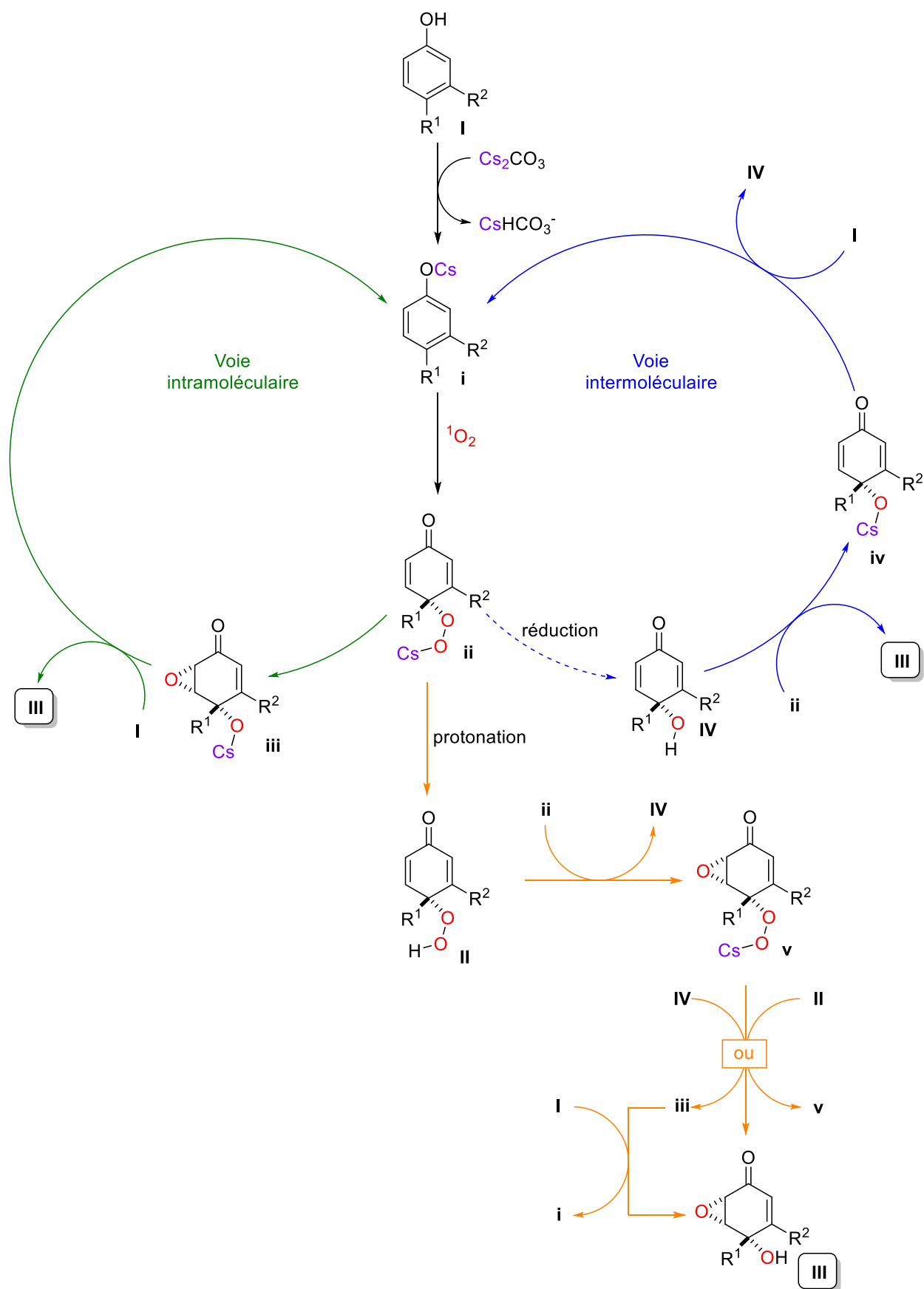


Figure 23 : Représentation des mécanismes de réaction étudiés

Ce cycle retrace les possibilités d'évolution du phénol **I**, qui peut être déprotoné par plusieurs espèces basiques présentes dans le milieu pour donner le phénolate de césium **i**. Ce phénolate nucléophile peut réagir avec l'oxygène singulet et être désaromatisé en l'hydroperoxydate de césium **ii**.

Cet hydroperoxydate de césium **ii** peut ensuite suivre plusieurs chemins d'évolution :

Dans le cas où le mécanisme serait intramoléculaire (représentation en vert), **ii** réagirait sur lui-même pour former l'époxyquinolate de césium **iii** qui se reprotonerait ensuite pour donner l'époxyquinol **III**.

Dans le cas, plus probable selon les travaux de modélisation, où le mécanisme serait intermoléculaire (représentation en bleu), une partie des molécules **ii** pourrait être réduites pour former l'alcool **IV**, puis **ii** pourrait réagir avec **IV** pour former à la fois l'époxyquinol **III** et un alcoolate de césium **iv**, pouvant être protoné pour redonner un équivalent de l'alcool **IV**.

Enfin, dans le mécanisme représenté en orange, une partie de l'hydroperoxydate de césium **ii** se reprotonerait. Un équivalent d'hydroperoxydate de césium **ii** réagirait alors avec un équivalent d'hydroperoxyde **III** pour former d'une part l'alcool **IV** et une espèce **v** porteuse d'une fonction hydroperoxydate de césium et d'un époxyde.

Cette espèce **v** pourrait alors être réduite en réagissant avec de l'hydroperoxyde **II** ou de l'alcool **IV**, formant l'époxyquinol **III** ou sa forme déprotonée.

Plusieurs mécanismes peuvent donc expliquer la formation des époxyquinols **8** observés dans ces travaux. Le mécanisme intermoléculaire (vert) semble s'accorder avec les résultats d'étude cinétique et les calculs DFT, mais d'autres mécanismes peuvent également participer à la formation des produits.

Conclusion

Les travaux présentés ici permirent le développement d'une nouvelle méthodologie de photooxygénation de phénols, donnant accès à des motifs époxyquinols de manière monotope. Une large gamme d'époxyquinols fut synthétisée en utilisant les conditions développées, ouvrant la voie à l'utilisation de ce nouveau processus monotope en synthèse multi-étapes. Le motif époxyquinol, très présent dans les produits naturels, est en effet une cible synthétique d'intérêt.

La régiosélectivité totale observée pour cette nouvelle réaction est complémentaire de celle développée dans les travaux précédents de l'équipe, ce qui permet de synthétiser des motifs époxyquinols très variés.

De nombreuses manipulations complémentaires ainsi que des calculs DFT permirent de mieux comprendre le mécanisme de cette réaction, qui procéderait majoritairement *via* un mécanisme intermoléculaire, contrairement à la réaction précédemment développée par l'équipe. Ce mécanisme pourrait être la cause de la formation d'un sous-produit moins fonctionnalisé aux côtés du produit principal de la réaction.

Diverses voies de synthèse d'époxyquinols *via* des processus monotopes de photooxygénation étant développées, l'accès à des motifs semblables par des conditions réactionnelles proches fut alors envisagé.

Bibliographie

- (1) Mehta, G.; Sengupta, S. Progress in the Total Synthesis of Epoxyquinone Natural Products: An Update. *Tetrahedron* **2017**, *73*, 6223.
- (2) Yamamoto, M.; Horie, R.; Takeiri, M.; Kozawa, I.; Umezawa, K. Inactivation of NF-KB Components by Covalent Binding of (–)-Dehydroxymethylepoxyquinomicin to Specific Cysteine Residues. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 5780.
- (3) Itoh, Y.; Haneishi, T.; Arai, M.; Hata, T.; Aiba, K.; Tamura, C. New Antibiotics, Enaminomycins A, B and C. III. The Structures of Enaminomycins A, B and C. *J. Antibiot.* **1978**, *31*, 838.
- (4) Kakeya, H.; Onose, R.; Koshino, H.; Yoshida, A.; Kobayashi, K.; Kageyama, S.-I.; Osada, H. Epoxyquinol A, a Highly Functionalized Pentaketide Dimer with Antiangiogenic Activity Isolated from Fungal Metabolites. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3496.
- (5) Shoji, M.; Yamaguchi, J.; Kakeya, H.; Osada, H.; Hayashi, Y. Total Synthesis of (+)-Epoxyquinols A and B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3192.
- (6) Qu, W.; Kithsiri Wijeratne, E. M.; Bashyal, B. P.; Xu, J.; Xu, Y.-M.; Liu, M. X.; Inácio, M. C.; Arnold, A. E.; U'Ren, J. M.; Leslie Gunatilaka, A. A. Strobiloscyphones A–F, 6-Isopentylsphaeropsidones and Other Metabolites from *Strobiloscypha* Sp. AZ0266, a Leaf-Associated Fungus of Douglas Fir. *J. Nat. Prod.* **2021**, *84*, 2575.
- (7) Li, J. Y.; Strobel, G. A. Jesterone and Hydroxy-Jesterone Antioomycete Cyclohexenone Epoxides from the Endophytic Fungus *Pestalotiopsis Jesteri*. *Phytochem.* **2001**, *57*, 261.
- (8) Hu, Y.; Li, C.; Kulkarni, B. A.; Strobel, G.; Lobkovsky, E.; Torczynski, R. M.; Porco, J. A. Exploring Chemical Diversity of Epoxyquinoid Natural Products: Synthesis and Biological Activity of (–)-Jesterone and Related Molecules. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1649.
- (9) Mehta, G.; Pan, S. C. Total Synthesis of the Novel Antifungal Agent (±)-Jesterone. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 811.
- (10) Nagasawa, H.; Suzuki, A.; Tamura, S. Isolation and Structure of (+)-Desoxyepiepoxydon and (+)-Epiepoxydon, Phytotoxic Fungal Metabolites. *Agric. Biol. Chem.* **1978**, *42*, 1303.
- (11) Kamikubo, T.; Ogasawara, K. The Enantiodivergent Total Synthesis of Natural and Unnatural Enantiomers of Theobroxide. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1685.
- (12) Barros, M. T.; Maycock, C. D.; Ventura, M. R. The First Synthesis of (–)-Asperpentyn and Efficient Syntheses of (+)-Harveynone, (+)-Epiepoformin and (–)-Theobroxide. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3991.
- (13) Shimizu, H.; Okamura, H.; Yamashita, N.; Iwagawa, T.; Nakatani, M. Synthesis of (+)-Epiepoformin Using the Base-Catalyzed Diels–Alder Reaction of 3-Hydroxy-2-Pyrone. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8649.
- (14) Ichihara, A.; Moriyasu, K.; Sakamura, S. Syntheses of (±)-Epoformin (Desoxyepoxydon) and (±)-Epiepoformin (Desoxyepiepoxydon). *Agric. Biol. Chem.* **1978**, *42*, 2421.
- (15) Nagata, T.; Ando, Y.; Hirota, A. Phytotoxins from Tea Gray Blight Fungi, *Pestalotiopsis Longiseta* and *Pestalotiopsis Theae*. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1992**, *56*, 810.

- (16) Graham, A. E.; McKerrecher, D.; Davies, D. H.; Taylor, R. J. K. Sonogashira Coupling Reactions of Highly Oxygenated Vinyl Halides: The First Synthesis of Harveynone and Epi-Harveynone. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7445.
- (17) Kamikubo, T.; Ogasawara, K. Absolute Configuration of (+)-PT-Toxin: Enantiodivergent Synthesis of (+)- and (-)-PT-Toxins. *Heterocycles* **1998**, 47, 69.
- (18) Marco-Contelles, J.; Molina, M. T.; Anjum, S. Naturally Occurring Cyclohexane Epoxides: Sources, Biological Activities, and Synthesis. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2857.
- (19) Weitz, E.; Scheffer, A. Über die Einwirkung von alkalischem Wasserstoffsuperoxyd auf ungesättigte Verbindungen. *Ber. dtsch. Chem. Ges. A/B* **1921**, 54, 2327.
- (20) Corbett, M. T.; Johnson, J. S. Enantioselective Synthesis of Hindered Cyclic Dialkyl Ethers via Catalytic Oxa-Michael/Michael Desymmetrization. *Chem. Sci.* **2013**, 4, 2828.
- (21) Evarts, J. B.; Fuchs, P. L. Synthesis of a Family of Epoxyvinyltriflate Stereotetrads from 4-Hydroxycyclohex-2-En-1-One. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2703.
- (22) Trost, B. M.; Masters, J. T.; Lumb, J.-P.; Fateen, D. Asymmetric Synthesis of Chiral Cycloalkenone Derivatives via Palladium Catalysis. *Chem. Sci.* **2014**, 5, 1354.
- (23) Mehta, G.; Pan, S. C. First Total Synthesis of Yanuthones: Novel Farnesylated Epoxycyclohexenoid Marine Natural Products. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 5219.
- (24) Mehta, G.; Islam, K. Total Synthesis of the Novel NF-KB Inhibitor (-)-Cycloepoxydon. *Org. Lett.* **2004**, 6, 807.
- (25) Kleinke, A. S.; Li, C.; Rabasso, N.; Porco, J. A. Total Synthesis of the Interleukin-1 β Converting Enzyme Inhibitor EI-1941-2 Using Tandem Oxa-Electrocyclization/Oxidation. *Org. Lett.* **2006**, 8, 2847.
- (26) Mehta, G.; Pan, S. C. Total Synthesis of the Novel, Biologically Active Epoxyquinone Dimer (\pm)-Torreyanic Acid: A Biomimetic Approach. *Org. Lett.* **2004**, 6, 3985.
- (27) Vannada, J.; Niehues, L.; König, B.; Mehta, G. A Total Synthesis of the Epoxyquinone Natural Product Cytosporin D. *Tetrahedron* **2013**, 69, 6034.
- (28) Mehta, G.; Pujar, S. R.; Ramesh, S. S.; Islam, K. Enantioselective Total Synthesis of Polyoxygenated Cyclohexanoids: (+)-Streptol, Ent-RKTS-33 and Putative '(+)-Parasitenone'. Identity of Parasitenone with (+)-Epoxydon. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 3373.
- (29) Jung, S. H.; Hwang, G.-S.; Lee, S. I.; Ryu, D. H. Total Synthesis of (+)-Ambuic Acid: α -Bromination with 1,2-Dibromotetrachloroethane. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 2513.
- (30) Garai, S.; Mehta, G. Total Synthesis of Bioactive Drimane-Epoxyquinol Hybrid Natural Products: Macrophorin A, 4'-Oxomacrophorin A, and 1'-Epi-Craterellin A. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 6252.
- (31) Mehta, G.; Roy, S. Enantioselective Total Synthesis of the Novel Antiproliferative Metabolite (+)-Hexacyclinol. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 1458.
- (32) Shoji, M.; Uno, T.; Kakeya, H.; Onose, R.; Shiina, I.; Osada, H.; Hayashi, Y. Enantio- and Diastereoselective Total Synthesis of EI-1941-1, -2, and -3, Inhibitors of Interleukin-1 β Converting Enzyme, and Biological Properties of Their Derivatives. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 9905.
- (33) Mehta, G.; Sunil Kumar, Y. C.; Das, M. A de Novo Diels-Alder Strategy toward the Novel Pentacyclic Natural Product Fluostatin C: A Concise Synthesis of 6-Deoxyfluostatin C. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 3505.
- (34) Parikh, J. R.; Doering, W. v. E. Sulfur Trioxide in the Oxidation of Alcohols by Dimethyl Sulfoxide. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 5505.
- (35) Shoji, M.; Imai, H.; Mukaida, M.; Sakai, K.; Kakeya, H.; Osada, H.; Hayashi, Y. Total Synthesis of Epoxyquinols A, B, and C and Epoxytwinol A and the Reactivity of a 2 H

- Pyran Derivative as the Diene Component in the Diels–Alder Reaction. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 79.
- (36) Tong, J.; Xia, T.; Wang, B. Total Synthesis of (±)-11-*O*-Debenzoyltashironin via Palladium-Catalyzed 5-*Endo* Ene-Yne Cyclization Enabled *Trans*-5–6 Ring Fusion. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 2730–2734.
- (37) Kornblum, N.; DeLaMare, H. E. The Base Catalyzed Decomposition of a Dialkyl Peroxide. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 880.
- (38) Akbulut, N.; Balci, M. A New and Stereospecific Synthesis of Cyclitols: (1,2,4/3)-, (1,2/3,4)-, and (1,3/2,4)-Cyclohexanetetrols. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3338.
- (39) Vila-Gisbert, S.; Urbano, A.; Carreño, M. C. Model Studies towards the Challenging Angularly-Oxygenated Core of Several Angucyclinones from an Oxidative Dearomatization Strategy. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 3561.
- (40) Adam, W.; Griesbeck, A.; Staab, E. A Simple Access to 2-Epoxy Alcohols: Titanium(IV)-Catalyzed Oxygen Transfer from Allylic Hydroperoxides. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 269.
- (41) Dowd, P.; Ham, S. W. On the Intramolecularity of the Vitamin K Model Oxidation. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9403.
- (42) Barradas, S.; Urbano, A.; Carreño, M. C. Concise Enantioselective Synthesis of the Ten-Membered Lactone Cephalosporolide G and Its C-3 Epimer. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 9286.
- (43) Breton, J. L.; Llera, L. D.; Navarro, E.; Trujillo, J. Photochemical Synthesis of Halleridone, Hallerone, Rengyol and Derivatives. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 4447.
- (44) Péault, L.; Nun, P.; Le Grogne, E.; Coeffard, V. Multicatalytic Dearomatization of Phenols into Epoxyquinols via a Photooxygenation Process. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 7398.
- (45) Péault, L.; Planchat, A.; Nun, P.; Le Grogne, E.; Coeffard, V. Atom Economical Photocatalytic Oxidation of Phenols and Site-Selective Epoxidation Toward Epoxyquinols. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 18192.
- (46) Yadav, V. K.; Kapoor, K. K. 1,8-Diazabicyclo [5.4.0] Undec-7-Ene: A Remarkable Base in the Epoxidation of α , β -Unsaturated- δ -Lactones and Other Enones with Anhydrous *t*-BuOOH. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 8573.
- (47) Mayer, R. J.; Allihn, P. W. A.; Hampel, N.; Mayer, P.; Sieber, S. A.; Ofial, A. R. Electrophilic Reactivities of Cyclic Enones and α,β -Unsaturated Lactones. *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 4850.
- (48) Dreier, D.; Resetar, M.; Temml, V.; Rycek, L.; Kratena, N.; Schnürch, M.; Schuster, D.; Dirsch, V. M.; Mihovilovic, M. D. Magnolol Dimer-Derived Fragments as PPAR γ -Selective Probes. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 7019.
- (49) Wagner, P. J.; Wang, L. Electronic Effects of Ring Substituents on Triplet Benzylic Biradicals. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 645.
- (50) Tarzia, G.; Duranti, A.; Gatti, G.; Piersanti, G.; Tontini, A.; Rivara, S.; Lodola, A.; Plazzi, P. V.; Mor, M.; Kathuria, S.; Piomelli, D. Synthesis and Structure-Activity Relationships of FAAH Inhibitors: Cyclohexylcarbamic Acid Biphenyl Esters with Chemical Modulation at the Proximal Phenyl Ring. *ChemMedChem* **2006**, *1*, 130.
- (51) Chen, T.; Benmohamed, R.; Kim, J.; Smith, K.; Amante, D.; Morimoto, R. I.; Kirsch, D. R.; Ferrante, R. J.; Silverman, R. B. ADME-Guided Design and Synthesis of Aryloxanyl Pyrazolone Derivatives To Block Mutant Superoxide Dismutase 1 (SOD1) Cytotoxicity and Protein Aggregation: Potential Application for the Treatment of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 515.

- (52) Smejkal, T.; Gopalsamuthiram, V.; Ghorai, S. K.; Jawalekar, A. M.; Pagar, D.; Sawant, K.; Subramanian, S.; Dallimore, J.; Willetts, N.; Scutt, J. N.; Whalley, L.; Hotson, M.; Hogan, A.-M.; Hodges, G. Optimization of Manganese Coupling Reaction for Kilogram-Scale Preparation of Two Aryl-1,3-Dione Building Blocks. *Org. Process Res. Dev.* **2017**, *21*, 1625.
- (53) Jones, K. M.; Hillringhaus, T.; Klussmann, M. A Singlet Oxygen Approach to Oxaspirocycles. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 3294.
- (54) Plutschack, M. B.; Pieber, B.; Gilmore, K.; Seeberger, P. H. The Hitchhiker's Guide to Flow Chemistry. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 11796.
- (55) Ostrowicki, A.; Koepp, E.; Vögtle, F. The "Cesium Effect": Syntheses of Medio- and Macrocyclic Compounds. In *Macrocycles*; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 1992; pp 37–67.
- (56) Barradas, S.; Carreño, M. C.; González-López, M.; Latorre, A.; Urbano, A. Direct Stereocontrolled Synthesis of Polyoxygenated Hydrobenzofurans and Hydrobenzopyrans from *p*-Peroxy Quinols. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5019.
- (57) Miyaoura, Norio.; Suzuki, Akira. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457.
- (58) Bernardini, R.; Oliva, A.; Paganelli, A.; Menta, E.; Grugni, M.; Munari, S. D.; Goldoni, L. Stability of Boronic Esters to Hydrolysis: A Comparative Study. *Chem. Lett.* **2009**, *38*, 750.
- (59) Barton, D. H. R.; Le Gloahec, V. N.; Smith, J. Study of a New Reaction: Trapping of Peroxyl Radicals by TEMPO. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7483.
- (60) Afanasenko, A.; Kavun, A.; Thomas, D.; Li, C.-J. One-pot Approach for Bio-based Arylamines via a Combined Photooxidative Dearomatization-Rearomatization Strategy. *Chem. Eur. J.* **2022**, e202200309.
- (61) Depovere, P. *Chimie Générale*; En bref: De Boeck université; De Boeck Supérieur, 2006.
- (62) Lambert, J. H. *Observationes Variae in Mathesin Puram*.
- (63) Lambert W Function Calculator <https://Www.Had2know.Org/Academics/Lambert-w-Function-Calculator.Html> © 2010-2022 Had2know.Org.
- (64) Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Li, X.; Caricato, M.; Marenich, A. V.; Bloino, J.; Janesko, B. G.; Gomperts, R.; Mennucci, B.; Hratchian, H. P.; Ortiz, J. V.; Izmaylov, A. F.; Sonnenberg, J. L.; Williams-Young, D.; Ding, F.; Lipparini, F.; Egidi, F.; Goings, J.; Peng, B.; Petrone, A.; Henderson, T.; Ranasinghe, D.; Zakrzewski, V. G.; Gao, J.; Rega, N.; Zheng, G.; Liang, W.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Throssell, K.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M. J.; Heyd, J. J.; Brothers, E. N.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Keith, T. A.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A. P.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Millam, J. M.; Klene, M.; Adamo, C.; Cammi, R.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Fox, D. J. Gaussian~16 Revision C.01, 2016.
- (65) Zhao, Y.; Truhlar, D. G. The M06 Suite of Density Functionals for Main Group Thermochemistry, Thermochemical Kinetics, Noncovalent Interactions, Excited States, and Transition Elements: Two New Functionals and Systematic Testing of Four M06-Class Functionals and 12 Other Functionals. *Theor. Chem. Acc.* **2008**, *120*, 215.

- (66) Caricato, M. Absorption and Emission Spectra of Solvated Molecules with the EOM–CCSD–PCM Method. *J. Chem. Theory Comput.* **2012**, *8*, 4494.
- (67) Hay, P. J.; Wadt, W. R. Ab Initio Effective Core Potentials for Molecular Calculations. Potentials for the Transition Metal Atoms Sc to Hg. *J. Chem. Phys.* **1985**, *82*, 270.
- (68) Ryu, H.; Park, J.; Kim, H. K.; Park, J. Y.; Kim, S.-T.; Baik, M.-H. Pitfalls in Computational Modeling of Chemical Reactions and How To Avoid Them. *Organometallics* **2018**, *37*, 3228.
- (69) Meek, S. J.; Pitman, C. L.; Miller, A. J. M. Deducing Reaction Mechanism: A Guide for Students, Researchers, and Instructors. *J. Chem. Educ.* **2016**, *93*, 275.
- (70) Eyring, H. The Activated Complex in Chemical Reactions. *J. Chem. Phys.* **1935**, *3*, 107.
- (71) Richardson, D. E.; Yao, H.; Frank, K. M.; Bennett, D. A. Equilibria, Kinetics, and Mechanism in the Bicarbonate Activation of Hydrogen Peroxide: Oxidation of Sulfides by Peroxymonocarbonate. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1729.

Chapitre 3 : Synthèse de motifs époxy cyclohexadiénones par photooxygénation monotopique et applications à la synthèse multi-étapes

Introduction

Les époxyquinols sont des motifs pouvant être obtenus par époxydation d'un motif cyclohexadiénone. Après les travaux précédents, ouvrant l'accès à la synthèse d'époxyquinols avec un bon contrôle sur la régiosélectivité de l'époxydation, une adaptation des conditions réactionnelles fut envisagée pour accéder à des motifs assez proches, mais dans lesquels le cycle époxyde n'était pas fusionné au cycle à six chaînons : les époxycyclohexadiénones.

I. Rappels bibliographiques sur les époxycyclohexadiénones

Les époxycyclohexadiénones sont des molécules associant à un motif cyclohexadiénone un deuxième cycle époxyde. À la différence des époxyquinols, les deux atomes de carbone du cycle époxyde ne sont pas tous deux inclus dans le cycle carboné principal (Figure 24).

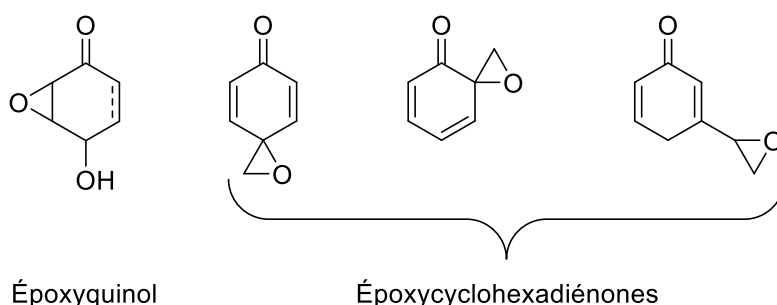


Figure 24 : Présentation du motif époxycyclohexadiénone

Les époxycyclohexadiénones comprennent donc de nombreux composés différents, allant des composés spiraniques dans lesquels le cycle époxyde est connecté au motif cyclohexadiénone à des composés dans lesquels ces cycles sont plus ou moins lointains l'un de l'autre.

Bien que de très nombreuses molécules puissent être qualifiées d'époxy-cyclohexadiénones, celles qui seront étudiées par la suite seront celles dont les deux cycles sont proches l'un de l'autre. Certains de ces motifs sont en effet présents dans des composés naturels.

I.1. Les spiroépoxycyclohexa-2,4-diénones

Les spiroépoxycyclohexa-2,4-diénones sont des composés spiraniques dans lesquels un cycle époxyde est connecté à un cycle cyclohexadiénone au niveau d'un atome de carbone en position 6 sur le motif cyclohexadiénone (Figure 25).

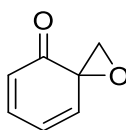


Figure 25 : Motif caractéristique des spiroépoxycyclohexa-2,4-diénones

Bien que ce motif ne soit que peu présent directement dans des produits naturels, la présence de structures proches dans des molécules bioactives font de ce motif un sujet d'étude intéressant.¹ Singh rapporta en 1999 la grande diversité des motifs accessibles en utilisant ce motif comme intermédiaire de synthèse.²

❖ Occurrence naturelle

En effet, les seuls produits naturels présentant directement le motif présenté Figure 25 sont les psorothatines A, B et C,[†] toutes trois isolées depuis une plante poussant aux États-Unis et au Mexique par Li en 2015 (Figure 26).³

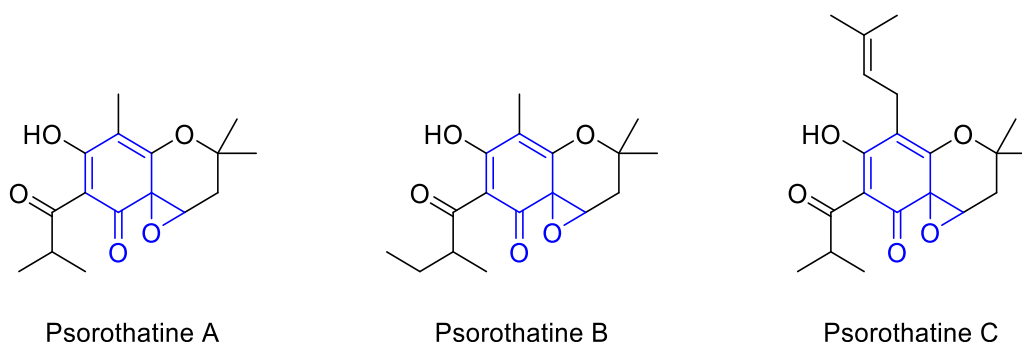


Figure 26 : Structures des psorothatines isolées par Li

Ces composés furent isolés sous forme de mélanges racémiques, ce qui suggère que l'époxydation a lieu de manière non-stéréosélective lors de la biosynthèse. Ces trois composés montrèrent une activité antibiotique contre des souches de staphylocoques dorés.³

Des motifs résultant soit de la réduction du motif d'intérêt soit de son époxydation peuvent également être retrouvés dans des produits naturels, comme la teucrolivine A ou la triptonide.

La teucrolivine A est une espèce isolée par De La Torre en 1991 à partir d'une plante de la péninsule arabique.⁴ Sa structure résulte de la réduction des insaturations du motif décrit précédemment (Figure 27).

[†] Recherche du motif spiroépoxycyclohexa-2-5-diénone représenté Figure 25 sur le moteur de recherche Sci-Finder en tant que sous-structure, en appliquant le filtre *produits naturels* sur les résultats de recherche.

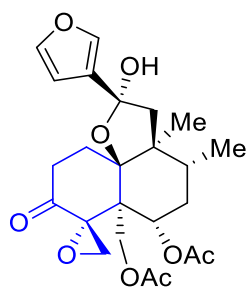


Figure 27 : Structure de la teucrolivine A

Ce composé, dont une synthèse totale fut entreprise en 2005 par Barriault,⁵ fait partie d'une famille de composés d'un grand intérêt thérapeutique puisque certains de ses membres possèdent des activités insecticides,⁶ antimicrobiennes, antifongiques ou antitumorales.⁷ Certains furent même utilisés comme hallucinogènes par des populations autochtones d'Amérique du Nord.⁸

La triptonide (Figure 28) est une molécule issue d'une plante, la vigne dite du tonnerre divin, utilisée dans la pharmacopée chinoise traditionnelle. Elle fut isolée en 1976 par Kupchan aux côtés de deux analogues présentant une activité antitumorale.⁹

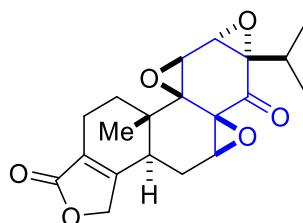


Figure 28 : Structure de la triptonide

Plus récemment, un intérêt fut porté directement sur la molécule de triptonide, avec la parution en 2021 d'une étude conduite par Yan, montrant un effet contraceptif de ce composé sur des primates mâles.¹⁰ Cette structure pourrait donc présenter un intérêt pour le développement de contraceptifs masculins.

❖ Synthèse

La première observation de ces composés en synthèse, accidentelle, date de 1971 lorsqu'Adler essaya d'étendre une stratégie préexistante de formation des *ortho*-quinols à l'alcool salicylique (Schéma 88).¹¹

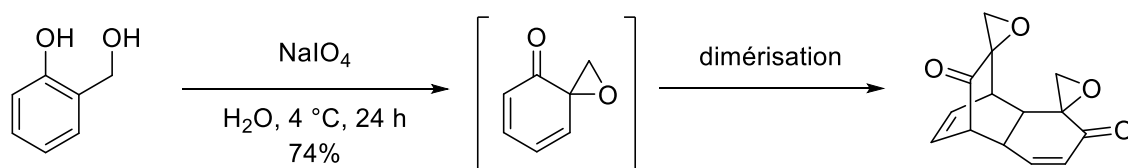


Schéma 88 : Première synthèse de spiroépoxycyclohexa-2,4-diénone

Lors de la désaromatisation oxydante du cycle phénol, l'alcool primaire peut ici s'ajouter sur un atome de carbone à la place de l'eau, formant un spiroépoxyde au lieu d'un *ortho*-quinol. Le motif spiroépoxy cyclohexa-2,4-diénone alors formé présente une structure de diène qui dimérise rapidement par une réaction de Diels-Alder. Cette dimérisation spontanée fut observée plusieurs fois par Adler après la formation du diène.^{12,13}

La forte réactivité des intermédiaires formés par ce type de réaction fut mise à profit par Singh et Kane en 2003 pour la synthèse d'analogues de stéroïdes (Schéma 89).¹⁴

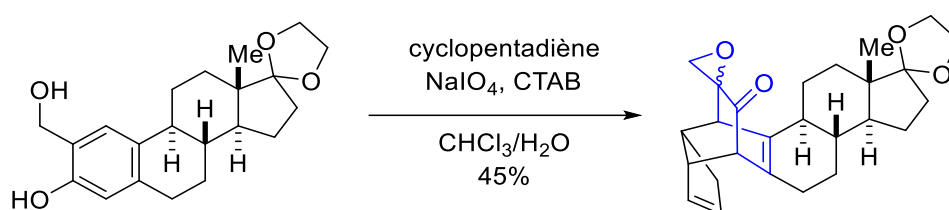


Schéma 89 : Synthèse monotope utilisant un intermédiaire spiroépoxy cyclohexa-2,4-diénone

Dans leur synthèse, Singh et Kane placèrent du cyclopentadiène dans le milieu réactionnel. Ainsi, dès que le motif spiroépoxy cyclohexa-2,4-diénone était formé par réaction avec le periodate de sodium, il réagissait avec un équivalent de cyclopentadiène par cycloaddition de Diels-Alder. La forte réactivité des spiroépoxy cyclohexa-2,4-diénone peut donc être mise à profit dans le développement de processus monotopes et ne mène pas obligatoirement à une dimérisation.

Plus récemment, Singh montra en 2017 la possibilité d'isoler une spiroépoxy cyclohexa-2,4-diénone sans qu'elle ne dimérisât (Schéma 90).

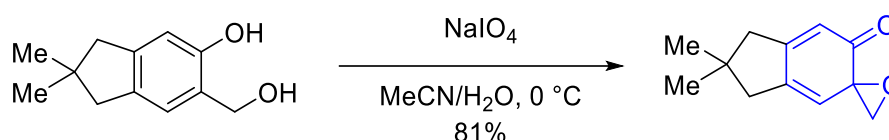


Schéma 90 : Synthèse d'une spiroépoxy cyclohexa-2,4-diénone stable

L'encombrement de la molécule est ici le facteur déterminant pour empêcher sa dimérisation. En effet, Singh avait observé plus tôt que son analogue dépourvu de groupements méthyle sur le cycle à cinq chaînons dimérisait instantanément après sa formation.¹⁵

Les exemples précédents procèdent tous à la synthèse du motif spiroépoxy cyclohexa-2,4-diénone par désaromatisation de dérivés de l'alcool salicylique au moyen de periodate de sodium. D'autres voies d'accès sont également utilisables, notamment par oxydation de naphthols par l'eau oxygénée (Schéma 91).¹⁶

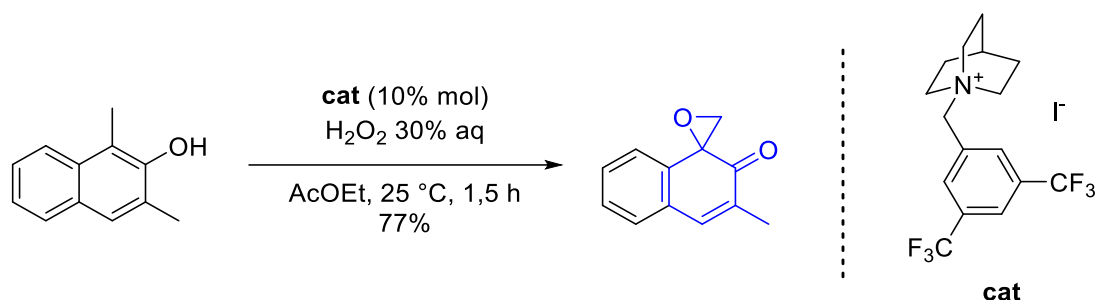


Schéma 91 : Synthèse de spiroépoxy cyclohexa-2,4-diénone par Ishihara

Dans cette étude, Ishihara rapporta une désaromatisation de motifs naphthols par des ions hypoiodite, formés par la réaction de peroxyde d'hydrogène avec une quantité catalytique d'ions iodure. Le rôle du contre-cation des ions iodure fut également étudié, des dérivés de quinuclidine à la fois compacts et appauvris en électrons par un groupement électroattracteur permettant d'atteindre les meilleurs rendements.

Ces premiers composés spiraniques sont peu présents naturellement, mais leur synthèse est possible en utilisant divers oxydants sur des phénols. Si leur réactivité n'est pas gênée, par exemple par de l'encombrement stérique, ils ont tendance à dimériser dès leur formation. Leurs régioisomères spiroépoxy cyclohexa-2,5-diénone peuvent être plus facilement isolés.

1.2. Les spiroépoxy cyclohexa-2,5-diénone

Ces composés sont un autre groupe de molécules spiraniques, où le cycle époxyde est cette fois-ci connecté au cycle principal par l'atome de carbone en position 4 du motif cyclohexadiénone (Figure 29).

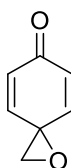


Figure 29 : Motif caractéristique des spiroépoxy cyclohexa-2,5-diénone

❖ Occurrence naturelle

Ces composés, semblables à ceux présentés dans la partie précédente, sont plus courants dans les produits naturels, même sans prendre en compte les dérivés de ce motif. Les plantes du genre *Trigonostemon* semblent riches en composés de ce type : Yue¹⁷ ainsi que Xu et Guo^{18,19} purent isoler une 4-époxy cyclohexadiénone à partir de trois plantes appartenant à ce genre (Figure 30).

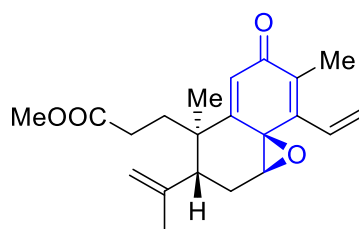


Figure 30 : Époxycyclohexadiénone retrouvée dans plusieurs plantes du genre *Trigonostemon*

Cette molécule montra d'intéressantes propriétés biologiques, à la fois antibiotiques¹⁷ et anti-inflammatoires.^{18,19}

Le (-)-nyingchinoïde B est un méroterpénoïde isolé à partir de rhododendrons en 2018 par Hou.²⁰

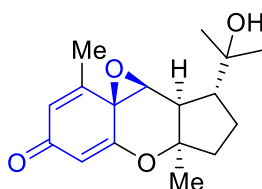


Figure 31 : Structure du (-)-nyingchinoïde B

Cette famille des méroterpénoïdes est un ensemble de molécules récemment étudié, dont des membres présentent des activités intéressantes, notamment contre le VIH.²⁰ Plusieurs nyingchinoïdes furent ainsi l'objet de synthèses totales, afin de disposer de voies d'accès pour ce motif d'intérêt.

❖ Synthèse

Bien que la structure de ces composés soit proche de ceux présentés précédemment, les voies de synthèse utilisant le periodate de sodium sur des phénols, développées par Adler,¹¹ ne permettent pas d'obtenir de motifs spiroépoxy cyclohexa-2,5-diénones.²¹ Cependant, le bismuthate de sodium, un autre oxydant, permet de réaliser ces réactions (Schéma 92).¹³

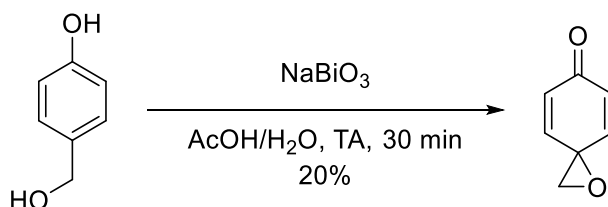


Schéma 92 : Synthèse de spiroépoxy cyclohexa-2-5-diénones par Adler

Ces conditions d'oxydation purent ensuite être utilisées par Sih dans une synthèse totale de la thyroxine (Schéma 93).²²

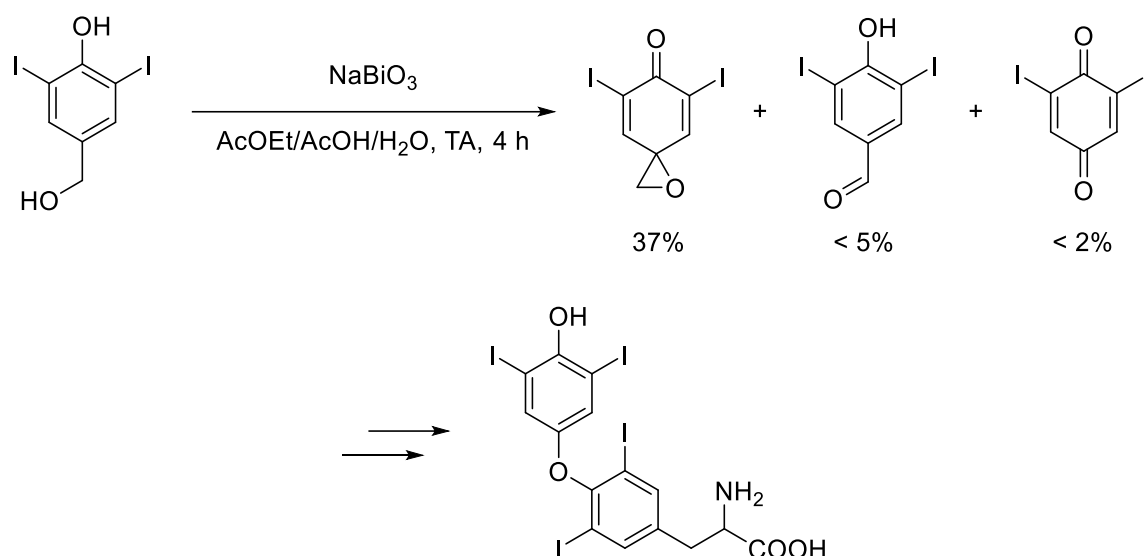


Schéma 93 : Utilisation des conditions d'Adler pour une synthèse de spiroépoxy-cyclohexa-2,5-diénone

Bien que ces conditions permettent l'obtention du motif souhaité, les rendements restent assez modestes. Une autre stratégie de synthèse utilisée consiste en l'addition de diazométhane sur une *para*-quinone, comme rapporté dès 1959 par Bock (Schéma 94).

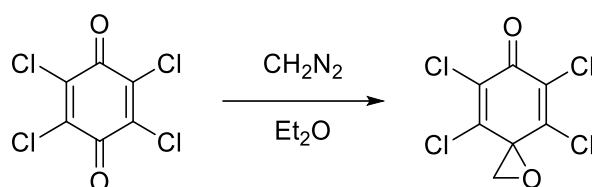


Schéma 94 : Synthèse du motif spiroépoxy-cyclohexa-2,5-diénone par Bock

Le diazométhane fut ainsi utilisé par Ferreira en 2016 pour synthétiser une série de composés antipaludéens à partir des *para*-quinones correspondantes (Schéma 95).²³

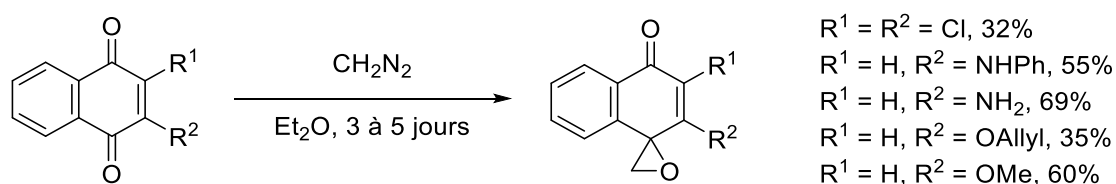


Schéma 95 : Obtention d'une série de spiroépoxy-cyclohexa-2,5-diénone par Ferreira

Ces conditions permettent bien la synthèse du motif visé, mais l'utilisation de diazométhane rend l'application à grande échelle de cette stratégie de synthèse dangereuse. Partant de ce constat, Johnson proposa en 2019 une stratégie de synthèse

partant de phénols et reposant sur la synthèse d'intermédiaires insaturés facilement oxydables (Schéma 96).²¹

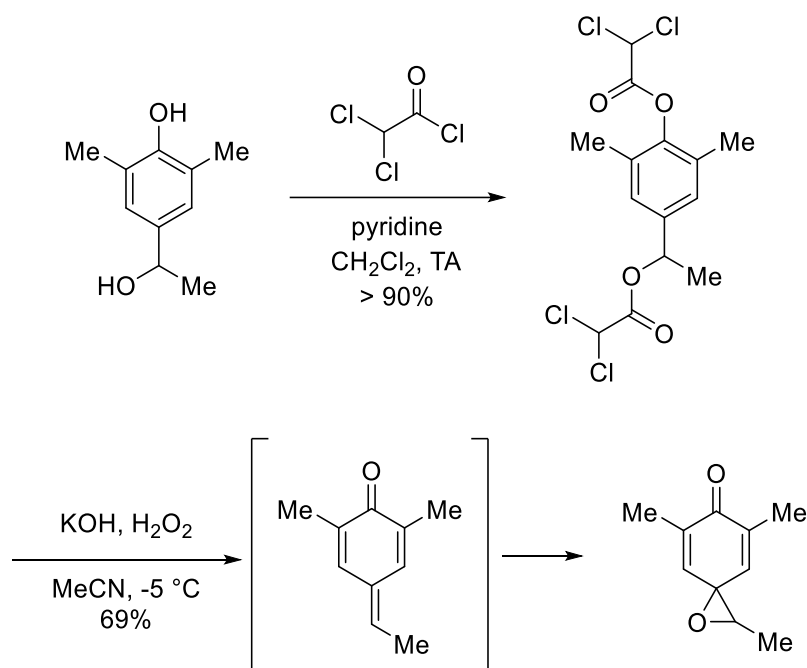


Schéma 96 : Conditions réactionnelles développées par Johnson

Ces nouvelles conditions permirent l'obtention d'une série de composés assez large (une quinzaine d'exemples), avec toutefois une mauvaise réactivité vis-à-vis de composés trop riches en électrons. En effet, l'époxydation étant assez semblable à celle de Weitz-Scheffer (sur une liaison double plus éloignée que dans les conditions classiques), l'enrichissement électronique du composé défavorise l'addition de Michael.

De nombreuses méthodes de synthèse de spiroépoxy cyclohexa-2,5-diénone sont donc disponibles, permettant un accès à ce motif répandu naturellement et utile en tant qu'intermédiaire de synthèse. D'autres dérivés époxydés de cyclohexadiénones présentent également un intérêt similaire.

I.3. Autres époxycyclohexadiénones

D'autres composés diffèrent des précédents par l'éloignement entre les deux cycles, qui ne sont plus directement connectés comme dans les composés spiraniques mais séparés par une liaison simple carbone-carbone (Figure 32). Une multitude de configurations sont possibles, mais ces composés présentent un intérêt particulier dans la suite de ces travaux.

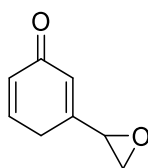


Figure 32 : Motif d'intérêt

Ce motif, de façon similaire au motif 2-spiroépoxycyclohexa-2,5-diénone présenté précédemment, n'est pas présent directement dans des produits naturels, mais des structures dérivées peuvent l'être, faisant du motif époxycyclohexadiénone un intermédiaire de synthèse d'intérêt.

❖ Occurrence naturelle

L'ovalicine (Figure 33) est un composé isolé en 1968 par Sigg à partir de cultures de *Pseudeurotium ovale*, un champignon.²⁴

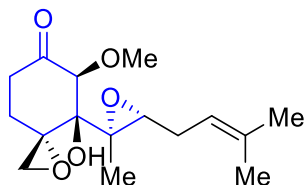


Figure 33 : Structure de l'ovalicine

Ce composé est intéressant car il appartient à deux des classes de composés vues précédemment : il inclut un cycle époxyde sur le substituant en position 3 et un second *via* un atome de carbone spiranique sur la position 4 du cycle principal. L'ovalicine exhiba des propriétés d'immunosuppression²⁵ et sa structure originale fut l'objet d'une synthèse totale par Corey en 1985.²⁶

❖ Synthèse

Pour synthétiser le motif visé, une méthode consisterait à partir du système énone conjugué pour ensuite l'époxyder (Schéma 97).

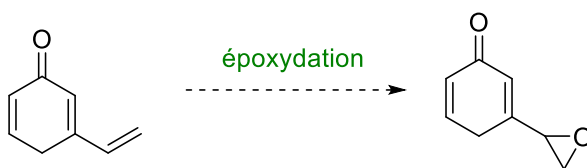


Schéma 97 : Accès au motif d'intérêt par époxydation

En utilisant cette stratégie de synthèse, le défi principal consiste en le contrôle de la régiosélectivité de l'époxydation, qui pourrait également avoir lieu sur une des deux doubles liaisons du cycle. La double liaison la plus éloignée du groupement carbonyle étant également la moins appauvrie en électrons, l'utilisation d'un agent d'époxydation électrophile comme l'acide *meta*-chloroperbenzoïque permet d'atteindre la sélectivité visée. C'est la stratégie qui fut utilisée par Tahara en 1976 (Schéma 98).²⁷

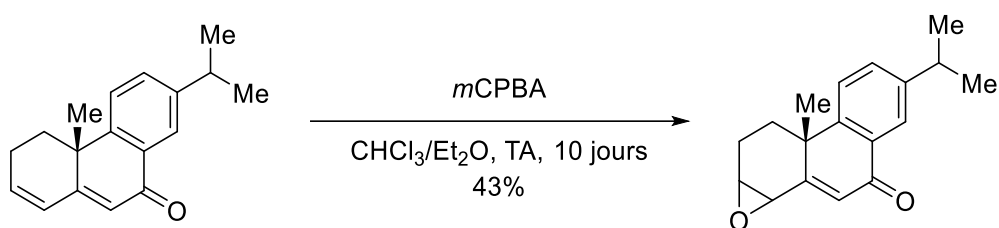


Schéma 98 : Époxydation régiosélective par Tahara

Cette régiosélectivité atteinte à l'aide de peracides fut amplement utilisée en synthèse totale.²⁸⁻³⁰ Un autre agent d'époxydation assez communément utilisé est le DMDO (DiMéthylDiOxirane), peroxyde dérivé de l'acétone.^{31,32} Sa sélectivité semble cependant moins grande, des doubles liaisons intracycliques pouvant également être époxydées (Schéma 99).

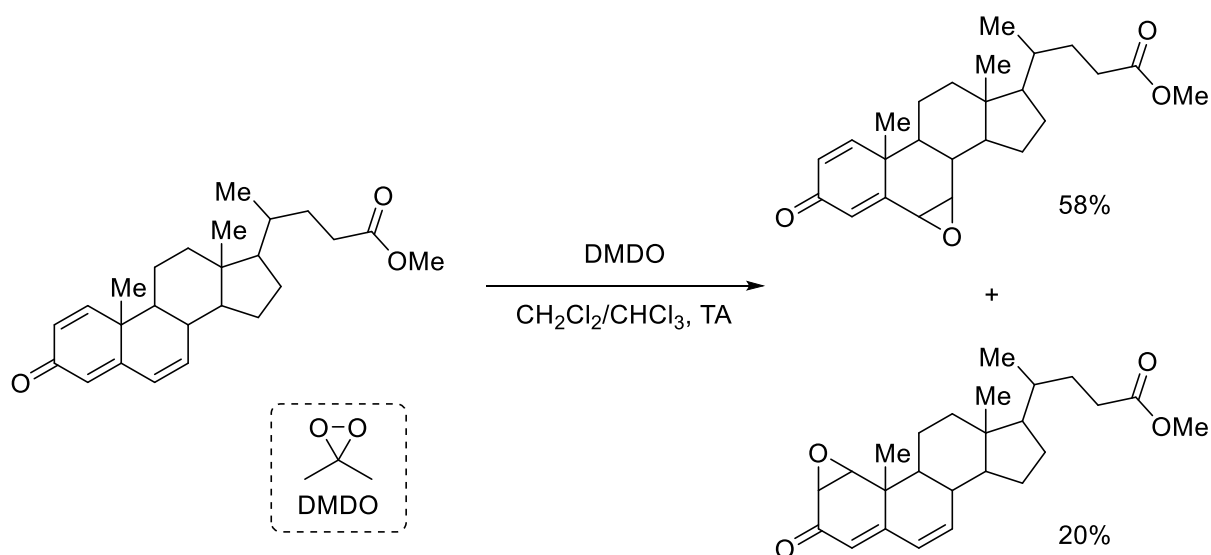


Schéma 99 : Époxydation par le DMDO rapportée par Iida

D'autres stratégies reposent sur l'obtention du motif cyclohexadiénone après avoir réalisé l'époxydation à l'endroit choisi. Nicolaou, en se basant sur des travaux précédents de Danishefsky,³³ rapporta une synthèse totale de l'uncialamycine (résumée Schéma 100).³⁴

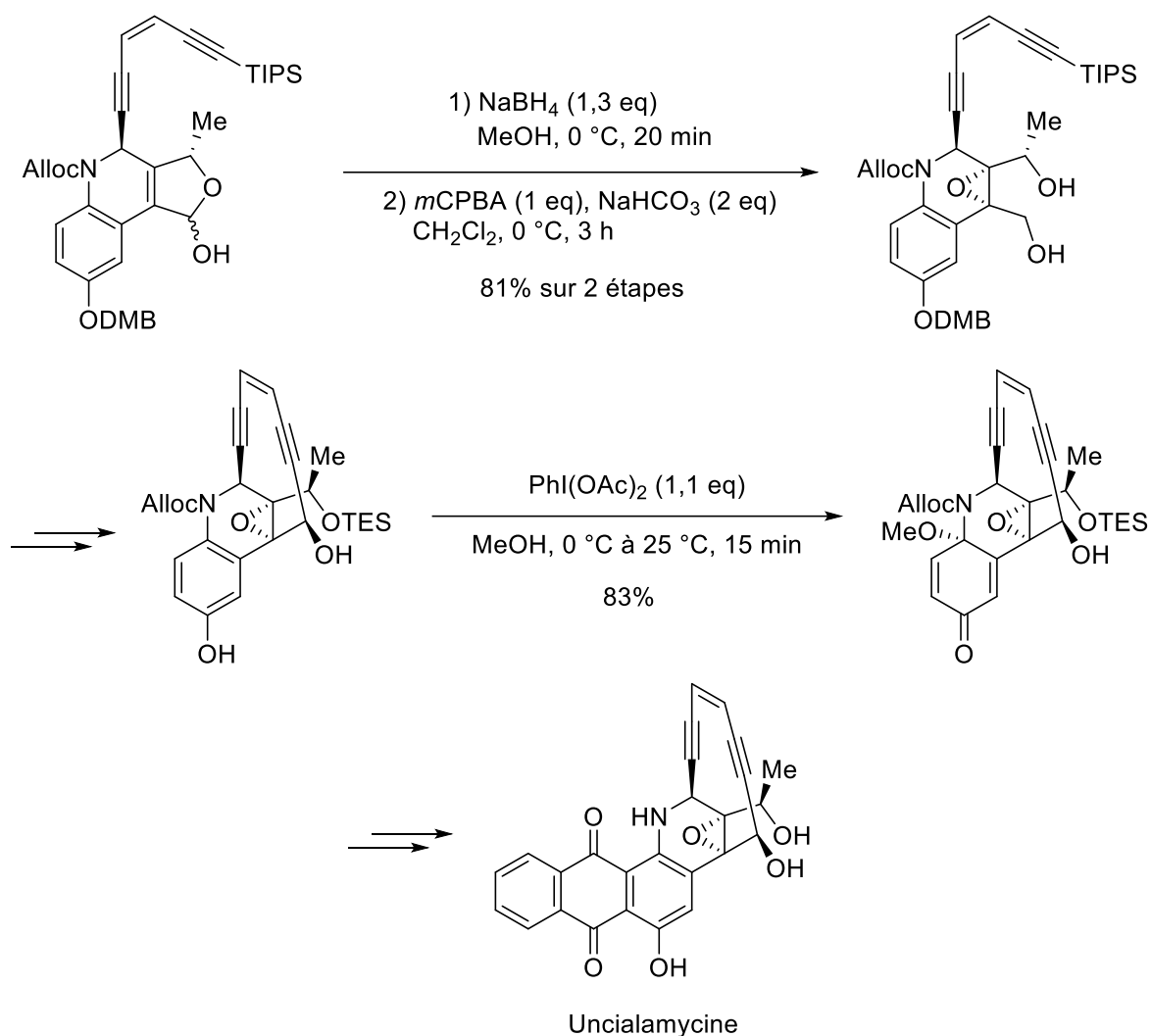


Schéma 100 : Formation d'un motif époxycyclohexadiénone par Nicolaou

Dans cette synthèse, l'époxydation est menée en premier lieu, suivie de la formation du motif cyclohexadiénone par désaromatisation d'un phénol 8 étapes après.

L'ensemble de ces méthodes permet l'obtention du motif visé, soit par simple époxydation, soit à partir de phénols en de nombreuses étapes. Les travaux présentés dans le chapitre précédent, portant sur des séquences [désaromatisation-époxydation] monotopes, seraient une piste d'amélioration pour ces stratégies de synthèse.

II. Résultats préliminaires

II.1. Lien avec les travaux précédents

Lors d'essais de développement de séquences monotopes [désaromatisation-époxydation], une photooxygénation avait été réalisée avec un substrat **12** à la structure proche des phénols **1** utilisés dans le chapitre 2, mais présentant en position *meta* une chaîne pouvant être époxydée (Schéma 101).

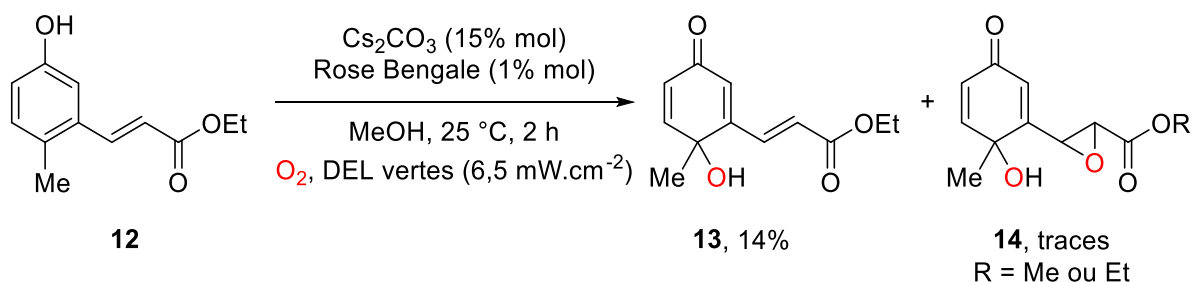


Schéma 101 : Réaction observée lors de travaux précédents

Lors de cette réaction, des traces d'un produit **14** porteur d'un cycle époxyde hors du cycle désaromatisé avaient pu être observée, mais la quantité obtenue était très faible et une transestérification non désirée avait probablement eu lieu.

Après les travaux précédents dans lesquels une séquence [désaromatisation-époxydation *intracyclique*] avait été développée, il fut décidé de poursuivre le développement d'une nouvelle stratégie, cette fois en modulant la régiosélectivité de la réaction pour essayer de l'orienter en dehors du cycle initial.

