



**HAL**  
open science

# La réaction de Julia modifiée sur les imides : vers la synthèse totale du FR901483 et l'extension aux anhydrides

Nicolas Dussart

## ► To cite this version:

Nicolas Dussart. La réaction de Julia modifiée sur les imides : vers la synthèse totale du FR901483 et l'extension aux anhydrides. Chimie organique. Université de Lyon, 2020. Français. NNT : 2020LYSE1125 . tel-03290174

**HAL Id: tel-03290174**

**<https://theses.hal.science/tel-03290174>**

Submitted on 19 Jul 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



N°d'ordre NNT : 2020LYSE1125

## **THESE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE LYON**

opérée au sein de  
**l'Université Claude Bernard Lyon 1**

**Ecole Doctorale N°206**  
**Chimie, Procédés, Environnement**

**Spécialité de doctorat** : Chimie  
**Discipline** : Chimie Organique

Soutenue publiquement le 21/07/2020, par :  
**Nicolas DUSSART**

---

# **La réaction de Julia modifiée sur les imides : vers la synthèse totale du FR901483 et l'extension aux anhydrides**

---

Devant le jury composé de :

Piva, Olivier	Professeur, Université de Lyon	Président du jury
Delair, Philippe	Maître de Conférences, Université Grenoble-Alpes	Rapporteur
Miesch, Laurence	Directrice de Recherche CNRS, Université de Strasbourg	Rapporteuse
Haudrechy, Arnaud	Professeur, Université de Reims	Examineur
Radix, Sylvie	Maître de conférences, Université de Lyon	Examinatrice
Goekjian, Peter	Professeur, Université de Lyon	Directeur de thèse
Gueyrard, David	Maître de Conférences, Université de Lyon	Co-directeur de thèse







## **Université Claude Bernard – LYON 1**

Président de l'Université	M. Frédéric FLEURY
Président du Conseil Académique	M. Hamda BEN HADID
Vice-Président du Conseil d'Administration	M. Didier REVEL
Vice-Président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire	M. Philippe CHEVALLIER
Vice-Président de la Commission de Recherche	M. Jean-François MORNEX
Directeur Général des Services	M. Damien VERHAEGHE

### **COMPOSANTES SANTE**

Faculté de Médecine Lyon-Est – Claude Bernard	Doyen : M. Gilles RODE
Faculté de Médecine et Maïeutique Lyon Sud Charles. Mérieux	Doyenne : Mme Carole BURILLON
UFR d'Odontologie	Doyenne : Mme Dominique SEUX
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques	Directrice : Mme Christine VINCIGUERRA
Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation	Directeur : M. Xavier PERROT
Département de Formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine	Directrice : Mme Anne-Marie SCHOTT

### **COMPOSANTES & DEPARTEMENTS DE SCIENCES & TECHNOLOGIE**

UFR Biosciences	Directrice : Mme Kathrin GIESELER
Département Génie Electrique et des Procédés (GEP)	Directrice : Mme Rosaria FERRIGNO
Département Informatique	Directeur : M. Behzad SHARIAT
Département Mécanique	Directeur M. Marc BUFFAT
UFR - Faculté des Sciences	Administrateur provisoire : M. Bruno ANDRIOLETTI
UFR (STAPS)	Directeur : M. Yannick VANPOULLE
Observatoire de Lyon	Directrice : Mme Isabelle DANIEL
Ecole Polytechnique Universitaire Lyon 1	Directeur : Emmanuel PERRIN
Ecole Supérieure de Chimie, Physique, Electronique (CPE Lyon)	Directeur : Gérard PIGNAULT
Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1	Directeur : M. Christophe VITON
Institut de Science Financière et d'Assurances	Directeur : M. Nicolas LEBOISNE
ESPE	Administrateur Provisoire : M. Pierre CHAREYRON



*A ma femme et à ma fille, Camille et Jade.*

*« It's dangerous to go alone! Take this. »*

*The Legend of Zelda*



## Remerciements

Pour commencer, je souhaite remercier les membres du jury, M. Delair Philippe, Maître de conférences, Mme. Miesch Laurence, Directrice de recherche CNRS, M. Haudrechy Arnaud, Professeur, M. Piva Olivier, Professeur, et Mme. Radix Sylvie, Maître de conférences, d'avoir accepté d'évaluer ces travaux.

Je souhaite remercier les membres de mon comité de suivi de thèse, Didier Bouyssi et Florence Popowycz. Merci pour vos conseils et votre implication.

Je souhaite remercier mes directeurs de thèse, David Gueyrard et Peter Goekjian. David, merci d'avoir été souvent là pour moi, merci pour tous les moments passés au bureau et au labo, entre blagues et découvertes musicales. Peter, merci pour ton ouverture d'esprit en chimie, pour tes conseils.

A tous les membres de l'équipe LCO2, récents ou anciens : merci énormément ! Je trouve que l'ambiance de travail et de détente est géniale dans notre équipe, même si nous ne parvenons pas toujours à associer tous les styles de musiques. Merci aussi pour les moments qu'on a partagé en dehors du labo (barbecues, repas pour le Beaujolais, pour Noël). J'ai une pensée particulière pour tous ceux qui participaient à la pause café, c'était toujours un très bon moment.

Plus particulièrement : Maxime, Gribal, Yannou, Fanny, Bastien (je ne t'ai pas mis avec mes stagiaires, tu as de la chance). Merci d'avoir contribué à la super ambiance et la bonne entente qu'il y a entre nous. Michele, merci pour ce que tu as pu faire pour moi concernant les cours, les « sport and lasagna » etc. Tu es quelqu'un de génial. Seb, merci des barbec chez toi et plus généralement de ton sens de l'humour, bien trop sous-coté.

