THESE POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR DE

L'ECOLE NATIONALE SUPERIEURE DE CHIMIE DE MONTPELLIER

En Ingénierie Moléculaire

École doctorale ED 459

Unité de recherche UMR 5253

Vers la synthèse totale de la Macrotermycine A

Présentée par **Pierre HUBERT**
le 29 avril 2021

Sous la direction de **Jean-Marc CAMPAGNE**
et **Renata MARCIA DE FIGUEIREDO**

Devant le jury composé de

Dr. Laurent EVANNO, Maître de Conférences, Université Paris-Saclay	Rapporteur
Dr. Marie-Isabelle LANNOU, Chargée de recherche, Université Paris-Descartes	Rapporteur
Dr. Jean-Marie GALANO, Directeur de recherche, IBMM	Examinateur
Dr. Xavier BUGAUT, Maître de Conférences, Université d'Aix-Marseille	Examinateur
Pr. Olivier RIANT, Professeur, Université catholique de Louvain	Examinateur
Dr. Renata Marcia DE FIGUEIREDO, Chargée de recherche, ENSCM	Co-directrice de thèse
Pr. Jean-Marc CAMPAGNE, Professeur, ENSCM	Directeur de thèse

ENSCM
CHIMIE Montpellier

Sommaire

1. Introduction 1

1.1. Préambule 1

1.2. Macrotermycine, premiers contacts 4

1.2.1. Découverte 4

1.2.2. Structure 5

1.2.3. Activité 6

1.2.4. Problématique 7

1.2.5. Genèse du projet 8

1.2.6. Collaboration 8

2. Etat de l'art 10

2.1. Synthèse partielle de l'aglycone de la macrotermycine C 10

2.2. Construction stéréosélective de diènes 1, 3 (*E*,*Z*) 13

2.2.1. Introduction 13

2.2.2. Réactions de couplage 14

2.2.3. Réactions péricycliques 22

2.2.4. Réactions d'oléfination de carbonyles 24

2.2.5. Stratégies d'élimination 28

2.2.6. Réaction d'isomérisation 29

2.2.7. Réaction de métathèse 29

2.2.8. Réaction de réduction yne-ène 30

2.2.9. Addition 1,6 31

2.2.10. Conclusion 32

2.3. Rétrosynthèse de la macrotermycine A 33

3. Synthèse du fragment 1 35

3.1. Synthèse de l'aldéhyde, données bibliographiques 35

3.2. Synthèse de l'aldéhyde, travail expérimental 38

3.2.1. Synthèse de Tius *et al.*, voie a 39

3.2.2. Synthèse de Bischoff *et al.*, voie b 47

3.2.3. Synthèse de Chruma, voie c 48

3.3. Données bibliographiques, synthèse de l'ester diénique 50

3.4. Synthèse de l'ester diénique, travail expérimental 53

3.5. Données bibliographiques, synthèse du fragment 1 58

3.6. Synthèse du fragment 1, travail expérimental 60

3.7. Conclusion 64

4. Synthèse du fragment 2 66

4.1. Synthèse de l'aldéhyde, données bibliographiques 66

4.2. Synthèse de l'aldéhyde, travail expérimental 69

4.3. Données bibliographiques, synthèse du phosphonate IV.1 83

4.4. Synthèse du phosphonate, travail expérimental 85

4.5. Données bibliographiques, synthèse de l'ester diénique 87

4.6. Synthèse de l'ester diénique, travail expérimental 90

4.7. Données bibliographiques, synthèse de l'ester diénique (suite) 100

4.8. Synthèse de l'ester diénique, travail expérimental (suite) 102

4.8.1. Voie a, aldolisation/élimination 102

4.8.2. Voie b, oléfination et addition 1,2 109

4.8.3. Voie c, addition d'acétylène 110

4.9. Données bibliographiques, synthèse du vinyl boronique 111

4.10. Synthèse du vinyl boronique, travail expérimental 112

4.11. Données bibliographiques, synthèse du dithiane 114

4.12. Synthèse du dithiane, travail expérimental 114

4.13. Conclusion 116

5. Synthèse d'intermédiaires biosynthétiques 121

5.1. Introduction 121

5.2. Synthèse d'intermédiaires biosynthétiques 123

5.3. Conclusion 127

6. Conclusion et perspectives 128

6.1. Conclusions 128

6.2. Perspectives 130

7. Partie expérimentale 132

7.1. General Considerations 132

7.2. Procedures and analyses fragment 1 135

7.3. Procedures and analyses tests 174

7.4. Procedures and analyses fragment 2 181

7.5. Procedures and analyses tests reactions 239

7.6. Procedures and analyses biosynthetic intermediates 250

Abréviations

A

Ac	Acetyl	Acétyle
Acac	Acetylacetone	Acétylacétone
AIBN	Azobisisobutyronitrile	Azobisisobutyronitrile
Alk	Alkyl	Alkyle
Ar	Aryl	Aryle

B

BAIB (=PIDA)	Bis(acetoxy)iodobenzene	(Diacétoxyiodo)benzène
Bn	Benzyl	Benzyle
Boc	*tert*-Butyloxycarbonyl	*tert*-Butoxycarbonyle
BT	Benzothiadiazole	Benzothiadiazole
Bu	Butyl	Butyle

C

Cat.	Catalytic	Catalytique
Cp	Cyclopentadienyl	Cyclopentadiényle
CPME	Cyclopentyl methyl ether	Méthoxycyclopentane
CSA	Camphorsulfonic acid	Acide camphosulfonique

D

dba	Dibenzylideneacetone	Dibenzylidèneacétone
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DCM	Dichloromethane	Dichlorométhane
DIBAL-H	Di*iso*butylaluminium hydride	Hydrure de di*iso*butylaluminium
DIPEA	*N*,*N*-Di*iso*propylethylamine	*N*, *N*-Di*iso*propyléthylamine
DMA	Dimethylacetamide	Diméthylacétamide
DMAP	4-Dimethylaminopyridine	4-Diméthylaminopyridine
DMB	Dimethoxybenzyl	Diméthoxybenzyle
DMEDA	1,2-Dimethylethylenediamine	1,2-Diméthyléthylènediamine

DMF	*N*,*N*-Dimethylformamide	*N*,*N*-Diméthylformamide
2,2 DMP	2,2-Dimethoxypropane	2,2-Diméthoxypropane
DMP	Dess–Martin periodinane	Periodinane de Dess-Martin
DMPS	Dimethylphenylsilyl	Diméthylphénylsilyle
DMPU	*N*,*N′*-Dimethylpropyleneurea	*N*,*N′*-Diméthylpropylène urée
DMSO	Dimethyl sulfoxide	Diméthylsulfoxyde
DPMS	Diphenylmethylsilyl	Diphénylméthylsilyle
dppp	1,3-Bis(diphenylphosphino)propane	1,3-Bis(diphénylphosphino)propane
dr	Diastereoisomeric ratio	Rapport diastéréomérique

E

EDC	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide	1-Éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide
ee	Enantiomeric excess	Excès énantiomérique
Éq. ou eq	Equivalent	Équivalent
Et	Ethyl	Éthyle

H

Hex	Hexyl	Hexyle
HMDS	Hexamethyldisilazane	Hexaméthyldisilazane
HMPA	Hexamethylphosphoramide	Hexaméthylphosphoramide
HOBt	1-Hydroxybenzotriazole	1-hydroxy-benzotriazole

I

Imid.	Imidazole	Imidazole
*i*Pr	*Iso*propyl	*Iso*propyle

L

LDA	Lithium di*iso*propylamide	Di*iso*propylamidure de lithium
LTMP	Lithium tetramethylpiperidide	Tétraméthylpipéridinure de lithium

M

Maj.	Majority	Majoritaire
Me	Methyl	Méthyle
Min.	Minority	Minoritaire

N

NBS	*N*-Bromosuccinimide	*N*-Bromosuccinimide
NCS	*N*-Chlorosuccinimide	*N*-Chlorosuccinimide
NMI	*N*-methylimidazole	*N*-Méthylimidazole
NMP	*N*-Methyl-2-pyrrolidone	*N*-Méthyl-2-pyrrolidone
NMR (=RMN)	Nuclear magnetic resonance	Résonance magnétique nucléaire

O

o-(MeO)C_6H_4	*Ortho*-(MeO)C_6H_4	*Ortho*-(MeO)C_6H_4

P

PCC	Pyridinium chlorochromate	Chlorochromate de pyridinium
Pd/C	Palladium on carbon	Palladium sur charbon
Ph	Phenyl	Phényle
PIDA (=BAIB)	Phenyliodine Diaceteate	Diacetate de phényliode
Pin	Pinacol	Pinacol
Piv	Pivaloyl	Pivaloyle
PMB	*para*-Methoxybenzyl	*para*-Méthoxybenzyle
Pr	Propyl	Propyle
Py ou Pyr.	Pyridine	Pyridine

R

RMN (=NMR)	Nuclear magnetic resonance	Résonance Magnétique Nucléaire
RT (=TA)	Room temperature	Température ambiante

S

SEM	2-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl	2-(Triméthylsilyl)éthoxymethyle
Sp.	Species	Espèces

T

TA (=RT)	Room temperature	Température ambiante
TBAC	Tetra-*n*-butylammonium chloride	Chlorure de tétra-n-butylammonium
TBAF	Tetra-*n*-butylammonium fluoride	Fluorure de tétra-n-butylammonium
TBDPS	*tert*-Butyldiphenylsilyl	*tert*-Butyldiphénylsilyle

TBME	*tert*-Butyl methyl ether	Méthyl *tert*-butyl éther
*t*Bu	*tert*-Butyl	*tert*-Butyle
TBS ou TBDMS	*tert*-Butyldimethylsilyl	*tert*-Butyldiméthylsilyle
TEMPO	(2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-yl)oxyl	2,2,6,6-tétraméthylpipéridin-1-yl)oxyl
TES	Triethylsilyl	Triéthylsilyle
Tf	Triflyl	Triflyle
TFA	Trifluoroacetic acid	Acide trifluoroacétique
TFE	2,2,2-Trifluoroethanol	2,2,2-Trifluoroéthanol
THF	Tetrahydrofuran	Tétrahydrofurane
THP	Tetrahydropyran	Tétrahydropyrane
TIPS	Tri*iso*propylsilyl	Tri*iso*propylsilyle
TLC	Thin-layer chromatography	Chromatographie sur couche mince
TMS	Trimethylsilyl	Triméthylsilyle
TMSE	2-(Trimethylsilyl)ethanol	2-(Triméthylsilyl)éthanol
TPS	Triphenylsilyl	Triphénylsilyle
Ts	Tosyl	Tosyle

X

X	Halogen	Halogène

1. Introduction

1.1. Préambule

J'aimerais débuter ce manuscrit par une histoire que j'ai récemment eu le plaisir de découvrir au détour d'une lecture. Ce récit est l'histoire de la cyclosporine (ou ciclosporine).

« A la fin des années 1960, les transplantations d'organes stagnaient. Transplanter, les chirurgiens savaient le faire. Malheureusement, tout le monde butait sur le problème de rejet des greffons, ce formidable conflit du SOI et du NON-SOI qui transformait en agresseurs toutes cellules étrangères à l'organisme du receveur. Comment leur faire comprendre qu'ils tuaient la branche sur laquelle eux-mêmes reposaient ?

En 1970, Hans Peter Frei, un ingénieur au laboratoire Sandoz de Bâle, en Suisse, avait décidé de passer ses vacances d'été dans le Grand Nord scandinave. A l'époque des faits, il y avait une règle chez Sandoz : celle de la petite boîte de terre… Les chercheurs devaient rapporter de leurs lieux de villégiature des échantillons du sol où ils étaient allés. La politique de la maison avait toujours été de développer des médicaments à partir de substances naturelles. Mettre la main par hasard sur un nouvel antibiotique ou mieux encore un nouvel antifongique à partir de prélèvements de terre venant du monde entier constituait le rêve de toute l'équipe. On savait en effet que de multiples micro-organismes peuplaient la terre. Pour se faire une place au soleil, ils secrétaient différentes substances antibactériennes ou antifongiques capables de tuer leurs concurrents et d'assurer leur suprématie. Ces substances actives constituaient donc autant d'antibiotiques ou d'antifongiques en puissance.

Ainsi Hans Peter rapporta sa petite boîte contenant des échantillons de terre provenant du plateau montagneux de Hardangervidda, comme souvenir de ses vacances en Norvège. Comme toutes les petites boîtes de tous les vacanciers du laboratoire, la terre de Hans Peter fut mise en culture sur des plaques d'agar. Les souches de bactéries et de levures ainsi produites furent examinées au cas où elles produiraient des substances biologiquement actives. A partir des échantillons rapportés, un champignon microscopique, inconnu au bataillon, fut isolé et baptisé du beau nom de *Tolypocladium inflatum*. L'analyse de ce champignon mena à la découverte d'une molécule inconnue des chimistes. Cette substance étant cyclique, ils la baptisèrent ciclosporine (schéma 1).

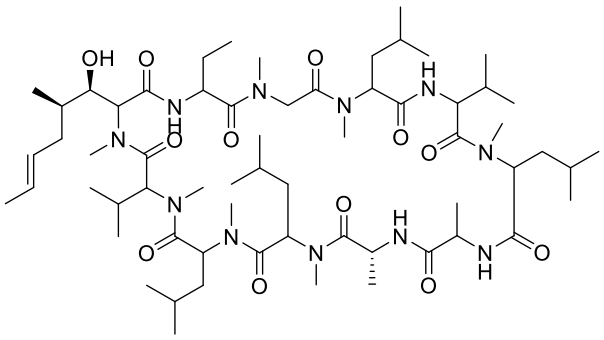


Schéma 1 : Ciclosporine A

Testée en laboratoire, la ciclosporine s'avérait non toxique, ce qui était un bon point, mais comme le champignon qui l'avait produite, ses propriétés antibactériennes et antifongiques n'ont pas été à la hauteur. La ciclosporine fut donc mise de côté, dans un placard.

Ce fut en 1972 que le destin frappa ses trois coups fatidiques sur la petite molécule oubliée, le jour où Jean-François Borel, responsable du département d'immunologie du laboratoire Sandoz, décida de tester l'activité immunosuppressive des substances orphelines qui stagnaient sur les étagères du laboratoire. Après analyses, les chercheurs du groupe Sandoz étaient de plus en plus convaincus d'être en présence d'un immunosuppresseur inédit et révolutionnaire. La particularité de ce médicament était qu'il n'inhibait pas toutes les cellules immunitaires de la même façon, permettant ainsi à l'organisme de continuer à se défendre contre les agents pathogènes. Ce qui était évidemment un point crucial. Pourtant malgré ces succès et la course de haies qu'elle venait d'accomplir, la ciclosporine faillit ne jamais voir le jour. Sandoz était un laboratoire privé et, comme tel, la stratégie de développement restait un point important qui ne concernait que peu les chercheurs, tant les éléments économiques devenaient prépondérants. La direction ne considérait pas dans son prochain plan décennal l'immunologie de transplantation comme une priorité… D'autant plus que la production et la purification de la ciclosporine se révélaient délicates et coûteuses. Borel parvint alors à démontrer l'intérêt de la ciclosporine dans les rhumatismes, maladies on ne peut plus banales et qui touchent de façon chronique une foule de gens qui survivent certes perclus, mais longtemps, donc pour lesquels il est très rentable d'inventer de nouveaux médicaments qui seront prescrits pendant des années. La ciclosporine (et les transplantés) était sauvée grâce aux rhumatismes. Cette dernière fut

purifiée en 1973, sa structure et ses propriétés chimiques furent élucidées deux ans plus tard. Elle sera utilisée avec succès dès 1979 pour des greffes de reins, foie et pancréas. » [1, 2, 3]

Le choix de ce récit n'est pas anodin. Il souligne le caractère inopiné de certaines découvertes comme celle de la ciclosporine. Comme vous pourrez le constater tout au long de ce manuscrit, ce facteur « hasard/chance » fait partie intégrante de la synthèse organique, avec ses bons et mauvais côtés. L'histoire de la petite boîte de terre confirme également l'énorme biodiversité dont regorge la planète et les multiples applications qui peuvent en découler.

Tout comme le laboratoire Sandoz, c'est en se tournant vers ce que la nature a à offrir que la famille des macrotermycines a été découverte par Christine Beemelmanns.[4] De cette trouvaille est née une collaboration avec notre laboratoire afin d'étudier ces composés et d'en apprendre plus sur les propriétés et la biosynthèse des macrotermycines.

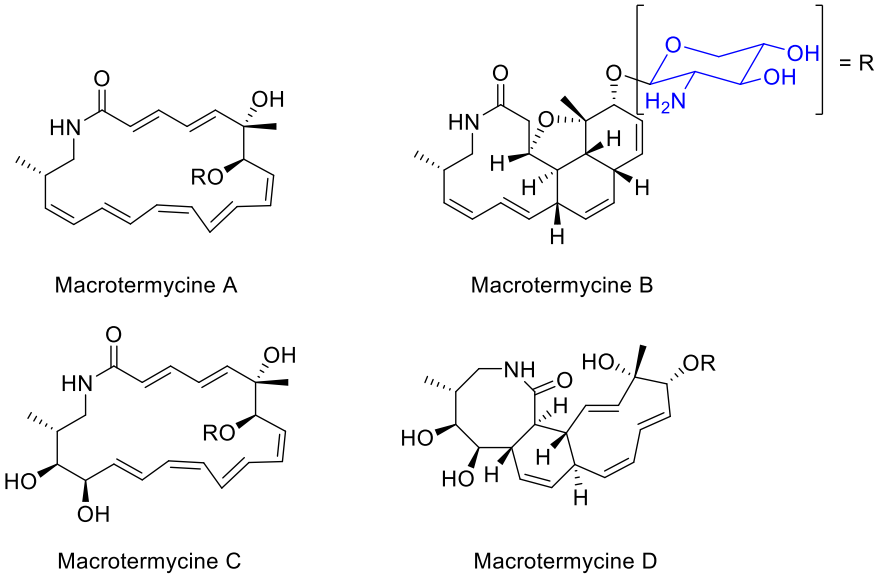


Schéma 2 : Les macrotermycines

[1] R.Y. Calne ; K. Rolles ; S. Thiru ; P. Mcmaster ; G.N. Craddock ; S. Aziz ; D.J.G. White ; D.B. Evans ; D.C. Dunn ; R.G. Henderson ; P. Lewis, *Lancet*, **1979**, *314*, 1033-1036
[2] J.-F. Borel, *Revue d'histoire des sciences*, **1996**, *84*, 413-421
[3] J.-N. Fabiani, *La Fabuleuse Histoire de l'Hôpital du Moyen-Age à nos jours*, Pocket, **2016**
[4] C. Beemelmanns ; T.R. Ramadhar ; K.H. Kim ; J.L. Klassen ; S. Cao ; T.P. Wyche ; Y. Hou ; M. Poulsen ; T.S. Bugni ; C.R. Currie ; J. Clardy, *Org. Lett.*, **2017**, *19*, 1000–1003

Notre rôle dans ce projet est de mettre au point une stratégie de synthèse originale et efficace de la macrotermycine A, un composé aux propriétés antibactériennes et antifongiques assez prometteuses. Notre choix s'est porté sur une stratégie de synthèse convergente à partir de 2 fragments clés obtenus par des méthodologies prisées par notre équipe.

1.2. Macrotermycine, premiers contacts

1.2.1. Découverte

Les insectes, tout comme les humains, sont exposés à de nombreux agents pathogènes. Au cours de l'évolution, ces petits animaux ont alors développé d'ingénieuses relations symbiotiques avec différents types de microorganismes pour assurer leur survie. Ce système de défense a fortement intéressé les chercheurs.

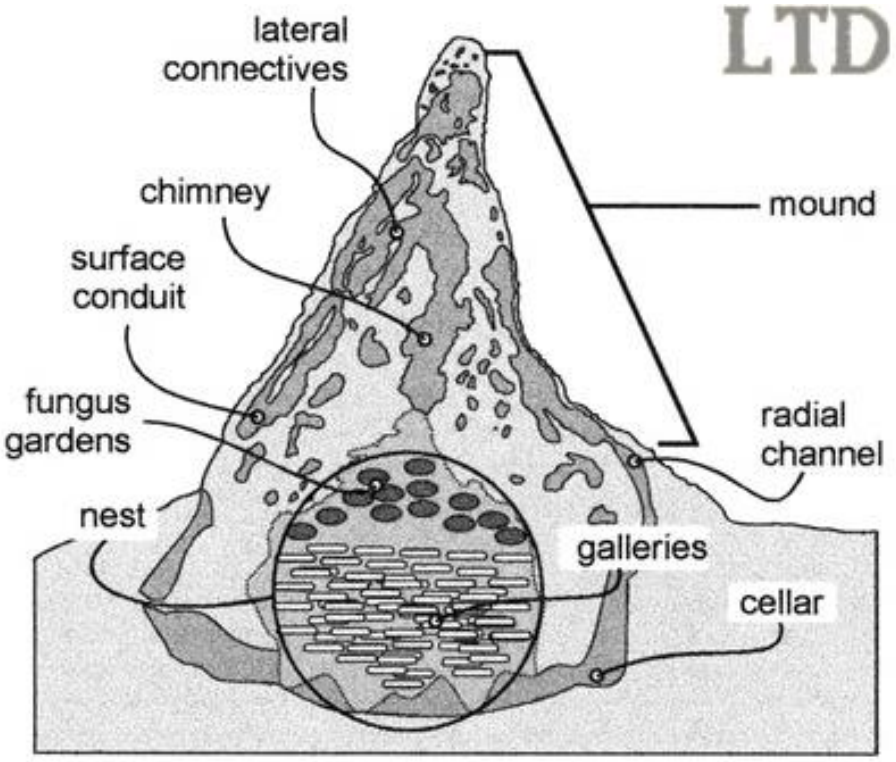


Figure 1 : Termitière[5]

[5]https://www.google.com/search?q=termiti%C3%A8re&rlz=1C1CHBD_frFR818FR818&sxsrf=ALeKk02NK9MiyUGRFwvM2kIkSK4YyM7z_w:1613659173303&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=2ahUKEwj3o8Du1

Récemment, Christine Beemelmanns s'est intéressée à la symbiose entre des bactéries et une espèce de termites champignonnistes ; *Macrotermeces natalensis*.[4] Ces termites vivent en grandes colonies et cultivent des champignons dans de grands jardins, d'où le terme de champignonnistes (figure 1). Réputés pour s'attaquer au bois, ces insectes sont curieusement incapables de le digérer. Leur solution est alors d'alimenter les champignons cultivés avec leurs excréments non métabolisés. Ces champignons, les *Termytomyces* sp. T112 ont en effet pour rôle de pré-digérer ces restes de végétaux et de fournir ainsi de la nourriture à ces étranges cultivateurs. Cette association un peu particulière est facilitée par l'action d'*Amycolatopsis* sp. M39, une bactérie symbiote des termites. En effet, cette bactérie synthétise des macrolactames, appelés macrotermycines, capables de défendre les champignons contre les menaces microbiennes.

1.2.2. Structure

Quatre composés ont pu être isolés à partir de cultures d'*Amycolatopsis* sp. M39. Un travail d'extraction et différentes analyses LC-MS et RMN ont ensuite permis l'identification de ces composés nommés macrotermycines A-D, en référence à leur hôte. L'étude préliminaire de la biosynthèse de ces composés suggère que la macrotermycine A est le précurseur des composés B, C et D. Ce composé est un macrolactame à 20 chaînons, présentant 7 doubles liaisons et 3 centres stéréogènes. La stéréochimie des doubles liaisons 2*E*, 4*E*, 8*Z*, 10*E*, 12*Z*, 14*E*, 16*Z* a été attribuée par analyse des constantes de couplages obtenues sur les spectres RMN ^{1}H et des corrélations NOESY. Ce composé possède également un dérivé d'amino-sucre : le 2-deoxy-2-amino-β-L-xylopyranose sur l'oxygène en position 7 (schéma 3).

PPuAhUQQhUIHcM0DHgQ_AUoAXoECB4QAw&biw=1920&bih=969#imgrc=yYUTvKQu10eoUM&imgdii=M_GJ6VH-IsLIJM

[4] C. Beemelmanns ; T.R. Ramadhar ; K.H. Kim ; J.L. Klassen ; S. Cao ; T.P. Wyche ; Y. Hou ; M. Poulsen ; T.S. Bugni ; C.R. Currie ; J. Clardy, *Org. Lett.*, **2017**, *19*, 1000–1003

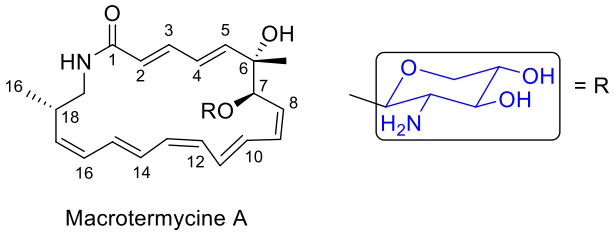


Schéma 3 : Macrotermycine A

1.2.3. Activité

En parallèle de ces analyses structurelles, différents tests biologiques ont été menés sur les macrotermycines A-D. Les composés A et C ont montré une activité antibactérienne contre le *Staphylococcus aureus*, avec une concentration minimale inhibitrice (MIC) = 1,5 et 10 µg/mL respectivement, et également une activité antifongique, plus modérée, contre *Pseudoxylaria* sp. X802 un champignon parasite des cultures des termites. A titre de comparaison, la ciprofloxacine, un antibiotique mis au point par Bayer, a un MIC = 0,5 µg/mL contre *Staphylococcus aureus*. Les composés B et D quant à eux, n'ont pas montré d'activité contre les agents pathogènes testés.

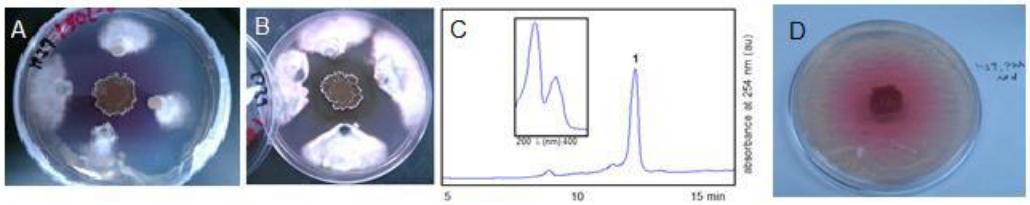


Figure 2 : Activité antifongique d'*Amycolatopsis* sp. M39 contre *Pseudoxylaria* sp. X802[4]

[4] C. Beemelmanns ; T.R. Ramadhar ; K.H. Kim ; J.L. Klassen ; S. Cao ; T.P. Wyche ; Y. Hou ; M. Poulsen ; T.S. Bugni ; C.R. Currie ; J. Clardy, *Org. Lett.*, **2017**, *19*, 1000–1003, Supporting Information. A : après 7 jours, B : après 30 jours, C : LC-MS d'extraits de la zone d'inhibition, D : colonie d'*Amycolatopsis* sp. M39.

1.2.4. Problématique

Le *Staphylococcus aureus*, plus connu sous le nom de staphylocoque doré est responsable d'environ 16% des infections nosocomiales avec des gravités plus ou moins importantes.[6] Pour information, le Caravage, célèbre peintre italien du 16ème et 17ème siècle serait décédé d'une septicémie à staphylocoque doré.[7] Dans ces cas, l'utilisation d'antibiotiques est donc nécessaire. La méthicilline a longtemps servi à lutter contre cette menace. Malheureusement, en raison de l'utilisation abusive de ce composé, certaines souches sont devenues résistantes à cet antibiotique, le rendant inefficace. En réponse à cela, la vancomycine pouvait alors être utilisée comme plan de secours. Malheureusement, la bactérie a également développé des résistances contre ce composé.

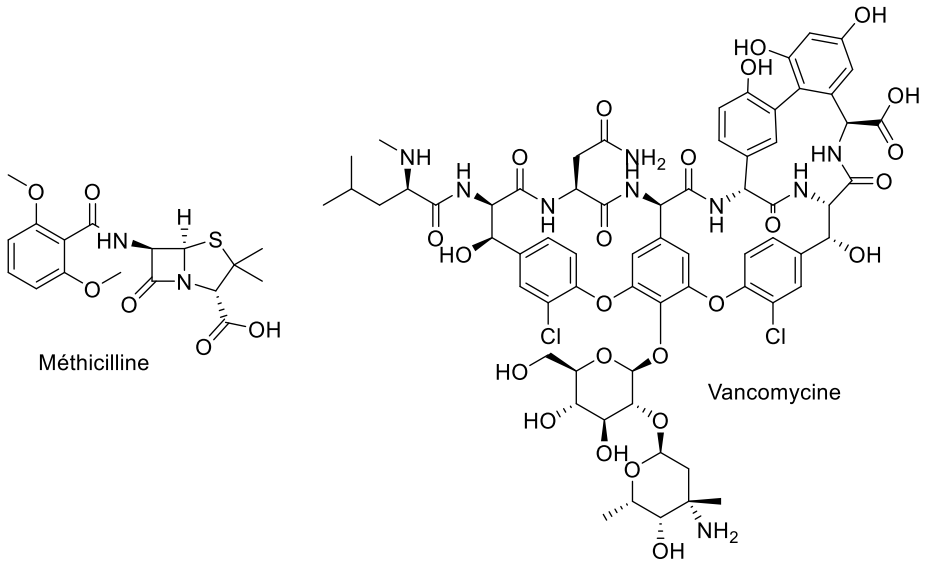


Schéma 4 : Méthicilline et vancomycine

Cette problématique ne se limite pas au staphylocoque doré. Pour l'année 2015, Santé Publique France évalue à plus de 670 000 le nombre d'infections à bactéries résistantes aux antibiotiques en Europe.

---

[6]https://www.doctissimo.fr/sante/maladie-infectieuse/agent-infectieux/staphylocoque-dore-aureus#:~:text=Parmi%20les%20bact%C3%A9ries%20%C3%A0%20gram,sont%20caus%C3%A9es%20par%20Staphylococcus%20aureus

[7] M. Drancourt ; R. Barbieri ; E. Cilli ; G. Gruppioni ; A. Bazaj ; G. Cornaglia ; D. Raoult, *Lancet*, **2018**, *18*, 1178

Cette même année, elle estime à 125 000 le nombre d'infections à bactéries multi résistantes en France et à plus de 5500 le nombre de décès lié à ces infections.[8] Ces quelques chiffres soulignent l'envergure de cette problématique et la nécessité de trouver une solution pour pallier ce problème.[9]

1.2.5. Genèse du projet

La trop faible quantité de macrotermycines extraite directement à partir des termites ou par culture d'*Amycolatopsis* sp. M39, est un frein aux analyses pharmacologiques et à une étude approfondie de la biosynthèse de ces composés. C'est en raison de la faible abondance naturelle de la macrotermycine A mais de son potentiel très prometteur que l'idée de synthèse a vu le jour. Cette synthèse, en plus de représenter un challenge très intéressant, permettrait également de confirmer la configuration absolue de ce composé. En effet, malgré d'importants progrès des méthodes analytiques et l'utilisation de logiciels de prédictions de plus en plus performants, il reste difficile d'établir avec certitude la configuration absolue d'une telle molécule. Ce projet s'est finalement étendu à une collaboration avec l'équipe de Christine Beemelmanns, de l'institut Hans-Knöll de Iéna, en Allemagne. Cet institut de recherche est spécialisé dans l'étude des produits naturels et la biologie des infections. Elle est actuellement chef du groupe biochimie des interactions microbe-hôte. Son expertise dans le domaine des produits naturels est reconnue. Avec son équipe, ils ont contribué à la découverte de nombreux métabolites secondaires dont les macrotermycines.[10]

1.2.6. Collaboration

Cette collaboration est une opportunité unique de découvrir un autre univers auprès de partenaires spécialisés. Cela offre également la possibilité d'adopter une approche complémentaire du sujet de recherche et ainsi de faciliter sa compréhension. D'un point de vue

---

[8] https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques

[9] WHO Library Cataloguing-in-Publication Data Global Action Plan on Antimicrobial Resistance. World Health Organization. ISBN 978 92 4 150976 3

[10] K.H. Kim ; T.R. Ramadhar ; C. Beemelmanns ; S. Cao ; M. Poulsen ; C.R. Currie ; J. Clardy, *Chem. Sci.*, **2014**, *5*, 4333-4338

organisationnel, cette connexion ne constitue pas un frein, chaque groupe travaillant sur des objectifs qui lui sont propres et ne dépendant pas de la progression de son partenaire.

Côté allemand, la biosynthèse des macrotermycines constitue le cœur de la recherche, à commencer par la culture d'*Amycolatopsis* sp. M39 et le séquençage de son génome. De manière générale, l'objectif est de découvrir quels types de mécanisme réactionnels sont à l'œuvre et déterminer quels gènes en sont responsables. La compréhension des relations entre les systèmes enzymatiques et les gènes est très prometteur. Il permettrait à long terme, d'utiliser ces micro-organismes pour synthétiser des composés naturels « artificiels », pouvant présenter des propriétés biologiques intéressantes. La synthèse d'une large gamme de produits donnerait également de précieuses informations sur le lien qui existe entre la structure et l'activité des composés. Pour faciliter cette étude, des intermédiaires de synthèse seront synthétisés par nos soins, enrichissant par la même occasion, la future librairie de produits de synthèse. Enfin, en plus de ces objectifs, déjà bien ambitieux, l'équipe de Christine Beemelmanns sera en charge de l'évaluation pharmacologique de tous ces composés. Nous travaillerons donc en étroite collaboration tout au long de ce projet.

Parallèlement à la synthèse de ces intermédiaires, et comme énoncé dans la partie genèse du projet, notre objectif est de réaliser une synthèse totale de la macrotermycine A. Celle-ci permettra notamment de déterminer la configuration absolue du composé. Cette synthèse se veut convergente et la plus courte possible, employant des systèmes catalytiques performants et impliquant un minimum de groupement protecteurs. S'appuyant sur cette collaboration et la compréhension de la biosynthèse, l'objectif est de compléter la synthèse de la macrotermycine A en utilisant une enzyme de type glycosyl transferase afin d'ajouter l'amino-sucre, le 2-deoxy-2-amino-β-L-xylopyranose à la structure cyclique.

De manière générale, réaliser une synthèse totale représente un vrai challenge. Dans le cas de la macrotermycine A, les principales difficultés sont le contrôle des centres stéréogènes mais également la formation de nombreuses doubles liaisons conjuguées. Le problème majeur de ce type de structure est le contrôle des géométries *E,Z* de chaque double liaison. A cela s'ajoute la possibilité d'isomérisation de ces systèmes polyéniques. Ces éléments mis bout à bout nécessitent une recherche bibliographique conséquente avant d'entamer les travaux au laboratoire. La partie suivante de ce manuscrit sera donc consacrée à cette recherche bibliographique.

2. Etat de l'art

2.1. Synthèse partielle de l'aglycone de la macrotermycine C

Durant la préparation de ces travaux, une synthèse partielle de la macrotermycine C a été publiée en 2019 par Guchhait et Goswami. Elle est à ce jour le seul exemple de synthèse d'une macrotermycine.[11] La stratégie envisagée ici repose sur 2 fragments principaux et la forte utilisation de réactions de couplages catalysés au palladium, combinées à différents types d'oléfinations permettant de former les systèmes polyèniques.

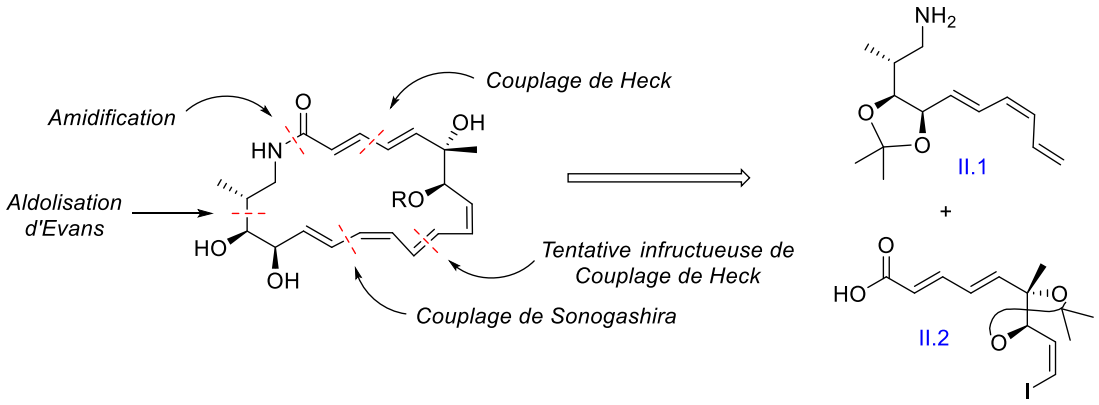


Schéma 5 : Rétrosynthèse de la macrotermycine C

La synthèse du premier fragment (schéma 6) au départ de la (*S*)-épichlorhydrine **II.3** débute par une série de 5 étapes conduisant à l'aldéhyde **II.4**.[12, 13, 14] Une réaction aldol d'Evans a ensuite permis d'obtenir le triol **II.5** avec une diastéréosélectivité correcte (4,7:1) et ainsi de fixer 3 des 5 centres stéréogènes de la cible. La synthèse de ce fragment se poursuit avec une série de réactions de protections/déprotections, suivies d'une oxydation de Swern et enfin d'une oléfination de Takai avec un rapport *E*/*Z* de 5,1/1. Un couplage de Sonogashira entre l'iodure de vinyle ainsi formé et l'alcool propargylique, suivi d'une réduction au nickel de la triple liaison conduisent alors au composé diénique *E*,*Z* **II.8**. Pour compléter la synthèse de ce fragment, les auteurs ont réalisé une oxydation de Dess-Martin suivie d'une oléfination de Wittig, d'une déprotection au TBAF et enfin d'une réaction de Staudinger (après

[11] S. Guchhait ; R.K. Goswami, *Org. Biomol. Chem.*, **2019**, *17*, 9502-9509
[12] J.C. Borah ; S. Gogoi ; J. Boruwa ; B. Kalita ; N.C. Barua, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 3689-3691
[13] A. Whitehead ; J.P. McParland ; P.R. Hanson, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 5025-5028
[14] M. Kusakabe ; H. Kato ; F. Sato, *Chem. Lett.*, **1987**, *16*, 2163-2166

transformation de l'alcool primaire en azoture). De manière globale, de bons rendements ont été obtenus pour chacune de ces 21 étapes. Un rendement global de 4% a été obtenu pour la synthèse de ce premier fragment.

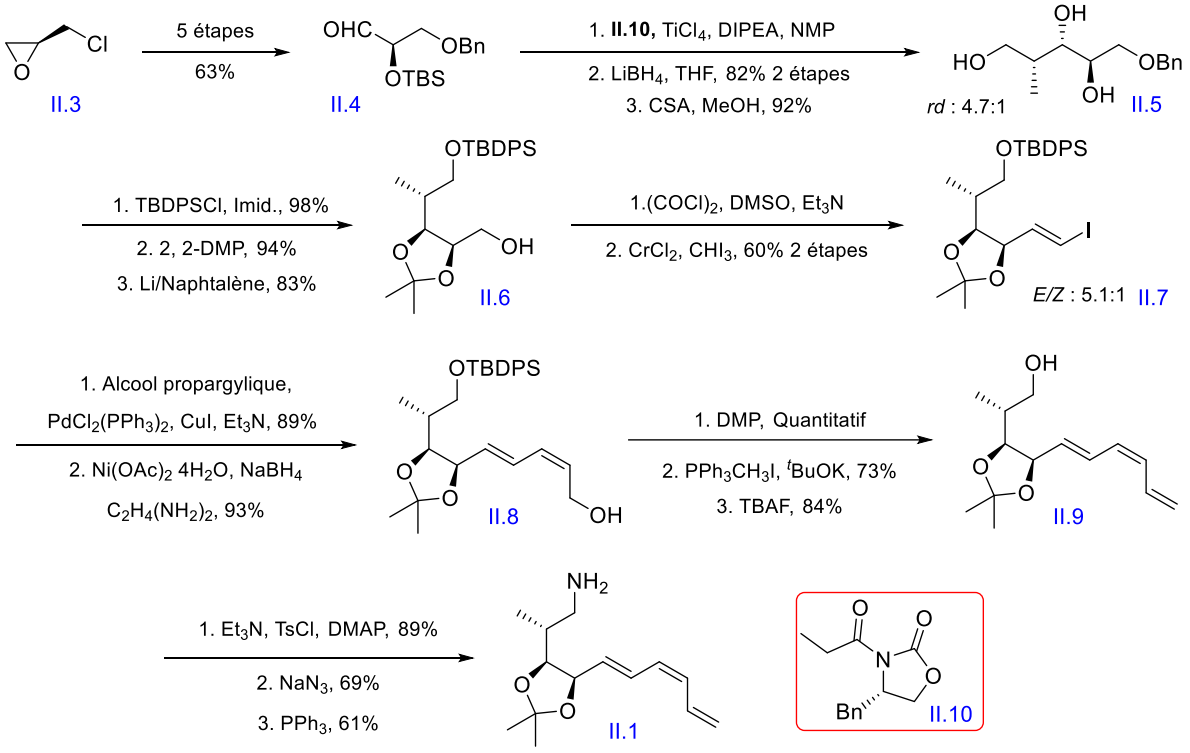


Schéma 6 : Synthèse du premier fragment

La synthèse du second fragment au départ du D-arabinose **II.11** commence par une série de 6 étapes menant au composé **II.12** (schéma 7). Cet alcool primaire est oxydé en aldéhyde dans les conditions de Swern et subit ensuite une oléfination de Takai ne conduisant qu'à l'isomère *E*. Un couplage de Heck entre cet iodure de vinyle et le dérivé acrylique **II.14** conduit ainsi à un ester diénique qui va ensuite être réduit au DIBAL avant d'être protégé sous forme d'ester pivaloyle. Une déprotection au TBAF, suivi d'une oxydation de Dess-Martin et d'une réaction de Stork-Zhao ont ensuite conduit exclusivement à l'isomère **II.17**. Enfin une réduction au DIBAL et une oxydation au duo TEMPO/BAIB concluent cette synthèse. Un rendement global de 13% a été obtenu pour la synthèse en 16 étapes du second fragment à partir du D-arabinose.

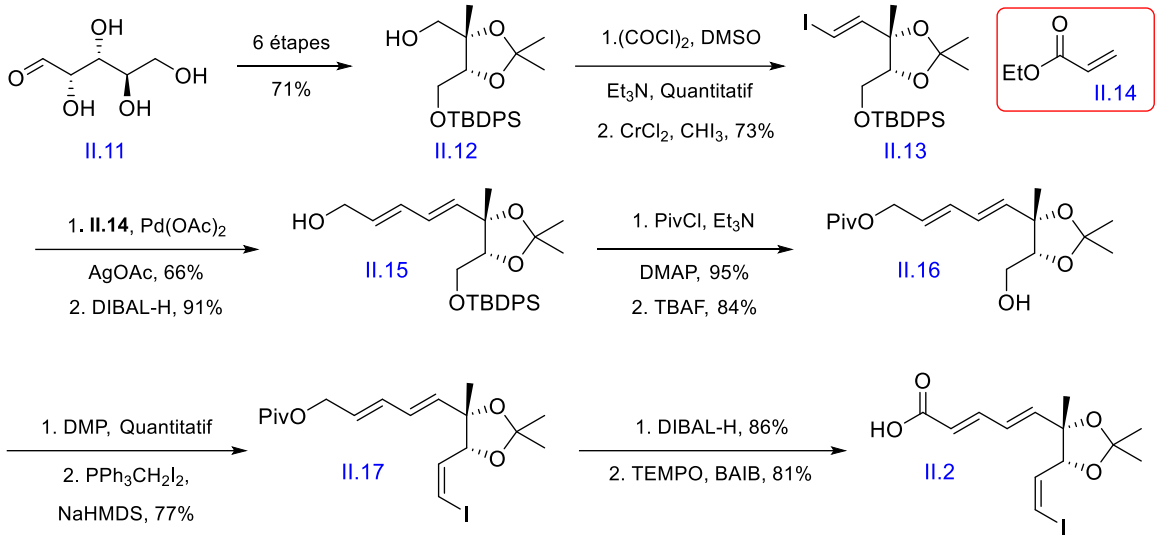


Schéma 7 : Synthèse du second fragment

Une fois ces 2 fragments obtenus, il ne restait plus qu'à les assembler. Dans un premier temps, une réaction d'amidification au moyen d'HOBt, de DIPEA et d'EDCl a été réalisée avec un très bon rendement. La cyclisation a ensuite été tentée via un couplage de Heck. Néanmoins, le produit désiré n'a jamais été obtenu, même après optimisation. A la place, un mélange de produits de cyclisation interne a été obtenu (schéma 8).

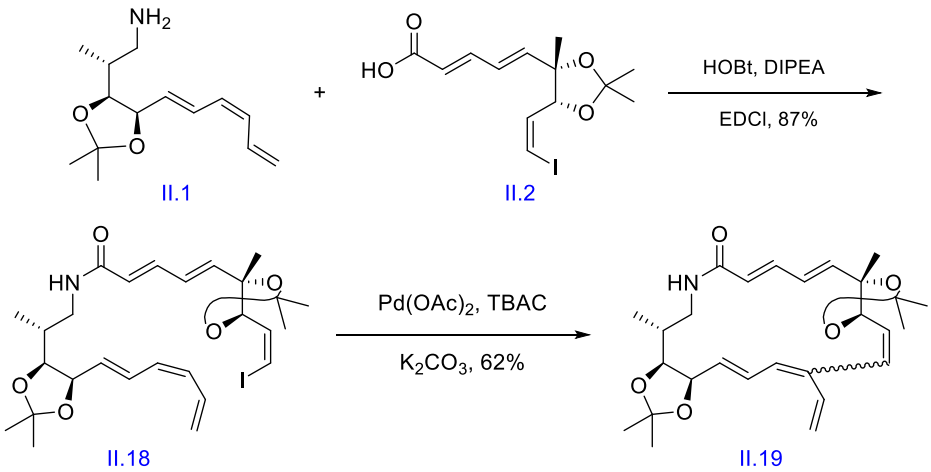


Schéma 8 : Assemblage des 2 fragments

Attribuant cet échec à l'acétonide qui provoquerait une tension stérique, il a été décidé de remplacer ce motif par 2 groupements TBS. La synthèse du second fragment a donc été légèrement modifiée afin de remplacer ce groupement protecteur (schéma 9). Une fois ce fragment obtenu, la réaction d'amidification a été réalisée avec un très bon rendement mais malheureusement le couplage de Heck n'a, à nouveau, pas permis d'isoler le composé cyclique et dans la plupart des cas, ces conditions réactionnelles ont entrainé une dégradation du produit de départ.

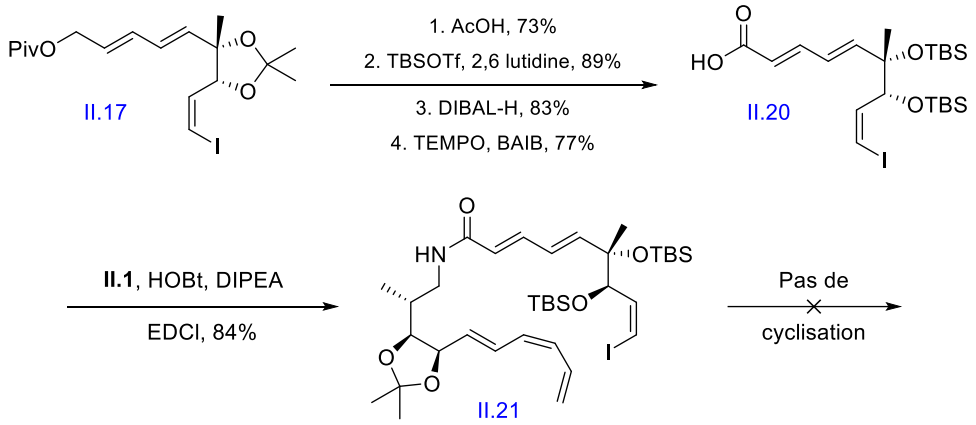


Schéma 9 : Assemblage des 2 fragments

Dans cette synthèse, nous avons vu que les oléfinations de Takai et la réaction de Stork-Zhao constituaient une bonne méthode pour obtenir des oléfines iodées *E* et *Z*. Celles-ci pouvaient ensuite être utilisées dans le cadre de couplage de Heck et de Sonogashira. En ce qui concerne les centres stéréogènes, ceux-ci étaient déjà essentiellement fixés sur les produits de départs. Une réaction d'aldolisation d'Evans a toutefois permis d'obtenir les derniers centres chiraux avec une sélectivité correcte. Cette synthèse incomplète est un exemple parmi tant d'autres pour laquelle, malgré une minutieuse préparation, le succès n'est pas à la clé.

2.2. Construction stéréosélective de diènes 1, 3 (*E*,*Z*)

2.2.1. Introduction

Le motif 1,3 (*E*,*Z*) diène est présent dans de nombreux produits naturels dont la macrotermycine A. De nombreuses méthodes existent pour construire ce genre de composé mais leur application dans la synthèse de produits complexes peut engendrer des problèmes de

rendement ou de sélectivité. En raison de leurs orbitales HOMO plus élevées et LUMO plus basses, les diènes (et polyènes conjugués en règle générale) sont plus réactifs que les doubles liaisons seules. De plus, les oléfines *Z* sont thermodynamiquement défavorisées par rapport aux oléfines *E*. Mis bout à bout, cela rend ces espèces très sensibles à des réactions indésirables telles que l'isomérisation, la cyclisation, etc. Pour compléter nos connaissances sur la formation de diènes 1,3 *E*,*Z*, une revue a été réalisée.[15] Les points principaux de cette revue vont être discutés dans les pages qui suivent. Chaque méthode sera illustrée, dans la mesure du possible, à travers une situation rencontrée lors d'une synthèse totale.

2.2.2. Réactions de couplage

Les réactions de couplages croisés catalysées par un métal de transition sont monnaie courante dans l'univers de la synthèse, et la formation de diène 1,3 *E*,*Z* n'y fait pas exception. Elle a montré son efficacité, dès 1984, dans la synthèse du bombykol,[16] une phéromone d'insecte, réalisée par Alexakis et Normant (schéma 10). L'étape clé consiste en un couplage de Negishi entre un *Z*-organozincique et un *E*-iodure de vinyle catalysé par un complexe de palladium. Negishi a également étendu sa méthode aux oléfines trisubstituées.[17]

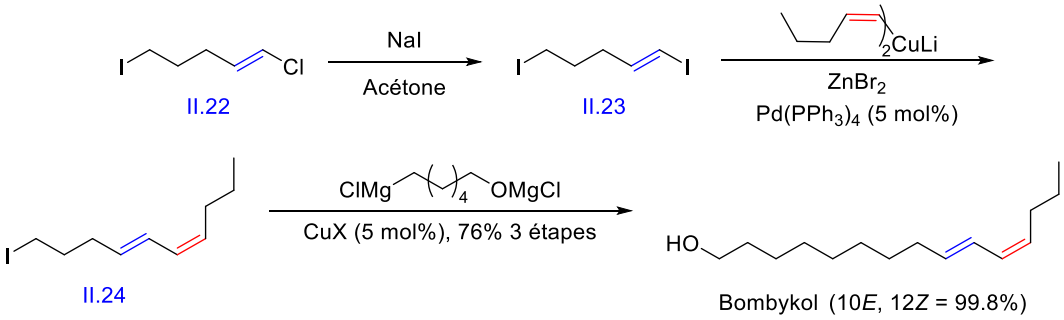


Schéma 10 : Synthèse du bombykol par couplage de Negishi

[15] P. Hubert ; E. Seibel ; C. Beemelmanns ; J.-M. Campagne ; R.M. de Figueiredo, *Adv. Synth. Catal.*, **2020**, *362*, 5532-5575
[16] M. Gardette ; N. Jabri ; A. Alexakis ; J.F. Normant, *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 2741–2750
[17] Z. Huang ; E-i. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 14788–14792

Le bombykol a également été synthétisé par Uenishi *et al*. à l'aide d'un couplage de Kumada-Tamao-Corriu catalysé au nickel entre un Grignard et un bromure de vinyle (schéma 11).[18] Le passage par un intermédiaire alcénique dibromé combiné à une réaction d'hydrogénolyse sélective a permis d'établir le diène 1,3 *E,Z*.

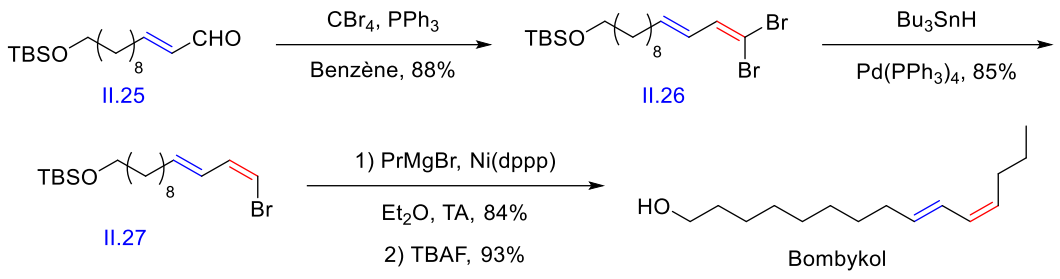


Schéma 11 : Synthèse du bombykol par couplage de Kumada-Tamao-Corriu

La résolvine D3 a été synthétisée par Anderson,[19] grâce à 2 couplages successifs de Hiyama-Denmark (schéma 12). Le succès de cette approche réside dans l'utilisation d'alcénylsiloxanes cycliques permettant de contrôler la stéréochimie *Z* des 2 diènes. Ces dérivés silylés sont ainsi couplés à des halogénures de vinyle (iodure et bromure respectivement) grâce à une catalyse au palladium.

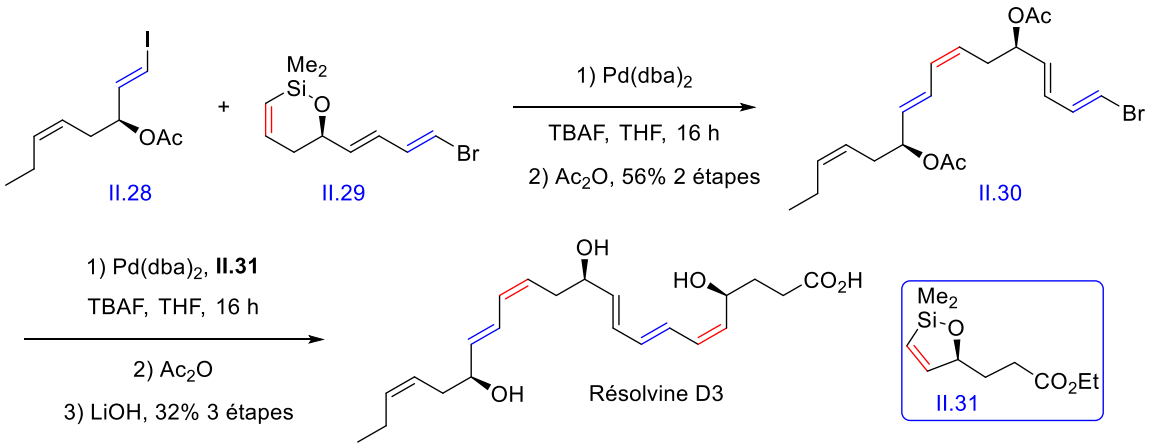


Schéma 12 : Synthèse de la résolvine D3 par couplage de Hiyama-Denmark

[18] J. Uenishi ; R. Kawahama ; Y. Izaki ; O. Yonemitsu, *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 3493–3500
[19] F. Urbitsch ; B.L. Elbert ; J. Llaveria ; P.E. Streatfeild ; E.A. Anderson, *Org. Lett.*, **2020**, *22*, 1510–1515

Le couplage de Stille figure parmi les réactions les plus utilisées pour former des diènes *E*,*Z*. La synthèse de la sorangicine A par Smith *et al.* en est un exemple (schéma 13). Dans cette dernière, un *Z*,*Z*-diénoate de stannyle est couplé à un *E*-iodure de vinyle par une catalyse au palladium en présence d'un large excès (12 équivalents) de $Ph_2PO_2NBu_4$. Cette combinaison a permis d'éviter toute isomérisation du substrat triénique et d'obtenir ainsi un bon rendement de 88%.[20]

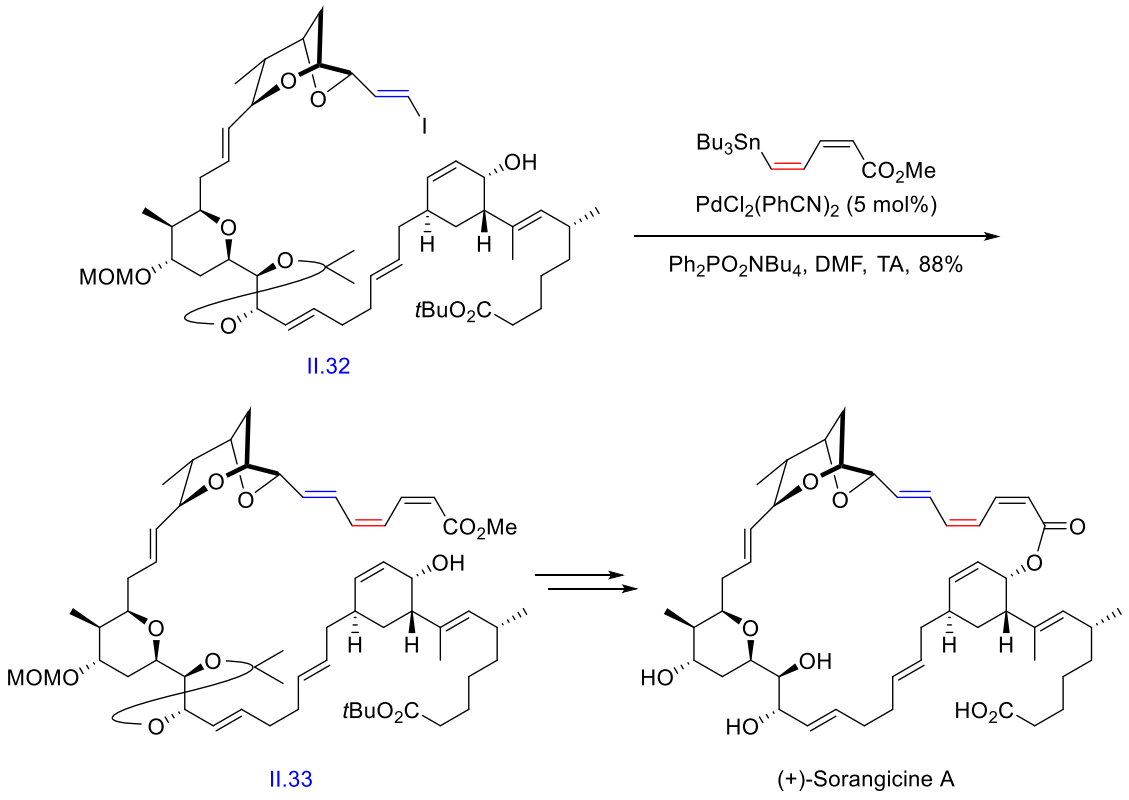


Schéma 13 : Synthèse de la (+)-sorangicine A par couplage de Stille

La synthèse de l'(–)-exiguolide par Fuwa *et al.* s'achève par un couplage de Suzuki, en conditions douces, permettant de coupler un *E*-iodure de vinyle à un *Z*-ester boronique de vinyle et d'obtenir ainsi le triène *E*,*Z*,*E* exocyclique avec un bon rendement (schéma 14).[21]

[20] A.B. Smith III ; S. Dong ; J.B. Brenneman ; R.J. Fox, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 12109–12111
[21] H. Fuwa ; T. Suzuki ; H. Kubo ; T. Yamori ; M. Sasaki, *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, 2678–2688

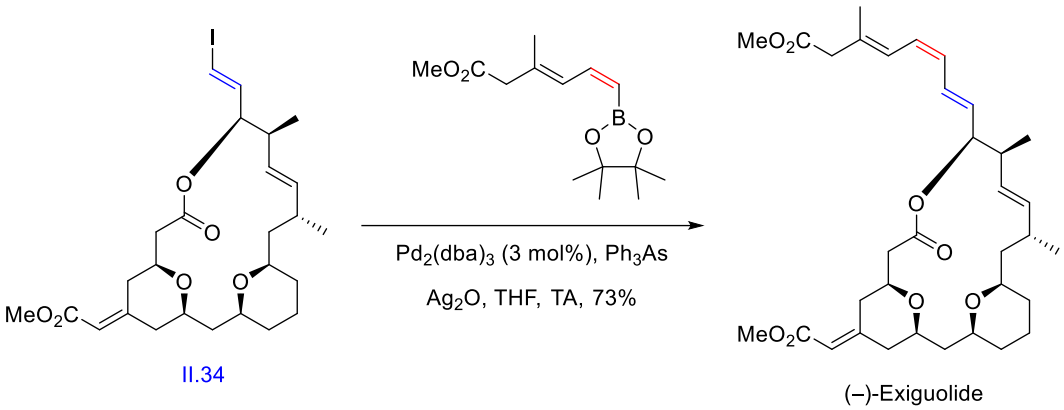


Schéma 14 : Synthèse de la (–)-exiguolide par couplage de Suzuki-Miyaura

Il serait incomplet de citer ces méthodes de couplage sans mentionner la réaction de Heck. Cette dernière permet de coupler, en présence d'une base et d'un catalyseur au palladium, un dérivé halogéné (ou triflate) insaturé avec un alcène pour former un diène. L'utilisation dans cette réaction d'une base permettant de régénérer l'espèce catalytique, peut néanmoins poser des problèmes d'isomérisation, évoqués précédemment, avec les espèces diéniques 1,3 (*E*,*Z*). Ghosh est parvenu à surmonter ce problème lors de la synthèse de l'aglycone de la mandelalide A, avec un bon rendement (schéma 15).[22]

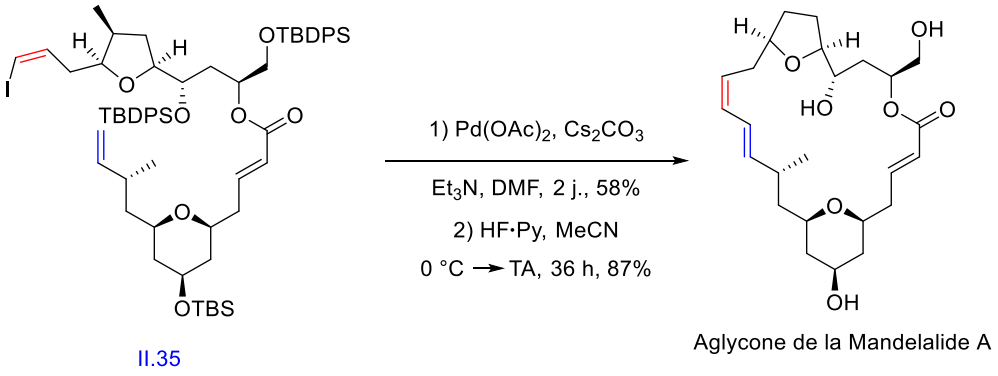


Schéma 15 : Synthèse de l'aglycone de la mandelalide A par réaction de Heck

[22] K.M. Reddy ; V. Yamini ; K.K. Singarapu ; S. Ghosh, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2658–2660

Afin de compléter cette partie consacrée aux couplages métallo-catalysés, il convient d'évoquer les réactions d'activation C-H. Ces dernières requièrent la présence d'un groupement directeur comme un ester ou un amide. Elles sont plus économiques en atome en comparaison aux réactions traditionnelles nécessitant une espèce halogénée et une espèce organométallique. Différents groupes ont travaillé sur cette thématique mais cette méthodologie est peu utilisée pour former un diène 1,3 (*E*,*Z*) dans le cadre d'une synthèse totale. A titre d'exemple, Glorius a développé des réactions d'activation C-H, catalysées au rhodium, entre des acrylamides et des dérivés de styrène ou de *n*butylacrylate (schéma 16). Cette méthodologie a donné des rendements variables avec une bonne sélectivité, l'$AgSbF_6$ est alors utilisé comme additif et $Cu(OAc)_2$ comme oxydant.[23]

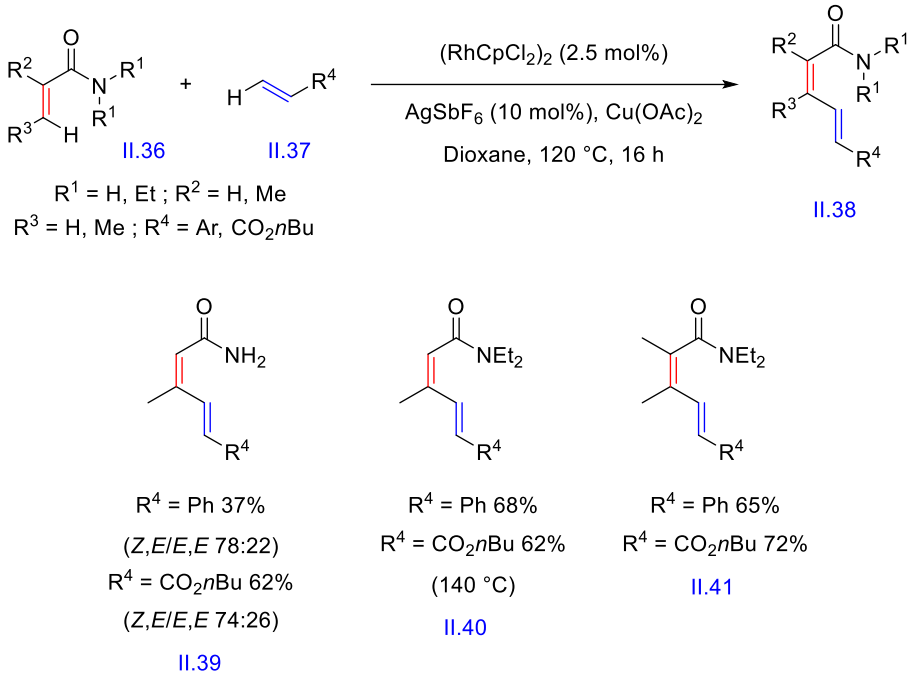


Schéma 16 : Activation C-H par Glorius

D'autres systèmes de couplage, moins populaires que les exemples précédents, catalysés par un métal de transition et permettant de synthétiser des diènes 1,3 (*E*,*Z*) ont également été mis au point. Lu *et al.* a développé une réaction de couplage combinant du LiBr, de l'acétylène et de l'acroléine, catalysée par un complexe de palladium (schéma 17).[24] Le mécanisme débute

[23] T. Besset ; N. Kuhl ; F.W. Patureau ; F. Glorius, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 7167–7171
[24] Z. Wang ; X. Lu ; A. Lei ; Z. Zhang, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 3806–3807

par une *trans* bromopalladation de l'acétylène suivi de l'addition *cis* de cet intermédiaire sur un second équivalent d'acétylène. Ce composé va alors réagir avec l'acroléine et former un intermédiaire 2-oxoalkylpalladium qui peut soit subir une β élimination donnant accès au produit minoritaire, soit suivre un mécanisme de protonolyse conduisant au produit majoritaire.

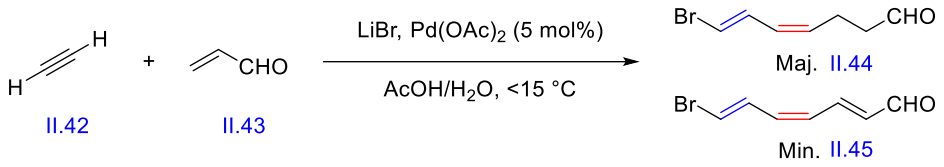


Schéma 17 : Méthode de Lu *et al.*

Merlic *et al.* a quant à lui mis au point une méthode de cyclisation oxydante permettant de coupler 2 esters boroniques vinyliques à l'aide d'un complexe de palladium (schema 18).[25,26]

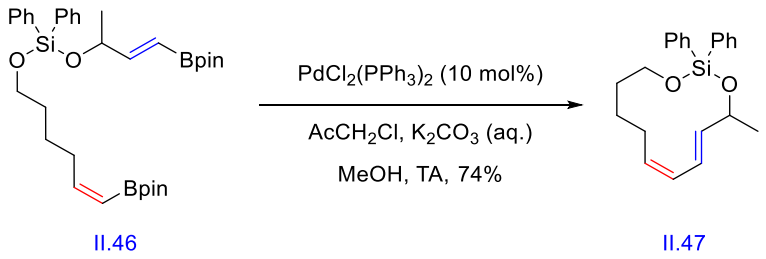


Schéma 18 : Méthode de Merlic *et al.*

Bien que moins usités que les couplages au palladium, des couplages au fer ont également été développés et appliqués en synthèse totale notamment par Fürstner pour obtenir la patéamine A (schéma 19).[27] Ces réactions sont rapides (20 à 40 minutes) et de bonnes sélectivités sont

[25] R.G. Iafe ; D.G. Chan ; J.L. Kuo ; B.A. Boon ; D.J. Faizi ; T. Saga ; J.W. Turner ; C.A. Merlic, *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 4282–4285
[26] B.A. Boon ; A.G. Green ; P. Liu ; K.N. Houk ; C.A. Merlic, *J. Org. Chem.*, **2017**, *82*, 4613–4624
[27] C.-X. Zhuo ; A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.*, **2018**, *140*, 10514–10523

obtenues lorsque celles-ci, de même que le traitement, sont réalisées à basse température. En effet, un traitement à température ambiante conduit à une isomérisation de la double liaison *Z*.

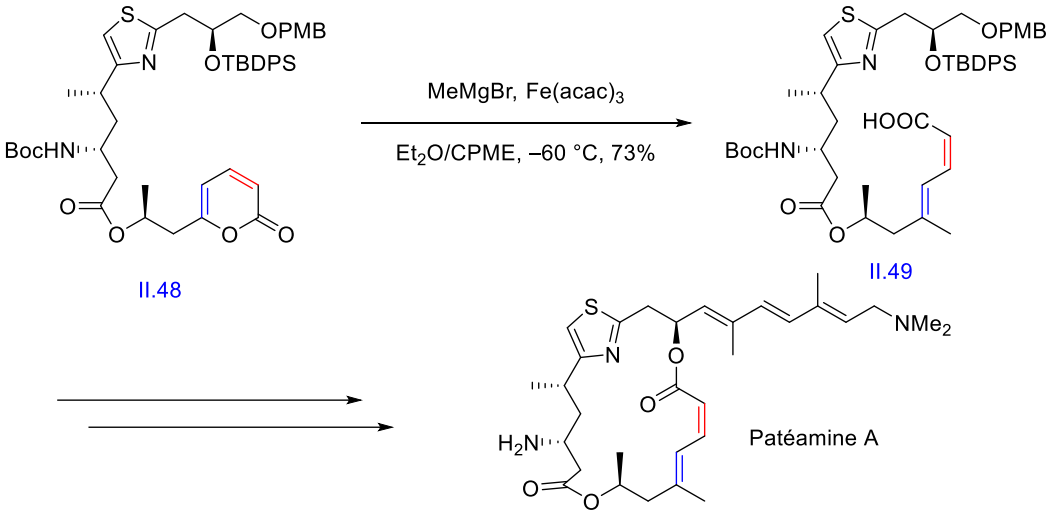


Schéma 19 : Synthèse de la patéamine A par couplage au fer

Lundgren a mis au point une méthode de couplage catalysée par un complexe d'iridium, entre un α-aryl diazo ester et un carbonate d'allyle pour former des diénoates de géométrie *E*,*Z* avec de bons rendements et des sélectivités correctes (schéma 20). Le mécanisme suggéré par les auteurs, débute par l'activation du catalyseur par addition de Et_3N, suivi de la formation d'un carbène d'iridium. L'addition oxydante de l'iridium sur le carbonate d'allyle va ensuite engendrer la formation d'un complexe de type π–allyle et amener à l'insertion migratoire de ce dernier dans le carbène d'iridium. L'élimination réductrice de l'iridium conclue finalement cette séquence.[28]

[28] B.N. Thomas ; P.J. Moon ; S. Yin ; A. Brown ; R.J. Lundgren, *Chem. Sci.*, **2018**, *9*, 238–244

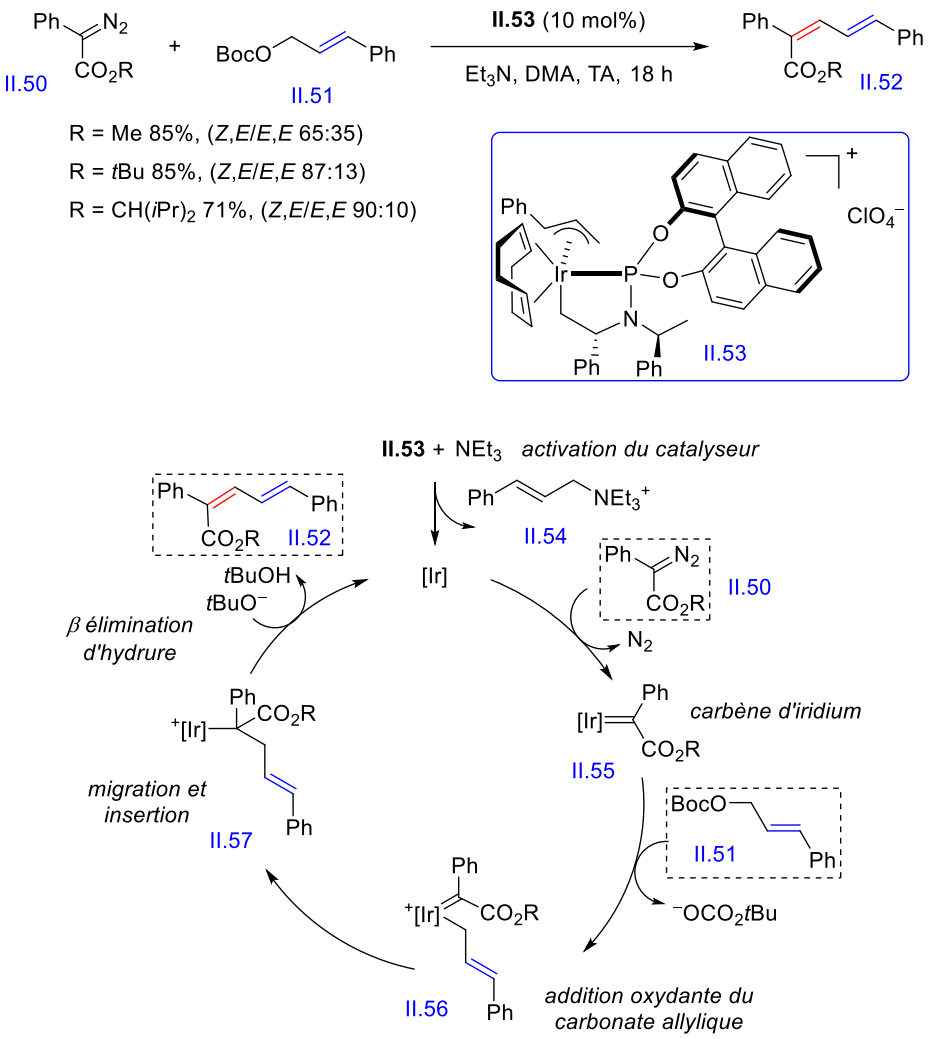


Schéma 20 : Méthode de Lundgren

Hodgson s'est intéressé à la réactivité d'époxydes terminaux avec le LTMP et un alcényl-lithien (ou alcényl-Grignard) conduisant à la formation de diènes 1,3 (*E*,*Z*).[29] Cette méthodologie a été appliquée à la synthèse de l'acétate de (3*E*, 5*Z*)-dodécadiényle, une phéromone d'insecte (schéma 21). Le mécanisme proposé démarre par la déprotonation en α de l'époxyde par le LTMP, suivi de l'addition de l'alcényl-lithien (ou alcényl-Grignard) entrainant l'ouverture de l'époxyde, et enfin une β-élimination générant la seconde double liaison.

[29] D.M. Hodgson ; M.J. Fleming ; S.J. Stanway, *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 4763–4773

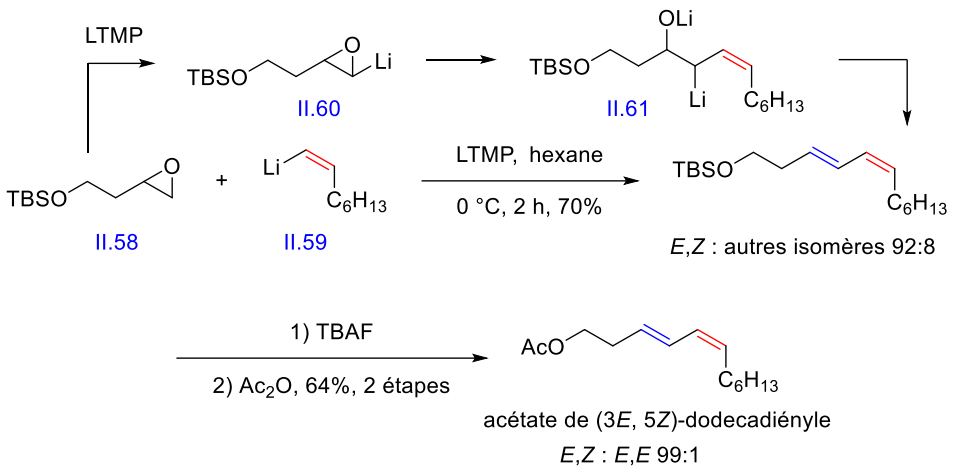


Schéma 21 : Synthèse de l'acétate de (3*E*, 5*Z*)-dodécadiényle par Hodgson

2.2.3. Réactions péricycliques

Les réactions péricycliques se caractérisent par la réorganisation concertée de liaisons au travers d'un état de transition cyclique. L'implication d'un mécanisme concerté permet ainsi la construction stéréospécifique de systèmes insaturés. Trois types de réactions péricycliques seront abordées avec dans chaque situation un exemple à l'appui : les réactions électrocycliques, de cycloréversion et les réarrangements sigmatropiques.

Pour réaliser la synthèse de la phostriécine, Boger s'est appuyé sur une stratégie d'ouverture de cycle électrocyclique d'un intermédiaire issu de l'addition de *n*-pentyllithium sur le tétrafluoroborate de pyrilium (schéma 22). Cette réaction s'opère via un mécanisme concerté permettant, au travers d'un système conjugué, d'ouvrir un cycle par rupture d'une liaison σ au profit d'une liaison π. Un bon rendement et une excellente sélectivité ont été obtenus.[30]

[30] C.P. Burke ; N. Haq ; D.L. Boger, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 2157–2159

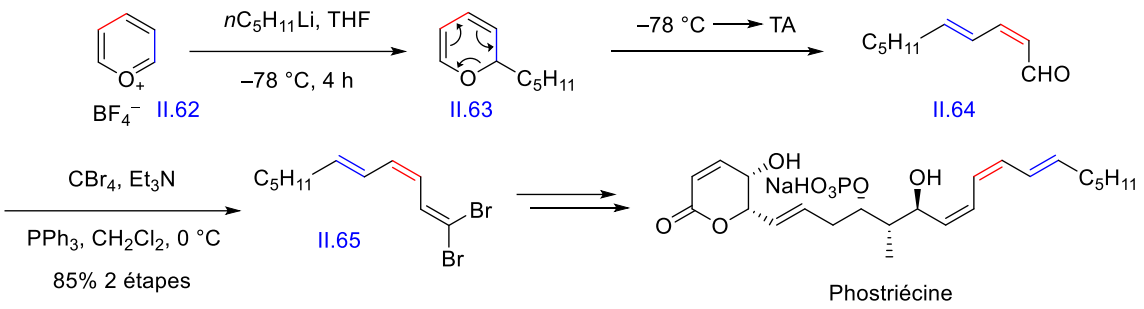


Schéma 22 : Synthèse de la phostriécine par Boger

Bloch et *al.* se sont appuyés sur une réaction de rétro Diels-Alder pour construire le diène 1,3 (*E*,*Z*), précurseur de l'acide monohydroxyeicosatetranoique (5-HETE), avec un bon rendement (schéma 23).[31]

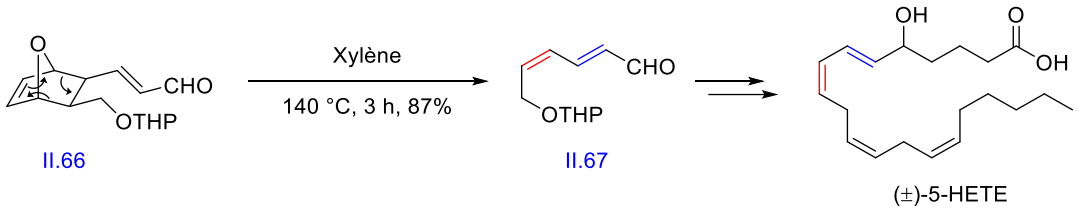


Schéma 23 : Synthèse du 5-HETE par Bloch *et al.*

La réaction d'oxonia-Cope consiste en un réarrangement sigmatropique [3,3] permettant de construire des alcools homoallyliques avec transfert de chiralité et contrôle de la géométrie des doubles liaisons (schéma 24).[32] Développée par Han, cette réaction implique l'équilibre entre 2 intermédiaires oxocarbéniums, la réaction étant orientée vers le composé linéaire au détriment du produit branché.

[31] R. Bloch ; G. Gasparini ; C. Girard, *Chem. Lett.*, **1988**, *17*, 1927–1930
[32] D. Woody ; A. Padarti ; H. Han, *Org. Lett.*, **2018**, *20*, 2472–2476

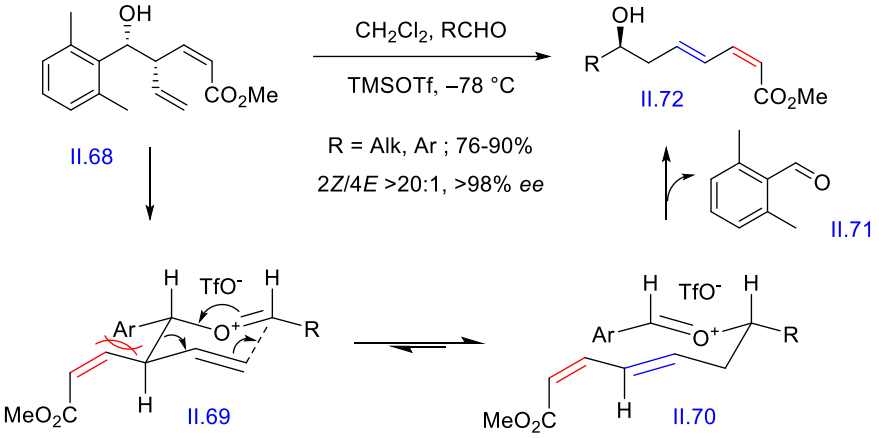


Schéma 24 : Réaction d'Oxonia Cope

2.2.4. Réactions d'oléfination de carbonyles

Les réactions d'oléfination de carbonyles sont également une approche très répandue pour accéder à différents types d'oléfines. Ces techniques ont l'avantage de tolérer une vaste gamme de fonctions, néanmoins la sélectivité n'est parfois pas optimale et l'économie d'atome est largement discutable. L'emploi de bases fortes ne joue pas non plus en leur faveur. Malgré tous ces défauts, ces réactions sont toujours fortement employées en synthèse.

Les réactions d'oléfination de carbonyles les plus populaires sont sans doute les réactions de Wittig et d'Horner-Wadsworth-Emmons (réaction HWE) permettant la synthèse d'une large gamme d'oléfines de géométrie *E* et *Z*. C'est donc sans surprise qu'on retrouve ces réactions au cœur de nombreuses synthèses totales.

Lors de la synthèse de la (–)-callystatine, Enders a employé successivement une réaction d'Ando et une réaction de Wittig pour construire respectivement les oléfines *Z* et *E* (schéma 25).[33] La réaction d'Ando est une variante de la réaction de Still-Gennari, permettant de former des esters (généralement) α,β insaturés de géométrie *Z*. Enders a montré que les conditions d'Ando augmentaient sensiblement la sélectivité *Z* de la réaction en comparaison aux conditions de Still-Gennari employées précédemment par Crimmins et Marshall passant d'un rapport *Z*/*E* 8:1 à un rapport *Z*/*E* 34:1.[34]

[33] J.L. Vicario ; A. Job ; M. Wolberg ; M. Müller ; D. Enders, *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 1023–1026
[34] M.T. Crimmins ; B.W. King, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 9084–9085

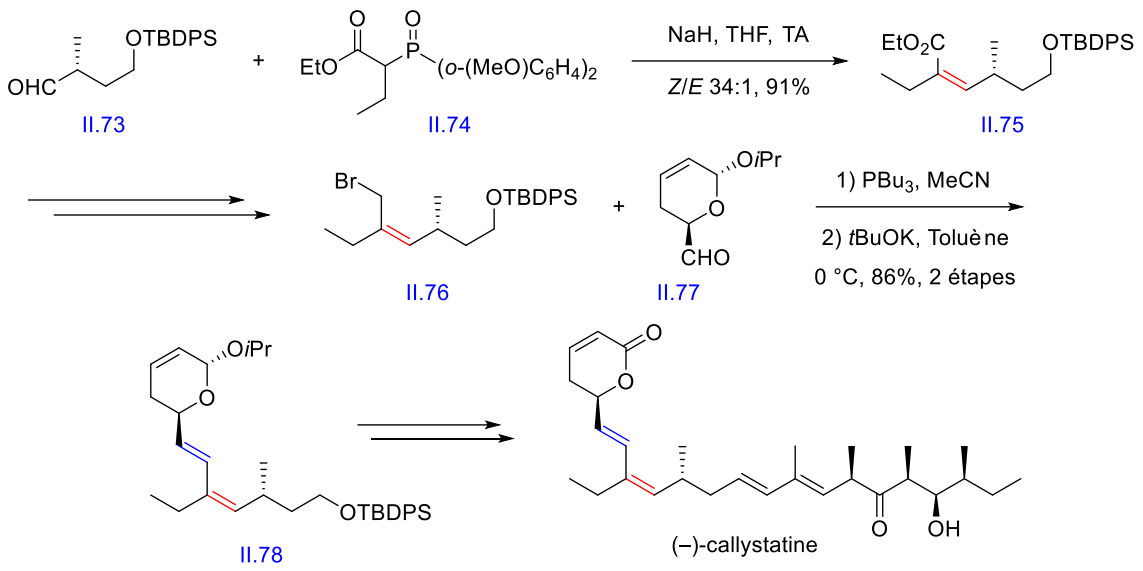


Schéma 25 : Synthèse de la (–)-callystatine par Enders

White a développé une version originale de la réaction de Wittig, permettant de synthétiser des diènes 1,3 *E*,*Z* (schéma 26). L'ylure de phosphonium est obtenu en additionnant un énolate mono ou dianion sur un sel de diénylphosphonium. L'ylure va ensuite réagir avec l'espèce carbonylée comme dans une réaction de Wittig classique.

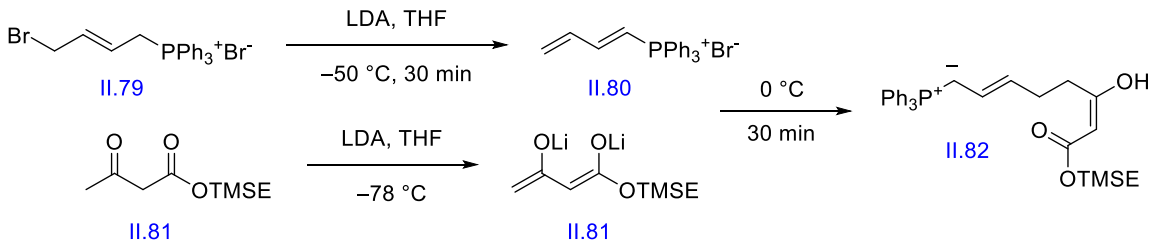


Schéma 26 : Formation d'un ylure de phosphonium par White

White a mis en avant sa méthodologie lors de la synthèse de la (+)-latrunculine.[35, 36]

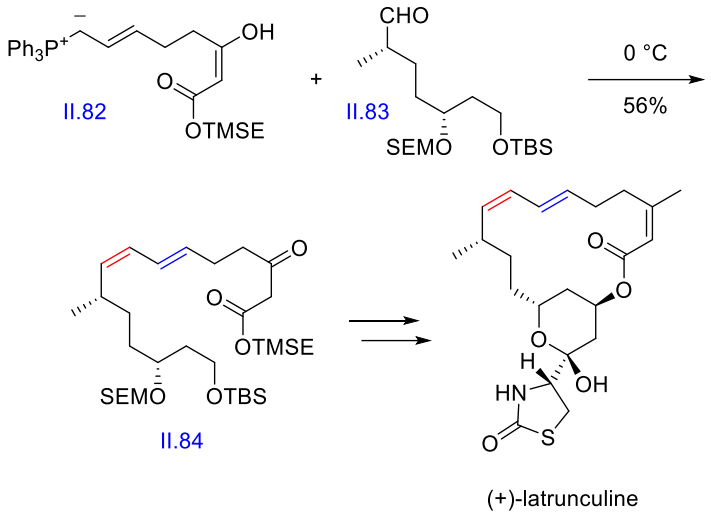


Schéma 27 : Synthèse de la (+)-latrunculine par White

La particularité de l'oléfination mise au point par Tian réside dans le choix de l'espèce électrophile ; les *N*-sulfonyles imines (schéma 28). Ces espèces ont l'avantage d'être plus réactives que l'aldéhyde correspondant en raison de la liaison carbone-azote plus simple à rompre et donc l'utilisation de conditions réactionnelles plus douces.[37]

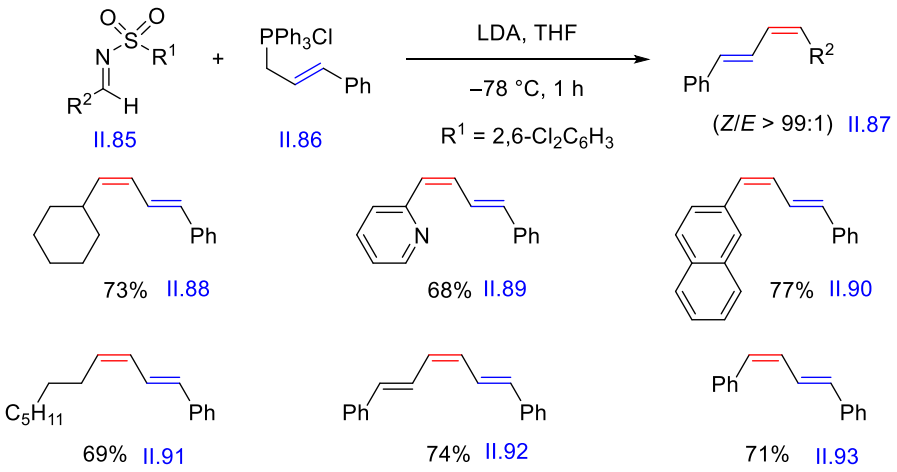


Schéma 28 : Réaction de pseudo-Wittig de Tian

---

[35] J.D. White ; M. Kawasaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 4991–4993
[36] J.D. White ; M. Kawasaki, *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 5292–5300
[37] D.-J. Dong ; H.-H. Li ; S.-K. Tian, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 5018–5020

Moins développée que les réactions de type Wittig, l'oléfination de Peterson offre une bonne alternative à celle-ci. L'avantage de cette dernière est le contrôle de la géométrie de la double liaison lors de l'étape d'élimination.[38] Yamamoto a mis au point la synthèse de β-hydroxysilanes via une réaction d'allylation d'un aldéhyde par un dérivé d'organo-titane. Un état de transition de type Zimmerman-Traxler conduit à une très bonne diastéréosélectivité. Le diène 1,3 *E,Z* est finalement obtenu par une réaction d'élimination en milieu basique. Cette réaction de Peterson un peu particulière, a permis la synthèse du spilanthol par Yamamoto (schéma 29).

