

UNIVERSITE CATHOLIQUE DE LOUVAIN

Institut de la matière condensée et des nanosciences

Laboratoire de chimie organique et médicinale

Professeur István E. Markó



**Préparation de bicycles fonctionnalisés : vers la synthèse totale de
la (+)-pestalotiopsine A et de la lactone du vin.**

Thèse présentée en vue de l'obtention
du grade de docteur en sciences par

Gulluzar BASTUG

Louvain-la-Neuve

Décembre 2012

Composition du Jury

Professeur Olivier Piva, Université Claude Bernard Lyon 1.

Professeur Annemieke Madder, Gent Universiteit.

Professeur Olivier Riant, Université catholique de Louvain.

Professeur Tom Leyssens, Université catholique de Louvain.

Professeur Jean-François Gohy, Université catholique de Louvain.

Professeur István E. Markó, Université catholique de Louvain
(Promoteur).

Je tiens à présenter mes remerciements aux membres du jury pour avoir
accepté de juger ce manuscrit.

Ce travail a été réalisé grâce au soutien logistique et financier du Fond pour la formation à la Recherche dans l'Industrie et l'Agriculture (FRIA), et de l'Université catholique de Louvain (UCL), que je remercie.

Publications

1) *Highly Chemoselective Reduction of Carbonyl Groups in the Presence of Aldehydes*, Bastug G., Dierick S., Lebreux F., Markó I. E. *Org. Lett.* **2012**, 14, 1306.

2) *Functionalized Orthoesters as Powerful Building Blocks for the Efficient Preparation of Hetero-aromatic Bicycle*, Bastug G., Eviolitte C. Markó I. E. *Org. Lett.* **2012**, 14, 3502.

De nombreuses personnes se font une fausse idée du bonheur. On ne l'atteint pas en satisfaisant ses désirs, mais en se vouant à un but louable.

Helen Keller

Remerciements

Il y a tant de personnes qui ont participé au bon déroulement de cette thèse. Pour leur aide, leurs conseils, leur amitié ainsi que l'ambiance qu'ils ont contribué à apporter au laboratoire, je souhaite les remercier.

Boss, merci d'avoir partagé vos connaissances avec moi. Pour tous vos conseils, votre soutien et votre aide inconditionnelle je vous suis très reconnaissante. Merci d'égayer le labo par votre bonne humeur et par vos conversations autour du changement climatique, des femmes, des français, etc. Et surtout merci de me laisser partir au bout de « seulement » 4 ans et des !!!

Fabio, merci d'avoir partagé ton labo avec moi durant tout ce temps et de m'avoir appris tant de choses. Cette thèse aurait été bien plus difficile sans toi, non pas parce que j'avais certains privilèges dans ton labo, mais parce que tu as été un véritable soutien et cela dès mon arrivée en Belgique. Merci d'avoir été un super partenaire de kicker (baby-foot) ! Merci de faire profiter le labo de ton humour, de tes coups de gueule et surtout de le maintenir en état de marche.

Steve, merci pour toutes les conversations enrichissantes autour de la chimie et de tout le reste. Même si j'aurais bien évité quelques sujets du « midi » ! Cela a été un plaisir de passer des soirées avec toi. Que se soit pour bosser au labo, aller au resto ou manger une pizza en regardant un film en salle de séminaire, c'était super sympa! Merci également à Jesla.

Lio., merci pour tous tes conseils et pour la correction de cette thèse. Même si en réalité je t'ai déjà remercié pour cela, en insérant ta date de naissance dans le manuscrit. Merci pour tous les bons moments passés

au labo et en dehors. Et surtout merci de rendre des choses banales toujours incroyables.

Simon, merci de faire profiter le labo du kicker, de ton sens de l'humour si décalé. Merci de m'avoir fait découvrir tant de styles musicaux et désolée de prendre avant toi la dernière tasse de café le matin.

Huoming, thank you for helping me to improve my English and for our discussions between foreigners.

Marcel (Cristian), merci pour les parties de bowling et de kicker, toujours très animées et, non, je ne ferai aucun commentaire sur ton sens de l'humour.

Merci à tous les autres membres du laboratoire : Thierry (pour m'avoir écouté me plaindre durant la rédaction), Kevin D. (pour faire le café), Christophe (pour les orthoesters), Florian (pour les poivrons et les corrections), Akina (pour m'avoir fait découvrir le meilleur resto turc de Bruxelles), Alecia, Coryse, Hodney, Gégé, Alice, Thomas et Pol.

Merci Juliette et Chantal pour votre aide administrative si précieuse et pour tous vos conseils.

Parmi les « anciens » du labo, je tiens à remercier Kevin L. (pour les ragots du matin et du soir), Charlotte (pour les nuits passées à Spa), Thomas (pour les week-ends au labo.), Georges (pour les répét. FRIA), Alex. (juste pour ta barbichette !!), Marie-Claude (merci pour les soirées à Bruxelles), Yile (it was a great pleasure to work with you), François (pour les corrections), Freddy, Ben., Pipoune, Guillaume, Mélanie, Fred., Greg. Merci Eleonora et J.-C. pour avoir rendu mon séjour en Belgique plus agréable et pour vos conseils « d'anciens ».

Merci Arois pour les corrections et tous les autres coups de mains que tu donnes avec le sourire.

Merci Sayf pour m'avoir toujours soutenu et pour m'avoir supporté ces derniers mois, nhebek.

Merci Abla et Abi pour votre soutien et votre aide durant toutes ces années.

Anne, baba, eğitimim boyunca bana destek ve sevgi getirdiğiniz için, çok teşekkür ederim. İkinizde, farklı bir şekilde, bana her zaman yardım ettiniz, sevgimle size ömür boyu müteşekkirim.

Bismillah irahman irahim.

Table des matières

Résumé	21
---------------	-----------

Liste des abréviations	27
-------------------------------	-----------

Chapitre 1 : Introduction générale aux orthoesters	31
---	-----------

1. Synthèse d'orthoesters	31
1.1 Fonctionnalisation à partir d'orthoesters simples	32
1.2 Orthoesters cycliques à partir de dérivés d'acides	34
1.3 Précurseurs fonctionnalisés pour la synthèse d'orthoesters	36
2. Contributions du laboratoire : méthodes électrochimiques	39
2.1 Electrolyse d'acétals pyruviques	39
2.2 Electrolyse de méthoxy dimethyl malonates	43
3. Contribution du laboratoire : applications en synthèse organique	45
3.1 Couplage d'éthers d'énol silylés	45
3.2 Couplage d'hétérocycles silylés	51

Chapitre 2 : Hétérocycles aromatiques	55
--	-----------

1. Introduction	55
1.1. Intérêt pharmacologique	55
1.2. Synthèse des bicycles aromatiques : acides, chlorures d'acide et esters	57
1.3. Synthèse de bicycles hétéroaromatiques : orthoesters	59
2. Synthèse d'orthoesters	61
2.1. Orthoesters par la méthode de Pinner	61
2.2. Orthoesters par électrolyse	66
2.3. Bis-orthoesters	69

3. Développement d'une bibliothèque	72
4. Exploration du potentiel, modifications post-condensation	78
5. Conclusions et perspectives	81
Chapitre 3 : La (+)-pestalotiopsine A	85
1. Généralités	85
2. Travaux réalisés par Paquette	88
3. Travaux réalisés par Procter	100
4. Travaux réalisés par Tadano	109
Chapitre 4 : Vers la synthèse de la pestalotiopsine A	121
1. Rétrosynthèse	121
2. Synthèse de l'aldéhyde	123
2.1. Synthèse des précurseurs	123
2.2. Réactions de couplages	126
2.3. Inversion de stéréochimie	133
3. Synthèse de la bicyclolactone via le triméthylsilyloxyfurane	137
3.1. Synthèse racémique de la bicyclolactone via les orthoesters	137
3.2. Synthèse énantiosélective de buténolides via les orthoesters	139
3.3. Synthèse énantiosélective de buténolides via la (<i>R</i>)- <i>tert</i> -butyl-sulfinamide	142
3.4. Couplage des deux fragments	146
3.5. Réactivité de la bicyclolactone	149
3.5.1. Substitution et déprotection d'acétals	150
3.5.2. <i>Trans</i> -thioacétalisation	152
3.5.3. Changement d'acétals pour la <i>trans</i> -thioacétalisation	155
3.5.4. <i>Trans</i> -thioacétalisation de Corey	157

4. Synthèse de la bicyclolactone via une allylation intermoléculaire au chrome	159
4.1. Aldéhyde possédant un alcool protégé	159
4.2. Aldéhyde possédant un halogène	166
4.3. Modifications de l'alcène post-allylation	175
4.4. Modifications de l'alcène pré-allylation	177
5. Allylchromation intramoléculaire	182
6. Conclusions et perspectives	187
Chapitre 5 : La Lactone du vin	195
1. Généralités	195
2. Synthèses totales décrites	197
2.1. Synthèses de Guth	197
2.2. Synthèse de Bartlett et Piazzo	199
2.3. Synthèse de San-Ei Gen F.F.I.	200
2.4. Synthèse de Bergner et Helmchen	201
2.5. Synthèse de Chavan <i>et al.</i>	203
2.6. Synthèse de Serra et Fuganti	204
2.7. Synthèse d'O'Connor <i>et al.</i>	206
3. Synthèse à partir d'orthoesters, résultats du laboratoire	207
3.1. Résultats obtenus par Nuno Maulide	207
3.2. Vers la synthèse d'orthoesters substitués en position α	211
Chapitre 6 : Vers la synthèse de la Lactone du Vin	217
1. Rétrosynthèse	217
2. Synthèse du précurseur 6.2 via une séquence de réaction Wittig/Morita-Baylis-Hillman (MBH)	218
3. Autres partenaires nucléophiles	223

4. Synthèse via une réaction de carboalumination	228
4.1. Aldéhyde possédant un groupement protecteur TBDPS	228
4.2. Aldéhyde protégé sous forme d'acétal	230
4.3. Aldéhyde possédant un groupement protecteur benzyle	231
5. Conclusions et perspectives	234
Chapitre 7 : Conclusions générales	237
Chapitre 8: Experimental part	245
1. General Experimental Section	245
2. Aromatic bicycles	247
2.1. Synthesis of orthoesters by Pinner method	247
2.2. Synthesis of orthoesters by electrolysis	257
2.3. Coupling reactions with aniline derivatives	264
2.4. Transformation of bicycles	277
3. Synthesis of the aldehyde for the pestalotiopsine A	282
3.1. Synthesis of glyceraldehydes pentylidene	282
3.2. Synthesis of the vinyl iodide	287
3.3. Coupling reaction of the aldehyde and the vinyl iodide	292
3.4. Determination of the stereochemistry	299
4. Synthesis of bicyclolactone from trimethylsilyloxyfuran	302
4.1. Synthesis of trimethylsilyloxyfuran	302
4.2. Condensations with orthoesters	304
4.3. Radical cyclization	306
4.4. Condensations with sulfinamide	307
4.5. Coupling reaction of the bicyclolactone	309
5. Synthesis of the bicyclolactone by an allylation reaction	315
5.1. Synthesis of the allyl bromide	315
5.2. Synthesis of aldehydes	316

5.3. Chromium mediated allylation	320
5.4. Ozonolysis and oxidative cleavages	323
5.5. Dihydroxylation	326
5.6. Dibromination	328
5.7. Reduction of enol	329
5.8. Enol Alkylation	330
5.9. Ketobicyclopentane	335
6. Other potential partners for the condensation reaction	338
7. Intramolecular allylation	340
7.1. Synthesis of precursors	340
7.2. Carboalumination	343
7.3. Bromination	345
7.4. Syntheses of the cyclobutanol	347
8. Wine Lactone	352
8.1. Sequence with a Wittig reaction	352
8.2. Sequence with a Knoevenagel reaction	361
8.3. Carboalumination	363
8.4. Bromination and deprotection	367
9. Selective reductions	371
9.1. General procedure for the reduction of ketones	371
9.2. General procedure for the reduction of methyl esters	371
9.3. General procedure for the preparation of acetate derivative	372
Chapitre annexe : Méthode de protection <i>in situ</i> d'aldéhydes	379
1. Introduction	379
2. Résultats	381
2.1. Les <i>O</i> , <i>S</i> -acétals	381
2.2. Réaction de protection <i>in situ</i> et réduction	383
2.3. Réduction des cétones en présence d'aldéhydes	385

Table des matières

2.4. Réduction des esters en présence d'aldéhydes	387
3. Conclusions et perspectives	388

Résumé

Durant ce travail de thèse, nous nous sommes intéressés à la préparation de bicycles aromatiques par une réaction de condensation entre des orthoesters fonctionnalisés et des dérivés de l'aniline.

Dans un premier temps, nous avons préparé différents types d'orthoester selon deux méthodes couramment utilisées dans notre laboratoire. La première (1) est celle décrite par Pinner et Mc Elvain, et la seconde (2) est l'électrolyse de sel d'acide malonique, récemment développée par C. Mathot dans notre laboratoire (figure 1).

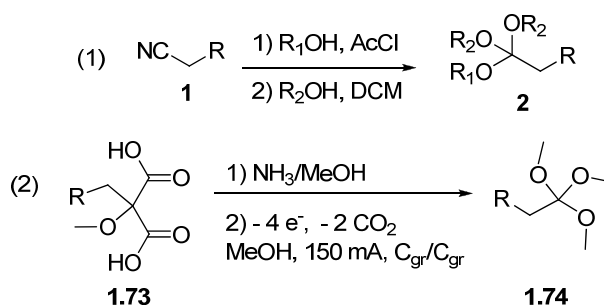


Figure 1 : préparation d'orthoester fonctionnalisés

Par la suite, nous avons développé une méthode douce de réaction de couplage avec les dérivés de l'aniline afin de préparer une bibliothèque originale de molécules d'intérêt pharmacologique (figure 2).

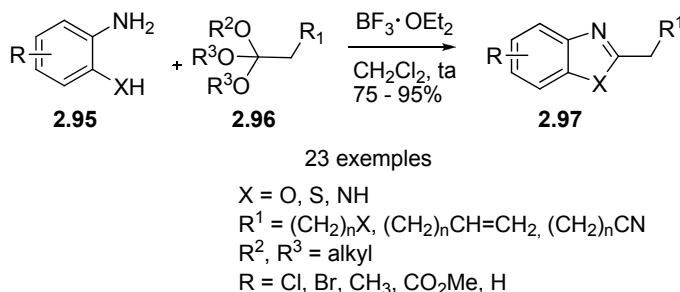


Figure 2 : préparation de bicycles aromatiques

Les orthoesters peuvent également servir à la synthèse de bicycles fusionnés non-aromatiques. En effet, lorsque le substrat **4.40** est utilisé comme partenaire de couplage avec le triméthylsilyloxyfurane (TMSOF) **4.41**, la bicyclolactone **4.38** peut être obtenue, après une réaction de cyclisation radicalaire de l'adduit de condensation **4.39** (figure 3).

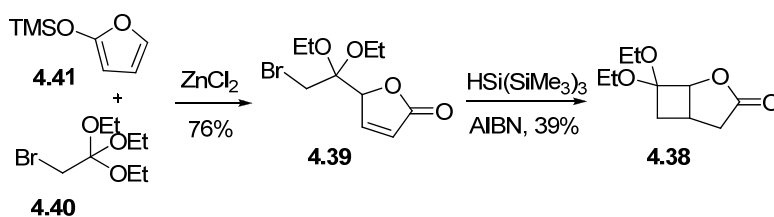


Figure 3 : préparation de la bicyclolactone **4.38**

L'accès aisé à cette bicyclolactone présente un intérêt considérable à cause du cyclobutane. Sur base de cette observation, nous avons proposé une synthèse de la (+)-pestalotiopsine A **3.1** au départ de l'aldéhyde **4.2** et de la bicyclolactone **4.4** (figure 4).

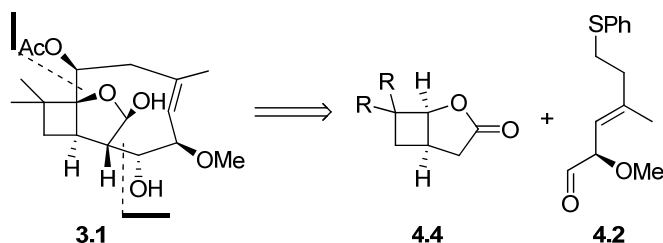


Figure 4 : analyse rétrosynthétique de la (+)-pestalotiopsine A

Dans le but de réaliser la synthèse de la pestalotiopsine A, l'aldéhyde **4.2'** a été préparé à partir de l'iodure vinylique **4.7** et du glycéraldéhyde protégé **4.6**, en 4 étapes avec un rendement de 45%, (figure 5).

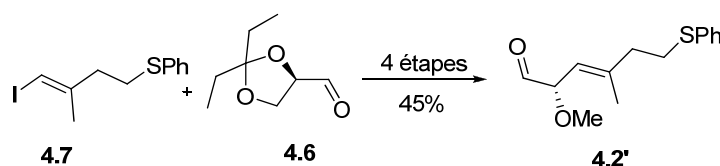


Figure 5 : préparation de l'aldéhyde 4.2'

L'utilisation d'orthoester pour la synthèse de la bicyclobactone *gem* diméthyle, présente dans la structure de la pestalotiopsine, n'ayant pas été succès, nous avons changé de stratégie. Ainsi, nous avons préparé différents buténolides originaux, par des réactions d'allylation induites par le chrome. Les composés **4.107** ont ensuite été convertis en vinyle éther avant d'être traités dans des conditions de cyclisation (figure 6).

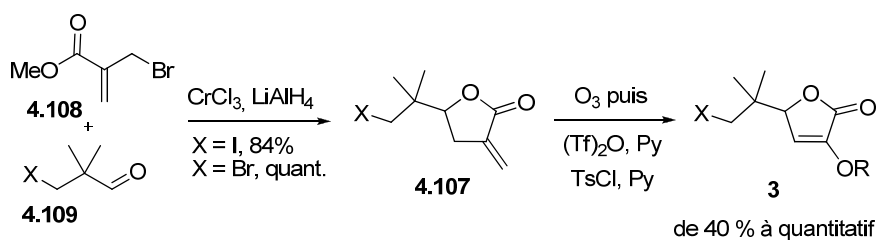


Figure 6 : allylations au chrome

Les réactions de cyclisation radicalaire sur ces dérivés n'ayant pas donné les résultats escomptés, nous avons finalement développé une nouvelle méthode, très prometteuse, de préparation de cyclobutane fonctionnalisé. En effet, le cyclobutanol **4.194** a été préparé par une réaction d'allylation intramoléculaire catalysée par l'indium (figure 7).

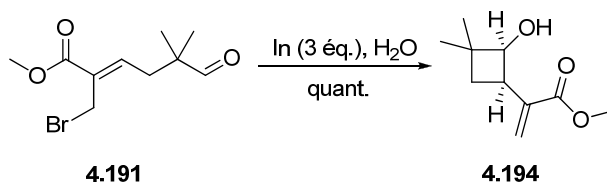


Figure 7 : allylation intramoléculaire à l'indium

Le squelette carboné du cyclobutanol, l'alcool **4.191**, a pu être synthétisé par l'union de l'aldéhyde **4.190** et du propiolate de méthyle **4.182** par une réaction de carboalumination (figure 8)

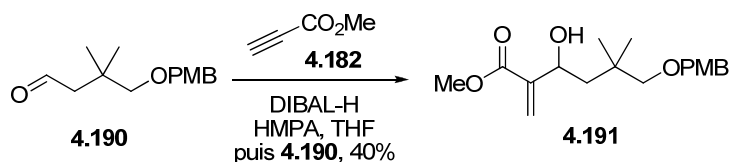


Figure 8 : couplage entre l'aldéhyde 4.190 et le propiolate de méthyle 4.182

Nous avons souhaité préparer la lactone du vin **5.1** de manière analogue et avons choisi le nérol **6.4** comme source potentielle du précurseur **6.2** (figure 9).

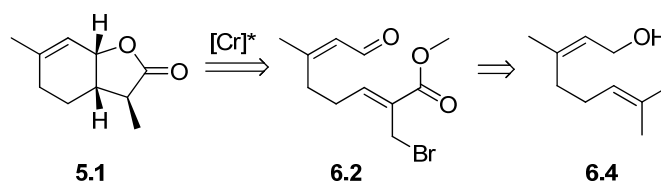


Figure 9 : rétrosynthèse de la lactone du vin

Nos avancés ne nous ont pas permis d'étudier la réaction d'allylation intramoléculaire au chrome. Néanmoins une séquence menant à l'alcool **6.37** a été développée, qui comporte également une réaction de carboalumination (figure 10).

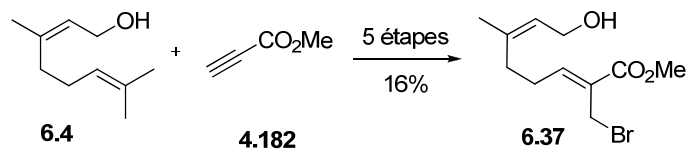


Figure 10 : synthèse de 6.37

Lors de la synthèse de la lactone du vin, comme dans beaucoup de synthèses, nous avons été confrontés à des problèmes liés à l'utilisation

de groupements protecteurs. Dans ce domaine, notre laboratoire a récemment découvert une réactivité intéressante de l'acide de Lewis Et_2AlSPh . Nous avons ainsi développé une méthode de protection *in situ* d'aldéhydes, afin de réduire des cétones et des esters de manière sélective (figure 11). Ce dernier sujet sera présenté dans le chapitre annexe.

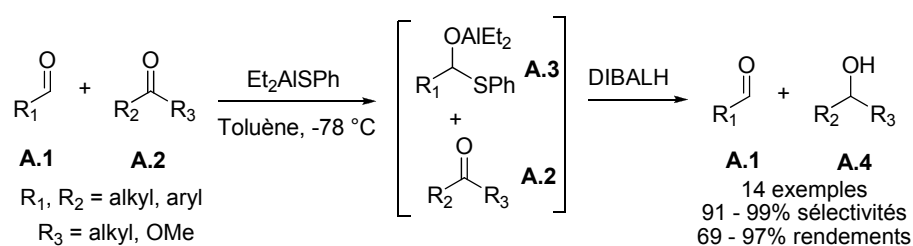


Figure 11 : protection *in situ* d'aldéhydes

Liste des abréviations

3-HQD = 3-hydroxyquinuclidine
 9-BBN = 9-borabicyclo[3.3.1]nonane
 A = Ampère (mA : 10^{-3} A)
 ABO = 2,7,8-trioxabicyclo[3.2.1]octane
 Ac = acétyle
 AIBN = azobisisobutyronitrile
 alky. = alkylation
 APCI = ionisation chimique à pression atmosphérique
 APTS = acide *para*-toluènesulfonique
 BAIB = bis(acétoxy)iodobenzène
 Bn = benzyle
 CAN = nitrate d'ammonium et de cérium
 CM = métathèse croisée
 COSY = spectroscopie de corrélation
 Cp = cyclopentadiényle
 CSA = acide camphorsulfonique
 Cy = cyclohexyle
 DABCO = 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
 DBAD = azodicarboxylate de benzyle
 DBU = 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
 DCC = *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide
 DCE = dichloroéthane
 DCM = dichlorométhane
 DDQ = 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
 DEAD = azodicarboxylate d'éthyle
 dép. = déprotection
 DIBAL-H ou DIBALH = hydrure de diisobutylaluminium
 DIPEA = *N,N*-diisopropyléthylamine

DIPT = diisopropyltartrate
 DMAP = 4-diméthylamino pyridine
 DME = diméthoxyéthane
 DMF = *N,N*-diméthyleformamide
 DMP= Dess–Martin periodinane
 DMS = diméthylsulfure
 DMSO = diméthylsulfoxyde
 dppb = 1,3-bis(diphénylphosphino)propane
 dppe = 1,2-bis(diphénylphosphino)éthane
 e.d. = excès diastéréoisomérique
 EDTA = acide éthylène diamine tétraacétique
 e.e. = excès énantiomérique
 élim. = élimination
 éq. ou eq. Ou équ.= équivalent
 GC = chromatographie en phase gazeuse
 HMPA = Hexaméthylephosphoramide
 IBX = acide 2-iodoxybenzoïque
 Imid. = imidazole
 LDA = diisopropylamidure de lithium
 LiHMDS = bis(triméthylsilyl)amidure de lithium
L-sélectride = tri-*sec*-butylborohydrure de lithium
 MAO = méthyl aluminoxide
 MBH = Morita-Baylis-Hillman
m-CPBA = acide *méta*-chloroperoxybenzoïque
 Mes = mésityl
 MOM = méthoxyméthyl éther
 Ms = mésylate
 NaHMDS = bis(triméthylsilyl)amidure de sodium
 NBS = *N*-bromosuccinimide

NIS = *N*-iodosuccinimide
 NHK = Nozaki-Hiyama-Kishi
 NMI = *N*-méthylmorpholine
 NMO = *N*-méthylmorpholine-*N*-oxyde
 OBO = 2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]octane
 OPP = pyrophosphate
 Ox. = oxydation
 PCC = pyridinium chlorochromate
 PDC = pyridinium dichromate
 PMB = *para*-méthoxybenzyle ou MPM = (4-méthoxyphényl)-méthyle
 PPTS = pyridinium *p*-toluènesulfonate
 prot. = protection
 Py = pyridine
 quant. = quantitatif
 RCM = métathèse cyclisante
 réd. = réduction
 r.t. ou t.a.= température ambiante
 Rdt(s) = rendement(s)
 Red-Al = bis(2-méthoxyéthoxy)aluminohydrure de sodium
 TASf = tris(diméthylamino)sulfonium difluorotriméthylsilicate
 TBAF = fluorure de tétrabutylammonium
 TBAI = iodure de tétrabutylammonium
 TBDMS ou TBS = *tert*-butyldiméthylsilyle
 TBDPS = *tert*-butyldiphénylsilyle
 TBHP = *tert*-butyl hydroperoxyde
 TEMPO = 2,2,6,6-tetraméthylpipéridine-*N*-oxyde
 TES = triéthylsilane
 Tf = trifluoroacétyle
 TFA = acide trifluoroacétique

THF = tétrahydrofurane

TMEDA = tétraméthyle éthylènediamine

TMS = triméthylsilyle

TMSOF = triméthylsilyloxyfurane

Tol. = toluène

TPAP = tétrapropylammonium perruthénate

Ts = tosyle

TTMSS = tris(triméthylsilyl)silane

Chapitre 1 : Introduction générale aux orthoesters

Les orthoesters ont la caractéristique particulière d'être des équivalents synthétiques d'acyles cations. Ils sont couramment utilisés comme groupements protecteurs et agents d'acylations en synthèse. Cependant il présente un intérêt considérable lorsqu'ils sont fonctionnalisés et qu'ils peuvent servir d'agents d'annélations. C'est pour cette raison, que depuis plusieurs années, notre laboratoire s'intéresse à la chimie des orthoesters.

Nous allons voir dans ce chapitre quelques préparations de ce type de fonction, leurs utilisations en chimie organique et, plus particulièrement, les avancées effectuées au sein de notre laboratoire dans ce domaine.

1. Synthèses d'orthoesters

Un orthoester est une fonction caractérisée par la présence de trois groupements alcoxys liés au même carbone. La formule brute est ainsi : $R_1C(OR_2)_3$ où R_1 est la chaîne latérale et OR_2 un alcoxy. Il existe un certain nombre d'orthoesters commerciaux. Toutefois ils se limitent généralement à des groupements alcoxys identiques ($R_2 = CH_3$ ou CH_2CH_3) et une petite chaîne latérale ($R_1 = H, CH_3, CH_2CH_3, C_6H_5$).¹ Typiquement, ces derniers sont préparés par la réaction de Williamson sur les haloformes correspondants. Les halogènes sont substitués par les alcoolates adéquats avec des rendements modestes. Malgré cela, cette méthode reste la voie de synthèse industrielle préférentielle des orthoesters, de part sa simplicité (figure 1.1).

¹ BASF, US6281392, 2001.

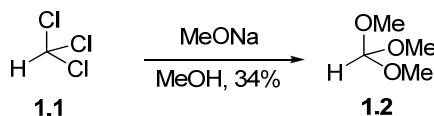


Figure 1.1 : préparation industrielle des orthoesters

1.1. Fonctionnalisation à partir d'orthoesters simples

À partir de ces orthoesters simples, il est possible d'accéder à des substrats plus complexes par échange des groupements alcoxys.² L'orthoester peut alors être utilisé comme groupe protecteur de diol³ ou de triol,⁴ comme dans l'exemple décrit à la figure 1.2. Toutefois, les produits obtenus sont très facilement hydrolysables en milieu acide, ce qui limite les réactions ultérieures exploitables.

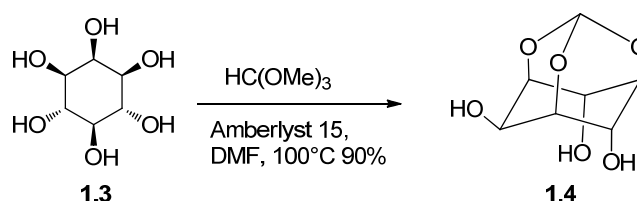


Figure 1.2 : échange de groupements alcoxys

D'autre part, l'orthoester peut être formé *in situ* par échange d'alcool, et utilisé directement comme intermédiaire réactionnel. Citons comme exemple le réarrangement de Johnson-Claisen.⁵

² Katritzky A. R., Meth-Cohn O., Rees C. W. *Comprehensive Organic Functional Group Transformations*, Pergamon, 1995.

³ Kociński P. J. *Protecting groups* Thieme, 2005.

⁴ Krief A., Dumont W., Billen D., Letesson J.-J., Lacroix M. D. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 1461.

⁵ Fernandes R. A., Ingle A. B., Chaudhari D. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 5, 1047.

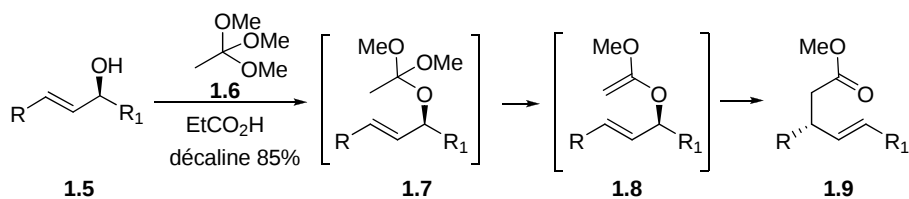


Figure 1.3 : préparation *in situ* d'orthoesters

Dans l'illustration de la figure 1.3, l'alcool allylique **1.5** et le méthyl orthoester **1.6** conduisent à la formation de l'orthoester **1.7**. La transposition sigmatropique-[3,3] subséquente permet d'obtenir directement l'ester γ,δ -insaturé **1.9**. Il est à noter que cette réaction est stéréosélective et par conséquent, lorsque l'alcool de départ est énantipur, la stéréochimie absolue du produit final est contrôlée.

Il est également possible d'introduire des fonctions sur la chaîne alkyle de certains orthoesters commerciaux. La bromation⁶ ou chloration⁷ du carbone en α de l'orthoester, en présence de pyridine, est une réaction typiquement bien tolérée (figure 1.4).

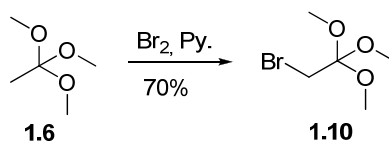


Figure 1.4 : bromation d'orthoester

Dans l'exemple de la figure 1.5 ci-dessous, la même réaction conduit au composé **1.12**. L'élimination consécutive d'acide bromhydrique par l'action d'une base permet d'accéder au produit insaturé **1.13**.⁸

⁶ Dehmlow E. V., Veretenov A. L. *Synthesis* **1992**, 939.

⁷ Degussa AG EP1371624 A1, **2003**.

⁸ Stetter H., Uerdingen W. *Synthesis* **1973**, 207.

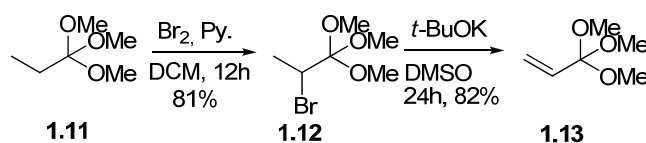


Figure 1.5 : formation d'orthoester insaturé

Les orthoesters présentent un intérêt considérable en synthèse organique lorsque la chaîne alkyle est largement fonctionnalisée et que les réactions sur ces dérivés peuvent être chimiosélectives. Dans la plupart des exemples décrits, le groupement orthoester est déjà présent dans la molécule et la chaîne latérale subit les transformations. Les fonctionnalisations possibles sont alors limitées par la compatibilité existante avec l'orthoester.

1.2. Orthoesters cycliques à partir de dérivés d'acides

Pour pallier cette contrainte, une nouvelle classe d'orthoesters entièrement cycliques fut développée.

Corey⁹ a ainsi décrit une séquence permettant d'accéder à l'orthoester cyclique OBO (2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]octane) en deux étapes, comme représenté à la figure 1.6. Avec le groupement OBO, il est possible d'avoir des fonctions telles que des halogènes et des insaturations, sur la même molécule.

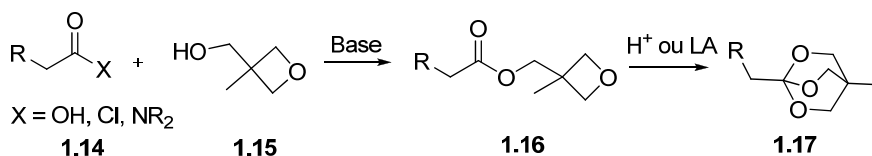


Figure 1.6 : orthoester cyclique OBO

⁹ Corey E. J., Raju N. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 5571.

À partir de dérivés carboxyliques **1.14** et de l'hydroxy oxétane **1.15**, en présence d'une base, l'ester **1.16** est obtenu. En conditions acides, il subit une cyclisation et fournit l'orthoester **1.17**.

L'équipe de Wipf¹⁰ a utilisé la réactivité du 2,7,8-trioxabicyclo[3.2.1]octane (ABO) afin de préparer la lactone **1.19**. Dans l'exemple de la figure 1.7, la cétone **1.18** est réduite en alcool qui, en présence d'acide, attaque l'oxonium issu de l'orthoester de façon intramoléculaire.

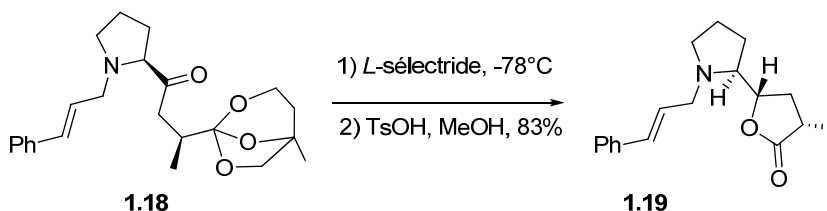


Figure 1.7 : utilisation d'orthoester ABO

D'autres types de nucléophiles peuvent également être utilisés, tels que les réactifs de Grignard. L'hydrolyse de l'acétal **1.21**, résultant de la réaction entre le méthyl Grignard et le composé **1.20**, conduit ainsi à la méthyle cétone **1.22** (figure 1.8).

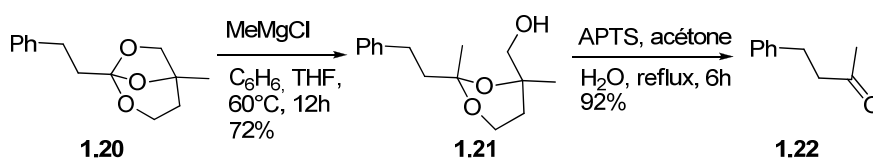


Figure 1.8 : addition d'un Grignard sur un orthoester

¹⁰ Wipf P., Tsuchimoto T., Takahashi H. *Pure Appl. Chem.* **1999**, 71, 415.

L'acétal intermédiaire **1.21** peut subir une nouvelle addition du réactif de Grignard et conduire à l'alcool tertiaire **1.24**, avec un rendement moyen (figure 1.9).

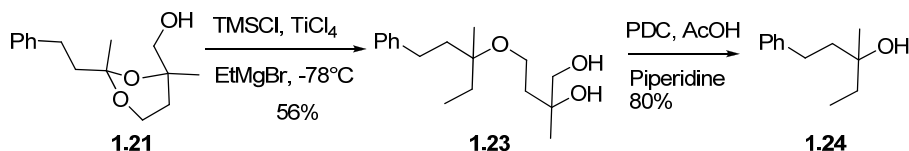


Figure 1.9 : addition de Grignard sur un acétal

Un orthoester cyclique, tel que OBO, est particulièrement stable puisque les trois alcoxys sont connectés entre eux. De ce fait, il est difficile à fonctionnaliser et est plutôt utilisé pour masquer et protéger un dérivé d'acide. Cette méthode est donc limitée par le fait que l'ouverture de l'orthoester passe par la formation d'une ou plusieurs fonctions alcools libres pouvant induire des réactions parasites indésirables.

1.3. Précurseurs fonctionnalisés pour la synthèse d'orthoesters

Les méthodes de préparation d'orthoesters fonctionnalisés plus réactifs, possédant des chaînes fonctionnalisées, sont peu nombreuses et peu diversifiées. Il existe cependant quelques procédures, plus ou moins efficaces et facilement exploitables, de synthèse d'orthoesters fonctionnalisés ne faisant pas intervenir dès le début de la séquence un orthoester.¹¹ Ces méthodes sont essentiellement limitées par l'accès aux précurseurs de l'orthoester.

L'orthoester **1.27** peut être préparé à partir du tétraéthyl orthocarbonate **1.26**, en substituant l'un des groupements éthoxys par

¹¹ De Wolfe R. H. *Synthesis* **1974**, 153.

l'alcyne silylé **1.25** en présence de l'éthyl Grignard (figure 1.10).¹² Cette méthode n'est toutefois pas parfaite : l'orthocarbonate est coûteux et difficile à préparer.

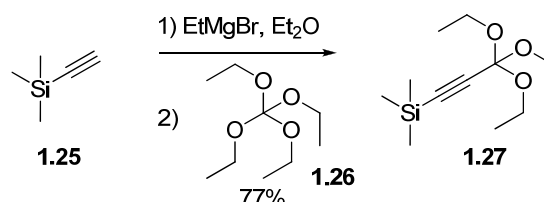


Figure 1.10 : addition de Grignard sur un orthocarbonate

On peut également citer une contribution, récemment décrite par Kulinkovich,¹³ mettant en jeu le dichlorocyclopropane **1.28** comme précurseur d'orthoester.

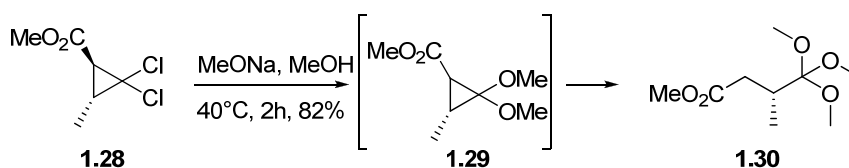


Figure 1.11 : formation d'orthoester à partir de dichlorocyclopropane

Dans l'exemple de la figure 1.11 ci-dessus, la substitution des chlorures de la molécule **1.28** par 2 équivalents de méthanolate, suivie de l'ouverture du cyclopropane par un 3^{ème} équivalent, conduit à l'orthoester **1.30**. Les fonctions accessibles par cette méthode sont évidemment limitées par leur compatibilité avec les conditions opératoires, mais aussi par la préparation des dichlorocyclopropanes.

¹² Mike J. F., Makowski A. J., Jeffries-El M. *Org. Lett.* **2008**, 10, 4915.

¹³ Kovalenko V. N., Kulinkovich O. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, 22, 26.

La synthèse la moins contraignante et la plus versatile d'orthoesters fonctionnalisés reste la séquence de Pinner et Mc Elvain.¹⁴ Cette méthode consiste à préparer un imidate (**1.32**) à partir d'un nitrile (**1.31**), en présence d'acide chlorhydrique. L'alcoolyse subséquente permet de déplacer le sel d'ammonium pour former l'orthoester désiré **1.34** (figure 1.12).

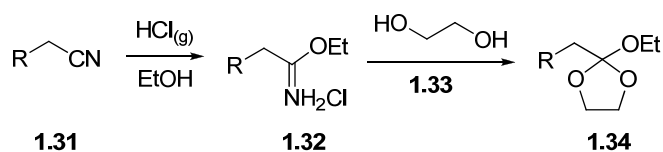


Figure 1.12 : séquence de Pinner et Mc Elvain

Notre laboratoire a utilisé cette synthèse afin de préparer un grand nombre d'orthoesters fonctionnalisés. Ces motifs ont alors été mis à contribution dans l'élaboration de synthèses originales de molécules complexes, qui seront présentées dans la troisième partie de ce chapitre.

Une autre méthode très douce de préparation des orthoesters, décrite par l'équipe de Top, consiste en l'électrolyse de l'acétal cyclique **1.35** en présence du méthanolate de sodium (figure 1.13).¹⁵

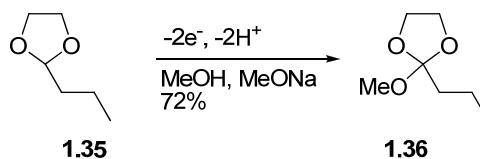


Figure 1.13 : électrolyse d'acétal

¹⁴ (a) Pinner A., *Ber.* **1883**, *16*, 356. (b) Mc Elvain S. M., Aldrige C. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 3993.

¹⁵ Scheeren J. W., Goosens H. J. M., Top A. W. H. *Synthesis* **1978**, 283.

2. Contributions du laboratoire : méthodes électrochimiques

2.1. Electrolyse d'acétals pyruviques

La réaction de Top a été étudiée dans notre laboratoire par le Dr F. Lebreux durant sa thèse, mais n'a pas donné les résultats attendus avec des substrats plus complexes. Cependant, elle a servi de point de départ à l'élaboration d'une nouvelle réaction¹⁶ via l'oxydation de Hofer-Moest.

Cette réaction consiste en la décarboxylation électrochimique d'un sel d'acide pyruvique **1.37**, protégé sous la forme d'un acétal, suivie de sa substitution par un groupement méthoxy, conduisant à l'orthoester correspondant **1.38** (figure 1.14). Des orthoesters fonctionnalisés ont ainsi été préparés à partir d'acétals pyruviques. Les conditions d'électrolyse permettent une compatibilité fonctionnelle importante ainsi que l'accès à des substrats complexes. En effet, le choix du potentiel et de l'électrode, permettent sélectivement de former le synthon **1.37'**. Ce dernier, ou un équivalent de **1.37'** (le mécanisme n'étant pas parfaitement connu), réagit ensuite avec le méthanol pour conduire à l'orthoester correspondant accompagné de dihydrogène.

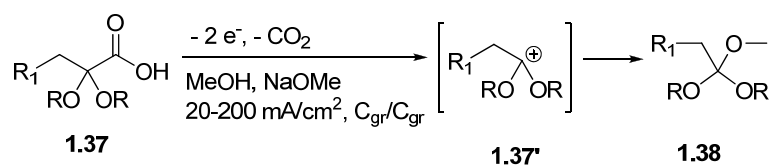


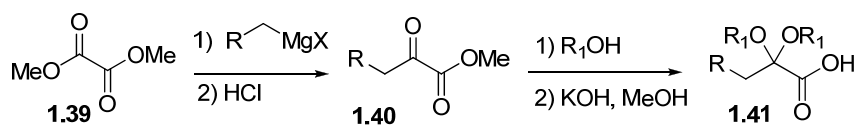
Figure 1.14 : électrolyse d'acétals pyruviques

À la figure 1.15 ci-après, sont représentées les trois voies développées afin de préparer ces précurseurs. La première possibilité énoncée (voie

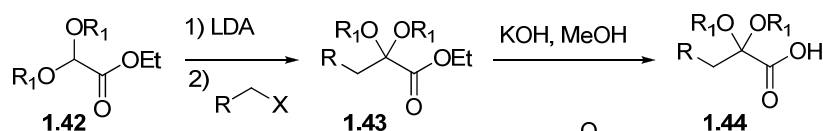
¹⁶ Lebreux F., Buzzo F., Markó I. E. *ECS Trans.* **2008**, *13*, 1.

1) est l'addition d'un Grignard sur le diméthyl oxalate **1.39** à basse température¹⁷ suivie de la protection du pyruvate correspondant par un alcool¹⁸ ou diol¹⁹ et enfin de la saponification de l'ester. La seconde approche consiste en l'alkylation des énoles dérivés de l'éthyl diéthoxyacétate **1.42**, suivie d'une saponification (voie 2).²⁰ Cette méthode convient plus particulièrement si l'alkylation est difficile par la voie 1. La dernière approche (voie 3), passe par la déprotonation d'un hydrogène acidifié par la présence d'un dithiane.²¹ L'acétal correspondant est alors obtenu par traitement à la 1,3-dibromo-5,5-diméthylhydantoïne²² en présence d'alcool, suivie d'une réaction de saponification.

Voie 1



Voie 2



Voie 3

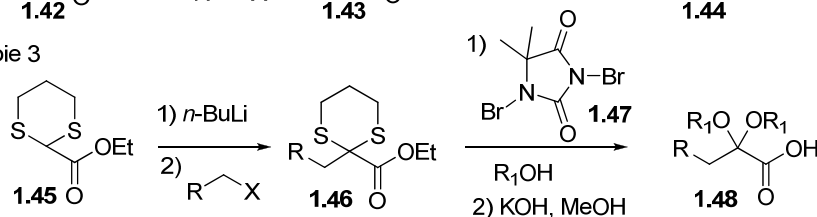


Figure 1.15 : préparation d'acétals pyruviques

¹⁷ Shlomo R., Iris B. J. *Org. Chem.* **2001**, 66, 496.

¹⁸ Wardrop D., Velter A., Forslund R. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2261.

¹⁹ Dai Y., Pochapsky T., Abeles R. *Biochemistry* **2001**, 40, 6379.

²⁰ Trost B. M., Fettes A., Shireman B. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 2660.

²¹ Coldham L., Crapnell K. M., Fernandez J.-C., Moseley J. D., Rabot R. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 6181.

²² Madhusudan S. K., Misra A. K. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 15, 3196.

Chapitre 1 : Introduction générale aux orthoesters

À la figure 1.16 suivante, sont représentés les précurseurs préparés selon les différentes voies de synthèse précédemment relatées, avec les rendements, ainsi que les orthoesters correspondants obtenus après électrolyse.

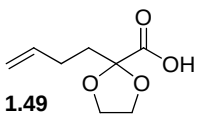
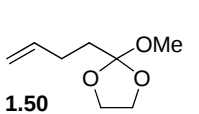
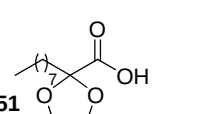
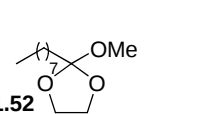
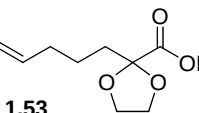
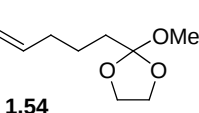
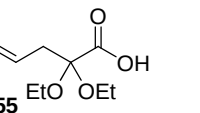
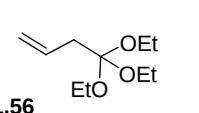
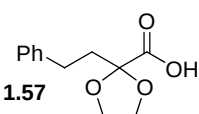
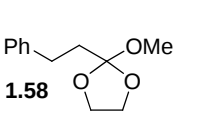
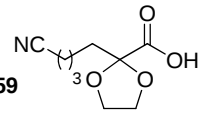
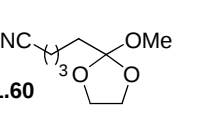
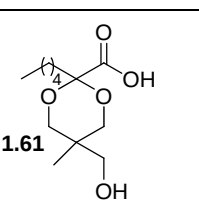
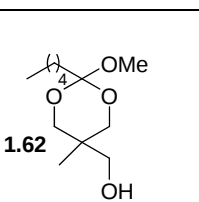
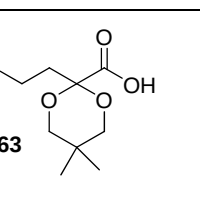
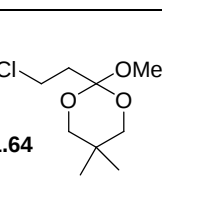
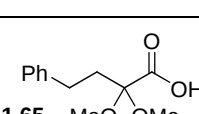
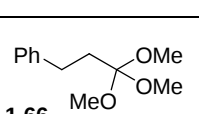
Précurseur	Orthoester	Précurseur	Orthoester
 1.49 Voie 1 - 76%	 1.50 95%	 1.51 Voie 1 - 75%	 1.52 95%
 1.53 Voie 1 - 74%	 1.54 95%	 1.55 Voie 2 - 86%	 1.56 95%
 1.57 Voie 1 - 35%	 1.58 95%	 1.59 Voie 3 - 47%	 1.60 95%
 1.61 Voie 1 - 69%	 1.62 95%	 1.63 Voie 3 - 21%	 1.64 95%
 1.65 Voie 1 - 69%	 1.66 95%		

Figure 1.16 : acétals pyruviques et orthoesters correspondants

Les précurseurs des orthoesters peuvent toutefois subir d'autres modifications préalables à l'électrolyse, conduisant à des substrats plus complexes. Par exemple, la présence d'une double liaison sur le

composé **1.49** permet de préparer par une séquence ozonolyse/Wittig l'ester ou le nitrile insaturé (figure 1.17). Ces fonctions étant compatibles avec les conditions d'électrolyse, les orthoesters correspondants **1.67** et **1.68** peuvent ainsi être générés. L'orthoester possédant un substituant triméthylallylsilane **1.69** peut également être préparé via une réaction de métathèse croisée préalable à l'électrolyse.

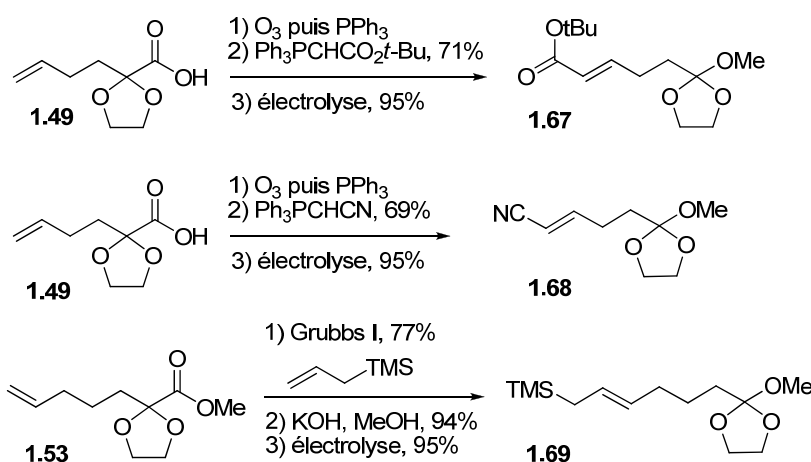


Figure 1.17 : transformation et électrolyse d'acétals pyruviques

Une utilisation intéressante de cette réaction est la préparation du bicyclic **1.72**. Lors de cette synthèse, l'acide **1.70** subit une première électrolyse, générant un acétal pyruvique cyclique **1.71**. Une seconde électrolyse, de l'acide correspondant, conduit à l'orthoester **1.72** (figure 1.18).

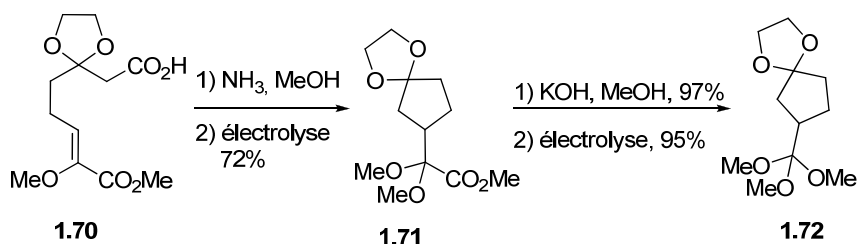


Figure 1.18 : préparation d'orthoester spirannique

2.2. Electrolyse de méthoxy diméthyl malonates

Toujours dans un souci de diversité et de complémentarité, une autre méthode a été développée au sein de notre laboratoire par C. Mathot.²³ Cette réaction, similaire à la précédente, consiste en la décarboxylation de deux acides carboxyliques en alpha d'un éther, via les sels d'ammonium correspondants. Deux groupements méthoxys sont alors introduits (figure 1.19).

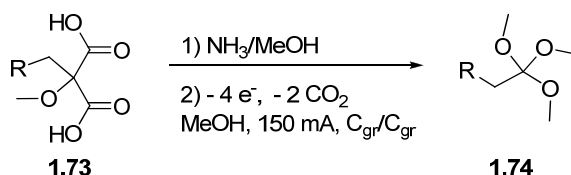


Figure 1.19 : électrolyse de méthoxy diméthyl malonates

Les précurseurs sont facilement préparés par alkylation du méthoxy-diméthylmalonate²⁴ **1.75**, suivie par la saponification des esters (figure 1.20).

²³ Mathot C., Lam K., Lucaccioni F., Markó I. E. *Résultats non publiés*.

²⁴ Grüssner A., Montavon M., Schnider O. *Monatsh. Chem.* **1965**, 96, 1677.

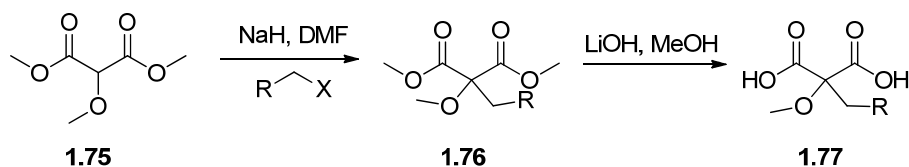


Figure 1.20 : préparation des précurseurs à l'électrolyse

Dans le schéma 1.21 ci-après, les orthoesters obtenus par l'électrolyse des sels d'ammonium correspondants sont répertoriés. Les rendements indiqués sont ceux de l'électrolyse ; ceux de la synthèse du précurseur se trouvent entre parenthèses. C. Mathot a ainsi démontré que la méthode est compatible avec des fonctions telles que les nitriles, esters, oléfines, sulfoxydes,... De plus, elle a réussi à préparer le di-orthoester **1.83**.

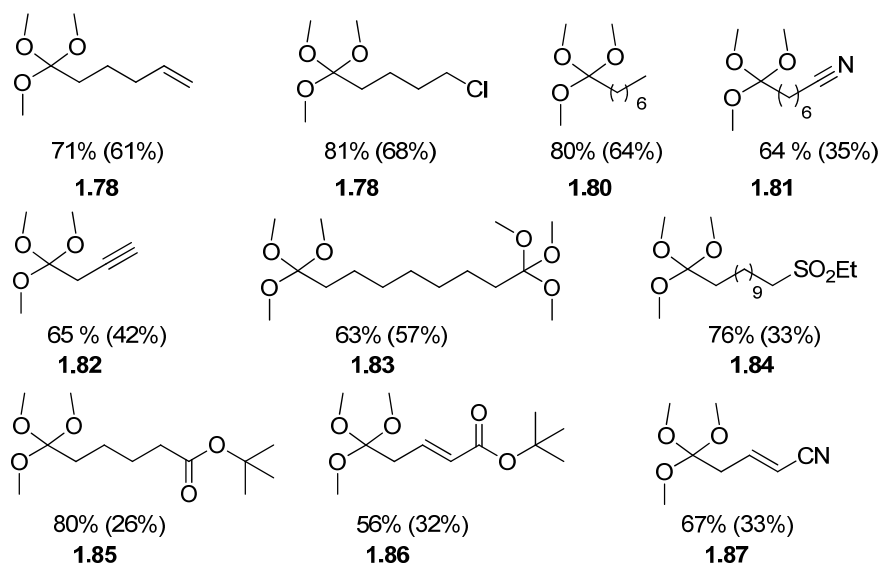


Figure 1.21 : orthoesters obtenus par électrolyse

Durant ces dernières années, notre laboratoire a donc développé deux nouvelles méthodes pour la synthèse d'orthoesters qui sont compatibles avec un large éventail de fonctions, contrairement aux autres méthodes

connues de la littérature. Nous avons également utilisé et amélioré la séquence de Pinner et Mc Elvain, par la formation *in situ* de l'acide chlorhydrique à partir d'éthanol et de chlorure d'acétyl. Enfin, différents groupes alcoxy ont été employés (figure 1.22).²⁵

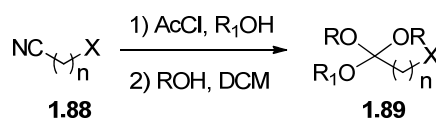


Figure 1.22 : réaction de Pinner et Mc Elvain modifiée

Les orthoesters synthétisés ont été utilisés dans la préparation de molécules plus complexes. Nous allons à présent passer en revue les différentes applications visées par notre laboratoire.

3. Contribution du laboratoire : applications en synthèse organique.

3.1. Couplage d'éthers d'énol silylés

Une application très intéressante des orthoesters, initiée par le Professeur Léon Ghosez, est la construction de bicycles fusionnés de type [n,3,0] (figure 1.23).²⁶ Dans ces exemples, l'orthoester de départ porte une fonction sulfone dont l'anion s'additionne en Michaël sur une énone. L'énolate résultant est capturé par du chlorure de triméthyl silyle. S'ensuit une condensation intramoléculaire entre l'orthoester et l'éther d'énol silylé.

²⁵ Yadav V. K., Babu K. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 452.

²⁶ (a) Huart C., Ghosez L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 634. (b) De Lombaert S., Nemery I., Roekens B., Carreto J.-C., Kimmel T., Ghosez L. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 5099. (c) Renard M., Ghosez L. *Tetrahedron* **2001**, 57, 2597. (d) Ding P., Ghosez L. *Tetrahedron* **2002**, 58, 1565. (e) Ghosez L. *Pure App. Chem.* **1996**, 68, 15.

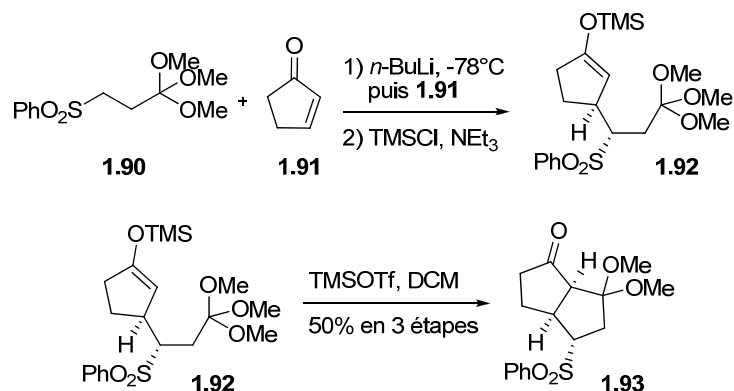


Figure 1.23 : réaction de Mukaiyama intramoléculaire

Cette dernière transformation de type Mukaiyama a été appliquée, par le Dr A. Ates au sein de notre laboratoire, pour la synthèse de l'iodure **1.96**, au départ du dérivé silylé **1.94** et de l'orthoester **1.95**. Le catalyseur le plus approprié pour ce couplage est le chlorure de zinc (figure 1.24).²⁷

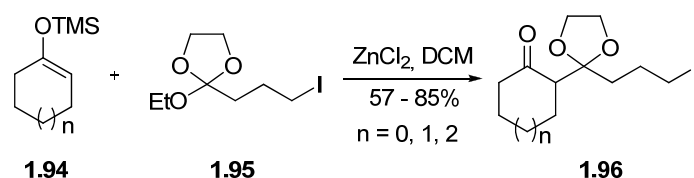


Figure 1.24 : couplage entre un orthoester et un éther d'énol silylé

Le composé **1.96** est une cétone, possédant en position beta une fonction cétone protégée sous forme d'acétal, ainsi qu'un atome d'iode en bout de chaîne. Il permet l'accès, via une cyclisation intramoléculaire de type Barbier en présence de Sml_2 , au bicyclic fusionné **1.97**. Par la suite, différentes transformations peuvent être effectuées afin de préparer l'énone **1.98** ou l'iodocétone **1.99** (figure 1.25).²⁸

²⁷ Markó I. E., Ates A. *Synlett* **1999**, 1033.

²⁸ De Dobbeleer C., Ates A., Vanherck J.-C., Markó I. E. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 3889.

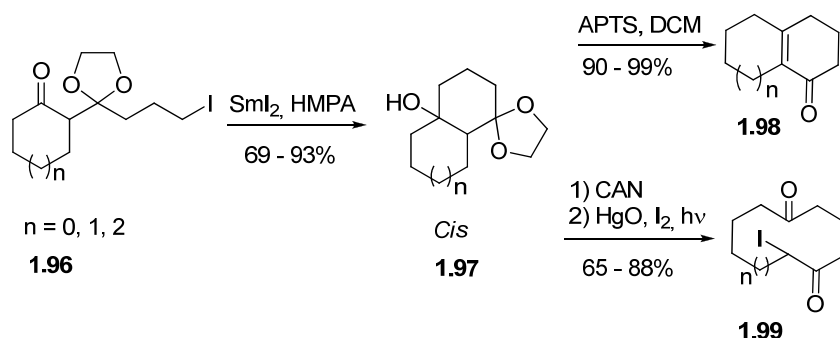


Figure 1.25 : cyclisation intramoléculaire de type Barbier

Le Dr G. De Bo a montré que lorsque l'orthoester **1.100**, possédant un alcène, est employé comme partenaire de couplage avec l'éther d'énol silylé **1.101**, la cétone **1.102** est obtenue (figure 1.26).²⁹

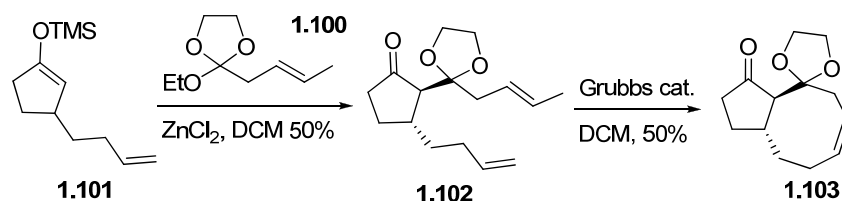


Figure 1.26 : cyclisation intramoléculaire de Grubbs

Une métathèse de Grubbs subséquente conduit directement au bicyclic fusionné **1.103**. Par la suite, le composé tricyclique fusionné **1.104** peut être facilement obtenu par époxydation de l'oléfine résultante, suivie de son ouverture par l'attaque intramoléculaire d'un énolate. Cette séquence est actuellement étudiée pour accéder au pentalénène **1.105** (figure 1.27).

²⁹ De Bo G., Markó I. E. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1859.

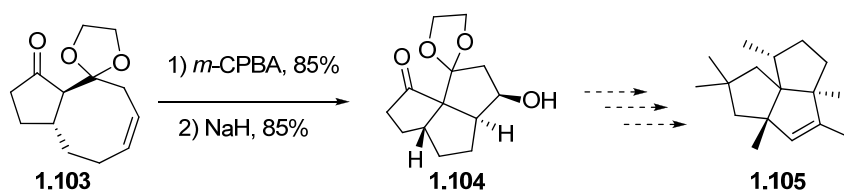


Figure 1.27 : formation de tricycle fusionné

Dans le cas d'acyloïnes bis-silylées telles que **1.106**, la condensation avec l'orthoester **1.107** conduit à la cyclobutanone silylée **1.108**. La déprotection de l'alcool et la substitution du chlore permettent de préparer le spiro éther **1.109**. Ces résultats ont été obtenus par le Dr N. Maulide durant sa thèse de doctorat (figure 1.28).³⁰

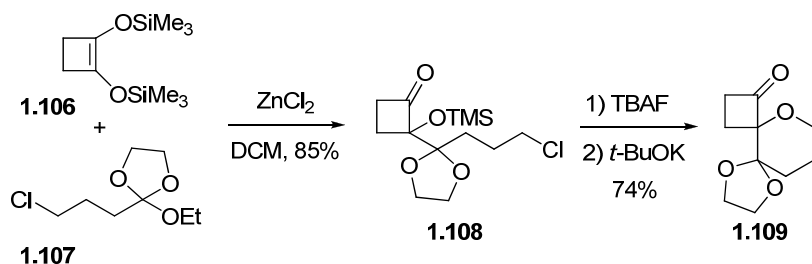
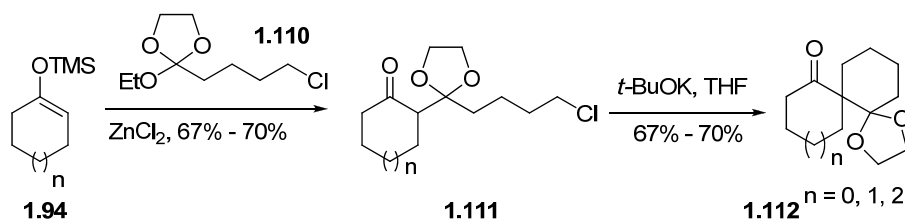


Figure 1.28 : formation de spirocyclobutanone

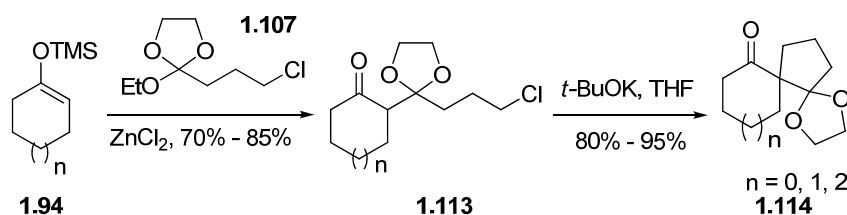
Il est également possible de préparer en 2 étapes et de manière similaire des spirocycles carbonés. Dans un premier temps, le précurseur **1.111** est formé par condensation du composé **1.94** avec l'orthoester **1.110**. En présence de *t*-butanolate de potassium, l'énolate thermodynamique est alors formé et génère, par cyclisation intramoléculaire, le spirocycle **1.112** (figure 1.29).³¹

³⁰ Maulide N., Markó I. E. *Org. Lett.* **2007**, 19, 3757.

³¹ Markó I. E., Vanherck J.-C., Ates A., Tinant B., Declercq J.-P. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 3333.

Figure 1.29 : formation des spirocycles **1.112**

Les tailles des bicycles sont définies d'une part par la taille du cycle de l'éther d'énol silylé et d'autre part par la longueur de la chaîne de l'orthoester. Ainsi, lorsque quatre carbones sont présents sur celui-ci, le dérivé spirannique à 5 chaînons **1.114** est obtenu (figure 1.30).

Figure 1.30 : formations des spirocycles **1.114**

Les Dr J.-C. Vanherck et N. Maulide ont appliqué cette séquence à la synthèse de l'agarospirol **1.118** et de ces dérivés. Cette stratégie originale a permis l'accès à ces composés en un nombre d'étapes minime avec de très bons rendements (figure 1.31).³²

³² Maulide N., Vanherck J.-C., Markó I. E. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3962.

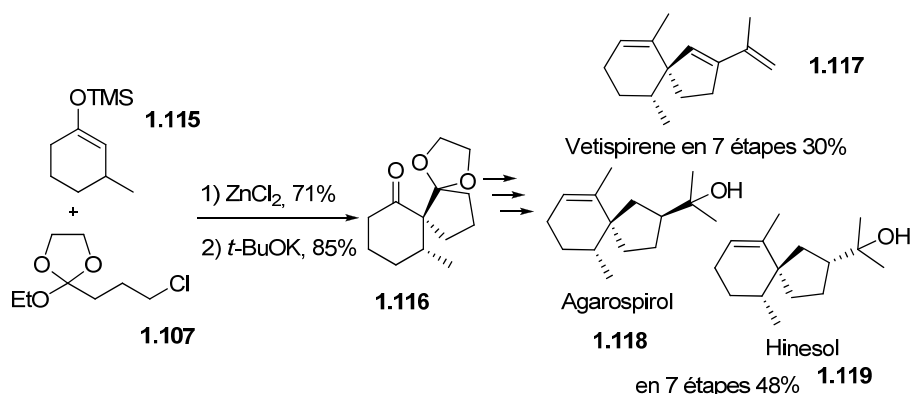


Figure 1.31 : synthèse de l'agarospirol, du vetispirore et de l'hinesol

Un autre partenaire de couplage potentiel de cet orthoester est l'éther d'énol silylé **1.120**. L'adduit ainsi formé conduit, après cyclisation, au composé spirannique **1.121**. Celui-ci peut générer le lactame **1.122** par une transposition de Beckman (figure 1.32).

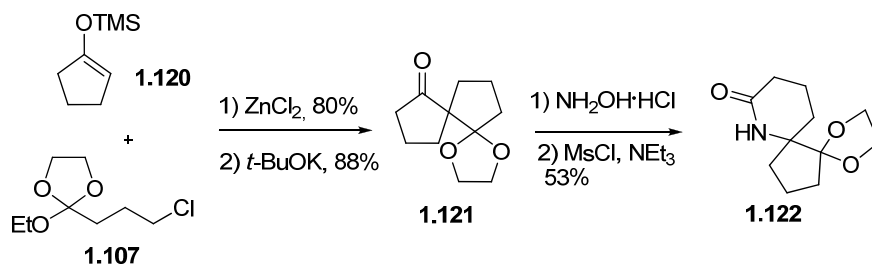


Figure 1.32 : synthèse de spirolactame

Le lactame **1.122** a été choisi afin d'accomplir la synthèse totale de l'halichlorine **1.124**. Durant son mémoire, C. Mathot a préparé le précurseur spirannique **1.123**.³³ La suite de la synthèse est toujours en cours d'investigation dans notre laboratoire (figure 1.33).

³³ Mathot C., *Vers la synthèse totale du cœur de l'Halichlorine*, Mémoire, 2009, UCL.

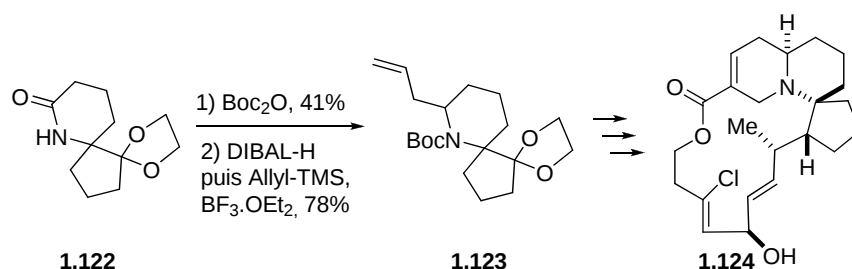


Figure 1.33 : vers la synthèse de l'halichlorine

Parmi l'ensemble des partenaires nucléophiles pouvant potentiellement être couplés aux orthoesters, notre laboratoire a choisi d'investiguer les dérivés d'hétérocycles silylés.

3.2. Couplage d'hétérocycles silylés

Parmi ceux-ci, on peut citer le dérivé silylé du pyrrole **1.125** qui conduit aux lactames **1.127**. Le caractère fonctionnalisé des orthoesters utilisés permet alors d'accéder aux bicyclo-spirolactames **1.128** par cyclisation anionique (figure 1.34).³⁴

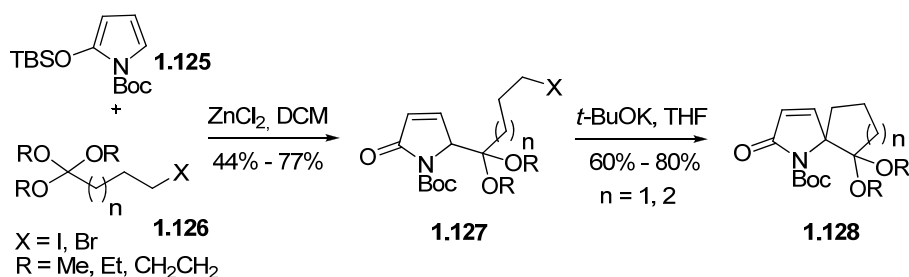


Figure 1.34 : formation de spirolactames insaturés

³⁴ (a) N. Maulide, thèse de doctorat UCL, 2007. (b) S. Songarsa, postdoctoral fellow UCL, 2007.

Dans le cas précis de l'orthoester **1.107**, c'est l'intermédiaire **1.129** qui est obtenu par la réaction de condensation avec le pyrrole **1.125**. La réduction de celui-ci, suivie d'une cyclisation intramoléculaire, conduit alors à l'indolizidine **1.130**. Après la formation du dithiane correspondant, son hydrolyse et une réaction de méthylation, l'alcène **1.132** est obtenu. L'hydroboration de ce dernier permettrait de compléter la synthèse totale de la tashiromine **1.133**. Ces résultats ont été obtenus par C. Eviolitte durant sa thèse de doctorat (figure 1.35).³⁵

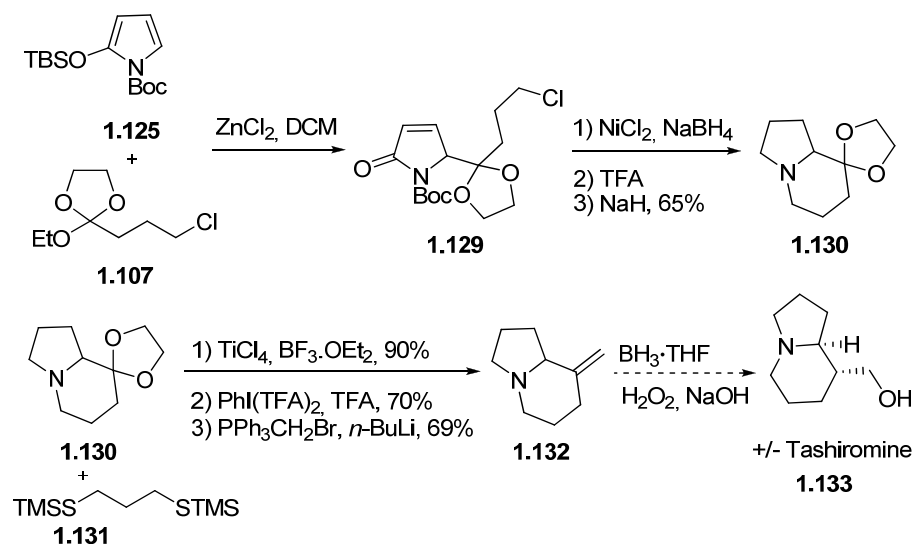


Figure 1.35 : vers la synthèse de la tashiromine

De façon similaire, le couplage avec des dérivés silylés du furane **1.134** est employé afin de générer les lactones **1.135**. Par la suite, les composés spiranniques **1.136** sont formés par l'utilisation de NaHMDS (figure 1.36).³⁶

³⁵ Christophe Eviolitte, Thèse de doctorat UCL en cours.

³⁶ Maulide N., Markó I.E. *Org. Lett.* **2006**, 8, 3705.

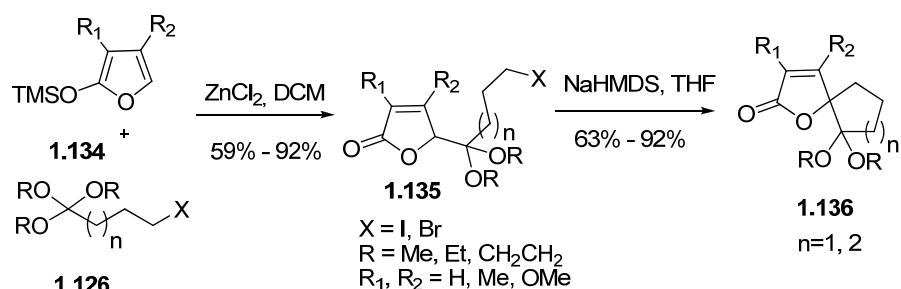


Figure 1.36 : formation de spiro lactone

De plus, la présence d'un halogène sur la gamma-butyrolactone **1.138** permet une cyclisation radicalaire intramoléculaire sur la lactone insaturée, produisant alors une bicyclolactone fusionnée **1.139**, comme décrit par le Dr N. Maulide (figure 1.37).³⁷

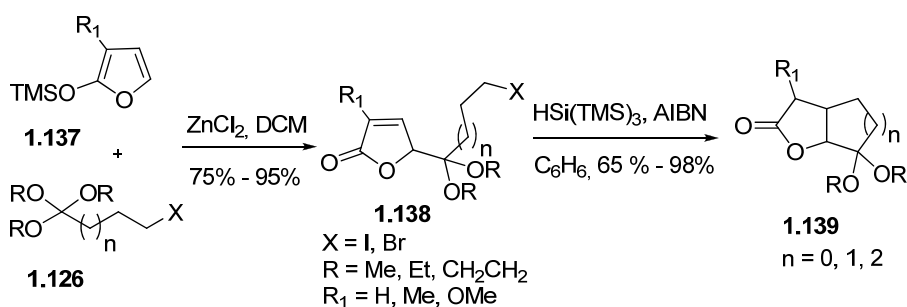


Figure 1.37 : formation de bicyclolactones

Cette réaction nous a permis d'imaginer une synthèse élégante et rapide de la pestalotiopsine A, qui sera décrite au chapitre 4 et qui fut le point de départ de ce manuscrit. Avant cela, une autre utilisation des orthoesters mérite d'être mentionnée. Elle sera décrite au chapitre suivant.

³⁷ Maulide N., Markó I. E. *Chem. Commun.* **2006**, 1200.

Chapitre 2 : Hétérocycles aromatiques

Une autre application des orthoesters, développée durant cette thèse en collaboration avec C. Eviolitte, est leur réaction de condensation avec les dérivés de l'aminophénol, de l'aminothiophénol et de la benzènediamine afin de préparer des bicycles aromatiques fonctionnalisés. Dans ce chapitre, nous allons discuter de l'intérêt de ces motifs hétérocycliques, des orthoesters utilisés et des produits de couplage obtenus par notre méthode. Enfin, nous passerons en revue quelques réactions permettant d'accéder à des structures encore plus complexes avant d'aborder quelques perspectives offertes par ce travail.

1. Introduction

1.1. Intérêt pharmacologique

Les benzoxazoles, benzothiazoles et benzimidazoles sont des bicycles aromatiques largement présents dans les produits biologiquement actifs. Les quelques exemples décrits ci-dessous témoignent du grand intérêt que le monde pharmaceutique leur porte.

Merck a ainsi développé le Mibefradil **2.1**, un hypertenseur contenant le motif benzimidazole.³⁸ Celui-ci est également présent dans le Veliparib **2.2**, un anticancéreux potentiel en essai clinique en phase I/II actuellement étudié par les laboratoires Abbott (figure 2.1).³⁹

³⁸ Moreira de Almeida I. *Patent* : WO2007/93021 A1, **2007**.

³⁹ Abbott Laboratories *Patent* : US2009/99245 A1, **2009**.

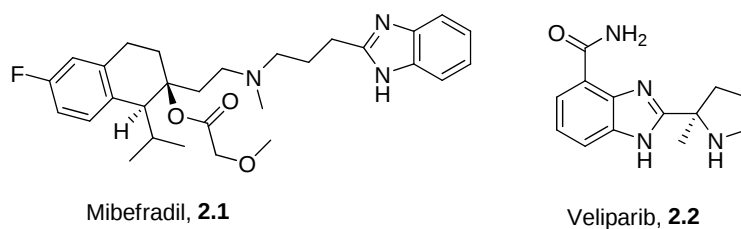


Figure 2.1 : exemples de benzimidazoles biologiquement actifs

Le fragment benzothiazole est présent dans le Zopalrestat **2.3** par exemple. Ce dernier, commercialisé par Takeda Pharmaceutical Company, traite certaines complications liées au diabète.⁴⁰ Le même motif est également visible dans le composé **2.4** (E2011), intervenant en combinaison avec d'autres types de médicaments dans le traitement de la dépression, de la démence et de l'apathie (figure 2.2).⁴¹

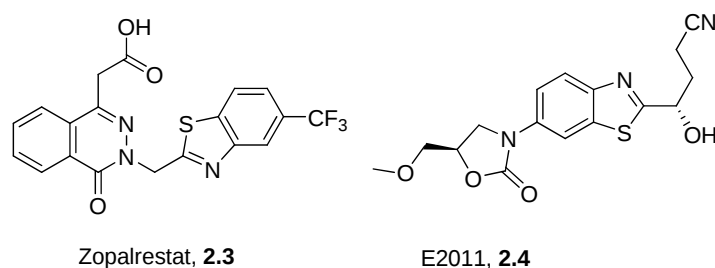


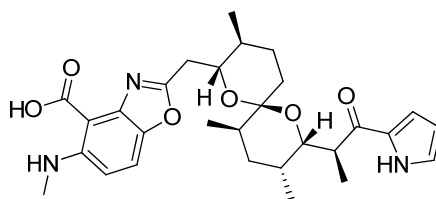
Figure 2.2 : exemples de benzothiazoles biologiquement actifs

La Calcimycine **2.5** possède, quant à elle, le motif benzoxazole. Elle est produite par Combinatrox et est un puissant antibiotique ionophore (figure 2.3).⁴²

⁴⁰ Murata T., Makino S. *Patent* : EP1876179 A1, **2008**.

⁴¹ Sheldon L. J. *Patent* : WO2005/53703 A1, **2005**.

⁴² Jin X., Staunton J., MacDonald D., Dong H., Kifle L. *Patent* : WO2008/133884 A2, **2008**.

Calcimycin, **2.5****Figure 2.3 : exemple d'un benzoxazole biologiquement actif**

Traditionnellement, ces bicycles aromatiques sont synthétisés par condensation des dérivés de l'aniline avec des acides, des chlorures d'acide, des esters et des orthoesters. Bien qu'elles soient fréquemment utilisées, ces méthodes souffrent néanmoins de sérieuses limitations, comme nous allons le voir dans la section suivante au travers de quelques exemples judicieusement sélectionnés.

1.2. Synthèse des bicycles aromatiques : acides, chlorures d'acide et esters

Un exemple classique de ces réactions de condensation est le couplage de l'aminophénol **2.6** avec l'acide **2.7**, en présence d'acide phosphorique à 130 °C, afin de former le benzoxazole **2.8**.⁴³ Il est intéressant de noter que ces conditions particulièrement dures peuvent être utilisées uniquement à cause de l'absence d'un proton en position.β. En effet, sa présence conduirait à l'élimination d'acide bromhydrique. Les conditions employées pour cette condensation limitent fortement la gamme de réactifs exploitables (figure 2.4).

⁴³ Soares A. M. S., Costa S. P. G., Gonçalves M, Sameiro T. *Tetrahedron* **2010**, 66, 8189.

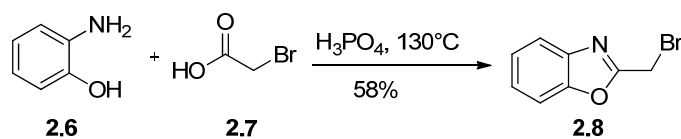


Figure 2.4 : condensation avec un acide

Le benzimidazole **2.11** α -chloré peut être préparé de façon similaire à partir du diaminobenzène **2.9**. L'emploi d'un ester, au lieu de l'acide, comme partenaire de couplage, ne permet pas d'adoucir les conditions. Les températures nécessaires à la condensation restent élevées et il est plus utile de travailler en milieu acide (figure 2.5).⁴⁴

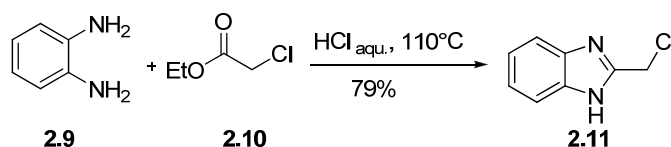


Figure 2.5 : condensation avec un ester

Les chlorures d'acide peuvent également être utilisés. Ainsi le chlorure d'acide **2.13** réagit avec l'aminothiophénol **2.12** au reflux de la pyridine pour conduire au benzothiazole **2.14** (figure 2.6).⁴⁵

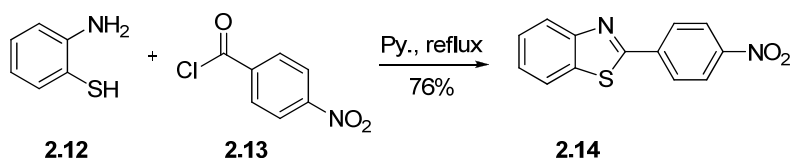


Figure 2.6 : condensation avec un chlorure d'acide

⁴⁴ Sheng C., Che X., Wang W., Wang S., Cao Y., Yao Y., Miao Z., Zhang W. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 1706.

⁴⁵ InterMune, Inc. *Patent* : US2011/152246 A1, **2011**.

L'avantage d'utiliser un chlorure d'acide, plus réactif qu'un ester ou un acide, comme partenaire de couplage, est la possibilité d'employer des conditions réactionnelles légèrement plus douces.

En conclusion, les méthodes de synthèse de bicycles que nous avons décrites ci-dessus et qui utilisent des dérivés de l'aniline sont limitées à un petit nombre d'exemples. Cette limitation est liée aux conditions dures nécessaires à la réaction et/ou à l'accès des substrats.

1.3. Synthèse de bicycles hétéroaromatiques : orthoesters

Les orthoesters peuvent également être utilisés comme partenaires de couplage. L'utilisation de ces composés, précurseurs d'électrophiles puissants, permet l'emploi de conditions réactionnelles moins drastiques que dans les cas précédents. Les exemples de la littérature montrent néanmoins les limitations de cette méthode.

Le benzimidazole **2.16** peut ainsi être préparé à partir de l'orthoester **2.15** en présence d'acide sulfamique, d'hexafluoro-isopropanol ou d'oxychlorure de zirconium.⁴⁶ Ce type de couplage n'a été rapporté que pour les orthoesters commerciaux, peu nombreux (figure 2.7).⁴⁷

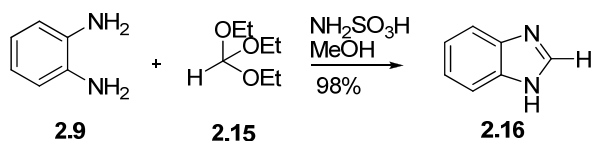


Figure 2.7 : synthèse d'un benzimidazole au départ d'un orthoester

⁴⁶ Zhang Z.-H., Yin L., Wang Y.-M. *Catal. Commun.* **2007**, 8, 1126.

⁴⁷ (a) Khaksar S., Heydari A., Tajbakhsh M., Vahdat S. M. J. *Fluorine Chem.* **2010**, 131, 1377. (b) Zhang Z. H., Li T. S., Li J. J. *Monatsh. Chem.* **2007**, 138, 89. (c) Sanjeeva Reddy C., Nagaraj A. *Indian J. Chem.* **2008**, 47, 1154. (d) Heravi M. M., Montazeri N., Rahmizadeh M., Bakavoli M., Ghassemzadeh M. J. *Chem. Res.* **2000**, 12, 284. (e) Zhang Z.-H., Yin L., Wang Y.-M. *Catal. Commun.* **2007**, 8, 1126.

L'orthoester **2.17** peut également être couplé avec l'aminothiophénol en présence de triflate de bismuth⁴⁸ ou d'acide fluoroborique⁴⁹ pour former le benzothiazole **2.18** (figure 2.13).

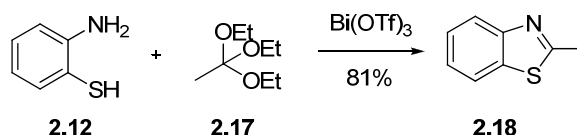


Figure 2.8 : synthèse d'un benzothiazole au départ d'un orthoester

La formation du benzoxazole **2.20** à partir de l'orthoester **2.19** et de l'aminalcool **2.6** en présence du composé **1.47**,⁵⁰ ou d'acide polyphosphorique,⁵¹ est effectuée avec un rendement de 98% (figure 2.9).

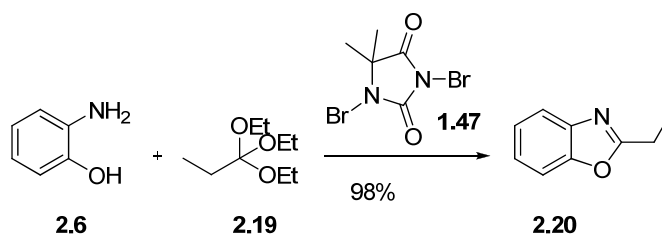


Figure 2.9 : synthèse d'un benzoxazole au départ d'un orthoester

Nous avons pu voir dans cette section que les hétérocycles aromatiques peuvent être préparés à partir de dérivés d'acides. Toutefois, les conditions dures nécessaires à ce type de couplages, ne sont pas adaptées à l'introduction de la fonctionnalisation pour des raisons de compatibilité.

⁴⁸ Mohammadpoor-Baltork I., Khosropour A. R., Hojati S. F. *Monatsh. Chem.* **2007**, 138, 663.

⁴⁹ (a) Patil A. V., Lee S. H., Bandgar B. P. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2010**, 31, 1719. (b) Mohammadpoor-Baltork I., Khosropour A. R., Hojati S. F. *Catal. Commun.* **2007**, 8, 1865.

⁵⁰ Hojati S. F., Maleki B., Beykzadeh Z. *Monatsh. Chem.* **2011**, 142, 87.

⁵¹ (a) Jared F. M., Andrew J. M., El-Malika J. *Org. Lett.*, **2008**, 10, 4915. (b) Mylari B. L., Scott P. J., Zembrowski W. J. *Synth. Commun.* **1989**, 19, 2921. (c) Mohammadpoor-Baltork I., Moghadam M., Tangestaninejad S., Mirkhani V., Zolfigol M. A., Hojati S. F. *J. Iran. Chem. Soc.* **2008**, 5, S65.

L'utilisation d'orthoesters comme partenaires de couplage de dérivés de l'aniline permet de travailler dans des conditions réactionnelles plus douces. L'inconvénient majeur des synthèses précédemment décrites est le manque de diversité des orthoesters utilisés. En effet, les exemples de la littérature sont souvent limités aux orthoesters commercialement disponibles, lesquels sont peu nombreux et faiblement fonctionnalisés.

L'intérêt pharmacologique important que représentent les benzoxazoles, benzothiazoles et benzimidazoles et l'expérience de notre laboratoire dans la préparation d'orthoesters fonctionnalisés nous ont menés à revoir la méthode de synthèse de ces bicycles.

2. Synthèse d'orthoesters

Nous allons à présent énumérer les orthoesters synthétisés, selon les différentes méthodes décrites au chapitre 1, afin de préparer des bicycles aromatiques fonctionnalisés.

2.1. Orthoesters par la méthode de Pinner

La méthode de Pinner est utilisée pour préparer un certain nombre d'orthoesters, parmi lesquels les orthoesters halogénés **2.22** (figure 2.10).

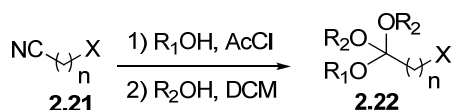
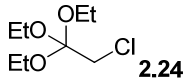
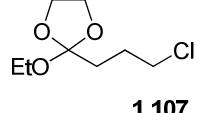
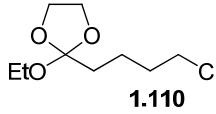
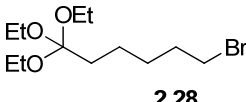


Figure 2.10 : orthoesters ω-halogénés

Les différents ω -chloro-orthoesters synthétisés par cette méthode sont obtenus avec de bons rendements en deux étapes (tableau 2.1, entrées 1 à 3). Malheureusement, le dérivé bromé **2.28** (entrée 4) possédant 5 atomes de carbone ne peut pas être préparé par cette séquence, au départ du nitrile **2.27**.

Tableau 2.1 : orthoesters ω -halogénés

entrée	substrat	orthoester	rdt (%)
1	NC-CH ₂ -Cl 2.23	 2.24	65
2	NC-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Cl 2.25	 1.107	67
3	NC-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Cl 2.26	 1.110	65
4	NC-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Br 2.27	 2.28	0

En effet, malgré la formation de l'imidate **2.29** avec un rendement de 85%, seul l'ester **2.30** est isolé après la seconde étape. Ce produit est issu de l'hydrolyse de l'imidate et non de son alcoololyse (figure 2.11). Cette réaction aurait peut-être eu plus de succès avec l'éthylène glycol.

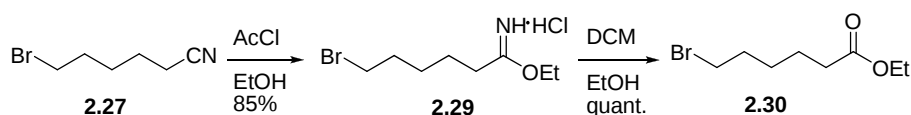


Figure 2.11 : orthoester ω -bromé à 5 carbones

Les orthoesters à deux carbones ($n = 2$) seront décrits plus tard, via une stratégie légèrement différente.

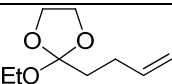
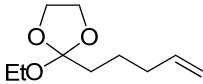
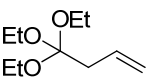
Les halogénures aliphatiques pouvant être générés au départ d'oléfines, la synthèse d'orthoesters ω -insaturés a ensuite été entreprise. La transformation de la double liaison C=C de ces composés en un grand nombre de fonctions élargit encore le champ d'applications potentielles de ces produits, qui sont préparés par une séquence similaire à celle précédemment décrite au départ du nitrile insaturé (figure 2.12).



Figure 2.12 : orthoesters ω -insaturés

Les orthoesters pontés (tableau 2.2, entrées 1 et 2) sont facilement synthétisés par cette méthode, avec de bons rendements.

Tableau 2.2 : orthoesters ω -insaturés

entrée	substrat	orthoester	rdt (%)
1	$\text{NC}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ 2.33	 1.50	60
2	$\text{NC}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ 2.34	 1.54	67
3	$\text{NC}-\text{CH}=\text{CH}_2$ 2.35	 1.56	0

Malheureusement, l'orthoester allylique (entrée 3) ouvert n'a pas été obtenu, malgré la formation de l'imidate intermédiaire (figure 2.13).

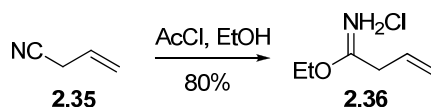


Figure 2.13 : préparation de l'imidate allylique

Enfin, la synthèse des orthoesters possédant 2 carbones a été tentée. Sachant que l'acrylonitrile est un excellent accepteur de Michael, il a servi de précurseur à la synthèse d'imidates diversement substitués. Ainsi, lorsque l'acrylonitrile **2.37** est mis en présence d'HCl, l'imidate **2.38** est formé. Ce produit correspond à l'addition de l'éthanol sur la fonction nitrile de **2.37** et de l'acide chlorhydrique sur l'oléfine (figure 2.14)

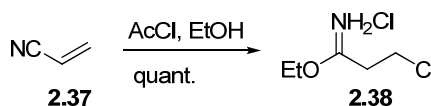


Figure 2.14 : préparation de l'imidate chloré

Un autre équivalent synthétique étudié est **2.41**, possédant un groupement thiophényle au lieu du chlore. L'imidate précurseur **2.40** est préparé à partir de l'acrylonitrile **2.37** et du thiophényle **2.39** en deux étapes (figure 2.15).

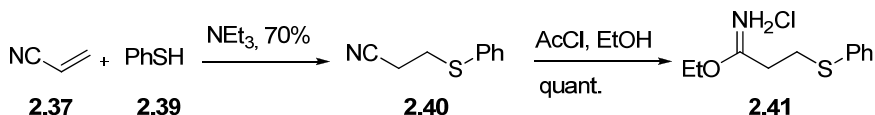
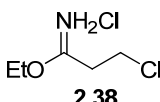
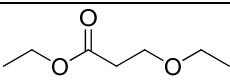
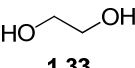
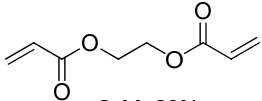
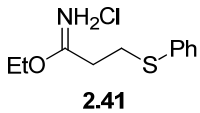
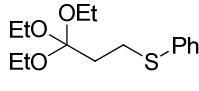


Figure 2.15 : préparation de l'imidate soufré

Malheureusement, ces imidates ne nous ont jamais permis d'obtenir les orthoesters désirés. Si la réaction de solvolysé a lieu, elle mène uniquement à la formation de produits secondaires. Cette décomposition est probablement due à la présence d'un groupe partant en position β de l'imidate. Dans les conditions réactionnelles employées, l'imidate vinylique peut subir diverses transformations qui rationalisent les résultats obtenus (tableau 2.3).

Tableau 2.3 : alcoolysé d'imidates à 2 carbones

entrée	imidate	alcool	produit et rdt
1	 2.38	EtOH 2.42	 2.43 , quant.
2		 1.33	 2.44 , 60%
3	 2.41	EtOH	 2.45 , 0%

Finalement, étant donné les limitations de la méthode de Pinner, une méthode électrochimique a été explorée afin de préparer ces composés. En effet, nous avons vu au chapitre 1 que l'orthoester allylique **1.56** peut être formé par décarboxylation oxydante d'un acide pyruvique substitué, comme décrit par le Dr F. Lebreux. Pour des raisons d'accessibilité des précurseurs, nous avons cependant choisi d'employer la méthode décrite par C. Mathot. L'utilisation de cette technique devrait

nous permettre d'accéder à une large gamme d'orthoesters fonctionnalisés, utiles pour la formation de nos bicycles.⁵²

2.2. Orthoesters par électrolyse

La séquence appliquée pour la synthèse d'orthoesters ω -fonctionnalisés par voie électrochimique débute avec le méthoxy diméthylmalonate **1.75** et un électrophile adapté. Le malonate est alkylé en milieu basique, saponifié et traité en milieu ammoniacal pour donner le précurseur à électrolyser **2.48**. Celui-ci subit une double décarboxylation oxydante dans le méthanol pour générer les orthoesters souhaités **2.50** (figure 2.16).