Contrairement aux travaux menés par Tahara (voir Schéma 98 page 130), l'époxydation serait ici réalisée à l'aide d'un intermédiaire de type hydroperoxyde, plutôt nucléophile. Il ne serait donc plus possible de compter sur l'enrichissement électronique de la double liaison visée pour assurer la régiosélectivité. Ici, la régiosélectivité de l'époxydation sur la chaîne latérale pourrait être favorisée par la formation d'un intermédiaire cyclique à cinq chaînons, plus stable qu'un intermédiaire à quatre chaînons dans l'hypothèse d'un mécanisme intramoléculaire. L'appauvrissement électronique de la double liaison portée par la chaîne latérale pourrait également guider la régiosélectivité vers la double liaison exocyclique en en faisant un meilleur électrophile. (Schéma 102).

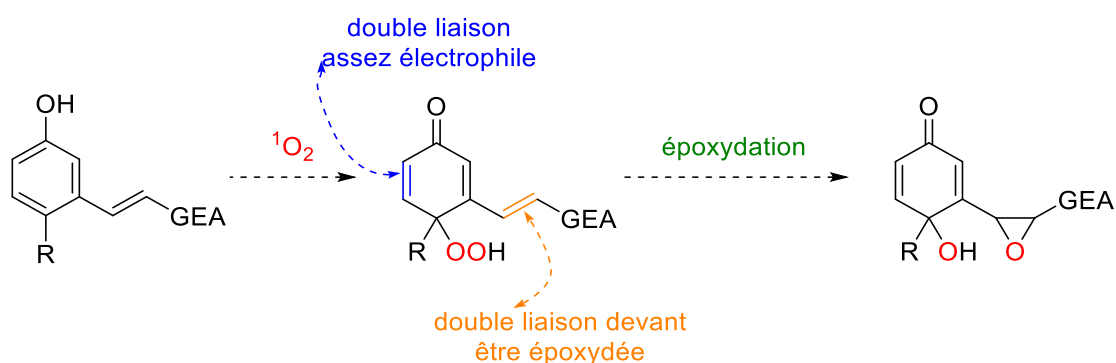


Schéma 102 : Séquence réactionnelle pouvant mener au motif d'intérêt

Afin de guider la régiosélectivité vers la double liaison exocyclique et non plus sur le cycle (ce qui mènerait à un époxyquinol comme dans le chapitre précédent), il faudrait utiliser comme substrat une molécule avec un groupement GEA suffisamment électroattracteur.

Pour mener le développement de la réaction observée lors de l'essai de photooxygénation de **12**, il fut donc nécessaire de déterminer un substrat phénolique répondant à un certain

nombre de critères assurant à la fois sa synthèse aisée et son utilisation en photooxygenation :

- Le phénol en question devait comporter une insaturation pouvant subir une réaction d'époxydation sur le substituant porté en position *meta* ;
- Un groupement électroattracteur devait être associé à ce substituant pour orienter l'époxydation sur le substituant et non sur le cycle ;
- Le substrat devait être synthétisé en assez peu d'étapes et permettre l'ouverture vers une vaste famille d'analogues.

Afin d'éviter d'éventuelles réactions non désirées comme la transestérification qui avait peut-être eu lieu lors de la photooxygenation de **12**, il fut décidé de privilégier un substituant porteur d'une cétone α, β -insaturée plutôt que d'un ester équivalent.

Le choix se porta rapidement sur la chalcone **15a**, pouvant être préparée au moyen d'une aldolisation-crotonisation à partir de l'aldéhyde **5** et d'acétophénone (Schéma 103).

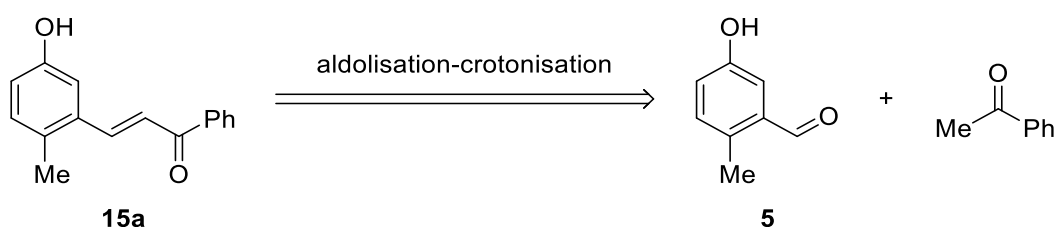


Schéma 103 : Préparation de la chalcone **15a** par aldolisation-crotonisation

La préparation de l'aldéhyde **5** avait déjà été réalisée pour une partie des travaux du chapitre 2, en adaptant les conditions développées par Smejkal (voir page 82).³⁵

II.2. Synthèse du substrat d'optimisation **15a**

De nombreuses publications décrivent la synthèse de motifs de type chalcone par condensation de Claisen-Schmidt, souvent en utilisant de la potasse dans l'éthanol.³⁶⁻³⁹ Il fut donc décidé d'entreprendre la synthèse du phénol **15a** en faisant réagir l'aldéhyde **5** avec deux équivalents d'acétophénone, disponible commercialement, en présence d'hydroxyde de potassium dans un mélange eau-éthanol (Schéma 104). Cette réaction permet de synthétiser le phénol **15a** avec un rendement de 73%, avec une diastéréosélectivité totale.

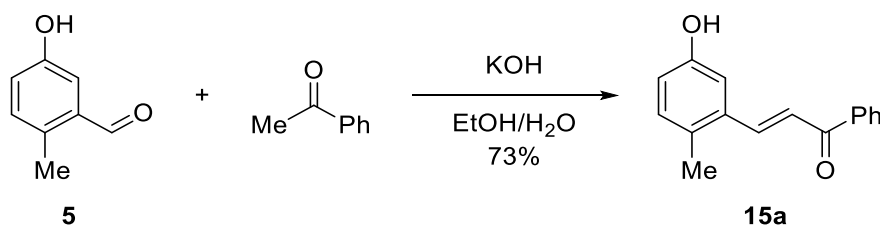


Schéma 104 : Synthèse du phénol **15a** par condensation de Claisen-Schmidt

Une fois ce phénol **15a** synthétisé en quantité suffisante, une optimisation de la réaction étudiée put être entreprise.

III. Optimisation de la réaction

Le phénol **15a** fut tout d'abord placé dans les conditions de photooxygénation développées dans le chapitre 2 (Schéma 105). Au bout d'une heure de réaction, le mélange réactionnel fut analysé par RMN ^1H , en ajoutant un équivalent de nitrobenzène comme étalon interne.

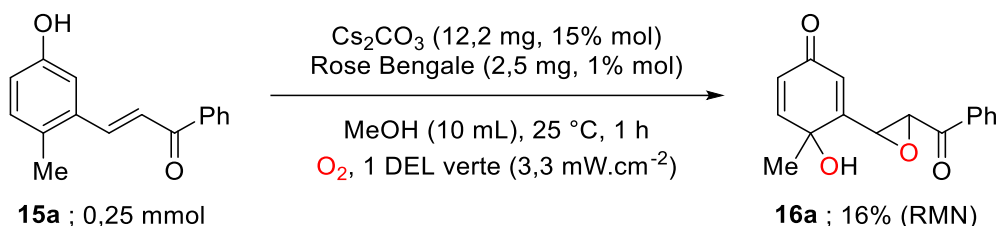


Schéma 105 : Essai de photooxygénation de **15a** dans les conditions précédemment développées

Ce spectre montra qu'un rendement assez faible de 16% en époxyde **16a** avait été atteint, mais qu'il ne restait que 45% du substrat **15a** initial ; la conversion de ce substrat était donc de 55%. Cet écart entre rendement et conversion, ainsi que la présence de très nombreux pics de produits de dégradation, fit penser que le rendement pouvait être fortement amélioré si la dégradation était réduite.

De façon satisfaisante, aucun autre produit d'époxydation ne fut observé. L'époxydation de la chaîne latérale était donc bien favorisée par rapport à celle d'une des doubles liaisons intracycliques avec ce nouveau substrat, comme imaginé lors de la mise au point de ces nouvelles conditions.

Une première piste d'amélioration envisagée fut la variation de l'intensité lumineuse. Pour une même longueur d'onde d'irradiation, la puissance incidente peut exercer une grande influence sur les réactions effectuées, comme montré récemment par Bergonzini et König.⁴⁰

III.1. Influence de la puissance lumineuse

En utilisant les relevés de puissance optique précédemment effectués (voir page 86), il fut possible de quantifier la puissance lumineuse reçue au niveau de l'échantillon en fonction de la distance DEL-échantillon et donc de rapporter la conversion du substrat et le rendement en composé d'intérêt en fonction de cette puissance surfacique \mathcal{P}_s (Tableau 8).

Tableau 8 : Influence de la puissance surfacique incidente et du temps de réaction

Essai	\mathcal{P}_S (mW.cm ⁻²)	Temps de réaction (h)	Conversion de 15a (%)	Rendement en 16a (%)
1	6,5	1	100	30
2	3,3	1	55	16
3	2,5	1	46	17
4	1,7	1	33	15
5	1,3	1	30	13
6	1,3	2	66	18
7	1,3	3	100	21

L'essai 1, avec la puissance lumineuse la plus grande, mena à une conversion totale du substrat en 1 heure de réaction et à un rendement modeste de 30%. Les essais 2 à 4 montrèrent que diminuer la puissance diminuait aussi la conversion du substrat, mais avait peu d'influence sur le rendement qui restait voisin de 15%. Diminuer encore la puissance (essai 5) eut peu d'effets sur la conversion comme sur le rendement, tandis qu'augmenter le temps de réaction (essais 6 et 7) permit de consommer totalement le substrat sans augmenter sensiblement le rendement. Cet effet de la puissance lumineuse sur la conversion et le rendement pourrait s'expliquer par de nombreuses réactions secondaires menant à la formation de produits de dégradation.

Les conditions de l'essai 4, permettant de transformer environ la moitié du substrat consommé **15a** (33%) en produit **16a** (15%), furent sélectionnées pour étudier l'influence d'autres paramètres dans la suite de l'optimisation, en commençant par le solvant, puisque celui-ci pouvait être responsable de la dégradation observée, en réagissant avec des espèces réactives.

II.2. Influence du solvant

Différents solvants furent essayés pour mener la réaction. Les résultats du chapitre 2 ayant montré une grande influence du caractère protique du solvant sur ce type de réaction, des solvants et mélanges de solvants plus ou moins protiques furent utilisés (Tableau 9).

Tableau 9 : Influence du solvant sur la réaction de photooxygénation

Essai	Solvant	Temps de réaction (h)	Conversion de 15a (%)	Rendement en 16a (%)*
1	MeOH	1	33%	15%
2	MeOH/H ₂ O 9:1	1	33%	23%
3	MeOH/H ₂ O 9:1	2	73%	35%
4	MeCN	2	45%	30%
5	MeCN	4	90%	51%
6	MeCN/H ₂ O 9:1	4	94%	41%
7	EtOH	4	100%	21%
8	Acétone	4	58%	23%
9	DMSO	4	46%	19%

* Un rapport diastéréoisomérique compris entre 8:1 et 10:1 fut observé

L'augmentation du caractère protique du solvant en associant de l'eau au méthanol (essai 2) permet l'augmentation du rendement à conversion constante, ce qui poussa à augmenter le temps de réaction (essai 3). Cette nouvelle modification mena au meilleur rendement obtenu jusque-là, bien que de nombreux pics de produits de dégradation soient encore observables en RMN ¹H.

L'utilisation d'acétonitrile permet en revanche d'obtenir des spectres de RMN ¹H présentant beaucoup moins de pics de produits de dégradation, avec deux tiers du substrat convertis en produit (essai 4). Passer à 4 heures de réaction permet d'obtenir plus de 50% de rendement (essai 5). Ce changement semble indiquer qu'un solvant protique interagisse de manière défavorable avec certaines des espèces nécessaires à la réaction.

L'amélioration de la lisibilité des spectres RMN obtenus permet également de constater que le produit **16a** était obtenu sous forme d'un mélange de deux diastéréoisomères avec un rapport diastéréoisomérique compris entre 8:1 et 10:1 (Schéma 106).

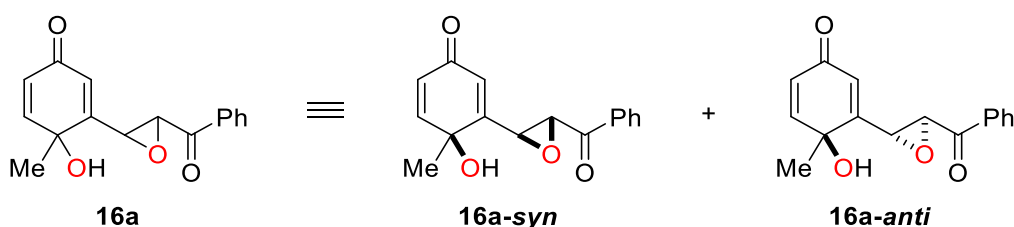


Schéma 106 : Deux diastéréoisomères de **16a** observés

L'analyse des spectres RMN ^1H permet d'établir que dans les deux molécules obtenues, les protons au pied de l'époxyde étaient en positions relatives *anti* (constante de couplage de 2,0 Hz), alors qu'une constante de couplage de l'ordre de 4,5 Hz est généralement observée pour des protons en positions relatives *syn* au pied d'un époxyde. Ces deux stéréoisomères différaient donc par la position relative du groupement hydroxyle et du cycle époxyde. Les deux structures seront par la suite nommées **16a-syn** et **16a-anti** lorsqu'une distinction sera nécessaire. Il fut possible d'obtenir des monocristaux de **16a** par évaporation lente de solvant (chloroforme). Ces monocristaux purent être analysés par diffraction des rayons X et par RMN du proton, permettant de connaître la position relative des fonctions dans le composé majoritaire **16a-syn** (Figure 34).

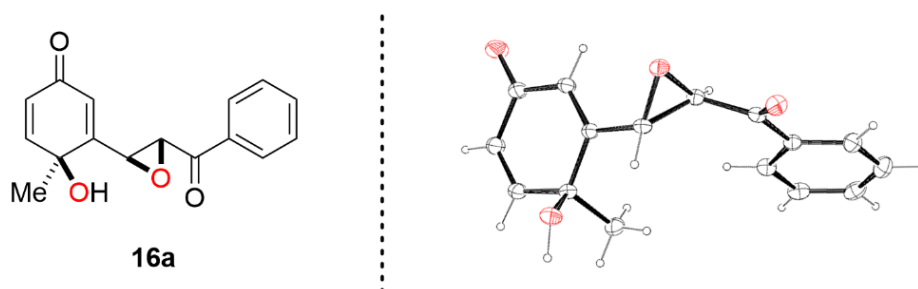


Figure 34 : Structure acquise par diffractions des rayons X de **16a-syn**

Dans la suite de l'étude d'optimisation, les rendements indiqués correspondent à la somme de ceux des deux diastéréoisomères.

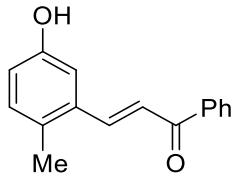
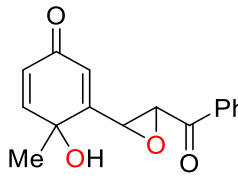
L'association d'eau à l'acétonitrile (essai 6) et l'utilisation d'éthanol (essai 7) firent toutes deux diminuer le rendement et augmenter la production de produits de dégradation, confirmant donc qu'un solvant protique soit nuisible à la réaction. L'utilisation d'autres solvants aprotiques, acétone (essai 8) et DMSO (essai 9) ne permit pas d'obtenir de résultats aussi bons qu'avec l'acétonitrile, qui fut donc conservé pour la suite de l'optimisation.

III.3. Influence des autres paramètres

Les conditions réactionnelles établies dans la partie précédente furent reprises en utilisant une charge catalytique en rose Bengale trois fois supérieure (3% mol). Cet essai mena à nouveau à une formation importante de produits de dégradation visibles en RMN ^1H , la quantité initiale de rose Bengale fut donc conservée.

Comme lors de l'étude précédente (chapitre 2), différentes bases, en quantité variable, furent considérées (Tableau 10).

Tableau 10 : Influence de la base utilisée et de sa quantité

<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;">  <p>15a</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>Base (quantité) Rose Bengale (1% mol)</p> <p>MeCN (10 mL), 25 °C, temps O₂, DEL verte (1,7 mW.cm⁻²)</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>16a</p> </div> </div>				
Essai	Base (quantité)	Temps de réaction (h)	Conversion de 15a (%)	Rendement en 16a (%)
1	Cs ₂ CO ₃ (15% mol)	4	90	51
2	K ₂ CO ₃ (15% mol)	4	40	24
3	Li ₂ CO ₃ (15% mol)	4	3	1
4	CsOH (15% mol)	4	45	35
5	Cs ₂ CO ₃ (5% mol)	4	68	60
6	CsOH (5% mol)	6	90	75
7	CsOH (5% mol)	8	100	90
8	Cs ₂ CO ₃ (5% mol)	16	100	91

L'effet de la modification du cation alcalin associé à l'anion carbonate fut très marqué (essais 1, 2 et 3). Plus le cation alcalin est petit, moins la réaction se produit. Ces résultats semblent, comme précédemment, s'accorder avec l'effet césium décrit par Ostrowicki, Koepp et Vögtle (voir page 87).⁴¹

Le césium jouant apparemment un grand rôle dans cette réaction, l'hydroxyde de césium fut également considéré (essai 4). Un rendement proche de la conversion du réactif fut obtenu, les deux bases impliquant du césium (carbonate et hydroxyde) furent donc étudiées plus en détail.

La réduction de la charge catalytique en base, de 15% à 5% de la quantité de matière du substrat (essais 5 et 6) permit d'obtenir des rendements en produit encore plus proches des conversions du substrat, mais la réaction devint également plus lente.

Un suivi plus rigoureux de l'avancement de la réaction permit d'obtenir des conversions totales en allongeant les temps de réaction (essais 7 et 8). Au bout de 8 heures de réaction pour la réaction avec de l'hydroxyde de césium et de 16 heures de réaction pour la réaction avec le carbonate de césium, des rendements de respectivement 90% et 91% en produit **16a** furent obtenus.

Les conditions de l'essai 8, avec du carbonate de césium, furent celles retenues, le carbonate de césium étant plus soluble que l'hydroxyde de césium dans l'acétonitrile. Ces conditions optimisées purent ensuite être utilisées pour isoler le produit **16a** avec un rendement de 90% (Schéma 107). Malgré de nombreux essais de purification par chromatographie liquide sur silice, il ne fut pas possible de séparer les deux diastéréoisomères, obtenus avec un rapport diastéréoisomérique 9:1 (mesuré par intégration relative des pics caractéristiques des deux espèces dans le spectre RMN ¹H du brut réactionnel).

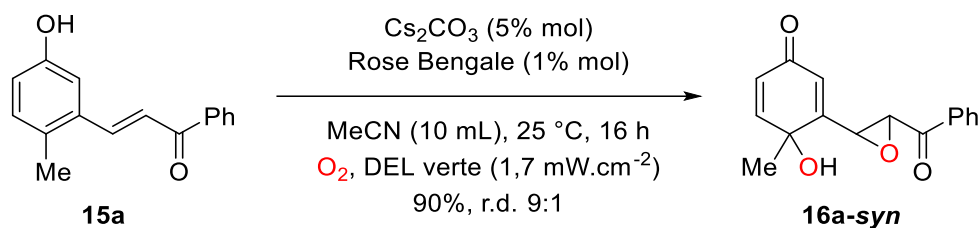


Schéma 107 : Conditions optimisées pour la photooxygénation du phénol 15a

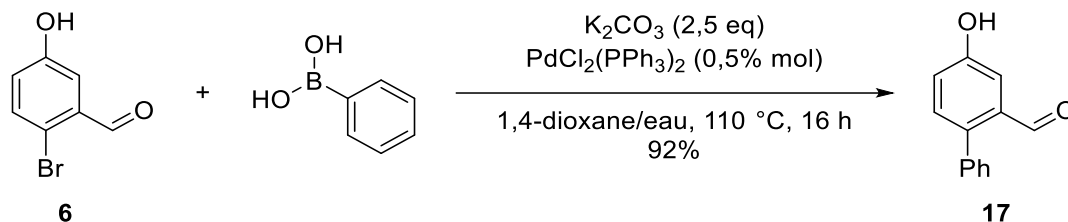
Comme dans le chapitre précédent, une gamme de substrats **15** assez large fut soumise aux conditions de photooxygénation développées afin de mesurer leur applicabilité à d'autres structures.

IV. Étude du champ d'application

IV.1. Synthèse des phénols **15**

Une large gamme de substrats put être synthétisée au moyen de simples condensations de Claisen-Schmidt entre l'aldéhyde **5** et diverses cétones méthylées.

Afin de voir si la réaction fonctionnait avec d'autres substituants qu'un groupement méthyle en position *para* du phénol, un analogue de l'aldéhyde **5** portant un groupement phényle, numéroté **17**, fut synthétisé par couplage de Suzuki-Miyaura (Schéma 108) pour mener par la suite d'autres condensations de Claisen-Schmidt.



*Schéma 108 : Synthèse de l'aldéhyde **17** par couplage de Suzuki-Miyaura*

Les aldéhydes **5** et **17** furent ensuite engagés dans des condensations de Claisen-Schmidt avec diverses cétones méthylées (Schéma 109).

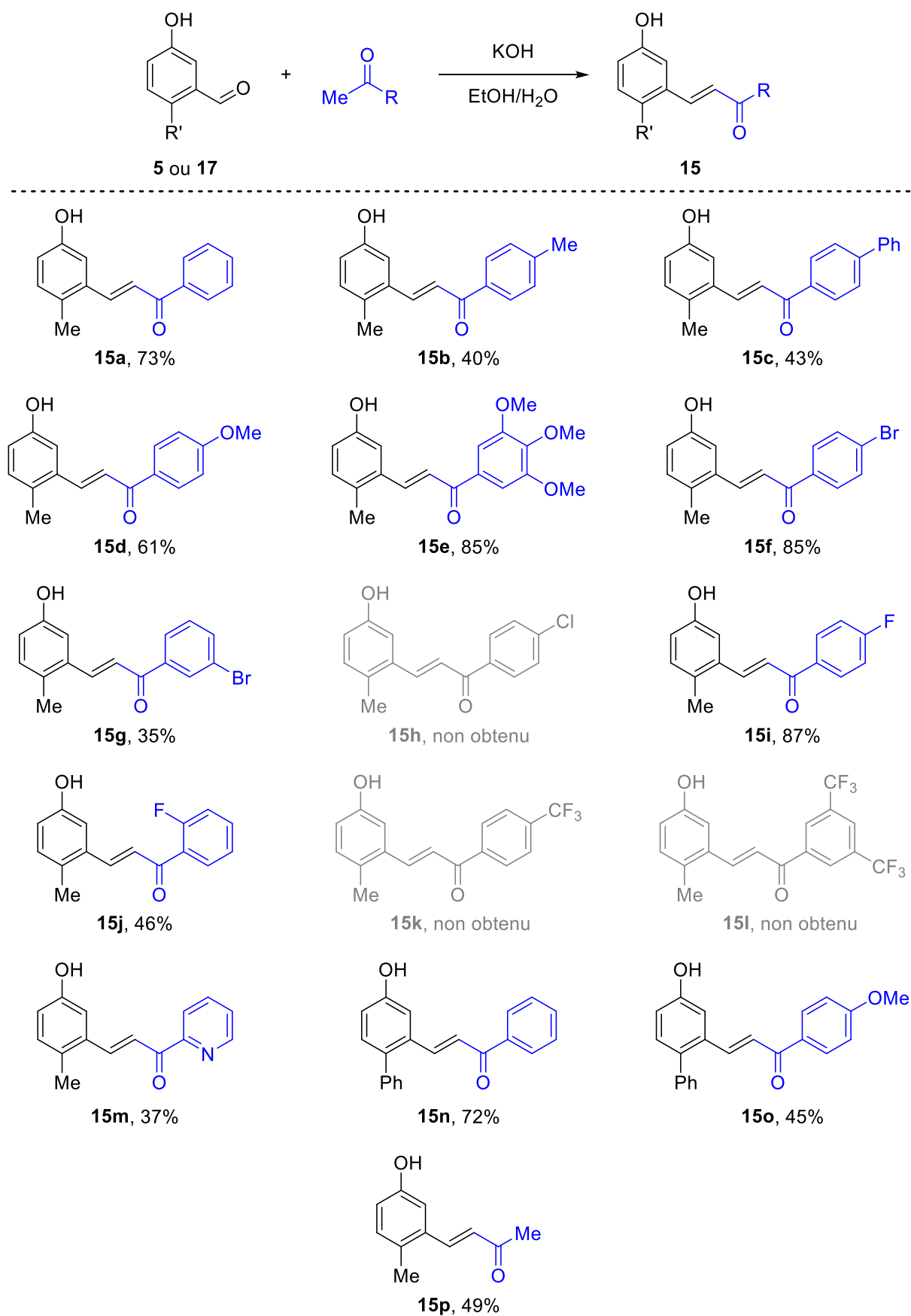


Schéma 109 : Résultats des condensations de Claisen-Schmidt effectuées

Cette réaction de condensation permet la synthèse de 13 substrats avec des rendements variables mais satisfaisants pour la suite de l'étude. Comme pour la synthèse de **15a**, seul le diastéréoisomère (*E*) fut obtenu comme produit de ces condensations. La synthèse des chalcones **15h**, **15k** et **15l** ne fut cependant pas possible *via* cette réaction : des composés **18** résultant d'une addition de Michael sur les chalcones **15** furent obtenus (Schéma 110).

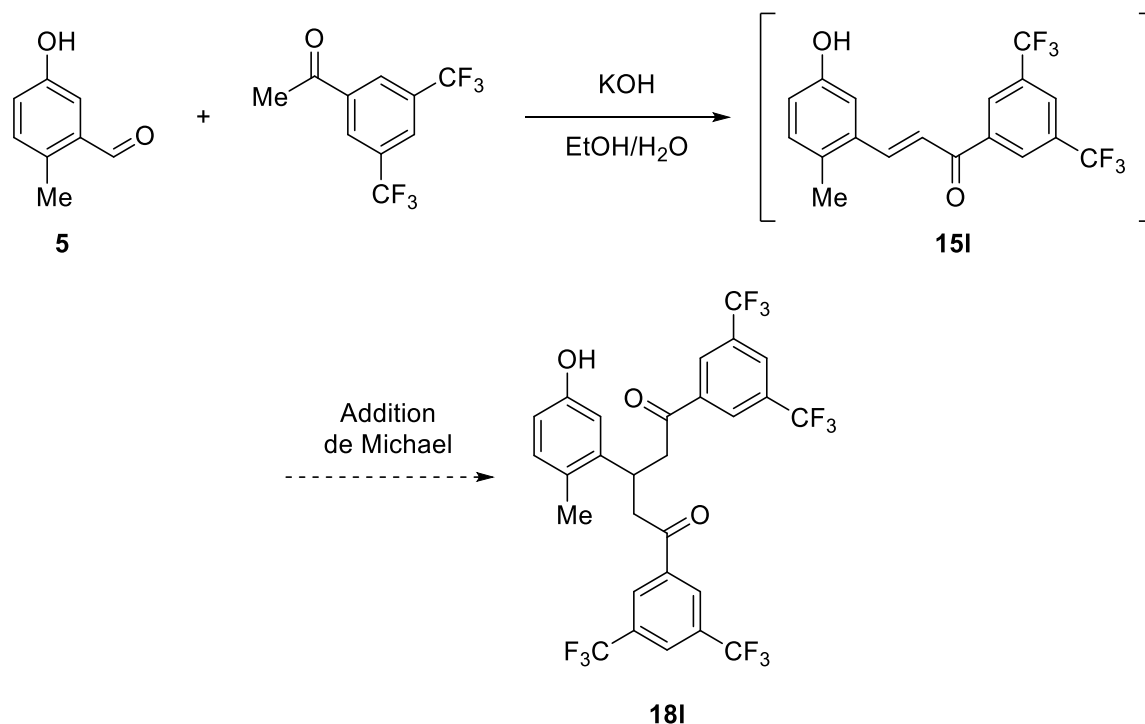


Schéma 110 : Voie d'obtention probable des composés **18**, sur l'exemple de **18l**

Cette réaction n'ayant eu lieu qu'avec des acétophénone substituées par des groupements électroattracteurs, elle est probablement due à la grande électrophilie du motif énone dans les composés **15h**, **15k** et **15l** intermédiairement formés comportant ces substituants.

Placer les deux réactifs dans des proportions stœchiométriques ne permit pas non plus d'obtenir les composés **15** dans ces trois cas : l'addition de Michael semblait plus rapide que la condensation de Claisen-Schmidt. Une autre stratégie dut alors être développée pour accéder aux substrats souhaités, en passant par une réaction de Wittig entre l'aldéhyde **5** et un sel de phosphonium approprié (Schéma 111).

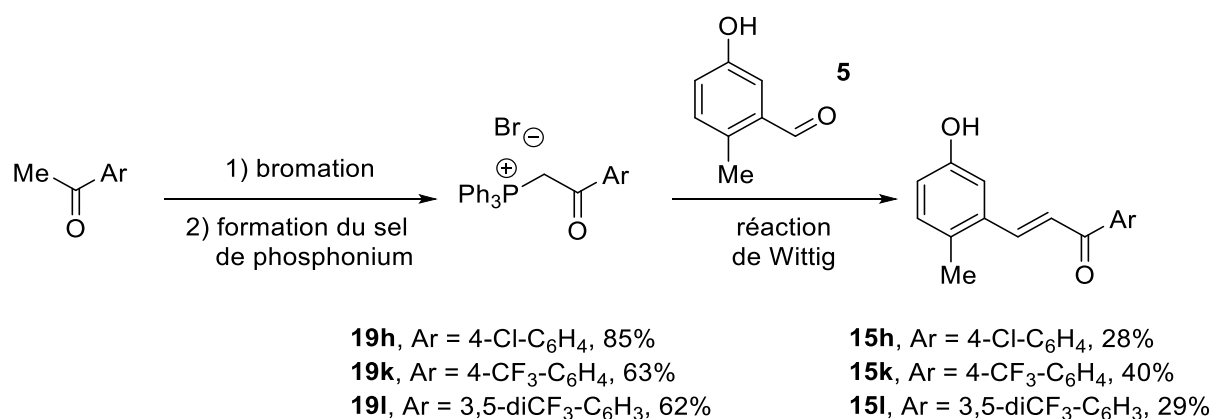


Schéma 111 : Voie de synthèse pour préparer des acétophénone substituées par des groupements électroattracteurs

La bromation des acétophénone fut tout d'abord entreprise dans les conditions rapportées par Kim et Ku,⁴² au moyen de bromure de cuivre (II) dans l'acétate d'éthyle au reflux. Ces conditions ne permirent pas la conversion de l'acétophénone initiale. La bromation fut alors effectuée en utilisant du dibrome dans l'éther diéthylique dans les conditions rapportées par Huang et Wang.⁴³ Ces nouvelles conditions permirent la bromation des acétophénone en 4 heures.

Les bromoacétophénone obtenues furent engagées directement dans la substitution avec la triphénylphosphine dans le dichlorométhane, en suivant le protocole rapporté par Huang et Wang. Ces conditions permirent la synthèse des sels de phosphonium **19h**, **19k** et **19l** avec des rendements supérieurs à 60% sur deux étapes. Les chalcones **15h**, **15k** et **15l** purent ensuite être obtenues par réaction de Wittig dans l'acétonitrile en présence de DBU, avec des rendements assez modestes principalement en raison de l'obtention des deux diastéréoisomères avec des ratios proches de 1:1.

Par la suite, deux autres substrats furent synthétisés pour disposer de structures plus variées, seules des énone ayant été obtenues jusque-là.

L'ester α, β -insaturé **15q** fut obtenu par simple mélange de l'aldéhyde **5** et de l'ylure de phosphore approprié (commercial) dans le dichlorométhane (Schéma 112).

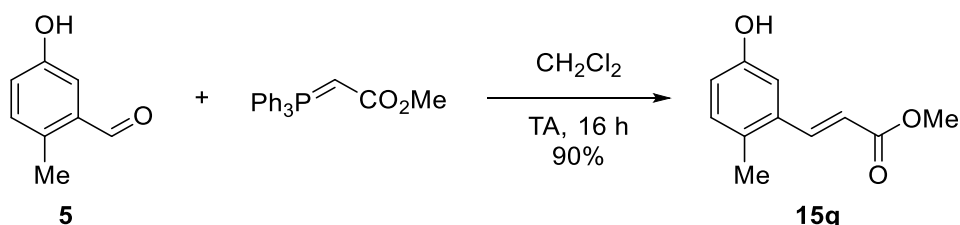


Schéma 112 : Synthèse de l'ester **15q**

Un diester malonique **15r** fut synthétisé par condensation de Knoevenagel entre l'aldéhyde **5** et le malonate de diméthyle (Schéma 113). Les deux réactifs furent portés au reflux dans le toluène en présence d'une quantité catalytique d'acide acétique et de

pipéridine dans un ballon surmonté d'un appareillage de Dean-Stark, permettant d'effectuer la condensation avec un rendement de 75%.

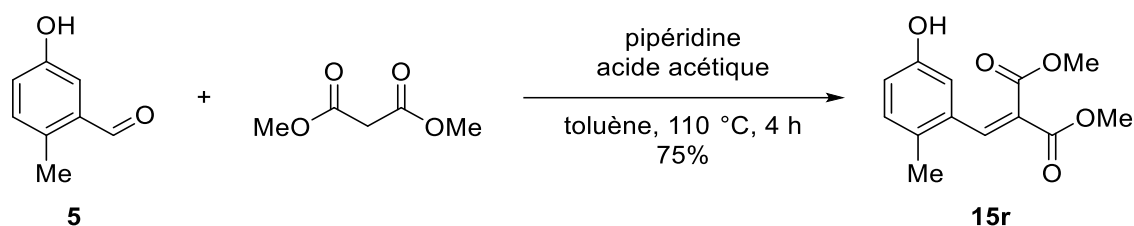


Schéma 113 : Condensation de Knoevenagel permettant d'obtenir le diester **15r**

Les 18 substrats obtenus subissent ensuite la réaction de photooxygénation dans les conditions précédemment développées.

IV.2. Photooxygénation des phénols **15**

L'ensemble des phénols **15a** à **15r** fut ensuite placé dans les conditions de photooxygénations optimisées, menant aux produits correspondants **16a** à **16r**, toujours avec la régiosélectivité exclusive de l'époxydation exocyclique. Le rendement de chaque époxyde **16** est indiqué sous sa structure (seul le diastéréoisomère majoritaire **16-syn** est représenté), avec le ratio diastéréoisomérique mesuré par intégrations relatives des pics caractéristiques par RMN proton du brut réactionnel (Schéma 114).

À l'exception de l'époxyde **15j**, les diastéréoisomères ne purent être séparés, les rendements indiqués sont donc ceux des deux diastéréoisomères cumulés.

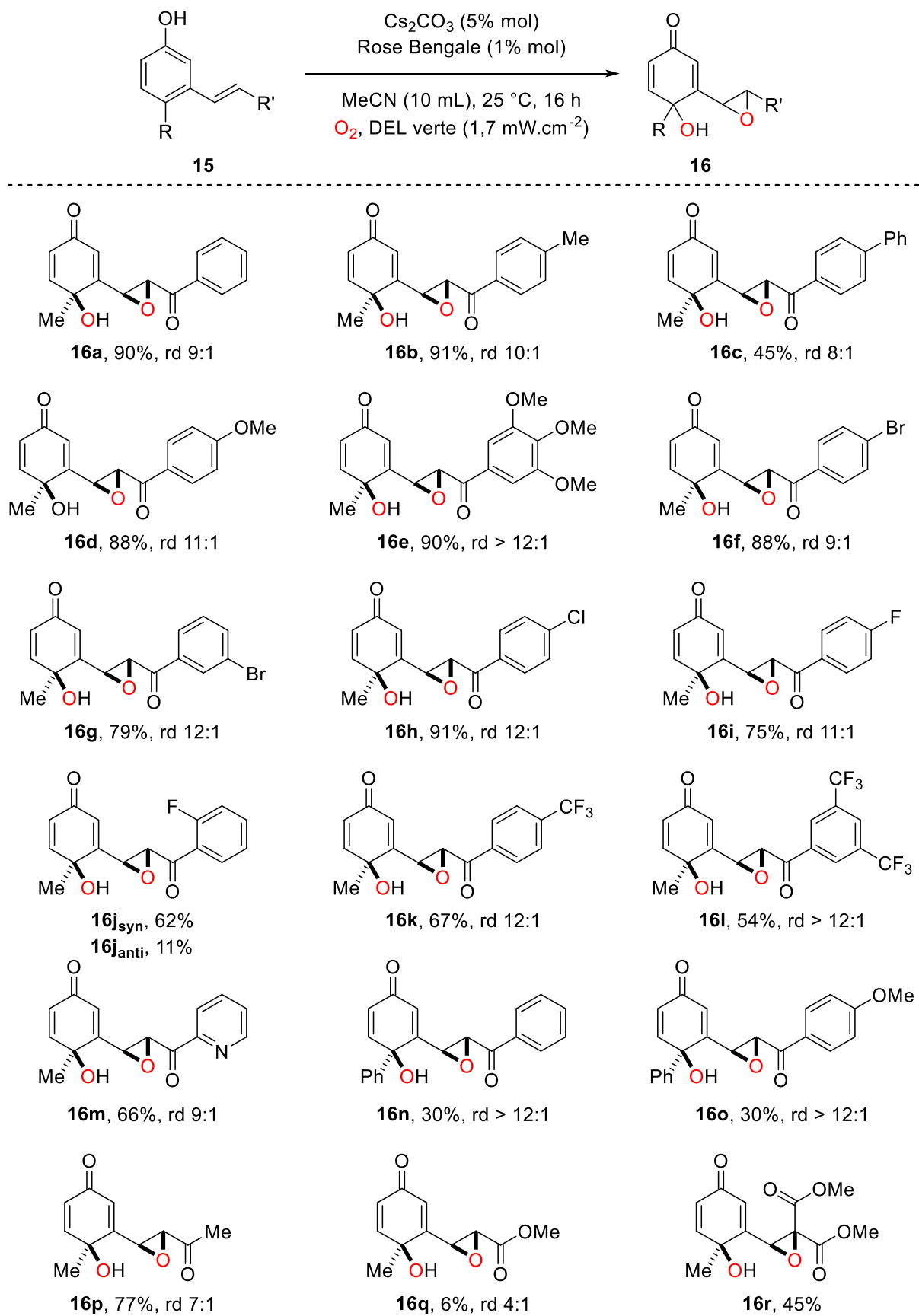


Schéma 114 : Photooxygénation des substrats **15**

Les rendements en époxydes dérivés d'étones (**16a** à **16p**) semblent pouvoir tolérer une large gamme d'effets électroniques du substituant de la cétone. Ainsi, des rendements supérieurs à 90% peuvent être obtenus aussi bien avec trois groupements méthoxyle (**16e**) qu'un atome de chlore (**16h**) sur un cycle aromatique.

Un très fort effet électroattracteur, comme les groupements trifluorométhyle dans **16k** et **16l** et le cycle pyridine dans **16m**, entraîne néanmoins une baisse du rendement, en appauvrissant trop le cycle phénol et en le rendant moins réactif vis-à-vis de l'oxygène singulet électrophile.

La réaction semble être très sensible à l'encombrement de la molécule, le rendement baisse ainsi lorsque la molécule comporte deux motifs aromatiques (**16c**, **16n** et **16o**). Dans ces deux derniers cas, il est probable que ces groupements gênent directement l'approche de l'oxygène singulet sur le cycle phénol.

Lorsque l'étape d'époxydation a lieu sur une double liaison moins appauvrie en électrons comme l'ester α, β -insaturé **15q**, le rendement en époxyde baisse drastiquement (6% pour **16q**). Cet époxyde **16q** fut obtenu aux côtés d'un hydroperoxyde **20q** et d'un alcool **21q** (Schéma 115), la réaction mène donc à l'obtention de sous-produits dans ce cas.

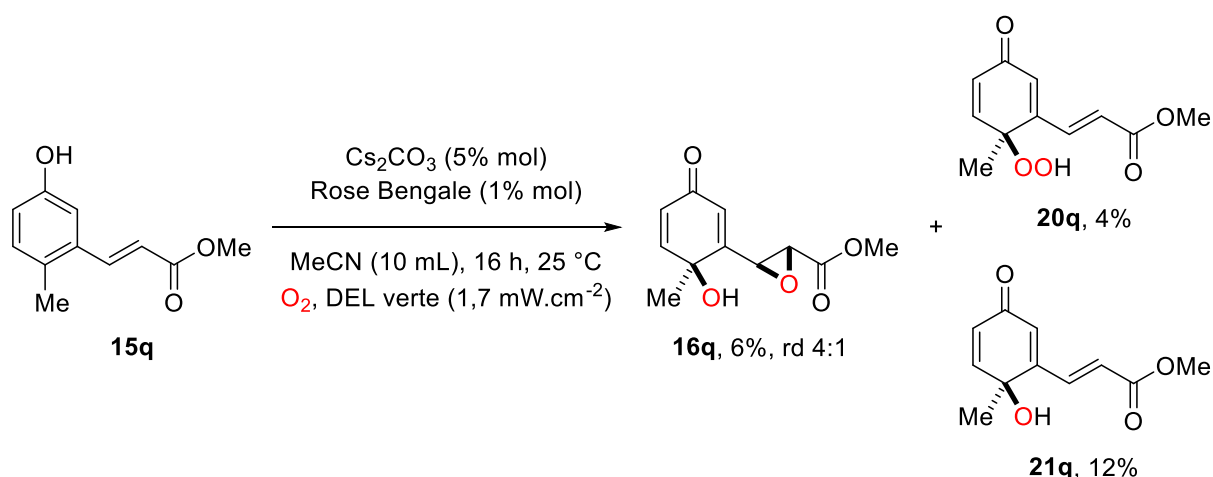


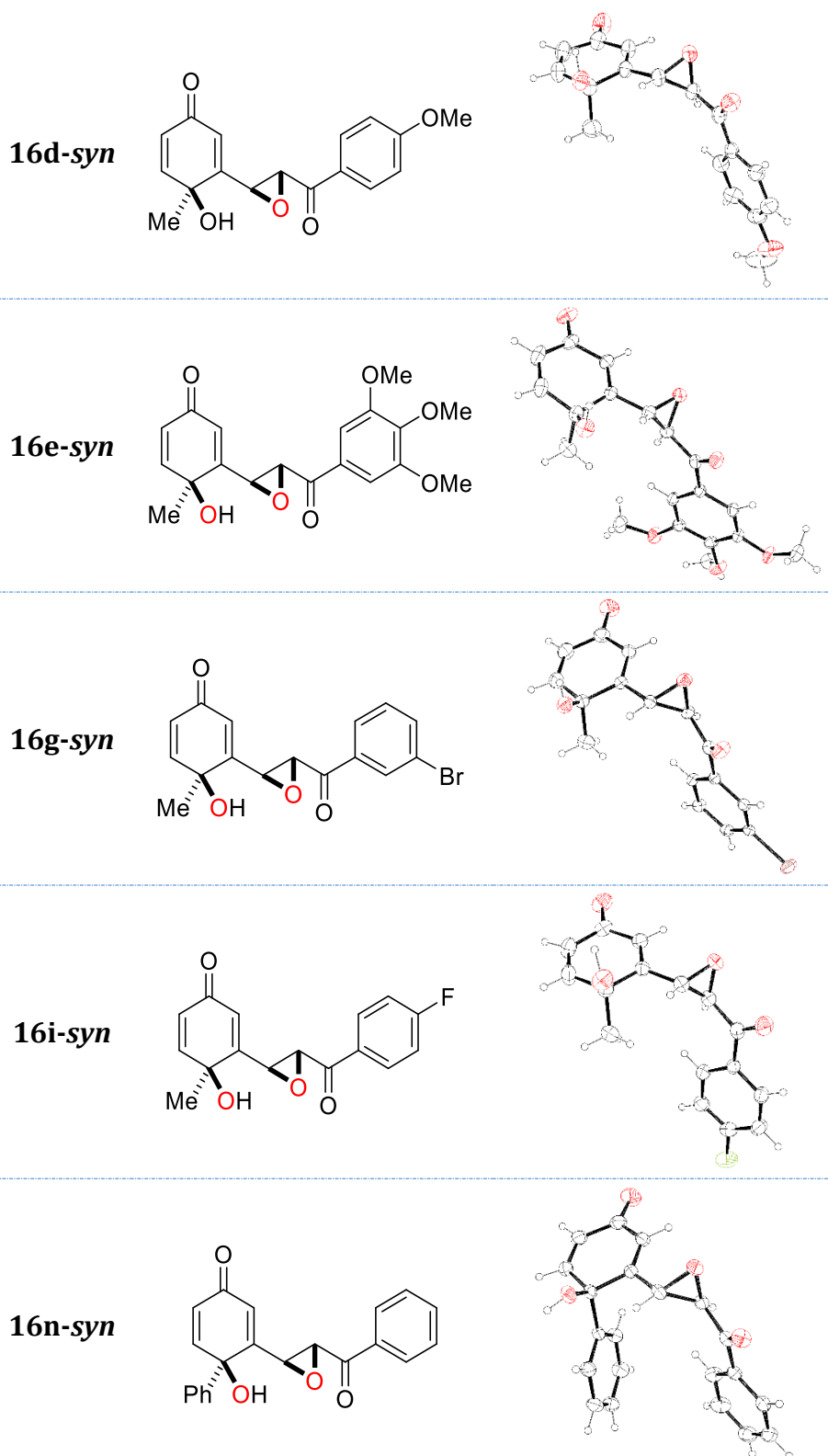
Schéma 115 : Photooxygénation de l'ester **15q**

Ajouter un second groupement ester permet visiblement d'appauvrir suffisamment la double liaison en électrons pour permettre une époxydation efficace, avec un rendement de 45% en **25r**.

La réaction développée procède donc avec de bons rendements pour une combinaison de désaromatisation-époxydation, si l'époxydation est bien réalisée sur une double liaison fortement appauvrie en électrons.

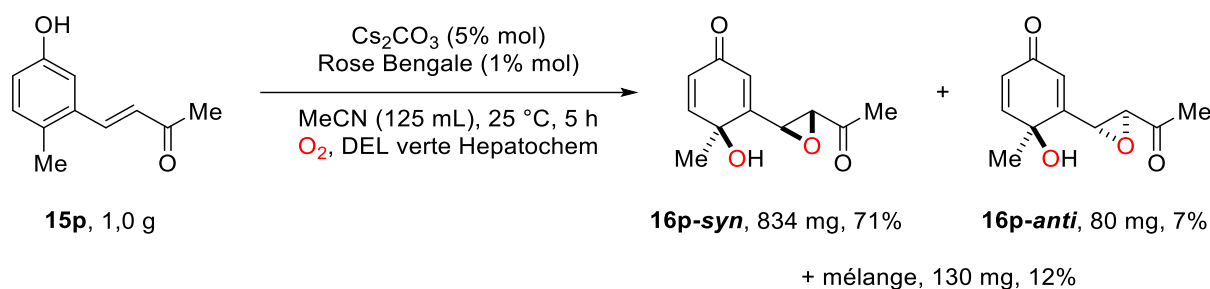
Plusieurs composés cristallisèrent sous forme de monocristaux par évaporation lente de solvant, ce qui permit leur analyse par diffraction des rayons X et la confirmation de la stéréochimie relative des composés majoritaires (Tableau 11).

Tableau 11 : Structures acquises par diffraction des rayons X



IV.3. Montée en échelle

Comme avec la réaction développée dans le chapitre 2, la réaction développée fut réalisée à l'échelle du gramme sur le substrat **15p** (Schéma 116).



*Schéma 116 : Photooxygénation d'un gramme du phénol **15p***

Comme pour la réaction précédente, cette photooxygénation fut menée dans un ballon à fond rond, à une concentration globale environ deux fois supérieure à celle des conditions optimisées. L'irradiation lumineuse fut effectuée au moyen d'une lampe à DEL de la société Hepatochem, plus puissante que celle utilisée dans les conditions optimisées ($11,8 \text{ mW.cm}^{-2}$ d'après le constructeur), avec un vase Dewar placé sous le ballon pour réfléchir une partie du rayonnement non directement absorbé.

Le rendement cumulé en composé **16p** est donc de 90%, supérieur à ce qui avait été obtenu à petite échelle (77%). La réaction développée supporta donc très bien une montée en échelle et pourrait être utilisée dans des stratégies de synthèse multi-étapes pour obtenir le motif-cible.

V. Élucidation du mécanisme réactionnel

La régiosélectivité de la réaction développée dans ce chapitre est totale, mais sa diastéréosélectivité ne l'est pas. Pour comprendre ce phénomène, des manipulations complémentaires et des calculs DFT furent entrepris.

V.1. Réactions de contrôle

❖ Espèce active pour la photooxygénation

Pour vérifier que l'étape de désaromatisation était bien provoquée par l'oxygène singulet et non par une autre espèce active de l'oxygène ($\text{HO}\cdot$, O_2^- ...), la réaction fut menée, de manière semblable à ce qui avait été fait dans le chapitre précédent, dans les conditions optimisées sur le substrat **15a** en présence soit d'un équivalent de TEMPO, soit d'un équivalent de DABCO (Schéma 117).

Le DABCO et l'azoture de sodium sont deux espèces permettant de désactiver sélectivement l'oxygène singulet,⁴⁴ mais l'azoture de sodium est peu soluble dans les solvants aprotiques,⁴⁵ le DABCO lui fut donc préféré pour l'étude de la réaction développée dans ce chapitre.

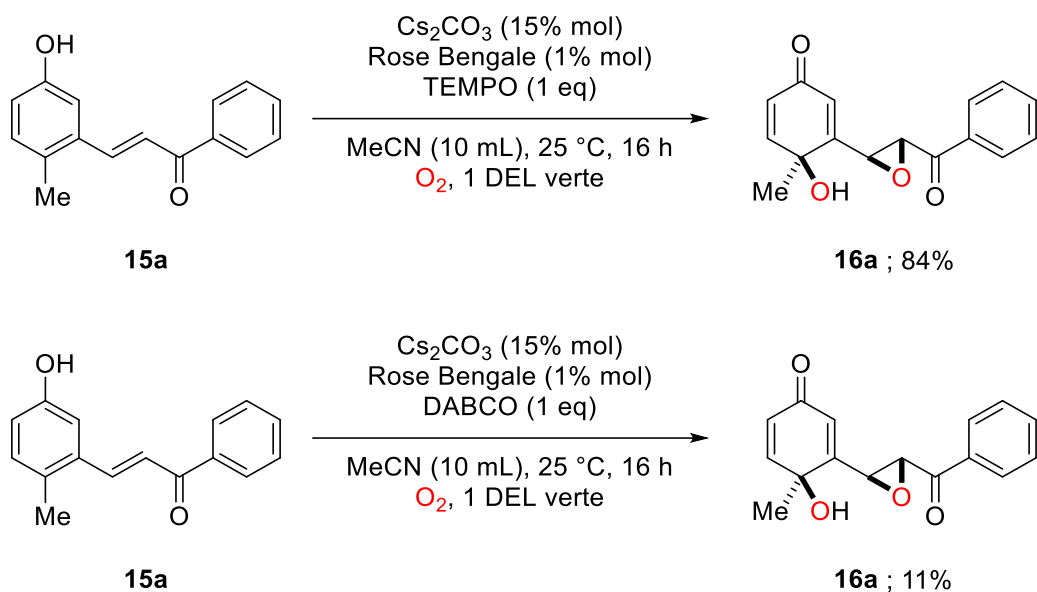


Schéma 117 : Essais de photooxygénation en présence de TEMPO et de DABCO

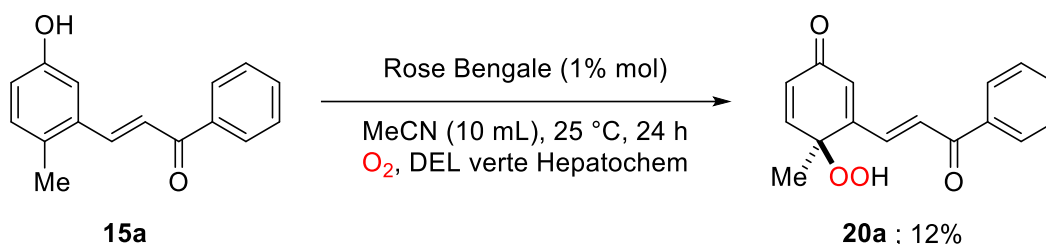
De manière similaire à ce qui avait été réalisé pour la photooxygénation étudiée au chapitre précédent, si la réaction avait impliqué des espèces radicalaires dérivées de l'oxygène, le rendement de la réaction aurait été fortement affecté par la présence du TEMPO, espèce radicalaire. Le rendement RMN observé en époxyde **16a** fut de 84%, ce qui est semblable au rendement de 90% observé dans les conditions optimisées. Si jamais des radicaux sont impliqués dans le mécanisme réactionnel, ce ne serait pas la voie privilégiée.

Au contraire, en présence de DABCO, la réaction se produisit beaucoup plus lentement. La conversion ainsi que le rendement ne furent que de 11%, montrant que l'oxygène singulet joue un rôle primordial dans la désaromatisation du phénol **15a**.

Contrairement à ce qui avait été observé dans le chapitre précédent, aucun hydroperoxyde, probable produit de la désaromatisation des phénols **15**, ne fut observé sur les spectres de RMN ^1H lors de la phase d'optimisation, ni lors d'un suivi cinétique par RMN ^1H . Afin de voir si une espèce de ce type jouait ici aussi un rôle d'intermédiaire, il fut décidé d'essayer d'en synthétiser un.

❖ Rôle d'intermédiaire de l'hydroperoxyde

Pour déterminer si les hydroperoxydes qui peuvent se former par simple désaromatisation des phénols **15** jouent un rôle d'intermédiaire dans la séquence monotope [désaromatisation-époxydation], une photooxygénation sans base fut menée pour isoler l'hydroperoxyde **20a** (Schéma 118).



*Schéma 118 : Obtention de l'hydroperoxyde **20a***

Malgré la puissance de l'irradiation, une durée d'irradiation de 24 heures fut nécessaire à la conversion totale du phénol **15a** dans ces conditions non basiques. Après cette durée, une rapide purification par chromatographie liquide sur gel de silice permit d'isoler l'hydroperoxyde **20a** avec un faible rendement de 12%.

L'hydroperoxyde **20a** fut ensuite placé en présence de base pour voir comment il pouvait évoluer (Schéma 119).

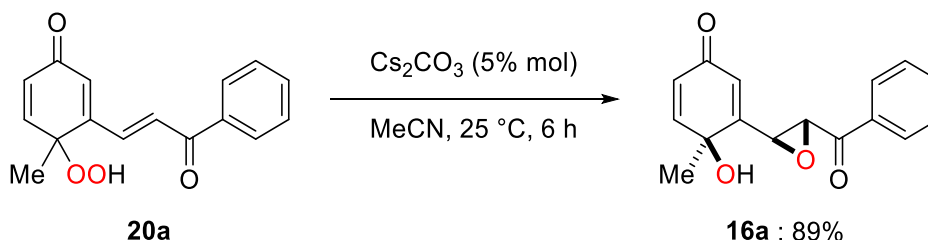


Schéma 119 : Évolution de l'hydroperoxyde en présence de base

L'époxyde **16a**, produit habituel de la séquence réactionnelle, put être obtenu avec un rendement de 89% en seulement 6 heures par traitement basique, alors que 16 heures sont nécessaires à la séquence réactionnelle [désaromatisation-époxydation].

Il semblerait donc que l'hydroperoxyde **20a** puisse jouer un rôle d'intermédiaire dans la séquence réactionnelle, mais que cette espèce instable (comme le suggère son faible rendement d'obtention) réagisse très rapidement pour former l'époxyde **16a**. D'autres chemins réactionnels pourraient être envisagés pour l'obtention de l'époxyde **16a**, comme une approche de type [4+2] de l'oxygène singulet sur le substrat (Schéma 120), mais ces travaux se sont concentrés sur le passage par un hydroperoxyde.

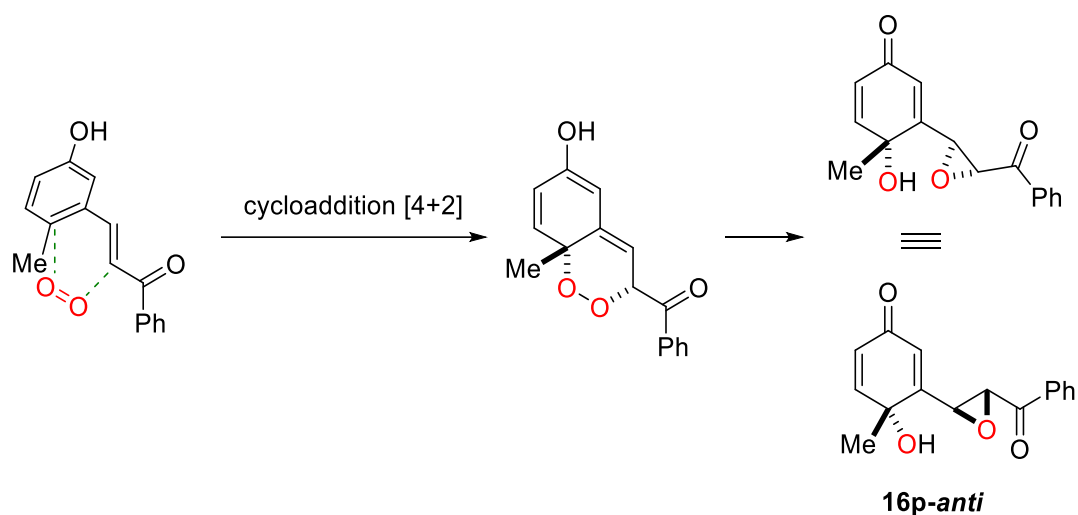


Schéma 120 : Autre mécanisme envisageable, menant à la synthèse du diastéréoisomère **16a-anti**

Pour déterminer si cette réaction d'époxydation, apparemment plus rapide que la désaromatisation puisqu'aucun intermédiaire n'avait été observé, procédait de manière intra- ou intermoléculaire, une réaction croisée semblable à celle menée dans le chapitre précédent (voir Schéma 84 page 101) fut réalisée ici (Schéma 121).

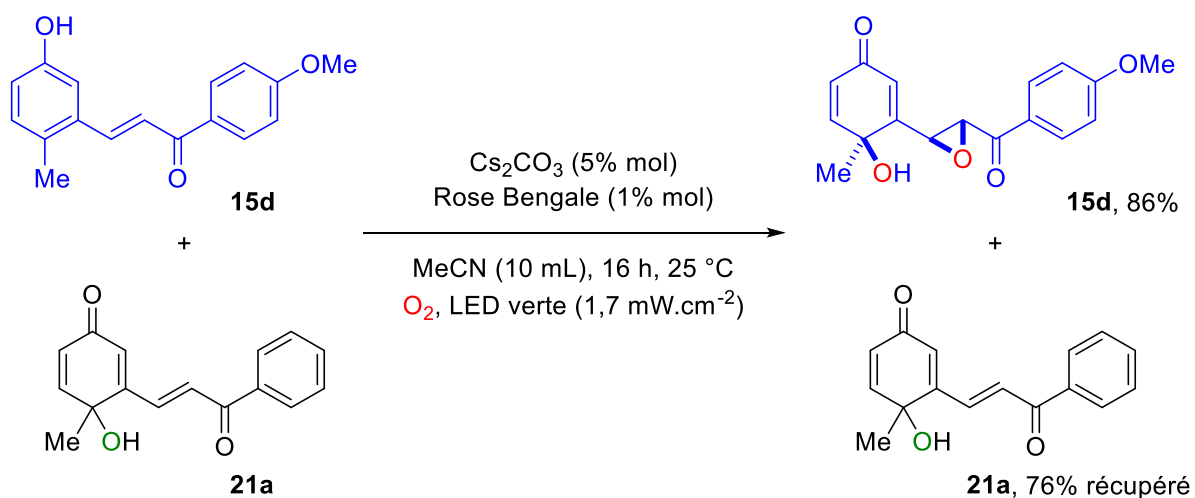


Schéma 121 : Essai de réaction croisée entre le phénol **15d** et l'alcool **21a**

Contrairement à ce qui avait été observé dans le chapitre précédent, le phénol **15d** évolua ici dans les conditions de photooxygénation de façon complètement indépendante de l'alcool **21a**. Cette réaction indique que le mécanisme de réaction est ici vraisemblablement intramoléculaire, ce qui pourrait également expliquer la cinétique de l'étape d'époxydation.