Merci à tous mes stagiaires : Lisa, Sully, Nicole, Lud. Dommage pour vous d'être tombé sur moi pendant votre stage de Licence, Nicole et Lud vous m'avez même eu en cours, vous avez beaucoup de courage. Merci particulièrement à Sully, tu étais bien en avance pour un étudiant de Licence, et les soirées au bar étaient de grande qualité. Un merci particulier à Nicole aussi, s'il devait y avoir un titre de meilleure stagiaire il serait pour toi. Merci pour ta bonne humeur et pour avoir assez rapidement remballé Yoann lorsqu'il débarquait dans le labo. J'ai passé d'excellents moments au labo avec toi.

Merci à tous les thésards ou associés. Malheureusement en ce nombre de page limité je ne suis pas libre de dire tout ce que je veux, et puis j'imagine que je n'ai pas envie de tout dévoiler !

Les plus vieux, Alexis, Charles, Victor. On a pu compter sur vous pour vanner comme il se doit les premières années que nous étions Yo et moi. Un peu plus tard Charles et Chantal, quand on rentrait de Domuss et qu'on réinventait les règles de grammaires pendant les brainstormings, et aussi la tournée des vignobles dans le Beaujolais en 2 chevaux (avec David). C'était des supers moments.

Spéciale dédicace à ceux qui était présent pour les JCO 2016. C'était un super congrès, la chimie était cool, et la viré sur les quais aussi !

Merci aux vieux et moins vieux d'autres équipes : Quentin, Nono, Robert, Bob, Aubin, Marie-No, Debruck, Daniel, Chérif, désolé pour ceux que j'ai oublié, vous n'avez qu'à rajouter votre nom ici.

Vinh, merci pour tout ce qu'on a pu échanger et pour tout ce qu'on échange encore. Tu as été mon Seinsei pendant mon stage de M2 et ma première année, j'ai même repris la suite de ta thèse, rien que ça !

Albert, merci pour tous les moments qu'on a partagés. Désolé encore de t'avoir malencontreusement cassé le doigt, même si tout le monde pense que tu l'avais bien cherché car tu es bien plus fort à la lutte qu'il n'y paraît.

Will, merci d'être qui tu es. Sport, Bar, conférences de physique, auditorium... Ah oui, quand même ! Attention tout de même à ne plus « dépop » et je n'oublie pas que tu me dois quelques mL de sauce au poivre. Camille et moi te remercions pour la bouteille d'eau aussi.

Plus généralement, dédicace à tous ceux qui ont pu finir, souvent assez tard, au Toï Toï. Plus qu'un bar, une institution !

Merci à la team de choc, Minot, Gomar, Michou, Mag, Virg, Clem. Vous rencontrer a été quelque chose de génial dans ma vie, oui même les Bavassi. Merci pour les grosses virées : Mont Sax, Cluny, Issy, Campings etc. Je n'en dirais pas bien plus ici, mais merci pour qui vous êtes ! Plus particulièrement : merci Minot et Michou, vous avez été présents dans un moment très particulier pour moi. Minot, ou plutôt Dr. M, je suis extrêmement content que tu sois resté sur Lyon pour faire une thèse, on a pu partager des moments inoubliables, que je n'évoquerai pas, bien évidemment.

Yo, il y a beaucoup de choses que je pourrai dire, mais je vais devoir me limiter. Je te dédie tout de même... ce paragraphe ! Merci beaucoup pour ces quelques années passées à tes côtés, au départ on était uniquement tous les deux, c'est ouf ! Merci pour les moments passés au labo, les blagues décoratives pour les anniv, ces moments où tu squattais pour rédiger ton cahier de labo. Merci pour ces instants inoubliables où tu prévenais tout l'institut pour aller boire une bière. Merci d'avoir organisé avec moi les séminaires étudiants : on jouait les étudiants sérieux, ou alors juste on se marrait à présenter les résultats de l'autre. Merci pour les week-ends à Embrun, inutile de détailler tout ce qui pouvait se passer là-bas (rip l'épaule de William). Tu es quelqu'un de génial, toujours positif quoi qu'il arrive, et une rencontre formidable car en effet je pense qu'on ne se serait jamais parlé si le hasard ne nous avait pas rassemblé dans ces circonstances. Finalement on était voués à se recroiser, depuis le CE2 dans la classe de M. Forrin ! P.S. : C'était une sacoche Lacoste, pas Adidas, mais je ne t'en veux pas !

Merci à toute ma famille, mêmes aux absents. C'est toujours un plaisir de partager des moments avec vous, et c'est un plaisir d'agrandir la famille petit à petit.

Camille, ma femme, tu es tout simplement toute ma vie. Je suis si heureux de matérialiser notre union avec notre fille Jade. Tu connais par cœur chacune de mes habitudes, chacun de mes comportements. Tu as toujours été auprès de moi, même quand je rentrais du labo parfois malheureux. Tu es la personne sur qui je pourrai toujours compter, sans qui plus rien n'aurait de sens, et je souhaite t'aimer toute ma vie et plus encore !

Jade, ma fille, merci pour ces moments de détente pendant la fin de ma rédaction : écrire une thèse en chimie entre deux couches ou deux biberons c'est assez cocasse.

Lenny, tu as toujours été là pour moi (normal, tu es mon chien). Tu as toujours été présent pour jouer avec moi le soir, même quand ça n'allait pas. Ces moments de jeu sont assez précieux, merci.

## Résumé

La réaction de Julia modifiée permet la transformation d'un groupement carbonyle en double liaison carbone-carbone. Cette réaction était initialement limitée aux aldéhydes et cétones. Les travaux de notre équipe ont permis d'étendre cette transformation à de nombreux dérivés d'acides carboxyliques jusqu'alors incompatibles avec cette transformation : lactones dérivées de sucres, lactames *N*-acylés et imides en mode intramoléculaire. Dans la continuité de ces travaux, cette thèse présentera l'extension de la réaction de Julia modifiée aux anhydrides. L'addition de diverses sulfones fonctionnalisées sur les anhydrides suivi du réarrangement de Smiles effectué en conditions acides par adsorption sur la silice a permis l'accès à divers esters d'énols par emploi de cette méthode.