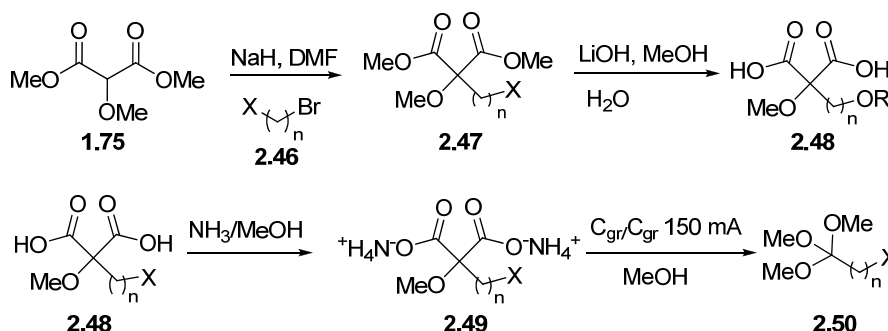


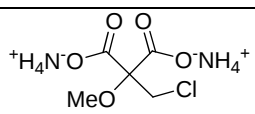
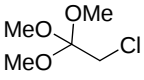
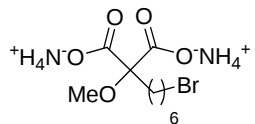
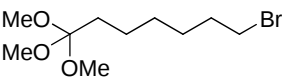
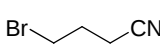
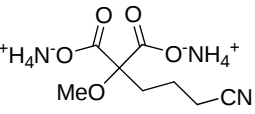
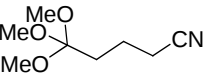
Figure 2.16 : orthoesters par électrolyse

L'approche électrochimique est particulièrement intéressante car les orthoesters obtenus sont propres et n'ont pas besoin de purification. De plus, la distillation d'un orthoester, nécessaire dans le cas de la réaction de Pinner, n'est jamais chose aisée et une perte significative de produit est souvent observée. En effet, la méthode de Pinner requiert une purification car le produit d'hydrolyse, l'ester correspondant, est systématiquement produit. Enfin, l'électrolyse a l'avantage de donner de

⁵² Mathot C., Lam K., Lucaccioni F., Markó I. E. *Résultats non publiés.*

bons rendements et de permettre la synthèse d'orthoesters possédant un groupement nitrile, composés impossibles à obtenir par la méthode de Pinner (tableau 2.4, entrée 3).

Tableau 2.4 : orthoesters par électrolyse

entrée	électrophile	ammonium et rdt	orthoester et rdt
1	 2.46a	 2.49a , 72%	 2.50a , 70%
2	 2.46b	 2.49b , 92%	 2.50b , 91%
3	 2.46c	 2.49c , 80%	 2.50c , quant.

La formation de l'orthoester allylique, inaccessible par la réaction de Pinner, a ensuite été effectuée avec succès. Le composé **2.52** a pu ainsi être isolé avec un rendement de 33% (figure 2.17)

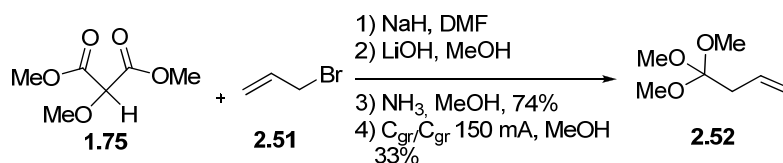


Figure 2.17 : orthoester allylique

Les orthoesters conjugués ne sont pas non plus accessibles par la séquence de Pinner puisque, comme nous l'avons observé dans le cas de l'acrylonitrile **2.37**, l'addition du chlore en 1,4 est prédominante. Afin de

connaître la réactivité des esters conjugués lors de l'étape d'électrolyse, le composé **2.54** a été préparé. Trois étapes sont nécessaires, dont une réaction de Wittig, pour arriver à sa formation au départ du méthoxy malonate et du bromure d'allyle (figure 2.18).

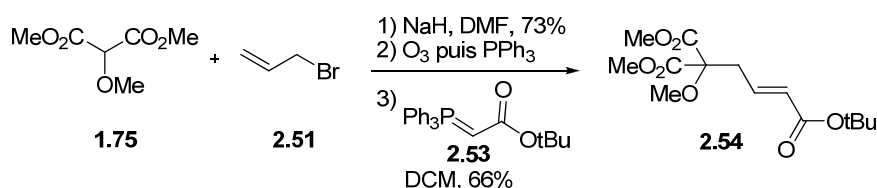


Figure 2.18 : précurseur à l'orthoester conjugué

Le sel d'ammonium est ensuite électrolysé et conduit bien à l'orthoester conjugué **1.86** avec un rendement de 56% (figure 2.19).

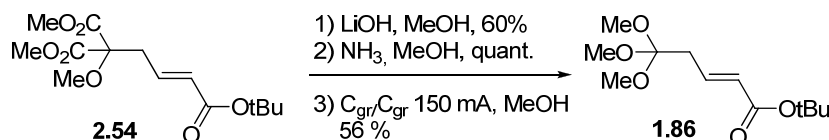


Figure 2.19 : orthoester conjugué par électrolyse

Finalement, l'orthoester propargylique **1.82** est préparé par la même méthode au départ des composés **1.75** et **2.55** (figure 2.20). Le produit d'électrolyse est encore une fois très propre et ne nécessite pas de purification supplémentaire.

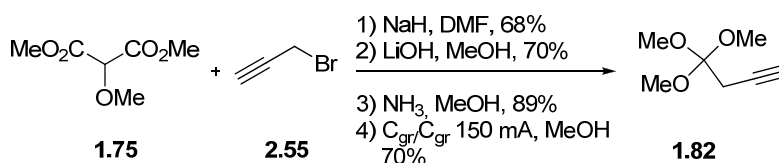


Figure 2.20 : orthoester propargylique

2.3. Bis-orthoesters

Enfin, un dernier type d'agent annélant a été visé : les bis-orthoesters, afin de préparer les dérivés **2.56**. Ceux-ci permettent la synthèse de polymères conducteurs, utilisés dans de nombreux domaines.⁵³ C'est donc dans ce but que nous avons étudié la formation du bis-orthoester **2.58** (figure 2.21).

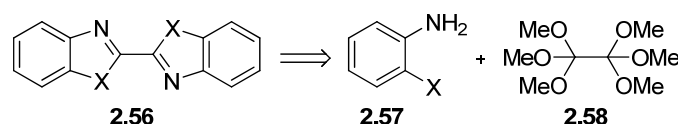


Figure 2.21 : vers la synthèse de bis-hétéroaromatiques

La stratégie choisie est l'utilisation de l'électrochimie et implique la dimérisation du méthoxy-diméthylmalonate **1.75** en présence d'oxyde d'argent. Le composé **2.59**⁵⁴ est bien isolé et transformé en sel d'ammonium, mais, celui-ci s'est avéré être trop instable pour être isolé et caractérisé convenablement (figure 2.22).

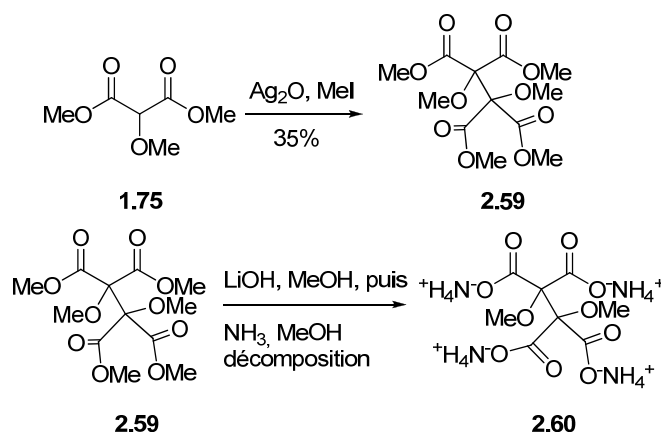


Figure 2.22 : bis-orthoester **2.60** par électrochimie

⁵³ (a) Yin J., Elsenbaumer R. L. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 9436. (b) Huynh H. V., Meier N., Pape T., Hahn F. E. *Organometallics* **2006**, 25, 3012.

⁵⁴ Pryde J., Williams R. T. *J. Chem. Soc.* **1933**, 642.

Il serait également intéressant de préparer les dérivés **2.62**. Ceux-ci seraient d'un grand intérêt, car les produits de couplage **2.61** sont couramment utilisés comme ligands en catalyse organométallique (figure 2.23).⁵⁵

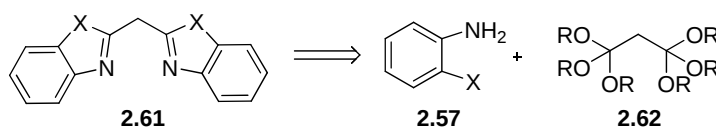


Figure 2.23 : ligands de type bis-benzoxazole

Le bromoacétonitrile **2.64** est choisi pour préparer le bis-orthoester **2.63**. Le but est d'utiliser la partie bromée pour introduire le méthoxydiméthylmalonate afin d'accéder au triméthyl orthoester et d'employer la séquence de Pinner pour convertir le nitrile en triéthyl orthoester (figure 2.24).

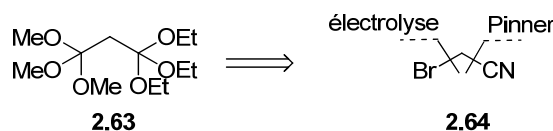


Figure 2.24 : bis-orthoester par électrolyse et séquence de Pinner

L'alkylation du malonate **1.75** est réalisée sans problèmes. Malheureusement, la saponification subséquente de **2.65** ne permet pas d'isoler le diacide **2.66** (figure 2.25).

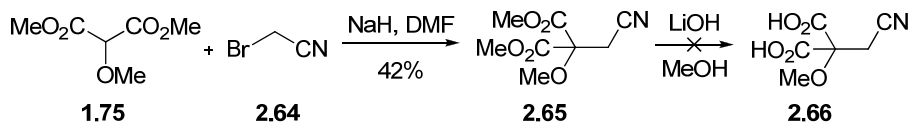


Figure 2.25 : malonate à 1 carbone possédant un nitrile

⁵⁵ (a) Van Nguyen H., Matsubara R., Kobayashi S. *Angew. Chem.* **2009**, 121, 6041. (b) Tao X. L., Cheng J.-F., Nishiyama S., Yamamura S. *Tetrahedron*, **1994**, 50, 2017.

Cette stratégie n'a pas été explorée d'avantage. Nous avons plutôt tenté de générer le bis-orthoester **2.69** uniquement par la séquence de Pinner. Le malononitrile **2.67** de départ conduit bien au bis-imidate **2.68** de manière quantitative, en présence d'HCl formé *in situ*. Cependant, aucune conversion en l'orthoester **2.69** n'est observée dans les conditions habituelles d'alcoolyse (figure 2.26).

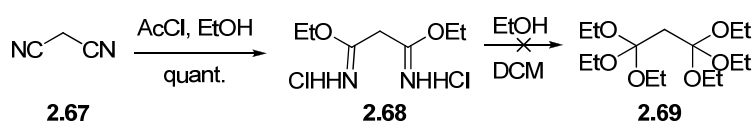


Figure 2.26 : bis-orthoester par la méthode de Pinner

La formation de l'orthoester à partir de l'imidate impose une forte augmentation de la gêne stérique ce qui diminue les chances de succès. Au contraire, la réaction d'électrolyse, la double décarboxylation, devrait décongestionner le système et permettre un accès plus facile au bis-orthoester. Dans ce but, le diiodométhane est doublement substitué par le malonate **1.75**, et le sel d'ammonium **2.71** est électrolysé. Malheureusement, l'acide et le sel d'ammonium formés sont extrêmement hygroscopiques et donc difficiles à manipuler. Nous avons alors tenté d'effectuer la réaction d'électrolyse suivante sans isoler le produit **2.71**. Cependant, aucun composé n'a pu être identifié à la suite de cette réaction. Il semble que le sel d'ammonium se soit totalement dégradé (figure 2.27).

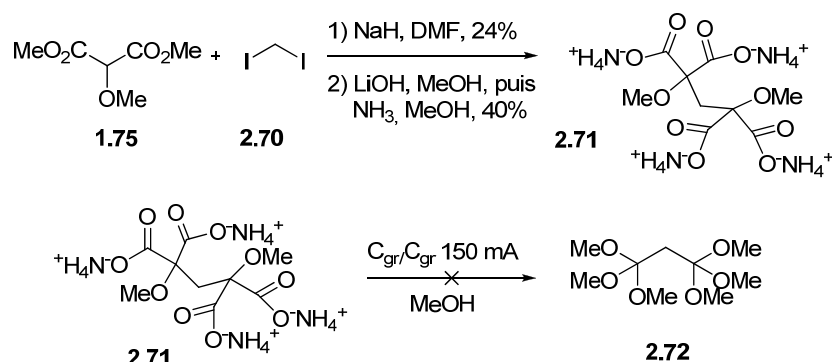


Figure 2.27 : bis-orthoester 2.72 par électrolyse

Après cette dernière tentative, nous avons arrêté à ce stade notre étude sur la synthèse d'orthoesters. Nous avons préféré utiliser les orthoesters en notre possession et les engager dans des réactions de couplage avec divers dérivés de l'aniline.

Une bibliothèque de composés polyfonctionnels a alors été préparée en vue d'une éventuelle application en chimie médicinale ou en synthèse totale.⁵⁶ Elle est présentée dans la section suivante.

3. Développement d'une bibliothèque

Les conditions mises au point pour cette réaction sont particulièrement douces. Le couplage a lieu à température ambiante, dans le dichlorométhane, en présence de BF₃·OEt₂. Les réactions étudiées sont généralement complètes au bout de seulement 3 heures. Ces conditions tolèrent une large gamme de fonctions et permettent d'accéder à des bicycles relativement complexes. Ces diverses qualités rendent l'utilisation de ce type de couplage très attrayant.⁵⁷

⁵⁶ Wermuth, C. G. *The practice of medicinal chemistry*, Elsevier, 2008.

⁵⁷ Bastug G., Eviolitte C., Markó I. E. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3502.

Les orthoesters ω -chlorés à 3 et 4 carbones sont les premiers à être utilisés comme partenaires de réactions. Ils donnent d'excellents résultats lors de la formation des benzothiazoles, benzoxazoles et benzimidazoles (figure 2.28).

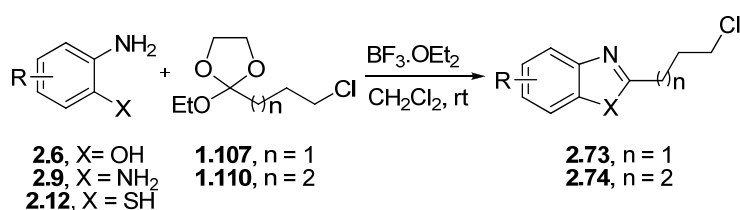
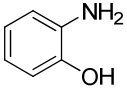
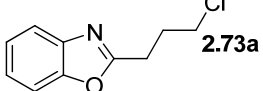
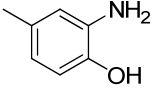
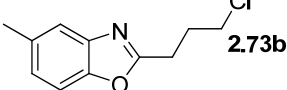
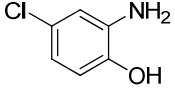
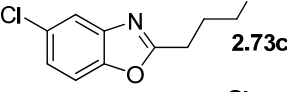
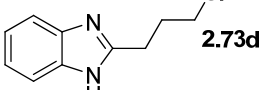
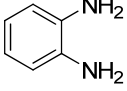
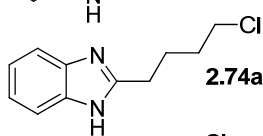
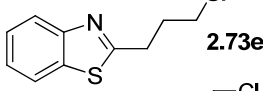
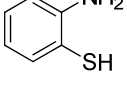
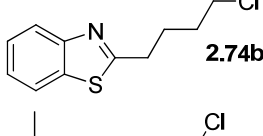
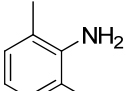
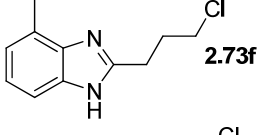
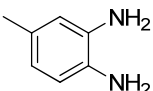
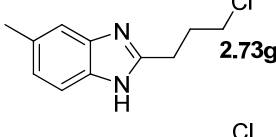
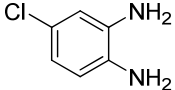
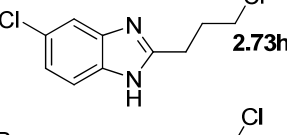
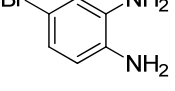
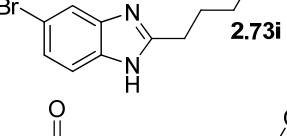
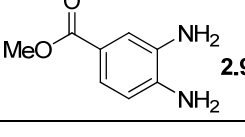
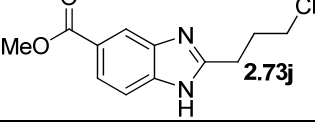


Figure 2.28 : condensation des orthoesters ω -chlorés

Comme on peut le voir dans le tableau 2.5 ci-après la présence de groupements électro-attracteurs ou électro-donneurs sur les anilines n'influence quasiment pas le rendement observé (entrées 1 à 12).

De plus, la présence d'un halogène sur ces motifs permet des fonctionnalisations ultérieures afin de complexifier et de diversifier la bibliothèque accessible. Quelques exemples seront donnés à la section suivante.

Tableau 2.5 : condensation des orthoesters ω-chlorés

entrée	aniline		produit	rdt
1	 2.6		 2.73a	82%
2	 2.6a		 2.73b	80%
3	 2.6b		 2.73c	95%
4			 2.73d	73%
5	 2.9		 2.74a	83%
6			 2.73e	91%
7	 2.12		 2.74b	90%
8	 2.9a		 2.73f	92%
9	 2.9b		 2.73g	91%
10	 2.9c		 2.73h	85%
11	 2.9d		 2.73i	84%
12	 2.9f		 2.73j	85%

Les alcènes font aussi partie des fonctions intéressantes en chimie médicinale, notamment au vu des nombreuses interconversions fonctionnelles potentielles qu'ils peuvent subir. Cette fonction est introduite sur les hétérocycles aromatiques fusionnés en utilisant, lors des réactions de couplages, des orthoesters insaturés.

Les orthoesters **1.50** et **1.54** sont également d'excellents partenaires électrophiles pour ces réactions de condensation. Les mêmes conditions d'annélations permettent d'accéder aux dérivés **2.75-2.76** et cela, quels que soient les substituants présents sur le noyau aromatique (figure 2.29).

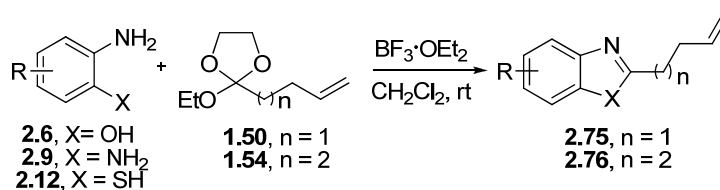
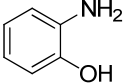
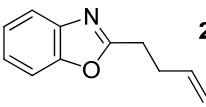
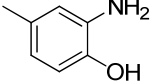
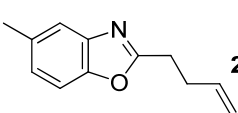
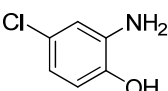
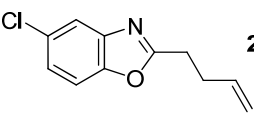
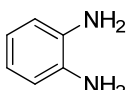
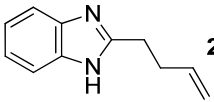
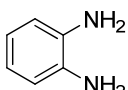
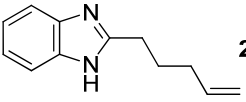
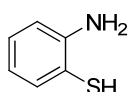
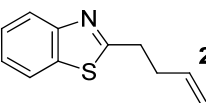


Figure 2.29 : condensation des orthoesters ω-chlorés

Le tableau 2.6 suivant répertorie les structures obtenues par notre méthode de condensation. Celles-ci nous permettent d'agrandir notre bibliothèque.

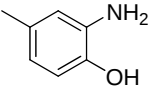
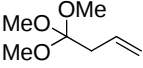
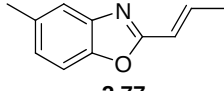
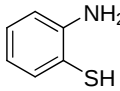
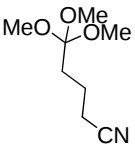
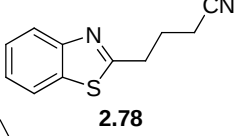
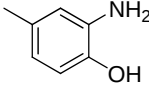
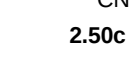
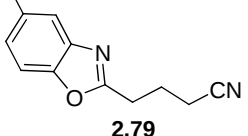
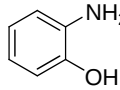
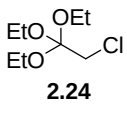
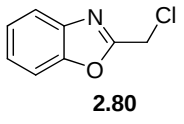
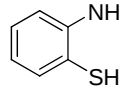
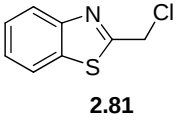
Tableau 2.6 : condensation des orthoesters insaturés

entrée	aniline	produit	rdt
1	 2.6	 2.75a	95%
2	 2.6a	 2.75b	80%
3	 2.6b	 2.75c	88%
4	 2.9	 2.75d	75%
5	 2.12	 2.76a	75%
6	 2.12	 2.75e	95%

Le tableau suivant illustre la diversité des fonctions compatibles avec nos conditions. Les orthoesters utilisés arborent des différences fonctionnelles sur leurs chaînes alkyles. Ils possèdent aussi des groupes alcoxy variés. Tous donnent les produits de condensation avec d'excellents rendements.

On peut toutefois remarquer que, lors de la condensation de l'orthoester allylique **2.52**, le produit obtenu n'est pas celui possédant une oléfine terminale, comme attendu, mais bien interne **2.77**. Il semble qu'une isomérisation ultérieure à la condensation se soit produite, conduisant à l'alcène conjugué, plus stable (entrée 1, tableau 2.7).

Tableau 2.7 : extension de la réaction de condensation

entrée	aniline	orthoester	produit	rdt
1	 2.6a	 2.52	 2.77	80%
2	 2.12	 2.50c	 2.78	95%
3	 2.6a	 2.50c	 2.79	75%
4	 2.6	 2.24	 2.80	85%
5	 2.12	 2.24	 2.81	94%

Notre méthode connaît cependant quelques limitations. Sans surprise, les orthoesters OBO soufrés **2.82** et **2.83** ne conduisent pas aux produits de condensation attendus. En effet, ces orthoesters restent inertes face aux anilines **2.6**, **2.9** et **2.12** (figure 2.30).

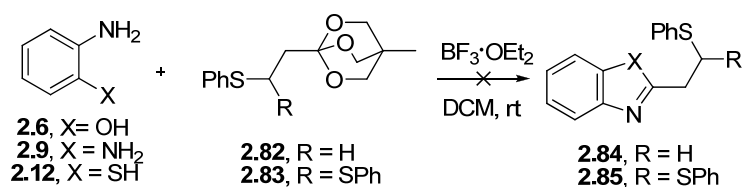


Figure 2.30 : essais de condensation des orthoesters OBO

De même, les orthoesters **1.82**, **1.86** et **2.50b** ne condensent avec aucun des aromatiques précédemment cités. Dans ces cas, il est probable que les orthoesters se décomposent avant que les réactions de couplage n'aient lieu (figure 2.31).

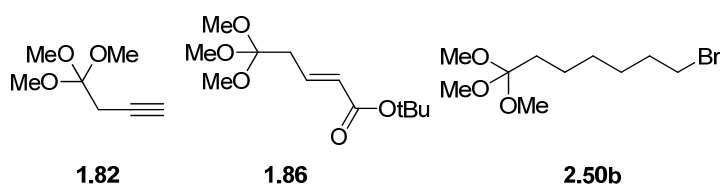


Figure 2.31 : essais de condensation des orthoesters 1.86, 1.82 et 2.50b

Des conditions encore plus douces (plus drastiques dans le cas des orthoesters OBO) auraient peut-être pu pallier à ce problème. Toutefois, à ce stade, nous avons choisi d'étendre notre bibliothèque par des modifications fonctionnelles des hétérocycles déjà en notre possession plutôt que d'optimiser les conditions de condensation des orthoesters possédant des réactivités extrêmes.

4. Exploration du potentiel, modifications post-condensation

Les adduits de couplage obtenus, possédant une variété de fonctions intéressantes, peuvent être exploités afin de préparer des composés encore plus complexes. Dans le but d'illustrer le potentiel synthétique de notre méthodologie, nous avons effectué quelques réactions sur ces bicycles. Elles sont présentées dans cette section.

Un premier exemple est la cyclisation intramoléculaire des dérivés halogénés des benzimidazoles **2.73d** et **2.74a** en milieu basique. Les tricycles fusionnés correspondants sont générés avec d'excellents rendements. Une seule ombre figure au tableau : dans les conditions

réactionnelles employées, le benzimidazole **2.73g**, pourvu d'un substituant sur le noyau aromatique, engendre le tricycle désiré sous la forme d'un mélange inséparable de deux régioisomères dans un rapport 1 : 1 (figure 2.32).⁵⁸

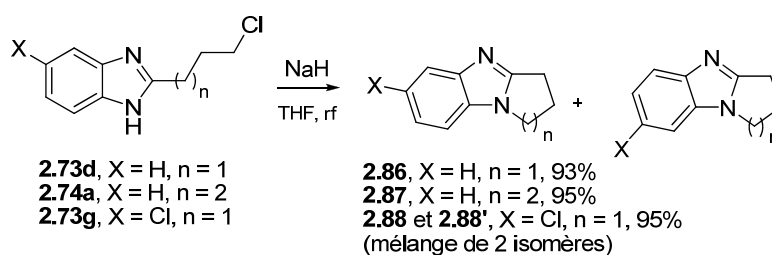


Figure 2.32 : formation de tricycles hétéroaromatiques

Dans le cas des benzoxazoles et benzothiazoles, l'alkylation intramoléculaire de l'atome d'azote de **2.73c**, suivie de la réduction de l'iminium ainsi généré, permettrait de former le tricycle **2.90** (figure 2.33).

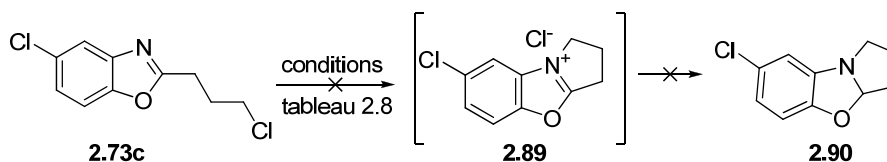


Figure 2.33 : tentative de cyclisation du benzoxazole **2.73c**

Les différentes conditions testées sont décrites au tableau 2.8. Notre choix s'est porté sur un processus one-pot, dans lequel la formation *in-situ* du sel d'iminium **2.89** serait suivie directement de sa réduction. Ce choix a été dicté par l'absence de renseignements concernant la stabilité

⁵⁸ Haque R., Rasmussen M. *Tetrahedron* **1997**, 53, 6937.

de cet intermédiaire chargé. Malheureusement, l'étape de réduction consécutive n'a pas permis d'accéder au tricycle **2.90**.⁵⁹

Tableau 2.8 : tentative de cyclisation du benzoxazole 2.73c

entrée	conditions	résultat
1	MeCN, 85°C puis NaBH ₄ , MeOH, 0°C à reflux	Pas de réaction
2	AcOH, 90°C puis NaBH ₄ , MeOH, reflux	Pas de réaction
3	NMP, 150°C puis NaBH ₄ , MeOH ou NaBH ₄ , AcOH	Pas de réaction
4	DMF, KI, 100°C puis NaBH(OAc) ₄ , AcOH	Pas de réaction

Toutefois, l'atome de chlore de la chaîne latérale peut être facilement substitué de façon intermoléculaire par un nucléophile azoté. Par exemple, l'alkylation de la phthalhydrazide par le benzothiazole **2.81** permet de générer le composé **2.92** avec un rendement 85% (figure 2.34).⁶⁰ Ce benzothiazole a été choisi car le produit formé est un intermédiaire avancé dans la synthèse du zopalrestat et de ses analogues.⁶¹

⁵⁹ (a) Abdel-Magid A. F., Carson K. G., Harris B. D., Maryanoff C. A., Shah R. D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3849. (b) Cho B. T., Kang S. K. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5725. (c) Skosza M. M., Stalewski J. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 7263. (d) Bristol-Myers Squibb Company US2003/216456 A1, **2003**. (e) Pertusati F., Menger F. M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2939.

⁶⁰ Kotani T., Nagaki Y., Ishii A., Konishi Y., Yago H., Suehiro S., Okukado N., Okamoto K. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 684.

⁶¹ Murata T. and Makino S. *Patent*: EP1876179 A1, **2008**.

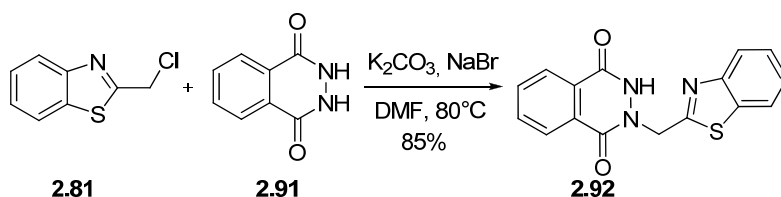


Figure 2.34 : alkylation de l'hétérocycle chloré

Finalement, la réactivité des doubles liaisons peut également être exploitée. En effet, le composé **2.75b** conduit au procodazole **2.93** après oxydation de l'oléfine en acide carboxylique.⁶² La formation intramoléculaire de l'amide mène ensuite au tricycle **2.94** avec un rendement de 79% (figure 2.35).⁶³

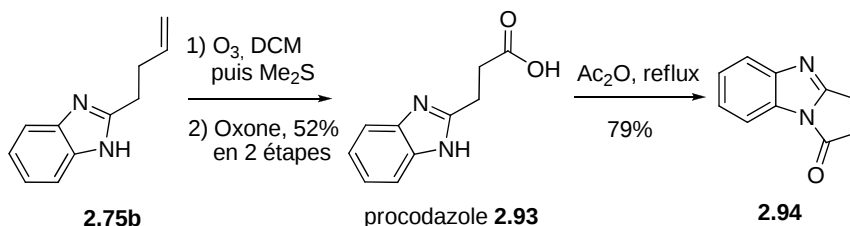


Figure 2.35 : formation du procodazole et du tricycle correspondant

5. Conclusions et perspectives

Nous avons illustré dans ce chapitre la préparation d'orthoesters fonctionnalisés et avons décrit leur utilisation dans la préparation d'une bibliothèque de molécules aromatiques hétérocycliques. Ainsi, un accès efficace, pratique et flexible aux motifs benzoxazoles, benzothiazoles et

⁶² (a) Meyer R., Maier J. *Liebigs Ann. Chem.* **1903**, 327, 41. (b) Chatterjee B. *J. Chem. Soc.* **1929**, 2967. (c) Guenes H. S., Cosar G. *Arzneimittel Forschung* **1992**, 42, 1045. (d) Tewari A. K., Mishra A. *Indian J. Chem. Section B* **2006**, 45, 489. (e) Yao M.-X., Zeng M.-H., Zou H.-H., Zhou Y.-L., Liang H., *Dalton Trans.* **2008**, 18, 2428. (f) Maras M., Kocivar M. *Helv. Chim. Acta* **2011**, 94, 1860. (g) Phillips M. A. *J. Chem. Soc.* **1928**, 2395.

⁶³ Staněk J., Wollrab V. *Monatsh. Chem.* **1960**, 91, 1064.

benzimidazoles a été démontré, ouvrant de nouvelles possibilités en chimie médicinale (figure 2.36).

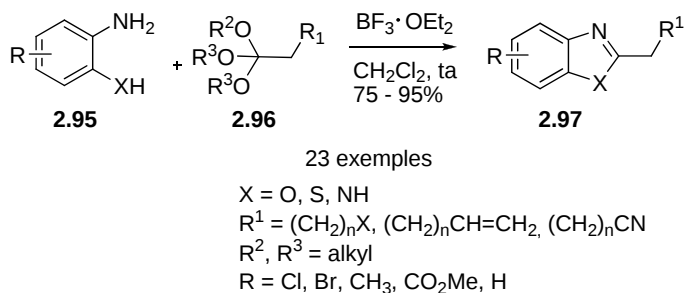


Figure 2.36 : bibliothèque de bicycles aromatiques

Outre l'intérêt que représente notre méthode dans la synthèse orientée vers la diversité (DOS), elle permet également une stratégie convergente pour la préparation de molécules plus complexes.

Ainsi, le mibefradil **2.1** pourrait être obtenu par le couplage de l'amine **2.98** avec le benzimidazole **2.93**, dont la synthèse a été précédemment décrite par notre méthode (figure 2.37).⁶⁴

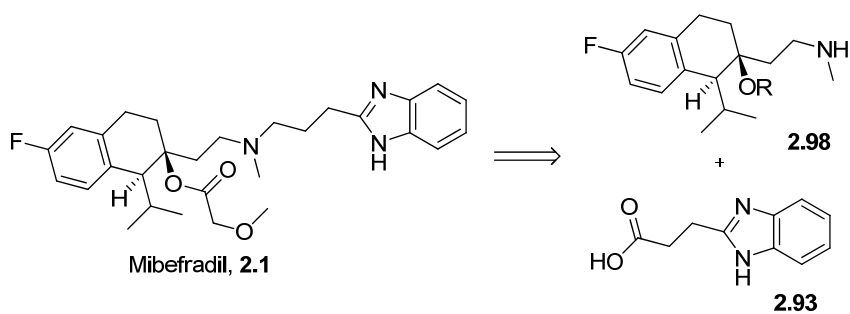


Figure 2.37 : possibilité de synthèse du mibefradil

⁶⁴ Oncert Pharmaceuticals INC.; Patent: WO2011/109464 A1, 2011.



Nous pourrions également essayer d'étendre notre méthode à la synthèse des benzoxazinones **2.102**, lesquelles présentent un intérêt pharmacologique, de part leur action anti-inflammatoire (figure 2.39).⁶⁵



Finalement, il serait intéressant de tester notre approche sur des séries non-aromatiques. Les composés **2.105** et **2.106** pourraient alors être obtenus en peu d'étapes (figure 2.40).⁶⁶

⁶⁶ Mazzei M., Dondero R., Ledda B., Demontis F., Vargiu L. *Farmaco*, **2000**, 55, 119.

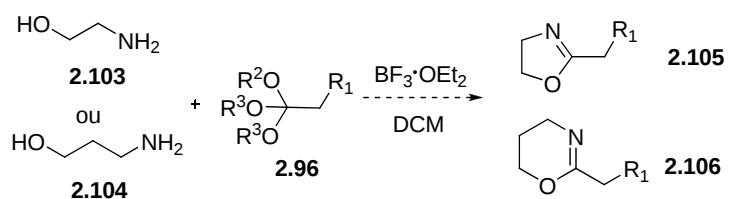


Figure 2.40 : séries non-aromatiques

Nous allons maintenant nous intéresser davantage au projet principal de cette thèse qui est la synthèse de la (+)-pestalotiopsine A. Le chapitre suivant consistera en une revue des synthèses déjà publiées de ce produit naturel.

Chapitre 3 : La (+)-pestalotiopsine A

Dans ce chapitre, nous décrirons initialement les principales caractéristiques de la (+)-pestalotiopsine A. Dans un second temps, nous présenterons les recherches effectuées par trois équipes dans le but de réaliser la synthèse totale de ce produit naturel.

1. Généralités

La (+)-pestalotiopsine A (**1**)⁶⁷ est un sesquiterpène de type caryophyllène qui a été récemment isolé du champignon endophytique *Pestalotiopsis sp.*, associé aux troncs et feuilles de l'if du Pacifique (figure 3.1).⁶⁸ Cette molécule est particulièrement intéressante, car elle a démontré une activité immunosuppressive et une cytotoxicité intéressante dans des tests préliminaires.

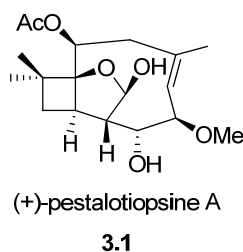


Figure 3.1 : structure de la (+)-pestalotiopsine A

Les propriétés de ce produit naturel, ajoutées aux faibles quantités disponibles par extraction, rendent sa préparation très attrayante. C'est donc dans ce but qu'a été entreprise cette thèse de doctorat; aucune

⁶⁷ Pulici M., Sugawara F., Koshino H., Uzawa J., Yoshida S., Lobkovsky E., Clardy J. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 2122. Correction: *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1564.

⁶⁸ Stierle A., Strobel G., Stierle D. *Science* **1993**, 260, 214.

synthèse du produit naturel n'ayant encore été décrite au moment où nous avons commencé ce travail.

Dans les plantes, les caryophyllènes de type **3.4** sont biosynthétisés à partir du farnésyl pyrophosphate **3.3**, qui n'est autre qu'un trimère du diméthyl allyle pyrophosphate **3.2** (figure 3.2).⁶⁹

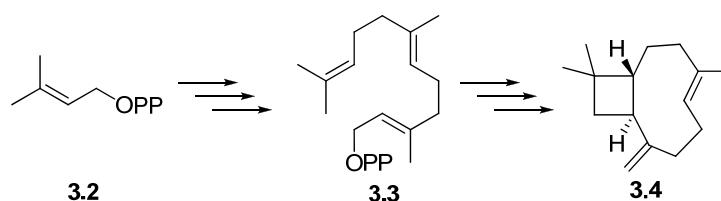


Figure 3.2 : biosynthèse des sesquiterpènes

L'isolation de l'humulane **3.5** permet d'avancer une voie de synthèse similaire pour la biosynthèse des caryophyllènes d'origine fongique.⁷⁰ La biosynthèse proposée par Sugawara *et al.* est brièvement représentée à la figure 3.3. Les auteurs suggèrent que l'humulane **3.5** est en équilibre avec le triène **3.6**, qui peut conduire au bicyclic **3.7**. La Pestalotiopsine A et B ainsi que l'aldéhyde intermédiaire **3.9** ont bien été isolés, mais l'enchaînement décrit ci-dessous n'a pas été prouvé (figure 3.3).⁷¹

⁶⁹ Croteau R., Gundy A. *Archives of Biochemistry and Biophysics* **1984**, 233, 838.

⁷⁰ Pulici M., Sugawara F., Koshino H., Uzawa J., Yoshida S. *Journal of Chemical Research (Synopsis)* **1996**, 378.

⁷¹ Pulici M., Sugawara F., Koshino H., Okada G., Esumi Y., Uzawa J., Yoshida S. *Phytochemistry* **1997**, 46, 313.

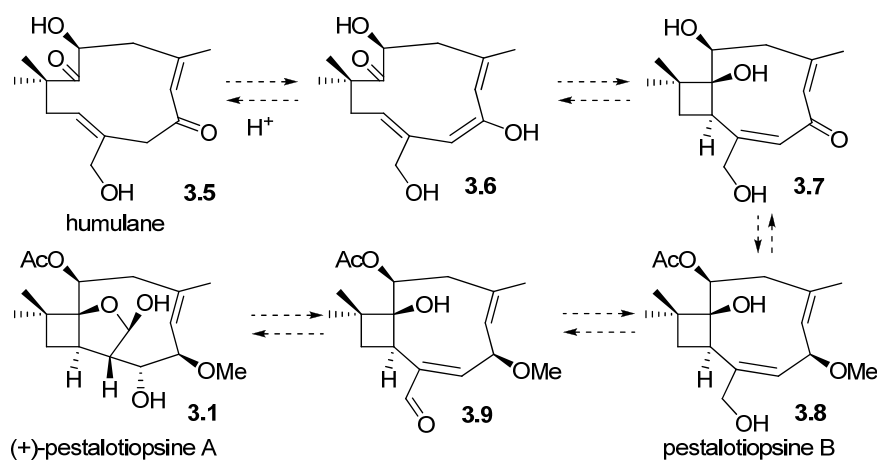


Figure 3.3 : relation possible entre l'humulane 3.5 et 3.1

D'un point de vue structural, la pestalotiopsine A possède un squelette oxatricyclique, sept centres stéréogènes contigus, un cyclobutane *gem*-diméthylé, un cyclononène oxygéné (*E*) ainsi qu'un γ -lactol. Cette jonction de motifs complexes représente un véritable défi synthétique.

Les premières études synthétiques ont été entreprises par Procter en 2001, alors qu'on ignorait encore la stéréochimie absolue de l'énantiomère naturel. L'équipe de Tadano a, quant à elle, débuté ses recherches en 2005. Lorsqu'au début de l'année 2008, la synthèse totale de Tadano fut complétée, ils découvrirent avoir formé l'énantiomère non naturel, démontrant ainsi la stéréochimie du produit naturel **3.1** (figure 3.1). Peu de temps après, en juin 2008, l'équipe de Procter a préparé l'analogue méthylé du lactol de la (-)-pestalotiopsine A, en se basant en partie sur les travaux réalisés par Tadano. Entre 2006 et 2007, Paquette a également tenté d'effectuer la synthèse totale de la pestalotiopsine A, sans y être parvenu à ce jour (nous sommes le 23 octobre 2012). C'est en juin 2009 que l'équipe de Tadano a terminé la synthèse de la (+)-Pestalotiopsine A, soit à peu près un an après que

notre groupe ait décidé d'entreprendre cette synthèse totale, sans encore y être parvenu (nous sommes le 27 juin 2012).

Nous allons donc, dans les sections suivantes, présenter les études des trois équipes précédemment citées, allant de la synthèse la moins aboutie à la plus aboutie. On ne distinguera pas la synthèse des énantiomères naturels et non naturels, puisque jusqu'en 2008 la stéréochimie absolue de la (+)-pestalotiopsine A n'était pas connue.

2. Travaux réalisés par Paquette

La stratégie adoptée par l'équipe de Paquette pour préparer la pestalotiopsine A **3.1** consiste à former le cyclononène via une métathèse de Grubbs intramoléculaire appliquée au composé **3.10**. Le squelette carboné **3.11** peut être issu de la combinaison du cyclobutane **3.12**, du bromure vinylique **3.13** et de l'aldéhyde **3.14** (figure 3.4).⁷²

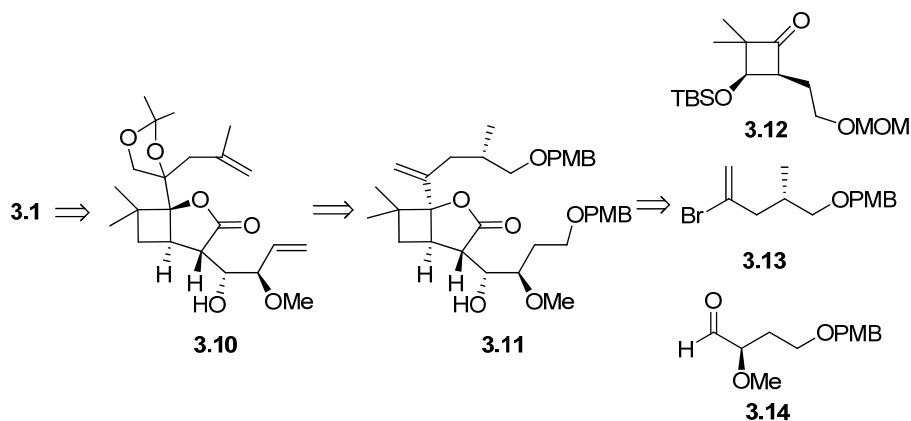


Figure 3.4 : retrosynthèse de Paquette

⁷² (a) Dong S., Parker G. D., Tei T., Paquette L. A. *Org. Lett.* **2006**, 8, 2429. (b) Paquette L. A., Parker G. D., Tei T., Dong S. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 7125. Correction: *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 1812. (c) Paquette L. A., Dong S., Parker G. D. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 7135.

Le fragment **3.13** est accessible par alkylation de l'oxazolidinone **3.15** par le dibromopropène **3.16**, suivie du clivage de la copule chirale et de la protection de l'alcool résultant, comme décrit par Evans (figure 3.5).⁷³

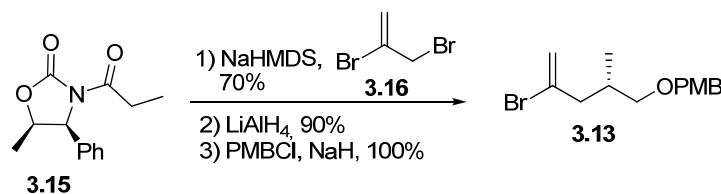


Figure 3.5 : préparation du bromure vinylique **3.13**

Le fragment **3.14** est, quant à lui, préparé au départ de l'alcool homopropargylique **3.17**. L'attaque nucléophile de l'anion acétylénique dérivé du PMB éther de **3.17** sur le formaldéhyde, suivie de la réduction de l'alcyne, conduit à l'alcool allylique **3.18**. Ce dernier subit une époxydation asymétrique de Sharpless et l'iodure **3.19** correspondant est obtenu par une réaction de Mitsunobu. En présence de *n*-butyllithium, l'iodo époxide est transformé en vinyl carbinol **3.20**. La méthylation de l'alcool suivie la coupure oxydante de l'alcène permettent d'accéder à l'aldéhyde **3.14** (figure 3.6).

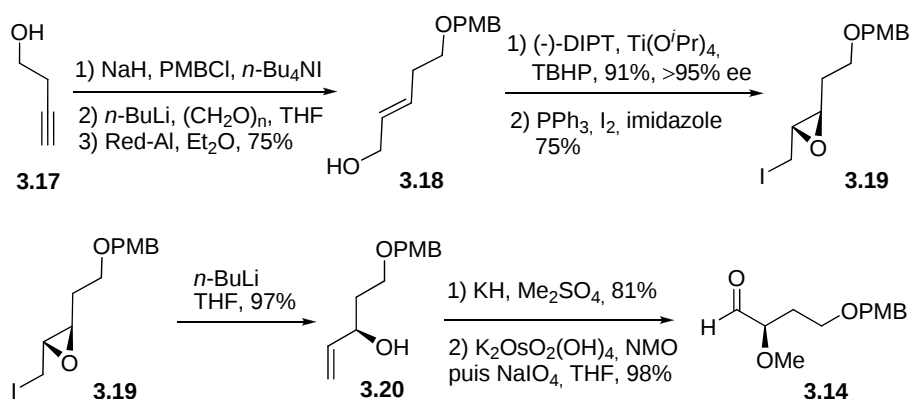


Figure 3.6 : préparation de l'aldéhyde **3.14**

⁷³ Evans D. A., Bender S. L., Morris J. J. *Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2506.

La cyclobutanone **3.12**, le fragment le plus difficile d'accès, est préparée par contraction d'un cycle énantiopur à 5 chaînons. La séquence permettant la synthèse de ce dernier commence par la réaction de Mukaiyama entre le *D*-glycéraldéhyde acétonide **3.21** et l'acétal de cétène silylé **3.22**.⁷⁴ La déprotection de l'alcool **3.23** montre que le produit **3.24**, obtenu majoritairement lors de cette aldolisation est de stéréochimie relative *anti*. Il est cependant facile d'accéder au composé *syn* **3.25** par une séquence d'oxydation et de réduction appliquée à l'alcool **3.24**. Après benzylation des alcools et conversion des esters en aldéhydes, la déprotection des diols en milieu acide conduit directement aux acétals cycliques méthylés **3.26** et **3.27** (figure 3.7).

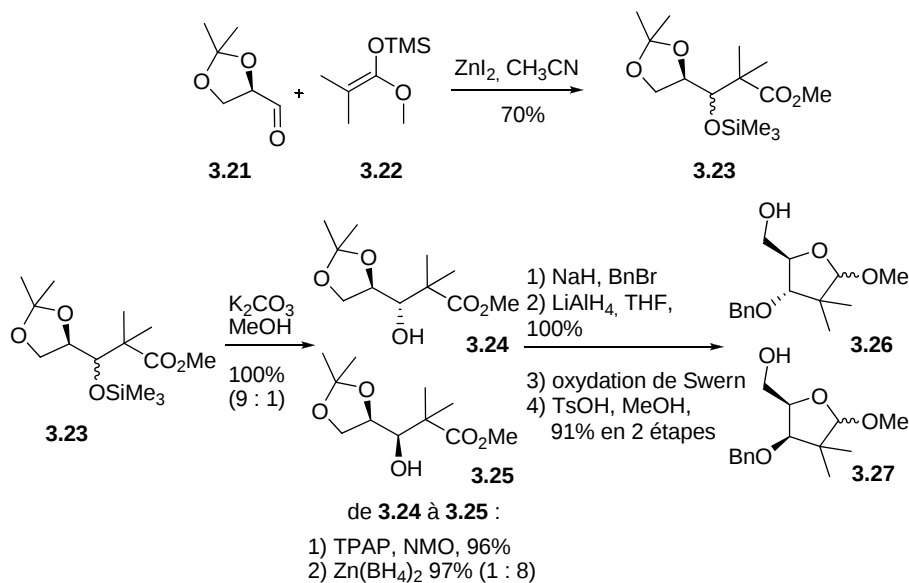


Figure 3.7 : préparation des acétals **3.26** et **3.27**

L'oxydation de l'alcool primaire des deux diastéréoisomères, suivie aussitôt d'une réaction d'oléfination, conduit aux 4-vinylfuranosides

⁷⁴ (a) Kita Y., Tamura O., Itoh F., Yasuda H., Kishino H., Ke Y. Y., Tamura Y. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 554. (b) Kita Y., Yasuda H., Tamura O., Itoh F., Ke Y. Y., Tamura Y. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 5777.

3.28 et **3.29**. L'aldéhyde dérivé du composé **3.27** étant plus sensible à une β -élimination (à cause de la conformation du groupe benzyloxy), le réactif de Lombardo⁷⁵ est utilisé au lieu du réactif de Wittig, mis en œuvre dans le cas de **3.28**. Ces composés, en présence du réactif de Negishi⁷⁶ (issu de la réaction entre ZrCp_2Cl_2 et deux équivalents de $n\text{-BuLi}$), génèrent les cyclobutanols correspondant, comme décrit par Ito.⁷⁷ Les deux énantiomères **3.30** et **3.31** sont ainsi formés de façon stéréosélective (figure 3.8).

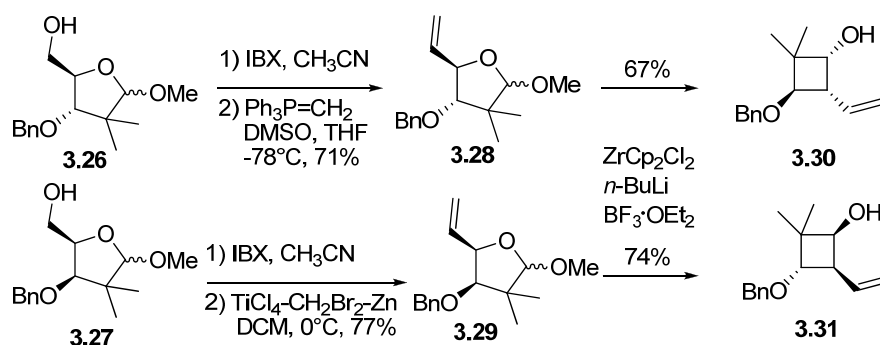


Figure 3.8 : synthèse du cyclobutanol

Le mécanisme de la contraction de cycle proposé par les auteurs est décrit à la figure ci-dessous. Dans un premier temps, le zirconocène s'additionne sur la double liaison du composé **3.28** puis l'expansion du métallacycle **3.32** conduit à l'allylzirconium **3.33**. Ce dernier se trouvant dans une conformation cyclique minimisant les interactions diaxiales. L'addition intramoléculaire de l'allyle sur le cation oxonium **3.34**, conduit au cyclobutanol **3.30** avec une stéréochimie relative *syn* entre

⁷⁵ Lombardo L. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 4293.

⁷⁶ Negishi E.-i., Cederbaum F. E., Takahashi T. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 2829.

⁷⁷ (a) Ito H., Taguchi T., Hanzawa Y. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 774. (b) Ito H., Taguchi T., Hanzawa Y. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7639.

l'alcool et le vinyle et *anti* par rapport au groupe benzyloxy (figure 3.9).⁷⁸

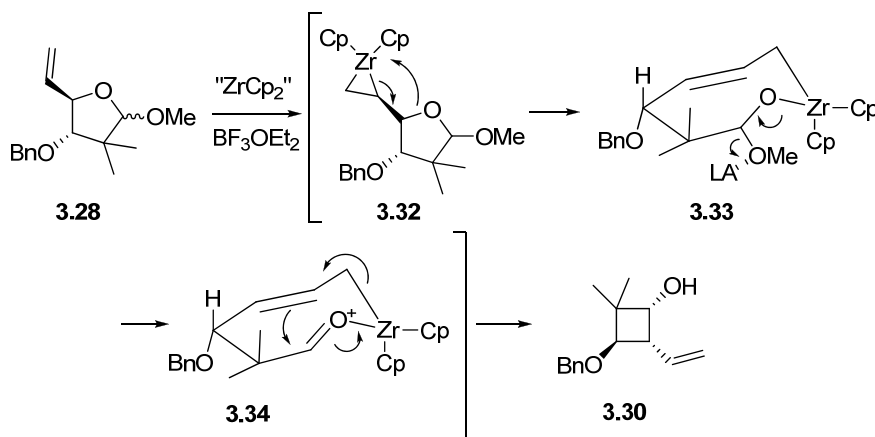


Figure 3.9 : mécanisme proposé pour la contraction de cycle

La stéréochimie des alcools n'a plus importance à ce stade. En effet, seule la stéréochimie du carbone allylique sera conservée par la suite ; le groupe benzyloxy sera transformé en cétone et l'alcool réduit en alcane (figures 3.10 et 3.12).

Dans un premier temps, l'alcool libre du composé **3.30** est silylé. Ensuite, l'alcool résultant de l'hydroboration de l'alcène est protégé sous forme de méthoxy méthyl éther. L'élimination du groupe benzyle, suivie de l'oxydation de l'alcool résultant, mène à la cyclobutanone **3.12** (figure 3.10).

⁷⁸ (a) Paquette L. A., Cunière N. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1927. (b) Paquette L. A., Kang H.-J. *Tetrahedron* **2004**, 60, 1353.

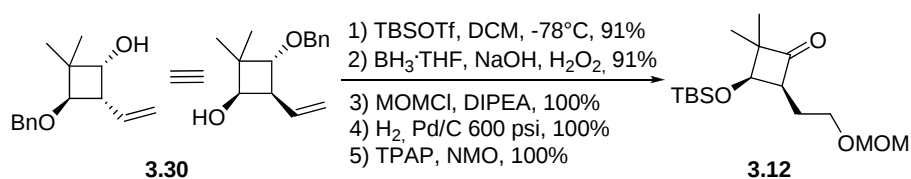


Figure 3.10 : synthèse de la cyclobutanone

L'addition subséquente du vinyl lithien, issu de l'échange brome-lithium du composé **3.13**, conduit à l'alcool **3.35**. L'approche par la face α moins encombrée étant favorisée, on obtient majoritairement le produit de stéréochimie relative *syn* (figure 3.11).

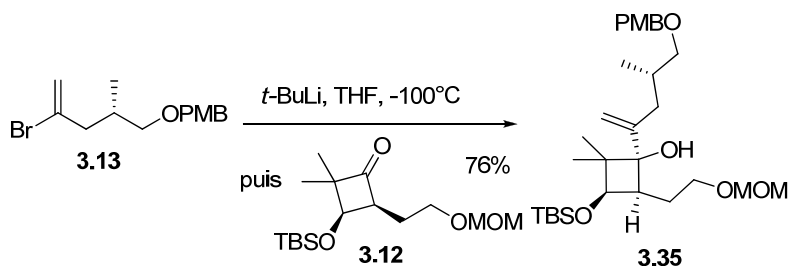


Figure 3.11 : alkylation de la cyclobutanone

La fonction alcool et la chaîne adjacente du composé **3.35** étant sur la même face du cycle à 4 chaînons, la formation du diol correspondant s'opère facilement en présence de PPTS qui est aussitôt oxydé en lactone **3.36**. L'alcool silylé est réduit en alcane, après déprotection et désoxygénation de Barton-McCombie. La bicyclolactone **3.38** est enfin obtenue (figure 3.12).

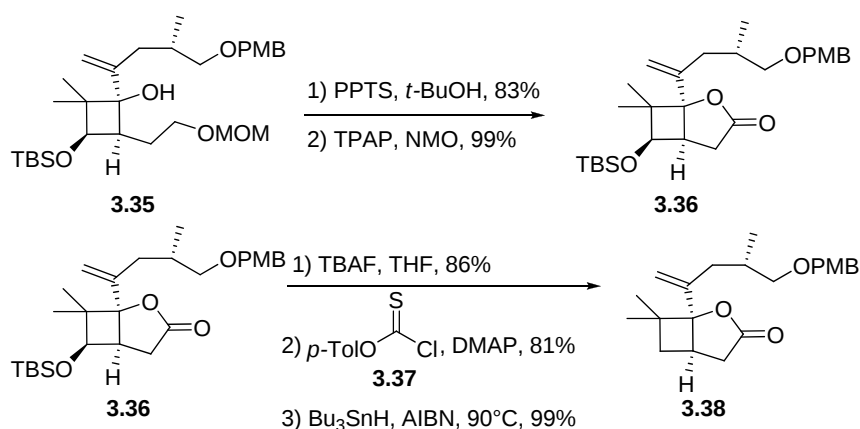


Figure 3.12 : synthèse de la bicycrolactone

Pour accéder au squelette carboné complet de la pestalotiopsine A, les auteurs utilisent une réaction d'aldolisation entre l'ester **3.38** et l'aldéhyde **3.14**, en présence de NaHMDS. L'aldol *anti* **3.11** est ainsi généré avec un contrôle complet de la stéréosélectivité. Celui-ci résulte d'un état de transition **3.39** *pseudo*-chaise, de type Zimmerman-Traxler, et d'une addition de l'aldéhyde sur la face convexe de la bicycrolactone (figure 3.13).

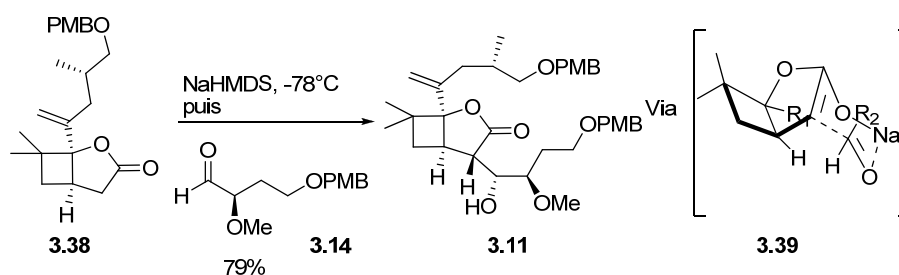


Figure 3.13 : squelette carboné de la (+)-pestalotiopsine A

La suite de la synthèse de Paquette a été effectuée sur le diastéréoisomère du composé **3.11**. La bicycrolactone **3.40** est préparée à partir du cyclobutanol **3.31** de façon similaire à la bicycrolactone **3.11**, (figure 3.14).

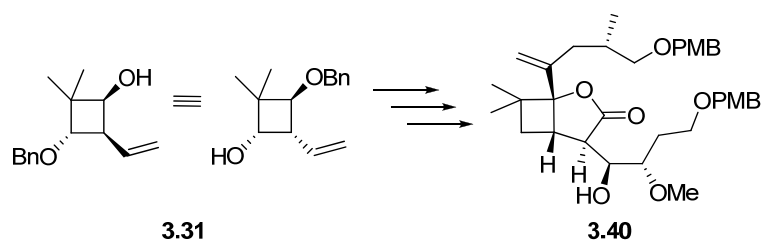


Figure 3.14 : vers la synthèse de la (-)-pestalotiopsine A

La dihydroxylation de la double liaison du composé **3.40** est réalisée selon le protocole de Sharpless⁷⁹, qui consiste en une oxydation à l'osmium en milieu biphasique, avec un complexe de fer comme réoxydant. Après protection du diol résultant sous forme de l'acétal correspondant, la déprotection des éthers de PMB par la DDQ conduit au triol **3.41** (figure 3.15).

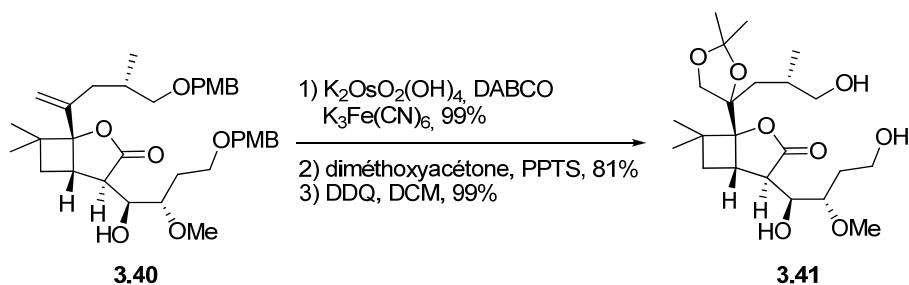


Figure 3.15 : squelette carboné de la (-)-pestalotiopsine A

La méthode de Grieco permet par la suite de former des oléfines terminales, par élimination des alcools primaires. Celle-ci consiste, dans un premier temps, à effectuer une réaction de Mitsunobu entre les fonctions alcools du composé **3.41** et le séléniure **3.42**, utilisé comme partenaire nucléophile. Le traitement de **3.43** avec de l'eau oxygénée

⁷⁹ Sharpless K. B., Amberg W., Bennani Y. L., Crispino G. A., Hartung J., Jeong K.-S., Kwong H.-L., Morikawa K., Wang Z.-M., Xu D., Zhang X.-L. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2768.

forme les sélén oxydes correspondants dont l'élimination conduit au composé **3.44** (figure 3.16).⁸⁰

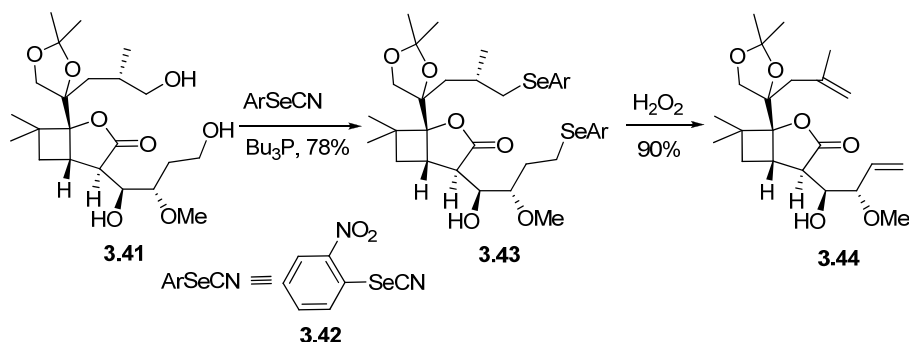


Figure 3.16 : déshydratation de Grieco

On remarque alors que la même séquence réactionnelle, appliquée à la bicyclolactone **3.11**, donnerait l'énantiomère du composé **3.44**. En effet, les centres stéréogéniques communs aux composés **3.11** et **3.40** ont été transformés en carbone sp^2 .

Les doubles liaisons nécessaires à la métathèse cyclisante étant en place, Paquette et ses collaborateurs ont tenté la réaction sur le composé **3.44**, devant fournir *in fine* la (-)-pestalotiopsine A, mais sans succès.

Ils se sont alors tournés vers des analogues du composé **3.44**, comme la cétone **3.45** et le méthoxy méthyl éther **3.46**. A partir de ce dernier, la cétone **3.47** et l'hydroxy lactol **3.48**, issus de la réduction du composé **3.47**, sont également préparés (figure 3.17). La réaction de métathèse sur ces analogues est alors étudiée.

⁸⁰ (a) Grieco P. A., Gilman S., Nishizawa M. *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 1485. (b) Dong S., Paquette L. A. *Heterocycles* **2007**, 72, 111.

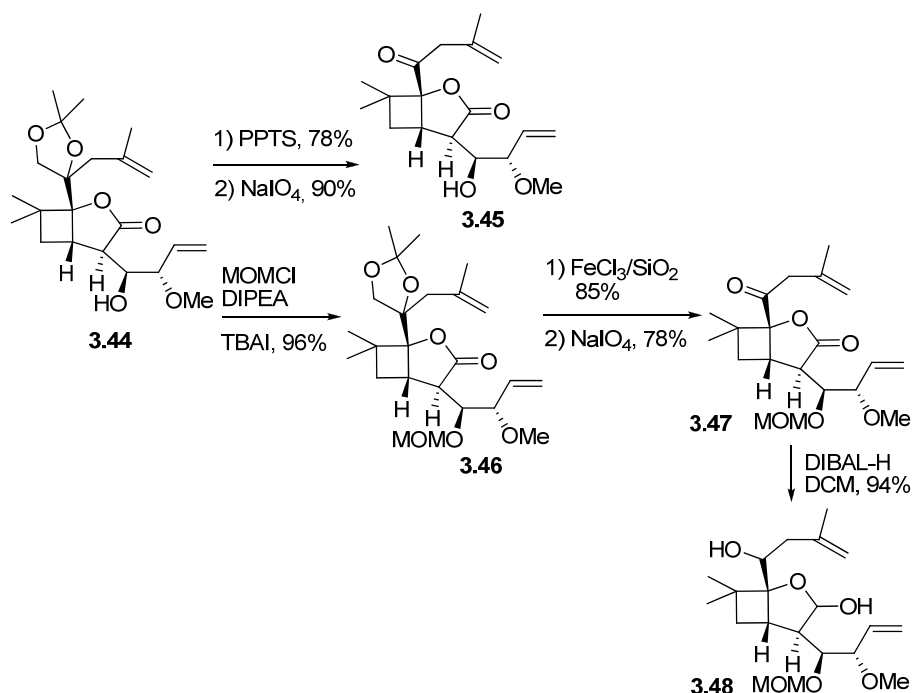


Figure 3.17 : précurseurs de la (+)-pestalotiopsine A

La métathèse cyclisante du diène **3.45**, catalysée par les complexes **3.50**, **3.51** et **3.52** ne fonctionne pas. Comme dans le cas du diène **3.44**, aucune conversion de la bicyclolactone n'est observée. En ce qui concerne le composé **3.46**, l'utilisation du catalyseur de Zhan **3.53** conduit uniquement à l'isomérisation de l'oléfine monosubstituée en oléfine interne (non représentée). Les diènes **3.47** et **3.48** ont également fait l'objet d'études afin de préparer le cœur tricyclique de la pestalotiopsine A. Toutefois, aucun des catalyseurs représentés à la figure 3.18 n'a permis à l'équipe de Paquette d'atteindre leur but. Parmi les autres possibilités, la métathèse relais, décrite par Hoye, aurait cependant pu fournir le résultat attendu.

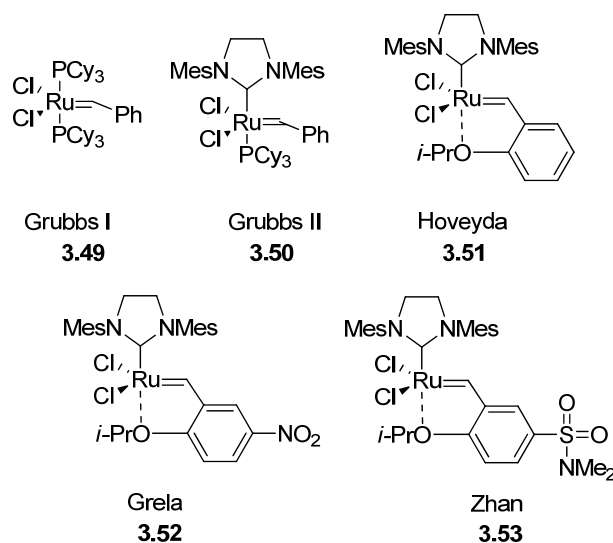


Figure 3.18 : catalyseurs de métathèse

En conclusion, la synthèse de Paquette *et al.* a mis en évidence l'impossibilité de construire par métathèse cyclisante le cyclononène oxygéné (*E*), avec des catalyseurs communs et dans des conditions usuelles.

Le fragment le plus avancé, l'énantiomère du composé **3.10**, initialement choisi pour la réaction de métathèse, a été préparé en 30 étapes avec un rendement global de 0,9%. Un enchaînement de 12 étapes, dont deux séquences linéaires de 5 étapes, avec un rendement global de 19% a été nécessaire à l'assemblage des sous-unités **3.12**, **3.13** et **3.14**. Huit étapes ont donné accès à l'aldéhyde **3.14**, de façon linéaire. La plus longue séquence entièrement linéaire (15 étapes) implique la formation de la cyclobutanone **3.12** (figure 3.19).

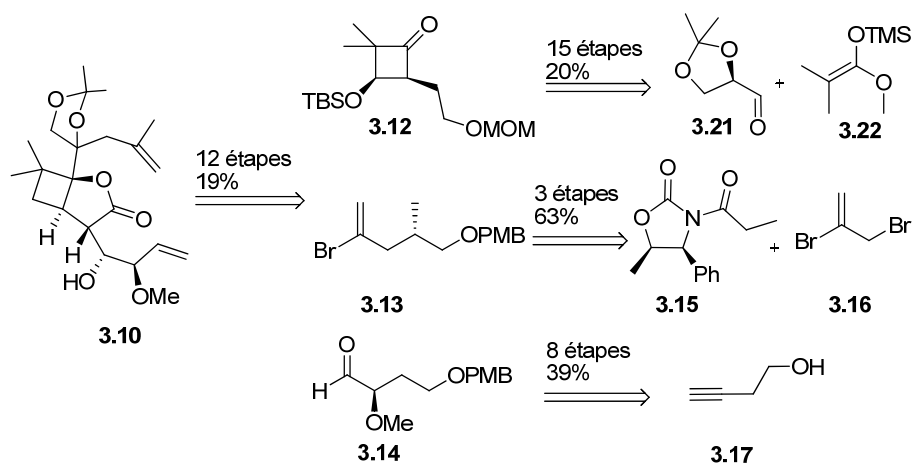


Figure 3.19 : résumé de la synthèse de Paquette

3. Travaux réalisés par Procter

La stratégie de l'équipe de Procter⁸¹ afin de préparer le cyclononène de la pestalotiopsine A, est l'utilisation de la réaction de Nozaki-Hiyama-Kishi (KHK) intramoléculaire appliquée au composé **3.54**. Ce dernier peut être vu comme l'assemblage de la cyclobutanone **3.57**, de l'iodure vinylique **3.55** et du composé **3.56** (figure 3.20).

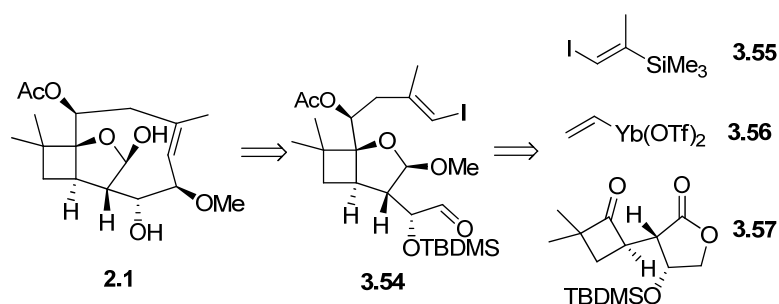


Figure 3.20 : stratégie de Procter

La cyclobutanone **3.57** est issue du couplage de deux fragments, l'hydroxy-butyrolactone **3.62** et l'aldéhyde **3.60**. Ce dernier est préparé par la réduction de la γ -butyrolactone **3.58** en lactol, suivie de la protection de l'aldéhyde en dithiane et de l'oxydation de l'alcool en aldéhyde (figure 3.21).⁸²

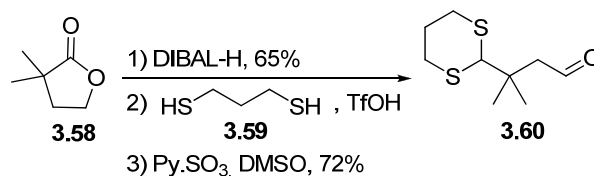


Figure 3.21 : préparation de l'aldéhyde **3.60**

⁸¹ (a) Johnston D., Francon N., Edmonds D. J., Procter D. J. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2001. (b) Johnston D., Couché E., Edmonds D. J., Muir K. W., Procter D. J. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 328. (c) Edmonds D. J., Muir K. W., Procter D. J. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 3190. (d) Baker T. M., Edmonds D. J., Hamilton D., O'Brien C. J., Procter D. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 5631.

⁸² (a) Johnston D., McCusker C. M., Procter D. J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4913. (b) Johnston D., McCusker, C. F., Muir, K., Procter, D. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 681.

L'autre fragment, l'hydroxy-butyrolactone **3.62**, est facilement accessible à partir de l'acide malique énantiopur **3.61**. En effet, après réduction des acides en alcools, protection du diol 1,2 et oxydation de l'alcool primaire, une lactonisation finale se produit spontanément lors de la déprotection du diol (figure 3.22).⁸³

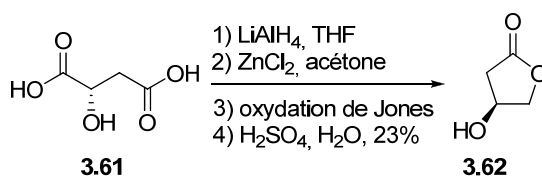


Figure 3.22 : préparation de la lactone **3.62**

D'après Weinreb et Gainor, il est possible de faire intervenir le dianion de l'hydroxylactone **3.62** dans une réaction d'aldolisation avec l'aldéhyde **3.60**. Après protection sélective de l'alcool, un mélange 1/1 des produits *anti-syn* **3.63** et *syn-syn* **3.64** est observé. Les deux alcools sont mésylés et l'élimination du mésylate dérivé de **3.63**, en présence de triéthylamine, conduit facilement à oléfine (*E*). A l'inverse, le mésylate provenant de **3.64** nécessite l'emploi de 2,6-lutidine. En présence de triéthylamine, le produit de stéréochimie (*Z*) est obtenu majoritairement. Les deux diastéréoisomères conduisent ainsi au même produit d'élimination et la déprotection de l'aldéhyde génère le composé **3.65** (figure 3.23).

⁸³ Gainor J. A., Weinreb S. M. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 4319.

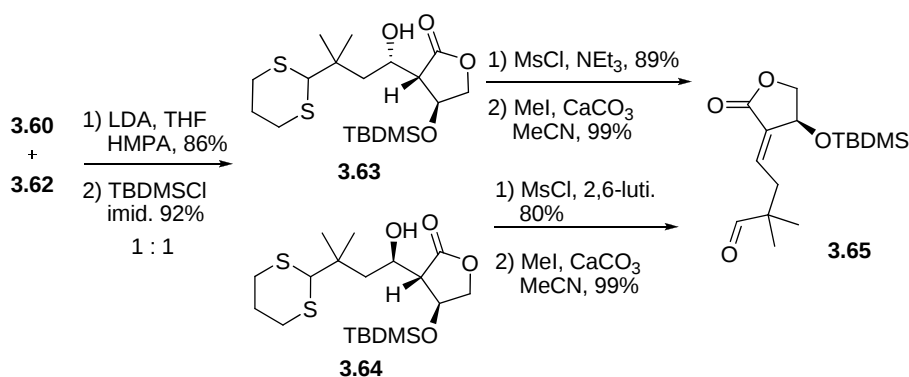


Figure 3.23 : précurseur du cyclobutane

Une cyclisation intramoléculaire 4-*exo*-trig de **3.65** induite par l'iodure de samarium et conduisant au cyclobutanol est ensuite mise en œuvre, comme décrit par Weinges *et al.*⁸⁴ Pour cette réaction, effectuée sans co-solvant, les auteurs n'obtiennent qu'un rendement de 25%. Le produit majoritaire est le bicyclic dans lequel le groupement silylé a été éliminé. L'utilisation d'HMPA, afin de coordonner l'organosamarium intermédiaire, empêche toute réaction. Cette observation indique que la coordination du samarium au substituant silyloxy est nécessaire pour que la cyclisation ait lieu. Finalement, l'utilisation d'un alcool plus acide que le méthanol comme agent de protonation augmente considérablement le rendement (80%). Il est intéressant de noter que le produit de cyclisation n'est pas obtenu si le groupement TBDMS est remplacé par un TBDPS ou un MOM. La stéréochimie observée lors de cette réaction a mené les auteurs à postuler un mécanisme impliquant un état de transition à 9 chaînons, dans lequel le groupe silyloxy est préférentiellement coordonné au samarium, et ce, au détriment de l'ester. C'est pourquoi la cyclisation 4-*exo*-trig du radical s'effectue par la face α et conduit au composé **3.68** (figure 3.24). Le diastéréoisomère

⁸⁴ Weinges K., Schmidbauer S. B., Schick H. *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 1305.

3.69 est obtenu en quantité relativement importante, permettant ainsi d'étudier la synthèse de l'autre énantiomère de la pestalotiopsine A.

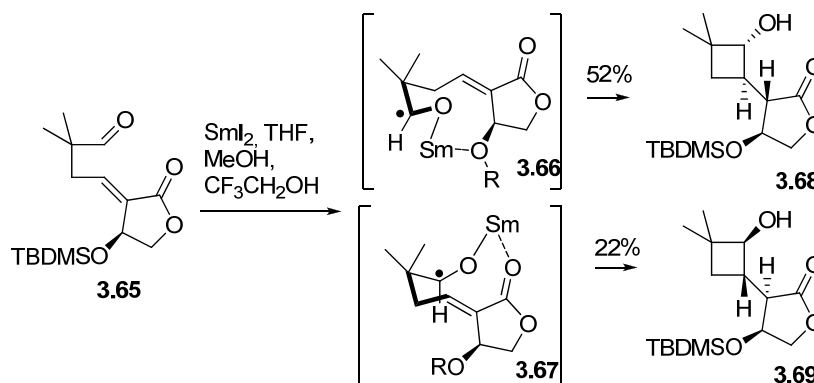


Figure 3.24 : cyclisation à l'iodure de samarium

Après l'oxydation du cyclobutanol **3.68** en cyclobutanone, les auteurs ont tenté de former le composé **3.70**. L'addition du vinyl-Grignard ou de l'organolithium correspondant conduit à l'épimérisation du centre chiral en α de la lactone (au niveau de la cyclobutanone intermédiaire) avec un faible rendement en produit de *trans*-lactonisation (29% et 15% respectivement). L'organocérien correspondant étant moins basique, cette épimérisation est évitée. Toutefois, le rendement de la réaction chute considérablement. Finalement, l'utilisation de vinyl ytterbium triflate, préparé *in situ* à partir du vinyl-Grignard et d'ytterbium triflate, conduit directement à la bicyclolactone **3.70** (figure 3.25).⁸⁵

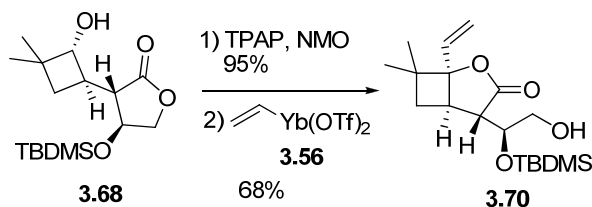


Figure 3.25 : synthèse de la bicyclolactone **3.70**

⁸⁵ (a) Kende A. S., Kaldor I., Aslanian R. J. *Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6265. (b) Kende A. S., Kaldor I. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7329.

Afin que la stéréochimie relative de la pestalotiopsine A soit respectée, il faut que la stéréochimie du centre carboné de la molécule **3.70**, portant l'éther silylé, soit inversé. Les auteurs ont choisi d'atteindre ce but par une oxydation, suivie d'une réduction diastéréosélective. Dès lors, l'alcool secondaire est déprotégé et la fonction hydroxyle primaire est silylée. Toutefois, si le produit **3.72** est obtenu, il est accompagné du composé **3.71**, issu de l'épimérisation du centre carboné en α de la lactone, lors de l'étape d'oxydation. Le rapport des deux épimères est de 2.5 : 1 en faveur de **3.72** (figure 3.26).

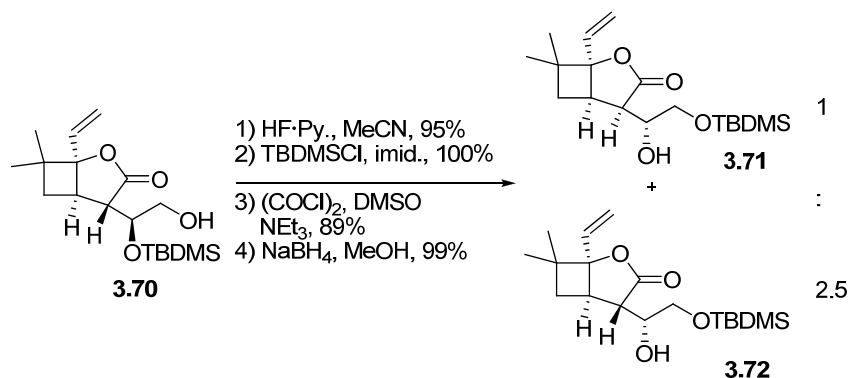
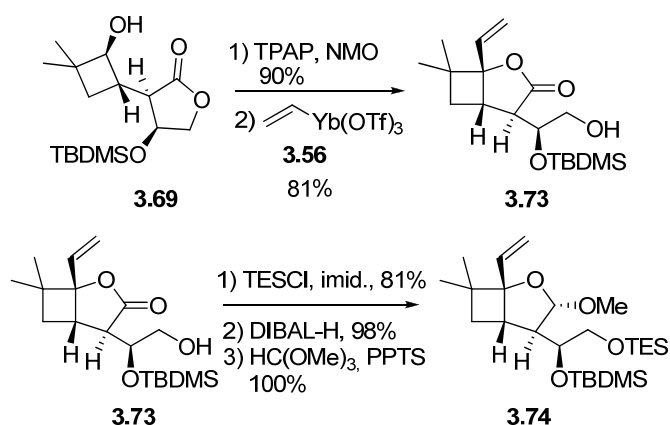


Figure 3.26 : préparation de la bicyclolactone **3.72**

La synthèse de l'énantiomère **3.73** ne nécessite pas ces étapes puisqu'il est directement issu du diastéréoisomère **3.69**. Finalement, après protection de l'hydroxyle, réduction de la lactone et méthylation, le lactol méthylé **3.74** est obtenu avec un bon rendement (figure 3.27).


 Figure 3.27 : préparation de la bicyclicolactone **3.74**

L'époxydation⁸⁶ de l'alcène **3.74** conduit à la formation de l'époxyde (*R*). Etant donné la conformation du bicycle, ce nouveau centre chiral est introduit, comme attendu, sur la face *Re* de l'alcène. L'ouverture de l'époxyde par addition du cuprate dérivé de l'iodo-vinylsilane **3.55**, en présence d'acide de Lewis, conduit à l'alcool **3.76** (figure 3.28).⁸⁷

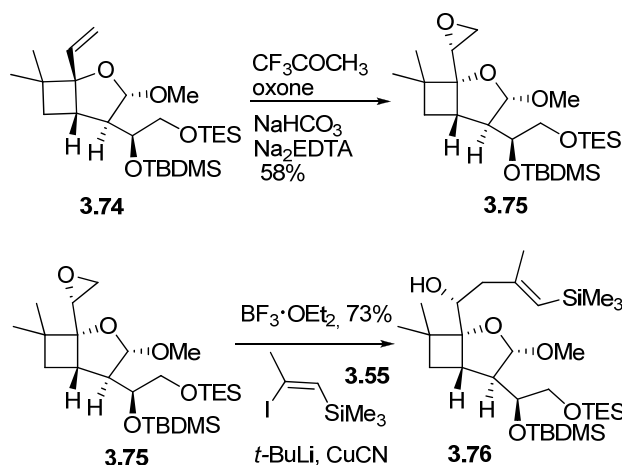


Figure 3.28 : obtention du squelette carboné de la pestalotiopsine A

⁸⁶ Yang D., Wong M. K., Yip Y. C. J. *Org. Chem.* **1995**, *60*, 3887.

⁸⁷ Nicolaou K. C., Piscopio A. D., Bertinato P., Chakraborty T. K., Minowa N., Koide K. *Chem. Eur. J.* **1995**, *1*, 318.

La suite de la séquence, effectuée sur le composé **3.76**, consiste à échanger le silicium pour l'iode, acétyler l'alcool libre et transformer l'alcool silylé en aldéhyde, afin d'accéder au composé **3.77** (figure 3.29).

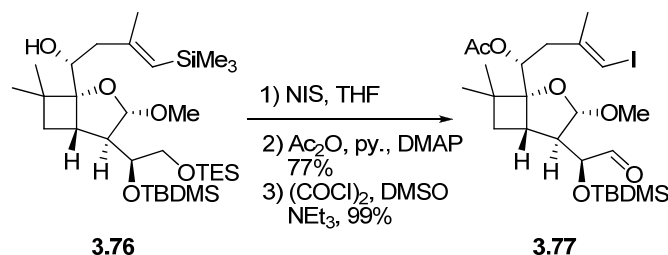


Figure 3.29 : précurseur à la macrocyclisation

Les auteurs ont alors pu effectuer la macrocyclisation du composé **3.77** menant au tricycle **3.78**, par la réaction intramoléculaire de Nozaki-Hiyama-Kishi (KHK) (figure 3.30).⁸⁸ Un seul diastéréoisomère est obtenu avec un rendement de 45%, accompagné du produit de déhalogénéation (20%). Cette réaction met en jeu du nickel qui réagit avec le vinyl iodure pour former le vinyl nickel correspondant, avant une étape de transméallation avec le chrome.

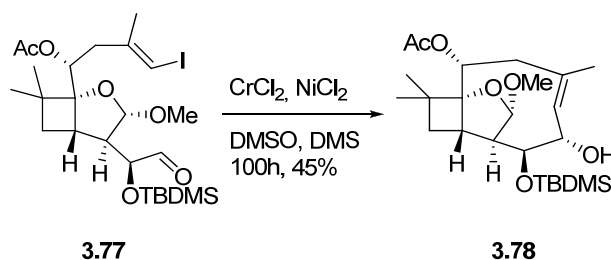


Figure 3.30 : réaction de Nozaki-Hiyama-Kishi

De manière similaire, l'énantiomère du composé **3.78**, l'alcool **3.80**, a pu être préparé à partir de la molécule **3.79**. Cette dernière est issue de la

⁸⁸ MacMillan D.W. C., Overman L. E., Pennington L. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9033.

protection de l'alcool de la bicyclolactone **3.72** et de la déprotection sélective de l'alcool primaire (figure 3.31).

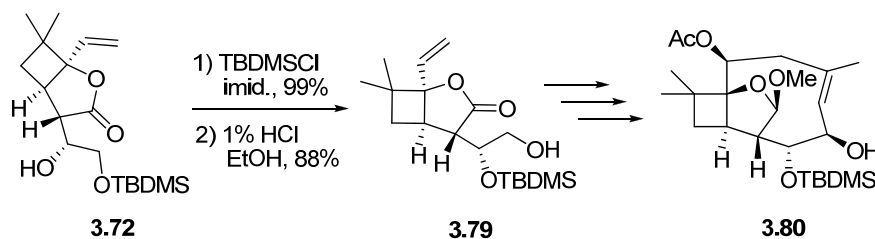


Figure 3.31 : préparation de l'énantiomère 3.80

C'est cependant sur l'énantiomère **3.78** que les dernières réactions pour accéder à la pestalotiopsine A ont été décrites. Les deux transformations finales, conduisant au composé **3.81** ne posent pas de problème particulier. Par contre, l'hydrolyse devant fournir la (-)-pestalotiopsine A **3.82** n'a pas conduit au résultat attendu (figure 3.32).

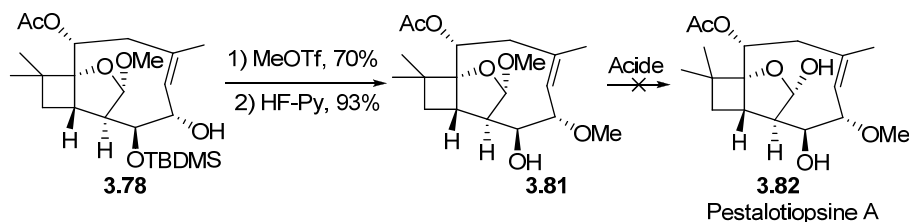


Figure 3.32 : préparation du composé 3.82

En effet, le traitement en milieu acide du tricycle n'a pas mené au lactol déprotégé mais à des produits de réarrangement plus complexes, comme **3.85** et **3.86**. Ainsi, le composé **3.81** conduit au polycycle **3.85** en présence d'acide de Lewis tandis qu'une catalyse par un acide de Brønsted fournit le polycycle **3.86**. Les intermédiaires **3.83** et **3.84** ont été postulés et le mécanisme proposé est représenté à la figure 3.33.

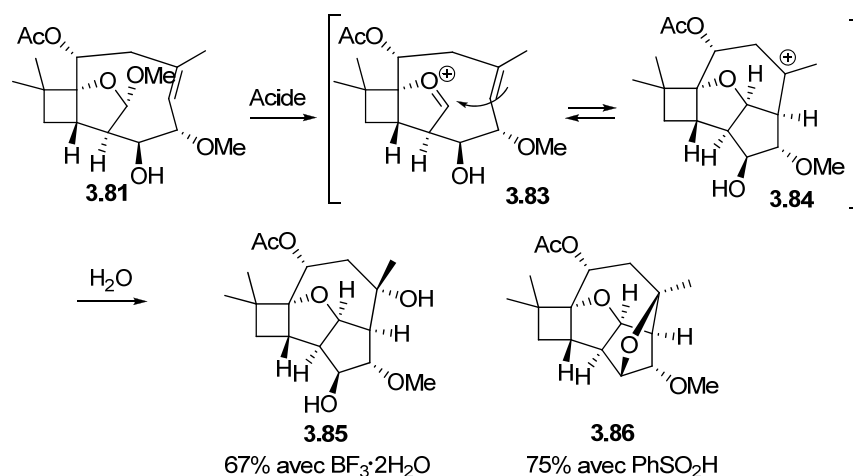


Figure 3.33 : réaction de cyclisation

N'ayant pu compléter la synthèse de la pestalotiopsine A elle-même, Procter a pu réaliser la synthèse de produits non-naturels (ou tout au moins pas encore découverts dans la nature) possédant des structures polycycliques intéressantes. Le fragment le plus avancé dans la synthèse de la pestalotiopsine A est le composé **3.81**. L'équipe de Procter l'a synthétisé avec un rendement total de 0.08% en 25 étapes au départ de la lactone **3.58** et l'acide **3.61**. Hélas, cette approche est presque entièrement linéaire, ce qui la rend assez peu efficace (figure 3.34).

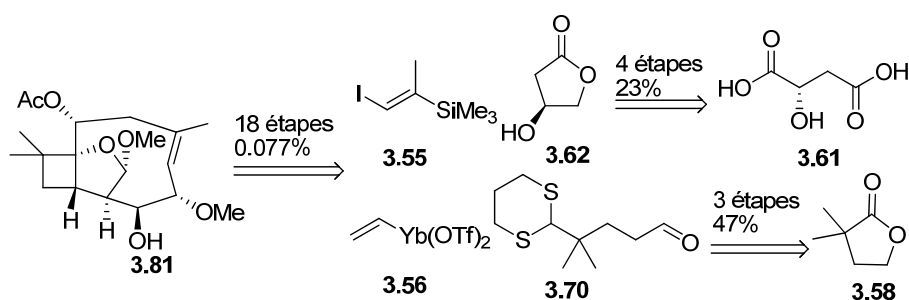


Figure 3.34: résumé de la synthèse de Procter

4. Travaux réalisés par Tadano

La stratégie adoptée par Tadano pour construire le cyclononène (*E*) consiste également à utiliser la réaction intramoléculaire de Nozaki-Hiyama-Kishi (KHK), appliquée au composé **3.87**. Toutefois, contrairement à l'équipe de Procter, les partenaires iodure vinylique et aldéhyde sont inversés. Ici, c'est l'aldéhyde qui se trouve sur la chaîne en jonction de cycle et l'iodure vinylique sur celle en α de la lactone. Le précurseur peut ainsi être découpé en la cyclobutanone **3.89**, l'aldéhyde **3.90** et le vinyl-Grignard **3.88** (figure 3.35).⁸⁹

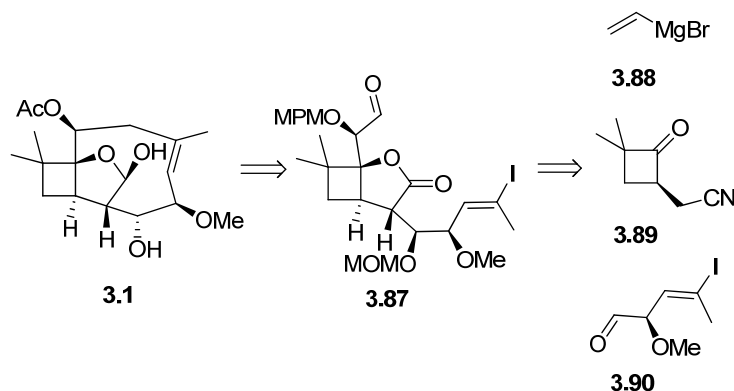


Figure 3.35 : stratégie de Tadano

La synthèse de l'aldéhyde est réalisée à partir du *D*-glycéraldéhyde acétonide **3.21**. Ce dernier est converti en ester insaturé par oléfination de Wittig. En présence de DIBAL-H, l'alcool allylique correspondant est obtenu. Après époxydation asymétrique de Sharpless et substitution de l'hydroxyle par un chlore, le dérivé correspondant **3.92** est préparé.⁹⁰ Ce composé est traité par trois équivalents de *n*-butyllithium, conduisant *in*

⁸⁹ (a) Takao K., Saegusa H., Tsujita T., Washizawa T., Tadano K. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 5815. (b) Takao K., Hayakawa N., Yamada R., Yamaguchi T., Morita U., Kawasaki S., Tadano K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 3426. (c) Takao K., Hayakawa N., Yamada R., Yamaguchi T., Saegusa H., Uchida M., Samejima S., Tadano K. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 6452.

⁹⁰ Takano S., Samizu K., Sugihara T., Ogasawara K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1344.

situ à un dianion propargylique, aussitôt méthylé. Le diol **3.93** est ensuite obtenu par simple hydrolyse de l'acétonide en milieu acide (figure 3.36).

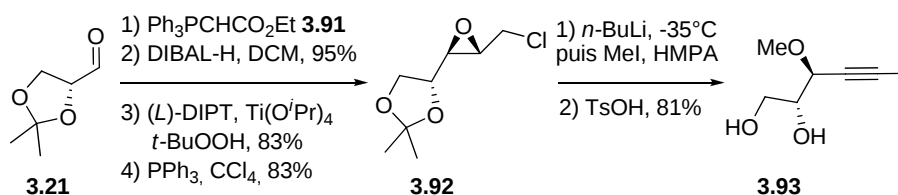


Figure 3.36 : précurseur à l'aldéhyde **3.95**

L'hydrostannylation de l'alcyne **3.93** catalysée par le palladium est suivie de l'échange de l'étain par l'iode, puis d'une coupure oxydante, pour conduire à l'iodure vinylique **3.95** (figure 3.37).

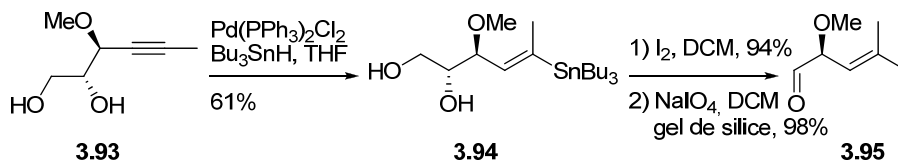


Figure 3.37 : synthèse de l'aldéhyde **3.95**

Les auteurs ont choisi de préparer le cyclobutane selon une méthode décrite par Quendo et Rousseau. Il s'agit d'une réaction de cycloaddition [2+2] catalysée par ZrCl_4 , entre le diméthyl cétène acétal **3.97** et le propiolate enantiopur **3.98**.⁹¹ Le diéthyl acétal de la méthacroléine **3.96** donne facilement accès au cétène acétal correspondant par migration de la double liaison. La réaction de ce dernier avec le propiolate, possédant le sultame d'Oppolzer comme auxiliaire chiral (Aux*), conduit alors au cyclobutène **3.99**, sous la forme d'un seul régioisomère (figure 3.38).

⁹¹ Quendo A., Rousseau G. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 6443.

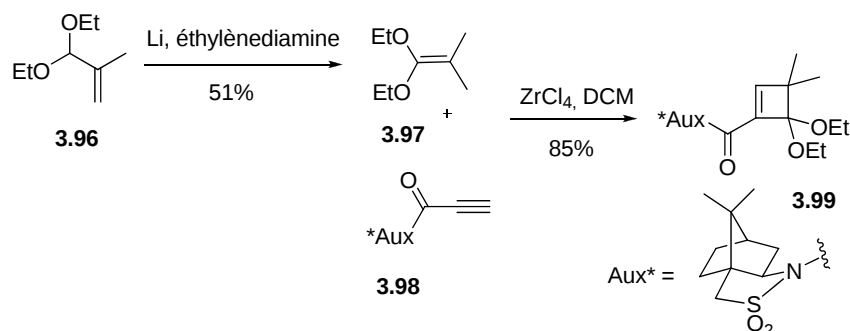


Figure 3.38 : réaction de cycloaddition [2+2]

La réduction du cyclobutène conjugué **3.99** par le *L*-selectride conduit ensuite au cyclobutane **3.100** avec un excès énantiomérique supérieur à 95%.⁹² Enfin, l'alcool **3.101** est obtenu par clivage réductif de la copule chirale (figure 3.39). L'oxazolidinone d'Evans a également été testée comme inducteur de chiralité. Hélas, l'adduit **3.100** n'est généré qu'avec de faibles excès énantiomériques.