V.2. Modélisation du mécanisme intramoléculaire

Contrairement à la réaction étudiée dans le chapitre précédent, la manipulation croisée effectuée pour cette nouvelle réaction suggéra qu'un mécanisme uniquement intramoléculaire était à l'œuvre ici. Pour cette raison, l'étude de modélisation porta sur l'évolution d'une molécule d'hydroperoxyde **20p** et l'obtention de l'époxyde correspondant **16p**.

Comme lors de l'étude précédente, la sélectivité de la réaction est déterminée par l'évolution de son intermédiaire endoperoxyde. Cette étude s'attachait donc à décrire l'évolution de cette hydroperoxyde, en particulier son addition sur les faces *si* ou *re* de l'énone portée par la chaîne latérale, qui détermine la stéréochimie relative des produits.

Un premier travail, menant à un chemin réactionnel noté I, consista à partir de l'hydroperoxydate de césium **A_I** dans une conformation quelconque, à optimiser la géométrie de cette espèce, puis à optimiser la géométrie de l'intermédiaire présumé dioxolane **B_I** et du produit époxydate de césium **C_I**. Ces travaux furent menés de la même manière que ceux du chapitre précédent, en changeant le solvant pour l'acétonitrile et en reliant les états de transition aux autres espèces par évolution le long de la coordonnée de réaction intrinsèque à ces états de transition (IRC).

Le chemin réactionnel I déterminé de cette manière est représenté Figure 35.

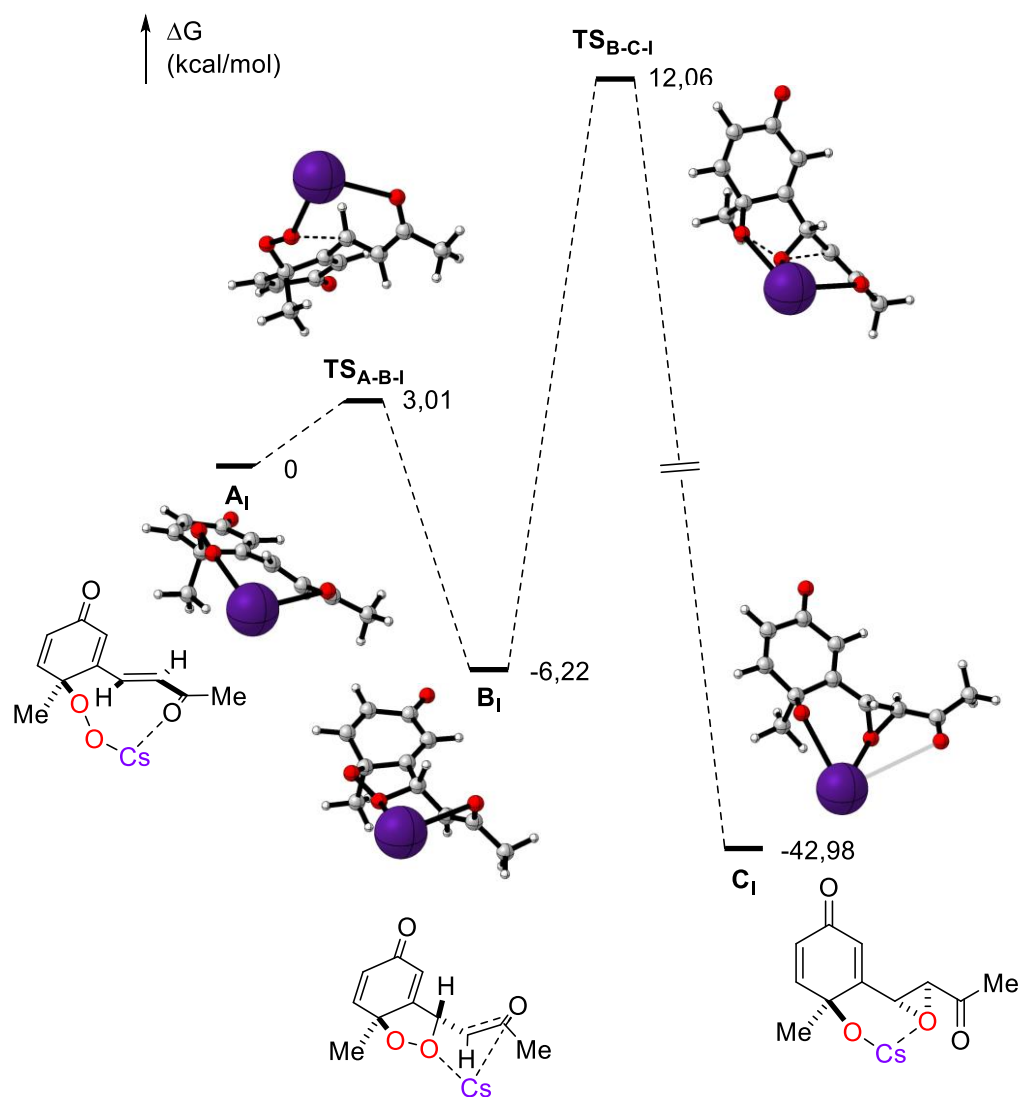


Figure 35 : Chemin réactionnel I

La portion de réaction décrite par le chemin réactionnel I procède en deux étapes, une addition de Michael formant **B_I** qui est un énolate comportant un cycle dioxolane, puis la formation de l'époxyde **C_I**. Le produit formé selon ce mécanisme est l'époxyde **16p-anti**, diastéréoisomère obtenu de façon minoritaire expérimentalement. La dernière étape de ce mécanisme étant très fortement exergonique, la formation du produit final est irréversible.

Dans ce chemin réactionnel, il est possible de constater que la première étape possède une faible barrière d'activation, avec une différence d'enthalpie libre de 3,01 kcal.mol⁻¹. En revanche, la formation de l'époxyde demande une enthalpie libre de 18,28 kcal.mol⁻¹.

Une autre conformation de l'hydroperoxydate **A** fut ensuite recherchée, pour expliquer la formation du diastéréoisomère majoritaire **16p-syn**. Pour cela, un scan de la surface d'énergie fut réalisé en modifiant l'angle dièdre entre une liaison intracyclique et une des liaisons du substituant (Figure 36), puis une optimisation de géométrie fut effectuée à

partir de la structure présentant un minimum local d'énergie. Ce nouveau conformère fut appelé **A_{II}**.

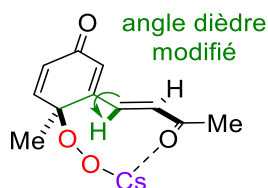


Figure 36 : Rotation de la chaîne latérale effectuée pour passer de **A_I** à **A_{II}**

Un chemin réactionnel II semblable au précédent fut alors constitué, mais une différence apparut lors de l'évolution des états de transition selon la coordonnée intrinsèque de réaction (IRC). Les deux états de transition supposés, **TS_{A-B-II}** et **TS_{B-C-II}**, n'évoluaient pas pour former le même intermédiaire dioxolane **B_{II}**, mais vers deux conformères différents de cette espèce. Un état de transition supplémentaire put alors être caractérisé entre ces deux espèces, permettant de passer d'une conformation **B_{II}** à une autre **B_{II}'**. Le chemin réactionnel II ainsi constitué est représenté Figure 37.

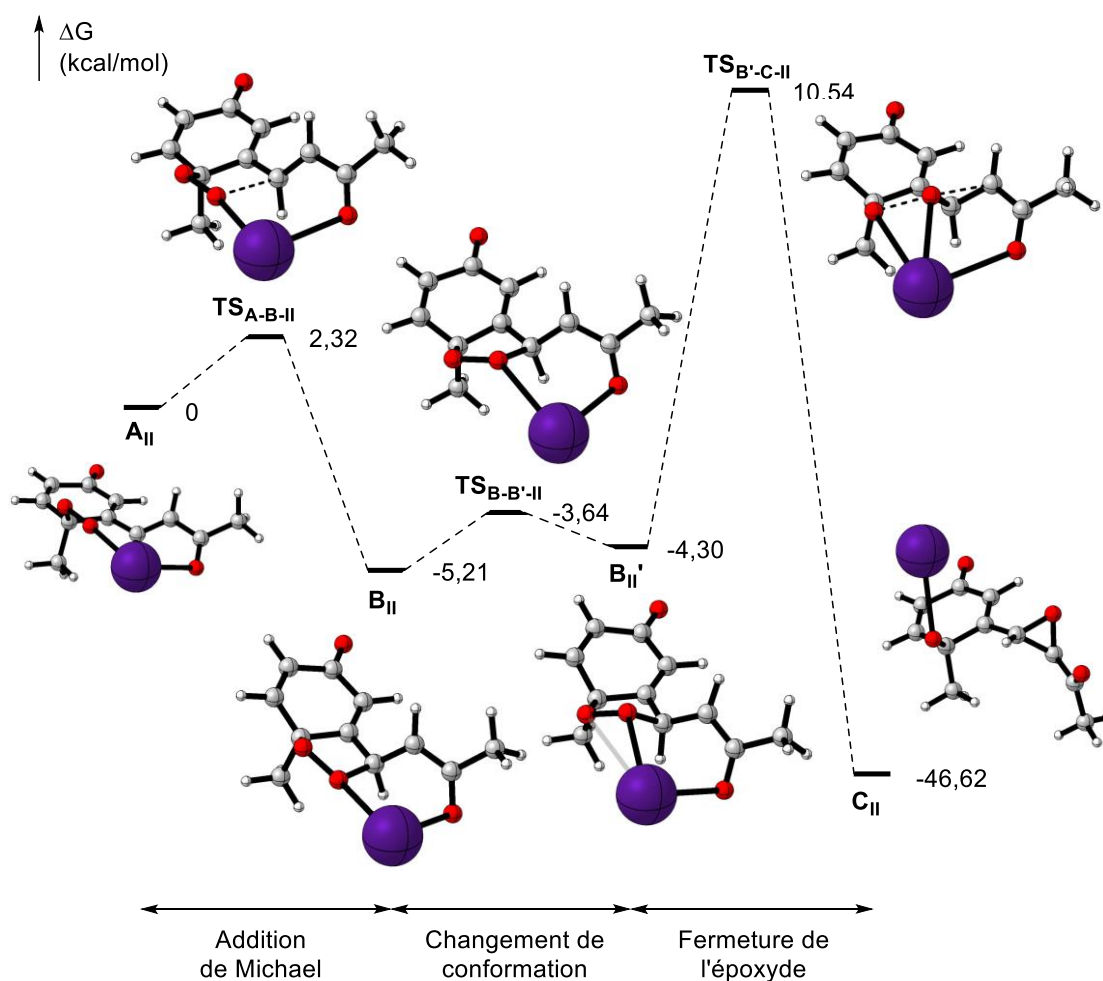


Figure 37 : Chemin réactionnel II

Ce nouveau chemin réactionnel représente bien l'obtention du diastéréoisomère majoritaire **16p-syn** avec un mécanisme en trois étapes. L'étape de changement de conformation, absente dans le précédent chemin réactionnel, demande une enthalpie libre très faible, égale à 1,57 kcal.mol⁻¹. Cette fois-ci, l'enthalpie libre d'activation pour la portion de réaction modélisée est de 15,75 kcal.mol⁻¹, plus faible que les 18,28 kcal.mol⁻¹ du chemin réactionnel I. Les travaux de modélisation prédisent donc bien que la formation de **16p-syn** serait plus facile, ce qui est en accord avec les résultats expérimentaux.

Dans un souci d'exhaustivité, deux autres chemins réactionnels furent explorés, en modifiant cette fois la conformation de la liaison σ interne à la fonction énone (Schéma 122).

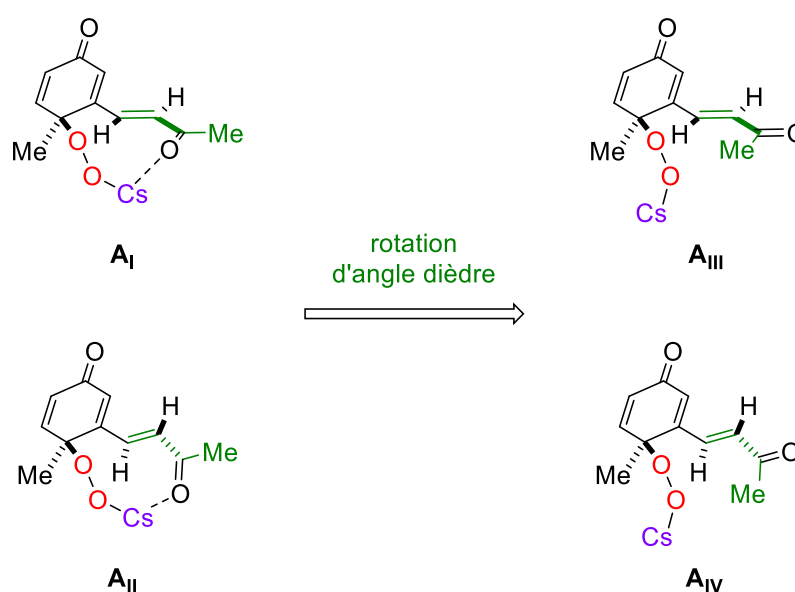


Schéma 122 : Obtention des structures des conformères **A_{III}** et **A_{IV}**

L'hydroperoxydate **A_{III}** permet d'établir un chemin réactionnel III très semblable au chemin I, menant comme ce dernier au diastéréoisomère minoritaire **16p-anti** (Figure 38).

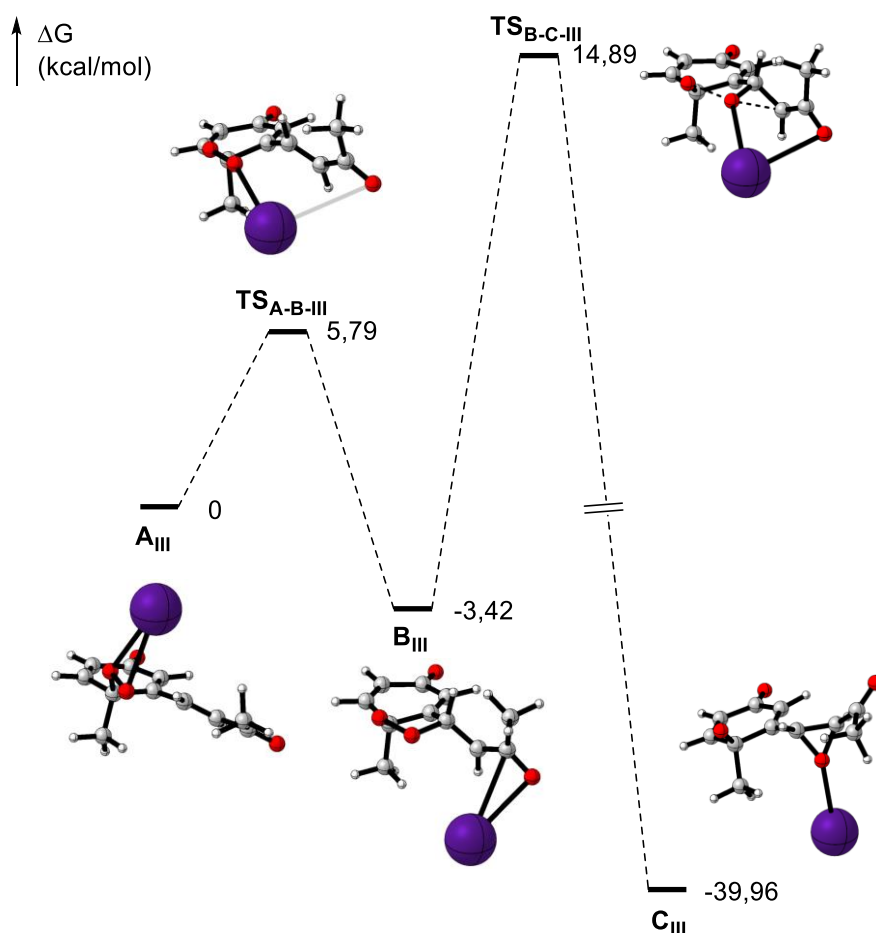


Figure 38 : Chemin réactionnel III

Le chemin réactionnel III, comme le chemin I, modélise la formation du diastéréoisomère minoritaire **16p-anti** avec une enthalpie libre d'activation de 18,31 kcal.mol⁻¹. La différence principale entre ces deux chemins est l'enthalpie libre plus haute de toutes les espèces intermédiaires par rapport à l'hydroperoxyde d'origine. Ceci peut être interprété comme la stabilisation de l'ensemble des structures par des liaisons oxygène-césium, qui sont présentes en plus grand nombre dans le chemin I que dans le chemin III.

L'hydroperoxydate **A_{IV}**, lui, fut à l'origine du chemin réactionnel IV, similaire au chemin II et menant au diastéréoisomère majoritaire **16p-syn** (Figure 39).

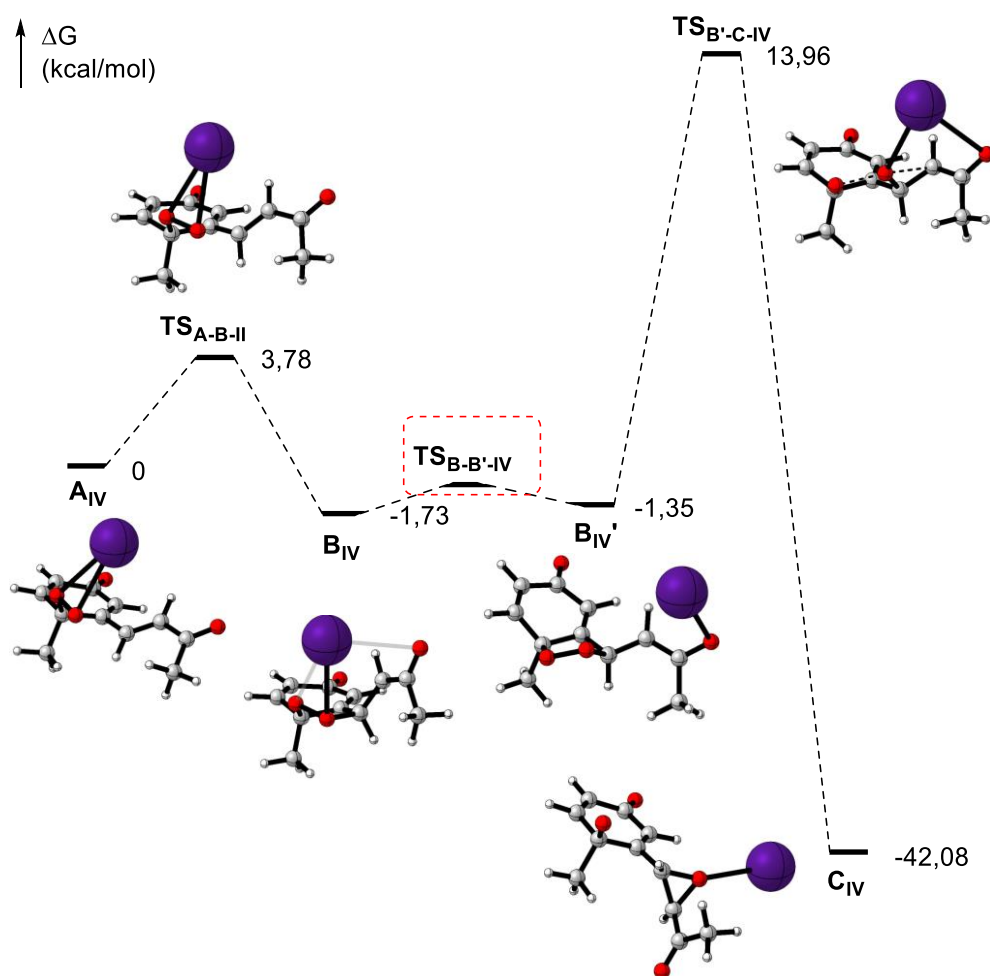


Figure 39 : Chemin réactionnel IV

Ce dernier chemin réactionnel, comme le chemin réactionnel II, présente deux intermédiaires **B_{IV}** et **B_{IV'}**, conformères du même dioxolane. Cependant, il ne fut pas possible de caractériser un état de transition entre ces deux conformères malgré de nombreuses tentatives. Les essais d'optimisation de géométrie vers un état de transition ne purent pas converger, probablement en raison d'une trop faible variation de la surface d'énergie potentielle au voisinage du point-selle caractérisant l'état de transition recherché.

Comme pour le chemin II (barrière de 15,75 kcal.mol⁻¹), une enthalpie libre d'activation de 15,69 kcal.mol⁻¹ est prédite par la modélisation du chemin réactionnel IV.

Ces quatre chemins réactionnels menant aux deux diastéréoisomères **16p-syn** et **16p-anti** purent donc être assez bien caractérisés. Une comparaison entre les enthalpies libres de réaction calculées permet ensuite de prédire un ratio diastéréoisomérique théorique.

IV.3. Lien entre la modélisation et le ratio diastéréoisomérique

Le ratio diastéréoisomérique entre **16p-syn** et **16p-anti** peut être approximé en utilisant l'équation d'Eyring pour calculer les vitesses relatives de formation des différents produits, comme réalisé dans le chapitre 2 :

$$R_{syn/anti} = \frac{k_{II} + k_{IV}}{k_I + k_{III}} = \frac{e^{-\frac{\Delta G_{II}^\ddagger}{RT}} + e^{-\frac{\Delta G_{IV}^\ddagger}{RT}}}{e^{-\frac{\Delta G_I^\ddagger}{RT}} + e^{-\frac{\Delta G_{III}^\ddagger}{RT}}}$$
$$R_{syn/anti} \approx 77$$

Ce ratio diastéréoisomérique de 77:1, bien que très éloigné du ratio expérimental de 7:1 obtenu pour le composé **16p**, indique la formation préférentielle du produit effectivement majoritaire de la réaction. Pour améliorer la qualité de la prédiction de ratio diastéréoisomérique, une modélisation plus fine des espèces entrant en jeu dans le mécanisme réactionnel pourrait être réalisée, par exemple en utilisant une base de fonctions plus complète dans la phase d'optimisation de géométrie, ou encore en prenant en compte le solvant par des méthodes explicites, pouvant modéliser le solvant par de la dynamique moléculaire.⁴⁶

IV.4. Proposition de cycle catalytique

Un résumé des chemins mécanistiques étudiés peut être proposé, illustrant la formation des deux diastéréoisomères des époxydes **16** (Schéma 123). Dans cette représentation, les espèces sont associées à des chiffres romains, majuscules pour les formes protonées des molécules et minuscules pour leurs analogues anioniques associés à des cations césium.

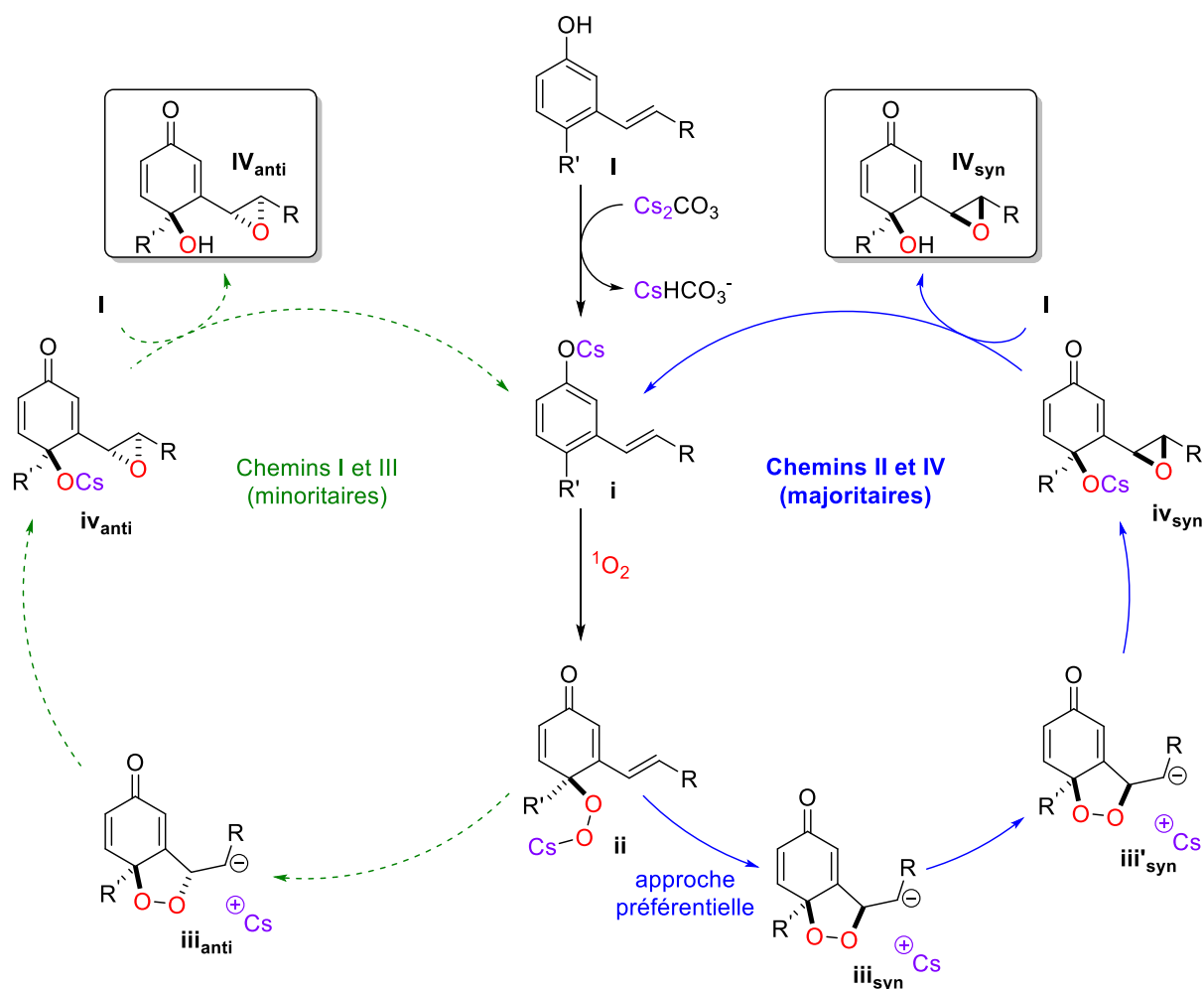


Schéma 123 : Représentation des chemins réactionnels modélisés

Ce cycle retrace les possibilités d'évolution du phénol **I**, qui peut être déprotoné par plusieurs espèces basiques présentes dans le milieu pour donner le phénolate de césium **i**. Ce phénolate nucléophile peut réagir avec l'oxygène singulet et être désaromatisé en l'hydroperoxydate de césium **ii**.

Cet hydroperoxydate de césium **ii** peut ensuite suivre plusieurs chemins d'évolution suivant sa conformation (modélisée par les composés **A_I** à **A_{IV}** dans les travaux de modélisation) :

Dans les conformations cas des chemins I et III (représentation en vert), un dioxolane **iii_{anti}** serait formé par addition sur l'insaturation du substituant. Celui-ci pourrait ensuite évoluer en un époxydate de césium **iv_{anti}**, pouvant se protoner pour donner le produit minoritaire de la réaction et un nouvel équivalent de phénolate de césium **i**.

Dans le cas, plus probable selon les travaux de modélisation, où le mécanisme suivrait les chemins réactionnels II et IV (représentation en bleu), l'évolution serait très similaire, avec cette fois-ci la formation d'un dioxolane **iii'_{syn}** par addition sur l'insaturation du substituant. Celui-ci subirait alors un changement de conformation en **iii'_{syn}** avant

d'évoluer en l'époxydate de césium **iv_{syn}** et de se reprotoner pour donner le produit majoritaire de la réaction.

Le mécanisme réactionnel menant de l'intermédiaire hydroperoxyde aux deux produits de la réaction put donc être modélisé de façon satisfaisante, l'excès diastéréoisomérique pouvant être expliqué par les enthalpies libres des différentes espèces apparaissant dans le mécanisme réactionnel.

Plusieurs méthodologies de synthèse robustes ayant été développées, la question de leur applicabilité à des stratégies de synthèse multi-étapes se posait. Pour valoriser le développement de ces conditions réactionnelles, différentes cibles synthétiques furent déterminées.

VI. Application en synthèse multi-étapes

Dans les travaux présentés jusqu'ici, plusieurs méthodologies de synthèse monotopes de cyclohexénones époxydées à partir de phénols ont été présentés (Schéma 124).

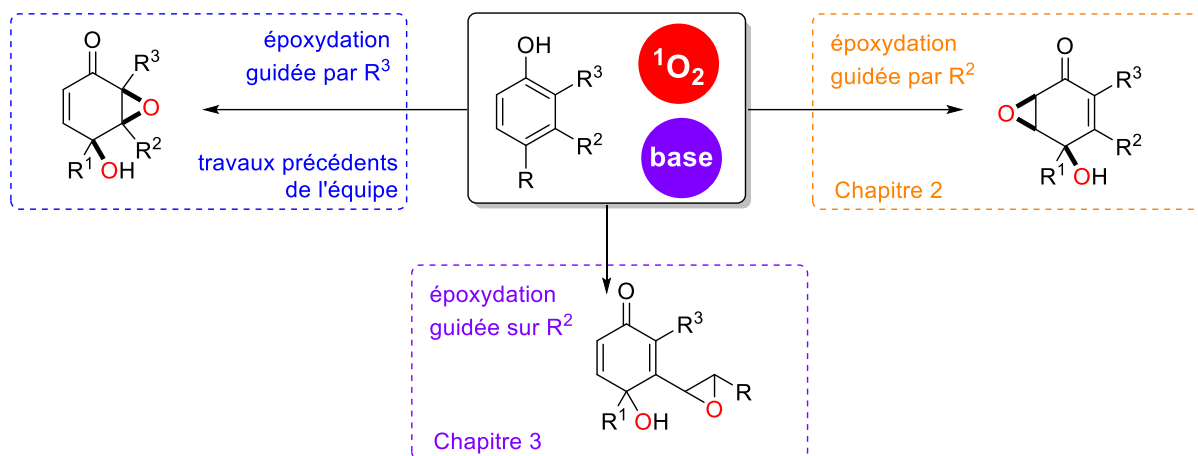


Schéma 124 : Voies de synthèse utilisant des phénols présentées dans ces travaux.

Afin de valoriser ces travaux et de montrer leur intérêt en synthèse multi-étapes, la synthèse de quelques produits naturels fut entreprise. L'époxsorbicillinol, une toxine issue d'*Alternaria* et une époxycyclohexénone inhibitrice d'apoptose furent considérées comme cibles pour ces applications à la synthèse multi-étapes.

VI.1. Application à la synthèse d'un sorbicillinoïde, l'époxsorbicillinol

❖ Présentation des sorbicillinoïdes

Les sorbicillinoïdes appartiennent à la famille des espèces chimiques dérivées de la sorbicilline, espèce isolée en 1948 à partir d'extraits de champignons par Cram et Tishler.⁴⁷ Le nom de cette espèce vient de sa structure, qui associe une chaîne latérale semblable à celle de l'acide sorbique à un noyau aromatique de type résorcinol (Figure 40).

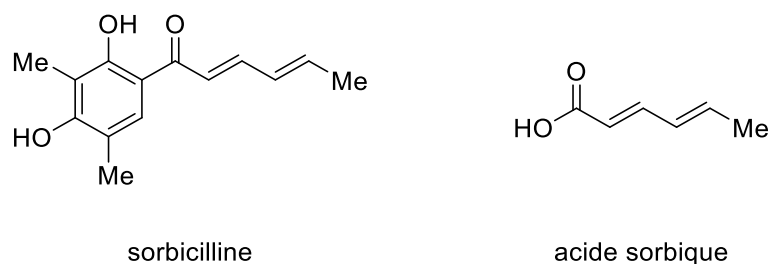


Figure 40 : Structures de la sorbicilline et de l'acide sorbique

À ce jour, environ 160 sorbicillinoïdes naturels sont identifiés, la plupart extraits de champignons. Des membres de cette famille exhibent de très diverses propriétés d'intérêt biologiques, comme une activité antioxydante, anticancéreuse et antimicrobienne,⁴⁸ ou encore antiinflammatoire ou phytotoxique.⁴⁹

Un des membres de cette famille, l'époxysorbicillinol, est une espèce en équilibre tautomérique avec une espèce comprenant le motif époxyquinol (Schéma 125).⁴⁸

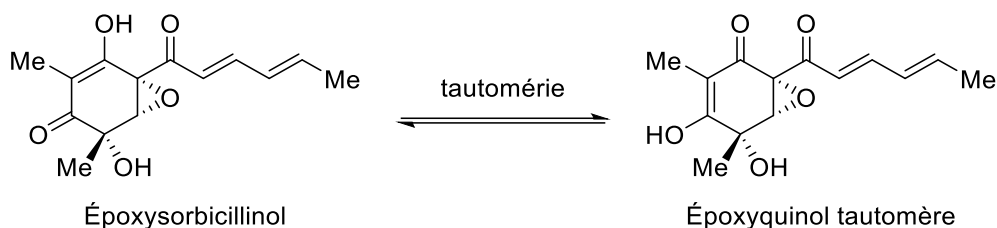


Schéma 125 : Lien entre les sorbicillinoïdes et les époxyquinols

Deux synthèses totales de l'époxysorbicillinol furent décrites en 2001, par Wood⁵⁰ et Pettus.⁵¹ La stratégie de synthèse de Wood repose sur la formation du cycle à six chaînons par une réaction 1,3-dipolaire catalysée au rhodium (Schéma 126).

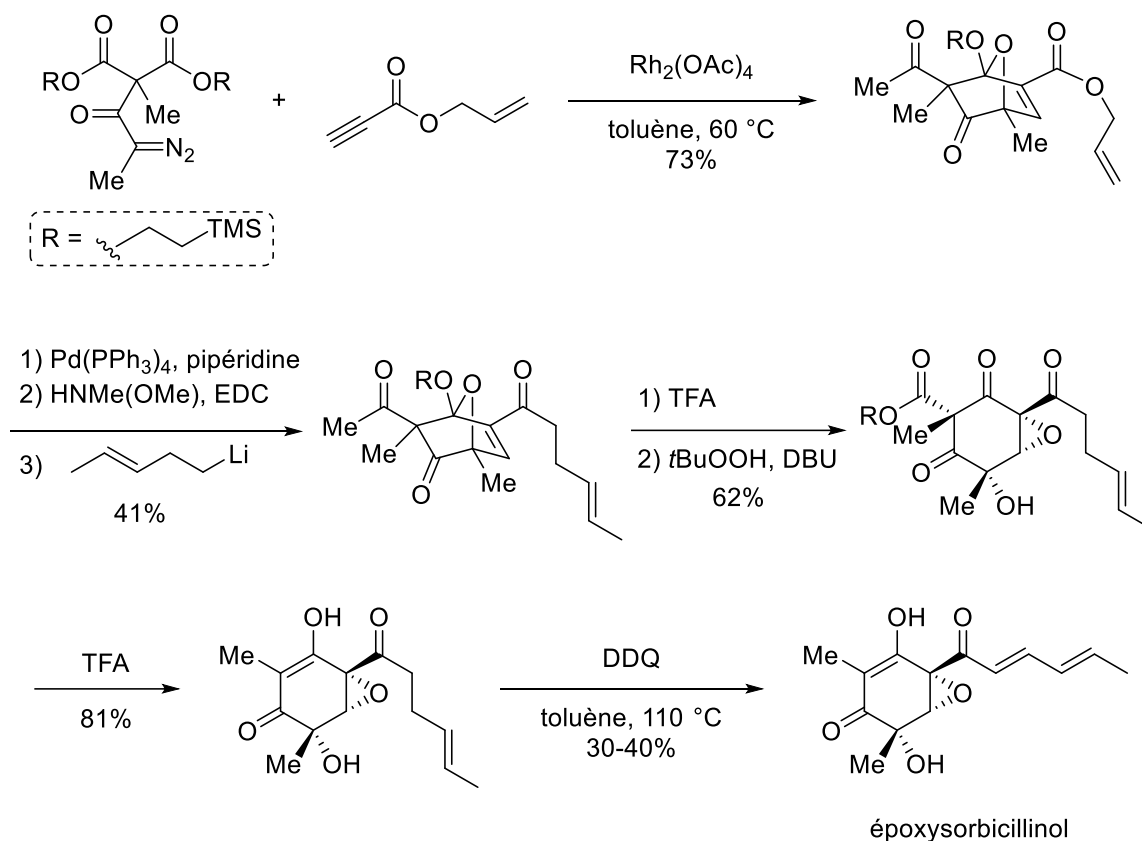


Schéma 126 : Synthèse de l'époxysorbicillinol par Wood

Dans cette synthèse, le cycle principal à six chaînons est synthétisé par un couplage entre un alcyne et un composé diazoïque, avant de former les groupements carbonyle et hydroxyle du motif époxyquinol par ouverture d'un acétal, puis l'époxyde dans des conditions de Weitz-Scheffer avec de l'hydroxyde de *tert*butyle et du DBU.

La synthèse de Pettus inclut une séquence désaromatisation-époxydation, plus proche des stratégies de synthèse développées précédemment dans ces travaux (Schéma 127).

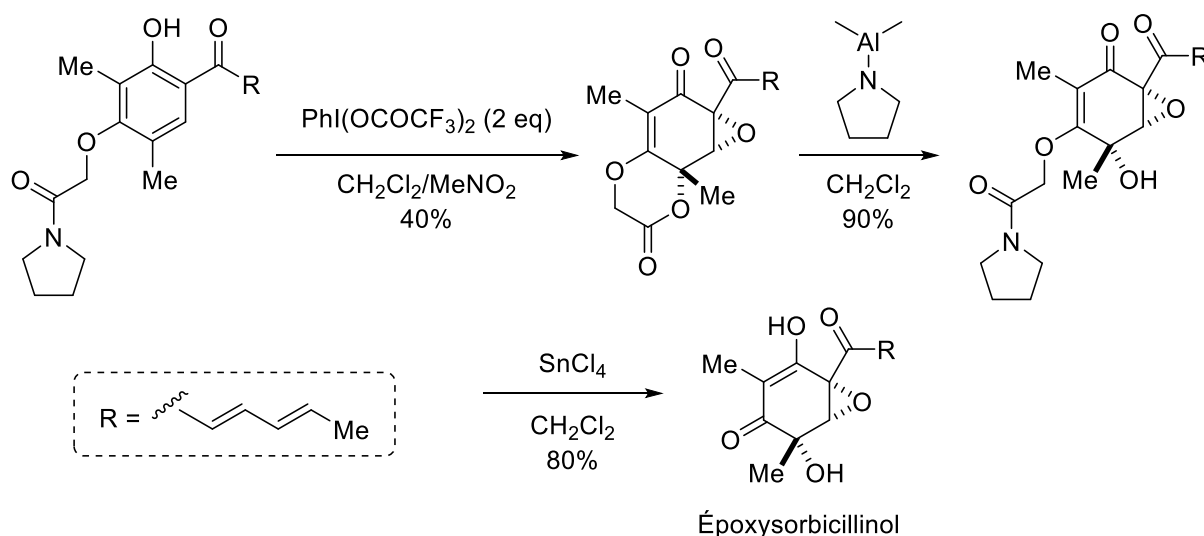


Schéma 127 : Synthèse de l'époxysorbicillinol par Pettus

Après avoir protégé l'une des deux fonctions phénol de la sorbicilline pour améliorer la stabilité des composés suivants, le noyau résorcinol fut désaromatisé à l'aide de (bis(trifluoroacétoxy)iodo)benzene (PIFA), ce qui mena également à une lactonisation. Alors que l'utilisation d'un seul équivalent de PIFA permet de simplement désaromatiser le substrat, l'utilisation de deux équivalents permet d'effectuer également la réaction d'époxydation.

L'énol et l'alcool tertiaire durent ensuite être déprotégés, ce qui ne put être effectué au moyen d'une simple hydrolyse, mais nécessita la formation d'un amide dans les conditions de Weinreb⁵² pour régénérer l'alcool primaire, puis une désalkylation de l'énol au moyen de tétrachlorure d'étain.

La voie de synthèse de Pettus, partant de la sorbicilline et procédant par désaromatisation, présentait une stratégie *a priori* adaptable aux conditions développées dans les travaux précédemment développés. La sorbicilline offre ainsi une structure propice à une photooxygénation-époxydation monotope (Schéma 127).

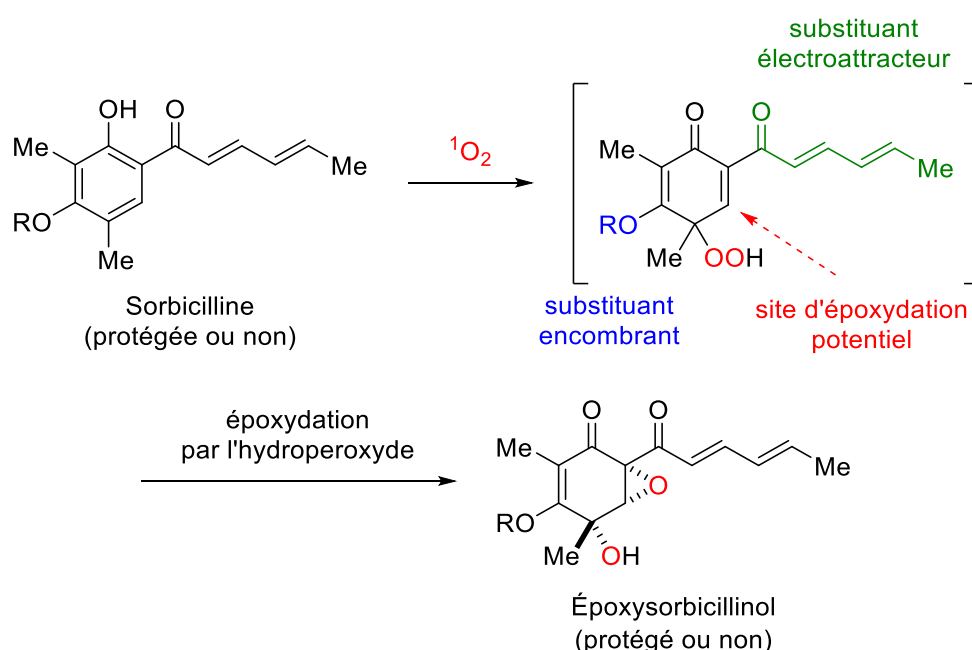


Schéma 128 : Stratégie de photooxygénation-époxydation monotope de la sorbicilline

Le noyau résorcinol de la sorbicilline, certes appauvri en électrons par la fonction cétone adjacente mais en contrepartie enrichi en électrons par deux groupements hydroxyle, pourrait subir l'addition d'oxygène singulet et être désaromatisé, formant un hydroperoxyde.

Cet hydroperoxyde présente à la fois un substituant électroattracteur (représenté en vert) permettant d'orienter l'époxydation de son côté et un substituant encombrant (représenté en bleu) orientant l'époxydation du côté opposé. L'hydroperoxyde présenterait donc à la fois les propriétés d'orientation d'époxydation des précédents travaux de l'équipe,⁵³ ainsi que celles développées dans le chapitre 2, toutes deux concordant vers un même site d'époxydation.

Pour effectuer ces essais de réaction monotope, il fallut premièrement disposer de suffisamment de sorbicilline, dont la synthèse fut entreprise.

❖ Synthèse de la sorbicilline

Une voie de synthèse de la sorbicilline développée par Gulder en 2017 fut choisie pour l'obtention de cette molécule. Cette synthèse procède en trois principales étapes à partir du 2-méthylrésorcinol commercial (Schéma 129).⁵⁴

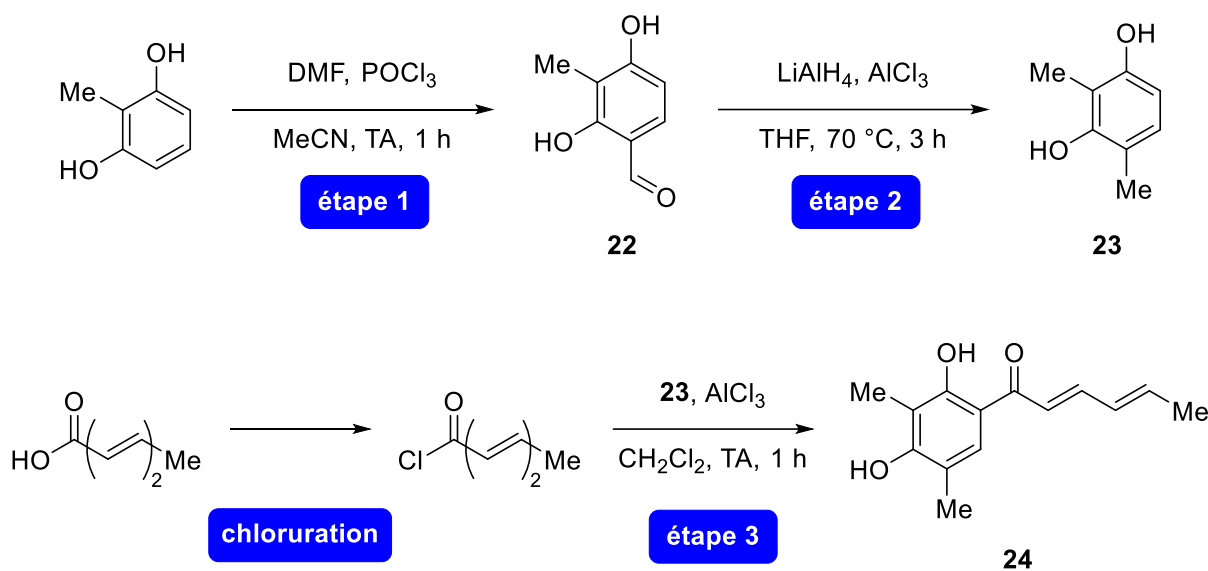


Schéma 129 : Voie de synthèse de la sorbicilline

La première étape, consistant en une formylation de Vilsmeier-Haack, fut menée dans les conditions de Gulder, ce qui permit d'obtenir l'aldéhyde **22** avec un rendement de 39%. La deuxième étape de réduction put également être conduite dans les conditions rapportées par Gulder pour obtenir **23** avec un rendement de 61%.

L'étape de chloruration, décrite par Gulder avec 40 minutes de chauffage à $80\text{ }^\circ\text{C}$ en présence de chlorure de thionyle, suivie d'une distillation sous vide, mena dans notre cas à un mélange d'isomères (*Z*) et (*E*) du chlorure d'acyle visé. La présence du diastéréoisomère indésirable étant déjà détectée par analyse RMN ^1H du brut réactionnel, l'isomérisation avait lieu pendant la réaction elle-même.

Un nouveau protocole de chloruration à plus basse température fut alors recherché. Les conditions rapportées par Davies,⁵⁵ utilisant le chlorure d'oxalyle à température ambiante, permirent d'isoler le chlorure d'acyle souhaité avec un rendement de 91% après distillation sur four à boules à pression réduite.

L'acylation de Friedel et Crafts put ensuite être menée pour obtenir la sorbicilline **24** avec un rendement de 21%.

D'une manière générale, les rendements obtenus lors de cette suite synthétique furent plus bas que ceux décrits par Gulder (Tableau 12), mais les premiers essais de photooxygénation purent être menés avec la quantité de sorbicilline **24** obtenue.

Tableau 12 : Comparaison des rendements pour la synthèse de la sorbicilline

	Étape 1	Étape 2	Étape 3	Chloruration
Rendement (Gulder) (%)	71	82	61	98
Rendement (ces travaux) (%)	39	61	21	91*

* Conditions de chloruration différentes

❖ Essai d'époxydation

La sorbicilline fut placée dans les conditions de réaction précédemment développées dans l'équipe afin de voir si l'époxy-sorbicillinol pouvait être obtenu de cette manière (Schéma 130).

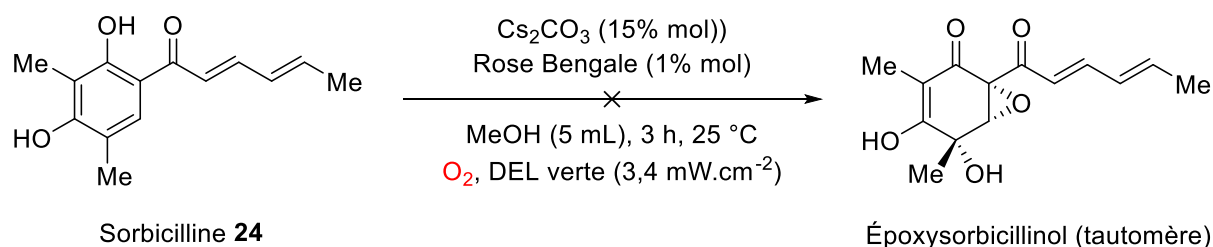


Schéma 130 : Essai de photooxygénation de la sorbicilline

Ce premier essai ne fut pas concluant. Au bout de trois heures de réaction, la sorbicilline n'était pas entièrement consommée ; une analyse par RMN ^1H révéla la présence de très nombreux pics et confirma que la réaction n'avait pas avancé vers la formation d'un produit bien défini.

Ces observations pourraient être dues à l'instabilité du produit de désaromatisation, déjà supposée par Pettus dans sa synthèse de l'époxyquinol (voir Schéma 127 page 161). Une piste d'amélioration pourrait alors être la protection sélective du groupement hydroxyle ne devant pas être affecté par la désaromatisation (Schéma 131).

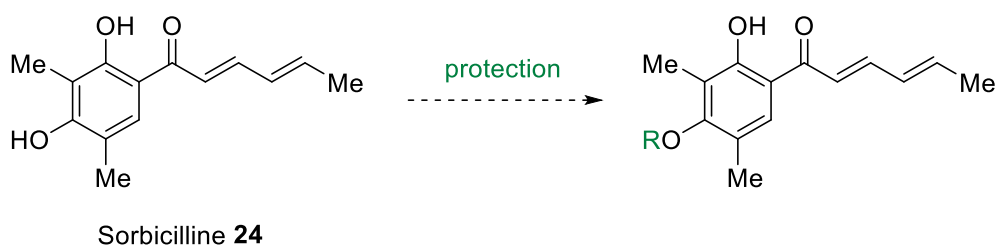


Schéma 131 : Protection du groupement hydroxyle de la sorbicilline ne devant pas réagir

Pour mener de nouveaux essais en simplifiant la synthèse du substrat, il fut décidé de travailler temporairement sur un analogue de la sorbicilline, dans lequel la chaîne latérale dérivée de l'acide sorbique serait remplacée par un dérivé de l'acide butyrique.

❖ Synthèse d'un analogue de la sorbicilline

Afin de pouvoir mener plus rapidement de nouveaux essais de photooxygénation, une acylation de Friedel-Crafts entre la molécule **23** et le chlorure de butyryle, disponible commercialement, fut essayée pour disposer d'un analogue **25**. Cet essai d'acylation ne permit cependant pas la synthèse de l'analogue visé **25**, mais mena à un mélange des composés **26** et **27** (Schéma 132).

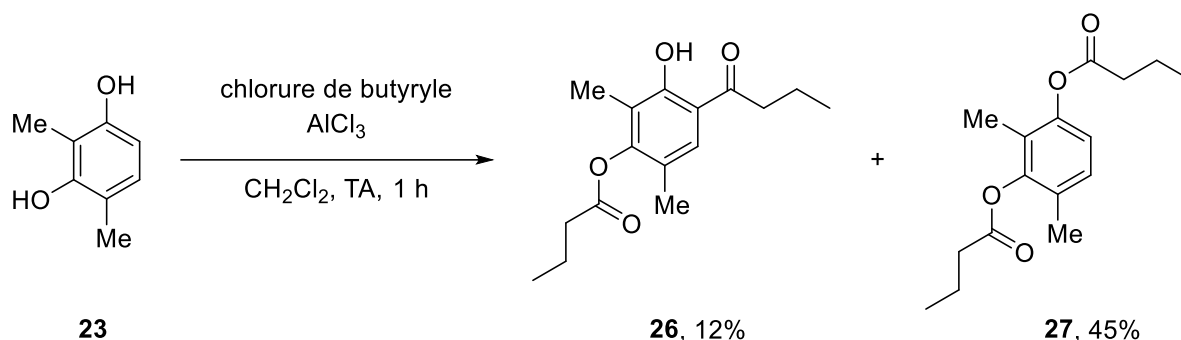


Schéma 132 : Produits obtenus dans les conditions d'acylation utilisées

Dans ces deux composés, le groupement hydroxyle en position 3 subit une estérification, qui doit donc être plus rapide que l'acylation de Friedel-Crafts grâce à la chaîne assez courte du chlorure de butyryle. Une compétition entre une deuxième estérification et l'acylation doit ensuite avoir lieu, menant aux deux composés **26** et **27**.

Si le composé **27**, majoritaire, présentait peu d'intérêt pour cette étude, le composé **26** était lui à la fois porteur de la chaîne latérale souhaitée, qui rapprochait sa structure de celle de la sorbicilline, et d'une protection du groupement hydroxyle souhaité. Ce nouveau composé put donc être directement placé dans des conditions de photooxygénation.

❖ Essai de photooxygénation de l'analogue protégé

L'analogue de la sorbicilline protégé, **26**, fut placé dans les mêmes conditions de photooxygénation que précédemment (voir Schéma 130 page 164), afin de voir si l'apport d'une protection permettrait d'obtenir un résultat de photooxygénation mieux défini (Schéma 133).

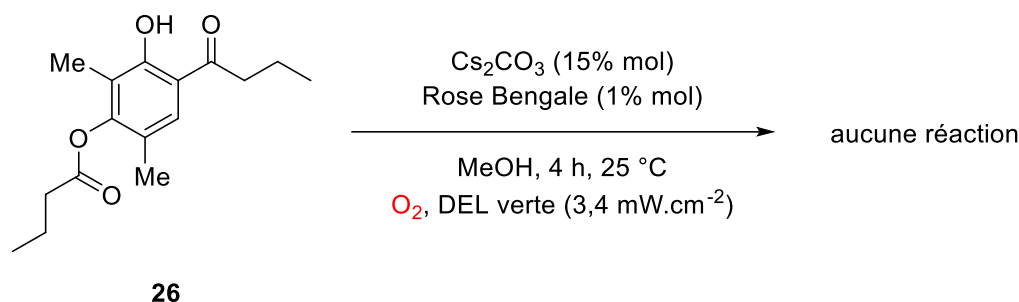


Schéma 133 : Essai de photooxygénation de l'analogue protégé

Ce nouvel essai ne permit aucune conversion du composé **26**, qui put être récupéré intégralement après 4 heures d'irradiation. La raison de cette absence de réactivité vis-à-vis de l'oxygène singulet pourrait être l'appauvrissement électronique supplémentaire du cycle aromatique causé par l'estérification d'un des groupements hydroxyle. Les désaromatisations utilisant de l'oxygène singulet sont en effet très sensibles à l'appauvrissement électronique du cycle réactif.⁵⁶

Bien qu'apparemment nécessaire pour préserver le produit de photooxygénation de la dégradation, la protection d'un des groupements hydroxyle effectuée ici causa l'inhibition de la réactivité du substrat. Des pistes d'amélioration pourraient ici être l'utilisation d'une protection de groupement hydroxyle moins active électroniquement, ou encore l'adaptation des conditions de photooxygénation.

Cet essai d'application des précédents travaux de l'équipe ne permit pas l'obtention de l'époxysorbicillinol visé, mais plusieurs possibilités restent à essayer pour le synthétiser. Après ces essais, l'application des travaux présentés ici fut aussi envisagée.

VI.2. Application à la synthèse d'une toxine d'*Alternaria*

❖ Mycotoxines d'*Alternaria* et lien avec les travaux développés

Les champignons du genre *Alternaria* produisent des mycotoxines au contact de certains fruits comme les raisins. Ces mycotoxines présentent une activité tératogène chez l'animal, en plus d'être hautement mutagènes pour certaines souches bactériennes.⁵⁷ L'intérêt porté à ces toxines et à leurs analogues mena à de nombreuses caractérisations^{58,59} et synthèses totales.⁶⁰⁻⁶²

Parmi toutes ces mycotoxines aux structures semblables, deux présentent ici un intérêt particulier, puisqu'elles pourraient être obtenues par la transformation d'un époxyquinol **28** (Schéma 134).

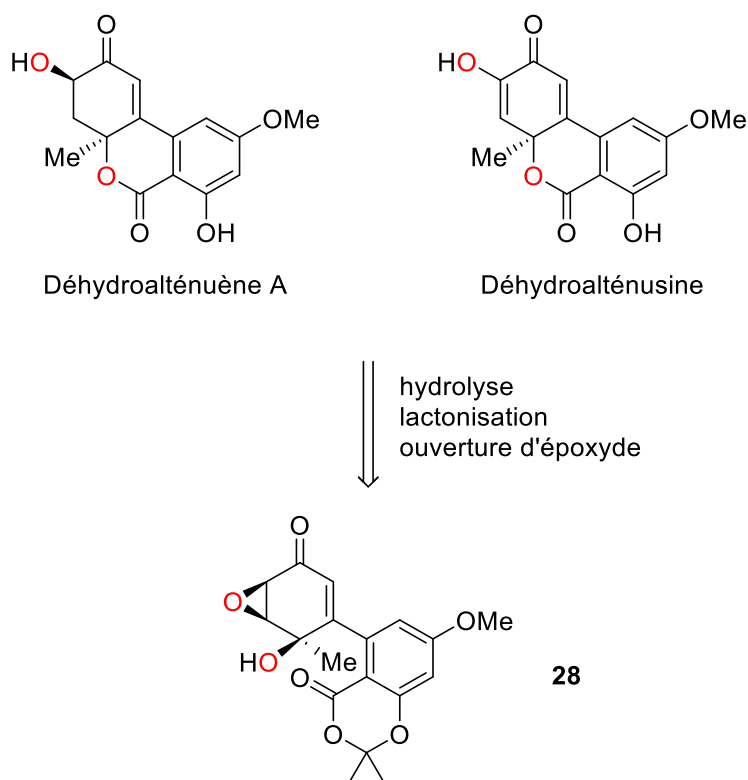


Schéma 134 : Deux mycotoxines d'*Alternaria* pouvant être obtenues via un époxyquinol **X**

D'après les résultats du chapitre 2, il devrait être possible d'obtenir l'époxyquinol **28** par photooxygenation d'un phénol **29** (Schéma 135). Les efforts portèrent donc dans un premier temps sur la synthèse de ce phénol.