Lors d'une précédente étude, la réaction de Julia modifiée a été étendue aux imides en mode intramoléculaire, permettant l'accès aux motifs indolizidines et quinolizidines. Nous avons sélectionné l'immunosuppresseur FR901483 comme molécule cible structurellement complexe et nous avons étudié une stratégie de synthèse originale qui emploie la réaction de Julia modifiée sur les imides pour la formation du cœur polycyclique de la molécule. Lors de la progression de la synthèse de nombreux défis pour des réactions pourtant bien connues se sont présentés à nous : réduction d'un hémiacétal, formation d'un imide... L'étude approfondie de chacun des problèmes rencontrés nous a permis de les surmonter.

L'emploi de la réaction clé de Julia modifiée sur les imides dans le contexte de la synthèse totale s'est avéré plus complexe que ce attendu et nous a poussé à remettre en question notre savoir sur notre propre méthodologie afin d'obtenir les meilleurs résultats. Cette étude nous a ainsi permis d'étendre nos connaissances sur la réaction de Julia modifiée sur les imides et d'améliorer notre compréhension de cette transformation du point de vue mécanistique.

## Abstract

The modified Julia olefination allows the conversion of carbonyl compounds into carbon-carbon double bonds. Initially, this transformation was limited to aldehyde and ketones. Our team has developed extensions of this transformation to carbonyl derivatives such as lactones, N-acylated lactams and imides in an intramolecular fashion. In the continuity of this work, this thesis will present the extension of the modified Julia olefination to anhydrides. Addition between functionalized sulfones and anhydrides followed by the Smiles rearrangement performed under acidic conditions upon adsorption on silica allow access to a variety of enol esters.

During our previous study, the modified Julia olefination was extended to imides in an intramolecular fashion, allowing access to indolizidines and quinolizidines. We choose the immunosuppressant FR901483 as a target molecule and studied an original synthesis strategy to apply our methodology of modified Julia olefination of imides. Throughout the synthesis we face a number of challenges concerning classic and well precedented reactions such as reduction of a hemiketal, imide formation, etc. We overcame each challenge by an in-depth study of each problem.

The use of our modified Julia olefination on imides in a total synthesis context turned out to be more challenging than we expected and forced us to investigate further our methodology to get the best results. This study allowed us to improve our understanding of the modified Julia olefination of imides, and to provide mechanistic rationales for the complex behavior of this important reaction.



# Table des matières

Remerciements .....	1
Résumé .....	3
Abstract .....	4
Abréviations .....	9
Introduction générale.....	11
Chapitre 1 : Réaction de Julia modifiée sur les dérivés d'acides carboxyliques .....	13
I. Réactions de Julia classique et Julia modifiée .....	13
1. Réaction de Julia-Lythgoe, ou Julia classique.....	13
2. Réaction de Julia modifiée, ou Julia-Kocienski.....	15
2.1. Les benzothiazol-2-ylsulfones (Btz-sulfones) .....	15
2.2. Les pyridin-2-ylsulfones (Pyr-sulfones).....	17
2.3. Les 1-phényl-1 <i>H</i> -tétrazol-5-ylsulfones (Ptz-sulfones).....	17
2.4. Les 1- <i>tert</i> -butyl-1 <i>H</i> -tétrazol-5-ylsulfones (tBt-sulfones) .....	19
2.5. Les arylsulfones en réaction de Julia modifiée .....	19
II. Mécanisme de la réaction de Julia-modifiée.....	20
1. Addition limitante de la cinétique.....	21
1.1. Addition irréversible non stéréosélective .....	21
1.2. Addition irréversible stéréosélective.....	21
2. Réarrangement de Smiles limitant de la cinétique .....	23
3. Etape d'élimination déterminante de la sélectivité .....	23
3.1. Passage par un carbocation zwitterionique .....	23
3.2. Stéréoconvergence.....	24
4. Conclusion .....	25
III. Réaction de Julia modifiée sur les dérivés d'acides carboxyliques .....	25
1. Julia modifiée sur les lactones : formation d'exoglycals .....	25
1.1. Formation de méthylène exoglycals.....	25
1.2. Formation d'exoglycals trisubstitués.....	26
1.3. Formation d'exoglycals fluorés.....	27
2. Julia modifiée sur les lactames : formation d'énamides exocycliques .....	29
3. Julia modifiée intramoléculaire sur les imides .....	29
IV. Conclusion.....	33