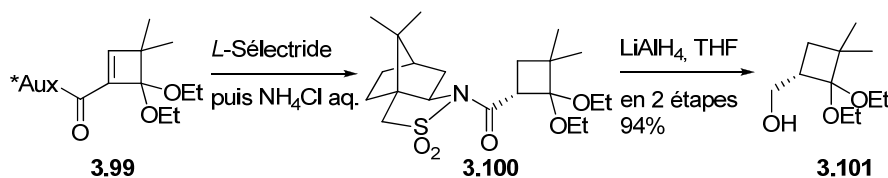


Figure 3.39 : formation du cyclobutane chiral

Pour expliquer la sélectivité observée lors de la formation du composé **3.100**, les auteurs proposent une addition de l'hydrure sur le conformère *s-cis* du cyclobutène **3.99**. Cette conformation serait la plus favorable. En effet, le groupement carbonyle s'y trouve en *anti* du groupement SO_2 (minimisation des interactions dipôle-dipôle) et les répulsions stériques sont minimisées.⁹³ La formation de l'énolate de

⁹² Oppolzer W., Poli G. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4717.

⁹³ Oppolzer W., Poli G., Starkemann C., Bernardinelli G. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3559.

lithium (Z) **3.102**, sous l'action du *L*-Sélectride (tri(*sec*-butyl)borohydrure de lithium), suivie d'une rotation autour de la liaison N-C, conduit à l'espèce chélatée lithiée la plus stable **3.103**. La protonation subséquente par la face la moins encombrée de l'auxiliaire conduit à l'énantiomère **3.100** (figure 3.40).

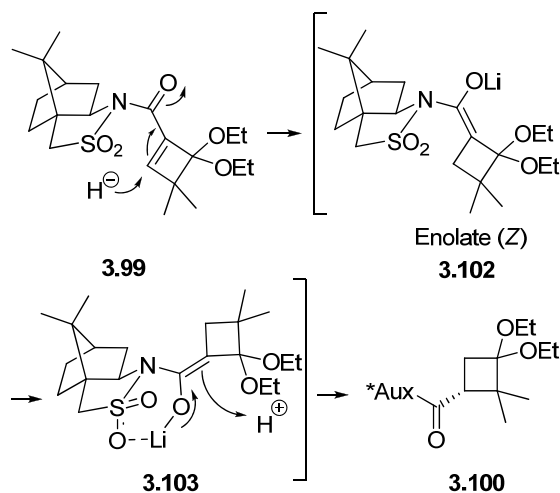
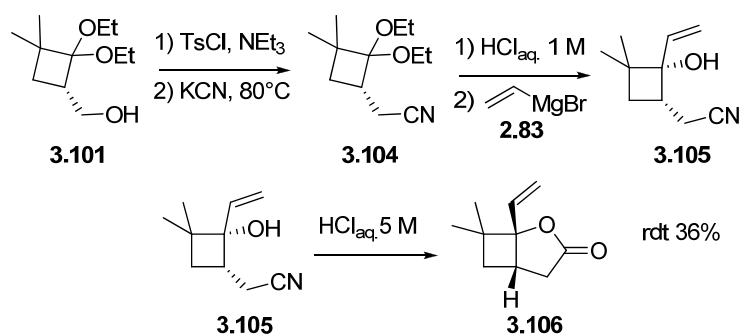
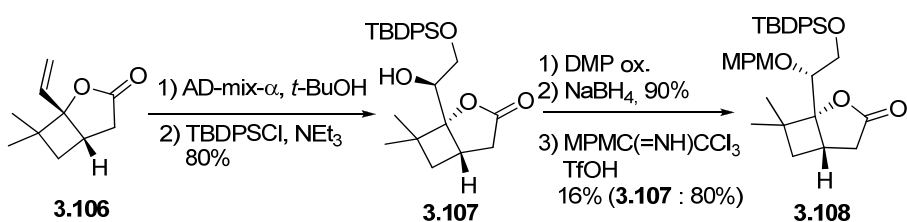


Figure 3.40 : mécanisme proposé pour la formation de 3.100

La conversion de l'alcool **3.101** en nitrile **3.104** est réalisée via l'addition nucléophile du cyanure sur le tosylate correspondant. La déprotection de la cétone en milieu acide, suivie de l'addition du vinyl-Grignard **2.83** conduit ensuite à l'alcool **3.105**. L'hydrolyse de ce dernier forme directement la bicyclolactone **3.106**. Le rendement global de cette séquence est de 36% et l'étape la moins efficace est l'addition de l'organomagnésien (50%) (figure 3.41).


 Figure 3.41: formation de la bicycclolactone **3.106**

La dihydroxylation asymétrique de Sharpless de l'alcène **3.106** est ensuite effectuée.⁹⁴ Malheureusement, les auteurs obtiennent le même composé indésiré **3.107**, que ce soit avec l'AD-mix- α , l'AD-mix- β ou avec un réactif achiral comme OsO₄/NMO. Les rendements sont respectivement de 80%, 62% et 66%, après protection de l'alcool primaire. L'alcool secondaire du composé **3.107**, ayant la stéréochimie opposée à celle du produit naturel, une séquence d'oxydation/réduction diastéréosélective a été entreprise. La protection par l'imidate de (4-méthoxyphényl)-méthyl (MPM) conduit enfin à la bicycclolactone **3.108**, avec un faible rendement de 16% (figure 3.42).


 Figure 3.42: formation de la bicycclolactone **3.108**

⁹⁴ Jacobsen E. N., Markó I. E., Mungall W. S., Schroeder G., Sharpless K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1968.

La réaction d'aldolisation entre la bicyclolactone **3.108** et l'aldéhyde **3.95** conduit à l'aldol *anti* avec un rendement de 51%. Toutefois, cet adduit est accompagné de son isomère *syn*; le rapport des deux épimères étant de 3 : 1. Lors de cette réaction, l'attaque de l'aldéhyde sur l'énolate intermédiaire s'effectue exclusivement par la face convexe de la lactone. Selon les auteurs, l'emploi de LiHMDS ou KHMDS en lieu et place de NaHMDS ne permet pas d'améliorer les rendements (respectivement de 40%, 24% et 51%). Après transformation de l'alcool secondaire résultant en éther de MOM, la déprotection de l'éther silylé primaire, suivie de son oxydation, produit l'aldéhyde **3.109** désiré (figure 3.43).

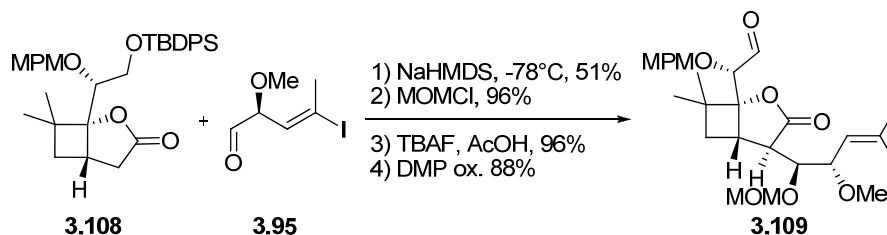


Figure 3.43 : accès au squelette carboné **3.109**

Par la suite, les auteurs réalisent brillamment la macrocyclisation grâce à la réaction intramoléculaire de Nozaki-Hiyama-Kishi (NHK) appliquée au composé **3.109**. Le cyclononène (*E*) **3.110** est ainsi obtenu avec un rendement de 92% (figure 3.44).

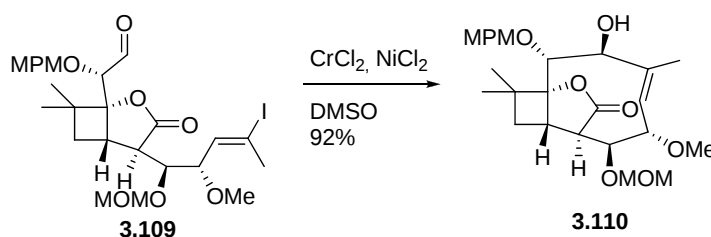


Figure 3.44 : réaction de Nozaki-Hiyama-Kishi sur le composé **3.109**

Cette réaction a également été effectuée sur l'isomère α de l'acétal méthylrique **3.111**. Le produit de cyclisation **3.112** est obtenu avec un rendement de 50%, accompagné de 20% du produit de déhalogénéation **3.113** (figure 3.45).

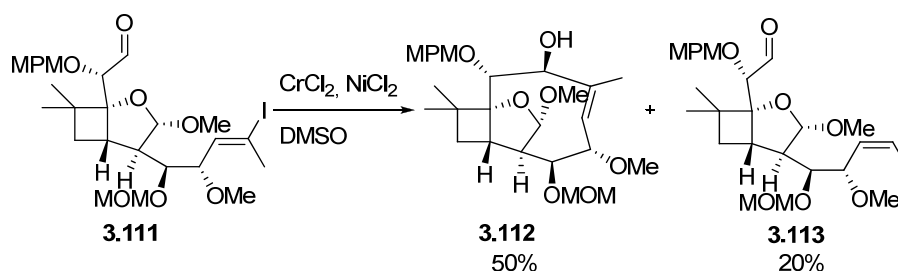


Figure 3.45 : réaction de Nozaki-Hiyama-Kishi sur le composé **3.111**

L'alcool **3.110**, issu de la réaction de NHK, est converti en mésylate **3.114** par une série d'étapes de protection/déprotection (figure 3.46).

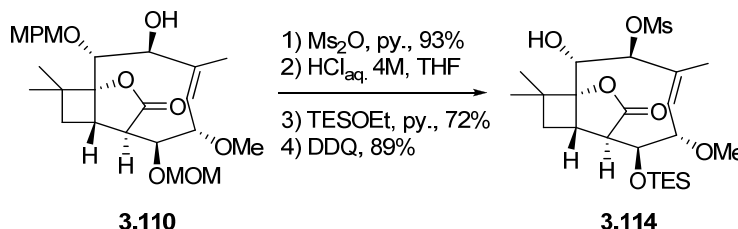


Figure 3.46 : synthèse du composé **3.114**

L'alcool allylique mésylé **3.114** est ensuite réduit en alcane par NaBH_4 en présence d'un catalyseur au palladium.⁹⁵ La réduction de la lactone en isomère α du lactol et l'acétylation des alcools libres conduisent au dérivé **3.115** (figure 3.47).

⁹⁵ (a) Hutchins R. O., Learn K., Fulton R. P. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 27. (b) Nakamura H., Ono M., Shida Y., Akita H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 705.

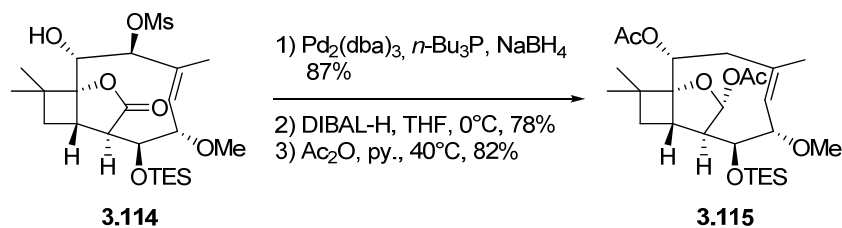


Figure 3.47 : synthèse du composé 3.115

Finalement, la mono hydrolyse de **3.115** et le clivage concomitant du groupement TES sont réalisés en milieu acide doux et conduisent à la (-)-pestalotiopsine A (figure 3.48).

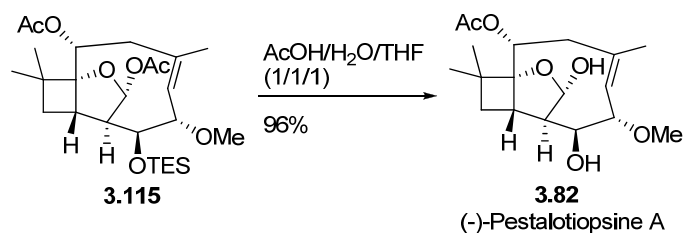


Figure 3.48 : synthèse de la (-)-pestalotiopsine A

Les auteurs ont également réussi à préparer la (+)-pestalotiopsine A en utilisant la même stratégie. En effet, en choisissant comme réactifs chiraux la (+)-camphorsultame **3.116** et le (*L*)-glycéraldéhyde acétonide **3.117**, le même contrôle de la stéréochimie conduit à la (+)-pestalotiopsine A (figure 3.49).

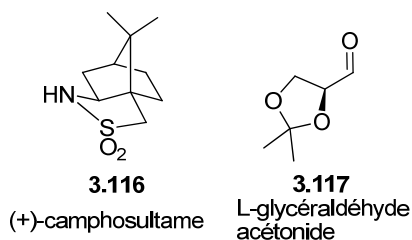


Figure 3.49 : substrats chiraux pour préparer la (+)-pestalotiopsine A

La préparation du composé **3.119** (figure 2.48) est même plus efficace que celle de son énantiomère **3.92**. En effet, le remplacement de la réaction d'hydrostannylation par une séquence stannylcupration/protonation augmente considérablement les rendements (de 61% à 80%) (figure 3.50).⁹⁶

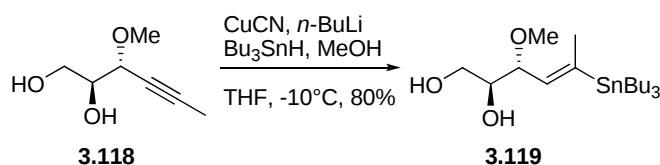


Figure 3.50 : réaction de stannylcupration/protonation

En résumé, l'équipe de Tadano a réussi à compléter la synthèse totale de la (+)-pestalotiopsine A en 36 étapes avec un rendement global de 0.08%. Ce faible rendement provient de deux séquences linéaires de 13 étapes, contenant chacune quelques réactions très peu efficaces (figure 3.51).

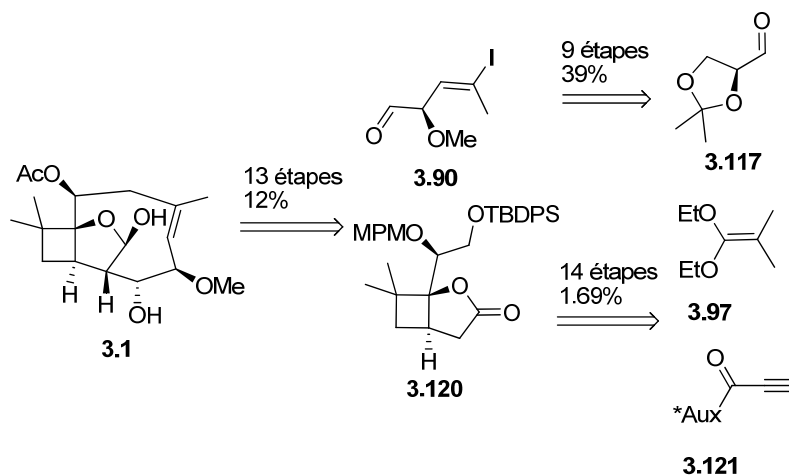


Figure 3.51 : résumé de la synthèse de Tadano de la (+)-pestalotiopsine A

⁹⁶ Betzer J.-F., Delaloge F., Muller B., Pancrazi A., Prunet J. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7768.

D'autre part, les auteurs ont également préparé l'épimère en C2 de la (-)-pestalotiopsine A à partir du composé **3.107**. Sur ce dernier, la protection de l'alcool par le MPM est beaucoup plus efficace, mais la réaction NHK est plus problématique et l'alcool *anti* **3.122** est obtenu avec un rendement de 13%. Ce dernier, ne pouvant pas être réduit en alcane correspondant, n'est d'aucune utilité (figure 3.52).

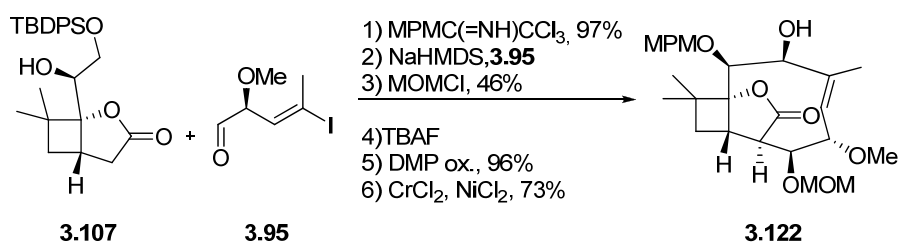


Figure 3.52 : préparation de l'alcool **3.122**

Les étapes conduisant au composé **3.123** sont similaires à celles utilisées lors de la préparation de la (-)-pestalotiopsine. Toutefois, un rendement plus faible est observé pour la déprotection en C2 du composé **3.122** (figure 3.53).

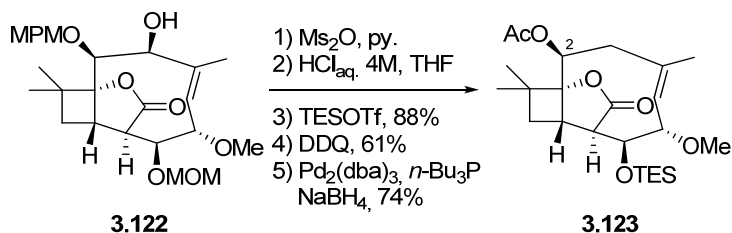


Figure 3.53 : préparation du tricycle **3.123**

L'étape ayant posé le plus de difficultés est la réduction de la lactone **3.123** en lactol par le DIBAL-H. Contrairement aux cas précédents, il s'est avéré nécessaire de déprotéger le groupement silylé du composé

3.123 en utilisant du TBAF. De plus, il est nécessaire d'employer du méthanolate de sodium pour saponifier l'acétate acétalique, ce qui résulte en un mélange d'anomères dans un rapport de 5/1 (figure 3.53). Le produit **3.124** obtenu est l'épimère en C2 de la (-)-pestalotiopsine A.

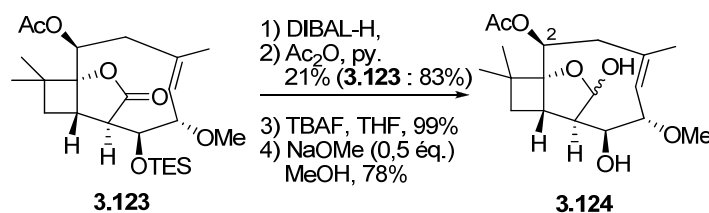


Figure 3.54 : synthèse totale de l'épimère en C2 de la (-)-pestalotiopsine A

L'équipe de Tadano a donc complété la synthèse de la (+)-pestalotiopsine A, de la (-)-pestalotiopsine A, ainsi que de son épimère en C2. Les auteurs ont également mesuré les cytotoxicités de ces trois molécules. Leur IC_{50} sont respectivement de 1.3, 1.6 et de 2.7 $\mu\text{g/mL}$, démontrant ainsi que la cytotoxicité est indépendante de l'énantiomère considéré.

A la vue des différents éléments exposés sur les synthèses de la pestalotiopsine A, nous pouvons tirer plusieurs conclusions :

- Les différentes disconnections élaborées ne permettent pas une synthèse efficace.
- De nombreux groupes protecteurs sont utilisés, ce qui augmente le nombre d'étapes et diminue fortement le rendement global des synthèses.
- A ce jour, la formation du cyclononène (*E*) n'a pu être effectuée que par la réaction de Nozaki-Hiyama-Kishi.

- La synthèse du cyclobutane est de loin la plus problématique. En effet, elle requiert soit un précurseur complexe, soit des modifications ultérieures laborieuses.

Nous allons à présent détailler notre stratégie pour la synthèse de la (+)-pestalotiopsine A, telle que nous l'avions imaginée au début de cette thèse.

Chapitre 4 : Vers la synthèse de la pestalotiopsine A

Nous avons présenté au chapitre précédent le défi considérable que représente la synthèse du cyclobutane de la pestalotiopsine A. Nous avons également montré, au chapitre 1, qu'il est possible de former une bicyclolactone fusionnée (4,5) à partir d'orthoesters judicieusement sélectionnés.⁹⁷ Ils ont dès lors été choisis comme point de départ de notre première approche vers la synthèse totale de la pestalotiopsine A. Dans ce chapitre, après avoir abordé la rétrosynthèse de **3.1**, nous présenterons la synthèse des différents fragments et nos premiers essais de couplage. Un résumé de nos découvertes et des perspectives ouvertes par celles-ci concluront cette section.

1. Rétrosynthèse

La stratégie envisagée pour la synthèse de la (+)-pestalotiopsine A **3.1** consiste à utiliser la réactivité des bicyclolactones **4.1** et de l'aldéhyde soufré **4.2**. Ces deux fragments peuvent être combinés par la formation de la liaison C1-C2 et celle de la liaison C7-C8. Le squelette carboné de la (+)-Pestalotiopsine A serait donc, *in fine*, généré par l'union de ces deux sous-unités initiales (figure 4.1).

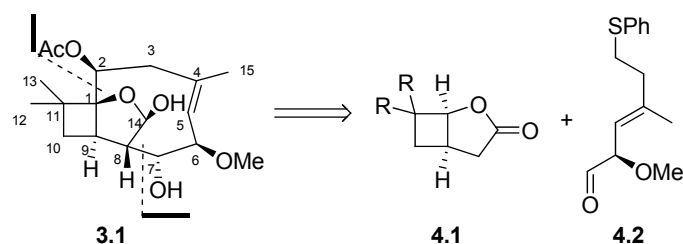


Figure 4.1 : squelette carboné de la (+)-pestalotiopsine A

⁹⁷ Chapitre 1 partie 3.2.

Nous pensions commencer notre approche par la création de la liaison C7-C8 et la terminer par la formation de la liaison C1-C2. Le précurseur de la (+)-Pestalotiopsine A, la molécule **4.3**, serait alors issue d'une double cyclisation anionique induite par l'anion en alpha du sulfoxyde **4.5** via l'alcoolate **4.4**. Les modifications nécessaires pour obtenir la structure complète du composé **3.1**, dont un réarrangement de Pummerer afin d'accéder à l'acétate en C2, seraient ensuite effectuées sur le squelette **4.3**. Le composé **4.5** proviendrait de la réaction d'aldolisation entre l'aldéhyde **4.2** et la bicyclolactone **4.1** (figure 4.2). Il serait également possible d'inverser l'ordre des réactions de couplage, si cela s'avérait nécessaire, afin d'obtenir la séquence la plus efficace.

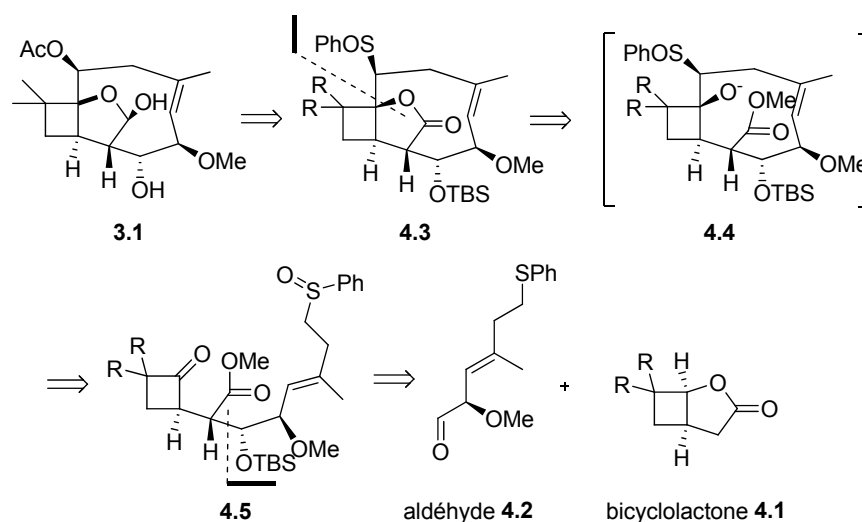


Figure 4.2 : stratégie de synthèse de la (+)-pestalotiopsine A

Ce dernier fragment, **4.1**, est le composé dont la synthèse nécessitera, probablement, le plus d'efforts. En effet, les étapes suivantes ayant approximativement été décrites au chapitre 3, elles ne devraient pas poser de problème. Nous allons, dans les sections suivantes, décrire les

résultats obtenus pour la synthèse de l'aldéhyde **4.2** et de la bicyclolactone **4.1** selon différentes approches.

2. Synthèse de l'aldéhyde

Le choix de préparer le dérivé soufré **4.2**, comme équivalent d'un anion acyle, s'est imposé à nous suite aux échecs répétés lors de la préparation des dérivés dithiane et dithiane silylé correspondant. Ce thioether **4.2** est perçu comme étant issu de la réaction entre l'aldéhyde **4.6** et l'iodure vinylique **4.7** (figure 4.3).

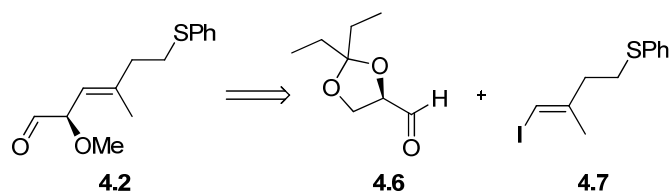


Figure 4.3 : stratégie de synthèse de l'aldéhyde **4.2**

2.1. Synthèse des précurseurs

L'aldéhyde **4.6** est préparé à partir du *D*-mannitol **4.8**, comme schématisé à la figure 4.4. La protection des diols terminaux par l'acétal de la 3,3-diméthoxypentanone **4.9** conduit sélectivement au composé **4.10**. Ce dernier subit une coupure oxydante par KIO_4 , générant l'aldéhyde énantio pur **4.6** souhaité avec de bons rendements.⁹⁸

⁹⁸ Schmid C. R.; EP 0506235 B1, **1999**, 17.

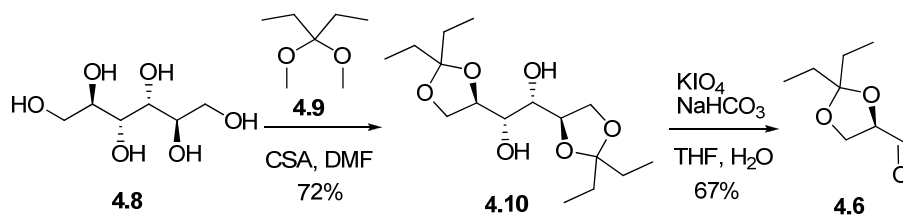


Figure 4.4 : synthèse de l'aldéhyde **4.6**

Les aldéhydes **3.21**⁹⁹ et **4.11**¹⁰⁰ possédant différents groupes protecteurs sur la fonction diol, sont également préparés à partir du *D*-mannitol. Cependant, l'acétonide de l'aldéhyde **3.21** s'est avéré être trop instable dans la suite de la synthèse. L'aldéhyde **4.11** n'a, quant à lui, pas été employé, puisque les réactions subséquentes ont donné de bons résultats avec l'aldéhyde **4.6** (figure 4.5).

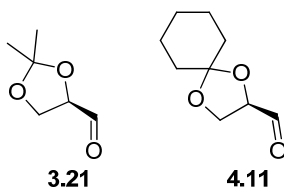


Figure 4.5 : aldéhydes **3.21** et **4.11**

Le dérivé soufré **4.12** peut être préparé via l'alcool protégé **4.13**, généré au départ de l'alcool homopropargylique **3.17**. Cette séquence est choisie afin d'éviter que l'atome de soufre ne pose problème lors de la formation de l'iodure vinylique (figure 4.6).

⁹⁹ Xian M., Shuhler B. J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 1209.

¹⁰⁰ Chattopadhyay A., Mamdapur V. R. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 585.

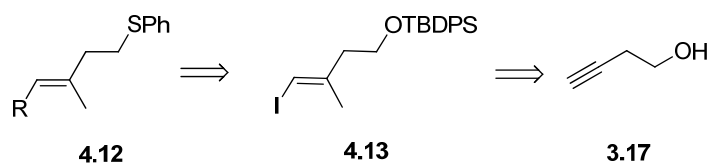


Figure 4.6 : stratégie de synthèse du dérivé soufré **4.12**

L'alcool homopropargylique **3.17** est silylé pour conduire au produit **4.14**. Une carbo-alumination de Negishi subséquente permet d'introduire le groupement méthyle. Le vinylalane intermédiaire réagit en présence d'iode et conduit directement à l'iodure vinylique (*E*) **4.13** (figure 4.7).¹⁰¹

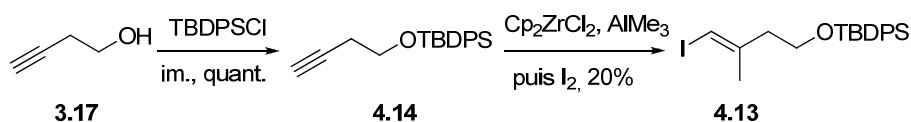


Figure 4.7 : préparation de l'iodure vinylique **4.13** via **4.14**

Cette seconde réaction souffrant d'un faible rendement, nous avons tenté d'inverser la séquence réactionnelle. La carbo-alumination est effectivement plus efficace sur l'alcool libre, et la stéréochimie de l'alcène **4.15** est également contrôlée. Une réaction de protection de l'alcool fournit par la suite le dérivé **4.13** (figure 4.8).¹⁰²

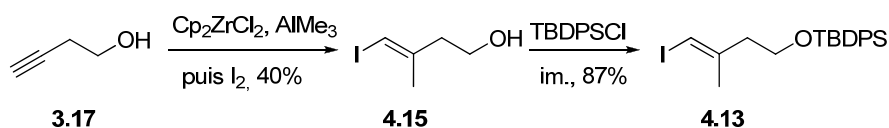


Figure 4.8 : préparation de l'iodure vinylique **4.13** via **4.15**

¹⁰¹ Welzel P., Bick S., Zimmermann S., Meuer H., Sheldrick W. S. *Tetrahedron* **1993**, 49, 2457.

¹⁰² Eidam P., Marshall J. A. *Org. Lett.* **2004**, 6, 445.

Puisque la carbo-alumination fonctionne sur l'alcool libre, nous avons voulu la tester sur le thioéther **4.16**, afin d'éviter les étapes de protection/déprotection. Le dérivé soufré **4.16** est préparé en appliquant la réaction de Mitsunobu à l'alcool **3.17** en présence de diphényldisulfure.¹⁰³ À notre surprise, l'iodure de vinyle **3.7** correspondant est bien obtenu par carbo-alumination de Negishi suivie de l'addition d'iode¹⁰⁴, avec un rendement très satisfaisant de 85% (figure 4.9).

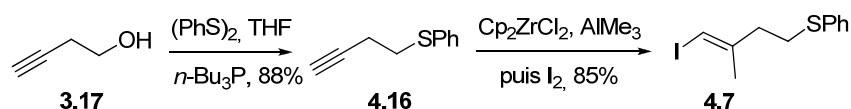


Figure 4.9 : préparation de l'iodure vinylique **4.7**

Lors de cette réaction, la formation majoritaire de l'oléfine (*E*) est observée. Seuls 10% du stéréo-isomère (*Z*) sont présents (d'après les analyses RMN).

2.2. Réactions de couplage

Nous pouvons à présent exploiter les possibilités de couplage entre les différents aldéhydes et partenaires iodés ou alcynes¹⁰⁵ à notre disposition. En effet, il est possible d'effectuer la carbo-alumination suivie, non pas de l'addition d'iode, mais directement de l'aldéhyde comme partenaire électrophile. Dans ce cas, le résultat le plus abouti est la réaction entre l'alcyne **4.16** et l'aldéhyde **4.6**, via le vinylalane **4.17** généré *in situ* (figure 4.10). Les conditions de carboalumination, telles qu'elles ont été mises au point pour former l'iodure **4.7**, c'est-à-dire par

¹⁰³ Pošpíšil J., Markó I. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 3526.

¹⁰⁴ Zhu G., Negishi E.-i. *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, 311.

¹⁰⁵ Vu V. A., Bérillon L., Knöchel P. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6847.

l'action d'AlMe₃ en présence de Cp₂ZrCl₂ et d'eau, sont appliquées au composé **4.16**. L'aldéhyde est ensuite additionné et l'alcool **4.18** est obtenu avec un rendement de 21%.

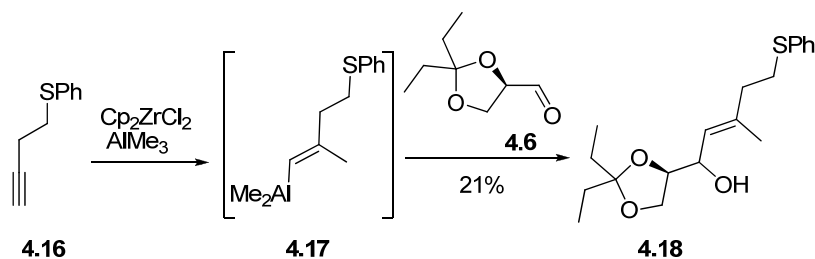


Figure 4.10 : réaction entre les composés **4.16** et **4.6**

De nombreuses conditions ont été explorées afin d'optimiser ce résultat. Certaines sont répertoriées dans le tableau 4.1. Dans un premier temps, la réaction est étudiée en faisant varier le nombre d'équivalents de triméthylaluminium, en absence d'eau (entrée 2), afin de réduire le nombre de produits secondaires pouvant être formés. En effet, le principal produit de la réaction (formé à 50%, figure 4.11) est celui issu de l'hydrolyse du vinylalane en l'alcène **4.19** (entrée 1). Hélas, ces tentatives ne sont pas concluantes. En effet, l'eau permet de former avec l'AlMe₃, des méthylaluminoxanes qui sont des espèces très réactives pour la réaction de carbo-alumination. Leur absence pourrait expliquer les faibles conversions observées. L'utilisation de MAO, un méthylaluminoxane commercial employé dans les polymérisations de Ziegler-Natta, est donc utilisé mais ne fournit pas le produit attendu (entrée 3). Le même résultat est obtenu lorsque le zirconium est introduit en quantité stœchiométrique (entrée 4).¹⁰⁶

¹⁰⁶ (a) Eidam P., Marshall J. A. *Org. Lett.* **2004**, 6, 445. (b) Lipshütz B. H., Butler T., Lower A., *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 1596. (c) Welzel P., Bick S., Zimmermann S., Meuer H., Sheldrick W. S., *Tetrahedron* **1993**, 49, 2457.

Tableau 4.1 : optimisation de la réaction entre 4.16 et 4.6

entrée	conditions	résultat
1	ZrCp ₂ Cl ₂ (0,3 éq.), AlMe ₃ (3,06 éq.), H ₂ O (1,8 éq.), THF	21%
2	ZrCp ₂ Cl ₂ (0,3 éq.), AlMe ₃ (3,06 éq.), THF	traces
3	AlMe ₃ (1,5 éq.), ZrCp ₂ Cl ₂ (0,7 éq.), MAO 5%, THF	dégradation
4	AlMe ₃ (3,3 éq.), ZrCp ₂ Cl ₂ (2,5 éq.), THF	dégradation
5	ZrCp ₂ Cl ₂ (0,7 éq.), AlMe ₃ (1,5 éq.), H ₂ O (0,9 éq.) puis <i>t</i> -BuLi (1 éq.), THF	traces
6	ZrCp ₂ Cl ₂ (0,7 éq.), AlMe ₃ (1,5 éq.), H ₂ O (0,9 éq.) puis BF ₃ ·OEt ₂ (1,1 éq.), THF	traces
7	ZrCp ₂ Cl ₂ (0,2 éq.), AlMe ₃ (2,5 éq.), DCM puis aldéhyde dans THF ou Et ₂ O	traces

Afin d'avoir une espèce plus réactive que le vinylalane généré *in situ*, une transmétallation par le lithium est tentée (entrée 5). Le produit majoritairement observé est alors l'alcyne **4.20** avec des rendements allant de 30 à 40%. L'activation de l'aldéhyde par BF₃·Et₂O (entrée 6) ne permet pas non plus d'améliorer les résultats. L'alcool **4.21**, issu de l'addition du méthyle sur l'aldéhyde, est alors majoritairement formé avec des rendements allant de 45 à 55%. Essayer d'isoler le vinylalane, avant l'addition de l'électrophile, ne fournit pas non plus les résultats escomptés (entrée 7).

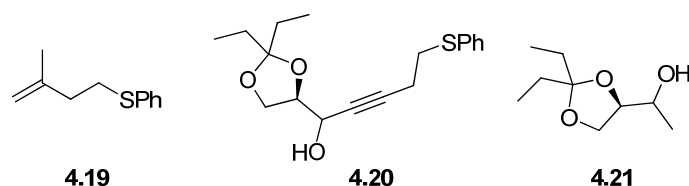


Figure 4.11 : produits isolés de la réaction entre les composés 4.20 et 4.12

La formation du vinylalane et son utilisation sont donc très problématiques, sans que nous ne connaissions, à ce stade, l'origine de l'inertie de cette réaction très sensible. C'est finalement le couplage entre l'iodo-oléfine **4.7** et l'aldéhyde **4.6**, via un échange halogène-métal, qui a retenu notre attention pour former l'alcool **4.18** (figure 4.12).

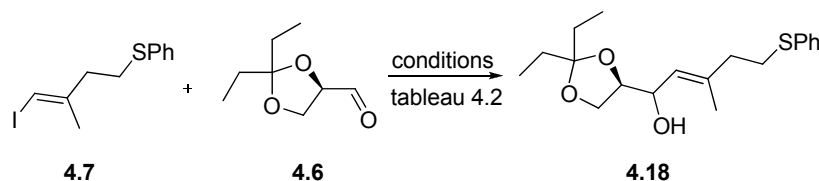


Figure 4.12 : réaction entre les composés 4.7 et 4.6

Dans ce but, les organomagnésiens et lithiens correspondants ont été testés dans différentes conditions (tableau 4.2). L'utilisation du magnésium sous forme de poudre, à différentes températures, est infructueuse (entrée 1 et 2), de même que l'emploi des « super Grignards » de Knöchel (entrée 3). Par contre, le vinylolithien, formé avec succès à très basse température, permet de générer l'alcool correspondant avec un rendement de 48% sous la forme d'un mélange de deux diastéréoisomères (entrée 4). Ce résultat n'est pas amélioré par le changement du solvant, ou par la formation de complexes « ates » (plus réactifs vis-à-vis de l'aldéhyde), par l'utilisation d'AlMe₃ ou de

MeLi (entrée 7 et 8).¹⁰⁷ L'emploi d'HMPA pour rendre le lithien plus actif permet néanmoins d'augmenter le rendement jusqu'à 55%. Le rapport diastéréoisomérique reste inchangé (entrée 9).

Tableau 4.2 : optimisation de la réaction entre 4.7 et 4.6

entrée	conditions	résultat
1	Mg (1,2 éq.) activé, THF	Pas de réaction
2	Mg (1,2 éq.) activé, THF, 50°C	Pas de réaction
3	<i>i</i> -PrMgCl.LiCl (1,1 éq.), THF	Traces
4	<i>t</i> -BuLi (2,4 éq.), THF, -78°C	Dégradation
5	<i>t</i> -BuLi (2,4 éq.), THF, -100°C	48% (ratio : 4/1)
6	<i>t</i> -BuLi (2,4 éq.), Et ₂ O, -100°C	25
7	<i>t</i> -BuLi (2,4 éq.), THF, -100°C puis AlMe ₃ (10%)	5
8	<i>t</i> -BuLi (2,4 éq.), THF, -100°C puis MeLi (10%)	24
9	<i>t</i> -BuLi (2 éq.), THF, HMPA, -100°C	55% (ratio : 4/1)

La stéréochimie du nouveau centre formé ne pouvant pas être déterminée directement sur l'alcool **4.18**, il a été décidé de former l'acétal cyclique **4.23**, afin de rigidifier sa structure et de pouvoir assigner la stéréochimie relative des centres C6 et C7 par RMN. La séquence réactionnelle mise au point est décrite à la figure suivante.

La déprotection du diol **4.18** dans des conditions standards (APTS ou HCl), pour former le triol **4.22**, a été décevante. Au contraire les conditions mises au point au laboratoire,¹⁰⁸ faisant intervenir le CAN, se

¹⁰⁷ (a) Knöchel P., Yang X. *Chem. Commun.* **2006**, 2486. (b) Knöchel P., Ren H., Krasovskiy A. *Chem. Comm.* **2005**, 543. (c) Carpenter J., Northrup A. B., Chung D. M., Wiener J. J. M., Kim S. G., MacMillan D. W. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 3568. (d) Spino C., Granger M. C., Boisvert L., Beaulieu C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 4183.

¹⁰⁸ Maulide N., Vanherck J. C., Gautier A., Markó I. E. *Acc. Chem. Res.* **2007**, 40, 381.

sont révélées efficaces. Ce triol, en présence du benzaldéhyde diméthyl acétal, fournit le produit thermodynamique¹⁰⁹, l'acétal à 6 chaînons **4.23**. Les diastéréoisomères de cet alcool ne pouvant être séparés et les spectres RMN ¹H des produits étant difficiles à exploiter, le dérivé méthoxylé **4.24** a été préparé (figure 4.13).

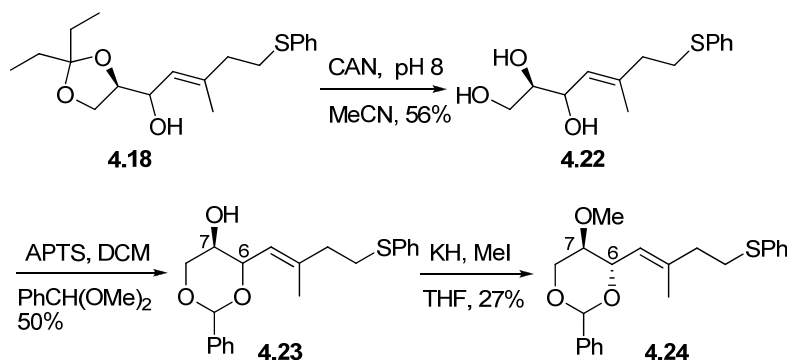


Figure 4.13 : détermination de la stéréochimie de **4.18**

Nous avons pu assigner la stéréochimie relative des centres C6 et C7 de l'acétal cyclique rigide **4.24** en mesurant les constantes de couplage en RMN du proton ($J = 8,9$ Hz entre H-6 et H-7). Les résultats de cette étude montrent que le produit *anti* est obtenu majoritairement. Cette stéréochimie n'étant pas celle désirée, des alternatives pour l'inverser ont été explorées et vont être présentées à la fin de cette section. Dans un premier temps, la suite de notre synthèse a été effectuée sur chacun des deux diastéréoisomères du composé **4.18**, facilement séparables. La séquence est décrite au départ de l'alcool **4.25**. L'étape initiale consiste à former le composé **4.26** par alkylation de **4.25** (figure 4.14).

¹⁰⁹ Dufner G., Schwörer R., Müller B., Schmidt R. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 8, 1467.

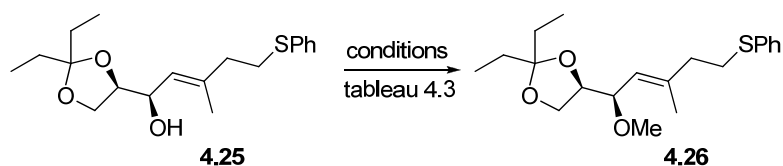


Figure 4.14 : préparation de l'acétal 4.26

Cette réaction est loin d'être triviale. En effet, la faible nucléophilie de l'alcool allylique ainsi que la présence du soufre et des protons acides en alpha de celui-ci, peuvent induire des réactions parasites. La déprotonation de l'alcool **4.25** par l'hydruure de potassium, suivie de la capture de l'alcoolate intermédiaire par l'iodure de méthyle, donne néanmoins de bons résultats (entrée 5, tableau 4.3). Il en va de même pour l'autre diastéréoisomère.

Tableau 4.3 : optimisation de la synthèse de 4.26

entrée	conditions	résultat
1	NaH (1,5 éq.), MeI (1,8 éq.), DMF	Pas de réaction
2	2,4-Lutidine (10 éq.), MeOTf (5 éq.), DCM	Pas de réaction
3	LiOH (1,4 éq.), Me ₂ SO ₄ (0,57 éq.) THF	Pas de réaction
4	NaOH (1,4 éq.), Me ₂ SO ₄ (0,57 éq.) THF	Pas de réaction
5	KH (1,4 éq.), MeI (1,8 éq.) THF	83%

L'hydrolyse de l'acétal **4.26** au CAN est encore une fois, très efficace, tout comme pour la déprotection de l'alcool **4.18**. La coupure oxydante du diol résultant par NaIO₄ ou KIO₄ fournit des résultats médiocres (rendements inférieurs à 10%). Ces faibles rendements semblent provenir de la formation, en quantité significative, de produits issus de

l'oxydation du soufre. Le tétraacétate de plomb¹¹⁰ quant à lui, permet de former uniquement l'aldéhyde convoité **4.2**. Les rendements sont excellents et similaires pour les deux diastéréoisomères de l'alcool **4.18**. Les deux énantiomères de l'aldéhyde **4.2** sont ainsi obtenus (figure 4.15).

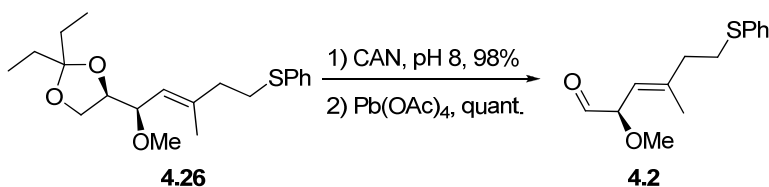


Figure 4.15 : préparation de l'aldéhyde **4.2**

2.3. Inversion de stéréochimie

L'aldéhyde **4.2** étant issu du diastéréoisomère minoritaire **4.27**, il est nécessaire de trouver une solution afin de l'obtenir en proportion élevée sans produire des quantités importantes de produits indésirés. Une possibilité explorée, hélas sans succès, consiste en l'addition de l'iodure vinylique **4.7** sur l'aldéhyde **4.6** dans des conditions qui favoriseraient le produit *cis*, c'est-à-dire en changeant le métal (via un état de transition Cram-chélate). Une autre possibilité est d'effectuer une oxydation de l'alcool **4.27**, suivie d'une réduction diastéréosélective de la cétone **4.28** (figure 4.16).

¹¹⁰ Mendez-Andino J., Paquette L. A. *Org. Lett.* **2000**, 9, 1263.

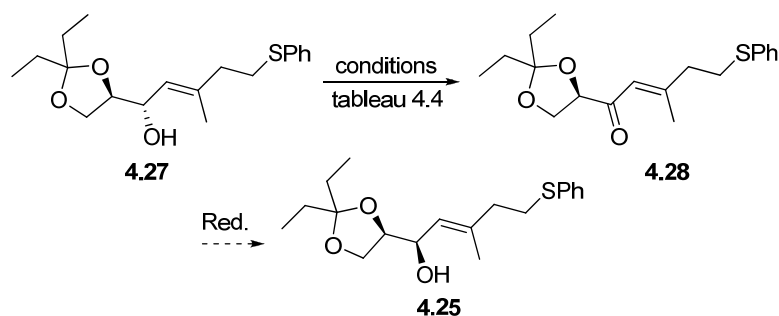


Figure 4.16 : préparation diastéréosélective de l'alcool 4.25

Le tableau 4.4 décrit quelques tentatives d'optimisation de la réaction d'oxydation. L'alcool étant allylique, son oxydation par l'oxyde de manganèse ou de sélénium aurait pu être efficace, mais aucune réaction ne semble avoir eu lieu en leur présence (entrées 1 à 3). L'utilisation de PDC fournit un meilleur résultat, avec 20% de rendement en cétone (entrée 6). Les conditions d'oxydation au cuivre, mises au point par notre laboratoire, n'ont malheureusement pas amélioré ce résultat, et n'ont conduit qu'à 15% de produit **4.28** (entrée 7).¹¹¹

Tableau 4.4 : optimisation de l'oxydation de 4.27

entrée	conditions	résultat
1	MnO ₂ (1,5 éq.), DCM	Pas de réaction
2	MnO ₂ (10 éq.), DCM	Pas de réaction
3	SeO ₂ (1 éq.) , DCM	Pas de réaction
4	PCC (2 éq.), DCM	10%
5	PDC (1,5 éq.), DCM	5%
6	PDC (7 éq.), DMF	20%
7	CuCl, phénanthroline, K ₂ CO ₃ , DBAD	15%
8	Oxydation de Swern	5%

¹¹¹ Markó I. E., Gautier A., Dumeunier R., Doda K., Philippart F., Brown S. M., Urch C. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 1588.

Finalement, nous avons décidé de garder la même séquence réactionnelle mais de l'appliquer à l'énantiomère **4.32** de l'aldéhyde de départ **4.6**. Ainsi, le produit d'addition serait majoritairement l'énantiomère du composé **4.27**. Dans cette optique, le diol terminal de la vitamine C **4.29** réagit avec le 3,3-diméthoxypentane pour conduire à l'acétal **4.30**. Par la suite, les groupes carbonyles sont réduits par LiAlH_4 et le tétraol **4.31** résultant (non-isolé) subit une coupure oxydante par NaIO_4 générant l'aldéhyde **4.32**.¹¹² Hélas, après avoir testé un grand nombre de réducteurs et d'oxydants, il s'est avéré que le rendement de cette réaction tandem n'a pas excédé 30% (figure 4.17).

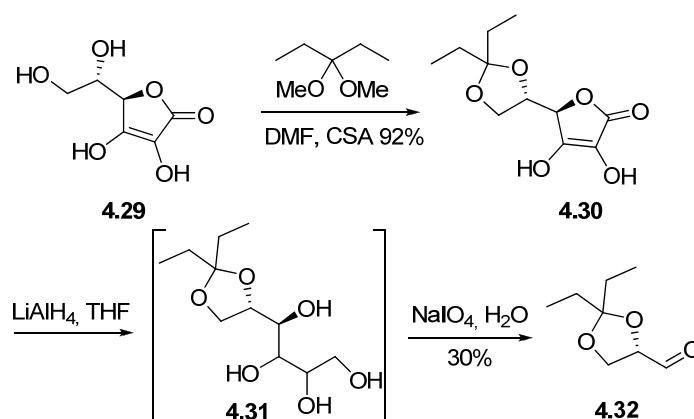


Figure 4.17 : préparation de l'aldéhyde **4.32** au départ de la vitamine C

Une nouvelle étude est alors réalisée sur *L*(+)-thréitol **4.36**. Ce dernier est préparé par réduction des deux esters du *L*(+)-diéthyle tartrate **4.35** en alcools correspondant. Par la suite, une étape de monoprotection est réalisée. Les conditions développées, pour cette réaction, permettent de minimiser la formation des sous produits **4.33** et **4.34** (figure 4.18)

¹¹² Danielmeier K., Steckhan E. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 1181.

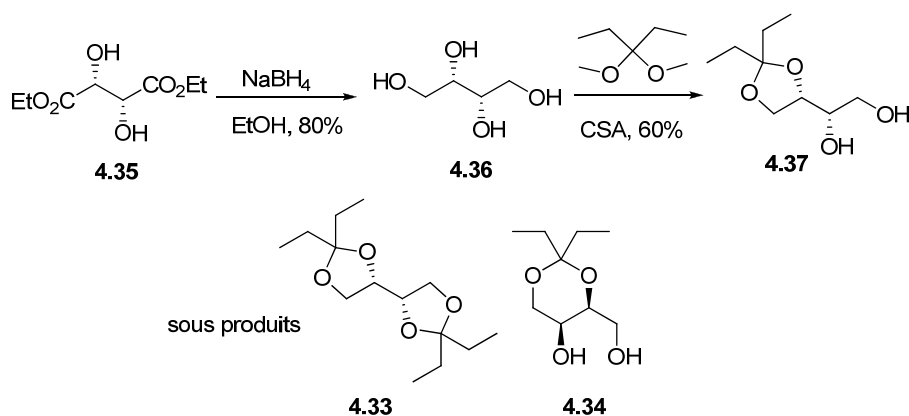


Figure 4.18 : préparation du diol **4.37** au départ du *L*(+)-threitol

Enfin la coupure oxydante¹¹³ conduit très facilement, sur environ 5 g, à l'aldéhyde énantiopur **4.32**. L'alcool énantiopur pourra ensuite être généré majoritairement au départ de celui-ci, de la même manière qu'au départ de l'aldéhyde **4.6** (figure 4.19).

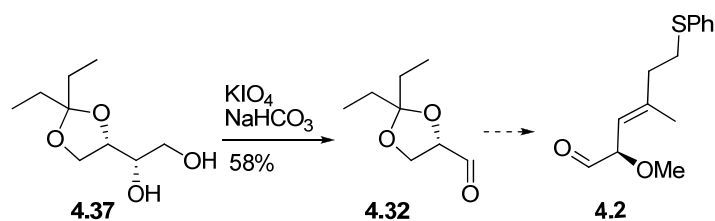


Figure 4.19 : préparation de l'aldéhyde **4.32**

Lorsque l'aldéhyde énantiopur **4.2** sera préparé en quantité suffisante, il pourra faire l'objet d'études dans la réaction de couplage avec l'autre fragment de la (+)-pestalotiopsine A, à savoir la bicyclolactone **4.1**. A ce stade, nous allons examiner dans les sections suivantes les avancées faites dans la synthèse de cette bicyclolactone.

¹¹³ Terfort A. *Synthesis* **1992**, 951.

3. Synthèse de la bicyclolactone via le triméthylsilyloxyfurane

3.1. Synthèse racémique de la bicyclolactone via les orthoesters

La méthodologie que nous avons envisagée pour la synthèse des bicyclolactones **4.38** emploie les orthoesters comme agents d'annélation. Une cyclisation radicalaire sur le buténolide **4.39** peut facilement conduire à ce type de bicycles. Ce précurseur peut être issu de la réaction de condensation entre le triméthylsilyloxyfurane (TMSOF) **4.41** et l'orthoester **4.40** (figure 4.20). La synthèse de ces derniers a été largement étudiée au sein de notre laboratoire, comme décrit au chapitre 1, partie 3.¹¹⁴

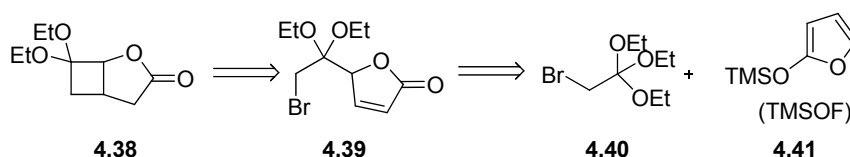


Figure 4.20 : stratégie de synthèse de la bicyclolactone **4.38**

Ces agents de couplage sont accessibles à grande échelle à partir de produits commerciaux peu onéreux. L'oxydation de Dakin-West, appliquée au furfuraldéhyde **4.42**, suivie de l'isomérisation de la double liaison, conduit au dihydrofuranone **4.43**. Celle-ci est ensuite traitée par le TMSCl en présence de triéthylamine pour fournir le TMSOF **4.41** (figure 4.21).¹¹⁵ D'autres groupements silylés, issus des réactions avec TIPSCl ou TBSCl, ont été préparés afin de former des éthers d'énol silylés plus stables. En effet, la manipulation du TMSOF nécessite certaines précautions. Ces produits n'ont toutefois pas du être utilisés

¹¹⁴ Maulide N., Markó I. E., *Chem. Commun.*, **2006**, 1200.

¹¹⁵ Nässman H., Pensar K. G. *Synthesis* **1985**, 786.

puisque, finalement, une synthèse efficace et reproductible du TMSOF a été mise au point.

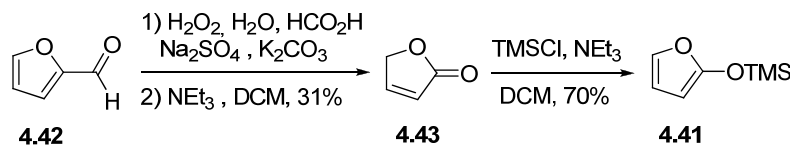


Figure 4.21 : préparation du TMSOF

La réaction de Pinner permet de préparer l'hydrochlorure d'imide 4.45 à partir du cyanure correspondant 4.44. Ce sel, en présence d'éthanol, conduit à l'orthoester souhaité 4.40. Il existe peu de méthodes de préparation de tels composés. Celle présentée à la figure 4.22 est un moyen très facile d'obtenir des orthoesters fonctionnalisés en grandes quantités, malgré les faibles rendements parfois observés.

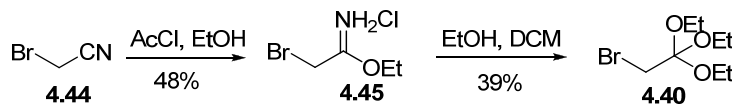


Figure 4.22 : préparation de l'orthoester 4.40

La première étape dans la formation des bicycles désirés consiste en la condensation entre l'orthoester 4.40 et le TMSOF 4.42. Un catalyseur de choix, employé au laboratoire pour ce type de couplage, est le chlorure de zinc.¹¹⁶ Le buténolide 4.39 ainsi formé est mis en jeu dans une réaction de cyclisation radicalaire de type 4-*exo*-trig, conduisant au cycle à 4 chaînons 4.38. L'utilisation de TTMSS ((Me₃Si)₃SiH), à la place d'une source d'hydrogène plus classique comme Bu₃SnH, permet de

¹¹⁶ (a) Asaoka M., Sugimura N., Takei H. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1979**, 52, 1953. (b) Pelter A., Al-Bayati R., Lewis W. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 353. (c) Pelter A., Al-Bayati R., Pardasani P. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 749. (d) Pelter A., Al-Bayati R., Ayoub M. T., Lewis W., Pardasani P., Hansel R. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 4, 717.

faciliter le « work-up ». De plus, on peut l'ajouter directement au mélange réactionnel, car il est moins réactif que Bu_3SnH (figure 4.23).¹¹⁷

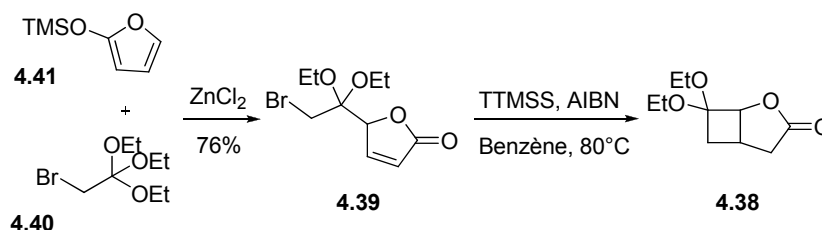


Figure 4.23 : préparation de la bicyclobactone 4.48

Cette réaction est diastéréosélective et le produit **4.38** est obtenu sous forme racémique avec une stéréochimie relative *syn* entre les deux centres stéréogéniques présents.

3.2. Synthèse énantiosélective de buténolides via les orthoesters

Une tentative de générer les bicyclobactones énantio-pures a été entreprise via la préparation d'orthoesters chiraux, synthétisés au départ de diols chiraux. Plusieurs candidats ont été retenus et, parmi ceux-ci, le (*R,R*)-1,3-pentanediol **4.46** a donné les meilleurs résultats. L'orthoester **4.47** est ainsi formé au départ de l'hydrochlorure d'imide **4.45** avec un rendement de 30 % (figure 4.24).

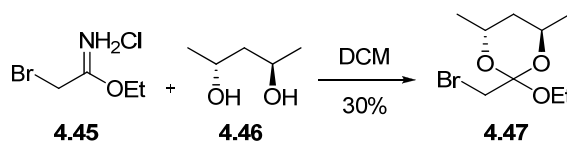


Figure 4.24 : préparation de l'orthoester 4.47

¹¹⁷ Chatgililoglu C. *Acc. Chem. Res.* **1992**, 25, 188.

La condensation de l'orthoester **4.47** avec le TMSOF **4.41** conduit au buténolide énantiopur **4.48** avec un rendement de 40 % et un rapport diastéréoisomérique de 7/3 (figure 4.25).

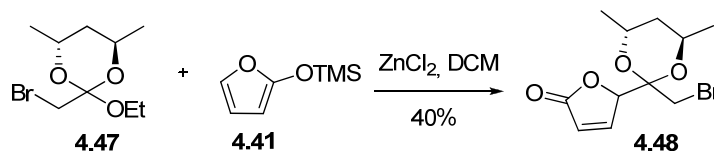


Figure 4.25 : préparation du buténolide **4.48**

La cyclisation radicalaire est ensuite testée sur le buténolide **4.48**, dans les conditions mises au point sur l'orthoester ouvert. Hélas, aucune trace du bicyclic **4.49** n'a été détectée dans le brut réactionnel (figure 4.26).

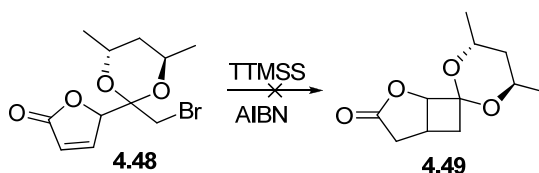


Figure 4.26 : essai de cyclisation radicalaire sur le buténolide **4.48**

Plusieurs éléments du protocole ont donc été modifiés pour mettre au point la réaction (temps d'addition, pureté de l'AIBN,...). Malheureusement, aucun des premiers essais d'optimisation de cette réaction n'ont été concluants. Les taux de conversion sont toujours modestes et les faibles quantités de produits obtenues sont des composés de réduction de l'halogène **4.50** et d'hydrosilylation **4.51** (figure 4.27).

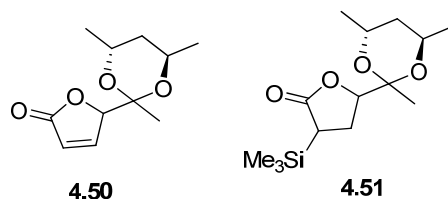


Figure 4.27 : sous produits de cyclisation radicalaire

Afin de connaître les causes de cet échec, un modèle plus simple a été étudié. L'orthoester **4.52** est ainsi aisément préparé, au départ de l'alcool **2.42** et du composé **4.45**. Bien que cyclique, il présente moins de contrainte stérique que l'orthoester **3.48** et devrait subir la réaction de cyclisation. En présence de ZnCl_2 et de TMSOF **4.41**, le buténolide **4.53** est généré avec un rendement quantitatif (figure 4.28).

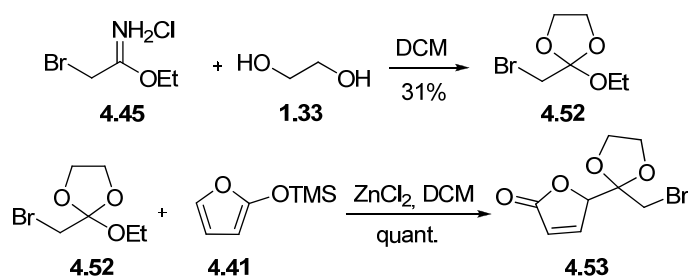


Figure 4.28 : préparation du buténolide **4.53**

La cyclisation radicalaire est ensuite explorée. Hélas, les résultats ne sont pas plus satisfaisants. En effet, après avoir effectué d'autres tests, dans diverses conditions, nous n'avons pas pu obtenir le produit de cyclisation désiré **4.54**. Sur le peu de réactif consommé, seule la déhalogénéation est observée. Ce manque de réactivité est d'autant plus étrange que la littérature prédit une réaction facilitée par un effet

Thorpe–Ingold diminuant selon l'ordre : acétals cycliques, éthyliques, méthylique et *gem*-diméthyle (figure 4.29).¹¹⁸

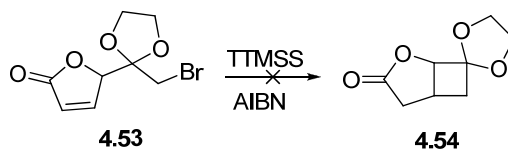


Figure 4.29 : essai de cyclisation radicalaire sur le buténolide 4.54

3.3. Synthèse énantiosélective de buténolides via la (*R*)-*tert*-butyl-sulfinamide

Parallèlement, dans le but d'avoir une alternative à la formation de bicycles optiquement actifs, l'étude des sulfonamides chirales comme inductrices de chiralité a été entreprise. Leur synthèse a été mise au point sur des modèles et ensuite appliquée à la formation du sulfinamide énantiopure **4.57**. Il est obtenu quantitativement au départ du chloroacétaldéhyde monohydrate **4.55** et de la (*R*)-*tert*-butyl-sulfinamide **4.56**.¹¹⁹ Après condensation avec le TMSOF **4.41**, le buténolide chiral **4.58** est généré avec un bon rendement de 63% et un rapport diastéréoisomérique de 7/2 (figure 4.30).

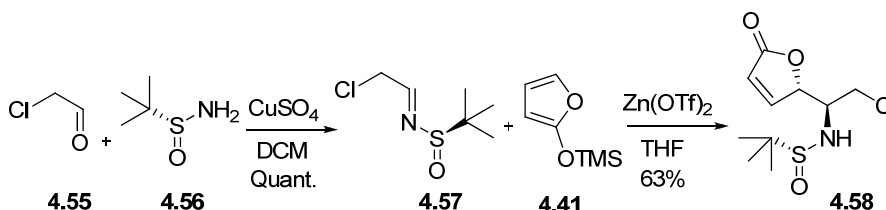


Figure 4.30 : préparation du buténolide 4.58

¹¹⁸ Jung M. E., Marquez R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6521.

¹¹⁹ Elleman J. A. *Pure Appl. Chem.*, **2003**, 75, 39.

La détermination de la structure **4.58** par diffraction des rayons X d'un monocristal a permis de déterminer la stéréochimie relative et absolue des centres stéréogènes. L'orientation relative des deux nouveaux centres créés s'est avérée être *anti*. Cette diastéréosélectivité n'a encore jamais été observée dans ce type de réaction de Mukaiyama.¹²⁰ Il est probable que l'utilisation du triflate de zinc permette de former une sulfinimine (*E*) et que l'attaque de cette dernière par la face *Re* soit favorisée, puisque la face *Si* est encombrée par le groupement *tert*-butyle. De plus, l'interaction du triflate de zinc avec le substituant silyloxy oblige l'énol à se présenter par la face *Si*. L'état de transition supposé **ET-1** est représenté sur la figure 4.31.

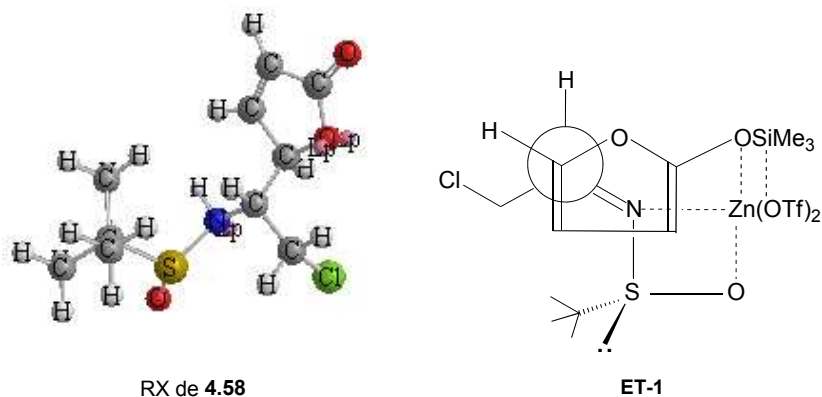


Figure 4.31 : structure RX de 4.58 et état de transition proposé ET-1

Les premiers essais de cyclisation radicalaire de ce composé ne sont malheureusement pas concluants. Le problème provient sans doute de la présence de l'atome de chlore, qui ne serait pas l'halogène le plus adapté pour cette réaction. Il existe toutefois beaucoup d'applications potentielles du buténolide **4.58**. En effet, les aziridines correspondantes,

¹²⁰ (a) Rassu G., Zanari F., Battistini L., Casiraghi G. *Chem. Soc. Rev.* **2000**, 29, 109. (b) Ollevier T., Bouchard J.-E., Desyroy V. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 331. (c) Robichaud J., Tremblay F. *Org. Lett.* **2006**, 8, 597. (d) Brown S. P., Goodwin N. C., Mac Millan D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 1192.

difficilement synthétisables et très intéressantes du point de vue synthétique, pourraient être formées afin d'introduire divers nucléophiles et générer des aminolactones fonctionnalisées (figure 4.32).¹²¹

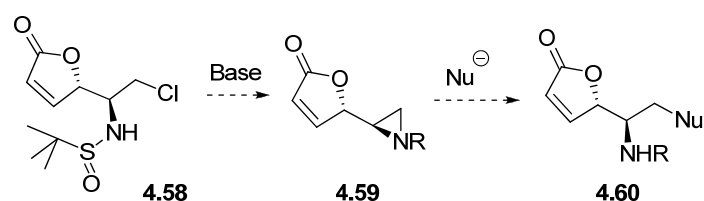


Figure 4.32 : vers la synthèse d'aminolactone

De nombreux produits naturels biologiquement actifs pourraient facilement être synthétisés grâce à cette méthode. La myriocin **4.61**,¹²² possédant une activité antibactérienne, ou la phytosphingosine **4.62**,¹²³ impliquée dans l'apoptose cellulaire, en sont des exemples intéressants. Des amino-sucres seraient d'autres cibles potentielles pouvant être préparées par notre méthode. Ainsi, la nojirimycine **4.63**, un antibiotique, la 2-deoxynojirimycine **4.64**, un antiviral, le miglitol **4.65**, un antidiabétique, ou encore le miglustate **4.66**, traitant la maladie de Niemann–Pick type C, en sont des illustrations (figure 4.33).¹²⁴

¹²¹ (a) Denolf B., Leemans E., De Kimpe N. J. *Org. Chem.* **2007**, 72, 3211.

¹²² Yoon H. J., Kim Y. W., Lee B. K., Lee W. K., Kim Y., Ha H. J. *Chem. Commun.* **2007**, 1, 79.

¹²³ Miyake Y., Kozutsumi Y., Nakamura S., Fujita T., Kawasaki T. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1995**, 211, 396.

¹²⁴ Zhang Z. X., Wu B., Wang B., Li T. H., Zhang P.-F., Guo L. N., Wang, W. J., Zhao W., Wang P. G. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 3802.

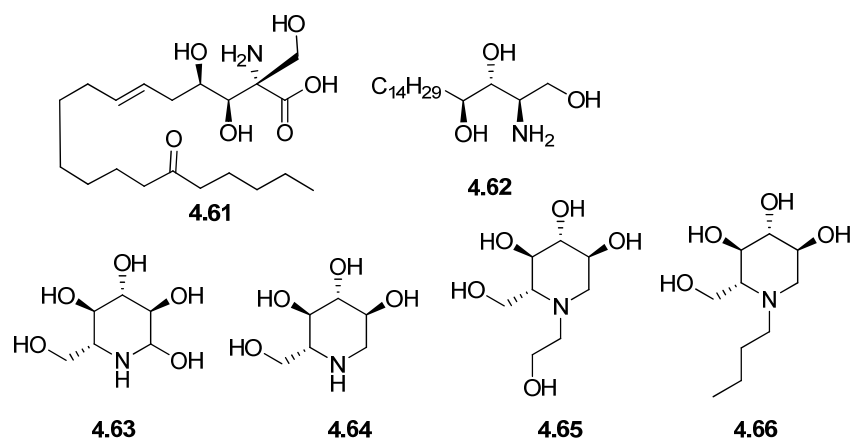


Figure 4.33 vers la synthèse d'aminosucres

Nous avons d'ores et déjà commencé à étudier la synthèse du composé **4.64** qui pourrait conduire à la 2-deoxynojirimycine et ses dérivés. En effet, le buténolide **4.58** pourrait être converti en amino-alcool **4.67**. La formation subséquente du lactame **4.68** et la dihydroxylation de ce dernier en tétraol **4.69** nous permettraient de former un précurseur commun à cette famille d'amino-sucres, tel que **4.64** (figure 4.34).

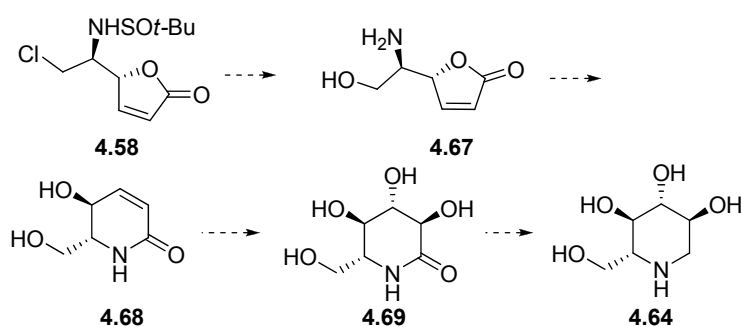


Figure 4.34 : stratégie vers la synthèse des aminosucres

Ces recherches ne seront pas présentées dans ce manuscrit, mais les premiers résultats sont encourageants. Par ailleurs, nous avons voulu savoir si le triflate de zinc, utilisé pour l'assemblage de la sulfinimine

4.58, est un meilleur catalyseur que le chlorure de zinc employé pour le couplage de l'orthoester **4.40**. C'est avec plaisir que nous avons constaté que la réaction est quantitative avec ce catalyseur. Nous avons attribué ce résultat au fait que le $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ est un acide de Lewis plus mou que ZnCl_2 . Il posséderait ainsi une plus grande affinité pour les orthoesters (figure 4.35).

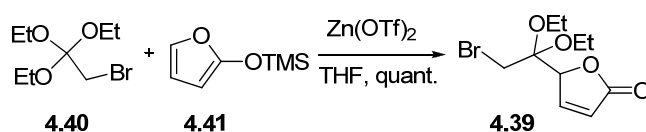


Figure 4.35 : synthèse du buténolide 4.39 catalysée par le triflate de zinc

En conclusion, la préparation des bicyclolactones a bien débuté et nous avons réussi à générer l'orthoester énantiopur **4.47**. Celui-ci conduit au buténolide **4.48**, dont la stéréochimie absolue et relative restent à déterminer. Il serait intéressant de comparer ces résultats à ceux obtenus avec le *tert*-butylsulfonamide **4.58**. Ainsi, nous pourrions mieux comprendre le mécanisme mis en jeu dans les réactions avec le TMOF. De plus, sa synthèse nous a permis d'optimiser la formation du buténolide **4.39** et d'envisager une approche *de novo* d'aminosucres.

3.4. Couplage des deux fragments

Malgré les échecs rencontrés lors de la préparation des bicyclolactones énantiopures, le substrat racémique **4.38** et l'aldéhyde convoité **4.2** ont bien été préparés. Nous pouvons dès lors entreprendre leur couplage pour la suite de la synthèse. Il a été décidé d'étudier initialement la formation de la liaison C7-C8 de la (+)-pestalotiopsine A. Ceci est réalisé via une réaction d'aldolisation afin de générer l'alcool **4.70** (figure 4.36).

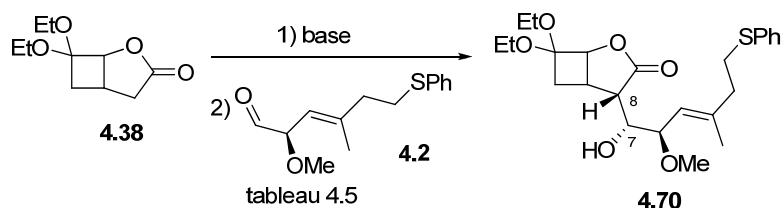


Figure 4.36 : réaction d'aldolisation

Différentes bases ont été choisies¹²⁵ et testées (tableau 4.5). Dans la plupart des cas, seules des traces de produit sont observées, accompagnées d'une dégradation complète de l'aldéhyde (tableau 3.5, entrées 1 à 4). Par contre, en présence de *t*-BuLi, l'alcool attendu **4.70** est obtenu avec 20% de rendement (entrée 5), quel que soit l'énantiomère de l'aldéhyde **4.2** employé.

Tableau 4.5: tentatives d'aldolisation

entrée	conditions	résultat
1	NaHMDS (2 éq.), -78°C	traces
2	NaHMDS (1 éq.), 0°C	traces
3	LiHMDS (1 éq.), 0°C	dégradation
4	LDA (1 éq.), 0°C	dégradation
5	<i>t</i> -BuLi (2 éq.), -78°C	20%

Ces résultats indiquent que l'aldéhyde est extrêmement sensible et qu'il convient de l'utiliser très pur et fraîchement préparé. La stéréochimie absolue de **4.70** n'a pas été déterminée. Toutefois, selon l'induction cyclique et la stéréochimie du centre en α de l'aldéhyde, le produit *trans* (attendu) devrait être obtenu. Cette réaction reste encore à être optimisée, mais semble ouvrir une voie de synthèse prometteuse.

¹²⁵ Takao K.-i., Hayakawa N., Yamada R., Yamaguchi T., Morita U., Kawasaki T., Tadano, K.-i. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 6452.

Malgré tout, et afin d'augmenter les chances de réussite de notre synthèse, le couplage de nos deux fragments par formation de la liaison C1-C2 de la (+)-pestalotiopsine A, est entrepris. Dans ce but, le sulfoxyde **4.72** est préparé par une réaction d'oxydation au *m*-CPBA du composé **4.71**, avec un rendement quantitatif, pour les deux diastéréoisomères de **4.71** (figure 4.37).

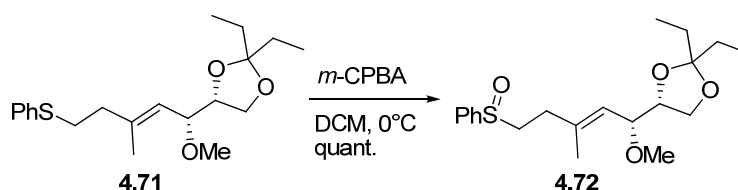


Figure 4.37 : oxydation de **4.71**

D'autre part, la bicyclobutone **4.38** subit une *trans*-estérification au méthanol, et le produit d'ouverture résultant **4.73** est directement oxydé dans les conditions de Swern pour conduire à la cyclobutanone **4.74** (figure 4.38).

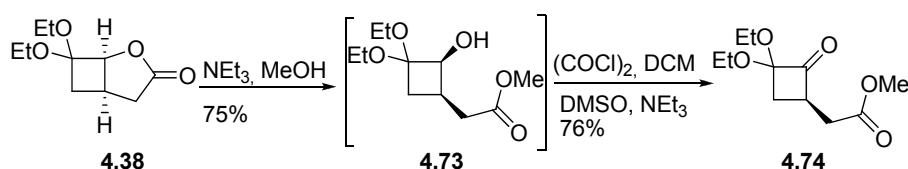


Figure 4.38 : préparation de la cyclobutanone **4.74**

Le couplage par formation de la liaison en C1-C2 peut être maintenant étudié. Il est envisagé de créer cette liaison en formant l'anion en alpha du sulfoxyde. Ce dernier devrait ensuite attaquer le carbonyle de la cyclobutanone et l'alcoolate résultant induire la fermeture du cycle lactonique par *trans*-estérification. Le composé **4.72** ainsi préparé devrait posséder la stéréochimie souhaitée (figure 4.39).

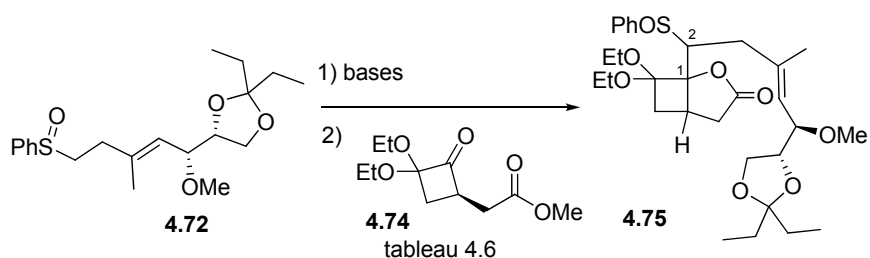


Figure 4.39 : essai de double cyclisation anionique

À cette fin, quelques conditions basiques ont été testées, mais les premiers résultats ne sont pas concluants. Ni l'alcool, issu de la première attaque sur la cétone, ni la lactone n'ont été identifiés. Il semble seulement qu'un grand nombre de réactions parasites se soient produites (tableau 4.6).

Tableau 4.6: tentatives de couplage entre 4.72 et 4.74

entrée	conditions	résultat
1	<i>n</i> -BuLi, HMPA, THF, -78°C	décomposition
2	LDA, THF, -78°C	produit de départ
3	<i>t</i> -BuLi, THF, -78°C	traces

A la vue des premiers résultats de couplage entre ces deux fragments, il semble plus judicieux de former la liaison C7-C8 initialement, puisque cette réaction procède déjà avec un certain succès. Ainsi, la double cyclisation induite par l'anion du sulfoxyde serait réalisée de manière intramoléculaire et permettrait de limiter les réactions secondaires.

3.5. Réactivité de la bicyclolactone

Avant de poursuivre notre synthèse, il nous a semblé intéressant de vérifier si les réactions de couplage sont plus efficaces sans la présence

de l'acétal sur la bicyclolactone. La réactivité de cette fonction a donc été étudiée afin d'introduire le *gem*-diméthyle de la pestalotiopsine A le plus tôt possible dans la synthèse.

3.5.1. Substitution et déprotection d'acétals

L'utilisation du triméthyl aluminium en présence d'eau, afin de substituer directement les éthoxys par des méthyles, comme décrit par Mole,¹²⁶ ne conduit à aucune conversion de la bicyclolactone **4.38** ou du buténolide **4.39**. Au reflux du toluène, la bicyclolactone **4.38**, subit une double alkylation de la lactone pour conduire à l'alcool tertiaire **4.78** (figure 4.40).

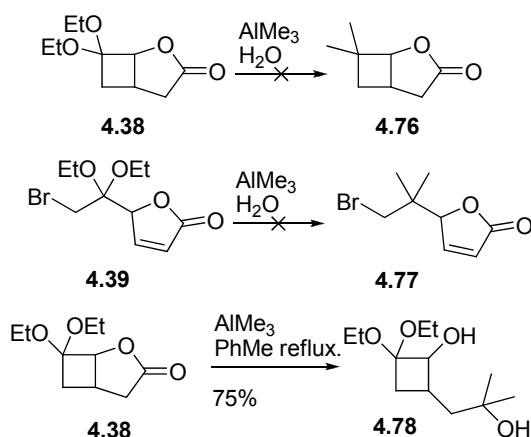


Figure 4.40 : essais d'alkylation d'acétal

Une autre option envisagée consiste à accéder au *gem*-diméthyle en plusieurs étapes, en débutant par l'hydrolyse de l'acétal (figure 4.41).

¹²⁶ Meisters A., Mole T. *Chem. Comm.* **1972**, 595.

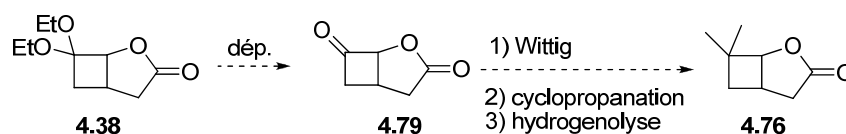


Figure 4.41 : stratégie de préparation de 4.76

À cette fin, un grand nombre de catalyseurs (HCl, H₂SO₄, HNO₃, TFA, CAN, APTS, CSA, LiBF₄, FeCl₃, TMSI...) ¹²⁷ sont employés pour préparer la cétone **4.79** à partir de la bicyclolactone **4.38**. La température et les concentrations font également l'objet d'études. Malheureusement, en moyenne, un rendement de 5% est observé et le produit de départ reste majoritaire. Les mêmes résultats surprenants sont observés lors de la tentative de déprotection de la cétone du buténolide **4.39** (figure 4.42). En effet, malgré la suppression de la tension de cycle qui aurait pu être à l'origine de l'inertie de la réaction, l'acétal est toujours aussi stable.

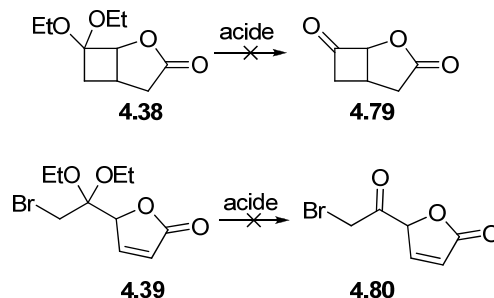


Figure 4.42 : essais de déprotection de la cétone

Le Dr N. Maulide avait également rencontré ce problème lors de sa thèse de doctorat, avec des acétals de cyclopentanone et cyclohexanone alpha-substitués par des fonctions oxygénées et azotées. Cette inertie pourrait donc être expliquée par le caractère électro-attracteur des hétéroatomes, déstabilisant la formation de l'oxonium intermédiaire

¹²⁷ (a) Rustullet A., Racamonde M., Alibés R., De March P., Figueredo M., Font J. *Tetrahedron* **2008**, 64, 9442. (b) Avenzo A., Busto J. H., Canal N., Peregrina J. M. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 330.

4.81 (figure 4.43). Dans le cas de l'acétal **4.39** l'assistance anchimérique attendue est probablement négligeable à cause de la géométrie imposée par le bicyclic.

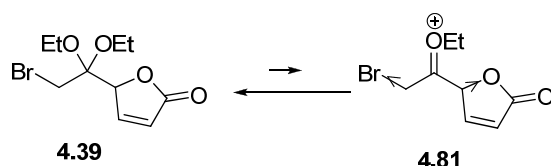


Figure 4.43 : formation de l'oxonium **4.81**

3.5.2. *Trans*-thioacétalisation

Une autre alternative à la déprotection directe de l'acétal est le passage par un dithiane **4.82**. Celui-ci pourra être déprotégé par la suite ou directement substitué par des méthyles (figure 4.44).

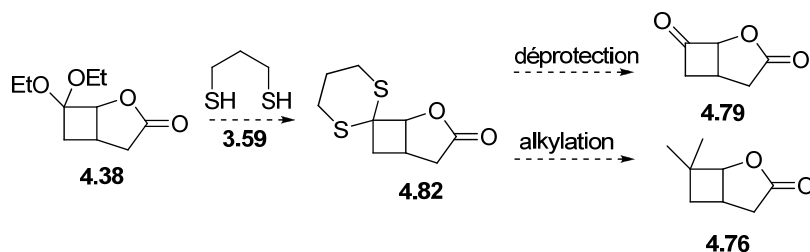


Figure 4.44 : alternative à la préparation de **4.79** et **4.76**

Les conditions classiques de *trans*-thioacétalisation, avec le propane dithiol **3.59**, appliquées à la bicyclolactone **4.38** ou au buténolide **4.39**, ne permettent pas d'obtenir les dithianes correspondants **4.82** et **4.83** de manière satisfaisante (figure 4.45).

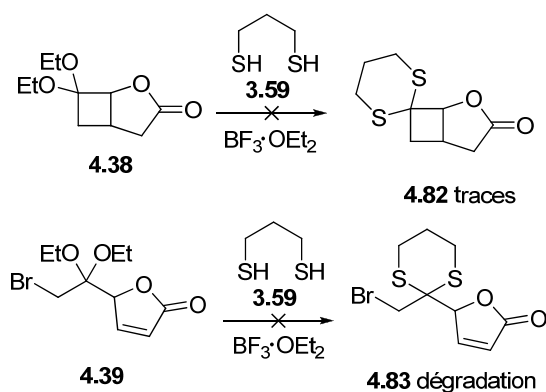


Figure 4.45: essais de *trans*-thioacétalisation en conditions classiques

Le méthoxyacétal **4.84**, qui est un modèle simplifié du butenolide **4.39**, est préparé à partir du TMSOF **4.41** et de l'orthoester commercial **1.6**. Ce dernier, ne possédant pas de brome en alpha, devrait être plus réactif que l'éthoxy-acétal correspondant. Les conditions habituellement utilisées pour la déprotection des méthoxyéthers (HCl, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, TiCl_4 , TMSI, AlCl_3) ne conduisent pas au produit **4.85**. De même, le dithiane **4.86** n'a jamais pu être obtenu (figure 4.46).

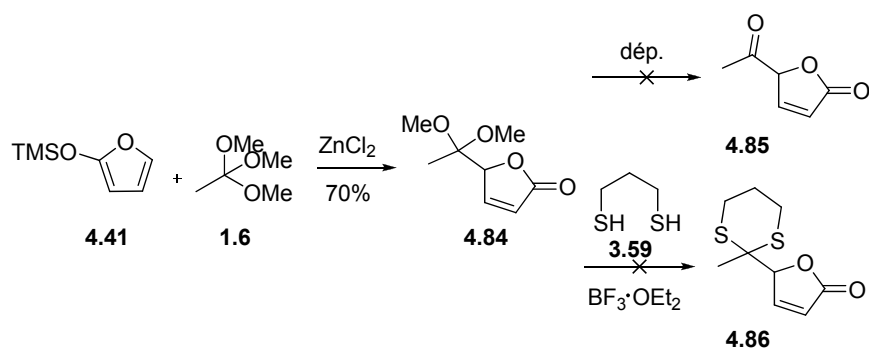


Figure 4.46 : études sur le modèle **4.84**

Après avoir essayé un grand nombre de conditions, nous avons finalement réussi à préparer le dithiane **4.86** en présence de

propanedithiol silylé, de TiCl_4 et de $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$, avec un rendement de 50% (figure 4.47).

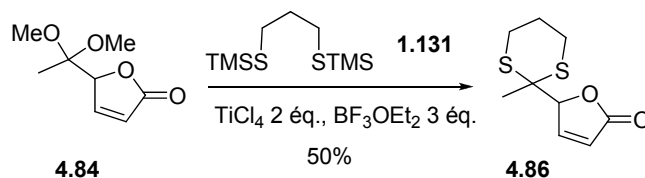


Figure 4.47 : *trans*-thioac\u00e9talisation sur 4.84

Le m\u00e9canisme suppos\u00e9 pour cette r\u00e9action est repr\u00e9sent\u00e9 figure 4.48. Nous expliquons cette r\u00e9activit\u00e9 par l'effet synergique possible des deux acides de Lewis formant un « super acide de Lewis » (dont la structure reste \u00e0 d\u00e9terminer) complexant l'ac\u00e9tal en 4.87. Le produit 4.89 ainsi form\u00e9 se d\u00e9compose en oxonium 4.91 qui est finalement ouvert par le complexe « ate » 4.92. Le thioac\u00e9tal 4.94 est ainsi g\u00e9n\u00e9r\u00e9 et la s\u00e9quence est r\u00e9p\u00e9t\u00e9e intramol\u00e9culairement pour construire le dithiane 4.86.

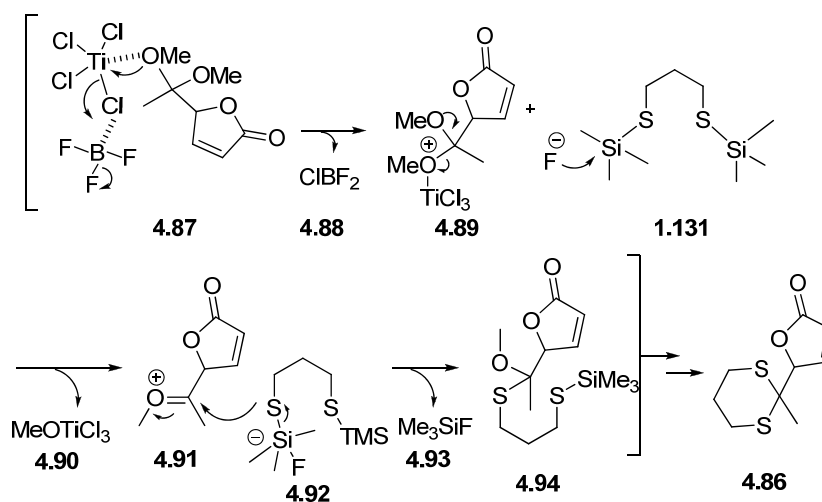


Figure 4.48 : m\u00e9canisme suppos\u00e9 pour la *trans*-thioac\u00e9talisation de 4.84

Ces conditions de *trans*-thioacétalisation sont alors appliquées à l'éthoxy-acétal **4.39**. De façon surprenante, c'est l'hémicétal **4.95** qui est isolé avec un rendement de 22%. Appliqué à la bicyclolactone **4.38**, ce protocole ne génère que des traces du composé **4.82** (figure 4.49).

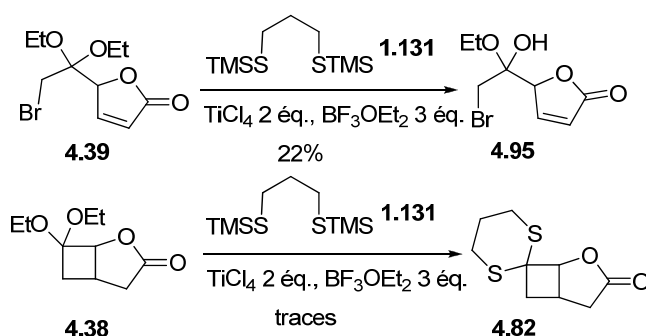


Figure 4.49 : essai de *trans*-thioacétalisation avec le « super acide »

Ces acétals étant difficiles à hydrolyser, il semble donc nécessaire de préparer l'équivalent méthoxyacétal du composé **4.39**. Pour cela, il suffirait de réitérer la synthèse avec l'orthoester méthoxylé, ce que nous allons détailler à la section suivante.

3.5.3. Changement d'acétals pour la *trans*-thioacétalisation

L'orthoester correspondant n'a toutefois pas pu être obtenu dans les conditions de Pinner. C'est pourquoi l'utilisation de l'électrochimie est employée, comme décrite par notre laboratoire (chapitre 1, partie 2). Après alkylation du diméthyl-2-méthoxymalonate **1.75** par le bromure **2.46a**, le composé **4.96** subit une saponification conduisant au diacide **4.97**. Le sel d'ammonium correspondant **2.49a** fournit l'orthoester α -chloré **2.50a**, après électrolyse (figure 4.50).

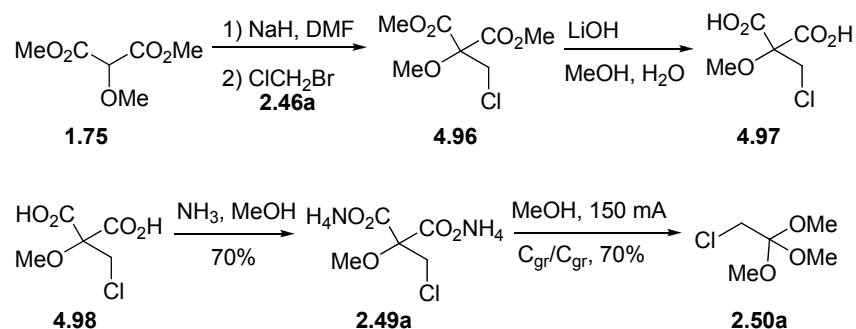


Figure 4.50 : préparation de l'orthoester **2.50a**

Son couplage avec le TMSOF forme le buténolide attendu **4.99**, avec un faible rendement. La cyclisation radicalaire de ce composé n'a pas conduit au produit **4.100**. Le problème provient sans doute du fait que le chlore est beaucoup plus résistant que le brome à la coupure radicalaire. Il serait donc nécessaire de remplacer l'atome de chlore par un brome ou un iode afin de pouvoir former le produit cyclique et, par la suite, tenter la *trans*-thioacétalisation.

La formation du dithiane **4.101**, dans les conditions mises au point précédemment, est néanmoins infructueuse sur le composé **4.99**. La présence de l'halogène semble donc réellement être la source du problème dans la formation de ces cations oxoniums (figure 4.51).

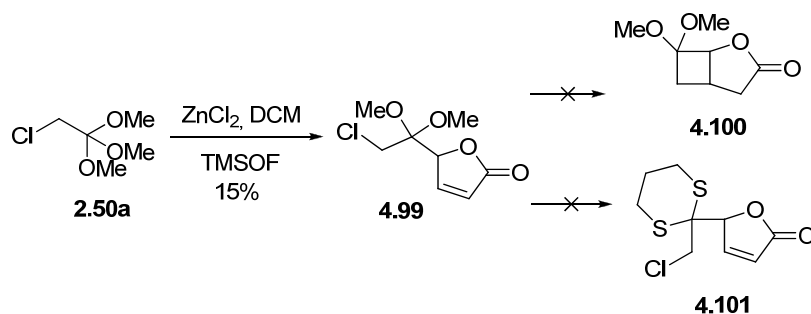


Figure 4.51 : préparation et essai de *trans*-thioacétalisation de 4.99

3.5.4. *Trans*-thioacétalisation de Corey

Afin d'obtenir le dithiane correspondant autrement que par *trans*-thioacétalisation, les trithio-orthoesters **4.102** peuvent être mis à contribution. Toutefois, ils nécessitent d'être développés davantage afin de former le dérivé **4.103**, jamais synthétisé auparavant (figure 4.52).¹²⁸

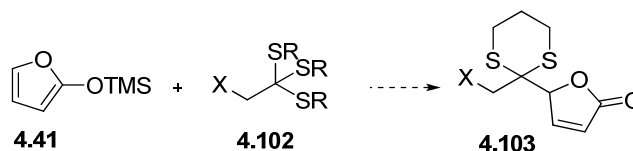


Figure 4.52 : thio-orthoester

La méthode de *trans*-thioacétalisation de Corey a également été testée et a conduit majoritairement au dérivé **4.105**, possédant deux dithianes, dont un thio-orthoester mixte. La formation de 5% du produit **4.104** montre que la lactone est plus réactive que l'acétal (figure 4.53).¹²⁹

¹²⁸ Trost B. M., Grese T. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7363.

¹²⁹ Corey E. J., Kozikowski A. P., *Tetrahedron Lett.* **1975**, 11, 925.