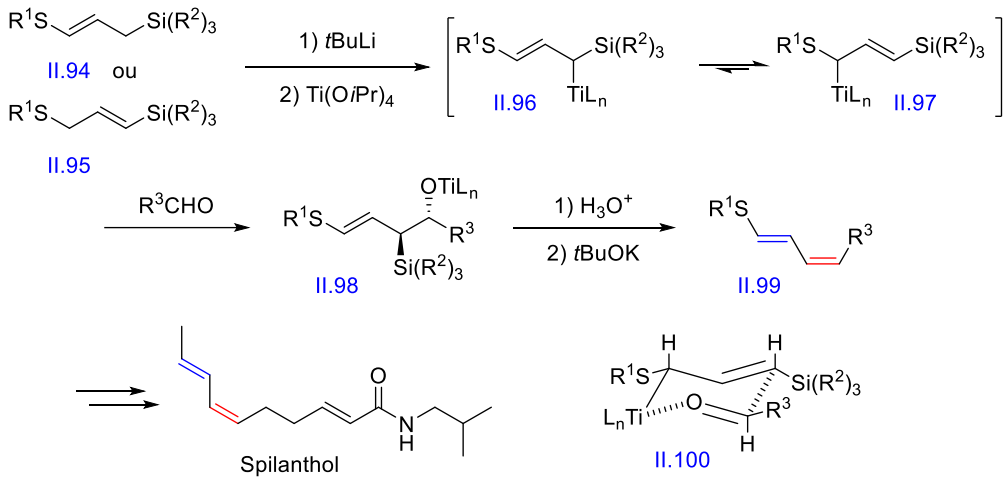


Schéma 29 : Synthèse du spilanthol par Yamamoto

L'oléfination de Julia-Lythgoe est une réaction entre une aryl-sulfone et un aldéhyde (ou cétone) qui en présence d'une base, conduit à la formation d'une β-hydroxyaryl-sulfone. L'élimination de cet intermédiaire à l'aide d'un amalgame de sodium ou d'iodure de samarium va ensuite conduire à la formation d'un alcène. Des procédures en 1 étape comme la réaction de Julia-Kocieński, ont permis de simplifier le protocole expérimental. Cette variante a été employée dans la synthèse du iejimalide B par Schweitzer *et al.* avec un rendement et une sélectivité corrects (schéma 30).[39]

[38] Y. Ikeda ; J. Ukai ; N. Ikeda ; H. Yamamoto, *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 731–741
[39] D. Schweitzer ; J.J. Kane ; D. Strand ; P. McHenry ; M. Tenniswood ; P. Helquist, *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 4619–4622

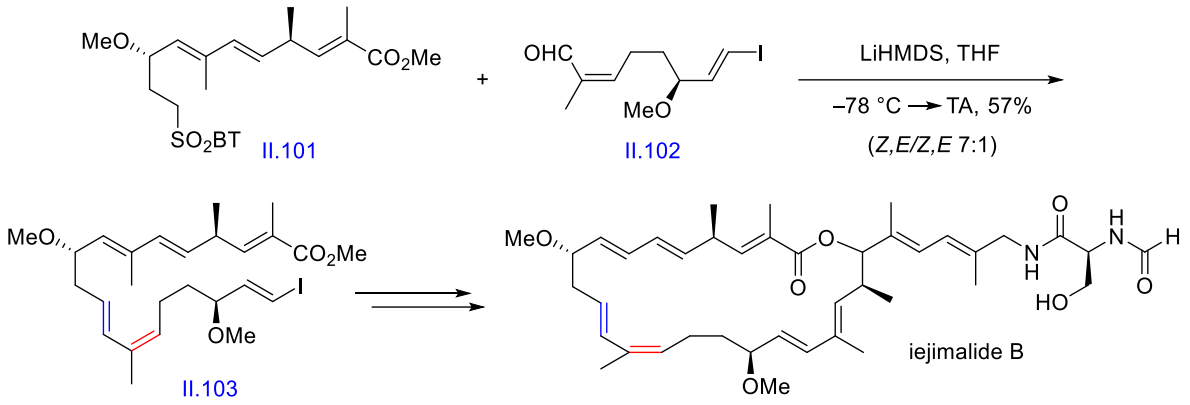


Schéma 30 : Synthèse du iejimalide B par réaction de Julia

2.2.5. Stratégies d'élimination

Les réactions d'élimination constituent une stratégie à part entière pour former des oléfines *E* et *Z*.[40] La synthèse de l'archazolide A par Menche comporte une séquence d'aldolisation-crotonisation permettant d'obtenir le motif diène 1,3 *E*,*Z* (schéma 31).

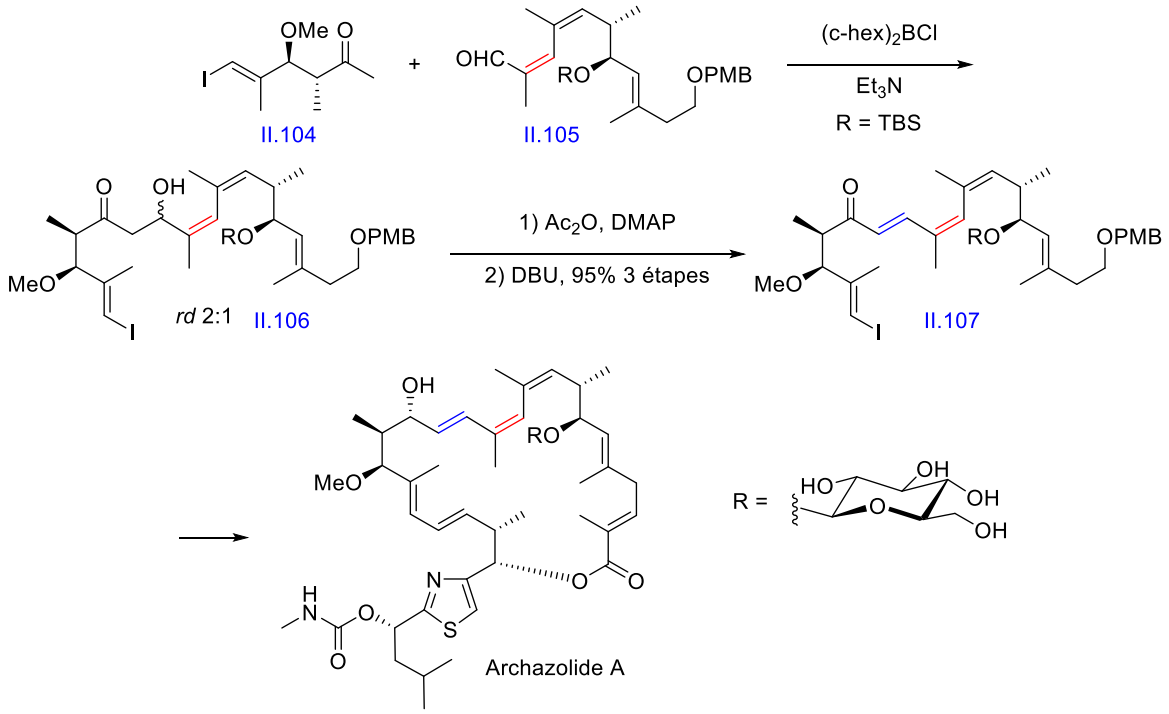


Schéma 31 : Synthèse de l'archazolide A par réaction d'aldolisation-crotonisation

[40] D. Menche ; J. Hassfeld ; J. Li ; K. Mayer ; S. Rudolph, *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 7220–7229

2.2.6. Réaction d'isomérisation

Si dans certaines situations le phénomène d'isomérisation est à éviter, il peut également servir l'intérêt du chimiste organicien pour construire des systèmes polyéniques tel que le motif diène 1,3 *E*,*Z*. Dans ce contexte, Dias a observé l'isomérisation fortuite, en conditions acides, d'une double liaison *E* en *Z* permettant la synthèse de la (–)-marinisporolide C (schéma 32).[41] D'autres facteurs tels que la lumière ou la température peuvent également être responsables de l'isomérisation des systèmes conjugués.

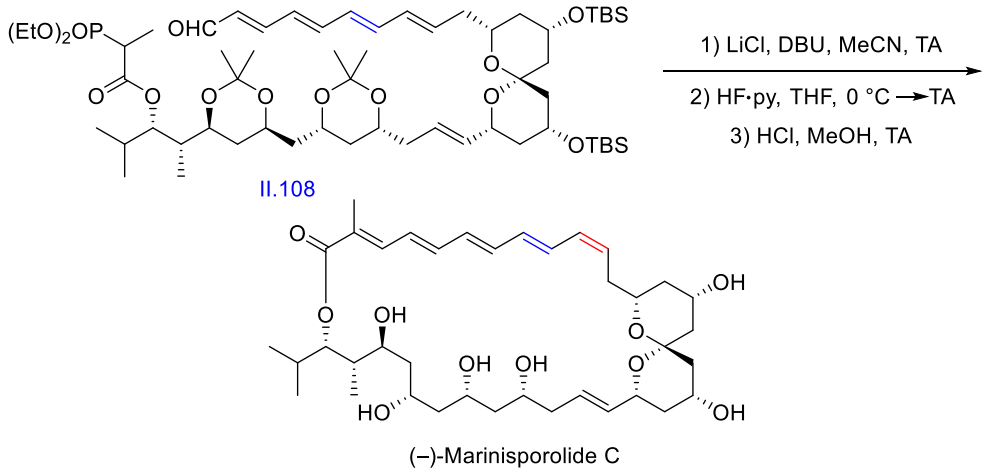


Schéma 32 : Synthèse du marinisporolide C par isomérisation

2.2.7. Réaction de métathèse

Les réactions de métathèse sont largement utilisées dans l'univers de la synthèse totale. Le risque, lorsque l'on utilise la stratégie de métathèse avec des composés polyéniques, est de réaliser une contraction de cycle (indésirée) par réaction avec une double liaison interne. Des phénomènes d'isomérisation peuvent également avoir lieu. Pour parer à ces problèmes, Fürstner a eu recours à un diène protégé par un silane lors de la synthèse de la lactimidomycine (schéma 33).[42] De cette manière, une bonne sélectivité *E*,*Z* est obtenue et la contraction de cycle est minime. Le groupement silane peut ensuite être enlevé par du TBAF ou être utilisé lors d'un couplage ultérieur de Hiyama-Denmark.

[41] L.C. Dias ; E.C. de Lucca Jr., *J. Org. Chem.*, **2017**, *82*, 3019–3045
[42] D. Gallenkamp ; A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 9232–9235

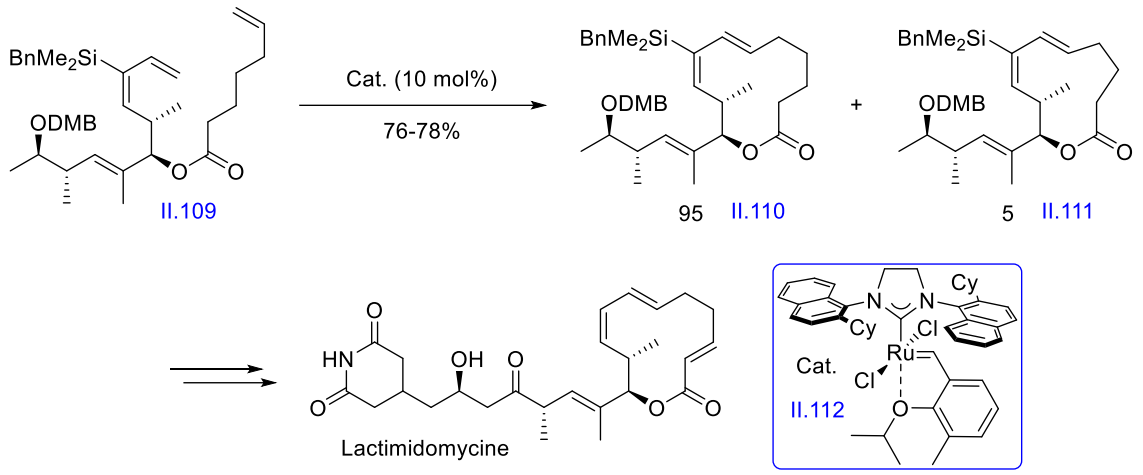


Schéma 33 : Synthèse de la lactimodomycine par métathèse

2.2.8. Réaction de réduction yne-ène

Il existe de nombreuses réactions de réduction *cis* permettant de convertir un alcyne en alcène de géométrie *Z* : hydrogénation avec le catalyseur de Lindlar, réduction au moyen de zinc activé en présence d'argent et de cuivre, réduction au P-2 nickel, séquence d'hydroboration/protonolyse,… De nombreuses synthèses totales comportent la séquence composée des réactions de Sonogashira et d'une réduction de la triple liaison en oléfine permettant de former des diènes 1,3 *E*,*Z*. La synthèse du mandelalide A d'Altmann en est un bon exemple (schéma 34).[43]

[43] T.M. Brütsch ; P. Bucher ; K.-H. Altmann, *Chem. Eur. J.*, **2016**, *22*, 1292–1300

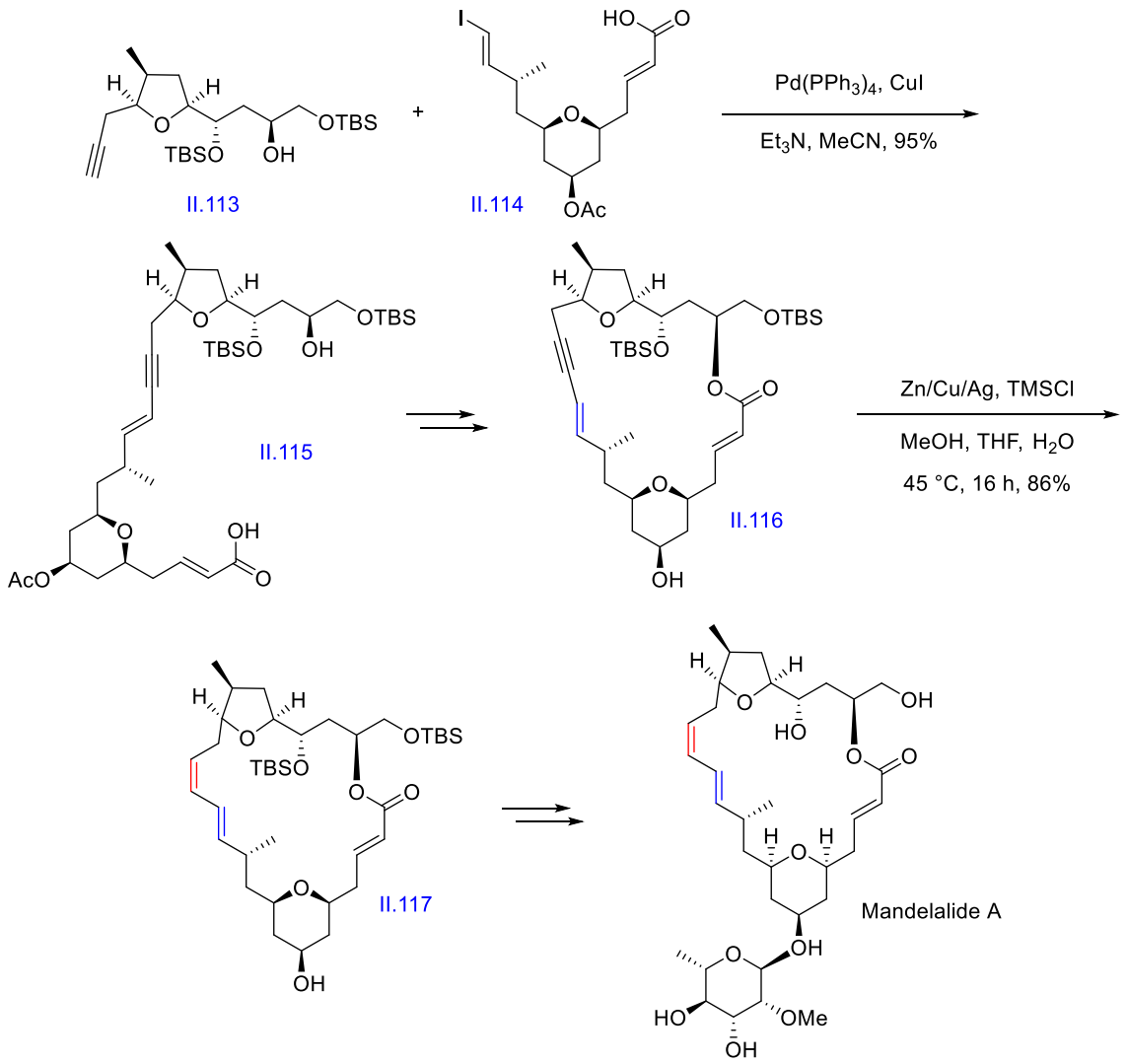


Schéma 34 : Synthèse du mandelalide A par reduction yne-ène

2.2.9. Addition 1,6

L'addition de nucléophiles sur des dérivés enynes est une méthode efficace pour construire des diènes 1,3 *E,Z* avec cependant des résultats variables concernant la géométrie *Z*.[44, 45] L'addition organocatalysée d'azlactones sur des enynes de *N*-acylpyrazoles mise au point par Ooi a néanmoins conduit à d'excellents résultats aussi bien en termes de rendements, que de sélectivités (schéma 35).[46]

---

[44] L.-H. Zhou ; X.-Q. Yu ; L. Pu, *Tetrahedron Lett.*, **2010**, *51*, 425–427
[45] A.S. Chavan ; J.-C. Deng ; S.-C. Chuang, *Molecules*, **2013**, *18*, 2611–2622
[46] D. Uraguchi ; R. Shibazaki ; N. Tanaka ; K. Yamada ; K. Yoshioka ; T. Ooi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2018**, *57*, 4732–4736 ; *Angew. Chem.*, **2018**, *130*, 4822–4826

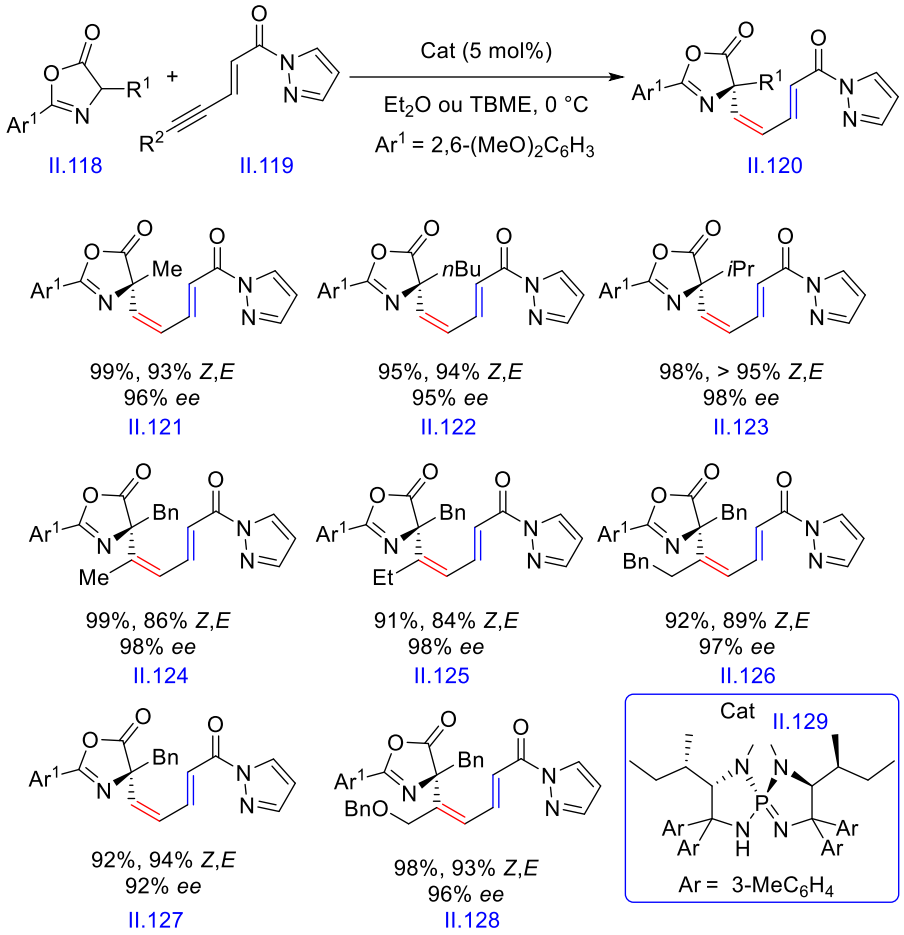


Schéma 35 : Addition 1,6 organocatalysée de Ooi

2.2.10. Conclusion

Il existe de nombreuses méthodes pour générer les diènes 1,3 *E*,*Z* comme les couplages croisés et les oléfinations de carbonyle pour ne citer que les plus utilisées. Leur application en synthèse totale peut toutefois conduire à de faibles sélectivités, des rendements plus faibles, des réactions parasites, etc. Ces problèmes peuvent parfois être surmontés par de simples ajustements, cependant dans le cas de composés hautement fonctionnalisés, il est difficile de faire des prédictions sans risque. Une bonne analyse rétrosynthétique, des plans de synthèse adéquats, un brin de chance et beaucoup de travail sont donc les clés pour une synthèse réussie.

2.3. Rétrosynthèse de la macrotermycine A

Comme déjà mentionné précédemment, les principales difficultés pour réaliser la synthèse de la macrotermycine A reposent essentiellement sur la formation des systèmes polyéniques et l'obtention des centres stéréogènes. Les objectifs de notre rétrosynthèse consistent en une stratégie courte et devant permettre de surmonter plusieurs problèmes à la fois.

L'addition de l'amino-sucre étant prévue à l'aide d'une enzyme de type glycosyl transférase, notre travail correspondrait donc à la synthèse de l'aglycone de la macrotermycine A. Celle-ci reposerait sur la formation de 2 fragments principaux, le fragment C12-C19 (fragment 1) et le fragment C1-C11 (fragment 2) issus d'une déconnexion au niveau des carbones 11 et 12 de la chaîne poylènique et une déconnexion de la fonction amide (schéma 36).

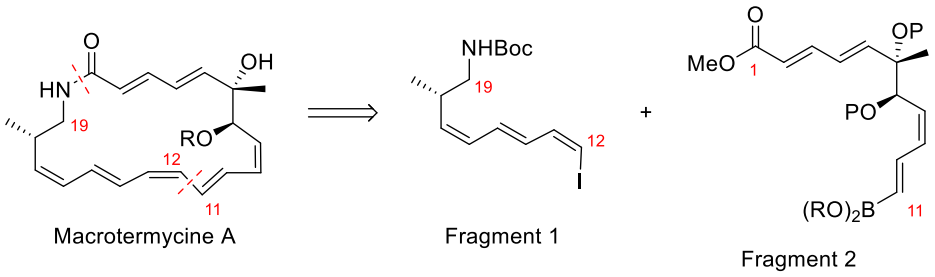


Schéma 36 : Rétrosynthèse en 2 fragments de la macrotermycine A

Le choix d'aborder la synthèse par ces 2 déconnexions s'explique par différents paramètres à commencer par la taille des 2 fragments. Le choix d'une synthèse convergente permet également de limiter le nombre d'étapes successives à partir d'un seul composé. De cette manière, il est également possible de travailler en parallèle sur chaque fragment. L'assemblage des 2 fragments est également un facteur essentiel et dans notre cas, nous avons parié sur la combinaison d'un couplage de Suzuki (ou de Stille) et d'une réaction d'amidification. Ensuite, comme énoncé précédemment, une partie de notre travail consiste à fournir des intermédiaires de synthèse permettant de comprendre la biosynthèse. L'hypothèse probable de cette dernière suggère une construction pas à pas à partir de la fonction amine (figure 3), soit de manière similaire au fragment 1. Ce choix permet au départ d'une synthèse commune d'obtenir différents dérivés de l'intermédiaire biologique (5. Synthèse des intermédaires de la biosynthèse) et ainsi de pouvoir faciliter la compréhension des mécanismes réactionnels à l'œuvre dans la biosynthèse.

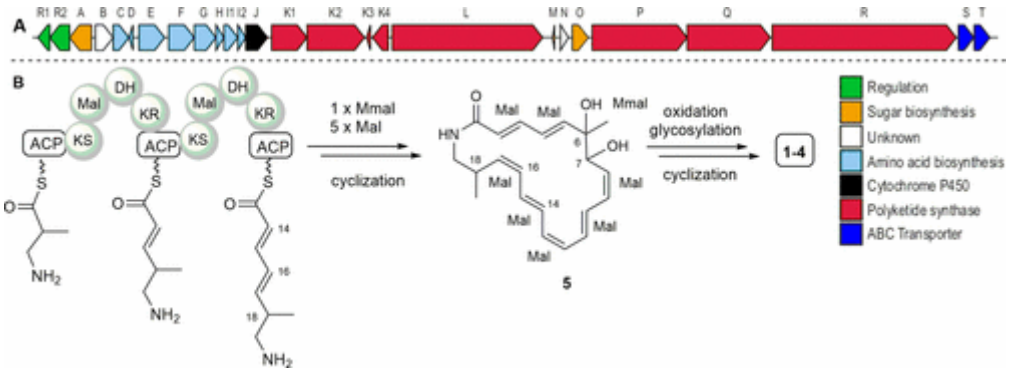


Figure 3 : Biosynthèse de la macrotermycine A[4]

Le principal défi pour réaliser la synthèse du fragment 1 réside dans le triène *Z*, *E*, *Z*. Pour surmonter cet obstacle, nous nous sommes inspirés des travaux réalisés par Tsuboi *et al* permettant de convertir en 2 étapes, un alcool propargylique en un ester diénique de géométrie *E*, *Z*. L'étape clé du second fragment s'inspire des travaux de Bolm *et al.* sur la réaction de Mukaiyama vinylogue asymétrique catalysée au cuivre. Cette réaction permettrait de fixer en une étape, les 2 centres chiraux et la double liaison *Z*. Ces 2 méthodologies constituent les piliers de notre plan de synthèse. Elles seront abordées en détails dans les chapitres suivants (3. Synthèse du fragment 1 et 4. Synthèse du fragment 2).

[4] C. Beemelmanns ; T.R. Ramadhar ; K.H. Kim ; J.L. Klassen ; S. Cao ; T.P. Wyche ; Y. Hou ; M. Poulsen ; T.S. Bugni ; C.R. Currie ; J. Clardy, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1000–1003, Supporting Information

3. Synthèse du fragment 1

Dans cette partie, nous nous concentrerons sur le premier fragment de la macrotermycine A, le fragment C12-C19. La synthèse de ce composé étant assez complexe, celle-ci va être approchée en différentes étapes. Nous allons tout d'abord nous concentrer sur la préparation de l'un de ses précurseurs ; l'aldéhyde **III.4**. Nous enchaînerons ensuite sur la formation de l'ester diénique **III.1** pour finalement compléter ce chapitre avec la synthèse du premier fragment (schéma 37). A chaque étape de notre parcours, nous passerons en revue différentes stratégies disponibles dans la littérature, qui nous ont permis de réaliser cette séquence et ensuite discuter en détails nos travaux au laboratoire.

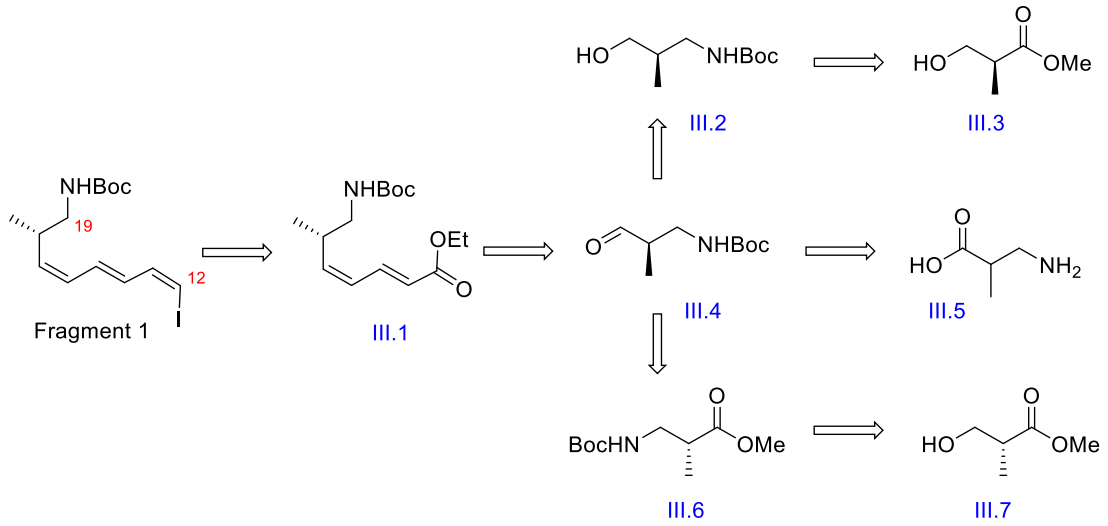


Schéma 37 : Analyse rétrosynthétique du fragment 1

3.1. Synthèse de l'aldéhyde, données bibliographiques

Différents précurseurs ont été employés dans la synthèse de l'aldéhyde **III.4**. L'un d'entre eux, l'ester **III.3**, appelé communément ester de Roche, mérite une attention particulière (schéma 38). En effet, ce composé présente plusieurs qualités très appréciées en synthèse.[47] D'une part, il possède un centre stéréogène qui permet d'éviter le recours d'une réaction de

[47] Liste non exhaustive de synthèses totales au départ de l'ester de Roche : a) Y. Shin ; J.-H. Fournier ; Y. Fukui ; A.M. Brückner ; D.P. Curran, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 4634-4637 ; b) L. Ferrié ; S. Reymond ; P. Capdevielle ; J. Cossy, *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, *2003*, 2193-2208 ; c) I. Paterson ; G.J. Florence, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 3441-3443

"méthylation" asymétrique donnant potentiellement un mélange de 2 énantiomères. D'autre part la présence d'un alcool et d'un ester de part et d'autre de ce composé permet de travailler indépendamment sur l'une ou l'autre fonction et de moduler à souhait cette molécule. Cette caractéristique va être mise en avant dans les 2 premières synthèses que nous allons aborder.

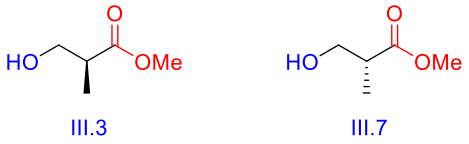


Schéma 38 : (*S*) et (*R*) esters de Roche

La synthèse des cryptophycines A et C, publiée en 1995 par l'équipe de Tius, fait appel à une séquence réactionnelle assez intéressante centrée sur la fonction ester.[48] En effet, l'ester est tout d'abord transformé en amide en présence d'une solution d'ammoniac dans le méthanol. Cet amide est ensuite réduit en amine sous l'effet d'un complexe de BH_3·THF dans le THF. L'amine tout juste formée est alors protégée par un groupement Boc. Le composé d'intérêt est ainsi obtenu avec un rendement de 50% sur 3 étapes au départ de l'ester de Roche. Cette séquence a été employée par l'équipe de Waldmann lors de la synthèse du cyclamenol A.[49]

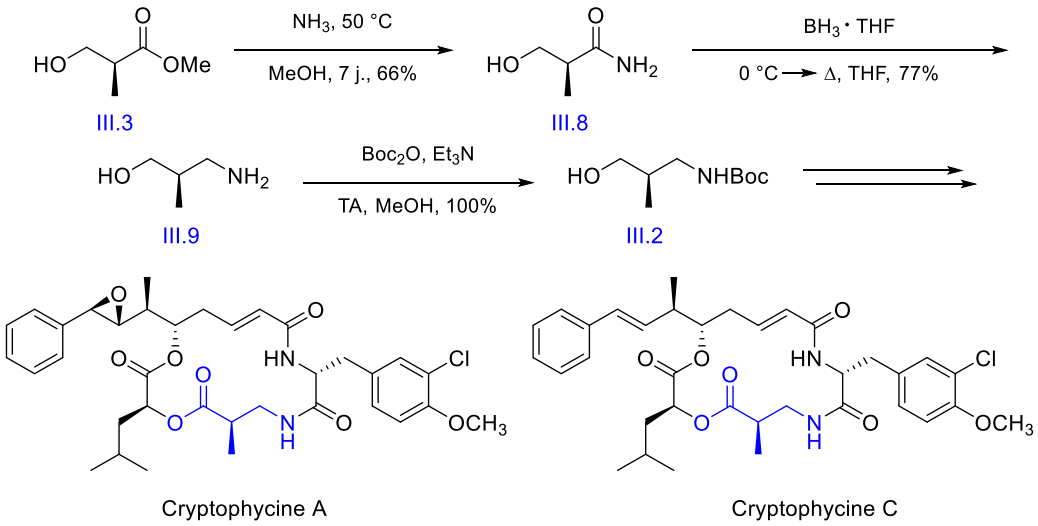


Schéma 39 : Synthèse des Cryptophycines A et C par Tius *et al.*

[48] R.A. Barrow ; T. Hemscheidt ; J. Liang ; S. Paik ; R.E. Moore ; M.A. Tius, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 2479-2490
[49] M. Nazaré ; H. Waldmann, *Chem. Eur. J.*, **2001**, *7*, 3363–3376

En 2004, l'équipe de Bischoff prouva une fois de plus la polyvalence de l'ester de Roche lors de la synthèse de la cryptophycine B (schéma 40).[50] La séquence réactionnelle qui nous intéresse, se focalise cette fois-ci sur la fonction alcool du composé. En effet, cet alcool est tout d'abord tosylé avec un excellent rendement (91%). Ce bon groupe partant va alors être substitué sous l'action d'azoture de sodium dans le DMSO. Finalement, l'usage de palladium sur charbon sous atmosphère d'hydrogène a permis la réduction de l'azoture en amine qui est, dans un même temps, protégée par un groupement Boc. Une séquence similaire a depuis lors, été employée par l'équipe de Maier dans la synthèse de la cryptophycine 3.[51]

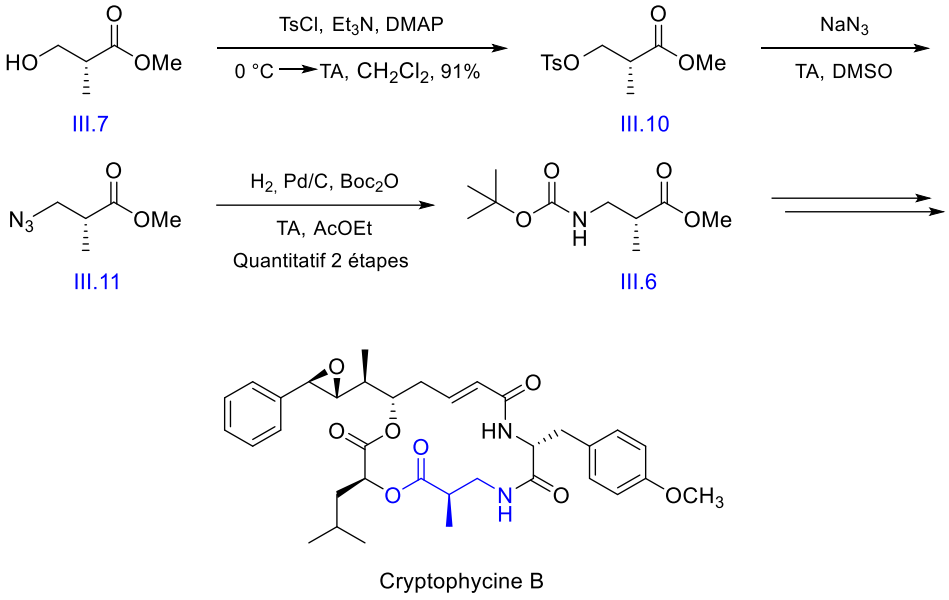


Schéma 40 : Synthèse de la Cryptophycine B par Bischoff *et al.*

Pour compléter ces stratégies confirmant la polyvalence de l'ester de Roche et son utilisation comme brique chirale en synthèse de produit naturels, l'équipe de Chruma s'intéressa au mécanisme de biosynthèse de la (+)-symbioimine.[52] Dans ce contexte, une séquence réactionnelle au départ de l'acide 3-amino-2-méthylpropanoique racémique fut mise en œuvre (schéma 41). Cette procédure débute par une protection de l'amine par un groupement Boc avec un rendement de 93%. L'acide est ensuite converti en amide de Weinreb puis finalement

[50] A.K. Ghosh ; A. Bischoff, *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, *2004*, 2131-2141
[51] P. Danner ; M. Bauer ; P. Phukan ; M.E. Maier, *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, *2005*, 317-325
[52] J.P. Burke ; M. Sabat ; D.A. Iovan ; W.H. Myers ; J.J. Chruma, *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 3192–3195

réduit en aldéhyde sous l'action du $LiAlH_4$ avec de très bons rendements sur les 2 dernières étapes (91% et 88% respectivement). Cette procédure a malheureusement conduit à l'intermédiaire **III.15** qui n'était pas le produit souhaité, c'est pourquoi cette séquence n'a été réalisée qu'avec un composé racémique.

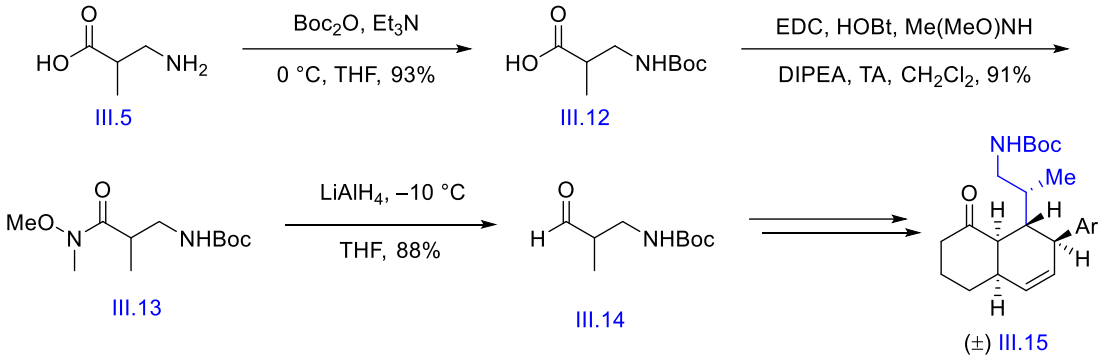


Schéma 41 : Etude de la biosynthèse de la (+)-symbioimine par Chruma *et al.*

3.2. Synthèse de l'aldéhyde, travail expérimental

Avant d'entamer l'analyse de nos travaux, il convient de préciser un point important qui nous a incité à développer, en plus de notre stratégie de synthèse principale sur l'ester de Roche, une voie de synthèse secondaire focalisée sur 2 molécules modèles, le 3-aminopropan-1-ol **III.16** et sa forme protégée, le *tert*-butyl (3-hydroxypropyl)carbamate **III.17**. Deux raisons nous ont conduit à étudier ces 2 voies en parallèle. D'une part, d'un point de vue économique, l'ester de Roche est assez onéreux, surtout s'agissant d'un produit de départ d'une synthèse totale et qui sera sans doute utilisé en grande quantité (schéma 42). Le prix du méthyl 3-hydroxypropanoate **III.18**, qui correspond à l'ester de Roche sans le substituant méthyle sur le carbone central, est également très élevé et n'était donc pas intéressant.

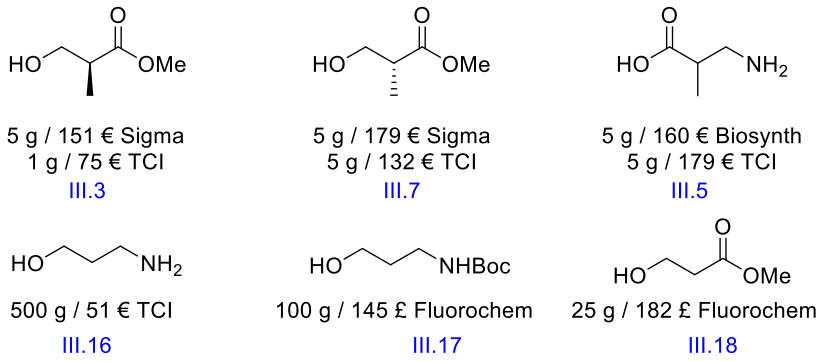


Schéma 42 : Petit point sur le prix des produits de départ

D'autre part comme indiqué dans l'introduction, ce travail de thèse s'inscrit dans le cadre d'une collaboration avec l'équipe de Christine Beemelmanns. Un des objectifs de ce travail est de pouvoir étudier la biosynthèse de la macrotermycine. Selon des études préliminaires,[53] la biosynthèse débuterait par la formation du 3-amino-2-méthylpropionate que l'on peut considérer comme la brique initiale.[4] C'est à partir de ce composé que va se former la macrotermycine. Il est donc intéressant de modifier cette " brique initiale " et d'étudier son comportement dans le chemin biosynthétique. Nous avons ainsi fourni à l'équipe de Christine Beemelmanns différents petites briques moléculaires pour l'étude de la biosynthèse des macrotermycines. La synthèse de ces intermédiaires sera abordée dans le chapitre 5 de ce manuscrit.

La stratégie est donc de trouver des conditions réactionnelles efficaces avec notre molécule test, de les optimiser et de les reproduire ensuite sur notre molécule d'intérêt, en espérant avoir des résultats similaires. Tout au long de ce chapitre, nous allons donc osciller entre l'analyse des résultats de nos molécules tests et ceux de notre molécule cible.

3.2.1. Synthèse de Tius *et al.*, voie a

En regardant de plus près la synthèse de Tius, nous constatons rapidement l'inconvénient des conditions réactionnelles de la première réaction. En effet, une durée de 7 jours est nécessaire pour convertir l'ester en amide avec un rendement de 66% (schéma 43). C'est pourquoi nous avons essayé différentes conditions réactionnelles dans le but de parvenir à un meilleur résultat.

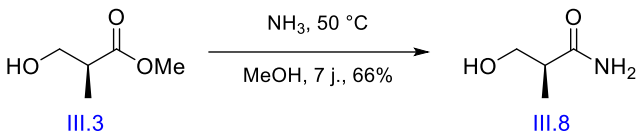
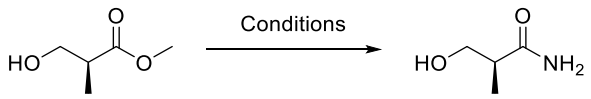


Schéma 43 : Amidification réalisée par Tius *et al.*

[53] Y. Ogasawara ; K. Katayama ; K.H. Kim ; A. Minami ; M. Otsuka ; T. Eguchi ; K. Kakinuma, *Chem. Biol.* **2004**, *11*, 79–86
[4] C. Beemelmanns ; T.R. Ramadhar ; K.H. Kim ; J.L. Klassen ; S. Cao ; T.P. Wyche ; Y. Hou ; M. Poulsen ; T.S. Bugni ; C.R. Currie ; J. Clardy, *Org. Lett.*, **2017**, *19*, 1000–1003

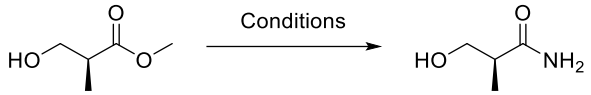
Dans un premier temps, nous avons privilégié les conditions anhydres afin d'éviter le phénomène de saponification de l'ester, la solution d'ammoniaque étant basique. En nous inspirant de différents travaux trouvés dans la littérature,[54, 55, 56] nous avons réalisé une série de tests résumés dans le tableau suivant :



Entrée	Conditions	Rendements
1	NH_3 (g.), CH_3CH_2OH, 40 °C	ND
2	NH_3 (2 M), MeOH, TA, 14 j.	< 20%
3	Mg_3N_2, Reflux, MeOH	31%

Ces conditions ne nous ont malheureusement pas donné satisfaction. En effet, que la source d'ammoniac soit gazeuse, en solution ou solide, le rendement est resté assez faible. Nous nous sommes donc tournés vers des conditions aqueuses, espérant une saponification assez limitée. S'inspirant des travaux de Sriram,[57] des conditions simples à mettre en œuvre ont été mises au point pour réaliser la réaction d'amidification (entrée 1). D'abord employées sur une molécule test, le 2-hydroxypropanoate de méthyle, ces conditions ont ensuite été appliquées sur l'ester de Roche.

[54] Y.-Y. Yeung ; S. Hong ; E.J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 6310-6311
[55] X. Zheng ; M.A. Kerr, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 3777–3779
[56] G.E. Veitch ; K.L. Bridgwood ; S.V. Ley, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 3623–3625
[57] G. Samala ; P.B. Devi ; R. Nallangi ; J.P. Sridevi ; S. Saxena ; P. Yogeeswari ; D. Sriram, *Bioorg. Med. Chem.*, **2014**, *22*, 1938-1947



Entrée	Conditions	Rendements
1	NH_3 (aq.), THF, TA, 2 j.	77%
2	NH_3 (aq.), MeCN, TA, 2 j.	40%
3	NH_3 (aq.), THF, 5 °C, 7 j.	< 20%
4	NH_3 (aq.), THF, 100 °C, 1 j.	< 20%
5	NH_3 (aq.), LiCl, THF, TA, 2 j.	61%

Notre première déception fut de constater la formation de l'acide carboxylique résultant de la réaction de saponification. Ce dernier est présent dans un ratio 4:1 entre l'amide et l'acide. Le problème lié à la présence de ce mélange est double : d'une part, le rendement s'en trouve réduit et d'autre part, la purification de ce mélange amide/acide s'est avérée plus ardue que prévue. En effet, l'amide aussi bien que l'acide sont extrêmement solubles dans l'eau et ne permettent donc pas un traitement traditionnel. Ensuite, la séparation par distillation sous vide (0.3 mmHg à 110 °C) est certes efficace mais entraîne une dégradation de l'amide tandis qu'une purification par colonne chromatographique ne permet pas une séparation efficace de ces composés.

Différentes conditions réactionnelles ont alors été testées afin de pallier ce problème. Nous avons observé que contrairement à notre molécule test, le remplacement du THF par l'acétonitrile ne donnait pas un meilleur résultat. Ce constat concerne aussi bien le rendement (77% vs 40%), que le rapport amide/acide (4:1 vs 2:1). Nous avons ensuite remarqué que modifier la température de la réaction ne résolvait pas non plus ce problème. En effet, à basse température, la réaction était très largement ralentie, sans influencer le rapport amide/acide. A reflux, au contraire, la réaction était bien accélérée mais accompagnée d'une plus grande quantité de produits de dégradation. Enfin l'emploi de LiCl ne semblait pas non plus être la solution. Malgré ce problème, nous avons rempli notre objectif de départ à savoir obtenir un meilleur rendement et diminuer le temps de réaction. En effet, en suivant les conditions de l'entrée 1, un rendement de 77% est obtenu (66% pour Tius) après 2 jours d'agitation (7 jours

pour Tius). C'est pourquoi, nous avons poursuivi notre synthèse en conservant les conditions de l'entrée 1. Un rendement similaire a été obtenu à basse (200 mg de produit de départ) comme à grande échelle (2.14 g de produit de départ).

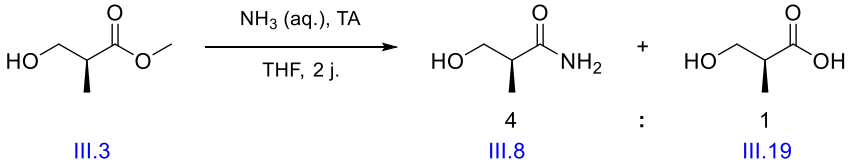


Schéma 44 : Réactions d'amidification et de saponification

Malgré la présence d'acide carboxylique, nous nous sommes donc tournés vers l'étape de réduction. Malheureusement, nous ne sommes jamais parvenus à reproduire les résultats de Tius *et al*. Dans ces conditions, le produit a bien été observé mais sous forme de traces. S'inspirant des travaux de Courillon,[58] nous nous sommes alors tournés vers l'utilisation de $NaBH_4$ pour remplacer le BH_3, toutefois sans plus de succès.

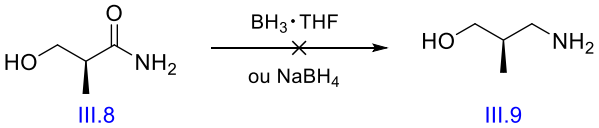


Schéma 45 : Tentative de réduction de l'amide

La solution à ce problème fut d'employer le $LiAlH_4$. En effet, les produits formés, le diol et l'amino alcool sont extrêmement polaires. Ils sont dès lors très solubles dans l'eau. Il est donc très compliqué de les extraire de la phase aqueuse même en saturant celle-ci de NaOH ou NaCl (« salting out effect ») comme décrit par Tius *et al*. Lors de la neutralisation par de l'eau des espèces réductrices, des sels de bore ou d'aluminium sont ainsi formés. L'avantage des sels d'aluminium par rapport aux sels de bore sont leur (quasi) insolubilité dans l'eau, ainsi même si le produit reste dans la phase aqueuse, les sels d'aluminium pourront être filtrés, donnant ainsi une solution biphasique contenant le diol et l'amino alcool désiré. Il ne reste alors qu'à évaporer les solvants pour obtenir les produits attendus. Il était donc nécessaire de choisir

[58] S. Balieu ; K. Toutah ; L. Carro ; L.M. Chamoreau ; H. Rousselière ; C. Courillon, *Tetrahedron Lett.*, **2011**, *52*, 2876-2880

judicieusement le traitement du milieu réactionnel. La méthode de Fieser fut donc employée.[59] Elle consiste à ajouter successivement de l'eau et une solution aqueuse de NaOH pour neutraliser les hydrures d'aluminium restant. Les sels d'aluminium sont ensuite filtrés sur Célite, et le filtrat est évaporé conduisant au mélange diol/amino alcool.

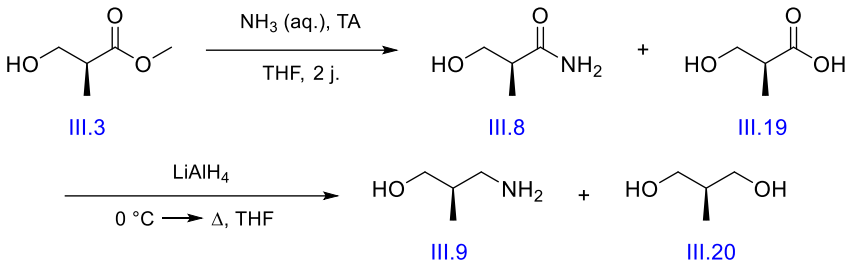
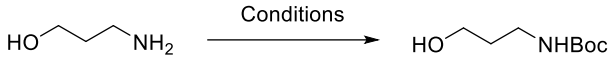


Schéma 46 : Amidification et réduction

Pour vérifier l'efficacité du traitement réactionnel, des expériences ont été menées pour établir le temps nécessaire pour parvenir à une neutralisation complète des dérivés d'aluminium et la conclusion fut que 2 heures d'agitation étaient suffisantes. Aucune tentative de purification de ce mélange n'a été entreprise à ce stade. Ces composés ont directement été employés dans l'étape suivante, à savoir la réaction de protection de l'amine sous forme de Boc. Le choix de ce groupement protecteur s'explique par sa fréquente utilisation dans la synthèse de composés polyéniques. Cette réaction a été testée sur notre composé modèle avec 3 conditions réactionnelles différentes. Les 2 premières ont été réalisées en conditions anhydres, dans un solvant organique seul (le dichlorométhane ou le méthanol) et la troisième dans des conditions de type Schotten-Baumann à savoir un mélange de THF et d'eau.

[59] http://chem.chem.rochester.edu/~nvd/pages/workup.php?page=aluminum_hydride_reduction



Entrée	Conditions	Rendements
1[60]	Boc_2O, Et_3N, CH_2Cl_2, 0 °C à TA	40%
2[48]	Boc_2O, Et_3N, MeOH, TA	78%
3[61]	Boc_2O, THF/H_2O 1.7:1, TA	89%

Il s'est avéré que la réaction réalisée en présence d'eau et sans base (entrée 3) conduisait au meilleur rendement. Ce constat est très intéressant dans le cadre de la synthèse du composé **III.2**. En effet, si l'on revient au traitement de la réaction de réduction, on s'aperçoit que l'évaporation du filtrat, un mélange THF/H_2O, est long et fastidieux. Il est donc difficile d'obtenir un environnement parfaitement anhydre pour réaliser la réaction de protection de l'amine. Ce problème est donc résolu en utilisant des conditions aqueuses, puisqu'il n'était plus nécessaire d'éliminer toute trace d'eau pour effectuer cette réaction. Un lavage de la phase organique par une solution aqueuse d'acide citrique 10% nous a permis de nous débarrasser du diol, celui-ci n'ayant pas été altéré dans ces conditions réactionnelles.

Un rendement de 53% a finalement été obtenu pour l'ensemble des 3 étapes à partir de l'ester de Roche dans des quantités variables allant jusqu'à 1,75 g de produit protégé.

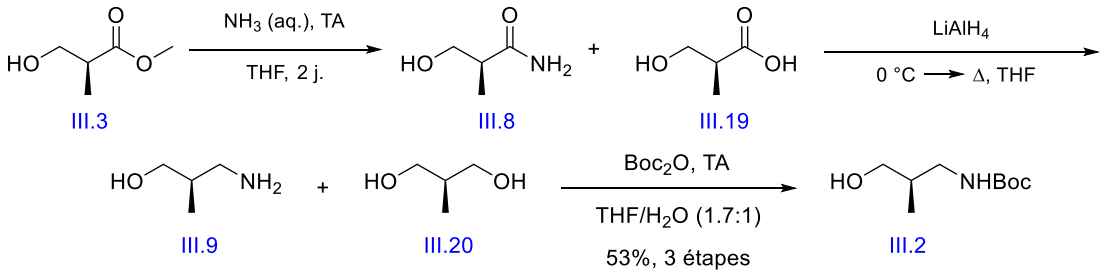
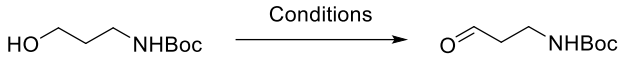


Schéma 47 : Protection de l'amine

[60] C.R. Reddy ; M.D. Reddy ; U. Dilipkumar, *Eur. J. Org. Chem.*, **2014**, *2014*, 6310-6313
[48] R.A. Barrow ; T. Hemscheidt ; J. Liang ; S. Paik ; R.E. Moore ; M.A. Tius, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 2479-2490
[61] B.H. Lee ; M.J. Miller, *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 24–31

L'analyse du pouvoir rotatoire de ce composé étant en accord avec la litérature, cela a confirmé l'absence de racémisation lors de cette séquence. Une fois isolé et purifié, nous avons étudié les réactions d'oxydation de cet alcool en aldéhyde. Dans un premier temps, différentes conditions ont été testées sur notre molécule modèle.

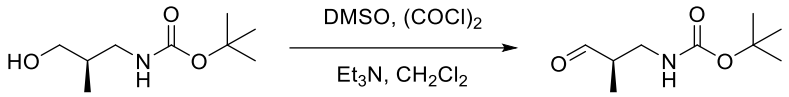


Entrée	Conditions	Rendements
1[62, 63]	$Cu(MeCN)_4PF_6$, Bipy, TEMPO, NMI, MeCN, TA, 1 j.	< 20%
2[64]	DMP, CH_2Cl_2, TA, 2 h	74%
3[65]	PCC, Célite, CH_2Cl_2, TA, 2 h	74%
4[66]	TBAC, TEMPO, NCS, $NaHCO_3$ (aq.), K_2CO_3(aq.), $CHCl_3$, TA, 2-4 h	79%
5[67]	DMSO, Pyr-SO_3, Et_3N, CH_2Cl_2, 0 °C, 2 h	86%
6[68]	DMSO, $(COCl)_2$, Et_3N, CH_2Cl_2, –78 °C à 0 °C, 2 h	Quantitatif

Ainsi, nous avons constaté que les oxydations à base de soufre telles que les oxydations de Parikh-Doering et de Swern (entrées 5 et 6 respectivement), donnaient les meilleurs résultats. Fort de ces conclusions, nous avons procédé à l'oxydation de Swern sur notre composé d'intérêt. Cette réaction avait par ailleurs déjà été réalisée par Waldmann dont nous avons évoqué précédemment les travaux.[49]

[62] A.M. Bailey ; S. Wolfrum ; E.M. Carreira, *Angew. Chem.*, **2016**, *128*, 649-653
[63] J.M. Hoover ; S.S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 16901-16910
[64] M.J.C. Ouairy ; M.J. Ferraz ; R.G. Boot ; M.P. Baggelaar ; M. van der Stelt ; M. Appelman ; G.A. van der Marel ; B.I. Florea ; J.M.F.G. Aerts ; H.S. Overkleeft, *Chem. Commun.*, **2015**, *51*, 6161-6163
[65] H. Kawashima ; Y. Kobayashi, *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 2598–2601
[66] E. Delfourne ; R. Kiss ; L. Le Corre ; F. Dujols ; J. Bastide ; F. Collignon ; B. Lesur ; A. Frydman ; F. Darro, *J. Med. Chem.*, **2003**, *46*, 3536-3545
[67] G.A. Molander ; J.A.C. Romero, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 2631–2643
[68] H. Ohno ; H. Hamaguchi ; Y. Takeoka ; T. Tanaka, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 15255-15266
[49] M. Nazaré ; H. Waldmann, *Chem. Eur. J.*, **2001**, *7*, 3363–3376

Malheureusement, nous avons été surpris d'observer une racémisation de notre aldéhyde dans ces conditions expérimentales. Nous avons donc fait varier la température en espérant limiter ce phénomène. Les résultats du tableau suivant ont été obtenus après 2,5 heures de réaction, mis à part l'entrée 4 dont la réaction était incomplète après 20 heures d'agitation.



Entrée	Température	Rendement	*e.e.* (HPLC)	$[\alpha]_D^{23°}$
1	–78 °C à TA	54%	28%	9.27*
2	–78 °C à 0 °C	76%	57%	14.4*
3	–78 °C à –15 °C	76%	79%	18.2*
4	–78 °C	45%	64%	16.8*

*c = 2.07 ($CHCl_3$)

Le plus faible rendement de l'entrée 1 s'explique par une erreur de manipulation. Nous constatons néanmoins que quelle que soit la température de réaction, la racémisation avait lieu.

Nous avons donc décidé de nous pencher sur d'autres oxydations à savoir les oxydations de Dess-Martin et de Parikh-Doering dans l'espoir d'éviter la racémisation. Malheureusement, l'oxydation de Dess-Martin s'est révélée très décevante puisqu'un rendement de 23% a été obtenu. L'oxydation de Parikh-Doering, au contraire, a répondu à nos attentes avec un rendement de 84% et aucune racémisation (schéma 48).

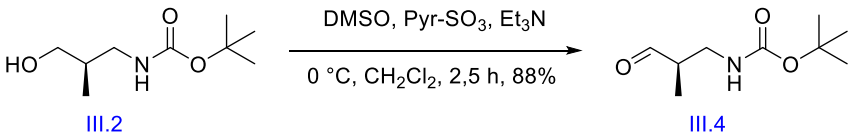


Schéma 48 : Oxydation de Parikh-Doering

Il est très important de préciser que le produit que l'on forme est assez sensible. Il était donc nécessaire de bien contrôler l'évolution de la réaction, le produit se dégradant progressivement dans le milieu réactionnel. Le temps de réaction était donc très important. De plus, une fois isolé, il est nécessaire de l'utiliser rapidement afin d'éviter, d'une part sa racémisation et d'autre part sa dégradation.

3.2.2. Synthèse de Bischoff *et al.*, voie b

Lorsque l'on s'attarde sur les stratégies de Tius et Bischoff, respectivement centrées sur l'amide et l'azoture, on remarque rapidement les différences de rendements sur 3 étapes ; 50% (Tius) vs 91% (Bischoff). Force est également de constater que cette seconde méthode ne présente à priori pas de problème de solubilité. Face aux problèmes rencontrés avec la stratégie précédente, nous nous sommes donc naturellement intéressés à cette séquence alternative.

En reproduisant ces expériences nous n'avons pas été confrontés à des problèmes de solubilité. Néanmoins nous n'avons pas été en mesure de reproduire les rendements annoncés par Bischoff. Nous avons également réalisé cette séquence en effectuant uniquement une purification sur le produit final et un rendement de 48% sur 3 étapes a été obtenu (schéma 49). La montée en échelle n'a pas eu d'impact sur le rendement, le produit final de cette séquence a pu être obtenu à hauteur du gramme. Néanmoins, nous avons eu des difficultés à nous débarrasser du DMSO après la seconde étape. En effet, différentes stratégies ont été envisagées mais étant donné la dangerosité potentielle des azotures, la prudence était de mise. La réaction d'addition de l'azoture a également été effectuée à 80 °C selon la méthode de Danner *et al.*,[51] sans améliorer le rendement.

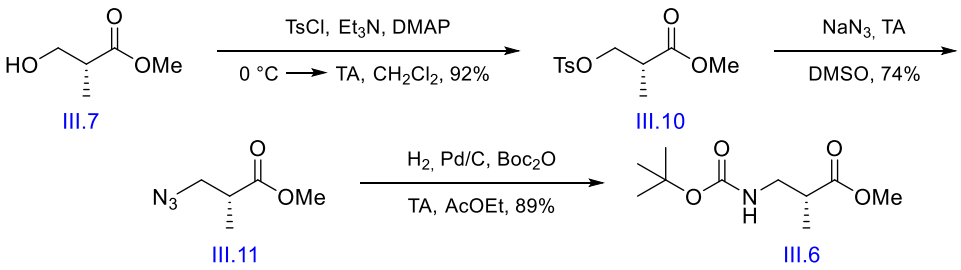


Schéma 49 : Synthèse de l'amino-ester

[51] P. Danner ; M. Bauer ; P. Phukan ; M.E. Maier, *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, *2005*, 317-325

Une fois le composé **III.6** obtenu, nous avons procédé à une réduction de l'ester au moyen de DIBAL-H.[69] L'aldéhyde désiré a ainsi été obtenu avec un rendement de 48%. Cette réaction n'a pas été très efficace puisque la conversion de l'ester n'a pas été totale et l'on pouvait déjà observer la formation de l'alcool issu de la surréduction de l'ester.

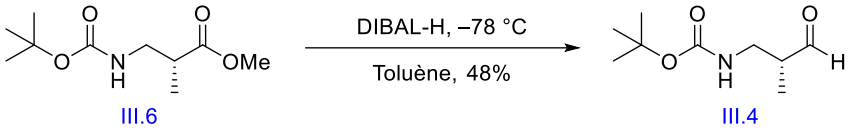


Schéma 50 : Réduction de l'ester III.6 par le DIBAL-H

3.2.3. Synthèse de Chruma, voie c

L'utilisation de l'acide 3-amino-2-méthylpropanoique constitue la 3ème possibilité d'accès à l'aldéhyde **III.4**. Cependant, compte tenu du prix de la forme énantiopure de ce composé, cette voie ne constituait pas une priorité. Elle a néanmoins fait l'objet d'un travail de laboratoire réalisé par Vincent Goëlo et Alexis Lamothe dans le cadre d'un mini-projet d'une semaine dans la salle de TP de l'ENSCM. Leurs travaux se résument à 2 séquences réactionnelles que nous allons rapidement passer en revue.

Dans cette première séquence (schéma 51), l'amine est tout d'abord protégée par un groupement Boc avec un rendement de 57%. L'addition de chloroformate d'*iso*butyle **III.22** sur la fonction acide a alors généré un intermédiaire anhydride mixte, réduit ensuite en alcool par du $NaBH_4$. Ce dernier n'a pas conduit à l'aldéhyde **III.14** attendu dans les conditions de Dess-Martin.

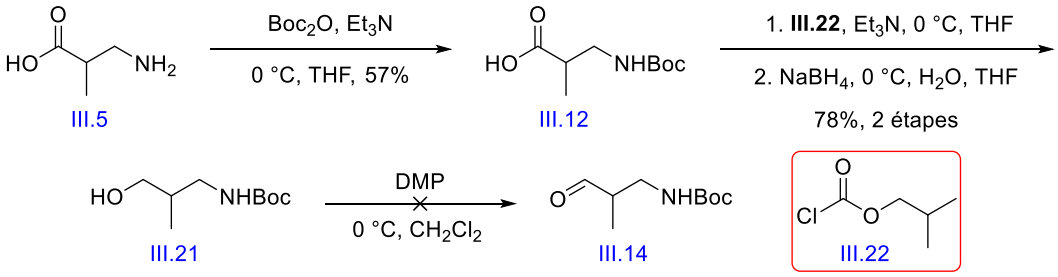


Schéma 51 : Synthèse de l'aldéhyde, première séquence

[69] K.C. Nicolaou ; D. Schlawe ; D.W. Kim ; D.A. Longbottom ; R.G. de Noronha ; D.E. Lizos ; R.R. Manam ; D.J. Faulkner, *Chem. Eur. J.*, **2005**, *11*, 6197-6211

Cette séquence[52, 70, 64] parait potentiellement intéressante mais a été malheureusement stoppée à l'étape d'oxydation. Une oxydation alternative comme celle de Parikh-Doering aurait probablement été plus efficace mais celle-ci n'a pas pu être testée par manque de temps.

La seconde séquence[71] diffère quelque peu de la première. Passé les 2 premières étapes, l'anhydride a cette fois, été converti en amide de Weinreb (schéma 52). Celui-ci fut ensuite réduit par le superhydrure, $Li(C_2H_5)_3BH$, formant ainsi l'aldéhyde.

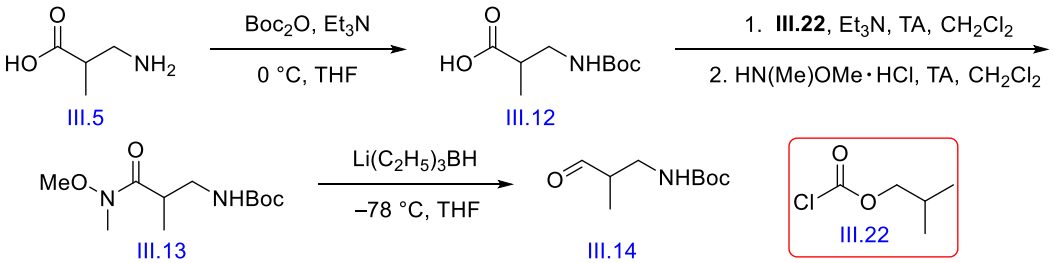


Schéma 52 : Synthèse de l'aldéhyde, deuxième séquence

Aucune étape de purification n'ayant été réalisée lors de cette séquence, nous ne connaissons donc pas les rendements de ces réactions, et par conséquent une analyse critique de ces résultats reste difficile.

En parallèle des synthèses réalisées par ces 2 étudiants, nous avons reproduit les travaux de Chruma, avec toutefois des rendements inférieurs à la publication. En ce qui concerne la réaction de protection de l'amine, 2 conditions réactionnelles ont été testées et les meilleurs résultats ont été obtenus en présence de Boc_2O dans un mélange 1.7:1 THF/H_2O (schéma 53).

---

[52] J.P. Burke ; M. Sabat ; D.A. Iovan ; W.H. Myers ; J.J. Chruma, *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 3192–3195
[70] Z.Y. Wei ; E.E. Knaus, *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 1586-1588
[64] M.J.C. Ouairy ; M.J. Ferraz ; R.G. Boot ; M.P. Baggelaar ; M. van der Stelt ; M. Appelman ; G.A. van der Marel ; B.I. Florea ; J.M.F.G. Aerts ; H.S. Overkleeft, *Chem. Commun.*, **2015**, *51*, 6161-6163
[71] T. Shimizu ; K. Osako ; T.-i Nakata, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 2685-2688

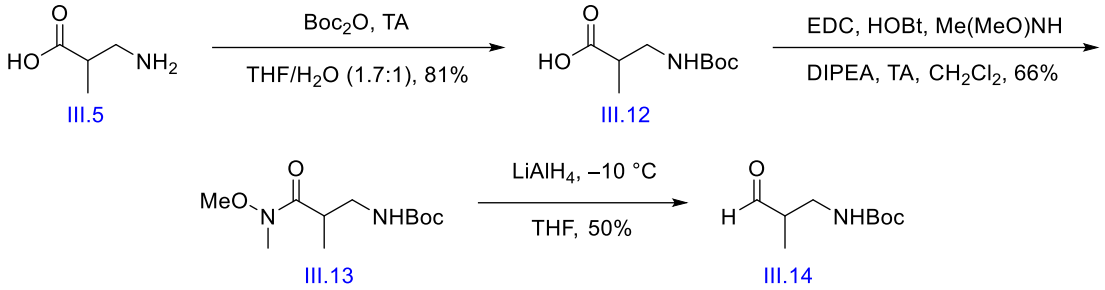


Schéma 53 : Synthèse de l'aldéhyde, reproduction des travaux de Chruma *et al.*

En conclusion, nous avons vu 2 synthèses partant de l'ester de Roche et conduisant à l'aldéhyde énantiopur **III.4** et une 1 stratégie nous permettant d'obtenir l'aldéhyde racémique **III.14**. Dans la première situation, 4 étapes et un rendement global de 45% a été obtenu contre 29% pour la seconde stratégie. L'aldéhyde racémique a quant à lui été isolé avec un rendement de 27% sur 3 étapes. Une analyse rapide de ces résultats nous a encouragé à nous reposer sur la première synthèse. En effet, outre le meilleur rendement et le prix plus faible des produits de départ, la première synthèse est également plus simple à mettre en œuvre, une fois les problèmes de solubilités réglés.

3.3. Données bibliographiques, synthèse de l'ester diénique

Avant de poursuivre nos recherches, revenons à notre analyse rétrosynthétique (schéma 54). Nous constatons qu'une fois l'aldéhyde **III.4** formé, notre prochain objectif est l'ester diénique **III.1**. Pour obtenir ce composé, une stratégie déjà utilisée dans notre équipe fut employée. Nous allons donc revoir ces travaux brièvement.

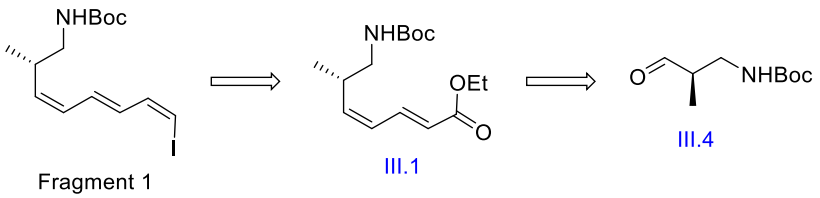


Schéma 54 : Analyse rétrosynthétique du premier fragment

En 2007, dans le cadre d'un projet de thèse portant sur la synthèse totale de la macrolactine A, notre équipe a employé une séquence de 4 étapes permettant d'obtenir un ester α, β, γ, δ insaturé avec la géométrie (2*E*, 4*Z*) à partir d'un aldéhyde.[72] Cette séquence peut être séparée en 2 séries de 2 réactions (schéma 55). La première série consiste à additionner de l'acétylène sur l'aldéhyde **III.23** formant ainsi un alcool propargylique. L'acétylène étant gazeux à température ambiante, son homologue silylé, le TMS-acétylène, lui a été préféré par simplicité. Ainsi, l'addition de l'acétylène-TMS suivi de l'élimination du groupement TMS a permis d'obtenir l'alcool propargylique **III.25**. La seconde partie de cette séquence consiste en un réarrangement de Johnson-Claisen de l'alcool propargylique en présence d'orthoacétate de triéthyle et d'une quantité catalytique d'acide propionique permettant ainsi de former l'allène **III.28**. Cet allène va ensuite être isomérisé, par un réarrangement prototropique, sous l'action d'alumine basique à reflux dans le toluène, formant ainsi l'ester insaturé **III.29** avec un rapport (2*E*, 4*Z*)/(2*E*, 4*E*) de 9:1.

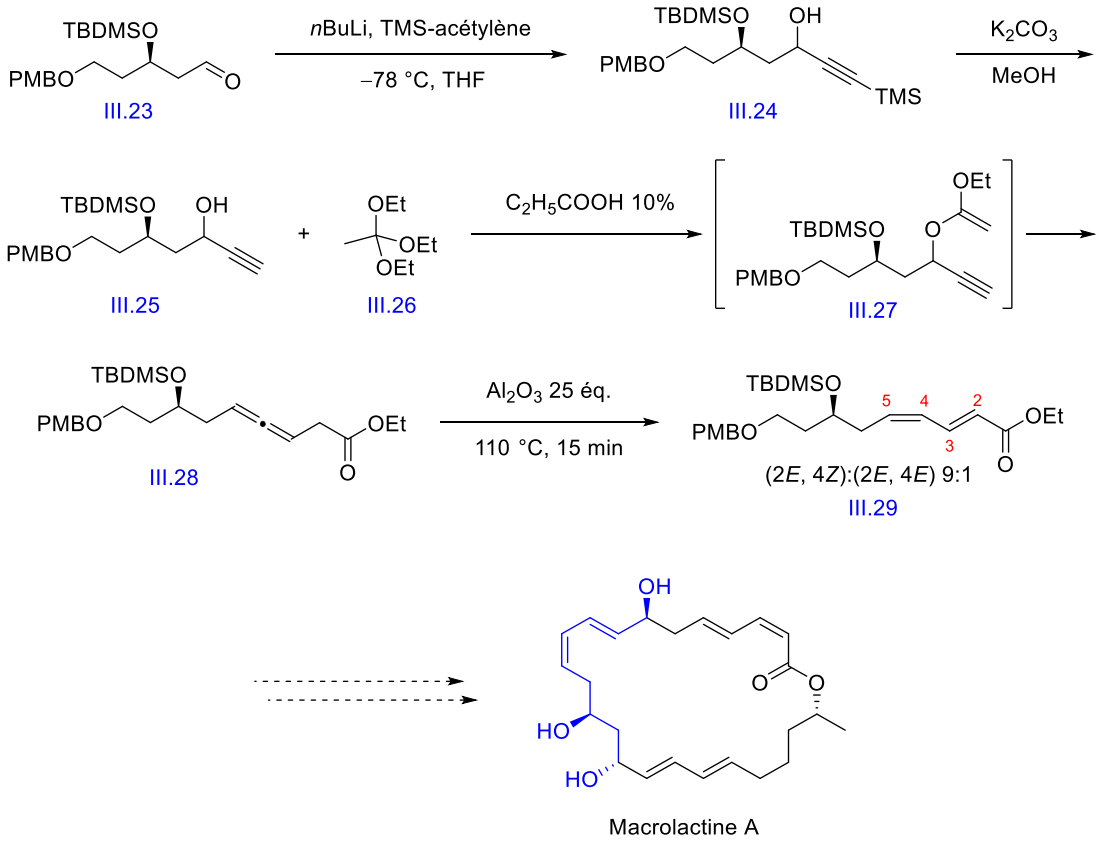


Schéma 55 : Synthèse partielle de la macrolactine A

[72] M. Georgy ; P. Lesot ; J.-M. Campagne, *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 3543-3549

Cette méthodologie a été initialement décrite par Tsuboi en 1982.[73, 74] Elle permet d'obtenir, par traitement thermique d'esters alléniques dans un solvant aprotique, des esters (2*E*,4*Z*)-diéniques avec un bon rendement (57 à 87%) et une bonne sélectivité pour l'oléfine *Z* (91 à 100%) (schéma 56).

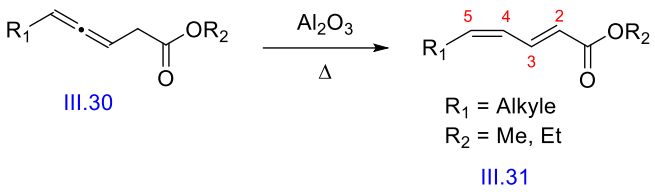


Schéma 56 : Isomérisation de l'allène

Dans la première étape du mécanisme proposé par Tsuboi, l'oxygène du carbonyle se coordine à la surface de l'alumine entrainant une déprotonation de l'ester et la formation d'un énolate intermédiaire (schéma 57). Le proton bleu ainsi arraché va permettre de reprotoner le carbone central de l'allène du côté le moins encombré et permettre ainsi la formation de l'oléfine *Z*. Pour finir, l'énolate va se libérer de la surface de l'alumine et produire une double liaison α, β de géométrie *E* thermodynamiquement favorisée.

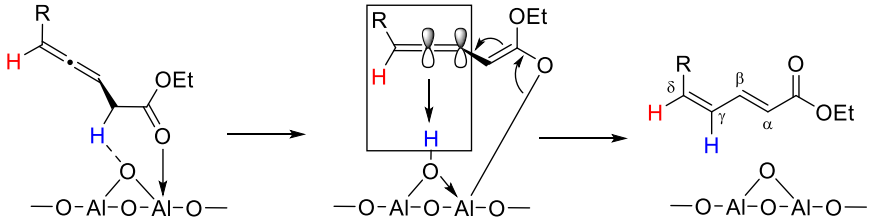


Schéma 57 : Mécanisme de l'isomérisation

Cette procédure a été utilisée dans le cadre de plusieurs synthèses totales de molécules naturelles odorantes,[75] gustatives[76, 77] et de phéromones d'insectes (schéma 58).[74] Cette méthode est bien adaptée pour ces composés possédant des chaines aliphatiques plus ou moins longues.

---

[73] S. Tsuboi ; T. Masuda ; S. Mimura ; A. Takeda, *Org. Synth.*, **1988**, *66*, 22
[74] S. Tsuboi ; T. Masuda ; A. Takeda, *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 4478-4482
[75] G. Ohloff ; M. Pawlak, *Helv. Chim. Acta*, **1973**, *56*, 1176-1179
[76] R.G. Buttery ; R.M. Seifert ; D.G. Guadagni ; L.C. Ling, *J. Agr. Food Chem.*, **1971**, *19*, 524-529
[77] A.E. Johnson ; E. Nursten ; A.A. Williams, *Chem. Int.*, **1971**, *556*, 1212

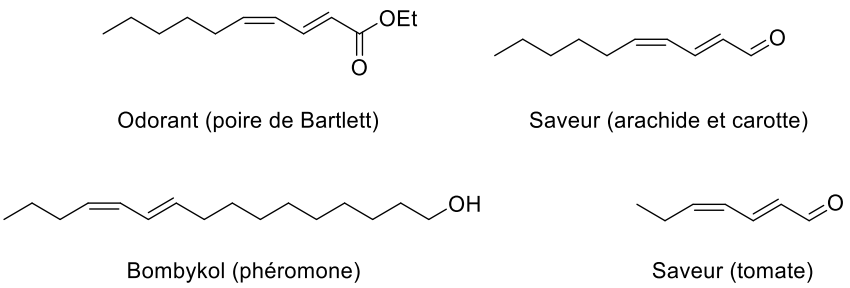


Schéma 58 : Composés naturels

Cette méthode a également permis la synthèse de molécules plus complexes[78, 79] et même être étendue à la synthèse d'amide (schéma 59).[80] Néanmoins, elle reste assez inédite sur des composés plus fonctionnalisés. C'est pourquoi comme pour les réactions précédentes, nous nous sommes intéressés à effectuer cette séquence sur notre molécule test avant de passer à notre molécule cible.

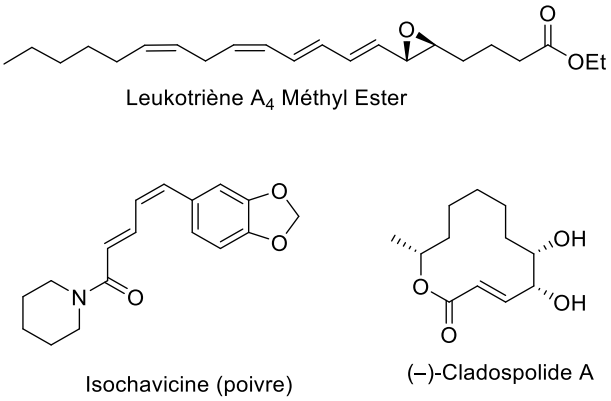


Schéma 59 : Composés naturels

3.4. Synthèse de l'ester diénique, travail expérimental

Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à la formation de l'alcool propargylique. Deux méthodes ont alors été expérimentées. La première, une séquence en 2 étapes, consistait en une addition d'acétylène-TMS suivie de l'élimination du groupement TMS par un traitement au carbonate de potassium dans le méthanol (schéma 60, équation a). La seconde méthode

[78] S. Tsuboi ; T. Masuda ; A. Takeda, *Chem. Lett.*, **1983**, *12*, 1829-1832
[79] K. Mori ; S. Maemoto, *Liebigs Ann. Chem.*, **1987**, *1987*, 863-869
[80] S. Tsuboi ; Y. Nooda ; A. Takeda, *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 1204-1208

s'appuyait sur l'utilisation d'acétylène-MgBr en solution.[81,82] Le but de cette seconde méthode étant de réaliser l'addition en une seule étape avec des conditions réactionnelles plus simples à mettre en œuvre (schéma 60, équation b).

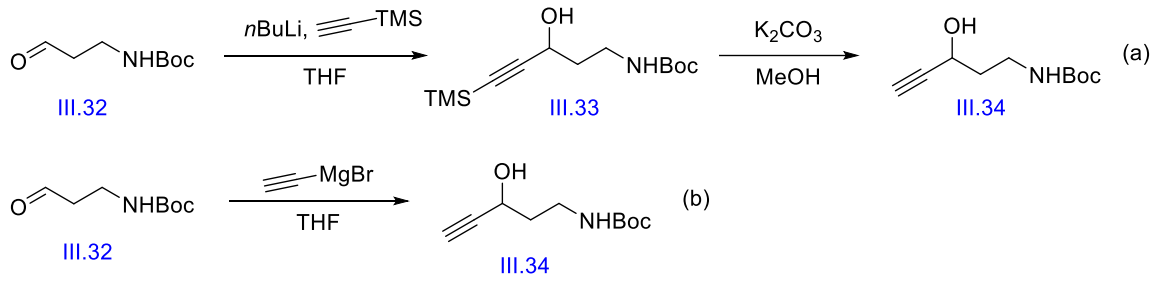


Schéma 60 : Formation de l'alcool propargylique

Après expérimentation, nous nous sommes aperçus que l'utilisation de Grignard n'était pas efficace, la réaction étant plus lente et ne permettant pas une conversion complète du substrat. La première séquence a donc été conservée et après optimisation, un rendement de 83% a été obtenu pour cette première étape (schéma 61). La température est dans ce cas d'une grande importance. En effet, une dégradation progressive du produit est observée si, après addition de l'aldéhyde, on remonte en température, ne serait-ce qu'à 0 °C. Il est donc préférable de rester à –78 °C tout au long de la réaction.

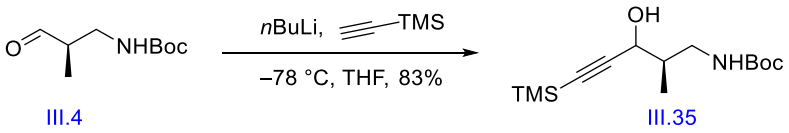


Schéma 61 : Synthèse de l'alcool propargylique, étape 1

[81] A. Bach ; T.B. Pedersen ; K. Strømgaard, *Med. Chem. Commun.*, **2016**, *7*, 531-536
[82] S. Tong ; C. Piemontesi ; Q. Wang ; M.-X. Wang ; J. Zhu, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, *56*, 7958-7962

Nous avons ensuite procédé à la déprotection du groupement silylé pour obtenir l'alcool propargylique désiré avec un rendement quantitatif (schéma 62). Cette séquence peut également être effectuée sans purification intermédiaire du composé **III.35** sans que le rendement n'en soit affecté. A nouveau, nous n'avons pas observé de différence de rendement lorsque la réaction était effectuée à petite échelle (250 mg de produit) ou à plus grande (1.37 g de produit).

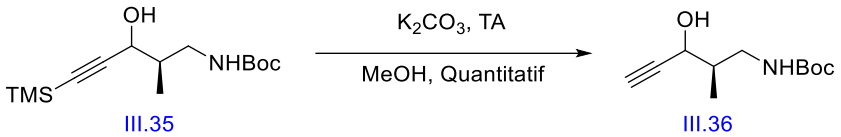


Schéma 62 : Synthèse de l'alcool propargylique, étape 2

Une fois cet alcool en main, nous avons enchaîné avec la réaction de Johnson-Claisen. Les conditions employées précédemment par notre équipe (schéma 63) impliquaient un chauffage à 140 °C de l'alcool propargylique dans l'orthoacétate de triéthyle en présence de 10% d'acide propionique. De plus, Tsuboi avait remarqué que la présence d'éthanol pouvait nuire à la réaction, c'est pourquoi, l'éthanol formé était évaporé toutes les 2 heures et de l'orthoacétate de triéthyle et de l'acide propionique "frais" étaient ajoutés.

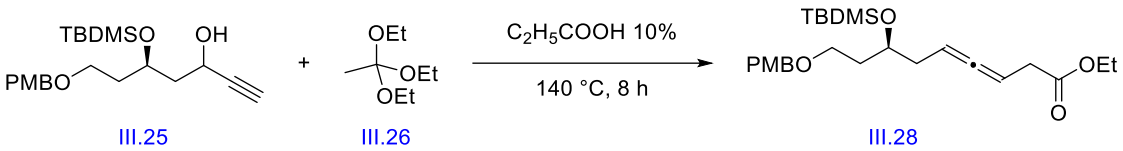


Schéma 63 : Réarrangement de Johnson-Claisen, conditions initiales

Notre crainte, à ce stade, était l'élimination du groupement Boc. En effet, si l'on regarde les conditions de départ, celles-ci impliquent une réaction à haute température en présence d'acide. Nous avons donc baissé la température de réaction à 110 °C, diminué la quantité d'acide propionique introduite, et allongé le temps entre chaque "réajout" des réactifs de départ à 10 heures. Dans ces conditions, nous avons été agréablement surpris de ne pas observer de réaction de déprotection. Néanmoins, le temps de réaction s'en trouve augmenté passant de 8 heures à

48 heures. Afin d'optimiser le rendement de la réaction, des études complémentaires ont également été menées.

D'une part, nous n'avons pas observé de différence lorsque l'éthanol était évaporé et lorsqu'il ne l'était pas. D'autre part, la réaction a été réalisée à la fois à reflux mais aussi dans un tube scellé et aucune différence notable n'a été relevée. Troisièmement, à l'instar des travaux précédents effectués au sein de notre équipe, une dégradation du produit est observée lorsque celui-ci est purifié sur colonne de silice. La purification est donc réalisée sur colonne d'alumine neutre. Le rendement passe alors de 25% à 77% sur la molécule modèle **III.37a**. Un rendement similaire a été obtenu sur la molécule cible **III.37b**. Enfin, notre produit étant sensible dans ces conditions réactionnelles, il est nécessaire d'effectuer un suivi CCM minutieux pour éviter sa dégradation. Malheureusement, la présence d'un composé secondaire présentant un R_f très proche de notre produit de départ rend ce suivi assez difficile, une analyse RMN ^{1}H peut donc s'avérer nécessaire. L'allène est également peu stable une fois isolé et il est donc nécessaire de l'employer assez rapidement après sa purification. Ce qui nous amène maintenant à la réaction d'isomérisation.

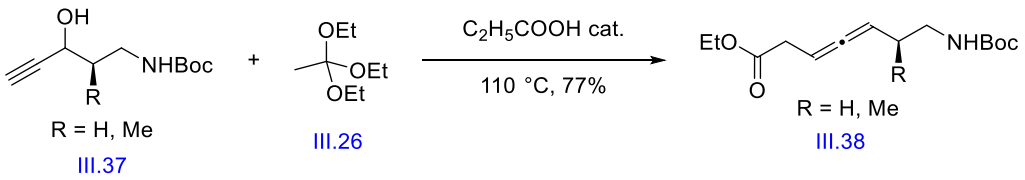


Schéma 64 : Synthèse de l'allène

Cette réaction d'isomérisation a nécessité une optimisation conséquente. En effet, les premiers résultats obtenus sur la molécule test ont été assez décevants. Tout d'abord, nous avons observé que l'utilisation d'alumine neutre ne conduisait pas à la formation du produit attendu. Ensuite, la technique de séchage de l'alumine basique préalablement décrite n'était pas non plus optimale. Le rendement était également assez faible (24%) et le rapport (2*E*, 4*Z*)/(2*E*, 4*E*) était loin d'atteindre nos espérances puisqu'il était de 2-4:1 (schéma 65).

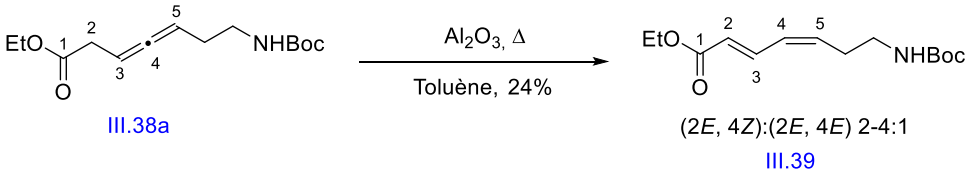
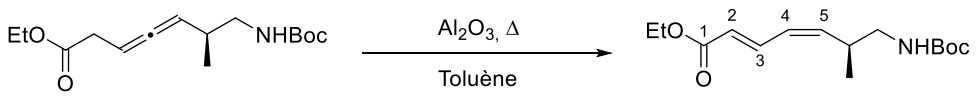


Schéma 65 : Isomérisation de l'allène III.38a

Pour commencer, nous avons décidé d'utiliser l'alumine faiblement basique de type Brockman I de la marque Sigma-Aldrich. Ensuite, pour remplacer les conditions de séchage assez contraignantes, 2 heures à 200 °C sous vide en présence de P_2O_5, nous avons opté pour un séchage au " heatgun " toujours sous vide et en présence de P_2O_5. De cette manière, le séchage était plus rapide et le système entier pouvait être flambé pour garantir des conditions anhydres nécessaires à la réaction. Malheureusement, ces modifications n'ont pas amélioré le rendement ni la sélectivité de la réaction sur la molécule test **III.38a**.

Toutefois, nous avons utilisé ces conditions sur la molécule cible **III.38b**. Nous avons été surpris d'observer une augmentation considérable de la sélectivité puisqu'un rapport (2*E*, 4*Z*)/(2*E*, 4*E*) > 95:5 a été obtenu. Malheureusement le rendement restait assez faible. A ce stade nous avons remarqué que l'alumine conservait une certaine coloration même après traitement. Nous avons donc tenté, en vain, d'extraire les composés retenus par l'alumine. En parallèle, nous avons constaté qu'un rendement légèrement supérieur était obtenu, lorsque l'allène mis en réaction, contenait toujours des traces d'orthoacétate de triéthyle. En effet, le composé obtenu après la réaction de Johnson-Claisen étant assez pur, il n'est pas nécessaire d'effectuer une purification sur colonne et une simple évaporation de l'orthoacétate de triéthyle est suffisante. Néanmoins, ce composé n'étant pas extrêmement volatil et n'interférant pas lors de la réaction d'isomérisation, la présence d'une faible quantité de ce composé n'est pas non plus problématique. Ces résultats suggéraient donc bien que l'alumine retenait une partie de notre produit ainsi que l'orthoacétate de triéthyle. Il a donc été décidé de faire varier la quantité d'alumine employée afin de vérifier notre hypothèse.



(2*E*, 4*Z*):(2*E*, 4*E*) > 95:5

Entrée	Quantité d'alumine	Rendements
1	25 équivalents	30%
2	20 équivalents	39%
3	10 équivalents	62%
4	5 équivalents	67%

Les résultats ont montré qu'en présence de 5 équivalents d'alumine, un rendement de 67% était obtenu. Cette conclusion peut paraitre évidente au vu des observations mais à titre de comparaison, lors de la synthèse de la macrolactine A, le rendement avait tendance à augmenter de pair avec le nombre d'équivalents d'alumine. La présence de groupements fonctionnels d'autre nature joue donc une fois de plus un rôle non négligeable dans l'optimisation de cette réaction.

Il faudrait essayer de diminuer encore le nombre d'équivalent afin de voir si un meilleur rendement pourrait être obtenu. Néanmoins ce résultat était déjà encourageant pour la suite. De plus, partant du constat que l'orthoacétate de triéthyle est fortement retenu par l'alumine, nous pourrions également tenter de laver l'alumine directement avec de l'orthoacétate de triéthyle et voir si cela augmente notre rendement.

Les produits de départ **III.38b** et d'isomérisation **III.1** n'étant pas distinguables par CCM, cette réaction peut être contrôlée par analyse infrarouge. En effet, les liaisons C=O ne vibrant pas à la même longueur, un composé étant conjugué et l'autre non, les pics des carbonyles sont parfaitement différentiables. Néanmoins, ne disposant pas du matériel adéquat pour réaliser un suivi *in situ*, et la réaction étant assez rapide il nous était difficile de connaître la conversion en temps réel. Pour y parvenir, nous avons comparé le rendement après différents temps de réaction et nous avons remarqué qu'après 30 minutes d'agitation la réaction semblait complète. A nouveau, le produit commence à se dégrader s'il est maintenu trop longtemps dans ces conditions réactionnelles. Aucune différence n'a été observée lors de la montée en échelle jusqu'au gramme de produit lors de ces 2 étapes.

3.5. Données bibliographiques, synthèse du fragment 1

Nous arrivons à présent à la fin de la synthèse de notre premier fragment. Comme nous pouvons le constater, il ne reste que quelques étapes avant de parvenir à notre objectif. Dans un premier temps, nous allons nous replonger dans la synthèse de la macrolactine A abordée précédemment pour ensuite s'intéresser à la réaction de Stork-Zhao, permettant de former des iodures vinyliques de géométrie *Z*.