Chapitre 2 : Réaction de Julia modifiée étendue aux anhydrides .....	35
I. Introduction.....	35
1. Les esters d'énol exo-cycliques dans la nature et leurs activités biologiques .....	35
2. Méthodes de synthèses des 3-alkylidène-phthalides et 3-alkylidènebuténolides.....	37
3. Synthèses d'esters d'énol exocycliques à partir d'anhydrides.....	41
II. Optimisation des conditions.....	42
III. Etendue et limites de la réaction .....	45
1. Variation du partenaire sulfone .....	45
2. Variation du partenaire anhydride .....	48
3. Application à la synthèse de la Maculalactone B.....	49
IV. Interprétation mécanistique des sélectivités observées pour la réaction de Julia modifiée sur les dérivés d'acides carboxyliques .....	50
1. Introduction .....	50
2. Sélectivités de la réaction de Julia modifiée sur les lactones .....	52
3. Sélectivité de la réaction de Julia modifiée sur les lactames .....	54
4. Sélectivités de la réaction de Julia modifiée sur les anhydrides .....	55
V. Conclusion .....	57
Chapitre 3 : Synthèses du FR901483 : Bibliographie .....	59
I. Introduction.....	59
II. Synthèse de Snider, 1999 <sup>117,118a</sup> .....	60
III. Synthèses totales biomimétiques .....	64
1. Synthèse de Sorensen, 2000 .....	64
2. Synthèse de Ciufolini, 2001 .....	67
IV. Synthèse de Gaunt, 2019 .....	69
V. Stratégies de « fonctionnalisation tardives ».....	71
1. Synthèses totales racémiques avec fonctionnalisation tardive .....	71
1.1. Synthèse de Funk, 2001 .....	71
1.2. Synthèse de Fukuyama, 2004 .....	74
2. Synthèses énantiospécifiques avec fonctionnalisation tardive .....	77
2.1. Synthèse de Fukuyama, 2012 .....	77
2.2. Synthèse de Huang, 2013 .....	78
3. Stratégies de fonctionnalisation tardive : dépassement de l'induction tricyclique défavorable.....	80
VI. Modèle d'aldolisation .....	83
1. Synthèse des différents résultats.....	84
2. Modèles d'aldolisation.....	85
2.1. Aldolisation sous contrôle thermodynamique .....	85
2.2. Aldolisation sous contrôle cinétique .....	85

VII.	Synthèses formelles par une stratégie différente.....	87
1.	Synthèse de Brummond, 2005 .....	87
2.	Synthèse de Kerr, 2009 .....	89
3.	Synthèse de Tu, 2012 .....	92
VIII.	Etudes méthodologiques autour du cœur tricyclique du FR901483 .....	94
IX.	Conclusion.....	96
X.	Stratégies rétrosynthétiques.....	97
Chapitre 4 : Etudes préliminaires de la réaction de Prins intramoléculaire et de la réaction de Julia modifiée sur un imide substitué.....		
		101
I.	Modèle pour la formation du système tricyclique du FR901483 .....	101
1.	Stratégie / Enjeux de l'étude.....	101
2.	Synthèse de l'intermédiaire .....	101
3.	Réaction clé : Julia modifiée sur les imides.....	103
4.	Formation du tricycle : réaction d'aza-Prins .....	106
5.	Conclusion.....	107
II.	Etude de la Julia modifiée sur un substrat chiral portant un groupement méthylamine protégé.....	110
1.	Enjeux de l'étude .....	110
2.	Synthèse du précurseur .....	110
3.	Réaction de Julia modifiée régiosélective sur un substrat chiral .....	112
4.	Conclusion.....	113
Chapitre 5 : Application vers la synthèse totale du FR901483 : accès aux intermédiaires clés .....		
		115
I.	Premières étapes de la synthèse.....	115
1.	Homologation en C <sub>3</sub> .....	115
1.1.	Oxydation .....	115
1.2.	Réaction de Wittig.....	116
2.	Inversion en C <sub>3</sub> : hydroboration et oxydation.....	117
3.	Introduction du groupement sulfure .....	118
4.	Formation du diol.....	119
II.	Formation des intermédiaires cycliques : stratégie n°1 .....	119
1.	Coupure oxydante et réduction .....	120
2.	Introduction de l'azote en C <sub>5</sub> .....	120
3.	Formation des hémiacétals libres .....	121
III.	Formation de l'intermédiaire cyclique : stratégie n°2 .....	122
1.	Formation de l'époxyde.....	122
2.	Substitution en C <sub>6</sub> par le groupement para-méthoxyphényle.....	123
3.	Introduction de l'azote en C <sub>5</sub> .....	124
4.	Formation de l'hémiacétal libre.....	126

IV.	Voie analogue oxa : Réduction en C <sub>1</sub> et choix des groupements protecteurs .....	126
1.	Réduction en C <sub>1</sub> .....	127
1.1.	Mise en évidence de problèmes de réactivité.....	127
1.2.	Mise au point des conditions .....	127
1.3.	Application aux stratégies n°1 et n°2 .....	128
2.	Choix des groupements protecteurs.....	129
2.1.	Stratégie n°1 : groupements protecteurs robustes.....	129
2.2.	Stratégie n°2 : groupements protecteurs orthogonaux .....	130
V.	Formation de la fonction imide et accès aux intermédiaires clés.....	131
1.	Formation de l'amine primaire par réaction de Staudinger .....	131
2.	Formation de l'imide: un cas défavorable .....	132
2.1.	Un cas défavorable .....	132
2.2.	Etude de diverses conditions sur une molécule commerciale .....	133
2.3.	Formation de l'imide .....	136
3.	Accès aux intermédiaires clés .....	138
VI.	Voie vers le FR901483 : Réaction de Wittig en C <sub>1</sub> .....	140
1.	Essais sur hémiacétal succinimide .....	140
2.	Mise au point des conditions de Wittig .....	141
3.	Accès à un intermédiaire de la synthèse .....	142
VII.	Conclusion.....	143
Chapitre 6 : Réaction clé de la synthèse :.....		145
I.	Mécanisme de la réaction de Julia modifiée sur les imides pour la synthèse du FR901483.....	145
II.	Réaction de Julia modifiée sur les imides : quelques rappels .....	148
1.	Développement de la méthodologie : cas dits « non substitués » .....	148
2.	Application à la synthèse du cœur tricyclique du FR901483 .....	149
3.	Julia modifiée régiosélective sur un substrat portant un groupement méthylamine protégé.....	151
III.	Julia modifiée sur les imides et formation de la vinylsulfone dans le cadre de la synthèse du FR901483	152
1.	Formation des vinylsulfones .....	152
2.	Réaction de Julia modifiée .....	157
IV.	Poursuite de la synthèse : débenzylation .....	164
V.	Conclusion .....	165
VI.	Perspectives .....	166
Conclusion générale .....		169
Experimental section .....		171
Références Bibliographiques .....		235