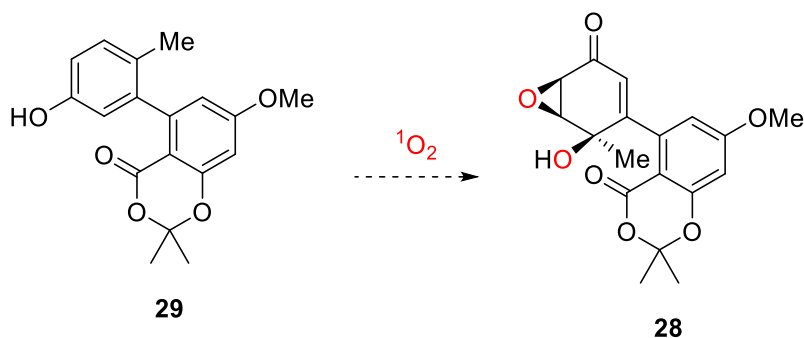


Schéma 135 : Photooxygenation pouvant mener à l'époxyquinol **28**

❖ Synthèse du phénol **29**

Le phénol **29** présentant une structure similaire à la série de substrats **1** du chapitre 2, il fut envisagé de le synthétiser *via* un couplage de Suzuki-Miyaura, à partir du phénol **2** commercial et de l'ester boronique **30** dont la synthèse était décrite par Podlech (Schéma 136).⁶³

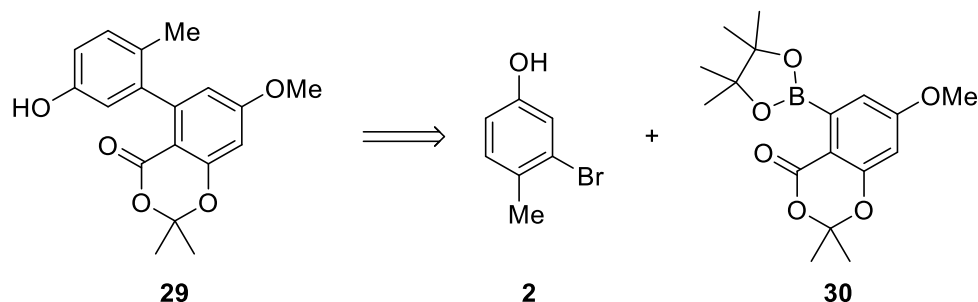


Schéma 136 : Accès au phénol **29** par couplage de Suzuki-Miyaura

La première partie du travail consista donc à reproduire la synthèse de Podlech de l'ester boronique **30**, procédant en 4 étapes à partir de l'acide 2,4,6-trihydroxybenzoïque commercial (Schéma 137).⁶³

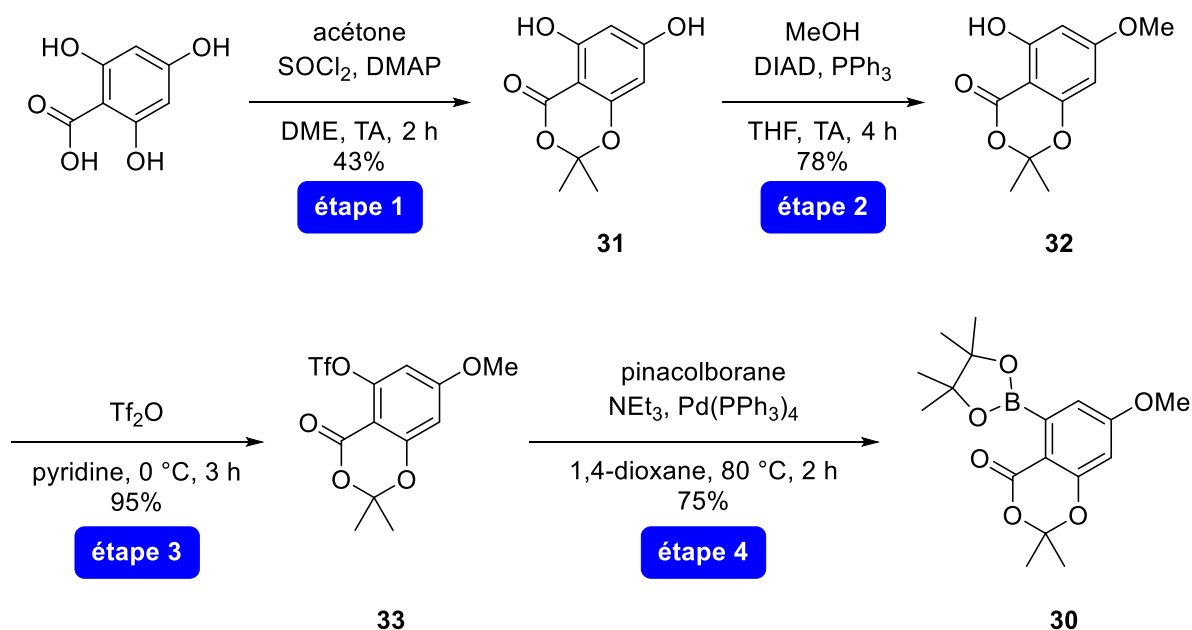


Schéma 137 : Synthèse de l'ester boronique **30** par Podlech

La condensation de l'acide 2,4,6-trihydroxybenzoïque avec l'acétone dans les conditions décrites par Podlech ne permit pas d'obtenir le composé **31**, ce qui encouragea le remplacement de ces conditions par une autre méthode essayée en parallèle (Schéma 138).

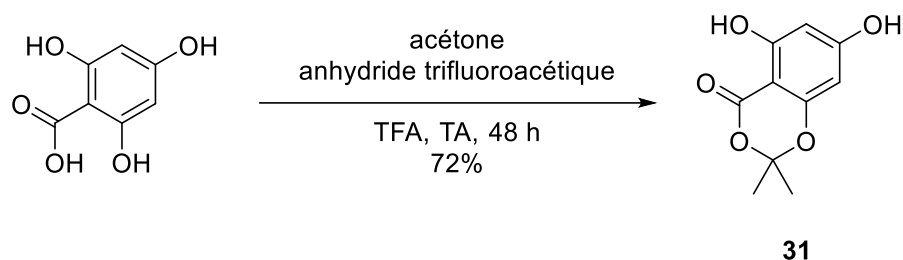


Schéma 138 : Condensation permettant la formation de **31**

Les conditions de condensation développées par Ponnappalli,⁶⁴ procédant dans l'acide trifluoroacétique avec l'anhydride associé, permet d'obtenir **31** avec un rendement satisfaisant de 72% après 48 heures de réaction, sans nécessiter de purification.

Une réaction de Mitsunobu, conduite dans les mêmes conditions que Podlech, permet la méthylation régiosélective du phénol **31** pour obtenir l'éther méthylique **32** avec un rendement de 49%. La réaction suivante avec l'anhydride triflique permet l'obtention du triflate **33** avec un rendement de 96%.

Le couplage palladié pour obtenir l'ester boronique **30**, mené dans les conditions décrites par Podlech, permet d'atteindre un rendement de seulement 37%, avec l'obtention d'un sous-produit **34** (Schéma 139).

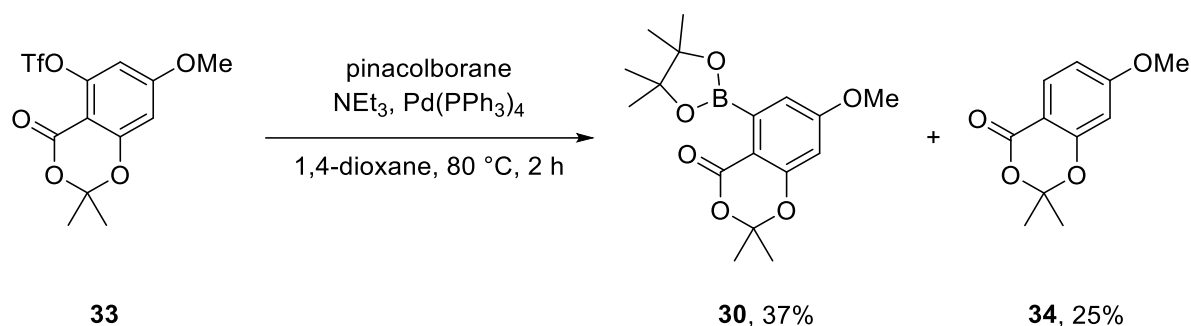


Schéma 139 : Synthèse de l'ester boronique **30**

La présence de ce sous-produit de réduction **34**, déjà décrit par Podlech mais dans des quantités moindres, nécessita l'utilisation d'une assez grande quantité de gel de silice pour effectuer la séparation d'avec l'ester boronique **30**. Celui-ci pouvant se dégrader au contact de la silice, un rendement assez faible fut obtenu.

Dans le souci de développer une voie de synthèse moins sensible à l'air et à l'humidité, des conditions développées en 2020 par Sun et Fang pour former des esters boroniques de dérivés de la vanilline furent essayées sur le triflate **33** (Schéma 140).⁶⁵

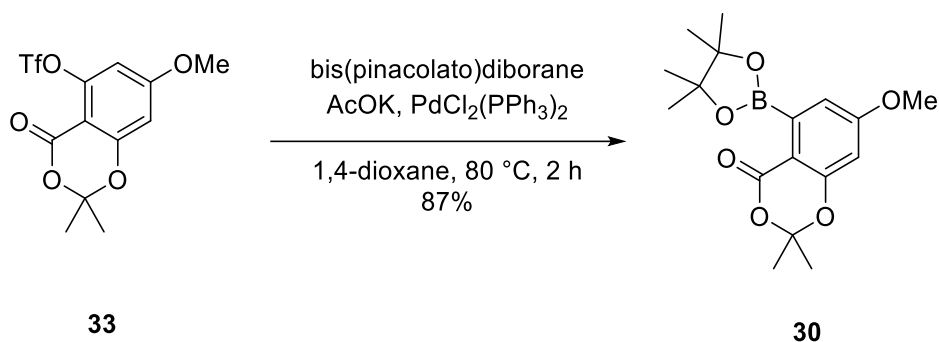


Schéma 140 : Essai de nouvelles conditions pour la formation de l'ester boronique **30**

Ces nouvelles conditions, utilisant un diborane moins sensible à l'air et à l'humidité que son équivalent monomérique ainsi qu'un catalyseur au palladium stable au contact de l'air, permirent d'obtenir l'ester boronique **30** avec un rendement de 87%.

Les adaptations des conditions des étapes 1 et 4 de la voie de synthèse de Podlech permirent l'amélioration du rendement de ces étapes (Tableau 13).

Tableau 13 : Comparaison des rendements des deux voies de synthèse de l'ester boronique **30**

	Étape 1	Étape 2	Étape 3	Étape 4	Total
Rendement (Podlech) (%)	43	78	95	75	24
Rendement (ces travaux) (%)	72	49	96	87	29

Les conditions de couplage de Suzuki-Miyaura utilisées au chapitre 2 furent réutilisées ici et permirent l'obtention du phénol **29** avec un rendement de 57% (Schéma 141).

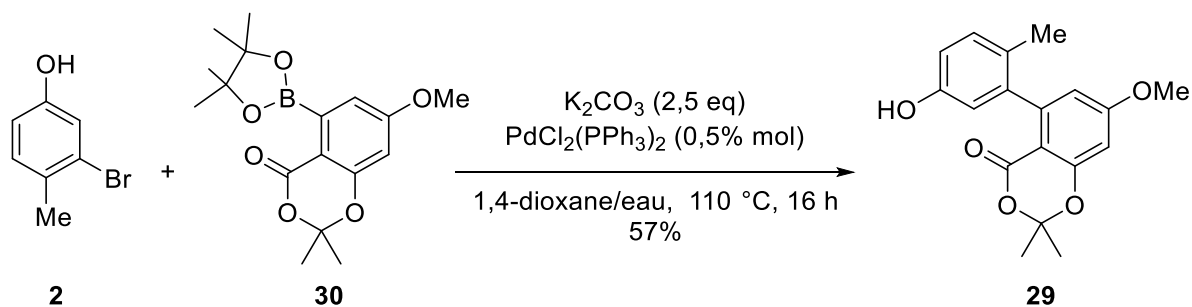


Schéma 141 : Synthèse du phénol **29** par couplage de Suzuki-Miyaura

Ce phénol **29**, présentant une structure proche des phénols **1** étudiés au chapitre 2, fut ensuite placé dans les conditions de photooxygénation adaptées à ces derniers.

❖ Essais de photooxygénation du phénol **29**

Placé dans les conditions de photooxygénation développées au chapitre 2, le phénol **29** ne permet pas d'isoler l'époxyquinol **28** (Schéma 142).

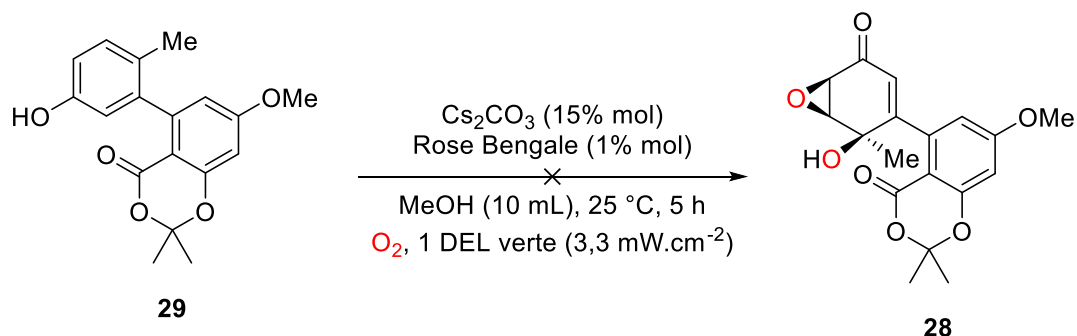


Schéma 142 : Essai de photooxygénation du phénol **29**

Une analyse par RMN ^1H au bout de cinq heures de réaction permet d'obtenir un spectre comprenant beaucoup de pics, probablement dus à une dégradation des espèces du milieu réactionnel, ainsi que quelques signaux à des déplacements chimiques semblables à ceux des protons situés au pied des époxydes des époxyquinols **4**.

Pensant pouvoir obtenir une quantité isolable d'époxyquinol **28** en allongeant le temps de réaction, le phénol **29** fut soumis aux conditions de photooxygénation plus longtemps. L'analyse par RMN ^1H du brut réactionnel après 24 heures de photooxygénation montra que les espèces présentes dans le milieu s'étaient dégradées.

Le résultat de cette photooxygénation est à rapprocher de ceux observés au chapitre 2, lorsque les époxyquinols **8l** et **8n**, comportant des substituants sur les atomes de carbone adjacents à la jonction entre les cycles, furent obtenus avec des rendements assez modestes (voir Schéma 77 page 93). Le phénol **29** comportant lui aussi un substituant pouvant gêner l'addition de l'oxygène singulet, sa photooxygénation pourrait être très difficile.

Pour valoriser les travaux entrepris, les conditions de photooxygénation furent appliquées à la synthèse d'une molécule plus simple, analogue d'un composé naturel, le RKTS-33.

VI.3. Synthèse d'un analogue d'inhibiteur d'apoptose

❖ Famille de l'épooxycyclohexénone

L'épooxycyclohexénone (ECH) est un époxyquinol naturel présentant des propriétés d'inhibition de l'apoptose.⁶⁶ De nombreux dérivés de l'ECH présentent la même activité biologique, comme le RKTS-33 (Schéma 143).⁶⁷

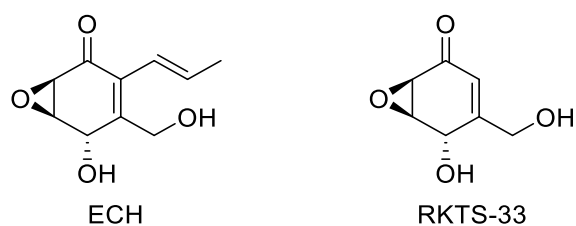


Schéma 143 : Structures de l'ECH et du RKTS-33

Les structures des membres de cette famille ne correspondent pas exactement à ce qu'il est possible d'obtenir par désaromatisation de phénols au moyen d'oxygène singulet. En effet, la désaromatisation du phénol correspondant au moyen d'oxygène singulet conduirait probablement à une quinone, puisqu'aucun substituant n'est porté en *para* de la fonction phénol (Schéma 144).

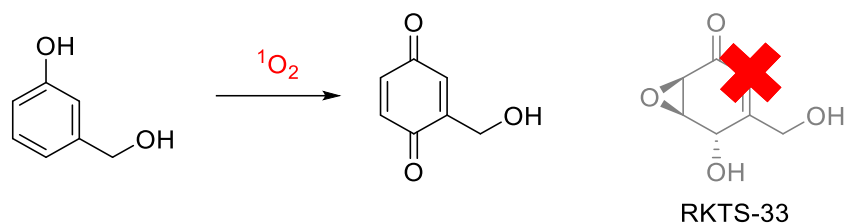
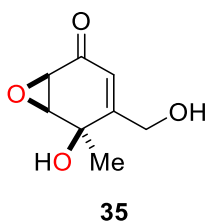


Schéma 144 : Évolution probable du phénol non para-substitué en présence d'oxygène singulet

La synthèse d'un analogue de cette famille restait cependant intéressante, car l'applicabilité des méthodologies développées à des substrats comprenant une fonction alcool primaire n'était pas démontrée.

Il fut donc décidé d'essayer d'obtenir un analogue du RKTS-33, l'époxyquinol **35** (Figure 41).



*Figure 41 : Structure de l'époxyquinol **35**, analogue du RKTS-33*

❖ Obtention d'un analogue du RKTS-33

La synthèse du phénol **36** précurseur de **35** put être réalisée par simple réduction de l'aldéhyde **5**, dont la synthèse avait déjà effectuée en trois étapes dans des conditions adaptées de celles de Smejkal (voir Schéma 70 page 82).³⁵ La réduction put être menée au moyen de tétrahydruoborate de sodium pour obtenir avec un rendement de 91% (Schéma 145).

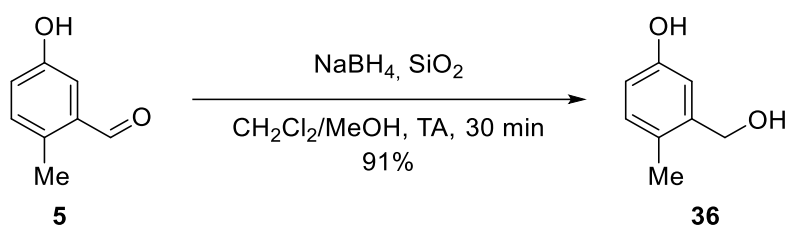


Schéma 145 : Réduction de 5 pour obtenir le phénol 36

Ce phénol put ensuite être placé dans les conditions de photooxygénation développées au chapitre 2 (Schéma 146).

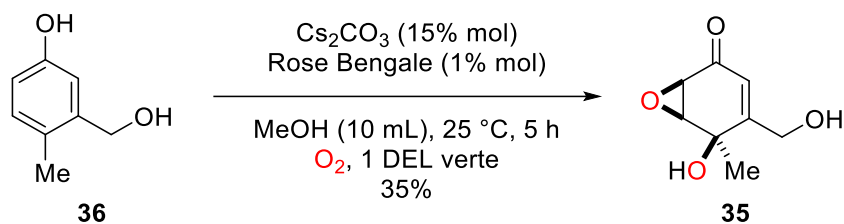


Schéma 146 : Photooxygénation du phénol 36

Cette photooxygénation permet l'obtention de l'époxyquinol **35**, analogue du RKT-33, avec un rendement modeste de 35%. Ce résultat montre la possibilité d'utiliser les conditions de photooxygénation monotope précédemment développées pour obtenir des composés à la structure simple et aux potentielles activités biologiques intéressantes. De plus, il ajoute aux substrats potentiels déjà explorés la possibilité d'inclure une fonction alcool primaire.

Conclusion

Les travaux rapportés dans ce chapitre consistent en le développement d'une nouvelle méthodologie de synthèse monotope de composés de type époxycyclohexadiénones, présents dans des composés naturels comme l'ovalicine. Les conditions réactionnelles développées permirent l'obtention du motif visé avec une régiosélectivité totale, avec de bons rendements, sur une large gamme de substrats.

Les travaux de modélisation et des manipulations complémentaires permirent de proposer un mécanisme pour la réaction, assez semblable dans son principe (addition 1,4 puis fermeture d'époxyde) au mécanisme déjà établi au chapitre 2, mais cette fois-ci de manière essentiellement intramoléculaire.

La réaction développée produit deux diastéréoisomères du produit de réaction. Cette observation expérimentale put être rationalisée par modélisation numérique du mécanisme réactionnel. Ces travaux montrèrent que les deux produits pouvaient être formés par des mécanismes similaires, avec des barrières énergétiques suffisamment proches pour permettre l'obtention des deux composés.

À la suite du développement de cette nouvelle méthodologie de synthèse, plusieurs essais d'application des différentes méthodologies monotopes de désaromatisation-époxydation établies furent entrepris. Bien que plusieurs de ces essais échouèrent, des pistes d'amélioration peuvent encore être envisagées, et un analogue de produit naturel put être synthétisé.

Bibliographie

- (1) McLaughlin, M. F.; Massolo, E.; Liu, S.; Johnson, J. S. Enantioselective Phenolic α -Oxidation Using H₂O₂ via an Unusual Double Dearomatization Mechanism. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 2645.
- (2) Singh, V. Spiroepoxycyclohexa-2,4-Dienones in Organic Synthesis. *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 324.
- (3) Yu, Q.; Ravu, R. R.; Xu, Q.-M.; Ganji, S.; Jacob, M. R.; Khan, S. I.; Yu, B.-Y.; Li, X.-C. Antibacterial Prenylated Acylphloroglucinols from *Psoralea corylifolia*. *J. Nat. Prod.* **2015**, *78*, 2748.
- (4) Bruno, M.; Omar, A. A.; Perales, A.; Piozzi, F.; Rodríguez, B.; Savona, G.; Torre, M. C. D. la. Neo-Clerodane Diterpenoids from *Teucrium Oliverianum*. *Phytochem.* **1991**, *30*, 275–282.
- (5) Arns, S.; Barriault, L. Concise Synthesis of the Neo-Clerodane Skeleton of Teucrolivin A Using a Pericyclic Reaction Cascade. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1809.
- (6) Simmonds, M. S. J.; Blaney, W. M.; Ley, S. V.; Savona, G.; Bruno, M.; Rodriguez, B. The Antifeedant Activity of Clerodane Diterpenoids from *Teucrium*. *Phytochem.* **1989**, *28*, 1069.
- (7) Rijo, P.; Gaspar-Marques, C.; Simões, M. F.; Duarte, A.; del Carmen Aprea-Rojas, M.; Cano, F. H.; Rodríguez, B. Neoclerodane and Labdane Diterpenoids from *Plectranthus Ornatus*. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1387.
- (8) Siebert, D. J. *Salvia Divinorum* and Salvinorin A: New Pharmacologic Findings. *J. Ethnopharmacol.* **1994**, *43*, 53.
- (9) Kupchan, S. M.; Court, W. A.; Dailey, R. G.; Gilmore, C. J.; Bryan, R. F. Tumor Inhibitors. LXXIV. Triptolide and Triptolide, Novel Antileukemic Diterpenoid Triepoxides from *Tripterygium Wilfordii*. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7194–7195.
- (10) Chang, Z.; Qin, W.; Zheng, H.; Schegg, K.; Han, L.; Liu, X.; Wang, Y.; Wang, Z.; McSwiggin, H.; Peng, H.; Yuan, S.; Wu, J.; Wang, Y.; Zhu, S.; Jiang, Y.; Nie, H.; Tang, Y.; Zhou, Y.; Hitchcock, M. J. M.; Tang, Y.; Yan, W. Triptonide Is a Reversible Non-Hormonal Male Contraceptive Agent in Mice and Non-Human Primates. *Nat. Commun.* **2021**, *12*, 1253.
- (11) Adler, E.; Brasen, S.; Miyake, H.; Nielsen, O. F.; Klæboe, P.; Kachi, S. Periodate Oxidation of Phenols. IX. Oxidation of *o*-(ω -Hydroxyalkyl)Phenols. *Acta Chem. Scand.* **1971**, *25*, 2055.
- (12) Adler, E.; Holmberg, K.; Ryrfors, L.-O.; Rosenblom, J.; Taticchi, A.; Mannervik, B. Periodate Oxidation of Phenols. XV. Oxidation of 3,5-Dimethyl- and 2,5-Dimethyl-4-Hydroxybenzyl Alcohols. *Acta Chem. Scand.* **1974**, *28b*, 888.
- (13) Adler, E.; Holmberg, K.; Ryrfors, L.-O.; Szabo-Lin, I.; Guthenberg, C.; Mannervik, B. Periodate Oxidation of Phenols. XIV. Oxidation of *p*-Hydroxybenzyl Alcohol with Periodate and Bismuthate. *Acta Chem. Scand.* **1974**, *28b*, 883.
- (14) Singh, V.; Lahiri, S.; Kane, V. V.; Stey, T.; Stalke, D. Efficient Stereoselective Synthesis of Novel Steroid–Polyquinane Hybrids. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2199.

- (15) Singh, V.; Lahiri, S. $\pi^{4s}+\pi^{2s}$ Cycloaddition between Electron Deficient π -Systems and Photoreaction of β,γ -Enones: A Novel Stereoselective Entry into Angular Triquinanes. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4239.
- (16) Uyanik, M.; Nishioka, K.; Kondo, R.; Ishihara, K. Chemoselective Oxidative Generation of *Ortho*-Quinone Methides and Tandem Transformations. *Nat. Chem.* **2020**, *12*, 353.
- (17) Yin, S.; Su, Z.-S.; Zhou, Z.-W.; Dong, L.; Yue, J.-M. Antimicrobial Diterpenes from *Trigonostemon Chinensis*. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 1414.
- (18) Ma, J.; Yang, X.; Wang, P.; Dong, B.; Su, G.; Tuerhong, M.; Jin, D.-Q.; Xu, J.; Lee, D.; Ohizumi, Y.; Lin, J.; Guo, Y. Phytochemicals with NO Inhibitory Effects and Interactions with INOS Protein from *Trigonostemon Howii*. *Bioorg. Chem.* **2017**, *75*, 71.
- (19) Xi, Y.; An, L.; Yang, X.; Song, Z.; Zhang, J.; Tuerhong, M.; Jin, D.-Q.; Ohizumi, Y.; Lee, D.; Xu, J.; Guo, Y. NO Inhibitory Phytochemicals as Potential Anti-Inflammatory Agents from the Twigs of *Trigonostemon Heterophyllus*. *Bioorg. Chem.* **2019**, *87*, 417.
- (20) Huang, G.-H.; Hu, Z.; Lei, C.; Wang, P.-P.; Yang, J.; Li, J.-Y.; Li, J.; Hou, A.-J. Enantiomeric Pairs of Meroterpenoids with Diverse Heterocyclic Systems from *Rhododendron Nyingchiense*. *J. Nat. Prod.* **2018**, *81*, 1810.
- (21) McLaughlin, M. F.; Massolo, E.; Cope, T. A.; Johnson, J. S. Phenolic Oxidation Using H_2O_2 *via* in Situ Generated *Para*-Quinone Methides for the Preparation of *Para*-Spiroepoxydienones. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 6504.
- (22) Salamonczyk, G. M.; Oza, V. B.; Sih, C. J. A Concise Synthesis of Thyroxine (T4) and 3,5,3'-Triiodo-L-Thyronine (T3). *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6965.
- (23) Carneiro, P. F.; Pinto, M. C. R. F.; Marra, R. K. F.; da Silva, F. de C.; Resende, J. A. L. C.; Rocha e Silva, L. F.; Alves, H. G.; Barbosa, G. S.; de Vasconcellos, M. C.; Lima, E. S.; Pohlit, A. M.; Ferreira, V. F. Synthesis and Antimalarial Activity of Quinones and Structurally-Related Oxirane Derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *108*, 134.
- (24) Sigg, H. P.; Weber, H. P. Isolierung und Strukturaufklärung von Ovalicin. *Helv. Chim. Acta* **1968**, *51*, 1395.
- (25) Zimmermann, W. A.; Hartmann, G. R. On the Mode of Action of the Immunosuppressive Sesquiterpene Ovalicin. *Eur. J. Biochem.* **1981**, *118*, 143.
- (26) Corey, E. J.; Dittami, J. P. Total Synthesis of (\pm)-Ovalicin. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 256.
- (27) Tahara, A.; Harigaya, Y.; Onda, M. Conversion of Dehydroabietic Acid into a Steroid Skeleton: Formation of the A-Ring. III. *Chem. Pharm. Bull.* **1976**, *24*, 427.
- (28) Varela, C. L.; Amaral, C.; Tavares da Silva, E.; Lopes, A.; Correia-da-Silva, G.; Carvalho, R. A.; Costa, S. C. P.; Roleira, F. M. F.; Teixeira, N. Exemestane Metabolites: Synthesis, Stereochemical Elucidation, Biochemical Activity and Anti-Proliferative Effects in a Hormone-Dependent Breast Cancer Cell Line. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *87*, 336.
- (29) Overman, L. E.; Ricca, D. J.; Tran, V. D. Total Synthesis of (\pm)-Scopadulcic Acid B. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12031.
- (30) Kim, M.; Ma, E. Synthesis of 2- and 7- Substituted C19 Steroids Having a 1,4,6-Triene or 1,4-Diene Structure and Their Cytotoxic Effects on T47D and MDA-MB231 Breast Cancer Cells. *Molecules* **2010**, *15*, 4408.
- (31) Sasaki, T.; Nakamori, R.; Yamaguchi, T.; Kasuga, Y.; Iida, T.; Nambara, T. The Application of Dimethyldioxirane for the Selective Oxidation of Polyfunctional Steroids. *Chem. Phys. Lipids* **2001**, *109*, 135.

- (32) Griesser, M.; Pistis, V.; Suzuki, T.; Tejera, N.; Pratt, D. A.; Schneider, C. Autoxidative and Cyclooxygenase-2 Catalyzed Transformation of the Dietary Chemopreventive Agent Curcumin. *J. Biol. Chem.* **2011**, *286*, 1114.
- (33) Shair, M. D.; Yoon, T. Y.; Mosny, K. K.; Chou, T. C.; Danishefsky, S. J. The Total Synthesis of Dynemicin A Leading to Development of a Fully Contained Bioreductively Activated Eneidyne Prodrug. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9509.
- (34) Nicolaou, K. C.; Wang, Y.; Lu, M.; Mandal, D.; Pattanayak, M. R.; Yu, R.; Shah, A. A.; Chen, J. S.; Zhang, H.; Crawford, J. J.; Pasunoori, L.; Poudel, Y. B.; Chowdari, N. S.; Pan, C.; Nazeer, A.; Gangwar, S.; Vite, G.; Pitsinos, E. N. Streamlined Total Synthesis of Uncialamycin and Its Application to the Synthesis of Designed Analogues for Biological Investigations. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 8235.
- (35) Smejkal, T.; Gopalsamuthiram, V.; Ghorai, S. K.; Jawalekar, A. M.; Pagar, D.; Sawant, K.; Subramanian, S.; Dallimore, J.; Willetts, N.; Scutt, J. N.; Whalley, L.; Hotson, M.; Hogan, A.-M.; Hodges, G. Optimization of Manganese Coupling Reaction for Kilogram-Scale Preparation of Two Aryl-1,3-Dione Building Blocks. *Org. Process Res. Dev.* **2017**, *21*, 1625.
- (36) Kim, C. H.; Kwak, K.; Kim, J.-A.; Lee, E. S. Hydroxychalcones as Potential Anti-Angiogenic Agent. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2012**, *33*, 2925.
- (37) Kumar, G. V. P.; Rao, D. S.; Pooja, B.; Harika, G.; Kumar, Y. A. Design, Synthesis, Spectral Characterization of Some New Fully Unsaturated 2-Substituted-4,6 Dichloro Symmetric Triazine-Based Chalcone Hybrids. *Glob. J. Med. Res.* **2016**, *16*, 15.
- (38) Noreljaleel, A. E. M.; Wilhelm, A.; Bonnet, S. L. Synthesis and Bioactivity of Reduced Chalcones Containing Sulfonamide Side Chains. *J. Nat. Prod.* **2018**, *8*.
- (39) Wilhelm, A.; Kendrekar, P.; Noreljaleel, A. E. M.; Abay, E. T.; Bonnet, S. L.; Wiesner, L.; de Kock, C.; Swart, K. J. Syntheses and in Vitro Antiplasmodial Activity of Aminoalkylated Chalcones and Analogues. *J. Nat. Prod.* **2015**, *11*.
- (40) Svejstrup, T. D.; Chatterjee, A.; Schekin, D.; Wagner, T.; Zach, J.; Johansson, M. J.; Bergonzini, G.; König, B. Effects of Light Intensity and Reaction Temperature on Photoreactions in Commercial Photoreactors. *ChemPhotoChem* **2021**, *5*, 808.
- (41) Ostrowicki, A.; Koepp, E.; Vögtle, F. The "Cesium Effect": Syntheses of Medio- and Macrocyclic Compounds. In *Macrocycles*; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 1992; pp 37–67.
- (42) Jeong, K.; Lee, J.; Park, S.; Choi, J.-H.; Jeong, D.-Y.; Choi, D.-H.; Nam, Y.; Park, J.-H.; Lee, K.-N.; Kim, S.-M.; Ku, J.-M. Synthesis and In-Vitro Evaluation of 2-Amino-4-Arylthiazole as Inhibitor of 3D Polymerase against Foot-and-Mouth Disease (FMD). *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *102*, 387.
- (43) Wu, J.-Q.; Yang, Z.; Zhang, S.-S.; Jiang, C.-Y.; Li, Q.; Huang, Z.-S.; Wang, H. From Indoles to Carbazoles: Tandem Cp*Rh(III)-Catalyzed C–H Activation/Brønsted Acid-Catalyzed Cyclization Reactions. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 6453.
- (44) Afanasenko, A.; Kavun, A.; Thomas, D.; Li, C.-J. One-pot Approach for Bio-based Arylamines via a Combined Photooxidative Dearomatization-Rearomatization Strategy. *Chem. Eur. J.* **2022**, e202200309.
- (45) Ouannes, Catherine.; Wilson, Therese. Quenching of Singlet Oxygen by Tertiary Aliphatic Amines. Effect of DABCO (1,4-Diazabicyclo[2.2.2]Octane). *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 6527.
- (46) Ryu, H.; Park, J.; Kim, H. K.; Park, J. Y.; Kim, S.-T.; Baik, M.-H. Pitfalls in Computational Modeling of Chemical Reactions and How To Avoid Them. *Organometallics* **2018**, *37*, 3228.

- (47) Cram, D. J.; Tishler, M. Mold Metabolites. I. Isolation of Several Compounds from Clinical Penicillin. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 4238.
- (48) Harned, A. M.; Volp, K. A. The Sorbicillinoid Family of Natural Products: Isolation, Biosynthesis, and Synthetic Studies. *Nat. Prod. Rep.* **2011**, *28*, 1790.
- (49) Hou, X.; Zhang, X.; Xue, M.; Zhao, Z.; Zhang, H.; Xu, D.; Lai, D.; Zhou, L. Recent Advances in Sorbicillinoids from Fungi and Their Bioactivities (Covering 2016–2021). *J. Fungi* **2022**, *8*, 62.
- (50) Wood, J. L.; Thompson, B. D.; Yusuff, N.; Pflum, D. A.; Matthäus, M. S. P. Total Synthesis of (±)-Epoxy-sorbicillinol. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2097.
- (51) Pettus, L. H.; Van De Water, R. W.; Pettus, T. R. R. Synthesis of (±)-Epoxy-sorbicillinol Using a Novel Cyclohexa-2,5-Dienone with Synthetic Applications to Other Sorbicillin Derivatives. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 905.
- (52) Basha, A.; Lipton, M.; Weinreb, S. M. A Mild, General Method for Conversion of Esters to Amides. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 4171.
- (53) Péault, L.; Nun, P.; Le Grogne, E.; Coeffard, V. Multicatalytic Dearomatization of Phenols into Epoxyquinols via a Photooxygenation Process. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 7398.
- (54) Sib, A.; Gulder, T. A. M. Stereoselective Total Synthesis of Bisorbicillinoid Natural Products by Enzymatic Oxidative Dearomatization/Dimerization. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 12888.
- (55) Davies, S. G.; Haggitt, J. R.; Ichihara, O.; Kelly, R. J.; Leech, M. A.; Price Mortimer, A. J.; Roberts, P. M.; Smith, A. D. Asymmetric Total Synthesis of Sperabillins B and D via Lithium Amide Conjugate Addition. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 2630.
- (56) Jones, K. M.; Hillringhaus, T.; Klussmann, M. A Singlet Oxygen Approach to Oxaspirocycles. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 3294.
- (57) Tournas, V. H.; Stack, M. E. Production of Alternariol and Alternariol Methyl Ether by *Alternaria Alternata* Grown on Fruits at Various Temperatures. *J. Food Prot.* **2001**, *64*, 528.
- (58) Brugger, E.-M.; Wagner, J.; Schumacher, D. M.; Koch, K.; Podlech, J.; Metzler, M.; Lehmann, L. Mutagenicity of the Mycotoxin Alternariol in Cultured Mammalian Cells. *Toxicol. Lett.* **2006**, *164*, 221.
- (59) Pfeiffer, E.; Schebb, N. H.; Podlech, J.; Metzler, M. Novel Oxidative in Vitro Metabolites of the Mycotoxins Alternariol and Alternariol Methyl Ether. *Mol. Nutr. Food Res.* **2007**, *51*, 307.
- (60) Altemöller, M.; Podlech, J.; Fenske, D. Total Synthesis of Altenuene and Isoaltenuene. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *2006*, 1678.
- (61) Altemöller, M.; Podlech, J. Total Synthesis of Neoaltenuene. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009*, 2275.
- (62) Soorukram, D.; Qu, T.; Barrett, A. G. M. Four-Component Benzyne Coupling Reactions: A Concise Total Synthesis of Dehydroaltenuene B. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3833.
- (63) Altemöller, M.; Gehring, T.; Cudaj, J.; Podlech, J.; Goesmann, H.; Feldmann, C.; Rothenberger, A. Total Synthesis of Graphislactones A, C, D, and H, of Ulocladol, and of the Originally Proposed and Revised Structures of Graphislactones E and F. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009*, 2130–2140.
- (64) Bokam, R.; Annam, S. CH. V. A. R.; Yalavarthi, N. R.; Gundaju, N.; Ponnappalli, M. G. Bioinspired First Stereoselective Total Synthesis of Spinosulfate B. *ChemistrySelect* **2019**, *4*, 8911.

- (65) Dai, M.; Tao, Y.; Fang, L.; Wang, C.; Sun, J.; Fang, Q. Low Dielectric Polymers with High Thermostability Derived from Biobased Vanillin. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2020**, *8*, 15013.
- (66) Miyake, Y.; Kakeya, H.; Kataoka, T.; Osada, H. Epoxycyclohexenone Inhibits Fas-Mediated Apoptosis by Blocking Activation of Pro-Caspase-8 in the Death-Inducing Signaling Complex. *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 11213.
- (67) Kakeya, H.; Miyake, Y.; Shoji, M.; Kishida, S.; Hayashi, Y.; Kataoka, T.; Osada, H. Novel Non-Peptide Inhibitors Targeting Death Receptor-Mediated Apoptosis. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 3743.

Conclusion générale et perspectives

Conclusion générale et perspectives

Les travaux présentés ici avaient pour objectif d'explorer des possibilités de photooxygenations monotopes utilisant des phénols, afin d'améliorer les stratégies de synthèse classiques procédant en une étape de désaromatisation suivie d'une étape de réduction. En effet, ces stratégies n'utilisent pas le plein potentiel des deux atomes de la molécule de dioxygène. L'utilisation du second atome d'oxygène pour mener une époxydation permet de valoriser entièrement l'oxygène singulet (Schéma 147).

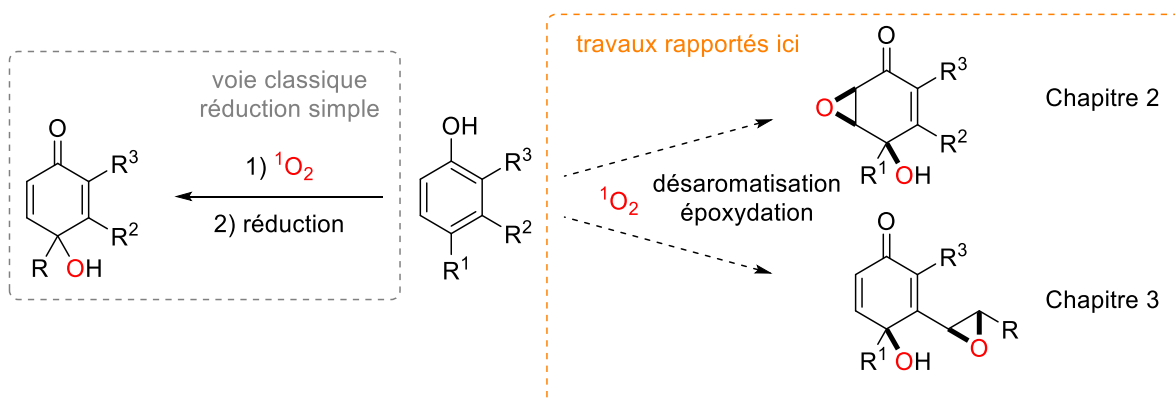


Schéma 147 : Valorisation d'hydroperoxydes par Adam et dans les travaux présentés ici

La première partie des travaux présentés consiste en le développement d'une séquence [désaromatisation-époxydation] monotope, dans laquelle la régiosélectivité de l'époxydation est guidée par l'encombrement stérique d'un des substituants du phénol initial. Une étude d'optimisation de la réaction permet de développer des conditions opératoires amenant à la synthèse d'une large gamme de composés comportant le motif époxyquinol. Une étude du mécanisme de cette réaction, menée à la fois grâce à des expériences complémentaires et à des calculs DFT, permet de comprendre que l'étape d'époxydation de la réaction procédait vraisemblablement de manière intermoléculaire.

La deuxième partie des travaux présentés constitue à nouveau une extension par rapport aux méthodologies déjà développées. Là où les travaux précédents consistaient en le développement de séquences [désaromatisation-époxydation] entièrement centrées sur un cycle initialement aromatique, une nouvelle méthodologie permet de déplacer l'étape d'époxydation vers une insaturation exocyclique. L'optimisation de cette réaction conduisit à une grande amélioration des rendements obtenus ; plusieurs photooxygenations purent ainsi être effectuées avec un rendement supérieur à 90% lors de l'application des conditions optimisées à une gamme de substrats. L'étude du mécanisme de cette réaction, là aussi menée en croisant des résultats de manipulations complémentaires et de modélisation numérique, permet de comprendre que pour cette réaction, l'étape d'époxydation était cette fois-ci vraisemblablement intramoléculaire.

Par la suite, les méthodologies de synthèse développées furent appliquées en synthèse multi-étapes, afin de valoriser ces nouvelles conditions opératoires. La photooxygenation monotope de la sorbicilline en époxysorbicillinol ne fut pas possible et pourrait être

effectuée en ajoutant une séquence de protection-déprotection adaptée autour de la photooxygénation. La synthèse d'une toxine d'*Alternaria* par photooxygénation monotope ne put pas non plus être effectuée en utilisant les conditions opératoires développées. Ce fut probablement cette fois-ci l'encombrement du substrat de photooxygénation qui empêcha la réaction en gênant l'addition de l'oxygène singulet. Un analogue du RKT-33, espèce inhibitrice d'apoptose, put cependant être synthétisé grâce à ces conditions opératoires, malgré la présence d'une fonction alcool primaire sur la molécule.

Les travaux rapportés ici élargissent donc la gamme de réactions monotopes disponibles pour les chimistes de synthèse, en leur permettant de passer de motifs phénols à des molécules désaromatisées et porteuses d'un cycle époxyde. De premiers essais d'application en synthèse multi-étapes sont également décrits.

Les méthodologies monotopes rapportées ici sur des phénols pourraient être étendues à d'autres classes de composés comme les indoles. Des réactions Schenck-ène sur de tels composés sont déjà décrites et pourraient être suivies de réactions d'époxydation intramoléculaires, comme ce qui a été réalisé dans ces travaux de thèse (Schéma 148).

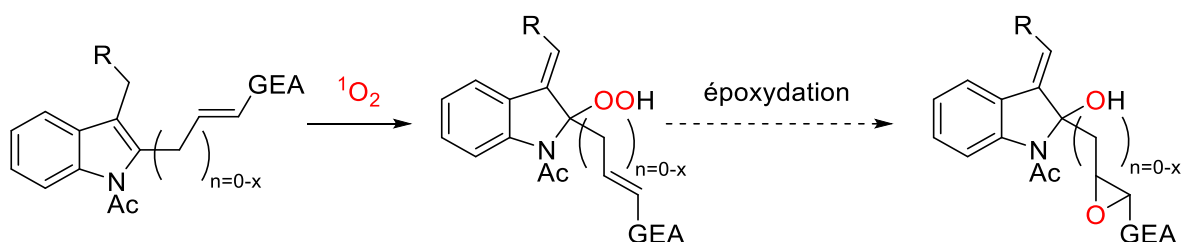


Schéma 148 : Séquence [réaction Schenck-ène-époxydation] sur un indole

En réalisant une réaction Schenck-ène sur un indole, il est possible d'obtenir un hydroperoxyde allylique. En se plaçant en conditions basiques, il pourrait être possible de mener l'époxydation d'une chaîne latérale appauvrie en électrons par un groupement électroattracteur de manière similaire aux époxydations de Weitz-Scheffer.

Dans les travaux présentés dans ce manuscrit, la séquence réactionnelle implique une désaromatisation et un transfert d'atome d'oxygène sur la même molécule. Il serait intéressant d'appliquer cette séquence de façon intermoléculaire. Le but ne serait pas l'économie d'atome mais de permettre l'utilisation d'oxygène singulet, électrophile, pour époxyder des composés appauvris en électrons dans un processus monotope. Le choix de l'alcène permettant de transférer l'atome d'oxygène à une autre molécule est crucial, le tétraméthyléthylène pourrait permettre de former un hydroperoxyde de façon sélective en réagissant rapidement avec l'oxygène singulet ($k_{r, \text{MeOH}} = 3.10^7 \text{ L. mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$). Le

processus pourrait être réalisé de façon monotope, l'oxygène singulet réagissant préférentiellement avec l'alcène plus riche en électrons (Schéma 149).

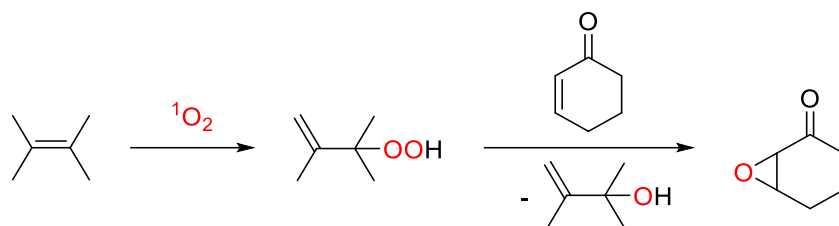


Schéma 149 : Époxydation utilisant l'hydroperoxyde dérivé du tétraméthyléthylène

Experimental part: chapter 2

Experimental part: chapter 2

General considerations

All reagents were used without purification. All solvents were of HPLC grade or were distilled using standard drying agents prior to use. Starting chemical substrates and reagents were used as commercially provided unless otherwise indicated.

Nuclear Magnetic Resonance spectroscopy

^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded on a *Bruker Avance 300* spectrometer fitted with a 5 mm i.d. BBO probe carefully tuned to the recording frequency of 300.13 MHz (for ^1H) and 74.47 MHz (for ^{13}C), at room temperature (around 293-294 K), or on a *Bruker Avance 400* spectrometer fitted with a 5 mm i.d. BBFO+ probe carefully tuned to the recording frequency of 400.13 MHz (for ^1H) and 100.61 MHz (for ^{13}C), at 303 K. The spectra were referenced to the solvent (7.26 ppm for ^1H CDCl_3 and 77.16 ppm for ^{13}C CDCl_3 , 2.50 ppm for ^1H -DMSO- d_6 and 39.52 ppm for ^{13}C DMSO- d_6). Chemical shifts (δ) were given in parts per million (ppm), and coupling constants (J) were given in Hz. Multiplicity were noted as following : s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), m (mutiplet), brs (broad singlet), dd (doublet of doublet), dt (doublet of triplet)

Mass spectrometry

Electrospray (ESI)-time of flight (TOF) mass spectrometry (MS) measurements were performed on a *Xevo G2-XS QTOF spectrometer* (Waters, USA) for ESI⁺, ESI⁻. An atmospheric solid analysis probe (ASAP) was used for the direct analysis of samples by atmospheric pressure ionization (ASAP⁺ or ASAP⁻). Calculated masses for the molecules were the sum of the atomic masses and do not consider the gain or loss of one electron.

Chromatography

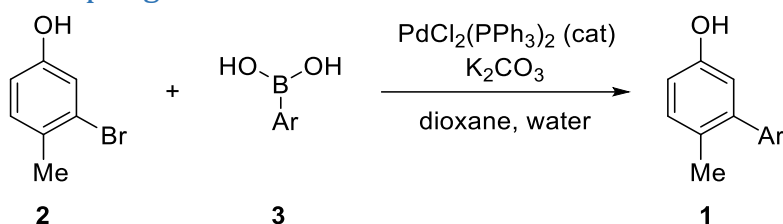
Thin layer chromatography (TLC) was carried out on aluminium sheets precoated with silica gel (Merck Silica gel 60 F254 analytical plates), detection either with UV (254 nm) or dipping in a solution of vanilin, molybdate and subsequent heating. Column chromatography separations were performed using silica gel.

Infra-Red spectroscopy

Infra-red spectra (IR) were recorded on a *Bruker Vector 22* spectrometer. The wave numbers (ν) were given in cm^{-1} .

Synthesis of phenolic substrates 1

General procedure for the preparation of substrates **1a-1o**, **1r**, **1t** and **1u** by Suzuki-Miyaura coupling



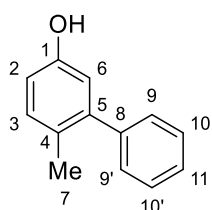
3-bromo-4-methylphenol **2** (280 mg, 1.5 mmol), appropriate boronic acid (3.0 mmol, 2.0 equiv.) and K₂CO₃ (500 mg, 3.6 mmol, 2.4 equiv.) were dissolved in 1,4-dioxane (5 mL) and water (1.25 mL). The solution was sparged with argon for 30 minutes while stirring, then PdCl₂(PPh₃)₂ (6 mg, 8.5 μmol, 0.05 equiv.) was added. After 5 minutes of sparging with argon, the solution was refluxed for 16 hours under an argon atmosphere.

After cooling to room temperature, water (15 mL) and diethyl ether (15 mL) were added. The phases were separated, then the aqueous layer was extracted with diethyl ether (2x 15 mL). The organic layers were combined, dried over sodium sulfate and concentrated under vacuum. The crude product was purified by column chromatography over silica gel (cyclohexane/ ethyl acetate) to afford the pure product.

Characterization of substrates **1a-1o**, **1r**, **1t** and **1u**

6-methyl-[1,1'-biphenyl]-3-ol **1a**

C₁₃H₁₂O, MW=184.24 g.mol⁻¹



Yellow oil

Yield: 97%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.45 – 7.38 (m, 2H, H₁₀), 7.37 – 7.28 (m, 3H, H₉₋₁₁), 7.13 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H₃), 6.78 – 6.71 (m, 2H, H₂₋₆), 4.72 (bs, 1H, OH), 2.19 (s, 3H, H₇).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 153.5 (C₁), 143.2 (C₅ or 8), 141.8 (C₅ or 8), 131.5 (C₃), 129.2 (2C, C₁₀), 128.2 (2C, C₉), 127.7 (C₄), 127.0 (C₁₁), 116.7 (C₂ or 6), 114.2 (C₂ or 6), 19.6 (C₇).

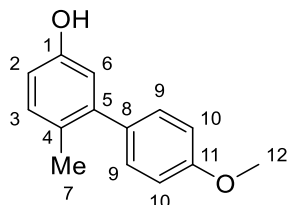
IR (cm⁻¹): 3306 (ν_{O-H}), 3024 (ν_{C_{Ar}-H}), 2949 (ν_{as} CH₃), 1605 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1574 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1486 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1459 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1186 (ν_{C-O}).

HRMS (ASAP-): Calculated for C₁₃H₁₁O [M-H]⁻: 183.0810, Found: 183.0812.

R_f (CH/EA 8:2): 0.38

4'-methoxy-6-methyl-[1,1'-biphenyl]-3-ol 1b

C₁₄H₁₄O₂, MW=214.26 g.mol⁻¹



Yellowish oil

Yield: 99%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.25 – 7.21 (m, 2H, H₉), 7.11 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H₃), 6.99 – 6.91 (m, 2H, H₁₀), 6.73 (m, 2H, H₂₋₆), 4.66 (s, 1H, OH), 3.86 (s, 3H, H₁₂), 2.19 (s, 3H, H₇).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 158.7 (C₁₁), 153.5 (C₁), 142.9 (C₅), 134.2 (C₈), 131.5 (C₃), 130.3 (2C, C₉), 127.8 (C₄), 116.8 (C₆), 113.9 (C₂), 113.6 (2C, C₁₀), 55.4 (C₁₂), 19.7 (C₇).

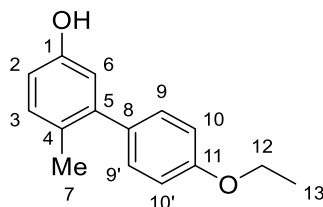
IR (cm⁻¹): 3334 (ν_{O-H}), 3027 (ν_{C_{Ar}-H}), 2951 (ν_{as} CH₃), 2863 (ν_s CH₃), 1609 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1576 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1494 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1461 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1304 (δ_{O-H}), 1244 (ν_{C-O} ether), 1178 (ν_{C-O} phenol).

HRMS (ASAP-): Calculated for C₁₄H₁₃O₂ [M-H]⁻: 213.0916, Found: 213.0917.

R_f (CH/EA 8:2): 0.30

4'-ethoxy-6-methyl-[1,1'-biphenyl]-3-ol 1c

C₁₅H₁₆O₂, MW=228.29 g.mol⁻¹



Colourless oil

Yield: 94%

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.25 – 7.18 (m, 2H, H₉), 7.15 – 7.08 (m, 1H, H₃), 6.97 – 6.89 (m, 2H, H₁₀), 6.75 – 6.68 (m, 2H, H₂₋₆), 4.64 (s, 1H, OH), 4.08 (q, J = 7.0 Hz, 2H, H₁₂), 2.19 (s, 3H, H₇), 1.45 (t, J = 7.0 Hz, 3H, H₁₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ 158.1 (C₁₁), 153.5 (C₁), 142.9 (C₅), 134.0 (C₈), 131.4 (C₃), 130.2 (2C, C₉), 127.8 (C₄), 116.8 (C₆), 114.2 (2C, C₁₀), 113.9 (C₂), 63.6 (C₁₂), 19.7 (C₇), 15.1 (C₁₃).

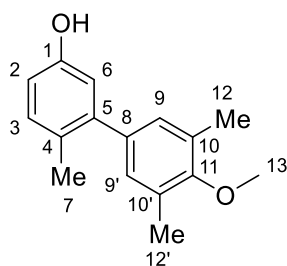
IR (cm⁻¹): 3367 (ν_{O-H}), 3030 (ν_{C_{Ar}-H}), 2979 (ν_{as} CH₃), 2926 (ν_{as} CH₂), 2872 (ν_s CH₃), 1608 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1576 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1493 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1458 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1303 (δ_{O-H}), 1238 (ν_{C-O} ether), 1187 (ν_{C-O} phenol).

HRMS (ASAP-): Calculated for C₁₅H₁₅O₂ [M-H]⁻: 227.1072, Found: 227.1074 .

R_f (CH/Ea 8:2): 0.34

4'-methoxy-3',5',6-trimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-ol **1d**

C₁₆H₁₈O₂, MW=242.32 g.mol⁻¹



Yellowish solid, melting point: 137-138 °C

Yield: 87%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.09 (dd, J = 8.3, 0.7 Hz, 1H, H₃), 6.93 (s, 2H, H₉), 6.72 (dd, J = 8.2, 2.8 Hz, 1H, H₂), 6.63 (d, J = 2.8 Hz, 1H, H₆), 4.94 (bs, 1H, OH), 3.78 (s, 3H, H₁₃), 2.32 (s, 6H, H₁₂), 2.18 (s, 3H, H₇).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 155.9 (C₁₁), 153.4 (C₁), 142.9 (C₅), 137.4 (C₈), 131.4 (C₃), 130.5 (2C, C₁₀), 129.6 (2C, C₉), 127.6 (C₄), 116.7 (C₆), 114.0 (C₂), 59.9 (C₁₃), 19.7 (C₇), 16.3 (2C, C₁₂).

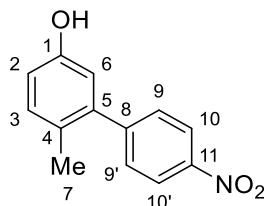
IR (cm⁻¹): 3356 (ν_{O-H}), 3021 (ν_{C_{Ar}-H}), 2864 (ν_s CH₃), 1603 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1503 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1475 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1455 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1317 (δ_{O-H}), 1214 (ν_{C-O}).

HRMS (ASAP-): Calculated for C₁₆H₁₇O₂ [M-H]⁻: 241.1229, Found: 241.1237.

R_f (CH/Ea 8:2): 0.36

6-methyl-4'-nitro-[1,1'-biphenyl]-3-ol 1e

C₁₃H₁₁NO₃, MW=229.24 g.mol⁻¹



Orange solid, melting point: 174 °C

Yield: 33%

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, ppm): δ 8.30 – 8.21 (m, 2H, H₁₀), 7.55 – 7.46 (m, 2H, H₉), 7.11 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H₃), 6.75 (dd, J = 8.3, 2.7 Hz, 1H, H₂), 6.66 (d, J = 2.6 Hz, 1H, H₆), 2.13 (s, 3H, H₇).

¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD, ppm): δ 153.8 (C₁), 148.6 (C₈ or 11), 147.1 (C₈ or 11), 140.9 (C₅), 132.0 (C₃), 130.1 (2C, C₉), 127.4 (C₄), 123.6 (2C, C₁₀), 116.4 (C₆), 115.5 (C₂), 19.5 (C₇).

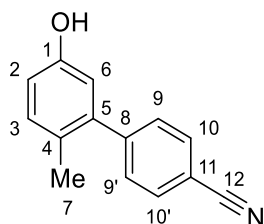
IR (cm⁻¹): 3424 (ν_{O-H}), 3076 (ν_{C_{Ar}-H}), 2923 (ν_{as} CH₃), 2867 (ν_s CH₃), 1579 (ν_{as} NO₂), 1484 (ν_s NO₂), 1306 (δ_{O-H}), 1191 (ν_{C-O}), 855 (ν_{C_{Ar}-N}).

HRMS (ES-): Calculated for C₁₃H₁₀NO₃ [M-H]⁻: 228.0661, Found: 228.0661.

R_f (CH/Ea 8:2): 0.26

5'-hydroxy-2'-methyl-[1,1'-biphenyl]-4-carbonitrile 1f

C₁₄H₁₁NO, MW=209.25 g.mol⁻¹



White solid, melting point: 186 °C

Yield: 77%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.71 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H₁₀), 7.42 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H₉), 7.15 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H₃), 6.79 (dd, J = 8.3, 2.7 Hz, 1H, H₂), 6.69 (d, J = 2.7 Hz, 1H, H₆), 2.16 (s, 3H, H₇).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 153.7 (C₁), 146.6 (C₈), 141.2 (C₅), 132.2 (2C, C₁₀), 132.0 (C₃), 130.0 (2C, C₉), 127.3 (C₄), 119.0 (C₁₂), 116.4 (C₆), 115.3 (C₂), 111.0 (C₁₁), 19.4 (C₇).