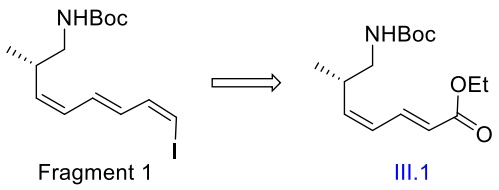


Schéma 66 : Analyse rétrosynthétique du premier fragment

Reprenons donc la synthèse de la macrolactine A où nous nous étions arrêtés précédemment. Nous venions donc de voir l'étape d'isomérisation permettant d'obtenir l'ester diénique (schéma 55). Cet ester avait ensuite été réduit en alcool à l'aide de DIBAL-H avec un rendement de 94%, pour ensuite être oxydé en aldéhyde grâce à une oxydation de Swern avec un très bon rendement (91%) (schéma 67). Dans ces conditions, il n'est pas fait mention d'une isomérisation de la double liaison.

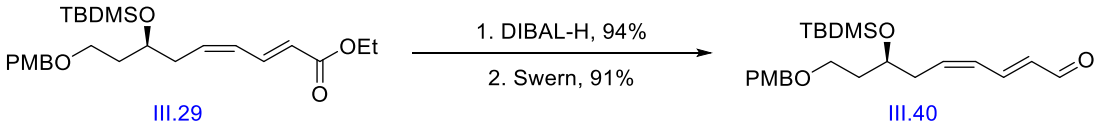


Schéma 67 : Synthèse partielle de la macrolactine A, suite

Depuis la fin du XXème siècle, de nombreuses réactions de couplage utilisant les halogénures vinyliques ont été développées et sont particulièrement appréciées en synthèse.[83] Dans ce contexte, Stork et Zhao s'intéressèrent à la synthèse stéréosélective d'iodoalcènes *Z* par une réaction de Wittig entre l'iodure d'iodométhyltriphénylphosphonium et différents aldéhydes et cétones (schéma 68).[84] Le NaHMDS est utilisé comme base pour générer l'ylure de phosphonium. Dans certains exemples, la sélectivité est améliorée en présence de HMPA et les iodures vinyliques *Z* ont alors pu être obtenus avec des rendements compris entre 60 et 96% et une sélectivité *Z*/*E* comprise entre 6:1 et 62:1.

---

[83] Liste non exhaustive de synthèses totales impliquant la réaction de Stork-Zhao : a) A. Français ; A. Leyva-Pérez ; G. Etxebarria-Jardi ; J. Peña ; S.V. Ley, *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, 329-343 ; b) I. Paterson ; S.B.J. Kan ; L.J. Gibson, *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 3724–3727 ; c) K.C. Nicolaou ; G. Bellavance ; M. Buchman ; K.K. Pulukuri, *J. Am. Chem. Soc.*, **2017**, *139*, 15636-15639

[84] G. Stork ; K. Zhao, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 2173-2174

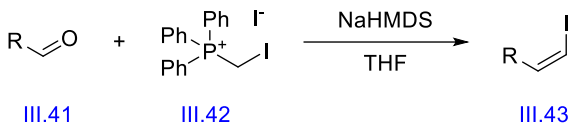


Schéma 68 : Réaction de Stork-Zhao

La séquence de réduction de l'ester en aldéhyde suivie de la réaction de Stork-Zhao a donc été envisagée sur le composé **III.1**.

3.6. Synthèse du fragment 1, travail expérimental

Dans un premier temps, notre objectif étant de former l'aldéhyde diénique, nous avons employé le DIBAL-H comme agent de réduction. En effet, ce composé est capable dans certains cas d'effectuer une mono réduction et de transformer ainsi un ester en aldéhyde.

Partant de cette hypothèse, nous avons procédé à la réaction de réduction sur notre molécule test avec 1.10 équivalents de DIBAL-H. Malheureusement un mélange 50/50 entre l'alcool et l'ester diénique de départ a été obtenu, aussi bien dans le toluène que dans le dichlorométhane. La réaction a donc été réalisée avec 2.20 équivalents de DIBAL-H pour conduire à l'alcool diénique avec un rendement de 66% pour notre molécule test et de 74% pour notre molécule cible (schéma 69).[85] Pour cette dernière, le rendement dans le dichlorométhane est inférieur (50%).

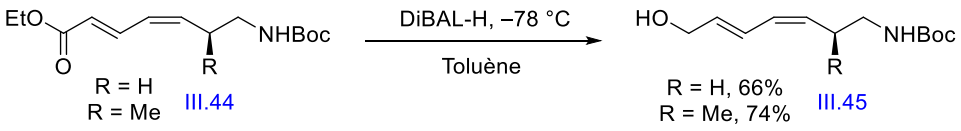


Schéma 69 : Réduction de l'ester diénique

Une fois cet alcool isolé, nous pouvions passer à l'étape d'oxydation. Néanmoins, ayant toujours en tête la racémisation observée lors de l'oxydation de Swern, nous avons privilégié

[85] J. McNulty ; I.V.J. Still, *Synth. Commun.*, **1992**, *22*, 979-985

comme précédemment, l'oxydation de Parikh-Doering. Des rendements de 73% et 78% ont été obtenu respectivement sur notre molécule test et notre molécule cible. Par ailleurs, aucune isomérisation de la double liaison *Z* n'ayant été observée, nous avons supposé qu'aucune racémisation n'avait eu lieu. L'analyse HPLC doit encore être effectuée pour confirmer cette hypothèse.

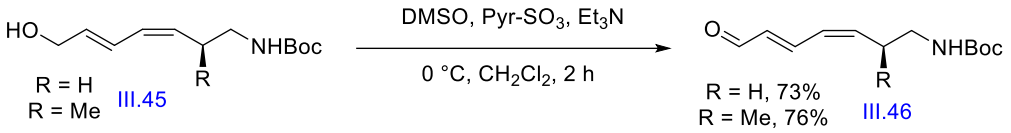
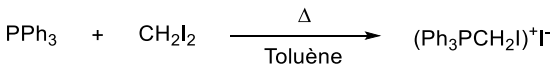


Schéma 70 : Oxydation de l'alcool diénique

A ce stade, il ne restait qu'une seule étape pour conclure la synthèse de ce fragment. Néanmoins, étant donné le nombre d'étapes nécessaires pour parvenir à l'aldéhyde diénique, différents modèles ont été utilisés afin d'optimiser les conditions réactionnelles.

Dans un premier temps, nous avons synthétisé le sel de phosphonium.[83a, 86] Ce composé est disponible commercialement mais à un prix élevé. De plus, sa formation est assez simple, elle consiste à ajouter du diiodométhane sur une suspension de triphénylphosphine et de chauffer. Néanmoins nous avons été surpris par quelques résultats.

Tout d'abord, en faisant varier la température de 50 °C à 80 °C ainsi que la concentration, le rendement s'en est trouvé amélioré comme le montre le tableau suivant :



Entrée	Concentration	Rendement (50 °C)	Rendement (80 °C)
1	0.50 M	46%	79%*
2	1.00 M	64%	86%*

[83a] A. Français ; A. Leyva-Pérez ; G. Etxebarria-Jardi ; J. Peña ; S.V. Ley, *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, 329-343, Supporting Information

[86] M. Beshai ; B. Dhudshia ; R. Mills ; A.N. Thadani, *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 6794-6796, Supporting Information

3	2.00 M	89%	Quantitatif
4**	2.00 M	37%	/
5	3.33 M	80%	/

*sel coloré, ** condition non-anhydre

Cette réaction étant une réaction du type SN_2, il n'est pas étonnant de voir que plus la réaction est concentrée, plus elle ira vite, et ce jusqu'à un certain niveau. La surprise est venue de la température. En effet, le rendement à 80 °C était bien supérieur au rendement à 50 °C. Néanmoins, même si les analyses RMN n'ont pas permis de déceler de différences notables avec la littérature, les solides obtenus n'avaient pas la même coloration. Il aurait pu s'agir d'un détail mais en réalisant la déprotonation de ce sel, nous ne sommes pas parvenus à solubiliser entièrement le mélange contrairement à ce qui était décrit dans la littérature. De plus, ce sel, utilisé dans les mêmes conditions que le composé non coloré obtenu à 50 °C, donnait de moins bons résultats. C'est pourquoi nous avons effectué cette réaction à 50 °C. Nous n'avons pas non plus été étonnés d'obtenir un meilleur rendement en condition anhydre.

Une fois ce sel synthétisé, nous avons pu nous concentrer sur la réaction de Stork-Zhao. Nous avons commencé par utiliser un bon électrophile, le 4-chlorobenzaldéhyde, afin de nous familiariser avec la réaction (schéma 71).[86, 87]

Nous avons employé tour à tour le HMPA et le DMPU sans constater de différence. Néanmoins, le HMPA étant assez toxique, il est préférable d'utiliser le DMPU. Après avoir procédé à quelques ajustements dans le protocole, un rendement de 69% et une sélectivité *Z*/*E* > 95:5 ont finalement été obtenus.

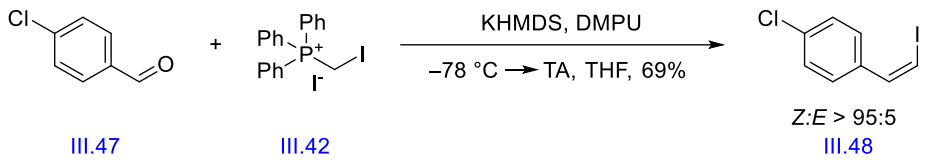


Schéma 71 : Réaction de Stork–Zhao

[86] M. Beshai ; B. Dhudshia ; R. Mills ; A.N. Thadani, *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 6794-6796
[87] L.M. Bishop ; R.E. Roberson ; R.G. Bergman ; D. Trauner, *Synthesis*, **2010**, *13*, 2233–2244, Supporting Information

Nous avons ensuite dirigé nos efforts sur le *trans*-cinnamaldéhyde (schéma 72). En effet, ce composé reste assez électrophile mais dispose également une double liaison conjuguée à l'aldéhyde, nous rapprochant de la réactivité de notre composé d'intérêt. Ces expériences ont été assez instructives. En effet, les réactions menées en l'absence de DMPU (et HMPA) ont donné des sélectivités plus faibles. Par ailleurs, nous n'avons pas noté de différence importante lorsque le LiHMDS, NaHMDS ou KHMDS étaient utilisés. Après ces quelques ajustements, un rendement quantitatif et une sélectivité *Z*:*E* = 4:1 ont finalement été obtenus au départ du cinnamaldéhyde.

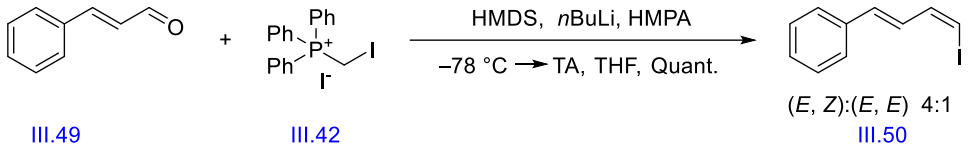


Schéma 72 : Réaction de Stork–Zhao

Il était maintenant temps de nous diriger vers notre molécule test. En réalisant cette réaction en présence de NaHMDS et HMPA dans le THF, un rendement assez moyen de 46% et une sélectivité *Z*/*E* de 14:1 ont été obtenus (schéma 73).

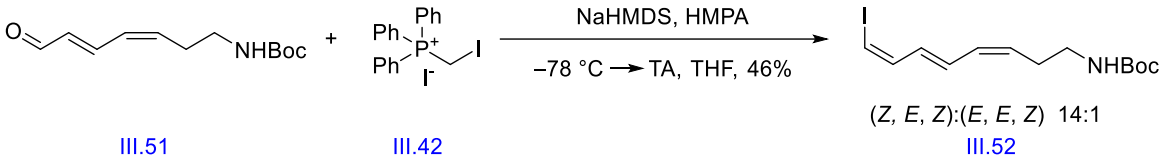


Schéma 73 : Réaction de Stork–Zhao

Portés par ce résultat à la fois encourageant et décevant, nous avons appliqué ces conditions sur notre molécule cible. Le fragment 1 a été obtenu avec un rendement de 54% et une sélectivité *Z*/*E* de 14:1 (schéma 74).

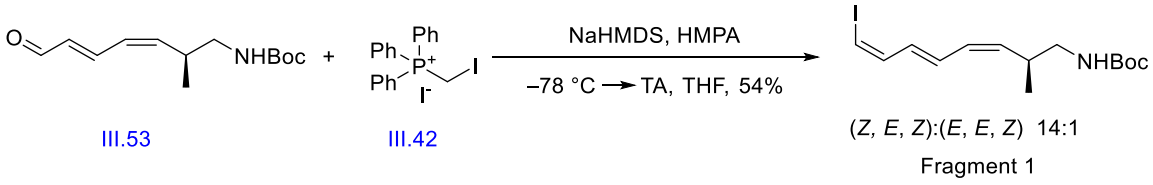


Schéma 74 : Réaction de Stork –Zhao

3.7. Conclusion

Dans cette partie, nous nous sommes intéressés à la synthèse du fragment 1 de la macrotermycine A. Après des recherches bibliographiques et la mise en place d'un plan de rétrosynthèse, nous avons envisagé la synthèse du premier intermédiaire en 4 étapes.

Dans un premier temps, nous nous sommes concentrés sur la synthèse de l'aldéhyde **III.4**. Pour y parvenir, 3 stratégies ont été envisagées avec plus ou moins de réussite. Tout d'abord optimisée sur une molécule test, la séquence récapitulée dans le schéma 75 a permis d'obtenir l'aldéhyde désiré avec conservation de la stéréochimie et un rendement de 45% sur 4 étapes.

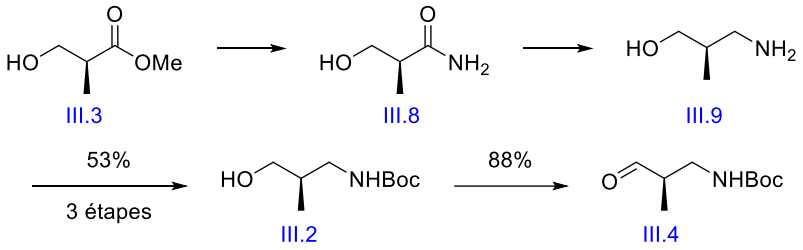


Schéma 75 : Synthèse de l'aldéhyde III.4

Les principaux problèmes auxquels nous avons fait face ont été de trouver une solution au problème de la séquence réduction de l'amide et protection de l'amine. La réponse fut alors l'emploi de $LiAlH_4$ suivi d'un traitement de Fieser et l'utilisation de conditions de type Schotten-Baumann pour effectuer la protection de l'amine. La seconde épreuve fut de faire face à un problème de racémisation de l'aldéhyde dans les conditions de Swern. La réaction de Parikh-Doering fut alors la solution à ce problème.

Nous nous sommes ensuite dirigés vers la synthèse de l'ester diénique en nous inspirant d'une stratégie déjà employée par notre équipe. Cette séquence repose sur la combinaison d'un réarrangement de Claisen d'un alcool propargylique suivi de l'isomérisation de l'allène ainsi généré. Un rendement de 43% a été obtenu sur 4 étapes avec une sélectivité *E*,*Z* > 95:5 (schéma 76).

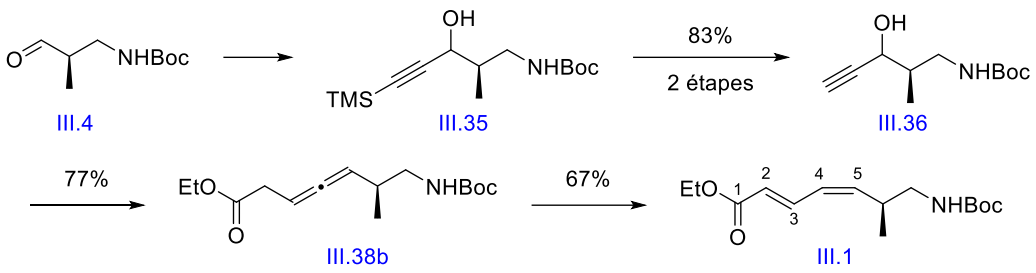


Schéma 76 : Synthèse de l'ester diénique III.1

Dans ce cas, outre des problèmes d'optimisation, la véritable épreuve fut d'améliorer le faible rendement obtenu au départ lors de la réaction d'isomérisation. La solution fut de diminuer le nombre d'équivalent d'alumine employé lors de cette réaction.

Enfin, nous avons complété la synthèse de ce fragment par une séquence impliquant une réaction de Stork-Zhao avec un rendement de 31% sur 3 étapes. Le rendement global de cette synthèse en 11 étapes est de 6%.

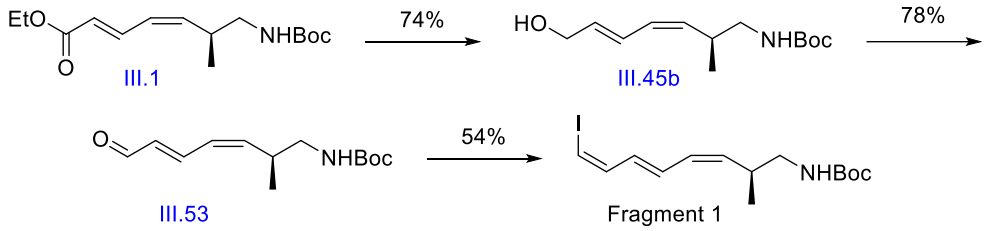


Schéma 77 : Synthèse du fragment 1

4. Synthèse du fragment 2

Le second fragment abordé dans notre synthèse est le fragment C1-C11. Comme pour le premier fragment, la synthèse de ce composé va être scindée en différentes étapes. Dans un premier temps, nous nous attarderons sur la formation d'un intermédiaire réactionnel, l'aldéhyde **IV.3**. En parallèle, nous concentrerons nos efforts sur le phosphonate **IV.1** (schéma 78). Nous procéderons ensuite à l'assemblage de ces 2 composés pour finalement compléter notre synthèse de ce second fragment. A chaque étape de notre parcours, nous allons passer en revue différentes stratégies disponibles dans la littérature qui nous ont permis d'avancer dans cette synthèse et ensuite discuter en détails nos travaux au laboratoire.

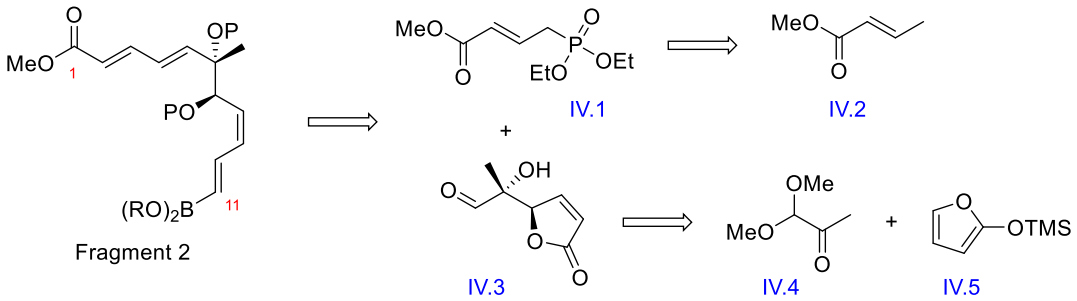


Schéma 78 : Analyse rétrosynthétique du fragment 2

4.1. Synthèse de l'aldéhyde, données bibliographiques

En 1999, Evans s'intéressa à l'utilisation de complexes de cuivre (II) comme acide de Lewis dans une variante énantio- et diastéréosélective des réactions de Mukaiyama-Aldol.[88] Son attention se porta notamment sur l'utilisation du complexe (*S*,*S*)-*tert*-butyl-bis(oxazolinyl)Cu(OTf)$_2$, pour catalyser la réaction entre des pyruvates et des éthers d'énols silylés, avec un bon rendement et un excellent contrôle sur l'énantio- (93-99%) et la diastéréosélectivité (90-98%) (schéma 79).[89]

[88] D.A. Evans ; M.C. Kozlowski ; J.A. Murry ; C.S. Burgey ; K.R. Campos ; B.T. Connell ; R.J. Staples, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 669-685
[89] D.A. Evans ; C.S. Burgey ; M.C. Kozlowski ; S.W. Tregay ; W.R. Roush, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 686-699

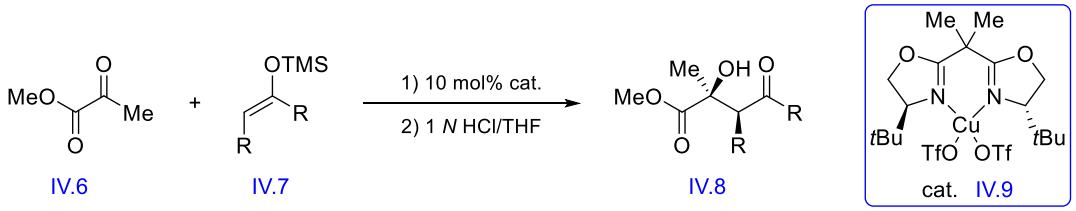


Schéma 79 : Réaction de Mukaiyama-Aldol d'Evans

Des études ont ensuite été réalisées afin de comprendre le mécanisme réactionnel. Des structures cristallographiques et des calculs semi-empiriques ont suggéré que l'induction asymétrique était provoquée par une chélation du pyruvate au complexe de cuivre (II). L'adduit ainsi formé adopte une géométrie de type plan carré. De cette manière, le nucléophile s'additionnera sur la face Si de la cétone, l'approche par la face Ré étant encombrée par les groupements *tert*-butyles. Dans le schéma 80, cela correspond à une approche du nucléophile par en-dessous dans la situation de gauche, et à une approche par au-dessus dans la situation de droite.

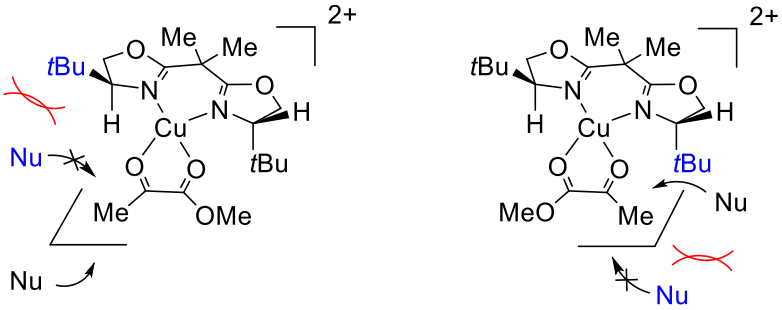


Schéma 80 : Induction asymétrique

L'exemple qui nous intéresse dans notre synthèse est une réaction de Mukaiyama vinylogue asymétrique entre le 2-(triméthylsiloxy)furane et le pyruvate de méthyle (schéma 81).

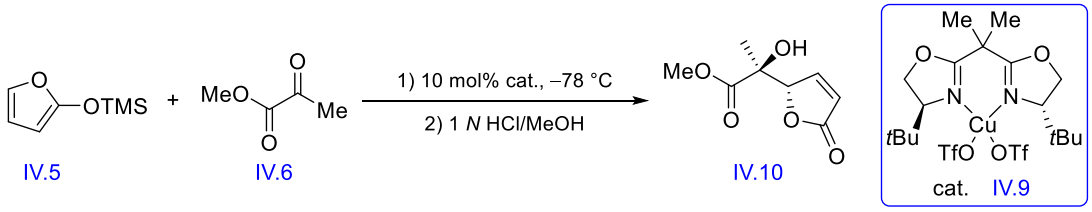


Schéma 81 : Réaction de Mukaiyama-Aldol d'Evans

Evans a décrit cette réaction dans le dichlorométhane et dans le THF. Les résultats de ces expériences sont résumés dans le tableau suivant :

Entrée	Temps de réaction	Rendement	*e.e.* (anti)	anti/syn
CH_2Cl_2	24 h	97%	95%	94/6
THF	2 h	99%	99%	95/5

On constate ainsi que la réaction effectuée dans le THF est non seulement plus rapide mais également plus énantio- et diastéréosélective. Dans ces conditions, le groupement TMS provenant du furane est transféré de manière intermoléculaire sur l'alcool issu de la cétone. Ce dernier est ensuite déprotégé par un traitement acide réalisé dans le méthanol. Ce solvant a été préféré à l'eau car Evans a observé que le produit non protégé avait une grande affinité pour la phase aqueuse et qu'il était très difficile de l'en extraire.

De son côté, Bolm s'est intéressé au développement de systèmes catalytiques de type cuivre (II)-sulfoximines dans différents types de réactions, notamment les réactions de Mukaiyama-Aldol.[90] Dans ce cas, le sujet d'étude est principalement centré sur des réactions vinylogues entre le 2-(triméthylsiloxy)furane et des pyruvates avec d'excellentes sélectivités et de très bons rendements. Cette méthodologie a notamment été appliquée avec succès sur un dérivé acétal avec de bons résultats (schéma 82).[91]

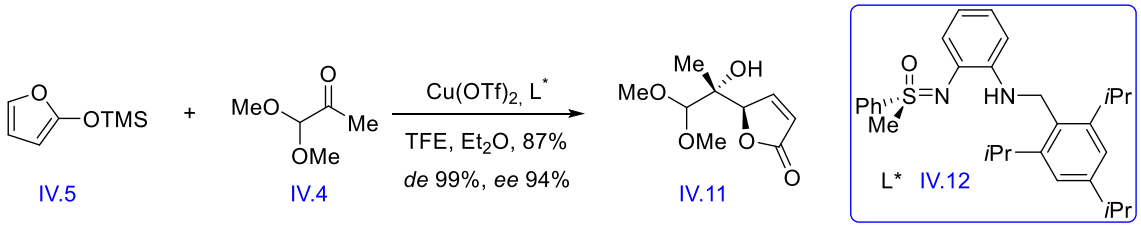


Schéma 82 : Réaction de Mukaiyama-Aldol de Bolm

[90] M. Frings ; I. Atodiresei ; J. Runsink ; G. Raabe ; C. Bolm, *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, 1566–1569, Supporting Information

[91] Pour plus de résultats sur les exemples de réactions aldols vinylogues : https://cpb-us-e1.wpmucdn.com/sites.northwestern.edu/dist/3/23/files/2011/11/111604_CHan_vinylogousAldol.pdf

Le ligand sulfoximine **IV.12** peut-être synthétisé en 3 étapes (schéma 83).[92] La synthèse débute par une réaction de *N*-arylation, catalysée au cuivre, entre la sulfoximine chirale et le 2-iodonitrobenzène avec un excellent rendement (98%). Initialement, ce produit était obtenu par une réaction de couplage entre la sulfoximine chirale **IV.13** et le 2-bromonitrobenzène, catalysée par du palladium.[93] L'avantage des nouvelles conditions est le remplacement double du palladium et du Cs_2CO_3 (utilisé comme base) par des composés moins onéreux : du cuivre et du K_2CO_3. Dans l'étape suivante, le groupement nitro est réduit en amine par du fer avec un bon rendement (82%). Finalement, le ligand est obtenu par une amination réductrice en additionnant l'aldéhyde aromatique **IV.17** en présence de $NaBH_3CN$.

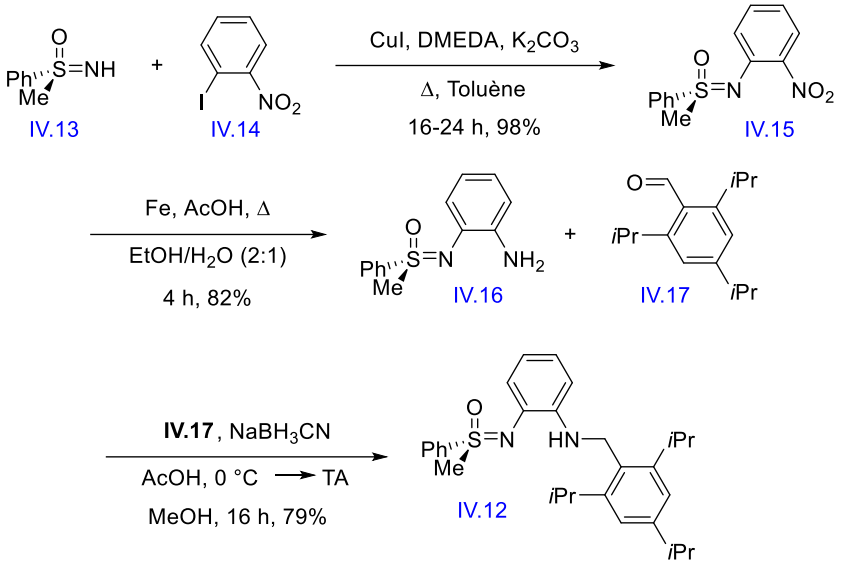


Schéma 83 : Synthèse du ligand de Bolm

4.2. Synthèse de l'aldéhyde, travail expérimental

A l'instar du premier fragment, certains produits de départ sont assez onéreux. Dans ce cas, il s'agit du 2-(triméthylsiloxy)furane et de la sulfoximine chirale. Nous avons donc réalisé la synthèse du premier composé en 2 étapes et avons utilisé un modèle pour se familiariser avec la séquence de formation du ligand de Bolm. Par la suite, afin de déterminer l'excès énantiomérique par HPLC chirale, la sulfoximine a été synthétisée en version racémique.

[92] M. Frings ; I. Atodiresei ; Y. Wang ; J. Runsink ; G. Raabe ; C. Bolm, *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 4577–4587
[93] M. Langner ; C. Bolm, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 5984-5987

Le coût de ce composé étant plus faible, de nombreux tests et optimisations ont pu être réalisés à moindre coût. Nous commencerons donc par discuter de ces différents travaux.

Nous avons tenté de synthétiser le 2-(triméthylsiloxy)furane avec une séquence en 2 étapes (schéma 84). Dans un premier temps, un traitement acide en milieu aqueux du 2,5-diméthoxy-2,5-dihydrofurane nous a permis d'obtenir la furan-2(5*H*)-one.[94] Cette procédure étant issue d'un brevet, le manque d'informations concernant, notamment la purification du produit, nous a tout de même conduit à un rendement assez bon (71%). Nous avons ensuite procédé à une réaction de silylation en présence de TMSCl et de Et_3N. Différents protocoles ont été testés[95, 96] mais ne nous ont jamais permis d'obtenir le composé attendu. Cette synthèse a donc été abandonnée.

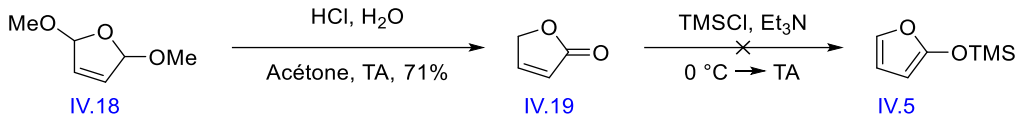


Schéma 84 : Synthèse du furane

Intéressons-nous à présent à la séquence de formation du ligand de Bolm. La sulfoximine racémique n'étant pas disponible commercialement, nous avons débuté notre séquence par l'oxydation/imination du thioanisole avec un rendement de 93% (schéma 85).[97] Dans cette réaction, le PIDA est utilisé comme oxydant tandis que le carbamate d'ammonium sert de source d'ammoniac. La réaction a également été menée en remplaçant le carbamate d'ammonium par du chlorure d'ammonium mais dans ces conditions, seul le sulfoxyde a été obtenu.

---

[94] CN104151274, 2017, B
[95] A. Pelter ; R.S. Ward ; A. Sirit, *Tetrahedron : Asymmetry*, **1994**, *5*, 1745–1762
[96] Y.-H. Shi ; Z. Wang ; Y. Shi ; W.P. Deng, *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 3649–3653
[97] J.-F. Lohier ; T. Glachet ; H. Marzag ; A.-C. Gaumont ; V. Reboul, *Chem. Commun.*, **2017**, *53*, 2064–2067

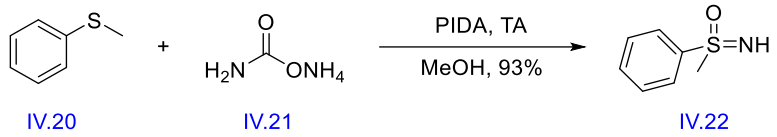


Schéma 85 : Synthèse de la sulfoximine

Une fois la sulfoximine obtenue, nous avons reproduit les travaux de Bolm abordés au début de ce chapitre. Des premiers essais de couplage au cuivre entre l'aniline et le 2-bromonitrobenzène n'ont pas donné le résultat escompté (schéma 86).[92] Cette réaction étant prévue initialement pour un dérivé iodé (voir schéma 83), une réaction de Finkelstein a été envisagée pour obtenir ce composé au départ du 2-bromonitrobenzène. Néanmoins, le couplage au palladium nous ayant donné satisfaction, nous n'avons pas approfondi nos recherches sur cette réaction.

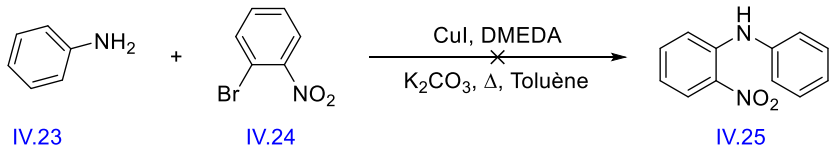


Schéma 86 : Couplage au cuivre

Nous avons donc reproduit la séquence relatée précédemment dans la partie bibliographique en commençant par le couplage au palladium entre l'aniline et le 2-bromonitrobenzène avec un bon rendement (78%).[98] Un résultat plus encourageant a été obtenu avec la sulfoximine (97%) (schéma 87). Une tendance similaire a été observée pour la réduction au fer du groupement nitro en amine, avec un rendement de 60% pour l'aniline et de 95% pour la sulfoximine.

---

[92] M. Frings ; I. Atodiresei ; Y. Wang ; J. Runsink ; G. Raabe ; C. Bolm, *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 4577–4587
[98] Y.-X. Gao ; L. Chang ; H. Shi ; B. Liang ; K. Wongkhan ; D. Chaiyaveij ; A.S. Batsanov ; T.B. Marder ; C.-C. Li ; Z. Yang ; Y. Huang, *Adv. Synth. Catal.*, **2010**, *352*, 1955–1966

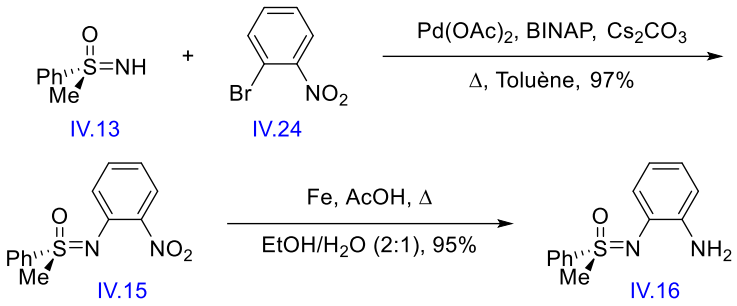


Schéma 87 : Synthèse du ligand de Bolm, première partie

En parallèle, le 2,4,6-tri*iso*propylbenzaldéhyde a été synthétisé en 1 étape à partir du 1-bromo-2,4,6-tri*iso*propylbenzaldéhyde (schéma 88). Cette réaction a permis de synthétiser jusqu'à 6 g de produit avec un rendement constant de 96%.

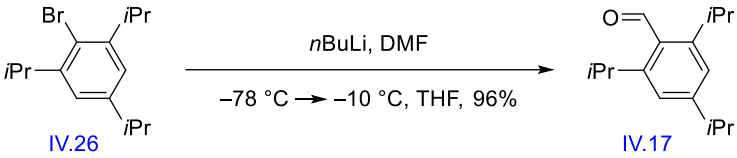


Schéma 88 : Synthèse de l'aldéhyde

Cette séquence s'achève avec une réaction d'amination réductrice entre l'amine et le 2,4,6-tri*iso*propylbenzaldéhyde avec, à nouveau, de bons rendements (80% sulfoximine vs 93% aniline) (schéma 89). Ces réactions ont également été réalisées à plus grande échelle (ainsi que sur la sulfoximine racémique) avec des rendements similaires. L'analyse du pouvoir rotatoire était également conforme à celui décrit dans la littérature.

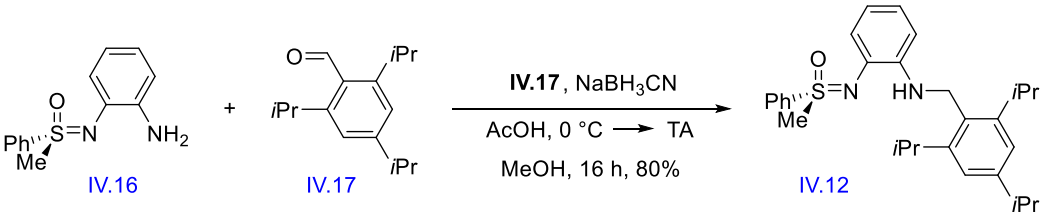
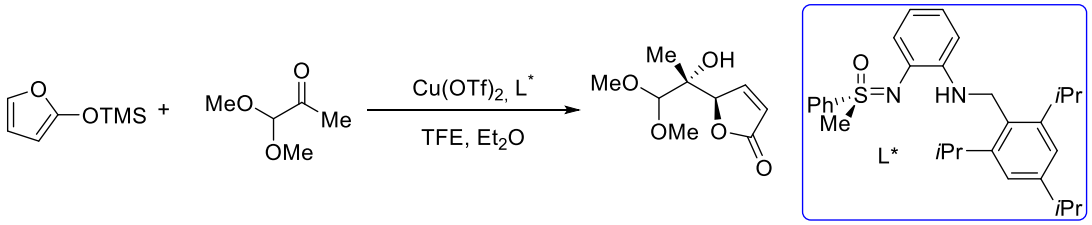


Schéma 89 : Synthèse du ligand de Bolm, seconde partie

Une fois ce ligand en notre possession, nous avons pu nous tourner vers la réaction de Mukaiyama-Aldol entre le 2-(triméthylsiloxy)furane et le 1,1-diméthoxyacétone catalysée au cuivre.[90] Quelques précautions ont été nécessaires afin d'optimiser cette réaction. Tout d'abord, le triflate de cuivre étant assez hygroscopique, il est indispensable de le sécher efficacement. La forme hydratée est facilement reconnaissable à sa couleur bleue turquoise tandis que le composé anhydre est blanc. Le 2-(triméthylsiloxy)furane se dégrade assez rapidement et il est donc nécessaire de le distiller très peu de temps avant son emploi au risque de voir le rendement chuter. Nous avons également fait varier le nombre d'équivalents de chaque espèce mise en réaction comme le montre le tableau ci-dessous, à commencer par les conditions réactionnelles décrites par Bolm (entrée 1).



Entrée	Acétal	Furane	Cu(OTf)2	Sulfoximine	TFE	Rendement
1	1.00 éq.	1.10 éq.	0.10 éq.	0.10 éq.	1.20 éq.	80%
2	1.23 éq.	1.00 éq.	0.12 éq.	0.12 éq.	1.48 éq.	95%

Les optimisations sur ces 2 essais ont montré qu'il était préférable d'utiliser le furane comme réactif en défaut. Néanmoins, une quantité plus importante de catalyseur est alors nécessaire. Le ligand étant identifiable par CCM, son recyclage a été envisagé, mais une purification par colonne chromatographique n'a jamais permis de le recouvrer efficacement pour pouvoir l'employer à nouveau. Par ailleurs, un excès énantiomérique de 95% et un excès diastéréoisomérique supérieur à 95% ont été obtenus. Il est important pour la suite de préciser que, tout comme le produit de la réaction d'Evans, ce composé a une forte affinité pour la phase aqueuse. C'est pourquoi, le mélange réactionnel, après évaporation des solvants, est directement purifié par colonne chromatographique sans traitement aqueux traditionnel.

[90] M. Frings ; I. Atodiresei ; J. Runsink ; G. Raabe ; C. Bolm, *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, 1566–1569

Dans la perspective d'obtenir le produit racémique nécessaire à notre étude HPLC, cette réaction a également été testée sans ligand en employant simplement le $Cu(OTf)_2$ comme catalyseur mais aussi avec le ligand **IV.27** (schéma 90), synthétisé au départ de l'aniline, en parallèle du ligand de Bolm comme modèle. Dans les 2 cas, nous avons uniquement obtenu la furan-2(5*H*)-one provenant de l'hydrolyse du 2-(triméthylsiloxy)furane.

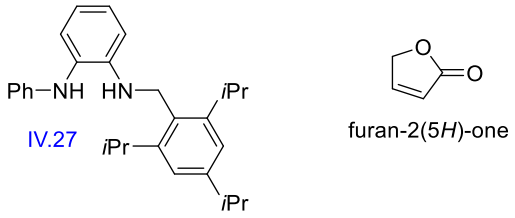


Schéma 90 : Ligand IV.27 et furanone

Les travaux d'Evans ont également été reproduits.[89] Dans ce cas-ci, le 1,1-diméthoxyacétone est remplacé par le pyruvate de méthyle. La réaction est réalisée à –78 °C dans le dichlorométhane (schéma 91). Contrairement à Evans, nous n'avons pas effectué l'étape de déprotection. Un rendement quantitatif a été obtenu avec un rapport 9/1 entre le produit silylé et le produit non-silylé. Un excès diastéréoisomérique supérieur à 95% a été obtenu tandis que l'excès énantiomérique n'a pas été déterminé.

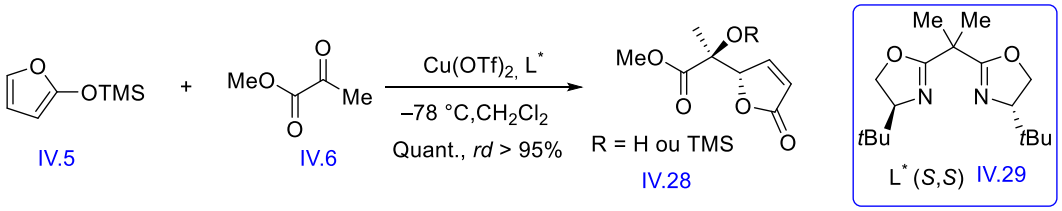


Schéma 91 : Réaction de Mukaiyama-Aldol d'Evans

Il convient de préciser ici que la réaction a été réalisée, pour des raisons pratiques, avec le " mauvais " énantiomère du catalyseur : le ligand (*S*,*S*) étant le seul disponible au laboratoire.

---

[89] D.A. Evans ; C.S. Burgey ; M.C. Kozlowski ; S.W. Tregay ; W.R. Roush, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 686-699

Nous avons ensuite repris ces conditions en remplaçant le pyruvate de méthyle par le 1,1-diméthoxyacétone. Malheureusement, à –78 °C dans le THF, le produit n'a pas été formé et seule la furan-2(5*H*)-one a été obtenue. La réaction a donc été réalisée à température ambiante dans le THF et nous avons observé des traces d'un mélange de diastéréoisomères avec un ratio 1.44/1 en faveur de notre composé d'intérêt. Ce rapport tombe à 1.30/1 lorsque le THF est remplacé par du dichlorométhane (schéma 92).

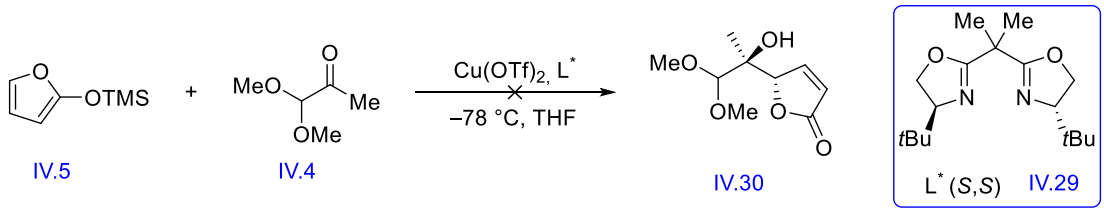


Schéma 92 : Réaction de Mukaiyama sur le 1,1-diméthoxyacétone

A ce stade, nous avons donc 2 voies d'accès potentielles à l'aldéhyde cible. La voie a, partant de l'ester obtenu par la méthode d'Evans, et la voie b, avec l'acétal par la méthode de Bolm (schéma 93). Nous allons commencer par décrire nos travaux sur la voie a.

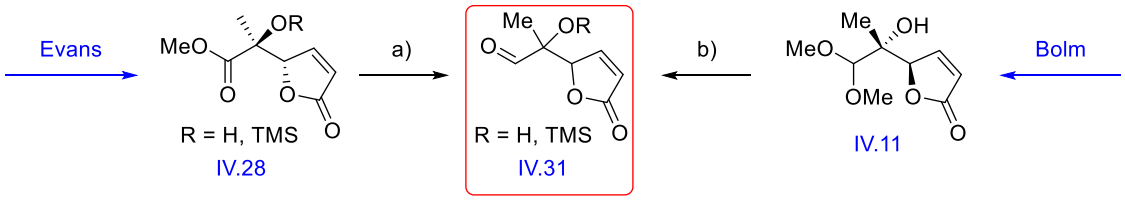


Schéma 93 : Synthèse de l'aldéhyde

Partant de l'éther silylé **IV.28b**, nous avons envisagé la réduction de celui-ci directement en aldéhyde (ou en lactol) au moyen de DIBAL-H dans le dichlorométhane (schéma 94). Malheureusement, nous n'avons jamais obtenu le produit, aussi bien en ajoutant 1.1 équivalent de DIBAL-H que 2.2 équivalents. Après traitement, le mélange réactionnel contenait principalement des produits de dégradation ainsi qu'une faible quantité de produit de départ.

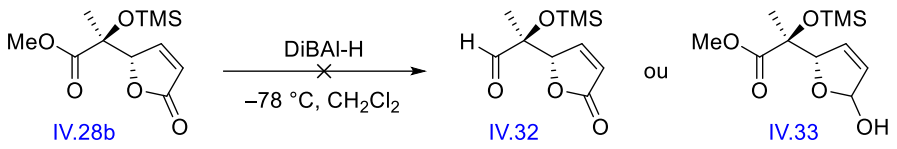


Schéma 94 : Réduction au DIBAL-H

Même si cette réaction n'a pas donné les résultats escomptés, celle-ci a montré que l'éther silylé, contrairement à son homologue non silylé était principalement présent dans la phase organique. Ce constat sera utile dans la suite de nos recherches. Cette réaction de réduction n'a pas été expérimentée sur l'alcool non protégé.

Après cet échec, nous nous sommes donc concentrés sur la voie b. Dans ce cas, la réaction consiste en une déprotection du groupement acétal en aldéhyde. Un traitement de l'acétal par un mélange biphasique d'acétone et d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique chauffée à 70 °C n'a pas donné le résultat escompté,[99] malgré différentes modifications du temps de réaction et de la concentration en acide chlorhydrique (schéma 95).

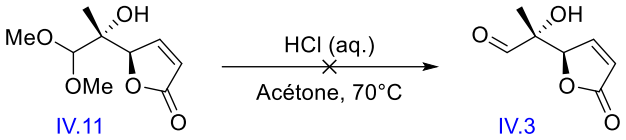


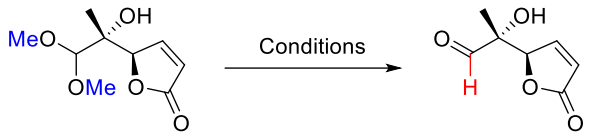
Schéma 95 : Déprotection de l'acétal

Néanmoins, même si ces conditions ne nous ont pas donné satisfaction, elles nous ont permis de tirer des conclusions intéressantes. En effet, des traces du produit ont été observées par RMN du proton mais ce produit se retrouve essentiellement dans la phase aqueuse. Différentes tentatives d'extraction ont été tentées mais sans résultat. L'évaporation de la phase aqueuse n'a pas non plus été concluante. Ce constat nous a donc orienté vers des conditions réactionnelles employant l'eau comme un réactif et non pas comme un solvant.

---

[99] M. Schlegel ; C. Schneider, *Chem. Commun.*, **2018**, *54*, 11124–11127

A partir de ce nouveau critère, différentes conditions ont été testées et sont résumées dans le tableau ci-dessous. Dans les pages suivantes, la conversion de l'acétal **IV.11** sera prise en compte et déterminée par RMN ^{1}H en comparant les intégrations du proton H de l'aldéhyde, aux protons des méthyles Me de l'acétal du produit de départ.



Entrée	Conditions	Conversion
1[100]	TsOH·H_2O, H_2O, Acétone, 50 °C, 7 j.	20%
2*	TsOH·H_2O, H_2O, Acétone, 70 °C	ND
3*[101]	TsOH·H_2O, AcOH, MeCN, TA, 28 h.	< 10%
4*	TsOH·H_2O, AcOH, MeCN, 55 °C, 5 h.	Complète
5	TsOH·H_2O, H_2O, AcOH, MeCN, TA, 3 j.	< 10%
6*	TsOH·H_2O, H_2O, AcOH, MeCN, 55 °C, 20 h.	Complète
7*[102]	TsOH·H_2O, H_2O, THF, TA, 9 j.	18%
8*	TsOH·H_2O, H_2O, THF, Reflux, 5 j.	13%
9*[103]	TFA, H_2O, $CHCl_3$, 0 °C à TA, 9 j.	30%

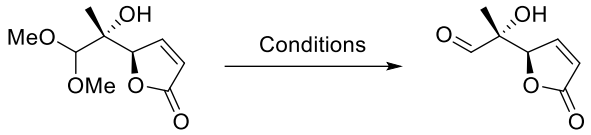
* le produit a été obtenu parmi d'autres produits de dégradation

La méthode de quantification ne reposant pas sur une calibration, celle-ci n'est pas rigoureusement précise. En effet, l'acétal n'étant pas uniquement converti en aldéhyde, de nombreux produits secondaires peuvent se former. Ainsi dans le tableau ci-dessus, on peut observer une conversion complète dans les entrées 4 et 6. En réalité, dans ces deux cas de figure, l'acétal a été entièrement consommé, menant à une faible quantité d'aldéhyde et une

[100] J.A. Spicera ; K.M. Huttunen ; C.K. Millera ; W.A. Denny ; A. Ciccone ; K.A. Browne ; J.A. Trapani , *Bioorg. Med. Chem.*, **2012**, *20*, 1319-1336
[101] H. Wang ; M.D. Kowalski ; A.S. Lakdawala ; F.G. Vogt ; L. Wu, *Org. Lett.*, **2015**, *17*, 564–567
[102] M.K. Leiren ; S. Valdersnes ; L.K. Sydnes , *Helv. Chim. Acta*, **2013**, *96*, 1841–1850
[103] B. Liu ; S. Duan ; A.C. Sutterer ; K.D. Moeller, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 10101-10111

quantité importante de produits de dégradation. Dans les autres situations, la conversion est très faible malgré un temps de réaction très conséquent.

Face à ce nouvel échec, nous nous sommes tournés vers les résines acides. L'avantage de celles-ci est qu'il suffit, en théorie, de filtrer le milieu réactionnel pour récupérer le produit de réaction après évaporation des solvants. Le tableau suivant montre les résultats effectués avec différentes résines acides :



Entrée	Conditions	Conversion
1[104]	DOWEX 50WX8, H_2O, TA, 9 j.	< 10%
2	DOWEX 50WX8, H_2O, 40 °C, 5 j.	< 10%
3[105]	DOWEX 50WX8, H_2O, Acétone, TA, 9 j.	< 10%
4[106]	Amberlyst 15, H_2O, Acétone, TA, 7 j.	< 10%
5	Amberlyst 15, H_2O, Acétone, 50 °C, 5 j.	56%
6	Amberlyst 15, H_2O, Acétone, 70 °C	Complète*

* une importante dégradation a été observée

Si la résine DOWEX ne mène qu'à une conversion faible, les résultats obtenus avec l'amberlyst 15 sont plus encourageants. Nous avons procédé à la purification du produit par colonne chromatographique de silice mais cela a conduit à la dégradation de notre composé. Nous avons également effectué cette purification en employant de la triéthylamine pour neutraliser l'acidité de la silice mais sans succès. Nous avons alors remplacé la silice par l'alumine neutre, mais une fois de plus, nous n'avons pas été en mesure de récupérer l'aldéhyde, même après un lavage au méthanol de la colonne. La réaction ayant été réalisée à petite échelle, la purification par distillation n'a pas été expérimentée.

[104] D. Garcia-Cuadrado ; S. Barluenga ; N. Winssinger, *Chem. Commun.*, **2008**, *38*, 4619–4621
[105] W.-D. Fessner ; C. Goße ; G. Jaeschke ; O. Eyrisch, *Eur. J. Org. Chem.*, **2000**, *2000*, 125-132
[106] G.M. Coppola, *Synthesis*, **1984**, *1984*, 1021–1023

Nous avons alors décidé d'optimiser les conditions réactionnelles obtenues avec l'amberlyst 15 afin de limiter le phénomène de dégradation et d'augmenter la conversion. En effet, même si la conversion n'était pas complète à 50 °C, le suivi de la réaction par RMN ^{1}H a révélé qu'une faible quantité de produits de dégradations était formée dans ces conditions.

Dans les pages qui suivent, l'influence de différents paramètres va être abordée et analysée avec l'objectif de parvenir à des conditions réactionnelles conduisant à une conversion complète de l'acétal avec un minimum de produits secondaires. L'aldéhyde cible serait alors obtenu et exploitable sans nécessiter de purification ultérieure. Notre étude se basera donc sur 2 critères : la conversion, qui sera évaluée selon la méthode explicitée en amont, et le phénomène de dégradation. Ce paramètre, purement qualitatif, sera classé en 3 niveaux représentant le degré de dégradation : faible, modérée et importante.

Le premier paramètre à faire l'objet de notre étude fut le solvant. Ainsi, reprenant les conditions expérimentales établies précédemment soit une agitation de 5 jours à 50 °C dans l'acétone en présence d'amberlyst 15 (entrée 1), l'influence de différents solvants va être analysée. Les résultats de ces tests sont résumés dans le tableau suivant :

Entrée	**Solvant**	**Conversion**	**Dégradation**
1	Acétone	56%	Modérée
2	THF	62%	Importante
3	Et_2O	64%	Importante
4	Toluène	12%	Importante
5	CH_2Cl_2	20%	Importante
6	MeCN	76%	Modérée
7	Cyclohexanone	72%	Faible

En analysant ce tableau, deux résultats sortent du lot. D'une part la meilleure conversion a été obtenue dans l'acétonitrile avec une dégradation modérée. D'autre part la réaction effectuée dans la cyclohexanone a généré une faible quantité de produits de dégradation avec une bonne conversion. Néanmoins, la cyclohexanone étant difficile à évaporer et l'acétonitrile nous ayant donné satisfaction, ce protocole n'a pas été optimisé. Toutefois, devant l'efficacité de cette procédure et suspectant un mécanisme de transfert de groupement protecteur entre l'acétal et la cyclohexanone, nous nous sommes intéressés à des réactions analogues.

S'inspirant des travaux de Smith et Graham[107] sur des réactions d'acétalisations catalysées au triflate d'indium (III), différentes conditions réactionnelles ont été testées sur le benzaldéhyde (schéma 96).

Malheureusement, malgré différentes tentatives d'optimisation du temps (entre 20 minutes et 3 jours) et de la température de réaction (TA et 40 °C), et l'ajout de 2 équivalents d'eau, cette réaction n'a jamais conduit à notre composé d'intérêt.

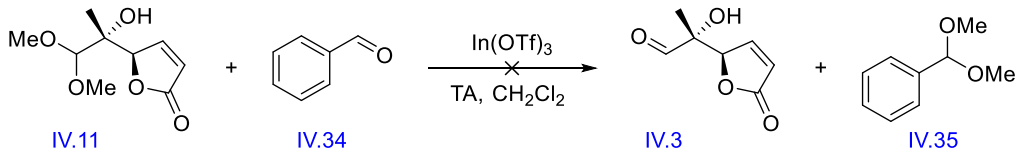


Schéma 96 : Transfert de l'acétal

En parallèle, nous avons poursuivi nos travaux d'optimisation de la réaction de déprotection à l'amberlyst 15. Après avoir sélectionné l'acétonitrile comme solvant, nous avons décidé de nous concentrer sur l'étude de la température. Nous avons donc repris les conditions expérimentales utilisées précédemment en suivant l'avancement de la réaction par RMN ^{1}H. Ce suivi a été réalisé par prise d'échantillons à intervalles réguliers. A noter que les réactions trop lentes ont été arrêtées après 136 heures d'agitation et que l'entrée 4 correspond aux conditions obtenues dans le tableau précédent. Les résultats de ces tests sont résumés dans le tableau suivant :

[107] B.M. Smith ; A.E. Graham, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 9317-9319

Entrée	Température	Temps	Conversion	Dégradation
1	20 °C	136 h	5%	Faible
2*	30 °C	136 h	40%	Modérée
3	40 °C	136 h	46%	Faible
4	50 °C	120 h	76%	Modérée
5	60 °C	136 h	76%	Modérée
6	70 °C	40 h	36%	Faible
7	80 °C	15 h	Complète	Faible

*du solvant s'est évaporé durant la réaction

On constate que les meilleurs résultats sont obtenus à 80 °C, soit au reflux de l'acétonitrile. Nous nous sommes alors penchés sur un autre paramètre réactionnel à savoir la quantité d'eau. Différents tests ont alors été menés à 80 °C dans l'acétonitrile en faisant varier la quantité d'eau dans le milieu. Cette quantité est exprimée en nombre d'équivalent d'acétal. Le résultat de ces tests est résumé dans le tableau suivant :

Entrée	H_2O	Temps	Conversion	Dégradation
1	3.33 éq.	15 h	Complète	Faible
2	4.91 éq.	18 h	Complète	Modérée
3	7.40 éq.	2.5 h	92%	Faible
4	9.86 éq.	3.5 h	91%	Faible
5	12.3 éq.	2.5 h	Complète	Faible
6	14.8 éq.	19 h	64%	Faible
7	29.5 éq.	19 h	67%	Modérée
8	59.0 éq.	19 h	53%	Modérée

En analysant ce tableau, on constate que les entrées 3 à 5, soit l'emploi de 7.40 équivalents à 12.3 équivalents d'eau engagés dans la réaction, conduisaient aux meilleurs résultats, c'est-à-dire une réaction rapide et " propre ". Nous avons été surpris par le brusque ralentissement de la réaction à partir de 14.8 équivalents. En réalité, ce résultat pourrait s'expliquer par l'agglomération de l'amberlyst provoquée par la quantité plus importante d'eau. Ainsi, l'eau pourrait avoir un effet de " colle " qui réduirait ainsi la surface de contact de la résine et par conséquent augmenterait le temps de réaction. Cette conclusion reste toutefois purement empirique, sur la base d'observations expérimentales et mériterait de plus ample investigations.

Comme nous venons de le voir, la quantité d'eau dans le milieu a un effet sur la cinétique de la réaction. C'est pourquoi, nous avons étudié l'influence d'un ajout fractionné d'eau sur la vitesse de la réaction. Nous avons dans un premier temps expérimenté l'introduction de l'eau en 2 fractions égales : la première ajoutée avec les autres réactifs lors du lancement de la réaction et la seconde après 1 heure d'agitation. Ces tests ont été menés sur les conditions expérimentales les plus prometteuses obtenues dans le tableau précédent et sont résumés dans le tableau suivant :

Entrée	**H_2O**	**Temps**	**Conversion**	**Dégradation**
1	7.40 éq.	3.50 h	83%	Faible
2	9.86 éq.	3.50 h	89%	Faible
3	12.3 éq.	3.50 h	64%	Faible

On constate que l'ajout fractionné de l'eau n'améliore pas la vitesse de la réaction. Nous avons donc conservé la méthode initiale qui consiste à introduire l'eau en une seule fraction.

Par la suite, en faisant varier l'échelle de la réaction, nous avons eu des difficultés à reproduire ces résultats. Même si les conversions restaient bonnes (environ 90%), il était nécessaire d'allonger le temps de réaction à 4 heures. Nous avons alors poursuivi nos investigations et finalement, lors d'un test, une défaillance du moniteur contrôlant la température de la plaque chauffante a provoqué une hausse de la température jusqu'à 100 °C. Dans ces conditions, le produit a été obtenu avec très peu de dégradations. Le système étant fermé, le solvant ne s'est pas évaporé. Cette évaporation génère toutefois une augmentation de la pression dans le milieu.

En conséquence, l'utilisation de ballons de différents volumes peut entraîner des différences de conversion de 10-15%. Tout cela montre bien la sensibilité de cette réaction.

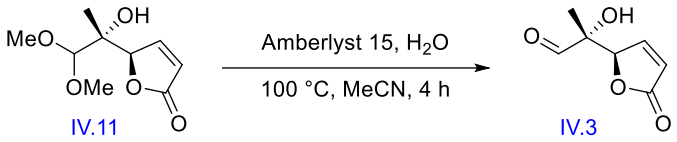


Schéma 97 : Déprotection de l'acétal

En conclusion, après ces différentes optimisations, les nouvelles conditions se résument à 4 heures d'agitation à 100 °C dans l'acétonitrile, dans un système clos en présence d'amberlyst 15 et de 12.3 équivalents d'eau (introduite en 1 seule fraction). La conversion est alors comprise entre 95 et 100% et la quantité de produits de dégradations est alors faible. Cette réaction a été effectuée sur des échelles allant de 0.40 mmol à 2.60 mmol sans observer de différences notables (schéma 97).

4.3. Données bibliographiques, synthèse du phosphonate IV.1

Tournons-nous à présent vers la synthèse du phosphonate **IV.1**. En effet, comme on peut le voir dans notre plan de rétrosynthèse, ce composé sera assemblé à l'aldéhyde, tout juste formé, par une réaction d'Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) (schéma 98).

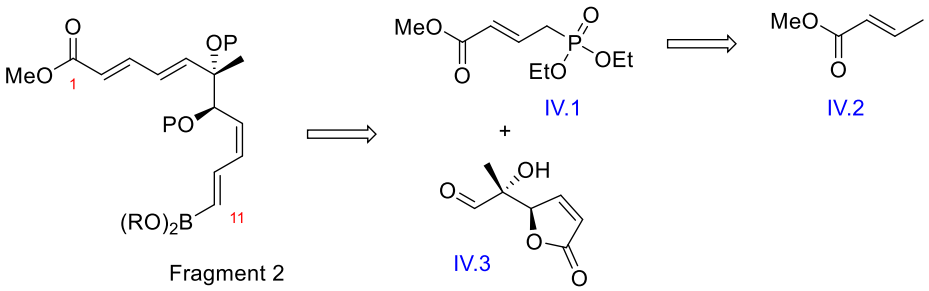


Schéma 98 : Analyse rétrosynthétique du second fragment

Pour réaliser cette synthèse, nous nous sommes intéressés à une séquence en 2 étapes conduisant tout d'abord à la bromation du crotonate de méthyle en position allylique pour ensuite procéder à une réaction d'Arbuzov.

Ces 2 étapes sont largement décrites dans la littérature, néanmoins nous allons brièvement passer en revue les travaux dont nous nous sommes inspirés.

La première étape de cette séquence est la réaction de Wohl-Ziegler, permettant la bromation en position allylique ou benzylique. Le mécanisme de cette réaction étant radicalaire, les solvants généralement employés sont le tétrachlorométhane ou le benzène, toutefois cancérigènes. S'inspirant des travaux de Löffler *et al.*,[108] Hopkins a réalisé cette réaction avec un bon rendement (74%), en utilisant le NBS comme source de brome électrophile et sans avoir recours à un initiateur radicalaire (schéma 99).[109]

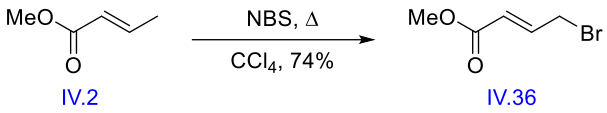


Schéma 99 : Réaction de Wohl-Ziegler par Hopkins

En parallèle nous nous sommes intéressés au travaux de Donohoe *et al.* décrivant la réaction de Wohl-Ziegler dans le benzène en présence de peroxyde de benzoyle.[110] Le produit est ensuite directement converti en phosphonate, sans purification intermédiaire du composé **IV.36**, par réaction avec le phosphite de triéthyle à reflux dans le toluène. La séquence est résumée dans le schéma 100. Le produit est obtenu avec un rendement de 62% sur 2 étapes.

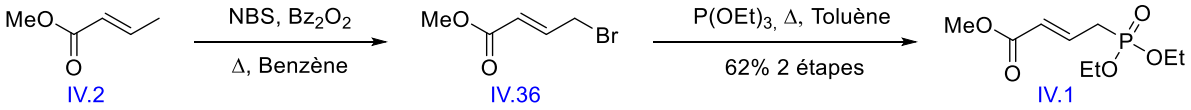


Schéma 100 : Synthèse du phosphonate IV.1 par Donohoe

---

[108] A. Löffler ; F. Norris ; W. Taub ; K.L. Svanholt ; A.S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta* , **1970**, *53*, 403-417
[109] R.G. Shea ; J.N. Fitzner ; J.E. Fankhauser ; A. Spaltenstein ; P.A. Carpino ; R.M. Peevey ; D.V. Pratt ; B.J. Tenge ; P.B. Hopkins, *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 5243-5252
[110] R.D.C. Pullin ; A.H. Rathi ; E.Y. Melikhova ; C. Winter ; A.L. Thompson ; T.J. Donohoe, *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 5492–5495

4.4. Synthèse du phosphonate, travail expérimental

Nous avons donc entamé ces travaux au laboratoire avec l'objectif de remplacer les solvants cancérigènes par des solvants moins toxiques en commençant par reproduire les conditions décrites par Löffler. Le chloroforme est alors employé à la place du tétrachlorométhane. Malheureusement, dans ces conditions, le produit n'a été observé que sous forme de traces (schéma 101).

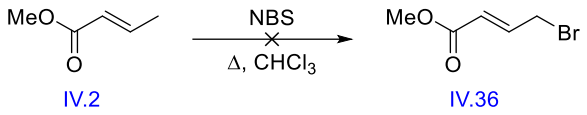


Schéma 101 : Réaction de Wohl-Ziegler

Nous nous sommes alors penchés sur les recherches de Donohoe, en remplaçant cette fois le benzène par le toluène (schéma 102). Malheureusement, en effectuant cette réaction dans le toluène, nous avons réalisé la bromation de ce dernier, formant ainsi du bromure de benzyle.

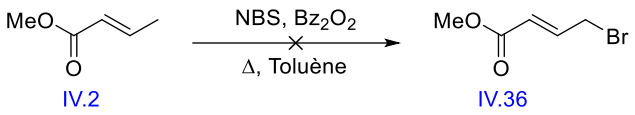


Schéma 102 : Réaction de Wohl-Ziegler

Malgré ce nouvel échec, on constate tout de même que la réaction de bromation a eu lieu. Ce résultat nous a donc encouragé à réitérer les conditions précédentes en remplaçant le toluène par le chloroforme, combinant ainsi les 2 méthodes. Dans ce cas, le produit a été isolé mais en faible quantité. Nous avons alors décidé d'optimiser les conditions réactionnelles. Les différentes conditions sont résumées dans le tableau suivant :

Entrée	NBS (équiv.)	CM (équiv.)	Concentration*	Bz_2O_2	Rendement
1	1.05	1	1 M	AU**	18%
2	1.05	1	Neat	AM	0%
3	1	1.12	2.8 M	AM	53%
4	1	2	5 M	AU	15%
5	1	2	5 M	AM	53%

*concentration en crotonate de méthyle, **AU = addition unique, AM = addition multiple

En observant la réaction, on constate rapidement le problème de solubilité du NBS dans le chloroforme. Le crotonate de méthyle (CM) étant un liquide, nous avons choisi de l'introduire en excès et de faire varier le nombre d'équivalent ainsi que sa concentration. En comparant les entrées 3 et 5, il semblerait que cela n'ait pas d'impact sur le rendement. La présence de solvant est tout de même nécessaire au bon déroulement de la réaction (entrée 2). Nous avons vu précédemment que sans initiateur radicalaire, le produit n'était pas observé (schéma 101). S'inspirant des travaux de Donohoe,[110] nous avons constaté l'importance de cet initiateur et la nécessité de l'introduire à plusieurs reprises pour optimiser le rendement (entrée 4 et 5). Pour conclure nos analyses de cette réaction, on constate que le rendement obtenu (53%) dans le chloroforme est inférieur aux résultats de Hopkins (74%) dans le tétrachlorométhane mais il reste tout de même satisfaisant et n'implique pas de solvant cancérigène (schéma 103).

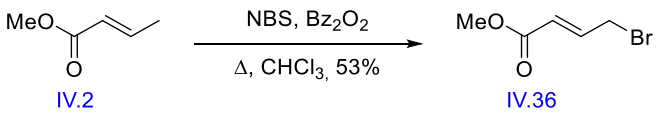


Schéma 103 : Réaction de Wohl-Ziegler dans le chloroforme

[110] R.D.C. Pullin ; A.H. Rathi ; E.Y. Melikhova ; C. Winter ; A.L. Thompson ; T.J. Donohoe, *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 5492–5495

Nous avons ensuite procédé à la réaction d'Arbuzov à reflux dans le toluène avec un bon rendement (78%) (schéma 104). S'inspirant des travaux de Shiina,[111] cette réaction a également été effectuée à 130 °C, sans solvant, mais sans succès.

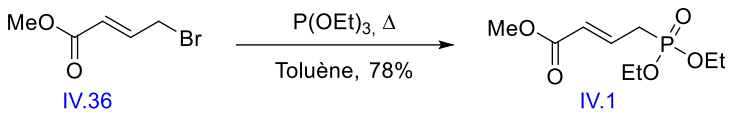


Schéma 104 : Réaction d'Arbuzov

En conclusion, nous sommes parvenus à synthétiser ce phosphonate en 2 étapes avec un rendement global de 41%. Ces conditions ont également été appliquées dans la formation du sel de triphénylphosphonium **IV.37**. Néanmoins, le chauffage à reflux a conduit à la formation de différents produits de dégradations. La réaction a donc été réalisée à température ambiante, comme décrit par Cappon *et al.*, avec un rendement de 77% et une dégradation moindre (schéma 105).[112] La montée en échelle n'a pas eu d'impact sur le rendement et jusqu'à 10 g de produits ont pu être formés en une fois.

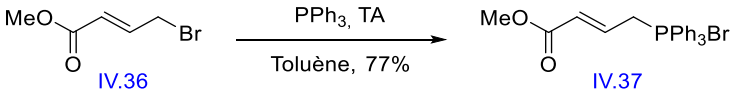


Schéma 105 : Synthèse du sel de phosphonium

4.5. Données bibliographiques, synthèse de l'ester diénique

La prochaine étape de notre parcours est une réaction d'Horner Wadsworth Emmons (HWE) vinylogue permettant d'assembler l'aldéhyde et le phosphonate **IV.1** (ou phosphonium **IV.37)**. De cette manière, nous aurions accès en une seule étape, à l'ester diénique de notre second fragment (schéma 106).

---

[111] I. Shiina ; Y. Umezaki ; T. Muruta ; K. Suzuki ; T. Tonoi, *Synthesis*, **2018**, *50*, 1301-1306
[112] J.J. Cappon ; J. Baart ; G.A.M. van der Walk ; J. Raap ; J. Lugtenburg, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1991**, *110*, 158-166

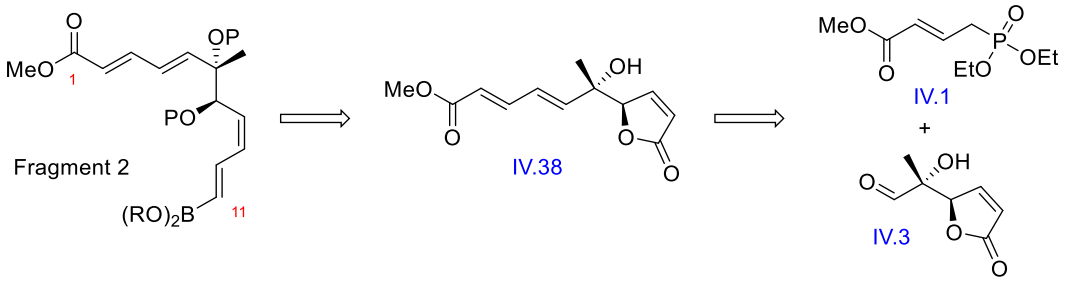


Schéma 106 : Analyse rétrosynthétique du second fragment

L'utilisation de la vinylogie est fort appréciée en synthèse. Nous avons déjà pu le constater lors de la réaction de Mukaiyama-Aldol nous permettant d'avoir accès à l'acétal **IV.11**. Nous n'allons donc pas traiter en détail cette thématique mais plutôt nous intéresser aux exemples d'utilisation de ce phosphonate dans la littérature.

En 2007, Paddon-Row a réalisé une réaction d'HWE avec un rendement modéré, pour obtenir un diène de géométrie *E*, *E* nécessaire pour une réaction de Diels-Alder (schéma 107).[113]

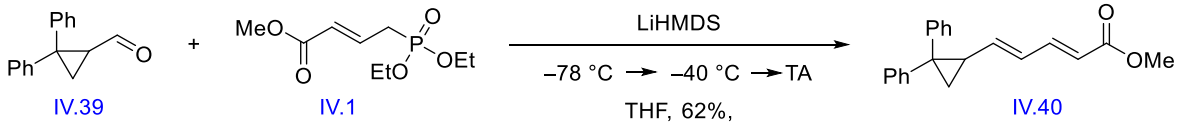


Schéma 107 : Réaction d'HWE vinylogue par Paddon-Row

En 1980, lors de la synthèse de la (±)-dendrobine, Roush a utilisé ce phosphonate avec l'isobutyraldéhyde pour obtenir l'ester diénique avec un bon rendement (84%) et une bonne sélectivité.[114] De plus, s'inspirant des travaux de Sato,[115] Roush a montré que cette réaction réalisée avec du NaH à la place du LiHMDS donnait des rendements plus faibles (30-40%) (schéma 108).

---

[113] R. Tripoli ; T.N. Cayzer ; A.C. Willis ; M.S. Sherbum ; M.N. Paddon-Row, *Org. Biomol. Chem.*, **2007**, *5*, 2606-2616
[114] W.R. Roush, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 1390-1404
[115] K. Sato ; S. Mizuno ; M. Hirayama, *J. Org. Chem.*, **1967**, *32*, 177-180

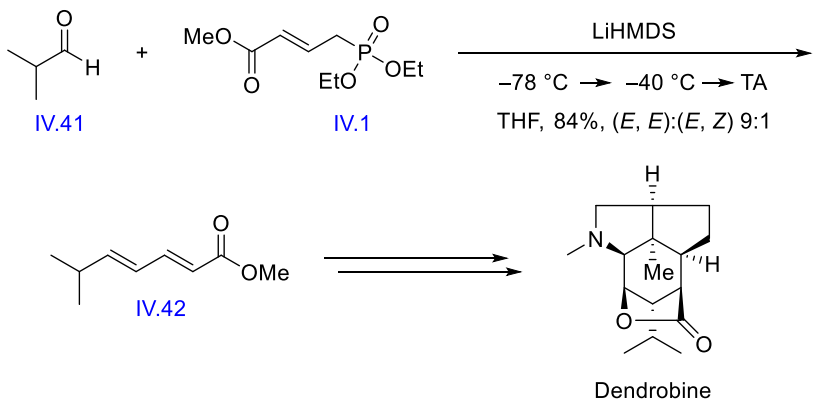


Schéma 108 : Réaction d'HWE vinylogue par Roush

En 2010, lors de la synthèse de l'incednam, Toshima a réalisé 2 réactions d'HWE vinylogues. La première en employant un phosphonate sur un composé présentant des similitudes avec notre aldéhyde, et la seconde avec un ylure de phosphonium (schéma 109).[116]

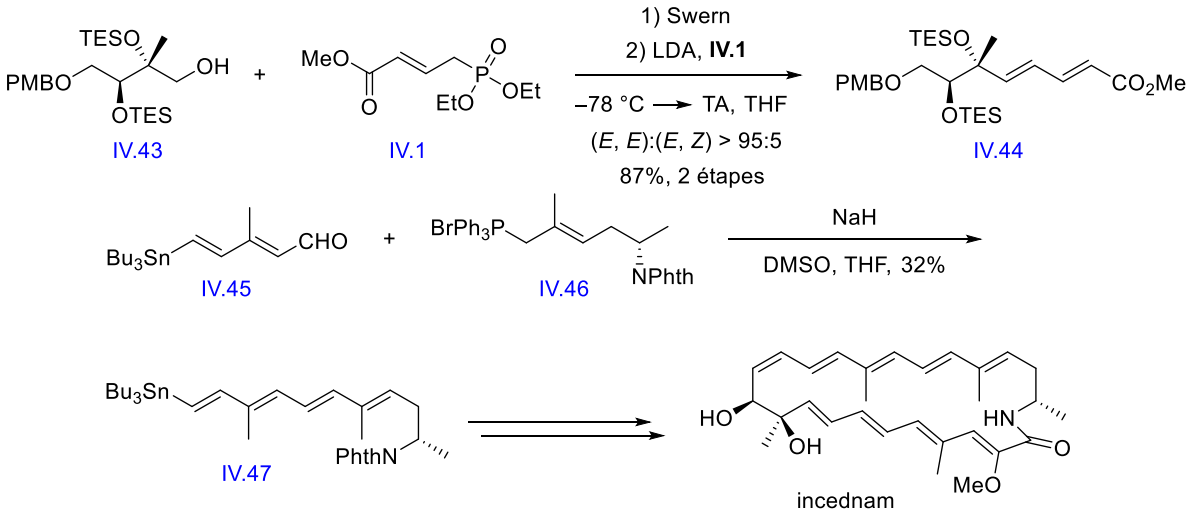


Schéma 109 : Réaction d'HWE vinylogue par Toshima

Avant de passer à l'analyse de nos travaux, il convient de mentionner les synthèses de l'hushinone, du birkenol et du birkenal réalisées par Hirokawa *et al.* et impliquant une réaction de Wittig fort intéressante. En effet, un chauffage au reflux du toluène a été nécessaire pour

[116] T. Ohtani ; S. Tsukamoto ; H. Kanda ; K. Misawa ; Y. Urakawa ; T. Fujimaki ; M. Imoto ; Y. Takahashi ; K. Toshima, *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 5068–5071

parvenir à additionner efficacement (rendement de 88%), un ylure de phosphonium sur un aldéhyde fort semblable au nôtre (schéma 110).[117]

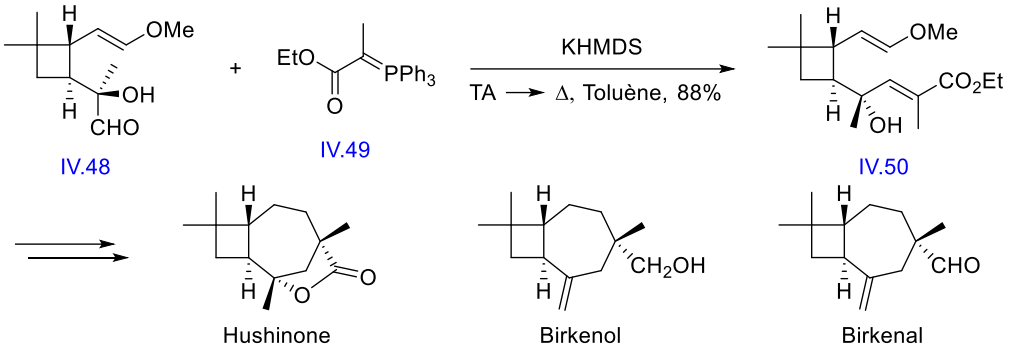


Schéma 110 : Réaction de Wittig d'Hirokawa

Bien que ne reposant par sur la vinylogie ni sur l'utilisation d'un phosphonate, cette procédure reste une alternative intéressante en cas d'échec des méthodes plus traditionnelles.

4.6. Synthèse de l'ester diénique, travail expérimental

Maintenant que tout était en place, nous avons pu procéder aux réactions d'HWE, en commençant, comme précédemment, par nous familiariser à cette réaction avec un bon électrophile, le 4-chlorobenzaldéhyde (schéma 111). Le KHMDS fut employé comme base et un rendement de 88% a été obtenu.

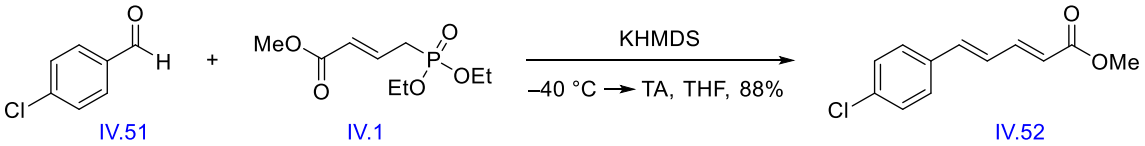


Schéma 111 : Réaction test d'HWE

Nous avons poursuivi nos recherches sur l'isobutyraldéhyde, en reprenant les conditions de Roush (schéma 112). Pour confirmer les observations de ce dernier, nous avons également effectué cette réaction en utilisant le KHMDS comme base.

---

[117] T. Hirokawa ; S. Kuwahara, *Eur. J. Org. Chem.*, **2013**, *2013*, 2780-2782

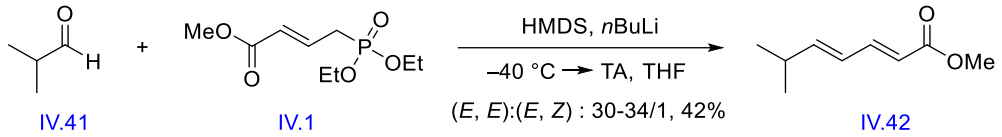


Schéma 112 : Réaction test d'HWE

Nous avons été surpris par les résultats car avec le LiHMDS, un rendement de 42% et une sélectivité de 30-34/1 ont été obtenus. Pour rappel, dans ces mêmes conditions, Roush a décrit un rendement de 84% et une sélectivité de 9/1 (schéma 108). Avec le KHMDS, un rendement de 80% et une sélectivité de 1-2/1 ont été obtenus. Ce résultat confirme donc les observations de Roush mentionnant l'impact de la base employée et l'importance des ions présents en solution.

Des études complémentaires ont également souligné l'influence de la quantité de base mise en solution. Ainsi, reprenant le LiHMDS comme base, le phosphonate a été introduit en excès à raison de 2 équivalents pour 1 équivalents d'aldéhyde. Les résultats sont résumés dans le tableau suivant :

Entrée	Aldéhyde (équiv.)	Phosphonate (équiv.)*	Rendement	Sélectivité
1	1.04	1	42%	30-34/1
2	1	2	Quantitatif	13.5/1

*Identique au nombre d'équivalent de HMDS et *n*-BuLi

Avant d'effectuer cette réaction sur notre aldéhyde d'intérêt, nous avons décidé de faire un dernier test sur un aldéhyde plus similaire à notre produit, le 2-hydroxy-2-phénylpropanal. La synthèse de ce dernier a été décrite par Schlegel *et al.* en 2 étapes à partir du 1,1-diméthoxypropan-2-one.[99] Cette séquence débute par l'addition de phényl-Grignard sur la

[99] M. Schlegel ; C. Schneider, *Chem. Commun.*, **2018**, *54*, 11124–11127

cétone avec un rendement de 91% suivie ensuite d'une étape de déprotection dans l'acétone en présence d'acide chlorhydrique aqueux avec un rendement de 54%. Nous avons ensuite procédé à la réaction d'HWE dans les conditions de Roush. De manière surprenante, le produit a été obtenu dans un mélange de deux esters à raison de 12% pour l'ester méthylique et 10% pour l'ester éthylique (schéma 113). Par la suite, en réitérant ces conditions, nous n'avons plus observé de réaction de transestérification et seul l'ester méthylique a été isolé à hauteur de 26% de rendement avec une sélectivité de 18/1.

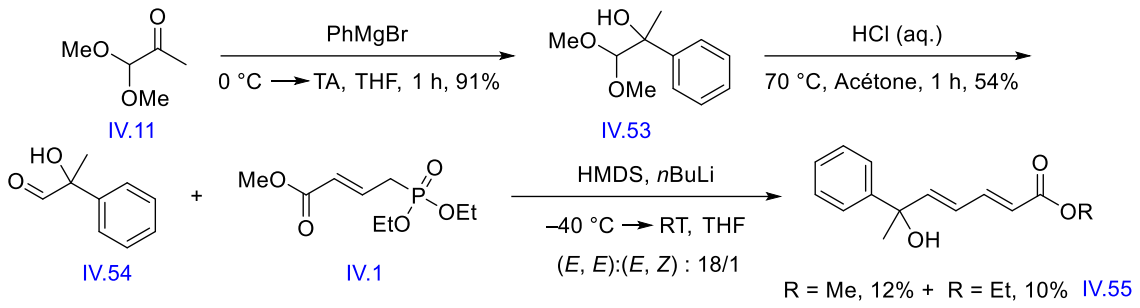
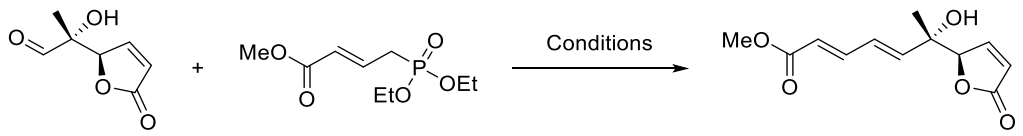


Schéma 113 : Réaction test d'HWE et travaux de Schlegel

Même si ces résultats sont assez décevants, nous avons poursuivi nos recherches et nous nous sommes attaqués cette fois à notre produit d'intérêt. Différentes conditions ont été testées et sont résumées dans le tableau ci-après. Dans toutes ces situations, le solvant de la réaction est le THF, les températures indiquées dans le tableau correspondent à la température d'introduction de l'aldéhyde dans le milieu et à la température à laquelle la réaction, au complet, a été effectuée. Les conditions réactionnelles complètes sont décrites dans la procédure expérimentale.



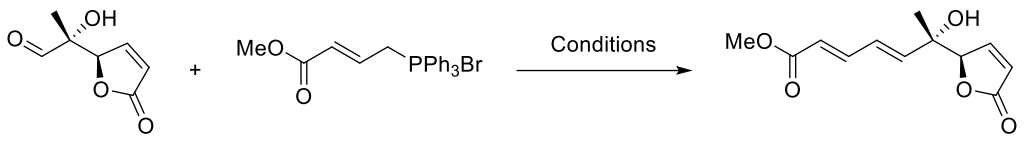
Entrée	Base	Température
1[113]	KHMDS	–40 °C à TA
2[49]	LDA	–78 °C à TA
3[118]	NaHMDS	–78 °C à TA
4[119]	NaH	–40 °C à TA
5[117]	KHMDS	TA à Reflux

KHMDS 0.50 M en solution dans le toluène, NaHMDS 1.00 M en solution dans le THF

Aucune de ces conditions n'ont permis d'obtenir le produit désiré. Nous avons effectué différents tests complémentaires en modifiant le nombre d'équivalents de base et de phosphonate mais toujours sans résultats. L'aldéhyde de départ n'a pas non plus été recouvré. Ceci peut s'expliquer par une dégradation systématique lors de la réaction mais pourrait également être imputé à la purification par colonne chromatographique de silice.

Face à ce constat, nous avons remplacé le phosphonate par le sel de triphénylphonium, en espérant qu'une meilleure nucléophilie puisse conduire à la formation de notre produit. A nouveau, différentes conditions ont été testées, en utilisant toujours le THF comme solvant réactionnel, et sont résumées dans le tableau ci-après.

[113] R. Tripoli ; T.N. Cayzer ; A.C. Willis ; M.S. Sherbum ; M.N. Paddon-Row, *Org. Biomol. Chem.*, **2007**, *5*, 2606-2616
[49] M. Nazaré ; H. Waldmann, *Chem. Eur. J.*, **2001**, *7*, 3363–3376
[118] Y. Luo ; I.D. Roy ; A.G.E. Madec ; H.W. Lam, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 4186-4190
[119] C.P. Johnston ; T.H. West ; R.E. Dooley ; M. Reid ; A.B. Jones ; A.G. Leach ; G.C. Lloyd-Jones, *J. Am. Chem. Soc.*, **2018**, *140*, 11112-11124
[117] T. Hirokawa ; S. Kuwahara, *Eur. J. Org. Chem.*, **2013**, *2013*, 2780-2782



Entrée	Base	Température
1	KHMDS	–78 °C
2	KHMDS	–78 °C à 0 °C
3	KHMDS	–78 °C à TA
4	NaHMDS	–78 °C
5	NaHMDS	–78 °C à 0 °C
6	NaHMDS	–78 °C à TA
7	LiHMDS	–78 °C
8	LiHMDS	–78 °C à 0 °C
9	LiHMDS	–78 °C à TA

KHMDS 0.50 M en solution dans le toluène, NaHMDS 1.00 M en solution dans le THF

Nous nous sommes cette fois concentrés sur l'utilisation des dérivés du HMDS comme base tout en faisant varier la température de la réaction. Malgré ces différents tests, le produit désiré n'a jamais été obtenu.

Constatant une nouvelle fois notre échec, nous avons décidé de revoir nos plans. Mais pour trouver une solution à notre problème, il était nécessaire d'en identifier la cause. Tout d'abord, on constate que notre produit est véritablement un condensé de fonctions : aldéhyde, alcool, lactone, oléfine. Il est donc compliqué de réaliser une réaction en ciblant une fonction unique comme l'aldéhyde sans que les autres groupements fonctionnels n'influent sur la réactivité. Comme mentionné précédemment, l'aldéhyde, tout comme l'acétal a une forte affinité pour la phase aqueuse. L'aldéhyde n'ayant pas été purifié, il est également possible que cela empêche la réaction d'avoir lieu. Pour compléter ce tableau, aucune réaction de post-transformation n'a été décrite par Bolm ou Evans sur ces produits de Mukaiyama vinylogue dont l'aldéhyde est issu. Nous ne pouvons donc pas nous reposer là-dessus.

Partant du constat selon lequel l'éther silylé obtenu par la réaction de Mukaiyama d'Evans était présent dans la phase organique et de la réaction d'HWE de Toshima (schéma 114) que nous avons décrite dans la partie bibliographie, nous nous sommes tournés vers les groupements protecteurs silylés. Cela aurait pour effet de museler la réactivité de l'alcool et également d'augmenter son apolarité.

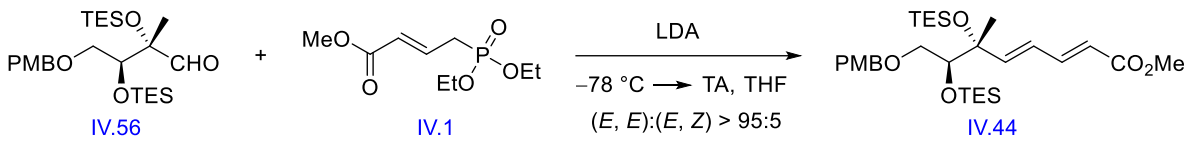


Schéma 114 : Réaction d'HWE de Toshima

La synthèse de l'aldéhyde silylé à partir de l'acétal consiste donc en une réaction de déprotection de l'acétal et une réaction de protection de l'alcool. Cette séquence peut être abordée de 2 manières distinctes en fonction de l'ordre de ces réactions.

Dans un premier temps, nous allons nous intéresser à la séquence débutant par la protection de l'alcool. S'inspirant des travaux de Drelich *et al.*,[120] nous avons tenté le pari de réaliser les 2 étapes dans une séquence monotope en utilisant le TMSOTf à la fois comme acide de Lewis permettant de déprotéger l'acétal et également comme source de TMS pour protéger l'alcool (schéma 115) . L'addition d'eau en fin de réaction devait finalement permettre de former l'aldéhyde. Malheureusement, le produit désiré n'a pas été obtenu.