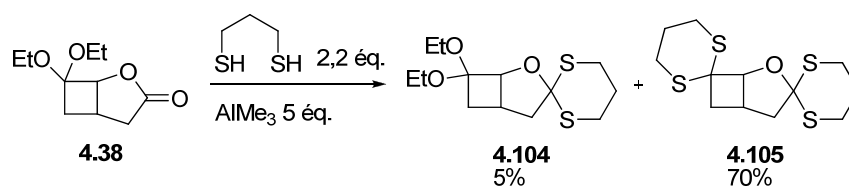


Figure 4.53 : *trans*-thioac\u00e9talisation de Corey

Cette derni\u00e8re observation est particuli\u00e8rement int\u00e9ressante et semble offrir une solution pour la suite de la synth\u00e8se. Toutefois, avant d'explorer cette possibilit\u00e9, nous avons d\u00e9cid\u00e9 de r\u00e9\u00e9valuer la synth\u00e8se de la bicyclolactone afin de produire directement celle qui porterait le substituant *gem*-dim\u00e9thyle, dans le but d'avoir une synth\u00e8se plus courte et plus efficace.

4. Synthèse de la bicyclolactone via une allylation intermoléculaire au chrome

Une autre approche synthétique a donc été mise au point, dans laquelle la préparation de la bicyclolactone **4.76** s'effectuerait par une cyclisation radicalaire sur le buténolide **4.106**. Ce dernier serait issu de la lactone *exo*-méthylénique **4.107**, préparée par une réaction tandem, de type cyclisation de Barbier et lactonisation, entre le bromure allylique **4.108** et l'aldéhyde **4.109** (figure 4.54).

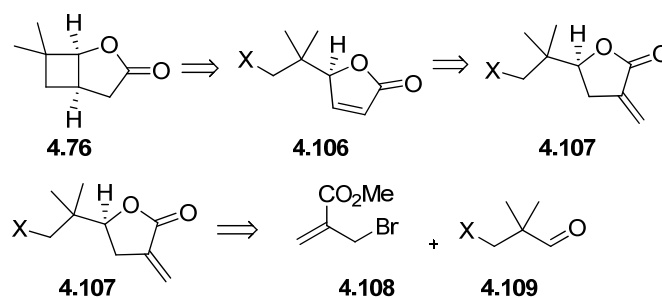


Figure 4.54 : stratégie de synthèse de la bicyclolactone via une allylation intermoléculaire

L'aldéhyde doit porter une fonction (notée X), étant ou permettant de générer un halogène ou un xanthate, afin de réaliser la cyclisation radicalaire finale. Les différentes fonctions que nous avons testées vont être présentées dans les sections suivantes.

4.1. Aldéhyde possédant un alcool protégé

L'aldéhyde **4.12**, possédant un éther benzylique, est facilement préparé par la monoprotection du 2,2-diméthylpropane-1,3-diol **4.110**, suivie de

l'oxydation de l'alcool résiduel **4.111** dans les conditions de Swern (figure 4.55).¹³⁰

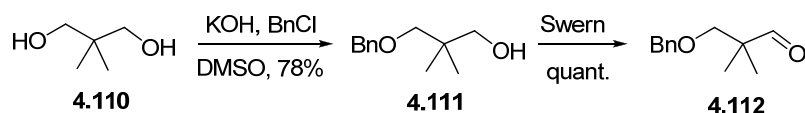


Figure 4.55 : synthèse de l'aldéhyde **4.112**

D'autre part, l'acrylate de méthyle **4.113** conduit à l'alcool allylique primaire **4.114**, par la réaction de Morita-Baylis-Hillman en présence de *para*-formaldéhyde. Par la suite, la substitution de l'alcool par un brome conduit au composé **4.108** (figure 4.56).¹³¹

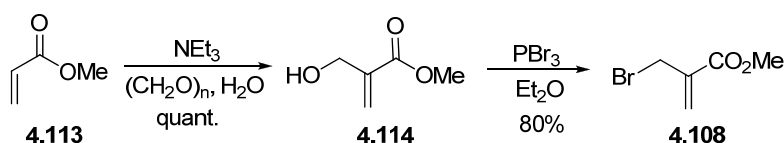


Figure 4.56 : synthèse du bromure allylique **4.108**

Ayant un accès aisé aux deux substrats **4.112** et **4.108**, nous avons étudié leur couplage dans les conditions décrites par Drewes et Hool.¹³² A notre grande joie, en présence de chrome de basse valence, la lactone *exo*-méthylénique **4.115** est obtenue avec un rendement de 70%. De plus le produit d' α -addition n'est pas observé (figure 4.57).

¹³⁰ Claus E., Pahl A., Jones P. G., Meyer H. M., Kalesse M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1359.

¹³¹ (a) Kendhale A., Pattuparampil R. G., Rajamohanan R., Sanjayan G. J. *Chem. Comm.* **2006**, 2756.

(b) Dalla V., Catteau J. P., Paleb P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 5193.

¹³² Drewes S. E., Hoole R. F. A. *Synth. Commun.* **1985**, 15, 1067.

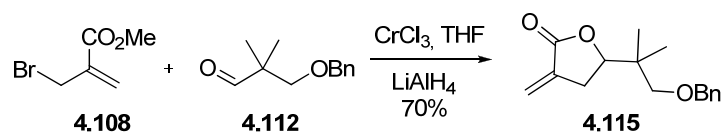


Figure 4.57 : couplage allylique intermoléculaire catalysé au chrome

Le mécanisme supposé est représenté à la figure 4.58. Dans un premier temps, 2 équivalents de trichlorure de chrome sont mis en solution avec 1 équivalent de LiAlH_4 pour conduire à 2 équivalents de dichlorure de chrome formés *in situ*, par réaction de dismutation. L'addition du bromure allylique **4.108** permet de former l'allyle chrome **4.116**, qui s'additionne sur l'aldéhyde **4.112** via un état de transition *pseudo*-chaise de type Zimmerman-Traxler **4.117**. L'alcoolate résultant **4.118** conduit directement à la lactone *exo*-méthylénique **4.115** par une réaction de *trans*-estérification.

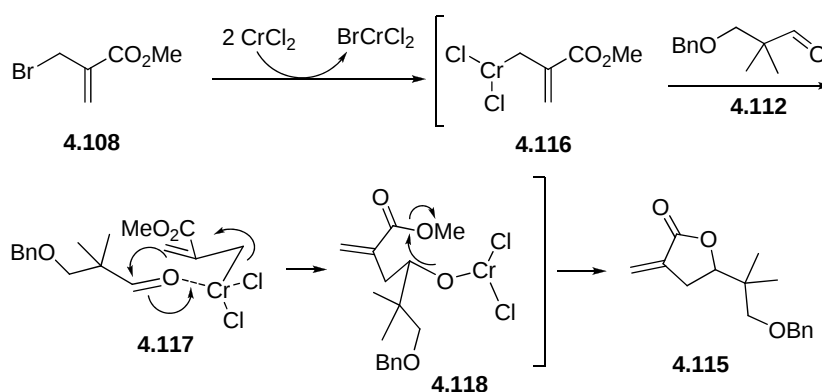


Figure 4.58 : mécanisme supposé pour l'allylation catalysée au chrome

Afin de poursuivre la synthèse, il nous faut générer la lactone possédant l'oléfine interne ; plusieurs options s'offrent à nous pour l'obtenir. La première possibilité que nous ayons étudiée est la formation du malonate correspondant **4.121**. Ce dernier possède l'avantage de contenir déjà le carbonyle de la pestalotiopsine A en C7. La double

liaison de la lactone **4.115** est donc dihydroxylée par le tétroxyde d'osmium pour conduire au diol **4.119** avec un rendement de 80%.¹³³ Malheureusement, l'aldéhyde correspondant **4.120**, qui aurait pu conduire au composé **4.121** par élimination, n'a pas pu être isolé (figure 4.59).¹³⁴

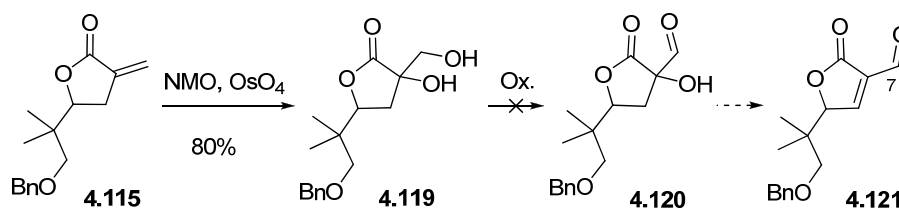


Figure 4.59 : synthèse du diol **4.119**

En revanche, l'ozonolyse de l'alcène **4.115** conduit à l' α -cétoester **4.122** sous forme de l'énol **4.123**. Un désavantage de cette transformation est la perte du carbone C7. Il devrait néanmoins être possible de l'introduire plus tard dans la synthèse (figure 4.60).

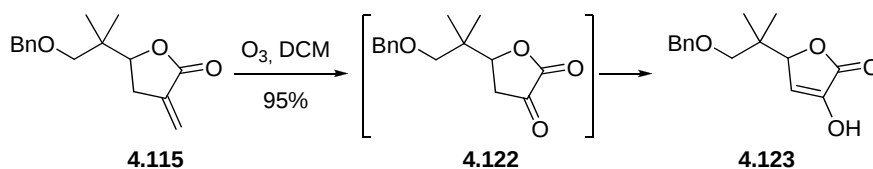


Figure 4.60 : ozonolyse de l'oléfine **4.115**

La forme énolique **4.123** est favorisée par rapport à son tautomère cétonique grâce aux interactions intramoléculaires entre l'hydrogène de l'alcool et l'oxygène de la lactone.

¹³³ Piramal life sciences limited, Patent : WO2009/16565 A1, 2009.

¹³⁴ L'oxydation dans les conditions de Swern ou de Dess-Martin conduit à la dégradation des réactifs.

La réduction par des hydrures de cuivre (mélange CuCl et Bu₃SnH), ne donne pas accès à l'hydroxyester **4.124** correspondant.¹³⁵ Par contre, le produit **4.125** est obtenu après addition de borohydrure de sodium, avec un rendement de 30%, via le cétoester **4.122**.¹³⁶ L'élimination de l'alcool conduit ensuite au buténolide **4.125** avec un faible rendement de 10% (figure 4.61).

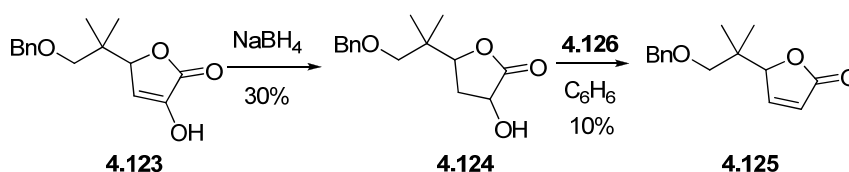


Figure 4.61 : préparation du buténolide **4.125**

La déshydratation de **4.124** n'étant pas aisée (le proton à éliminer n'est pas acide), elle est réalisée grâce au réactif de Burgess **4.126**. Bien que décrit pour effectuer des éliminations intramoléculaires *syn*, il ne s'est pas montré très efficace dans notre cas (figure 4.62).¹³⁷

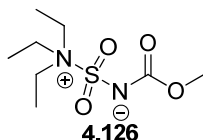


Figure 4.62 : réactif de Burgess

L'élimination de l'alcool sous forme de toluate a donc été tentée dans les conditions mises au point dans notre laboratoire par le Dr K. Lam. Le toluate **4.128** est facilement préparé à partir de l'énol **4.123** et du

¹³⁵ (a) Tanaka H., Yamaguchi Y., Sumida S., Kuroboshi M., Mochizuki M., Torii S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 23, 3463. (b) Lipshütz B. H., Chrisman W., Noson K., Papa P., Sclafani J. A., Vivian R. W., Keith J. M. *Tetrahedron* **2000**, 56, 2779. (c) Simaan S., Marek I. *Chem. Commun.* **2009**, 292. (d) Lee D., Yun J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 2037.

¹³⁶ Dalla V., Cotellet P., Catteau J. P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1577.

¹³⁷ Evans D. A., Carter P. H., Carreira E. M., Prunet J. A., Charrette A. B., Lautens M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, 37, 2354.

chlorure de 4-toluoyl **4.127**. Toutefois, sa réduction subséquente pour former le composé **4.125**, induite par l'iodure de samarium ou par électrolyse, n'est pas concluante. Seuls des produits de décomposition sont observés (figure 4.63).¹³⁸

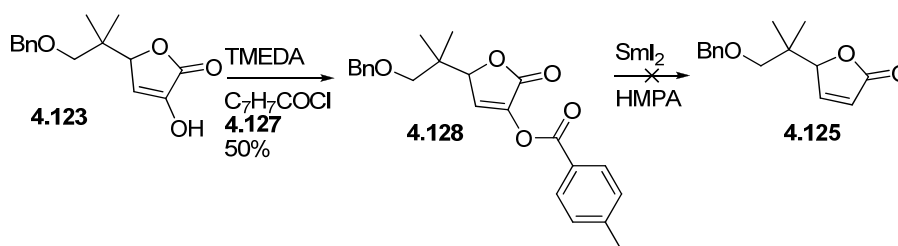


Figure 4.63 : synthèse et tentative de déshydratation du tosylate **4.128**.

L'élimination du tosylate, s'effectuant probablement par un mécanisme monoélectronique, suggère qu'une cyclisation induite directement par l'iodure de samarium peut être possible. À cette fin, l'aldéhyde **4.129** possédant un tosylate au lieu d'un éther benzylique est préparé en deux étapes à partir du diol **4.110** (figure 4.64).

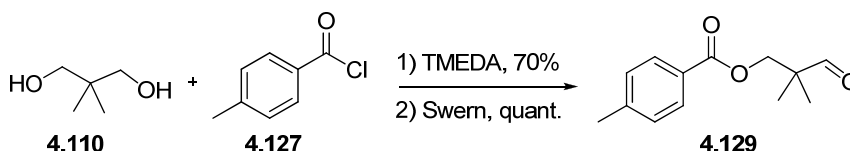


Figure 4.64 : préparation de l'aldéhyde **4.129**

L'allylation au chrome suivie de l'ozonolyse, conduit bien au produit attendu **4.130** avec des rendements corrects, bien que légèrement plus faibles que dans le cas du benzyl éther (figure 4.65).³⁷

¹³⁸ Lam K., Markó I. E. *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 2773.

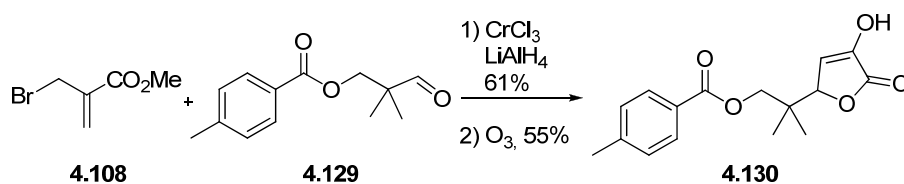


Figure 4.65 : préparation du buténolide 4.130

L'énol est également transformé en toluate **4.131** afin d'être réduit lors de la cyclisation. Hélas, un mélange complexe est de nouveau observé (figure 4.66). Nous n'avons pas poussé plus loin l'utilisation du toluate comme inducteur de cyclisation ou comme groupement désoxygénant.

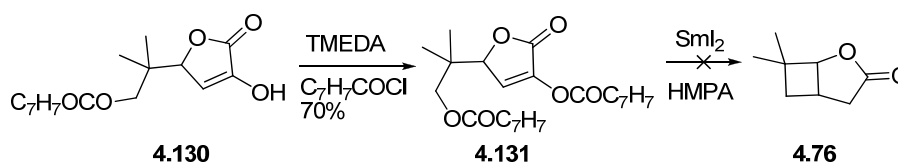


Figure 4.66 : préparation du buténolide 4.131 et tentative de cyclisation

D'autres méthodes de réduction d'énols existent. Parmi celles-ci, la réduction des triflates vinyliques catalysée par le palladium pourrait être une bonne solution. La préparation du triflate **4.132** est donc effectuée avec un rendement de 95% (figure 4.67).¹³⁹ Les réactions nécessaires pour la suite de la synthèse seraient donc la réduction du triflate, la déprotection de l'éther benzylique, la formation du xanthate correspondant et enfin, la cyclisation radicalaire.

¹³⁹ Zafar A., Langer P. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 3753.

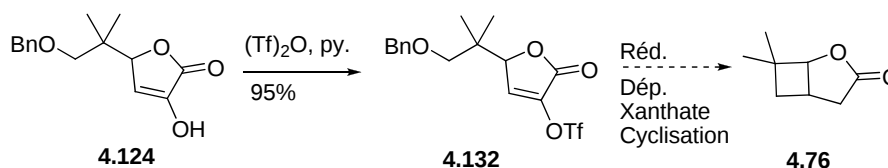


Figure 4.67 : préparation du buténolide 4.132

Voyant notre séquence réactionnelle s'allonger progressivement, une nouvelle idée nous est alors apparue. Celle-ci consiste tout simplement à remplacer l'éther benzylique par un halogène, afin de ne pas avoir à préparer le xanthate correspondant, comme c'était le cas avec les orthoesters.

4.2. Aldéhyde possédant un halogène

Les deux halogènes choisis sont le brome et l'iode. Tous deux sont aptes à réagir lors de la cyclisation radicalaire. La réaction d'Appel permet d'effectuer la monohalogénéation du diol **4.110** et l'oxydation subséquente de Swern conduit aux aldéhydes **4.133** et **4.134** (figure 4.68).¹⁴⁰

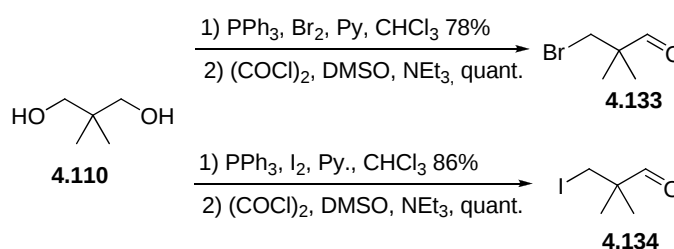


Figure 4.68 : préparation des aldéhydes 4.133 et 4.134

¹⁴⁰ Dale J., Fredriksen S. B. *Acta Chem. Scand.* **1991**, 45, 82.

Les réactions de couplage subséquentes avec le bromure allylique conduisent aux lactones **4.135** et **4.136** avec d'excellents rendements (figure 4.69).

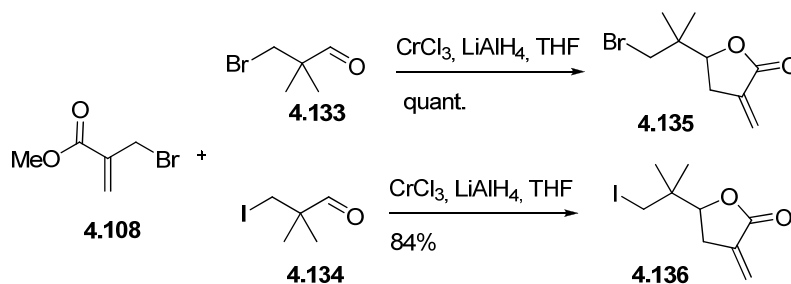


Figure 4.69 : préparation des buténolides **4.135** et **4.136**

Ensuite, les énoles correspondants **4.137** et **4.138** sont formés aisément. Dans le cas du bromure **4.135**, c'est la réaction d'ozonolyse qui est appliquée, comme dans le cas de l'éther benzylique. Quant à l'iodure **4.136**, c'est une dihydroxylation suivie d'une coupure oxydante qui conduit à l'énole. Les deux dérivés halogénés **4.137** et **4.138** sont obtenus avec des rendements similaires (figure 4.70).¹⁴¹

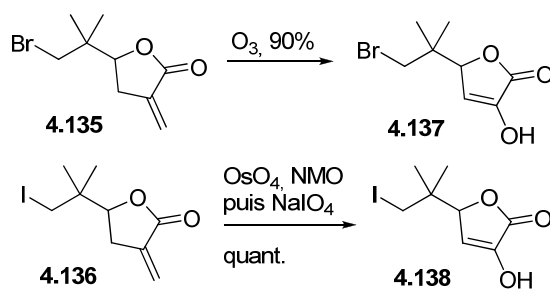


Figure 4.70 : préparation des énoles **4.137** et **4.138**

Les énoles sont finalement piégés sous cette forme par un groupement tosylé ou triflate, conduisant aux composés **4.139**, **4.140**, **4.141**, avec

¹⁴¹ Piramal life sciences limited, Patent : WO2009/16565 A1, 2009.

des rendements corrects, et **4.142** avec un rendement quantitatif (figure 4.71).

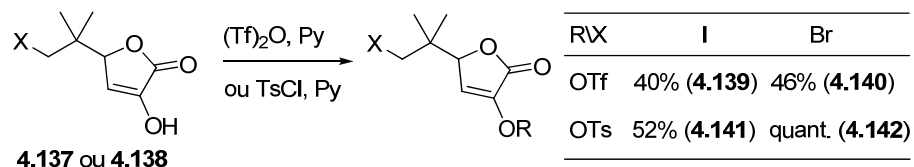


Figure 4.71 : préparation des éthers d'énol halogénés

Dans l'espoir de voir la séquence réactionnelle se raccourcir, nous avons tenté une cyclisation directe de ces bicycles, sans passer par une étape de désoxygénation. Les dérivés halogénés **4.139** à **4.142** ont donc été soumis aux conditions de cyclisation radicalaire et, à notre grande surprise, le céto-ester **4.144** a été isolé. Il est probablement généré via la formation de la bicyclolactone **4.143**. Il est intéressant de constater que, lors de cette réaction, c'est un transfert d'atome qui a lieu, et non une addition d'hydrogène radicalaire, comme dans les précédentes réactions de ce type (figure 4.72).¹⁴²

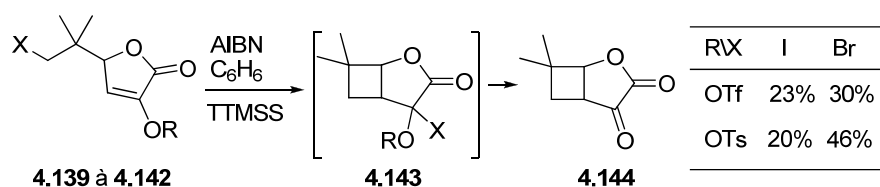


Figure 4.72 : synthèse de la bicyclolactone **4.144**

Les premiers résultats nous ont conduits à optimiser cette réaction sur le dérivé le plus prometteur, à savoir le bromo-tosylate **4.142** (tableau 4.7).

¹⁴² Matyjaszewski K., Xia J. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2921.

Dans un premier temps, afin de favoriser le transfert d'atome, l'azobisisobutyronitrile (AIBN) a été utilisé sans donneur d'hydrure. Hélas, seul le produit de départ a été récupéré (entrée 1).¹⁴³ De même, d'autres initiateurs radicalaires tels que le peroxyde de lauroyle¹⁴⁴ (entrée 2) et le bis-(tributylétain) (entrée 3) ont été employés, sans plus de succès.¹⁴⁵ Les faibles rendements sont liés au modeste taux de conversion du produit de départ, récupéré en grande quantité. Dans les conditions standards de cyclisation radicalaire, la source d'initiateur ainsi que la source d'hydrure ont aussi fait l'objet d'études (entrées 4 à 6).¹⁴⁶ Hélas, les résultats n'ont pas été concluants. En diminuant le temps de la réaction (qui était de 12h dans les conditions décrites à la figure 7.72), il a été possible d'augmenter le rendement de 46 à 60% (entrées 7 à 10). Malheureusement, nous avons constaté par la suite que cette réaction n'est pas reproductible. Nous aborderons ce problème juste après avoir présenté les quelques études faites sur la bicyclolactone **4.144**.

Tableau 4.7: optimisation de la cyclisation radicalaire

entrée	conditions	résultat
1	AIBN, PhH, reflux	<5%
2	lauroyl peroxide, PhH, reflux	<5%
3	(Bu ₃ Sn) ₂ , PhH, reflux	<5%
4	Bu ₃ SnH, AIBN, AcOEt, reflux	dégradation
5	FeSO ₄ ·7H ₂ O, H ₂ O ₂ , DMSO	<5%
6	BEt ₃ , Et ₂ AlCl, Bu ₃ SnH, PhH, reflux, 3h	dégradation
7	TTMSS 1,5 éq., AIBN 0,6 éq., PhH, reflux, 8h	48 % non reproductible

¹⁴³ Curran D. P., Chang C. T. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3140.

¹⁴⁴ Pritchard R. G., Sheldrake H. M., Taylor I. Z., Wallace T. W. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4156.

¹⁴⁵ Kuo Y.-L., Dhanasekaran M., Sha C.-K. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2033.

¹⁴⁶ (a) Robichaud J., Tremblay F. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 597. (b) Miranda L. D., Cruz-Almanza R., Pavón M. *Arkivoc* **2002**, *xii*, 15. (c) Urabe H., Yamashita K., Suzuki K., Kobayashi K., Sato F. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3576.

La réduction de la cétone **4.144** par l'hydrogène, en présence du catalyseur de Wilkinson (H_2 , $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$), conduit au produit **4.145** avec un rendement de 63%.¹⁴⁸ Lors de l'utilisation du borohydrure de sodium, la réduction complète de l' α -cétoester en triol **4.146** est observée avec un rendement de 65% (figure 4.73).¹⁴⁹



170

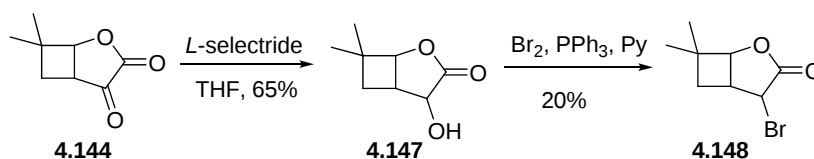


Figure 4.74 : synthèse de 4.148

Ce faible rendement nous a incité à préparer le dérivé iodé **4.151**. Toutefois, cette transformation n'a pas été possible dans les conditions usuelles et une méthode assez inhabituelle a dû être employée. Celle-ci consiste à générer l'iodure d'ammonium **4.150** à partir de l'amine correspondante **4.149** et à l'ajouter ensuite sur l'alcool **4.147**, en présence d'imidazole (figure 4.75).¹⁵¹ L'iodure **4.151** est ainsi obtenu avec un rendement de 50%.

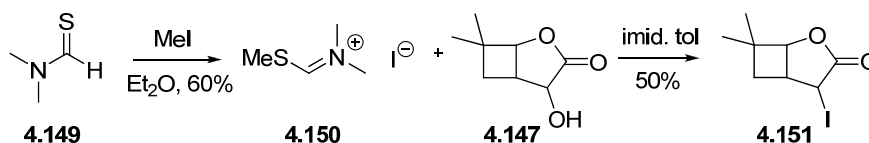


Figure 4.75 : synthèse de 4.151

C'est à ce moment que nous avons dû réitérer la cyclisation radicalaire sur **4.142**, afin de former à nouveau la céto-bicyclolactone **4.144**. A notre plus grand regret, nous avons réalisé que les résultats précédents ne sont pas reproductibles. Ce problème est probablement lié à la provenance du tris(triméthylsilyl)silane (TTMSS). En effet, la bouteille initiale ayant été vidée, une nouvelle bouteille (d'un autre fournisseur) a dû être commandée. Bien que distillé, les résultats initiaux n'ont plus jamais été reproduits.

¹⁵¹ Ellwood A. R., Porter M. J. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 7982.

Après quelques nouvelles tentatives de cyclisation (tableau 4.8) avec l'AIBN (entrées 1 et 2) et le triéthylborane (BET₃)¹⁵² (entrée 3), nous avons investigué l'emploi d'initiateurs radicalaires inorganiques. Le cuivre¹⁵³ en présence de *N,N,N',N'',N'''*-pentaméthyl-diéthylène-triamine (ligand PMDTA), représenté figure 4.76, n'a pas conduit au résultat escompté. La préparation d'un cobalt (I) (entrées 6 à 12) utilisé afin d'induire la cyclisation n'a pas été un succès, malgré l'emploi du ligand diméthylglyoxime (dmgH). Un dérivé cobaloxime n'a pas donné de meilleur résultat (entrée 13). Ce dernier, employé comme modèle de la vitamine B₁₂, est pourtant connu pour induire des transferts d'atomes au sein des systèmes biologiques (figure 4.76).¹⁵⁴

Un dernier métal, qui aurait pu nous permettre d'atteindre la bicyclolactone attendue, est le nickel.¹⁵⁵ Malgré les différentes tentatives de cyclisation à partir de complexes de nickel (0), seul le produit de départ a été récupéré (entrées 14 à 18).

Tableau 4.8 : d'optimisation de la cyclisation radicalaire (suite)

entrée	conditions	résultat
1	TTMSS 1,5 éq., AIBN 0,6 éq., PhH, reflux, 8h	10 %
2	AIBN, hv, DCM	5%
3	BET ₃ , ZrCp ₂ Cl ₂ , Red-Al	5% - 7%

¹⁵² (a) Fujita K., Nakamura T., Yorimitsu H., Oshima K. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3137. (b) Fang X., Liu K., Li C. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2274.

¹⁵³ (a) Clark A.J., *Chem. Soc. Rev.*, **2002**, *31*, 1. (b) Clark A. J., Geden J. V., Thom S. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1471.

¹⁵⁴ (a) Bowman A. C., Milsman C., Bill E., Lobkovsky E., Weyhermuller T., Wieghardt K., Chirik P. J. *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 6110. (b) De Bruin B., Dzik W. I., Li S., Wayland B. B. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 4312. (c) Lumby R. J. R., Joensuu P. M., Lam H. W. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4367. (d) Giese B., Erdmann P., Gobbel T., Springer R. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4545. (e) Affo W., Ohmiya H., Fujioka T., Ikeda Y., Nakamura T., Yorimitsu H., Oshima K., Imamura Y., Mizuta T., Miyoshi K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8068. (f) Baldwin J. E., Moloney M. G., Parsons A. F. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 155.

¹⁵⁵ (a) Mikhaylov D. Y., Budnikova Y. H., Gryaznova T. V., Krivolapov D. V., Litvinov I. A., Vicic D. A., Sinyashin O. G. *Journal of Organometallic Chemistry* **2009**, *694*, 3840. (b) Molvinger K., Lopez M., Court J., Chavant P. Y. *Applied Catalysis A: General* **2002**, *231*, 91. (c) Montgomery J. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 467.

Chapitre 4 : Vers la synthèse de la pestalotiopsine A

4	CuBr, PMDTA, DCM	<5%
5	CoCl ₂ , dppb, TMSCH ₂ MgBr, 15 min puis sub. dans THF	<5%
6	CoCl ₂ , dppb, TMSCH ₂ MgBr, 1h puis sub. dans THF	<5%
7	CoCl ₂ , dppe, TMSCH ₂ MgBr, 1h puis sub. dans THF	<5%
8	CoCl ₂ , dppb, Na(Hg), toluène	<5%
9	CoCl ₂ , dppb, Zn, THF	<5%
10	CoCl ₂ , dppe, NaBH ₄ , THF	<5%
11	CoCl ₂ , NaBH ₄ , NaOH, THF puis sub.	<5%
12	CoCl ₂ , dmgh, NaBH ₄ , THF	<5%
13	CoCl ₂ (H ₂ O) ₆ , dmgh, py, EtOH, H ₂ O, +sub., MeOH, NaOH, NaBH ₄ , THF	<5%
14	NiCl ₂ , dppe, DIBAL, DMF	dégradation
15	Ni(COD) ₂ , Et ₃ SiH, THF	<5%
16	Ni(COD) ₂ , ZnEt ₂ , THF	<5%
17	Ni, Si/C, AcOH, <i>t</i> -BuOH	<5%
18	NiB ₂ , TMSH	<5%
19	Pd(OAc) ₂ , <i>n</i> -Bu ₃ P, Et ₃ SiH, THF	<5%
20	SmI ₂ , 60°C	<5%
21	Mn(OAc) ₃	<5%
22	Ph ₃ SnH, AIBN, PhH	15% de réduction

Le palladium, le samarium et le manganèse n'ont malheureusement pas amélioré les résultats précédents. Le Ph₃SnH en présence d'AIBN n'a donné que le produit de réduction (entrée 22).¹⁵⁶ L'utilisation d'acides de Lewis comme agents d'activation lors de cette dernière tentative, tels que Mg(ClO₄)₂, MgCl₂, BF₃OEt₂ ou TiCl₄, n'apporte aucune amélioration, le produit de départ est majoritairement récupéré.

¹⁵⁶ (a) Sono M., Nakashiba Y., Nakashima K., Torii M. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 3099. (b) Snider B. B. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 339.

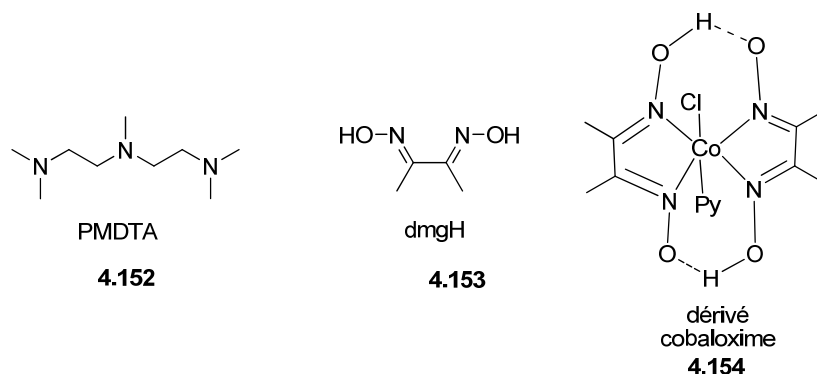


Figure 4.76 : ligands et catalyseur

Le transfert électronique ne permettant pas une cyclisation efficace sur le buténolide **4.142**, nous avons tenté la cyclisation radicalaire sur les énoles **4.137** et **4.138** en employant un initiateur organique (AIBN ou BET_3) et une source d'hydrure (TTMSSH ou Bu_3SnH) (figure 4.77). Malheureusement, les résultats ne furent encore une fois pas au rendez-vous. La cyclisation anionique induite par une base, telles que la pyridine, KH ou K_2CO_3 , ne conduit pas au produit attendu. Dans la majorité des essais, le produit de départ reste largement intact et lorsque des bases plus fortes, telles que le LDA ou le *n*-Buli, sont utilisées c'est un mélange complexe qui est obtenu.

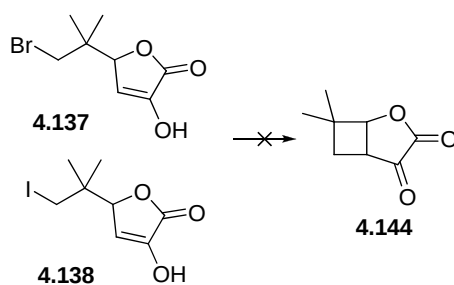


Figure 4.77 : tentatives de cyclisation sur **4.137** et **4.138**

Nos efforts se sont donc concentrés sur l'élaboration de précurseurs plus réactifs vis-à-vis de la réaction de cyclisation radicalaire.

4.3. Modifications de l'alcène post-allylation

Nous pensons améliorer l'étape de cyclisation radicalaire en utilisant le substrat **4.156** qui possède une oléfine plus activée. Si la cyclisation se produit, la synthèse du composé **4.155** pourrait être complétée. Le buténolide **4.135** peut être utilisé comme précurseur de la molécule **4.156**, dans laquelle X représente un groupement partant ou électro-attracteur (figure 4.78).

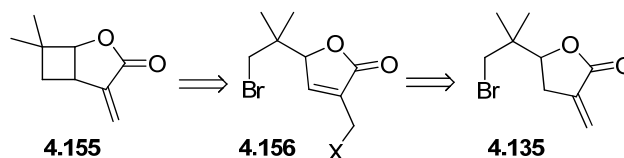


Figure 4.78 : stratégie pour la synthèse de la bicyclolactone **4.155**

Dans un premier temps, nous avons voulu préparer l'aldéhyde **4.160**. Le précurseur de ce dernier peut être l'alcool **4.157**, l'époxyde **4.158** ou le diol **4.159**. L'oxydation allylique du buténolide **4.135** par SeO_2 ou CrO_3 ne se produit pas. Les tentatives d'époxydation par H_2O_2 , le $t\text{-BuOOH}$ ou l'oxone n'ont pas non plus abouti.¹⁵⁷ Par contre, la dihydroxylation de la double liaison a pu être réalisée efficacement par l'OsO_4 et a conduit au diol **4.159**. Mais cette fois, c'est l'oxydation de l'alcool primaire en aldéhyde qui n'est pas concluante. En effet, que ce soit dans les

¹⁵⁷ (a) Mendgen T., Scholz T., Klein C. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 5757. (b) Thunuguntla S. S. R., Nyavanandi V. K., Nanduri S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 9357. (c) Rivas F., Ghosh S., Theodorakis E. A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 5281. (d) Trost B. M., Krische M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 233. (e) Rivas F., Ghosh S., Theodorakis E. A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 5281.

conditions de Swern ou de Dess-Martin, la dégradation du buténolide est observée (figure 7.79).

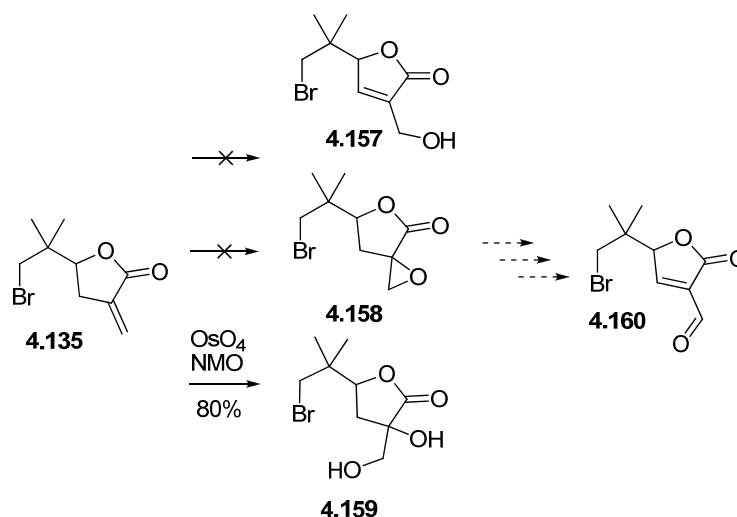


Figure 4.79 : vers la synthèse de l'aldéhyde **4.160**

Une possibilité alternative implique la formation du dibromure **4.162** comme précurseur de cyclisation. L'addition de Br_2 , en présence d'argent, sur le buténolide **4.135** conduit à l'intermédiaire souhaité **4.161**.¹⁵⁸ L'élimination du brome secondaire, afin de former le composé conjugué **4.162**, n'a pas donné de résultats concluants. Seul le produit **4.135**, issu de l'élimination de Br_2 , est obtenu quantitativement (figure 4.80).¹⁵⁹ Il semble donc que la lactone *exo*-méthylénique soit thermodynamiquement plus stable que la lactone *endo*-méthylénique.

¹⁵⁸ Monsanto Company, Patent : US4182718 A1, **1980**.

¹⁵⁹ Hodgson D. M., Talbot E. P. A., Clark B. P. *Org. Lett.* **2011**, 13, 2594.

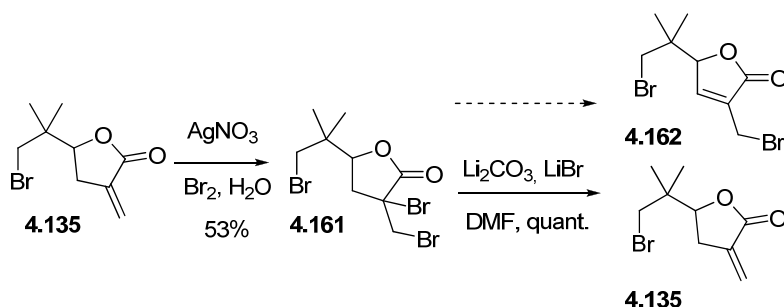


Figure 4.80 : vers la synthèse du bromure **4.162**

La bromation allylique de la lactone **4.135** aurait pu être une autre solution, mais nous avons préféré étudier la formation des buténolides possédant au préalable l'alcène activé.

4.4. Modifications de l'alcène pré-allylation

La cyclisation radicalaire pourrait être effectuée sur l'allyl thioéther **4.163**, provenant du produit d'isomérisation spontanée du vinyl thioéther **4.164**. Dans ce cas, le produit le plus stable serait bien l'oléfine *endo*-cyclique. Cette dernière pourrait être synthétisée par réaction de couplage entre l'aldéhyde **4.133** et l'acroléine **4.165** (figure 4.81).

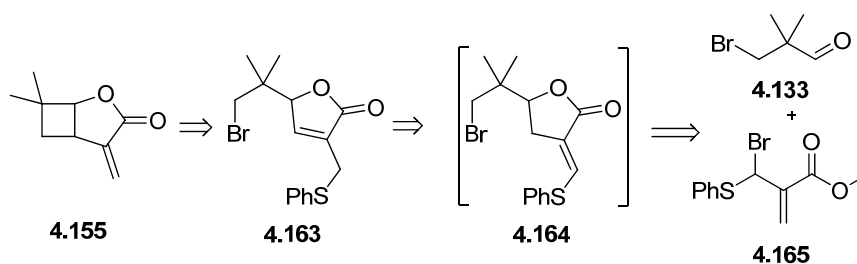


Figure 4.81 : analyse rétrosynthétique de l'alcène par pré-allylation

L'enjeu revient donc à préparer le composé **4.165**, qui peut également être remplacé par le thioéther **4.166** ou même la sulfone **4.167**. En effet,

la réaction de couplage pourrait être effectuée sur ces trois fragments, en imaginant que l'insertion du chrome puisse également avoir lieu avec les dérivés soufrés (figure 4.82).

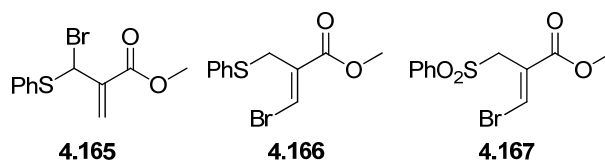


Figure 4.82 : équivalents possibles pour la synthèse de 4.155

Le bromure allylique **4.108** est facilement converti en sulfure correspondant **4.168**. Toutefois, la bromation allylique subséquente par la réaction de Wohl-Ziegler¹⁶⁰ génère uniquement le produit de substitution du thioéther par le brome, quels que soient les initiateurs utilisés, parmi lesquels l'AIBN, le peroxyde de lauroyle ou de benzoyle (figure 4.83).¹⁶¹

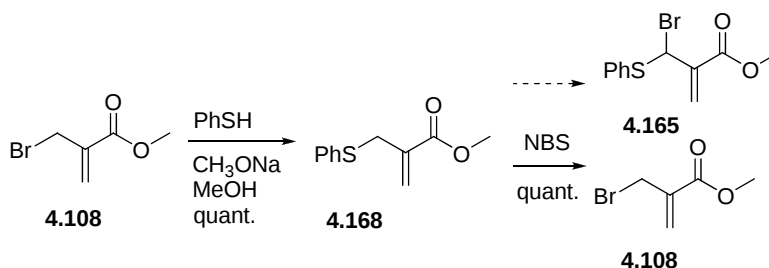


Figure 4.83 : vers la synthèse de 4.165

Nous avons alors tenté la bromation allylique de la sulfone correspondante **4.169**, préparée quantitativement par oxydation du thioéther **4.168** (figure 4.84).¹⁶²

¹⁶⁰ Haynes R. K., Katsifis A., Vonwiller S. C. *Aust. J. Chem.*, **1984**, 37, 1571.

¹⁶¹ (a) Anirban K, Argade N. P. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 7131. (b) Greenwood F. L., Kellert M. D., Sedlak J. *Org. Synth.* **1963**, 4, 108.

¹⁶² Jíří Pošpíšil, Thèse de doctorat UCL, **2006**.

Figure 4.84 : vers la synthèse de 4.170

Tableau 4.9 : tentatives de bromation allylique de 4.169

entrée	conditions	résultat
1	Br ₂ , Na ₂ SO ₄ , toluène	4.108
2	Br ₂ , MeOH, MeONa	4.108
3	Br ₂ , benzène, reflux	4.108
4	NBS, AIBN, CCl ₄	4.108
5	Pyridinium tribromide, Py., CHCl ₃	4.108
6	4.173 , CHCl ₃	4.169
7	<i>n</i> -BuLi, THF, Br ₂	Décomposition
8	<i>n</i> -BuLi, THF, NBS	Décomposition
9	LDA, THF, NBS	Décomposition

¹⁶⁴ Khazaei A., Vaghei R. G., Taibakhsh M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5099.

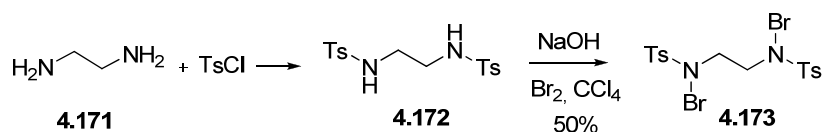


Figure 4.85 : synthèse de l'agent de bromation 4.173

Comme l'ajout de base conduit à la dégradation du produit **4.169**, il est possible que l'anion se soit formé et même que la bromation ait eu lieu, mais que le produit final **4.170** soit instable. Nous avons donc tenté l'allylation au chrome de l'aldéhyde **4.112** sans isoler auparavant le composé **4.174**. Hélas, cette réaction conduit à la dégradation de l'aldéhyde et à la récupération de la sulfone.

L'utilisation de la réaction de Knoevenagel offre une autre possibilité de couplage entre la sulfone **4.169** et l'aldéhyde **4.174**. Les différentes bases étudiées (*n*-BuLi, LiHMDS, LDA, MeONa, NaH) conduisent malheureusement au même résultat négatif (figure 4.86).¹⁶⁵

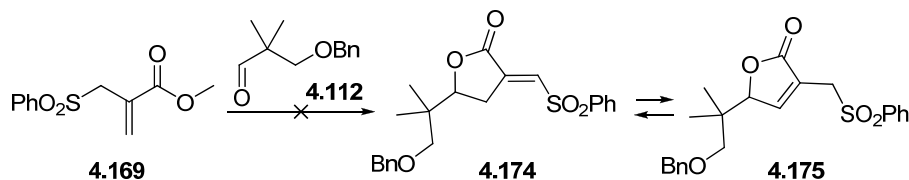


Figure 4.86 : tentative de condensation de Knoevenagel

Cette dernière réaction étant plus efficace sur des systèmes doublement activés, nous avons tenté de générer l'anion de la bis-sulfone **4.176** et de l'additionner sur le pyruvate de méthyle **4.112**. Différentes bases plus ou moins fortes sont utilisées (pipéridine, NEt₃, K₂CO₃, NaH, MeONa, PPh₃, *n*-BuLi, LDA, LiHMDS) mais toutes conduisent à la

¹⁶⁵ Fioravanti S., Pellacani L., Tardella P. A., Vergari M. C. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1949.

récupération de la sulfone de départ. Dans des conditions plus dures, l'aldéhyde est complètement dégradé (figure 4.87).¹⁶⁶

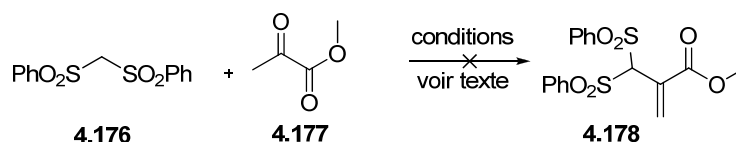


Figure 4.87 : réaction de Knoevenagel

Il serait intéressant de connaître la réactivité de la bis-sulfone **4.178** dans la réaction de couplage catalysée au chrome. A cette fin, nous avons envisagé d'autres voies de synthèse de ce réactif. Nous nous sommes alors tournés vers un couplage au palladium. La bis-sulfone **4.178** serait formée par la réaction du composé **4.176** avec le bromure vinylique **4.179**. Ce dernier est facilement synthétisable, en deux étapes, au départ de l'acrylate de méthyle **4.113**.¹⁶⁷ Malheureusement, aucune réaction ne semble avoir lieu dans les conditions décrites dans la littérature¹⁶⁸ (figure 4.88). Nous avons donc cherché une nouvelle alternative.

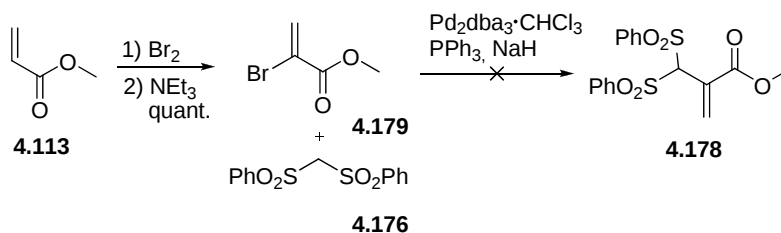


Figure 4.88 : couplage au palladium

¹⁶⁶ (a) Alba A. N., Companyo X., Moyano A., Rios R. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 11095. (b) Carretero J. C., Garcia Ruano J. L., Martin Cabrejas L. M. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, *8*, 409.

¹⁶⁷ Rachon J., Goedken V., Walborsky H. M. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1006.

¹⁶⁸ (a) Mitin A. V., Kashin A. N., Beletskaya I. P. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 1085. (b) Kashin, A. N., Mitin A. V., Beletskaya I. P., Wife R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2539. (c) Mitin A. V., Kashin A. N., Beletskaya I. P. *Russian J. Org. Chem.* **2004**, *40*, 802.

Lors de nos tentatives pour former la bicyclolactone par une allylation au chrome, nous nous sommes aperçus qu'il serait intéressant de transposer cette méthodologie à la synthèse de la bicyclolactone constituant le cœur de la lactone du vin. Ces résultats sont décrits au chapitre 6. Cette synthèse ayant été réalisée en parallèle à celle de la pestalotiopsine A, nous en avons tiré des informations intéressantes et finalement l'avons transposée à notre approche vers la pestalotiopsine A. Les résultats obtenus pour préparer le précurseur nécessaire à la cyclisation, dans le cas de la lactone du vin, nous ont donc permis de concevoir une nouvelle voie d'accès pour le précurseur du bicycle de la pestalotiopsine A.

5. Allylchromation intramoléculaire

La nouvelle stratégie consiste à former la lactone *exo*-méthylénique **4.155** de façon intramoléculaire. Le bicycle serait ainsi généré en une seule étape, sans passer par une réaction de cyclisation radicalaire. Le précurseur envisagé devient la molécule **4.180**, dont le squelette sera préparé au départ de l'alcool protégé **4.181** et du propiolate de méthyle **4.182** (figure 4.89).

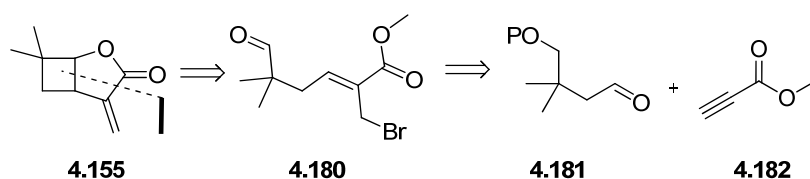


Figure 4.89 : stratégie d'allylation intramoléculaire

L'aldéhyde **4.112** étant d'ores et déjà entre nos mains, nous avons décidé de l'utiliser pour former l'analogue **4.185**. Il est généré via une réaction de Wittig avec l'ylure dérivé du sel de phosphonium **4.183**,

suivie d'une hydrolyse acide de l'éther d'énol **4.184** résultant (figure 4.90).¹⁶⁹ Globalement, l'aldéhyde **4.185** est construit par homologation de Wittig du réactif **4.112** avec un excellent rendement de 93%.

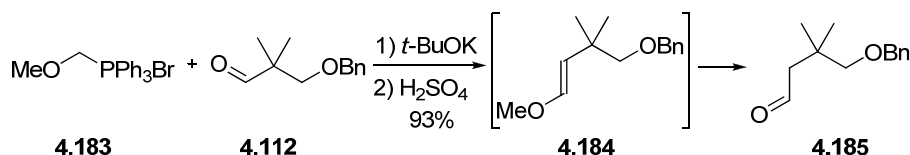


Figure 4.90 : homologation de Wittig

L'hydroalumination du propiolate de méthyle **4.182** permet de former le vinylalane correspondant *in situ*. L'addition subséquente de l'aldéhyde **4.185**, en présence d'HMPA, conduit directement à l'alcool **4.186** (figure 4.91).¹⁷⁰

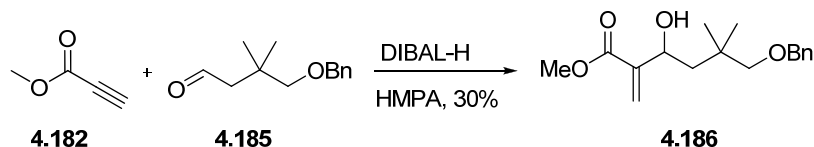


Figure 4.91 : synthèse de l'alcool **4.186**

Après traitement au PBr₃, le bromure allylique **4.187** est isolé. Il possède une oléfine trisubstituée de stéréochimie (*Z*) (figure 4.92).¹⁷¹

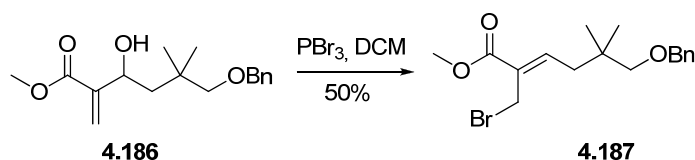


Figure 4.92 : bromation de **4.186**

¹⁶⁹ Jiao L., Yuan C., Yu Z.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 4421.

¹⁷⁰ Trost B. M., Machacek M. R., Tsui H. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7014.

¹⁷¹ Yu C.-R., Xu L.-H., Tu S., Li Z.-N., Li B. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 1540.

La réaction suivante est la déprotection de l'alcool benzylique du composé **4.187**. Sur petite échelle, cette réaction est quantitative. Elle implique l'utilisation de BCl_3 dans le DCM à -78°C et est terminée en 10 min.¹⁷² Toutefois, les conditions opératoires sont difficilement reproductibles et les rendements chutent lorsque les quantités de substrat deviennent plus importantes (10% pour 100 mg de **4.187**, figure 4.93).

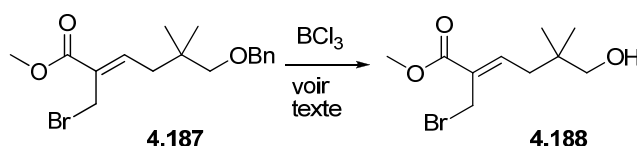


Figure 4.93 : déprotection de l'éther benzylique

N'ayant pas trouvé d'alternative intéressante à la déprotection de l'éther benzylique, nous avons décidé de changer de groupement protecteur. L'aldéhyde **4.189** possédant un PMB au lieu du benzyle est préparé au départ du diol **4.110**.¹⁷³ La réaction d'homologation de Wittig génère le composé **4.190** (figure 4.94).

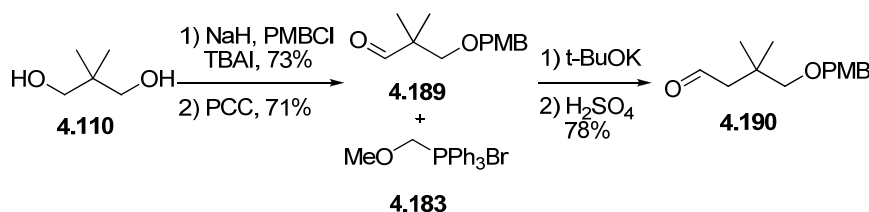


Figure 4.94 : synthèse de l'aldéhyde **4.190**

L'hydroalumination du propiolate de méthyle, suivie de son addition sur l'aldéhyde **4.190**, sont réalisées avec un rendement moyen. Il est

¹⁷² (a) Povlock T. *Tetrahedron Lett.* **1967**, 4131. (b) Siu T., Cox C. D., Danishefsky S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, 115, 5787.

¹⁷³ Eisai RandD Management Co., Ltd. Patent : US2008/21226 A1, **2008**.

légèrement supérieur à celui observé pour la transformation équivalente de l'éther benzylique. La bromation subséquente a du être effectuée par NBS/Me₂S¹⁷⁴, car l'utilisation de PBr₃ ne conduisait pas au produit attendu, et ce, malgré une conversion totale. La déprotection de l'alcool benzylique et son oxydation par le periodinane de Dess-Martin (DMP) permettent ensuite d'obtenir l'aldéhyde convoité **4.191** (figure 4.95).¹⁷⁵

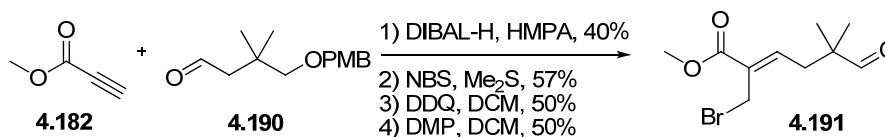


Figure 4.95 : synthèse de l'aldéhyde **4.191**

La cyclisation intramoléculaire, induite par une réaction d'allylation au chrome, a ensuite été étudiée sur le composé **4.191** dans les conditions précédemment décrites (voir figure 4.57 p. 161). N'observant aucune conversion à température ambiante, le milieu est chauffé au reflux du THF. Après 48h, le seul produit isolé est l'alcool **4.192**. Ce dernier est probablement issu d'une α -addition de l'allylchrome **4.193** sur l'aldéhyde (figure 4.96). Nous avons donc tenté de promouvoir cette réaction par un autre métal.

¹⁷⁴ Motozaki T., Sawamura K., Suzuki A., Yoshida K., Ueki T., Ohara A., Munakata R., Takao K.-I., Tadano K.-I. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2265.

¹⁷⁵ Kanada R. M., Itoh D., Nagai M., Nijima J., Asai N., Mizui Y., Abe S., Kotake Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 4350.

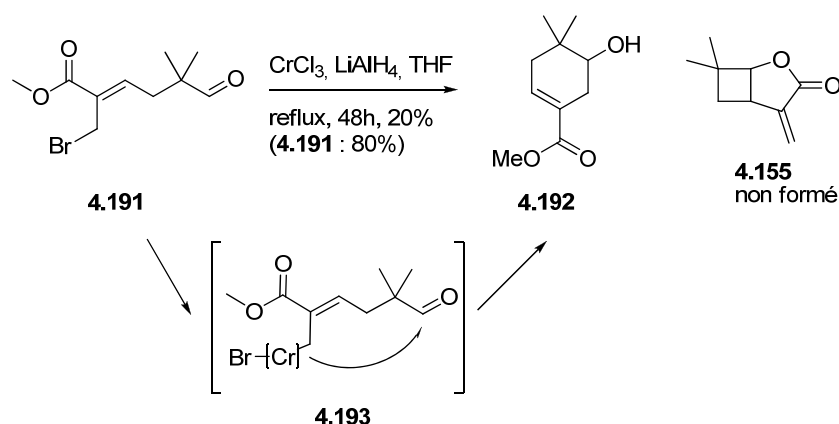


Figure 4.96 : cyclisation intramoléculaire au chrome

L'indium, également connu pour effectuer des allylations γ ,¹⁷⁶ est finalement étudié. Ce métal, introduit dans le milieu réactionnel sous forme de suspension en phase aqueuse, conduit quantitativement au cyclobutanol **4.194** tant attendu, de stéréochimie relative *cis* (figure 4.97).¹⁷⁷

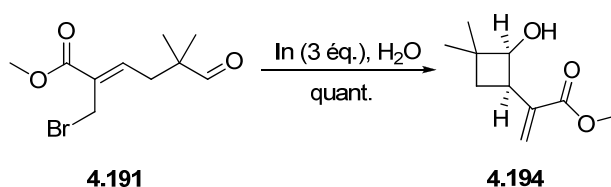


Figure 4.97 : cyclisation intramoléculaire à l'indium

Les deux états de transition proposés sont représentés à la figure 4.98. Le premier, **TS1**, implique un seul atome d'indium et le produit obtenu est *syn*. Dans le second, **TS2**, l'aldéhyde est activé par un deuxième atome d'indium et le produit majoritairement obtenu aurait été *anti*.

¹⁷⁶ (a) Araki S., Ito H., Butsugan Y. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 1833. (b) Ranu, B. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2347.

¹⁷⁷ Bryan V. J., Tak-Hang C. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5341.

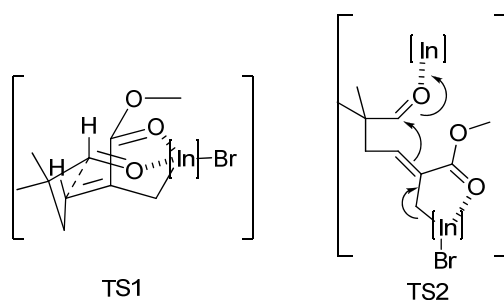


Figure 4.98 : états de transition proposés pour la formation du cyclobutanol

Ainsi s'achève le travail réalisé sur la synthèse de la (+)-pestalotiopsine A durant cette thèse de doctorat.

6. Conclusions et perspectives

Durant notre travail sur la synthèse de la (+)-Pestalotiopsine A, nous sommes parvenus à préparer l'aldéhyde **4.2** en 3 étapes à partir de l'alcool **4.25**. Ce dernier a pu être généré par une réaction d'échange halogène-métal sur le dérivé iodé **4.7**, suivie de l'addition de l'aldéhyde **4.6**. Un rendement de 55 % a été obtenu pour cette transformation. Le produit majoritaire possède une configuration *trans*. Le rapport des isomères *trans/cis* est de 4/1 (figure 4.99).

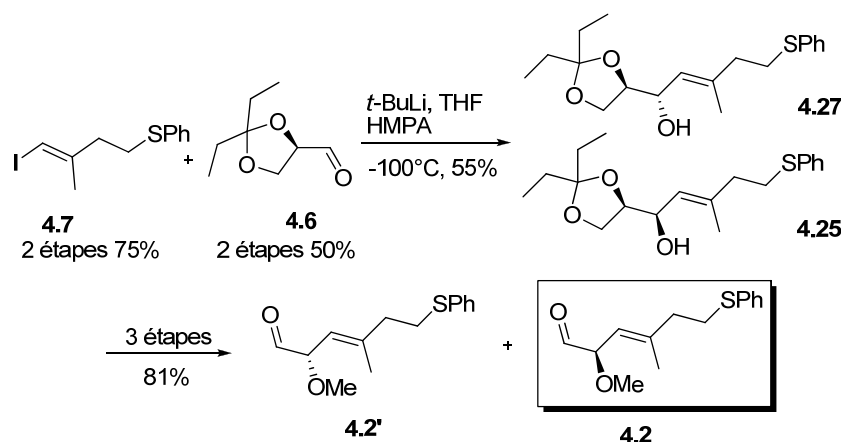
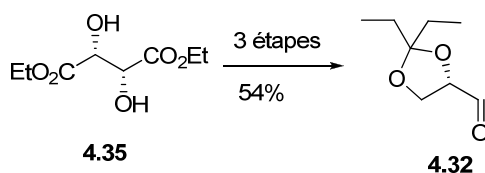


Figure 4.99 : formation du fragment comportant un aldéhyde

Pour fabriquer l'aldéhyde énantiopur **4.2** majoritairement, par cette méthode, il est nécessaire d'utiliser le (*L*)-glycéraldéhyde-pentylidène. Nous avons ainsi développé une nouvelle synthèse, courte et efficace, de ce substrat chiral largement utilisé en synthèse organique. Notre stratégie, très simple, réside en la réduction des deux esters du *L*(+)-diéthyl tartrate **4.35** en alcools, suivie d'une étape de monoprotection et d'une coupure oxydante (figure 4.100).¹⁷⁸


 Figure 4.100 : (*L*)-glycéraldéhyde-pentylidène

La bicyclolactone **4.38**, l'autre fragment devant constituer le squelette du produit naturel, a également été préparée. L'utilisation de l'orthoester **4.40** a permis sa synthèse en seulement deux étapes via le buténolide **4.39** (figure 4.101).

¹⁷⁸ Terfort A., *Synthesis*, **1992**, 951.

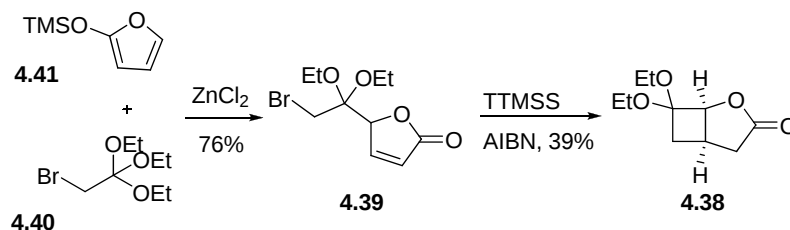


Figure 4.101 : bicyclolactone via un orthoester

Les premières tentatives de couplage nous ont permis de savoir qu'il était plus judicieux d'unir ces deux fragments (**4.38** et **4.2**) par une réaction d'aldolisation. Malheureusement, les problèmes rencontrés au niveau de la réactivité de la bicyclolactone ne nous ont pas incités à aller plus loin dans cette étude. Toutefois, ils ont conduit à des découvertes intéressantes.

D'autres buténolides fonctionnalisés ont été préparés, au départ d'orthoesters cycliques et acycliques, avec d'excellents rendements (figure 4.102). Le triflate de zinc s'est avéré être un excellent catalyseur pour la réaction de condensation avec le TMSOF et peut être une alternative intéressante à l'utilisation du chlorure de zinc.

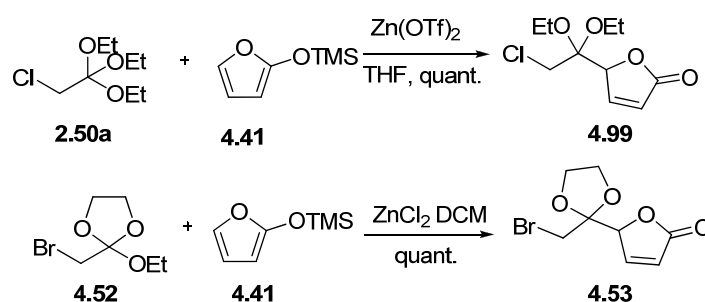


Figure 4.102 : réactions de condensation

Une tentative de préparation des bicyclolactones énantiopures a été entreprise via l'orthoester chiral **4.47** et la sulfinimine chirale **4.57**. Les

buténolides énantiopurs correspondants ont bien été obtenus, même si la suite de la synthèse s'est avérée infructueuse (figure 4.103).

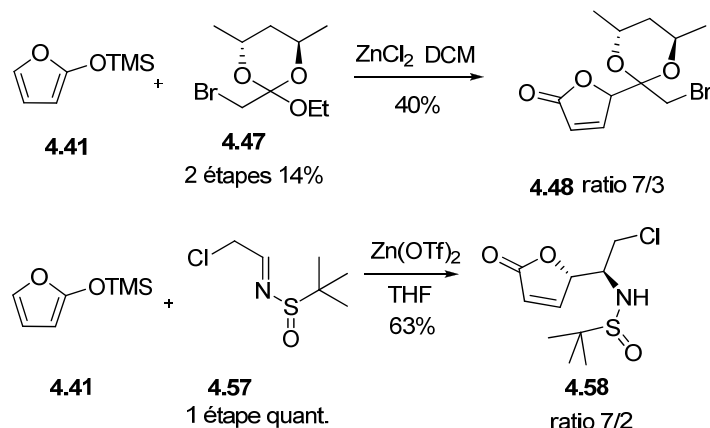


Figure 4.103 : buténolides chiraux

Le travail qui a été accompli afin de remplacer les acétals par un *gem*-diméthyle n'a pas donné le résultat escompté. Cependant, ces essais ont permis de mettre en avant des réactions particulières de *trans*-thio-acétalisation, dont la formation d'un thio-orthoester mixte dans les conditions de Corey et la préparation de dithianes dans de nouvelles conditions (4.104).

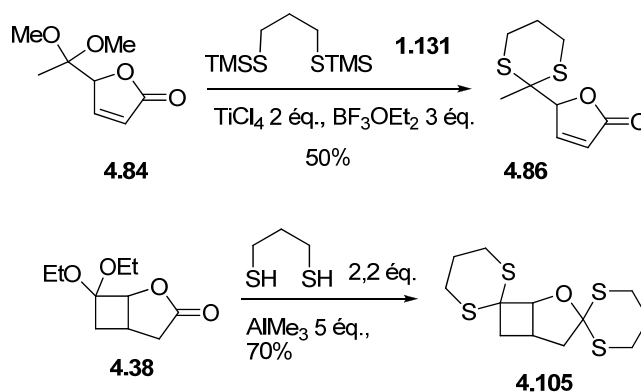


Figure 4.104 : formation de dithianes

Ayant rencontré des difficultés à exploiter la bicyclolactone et les buténolides, présentés dans les figures ci-dessus, pour la synthèse de la (+)-Pestalotiopsine A, nous avons préparé d'autres types de buténolides.

Les lactones *exo*-méthyléniques possédant des halogènes, éther benzylique et ester ont pu être obtenues par une réaction d'allylation intermoléculaire catalysée par le chrome (figure 4.105).

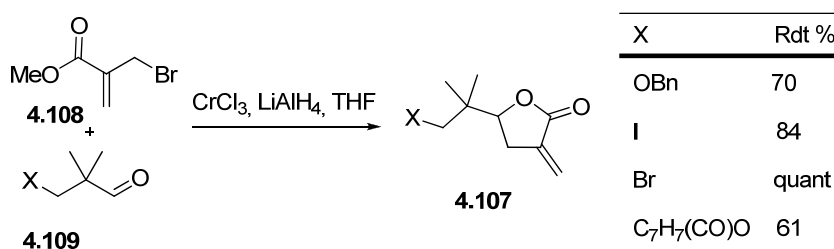


Figure 4.105 : couplages au chrome

Afin d'accéder à la double liaison *endo*-cyclique fonctionnalisée, nous avons préparé les buténolides **4.196** par une séquence d'oxydation suivie d'une *O*-alkylation (figure 4.106).

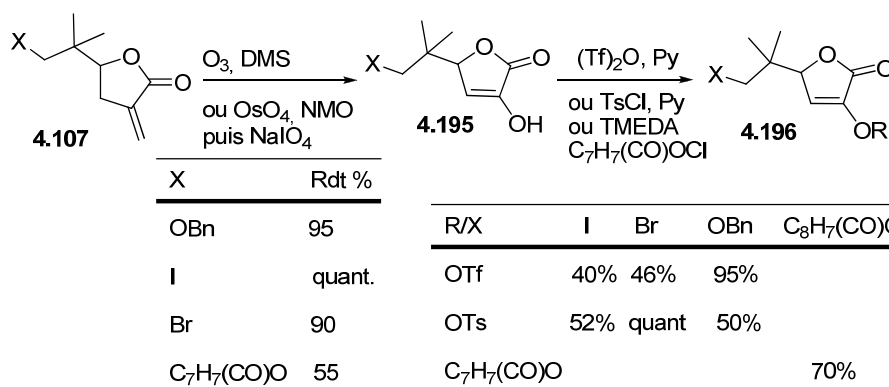


Figure 4.106 : buténolides fonctionnalisés

Les différents essais de cyclisation sur ces dérivés n'ayant pas été concluants, nous avons tenté de préparer des buténolides possédant des lactones *exo*-méthyléniques activées. Les précurseurs ci-dessous (figure 4.107) ont bien été obtenus, mais n'ont malheureusement pas conduit aux produits attendus de manière satisfaisante.

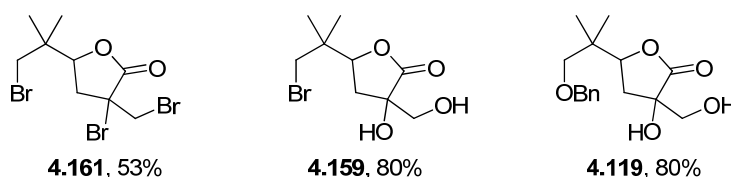


Figure 4.107 : modifications des alcènes

Dans notre étude pour synthétiser la bicyclobactone de la (+)-pestalotiopsine A, nous sommes finalement parvenus à préparer le cyclobutanol **4.194** en 7 étapes à partir de l'aldéhyde **4.190** et du méthyl propiolate avec un rendement global de 6%, sans aucune optimisation (figure 4.108). Les étapes clefs sont une carbo-vinylation et une cyclisation intramoléculaire catalysée par l'indium.

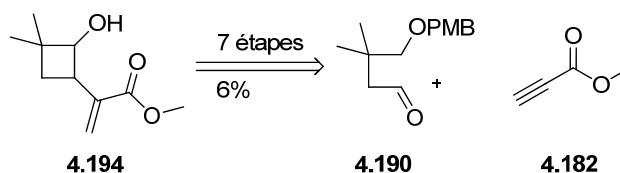


Figure 4.108 : formation du cyclobutanol

La lactonisation en milieu acide du composé **4.194** devrait par la suite conduire au bicyclobactone **4.155**. Les dernières modifications à apporter impliqueraient alors une ozonolyse, la réduction de la cétone en alcool correspondant et la substitution de ce dernier par un brome, afin d'accéder à la molécule **4.148** (figure 4.109).



Nous pensons également préparer la bicyclolactone énantiopure en utilisant un catalyseur chiral. Ce réactif contiendrait un atome d'indium entouré de ligands chiraux susceptibles d'induire une sélectivité lors de l'attaque de l'allylindium sur l'aldéhyde. Il serait ainsi possible d'utiliser des ligands tels que¹⁷⁹ le binol **4.197** ou le dérivé de l'aminoalcool **4.198** (figure 4.110).¹⁸⁰



La réaction de Reformatskii¹⁸¹ entre le bromo-ester énantiopur **4.199** et l'aldéhyde **4.2** conduirait à l'alcool **4.199**. Les nouveaux centres stéréogènes formés lors de cette réaction devraient être ceux indiqués à la figure 4.111. Ils résulteraient de l'induction asymétrique provenant des centres chiraux déjà présents dans les réactifs.

¹⁷⁹ Haddad T. D., Hirayama L. C., Buckley J. J., Singaram B. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 889.

¹⁸⁰ Cook G. R., Kargbo R., Maity B. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2767.

¹⁸¹ Reformat'skii S. *J. Russ. Phys. Chem. Soc.* **1890**, 22, 44.

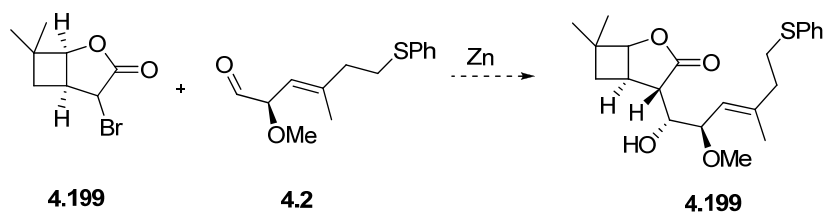


Figure 4.111: réaction de Reformatskii

Après protection de l'alcool, oxydation du soufre et formation de la cyclobutanone, le composé **4.200** sera en notre possession. Ces étapes ne devraient poser aucun problème, car elles ont été effectuées avec un certain succès sur un modèle similaire, comme nous l'avons vu précédemment. Enfin, la double cyclisation anionique pourra être testée et il ne restera plus alors qu'à modifier quelques fonctions sur la lactone **4.201** pour terminer la synthèse totale de la (+)-pestalotiopsine A (figure 4.112)

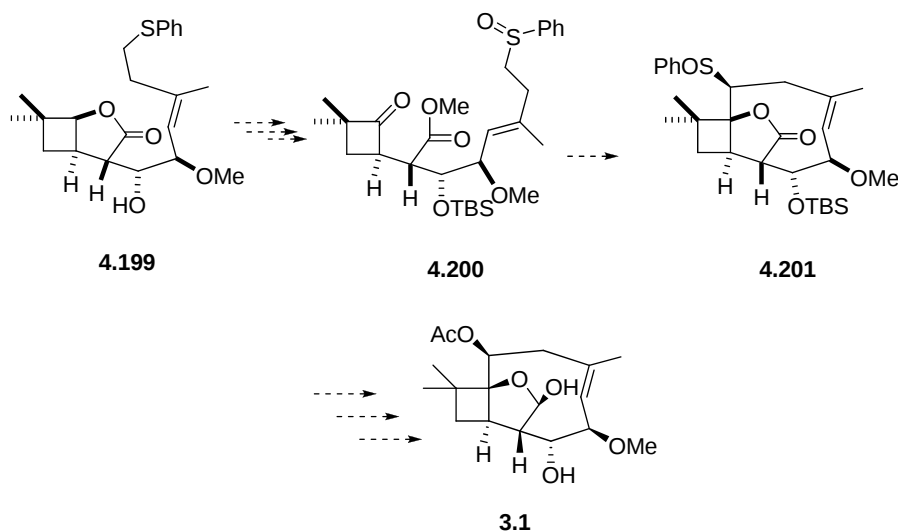


Figure 4.112: étapes envisagées pour la synthèse de la (+)-pestalotiopsine-A

Chapitre 5 : La lactone du vin

La lactone du vin possède également un bicycle fonctionnalisé. Comme nous avons pu le voir dans les chapitres précédents, nous avons mis au point un certain nombre d'outils synthétiques pour préparer ce type de structures. L'utilisation d'orthoesters, pour obtenir ce produit, semble tout à fait appropriée dans ce cas de figure et serait une illustration intéressante de notre méthodologie.

Dans ce chapitre, nous allons nous attarder sur les synthèses de la lactone du vin décrites dans la littérature. Ensuite, les résultats obtenus au sein de notre laboratoire, au départ d'orthoesters, seront présentés.

1. Généralités

La lactone du vin **5.1** est un produit odorant (seuil olfactif : 0,0002 ng/L), à l'odeur semblable à celle de la noix de coco. De ce fait, elle suscite un grand intérêt pour les industries cosmétique et alimentaire, ou encore la parfumerie.

Ce produit naturel a tout d'abord été identifié par I. A. Southwell en 1975, au sein d'un groupe de lactones terpénoïdes bicycliques présentes dans l'urine de koala.¹⁸² Son nom lui a été attribué environ 20 ans plus tard, lorsqu'elle a été isolée par H. Guth parmi les constituants de vin blanc de type Gewürtztraminer ou Scheurebe.¹⁸³ On la retrouve également dans les vins rouges jeunes, le poivre noir, le jus d'orange, ainsi que dans les pommes et les pamplemousses.

¹⁸² Southwell I. A. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 24, 1885

¹⁸³ Guth H. *Helv. Chim. Acta* **1996**, 79, 1559.

D'un point de vue structural, la lactone du vin est une lactone bicyclique composée d'une butyrolactone fusionnée à un cycle à six chaînons possédant une jonction de cycle *cis*. Une oléfine trisubstituée, ainsi qu'un troisième centre chiral, complètent sa structure et sont d'autant plus de défis synthétiques (figure 5.1).

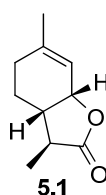


Figure 5.1 : lactone du vin

La biosynthèse de la lactone du vin débute avec le linalol **5.2**, stocké dans le raisin. Après hydrolyse du lien glycosidique du composé **5.3** par une β -glucosidase, l'acide **5.4** est généré. Ce dernier, en milieu acide, conduit à la lactone du vin par réarrangement cationique. La biosynthèse présumée de la lactone **5.1** via le carbocation **5.5** est reprise ci-dessous (figure 5.2).¹⁸⁴

¹⁸⁴ (a) Luan F., Degenhardt A., Mosandl A., Wüst M. *J. Agric. Food Chem.* **2006**, 54, 10245. (b) Giaccio J., Capone D. L., Hakansson A. E., Smyth H. E., Elsey G. M., Sefton M. A., Taylor D. K. *J. Agric. Food Chem.* **2011**, 59, 660.

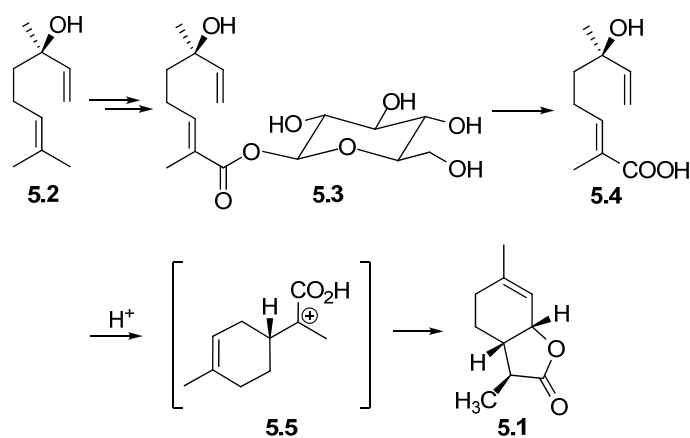


Figure 5.2 : biosynthèse de la lactone du vin

2. Synthèses totales décrites

Cette molécule a déjà été la cible de nombreux groupes de recherche, dont les synthèses vont maintenant être présentées.

2.1. Synthèses de Guth

La première synthèse de la lactone du vin a été décrite par H. Guth, à partir de la cyclohexénone **5.6** et de l'iodoester **5.7**. Le produit de substitution obtenu **5.8** est ensuite réduit et saponifié. Une macrolactonisation de Keck termine la synthèse et conduit aux 8 stéréoisomères de la lactone du vin (figure 5.3).¹⁸⁵

¹⁸⁵ (a) Hijfte L. V., Vandewalle M. *Tetrahedron* **1980**, 40, 4371. (b) Fujii H., Oshima K., Utimoto K. *Chem. Lett.* **1991**, 1847. (c) Pirkle W. H., Adams P. E. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 4111

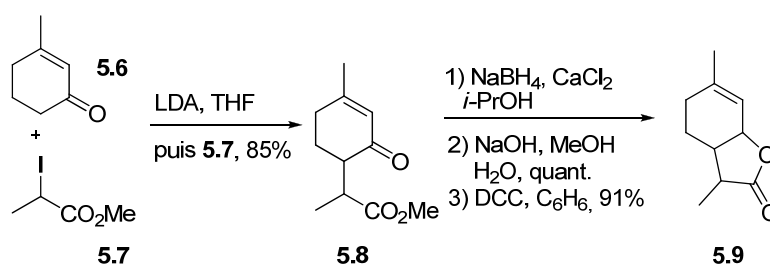


Figure 5.3 : synthèse de 8 stéréoisomères de la lactone du vin par Guth

Afin d'assigner la stéréochimie absolue de la lactone du vin, jusqu'alors inconnue, le même auteur a préparé les deux énantiomères de **5.9**. Cette voie de synthèse, uniquement qualitative, est décrite sans rendements. Le cyclohexène **5.12** est préparé par une réaction de Diels-Alder entre l'acrylate **5.11** et l'isoprène **5.10**. Après la réduction de l'ester **5.12**, l'alcool **5.13** correspondant est transformé en l'acide carboxylique **5.14** via un nitrile intermédiaire. Une séquence oxydation/lactonisation génère alors les lactones *syn* **5.15** et **5.16**. Enfin, une alkylation *exo*, hautement stéréosélective, conduit finalement à la lactone du vin **5.1** et à son énantiomère **5.17** (figure 5.4).

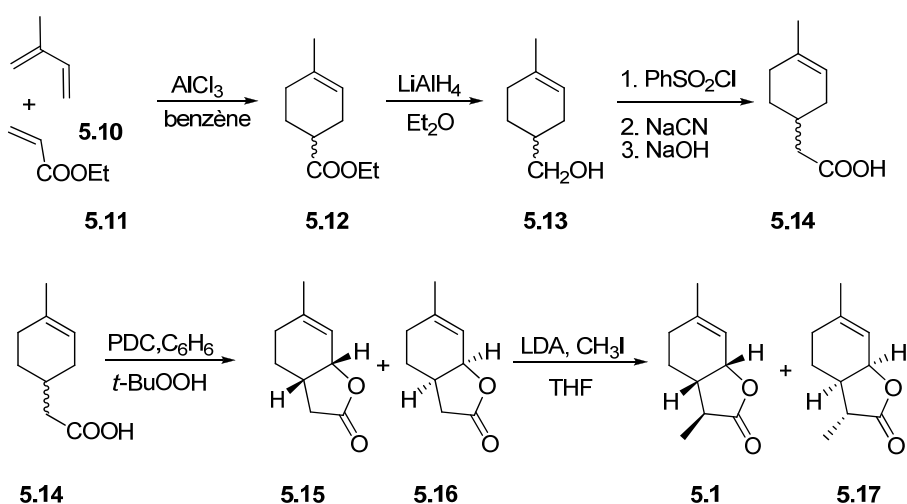


Figure 5.4 : synthèse des énantiomères de la lactone du vin par Guth

H. Guth a également décrit une troisième synthèse de la lactone du vin au départ du (+)-limonène énantiotpur. L'oxydation subséquente à l'hydroboration de celui-ci conduit à un mélange de deux diastéréoisomères de l'acide **5.19**. Une seconde réaction d'oxydation est suivie d'une lactonisation intramoléculaire, conduisant à la lactone du vin **5.1** et à son épimère **5.20** dans un mélange équimolaire. Cette synthèse, quoique très élégante, ne permet pas d'accéder à la lactone du vin de façon stéréosélective (figure 5.5).

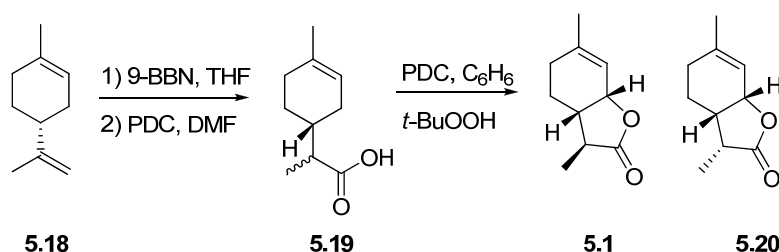


Figure 5.5 : synthèse de la lactone du vin et de son épimère **5.20** par Guth

Les synthèses de Guth ont cependant permis de déterminer la stéréochimie exacte de la lactone du vin.

2.2. Synthèse de Bartlett et Piazza

Bartlett et Piazza ont préparé la lactone du vin avant même que sa stéréochimie absolue n'ait été déterminée par les travaux de Guth. Ils l'ont obtenue en 1981, sous la forme d'un mélange racémique, au départ d'un alcool allylique diastéréoisomériquement pur.¹⁸⁶

La synthèse proposée par les auteurs commence par la réaction entre l'alcool racémique *anti* **5.21** et l'orthoester **1.6**. Après la formation, en

¹⁸⁶ Bartlett P.A., Piazza C.F. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 3896.

milieu acide, de l'acétal de cétène **5.22**, le réarrangement de Johnson-Claisen conduit à l'acide **5.23**, après saponification. Ce dernier subit une séquence de réactions : bromolactonisation, élimination et méthylation, afin de fournir la lactone du vin **5.1** ainsi que son énantiomère (figure 5.6).

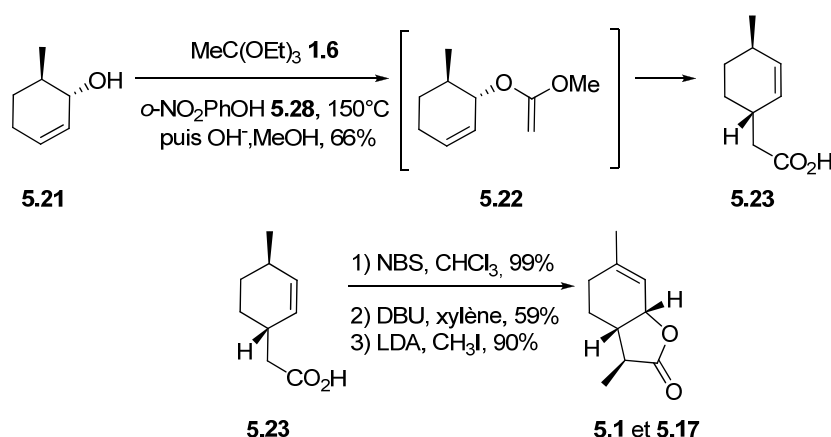


Figure 5.6 : synthèse de la lactone du vin et de son énantiomère par Bartlett et Piazza

Cette approche intéressante souffre de l'accès difficile à l'alcool **5.21**, qui permet de générer stéréosélectivement la lactone du vin.

2.3. Synthèse de San-Ei Gen F.F.I.

Une autre synthèse très courte de la lactone du vin est décrite dans les brevets de la compagnie SAN-EI GEN F.F.I.¹⁸⁷ Cette synthèse débute par l'alkylation du cyclohexène **5.6** par le bromure **5.24**. Une réduction du composé **5.25**, par BH_3 en présence de l'oxazaborolidine chirale **5.26** comme catalyseur, conduit à l'alcool **5.27** sous la forme des deux

¹⁸⁷ (a) SAN-EI GEN F.F.I., INC. Patent : US2009/0118157 A1. (b) SAN-EI GEN F.F.I., INC. Patent : EP1787975 A1, 2007.

diastéréoisomères *syn* et *anti*. Après saponification de l'ester et lactonisation de l'hydroxy-acide intermédiaire, les deux isomères sont séparés et la lactone du vin **5.1** est obtenue par alkylation de **5.15** (figure 5.7).

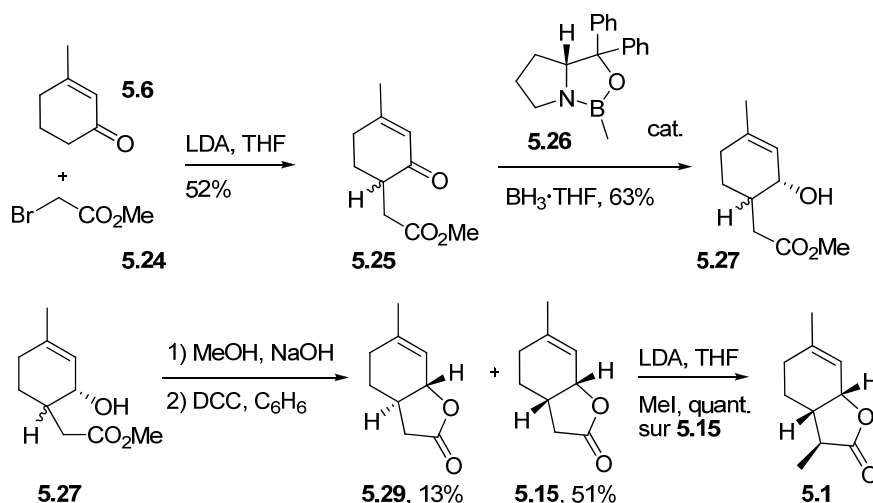


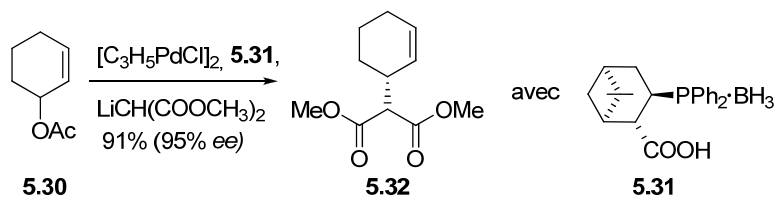
Figure 5.7 : synthèse de la lactone du vin de SAN-Ei Gen F.F.I.

Cette synthèse, très courte et efficace, a néanmoins le désavantage de nécessiter la séparation des diastéréoisomères **5.29** et **5.15**.

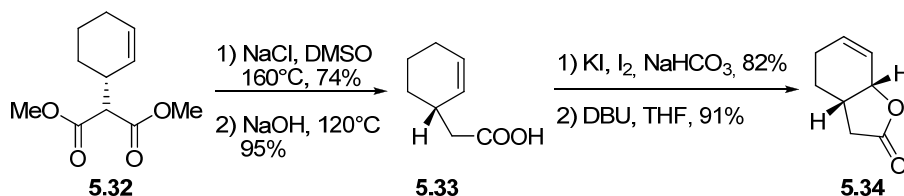
2.4. Synthèse de Bergner et Helmchen

Bergner et Helmchen¹⁸⁸ proposent une synthèse énantiosélective à partir du malonate énantiotpur **5.32**. Celui-ci est préparé par la substitution d'un acétate allylique racémique **5.30**, catalysée par un complexe de palladium possédant des ligands chiraux **5.31** (figure 5.8).

¹⁸⁸ Bergner E. J., Helmchen G. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 419.

Figure 5.8 : synthèse du malonate **5.32**

Le malonate **5.32** subit une décarboxylation de Krapcho suivie d'une saponification. Le produit **5.33** ainsi obtenu conduit à la lactone **5.34**, après iodolactonisation et élimination (figure 5.9).

Figure 5.9 : synthèse de la lactone **5.34**

Les étapes subséquentes de la synthèse permettent d'introduire les deux groupements méthyles de la lactone du vin. La première réaction consiste en l'ouverture de la lactone **5.34** par un organocuvieux, selon un mécanisme de type $\text{S}_{\text{N}}2'$, afin de générer l'acide **5.23**. Ensuite, la séquence précédente iodolactonisation/élimination est répétée. Enfin, une réaction d'alkylation conduit à la lactone du vin (figure 5.10).

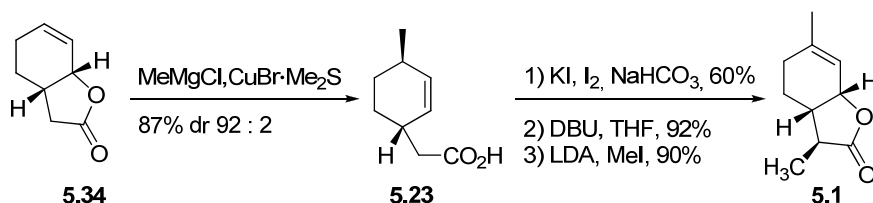


Figure 5.10 : synthèse de la lactone du vin par Helmchen

Cette approche, bien qu'énantiopure, nécessite de nombreuses étapes et est assez laborieuse. De plus, la stratégie est peu adaptée à l'introduction des deux méthyles.

2.5. Synthèse de Chavan *et al.*

La synthèse proposée par Chavan *et al.* est réalisée au départ du (+)-*trans*-isolimonène.¹⁸⁹ Une réaction d'hydroboration de **5.35** conduit à l'alcool **5.36**, dans lequel le nouveau centre stéréogénique formé n'est pas contrôlé. L'acide correspondant **5.37** est préparé par oxydation dans les conditions de Jones. L'iodolactonisation subséquente, en présence de trichlorure de fer, génère l'iodure **5.38** avec un rendement de 59% (figure 5.11).

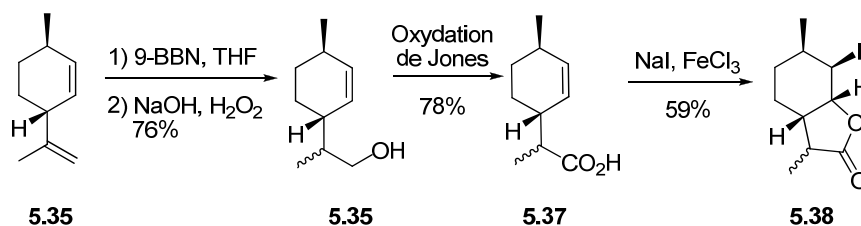


Figure 5.11 : synthèse de la lactone du vin par Chavan *et al.*

Les deux diastéréoisomères **5.39** et **5.40** sont alors séparés et traités par du DBU pour conduire aux lactones **5.1** et **5.20** (figure 5.12).

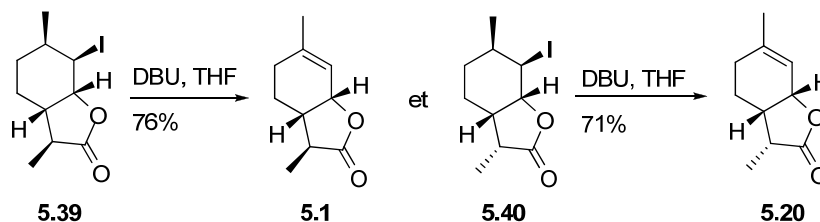


Figure 5.12 : synthèse de la lactone du vin par Chavan *et al.* (suite)

¹⁸⁹ Chavan S. P., Kharul R. K., Sharma A. K., Chavan S. P. *Tetrahedron: Asym.* **2001**, 12, 2985.

Le problème majeur de cette synthèse réside dans l'accès au *trans*-limonène. En effet, il a un coût d'achat très élevé (environ 165 € pour 1 mL) et sa préparation nécessite de nombreuses étapes de synthèse.¹⁹⁰ De plus, un seul des deux centres chiraux de ce produit naturel est conservé. Enfin, la stéréochimie du centre asymétrique nouvellement introduit n'est pas contrôlée.

2.6. Synthèse de Serra et Fuganti

Serra et Fuganti ont publié une synthèse de la lactone du vin au cours de laquelle la formation du cycle à 6 chaînons est effectuée par une réaction de Diels-Alder entre le diène **5.43** et l'oléfine **5.45**.¹⁹¹ Le diène **5.43** est facilement préparé à partir de l'acrylate **5.41** et d'anhydride acétique.¹⁹² Quant à l'autre partenaire de couplage, le diénophile **5.45**, deux étapes sont nécessaires pour le générer au départ du diol **5.44**.¹⁹³ Le produit de réaction de ces deux composés, au reflux du benzène, est le cyclohexène **5.46**, dans lequel la stéréochimie relative des deux centres formés est *cis* (figure 5.13).

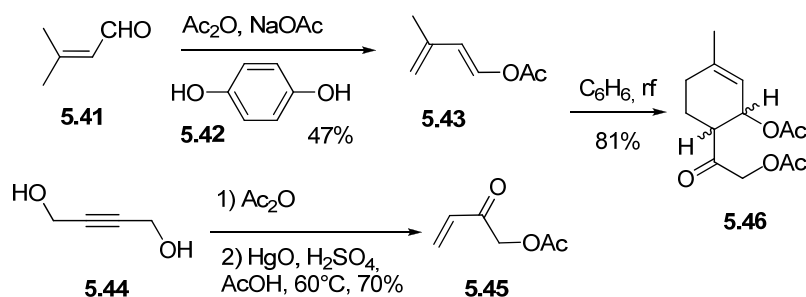


Figure 5.13 : synthèse du cyclohexène **5.46**

¹⁹⁰ (a) Vig O. P. *Indian J. Chem.* **1967**, 5, 541. (b) Cocker W. *J. Chem. Soc.* **1969**, 1302. (c) Mereshkowski B. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1925**, 4, 1184.