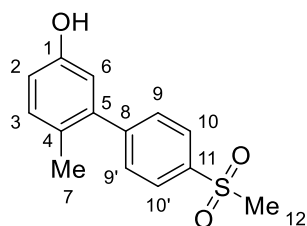
IR (cm⁻¹): 3365 ($\nu_{\text{O-H}}$), 3031 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}-\text{H}}$), 2919 ($\nu_{\text{as CH}_3}$), 2861 ($\nu_{\text{s CH}_3}$), 2234 ($\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$), 1604 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}}}$), 1574 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}}}$), 1491 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}}}$), 1462 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}}}$), 1307 ($\delta_{\text{O-H}}$), 1184 ($\nu_{\text{C-O}}$).

HRMS (ASAP+): Calculated for C₁₄H₁₂NO [M+H]⁺: 210.0919, Found: 210.0926.

R_f (CH/Ea 8:2): 0.24

6-methyl-4'-(methylsulfonyl)-[1,1'-biphenyl]-3-ol **1g**

C₁₄H₁₄O₃S, MW=262.32 g.mol⁻¹



White solid, melting point: 170-171 °C

Yield: 64%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.99 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H₁₀), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H₉), 7.16 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H₃), 6.80 (dd, J = 8.2, 2.7 Hz, 1H, H₂), 6.71 (d, J = 2.7 Hz, 1H, H₆), 3.12 (s, 3H, H₁₂), 2.17 (s, 3H, H₇).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 153.7 (C₁), 147.6 (C₁₁), 141.2 (C₅ or 8), 139.2 (C₅ or 8), 135.9 (C₄), 131.9 (C₃), 130.2 (2C, C₉), 127.4 (2C, C₁₀), 116.5 (C₆), 115.3 (C₂), 44.8 (C₁₂), 19.5 (C₇).

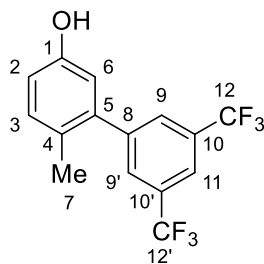
IR (cm⁻¹): 3410 ($\nu_{\text{O-H}}$), 3020 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}-\text{H}}$), 2955 ($\nu_{\text{as CH}_3}$), 1618 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}}}$), 1587 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}}}$), 1499 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}}}$), 1463 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}}}$), 1287 ($\nu_{\text{as SO}_2}$), 1191 ($\nu_{\text{C-O}}$), 1141 ($\nu_{\text{s SO}_2}$).

HRMS (ASAP+): Calculated for C₁₄H₁₅O₃S [M+H]⁺: 263.0742, Found: 263.0745.

R_f (CH/Ea 8:2): 0.04

6-methyl-3',5'-bis(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-3-ol 1h

C₁₅H₁₀F₆O, MW=320.06 g.mol⁻¹



White solid, melting point: 68 °C

Yield: 43%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.87 (s, 1H, H₁₁), 7.78 (s, 2H, H₉), 7.17 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H₃), 6.82 (dd, J = 8.3, 2.7 Hz, 1H, H₂), 6.72 (d, J = 2.7 Hz, 1H, H₆), 4.74 (bs, 1H, OH), 2.17 (s, 3H, H₇).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 153.9 (C₁), 143.8 (C₅ or 8), 140.0 (C₅ or 8), 132.1 (C₃), 131.7 (q, J = 33.2 Hz, 2C, C₁₀), 129.4 (app. d, J = 2.5 Hz, 2C, C₉), 127.5 (C₄), 123.5 (q, J = 273.5 Hz, 2C, C₁₂), 121.0 (app. quint., J = 3.7 Hz, C₁₁), 116.6 (C₆), 115.7 (C₂), 19.4 (C₇).

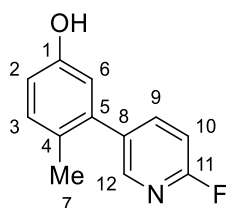
IR (cm⁻¹): 3326 (ν_{O-H}), 3045 (ν_{C_{Ar}-H}), 2970 (ν_{as} CH₃), 2869 (ν_s CH₃), 1620 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1582 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1502 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1456 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1374 (ν_{C-F}), 1275 (δ_{O-H}), 1168 (ν_{C-O}).

HRMS (ASAP-): Calculated for C₁₅H₉OF₆ [M-H]⁻: 319.0558, Found: 319.0565.

R_f (CH/Ea 8:2): 0.42

3-(6-fluoropyridin-3-yl)-4-methylphenol 1i

C₁₂H₁₀FNO, MW=203.22 g.mol⁻¹



Colourless oil

Yield: 44%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 8.18 (d, J = 2.5 Hz, 1H, H₁₂), 7.77 (ddd, J = 8.4, 7.8, 2.5 Hz, 1H, H₉), 7.15 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H₃), 7.00 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H, H₁₀), 6.84 (dd, J = 8.3, 2.7 Hz, 1H, H₂), 6.72 (d, J = 2.7 Hz, 1H, H₆), 6.21 (bs, 1H, OH), 2.16 (s, 3H, H₇).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 162.8 (d, J = 240.6 Hz, C₁₁), 154.3 (C₁), 147.2 (d, J = 13.8 Hz, C₁₂), 142.1 (d, J = 7.9 Hz, C₉), 137.8 (C₅), 135.6 (d, J = 4.6 Hz, C₈), 132.0 (C₃), 127.5 (C₄), 116.9 (C₆), 115.7 (C₂), 109.2 (d, J = 36.6 Hz, C₁₀), 19.4 (C₇).

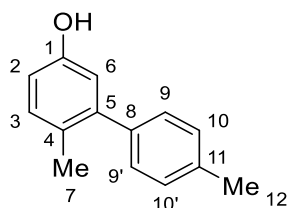
IR (cm⁻¹): 3191 ($\nu_{\text{O-H}}$), 3028 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}-\text{H}}$), 2953 ($\nu_{\text{as CH}_3}$), 2865 ($\nu_{\text{s CH}_3}$), 1597 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}}}$ or $\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}=\text{N}_{\text{Ar}}}$), 1477 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}}}$ ou $\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}=\text{N}_{\text{Ar}}}$), 1309 ($\delta_{\text{O-H}}$), 1250 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}-\text{F}}$), 1197 ($\nu_{\text{C-O}}$).

HRMS (ASAP+): Calculated for C₁₂H₁₁NOF [M+H]⁺: 204.0825, Found: 204.0833.

R_f (CH/EA 8:2): 0.24

4',6-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-ol **1j**

C₁₄H₁₄O, MW=198.27 g.mol⁻¹



Brownish oil

Yield: 74%

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD, ppm): δ 7.25 – 7.12 (m, 4H, H₉₋₁₀), 7.04 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H₃), 6.65 (dd, J = 8.2, 2.6 Hz, 1H, H₂), 6.61 (d, J = 2.6 Hz, 1H, H₆), 2.37 (s, 3H, H₁₂), 2.11 (s, 3H, H₇).

¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD, ppm): δ 156.2 (C₁), 144.2 (C₅ or 8), 140.7 (C₅ or 8), 137.5 (C₁₁), 132.1 (C₃), 129.9 (2C, C₉ or 10), 129.7 (2C, C₉ or 10), 127.0 (C₄), 117.4 (C₆), 115.0 (C₂), 21.2 (C₁₂), 19.7 (C₇).

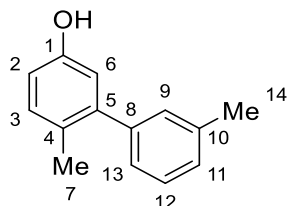
IR (cm⁻¹): 3304 ($\nu_{\text{O-H}}$), 3022 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}-\text{H}}$), 2949 ($\nu_{\text{as CH}_3}$), 2863 ($\nu_{\text{s CH}_3}$), 1608 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}}}$), 1569 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}}}$), 1491 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}}}$), 1448 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}}}$), 1304 ($\delta_{\text{O-H}}$), 1190 ($\nu_{\text{C-O}}$).

HRMS (ASAP+): Calculated for C₁₄H₁₄O [M]⁺: 198.1045, Found: 198.1048.

R_f (CH/EA 8:2): 0.38

3',6-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-ol 1k

C₁₄H₁₄O, MW=198.27 g.mol⁻¹



Brown oil

Yield: 63%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.34 – 7.22 (m, 1H, H₉), 7.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H₁₁), 7.13 – 7.08 (m, 3H, H₃₋₁₂₋₁₃), 6.78 – 6.69 (m, 2H, H₂₋₆), 4.57 (s, 1H, OH), 2.40 (s, 3H, H₁₄), 2.18 (s, 3H, H₇).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 153.5 (C₁), 143.4 (C₅ or 8), 141.8 (C₅ or 8), 137.8 (C₁₀), 131.5 (C₃), 129.9 (C₁₂ or 13), 128.1 (C₉), 127.8 (C₁₁), 127.7 (C₄), 126.2 (C₁₂ or 13), 116.7 (C₆), 114.1 (C₂), 21.6 (C₁₄), 19.6 (C₇).

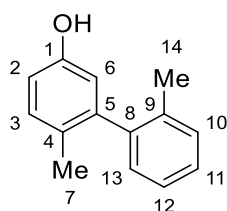
IR (cm⁻¹): 3317 (ν_{O-H}), 3022 (ν_{C_{Ar}-H}), 2951 (ν_{as} CH₃), 2861 (ν_s CH₃), 1605 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1580 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1481 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1454 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1306 (δ_{O-H}), 1213 (ν_{C-O}).

HRMS (ASAP-): Calculated for C₁₄H₁₃O [M-H]⁻: 197.0966, Found: 197.0968.

R_f (CH/Ea 8:2): 0.37

2',6-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-ol 1l

C₁₄H₁₄O, MW=198.27 g.mol⁻¹



Brownish oil

Yield: 56%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.28 – 7.18 (m, 3H, H₁₀ or 13, 11-12), 7.12 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H₃), 7.09 (d, J = 7.0 Hz, 1H, H₁₀ or 13), 6.75 (dd, J = 8.2, 2.8 Hz, 1H, H₂), 6.60 (d, J = 2.8 Hz, 1H, H₆), 4.56 (bs, 1H, OH), 2.07 (s, 3H, H₁₄), 1.96 (s, 3H, H₇).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 153.3 (C₁), 143.0 (C₅ or 8), 141.4 (C₅ or 8), 135.8 (C₉), 131.0 (C₃), 130.0 (C₁₀ or 13), 129.2 (C₁₀ or 13), 128.2 (C₄), 127.4 (C₁₁), 125.7 (C₁₂), 116.3 (C₆), 114.2 (C₂), 19.9 (C₁₄), 18.9 (C₇).

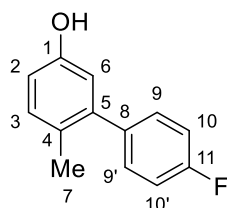
IR (cm⁻¹): 3235 ($\nu_{\text{O-H}}$), 2923 ($\nu_{\text{as CH}_3}$), 1603 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}}}$), 1581 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}}}$), 1481 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}}}$), 1448 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}}}$), 1303 ($\delta_{\text{O-H}}$), 1163 ($\nu_{\text{C-O}}$).

HRMS (ASAP-): Calculated for C₁₄H₁₃O [M-H]⁻: 197.0966, Found: 197.0969.

R_f (CH/EA 8:2): 0.38

4'-fluoro-6-methyl-[1,1'-biphenyl]-3-ol **1m**

C₁₃H₁₁FO, MW=202.23 g.mol⁻¹



Yellow oil

Yield: 82%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.32 – 7.21 (m, 2H, H₉), 7.16 – 7.04 (m, 3H, H₃₋₁₀), 6.75 (dd, J = 8.2, 2.8 Hz, 1H, H₂), 6.70 (d, J = 2.8 Hz, 1H, H₆), 4.69 (s, 1H, OH), 2.16 (s, 3H, H₇).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 162.0 (d, J = 245.8 Hz, C₁₁), 153.4 (C₁), 142.1 (C₅), 137.5 (d, J = 3.2 Hz, C₈), 131.5 (C₃), 130.6 (d, J = 8.0 Hz, 2C, C₉), 127.6 (C₈), 116.6 (C₆), 115.0 (d, J = 21.3 Hz, 2C, C₁₀), 114.3 (C₂), 19.5 (C₇).

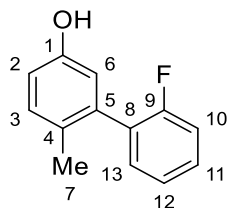
IR (cm⁻¹): 3302 ($\nu_{\text{O-H}}$), 2925 ($\nu_{\text{as CH}_3}$), 1606 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}}}$), 1577 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}}}$), 1492 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}}}$), 1459 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}}}$), 1219 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}-\text{F}}$), 1188 ($\nu_{\text{C-O}}$).

HRMS (ASAP-): Calculated for C₁₃H₁₀FO [M-H]⁻: 201.0716, Found: 201.0719.

R_f (CH/EA 8:2): 0.36

2'-fluoro-6-methyl-[1,1'-biphenyl]-3-ol **1n**

C₁₃H₁₁FO, MW=202.23 g.mol⁻¹



Orange oil

Yield: 50%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.37 – 7.31 (m, 1H, H₁₁), 7.23 (ddd, J = 7.5, 7.4, 2.2 Hz, 1H, H₁₃), 7.19 (ddd, J = 7.5, 7.3, 1.1 Hz, 1H, H₁₂), 7.14 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H₃), 7.11 (ddd, J = 9.0, 8.5, 1.1 Hz, 1H, H₁₀), 6.78 (dd, J = 8.2, 2.7 Hz, 1H, H₂), 6.72 (d, J = 2.7 Hz, 1H, H₆), 4.63 (bs, 1H, OH), 2.11 (s, 3H, H₇).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 159.7 (d, J = 246.0 Hz, C₉), 153.4 (C₁), 137.0 (C₄), 131.6 (d, J = 3.6 Hz, C₁₃), 131.2 (C₃), 129.3 (d, J = 8.0 Hz, C₁₁), 129.1 (d, J = 4.5 Hz, C₈), 129.0 (d, J = 3.0 Hz, C₅), 124.1 (d, J = 3.6 Hz, C₁₂), 117.1 (C₆), 115.7 (d, J = 22.5 Hz, C₁₀), 115.1 (C₂), 19.1 (d, J = 2.7 Hz, C₇).

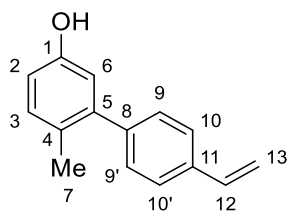
IR (cm⁻¹): 3230 (ν_{O-H}), 2926 (ν_{as} CH₃), 1605 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1582 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1485 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1444 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1308 (δ_{O-H}), 1257 (ν_{C_{Ar}-F}), 1218 (ν_{C-O}).

HRMS (ASAP+): Calculated for C₁₃H₁₁OF [M]⁺: 202.0794, Found: 202.0800.

R_f (CH/EA 8:2): 0.36

6-methyl-4'-vinyl-[1,1'-biphenyl]-3-ol **1o**

C₁₅H₁₄O, MW=210.28 g.mol⁻¹



Yellow oil

Yield: 63%

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.52 – 7.44 (m, 2H, H₁₀), 7.34 – 7.28 (m, 2H, H₉), 7.15 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H₁₂), 6.85 – 6.72 (m, 3H, H₃₋₁₃), 5.82 (dd, J = 17.6, 0.9 Hz, 1H, H₂), 5.30 (dd, J = 10.9, 0.9 Hz, 1H, H₆), 4.63 (bs, 1H, OH), 2.22 (s, 3H, H₇).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ 153.5 (C₁), 142.8 (C₅ or 8), 141.3 (C₅ or 8), 136.6 (C₃), 136.3 (C₁₁), 131.6 (C₁₂), 129.4 (2C, C₉), 127.7 (C₄), 126.1 (2C, C₁₀), 116.6 (C₁₃), 114.3 (C₆), 114.0 (C₂), 19.7 (C₇).

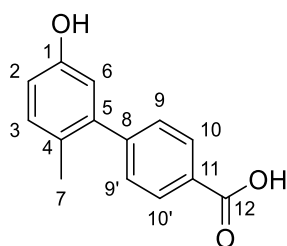
IR (cm⁻¹): 3315 (ν_{O-H}), 3084 (ν_{C_{Ar}-H}), 3023 (ν_{C_{sp}²-H}), 2950 (ν_{as CH₃}), 2862 (ν_{s CH₃}), 1606 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1580 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1513 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1493 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1303 (δ_{O-H}), 1191 (ν_{C-O}).

HRMS (ASAP-): Calculated for C₁₅H₁₃O [M-H]⁻: 209.0966, Found: 209.0966.

R_f (CH/Ea 8:2): 0.36

5'-hydroxy-2'-methyl-[1,1'-biphenyl]-4-carboxylic acid 1r

C₁₄H₁₂O₃, MW=228.25 g.mol⁻¹



White solid, melting point: 208-209 °C

Yield: 76%

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, ppm): δ 8.11 – 8.01 (m, 2H, H₁₀), 7.44 – 7.31 (m, 2H, H₉), 7.08 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H₃), 6.72 (dd, J = 8.2, 2.7 Hz, 1H, H₂), 6.66 (d, J = 2.7 Hz, 1H, H₆), 4.94 (bs, 1H, OH), 2.12 (s, 3H, H₇).

¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD, ppm): δ 169.8 (C₁₂), 156.4 (C₁), 148.4 (C₈), 143.1 (C₅), 132.5 (C₃), 130.6 (2C, C₉), 130.3 (C₁₁), 130.2 (2C, C₁₀), 126.8 (C₄), 117.1 (C₆), 115.8 (C₂), 19.5 (C₇).

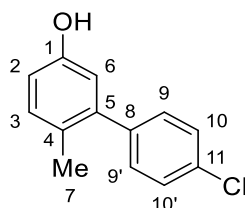
IR (cm⁻¹): 3304 (ν_{O-H}), 3267 (ν_{O-H}), 3025 (ν_{C_{Ar}-H}), 2959 (ν_{as CH₃}), 1698 (ν_{C_{Ar}=O}), 1603 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1564 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1494 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1459 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1305 (δ_{O-H}), 1256 (ν_{C-O acid}), 1176 (ν_{C-O alcohol}).

HRMS (ASAP-): Calculated for C₁₄H₁₁O₃ [M-H]⁻: 227.0708, Found: 227.0709.

R_f (CH/Ea 1:1): 0.02

4'-chloro-6-methyl-[1,1'-biphenyl]-3-ol 1t

C₁₃H₁₁ClO, MW=218.68 g.mol⁻¹



Orange oil

Yield: 66%

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.42 – 7.34 (m, 2H, H₉), 7.29 – 7.20 (m, 2H, H₁₀), 7.13 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H₃), 6.76 (dd, J = 8.2, 2.8 Hz, 1H, H₂), 6.69 (d, J = 2.8 Hz, 1H, H₆), 4.68 (bs, 1H, OH), 2.16 (s, 3H, H₇).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ 153.5 (C₁), 141.9 (C₅ or 8), 140.1 (C₅ or 8), 133.1 (C₁₁), 131.7 (C₃), 130.5 (2C, C₁₀), 128.4 (2C, C₉), 127.6 (C₄), 116.6 (C₆), 114.6 (C₂), 19.6 (C₇).

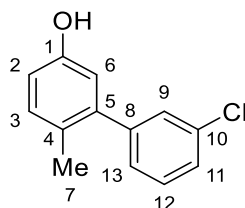
IR (cm⁻¹): 3315 (ν_{O-H}), 3026 (ν_{C_{Ar}-H}), 2952 (ν_{as} CH₃), 2863 (ν_s CH₃), 1608 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1585 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1481 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1461 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1303 (δ_{O-H}), 1189 (ν_{C-O}), 1089 (ν_{C_{Ar}-Cl}).

HRMS (ASAP+): Calculated for C₁₃H₁₂OCl [M+H]⁺: 219.0577, Found: 219.0581.

R_f (CH/Ea 8:2): 0.38

3'-chloro-6-methyl-[1,1'-biphenyl]-3-ol 1u

C₁₃H₁₁ClO, MW=218.68 g.mol⁻¹



Yellow oil

Yield: 90%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.37 – 7.29 (m, 3H, H₉₋₁₂₋₁₃), 7.19 (ddd, J = 6.2, 2.6, 1.7 Hz, 1H, H₁₁), 7.13 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H₃), 6.76 (dd, J = 8.2, 2.8 Hz, 1H, H₂), 6.70 (d, J = 2.8 Hz, 1H, H₆), 4.64 (bs, 1H, OH), 2.17 (s, 3H, H₇).

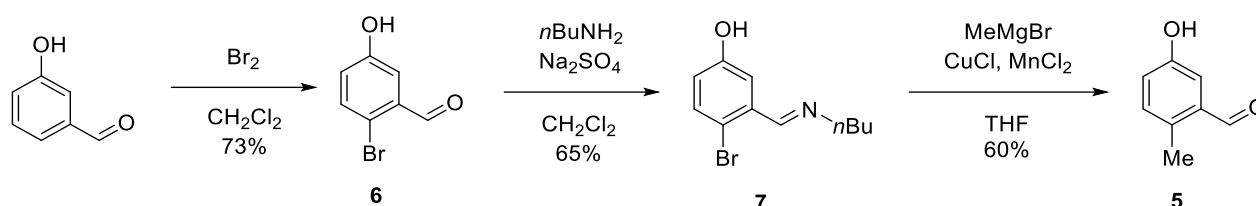
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 153.5 (C₁), 143.5 (C₅ or 8), 141.7 (C₅ or 8), 134.1 (C₁₀), 131.7 (C₃), 129.5 (C₁₂ or 13), 129.3 (C₁₂ or 13), 127.6 (C₄), 127.4 (C₉), 127.2 (C₁₁), 116.6 (C₆), 114.7 (C₂), 19.5 (C₇).

IR (cm⁻¹): 3300 ($\nu_{\text{O-H}}$), 3024 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}-\text{H}}$), 2952 ($\nu_{\text{as CH}_3}$), 2863 ($\nu_{\text{s CH}_3}$), 1592 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}}}$), 1562 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}}}$), 1499 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}}}$), 1460 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}}}$), 1302 ($\delta_{\text{O-H}}$), 1187 ($\nu_{\text{C-O}}$), 1078 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}-\text{Cl}}$).

HRMS (ASAP-): Calculated for C₁₃H₁₀OCl [M-H]⁻: 217.0620, Found: 217.0421.

R_f (CH/Ea 8:2): 0.38

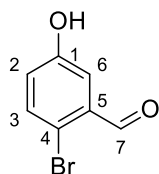
Synthesis of aldehyde precursor 5



5-hydroxy-2-methylbenzaldehyde was obtained in three steps from commercial 3-hydroxybenzaldehyde following a procedure described by Smejkal (*Org. Process Res. Dev.* **2017**, 21, 1625-1632).

2-bromo-5-hydroxybenzaldehyde 6

C₇H₅BrO₂, MW=201.02 g.mol⁻¹



White solid, melting point: 127-128 °C

Yield: 73%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 10.29 (s, 1H, H₇), 7.52 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H₃), 7.45 (d, J = 3.2 Hz, 1H, H₆), 7.02 (dd, J = 8.7, 3.2 Hz, 1H, H₂), 6.05 (s, 1H, OH).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 192.3 (C₇), 155.8 (C₁), 135.1 (C₃), 134.2 (C₅), 123.5 (C₂), 117.9 (C₄), 115.9 (C₆).

IR (cm⁻¹): 3310 ($\nu_{\text{O-H}}$), 3064 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}-\text{H}}$), 1676 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1589 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}}}$), 1477 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}}}$), 1436 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}}}$), 1300 ($\delta_{\text{O-H}}$), 1231 ($\nu_{\text{C-O phenol}}$), 1042 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}-\text{Br}}$).

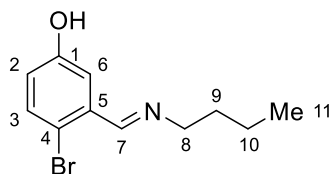
HRMS (ASAP-): Calculated for C₇H₄BrO₂ [M-H]⁻: 198.9392, Found: 198.9395.

R_f (CH/Ea 9:1): 0.18

Data were in accordance with those found in the literature. (*Org. Process Res. Dev.* **2017**, 21, 1625)

(E)-4-bromo-3-((butylimino)methyl)phenol 7

C₁₁H₁₄BrNO, MW=256.14 g.mol⁻¹



White solid, melting point: 122-123 °C

Yield: 65%

¹H NMR (300 MHz, DMSO, ppm): δ 9.81 (bs, 1H, OH), 8.48 (t, J = 1.4 Hz, 1H, H₇), 7.44 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H₃), 7.37 (d, J = 3.1 Hz, 1H, H₆), 6.81 (dd, J = 8.7, 3.1 Hz, 1H, H₂), 3.60 (td, J = 6.8, 1.4 Hz, 2H, H₈), 1.64-1.56 (m, 2H, H₉), 1.34-1.30 (m, 2H, H₁₀), 0.91 (t, J = 6.8 Hz, 3H, H₁₁),

¹³C NMR (75 MHz, DMSO, ppm): δ 158.8 (C₇), 156.9 (C₁), 134.7 (C₃), 133.6 (C₅), 119.9 (C₂), 114.4 (C₆), 112.7 (C₄), 60.2 (C₈), 32.2 (C₉), 19.8 (C₁₀), 13.6 (C₁₁).

IR (cm⁻¹): 3302 (ν_{O-H}), 2930 (ν_{as} CH₃), 2862 (ν_s CH₃), 2577 (ν_{CHsp³}), 1637 (ν_{C=N}), 1586 (ν_{CH₂}), 1383 (ν_{C-N}), 1299 (δ_{O-H}), 1240 (ν_{C-O phenol}), 1023 (ν_{C_{Ar}-Br}).

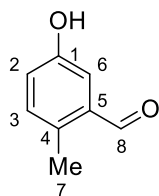
HRMS (ASAP-): Calculated for C₁₁H₁₃BrNO [M-H]⁻: 254.0181, Found: 254.0181.

R_f (CH/EA 9:1): 0.18

Data were in accordance with those found in the literature. (*Org. Process Res. Dev.* **2017**, 21, 1625)

5-hydroxy-2-methylbenzaldehyde 5

C₇H₈O₂, MW=136.15 g.mol⁻¹



White solid, melting point: 111-112 °C

Yield: 60%

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 10.24 (s, 1H, H₈), 7.28 (d, J = 2.8 Hz, 1H, H₆), 7.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H₃), 6.99 (dd, J = 8.3, 2.8 Hz, 1H, H₂), 5.17 (bs, 1H, OH), 2.58 (s, 3H, H₇).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ 192.2 (C₈), 154.3 (C₅), 135.0 (C₁), 134.2 (C₃), 123.5 (C₄), 121.4 (C₂), 116.8 (C₆), 18.3 (C₇).

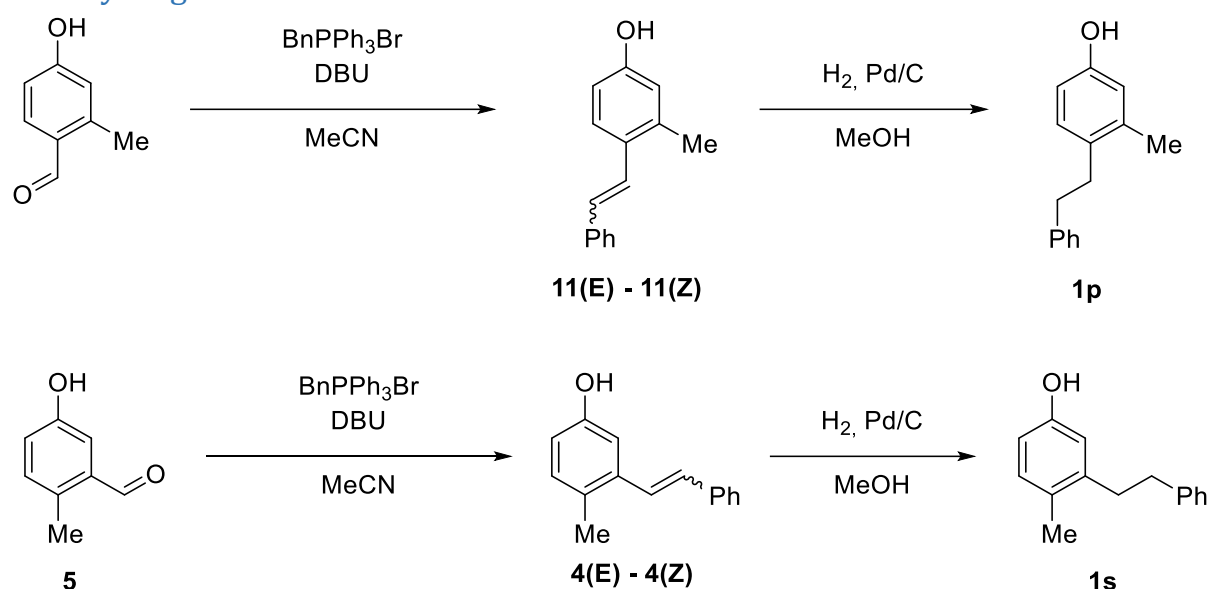
IR (cm⁻¹): 3190 ($\nu_{\text{O-H}}$), 3064 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}-\text{H}}$), 2919 ($\nu_{\text{as CH}_3}$), 2863 ($\nu_{\text{s CH}_3}$), 1674 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1601 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}}}$), 1567 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}}}$), 1500 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}}}$), 1447 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}}}$), 1287 ($\delta_{\text{O-H}}$), 1250 ($\nu_{\text{C-O phenol}}$).

HRMS (ASAP-): Calculated for C₈H₇O₂ [M-H]⁻: 135.0446, Found: 135.0446.

R_f (CH/EA 9:1): 0.25

Data were in accordance with those found in the literature. (*Org. Process Res. Dev.* **2017**, 21, 1625)

General procedure for the preparation of substrates **1s** and **1t** by Wittig olefination then hydrogenation



Commercially available 4-hydroxy-2-methylbenzaldehyde or 5-hydroxy-2-methylbenzaldehyde **5** and benzyltriphenylphosphonium bromide (1.465 g, 3.38 mmol, 1.0 equiv) were placed in acetonitrile (10 mL). To the mixture was then added 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU, 550 μL , 3.68 mmol, 1.1 equiv), the mixture was refluxed overnight using a round-bottom flask heating block.

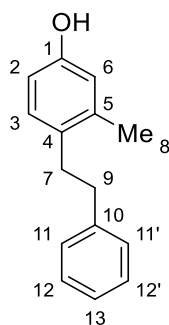
The mixture was cooled down, then the solvent was evaporated. The resulting yellow paste was partitioned between water (20 mL) and ethyl acetate (20 mL). The phases were separated, and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (2 \times 20 mL). The organic layers were washed with 1 M aqueous HCl (10 mL) and brine (10 mL), dried over sodium sulfate, and concentrated. The crude product, obtained as a brown oil, was further purified by column chromatography over silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 90:10) to afford a pure mixture of E/Z stereoisomers as a white solid. Yield for 4-methyl-3-styrylphenol **4**: 36% (256 mg). Yield for 3-methyl-4-styrylphenol **11**: 30% (213 mg).

4-methyl-3-styrylphenol **4** or 3-methyl-4-styrylphenol **11** (100 mg, 0.48 mmol) and 10% palladium on carbon (300 mg) were placed in methanol (50 mL). The solution was sparged with dihydrogen for 10 min, then maintained under a dihydrogen atmosphere

during 3 h with stirring. The solution was filtered over Celite, which was then thoroughly rinsed with methanol. The grayish crude product was further purified by column chromatography over silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 90:10) to afford the pure product.

3-methyl-4-phenethylphenol **1p**

$C_{15}H_{16}O$, MW=212.29 g.mol⁻¹



Yellowish oil

Yield: 87%

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, ppm): δ 7.32–7.27 (m, 2H, H₁₁), 7.23–7.16 (m, 3H, H₁₂₋₁₃), 6.99 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H₃), 6.65 (d, J = 2.7 Hz, 1H, H₆), 6.61 (ddd, J = 8.1, 2.7, 0.6 Hz, 1H, H₂), 4.53 (bs, 1H, OH), 2.83 (s, 4H, H₇₋₉), 2.25 (s, 3H, H₈).

¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD, ppm): δ 153.7 (C₁), 142.2 (C₁₀), 137.7 (C₄ or 5), 132.5 (C₄ or 5), 130.1 (C₃), 128.6 (2C, C₁₁), 128.5 (2C, C₁₂), 126.1 (C₁₃), 117.1 (C₆), 112.8 (C₂), 37.2 (C₇ or 9), 19.5 (C₈).

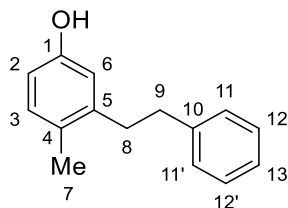
IR (cm⁻¹): 3326 (ν_{O-H}), 3024 (ν_{C_{Ar}-H}), 2860 (ν_{S CH₃}), 1607 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1587 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1498 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1452 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1329 (δ_{O-H}), 1155 (ν_{C-O}).

HRMS (ASAP-): Calculated for C₁₅H₁₅O [M-H]⁻: 211.1123, Found: 211.1127.

R_f (CH/EA 8:2): 0.38

4-methyl-3-phenethylphenol 1s

C₁₅H₁₆O, MW=212.29 g.mol⁻¹



Colourless oil

Yield: 63%

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, ppm): δ 7.28 – 7.21 (m, 2H, H₁₁), 7.19 – 7.12 (m, 3H, H₁₂₋₁₃), 6.91 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H₃), 6.58 (d, J = 2.6 Hz, 1H, H₆), 6.52 (dd, J = 8.1, 2.6 Hz, 1H, H₂), 2.84 – 2.78 (m, 4H, H₈₋₉), 2.15 (s, 3H, H₇).

¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD, ppm): δ 156.4 (C₁), 143.3 (C₅ or 10), 142.2 (C₅ or 10), 131.9 (C₃), 129.5 (2C, C₁₂), 129.3 (2C, C₁₁), 127.7 (C₄), 126.9 (C₁₃), 116.8 (C₆), 113.8 (C₂), 38.0 (C₈ or 9), 36.7 (C₈ or 9), 18.4 (C₇).

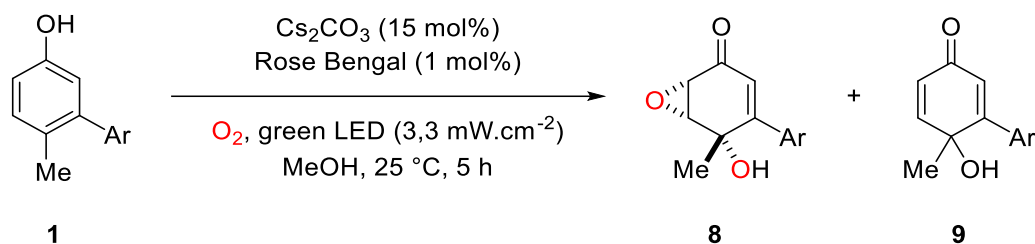
IR (cm⁻¹): 3319 (ν_{O-H}), 3024 (ν_{C_{Ar}-H}), 2862 (ν_{S CH₃}), 1605 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1587 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1497 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1454 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1291 (δ_{O-H}), 1155 (ν_{C-O}).

HRMS (ASAP-): Calculated for C₁₅H₁₅O [M-H]⁻: 211.1123, Found: 211.1127.

R_f (CH/Ea 8:2): 0.40

General procedure for the photooxygenation of phenolic substrates

1

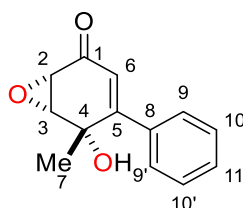


Substituted cresol **1** (0.25 mmol), cesium carbonate (12.2 mg, 0.15 equiv.) and Rose Bengal (2.5 mg, 0.01 equiv.) were placed in a tube with methanol (10 mL). The solution was gently sparged with dioxygen, stirred, and placed in front of a green LED ($3.3 \text{ mW}\cdot\text{cm}^{-2}$) for 5 hours.

After switching off the LED, the solvent was evaporated. The crude product was purified by column chromatography over silica gel (dichloromethane/diethyl ether) to afford the pure products.

5-hydroxy-5-methyl-4-phenyl-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-3-en-2-one **8a**

$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_3$, MW=216.24 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$



Colourless oil

Yield: 55%

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 7.55 – 7.50 (m, 2H, H_9), 7.42 – 7.37 (m, 3H, H_{10-11}), 5.96 (d, $J = 2.1 \text{ Hz}$, 1H, H_6), 3.74 (d, $J = 4.0 \text{ Hz}$, 1H, H_3), 3.60 (dd, $J = 4.0, 2.1 \text{ Hz}$, 1H, H_2), 2.53 (bs, 1H, OH), 1.59 (s, 3H, H_7).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 193.2 (C_1), 160.2 (C_5), 136.5 (C_8), 129.6 (2C, C_{10}), 128.9 (C_{11}), 128.5 (2C, C_9), 123.0 (C_6), 71.1 (C_4), 60.3 (C_3), 54.9 (C_2), 26.6 (C_7).

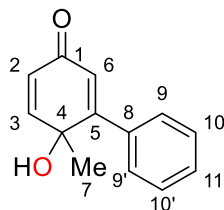
IR (cm^{-1}): 3409 ($\nu_{\text{O-H}}$), 3055 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}-\text{H}}$), 2982 ($\nu_{\text{as CH}_3}$), 1667 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1597 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}}}$), 1569 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}}}$), 1492 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}}}$), 1444 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}}}$), 1343 ($\delta_{\text{O-H}}$), 1278 ($\nu_{\text{C-O epoxide}}$), 1140 ($\nu_{\text{C-O alcohol}}$), 843 ($\delta_{\text{as epoxide}}$), 738 ($\delta_{\text{s epoxide}}$).

HRMS (ASAP+): Calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 217.0865, Found: 217.0875.

R_f (DCM/DE 9:1): 0.36

6-hydroxy-6-methyl-[1,1'-biphenyl]-3(6H)-one 9a

C₁₃H₁₂O₂, MW=200.24 g.mol⁻¹



Colourless oil

Yield: 16%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.71 – 7.65 (m, 2H, H₉), 7.44 – 7.38 (m, 3H, H₁₀₋₁₁), 6.91 (d, J = 10.0 Hz, 1H, H₃), 6.28 (d, J = 1.9 Hz, 1H, H₆), 6.20 (dd, J = 10.0, 1.9 Hz, 1H, H₂), 1.45 (s, 3H, H₇).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 186.3 (C₁), 161.1 (C₅), 152.7 (C₃), 137.3 (C₈), 129.5 (C₁₁), 128.6 (2C, C₁₀), 128.6 (2C, C₉), 126.8 (C₆), 126.4 (C₂), 69.8 (C₄), 27.1 (C₇).

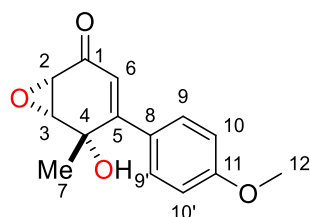
IR (cm⁻¹): 3355 (ν_{O-H}), 3043 (ν_{C_{Ar}-H}), 2980 (ν_{as} CH₃), 1656 (ν_{C=O}), 1616 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1490 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1444 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1390 (δ_{O-H}), 1139 (ν_{C-O}).

HRMS (ASAP+): Calculated for C₁₃H₁₂O₂ [M+H]⁺: 201.0916, Found: 201.0925.

R_f (DCM/DE 9:1): 0.20

5-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-3-en-2-one 8b

C₁₄H₁₄O₄, MW=246.26 g.mol⁻¹



Yellowish solid, melting point: 80 °C

Yield: 58%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.65 – 7.53 (m, 2H, H₉), 6.95 – 6.82 (m, 2H, H₁₀), 6.02 (d, J = 2.1 Hz, 1H, H₆), 3.84 (s, 3H, H₁₂), 3.74 (d, J = 4.0 Hz, 1H, H₃), 3.60 (dd, J = 4.0, 2.1 Hz, 1H, H₂), 2.43 (bs, 1H, OH), 1.63 (s, 3H, H₇).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 193.0 (C₁), 161.0 (C₅ or 11), 159.3 (C₅ or 11), 130.5 (2C, C₉), 128.2 (C₈), 121.3 (C₆), 113.9 (2C, C₁₀), 71.3 (C₄), 60.4 (C₃), 55.4 (C₁₂), 54.9 (C₂), 26.8 (C₇).

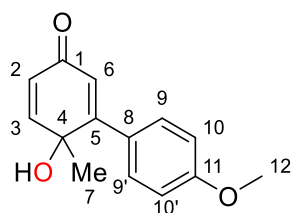
IR (cm⁻¹): 3325 ($\nu_{\text{O-H}}$), 3030 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}-\text{H}}$), 2971 ($\nu_{\text{as CH}_3}$), 2835 ($\nu_{\text{s CH}_3}$), 1653 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1589 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}}}$), 1565 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}}}$), 1510 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}}}$), 1453 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}}}$), 1339 ($\delta_{\text{O-H}}$), 1276 ($\nu_{\text{C-O epoxide}}$), 1178 ($\nu_{\text{C-O ether}}$), 1146 ($\nu_{\text{C-O alcohol}}$), 824 ($\delta_{\text{as epoxide}}$), 786 ($\delta_{\text{s epoxide}}$).

HRMS (ASAP+): Calculated for C₁₄H₁₅O₄ [M+H]⁺: 247.0970, Found: 247.0974.

R_f (DCM/DE 9:1): 0.33

6-hydroxy-4'-methoxy-6-methyl-[1,1'-biphenyl]-3(6H)-one **9b**

C₁₄H₁₄O₃, MW=230.26 g.mol⁻¹



White solid, melting point: 101-102 °C

Yield: 14%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.81 – 7.64 (m, 2H, H₉), 6.95 – 6.91 (m, 2H, H₁₀), 6.89 (d, J = 10.0 Hz, 1H, H₃), 6.29 (d, J = 1.9 Hz, 1H, H₆), 6.17 (dd, J = 10.0, 1.9 Hz, 1H, H₂), 3.85 (s, 3H, H₁₂), 2.29 (bs, 1H, OH), 1.46 (s, 3H, H₇).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 186.5 (C₁), 160.8 (C₅ or C₁₁), 160.4 (C₅ or C₁₁), 152.9 (C₃), 130.2 (2C, C₉), 129.5 (C₈), 126.3 (C₂), 125.4 (C₆), 114.0 (2C, C₁₀), 69.9 (C₄), 55.5 (C₁₂), 27.2 (C₇).

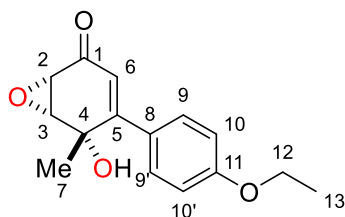
IR (cm⁻¹): 3401 ($\nu_{\text{O-H}}$), 3080 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}-\text{H}}$), 3020 ($\nu_{\text{C}_{\text{sp}^2}-\text{H}}$), 2976 ($\nu_{\text{as CH}_3}$), 2844 ($\nu_{\text{s CH}_3}$), 1651 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1605 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}}}$), 1584 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}}}$), 1508 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}}}$), 1441 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}}}$), 1395 ($\delta_{\text{O-H}}$), 1180 ($\nu_{\text{C-O ether}}$), 1138 ($\nu_{\text{C-O alcohol}}$).

HRMS (ASAP+): Calculated for C₁₄H₁₅O₃ [M+H]⁺: 231.1021, Found: 231.1024.

R_f (DCM/DE 9:1): 0.18

4-(4-ethoxyphenyl)-5-hydroxy-5-methyl-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-3-en-2-one 8c

C₁₅H₁₆O₄, MW=260.29 g.mol⁻¹



Yellowish solid, melting point: 106-107 °C

Yield: 72%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.62 – 7.54 (m, 2H, H₉), 6.93 – 6.84 (m, 2H, H₁₀), 5.99 (d, J = 2.1 Hz, 1H, H₆), 4.05 (q, J = 7.0 Hz, 2H, H₁₂), 3.71 (d, J = 4.0 Hz, 1H, H₃), 3.56 (dd, J = 4.0, 2.1 Hz, 1H, H₂), 2.71 (bs, 1H, OH), 1.61 (s, 3H, H₇), 1.42 (t, J = 7.0 Hz, 3H, H₁₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 193.2 (C₁), 160.5 (C₅ or 11), 159.6 (C₅ or 11), 130.6 (2C, C₉), 128.1 (C₈), 121.2 (C₆), 114.4 (2C, C₁₀), 71.3 (C₄), 63.7 (C₁₂), 60.5 (C₃), 54.9 (C₂), 27.0 (C₇), 14.8 (C₁₃).

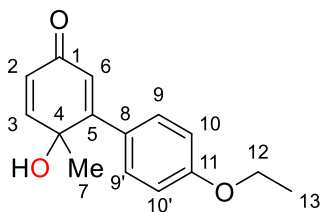
IR (cm⁻¹): 3445 (ν_{O-H}), 3045 (ν_{C_{Ar}-H}), 2981 (ν_{as} CH₃), 2889 (ν_s CH₃), 1652 (ν_{C=O}), 1606 (ν_{C=C}), 1583 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1510 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1468 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1447 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1345 (δ_{O-H}), 1253 (ν_{C-O} epoxide), 1181 (ν_{C-O} ether), 1147 (ν_{C-O} alcohol), 836 (δ_{as} epoxide), 743 (δ_s epoxide).

HRMS (ASAP-): Calculated for C₁₅H₁₅O₄ [M-H]⁻: 259.0970, Found: 259.0976.

R_f (DCM/DE 9:1): 0.36

4'-ethoxy-6-hydroxy-6-methyl-[1,1'-biphenyl]-3(6H)-one 9c

C₁₅H₁₆O₃, MW=244.29 g.mol⁻¹



Yellowish solid, melting point: 109-110 °C

Yield: 13%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.77 – 7.67 (m, 2H, H₉), 6.93 – 6.88 (m, 2H, H₁₀), 6.88 (d, J = 10.0 Hz, 1H, H₃), 6.29 (d, J = 1.9 Hz, 1H, H₆), 6.16 (dd, J = 10.0, 1.9 Hz, 1H, H₂), 4.07 (q, J = 7.0 Hz, 2H, H₁₂), 2.34 (bs, 1H, OH), 1.46 (s, 3H, H₇), 1.44 (t, J = 7.0 Hz, 3H, H₁₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 186.5 (C₁), 160.5 (C₅ or 11), 160.3 (C₅ or 11), 152.9 (C₃), 130.2 (2C, C₉), 129.3 (C₈), 126.2 (C₂), 125.3 (C₆), 114.5 (2C, C₁₀), 70.0 (C₄), 63.7 (C₁₂), 27.2 (C₇), 14.9 (C₁₃).

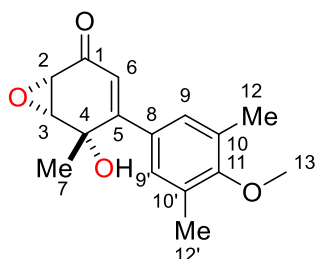
IR (cm⁻¹): 3387 (ν_{O-H}), 2980 (ν_{as} CH₃), 2879 (ν_s CH₃), 1652 (ν_{C=O}), 1602 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1562 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1508 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1443 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1392 (δ_{O-H}), 1176 (ν_{C-O} ether), 1109 (ν_{C-O} alcohol).

HRMS (ASAP+): Calculated for C₁₅H₁₇O₃ [M+H]⁺: 245.1178, Found: 245.1180.

R_f (DCM/DE 9:1): 0.18

5-hydroxy-4-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-5-methyl-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-3-en-2-one **8d**

C₁₆H₁₈O₄, MW=274.32 g.mol⁻¹



White solid, melting point: 136-137 °C

Yield: 64%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.20 (s, 2H, H₉), 5.93 (d, J = 2.1 Hz, 1H, H₆), 3.73 (s, 3H, H₁₃), 3.72 (d, J = 4.0 Hz, 1H, H₃), 3.56 (dd, J = 4.0, 2.1 Hz, 1H, H₂), 2.60 (s, 1H, OH), 2.28 (s, 6H, H₁₂), 1.59 (s, 3H, H₇).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 193.3 (C₁), 160.1 (C₅ or 11), 158.4 (C₅ or 11), 131.8 (C₈), 131.0 (2C, C₁₀), 129.6 (2C, C₉), 122.3 (C₆), 71.2 (C₄), 60.3 (C₃), 59.8 (C₁₃), 54.8 (C₂), 26.9 (C₇), 16.3 (2C, C₁₂).

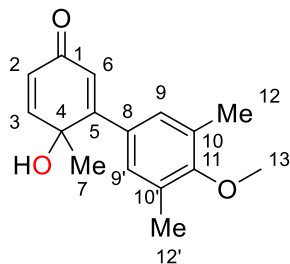
IR (cm⁻¹): 3470 (ν_{O-H}), 3018 (ν_{C_{Ar}-H}), 2827 (ν_s CH₃), 1671 (ν_{C=O}), 1619 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1588 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1479 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1449 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1339 (δ_{O-H}), 1282 (ν_{C-O} epoxide), 1149 (ν_{C-O} alcohol), 870 (δ_{as} epoxide), 764 (δ_s epoxide).

HRMS (ASAP-): Calculated for C₁₆H₁₇O₄ [M-H]⁻: 273.1127, Found: 273.1133.

R_f (DCM/DE 9:1): 0.38

6-hydroxy-4'-methoxy-3',5',6-trimethyl-[1,1'-biphenyl]-3(6H)-one 5h

C₁₆H₁₈O₃, MW=258.32 g.mol⁻¹



Yellowish oil

Yield: 14%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.35 (bs, 2H, H₉), 6.89 (d, J = 10.0 Hz, 1H, H₃), 6.24 (d, J = 1.9 Hz, 1H, H₆), 6.17 (dd, J = 10.0, 1.9 Hz, 1H, H₂), 3.76 (s, 3H, H₁₃), 2.31 (d, J = 0.7 Hz, 6H, H₁₂), 2.19 (bs, 1H, OH), 1.46 (s, 3H, H₇).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 186.4 (C₁), 160.9 (C₅ or 11), 158.3 (C₅ or 11), 152.8 (C₃), 132.8 (C₈), 131.1 (2C, C₁₀), 129.3 (2C, C₉), 126.3 (C₂), 126.2 (C₆), 69.8 (C₄), 59.9 (C₁₃), 27.3 (C₇), 16.4 (C₁₂).

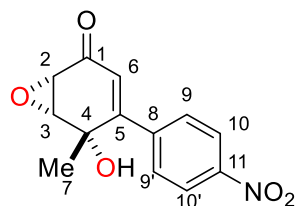
IR (cm⁻¹): 3378 (ν_{O-H}), 2862 (ν_S CH₃), 1658 (ν_{C=O}), 1617 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1483 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1450 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1386 (δ_{O-H}), 1139 (ν_{C-O}).

HRMS (ASAP+): Calculated for C₁₆H₁₉O₃ [M+H]⁺: 259.1334, Found: 259.1339.

R_f (DCM/DE 9:1): 0.20

5-hydroxy-5-methyl-4-(4-nitrophenyl)-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-3-en-2-one 8e

C₁₃H₁₁NO₅, MW=261.23 g.mol⁻¹



Orange solid, melting point: 100-101 °C

Yield: 38%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 8.28 – 8.20 (m, 2H, H₁₀), 7.75 – 7.67 (m, 2H, H₉), 5.98 (d, J = 2.1 Hz, 1H, H₆), 3.78 (d, J = 4.0 Hz, 1H, H₃), 3.65 (dd, J = 4.0, 2.1 Hz, 1H, H₂), 2.60 (bs, 1H, OH), 1.56 (s, 3H, H₇).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 192.3 (C₁), 157.5 (C₅), 148.2 (C₈ or 11), 143.0 (C₈ or 11), 129.9 (2C, C₉), 124.4 (C₆), 123.4 (2C, C₁₀), 70.7 (C₄), 60.2 (C₃), 54.9 (C₂), 26.0 (C₇).

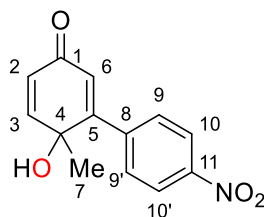
IR (cm⁻¹): 3421 ($\nu_{\text{O-H}}$), 3045 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}-\text{H}}$), 3014 ($\nu_{\text{C}_{\text{sp}^2}-\text{H}}$), 2926 ($\nu_{\text{as CH}_3}$), 2853 ($\nu_{\text{s CH}_3}$), 1658 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1612 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}}}$), 1584 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}}}$), 1511 ($\nu_{\text{as NO}_2}$), 1342 ($\delta_{\text{O-H}} + \nu_{\text{s NO}_2}$), 1274 ($\nu_{\text{C-O epoxide}}$), 1147 ($\nu_{\text{C-O alcohol}}$), 850 ($\delta_{\text{as epoxide}} + \nu_{\text{C-N}}$), 757 ($\delta_{\text{s epoxide}}$).

HRMS (ASAP+): Calculated for C₁₃H₁₂NO₅ [M+H]⁺: 262.0715, Found: 262.0720.

R_f (DCM/DE 9:1): 0.31

6-hydroxy-6-methyl-4'-nitro-[1,1'-biphenyl]-3(6H)-one 9e

C₁₃H₁₁NO₄, MW=245.23 g.mol⁻¹



Orange solid, melting point: 156-157 °C

Yield: 16%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 8.32 – 8.23 (m, 2H, H₁₀), 7.94 – 7.84 (m, 2H, H₉), 6.94 (d, J = 10.0 Hz, 1H, H₃), 6.30 (d, J = 1.9 Hz, 1H, H₆), 6.24 (dd, J = 10.0, 1.9 Hz, 1H, H₂), 2.32 (bs, 1H, OH), 1.43 (s, 3H, H₇).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 185.6 (C₁), 158.6 (C₅), 152.4 (C₃), 148.4 (C₈ or 11), 143.7 (C₈ or 11), 129.8 (2C, C₉), 128.1 (C₆), 126.6 (C₂), 123.7 (2C, C₁₀), 69.4 (C₄), 26.7 (C₇).

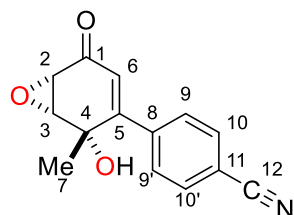
IR (cm⁻¹): 3385 ($\nu_{\text{O-H}}$), 3074 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}-\text{H}}$), 2955 ($\nu_{\text{as CH}_3}$), 2851 ($\nu_{\text{s CH}_3}$), 1652 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1614 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}}}$), 1514 ($\nu_{\text{as NO}_2}$), 1488 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}}}$), 1461 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}}}$), 1395 ($\delta_{\text{O-H}}$), 1344 ($\nu_{\text{s NO}_2}$), 1144 ($\nu_{\text{C-O}}$), 853 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}-\text{N}}$).

HRMS (ASAP+): Calculated for C₁₃H₁₂NO₄ [M+H]⁺: 246.0766, Found: 246.0770.

R_f (DCM/DE 9:1v): 0.20

4-(2-hydroxy-2-methyl-5-oxo-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-3-en-3-yl)benzonitrile 8f

C₁₄H₁₁NO₃, MW=241.25 g.mol⁻¹



White solid, melting point: 156 °C

Yield: 38%

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.71 – 7.62 (m, 4H, H₉₋₁₀), 5.96 (d, J = 2.1 Hz, 1H, H₆), 3.77 (d, J = 4.0 Hz, 1H, H₃), 3.65 (dd, J = 4.0, 2.1 Hz, 1H, H₂), 2.51 (bs, 1H, OH), 1.55 (s, 3H, H₇).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ 192.5 (C₁), 157.9 (C₅), 141.2 (C₈), 132.1 (2C, C₉ or 10), 129.7 (2C, C₉ or 10), 124.3 (C₆), 118.4 (C₁₂), 113.3 (C₈), 70.9 (C₄), 60.4 (C₃), 55.0 (C₂), 26.2 (C₇).

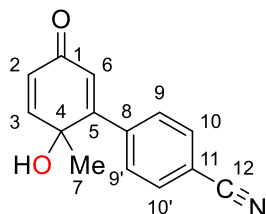
IR (cm⁻¹): 3450 (ν_{O-H}), 3065 (ν_{C_{Ar}-H}), 3042 (ν_{C_{sp}²-H}), 2980 (ν_{as} CH₃), 2226 (ν_{C≡N}), 1671 (ν_{C=O}), 1598 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1552 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1502 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1446 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1339 (δ_{O-H}), 1279 (ν_{C-O} epoxide), 1152 (ν_{C-O} alcohol), 835 (δ_{as} epoxide), 735 (δ_s epoxide).

HRMS (ES⁻): Calculated for C₁₄H₁₀NO₃ [M-H]⁻: 240.0661, Found: 240.0658.

R_f (DCM/DE 9:1): 0.26

2'-hydroxy-2'-methyl-5'-oxo-2',5'-dihydro-[1,1'-biphenyl]-4-carbonitrile 9f

C₁₄H₁₁NO₂, MW=225.25 g.mol⁻¹



Yellowish solid, melting point: 95-96 °C

Yield: 14%

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.88 – 7.80 (m, 2H, H₁₀), 7.73 – 7.67 (m, 2H, H₉), 6.93 (d, J = 10.0 Hz, 1H, H₃), 6.26 (d, J = 1.9 Hz, 1H, H₆), 6.22 (dd, J = 10.0, 1.9 Hz, 1H, H₂), 2.42 (bs, 1H, OH), 1.41 (d, J = 0.6 Hz, 3H, H₇).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ 185.8 (C₁), 159.0 (C₅), 152.6 (C₃), 141.9 (C₈), 132.3 (2C, C₉), 129.4 (2C, C₁₀), 127.8 (C₆), 126.5 (C₂), 118.5 (C₁₁ or 12), 113.2 (C₁₁ or 12), 69.4 (C₄), 26.7 (C₇).

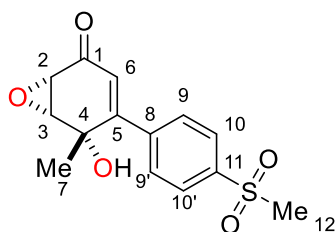
IR (cm⁻¹): 3405 (ν_{O-H}), 3097 (ν_{C_{Ar}-H}), 3046 (ν_{C_{sp}²-H}), 2980 (ν_{as} CH₃), 2856 (ν_s CH₃), 2229 (ν_{C≡N}), 1659 (ν_{C=O}), 1621 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1552 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1501 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1448 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1391 (δ_{O-H}), 1141 (ν_{C-O}).

HRMS (ES⁻): Calculated for C₁₄H₁₀NO₂ [M-H]⁻: 224.0712, Found: 224.0710.

R_f (DCM/DE 9:1): 0.18

5-hydroxy-5-methyl-4-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-3-en-2-one
8g

C₁₄H₁₄O₅S, MW=294.32 g.mol⁻¹



Yellowish oil

Yield: 45%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.99 – 7.86 (m, 2H, H₁₀), 7.77 – 7.64 (m, 2H, H₉), 5.93 (d, J = 2.1 Hz, 1H, H₆), 3.77 (d, J = 4.0 Hz, 1H, H₃), 3.62 (dd, J = 4.0, 2.1 Hz, 1H, H₂), 3.07 (s, 3H, H₁₂), 2.97 (bs, 1H, OH), 1.54 (s, 3H, H₇).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 192.7 (C₁), 158.3 (C₅), 142.3 (C₈ or 11), 141.1 (C₈ or 11), 130.0 (2C, C₉), 127.3 (2C, C₁₀), 124.3 (C₆), 70.8 (C₄), 60.2 (C₃), 54.8 (C₂), 44.5 (C₁₂), 26.2 (C₇).