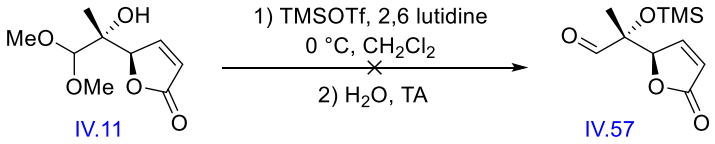
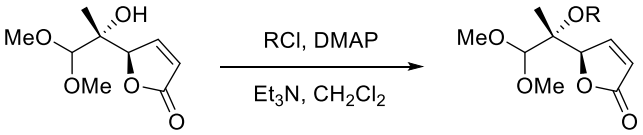


Schéma 115 : Conditions de Drelich *et al.*

[120] P. Drelich ; A. Skrzyńska ; Ł. Albrecht, *Eur. J. Org. Chem.*, **2016**, *2016*, 4302-4306

Nous nous sommes alors tournés vers des procédures de silylation plus traditionnelles. Les résultats, après différentes optimisations, sont résumés dans le tableau suivant[121] :



Entrée	R =	Rendement
1	$PhMe_2Si$	57%
2	Ph_2MeSi	33%
3	Ph_2SiCl	5%
4	Ph_3Si	5%
5	iPr_3Si	0%

Ainsi différents groupements protecteurs ont pu être additionnés sur l'alcool, et on constate que plus le groupement est volumineux, plus le rendement diminue. Ce résultat n'est pas surprenant et est d'autant plus marqué qu'il s'agit d'un alcool tertiaire. L'utilisation d'un alcoolate (généré en présence de NaH) n'a pas non plus conduit au dérivé TIPS **IV.58** attendu (schéma 116).[119]

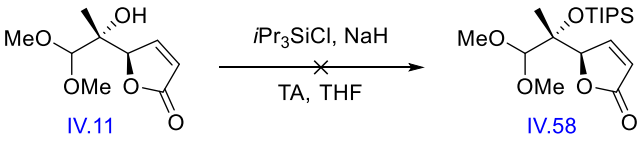


Schéma 116 : TIPS protection

[121] C. Behloul ; D. Guijarro ; M. Yus, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 6908–6915
[119] C.P. Johnston ; T.H. West ; R.E. Dooley ; M. Reid ; A.B. Jones ; A.G. Leach ; G.C. Lloyd-Jones, *J. Am. Chem. Soc.*, **2018**, *140*, 11112-11124

Pour terminer, nous avons accompli la protection de l'alcool avec un groupement moins volumineux, le TES, en présence d'imidazole dans le DMF avec un rendement modeste de 46% (schéma 117).[119]

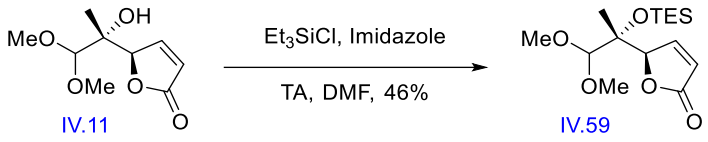


Schéma 117 : TES protection

Nous avons été agréablement surpris de constater que l'addition de ces groupements silylés a permis leur extraction de la phase aqueuse. Nous nous sommes alors tournés vers l'étape de déprotection de l'acétal en testant 2 conditions réactionnelles déjà employées précédemment.

Nous avons commencé par l'utilisation d'un mélange biphasique d'acétone et d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique chauffée à 70 °C. Toutefois, dans ces conditions, nous n'avons pas été en mesure de recouvrer le produit ni le réactif de départ. Dans certains cas, nous sommes toutefois parvenus à isoler les groupements silylés indiquant une déprotection de l'alcool. L'acétal est dès lors piégé dans la phase aqueuse ce qui explique que nous n'avons pas pu recouvrer ces composés.

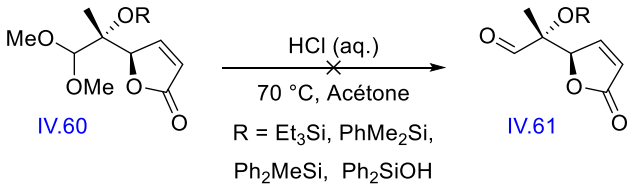


Schéma 118 : Déprotection de l'acétal

S'inspirant des travaux de Furuhata *et al.*, la réaction a également été réalisée à température ambiante dans l'éther en présence d'acide chlorhydrique aqueux.[122] Néanmoins, seul le groupement silylé a été éliminé (schéma 119).

---

[119] C.P. Johnston ; T.H. West ; R.E. Dooley ; M. Reid ; A.B. Jones ; A.G. Leach ; G.C. Lloyd-Jones, *J. Am. Chem. Soc.*, **2018**, *140*, 11112-11124

[122] A. Furuhata ; M. Hirano ; I. Fujimoto ; M. Matsui, *Agric. Biol. Chem.*, **1987**, *51*, 1633–1640

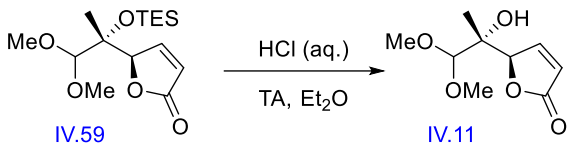


Schéma 119 : Déprotection de l'acétal

La seconde option consistait à utiliser l'amberlyst 15 dans l'acétone à 50 °C en présence d'eau, sans succès toutefois (schéma 120). En effet, le contrôle de cette réaction a montré que 2 réactions avaient lieu simultanément dans le mélange réactionnel. La première était la déprotection de l'acétal et la seconde la déprotection de l'alcool. Malheureusement, cette dernière étant plus rapide, cette stratégie a été abandonnée.

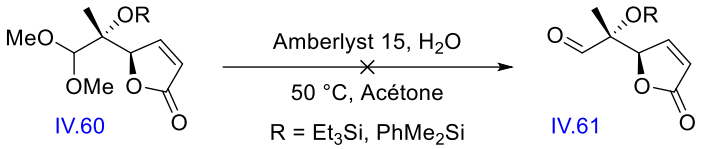


Schéma 120 : Déprotection de l'acétal

Nous nous sommes donc concentrés sur la seconde stratégie, à savoir la déprotection de l'acétal suivi de la protection de l'alcool. L'étape de protection ayant déjà été largement discutée, nous nous contenterons ici de reprendre les conditions optimisées précédemment (schéma 121).

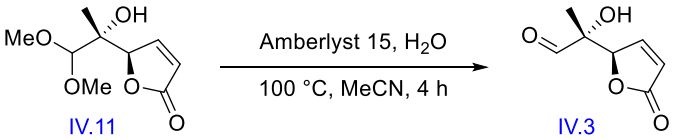
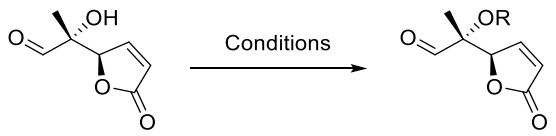


Schéma 121 : Déprotection de l'acétal

Nous avons vu lors des tests permettant de protéger l'alcool qu'il était difficile de protéger ce dernier dès lors que les groupements sur le silicium étaient trop volumineux. De plus, dans la réaction HWE de Toshima abordée en amont, on constate qu'un groupement TES a suffi au bon déroulement de cette réaction. Nous avons donc concentré nos efforts sur ce groupement ainsi que sur le TMS, moins volumineux. Les différentes conditions expérimentées sont résumées dans le tableau suivant :



Entrée	Conditions
1[121]	Et_3SiCl, DMPA, Et_3N, TA, CH_2Cl_2
2[119]	Et_3SiCl, Imid., Et_3N, TA, DMF
3[123]	Et_3SiOTf, 2,6-lutidine, 0 °C, CH_2Cl_2
4[121]	Me_3SiOTf, 2,6-lutidine, –78 °C, CH_2Cl_2
5[124]	$CF_3CON(Me)Si(Me)_3$, 100 °C

A notre plus grand désarroi, aucune de ces expériences n'a été concluante. Les conditions des entrées 2 et 4 ont bien conduit à la formation du produit désiré mais avec un rendement dérisoire ne permettant pas de poursuivre cette stratégie.

Après ces différents échecs, la piste de la séquence en 2 étapes permettant la protection de l'alcool par un dérivé silylé et la déprotection de l'acétal a été abandonnée. Restant dans la même veine, nous avons décidé de remplacer le dérivé silylé par un méthyle, en gardant l'objectif de diminuer la polarité du produit et limiter les réactions indésirables. Dans un premier temps, le MeOTf a été choisi comme source de méthyle électrophile mais ce dernier n'a pas permis d'obtenir l'éther méthylique (schéma 122).

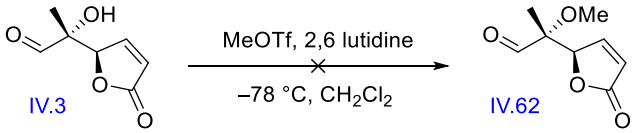


Schéma 122 : Protection de l'alcool tertiaire sous forme d'éther méthylique

[119] C.P. Johnston ; T.H. West ; R.E. Dooley ; M. Reid ; A.B. Jones ; A.G. Leach ; G.C. Lloyd-Jones, *J. Am. Chem. Soc.*, **2018**, *140*, 11112-11124
[123] D.A. Evans ; S.W. Kaldor ; T.K. Jones ; J. Clardy ; T.J. Stout, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 7001-7031
[121] C. Behloul ; D. Guijarro ; M. Yus, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 6908–6915
[124] K.C. Nicolaou ; E.W. Yue ; S. la Greca ; A. Nadin ; Z. Yang ; J.E. Leresche ; T. Tsuri ; Y. Naniwa ; F. de Riccardis, *Chem. Eur. J.*, **1995**, *1*, 467–494

Nous avons alors remplacé l'aldéhyde par l'acétal et le MeOTf par le MeI, plus facile à manipuler. Le produit n'a malheureusement pas été formé mais nous avons observé la formation de 2 produits secondaires, non décrits dans la littérature, mais que l'on considère comme étant potentiellement les produits **IV.63** et **IV.64** avec un rendement de 28% et 3% respectivement (schéma 123). Des analyses complémentaires doivent encore être effectuées pour étayer cette hypothèse.

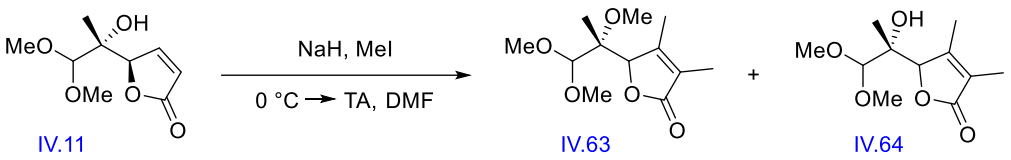


Schéma 123 : Protection de l'alcool tertiaire sous forme d'éther méthylique

Après ces nombreuses désillusions, il était nécessaire de revoir la stratégie de synthèse de ce second fragment et de se replonger dans la bibliographie.

4.7. Données bibliographiques, synthèse de l'ester diénique (suite)

Pour notre nouveau plan de synthèse, nous avons décidé de conserver les bases de notre précédente stratégie. Partant de l'aldéhyde **IV.3**, nous avons envisagé différentes approches permettant de former l'ester diénique (schéma 124). Ayant déjà abordé ces stratégies dans l'introduction, nous nous contenterons simplement d'éclaircir certains points sans entrer dans les détails.

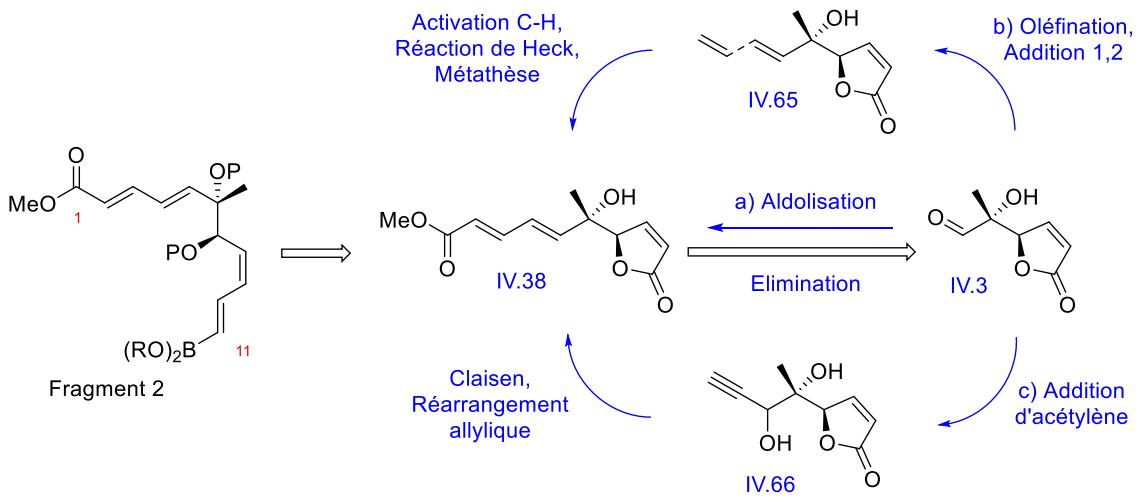


Schéma 124 : Analyse rétrosynthétique du second fragment

Dans un premier temps, nous nous sommes tournés vers une stratégie courte permettant d'obtenir l'ester diénique via une séquence d'aldolisation/crotonisation vinylogue inspirée de la synthèse du déacétamidoisocolchicine de Banwell *et al.* (schéma 125).[125]

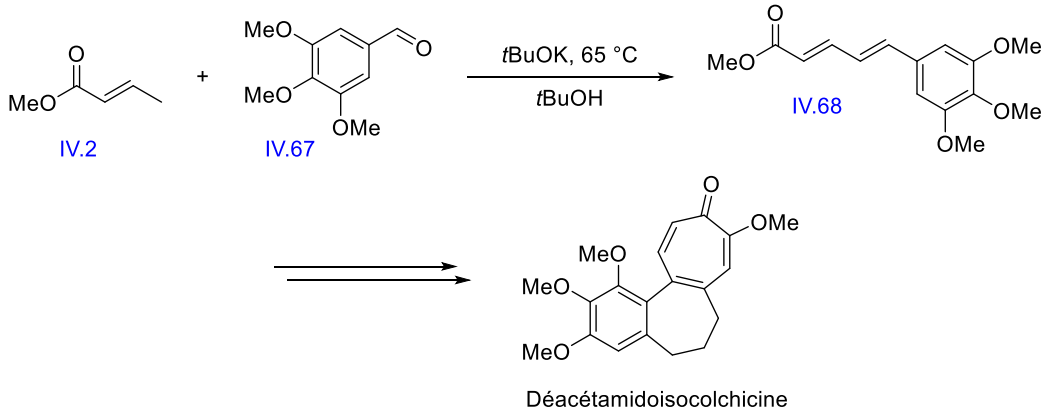


Schéma 125 : Synthèse de déacétamidoisocolchicine par Banwell

Dans un autre registre, nous avons envisagé une synthèse plus longue passant par un intermédiaire propargylique. A partir de ce composé, l'ester diénique pourrait être obtenu par un réarrangement de Claisen combiné à une isomérisation de l'allène dans une séquence déjà usité lors de la synthèse du fragment 1 à la différence que l'isomérisation ciblerait une géométrie (*E*,*E*). S'inspirant des travaux d'Amos et Katzenellenbogen,[126] l'allène pourrait également être obtenu par addition d'énolate de cuivre sur l'alcool propargylique mésylé.[127] L'isomérisation de cet allène en présence de base telle que NaOEt conduit ensuite à un mélange de différents diènes dont l'espèce 2*E*,4*Z* est légèrement majoritaire. L'isomère 2*E*,4*E* étant thermodynamiquement plus stable, Henrick *et al.* a montré qu'il était possible d'augmenter la proportion de cet isomère par ajout d'une quantité catalytique de thiophénol et d'AIBN.[128]

---

[125] M.G. Banwell ; J.N. Lambert ; M. Corbett ; R.J. Greenwood ; J.M. Gulbis ; M.F. Mackay, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1992**, 1415-1426
[126] R.A. Amos ; J.A. Katzenellenbogen, *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 555-560
[127] H. Westmijze ; P. Vermeer, *Synthesis*, **1979**, *1979*, 390-392
[128] C.A. Henrick ; W.E. Willy ; D.R. McKean ; E. Baggiolini ; J.B. Siddall, *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 8-14

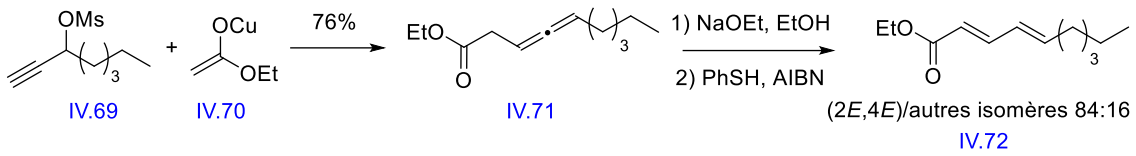


Schéma 126 : Synthèse d'un ester diénique par Amos et Katzenellenbogen

La troisième voie de synthèse quant à elle, repose sur la formation d'une oléfine permettant des réactions de couplages telles que l'activation C-H, la réaction de Heck, ou encore une réaction de métathèse. Enfin, on peut également envisager une quatrième voie qui consiste à former un alcool allylique au départ de l'aldéhyde pour permettre ultérieurement une réaction de Tsuji-Trost.

4.8. Synthèse de l'ester diénique, travail expérimental (suite)

4.8.1. Voie a, aldolisation/élimination

Reprenant les travaux de Banwell *et al.*, nous avons effectué une réaction test d'aldolisation en combinant le crotonate de méthyle au benzaldéhyde en présence de *t*BuOK. En plus du produit cible, le produit de transestérification a également été obtenu (schéma 127). Cette réaction a également été réalisée dans l'*iso*propanol mais a donné différents produits non désirés. Dans les 2 cas, les rendements n'ont pas été calculés.

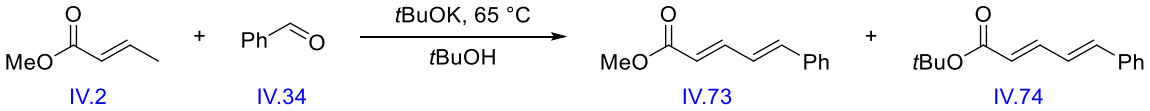


Schéma 127 : Séquence d'aldolisation/crotonisation

Ces conditions ont ensuite été appliquées à notre substrat mais sans résultat (schéma 128).

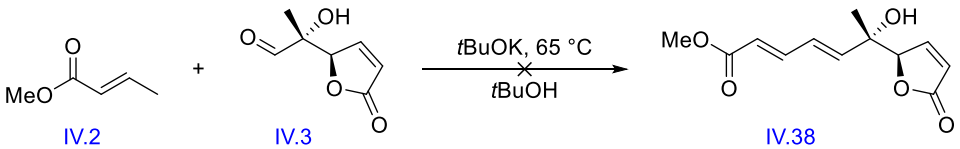


Schéma 128 : Séquence d'aldolisation/crotonisation

Différents tests d'aldolisation ont également été expérimentés en conditions acides. Dans un premier temps, nous avons tenté l'addition directe d'un dérivé de crotonate de méthyle sur l'acétal en présence d'amberlyst 15. Malheureusement le produit n'a pas été obtenu, même en additionnant de l'eau pour favoriser la formation intermédiaire de l'aldéhyde (schéma 129).

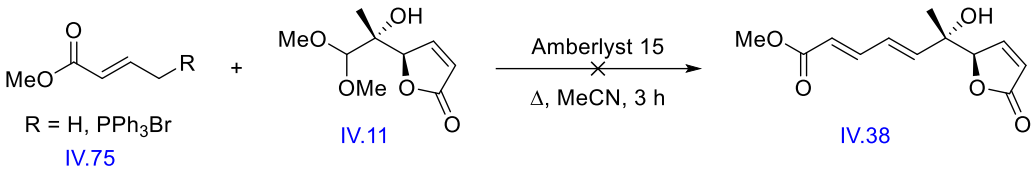


Schéma 129 : Séquence d'aldolisation/crotonisation en conditions acides

Ces conditions ne donnant pas de résultats, nous avons privilégié un processus en 2 étapes consistant en la formation de l'aldéhyde suivi de la réaction d'aldolisation (schéma 130). A nouveau, le produit n'a pas été obtenu et cette stratégie a été abandonnée.

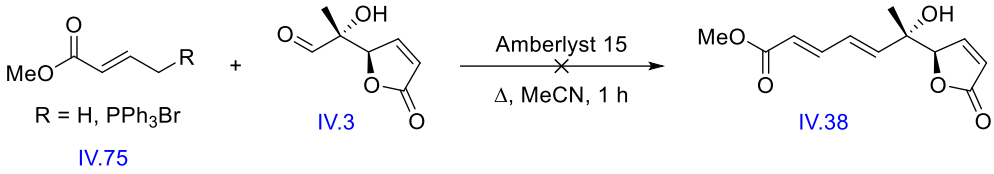


Schéma 130 : Séquence d'aldolisation/crotonisation en conditions acides

La réaction de Mukaiyama-Aldol décrite par Downey *et al.* permet la formation et l'addition d'éthers d'énols silylés sur des dérivés de diméthyl-acétals en présence de TMSOTf.[129] S'inspirant de ces travaux, nous avons reproduit cette procédure sur notre acétal mais encore une fois sans succès (schéma 131).

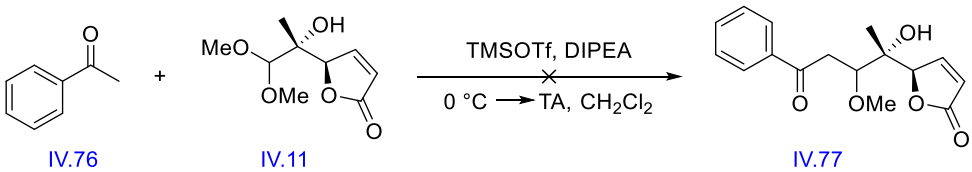


Schéma 131 : Réaction de Mukaiyama-Aldol

[129] C.W. Downey ; M.W. Johnson ; K.J. Tracy, *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 3299-3302

A ce stade, nous étions prêts à abandonner les réactions de Mukaiyama et à passer à autre chose. Néanmoins nous étions curieux de voir si les conditions réactionnelles utilisées précédemment lors de la synthèse de l'acétal **IV.11** (schéma 132) pouvaient être appliquées sur notre aldéhyde.

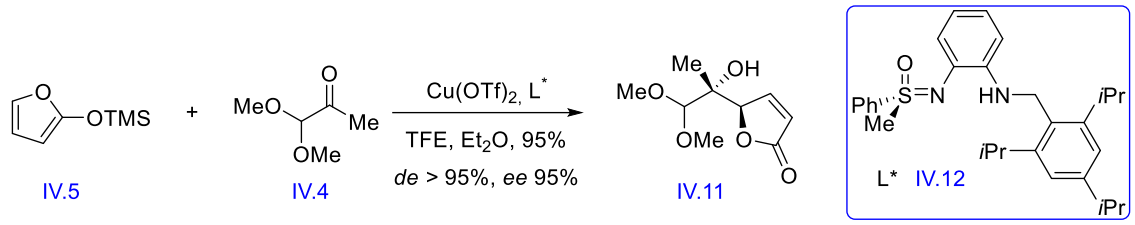


Schéma 132 : Synthèse de l'acétal

Nous avons donc réalisé la réaction de Mukaiyama-Aldol sur l'aldéhyde **IV.3** en utilisant une version racémique de notre ligand sulfoximine. Dans ces conditions, avons été agréablement surpris d'observer la formation du produit désiré à hauteur de 27% sur 2 étapes à partir de l'acétal **IV.11** (schéma 133).

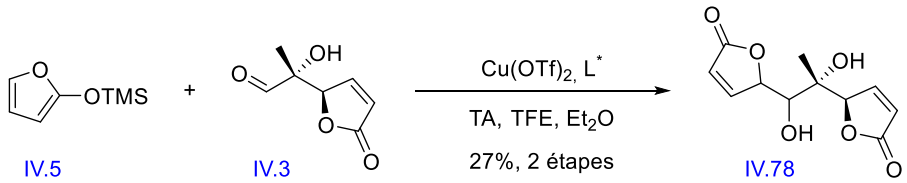


Schéma 133 : Réaction de Mukaiyama-Aldol

Ce résultat nous a donc encouragé à nous replonger dans les travaux de Bolm, cette fois consacrés à la réaction entre un diénolate d'ester silylé et un pyruvate. Développée en version énantiosélective grâce au systèmes catalytiques de type cuivre (II)-sulfoximines (**IV.12**), des rendements compris entre 58% et 88% ont été obtenus et des excès énantiomériques allant de 83% à 99%. A titre d'exemple, le composé **IV.80** a été synthétisé par Bolm par addition du diénolate **IV.79** sur le pyruvate de méthyle avec un bon rendement (68%) et une excellent excès énantiomérique (99%) (schéma 134).[130]

[130] P. Rémy ; M. Langner ; C. Bolm, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 1209–1211

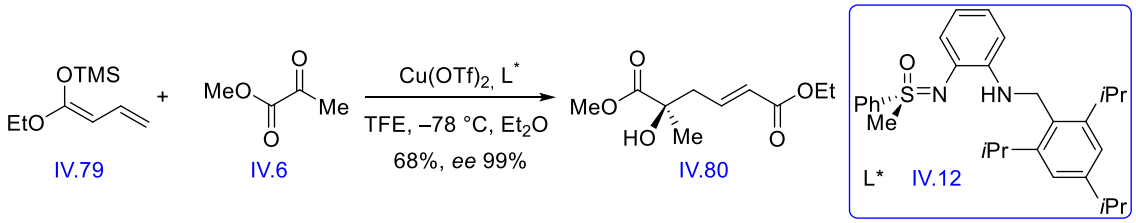


Schéma 134 : Réaction de Mukaiyama-Aldol

Notre objectif final étant de former le diène par élimination de l'alcool, il est utile de préciser que contrairement à Bolm, nous nous concentrerons sur une version racémique de cette réaction.

Le diénolate **IV.79** n'étant pas disponible dans le commerce, il était nécessaire de le synthétiser. S'inspirant des travaux de Lombardo, une procédure en 2 étapes a été réalisée.[131] Dans un premier temps, l'isomérisation et l'estérification du chlorure de crotonoyle a donné un mélange 1:1,15 entre les composés α,β (**IV.82**) et β,γ (**IV.83**) insaturés et un rendement de 94% (schéma 135).

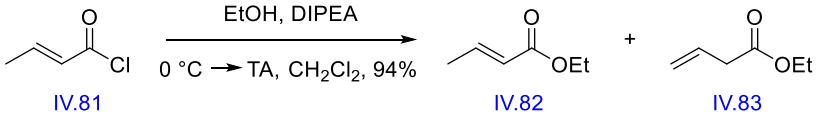


Schéma 135 : Synthèse du diénolate, partie 1

Le diénolate a ensuite été obtenu par déprotonation au LDA et capture de l'énolate par du TMSCl avec un rendement de 83% (schéma 136).[132]

Schéma 136 : Synthèse du diénolate, partie 2

---

[131] L. Lombardo, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 381-384
[132] B. Bazán-Tejeda ; G. Bluet ; G. Broustal ; J.-M. Campagne, *Chem. Eur. J.*, **2006**, *12*, 8358–8366

S'inspirant des travaux de Ratjen *et al.*, [133] une procédure en une étape a également été réalisée à partir du crotonate de méthyle avec un rendement de 50% (schéma 137).

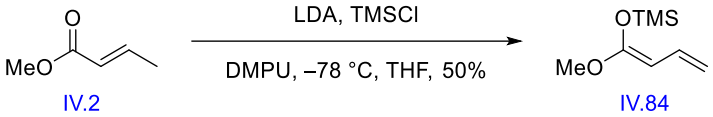


Schéma 137 : Synthèse alternative du diénolate

Ces diénolates synthétisés, nous avons procédé à la réaction de Mukaiyama-Aldol sur notre aldéhyde. Malheureusement, le premier test effectué à température ambiante dans l'éther diéthylique n'a pas été concluant (schéma 138). En effet, malgré l'introduction de 3 équivalents de diénolate dans le milieu réactionnel, l'aldéhyde n'a pas été entièrement converti. Ce test a cependant mis en évidence les problèmes de solubilité de cet aldéhyde. L'analyse ^{1}H RMN a également révélé la formation d'un produit non identifié.

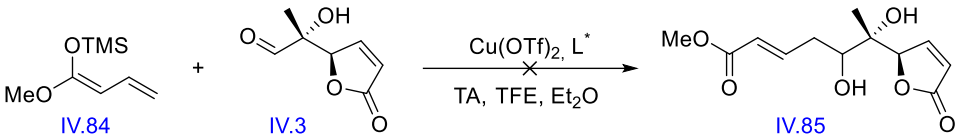


Schéma 138 : Réaction de Mukaiyama-Aldol

Pour résumer, nous sommes confrontés à 3 problèmes : la mauvaise solubilité de l'aldéhyde, la conversion incomplète de celui-ci et enfin la formation d'un produit inconnu. Pour résoudre ce problème de solubilité, nous avons décidé de remplacer l'éther diéthylique par des solvants plus polaires tels que le THF, le CH_2Cl_2 et le MeCN. Malheureusement, ces trois tentatives se sont soldées par des échecs, le produit inconnu étant obtenu dans le THF et le CH_2Cl_2 mais pas dans l'acétonitrile (schéma 139). Dans ce cas, la conversion étant faible, ceci serait dû à l'inactivation du catalyseur par complexation de l'acétonitrile au cuivre.

---

[133] L. Ratjen ; P. Garcia-Garcia ; F. Lay ; M.E. Beck ; B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 754-758, Supporting Information

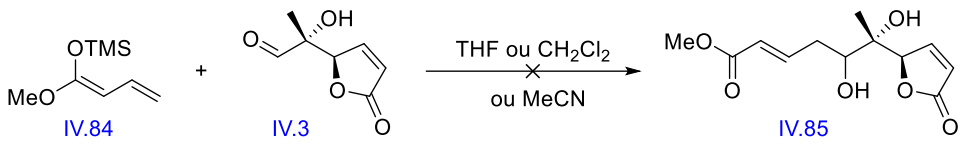


Schéma 139 : Réaction de Mukaiyama-Aldol

L'addition du 2-(triméthylsiloxy)furane sur notre aldéhyde ayant été efficace dans l'éther diéthylique et les travaux de Bolm ayant montré que l'éther diéthylique et le THF donnaient les meilleurs résultats,[130] nous avons décidé de réaliser la réaction dans un mélange de 2 solvants. Tout d'abord, le catalyseur est préparé dans l'éther diéthylique par addition du ligand au $Cu(OTf)_2$. L'aldéhyde est ensuite solubilisé dans un autre solvant et ajouté dans le mélange réactionnel.

Nous nous sommes tout d'abord tournés vers des solvants plus usuels tels que le THF, le CH_2Cl_2 et le MeCN. Ces essais se sont à nouveau soldés par des échecs avec un constat similaire à l'expérience précédente. En effet, un produit inconnu a été obtenu avec le THF et le CH_2Cl_2 mais pas avec l'acétonitrile. Nous avons ensuite testé le DMSO et le DMF mais sans plus de succès. La conversion étant faible dans les 2 cas et le produit inconnu étant obtenu à l'état de traces dans le DMSO.

Face à ces différents revers, et afin de comprendre au mieux le déroulement de cette réaction, nous nous sommes intéressés à ce produit inconnu. Après une analyse approfondie de celui-ci nous en sommes arrivés à la conclusion qu'il s'agissait du composé **IV.86**. Celui-ci serait obtenu par une réaction de rétro-Mukaiyama suivie par une réaction de Mukaiyama sur l'aldéhyde selon le mécanisme (très simplifié) du schéma 140.

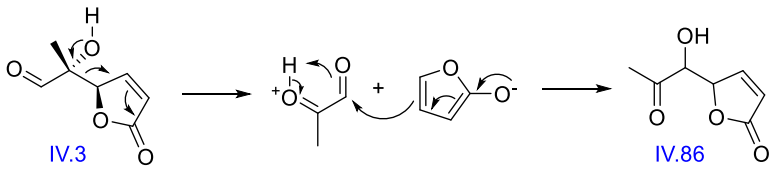


Schéma 140 : Formation du composé IV.86

[130] P. Rémy ; M. Langner ; C. Bolm, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 1209–1211

Des analyses supplémentaires doivent encore être réalisées afin de confirmer l'identité de ce composé mais ce mécanisme de rétro-Mukaiyama avait déjà été observé par notre groupe dans le passé attestant du caractère réversible de cette réaction (schéma 141).[134]

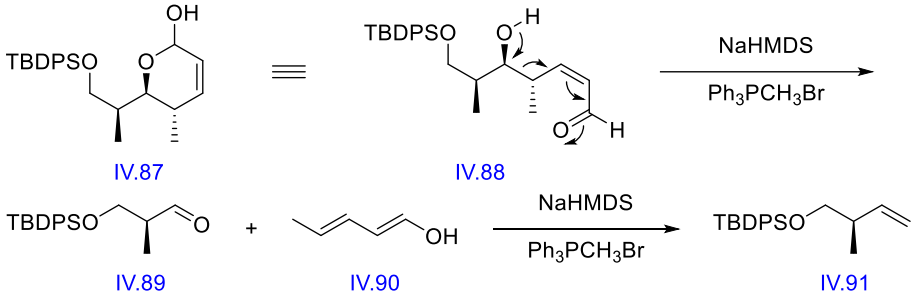
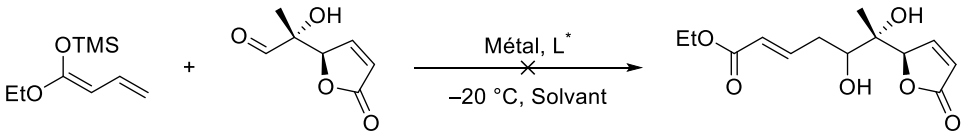


Schéma 141 : Rétro Mukaiyama

Pour limiter ce phénomène de rétro Mukaiyama, nous avons décidé d'effectuer les réactions à plus basse température. S'inspirant des travaux de Fu *et al.* nous avons testé ces conditions à –20 °C.[135] Malheureusement, cela a uniquement réduit la conversion de l'aldéhyde sans permettre de former le produit désiré. Nous inspirant toujours des recherches de Fu *et al.*, nous avons remplacé le $Cu(OTf)_2$ par du $Bi(OTf)_3$ et du $Ce(OTf)_4$. Les différents tests sont résumés dans le tableau suivant :



Entrée	Métal	Solvant
1	$Bi(OTf)_3$	THF
2	$Bi(OTf)_3$	CH_2Cl_2
3	$Ce(OTf)_4$	THF
4	$Ce(OTf)_4$	CH_2Cl_2

[134] B. Bazán-Tejeda ; M. Georgy ; J.-M. Campagne, *Synlett*, **2004**, *4*, 720–722
[135] K. Fu ; J. Zheng ; L. Lin ; X. Liu ; X. Feng, *Chem. Commun.*, **2015**, *51*, 3106–3108

Malheureusement, ces différents tests n'ont pas permis d'obtenir le produit désiré, ni le produit de rétro Mukaiyama. Nous avons donc décidé de passer à une autre voie de synthèse.

4.8.2. Voie b, oléfination et addition 1,2

La seconde voie d'accès à l'ester diénique consiste à former un intermédiaire oléfinique, au départ de l'aldéhyde, afin de réaliser une réaction de couplage ou une réaction de métathèse. Dans un premier temps, l'addition de 2.20 équivalents d'allyl-Grignard sur l'aldéhyde **IV.3** a été tenté mais n'a pas conduit au produit désiré (schéma 142).

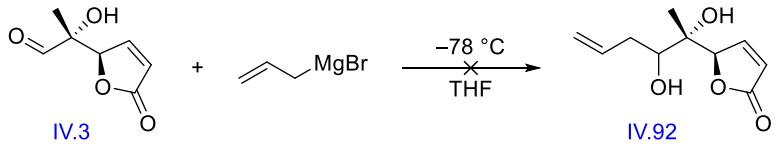
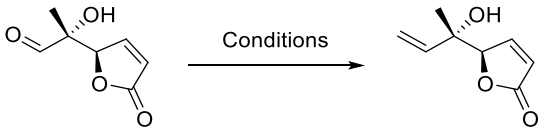


Schéma 142 : Addition d'allyl-Grignard

Nous avons alors concentré nos efforts sur des réactions d'oléfination de l'aldéhyde. Les différents tests sont résumés dans le tableau suivant :



Entrée	Conditions
1[136]	Réactif de Tebbe, THF, 0 °C à TA
2[137]	Ph_3PCH_3Br, *t*BuOK, THF, 0 °C à TA
3	Ph_3PCH_3Br, *t*BuOK, THF, 0 °C
4[138]	$TMSCH_2MgCl$*, THF, TA puis HCl (aq.), THF, TA

*synthétisé au départ de $TMSCH_2Cl$

[136] C.P. Narasimhulu ; P. Das, *Synthesis*, **2009**, *3*, 474-482
[137] Y. Sawama ; Y. Sawama ; N. Krause, *Org. Biomol. Chem.*, **2008**, *6*, 3573-3579
[138] W.E. Noland ; C.L. Etienne ; N.P. Lanzatella, *J. Heterocycl. Chem.*, **2011**, *48*, 381-388

Qu'il s'agisse de la réaction de Tebbe, de la réaction de Wittig ou de l'oléfination de Péterson, le produit n'a pas été obtenu. Nous avons également effectué ces réactions avec un large excès de nucléophile mais sans effet.

4.8.3. Voie c, addition d'acétylène

La troisième et dernière voie d'accès repose sur la formation d'un alcool propargylique. Ce composé pourrait conduire ensuite au système diénique par un réarrrangement de Claisen ou l'addition d'énolate de cuivre, suivi d'une étape d'isomérisation. Pour obtenir l'alcool propargylique, nous avons donc procédé à la séquence d'addition d'acétylène-TMS sur l'aldéhyde suivi de l'élimination du groupement TMS (schéma 143). Une fois de plus, le produit n'a pas été obtenu.

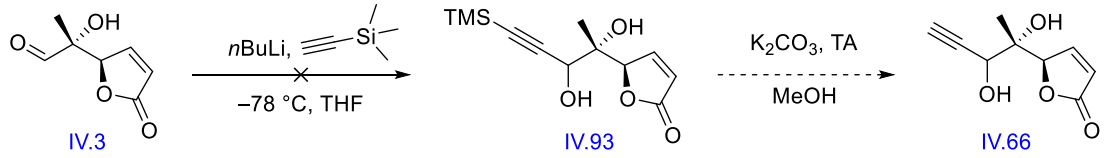


Schéma 143 : Addition d'acétylène, essai 1

Une séquence en une étape a également été tentée mais sans résultat (schéma 144) que ça soit à température ambiante ou à 0 °C.

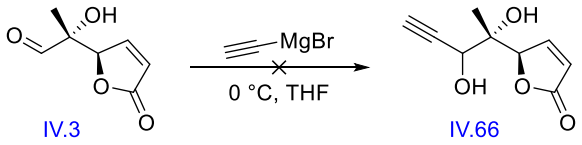


Schéma 144 : Addition d'acétylène, essai 2

Finalement, nous avons essayé de former un alcool allylique par addition à 0 °C et –78 °C, d'un vinyl-Grignard sur l'aldéhyde mais une nouvelle fois, sans succès (schéma 145).

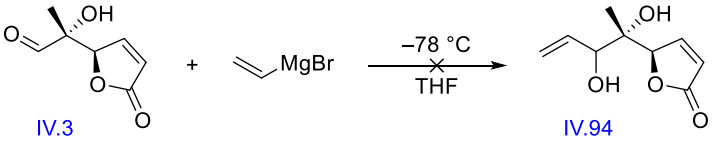


Schéma 145 : Formation d'alcool allylique

Suite à ces différents échecs, il était nécessaire de revoir la stratégie de synthèse de ce second fragment.

4.9. Données bibliographiques, synthèse du vinyl boronique

Les stratégies précédentes, centrées sur la réactivité de l'extrémité aldéhyde (acétal), ayant mené à des impasses, nous avons décidé de nous concentrer sur la lactone et la synthèse du dérivé vinyl-boronique. Dans un premier temps, il s'agit de réduire la lactone en lactol pour ensuite réaliser une réaction de Takai-Utimoto (schéma 146).

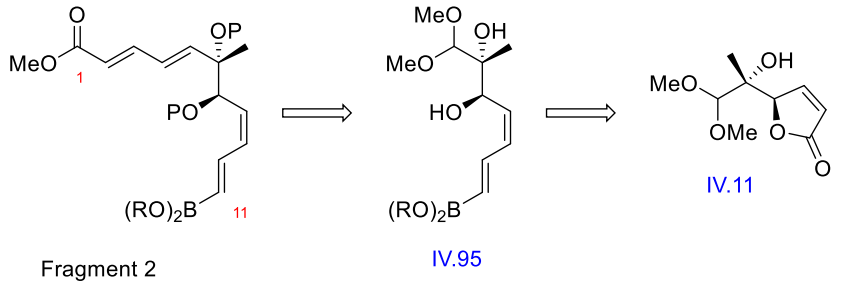


Schéma 146 : Analyse rétrosynthétique du second fragment

Lors de la synthèse de la (–)-rasfonine, Boeckman *et al.* a réalisé la réduction de la furan-2(5*H*)-one en lactol avec un rendement quantitatif en utilisant le DIBAL-H comme réducteur (schéma 147).[139]

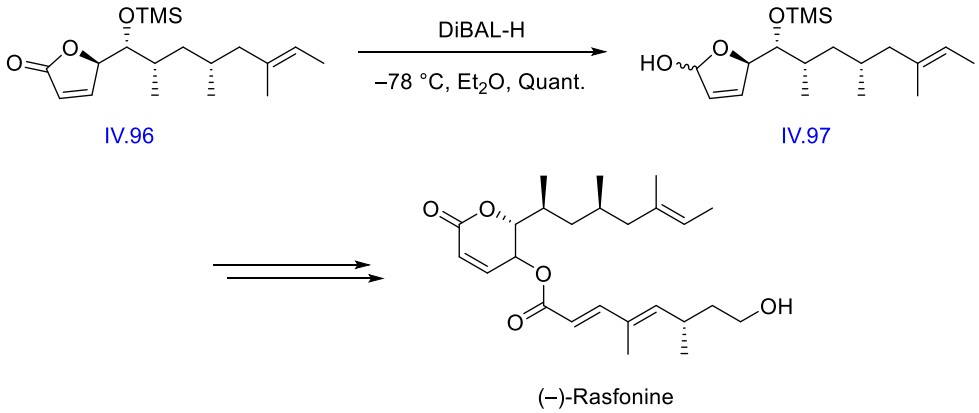


Schéma 147 : Synthèse de la (–)-rasfonine de Boeckman

[139] R.K. Boeckman ; J.E. Pero ; D.J. Boehmler, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 11032-11033

La réaction de Takai-Utimoto employée par Yuki *et al.* lors de la synthèse de l'equisetine a permis la formation d'un acide vinyl-boronique avec une excellente sélectivité pour la géométrie *E* et un bon rendement (schéma 148).[140] Un couplage de Suzuki a ensuite été réalisé avec à nouveau un bon rendement.

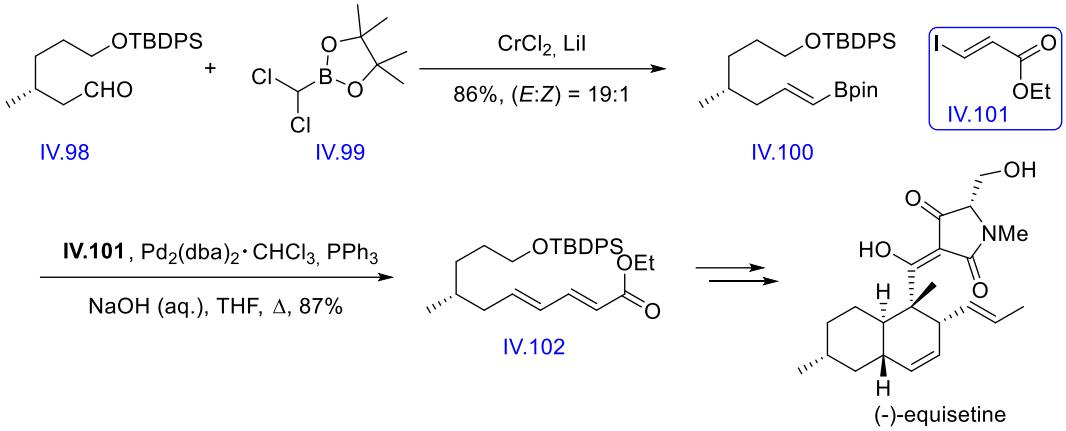


Schéma 148 : Synthèse de l'(–)-equisetine de Yuki

4.10. Synthèse du vinyl boronique, travail expérimental

Reprenant les travaux de Boeckman *et al.*, nous nous sommes tout d'abord concentrés sur la réduction de la lactone en lactol. Différentes procédures ont été expérimentées afin d'optimiser cette réaction en modifiant le nombre d'équivalent de DIBAL-H et en jouant sur la méthode de traitement mais le produit n'a jamais été obtenu. Des traces d'un composé inattendu **IV.104** ont toutefois été isolées (schéma 149).

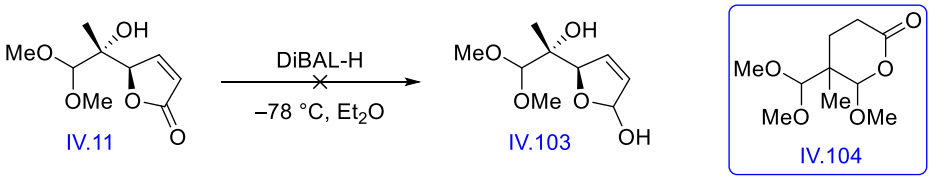


Schéma 149 : Réduction de la lactone

Des analyses complémentaires doivent encore être réalisées pour confirmer la structure du composé **IV.104** mais nous avons tout de même imaginé un mécanisme potentiel expliquant le

[140] K. Yuki ; M. Shindo ; K. Shishido, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 2517-2519

déroulement de cette réaction. Notre hypothèse consiste alors en une addition 1,4 d'hydrure, favorisée par l'alcool tertiaire servant de point d'appui au DIBAL-H. Après le départ de l'espèce aluminée, un réarrangement semblable à un réarrangement semi-pinacolique permettrait ensuite l'extension de cycle. Finalement, du méthanol, introduit pour neutraliser le DIBAL-H résiduel, va s'additionner sur le carbonyle et conclure cette séquence (schéma 150).

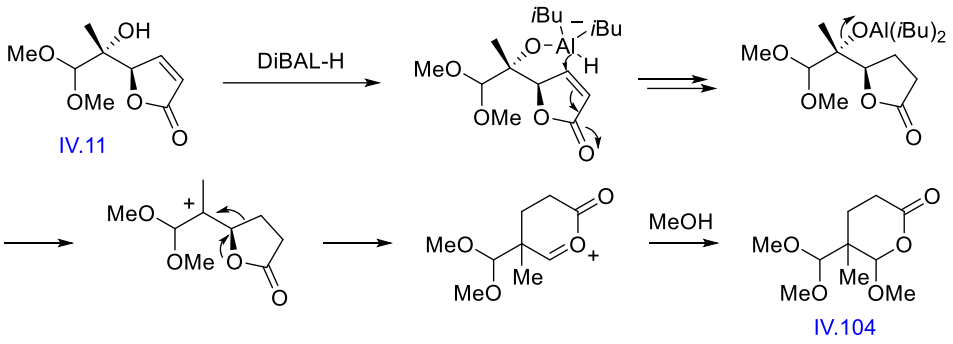


Schéma 150 : Proposition mécanistique

Cette hypothèse suggère donc que l'alcool tertiaire joue un rôle non négligeable dans le mécanisme réactionnel. Partant de ce constat, nous avons réalisé cette réaction après avoir protégé l'alcool par un groupement TES (schéma 151). Néanmoins, le produit désiré n'a pas été obtenu.

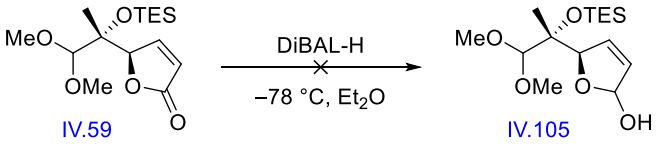


Schéma 151 : Réduction de la lactone

Suite à cet échec, nous avons décidé de remplacer le DIBAL-H par du $LiAlH_4$. Comme avec le DIBAL-H, nous avons tout d'abord réalisé cette réaction sur l'acétal et ensuite sur l'acétal protégé au TES. Dans les 2 cas, nous n'avons pas été en mesure d'isoler de produits, qu'il s'agisse d'un produit de réduction partielle ou complète (schéma 152).

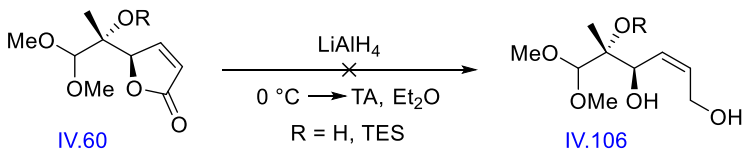


Schéma 152 : Réduction de la lactone

Face à ces résultats non concluants, nous avons décidé de changer de stratégie et de nous replonger une fois de plus dans la bibliographie.

4.11. Données bibliographiques, synthèse du dithiane

Les stratégies précédentes ayant échoué, nous avons alors envisagé une stratégie assez insolite permettant de synthétiser le fragment 2 en conservant l'acétal issu de la réaction Mukaiyama-Aldol de Bolm comme précurseur. La clé de cette stratégie est l'umpolung, le but étant de changer la polarité de l'aldéhyde issu de l'acétal et d'obtenir ainsi une espèce nucléophile. Nous pourrons alors combiner cette stratégie aux précédentes en nous focalisant tout d'abord sur la lactone ou sur l'acétal (schéma 153).

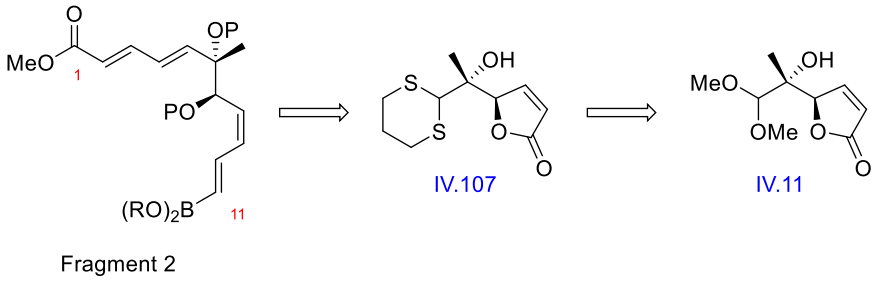


Schéma 153 : Analyse rétrosynthétique du second fragment

4.12. Synthèse du dithiane, travail expérimental

La première étape de cette nouvelle voie débute par la synthèse du dithiane. Pour y parvenir nous avons exploré 2 voies d'accès en parallèle. La première option consiste à former l'aldéhyde par déprotection de l'acétal et à procéder ensuite à l'addition du dithiol et la formation du dithiane. Cette procédure a été réalisée avec un rendement de 69% pour 2 étapes.

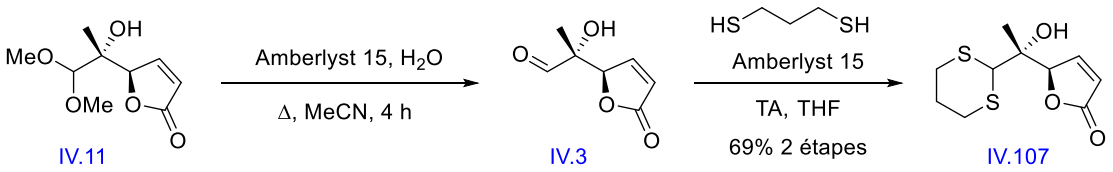


Schéma 154 : Synthèse du dithiane

Non seulement le produit a été obtenu avec un bon rendement, mais cela confirme également que l'aldéhyde intermédiaire que l'on forme n'est pas trop dégradé dans les conditions de déprotection et suffisamment stable pour réagir par la suite. La seconde option ne comprend qu'une étape permettant de remplacer directement l'acétal par le dithiol avec un rendement de 68%. Nous avons utilisé les mêmes conditions que pour la réaction de déprotection, en remplaçant l'eau par le dithiol (schéma 155).

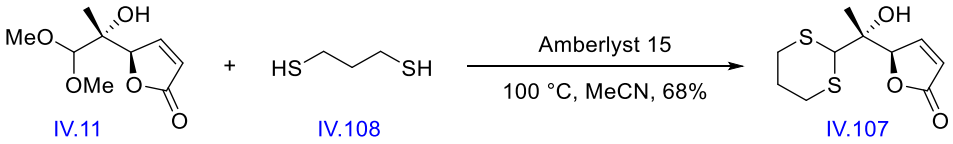


Schéma 155 : Synthèse du dithiane

Une fois le dithiane en notre possession, nous nous sommes repenchés sur la stratégie de réduction de la lactone que nous avions abordée précédemment. Malheureusement le produit n'a pas été obtenu, que la réaction soit réalisée dans l'éther ou dans le dichlorométhane.

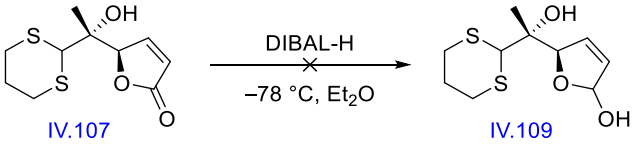


Schéma 156 : Réduction de la lactone

Par manque de temps, nous n'avons pas pu approfondir cette voie de synthèse. Néanmoins, il reste encore des tests à réaliser pour connaître le potentiel de cette stratégie. Dans un premier temps, il faudrait terminer la partie consacrée à la réduction de la lactone, en utilisant le $LiAlH_4$ et en protégeant l'alcool par un groupement silylé comme cela a été fait dans le chapitre 4.10.

Il reste également à voir s'il est possible d'utiliser le caractère nucléophile du dithiane afin de l'additionner sur un électrophile tel que le (*E*)-4-bromobut-2-enoate de méthyle **IV.36** (schéma 157).

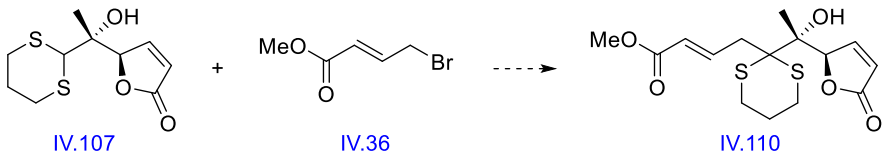


Schéma 157 : Formation du composé IV.110

4.13. Conclusion

Dans ce chapitre, nous nous sommes intéressés à la synthèse du second fragment de la macrotermycine A. Après des recherches bibliographiques et la mise en place d'un plan de rétrosynthèse, nous avons envisagé la synthèse de 2 intermédiaires réactionnels, l'aldéhyde **IV.3** et le phosphonate **IV.1**.

La synthèse de l'aldéhyde a débuté par une réaction de Mukaiyama-Aldol vinylogue asymétrique permettant d'obtenir l'acétal **IV.11** avec un excellent rendement (95%) et une très bonne énantio- et diastéréo- sélectivités.

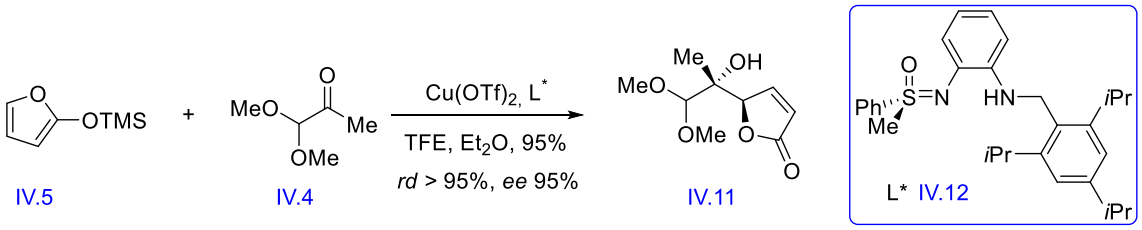


Schéma 158 : Réaction de Mukaiyama-Aldol de Bolm

Cette réaction a nécessité l'utilisation d'un complexe de cuivre (II) dont le ligand a été obtenu par une séquence en 3 étapes avec un rendement global de 73% (schéma 159).

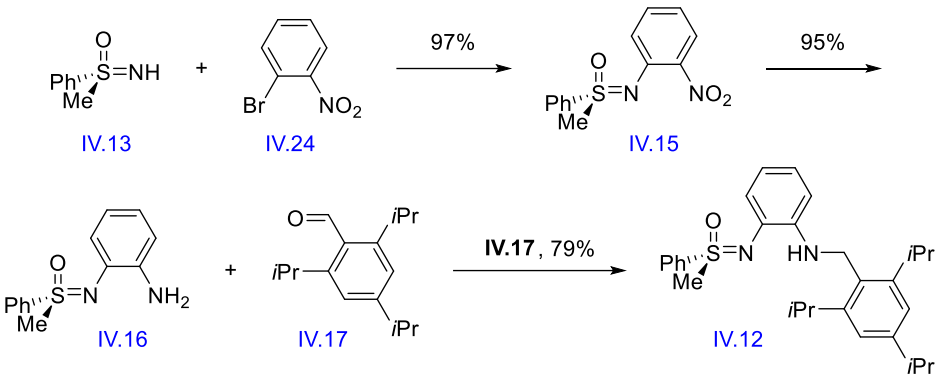


Schéma 159 : Synthèse du ligand de Bolm

Après une longue séquence d'optimisation, l'aldéhyde a été obtenu par traitement de l'acétal à 100 °C dans l'acétonitrile, dans un système clos en présence d'amberlyst 15 et d'eau (schéma 160).

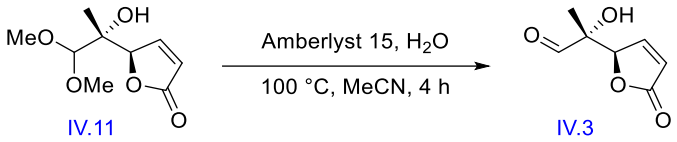


Schéma 160 : Déprotection de l'acétal

En parallèle de la synthèse de l'aldéhyde, nous avons formé le phosphonate **IV.1** en 2 étapes à partir du crotonate de méthyle avec un rendement de 41% sur 2 étapes et ce, en n'ayant pas recours à des solvants cancérigènes (schéma 161).

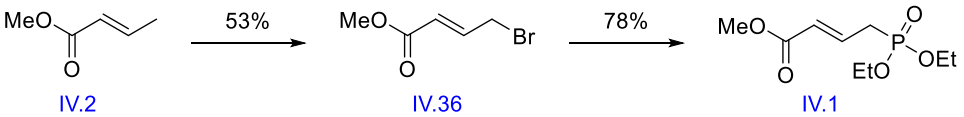


Schéma 161 : Synthèse du phosphonate

Une fois ces 2 composés synthétisés, nous avons tenté, en vain, de les assembler (schéma 162).

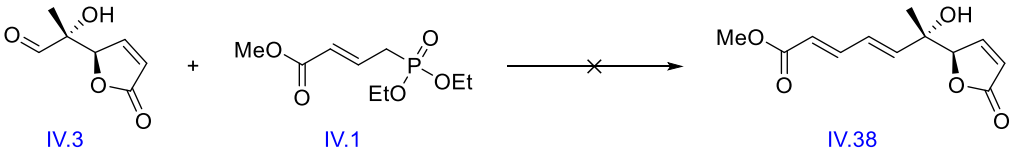


Schéma 162 : Assemblage infructueux de l'aldéhyde et du phosphonate

Le recours à un dérivé de phosphonium n'a pas non plus été efficace. Attribuant cet échec à la présence de l'alcool tertiaire à proximité de l'aldéhyde, nous avons envisagé de protéger celui-ci par des groupements silylés et par un groupement méthyle. Nous sommes parvenus à protéger l'acétal avec les groupements silylés mais pas l'aldéhyde. Nous n'avons pas non plus réussi à déprotéger l'acétal sans éliminer le groupement protecteur (schéma 163).

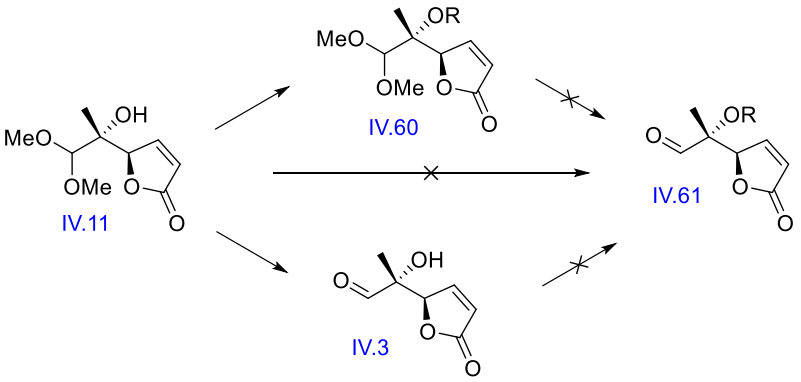


Schéma 163 : Synthèse infructueuse de l'aldéhyde protégé

Nous avons alors décidé de revoir notre stratégie et de trouver différentes approches alternatives pour obtenir l'ester diénique **IV.38**. Trois voies ont alors été envisagées : la voie a, consistant en une séquence d'aldolisation/crotonisation, la voie b, reposant sur la formation d'une oléfine utilisée comme support pour des réactions de couplage ou de métathèse et la voie c, impliquant la formation d'un alcool propargylique (schéma 164).

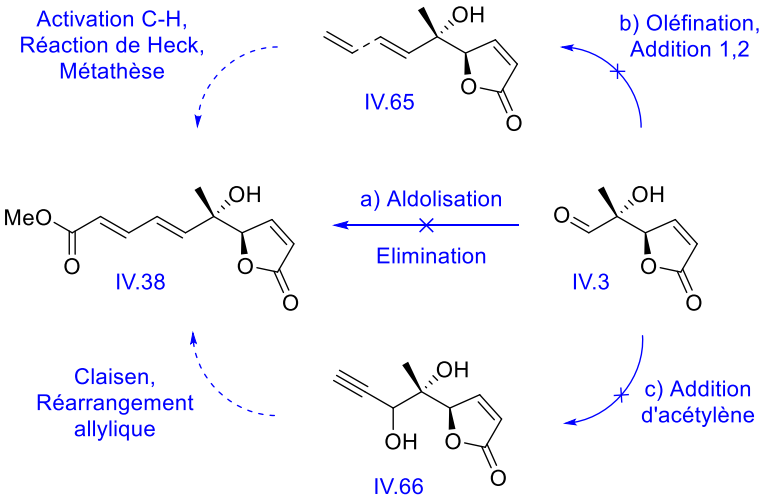


Schéma 164 : Synthèse infructueuse de l'ester diénique

Malheureusement, ces stratégies ont échoué. Nous avons tout de même été surpris du succès de la réaction de Mukaiyama vinylogue entre le 2-(triméthylsiloxy)furane **IV.5** et l'aldéhyde **IV.3** (schéma 165).

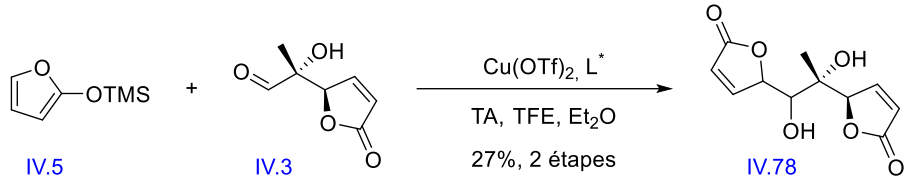


Schéma 165 : Réaction de Mukaiyama-Aldol

Cet espoir a néanmoins été rapidement mis à mal par les différents échecs obtenus avec le diénolate **IV.86** et la formation du composé **IV.88** issu d'une réaction de rétro-Mukaiyama combinée à une réaction de Mukaiyama (schéma 166).

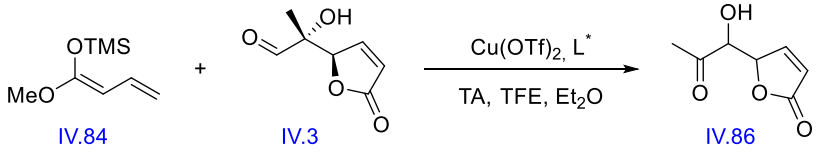


Schéma 166 : Réaction de Mukaiyama-Aldol

Nous avons alors décidé de nous concentrer sur la réduction de la lactone mais à nouveau, malgré la présence de groupements protecteurs, nous n'y sommes pas parvenus (schéma 167).

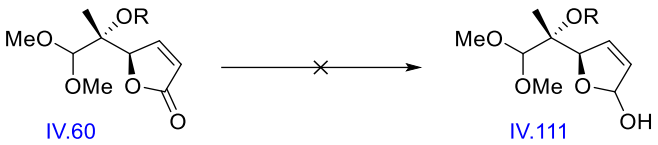


Schéma 167 : Réduction infructueuse de la lactone

Nous nous sommes alors tournés vers l'utilisation des dithianes. Malheureusement, par manque de temps, nous n'avons pas été en mesure de mener ce projet à son terme. Le dithiane a tout de même été formé en une étape à partir de l'acétal **IV.11** (schéma 168).

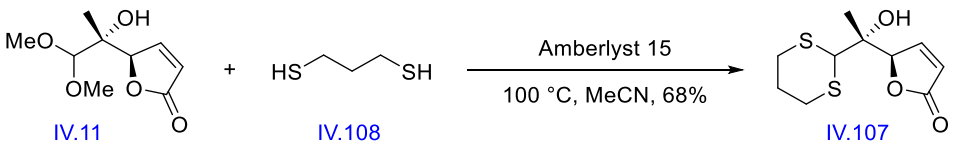


Schéma 168 : Synthèse du dithiane

Pour conclure, nous n'avons pas été en mesure d'obtenir le fragment 2 malgré de nombreuses stratégies cohérentes mises en place et de nombreux tests effectués au laboratoire. Comme énoncé dans l'introduction, il est difficile de faire des prédictions sans risque et ce chapitre consacré à la synthèse du second fragment en est un bon exemple. Tout en conservant la stratégie initiale, à savoir la réaction de Mukaiyama-Aldol vinylogue asymétrique, de nombreuses autres stratégies de synthèse foisonnaient toujours dans nos esprits. On peut citer par exemple la réaction de Réformatski, la réaction de Nozaki-Hiyama-Kishi,….

5. Synthèse d'intermédiaires biosynthétiques

Ce chapitre s'inscrit dans le cadre de la collaboration avec l'équipe de Christine Beemelmanns. Au dela de la synthèse totale de la macrotermycine A, il était également intéressant de synthétiser différents composés dans le but de faciliter l'étude de la biosynthèse des macrotermycines. *In fine*, cela améliorerait notre compréhension des relations reliant les gènes aux activités enzymatiques responsables de la biosynthèse. De plus, la synthèse d'une large gamme de composés donnerait également de précieuses informations sur le lien qui existe entre la structure et l'activité de ces composés. Idéalement, cela permettrait d'utiliser ces micro-organismes pour synthétiser des composés naturels « artificiels » pouvant présenter des propriétés biologiques intéressantes.

5.1. Introduction

Les macrotermycines appartiennent à une famille de polycétides macrolactames comprenant l'incednine, la vicenistatine, etc (schéma 169).

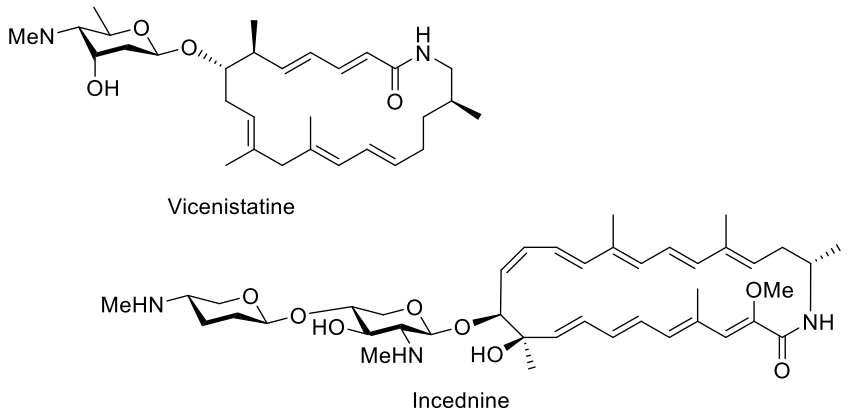


Schéma 169 : Vicenistatine et Incednine

La synthèse de ces composés s'opère généralement via une chaîne d'assemblage centrée sur l'activation de l'acide carboxylique par la formation de thioesters de coenzyme A (CoA) (schéma 170).

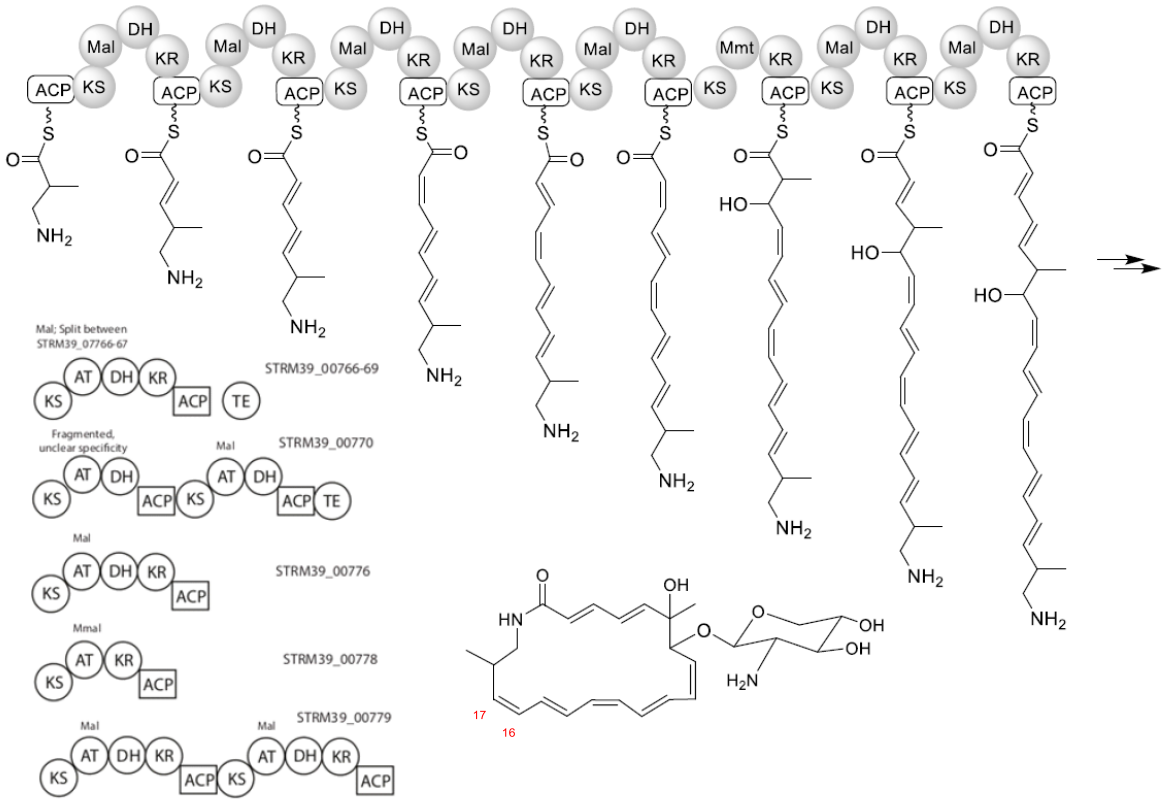
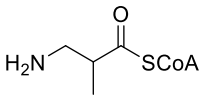
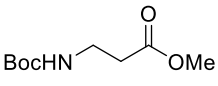
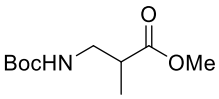
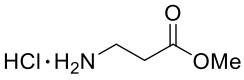
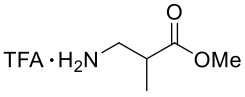
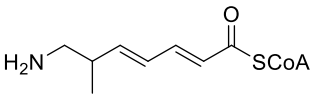
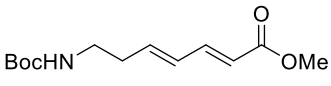
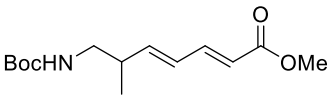
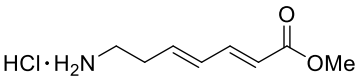
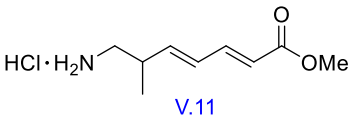
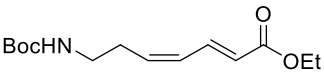
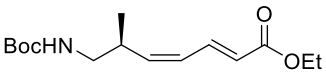


Schéma 170 : Chaîne d'assemblage de la macrotermycine A

Dans le cas présent, l'assemblage s'opère au départ de la fonction thioester du dérivé 3-amino-2-méthylpropionate, la fonction amine demeurant inchangée. Cela n'est pas sans rappeler le choix de notre plan de synthèse du fragment 1. Cette approche permettrait, au départ d'une synthèse commune, d'obtenir différents dérivés de l'intermédiaire biologique en intégrant différentes modifications structurelles afin de faciliter l'étude des relations entre la structure et l'activité des composés (SAR). A titre d'exemple, nous ne savons pas à quel stade de la biosynthèse la double liaison située entre les carbones 16 et 17 (voir schéma 170) s'isomérise passant d'une géométrie *E* à une géométrie *Z*. Il est également possible que cette double liaison soit dès sa formation de géométrie *Z*. Après discussion avec Christinne Beemelmanns, nous nous sommes tournés vers les structures suivantes :

Intermédiaires biosynthétiques	Composés déméthylés	Composés méthylés
 V.1	 V.3	 V.8
	 V.4	 V.9
 V.2	 V.5	 V.10
	 V.6	 V.11
	 V.7	 V.12

Les composés méthylés ont été synthétisés en version énantiomérique et racémique, à l'exception du composé **V.12**, et sont simplement présentés sous forme racémique par simplicité.

5.2. Synthèse d'intermédiaires biosynthétiques

La biosynthèse de la macrotermycine étant centrée sur la fonction thioester, celle-ci est indispensable pour l'étude biochimique. Néanmoins, nos collègues allemands disposant de l'expertise permettant de convertir un ester en thioester, notre tâche sera donc concentrée sur la synthèse de différents esters. Les stratégies de synthèse de ces composés ayant généralement déjà été abordées dans les chapitres précédents, nous nous contenterons simplement d'éclaircir certains points sans entrer dans les détails. Il est également utile de préciser que ces procédures

n'ont généralement pas fait l'objet d'optimisations approfondies, l'objectif étant uniquement de fournir une quantité raisonnable de produits à nos collègues allemands.

Nous commençons la synthèse de ces composés par une simple réaction de protection par le groupement Boc du β-amino ester **V.4**. Le but étant de vérifier si le groupement Boc est toléré lors des tests enzymatiques ; la plupart des produits seront synthétisés à la fois sous forme de sel et également dans une version Boc protégée. Ainsi le composé **V.3** a été obtenu avec un rendement de 60% (schéma 171).[48]

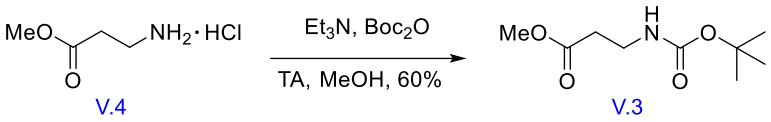


Schéma 171 : Protection de l'amine

Le composé **V.5** a ensuite été synthétisé en 2 étapes au départ de l'amino-Boc **V.13** (schéma 172). Tout d'abord, une réaction d'oxydation de Swern a permis d'obtenir quantitativement l'aldéhyde **V.14**. Une réaction d'HWE a ensuite conduit au diène **V.5** avec un rendement de 50% et une sélectivité *E*:*Z* = 10:1.[118] Pour la synthèse du phosphonate **V.15** en 2 étapes, voir (4.4. Synthèse du phosphonate, travail expérimental). La synthèse de ce diène de configuration 2*E*,4*E*, nous a permis par ailleurs de confirmer la géométrie de l'isomère 2*E*,4*Z* synthétisé dans le chapitre 1.

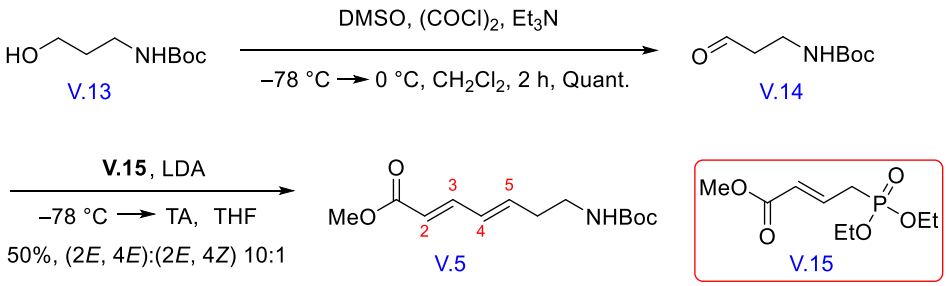


Schéma 172 : Synthèse du diène V.5

---

[48] R.A. Barrow ; T. Hemscheidt ; J. Liang ; S. Paik ; R.E. Moore ; M.A. Tius, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 2479-2490

[118] Y. Luo ; I.D. Roy ; A.G.E. Madec ; H.W. Lam, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 4186-4190, Supporting Information

Pour obtenir le sel **V.6**, nous avons réalisé la déprotection du Boc par un traitement acide dans le méthanol avec un rendement de 62% (schéma 173).[141]

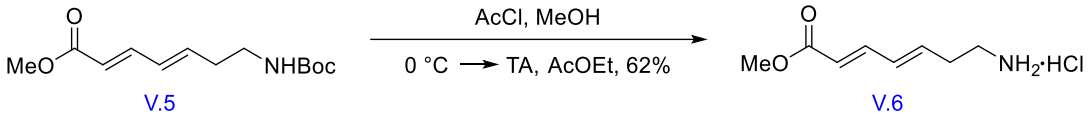


Schéma 173 : Déprotection de l'amine

Une séquence réactionnelle similaire a été réalisée sur l'alcool **V.16** avec néanmoins, quelques différences notables concernant le choix de nos conditions opératoires. Premièrement, l'oxydation de Swern conduisant à la racémisation de l'aldéhyde, nous avons privilégié l'oxydation de Parikh-Doering. Deuxièmement, la réaction HWE a, de manière surprenante, conduit au diène **V.18** avec un rendement de 53% mais surtout avec une sélectivité *E*:*Z* > 95:5 (schéma 174). En remplaçant le LDA comme base par le NaHMDS, le rendement passe à 70% mais la sélectivité diminue à 6:1.[118]

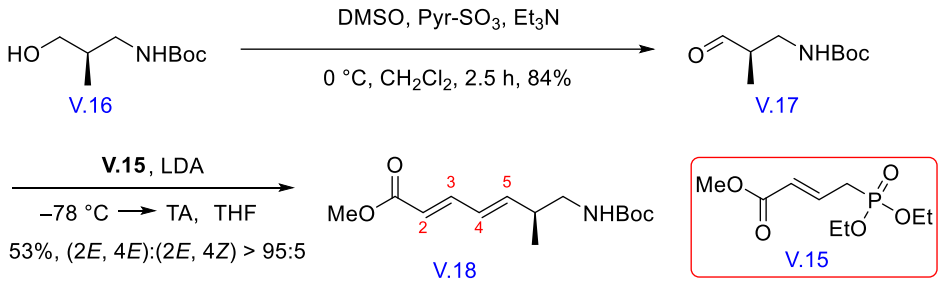


Schéma 174 : Synthèse du diène V.18

Comme pour le composé **V.5**, nous avons procédé à la déprotection du Boc par un traitement acide dans le méthanol, toutefois un rendement curieusement très faible de 6% a été obtenu (schéma 175).[141] Cette séquence a également été réalisée sur l'énantiomère de ce composé avec des rendements similaires.

---

[118] Y. Luo ; I.D. Roy ; A.G.E. Madec ; H.W. Lam, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 4186-4190, Supporting Information

[141] C. Breuer ; C. Lemke ; J. Schmitz ; U. Bartz ; M. Gütschow, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2018**, *28*, 2008-2012

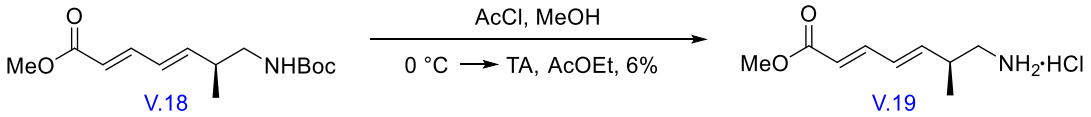


Schéma 175 : Déprotection de l'amine

Dans le chapitre consacré à la synthèse du fragment 1, nous avions réalisé une séquence inspirée des travaux de Bischoff, permettant d'obtenir en 3 étapes le composé **V.23** au départ de l'ester de Roche **V.20** (schéma 176).[50]

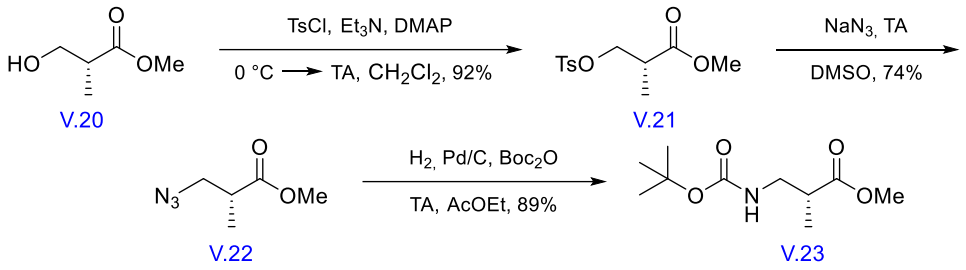


Schéma 176 : Synthèse de l'amino-ester

Nous avons ensuite éprouvé quelques difficultés à obtenir la forme déprotégée du composé **V.23**. En effet, la réduction de l'azoture **V.22** a conduit de manière inattendue à la formation du dimère **V.24** (schéma 177). S'inspirant des travaux de Maibaum,[142] nous avons donc décidé de piéger directement l'amine formée sous forme de sel par un contrôle du pH du milieu réactionnel en introduisant de l'HCl. Malheureusement le produit a été obtenu en très faible quantité.

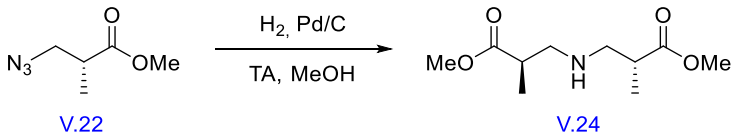


Schéma 177 : Synthèse du dimère V.24

---

[50] A.K. Ghosh ; A. Bischoff, *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, *2004*, 2131-2141

[142] J. Maibaum ; S. Stutz ; R. Göschke ; P. Rigollier ; Y. Yamaguchi ; F. Cumin ; J. Rahuel ; H.-P. Baum ; N.-C. Cohen ; C.R. Schnell ; W. Fuhrer ; M.G. Gruetter ; W. Schilling ; J.M. Wood, *J. Med. Chem.*, **2007**, *50*, 4832-4844

La solution fut alors de procéder directement à la déprotection du composé **V.23** par addition d'acide trifluoroacétique, permettant d'obtenir le composé **V.25** (schéma 178).[143]

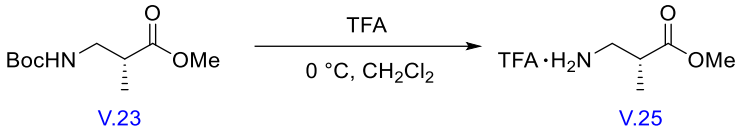
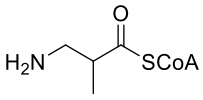
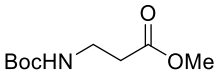
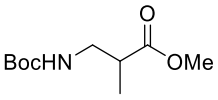
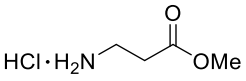
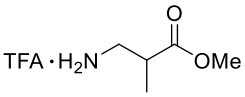
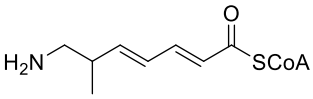
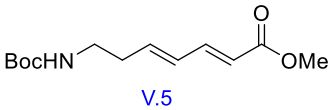
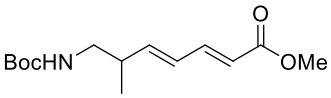
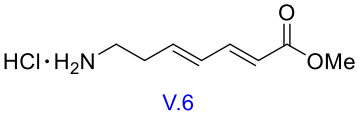
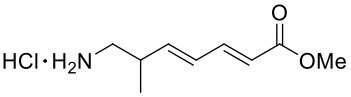
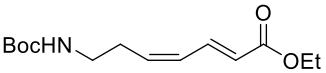
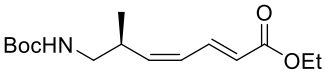


Schéma 178 : Synthèse de l'amino-ester déprotég

5.3. Conclusion

Nous avons réalisé la synthèse de différents composés permettant de faciliter l'étude de la biosynthèse des macrotermycines. A cette liste, on peut également ajouter différents produits issus de notre synthèse du fragment 1. L'utilisation de ces composés est en cours d'évaluation.

Intermédiaires biosynthétiques	**Composés déméthylés**	**Composés méthylés**
 V.1	 V.3	 V.8
	 V.4	 V.9
 V.2	 V.5	 V.10
	 V.6	 V.11
	 V.7	 V.12

[143] G.M. Salamonczyk ; K. Han ; Z.-w. Guo ; C.J. Sih, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 6893-6900

6. Conclusion et perspectives

6.1. Conclusions

L'objectif de ce projet était de réaliser la synthèse totale de la macrotermycine A, un macrolactame naturel aux propriétés antibiotiques et antifongiques prometteuses. La complexité structurale de ce composé nous a orienté vers une approche synthétique convergente reposant sur la création de 2 fragments principaux de tailles similaires (schéma 179).

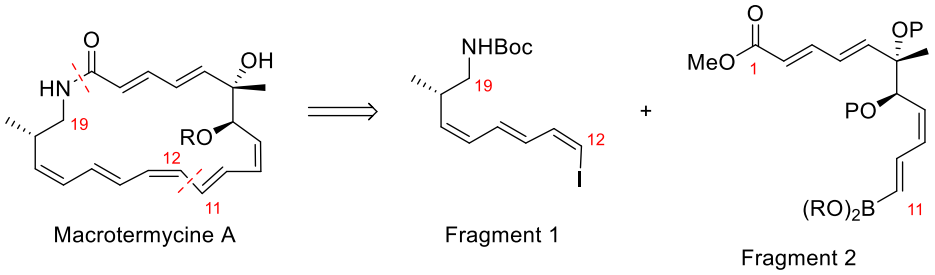


Schéma 179 : Rétrosynthèse en 2 fragments de la macrotermycine A

La synthèse du premier fragment a été réalisée en une séquence en 11 étapes, au départ de l'ester de Roche, avec un rendement global de 6% (schéma 180). L'étape clé de cette séquence est la formation du diène *E,Z* **VI.9** à partir de l'allène **VI.8** par une réaction d'isomérisation dans l'alumine basique avec un rendement de 67% et une sélectivité *E,Z* : *E,E* > 95:5. Cette séquence peut encore être améliorée, en particulier la dernière étape mais globalement, les rendements restent satisfaisants.

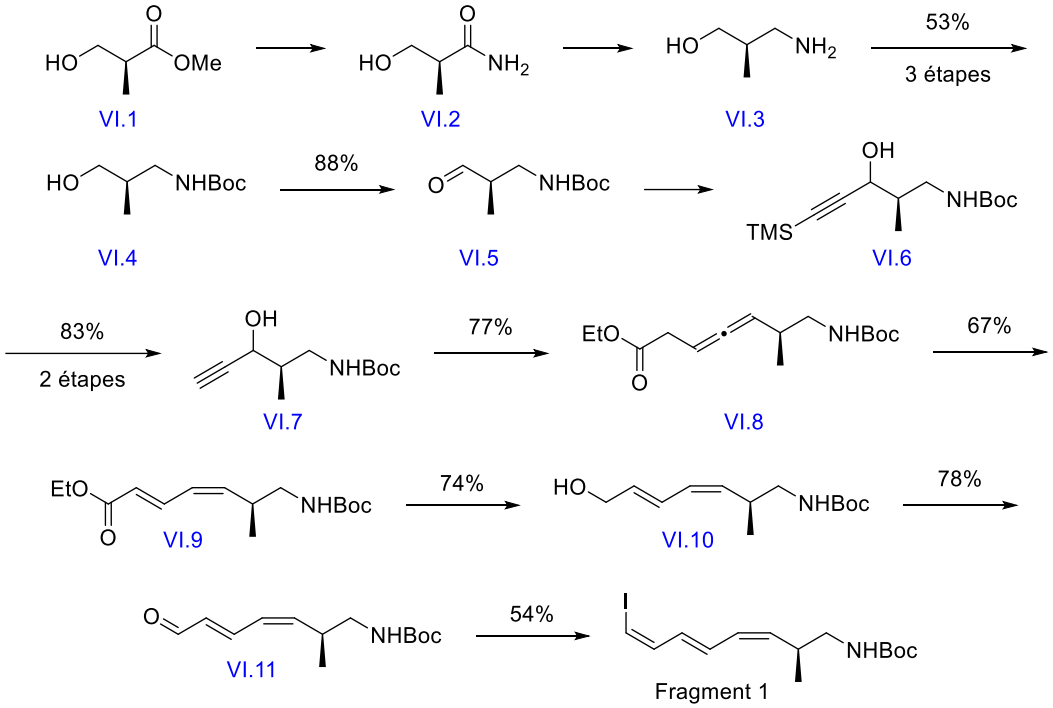


Schéma 180 : Synthèse du fragment 1

En ce qui concerne la synthèse du second fragment, nous avons misé sur une réaction de Mukaiyama vinylogue asymétrique catalysée au cuivre permettant d'obtenir le composé **VI.14**. A partir de là, les choses se sont rapidement compliquées, même si nous sommes finalement parvenus à synthétiser l'aldéhyde **VI.15** (schéma 181). Malgré toutes nos tentatives, nous ne sommes pas parvenus à obtenir l'intermédiaire **VI.16**.

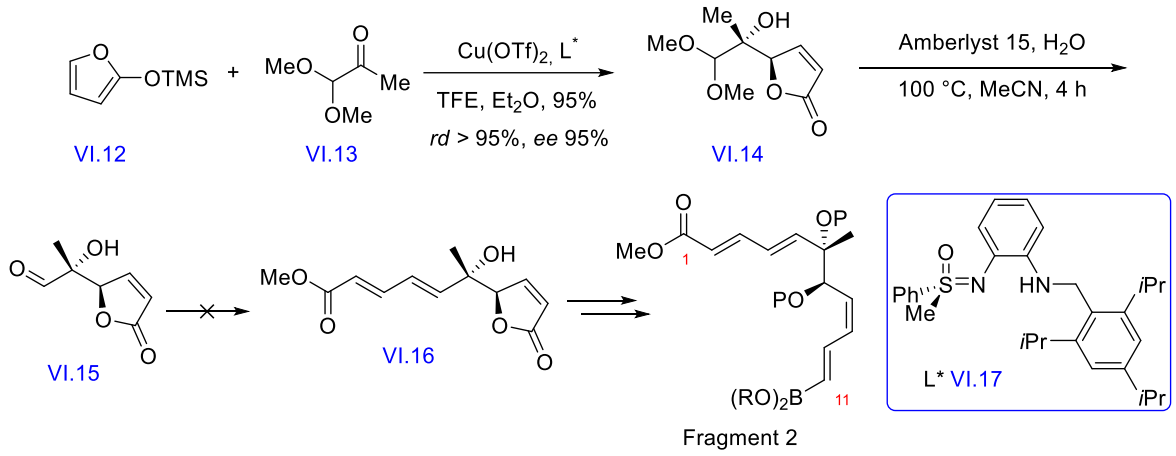


Schéma 181 : Vers la synthèse du fragment 2

En parallèle, nous avons réalisé la synthèse de différents composés dans le but d'en apprendre plus sur la biosynthèse de la macrotermycine A.

6.2. Perspectives

Notre stratégie de synthèse du fragment 2 n'ayant pas abouti, des voies de synthèse alternatives ont été imaginées. Par exemple, nous pourrions réaliser la réaction de Mukaiyama-Aldol plus en aval de la synthèse, sur le composé **VI.18** et obtenir ainsi directement le diène **VI.16** (schéma 182).

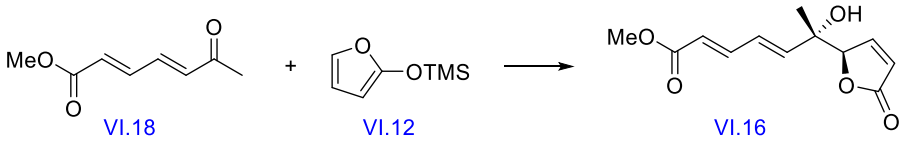


Schéma 182 : Synthèse alternative du diène VI.16

Nous pourrions également poursuivre nos investigations sur le composé **VI.19** en procédant à l'ouverture de la lactone par une estérification et ensuite procéder à une réaction de Corey-Winter permettant de convertir le diol en oléfine et ainsi obtenir le diène **VI.16** (schéma 183).