¹⁹¹ Serra S., Fuganti C. *Helv. Chim. Acta* **2002**, 85, 2489.

¹⁹² Banks R. E., Miller J. A., Nunn M. J., Stanley P., Weakley T. J., Ullah Z. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1981**, 1096.

¹⁹³ Andersen S. H., Das N. B., Jorgensen R. D., Kjeldsen G., Knudsen J. S., Sharma S. C., Torssell K. B. *Acta Chem. Scand.* **1982**, B36, 1.

Le carbonyle du cyclohexène **5.46** subit alors une méthylation de Wittig et les acétates sont saponifiés afin de conduire au diol **5.47** racémique. Une résolution enzymatique subséquente permet d'obtenir le produit **5.48** optiquement actif (figure 5.14).

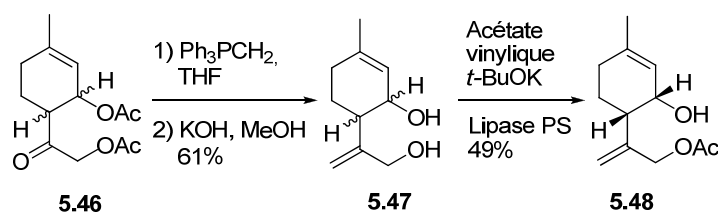


Figure 5.14 : synthèse du cyclohexène **5.48** énantiopur

La lactone correspondante **5.49** est préparée par saponification de l'acétate **5.48** et oxydation chimiosélective. Par la suite, la réduction de l'énone par le magnésium en présence de méthanol conduit au composé **5.20** et non à la lactone du vin. L'épimérisation menant à celle-ci a pu être réalisée en soumettant la lactone **5.20** à des conditions thermodynamiques de déprotonation/protonation (figure 5.15).¹⁹⁴

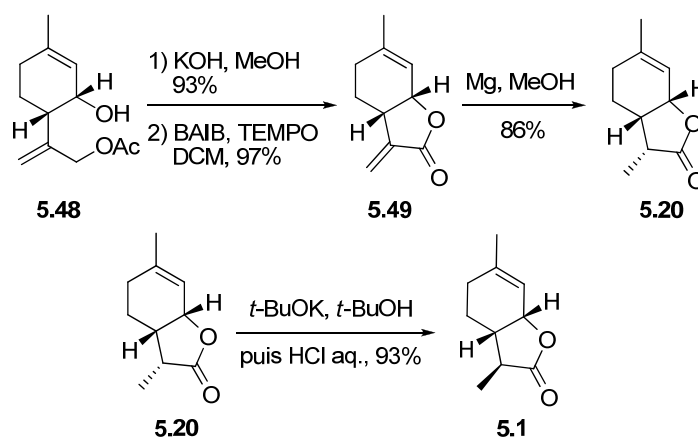


Figure 5.15 : synthèse de la lactone du vin par Serra et Fuganti

¹⁹⁴ Serra S., Fuganti C. *Helv. Chim. Acta* **2004**, 87, 2100.

Lors de cette synthèse, la moitié du produit de cycloaddition est malheureusement perdue, durant l'étape de résolution enzymatique. Un point très intéressant de cette stratégie est l'épimérisation du centre chiral en α de la lactone pour fournir le produit désiré, qui s'avère être le composé thermodynamique.

2.7. Synthèse d'O'Connor *et al.*

L'approche présentée par O'Connor *et al.* pour la synthèse de la lactone du vin est également basée sur la réaction de Diels-Alder. Toutefois, c'est sa variante intramoléculaire qui est employée.¹⁹⁵

Le fluorure d'acyle **5.52** est synthétisé à partir de l'acide **5.50** en présence de fluorure cyanurique **5.51**. Le silyloxydiène **5.53** est, quant à lui, préparé au départ de l'aldéhyde insaturé **5.41** et de TMSCl. Le précurseur de la réaction de Diels-Alder, le triène **5.54** est produit par une réaction de couplage entre le silyloxydiène conjugué **5.53** et le fluorure d'acyle **5.52**, catalysée au fluorure de *n*-tétrabutylammonium (TBAF) (figure 5.16).

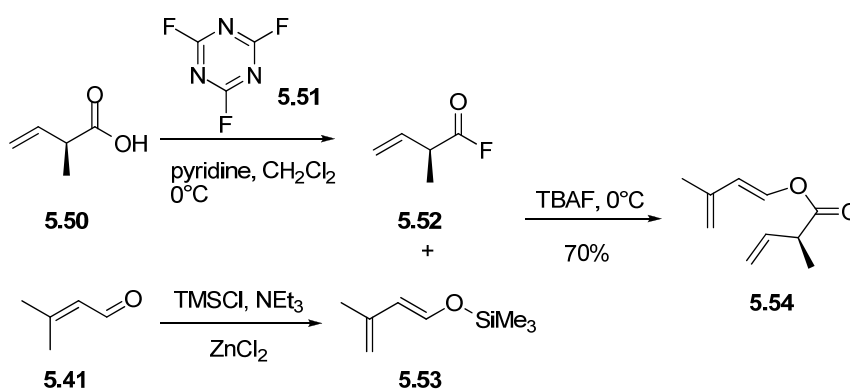


Figure 5.16 : synthèse de la lactone du vin par O'Connor *et al.*

¹⁹⁵ O'Connor P. D., Bin Kim U., Brimble M. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4405.

La cycloaddition est ensuite réalisée sous irradiation micro-ondes, à haute température. La sélectivité observée par les auteurs est excellente, et nettement en faveur de la lactone du vin. Malheureusement, le rendement est par contre très faible (seulement 25%) (figure 5.17).

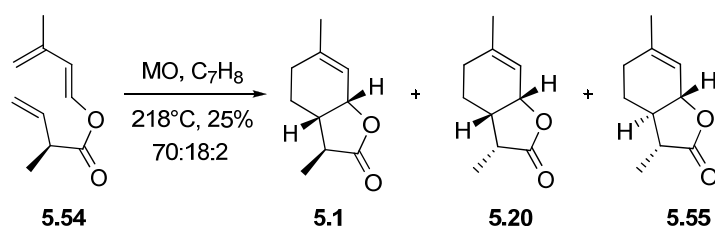


Figure 5.17 : synthèse de la lactone du vin par O'Connor *et al* (suite).

Cette voie de synthèse présente un certain intérêt, notamment de par son faible nombre d'étapes. Toutefois, afin de la rendre optimale, il faudrait envisager des modifications permettant d'obtenir un meilleur rendement pour l'étape de cycloaddition de Diels-Alder, tout en conservant la sélectivité obtenue.

3. Synthèse à partir d'orthoesters, résultats du laboratoire

Notre laboratoire s'est également intéressé à la synthèse de la lactone du vin. Les premiers résultats obtenus pour cette synthèse au départ d'orthoesters vont être présentés dans cette section.

3.1. Résultats obtenus par Nuno Maulide

L'approche envisagée visait à préparer la lactone du vin **5.1** à partir du dérivé **5.56**. Ces bicycles peuvent être facilement préparés, par la méthodologie du laboratoire, au départ d'éthers d'énol silylés

aromatiques **4.41** et d'orthoesters fonctionnalisés **5.57**, comme nous l'avons décrit à la fin du premier chapitre de ce manuscrit (figure 5.18).¹⁹⁶

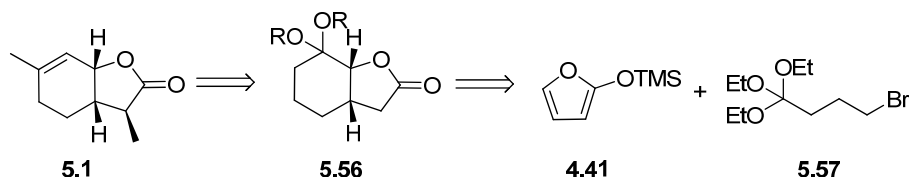


Figure 5.18 : 1^{ère} stratégie impliquant les orthoesters

Après couplage de l'orthoester **4.57** et du TMSOF **4.41**, la cyclisation radicalaire du bromure **5.58** conduit au bicycle **5.59** avec de très bons rendements (figure 5.19).

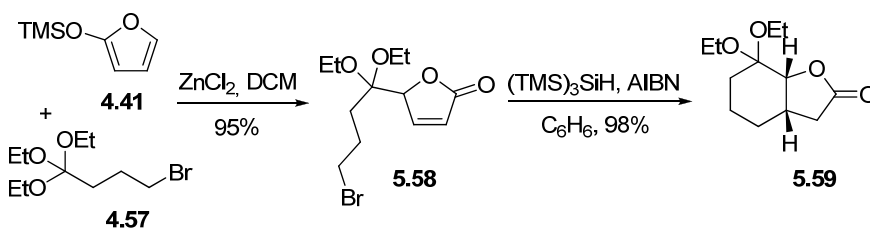


Figure 5.19 : synthèse du bicycle **5.59**

L'hydrolyse de l'acétal **5.59** catalysée au CAN, dans des conditions mises au point par notre laboratoire, permet d'obtenir la cétone correspondante **5.60**.¹⁹⁷ Malheureusement, le Dr N. Maulide n'est pas parvenu à effectuer la réduction chimiosélective de cette dernière et il n'a pas pu obtenir l'alcool **5.61** (figure 5.20).

¹⁹⁶ Maulide N., Thèse de doctorat, Université catholique de Louvain, **2007**.

¹⁹⁷ (a) Markó I. E., Ates A., Gautier A., Leroy B., Plancher J.-M., Quesnel Y., Vanherck J. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3207. (b) Ates A., Gautier A., Markó I. E. *Tetrahedron* **2003**, 59, 8989. (c) Maulide N., Markó I. E. *Synlett* **2005**, 2195.

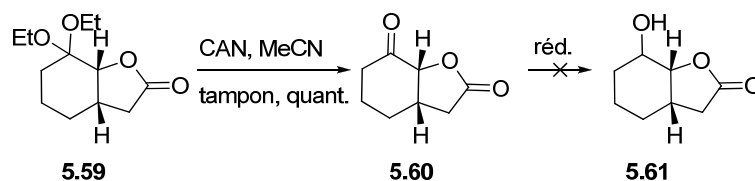


Figure 5.20 : vers l'alcool 5.61

Il a alors tenté la réduction de l'équivalent α -méthylé **5.63**. Afin de préparer ce substrat, la lactone **5.59** est alkylée et le produit résultant **5.62** est hydrolysé, selon le protocole précédemment décrit (figure 5.21).

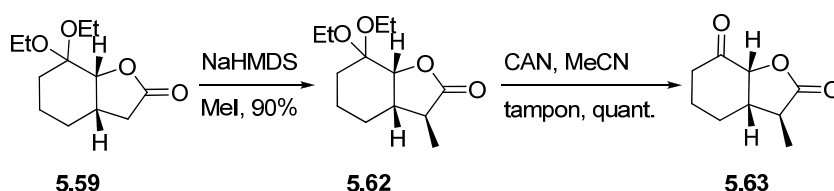


Figure 5.21 : synthèse du bicyclic 5.63

La réduction du composé **5.63** conduit bien à l'alcool **5.64** avec un bon rendement et une excellente sélectivité. Malheureusement, les tentatives d'élimination de ce dernier, de manière directe, n'ont pas été fructueuses et l'alcène **5.65** n'a pas été obtenu (figure 5.22).

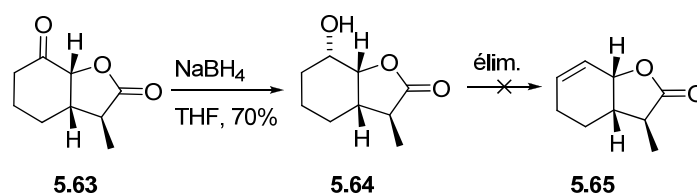


Figure 5.22 : synthèse du bicyclic 5.65

Un moyen de favoriser l'élimination consiste à générer un alcène plus stable. La déshydratation du composé **5.67** devrait donc conduire

directement à l'oléfine trisubstituée et donc, à la lactone du vin. La lactone bicyclique **5.66** a bien été obtenue par méthylation de la cétone **5.63**. Toutefois, elle n'a pas pu être réduite en l'alcool **5.67** attendu (figure 5.23).

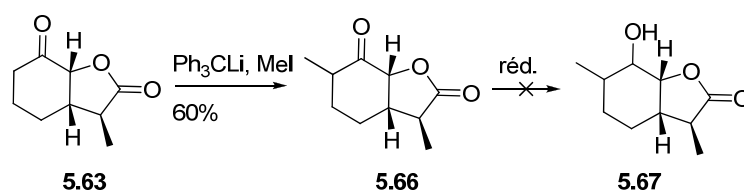


Figure 5.23 : synthèse du bicyclic 5.67

Dans une seconde approche le Dr N. Maulide s'est intéressé à la synthèse de la lactone du vin au départ du furanne préalablement méthylé **4.42**. Le couplage de ce dernier avec l'orthoester **4.57**, suivi d'une cyclisation radicalaire, permet de générer le bicyclic **5.70**. Malheureusement, le centre chiral portant le groupe méthyle est formé avec la stéréochimie opposée à celle du produit naturel (figure 5.24).

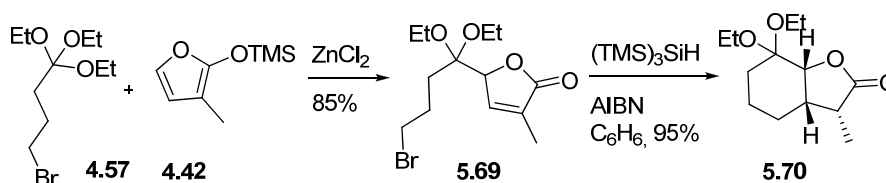


Figure 5.24 : synthèse du bicyclic 5.70

Afin d'accéder à la lactone du vin selon cette voie de synthèse, il faudrait effectuer la déprotection de la cétone, suivie de l'alkylation du composé **5.70**, comme décrit sur le bon stéréoisomère **5.62**. Il sera ensuite nécessaire de réduire la cétone en alcool et de déshydrater ce dernier afin de préparer le produit **5.71**. La dernière séquence, décrite dans la

littérature, consistera à épimériser le centre en α de la lactone pour obtenir la lactone du vin **5.1** (figure 5.25).

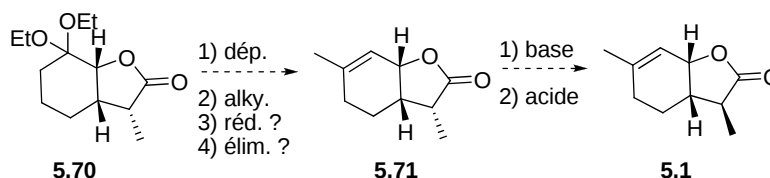


Figure 5.25 : perspectives envisageables

Cette voie de synthèse semble prometteuse, même s'il subsiste des doutes quant à la faisabilité des réactions de réduction et d'élimination, au vu des précédents résultats du Dr N. Maulide.

3.2. Vers la synthèse d'orthoesters substitués en position α

En collaboration avec Jemina Deldicque,¹⁹⁸ nous avons proposé une synthèse de la lactone du vin similaire à celle du Dr N. Maulide, au départ cette fois d'un orthoester méthylé en position α . L'intérêt de cette synthèse réside dans le fait, qu'*a priori*, nous pouvons obtenir la lactone du vin énantio pure, si nous arrivons à préparer un orthoester optiquement actif. Deux défis se présentent alors à nous : générer de façon contrôlée cet orthoester et résoudre les problèmes rencontrés par le Dr. Maulide, auxquels nous risquons également d'être confrontés.

Notre stratégie consiste donc à préparer la lactone de vin au départ du composé **5.73**. Celui-ci sera construit par l'association des fragments **4.41** et de l'orthoester **5.72**. Le premier défi de cette synthèse est la préparation de l'orthoester **5.72**, possédant un substituant méthyle en α

¹⁹⁸ Deldicque J, Mémoire de master, UCL, 2012.

et un atome d'halogène (noté X) en bout de chaîne. Pour notre première approche, nous avons décidé de ne pas nous préoccuper du contrôle de la stéréochimie absolue du centre chiral du composé **5.72**. Ceci fera l'objet de futures recherches si notre approche racémique se montre intéressante (figure 5.26).

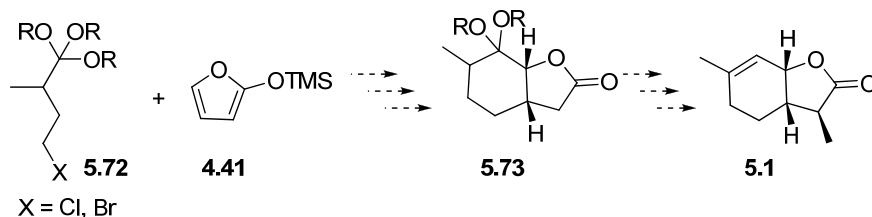


Figure 5.26 : nouvelle stratégie au départ d'orthoesters α substitués

Afin de générer l'orthoester **5.72** par la séquence de Pinner, nous avons tenté de préparer le précurseur **5.76**. Malheureusement, les différents essais d'alkylation des nitriles **5.75** et **5.77** n'ont pas abouti (figure 5.27).¹⁹⁹

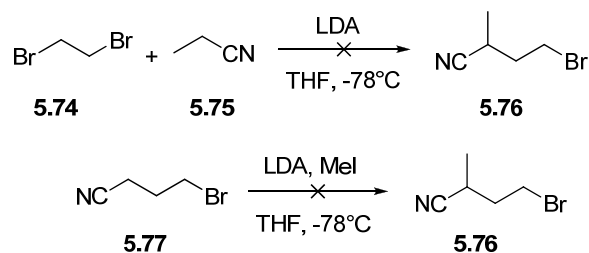


Figure 5.27 : tentatives d'alkylation de nitriles

D'autres approches vers la synthèse du précurseur **5.76** comme l'insertion de nitrile par une addition de Michael sur le crotonaldéhyde

¹⁹⁹ Pascal C., Dubois J., Guenard D., Gueritte G. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6414.

5.77,²⁰⁰ ou l'addition du dithiane **5.80** sur le méthacrylonitrile **5.79** se sont également avérées infructueuses (figure 5.28).²⁰¹

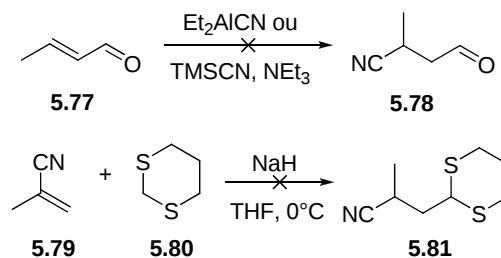


Figure 5.28 : additions de Michael

Nous sommes finalement parvenus à préparer un nitrile α -méthylé et ω -fonctionnalisé **5.84**. La synthèse de celui-ci commence par l'ouverture de l'oxyde de propylène **5.82** par le vinyl Grignard.²⁰² La méthylation de l'alcool **5.83** ainsi formé et la substitution de celui-ci par le cyanure, conduit à l'oléfine désirée.²⁰³ L'ozonolyse subséquente permet de générer *in situ* l'aldéhyde **5.78** qui subit une réduction en l'alcool **5.85**.²⁰⁴ Malheureusement, cet alcool ne peut être transformé en bromure **5.76**, que ce soit en présence de PBr_3 ou de Br_2/PPh_3 (figure 2.29).²⁰⁵

²⁰⁰ Nagata W., Yoshioka M. *Tetrahedron Lett.* **1966**, 7, 1913.

²⁰¹ Xie J., Ma Y., Horne D. A. *Tetrahedron* **2011**, 67, 7485.

²⁰² (a) Caldwell W. S., Gary G. M., Bhatti B. S., Hadimani S. B., Park H., Wagner M. J. M., Crooks P. A., Lippiello P. M., Patrick M., Bencherif M., **2003**, Patent: US2003/125345 A1, (b) Kumar P., Gupta P., Vasudeva Naidu S. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 1397.

²⁰³ Signal Pharmaceuticals, **2007**, Patent: WO2007/84560 A2.

²⁰⁴ (a) Fleming F. F., Liu W. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 699. (b) Saito T., Fuwa H., Sasaki M. *Tetrahedron* **2011**, 67, 429.

²⁰⁵ (a) Inflazyme Pharmaceuticals Ltd., **2003**, Patent: US2003/186943 A1. (b) Dale J., Fredriksen S. B. *Acta Chem Scand.* **1991**, 45, 82.

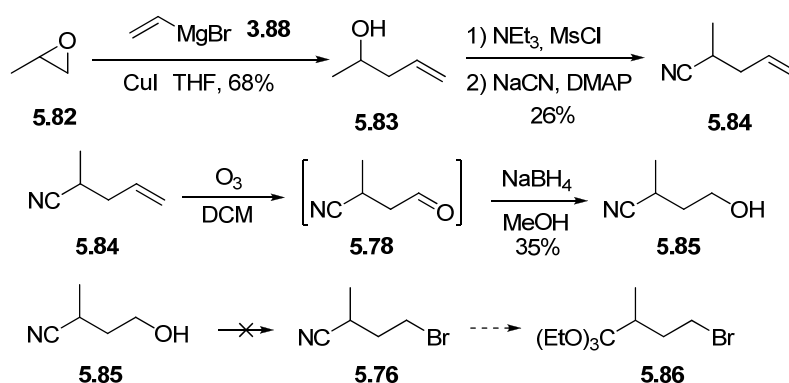


Figure 5.29 : passage par l'oléfine 5.84

Le premier but de cette étude étant la synthèse d'un orthoester α -substitué, nous avons tenté de préparer **5.89**, possédant une oléfine en position ω , à partir du composé **5.84**. Ce dernier, d'ores et déjà entre nos mains, peut également être préparé de manière légèrement plus satisfaisante par alkylation du propionitrile **5.75**.²⁰⁶ L'hydrochlorure d'imidate correspondant **5.88** est obtenu sans problème, avec un rendement de 40%. Malheureusement, l'orthoester **5.89** n'a pas pu être généré par la réaction d'alcoolyse (figure 5.30).

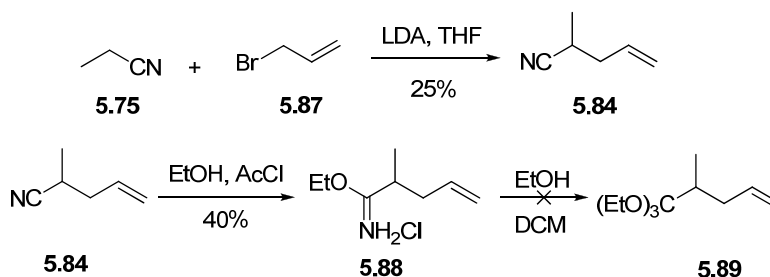


Figure 5.30 : vers la synthèse de l'orthoester 5.89

Il semblerait que l'encombrement stérique lié à la substitution en position α empêche la formation de l'orthoester. D'autres imidates α -

²⁰⁶ Fleming F.F., Liu W. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 699.

substitués, ne possédant aucune autre fonctionnalité, ont conduit au même résultat décevant, nous laissant penser que la séquence de Pinner n'est pas adaptée à la formation de ce type d'orthoesters.

Une alternative à la séquence de Pinner, permettant d'arriver à nos fins, utiliserait l'électrochimie organique (chapitre 1, partie 2). En effet, la décarboxylation du composé **5.91** pourrait conduire à l'orthoester **5.92**. Cette réaction serait favorisée par la décongestion stérique du centre quaternaire. La difficulté serait, dans ce cas, la synthèse du précurseur **5.91** à partir du malonate **1.75** et du substrat **5.90** (figure 5.31).

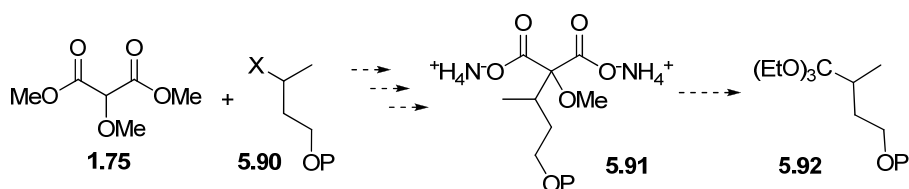


Figure 5.31 : utilisation de l'électrochimie

La formation d'un tel substrat hautement fonctionnalisé, afin de construire des molécules complexes demeure un enjeu important. En effet, elle permettrait d'éviter de nombreuses étapes cosmétiques, lesquelles présentent parfois de lourdes contraintes au niveau de la compatibilité fonctionnelle.

La synthèse de cette petite molécule qu'est la lactone du vin offrirait également une illustration intéressante de la réaction d'allylation catalysée par le chrome, précédemment décrite. Nous allons présenter, au chapitre suivant, une troisième stratégie pour accéder à la lactone du vin. Celle-ci sera basée sur l'allylation au chrome mentionnée ci-dessus.

Chapitre 6 : Vers la synthèse de la lactone du vin

Au chapitre 4, nous avons décrit la préparation d'un cycle hautement fonctionnalisé par fermeture intramoléculaire. Afin de démontrer le potentiel de cette méthode en synthèse organique, nous avons tenté de l'appliquer à la synthèse totale de la lactone du vin. En effet, ce produit se présente également sous la forme d'un bicycle fusionné, mais 6,5 et non 4,5, comme dans le cas de la pestalotiopsine A. L'adaptation de notre méthode à ce nouveau type de substrat nous permettrait d'en étendre son champ d'application. Nous pourrions alors entrevoir la possibilité d'effectuer des synthèses de produits naturels plus complexes.

1. Rétrosynthèse

Notre stratégie de synthèse consiste à préparer la lactone du vin **5.1** par réduction de l'oléfine **5.49**, selon un protocole déjà décrit dans la littérature. Cette lactone *exo*-méthylénique fusionnée pourrait être formée par une cyclisation intramoléculaire du composé bromé **6.2** au moyen d'un complexe de chrome. Si celui-ci possède des ligands chiraux, ce bicycle pourrait même être obtenu de façon énantiosélective. Son précurseur, le bromure allylique **6.2** pourrait être préparé au départ du nérol **6.4** via l'aldéhyde **6.3** (figure 6.1).

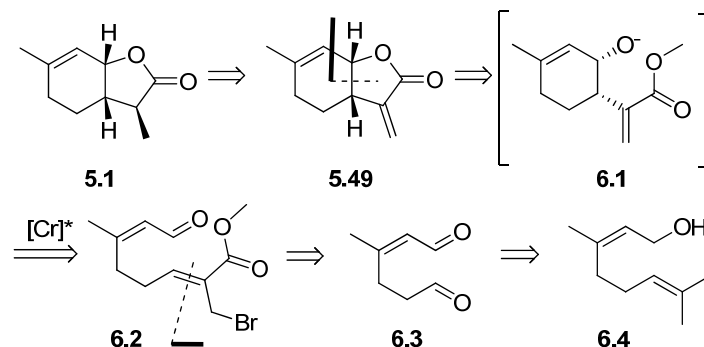


Figure 6.1 : rétrosynthèse pour la lactone du vin

2. Synthèse du précurseur 6.2 via une séquence de réaction Wittig/Morita-Baylis-Hillman (MBH)

Le nérol **6.4** est oxydé en néral **6.5** par une catalyse au cuivre dans les conditions développées au laboratoire et qui évitent l'isomérisation de la double liaison conjuguée. Cette réaction peut être effectuée en conditions aérobiques ou anaérobiques. Toutefois, pour des raisons de coût, il est préférable de travailler en conditions aérobiques, en particulier sur grande échelle.²⁰⁷ L'ozonolyse du composé **6.5** conduit ensuite au dialdéhyde **6.3** de manière sélective. La réaction de Wittig subséquente, avec l'ylure de phosphore **6.5**, permet enfin de générer l'ester **6.6**.²⁰⁸ La réaction de Morita-Baylis-Hillman (MBH), appliquée à ce dernier en présence de formaldéhyde, ne permet malheureusement pas d'accéder au squelette carboné **6.7** de la lactone du vin (figure 6.2).²⁰⁹ En effet, seuls des produits de dégradation sont observés. Il est possible que la présence des deux sites réactionnels dans le substrat perturbe la réaction de MBH. Le faible rendement de l'oléfination de

²⁰⁷ Markó I. E., Gautier A., Dumeunier R., Doda K., Philippart F., M. Brown S., Urch C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1588.

²⁰⁸ Maryanoff B. E., Reitz A. B. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 863.

²⁰⁹ Basavaiah D., Reddy B. S., Badsara S. S. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 5447.

Wittig est une raison supplémentaire d'opter pour une approche légèrement différente.

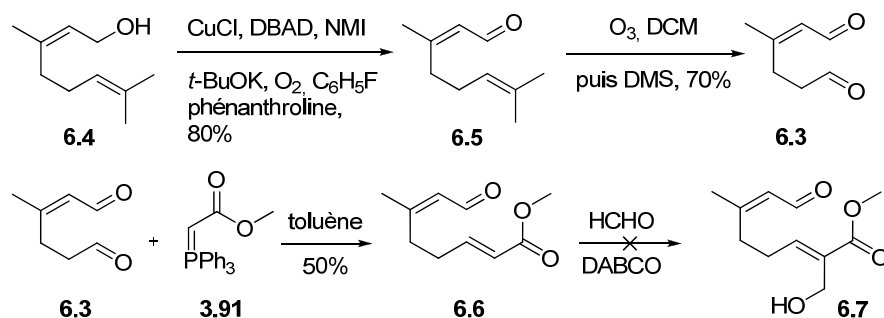


Figure 6.2: vers la synthèse de l'alcool allylique **6.7**

Cette seconde approche consisterait à masquer l'alcool de départ et à soumettre l'éther résultant à la séquence réactionnelle précédemment décrite. La fonction aldéhyde présente dans **6.7** serait générée juste avant la cyclisation par déprotection et oxydation. Le nérol est donc protégé par un groupement *tert*-butyldiméthyl silyle (TBS) afin de former le composé **6.8**.²¹⁰ Hélas, l'ozonolyse conduit à la dégradation du milieu. Il est donc nécessaire de réaliser la transformation du composé **6.8** en **6.9** grâce à une autre méthode. Une étape d'époxydation, suivie d'une coupure oxydante, est entreprise pour contourner ce problème. L'aldéhyde **6.9** est alors obtenu, après une nouvelle protection de l'alcool. Le désavantage de cette séquence est la formation de 50% du produit de double époxydation du composé **6.8** (figure 6.3).²¹¹

²¹⁰ Toro A., Nowak P., Deslongchamps P. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4526.

²¹¹ Imamura Y., Takikawa H., Sasaki M., Mori K. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 2236.

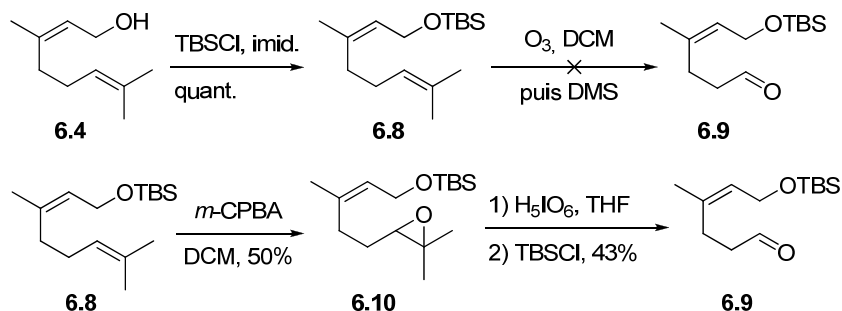


Figure 6.3: synthèse de l'alcool protégé par un TBS 6.9

Par la suite, la réaction de Wittig permet d'obtenir l'ester conjugué **6.11**, avec un rendement plus intéressant que lors de la première approche. Malheureusement, dans ce cas également, le produit de la réaction de Morita-Baylis-Hillman **6.12** n'a pas pu être isolé. Lors de cette réaction, que ce soit en présence de triéthylamine ou de DABCO, un mélange de nombreux composés, majoritairement silylés, est observé (figure 6.4).²¹²

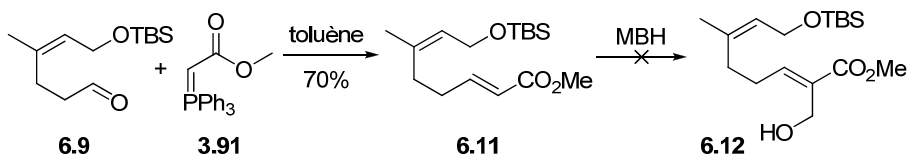


Figure 6.4 : vers la synthèse de l'alcool allylique 6.12

La déprotection *in situ* de l'alcool silylé pouvant entraîner des réactions parasites, nous avons choisi de reproduire la séquence avec un groupement protecteur plus stable. Le composé **6.13**, possédant le groupement *tert*-butyldiphénylsilyle, est donc préparé en 4 étapes (avec une seule étape de purification) et avec un rendement global de 80% (figure 6.5).²¹³

²¹² Jauch J. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 609.

²¹³ (a) Lu K., Huang M., Xiang Z., Liu Y., Chen J., Yang Z. *Org. Lett.* **2006**, 8, 1193. (b) Tsangarakis C., Stratakis M. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4435.

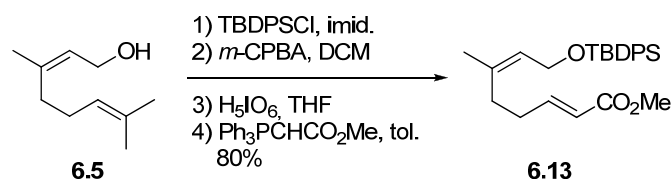


Figure 6.5 : synthèse de l'alcool protégé par un TBDPS **6.13**

Malgré nos efforts, encore une fois, la réaction de MBH appliquée au substrat **6.13** ne conduit pas à l'adduit **6.14** désiré. Cette réaction ne mène pas à la décomposition du produit, mais aucune réaction ne semble prendre place (figure 6.6).

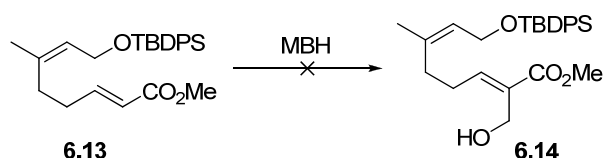


Figure 6.6 : réaction de MBH sur le composé **6.13**

Malgré plusieurs essais, le DABCO en présence de formaldéhyde aqueux, gazeux ou sous la forme de trioxane, ne permet pas d'introduire la chaîne désirée sur l'ester insaturé **6.13** (tableau 6.1, entrées 1 à 3). L'utilisation d'une amine possédant un atome d'azote plus nucléophile que le DABCO, comme la DMAP, le DBU ou la 3-HQD (entrées 4 à 6),²¹⁴ ne permet pas d'atteindre notre objectif. L'emploi de phosphines conduit au même résultat (entrées 7 à 9).²¹⁵ Il semble que l'oléfine ne soit pas assez réactive ou qu'elle soit trop encombrée pour subir la réaction de MBH.

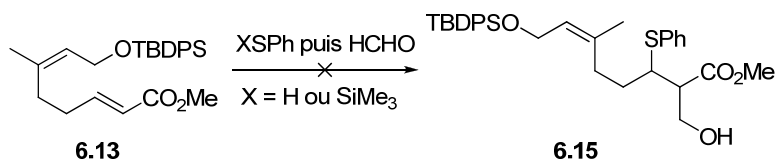
²¹⁴ Aggarwal V. K., Mereu A. *Chem. Commun.* **1999**, 2311.

²¹⁵ (a) McDougal N. T., Schaus S. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12094. (b) Ito H., Takenaka Y., Fukunishi S., Iguchi K. *Synthesis* **2005**, 18, 3035. (c) Matsui K., Takizawa S., Sasai H. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 1943.

Tableau 6.1 : réaction de MBH sur le composé 6.13

entrée	conditions	produit
1	DABCO, HCHO aqu., THF	6.13
2	DABCO, HCHO gaz., THF	6.13
3	DABCO, trioxane, THF	6.13
4	DBU, HCHO aqu., MeOH, CHCl ₃	6.13
5	DMAP, HCHO aqu., MeOH, CHCl ₃	6.13
6	3-HQD, HCHO aqu., MeOH, CHCl ₃	6.13
7	PPh ₃ , HCHO aqu., MeOH, CHCl ₃	6.13
8	PPh ₃ , HCHO gaz, THF	6.13
9	<i>n</i> -Bu ₃ P, HCHO aq., MeOH, CHCl ₃	6.13

Nous aurions pu augmenter le temps de réaction, qui n'a pas excédé une semaine, ou utiliser un acide de Lewis pour promouvoir cette réaction. Cependant, nous avons préféré étudier l'addition de dérivés soufrés comme nucléophiles, toujours en présence de formaldéhyde (figure 6.7). Afin d'obtenir le produit de MBH par cette méthode, il sera alors nécessaire d'effectuer une étape d'élimination ultérieure du soufre.

**Figure 6.7 : vers la synthèse de l'alcool 6.15**

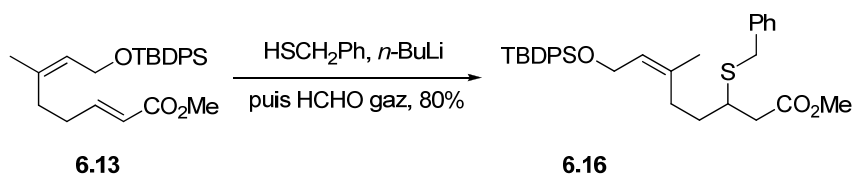
Le tableau 6.2 répertorie les quelques essais effectués pour préparer le composé **6.15**. Hélas, aucun produit d'addition du thiophénolate n'est observé.²¹⁶

²¹⁶ (a) Bennacer B., Rivalle C., Grierson D. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4569. (b) Kamimura A., Mitsudera H., Omata Y., Matsuura K., Shirai M., Kakehi A. *Tetrahedron* **2002**, 58, 9817. (c) Ono M., Nishimura K., Nagaoka Y., Tomioka K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40,1509.

Tableau 6.2 : vers la synthèse de l'alcool 6.15

entrée	conditions	résultat
1	PhSH, AlMe ₃ , HCHO gaz, THF	6.13
2	PhSH, <i>n</i> -BuLi, HCHO gaz, THF	6.13
3	TMSSPh, PhSLi cat., HCHO gaz, THF	6.13
4	TMSSPh, AlMe ₃ , trioxane, THF	dégradation.

Un autre dérivé soufré, le benzylthiol, a quant à lui pu être additionné sur le composé **6.13**. Toutefois, à notre grand désespoir, l'attaque subséquente de l'énolate sur le formaldéhyde n'a pas eu lieu (figure 6.8).²¹⁷

**Figure 6.8 : addition du benzylthiol**

Une alternative est de changer le réactif de Wittig, de manière à introduire directement le groupement hydroxyle. Ainsi, nous pourrions éviter d'utiliser la réaction de MBH.

3. Autres partenaires nucléophiles

Le précurseur du réactif de Wittig, le dérivé bromé **6.17** peut être préparé à partir de l'acrylate de méthyle **4.113** en présence de brome, d'eau et de nitrate d'argent. Une alternative plus économique utilise la

²¹⁷ Ono M., Nishimura K., Tsubouchi H., Nagaoka Y., Tomioka K. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8199.

sérine et procède via la substitution d'un sel de diazonium par un ion bromure, suivie de la formation de l'ester méthylique **6.17** (figure 6.9).²¹⁸

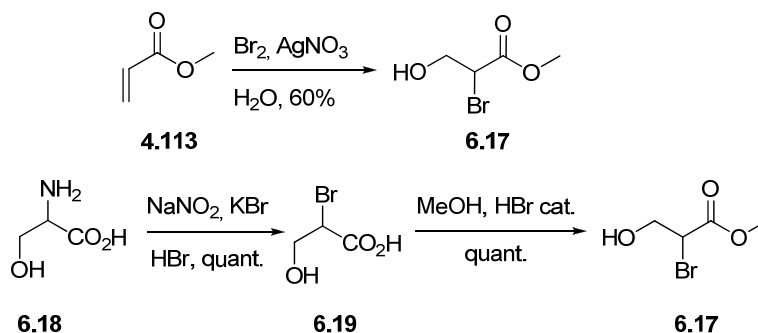


Figure 6.9 : synthèse de l'alcool **6.17**

Il est ensuite nécessaire de protéger l'alcool. Le groupement choisi est le TBS.²¹⁹ Malheureusement, ni le réactif de Wittig²²⁰ **6.21**, ni celui de Horner-Wadsworth-Emmons **6.22** correspondant, n'ont pu être synthétisés (6.10).²²¹

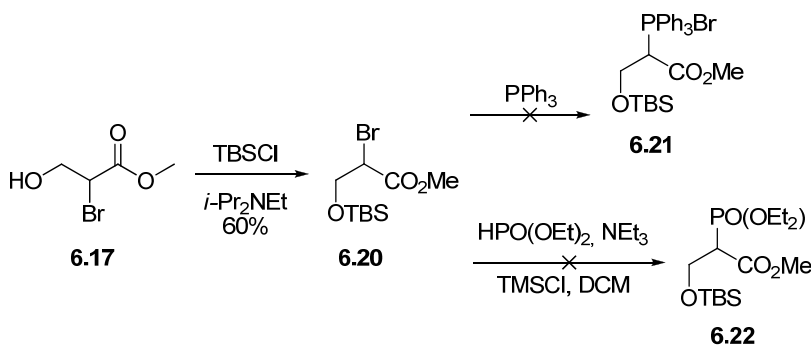


Figure 6.10 : réactifs de Wittig et Horner-Wadsworth-Emmons

²¹⁸(a) Monsanto Company, Patent : US4182718 A1, **1980**. (b) Coleen P., Bindu R., Anirudha S., Reichel S, Guillermina G. *Synlett* **2010**, 1947.

²¹⁹ Kandula S. R. V., Kumar P. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6149.

²²⁰ Baldwin J. E., Moloney M. G., Parsons A. F. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 9373.

²²¹ F. Philippart, Thèse de doctorat UCL, **2012**.

Pensant que le problème provenait de l'alcool protégé, nous avons tenté de préparer le partenaire phosphoré **6.23**. Ce dernier ne possède pas de fonction alcool, mais porte un groupe TMS en β . Une réaction de Sakurai subséquente, à la place d'une allylation au chrome, fermerait le cycle et formerait **6.27** (figure 6.11).²²²

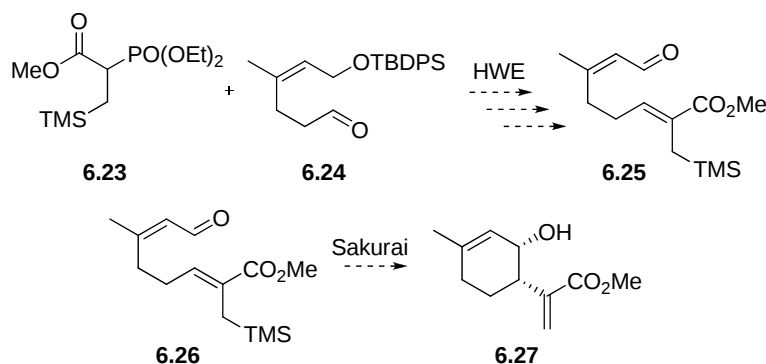


Figure 6.11 : Autres possibilités de cyclisation intramoléculaire

Le phosphonate **6.29** est facilement généré à partir du bromure correspondant **6.28** et de triéthylphosphite. Malheureusement, l'allylsilane **6.23** n'a pas pu être préparé dans les conditions usuelles décrites par Ando (figure 6.12).²²³

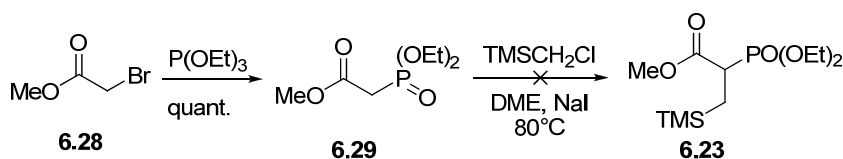


Figure 6.12 : tentative de synthèse de l'allylsilane **6.23**

Un autre partenaire de couplage, qui nous permettrait d'accéder au squelette carboné de la lactone du vin, est le diméthyl malonate **6.30**. Le

²²² Hosomi A., Sakurai H. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 16, 1295.

²²³ (a) Ianni A., Waldvogel S. R. *Synthesis* **2006**, 2103. (b) Ando K. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1934.

meilleur catalyseur pour la réaction de Knoevenagel entre ce dernier et l'aldéhyde **6.24**, s'est avéré être la proline (figure 6.13).²²⁴

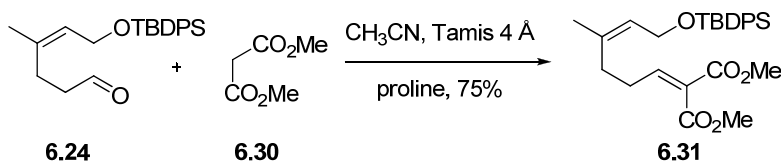


Figure 6.13 : réaction de Knoevenagel

Par la suite, les transformations du diester par réduction ou saponification²²⁵ d'un seul des deux carbonyles ne sont pas concluantes (figure 6.14).

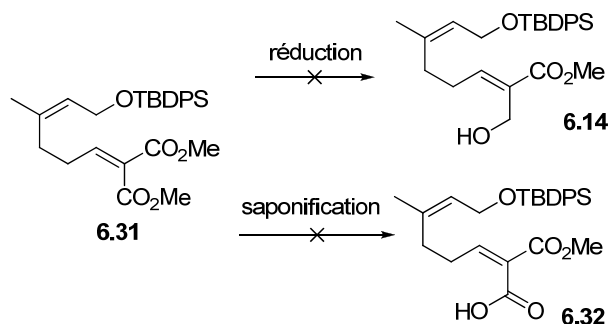


Figure 6.14 : réduction et mono-saponification de 3.31

En effet, l'addition d'hydrure (tableau 6.3, entrées 1 à 4) ne conduit qu'à la réduction de la double liaison conjuguée pour former le composé **6.33** (figure 6.15). Quant à la saponification, elle conduit à la dégradation du composé. Les enzymes PLE (pig liver esterase) ou le PPE (plant esterase) ne semblent pas influencer la réaction (tableau 6.3, entrées 5 à 7).²²⁶

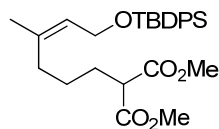
²²⁴ Challis G. L., Cox R. J., Pritchard G. J. *Tetrahedron* **2000**, 56, 623.

²²⁵ Kolsaker P., Brobakke K. *Acta Chem. Scand.* **1981**, 35, 10.

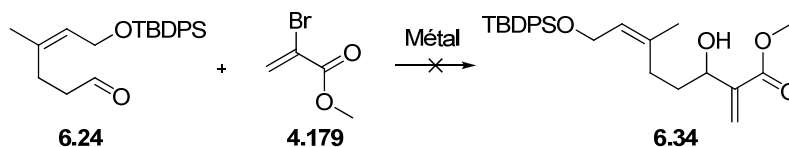
²²⁶ Rasool S., Johri S., Riyaz-ul-Hassan S., Maqbool Q. U., Verma V., Koul S., Taneja S. C., Qazi G. N. *FEMS Microbiol. Lett.* **2005**, 249, 113.

Tableau 6.3 : réduction et mono-saponification de 6.31

entrée	conditions	produit
1	LiAlH ₄ (0.5 éq.)	6.33
2	DIBAL-H (2 éq.)	6.33
3	NaBH ₄ (0,5 éq.)	6.33
4	LiBH ₄ (0,5 éq.)	6.33
5	NaOH (0,5 éq.)	-
6	PLE	6.31
7	PPE	6.31

**6.33****Figure 6.15 : produit de réduction de 6.31**

Le bromure vinylique **4.179** a ensuite été étudié afin d'apporter les carbones manquant à la lactone du vin. Le produit de couplage avec l'aldéhyde **6.24** serait alors l'alcool allylique interne **6.34**. Les différents métaux utilisés pour induire cette réaction, tels que le lithium (*n*-BuLi, *t*-BuLi), le chrome (CrCl₃, LiAlH₄) et le samarium (SmI₂) n'ont toutefois pas permis d'accéder au produit attendu (figure 6.16).²²⁷

**Figure 6.16 : tentative de couplage avec 4.179**

²²⁷ (a) Evans D. A., Rajapakse H. A., Stenkamp D. *Angew. Chem.* **2002**, 114, 4751. (b) White J. D., Blakemore P. R., Browder C. C., Hong J., Lincoln C. M., Nagorny P. A., Robarge L. A., Wardrop D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 8593. (c) Nagamitsu T., Takano D., Marumoto K., Fukuda T., Furuya K., Otaguro K., Takeda K., Kuwajima I., Harigaya Y., Ohmura S. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2744.

Il est néanmoins possible d'isoler le produit d'addition **6.34** par une autre méthode que nous allons décrire dans la section suivante.

4. Synthèse via une réaction de carboalumination

Nous avons choisi d'étudier la réaction de carboalumination, en générant *in situ* le vinylalane **6.35** à partir du propiolate de méthyle **4.182**. Celui-ci pourra ensuite s'additionner sur un aldéhyde (figure 6.17).²²⁸

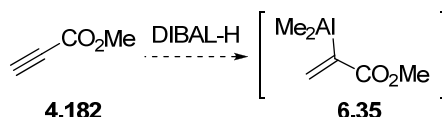


Figure 6.17 : vinylalane **6.35** *in situ*

4.1. Aldéhyde possédant un groupement protecteur TBDPS

L'aldéhyde **6.24** est donc soumis à la réaction de carboalumination, en présence d'HMPA, et conduit avec succès à l'alcool désiré **6.34**, avec un rendement de 70% (figure 6.18).²²⁹

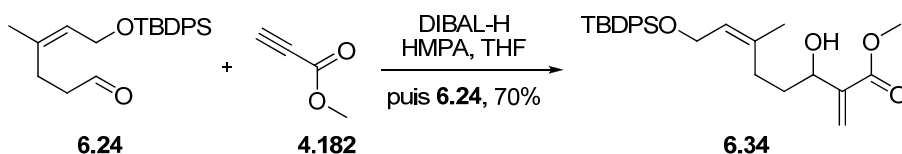


Figure 6.18 : réaction de couplage par carboalumination

²²⁸ Wilke G., Müller H., *Chem. Ber.* **1956**, 89, 444.

²²⁹ Trost B. M., Machacek M. R., Tsui H. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 7014. Voir chapitre 4 section 5

Le traitement de cet alcool par PBr_3 conduit exclusivement au (*Z*)- α -bromométhyl acrylate **6.36**. Par la suite, nous avons tenté de déprotéger l'alcool devant mener au composé **6.37** (figure 6.19).

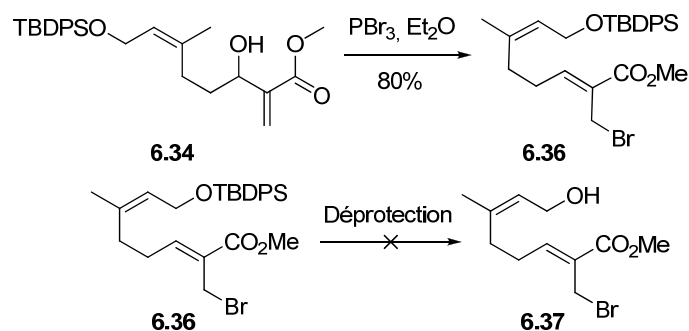


Figure 6.19 : réaction d' α -bromation et tentatives de déprotection de **6.36**

Pour cette dernière réaction, nous avons utilisé différents équivalents de TBAF, à des températures variables et avec ou sans ajout d'eau (tableau 6.4, entrée 1). Le meilleur résultat a été obtenu lors de l'ajout d'acide acétique (1 éq.) au mélange réactionnel (entrée 2). Le TBAF solide (hydraté) conduit à la dégradation du milieu (entrées 3 et 4) et l'utilisation de l'acide fluorhydrique ou du TASF ne permet aucune conversion du produit **6.36** (entrées 5 et 6).²³⁰

Tableau 6.4 : tentatives de déprotection de **6.36**

entrée	conditions	résultat
1	TBAF 1 M, THF	6.36
2	TBAF, THF, AcOH	20% de déprotection
3	TBAF solide, sans solvant	dégradation
4	TBAF solide, H_2O , THF	dégradation
5	$\text{HF}\cdot\text{Py}$, 0°C , THF	6.36

²³⁰ (a) Peter G. M. Wuts, Theodora W. Greene, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Edition Wiley **2006**. (b) Lu K., Huang M., Xiang Z., Liu Y., Chen J., Yang Z. *Org. Lett.* **2006**, 8, 1193.

L'unique produit de déprotection (entrée 1) a été directement soumis à des conditions oxydantes (Swern, IBX, etc) sans conduire à l'aldéhyde attendu. En effet, il semble que si le produit obtenu ne possède plus le groupe TBDPS, ce ne soit pas l'alcool attendu pour autant. N'ayant pas réussi à déprotéger l'alcool avec un rendement satisfaisant, et n'ayant vraisemblablement pas obtenu l'alcool attendu, nous avons tenté de modifier la nature du groupe protecteur.

4.2. Aldéhyde protégé sous forme d'acétal

Un groupement protecteur facile à retirer et qui permet d'éviter l'étape d'oxydation est, par exemple, un acétal. Nous avons ainsi tenté de préparer le composé **6.38** à partir de l'aldéhyde **6.5** (figure 6.20).

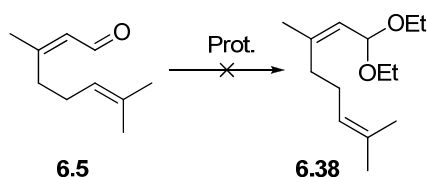


Figure 6.20 : tentative de formation de l'acétal **6.38**

Malheureusement, la formation de cet acétal au départ de l'aldéhyde conjugué ne s'est pas produite. En effet, dans des conditions de protection douces (tableau 6.5, entrée 1), aucune réaction ne semble avoir lieu et dans des conditions plus drastiques (entrées 2 à 4), un mélange complexe est formé.²³¹

²³¹ (a) Yanovskaya L. A., Zhdankina G. M., Kryshchal' G. V., Serebryakov E. P. *Russ. Chem. Bull.* **1987**, 36, 2587. (b) Kroshtal' G. V., Dvorzhak D., Arnold Z., Yanovskaya L. A. *Russ. Chem. Bull.* **1986**, 4, 838.

Tableau 6.5 : tentatives de formation de l'acétal 6.38

entrée	conditions	résultat
1	APTS ou CSA, EtOH, HC(OEt) ₃	6.5
2	(BF ₄) ₂ Cu, EtOH, CHOEt ₃	dégradation
3	HClO ₄ , EtOH, CHCl ₃	dégradation
4	NH ₄ NO ₃ , EtOH, CHCl ₃	dégradation

Nous avons donc préféré travailler, à nouveau, sur l'alcool masqué. Afin d'éviter les problèmes précédemment rencontrés, nous nous sommes focalisés sur des groupements protecteurs non silylés.

4.3. Aldéhyde possédant un groupement protecteur benzyle

Le nérol **6.4** est donc protégé par un groupement PMB (*para*-méthoxybenzyle) avec un bon rendement. La coupure oxydante de la double liaison distale, via une réaction d'époxydation, conduit ensuite à l'aldéhyde attendu **6.40**.²³² Une ozonolyse n'est pas adaptée dans ce cas, puisqu'elle génère, avec 80% de rendement, le produit de double oxydation. Nous avons ensuite réussi à préparer l'alcool allylique **6.41** par carboalumination de l'aldéhyde **6.40**, dans les conditions précédemment développées, avec un rendement correct de 61% (figure 6.21). Lors de cette réaction, on récupère environ 10% de l'alcool terminal. Il n'est toutefois pas utilisé pour être converti en dérivé bromé correspondant.

²³² Kanada R. M., Itoh D., Nagai M., Nijima J., Asai N., Mizui Y., Abe S., Kotake Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 4350.

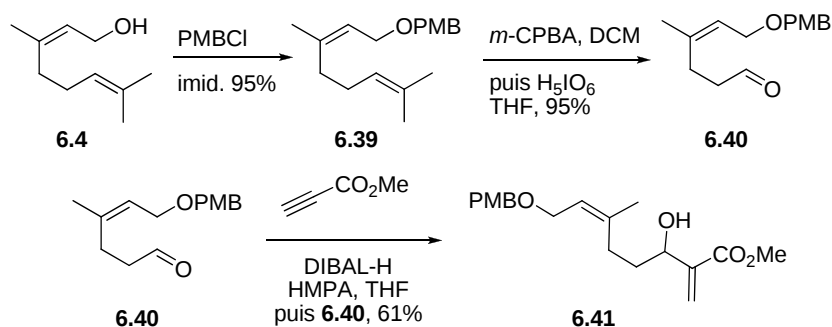


Figure 6.21 : préparation de l'alcool 6.41

De façon intéressante, la réaction d' α -bromation par le mélange NBS/Me₂S ne conduit pas à l'adduit attendu, mais forme un produit de cyclisation de manière quantitative. Au vu des premières analyses, il pourrait s'agir des composés **6.42** ou **6.43**. La formation de l'un ou l'autre de ces produits, bien que non prévue et souhaitée, reste prometteuse pour une éventuelle application en synthèse organique (figure 6.22).

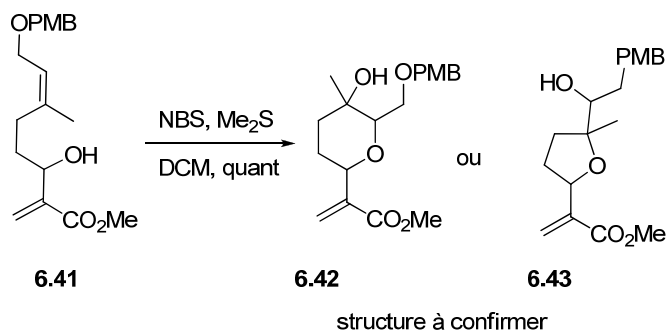


Figure 6.22 : réaction d' α -bromation de 6.41

Le bromure allylique **6.44** est quand même obtenu, avec un rendement de 50%, par traitement de l'alcool **6.41** par PBr₃. Le produit de départ est récupéré à raison de 20%. Ce résultat n'a pas été amélioré par l'utilisation de Ms₂O en présence de LiBr. La déprotection de l'éther

benzylique est ensuite réalisée par la DDQ et conduit bien à l'alcool allylique **6.37** avec un bon rendement (figure 6.23).

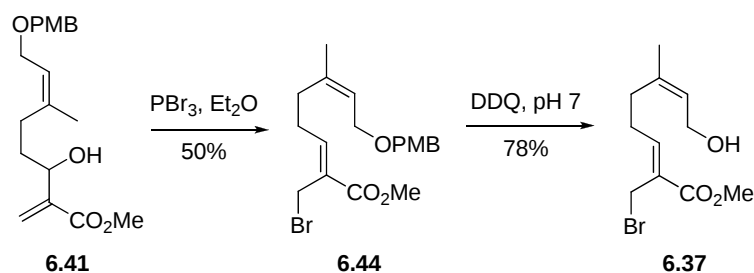


Figure 6.23 : réaction d' α -bromation de **6.41**

Hélas, l'oxydation de ce produit ne forme pas l'aldéhyde souhaité **6.2** (figure 6.24).

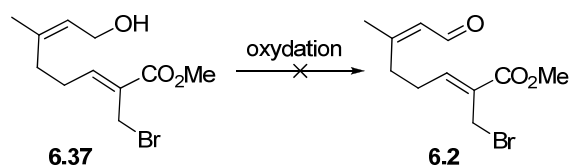


Figure 6.24 : tentative d'oxydation de l'alcool **6.37**

En effet, l'alcool **6.37** reste inerte face à l'IBX ou au réactif de Dess-Martin (DMP). Lorsque l'oxyde de manganèse est utilisé dans des conditions douces, rien ne se passe. Toutefois, lorsque la réaction a lieu en présence d'un large excès de MnO_2 , au reflux du DCM, l'alcool commence à se décomposer (tableau 6.6, entrées 1 à 3).²³³

Tableau 6.6 : tentative d'oxydation de **6.37**

entrée	conditions	résultat
1	IBX, AcOEt	6.37

²³³ Tojo G. and Fernandez M., Oxidation of Alcohols to Aldehydes and Ketones: A Guide to Current Common Practice, Springer-Verlag New York Inc.; Édition : 2006.

2	DMP, DCM	6.37
3	MnO ₂ jusqu'à 40 éq. au reflux, DCM	dégradation.

Il resterait un grand nombre d'oxydants et de conditions à tester afin d'atteindre notre but. Faute de temps, nous n'avons pas poussé nos investigations davantage dans cette voie.

5. Conclusions et perspectives

Nous avons réussi, en seulement cinq étapes, dont une étape de carboalumination, à préparer l'alcool **6.37** avec un rendement global de 21%. Certaines étapes, comme la réaction de bromation, doivent encore être optimisées afin d'améliorer cette séquence.

De plus, la formation d'un tétrahydropyrane hautement fonctionnalisé, par une nouvelle approche, a été démontrée et pourrait ouvrir de nouvelles voies de synthèse pour les molécules comportant ce motif.

Une fois, l'oxydation de l'alcool **6.37** réalisée, la cyclisation allylique sur le composé **6.2**, induite au chrome ou à l'indium, pourra être étudiée. La transformation du bicycle **5.49** vers la lactone du vin **5.1**, décrite dans la littérature (chapitre 5, section 2.6), ne devrait pas poser de problème (figure 6.25). Nous pourrions ainsi compléter la synthèse de cette molécule en 8 étapes.

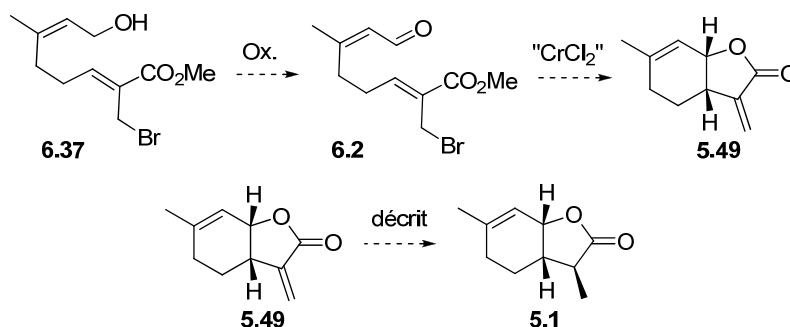


Figure 6.25 : vers la synthèse de la lactone du vin

Nous pensons également préparer la bicyclicolactone énantiopure en utilisant un catalyseur chiral, en quantités catalytiques. Ce réactif contiendrait un atome de chrome possédant des ligands chiraux, susceptibles d'induire une sélectivité lors de l'attaque de l'allyl chromien sur l'aldéhyde. Il serait ainsi possible d'utiliser des ligands dérivés de l'éphédrine **6.45**²³⁴ ou des salens **6.46**²³⁵ (figure 6.26).

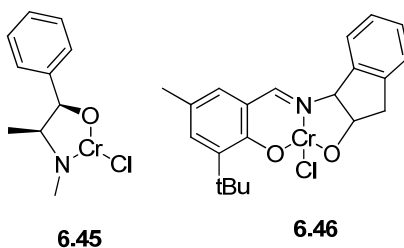


Figure 6.26 : catalyseurs chiraux au chrome

Comme démontré dans ce chapitre, l'utilisation de groupements protecteurs reste un problème majeur en chimie organique. C'est pourquoi, dans le chapitre en annexe, nous allons nous attarder sur les

²³⁴ Cazes B., Verniere C., Goré J. *Synt. Commun.* **1983**, 13, 73.

²³⁵ (a) Bandini M., Cozzi P. G., Melchiorre P., Umani-Ronchi A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3357. (b) Bandini M., Cozzi P. G., Umani-Ronchi A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2327. (c) Berkessel A., Menche D., Sklorz C. A., Schroder M., Paterson I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1032.

avancées faites par notre laboratoire dans le but de contourner cette difficulté.

Chapitre 7 : Conclusions générales

Le travail qui a été réalisé sur les orthoesters **2.96** nous a permis de développer une méthode simple et efficace pour la préparation de bicycles aromatiques fonctionnalisés **2.97** (figure 7.1).

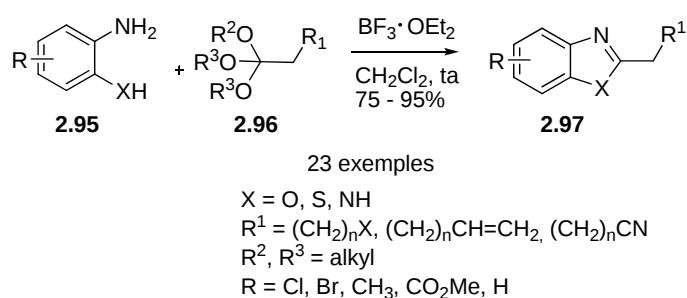


Figure 7.1 : formation de bicycles aromatiques

Les composés de la bibliothèque ainsi préparés ont ouvert la voie à la synthèse de molécules plus complexes, dont les composés tricycliques **7.2** et **2.94** (figure 7.2).

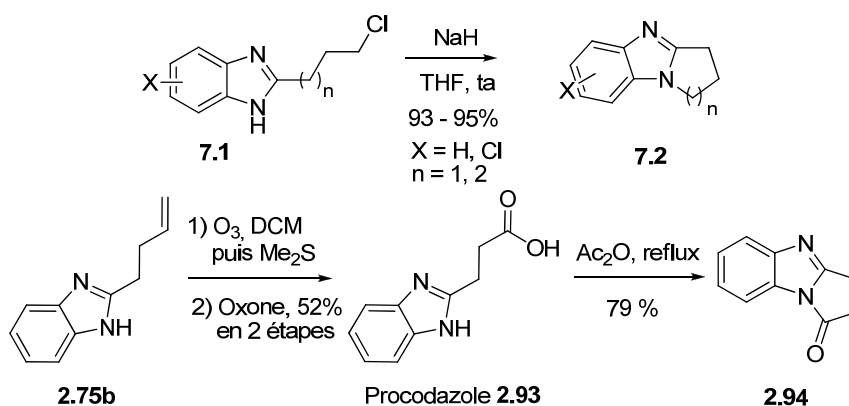


Figure 7.2 : formation de tricycles

Le travail réalisé pour la synthèse de la (+)-Pestalotiopsine A **3.1**, nous a conduit à préparer l'aldéhyde **4.2** (figure 7.3).

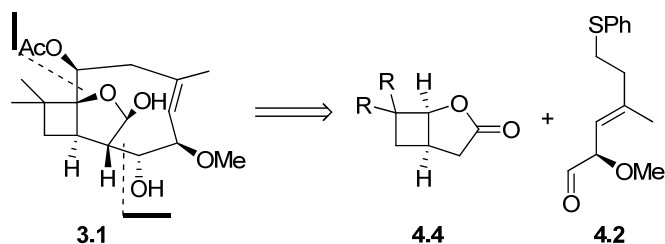


Figure 7.3 : rétrosynthèse de la (+)-pestalotiopsine A

Le précurseur de ce dernier, l'alcool **4.27**, a été synthétisé par une réaction de couplage entre les dérivés **4.7** et **4.6** avec un rendement de 55%. Le produit majoritairement obtenu possède une configuration *trans* (avec un rapport *trans/cis* de 4/1) (figure 7.4).

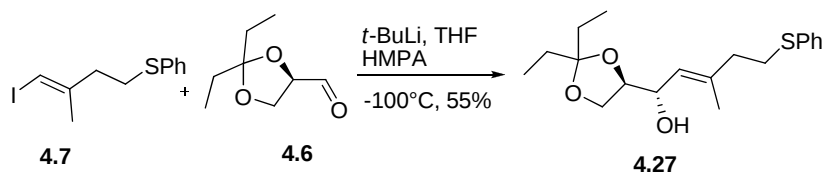


Figure 7.4 : formation de l'alcool **4.27**

Afin d'accéder à l'énantiomère de cet alcool, nous avons développé une nouvelle synthèse, courte et efficace, du *L*-glycéraldéhyde-pentyldène **4.32** au départ du *L*(+)-diéthyl tartrate **4.35** (figure 7.5).

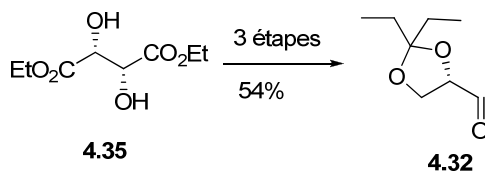


Figure 7.5 : préparation du *L*-glycéraldéhyde-pentyldène

Dans le but de préparer la bicyclolactone **7.4** par cyclisation radicalaire intramoléculaire, différents buténolides **7.3** ont été préparés (figure 7.6).

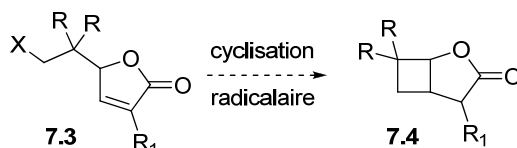


Figure 7.6: cyclisation radicalaire

Par exemple, les buténolides énantiopurs **4.48** et **4.58** ont été préparés par condensation du TMSOF avec l'orthoester **4.47** et la sulfinamide **4.57** (figure 7.7).

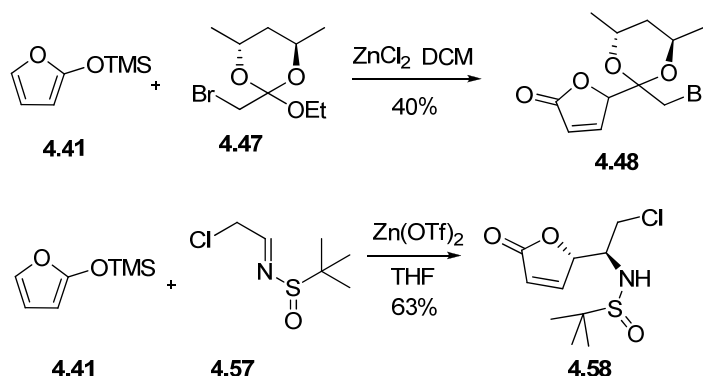


Figure 7.7 : buténolides chiraux

D'autre part, lors de nos tentatives d'introduction du motif *gem*-diméthyle en lieu et place d'un acétal, une réaction intéressante de *trans*-thioacétalisation faisant intervenir deux acides de Lewis différents a été mise au point (figure 7.8).

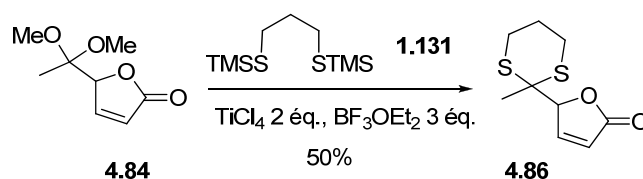


Figure 7.8 : formation de dithiane

De plus, différentes lactones *exo*-méthyléniques **4.107** fonctionnalisées ont pu être obtenues par une réaction d'allylation intermoléculaire catalysée par le chrome. Les buténolides originaux **7.5** correspondants ont ensuite été préparés par une séquence d'oxydation suivie d'une *O*-alkylation (figure 7.9).

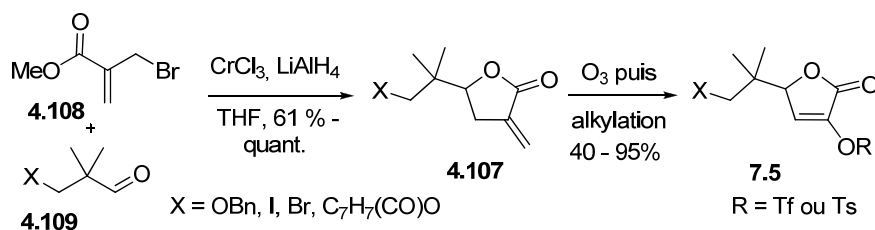


Figure 7.9 : buténolides fonctionnalisés

Finalement, une nouvelle méthode de préparation de cyclobutane fonctionnalisé, très prometteuse, a été développée. En effet, nous sommes parvenus à accomplir la synthèse du cyclobutanol **4.194** par une réaction d'allylation intramoléculaire catalysée par l'indium, de manière quantitative. Nous avons préparé son précurseur, l'aldéhyde **4.191**, en 5 étapes avec un rendement global de 10 %, sans aucune optimisation (figure 7.10).

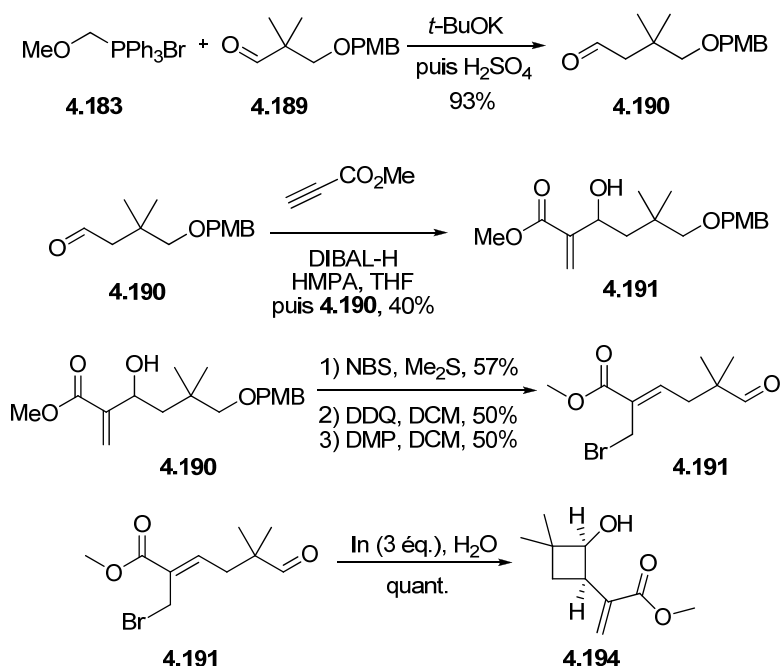


Figure 7.10 : formation du cyclobutanol

Nous avons envisagé le même type de cyclisation pour la synthèse de la lactone du vin **5.1** (figure 7.11).

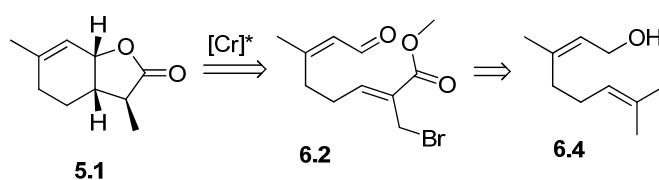


Figure 7.11 : rétrosynthèse de la lactone du vin

Nous ne sommes pas parvenus à préparer l'aldéhyde **6.2**, mais son précurseur, l'alcool **6.37**, a été obtenu en 5 étapes avec un rendement global de 16% (figure 7.12).

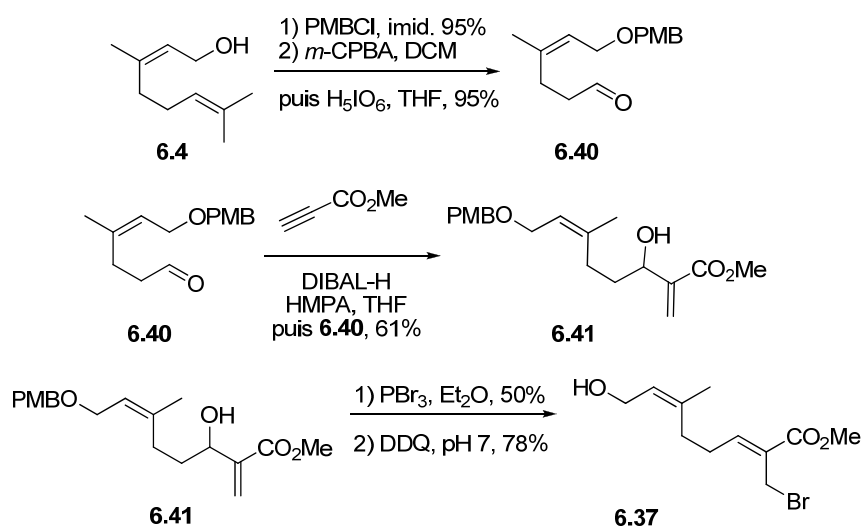


Figure 7.12 : formation de l'alcool 6.37

Il est intéressant de noter que, lors de la réaction d' α -bromation, l'utilisation de NBS/ Me_2S au lieu de PBr_3 , conduit à un produit de cyclisation. La structure de ce dernier nécessite cependant d'accomplir des analyses plus poussées, afin être confirmée (figure 7.13)

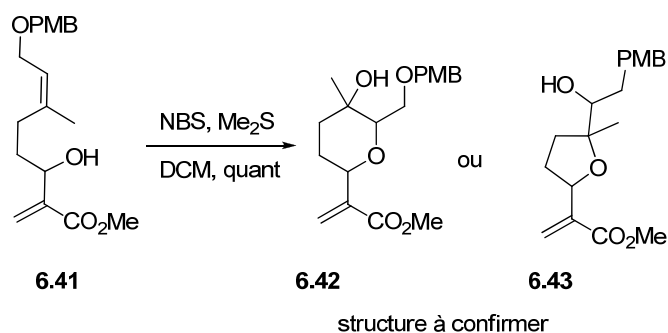


Figure 7.13 : réaction de cyclisation de 6.41

Nous nous sommes finalement intéressés à la protection *in situ* d'aldéhydes en présence de cétones et d'esters afin de réduire ces derniers sélectivement. La méthode mise au point, présentée en annexe,

utilise le diéthylaluminium benzénethiolate et donne d'excellents résultats (figure 7.14).

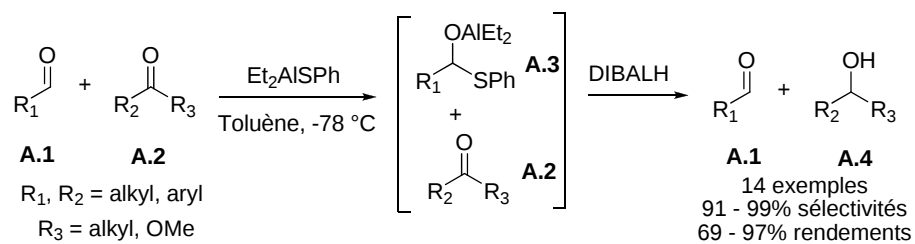


Figure 7.14 : méthode de protection *in situ* d'aldéhydes

Chapitre 8: Experimental part**1. General Experimental Section**

^1H (300 MHz), ^{13}C (75 MHz), spectra were recorded on Bruker AC-300 Avance II. Chemical shifts are reported in ppm downfield to tetramethyl silane. Coupling constants are reported and expressed in Hz, splitting patterns are designated as br (broad), s (singlet), d (doublet), dd (double doublet), q (quartet), dt (double triplet), ddd (doublet of doublet of doublet), m (multiplet). Detailed NMR assignments were done through analysis of 1D (DEPT 135 or DEPTQ) and 2D (COSY, HMQC, HMBC) spectra. Aromatic carbon and proton were designated as ar (aromatic) and Cq designates quaternary carbon. NMR Fourier transform, integration and pick picking were done with Bruker TopSpin software or with MestRenova software.

Infrared (IR) spectra were recorded on Shimadzu FTIR-8400S spectrometer and the absorption bands are reported in reciprocal centimeters (cm^{-1}).

Mass analyses (MS) were performed at the Université catholique de Louvain (Belgium) in the mass service (Dr J.L. Habib-Jiwan). Mass spectra were obtained using a Finnigan MAT LCQ spectrometer for electrospray ionisation (ESI) and atmospheric pressure chemical ionisation (APCI) or using a Finnigan MAT TSQ 7000 spectrometer for electronic impact (EI) and chemical ionisation (CI).

High resolution mass spectra (HRMS) were recorded by the UCLondon Mass Service (Dr Lisa Harris) or by UCL (technological ASM platform). Melting point was designed by MP.

Electrolysis were carried out within a homemade H-type Cell consisting of two 100ml or 50ml compartments separated by a sintered glass with a porosity of 40 μm . Electrodes were purchased from Pierron or from Goodfellow, cut to the right dimension and connected to a potentiostat PAR model 273A, Autolab 302N, or to a direct current generator with standard copper wires.

All solvents were routinely distilled prior use. Dry solvents were obtained by standard procedures according to *Purification of Laboratory Chemicals* (Perrin, D.D. and Perrin, D.R.).

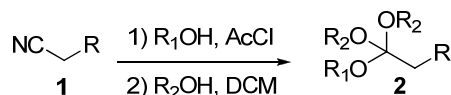
All comercial compounds (Acros, Aldrich, Fluka, TCI, ROCC, Alfa Aesar) were used as received unless otherwise stated.

All reactions were carried out under argon atmosphere in flamedried apparatus with magnetic stirring, unless otherwise indicated.

Thin layer chromatography was performed on prepared thin layers precoated plates: Silicagel Merck 60 F254. The visualization of spots on TLC plates was effected by exposure to UV, KMnO_4 vanillin solution or by using ethanolic phosphomolybdic acid solution. Column chromatography was performed over ROCC Silica gel 60 (40 – 63 μ mesh) using relevant eluent.

2. Aromatic bicycles

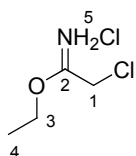
2.1. Synthesis of orthoesters by Pinner method



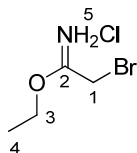
Synthesis of imidate salts

To a solution of nitrile (55.4 mmol, 1 eq.) in ethanol (39.2 mL 0.66 mol, 12 eq.) at 0°C was added dropwise acetyl chloride (31.6 mL, 0.44 mol, 8 eq.) (strongly exothermic reaction). The mixture was stirred at room temperature for 12 hours, after which the solvents were removed under reduced pressure. The thus obtained solid is thoroughly washed with diethyl ether (150 mL) and dried under high-vacuum (0.3 mbar) for 12 hours.

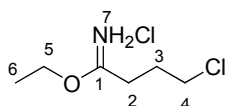
Ethyl 2-chloro-acetimide CAS: 36743-66-5



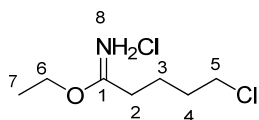
Yield: 85 % - White solid. **¹H NMR** (300 MHz, DMSO) δ = 12.4 (br s, 1H, H-5), 4.78 (s, 2H, H-1), 4.55 (q, J = 7.0 Hz, 2H, H-3), 1.36 (t, J = 7.0 Hz, 3H, H-4). **¹³C NMR** (75 MHz, DMSO) δ = 172.8 (C-2), 72.5 (C-3), 38.1 (C-1), 13.5 (C-4). **IR** (neat) ν_{max} /cm⁻¹: 3408, 2988, 1695, 1400.

Ethyl 2-bromo-acetimidate (4.45)

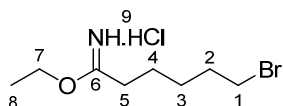
Yield: 87 % - White solid. **^1H NMR** (300 MHz, DMSO) δ = 12.5 (br s, 1H, H-5), 4.76 (q, J = 7.0 Hz, 2H, H-3), 4.21 (s, 2H, H-1), 1.56 (t, J = 7.0 Hz, 3H, H-4). **^{13}C NMR** (75 MHz, DMSO) δ = 173.2 (C-2), 72.4 (C-3), 32.1 (C-1), 13.5 (C-4). **IR** (neat) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3406, 2986, 1690, 1412.

Ethyl 4-chloro-butyrimidate CAS : 89224-42-0

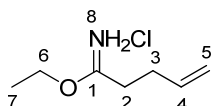
Yield: 88 % - White solid. **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ = 12.55 (br s, 1H, H-7'), 11.70 (br s, 1H, H-7), 4.60 (q, J = 7.0 Hz, 2H, H-5), 3.63 (t, J = 6.0 Hz, 2H, H-4), 2.97 (t, J = 7.5 Hz, 2H, H-2), 2.30 – 2.25 (m, 2H, H-3), 1.45 (t, J = 7.0 Hz, 3H, H-6). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ = 178.1 (C-4), 71.0 (C-5), 43.5 (C-1), 30.3, 28.2 (C-2 and C-3), 13.8 (C-6). **IR** (neat) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2615, 1647, 1440, 1135.

Ethyl 5-chloro-pentanimidate CAS: 89569-57-3

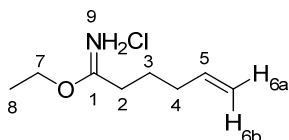
Yield: 85 % - White solid. **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ = 12.51 (br s, 1H, H-8'), 11.61 (br s, 1H, H-8), 4.70 (q, J = 7.0 Hz, 2H, H-6), 4.66 (q, J = 7.0 Hz, 2H, H-7), 3.60 (t, J = 5.8 Hz, 2H, H-5), 2.79 (t, J = 7.0 Hz, 2H, H-2), 1.90 – 1.82 (m, 4H, H-3 and H-4), 1.50 (t, J = 7.0 Hz, 3H, H-7). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ = 178.8 (C-1), 71.0 (C-6), 70.8 (C-6), 43.6 (C-5), 32.3, 31.4, 22.2 (C-4, C-3, C-2), 15.5 (C-7).

Ethyl 5-bromo-hexanimidate (2.29) CAS: 94115-35-2

Yield: 95 % - White solid. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 12.16 (br s, 1H, H-9'), 11.50 (br s, 1H, H-9), 4.70 (q, J = 7.0 Hz, 2H, H-7), 3.53 (t, J = 6.5 Hz, 2H, H-1), 2.78 (t, J = 7.0 Hz, 2H, H-5), 2.05 – 1.95 (m, 6H, H-2, H-3 and H-4), 1.50 (t, J = 7.0 Hz, 3H, H-7). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ = 178.8 (C-6), 71.0 (C-7), 32.3, 32.2, 31.4, 31.2, 22.9 (C-5, C-4, C-3, C-2, C-1), 13.7 (C-8).

Ethyl pent-4-enimideate hydrochloride CAS: 1299297-39-4

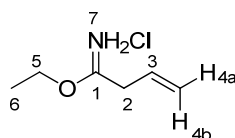
Yield: 65 % - White solid. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 11.22 (br s, 1H, H-8), 11.25 (br s, 1H, H-8'), 5.80 (ddt, J = 16.9, 10.2, 6.6 Hz, 1H, H-4), 5.11 (ddd, J = 17.0, 3.2, 1.6 Hz, 1H, H-5b), 5.06 (ddd, J = 10.2, 2.8, 1.3 Hz, 1H, H-5a), 4.53 (q, J = 7.0 Hz, 2H, H-6), 2.81 (t, J = 7.4 Hz, 2H, H-2), 2.46 (t, J = 7.1 Hz, 2H, H-3), 1.41 (t, J = 7.3 Hz, 3H, H-7). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ = 178.0 (C-1), 136.4 (C-4), 117.3 (C-5), 71.1 (C-6), 33.1 (C-2), 30.0 (C-3), 13.7 (C-7).

Ethyl hex-5-enimideate hydrochloride

Yield: 71 % - White solid. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 11.10 (br s, 1H, H-9), 11.10 (br s, 1H, H-9'), 5.86 – 5.74 (m, 1H, H-5), 5.11 (d, J = 17.0 Hz,

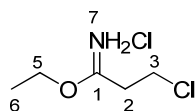
1H, H-6b), 5.00 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H, H-6a), 4.52 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H, H-7), 2.68 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, H-2), 2.12 – 2.08 (m, 2H, H-4), 1.86 – 1.73 (m, 2H, H-3), 1.40 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, H-8). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 180.3$ (C-1), 138.0 (C-5), 116.1 (C-6), 70.8 (C-7), 33.0 (C-2 or C-4), 29.8 (C-2 or C-4), 25.1 (C-3), 13.6 (C-8). **IR** (neat) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3362, 2955, 1668, 1440, 1385, 1133. **MS** (CI +eV) m/z (%) = 142 (100), 114 (68). **HRMS** (APCI) Calcd for $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{ON}$: 142.1232, found: 142.1234.

Ethyl but-3-enimide hydrochloride (2.36)



Yield: 80 % - White solid. **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 11.61$ (br s, 1H, H-7), 11.47 (br s, 1H, H-7'), 5.87 (ddt, $J = 16.9, 9.9, 6.9$ Hz, 1H, H-3), 5.41 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H, H-4b), 5.34 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H, H-4a), 4.66 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H, H-5), 3.51 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H, H-2), 1.49 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, H-6). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 177.1$ (C-1), 126.9 (C-3), 122.3 (C-4), 71.0 (C-5), 37.3 (C-2), 13.5 (C-6). **IR** (neat) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3526, 2913, 1652, 1465, 1095. **HRMS** (APCI) Calcd for $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{ON}$: 114.0919, found: 114.0920.

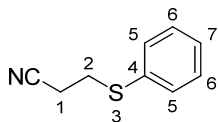
Ethyl 3-chloropropanimide hydrochloride (2.38) CAS: 21367-89-5



Yield: quant. – White solid. **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 12.63$ (br s, 1H, H-7), 11.83 (br s, 1H, H-7'), 4.72 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H, H-5), 3.89 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H, H-3 or H-2), 3.26 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, H-3 or H-2), 1.53 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-6). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 179.5$ (C-1), 69.3 (C-5), 42.3

(C-3), 30.5 (C-2), 13.5 (C-6). **MS** (APCI+eV) m/z (%): 108.06 (100), 109.96 (36), 135.97 (31), 137.95 (13).

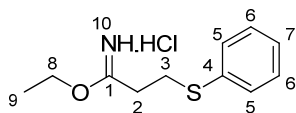
3-(Phenylthio)propionitrile (2.40) CAS: 3055-87-6



To a solution of thiophenol (5 mL 48 mmol, 1.1 eq.) and Et_3N (0.3 mL, 2 mmol, 0.05 eq.) in methanol (90 mL), was added dropwise acrylonitrile (2.9 mL, 44 mmol, 1eq.). The reaction mixture was stirred overnight, concentrated under reduced pressure followed by the addition of ethyl acetate (50 mL) and saturated NaHCO_3 (50 mL). The product was extracted with ethyl acetate (2*20 mL), washed with saturated NaCl, dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure.

Yield: 90 % – colourless oil. **Purification:** Chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether 7 / ether 3. **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.48 – 7.23 (m, 5H, H-5, H-6, H-9), 3.13 (t, J = 7.3 Hz, 2H, H-2), 2.59 (t, J = 7.3 Hz, 2H, H-1). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ = 133.1 (C-4), 131.4 (H-5 or H6), 129.4 (H-5 or H-6), 127.7 (H-7), 117.9 (CN), 30.2 (C-2), 18.2 (C-1).

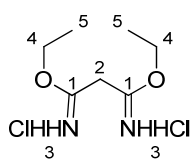
Ethyl 3-phenylsulfanylpropionimido ester hydrochloride (2.41)



Yield: quant. – white solid. **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ = 12.60 (br s, 1H, H10), 11.70 (br s, 1H, H-10'), 7.42 – 7.28 (m, 5H, H-5, H-6, H-7), 4.57 (q, J = 6.9 Hz, 2H, H-8), 3.31 (t, J = 6.7 Hz, 2H, H-3), 3.07 (t, J = 6.6 Hz, 2H,

H-2), 1.45 (t, $J = 7$ Hz, 3H, H-9). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 177.1$ (C-1), 133.8 (C-4), 130.9 (C-5 or C-6), 129.2 (C-5 or C-6), 126.4 (C-7), 71.0 (C-8), 33.5 (C-3 or C-2), 28.9 (C-3 or C-2), 13.5 (C9). IR (neat) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3485, 2956, 2238, 1697, 1382. HRMS (EI) Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{ONS}$: 209.0874, found: 209.0875.

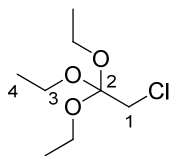
Diethyl malonimidate dihydrochloride (2.68)



Yield: quant. – white solid. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 12.66$ (br s, 2H, H-3), 12.03 (br s, 2H, H-3'), 4.29 – 4.18 (m, 4H, H-4), 3.89 (s, 2H, H-2), 1.35 – 1.24 (m, 6H, H-5). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 166.6$ (C-1), 61.4 (C-4), 41.6 (C-2), 14.0 (C-5). IR (neat) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3375, 3920, 1714, 1471, 1427, 1110, 812. MS (CI +eV) m/z (%): 84 (100), 86 (80), 115 (70), 161 (59). HRMS (APCI) Calcd for $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}_2$: 159.1134, found: 159.1134.

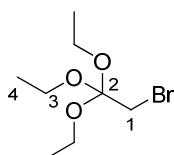
Synthesis of acyclic orthoesters from imidate salts

To a solution of imidate (25 mmol, 1 eq.) in DCM (100 mL) was added ethanol (14.5 mL, 0.25 mol, 10 eq.). The suspension was stirred for 4 days at room temperature, after which the solvents were evaporated under reduced pressure. The residue was diluted with 75 mL of diethyl ether and the precipitate was removed by filtration. The product thus obtained can be used without further purification or after a distillation.

2-chloro-1,1,1-triethoxyethane (2.24) CAS: 51076-95-0

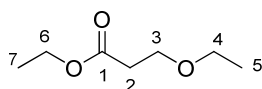
Yield: 65 % - colourless oil. **Purification:** distillation at 18 mbar, 57°C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 3.62 – 3.55 (m, 8H, H-1 and H-3), 1.23 (t, J = 7 Hz, 9H, H-4). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 112.8 (C-2), 58.1 (C-3), 42 (C-1), 15.3 (C-4). **IR** (neat) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2965, 2935, 1438, 1200, 1045.

2-bromo-1,1,1-triethoxyethane (4.40) CAS: 40070-39-1

Yield: 68 % - colourless oil. **Purification:** distillation at 17 mbar, 56°C.

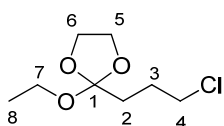
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 3.49 – 3.56 (m, 8H, H-1 and H-3), 1.17 (t, 9H, J = 7.5 Hz, H-4). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 112.4 (C-2), 57.7 (C-3), 30.1 (C-1), 15.0 (C-4). **IR** (neat) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2960 (C-H), 2932 (C-H), 1440, 1201, 1048.

3-Ethoxy-propionic acid ethyl ester (2.43) CAS: 763-69-9

Yield: quant. – white solid. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ = 4.13 (q, J = 7.1 Hz, 2H, H-6), 3.68 (t, J = 6.4 Hz, 2H, H-3), 3.48 (q, J = 6.9 Hz, 2H, H-4), 2.55 (t, J = 6.4 Hz, 2H, H-2), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3H, H-5 or H-7), 1.17 (t, J = 6.9 Hz, 3H, H-5 or H-7). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 171.8 (C-1), 66.4, 65.9 (C-3 and C-4), 60.5 (C-6), 35.2 (C-2), 15.1, 14.2 (C-5 and C-6).

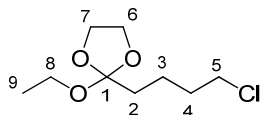
Synthesis of cyclic orthoesters from imidate salts

To a solution of imidate (49 mmol, 1 eq.) in DCM (150 mL) was added ethylene glycol (3.6 g, 41 mmol, 0.85 eq.) or diol. The suspension is stirred for 5 days at room temperature, after which the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was diluted with 75 mL of diethyl ether and the precipitate was removed by filtration. The product thus obtained can be used without further purification or after a distillation.

2-(3-chloropropyl)-2-ethoxy-[1,3]dioxolane (1.107) CAS: 335645-38-0

Yield: 67 % - colourless oil. **Purification:** distillation at 0.5 mbar, 95°C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 4.11 – 3.90 (m, 2H, H-6 and H-5), 3.65 – 3.50 (m, 4H, H-4 and H-7), 1.98 – 1.93 (m, 4H, H-2 and H-3), 1.18 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H-8). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 122.3 (C-1), 65 (C-6 and C-5) 57.5 (C-7), 44.9 (C-4), 32.7, 27.3 (C-2 and C-3), 15.1 (C-8). **IR** (neat) ν_{max} /cm⁻¹: 2978, 1480, 1113.

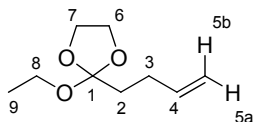
2-(4-chlorobutyl)-2-ethoxy-1,3-dioxolane (1.110) CAS: 335645-39-1

Yield: 65 % - colourless oil. **Purification:** distillation at 0.5 mbar, 120°C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 4.10 – 3.95 (m, 4H, H-6 and H-7), 3.62 – 3.51 (m, 4H, H-5 and H-8), 1.85 – 1.75 (m, 4H, H-4 and H-3), 1.67 – 1.60 (m, 2H, H-3), 1.17 (t, J = 7.0 Hz, 3H, H-9). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 254

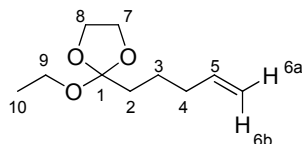
122.4 (C-1), 64.9 (C-6 and C-7) 57.3 (C-8), 44.8 (C-5), 34.6, 32.3, 21.2 (C-2, C-3 and C-4), 15.2 (C-9).