## Abréviations

Ac :	Acétyl	<i>i</i> Pr :	<i>iso</i> -Propyl
AIBN :	Azobisisobutyronitrile	Ptz :	1-Phényl-1 <i>H</i> -tétrazol-5-yl
aq. :	Aqueux/Aqueuse	Pyr :	Pyridin-2-yl
Bn :	Benzyl	RMN :	Résonance Magnétique Nucléaire
Boc :	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl	sat. :	Saturé(e)
Btz :	Benzo[ <i>d</i> ]thiazol-2-yl	t.a :	Température ambiante
BHT :	2,6-di- <i>tert</i> -butyl-4-méthylphénol	TBA :	tétra- <i>n</i> -butylammonium
<i>t</i> Bu :	<i>tert</i> -Butyl	TBDMS :	<i>tert</i> -Butyldiméthylsilyl
cat. :	Quantité catalytique	TBDPS :	<i>tert</i> -Butyldiphénylsilyl
Cbz :	Carboxybenzyl	tBt :	1- <i>tert</i> -butyl-1 <i>H</i> -tétrazol-5-yl
mCPBA :	Acide <i>m</i> -chloroperbenzoïque	TES :	Triéthylsilyl
CSA :	Acide camphresulfonique	Tf :	trifluorométhanesulfonyl
DBU :	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène	TFA :	Acide trifluoroacétique
DCE :	1,2-Dichloroéthane	TFAA :	Anhydride trifluoroacétique
DDQ :	2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone	THF :	Tétrahydrofurane
DFT :	« Density Functional Theory »	THP :	Tétrahydropyrane
DIAD :	Diisopropyl azodicarboxylate	TIPS :	Triisopropylsilyl
DMAP :	4- <i>N,N</i> -Diméthylaminopyridine	TMEDA :	Tétraméthyléthylènediamine
DME :	1,2-Diméthoxyéthane	TMP :	Tétraméthylpipéridide de lithium
DMF :	<i>N,N</i> -Diméthylformamide	TMS :	Triméthylsilyl
DMI :	1,3-Diméthyl-2-imidazole	TM4A :	Tamis moléculaire 4Å
DMSO :	Sulfoxyde de diméthyle	TPAP :	Perruthénate de tétrapropylammonium
DPPA :	Azoture de diphenylphosphoryle	Tr :	Trityl
EEDQ :	<i>N</i> -Ethoxycarbonyl-2-ethoxy-1,2-dihydroquinoline	Tris :	2,4,6-triisopropylbenzenesulfonyl
eq. :	Équivalent	Ts :	Tosyle = <i>p</i> -toluènesulfonyle
Et :	Éthyl	VIH :	Virus de l'immunodéficience humaine
Het :	Hétérocycle		
HMPA :	Hexaméthylphosphoramide		
HRMS :	Spectrométrie de masse haute résolution		
<i>i</i> Pr :	<i>iso</i> -Propyl		
LDA :	Diisopropylamide de lithium		
MHMDS :	Bis(triméthylsilyl)amidure de lithium/sodium/potassium		
(M=Li/Na/K)			
mCPBA :	acide méta-chloroperbenzoïque		
Me :	Méthyl		
Ms :	Mésyl		
NMO :	<i>N</i> -Oxyde de <i>N</i> -Méthylmorpholine		
NOE :	Effet nucléaire Overhauser		
Ns :	Nosyle = 4-nitrobenzènesulfonyl		
PCC :	Chlorochromate de pyridinium		
PDC :	Dichromate de pyridinium		
Ph :	Phényl		
PMB :	para-Méthoxybenzyl		
ppm :	Partie par million		
PPTS :	<i>p</i> -toluènesulfonate de pyridinium		



# Introduction générale

En chimie, la méthodologie de synthèse et la synthèse totale sont deux disciplines distinctes étroitement liées, comme les deux faces d'une même pièce. Il y a d'un côté le développement de méthodologies, avec l'extension de méthodes existantes à de nouveaux cas ou bien le développement de nouvelles transformations, et de l'autre côté la synthèse de molécules naturelles qui propose un accès synthétique aux molécules retrouvées dans la nature.

L'interaction entre ces deux disciplines est particulièrement intéressante :

-De nouvelles méthodologies de synthèse peuvent être utilisées pour façonner de nouvelles stratégies en synthèse totale, permettant par exemple la synthèse de molécules naturelles jamais synthétisées par l'Homme, l'obtention de stratégies plus divergentes pour la synthèse d'analogues ou encore en proposant une approche originale pour la formation de squelettes moléculaires bien connus.

-Dans le cadre de la synthèse totale, le travail sur des molécules complexes révèle des problématiques qui peuvent mener à des améliorations de méthodologies existantes voire au développement de nouvelles méthodologies.

Lors de la mise en relation de ces deux disciplines un apport direct est transmis à la Chimie : l'étude de cas particuliers et les efforts fournis autour de l'échec d'une étape peuvent aboutir à la meilleure compréhension de certains mécanismes ou encore à la découverte de nouvelles transformations.

L'interaction entre la chimie de synthèse et la chimie organique physique est tout aussi riche. Des interprétations mécanistiques peuvent servir à rationaliser les résultats observés, et mener à de nouvelles hypothèses afin de résoudre les difficultés observées au cours d'une synthèse ou d'un développement méthodologique. L'accumulation des interprétations peut nous permettre de développer des modèles prédictifs, afin d'anticiper le résultat dans une synthèse future. Finalement, la chimie physico-organique vise à établir le mécanisme avéré, en amenant des preuves rigoureuses pour chaque propos. Une interprétation mécanistique ne prétend qu'à être raisonnable ; un modèle, lui se veut être simple et prédictif, et ne doit être évalué qu'à sa capacité à prédire le résultat ; un mécanisme physico-organique se doit d'être vrai, mais il n'est vrai que dans le cas précis, sous les conditions précises de l'étude. L'interaction dynamique entre ces trois aspects de la discussion mécanistique amène une très grande richesse à la chimie organique.