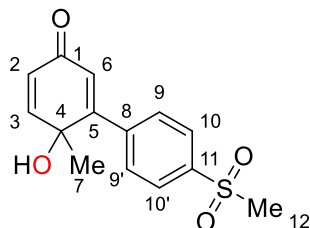
IR (cm⁻¹): 3445 (ν_{O-H}), 3009 (ν_{C_{Ar}-H}), 2981 (ν_{as} CH₃), 2856 (ν_s CH₃), 1673 (ν_{C=O}), 1594 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1561 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1489 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1448 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1344 (δ_{O-H}), 1297 (ν_{as} S=O), 1278 (ν_{C-O} epoxide), 1144 (ν_s S=O), 842 (δ_{as} epoxide), 728 (δ_s epoxide).

HRMS (ASAP⁺): Calculated for C₁₄H₁₅O₅S [M+H]⁺: 295.0640, Found: 295.0643.

R_f (DCM/DE 9:1): 0.10

6-hydroxy-6-methyl-4'-(methylsulfonyl)-[1,1'-biphenyl]-3(6H)-one **9g**

C₁₄H₁₄O₄S, MW=278.32 g.mol⁻¹



Yellowish oil

Yield: 14%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.99 – 7.94 (m, 2H, H₁₀), 7.90 – 7.86 (m, 2H, H₉), 6.94 (d, J = 10.0 Hz, 1H, H₃), 6.24 (d, J = 1.9 Hz, 1H, H₆), 6.21 (dd, J = 10.0, 1.9 Hz, 1H, H₂), 3.09 (s, 3H, H₁₂), 1.42 (s, 3H, H₇).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 185.7 (C₁), 159.2 (C₅), 152.7 (C₃), 143.0 (C₈ or 11), 141.1 (C₈ or 11), 129.7 (2C, C₉), 127.9 (C₆), 127.6 (2C, C₁₀), 126.4 (C₂), 69.4 (C₄), 44.6 (C₁₂), 26.8 (C₇).

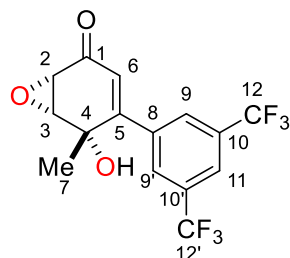
IR (cm⁻¹): 3427 (ν_{O-H}), 2979 (ν_{as} CH₃), 2857 (ν_s CH₃), 1659 (ν_{C=O}), 1621 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1596 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1489 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1454 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1394 (δ_{O-H}), 1295 (ν_{as} SO₂), 1144 (ν_{as} SO₂ + ν_{C-O}).

HRMS (ASAP+): Calculated for C₁₄H₁₅O₄S [M+H]⁺: 279.0691, Found: 279.0699.

R_f (DCM/DE 9:1): 0.08

4-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-5-hydroxy-5-methyl-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-3-en-2-one **8h**

C₁₅H₁₀F₆O₃, MW=352.23 g.mol⁻¹



White solid, melting point: 112-113 °C

Yield: 44%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.99 (s, 2H, H₉), 7.92 (s, 1H, H₁₁), 5.99 (d, J = 2.1 Hz, 1H, H₆), 3.79 (d, J = 4.0 Hz, 1H, H₃), 3.66 (dd, J = 4.0, 2.1 Hz, 1H, H₂), 2.85 (s, 1H, OH), 1.55 (s, 3H, H₇).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 192.4 (C₁), 156.9 (C₅), 138.7 (C₈), 131.9 (q, J = 33.6 Hz, 2C, C₁₀), 129.1 (d app, J = 2.7 Hz, 2C, C₉), 124.9 (C₆), 123.2 (quint app, J = 3.6 Hz, C₁₁), 123.2 (q, J = 272.9 Hz, 2C, C₁₂), 70.8 (C₄), 60.3 (C₃), 55.0 (C₂), 26.1 (C₇).

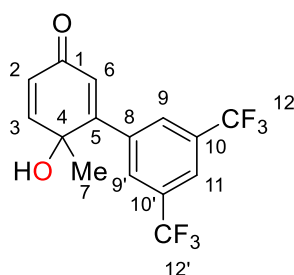
IR (cm⁻¹): 3422 (ν_{O-H}), 3001 (ν_{C_{Ar}-H}), 2971 (ν_{as} CH₃), 2855 (ν_s CH₃), 1673 (ν_{C=O}), 1620 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1465 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1425 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1376 (ν_{C-F}), 1339 (δ_{O-H}), 1276 (ν_{C-O} epoxide), 1123 (ν_{C-O} alcohol), 842 (δ_{as} epoxide), 768 (δ_s epoxide).

HRMS (ASAP-): Calculated for C₁₅H₁₀O₃F₆ [M-H]⁻: 352.0534, Found: 352.0539.

R_f (DCM/DE 9:1): 0.48

6-hydroxy-6-methyl-3',5'-bis(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-3(6H)-one **9h**

C₁₅H₁₀F₆O₂, MW=336.23 g.mol⁻¹



Colourless oil

Yield: 13%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 8.20 – 8.15 (m, 2H, H₉), 7.95 – 7.92 (m, 1H, H₁₁), 6.95 (d, J = 10.0 Hz, 1H, H₃), 6.31 (d, J = 1.9 Hz, 1H, H₆), 6.25 (dd, J = 10.0, 1.9 Hz, 1H, H₂), 2.45 (s, 1H, OH), 1.44 (s, 3H, H₇).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 185.3 (C₁), 157.6 (C₅), 152.2 (C₃), 139.2 (C₈), 131.9 (q, J = 33.5 Hz, 2C, C₁₀), 128.7 (d app., J = 2.6 Hz, 2C, C₉), 128.2 (C₆), 124.4 (C₂), 123.1 (q, J = 273.0 Hz, 2C, C₁₂), 123.0 (quint. app., J = 3.5 Hz, C₁₁), 69.3 (C₄), 26.6 (C₇).

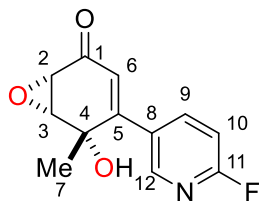
IR (cm⁻¹): 3382 (ν_{O-H}), 2987 (ν_{as} CH₃), 1668 (ν_{C=O}), 1623 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1465 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1376 (ν_{C-F}), 1123 (ν_{C-O}).

HRMS (ASAP+): Calculated for C₁₅H₁₁O₂F₆ [M+H]⁺: 337.0663, Found: 337.0663.

R_f (DCM/DE 9:1): 0.26

4-(6-fluoropyridin-3-yl)-5-hydroxy-5-methyl-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-3-en-2-one 8i

C₁₂H₁₀FNO₃, MW=235.21 g.mol⁻¹



Orange oil

Yield: 37%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 8.35 (dd, J = 2.5, 0.5 Hz, 1H, H₁₂), 8.08 (ddd, J = 8.6, 7.6, 2.5 Hz, 1H, H₉), 6.95 (ddd, J = 8.6, 3.0, 0.5 Hz, 1H, H₁₀), 5.97 (d, J = 2.1 Hz, 1H, H₆), 3.76 (d, J = 4.0 Hz, 1H, H₃), 3.62 (dd, J = 4.0, 2.1 Hz, 1H, H₂), 3.01 (bs, 1H, OH), 1.54 (s, 3H, H₇).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 192.5 (C₁), 164.1 (d, J = 243.2 Hz, C₁₁), 155.6 (C₅), 147.8 (d, J = 15.0 Hz, C₁₂), 141.8 (d, J = 8.2 Hz, C₉), 130.6 (d, J = 4.9 Hz, C₈), 123.9 (C₆), 109.3 (d, J = 37.1 Hz, C₁₀), 70.86 (C₄), 60.34 (C₃), 54.95 (C₂), 26.26 (C₇).

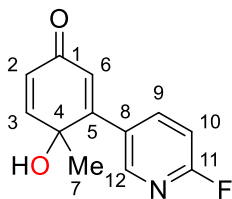
IR (cm⁻¹): 3334 (ν_{O-H}), 2984 (ν_{C_{sp}²-H}), 2930 (ν_{as} CH₃), 1672 (ν_{C=O}), 1585 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}} or ν_{C_{Ar}=N_{Ar}}), 1482 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}} ou ν_{C_{Ar}=N_{Ar}}), 1373 (δ_{O-H}), 1255 (ν_{C-O} epoxide), 1132 (ν_{C-O} alcohol), 1028 (ν_{C_{Ar}-F}), 833 (δ_{as} epoxide), 755 (δ_s epoxide).

HRMS (ASAP+): Calculated for C₁₂H₁₁NO₃F [M+H]⁺: 236.0723, Found: 236.0726.

R_f (DCM/DE 9:1): 0.14

3-(6-fluoropyridin-3-yl)-4-hydroxy-4-methylcyclohexa-2,5-dien-1-one 9i

C₁₂H₁₀FNO₂, MW=219.22 g.mol⁻¹



Yellowish oil

Yield: 15%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 8.50 (dd, J = 2.5, 0.5 Hz, 1H, H₁₂), 8.25 (ddd, J = 8.6, 7.7, 2.5 Hz, 1H, H₉), 6.99 (ddd, J = 8.6, 3.0, 0.5 Hz, 1H, H₁₀), 6.93 (d, J = 10.0 Hz, 1H, H₃), 6.27 (d, J = 1.9 Hz, 1H, H₆), 6.22 (dd, J = 10.0, 1.9 Hz, 1H, H₂), 2.61 (bs, 1H, OH), 1.42 (s, 3H, H₇).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 185.4 (C₁), 164.0 (d, J = 242.7 Hz, C₁₁), 156.5 (C₅), 152.4 (C₃), 147.4 (d, J = 14.9 Hz, C₁₂), 141.4 (d, J = 8.1 Hz, C₉), 131.2 (d, J = 4.8 Hz, C₈), 127.3 (C₆), 126.4 (C₂), 109.3 (d, J = 37.1 Hz, C₁₀), 69.3 (C₄), 26.7 (C₇).

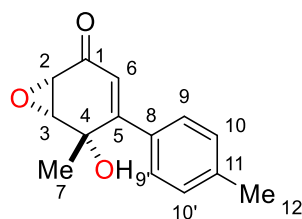
IR (cm⁻¹): 3250 ($\nu_{\text{O-H}}$), 2982 ($\nu_{\text{C}_{sp^2}\text{-H}}$), 2932 ($\nu_{\text{as CH}_3}$), 1659 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1621 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}}}$ or $\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}=\text{N}_{\text{Ar}}}$), 1597 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}}}$ or $\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}=\text{N}_{\text{Ar}}}$), 1477 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}}}$ or $\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}=\text{N}_{\text{Ar}}}$), 1382 ($\delta_{\text{O-H}}$), 1253 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}-\text{F}}$).

HRMS (ASAP+): Calculated for C₁₂H₁₁NO₂F [M+H]⁺: 220.0774, Found: 220.0779.

R_f (DCM/DE 9:1): 0.08

5-hydroxy-5-methyl-4-(p-tolyl)-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-3-en-2-one **8j**

C₁₄H₁₄O₃, MW=230.26 g.mol⁻¹



White solid, melting point: 88-89 °C

Yield: 50%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.51 – 7.42 (m, 2H, H₁₀), 7.19 (dd, J = 8.5, 0.6 Hz, 2H, H₉), 5.98 (d, J = 2.1 Hz, 1H, H₆), 3.73 (d, J = 4.0 Hz, 1H, H₃), 3.58 (dd, J = 4.0, 2.1 Hz, 1H, H₂), 2.54 (d, J = 0.6 Hz, 1H, OH), 2.37 (s, 3H, H₁₂), 1.60 (d, J = 0.6 Hz, 3H, H₇).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 193.3 (C₁), 160.1 (C₅), 140.0 (C₈ or 11), 133.4 (C₈ or 11), 129.2 (2C, C₉), 128.9 (2C, C₁₀), 122.4 (C₆), 71.2 (C₄), 60.4 (C₃), 54.9 (C₂), 26.8 (C₇), 21.4 (C₁₂).

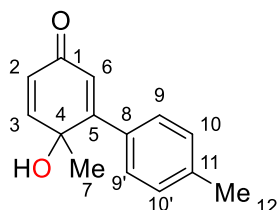
IR (cm⁻¹): 3376 ($\nu_{\text{O-H}}$), 3033 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}-\text{H}}$), 2981 ($\nu_{\text{as CH}_3}$), 1651 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1609 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}}}$), 1583 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}}}$), 1508 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}}}$), 1448 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}}}$), 1344 ($\delta_{\text{O-H}}$), 1276 ($\nu_{\text{C-O epoxide}}$), 1143 ($\nu_{\text{C-O alcohol}}$), 831 ($\delta_{\text{as epoxide}}$), 740 ($\delta_{\text{s epoxide}}$).

HRMS (ASAP+): Calculated for C₁₄H₁₅O₃ [M+H]⁺: 231.1021, Found: 231.1028.

R_f (DCM/DE 9:1): 0.40

6-hydroxy-4',6-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-3(6H)-one 9j

C₁₄H₁₄O₂, MW=214.26 g.mol⁻¹



Colourless oil

Yield: 6%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.67 – 7.56 (m, 2H, H₉), 7.22 (d, J = 7.9 Hz, 2H, H₁₀), 6.90 (d, J = 10.0 Hz, 1H, H₃), 6.29 (d, J = 1.9 Hz, 1H, H₆), 6.19 (dd, J = 10.0, 1.9 Hz, 1H, H₂), 2.39 (s, 3H, H₁₂), 2.05 (bs, 1H, OH), 1.46 (s, 3H, H₇).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 186.3 (C₁), 160.9 (C₅), 152.7 (C₃), 139.7 (C₈ or 11), 134.4 (C₈ or 11), 129.4 (2C, C₁₀), 128.6 (2C, C₉), 126.4 (C₂), 126.3 (C₆), 69.9 (C₄), 27.2 (C₇), 21.4 (C₁₄).

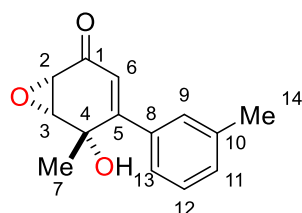
IR (cm⁻¹): 3324 (ν_{O-H}), 3082 (ν_{C_{Ar}-H}), 3046 (ν_{C_{sp}²-H}), 2982 (ν_{as} CH₃), 2855 (ν_s CH₃), 1650 (ν_{C=O}), 1602 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1579 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1509 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1440 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1397 (δ_{O-H}), 1138 (ν_{C-O}).

HRMS (ASAP+): Calculated for C₁₄H₁₅O₂ [M+H]⁺: 215.1072, Found: 215.1082.

R_f (DCM/DE 9:1): 0.20

5-hydroxy-5-methyl-4-(*m*-tolyl)-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-3-en-2-one 8k

C₁₄H₁₄O₃, MW=230.26 g.mol⁻¹



Yellowish oil

Yield: 56%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.32 (ddd, J = 7.6, 1.0, 0.9 Hz, 1H, H₁₃), 7.31 (m, 1H, H₉), 7.26 (dd, J = 7.6, 7.5 Hz, 1H, H₁₂), 7.21 (dd, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H, H₁₁), 5.94 (d, J = 2.1 Hz, 1H, H₆), 3.74 (d, J = 4.0 Hz, 1H, H₃), 3.59 (dd, J = 4.0, 2.1 Hz, 1H, H₂), 2.58 (s, 1H, OH), 2.37 (s, 3H, H₁₄), 1.58 (s, 3H, H₇).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 193.3 (C₁), 160.5 (C₅), 138.2 (C₈ or 10), 136.4 (C₈ or 10), 130.3 (C₁₁), 129.5 (C₉), 128.3 (C₁₂), 125.9 (C₁₃), 122.9 (C₆), 71.1 (C₄), 60.2 (C₃), 54.8 (C₂), 26.7 (C₇), 21.6 (C₁₄).

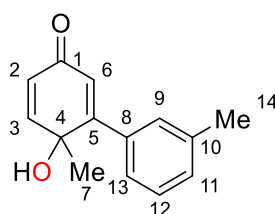
IR (cm⁻¹): 3265 (ν_{O-H}), 2978 (ν_{as} CH₃), 1661 (ν_{C=O}), 1621 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1587 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1481 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1452 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1381 (δ_{O-H}), 1254 (ν_{C-O} epoxide), 1127 (ν_{C-O} alcohol), 837 (δ_{as} epoxide), 732 (δ_s epoxide).

HRMS (ASAP-): Calculated for C₁₄H₁₃O₃ [M-H]⁻: 229.0865, Found: 229.0873.

R_f (DCM/DE 9:1): 0.40

6-hydroxy-3',6-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-3(6H)-one 9k

C₁₄H₁₄O₂, MW=214.26 g.mol⁻¹



Yellowish solid, melting point: 80-82 °C

Yield: 15%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.52 – 7.47 (m, 1H, H₁₃), 7.47 – 7.44 (m, 1H, H₉), 7.30 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H, H₁₂), 7.23 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H₁₁), 6.91 (d, J = 10.0 Hz, 1H, H₃), 6.25 (d, J = 1.9 Hz, 1H, H₆), 6.18 (dd, J = 10.0, 1.9 Hz, 1H, H₂), 2.39 (s, 3H, H₁₄), 2.30 (s, 1H, OH), 1.44 (s, 3H, H₇).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 186.5 (C₁), 161.4 (C₅), 152.8 (C₃), 138.3 (C₈ or 10), 137.3 (C₈ or 10), 130.2 (C₁₁), 129.2 (C₉), 128.5 (C₁₂), 126.6 (C₆), 126.4 (C₂), 125.7 (C₁₃), 69.7 (C₄), 27.1 (C₇), 21.7 (C₁₄).

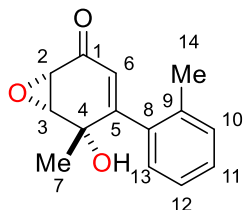
IR (cm⁻¹): 3411 (ν_{O-H}), 3021 (ν_{C_{Ar}-H}), 2981 (ν_{as} CH₃), 2856 (ν_s CH₃), 1652 (ν_{C=O}), 1613 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1594 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1482 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1438 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1378 (δ_{O-H}), 1136 (ν_{C-O}).

HRMS (ASAP+): Calculated for C₁₄H₁₅O₂ [M+H]⁺: 215.1072, Found: 215.1079.

R_f (DCM/DE 9:1): 0.24

5-hydroxy-5-methyl-4-(*o*-tolyl)-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-3-en-2-one **8l**

C₁₄H₁₄O₃, MW=230.26 g.mol⁻¹



White solid, melting point: 126 °C

Yield: 38%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.31 – 7.26 (m, 1H, H₁₂ or ₁₃), 7.26 – 7.23 (m, 1H, H₁₂ or ₁₃), 7.20 (ddd, J = 7.4, 6.8, 2.0 Hz, 1H, H₁₁), 7.10 (dd, J = 7.4, 1.0 Hz, 1H, H₁₀), 5.72 (d, J = 2.1 Hz, 1H, H₆), 3.76 (d, J = 4.1 Hz, 1H, H₃), 3.59 (dd, J = 4.1, 2.1 Hz, 1H, H₂), 2.28 (s, 3H, H₁₄), 2.20 (s, 1H, OH), 1.54 (s, 3H, H₇).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 193.5 (C₁), 160.6 (C₅), 136.2 (C₈ or ₉), 135.5 (C₈ or ₉), 130.7 (C₁₂ or ₁₃), 128.7 (C₁₂ or ₁₃), 128.5 (C₁₀), 125.4 (C₁₁), 124.3 (C₆), 71.6 (C₄), 59.2 (C₃), 54.3 (C₂), 26.7 (C₇), 20.3 (C₁₄).

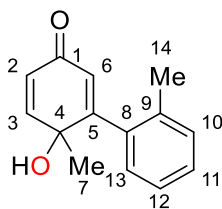
IR (cm⁻¹): 3420 (ν_{O-H}), 3012 (ν_{C_{Ar}-H}), 2970 (ν_{as} CH₃), 2858 (ν_s CH₃), 1665 (ν_{C=O}), 1614 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1595 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1484 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1456 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1340 (δ_{O-H}), 1274 (ν_{C-O} epoxide), 1141 (ν_{C-O} alcohol), 840 (δ_{as} epoxide), 739 (δ_s epoxide).

HRMS (ASAP-): Calculated for C₁₄H₁₃O₃ [M-H]⁻: 229.0865, Found: 229.0871.

R_f (DCM/DE 9:1): 0.40

6-hydroxy-2',6-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-3(6H)-one **9l**

C₁₄H₁₄O₂, MW=214.26 g.mol⁻¹



Yellowish oil

Yield: 22%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.31 – 7.20 (m, 2H, H_{Ar}), 7.26 – 7.20 (m, 2H, H_{Ar}), 6.97 (d, J = 10.1 Hz, 1H, H₃), 6.22 (dd, J = 10.1, 1.9 Hz, 1H, H₂), 6.02 (d, J = 1.9 Hz, 1H, H₆), 2.29 (s, 3H, H₁₄), 2.10 (s, 1H, OH), 1.46 (s, 3H, H₇).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 186.1 (C₁), 161.6 (C₅), 152.5 (C₃), 136.0 (C_{8 or 9}), 135.9 (C_{8 or 9}), 130.9 (C_{Ar}), 128.8 (C_{Ar}), 128.7 (C_{Ar}), 128.4 (C₆), 126.9 (C₂), 125.5 (C_{Ar}), 70.0 (C₄), 27.5 (C₇), 20.4 (C₁₄).

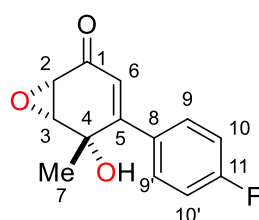
IR (cm⁻¹): 3409 (ν_{O-H}), 3019 (ν_{C_{Ar}-H}), 2979 (ν_{as} CH₃), 2866 (ν_s CH₃), 1658 (ν_{C=O}), 1614 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1486 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1450 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1384 (δ_{O-H}), 1135 (ν_{C-O}).

HRMS (ASAP+): Calculated for C₁₄H₁₅O₂ [M+H]⁺: 215.1072, Found: 215.1081.

R_f (DCM/DE 9:1): 0.24

3-(4-fluorophenyl)-2-methyl-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-3-ene-2,5-diol **8m**

C₁₃H₁₁FO₃, MW=234.23 g.mol⁻¹



Yellowish oil

Yield: 56%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.64 – 7.50 (m, 2H, H₉), 7.14 – 7.01 (m, 2H, H₁₀), 5.97 (d, J = 2.1 Hz, 1H, H₆), 3.75 (d, J = 4.0 Hz, 1H, H₃), 3.62 (dd, J = 4.0, 2.1 Hz, 1H, H₂), 2.42 (bs, 1H, OH), 1.58 (s, 3H, H₇).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 193.0 (C₁), 163.7 (d, J = 250.5 Hz, C₁₁), 158.9 (C₅), 132.4 (d, J = 3.4 Hz, C₈), 131.0 (d, J = 8.3 Hz, 2C, C₉), 123.0 (C₆), 115.6 (d, J = 21.5 Hz, 2C, C₁₀), 71.1 (C₄), 60.5 (C₃), 55.0 (C₂), 26.5 (C₇).

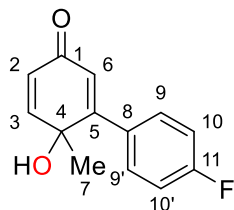
IR (cm⁻¹): 3407 (ν_{O-H}), 3069 (ν_{C_{Ar}-H}), 3048 (ν_{C_{sp²}-H}), 2984 (ν_{as} CH₃), 1666 (ν_{C=O}), 1599 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1506 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1449 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1344 (δ_{O-H}), 1276 (ν_{C-O} epoxide), 1230 (ν_{C_{Ar}-F}), 1142 (ν_{C-O} alcohol), 838 (δ_{as} epoxide), 740 (δ_s epoxide).

HRMS (ASAP+): Calculated for C₁₃H₁₂O₃F [M+H]⁺: 235.0770, Found: 235.0775.

R_f (DCM/DE 9:1): 0.36

4'-fluoro-2-methyl-2,5-dihydro-[1,1'-biphenyl]-2,5-diol 9m

C₁₃H₁₁FO₂, MW=218.23 g.mol⁻¹



Yellowish oil

Yield: 11%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.78 – 7.66 (m, 2H, H₉), 7.17 – 7.06 (m, 2H, H₁₀), 6.91 (d, J = 10.0 Hz, 1H, H₃), 6.26 (d, J = 1.9 Hz, 1H, H₆), 6.20 (dd, J = 10.0, 1.9 Hz, 1H, H₂), 2.22 (bs, 1H, OH), 1.43 (s, 3H, H₇).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 186.2 (C₁), 163.6 (d, J = 250.0 Hz, C₁₁), 159.8 (C₅), 152.6 (C₃), 133.4 (d, J = 3.4 Hz, C₈), 130.7 (d, J = 8.2 Hz, 2C, C₉), 126.7 (C₆), 126.4 (C₂), 115.7 (d, J = 21.4 Hz, 2C, C₁₀), 69.7 (C₄), 26.9 (C₇).

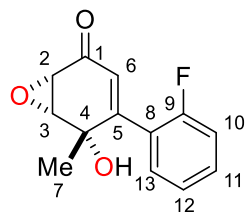
IR (cm⁻¹): 3362 (ν_{O-H}), 3073 (ν_{C_{Ar}-H}), 2981 (ν_{as} CH₃), 2865 (ν_s CH₃), 1656 (ν_{C=O}), 1618 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1599 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1505 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1456 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1391 (δ_{O-H}), 1229 (ν_{C_{Ar}-F}), 1141 (ν_{C-O}).

HRMS (ASAP+): Calculated for C₁₃H₁₂O₂F [M+H]⁺: 219.0821, Found: 219.0828.

R_f (DCM/DE 9:1): 0.20

4-(2-fluorophenyl)-5-hydroxy-5-methyl-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-3-en-2-one 8n

C₁₃H₁₁FO₃, MW=234.23 g.mol⁻¹



Yellowish solid, melting point: 97-98 °C

Yield: 38%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.41 – 7.34 (m, 1H, H₁₁ or 13), 7.23 – 7.18 (m, 1H, H₁₁ or 13), 7.19 – 7.14 (m, 1H, H₁₂), 7.15 – 7.08 (m, 1H, H₁₀), 5.83 (d, J = 2.1 Hz, 1H, H₆), 3.77 (d, J = 4.0 Hz, 1H, H₃), 3.62 (dd, J = 4.0, 2.1 Hz, 1H, H₂), 2.67 (dd, J = 3.0, 0.6 Hz, 1H, OH), 1.49 (s, 3H, H₇).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 192.9 (C₁), 159.4 (d, J = 245.5 Hz, C₉), 155.7 (C₅), 130.8 (C₁₁ or 13), 130.8 (d, J = 10.7 Hz, C₁₁ or 13), 125.6 (C₆), 124.3 (d, J = 16.1 Hz, C₈), 124.1 (d, J = 3.4 Hz, C₁₂), 115.9 (d, J = 22.6 Hz, C₁₀), 71.1 (C₄), 59.7 (C₃), 54.8 (C₂), 25.4 (C₇).

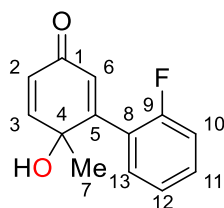
IR (cm⁻¹): 3485 (ν_{O-H}), 3038 (ν_{C_{Ar}-H}), 2983 (ν_{as} CH₃), 1684 (ν_{C=O}), 1625 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1575 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1486 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1446 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1338 (δ_{O-H}), 1270 (ν_{C-O} epoxide), 1240 (ν_{C_{Ar}-F}), 1156 (ν_{C-O} alcohol), 831 (δ_{as} epoxide), 761 (δ_s epoxide).

HRMS (ASAP-): Calculated for C₁₄H₁₀O₃F [M-H]⁻: 233.0614, Found: 233.0615.

R_f (DCM/DE 9:1): 0.42

2'-fluoro-6-hydroxy-6-methyl-[1,1'-biphenyl]-3(6H)-one **9n**

C₁₃H₁₁FO₂, MW=218.23 g.mol⁻¹



Brownish solid, melting point: 84-85 °C

Yield: 22%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.44 – 7.34 (m, 2H, H₁₁ and 13), 7.20 (ddd, J = 7.8, 7.7, 1.1 Hz, 1H, H₁₂), 7.18 – 7.12 (m, 1H, H₁₀), 6.98 (d, J = 10.1 Hz, 1H, H₃), 6.22 (dd, J = 10.1, 1.9 Hz, 1H, H₂), 6.14 (d, J = 1.9 Hz, 1H, H₆), 2.31 (d, J = 1.8 Hz, 1H, OH), 1.43 (s, 3H, H₇).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 185.6 (C₁), 159.4 (d, J = 246.1 Hz, C₉), 156.4 (C₅), 153.0 (C₃), 130.8 (d, J = 2.6 Hz, C₁₃), 130.7 (d, J = 8.3 Hz, C₁₁), 129.5 (d, J = 1.5 Hz, C₆), 126.7 (C₂), 124.6 (d, J = 16.0 Hz, C₈), 124.1 (d, J = 3.5 Hz, C₁₂), 116.1 (d, J = 22.8 Hz, C₁₀), 69.6 (C₄), 26.6 (C₇).

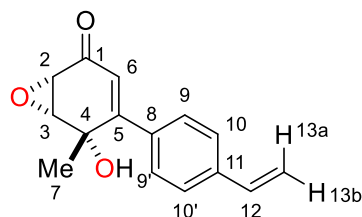
IR (cm⁻¹): 3257 (ν_{O-H}), 3040 (ν_{C_{Ar}-H}), 2983 (ν_{as} CH₃), 2855 (ν_s CH₃), 1662 (ν_{C=O}), 1613 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1580 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1488 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1446 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1383 (δ_{O-H}), 1222 (ν_{C_{Ar}-F}), 1141 (ν_{C-O}).

HRMS (ASAP+): Calculated for C₁₃H₁₂O₂F [M+H]⁺: 219.0821, Found: 219.0828.

R_f (DCM/DE 9:1): 0.26

5-hydroxy-5-methyl-4-(4-vinylphenyl)-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-3-en-2-one 8o

C₁₅H₁₄O₃, MW=242.27 g.mol⁻¹



Yellow oil

Yield: 43%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.60 – 7.51 (m, 2H, H₁₀), 7.48 – 7.37 (m, 2H, H₉), 6.72 (dd, J = 17.6, 10.9 Hz, 1H, H₁₂), 6.01 (d, J = 2.1 Hz, 1H, H₆), 5.81 (dd, J = 17.6, 0.7 Hz, 1H, H_{13a}), 5.33 (dd, J = 10.9, 0.7 Hz, 1H, H_{13b}), 3.74 (d, J = 4.0 Hz, 1H, H₃), 3.60 (dd, J = 4.0, 2.1 Hz, 1H, H₂), 2.52 (bs, 1H, OH), 1.60 (s, 3H, H₇).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 193.1 (C₁), 159.6 (C₅), 139.0 (C₈ or 11), 136.1 (C₁₂), 135.6 (C₈ or 11), 129.3 (2C, C₁₀), 126.3 (2C, C₉), 122.6 (C₆), 115.6 (C₁₃), 71.2 (C₄), 60.5 (C₃), 55.0 (C₂), 26.7 (C₇).

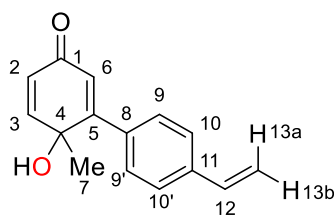
IR (cm⁻¹): 3399 (ν_{O-H}), 2985 (ν_{as} CH₃), 1661 (ν_{C=O}), 1589 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1551 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1508 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1447 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1341 (δ_{O-H}), 1275 (ν_{C-O} epoxide), 1140 (ν_{C-O} alcohol), 841 (δ_{as} epoxide), 732 (δ_s epoxide).

HRMS (ASAP+): Calculated for C₁₅H₁₅O₃ [M+H]⁺: 243.1021, Found: 243.1026.

R_f (DCM/DE 9:1): 0.38

6-hydroxy-6-methyl-4'-vinyl-[1,1'-biphenyl]-3(6H)-one 9o

C₁₅H₁₄O₂, MW=226.28 g.mol⁻¹



Yellowish solid, melting point: 73-75 °C

Yield: 7%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.76 – 7.64 (m, 2H, H₉), 7.52 – 7.40 (m, 2H, H₁₀), 6.91 (d, J = 10.0 Hz, 1H, H₃), 6.75 (dd, J = 17.6, 10.9 Hz, 1H, H₁₁), 6.32 (d, J = 1.9 Hz, 1H, H₆), 6.20 (dd, J = 10.0, 1.9 Hz, 1H, H₂), 5.82 (dd, J = 17.6, 0.8 Hz, 1H, H_{13a}), 5.33 (dd, J = 10.9, 0.8 Hz, 1H, H_{13b}), 2.13 (bs, 1H, OH), 1.47 (s, 3H, H₇).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 186.2 (C₁), 160.4 (C₅), 152.7 (C₃), 138.9 (C₈ or 11), 136.6 (C₈ or 11), 136.2 (C₁₂), 128.9 (2C, C₉), 126.4 (4C, C₂₋₆₋₁₀), 115.4 (C₁₃), 69.8 (C₄), 27.1 (C₇).

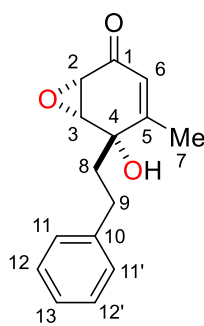
IR (cm⁻¹): 3347 (ν_{O-H}), 3087 (ν_{C_{Ar}-H}), 3040 (ν_{C_{sp}²-H}), 2981 (ν_{as} CH₃), 2853 (ν_s CH₃), 1657 (ν_{C=O}), 1614 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1551 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1507 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1444 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1390 (δ_{O-H}), 1140 (ν_{C-O}).

HRMS (ASAP+): Calculated for C₁₅H₁₅O₂ [M+H]⁺: 227.1072, Found: 227.1079.

R_f (DCM/DE 9:1): 0.20

5-hydroxy-4-methyl-5-phenethyl-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-3-en-2-one 8p

C₁₅H₁₆O₃, MW=244.29 g.mol⁻¹



Yellowish oil

Yield: 49%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.32 – 7.24 (m, 2H, H₁₁ or 12), 7.23 – 7.17 (m, 1H, H₁₃), 7.16 – 7.08 (m, 2H, H₁₁ or 12), 5.85 (dq, J = 2.1, 1.4 Hz, 1H, H₆), 3.58 (d, J = 4.0 Hz, 1H, H₃), 3.37 (dd, J = 4.0, 2.1 Hz, 1H, H₂), 2.56 (s, 1H, OH), 2.55 – 2.47 (m, 2H, H₈), 2.20 – 2.12 (m, 2H, H₉), 2.00 (d, J = 1.4 Hz, 3H, H₇).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 192.8 (C₁), 158.6 (C₅), 140.3 (C₈), 128.8 (2C, C₁₁ or 12), 128.3 (2C, C₁₁ or 12), 126.6 (C₁₃), 124.1 (C₆), 73.3 (C₄), 59.3 (C₃), 55.3 (C₂), 38.8 (C₉), 29.9 (C₈), 18.5 (C₇).

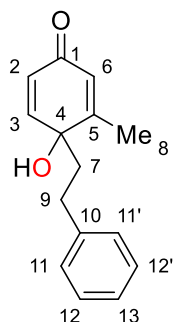
IR (cm⁻¹): 3363 (ν_{O-H}), 3027 (ν_{C_{Ar}-H}), 2856 (ν_s CH₃), 1667 (ν_{C=O}), 1624 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1603 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1495 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1451 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1345 (δ_{O-H}), 1288 (ν_{C-O} epoxide), 1145 (ν_{C-O} alcohol), 844 (δ_{as} epoxide), 751 (δ_s epoxide).

HRMS (ASAP+): Calculated for C₁₅H₁₇O₃ [M+H]⁺: 245.1178, Found: 245.1184.

R_f (DCM/DE 9:1): 0.34

4-hydroxy-3-methyl-4-phenethylcyclohexa-2,5-dien-1-one 9p

C₁₅H₁₆O₂, MW=228.29 g.mol⁻¹



Yellowish oil

Yield: 26%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.31 – 7.23 (m, 2H, H₁₂), 7.22 – 7.16 (m, 1H, H₁₃), 7.13 – 7.08 (m, 2H, H₁₁), 6.85 (d, J = 10.0 Hz, 1H, H₃), 6.23 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H, H₂), 6.12 (dq, J = 2.0, 1.5 Hz, 1H, H₆), 2.49 – 2.39 (m, 1H, H_{9a}), 2.37 – 2.27 (m, 1H, H_{9b}), 2.24 – 2.08 (m, 2H, H₇), 2.07 (d, J = 1.5 Hz, 3H, H₈), 1.62 (bs, 1H, OH).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 186.1 (C₁), 160.5 (C₅), 151.3 (C₃), 140.7 (C₁₀), 128.9 (C₂), 128.7 (2C, C₁₂), 128.3 (2C, C₁₁), 127.8 (C₆), 126.4 (C₁₃), 72.2 (C₄), 39.9 (C₇), 30.0 (C₉), 18.1 (C₈).

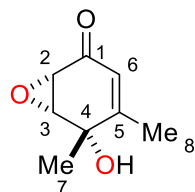
IR (cm⁻¹): 3362 (ν_{O-H}), 3027 (ν_{C_{Ar}-H}), 2859 (ν_s CH₃), 1664 (ν_{C=O}), 1622 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1495 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1451 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1392 (δ_{O-H}), 1149 (ν_{C-O}).

HRMS (ASAP+): Calculated for C₁₅H₁₇O₂ [M+H]⁺: 229.1229, Found: 229.1230.

R_f (DCM/DE 9:1): 0.16

5-hydroxy-4,5-dimethyl-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-3-en-2-one 8q

C₈H₁₀O₃, MW=154.17 g.mol⁻¹



White solid, melting point: 58 °C

Yield: 49%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 5.73 – 5.71 (m, 1H, H₆), 3.65 (d, J = 4.0 Hz, 1H, H₃), 3.50 (dd, J = 4.0, 2.1 Hz, 1H, H₂), 2.00 (d, J = 1.4 Hz, 3H, H₈), 1.47 (s, 3H, H₇).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 192.8 (C₁), 160.6 (C₅), 122.2 (C₆), 70.9 (C₄), 59.8 (C₃), 55.1 (C₂), 24.9 (C₇), 18.5 (C₈).

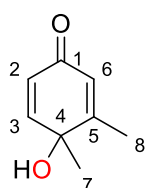
IR (cm⁻¹): 3331 (ν_{O-H}), 3044 (ν_{C_{sp}²-H}), 2976 (ν_{as} CH₃), 2872 (ν_s CH₃), 1652 (ν_{C=O}), 1335 (δ_{O-H}), 1277 (ν_{C-O} epoxide), 1162 (ν_{C-O} alcohol), 836 (δ_{as} epoxide), 746 (δ_s epoxide).

HRMS (ASAP+): Calculated for C₈H₁₁O₃ [M+H]⁺: 155.0708, Found: 155.0713.

R_f (DCM/DE 9:1): 0.22

4-hydroxy-3,4-dimethylcyclohexa-2,5-dien-1-one 9q

C₈H₁₀O₂, MW=138.17 g.mol⁻¹



Colourless oil

Yield: 23%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 6.85 (d, J = 10.0 Hz, 1H, H₃), 5.98 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H, H₂), 5.91–5.84 (m, 1H, H₆), 3.67 (bs, 1H, OH), 2.03 (d, J = 1.4 Hz, 3H, H₇), 1.38 (d, J = 0.6 Hz, 3H, H₈).

IR (cm⁻¹): 3347 (ν_{O-H}), 3043 (ν_{C_{sp}²-H}), 2980 (ν_{as} CH₃), 2872 (ν_s CH₃), 1662 (ν_{C=O}), 1622 (ν_{C=C}), 1390 (δ_{O-H}), 1149 (ν_{C-O}).

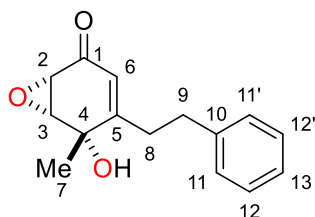
HRMS (ASAP+): Calculated for C₈H₁₁O₂ [M+H]⁺: 139.0759, Found: 139.0763.

R_f (DCM/DE 9:1): 0.10

Spectral data were in accordance with existing literature (Angew. Chem., Int. Ed. 2006, 45, 2737-2741)

5-hydroxy-5-methyl-4-phenethyl-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-3-en-2-one 8s

C₁₅H₁₆O₃, MW=244.29 g.mol⁻¹



Yellowish solid, melting point: 76-78 °C

Yield: 51%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.33 – 7.27 (m, 2H, H₁₁), 7.24 – 7.17 (m, 3H, H₁₂₋₁₃), 5.81 (q, J = 1.5 Hz, 1H, H₆), 3.62 (d, J = 4.1 Hz, 1H, H₃), 3.51 (dd, J = 4.0, 2.1 Hz, 1H, H₂), 2.89 – 2.76 (m, 2H, H₉), 2.76 – 2.66 (m, 1H, H_{8a}), 2.63 – 2.50 (m, 1H, H_{8b}), 2.26 (s, 1H, OH), 1.41 (s, 3H, H₇).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 193.1 (C₁), 163.4 (C₅), 140.7 (C₁₀), 128.6 (2C, C₁₁), 128.4 (2C, C₁₂), 126.6 (C₁₃), 121.2 (C₆), 71.0 (C₄), 59.7 (C₃), 54.8 (C₂), 34.5 (C₉), 32.2 (C₈), 25.4 (C₇).

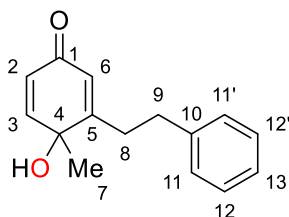
IR (cm⁻¹): 3360 (ν_{O-H}), 3027 (ν_{C_{Ar}-H}), 2965 (ν_{as} CH₃), 2856 (ν_s CH₃), 1664 (ν_{C=O}), 1622 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1602 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1494 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1450 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1347 (δ_{O-H}), 1289 (ν_{C-O} epoxide), 1145 (ν_{C-O} alcohol), 842 (δ_{as} epoxide), 755 (δ_s epoxide).

HRMS (ASAP-): Calculated for C₁₅H₁₅O₃ [M-H]⁻: 243.1021, Found: 243.1023.

R_f (DCM/DE 9:1): 0.35

4-hydroxy-4-methyl-3-phenethylcyclohexa-2,5-dien-1-one 9s

C₁₅H₁₆O₂, MW=228.29 g.mol⁻¹



Yellow oil

Yield: 19%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.34 – 7.27 (m, 2H, H₁₁), 7.24 – 7.19 (m, 3H, H₁₂₋₁₃), 6.84 (d, J = 9.8 Hz, 1H, H₃), 6.14 – 6.08 (m, 2H, H₂₋₆), 2.93 – 2.87 (m, 2H, H₉), 2.87 – 2.79 (m, 1H, H_{8a}), 2.70 – 2.60 (m, 1H, H_{8b}), 1.85 (bs, 1H, OH), 1.43 (s, 3H, H₇).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 185.9 (C₁), 164.6 (C₅), 152.9 (C₃), 140.9 (C₁₀), 128.7 (2C, C₁₁), 128.5 (2C, C₁₂), 126.8 (C₂ or 6), 126.5 (C₁₃), 124.9 (C₂ or 6), 69.6 (C₄), 33.9 (C₉), 31.7 (C₈), 26.5 (C₇).

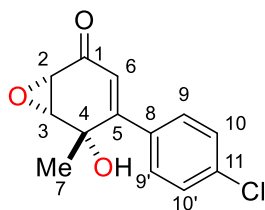
IR (cm⁻¹): 3374 (ν_{O-H}), 3027 (ν_{C_{Ar}-H}), 2856 (ν_s CH₃), 1663 (ν_{C=O}), 1608 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1495 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1452 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1391 (δ_{O-H}), 1147 (ν_{C-O}).

HRMS (ASAP+): Calculated for C₁₅H₁₇O₂ [M+H]⁺: 229.1229, Found: 229.1229.

R_f (DCM/DE 9:1): 0.18

4-(4-chlorophenyl)-5-hydroxy-5-methyl-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-3-en-2-one 8t

C₁₃H₁₁ClO₃, MW=250.68 g.mol⁻¹



Yellowish oil

Yield: 53%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.53 – 7.47 (m, 2H, H₁₀), 7.39 – 7.32 (m, 2H, H₉), 5.95 (d, J = 2.1 Hz, 1H, H₆), 3.74 (d, J = 4.0 Hz, 1H, H₃), 3.60 (dd, J = 4.0, 2.1 Hz, 1H, H₂), 2.65 (d, J = 0.7 Hz, 1H, OH), 1.56 (d, J = 0.7 Hz, 3H, H₇).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 193.0 (C₁), 158.8 (C₅), 136.0 (C₈ or 11), 134.8 (C₈ or 11), 130.3 (C₁₀), 128.7 (C₉), 123.1 (C₆), 71.0 (C₄), 60.4 (C₃), 54.9 (C₂), 26.5 (C₇).

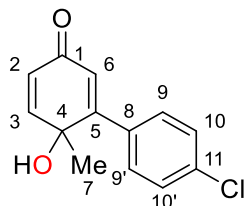
IR (cm⁻¹): 3405 (ν_{O-H}), 2982 (ν_{as} CH₃), 1666 (ν_{C=O}), 1588 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1559 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1489 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1448 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1340 (δ_{O-H}), 1284 (ν_{C-O} epoxide), 1141 (ν_{C-O} alcohol), 1091 (ν_{C_{Ar}-Cl}), 833 (δ_{as} epoxide), 747 (δ_s epoxide).

HRMS (ASAP+): Calculated for C₁₃H₁₂O₃Cl [M+H]⁺: 251.0475, Found: 251.0479.

R_f (DCM/DE 9:1): 0.37

4'-chloro-6-hydroxy-6-methyl-[1,1'-biphenyl]-3(6H)-one 9t

C₁₃H₁₁ClO₂, MW=234.68 g.mol⁻¹



White solid, melting point: 108-109 °C

Yield: 14%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.70 – 7.63 (m, 2H, H₁₀), 7.41 – 7.36 (m, 2H, H₉), 6.90 (d, J = 10.0 Hz, 1H, H₃), 6.25 (d, J = 1.9 Hz, 1H, H₆), 6.18 (dd, J = 10.0, 1.9 Hz, 1H, H₂), 2.37 (bs, 1H, OH), 1.42 (s, 3H, H₇).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 186.2 (C₁), 159.8 (C₅), 152.7 (C₃), 135.8 (C₈ or 11), 135.7 (C₈ or 11), 130.0 (2C, C₁₀), 128.9 (2C, C₉), 126.8 (C₆), 126.4 (C₂), 69.6 (C₄), 26.8 (C₇).

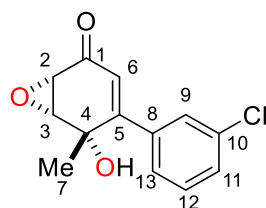
IR (cm⁻¹): 3353 (ν_{O-H}), 3043 (ν_{C_{Ar}-H}), 2980 (ν_{as} CH₃), 2856 (ν_s CH₃), 1656 (ν_{C=O}), 1618 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1589 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1488 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1445 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1393 (δ_{O-H}), 1141 (ν_{C-O}), 1090 (ν_{C_{Ar}-Cl}).

HRMS (ASAP+): Calculated for C₁₃H₁₂O₂Cl [M+H]⁺: 235.0526, Found: 235.0533.

R_f (DCM/DE 9:1): 0.22

4-(3-chlorophenyl)-5-hydroxy-5-methyl-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-3-en-2-one 8u

C₁₃H₁₁ClO₃, MW=250.68 g.mol⁻¹



Yellowish oil

Yield: 48%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.54 (t, J = 1.9 Hz, 1H, H₉), 7.39 (ddt, J = 7.1, 1.9, 1.9 Hz, 2H, H₁₁₋₁₃), 7.34 – 7.28 (m, 1H, H₁₂), 5.94 (d, J = 2.1 Hz, 1H, H₆), 3.74 (d, J = 4.0 Hz, 1H, H₃), 3.60 (dd, J = 4.0, 2.1 Hz, 1H, H₂), 2.61 (s, 1H, OH), 1.56 (s, 3H, H₇).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 192.9 (C₁), 158.6 (C₅), 138.3 (C₈ or 10), 134.4 (C₈ or 10), 129.7 (C₁₂), 129.6 (C₁₁), 129.0 (C₉), 127.1 (C₁₃), 123.7 (C₆), 71.0 (C₄), 60.4 (C₃), 54.9 (C₂), 26.4 (C₇).

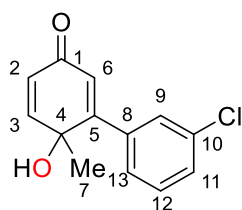
IR (cm⁻¹): 3412 ($\nu_{\text{O-H}}$), 3065 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}-\text{H}}$), 2981 ($\nu_{\text{as CH}_3}$), 1668 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1592 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}}}$), 1560 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}}}$), 1474 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}}}$), 1338 ($\delta_{\text{O-H}}$), 1284 ($\nu_{\text{C-O}}$ epoxide), 1140 ($\nu_{\text{C-O}}$ alcohol), 1077 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}-\text{Cl}}$), 835 ($\delta_{\text{as epoxide}}$), 754 ($\delta_{\text{s epoxide}}$).

HRMS (ASAP-): Calculated for C₁₃H₁₀O₃Cl [M-H]⁻: 249.0318, Found: 249.0319.

R_f (DCM/DE 9:1): 0.40

3'-chloro-6-hydroxy-6-methyl-[1,1'-biphenyl]-3(6H)-one **9u**

C₁₃H₁₁ClO₂, MW=234.68 g.mol⁻¹



Yellowish oil

Yield: 12%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.72 (dd, J = 2.7, 1.1 Hz, 1H, H₉), 7.58 – 7.53 (m, 1H, H₁₃), 7.40 (ddd, J = 8.0, 2.0, 1.1 Hz, 1H, H₁₁), 7.35 (t, J = 8.0 Hz, 1H, H₁₂), 6.91 (d, J = 10.0 Hz, 1H, H₃), 6.26 (d, J = 1.9 Hz, 1H, H₆), 6.21 (dd, J = 10.0, 1.9 Hz, 1H, H₂), 2.16 (bs, 1H, OH), 1.44 (s, 3H, H₇).

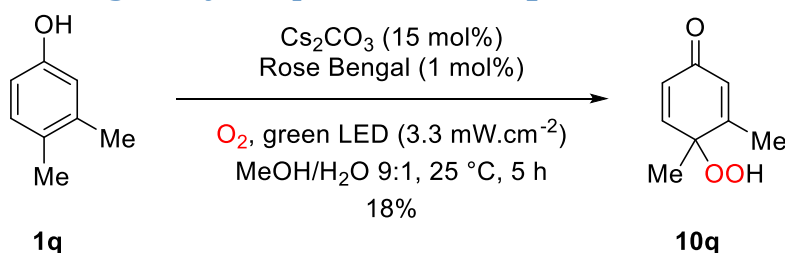
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 185.9 (C₁), 159.5 (C₅), 152.5 (C₃), 139.1 (C₈ or 10), 134.6 (C₈ or 10), 129.9 (C₁₂), 129.6 (C₁₁), 128.8 (C₉), 127.3 (C₆), 126.8 (C₁₃), 126.5 (C₂), 69.6 (C₄), 26.9 (C₇).

IR (cm⁻¹): 3362 ($\nu_{\text{O-H}}$), 3069 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}-\text{H}}$), 2980 ($\nu_{\text{as CH}_3}$), 2854 ($\nu_{\text{s CH}_3}$), 1659 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1618 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}}}$), 1594 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}}}$), 1560 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}}}$), 1472 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}}}$), 1390 ($\delta_{\text{O-H}}$), 1140 ($\nu_{\text{C-O}}$), 1057 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}-\text{Cl}}$).

HRMS (ASAP+): Calculated for C₁₃H₁₂O₂Cl [M+H]⁺: 235.0526, Found: 235.0533.

R_f (DCM/DE 9:1): 0.24

Procedure leading to hydroperoxide **10q**

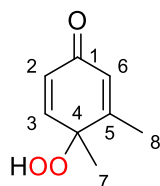


3,4-dimethylphenol **1q** (0.50 mmol), cesium carbonate (24.4 mg, 0.15 equiv.) and Rose Bengal (5 mg, 0.01 equiv.) were placed in a tube with a 9:1 mixture of methanol and water (10 mL). The solution was gently sparged with dioxygen, stirred, and placed in front of a green LED ($3.3 \text{ mW}\cdot\text{cm}^{-2}$) for 5 hours.

After switching off the LED, the solvent was evaporated. The crude product was purified by column chromatography over silica gel (dichloromethane/diethyl ether 95:5) to afford the pure hydroperoxide **10q** as a colorless oil (14 mg, 18%).

4-hydroperoxy-3,4-dimethylcyclohexa-2,5-dien-1-one **10q**

$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_3$, MW=154.17 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$



Colourless oil

Yield: 18%

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 8.82 (s, 1H, OH), 6.91 (d, $J = 10.0 \text{ Hz}$, 1H, H_3), 6.25 (dd, $J = 10.0, 2.0 \text{ Hz}$, 1H, H_2), 5.91–5.84 (m, 1H, H_6), 2.03 (d, $J = 1.4 \text{ Hz}$, 3H, H_7), 1.38 (d, $J = 0.6 \text{ Hz}$, 3H, H_8).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 186.3 (C_1), 160.6 (C_5), 151.2 (C_3), 130.0 (C_2 or 6), 128.4 (C_2 or 6), 80.5 (C_4), 22.5 (C_7), 18.1 (C_8). 139.1 (C_8 or 10), 134.6 (C_8 or 10), 129.9 (C_{12}), 129.6 (C_{11}), 128.8 (C_9), 127.3 (C_6), 126.8 (C_{13}), 126.5 (C_2), 69.6 (C_4), 26.9 (C_7).

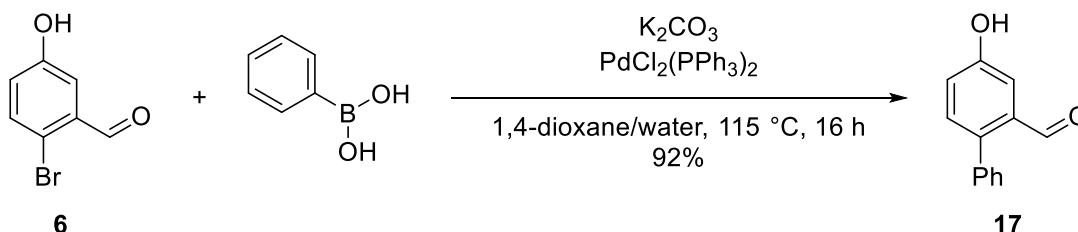
HRMS (ASAP-): Calculated for $\text{C}_8\text{H}_9\text{O}_3$ $[\text{M}-\text{H}]^-$: 153.0552, Found: 153.0550.

R_f (DCM/DE 9:1): 0.10

Experimental part: chapter 3

Experimental part: chapter 3

Synthesis of aldehydic precursors

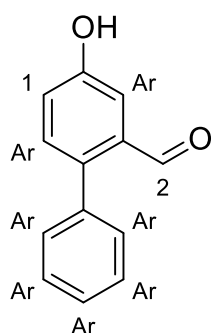


Aldehyde **6** (300 mg, 1.5 mmol, 1 eq), phenylboronic acid (366 mg, 3.0 mmol, 2.0 eq) and K_2CO_3 (518 mg, 3.75 mmol, 2.5 eq) were dissolved in 1,4-dioxane (5 mL) and water (1.25 mL). The solution was sparged with argon for 30 minutes while stirring, then $PdCl_2(PPh_3)_2$ (6 mg, 7.5 μ mol, 0.05 equiv.) was added. After 5 minutes of sparging with argon, the solution was refluxed for 16 hours under an argon atmosphere.

After cooling to room temperature, water (15 mL) and diethyl ether (15 mL) were added. The phases were separated, then the aqueous layer was extracted with diethyl ether (2x 15 mL). The organic layers were combined, dried over sodium sulfate and concentrated under vacuum. The crude product was purified by column chromatography over silica gel (cyclohexane/ ethyl acetate) to afford the pure product **17** (273 mg, 1.38 mmol, 92%).

4-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-2-carbaldehyde **17**

$C_{13}H_{10}O_2$, MW=198.22 g.mol⁻¹



White solid

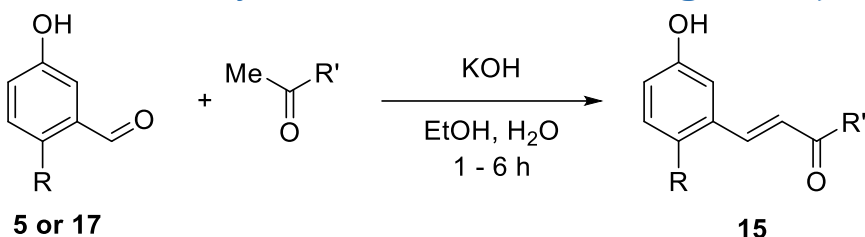
Yield: 92%

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 9.92 (s, 1H, H_2), 7.49 – 7.41 (m, 4H, H_{Ar}), 7.40 – 7.28 (m, 3H, H_{Ar}), 7.16 (dd, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H, H_1), 5.38 (s, 1H, OH).

R_f (CH/Ea 4:1): 0.25

Data were in accordance with those found in the literature. (*J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 16561)

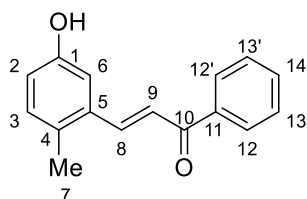
General procedure for the synthesis of substrates **15a-15g**, **15i-15j**, **15m-15p**



5-hydroxy-2-substitutedbenzaldehyde **5** or **17** (1 mmol, 1 eq) and methyl ketone (2.5 mmol, 2.5 eq) were dissolved in EtOH (2 mL). Then, KOH 10% w/w in water (1.5 mL) was added and the solution was stirred at room temperature. After completion of the reaction, monitored by TLC (dichloromethane/diethyl ether), a solution of aqueous HCl 1 M was added and the mixture was extracted with ethyl acetate (3x). The combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated in vacuo. The crude product was purified by column chromatography over silica gel (dichloromethane/diethyl ether) to afford the expected product **15**.

(E)-3-(5-hydroxy-2-methylphenyl)-1-phenylprop-2-en-1-one **15a**

C₁₆H₁₄O₂, MW=238.29 g.mol⁻¹



Yellow solid, melting point: 110-111 °C

Yield: 73%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 8.11 – 7.99 (m, 3H, H₈₋₁₂), 7.64 – 7.56 (m, 1H, H₁₄), 7.53 – 7.46 (m, 2H, H₁₃), 7.41 (d, J = 15.6 Hz, 1H, H₉), 7.19 (d, J = 2.7 Hz, 1H, H₆), 7.09 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H₃), 6.82 (dd, J = 8.3, 2.7 Hz, 1H, H₂), 5.19 (s, 1H, OH), 2.39 (s, 3H, H₇).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 190.8 (C₁₀), 154.1 (C₁), 142.5 (C₈), 138.3 (C₅ or 11), 135.0 (C₅ or 11), 133.1 (C₁₄), 132.2 (C₃), 130.9 (C₄), 128.8 (2C, C₁₃), 128.7 (2C, C₁₂), 123.4 (C₉), 117.8 (C₂), 112.9 (C₆), 19.1 (C₇).

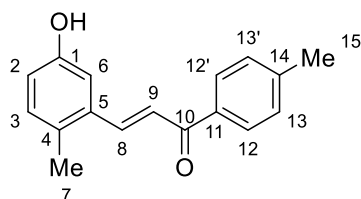
IR (cm⁻¹): 3276 (ν_{O-H}), 1651 (ν_{C=O}), 1285 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1568 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1492 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1273 (δ_{O-H}), 1221 (ν_{C-O phenol}).