2-(But-3-enyl)-2-ethoxy-1,3-dioxolane (1.150) CAS: 1299297-45-2

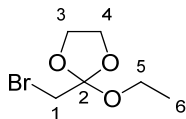


Yield: 60 % - colourless oil. **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ = 5.82 (ddt, J = 16.9 Hz, 10.2 Hz, 6.6 Hz, 1H, H-4), 5.02 (ddd, J = 17.0, 3.6, 1.7 Hz, 1H, H-5b), 4.92 (ddd, J = 10.2, 3.2, 1.3 Hz, 1H, H-5a), 4.91 – 4.70 (m, 4H, H-6 and H-7), 3.53 (q, J = 7.0 Hz, 2H, H-8), 2.28 – 2.05 (m, 2H, H-3), 1.88 (t, J = 7.1 Hz, 2H, H-2), 1.15 (t, J = 7.0 Hz, 3H, H-9). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ = 138.2 (C-4), 122.5 (C-1), 114.3 (C-5), 65.0 (C-6 and C-7), 57.5 (C-8), 34.7 (C-2), 28.2 (C-3), 15.3 (C-9).

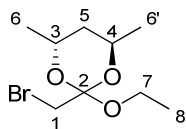
2-Ethoxy-2-(pent-4-enyl)-1,3-dioxolane (1.154) CAS: 1299297-46-3



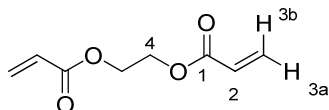
Yield: 67 % - colourless oil. **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ = 5.79 – 5.86 (m 1H, H-5), 5.02 – 4.94 (m, 1H, H-6), 4.32 – 3.73 (m, 4H, H-7 and H-8), 3.47 (q, J = 7.0 Hz, 2H, H-9), 2.15 – 2.01 (m, 2H, H-4), 1.83 – 1.69 (m, 2H, H-2), 1.66 – 1.43 (m, 2H, H-3), 1.15 (t, J = 7.0 Hz, 3H, H-10). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ = 138.5 (C-5), 122.6 (C-1), 114.7 (C-6), 65.0 (C-7 and C-8), 57.4 (C-9), 34.7 (C-2 or C-4), 33.4 (C-2 or C-4), 22.9 (C-3), 15.3 (C-10).

2-(bromomethyl)-2-ethoxy-1,3-dioxolane (4.52)

Yield: 31 % – colourless liquid. **Purification:** distillation Kugelrohr at 130 °C at 20 mbar. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ = 4.24 – 4.09 (m, 4H, H-3 and H-4), 3.69 – 3.57 (m, 4H, H-1 and H-5), 1.20 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H-6). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 120.5 (C-2), 66.6 (C-3 or C-4), 66.5 (C-3 or C-4), 57.9 (C-5), 46.1 (C-1), 15.2 (C-6). **IR** (neat) ν_{max} /cm⁻¹: 2957, 2902, 1425, 1236, 1058, 848, 978. **MS** (APCI +eV) m/z (%): 167 (60), 165 (60), 123 (33), 121 (100). **HRMS** (APCI) Calcd for C₄H₇O₂Br: 165.9429, found: 165.9430.

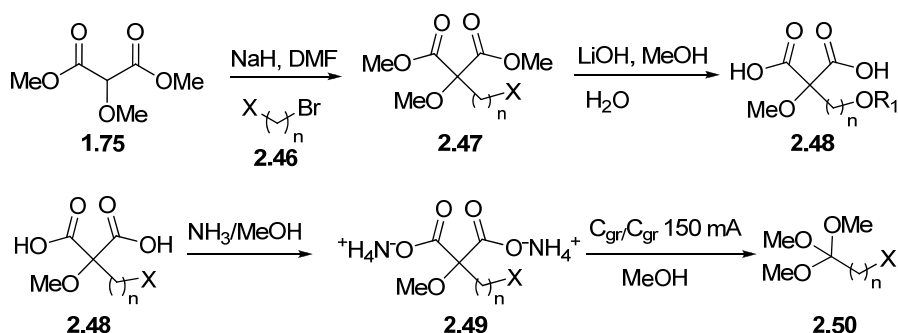
(4R,6R)-2-(bromomethyl)-2-ethoxy-4,6-dimethyl-1,3-dioxane (4.47)**(4.47)****4.50**

Yield: 30 % – colourless liquid. **Purification:** distillation Kugelrohr at 133 °C at 20 mbar. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ = 4.22 (ddt, J = 9.4, 6.3, 4.6 Hz, 1H, H-3 or H-4), 4.06 (dq, J = 12.4, 6.3 Hz, 1H (H-4 or H-3), 3.58 – 3.45 (m, 4H, H-7 and H-1), 1.68 – 1.58 (m, 2H, H-5), 1.28 (dd, J = 6.6, 1.9 Hz, 3H, H-6 or H-6'), 1.20 – 1.15 (m, 6H, H-6 or H-6' and H-8). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 111.1 (C-2), 66.8 (C-4 or C-3), 62.6 (C-3 or C-4), 58.5 (C-7), 45.0 (C-1), 37.4 (C5), 21.4 (C-6), 21.3 (C-8), 15.2 (C-6'). **IR** (neat) ν_{max} /cm⁻¹: 2960, 2920, 1456, 1064, 960, 761. **MS** (APCI +eV) m/z (%): 255 (7), 253 (7), 209 (30), 207 (30), 174 (100), 129 (30). **HRMS** (APCI) Calcd for C₉H₁₈O₃Br: 253.0439, found: 253.0439. 20 [α]_D = + 15°, c = 6.6 in ethanol.

Ethylene glycol dimethyl acrylate (2.44) CAS: 2274-11-5

Yield: 60 % - colourless oil. **Purification:** distillation at 0.5 mbar, 55°C.

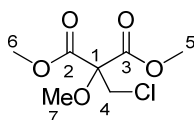
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 6.46 (dd, J = 17.3, 1.4 Hz, 1H, H-3b), 6.15 (dd, J = 17.3, 10.4 Hz, 1H, H-2), 5.89 (dd, J = 10.4, 1.4 Hz, 1H, H-3a), 4.41 (dd, J = 6.2, 5.3 Hz, 2H, H-4), 3.74 – 3.70 (dd, J = 6.2, 5.3 Hz, 2H, H-4'). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 166.1 (C-1), 132.1 (C-3) 128.2 (C-2), 64.5 (C-4).

2.2. Synthesis of orthoesters by electrolysis**Alkylation**

To a solution of NaH (0.89 g at 60% in oil, 22.2 mmol, 1.2 eq.) (washed by petroleum ether 2* 20 mL) in DMF (15 mL) at 0 °C was added dropwise dimethyl methoxymalonate (3 g, 18.5 mmol, 1eq.). After 15 minutes, alkylating agent (18.5 mmol, 1eq.) was added dropwise and the solution was stirred overnight. Then, 35 mL of water were added and the resulting mixture was extracted 3 times with 20 mL of diethyl ether. Organic phases were dried over sodium sulfate, filtrated and solvent

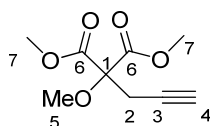
was evaporated under reduced pressure. The product thus obtained can be used without further purification or purified by column chromatography.

Dimethyl 2-(chloromethyl)-2-methoxymalonate (4.96)



Yield: 85 % – colourless oil. **Purification:** Chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether 1/ AcOEt 1. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ = 4.07 (s, 2H, H-4), 3.83 (s, 6H, H-5 and H-6), 3.44 (s, 3H, H-7). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 166.9 (C-1 and C-2), 84.4 (C-1), 53.7, 53.4 (C-5 and C-6), 43.9 (C-4). **IR** (neat) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3375, 3920, 1714, 1471, 1427, 1110, 812. **MS** (CI +eV) m/z (%): 123 (10), 151 (60), 153 (20), 163 (10), 211 (100), 213 (30). **HRMS** (APCI) Calcd for C₇H₁₂O₅Cl: 211.0367, found: 211.0367.

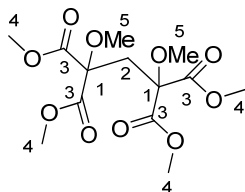
Dimethyl 2-methoxy-2-(prop-2-yn-1-yl)malonate CAS number : 507471-59-2



Yield: 85 % – colourless oil. **Purification:** Chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether 8/ AcOEt 2. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ = 3.83 (s, 6H, C-7), 3.46 (s, 3H (C-5)), 3.03 (d, J = 2.6 Hz, 2H, C-2), 2.08 (t, J = 2.6 Hz, 1H, C-4). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 167.9 (C-6), 83.7, 72.0 (C-1, C-3 and C-4), 54.0, 53.3 (C-7 and C-5), 23.8 (C-2). **IR** (neat) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2955, 2360, 1740, 1641, 1456, 1226, 1146, 1068, 914. **MS** (CI +eV) m/z

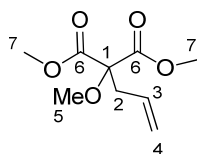
(%): 231 (23), 198 (10), 171 (100), 139 (70), 135 (25), 111 (75), 107 (48), 79 (40), 75 (68).

tetramethyl 1,3-dimethoxypropane-1,1,3,3-tetracarboxylate



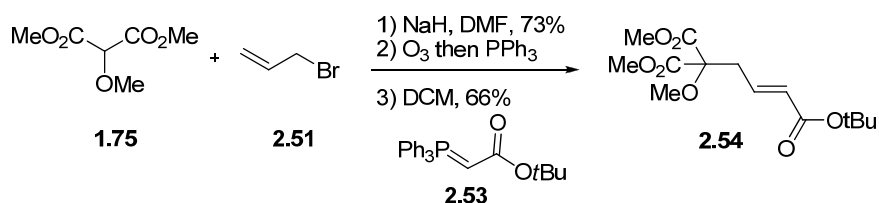
Yield: 24 % (2 eq of dimethyl methoxymalonate are used) – colourless oil. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ = 4.44 (s, 2H, H-2), 3.82 (s, 12H, H-4), 2.95 (s, 6H, H-5). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 166.7 (C-3), 80.3 (C-1), 58.8 (C-5 and C-4), 31.4 (C-2). **IR** (neat) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2985, 1745, 1733, 1228, 1150, 1072, 820. **HRMS** (APCI) Calcd for C₁₃H₂₀O₁₀: 337.1135, found: 337.1136.

Dimethyl 2-allyl-2-methoxymalonate CAS number: 40426-75-3

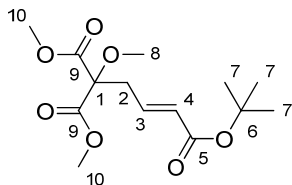


Yield: 73 % – colourless oil. **Purification:** Chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether 7/ AcOEt 3. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ = 5.83 – 5.64 (m, 1H, H-3), 5.21 – 5.09 (m, 2H, H-4), 3.82 – 3.75 (s, 6H, H-7), 3.44 – 3.37 (s, 3H, H-5), 2.83 (dt, J = 7.1, 1.2 Hz, 2H, H-2). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 168.6 (C-6), 130.8, 119.4 (C-3 and C-4), 84.9 (C-1), 53.6, 52.7 (C-5 and C-7), 37.3 (C-2). **IR** (neat) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2953, 1738, 1641, 1435, 1296, 1142, 1068. **MS** (ESI +eV) m/z (%): 203 (66), 171 (29), 139 (9), 75 (19).

4-tert-butyl- 1, 1-dimethyl- 1-methoxybut-3-ene- 1, 1, 4-tricarboxylate (2.54)



Dimethyl 2-allyl-2-methoxymalonate (2.7 g, 13.5 mmol, 1 eq.) was dissolved in dichloromethane (100 mL) and the solution was cooled at -78° C. The mixture was ozonolysed until completion of the reaction. Dimethylsulfide (1.5 mL, 21 mmol, 1.5 eq.) was then added and the mixture was stirred overnight at room temperature. The mixture was concentrated at reduce pressure, diluted in dichloromethane (40 mL) and *tert*-butyl 2-(triphenylphosphoranylidene)acetate (4.6 g 12.3 mmol) was added to the solution. After completion of the reaction, water was added (20 mL), the product was extracted with diethyl ether (3 * 20 mL), dried over sodium sulphate, filtrated and concentrated under reduced pressure.



Yield: 66 % – colourless oil. **Purification:** Chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether 9/ AcOEt 1. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) = 6.59-6.79 (m, 1H, H-3), 5.82 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 3.79 (s, 6H, H-10), 3.40 (s, 3H, H-8), 2.93 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, H-2), 1.45 (s, 9H, H-7). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 168.4, 165.2 (C-9 and C-5), 139.4, 127.3 (C-3 and C-4), 84.3 (C-1), 80.6 (C-6), 54.0, 53.1 (C-10 and C-8), 35.8 (C-2), 28.2 (C-7). **IR** (neat) ν_{max}/cm⁻¹: 2953, 2343, 1744, 1713, 1655, 1452, 1437, 1367, 1248,

1153, 982, 850, 763. **HRMS** (CI): Calcd for $C_{14}H_{23}O_7$: 303.1444, found: 303.1447.

Synthesis of ammonium salts

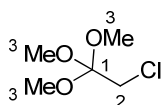
To a solution of alkylated dimethyl methoxymalonate (16 mmol, 1eq.) in methanol/water (1:1) (0.5 M), was added LiOH (3 eq.) and the mixture was heated at 60°C until completion of the reaction. The solution was then acidified (pH = 1) with HCl aq. (15 mL at 1M) and the product was extracted with ethyl acetate (4 * 30 mL), dried over sodium sulfate, filtrated and concentrated under reduced pressure (the 1H RMN in D_2O usually shows protons of acid around 10 ppm). The crude malonic acid was dissolved in $NH_3/MeOH$ (50 mL at 7N) and the ammonium salt precipitate immediately. After 3 hours the solvents were removed under reduced pressure, the salt was washed with Et_2O and dried under high-vacuum (3 hours at 0.3 mbar) (the 1H RMN in D_2O usually shows protons of ammoniums around 3.5 ppm). The crude product was used without further purification for the electrolysis.

Electrolysis of ammonium salts

An undivided cell of 50 mL capacity bearing a cooling jacket was dried at 200°C and equipped with two graphite carbon electrodes of 4.5 cm² and a magnetic stir bar. Ammonium salt of malonic acid (3 mmol) was dissolved in 50 mL of methanol under stirring and cooling. Then, the intensity of the current was fixed at 150 mA (33 mA.cm⁻²) by using a DC power supply, and the mixture was electrolyzed until completion of the reaction, shown by homogenization of the solution. Solvent was removed under reduced pressure, 20 mL of diethyl ether was added and

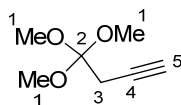
the solution was filtered. The solvent was then removed under reduced pressure affording the crude orthoester that can be used directly or distillates.

Chloromethyltrimethylorthoformate (2.50a) CAS: 74974-54-2



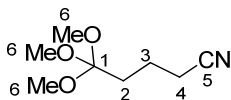
Yield: 70 % – colourless oil. **Purification:** distillation at atmospheric pressure, 65°C. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ = 3.62 (s, 2H, H-2), 3.31 (s, 9H, H-3). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 113.1 (C-1), 50.0 (C-3), 40.6 (C-2).

1,1,1-trimethoxy-3-butyne (1.82) CAS: 86884-04-0



Yield: 70 % – colourless oil. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ = 3.33 (s, 9H, H-1), 2.73 (d, J = 2.7 Hz, 2H, H-3), 2.07 (t, J = 2.7 Hz, 1H, H-5). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 113.9 (C-2), 78.1 (C-4), 70.7 (C-5), 50.2 (C-1), 23.4 (C-3). **IR** (neat) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2953, 1464, 1443, 1313, 1240, 1146. **MS** (CI +eV) m/z (%): 145 (16), 113 (100), 105 (20). **HRMS** (CI): Calcd for C₇H₁₃O₃: 145.08647, found: 145.08598.

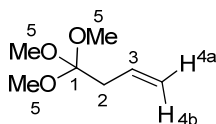
4-cyano-orthobutyric acid trimethyl ester (2.50c) CAS: 855380-20-0



Yield: quant. – colourless oil. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ = 3.25 (s, 9H, H-6), 2.42 (t, J = 6.9 Hz, 2H, H-4), 1.90 (m, 2H, H2 or H-3), 1.72 (m, 2H, H-

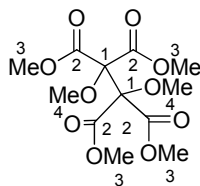
2 or H-3). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ = 119.66 (C-5 or C-1), 115.02 (C-5 or C-1), 49.53 (C-6), 29.07 (C-2), 19.50, 16.84 (C-2 and C-3).

4,4,4-trimethoxybut-1-ene (2.52) CAS : 58070-27-2



Yield: 33% – colourless oil. **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ = 5.78 (ddt, J = 17.2, 10.3, 6.8 Hz, 1H, H-3), 5.14 (m, 2H, H-4), 3.27 (s, 9H, H-5), 2.56 (dt, J = 6.8, 1.3 Hz, 2H, H-2). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ = 131.8 (C-3 or C-4), 130.2 (C-3 or C-4), 117.8 (C-1), 49.47 (C-5), 38.93 (C-2).

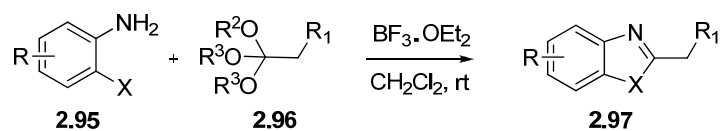
tetramethyl (1,2-dimethoxy)-1,1,2,2-ethanetetracarboxylate (2.59)



Dimethyl methoxymalonate (1.35 g, 8.3 mmol) was diluted in dry methanol (5 mL), Ag_2O (5 g) and MeI (75 mL) were added. After 12 hours, the mixture was filtered and residues were washed with MeOH. The solvents were removed under reduced pressure.

Yield: 33% – colourless oil. **Purification:** Chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether 7/ AcOEt 3. **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ = 3.83 (d, J = 4.1 Hz, 12H, H-3), 3.61 (s, 6H, H-4). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ = 166.55 (C-2), 88.59 (C-1), 56.65, 53.08 (C-3 and C-4). **IR** (neat) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2931, 1730, 1641, 1439, 1012, 952, 682. **MS** (APCI +eV) m/z (%): 105 (5), 133 (40), 219 (10), 235 (70), 323 (100). **HRMS** (APCI+) Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{O}_{10}$: 323.0974, found: 323.0973.

3. Coupling reactions with aniline derivatives



General procedure for the preparation of benzoxazoles and benzothiazoles

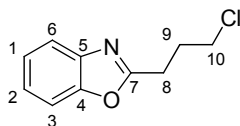
To a 0°C solution of orthoester (2 mmol, 1 eq.) in DCM (20 mL, 0.1M), $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (2 mmol, 1 eq.) was added dropwise followed by the addition of 2-aminophenol or 2-aminothiophenol derivatives (2.2 mmol, 1.1 eq.). The reaction mixture was stirred at r.t until completion of the reaction, as checked by TLC. The reaction was then quenched by the addition of a saturated aqueous solution of NaHCO_3 . The product was extracted by 3 * 20 mL of DCM, the organic phases were dried over MgSO_4 and filtered. The solvents were removed under reduced pressure and the crude product was purified by chromatography on silica gel or by recrystallization.

General procedure for the preparation of benzimidazoles

To a 0°C cooled solution of orthoester (3 mmol, 1.5 eq) in dry DCM (20 mL, 0.1M), $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (2 mmol, 1 eq) was added dropwise followed by the addition of the benzene-1,2-diamine derivatives (2 mmol, 1 eq). The reaction mixture was stirred at r.t until completion of the reaction, as checked by TLC. The reaction was then quenched by the addition of a saturated aqueous solution of NaHCO_3 . The product was extracted by 3 * 20 mL of DCM, the organic phases were dried over MgSO_4 and filtered.

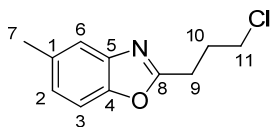
The solvents were removed under reduced pressure and the crude product was purified by chromatography on silica gel.

2-(3-chloropropyl)benzo[d]oxazole (2.73a)



Yield: 82 % – colorless oil. **Purification:** Chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether 95/ Ethyl acetate 5. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.82 – 7.58 (m, 1H, C-Har), 7.58 – 7.43 (m, 1H, C-Har), 7.36 – 7.20 (m, 2H, C-Har), 3.70 (t, J = 6.3 Hz, 2H, H-10), 3.12 (t, J = 7.3 Hz, 2H, H-8), 2.37 (dt, J = 7.3, 6.3 Hz, 2H, H-9). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 165.6 (C-7), 150.7, 141.2 (C-4 and C-5), 124.6, 124.1, 119.5, 110.3 (CH-ar), 43.7 (C-10), 29.2, 25.7 (C-8 and C-9). **IR** (neat) ν_{max} /cm⁻¹: 2965, 2913, 1614, 1572, 1454, 1431, 1298, 1277, 1240, 1142, 1003, 930, 829. **MS** (EI +eV) m/z (%): 197 (33), 195 (100), 187 (7), 146 (7), 133 (7). **HRMS** (EI) Calcd for C₁₀H₁₀ONCl: 195.0445, found: 195.0437.

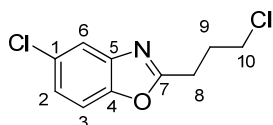
2-(3-chloropropyl)-5-methylbenzo[d]oxazole (2.73b)



Yield: 80 % – white solid. **Purification:** Chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether 95/ Ethyl acetate 5. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.44 (d, J = 0.6 Hz, 1H, H-ar), 7.34 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H-ar), 7.10 (dd, J = 8.3, 0.8 Hz, 1H, H-ar), 3.69 (t, J = 6.3 Hz, 2H, H-11), 3.09 (t, J = 7.3 Hz, 2H, H-9), 2.44 (s, 3H, H-7), 2.41 – 2.29 (tt, J = 7.3, 6.3 Hz, 2H, H-10). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 165.7 (C-8), 149.0, 141.4 (C-4 and C-5), 134.0, 125.7, 119.5, 109.7 (C-ar), 43.8 (C-11), 29.3, 25.8, 21.4 (C-9, C-10 and C-7).

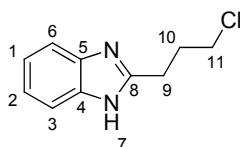
7). **IR** (neat) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2907, 1574, 1483, 1452, 1429, 1300, 1259, 1167, 1146, 930, 872. **MS** (EI +eV) m/z (%): 211 (7), 209 (17), 147 (100), 146 (16). **HRMS** (EI) Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ONCl}$: 209.0602, found: 209.0603. **MP**: 44-45°C.

5-chloro-2-(3-chloropropyl)benzo[d]oxazole (2.73c)



Yield: 85 % – white solid. **Purification**: Chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether 95/ Ethyl acetate 5. **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.65 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H-ar), 7.41 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H-ar), 7.28 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H, H-ar), 3.71 (t, J = 6.2 Hz, 2H, H-11), 3.13 (t, J = 7.3 Hz, 2H, H-8), 2.49 – 2.26 (tt, J = 7.3, 6.2 Hz, 2H, H-8). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ = 167.2 (C-7), 149.4, 142.4 (C-4 and C-5), 129.7, 125.0, 119.7, 111.1 (C-ar), 43.7 (C-10), 29.1, 25.8 (C-8 and C-9). **IR** (neat) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2962, 1609, 1568, 1450, 1427, 1256, 1143, 1055, 918, 802. **MS** (EI +eV) m/z (%): 233 (4), 231 (22), 229 (37), 168 (36), 167 (100). **HRMS** (EI) Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ONCl}_2$: 229.0056, found: 229.0058. **MP**: 47-48°C.

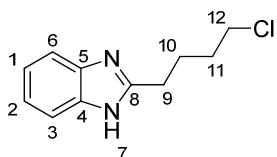
2-(3-chloropropyl)-1H-benzo[d]imidazole (2.73d) CAS: 127855-54-3



Yield: 83% – colorless solid. **Purification**: Chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether 10/ Ethyl acetate 1. **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.56 (s, 1H, H-7), 7.28 – 7.21 (m, 4H, H-ar), 3.66 (t, J = 6.1 Hz, 2H, H-11), 3.11 (t, J = 7.2 Hz, 2H, H-9), 2.38 (dq, J = 13.4, 6.5 Hz, 2H, H-

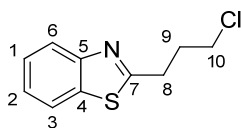
10). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ = 153.2 (C-8), 137.4, 123.1 (C-ar), 44.2 (C-11), 30.7, 26.0 (C-8 and C-9). **IR** (neat) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2941, 1622, 1454, 1471, 1220, 1008, 752, 742. **MS** (EI +eV) m/z (%): 202 (29), 162 (23), 149 (100). **MP**: 132-133°C.

2-(4-chlorobutyl)-1H-benzo[d]imidazole (2.74a)



Yield: 73% – white solid. **Purification**: Chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether 10/ Ethyl acetate 1. **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.60 – 7.57 (m, 2H H-ar), 7.29 – 7.25 (m, 2H H-ar), 3.54 (t, J = 6.3 Hz, 2H H-12), 3.02 (td, J = 7.5, 1.3, 2H H-9), 2.10-2.01 (m, 2H, H-10 or H-11), 1.92-1.83 (m, 2H, H-10 or H-11). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ = 122.8, 114.6 (C-ar), 44.5 (C-12), 31.8, 28.3, 25.4 (C-9, C-10 and C-11). **IR** (neat) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2956, 1622, 1537, 1456, 1271, 1218, 1022, 736. **MS** (CI +eV) m/z (%) : 211 (8), 209 (26), 173 (100). **HRMS** (CI): Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{Cl}$: 209.0845, found: 209.0849. **MP**: 225-226°C.

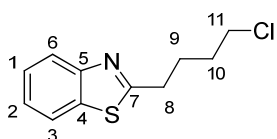
2-(3-chloropropyl)benzo[d]thiazole (2.73e) CAS: 65655-72-3



Yield: 84% – yellow oil. **Purification**: Chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether 8/ Ethyl acetate 1. **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H-ar), 7.87 – 7.84 (m, 1H, H-ar), 7.50 – 7.45 (m, 1H, H-ar), 7.45 – 7.35 (m, 1H, H-ar), 3.69 (dd, J = 8.4, 4.4 Hz, 2H, H-10), 3.31 (t, J = 7.4 Hz, 2H, H-8), 2.44 – 2.35 (m, 2H, H-9). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ = 170.0 (C-7), 153.3, 135.1 (C-4 and C-5), 126.0, 124.9, 122.7,

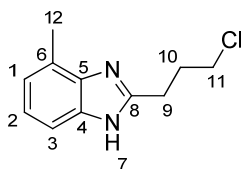
121.5 (C-ar), 43.8 (C-10), 31.8, 31.2 (C-8 and C-9). **IR** (neat) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2959, 1737, 1519, 1456, 1434, 1242, 1107, 757. **MS** (EI +eV) m/z (%): 211 (7), 149 (65), 104 (13), 86 (66).

2-(4-chlorobutyl)benzo[d]thiazole (2.74b)



Yield: 90% – yellow oil. **Purification:** Chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether 8/ Ethyl acetate 1. **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.95 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H-ar), 7.82 – 7.79 (m, 1H, H-ar), 7.45 – 7.42 (m, 1H, H-ar), 7.40 – 7.22 (m, 1H, H-ar), 3.54 (t, J = 6.4 Hz, 2H, H-11), 3.10 (t, J = 7.4 Hz, 2H, H-7), 2.04 – 1.91 (m, 2H, H-9 or H-10), 2.00 – 1.79 (m, 2H, H-9 or H-10). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ = 171.1 (C-7), 153.2, 135.1 (C-5 and C-4), 125.9, 124.8, 122.6, 121.5 (C-ar), 44.4 (C-11), 33.4, 31.8, 26.7 (C-8, C-9 and C-10). **IR** (neat) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2943, 1737, 1519, 1456, 1434, 1311, 1107, 1064, 1012, 757, 725. **MS** (CI +eV) m/z (%): 227 (9), 225 (27), 191 (13), 190 (100), 163 (23), 162 (84), 149 (50). **HRMS:** Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NSCl}$: 225.0374, found: 225.0374.

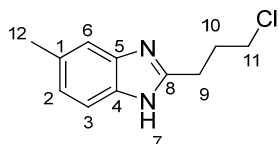
2-(3-chloropropyl)-4-methyl-1H-benzo[d]imidazole (2.73f) CAS: 191794-11-3



Yield: 92% – beige solid. **Purification:** Chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether 10/ Ethyl acetate 1. **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ = 8.28 (s, 1H, H-7), 7.38 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H-ar), 7.14 (t, J = 7.6 Hz, 1H,

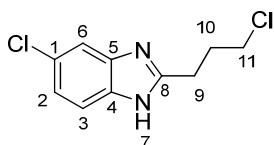
H-ar), 7.04 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-ar), 3.58 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H, H-11), 3.12 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, H-9), 2.56 (s, 3H, H-12), 2.40 – 2.25 (m, 2H, H-10). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 152.8$ (C-7), 137.8, 124.7, 123.1, 122.5, 112.1 (C-ar), 44.2 (C-11), 30.8, 26.2, 17.1 (C-9, C-10 and C-12). **IR** (neat) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2862, 1620, 1537, 1444, 1278, 1080, 966, 784, 744. **MS** (CI +eV) m/z (%): 211 (4), 209 (16), 173 (28), 172 (100). **HRMS** (CI): Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{Cl}$: 209.0845, found : 209.0843. **MP**: 101-102°C.

2-(3-chloropropyl)-5-methyl-1H-benzo[d]imidazole (2.73g) CAS: 1096805-89-8



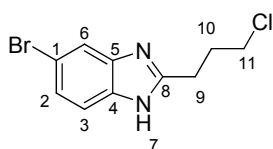
Yield: 73% – slightly brown solid. **Purification**: Chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether 10/ Ethyl acetate 1. **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 11.23$ (s, 1H, H-7), 7.46 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-ar), 7.37 (s, 1H, H-ar), 7.07 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-ar), 3.58 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H, H-11), 3.14 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, H-9), 2.46 (s, 3H, H-12), 2.42 – 2.27 (m, 2H, H-10). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 153.7$ (C-7), 138.4, 137.0, 132.2, 123.8, 114.6, 114.2 (C-ar), 44.1 (C-11), 30.8, 26.4, 21.6 (C-9, C-10 and C-12). **IR** (neat) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2991, 1620, 1537, 1440, 1278, 1230, 1080, 740. **MS** (CI +eV) m/z (%): 209 (4), 173 (100) 172 (26). **HRMS** (CI): Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{Cl}$: 209.0845, found: 209.0839. **MP**: 102-103°C.

5-chloro-2-(3-chloropropyl)-1H-benzo[d]imidazole (2.73h)

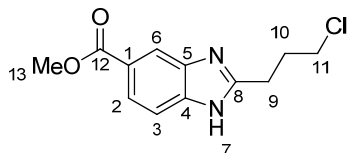


Yield: 85% – beige solid. **Purification:** Chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether 10/ Ethyl acetate 1. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ = 8.98 (s, 1H, H-7), 7.52 (d, J = 1.5 Hz, 1H, H-ar), 7.44 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H-ar), 7.20 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H, H-ar), 3.60 (t, J = 6.1 Hz, 2H, H-11), 3.11 (t, J = 7.3 Hz, 2H, H-9), 2.33 (p, J = 6.7 Hz, 2H, H-10). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 154.6, 138.8 (C-7), 136.7, 128.3, 123.2, 115.4, 114.6 (C-ar), 44.0 (C-11), 30.4, 26.1 (C-9 and C-10). **IR** (neat) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2970, 1622, 1504, 1446, 1292, 1058, 800, 702. **MS** (CI +eV) m/z (%): 229 (4), 195 (32), 194 (34), 193 (100), 192 (64). **HRMS** (CI): Calcd for C₁₀H₁₁N₂Cl₂: 229.0299, found: 229.0304. **MP**: 102-103°C.

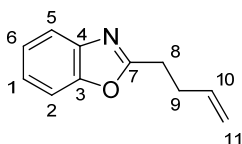
5-bromo-2-(3-chloropropyl)-1H-benzo[d]imidazole (2.73i)



Yield: 84% – slightly brown solid. **Purification:** Chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether 10/ Ethyl acetate 1. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.69 (s, 1H, H-ar), 7.37 (dd, J = 21.3, 8.5 Hz, 2H, H-ar), 3.62 (td, J = 8.7, 3.4 Hz, 2H, H-11), 3.10 (t, J = 7.3 Hz, 2H, H-9), 2.38 – 2.30 (m, 2H, H-10). **¹³C NMR** (75 MHz, DMSO) δ = 155.6 (C-8), 139.3, 136.3, 125.4, 117.6, 116.3, 114.8 (C-ar), 45.1 (C-11), 30.3, 25.8 (C-9 and C-10). **IR** (neat) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2858, 1620, 1531, 1454, 1407, 1292, 1272, 1049, 912, 804. **MS** (APCI +eV) m/z (%): 277 (11), 275 (36), 273 (28), 240 (11), 239 (95), 237 (100). **HRMS** (CI) Calcd for C₁₀H₁₁N₂BrCl: 272.9794, found: 272.9789. **MP**: 94-95°C.

Methyl 2-(3-chloropropyl)-1H-benzo[d]imidazole-5-carboxylate (2.73j)

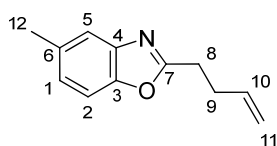
Yield: 85% – beige solid. **Purification:** Chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether 10/ Ethyl acetate 1. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ = 9.72 (s, 1H, H-7), 8.29 (s, 1H, H-ar), 7.95 (dd, J = 8.5, 1.4 Hz, 1H, H-ar), 7.56 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H-ar), 3.92 (s, 3H, H-13), 3.60 (t, J = 6.1 Hz, 2H, H-11), 3.16 (t, J = 7.4 Hz, 2H, H-9), 2.38 – 2.33 (m, 2H, H-10). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 167.9 (C-12), 156.4 (C-8), 142.2, 138.1, 124.3, 124.0, 116.9, 114.4 (C-ar), 52.2 (C-13), 44.0 (C-11), 30.5, 26.4 (C-9 and C-10). **IR** (neat) ν_{max} /cm⁻¹: 2621, 1714, 1625, 1573, 1433, 1313, 1209, 1081, 763, 740. **MS** (ESI +eV) m/z (%): 255 (33), 253 (100), 217 (24). **HRMS** (ESI): Calcd for C₁₂H₁₄N₂Cl: 253.0744, found: 253.0744. **MP:** 74-76°C.

2-(but-3-enyl)benzo[d]oxazole (2.75a)

Yield: 85 % – colorless oil. **Purification:** Chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether 95/ Ethyl acetate 5. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.83 – 7.58 (m, 1H, H-ar), 7.55 – 7.38 (m, 1H, H-ar), 7.36 – 7.18 (m, 2H, H-ar), 5.91 (ddt, J = 16.8, 10.2, 6.5 Hz, 1H, H-10), 5.16 – 5.02 (m, 2H, H-11), 3.03 (t, J = 7.6 Hz, 2H, H-8), 2.65 (dt, J = 13.9, 6.9 Hz, 2H, H-9). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 166.4 (C-7), 150.8, 141.3, 136.2, 124.4, 124.0, 119.6, 116.1, 110.2 (C-ar, C-10 and C-11), 30.6, 28.1 (C-8 and C-9). **IR** (neat) ν_{max} /cm⁻¹: 2930, 2918, 2853, 1614, 1572, 1454, 1435, 1269, 1242, 271

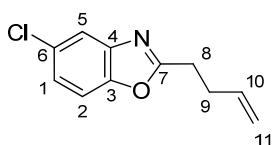
1151, 1002, 916, 744. **MS** (EI +eV) m/z (%): 173 (100), 172 (54), 132 (39), 104 (19). **HRMS** (EI) Calcd for $C_{11}H_{10}NO$: 172.0757, found: 172.0755.

2-(but-3-enyl)-5-methylbenzo[d]oxazole (2.75b)



Yield: 80 % – colorless oil. **Purification:** Chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether 95/ Ethyl acetate 5. **1H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.46 (s, 1H, H-5), 7.35 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H-ar), 7.10 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H-ar), 5.91 (ddt, J = 16.8, 10.3, 6.5 Hz, 1H, H-10), 5.13 (dd, J = 17.1, 1.5 Hz, 1H, H-11), 5.04 (dd, J = 10.2, 1.3 Hz, 1H, H-11'), 3.02 (t, J = 7.6 Hz, 2H, H-8), 2.64 (m, 2H, H-9), 2.46 (s, 3H, H-12). **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 166.4 (C-7), 149.0, 141.5, 136.2, 133.78, 125.4, 119.5, 116.0, 109.5 (C-ar, C-10 and C-11), 30.6, 28.1, 21.3 (C-8, C-9 and C-12). **IR** (neat) ν_{max}/cm^{-1} : 2951, 2905, 2853, 1678, 1573, 14581, 1426, 1259, 1157, 997, 914, 797. **MS** (EI +eV) m/z (%): 187 (53), 186 (100), 146(32), 118 (17). **HRMS** (EI) Calcd for $C_{12}H_{12}ON$: 186.0913, found: 186.0907.

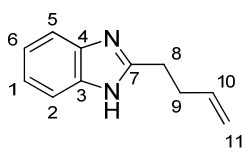
2-(but-3-enyl)-5-chlorobenzo[d]oxazole (2.75c)



Yield: 88 % – colorless oil. **Purification:** Chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether 9/ Ethyl acetate 1. **1H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.65 (s, 1H, H-5), 7.39 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H-ar), 7.32 – 7.13 (m, 1H, H-ar), 5.90 (ddt, J = 16.8, 10.3, 6.5 Hz, 1H, H-10), 5.08 (m, 2H, H-11), 3.03 (t, J = 7.6 Hz, 2H, H-8), 2.64 (q, J = 6.9 Hz, 2H, H-9). **^{13}C NMR** (75 MHz,

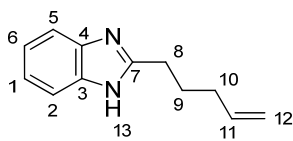
CDCl_3) δ = 167.9 (C-7), 149.3, 142.46, 136.0, 129.6, 124.8, 119.6, 116.2, 111.0 (C-ar, C-10 and C-11), 30.5, 28.1 (C-8 and C-9). **IR** (neat) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2905, 2891, 2849, 1659, 1634, 1454, 1377, 1242, 1144, 1022, 914, 744. **MS** (CI +eV) m/z (%): 210 (30), 209 (26), 208 (100), 207 (46), 206 (31). **HRMS** (CI) Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ONCl}$: 208.0529, found: 208.0527.

2-(but-3-en-1-yl)-1H-benzo[d]imidazole (2.75d): CAS: 5838-57-3



Yield: 75% – white solid. **Purification:** Chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether 10/ Ethyl acetate 1. **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.59 – 7.56 (m, 2H, H-ar), 7.28 – 7.23 (m, 2H, H-ar), 5.97 – 5.88 (m, 1H, H-10), 5.17 – 5.05 (m, 2H, H-11), 3.07 (t, J = 7.5 Hz, 2H, H-8), 2.65 (q, J = 7.4 Hz, 2H, H-9). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ = 154.2 (C-7), 138.2, 136.8, 122.4, 116.4, 114.7 (C-ar, C-10 and C-11), 32.0, 28.6 (C-8 and C-9). **IR** (neat) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2894, 2717, 1622, 1539, 1448, 1423, 1272, 1033, 916, 740. **MS** (APCI +eV) m/z (%): 173 (100), 159 (6). **MP:** 166-167°C.

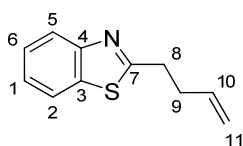
2-(pent-4-en-1-yl)-1H-benzo[d]imidazole (2.76a)



Yield: 75% – orange solid. **Purification:** Chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether 10/ Ethyl acetate 1. **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ = 10.43 (s, 1H, H-13), 7.57 (dt, J = 6.6, 3.3 Hz, 2H, H-ar), 7.27 – 7.22 (m, 2H, H-ar), 5.78 (ddt, J = 16.9, 10.2, 6.6 Hz, 1H, H-11), 5.05 – 4.97 (m, 2H, H-12), 2.99 – 2.94 (m, 2H, H-8 or H-10), 2.16 (dd, J = 13.8, 6.8 Hz, 2H, H-8 or H-10), 2.04 – 1.94 (m, 2H, H-9). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ = 154.9

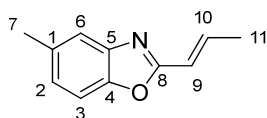
(C-7), 137.6, 122.21, 115.5, 114.7 (C-ar, C-11 and C-12), 33.2, 28.7, 27.3 (C-8, C-9 and C-10). **IR** (neat) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2929, 2833, 1639, 1589, 1537, 1446, 1423, 1315, 1271, 1222, 1027, 908, 781. **MS** (APCI, +eV) m/z (%): 187 (100), 145 (47), 132 (78). **HRMS** (APCI): Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_2$: 187.1229, found: 187.1231. **MP**: 185-186 °C.

2-(but-3-en-1-yl)benzo[d]thiazole (2.76e)



Yield: 95% – yellow oil. **Purification**: Chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether 10/ Ethyl acetate 1. **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.97 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H-ar), 7.83 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H-ar), 7.47 – 7.37 (m, 1H, H-ar), 7.34 – 7.32 (m, 1H, H-ar), 5.90 (ddt, J = 16.8, 10.2, 6.5 Hz, 1H, H-10), 5.16 – 5.03 (m, 2H, H-11), 3.24 – 3.19 (m, 2H, H-8 or H-9), 2.68 – 2.61 (m, 2H, H-8 or H-9). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ = 171.2 (C-7), 153.2, 136.4, 135.2, 125.9, 124.7, 122.6, 121.5, 116.2 (C-ar, C-10 and C-11), 33.7, 33.4 (C-8 and C-9). **IR** (neat) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3074, 2916, 1641, 1519, 1434, 1311, 1242, 1062, 914, 757. **MS** (EI +eV) m/z (%): 189 (100), 174 (36), 148 (33). **HRMS**: Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NS}$: 190.0691, found: 190.0696.

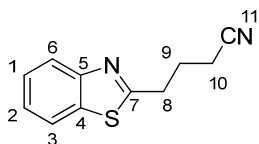
(E)-5-methyl-2-(prop-1-enyl)benzo[d]oxazole (2.77)



Yield: 80 % – colorless oil. **Purification**: Chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether 95/ Ethyl acetate 5. **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.44 (d, J = 0.5 Hz, 1H, H-ar), 7.33 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H-ar), 7.09 (d, J =

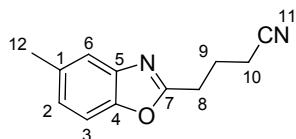
8.3 Hz, 1H, H-ar), 6.99 (dq, $J = 15.8, 6.9$ Hz, 1H, H-10), 6.52 – 6.34 (dq, $J = 15.8, 1.7$ Hz, 1H, H-9), 2.44 (s, 3H, H-7), 1.99 (dd, $J = 6.9, 1.7$ Hz, 3H, H-11). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 162.5$ (C-8), 148.4, 142.1, 138.6, 134.0, 125.8, 119.61, 118.3, 109.5 (C-ar, C-9 and C-10), 21.4, 18.6 (C-7 and C-11). **IR** (neat) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2952, 2920, 2845, 1668, 1539, 1446, 1261, 1192, 1182, 1165, 962, 797. **MS** (EI +eV) m/z (%): 173 (100), 172 (35), 172 (35), 147 (26). **HRMS** (EI) Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}$: 173.0835, found: 173.0834.

4-(benzo[d]thiazol-2-yl)butanenitrile (2.78) CAS: 21344-52-5



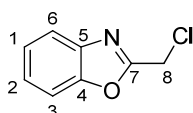
Yield: 95% – colorless oil. **Purification:** Chromatography on silica gel: Eluent: Dichloromethane. **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.98$ (d, $J=7.9$, 1H, H-ar), 7.91 – 7.81 (m, 1H, H-ar), 7.54 – 7.43 (m, 1H, H-ar), 7.43 – 7.34 (m, 1H, H-ar), 3.28 (t, $J=7.2$, 2H, H-8), 2.56 (t, $J=7.2$, 2H, H-10), 2.37 – 2.24 (m, 2H, H-9). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 168.7$ (C-7), 153.2, 135.0, 126.1, 125.07, 122.7, 121.6, 119.0 (C-ar and C-11), 32.4, 24.7, 16.5 (C-8, C-9 and C-10). **IR** (neat) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2974, 2947, 2921, 2868, 2245, 1520, 1454, 1435, 1311, 1242, 1113, 879, 862, 760, 729. **MS** (EI +eV) m/z (%): 202 (29), 162 (23), 149 (100). **HRMS** (EI) Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{S}$: 202.0559, found: 202.0559.

4-(5-methylbenzo[d]oxazol-2-yl)butanenitrile (2.79)



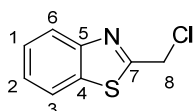
Yield: 75% – colorless oil. **Purification:** Chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether 9/ Ethyl acetate 1. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.46 (s, 1H, H-6), 7.36 (d, J =8.3, 1H, H-ar), 7.15 (s, 1H, H-ar), 3.10 (t, J =7.1, 2H, H-8 or H-9), 2.59 (t, J =7.1, 2H, H-8 or H-9), 2.46 (s, 3H, H-12), 2.35 – 2.21 (quintuplet, J =7.1, 2H, H-9). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 164.7 (C-7), 145.0, 141.2, 134.2, 125.95, 119.6, 118.9, 109.8 (C-ar and C-11), 27.1, 22.4, 21.4, 16.6 (C-8, C-9, C-10 and C-12). **IR** (neat) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2947, 2921, 2842, 2263, 1731, 1574, 1429, 1261, 1242, 1157, 945, 802. **MS** (EI +eV) m/z (%): 200 (52), 160 (52), 147 (100), 146 (23). **HRMS** (EI) Calcd for C₁₂H₁₂ON₂: 200.0944, found: 200.0947.

2-(chloromethyl)benzo[d]oxazole (2.80)



Yield: 85 % – colorless oil. **Purification:** recrystallization with ethanol. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.76 – 7.74 (m, 1H, H-ar), 7.58 – 7.55 (m, 1H, H-ar), 7.43 – 7.34 (m, 2H, H-ar), 4.76 (s, 2H, H-8). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 160.8 (C-7), 151.1, 140.8, 125.9, 124.8, 120.5, 110.9 (C-ar), 36.4 (C-8). **IR** (neat) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3046, 3037, 1614, 1572, 1452, 1348, 1294, 1240, 1175, 1142, 1003, 959, 837. **MS** (APCI +eV) m/z (%): 188 (37), 186 (100), 150 (76), 114 (30). **HRMS** (APCI) Calcd for C₁₀H₁₀ONCl: 186.0318, found: 186.0316.

2-(chloromethyl)benzo[d]thiazole (2.81)



Yield: 94 % – colorless oil. **Purification:** Chromatography on silica gel: Eluent Petroleum ether 9/ Ethyl acetate 1. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ = 276

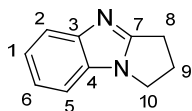
8.03 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-ar), 7.91 (dd, $J = 7.9, 0.5$ Hz, 1H, H-ar), 7.52 (td, $J = 7.8, 1.3$ Hz, 1H, H-ar), 7.47 – 7.40 (m, 1H, H-ar), 4.96 (s, 2H, H-8). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 166.8$ (C-7), 152.8, 135.8, 126.5, 125.7, 123.4, 121.8 (C-ar), 42.0 (C-8). **IR** (neat) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3045, 3052, 1512, 1456, 1433, 1313, 1281, 1261, 1112, 1013, 858, 758. **MS** (ESI +eV) m/z (%): 186 (37), 184 (100), 163 (27). **HRMS** (ESI) Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{ONCl}$: 183.9985, found: 183.9982.

3.1. Transformation of bicycles

General procedure for cyclisation:

To a solution of the benzimidazole derivative (1 mmol, 1 eq) in dry THF (10 mL, 0.1M) was added NaH (1.1 mmol, 60% in oil, 1.1 eq). The reaction mixture was stirred at reflux until complete conversion. Then, a saturated aqueous solution of NaHCO_3 was added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with 3 * 10 mL of DCM. The organic phases were pooled, dried over Na_2SO_4 , filtered and the solvents were removed under reduced pressure. The crude product was then purified by flash chromatography if needed.

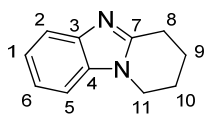
2,3-dihydro-1H-benzo[d]pyrrolo[1,2-a]imidazole (2.86) CAS: 7724-48-3



Yield: 93% – white solid. **Purification:** no purification. **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.75 - 7.69$ (m, 1H, H-ar), 7.31 – 7.20 (m, 3H, H-ar), 4.10 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, H-10), 3.07 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, H-8), 2.77 – 2.66 (m, 2H, H-9). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 161.2$ (C-7), 148.8, 132.4 (C-3 and C-4), 121.7, 121.6, 119.5, 109.5 (C-ar), 42.7 (C-10), 26.0, 23.5 (C-8 and C-9).

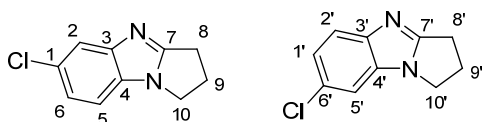
9). **IR** (neat) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3407, 2918, 1623, 1525, 1415, 1280, 1217, 1004, 908. **MS** (APCI +eV) m/z (%): 159 (100), 131 (62), 92 (24). **MP**: 105-106°C.

1,2,3,4-tetrahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pyridine (2.87) CAS: 5622-83-3



Yield: 95% – white solid. **Purification**: Chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether 6/ Ethyl acetate 1. **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.70 – 7.67 (m, 1H, H-ar), 7.30 – 7.21 (m, 3H, H-ar), 4.09 (t, J = 6.0 Hz, 2H, H-11), 3.10 (t, J = 6.4 Hz, 2H, H-8), 2.18 – 1.99 (m, 4H, H-9 and H-10). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ = 151.7 (C-7), 122.1, 121.7, 118.9, 108.7 (C-ar), 42.5 (C-11), 25.5, 22.7, 20.8 (C-8, C-9 and C-10). **IR** (neat) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2916, 2850, 1668, 1614, 1510, 1313, 1284, 1004, 904. **MS** (CI +eV) m/z (%): 173 (100), 132 (64). **MP**: 98-99°C.

6-(and 7-)chloro-2,3-dihydro-1H-benzo[d]pyrrolo[1,2-a]imidazole (2.88 and 2.88') CAS: 10252-95-6

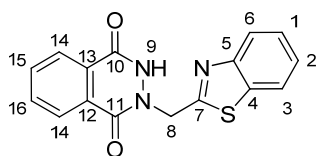


Yield: 95% – white solid. **Purification**: Chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether 6/ Ethyl acetate 1. **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.67 – 7.57 (m, 1H, H-ar), 7.28 – 7.16 (m, 2H, H-ar), 4.07 (dt, J = 12.5, 6.9 Hz, 2H, H-10), 3.05 (t, J = 7.6 Hz, 2H, H-8), 2.76 – 2.67 (m, 2H, H-9). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ = 162.5, 162.1 (C-7 and C-7'), 149.6, 147.4 (C-3 and C-3'), 132.9, 130.9 (C-1 and C-6'), 127.3, 127.1 (C-4 and C-4'), 122.1, 122.0 (C-6 or C-1'), 120.2, 119.2 (C-5 and C-5'), 110.1, 109.7 (C-2

and C-2'), 42.9, 42.7 (C-10 and C-10'), 25.9 (C-8 and C-8'), 23.5, 23.4 (C-9 and C-9'). **IR** (neat) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2908, 2854, 1614, 1525, 1454, 1406, 1325, 1290, 1263, 1054, 973, 912, 810. **MS** (CI +eV) m/z (%): 195 (34%), 193 (100). **HRMS** (CI) Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{Cl}$: 193.0532, found: 193.0535.

2-(benzo[d]thiazol-2-ylmethyl)-2,3-dihydrophthalazine-1,4-dione (2.92)

A mixture of phthalhydrazide **27** (86 mg, 0.53 mmol, 1 eq.), benzothiazole **25** (100 mg, 0.54 mmol, 1.02 eq.), K_2CO_3 (80 mg, 0.58 mmol, 1.1 eq.), and NaBr (60 mg, 0.58 mmol, 1.1 eq) in DMF (3 mL) was stirred at 80 °C for 4 h. To the mixture, H_2O (1 mL) was added. The precipitate was filtered and washed with cold H_2O (1 mL). The crude solid was recrystallized from EtOH (5 mL) to give the ester **28**.



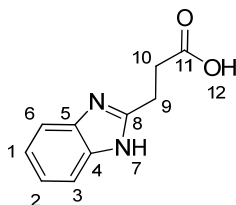
Yield: 85 % – white solid. **Purification:** recrystallization with ethanol. **^1H NMR** (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 12.10 (br s, 1H, H-9), 8.30 (d, J = 7.5 Hz, 1H, H-ar), 8.19 – 7.97 (m, 5H, H-ar), 7.62 – 7.50 (m, 2H, H-ar), 5.86 (s, 2H, H-8). **^{13}C NMR** (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 168.6, 159.9, 153.5 (C-7, C-10 and C-11), 149.7, 135.5, 134.9, 133.7, 129.9, 127.5, 126.5, 125.1, 124.3, 123.8, 123.5 (C-ar), 80.2, 66.6 (C-8' rotamers). **IR** (neat) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3340, 2937, 1667, 1519, 1393, 1190, 1103, 11045, 775. **HRMS** (APCI) Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{ONCl}$: 310.0647, found: 310.0645. **MP:** 130-131°C.

3-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)propanoic acid (Procodazole, 2.93)

CAS: 23249-97-0

Ozone was passed through a -78°C solution of 2-(pent-4-en-1-yl)-1H-benzo[d]imidazole (**16d**) (172 mg, 1 mmol, 1 eq.) in dry DCM (20 mL, 0.05M) until the solution turned blue. Then, Me_2S (0.148 mL, 2 mmol, 2 eq.) was added at room temperature and the mixture was stirred overnight. The reaction was quenched by the addition of a saturated aqueous solution of NaHCO_3 and the product was extracted 3 * 20 mL of DCM. The organic phases were collected, dried over Na_2SO_4 , filtered and the solvents were removed under reduced pressure.

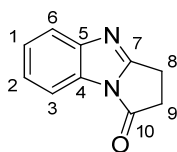
The crude aldehyde was dissolved in DMF (10 mL, 0.1M) and oxone (675 mg, 1.1 eq.) was then added all at once. After stirring at room temperature for 24h, a saturated aqueous solution of NaHCO_3 was added and the product was extracted with 3 * 10 mL of DCM. The organic phases were collected, dried over Na_2SO_4 , filtered and the solvents were removed under reduced pressure.



Yield: 52% – pale beige solid. **Purification:** recrystallisation in EtOH/water. **$^1\text{H NMR}$** (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 7.45 (dd, J = 5.9, 3.1 Hz, 2H, H-ar), 7.10 (dd, J = 5.9, 3.1 Hz, 2H, H-ar), 3.03 (t, J = 7.2 Hz, 2H, H-8 or H-9), 2.78 (t, J = 7.2 Hz, 2H, H-8 or H-9). **$^{13}\text{C NMR}$** (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 173.9 (C-11), 154.3 (C-8), 149.0, 121.6, 114.9 (C-ar), 31.7, 24.2 (C-10 and C-9). **IR** (neat) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3542, 3330, 2904, 1733, 1631, 1585, 1402, 1290, 1016, 777. **MS** (APCI +eV) m/z (%): 191 (9), 173 (100). **MP:** 226-228 $^{\circ}\text{C}$.

2,3-dihydro-1H-benzo[d]pyrrolo[1,2-a]imidazol-1-one (2.94) CAS: 19950-82-4

Procodazole (200 mg, 1.052 mmol, 1 eq.) was dissolved in Ac₂O (4.96 mL, 52.6 mmol, 50 eq.) and the mixture was stirred for 2h at 100°C. The acetic anhydride was removed under vacuum, the resulting brown solid was washed with cold acetone and then dried under reduced pressure to give the pure product **30**.

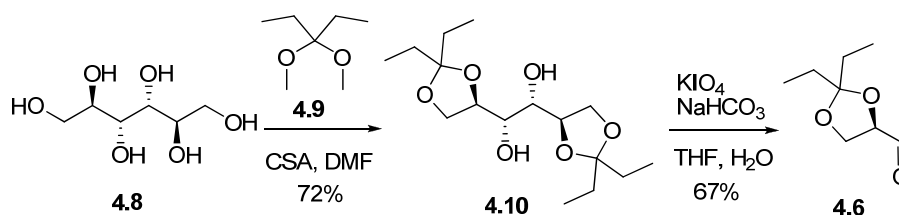


Yield: 79% – slightly yellow solid. **Purification:** no purification. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.87 (d, J = 7.5 Hz, 1H, H-ar), 7.67 (dd, J = 7.2, 1.2 Hz, 1H, H-ar), 7.38 – 7.28 (m, 2H, H-ar), 3.29 – 3.16 (m, 4H, H-8 and H-9). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 169.9 (C-10), 162.1 (C-7), 149.3, 128.48, 125.4, 124.3, 120.0, 113.0 (C-ar), 34.5 (C-9), 21.2 (C-10). **IR** (neat) ν_{max} /cm⁻¹: 2968, 2916, 1758, 1704, 1616, 1552, 1433, 1379, 1323, 1186, 1155, 1014, 808, 750. **MS** (EI +eV) m/z (%): 172 (7), 144 (37), 158 (43). **MP:** 175-176°C.

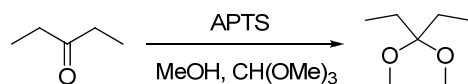
3. Synthesis of the aldehyde for the pestalotiopsine A

3.1. Synthesis of glyceraldehydes pentyldene

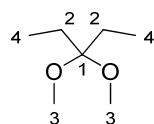
Synthesis of D-glyceraldehyde pentyldene



3,3-Dimethoxypentane (4.9) CAS: 25636-49-1



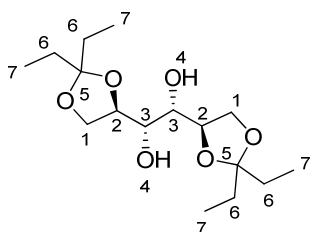
To a solution of 3-pentanone (47 mL, 0.444 mol, 1 eq.) in methanol (55 mL) at 0 °C, was added trimethyl orthoformate (73 mL, 0.67 mol, 15.2 eq.) followed by p-toluenesulfonic acid monohydrate (0.77g, 4.48 mmol, 0.1 eq.). The mixture was stirred 1 h at 0 °C and one night at room temperature. The reaction was quenched by addition of saturated sodium bicarbonate (100 mL), the product was extracted with diethyl ether (3 * 75 mL), washed with saturated sodium chloride, dried 10 min over anhydrous sodium sulfate (20 g), filtered, and concentrated under reduced pressure.



Yield: 97 % - colourless oil. **Purification:** distillation at atmospheric pressure, 70°C. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ = 3.11 (s, 6H, H-3), 1.55 (q, *J* = 7.5 Hz, 4H, H-2), 0.78 (t, *J* = 7.5 Hz, 6H, H-4). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 104.3 (C-1), 47.8 (C-3), 24.4 (C-2), 8.0 (C-4).

1,2:5,6-Di-O-(3-pentylidene)-D-mannitol (4.10) CAS: 120157-59-7

To a solution of D-mannitol (18.2 g, 0.1 mol, 1eq.) in DMF (90 mL) containing 0.35 g of camphorsulfonic acid (1.5 mmol) was added 3,3-dimethoxypentane (27.7g, 0.21 mol, 2.1 eq). The mixture was heated for 6 h at 40 °C. At room temperature, NEt_3 (0.7 mL) was then added and the volatiles were removed at reduce pressure. The crude product was diluted in 150 mL of AcOEt and 200 mL of water, the organic layer was washed by saturated NaCl aq., dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated to give a white solid.

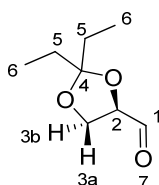


Yield: 72 % – white solid. **Purification:** recrystallization in AcOEt. **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ = 4.25 – 4.05 (m, 4H, H-1), 3.97 – 3.85 (m, 2H, H-2), 3.78 (t, J = 6.0 Hz, 2H, H-3), 2.57 (d, J = 6.8 Hz, 2H, H-4 OH), 1.71 – 1.53 (m, 8H, H-6), 0.89 (t, J = 7.5 Hz, 12H, H-7). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ = 113.3 (C-5), 76.4 (C-2), 71.6 (C-3), 67.3 (C-1), 29.5, 28.9 (C-6) 8.2, 8.1 (C-7). **IR** (neat) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3420, 3400, 2972, 2939, 2881, 1464, 1358, 1273, 1198, 1173, 1126, 1059, 916. **MS** (APCI +eV) m/z (%): 319 (100), 287 (10), 233 (24), 215 (12), 101 (12). **MP:** 98°C.

To a solution of 1,2:5,6-Di-O-(3-pentylidene)-D-mannitol (12.85 g, 42.7 mmol, 1 eq.) in THF (50 mL) was added a solution of potassium periodate (19.6 g, 85.2 mol, 2 eq.) and potassium hydrogen carbonate (7.17 g, 85.2 mol, 2 eq.) in water (50 mL). The mixture was vigorously stirred for 3 h and cooled to 0 °C then filtered through celite and washed with ethyl acetate (3 * 30 mL). To the obtained filtrate, saturated NaCl

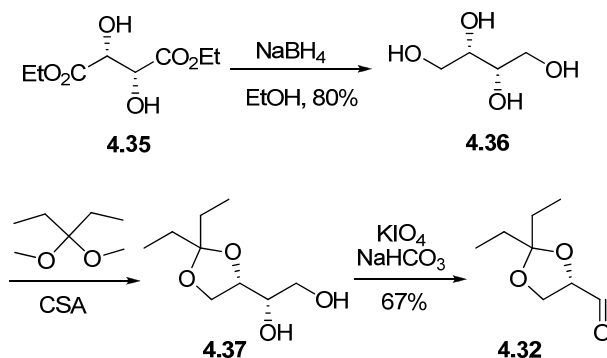
aq. was added. The product was extracted with ethyl acetate (5 * 50 mL), dried over sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure.

(R)-2,2-diethyl-1,3-dioxolane-4-carboxaldehyde (4.6) CAS: 120157-60-0



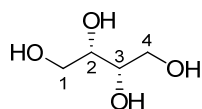
Yield: 67 % – colourless oil, ee % = 98.8 (GC chiral). **Purification:** distillation at 10 mbar, 69 °C. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ = 9.74 – 9.66 (m, 1H, H-1), 4.38 – 4.32 (m, 1H, H-2), 4.14 (td, *J* = 8.5, 0.8 Hz, 1H, H-3a), 4.02 (ddd, *J* = 8.6, 5.4, 0.9 Hz, 1H, H-3b), 1.72 – 1.60 (m, 4H, H-5), 1.04 – 0.79 (m, 1H, H-6). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 201.0 (C-1), 115.2 (C-4), 79.9 (C-2), 65.6 (C-3), 29.2, 28.7 (C-5), 8.0, 7.9 (C-6). **IR** (neat) ν_{max} /cm⁻¹: 2972, 2939, 2883, 1723, 1464, 1358, 1286, 1200, 1084, 914. **MS** (APCI +eV) *m/z* (%): 173 (35), 159 (39), 123 (34), 105 (64), 101 (100). ²⁵[α]_D = + 76.1°, *c* = 1.16 in toluene.

Syntheses of L-glyceraldehyde pentyldiene



L-Threitol (4.36) CAS: 2319-57-5

To a solution of sodium borohydride (10.0 g, 0.260 mol, 2.60 equiv.) in ethanol (100 mL) at 0 °C, was added dropwise a solution of (+)-diethyl L-tartrate (17.0 mL, 0.100 mol, 1 eq.) in ethanol (100 mL) over 4 h 30 and stirred for 12-18 h at room temperature. The mixture was then heated gently to reflux. After 24 h the reaction mixture was cooled down to room temperature and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in methanol (120 mL) and acetyl chloride (20.0 mL, 0.280 mol, 2.80 eq.) was added dropwise over 30 min. After 60 min at room temperature the solution was cooled to 0 °C, the white precipitated was filtered and washed with cold methanol (2 * 10 mL). The filtrate was concentrated under reduced pressure, then successive additions of methanol (4 * 70 mL) followed by evaporation of solvents affords the crude product as a slightly yellow solid.

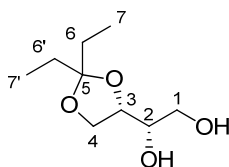


Yield: 80 % – slightly yellow solid. **Purification:** recrystallization in methanol. **¹H NMR** (300 MHz, Pyridine-d₅) δ = 4.18–4.26 (m, 4 H, H-4 and H-1), 4.28–4.41 (m, 2H, H-2 and H-3). **¹³C NMR** (75 MHz, Pyridine-d₅) δ = 64.7 (C-2 and C-3), 73.5 (C-1 and C-4). **HRMS** (CI) Calcd for C₄H₁₁O₄: 123.0657, found: 123.0651. **MP:** 85 – 98 °C. ²⁵[α]_D = + 13.2°, c = 2 in ethanol.

(S)-1-((S)-2,2-Diethyl-1,3-dioxolan-4-yl)ethane-1,2-diol (4.37)

To a solution of L-threitol (10.0 g, 0.0820 mol, 1.00 eq.) in 70 mL of N,N-dimethylformamide at 0°C, was added (+)-camphor-10-sulfonic acid (0.30 g, 1.30 mmol, 0.016 eq.). Then 3,3-dimethoxypentane (10.8 g, 0.0820 mol, 1 equiv.) was added over 4 h to the mixture at 0 °C. The mixture became homogeneous and was stirred for an additional 30 min

then triethylamine (1 mL, 7.4 mmol, 0.09 eq.) was added. The solution was concentrated under reduced pressure. To the obtained oil, ethyl acetate (100 mL) and saturated sodium bicarbonate (50 mL) were added. The product was extracted with ethyl acetate (5 * 50 mL), dried over sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was used in the next step without further purification. For analytical data : distillation of the sample at 0.8 mbar, 110 °C.

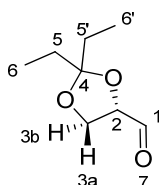


Aspect: colourless oil. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ = 4.16 (dt, J = 6.9, 4.7 Hz, 1H, H-2 or H-3), 4.10 – 4.01 (m, 1H, H-2 or H-3), 3.88 – 3.76 (m, 1H, H-1 or H-4), 3.76 – 3.59 (m, 3H, H-1 and H-4), 1.72 – 1.59 (m, 4H, H-6 and H-6'), 0.96 – 0.86 (m, 6H, H-7 and H-7'). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 113.6 (C-5), 77.3 (C-2 or C-3), 71.6 (C-2 or C-3), 66.3 (C-1 or C-4), 64.5 (C-1 or C-4), 29.6, 29.1 (C-6 and C-6'), 8.3, 8.1 (C-6 and C-6'). $^{25}[\alpha]_D = -2^\circ$, $c = 2$ M in DCM.²³⁶

L-glyceraldehyde pentyldene ketal (4.32) CAS: 143157-28-2

To a vigorously stirred suspension of potassium periodate (26.6 g, 0.116 mol, 1.4 equiv.) and potassium hydrogen carbonate (0.85 g, 8.2 mmol, 0.1 equiv.) in water (70 mL) at room temperature was added diol in THF (70 mL) over 10 min. After 3 h at room temperature the mixture was cooled to 0 °C then filtered through celite and washed with ethyl acetate (3 * 30 mL). To the obtained filtrate saturated NaCl aq. was added, the product was extracted with ethyl acetate (5 * 50 mL), dried over sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure.

²³⁶ Nicolaou K. C., Adsool V. A., Hale C. R. H. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1552.



Yield: 67 % in two steps – colourless oil. **Purification:** distillation at 10 mbar, 35-40 °C. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ = 9.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H-1), 4.39 (ddd, J = 7.5, 5.4, 1.9 Hz, 1H, H-2), 4.18 (dd, J = 8.5, 7.6 Hz 1H, H-3a), 4.06 (dd, J = 8.6, 5.4 Hz, 1H, H-3b), 1.79 – 1.59 (m, 4H, H-5 and H-5'), 0.94 (q, J = 7.5 Hz, 7H, H-6 and H-6'). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 201.8 (C-1), 115.4 (C-4), 80.1 (C-2), 65.8 (C-3), 29.3, 28.9 (C-5 and C-5'), 8.2, 8.0 (C-6 and C-6'). ²⁵[α]_D = -78.5°, c = 1.18 in toluene.

3.2. Synthesis of vinyl iodide

Vinyl iodine with a protected alcohol

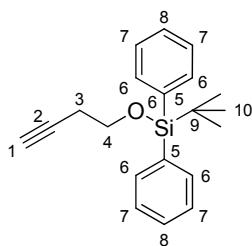
Method A:



1-but-3-ynyloxy-2,2-dimethyl-1,1-diphenyl-1-silapropane (4.14)

CAS: 88158-68-3

To a solution of 3-butyne-1-ol (2.43 mL, 50 mmol, 1 eq.) in THF (100 mL) was added imidazole (3.4 g, 50 mmol, 1 eq.) and then, at 0 °C (ice bath), the TBDPSCl (15.6 mL, 53.8 mmol, 1.07 eq.). The resulting suspension was stirred at room temperature for 5 h, and then cooled at 0 °C for the addition of saturated NaHCO₃ aq (70 mL). The product was extracted with Et₂O (2 * 50 mL), washed by saturated NaCl aq. (50 mL), dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure.



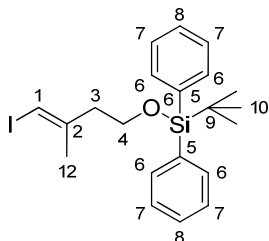
Yield: quant. – colourless oil. **Purification:** Chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether 96/ AcOEt 4. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.78 – 7.65 (m, 4H, CH_{ar}), 7.53 – 7.30 (m, 6H, CH_{ar}), 3.75 (t, J = 6.3 Hz, 2H, H-4), 2.46 (dt, J = 7.1, 2.6, 2H, H-3), 1.85 (t, J = 3.2 Hz, 1H, H-1), 1.08 (s, 9H, H-10). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 135.6 (C-6 ou-r C-7), 133.6 (C-5 or C-8), 129.8 (C-5 or C-8), 127.8 (C-6 or C-7), 81.5 (C-3), 69.4 (C-1), 62.4 (C-4), 26.6, 22.6 (C-3 and C-9), 19.3 (C-10). **MS** (APCI +eV): 326 (26), 309 (97), 303 (47), 282 (62), 271 (100), 263 (79), 257 (27), 217 (42).

(E)-(tert-butyl)(4-iodo-3-methylbut-3-enyloxy)diphenylsilane

(4.13) CAS: 148583-99-7

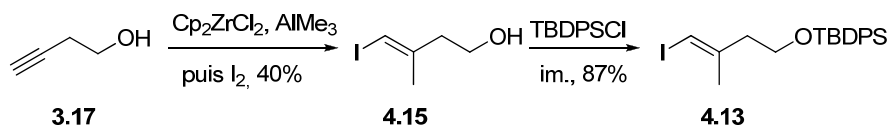
To a solution of Me₃Al (2 M in hexane, 28.4 mL, 56.8 mmol, 3.5 eq.) and ZrCl₂Cp₂ (0.95 g, 3.2 mmol, 0.2 eq.) in CH₂Cl₂ (28 mL) at -78 °C was added dropwise H₂O (0.15 mL, 8.1 mmol, 0.5 eq.) (**Caution: Exothermic reaction!**). After stirring for 30 min at -78 °C, the reaction mixture was warmed to room temperature (by removing the cold bath), after an additional 30 min at room temperature the mixture was cooled to -78 °C and alkyne (5 g, 16.2 mmol, 1 eq.) in CH₂Cl₂ (10 mL) was added dropwise. After 1 h at the same temperature, the reaction mixture was warmed to rt and stirred for 1 h. At -78 °C a solution of I₂ (8.1 g, 32.4 mmol, 2 eq.) in THF (55 mL) was added dropwise. After stirring at -78 °C for 1 h the mixture was allowed to slowly warm to room temperature overnight, which was followed by addition of saturated aqueous Na₂S₂O₃

and extraction with ether. The resulting solution was washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and then concentrated.



Yield: 20 % – yellow oil. **Purification:** Chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether 98/ AcOEt 2. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.70 – 7.62 (m, 4H, CH_{ar}), 7.48 – 7.37 (m, 6H, CH_{ar}), 5.94 – 5.92 (m, 1H, H-11), 3.73 (t, J = 6.4, Hz, 2H, H-4), 2.44 (td, J = 6.4, 0.7 Hz, 2H, H-3), 1.76 (d, J = 1.0 Hz, 3H, H-12), 1.05 (s, 9H, H-10). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ = 144.9 (C-11), 135.5 (C-6 or C-7), 134.7 (C-5), 129.5 (C-8), 127.6 (C-5 or C-7), 76.8 (C-2) 61.7 (C-4), 42.2 (C-3), 26.7, 23.9, 19.0 (C-9, C-10, C-12).

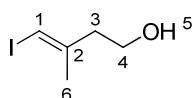
Method B:



To a solution of Me_3Al (2 M in hexane, 40 mL, 80 mmol, 1.9 eq.) and ZrCl_2Cp_2 (1.7 g, 6 mmol, 0.15 eq.) in CH_2Cl_2 (100 mL) at -20°C (MeCN/CO_2 bath) was added dropwise H_2O (0.74 mL, 41.1 mmol, 1 eq.) (**Caution: Exothermic reaction!**). After 10 min at 0°C , a solution of 3-butyne-1-ol (2 mL, 41.1 mmol, 1 eq.) and Me_3Al (2 M in hexane, 1 mL, 2 mmol, 0.05 eq.) in CH_2Cl_2 (20 mL) was slowly added, at the same temperature, and stirred for 2 h at room temperature. At -20°C a solution of I_2 (12.3 g, 48.0 mmol, 1.2 eq.) in Et_2O (90 mL) was added dropwise. The mixture was allowed to slowly warm to room temperature overnight, the reaction was quenched by careful addition

of water and filtered through Celite. The organic phase was washed with saturated $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ aq., brine, dried over MgSO_4 , filtered and then concentrated.

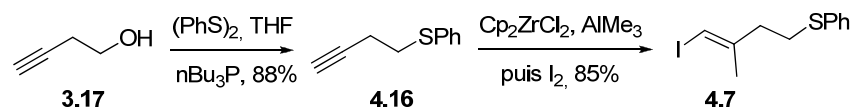
(3E)-4-iodo-3-methyl-3-buten-1-ol (4.15) CAS: 78592-73-1



Yield: 40 % – yellow oil. **Purification:** Chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether 8/ AcOEt 2. **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ = 6.01 (d, J = 0.8 Hz, 1H, H-1), 3.71 (t, J = 6.3 Hz, 2H, H-4), 2.47 (t, J = 6.3 Hz, 2H, H-3), 1.87 (s, 3H, H-6), 1.75 (s, 1H, H-5). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ = 143.6 (C-2), 76.0 (C-1), 59.2 (C-4), 41.5 (C-3), 22.9 (C-6). **MS** (CI +eV) m/z (%): 213 (8), 212 (27), 195 (80), 183 (23), 85 (100), 67 (44).

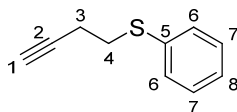
The next step was the same as for the first step of method A.

Vinyl iodine with a sulphur



But-1-yn-4-yl phenyl sulphide (4.16) CAS: 10575-06-1

To a solution of Ph_2S_2 (34.9 g, 0.16 mol, 1.6 eq.) in THF (100 mL), were added alcohol (4.8 mL, 0.1 mol, 1.0 eq) followed by $n\text{-Bu}_3\text{P}$ (39 mL, 0.16 mmol, 1.6 eq) at room temperature. After 3 h, the reaction was quenched by KOH aq. (2M, 150 mL). The product was extracted with Et_2O (3 * 50 mL), washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure.

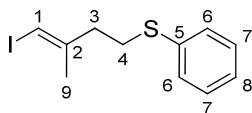


Yield: 88 % – yellow oil. **Purification:** Chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether 98/ AcOEt 2. **$^1\text{H NMR}$** (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.51 – 7.12 (m, 5H, CH_{ar}), 3.08 (t, J = 7.5 Hz, 2H, H-4), 2.50 (td, J = 7.5, 2.6 Hz, 2H, H-3), 2.05 (t, J = 2.6 Hz, 1H, H-1). **$^{13}\text{C NMR}$** (75 MHz, CDCl_3) δ = 135.3 (C-5), 130.2 (C-7 or c-6), 129.2 (C-7 or C-6), 126.7 (C-8), 82.4 (C-2), 69.8 (C-1), 33.0 (C-4), 19.5 (C-3). **IR** (neat) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3292, 3057, 2930, 1554, 1479, 1439, 1425, 1283, 1224, 1089, 1024, 690. **MS** (CI +eV) m/z (%): 163 (100), 135 (52), 123 (77), 97 (44), 85 (76), 83 (75).

(E)-(4-iodo-3-methylbut-3-enyl)(phenyl)sulfane (4.7).

To a solution of Me_3Al (2 M in hexane, 3.5 mL, 7.0 mmol, 3.5 eq.) and ZrCl_2Cp_2 (0.18 g, 0.4 mmol, 0.2 eq.) in CH_2Cl_2 (3.5 mL) at -78°C was added dropwise H_2O (0.02 mL, 1 mmol, 0.5 eq.) (**Caution: Exothermic reaction!**). After stirring for 30 min at -78°C , the reaction mixture was warmed to room temperature (by removing the cold bath), after an additional 30 min at room temperature the mixture was cooled to -78°C and alkyne (0.33 g, 2.0 mmol, 1 eq.) in CH_2Cl_2 (10 mL) was added dropwise. After 1 h at the same temperature, the reaction mixture was warmed to rt and stirred for 1 h. At -78°C a solution of I_2 (1.0 g, 4.0 mmol, 2 eq.) in THF (7 mL) was added dropwise. After stirring at -78°C for 1 h the mixture was allowed to slowly warm to 0°C and quenched after 1 h 30 min at 0°C by addition of saturated aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. The product was extracted with Et_2O , the organic phases were combined, washed with brine, dried over MgSO_4 and filtered. The solvents were removed under reduced pressure and the crude product was purified.

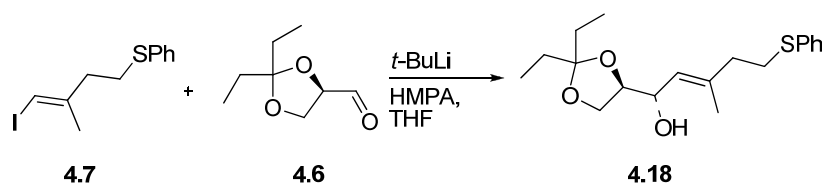
Above 5 g of alkyne, yield decreased to less than 50% with more product of regioisomer.



Yield: 85 % – yellow oil. **Purification:** Chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.40 – 7.26 (m, 5H, CH_{ar}), 6.00 (m, 1H, H-1), 3.02 (m, 2H, H-4), 2.57 – 2.48 (m, 2H, H-3), 1.86 (d, J = 1.0 Hz, 3H, H-9) Regiochemistry confirmed by NOE experiment. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 145.7 (C-2), 135.9 (C-4), 129.7, 129.0 (C-6 and C-7), 126.3 (C-8), 76.97 (C-1), 39.1 (C-3), 32.0 (C-4), 23.8 (C-9). **IR** (neat) ν_{max} /cm⁻¹: 3072, 3055, 2959, 2920, 1583, 1479, 1437, 1375, 1285, 1259, 1140, 1092, 1024, 737. **MS** (APCI +eV) m/z (%): 305 (100), 163 (12), 123 (7). **HRMS** (CI) Calcd for C₁₁H₁₄SI: 304.9858, found: 304.9856.

3.3. Coupling reaction of the aldehyde and vinyl iodide

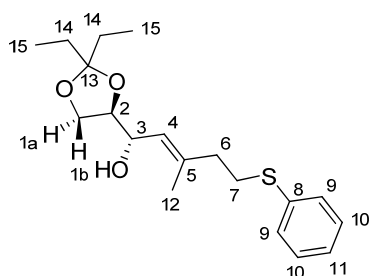
Halogen-metal exchange and O-alkylation



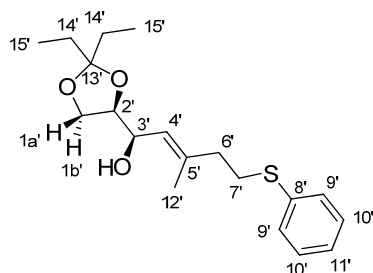
To a solution of vinyl iodide (3.04 g, 10.0 mmol, 1 eq.) in THF (20 mL) at -100 °C (EtOH, N₂ liq. bath) was added *t*-BuLi (12.19 mL, 1.6 M in hexane, 19.5 mmol, 1.95 eq.). After 15 min HMPA (3.48 mL, 20.0 mmol, 2 eq.) was added and the reaction was stirred for 2 h at the same temperature, then a solution of aldehyde (3.16 g, 20 mmol, 2 eq.) in THF (20 mL) was added dropwise. After 4 h at -100 °C, the reaction mixture

was quenched by the addition of NH_4Cl . The product was extracted with Et_2O and the combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO_4 , concentrated under vacuum.

(S,E)-1-((R)-2,2-diethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-3-methyl-5-(phenylthio)pent-2-en-1-ol (4.27)

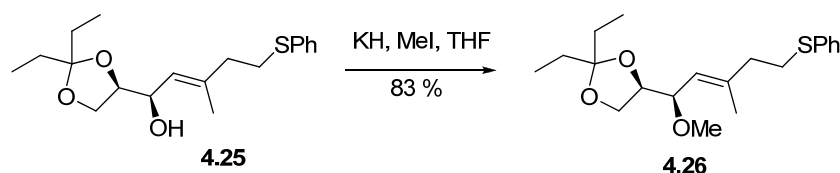


(R,E)-1-((R)-2,2-diethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-3-methyl-5-(phenylthio)pent-2-en-1-ol (4.25)



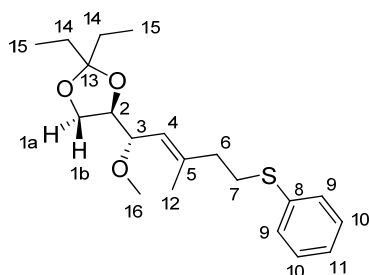
Yield: 55 % (4 : 1 mixture of anti / syn product - chiral HPLC, $^{20}[\alpha]_D = +0.25^\circ$, $c = 18$ in ethanol.) – colourless oil. **Purification:** Chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether 9/ AcOEt 1. **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.37 - 6.97$ (m, 5H, H_{ar}), 5.08 (m, 1H, H-4 ant H-4'), 4.52 (dd, $J = 8.5, 3.8$ Hz, 0.8H, H-3), 4.25 – 4.17 (m, 0.2H, H-3'), 4.04 – 3.79 (m, 2.8H, H-1, H-1', H-2), 3.54 – 3.50 (m, 0.2H, H-2'), 2.94 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H, H-7 and H-7'), 2.28 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.97 (s, 1H, OH), 1.74 – 1.45 (m, 7H, H-12, H-12' and H-14, H-14'), 0.92 – 0.75 (m, 6H, H-15, H-15'). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 139.9, 139.2, 136.4$ (C-8, C-8' and C-5, C-5'), 129.3,

129.2, 129.0, 126.1 (C_{ar}), 124.1 (C-4 and C-4'), 113.9, 113.0 (C-13' and C-13), 79.7, 78.4 (C-2' and C-2), 70.2, 67.8 (C-3' and C-3), 66.4, 65.0 (C-1' and C-1), 39.0 (C-6 and C-6'), 31.9 (C-7 and C-7'), 29.8, 29.5, 29.3, 29.0 (C-14' and C-14 *2), 17.0, 16.9 (C-12' and C-12), 8.4, 8.3, 8.2, 8.1 (C-15' and C-15). **IR** (neat) ν_{max}/cm^{-1} : 3447, 2970, 2936, 2881, 1583, 1481, 1462, 1439, 1379, 1356, 1273, 1171, 1078, 918, 738. **MS** (APCI +eV) m/z (%): 337 (15), 319 (100), 251 (24), 233 (62), 123 (45). **HRMS** (CI) Calcd for $C_{19}H_{29}O_3S$: 337.1837, found: 337.1840.



To a solution of alcohol (2.2 g, 6.5 mmol, 1 eq.) in THF (30 mL) at rt was added KH (0.95 g, 30% in oil, 7.2 mmol, 1.1 eq.). After 20 min MeI (1.26 mL, 11.7 mmol, 1.8 eq.) was added dropwise and the reaction was stirred 12 h. The reaction mixture was quenched by the addition of brine. The product was extracted with Et_2O and the combined organic phases were dried over $MgSO_4$, concentrated under vacuum.

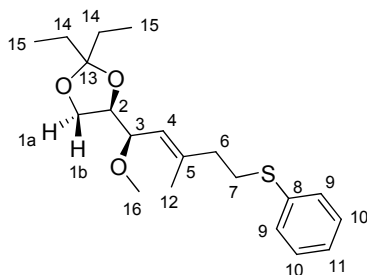
(R)-2,2-diethyl-4-((S,E)-1-methoxy-3-methyl-5-(phenylthio)pent-2-enyl)-1,3-dioxolane



Yield: 66 % (1.5 g of major product) – colourless oil. **Purification:** Chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether 98/ AcOEt 2. **1H**

NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.40 – 7.25 (m, 5H, H_{Ar}), 7.23 – 7.14 (m, 1H, H_{Ar}), 5.16 (dq, J = 9.4, 1.1 Hz, 1H, H-4), 4.12 – 4.01 (m, 2H, H-1a or H-1b and H-2), 3.96 – 3.90 (dd, J = 9.4, 5.4 Hz, 1H, H-3), 3.83 – 3.75 (m, 1H, H-1a or H-1b), 3.29 (s, 3H, H-16), 3.05 (dd, J = 9.1, 6.3 Hz, 2H, H-7), 2.52 – 2.34 (m, 2H, H-6), 1.73 – 1.56 (m, 4H, H-14), 0.98 – 0.83 (m, 6H, H-15). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ = 140.2, 136.6 (C-8 and C-5), 129.3, 129.0, 126.1 (C-ar), 123.8 (C-4), 113.3 (C-13), 78.1, 77.9 (C-2 and C-16), 67.2 (C-3), 56.3 (C-1), 39.2 (C-6), 32.2 (C-7), 29.7, 29.1 (C-14), 16.8 (C-12), 8.3, 8.2 (C-15). **MS** (CI +eV) m/z (%): 351 (22), 319 (20), 265 (27), 233 (37), 221 (40), 85 (86), 71 (100).

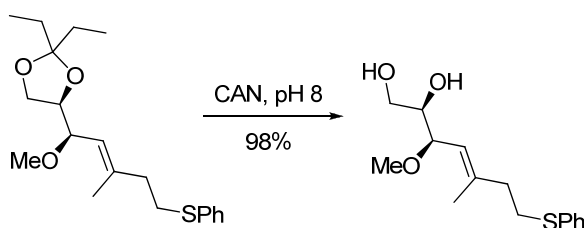
(R)-2,2-diethyl-4-((R,E)-1-methoxy-3-methyl-5-(phenylthio)pent-2-enyl)-1,3-dioxolane (4.26)



Yield: 17 % (0.4 g of minor product) – colourless oil. **Purification:** Chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether 98/ AcOEt 2. The minor product was usually the second collected fraction but it can be the first. **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.30 (m, 4H, H_{Ar}), 7.24 – 7.14 (m, 1H, H_{Ar}), 5.02 (dq, J = 9.8, 1.1 Hz, 1H, H-4), 4.20 – 4.06 (m, 1H, H-2), 3.96 (dt, J = 8.2, 1.6 Hz, 2H, H-1), 3.53 (t, J = 9.2 Hz, 1H, H-3), 3.33 (d, J = 0.9 Hz, 3H, H-16), 3.03 (t, J = 7.4 Hz, 2H, H-7), 2.39 (t, J = 7.4 Hz, 2H, H-6), 1.73 – 1.58 (m, 4H, H-14), 1.05 – 0.80 (m, 6H, H-15). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ = 140.7, 134.0 (C-8 and C-5), 129.3, 129.0, 126.0 (C-ar), 123.5 (C-4), 113.8 (C-13), 78.0, 77.8 (C-2 and C-16), 67.1 (C-3), 56.6 (C-1), 39.3 (C-6), 32.3 (C-7), 29.9, 29.3 (C-14), 16.9 (C-12), 8.4, 8.3 (C-15). **IR** (neat)

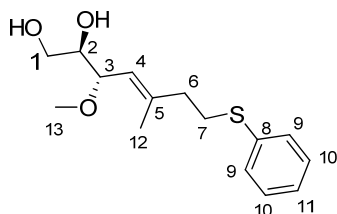
$\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2952, 2945, 1458, 1439, 1380, 1274, 1190, 1076, 1039, 916, 738, 690. **MS** (APCI +eV) m/z (%): 351 (7), 319 (100), 275 (17), 251 (27), 233 (17), 123 (5). **HRMS** (APCI) Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{O}_3\text{S}$: 351.1988, found: 351.1988. $^{20}[\alpha]_{\text{D}} = +7.08^\circ$, $c = 8.7$ in ethanol.

CAN deprotection



Ketal (0.25 g, 0.8 mmol, 1 eq.) was dissolved in 3.5 mL of acetonitrile and 3.5 mL of borate buffer (pH=8). To this solution was added CAN (10 mg, 0.02 mmol, 0.03 eq.), upon which the reaction mixture turns to yellow and the mixture was heated to 70 °C for 12 h. Then 10 mL of water were added, the product was extracted with 4 * 20 mL of dichloromethane. The combined organic fractions were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and the solvents were removed under reduced pressure.

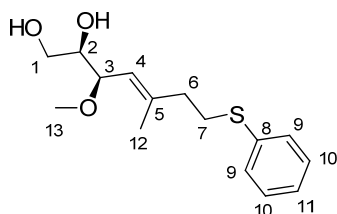
(2R,3S,E)-3-methoxy-5-methyl-7-(phenylthio)hept-4-ene-1,2-diol



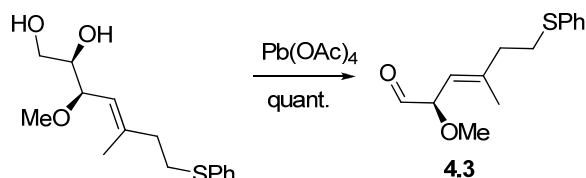
Yield: 97 % – colourless oil. **Purification:** Chromatography on silica gel: Eluent: AcOEt. **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.35\text{--}7.27$ (m, 4H, H-ar),

7.22 – 7.16 (m, 1H, H-ar), 5.12 (dd, $J = 9.3, 1.0$ Hz, 1H, H-4), 4.08 (dd, $J = 9.3, 5.5$ Hz, 1H, H-3), 3.74 (t, $J = 4.2$ Hz, 2H, H-1), 3.59 (dd, $J = 9.2, 4.8$ Hz, 1H, H-2), 3.29 (s, 3H, H-13), 3.18 – 2.94 (m, 2H, H-7), 2.63 (br s, 1H, OH), 2.42 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-6), 2.30 (br s, 1H, OH), 1.74 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H, H-12). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 140.9, 135.9$ (C-8 and C-5), 129.5, 129.1, 126.3 (C-ar), 124.3 (C-4), 79.5 (C-3), 73.2 (C-2), 63.5 (C-1), 56.5 (C-13), 38.8 (C-6), 32.1 (C-7), 16.6 (C-12).

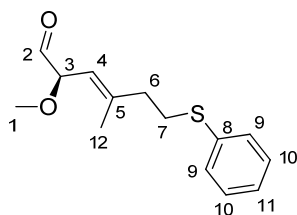
(2R,3R,E)-3-methoxy-5-methyl-7-(phenylthio)hept-4-ene-1,2-diol



Yield: 98 % – colourless oil. **Purification:** Chromatography on silica gel: Eluent: AcOEt. **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.38 - 7.24$ (m, 4H, H-ar), 7.23 – 7.15 (m, 1H, H-ar), 5.05 (dd, $J = 9.5, 1.2$ Hz, 1H, C-4), 3.97 (dd, $J = 9.4, 7.9$ Hz, 1H, H-3), 3.70 (dd, $J = 11.2, 2.6$ Hz, 2H, H-1), 3.62 – 3.49 (m, 2H, H-1 and H-2), 3.31 (s, 3H, H-13), 3.04 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-7), 2.40 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, H-6), 2.21 (br s, 1H, OH), 1.76 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H, H-12), 1.66 (br s, 1H, OH). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 141.4, 136.3$ (C-8 and C-5), 129.4, 129.0, 126.2 (C-ar), 123.4 (C-4), 78.3 (C-3), 74.1 (C-2), 63.0 (C-1), 56.1 (C-13), 39.0 (C-6), 32.1 (C-7), 16.7 (C-12). **IR** (neat) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3520, 3462, 1492, 1452, 1075, 923, 702. **MS** (ESI +eV) m/z (%): 321 (100), 305 (75), 251 (13), 195 (7). **HRMS** (CI) Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{S}$: 282.1290, found: 282.1290.

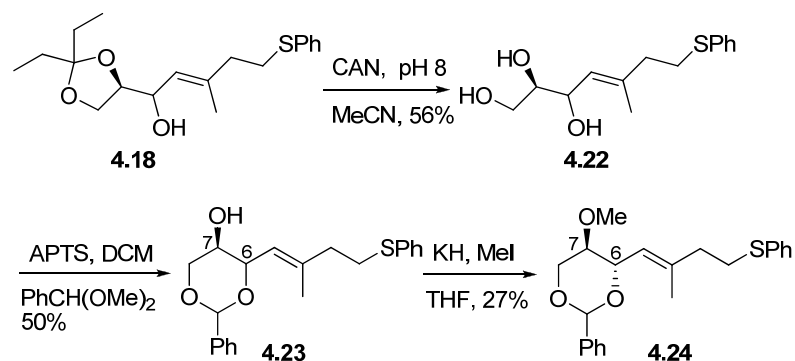
Oxidative cleavage by lead tetraacetate

To a solution of $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ (0.2 g, 0.45 mmol, 1 eq.) in THF (4 mL) at rt was added dropwise diol (0.13 g, 0.45 mmol, 1 eq.) in THF (2 mL). After 4 h the mixture was filtrated over celite, concentrated and purified to give the aldehyde.

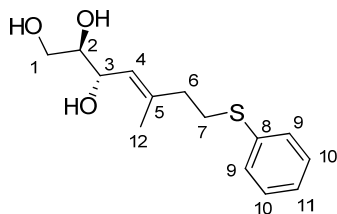
(R,E)-2-methoxy-4-methyl-6-(phenylthio)hex-3-enal (4.2)

Yield: quant. – colourless oil. **Purification:** Chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether 8/ AcOEt 2. **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ = 9.50 (d, J = 1.5 Hz, 1H, H-2), 7.37 – 7.25 (m, 4H, H-ar), 7.23 – 7.15 (m, 1H, H-ar), 5.15 (dq, J = 8.5, 1.1 Hz, 1H, H-4), 4.39 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 1H, H-3), 3.41 (s, 3H, H-1), 3.03 (t, J = 7.4 Hz, 2H, H-7), 2.41 (t, J = 7.6 Hz, 2H, H-6), 1.80 (t, J = 1.1 Hz, 3H, C-12). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ = 198.8 (C-2), 143.4, 136.1 (C-5 and C-8), 129.5, 129.0, 126.2 (C-ar), 118.9 (C-4), 83.4 (C-3), 56.9 (C-1), 39.1 (C-7), 31.9 (C-6), 17.4 (C-12). **IR** (neat) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2960, 2928, 1749, 1439, 112, 952, 746, 692. **MS** (APCI +eV) m/z (%): 251 (100), 233 (20), 219 (70), 201 (15), 163 (20), 123 (25), 109 (8). **HRMS** (APCI+) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{S}$: 251.1100, found: 251.1100. $^{20}[\alpha]_{\text{D}}$ = -22.79°, c = 3.3 in ethanol.

3.4. Determination of the stereochemistry



The procedure for the deprotection of the ketal with CAN is the same as described above.

(2R,3S,E)-5-methyl-7-(phenylthio)hept-4-ene-1,2,3-triol (4.22)

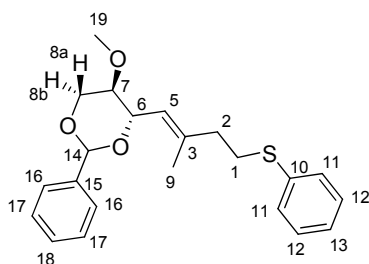
Yield: 56% – colourless oil. **Purification:** Chromatography on silica gel: Eluent: AcOEt 99/ MeOH 1. The first fraction is the minor product and the second is the major product, which is characterised here. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.32 – 7.16 (m, 4H, H-ar), 7.16 – 7.02 (m, 1H, H-ar), 5.21 (d, J = 8.7 Hz, 1H, C-4), 4.40 (dd, J = 8.7, 4.7 Hz, 1H, H-3), 3.74 – 3.51 (m, 3H, H-1 and H-2), 3.27 (s, 3H, OH), 3.04 – 2.85 (t, J = 7.4 Hz, 2H, H-7), 2.27 (t, J = 7.3 Hz, 2H, H-6), 1.61 (s, 3H, H-12). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 138.6, 136.1 (C-5 and C-8), 129.3, 129.0, 126.2 (C-9, C-10 and C-11), 125.3 (C-4), 74.2 (C-2), 70.2 (C-3), 63.3 (C-1), 38.8 (C-6), 32.0 (C-7), 16.7 (C-12). **IR** (neat) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3450, 3430, 2928, 2972, 1623, 1011, 950.