Dans cette thèse la réaction de Julia modifiée sera l'élément central autour duquel gravitent la méthodologie et la synthèse totale. Dans un premier temps sera présenté l'aspect méthodologie en deux chapitres : un premier chapitre bibliographique sur la réaction de Julia modifiée puis un deuxième chapitre concernant le développement d'une nouvelle méthodologie de Julia modifiée sur les anhydrides. Dans un second temps c'est l'aspect synthèse de molécule naturelle qui sera mis en avant : un chapitre traitant des diverses stratégies existantes pour l'accès à la molécule cible suivi de trois chapitres qui regroupent les résultats obtenus dans ce contexte.





# Chapitre 1 : Réaction de Julia modifiée sur les dérivés d'acides carboxyliques

De nombreuses transformations chimiques permettent la formation de doubles liaisons carbone-carbone à partir de dérivés carbonylés.<sup>1</sup> Parmi les méthodes les plus connues les réactions de Wittig,<sup>2</sup> Horner-Wadworth-Emmons,<sup>3</sup> Peterson<sup>4</sup> ou encore l'emploi des réactifs de type Tebbe<sup>5</sup> sont les plus répandues.

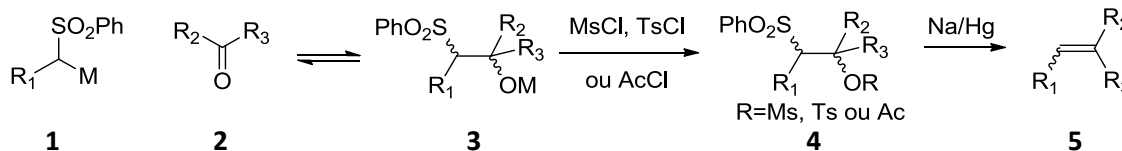
Parmi les méthodes classiques, l'oléfination de Julia est une réaction de formation de double liaison carbone-carbone à partir d'un aldéhyde ou une cétone et d'une arylsulfone possédant au moins un atome d'hydrogène en position alpha de la fonction sulfone. Cette transformation est souvent associée à une haute tolérance des groupements fonctionnels, représentant alors un choix judicieux notamment pour l'emploi en synthèse de composés complexes.<sup>6</sup>

Ce chapitre traite des travaux relatifs à l'oléfination de Julia développée initialement par Marc Julia<sup>7</sup> puis modifiée par Sylvestre Julia presque vingt ans plus tard.<sup>8</sup> Ensuite nous verrons plus en détail l'extension de la réaction de Julia modifiée aux dérivés d'acides carboxyliques de type lactones,<sup>9</sup> lactames<sup>10</sup> et imides.<sup>11</sup> Dans la continuité de ce projet, l'extension de la réaction de Julia modifiée aux anhydrides<sup>12</sup> sera présentée chapitre 2.

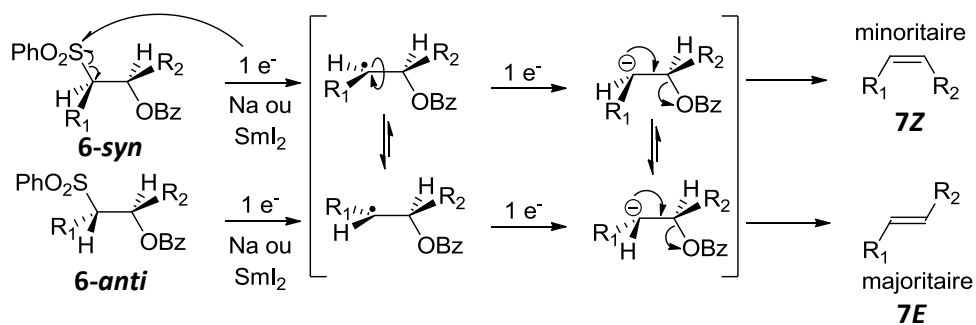
## I. Réactions de Julia classique et Julia modifiée

### 1. Réaction de Julia-Lythgoe, ou Julia classique

En 1973, Marc Julia décrit pour la première fois la réaction entre des phénylsulfones et divers aldéhydes et cétones pour la formation d'oléfines par une séquence en trois étapes.<sup>7</sup> La réaction d'addition d'une sulfone métallée sur le dérivé carbonylé est réalisée à basse température, puis la  $\beta$ -hydroxysulfone obtenue est transformée en mésylate, tosylate ou acétate et un traitement par l'amalgame de sodium ou d'aluminium permet de former l'alcène désiré (Schéma 1). Des oléfines mono-, di- et trisubstituées sont ainsi obtenues avec des rendements de l'ordre de 80%. Les auteurs remarquent que dans le cas des sulfones lithiées la réaction d'addition est réversible et que l'équilibre est déplacé vers la formation des produits de départ à des températures plus élevées.