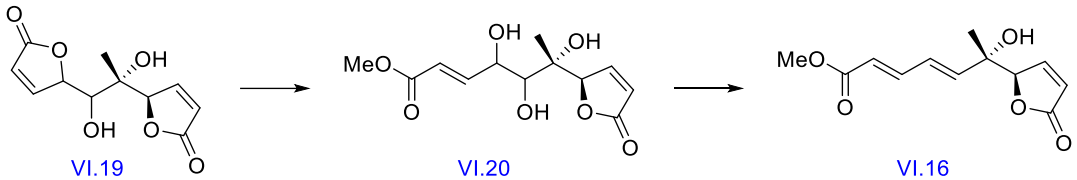


Schéma 183 : Synthèse alternative du diène VI.16

Nous pourrions également nous inspirer des travaux de Harris et O'Doherty, à l'origine de la synthèse du composé **VI.25** (schéma 184).[144] Dans celle-ci, les centres stéréogènes ont été obtenus à l'aide d'une réaction de dihydroxylation asymétrique de Sharpless et d'une réduction de Lüche.

[144] J.M. Harris ; G.A. O'Doherty, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 183-187

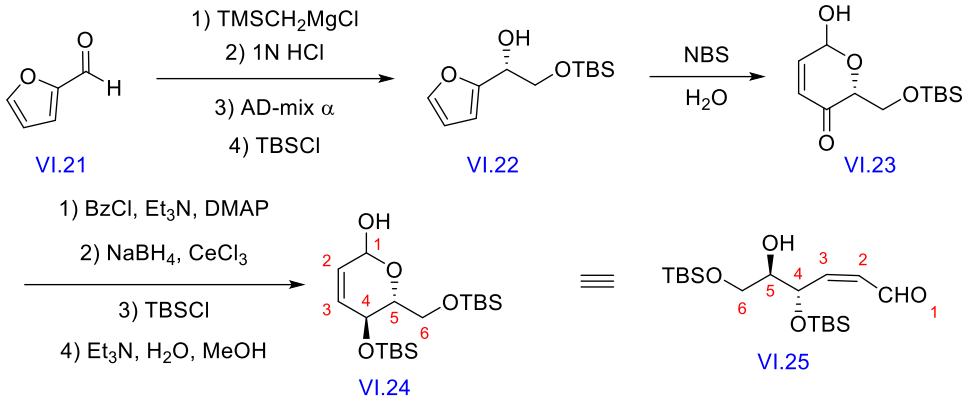


Schéma 184 : Synthèse du composé VI.24

La synthèse de ce diol pourrait également être réalisée par une réaction d'époxydation asymétrique de Sharpless du composé **VI.26** suivi d'un réarrangement de Payne permettant d'obtenir un diol de géométrie *anti* (schéma 185).[145,146]

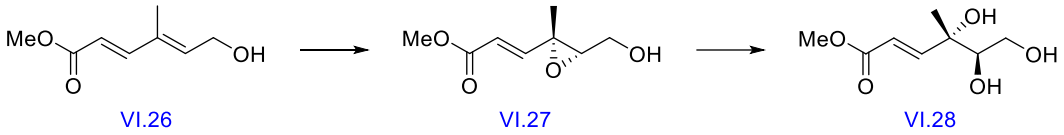


Schéma 185 : Synthèse du triol VI.28

Pour obtenir ce diol, on pourrait également envisager une réaction de dihydroxylation asymétrique de Sharpless combinée à une réaction de Mitsunobu. De nombreuses autres voies de synthèse sont envisageables.

La synthèse totale de produits naturels est une aventure dans laquelle les échecs, les voies sans issues et les détours sont monnaie courante et ce manuscrit en est un exemple supplémentaire. Toutefois, malgré ces différents obstacles, nos travaux nous ont permis d'obtenir un fragment clé de la synthèse de la macrotermycine A comportant un triène de géométrie *Z*,*E*,*Z* et un centre stéréogène parmi les 3 présents dans ce produit naturel. Si la synthèse du second fragment n'a pas été menée à terme, il reste tout de même de nombreux tests à effectuer et de nombreuses pistes à explorer.

---

[145] M.K. Gurjar ; U.K. Saha, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 1833-1836
[146] G.H. Mandal ; D. Saha ; R.K. Goswami, *Org. Biomol. Chem.*, **2020**, *18*, 2346-2359

7. Partie expérimentale

7.1. General Considerations

Reactions were carried out in round-bottom flasks and sealled tubes equipped with a magnetic stirring bar. Solutions are in water unless otherwise specified. Analytical thin-layer chromatography (TLC) of all reactions was performed on silica gel 60 F254 TLC plates. Visualization of the developed chromatogram was performed by UV absorbance (254 nm) and/or using potassium permanganate. FT-IR spectra were recorded with Perkin-Elmer Spectrum 1000; absorptions are given in wave numbers (cm^{-1}). ^{1}H (400 MHz), ^{13}C (100 MHz), ^{19}F (376 MHz) and ^{31}P (162 MHz) NMR spectra were recorded by a Bruker Ultra Shield 400 Plus. ^{1}H and ^{13}C chemical shifts are reported in parts per million with the solvent resonance as the internal standard ($CDCl_3$, ^{1}H: δ 7.26 ppm, ^{13}C: δ 77.16 ppm ; DMSO, ^{1}H: δ 4.50 ppm, ^{13}C: δ 39.52 ppm ; D_2O, ^{1}H: δ 4.79 ppm). Splitting patterns are designated as s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; quint, quintet; sx, sextuplet; sept, septuplet; o, octuplet; m, multiplet; b, broad and combinations thereof. All coupling constants (*J* values) are reported in Hertz (Hz). Data are reported as follows: chemical shift (δ in ppm), multiplicity, coupling constants (Hz), integration and attribution. Enantiomeric excesses were measured on a Shimadzu® LC 20 A HPLC with a UV/visible detector at 254 nm. Optical rotations were measured with a Bellingham + Stanley® ADP 440 Polarimeter or a Perkin Elmer® 341 Polarimeter with a sodium lamp at 589 nm. High resolution mass spectra were obtained using the mass spectrometers operated by the Laboratoire de Mesures Physique of the University of Montpellier.

THF was dried by distillation over sodium and benzophenone under nitrogen. Dichloromethane and diethylether were dried by distillation over CaH_2 under nitrogen. *n*-Butyllithium (1.60 M in Hexane) was purchased from Acros® and used as received. KHMDS (0.50 M in Toluene) and NaHMDS (1.00 M in THF) were purchased from Sigma-Aldrich® and used as received.

Distillation and conditions used :

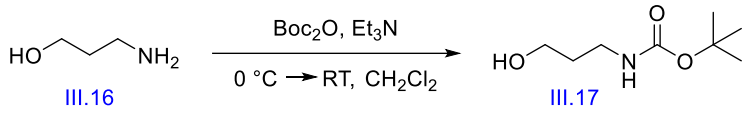
Name	Temperature	Pressure	Comment
Aniline	184 °C	Vacuum	Stirred with KOH(s.)
Cinnamaldehyde	135 °C	Vacuum	/
CuI	120 °C	Ambient	Use of a P_2O_5 trap
Di*iso*propylamine	Heatgun 2.3/2.4	Ambient	Stirred with NaOH(s.) or CaH_2(s.)
DIPEA	Heatgun (127 °C)	Ambient	Stirred with KOH(s.)
DMEDA	120 °C	Vacuum	Stirred with KOH(s.)
DMPU	Heatgun 2.6	Vacuum	2 fractionnal distillations in a row (take half). Stirred with CaH_2(s.) for the first one
HMDS	145 °C	Ambient	/
HMPA	130 °C	Vacuum	Stirred with CaH_2(s.)
2,6-Lutidine	Heatgun 2.6	Ambient	/
Methyl pyruvate	Heatgun 2.6	Ambient	/
MeOTf	Heatgun 2.3	Vacuum	/
Oxalyl chloride	Heatgun 2.3	Ambient	/
$P(OEt)_3$	Heatgun 2.6	Ambient	/
Pyruvic aldehyde dimethyl acetal	Heatgun 2.6	Ambient	/
TESCl	Heatgun 2.3	Ambient	Stirred with CaH_2(s.)
TESOTf	Heatgun 2.4	Vacuum	/

TMSCl	Heatgun 2.3	Ambient	Stirred with CaH_2(s.)
TMSOTf	Heatgun 2.4	Vacuum	/
Triethylamine	Heatgun 2.4	Ambient	/
2-(Trimethylsiloxy)furan	Heatgun 2.4	Vacuum	/

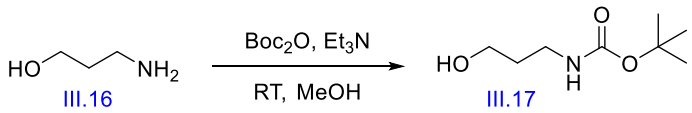
All other reagents were used without further purification unless otherwise specified.

7.2. Procedures and analyses fragment 1

7.2.1. Amine boc protection



Procedure accordingly to ref. 60. In a flame dried bottom flask, 3-aminopropan-1-ol (0.20 mL, 2.66 mmol, 1.00 eq.) **III.16** was dissolved in dry CH_2Cl_2 (5.33 mL, 0.50 M). Distilled triethylamine (0.74 mL, 5.32 mmol, 2.00 eq.) and Boc_2O (0.87 g, 4.00 mmol, 1.50 eq.) were added dropwise at 0 °C under nitrogen. The reaction mixture was allowed to warm up to room temperature and stirred for 4 hours. After completion of the reaction (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 1:4, R_f (starting material) = 0, R_f (product) = 0.55), the mixture was washed successively with water and brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 40-63 µm) using Pentane/AcOEt (1:4) as eluent. *Tert*-butyl (3-hydroxypropyl) carbamate (0.19 g, 1.06 mmol, 40%) **III.17** was isolated as a colorless oil. Rf = 0.55 (Silica gel, Pentane/AcOEt 1:4).

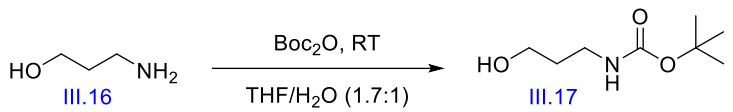


Procedure accordingly to ref. 48. In a flame dried bottom flask, 3-aminopropan-1-ol (0.20 mL, 2.66 mmol, 1.00 eq.) **III.16** was dissolved in dry MeOH (4.82 mL, 0.63 M). Distilled triethylamine (0.50 mL, 3.59 mmol, 1.34 eq.) and Boc_2O (0.66 g, 3.00 mmol, 1.14 eq.) were added dropwise at room temperature under nitrogen. The reaction mixture was stirred for 4 hours at room temperature. After completion of the reaction (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 1:4, R_f (starting material) = 0, R_f (product) = 0.55), volatile components were evaporated under vacuum. The residue was dissolved in CH_2Cl_2 and the solution was washed successively (2 x) with a solution of $KHSO_4$ (1.00 M)(pH 2) and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by column chromatography

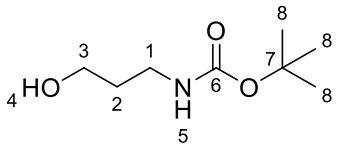
---

[60] C.R. Reddy ; M.D. Reddy ; U. Dilipkumar, *Eur. J. Org. Chem.*, **2014**, *2014*, 6310-6313
[48] R.A. Barrow ; T. Hemscheidt ; J. Liang ; S. Paik ; R.E. Moore ; M.A. Tius, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 2479-2490

(SiO_2 40-63 µm) using Pentane/AcOEt (2:3) as eluent. *Tert*-butyl (3-hydroxypropyl) carbamate (0.36 g, 2.08 mmol, 78%) **III.17** was isolated as a colorless oil. Rf = 0.55 (Silica gel, Pentane/AcOEt 1:4).



Procedure accordingly to ref. 61. In a bottom flask, 3-aminopropan-1-ol (0.20 mL, 2.66 mmol, 1.00 eq.) **III.16** was dissolved in a THF/H_2O mixture (1:1, 4.00 mL, 1.33 M). A solution of Boc_2O (0.58 g, 2.66 mmol, 1.00 eq.) in THF (1.33 mL, 2.00 M) was added dropwise at room temperature. After completion of the addition, the reaction mixture was stirred overnight at room temperature. After completion of the reaction (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 1:4, R_f (starting material) = 0, R_f (product) = 0.55), volatile components were evaporated under vacuum, and the residue was taken up in AcOEt. The solution was washed successively (2 x) with a solution of citric acid (0.50 M), water and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 40-63 µm) using Pentane/AcOEt (1:4) as eluent. *Tert*-butyl (3-hydroxypropyl) carbamate (0.41g, 2.36 mmol, 89%) **III.17** was isolated as a colorless oil. Rf = 0.55 (Silica gel, Pentane/AcOEt 1:4).



tert-butyl (3-hydroxypropyl)carbamate

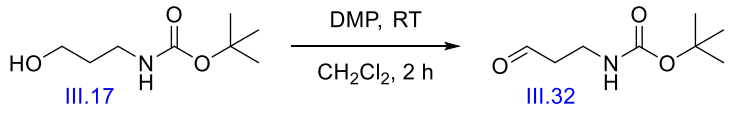
$C_8H_{17}NO_3$
175,23
III.17

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 4.74 (s, 1H, NH, H-5), 3.66 (q, 2H, H-3, *J* = 5.9 Hz), 3.29 (q, 2H, H-1, *J* = 6.2 Hz), 2.97 (t, 1H, OH, H-4, *J* = 6.7 Hz), 1.65 (quint, 2H, H-2, *J* = 5.8 Hz), 1.44 (s, 9H, H-8) **^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ (ppm) 157.3 (C6), 79.7 (C7), 59.1 (C3), 36.8 (C1), 32.9 (C2), 28.4 (3C, C8) **IR (neat)** ν_{max} : cm^{-1} : 3342 (O-H), 2977 (N-H), 2935, 1682 (C=O), 1520, 1366, 1275, 1251, 1165, 1043, 533 **R_f =** 0.25, 0.42, 0.55 (Pentane/AcOEt 3:2, 2:3, 1:4) (UV/$KMnO_4$) Colorless oil. Complies with literature[147,148]

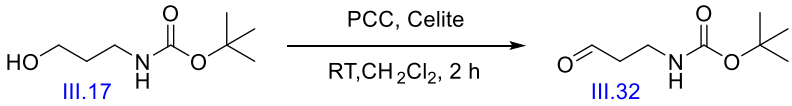
---

[61] B.H. Lee ; M.J. Miller, *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 24–31
[147] D.K. Ahn ; Y.W. Kang ; S.K. Woo, *J. Org. Chem.*, **2019**, *84*, 3612–3623
[148] T. Flack ; C. Romain ; A.J.P. White ; P.R. Haycock ; A. Barnard, *Org. Lett.*, **2019**, *21*, 4433–4438

7.2.2. Oxidation of alcohol to aldehyde



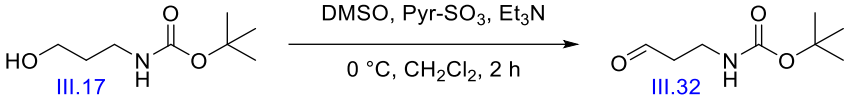
Procedure accordingly to ref. 64. In a flame dried bottom flask, *tert*-butyl (3-hydroxypropyl) carbamate (0.59 mL, 3.42 mmol, 1.00 eq.) **III.17** was dissolved in dry CH_2Cl_2 (7.32 mL, 0.47 M). DMP (2.18 g, 5.23 mmol, 1.50 eq.) was added in a single portion at room temperature under nitrogen. The reaction mixture was stirred for 2 hours at room temperature. After completion of the reaction (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 3:2, R_f (starting material) = 0.27, R_f (product) = 0.56), a mixture of saturated aqueous solution of $NaHCO_3/Na_2S_2O_3$ (1:1, 15.0 mL/15.0 mL) was added slowly and the mixture was extracted with CH_2Cl_2 (3 x). The combined organic layers were washed successively with water and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 40-63 µm) using Pentane/AcOEt (6:1 then 2:1) as eluent. *Tert*-butyl (3-oxopropyl) carbamate (0.59 g, 2.53 mmol, 74%) **III.32** was isolated as a colorless oil. Rf = 0.56 (Silica gel, Pentane/AcOEt 3:2).



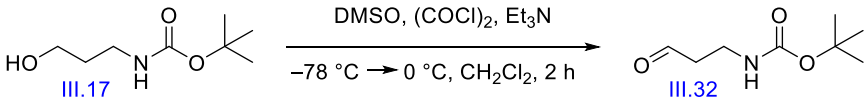
Procedure accordingly to ref. 65. In a flame dried bottom flask, *tert*-butyl (3-hydroxypropyl) carbamate (0.20 mL, 1.17 mmol, 1.00 eq.) **III.17** was dissolved in dry CH_2Cl_2 (13.2 mL, 0.09 M). Celite® (1.30 g) and PCC (593 mg, 2.75 mmol, 2.35 eq.) were added at room temperature under nitrogen. The reaction mixture was stirred for 2 hours at room temperature. After completion of the reaction (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 3:2, R_f (starting material) = 0.27, R_f (product) = 0.56), *i*-PrOH (0.42 mL, 5.50 mmol, 4.70 eq.) was added. The mixture was stirred at room temperature for 1 hour, and Et_2O was added. The resulting mixture was stirred for 0.5 hour, filtered through a pad of Celite®, washed with CH_2Cl_2 and concentrated under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 40-63 µm) using Pentane/AcOEt (10:1, 6:1 then 2:1) as eluent. *Tert*-butyl (3-oxopropyl) carbamate (150 mg,

[64] M.J.C. Ouairy ; M.J. Ferraz ; R.G. Boot ; M.P. Baggelaar ; M. van der Stelt ; M. Appelman ; G.A. van der Marel ; B.I. Florea ; J.M.F.G. Aerts ; H.S. Overkleeft, *Chem. Commun.*, **2015**, *51*, 6161-6163, Supporting Information
[65] H. Kawashima ; Y. Kobayashi, *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 2598–2601, Supporting Information

0.87 mmol, 74%) **III.32** was isolated as a colorless oil. Rf = 0.56 (Silica gel, Pentane/AcOEt 3:2).



Procedure accordingly to ref. 67. In a flame dried bottom flask, *tert*-butyl (3-hydroxypropyl) carbamate (0.20 mL, 1.17 mmol, 1.00 eq.) **III.17** was dissolved in dry CH_2Cl_2 (5.70 mL, 0.20 M). Distilled triethylamine (0.56 mL, 4.00 mmol, 3.50 eq.) was added under nitrogen. A solution of SO_3-Pyr (636 mg, 4.00 mmol, 3.50 eq.) in dry DMSO (5.70 mL, 0.20 M (Amino-Alcohol)) was introduced via cannula at 0 °C. The reaction was stirred for 2 hours at 0 °C. After completion of the reaction (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 3:2, Rf (starting material) = 0.27, Rf (product) = 0.56), the mixture was quenched with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x). The combined organic layers were washed successively with water and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 40-63 µm) using Pentane/AcOEt (6:1 then 2:1) as eluent. *Tert*-butyl (3-oxopropyl) carbamate (171 mg, 0.99 mmol, 86%) **III.32** was isolated as a colorless oil. Rf = 0.56 (Silica gel, Pentane/AcOEt 3:2).

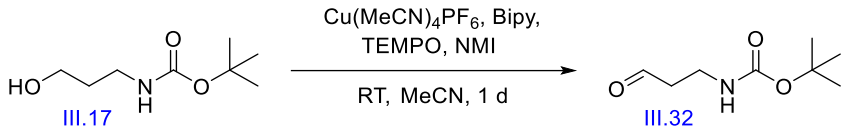


Procedure accordingly to ref. 68. In a flame dried bottom flask, distilled oxalyl chloride (0.13 mL, 1.52 mmol, 1.30 eq.) **III.17** was dissolved in dry CH_2Cl_2 (1.20 mL, 1.30 M). A solution of dry DMSO (0.33 mL, 4.68 mmol, 4.00 eq.) in dry CH_2Cl_2 (0.40 mL, 12.0 M) was added dropwise at –78 °C under nitrogen. The reaction mixture was stirred 30 minutes at –78 °C. A solution of *tert*-butyl (3-hydroxypropyl) carbamate (0.20 mL, 1.17 mmol, 1.00 eq.) in dry CH_2Cl_2 (1.00 mL, 1.20 M) was added dropwise, and the reaction mixture was stirred for 1 hour

---

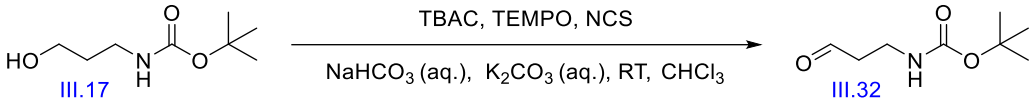
[67] G.A. Molander ; J.A.C. Romero, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 2631–2643
[68] H. Ohno ; H. Hamaguchi ; Y. Takeoka ; T. Tanaka, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 15255-15266, Supporting Information

at –78 °C. Finally, distilled triethylamine (0.80 mL, 5.85 mmol, 5.00 eq.) was added dropwise and the reaction mixture was allowed to warm up slowly to 0 °C and stirred for 2 hours. After completion of the reaction (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 3:2, R_f (starting material) = 0.27, R_f (product) = 0.56), the mixture was slowly made acidic by addition of a solution of HCl (1.00 M). The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x). The combined organic layers were washed successively with water, a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 40-63 µm) using Pentane/AcOEt (6:1 then 2:1) as eluent. *Tert*-butyl (3-oxopropyl) carbamate (203 mg, 1.17 mmol, quantitative) **III.32** was isolated as a colorless oil. Rf = 0.56 (Silica gel, Pentane/AcOEt 3:2).

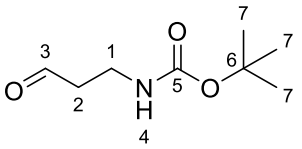


Procedure accordingly to ref. 62. In a bottom flask open to air, *tert*-butyl (3-hydroxypropyl) carbamate (0.20 mL, 1.17 mmol, 1.00 eq.) **III.17** was dissolved in MeCN (1.20 mL, 1.00 M). The following solutions were added successively : $Cu(MeCN)PF_6$ (22.0 mg, 0.06 mmol, 0.05 eq.) in MeCN (1.20 mL, 20.0 M), 2,2'-bipyridine (9 mg, 0.06 mmol, 0.05 eq.) in MeCN (1.20 mL, 20.0 M), TEMPO (9.00 mg, 0.06 mmol, 0.05 eq.) in MeCN (1.20 mL, 20.0 M), and NMI (0.01 mL, 0.12 mmol, 0.10 eq.). The resulting solution was stirred for 1 day at room temperature. After completion of the reaction (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 3:2, R_f (starting material) = 0.27, R_f (product) = 0.56), the mixture was diluted with water and CH_2Cl_2. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x). The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated under vacuum. The conversion was very low (around 20%).

[62] A.M. Bailey ; S. Wolfrum ; E.M. Carreira, *Angew. Chem.*, **2016**, *128*, 649-653, Supporting Information



Procedure accordingly to ref. 66. In a bottom flask, *tert*-butyl (3-hydroxypropyl) carbamate (0.20 mL, 1.17 mmol, 1.00 eq.) **III.17** was dissolved in $CHCl_3$ (3.80 mL, 0.30 M). Tetrabutylammonium chloride (32.5 mg, 0.12 mmol, 0.10 eq.), TEMPO (18.3 mg, 0.12 mmol, 0.10 eq.), and N-chlorosuccinimide (239 mg, 1.79 mmol, 1.53 eq.) were successively added. Finally, a solution of $NaHCO_3$ (164 mg, 0.50 M) and K_2CO_3 (27.0 mg, 0.05 M) in water (3.80 mL) was added and the mixture was vigorously stirred at room temperature. After 2 hours, if the conversion is not complete, extra N-chlorosuccinimide (120 mg, 0.90 mmol, 0.77 eq.) was added. After completion of the reaction (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 3:2, R_f (starting material) = 0.27, R_f (product) = 0.56), the organic layer was recovered and the aqueous layer was extracted with chloroform (1 x). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 40-63 µm) using Pentane/AcOEt (6:1 then 2:1) as eluent. *Tert*-butyl (3-oxopropyl) carbamate (160 mg, 0.92 mmol, 79%) **III.32** was isolated as a colorless oil. Rf = 0.56 (Silica gel, Pentane/AcOEt 3:2).



tert-butyl (3-oxopropyl)carbamate

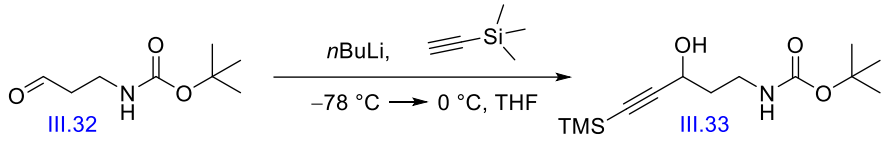
$C_8H_{15}NO_3$
173,21

III.32

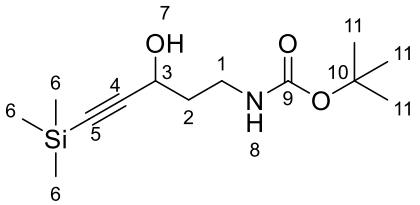
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 9.79 (bs, 1H, H-3), 4.91 (s, 1H, NH, H-4), 3.40 (q, 2H, H-1, *J* = 6.0 Hz), 2.69 (t, 2H, H-2, *J* = 5.9 Hz), 1.41 (s, 9H, H-7) **^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ (ppm) 201.4 (C3), 155.8 (C5), 79.5 (C6), 44.4 (C2), 34.0 (C1), 28.4 (3C, C7) **IR (neat)** ν_{max} : cm^{-1} : 3358, 2976, 2933, 1683, 1515, 1365, 1251, 1162, 1004, 861, 778 **R_f** = 0.45, 0.56, 0.66 (Pentane/AcOEt 4:1, 3:2, 2:3) ($KMnO_4$, not UV visible) Colorless oil. Complies with literature[149]

[66] E. Delfourne ; R. Kiss ; L. Le Corre ; F. Dujols ; J. Bastide ; F. Collignon ; B. Lesur ; A. Frydman ; F. Darro, *J. Med. Chem.*, **2003**, *46*, 3536-3545
[149] M. Kitajima ; Y. Murakami ; N. Takahashi ; Y. Wu ; N. Kogure ; R.-P. Zhang ; H. Takayama, *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 5000–5003

7.2.3. TMS Acetylene introduction



Procedure accordingly to ref. 150. In a flame dried bottom flask, trimethylsilylacetylene (1.38 mL, 9.70 mmol, 2.40 eq.) was dissolved in dry THF (15.0 mL, 0.65 M) at –78 °C. A solution of *n*-BuLi (1.60 M in hexane, 6.06 mL, 9.70 mmol, 2.40 eq.) was added dropwise at –78 °C under nitrogen. The reaction mixture was stirred 30 minutes at –78 °C, allowed to warm up slowly to room temperature, stirred for 5 minutes and then cooled down to –78 °C. A solution of *tert*-butyl (3-oxopropyl) carbamate (700 mg, 4.04 mmol, 1.00 eq.) **III.32** in dry THF (1.68 mL, 2.40 M) was added dropwise. After 5 minutes at –78 °C, the reaction mixture was allowed to warm up slowly to 0 °C and stirred for a further 1.5 hours at 0 °C. After completion of the reaction (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 3:2, R_f (starting material) = 0.56, R_f (product) = 0.77), the mixture was quenched at 0 °C with water and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 40-63 µm) using Pentane/AcOEt (10:1 then 6:1) as eluent. *Tert*-butyl (3-hydroxy-5-(trimethylsilyl)pent-4-yn-1-yl)carbamate (600 mg, 2.21 mmol, 55%) **III.33** was isolated as a yellow oil. Rf = 0.77 (Silica gel, Pentane/AcOEt 3:2).



$C_{13}H_{25}NO_3Si$
271,43
III.33

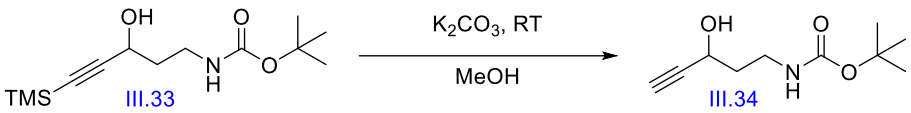
tert-butyl (3-hydroxy-5-(trimethylsilyl)pent-4-yn-1-yl)carbamate

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 4.93 (bs, 1H, NH, H-8), 4.45 (q, 1H, H-3, *J* = 5.8 Hz), 3.36-3.47 (m, 1H, H-1), 3.18-3.25 (m, 1H, H-1'), 3.16 (bs, 1H, OH, H-7), 1.83-1.88 (m, 2H, H-2), 1.43 (s, 9H, H-11), 0.16 (s, 9H, H-6) **^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ (ppm) 156.8 (C9), 106.3 (C4), 89.7 (C5), 79.8 (C10), 60.4 (C3), 38.0 (C2), 36.8 (C1), 28.4 (3C, C11), -0.1 (3C, C6) **HRMS** (ESI+) m/z : calcd for $C_{13}H_{25}NO_3SiNa$ $[M+Na]^+$: 294.1496 found 294.1499 (0.3

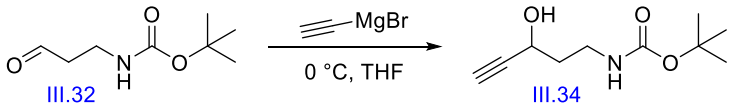
[150] J. Brioche ; C. Meyer ; J. Cossy, *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 1626-1629, Supporting Information

mDa) **IR (neat)** ν_{max} : cm^{-1} : 3352, 2962, 2172, 1685, 1512, 1454, 1392, 1366, 1273, 1249, 1168, 1001, 840, 759, 699 **R_f** = 0.33, 0.77 (Pentane/AcOEt 4:1, 3:2) (UV/$KMnO_4$) Yellow oil.

7.2.4. Propargylic alcohol formation



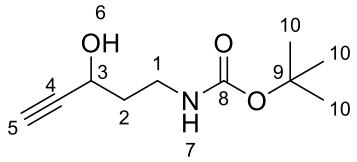
Procedure accordingly to ref. 150. In a bottom flask, *tert*-butyl (3-hydroxy-5-(trimethylsilyl)pent-4-yn-1-yl)carbamate (320 mg, 1.17 mmol, 1.00 eq.) **III.33** was dissolved in MeOH (5.00 mL, 0.24 M). K_2CO_3 (0.489 g, 3.54 mmol, 3.00 eq.) was added and the mixture was stirred for 1.5 hours at room temperature. After completion of the reaction (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 3:2, R_f (starting material) = 0.77, R_f (product) = 0.52), the mixture was diluted with water and CH_2Cl_2 and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 40-63 µm) using Pentane/AcOEt (6:1, 3:1 then 2:1) as eluent. *Tert*-butyl (3-hydroxypent-4-yn-1-yl) carbamate (235 mg, 1.17 mmol, quantitative) **III.34** was isolated as a yellow oil. Rf = 0.52 (Silica gel, Pentane/AcOEt 3:2).



Procedure accordingly to ref. 82. In a flame dried bottom flask, *tert*-butyl (3-oxopropyl) carbamate (170 mg, 0.98 mmol, 1.00 eq.) **III.32** was dissolved in dry THF (1.96 mL, 0.50 M). A solution of ethynylmagnesium bromide (0.50 M in THF, 3.92 mL, 1.96 mmol, 2.00 eq.) was added dropwise at 0 °C under nitrogen and the mixture was stirred for a further 2 hours at 0 °C. After completion of the reaction (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 3:2, R_f (starting material) = 0.56, R_f (product) = 0.52), the mixture was quenched with a saturated solution of NH_4Cl. The aqueous layer was extracted with AcOEt (3 x). The combined organic layers were

[150] J. Brioche ; C. Meyer ; J. Cossy, *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 1626-1629, Supporting Information
[82] S. Tong ; C. Piemontesi ; Q. Wang ; M.-X. Wang ; J. Zhu, *Angew. Chem. Int. Ed.* , **2017**, *56*, 7958-7962, Supporting Information

washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under vacuum. The conversion was incomplete.

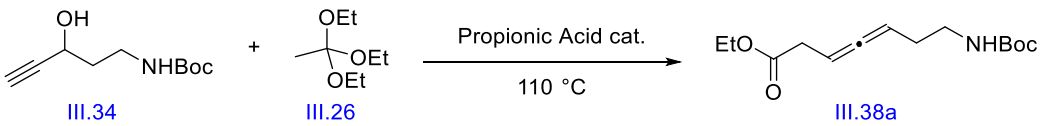


$C_{10}H_{17}NO_3$
199,25
III.34

tert-butyl (3-hydroxypent-4-yn-1-yl)carbamate

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 4.83 (bs, 1H, NH, H-7), 4.44-4.49 (m, 1H, H-3), 3.41-3.51 (m, 1H, H-1), 3.35 (d, 1H, OH, H-6, *J* = 5.0 Hz), 3.18-3.28 (m, 1H, H-1'), 2.45 (d, 1H, H-5, *J* = 2.0 Hz), 1.84-1.90 (m, 2H, H-2), 1.44 (s, 9H, H-10) **^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ (ppm) 157.1 (C8), 84.4 (C4), 80.0 (C9), 72.9 (C5), 59.6 (C3), 38.1 (C2), 36.6 (C1), 28.4 (3C, C10) **HRMS** (ESI+) m/z : calcd for $C_{10}H_{17}NO_3Na$ $[M+Na]^+$: 222.1101 found 222.1106 (0.5 mDa) **IR (neat)** ν_{max} : cm^{-1} : 3300, 2978, 2933, 1683, 1514, 1454, 1393, 1366, 1274, 1249, 1164, 1071, 1041, 1002, 860, 781, 756 **R_f :** 0.13, 0.52 (Pentane/AcOEt 4:1, 3:2) (UV/$KMnO_4$) Yellow oil.

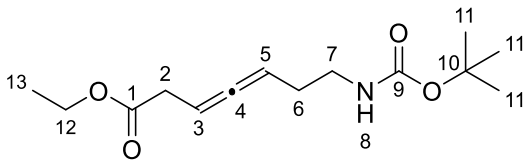
7.2.5. Johnson-Claisen rearrangement



Procedure accordingly to ref. 72 and 73. In a flame dried bottom flask fitted with a reflux condenser, *tert*-butyl (3-hydroxypent-4-yn-1-yl) carbamate (886 mg, 4.45 mmol, 1.00 eq.) **III.34** was dissolved in triethyl orthoacetate (5.43 mL, 29.7 mmol, 6.67 eq.) **III.26**. One drop of propionic acid was added under nitrogen and the reaction mixture was stirred overnight at 110 °C. Every 10 h, additional triethyl orthoacetate (5.43 mL, 29.7 mmol, 6.67 eq.) **III.26** and one drop of propionic acid were added at room temperature. After completion of the reaction (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 3:2, R_f (starting material) = 0.52, R_f (product) = 0.72), the mixture was cooled down to room temperature and volatile components were evaporated under vacuum. The residue was purified by column chromatography (Neutral Alumina) using

[72] M. Georgy ; P. Lesot ; J.-M. Campagne, *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 3543-3549
[73] S. Tsuboi ; T. Masuda ; S. Mimura ; A. Takeda, *Org. Synth.*, **1988**, *66*, 22

Pentane/AcOEt (100:0, 40:1, 10:1 then 0:100) as eluent. Ethyl 7-((*tert*-butoxycarbonyl)amino) hepta-3,4-dienoate (873 mg, 3.42 mmol, 77%) **III.38a** was isolated as a yellow oil. Rf = 0.72 (Silica gel, Pentane/AcOEt 3:2).

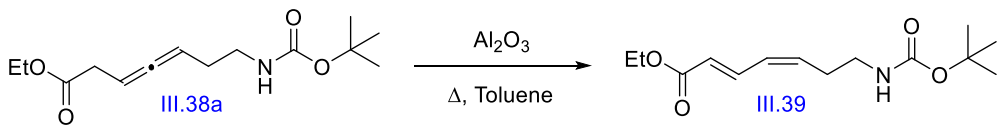


$C_{14}H_{23}NO_4$
269,34
III.38a

ethyl 7-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)hepta-3,4-dienoate

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 5.24-5.31 (m, 1H, H-3), 5.13-5.21 (m, 1H, H-5), 4.80 (bs, 1H, NH, H-8), 4.16 (q, 2H, H-12, *J* = 7.1 Hz), 3.21 (q, 2H, H-7, *J* = 5.9 Hz), 3.02 (dd, 2H, H-2, *J* = 2.3 Hz, *J* = 7.3 Hz), 2.19 (q, 2H, H-6, *J* = 6.5 Hz), 1.44 (s, 9H, H-11), 1.27 (t, 3H, H-13, *J* = 7.1 Hz) **^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ (ppm) 205.7 (C4), 171.6 (C1), 156.1 (C9), 89.5 (C5), 85.1 (C3), 77.4 (C10), 61.0 (C12), 39.7 (C7), 34.9 (C2), 29.1 (C6), 28.6 (3C, C11), 14.3 (C13) **IR (neat)** ν_{max} : cm^{-1} : 3372, 2977, 2933, 1713, 1515, 1447, 1391, 1366, 1246, 1160, 1094, 1048, 949, 868, 781 **R_f :** 0.54, 0.72 (Pentane/AcOEt 4:1, 3:2) (UV/$KMnO_4$) Yellow oil.

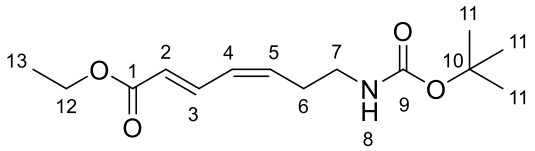
7.2.6. Allene isomerization



Procedure accordingly to ref. 72 and 73. In a bottom flask connected to a P_2O_5 trap, weakly basic alumina (Brockmann I type, Aldrich, 7.70 g, 75.4 mmol, 25.0 eq.) was heated under vacuum at 200 °C for 2 hours in order to remove the water. The mixture was then cooled down to room temperature and placed under nitrogen atmosphere. A solution of ethyl 7-((*tert*-butoxycarbonyl)amino) hepta-3,4-dienoate (770 mg, 3.01 mmol, 1.00 eq.) **III.38a** in dry toluene (16.1 mL, 0.19 M) was added. The resulting suspension was vigorously stirred under reflux (110 °C). After completion of the reaction (around 10 min) (^{1}H NMR control), the

[72] M. Georgy ; P. Lesot ; J.-M. Campagne, *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 3543-3549
[73] S. Tsuboi ; T. Masuda ; S. Mimura ; A. Takeda, *Org. Synth.*, **1988**, *66*, 22

mixture was filtered, washed with CH_2Cl_2 and concentrated under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 40-63 µm) using Pentane/AcOEt (10:1 then 6:1) as eluent. Ethyl (2*E*,4*Z*)-7-((*tert*-butoxycarbonyl)amino) hepta-2,4-dienoate (184 mg, 0.72 mmol, 24%) **III.39** was isolated as a colorless oil with a (*Z*/*E*) ratio of 2/1 to 4/1. Rf = 0.72 (Silica gel, Pentane/AcOEt 3:2).



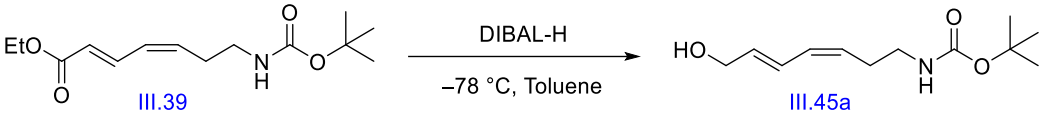
$C_{14}H_{23}NO_4$
269,34
III.39

ethyl (2*E*,4*Z*)-7-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)hepta-2,4-dienoate

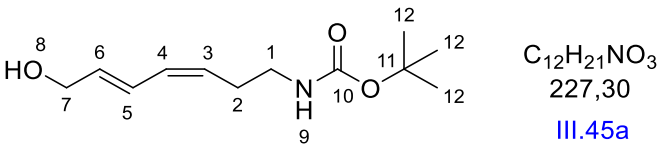
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) **(2*E*, 4*Z*) :** 7.54 (ddd, 1H, H-3, *J* = 1.1 Hz, *J* = 11.6 Hz, *J* = 15.2 Hz), 6.22 (t, 1H, H-4, *J* = 11.5 Hz), 5.90 (d, 1H, H-2, *J* = 15.2 Hz), 5.77-5.85 (m, 1H, H-5), 4.56 (bs, 1H, NH, H-8), 4.21 (q, 2H, H-12, *J* = 7.1 Hz), 3.23 (q, 2H, H-7, *J* = 6.5 Hz), 2.50 (q, 2H, H-6, *J* = 6.9 Hz), 1.43 (s, 9H, H-11), 1.30 (t, 3H, H-13, *J* = 7.1 Hz) **(2*E*, 4*E*) :** 7.24 (dd, 1H, H-3, *J* = 10.8 Hz, *J* = 15.5 Hz), 6.22 (t, 1H, H-4, *J* = 11.5 Hz), 6.05 (dt, 1H, H-5, *J* = 7.1 Hz, *J* = 15.4 Hz), 5.77-5.85 (m, 1H, H-2), 4.56 (bs, 1H, NH, H-8), 4.20 (q, 2H, H-12, *J* = 7.1 Hz), 3.23 (q, 2H, H-7, *J* = 6.5 Hz), 2.36 (q, 2H, H-6, *J* = 6.9 Hz), 1.43 (s, 9H, H-11), 1.29 (t, 3H, H-13, *J* = 7.1 Hz) **^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ (ppm) **(2*E*, 4*Z*) :** 167.1 (C1), 155.9 (C9), 138.8 (C3), 137.0 (C5), 128.7 (C4), 122.4 (C2), 79.2 (C10), 60.4 (C12), 39.9 (C7), 29.0 (C6), 28.4 (3C, C11), 14.3 (C13) **(2*E*, 4*E*) :** 167.1 (C1), 155.9 (C9), 144.3 (C3), 140.0 (C5), 130.5 (C15), 120.4 (C2), 79.2 (C10), 60.3 (C12), 39.9 (C7), 33.6 (C6), 28.4 (3C, C11), 14.3 (C13) **HRMS** (ESI+) m/z : calcd for $C_{14}H_{23}NO_4Na$ $[M+Na]^+$: 292.1525 found 292.1525 (0 mDa) **IR (neat)** ν_{max} : cm^{-1} : 3365 (N-H), 2978, 2933, 1693, 1639, 1516, 1450, 1391, 1365, 1248, 1209, 1165, 1138, 1037, 997, 963, 870, 780, 708 **R_f :** 0.14, 0.18, 0.52, 0.72 (Pentane/AcOEt 19:1, 9:1, 4:1, 3:2) (UV/$KMnO_4$) Colorless oil. Complies with literature[118]

[118] Diène (*E*,*E*) : Y. Luo ; I.D. Roy ; A.G.E. Madec ; H.W. Lam, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 4186-4190, Supporting Information

7.2.7. Reduction of the ester



Procedure accordingly to ref. 85. In a flame dried bottom flask, ethyl (2*E*,4*Z*)-7-((*tert*-butoxycarbonyl)amino) hepta-2,4-dienoate (500 mg, 1.96 mmol, 1.00 eq.) **III.39** was dissolved in dry toluene (12.2 mL, 0.16 M). A solution of DIBAL-H (1.00 M in hexane, 4.31 mL, 4.31 mmol, 2.20 eq.) was added dropwise at –78 °C under nitrogen. The reaction mixture was stirred 2 hours at –78 °C. After completion of the reaction (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 4:1, R_f (starting material) = 0.52, R_f (product) = 0.20), the mixture was quenched cautiously with methanol, followed by 12.2 mL of a saturated aqueous solution of Rochelle salt (0.29 g/mL). The mixture was stirred rapidly for 1 hour at room temperature until two clear layers are formed. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 40-63 µm) using Pentane/AcOEt (4:1 then 2:1) as eluent. *Tert*-butyl ((3*Z*,5*E*)-7-hydroxyhepta-3,5-dien-1-yl)carbamate (290 mg, 1.29 mmol, 66%) **III.45a** was isolated as a yellowish oil. Rf = 0.20 (Silica gel, Pentane/AcOEt 4:1).



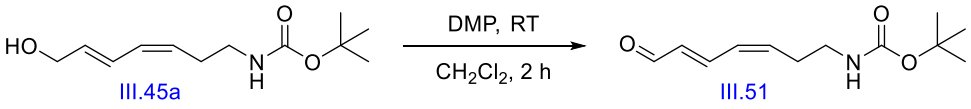
tert-butyl ((3*Z*,5*E*)-7-hydroxyhepta-3,5-dien-1-yl)carbamate

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) **(3*Z*, 5*E*) :** 6.52 (t, 1H, H-5, *J* = 13.2 Hz), 6.12 (t, 1H, H-4, *J* = 11.4 Hz), 5.86 (dt, 1H, H-6, *J* = 6.1 Hz, *J* = 15.2 Hz), 5.41 (q, 1H, H-3, *J* = 8.9 Hz), 4.55 (bs, 1H, NH, H-9), 4.21 (t, 2H, H-7, *J* = 4.8 Hz), 3.19 (q, 2H, H-1, *J* = 5.3 Hz), 2.39 (q, 2H, H-2, *J* = 7.0 Hz), 1.44 (s, 9H, H-12) **(3*E*, 5*E*) :** 6.22 (dd, 1H, H-5, *J* = 10.1 Hz, *J* = 15.1 Hz), 6.10 (m, 1H, H-4), 5.77 (dt, 1H, H-6, *J* = 6.1 Hz, *J* = 14.9 Hz), 5.63 (dt, 1H, H-3, *J* = 7.5 Hz, *J* = 15.1 Hz), 4.55 (bs, 1H, NH, H-9), 4.18 (t, 2H, H-7, *J* = 5.3 Hz), 3.19 (q, 2H, H-1, *J* = 5.3 Hz), 2.28 (q, 2H, H-2, *J* = 7.0 Hz), 1.44 (s, 9H, H-12) **^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ

[85] J. McNulty ; I.V.J. Still, *Synth. Commun.*, **1992**, *22*, 979-985

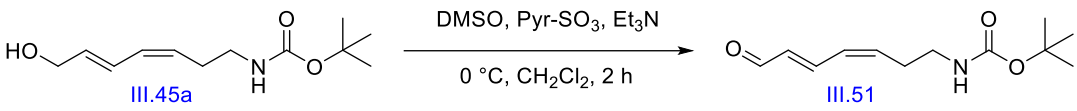
(ppm) **(3*Z*, 5*E*) :** 156.1 (C10), 133.3 (C6), 130.3 (C4), 128.0 (C3), 125.7 (C5), 79.2 (C11), 62.9 (C7), 40.2 (C1), 28.4 (4C, C3 + C12) **(3*E*, 5*E*) :** 156.0 (C10), 131.8 (C4), 130.9 (2C, C3 + C6), 125.7 (C5), 79.2 (C11), 62.9 (C7), 40.2 (C1), 29.7 (4C, C2 + C12) **HRMS** (ESI+) m/z : calcd for $C_{12}H_{22}NO_3$ $[M+H]^+$: 228.1594 found 228.1591 (0.3 mDa) **IR (neat)** ν_{max} : cm^{-1} : 3339, 2977, 1684, 1516, 1453, 1392, 1365, 1277, 1249, 1165, 1086, 985, 950, 865, 780, 732 **R_f :** 0, 0.05, 0.20, 0.44 (Pentane/AcOEt 19:1, 9:1, 4:1, 2:1) (UV + $KMnO_4$) Yellowish oil.

7.2.8. Oxidation of the alcohol

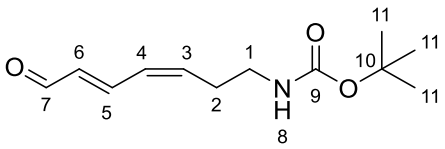


Procedure accordingly to ref. 64. In a flame dried bottom flask, *tert*-butyl ((3*Z*,5*E*)-7-hydroxyhepta-3,5-dien-1-yl)carbamate (130 mg, 0.57 mmol, 1.00 eq.) **III.45a** was dissolved in dry CH_2Cl_2 (1.22 mL, 0.47 M). DMP (364 mg, 0.86 mmol, 1.50 eq.) was added in a single portion at room temperature under nitrogen. The reaction mixture was stirred for 2 hours at room temperature. After completion of the reaction (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 2:1, R_f (starting material) = 0.44, R_f (product) = 0.67), a mixture of saturated aqueous solution of $NaHCO_3/Na_2S_2O_3$ (1:1, 2.44 mL/2.44 mL) was added slowly and the mixture was extracted with CH_2Cl_2 (3 x). The combined organic layers were washed successively with water and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 40-63 µm) using Pentane/AcOEt (6:1 then 4:1) as eluent. *Tert*-butyl ((3*Z*,5*E*)-7-oxohepta-3,5-dien-1-yl)carbamate (108 mg, 0.48 mmol, 84%) **III.51** was isolated as a yellow liquid. Rf = 0.67 (Silica gel, Pentane/AcOEt 2:1).

[64] M.J.C. Ouairy ; M.J. Ferraz ; R.G. Boot ; M.P. Baggelaar ; M. van der Stelt ; M. Appelman ; G.A. van der Marel ; B.I. Florea ; J.M.F.G. Aerts ; H.S. Overkleeft, *Chem. Commun.*, **2015**, *51*, 6161-6163, Supporting Information



Procedure accordingly to ref. 67. In a flame dried bottom flask, *tert*-butyl ((3*Z*,5*E*)-7-hydroxyhepta-3,5-dien-1-yl)carbamate (290 mg, 1.28 mmol, 1.00 eq.) **III.45a** was dissolved in dry CH_2Cl_2 (6.38 mL, 0.20 M). Distilled triethylamine (0.62 mL, 4.47 mmol, 3.50 eq.) was added under nitrogen. A solution of SO_3-Pyr (711 mg, 4.47 mmol, 3.50 eq.) in dry DMSO (6.38 mL, 0.20 M (Amino-Alcohol)) was introduced via cannula at 0 °C. The reaction was stirred for 2 hours at 0 °C. After completion of the reaction (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 2:1, R_f (starting material) = 0.44, R_f (product) = 0.67), the mixture was quenched with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x). The combined organic layers were washed successively with water and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 40-63 µm) using Pentane/AcOEt (4:1 then 1:1) as eluent. *Tert*-butyl ((3*Z*,5*E*)-7-oxohepta-3,5-dien-1-yl)carbamate (210 mg, 0.93 mmol, 73%) **III.51** was isolated as a yellow liquid. Rf = 0.67 (Silica gel, Pentane/AcOEt 2:1).



$C_{12}H_{19}NO_3$
225,29
III.51

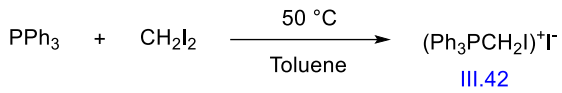
tert-butyl ((3*Z*,5*E*)-7-oxohepta-3,5-dien-1-yl)carbamate

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) **(3*Z*, 5*E*) :** 9.61 (dt, 1H, H-7, *J* = 0.6 Hz, *J* = 7.9 Hz), 7.41 (dd, 1H, H-5, *J* = 11.6 Hz, *J* = 15.2 Hz), 6.37 (t, 1H, H-4, *J* = 11.0 Hz), 6.17 (dd, 1H, H-6, *J* = 8.1 Hz, *J* = 15.2 Hz), 5.96 (dt, 1H, H-3, *J* = 8.0 Hz, *J* = 10.8 Hz), 4.60 (bs, 1H, NH, H-8), 3.25 (q, 2H, H-1, *J* = 6.2 Hz), 2.55 (q, 2H, H-2, *J* = 8.2 Hz), 1.43 (s, 9H, H-11) **(3*E*, 5*E*) :** 9.54 (d, 1H, H-7, *J* = 0.6 Hz, *J* = 8.0 Hz), 7.07 (dd, 1H, H-5, *J* = 10.6 Hz, *J* = 15.3 Hz), 6.33-6.41 (m, 1H, H-4), 6.20 (td, 1H, H-3, *J* = 7.4 Hz, *J* = 15.2 Hz), 6.09 (dd, 1H, H-6, *J* = 8.0 Hz, *J* = 15.3 Hz), 4.60 (bs, 1H, NH, H-8), 3.27 (q, 2H, H-1, *J* = 6.6 Hz), 2.42 (q, 2H, H-2, *J* = 6.7 Hz), 1.43 (s, 9H, H-11) **^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ (ppm) **(3*Z*, 5*E*) :** 194.0 (C7), 156.0 (C9), 139.6 (C3), 132.9 (C6), 128.9 (C4), 127.9 (C5), 79.6 (C10), 39.5 (C1), 29.5 (C2), 28.4

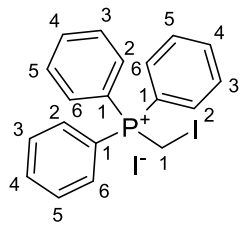
[67] G.A. Molander ; J.A.C. Romero, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 2631–2643

(3C, C11) **(3*E*, 5*E*) :** 194.1 (C7), 156.0 (C9), 152.2 (C5), 143.1 (C3), 131.5 (C6), 130.7 (C4), 79.6 (C10), 39.5 (C1), 33.9 (C2), 28.4 (3C, C11) **HRMS** (ESI+) m/z : calcd for $C_{12}H_{20}NO_3$ $[M+H]^+$: 226.1438 found 226.1434 (0.4 mDa) **IR (neat)** ν_{max} : cm^{-1} : 3333, 2921, 2851, 1677, 1633, 1517, 1462, 1365, 1249, 1162, 1098, 1017, 988, 860, 721 **R_f :** 0.39, 0.67, 0.73 (Pentane/AcOEt 4:1, 2:1, 1:1) (UV + $KMnO_4$) Yellow liquid.

7.2.9. Stork-Zhao salt synthesis



Procedure accordingly to ref. 83a and 86. In a flame dried bottom flask, diiodomethane (1.00 mL, 12.4 mmol, 1.30 eq.) was added dropwise, at room temperature under nitrogen, to a suspension of triphenylphosphine (2.50 g, 9.50 mmol, 1.00 eq.) in dry toluene (4.77 mL, 2.00 M). The mixture was stirred overnight at 50 °C. After completion of the reaction, the mixture was filtered, the solid was washed with toluene and dried under vacuum. (Iodomethyl)triphenylphosphonium iodide **III.42** was isolated as a white solid.



$C_{19}H_{17}I_2P$
530,12
III.42

(iodomethyl)triphenylphosphonium iodide

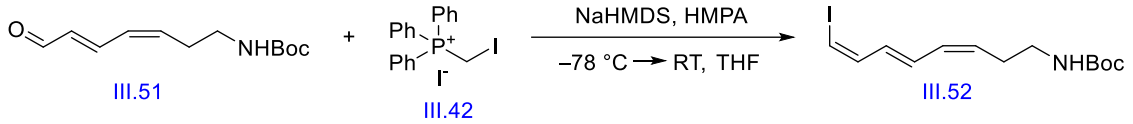
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$): δ (ppm) 7.76-7.96 (m, 15H, ArH), 5.09 (d, 2H, H-1, *J* = 8.8 Hz) **^{31}P NMR (162 MHz, DMSO-d$_6$):** δ (ppm) 23.7 (s, 1P) White solid. Complies with literature[151]

---

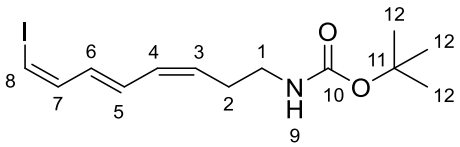
[86] M. Beshai ; B. Dhudshia ; R. Mills ; A.N. Thadani, *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 6794-6796, Supporting Information

[151] G. Barbe ; D. Chai ; B. Chen ; D. Guay ; E. Levesque ; J. Mancuso ; B. DeChristopher, *J. Org. Chem.*, **2020**, *85*, 6788–6793

7.2.10. Stork-Zhao reaction



Procedure accordingly to ref. 83c. In a flame dried bottom flask, a solution of NaHMDS (1.00 M in THF, 1.95 mL, 1.95 mmol, 2.20 eq.) was added dropwise, at 0 °C under nitrogen, to a suspension of (Ph_3PCH_2I)I (1.04 g, 1.95 mmol, 2.20 eq.) **III.42** in dry THF (13.0 mL, 0.15 M). The reaction mixture was allowed to warm up to room temperature and stirred for 5 minutes. The mixture was then cooled down to –78 °C. Distilled HMPA (1.70 mL, 9.77 mmol, 11.0 eq.) was added and the mixture was stirred at –78 °C for 15 minutes. A solution of *tert*-butyl ((3*Z*,5*E*)-7-oxohepta-3,5-dien-1-yl)carbamate (200 mg, 0.89 mmol, 1.00 eq.) **III.51** in dry THF (2.05 mL, 0.43 M) was added and the resulting mixture was stirred for 1 hour at –78 °C. The reaction mixture was allowed to warm up to room temperature. After completion of the reaction (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 4:1, R_f (starting material) = 0.39, R_f (product) = 0.90), the mixture was quenched with a saturated aqueous solution of NH_4Cl. The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (2 x). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 40-63 µm) using Pentane/AcOEt (25:1 then 15:1) as eluent. *Tert*-butyl ((3*Z*,5*E*,7*Z*)-8-iodoocta-3,5,7-trien-1-yl)carbamate (0.14 g, 0.40 mmol, 46%) **III.52** was isolated as a yellow/green oil with a (*Z*/*E*) ratio of 14/1*. Rf = 0.46 (Silica gel, Pentane/AcOEt 15:1).



$C_{13}H_{20}INO_2$
349,21
III.52

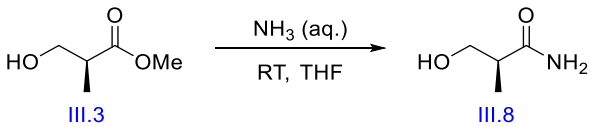
tert-butyl ((3*Z*,5*E*,7*Z*)-8-iodoocta-3,5,7-trien-1-yl)carbamate

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) **(3Z, 7Z) :** 6.73 (dd, 1H, H-7, *J* = 7.7 Hz, *J* = 9.8 Hz), 6.43 (dd, 1H, H-5, *J* = 10.6 Hz, *J* = 14.9 Hz), 6.25-6.27 (m, 1H, H-8), 6.14-6.22 (m, 1H, H-6), 6.00-6.11 (m, 1H, H-4), 5.69-5.82 (m, 1H, H-3), 4.54 (bs, 1H, NH, H-9), 3.20 (t, 2H, H-1, *J* =

* The 2 products were isolated separately.
[83c] K.C. Nicolaou ; G. Bellavance ; M. Buchman ; K.K. Pulukuri, *J. Am. Chem. Soc.*, **2017**, *139*, 15636-15639

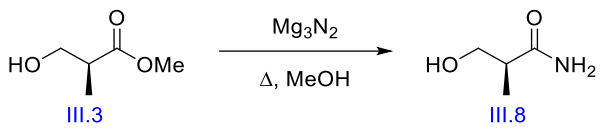
6.3 Hz), 2.24-2.34 (m, 2H, H-2), 1.43 (s, 9H, H-12) **(3*E*, 7*Z*) :** 7.02 (dd, 1H, H-7, *J* = 10.6 Hz, *J* = 14.3 Hz), 6.27-6.33 (m, 1H, H-8), 6.22-6.24 (m, 1H, H-5), 6.14-6.22 (m, 1H, H-4), 6.00-6.11 (m, 1H, H-6),5.69-5.82 (m, 1H, H-3), 4.54 (bs, 1H, NH, H-9), 3.20 (t, 2H, H-1, *J* = 6.3 Hz), 2.24-2.34 (m, 2H, H-2), 1.43 (s, 9H, H-12) **^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ (ppm) **(3*Z*, 7*Z*) :** 155.9 (C10), 138.3 ou 136.7 (C6), 138.3 (C7), 136.7 (C5), 133.8 (C3), 132.4 ou 131.9 (C4), 82.1 (C8), 78.5 (C11), 39.8 (C1), 33.6 (C2), 28.4 (3C, C12) **(3*E*, 7*Z*) :** 155.9 (C10), 145.2 (C7), 138.3 ou 136.7 (C4), 136.7 (C5), 133.2 (C3), 132.4 ou 131.9 (C6), 79.3 (C8), 78.5 (C11), 39.8 (C1), 33.6 (C2), 28.4 (3C, C12) **HRMS** (ESI+) m/z : calcd for $C_{13}H_{21}INO_2$ $[M+H]^+$: 350.0611 found 350.0613 (0.2 mDa) **IR (neat)** ν_{max} : cm^{-1} : 3347, 2976, 1687, 1506, 1453, 1391, 1365, 1248, 1163, 988, 864, 778, 691 **R_f :** 0.18, 0.46, 0.90 (Pentane/AcOEt 25:1, 15:1, 4:1) (UV + $KMnO_4$) Yellow/Green oil.

7.2.11. Amidification of the ester

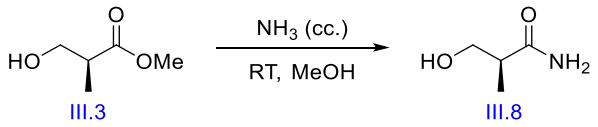


Procedure accordingly to ref. 57. In a bottom flask, (*S*)-Roche ester (0.19 mL, 1.69 mmol, 1.00 eq.) **III.3** was dissolved in THF (0.67 mL, 2.50 M). A solution of NH_3 (25% in water, 1.00 mL, 22.1 mmol, 13.4 eq.) was added at room temperature and the vessel was closed. The mixture was stirred 48 hours at room temperature. Every 20 hours, additional NH_3 (25% in water, 1.00 mL, 22.1 mmol, 13.4 eq.) was added at room temperature. After completion of the reaction (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 1:4, R_f (starting material) = 0.61, R_f (product) = 0), volatile components were evaporated under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 40-63 µm) using CH_2Cl_2/MeOH (9:1 then 4:1) as eluent. (*S*)-3-hydroxy-2-methylpropanamide (134 mg, 1.30 mmol, 77%) **III.8** was isolated as a white solid. Rf = 0.54 (Silica gel, CH_2Cl_2/MeOH 4:1).

[57] G. Samala ; P.B. Devi ; R. Nallangi ; J.P. Sridevi ; S. Saxena ; P. Yogeeswari ; D. Sriram, *Bioorg. Med. Chem.*, **2014**, *22*, 1938-1947



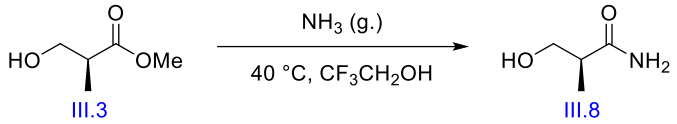
Procedure accordingly to ref. 56. In a flame dried sealed vessel, (*S*)-Roche ester (0.10 mL, 0.91 mmol, 1.00 eq.) **III.3** was dissolved in MeOH (3.00 mL, 0.30 M). Magnesium nitride (458 mg, 4.54 mmol, 5.00 eq.) was added in a single portion at 0 °C under nitrogen. The tube was directly closed and allowed to warm up to room temperature in a water bath. The mixture was stirred 1 hour at room temperature and then heated at 80 °C for 24 hours. After completion of the reaction (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 1:4, R_f (starting material) = 0.61, R_f (product) = 0), the mixture was allowed to cool down to room temperature and volatile components were evaporated under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 40-63 µm) using CH_2Cl_2/MeOH (9:1 then 4:1) as eluent. (*S*)-3-hydroxy-2-methylpropanamide (58.0 mg, 0.56 mmol, 31%) **III.8** was isolated as a white solid. Rf = 0.54 (Silica gel, CH_2Cl_2/MeOH 4:1).



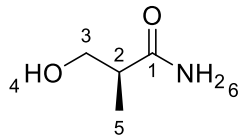
Procedure accordingly to ref. 55. In a bottom flask, (*S*)-Roche ester (1.90 mL, 1.69 mmol, 1.00 eq.) **III.3** was dissolved in a solution of NH_3 (2.00 M in methanol, 6.50 mL, 0.26 M) and the vessel was closed. The mixture was stirred 2 weeks at room temperature. Every 2 days, additional NH_3 (2.00 M in methanol, 6.50 mL, 0.26 M) was added. After completion of the reaction (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 1:4, R_f (starting material) = 0.61, R_f (product) = 0), ammonia was evaporated under vacuum. The mixture was extracted with CH_2Cl_2 (3 x). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum. The product **III.3** was directly used for the next step without further purification. The conversion was incomplete.

---

[56] G.E. Veitch ; K.L. Bridgwood ; S.V. Ley, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 3623–3625, Supporting Information
[55] X. Zheng ; M.A. Kerr, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 3777–3779, Supporting Information



Procedure accordingly to ref. 54. In a flame dried bottom flask, (*S*)-Roche ester (0.19 mL, 1.69 mmol, 1.00 eq.) **III.3** was dissolved in 2,2,2-trifluoroethanol (11.3 mL, 0.15 M) under nitrogen. The mixture was placed under NH_3 atmosphere and stirred at 40 °C. After completion of the reaction (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 1:4, R_f (starting material) = 0.61, R_f (product) = 0), the mixture was cooled down to room temperature and volatile components were evaporated under vacuum. The product **III.8** was directly used for the next step without further purification.



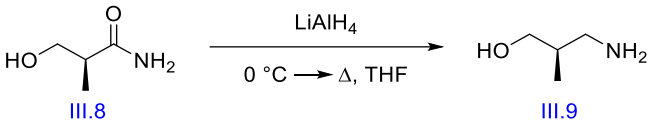
$C_4H_9NO_2$
103,12
III.8

(*S*)-3-hydroxy-2-methylpropanamide

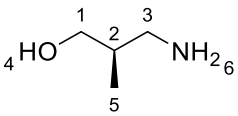
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$): δ (ppm) 7.20 (bs, 1H, NH, H-6), 6.72 (bs, 1H, NH, H-6), 4.59 (t, 1H, OH, H-4, *J* = 5.3 Hz), 3.49 (ddd, 1H, H-3, *J* = 5.5 Hz, *J* = 7.2 Hz, *J* = 10.3 Hz), 3.27 (ddd, 1H, H-3', *J* = 5.1 Hz, *J* = 6.3 Hz, *J* = 10.3 Hz), 2.32 (sx, 1H, H-2, *J* = 6.9 Hz), 0.94 (d, 3H, H-5, *J* = 7.0 Hz) **^{1}H NMR (400 MHz, D$_2$O):** δ (ppm) 3.59-3.73 (m, 2H, H-3), 2.59-2.69 (m, 1H, H-2), 1.10 (d, 3H, H-5, *J* = 7.1 Hz) **^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d$_6$):** δ (ppm) 176.6 (C1), 63.8 (C3), 42.4 (C2), 14.3 (C5) **R_f :** 0, 0.54 (Pentane/AcOEt 1:4, CH_2Cl_2/MeOH 4:1) (UV/$KMnO_4$) White solid. Complies with literature[152]

[54] Y.-Y. Yeung ; S. Hong ; E.J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 6310-6311, Supporting Information
[152] L. Garcia ; C. Claver ; M. Diéguez ; A.M. Masdeu-Bulto, *Chem. Commun.*, **2006**, *2*, 191–193, Supporting Information

7.2.12. Amide reduction



Procedure accordingly to ref. 153. In a flame dried sealed vessel, $LiAlH_4$ (1.28 g, 33.8 mmol, 4.00 eq.) was added to a suspension of (*S*)-3-hydroxy-2-methylpropanamide (870 mg, 8.44 mmol, 1.00 eq.) **III.8** in dry THF (35.0 mL, 0.24 M) at 0 °C under nitrogen. The tube was directly closed, allowed to warm up to room temperature and stirred for 2 hours. The reaction mixture was then stirred 46 hours under reflux (100 °C). After completion of the reaction (TLC control, eluent : CH_2Cl_2/MeOH 4:1, R_f (starting material) = 0.54, R_f (product) = 0), the mixture was cooled down to 0 °C and diluted with THF. Chilled water (1.28 mL), a solution of NaOH (15% in water, 1.28 mL) and chilled H_2O (3.84 mL) were successively added dropwise, with vigorous stirring. The solution was then stirred at room temperature until effervescence had ceased and the grey powder had turned white (2 hours). The solution was filtered through a pad of Celite®, washed with THF and a little amount of water and volatile components were evaporated under vacuum. The product **III.9** was directly used for the next step without further purification.



$C_4H_{11}NO$
89,14
III.9

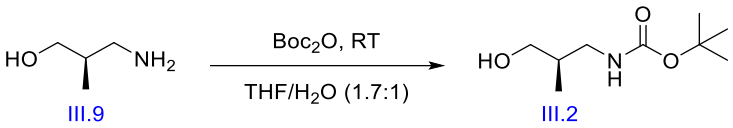
(*R*)-3-amino-2-methylpropan-1-ol

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O): δ (ppm) 3.50 (dd, 2H, H-1, *J* = 2.5 Hz, *J* = 6.3 Hz), 2.80 (dd, 1H, H-3, *J* = 6.2 Hz, *J* = 12.8 Hz), 2.62 (dd, 1H, H-3', *J* = 7.2 Hz, *J* = 12.8 Hz), 1.82 (sx, 1H, H-2, *J* = 6.7 Hz), 0.91 (d, 3H, H-5, *J* = 6.9 Hz) **^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):** δ (ppm) 5.10 (bs, 2H, NH_2, H-6), 3.67-3.76 (m, 2H, H-1), 2.96-3.06 (m, 1H, H-3), 2.62-2.74 (m, 1H, H-3'), 1.77-1.88 (m, 1H, H-2), 0.83 (d, 3H, H-5, *J* = 6.9 Hz) **^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ (ppm) 70.4 (C1), 48.9 (C3), 36.4 (C2), 14.8 (C5) **IR (neat)** ν_{max} : cm^{-1} : 3285, 2930, 2876, 1667, 1568,

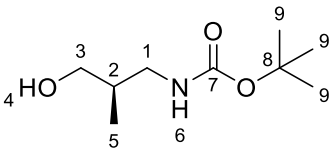
[153] S.M. Wilkinson ; H. Gunosewoyo ; M.L. Barron ; A. Boucher ; M. McDonnell ; P. Turner ; D.E. Morrison ; M.R. Bennett ; I.S. McGregor ; L.M. Rendina ; M. Kassiou, *ACS Chem. Neurosci.*, **2014**, *5*, 335–339, Supporting Information

1415, 1033, 986, 941, 659 **Rf :** 0 (CH_2Cl_2/MeOH 4:1) ($KMnO_4$, not UV visible) Yellow oil. Complies with literature[154]

7.2.13. Amine boc protection



Procedure accordingly to ref. 61. In a bottom flask, (*R*)-3-amino-2-methylpropan-1-ol (1.62 g, 18.1 mmol, 1.00 eq.) **III.9** was dissolved in a mixture of THF/H_2O (1:1, 13.7 mL/13.7 mL, 1.33 M). A solution of Boc_2O (3.97 g, 18.1 mmol, 1.00 eq.) in THF (9.10 mL, 2.00 M) was added dropwise at room temperature. The reaction mixture was then stirred overnight at room temperature. After completion of the reaction (TLC control, eluent : CH_2Cl_2/MeOH 4:1, R_f (starting material) = 0), volatile components were evaporated under vacuum, and the residue was taken up in AcOEt. The solution was washed successively (2 x) with a solution of citric acid (0.50 M), water, and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 40-63 µm) using Pentane/AcOEt (1:1) as eluent. *Tert*-butyl (*R*)- (3-hydroxy-2-methylpropyl) carbamate (1.81 g, 9.57 mmol, 53% over 3 steps) **III.2** was isolated as a colorless oil. Rf = 0.45 (Silica gel, Pentane/AcOEt 3:2).



$C_9H_{19}NO_3$
189,26
III.2

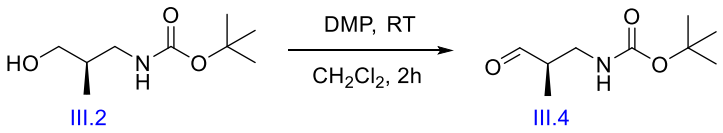
tert-butyl (*R*)-(3-hydroxy-2-methylpropyl)carbamate

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 4.79 (bs, 1H, NH, H-6), 3.51-3.59 (m, 1H, H-3), 3.17-3.38 (m, 3H, H-3' + H-1), 3.00-3.08 (m, 1H, OH, H-4), 1.71-1.81 (m, 1H, H-2), 1.45 (s, 9H, H-9), 0.88 (d, 3H, H-5, *J* = 6.9 Hz) **^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ (ppm) 156.1 (C7), 80.2 (C8), 64.6 (C3), 42.8 (C1), 36.7 (C2), 28.7 (3C, C9), 14.7 (C5) **HRMS** (ESI+) m/z : calcd for $C_9H_{20}NO_3$ $[M+H]^+$: 190.1438 found 190.1432 (0.6 mDa) **IR (neat)** ν_{max} : cm^{-1} : 3342, 2975,

[154] S.R. Angle ; D.S. Belanger, *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 4361–4368, Supporting Information
[61] B.H. Lee ; M.J. Miller, *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 24-31

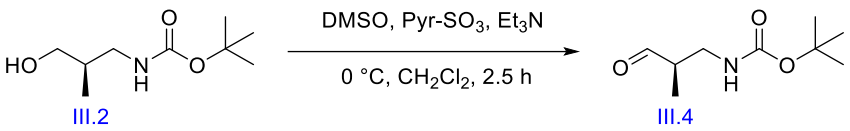
2931, 1683, 1516, 1455, 1392, 1366, 1278, 1250, 1167, 1037, 988, 944, 888, 858, 782, 761 Data obtained : **[α]D** = –13.5 (*c* = 2.38, $CHCl_3$, 24 °C) Literature data : **[α]D** = –12.9 (*c* = 1.93, $CHCl_3$, 22 °C) **Rf :** 0.45, 0.48, 0.68 (Pentane/AcOEt 3:2, 1:1, 1:4) ($KMnO_4$, not UV visible) Colorless oil. Complies with literature[155, 156]

7.2.14. Oxidation of alcohol to aldehyde

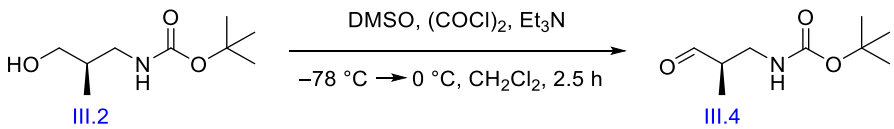


Procedure accordingly to ref. 64. In a flame dried bottom flask, *tert*-butyl (*R*)-(3-hydroxy-2-methylpropyl) carbamate (120 mg, 0.64 mmol, 1.00 eq.) **III.2** was dissolved in dry CH_2Cl_2 (1.36 mL, 0.47 M). DMP (404 mg, 0.70 mmol, 1.50 eq.) was added in a single portion at room temperature under nitrogen. The reaction mixture was then stirred 2 hours at room temperature. After completion of the reaction (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 3:2, R_f (starting material) = 0.45, R_f (product) = 0.76), a mixture of saturated aqueous solution of $NaHCO_3/Na_2S_2O_3$ (1:1, 2.80 mL/2.80 mL) was added slowly and the mixture was extracted with CH_2Cl_2 (3 x). The combined organic layers were washed successively with water and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 40-63 µm) using Pentane/AcOEt (6:1) as eluent. *Tert*-butyl (*R*)-(2-methyl-3-oxopropyl) carbamate (27.4 mg, 0.15 mmol, 23%) **III.4** was isolated as a colorless oil. Rf = 0.76 (Silica gel, Pentane/AcOEt 3:2).

[155] I. Ibrahem ; G.-L. Zhao ; A. Córdova, *Chem. Eur. J.*, **2007**, *13*, 683–688, Supporting Information
[156] J.D. White ; J. Hong ; L.A. Robarge, *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 6206-6216
[64] M.J.C. Ouairy ; M.J. Ferraz ; R.G. Boot ; M.P. Baggelaar ; M. van der Stelt ; M. Appelman ; G.A. van der Marel ; B.I. Florea ; J.M.F.G. Aerts ; H.S. Overkleeft, *Chem. Commun.*, **2015**, *51*, 6161-6163, Supporting Information



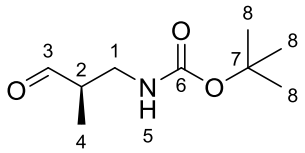
Procedure accordingly to ref. 67. In a flame dried bottom flask, *tert*-butyl (*R*)-(3-hydroxy-2-methylpropyl) carbamate (1.65 g, 8.70 mmol, 1.00 eq.) **III.2** was dissolved in dry CH_2Cl_2 (43.5 mL, 0.20 M). Triethylamine (4.25 mL, 30.5 mmol, 3.50 eq.) was added under nitrogen. A solution of SO_3-Pyr (4.85 g, 30.5 mmol, 3.50 eq.) in DMSO (43.5 mL, 0.20 M (Amino-Alcohol)) was introduced via cannula at 0 °C. The reaction was stirred for 2.5 hours at 0 °C. After completion of the reaction (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 3:2, R_f (starting material) = 0.45, R_f (product) = 0.76), the mixture was quenched with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x). The combined organic layers were washed successively with water, brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 40-63 µm) using Pentane/AcOEt (6:1) as eluent. *Tert*-butyl (*R*)-(2-methyl-3-oxopropyl) carbamate (1.43 g, 7.63 mmol, 88%) **III.4** was isolated as a colorless oil with a *ee* = 95%. Rf = 0.76 (Silica gel, Pentane/AcOEt 3:2).



Procedure accordingly to ref. 68. In a flame dried bottom flask, distilled oxalyl chloride (0.13 mL, 1.48 mmol, 1.40 eq.) was dissolved in dry CH_2Cl_2 (1.14 mL, 1.30 M). A solution of dry DMSO (0.30 mL, 4.23 mmol, 4.00 eq.) in dry CH_2Cl_2 (3.50 mL, 1.20 M) was added dropwise at –78 °C under nitrogen. The reaction mixture was stirred 30 minutes at –78 °C. A solution of *tert*-butyl (*R*)-(3-hydroxy-2-methylpropyl) carbamate (200 mg, 1.06 mmol, 1.00 eq.) **III.2** in dry CH_2Cl_2 (0.88 mL, 1.20 M) was added dropwise, and the reaction mixture was stirred for 30 minutes at –78 °C. Finally, distilled triethylamine (0.74 mL, 5.29 mmol, 5.00 eq.) was added dropwise and the reaction mixture was allowed to warm up slowly to 0 °C and stirred for 2.50 hours. After completion of the reaction (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 3:2, R_f (starting

[67] G.A. Molander ; J.A.C. Romero, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 2631–2643
[68] H. Ohno ; H. Hamaguchi ; Y. Takeoka ; T. Tanaka, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 15255-15266, Supporting Information

material) = 0.45, R_f (product) = 0.76), the mixture was quenched with water. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x). The combined organic layers were washed successively with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$, brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 40-63 µm) using Pentane/AcOEt (6:1) as eluent. *tert*-Butyl (*R*)-(2-methyl-3-oxopropyl) carbamate (150 mg, 0.80 mmol, 76%) **III.4** was isolated as a colorless oil. Rf = 0.76 (Silica gel, Pentane/AcOEt 3:2).



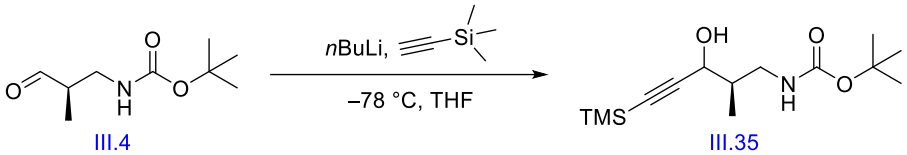
$C_9H_{17}NO_3$
187,24
III.4

tert-butyl (*R*)-(2-methyl-3-oxopropyl)carbamate

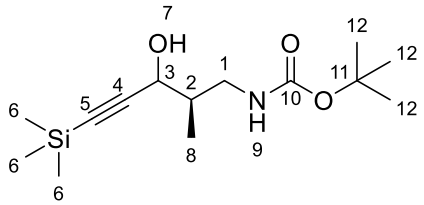
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 9.68 (d, 1H, H-3, *J* = 0.9 Hz), 4.84 (s, 1H, NH, H-5), 3.24-3.40 (m, 2H, H-1), 2.57-2.68 (m, 1H, H-2), 1.42 (s, 9H, H-8), 1.14 (d, 3H, H-4, *J* = 7.4 Hz) **^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ (ppm) 204.0 (C3), 155.9 (C6), 79.5 (C7), 47.3 (C1), 40.7 (C2), 28.4 (3C, C8), 11.3 (C4) **HRMS** (ESI+) m/z : calcd for $C_9H_{18}NO_3$ $[M+H]^+$: 188.1281 found 188.1282 (0.1 mDa) **IR (neat)** ν_{max} : cm^{-1} : 3356, 2977, 2933, 1689, 1512, 1455, 1392, 1366, 1250, 1165, 1039, 992, 917, 858, 782 Data obtained : **$[\alpha]_D$** = 19.3 (*c* = 2.07, $CHCl_3$, 23.3 °C) Literature data : **$[\alpha]_D$** = 26.5 (*c* = 1.5, $CHCl_3$, 24 °C for 94% ee) **HPLC chirale :** column AS-H Hexane/*i*PrOH 98:2 – 1 mL/minute – t_R = 17.4 min. (min.) ; t_R = 18.8 min. (maj.) *ee* = 95% **R_f :** 0.38, 0.61, 0.76 (Pentane/AcOEt 6:1, 4:1, 3:2) ($KMnO_4$ or PAN, slightly UV visible) Colorless oil. Complies with literature[157, 52]

[157] X. Zhang ; B. Cao ; S. Yu ; X. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, 4047–4050, Supporting Information
[52] J.P. Burke ; M. Sabat ; D.A. Iovan ; W.H. Myers ; J.J. Chruma, *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 3192–3195, Supporting Information

7.2.15. TMS Acetylene introduction



Procedure accordingly to ref. 158. In a flame dried bottom flask, trimethylsilylacetylene (3.37 mL, 23.7 mmol, 3.06 eq.) was dissolved in dry THF (36.4 mL, 0.65 M) at –78 °C. A solution of *n*-BuLi (1.60 M in hexane, 14.8 mL, 23.7 mmol, 3.06 eq.) was added dropwise at –78 °C under nitrogen. The reaction mixture was stirred 30 minutes at –78 °C, allowed to warm up slowly to room temperature, stirred for 5 minutes and then cooled down to –78 °C. A solution of *tert*-butyl (*R*)-(2-methyl-3-oxopropyl) carbamate (1.45 g, 7.74 mmol, 1.00 eq.) **III.4** in dry THF (3.30 mL, 2.35 M) was added dropwise and the mixture was stirred overnight at –78 °C. After completion of the reaction (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 4:1, R_f (starting material) = 0.61, R_f (product) = 0.84), the mixture was quenched at 0 °C with water and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 40-63 µm) using Pentane/AcOEt (10:1 then 6:1) as eluent. *Tert*-butyl ((2*R*)-3-hydroxy-2-methyl-5-(trimethylsilyl)pent-4-yn-1-yl)carbamate (1.37 g, 6.42 mmol, 83%) **III.35** was isolated as a white solid. Rf = 0.38 (Silica gel, Pentane/AcOEt 5:1).



$C_{14}H_{27}NO_3Si$
285,46
III.35

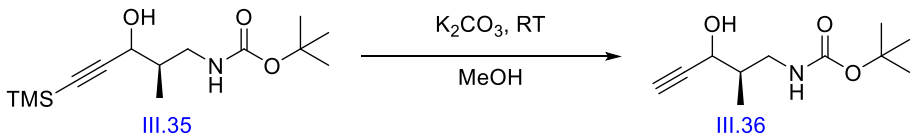
tert-butyl ((2*R*)-3-hydroxy-2-methyl-5-(trimethylsilyl)pent-4-yn-1-yl)carbamate

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) **1st diastereoisomer :** 4.91 (bs, 1H, NH, H-9), 4.44 (t, 1H, H-3, *J* = 4.1 Hz), 3.44-3.54 (m, 1H, H-1), 3.09-3.13 (m, 1H, OH, H-7), 3.06-3.09 (m, 1H, H-1'), 1.81-1.95 (m, 1H, H-2), 1.43 (s, 9H, H-12), 1.01 (d, 3H, H-8, *J* = 1.8 Hz), 0.17 (s, 9H, H-6) **2nd diastereoisomer :** 4.91 (bs, 1H, NH, H-9), 4.10-4.17 (m, 1H, H-3), 3.44-3.54 (m, 1H,

[158] M. Markovič ; P. Lopatka ; P. Koóš ; T. Gracza, *Synthesis*, **2014**, *46*, 817-821

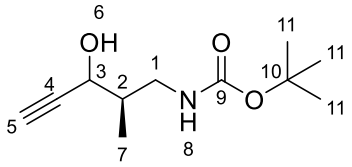
OH, H-7), 3.44-3.54 (m, 1H, H-1), 3.22-3.31 (m, 1H, H-1'), 2.96-3.05 (m, 1H, H-1), 1.81-1.95 (m, 1H, H-2), 1.43 (s, 9H, H-12), 1.01 (d, 3H, H-8, *J* = 1.8 Hz), 0.17 (s, 9H, H-6) **^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ (ppm) **1st diastereoisomer :** 157.1 (C10), 105.6 (C4), 90.2 (C5), 79.8 (C11), 64.0 (C3), 42.6 (C1), 40.5 (C2), 28.4 (3C, C12), 12.3 (C8), 0.1 (3C, C6) **2nd diastereoisomer :** 157.1 (C10), 105.6 (C4), 90.2 (C5), 79.8 (C11), 65.3 (C3), 42.6 (C1), 40.0 (C2), 28.4 (3C, C12), 14.3 (C8), 0.1 (3C, C6) **HRMS** (ESI+) m/z : calcd for $C_{14}H_{28}NO_3Si$ $[M+H]^+$: 286.1833 found 286.1845 (1.2 mDa) **IR (neat)** ν_{max} : cm^{-1} : 3303, 2965, 2180, 1669, 1521, 1453, 1392, 1365, 1286, 1249, 1167, 1003, 990, 980, 913, 837, 785, 758, 698, 626 Data obtained : **$[\alpha]_D$** = –12.5 (*c* = 2.24, $CHCl_3$, 24.7 °C) **PF =** 68-72 °C **R_f :** 0.09, 0.14, 0.38, 0.84 (Pentane/AcOEt 10:1, 6:1, 5:1, 4:1) ($KMnO_4$, not UV visible) White solid.

7.2.16. Propargylic alcohol formation



Procedure accordingly to ref. 150. In a bottom flask, *tert*-butyl ((2*R*)-3-hydroxy-2-methyl-5-(trimethylsilyl)pent-4-yn-1-yl)carbamate l (2.20 g, 7.71 mmol, 1.00 eq.) **III.35** was dissolved in MeOH (32.6 mL, 0.71 M (K_2CO_3)). K_2CO_3 (3.20 g, 23.1 mmol, 3.00 eq.) was added and the mixture was stirred overnight at room temperature. After completion of the reaction (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 4:1, R_f (starting material) = 0.84, R_f (product) = 0.46), the mixture was diluted with water and CH_2Cl_2 and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 40-63 µm) using Pentane/AcOEt (6:1 then 4:1) as eluent. *Tert*-butyl ((2*R*)-3-hydroxy-2-methylpent-4-yn-1-yl)carbamate (1.37 g, 6.42 mmol, 83% over 2 steps) **III.36** was isolated as a colorless oil. Rf = 0.46 (Silica gel, Pentane/AcOEt 4:1).

[150] J. Brioche ; C. Meyer ; J. Cossy, *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 1626-1629, Supporting Information

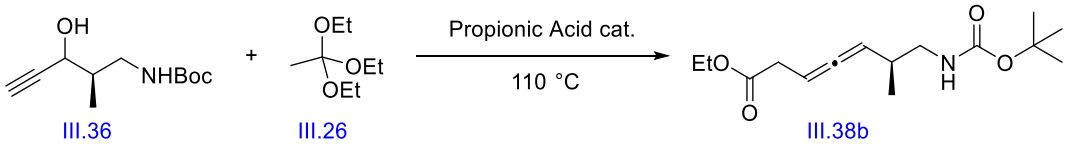


$C_{11}H_{19}NO_3$
213,28
III.36

tert-butyl ((2*R*)-3-hydroxy-2-methylpent-4-yn-1-yl)carbamate

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) **<u>1st diastereoisomer :</u>** 5.10 (bs, 1H, NH, H-8), 4.24-4.29 (m, 1H, OH, H-6), 4.10-4.13 (m, 1H, H-3), 3.28-3.36 (m, 1H, H-1), 2.98-3.08 (m, 1H, H-1'), 2.39-2.41 (m, 1H, H-5), 1.79-1.90 (m, 1H, H-2), 1.37 (s, 9H, H-11), 0.96 (d, 3H, H-7, *J* = 7.0 Hz) **<u>2nd diastereoisomer :</u>** 5.19 (bs, 1H, NH, H-8), 4.36-4.42 (m, 1H, H-3), 3.96-4.03 (m, 1H, OH, H-6), 3.14-3.23 (m, 1H, H-1), 2.98-3.08 (m, 1H, H-1'), 2.39-2.41 (m, 1H, H-5), 1.79-1.90 (m, 1H, H-2), 1.37 (s, 9H, H-11), 0.94 (d, 3H, H-7, *J* = 7.0 Hz) **^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ (ppm) **<u>1st diastereoisomer :</u>** 157.4 (C9), 83.4 (C4), 79.7 (C10), 73.4 (C5), 64.6 (C3), 42.6 (C1), 39.6 (C2), 28.4 (3C, C11), 14.2 (C7) **<u>2nd diastereoisomer :</u>** 157.4 (C9), 83.9 (C4), 79.7 (C10), 73.7 (C5), 63.5 (C3), 42.6 (C1), 40.3 (C2), 28.4 (3C, C11), 12.7 (C7) **HRMS** (ESI+) m/z : calcd for $C_{11}H_{20}NO_3$ $[M+H]^+$: 214.1438 found 214.1454 (1.6 mDa) **IR (neat)** ν_{max} : cm^{-1} : 3339, 2974, 2929, 1683, 1517, 1455, 1392, 1366, 1275, 1249, 1163, 1035, 992, 913, 859, 781, 762 **R_f :** 0.17, 0.46 (Pentane/AcOEt 6:1, 4:1) ($KMnO_4$, not UV visible) Colorless oil.

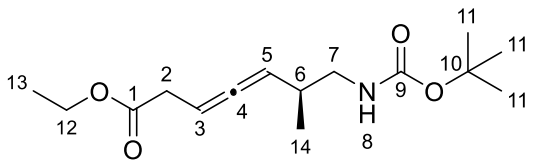
<u>7.2.17. Johnson-Claisen rearrangement</u>



Procedure accordingly to ref. 72 and 73. In a flame dried bottom flask fitted with a reflux condenser, *tert*-butyl ((2*R*)-3-hydroxy-2-methylpent-4-yn-1-yl)carbamate (1.37 g, 6.42 mmol, 1.00 eq.) **III.36** was dissolved in triethyl orthoacetate (7.85 mL, 42.8 mmol, 6.67 eq.) **III.26**. One drop of propionic acid was added under nitrogen and the reaction mixture was stirred 2 days at 110 °C. Every 10 h, additional triethyl orthoacetate (2.00 mL, 10.9 mmol, 1.70 eq.) **III.26** and one drop of propionic acid were added at room temperature. After completion of the

[72] M. Georgy ; P. Lesot ; J.-M. Campagne, *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 3543-3549
[73] S. Tsuboi ; T. Masuda ; S. Mimura ; A. Takeda, *Org. Synth.*, **1988**, *66*, 22

reaction (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 4:1, R_f (starting material) = 0.46, R_f (product) = 0.86), the mixture was cooled down to room temperature and volatile components were evaporated under vacuum. The residue was purified by column chromatography (Neutral Alumina) using Pentane/AcOEt (15:1 then 9:1) as eluent. Ethyl (6*S*)-7-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-6-methylhepta-3,4-dienoate (1.24 g, 4.96 mmol, 77%) **III.38b** was isolated as a colorless oil. Rf = 0.73 (Silica gel, Pentane/AcOEt 9:1).