MS (ESI +eV) m/z (%): 307 (100), 391 (28). **HRMS** (EI) Calcd for $C_{14}H_{20}O_3S$: 268.1133, found: 268.1133.

To a solution of triol (0.15 g, 0.56 mmol, 1eq.) in DCM (15 mL) were added APTS monohydrate (15.5 mg, 0.081 mmol, 0.15 eq.) followed by benzaldehyde dimethyl acetal (0.1 mL, 0.67 mmol, 1.2 eq.). The reaction was stirred for 5 h at rt and quenched with saturated $NaHCO_3$ aq. (10 mL). The organic phase was washed by saturated $NaHSO_3$ (5 mL) and H_2O (5 mL). The product was extracted with DCM, dried over Na_2SO_4 and concentrated. The crude product was isolated a yield of 50 % and use without further purification for the next step.

The procedure for the alkylation of the alcohol with MeI/KH is the same as described above, the major diastereoisomere (showed by the crude NMR) is characterised here.

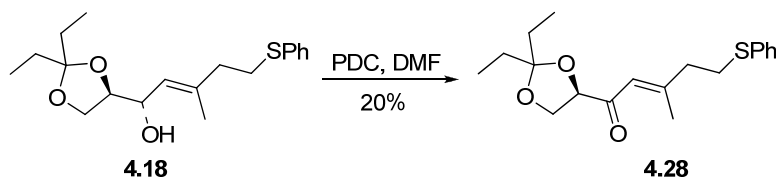
(4S,5R)-5-methoxy-4-((E)-2-methyl-4-(phenylthio)but-1-enyl)-2-phenyl-1,3-dioxane (4.24)



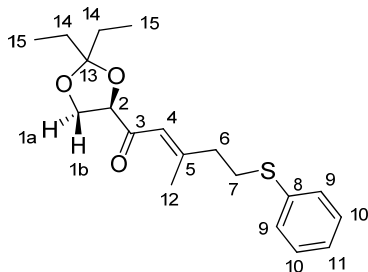
Yield: 27 % – colourless oil. **Purification:** Chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether 98/ AcOEt 2. **1H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.48 (dd, J = 7.5, 2.1 Hz, 3H, H-ar), 7.42 – 7.26 (m, 6H, H-ar), 7.22 – 7.14 (m, 1H, H-ar), 5.51 (s, 1H, H-14), 5.37 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H, H-5), 4.42 (dd, J = 10.9, 5.1 Hz, 1H, H-8b), 4.33 (t, J = 8.7 Hz, 1H, H-6), 3.61 (t, J = 10.6 Hz, 1H, H-8a), 3.43 (s, 3H, H-19), 3.32 – 3.21 (ddd 10.2, 9.0, 5.1, 1H, H-7),

3.04 (m, 2H, H-2), 2.40 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, H-1), 1.81 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H, H-9). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 139.1, 138.5, 136.0$, (C-15, C-3 and C-10), 129.3, 129, 128.3, 126.2, 126.0 (C-11, C-12, C-13, C-16, C-17, C-18), 123.9 (C-5), 101.0 (C-14), 77.7 (C-6), 75.1 (C-7), 69.4 (C-8), 58.9 (C-19), 39.1 (C-1), 31.9 (C-2), 17.3 (C-9). **IR** (neat) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2972, 2950, 2932, 1650, 1081, 1018, 785. **MS** (APCI +eV) m/z (%): 371 (40), 339 (37), 265 (47), 251 (18), 247 (18), 235 (28), 235 (24), 233 (52), 137 (23), 123 (100). **HRMS** (CI) Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{S}$: 370.1603, found: 370.1605.

(R,E)-1-(2,2-diethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-3-methyl-5-(phenylthio)pent-2-en-1-one (4.28)



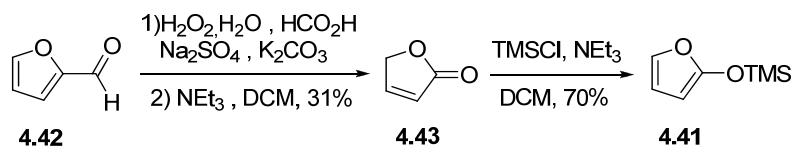
A solution of alcohol (0.2 g, 0.6 mmol, 1eq.) in DMF (5 mL) with pyridinium dichromate (0.5 g, 1.2 mmol, 2eq.) was stirred at room temperature for 12 h. The mixture was diluted with diethyl ether (10 mL) and filtered through Celite. Water (10 mL) was added to the filtrate and the product was extracted with Et_2O (3*10 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated.



Yield: 20 % – colourless oil. **Purification:** Chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether 95/ AcOEt 5. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.39 – 7.25 (m, 5H), 7.25 – 7.15 (m, 1H), 6.50 – 6.48 (m, 1H, H-4), 4.46 (dd, J = 7.4, 6.8 Hz, 1H, H-1a), 4.27 – 4.18 (dd, J = 8.1, 7.6 Hz, 1H, H-1a), 3.95 (dd, J = 8.3, 6.8 Hz, 1H-1b), 3.07 (m, 2H, H-6), 2.51 (t, J = 7.6 Hz, 2H, H-7), 2.19 (d, J = 1.1 Hz, 3H, H-12), 1.76 – 1.61 (m, 4H, H-14), 0.93 (m, 6H, H-15). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 199 (C-3), 159.7 (C-5), 135.8 (C-8), 129.7, 129.1, 126.5 (C-ar), 119.8 (C-4), 115.0 (C-13), 81.0 (C-2), 67.1 (C-1), 41.0 (C-6), 31.7 (C-7), 29.4, 28.9 (C-14), 19.8 (C-12), 8.3, 8.1 (C-15). **IR** (neat) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2920, 2904, 1741, 1439, 1083, 910, 740, 685. **HRMS** (EI) Calcd for C₁₉H₂₅O₃S: 333.1519, found: 337.1524. $^{20}[\alpha]_{\text{D}} = + 1.46^\circ$, $c = 6.7$ in ethanol.

4. Synthesis of bicyclopentone from trimethylsilyloxyfuran

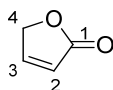
4.1. Synthesis of trimethylsilyloxyfuran



Furan-2(5H)-one (4.43) CAS: 497-23-4

A 1L-two necked round-bottomed flask, equipped with a reflux condenser and a dropping funnel, was charged sequentially with 96 g of furfuraldehyde (1 mol, 1 eq.), 500 mL CH₂Cl₂, 92 g formic acid (2 mol, 2 eq.), 100 g Na₂SO₄ and 35 g K₂CO₃. The resulting mixture was vigorously stirred and 75 mL of 30% H₂O₂ were added in one portion (CAUTION: exothermic reaction). Stirring was continued for 30-45 minutes, after which time the mixture begins to gently reflux (the reflux was controlled

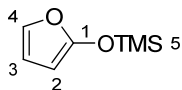
by using a bath at 0 °C). Then 125 mL of 30% H₂O₂ were added dropwise over 3 hours. The mixture was allowed to cool down to room temperature, with stirring, overnight. After phase separation, the aqueous layer was extracted with 100 mL of dichloromethane and the combined organic extracts were concentrated under reduced pressure. Toluene (200 mL) was then added followed by 2g of NEt₃ and the dark mixture was allowed to stand for 1 hour. After evaporation of the solvent under reduced pressure the product was purified.



Yield: 32 % – yellow oil. **Purification:** distillation at 26 mbar, 85-86 °C. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.58 (ddd, 1H, J = 5.5, 2.0, 1.5 Hz, H-3), 6.16 (ddd, 1H, J = 5.5, 2.0, 1.5 Hz, H-2), 4.90 (dd, 2H, J = 2.0, 1.5 Hz, H-4). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 173.6 (C-1), 152.8 (C-3), 121.5 (C-2), 72.1 (C-4). **IR** (neat) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3112, 2940, 1737, 1730, 1622, 1456, 1330, 1161, 1092.

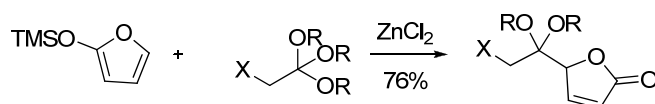
2-(trimethylsilyloxy)-furan (4.41) CAS 61550-02-5

To a solution of furanone (12.0 g, 0.155 mol, 1 eq.) in DCM (180 mL), celite (26.4 g) and triethylamine (53.8 mL, 0.286 mol, 2.5 eq.) were added. The mixture was cooled to 0 °C and 46 mL of TMSCl (0.36 mol, 2.4 eq.) was added dropwise. The reaction was stirred for 2 days at room temperature and concentrated under reduced pressure. To the residual solid in small amount of DCM, pentane (500 mL) was added and filtered over celite. The filtrate was concentrated under reduced pressure and purified.

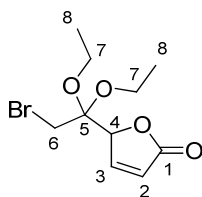


Yield: 70 % – colourless liquid. **Purification:** distillation at 29 mbar, 49-50 °C. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ = 6.83 (dd, 1H, J = 2.0, 1.0 Hz, H-4), 6.22 (dd, 1H, J = 3.0, 2.0 Hz, H-3), 5.11 (dd, 1H, J = 3.0, 1.0 Hz, H-2), 0.31 (s, 9H, H-5). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 156.7 (C-1), 132.4 (C-4), 111.0 (C-2), 83.2 (C-3), -0.29 (C-5). **IR** (neat) ν_{max} /cm⁻¹: 3137, 2960, 2912, 1788, 1623, 1385, 1261, 1155.

4.2. Condensations with orthoesters



5-(2-bromo-1,1-diethoxyethyl)furan-2(5H)-one (4.39)

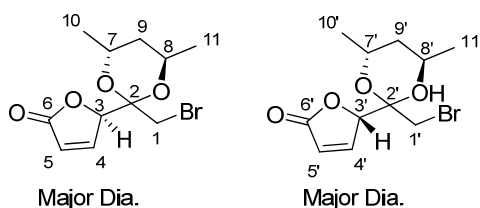


To a suspension of dried zinc chloride (116 mg, 0.85 mmol, 0.7 eq.) in dichloromethane (5 mL) at 0 °C was added dropwise orthoester (377 mg, 1.94 mmol, 1 eq.). After 5 min trimethylsilyloxyfuran was added dropwise (0.5 mL, 2.96 mmol, 1.5 eq.). The mixture was allowed to gradually reach room temperature over 3 hours with stirring. Then, 5 mL of a saturated aqueous sodium bicarbonate solution were added to quench the reaction. After phase separation, the aqueous layer was extracted with 3 * 10 mL of dichloromethane. The combined organic fractions were dried (MgSO₄) and concentrated under reduced pressure.

Yield: 76 % – colourless liquid. **Purification:** Chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether 1/ AcOEt 1. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ =

7.68 (dd, $J = 5.7, 1.7$ Hz, 1H, H-3), 6.11 (dd, $J = 5.7, 2.3$ Hz, 1H, H-2), 5.25 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H, H-4), 3.73 – 3.48 (m, 2H, H-6 and H-7), 1.24 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H, H-8), 1.17 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H, H-8'). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 172.5$ (C-1), 154.6 (C-3), 121.3 (C-2), 100.3 (C-5), 81.9 (C-4), 58.1, 57.5 (C-7), 30.4 (C-6), 15.2, 15.0 (C-8). **IR** (neat) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2991, 1762, 1672, 1610, 1440, 1385, 1321. **MS** (APCI +eV) m/z (%): 281 (20), 233 (70), 194 (70), 94 (100). **HRMS** (CI) Calcd for $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_3\text{Br}$: 232.9813, found: 232.9822.

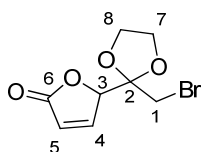
5-((4R,6R)-2-(bromomethyl)-4,6-dimethyl-1,3-dioxan-2-yl)furan-2(5H)-one (4.48)



Yield: 40 % – colourless liquid. **Purification:** Chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether 8/ AcOEt 2. **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.58$ (dd, $J = 5.7, 1.9$ Hz, 0.3 H, H-5'), 7.49 (dd, $J = 5.8, 1.6$ Hz, 0.7 H, H-5), 6.17 (ddd, $J = 5.4, 4.5, 2.0$ Hz, 3H, H-4 and H-4'), 5.33 (dd, $J = 2.9, 1.6$ Hz, 0.3 H, H-3'), 5.28 (dd, $J = 3.9, 2.2$ Hz, 0.7 H, H-3), 4.25 – 4.15 (m, 2H, H-8, H-7 and H-7', H-8'), 3.83 – 3.71 (m, $J = 5.7, 3.1$ Hz, 0.3H, H-1'), 3.70 (d, $J = 12.5$ Hz, 0.7H, H-1), 3.64 – 3.58 (m, 0.3H, H-1'), 3.52 (d, $J = 12.3$ Hz, 0.7H, H-1), 1.67 (ddd, $J = 7.3, 6.3, 2.9$ Hz, 2.3H, H-9, H-9'), 1.62 – 1.50 (m, 0.3H, H-9'), 1.27 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H, H-10' or H-11'), 1.23 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H, H-10 and H-11), 1.05 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H, H-10' or H-11'). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 172.9$ (C-2 and C-2'), 152.7 (C-5), 152.0 (C-5'), 123.1 (C-4'), 122.8 (C-4), 99.2 (C-2'), 98.7 (C-2), 83.6 (C-3), 82.2 (C-3'), 66.0 (C-7' or C-8'), 65.7 (C-7 or C-8), 64.0 (C-7 or C-8), 60.4 (C-7' or C-8'), 43.7 (C-1), 43.0 (C-1'), 39.3 (C-9'), 39.1 (C-9), 22.4, 22.0, 21.3 (C-10, C-10', C-11 and

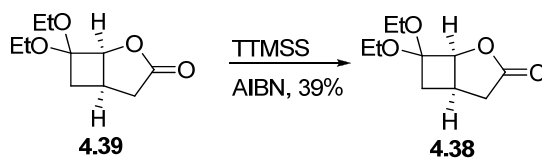
C-11'), 14.3 (C-10' or C-11'). **IR** (neat) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2990, 2986, 1784, 1751, 1454, 1380, 1190, 1155, 1137, 1114, 1047, 889, 819. **MS** (APCI +eV) m/z (%): 163 (100), 165 (36), 207 (22), 209 (22). **HRMS** (APCI) Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{Br}$: 291.0232, found: 291.0232.

5-(2-(bromomethyl)-1,3-dioxolan-2-yl)furan-2(5H)-one (4.53)



Yield: quant – white solid. **Purification:** Chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether 1/ AcOEt 1. **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.45 (dd, J = 5.8, 1.7 Hz, 1H, H-5), 6.24 (dd, J = 5.8, 2.0 Hz, 1H, H-4), 5.35 (t, J = 1.8 Hz, 1H, H-3), 4.19 – 4.04 (m, 5H, H-7 and H-8), 3.72 (d, J = 12.0 Hz, 1H, H-1), 3.58 (d, J = 12.0 Hz, 1H, H-1'). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ = 173.2 (C-6), 151.1 (C-5), 124.0 (C-4), 107.2 (C-2), 83.3 (C-3), 67.0 (C-7 and C-8), 45.7 (C-1). **IR** (neat) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2986, 2968, 1788, 1159, 1089, 1029, 894, 931, 759. **MS** (APCI +eV) m/z (%): 268 (15), 266 (15), 222 (46), 167 (45), 165 (45), 121 (100). **HRMS** (APCI) Calcd for $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_4\text{Br}$: 248.9762, found: 248.9762. **MP:** 94-97 °C.

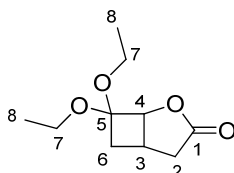
4.3. Radical cyclization



To a solution of butenolide (100 mg, 0.36 mmol, 1 eq.) in benzene (14 mL) were added AIBN (9 mg, 0.05 mmol, 0.15 eq.) followed by TTMSS (0.17 mL, 0.55 mmol, 1.5 eq.). The resulting mixture was heated to

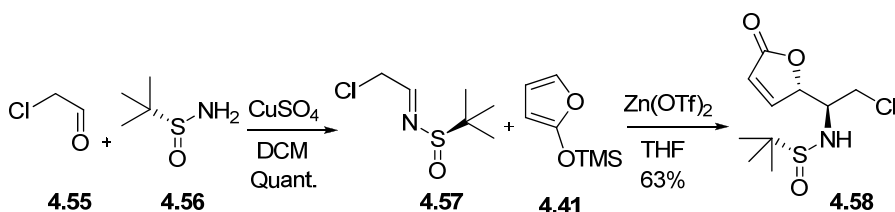
reflux for 18 hours. Then the solvent was evaporated under reduced pressure and the crude residue was directly purified.

7,7-diethoxy-2-oxabicyclo[3.2.0]heptan-3-one (4.38)



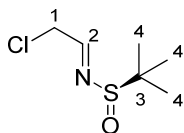
Yield: 39 % – colourless liquid. **Purification:** Chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether 9/ AcOEt 1. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ = 4.87 – 4.76 (m, 1H, H-4), 3.61 – 3.36 (m, 4H, H-7), 2.86 (dtdd, J = 10.0, 8.6, 4.5, 3.1 Hz, 1H, H-3), 2.78 – 2.64 (m, 1H, H-2'), 2.53 – 2.36 (m, 2H, H-2 and H-6'), 1.89 (dd, J = 13.1, 4.6 Hz, 1H, H-6), 1.19 (m, 6H, H-8). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 178.4 (C-1), 101.6 (C-5), 82.6 (C-4), 58.6, 57.3 (C-7), 37.0 (C-6), 34.5 (C-2), 26.0 (C-3), 15.13, 15.04 (C-8). **IR** (neat) ν_{max} /cm⁻¹: 2981, 2930, 2863, 1789, 1659, 1031. **MS** (APCI +eV) m/z (%): 201 (16), 183 (5), 173 (10), 155 (100), 141 (10), 127 (40), 109 (7). **HRMS** (ESI) Calcd for C₁₀H₁₆O₄Na: 223.0946, found: 223.0954.

4.4. Condensations with sulfinamide



(R,E)-N-(2-chloroethylidene)-2-methylpropane-2-sulfinamide**(4.57)**

A solution of 2-chloroacetaldehyde (50 % in water, 2.1 ml, 16.5 mmol, 1.5 eq.) in DCM (100 mL) was dried over MgSO_4 and filtered. To this solution, (R)-(+)-2-methyl-2-propanesulfinamide (1.34 g, 11.0 mmol, 1eq.) and CuSO_4 (4.5 g, 27.6 mmol, 2.5 eq.) were added. The mixture was stirred 20 h at room temperature and then filtered through a pad of celite and concentrated under reduced pressure.



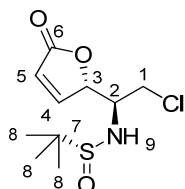
Yield: quant – colourless liquid. **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ = 8.02 (t, J = 4.6 Hz, 1H, H-2), 4.31 (d, J = 4.6 Hz, 2H, H-1), 1.21 (s, 10H, H-4). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ = 162.5 (C-2), 57.6 (C-3), 43.6 (C-1), 22.4 (C-4). **IR** (neat) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2978, 2960, 2928, 2902, 2868, 1726, 1697, 1688, 1622, 1475, 1364, 1251, 1174, 985, 985. **MS** (APCI +eV) m/z (%): 184 (60), 182 (20), 128 (15), 126 (38), 105 (30), 57 (46). **HRMS** (CI+) calcd for $\text{C}_6\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OSCl}$: 199.0672, found: 199.0677. $^{25}[\alpha]_{\text{D}} = -320^\circ$, $c = 2$ in CHCl_3 .²³⁷

(R)-N-((S)-2-chloro-1-((S)-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)ethyl)-2-methylpropane-2-sulfinamide (4.58)

A suspension of zinc triflate (0.28 g, 0.77 mmol, 10 % mol.) in 20 mL of THF was cooled to 0 °C. To this mixture were added subsequently TMSOF (1.7 g, 10.9 mol, 1.4 eq.) in 20 mL of THF and imine (1.41g, 7.78 mol, 1 eq.) in 20 mL of THF. The mixture was allowed to gradually reach room temperature and stirred for 12 h. Then the reaction was quenched by 20 mL of a saturated NH_4Cl aq. and the product was extracted by

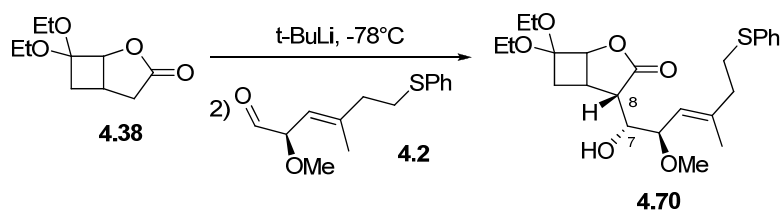
²³⁷ Hodgson D. M., Kloesges J., Evans B. *Org. Lett.* **2008**, 10, 2781

AcOEt (3 *50 mL). The combined organic fractions were dried (MgSO₄) and concentrated under reduced pressure.



Yield: 63 % – white solid. **Purification:** Chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether 2/ AcOEt 8 (recrystallized in MeOH for RX). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.61 (dd, J = 5.8, 1.6 Hz, 1H, H-5), 6.24 (dd, J = 5.8, 2.0 Hz, 1H, H-4), 5.16 (dt, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H, H-3), 4.08 (dd, J = 11.6, 2.7 Hz, 1H, H-1), 3.96 (dd, J = 11.6, 4.2 Hz, 1H, h-1'), 3.89 (d, J = 9.6 Hz, 1H, H-9), 3.72 – 3.61 (m, 1H, H-2), 1.26 (s, 10H, H-8). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 172.8 (C-6), 154.2 (C-5), 123.7 (C-4), 82.1 (C-3), 59.6 (C-2), 57.31 (C-7), 47.5 (C-1), 23.1 (C-8). **IR** (neat) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3329, 2961, 2924, 1786, 1730, 1724, 1701, 1339, 1300, 1203, 1161, 1045, 897, 818. **MS** (APCI +eV) m/z (%): 268 (16), 266 (55), 212 (7), 210 (22), 194 (37), 192 (100), 149 (23), 147 (19), 124 (12), 115 (22). **HRMS** (APCI+) Calcd for C₁₀H₁₇NO₃ClS: 266.0613, found: 266.0612. $^{20}[\alpha]_D = + 24.73^\circ$, $c = 11$ in ethanol.

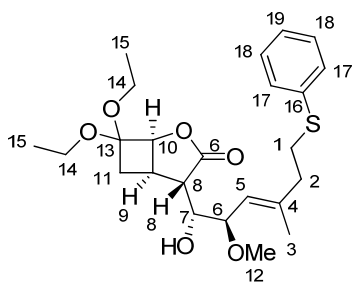
4.5. Coupling reaction of the bicyclic lactone



To a solution of bicyclic lactone (0.05g, 0.25 mmol, 1 eq.) in THF (0.5 mL) at -78 °C was added *t*-BuLi (0.31 mL, 1.6 M in hexane, 0.5 mmol, 2 eq.) dropwise. After 10 min aldehyde (0.065g, 0.26 mmol, 1.05 eq.) in THF

(0.5 mL) was added dropwise and the reaction was stirred for 2 h at the same temperature. After 5 h at -78 °C, the reaction mixture was quenched by the addition of saturated NaHCO₃ aq. (5 mL). The product was extracted with Et₂O (3 * 10 mL) and the combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure (the major diastereoisomere was separated and characterized).

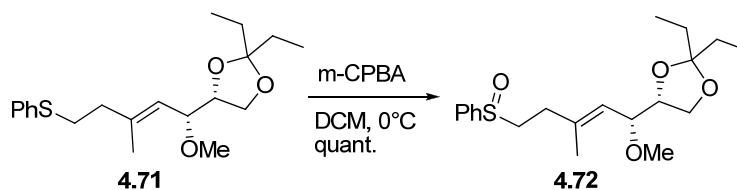
(1S,4S,5R)-7,7-diethoxy-4-((1R,2R,E)-1-hydroxy-2-methoxy-4-methyl-6-(phenylthio)hex-3-enyl)-2-oxabicyclo[3.2.0]heptan-3-one (4.70)



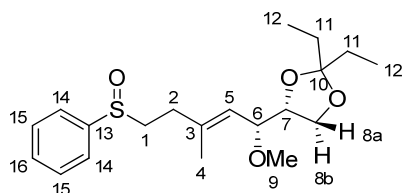
Yield: 20 % – colourless liquid. **Purification:** Chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether 8/ AcOEt 2. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ = 4.97 (dt, J = 9.6, 1.1 Hz, 1H, H-5), 4.71 (d, J = 6.9 Hz, 1H, H-10), 3.95 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H, H-7), 3.72 (dd, J = 9.7, 8.5 Hz, 1H, H-6), 3.51 – 3.31 (m, 4H, H-14), 3.22 (s, 3H, H-12), 3.03 – 2.86 (m, 3H, H-1 and H-9), 2.73 (br s, 1H, OH), 2.59 (dd, J = 3.7, 2.4 Hz, 1H, H-8), 2.39 – 2.28 (m, 3H, H-11 and H-2), 1.82 – 1.67 (m, 1H, H-11'), 1.63 (d, J = 1.2 Hz, 3H, H-3), 1.26 – 1.02 (m, 6H, h-15). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 178.4 (C-6), 142.4 (C-4), 129.5, 129.2, 129.0, 128.9 (C-17 and C-18), 126.3 (C-16), 123.8 (C-5), 101.3 (C-13), 81.6 (C-10), 79.0 (C-6), 73.3 (C7), 58.4, 57.2 (C-14), 56.0 (C-12), 48.9 (C-8), 38.5 (C-2), 38.4 (C-11), 31.7 (C-1 and c-9), 16.3 (C-3), 14.8, 14.9 (C-15). **IR** (neat) ν_{max} /cm⁻¹: 3450, 2853, 2830, 2819, 2924, 1827, 1567, 1482, 1730, 1300, 1190, 1109, 902, 832, 705. **MS** (ESI +eV)

m/z (%): 489 (32), 473 (100), 419 (20), 401 (27), 360 (17), 283 (13), 280 (13), 258 (12), 219 (8). **HRMS** (APCI) Calcd for $C_{24}H_{35}O_6S$: 451.2148, found: 451.2148

(4R)-2,2-diethyl-4-((1R,E)-1-methoxy-3-methyl-5-(phenylsulfinyl)pent-2-enyl)-1,3-dioxolane (4.72)

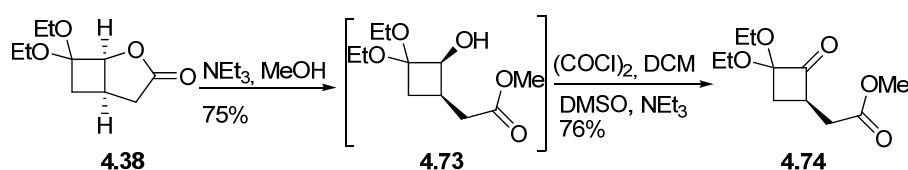


To a solution of sulfide (0.12g, 0.27 mmol, 1 eq.) in DCM (1.4 mL) at 0 °C was added m-CPBA (0.056 g at 70 %, 0.28 mmol, 1.05 eq.) in 5 portions. After 3 h at room temperature, the reaction mixture was quenched by the addition of saturated $NaHCO_3$ aq. (10 mL). The product was extracted with DCM (3 * 5 mL) and the combined organic phases were dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure.



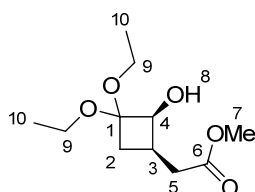
Yield: quant – white solide. **Purification:** Chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether 6/ AcOEt 4. **1H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.67 – 7.61 (m, 2H, H-ar), 7.61 – 7.49 (m, 3H, H-ar), 5.07 (dq, J = 9.6, 1.2 Hz, 1H, H-5), 4.12 (dd, J = 14.4, 7.2 Hz, 1H, H-8b), 3.99 – 3.87 (m, 2H, H8-a and H-6), 3.49 (td, J = 7.9, 3.0 Hz, 1H, H-7), 3.30 (d, J = 4.2 Hz, 3H, H-9), 2.98 – 2.79 (m, 2H, H-2), 2.63 – 2.47 (m, 1H, H-1), 2.35 (dt, J = 14.8, 4.9 Hz, 1H, H-1'), 1.78 (dd, J = 2.3, 1.3 Hz, 3H, H-9), 1.65 (m, 4H, H-11), 0.89 (m, 6H, H-12). **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 150.0 (C-13 or C-3), 138.1 (C-13 or C-5), 134.6, 130.7, 130.7, 126.8 (C-14 and C-15), 123.7 (C-5),

110.5 (C-10), 79.9 (C-6), 78.6 (C-7), 67.2 (C-8), 57.2 (C-9), 32.0 (C-2), 31.4, (C-1 and C-11), 17.5 (C-4), 7.7, 7.6 (C-12). **IR** (neat) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2936, 2947, 2947, 1668, 1463, 1442, 1172, 1074, 1045, 918, 748, 692. **MS** (APCI +eV) m/z (%): 367 (12), 249 (21), 209 (35), 123 (100). **HRMS** (APCI+) Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{O}_5\text{S}$: 367.1938, found: 367.1938. $^{20}[\alpha]_{\text{D}} = +4.7^\circ$, $c = 4.7$ in ethanol.



To a solution of bicyclic lactone (0.25, 1.25 mmol, 1 eq.) in MeOH (2.5 mL) at 0 °C was added dropwise NEt_3 (0.5 mL, 3.75 mmol, 3 eq.). After 12 h in the fridge (without stirring), the reaction mixture was concentrated and used for the next step without further purification (usually 25 % of starting material is recovered at the next step).

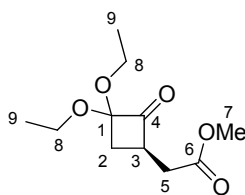
methyl 2-((1R,2S)-3,3-diethoxy-2-hydroxycyclobutyl)acetate (**4.73**)



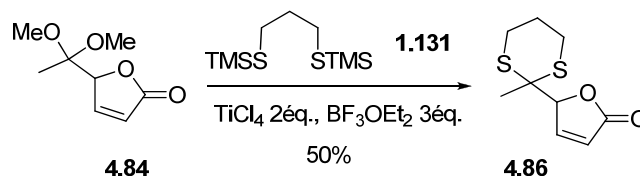
Yield: 75 %– colourless liquide. **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ = 4.28 (t, J = 7.7 Hz, 1H, H-4), 3.67 (s, 3H, H-7), 3.59 – 3.39 (m, 4H, H-9), 2.82 (br, 1H, H-8), 2.74 – 2.55 (m, 2H, H-3 and H-5'), 2.51 – 2.35 (m, 1H, H-5), 2.09 – 1.98 (m, 1H, H-2), 1.94 – 1.83 (m, 1H, H-2'), 1.28 – 1.13 (m, 6H, H-10). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ = 173.9 (C-6), 101.7 (C-1), 72.2 (C-4), 57.7, 56.4 (C-9), 51.7 (C-7), 33.6 (C-5), 32.5 (C-2), 29.5 (C-3), 15.4, 15.3 (C-10).

To a solution of oxalyl chloride (0.125 mL, 1.37 mmol, 1.1 eq.) in DCM (4 mL) at -78 °C was added dropwise DMSO (0.2 mL, 2.8 mmol, 2.2 eq.). After 20 min a solution of alcohol (0.29 g, 1.25 mmol, 1 eq.) in DCM (1 mL) was added dropwise. The mixture was stirred for 1 h at -78 °C and NEt_3 (2 mL, 12.4 mmol, 10 eq.) was added dropwise. The temperature was allowed to reach room temperature over 1 h. After an additional 1 h, the reaction was quenched by saturated NaHCO_3 aq. (10 mL), the product was extracted with DCM (3 * 10 mL) and the combined organic phases were dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure.

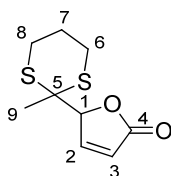
(R)-methyl 2-(3,3-diethoxy-2-oxocyclobutyl)acetate (4.74)



Yield: 76 % – colourless liquide. **Purification:** Chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether 8/ AcOEt 2. **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ = 3.69 (s, 3H, H-7), 3.68 – 3.48 (m, 5H, H-8 and H-3), 2.77 (dd, J = 16.8, 5.2 Hz, 1H, H-5), 2.61 – 2.47 (m, 2H, H-5' and H-2), 1.94 (dd, J = 11.9, 9.1 Hz, 1H, H-2'), 1.26 – 1.14 (m, 6H, h-9). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ = 204.9 (C-4), 175, 0 (C-6), 111.7 (C-1), 59.9, 59.1 (C-8), 52.0 (C-7), 47.9 (C-3), 33.7 (C-2 or C-5), 33.6 (C-2 or C-5), 29.8, 15.3 (C-9). **IR** (neat) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2974, 2957, 2926, 1790, 1740, 1446, 1437, 1286, 1271, 1198, 1163, 1045, 955. **MS** (ESI +eV) m/z (%): 275 (17), 253 (44), 231 (16), 228 (29), 185 (100), 157 (54). **HRMS** (APCI) Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{O}_5$: 231.1233, found: 231.1235.

5-(2-methyl-1,3-dithian-2-yl)furan-2(5H)-one (4.86)

To a solution of ketal (0.05 g, 0.3 mmol, 1 eq.) in DCM (1 mL) were added silylated dithiane (0.16 g, 0.31 mmol, 1.05 eq.) followed by TiCl_4 (0.11g, 0.6 mmol, 2 eq.) and $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (0.11 mL, 0.9 mmol, 3 eq.). After 3 h at room temperature (no more starting material) the reaction was quenched by saturated NaHCO_3 aq. (5 mL), the product was extracted with DCM (3 * 5 mL) and the combined organic phases were dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure.

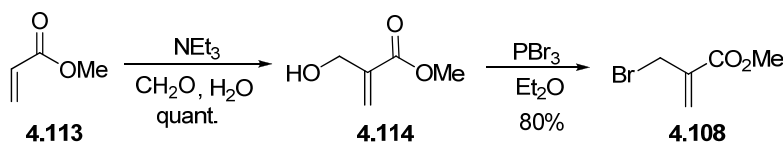


Yield: 50 % – colourless liquide. **Purification:** Chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether 6/ AcOEt 4. . **$^1\text{H NMR}$** (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.58 (dd, J = 5.8, 1.5 Hz, 1H, H-3), 6.26 (dd, J = 5.8, 2.0 Hz, 1H, H-2), 5.40 – 5.37 (m, 1H, H-1), 3.17 (ddd, J = 14.4, 11.3, 3.0 Hz, 1H, H-8' or H-6'), 3.05 (ddd, J = 14.4, 11.1, 3.0 Hz, 1H, H-8 or H-6), 2.75 (dd, J = 5.3, 3.6 Hz, 1H, H-6' or H-8'), 2.70 (dd, J = 5.4, 3.5 Hz, 1H, H-6 or H-8), 2.12 (dddd, J = 14.0, 8.5, 5.7, 2.8 Hz, 1H, H-7'), 1.88 (dtt, J = 14.6, 11.2, 3.4 Hz, 1H, H-7), 1.43 (s, 3H, H-9). **$^{13}\text{C NMR}$** (75 MHz, CDCl_3) δ = 172.3 (C-4), 153.0 (C-2), 123.6 (C-3), 88.0 (C1), 48.6 (C-5), 27.2, 27.1 (C-6 and C-8), 24.1 (C-7 and C-9). **IR** (neat) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2981, 1638, 1120, 1035, 839. **MS** (ESI +eV) m/z (%): 217 (10), 213 (69), 133 (49), 125 (100). **HRMS** (APCI) Calcd for $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{O}_2\text{S}_2$: 217.0357, found: 217.0358.

5. Synthesis of the bicycrolactone by an allylation reaction

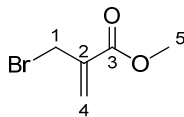
5.1. Synthesis of the allyl bromide

2-(bromomethyl)propenoic acid methyl ester (4.108) CAS: 4224-69-5



Formaldehyde (24.8 mL at 37 % in water, 21.5 mmol, 1 eq.), methylacrylate (57 mL, 43 mmol, 2 eq.) and NEt_3 (57 mL, 32.5 mmol, 1.5 eq.) were diluted in water (10 mL) at room temperature. The reaction was heated at 60°C for 12 h then concentrated under reduced pressure. The reaction was quenched by the addition of ice and saturated NH_4Cl aq. (50 mL). The product was extracted with AcOEt (3* 100 mL), washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered, concentrated under reduced pressure and used for the next step.

To a solution of alcohol (10 g, 86.2 mmol, 1. eq.) in Et_2O (185 mL) at 0 °C was added dropwise PBr_3 (3.85 mL, 41 mol, 0.47 eq.). The reaction mixture was stirred at 0 °C for 2 h and quenched by the addition of water (50 mL). The product was extracted with hexane (3 * 50 mL), washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure.

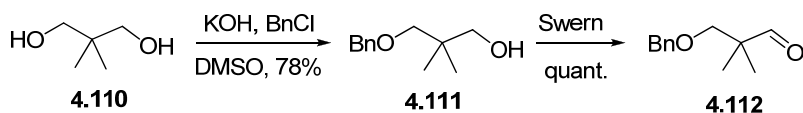


Yield: 80 % – colourless liquid. **Purification:** Distillation at 1.5 mbar, 25 °C. **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ = 6.34 (d, J = 0.6 Hz, 1H, H-4), 5.96 (d, J =

0.7 Hz, 1H, H-4'), 4.18 (d, $J = 0.8$ Hz, 2H, 2H, H-1), 3.82 (d, $J = 0.6$ Hz, 3H, h-5). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 165.4$ (C-3), 137.6 (C-2), 129.4 (C-4), 52.4 (C-1), 29.4 (C-5).

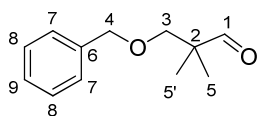
5.2. Synthesis of aldehydes

3-benzyloxy-2,2-dimethylpropionaldehyde (4.112) CAS : 38216-93-2

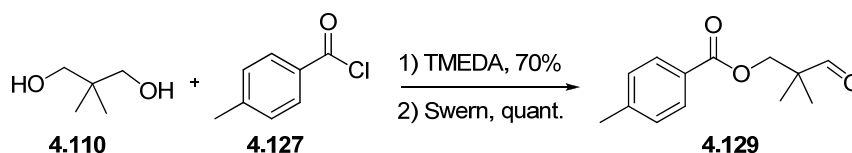


Diol (4 g, 40 mmol, 1.02 eq.) was dissolved in THF/DMSO (350 mL and 50 mL). At 0 °C, KOH (2.2 g crushed, 39.2 mmol, 1 eq.) was added and after 15 min BnCl (4.48 mL, 39.2 mmol, 1 eq.) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at room temperature for 12 h and quenched by the addition of water. The product was extracted with AcOEt (3 * 100 mL), washed with brine dried over MgSO_4 , filtered, concentrated under reduced pressure and used directly for the next step.

To a solution of oxalyl chloride (2.87 mL, 31.5 mmol, 1.5 eq.) in DCM (270 mL) at -78 °C was added DMSO (3.8 mL, 58.8 mmol, 2.7 eq.) dropwise. After 5 min a solution of alcohol (4.2 g, 21.7 mmol, 1 eq.) in DCM (53 mL) was added dropwise. The mixture was stirred for 20 min at -78 °C and NEt_3 (8.2 mL, 81.2 mmol, 3.7 eq.) was added dropwise. The temperature was allowed to reach room temperature over 3 h. After an additional 1 h, the reaction was quenched with saturated NaHCO_3 aq. (100 mL), the product was extracted with DCM (3 * 100 mL) and the combined organic phases were dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure.

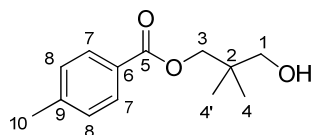


Yield: 78 % – colourless liquid. **Purification:** Chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether 9/ AcOEt 1. **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ = 9.59 (s, 1H, H-1), 7.43 – 7.26 (m, 5H, H-ar), 4.53 (s, 2H, H-4), 3.48 (s, 2H, H-3), 1.11 (s, 9H, H-5 and H-5'). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ = 182.1 (C-1), 138.0 (C-6), 128.2, 127.6, 127.5 (CH-ar), 76.4 (C-4 or C-3), 73.3 (C-4 or C-3), 43.3 (C-2), 22.1 (C-5).

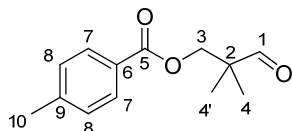


3-hydroxy-2,2-dimethylpropyl 4-methylbenzoate

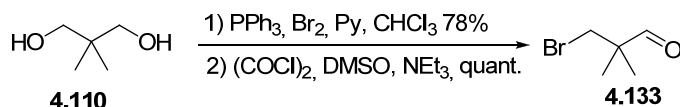
Same procedure as described for enol alkylation.



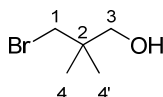
Yield: 70 % – colourless liquid. **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.97 – 7.91 (m, 2H, H-7 or H-8), 7.29 – 7.23 (m, 2H, H-7 or H-8), 4.18 (s, 2H, H-3), 3.38 (s, 2H, H-1), 2.42 (s, 9H, H-10), 1.01 (s, 6H, H-4 and H-4'). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ = 167.3 (C-5), 145.0 (C-9), 129.8 (C-7 or C-8), 129.2 (C-7 or C-8), 127.3 (C-6), 69.6 (C-3), 68.3 (C-1), 36.9 (C-2), 21.7 (C-10 or C-4), 21.7 (C-10 or C-4). **IR** (neat) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3375, 2947, 1716, 1701, 1471, 1282, 1276, 1070, 1105, 1020, 779. **MS** (CI +eV) m/z (%): 137 (16), 123 (16), 119 (100), 91 (34), 69 (24). **HRMS** (APCI) Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{O}_3$: 223.1334, found: 223.1334.

2,2-dimethyl-3-oxopropyl 4-methylbenzoate (4.129)

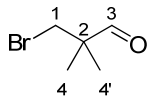
Yield: quant – colourless liquid. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ = 9.64 (s, 1H, H-1), 7.92 – 7.84 (m, 2H, H-7 or H-8), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 2H, H-7 or H-8), 4.35 (s, 2H, H-3), 2.41 (s, 3H, H-10), 1.21 (s, 6H, H-4 and H-4'). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 206.2 (C-1), 167.5 (C-5), 145.2 (C-9) 129.9 (C-7 or C-8), 129.1 (C-7 or C-8), 127.4 (C-6), 68.5 (C-3), 38.2 (C-2), 22.1 (C-4, C-4' and C-10). **IR** (neat) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2972, 2921, 1620, 1438, 1104, 1028. **MS** (CI +eV) m/z (%): 220 (10), 205 (30), 191 (20), 137 (27), 119 (100). **HRMS** (APCI) Calcd for C₁₃H₁₇O₃: 221.1178, found: 221.1177.

**3-bromo-2,2-dimethyl-1-propanol CAS: 40894-00-6**

To a solution of diol (10.4 g, 0.1 mol, 1 eq.) in CHCl₃ (50 mL) at 0 °C were added PPh₃ (26.24 g, 0.12 mol, 1.16 eq.), pyridine (7.9 mL, 0.1 mol, 1 eq.) and then Br₂ (6.0 mL, 0.12 mol, 1.16 eq.) in 10 mL of CHCl₃ dropwise. After 12 h at room temperature the reaction was quenched by the addition of saturated Na₂S₂O₃ aq. (50 mL), the product was extracted by DCM (3 * 50 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure.

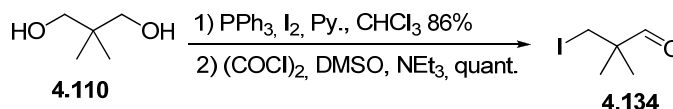


Yield: 78 % – yellow oil. **Purification:** distillation at 5 mbar, 50 – 55 °C. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ = 3.48 (s, 2H, H-1), 3.38 (s, 2H, H-3), 1.03 (s, 6H, H-4 and H-4'). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 69.3 (C-3), 43.1 (C-1), 36.8 (C-2), 23.0 (C-4 and C-4').

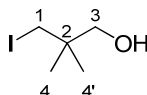
3-bromo-2,2-dimethylpropanal (4.133) CAS: 34795-31-8

Same procedure as described before (Swern oxidation).

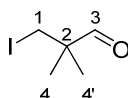
Yield: quant – yellow oil. **Purification:** distillation at 28 mbar, 60 °C. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ = 9.49 (s, 1H, H-3), 3.46 (s, 2H, H-1), 1.22 (s, 6H, H-4 and H-4'). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 203.0 (C-3), 46.9 (C-1), 38.5 (C-2), 21.2 (C-4 and C-4').



Same procedure as described before (with I₂ instead of Br₂ for the Appel reaction).

3-iodo-2,2-dimethylpropan-1-ol CAS: 51916-34-8

Yield: 86 % – pink oil. **Purification:** distillation at 30 mbar, 100 – 110 °C. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ = 3.44 (s, 2H, H-3), 3.22 (s, 2H, H-3), 1.04 (s, 6H, H-4 and H-4'). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 70.0 (C-3), 35.5 (C-2), 23.6 (C-4 and C-4'), 20.0 (C-1).

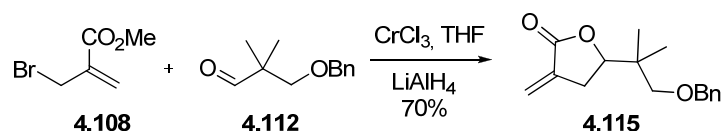
3-iodo-2,2-dimethylpropanal (4.134) CAS : 87902-25-8

Yield: quant – yellow oil. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ = 9.41 (s, 1H, H-3), 3.24 (s, 2H, H-1), 1.22 (s, 6H, H-4 and H-4'). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 202.5 (C-3), 45.4 (C-2), 22.3 (C-4 and C-4'), 12.8 (C-1).

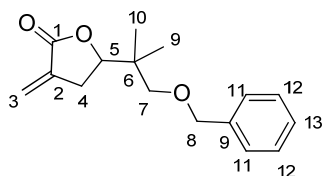
5.3. Chromium mediated allylation

The following example is the general method.

5-(2-benzyloxy-1,1-dimethylethyl)-3-methylenedihydrofuran-2(3H)-one (4.115)



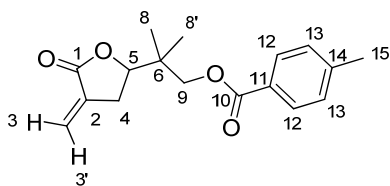
LiAlH₄ (0.36 g, 9.8 mmol, 1.05 eq.) was added in 5 portions to CrCl₃ (3.08 g, 19.1 mmol, 2 eq.) suspended in THF (21 mL) at 0 °C, the mixture colours changed from purple to dark with H₂ formation. After 15 min at 0 °C, the temperature was allowed to rise room temperature and the solution was stirred for 15 min. To this solution was added aldehyde (4 g, 20.8 mmol, 2.1 eq.) in 21 mL of THF in one portion followed by bromide (1.8 g, 9.4 mmol, 1 eq.) in 21 mL of THF. After 12 h the reaction was quenched by the addition of water (26 mL) at 0 °C. Then the product was extracted with Et₂O (3 * 20 mL), washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated at reduced pressure.



Yield: 78 % – white solid. **Purification:** Chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether 9/ AcOEt 1. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.40 – 7.25 (m, 5H, H-11, H-12, H-13), 6.21 (t, *J* = 2.9 Hz, 1H, H-3), 5.60 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H, H-3'), 4.64 – 4.42 (m, 3H, H-8 and H-5), 3.38 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H,

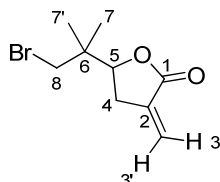
H-7), 3.26 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, H-7'), 2.84 (dt, $J = 7.4, 2.8$ Hz, 2H, H-4), 0.95 (s, 3H, H-10 ou H-9), 0.94 (s, 3H, H-9 or H-10). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 170.6$ (C-1), 138.5 (C-2 or C-9), 135.3 (C-2 or C-9), 128.4, 127.6, 127.5 (CH-ar), 121.6 (C-3), 81.0 (C-5), 76.2 (C-7), 73.4 (C-8), 38.4 (C-6), 28.6 (C-4), 20.1 (C-9 or C-10), 19.4 (C-9 or C-10). **IR** (neat) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2966, 2874, 2858, 1759, 1477, 1364, 1278, 1256, 1097, 999, 933, 813, 737, 698. **MS** (APCI +eV) m/z (%): 261 (35), 223 (70), 137 (22), 123 (71), 119 (100), 91 (17). **HRMS** (APCI) Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{O}_3$: 261.1491, found: 261.1492.

2-methyl-2-(4-methylene-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)propyl 4-methylbenzoate



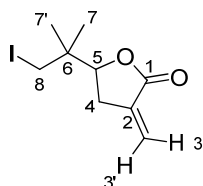
Yield: 61 % – white solid. **Purification:** Chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether 8/ AcOEt 2. **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.97$ – 7.86 (m, 2H, H-12 or H-13), 7.29 – 7.20 (m, 2H, H-112 or H-13), 6.24 (t, $J = 2.9$ Hz, 1H, H-3), 5.65 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H, H-3'), 4.57 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-5), 4.25 – 4.16 (m, 2H, H-9), 3.02 – 2.79 (m, 2H, H-4), 2.42 (s, 3H, H-15), 1.1 (s, 3H, H-8), 1.0 (s, 3H, H-8'). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 171.2$ (C-1), 165.7 (C-10), 143.2 (C-14), 135.6 (C-2), 129.7, 129.6, 129.2 (C-12, C-13 and C11), 122.3 (C-3), 80.6 (C-5), 69.5 (C-9), 37.2 (C-6), 21.7 (C-15), 19.7 (C-8), 19.4 (C-8'). **IR** (neat) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2892, 2836, 1725, 1710, 1433, 1423, 1112, 1028, 782. **MS** (CI +eV) m/z (%): 289 (100), 219 (17), 205 (19), 191 (32), 119 (75). **HRMS** (CI) Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_4$: 289.1439, found: 289.1437.

5-(1-bromo-2-methylpropan-2-yl)-3-methylenedihydrofuran-2(3H)-one (4.135)



Yield: quant – colourless liquid. **Purification:** Chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether 95/ AcOEt 5. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ = 6.25 (t, J = 2.9 Hz, 1H, H-3 or H-3'), 5.66 (t, J = 2.5 Hz, 1H, H-3 or H-3'), 4.57 (dd, J = 6.9, 7.0 Hz, 1H, H-5), 3.50 (d, J = 10.3 Hz, 1H, H-8), 3.33 (d, J = 10.3 Hz, 1H, H-8'), 2.94 (ddt, J = 17.4, 8.0, 2.5 Hz, 1H, H-4), 2.73 (ddt, J = 17.4, 6.2, 3.0 Hz, 1H, H-4'), 1.04 (s, 3H, H-7 or H-7'), 1.01 (s, 3H, H-7 or H-7'). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 170.0 (C-1), 134.5 (C-2), 122.5 (C-3), 80.4 (C-5), 42.6 (C-8), 38.3 (C-6), 28.6 (C-4), 21.3 (C-3 or C-3'), 19.9 (C-3 or C-3'). **IR** (neat) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2964, 2865, 1759, 1454, 1279, 1116, 991, 813, 746. **HRMS** (APCI) Calcd for C₉H₁₄O₂Br₂: 233.0177, found: 233.0177.

5-(1-iodo-2-methylpropan-2-yl)-3-methylenedihydrofuran-2(3H)-one (4.136)

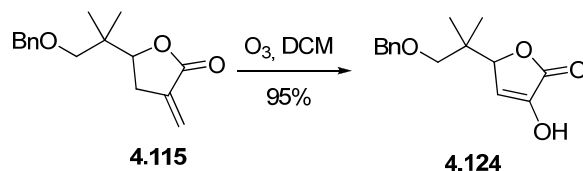


Yield: 85 % – colourless liquid. **Purification:** Chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether 9/ AcOEt 1. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ = 6.24 (t, J = 2.9 Hz, 1H, H-3 or H-3'), 5.66 (t, J = 2.5 Hz, 1H, H-3 or H-3'), 4.49 (dd, J = 8.0, 6.8 Hz, 1H, H-5), 3.32 (d, J = 10.1 Hz, 1H, H-8), 3.18 (d, J = 10.1 Hz, 1H, H-8'), 2.94 (ddt, J = 17.5, 8.0, 2.5 Hz, 1H, H-4), 2.71 (ddt, J =

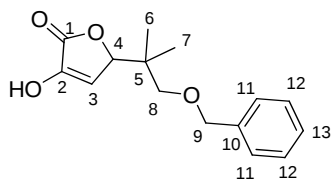
17.4, 6.6, 3.0 Hz, 1H, H-4'), 1.06 (s, 3H, H-7 or H-7'), 1.00 (s, 3H, H-7 or H-7'). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 170.4 (C-1), 134.9 (C-2), 123.0 (C-3), 81.7 (C-5), 37.5 (C-6), 29.2 (C-4), 23.2 (C-3 or C-3'), 21.1 (C-3 or C-3'), 19.4 (C-8). **IR** (neat) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2985, 1735, 1485, 1456, 1128, 1012, 630. **HRMS** (APCI) Calcd for C₉H₁₄O₂I: 281.0039, found: 281.0039.

5.4. Ozonolysis and oxidative cleavages

5-(1-(benzyloxy)-2-methylpropan-2-yl)-3-hydroxyfuran-2(5H)-one (4.124)



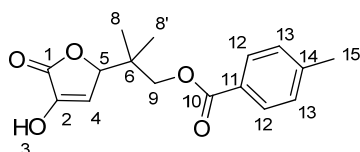
To a solution of alkene (0.5 g, 1.92 mmol, 1 eq.) in DCM (20 mL) was bubbled O₃ during 4 h (the colour turned to bleu) and O₂ was bubbled for 2 h (the reaction colour turned to yellow). Me₂S was then added (1 mL) and the reaction was stirred for 2 h at 40 °C before the evaporation of volatiles under reduced pressure.



Yield: 95 % – colourless liquid. **Purification:** Chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether 6/ AcOEt 4. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.46 – 7.22 (m, 1H, H-ar), 6.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H-3), 5.01 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H-4), 4.52 (dd, J = 12.1 Hz, 2H, H-9), 3.39 (d, J = 9.1 Hz, 1H, H-8), 3.22 (d, J = 9.1 Hz, 1H, H-8), 0.96 (s, 1H, H-6 or H-7), 0.93 (s, 1H, H-6 or H-7). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 170.4 (C-1), 148.3 (C-2), 138.3 (C-10), 128.5, 127.8, 127.6 (CH-ar), 117.2 (C-3), 83.6 (C-4), 76.5 (C-8), 73.5 (C-

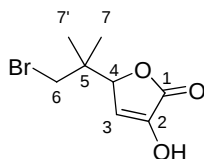
9), 39.2 (C-5), 20.3, 20.1 (C-6 and C-7). **IR** (neat) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3400, 2966, 2937, 1759, 1652, 1477, 1454, 1273, 1203, 1097, 1016, 973, 738. **HRMS** (APCI) Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_4$: 263.1283, found: 263.1283.

2-(4-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)-2-methylpropyl 4-methylbenzoate (4.130)



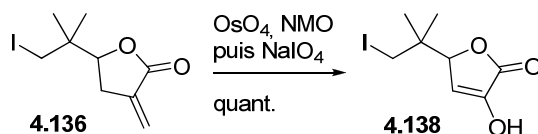
Yield: 55 % – white solid. **Purification:** Chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether 8/ AcOEt 2. **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.90 – 7.82 (m, 2H, H-12 or H-13), 7.28 – 7.25 (m, 2H, H-12 or H-13), 6.28 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H-4), 5.88 (br s, 1H, H-3), 4.98 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H-5), 4.23 (d, J = 11.3 Hz, 1H, H-9), 4.18 (d, J = 10.2 Hz, 1H, H-9'), 2.43 (s, 3H, H-1), 1.08 (s, 3H, H-8), 1.06 (s, 3H, H-8'). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ = 169.8 (C-1 or C-10), 166.3 (C-1 or C-10), 144.1 (C-14 or C-2), 142.8 (C-14 or C-2), 129.7, 129.3 (C-12 and C-13), 127.1 (C-11), 115.9 (C-4), 83.3 (C-5), 69.5 (C-9), 38.8 (C-6), 21.8 (C-15), 20.6 (C-8), 20.0 (C-8'). **IR** (neat) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3452, 2987, 29680, 1772, 1716, 1471, 1456, 1272, 1078, 1110, 1020, 754. **MS** (APCI +eV) m/z (%): 291 (72), 267 (7), 251 (18), 191 (27), 119 (100). **HRMS** (APCI) Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{O}_5$: 291.1227, found: 291.1227. **MP:** 81-93 °C.

5-(1-bromo-2-methylpropan-2-yl)-3-hydroxyfuran-2(5H)-one (4.137)

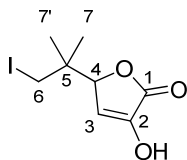


Yield: 90% – colourless liquid. **Purification:** Chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether 8/ AcOEt 2. **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ = 6.24 (t, J = 2.2 Hz, 1H, H-3), 5.06 (t, J = 2.1 Hz, 1H, H-4), 3.52 (d, J = 10.4 Hz, 1H, H-6), 3.33 (d, J = 10.3 Hz, 1H, H-6'), 1.09 (s, 3H, H-7 or H-7'), 1.02 (s, 3H, H-7 or H-7'). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ = 169.6 (C-1), 157.4 (C-2), 115.8 (C-3), 82.9 (C-4), 42.1 (C-6), 38.8 (C-5), 22.0 (C-7 or C-7'), 20.5 (C-7 or C-7'). **IR** (neat) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3515, 2956, 2920, 1767, 1737, 1657, 1466, 1390, 1250, 1199, 1124, 999, 785. **MS** (APCI +eV) m/z (%): 237 (10), 235 (10), 156 (100). **HRMS** (APCI) Calcd for $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_3\text{Br}$: 234.9970, found: 234.9970

3-hydroxy-5-(1-iodo-2-methylpropan-2-yl)furan-2(5H)-one (4.138)



To a solution of alkene (1 g, 1 eq.) in acetone (10 mL) and water (20 mL) were added NMO (1.23 g, 12.12 mmol, 3 eq.) followed by OsO_4 (0.22 mL at 4 % in water, 0.035 mmol, 10% mol). After 2 h the reaction mixture was concentrated under reduced. The crude diol was diluted in water (4 mL) and THF (4 mL) and NaIO_4 was added. After 2 h, the mixture was filtered and the product was extracted with AcOEt (3 * 10 mL) from the filtrate. The product was dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure.

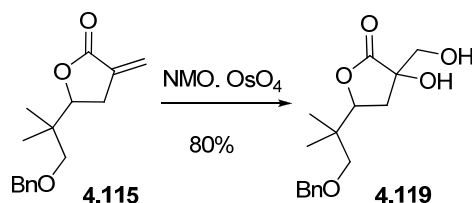


Yield: quant – colourless liquid. **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ = 6.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H-3), 4.98 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H-4), 3.34 (d, J = 10.2 Hz, 1H, H-

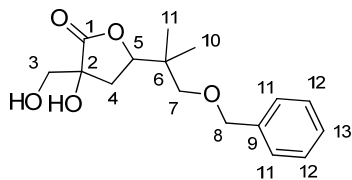
6), 3.18 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H, H-6'), 1.08 (s, 3H, H-7 or H-7'), 1.04 (s, 3H, H-7 or H-7'). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 169.5$ (C-1), 143.0 (C-2), 115.6 (C-3), 83.9 (C-4), 37.2 (C-5), 23.5 (C-7 or C-7'), 21.1 (C-7 or C-7'), 18.0 (C-6). **IR** (neat) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3472, 2972, 1758, 1631, 1472, 1295, 1230, 1162, 1008, 928, 832. **MS** (APCI +eV) m/z (%): 283 (36), 257 (95), 221 (35), 155 (48), 127 (100). **HRMS** (APCI) Calcd for $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_3\text{I}$: 282.9831, found: 282.9826.

5.5. Dihydroxylation

5-(1-(benzyloxy)-2-methylpropan-2-yl)-3-hydroxy-3-(hydroxymethyl)dihydrofuran-2(3H)-one (4.119)

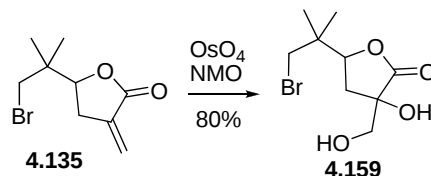


To a solution of alkene (0.32 g, 1.23 mmol, 1 eq.) in acetone (3 mL) and water (6 mL) were added NMO (0.37 g, 3.66 mmol, 3 eq.) followed by OsO_4 (0.08 mL at 4 % in water, 0.013 mmol, 10% mol). After 3 h the reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the product was extracted with AcOEt (3 * 10 mL), dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure.

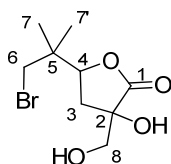


Yield: 80 % – colourless liquid. **Purification:** Chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether 1/ AcOEt 1. **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.40 - 7.23$ (m, 6H, H-ar), 4.79 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-5), 4.48 (dd, $J = 12.1$

Hz, 2H, H-8), 3.76 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, H-7), 3.67 (d, $J = 11.8$ Hz, 2H, H-7'), 3.29 (dd, $J = 19.2, 9.1$ Hz, 2H, H-8), 2.07 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H-4), 0.95 (s, 3H, H-10 or H-11), 0.94 (s, 3H, H-10 or H-11). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 177.8$, (C-1) 138.3 (C-9), 128.4, 127.7, 127.6 (CH-ar), 83.1 (C-2), 76.2 (C-5), 75.3 (C-7), 73.5 (C-8), 65.5 (C-3), 37.5 (C-6), 33.2 (C-4), 20.2 (C-9 or C-10), 19.8 (C-9 or C-10). **IR** (neat) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3444, 3308, 2966, 2876, 1755, 1458, 1366, 1199, 1093, 1047, 1028, 987, 906, 736. **MS** (EI +eV) m/z (%): 294 (5), 243 (5), 187 (15), 161 (20), 159 (22), 106 (14), 83 (100). **HRMS** (APCI) Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{O}_5$: 295.1546, found: 295.1546.



5-(1-bromo-2-methylpropan-2-yl)-3-hydroxy-3-(hydroxymethyl)dihydrofuran-2(3H)-one (4.159)

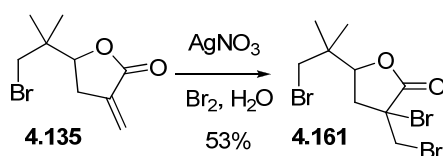


Yield: 80 % – white solid. **Purification:** Chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether 1/ AcOEt 1. **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.26$ (d, $J = 6.0$, 1H, H-8), 4.91 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H, h-8'), 3.97 (dd, $J = 12.1, 2.0$ Hz, 1H, H-4), 3.54 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H, H-6), 3.27 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H, H-6'), 2.18 (dd, $J = 14.7, 10.3$ Hz, 1H, H-3), 1.64 (dd, $J = 12.8, 2.1$ Hz, 1H, H-3'), 1.05 (s, 3H, H-7 or H-7'), 0.97 (s, 3H, H-7 or H-7'). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 170.1$ (C-1), 93.6 (C-2), 87.8 (C-8), 75.6 (C-4), 43.5 (C-6), 37.8 (C-5), 31.0 (C-3), 22.3, 20.8 (C-7 and C-7'). **IR** (neat) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3504, 3365, 2933, 1723, 1263, 1124, 985. **MS** (ESI +eV) m/z (%): 389 (56), 387 (56), 335 (77), 333 (77), 305 (85), 303 (85), 271 (100), 269 (100), 199 (27),

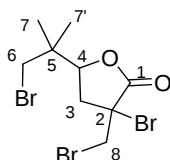
197 (25), 189 (17), 187 (17), 81 (20), 79 (20). **HRMS** (CI) Calcd for $C_9H_{14}O_4Br$: 265.0075, found: 265.0078. **MP**: 70-73 °C.

5.6. Dibromination

3-bromo-5-(1-bromo-2-methylpropan-2-yl)-3-(bromomethyl)dihydrofuran-2(3H)-one (4.161)



To a solution of AgNO_3 (0.69 g, 4.06 mmol, 1.3 eq.) in water (7 mL) was added alkene (0.72 g, 3.1 mmol, 1 eq.). To this mixture at 0 °C was added Br_2 (0.14 mL, 2.7 mmol, 0.9 eq.) dropwise. After 12 h at room temperature, Et_2O (10 mL) was added and the mixture was filtered and concentrated under reduced pressure. The product was extracted with AcOEt (3 * 5 mL) dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure.

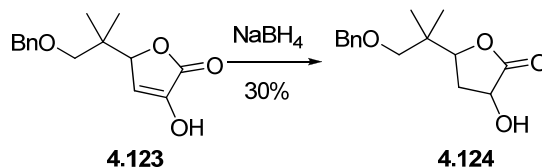


Yield: 53 % – colourless liquid. **Purification:** Chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether 9/ AcOEt 1. **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ = 4.73 (dd, J = 10.2, 5.3 Hz, 1H, H-4), 4.14 (d, J = 10.6 Hz, 1H, H-8), 3.89 (d, J = 10.6 Hz, 1H, H-8'), 3.49 (d, J = 10.4 Hz, 1H, H-6), 3.33 (d, J = 10.4 Hz, 1H, H-6'), 2.90 (ddd, J = 14.7, 10.2, 4.9 Hz, 1H, H-3), 2.44 (ddd, J = 14.6, 5.2, 2.6 Hz, 1H, H-3'), 1.13 (s, 3H, H-7 or H-7'), 1.05 (s, 3H, H-7 or H-7'). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ = 170.8 (C-1), 81.0 (C-4), 55.1 (C-2), 42.2 (C-6), 37.4 (C-5), 37.2 (C-3), 33.9 (C-8), 21.5, 21 (C-7 and C-7'). **IR** (neat) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2998, 1778, 1470, 1419, 1392, 1337, 1342, 1248, 1188, 1142, 328

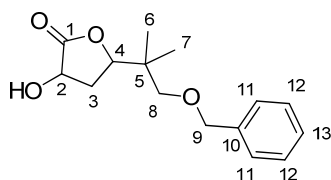
1051, 995, 825, 898, 732, 678. **MS** (ESI +eV) m/z (%): 429 (10), 427 (30), 425 (30), 423 (10), 397 (33), 395 (100), 393 (100), 391 (33), 351 (18), 349 (35), 347 (18), 314 (15), 313 (33), 311 (15), 269 (8), 267 (8), 251 (12), 249 (11), 153 (55), 109 (25). **HRMS** (CI) Calcd for $C_9H_{14}O_2Br_3$: 390.8537, found: 390.8538.

5.7. Reduction of enol

5-(1-(benzyloxy)-2-methylpropan-2-yl)-3-hydroxydihydrofuran-2(3H)-one (4.124)



To a solution of enol (0.46 g, 1.76 mmol, 1 eq.) in MeOH (1 mL) was added $NaBH_4$ (0.07 g, 1.76 mmol 1 eq.) in MeOH (1 mL) dropwise. After 30 min the reaction mixture was quenched by the addition of NH_4Cl (5 ml), and the product was extracted with DCM (3 * 10 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure.



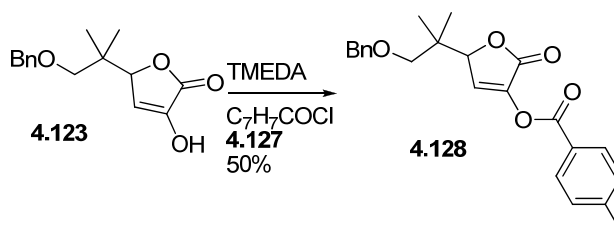
Yield: 30 % – beige solid. **Purification:** Chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether 7/ AcOEt 3. **1H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.43 – 7.22 (m, 5H, H-ar), 4.60 – 4.41 (m, 4H, H-2, H-4 and H-9), 3.37 (d, J = 9.0 Hz, 1H, H-8), 3.25 (d, J = 9.0 Hz, 1H, H-8'), 2.49 (ddd, J = 12.5, 8.5, 5.2 Hz, 1H, H-3), 2.14 – 1.98 (m, 1H, H-3'), 1.00 (s, 3H, H-6 or H-7), 0.95 (s, 3H, h-6 or H-7). **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 177.8 (H-1), 138.3 (C-10), 128.4, 127.7, 127.5 (C-11, C-12 and C-13), 80.3 (C-2 or C-4), 76.1 (C-9),

73.4 (C-8), 69.0 (C-2 or C-4), 37.6 (C-5), 32.0 (C-3), 19.9, 19.7 (C-6 and C-7). **IR** (neat) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3442, 3440, 2960, 2872, 1477, 1454, 1361, 1028, 1036, 734. **HRMS** (CI) Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{Na}$: 287.1259, found: 287.1248. **MP**: 46-48 °C.

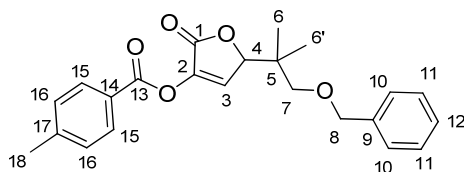
5.8. Enol Alkylation

Synthesis of toluate

5-(1-(benzyloxy)-2-methylpropan-2-yl)-2-oxo-2,5-dihydrofuran-3-yl 4-methylbenzoate (4.128)



To a solution of alcohol (0.5 g, 1.9 mmol, 1 eq.) in DCM (12 mL) at 0 °C were added TMEDA (0.17 mL, 1.13 mmol, 0.6 eq.) and toluate (0.28 mL, 2.12 mmol, 1.1 eq.). After 1 h at room temperature the reaction was quenched by the addition of NH_4Cl (50 ml), the product was extracted with DCM (3 * 100 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure.

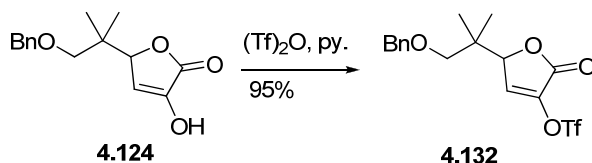


Yield: 50 % – white solid. **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 8.09 – 7.99 (d, J = 9.1 Hz, 2H, H-15), 7.42 – 7.26 (m, 8H, H-16, H-10, H-11, H-12 and H-3), 5.15 (d, J = 1.7 Hz, 1H, H-4), 4.53 (dd, J = 12.0 Hz, 1H, H-8 and H-8'), 3.45 (d, J = 9.1 Hz, 1H, H-7), 3.28 (d, J = 9.1 Hz, 1H, H-7'), 2.46 (s, 3H, H-16),

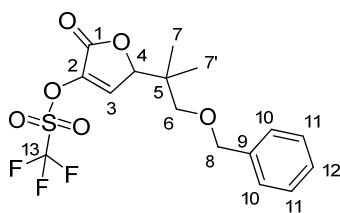
1.01, (s, 3H, H-6'), 1.00 (s, 3H, H-6). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 165.5 (C-13 or C-1), 162.6 (C-13 or C-1), 145.6, 131.6, 130.7, 129.6, 128.4, 127.5, 126.2 (C-ar, C-2 and C-3), 80.3 (C-4), 77.2 (C-7), 73.4 (C-8), (36.6) (C-5), 21.8 (C-6, C-6' and C-18). **IR** (neat) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2963, 2952, 1778, 1689, 1608, 1421, 1280, 1001, 985, 837. **MS** (CI +eV) m/z (%): 119 (100), 137 (17), 381 (16), 395 (6). **HRMS** (CI) Calcd for C₂₃H₂₅O₅: 381.1702, found: 381.1695. **MP**: 65-67 °C

Synthesis of triflate enol ether

5-(1-(benzyloxy)-2-methylpropan-2-yl)-2-oxo-2,5-dihydrofuran-3-yl trifluoromethanesulfonate (4.132)



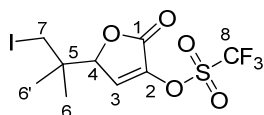
To a solution of alcohol (0.05 g, 0.19 mmol, 1 eq.) in DCM (1 mL) at -78 °C were added pyridine (0.03 mL, 0.38 mmol, 2 eq.) and Tf₂O (0.03 mL, 0.22 mmol, 1.2 eq.). After 4 h at room temperature the reaction was quenched by the addition of water (5 mL), the product was extracted with DCM (3 * 5 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure.



Yield: 95 % – white solid. **Purification:** Chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether 9/ AcOEt 1. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.46 – 7.22 (m, 6H, H-10, H-11, H-12 and H-2), 5.10 (d, J = 1.5 Hz, 1H, H-4),

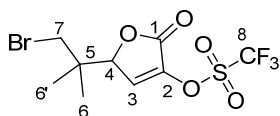
4.54 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, H-8), 4.48 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, H-8'), 3.40 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H, H-9), 3.23 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H, H-9'), 0.99 (s, 3H, H-7), 0.97 (s, 3H, H-7'). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 171.3$ (C-1), 138.3 (C-2), 133.2 (C-9), 128.7, 128.1, 127.8 (CH-ar), 126.1 (C-3), 123.3 (q, $J = 312$ Hz, C-13), 83.5 (C-4), 75.8, 73.6 (C-6 and C-8), 39.9 (C-5), 20.8, 20.2 (C-7 and C-7'). **IR** (neat) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2839, 2806, 1792, 1651, 1464, 1435, 1220, 1135, 1097, 912, 734. **MS** (APCI +eV) m/z (%): 412 (40), 395 (57), 305 (72), 275 (19), 125 (23), 91 (100). **HRMS** (APCI) Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{O}_6\text{SF}_3$: 395.0770, found: 395.0770. **MP**: 85-88 °C

5-(1-iodo-2-methylpropan-2-yl)-2-oxo-2,5-dihydrofuran-3-yl trifluoromethanesulfonate (4.139)



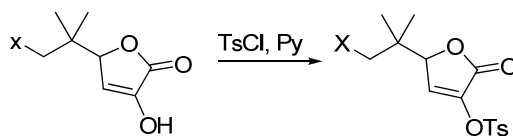
Yield: 40 % – colourless liquid. **Purification**: Chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether 8/ AcOEt 2. **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.25$ (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, H-3), 5.18 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, H-4), 3.39 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H, H-7), 3.19 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H, H-7'), 1.15 (s, 3H, , H-6 or H-6'), 1.09 (s, 3H, , H-6 or H-6'). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) 169.8 (C-1), 136.2 (C-2), 109.6 (q, $J = 319$ Hz, C-8), 83.7 (C-4), 23.9 (C-7 or C-7'), 21.0 (C-7 or C-7'), 17.23 (C-7). **IR** (neat) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3251, 1785, 1717, 1652, 1428, 1265, 1129, 1082, 885, 662. **HRMS** (APCI) Calcd for $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_5\text{SF}_3$: 414.9324, found: 414.9325.

5-(1-bromo-2-methylpropan-2-yl)-2-oxo-2,5-dihydrofuran-3-yl trifluoromethanesulfonate (4.140)



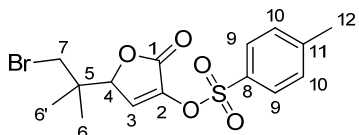
Yield: 46 % – colourless liquid. **Purification:** Chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether 8/ AcOEt 2. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.28 (d, J = 1.8 Hz, 1H, H-3), 5.22 (d, J = 1.7 Hz, 1H, H-4), 3.55 (d, J = 10.6 Hz, 1H, H-7), 3.32 (d, J = 10.6 Hz, 1H, H-7'), 1.14 (s, 3H, H-6 or H-6'), 1.05 (s, 3H, H-6 or H-6'). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 169.4 (C-1), 136.2 (C-2 and C-3), 118.9 (q, J = 319 Hz, C-8), 82.6 (C-4), 41.4 (C-7), 39.3 (C-5), 22.4 (C-7 or C-7'), 20.7 (C-7 or C-7'). **IR** (neat) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3292, 1793, 1728, 1649, 1434, 1246, 1220, 1138, 1099, 866, 661. **MS** (APCI +eV) m/z (%): 391 (65), 389 (65), 367 (7), 320 (10), 269 (7), 209 (25), 207 (25), 191 (12), 189 (12), 163 (100), 139 (21), 79 (19). **HRMS** (APCI) Calcd for C₉H₁₁O₅BrFS: 366.9458, found: 366.9457. **MP:** 55-57 °C.

Synthesis of tosyl enol ether



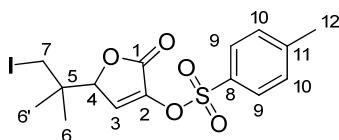
To a solution of alcohol (0.62 g, 2.64 mmol, 1 eq.) in pyridine (3 mL) was added TsCl (0.75 g, 3.9 mmol, 1.5 eq.) at 0 °C. After 3 h at room temperature, the reaction mixture was quenched by the addition of water (5 mL), the product was extracted with AcOEt (3 * 10 mL), washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure.

5-(1-bromo-2-methylpropan-2-yl)-2-oxo-2,5-dihydrofuran-3-yl 4-methylbenzenesulfonate (4.142)



Yield: quant. – white solid. **Purification:** Chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether 7/ AcOEt 3. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H-9 or H-10), 7.38 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H-9 or H-10), 7.17 (d, J = 1.8 Hz, 1H, H-3), 5.07 (d, J = 1.8 Hz, 1H, H-4), 3.47 (d, J = 10.5 Hz, 1H, H-7), 3.26 (d, J = 10.5 Hz, 1H, H-7'), 2.46 (s, 3H, H-12), 1.08 (s, 3H, H-6 or H-6'), 0.94 (s, 3H, H-6 or H-6'). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 165.3 (C-1), 146.8 (C-2), 138.1 (C-8), 133.4 (C-3), 131.6 (C-11), 130.2 (C-9 or C-10), 128.6 (C-9 or C-10), 82.5 (C-4), 41.8 (C-7), 39.0 (C-5), 22.4 (C-6 or C-6'), 21.9 (C-12), 20.6 (C-6 or C-6'). **IR** (neat) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 1930, 1778, 1695, 1647, 1600, 1457, 1387, 1332, 1308, 1248, 1177, 1103, 1088, 1059, 998, 858, 815, 740, 669. **MS** (CI +eV) m/z (%): 391 (15), 155 (20), 389 (15), 198 (100), 191 (29), 189 (29). **HRMS** (CI) Calcd for C₁₅H₁₈O₅SBr: 389.0058, found: 389.0064. **MP**: 45-47 °C.

5-(1-iodo-2-methylpropan-2-yl)-2-oxo-2,5-dihydrofuran-3-yl 4-methylbenzenesulfonate (4.141)

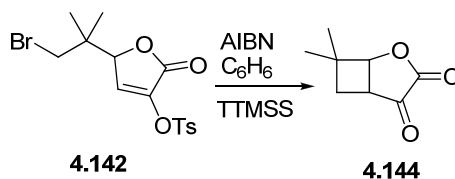


Yield: 52 % – pink solid. **Purification:** Chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether 8/ AcOEt 2. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H-9 or H-10), 7.39 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H-9 or H-10), 7.17 (d, J = 1.8 Hz, 1H, H-3), 5.03 (d, J = 1.8 Hz, 1H, H-4), 3.30 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.12 (d, J = 10.3 Hz, 1H, H-7), 2.48 (s, 4H, H-7'), 1.09 (s, 3H, H-6 or H-6'), 0.99 (s, 3H, H-6 or H-6'). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 165.0 (C-1), 146.4 (C-2), 137.8 (C-8), 133.0 (C-3), 131.2 (C-11), 129.9 (C-9 or C-10), 128.3 (C-9 or C-10), 83.1 (C-4), 37.5, (C-5), 23.6 (C-6 or C-6'), 21.5 (C-12), 20.8 (C-6 or C-6'), 17.3 (C-7). **IR** (neat) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3169, 1774, 1650, 1465, 1380, 1179, 1083, 1056, 837, 669. **MS** (APCI +eV) m/z (%): 454

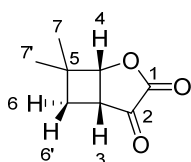
(37), 437 (100), 345 (17), 327 (12), 309 (15), 237 (17), 91 (17). **HRMS** (APCI) Calcd for $C_{15}H_{18}O_5IS$: 436.9912, found: 436.9914. **MP**: 67-70 °C.

5.9. Ketobicyclolactone

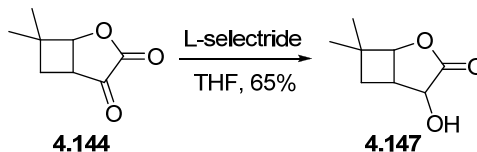
7,7-dimethyl-2-oxabicyclo[3.2.0]heptane-3,4-dione (4.144)



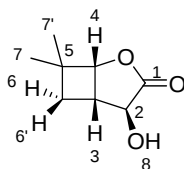
Same procedure as described for radical cyclization with orthoester.



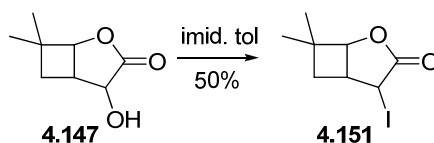
Yield: non reproducible – colourless liquid. **Purification:** Chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether 6/ Et₂O 4. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ = 4.75 (dd, J = 5.1, 1.6 Hz, 1H, H-4), 3.42 (ddd, J = 11.2, 6.1, 5.2 Hz, 1H, H-H-3), 2.32 (ddd, J = 12.5, 10.8, 1.6 Hz, 1H, H-6), 1.91 (dd, J = 12.7, 6.2 Hz, 1H, H-6'), 1.29 (s, 3H, H-7 or H-7'), 1.06 (s, 3H, H-7 or H-7'). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 194.8 (C-2), 161.5 (C-1), 80.9 (C-4), 39.5 (C-5), 36.1 (C-3), 34.8 (C-6), 26.5, 21.9 (C-7 and C-7'). **IR** (neat) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2950, 1807, 1717, 1651, 1471, 1186, 1095, 1033, 948, 931, 605. **MS** (CI +eV) m/z (%): 155 (39), 125 (35), 119 (87), 105 (22), 97 (100), 91 (25), 61 (25). **HRMS** (CI) Calcd for $C_8H_{11}O_3$: 155.0703, found: 155.0706.

4-hydroxy-7,7-dimethyl-2-oxabicyclo[3.2.0]heptan-3-one (4.147)

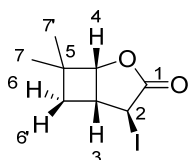
To a solution of alcohol (0.02 g, 0.13 mmol, 1 eq.) in THF (1.5 mL) was added L-selectride (0.13 mL at 1M in THF, 0.13 mmol, 1 eq.). After 1.5 h the reaction mixture was quenched by saturated NH_4Cl (1.5 mL), the product was extracted with DCM (3 * 1.5 mL) dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure.



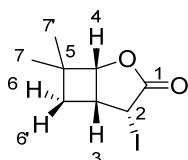
Yield: 65 % – colourless liquid. **Purification:** Chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether 1/ AcOEt 1. **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ = 4.52 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H-2), 4.43 (dd, J = 5.0, 3.0 Hz, 1H, H-4), 3.30 (qd, J = 8.2, 5.1 Hz, 1H, H-3), 2.56 (s, 1H, H-8), 2.02 – 1.90 (m, 1H, H-6 or H-6'), 1.82 – 1.72 (m, 2H, H-6 or H-6'), 1.23 (s, 3H H-7 or H-7'), 1.03 (s, 3H). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ = 178.0 (C-1), 83.4 (C-4), 69.6 (C-2), 38.9 (C-5), 33.0 (C-3), 31.0 (C-6), 26.4, 22.1 (C-7 and C-7'). **IR** (neat) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3470, 2929, 2866, 1770, 1485, 1420, 1197, 1174, 1095, 1062, 1026. **MS** (APCI +eV) m/z (%): 157 (94), 139 (82), 115 (100), 111 (98), 93 (100). **HRMS** (CI) Calcd for $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}_3$: 157.0863, found: 157.0860.

4-iodo-7,7-dimethyl-2-oxabicyclo[3.2.0]heptan-3-one (4.151)

To a solution of alcohol (0.15 g, 0.96 mmol, 1 eq.) in toluene (3 mL) was added **3.163** (0.22 g, 0.96 mmol, 1 eq.) and imidazole (0.22 g, 3.2 mmol, 3.4 eq.). After 3 h at 85 °C, the reaction mixture was concentrated at reduced pressure and purified to give 2 diastereoisomers (ratio 4/3).



Yield: 50 % – colourless liquid. **Purification:** Chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether 9/ AcOEt 1 (second fraction, major product). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ = 4.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H-2), 4.47 (dd, J = 5.1, 2.9 Hz, 1H, H-4), 3.22 (ddd, J = 16.3, 8.4, 5.2 Hz, 1H, H-3), 1.92 (ddd, J = 11.7, 8.7, 2.9 Hz, 1H, H-6), 1.78 (dd, J = 12.4, 7.7 Hz, 1H, H-6'), 1.24 (s, 3H, H-7 or H-7'), 1.06 (s, 3H, H-7 or H-7'). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 174.6 (C-1), 85.0 (C-4), 40.3 (C-6), 37.6 (C-5), 35.5 (C-3), 26.2 (C-7 or C-7'), 22.0 (C-7 or C-7'), 20.7 (C-2). **IR** (neat) ν_{max} /cm⁻¹: 2975, 1759, 1490, 1437, 1330, 1245, 1197, 1151, 1022, 1006, 968, 891, 669. **MS** (ESI +eV) m/z (%): 267 (8), 140 (100), 95 (46), 125 (10), 111 (21). **HRMS** (APCI) Calcd for C₈H₁₂O₂I: 266.9877, found: 266.9877.

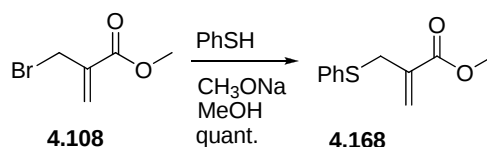


Yield: 50 % – colourless liquid. **Purification:** Chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether 9/ AcOEt 1 (first fraction, minor product). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ = 4.58 (dd, J = 4.7, 3.0 Hz, 1H, H-4), 4.37 (d, J = 4.5 Hz, 1H, H-2), 3.26 (td, J = 8.4, 4.7 Hz, 1H, H-3), 1.93 (ddd, J = 12.0, 8.8, 3.0 Hz, 1H, H-6), 1.59 – 1.48 (m, 1H, H-6'), 1.21 (s, 3H, H-7 or H-7'), 1.05 (s, 3H, H-7 or H-7'). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 176.2 (C-1), 85.9 (C-4), 40.8 (C-3), 38.8 (C-6), 38.1 (C-5), 26.0 (C-7 or C-7'), 22.1 (C-7

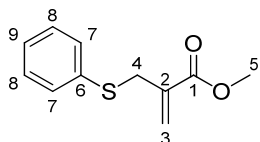
or C-7'), 14.7 (C-2). **IR** (neat) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2955, 1774, 1490, 1310, 1260, 1196, 1157, 1051, 1004, 950, 890, 690.

6. Other potential partners for condensation reaction

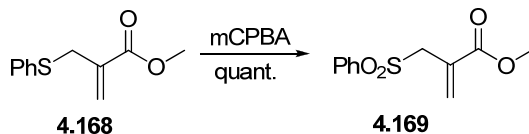
Methyl 2-(phenylthiomethyl)acrylate (**4.168**) CAS: 89295-40-9



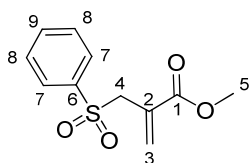
To a solution of PhSH (1.55 mL, 15.15 mmol, 1.16 eq.) in MeOH (25 mL) at 0 °C were added CH₃ONa (0.8 g, 14.8 mmol, 1.14 eq.) followed by bromide (2.7 g, 13.0 mmol, 1 eq.). After 3 h the reaction mixture was quenched by saturated NH₄Cl (20 mL), the product was extracted with AcOEt (3 * 30 mL) dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure.



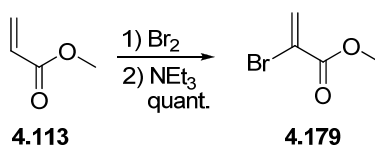
Yield: quant. – colourless liquid. **Purification:** Chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether 97/ AcOEt 3. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.40 – 7.15 (m, 5H, H-ar), 6.16 (s, 1H, H-3), 5.55 (d, J = 1.0 Hz, 1H, H-3'), 3.79 (s, 3H, H-5), 3.77 (s, d, J = 0.9 Hz, 2H, H-4). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 166.7 (C-1), 136.2 (C-2 or C-6), 135.4 (C-2 or C-6), 131.0 (C-7 or C-8), 129.0 (C-7 or C-8), 127.0 (C-3), 126.9 (C-9), 52.2 (C-5), 35.8 (C-4).

Methyl 2-(phenylsulfonylmethyl)acrylate (4.169) CAS: 38131-57-6

To a solution of thiol (1.5 g, 7.2 mmol, 1 eq.) in DCM (50 mL) at 0 °C was added *m*-CPBA (3.7 g, 21.5 mmol, 3 eq.). After 2 h at room temperature the reaction mixture was quenched by saturated NaCO₃ aq. (20 mL), the product was extracted with DCM (3 * 30 mL) dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure.

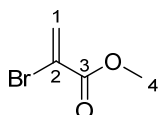


Yield: quant. – white solid. **Purification:** recrystallization in EtOH. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.91 – 7.83 (m, 2H, H-7 or H-8), 7.71 – 7.61 (m, 1H, H-9), 7.60 – 7.49 (m, 2H, H-7 or H-8), 6.51 (s, 1H, H-3), 5.92 (s, 1H, H-3'), 4.16 (s, 2H, H-4), 3.58 (s, 3H, H-5). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 165.3 (C-1), 138.3 (C-2 or C-6), 134.5 (C-2 or C-6), 133.9 (C-9), 133.7 (C-2), 129.1 (C-7 or c-8), 128.8 (C-7 or C-8), 57.6 (C-4), 52.4 (C-5).

Methyl 2-bromoacrylate (4.179) CAS: 1743170

To a solution of methyl acrylate (5.27 mL, 58.6 mmol, 1 eq.) in DCM (15 mL) at 0 °C was added Br₂ (3 mL, 58.6 mmol, 1 eq.). After 1 h at 0 °C the reaction was quenched by the addition of saturated Na₂S₂O₃ aq. (10 mL), the product was extracted by DCM (3 * 10 mL), washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. To a solution of this crude dibrome in Et₂O (36 mL) and pentane (36 mL) was

added NEt_3 (8.354 mL). After 12 h the precipitate was filtered, washed with pentane and the combined organic phases were washed with water and dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure.

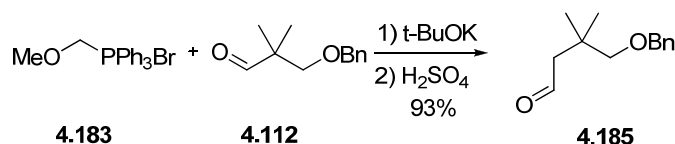


Yield: quant. – colourless oil. **Purification:** distillation at 30 mbar, 65 °C. **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ = 6.97 (d, J = 1.6 Hz, 1H, H-1), 6.28 (d, J = 1.6 Hz, 1H, H-1'), 3.85 (s, 3H, H-4). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ = 162.5 (C-3), 130.9 (C-1), 121.1 (C-2), 53.7 (C-4).

7. Intramolecular allylation

7.1. Synthesis of precursors

4-benzyloxy-3,3-dimethyl-1-butanal (4.185) CAS : 122166-71-6



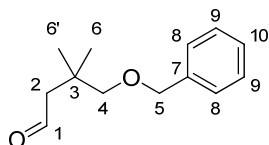
Aldehyde **4.112** was prepared as described in the part 5.2.

Phosponium salt preparation:

To a solution of PPh_3 (6 g, 22.9 mmol, 1 eq.) in benzene (50 mL) MeOCH_2Br (1.89 mL, 23.1 mmol, 1.01 eq.) was added and a precipitate appeared. After 12 h at room temperature the mixture was filtered and the solid dried for 12 h at 1 mbar.

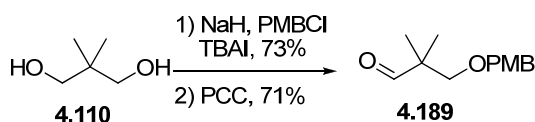
Wittig homologation:

To a stirred suspension of (methoxymethyl)triphenylphosphonium bromide (1.8 g, 4.64 mmol, 1.78 eq.) in 15 mL of THF was added a solution of $\text{KO}t\text{-Bu}$ (0.52 g, 4.64 mmol, 1.78 eq.) at 0 °C. The resulting red solution was stirred at 0 °C for 1 h. A solution of **4.124** (0.5 g, 2.6 mmol, 1 eq.) in THF (3 mL) was added dropwise within 20 min, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 2 h. The reaction was quenched by addition of water (0.5 mL) and then aqueous 30% H_2SO_4 (2.2 mL) was added at room temperature. After 2 h saturated NaHCO_3 (6 mL) was added, the product was extracted with diethyl ether (3* 10 mL), dried over MgSO_4 , and concentrated to give a light yellow oil.

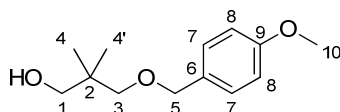


Yield: 93 % – colourless liquid. **Purification:** Kugelrohr distillation at 0 mbar, 170 °C. **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ = 9.85 (t, J = 1.0 Hz, 1H, H-1), 7.44 – 7.24 (m, 5H, H-ar), 4.52 (s, J = 5.4 Hz, 2H, H-5), 3.26 (s, J = 11.6 Hz, 2H, H-4), 2.36 (d, J = 3.0 Hz, 2H, H-2), 1.10 (s, J = 4.7 Hz, 6H, H-6 and H-6'). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ = 203.5 (C-1), 137.2 (C-7), 128.7, 127.3, 126.8 (CH-ar), 85.2 (C-4 or C-5), 69.5 (C-4 or C-5), 54.0 (C-2), 32.6 (C-3), 28.5, 23.7 (C-6 and C-6').

3-(4-methoxybenzyloxy)-2,2-dimethylpropan-1-ol (4.189) CAS: 446264-36-4



To a solution of diol (5 g, 48.0 mmol, 1 eq.) in DMF (50 mL) at 0 °C was added TBAI (1.8 g, 4.87 mmol, 10 % mol) followed by PMBCl (6.41 mL, 47.6 mmol, 0.99 eq.). After 12 h at room temperature the reaction was quenched by the addition of water (100 mL). The product was extracted with Et₂O (3 * 50 mL), washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure.

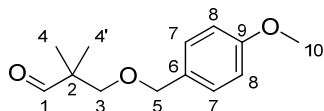


Yield: 73 % – colourless liquid. **Purification:** Chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether 1/ AcOEt 1. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.25 – 7.21 (m, 2H, H-7 or H-8), 6.92 – 6.85 (m, 2H, H-7 or H-8), 4.44 (s, 2 H, H-5), 3.80 (s, 3H, H-10), 3.44 (s, 2H, H-1), 3.29 (s, 2H, H-3), 0.91 (s, 6H, H-4 and H-4'). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 159.0 (C-9), 130.1 (C-6), 129.0 (C-7 or C-8), 113.6 (C-7 or C-8), 79.1 (C-5), 73.1 (C-3 or C-1), 71.7 (C-3 or C-1), 55.2 (C-10), 36.1 (C-2), 21.8 (C-4 and C-4').

2,2-Dimethyl-3-(4-methoxyphenylmethoxy)propionaldehyde

(4.189) CAS: 92156-87-1

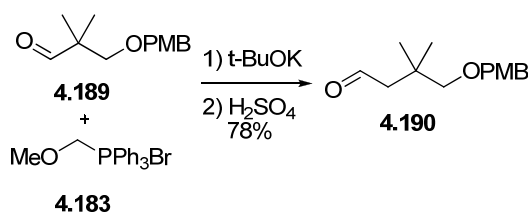
To a solution of PCC (13.7 g, 54.45 mmol, 1.57 eq.) and celite (20 g) in hexane (120 mL) was added alcohol (7.78 g, 34.7 mmol, 1 eq.). After 3 h the reaction mixture was filtered and concentrated under reduced pressure.



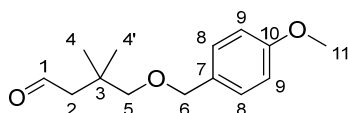
Yield: 71 % – colourless liquid. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ = 9.54 (s, 1H, H-1), 7.25 – 7.17 (m, 2H, H-7 or H-8), 6.92 – 6.83 (m, 2H, H-7 or H-8), 4.43 (s, 2H, H-5), 3.81 (s, J = 3.2 Hz, 3H, H-10), 3.41 (s, J = 7.7 Hz, 2H, H-3), 1.07 (s, 6H, H-4 and H-4'). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 205.2 (C-1),

159.0 (C-9), 130.0 (C-6), 129.1 (C-7 or C-8), 113.9 (C-7 or C-8), 74.6 (C-3 or C-5), 73.1 (C-3 or C-5), 55.1 (C-10), 47.0 (C-2), 19.1 (C-4 and C-4').