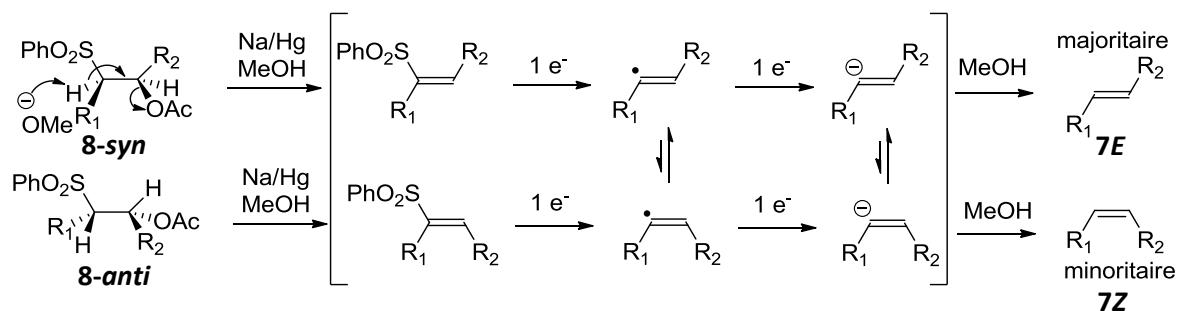
Basil Lythgoe et son équipe cherchent à expliquer quelques années plus tard pourquoi cette réaction forme sélectivement l'alcène *E* dans le cas de la formation d'oléfines disubstituées, et ce quel que soit la stéréochimie de l'intermédiaire  $\beta$ -hydroxysulfone et que l'alcène formé soit conjugué ou non.<sup>13</sup> La sélectivité *E/Z* observée dans la majorité des cas est de l'ordre de 8/2 ou plus. Les auteurs proposent alors le passage par une espèce radicalaire et/ou un carbanion, où les groupements  $R_1$  et  $R_2$  adopteraient préférentiellement une conformation *anti* par minimisation des interactions. Ceci explique la formation stéréosélective de l'alcène de configuration *E* (Schéma 2).



**Schéma 2 : Mécanisme d'élimination proposé par Lythgoe**

L'emploi d'un amalgame de sodium peut être remplacé par l'emploi de  $Sml_2$  selon les travaux du groupe d'Andrew Kende.<sup>14</sup> Cependant il faut travailler avec des β-hydroxy imidazolysulfones, en effet l'emploi de  $Sml_2$  seul ne permet pas de réaliser la transformation sur des β-hydroxyphénylsulfones. L'ajout d'additifs, comme HMPA, DMPU ou encore le méthanol, permettent d'améliorer la réactivité du  $Sml_2$  et ainsi de réaliser la réaction sur la plupart des dérivés β-hydroxyphénylsulfones et β-acétoxyphénylsulfones.<sup>15</sup>

Lors de l'étude réalisée par Gary Keck sur les additifs à ajouter au  $Sml_2$  pour augmenter sa réactivité, des résultats différents ont été observés pour la formation d'alcène par emploi de l'amalgame de sodium ou de  $Sml_2$  en présence de DMPU et de méthanol.<sup>15b</sup> La sélectivité *E/Z* est totalement différente en variant d'une méthode à l'autre, allant de 1/1 par emploi de  $Sml_2$  à 9/1 par emploi de l'amalgame. De plus, en présence de méthanol deutéré, l'emploi de  $Sml_2$ -DMPU permet la conversion de la β-acétoxyphénylsulfone en alcène sans incorporation de deutérium sur la molécule finale, ce qui est en accord avec le mécanisme proposé par Lythgoe. Lorsque l'amalgame de sodium est utilisé en présence de méthanol deutéré, plus de 90% d'incorporation de deutérium est observé. Egalement, l'emploi de l'amalgame en présence de méthanol deutéré sur la vinylsulfone résulte en l'incorporation de deutérium. Ces observations ont poussé les auteurs à proposer un nouveau mécanisme réactionnel pour l'emploi de l'amalgame de sodium : une réaction d'élimination forme les vinylsulfones et les transferts mono-électroniques forment les radicaux et/ou carbanions vinyliques. L'action du méthanol forme ensuite les alcènes correspondants (Schéma 3). Ce mécanisme est encore à l'heure actuelle le plus plausible pour la réaction d'élimination par emploi de l'amalgame de sodium.



**Schéma 3 : Mécanisme alternatif d'élimination proposé par Keck**

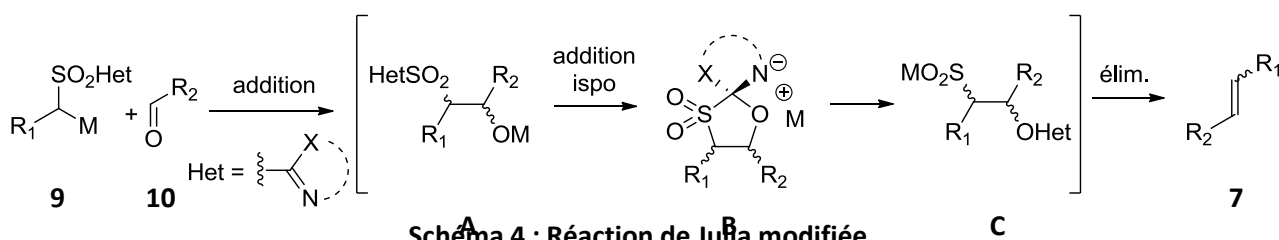
La réaction de Julia-Lythgoe s'est imposée comme une méthode de choix pour la formation d'alcènes. La sélectivité pour les alcènes disubstitués de configuration *E* est souvent observée. Cependant cette séquence en trois étapes présente des points négatifs : l'emploi de l'amalgame de sodium ne permet pas une haute tolérance des groupements fonctionnels par exemple. L'emploi de  $Sml_2$  pour pallier à ce problème résulte en la chute parfois totale de la sélectivité. Dans certains cas la réaction d'addition est

réversible et une très faible conversion est alors obtenue. Ces limites ont poussé des chimistes à modifier davantage cette méthode d'oléfination.