HRMS (ASAP-): Calculated for C₁₆H₁₃O₂ [M-H]⁻: 237.0916, Found: 237.0917.

R_f (DCM/DE 99:1): 0.32

(E)-3-(5-hydroxy-2-methylphenyl)-1-(p-tolyl)prop-2-en-1-one 15b

C₁₇H₁₆O₂, MW=252.31 g.mol⁻¹



Yellow solid, melting point: 141-142 °C

Yield: 40%

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 8.04 (d, J = 15.6 Hz, 1H, H₈), 7.98 – 7.91 (m, 2H, H₁₂), 7.42 (d, J = 15.6 Hz, 1H, H₉), 7.35 – 7.28 (m, 2H, H₁₃), 7.18 (d, J = 2.7 Hz, 1H, H₆), 7.09 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H₃), 6.81 (dd, J = 8.2, 2.7 Hz, 1H, H₂), 4.96 (s, 1H, OH), 2.44 (s, 3H, H₁₅), 2.39 (s, 3H, H₇).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ 190.2 (C₁₀), 154.0 (C₁), 143.9 (C₁₄), 141.9 (C₈), 135.7 (C₅ or 11), 135.2 (C₅ or 11), 132.1 (C₃), 130.9 (C₄), 129.5 (2C, C₁₃), 128.8 (2C, C₁₂), 123.5 (C₉), 117.6 (C₂), 112.8 (C₆), 21.9 (C₁₅), 19.1 (C₇).

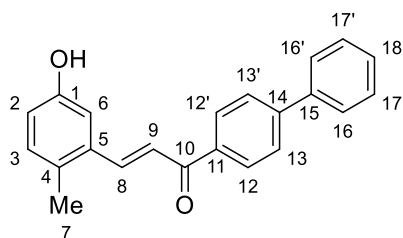
IR (cm⁻¹): 3353 (ν_{O-H}), 2918 (ν_{as} CH₃), 2854 (ν_s CH₃), 1644 (ν_{C=O}), 1602 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1584 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1561 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1495 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1333 (δ_{O-H}), 1225 (ν_{C-O phenol}).

HRMS (ASAP-): Calculated for C₁₇H₁₅O₂ [M-H]⁻: 251.1072, Found: 251.1072.

R_f (DCM/DE 99:1): 0.39

(E)-1-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-(5-hydroxy-2-methylphenyl)prop-2-en-1-one 15c

C₂₂H₁₈O₂, MW=318.38 g.mol⁻¹



Yellow solid, melting point: 172-174 °C

Yield: 40%

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, ppm): δ 8.19 – 8.14 (m, 2H, H₁₂), 8.09 (d, J = 15.6 Hz, 1H, H₈), 7.85 – 7.79 (m, 2H, H₁₃), 7.74 – 7.69 (m, 2H, H₁₆), 7.60 (d, J = 15.6 Hz, 1H, H₉), 7.53 – 7.45 (m, 2H, H₁₇), 7.43 – 7.37 (m, 1H, H₁₈), 7.24 (d, J = 2.6 Hz, 1H, H₆), 7.09 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H₃), 6.80 (dd, J = 8.3, 2.6 Hz, 1H, H₂), 2.38 (s, 3H, H₇).

¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD, ppm): δ 192.0 (C₁₀), 157.0 (C₁), 147.1 (C₁₄), 143.9 (C₈), 141.1 (C₁₅), 138.1 (C₅ or 11), 135.6 (C₅ or 11), 132.9 (C₃), 130.7 (C₄), 130.3 (2C, C₁₂), 130.1 (2C, C₁₇), 129.4 (C₁₈), 128.3 (2C, C₁₃), 128.2 (2C, C₁₆), 123.7 (C₉), 119.1 (C₂), 113.6 (C₆), 18.8 (C₇).

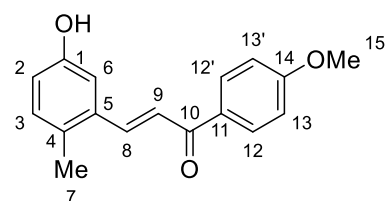
IR (cm⁻¹): 3267 (ν_{O-H}), 3069 (ν_{C_{Ar}-H}), 3048 (ν_{C_{sp}²-H}), 2984 (ν_{as} CH₃), 1647 (ν_{C=O}), 1604 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1590 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1493 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1447 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1336 (δ_{O-H}), 1247 (ν_{C-O} phenol).

HRMS (ASAP-): Calculated for C₂₂H₁₉O₂ [M+H]⁺: 315.1385, Found: 315.1381.

R_f (DCM/DE 99:1): 0.30

(E)-3-(5-hydroxy-2-methylphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)prop-2-en-1-one 15d

C₁₇H₁₆O₃, MW=268.31 g.mol⁻¹



Yellow solid, melting point: 119-120 °C

Yield: 61%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 8.06 – 8.01 (m, 3H, H₈₋₁₂), 7.41 (d, J = 15.5 Hz, 1H, H₉), 7.18 (d, J = 2.7 Hz, 1H, H₆), 7.08 (d, J = 8.2, 1H, H₃), 7.01 – 6.94 (m, 2H, H₁₃), 6.81 (dd, J = 8.2, 2.7 Hz, 1H, H₂), 5.22 (s, 1H, OH), 3.89 (s, 3H, H₁₅), 2.38 (s, 3H, H₇)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 189.1 (C₁₀), 163.7 (C₁₄), 154.2 (C₁), 141.7 (C₈), 135.3 (C₅), 132.1 (C₃), 131.2 (C₄ or 11), 131.0 (2C, C₁₂), 130.8 (C₄ or 11), 123.3 (C₉), 117.6 (C₂), 114.1 (2C, C₁₃), 112.9 (C₆), 55.7 (C₁₅), 19.1 (C₇).

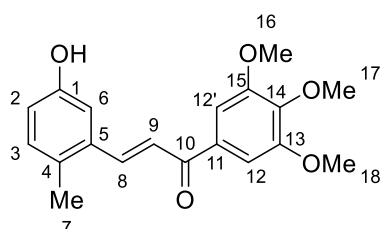
IR (cm⁻¹): 3365 (ν_{O-H}), 2936 (ν_{as} CH₃), 1641 (ν_{C=O}), 1601 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1585 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1559 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1422 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1332 (δ_{O-H}), 1252 (ν_{C-O} ether), 1221 (ν_{C-O} phenol).

HRMS (ASAP-): Calculated for C₁₇H₁₅O₃ [M-H]⁻: 267.1021, Found: 267.1022

R_f (DCM/DE 99:1): 0.29

(E)-3-(5-hydroxy-2-methylphenyl)-1-(2,3,4-trimethoxyphenyl)prop-2-en-1-one 15e

C₁₉H₂₀O₅, MW=328.36 g.mol⁻¹



Yellow solid, melting point: 147-148 °C

Yield: 85%

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 8.05 (d, J = 15.5 Hz, 1H, H₈), 7.35 (d, J = 15.5 Hz, 1H, H₉), 7.28 (s, 2H, H₁₂), 7.19 (d, J = 2.7 Hz, 1H, H₆), 7.10 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H₃), 6.82 (dd, J = 8.2, 2.7 Hz, 1H, H₂), 5.14 (bs, 1H, OH), 3.94 (s, 9H, H₁₆₋₁₇₋₁₈), 2.39 (s, 3H, H₇).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ 189.5 (C₁₀), 154.1 (C₁₄), 153.3 (2C, C₁₃₋₁₅), 142.6 (C₁), 142.4 (C₈), 135.1 (C₅ or 11), 133.5 (C₅ or 11), 132.2 (C₃), 130.9 (C₄), 123.2 (C₉), 117.8 (C₂), 112.9 (C₆), 106.2 (2C, C₁₂), 61.2 (C₁₇), 56.5 (2C, C₁₆₋₁₈), 19.1 (C₇).

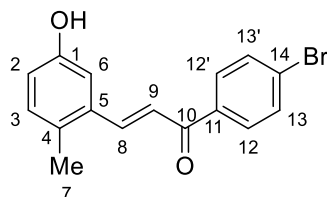
IR (cm⁻¹): 3222 (ν_{O-H}), 2932 (ν_{as} CH₃), 2836 (ν_s CH₃), 1645 (ν_{C=O}), 1602 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1568 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1499 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1455 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1340 (δ_{O-H}), 1228 (ν_{C-O} phenol).

HRMS (ASAP-): Calculated for C₁₉H₁₉O₅ [M-H]⁻: 327.1232, Found: 327.1231.

R_f (DCM/DE 99:1): 0.26

(E)-1-(4-bromophenyl)-3-(5-hydroxy-2-methylphenyl)prop-2-en-1-one 15f

C₁₆H₁₃BrO₂, MW=317.18 g.mol⁻¹



Yellow solid, melting point: 157-158 °C

Yield: 85%

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 8.06 (d, J = 15.5 Hz, 1H, H₈), 7.93 – 7.84 (m, 2H, H₁₂), 7.68 – 7.61 (m, 2H, H₁₃), 7.36 (d, J = 15.5 Hz, 1H, H₉), 7.17 (d, J = 2.7 Hz, 1H, H₆), 7.10 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H₃), 6.82 (dd, J = 8.3, 2.7 Hz, 1H, H₂), 4.93 (s, 1H, OH), 2.39 (d, J = 0.6 Hz, 3H, H₇).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ 189.5 (C₁₀), 154.0 (C₁), 142.9 (C₈), 137.0 (C_{5 or 11}), 134.8 (C_{5 or 11}), 132.2 (C₃), 132.1 (2C, C₁₃), 131.1 (C₄), 130.2 (2C, C₁₂), 122.8 (C₉), 118.0 (C₂), 114.2 (C₁₄), 112.8 (C₆), 19.1 (C₇).

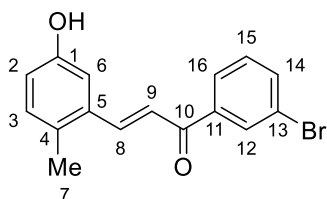
IR (cm⁻¹): 3280 (ν_{O-H}), 2920 (ν_{as} CH₃), 1659 (ν_{C=O}), 1642 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1591 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1575 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1491 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1310 (δ_{O-H}), 1161 (ν_{C-O phenol}), 1069 (ν_{C_{Ar}-Br}).

HRMS (ASAP-): Calculated for C₁₆H₁₂O₂Br [M-H]⁻: 315.0021, Found: 315.0020.

R_f (DCM/DE 99:1): 0.29

(E)-1-(3-bromophenyl)-3-(5-hydroxy-2-methylphenyl)prop-2-en-1-one 15g

C₁₆H₁₃BrO₂, MW=317.18 g.mol⁻¹



Yellow solid, melting point: 161-163 °C

Yield: 35%

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ 9.35 (s, 1H, OH), 8.30 (t, J = 1.7 Hz, 1H, H₁₂), 8.13 (ddd, J = 7.9, 1.7, 1.0 Hz, 1H, H₁₆), 7.94 (d, J = 15.5 Hz, 1H, H₈), 7.87 (ddd, J = 7.9, 1.7, 1.0 Hz, 1H, H₁₄), 7.70 (d, J = 15.5 Hz, 1H, H₉), 7.54 (t, J = 7.9 Hz, 1H, H₁₅), 7.38 (d, J = 2.5 Hz, 1H, H₆), 7.08 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H₃), 6.80 (dd, J = 8.3, 2.5 Hz, 1H, H₂), 2.32 (s, 3H, H₇).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ 188.0 (C₁₀), 155.6 (C₁), 142.1 (C₈), 139.6 (C₁₁), 135.7 (C₁₄), 133.8 (C₅), 131.6 (C₃), 131.0 (2C, C₁₂₋₁₅), 128.6 (C₄), 127.5 (C₁₆), 122.3 (C₁₃), 122.2 (C₉), 118.1 (C₂), 113.1 (C₆), 18.3 (C₇).

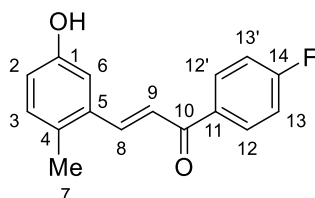
IR (cm⁻¹): 3209 (ν_{O-H}), 3020 (ν_{C_{Ar}-H}), 2922 (ν_{as} CH₃), 1647 (ν_{C=O}), 1605 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1578 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1558 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1459 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1334 (δ_{O-H}), 1255 (ν_{C-O phenol}), 1047 (ν_{C_{Ar}-Br}).

HRMS (ASAP+): Calculated for C₁₆H₁₄O₂Br [M+H]⁺: 317.0177, Found: 317.0165.

R_f (DCM/DE 99:1): 0.34

(*E*)-1-(4-fluorophenyl)-3-(5-hydroxy-2-methylphenyl)prop-2-en-1-one 15i

C₁₆H₁₃FO₂, MW=256.28 g.mol⁻¹



Yellow solid, melting point: 135-136 °C

Yield: 87%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 8.09 – 8.01 (m, 3H, H₈₋₁₂), 7.38 (d, J = 15.5 Hz, 1H, H₉), 7.22 – 7.14 (m, 3H, H₆₋₁₃), 7.10 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H₃), 6.82 (dd, J = 8.3, 2.7 Hz, 1H, H₂), 4.96 (s, 1H, OH), 2.39 (s, 3H, H₇).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 189.0 (C₁₀), 165.8 (d, J = 254.8 Hz, C₁₄), 154.1 (C₁), 142.7 (C₈), 135.0 (C₅), 134.7 (d, J = 3.0 Hz, C₁₁), 132.2 (C₃), 131.3 (d, J = 9.2 Hz, 2C, C₁₂), 131.0 (C₄), 123.0 (C₉), 117.9 (C₂), 115.9 (d, J = 21.9 Hz, 2C, C₁₃), 112.9 (C₆), 19.0 (C₇).

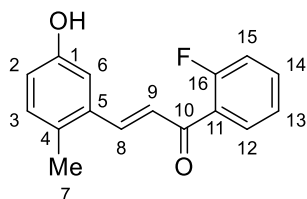
IR (cm⁻¹): 3210 (ν_{O-H}), 3018 (ν_{C_{Ar}-H}), 1650 (ν_{C=O}), 1597 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1572 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1499 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1438 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1339 (δ_{O-H}), 1255 (ν_{C_{Ar}-F}), 1216 (ν_{C-O phenol}).

HRMS (ASAP-): Calculated for C₁₆H₁₂O₂F [M-H]⁻: 255.0821, Found: 255.0831.

R_f (DCM/DE 99:1): 0.28

(E)-1-(2-fluorophenyl)-3-(5-hydroxy-2-methylphenyl)prop-2-en-1-one 15j

C₁₆H₁₃FO₂, MW=256.28 g.mol⁻¹



Yellow solid, melting point: 110-112 °C

Yield: 46%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.99 (dd, J = 15.7, 1.7 Hz, 1H, H₈), 7.83 (td, J = 7.5, 1.9 Hz, 1H, H₁₃), 7.56 – 7.49 (m, 1H, H₁₄), 7.32 – 7.22 (m, 2H, H₉₋₁₂), 7.20 – 7.12 (m, 2H, H₆₋₁₅), 7.09 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H₃), 6.81 (dd, J = 8.3, 2.7 Hz, 1H, H₂), 4.87 (s, 1H, OH), 2.38 (s, 3H, H₇).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 189.1 (d, J = 2.5 Hz, C₁₀), 161.3 (d, J = 253.4 Hz, C₁₆), 153.9 (C₁), 142.2 (C₈), 134.7 (C₅), 134.0 (d, J = 8.8 Hz, C₁₄), 132.0 (C₃), 131.0 (d, J = 2.7 Hz, C₁₃), 131.0 (C₄), 127.1 (d, J = 12.8 Hz, C₁₁), 126.7 (d, J = 6.6 Hz, C₁₂), 124.5 (d, J = 3.6 Hz, C₉), 117.8 (C₂), 116.6 (d, J = 23.3 Hz, C₁₅), 112.9 (C₆), 18.8 (C₇).

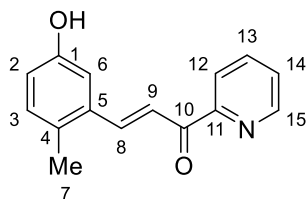
IR (cm⁻¹): 3231 (ν_{O-H}), 2943 (ν_{as} CH₃), 1649 (ν_{C=O}), 1606 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1583 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1478 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1449 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1337 (δ_{O-H}), 1250 (ν_{C_{Ar}-F}), 1232 (ν_{C-O phenol}).

HRMS (ASAP-): Calculated for C₁₆H₁₂O₂F [M-H]⁻: 255.0821, Found: 255.0834.

R_f (DCM/DE 99:1): 0.34

(E)-3-(5-hydroxy-2-methylphenyl)-1-(pyridin-2-yl)prop-2-en-1-one 15m

C₁₅H₁₃NO₂, MW=239.27 g.mol⁻¹



Yellow solid, melting point: 191-193 °C

Yield: 37%

¹H NMR (400 MHz, acetone-*d*₆/D₂O 2:1, ppm): δ 9.19 (s, 1H, H₁₂), 8.76 (s, 1H, H₁₄), 8.42 (dq, J = 8.1, 1.9 Hz, 1H, H₁₃), 8.01 (dt, J = 15.5, 2.3 Hz, 1H, H₈), 7.68 – 7.50 (m, 2H, H₉₋₁₅), 7.28 (d, J = 2.2 Hz, 1H, H₆), 7.05 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H₃), 6.82 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H, H₂), 2.30 (s, 3H, H₇).

¹³C NMR (100 MHz, acetone-*d*₆/D₂O 2:1, ppm): δ 190.0 (C₁₀), 156.2 (C₁), 153.5 (C₁₄), 149.8 (C₁₂), 143.7 (C₈), 137.1 (C₁₃), 134.5 (C₅ or 11), 134.1 (C₅ or 11), 132.6 (C₃), 130.2 (C₄), 124.9 (C₁₅), 122.6 (C₉), 119.1 (C₂), 113.2 (C₆), 18.5 (C₇).

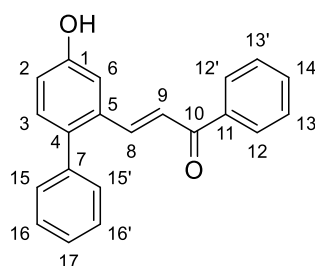
IR (cm⁻¹): 3063 (ν_{O-H}), 2918 (ν_{as} CH₃), 2863 (ν_s CH₃), 1658 (ν_{C=O}), 1593 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1497 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1461 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1442 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1326 (δ_{O-H}), 1240 (ν_{C_{Ar}-F}), 1222 (ν_{C-O phenol}).

HRMS (ASAP-): Calculated for C₁₅H₁₂NO₂ [M-H]⁻: 238.0868, Found: 238.0874.

R_f (DCM/DE 99:1): 0.02

(*E*)-3-(4-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)-1-phenylprop-2-en-1-one 15n

C₂₁H₁₆O₂, MW=300.36 g.mol⁻¹



Yellowish solid, melting point: 143-145 °C

Yield: 72%

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, ppm): δ 7.95 – 7.90 (m, 2H, H₁₃), 7.70 (d, J = 15.7 Hz, 1H, H₈), 7.60 – 7.53 (m, 1H, H₁₄), 7.50 – 7.42 (m, 3H, H₉₋₁₂), 7.42 – 7.37 (m, 2H, H₁₆), 7.36 – 7.30 (m, 2H, H₆₋₁₇), 7.27 – 7.24 (m, 2H, H₁₅), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H₃), 6.94 (dd, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H, H₂).

¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD, ppm): δ 192.9 (C₁₀), 158.3 (C₁), 145.8 (C₈), 141.5 (C₄ or 7), 139.3 (C₄ or 7), 136.8 (C₅ or 11), 135.0 (C₅ or 11), 134.0 (C₁₄), 132.8 (C₃), 131.1 (2C, C₁₅), 129.7 (2C, C₁₂), 129.6 (2C, C₁₆), 129.3 (2C, C₁₃), 128.1 (C₁₇), 124.1 (C₉), 119.0 (C₂), 113.9 (C₆).

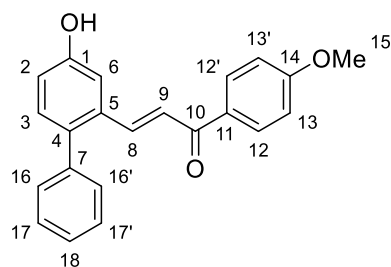
IR (cm⁻¹): 3341 (ν_{O-H}), 3059 (ν_{C_{Ar}-H}), 3027 (ν_{C_{sp}²-H}), 1648 (ν_{C=O}), 1596 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1571 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1501 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1445 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1340 (δ_{O-H}), 1258 (ν_{C-O phenol}).

HRMS (ASAP-): Calculated for C₂₁H₁₅O₂ [M-H]⁻: 299.1072, Found: 299.1076.

R_f (DCM/DE 99:1): 0.29

(E)-3-(4-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)-1-(4-methoxyphenyl)prop-2-en-1-one 15o

C₂₂H₁₈O₃, MW=330.38 g.mol⁻¹



Yellowish solid, melting point: 168-170 °C

Yield: 45%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 8.00 – 7.91 (m, 2H, H₁₂), 7.75 (d, J = 15.7 Hz, 1H, H₈), 7.44 – 7.33 (m, 4H, H₉₋₁₇₋₁₈), 7.34 – 7.24 (m, 4H, H₃₋₆₋₁₆), 6.98 – 6.90 (m, 3H, H₂₋₁₃), 5.00 (s, 1H, OH), 3.88 (s, 3H, H₁₅).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 187.4 (C₁₀), 163.2 (C₁₄), 156.9 (C₁), 141.8 (C₈), 139.8 (C₁₁), 134.3 (C₅), 133.3 (C₄ or 7), 131.5 (C₄ or 7), 130.8 (2C, C₁₆), 130.3 (C₃), 129.7 (2C, C₁₂), 128.3 (2C, C₁₇), 127.0 (C₁₈), 122.6 (C₉), 117.8 (C₂), 114.0 (2C, C₁₃), 113.1 (C₆), 55.5 (C₁₅).

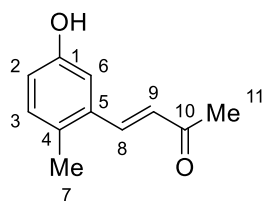
IR (cm⁻¹): 3167 (ν_{O-H}), 2999 (ν_{C_{Ar}-H}), 2836 (ν_s CH₃), 1637 (ν_{C=O}), 1596 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1558 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1505 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1449 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1333 (δ_{O-H}), 1258 (ν_{C-O} ether), 1235 (ν_{C-O} phenol).

HRMS (ASAP-): Calculated for C₂₂H₁₇O₃ [M-H]⁻: 329.1178, Found: 329.1183.

R_f (DCM/DE 99:1): 0.22

(E)-4-(5-hydroxy-2-methylphenyl)but-3-en-2-one 15p

C₁₁H₁₂O₂, MW=176.22 g.mol⁻¹



Yellowish solid, melting point: 140-142 °C

Yield: 49%

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ 9.33 (s, 1H, OH), 7.70 (d, J = 16.2 Hz, 1H, H₈), 7.05 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H₃), 7.03 (d, J = 2.6 Hz, 1H, H₆), 6.75 (dd, J = 8.3, 2.6 Hz, 1H, H₂), 6.57 (d, J = 16.2 Hz, 1H, H₉), 2.34 (s, 3H, H₁₁), 2.30 (s, 3H, H₇).

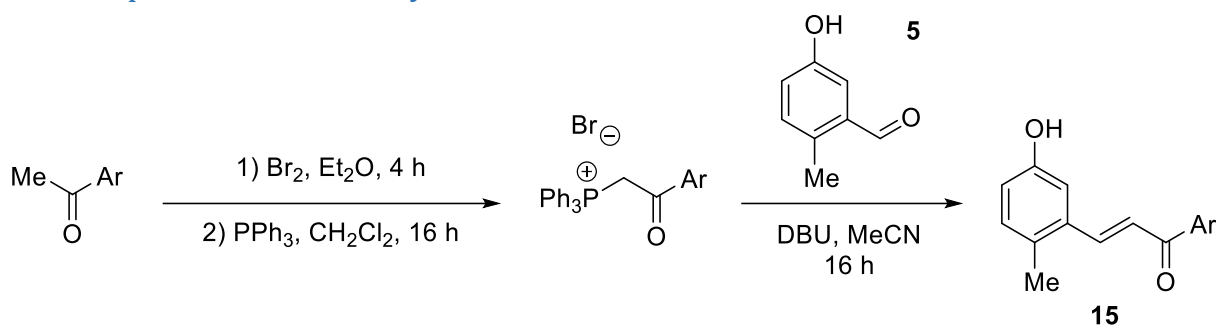
¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ 197.9 (C₁₀), 155.6 (C₁), 140.4 (C₈), 133.7 (C₅), 131.7 (C₃), 128.0 (C₄), 127.8 (C₉), 117.7 (C₂), 112.4 (C₆), 27.6 (C₁₁), 18.3 (C₇).

IR (cm⁻¹): 3148 (ν_{O-H}), 3057 (ν_{C_{Ar}-H}), 3021 (ν_{C_{sp}²-H}), 2920 (ν_{as} CH₃), 1681 (ν_{C=O}), 1620 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1601 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1502 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1464 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1324 (δ_{O-H}), 1240 (ν_{C-O} phenol).

HRMS (ASAP-): Calculated for C₁₁H₁₁O₂ [M-H]⁻: 175.0759, Found: 175.0762.

R_f (DCM/DE 99:1): 0.12

General procedure for the synthesis of substrates **22h**, **22k** and **22l**



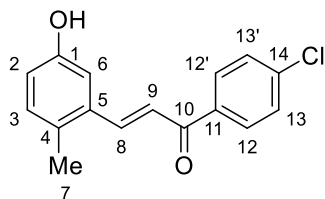
Substituted acetophenone (10 mmol, 1 eq) was dissolved in anhydrous diethyl ether (15 mL) under argon. Bromine (510 μL, 9.9 mmol, 0.99 eq) was then slowly added and the mixture was stirred at room temperature for 4 hours (monitoring by TLC (cyclohexane/ethyl acetate 9:1) was carried out to ensure the aldehyde conversion). Water (10 mL) was added, then the phases were separated, and the aqueous layer was extracted with diethyl ether (2x). The combined organic layers were washed with sat. aqueous NaHCO₃, then sat. aqueous Na₂S₂O₃, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated in vacuo. The crude products were used in the next step without further purification.

Substituted bromoacetophenone was dissolved in 8 mL of anhydrous dichloromethane and added to a solution of triphenylphosphine (3.09 g, 9.5 mmol, 0.95 eq) in anhydrous dichloromethane (22 mL). The originally clear yellow solution was stirred at room temperature for 16 hours and became a suspension of a white solid (triphenylphosphine conversion could be monitored by ³¹P NMR). The solvent was evaporated under reduced pressure, then the resulting paste was triturated and washed thoroughly with diethyl ether to yield a white powder, which was used directly in the subsequent Wittig reaction.

5-hydroxy-2-methylbenzaldehyde **5** (136 mg, 1 mmol, 1 eq) was placed in a dried round bottom flask with the phosphonium salt (1.1 mmol, 1.1 eq) under argon. Acetonitrile (5 mL) and DBU (165 μL, 1.2 mmol, 1.2 eq) were added, then the solution was refluxed for 16 h. The solvent was evaporated, then the resulting paste was partitioned between water (10 mL) and ethyl acetate (10 mL). The phases were separated, then the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (2x). The combined organic layers were dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo. The crude product was purified by column chromatography over silica gel (dichloromethane/diethyl ether) to afford the expected product **15**.

(E)-1-(4-chlorophenyl)-3-(5-hydroxy-2-methylphenyl)prop-2-en-1-one 15h

C₁₆H₁₃ClO₂, MW=272.73 g.mol⁻¹



Yellow solid, melting point: 166-167 °C

Yield: 28%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 8.06 (d, J = 15.5 Hz, 1H, H₈), 8.00 – 7.94 (m, 2H, H₁₂), 7.51 – 7.45 (m, 2H, H₁₃), 7.36 (d, J = 15.5 Hz, 1H, H₉), 7.17 (d, J = 2.7 Hz, 1H, H₆), 7.10 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H₃), 6.81 (dd, J = 8.2, 2.7 Hz, 1H, H₂), 4.74 (s, 1H, OH), 2.40 (s, 3H, H₇).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 189.3 (C₁₀), 154.0 (C₁), 142.8 (C₈), 139.5 (C₁₄), 136.7 (C₅ or 11), 135.0 (C₅ or 11), 132.2 (C₃), 131.1 (C₄), 130.1 (2C, C₁₂), 129.1 (2C, C₁₃), 122.9 (C₉), 117.9 (C₂), 112.9 (C₆), 19.0 (C₇).

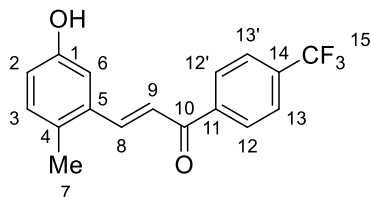
IR (cm⁻¹): 3273 (ν_{O-H}), 3020 (ν_{C_{Ar}-H}), 2922 (ν_{as} CH₃), 1659 (ν_{C=O}), 1619 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1594 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1564 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1494 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1326 (δ_{O-H}), 1241 (ν_{C-O phenol}), 1086 (ν_{C_{Ar}-Cl}).

HRMS (ASAP-): Calculated for C₁₆H₁₂O₂Cl [M-H]⁻: 271.0526, Found: 271.0533.

R_f (DCM/DE 99:1): 0.30

(E)-3-(5-hydroxy-2-methylphenyl)-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one 15k

C₁₇H₁₃F₃O₂, MW=306.28 g.mol⁻¹



Yellow solid, melting point: 160-162 °C

Yield: 40%

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ 9.37 (s, 1H, OH), 8.31 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H₁₂), 8.00 – 7.89 (m, 3H, H₈₋₁₃), 7.69 (d, J = 15.5 Hz, 1H, H₉), 7.35 (d, J = 2.5 Hz, 1H, H₆), 7.09 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H₃), 6.81 (dd, J = 8.3, 2.5 Hz, 1H, H₂), 2.33 (s, 3H, H₇).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ 188.7 (C₁₀), 155.7 (C₁), 142.5 (C₈), 140.9 (C₁₁), 133.7 (C₅), 132.4 (q, J = 31.9 Hz, C₁₄), 131.7 (C₃), 129.3 (2C, C₁₂), 128.7 (C₄), 125.7 (q, J = 3.7 Hz, 2C, C₁₃), 123.8 (q, J = 272.6 Hz, C₁₅), 122.3 (C₉), 118.3 (C₂), 113.1 (C₆), 18.3 (C₇).

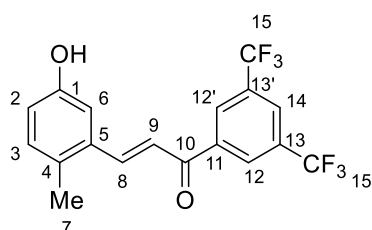
IR (cm⁻¹): 3226 (ν_{O-H}), 3030 (ν_{C_{Ar}-H}), 2868 (ν_s CH₃), 1649 (ν_{C=O}), 1605 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1587 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1511 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1447 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1386 (ν_{C-F}), 1317 (δ_{O-H}), 1255 (ν_{C-O phenol}).

HRMS (ASAP-): Calculated for C₁₇H₁₂O₂F₃ [M-H]⁻: 305.0789, Found: 305.0792.

R_f (DCM/DE 99:1): 0.33

(*E*)-1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-(5-hydroxy-2-methylphenyl)prop-2-en-1-one
15l

C₁₈H₁₂F₆O₂, MW=374.28 g.mol⁻¹



Yellow solid, melting point: 194-195 °C

Yield: 29%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 8.46 – 8.41 (m, 2H, H₁₂), 8.15 (d, J = 15.5 Hz, 1H, H₈), 8.09 (bs, 1H, H₁₄), 7.36 (d, J = 15.5 Hz, 1H, H₉), 7.21 (d, J = 2.7 Hz, 1H, H₆), 7.13 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H₃), 6.85 (dd, J = 8.3, 2.7 Hz, 1H, H₂), 4.79 (s, 1H, OH), 2.42 (s, 3H, H₇).

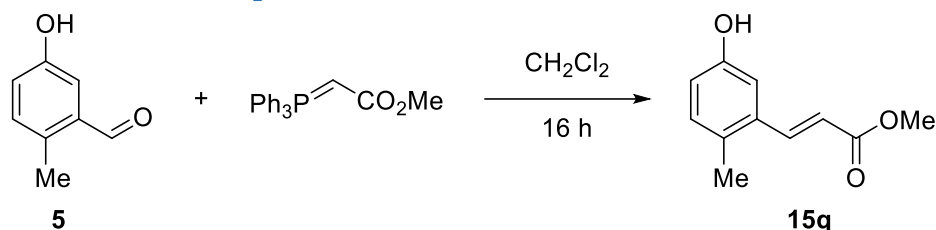
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 187.5 (C₁₀), 154.0 (C₁), 144.6 (C₈), 139.8 (C₁₁), 134.2 (C₅), 132.6 (C₁₃), 132.3 (C₃), 131.4 (C₁₃), 128.5 (2C, C₁₂), 126.1 (C₄), 125.5 (d, J = 227.1 Hz, 2C, C₁₅), 124.3 (C₁₄), 121.6 (C₉), 118.4 (C₂), 112.7 (C₆), 18.8 (C₇).

IR (cm⁻¹): 3378 (ν_{O-H}), 3254 (ν_{C_{Ar}-H}), 1672 (ν_{C=O}), 1608 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1588 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1502 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1459 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1366 (ν_{C-F}), 1331 (δ_{O-H}), 1229 (ν_{C-O phenol}).

HRMS (ASAP-): Calculated for C₁₈H₁₁O₂F₆ [M-H]⁻: 373.0663, Found: 373.0654.

R_f (DCM/DE 99:1): 0.46

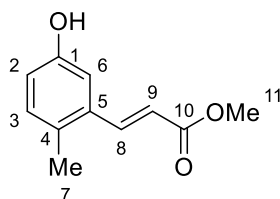
Synthesis of substrate **15q**



5-hydroxy-2-methylbenzaldehyde **5** (136 mg, 1 mmol, 1 eq) and methyl (triphenylphosphoranylidene)acetate (501 mg, 1.5 mmol, 1.5 eq) were dissolved in dichloromethane (5 mL). The mixture was stirred overnight at room temperature, then water (5 mL) was added. The phases were separated, then the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (2x). The combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated in vacuo. The crude product was purified by column chromatography over silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 70:30) to yield substrate **15q** (172 mg, 0.90 mmol, 90%).

Methyl (*E*)-3-(5-hydroxy-2-methylphenyl)acrylate **15q**

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_3$, MW=192.21 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$



Yellowish solid, melting point: 88-89 °C

Yield: 90%

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 7.92 (d, J = 15.9 Hz, 1H, H₈), 7.08 – 7.04 (m, 1H, H₃), 7.03 (d, J = 2.7 Hz, 1H, H₆), 6.79 (dd, J = 8.3, 2.7 Hz, 1H, H₂), 6.31 (d, J = 15.9 Hz, 1H, H₉), 3.82 (s, 3H, H₁₁), 2.34 (d, J = 0.6 Hz, 3H, H₇).

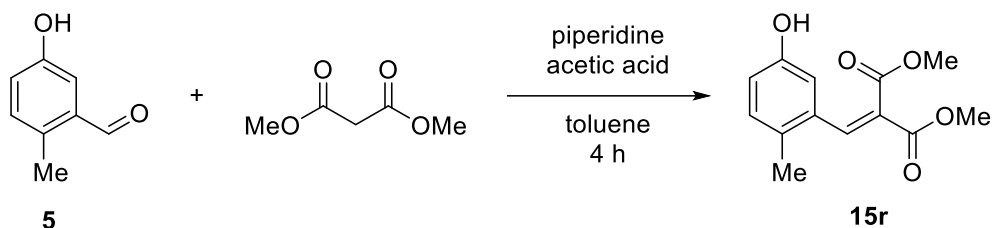
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 167.8 (C₁₀), 154.2 (C₁), 142.7 (C₈), 134.4 (C₅), 132.1 (C₃), 130.2 (C₄), 119.0 (C₉), 117.6 (C₂), 112.9 (C₆), 52.0 (C₁₁), 18.9 (C₇).

IR (cm^{-1}): 3287 ($\nu_{\text{O-H}}$), 3029 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}-\text{H}}$), 2953 ($\nu_{\text{as CH}_3}$), 1683 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1628 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}}}$), 1605 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}}}$), 1499 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}}}$), 1454 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}}}$), 1331 ($\delta_{\text{O-H}}$), 1289 ($\nu_{\text{C-O ester}}$), 1249 ($\nu_{\text{C-O phenol}}$).

HRMS (ASAP+): Calculated for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 193.0865, Found: 193.0857.

R_f (DCM/DE 99:1): 0.20

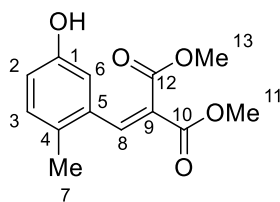
Synthesis of substrate **15r**



5-hydroxy-2-methylbenzaldehyde **5** (136 mg, 1 mmol, 1 eq) and dimethyl malonate (130 μ L, 1.1 mmol, 1.1 eq) were dissolved in toluene. 3 drops of piperidine and 2 drops of acetic acid were added. A Dean-Stark apparatus was placed over the round-bottom flask, then the mixture was refluxed for 4 hours. The formation of a small drop of water could be observed in the bottom of the Dean-Stark apparatus. After cooling, the solvent was evaporated under reduced pressure, then the crude product was purified by column chromatography over silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 70:30) to yield substrate **15r** (187 mg, 0.75 mmol, 75%).

Dimethyl 2-(5-hydroxy-2-methylbenzylidene)malonate **15r**

$C_{13}H_{14}O_5$, MW=250.25 g.mol⁻¹



Yellow solid, melting point: 88-90 °C

Yield: 75%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.94 (s, 1H, H₈), 7.07 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H₃), 6.80 (d, J = 2.6 Hz, 1H, H₆), 6.78 (dd, J = 8.1, 2.6 Hz, 1H, H₂), 5.16 (s, 1H, OH), 3.86 (s, 3H, H₁₁ or 13), 3.76 (s, 3H, H₁₁ or 13), 2.29 (s, 3H, H₇).

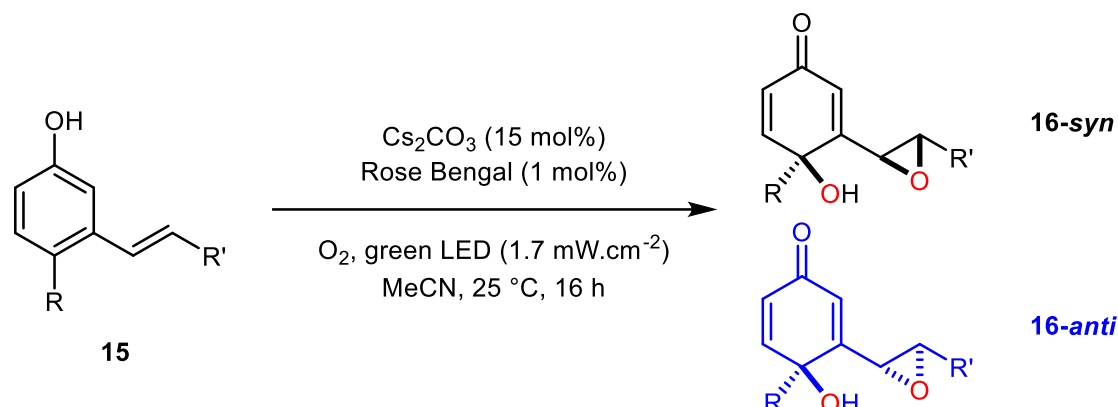
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 167.2 (C₁₀ or 12), 164.5 (C₁₀ or 12), 154.0 (C₁), 142.2 (C₈), 133.4 (C₅), 131.8 (C₃), 130.0 (C₉), 127.1 (C₄), 117.6 (C₂), 114.3 (C₆), 52.8 (2C, C₁₁₋₁₃), 19.0 (C₇).

IR (cm⁻¹): 3399 (ν_{O-H}), 2955 ($\nu_{as CH_3}$), 1732 ($\nu_{C=O}$), 1697 ($\nu_{C=O}$), 1621 ($\nu_{C=C}$), 1360 (δ_{O-H}), 1301 (ν_{C-O} ester), 1269 (ν_{C-O} ester), 1220 (ν_{C-O} phenol).

HRMS (ASAP-): Calculated for $C_{13}H_{13}O_5$ [M-H]⁻: 249.0763, Found: 249.0767.

R_f (DCM/DE 99:1): 0.23

General procedure for the photooxygenation of aldehydic precursors

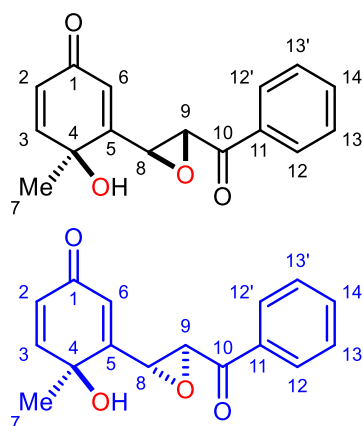


Substituted phenol (0.25 mmol, 1 eq), cesium carbonate (4.1 mg, 0.05 eq) and Rose Bengal (2.5 mg, 0.01 eq) were placed in a tube with acetonitrile (10 mL). The solution was gently sparged with dioxygen (flow rate of $7.3 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$), stirred, and placed in front of a green LED ($\mathcal{P}_S = 1.7 \text{ mW}\cdot\text{cm}^{-2}$) for 16 hours.

After switching off the LED, the solvent was evaporated. The crude product was purified by column chromatography over silica gel to afford the products.

3-(3-benzoyloxiran-2-yl)-4-hydroxy-4-methylcyclohexa-2,5-dien-1-one **16a**

$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_4$, MW=270.28 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$



Phenol **15a** was photooxygenated using the general procedure giving rise to **16a** as a mixture of diastereomers (9:1). The purification step used a mixture of dichloromethane and diethyl ether (90:10) to yield the epoxide **16a** as a mixture of diastereomers.

White solid

Yield: 90%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 8.15 – 8.09 (m, $2\text{H}_{\text{syn}} + 2\text{H}_{\text{anti}}$, $\text{H}_{12} + \text{H}_{12}$), 7.77 – 7.69 (m, $1\text{H}_{\text{syn}} + 1\text{H}_{\text{anti}}$, $\text{H}_{14} + \text{H}_{14}$), 7.64 – 7.55 (m, $2\text{H}_{\text{syn}} + 2\text{H}_{\text{anti}}$, $\text{H}_{13} + \text{H}_{13}$), 7.01 (d, $J = 10.0 \text{ Hz}$, 1H_{anti} ,

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 6.97 (d, J = 10.0 Hz, 1H_{syn}, H₃), 6.09 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H_{syn}+1H_{anti}, H₂+H₂), 6.02 (s, 1H_{syn}+1H_{anti}, OH+OH), 6.00 (dd, J = 2.0, 0.8 Hz, 1H_{syn}+1H_{anti}, H₆+H₆), 4.76 (d, J = 2.0 Hz, 1H_{syn}, H₉), 4.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H_{anti}, H₉), 3.96 (dd, J = 2.0, 0.8 Hz, 1H_{anti}, H₈), 3.93 (dd, J = 2.0, 0.8 Hz, 1H_{syn}, H₈), 1.49 (s, 3H_{anti}, H₇), 1.35 (s, 3H_{syn}, H₇).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 192.3 (C₁₀), 184.8 (C₁), 159.6 (C₅), 154.5 (C₃), 135.0 (C₁₁), 134.3 (C₁₄), 129.0 (2C, C₁₃), 128.4 (2C, C₁₂), 125.4 (C₂), 121.0 (C₆), 67.1 (C₄), 59.4 (C₉), 55.0 (C₈), 26.4 (C₇).

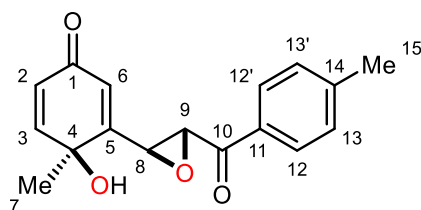
IR (cm⁻¹): 3400 ($\nu_{\text{O-H}}$), 3062 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}-\text{H}}$), 2975 ($\nu_{\text{C}_{\text{sp}^2}-\text{H}}$), 2925 ($\nu_{\text{as CH}_3}$), 2854 ($\nu_{\text{s CH}_3}$), 1665 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1627 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1448 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}}}$), 1357 ($\delta_{\text{O-H}}$), 1295 ($\nu_{\text{C-O}}$ epoxide), 1230 ($\nu_{\text{C-O}}$ alcohol), 877 ($\delta_{\text{as epoxide}}$), 761 ($\delta_{\text{s epoxide}}$).

HRMS (ASAP+): Calculated for C₁₆H₁₅O₄ [M+H]⁺: 271.0970, Found: 271.0971.

R_f (DCM/DE 99:1): 0.27

4-hydroxy-4-methyl-3-(3-(4-methylbenzoyl)oxiran-2-yl)cyclohexa-2,5-dien-1-one **16b**

C₁₇H₁₆O₄, MW=284.31 g.mol⁻¹



Phenol **15b** was photooxygenated using the general procedure giving rise to **16b** as a mixture of diastereomers (10:1). The purification step used a mixture of dichloromethane and diethyl ether (90:10) to yield the epoxide **16b-syn** as a unique diastereomer.

Yellowish solid, melting point: 133-134 °C

Yield: 91%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 8.02 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H₁₃), 7.39 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H₁₂), 6.96 (d, J = 10.0 Hz, 1H, H₃), 6.08 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H, H₂), 6.02 (s, 1H, OH), 5.99 (dd, J = 2.0, 0.8 Hz, 1H, H₆), 4.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H₉), 3.91 (dd, J = 2.0, 0.8 Hz, 1H, H₈), 2.40 (s, 3H, H₁₅), 1.34 (s, 3H, H₇).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 191.7 (C₁₀), 184.8 (C₁), 159.7 (C₅), 154.5 (C₃), 145.0 (C₁₄), 132.5 (C₁₁), 129.6 (2C, C₁₃), 128.5 (2C, C₁₂), 125.4 (C₂), 120.8 (C₆), 67.0 (C₄), 59.3 (C₉), 54.9 (C₈), 26.4 (C₇), 21.2 (C₁₅).

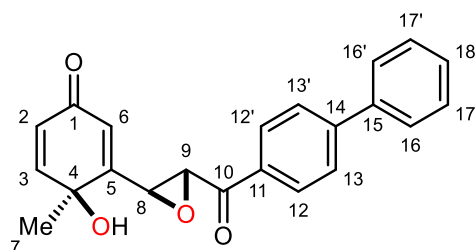
IR (cm⁻¹): 3388 ($\nu_{\text{O-H}}$), 3039 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}-\text{H}}$), 2977 ($\nu_{\text{C}_{\text{sp}^2}-\text{H}}$), 2925 ($\nu_{\text{as CH}_3}$), 2866 ($\nu_{\text{s CH}_3}$), 1669 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1627 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1604 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}}}$), 1359 ($\delta_{\text{O-H}}$), 1291 ($\nu_{\text{C-O}}$ epoxide), 1182 ($\nu_{\text{C-O}}$ alcohol), 821 ($\delta_{\text{as epoxide}}$), 734 ($\delta_{\text{s epoxide}}$).

HRMS (ASAP+): Calculated for C₁₇H₁₇O₄ [M+H]⁺: 285.1127, Found: 285.1127

R_f (DCM/DE 99:1): 0.22

3-(3-([1,1'-biphenyl]-4-carbonyl)oxiran-2-yl)-4-hydroxy-4-methylcyclohexa-2,5-dien-1-one **16c**

C₂₂H₁₈O₄, MW=346.38 g.mol⁻¹



Phenol **15c** was photooxygenated using the general procedure giving rise to **16c** as a mixture of diastereomers (8:1). The purification step used a mixture of dichloromethane and diethyl ether (90:10) to yield the epoxide **16c-syn** as a unique diastereomer.

Yellowish solid, melting point: 142-144 °C

Yield: 45%

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ 8.21 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H₁₂), 7.89 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H₁₃), 7.82 – 7.74 (m, 2H, H₁₆), 7.57 – 7.41 (m, 3H, H₁₇₋₁₈), 6.98 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, H₁₃), 6.10 (dd, *J* = 10.0, 2.0 Hz, 1H, H₂), 6.07 (s, 1H, OH), 6.01 (dd, *J* = 2.0, 0.8 Hz, 1H, H₆), 4.82 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H₉), 3.95 (dd, *J* = 1.9, 0.8 Hz, 1H, H₈), 1.37 (s, 3H, H₇).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ 191.9 (C₁₀), 184.9 (C₁), 159.8 (C₅), 154.7 (C₄), 145.6 (C₁₄), 138.6 (C₁₅), 133.8 (C₁₁), 129.2 (4C, C₁₂₋₁₇), 128.7 (C₁₈), 127.2 (2C, C₁₃), 127.1 (2C, C₁₆), 125.5 (C₂), 121.0 (C₆), 67.1 (C₄), 59.4 (C₉), 55.2 (C₈), 26.5 (C₇).

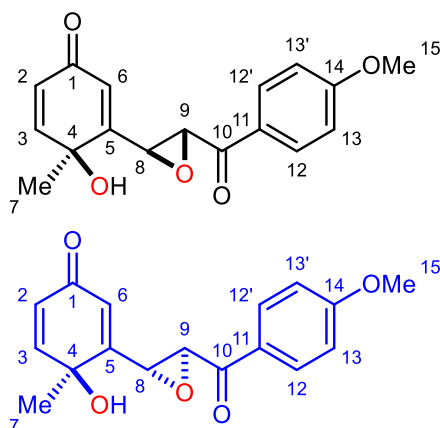
IR (cm⁻¹): 3412 (ν_{O-H}), 3309 (ν_{C_{Ar}-H}), 2974 (ν_{as} CH₃), 1670 (ν_{C=O}), 1628 (ν_{C=O}), 1604 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1559 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1486 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1448 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1301 (δ_{O-H}), 1278 (ν_{C-O} epoxide), 1159 (ν_{C-O} alcohol), 852 (δ_{as} epoxide), 738 (δ_s epoxide).

HRMS (ASAP+): Calculated for C₂₂H₁₉O₄ [M+H]⁺: 347.1291, Found: 347.1291.

R_f (DCM/DE 99:1): 0.06

4-hydroxy-3-(3-(4-methoxybenzoyl)oxiran-2-yl)-4-methylcyclohexa-2,5-dien-1-one **16d**

C₁₇H₁₆O₅, MW=300.31 g.mol⁻¹



Phenol **15d** was photooxygenated using the general procedure giving rise to **16d** as a mixture of diastereomers (10:1). The purification step used a mixture of dichloromethane and diethyl ether (90:10) to yield the epoxide **16d** as a mixture of diastereomers.

Yellow solid

Yield: 88%

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ 8.14 – 8.07 (m, 2H_{syn}+2H_{anti}, H₁₂+H₁₂), 7.12 – 7.07 (m, 2H_{syn}+2H_{anti}, H₁₃+H₁₃), 7.00 (d, J = 10.0 Hz, 1H_{anti}), 6.97 (d, J = 10.0 Hz, 1H_{syn}, H₃), 6.08 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H_{syn}+1H_{anti}, H₂+H₂), 6.02 (s, 1H_{syn}+1H_{anti}, OH+OH), 5.99 (dd, J = 2.0, 0.8 Hz, 1H_{syn}+1H_{anti}, H₆+H₆), 4.70 (d, J = 2.0 Hz, 1H_{syn}, H₉), 4.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H_{anti}, H₉), 3.93 – 3.89 (m, 1H_{syn}+1H_{anti}, H₈+H₈), 3.87 (s, 3H_{syn}+3H_{anti}, H₁₅+H₁₅), 1.48 (s, 3H_{anti}, H₇), 1.34 (s, 3H_{syn}, H₇).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ 190.4 (C₁₀), 184.8 (C₁), 164.0 (C₁₄), 159.8 (C₅), 154.5 (C₃), 130.8 (2C, C₁₂), 128.0 (C₁₁), 125.4 (C₂), 120.8 (C₆), 114.3 (2C, C₁₃), 67.0 (C₄), 59.1 (C₉), 55.7 (C₁₅), 54.8 (C₈), 26.5 (C₇).

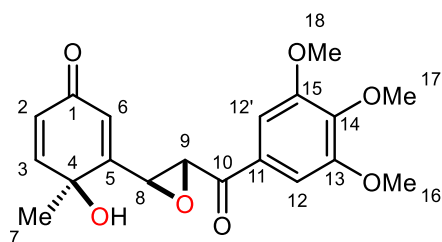
IR (cm⁻¹): 3372 (ν_{O-H}), 2928 (ν_{as} CH₃), 2844 (ν_s CH₃), 1654 (ν_{C=O}), 1626 (ν_{C=O}), 1598 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1596 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1511 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1428 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1302 (δ_{O-H}), 1245 (ν_{C-O} epoxide), 1172 (ν_{C-O} ether), 1153 (ν_{C-O} alcohol), 837 (δ_{as} epoxide), 741 (δ_s epoxide).

HRMS (ASAP+): Calculated for C₁₇H₁₇O₅ [M+H]⁺: 301.1079, Found: 301.1076.

R_f (DCM/DE 99:1): 0.19

4-hydroxy-4-methyl-3-(3-(3,4,5-trimethoxybenzoyl)oxiran-2-yl)cyclohexa-2,5-dien-1-one **16e**

C₁₉H₂₀O₇, MW=360.36 g.mol⁻¹



Phenol **15e** was photooxygenated using the general procedure. The purification step used a mixture of dichloromethane and diethyl ether (90:10) to yield the epoxide **16e-syn** as a unique diastereomer.

White solid, melting point: 154-155 °C

Yield: 90%

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ 7.41 (s, 2H, H₁₂), 6.98 (d, J = 10.0 Hz, 1H, H₃), 6.09 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H, H₂), 6.06 (s, 1H, OH), 5.99 (dd, J = 2.0, 0.9 Hz, 1H, H₆), 4.90 (d, J = 1.9 Hz, 1H, H₉), 3.89 (dd, J = 1.9, 0.9 Hz, 1H, H₈), 3.84 (s, 6H, H₁₆₋₁₈), 3.77 (s, 3H, H₁₇), 1.37 (s, 3H, H₇)

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ 191.0 (C₁₀), 184.9 (C₁), 159.9 (C₅), 154.6 (C₃), 153.1 (2C, C₁₃₋₁₅), 142.9 (C₁₄), 130.3 (C₁₁), 125.5 (C₂), 120.8 (C₆), 106.0 (2C, C₁₂), 67.1 (C₄), 60.3 (C₁₇), 58.8 (C₉), 56.2 (2C, C₁₆₋₁₈), 55.3 (C₈), 26.6 (C₇).

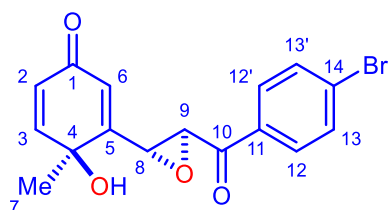
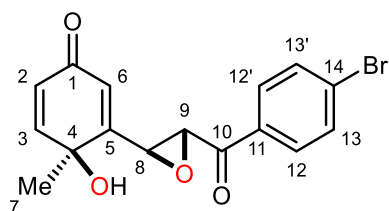
IR (cm⁻¹): 3384 (ν_{O-H}), 3054 (ν_{C_{Ar}-H}), 3013 (ν_{C_{sp}²-H}), 2965 (ν_{as} CH₃), 2841 (ν_s CH₃), 1668 (ν_{C=O}), 1653 (ν_{C=O}), 1615 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1579 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1503 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1459 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1320 (δ_{O-H}), 1294 (ν_{C-O} epoxide), 1160 (ν_{C-O} ether), 1123 (ν_{C-O} alcohol), 878 (δ_{as} epoxide), 745 (δ_s epoxide).

HRMS (ASAP+): Calculated for C₁₉H₂₁O₇ [M+H]⁺: 361.1279, Found: 361.1287.

R_f (DCM/DE 99:1): 0.19

3-(3-(4-bromobenzoyl)oxiran-2-yl)-4-hydroxy-4-methylcyclohexa-2,5-dien-1-one **16f**

C₁₆H₁₃BrO₄, MW=349.18 g.mol⁻¹



Phenol **15f** was photooxygenated using the general procedure giving rise to **16f** as a mixture of diastereomers (9:1). The purification step used a mixture of dichloromethane and diethyl ether (90:10) to yield the epoxide **16f** as a mixture of diastereomers.

White solid, melting point: 154-155 °C

Yield: 88%

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ 8.09 – 7.99 (m, 2H_{syn}+2H_{anti}, H₁₂+H₁₂), 7.84 – 7.74 (m, 2H_{syn}+2H_{anti}, H₁₃+H₁₃), 7.01 (d, J = 10.0 Hz, 1H_{anti}, H₃), 6.97 (d, J = 10.0 Hz, 1H_{syn}, H₃), 6.09 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H_{syn}+1H_{anti}, H₂+H₂), 6.05 (s, 1H_{syn}+1H_{anti}, OH+OH), 5.98 (dd, J = 2.0, 0.8 Hz, 1H_{syn}+1H_{anti}, H₆+H₆), 4.76 (d, J = 2.0 Hz, 1H_{syn}, H₉), 4.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H_{anti}, H₉), 3.97 (dd, J = 2.0, 0.8 Hz, 1H_{anti}, H₈), 3.92 (dd, J = 2.0, 0.8 Hz, 1H_{syn}, H₈), 1.48 (s, 3H_{anti}, H₇), 1.34 (s, 3H_{syn}, H₇).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ 191.7 (C₁₀), 184.9 (C₁), 159.6 (C₅), 154.6 (C₃), 133.9 (C₁₁), 132.2 (2C, C₁₃), 130.4 (2C, C₁₂), 128.7 (C₁₄), 125.4 (C₂), 120.9 (C₆), 67.1 (C₄), 59.4 (C₉), 55.2 (C₈), 26.4 (C₇).

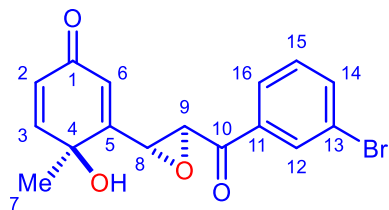
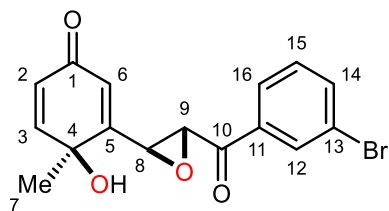
IR (cm⁻¹): 3388 (ν_{O-H}), 3053 (ν_{C_{Ar}-H}), 2927 (ν_{as} CH₃), 1690 (ν_{C=O}), 1657 (ν_{C=O}), 1616 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1583 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1393 (δ_{O-H}), 1297 (ν_{C-O} epoxide), 1223 (ν_{C-O} alcohol), 1053 (ν_{C_{Ar}-Br}), 829 (δ_{as} epoxide), 761 (δ_s epoxide).

HRMS (ASAP+): Calculated for C₁₆H₁₄O₄Br [M+H]⁺: 349.0075, Found: 349.0072.