4-(4-methoxybenzyloxy)-3,3-dimethylbutanal (4.190) CAS : 361445-19-4



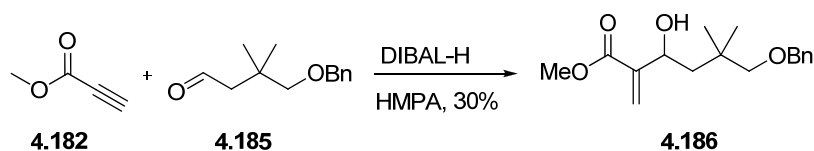
Same procedure as described for benzyl protected alcohol.



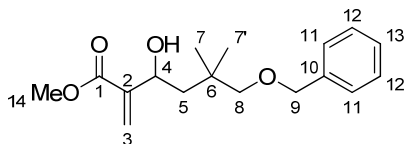
Yield: 78 % – colourless liquid. **Purification:** Kugelrohr distillation at 0 mbar, 190 °C. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ = 9.79 (t, J = 3.1 Hz, 1H, H-1), 7.23 – 7.17 (m, 2H, H-7 or H-8), 6.88 – 6.82 (m, 2H, H-7 or H-8), 4.40 (s, 2H, H-6), 3.79 (s, 3H, H-11), 3.18 (s, 2H, H-5), 2.30 (d, J = 3.1 Hz, 2H, H-2), 1.04 (s, 6H, H-4 and H-4'). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 203.5 (C-1), 160.2 (C-10), 130.2, 129.7, 127.6 (C-7, C-8 and C-9), 85.8, 70.8 (C-5 and C-6), 56.2, 54.3 (C-11 and C-2), 34.6 (C-3), 28.0, 24.1 (C-4 and C-4').

7.2. Carboalumination

Methyl 6-(benzyloxy)-3-hydroxy-5,5-dimethyl-2-methylenehexanoate (4.186)



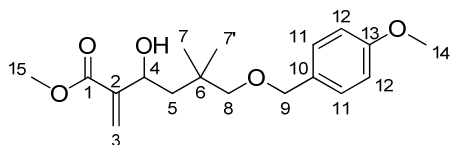
To a solution of HMPA (5.82 mL, 33.0 mmol, 9 eq.) in THF (35 mL) at 0°C, DIBAL-H (1.92 mL, 10.8 mmol, 3 eq.) in THF (10 mL) was added dropwise. After 1 h at 0°C, methyl propiolate (1.04 mL, 12.5 mmol, 3.5 eq.) was added; a light yellow colour appeared. The resulting solution was stirred an additional 1.5 h at 0°C and a solution of **4.185** (0.75 g, 3.6 mmol, 1 eq.) in THF (3.5 mL) was added dropwise. After 5 h at room temperature, the reaction was quenched at 0 °C by the dropwise addition of HCl (1 N, 14 mL). The product was extracted with diethyl ether (3 * 20 mL), washed with saturated NaHCO₃ aq., dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure.



Yield: 30 % – colourless liquid. **Purification:** Chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether 98/ AcOEt 2. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.42 – 7.28 (m, 5H, H-ar), 6.22 (dd, J = 1.4, 1.0 Hz, 1H, H-3), 5.95 (t, J = 1.5 Hz, 1H, H-3'), 4.63 (d, J = 9.5 Hz, 1H, H-4), 4.56 (s, 2H, H-9), 3.75 (s, 3H, H-14), 3.30 (d, J = 1.5 Hz, 2H, H-8), 1.65 (dd, J = 14.7, 1.7 Hz, 2H, H-5), 1.49 (dd, J = 14.8, 9.2 Hz, 1H, H-5'), 1.08 (s, 3H, H-7 or H-7'), 0.93 (s, 3H, H-7 or H-7'). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 167.0 (C-1), 143.9 (C-2), 137.6 (C-10), 128.6 (C-11 or C-12), 127.9 (C-13), 127.8 (C-11 or C-12), 124.1 (C-3), 79.5 (C-8), 73.7 (C-9), 67.3 (C-4), 51.7 (C-14), 48.8 (C-5), 34.7 (C-6), 28.0 (C-7 or C-7'), 23.7 (C-7 or C-7'). **IR** (neat) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3354, 2918, 2853, 1717, 1456, 1270, 1003, 717. **MS** (APCI +eV) m/z (%): 243 (17), 225 (20), 197(25), 183 (32), 153 (15), 143 (15), 107 (21), 91 (100). **HRMS** (APCI) Calcd for C₁₇H₂₅O₄: 293.1748, found: 293.1747.

methyl 3-hydroxy-6-(4-methoxybenzyloxy)-5,5-dimethyl-2-methylenehexanoate

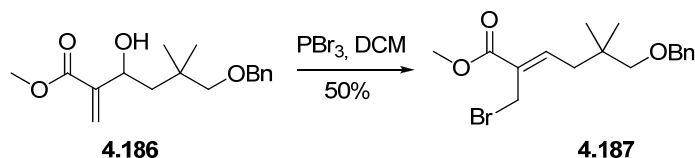
Same procedure as described for benzyl protected alcohol.



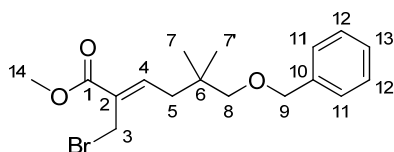
Yield: 40 % – colourless liquid. **Purification:** Chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether 9/ AcOEt 1 (second fraction). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.30 – 7.22 (m, 2H, H-11 or H-12), 6.95 – 6.84 (m, 2H, H-11 or H-12), 6.27 – 6.19 (m, 1H, H-3), 5.96 (t, J = 1.5 Hz, 1H, H-3'), 4.56 – 4.47 (m, 3H, H-4 and H-9), 3.81 (s, 3H, H-14 or C-15), 3.75 (s, 3H, H-14 or H-15), 3.27 (s, 2H, H-8), 1.64 (dd, J = 14.8, 1.5 Hz, 1H, H-5), 1.46 (dd, J = 14.8, 9.5 Hz, 1H, H-5'), 1.06 (s, 3H, H-7 or H-7'), 0.91 (s, 3H, H-7 or H-7'). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 166.9 (C-1), 159.3 (C-3), 143.8 (C-2), 131.5 (C-10), 129.4 (C-11 or C-12), 124.0 (C-3), 113.9 (C-11 or C-12), 79.0 (C-9), 73.2 (C-8), 67.0 (C-4), 55.2 (C-14 or C-15), 51.6 (C-14 or C-15), 48.8 (C-5), 34.5 (C-6), 28.0 (C-7 or C-7'), 23.48 (C-7 or C-7'). **IR** (neat) ν_{max} /cm⁻¹: 3352, 2928, 2932, 2823, 1701, 1594, 1512, 1452, 1238, 1157, 1101, 1022, 998, 605. **MS** (APCI +eV) m/z (%): 323 (80), 305 (25), 137 (30), 121 (100). **HRMS** (APCI) Calcd for C₁₈H₂₇O₅: 323.1857, found: 323.1853.

7.3. Bromination

(Z)-methyl 6-(benzyloxy)-2-(bromomethyl)-5,5-dimethylhex-2-enoate (4.187)

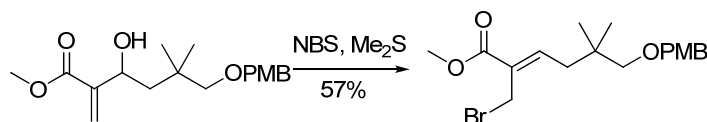


To a solution of alcohol (0.3 g, 1.03 mmol, 1 eq.) in DCM (3 mL) was added PBr_3 (0.1 mL, 1.06 mol, 1.03 eq.) in DCM (3 mL) dropwise at 0 °C. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 2 h and quenched by the addition of water (5 mL). The product was extracted by DCM (3 * 50 mL), washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure.



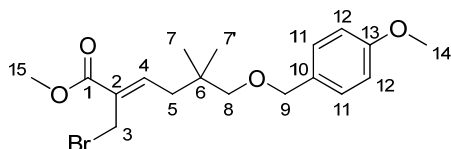
Yield: 30 % – colourless liquid. **Purification:** Chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether 98/ AcOEt 2. **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.39 – 7.27 (m, 5H, H-ar), 7.05 (t, J = 8.0 Hz, 1H, H-4), 4.50 (s, 2H, H-9), 4.24 (s, 2H, H-8), 3.80 (s, 3H, H-14), 3.17 (s, 2H, H-3), 2.32 (d, J = 8.0 Hz, 2H, H-5), 1.00 (s, 6H, H-7 and H-7'). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ = 166.2 (C-1), 145.4 (C-4), 138.6 (C-2), 130.3 (C-10), 128.4, 127.5 (CH-ar), 78.6 (C-8), 73.3 (C-9), 52.2 (C-14), 38.2 (C-5), 35.8 (C-6), 25.0 (C-3), 24.6 (C-7 and C-7'). **IR** (neat) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2912, 2902, 2852, 1724, 1456, 1269, 1010, 1095, 1026, 920, 713. **MS** (APCI +eV) m/z (%): 371 (17), 369 (17), 355 (14), 353 (14), 275 (25), 243 (20), 185 (100). **HRMS** (APCI) Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{Br}$: 355.0904, found: 355.0903.

(Z)-methyl 2-(bromomethyl)-6-(4-methoxybenzyloxy)-5,5-dimethylhex-2-enoate



To a solution of NBS (1.33 g, 4.47 mmol, 2 eq.) in DCM (25 mL) at 0 °C was added Me_2S (1.13 mL, 15.4 mmol, 4.3 eq.). The mixture was stirred 1 h at 0 °C and alcohol (1.17 g, 3.6 mmol, 1 eq.) in DCM (10 mL) was

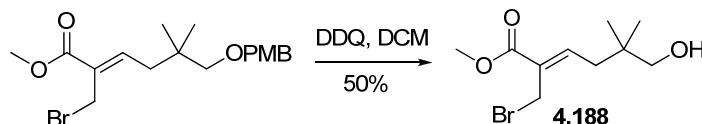
added. After 3.5 h the reaction was quenched by the addition of saturated NaHCO_3 aq. (100 mL). The product was extracted with DCM (3 * 50 mL), washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure.



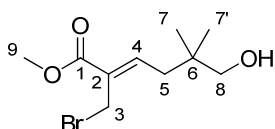
Yield: 57 % – colourless liquid. **Purification:** Chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether 8/ AcOEt 2. **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.26 – 7.19 (m, 2H, H-11 or H-12), 7.03 (t, J = 8.0 Hz, 3H, H-4), 6.93 – 6.85 (m, 2H, H-11 or C-12), 4.43 (s, 2H, H-9), 4.24 (s, 2H, H-8), 3.81 (s, 3H, H-14 or H-15), 3.79 (s, 3H, H-14 or H-15), 3.12 (s, 2H, H-3), 2.29 (d, J = 8.0 Hz, 2H, H-5), 2.05 (s, 3H, H-7 or H-7'), 0.97 (s, 3H, H-7 or H-7'). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ = 166.0 (C -1), 155.9 (C-13), 145.4 (C-4), 130.7 (C-2 or C-10), 130.3 (C-2 or C-10), 129.0 (C-11 or C-12), 113.7 (C-11 or C-12), 78.1 (C-9), 72.7 (C-8), 55.3 (C-14 and C-15), 52.1 (C-14 and C-15), (C-6), 35.5 (C-5), 24.9 (C-7 and C-7'), 24.5 (C-3). **IR** (neat) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2916, 2889, 1676, 1610, 15.7, 1502, 1458, 1425, 1244, 1180, 1159, 1107, 1033, 808, 719. **MS** (APCI +eV) m/z (%): 387 (5), 386 (5), 241 (25), 185 (32), 121 (100). **HRMS** (APCI) Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{O}_5$: 385.1177, found: 385.1173.

7.4. Syntheses of the cyclobutanol

(Z)-methyl 2-(bromomethyl)-6-hydroxy-5,5-dimethylhex-2-enoate (4.188)

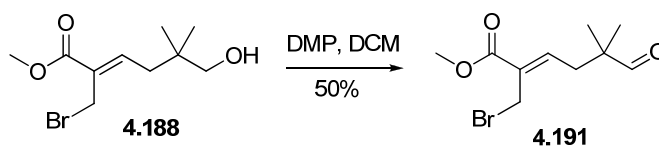


To a solution of protected alcohol (0.45 g, 1.16 mmol, 1 eq.) in DCM (10 mL) and borate buffer (pH = 7, 0.6 mL), DDQ (0.39 g, 1.88 mmol, 1.6 eq.) was added. After 2 h, the reaction was quenched by the addition of saturated NaHCO_3 aq. (10 mL). The product was extracted with AcOEt (3 * 7 mL), washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure.



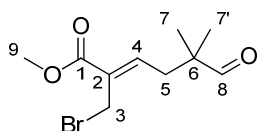
Yield: 50 % – colourless liquid. **Purification:** Chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether 8/ AcOEt 2. **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.07 (t, J = 8.1 Hz, 1H, H-4), 4.27 (s, 2H, H-8), 3.81 (s, 3H, H-9), 3.36 (s, 2H, H-3), 2.29 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H-5), 0.98 (s, 6H, H-7 and H-7'). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ = 166.6 (C-1), 145.1 (C-4), 142.4 (C-2), 80.4 (C-8), 51.8 (C-9), 37.6 (C-6), 26.3, 26.2 (C-7 and C-7), 24.26 (C-3). **IR** (neat) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3510, 3041, 3031, 1706, 1585, 1483, 1446, 1357, 1220, 752, 711. **MS** (APCI +eV) m/z (%): 213 (10), 199 (15), 185 (100), 183 (23), 153 (15). **HRMS** (APCI) Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{Br}$: 265.0433, found: 265.0434.

(Z)-methyl 2-(bromomethyl)-5,5-dimethyl-6-oxohex-2-enoate (4.191)



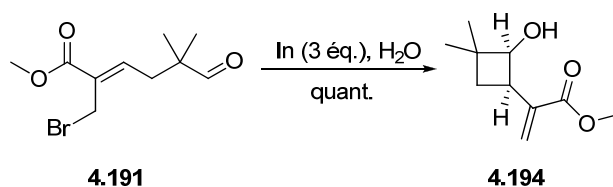
To a solution of alcohol (0.30 g, 1.16 mmol, 1 eq.) in DCM (10 mL) and NaHCO_3 (0.97 g, 11.5 mmol, 10 eq.), DMP (0.77 g, 1.81 mmol, 1.6 eq.) was added. After 1.5 h, the reaction mixture was poured into a solution of saturated $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ aq (40 mL), saturated NaHCO_3 aq. (40 mL) and

Et₂O (40 mL). The mixture was stirred until clarification of the solution (1 h) and the product was extracted with Et₂O (3 * 10 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure.



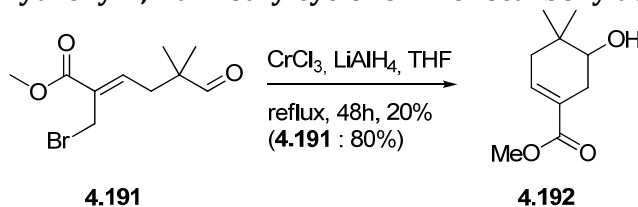
Yield: 50 % – colourless liquid. **Purification:** Chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether 93/ AcOEt 7. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ = 9.50 (s, 1H, H-1), 6.90 (t, J = 7.8 Hz, 1H, H-4), 4.24 (s, 2H, H-3), 3.80 (s, 3H, H-9), 2.46 (d, J = 7.8 Hz, 2H, H-5), 1.16 (s, 6H, H-7 and H-7'). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 204.3 (C-8), 165.8 (C-1), 142.7 (C-4), 131.3 (C-2), 52.2 (C-9), 45.9 (C-6), 36.5 (C-5), 35.5 (C-3), 21.5 (C-7 and C-7'). **IR** (neat) ν_{max} /cm⁻¹: 2985, 2921, 1743, 1704, 1670, 1623, 1539, 1456, 1225, 912, 750, 655. **MS** (APCI +eV) m/z (%): 297 (31), 295 (31), 251 (44), 249 (44), 199 (100), 169 (26), 153 (35). **HRMS** (APCI) Calcd for C₉H₁₃O₃Br: 249.0122, found: 249.0121.

methyl 2-((1R,2S)-2-hydroxy-3,3-dimethylcyclobutyl)acrylate (4.194)



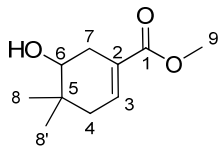
To a solution of aldehyde (0.03 g, 0.15 mmol, 1 eq.) in H₂O (0.25 mL) was added indium powder (0.06 g, 0.45 mmol, 3 eq.). After 12 h at room temperature, were added water (5 mL) and Et₂O (5 mL). The product was extracted with Et₂O (3 * 5 mL), washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure.

methyl 5-hydroxy-4,4-dimethylcyclohex-1-enecarboxylate (4.192)



350

product was extracted by Et₂O (3 * 10 mL), washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure.

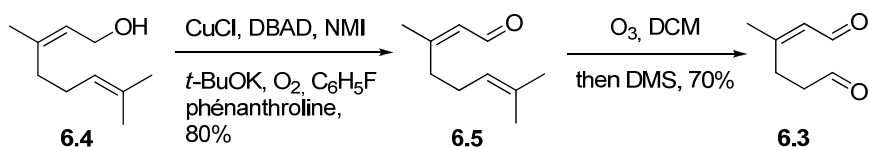


Yield: 20 % – colourless liquid. **Purification:** Chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether 1/ AcOEt 1. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ = 6.97 – 6.86 (m, 1H, H-2), 3.73 (s, 3H, H-9), 3.61 – 3.55 (m, 1H, H-6), 2.60 (dtd, J = 18.0, 4.5, 2.3 Hz, 1H, H-7), 2.29 (dddd, J = 18.0, 6.1, 4.2, 2.1 Hz, 1H, H-7'), 2.23 – 2.13 (m 1H, H-4), 1.99 (dtd, J = 6.4, 4.2, 2.4 Hz, 1H, H-4'). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 167.5 (C-1), 138.7 (C-3), 126.8 (C-2), 73.4 (C-6), 51.7 (C-9), 37.6 (C-4), 33.3 (C-5), 30.8 (C-7), 26.0 (C-8 or C-8'), 22.5 (C-8 or C-8'). **IR** (neat) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3433, 2958, 2910, 1721, 1685, 1681, 1548, 1429, 1129, 1031, 1005, 978, 750. **MS** (ESI +eV) m/z (%): 437 (22), 423 (17), 223 (100), 183 (16). **HRMS** (ESI) Calcd for C₁₀H₁₆O₃K: 223.0943, found: 223.0941.

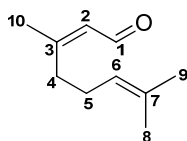
8. Wine lactone

8.1. Sequence with a Wittig reaction

Without protecting group



To a suspension of CuCl (25 mg, 0.25 mmol, 5 mol %) in FC₆H₅ (50 mL) was added 1,10-phenanthroline (45 mg, 0.25 mmol, 5 mol %). After 5 min at room temperature, nerol (0.88 mL, 5 mmol, 1 eq.) was added followed by solid KO^tBu (28 mg, 0.25 mmol, 5 mol %). The resulting yellowish solution was stirred at room temperature for 10 min before NMI (30 mg, 0.35 mmol, 7 mol %) and DBAD (57 mg, 0.25 mmol, 5 mol %) were added. The reaction mixture was heated at reflux under a gentle stream of O₂ for 2 h. The reaction mixture was cooled to room temperature, filtered over a pad of celite, washed with ether (50 mL) and concentrated under reduced pressure.

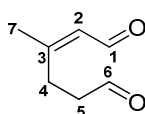
(Z)-3-methylhex-2-enedial (6.5) CAS: 452280-84-1

Yield: 80 % – yellow oil. **Purification:** Chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether 98/ AcOEt 2. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 9.90 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H-1), 5.88 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H-2), 5.10 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H-6), 2.59 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, H-4), 2.21 (q, *J* = 8.0 Hz, 2H, H-5), 1.99 (s, 3H, H-10), 1.68 (s, 3H, H-9 or H-8), 1.60 (s, 3H, H-8 or H-9). ¹³C NMR (75

MHz, CDCl_3) δ = 191.0 (C-1), 163.9 (C-3), 133.7 (C-7), 128.8 (C-2), 122.4 (C-6), 32.7 (C-4), 27.2 (C-5), 25.8, 25.2, 17.9 (C-10, C-9 and C-8). **IR** (neat) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2957, 2912, 2895, 2854, 2843, 1674, 1634, 1454, 1377, 721.

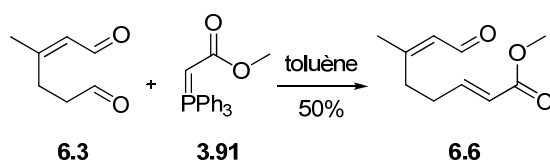
Same procedure of ozonolyses as described previously.

(Z)-3-methylhex-2-enedial (6.3)



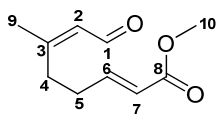
Yield: 80 % – yellow oil. **Purification:** Chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether 98/ AcOEt 2. **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ = 9.98 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H-1), 9.84 (s, 1H, H-6), 5.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H-2), 2.91 (t, J = 7.5 Hz, 2H, H-4), 2.70 – 2.76 (m, 2H, H-5), 1.98 (s, 3H, H-7). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ = 200.1 (C-6), 191.0 (C-1), 161.3 (C-3), 127.4 (C-2), 41.1 (C-5), 32.2 (C-4), 18.0 (C-7). **IR** (neat) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2908, 2824, 1717, 1661, 1645, 1445.²³⁸

(2E,6Z)-methyl 6-methyl-8-oxoocta-2,6-dienoate (6.6) CAS: 110965-86-1



To a solution of aldehyde (0.65 g, 5.16 mmol, 1eq.) in toluene (15 mL) was added dropwise phosphine (1.89 g, 5.67 mmol, 1.1 eq.) in toluene (15 mL). After 2 h, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was filtered and washed with petroleum ether. The filtrate was concentrated under reduced pressure.

²³⁸ Sesenoglu O., Lena Candela J. I., Altinel E., Birlirakis N., Arseniyadis S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 995.

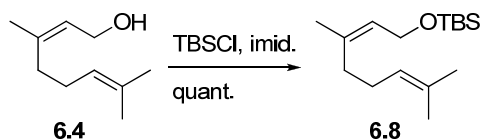


Yield: 50 % – brown oil. **Purification:** Chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether 9/ AcOEt 2. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ = 9.96 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H-1), 6.85 – 6.96 (m, 1H, H-6), 5.79 – 5.92 (m, 2H, H-2 and H-7), 3.71 (s, 3H, H-10), 2.72 (t, J = 7.8 Hz, 2H, H-4), 2.33 – 2.38 (m, 2H, H-5), 2.16 (s, 3H, H-9). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 191.1 (C-1), 161.5 (C-8), 146.9 (C-6), 127.8 (C-3), 122.2 (C-6 and C-2), 51.7 (C-10), 29.6 (C-5 or C-4), 25.0 (C-4 or C-5), 17.7 (C-9). **IR** (neat) ν_{max} /cm⁻¹: 2935, 2924, 2870, 2856, 1772, 1670, 1434.

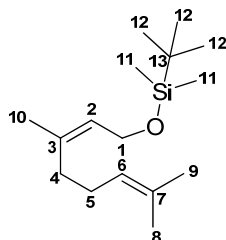
With a TBS protecting group

(Z)-tert-butyl(3,7-dimethylocta-2,6-dienyloxy)dimethylsilane (6.8)

CAS : 6270311

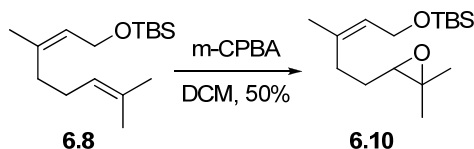


To a solution of nerol (7 mL, 39.7 mmol, 1 eq.) in DMF (40 mL) at 0°C were added imidazole (7.8 g, 0.1 mol 2.5 eq.) and TBSCl (7.2 g, 47.8 mmol, 1.2 eq.) After 5 h at room temperature, the reaction was quenched with water (100 mL). The product was extracted with ether (3 * 50 mL), washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure.

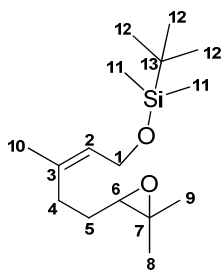


Yield: quant – colourless liquid. **Purification:** Chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether 98/ AcOEt 2. **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ = 5.29 (t, J = 6.4 Hz, 1H, H-2), 5.06 (s, 1H, H-6), 4.13 (d, J = 6.4 Hz, 2H, H-1), 2.01 (s, 4H, H-4 et H-5), 1.68 (s, 3H, H-9 or H-8), 1.65 (s, 3H, H-8 or H-9), 1.58 (s, 3H, H-10), 0.87 (s, 9H, H-12), 0.04 (s, 6H, H-11). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ = 137.5 (C-3), 132.0 (C-7), 125.4 (C-6), 124.1 (C-2), 60.1 (C-1), 32.4 (C-4), 26.8 (C-5), 26.2 (C-9 or C-8), 25.9 (C-9 or C-8), 23.6 (C-12), 17.8 (C-10), 15.6 (C-13), 4.9 (C-11). **IR** (neat) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2962, 2906, 2854, 1699, 1670, 1452, 1563, 1095, 835, 737.

(Z)-tert-butyl(5-(3,3-dimethyloxiran-2-yl)-3-methylpent-2-enyloxy)dimethylsilane (6.10)



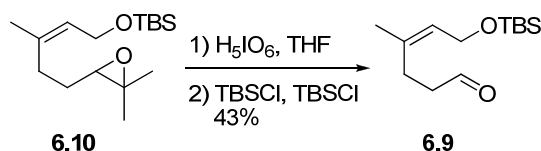
To a solution of alkene (1.65 g, 6.15 mmol, 1 eq.) in CHCl_3 (10 mL) at 0 °C was added a solution of m-CPBA (1.71 g, at 70 %, 6.96 mmol, 1.1 eq.) in CHCl_3 (26 mL) and the reaction mixture was stirred for 1 h at this temperature. The reaction was quenched by the addition saturated NaHCO_3 aq.; the product was extracted with DCM (3 * 20 mL), washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure.



Yield: 50 % – colourless liquid. **Purification:** Chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether 97/ AcOEt 3. **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ =

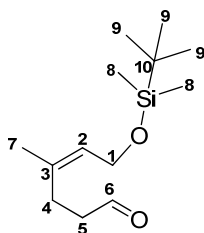
5.38 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H, H-2), 4.20 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H, H-1), 2.71 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H, H-4), 2.16 – 2.21 (m, 2H, H-6), 1.75 (s, 3H, H-10), 1.60 – 1.65 (m, 2H, H-5), 1.32 (s, 3H, H-9 or H-8), 1.28 (s, 3H, H-8 or H-9), 0.92 (s, 9H, H-12), 0.09 (s, 6H, H-11). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 135.8$ (C-3), 124.9 (C-2), 63.8 (C-6), 60.2 (C-7), 58.0 (C-1), 36.0 (C-4), 27.2 (C-5), 25.9 (C-8 or C-9), 24.9 (C-8 or C-9), 18.8 (C-12), 18.4 (C-10), 16.4 (C-13), -5.0 (C-11). IR (neat) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2955, 2912, 2897, 2876, 2853, 1697, 1653, 1637, 1464, 1260, 1113, 1082, 1088.²³⁹

(Z)-6-(tert-butyldimethylsilyloxy)-4-methylhex-4-enal (6.9)



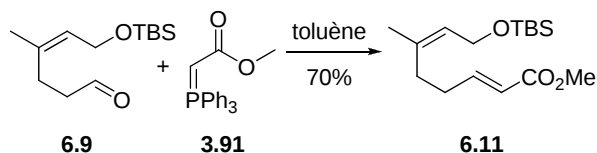
To a solution of epoxide (0.87 g, 3.04 mmol, 1 eq.) in THF (6 mL) at 0 °C was added H_5IO_6 (0.776 g, 3.04 mmol, 1eq.) in water (6 mL) dropwise. After stirring for 1 h, saturated NaHCO_3 aq. was added, and stirring was continued for 30 min. The resulting mixture was filtered through a pad of Celite, and the filtrate was extracted with Et_2O (3 * 10 mL). The extract was washed and brine, dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in DMF (6 mL) and cooled to 0 °C. Imidazole (0.52 g, 7.68 mmol, 2.5 eq.) and TBSCl (0.6 g, 3.99 mmol, 1.3 eq.) were added to this solution. After 30 min at room temperature, the reaction was quenched with water at 0 °C. The product was extracted with Et_2O (3 * 10 mL), washed with brine, dried over MgSO_4 , and concentrated under reduced pressure.

²³⁹ Tanaka H., Hashimoto K., Suzuki K., Kitaichi Y., Sato M., Ikeno T., Yamada T. *Bull. Chem. Soc.* **2004**, 77, 1905.

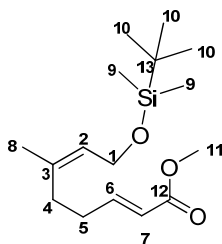


Yield: 43 % – colourless liquid. **Purification:** Chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether 98/ AcOEt 2. **$^1\text{H NMR}$** (300 MHz, CDCl_3) δ = 9.70 (t, J = 1.8 Hz, 1H, H-6), 5.30 (t, J = 6.5 Hz, 1H, H-2), 4.09 (d, J = 6.5 Hz, 2H, H-1), 2.36 (t, J = 7.6 Hz, 2H, H-4), 2.23 – 2.18 (m, 2H, H-5), 1.56 (s, 3H, H-7), 0.74 (s, 9H, H-9), 0.06 (s, 6H, H-8). **$^{13}\text{C NMR}$** (75 MHz, CDCl_3) δ = 202.02 (C-6), 135.7 (C-3), 126.6 (C-2), 59.8 (C-1), 42.7 (C-5), 33.8 (C-4), 27.6 (C-9), 18.2 (C-7), 17.3 (C-10), -4.96 (C-8). **IR** (neat) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2935, 2895, 2854, 2359, 1728, 1670, 1070. **HRMS** (CI) Calcd for $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{O}_2$: 185.0907, found: 185.0992.

(2E,6Z)-methyl 8-(tert-butyldimethylsilyloxy)-6-methylocta-2,6-dienoate (6.11)



Same procedure as described above.



Yield: 70 % – colourless oil. **Purification:** Chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether 98/ AcOEt 2. **$^1\text{H NMR}$** (300 MHz, CDCl_3) δ = 6.88 – 6.98 (m, 1H, H-6), 7.33 (d, J = 17.0, 1H, H-7), 5.36 (t, J = 6.2, 1H, H-2),

4.14 (d, $J = 6.5$, 2H, H-1), 3.72 (s, 3H, H-11), 2.34 (t, $J = 7.4$, 2H, H-4), 2.23 – 2.19 (m, 2H, H-5), 1.72 (s, 3H, H-8), 0.87 (s, 9H, H-10), 0.06 (s, 6H, H-9). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 167.1$ (C-12), 148.7 (C-6), 136.0 (C-3), 126.4 (C-7), 121.4 (C-2), 59.9 (C-1), 51.6 (C-11), 30.9 (C-5 or C-4), 30.7 (C-4 or C-5), 26.1 (C-10), 23.4 (C-8), 18.6 (C-13), -5.0 (C-9). **IR** (neat) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2934, 2585, 1728, 1661, 1435, 1068, 775. **HRMS** (CI) Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{31}\text{O}_3\text{Si}$: 299.2043, found: 299.2045.

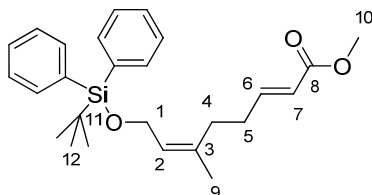
With a TBDPS protecting group

(2E,6Z)-methyl 8-(tert-butyldiphenylsilyloxy)-6-methylocta-2,6-dienoate (6.13)



To a solution of nerol (5.8 mL, 33 mmol, 1 eq.) in DMF (30 mL) were sequentially added imidazole (5 g, 73.5 mmol, 2.2 eq.) and TBDPSCI (10.0 g, 36.4 mmol, 1.1 eq.) at 0 °C. After stirring for 2 h at room temperature, the reaction mixture was quenched with water (50 mL). The product was extracted with Et_2O (3 * 50 mL), washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure (**^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.77 - 7.62$ (m, 5H), 7.48 – 7.33 (m, 5H), 5.39 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.98 (ddd, $J = 6.9, 4.2, 1.3$ Hz, 1H), 4.18 (dd, $J = 6.4, 1.0$ Hz, 2H), 2.00 – 1.82 (m, 4H), 1.70 (q, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.61 (d, $J = 0.7$ Hz, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.04 (s, 9H)). To this crude product in CHCl_3 (20 mL), at 0 °C was added m-CPBA (8.9 g at 75 %, 36 mmol) in CHCl_3 (25 mL). After 2 h at room temperature the reaction mixture was quenched by the addition of saturated NaHCO_3 aq. (50 mL). The product was extracted with DCM (3 * 50 mL) and concentrated under reduced pressure (**^1H NMR** (300

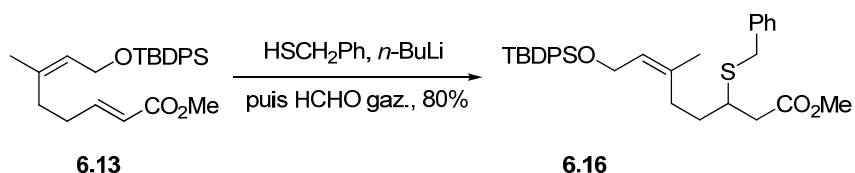
MHz, CDCl_3) δ = 7.75 – 7.61 (m, 5H), 7.45 – 7.32 (m, 5H), 5.43 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.57 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 2.05 – 1.92 (m, 2H), 1.71 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 1.62 – 1.50 (m, 2H), 1.22 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.04 (s, 9H)). To this crude product in THF (150 mL) was added H_5IO_6 (16.8 g, 36.2 mmol) in water (25 mL) at 0 °C dropwise. After 1 h at 0 °C, the reaction mixture was filtered, diluted in Et_2O (50 mL) and saturated NaHCO_3 aq. (50 mL). The product was extracted with Et_2O (3 * 50 mL), dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure ($^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 9.64 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.72 – 7.62 (m, 6H), 7.44 – 7.35 (m, 9H), 5.43 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.36 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.22 – 2.11 (m, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.03 (s, 10H)). To a solution of this crude aldehyde in toluene (165 mL) was added (carbmethoxymethylidene)triphenylphosphorane (13.3 g, 40 mmol). After 12 h at room temperature, the solvent was removed under reduced pressure. The product was diluted in petroleum ether (150 mL), filtered and concentrated under reduced pressure. This sequence was repeated 2 times.



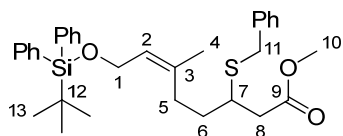
Yield: 80 % – colourless oil. **Purification:** Chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether 99/ AcOEt 1. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.73 – 7.62 (m, 5H, H-ar), 7.46 – 7.33 (m, 5H, H-ar), 6.82 (dt, J = 15.5, 6.8 Hz, 1H, H-6), 5.72 (dt, J = 15.6, 1.4 Hz, 1H, H-7), 5.42 (t, J = 6.3 Hz, 1H, H-2), 4.15 (d, J = 6.5 Hz, 2H, H-1), 3.69 (s, J = 1.3 Hz, 3H, H-10), 2.14 (m, 2H, H-5), 2.01 – 1.90 (t, J = 7.1 Hz, 2H, H-4), 1.55 (s, 3H, H-9), 1.03 (s, 9H, H-12). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ = 161.9 (C-8), 148. (C-6), 136.2 (C-3), 135.7 (CH-ar), 135.0 (Cq-ar), 133.9, 129.7 (CH-ar), 127.8 (Cq-ar), 127.7 (CH-

ar), 125.9 (C-7 or C-2), 121.2 (C-7 or C-2), 60.6 (C-1), 51.5 (C-10), 30.8, 30.6 (C-4 and C-5), 26.9 (C-12), 23.3 (C-9), 19.2 (C-11). **IR** (neat) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2956, 2927, 1726, 1662, 1426, 1427, 1267, 1107, 1047, 821, 738. **MS** (APCI +eV) m/z (%): 423 (10), 361 (20), 209 (23), 181 (15), 121 (18), 91 (100). **HRMS** (APCI) Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{O}_3\text{Si}$: 423.2349, found: 423.2350.

(Z)-methyl 3-(benzylthio)-8-(tert-butyldiphenylsilyloxy)-6-methyloct-6-enoate (6.16)



To a solution of thiol (0.68 mL, 0.72 mmol, 1.2 eq.) in THF (5 mL) at -20 °C ($\text{CO}_2(\text{s})$, CCl_4 bath) was added dropwise $n\text{-BuLi}$ (0.29 mL at 2.5 M, 0.72 mmol, 1.2 eq.). After 20 min, at the same temperature, substrate (0.25 g, 0.6 mmol, 1 eq.) in THF (1 mL) was added. After 20 min formaldehyde (0.5 g, 16.5 mmol, 28 eq.) was bubbled into the reaction mixture at -20 °C. After 20 min, the reaction was stirred 2 h at room temperature and quenched with HCl aq. (2 mL at 1 M). The product was extracted with Et_2O (3 * 10 mL), washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure.

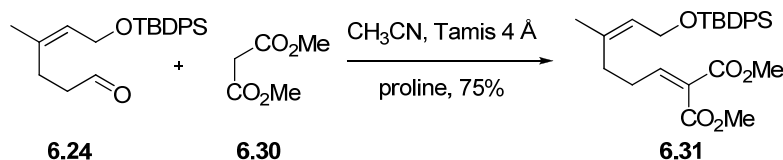


Yield: 80 % – colourless oil. **Purification:** Chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether 9/ AcOEt 1. **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.75 – 7.62 (m, 5H, H-ar), 7.45 – 7.33 (m, 5H, H-ar), 7.31 – 7.17 (m, 5H, H-ar), 5.37 (t, J = 6.9 Hz, 3H, H-2), 4.17 (d, J = 6.5 Hz, 6H, H-1), 3.68 – 3.62 (s, 2H, H-H-11), 3.61 (s, 3H, H-10), 2.88 – 2.75 (m, 1H, H-7), 2.45 (dd, J =

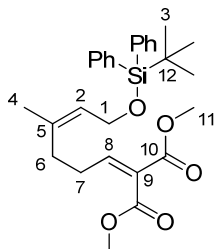
7.1, 5.0 Hz, 2H, H-8), 1.87 (dt, $J = 12.6, 7.1$ Hz, 2H, H-5), 1.63 (s, 3H, H-4), 1.47 (ddd, $J = 15.3, 12.6, 7.7$ Hz, 2H, H-6), 1.03 (s, 9H, H-13). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 171.9$ (C-9), 138.2 (C-3 or Cq-ar), 136.7 (C-3 or Cq-ar), 136.2, 135.7 (CH-ar), 134.9 (Cq-ar), 134.0 (Cq-ar), 129.7, 129.6, 129.0, 128.9, 128.5, 127.8, 127.7, 127.0, 125.5 (CH-ar), 124.7 (C-2), 60.8 (C-1), 51.7 (C-10), 41.4 (C-7), 40.5 (C-11), 35.5 (C-8), 33.1 (C-5), 29.2 (C-6), 26.9 (C-13), 23.3 (C-4), 19.2 (C-12). IR (neat) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2885, 2854, 2842, 1732, 1454, 1427, 1358, 1240, 1191, 1149, 110, 1062, 1023, 910, 821, 690. MS (APCI +eV) m/z (%): 547 (4), 415 (17), 291 (100), 91 (6). HRMS (APCI) Calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{43}\text{O}_3\text{Si}$: 547.2702, found: 547.2702.

8.2. Sequence with a Knoevenagel reaction

(Z)-dimethyl 2-(6-(tert-butyldiphenylsilyloxy)-4-methylhex-4-enylidene)malonate (6.31)

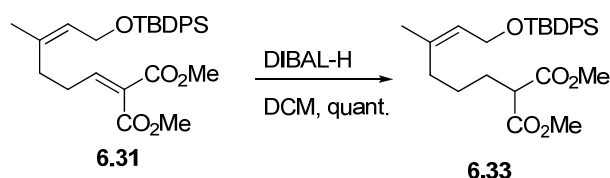


To a solution of aldehyde (0.73 g, 2 mmol, 1 eq.) in CH_3CN (5 mL) containing proline (0.025 g, 0.2 mmol, 10 mol %) and molecular sieves (0.5 g), malonate (0.25 mL, 2.2 mmol, 1.1 eq.) was added. After 12 h at room temperature the reaction mixture was filtered through a pad of celite. The product was extracted with Et_2O (3 * 10 mL), washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure.

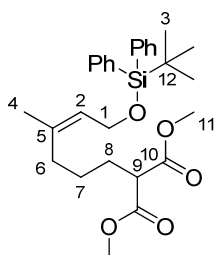


Yield: 80 % – colourless oil. **Purification:** Chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether 9/ AcOEt 1. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.75 – 7.63 (m, 5H), 7.44 – 7.32 (m, 5H), 6.88 (t, J = 7.8 Hz, 1H, H-8), 5.43 (t, J = 6.4 Hz, 1H, H-2), 4.17 (d, J = 6.4 Hz, 2H, H-1), 3.72 (s, 6H, H-11), 2.26 (td, J = 7.8, 7.4 Hz, 2H, H-7), 3.00 (t, J = 7.3 Hz, 3H, H-6), 1.68 (s, 3H, H-4), 1.06 (s, 6H, H-3). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 165.0 (C-10), 149.5 (C-8), 138.3 (C-5), 136.2 (Cq-ar), 135.6, 134.8 (CH-ar), 133.1 (Cq-ar), 129.7, 129.6, (CH-ar) 127.7 (C-9), 126.3 (C-2), 60.5 (C-1), 52.4 (C-11), 30.6 (C-7), 28.3 (C-6), 26.8 (C-13), 23.1 (C-4), 19.1 (C-12). **IR** (neat) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2974, 2952, 1737, 1723, 1427, 1361, 1263, 1107, 1056, 850. **MS** (APCI +eV) m/z (%): 481 (5), 312 (35), 279 (100), 225 (45), 193 (60). **HRMS** (APCI) Calcd for C₂₈H₃₇O₅Si: 481.2404, found: 481.2405.

(Z)-dimethyl 2-(6-(tert-butyldiphenylsilyloxy)-4-methylhex-4-enyl)malonate (6.33)



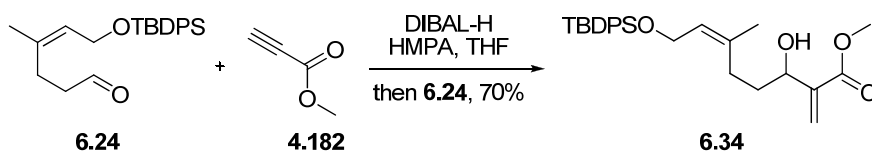
To a solution of malonate (0.16 g, 0.33 mmol, 1 eq.) in DCM (2 mL) at –78 °C was added DIBAL-H (0.66 mL at 1 M in THF, 0.66 mmol, 2 eq.) over 1 h. After 1 h at –78°C the reaction mixture was quenched by Rochelle salt (5 mL). The product was extracted with DCM (3 * 5 mL), washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure.



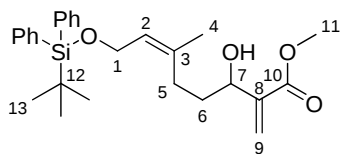
Yield: quant – colourless oil. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.78 – 7.60 (m, 5H, H-ar), 7.52 – 7.20 (m, 5H, H-ar), 5.41 (t, J = 6.3 Hz, 1H, H-2), 4.17 (d, J = 6.4 Hz, 2H, H-1), 3.68 (s, J = 4.1 Hz, 6H, H-11), 3.28 (t, J = 7.5 Hz, 1H, H-9), 1.87 (t, J = 7.7 Hz, 2H, H-6), 1.77 (td, J = 8.2, 7.6 Hz, 2H, H-8), 1.67 (s, 3H, H-4), 1.36 – 1.22 (m, 2H, H-7), 1.04 (s, 9H, H-3). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 169.8 (C-10), 136.9 (Cq-ar ou C-5), 135.7, 135.2, 135.1, 134.9 (CH-ar), 134.5 (Cq-ar ou C-5), 134.0, 129.7, 129.6, 129.3, 127.8, 127.7, 127.4 (CH-ar), 125.4 (C-2), 60.6 (C-1), 52.45 (C-11), 51.5 (C-9), 31. (C-6), 28.6 (C-8), 26.9 (C-3), 25.6 (C-7), 23.2 (C-4), 19.2 (C-12). **IR** (neat) ν_{max} /cm⁻¹: 2883, 2856, 1747, 1731, 1471, 1427, 1361, 1238, 1153, 1106, 912, 821, 736. **MS** (APCI +eV) m/z (%): 483 (12), 421 (40), 257 (40), 147 (100). **HRMS** (APCI) Calcd for C₂₈H₃₉O₅Si: 483.2567, found: 483.2568.

8.3. Carboalumination

(Z)-methyl 8-(tert-butyldiphenylsilyloxy)-3-hydroxy-6-methyl-2-methyleneoct-6-enoate (6.34) CAS:139108-89-7

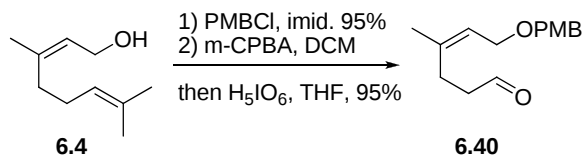


Same procedure as described previously.



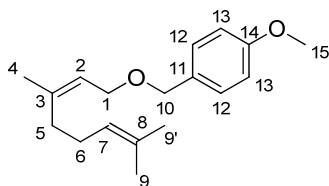
Yield: 80 % – colourless oil. **Purification:** Chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether 9/ AcOEt 1. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.74 – 7.61 (m, 4H, H-ar), 7.44 – 7.34 (m, 6H, H-ar), 6.19 (s, 1H, H-9), 5.80 (s, 1H, H-9'), 5.42 (t, J = 6.5 Hz, 6H, H-2), 4.27 – 4.16 (m, 3H, H-1 and H-7), 3.74 (s, 3H, H-11), 2.96 (d, J = 7.2 Hz, 1H, OH), 2.31 – 2.15 (m, 1H, H-6), 1.95 (ddd, J = 13.1, 8.1, 5.2 Hz 1H, H-6'), 1.79 – 1.65 (m, 4H, H-4 and H-5), 1.61 – 1.19 (m, 1H, H-5'), 1.03 (s, 9H, H-13). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 166.3 (C-10), 147.2, 145.8 (C-3 and C-8), 136.7 (Cq-ar), 136.7, 136.2, 135.7 (CH-ar), 127.9, 125.8 (C-2 and C-9), 69.1 (C-7), 54.9 (C-1), 48.5 (C-11), 32.3 (C-5), 29.1 (C-6), 26.3 (C-13), 24.9 (C-4), 19.2 (C-12).

Synthesis of aldehyde 6.40



1-({[(2Z)-3,7-dimethylocta-2,6-dien-1-yl]oxy}methyl)-4-methoxybenzene (6.39)

Same procedure as described previously (chap. 8, part 7.1).

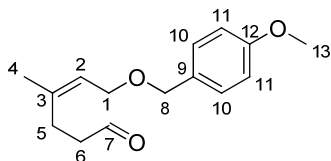


Yield: 95 % – colourless oil. **Purification:** Chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether 98/ AcOEt 2. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.26 (m, 2H, H-ar), 6.94 – 6.82 (m, 2H, H-ar), 5.40 (dt, J = 6.8, 1.1 Hz, 1H, H-2), 5.12 – 5.3 (m, 1H, H-7) 4.42 (s, 2H, H-10), 3.97 (d, J = 6.7 Hz, 1H, H-1),

3.80 (s, 3H, H-15), 2.05 – 1.08 (m, 4H, H-4 and H-5), 1.75 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H, H-4), 1.67 (s, 3H, H-9' or H-9''), 1.58 (s, 3H, H-9' or H-9''). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 159.2$ (C-14), 140.5 (C-3 or C-8), 134.8 (C-3 or C-8), 132.6 (C-4), 129.4 (C-H-ar), 123.9 (C-7), 121.9 (C-2), 113.73 (CH-ar), 71.8 (C-10), 66.1 (C-1), 55.3 (C-15), 32.3 (C-5), 26.7 (C-6), 25.7 (C-9' or C-9), 23.5 (C-4), 18.1 (C-9'). **IR** (neat) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2983, 2935, 1675, 1625, 1532, 1085, 1010, 895. **MS** (APCI +eV) m/z (%): 275 (22), 257 (66), 245 (10), 201 (21), 187 (20), 137 (25), 121 (100). **HRMS** (APCI) Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{O}_2$: 275.2005, found: 275.2006.

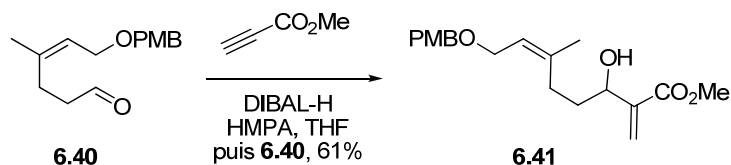
(4Z)-6-[(4-methoxybenzyl)oxy]-4-methylhex-4-enal (6.40) CAS: 934497-49-1

Same procedure as described for TBDPS protected compound.

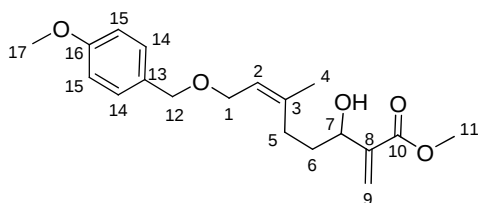


Yield: 95 % – colourless oil. **Purification:** Chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether 7/ AcOEt 3. **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 9.74$ (t, $J = 1.5$ Hz, 1H, H-7), 7.31 – 7.19 (m, 2H, H-ar), 6.93 – 6.81 (m, 2H, H-ar), 5.45 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H, H-2), 4.42 (s, 2H, H-8), 3.97 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H, H-1), 3.79 (s, 3H, H-13), 2.53 – 2.45 (m, 2H, H-6), 2.30 (d, $J = 7.1$, 2H, H-5), 1.74 (s, $J = 1.0$ Hz, 3H, H-4). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 202.1$ (C-7), 160.1 (C-12), 138.9 (C-3), 134.3 (C-9), 129.8 (CH-ar), 123.6 (C-2), 114.1 (CH-ar), 72.3 (C-8), 66.1 (C-1), 55.6 (C-13), 42.6 (C-5), 24.8 (C-6), 23.5 (C-4). **IR** (neat) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2980, 1691, 1682, 1604, 1514, 1423, 1257, 1169, 1097, 1028, 949, 849, 813, 771. **MS** (ESI+eV) m/z (%): 249 (33), 231 (26), 213 (85), 187 (15), 171 (15), 121 (100), 85 (30). **HRMS** (ESI) Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{Na}$: 271.1304, found: 271.1305.

(Z)-methyl 3-hydroxy-8-(4-methoxybenzyloxy)-6-methyl-2-methyleneoct-6-enoate (6.41)



Same procedure as described for the TBDPS protected compound.



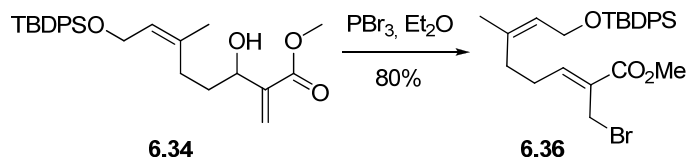
Yield: 61 % – colourless oil. **Purification:** Chromatography on silica gel:

Eluent: Petroleum ether 8/ AcOEt 2. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.34 – 7.22 (m, 2H, H-ar), 6.95 – 6.83 (m, 2H, H-ar), 6.23 (s, 1H, H-9), 5.85 (t, J = 1.2 Hz, 1H, H-9'), 5.51 (m, 1H, H-2), 4.46 (s, 2H, H-12), 4.40 – 4.29 (m, 1H, H-7), 4.04 (dd, J = 11.2, 7.6 Hz, 1H, H-1), 3.88 (dd, J = 10.8, 6.7 Hz, 1H, H-1'), 3.80 (s, 3H, H-11 or H-17), 3.76 (s, 3H, H-11 or H-17), 3.30 (d, J = 6.0 Hz, 1H, OH), 2.40 (dt, J = 13.3, 8.2 Hz, 1H, H-6), 2.16 – 2.07 (m, 1H, H-6'), 1.91 – 1.80 (m, 1H, H-5), 1.78 (s, 3H, H-4), 1.65 – 1.57 (m, 1H, H-5').

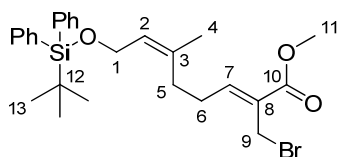
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 165.3 (C-10), 159.2 (C-16), 147.4 (C-8 and C-13), 130.6 (C-3), 129.6 (CH-ar), 113.9 (CH-ar), 104.3 (C-9), 78.9 (C-12), 69.1 (C-7), 55.4 (C-1), 47.5 (C-17), 39.0 (C-5), 28.1 (C-6), 25.9 (C-4).

IR (neat) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3439, 3025, 2928, 1716, 1607, 1500, 1460, 1430, 1258, 1257, 1169, 1088, 1034, 767, 717. **MS** (APCI +eV) m/z (%): 323 (100), 305 (42), 291 (40), 259 (37), 121 (86), 109 (79), 95 (60). **HRMS** (APCI) Calcd for C₁₈H₂₇O₅: 323.1855, found: 323.1853.

8.4. Bromination and deprotection

(2Z,6Z)-methyl 2-(bromomethyl)-8-(tert-butyldiphenylsilyloxy)-6-methylocta-2,6-dienoate (6.36)

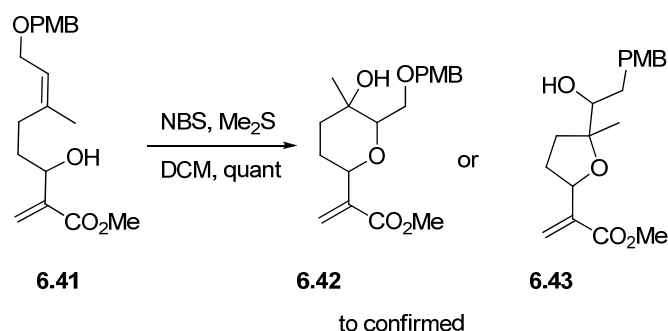
To a solution of alcohol (2.3 g, 5.1 mmol, 1 eq.) in DCM (10 mL) at 0 °C, was added PBr₃ (0.5 mL, 5.2 mmol, 1.2 eq.) in DCM (10 mL) over 1 h. After 1 h at the same temperature, the reaction mixture was quenched by water (10 mL). The product was extracted with DCM (3 * 5 mL), washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure.



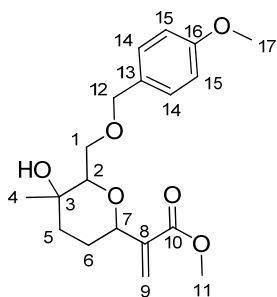
Yield: 80 % – colourless oil. **Purification:** Chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether 95/ AcOEt 5. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.76 – 7.64 (m, 4H, H-ar), 7.42 – 7.33 (m, 6H, H-ar), 6.97 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-7), 5.62 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H, H-2), 4.24 (s, 2H, H-9), 4.00 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-1), 3.80 (s, 3H, H-11), 2.44 (td, *J* = 7.4, 1.4 Hz, 2H, H-6), 2.33 (dd, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 2H, H-5), 1.82 (s, 3H, H-4), 1.07 (s, 9H, H-13). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 166.0 (C-10), 146.7 (C-7), 141.5 (Cq-ar), 135.3 (C-3 or C-8), 134.9 (CH-ar), 130.1 (C-3 or C-8), 129.7, 127.8 (CH-ar), 122.8 (C-2), 52.3 (C-11), 29.9 (C-5), 28.6 (C-1), 27.0 (C-6), 26.6 (C-13), 24.1 (C-9), 23.0 (C-4), 19.1 (C-12). **IR** (neat) ν_{max}/cm⁻¹: 3412, 2920, 2854, 1747, 1730, 1456, 1436, 1371, 1229, 1043, 1029, 969, 727. **MS** (APCI +eV) *m/z* (%): 279 (4), 277 (4), 261 (11), 259 (11), 197 (46), 179 (80), 147

(60), 119 (100), 91 (9). **HRMS** (APCI) Calcd for $C_{27}H_{36}O_3SiBr$: 515,1617, found: 515.1617.

methyl 2-(5-hydroxy-6-((4-methoxybenzyloxy)methyl)-5-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)acrylate (6.42)

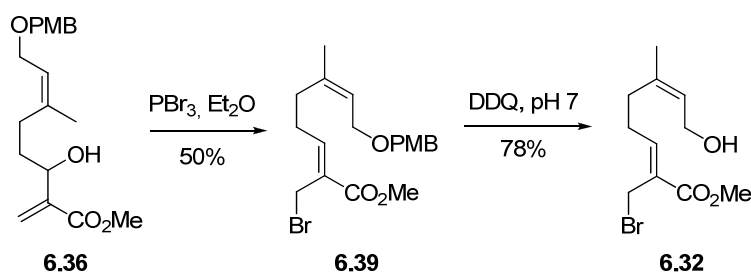


Same procedure as described previously.



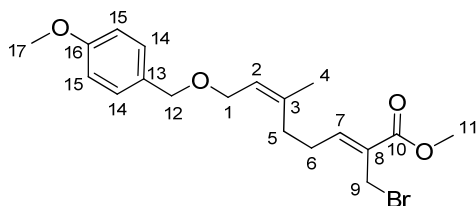
Yield: quant. – colourless oil. **Purification:** Chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether 8/ AcOEt 2. **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.33 – 7.22 (m, 2H, H-ar), 6.97 – 6.81 (m, 2H, H-ar), 6.21 (d, J = 1.3 Hz, 1H, H-9), 5.97 (t, J = 1.6 Hz, 1H, H-9'), 4.74 (dd, J = 9.3, 6.0 Hz, 1H, H-7), 4.51 (s, 2H, H-13), 4.20 (dd, J = 7.4, 4.3 Hz, 1H, H-2), 3.86 (dd, J = 10.8, 4.3 Hz, 1H, H-12), 3.80 (s, 3H, H-17 or H-11), 3.75 (dd, J = 7.6, 9.2 Hz, 1H, H-12'), 3.76 (s, 3H, H-17 or H-11), 2.46 – 2.33 (m, 1H, H-6), 2.29 – 2.16 (m, 1H, H-5), 1.87 (ddd, J = 12.5, 7.8, 2.7 Hz, 1H, H-5'), 1.69 (ddd, J = 12.1, 11.1, 9.0 Hz, 1H, H-6'), 1.38 (s, 3H, H-4). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ = 166.4 (C-10), 159.4 (C-16), 141.7 (C-8), 130.0 (C-13), 129.4 (CH-ar), 123.8 (C-9), 113.9 (C-H-ar), 84.2 (C-3), 78.4 (C-7), 73.0 (C-1), 71.6 (C-

12), 61.2 (C-2), 55.4 (C-17 or C-11), 51.8 (C-17 or C-11), 36.1 (C-5), 33.5 (C-6), 25.5 (C-4). **IR** (neat) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3320, 2928, 2858, 1718, 1610, 1514, 1461, 1444, 1377, 1299, 1249, 1173, 1107, 1012, 1035, 817, 729. **MS** (APCI +eV) m/z (%): 241 (35), 121 (100).



(2Z,6Z)-methyl 2-(bromomethyl)-8-hydroxy-6-methylocta-2,6-dienoate (6.39)

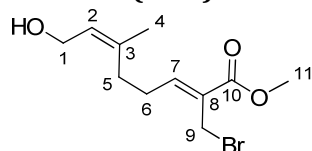
Same procedure as described previously (chap. 8 part 7.3).



Yield: 50 % – colourless oil. **Purification:** Chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether 8/ AcOEt 2. **$^1\text{H NMR}$** (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.37 – 7.26 (m, 2H, H-ar), 6.95 (t, J = 7.6 Hz, 1H, H-7), 6.90 – 6.78 (m, 2H, H-ar), 5.61 (t, J = 8.7 Hz, 1H, H-2), 4.50 (s, 2H, H-12), 4.23 (s, 2H, H-9), 3.99 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H-1), 3.88 – 3.74 (m, 6H, H-11 and H-17), 2.46 (m, 2H, H-5 or H-6), 2.38 – 2.26 (m, 2H, H-5 or H-6), 1.81 (d, J = 0.6 Hz, 3H, H-4). **$^{13}\text{C NMR}$** (75 MHz, CDCl_3) δ = 165.9 (C-10), 157.8 (C-16), 146.2, 144.8, 141.5, 140.8 (C-7, C-8, C-3 and C-13), 134.2, 133.2 (CH-ar), 121.9 (C-2), 58.5 (C-11), 30.1 (C-5), 29.2 (C-1), 27.3 (C-6), 24.9 (C-9), 24.2 (C-9), 23.5 (C-4). **IR** (neat) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2928, 2912, 2852, 1720, 1506, 1461, 1439, 1302, 1250, 1120, 1033, 815, 719. **MS** (APCI +eV) m/z (%): 279 (15),

277 (15), 261 (45), 259 (45), 241 (35), 197 (35), 179 (22), 121 (100), 91 (16). **HRMS** (APCI) Calcd for $C_{19}H_{26}O_4Br$: 397.1015, found: 397.1015.

(2Z,6Z)-methyl 2-(bromomethyl)-8-hydroxy-6-methylocta-2,6-dienoate (6.37)



Same procedure as described previously (chap. 8, part 7.4).

Yield: 78 % – colourless oil. **Purification:** Chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether 9/ AcOEt 1. **1H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 6.96 (t, J = 7.6 Hz, 1H, H-7), 5.62 (t, J = 8.7 Hz, 1H, H-2), 4.24 (s, 2H), 3.99 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H-1), 3.80 (s, 3H, H-11), 2.52 – 2.38 (m, 2H, H-5 or H-6), 2.37 – 2.22 (m, 2H, H-5 or H-6), 1.81 (d, J = 0.4 Hz, 3H, H-4). **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 165.9 (C-10), 146.6 (C-7), 141.4 (C-3), 130.0 (C-8), 122.7 (C-6), 52.2 (C-11), 29.8 (C-5 or C-6), 28.5 (C-1), 26.9 (C-5 or C-6), 24.0 (C-9), 23.4 (C-4). **IR** (neat) ν_{max}/cm^{-1} : 3606, 2966, 2885, 1716, 1456, 1434, 1256, 1242, 1157, 1110, 1047, 968, 771. **MS** (APCI +eV) m/z (%): 279 (17), 277 (17), 261 (100), 259 (100), 205 (12), 179 (45), 119 (41). **HRMS** (CI) Calcd for $C_{11}H_{18}O_3Br$: 277.0434, found: 277.0434.

9. Selective reductions

9.1. General procedure for reduction of ketones

In a round-bottomed flask, PhSH (4.12 mmol, 1.1 equiv) was added dropwise at 0 °C to a 1 M solution of Et₃Al in hexane (4.20 mmol, 1.12 equiv). After stirring 20 min at room temperature, toluene (7 mL) was added and the reaction mixture was cooled to -78 °C. This solution was cannulated slowly (over 45 min) into a Schlenk flask, previously cooled at -78 °C, containing the aldehyde (3.73 mmol, 1 equiv) and the ketone (3.73 mmol, 1 equiv) in toluene (5 mL). The round-bottomed flask was rinsed with cold toluene (1 mL) and the resulting mixture was stirred 20 min at -78 °C. A 1 M solution of DIBALH in toluene (4.48 mmol, 1.2 equiv) was added dropwise to this solution (over 15 min) at -78 °C and the completion of the reaction was checked by TLC or GC. The mixture was then carefully poured over a stirred 1 M aqueous solution of HCl (150 mL) at 0 °C. The aqueous layer was extracted three times with dichloromethane (50 mL) at room temperature. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel.

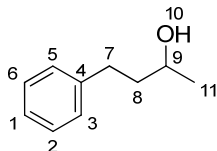
9.2. General procedure for reduction of methyl esters

In a round-bottomed flask, PhSH (4.12 mmol, 1.1 equiv) was added dropwise at 0 °C to a 1 M solution of Et₃Al in hexane (4.20 mmol, 1.12 equiv). After stirring 20 min at room temperature, toluene (7 mL) was added and the reaction mixture was cooled to -78 °C. This solution was cannulated slowly over (45 min) into a Schlenk flask, previously cooled

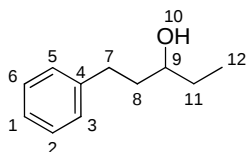
at -78 °C, containing the aldehyde (3.73 mmol, 1 equiv) and the methyl ester (3.73 mmol, 1 equiv) in toluene (5 mL). The round-bottomed flask was rinsed with cold toluene (1 mL) and the resulting mixture was stirred 20 min at -78 °C. A 1 M solution of DIBALH in toluene (8.21 mmol, 2.2 equiv) was added dropwise to this solution (over 15 min) at -78 °C and the reaction mixture was stirred at 0 °C. The completion of the reaction was checked by TLC or GC. The mixture was then carefully poured over a stirred 1 M aqueous solution of HCl (150 mL) at 0 °C. The aqueous layer was extracted three times with dichloromethane (50 mL) at room temperature. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel.

9.3. General procedure for the preparation of acetate derivatives

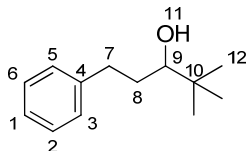
To the alcohol (3.73 mmol, 1 equiv) in dichloromethane (7.5 mL) at 0 °C, was added triethylamine (5.60 mmol, 1.5 equiv) and DMAP (0.19 mmol, 0.05 equiv), followed by the dropwise addition of Ac_2O (7.46 mmol, 2 equiv). The resulting solution was stirred at room temperature and the completion of the reaction was checked by TLC. The mixture was then quenched with water (10 mL) and the aqueous layer was extracted three time with dichloromethane (10 mL). The organic layer was dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel.

4-Phenyl-2-butanol (A.22) CAS: 2344-70-9

Purification: Chromatography on silica gel: Eluent: AcOEt 2/ Petroleum ether 8. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.31 – 7.16 (m, 5H, H-ar), 3.82 (sex, J =6.2 Hz, 1H, H-9), 2.81 – 2.62 (m, 2H, H-7), 1.81 – 1.73 (m, 2H, H-8), 1.47 (br s, 1H, H-10), 1.23 (d, J =6.2, 3H, H-11). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 142.2 (C-4), 128.5, 128.5, 125.9 (CH-ar), 67.6 (C-9), 41.0 (C-7), 32.3, 23.8 (C-8 and C-11). **HRMS** (EI) Calcd for C₁₀H₁₄O: 150.1039, found : 150.1037.

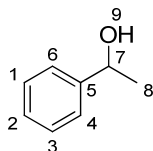
1-Phenyl-3-pentanol (A.27) CAS 71747-37-0

Purification: Chromatography on silica gel: Eluent: AcOEt 1/ Petroleum ether 9. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.30 – 7.15 (m, 5H, H-ar), 3.59 – 3.51 (m, 1H, H-9), 2.84 – 2.61 (m, 2H, H-7), 1.84 – 1.67 (m, 2H, H-8 or H-10), 1.57-1.42 (m, 3H, H-8 or H-10), 0.94 (t, J =7.5 Hz, 3H, H-12). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 142.3 (C-4), 128.5, 128.5, 125.9 (CH-ar), 72.8 (C-9), 38.7 (C-7), 32.2, 30.4, 10.0 (C-8, C-11 and C-12). **IR** (neat) ν_{max} /cm⁻¹: 3335, 3085, 3062, 3026, 2964, 2934, 2877, 1120. **HRMS** (CI) Calcd for C₁₁H₁₅: 147.1174, found: 147.1175.

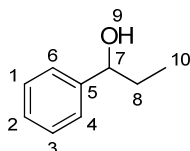
4,4-Dimethyl-1-phenyl-3-pentanol (A.29) CAS: 18335-33-6

Purification: Chromatography on silica gel: Eluent: dichloromethane.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.32 – 7.12 (m, 5H, H-ar), 3.20 (dd, J =10.6, 1.8 Hz, 1H, H-9), 2.97–2.88 (m, 1H, H-7), 2.67 – 2.57 (m, 1H, H-7'), 1.90 – 1.79 (m, 1H, H-8), 1.65–1.52 (m, 1H, H-8'), 1.45 (br s, 1H, H-11), 0.89 (s, 9H, H-12). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 142.4 (C-4), 128.4, 128.3, 125.7 (CH-ar), 79.3 (C-9), 34.9, 33.4, 33.3, 25.6 (C-7, C-8, C-10 and C-12). **IR** (neat) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3500, 3026, 2955, 2866, 1605, 1497, 1479, 1392, 1364, 1074, 1047, 1010. **HRMS** (CI) Calcd for C₁₄H₁₉: 175.1486, found: 175.1482.

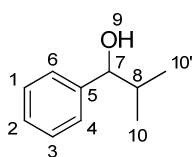
1-Phenyl-1-ethanol (A.32) CAS 98-85-1

Purification: Chromatography on silica gel: Eluent: AcOEt 2/ Petroleum ether 8. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.37 – 7.25 (m, 5H, H-ar), 4.90 (q, J =6.4 Hz, 1H, H-7), 1.84 (br s, 1H, H-9), 1.50 (d, J =6.3 Hz, 3H, H-8). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 145.9 (C-5), 128.5, 127.5, 125.5 (CH-ar), 70.4 (C-7), 25.2 (C-8).

1-Phenyl-1-propanol (A.34) CAS 93-54-9

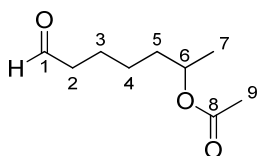
Purification: Chromatography on silica gel: Eluent: AcOEt 2/ Petroleum ether 8. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.38 – 7.24 (m, 5H, H-ar), 4.60 (t, J =6.8 Hz, 1H, H-7), 1.91 – 1.68 (m, 3H, H-8 and H-9), 0.92 (t, J =7.4 Hz, 3H, H-10). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 144.7 (C-5), 128.5, 127.6, 126.1 (CH-ar), 76.1 (C-7), 32.0 (C-8), 10.2 (C-10).

2-Methyl-1-phenyl-1-propanol (A.36) CAS 611-69-8



Purification: Chromatography on silica gel: Eluent: AcOEt 2/ Petroleum ether 8. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.36 – 7.25 (m, 5H, H-ar), 4.36 (d, J =6.9 Hz, 1H, H-7), 2.02-1.90 (m, 1H, H-8), 1.87 (br s, 1H, H-9), 1.00 (d, J =6.6 Hz, 3H, H-10), 0.80 (d, J =6.6 Hz, 3H, H-10'). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 143.8 (C-5), 128.3, 127.6, 126.7 (CH-ar), 80.2 (C-7), 35.4 (C-8), 19.1, 18.4 (C-10 and C-10'). **IR** (neat) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3426, 3086, 3063, 3028, 2960, 2926, 2873. **MS** (CI + eV) m/z (%): 149 (10), 134 (21), 133 (100), 107 (51), 93 (19), 73 (30).

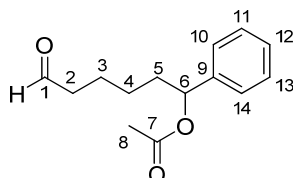
6-Acetoxyheptanal (from A.40) CAS 113434-69-8



Purification: Chromatography on silica gel: Eluent: AcOEt 15/ Petroleum ether (/85). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ = 9.77 (s, 1H, H-1), 4.90 (sex, J =6.2 Hz, 1H, H-6), 2.45 (t, J =7.2 Hz, 2H, H-2), 2.03 (s, 3H, H-9), 1.67–1.49 (m, 4H, H-3 and/or H-4 and/or H-5), 1.41–1.31 (m, 2H, H-3 or H-4 or H-5), 1.21 (d, J =6.3 Hz, 3H, H-7). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ =

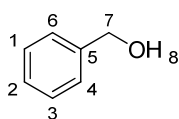
202.4 (C-1), 170.8 (C-8), 70.6 (C-6), 43.8 (C-2), 35.7, 25.0, 21.9, 21.4, 20.0 (C-3, C-4, C-5, C-7 and C-9).

6-Acetoxy-6-phenylhexanal (from A.42)

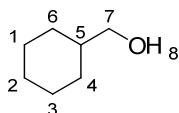


Purification: Chromatography on silica gel: Eluent: AcOEt 1/ Petroleum ether 9. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ = 9.72 (t, J =1.5 Hz 1H, H-1), 7.36 – 7.24 (m, 5H, H-ar), 5.72 (t, J =6.9 Hz, 1H, H-6), 2.40 (td, J =7.3, 1.5 Hz, 2H, H-2), 2.06 (s, 3H, H-8), 1.99 – 1.87 (m, 1H, H-5), 1.84 – 1.72 (m, 1H, H-5'), 1.63 (qi, J =7.3 Hz, 2H, H-3 or H-4), 1.44 – 1.18 (m, 2H, H-3 or H-4). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 202.0 (C-1), 170.0 (C-7), 140.2 (C-9), 128.2, 127.6, 126.2 (CH-ar), 75.4 (C-6), 43.3 (C-2), 35.7, 24.8, 21.4, 20.9 (C-3, C-4, C-5 and C-8). **IR** (neat) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2910, 2900, 1728, 1704, 1454, 1371, 1234, 1022. **HRMS** (CI) Calcd for C₁₄H₁₇O₂: 205.1229, found: 205.1225.

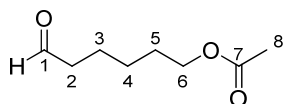
Benzylalcohol (A.46) CAS 100-51-6



Purification: Chromatography on silica gel: Eluent: AcOEt 2/ Petroleum ether 8. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.39 – 7.32 (m, 5H, H-ar), 4.65 (s, 2H, H-7), 2.53 (br s, 1H, H-8). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 140.9 (C-5), 128.6, 127.6, 127.1 (CH-ar), 65.2 (C-7).

Cyclohexylmethanol (A.48) CAS 100-49-2

Purification: Chromatography on silica gel: Eluent: AcOEt 2/ Petroleum ether 8. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ = 3.44 (d, J =6.6, 2H, H-7), 1.77 – 1.66 (m, 5H), 1.55 – 1.41 (m, 2H), 1.32 – 1.14 (m, 3H), 0.99–0.88 (m, 2H) (H-1, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6 and H-8). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 68.9 (H-7), 40.6 (C-5), 29.7, 26.7, 26.0 (C-1, C-2, C-3, C-4 and C-6).

6-Acetoxyhexanal (from A.50) CAS 68750-25-4

Purification: Chromatography on silica gel: Eluent: AcOEt 5/ Petroleum ether 95. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ = 9.78 (t, J =1.6, 1H, H-1), 4.06 (t, J =6.6, 2H, H-6), 2.46 (td, J =7.3, 1.6, 2H, H-2), 2.05 (s, 3H, H-8), 1.72 – 1.61 (m, 4H, H-3 and/or H-4 and/or H-5), 1.43 – 1.34 (m, 2H, H-3 or H-4 or H-5). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 202.3 (C-1), 171.1 (C-7), 64.1 (C-6), 43.7 (C-2), 28.4, 25.5, 21.6, 21.0 (C-3, C-4, C-5 and C-8). **IR** (neat) ν_{max} /cm⁻¹: 2947, 2866, 1730, 1714, 1462, 1435, 1390, 1365, 1230, 1199, 1145, 1038. **HRMS** (EI) Calcd for C₈H₁₃O₃: 157.0859, found: 157.0859.

Chapitre annexe : Méthode de protection *in situ* d'aldéhydes

Le travail présenté ci-après décrit une méthode de protection *in situ* d'aldéhydes, en présence de cétones et d'esters dans le but de réduire ces derniers sélectivement. Après une brève revue de la littérature, nous détaillerons les recherches effectuées dans notre laboratoire, en collaboration avec Steve Dierick et Frédéric Lebreux, dans ce domaine novateur.²⁴⁰

1. Introduction

L'interconversion de groupements fonctionnels est un thème central en chimie organique.²⁴¹ Parmi celles-ci, la modification de l'état d'oxydation des groupements carbonyles est particulièrement importante.²⁴² La réduction sélective d'aldéhydes en présence d'autres carbonyles moins réactifs peut aisément être réalisée.²⁴³ *A contrario*, la transformation inverse, à savoir la réduction d'un groupe carbonyle, tel qu'une cétone ou un ester, en présence d'un aldéhyde, reste difficile. Bien qu'un certain nombre de groupes protecteurs d'aldéhydes existent, plusieurs inconvénients persistent.²⁴⁴ En particulier, leur utilisation dans des molécules polyfonctionnelles est parfois difficile et non-sélective. De plus, l'emploi de groupes protecteurs nécessite un processus en trois étapes: la protection, la réaction envisagée et la déprotection. Par conséquent, il est préférable d'éviter une telle pratique afin de

²⁴⁰ Bastug G., Dierick S., Lebreux F., Markó I. E. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1306.

²⁴¹ Corey E. J., Cheng, X.-M. *The Logic of Chemical Synthesis*, Wiley: New-York, 1995.

²⁴² (a) Nicolaou K. C., Sorensen E. J. *Classics in Total Synthesis*, VCH: Weinheim, 1996. (b) Hudlický T., Reed J. W. *The way of Synthesis*; Wiley-VCH: Weinheim, 2007.

²⁴³ Burke S. D., Danheiser R. L. *Handbook of Reagents for Organic Synthesis. Oxidizing and Reducing Agents*, Wiley: Chichester, 1999.

²⁴⁴ (a) Kociński P. J. *Protecting Groups*, 3th ed., Thieme: Stuttgart, 2004. (b) Wuts P. G. M., Greene T. W. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th ed., Wiley: Hoboken, 2007.

minimiser le nombre de transformations, de limiter la quantité de sous-produits formés et de gagner du temps.²⁴⁵

Une stratégie beaucoup plus élégante peut pallier à la plupart de ces limitations. En effet, l'aldéhyde peut être réversiblement transformé *in situ* en un dérivé non réactif, laissant intactes les autres fonctions carbonyles qui peuvent réagir. Ce principe a été appliqué avec succès par Reetz et Yamamoto pour l'alkylation chimiosélective de cétones en présence d'aldéhydes (figure A.1).²⁴⁶

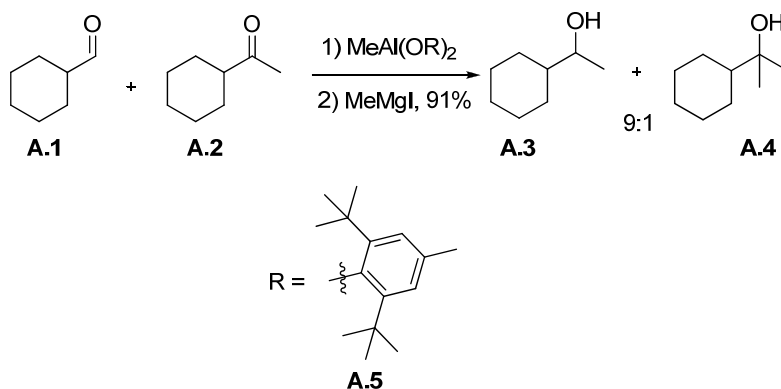


Figure A.1 : méthode de Yamamoto

Dans son travail de pionnier, Luche a utilisé des lanthanides pour promouvoir l'hémiacétalisation d'aldéhydes, permettant la réduction sélective de cétones en leur présence.²⁴⁷ Malheureusement, ce système aqueux se limite aux substrats aliphatiques (figure A.2).

²⁴⁵ (a) Hendrickson J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 5784. (b) Baran P. S., Maimone T. J., Richter J. M. *Nature* **2007**, 446, 404. (c) Newhouse T., Baran P. S., Hoffmann R. W. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 3010. (d) Young I. S., Baran P. S. *Nature Chemistry* **2009**, 1, 193.

²⁴⁶ (a) Reetz M. T., Wenderoth B., Peter R. *J. Chem. Soc.; Chem. Commun.* **1983**, 406. (b) Maruoka K., Araki Y., Yamamoto H. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 3101.

²⁴⁷ (a) Gemal A. L., Luche J.-L. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 4187. (b) Luche J.-L., Gemal A. L., *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 5848.

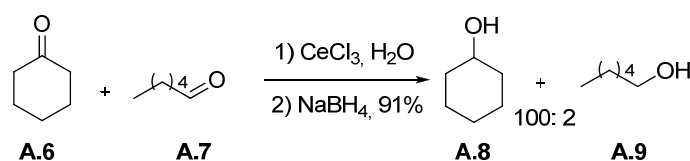


Figure A.2 : méthode de Luche

Avec une procédure « one pot », Paradisi a protégé *in situ* des aldéhydes sous forme d'imines, afin de réduire sélectivement des cétones par un hydrure d'aluminium. A la fin de la transformation, un simple work-up régénère les aldéhydes intacts.²⁴⁸ Hélas, l'imine intermédiaire est trop réactive pour étendre cette méthodologie à d'autres transformations (figure A.3).

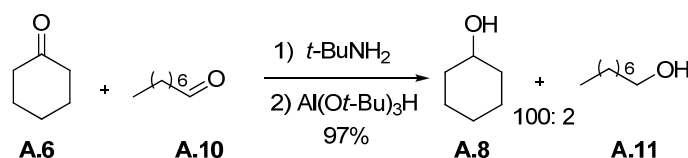


Figure A.3 : méthode de Paradisi

2. Résultats

2.1. Les *O,S*-acétals

Lors de recherches visant à préparer des α -méthylène- γ -butyrolactones, notre laboratoire a découvert un nouveau réarrangement tandem de type Claisen-ène.²⁴⁹ Au cours de ce processus, le diéthylaluminium benzénethiolate (Et_2AlSPh)²⁵⁰ a été utilisé comme acide de Lewis doux, afin de catalyser le réarrangement de Claisen initial. L'*O,S*-acétal

²⁴⁸ Paradisi M. P., Zecchini G. P., Ortar G. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 5085.

²⁴⁹ Leclercq C., Markó I. E. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 7229.

²⁵⁰ (a) Takai K., Mori I., Oshima K., Nozaki H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, 57, 446. (b) Mori I., Takai K., Oshima K., Nozaki H. *Tetrahedron* **1984**, 40, 4013. (c) Takai K., Mori I., Oshima K., Nozaki H. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3985.

d'aluminium **A.13** résultant de cette réaction s'est révélé être étonnamment robuste et l'aldéhyde **A.14**, nécessaire pour la réaction ène suivante, a du être régénéré par l'addition de chlorure de phénylesulfényle (figure A.4).²⁵¹

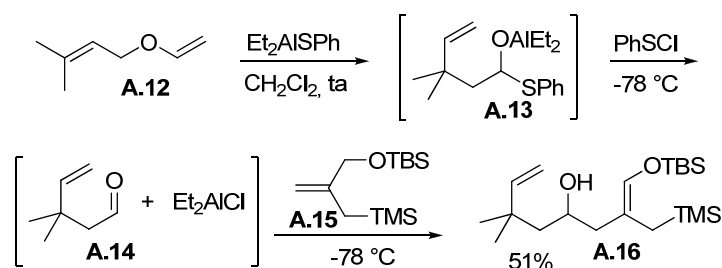


Figure A.4 : réarrangement tandem Claisen-ène

Cette réactivité inattendue nous a conduit à étudier le comportement de cet acide de Lewis envers divers aldéhydes et cétones. Individuellement, l'hydrocinnamaldéhyde **A.17** et la benzylacétone **A.18** réagissent complètement, à -78 °C, avec le benzénethiolate de diéthylaluminium dans l'hexane. Les *O,S*-acétals d'aluminium **A.19** et **A.20** correspondants sont obtenus (figure A.5).

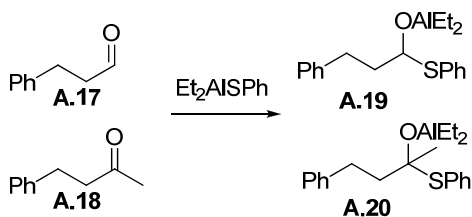


Figure A.5 : formation d'*O,S*-acétals

Nous avons ensuite mélangé les deux composés et observé leurs comportements. Les analyses RMN du carbone, mesurées à 25 °C, nous

²⁵¹ L'addition de PhSCI à l'*O,S*-acétale d'aluminium **A.13** conduit, non seulement à la formation de (PhS)₂ inerte, mais également à la formation d'Et₂AlCl, l'acide de Lewis nécessaire à la réaction ène, ce qui augmente encore l'efficacité de l'ensemble du processus.

ont permis de tirer quelques informations quant à leur stabilité. L'aldéhyde **A.17** est complètement transformé en l'acétal **A.19** et ne subit pas la réaction de Tishchenko (spectre A).^{252, 253} La cétone **A.18** ne réagit que partiellement pour donner l'acétal **A.20** (spectre B). Dans une expérience compétitive, lorsque l'hydrocinnamaldéhyde **A.17** et la benzylacétone **A.18** sont mélangés à 1 équivalent de Et₂AlSPh, l'aldéhyde **A.17** est lentement converti en l'acétal **A.19**, tandis que la cétone **A.18** reste inchangée (spectre C) (figure A.6).

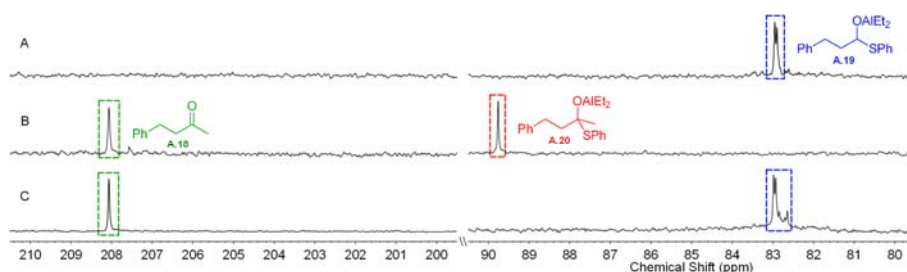


Figure A.6 : spectres ¹³C RMN partiels d'adduits d'aluminium

2.2. Réaction de protection *in situ* et réduction

Encouragés par ces observations, nous avons conçu un protocole pour la réduction sélective de la benzylacétone **A.18** en présence d'une quantité équimolaire d'hydrocinnamaldéhyde **A.17** (figure A.7).

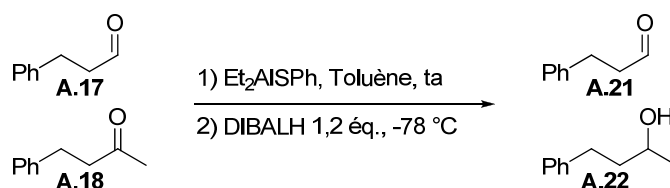


Figure A.7 : optimisation de la réaction de protection *in situ* de réduction

²⁵² La présence de plusieurs signaux vers 83 ppm dans le spectre ¹³C-RMN de **A.19** suggère que cette espèce pourrait exister sous la forme de dimère ou d'oligomère. Des études sont actuellement en cours pour établir l'état d'agrégation de **A.19** en solution.

²⁵³ Cronin L., Manoni F., O' Connor C. J., Connon S. J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2010**, 49, 3045.

Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau A.1. Il ressort de cette étude que la température de la formation de l'acétal est, comme prévu, cruciale. Plus elle est basse, plus la sélectivité et le rendement sont élevés (entrées 2 à 5). Un autre paramètre important à contrôler est la quantité de benzèthiolate diéthylaluminium utilisée. En effet, si une quantité proche de celle du réactif est employée, la sélectivité chute à 78% (entrée 6), tandis que l'utilisation de 1,4 équivalents d'acide de Lewis fournit la meilleure chimiosélectivité. Toutefois, celle-ci se fait au détriment de la conversion, car un peu de cétone est également converti en acétal (entrée 7). Le meilleur compromis entre une sélectivité élevée et un bon rendement implique l'utilisation de 1,1 équivalents de Et₂AlSPh. Le remplacement du toluène par le dichlorométhane ou le tétrahydrofurane, semble devoir être évité, puisqu'il diminue la sélectivité (entrées 8 et 9).

Tableau A.1 : optimisation de la réduction

entrée	température	Et ₂ AlSPh	sélectivité ^(a)	rdt ^(b)
1 ^(c)	-	0 éq.	0%	50%
2	rt	1,1 éq.	42%	65%
3 ^(d)	-15 °C	1,1 éq.	48%	68%
4	-15 °C	1,1 éq.	66%	77%
5	-78 °C	1,1 éq.	98%	89%
6	-78 °C	1,02 éq.	78%	81%
7	-78 °C	1,4 éq.	99%	72%
8 ^(e)	-78 °C	1,1 éq.	88%	86%
9 ^(f)	-78 °C	1,1 éq.	85%	89%

^a La sélectivité est définie comme (alcool secondaire – alcool primaire) / (alcool secondaire + alcool primaire) et déterminée par GC. ^b Les rendements GC sont mesurés avec le dodécane (1 éq.) comme étalon interne. ^c 1,0 éq. de DIBALH a été utilisé. ^d La réduction a été réalisée à -15 °C. ^e Le toluène a été remplacé par le CH₂Cl₂. ^f Le toluène a été remplacé par le THF.

2.3. Réduction des cétones en présence d'aldéhydes

La méthodologie de protection *in situ* et de réduction chimiosélective a ensuite été exploitée sur divers substrats (figure A.8).

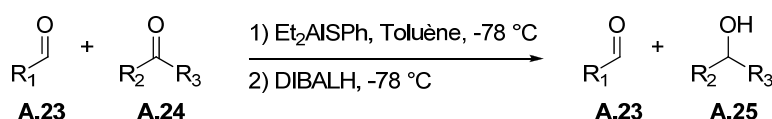
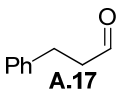
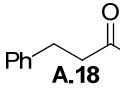
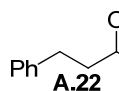
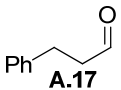
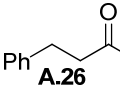
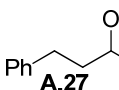
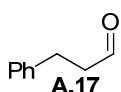
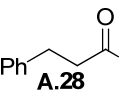
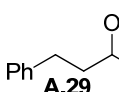
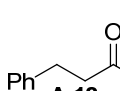
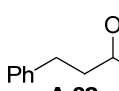
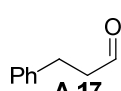
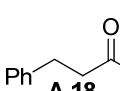
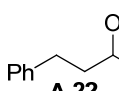
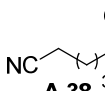
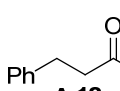
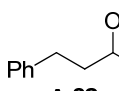
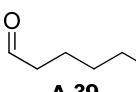
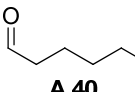
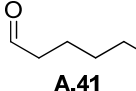
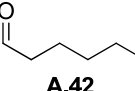


Figure A.8 : réductions sélectives de cétones

En série aliphatique, l'augmentation de l'encombrement stérique de la cétone n'a que peu d'effet sur la sélectivité et le rendement ; tous les deux restent excellents (entrées 1 à 3). Les substrats aromatiques donnent des rendements et des sélectivités légèrement inférieurs (entrées 4 à 6). Il est intéressant de noter que, dans ces cas, l'influence de l'encombrement stérique est importante. La sélectivité augmente de façon significative lorsque le groupe méthyle de la cétone est remplacé par un isopropyle. Un résultat remarquable est observé lors de la réduction de la benzylacétone en présence de pivalaldéhyde. Dans ce cas, aucune trace de l'alcool néopentylique n'a été détectée (entrée 7). Ainsi, un centre quaternaire en position α de l'aldéhyde n'est pas un problème pour la formation de l'*O,S*-acétal correspondant. De plus, les fonctions sensibles à l'hydrure de diisobutylaluminium, tels que les nitriles et les alcynes, sont tolérées dans ces conditions (entrées 8 et 9). Plus intéressant encore, notre méthode est applicable à une approche intramoléculaire, malgré des rendements et sélectivités légèrement moindres (entrées 10 et 11) (tableau A.2).²⁵⁴

²⁵⁴ Les hydroxyaldéhydes résultant étant en équilibre avec leur forme hémiacétale, ils ont été *O*-acétylés afin d'obtenir les données de caractérisation sans équivoque.

Tableau A.2 : réduction de cétones

entrée	aldéhyde	cétone	produit	rdt ^(a)	sélectivité ^(b)
1				98%	89%
2				97%	85%
3				99%	84%
4				91%	85%
5				91%	82%
6				97%	82%
7				>99% ^(c)	91% ^(d)
8 ^(e)				97%	89%
9				97%	86%
10				92%	69% ^{(d),(f)}
11				98%	79% ^{(d),(f)}

^a La sélectivité est définie comme (alcool secondaire - alcool primaire) / (alcool secondaire + alcool primaire) et déterminée par GC pour les réactions intermoléculaires et par ¹H-RMN pour les réactions intramoléculaires. ^b Les rendements GC sont mesurés avec le dodécane (1 éq.) comme étalon interne. ^c Aucune trace d'alcool néopentylique n'a été détectée dans le mélange brut par GC. ^d Rendements isolés après chromatographie sur colonne de gel de silice. ^e Effectuée en présence de 1-octyne (1 éq.). ^f Isolés sous forme de dérivés acétate.

2.4. Réduction des esters en présence d'aldéhydes

Ayant réussi à démontrer le potentiel synthétique de notre méthodologie, nous avons porté notre attention sur la réduction, plus difficile, d'esters méthyliques en présence d'aldéhydes (figure A.9). Dans ce cas, 2 équivalents d'hydruure de diisobutylaluminium sont utilisés dans l'étape de réduction, qui est effectuée à 0 °C.

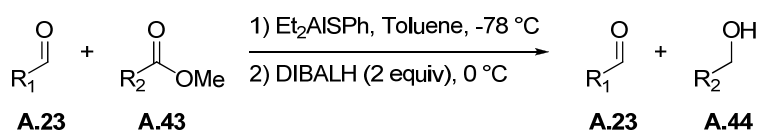
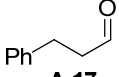
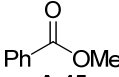
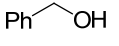
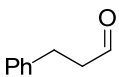
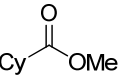
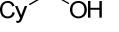
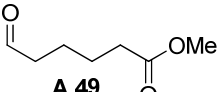
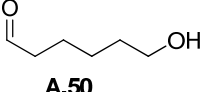


Figure A.9 : réduction de méthyles esters

La réduction des esters méthyliques, aromatiques et aliphatiques, en présence d'aldéhydes aliphatiques, est effectuée avec de bons rendements et d'excellentes chimiosélectivités (entrées 1 et 2). Une version intramoléculaire de ce processus a également montré une sélectivité remarquable, malgré un rendement légèrement inférieur (entrée 3) (tableau A.3).²⁵⁴

Tableau A.3 : réduction de méthyles esters

entrée	aldéhyde	ester	produit	sélectivité ^(a)	rdt ^(b)
1	 A.17	 A.45	 A.46	> 99% ^(c)	97%
2	 A.17	 A.47	 A.48	> 99% ^(c)	93%
3	 A.49		 A.50	98%	71% ^(d)

^a La sélectivité est définie comme (alcool secondaire – alcool primaire) / (alcool secondaire + alcool primaire) et déterminée par GC pour les réactions intermoléculaires et par ¹H-RMN pour les réactions intramoléculaires. ^b Rendements isolés après chromatographie sur colonne de gel de silice. ^c Aucune trace d'alcool hydrocinnamique n'a été détectée dans le mélange brut par GC. ^d Isolés sous forme de dérivés acétate

3. Conclusions et perspectives

Durant de ce travail, nous sommes parvenus à réduire des cétones et des esters méthyliques en présence d'aldéhydes avec de bons rendements et d'excellentes chimiosélectivités. Notre méthode est efficace et tolère un encombrement stérique conséquent autour des deux fonctions carbonylées aliphatiques et aromatiques. De plus, tous les réactifs utilisés dans cette réaction sont disponibles dans le commerce et sont peu onéreux.²⁵⁵

Encouragés par la réduction efficace de cétones et d'esters en présence d'aldéhydes, nous avons tenté l'addition d'autres types de nucléophiles. Les premiers essais d'application à une réaction de Grignard se sont

²⁵⁵Le benzenethiolate diéthylaluminium est facilement préparé *in situ* à partir de triéthylaluminium et de thiophénol.

avérés prometteurs, bien que les conditions ne soient pas encore optimales (figure A.10).

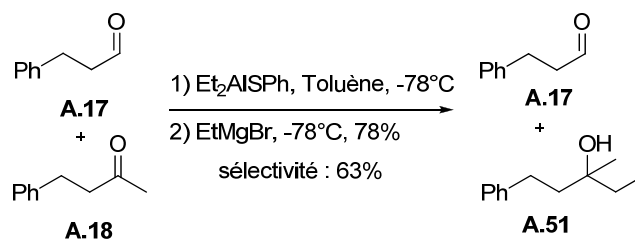


Figure A.10 : addition de Grignard

Parmi l'éventail de transformations des composés carbonylés qu'il serait possible de rendre chémosélectives via notre méthode, l'oléfination de Wittig est un objectif qui nous semble très prometteur. Nous sommes actuellement en train d'étudier les conditions réactionnelles afin de rendre compatibles les différents réactifs. Nous envisageons également, pour la suite, de protéger des aldéhydes *in situ* pour permettre les transformations d'autres électrophiles, non carbonylés.