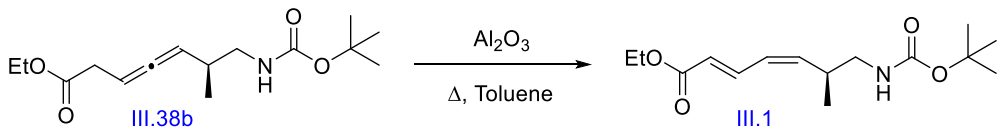


$C_{15}H_{25}NO_4$
283,37
III.38b

ethyl (6*S*)-7-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-6-methylhepta-3,4-dienoate

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 5.27-5.34 (m, 1H, H-3), 5.10-5.19 (m, 1H, H-5), 4.79 (bs, 1H, NH, H-8), 4.16 (q, 2H, H-12, *J* = 7.1 Hz), 3.09-3.18 (m, 2H, H-7), 3.03 (dd, 3H, H-2 + H-7', *J* = 2.8 Hz, *J* = 7.2 Hz), 2.31-2.42 (m, 1H, H-6), 1.44 (s, 9H, H-11), 1.27 (t, 3H, H-13, *J* = 7.1 Hz), 1.01 (d, 3H, H-14, *J* = 6.8 Hz) **^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ (ppm) 204.5 (C4), 171.4-171.5 (C1), 156.1 (C9), 95.5 (C5), 85.5-85.7 (C3), 79.3 (C10), 60.8-60.9 (C12), 46.0 (C2), 34.9 (C7), 34.1 (C6), 28.4 (3C, C11), 17.9 (C14), 14.3 (C13) **HRMS** (ESI+) m/z : calcd for $C_{15}H_{25}NO_4Na$ $[M+Na]^+$: 306.1681 found 306.1688 (0.7 mDa) **IR (neat)** ν_{max} : cm^{-1} : 3374, 2976, 2931, 1967, 1696, 1514, 1454, 1391, 1366, 1323, 1247, 1160, 1036, 987, 943, 866, 780 **R_f :** 0.46, 0.73, 0.86 (Pentane/AcOEt 15:1, 9:1, 4:1) ($KMnO_4$ + UV) Colorless oil.

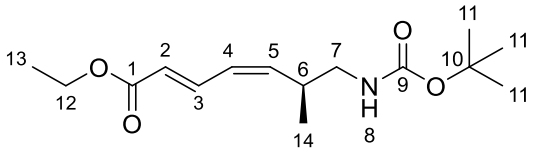
7.2.18. Allene isomerization



Procedure accordingly to ref. 72 and 73. In a bottom flask connected to a P_2O_5 trap, weakly basic alumina (Brockmann I type, Aldrich, 729 mg, 7.15 mmol, 5.00 eq.) was heated under vacuum with a heatgun in order to remove the water . This procedure was done twice. The mixture was then cooled down to room temperature and placed under nitrogen atmosphere. A

[72] M. Georgy ; P. Lesot ; J.-M. Campagne, *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 3543-3549
[73] S. Tsuboi ; T. Masuda ; S. Mimura ; A. Takeda, *Org. Synth.*, **1988**, *66*, 22

solution of ethyl (6*S*)-7-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-6-methylhepta-3,4-dienoate (385 mg, 1.43 mmol, 1.00 eq.) **III.38b** in dry toluene (7.65 mL, 0.19 M) was added. The resulting suspension was vigorously stirred under reflux (110 °C) for 30 minutes. After completion of the reaction (^{1}H NMR control), the mixture was filtered, washed with CH_2Cl_2 and concentrated under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 40-63 µm) using Pentane/AcOEt (15:1 then 9:1) as eluent. Ethyl (*S*,2*E*,4*Z*)-7-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-6-methylhepta-2,4-dienoate (259 mg, 0.96 mmol, 67%) **III.1** was isolated as a colorless oil. Rf = 0.73 (Silica gel, Pentane/AcOEt 9:1).

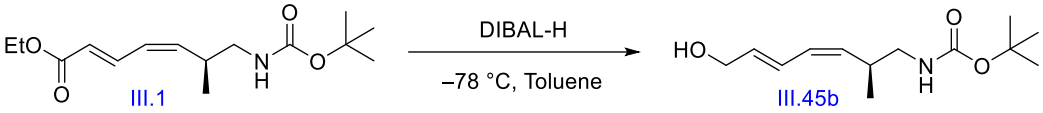


$C_{15}H_{25}NO_4$
283,37
III.1

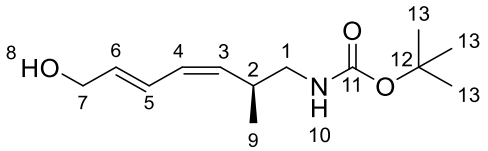
ethyl (*S*,2*E*,4*Z*)-7-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-6-methylhepta-2,4-dienoate

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.53 (ddd, 1H, H-3, *J* = 1.0 Hz, *J* = 11.6 Hz, *J* = 15.2 Hz), 6.16 (t, 1H, H-4, *J* = 11.4 Hz), 5.90 (d, 1H, H-2, *J* = 15.2 Hz), 5.59 (t, 1H, H-5, *J* = 10.1 Hz), 4.53 (bs, 1H, NH, H-8), 4.20 (qd, 2H, H-12, *J* = 1.5 Hz, *J* = 7.1 Hz), 3.22-3.30 (m, 1H, H-7), 2.90-3.03 (m, 2H, H-7'+ H-6), 1.41 (s, 9H, H-11), 1.29 (t, 3H, H-13, *J* = 7.2 Hz), 1.02 (d, 3H, H-14, *J* = 6.3 Hz) **^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ (ppm) 167.0 (C1), 155.9 (C9), 143.5 (C5), 139.0 (C3), 127.5 (C4), 122.5 (C2), 79.3 (C10), 60.4 (C12), 46.1 (C4), 33.8 (C6), 28.4 (3C, C11), 18.2 (C14), 14.3 (C13) **HPLC chirale :** column IC Hexane/iPrOH 98:2 – 1 mL/minute – t_R = 31.610 min. (min.) ; t_R = 37.798 min. (maj.) **R_f :** 0.46, 0.73, 0.86 (Pentane/AcOEt 15:1, 9:1, 4:1) ($KMnO_4$ + UV) Colorless oil.

7.2.19. Reduction of the ester



Procedure accordingly to ref. 85. In a flame dried bottom flask, ethyl (*S*,2*E*,4*Z*)-7-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-6-methylhepta-2,4-dienoate (362 mg, 1.35 mmol, 1.00 eq.) **III.1** was dissolved in dry toluene (8.40 mL, 0.16 M). A solution of DIBAL-H (1.00 M in hexane, 2.96 mL, 2.96 mmol, 2.20 eq.) was added dropwise at –78 °C under nitrogen. The reaction mixture was stirred overnight at –78 °C. After completion of the reaction (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 4:1, R_f (starting material) = 0.86, R_f (product) = 0.24), the mixture was quenched cautiously with methanol, followed by 8.40 mL of a saturated aqueous solution of Rochelle salt (0.29 g/mL). The mixture was stirred rapidly for 1 hour at room temperature until two clear layers are formed. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 40-63 µm) using Pentane/AcOEt (6:1 then 4:1) as eluent. *Tert*-butyl ((*S*,3*Z*,5*E*)-7-hydroxy-2-methylhepta-3,5-dien-1-yl)carbamate (240 mg, 0.99 mmol, 74%) **III.45b** was isolated as a yellowish oil. Rf = 0.24 (Silica gel, Pentane/AcOEt 4:1).



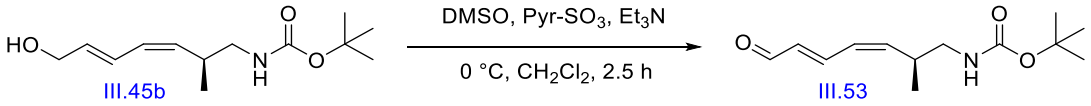
$C_{13}H_{23}NO_3$
241,33
III.45b

tert-butyl ((*S*,3*Z*,5*E*)-7-hydroxy-2-methylhepta-3,5-dien-1-yl)carbamate

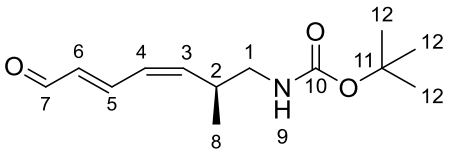
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 6.51 (t, 1H, H-5, *J* = 12.2 Hz), 6.06 (t, 1H, H-4, *J* = 10.9 Hz), 5.85 (td, 1H, H-6, *J* = 5.8 Hz, *J* = 15.0 Hz), 5.18 (t, 1H, H-3, *J* = 10.0 Hz), 4.57 (bs, 1H, NH, H-10), 4.13-4.22 (m, 2H, H-7), 3.09-3.20 (m, 1H, H-1), 2.76-2.88 (m, 2H, H-1'+ H-2), 2.01 (bs, 1H, OH, H-8), 1.42 (s, 9H, H-13), 0.98 (d, 3H, H-9, *J* = 6.4 Hz) **R_f :** 0.05, 0.12, 0.24 (Pentane/AcOEt 10:1, 6:1, 4:1) ($KMnO_4$ + UV) Yellowish oil.

[85] J. McNulty ; I.V.J. Still, *Synth. Commun.*, **1992**, *22*, 979-985

7.2.20. Oxidation of the alcohol



Procedure accordingly to ref. 67. In a flame dried bottom flask, *tert*-butyl ((*S*,3*Z*,5*E*)-7-hydroxy-2-methylhepta-3,5-dien-1-yl)carbamate (240 mg, 0.99 mmol, 1.00 eq.) **III.45b** was dissolved in dry CH_2Cl_2 (4.97 mL, 0.20 M). Triethylamine (0.49 mL, 3.48 mmol, 3.50 eq.) was added under nitrogen. A solution of SO_3-Pyr (554 mg, 3.48 mmol, 3.50 eq.) in DMSO (4.97 mL, 0.20 M (Amino-Alcohol)) was introduced via cannula at 0 °C. The reaction was stirred for 2.50 hours at 0 °C. After completion of the reaction (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 4:1, R_f (starting material) = 0.24, R_f (product) = 0.75), the mixture was quenched with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x). The combined organic layers were washed successively with water and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 40-63 µm) using Pentane/AcOEt (9:1 then 6:1) as eluent. *tert*-Butyl ((*S*,3*Z*,5*E*)-2-methyl-7-oxohepta-3,5-dien-1-yl)carbamate (189 mg, 0.79 mmol, 78%) **III.53** was isolated as a yellow oil. Rf = 0.63 (Silica gel, Pentane/AcOEt 9:1).



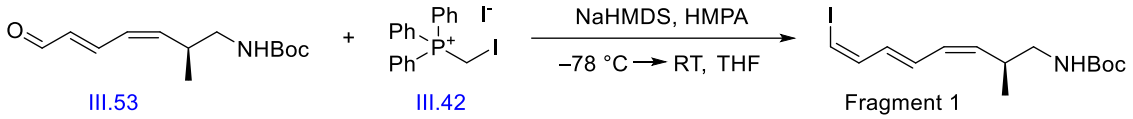
$C_{13}H_{21}NO_3$
239,32
III.53

tert-butyl ((*S*,3*Z*,5*E*)-2-methyl-7-oxohepta-3,5-dien-1-yl)carbamate

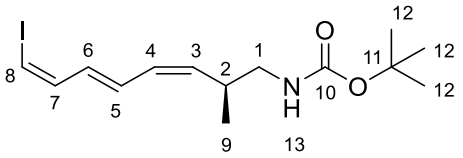
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 9.59 (d, 1H, H-7, *J* = 8.0 Hz), 7.41 (dd, 1H, H-5, *J* = 11.7 Hz, *J* = 14.9 Hz), 6.31 (t, 1H, H-4, *J* = 11.2 Hz), 6.16 (tdd, 1H, H-6, *J* = 0.6 Hz, *J* = 8.0 Hz, *J* = 15.2 Hz), 5.75 (t, 1H, H-3, *J* = 10.5 Hz), 4.62 (bs, 1H, NH, H-9), 3.24-3.33 (m, 1H, H-1), 3.02-3.13 (m, 1H, H-2), 2.85-2.96 (m, 1H, H-1'), 1.43 (s, 9H, H-12), 1.08 (d, 3H, H-8, *J* = 6.6 Hz) **R_f :** 0.63, 0.71, 0.75 (Pentane/AcOEt 9:1, 6:1, 4:1) ($KMnO_4$/UV) Yellow oil.

[67] G.A. Molander ; J.A.C. Romero, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 2631–2643

7.2.21. Stork-Zhao reaction



Procedure accordingly to ref. 83c. In a flame dried bottom flask, a solution of NaHMDS (1.00 M in THF, 1.74 mL, 1.74 mmol, 2.20 eq.) was added dropwise, at 0 °C under nitrogen, to a suspension of (Ph_3PCH_2I)I (0.92 g, 1.74 mmol, 2.20 eq.) **III.42** in dry THF (11.6 mL, 0.15 M). The reaction mixture was allowed to warm up to room temperature and stirred for 5 minutes. The mixture was then cooled down to –78 °C. Distilled HMPA (1.51 mL, 8.68 mmol, 11.0 eq.) was added and the mixture was stirred at –78 °C for 15 minutes. A solution of *tert*-butyl ((*S*,3*Z*,5*E*)-2-methyl-7-oxohepta-3,5-dien-1-yl)carbamate (189 mg, 0.79 mmol, 1.00 eq.) **III.53** in dry THF (1.82 mL, 0.43 M) was added and the resulting mixture was stirred for 1 hour at –78 °C. The reaction mixture was allowed to warm up to room temperature and stirred for 3 hours. After completion of the reaction (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 9:1, R_f (starting material) = 0.63), the mixture was quenched with a saturated aqueous solution of NH_4Cl. The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (2 x). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 40-63 µm) using Pentane/AcOEt (100:0, 25:1 then 15:1) as eluent. *Tert*-butyl ((*S*,3*Z*,5*E*,7*Z*)-8-iodo-2-methylocta-3,5,7-trien-1-yl)carbamate (0.16 g, 0.43 mmol, 54%) was isolated as a yellow/green oil with a (*Z*/*E*) ratio of 14/1.



$C_{14}H_{22}INO_2$
363,24

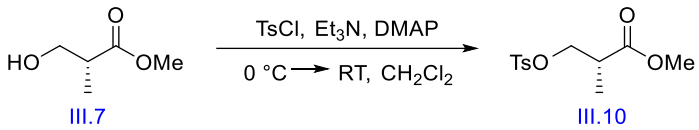
Fragment 1

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) **(3Z, 7Z) :** 6.68 (dd, 1H, H-7, *J* = 7.6 Hz, *J* = 10.0 Hz), 6.38 (dd, 1H, H-5, *J* = 10.6 Hz, *J* = 14.9 Hz), 6.09-6.29 (m, 2H, H-6 + H-8), 6.00-6.04 (m, 1H, H-2), 5.65 (dd, 1H, H-3, *J* = 7.8 Hz, *J* = 15.6 Hz), 4.64 (bs, 1H, NH, H-13), 3.03-3.13 (m, 1H, H-1), 2.89-2.99 (m, 1H, H-1'), 2.29-2.40 (m, 1H, H-2), 1.38 (s, 9H, H-12), 0.97 (t, 3H, H-9, *J*

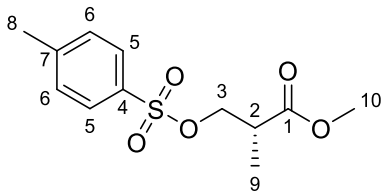
[83c] K.C. Nicolaou ; G. Bellavance ; M. Buchman ; K.K. Pulukuri, *J. Am. Chem. Soc.*, **2017**, *139*, 15636-15639

= 7.2 Hz) **(3*E*, 7*Z*) :** 6.97 (dd, 1H, H-7, *J* = 10.5 Hz, *J* = 14.3 Hz), 6.09-6.29 (m, 3H, H-5 + H-6 + H-8), 5.96-6.00 (m, 1H, H-2), 5.61 (dd, 1H, H-3, *J* = 8.1 Hz, *J* = 17.0 Hz), 4.64 (bs, 1H, NH, H-13), 3.03-3.13 (m, 1H, H-1), 2.89-2.99 (m, 1H, H-1'), 2.29-2.40 (m, 1H, H-2), 1.38 (s, 9H, H-12), 1.20 (t, 3H, H-9, *J* = 7.2 Hz) Yellow/Green oil.

7.2.22. Tosylate formation



Procedure accordingly to ref. 50. In a flame dried bottom flask, (*R*)-Roche ester (1.20 mL, 10.9 mmol, 1.00 eq.) **III.7** was dissolved in CH_2Cl_2 (25.0 mL, 0.43 M). TsCl (3.11 g, 16.3 mmol, 1.50 eq.), triethylamine (2.20 mL, 16.3 mmol, 1.50 eq.) and DMAP (665 mg, 5.44 mmol, 0.50 eq.) were added at 0 °C under nitrogen. The reaction was stirred for 1.50 hours at room temperature. After completion of the reaction (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 2:3, R_f (starting material) = 0.55, R_f (product) = 0.83), the mixture was quenched with saturated aqueous solution of NH_4Cl. The organic layer was dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 40-63 µm) using Pentane/AcOEt (6:1) as eluent. (*R*)-2-methyl-3-(tosyloxy) propanoate (2.71 g, 9.97 mmol, 92%) **III.10** was isolated as a colorless oil. Rf = 0.83 (Silica gel, Pentane/AcOEt 2:3).



$C_{12}H_{16}O_5S$
272,32
III.10

methyl (*R*)-2-methyl-3-(tosyloxy)propanoate

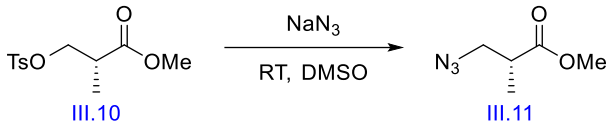
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.78 (d, 2H, H-5, *J* = 8,3 Hz), 7.35 (d, 2H, H-6, *J* = 8,3 Hz), 4.19 (dd, 1H, H-3, *J* = 6,8 Hz, *J* = 9,7 Hz), 4.05 (dd, 1H, H-3', *J* = 6,1 Hz, *J* = 9,7 Hz), 3.64 (s, 3H, H-10), 2.81 (sx, 1H, H-2, *J* = 7,2 Hz), 2.45 (s, 3H, H-8), 1.17 (s, 3H, H-9, *J* = 7,2 Hz) **^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ (ppm) 173.2 (C1), 145.1 (C4), 132.9 (C7), 130.0 (2C, C6), 128.1 (2C, C5), 70.9 (C3), 52.2 (C10), 39.3 (C2), 21.8 (C8), 13.8 (C9) **HRMS** (ESI+) m/z

---

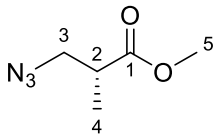
[50] A.K. Ghosh ; A. Bischoff, *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, *2004*, 2131-2141

: calcd for $C_{12}H_{17}O_5S$ $[M+H]^+$: 273.0791 found 273.0792 (0.1 mDa) **IR (neat)** ν_{max} : cm^{-1} : 2955, 1738, 1598, 1458, 1359, 1292, 1206, 1174, 1097, 1062, 1019, 971, 945, 844, 813, 793, 750, 706, 664 Data obtained : **[α]D** = –4.90 (*c* = 2.45, $CHCl_3$, 26.1 °C) Literature data : **[α]D** = –3.75 (*c* = 6.42, $CHCl_3$, 23 °C) **Rf :** 0.58, 0.70, 0.80, 0.83 (Pentane/AcOEt 5:1, 3:1, 3:2, 2:3) (UV + $KMnO_4$) Colorless oil. Complies with literature[50]

7.2.23. Azide formation



Procedure accordingly to ref. 50. In a flame dried bottom flask, (*R*)-2-methyl-3-(tosyloxy) propanoate (2.40 g, 8.80 mmol, 1.00 eq.) **III.10** was dissolved in DMSO (48.8 mL, 0.18 M). NaN_3 (630 mg, 9.70 mmol, 1.10 eq.) was added at room temperature under nitrogen. The reaction was stirred for 6 hours at room temperature. Every 3 h, NaN_3 (572 mg, 8.80 mmol, 1.00 eq.) was added. After completion of the reaction (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 2:3, R_f (starting material) = 0.83, R_f (product) = 0.80), the mixture was diluted with water and AcOEt. The organic layer was dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 40-63 µm) using Pentane/AcOEt (6:1 then 4:1) as eluent. Methyl (*R*)-3-azido-2-methylpropanoate (929 mg, 6.49 mmol, 74%) **III.11** was isolated as a colorless oil. Rf = 0.80 (Silica gel, Pentane/AcOEt 2:3).



$C_5H_9N_3O_2$
143,15
III.11

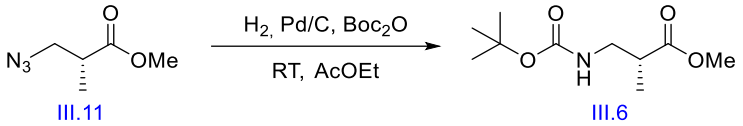
methyl (*R*)-3-azido-2-methylpropanoate

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 3.72 (s, 3H, H-5), 3.51-3.57 (dd, 1H, H-3, *J* = 7,3 Hz, *J* = 12,2 Hz), 3.35-3.41 (dd, 1H, H-3', *J* = 5,7 Hz, *J* = 12,1 Hz), 2.59 (sx, 1H, H-2, *J* = 7,2 Hz), 1.22 (d, 3H, H-4, *J* = 7,2 Hz) **^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ (ppm) 174.5 (C1), 53.9 (C3),

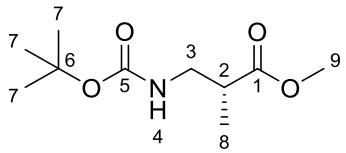
[50] A.K. Ghosh ; A. Bischoff, *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, *2004*, 2131-2141
[50] A.K. Ghosh ; A. Bischoff, *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, *2004*, 2131-2141

52.2 (C5), 39.8 (C2), 14.9 (C4) **IR (neat)** ν_{max} : cm^{-1} : 2959, 2098, 1735, 1459, 1436, 1381, 1268, 1228, 1197, 1174, 1135, 1086, 1058, 987, 949, 916, 834, 759 Data obtained : **[α]D** = –14.71 (*c* = 1.36, CH_2Cl_2, 23.5 °C) Literature data : **[α]D** = –14.32 (*c* = 0.99, CH_2Cl_2, 22 °C) **Rf :** 0.80 (Pentane/AcOEt 2:3) ($KMnO_4$, not UV visible) Colorless oil. Complies with literature[51]

7.2.24. Azide reduction



Procedure accordingly to ref. 50. In a flame dried bottom flask, methyl (*R*)-3-azido-2-methylpropanoate (929 mg, 6.49 mmol, 1.00 eq.) **III.11** was dissolved in AcOEt (130 mL, 0.05 M). Boc_2O (1.41 g, 6.49 mmol, 1.00 eq.) and 10% Pd/C (62.0 mg, 9.6 g/mol (azide)) were added at room temperature under nitrogen. The mixture was placed under hydrogen atmosphere and stirred for 12 hours at room temperature. After completion of the reaction (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 19:1, R_f (product) = 0.72), the system was purged with nitrogen. The mixture was filtered through a pad of Celite®, washed with AcOEt and concentrated under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 40-63 µm) using Pentane/AcOEt (49:1, 19:1 then 9:1) as eluent. Methyl (*R*)-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-2-methylpropanoate (1.25 g, 5.75 mmol, 89%) **III.6** was isolated as a colorless oil. Rf = 0.33 (Silica gel, Pentane/AcOEt 19:1).



$C_{10}H_{19}NO_4$
217,27
III.6

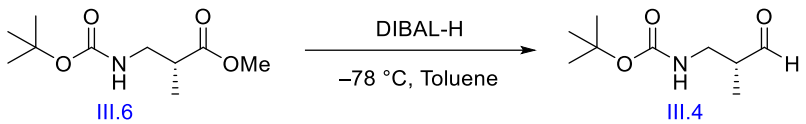
methyl (*R*)-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-2-methylpropanoate

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 4.93 (bs, 1H, NH, H-4), 3.70 (s, 3H, H-9), 3.30-3.39 (m, 1H, H-3), 3.21-3.30 (m, 1H, H-3'), 2.65-2.74 (m, 1H, H-2), 1.43 (s, 9H, H-7), 1.16 (d, 3H, H-8, *J* = 7,2 Hz) **^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ (ppm) 180.8 (C1), 156.0 (C5), 79.5 (C6),

[51] P. Danner ; M. Bauer ; P. Phukan ; M.E. Maier, *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, *2005*, 317-325

51.9 (C9), 43.0 (C3), 40.1 (C2), 28.4 (3C, C7), 14.8 (C8) **HRMS** (ESI+) m/z : calcd for $C_{10}H_{20}NO_4$ $[M+H]^+$: 218.1392 found 218.1401 (0.9 mDa) **IR (neat)** ν_{max} : cm^{-1} : 3383, 2978, 1714, 1512, 1455, 1437, 1391, 1366, 1246, 1199, 1165, 1059, 1090, 991, 915, 862, 834, 780, 733, 696 Data obtained : **[α]D** = –22.86 (*c* = 2.80, $CHCl_3$, 24 °C) Literature data : **[α]D** = –17.6 (*c* = 2.74, $CHCl_3$, 23 °C) **Rf :** 0.29, 0.33, 0.72 (Pentane/AcOEt 49:1, 19:1, 4:1) ($KMnO_4$, slightly UV visible) Colorless oil. Complies with literature[50]

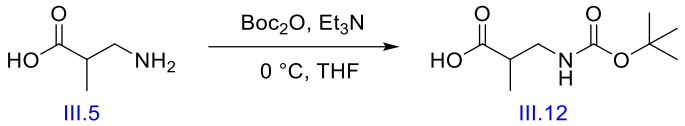
7.2.25. Ester reduction



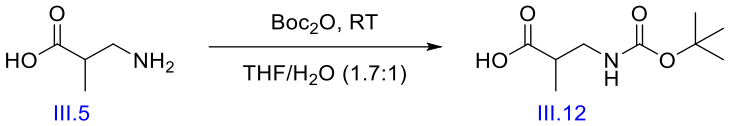
Procedure accordingly to ref. 69. In a flame dried bottom flask, methyl (*R*)-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-2-methylpropanoate (460 mg, 2.12 mmol, 1.00 eq.) **III.6** was dissolved in dry in toluene (18.8 mL, 0.11 M) at –78 °C. A solution of DIBAL-H (1.00 M in hexane, 4.33 mL, 4.33 mmol, 2.04 eq.) was added dropwise at –78 °C under nitrogen. The reaction mixture was stirred 1.50 hours at –78 °C. After completion of the reaction (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 6:1, R_f (starting material) = 0.43, R_f (product) = 0.27), the mixture was quenched cautiously with methanol. The mixture was allowed to warm up to room temperature and diluted with water and Et_2O. The aqueous layer was extracted with Et_2O (3 x). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 40-63 µm) using Pentane/AcOEt (15:1, 10:1 then 7:1) as eluent. *Tert*-butyl (*R*)-(2-methyl-3-oxopropyl)carbamate (191 mg, 1.02 mmol, 48%) **III.4** was isolated as a colorless oil. Rf = 0.27 (Silica gel, Pentane/AcOEt 6:1).

[50] A.K. Ghosh ; A. Bischoff, *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, *2004*, 2131-2141
[69] K.C. Nicolaou ; D. Schlawe ; D.W. Kim ; D.A. Longbottom ; R.G. de Noronha ; D.E. Lizos ; R.R. Manam ; D.J. Faulkner, *Chem. Eur. J.*, **2005**, *11*, 6197-6211

7.2.26. Amine Boc protection



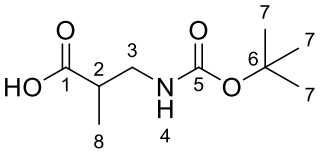
Procedure accordingly to ref. 52. In a flame dried bottom flask, distilled triethylamine (0.30 mL, 2.13 mmol, 1.10 eq.) and Boc_2O (0.47 g, 2.13 mmol, 1.10 eq.) were added to a suspension of DL-3-aminoisobutyric acid (0.20 g, 1.94 mmol, 1.00 eq.) **III.5** in dry THF (1.94 mL, 1.00 M) at 0 °C under nitrogen. The reaction mixture was stirred 24 hours at 0 °C. After completion of the reaction, the mixture was slowly made acidic (pH < 2) by addition of a solution of HCl (1.00 M). The aqueous layer was extracted with AcOEt (2 x). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 40-63 µm) using Pentane/AcOEt (1:2) as eluent. 3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-2-methylpropanoic acid (0.29 g, 1.43 mmol, 74%) **III.12** was isolated as a white solid. Rf = 0.44 (Silica gel, Pentane/AcOEt 2:1).



Procedure accordingly to ref. 61. In a bottom flask, DL-3-aminoisobutyric acid (0.20 g, 1.94 mmol, 1.00 eq.) **III.5** was dissolved in a mixture of THF/H_2O (1:1, 1.46 mL/1.46 mL, 1.33 M). A solution of Boc_2O (423 mg, 1.94 mmol, 1.00 eq.) in THF (0.97 mL, 2.00 M) was added dropwise at room temperature. The reaction mixture was then stirred overnight at room temperature. After completion of the reaction, the mixture was extracted with CH_2Cl_2 (3 x). The combined organic layers were washed successively (2 x) with a solution of citric acid (0.50 M), water and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 40-63 µm) using Pentane/AcOEt (2:1 then 1:2) as eluent. 3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-2-methylpropanoic acid (320 mg, 1.57 mmol, 81%) **III.12** was isolated as a white solid. Rf = 0.44 (Silica gel, Pentane/AcOEt 2:1).

---

[52] J.P. Burke ; M. Sabat ; D.A. Iovan ; W.H. Myers ; J.J. Chruma, *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 3192–3195, Supporting Information
[61] B.H. Lee ; M.J. Miller, *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 24-31

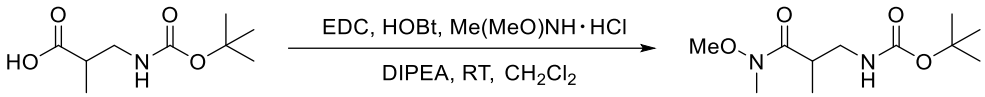


$C_9H_{17}NO_4$
203,24
III.12

3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-2-methylpropanoic acid

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 6.33 (brs, 0.3 H, NH, H-4), 5.00 (brs, 0.7 H, NH, H-4), 3.30-3.41 (m, 1H, H-3), 3.15-3.30 (m, 1H, H-3'), 2.62-2.77 (m, 1H, H-2), 1.44 (s, 9H, H-7), 1.20 (d, 3H, H-8, *J* = 7.4 Hz) **^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ (ppm) 180.9 (C1), 156.0 (C5), 79.6 (C6), 42.7 (C3), 40.0 (C2), 28.4 (3C, C7), 14.6 (C8) **IR (neat)** ν_{max} : cm^{-1} : 3322, 2978, 2925, 2506, 1705, 1649, 1478, 1407, 1381, 1366, 1300, 1254, 1217, 1161, 1139, 1123, 1078, 1041, 1016, 963, 929, 906, 852, 837, 775, 748 **R_f :** 0.44, 0.72 (Pentane/AcOEt 2:1, 1:2) ($KMnO_4$/UV) White solid. Complies with literature[48, 52]

7.2.27. Weinreb Amide formation

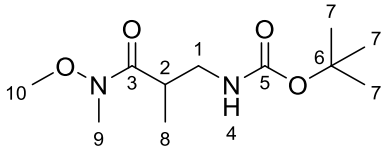


III.12 III.13

Procedure accordingly to ref. 52. In a flame dried bottom flask, EDC·HCl (0.41 g, 2.14 mmol, 1.50 eq.), HOBt (0.29 g, 2.14 mmol, 1.50 eq.) and distilled DIPEA (0.50 mL, 2.85 mmol, 2.00 eq.) were added to a suspension of 3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-2-methylpropanoic acid (0.29 g, 1.43 mmol, 1.00 eq.) **III.12** in dry CH_2Cl_2 (1.95 mL, 0.74 M) at room temperature under nitrogen. The reaction mixture was stirred 15 minutes at room temperature and then cooled down to 0 °C. A solution of Me(MeO)NH·HCl (0.28 g, 2.85 mmol, 2.00 eq.) and DIPEA (0.50 mL, 2.85 mmol, 2.00 eq.) in dry CH_2Cl_2 (1.94 mL, 1.47 M (Weinreb Amine)) was added dropwise at 0 °C. The reaction mixture was then stirred 24 hours at room temperature. After completion of the reaction, the mixture was slowly made acidic (pH < 2) by addition of a solution of HCl (1.00 M) and diluted with AcOEt. The solution was washed successively with a solution of HCl (1.00 M), a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ (2 x), water and brine,

[48] R.A. Barrow ; T. Hemscheidt ; J. Liang ; S. Paik ; R.E. Moore ; M.A. Tius, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 2479-2490
[52] J.P. Burke ; M. Sabat ; D.A. Iovan ; W.H. Myers ; J.J. Chruma, *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 3192–3195, Supporting Information

dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 40-63 µm) using Pentane/AcOEt (6:1, 4:1 then 3:1) as eluent. *Tert*-butyl (3-(methoxy(methyl)amino)-2-methyl-3-oxopropyl)carbamate (0.23 g, 0.93 mmol, 66%) **III.13** was isolated as a colorless oil. Rf = 0.43 (Silica gel, Pentane/AcOEt 1:1).

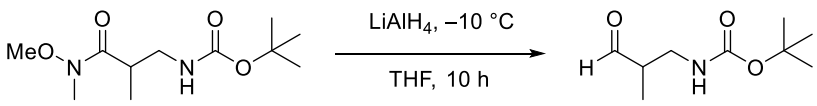


$C_{11}H_{22}N_2O_4$
246,31
III.13

tert-butyl (3-(methoxy(methyl)amino)-2-methyl-3-oxopropyl)carbamate

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 5.10 (bs, 1H, NH, H-4), 3.59 (s, 3H, H-10), 3.12-3.20 (m, 1H, H-1'), 3.06-3.12 (m, 5H, H-9 + H-2 + H-1), 1.32 (s, 9H, H-7), 1.00 (d, 3H, H-8, *J* = 6.4 Hz) **^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ (ppm) 176.3 (C3), 156.1 (C5), 78.8 (C6), 61.4 (C10), 43.2 (C1), 39.7 (C2), 35.8 (C9), 28.3 (3C, C7), 14.7 (C8) **HRMS** (ESI+) m/z : calcd for $C_{11}H_{23}N_2O_4$ $[M+H]^+$: 247.1652 found 247.1652 (0 mDa) **IR (neat)** ν_{max} : cm^{-1} : 3340, 2976, 2936, 1708, 1647, 1506, 1456, 1390, 1365, 1328, 1270, 1248, 1167, 1090, 1059, 994, 944, 909, 865, 782, 739 **R_f :** 0.43 (Pentane/AcOEt 1:1) (UV/$KMnO_4$) Colorless oil. Complies with literature[52]

7.2.28. Weinreb Amide reduction



III.13 III.14

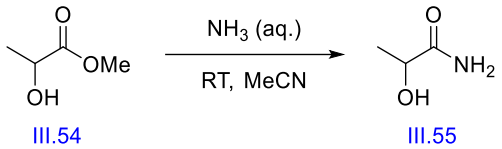
Procedure accordingly to ref. 52. In a flame dried sealed vessel, *tert*-butyl (3-(methoxy(methyl)amino)-2-methyl-3-oxopropyl)carbamate (0.20 g, 1.94 mmol, 1.00 eq.) **III.13** was dissolved in dry THF (1.62 mL, 0.15 M). $LiAlH_4$ (9.71 mg, 0.26 mmol, 1.05 eq.) was added in a single portion at –10 °C under nitrogen. The tube was directly closed, and stirred overnight at –10 °C. After completion of the reaction, the mixture was allowed to warm up to

[52] J.P. Burke ; M. Sabat ; D.A. Iovan ; W.H. Myers ; J.J. Chruma, *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 3192–3195, Supporting Information

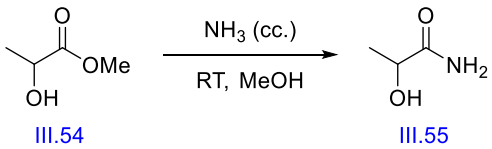
0 °C and quenched cautiously with methanol, followed by a solution of Rochelle salt (1.00 M). The mixture was stirred rapidly for 1 hour at room temperature until two clear layers formed. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 40-63 µm) using Pentane/AcOEt (6:1) as eluent. *Tert*-butyl (2-methyl-3-oxopropyl)carbamate (23.0 mg, 0.12 mmol, 50%) **III.14** was isolated as a colorless oil. Rf = 0.38 (Silica gel, Pentane/AcOEt 6:1).

7.3. Procedures and analyses tests

7.3.1. Amidification of the ester



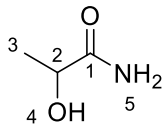
Procedure accordingly to ref. 57. In a bottom flask, methyl 2-hydroxypropanoate (1.90 mL, 16.9 mmol, 1.00 eq.) **III.54** was dissolved in MeCN (6.70 mL, 2.50 M). A solution of NH_3 (25% in water, 10.0 mL, 1.67 M) was added at room temperature and the vessel was closed. The mixture was stirred 48 hours at room temperature. Every 20 hours, additional NH_3 (25% in water, 10.0 mL, 1.67 M) was added at room temperature. After completion of the reaction, volatile components were evaporated under vacuum. The product **III.55** was directly used for the next step without further purification.



Procedure accordingly to ref. 55. In a bottom flask, methyl 2-hydroxypropanoate (0.19 mL, 1.69 mmol, 1.00 eq.) **III.54** was dissolved in a solution of NH_3 (2.00 M in methanol, 10.0 mL, 0.17 M) and the vessel was closed. The mixture was stirred 3 days at room temperature. Every

[57] G. Samala ; P.B. Devi ; R. Nallangi ; J.P. Sridevi ; S. Saxena ; P. Yogeeswari ; D. Sriram, *Bioorg. Med. Chem.*, **2014**, *22*, 1938-1947
[55] X. Zheng ; M.A. Kerr, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 3777–3779, Supporting Information

20 hours, additional NH_3 (2.00 M in methanol, 10.0 mL, 0.17 M) was added. After completion of the reaction, volatile components were evaporated under vacuum. The product **III.55** was directly used for the next step without further purification.

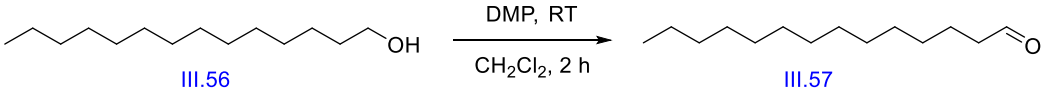


$C_3H_7NO_2$
89,09
III.55

2-hydroxypropanamide

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$): δ (ppm) 7.12 (s, 1H, NH, H-5'), 7.06 (s, 1H, NH, H-5), 5.32 (s, 1H, OH, H-4), 3.88 (q, 1H, H-2, *J* = 6.8 Hz), 1.19 (d, 3H, H-3, *J* = 6.8 Hz) **^{1}H NMR (400 MHz, D$_2$O):** δ (ppm) 4.22 (q, 1H, H-2, *J* = 6.9 Hz), 1.34 (d, 3H, H-3, *J* = 6.9 Hz) Yellow oil. Complies with literature[159]

7.3.2. Oxidation of alcohol to aldehyde



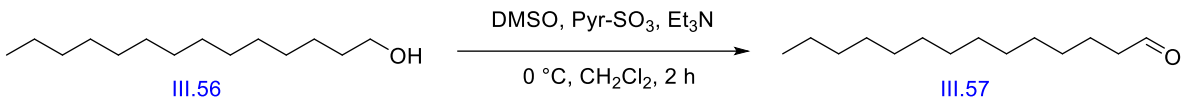
III.56 III.57

Procedure accordingly to ref. 64. In a flame dried bottom flask, tetradecan-1-ol (0.20 g, 0.90 mmol, 1.00 eq.) **III.56** was dissolved in dry CH_2Cl_2 (1.93 mL, 0.47 M). DMP (0.57 g, 1.35 mmol, 1.50 eq.) was added in a single portion at room temperature under nitrogen. The reaction mixture was stirred for 2 hours at room temperature. After completion of the reaction, a mixture of saturated aqueous solution of $NaHCO_3/Na_2S_2O_3$ (1:1, 4.00 mL/4.00 mL) was added slowly and the mixture was extracted with Et_2O (3 x). The combined organic layers were washed successively with water and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum. The product **III.57** was directly used for the next step without further purification.

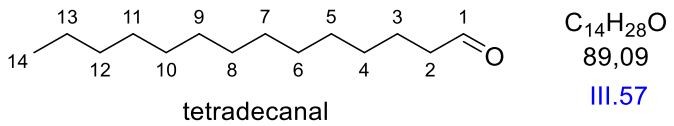
---

[159] X. Xing ; C. Xu ; B. Chen ; C. Li ; S.C. Virgil ; R.H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, **2018**, *140*, 17782-17789, Supporting Information

[64] M.J.C. Ouairy ; M.J. Ferraz ; R.G. Boot ; M.P. Baggelaar ; M. van der Stelt ; M. Appelman ; G.A. van der Marel ; B.I. Florea ; J.M.F.G. Aerts ; H.S. Overkleeft, *Chem. Commun.*, **2015**, *51*, 6161-6163, Supporting Information

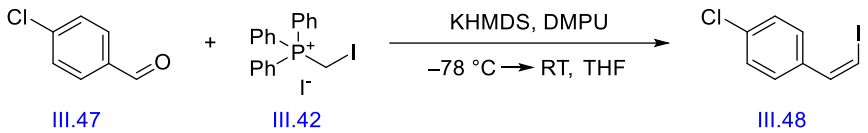


Procedure accordingly to ref. 67. In a flame dried bottom flask, tetradecan-1-ol (200 mg, 0.90 mmol, 1.00 eq.) **III.56** was dissolved in dry CH_2Cl_2 (4.50 mL, 0.20 M). Distilled triethylamine (0.44 mL, 3.15 mmol, 3.50 eq.) was added under nitrogen. A solution of SO_3-Pyr (501 mg, 3.15 mmol, 3.50 eq.) in dry DMSO (4.50 mL, 0.20 M (tetradecan-1-ol)) was introduced via cannula at 0 °C. The reaction was stirred for 2 hours at 0 °C. After completion of the reaction, the mixture was quenched with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x). The combined organic layers were washed successively with water and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum. The product **III.57** was directly used for the next step without further purification.



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 9.76 (t, 1H, H-1, *J* = 3.8 Hz), 2.42 (td, 1H, H-2', *J* = 3.3 Hz, *J* = 7.4 Hz), 2.35 (t, 1H, H-2, *J* = 7.5 Hz), 1.58-1.66 (m, 2H, H-3), 1.23-1.33 (m, 20H, H-(4;13)), 0.88 (t, 3H, H-14, *J* = 6.9 Hz) White solid. Complies with literature[64]

7.3.3. Stork-Zhao reaction

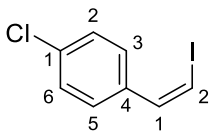


Procedure accordingly to ref. 86. In a flame dried bottom flask, a solution of KHMDS (0.50 M in toluene, 1.60 mL, 0.78 mmol, 2.20 eq.) was added dropwise, at room temperature under nitrogen, to a suspension of $(Ph_3PCH_2I)I$ (415 mg, 0.78 mmol, 2.20 eq.) **III.42** in dry THF

---

[67] G.A. Molander ; J.A.C. Romero, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 2631–2643
[64] M.J.C. Ouairy ; M.J. Ferraz ; R.G. Boot ; M.P. Baggelaar ; M. van der Stelt ; M. Appelman ; G.A. van der Marel ; B.I. Florea ; J.M.F.G. Aerts ; H.S. Overkleeft, *Chem. Commun.*, **2015**, *51*, 6161-6163, Supporting Information
[86] M. Beshai ; B. Dhudshia ; R. Mills ; A.N. Thadani, *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 6794-6796

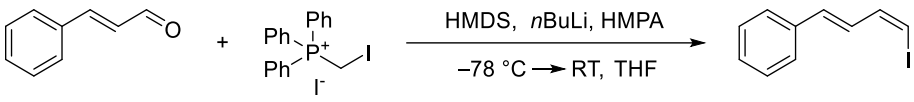
(2.00 mL, 0.37 M). The mixture was stirred for 10 minutes at room temperature until the complete dissolution of the salt, and cooled down to –78 °C. DMPU (0.20 mL, 1.64 mmol, 4.60 eq.) was added followed by a solution of 4-chlorobenzaldehyde (50.0 mg, 0.36 mmol, 1.00 eq.) **III.47** in dry THF (0.72 mL, 0.50 M). The reaction mixture was stirred for 3 hours at –78 °C. After completion of the reaction (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 99:1), the mixture was quenched with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$, diluted with pentane, filtered through a pad of Celite® and washed with pentane. The organic layer was recovered, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 40-63 µm) using pentane as eluent. (*Z*)-1-chloro-4-(2-iodovinyl)benzene (64.6 mg, 0.24 mmol, 69%) **III.48** was isolated as a yellow oil with a (*Z*/*E*) ratio > 95:5.



C_8H_6ICl
264,49
III.48

(*Z*)-1-chloro-4-(2-iodovinyl)benzene

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.55-7.59 (m, 2H, ArH), 7.34-7.38 (m, 2H, ArH), 7.28 (d, 1H, H-1, *J* = 8.8 Hz), 6.61 (d, 1H, H-2, *J* = 8.7 Hz) Yellow oil. Complies with literature[160]

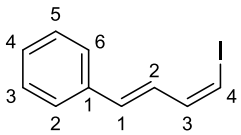


III.49 III.42 III.50

Procedure accordingly to ref. [87]. In a flame dried bottom flask, distilled HMDS (0.50 mL, 2.38 mmol, 3.00 eq.) was dissolved in dry THF (2.38 mL, 1.00 M). A solution of *n*-BuLi (1.60 M in hexane, 1.50 mL, 2.38 mmol, 3.00 eq.) was added dropwise at –78 °C under nitrogen. The reaction mixture was stirred 30 minutes at –78 °C, allowed to warm up slowly to room temperature, stirred for 5 minutes and then cooled down to –78 °C. The mixture was added dropwise to a suspension of (Ph_3PCH_2I)I (900 mg, 1.70 mmol, 2.14 eq.) **III.42** in dry THF (6.52 mL, 0.37 M). The mixture was stirred for 5 minutes at room temprature until the complete

[160] J.A. Cadge ; H.A. Sparkes ; J.F. Bower ; C.A. Russell, *Angew. Chem. Int. Ed.* , **2020**, *59*, 6617-6621, Supporting Information
[87] L.M. Bishop ; R.E. Roberson ; R.G. Bergman ; D. Trauner, *Synthesis*, **2010**, *13*, 2233-2244

dissolution of the salt, and cooled down to –60 °C. Distilled HMPA (0.41 mL, 2.38 mmol, 3.00 eq.) was added and the mixture was cooled down to –78 °C. The mixture was stirred at –78 °C for 15 minutes, and a solution of distilled cinnamaldehyde (0.10 mL, 0.79 mmol, 1.00 eq.) **III.49** in dry THF (0.80 mL, 1.00 M) was added dropwise. The reaction mixture was allowed to warm up to room temperature. After completion of the reaction (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 49:1, R_f (starting material) = 0.33, R_f (product) = 0.90), the mixture was diluted with pentane, filtered through a pad of Celite®, washed with pentane and concentrated under vacuum. The mixture was diluted with pentane one more time, washed successively with water (5 x) and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum. The mixture was diluted with pentane for the last time, filtered through a pad of Celite®, washed with pentane and concentrated under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 40-63 µm) using pentane as eluent. ((1*E*,3*Z*)-4-iodobuta-1,3-dien-1-yl)benzene (0.10 g, 0.79 mmol, quantitative) **III.50** was isolated as a orange oil with a (*Z*/*E*) ratio of 4/1. Rf = 0.90 (Silica gel, Pentane/AcOEt 49:1).



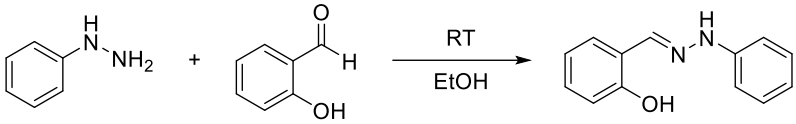
$C_{10}H_9I$
256,09
III.50

((1*E*,3*Z*)-4-iodobuta-1,3-dien-1-yl)benzene

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) **(1*E*, 3*E*) :** 7.46-7.50 (m, 2H, ArH), 7.25-7.42 (m, 3H, ArH) 6.97 (ddd, 1H, H-2, *J* = 1.0 Hz, *J* = 9.9 Hz, *J* = 15.5 Hz), 6.88 (dd, 1H, H-3, *J* = 7.4 Hz, *J* = 9.9 Hz), 6.81 (d, 1H, H-1, *J* = 15.4 Hz), 6.34 (d, 1H, H-4, *J* = 7.4 Hz) **(1*E*, 3*Z*) :** 7.25-7.42 (m, 5H, ArH), 7.19 (dd, 1H, H-3, *J* = 10.5 Hz, *J* = 14.4 Hz), 6.67 (ddd, 1H, H-2, *J* = 0.5 Hz, *J* = 10.4 Hz, *J* = 15.6 Hz), 6.55 (d, 1H, H-1, *J* = 15.6 Hz), 6.43 (d, 1H, H-4, *J* = 14.4 Hz) **R_f :** 0.74, 0.95 (Pentane/AcOEt 99:1, 49:1) (UV/$KMnO_4$) Orange oil. Complies with literature[87, 161]

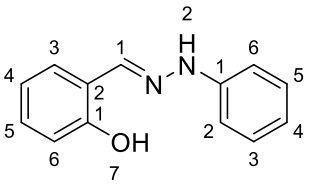
[87] Diène (*E,Z)* : L.M. Bishop ; R.E. Roberson ; R.G. Bergman ; D. Trauner, *Synthesis*, **2010**, *13*, 2233–2244, Supporting Information
[161] Diène (*E,E)* : J. Szudkowska-Fratczak ; B. Marcieniec ; G. Hreczycho ; M. Kubicki ; P. Pawluc, *Org. Lett.*, **2015**, *17*, 2366-2369

7.3.4. Measure of organomagnesium and lithiated derivatives, part 1



III.58 III.59 III.60

Procedure accordingly to ref. 154. In a bottom flask, phenylhydrazine (1.65 g, 15.2 mmol, 1.00 eq.) **III.58** was dissolved in ethanol (95%, 5.60 mL, 2.70 M). A solution of salicylaldehyde (1.59 mL, 15.2 mmol, 1.00 eq.) **III.59** in ethanol (95%, 8.45 mL, 1.80 M) was added dropwise at room temperature. The reaction mixture was stirred for 30 minutes at room temperature. After completion of the reaction, the mixture was cooled down to –15 °C, filtered and the solid was washed with cold ethanol and dried under vacuum. (*E*)-2-((2-phenylhydrazineylidene)methyl)phenol (2.91 g, 13.7 mmol, 90%) **III.60** was isolated as a white solid.



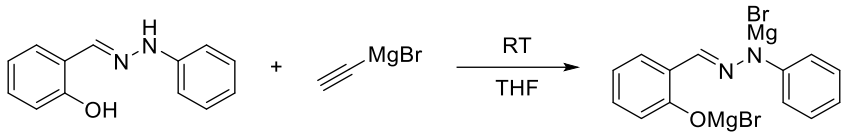
$C_{13}H_{12}N_2O$
212,25
III.60

(*E*)-2-((2-phenylhydrazineylidene)methyl)phenol

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 10.8 (s, 1H, H-1), 7.88 (s, 1H, OH, H-7), 7.47 (bs, 1H, NH, H-2), 7.28-7.34 (m, 2H, ArH), 7.22-7.27 (m, 1H, ArH), 7.16 (dd, 1H, ArH, *J* = 1.7 Hz, *J* = 7.6 Hz), 6.97-7.02 (m, 3H, ArH), 6.94 (tt, 1H, ArH, *J* = 1.1 Hz, *J* = 7.3 Hz), 6.91 (td, 1H, ArH, *J* = 1.2 Hz, *J* = 7.5 Hz) White solid. Complies with literature[154]

[154] B.E. Love ; E.G. Jones, *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 3755–3756

7.3.5. Measure of organomagnesium and lithiated derivatives, part 2



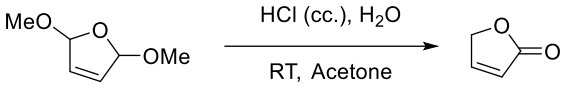
III.60 III.61

Procedure accordingly to ref. 154. In a flame dried bottom flask, (*E*)-2-((2-phenylhydrazineylidene)methyl)phenol **III.60** (typically between 60.0 and 80.0 mg) was dissolved in dry THF (10.0 mL). The mixture was stirred at room temperature under nitrogen while ethynylmagnesium bromide was added dropwise. A yellow color (the monoanion) was formed initially, the end point being indicated by a change in this color to bright golden orange.

[154] B.E. Love ; E.G. Jones, *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 3755–3756

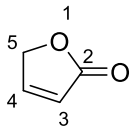
7.4. Procedures and analyses fragment 2

7.4.1. Furanone synthesis



IV.18 IV.19

Procedure accordingly to ref. 94. In a bottom flask, 2,5-dimethoxy-2,5-dihydrofuran (3.72 mL, 30.7 mmol, 1.00 eq.) **IV.18** was dissolved in acetone (76.9 mL, 0.40 M). H_2O (3.07 mL, 171 mmol, 5.55 eq.). A solution of HCl (35% in water, 0.92 mL) was added at room temperature. The mixture was stirred 16 hours at room temperature. After completion of the reaction, (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 1:1, R_f (starting material) = 0.68, R_f (product) = 0.34), the mixture was slowly made neutral (pH = 7) by addition of solid $NaHCO_3$. The resulting mixture was filtered through a pad of Celite®, washed with CH_2Cl_2 and concentrated under vacuum. The residue was dissolved in water and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum. The residue was first purified by 2 successive distillations under vacuum (T° = 90 °C, P = 15 mmHg) followed by column chromatography (SiO_2 40-63 µm) using Pentane/AcOEt (4:1 then 2:1) as eluent. Furan-2(5*H*)-one (1,85 g, 22.0 mmol, 71%) **IV.19** was isolated as a colorless liquid. Rf = 0.35 (Silica gel, Pentane/AcOEt 1:1).



furan-2(5*H*)-one

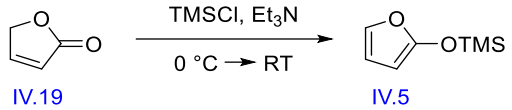
$C_4H_4O_2$
84,07
IV.19

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.58 (td, 1H, H-4, *J* = 1.6 Hz, *J* = 5.8 Hz), 6.17 (td, 1H, H-3, *J* = 2.2 Hz, *J* = 5.8 Hz), 4.91 (dd, 2H, H-5, *J* = 1.7 Hz, *J* = 2.2 Hz) **^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ (ppm) 173.7 (C2), 152.8 (C4), 121.7 (C3), 72.2 (C5) **R_f :** 0.34 (Pentane/AcOEt 1:1) (UV/$KMnO_4$) Colorless liquid. Complies with literature[162]

---

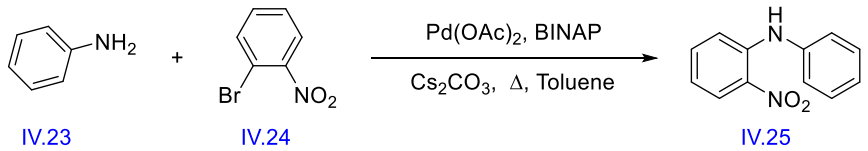
[94] CN104151274, 2017, B
[162] R. Ding ; Y. Liu ; L. Liu ; H. Li ; S. Tao ; B. Sun ; H. Tian, *Synth. Commun.*, **2019**, *49*, 3001-3007

7.4.2. Lactone silylation



Procedure accordingly to ref. 95. In a flame dried bottom flask, distilled triethylamine (3.72 mL, 26.6 mmol, 3.27 eq.) was added dropwise to distilled trimethylchlorosilane (3.21 mL, 25.4 mmol, 3.12 eq.) at room temperature under nitrogen. The mixture was added dropwise to furan-2(5*H*)-one (684 mg, 8.14 mmol, 1.00 eq.) **IV.19** at 0 °C under nitrogen. After completion of the addition, the reaction mixture was allowed to warm up to room temperature and stirred 1 day. After completion of the reaction (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 1:1, R_f (starting material) = 0.34, R_f (product) = 0.68), the mixture was purified by distillation under vacuum (T° = 77 °C, P = 27 mmHg). (Furan-2-yloxy)trimethylsilane **IV.5** was isolated in low yield as a colorless oil. Rf = 0.68 (Silica gel, Pentane/AcOEt 1:1).

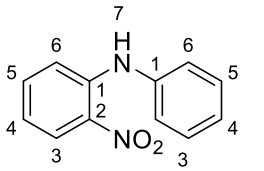
7.4.3. Coupling reaction



Procedure accordingly to ref. 98. In a flame dried sealed vessel, 2-bromonitrobenzene (0.20 g, 1.00 mmol, 1.00 eq.) **IV.24** was dissolved in dry toluene (2.20 mL, 0.46 M). Distilled aniline (0.10 mL, 1.09 mmol, 1.10 eq.) **IV.23**, $Pd(OAc)_2$ (4.45 mg, 0.02 mmol, 0.02 eq.), rac-BINAP (18.5 mg, 0.03 mmol, 0.03 eq.) and Cs_2CO_3 (0.97 g, 2.97 mmol, 3.00 eq.) were successively added in a single portion at room temperature under nitrogen. The mixture was degassed with nitrogen for 20 minutes. The tube was closed and the reaction mixture was stirred 2 days under reflux (110 °C). After completion of the reaction (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 4:1, R_f (starting material) = 0.68, R_f (product) = 0.50), the mixture was cooled down to room temperature and volatile components were evaporated under vacuum. The residue was purified

[95] A. Pelter ; R.S. Ward ; A. Sirit, *Tetrahedron : Asymmetry*, **1994**, *5*, 1745–1762
[98] Y.-X. Gao ; L. Chang ; H. Shi ; B. Liang ; K. Wongkhan ; D. Chaiyaveij ; A.S. Batsanov ; T.B. Marder ; C.-C. Li ; Z. Yang ; Y. Huang, *Adv. Synth. Catal.*, **2010**, *352*, 1955–1966, Supporting Information

by column chromatography (SiO_2 40-63 µm) using Pentane/AcOEt (100:0 then 49:1) as eluent. 2-Nitro-*N*-phenylaniline (0.17 g, 0.77 mmol, 78%) **IV.25** was isolated as a yellow oil. Rf = 0.50 (Silica gel, Pentane/AcOEt 4:1).

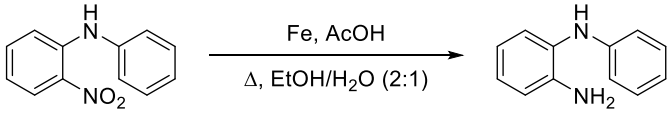


2-nitro-*N*-phenylaniline

$C_{12}H_{10}N_2O_2$
214,22
IV.25

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 9.51 (bs, 1H, NH, H-7), 8.21 (dd, 1H, ArH, *J* = 1.6 Hz, *J* = 8.6 Hz), 7.39-7.45 (m, 2H, ArH), 7.37 (ddd, 1H, ArH, *J* = 1.6 Hz, *J* = 6.9 Hz, *J* = 8.6 Hz), 7.27-7.30 (m, 2H, ArH), 7.21-7.25 (m, 2H, ArH), 6.77 (ddd, 1H, ArH, *J* = 1.3 Hz, *J* = 6.9 Hz, *J* = 8.4 Hz) **^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ (ppm) 143.1 (Ar-C), 138.7 (Ar-C), 135.7 (Ar-CH), 133.2 (Ar-C), 129.8 (2C, Ar-CH), 126.7 (Ar-CH), 125.7 (Ar-CH), 124.4 (2C, Ar-CH), 117.5 (Ar-CH), 116.1 (Ar-CH) **R_f :** 0.50 **(**Pentane/AcOEt 4:1) (UV/$KMnO_4$) Yellow oil. Complies with literature[163]

7.4.4. Nitro reduction

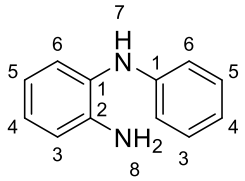


IV.25 IV.112

Procedure accordingly to ref. 92. In a sealed vessel, 2-nitro-*N*-phenylaniline (165 mg, 0.77 mmol, 1.00 eq.) **IV.25** was dissolved in a mixture of EtOH/H_2O (2:1, 10.0 mL/5.00 mL, 0.05 M). Iron turnings (194 mg, 3.47 mmol, 4.50 eq.) and acetic acid (0.79 mL, 13.9 mmol, 18.0 eq.) were successively added in a single portion at room temperature. The tube was closed and the reaction mixture was stirred 4 hours under reflux (110 °C). After completion of the reaction (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 4:1, R_f (starting material) = 0.50, R_f (product) = 0.25), the mixture was cooled down to room temperature and diluted with CH_2Cl_2. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered

[163] T. Barros ; S.S. Dey ; C.D. Maycock, *Eur. J. Org. Chem.*, **2013**, *2013*, 742-747, Supporting Information
[92] M. Frings ; I. Atodiresei ; Y. Wang ; J. Runsink ; G. Raabe ; C. Bolm, *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 4577–4587, Supporting Information

and concentrated under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 40-63 µm) using Pentane/AcOEt (5:1 then 4:1) as eluent. N^1-Phenylbenzene-1,2-diamine (85.0 mg, 0.46 mmol, 60%) **IV.112** was isolated as a yellow liquid. Rf = 0.25 (Silica gel, Pentane/AcOEt 4:1).

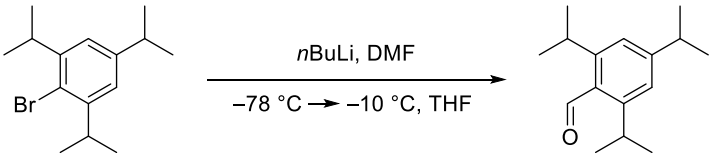


$C_{12}H_{12}N_2$
184,24
IV.112

N^1-phenylbenzene-1,2-diamine

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.18-7.23 (m, 2H, ArH), 7.09 (dd, 1H, ArH, *J* = 1.4 Hz, *J* = 7.7 Hz), 7.00 (ddd, 1H, ArH, *J* = 1.5 Hz, *J* = 7.3 Hz, *J* = 8.9 Hz), 6.83 (tt, 1H, ArH, *J* = 1.1 Hz, *J* = 7.4 Hz), 6.76-6.80 (m, 2H, ArH), 6.71-6.75 (m, 2H, ArH), 5.15 (bs, 1H, NH, H-7), 3.71 (bs, 2H, NH, H-8) **^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ (ppm) 145.5 (Ar-C), 142.1 (Ar-C), 129.4 (2C, Ar-CH), 128.6 (Ar-C), 125.8 (Ar-CH), 125.0 (Ar-CH), 119.4 (Ar-CH), 119.2 (Ar-CH), 116.3 (Ar-CH), 115.3 (2C, Ar-CH) **R_f :** 0.25 (Pentane/AcOEt 4:1) (UV/$KMnO_4$) Yellow liquid. Complies with literature[164]

7.4.5. Aldehyde synthesis

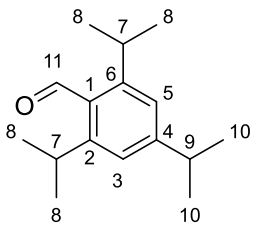


IV.26 IV.17

Procedure accordingly to ref. 165. In a flame dried bottom flask, 1-bromo-2,4,6-tri*iso*propylbenzene (1.00 mL, 3.75 mmol, 1.00 eq.) **IV.26** was dissolved in dry THF (7.50 mL, 0.50 M) at –78 °C. A solution of *n*-BuLi (1.60 M in hexane; 5.15 mL, 8.25 mmol, 2.20 eq.) was added dropwise at –78 °C under nitrogen. The reaction mixture was stirred 30 minutes at –78 °C. Dry DMF (0.64 mL, 8.25 mmol, 2.20 eq.) was added dropwise. After 15 minutes

[164] W.-B. Sun ; P.-Z. Zhang ; T. Jiang ; C.-K. Li ; L.-T. An ; A. Shoberu ; J.-P. Zou, *Tetrahedron*, **2016**, *72*, 6477–6483
[165] S. Stockerl ; D. Gutiérrez ; O.G. Mancheño, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2017**, *426*, 572-585

at –78 °C, the reaction mixture was allowed to warm up slowly to –10 °C and stirred for a further 5 hours. After completion of the reaction, the mixture was quenched with water and the aqueous layer was extracted with Et_2O (3 x). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 40-63 µm) using Pentane/AcOEt (100:0 then 10:1) as eluent. 2,4,6-Tri*iso*propylbenzaldehyde (0.83 g, 3.58 mmol, 96%) **IV.17** was isolated as a colorless oil. Rf = 0.37 (Silica gel, Pentane/AcOEt 4:1).

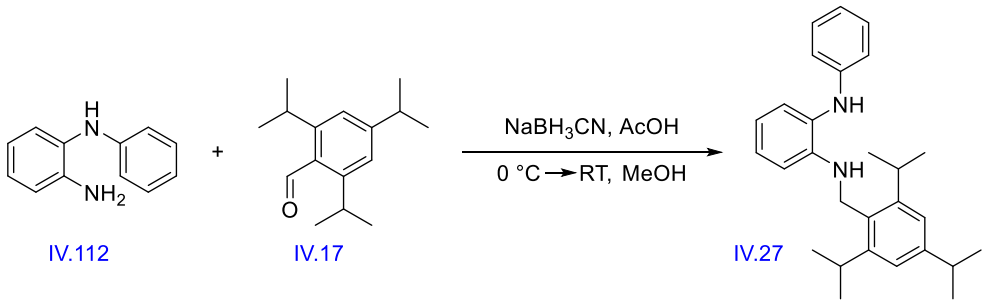


$C_{16}H_{24}O$
232,37
IV.17

2,4,6-triisopropylbenzaldehyde

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 10.66 (s, 1H, H-11), 7.11 (s, 2H, H-3 + H-5), 3.60 (sept, 2H, H-7, *J* = 6.9 Hz), 2.92 (sept, 1H, H-9, *J* = 6.9 Hz), 1.28 (d, 12H, H-8, *J* = 6.8 Hz), 1.27 (d, 6H, H-10, *J* = 6.8 Hz) **^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ (ppm) 195.0 (C11), 153,6 (Ar-C), 150.5 (2C, Ar-C), 130,2 (Ar-C), 121.6 (2C, C3 + C5), 34.7 (C9), 28.8 (2C, C7), 24.2 + 23.7 (6C, C8 + C10) **R_f :** 0.37 (Pentane/AcOEt 4:1) (UV/$KMnO_4$) Colorless oil. Complies with literature[166]

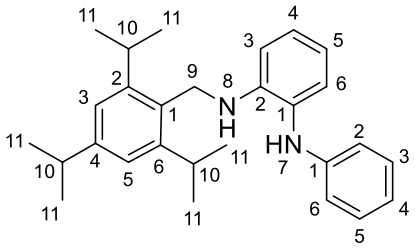
7.4.6. Reductive amination



Procedure accordingly to ref. 92. In a flame dried bottom flask, *N*^{1}-phenylbenzene-1,2-diamine (85.0 mg, 0.46 mmol, 1.00 eq.) **IV.112** was dissolved in MeOH (0.92 mL, 0.50 M). 2,4,6-

[166] S. Imai ; H. Togo, *Tetrahedron*, **2016**, *72*, 6948–6954
[92] M. Frings ; I. Atodiresei ; Y. Wang ; J. Runsink ; G. Raabe ; C. Bolm, *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 4577–4587, Supporting Information

Tri*iso*propylbenzaldehyde (161 mg, 0.69 mmol, 1.50 eq.) **IV.17** was added and the mixture was cooled down to 0 °C. $NaBH_3CN$ (29.0 mg, 0.46 mmol, 1.00 eq.) and 6 drops of acetic acid were successively added at 0 °C under nitrogen. The reaction mixture was stirred 16-20 hours at room temperature. After completion of the reaction (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 4:1, R_f (starting material) = 0.25), the mixture was quenched with a solution of K_2CO_3 (10% in water) and diluted with CH_2Cl_2. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 40-63 µm). *N*[1]-Phenyl-*N*[2]-(2,4,6-tri*iso*propylbenzyl)benzene-1,2-diamine (0.17 g, 0.43 mmol, 93%) **IV.27** was isolated as a red-violet solid.

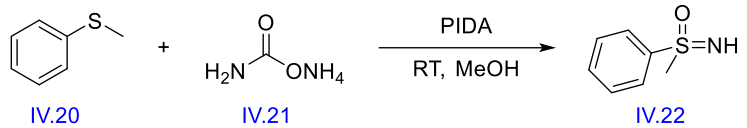


$C_{28}H_{36}N_2$
400,61
IV.27

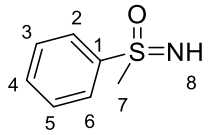
N[1]-phenyl-*N*[2]-(2,4,6-triisopropylbenzyl)benzene-1,2-diamine

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.38 (td, 1H, ArH, *J* = 1.5 Hz, *J* = 7.9 Hz), 7.27-7.33 (m, 3H, ArH), 7.21 (s, 2H, ArH) 7.09-7.12 (m, 1H, ArH), 6.89-6.96 (m, 2H, ArH), 6.82-6.86 (m, 2H, ArH), 6.05 (s, 1H, NH, H-8), 4.44 (s, 2H, H-9), 4.24 (s, 1H, NH, H-7), 3.37 (sept, 1H, H-10, *J* = 6.9 Hz), 3.06 (sept, 2H, H-10, *J* = 6.9 Hz), 1.45 (d, 6H, H-11, *J* = 6.9 Hz), 1.44 (d, 6H, H-11, *J* = 6.9 Hz), 1.38 (d, 6H, H-11, *J* = 6.9 Hz) **^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ (ppm) 148.8 (Ar-C), 148.6 (Ar-C), 148.3 (2C, Ar-C), 146.0 (Ar-C), 144.4 (Ar-C), 129.7 (Ar-CH), 129.3 (Ar-CH), 128.7 (Ar-CH), 126.4 (Ar-CH), 124.9 (Ar-CH), 122.2 (Ar-CH), 121.4 (2C, Ar-CH), 119.4 (Ar-CH), 117.4 (Ar-C), 115.6 (Ar-CH), 110.9 (Ar-CH), 40.7 (C9), 34.4 (2C, C10), 29.5 (C10), 24.8 (C11), 24.3 (C11), 24.2 (C11) Red-violet solid

7.4.7. Sulfoximine synthesis



Procedure accordingly to ref. 97. In a bottom flask open to air, thioanisole (1.50 mL, 12.7 mmol, 1.00 eq.) **IV.20** was dissolved in MeOH (25.4 mL, 0.50 M). Ammonium carbamate (1.49 g, 19.0 mmol, 1.50 eq.) **IV.21** and PIDA (8.58 g, 26.6 mmol, 2.10 eq.) were successively added in a single portion at room temperature and the mixture was stirred at room temperature. After 30 minutes, additional ammonium carbamate (1.49 g, 19.0 mmol, 1.50 eq.) was added and the reaction was stirred for a further 30 minutes at room temperature. After completion of the reaction (TLC control, eluent : MeOH/AcOEt 1:9, R_f (starting material) = 0.93, R_f (product) = 0.65), volatile components were evaporated under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 40-63 µm) using AcOEt (100%) as eluent. Imino(methyl)(phenyl)-λ^6-sulfanone (1.83 g, 11.8 mmol, 93%) **IV.22** was isolated as a colorless oil. Rf = 0.65 (Silica gel, MeOH/AcOEt 1:9).



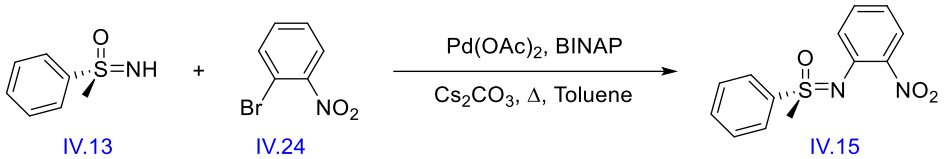
C_7H_9NOS
155,22
IV.22

imino(methyl)(phenyl)-λ^6-sulfanone

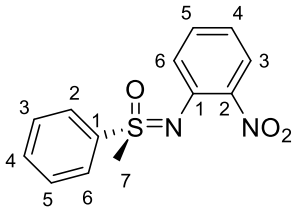
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$): δ (ppm) 7.92-7.96 (m, 2H, ArH), 7.57-7.68 (m, 3H, ArH), 4.19 (s, 1H, NH, H-8), 3.06 (s, 3H, H-7) **^{1}H NMR (400 MHz, CDCl$_3$):** δ (ppm) 7.92-7.96 (m, 2H, ArH), 7.57-7.68 (m, 3H, ArH), 4.19 (s, 1H, NH, H-8), 3.06 (s, 3H, H-7) **^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d$_6$):** δ (ppm) 144.1 (C3), 132.4 (2C, Ar-CH), 129.0 (Ar-CH), 127.2 (2C, Ar-CH), 45.8 (C7) **HRMS** (ESI+) m/z : calcd for $C_7H_{10}NOS$ $[M+H]^+$: 156.0483 found 156.0482 (0.1 mDa) **IR (neat)** ν_{max} : cm^{-1} : 3243, 2926, 1711, 1583, 1477, 1445, 1410, 1321, 1215, 1094,

1008, 990, 947, 768, 738, 687 **R_f :** 0.30, 0.65 (MeOH/AcOEt 0:1, 1:9) (UV + $KMnO_4$) Colorless oil. Complies with literature[97, 167]

7.4.8. Hartwig coupling



Procedure accordingly to ref. 98. In a flame dried sealed vessel, 2-bromonitrobenzene (0.54 g, 2.69 mmol, 1.00 eq.) **IV.24** was dissolved in dry toluene (5.92 mL, 0.46 M). (*S*)-Imino(methyl)(phenyl)-λ^6-sulfanone (0.46 g, 2.96 mmol, 1.10 eq.) **IV.13**, $Pd(OAc)_2$ (12.1 mg, 0.05 mmol, 0.02 eq.), rac-BINAP (50.3 mg, 0.08 mmol, 0.03 eq.) and Cs_2CO_3 (2.63 g, 8.08 mmol, 3.00 eq.) were successively added in a single portion at room temperature under nitrogen. The mixture was degassed with nitrogen for 20 minutes. The tube was closed and the reaction mixture was stirred 2 days under reflux (110 °C). After completion of the reaction (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 4:1, R_f (starting material) = 0.68, R_f (product) = 0.27), the mixture was cooled down to room temperature and volatile components were evaporated under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 40-63 µm) using Pentane/AcOEt (6:1 then 4:1) as eluent. (*S*)-Methyl((2-nitrophenyl)imino)(phenyl)- λ^6-sulfanone (0.72 g, 2.61 mmol, 97%) **IV.15** was isolated as a yellow oil. Rf = 0.27 (Silica gel, Pentane/AcOEt 4:1).



$C_{13}H_{12}N_2O_3S$
276,31
IV.15

(*S*)-methyl((2-nitrophenyl)imino)(phenyl)-λ^6-sulfanone

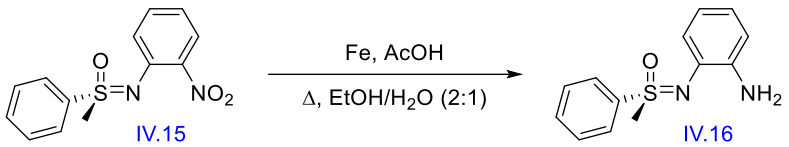
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 8.05-8.10 (m, 2H, ArH), 7.60-7.65 (m, 2H, ArH), 7.53-7.59 (m, 2H, ArH), 7.19-7.29 (m, 2H, ArH), 6.91 (ddd, 1H, ArH, *J* = 1.4 Hz, *J* = 7.3 Hz, *J* =

---

[97] J.-F. Lohier ; T. Glachet ; H. Marzag ; A.-C. Gaumont ; V. Reboul, *Chem. Commun.*, **2017**, *53*, 2064–2067, Supporting Information
[167] A. Wimmer ; B. König, *Org. Lett.*, **2019**, *21*, 2740–2744, Supporting Information
[98] Y.-X. Gao ; L. Chang ; H. Shi ; B. Liang ; K. Wongkhan ; D. Chaiyaveij ; A.S. Batsanov ; T.B. Marder ; C.-C. Li ; Z. Yang ; Y. Huang, *Adv. Synth. Catal.*, **2010**, *352*, 1955–1966, Supporting Information

8.1 Hz), 3.27 (s, 3H, H-7) **^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ (ppm) 139.1 (2C, Ar-C), 138.6 (Ar-C), 133.8 (Ar-CH), 132.6 (Ar-CH), 129.7 (2C, Ar-CH), 128.6 (2C, Ar-CH), 124.5 (Ar-CH), 124.4 (Ar-CH), 121.4 (Ar-CH), 45.9 (C7) **HRMS** (ESI+) m/z : calcd for $C_{13}H_{13}N_2O_3S$ $[M+H]^+$: 277.0647 found 277.0647 (0 mDa) **IR (neat)** ν_{max} : cm^{-1} : 3025, 3012, 2927, 1600, 1563, 1511, 1473, 1445, 1406, 1350, 1329, 1264, 1197, 1091, 1047, 1010, 995, 980, 959, 855, 842, 790, 777, 749, 738, 702, 682, 661, 610 Literature data : **$[\alpha]_D$** = –33.5 (*c* = 1.00, $CHCl_3$, 20 °C) **R_f :** 0.27, 0.67 (Pentane/AcOEt 4:1, 1:1) (UV + $KMnO_4$, PAN not efficient) Yellow oil (yellow solid for the racemic). Complies with literature[168, 169]

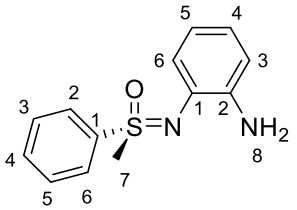
7.4.9. Nitro reduction



Procedure accordingly to ref. 92. In a sealed vessel, (*S*)-methyl((2-nitrophenyl)imino)(phenyl)-λ^6-sulfanone (1.90 g, 6.88 mmol, 1.00 eq.) **IV.15** was dissolved in a mixture of EtOH/H_2O (2:1, 92.0 mL/46.0 mL, 0.05 M). Iron turnings (1.73 g, 30.9 mmol, 4.50 eq.) and acetic acid (7.08 mL, 124 mmol, 18.0 eq.) were successively added in a single portion at room temperature. The tube was closed and the reaction mixture was stirred 4 hours under reflux (110 °C). After completion of the reaction (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 1:1, R_f (starting material) = 0.67, R_f (product) = 0.11), the mixture was cooled down to room temperature and diluted with CH_2Cl_2. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 40-63 µm) using Pentane/AcOEt (1:2) as eluent. (*S*)-((2-Aminophenyl)imino)(methyl)(phenyl)- λ^6-sulfanone (1.60 g, 6.50 mmol, 95%) **IV.16** was isolated as a brown solid. Rf = 0.22 (Silica gel, Pentane/AcOEt 1:4).

---

[168] M. Langner ; P. Rémy ; C. Bolm, *Chem. Eur. J.*, **2005**, *11*, 6254–6265
[169] J. Sedelmeier ; C. Bolm, *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 6904–6906, Supporting Information
[92] M. Frings ; I. Atodiresei ; Y. Wang ; J. Runsink ; G. Raabe ; C. Bolm, *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 4577–4587, Supporting Information

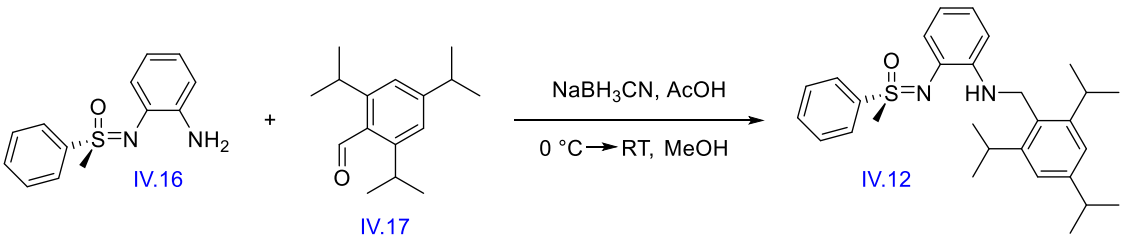


$C_{13}H_{14}N_2OS$
246,33
IV.16

(*S*)-((2-aminophenyl)imino)(methyl)(phenyl)-λ^6-sulfanone

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.94-7.98 (m, 2H, ArH), 7.58-7.62 (m, 1H, ArH), 7.51-7.56 (m, 2H, ArH), 6.91 (dd, 1H ArH, *J* = 1.3 Hz, *J* = 7.9 Hz), 6.72-6.77 (m, 1H, ArH), 6.68-6.70 (m, 1H, ArH), 6.46 (td, 1H, ArH, *J* = 1.7 Hz, *J* = 7.7 Hz), 4.25 (bs, 2H, NH, H-8), 3.22 (s, 3H, H-7) **^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ (ppm) 140.8 (2C, Ar-C), 139.3 (Ar-C), 133.3 (Ar-CH), 131.6 (Ar-C), 129.6 (2C, Ar-CH), 128.5 (2C, Ar-CH), 122.7 (Ar-CH), 122.0 (Ar-CH), 118.5 (Ar-CH), 114.9 (Ar-CH), 45.9 (C7) **IR (neat)** ν_{max} : cm^{-1} : 3446, 3353, 3058, 3019, 2925, 1725, 1604, 1495, 1445, 1404, 1336, 1282, 1240, 1192, 1139, 1094, 1043, 1016, 997, 963, 842, 785, 737, 685, 605 Literature data : **$[\alpha]_D$** = –6.8 (*c* = 1.00, $CHCl_3$, 20 °C) **R_f :** 0.11, 0.22 (Pentane/AcOEt 1:1, 1:4) (UV + $KMnO_4$) Brown solid (brown oil for the racemic). Complies with literature[92, 168]

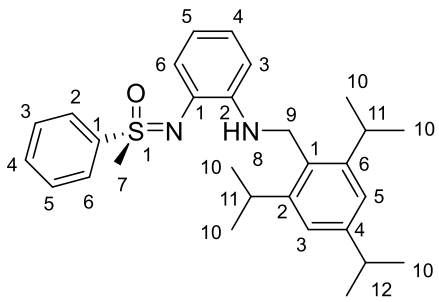
7.4.10. Reductive amination



Procedure accordingly to ref. 92. In a flame dried bottom flask, (*S*)-((2-aminophenyl)imino)(methyl)(phenyl)- λ^6-sulfanone (759 mg, 3.08 mmol, 1.00 eq.) **IV.16** was dissolved in MeOH (6.16 mL, 0.50 M). 2,4,6-Tri*iso*propylbenzaldehyde (1.43 g, 6.16 mmol, 2.00 eq.) **IV.17** was added and the mixture was cooled down to 0 °C. $NaBH_3CN$ (213 mg, 3.39 mmol, 1.10 eq.) and 6 drops of acetic acid were successively added at 0 °C under nitrogen. The

[92] M. Frings ; I. Atodiresei ; Y. Wang ; J. Runsink ; G. Raabe ; C. Bolm, *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 4577–4587, Supporting Information
[168] M. Langner ; P. Rémy ; C. Bolm, *Chem. Eur. J.*, **2005**, *11*, 6254–6265

reaction mixture was stirred 16-20 hours at room temperature. After completion of the reaction (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 1:1, R_f (starting material) = 0.11, R_f (product) = 0.95), the mixture was quenched with a solution of K_2CO_3 (10% in water) and diluted with CH_2Cl_2. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 40-63 µm) using Pentane/AcOEt (10:1) as eluent. (*S*)-Methyl(phenyl)((2-((2,4,6-tri*iso*propylbenzyl)amino)phenyl)imino)-λ^6-sulfanone (1.14 g, 2.46 mmol, 80%) **IV.12** was isolated as a brown solid. Rf = 0.44 (Silica gel, Pentane/AcOEt 4:1).



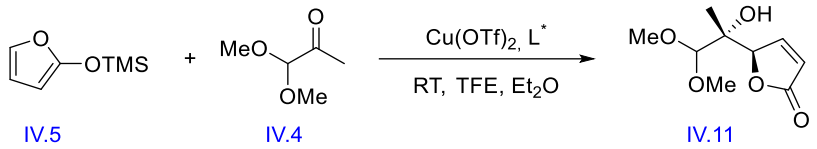
$C_{29}H_{38}N_2OS$
462,70
IV.12

(*S*)-methyl(phenyl)((2-((2,4,6-triisopropylbenzyl)amino)phenyl)imino)-λ^6-sulfanone

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.84-7.88 (m, 2H, ArH), 7.56 (tt, 1H, ArH, *J* = 1.3 Hz, *J* = 6.6 Hz), 7.44-7.49 (m, 2H, ArH), 7.11 (s, 2H, ArH), 6.88-6.93 (m, 2H, ArH), 6.75 (dd, 1H, ArH, *J* = 1.4 Hz, *J* = 8.2 Hz), 6.45 (td, 1H, ArH, *J* = 1.4 Hz, *J* = 7.6 Hz), 4.59 (bs, 1H, NH, H-8), 4.29-4.35 (dd, 1H, H-9', *J* = 4.9 Hz, *J* = 11.3 Hz), 4.21-4.27 (dd, 1H, H-9, *J* = 1.5 Hz, *J* = 11.5 Hz), 3.34 (sept, 2H, H-11, *J* = 6.8 Hz), 3.14 (s, 3H, H-7), 2.95 (sept, 1H, H-13, *J* = 6.9 Hz), 1.32 (d, 6H, H-10, *J* = 6.8 Hz), 1.31 (d, 12H, H-10, *J* = 6.8 Hz) **^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ (ppm) 148.3 (2C, Ar-C), 148.2 (Ar-C), 142.5 (Ar-C), 139.2 (Ar-C), 133.2 (Ar-C), 131.3 (Ar-C), 130.3 (Ar-CH), 129.6 (2C, Ar-CH), 128.5 (2C, Ar-CH), 122.6 (Ar-CH), 121.2 (2C, Ar-CH), 120.8 (Ar-CH), 116.5 (Ar-CH), 109.5 (Ar-CH), 46.5 (C7), 40.8 (C9), 34.3 (C13), 29.4 (2C, C11), 24.9 (2C, C10), 24.7 (2C, C10), 24.1 (2C, C10) **HRMS** (ESI+) m/z : calcd for $C_{29}H_{39}N_2OS$ $[M+H]^+$: 463.2783 found 463.2783 (0 mDa) **IR (neat)** ν_{max} : cm^{-1} : 3353, 2959, 2927, 2867, 1587, 1498, 1458, 1445, 1423, 1383, 1362, 1318, 1298, 1256, 1238, 1195, 1124, 1093, 1069, 1050, 1030, 1019, 999, 962, 920, 877, 783, 723, 686, 651 Data obtained : **$[\alpha]_D$** = –163.0 (*c* = 0.54, $CHCl_3$, 20.1 °C) Literature data : **$[\alpha]_D$** = –164.2 (*c* = 0.50, $CHCl_3$, 20 °C) **R_f :**

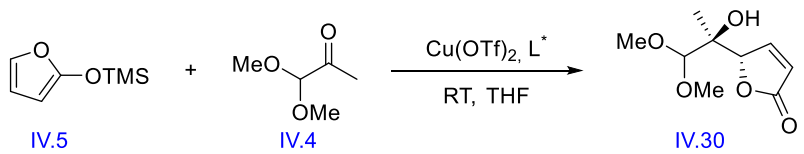
0.125, 0.44, 0.95 (Pentane/AcOEt 10:1, 4:1, 1:1) (UV/$KMnO_4$) Brown solid (yellow solid for the racemic). Complies with literature[93]

7.4.11. Mukaiyama reaction

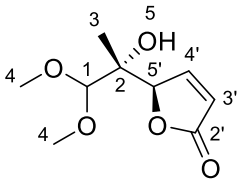


Procedure accordingly to ref. 90. In a bottom flask connected to a vacuum pump, $Cu(OTf)_2$ (132 mg, 0.37 mmol, 0.12 eq.) was heated with a heatgun in order to remove the water using a P_2O_5 trap. The solid turned from blue/green to white. The flask was then cooled down to room temperature and placed under nitrogen atmosphere. (*S*)-methyl(phenyl)((2-((2,4,6-tri*iso*propylbenzyl)amino)phenyl)imino)- λ^6-sulfanone (169 mg, 0.37 mmol, 0.12 eq.) **IV.12** and dry Et_2O (36.5 mL, 0.10 M (acetal)) were successively added in a single portion and the mixture was stirred 30 minutes at room temperature. 2,2,2-Trifluoroethanol (0.32 mL, 4.39 mmol, 1.48 eq.), distilled acetal (0.44 mL, 3.65 mmol, 1.23 eq.) **IV.4** and distilled (furan-2-yloxy)trimethylsilane (0.50 mL, 2.97 mmol, 1.00 eq.) **IV.5** were successively added and the mixture was stirred 2-6 hours at room temperature. After completion of the reaction, (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 1:1, R_f (starting material) = 0.68, R_f (product) = 0.26), volatile components were evaporated under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 40-63 µm) using Pentane/AcOEt (3:1 then 2:1) as eluent. (*R*)-5-((*R*)-2-hydroxy-1,1-dimethoxypropan-2-yl)furan-2(5*H*)-one (0.57 g, 2.82 mmol, 95%) **IV.11** was isolated as a yellow oil with a *ee* = 95% and a *dr* > 95:5. Rf = 0.26 (Silica gel, Pentane/AcOEt 1:1).

[93] M. Langner ; C. Bolm, *Angew. Chem. Int. Ed.* , **2004**, *43*, 5984-5987, Supporting Information
[90] M. Frings ; I. Atodiresei ; J. Runsink ; G. Raabe ; C. Bolm, *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, 1566–1569, Supporting Information



Procedure accordingly to ref. 89. In a bottom flask connected to a vacuum pump, $Cu(OTf)_2$ (54.0 mg, 0.15 mmol, 0.10 eq.) was heated with a heatgun in order to remove the water using a P_2O_5 trap. The solid turned from blue/green to white. The flask was then cooled down to room temperature and placed under nitrogen atmosphere. (*S*,*S*)-bis(tert-butyloxazoline) (44.0 mg, 0.15 mmol, 0.10 eq.) **IV.29** and dry THF (0.45 mL, 3.33 M (acetal)) were successively added in a single portion and the mixture was stirred 1 hour at room temperature. Distilled acetal (0.18 mL, 1.49 mmol, 1.00 eq.) **IV.4** and distilled (furan-2-yloxy)trimethylsilane (0.30 mL, 1.79 mmol, 1.20 eq.) **IV.5** were successively added and the mixture was stirred 2-6 hours at room temperature. After completion of the reaction, (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 1:1, R_f (starting material) = 0.68, R_f (product) = 0.26), volatile components were evaporated under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 40-63 µm) using Pentane/AcOEt (3:1 then 2:1) as eluent. (*S*)-5-((*S*)-2-hydroxy-1,1-dimethoxypropan-2-yl)furan-2(5*H*)-one **IV.30** was isolated as a yellow oil with a *dr* = 1.44:1. Rf = 0.26 (Silica gel, Pentane/AcOEt 1:1).