R_f (DCM/DE 99:1): 0.22

3-(3-(3-bromobenzoyl)oxiran-2-yl)-4-hydroxy-4-methylcyclohexa-2,5-dien-1-one **16g**

C₂₂H₁₈O₄, MW=346.38 g.mol⁻¹



Phenol **15g** was photooxygenated using the general procedure giving rise to **16g** as a mixture of diastereomers (12:1). The purification step used a mixture of dichloromethane and diethyl ether (90:10) to yield the epoxide **16g** as a mixture of diastereomers.

Yellowish solid

Yield: 79%

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ 8.26 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H_{syn}+1H_{anti}, H₁₂+H₁₂), 8.10 (ddd, *J* = 7.9, 1.7, 1.0 Hz, 1H_{syn}+1H_{anti}, H₁₆+H₁₆), 7.93 (ddd, *J* = 7.9, 1.7, 1.0 Hz, 1H_{syn}+1H_{anti}, H₁₄+H₁₄), 7.55 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H_{syn}+1H_{anti}, H₁₅+H₁₅), 7.02 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H_{anti}, H₃), 6.97 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H_{syn}, H₃), 6.09 (dd, *J* = 10.0, 2.0 Hz, 1H_{syn}+1H_{anti}, H₂+H₂), 6.04 (s, 1H_{syn}+1H_{anti}, OH+OH), 5.98 (dd, *J* = 2.0, 0.8 Hz, 1H_{syn}+1H_{anti}, H₆+H₆), 4.80 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H_{syn}, H₉), 4.49 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H_{anti}, H₉), 4.00 – 3.97 (m, 1H_{anti}, H₈), 3.93 (dd, *J* = 1.9, 0.8 Hz, 1H_{syn}, H₈), 1.49 (s, 3H_{anti}, H₇) 1.34 (s, 3H_{syn}, H₇).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ 191.4 (C₁₀), 184.8 (C₁), 159.5 (C₅), 154.6 (C₃), 136.9 (2C, C₁₁₋₁₄), 131.3 (C₁₅), 131.0 (C₁₂), 127.4 (C₁₆), 125.4 (C₂), 122.4 (C₁₃), 121.0 (C₆), 67.1 (C₄), 59.4 (C₉), 55.2 (C₈), 26.3 (C₇).

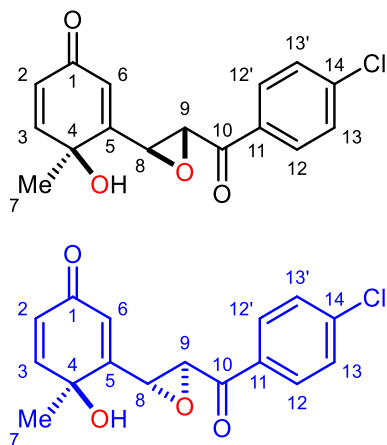
IR (cm⁻¹): 3459 (ν_{O-H}), 3067 (ν_{C_{Ar}-H}), 3047 (ν_{C_{sp}²-H}), 2974 (ν_{as} CH₃), 2928 (ν_s CH₃), 1668 (ν_{C=O}), 1626 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1608 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1566 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1471 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1342 (δ_{O-H}), 1291 (ν_{C-O} epoxide), 1150 (ν_{C-O} alcohol), 1054 (ν_{C_{Ar}-Br}), 848 (δ_{as} epoxide), 736 (δ_s epoxide).

HRMS (ASAP+): Calculated for C₁₆H₁₄O₄Br [M+H]⁺: 349.0075, Found: 349.0072.

R_f (DCM/DE 99:1): 0.05

(3-(4-chlorobenzoyl)oxiran-2-yl)-4-hydroxy-4-methylcyclohexa-2,5-dien-1-one **16h**

C₁₆H₁₃ClO₄, MW=304.73 g.mol⁻¹



Phenol **15h** was photooxygenated using the general procedure giving rise to **16h** as a mixture of diastereomers (12:1). The purification step used a mixture of dichloromethane and diethyl ether (80:20) to yield the epoxide **16h** as a mixture of diastereomers.

White solid

Yield: 91%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 8.07 – 7.96 (m, 2H_{syn}+2H_{anti}, H₁₂+H₁₂), 7.54 – 7.45 (m, 2H_{syn}+2H_{anti}, H₁₃+H₁₃), 6.88 (d, J = 10.0 Hz, 1H_{syn}+1H_{anti}, H₃+H₃), 6.25 (dd, J = 1.9, 1.0 Hz, 1H_{anti}, H₆), 6.24 (dd, J = 1.9, 0.9 Hz, 1H_{syn}, H₆), 6.19 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H_{syn}+1H_{anti}, H₂+H₂), 4.13 (d, J = 1.9 Hz, 1H_{syn}, H₉), 4.11 (dd, J = 1.9, 0.9 Hz, 1H_{syn}, H₈), 4.10 (d, J = 2.3 Hz, 1H_{anti}, H₉), 3.92 (dd, J = 2.3, 1.0 Hz, 1H_{anti}, H₈), 1.65 (s, 3H_{anti}, H₇), 1.53 (s, 3H_{syn}, H₇).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 191.3 (C₁₀), 184.9 (C₁), 157.5 (C₅), 151.8 (C₃), 141.3 (C₁₄), 133.4 (C₁₁), 130.1 (2C, C₁₂), 129.6 (2C, C₁₃), 127.4 (C₂), 123.1 (C₆), 68.6 (C₄), 60.7 (C₉), 55.4 (C₈), 26.7 (C₇).

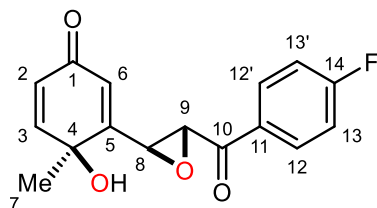
IR (cm⁻¹): 3384 (ν_{O-H}), 3056 (ν_{C_{Ar}-H}), 2977 (ν_{as} CH₃), 1689 (ν_{C=O}), 1672 (ν_{C=O}), 1607 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1588 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1571 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1447 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1346 (δ_{O-H}), 1299 (ν_{C-O} epoxide), 1152 (ν_{C-O} alcohol), 1094 (ν_{C_{Ar}-Cl}), 838 (δ_{as} epoxide), 756 (δ_s epoxide).

HRMS (ASAP+): Calculated for C₁₆H₁₄O₄Cl [M+H]⁺: 305.0581, Found: 305.0587.

R_f (DCM/DE 99:1): 0.06

3-(3-(4-fluorobenzoyl)oxiran-2-yl)-4-hydroxy-4-methylcyclohexa-2,5-dien-1-one **16i**

C₁₆H₁₃FO₄, MW=288.27 g.mol⁻¹



Phenol **15i** was photooxygenated using the general procedure giving rise to **16i** as a mixture of diastereomers (11:1). The purification step used a mixture of dichloromethane and diethyl ether (90:10) to yield only one diastereomer of epoxide **16i**, **16i-syn**.

White solid, melting point: 167-169 °C

Yield: 7%

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ 8.25 – 8.16 (m, 2H, H₁₂), 7.46 – 7.36 (m, 2H, H₁₃), 6.97 (d, J = 10.0 Hz, 1H, H₃), 6.08 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H, H₂), 6.02 (bs, 1H, OH), 5.99 (dd, J = 2.0, 0.8 Hz, 1H, H₆), 4.75 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H₉), 3.93 (dd, J = 2.0, 0.8 Hz, 1H, H₈), 1.34 (s, 3H, H₇).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ 190.9 (C₁₀), 184.8 (C₁), 165.6 (d, J = 253.5 Hz, C₁₄), 159.6 (C₅), 154.5 (C₃), 131.8 (d, J = 2.6 Hz, C₁₁), 131.5 (d, J = 9.7 Hz, 2C, C₁₂), 125.4 (C₂), 120.9 (C₆), 116.2 (d, J = 22.1 Hz, 2C, C₁₃), 67.0 (C₄), 59.3 (C₉), 55.0 (C₈), 26.4 (C₇).

IR (cm⁻¹): 3393 (ν_{O-H}), 3074 (ν_{C_{Ar}-H}), 2979 (ν_{C_{sp}²-H}), 2932 (ν_{as CH₃}), 1680 (ν_{C=O}), 1660 (ν_{C=O}), 1609 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1594 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1509 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1424 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1350 (δ_{O-H}), 1298 (ν_{C-O epoxide}), 1228 (ν_{C_{Ar}-F}), 1160 (ν_{C-O alcohol}), 831 (δ_{as epoxide}), 743 (δ_{s epoxide}).

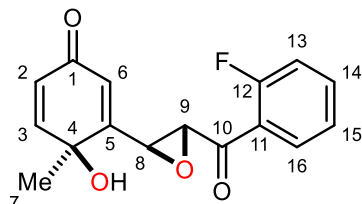
HRMS (ASAP+): Calculated for C₁₆H₁₄O₄F [M+H]⁺: 289.0876, Found: 289.0876.

R_f (DCM/DE 99:1): 0.04

3-(3-(2-fluorobenzoyl)oxiran-2-yl)-4-hydroxy-4-methylcyclohexa-2,5-dien-1-one **16j**

Phenol **15j** was photooxygenated using the general procedure giving rise to **16j** as a mixture of diastereomers (8:1). The purification step used a mixture of dichloromethane and diethyl ether (90:10) to yield the two epoxides **16j-syn** and **16j-anti** along with a mixture of the two diastereomers (7 mg, 10%).

16j-syn: C₁₆H₁₃FO₄, MW=288.27 g.mol⁻¹



White solid, melting point: 197-198 °C

Yield: 62%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.93 (td, J = 7.6, 1.9 Hz, 1H, H₁₅), 7.68 – 7.57 (m, 1H, H₁₆), 7.32 (td, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H, H₁₄), 7.19 (ddd, J = 11.0, 8.4, 1.1 Hz, 1H, H₁₃), 6.88 (d, J = 10.0 Hz, 1H, H₃), 6.24 (dd, J = 2.0, 0.9 Hz, 1H, H₆), 6.19 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H, H₂), 4.25 (dd, J = 4.4, 1.9 Hz, 1H, H₉), 4.10 (dd, J = 1.9, 0.9 Hz, 1H, H₈), 2.15 (s, 1H, OH), 1.55 (d, J = 1.1 Hz, 3H, H₇).

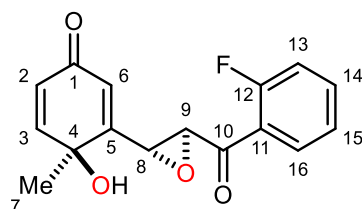
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 191.1 (d, J = 3.6 Hz, C₁₀), 184.7 (C₁), 161.3 (d, J = 254.2 Hz, C₁₂), 159.7 (C₅), 154.6 (C₃), 136.1 (d, J = 9.1 Hz, C₁₆), 130.3 (C₁₅), 125.3 (C₂), 125.1 (d, J = 3.1 Hz, C₁₄), 123.7 (d, J = 12.9 Hz, C₁₁), 121.0 (C₆), 116.8 (d, J = 22.4 Hz, C₁₃), 67.1 (C₄), 61.9 (d, J = 8.3 Hz, C₉), 54.8 (C₈), 26.3 (C₇).

IR (cm⁻¹): 3430 (ν_{O-H}), 1677 (ν_{C=O}), 1658 (ν_{C=O}).

HRMS (ASAP+): Calculated for C₁₆H₁₄O₄F [M+H]⁺: 289.0876, Found: 289.0880.

R_f (DCM/DE 99:1): 0.04

16j-anti: C₁₆H₁₃FO₄, MW=288.27 g.mol⁻¹



White solid

Yield: 11%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.95 (td, J = 7.6, 1.9 Hz, 1H, H₁₅), 7.67 – 7.57 (m, 1H, H₁₆), 7.31 (td, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H, H₁₄), 7.18 (ddd, J = 11.4, 7.6, 1.9 Hz, 1H, H₁₃), 6.90 (d, J =

10.0 Hz, 1H, H₃), 6.24 (dd, J = 1.9, 0.9 Hz, 1H, H₆), 6.18 (dd, J = 10.0, 1.9 Hz, 1H, H₂), 4.16 (dd, J = 4.7, 1.8 Hz, 1H, H₉), 3.94 (dd, J = 1.8, 0.9 Hz, 1H, H₈), 2.02 (s, 1H, OH), 1.64 (s, 3H, H₇).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 191.0 (d, J = 3.5 Hz, C₁₀), 185.0 (C₁), 162.6 (d, J = 253.5 Hz, C₁₂), 158.4 (C₅), 152.2 (C₃), 136.2 (d, J = 9.3 Hz, C₁₆), 131.1 (C₁₅), 127.3 (C₂), 125.3 (C₁₄), 124.0 (d, J = 13.9 Hz, C₁₁), 123.0 (C₆), 116.8 (d, J = 23.1 Hz, C₁₃), 69.2 (C₄), 62.5 (d, J = 11.0 Hz, C₉), 56.0 (C₈), 27.0 (C₇).

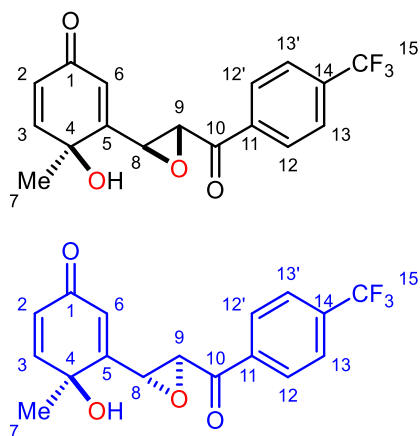
IR (cm⁻¹): 3436 (ν_{O-H}), 1679 (ν_{C=O}), 1658 (ν_{C=O}).

HRMS (ASAP+): Calculated for C₁₆H₁₄O₄F [M+H]⁺: 289.0876, Found: 289.0880.

R_f (DCM/DE 99:1): 0.07

4-hydroxy-4-methyl-3-(3-(4-(trifluoromethyl)benzoyl)oxiran-2-yl)cyclohexa-2,5-dien-1-one **16k**

C₁₇H₁₃F₃O₄, MW=338.28 g.mol⁻¹



Phenol **15k** was photooxygenated using the general procedure giving rise to **16k** as a mixture of diastereomers (12:1). The purification step used a mixture of dichloromethane and diethyl ether (80:20) to yield the epoxide **16k** as a mixture of diastereomers.

White solid

Yield: 11%

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ 8.30 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H_{syn}+2H_{anti}, H₁₃+H₁₃), 7.96 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H_{syn}+2H_{anti}, H₁₂+H₁₂), 7.02 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H_{anti}, H₃), 6.98 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H_{syn}, H₃), 6.09 (dd, *J* = 10.0, 2.0 Hz, 1H_{syn}+1H_{anti}, H₂+H₂), 6.04 (s, 1H_{syn}+1H_{anti}, OH+OH), 6.00 (dd, *J* = 2.0, 0.8 Hz, 1H_{syn}, H₆), 5.98 (dd, *J* = 2.0, 0.9 Hz, 1H_{anti}, H₆), 4.82 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H_{syn}, H₉), 4.54 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H_{anti}, H₉), 4.01 (dd, *J* = 2.0, 0.9 Hz, 1H_{anti}, H₈), 3.97 (dd, *J* = 2.0, 0.8 Hz, 1H_{syn}, H₈), 1.49 (s, 3H_{anti}, H₇), 1.35 (s, 3H_{syn}, H₇).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ 192.0 (C₁₀), 184.8 (C₁), 159.5 (C₅), 154.6 (C₃), 138.0 (C₁₁), 133.3 (q, *J* = 32.0 Hz, C₁₄), 129.3 (2C, C₁₂), 126.0 (q, *J* = 3.9 Hz, 2C, C₁₃), 125.4 (C₂), 123.6 (q, *J* = 271.6 Hz, C₁₅), 121.1 (C₆), 67.1 (C₄), 59.7 (C₉), 55.3 (C₈), 26.4 (C₇).

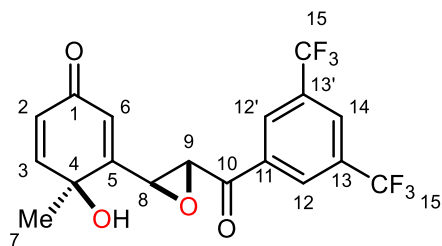
IR (cm⁻¹): 3393 (ν_{O-H}), 3050 (ν_{C_{Ar}-H}), 2983 (ν_{as} CH₃), 1698 (ν_{C=O}), 1662 (ν_{C=O}), 1608 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1517 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1424 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1389 (ν_{C-F}), 1321 (δ_{O-H}), 1297 (ν_{C-O} epoxide), 1124 (ν_{C-O} alcohol), 844 (δ_{as} epoxide), 764 (δ_s epoxide).

HRMS (ASAP+): Calculated for C₁₇H₁₄O₄F₃ [M+H]⁺: 339.0844, Found: 339.0848.

R_f (DCM/DE 99:1): 0.06

3-(3-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzoyl)oxiran-2-yl)-4-hydroxy-4-methylcyclohexa-2,5-dien-1-one **16l**

C₁₈H₁₂F₆O₄, MW=406.28 g.mol⁻¹



Phenol **15l** was photooxygenated using the general procedure. The purification step used a mixture of dichloromethane and diethyl ether (90:10) to yield only one diastereomer of epoxide **16l**, **16l-syn**.

White solid, melting point: 186-188 °C

Yield: 54%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 8.52 (s, 2H, H₁₂), 8.15 (s, 1H, H₁₄), 6.89 (d, J = 10.0 Hz, 1H, H₃), 6.25 (dd, J = 1.9, 0.9 Hz, 1H, H₆), 6.20 (ddd, J = 10.0, 1.9, 0.9 Hz, 1H, H₂), 4.14 (dd, J = 2.0, 0.9 Hz, 1H, H₈), 4.13 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H₉), 2.22 (s, 1H, OH), 1.55 (s, 3H, H₇).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 190.6 (C₁₀), 184.7 (C₁), 156.8 (C₅), 151.6 (C₃), 136.1 (C₁₁), 133.0 (q, J = 34.2 Hz, 2C, C₁₃), 129.1 – 128.8 (m, 2C, C₁₂), 127.5 (2C, C₂₋₁₄), 123.3 (C₆), 122.8 (q, J = 273.1 Hz, 2C, C₁₅), 68.5 (C₄), 61.5 (C₉), 55.2 (C₈), 26.6 (C₇).

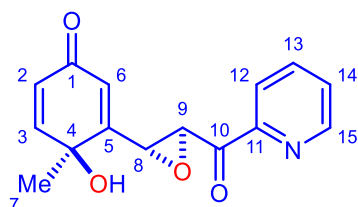
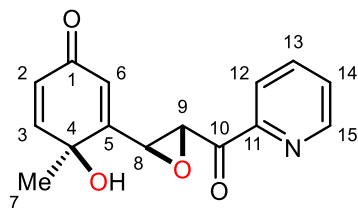
IR (cm⁻¹): 3396 (ν_{O-H}), 3050 (ν_{C_{Ar}-H}), 2982 (ν_{as} CH₃), 1697 (ν_{C=O}), 1662 (ν_{C=O}), 1609 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1517 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1458 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1425 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1365 (ν_{C-F}), 1325 (δ_{O-H}), 1280 (ν_{C-O} epoxide), 1122 (ν_{C-O} alcohol), 842 (δ_{as} epoxide), 765 (δ_s epoxide).

HRMS (ASAP+): Calculated for C₁₈H₁₃O₄F₆ [M+H]⁺: 407.0718, Found: 407.0730.

R_f (DCM/DE 99:1): 0.07

4-hydroxy-4-methyl-3-(3-picolinoyloxiran-2-yl)cyclohexa-2,5-dien-1-one 16m

C₁₅H₁₃NO₄, MW=271.27 g.mol⁻¹



Phenol **15m** was photooxygenated using the general procedure. The purification step used a mixture of dichloromethane and diethyl ether (90:10) to yield the epoxide **16m** as a mixture of diastereomers.

Brownish solid

Yield: 66%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 9.20 (dd, J = 2.2, 0.9 Hz, 1H_{syn}, H₁₂), 9.19 – 9.14 (m, 1H_{anti}, H₁₂), 8.75 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H_{syn}, H₁₅), 8.68 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H_{anti}, H₁₅), 8.35 – 8.29 (m, 1H_{syn}+1H_{anti}, H₁₃+H₁₃), 7.47 (ddd, J = 8.1, 4.9, 0.9 Hz, 1H_{syn}, H₁₄), 7.44 (app. dd, J = 4.9, 0.9 Hz, 1H_{anti}, H₁₄), 6.94 (d, J = 10.0 Hz, 1H_{anti}, H₃), 6.92 (d, J = 10.0 Hz, 1H_{syn}, H₃), 6.19 (dd, J = 2.0, 1.0 Hz, 1H_{anti}, H₆), 6.14 (dd, J = 2.0, 0.9 Hz, 1H_{syn}, H₆), 6.11 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H_{syn}+1H_{anti}, H₂+H₂), 4.16 (d, J = 1.9 Hz, 1H_{syn}, H₉), 4.14 (d, J = 1.9 Hz, 1H_{anti}, H₉), 4.12 (dd, J = 1.9, 0.9 Hz, 1H_{syn}, H₈), 3.94 (dd, J = 1.9, 1.0 Hz, 1H_{anti}, H₈), 1.62 (s, 3H_{anti}, H₇), 1.50 (s, 3H_{syn}, H₇).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 191.9 (C₁₀), 185.2 (C₁), 158.3 (C₅), 154.1 (C₁₅), 153.1 (C₃), 149.4 (C₁₂), 136.3 (C₁₃), 130.6 (C₁₁), 126.6 (C₂), 124.2 (C₁₄), 122.6 (C₆), 68.0 (C₄), 61.0 (C₉), 55.3 (C₈), 26.4 (C₇).

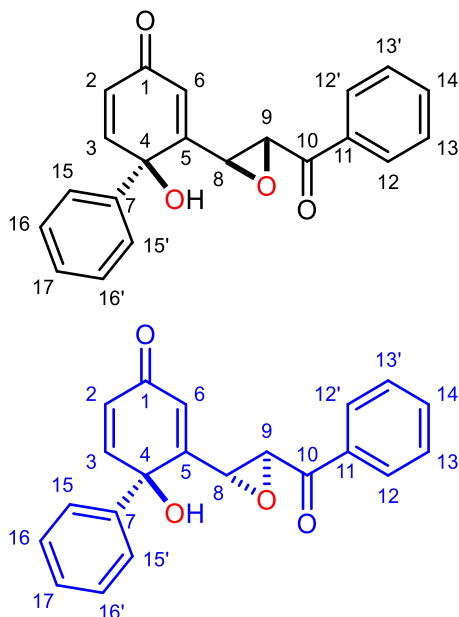
IR (cm⁻¹): 3397 (ν_{O-H}), 3049 (ν_{C_{Ar}-H}), 2979 (ν_{as} CH₃), 1691 (ν_{C=O}), 1663 (ν_{C=O}), 1608 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1585 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1517 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1475 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1385 (δ_{O-H}), 1230 (ν_{C-O} epoxide), 1121 (ν_{C-O} alcohol), 838 (δ_{as} epoxide), 764 (δ_s epoxide).

HRMS (ASAP+): Calculated for C₁₅H₁₄NO₄ [M+H]⁺: 272.0923, Found: 272.0927.

R_f (DCM/DE 99:1): 0.02

2-(3-benzoyloxiran-2-yl)-1-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-4(1*H*)-one **16n**

C₂₁H₁₆O₄, MW=332.36 g.mol⁻¹



Phenol **15n** was photooxygenated using the general procedure giving rise to **16n** as a mixture of diastereomers (>12:1). The purification step used a mixture of dichloromethane and diethyl ether (90:10) to yield the epoxide **16n** as a mixture of diastereomers.

Yellowish solid

Yield: 30%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.58 – 7.49 (m, 1H_{syn}+1H_{anti}, H₁₄+H₁₄), 7.46 – 7.38 (m, 2H_{syn}+2H_{anti}, H₁₅+H₁₅), 7.35 – 7.23 (m, 6H_{syn}+6H_{anti}, H₁₂₋₁₃₋₁₆+H₁₂₋₁₃₋₁₆), 7.24 – 7.16 (m, 1H_{syn}+1H_{anti}, H₁₇+H₁₇), 6.86 (d, J = 9.9 Hz, 1H_{syn}, H₃), 6.81 (d, J = 9.9 Hz, 1H_{anti}, H₃), 6.47 (dd, J = 1.9, 0.8 Hz, 1H_{anti}, H₆), 6.35 (dd, J = 1.9, 0.9 Hz, 1H_{syn}, H₆), 6.29 (dd, J = 9.9, 1.9 Hz, 1H_{syn}, H₂), 6.20 (dd, J = 9.9, 1.9 Hz, 1H_{anti}, H₂), 4.12 (d, J = 1.9 Hz, 1H_{anti}, H₉), 3.95 (dd, J = 1.9, 0.9 Hz, 1H_{syn}, H₈), 3.72 (d, J = 1.9 Hz, 1H_{syn}, H₉), 3.54 (dd, J = 1.9, 0.8 Hz, 1H_{anti}, H₈), 3.03 (s, 1H_{syn}+1H_{anti}, H₇+H₇).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 192.2 (C₁₀), 185.7 (C₁), 158.0 (C₅), 150.9 (C₃), 137.6 (C₇), 135.1 (C₁₁), 134.0 (C₁₄), 129.3 (2C, C₁₂ or 13), 128.8 (2C, C₁₂ or 13), 128.7 (C₁₇), 128.1 (2C, C₁₆), 126.9 (C₂), 125.3 (2C, C₁₅), 122.7 (C₆), 72.4 (C₄), 60.3 (C₉), 55.8 (C₈).

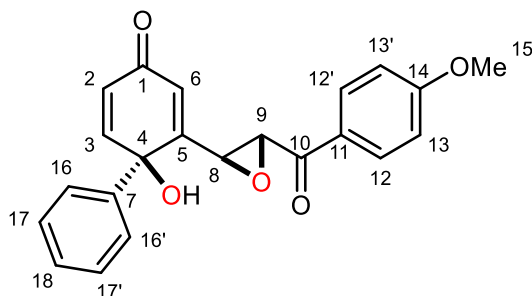
IR (cm⁻¹): 3385 (ν_{O-H}), 3086 (ν_{C_{Ar}-H}), 3062 (ν_{C_{sp}²-H}), 1667 (ν_{C=O}), 1634 (ν_{C=O}), 1595 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1580 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1490 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1448 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1348 (δ_{O-H}), 1291 (ν_{C-O} epoxide), 1142 (ν_{C-O} alcohol), 853 (δ_{as} epoxide), 762 (δ_s epoxide).

HRMS (ASAP+): Calculated for C₂₁H₁₇O₄ [M+H]⁺: 333.1127, Found: 333.1138.

R_f (DCM/DE 99:1): 0.03

1-hydroxy-2-(3-(4-methoxybenzoyl)oxiran-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-4(1*H*)-one **16o**

C₂₂H₁₈O₅, MW=362.38 g.mol⁻¹



Phenol **15o** was photooxygenated using the general procedure giving rise to **16o** as a mixture of diastereomers (>12:1). The purification step used a mixture of dichloromethane and diethyl ether (90:10) to yield the epoxide **16o-syn** as a unique diastereomer.

Yellowish solid, melting point: 192-193 °C

Yield: 30%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.43 (dt, *J* = 8.4, 1.9 Hz, 2H, H₁₆), 7.32 – 7.25 (m, 4H, H₁₂₋₁₇), 7.24 – 7.18 (m, 1H, H₁₈), 6.86 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H, H₃), 6.81 – 6.70 (m, 2H, H₁₃), 6.34 (dd, *J* = 1.9, 0.9 Hz, 1H, H₆), 6.28 (dd, *J* = 9.9, 1.9 Hz, 1H, H₂), 3.94 (dd, *J* = 1.9, 0.9 Hz, 1H, H₈), 3.87 (s, 3H, H₁₅), 3.68 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H₉), 3.27 (s, 1H, OH).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 190.3 (C₁₀), 185.8 (C₁), 164.3 (C₁₄), 158.3 (C₅), 151.1 (C₃), 137.7 (C₇), 130.6 (2C, C₁₂ or 17), 129.3 (2C, C₁₂ or 17), 128.6 (C₁₈), 128.2 (C₁₁), 126.8 (C₂), 125.4 (2C, C₁₆), 122.6 (C₆), 114.0 (C₁₃), 72.4 (C₄), 60.1 (C₉), 55.7 (C₁₅), 55.6 (C₈).

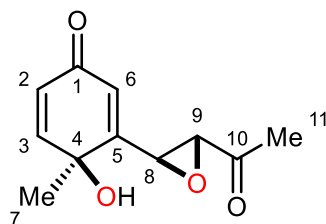
IR (cm⁻¹): 3392 (ν_{O-H}), 3054 (ν_{C_{Ar}-H}), 3033 (ν_{C_{sp}²-H}), 2928 (ν_{as} CH₃), 2841 (ν_s CH₃), 1660 (ν_{C=O}), 1630 (ν_{C=O}), 1595 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1512 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1489 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1448 (ν_{C_{Ar}=C_{Ar}}), 1350 (δ_{O-H}), 1299 (ν_{C-O} epoxide), 1169 (ν_{C-O} ether), 1142 (ν_{C-O} alcohol), 834 (δ_{as} epoxide), 783 (δ_s epoxide).

HRMS (ASAP+): Calculated for C₂₂H₁₉O₅ [M+H]⁺: 363.1232, Found: 333.1243.

R_f (DCM/DE 99:1): 0.02

3-(3-acetyloxiran-2-yl)-4-hydroxy-4-methylcyclohexa-2,5-dien-1-one **16p**

C₁₁H₁₂O₄, MW=208.21 g.mol⁻¹



Phenol **15p** was photooxygenated using the general procedure. The purification step used a mixture of dichloromethane and diethyl ether (90:10) to yield the epoxide **16p-syn** as a unique diastereomer.

Yellowish oil

Yield: 77%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 6.87 (d, J = 10.0 Hz, 1H, H₃), 6.10 (dd, J = 10.0, 1.9 Hz, 1H, H₂), 6.07 (dd, J = 1.9, 0.9 Hz, 1H, H₆), 4.03 (dd, J = 1.9, 0.9 Hz, 1H, H₈), 3.31 (d, J = 1.9 Hz, 1H, H₉), 3.13 (s, 1H, OH), 2.16 (s, 3H, H₁₁), 1.47 (s, 3H, H₇).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 203.5 (C₁₀), 185.4 (C₁), 158.4 (C₅), 152.5 (C₁), 127.1 (C₂), 122.2 (C₆), 68.3 (C₄), 63.1 (C₉), 53.6 (C₈), 26.5 (C₇), 24.7 (C₁₁).

IR (cm⁻¹): 3383 (ν_{O-H}), 2977 (ν_{C_{sp}²-H}), 2955 (ν_{as} CH₃), 2870 (ν_s CH₃), 1709 (ν_{C=O}), 1667 (ν_{C=O}), 1360 (δ_{O-H}), 1246 (ν_{C-O} epoxide), 1153 (ν_{C-O} alcohol), 837 (δ_{as} epoxide), 741 (δ_s epoxide).

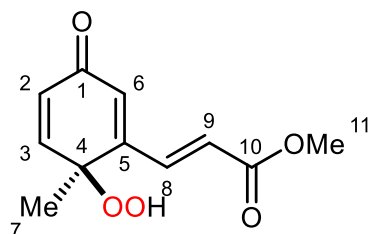
HRMS (ASAP+): Calculated for C₁₁H₁₃O₄ [M+H]⁺: 209.0814, Found: 209.0815.

R_f (DCM/DE 99:1): 0.03

Methyl 3-(6-hydroxy-6-methyl-3-oxocyclohexa-1,4-dien-1-yl)oxirane-2-carboxylate **16q**

Phenol **15q** was photooxygenated using the general procedure. The purification step used a mixture of dichloromethane and diethyl ether (95:5) to yield unreacted phenol **15q** (10 mg, 31%), hydroperoxyde **20q** (2 mg, 4%) and an unseparable mixture of epoxide **16q** and alcohol **26q** (ratio 0.6:1). In the mixture, two diastereomers of **21q** could be observed.

20q: C₁₁H₁₂O₅, MW=224.21 g.mol⁻¹



Colourless viscous oil

Yield: 4%

¹H NMR (700 MHz, CDCl₃, ppm): δ 8.05 (s, 1H, OOH), 7.46 (dd, J = 16.2, 0.5 Hz, 1H, H₈), 6.96 (d, J = 10.1 Hz, 1H, H₃), 6.67 (d, J = 16.2 Hz, 1H, H₉), 6.52 (dd, J = 1.9, 0.5 Hz, 1H, H₆), 6.35 (dd, J = 10.1, 1.9 Hz, 1H, H₂), 3.82 (s, 3H, H₁₁), 1.49 (s, 3H, H₇).

¹³C NMR (175 MHz, CDCl₃, ppm): δ 185.4 (C₁₀), 166.6 (C₁), 153.2 (C₅), 151.1 (C₃), 139.7 (C₈), 130.8 (C₆), 129.8 (C₂), 125.2 (C₉), 80.4 (C₄), 52.3 (C₁₁), 23.6 (C₇).

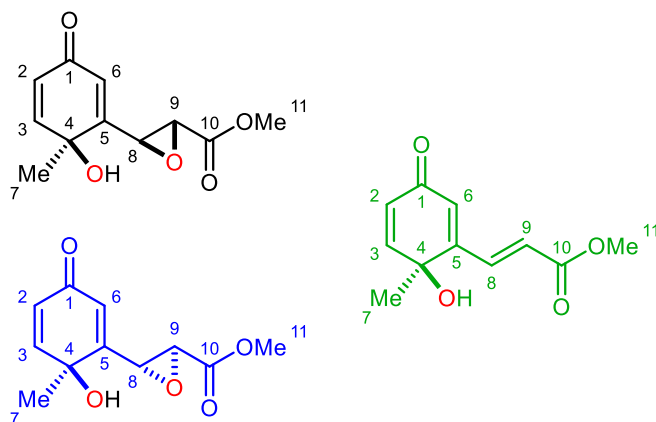
HRMS (ASAP+): not observed in HRMS.

R_f (DCM/DE 99:1): 0.07

Mixture of epoxides **16q** and alcohol **21q**

16q: C₁₁H₁₂O₅, MW=224.21 g.mol⁻¹

21q: C₁₁H₁₂O₄, MW=208.21 g.mol⁻¹



Yellowish oil

Combined yield: 18% (ratio **16q** (4:1 d.r.)/**21q**: 1:2)

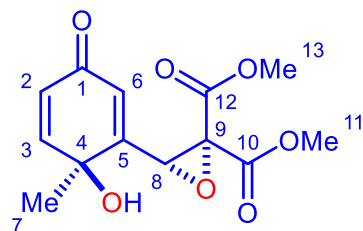
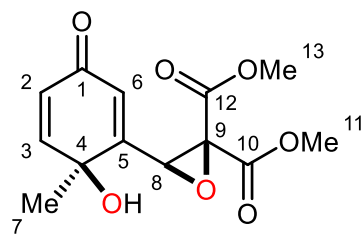
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.46 (dd, $J = 16.1, 0.8$ Hz, 1H_{alc}, H₈), 6.92 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H_{alc}, H₃), 6.88 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H_{syn}+1H_{anti}, H₃+H₃), 6.67 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H_{alc}, H₉), 6.35 (dd, $J = 1.9, 0.8$ Hz, 1H_{alc}, H₆), 6.22 – 6.09 (m, 1H_{alc}+1H_{syn}+1H_{anti}, H₂+H₂+H₂), 6.11 (dd, $J = 2.0, 0.9$ Hz, 1H_{syn}+1H_{anti}, H₆+H₆), 4.12 (dd, $J = 1.8, 0.9$ Hz, 1H_{syn}, H₈), 3.95 (dd, $J = 1.8, 0.9$ Hz, 1H_{anti}, H₈), 3.83 (s, 3H_{syn}+3H_{anti}, H₁₁+H₁₁), 3.80 (s, 3H_{alc}, H₁₁), 3.39 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H_{syn}, H₉), 3.36 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H_{anti}, H₉), 1.54 (s, 3H_{alc}, H₇), 1.51 (s, 3H_{syn}+3H_{anti}, H₇+H₇).

R_f (DCM/DE 99:1): 0.03

No further analyses were conducted on this complex mixture.

Dimethyl 3-(6-hydroxy-6-methyl-3-oxocyclohexa-1,4-dien-1-yl)oxirane-2,2-dicarboxylate **16r**

C₁₃H₁₄O₇, MW=282.25 g.mol⁻¹



Phenol **15r** was photooxygenated using the general procedure. The purification step used a mixture of dichloromethane and diethyl ether (90:10) to yield the epoxide **16r** as a mixture of diastereomers.

Yellowish oil

Yield: 45%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 6.93 (dd, J = 10.1, 0.5 Hz, 1H_{anti}, H₃), 6.86 (d, J = 9.9 Hz, 1H_{syn}, H₃), 6.55 (d, J = 1.8 Hz, 1H_{anti}, H₆), 6.19 (dd, J = 10.1, 1.8 Hz, 1H_{anti}, H₂), 6.10 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H_{syn}, H₂), 6.08 (dd, J = 2.0, 1.0 Hz, 1H_{syn}, H₆), 4.55 (d, J = 1.0 Hz, 1H_{syn}, H₈), 4.26 (bs, 1H_{anti}, H₈), 3.90 (s, 3H_{anti}, H₁₁ or 13), 3.87 (s, 3H_{syn}+3H_{anti}, H₁₁ or 13+H₁₁ or 13), 3.73 (s, 3H_{syn}, H₁₁ or 13), 2.82 (bs, 1H_{syn}+1H_{anti}, OH+OH), 1.47 (s, 3H_{syn}, H₇), 1.42 (s, 3H_{anti}, H₇).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 184.7 (C₁), 165.0 (C₁₀ or 12), 163.2 (C₁₀ or 12), 153.9 (C₅), 152.2 (C₃), 126.9 (C₂), 123.9 (C₆), 67.9 (C₉), 63.4 (C₄), 58.2 (C₈), 53.8 (C₁₁ or 13), 53.0 (C₁₁ or 13), 25.9 (C₇).

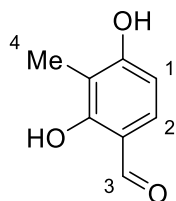
IR (cm⁻¹): 3375 (ν_{O-H}), 2980 (ν_{C_{sp}²-H}), 2958 (ν_{as} CH₃), 2848 (ν_s CH₃), 1745 (ν_{C=O}), 1666 (ν_{C=O}), 1339 (δ_{O-H}), 1272 (ν_{C-O} epoxide), 1236 (ν_{C-O} ester), 1195 (ν_{C-O} ester), 1169 (ν_{C-O} alcohol), 878 (δ_{as} epoxide), 741 (δ_s epoxide).

HRMS (ASAP+): Calculated for C₁₃H₁₄O₇ [M+H]⁺: 283.0818, Found: 283.0825.

R_f (DCM/DE 99:1): 0.05

2,4-dihydroxy-3-methylbenzaldehyde **22**

C₈H₈O₃, MW=152.15 g.mol⁻¹



Dimethylformamide (2.5 mL, 32.5 mmol, 1.3 eq) was mixed with dry acetonitrile (7.5 mL). A solution of phosphoryl chloride (2.5 mL, 26.7 mmol, 1.1 eq) in acetonitrile (2.5 mL) was added dropwise over 5 minutes. After stirring for 30 minutes at room temperature, the reaction mixture was cooled to 0 °C and 2-methylresorcinol (3.0 g, 24.2 mmol, 1.0 eq) dissolved in dry acetonitrile (10 mL) was added dropwise over 1 hour. The reaction was finished after stirring at room temperature for 1 hour. The product precipitated as a white solid, was filtered off and recrystallized from water. This furnished **22** as a white solid (1.42 g, 9.44 mmol, 39%).

White solid

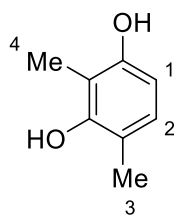
Yield: 39%

¹H NMR (300 MHz, MeOD, ppm): δ 9.63 (s, 1H, H₃), 7.32 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H₁), 6.48 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H₂), 2.04 (s, 3H, H₄).

Data were in accordance with those found in the literature. (*Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 12888)

2,4-dimethylbenzene-1,3-diol **23**

C₈H₁₀O₂, MW=138.17 g.mol⁻¹



Aldehyde **22** (1.0 g, 6.6 mmol, 1.0 eq) was dissolved in dry THF (60 mL) under an argon atmosphere and cooled to 0°C. AlCl₃ (2.2 g, 16.5 mmol, 2.5 eq) and LiAlH₄ (625.0 mg, 16.5 mmol, 2.5 eq) were added slowly. The resulting slurry was refluxed for 3 hours. After cooling the reaction mixture to 0 °C, the remaining reagents were quenched by a careful addition of 1 M HCl and the acidified solution was extracted with diethyl ether. The organic phases were gathered, dried over Na₂SO₄, filtered and then the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography over silica gel (cyclohexane/EtOAc 3:1) to afford the product **23** (0.74 g, 5.4 mmol, 82%).

White powder

Yield: 61%

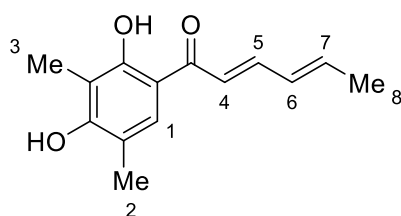
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 6.82 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H₁), 6.33 (d, J = 8.3 Hz, H₂), 4.66 (bs, 1H, OH), 4.62 (bs, 1H, OH), 2.18 (s, 3H, H₃ or H₄), 2.08 (s, 3H, H₃ or H₄)

R_f (CH/Ea 3:1): 0.60

Data were in accordance with those found in the literature. (*Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 12888)

(2E,4E)-1-(2,4-dihydroxy-3,5-dimethylphenyl)hexa-2,4-dien-1-one **24**

C₁₄H₁₆O₃, MW=232.28 g.mol⁻¹



23 (200 mg, 1.46 mmol, 1.0 eq) was dissolved in CH₂Cl₂ under an argon atmosphere and the solution was cooled to 0 °C. Freshly produced sorbic acid chloride (180 μL, 1.68 mmol, 1.16 eq) and AlCl₃ (230 mg, 1.73 mmol, 1.15 eq) were added. After 1 hour of stirring at room temperature, the reaction mixture was acidified with 1 M HCl and extracted with dichloromethane (3x 50 mL). The organic phases were gathered, dried over magnesium sulfate, filtered, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography over silica gel (cyclohexane/EtOAc 19:1) to afford the product **24** (71 mg, 0.306 mmol, 21%).

Yellowish solid

Yield: 21%

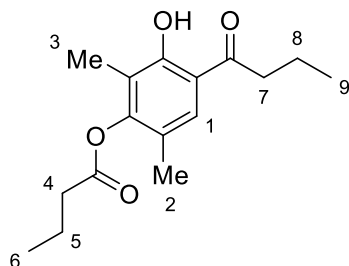
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 13.59 (s, 1H, OH), 7.48 (s, 1H, H₁), 7.41 (dd, J = 14.6, 11.0 Hz, 1H, H₅), 6.92 (d, J = 14.6 Hz, 1H, H₄), 6.37-6.20 (m, 2H, H₆₋₇), 2.19 (s, 3H, H₂ or H₃), 2.08 (s, 3H, H₂ or H₃), 1.91 (d, J = 5.9 Hz, 3H, H₈).

R_f (CH/AE 10:1): 0.31

Data were in accordance with those found in the literature. (*Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 12888)

4-butyryl-3-hydroxy-2,6-dimethylphenyl butyrate 26

C₁₆H₂₂O₄, MW=278.35 g.mol⁻¹



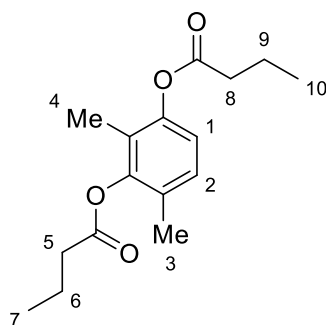
Sorbicillin **23** (187 mg, 1.35 mmol, 1.0 eq) was dissolved in dichloromethane under an argon atmosphere and the solution was cooled to 0 °C. Butyryl chloride (179 µL, 1.57 mmol, 1.16 eq) and AlCl₃ (230 mg, 1.55 mmol, 1.15 eq) were added. After 1 hour of stirring at room temperature, the reaction mixture was acidified with 1 M HCl and extracted with dichloromethane (3x 50 mL). The organic phases were gathered, dried over magnesium sulfate, filtered, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography over silica gel (cyclohexane/EtOAc 19:1) to afford the products **26** (45 mg, 0.162 mmol, 12%) and **27** (170 mg, 0.607 mmol, 45%).

Yield: 12%

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 12.76 (s, 1H, OH), 2.93 (t, J = 7.3 Hz, 2H, H₄ or 7), 2.60 (t, J = 7.3 Hz, 2H, H₄ or 7), 2.11 (s, 3H, H₂ or 3), 2.05 (s, 3H, H₂ or 3), 1.87 – 1.73 (m, 4H, H₅ and 8), 1.07 (t, J = 7.4 Hz, 3H, H₆ or 9), 1.01 (t, J = 7.5 Hz, 3H, H₆ or 9).

2,4-dimethyl-1,3-phenylene dibutyrates 27

C₁₆H₂₂O₄, MW=278.35 g.mol⁻¹

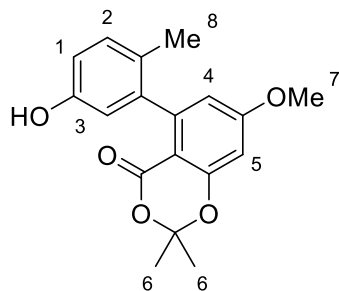


Yield: 45%

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.06 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H₁ or 2), 6.84 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H₁ or 2), 2.59 (t, J = 7.4 Hz, 2H, H₅ or 8), 2.55 (t, J = 7.5 Hz, 2H, H₅ or 8), 2.13 (s, 3H, H₃ or 4), 1.95 (s, 3H, H₃ or 4), 1.91 – 1.71 (m, 4H, H₆ and 9), 1.06 (t, J = 7.4 Hz, 3H, H₇ or 10), 1.04 (t, J = 7.4 Hz, 3H, H₇ or 10).

5-(5-Hydroxy-2-methylphenyl)-7-methoxy-2,2-dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-4-one **29**

C₁₈H₁₈O₅, MW=208.21 g.mol⁻¹



3-bromo-4-methylphenol **2** (140 mg, 0.75 mmol, 1 eq), boronic ester **30** (251 mg, 0.75 mmol, 1 eq) and K₂CO₃ (258 mg, 1.87 mmol, 2.5 eq) were dissolved in 1,4-dioxane (2.5 mL) and water (625 µL). The solution was sparged with argon for 30 minutes while stirring, then PdCl₂(PPh₃)₂ (3 mg, 3.8 µmol, 0.05 equiv.) was added. After 5 minutes of sparging with argon, the solution was refluxed for 16 hours under an argon atmosphere.

After cooling to room temperature, water (7.5 mL) and diethyl ether (7.5 mL) were added. The phases were separated, then the aqueous layer was extracted with diethyl ether (2x 7.5 mL). The organic layers were combined, dried over sodium sulfate, and concentrated under vacuum. The crude product was purified by column chromatography over silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 7:3) to afford the pure product **29** (0.179 g, 0.86 mmol, 57%).

White solid

Yield: 57%

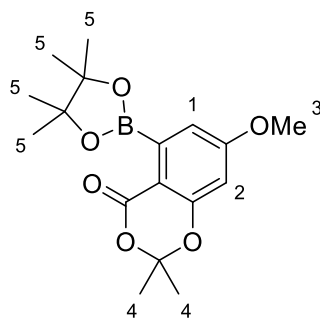
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.07 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H₂), 6.73 (dd, J = 8.3, 2.7 Hz, 1H, H₁), 6.60 (d, J = 2.7 Hz, 1H, H₃), 6.46 (d, J = 2.5 Hz, 1H, H₄ or 5), 6.43 (d, J = 2.5 Hz, 1H, H₄ or 5), 4.69 (bs, 1H, OH), 3.85 (s, 3H, H₇), 2.01 (s, 3H, H₈), 1.73 (s, 6H, H₆).

R_f (CH/AE 7:3): 0.28

Data were in accordance with those found in the literature. (*Bioorg. Med. Chem.*, **2009**, *17*, 7227)

7-methoxy-2,2-dimethyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-one **30**

C₁₇H₂₃BO₆, MW=334.18 g.mol⁻¹



A solution of triflate **33** (250 mg, 0.70 mmol, 1 eq), bis(pinacolato)diboron (270 mg, 1.05 mmol, 1.5 eq), potassium acetate (138 mg, 1.40 mmol, 2 eq), and bis(triphenylphosphine)palladium(II) chloride (10 mg, 0.014 mmol, 0.02 eq) in anhydrous 1,4-dioxane (2 mL) was heated to reflux (near 110 °C) and kept at that temperature for 4 hours. The reaction mixture was then cooled to room temperature, poured into water, and extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified *via* column chromatography over silica gel using a mixture of cyclohexane and ethyl acetate (5:1) to obtain **30** (204 mg, 0.61 mmol, 87%).

Colorless oil

Yield: 87%

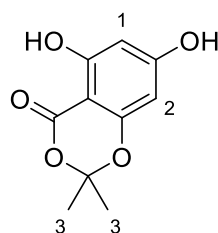
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 6.67 (d, J = 2.3 Hz, 1H, H₁ or 2), 6.39 (d, J = 2.3 Hz, 1H, H₁ or 2), 3.83 (s, 3H, H₃), 1.71 (s, 6H, H₄), 1.42 (s, 12H, H₅).

R_f (CH/AE 5:1): 0.27

Data were in accordance with those found in the literature. (*J. Org. Chem.* **2009**, 2009, 2130)

5,7-dihydroxy-2,2-dimethyl-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-one **31**

C₁₀H₁₀O₅, MW=210.19 g.mol⁻¹



To an ice-cold suspension of 2,4,6-trihydroxybenzoic acid monohydrate (1.0 g, 5.32 mmol, 1 eq) in trifluoroacetic acid (8 mL, 104.5 mmol, 19.5 eq) were added trifluoroacetic anhydride (4 mL, 28.8 mmol, 5.4 eq) and acetone (1 mL). The mixture was warmed slowly

to room temperature and then stirred for 48 hours. The mixture was then concentrated, poured into a saturated solution of aqueous NaHCO_3 , and extracted with ethyl acetate. Combined extracts were washed with water, brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated. Product **31** (805 mg, 3.83 mmol, 72%) was then used without further purification.

Yellowish solid

Yield: 72%

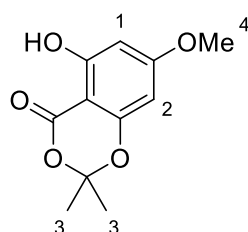
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 10.4 (s, 1H, OH), 6.09 (d, J = 2.2 Hz, 1H, $\text{H}_{1 \text{ or } 2}$), 5.96 (d, J = 2.2 Hz, 1H, $\text{H}_{1 \text{ or } 2}$), 1.73 (s, 6H, H_3).

R_f (CH/AE 2:1): 0.23

Data were in accordance with those found in the literature. (*ChemistrySelect*, **2019**, 4, 8911)

5-hydroxy-7-methoxy-2,2-dimethyl-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-one **32**

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_5$, MW=224.21 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$



To a stirred solution of **31** (500 mg, 2.38 mmol, 1 eq), methanol (96 mg, 3 mmol, 1.3 eq) and triphenylphosphine (787 g, 3 mmol, 1.3 eq) in tetrahydrofuran (10 mL) was added dropwise diisopropyl azodicarboxylate (607 mg, 3 mmol, 1.3 eq) at 0 °C, then the mixture was warmed up to room temperature and stirred for 5 hours. The mixture was diluted with EtOAc, washed with water, brine, dried, and concentrated. The crude product was purified by column chromatography over silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 95:5) to afford the pure product **32** (259 mg, 1.16 mmol, 49%).

White solid

Yield: 49%

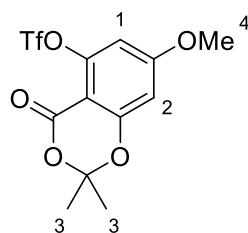
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 10.5 (s, 1H, OH), 6.15 (d, J = 2.3 Hz, 1H, $\text{H}_{1 \text{ or } 2}$), 6.00 (d, J = 2.3 Hz, 1H, $\text{H}_{1 \text{ or } 2}$), 3.82 (s, 3H, H_4), 1.73 (s, 6H, H_3).

R_f (CH/AE 95:5): 0.22

Data were in accordance with those found in the literature. (*Tetrahedron*, **2004**, 60, 5695)

7-methoxy-2,2-dimethyl-4-oxo-4H-benzo[d][1,3]dioxin-5-yl trifluoromethanesulfonate
33

C₁₂H₁₁F₃O₅S, MW=356.27 g.mol⁻¹



To a stirred solution of **32** (250 mg, 1.12 mmol, 1 eq) in pyridine (7 mL) was added dropwise triflic anhydride (421 mg, 1.5 mmol, 1.3 eq) at -10 °C, then the mixture was stirred at 0 °C for 4 hours. After addition of ice and water, the resulting mixture was vigorously stirred, and then extracted with diethyl ether. The extracts were washed with 0.1 M HCl, sat. aqueous NaHCO₃, water, brine, dried, and concentrated to give **33** (381 mg, 1.07 mmol, 96%).

White solid

Yield: 96%

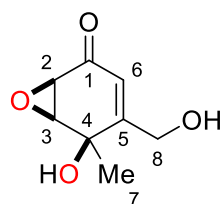
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 6.53 (d, J = 2.3 Hz, 1H, H₁ or 2), 6.48 (d, J = 2.3 Hz, 1H, H₁ or 2), 3.88 (s, 3H, H₄), 1.74 (s, 6H, H₃).

R_f (CH/AE 95:5): 0.17

Data were in accordance with those found in the literature. (*Tetrahedron*, **2004**, 60, 5695)

5-hydroxy-4-(hydroxymethyl)-5-methyl-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-3-en-2-one **35**

C₈H₁₀O₄, MW=170.16 g.mol⁻¹



Phenol **36** (34.5 mg, 0.25 mmol, 1 eq), cesium carbonate (12.2 mg, 0.037 mmol, 0.15 eq) and Rose Bengal (2.5 mg, 2.5 μmol, 0.01 eq) were placed in a tube with methanol (10 mL). The solution was gently sparged with dioxygen, stirred, and placed in front of a green LED (3.3 mW.cm⁻²) for 5 hours.

After switching off the LED, the solvent was evaporated. The crude product was purified by column chromatography over silica gel (dichloromethane/diethyl ether 90:10) to afford the pure product **35** as a brownish oil (15 mg, 0.088 mmol, 35%).

Brownish oil

Yield: 35%

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, ppm): δ 5.96 (app. q, J = 2.0 Hz, 1H, H₆), 4.36 (d, J = 2.0 Hz, 2H, H₈), 3.64 (d, J = 4.0 Hz, 1H, H₃), 3.41 (dd, J = 4.0, 2.0 Hz, 1H, H₂), 1.46 (s, 3H, H₇).

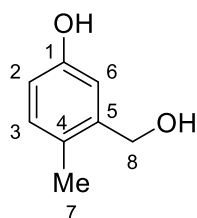
¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD, ppm): δ 195.8 (C₁), 166.7 (C₅), 118.3 (C₆), 71.2 (C₄), 60.6 (C₃), 60.5 (C₈), 55.0 (C₂), 27.1 (C₇).

HRMS (ASAP+): Calculated for C₈H₉O₄ [M-H]⁻: 169.0501, Found: 169.0501.

R_f (DCM/DE 9:1): 0.16

3-(hydroxymethyl)-4-methylphenol **36**

C₈H₁₀O₂, MW=138.17 g.mol⁻¹



Aldehyde **5** (500 mg, 3.68 mmol, 1 eq) and silica (700 mg) were placed in dichloromethane (5 mL). To the mixture was then added sodium borohydride (140 mg, 3.70 mmol, 1 eq), and the mixture was stirred for 5 min. Methanol (1 mL) was added dropwise, and the mixture was stirred for another 30 min. The product **36** was isolated as a white solid by filtering the mixture on a short plug of silica and concentrating the filtrate (460 mg, 3.33 mmol, 91%).

Yellowish solid, melting point: 91-93 °C

Yield: 91%

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, ppm): δ 6.94 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H₃), 6.83 (d, J = 2.7 Hz, 1H, H₆), 6.58 (dd, J = 8.1, 2.7 Hz, 1H, H₂), 4.54 (s, 2H, H₈), 2.20 (s, 3H, H₇).

¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD, ppm): δ 156.4 (C₁), 141.4 (C₅), 131.9 (C₃), 127.5 (C₄), 115.5 (C₆), 114.9 (C₂), 63.3 (C₈), 17.7 (C₇).

HRMS (ASAP+): Calculated for C₈H₉O₂ [M-H]⁻: 137.0603, Found: 137.0604.

Data were in accordance with those found in the literature. (*Angew. Chem., Int. Ed.*, **2018**, *57*, 13770)

Titre : Développement de méthodologies pour la désaromatisation de phénols par photooxygénation

Mots clés : Photooxygénation, époxyquinols, oxygène singulet, désaromatisation

Résumé : L'oxygène singulet, état excité de la molécule de dioxygène, est un puissant réactif électrophile trouvant des applications dans de nombreux domaines dont la synthèse organique. La méthode couramment employée pour sa production implique l'utilisation d'un photosensibilisateur, d'une source de lumière et de dioxygène. Cette stratégie a été notamment valorisée dans le cadre de réactions de désaromatisation avec des composés riches en électrons comme les phénols pour mener à des architectures moléculaires oxygénées. De nombreuses stratégies de désaromatisation impliquant l'oxygène singulet nécessitent une réduction de l'intermédiaire hydroperoxyde formé en alcool correspondant. Ainsi, cette étape mène à la perte d'un des deux atomes d'oxygène et donc à une valorisation non optimale de l'oxygène singulet.

Les travaux ici présentés visent à tirer profit des espèces directement formées par photooxygénation des phénols pour mener une réaction d'époxydation. Les nouvelles séquences réactionnelles désaromatisation-époxydation monotopes rapportées dans ces travaux permettent la synthèse de motifs fonctionnalisés comme les époxyquinols présents dans de nombreux produits naturels. Ces procédés novateurs et économes en atomes peuvent donc s'insérer dans des stratégies de synthèse utilisant des précurseurs phénoliques abondants pour obtenir des produits à haute valeur ajoutée, avec une économie d'atomes supérieure aux méthodes utilisées jusqu'ici pour obtenir des produits similaires.

Title: Development of methodologies for phenol dearomatization by photooxygenation

Keywords: Photooxygenation, epoxyquinols, singlet oxygen, dearomatization

Abstract: Singlet oxygen is an excited state of molecular oxygen which has found valuable applications in numerous areas including organic synthesis. A commonly used method to produce it involves a photosensitizer, a light source and dioxygen. This light-induced strategy has been exploited in dearomatization reactions with electron-rich compounds such as phenols leading to oxygenated molecular architectures. Numerous dearomatization strategies require a reduction of the hydroperoxide intermediate into the corresponding alcohol lowering the synthetic appeal of this process. One oxygen atom is transferred to the reducing agent and as a result, the full potential of photooxidative addition is not reached.

The work reported in this manuscript aims at taking advantage of the transient oxygenated species generated by photooxygenation to trigger an epoxidation reaction. The novel one-pot dearomatization-epoxidation sequences reported herein enable the synthesis of functionalized frameworks such as epoxyquinols found in numerous natural products. In terms of atom economy, these innovative transformations proved to be superior to the reported strategies for accessing similar products. These reactions are promising tools to transform widely available phenolic precursors into high added-value products while fully exploiting singlet oxygen.