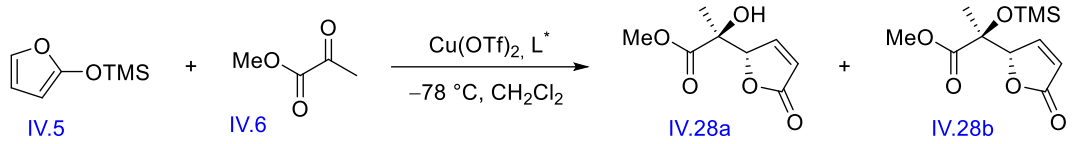
$C_9H_{14}O_5$
202,21
IV.11

(*R*)-5-((*R*)-2-hydroxy-1,1-dimethoxypropan-2-yl)furan-2(5*H*)-one

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.59 (dd, 1H, H-4', *J* = 1.6 Hz, *J* = 5.8 Hz), 6.15 (dd, 1H, H-3', *J* = 2.1 Hz, *J* = 5.8 Hz), 5.09 (t, 1H, H-5', *J* = 1.8 Hz), 4.25 (s, 1H, H-1), 3.59 (s, 3H, H-4), 3.54 (s, 3H, H-4), 2.50 (s, 1H, OH, H-5), 1.13 (s, 3H, H-3) **^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ (ppm) 173.1 (C2'), 155.0 (C4'), 122.2 (C3'), 107.8 (C1), 85.1 (C5'), 75.6 (C2), 58.3 (C4), 58.0 (C4), 18.4 (C3) Literature data : **$[\alpha]_D$** = 92.2 (*c* = 1.9, $CHCl_3$, 24 °C) **HPLC chirale :** column IA Hexane/iPrOH 95:5 – 1 mL/minute – t_R = 15.424 min. (maj.) ; t_R =

[89] D.A. Evans ; C.S. Burgey ; M.C. Kozlowski ; S.W. Tregay ; W.R. Roush, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 686-699

24.289 min. (min.) *ee* = 95% **R_f :** 0.26 (Pentane/AcOEt 1:1) (UV/$KMnO_4$) Yellow oil. Complies with literature[90]

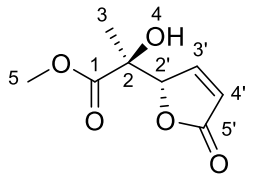


Procedure accordingly to ref. 89. In a bottom flask connected to a vacuum pump, $Cu(OTf)_2$ (54.0 mg, 0.15 mmol, 0.10 eq.) was heated with a heatgun in order to remove the water using a P_2O_5 trap. The solid turned from blue/green to white. The flask was then cooled down to room temperature and placed under nitrogen atmosphere. (*S*,*S*)-bis(tert-butyloxazoline) (44.0 mg, 0.15 mmol, 0.10 eq.) **IV.29** and dry CH_2Cl_2 (0.45 mL, 3.33 M (ester)) were successively added in a single portion and the mixture was stirred 1 hour at room temperature. The mixture was cooled down to –78 °C. Distilled methyl 2-oxopropanoate (0.13 mL, 1.49 mmol, 1.00 eq.) **IV.6** and distilled (furan-2-yloxy)trimethylsilane (0.30 mL, 1.79 mmol, 1.20 eq.) **IV.5** were successively added and the mixture was stirred 2-6 hours at –78 °C. After completion of the reaction, volatile components were evaporated under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 40-63 µm) using Pentane/AcOEt (2:3) as eluent. Methyl (*S*)-2-hydroxy-2-((*S*)-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)propanoate (27.2 mg, 0.15 mmol, 9%) **IV.28a** and methyl (*S*)-2-((*S*)-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)-2-((trimethylsilyl)oxy)propanoate (350 mg, 1.35 mmol, 91%) **IV.28b** were isolated as colorless oils with a *dr* > 95:5. Rf = 0.44/0.89 (Silica gel, Pentane/AcOEt 2:3).

---

[90] M. Frings ; I. Atodiresei ; J. Runsink ; G. Raabe ; C. Bolm, *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, 1566–1569, Supporting Information

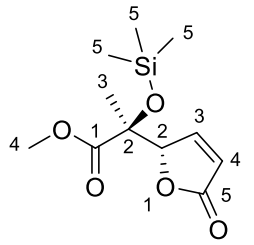
[89] D.A. Evans ; C.S. Burgey ; M.C. Kozlowski ; S.W. Tregay ; W.R. Roush, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 686-699



$C_8H_{10}O_5$
186,16
IV.28a

methyl (*S*)-2-hydroxy-2-((*S*)-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)propanoate

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.37 (dd, 1H, H-3', *J* = 1.6 Hz, *J* = 5.8 Hz), 6.20 (dd, 1H, H-4', *J* = 2.1 Hz, *J* = 5.8 Hz), 5.11 (t, 1H, H-2', *J* = 1.9 Hz), 3.81 (s, 3H, H-5), 3.44 (bs, 1H, OH, H-4), 1.49 (s, 3H, H-3) **^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ (ppm) 173.5 (C5'), 172.3 (C1), 152.4 (C3'), 123.3 (C4'), 86.0 (C2'), 75.3 (C2), 53.4 (C5), 21.5 (C3) **IR (neat)** ν_{max} : cm^{-1} : 3454, 2957, 1733, 1603, 1453, 1373, 1257, 1160, 1091, 1044, 1000, 976, 944, 887, 845, 815, 800, 772, 680 Data obtained : **$[\alpha]_D$** = –86.7 (*c* = 3.41, $CHCl_3$, 24.1 °C) Literature data : **$[\alpha]_D$** = –87.8 (*c* = 5.90, $CHCl_3$, RT) **R_f :** 0.44 (Pentane/AcOEt 2:3) (UV/$KMnO_4$) Colorless oil. Complies with literature[89]



$C_{11}H_{18}O_5Si$
258,35
IV.28b

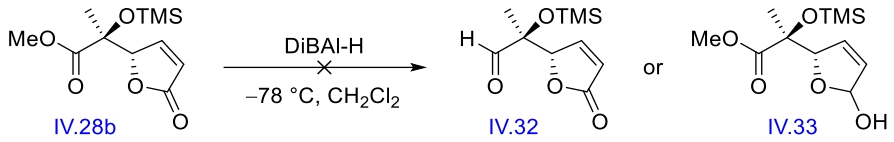
methyl (*S*)-2-((*S*)-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)-2-((trimethylsilyl)oxy)propanoate

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.38 (dd, 1H, H-3', *J* = 1.6 Hz, *J* = 5.8 Hz), 6.17 (dd, 1H, H-4', *J* = 2.1 Hz, *J* = 5.8 Hz), 5.23 (t, 1H, H-2', *J* = 1.7 Hz), 3.80 (s, 3H, H-4), 1.47 (s, 3H, H-3), 0.11 (s, 9H, H-5) **^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ (ppm) 172.6 (C1), 172.6 (C5'), 153.3 (C3'), 123.0 (C4'), 86.1 (C2'), 77.3 (C2), 52.7 (C4), 21.8 (C3), 1.6 (3C, C5) **IR (neat)** ν_{max} : cm^{-1} : 2957, 1755, 1453, 1376, 1251, 1197, 1156, 1130, 1091, 1048, 1015, 990, 896, 840, 817, 801, 755, 689, 655 Data obtained : **$[\alpha]_D$** = -121.8 (*c* = 2.66, $CHCl_3$, 23.5 °C) **R_f :** 0.89 (Pentane/AcOEt 2:3) (UV/$KMnO_4$) Colorless oil.

---

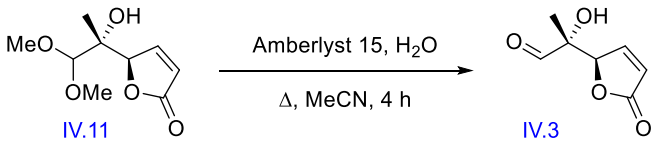
[89] D.A. Evans ; C.S. Burgey ; M.C. Kozlowski ; S.W. Tregay ; W.R. Roush, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 686-699

7.4.12. Ester reduction



Procedure accordingly to ref. 85. In a flame dried bottom flask, methyl (*S*)-2-((*S*)-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)-2-((trimethylsilyl)oxy)propanoate (437 mg, 1.69 mmol, 1.00 eq.) **IV.28b** was dissolved in dry CH_2Cl_2 (10.6 mL, 0.16 M) at –78 °C. A solution of DIBAL-H (1.00 M in hexane, 3.72 mL, 3.72 mmol, 2.20 eq.) was added dropwise at –78 °C under nitrogen. The reaction mixture was stirred overnight at –78 °C. After completion of the reaction (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 2:3, R_f (starting material) = 0.89), the mixture was quenched cautiously with methanol, followed by 10.6 mL of a saturated aqueous solution of Rochelle salt (0.29 g/mL). The mixture was stirred rapidly for 1 hour at room temperature until two clear layers formed. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum. The products **IV.32** and **IV.33** were not obtained.

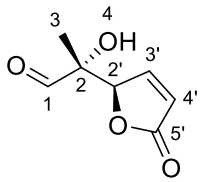
7.4.13. Acetal deprotection



Procedure accordingly to ref. 106. In a bottom flask, (*R*)-5-((*R*)-2-hydroxy-1,1-dimethoxypropan-2-yl)furan-2(5*H*)-one (404 mg, 2.00 mmol, 1.00 eq.) **IV.11** was dissolved in MeCN (8.00 mL, 0.25 M). Amberlyst 15 (80.0 mg, 0.04 g/mmol (acetal)) and H_2O (0.44 mL, 4.50 M (acetal)) were successively added in a single portion at room temperature and the vessel was closed. The mixture was stirred 4 hours at 100 °C. After completion of the reaction, (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 1:1, R_f (starting material) = 0.26, R_f (product) = 0.12), the mixture was cooled down to room temperature, filtered, washed with CH_2Cl_2 and concentrated under vacuum. The product **IV.3** was directly used for the next step without further purification.

---

[85] J. McNulty ; I.V.J. Still, *Synth. Commun.*, **1992**, *22*, 979-985
[106] G.M. Coppola, *Synthesis*, **1984**, *1984*, 1021–1023

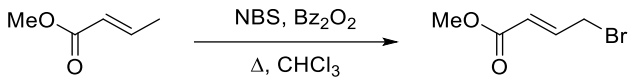


$C_7H_8O_4$
156,14
IV.3

(*R*)-2-hydroxy-2-((*R*)-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)propanal

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 9.74 (s, 1H, H-1), 7.55 (dd, 1H, H-3', *J* = 1.6 Hz, *J* = 5.7 Hz), 6.33 (dd, 1H, H-4', *J* = 2.0 Hz, *J* = 5.8 Hz), 4.92 (dd, 1H, H-2', *J* = 1.6 Hz, *J* = 2.0 Hz), 3.55 (s, 1H, OH, H-4), 1.26 (s, 3H, H-3) **R_f :** 0.12 (Pentane/AcOEt 1:1) (UV/$KMnO_4$) Yellow liquid.

7.4.14. Allylic bromation

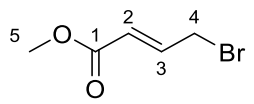


IV.2 IV.36

Procedure accordingly to ref. 110. In a flame dried sealed vessel, methyl crotonate (5.95 mL, 56.2 mmol, 2.00 eq.) **IV.12** was dissolved in $CHCl_3$ (11.2 mL, 5.00 M). N-bromosuccinimide (5.00 g, 28.1 mmol, 1.00 eq.) and benzoyl peroxide 50% (0.14 g of reagent damped with dyclohexyl phtalate, 0.56 mmol, 0.02 eq.) were successively added in a single portion at room temperature under nitrogen. The tube was closed and the reaction mixture was stirred 2 days under reflux (82 °C). Every 20 hours, the reaction mixture was cooled down to room temperature and additional benzoyl peroxide 50% (0.14 g of reagent damped with dyclohexyl phtalate, 0.56 mmol, 0.02 eq.) was added in a single portion. After completion of the reaction (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 49:1, R_f (starting material) = 0.25, R_f (product) = 0.17), the mixture was cooled down to room temperature. Na_2SO_4 was added and the resulting mixture was filtered through a pad of Celite®, washed with pentane and concentrated under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 40-63 µm) using Pentane/AcOEt (100:0 then 49:1). Methyl (*E*)-4-bromobut-2-enoate (2.58 g, 14.5 mmol, 53%) **IV.36** was isolated as a colorless oil. Rf = 0.17 (Silica gel, Petroleum Ether/AcOEt 49:1).

---

[110] R.D.C. Pullin ; A.H. Rathi ; E.Y. Melikhova ; C. Winter ; A.L. Thompson ; T.J. Donohoe, *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 5492–5495, Supporting Information

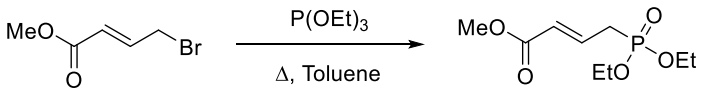


$C_5H_7BrO_2$
179,01
IV.36

methyl (*E*)-4-bromobut-2-enoate

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.01 (dt, 1H, H-3, *J* = 7.4 Hz, *J* = 15.4 Hz), 6.03 (dt, 1H, H-2, *J* = 1.3 Hz, *J* = 15.4 Hz), 4.00 (dd, 2H, H-4, *J* = 1.3 Hz, *J* = 7.4 Hz), 3.75 (s, 3H, H-5) **^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ (ppm) 165.9 (C1), 142.0 (C3), 124,2 (C2), 51,9 (C5), 29.1 (C4) **IR (neat)** ν_{max} : cm^{-1} : 2952, 1717, 1657, 1435, 1321, 1275, 1197, 1134, 1067, 1034, 1009, 973, 924, 883, 838, 726, 583, 521 **R_f :** 0.17 (Petroleum ether/AcOEt 49:1) ($KMnO_4$) Colorless oil. Complies with literature[170]

7.4.15. Arbuzov reaction

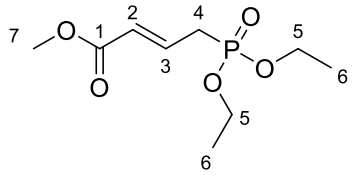


IV.36 IV.1

Procedure accordingly to ref. 110. In a flame dried sealed vessel, methyl (*E*)-4-bromobut-2-enoate (200 mg, 1.12 mmol, 1.00 eq.) **IV.36** was dissolved in dry toluene (0.57 mL, 1.95 M). Distilled triethyl phosphite (0.22 mL, 1.26 mmol, 1.13 eq.) was added in a single portion at room temperature under nitrogen. The tube was closed and the reaction mixture was stirred 20 hours under reflux (110 °C). After completion of the reaction (TLC control, eluent :Pentane/AcOEt 49:1, R_f (starting material) = 0.17, R_f (product) = 0), the mixture was cooled down to room temperature and volatile components were evaporated under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 40-63 µm) using Pentane/AcOEt (4:1, 5:2 then 2:3) as eluent. Methyl (*E*)-4-(diethoxyphosphoryl)but-2-enoate (0.21 g, 0.87 mmol, 78%) **IV.36** was isolated as a colorless oil. Rf = 0.22 (Silica gel, Pentane/AcOEt 1:4).

---

[170] M.D. Kosobokov ; V.V. Levin ; A.A. Zemtsov ; M.I. Struchkova ; A.A. Korlyukov ; D.E. Arkhipov ; A.D. Dilman, *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 1438–1441, Supporting Information
[110] R.D.C. Pullin ; A.H. Rathi ; E.Y. Melikhova ; C. Winter ; A.L. Thompson ; T.J. Donohoe, *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 5492–5495, Supporting Information

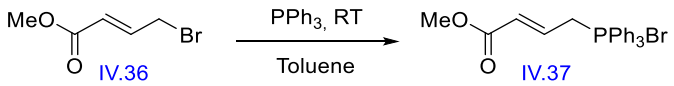


$C_9H_{17}O_5P$
236,20
IV.1

methyl (*E*)-4-(diethoxyphosphoryl)but-2-enoate

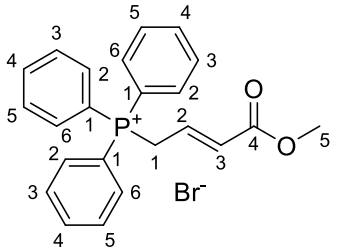
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 6.83-6.93 (m, 1H, H-3), 5.93-5.99 (m, 1H, H-2), 4.06-4.17 (m, 4H, H-5), 3.73 (s, 3H, H-7), 2.69-2.78 (m, 1H, H-4), 1.32 (t, 6H, H-6, *J* = 7.1 Hz) **^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ (ppm) 166.0 (d, C1, *J* = 2.8 Hz), 137,7 (d, C3, *J* = 11.0 Hz), 125.3 (d, C2, *J* = 13.8 Hz), 62.2 (d, 2C, C5, *J* = 6.7 Hz), 51,5 (C1), 30,5 (d, C4, *J* = 138.4 Hz), 16.3 (q, 2C, C6, *J* = 5.9 Hz) **R_f :** 0.03, 0.16, 0.26 (Pentane/AcOEt 2:1, 1:2, 1:4) ($KMnO_4$) Colorless oil. Complies with literature[110]

7.4.16. Phosphonium synthesis



Procedure accordingly to ref. 112. In a flame dried bottom flask, PPh_3 (8.92 g, 34.0 mmol, 1.10 eq.) was dissolved in dry toluene (70.6 mL, 0.48 M). Methyl (*E*)-4-bromobut-2-enoate (5.53 g, 30.9 mmol, 1.00 eq.) **IV.36** was added dropwise at room temperature under nitrogen and the reaction mixture was stirred 70 hours. After completion of the reaction (TLC control, eluent :Pentane/AcOEt 49:1, R_f (starting material) = 0.17, R_f (product) = 0), the mixture was filtered. The solid was washed with toluene, and pentane, and dried under vacuum. (*E*)-(4-methoxy-4-oxobut-2-en-1-yl)triphenylphosphonium bromide (10.5 g, 23.7 mmol, 77%) **IV.37** was isolated as a white solid.

[110] R.D.C. Pullin ; A.H. Rathi ; E.Y. Melikhova ; C. Winter ; A.L. Thompson ; T.J. Donohoe, *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 5492–5495, Supporting Information
[112] J.J. Cappon ; J. Baart ; G.A.M. van der Walk ; J. Raap ; J. Lugtenburg, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1991**, *110*, 158-166

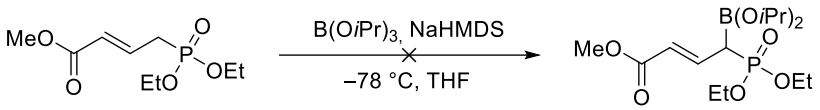


$C_{23}H_{22}BrO_2P$
441,30
IV.37

(*E*)-(4-methoxy-4-oxobut-2-en-1-yl)triphenylphosphonium bromide

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.66-7.91 (m, 15H, ArH), 6.68-6.78 (m, 1H, H-2), 6.45-6.53 (m, 1H, H-3), 5.27 (ddd, 2H, H-1, *J* = 1.0 Hz, *J* = 7.8 Hz, *J* = 16.2 Hz), 3.66 (s, 3H, H-5) White solid.

7.4.17. Phosphonate borylation

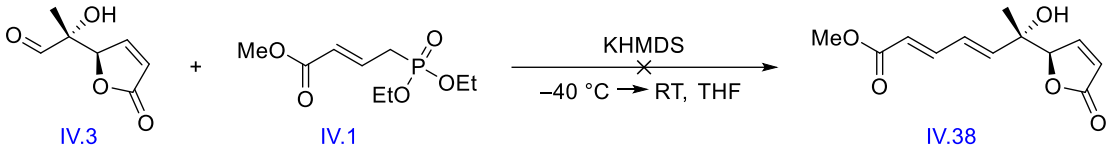


IV.1 IV.113

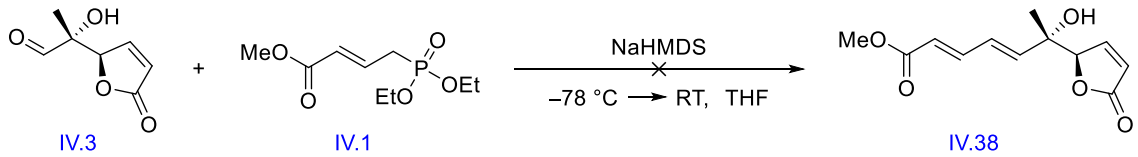
Procedure accordingly to ref. 171. In a flame dried bottom flask, methyl (*E*)-4-(diethoxyphosphoryl)but-2-enoate (0.20 g, 0.85 mmol, 1.05 eq.) **IV.1** was dissolved in dry THF (0.70 mL, 1.22 M). A solution of NaHMDS (1.00 M in THF, 0.81 mL, 0.81 mmol, 1.00 eq.) was added dropwise at –78 °C under nitrogen. After completion of the addition, the reaction mixture was allowed to warm up to room temperature, stirred for 5 minutes and then cooled down to –78 °C. Tri*iso*propylborate (0.19 mL, 0.81 mmol, 1.00 eq.) was added dropwise. After completion of the reaction, the mixture was quenched with water. The aqueous layer was extracted with AcOEt (3 x). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 40-63 µm) using Pentane/AcOEt (1:2 then 1:4) as eluent. The product **IV.113** was not obtained.

[171] R. Fürst ; U. Rinner, *J. Org. Chem.*, **2013**, *78*, 8748–8758

7.4.18. Vinylogous HWE reaction



Procedure accordingly to ref. 113. In a flame dried bottom flask, methyl (*E*)-4-(diethoxyphosphoryl)but-2-enoate (2.11 g, 8.95 mmol, 3.00 eq.) **IV.1** was dissolved in dry THF (47.0 mL, 0.19 M). The mixture was added dropwise to a solution of KHMDS (0.50 M in toluene, 18.7 mL, 9.37 mmol, 3.14 eq.) at –78 °C under nitrogen. After 5 minutes at –78 °C, the reaction mixture was allowed to warm up slowly to –40 °C. A solution of (*R*)-2-hydroxy-2-((*R*)-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)propanal (466 mg, 2.98 mmol, 1.00 eq.) **IV.3** in dry THF (20.0 mL, 0.15 M) was added dropwise. After completion of the addition, the reaction mixture was allowed to warm up slowly to room temperature and stirred overnight. After completion of the reaction (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 1:1, R_f (starting material) = 0.12), the mixture was quenched with water and washed with a solution of HCl (1.00 M). The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum. The product **IV.38** was not obtained.



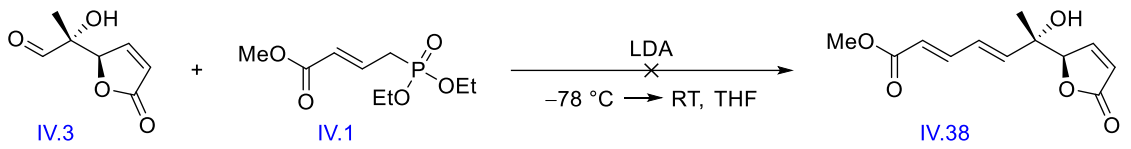
Procedure accordingly to ref. 118. In a flame dried bottom flask, methyl (*E*)-4-(diethoxyphosphoryl)but-2-enoate (1.42 g, 6.00 mmol, 3.00 eq.) **IV.1** was dissolved in dry THF (25.0 mL, 0.24 M). A solution of NaHMDS (1.00 M in THF, 6.00 mL, 6.00 mmol, 3.00 eq.) was added dropwise at –78 °C under nitrogen. The reaction mixture was stirred 1 hour at –78 °C. A solution of (*R*)-2-hydroxy-2-((*R*)-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)propanal (313 mg, 2.00 mmol, 1.00 eq.) **IV.3** in dry THF (10.0 mL, 0.20 M) was introduced via cannula. After 5

---

[113] R. Tripoli ; T.N. Cayzer ; A.C. Willis ; M.S. Sherbum ; M.N. Paddon-Row, *Org. Biomol. Chem.*, **2007**, *5*, 2606-2616

[118] Y. Luo ; I.D. Roy ; A.G.E. Madec ; H.W. Lam, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 4186-4190, Supporting Information

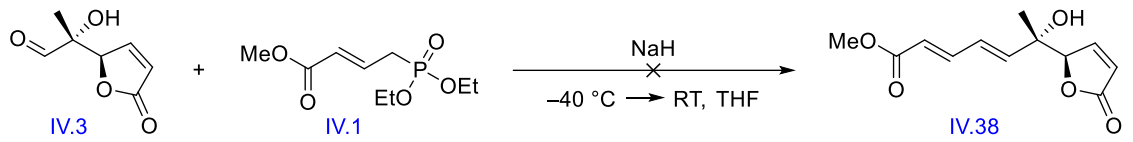
minutes at –78 °C, the reaction mixture was allowed to warm up slowly to room temperature and stirred for a further 6.5 hours. After completion of the reaction (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 1:1, R_f (starting material) = 0.12), the mixture was quenched with a saturated aqueous solution of NH_4Cl, washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum. The product **IV.38** was not obtained. Instead, traces of methyl (2*E*,4*E*)-6,6-dimethoxy-5-methylhexa-2,4-dienoate **IV.114** were obtained.*



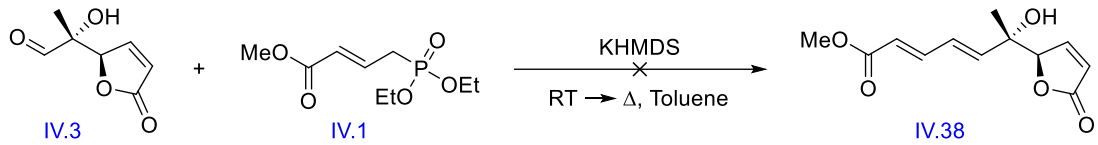
Procedure accordingly to ref. 49. In a flame dried bottom flask, distilled di*iso*propylamine (0.40 mL, 2.80 mmol, 2.86 eq.) was dissolved in dry THF (1.40 mL, 2.00 M) at –78 °C. A solution of *n*-BuLi (1.60 M in hexane, 1.75 mL, 2.80 mmol, 2.86 eq.) was added dropwise at –78 °C under nitrogen. The reaction mixture was stirred 30 minutes at –78 °C, allowed to warm up slowly to 0 °C, stirred for 10 minutes and then cooled down to –78 °C. The mixture was added dropwise to a solution of methyl (*E*)-4-(diethoxyphosphoryl)but-2-enoate (662 mg, 2.80 mmol, 2.86 eq.) **IV.1** in dry THF (11.7 mL, 0.24 M). The reaction mixture was stirred 1 hour at –78 °C, allowed to warm up slowly to –30 °C, stirred for 30 minutes and then cooled down to –78 °C. A solution of (*R*)-2-hydroxy-2-((*R*)-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)propanal (153 mg, 0.98 mmol, 1.00 eq.) **IV.3** in dry THF (4.90 mL, 0.20 M) was added at –78 °C. The mixture was stirred 5 minutes at –78 °C, allowed to warm up slowly to room temperature and stirred for a further 22 hours at room temperature. After completion of the reaction (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 1:1, R_f (starting material) = 0.12), the mixture was diluted with Et_2O and quenched with a saturated aqueous solution of NH_4Cl. The aqueous layer was extracted with Et_2O (3 x). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under vacuum. The product **IV.38** was not obtained.

---

[49] M. Nazaré ; H. Waldmann, *Chem. Eur. J.*, **2001**, *7*, 3363–3376
* Resulting probably from the reactivity of the residual acetal



Procedure accordingly to ref. 119. In a flame dried bottom flask, methyl (*E*)-4-(diethoxyphosphoryl)but-2-enoate (709 mg, 3.00 mmol, 1.50 eq.) **IV.1** was added dropwise, at 0 °C under nitrogen, to a suspension of NaH (95%, 80.0 mg, 3.00 mmol, 1.50 eq.) in dry THF (20.0 mL, 0.15 M). The mixture was then cooled down to –40 °C. A solution of (*R*)-2-hydroxy-2-((*R*)-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)propanal (312 mg, 2.00 mmol, 1.00 eq.) **IV.3** in dry THF (20.0 mL, 0.10 M) was added dropwise. After 10 minutes at –40 °C, the reaction mixture was allowed to warm up slowly to 0 °C and stirred overnight. After completion of the reaction (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 1:1, R_f (starting material) = 0.12), the mixture was quenched with MeOH. Volatile components were evaporated under vacuum. The product **IV.38** was not obtained. Instead, traces of methyl (2*E*,4*E*)-6,6-dimethoxy-5-methylhexa-2,4-dienoate **IV.114** were obtained.*

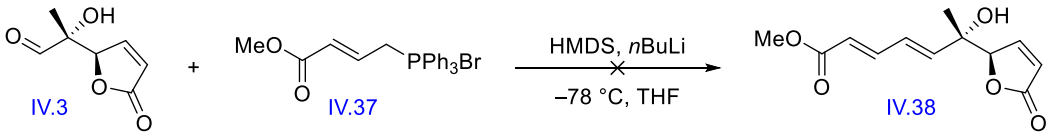


Procedure accordingly to ref. 117. In a flame dried sealed vessel, methyl (*E*)-4-(diethoxyphosphoryl)but-2-enoate (614 mg, 2.60 mmol, 1.30 eq.) **IV.1** was dissolved in dry toluene (2.60 mL, 1.00 M). A solution of KHMDS (0.50 M in toluene, 5.20 mL, 2.60 mmol, 1.30 eq.) was added dropwise at 0 °C under nitrogen. After 30 minutes at 0 °C, the reaction mixture was allowed to warm up slowly to room temperature. The mixture was added dropwise to a solution of (*R*)-2-hydroxy-2-((*R*)-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)propanal (312 mg, 2.00 mmol, 1.00 eq.) **IV.3** in dry toluene (5.26 mL, 0.38 M). The tube was closed and the reaction mixture was stirred 2 hours under reflux (110 °C). After completion of the reaction (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 1:1, R_f (starting material) = 0.12), the mixture was cooled

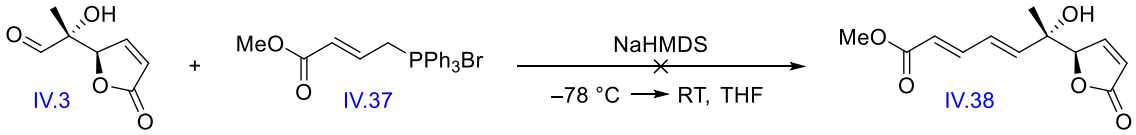
---

[119] C.P. Johnston ; T.H. West ; R.E. Dooley ; M. Reid ; A.B. Jones ; A.G. Leach ; G.C. Lloyd-Jones, *J. Am. Chem. Soc.*, **2018**, *140*, 11112-11124, Supporting Information
* Resulting probably from the reactivity of the residual acetal
[117] T. Hirokawa ; S. Kuwahara, *Eur. J. Org. Chem.*, **2013**, *2013*, 2780-2782, Supporting Information

down to room temperature and quenched with MeOH. Volatile components were evaporated under vacuum. The product was **IV.38** not obtained. Instead, traces of methyl (2*E*,4*E*)-6,6-dimethoxy-5-methylhexa-2,4-dienoate **IV.114** were obtained.*



Procedure accordingly to ref. 17286. In a flame dried bottom flask, distilled HMDS (1.63 mL, 7.80 mmol, 3.00 eq.) was dissolved in dry THF (7.80 mL, 1.00 M). A solution of *n*-BuLi (1.60 M in hexane, 4.88 mL, 7.80 mmol, 3.00 eq.) was added dropwise at –78 °C under nitrogen. After completion of the addition, the reaction mixture was stirred for 5 minutes and a suspension of (*E*)-(4-methoxy-4-oxobut-2-en-1-yl)triphenylphosphonium bromide (2.46 mL, 5.56 mmol, 2.14 eq.) **IV.37** in dry THF (15.0 mL, 0.37 M) was added. The reaction mixture was stirred for 30 minutes and a solution of (*R*)-2-hydroxy-2-((*R*)-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)propanal (406 mg, 2.60 mmol, 1.00 eq.) **IV.3** in dry THF (2.60 mL, 1.00 M) was added dropwise. The reaction mixture was then stirred for 19 hours at –78 °C. After completion of the reaction (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 1:1, R_f (starting material) = 0.12), the mixture was allowed to warm up to room temperature and volatile components were evaporated under vacuum. The product **IV.38** was not obtained.



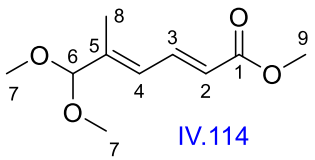
Procedure accordingly to ref. 118. In a flame dried bottom flask, a solution of NaHMDS (1.00 M in THF, 1.41 mL, 1.41 mmol, 3.00 eq.) was added dropwise at –78 °C under nitrogen, to a suspension of (*E*)-(4-methoxy-4-oxobut-2-en-1-yl)triphenylphosphonium bromide (622 mg, 1.41 mmol, 3.00 eq.) **IV.37** in dry THF (5.88 mL, 0.24 M). The reaction mixture was stirred

* Resulting probably from the reactivity of the residual acetal

[86] M. Beshai ; B. Dhudshia ; R. Mills ; A.N. Thadani, *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 6794-6796

[118] Y. Luo ; I.D. Roy ; A.G.E. Madec ; H.W. Lam, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 4186-4190, Supporting Information

for 1 hour and a solution of (*R*)-2-hydroxy-2-((*R*)-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)propanal (73.0 mg, 0.47 mmol, 1.00 eq.) **IV.3** in dry THF (2.35 mL, 0.20 M) was added dropwise. After 5 minutes at –78 °C, the reaction mixture was allowed to warm up slowly to room temperature and stirred for a further 17 hours. After completion of the reaction (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 1:1, R_f (starting) = 0.12), the mixture was quenched with EtOH and volatile components were evaporated under vacuum. The product **IV.38** was not obtained.

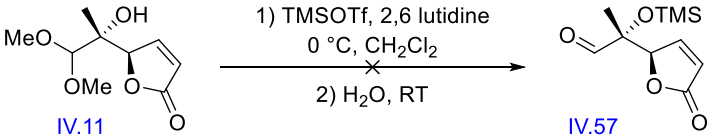


$C_{10}H_{16}O_4$
200,23

methyl (2*E*,4*E*)-6,6-dimethoxy-5-methylhexa-2,4-dienoate

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.57 (dd, 1H, H-3, *J* = 11.7 Hz, *J* = 15.3 Hz), 6.32 (d, 1H, H-2, *J* = 11.4 Hz), 5.93 (d, 1H, H-4, *J* = 15.4 Hz), 4.61 (s, 1H, H-6), 3.75 (s, 3H, H-9), 3.30 (s, 6H, H-7), 1.89 (s, 3H, H-8) **R_f :** 0.79 (Pentane/AcOEt 9:1) (UV/$KMnO_4$)

7.4.19. TMSOTf protection/deprotection

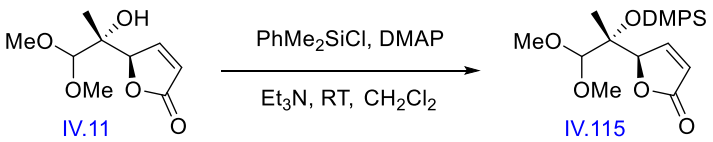


Procedure accordingly to ref. 120. In a flame dried bottom flask, (*R*)-5-((*R*)-2-hydroxy-1,1-dimethoxypropan-2-yl)furan-2(5*H*)-one (361 mg, 1.79 mmol, 1.00 eq.) **IV.11** was dissolved in CH_2Cl_2 (1.79 mL, 1.00 M)). Distilled 2,6-lutidine (0.83 mL, 7.14 mmol, 4.00 eq.) and distilled TMSOTf (0.97 mL, 5.36 mmol, 3.00 eq.) were successively added dropwise at 0 °C under nitrogen. The reaction mixture was stirred 3 days at 0 °C. After completion of the reaction (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 1:1, R_f (starting material) = 0.26), water was added and the mixture was stirred 15 minutes. The organic layer was recovered and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (2 x).The combined organic layers were dried over Na_2SO_4, filtered and

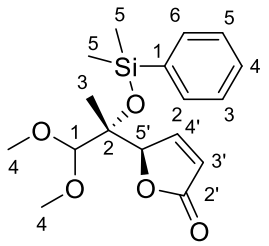
[120] P. Drelich ; A. Skrzyńska ; Ł. Albrecht, *Eur. J. Org. Chem.*, **2016**, *2016*, 4302-4306, Supporting Information

concentrated under vacuum. The product **IV.57** was not obtained, only 2,6-lutidine was recovered.

7.4.20. Silane protection of the acetal



Procedure accordingly to ref. 121. In a flame dried bottom flask, (*R*)-5-((*R*)-2-hydroxy-1,1-dimethoxypropan-2-yl)furan-2(5*H*)-one (99.0 mg, 0.49 mmol, 1.00 eq.) **IV.11** was dissolved in dry CH_2Cl_2 (0.98 mL, 0.50 M). Distilled triethylamine (0.12 mL, 0.86 mmol, 1.76 eq.), dimethylphenylchlorosilane (0.08 mL, 0.49 mmol, 1.00 eq.) and 4-dimethylaminopyridine (4.79 mg, 0.04 mmol, 0.08 eq.) were successively added at room temperature under nitrogen and the reaction mixture was stirred overnight at room temperature. After completion of the reaction, (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 1:1, R_f (starting material) = 0.26, R_f (product) = 0.73), volatile components were evaporated under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 40-63 µm) using Pentane/AcOEt (6:1) as eluent. (*R*)-5-((*R*)-2-((dimethyl(phenyl)silyl)oxy)-1,1-dimethoxypropan-2-yl)furan-2(5*H*)-one (94.0 mg, 0.28 mmol, 57%) **IV.115** was isolated as a yellow oil. Rf = 0.40 (Silica gel, Pentane/AcOEt 6:1).



$C_{17}H_{24}O_5Si$
336,46

IV.115

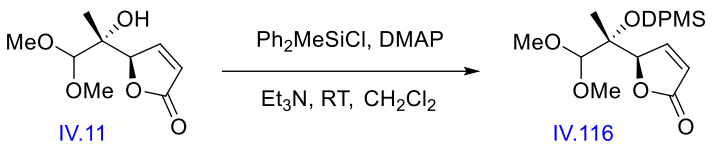
(*R*)-5-((*R*)-2-((dimethyl(phenyl)silyl)oxy)-1,1-dimethoxypropan-2-yl)furan-2(5*H*)-one

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.51-7.57 (m, 3H, H-4' + ArH), 7.31-7.37 (m, 3H, ArH), 6.07-6.10 (dd, 1H, H-3', *J* = 2.0 Hz, *J* = 5.8 Hz), 5.09 (t, 1H, H-5', *J* = 1.8 Hz), 4.11 (s, 1H, H-1), 3.47 (s, 6H, H-4), 1.26 (s, 3H, H-3), 0.42 (s, 3H, H-5), 0.37 (s, 3H, H-5) **^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ (ppm) 173.4 (C2'), 155.3 (C4'), 139.5 (Ar-C), 133.2 (2C, Ar-CH),

[121] C. Behloul ; D. Guijarro ; M. Yus, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 6908–6915

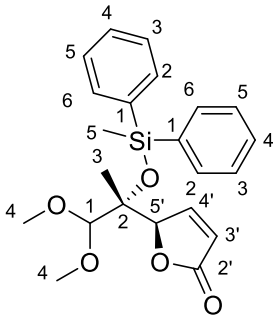
129.3 (Ar-CH), 127.7 (2C, Ar-CH), 121.7 (C3'), 109.1 (C1), 86.3 (C5'), 79.5 (C2), 58.3 (C4), 57.9 (C4), 19.6 (C3), 1.1 (C5), 1.0 (C5) **R_f :** 0.40, 0.70, 0.87 (Pentane/AcOEt 6:1, 4:1, 1:1) ($KMnO_4$, slightly UV visible) Yellow oil.

7.4.21. General procedure for silane protection of the acetal



Procedure accordingly to ref. 121. In a flame dried bottom flask, (*R*)-5-((*R*)-2-hydroxy-1,1-dimethoxypropan-2-yl)furan-2(5*H*)-one (90.0 mg, 0.45 mmol, 1.00 eq.) **IV.11** was dissolved in dry CH_2Cl_2 (0.90 mL, 0.50 M). Distilled triethylamine (0.11 mL, 0.78 mmol, 1.76 eq.), diphenylmethylchlorosilane (0.09 mL, 0.45 mmol, 1.00 eq.) and 4-dimethylaminopyridine (4.35 mg, 0.04 mmol, 0.08 eq.) were successively added at room temperature under nitrogen and the reaction mixture was stirred overnight at room temperature. After completion of the reaction, (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 1:1, R_f (starting material) = 0.26, R_f (product) = 0.81), volatile components were evaporated under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 40-63 µm) using Pentane/AcOEt (9:1 then 4:1) as eluent. (*R*)-5-((*R*)-1,1-dimethoxy-2-((methyldiphenylsilyl)oxy)propan-2-yl)furan-2(5*H*)-one (59.0 mg, 0.15 mmol, 33%) **IV.116** was isolated as a yellow oil with a ratio of 1.7/1 of 2 isomers. Rf = 0.70 (Silica gel, Pentane/AcOEt 4:1).

[121] C. Behloul ; D. Guijarro ; M. Yus, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 6908–6915

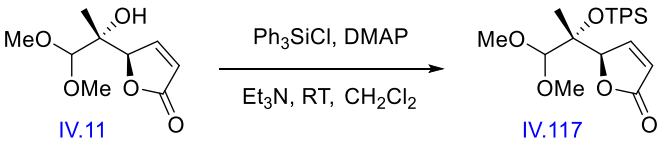


$C_{22}H_{26}O_5Si$
398,53

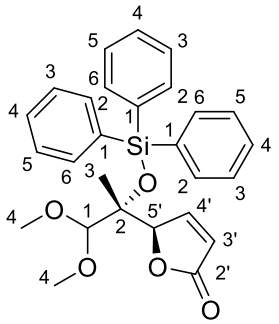
IV.116

(*R*)-5-((*R*)-1,1-dimethoxy-2-((methyldiphenylsilyl)oxy)propan-2-yl)furan-2(5*H*)-one

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) **<u>1st isomer (min.) :</u>** 7.44-7.63 (m, 3H, ArH), 7.44-7.48 (m, 1H, H-4'), 7.27-7.39 (m, 7H, ArH), 6.07-6.10 (dd, 1H, H-3', *J* = 2.1 Hz, *J* = 5.4 Hz), 5.12 (t, 1H, H-5', *J* = 1.9 Hz), 4.11 (s, 1H, H-1), 3.41 (s, 3H, H-4), 3.39 (s, 3H, H-4), 1.24 (s, 3H, H-3), 0.72 (s, 3H, H-5) **<u>2nd isomer (maj.) :</u>** 7.44-7.63 (m, 3H, ArH), 7.44-7.48 (m, 1H, H-4'), 7.27-7.39 (m, 7H, ArH), 6.10 (dd, 1H, H-3', *J* = 2.1 Hz, *J* = 5.6 Hz), 5.10 (t, 1H, H-5', *J* = 1.8 Hz), 4.32 (s, 1H, H-1), 3.54 (s, 3H, H-4), 3.12 (s, 3H, H-4), 1.27 (s, 3H, H-3), 0.71 (s, 3H, H-5)**^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ (ppm) **<u>1st isomer (min.) :</u>** 173.3 (C2'), 155.4 (C4'), 137.9 (Ar-C), 137.7 (Ar-C), 134.3 (2C, Ar-CH), 134.2 (2C, Ar-CH), 129.6 (Ar-CH), 129.5 (Ar-CH), 127.7 (4C, Ar-CH), 121.6 (C3'), 109.0 (C1), 86.3 (C5'), 79.8 (C2), 58.1 (C4), 58.0 (C4), 20.0 (C3), -0.3 (C5) **<u>2nd isomer (maj.) :</u>** 173.1 (C2'), 153.6 (C4'), 137.9 (Ar-C), 138.3 (Ar-C), 134.2 (2C, Ar-CH), 134.0 (2C, Ar-CH), 129.5 (Ar-CH), 129.4 (Ar-CH), 127.7 (2C, Ar-CH), 127.6 (2C, Ar-CH), 122.7 (C3'), 108.2 (C1), 86.5 (C5'), 79.4 (C2), 59.0 (C4), 57.4 (C4), 17.7 (C3), -0.7 (C5) **R_f :** 0.43, 0.70, 0.81 (Pentane/AcOEt 9:1, 4:1, 1:1) ($KMnO_4$, slightly UV visible) Yellow oil.



Following the general procedure 7.4.21. with TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 1:1, R_f (starting material) = 0.26. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 40-63 µm) using Pentane/AcOEt (9:1 then 4:1) as eluent. (*R*)-5-((*R*)-1,1-dimethoxy-2-((triphenylsilyl)oxy)propan-2-yl)furan-2(5*H*)-one (10.0 mg, 0.02 mmol, 5%) **IV.117** was isolated as a yellow oil with a ratio of 1.8/1 of 2 isomers. Rf = 0.57 (Silica gel, Pentane/AcOEt 4:1).

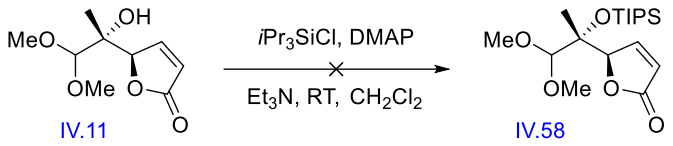


$C_{27}H_{28}O_5Si$
460,60

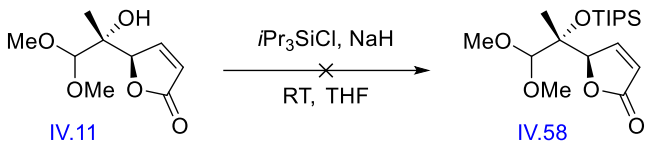
IV.117

(*R*)-5-((*R*)-1,1-dimethoxy-2-((triphenylsilyl)oxy)propan-2-yl)furan-2(5*H*)-one

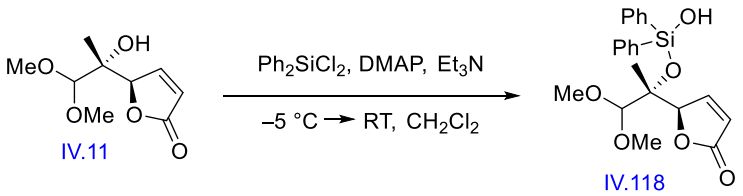
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) **<u>1st isomer (min.) :</u>** 7.58-7.68 (m, 6H, ArH), 7.32-7.44 (m, 10H, H-4' + ArH), 6.05-6.07 (dd, 1H, H-3', *J* = 2.1 Hz, *J* = 5.8 Hz), 5.13 (t, 1H, H-5', *J* = 2.1 Hz), 4.00 (s, 1H, H-1), 3.32 (s, 3H, H-4), 3.29 (s, 3H, H-4), 1.28 (s, 3H, H-3) **<u>2nd isomer (maj.) :</u>** 7.58-7.68 (m, 6H, ArH), 7.32-7.44 (m, 10H, H-4' + ArH), 6.04 (dd, 1H, H-7, *J* = 2.1 Hz, *J* = 5.8 Hz), 5.12 (t, 1H, H-5', *J* = 2.0 Hz), 4.41 (s, 1H, H-1), 3.53 (s, 3H, H-4), 3.08 (s, 3H, H-4), 1.16 (s, 3H, H-3) **^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ (ppm) **<u>1st isomer (min.) :</u>** 173.4 (C2'), 155.5 (C4'), 135.7 (Ar-CH), 135.6 (5C, Ar-CH), 135.4 (Ar-C), 135.2 (Ar-C), 135.0 (Ar-C), 129.9 (2C, Ar-CH), 129.8 (Ar-CH), 127.7 (6C, Ar-CH), 121.2 (C3'), 109.01 (C1), 86.5 (C5'), 80.3 (C2), 58.6 (C4), 57.6 (C4), 20.9 (C3) **<u>2nd isomer (maj.) :</u>** 173.0 (C2'), 153.5 (C4'), 135.7 (Ar-CH), 135.6 (5C, Ar-CH), 135.4 (Ar-C), 135.2 (Ar-C), 135.0 (Ar-C), 129.9 (2C, Ar-CH), 129.8 (Ar-CH), 127.7 (6C, Ar-CH), 122.8 (C3'), 108.4 (C2), 86.8 (C5'), 80.0 (C2), 59.0 (C4), 57.3 (C4), 18.0 (C3) **R_f :** 0.57 (Pentane/AcOEt 4:1) ($KMnO_4$, slightly UV visible) Yellow oil.



Following the general procedure 7.4.21. for 3 days with TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 1:1, R_f (starting material) = 0.26, the product **IV.58** was not obtained.



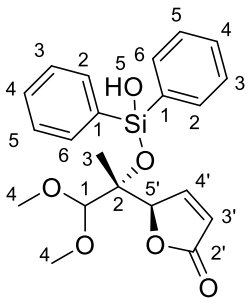
Procedure accordingly to ref. 119. In a flame dried bottom flask, a solution of (*R*)-5-((*R*)-2-hydroxy-1,1-dimethoxypropan-2-yl)furan-2(5*H*)-one (90.0 mg, 0.45 mmol, 1.00 eq.) **IV.11** in dry THF (0.46 mL, 0.96 M) was added dropwise, at room temperature under nitrogen, to a suspension of NaH (95%, 13.5 mg, 0.53 mmol, 1.20 eq.) in dry THF (0.93 mL, 0.58 M). The mixture was stirred for 30 minutes at room temperature and cooled down to 0 °C. Chlorotri*iso*propylsilane (0.10 mL, 0.45 mmol, 1.00 eq.) was added and the resulting mixture was stirred for 16 hours at room temperature. After completion of the reaction (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 1:1, R_f (starting material) = 0.26,), the mixture was quenched with a saturated aqueous solution of NH_4Cl. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum. The product **IV.58** was not obtained.



Procedure accordingly to ref. 173. In a flame dried bottom flask, (*R*)-5-((*R*)-2-hydroxy-1,1-dimethoxypropan-2-yl)furan-2(5*H*)-one (90.0 mg, 0.45 mmol, 1.00 eq.) **IV.11** was dissolved in dry CH_2Cl_2 (0.35 mL, 1.20 M). Distilled triethylamine (0.06 mL, 0.45 mmol, 1.00 eq.) and 4-dimethylaminopyridine (20.0 mg, 0.16 mmol, 0.36 eq.) were successively added at room temperature. The mixture was cooled down to –5 °C. Diphenyldichlorosilane (0.03 mL, 0.25 mmol, 0.33 eq.) was added at –5 °C under nitrogen. The reaction mixture was stirred 24 hours at room temperature. After completion of the reaction (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 1:1, R_f (starting material) = 0.26, R_f (product) = 0.73), the mixture was quenched with a solution of HCl (10% in water), washed successively with a solution of Na_2CO_3 (10% in water) and water. The organic layer was recovered, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 40-63 µm) using

[119] C.P. Johnston ; T.H. West ; R.E. Dooley ; M. Reid ; A.B. Jones ; A.G. Leach ; G.C. Lloyd-Jones, *J. Am. Chem. Soc.*, **2018**, *140*, 11112-11124, Supporting Information
[173] L. Zhao ; Z. Wang, *Polymer*, **2017**, *119*, 238-244

Pentane/AcOEt (4:1) as eluent. (*R*)-5-((*R*)-2-((hydroxydiphenylsilyl)oxy)-1,1-dimethoxypropan-2-yl)furan-2(5*H*)-one **IV.118** was isolated in low yield as a yellow oil. Rf = 0.30 (Silica gel, Pentane/AcOEt 4:1).



$C_{21}H_{24}O_6Si$
400,50

IV.118

(*R*)-5-((*R*)-2-((hydroxydiphenylsilyl)oxy)-1,1-dimethoxypropan-2-yl)furan-2(5*H*)-one

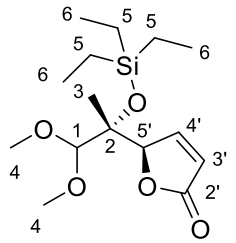
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.61-7.66 (m, 4H, ArH), 7.58-7.61 (dd, 1H, H-4', *J* = 1.5 Hz, *J* = 5.8 Hz), 7.33-7.40 (m, 6H, ArH), 6.11-6.14 (dd, 1H, H-3', *J* = 2.0 Hz, *J* = 5.8 Hz), 5.20 (t, 1H, H-5', *J* = 1.7 Hz), 4.29 (s, 1H, H-1), 4.06 (s, 1H, OH, H-5), 3.53 (s, 3H, H-4), 3.51 (s, 3H, H-4), 1.13 (s, 3H, H-3) **^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ (ppm) 173.1 (C2'), 155.3 (C4'), 135.5 (Ar-C), 135.3 (Ar-C), 134.4 (4C, Ar-CH), 130.1 (2C, Ar-CH), 127.7 (4C, Ar-CH), 122.2 (C3'), 108.4 (C1), 85.4 (C5'), 79.9 (C2), 58.7 (C4), 58.3 (C4), 18.9 (C3) **R_f :** 0.30, 0.73 (Pentane/AcOEt 4:1, 1:1) ($KMnO_4$, slightly UV visible) Yellow oil.

Procedure accordingly to ref. 119. In a flame dried bottom flask, (*R*)-5-((*R*)-2-hydroxy-1,1-dimethoxypropan-2-yl)furan-2(5*H*)-one (90.0 mg, 0.45 mmol, 1.00 eq.) **IV.11** was dissolved in dry DMF (1.39 mL, 0.32 M). Imidazole (91.0 mg, 1.34 mmol, 3.00 eq.) and distilled chlorotriethylsilane (0.11 mL, 0.67 mmol, 1.50 eq.) were successively added at room temperature under nitrogen and the reaction mixture was stirred 16 hours at room temperature.

---

[119] C.P. Johnston ; T.H. West ; R.E. Dooley ; M. Reid ; A.B. Jones ; A.G. Leach ; G.C. Lloyd-Jones, *J. Am. Chem. Soc.*, **2018**, *140*, 11112-11124, Supporting Information

After completion of the reaction, (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 1:1, R_f (starting material) = 0.26, R_f (product) = 0.87), the mixture was quenched with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 40-63 µm) using Pentane/AcOEt (9:1) as eluent. (*R*)-5-((*R*)-1,1-dimethoxy-2-((triethylsilyl)oxy)propan-2-yl)furan-2(5*H*)-one (64.8 mg, 0.20 mmol, 46%) **IV.59** was isolated as a yellow oil. Rf = 0.53 (Silica gel, Pentane/AcOEt 9:1).



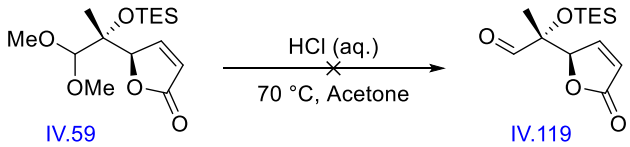
$C_{15}H_{28}O_5Si$
316,47

IV.59

(*R*)-5-((*R*)-1,1-dimethoxy-2-((triethylsilyl)oxy)propan-2-yl)furan-2(5*H*)-one

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.57 (dd, 1H, H-4', *J* = 1.5 Hz, *J* = 5.8 Hz), 6.06 (dd, 1H, H-3', *J* = 2.0 Hz, *J* = 5.8 Hz), 5.05 (t, 1H, H-5', *J* = 1.6 Hz), 4.08 (s, 1H, H-1), 3.51 (s, 3H, H-4), 3.49 (s, 3H, H-4), 1.26 (s, 3H, H-3), 0.90 (t, 9H, H-6, *J* = 8.0 Hz), 0.57 (q, 6H, H-5, *J* = 7.9 Hz) **^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ (ppm) 173.5 (C2'), 155.5 (C4'), 121.4 (C3'), 109.6 (C1), 86.6 (C5'), 78.7 (C3), 58.2 (C4), 58.0 (C4), 20.1 (C3), 7.0 (C6), 6.5 (C5) **R_f :** 0.53, 0.64, 0.87 (Pentane/AcOEt 9:1, 6:1, 1:1) ($KMnO_4$, slightly UV visible) Yellow oil.

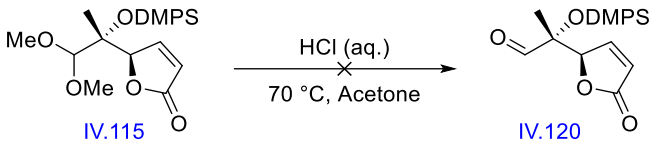
7.4.22. General procedure for acetal deprotection



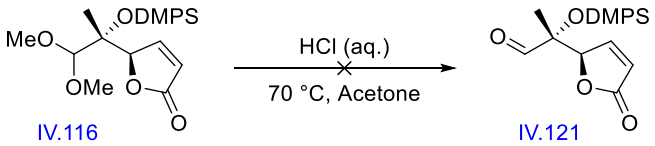
Procedure accordingly to ref. 99. In a sealed vessel, (*R*)-5-((*R*)-1,1-dimethoxy-2-((triethylsilyl)oxy)propan-2-yl)furan-2(5*H*)-one (58.0 mg, 0.18 mmol, 1.00 eq.) **IV.59** was dissolved in acetone (0.56 mL, 0.33 M). A solution of HCl (1.00 M in water, 1.80 mL, 0.10 M)

[99] M. Schlegel ; C. Schneider, *Chem. Commun.*, **2018**, *54*, 11124–11127, Supporting Information

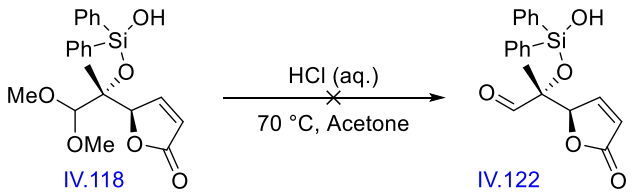
was added at room temperature. The tube was closed and the reaction mixture was stirred 2 hours at 70 °C. After completion of the reaction, (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 6:1, R_f (starting material) = 0.64), the mixture was cooled down to room temperature, diluted with water and CH_2Cl_2 and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (2 x). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under vacuum. The product **IV.119** was not obtained.



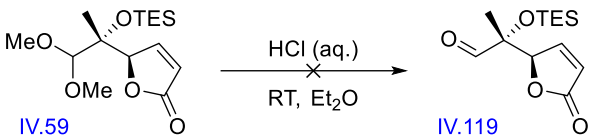
Following the general procedure 7.4.22. with TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 4:1, R_f (starting material) = 0.70, the product **IV.120** was not obtained.



Following the general procedure 7.4.22. with TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 4:1, R_f (starting material) = 0.70, the product **IV.121** was not obtained.

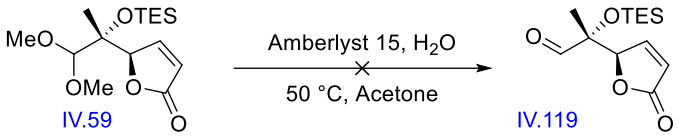


Following the general procedure 7.4.22. with TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 4:1, R_f (starting material) = 0.30. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 40-63 µm) using Pentane/AcOEt (19:1, 12:1, 9:1, 4:1, 1:1 then 100% AcOEt) as eluent. Only traces of the product **IV.122** were obtained.



Procedure accordingly to ref. 122. In a bottom flask, (*R*)-5-((*R*)-1,1-dimethoxy-2-((triethylsilyl)oxy)propan-2-yl)furan-2(5*H*)-one (40.0 mg, 0.13 mmol, 1.00 eq.) **IV.59** was dissolved in Et_2O (0.20 mL, 0.60 M). HCl (2.00 M in water, 0.20 mL, 0.60 M) was added at room temperature. The mixture was stirred 24 hours at room temperature. After completion of the reaction, (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 6:1, R_f (starting material) = 0.64), the organic layer was recovered and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (2 x). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum. The product **IV.119** was not obtained.

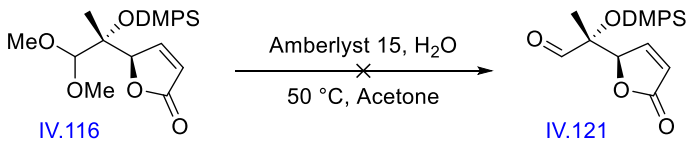
7.4.23. General procedure for acetal deprotection



Procedure accordingly to ref. 106. In a bottom flask, (*R*)-5-((*R*)-1,1-dimethoxy-2-((triethylsilyl)oxy)propan-2-yl)furan-2(5H)-one (71.0 mg, 0.22 mmol, 1.00 eq.) **IV.59** was dissolved in acetone (0.90 mL, 0.25 M). Amberlyst 15 (9.00 mg, 0.04 g/mmol (acetal))) and H_2O (0.01 mL, 16.7 M (acetal)) were successively added in a single portion at room temperature and the vessel was closed. The mixture was stirred 24 hours at 50 °C. After completion of the reaction, (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 6:1, R_f (starting material) = 0.64), the mixture was cooled down to room temperature, filtered, washed with CH_2Cl_2 and concentrated under vacuum. The product **IV.119** was not obtained.

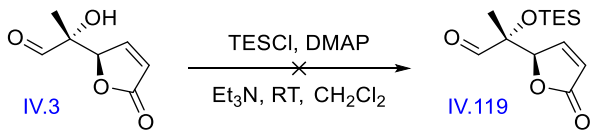
---

[122] A. Furuhata ; M. Hirano ; I. Fujimoto ; M. Matsui, *Agric. Biol. Chem.*, **1987**, *51*, 1633–1640
[106] G.M. Coppola, *Synthesis*, **1984**, *1984*, 1021–1023

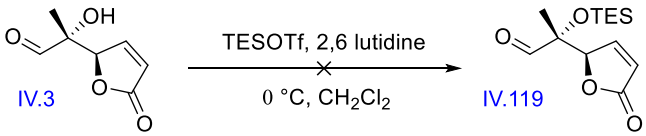


Following the general procedure 7.4.23. with TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 4:1, R_f (starting material) = 0.70, the product **IV.121** was not obtained.

7.4.24. Silyl protection of the aldehyde



Procedure accordingly to ref. 121. In a flame dried bottom flask, distilled chlorotriethylsilane (0.67 mL, 4.00 mmol, 1.00 eq.) was dissolved in dry CH_2Cl_2 (2.50 mL, 1.60 M). Distilled triethylamine (0.84 mL, 6.00 mmol, 3.00 eq.), 4-dimethylaminopyridine (0.0 mg, 0.16 mmol, 0.08 eq.) and a solution of (*R*)-2-hydroxy-2-((*R*)-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)propanal (313 mg, 2.00 mmol, 1.00 eq.) **IV.3** in dry CH_2Cl_2 (3.00 mL, 0.67 M) were successively added at room temperature under nitrogen and the reaction mixture was stirred 18 hours at room temperature. After completion of the reaction, (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 1:1, R_f (starting material) = 0.12), the mixture was quenched with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$, washed with water and brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under vacuum. The product **IV.119** was not obtained.



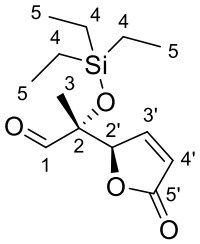
Procedure accordingly to ref. 123. In a flame dried bottom flask, (*R*)-2-hydroxy-2-((*R*)-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)propanal (109 mg, 0.70 mmol, 1.00 eq.) **IV.3** was dissolved in dry CH_2Cl_2 (4.00 mL, 0.17 M). Distilled 2,6-lutidine (0.20 mL, 1.75 mmol, 2.50 eq.) and distilled

[121] C. Behloul ; D. Guijarro ; M. Yus, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 6908–6915
[123] D.A. Evans ; S.W. Kaldor ; T.K. Jones ; J. Clardy ; T.J. Stout, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 7001-7031

TESOTf (0.21 mL, 0.95 mmol, 1.35 eq.) were successively added dropwise at 0 °C under nitrogen. The reaction mixture was stirred 15 minutes at 0 °C. After completion of the reaction (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 1:1, R_f (starting material) = 0.12), the mixture was diluted with a mixture hexane/CH_2Cl_2 4:1, washed with a solution of $KHSO_4$ (5%). The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (1 x). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under vacuum. The product **IV.119** was not obtained.

Procedure accordingly to ref. 119. In a flame dried bottom flask, (*R*)-2-hydroxy-2-((*R*)-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)propanal (303 mg, 1.50 mmol, 1.00 eq.) **IV.3** was dissolved in dry DMF (4.69 mL, 0.32 M). Imidazole (306 mg, 4.50 mmol, 3.00 eq.) and distilled chlorotriethylsilane (0.38 mL, 2.25 mmol, 1.50 eq.) were successively added at room temperature under nitrogen and the reaction mixture was stirred 15.5 hours at room temperature. After completion of the reaction, (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 1:1, R_f (starting material) = 0.12), the mixture was quenched with MeOH. Volatile components were evaporated under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 40-63 µm) using Pentane/AcOEt (100:1 then 15:1) as eluent. (*R*)-2-((*R*)-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)-2-((triethylsilyl)oxy)propanal (8.11 mg, 0.03 mmol, 2% over 2 steps) **IV.119** was isolated as a yellow oil.

[119] C.P. Johnston ; T.H. West ; R.E. Dooley ; M. Reid ; A.B. Jones ; A.G. Leach ; G.C. Lloyd-Jones, *J. Am. Chem. Soc.*, **2018**, *140*, 11112-11124, Supporting Information

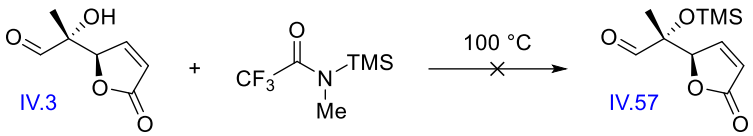


$C_{13}H_{22}O_4Si$
270,40

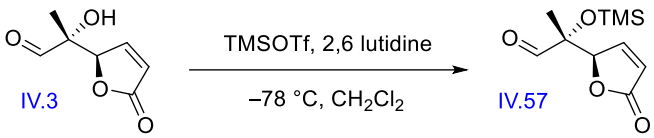
IV.119

(*R*)-2-((*R*)-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)-2-((triethylsilyl)oxy)propanal

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 9.64 (s, 1H, H-1), 7.38 (dd, 1H, H-3', *J* = 1.6 Hz, *J* = 5.8 Hz), 6.21 (dd, 1H, H-4', *J* = 2.0 Hz, *J* = 5.8 Hz), 5.07 (t, 1H, H-2', *J* = 1.9 Hz), 1.37 (s, 3H, H-3), 0.94 (t, 9H, H-5, *J* = 7.9 Hz), 0.64 (q, 6H, H-4, *J* = 8.0 Hz) **^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ (ppm) 201.0 (C1), 172.3 (C5'), 152.7 (C3'), 123.3 (C4'), 85.2 (C2'), 80.1 (C2), 19.0 (C3), 6.8 (3C, C5), 6.5 (3C, C4) Yellow oil.



Procedure accordingly to ref. 124. In a flame dried bottom flask, (*R*)-2-hydroxy-2-((*R*)-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)propanal (109 mg, 0.70 mmol, 1.00 eq.) **IV.3** was dissolved in 2,2,2-trifluoro-*N*-methyl-*N*-(trimethylsilyl)acetamide (0.45 mL, 2.45 mmol, 3.50 eq.) at room temperature under nitrogen. The reaction mixture was vigorously stirred at 100 °C. After completion of the reaction (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 1:1, R_f (starting material) = 0.12), the mixture was cooled down to room temperature. The product **IV.57** was not obtained.

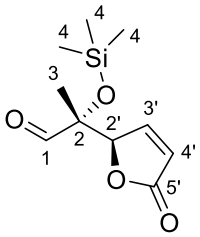


Procedure accordingly to ref. 121. In a flame dried bottom flask, (*R*)-2-hydroxy-2-((*R*)-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)propanal (72 mg, 0.46 mmol, 1.00 eq.) **IV.3** was dissolved in dry CH_2Cl_2 (2.42 mL, 0.19 M). Distilled 2,6-lutidine (0.11 mL, 0.92 mmol, 2.00 eq.) and distilled TMSOTf

---

[124] K.C. Nicolaou ; E.W. Yue ; S. la Greca ; A. Nadin ; Z. Yang ; J.E. Leresche ; T. Tsuri ; Y. Naniwa ; F. de Riccardis, *Chem. Eur. J.*, **1995**, *1*, 467–494
[121] C. Behloul ; D. Guijarro ; M. Yus, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 6908–6915

(0.10 mL, 0.48 mmol, 1.05 eq.) were successively added dropwise at –78 °C under nitrogen. The reaction mixture was stirred 30 minutes at –78 °C. After completion of the reaction (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 1:1, R_f (starting material) = 0.12), the mixture was quenched with MeOH. Volatile components were evaporated under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 40-63 µm) using Pentane/AcOEt (100:1 then 9:1) as eluent. (*R*)-2-((*R*)-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)-2-((trimethylsilyl)oxy)propanal **IV.57** was isolated in low yield as a colorless oil.



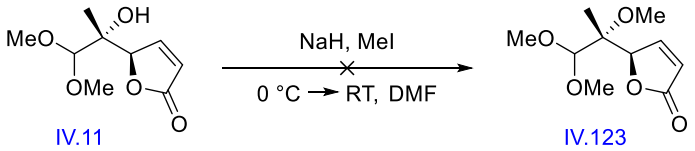
$C_{10}H_{16}O_4Si$
228,32

IV.57

(*R*)-2-((*R*)-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)-2-((trimethylsilyl)oxy)propanal

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 9.62 (s, 1H, H-1), 7.38 (dd, 1H, H-3', *J* = 1.4 Hz, *J* = 5.6 Hz), 6.22 (dd, 1H, H-4', *J* = 2.1 Hz, *J* = 5.8 Hz), 5.06-5.08 (m, 1H, H-2'), 1.37 (s, 1H, H-3'), 0.94 (t, 1H, H-3, *J* = 7.9 Hz), 0.17 (s, 1H, H-4) Colorless oil.

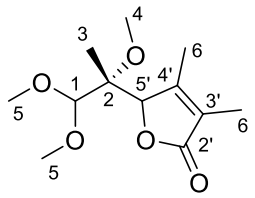
7.4.25 Alcohol methylation (acetal)



Procedure accordingly to ref. 174. In a flame dried bottom flask, (*R*)-5-((*R*)-2-hydroxy-1,1-dimethoxypropan-2-yl)furan-2(5*H*)-one (90.0 mg, 0.45 mmol, 1.00 eq.) **IV.11** was dissolved in dry DMF (4.45 mL, 0.10 M) at 0 °C. MeI (0.27 mL, 4.45 mmol, 10.0 eq.) and NaH (90%, 32.0 mg, 1.33 mmol, 3.00 eq.) were successively added in a single portion at 0 °C under nitrogen. The reaction mixture was allowed to warm up to room temperature and stirred for 4 hours. After completion of the reaction (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 1:1, R_f (starting material) = 0.26), the mixture was quenched with water. The aqueous layer was extracted with

[174] C.A. Maschinot ; L.Q. Chau ; R.J. Wechsler-Reya ; M.K. Hadden, *Eur. J. Med. Chem.*, **2019**, *162*, 495-506

AcOEt (3 x). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 40-63 µm) using Pentane/AcOEt (10:1, 6:1, 4:1 then 0:100) as eluent. The product **IV.123** was not obtained. Instead, 3,4-dimethyl-5-((*R*)-1,1,2-trimethoxypropan-2-yl)furan-2(5*H*)-one (30.0 mg, 0.12 mmol, 28%) **IV.63** and 5-((*R*)-2-hydroxy-1,1-dimethoxypropan-2-yl)-3,4-dimethylfuran-2(5*H*)-one (3.0 mg, 0.01 mmol, 3%) **IV.64** were isolated.

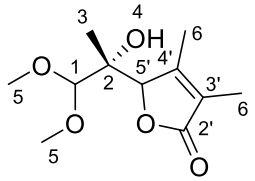


$C_{12}H_{20}O_5$
244,29

IV.63

3,4-dimethyl-5-((*R*)-1,1,2-trimethoxypropan-2-yl)furan-2(5*H*)-one

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 5.49 (s, 1H, H-5'), 4.39 (s, 1H, H-1), 3.55 (s, 3H, H-5), 3.43 (s, 3H, H-5), 3.19 (s, 3H, H-4), 1.32 (s, 6H, H-6), 1.13 (s, 3H, H-3) **HRMS** (ESI+) m/z : calcd for $C_{12}H_{20}O_5Na$ $[M+Na]^+$: 267.1203 found 267.1206 (0.3 mDa)



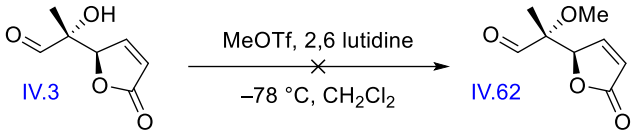
$C_{11}H_{18}O_5$
230,26

IV.64

5-((*R*)-2-hydroxy-1,1-dimethoxypropan-2-yl)-3,4-dimethylfuran-2(5*H*)-one

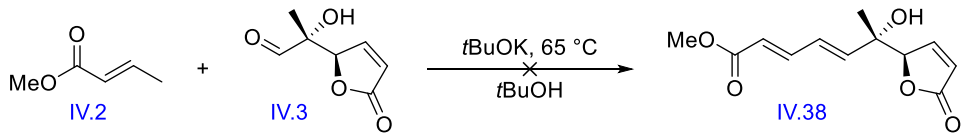
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 5.48 (s, 1H, H-5'), 4.36 (s, 1H, H-1), 3.53 (s, 3H, H-5), 3.52 (s, 3H, H-5), 1.40 (s, 3H, H-3), 1.31 (s, 6H, H-6)

7.4.26. Alcohol methylation (aldehyde)



Procedure accordingly to ref. 175. In a flame dried bottom flask, (*R*)-2-hydroxy-2-((*R*)-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)propanal (313 mg, 2.00 mmol, 1.00 eq.) **IV.3** was dissolved in dry CH_2Cl_2 (10.5 mL, 0.19 M). Distilled 2,6-lutidine (0.46 mL, 4.00 mmol, 2.00 eq.) and distilled MeOTf (0.38 mL, 3.47 mmol, 1.74 eq.) were successively added dropwise at –78 °C under nitrogen. The reaction mixture was stirred 47 hours at –78 °C. After completion of the reaction (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 1:1, R_f (starting material) = 0.12), the mixture was quenched with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ and the aqueous layer extracted with CH_2Cl_2 (3 x). The combined organic layers were washed with water and brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under vacuum. The product **IV.62** was not obtained.

7.4.27. Vinylogous aldol reaction (basic conditions)

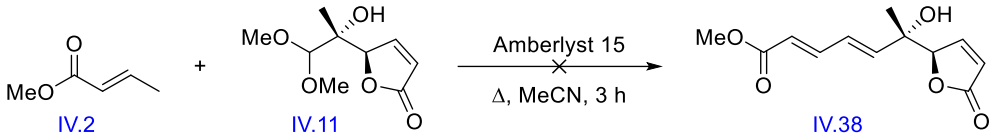


Procedure accordingly to ref. 125. In a flame dried bottom flask, *t*BuOK (469 g, 4.18 mmol, 2.09 eq.) was dissolved in *t*BuOH (2.79 mL, 1.50 M). A solution of methyl crotonate (0.31 mL, 2.94 mmol, 1.47 eq.) **IV.2** and (*R*)-2-hydroxy-2-((*R*)-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)propanal (312 mg, 2.00 mmol, 1.00 eq.) **IV.3** in *t*BuOH (2.71 mL, 0.74 M (aldehyde)) was added dropwise at room temperature under nitrogen. The reaction was then stirred 3 hours at 65 °C. After completion of the reaction (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 1:1, R_f (starting material) = 0.12), the mixture was cooled down to room temperature and the solvents were removed under reduced pressure. The product **IV.38** was not obtained.

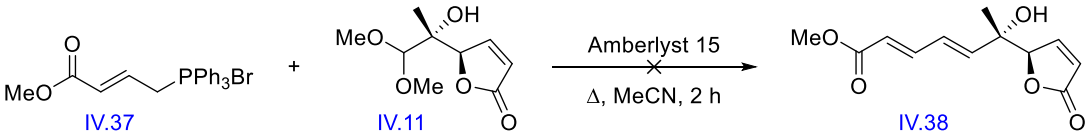
---

[175] A. Chatzimpaloglou ; M. Kolosov ; T.K. Eckols ; D.J. Tweardy ; V. Sarli, *J. Org. Chem.*, **2014**, *79*, 4043–4054
[125] M.G. Banwell ; J.N. Lambert ; M. Corbett ; R.J. Greenwood ; J.M. Gulbis ; M.F. Mackay, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1992**, 1415-1426

7.4.28. Vinylogous aldol reaction (acidic conditions, acetal)



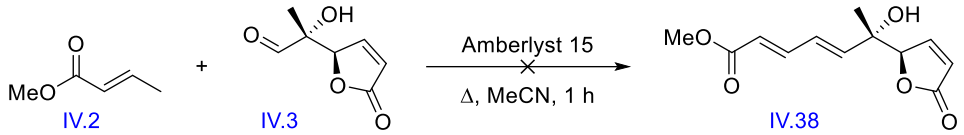
Procedure accordingly to ref. 106. In a bottom flask, (*R*)-5-((*R*)-2-hydroxy-1,1-dimethoxypropan-2-yl)furan-2(5*H*)-one (142 mg, 0.70 mmol, 1.00 eq.) **IV.11** was dissolved in MeCN (2.80 mL, 0.25 M). Amberlyst 15 (28.0 mg, 0.04 g/mmol (acetal)) and methyl crotonate (0.16 mL, 1.51 mmol, 2.16 eq.) **IV.2** were successively added in a single portion at room temperature and the vessel was closed. The mixture was stirred 3 hour at 100 °C. After completion of the reaction, (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 1:1, R_f (starting material) = 0.26), the mixture was cooled down to room temperature, filtered, washed with CH_2Cl_2 and concentrated under vacuum. The product **IV.38** was not obtained.



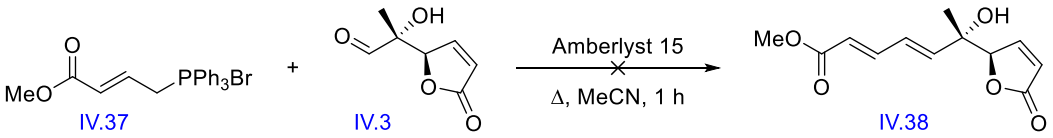
Procedure accordingly to ref. 106. In a bottom flask, (*R*)-5-((*R*)-2-hydroxy-1,1-dimethoxypropan-2-yl)furan-2(5*H*)-one (95.0 mg, 0.47 mmol, 1.00 eq.) **IV.11** was dissolved in MeCN (2.35 mL, 0.20 M). Amberlyst 15 (19.0 mg, 0.04 g/mmol (acetal)) and (*E*)-(4-methoxy-4-oxobut-2-en-1-yl)triphenylphosphonium bromide (629 mg, 1.42 mmol, 3.00 eq.) **IV.37** were successively added in a single portion at room temperature and the vessel was closed. The mixture was stirred 2 hour at 100 °C. After completion of the reaction, (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 1:1, R_f (starting material) = 0.26), the mixture was cooled down to room temperature, filtered, washed with CH_2Cl_2 and concentrated under vacuum. The product **IV.38** was not obtained.

[106] G.M. Coppola, *Synthesis*, **1984**, *1984*, 1021–1023

7.4.29. Vinylogous aldol reaction (acidic conditions, aldehyde)



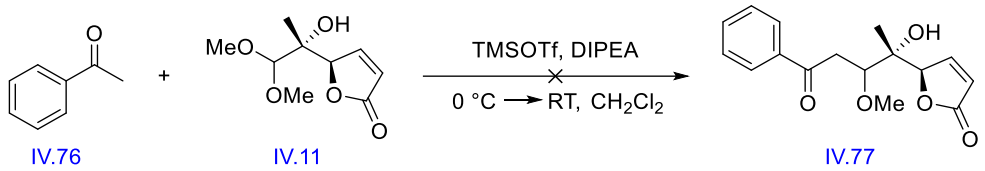
Procedure accordingly to ref. 106. In a bottom flask, (*R*)-2-hydroxy-2-((*R*)-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)propanal (73.0 mg, 0.47 mmol, 1.00 eq.) **IV.3** was dissolved in dry MeCN (1.90 mL, 0.25 M). Amberlyst 15 (19.0 mg, 0.04 g/mmol (acetal)) and methyl crotonate (0.10 mL, 0.94 mmol, 2.00 eq.) **IV.2** were successively added in a single portion at room temperature and the vessel was closed. The mixture was stirred 1 hour at 100 °C. After completion of the reaction, (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 1:1, R_f (starting material) = 0.12), the mixture was cooled down to room temperature, filtered, washed with CH_2Cl_2 and concentrated under vacuum. The product **IV.38** was not obtained.



Procedure accordingly to ref. 106. In a bottom flask, (*R*)-2-hydroxy-2-((*R*)-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)propanal (73.0 mg, 0.47 mmol, 1.00 eq.) **IV.3** was dissolved in dry MeCN (2.35 mL, 0.20 M). Amberlyst 15 (19.0 mg, 0.04 g/mmol (acetal)) and (*E*)-(4-methoxy-4-oxobut-2-en-1-yl)triphenylphosphonium bromide (629 mg, 1.42 mmol, 3.00 eq.) **IV.37** were successively added in a single portion at room temperature and the vessel was closed. The mixture was stirred 1 hour at 100 °C. After completion of the reaction, (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 1:1, R_f (starting material) = 0.12), the mixture was cooled down to room temperature, filtered, washed with CH_2Cl_2 and concentrated under vacuum. The product **IV.38** was not obtained.

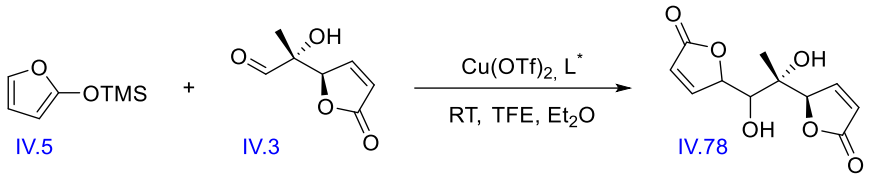
[106] G.M. Coppola, *Synthesis*, **1984**, *1984*, 1021–1023

7.4.29. Mukaiyama aldol reaction



Procedure accordingly to ref. 176. In a flame dried bottom flask, acetophenone (0.04 mL, 0.36 mmol, 1.00 eq.) **IV.76** was dissolved in dry CH_2Cl_2 (0.90 mL, 0.40 M). Distilled DIPEA (0.08 mL, 0.43 mmol, 1.21 eq.) and distilled TMSOTf (0.08 mL, 0.43 mmol, 1.20 eq.) were successively added dropwise at 0 °C under nitrogen. The mixture was stirred 15 minutes and a solution of (*R*)-5-((*R*)-2-hydroxy-1,1-dimethoxypropan-2-yl)furan-2(5*H*)-one (101 mg, 0.50 mmol, 1.40 eq.) **IV.11** in dry CH_2Cl_2 (0.90 mL, 0.56 M) was added. The mixture was allowed to warm up to room temperature and stirred for 30 minutes. After completion of the reaction, the mixture was filtered through a pad of silica gel, washed with CH_2Cl_2 and volatile components were evaporated under vacuum. The product **IV.77** was not obtained.

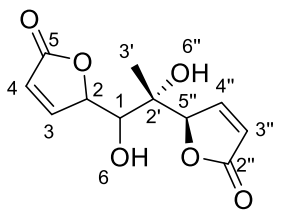
7.4.30. Vinylogous Mukaiyama aldol reaction



Procedure accordingly to ref. 90. In a bottom flask connected to a vacuum pump, $Cu(OTf)_2$ (17.0 mg, 0.05 mmol, 0.10 eq.) was heated with a heatgun in order to remove the water using a P_2O_5 trap. The solid turned from blue/green to white. The flask was then cooled down to room temperature and placed under nitrogen atmosphere. Methyl(phenyl)((2-((2,4,6-tri*iso*propylbenzyl)amino)phenyl)imino)- λ^6-sulfanone (22.0 mg, 0.05 mmol, 0.10 eq.) **IV.12** and dry Et_2O (3.70 mL, 0.13 M (aldehyde)) were successively added in a single portion at room temperature and the mixture was stirred 30 minutes at room temperature. 2,2,2-Trifluoroethanol (0.05 mL, 0.70 mmol, 1.48 eq.), a solution of (*R*)-2-hydroxy-2-((*R*)-5-oxo-

[176] W. Zeng ; S.R. Chemler, *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 3293–3302
[90] M. Frings ; I. Atodiresei ; J. Runsink ; G. Raabe ; C. Bolm, *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, 1566–1569, Supporting Information

2,5-dihydrofuran-2-yl)propanal (73.0 mg, 0.47 mmol, 1.00 eq.) **IV.3** in dry Et_2O (1.00 mL, 0.47 M) and distilled (furan-2-yloxy)trimethylsilane (0.16 mL, 0.94 mmol, 2.00 eq.) **IV.5** were successively added and the mixture was stirred 17 hours at room temperature. After completion of the reaction, volatile components were evaporated under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 40-63 µm). 5*R*)-5-((2*S*)-1,2-dihydroxy-1-(5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)propan-2-yl)furan-2(5*H*)-one (31.0 mg, 0.13 mmol, 27% over 2 steps) **IV.78** was isolated as a yellow oil. Rf = 0.86 (Silica gel, CH_2Cl_2/MeOH 3:1).



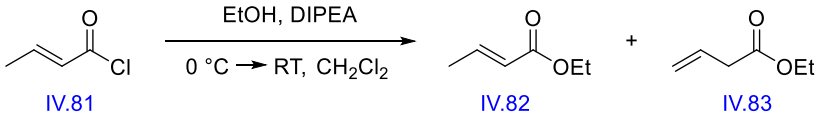
$C_{11}H_{12}O_6$
240,21

IV.78

(5*R*)-5-((2*S*)-1,2-dihydroxy-1-(5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)propan-2-yl)furan-2(5*H*)-one

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d$_4$): δ (ppm) 7.80 (dd, 1H, H-3, *J* = 1.4 Hz, *J* = 5.8 Hz), 7.74 (dd, 1H, H-4'', *J* = 1.2 Hz, *J* = 5.8 Hz), 6.22 (dd, 1H, H-4, *J* = 1.9 Hz, *J* = 5.9 Hz), 6.14 (dd, 1H, H-3'', *J* = 1.7 Hz, *J* = 5.9 Hz), 5.35-5.38 (m, 2H, H-2 + H-5''), 3.92 d, 1H, H-1, *J* = 4.1 Hz), 3.27 (s, 2H, OH, H-6 + H-6''), 1.07 (s, 3H, H-3) **Rf :** 0.86, 0.89 (CH_2Cl_2/MeOH 3:1, 1:1) ($KMnO_4$, not UV visible) Yellow oil.

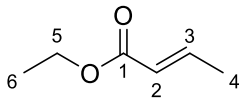
7.4.31. Dienolate synthesis, part 1



Procedure accordingly to ref. 131. In a flame dried bottom flask, *trans* crotonoyl chloride (7.36 mL, 76.8 mmol, 1.00 eq.) **IV.81** was dissolved in dry CH_2Cl_2 (40.0 mL, 1.92 M). Ethanol (4.48 mL, 76.8 mmol, 4.00 eq.) and distilled DIPEA (16.1 mL, 92.2 mmol, 1.20 eq.) were successively added dropwise at 0 °C under nitrogen. After 30 minutes at 0 °C, the reaction

[131] L. Lombardo, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 381-384

mixture was allowed to warm up to room temperature and stirred for a further 16 hours. After completion of the reaction, the mixture was quenched with a solution of HCl (1.00 M). The organic layer was recovered and the aqueous layer was extracted with Et_2O (2 x). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by distillation under atmospheric pressure (T° = 138 °C, heatgun 2.5/2.6). An inseparable 1:1.15 mixture of ethyl (*E*)-but-2-enoate **IV.82** and ethyl but-3-enoate **IV.83** (8.28 g, 72.4 mmol, 94%) was isolated as a colorless oil.

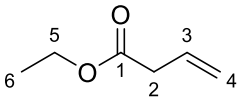


$C_6H_{10}O_2$
114,14

IV.82

Ethyl (*E*)-but-2-enoate

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 6.97 (dq, 1H, H-3, *J* = 6.9 Hz, *J* = 15.5 Hz), 5.84 (dq, 1H, H-2, *J* = 1.7 Hz, *J* = 15.6 Hz), 4.18 (q, 2H, H-5, *J* = 7.2 Hz), 1.88 (dd, 2H, H-4, *J* = 1.7 Hz, *J* = 6.9 Hz), 1.28 (t, 3H, H-6, *J* = 7.1 Hz) Colorless oil. Complies with literature[177]



$C_6H_{10}O_2$
114,14

IV.83

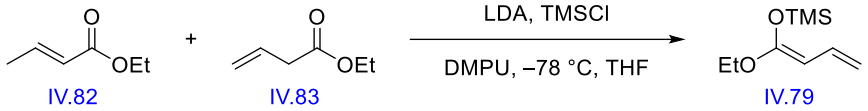
Ethyl but-3-enoate

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 5.88-5.99 (m, 1H, H-3), 5.17-5.20 (m, 1H, H-4), 5.14-5.16 (m, 1H, H-4'), 4.15 (q, 2H, H-5, *J* = 7.2 Hz), 3.09 (dt, 2H, H-2, *J* = 1.4 Hz, *J* = 7.0 Hz), 1.27 (t, 3H, H-6, *J* = 7.2 Hz) Colorless oil. Complies with literature[178]

---

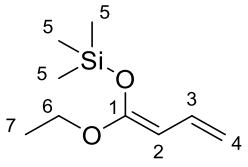
[177] S. Cho ; S. Kang ; G. Keum ; S.B. Kang ; S.-Y. Han ; Y. Kim, *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 180-182
[178] P.V. Ramachandran ; D. Nicponski ; B. Kim, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1398–1401

7.4.32. Dienolate synthesis, part 2



Procedure accordingly to ref. 133. In a flame dried bottom flask, distilled di*iso*propylamine (1.15 mL, 8.14 mmol, 1.10 eq.) was dissolved in dry THF (14.8 mL, 0.55 M). A solution of *n*-BuLi (1.60 M in hexane, 5.09 mL, 8.14 mmol, 1.10 eq.) was added dropwise at –78 °C under nitrogen and the reaction mixture was stirred 1 hour. Distilled DMPU (1.00 mL, 8.14 mmol, 1.10 eq.), was added dropwise at –78 °C and the reaction mixture was stirred 30 minutes. A mixture of ethyl (*E*)-but-2-enoate **IV.82** and ethyl but-3-enoate (1.00 mL, 7.40 mmol, 1.00 eq.) **IV.83** was added dropwise at –78 °C and the reaction mixture was stirred 30 minutes. A solution of distilled trimethylchlorosilane (1.48 mL, 11.7 mmol, 1.58 eq.) in dry THF (1.48 mL, 7.91 M) was added dropwise at –78 °C and the mixture was then allowed to warm up slowly to room temperature and stirred for 2 hours. After completion of the reaction, volatile components were evaporated under vacuum. The mixture was diluted with pentane, filtered and volatile components were evaporated under vacuum (T° = 40 °C, P = 50 mbar). The residue was purified by fractional distillation under vacuum (T° = 100 °C, P = 150 mbar). (*Z*)-((1-ethoxybuta-1,3-dien-1-yl)oxy)trimethylsilane (1.14 g, 6.14 mmol, 83%) **IV.79** was isolated as a colorless oil.

[133] L. Ratjen ; P. Garcia-Garcia ; F. Lay ; M.E. Beck ; B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* , **2011**, *50*, 754-758, Supporting Information

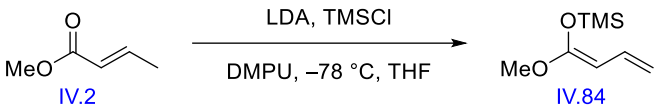


$C_9H_{18}O_2Si$
186,33
IV.79

(*Z*)-((1-ethoxybuta-1,3-dien-1-yl)oxy)trimethylsilane

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 6.50 (dt, 1H, H-3, *J* = 10.4 Hz, *J* = 17.3 Hz), 4.82 (ddd, 1H, H-4, *J* = 0.6 Hz, *J* = 2.2 Hz, *J* = 17.3 Hz), 4.58 (ddd, 1H, H-4', *J* = 0.6 Hz, *J* = 2.2 Hz, *J* = 10.5 Hz), 4.45 (d, 1H, H-2, *J* = 10.4 Hz), 3.80 (q, 2H, H-6, *J* = 7.1 Hz), 1.30 (t, 3H, H-7, *J* = 7.0 Hz), 0.23 (s, 9H, H-5) Colorless oil. **^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ (ppm) 157.6 (C1), 132.6 (C3), 106.4 (C4), 80.8 (C2), 63.3 (C6), 14.4 (C7), 0.4 (3C, C5) Colorless oil. Complies with literature[179]

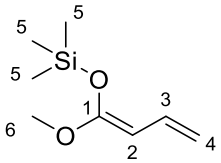
7.4.33. Dienolate single step synthesis,



Procedure accordingly to ref. 133. In a flame dried bottom flask, distilled di*iso*propylamine (16.8 mL, 119 mmol, 1.80 eq.) was dissolved in dry THF (37.0 mL, 1.80 M). A solution of *n*-BuLi (1.60 M in hexane, 53.6 mL, 85.8 mmol, 1.30 eq.) was added dropwise at –78 °C under nitrogen and the reaction mixture was stirred 1 hour. Distilled DMPU (10.4 mL, 85.8 mmol, 1.30 eq.), methyl crotonate (7.00 mL, 66.0 mmol, 1.00 eq.) **IV.2** and distilled trimethylchlorosilane (12.6 mL, 99.0 mmol, 1.50 eq.) were successively added dropwise at –78 °C under nitrogen. The mixture was then allowed to warm up slowly to room temperature and stirred for 2 hours. After completion of the reaction, volatile components were evaporated under vacuum. The mixture was diluted with pentane, filtered through a pad of Celite® and washed with pentane. Volatile components were evaporated under vacuum (T° = 40 °C, P = 50 mbar). The residue was purified by fractional distillation under vacuum (T° = 53 °C, P = 13 mbar). (*Z*)-((1-methoxybuta-1,3-dien-1-yl)oxy)trimethylsilane (5.69 g, 33.0 mmol, 50%) **IV.84** was isolated as a colorless oil.

---

[179] R. Schäckel ; B. Hinkelmann ; F. Sasse ; M. Kalesse, *Angew. Chem. Int. Ed.*,**2010**, *49*, 1619-1622, Supporting Information
[133] L. Ratjen ; P. Garcia-Garcia ; F. Lay ; M.E. Beck ; B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 754-758, Supporting Information

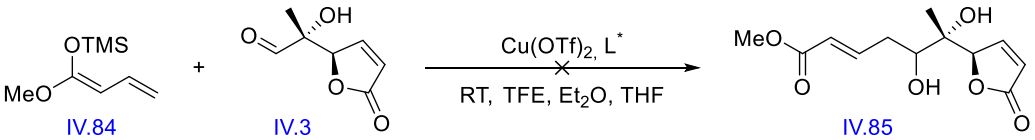


$C_8H_{16}O_2Si$
172,30
IV.84

(*Z*)-((1-methoxybuta-1,3-dien-1-yl)oxy)trimethylsilane

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 6.49 (dt, 1H, H-3, *J* = 10.5 Hz, *J* = 17.2 Hz), 4.85 (dd, 1H, H-4, *J* = 2.2 Hz, *J* = 17.3 Hz), 4.61 (dd, 1H, H-4', *J* = 2.2 Hz, *J* = 10.5 Hz), 4.49 (d, 1H, H-2, *J* = 10.3 Hz), 3.58 (s, 3H, H-6), 0.23 (s, 9H, H-5) **^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ (ppm) 158.7 (C1), 132.4 (C3), 106.4 (C4), 80.5 (C2), 54.8 (C6), 0.3 (3C, C5) Colorless oil. Complies with literature[180]

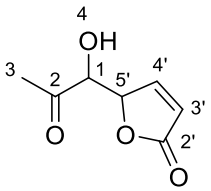
7.4.34. Vinylogous Mukaiyama aldol reaction



Procedure accordingly to ref. 130. In a bottom flask connected to a vacuum pump, $Cu(OTf)_2$ (17.0 mg, 0.05 mmol, 0.10 eq.) was heated with a heatgun in order to remove the water using a P_2O_5 trap. The solid turned from blue/green to white. The flask was then cooled down to room temperature and placed under nitrogen atmosphere. Methyl(phenyl)((2-((2,4,6-tri*iso*propylbenzyl)amino)phenyl)imino)- λ^6-sulfanone (22.0 mg, 0.05 mmol, 0.10 eq.) **IV.12** and dry Et_2O (3.70 mL, 0.13 M (aldehyde)) were successively added in a single portion at room temperature and the mixture was stirred 30 minutes at room temperature. 2,2,2-Trifluoroethanol (0.05 mL, 0.70 mmol, 1.48 eq.), a solution of (*R*)-2-hydroxy-2-((*R*)-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)propanal (73.0 mg, 0.47 mmol, 1.00 eq.) **IV.3** in dry THF (1.00 mL, 0.47 M) and distilled (*Z*)-((1-methoxybuta-1,3-dien-1-yl)oxy)trimethylsilane (242 mg, 1.41 mmol, 3.00 eq.) **IV.84** were successively added and the mixture was stirred 17 hours at room temperature. After completion of the reaction, volatile components were evaporated under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 40-63 µm) using

[180] J.R. Grunwell ; A. Karipides ; C.T. Wigal ; S.W. Heinzman ; J. Parlow ; J.A. Surso ; L. Clayton ; F.J. Fleitz ; M. Daffner ; J.E. Stevens, *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 91-95
[130] P. Rémy ; M. Langner ; C. Bolm, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 1209–1211

CH_2Cl_2/MeOH (9:1 then 0:1) as eluent. The product **IV.85** was not obtained. Instead, 5-(1-hydroxy-2-oxopropyl)furan-2(5*H*)-one **IV.86** was isolated.

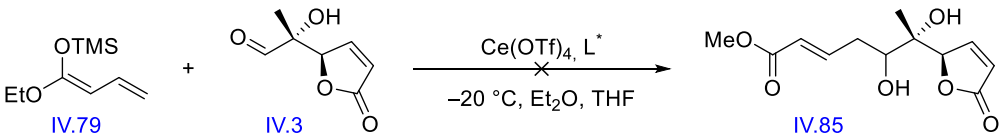


$C_7H_8O_4$
156,14
IV.86

5-(1-hydroxy-2-oxopropyl)furan-2(5*H*)-one

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.52 (dd, 1H, H-4', *J* = 1.6 Hz, *J* = 5.8 Hz), 6.20 (dd, 1H, H-3', *J* = 2.1 Hz, *J* = 5.8 Hz), 5.45 (dt, 1H, H-5', *J* = 1.8 Hz, *J* = 2.7 Hz), 4.43 (d, 1H, H-1, *J* = 2.9 Hz), 2.35 (s, 3H, H-3)

7.4.35. Vinylogous Mukaiyama aldol reaction

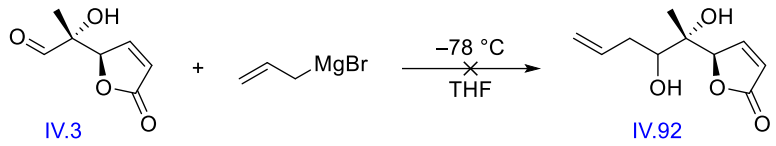


Procedure accordingly to ref. 135. In a bottom flask connected to a vacuum pump, $Ce(OTf)_4$ (35.0 mg, 0.05 mmol, 0.10 eq.) was heated with a heatgun in order to remove the water using a P_2O_5 trap. The flask was then cooled down to room temperature and placed under nitrogen atmosphere. Methyl(phenyl)((2-((2,4,6-tri*iso*propylbenzyl)amino)phenyl)imino)-λ^6-sulfanone (22.0 mg, 0.05 mmol, 0.10 eq.) **IV.12** and dry Et_2O (3.70 mL, 0.13 M (aldehyde)) were successively added in a single portion at room temperature. After 30 minutes at room temperature, the mixture was cooled down to –20 °C. A solution of (*R*)-2-hydroxy-2-((*R*)-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)propanal (73.0 mg, 0.47 mmol, 1.00 eq.) **IV.3** in dry THF (1.00 mL, 0.47 M) and distilled (*Z*)-((1-ethoxybuta-1,3-dien-1-yl)oxy)trimethylsilane (150 mg, 0.81 mmol, 1.71 eq.) **IV.79** were successively added and the mixture was stirred 17 hours at –20 °C. After completion of the reaction, volatile components were evaporated under vacuum. The product **IV.85** was not obtained.

---

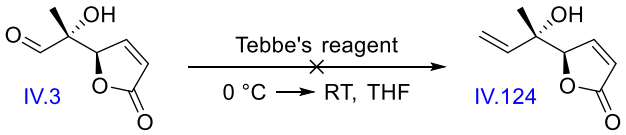
[135] K. Fu ; J. Zheng ; L. Lin ; X. Liu ; X. Feng, *Chem. Commun.*, **2015**, *51*, 3106–3108

7.4.36. Allyl-Grignard addition



Procedure accordingly to ref. 181. In a flame dried bottom flask, (*R*)-2-hydroxy-2-((*R*)-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)propanal (234 mg, 1.50 mmol, 1.00 eq.) **IV.3** was dissolved in dry THF (7.50 mL, 0.20 M). A solution of allylmagnesium bromide (1.00 M in Et_2O, 3.30 mL, 3.30 mmol, 2.20 eq.) was added dropwise at −78 °C under nitrogen. The reaction mixture was stirred 21 hours at −78 °C. After completion of the reaction (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 1:1, R_f (starting material) = 0.12), the mixture was allowed to warm to room temperature and volatile components were evaporated under vacuum. The product **IV.92** was not obtained.

7.4.37. Tebbe olefination

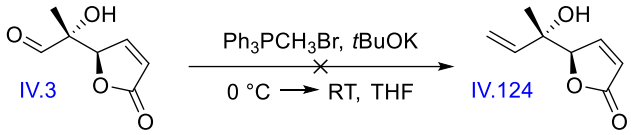


Procedure accordingly to ref. 136. In a flame dried bottom flask, (*R*)-2-hydroxy-2-((*R*)-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)propanal (234 mg, 1.50 mmol, 1.00 eq.) **IV.3** was dissolved in dry THF (0.83 mL, 1.80 M). A solution of Tebbe's reagent (0.50 M in toluene, 3.34 mL, 1.67 mmol, 1.10 eq.) was added dropwise at 0 °C under nitrogen. The reaction mixture was allowed to warm up to room temperature and stirred for 1.2 hours. After completion of the reaction (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 1:1, R_f (starting material) = 0.12), the mixture was quenched with a few drops of NaOH (0.10 M). Na_2SO_4 was added and the resulting mixture was filtered through a pad of silica. Volatile components were evaporated under vacuum. The product **IV.124** was not obtained.

---

[181] I. Kadota ; C.-H. Park ; M. Ohtaka ; N. Oguro ; Y. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 6365-6368
[136] C.P. Narasimhulu ; P. Das, *Synthesis*, **2009**, *3*, 474-482

7.4.38. Wittig olefination



Procedure accordingly to ref. 137. In a flame dried bottom flask, a solution of *t*BuOK (442 mg, 3.94 mmol, 1.97 eq.) in dry THF (1.97 mL, 1.00 M) was added dropwise, at 0 °C under nitrogen, to a suspension of Ph_3PCH_3Br (1.41 g, 3.94 mmol, 1.97 eq.) in dry THF (14.7 mL, 0.13 M). The reaction mixture was stirred 30 minutes at 0 °C. A solution of (*R*)-2-hydroxy-2-((*R*)-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)propanal (312 mg, 2.00 mmol, 1.00 eq.) **IV.3** in dry THF (29.4 mL, 0.07 M) was added dropwise and the mixture was stirred overnight at room temperature. After completion of the reaction (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 1:1, R_f (starting material) = 0.12), volatile components were evaporated under vacuum. The product **IV.124** was not obtained.

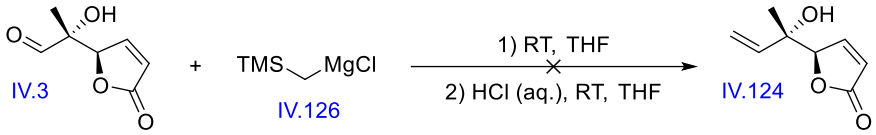
7.4.39. Peterson olefination, part 1

Procedure accordingly to ref. 182. In a flame dried bottom flask, a crystal of iodine and 2 drops of dibromoethane were successively added at room temperature under nitrogen to a suspension of magnesium turnings (160 mg, 6.60 mmol, 1.10 eq.) in dry THF (3.65 mL, 44.0 g/L (Mg)). The mixture was warmed briefly to initiate the reaction. (Chloromethyl)trimethylsilane (0.84 mL, 6.00 mmol, 1.00 eq.) **IV.125** was added and the resulting mixture was stirred for 1 hour at room temperature. After completion of the reaction, the product **IV.126** was directly used for the next step without further purification.

---

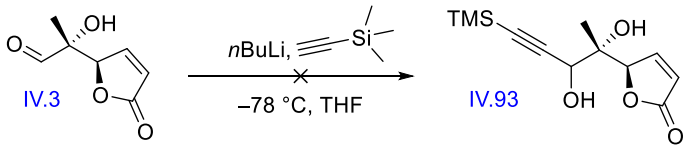
[137] Y. Sawama ; Y. Sawama ; N. Krause, *Org. Biomol. Chem.*, **2008**, *6*, 3573-3579
[182] R.J. Mandle ; E.J. Davis ; C.-C.A. Voll ; D.J. Lewis ; S.J. Cowling ; J.W. Goodby, *J. Mater. Chem. C.*, **2015**, *3*, 2380-2388, Supporting Information

7.4.40. Peterson olefination, part 2



Procedure accordingly to ref. 138. In a flame dried bottom flask, a solution of (*R*)-2-hydroxy-2-((*R*)-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)propanal (234 mg, 1.50 mmol, 1.00 eq.) **IV.3** in dry THF (7.5 mL, 0.20 M) was added dropwise to a solution of ((trimethylsilyl)methyl)magnesium chloride (882 mg, 6.00 mmol, 4.00 eq.) **IV.126** in dry THF (3.65 mL, 1.64 M) at 0 °C under nitrogen. The mixture was allowed to warm up to room temperature and stirred for 1.5 hours. After completion of the reaction (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 1:1, R_f (starting material) = 0.12), the mixture was quenched with a saturated aqueous solution of NH_4Cl. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum. The residue was taken up in a mixture THF/CH_2Cl_2 (1:1, 7.50 mL/7.50 mL, 0.20 M) and stirred overnight at room temperature. After completion of the reaction (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 1:1, R_f (starting material) = 0.12), the mixture was quenched with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x). The combined organic layers were washed with water and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum. The product **IV.124** was not obtained.

7.4.41. Acetylene introduction, part 1

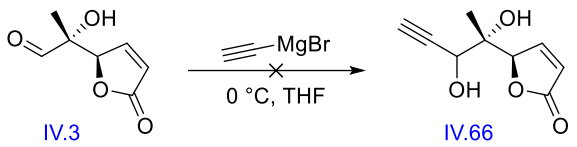


Procedure accordingly to ref. 158. In a flame dried bottom flask, trimethylsilylacetylene (0.85 mL, 6.00 mmol, 3.00 eq.) was dissolved in dry THF (9.23 mL, 0.65 M) at –78 °C. A solution of *n*-BuLi (1.60 M in hexane, 3.75 mL, 6.00 mmol, 3.00 eq.) was added dropwise at –78 °C under nitrogen. The reaction mixture was stirred 30 minutes at –78 °C, allowed to warm up

[138] W.E. Noland ; C.L. Etienne ; N.P. Lanzatella, *J. Heterocycl. Chem.*, **2011**, *48*, 381-388
[158] M. Markovič ; P. Lopatka ; P. Koóš ; T. Gracza, *Synthesis*, **2014**, *46*, 817-821

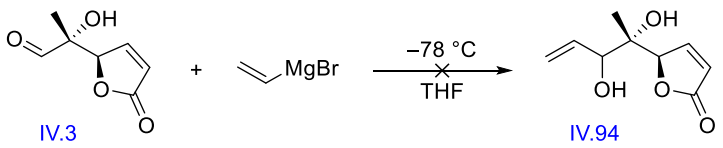
slowly to room temperature, stirred for 5 minutes and then cooled down to –78 °C. A solution of (*R*)-2-hydroxy-2-((*R*)-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)propanal (312 mg, 2.00 mmol, 1.00 eq.) **IV.3** in dry THF (0.83 mL, 2.40 M) was added dropwise and the mixture was stirred overnight at –78 °C. After completion of the reaction (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 1:1, R_f (starting material) = 0.12), the mixture was quenched at 0 °C with water and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum. The product **IV.93** was not obtained.

7.4.42. Acetylene introduction, part 2



Procedure accordingly to ref. 82. In a flame dried bottom flask, (*R*)-2-hydroxy-2-((*R*)-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)propanal (73.0 mg, 0.47 mmol, 1.00 eq.) **IV.3** was dissolved in dry THF (0.94 mL, 0.50 M). A solution of ethynylmagnesium bromide (0.50 M in THF, 2.82 mL, 1.41 mmol, 3.00 eq.) was added dropwise at 0 °C under nitrogen and the mixture was stirred for a further 18 hours at 0 °C. After completion of the reaction (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 1:1, R_f (starting) = 0.12), the mixture was quenched with EtOH, allowed to warm to room temperature, and volatile components were evaporated under vacuum. The product **IV.66** was not obtained.

7.4.43. Vinyl-Grignard addition

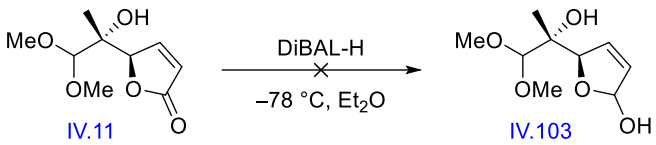


Procedure accordingly to ref. 82. In a flame dried bottom flask, (*R*)-2-hydroxy-2-((*R*)-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)propanal (73.0 mg, 0.47 mmol, 1.00 eq.) **IV.3** was dissolved in dry THF

[82] S. Tong ; C. Piemontesi ; Q. Wang ; M.-X. Wang ; J. Zhu, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, *56*, 7958-7962, Supporting Information

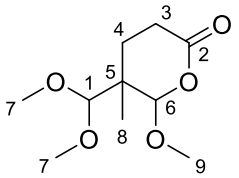
(0.94 mL, 0.50 M). A solution of vinylmagnesium bromide (1.00 M in THF, 1.41 mL, 1.41 mmol, 3.00 eq.) was added dropwise at –78 °C under nitrogen. The reaction mixture was stirred 17 hours at –78 °C. After completion of the reaction (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 1:1, R_f (starting) = 0.12), the mixture was quenched with MeOH, allowed to warm to room temperature, filtered through a pad of silica gel and washed with AcOEt. Volatile components were evaporated under vacuum. The product **IV.94** was not obtained.

7.4.44. Lactone reduction (alcohol free)



Procedure accordingly to ref. 139. In a flame dried bottom flask, (*R*)-5-((*R*)-2-hydroxy-1,1-dimethoxypropan-2-yl)furan-2(5*H*)-one (100 mg, 0.49 mmol, 1.00 eq.) **IV.11** was dissolved in dry Et_2O (4.96 mL, 0.10 M). A solution of DIBAL-H (1.00 M in hexane, 1.08 mL, 1.08 mmol, 2.20 eq.) was added dropwise at –78 °C under nitrogen. The reaction mixture was stirred 20 hours at –78 °C. After completion of the reaction (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 1:1, R_f (starting material) = 0.26), the mixture was quenched cautiously with methanol, and stirred 10 minutes. The mixture was allowed to warm up to 0 °C and chilled water (0.04 mL) followed by a solution of NaOH (15% in water, 0.04 mL) were added dropwise, with vigorous stirring. Finally, chilled water (0.18 mL) was added dropwise, with vigorous stirring. The solution was then stirred at room temperature for 2 hours. The solution was filtered, washed with THF and volatile components were evaporated under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 40-63 µm) using Pentane/AcOEt (1:1 then 1:2) as eluent. The product **IV.103** was not obtained. Instead, traces of 5-(dimethoxymethyl)-6-methoxy-5-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-one **IV.104** were obtained.

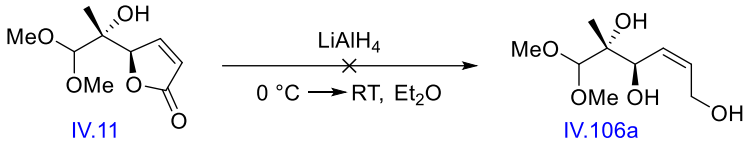
[139] R.K. Boeckman ; J.E. Pero ; D.J. Boehmler, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 11032-11033, Supporting Information



$C_{10}H_{18}O_5$
218,25
IV.104

5-(dimethoxymethyl)-6-methoxy-5-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-one

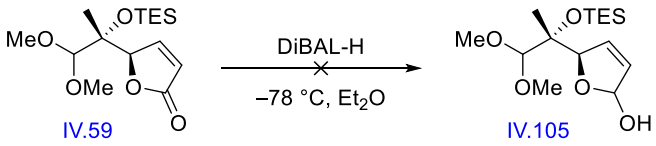
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 4.27 (s, 1H, H-1), 3.69 (s, 1H, H-6), 3.67 (s, 3H, H-9), 3.51 (s, 3H, H-7), 3.49 (s, 3H, H-7), 2.86-3.05 (m, 2H, H-3), 2.50-2.59 (m, 2H, H-4), 1.36 (s, 3H, H-3)



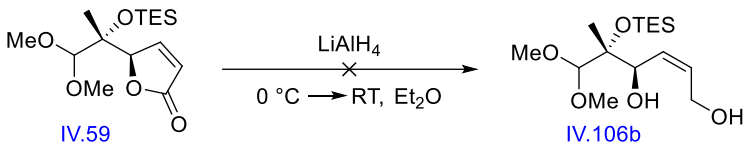
Procedure accordingly to ref. 183. In a flame dried bottom flask, a solution of (*R*)-5-((*R*)-2-hydroxy-1,1-dimethoxypropan-2-yl)furan-2(5*H*)-one (101 mg, 0.50 mmol, 1.00 eq.) **IV.11** in dry Et_2O (1.11 mL, 0.45 M) was added to a suspension of $LiAlH_4$ (38.0 mg, 1.00 mmol, 2.00 eq.) in dry Et_2O (8.00 mL, 0.12 M ($LiAlH_4$)) at 0 °C under nitrogen. The mixture was stirred 10 minutes, allowed to warm up to room temperature and stirred for 16 hours. After completion of the reaction (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 1:1, R_f (starting material) = 0.26), the mixture was cooled down to 0 °C and diluted with Et_2O. Chilled water (38.0 µL), a solution of NaOH (15% in water, 38.0 µL) and chilled H_2O (114 µL mL) were successively added dropwise, with vigorous stirring. The solution was then stirring at room temperature until effervescence had ceased and the grey powder had turned white (2 hours). The solution was filtered through a pad of Celite®, washed with THF and a little amount of water and volatile components were evaporated under vacuum. The product **IV.106a** was not obtained.

[183] D.R. Williams ; A.L. Nold ; R.J. Mullins, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *69*, 5374-5382

7.4.45. Lactone reduction (alcohol protected)



Procedure accordingly to ref. 139. In a flame dried bottom flask, (*R*)-5-((*R*)-1,1-dimethoxy-2-((triethylsilyl)oxy)propan-2-yl)furan-2(5*H*)-one (95.0 mg, 0.30 mmol, 1.00 eq.) **IV.59** was dissolved in dry Et_2O (3.00 mL, 0.10 M). A solution of DIBAL-H (1.00 M in hexane, 0.66 mL, 0.66 mmol, 2.20 eq.) was added dropwise at –78 °C under nitrogen. The reaction mixture was stirred 20 hours at –78 °C. After completion of the reaction (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 6:1, R_f (starting material) = 0.64), the mixture was quenched cautiously with methanol, and stirred 10 minutes. The mixture was allowed to warm up to 0 °C and chilled water (0.03 mL) followed by a solution of NaOH (15% in water, 0.03 mL) were added dropwise, with vigorous stirring. Finally, chilled water (0.07 mL) was added dropwise, with vigorous stirring. The solution was then stirred at room temperature for 2 hours. The solution was filtered, washed with THF and volatile components were evaporated under vacuum. The product **IV.105** was not obtained.

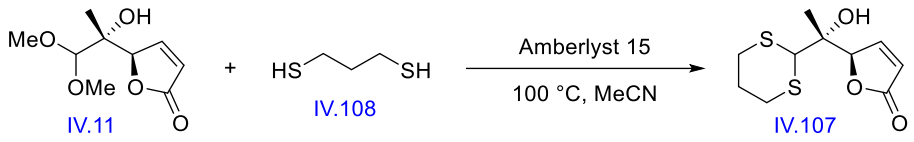


Procedure accordingly to ref. 183. In a flame dried bottom flask, a solution of (*R*)-5-((*R*)-1,1-dimethoxy-2-((triethylsilyl)oxy)propan-2-yl)furan-2(5*H*)-one (95.0 mg, 0.30 mmol, 1.00 eq.) **IV.59** in dry Et_2O (0.67 mL, 0.45 M) was added to a suspension of $LiAlH_4$ (23.0 mg, 0.60 mmol, 2.00 eq.) in dry Et_2O (5.00 mL, 0.12 M ($LiAlH_4$)) at 0 °C under nitrogen. The mixture was stirred 10 minutes, allowed to warm up to room temperature and stirred for 16 hours. After completion of the reaction (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 6:1, R_f (starting material) = 0.64), the mixture was cooled down to 0 °C and diluted with Et_2O. Chilled water (23.0 µL), a

[139] R.K. Boeckman ; J.E. Pero ; D.J. Boehmler, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 11032-11033, Supporting Information
[183] D.R. Williams ; A.L. Nold ; R.J. Mullins, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *69*, 5374-5382

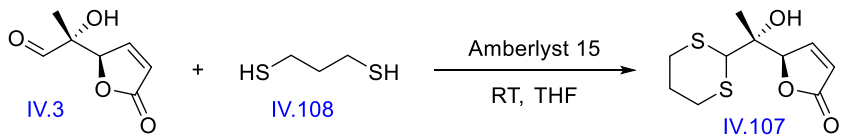
solution of NaOH (15% in water, 23.0 µL) and chilled H_2O (69.0 µL mL) were successively added dropwise, with vigorous stirring. The solution was then stirring at room temperature until effervescence had ceased and the grey powder had turned white (2 hours). The solution was filtered through a pad of Celite®, washed with THF and a little amount of water and volatile components were evaporated under vacuum. The product **IV.106b** was not obtained.

7.4.46. Dithiane synthesis (acetal)



Procedure accordingly to ref. 184. In a flame dried bottom flask, (*R*)-5-((*R*)-2-hydroxy-1,1-dimethoxypropan-2-yl)furan-2(5*H*)-one (172 mg, 0.85 mmol, 1.00 eq.) **IV.11** was dissolved in MeCN (3.40 mL, 0.25 M). Amberlyst 15 (34.0 mg, 0.04 g/mmol (acetal)) and 1,3 propanedithiol (0.38 mL, 2.25 M (acetal)) **IV.108** were successively added in a single portion at room temperature and the vessel was closed. The mixture was stirred 4 hours at 100 °C. After completion of the reaction, (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 1:1, R_f (starting material) = 0.26), the mixture was cooled down to room temperature, filtered, washed with CH_2Cl_2 and concentrated under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 40-63 µm) using Pentane/AcOEt (9:1 then 4:1) as eluent. (*R*)-5-((*R*)-1-(1,3-dithian-2-yl)-1-hydroxyethyl)furan-2(5*H*)-one (143 mg, 0.58 mmol, 68%) **IV.107** was isolated as a yellow oil.

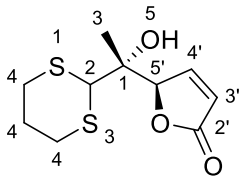
7.4.47. Dithiane synthesis (aldehyde)



Procedure accordingly to ref. 185. In a flame dried bottom flask, (*R*)-2-hydroxy-2-((*R*)-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)propanal (133 mg, 0.85 mmol, 1.00 eq.) **IV.3** was dissolved in dry THF

[184] C. Wiles ; P. Watts ; S.J. Haswell, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 7362-7365
[185] R.S. Paley ; K.E. Berry ; J.M. Liu ; T.T. Sanan, *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 1611–1620, Supporting Information

(4.25 mL, 0.20 M). 1,3 propanedithiol (0.17 mL, 1.70 mmol, 2.00 eq.) **IV.108** and amberlyst 15 (1.09 g, 1.28 g/mmol (aldehyde)) were successively added at room temperature under nitrogen. The reaction was stirred 43 hours at room temperature. After completion of the reaction (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 1:1, R_f (starting material) = 0.12), the mixture was filtered and volatile components were evaporated under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 40-63 µm) using Pentane/AcOEt (9:1, 4:1, 3:1 then 2:1) as eluent. (*R*)-5-((*R*)-1-(1,3-dithian-2-yl)-1-hydroxyethyl)furan-2(5*H*)-one (144 mg, 0.58 mmol, 69% over 2 steps) **IV.107** was isolated as a yellow oil.



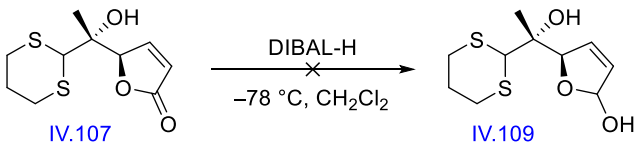
$C_{10}H_{14}O_3S_2$
246,34

IV.107

(*R*)-5-((*R*)-1-(1,3-dithian-2-yl)-1-hydroxyethyl)furan-2(5*H*)-one

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.63 (dd, 1H, H-4', *J* = 1.6 Hz, *J* = 5.8 Hz), 6.20 (dd, 1H, H-3', *J* = 2.1 Hz, *J* = 5.8 Hz), 5.39 (t, 1H, H-5', *J* = 1.8 Hz), 4.42 (s, 1H, H-2), 2.87-3.03 (m, 4H, H-4), 2.08-2.17 (m, 1H, H-4), 1.83-1.95 (m, 1H, H-4), 2.54 (s, 1H, OH, H-5), 1.29 (s, 3H, H-3) Yellow oil.

7.4.48. Lactone reduction (alcohol free, dithiane)

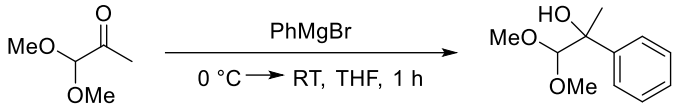


Procedure accordingly to ref. 186. In a flame dried bottom flask, (*R*)-5-((*R*)-1-(1,3-dithian-2-yl)-1-hydroxyethyl)furan-2(5*H*)-one (100 mg, 0.41 mmol, 1.00 eq.) **IV.107** was dissolved in dry CH_2Cl_2 (0.94 mL, 0.43 M) at –78 °C. A solution of DIBAL-H (1.00 M in hexane, 0.44 mL, 0.44 mmol, 2.20 eq.) was added dropwise at –78 °C under nitrogen. The reaction mixture was stirred 3 hours at –78 °C. After completion of the reaction, the mixture was quenched with AcOEt, stirred 16 hours at 0 °C, filtered on Celite® and concentrated under vacuum. The product **IV.109** was not obtained.

[186] I.R. Hazelden ; R.C. Carmona ; T. Langer ; P.G. Pringle ; J.F. Bower, *Angew. Chem. Int. Ed.* , **2018**, *57*, 5124-5128, Supporting Information

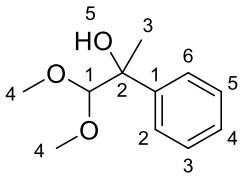
7.5. Procedures and analyses tests reactions

7.5.1. Methyl-Grignard addition



IV.4 IV.53

Procedure accordingly to ref. 99. In a flame dried bottom flask, distilled 1,1-dimethoxypropan-2-one (1.00 mL, 8.25 mmol, 1.00 eq.) **IV.4** was dissolved in dry THF (8.25 mL, 1.00 M). A solution of PhMgBr (3.00 M in Et_2O, 4.15 mL, 12.1 mmol, 1.50 eq.) was added dropwise at 0 °C under nitrogen. The reaction mixture was stirred 1 hour at room temperature. After completion of the reaction (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 4:1, R_f (starting material) = 0.62, R_f (product) = 0.49), the mixture was cooled down to 0 °C, quenched with a saturated aqueous solution of NH_4Cl. The aqueous layer was extracted with AcOEt (2 x). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 40-63 µm) using Pentane/AcOEt (6:1) as eluent. 1,1-Dimethoxy-2-phenylpropan-2-ol (1.47 g, 7.49 mmol, 91%) **IV.53** was isolated as a yellowish liquid. Rf = 0.81 (Silica gel, Pentane/AcOEt 3:2).



1,1-dimethoxy-2-phenylpropan-2-ol

$C_{11}H_{16}O_3$
196,25

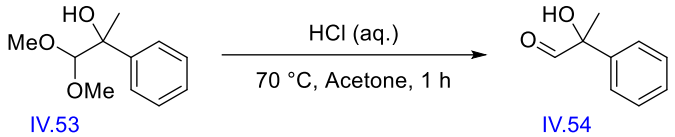
IV.53

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.51-7.54 (m, 2H, ArH), 7.32-7.37 (m, 2H, ArH), 7.24-7.28 (m, 1H, ArH), 4.21 (s, 1H, H-1), 3.44 (s, 3H, H-4), 3.35 (s, 3H, H-4), 2.70 (s, 1H, OH, H-5), 1.55 (s, 3H, H-3) **^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ (ppm) 144.0 (Ar-C), 127.9 (Ar-CH), 127.0 (Ar-CH), 125.9 (Ar-CH), 110.9 (C1), 75.9 (C2), 58.1 (C4), 58.0 (C4), 23.6 (C3) **IR (neat)** ν_{max} : cm^{-1} : 3487, 2986, 2936, 2833, 1603, 1496, 1448, 1375, 1326, 1187, 1133, 1099, 1067, 1029, 978, 915, 882, 776, 755, 699 **R_f :** 0.18, 0.39, 0.63, 0.70 (Pentane/AcOEt 19:1, 9:1, 4:1, 3:2) (UV/$KMnO_4$) Yellowish liquid. Complies with literature[187]

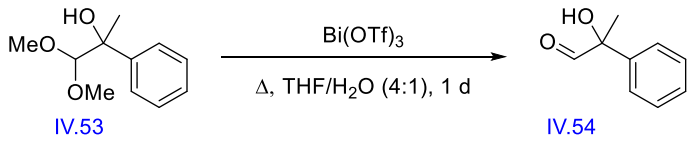
---

[99] M. Schlegel ; C. Schneider, *Chem. Commun.*, **2018**, *54*, 11124–11127, Supporting Information
[187] H. Arasaki ; M. Iwata ; D. Nishimura ; A. Itoh ; Y. Masaki, *Synlett*, **2004**, *3*, 546–548

7.5.2. Acetal deprotection



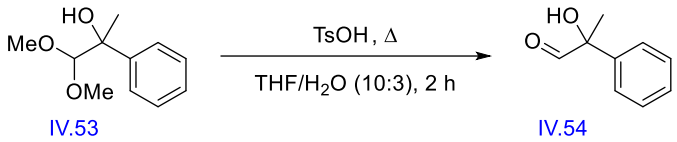
Procedure accordingly to ref. 99. In a sealed vessel, 1,1-dimethoxy-2-phenylpropan-2-ol (1.04 g, 5.30 mmol, 1.00 eq.) **IV.53** was dissolved in acetone (16.0 mL, 0.50 M). A solution of HCl (2.00 M in water, 26.0 mL, 0.10 M) was added at room temperature. The tube was closed and the reaction mixture was stirred 1 hour at 70 °C. After completion of the reaction, (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 4:1, R_f (starting material) = 0.63, R_f (product) = 0.77), the mixture was cooled down to room temperature, diluted with water and CH_2Cl_2 and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (2 x). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 40-63 µm) using Pentane/AcOEt (19:1, 9:1 then 4:1) as eluent. 2-Hydroxy-2-phenylpropanal (0.43 g, 2.86 mmol, 54%) **IV.54** was isolated as a yellow oil. Rf = 0.49 (Silica gel, Pentane/AcOEt 4:1).



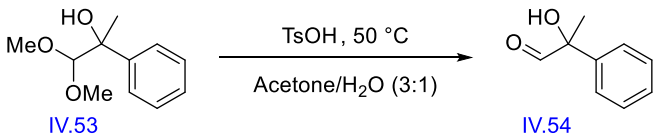
Procedure accordingly to ref. 188. In a bottom flask, 1,1-dimethoxy-2-phenylpropan-2-ol (200 mg, 1.02 mmol, 1.00 eq.) **IV.53** was dissolved in a mixture of THF/H_2O (4:1, 1.35 mL/0.34 mL, 0.75 M/3.01 M). $Bi(OTf)_3$ (1.00 mg, 1.00 µmol, 0.001 eq.) was added at room temperature and the vessel was closed. The mixture was stirred overnight under reflux. After completion of the reaction, (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 4:1, R_f (starting material) = 0.63, R_f (product) = 0.77), the mixture was cooled down to room temperature and THF was evaporated under vacuum. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x). The combined organic layers were washed successively with a solution of $NaHCO_3$ (10% in water) and brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by column

[99] M. Schlegel ; C. Schneider, *Chem. Commun.*, **2018**, *54*, 11124–11127, Supporting Information
[188] M.D. Carrigan ; D. Sarapa ; R.C. Smith ; L.C. Wieland ; R.S. Mohan, *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 1027–1030

chromatography (SiO_2 40-63 µm) using Pentane/AcOEt (9:1). 2-Hydroxy-2-phenylpropanal (0.05 g, 0.33 mmol, 33%) **IV.54** was isolated as a yellow oil. Rf = 0.49 (Silica gel, Pentane/AcOEt 4:1).



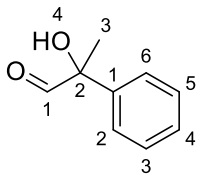
Procedure accordingly to ref. 102. In a bottom flask, 1,1-dimethoxy-2-phenylpropan-2-ol (200 mg, 1.02 mmol, 1.00 eq.) **IV.53** was dissolved in a mixture of THF/H_2O (10:3, 11.0 mL/3.30 mL, 0.09 M/0.31 M). TsOH·H_2O (87.3 mg, 0.46 mmol, 0.45 eq.) was added at room temperature and the vessel was closed. The mixture was stirred 2 hours under reflux. After completion of the reaction, (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 4:1, R_f (starting material) = 0.63, R_f (product) = 0.77), the mixture was cooled down to room temperature, diluted with CH_2Cl_2 and quenched with brine. The organic layer was recovered and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (2 x). The combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 40-63 µm) using Pentane/AcOEt (19:1 then 9:1 then 4:1). 2-Hydroxy-2-phenylpropanal (0.03 g, 0.20 mmol, 20%) **IV.54** was isolated as a yellow oil. Rf = 0.49 (Silica gel, Pentane/AcOEt 4:1).



Procedure accordingly to ref. 100. In a bottom flask, 1,1-dimethoxy-2-phenylpropan-2-ol (200 mg, 1.02 mmol, 1.00 eq.) **IV.53** was dissolved in a mixture of acetone/H_2O (3:1, 17.0 mL/5.70 mL, 0.06 M/0.18 M). TsOH·H_2O (194 mg, 1.02 mmol, 1.00 eq.) was added at room temperature. The mixture was stirred 24 hours at 50 °C. After completion of the reaction, (TLC

[102] M.K. Leiren ; S. Valdersnes ; L.K. Sydnes, *Helv. Chim. Acta*, **2013**, *96*, 1841–1850
[100] J.A. Spicera ; K.M. Huttunen ; C.K. Millera ; W.A. Denny ; A. Ciccone ; K.A. Browne ; J.A. Trapani , *Bioorg. Med. Chem.*, **2012**, *20*, 1319-1336

control, eluent : Pentane/AcOEt 4:1, R_f (starting material) = 0.63, R_f (product) = 0.77), the mixture was cooled down to room temperature, diluted with CH_2Cl_2 and quenched with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$. The organic layer was recovered and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (1 x). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 40-63 µm) using Pentane/AcOEt (9:1). 2-Hydroxy-2-phenylpropanal (94.0 mg, 0.63 mmol, 61%) **IV.54** was isolated as a yellow oil. Rf = 0.49 (Silica gel, Pentane/AcOEt 4:1).

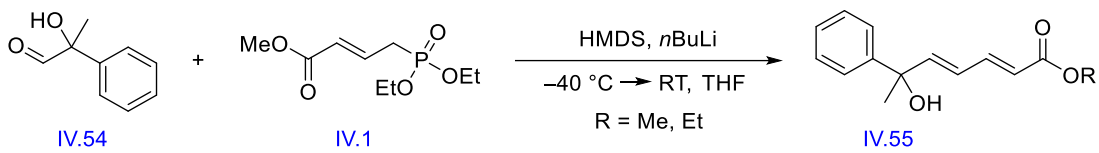


$C_9H_{10}O_2$
150,18
IV.54

2-hydroxy-2-phenylpropanal

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 9.56 (d, H, H-1, *J* = 0.9 Hz), 7.45-7.49 (m, 2H, ArH), 7.38-7.43 (m, 2H, ArH), 7.31-7.36 (m, 1H, ArH), 3.85 (d, 1H, OH, H-4, *J* = 1.1 Hz), 1.71 (s, 3H, H-3) **^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ (ppm) 199.8 (C1), 139.2 (Ar-C), 128.9 (2C, Ar-CH), 128.2 (Ar-CH), 125.8 (2C, Ar-CH), 79.1 (C2), 23.6 (C3) **IR (neat)** ν_{max} : cm^{-1} : 3434, 3060, 2934, 2982, 2818, 1731, 1601, 1493, 1447, 1375, 1334, 1221, 1180, 1097, 1069, 1027, 943, 916, 858, 785, 757, 697, 665 **R_f :** 0.28, 0.53, 0.77, 0.81 (Pentane/AcOEt 19:1, 9:1, 4:1, 3:2) (UV/$KMnO_4$) Yellow oil. Complies with literature[99]

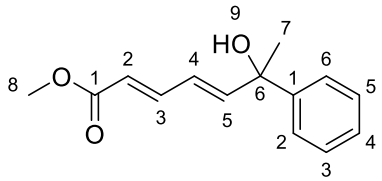
7.5.3. Vinylogous HWE reaction



Procedure accordingly to ref. 114. In a flame dried bottom flask, distilled HMDS (0.44 mL, 2.1 mmol, 2.10 eq.) was dissolved in dry THF (2.80 mL, 0.75 M). A solution of *n*-BuLi (1.60 M in hexane, 1.30 mL, 2.10 mmol, 2.10 eq.) was added dropwise at –78 °C under nitrogen. After completion of the addition, the reaction mixture was stirred for 5 minutes and a solution of

[99] M. Schlegel ; C. Schneider, *Chem. Commun.*, **2018**, *54*, 11124–11127, Supporting Information
[114] W.R. Roush, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 1390-1404

methyl (*E*)-4-(diethoxyphosphoryl)but-2-enoate (472 mg, 2.00 mmol, 2.00 eq.) **IV.1** in dry THF (0.60 mL, 3.38 M) was added dropwise. The mixture was allowed to warm up to –40 °C. A solution of 2-hydroxy-2-phenylpropanal (150 mg, 1.00 mmol, 1.00 eq.) **IV.54** in dry THF (0.14 mL, 7.00 M) was added dropwise. After 5 minutes at –40 °C, the reaction mixture was allowed to warm up slowly to room temperature and stirred for a further 3 hours. After completion of the reaction (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 9:1, R_f (starting material) = 0.53, R_f (product) = 0.29), volatile components were evaporated under vacuum. The mixture was diluted with water and the aqueous layer was extracted with AcOEt (3 x). The combined organic layers were washed with a solution of HCl (1.00 M) dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 40-63 µm) using Pentane/AcOEt (19:1, 15:1 then 9:1) as eluent. Methyl (2*E*,4*E*)-6-hydroxy-6-phenylhepta-2,4-dienoate (27.0 mg, 0.12 mmol, 12%) **IV.55a** and ethyl (2*E*,4*E*)-6-hydroxy-6-phenylhepta-2,4-dienoate (24.0 mg, 0.10 mmol, 10%) **IV.55b** were isolated as yellowish liquids with a (*E*/*Z*) ratio of 18/1. Rf = 0.29 and 0.34 (Silica gel, Pentane/AcOEt 9:1).

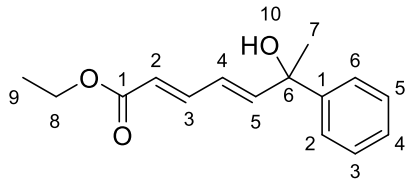


$C_{14}H_{16}O_3$
232,28
IV.55a

Methyl (2*E*,4*E*)-6-hydroxy-6-phenylhepta-2,4-dienoate

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.45-7.48 (m, 2H, ArH), 7.27-7.39 (m, 4H, H-3 + 3 ArH), 6.46 (ddd, 1H, H-4, *J* = 0.6 Hz, *J* = 10.5 Hz, *J* = 15.3 Hz), 6.37 (dd, 1H, H-5, *J* = 0.5 Hz, *J* = 15.3 Hz), 5.91 (d, 1H, H-2, *J* = 15.4 Hz), 3.74 (s, 3H, H-8), 2.40 (bs, 1H, OH, H-9), 1.72 (s, 3H, H-7) **^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ (ppm) 167.4 (C1), 148.7 (C5), 145.7 (Ar-C), 144.3 (C3), 128.5 (2C, Ar-CH), 127.4 (Ar-CH), 125.3 (2C, Ar-CH), 125.2 (C4), 121.3 (C2), 74.4 (C6), 51.6 (C8), 29.4 (C7) **HRMS** (ESI+) m/z : calcd for $C_{14}H_{17}O_3$ $[M+H]^+$: 233.1172 found 233.1172 (0 mDa) **IR (neat)** ν_{max} : cm^{-1} : 3452, 2979, 1695, 1639, 1615, 1493, 1436, 1368, 1324, 1266, 1239, 1194, 1138, 1097, 1067, 1027, 999, 950, 915, 874, 833, 765, 698 **R_f :** 0.13, 0.29 (Pentane/AcOEt 19:1, 9:1) (UV/$KMnO_4$) Yellowish liquid. Complies with literature[189]

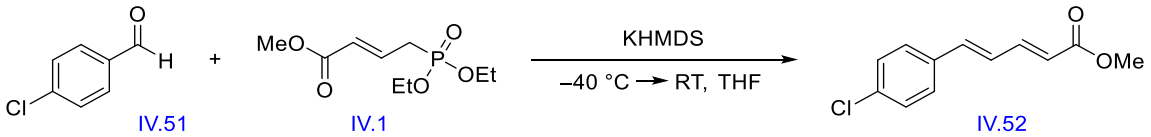
[189] H.-J. Zhang ; A.W. Schuppe ; S.-T. Pan ; J.-X. Chen ; B.-R. Wang ; T.R. Newhouse ; L. Yin, *J. Am. Chem. Soc.*, **2018**, *140*, 5300-5310



$C_{15}H_{18}O_3$
246,31
IV.55b

Ethyl (2*E*,4*E*)-6-hydroxy-6-phenylhepta-2,4-dienoate

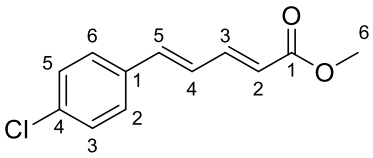
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.43-7.47 (m, 2H, ArH), 7.25-7.38 (m, 4H, H-3 + 3 ArH), 6.44 (dd, 1H, H-4, *J* = 10.5 Hz, *J* = 15.3 Hz), 6.36 (d, 1H, H-5, *J* = 15.3 Hz), 5.91 (d, 1H, H-2, *J* = 15.3 Hz), 4.14 (t, 2H, H-8, *J* = 6.8 Hz), 1.71 (s, 3H, H-7), 0.94 (t, 3H, H-9, *J* = 7.3 Hz) **^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ (ppm) 167.0 (C1), 148.5 (C5), 145.7 (Ar-C), 144.0 (C3), 128.5 (2C, Ar-CH), 127.4 (Ar-CH), 125.3 (2C, Ar-CH), 125.2 (C4), 121.8 (C2), 74.4 (C6), 60.4 (C8), 29.4 (C7), 14.3 (C9) **R_f :** 0.34 (Pentane/AcOEt 9:1) (UV/$KMnO_4$) Yellowish liquid.



Procedure accordingly to ref. 113. In a flame dried bottom flask, methyl (*E*)-4-(diethoxyphosphoryl)but-2-enoate (0.30 g, 1.27 mmol, 2.00 eq.) **IV.1** was dissolved in dry THF (6.64 mL, 0.19 M). The mixture was added dropwise to a solution of KHMDS (0.50 M in toluene, 2.70 mL, 1.33 mmol, 2.10 eq.) at –78 °C under nitrogen. After 5 minutes at –78 °C, the reaction mixture was allowed to warm up slowly to –40 °C. A solution of 4-cholorobenzaldehyde (0.09 g, 0.64 mmol, 1.00 eq.) **IV.51** in dry THF (4.15 mL, 0.15 M) was added dropwise. After completion of the addition, the reaction mixture was allowed to warm up slowly to room temperature and stirred overnight. After completion of the reaction (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 49:1, R_f (starting material) = 0.53, R_f (product) = 0.14), the mixture was quenched with water and washed with a solution of HCl (1.00 M). The aqueous layer was extracted with pentane (3 x). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 40-63 µm) using Pentane/AcOEt (49:1) as eluent. Methyl (2*E*,4*E*)-5-(4-

[113] R. Tripoli ; T.N. Cayzer ; A.C. Willis ; M.S. Sherbum ; M.N. Paddon-Row, *Org. Biomol. Chem.*, **2007**, *5*, 2606-2616

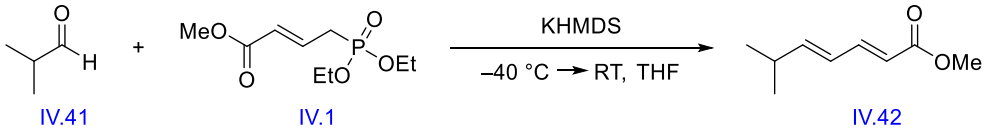
chlorophenyl)penta-2,4-dienoate (0.13 g, 0.56 mmol, 88%) **IV.52** was isolated as a white solid. Rf = 0.14 (Silica gel, Pentane/AcOEt 49:1).



$C_{12}H_{11}ClO_2$
222,67
IV.52

Methyl (2*E*,4*E*)-5-(4-chlorophenyl)penta-2,4-dienoate

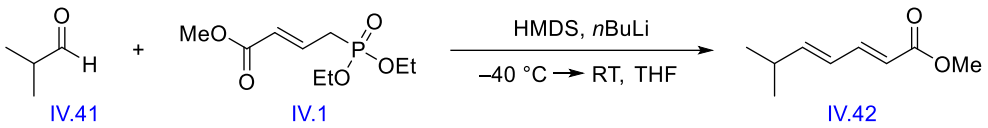
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.41-7.47 (m, 1H, H-3), 7.37-7.41 (m, 2H, ArH), 7.31-7.35 (m, 2H, ArH), 6.83-6.85 (m, 2H, H-4 + H-5), 6.01 (d, 1H, H-2, *J* = 15.2 Hz), 3.79 (s, 3H, H-6) **^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ (ppm) 167.4 (C1), 144.4 (C3), 139.0 (C5), 134,8 (Ar-C), 134,5 (Ar-C), 129,0 (2C, Ar-CH), 128,3 (2C, Ar-CH), 126.7 (C4), 121.4 (C2), 51.7 (C6) **R_f :** 0.135 (Pentane/AcOEt 49:1) (UV/$KMnO_4$) White solid. Complies with literature[190]



Procedure accordingly to ref. 113. In a flame dried bottom flask, methyl (*E*)-4-(diethoxyphosphoryl)but-2-enoate (0.52 g, 2.19 mmol, 2.00 eq.) **IV.1** was dissolved in dry THF (11.5 mL, 0.19 M). The mixture was added dropwise to a solution of KHMDS (0.50 M in toluene, 4.60 mL, 2.30 mmol, 2.10 eq.) at –78 °C under nitrogen. After 5 minutes at –78 °C, the reaction mixture was allowed to warm up slowly to –40 °C. A solution of *iso*butyraldehyde (0.10 mL, 1.10 mmol, 1.00 eq.) **IV.41** in dry THF (7.20 mL, 0.15 M) was added dropwise. After completion of the addition, the reaction mixture was allowed to warm up slowly to room temperature and stirred overnight. After completion of the reaction (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 49:1, R_f (starting material) = 0, R_f (product) = 0.36), the mixture was quenched with water and washed with a solution of HCl (1.00 M). The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 40-63 µm) using

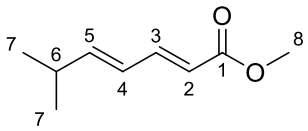
[190] T. Schabel ; B. Plietker, *Chem. Eur. J.*, **2013**, *19*, 6938–6941, Supporting Information
[113] R. Tripoli ; T.N. Cayzer ; A.C. Willis ; M.S. Sherbum ; M.N. Paddon-Row, *Org. Biomol. Chem.*, **2007**, *5*, 2606-2616

Pentane/AcOEt (100:0 then 99:1) as eluent. Methyl (2*E*,4*E*)-6-methylhepta-2,4-dienoate (0.14 g, 0.88 mmol, 80%) **IV.42** was isolated as a yellowish liquid with a (*E*/*Z*) ratio of 1/0.9 to 2/1. Rf = 0.36 (Silica gel, Pentane/AcOEt 49:1).



Procedure accordingly to ref. 114. In a flame dried bottom flask, distilled HMDS (0.30 mL, 1.41 mmol, 1.33 eq.) was dissolved in dry THF (1.88 mL, 0.75 M). A solution of *n*-BuLi (1.60 M in hexane, 0.70 mL, 1.13 mmol, 1.07 eq.) was added dropwise at –78 °C under nitrogen. After completion of the addition, the reaction mixture was stirred for 5 minutes and a solution of 4-(diethoxyphosphoryl)but-2-enoate (251 mg, 1.06 mmol, 1.00 eq.) **IV.1** in dry THF (0.30 mL, 3.38 M) was added dropwise. The mixture was allowed to warm up to –40 °C. A solution of *iso*butyraldehyde (0.20 mL, 2.20 mmol, 2.08 eq.) **IV.41** in dry THF (0.50 mL, 4.40 M) was added dropwise. After 5 minutes at –40 °C, the reaction mixture was allowed to warm up slowly to room temperature and stirred for a further 3 hours. After completion of the reaction (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 49:1, R_f (starting material) = 0, R_f (product) = 0.36), volatile components were evaporated under vacuum. The mixture was diluted with water and the aqueous layer was extracted with Et_2O (3 x). The combined organic layers were washed with a solution of HCl (1.00 M) dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 40-63 µm) using Pentane/AcOEt (100:0 then 99:1) as eluent. Methyl (2*E*,4*E*)-6-methylhepta-2,4-dienoate (69 mg, 0.45 mmol, 42%) **IV.42** was isolated as a yellowish liquid with a (*E*/*Z*) ratio of 30/1 to 34/1. Rf = 0.36 (Silica gel, Pentane/AcOEt 49:1).

[114] W.R. Roush, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 1390-1404

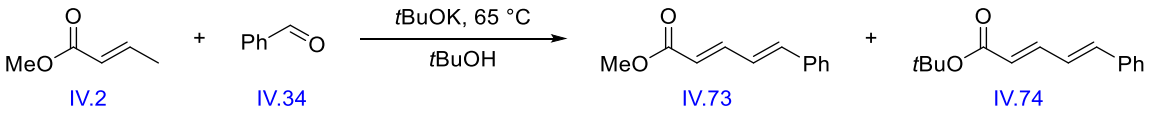


$C_9H_{14}O_2$
154,21
IV.42

Methyl (2*E*,4*E*)-6-methylhepta-2,4-dienoate

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) **(2*E*, 4*E*) :** 7.23-7.30 (m, 1H, H-3), 6.10-6.13 (m, 2H, H-4 + H-5), 5.80 (d, 1H, H-2, *J* = 6.7 Hz), 3.73 (s, 3H, H-8), 2.41 (o, 1H, H-6, *J* = 6.6 Hz), 1.04 (d, 6H, H-7, *J* = 6.7 Hz) **(2*E*, 4*Z*) :** 7.61 (ddd, 1H, H-3, *J* = 1.1 Hz, *J* = 3.6 Hz, *J* = 15.3 Hz), 5.99 (tdd, 1H, H-4, *J* = 0.9 Hz, *J* = 0.9 Hz, *J* = 10.8 Hz), 5.86 (td, 1H, H-2, *J* = 0.8 Hz, *J* = 15.3 Hz), 5.67 (tdd, 1H, H-5, *J* = 0.9 Hz, *J* = 10.0 Hz), 3.75 (s, 3H, H-8), 2.89-2.99 (m, 1H, H-6), 1.01 (d, 6H, H-7, *J* = 6.6 Hz) **^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ (ppm) **(2*E*, 4*E*) :** 167.7 (C1), 151.4 (C5), 145,6 (C3), 125,4 (C4), 118.9 (C2), 51.4 (C8), 31.5 (C6), 21.8 (2C, C7) **(2*E*, 4*Z*) :** 167.7 (C1), 148,7 (C5), 139,9 (C3), 124.1 (C4), 120.7 (C2), 51.4 (C8), 27.6 (C6), 22.9 (2C, C7) **IR (neat)** ν_{max} : cm^{-1} : 2961, 2870, 1718, 1644, 1616, 1465, 1434, 1329, 1303, 1262, 1238, 1194, 1142, 1109, 1040, 997, 965, 912, 876, 832, 723 **R_f :** 0.35 (Pentane/AcOEt 49:1) (UV/$KMnO_4$) Yellowish liquid. Complies with literature[114]

7.5.4. Vinylogous aldol reaction

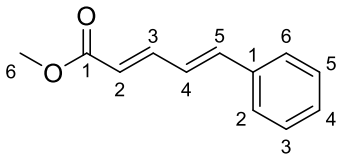


Procedure accordingly to ref. 125. In a flame dried bottom flask, *t*BuOK (462 g, 4.12 mmol, 2.09 eq.) was dissolved in *t*BuOH (2.75 mL, 1.50 M). A solution of methyl crotonate (0.31 mL, 2.90 mmol, 1.47 eq.) **IV.2** and benzaldehyde (0.20 mL, 1.97 mmol, 1.00 eq.) **IV.34** in *t*BuOH (0.70 mL, 2.83 M (aldehyde)) was added dropwise at room temperature under nitrogen. The reaction was then stirred 4 hours at 65 °C. After completion of the reaction, the mixture was cooled down to room temperature and slowly made acidic by addition of a solution of HCl (1.00 M). The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by

---

[114] W.R. Roush, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 1390-1404
[125] M.G. Banwell ; J.N. Lambert ; M. Corbett ; R.J. Greenwood ; J.M. Gulbis ; M.F. Mackay, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1992**, 1415-1426

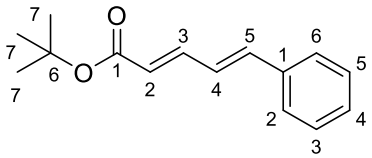
column chromatography (SiO_2 40-63 µm) using Pentane/AcOEt (100:0 then 19:1) as eluent. Methyl (2*E*,4*E*)-5-phenylpenta-2,4-dienoate **IV.73** and *tert*-butyl (2*E*,4*E*)-5-phenylpenta-2,4-dienoate **IV.74** were isolated as a colorless liquids.*



$C_{12}H_{12}O_2$
188,23
IV.73

Methyl (2*E*,4*E*)-5-phenylpenta-2,4-dienoate

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.42-7.49 (m, 3H, ArH), 7.28-7.38 (m, 3H, ArH + H-3), 6.89 (d, 2H, H-4 + H-5, *J* = 8.7 Hz), 6.00 (d, 1H, H-2, *J* = 15.4 Hz), 3.78 (s, 3H, H-6) Colorless liquid. Complies with literature[191]

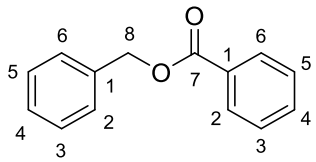


$C_{15}H_{18}O_2$
230,31
IV.74

Tert-butyl (2*E*,4*E*)-5-phenylpenta-2,4-dienoate

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.44-7.47 (m, 2H, ArH), 7.29-7.38 (m, 4H, ArH + H-3), 6.85-6.87 (m, 2H, H-4 + H-5), 5.92 (d, 1H, H-2, *J* = 15.3 Hz), 1.51 (s, 9H, H-7) Colorless liquid. Complies with literature[191]

[191] Y. Zhang ; Z. Cui ; Z. Li ; Z.-Q. Liu, *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 1838–1841, Supporting Information

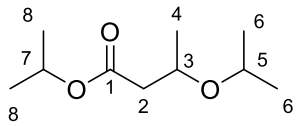


$C_{14}H_{12}O_2$
212,25

IV.127

Benzyl benzoate

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 8.10-8.19 (m, 2H, ArH), 7.33-7.60 (m, 8H, ArH), 5.81 (s, 1H, H-8), 5.78 (s, 1H, H-8) Colorless liquid. Complies with literature[191]



$C_{10}H_{20}O_3$
188,27

IV.128

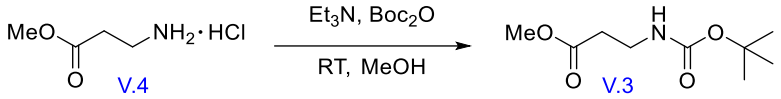
*Iso*propyl 3-isopropoxybutanoate

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 5.02 (sept, 1H, H-7, *J* = 6.3 Hz), 3.89-3.98 (m, 1H, H-3), 3.67 (sept, 1H, H-5, *J* = 6.3 Hz), 2.49 (dd, 1H, H-2', *J* = 7.5 Hz, *J* = 14.7 Hz), 2.31 (dd, 1H, H-2, *J* = 5.70 Hz, *J* = 14.7 Hz), 1.22-1.27 (m, 6H, H-8), 1.18 (d, 3H, H-4, *J* = 6.2 Hz), 1.14 (d, 3H, H-6, *J* = 6.3 Hz), 1.11 (d, 3H, H-6, *J* = 6.1 Hz)

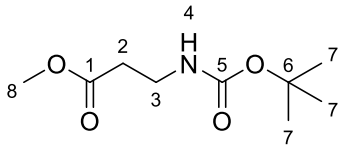
[191] Y. Zhang ; Z. Cui ; Z. Li ; Z.-Q. Liu, *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 1838–1841, Supporting Information

7.6. Procedures and analyses biosynthetic intermediates

7.6.1. Amine Boc protection



Procedure accordingly to ref. 48. In a flame dried bottom flask, methyl 3-aminopropanoate hydrochloride (300 mg, 2.15 mmol, 1.00 eq.) **V.4** was dissolved in MeOH (3.40 mL, 0.63 M). Distilled triethylamine (0.80 mL, 6.02 mmol, 2.80 eq.) and Boc_2O (0.54 g, 2.45 mmol, 1.14 eq.) were added dropwise at room temperature under nitrogen. The mixture was stirred overnight at room temperature. After completion of the reaction (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 6:1, R_f (starting material) = 0, R_f (product) = 0.67), volatile components were evaporated under vacuum, and the residue was taken up in CH_2Cl_2. The solution was washed successively (2 x) with a solution of $KHSO_4$ (pH 2) and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 40-63 µm) using Pentane/AcOEt (10:1 then 6:1) as eluent. Methyl 3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)propanoate (0.32 g, 1.58 mmol, 60%) **V.3** was isolated as a colorless oil. Rf = 0.67 (Silica gel, Pentane/AcOEt 6:1).



$C_9H_{17}NO_4$
203,24
V.3

Methyl 3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)propanoate

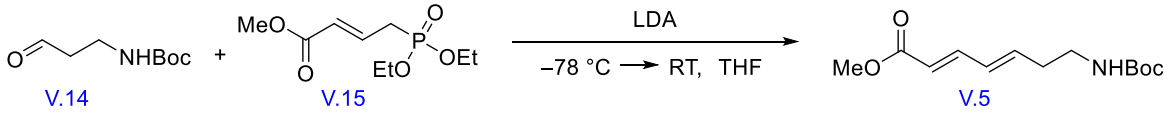
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 5.00 (bs, 1H, NH, H-4), 3.69 (s, 3H, H-8), 3,39 (q, 2H, H-3, *J* = 6.0 Hz), 2,52 (t, 2H, H-2, *J* = 6.0 Hz), 1.43 (s, 9H, H-7) **HRMS** (ESI+) m/z : calcd for $C_9H_{18}NO_4$ $[M+H]^+$: 204.1230 found 204.1223 (0.7 mDa) **IR (neat)** ν_{max} : cm^{-1} : 3374, 2978, 1694, 1511, 1439, 1392, 1366, 1247, 1162, 1077, 1016, 982, 961, 862, 839, 782 **R_f :** 0.67 (Pentane/AcOEt 6:1) (UV/$KMnO_4$) Colorless oil. Complies with literature[192]

---

[48] R.A. Barrow ; T. Hemscheidt ; J. Liang ; S. Paik ; R.E. Moore ; M.A. Tius, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 2479-2490

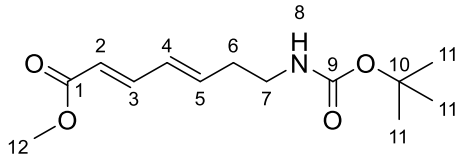
[192] F. Du ; Q. Zhou ; Y. Fu ; H. Zhao ; Y. Chen ; G. Chen, *New. J. Chem.*, **2019**, *43*, 6549-6554, Supporting Information

7.7.2. Vinylogous HWE reaction



Procedure accordingly to ref. 118. In a flame dried bottom flask, distilled di*iso*propylamine (0.83 mL, 5.89 mmol, 1.20 eq.) was dissolved in dry THF (3.00 mL, 2.00 M) at –78 °C. A solution of *n*-BuLi (1.60 M in hexane, 3.68 mL, 5.89 mmol, 1.20 eq.) was added dropwise at –78 °C under nitrogen. The reaction mixture was stirred 20 minutes at –78 °C, allowed to warm up slowly to room temperature, stirred for 5 minutes and then cooled down to –78 °C. The mixture was added dropwise to a solution of methyl (*E*)-4-(diethoxyphosphoryl)but-2-enoate (1.39 g, 5.89 mmol, 1.20 eq.) **V.15** in dry THF (25.0 mL, 0.24 M). The solution was stirred for 1 hour at –78 °C. A solution of *tert*-butyl (3-oxopropyl) carbamate (770 mg, 4.44 mmol, 1.00 eq.) **V.14** in dry THF (25.0 mL, 0.20 M) was introduced via cannula. After 5 minutes at –78 °C, the reaction mixture was allowed to warm up slowly to room temperature and stirred for a further 15 hours. After completion of the reaction (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 4:1, R_f (starting material) = 0.45, R_f (product) = 0.69), the mixture was quenched with a saturated aqueous solution of NH_4Cl, washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 40-63 µm) using Pentane/AcOEt (4:1) as eluent. Methyl (2*E*,4*E*)-7-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)hepta-2,4-dienoate (560 mg, 2.19 mmol, 50%) **V.5** was isolated as a yellow oil with a (*E*/*Z*) ratio of 10/1. Rf = 0.69 (Silica gel, Pentane/AcOEt 4:1).

[118] Y. Luo ; I.D. Roy ; A.G.E. Madec ; H.W. Lam, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 4186-4190, Supporting Information

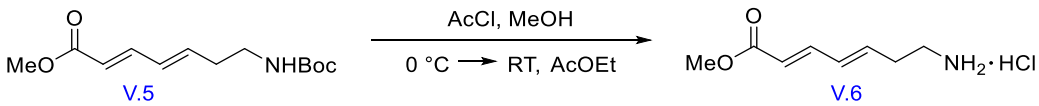


$C_{13}H_{21}NO_4$
255,31
V.5

Methyl (2*E*,4*E*)-7-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)hepta-2,4-dienoate

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) **(2*E*, 4*E*) :** 7.25 (dd, 1H, H-3, *J* = 10.7 Hz, *J* = 15.5 Hz), 6.23 (dd, 1H, H-4, *J* = 11.1 Hz, *J* = 15.2 Hz), 6.05 (dt, 1H, H-5, *J* = 7.6 Hz, *J* = 14.6 Hz), 5.82 (d, 1H, H-2, *J* = 15.5 Hz), 4.54 (bs, NH, 1H, H-8), 3.74 (s, 3H, H-12), 3.23 (q, 2H, H-7, *J* = 6.9 Hz), 2.36 (q, 2H, H-6, *J* = 6.9 Hz), 1.43 (s, 9H, H-11) **(2*E*, 4*Z*) :** 7.56 (ddd, 1H, H-3, *J* = 1.1 Hz, *J* = 11.7 Hz, *J* = 15.2 Hz), 6.23 (m, 1H, H-4), 5.91 (d, 1H, H-2, *J* = 15.4 Hz), 5.80-5.84 (m, 1H, H-5), 4.54 (bs, NH, 1H, H-8), 3.75 (s, 3H, H-12), 3.23 (q, 2H, H-7, *J* = 6.9 Hz), 2.50 (q, 2H, H-6, *J* = 7.3 Hz), 1.43 (s, 9H, H-11) **^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ (ppm) **(2*E*, 4*E*) :** 167.5 (C1), 155.8 (C9), 144.6 (C3), 140.3 (C5), 130.4 (C4), 119.9 (C2), 79.4 (C10), 51.5 (C12), 39.6 (C7), 33.6 (C6), 28.4 (3C, C11) **HRMS** (ESI+) m/z : calcd for $C_{13}H_{22}NO_4$ $[M+H]^+$: 256.1543 found 256.1542 (0.1 mDa) **IR (neat)** ν_{max} : cm^{-1} : 3367, 2977, 1694, 1644, 1617, 1515, 1435, 1391, 1365, 1246, 1167, 1139, 1039, 999, 915, 866, 780, 724 **R_f :** 0.69 (Pentane/AcOEt 4:1) (UV + $KMnO_4$) Yellow oil. Complies with literature[193]

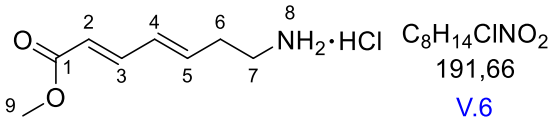
7.7.3. Boc deprotection



Procedure accordingly to ref. 141. In a flame dried bottom flask, methanol (0.32 mL, 8.03 mmol, 5.00 eq.) was added dropwise at 0 °C under nitrogen, to AcCl (0.57 mL, 8.03 mmol, 5.00 eq.). The mixture was added dropwise to a solution of methyl (2*E*,4*E*)-7-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)hepta-2,4-dienoate (410 mg, 1.61 mmol, 1.00 eq.) **V.5** in AcOEt (6.40 mL, 0.25 M) at 0 °C. The reaction mixture was allowed to warm up to room temperature and stirred for 18 hours. After completion of the reaction, the mixture was filtered, the solid was

[193] T. Marmin ; Y.L. Dory, *Angew. Chem. Eur. J.* , **2019**, *25*, 6707-6711, Supporting Information
[141] C. Breuer ; C. Lemke ; J. Schmitz ; U. Bartz ; M. Gütschow, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2018**, *28*, 2008-2012

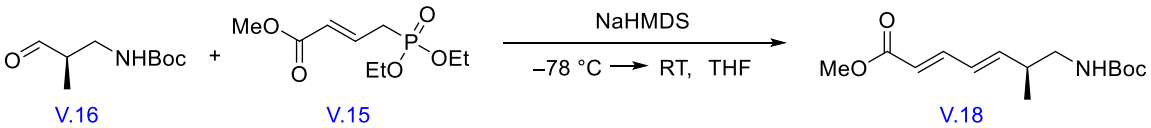
washed with CH_2Cl_2 and dried under vacuum. Methyl (2*E*,4*E*)-7-aminohepta-2,4-dienoate hydrochloride (190 mg, 0.99 mmol, 62%) **V.6** was isolated as a white solid.



Methyl (2*E*,4*E*)-7-aminohepta-2,4-dienoate hydrochloride

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$): δ (ppm) 7.87-8.17 (m, 3H, NH, H-8), 7.21 (ddd, 1H, H-3, *J* = 2.5 Hz, *J* = 10.9 Hz, *J* = 15.3 Hz), 6.37 (dd, 1H, H-4, *J* = 11.0 Hz, *J* = 15.4 Hz), 6.17-6.27 (m, 1H, H-5), 5.96 (dd, 1H, H-2, *J* = 1.6 Hz, *J* = 15.4 Hz), 3.66 (s, 3H, H-9), 2.85-2.91 (m, 2H, H-7), 2.43-2.50 (m, 2H, H-6) **^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d$_6$):** δ (ppm) 167.1 (C1), 145.0 (C3), 139.9 (C5), 130.7 (C4), 120.3 (C2), 51.8 (C9), 38.2 (C7), 30.7 (C6) **HRMS** (ESI+) m/z : calcd for $C_8H_{14}NO_2$ $[M+H]^+$: 156.1019 found 156.1022 (0.3 mDa) **IR (neat)** ν_{max} : cm^{-1} : 2919, 1710, 1648, 1620, 1593, 1566, 1520, 1433, 1346, 1303, 1265, 1240, 1136, 1107, 1046, 954, 871, 772, 727, 712 White solid.

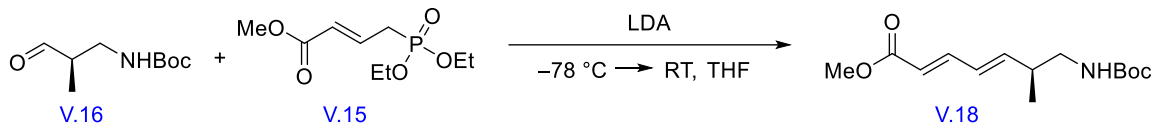
7.7.4. Vinylogous HWE reaction



Procedure accordingly to ref. 118. In a flame dried bottom flask, methyl (*E*)-4-(diethoxyphosphoryl)but-2-enoate (666 mg, 2.82 mmol, 1.20 eq.) **V.15** was dissolved in dry THF (11.8 mL, 0.24 M). A solution of NaHMDS (1.00 M in THF, 2.82 mL, 2.82 mmol, 1.20 eq.) was added dropwise at –78 °C under nitrogen. The reaction mixture was stirred 1 hour at –78 °C. A solution of *tert*-butyl (*R*)-(2-methyl-3-oxopropyl) carbamate (440 mg, 2.35 mmol, 1.00 eq.) **V.16** in dry THF (11.8 mL, 0.20 M) was introduced via cannula. After 5 minutes at –78 °C, the reaction mixture was allowed to warm up slowly to room temperature and stirred

[118] Y. Luo ; I.D. Roy ; A.G.E. Madec ; H.W. Lam, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 4186-4190, Supporting Information

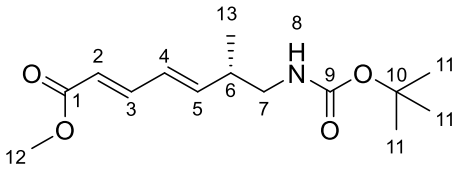
for a further 15 hours. After completion of the reaction (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 4:1, R_f (starting material) = 0.61, R_f (product) = 0.78), the mixture was quenched with a saturated aqueous solution of NH_4Cl, washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 40-63 µm) using Pentane/AcOEt (6:1 then 4:1) as eluent. Methyl (*S*,2*E*,4*E*)-7-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-6-methylhepta-2,4-dienoate (440 mg, 1.63 mmol, 70%) **V.18** was isolated as a colorless oil with a (*E*/*Z*) ratio of 6/1. Rf = 0.78 (Silica gel, Pentane/AcOEt 4:1).



Procedure accordingly to ref. 49. In a flame dried bottom flask, distilled di*iso*propylamine (0.15 mL, 1.08 mmol, 1.86 eq.) was dissolved in dry THF (0.54 mL, 2.00 M) at –78 °C. A solution of *n*-BuLi (1.60 M in hexane, 0.68 mL, 1.08 mmol, 1.86 eq.) was added dropwise at –78 °C under nitrogen. The reaction mixture was stirred 30 minutes at –78 °C, allowed to warm up slowly to 0 °C, stirred for 10 minutes and then cooled down to –78 °C. The mixture was added dropwise to a solution of methyl (*E*)-4-(diethoxyphosphoryl)but-2-enoate (256 mg, 1.08 mmol, 1.86 eq.) **V.15** in dry THF (2.26 mL, 0.24 M). The reaction mixture was stirred 1 hour at –78 °C, allowed to warm up slowly to –30 °C, stirred for 30 minutes and then cooled down to –78 °C. A solution of *tert*-butyl (*R*)-(2-methyl-3-oxopropyl) carbamate (109 mg, 0.58 mmol, 1.00 eq.) **V.16** in dry THF (2.9 mL, 0.20 M) was added at –78 °C. The mixture was stirred 5 minutes at –78 °C, allowed to warm up slowly to room temperature and stirred for a further 15 hours at room temperature. After completion of the reaction (TLC control, eluent : Pentane/AcOEt 4:1, R_f (starting material) = 0.61, R_f (product) = 0.78), the mixture was diluted with Et_2O and quenched with a saturated aqueous solution of NH_4Cl. The aqueous layer was extracted with Et_2O (3 x). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 40-63 µm) using Pentane/AcOEt (6:1 then 4:1) as eluent. Methyl (*S*,2*E*,4*E*)-7-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-6-

[49] M. Nazaré ; H. Waldmann, *Chem. Eur. J.*, **2001**, *7*, 3363–3376

methylhepta-2,4-dienoate (83.0 mg, 0.20 mmol, 53%) **V.18** was isolated as a colorless oil with a (*E*/*Z*) ratio > 95/5. Rf = 0.78 (Silica gel, Pentane/AcOEt 4:1).

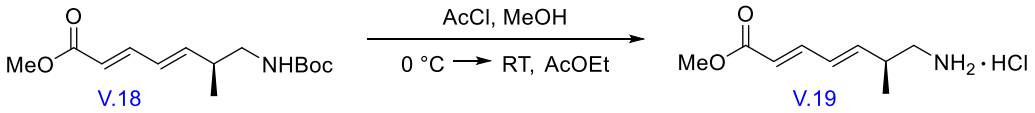


$C_{14}H_{23}NO_4$
269,34
V.18

Methyl (*S*,2*E*,4*E*)-7-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-6-methylhepta-2,4-dienoate

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) **(2*E*, 4*E*) :** 7.25 (ddd, 1H, H-3, *J* = 0.4 Hz,*J* = 10.9 Hz, *J* = 15.5 Hz), 6.20 (dd, 1H, H-4, *J* = 11.0 Hz, *J* = 15.3 Hz), 5.97 (dd, 1H, H-5, *J* = 7.8 Hz, *J* = 15.2 Hz), 5.83 (d, 1H, H-2, *J* = 15.6 Hz), 4.54 (bs, NH, 1H, H-8), 3.74 (s, 3H, H-12), 3.16 (q, 1H, H-7'), 2.99-3.08 (m, 1H, H-7), 2.47 (sept, 1H, H-7, *J* = 6.8 Hz), 1.43 (s, 9H, H-11), 1.05 (d, 3H, H-13, *J* = 6.8 Hz) **(2*E*, 4*Z*) :** 7.54 (dd, 1H, H-3, *J* = 11.7 Hz, *J* = 15.3 Hz), 6.20 (dd, 1H, H-4, *J* = 11.0 Hz, *J* = 15.3 Hz), 5.90 (d, 1H, H-2, *J* = 15.3 Hz), 5.60 (dd, 1H, H-5, *J* = 7.8 Hz, *J* = 15.2 Hz), 4.54 (bs, NH, 1H, H-8), 3.74 (s, 3H, H-12), 3.16 (q, 1H, H-7'), 2.99-3.08 (m, 1H, H-7), 2.89-3.00 (m, 1H, H-6), 1.42 (s, 9H, H-11), 1.02 (d, 3H, H-13, *J* = 6.5 Hz) **^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ (ppm) **(2*E*, 4*E*) :** 167.5 (C1), 155.9 (C9), 146.4 (C5), 144.8 (C3), 128.4 (C4), 119.9 (C2), 79.4 (C10), 51.5 (C12), 45.8 (C7), 37.9 (C6), 28.4 (3C, C11), 17.3 (C13) **(2*E*, 4*Z*) :** 167.5 (C1), 155.9 (C9), 143.7 (C5), 139.4 (C3), 127.4 (C4), 121.9 (C2), 79.4 (C10), 51.5 (C12), 45.8 (C7), 33.9 (C6), 28.4 (3C, C11), 18.2 (C13) **IR (neat)** ν_{max} : cm^{-1} : 3370, 2974, 1699, 1644, 1616, 1515, 1435, 1391, 1365, 1244, 1167, 1142, 1038, 998, 862, 781, 725 **R_f :** 0.24, 0.78 (Pentane/AcOEt 6:1, 4:1) (UV + $KMnO_4$) Colorless oil.

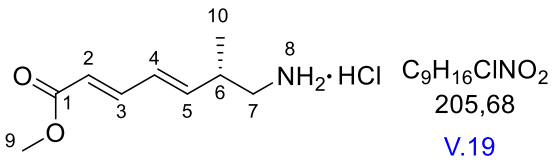
7.7.5. Boc deprotection



Procedure accordingly to ref. 141. In a flame dried bottom flask, methanol (0.23 mL, 5.75 mmol, 5.00 eq.) was added dropwise at 0 °C under nitrogen, to AcCl (0.41 mL, 5.75 mmol, 5.00 eq.). The mixture was added dropwise to a solution of methyl (*S*,2*E*,4*E*)-7-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-6-methylhepta-2,4-dienoate (310 mg, 1.15 mmol, 1.00 eq.) **V.18** in

[141] C. Breuer ; C. Lemke ; J. Schmitz ; U. Bartz ; M. Gütschow, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2018**, *28*, 2008-2012

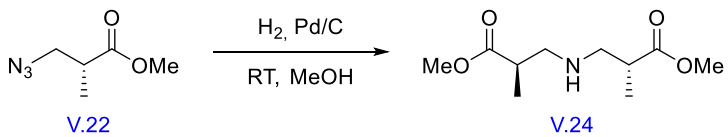
AcOEt (2.30 mL, 0.50 M) at 0 °C. The reaction mixture was allowed to warm up to room temperature and stirred for 18 hours. After completion of the reaction, the mixture was filtered, the solid was washed with CH_2Cl_2 and dried under vacuum. Methyl (*S*,2*E*,4*E*)-7-amino-6-methylhepta-2,4-dienoate hydrochloride (15.0 mg, 0.07 mmol, 6%) **V.19** was isolated as a white solid.



Methyl (*S*,2*E*,4*E*)-7-amino-6-methylhepta-2,4-dienoate hydrochloride

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$): δ (ppm) 8.00 (bs, 3H, NH, H-8), 7.20 (dd, 1H, H-3, *J* = 10.8 Hz, *J* = 15.4 Hz), 6.36 (dd, 1H, H-4, *J* = 11.0 Hz, *J* = 15.2 Hz), 6.20 (dd, 1H, H-5, *J* = 7.5 Hz, *J* = 15.2 Hz), 5.98 (dd, 1H, H-2, *J* = 15.5 Hz), 3.66 (s, 3H, H-9), 2.77 (d, 2H, H-7, *J* = 7.0 Hz), 2.61-2.69 (m, 1H, H-6, *J* = 6.5 Hz), 1.06 (d, 3H, H-10, *J* = 6.8 Hz) **^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d$_6$):** δ (ppm) 167.1 (C1), 145.6 (C5), 145.2 (C3), 129.1 (C4), 120.5 (C2), 51.8 (C9), 43.8 (C7), 35.4 (C6), 17.6 (C10) **HRMS** (ESI+) m/z : calcd for $C_9H_{16}NO_2$ $[M+H]^+$: 170.1181 found 170.1187 (0.6 mDa) **IR (neat)** ν_{max} : cm^{-1} : 2995, 2873, 1703, 1648, 1616, 1602, 1513, 1438, 1333, 1310, 1246, 1203, 1151, 1110, 1004, 885, 834, 723 White solid.

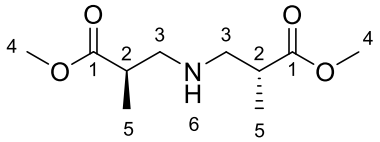
7.7.6. Azide reduction



Procedure accordingly to ref. 51. In a flame dried bottom flask, methyl (*R*)-3-azido-2-methylpropanoate (1.56 g, 10.9 mmol, 1.00 eq.) **V.22** was dissolved in MeOH (10.9 mL, 1.00 M). 10% Pd/C (763 mg) was added at room temperature under nitrogen. The mixture was placed under hydrogen atmosphere and stirred for 15 hours at room temperature. After completion of the reaction, the system was purged with nitrogen. The mixture was filtered through a pad of Celite®, washed with MeOH and concentrated under vacuum. The residue

[51] P. Danner ; M. Bauer ; P. Phukan ; M.E. Maier, *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, *2005*, 317-325

was purified by column chromatography (SiO_2 40-63 µm) using Pentane/AcOEt (1:1 then 1:4) as eluent. Dimethyl 3,3'-azanediyl(2*R*,2'*R*)-bis(2-methylpropanoate) (220 mg, 1.88 mmol, 17% over 3 steps (4.4/4.5/5.4)) **V.24** was isolated as a yellowish oil. Rf = 0.13 (Silica gel, Pentane/AcOEt 1:1).

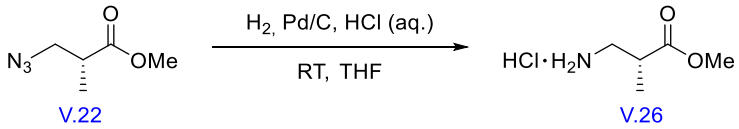


$C_{10}H_{19}NO_4$
217,27
V.24

Dimethyl 3,3'-azanediyl(2*R*,2'*R*)-bis(2-methylpropanoate)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 3.68 (s, 6H, H-4), 2.81-2.90 (m, 2H, H-3'), 2.59-2.66 (m, 4H, H-2 + H-3), 1.42 (s, 1H, NH, H-6) 1.14 (d, 6H, H-5, *J* = 6,7 Hz) **^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ (ppm) 176.3 (C1), 176.2 (C1), 52.6 (C3), 52.5 (C3), 51.6 (2C, C4), 40.0 (C2), 39.9 (C2), 15.2 (C5), 15.1 (C5) **HRMS** (ESI+) m/z : calcd for $C_{10}H_{20}NO_4$ $[M+H]^+$: 218.1392 found 218.1402 (1 mDa) **IR (neat)** ν_{max} : cm^{-1} : 2953, 2848, 1728, 1458, 1435, 1362, 1256, 1196, 1172, 1054, 986, 888, 834, 760 Data obtained : **$[\alpha]_D$** = –16.58 (*c* = 1.93, CH_2Cl_2, 23.3 °C) **R_f :** 0.13 (Pentane/AcOEt 1:1) ($KMnO_4$, not UV visible) Yellowish oil.

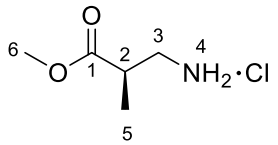
7.7.7. Azide reduction into ammonium salt



Procedure accordingly to ref. 142. In a bottom flask, methyl (*R*)-3-azido-2-methylpropanoate (820 mg, 5.73 mmol, 1.00 eq.) **V.22** was dissolved in THF (7.80 mL, 0.73 M). 10% Pd/C (218 mg) was added at room temperature. The mixture was placed under hydrogen atmosphere and stirred for 15 hours at room temperature. The reaction medium was kept constantly at pH 6 by addition of a solution of HCl (2.00 M). After completion of the reaction, the system was purged with nitrogen. The mixture was filtered through a pad of Celite®, washed with THF and concentrated under vacuum. The residue was taken up in MeOH and concentrated under

[142] J. Maibaum ; S. Stutz ; R. Göschke ; P. Rigollier ; Y. Yamaguchi ; F. Cumin ; J. Rahuel ; H.-P. Baum ; N.-C. Cohen ; C.R. Schnell ; W. Fuhrer ; M.G. Gruetter ; W. Schilling ; J.M. Wood, *J. Med. Chem.*, **2007**, *50*, 4832-4844

vacuum. This process was done 3 times. The residue was purified by recrystallization in *i*PrOH /Et_2O and dried under vacuum. Methyl (*R*)-3-amino-2-methylpropanoate hydrochloride (14.0 mg, 1.88 mmol, 2% over 3 steps (4.4/4.5/5.4)) **V.26** was isolated as a brown solid.

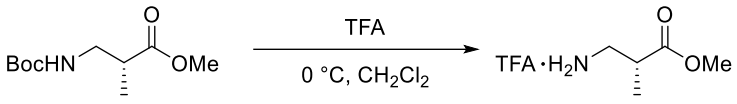


$C_5H_{12}ClNO_2$
153,61
V.26

Methyl (*R*)-3-amino-2-methylpropanoate hydrochloride

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$): δ (ppm) 8.09 (s, 3H, H-4), 3.65 (s, 3H, H-6), 2.98-3.09 (m, 1H, H-3'), 2.78-2.91 (m, 2H, H-2 + H-3), 1.16 (d, 3H, H-5, *J* = 6,7 Hz) **^{1}H NMR (400 MHz, D$_2$O):** δ (ppm) 3.73 (s, 3H, H-6), 3.24 (dd, 1H, H-3', *J* = 8,6 Hz, *J* = 13,2 Hz), 3.11 (dd, 1H, H-3, *J* = 4,9 Hz, *J* = 13,2 Hz), 2.87-2.97 (m, 1H, H-2), 1.23 (d, 3H, H-5, *J* = 7,3 Hz) **^{13}C NMR (100 MHz, D$_2$O):** δ (ppm) 175.9 (C1), 52.7 (C6), 41.1 (C3), 37.0 (C2), 13.9 (C5) Brown solid. Complies with literature[142]

7.7.7. Boc deprotection



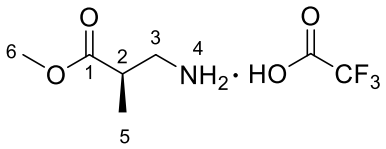
V.23 V.25

Procedure accordingly to ref. 143. In a bottom flask, methyl (*R*)-3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2-methylpropanoate (500 mg, 2.30 mmol, 1.00 eq.) **V.23** was dissolved in a CH_2Cl_2 (8.22 mL, 0.28 M). Trifluoroacetic acid (19.0 mL, 0.12 M (ester)) was added slowly at 0 °C. After completion of the addition, the reaction mixture was stirred 2 hours at room temperature. After completion of the reaction, volatile components were evaporated under vacuum. (*R*)-3-Methoxy-2-methyl-3-oxopropan-1-aminium trifluoroacetate **V.25** was isolated.

---

[142] J. Maibaum ; S. Stutz ; R. Göschke ; P. Rigollier ; Y. Yamaguchi ; F. Cumin ; J. Rahuel ; H.-P. Baum ; N.-C. Cohen ; C.R. Schnell ; W. Fuhrer ; M.G. Gruetter ; W. Schilling ; J.M. Wood, *J. Med. Chem.*, **2007**, *50*, 4832-4844

[143] G.M. Salamonczyk ; K. Han ; Z.-w. Guo ; C.J. Sih, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 6893-6900



$C_7H_{12}F_3NO_4$
231,17
V.25

(*R*)-3-Methoxy-2-methyl-3-oxopropan-1-aminium trifluoroacetate

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.85 (bs, 3H, NH, H-4), 3.77 (s, 1H, H-6), 3.15-3.21 (m, 2H, H-3), 2.89-2.98 (m, 1H, H-2), 1.31 (d, 3H, H-5, *J* = 7,6 Hz)

Résumé

Ce travail de thèse est centré sur la synthèse de la macrotermycine A, un macrolactame naturel aux propriétés antibiotiques et antifongiques prometteuses. La complexité structurale de ce composé nous a orienté vers une approche synthétique convergente reposant sur la création de 2 fragments principaux de tailles similaires.

Dans un premier temps, nous avons concentré nos efforts sur la synthèse du premier fragment en nous inspirant des travaux réalisés par Tsuboi *et al.* permettant de convertir un alcool propargylique en un ester diénique de géométrie *E*,*Z* par une séquence composée d'un réarrangement de Johnson-Claisen et d'une isomérisation sur alumine.

Pour la synthèse du second fragment, nous avons misé sur une réaction de Mukaiyama vinylogue asymétrique catalysée au cuivre permettant de former en une seule étape, 2 centres stéréogènes contigus, dont un quaternaire, et une double liaison *Z*.

En parallèle, nous nous sommes intéressés à la synthèse de différents composés dérivés d'intermédiaires biologiques permettant de simplifier l'étude de la biosynthèse de la macrotermycine A.

Abstract

This thesis work focuses on the synthesis of macrotermycin A, a natural macrolactam with promising antibiotic and antifungal properties. The structural complexity of this compound led us to a convergent synthetic approach based on the creation of 2 main fragments of similar sizes.

Initially, we focused our efforts on the synthesis of the first fragment, drawing our inspiration from the work carried out by Tsuboi *et al.*, which described the conversion of a propargyl alcohol into a *E*,*Z* diene ester by a sequence composed of a Johnson-Claisen rearrangement and subsequent isomerization on alumina.

For the synthesis of the second fragment, we relied on an asymmetric copper-catalyzed vinylogous Mukaiyama reaction in order to form in a single step, two contiguous stereogenic centers, including one quaternary, and a *Z* double bond.

In parallel, we got interested in the synthesis of different compounds derived from biological intermediates allowing to simplify the study of the biosynthesis of macrotermycin A.