## 2. Réaction de Julia modifiée, ou Julia-Kocienski

En 1991 une nouvelle méthode pour la réaction de Julia voit le jour. La substitution de la position ipso de benzothiazoles par divers nucléophiles est déjà décrite<sup>16</sup> et donne l'idée à Sylvestre Julia de développer une version en une seule étape de la réaction d'oléfination de Julia, par emploi d'hétéroarylsulfones. Cette méthode est souvent retrouvée sous le nom de Julia modifiée.<sup>8</sup>

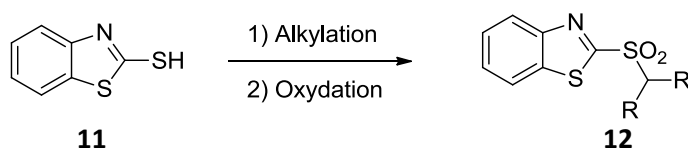
La première étape d'addition de l'hétéroarylsulfone sur le dérivé carbonyle est analogue à la réaction de Julia-Lythgoe, mais le  $\beta$ -hydroxysulfone ainsi obtenue s'avère instable et subit le réarrangement de Smiles par remontée à température ambiante, en passant a priori par un spirocycle. Ce réarrangement a pour effet de transférer le groupement Btz de la sulfone à l'alcoolate. Enfin, une perte de dioxyde de soufre accompagnée par le départ du groupement partant benzothiazolone (BtzO) permet la formation de l'alcène désiré (Schéma 4).



Au fil des années, la réaction de Julia modifiée s'est popularisée dans la communauté scientifique et fit l'objet de nombreuses études concernant la sélectivité *E/Z* observée, les groupements hétéroaryles permettant d'effectuer cette transformation, ou encore son mécanisme. Les parties suivantes traitent des principales hétéroaryles sulfones employées en réaction de Julia modifiée et les sélectivités observées dans ces cas, de manière empirique.

### 2.1. Les benzothiazol-2-ylsulfones (Btz-sulfones)

Les premières hétéroarylsulfones étudiées en réaction de Julia modifiée sont les benzothiazol-2-ylsulfones (Btz-sulfones), par le groupe de Sylvestre Julia en 1991.<sup>8</sup> Elles sont facilement préparées par alkylation du thiol commercial suivie d'une oxydation (Schéma 5).<sup>9a</sup>



La principale limite liée à l'emploi des Btz-sulfones est l'autocondensation : en effet, une fois déprotonée en position  $\alpha$ , elles sont capables de s'additionner sur la position ipso d'une autre Btz-sulfone, surtout dans le cas des sulfones peu encombrés (Schéma 6).<sup>8</sup> Afin de surmonter cette limite il est possible de travailler dans des conditions dites de Barbier : les partenaires sulfones et dérivés carbonyles sont mélangés en solution puis traités par une base.<sup>17</sup> Cependant ces conditions ne sont pas toujours compatibles avec des dérivés carbonyles complexes.<sup>18</sup>

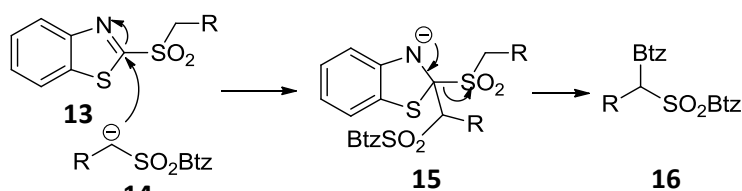


Schéma 6 : Réaction d'autocondensation

Les Btz-sulfones sont généralement associées à une moins bonne sélectivité *E/Z* que les autres hétéroarylsulfones en réaction de Julia modifiée. Initialement, peu ou pas de sélectivité *E/Z* a été observée par emploi de LDA en condition de Barbier dans le THF.<sup>17</sup> L'influence de certains paramètres comme la nature du contre ion ou encore la polarité du solvant est assez prononcée. L'emploi de solvant polaire et coordinant (DMF, DME) favorise légèrement l'isomère *E* dans la plupart des cas, alors que l'emploi de solvant non coordinant (toluène, DCM) semble favoriser la sélectivité *Z* (Tableau 1).<sup>18,19</sup>

Solvant	<i>E/Z</i>	Solvant	<i>E/Z</i>
DME	2,4/1	Toluène	1/10
DMF	3,5/1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	1/10

Tableau 1 : Effet du solvant avec les Btz-sulfones

La nature du contre ion impliqué dans la réaction a une influence sur la sélectivité mais ce phénomène est non généralisable. Avec les Btz-sulfones dans le THF une augmentation de la sélectivité *Z* est observée en passant du lithium au sodium puis au potassium (par emploi de LiHMDS, NaHMDS ou KHMDS comme base) (Tableau 2).<sup>18</sup> Un exemple très intéressant décrit une sélectivité *Z* pour la réaction d'une Btz-sulfone stabilisée avec le benzaldéhyde par emploi de NaHMDS ou KHMDS qui est inversée en faveur de l'isomère *E* par emploi de DBU comme base.<sup>20</sup> A noter que, dans ce cas, l'ajout de MgBr<sub>2</sub> comme additif permet d'inverser à nouveau la sélectivité par emploi de DBU pour former l'isomère *Z* majoritairement (Tableau 2).

10	⊖ HMDS THF			Base	<i>E/Z</i>	Base	<i>E/Z</i>
	Li <sup>+</sup>	Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>				
R <sub>2</sub> =C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> <i>E/Z</i>	57/43	39/61	25/75	NaHMDS	85/15	DBU	24/76
R <sub>2</sub> =c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> <i>E/Z</i>	72/28	67/33	40/60	KHMDS	70/30	DBU, MgBr <sub>2</sub>	93/7

Tableau 2 : Influence du contre ion

L'influence du substrat joue également un rôle important sur la sélectivité. En effet lorsque qu'une Btz-sulfone β,γ-insaturée réagit avec un aldéhyde portant une chaîne alkyle une légère sélectivité pour l'isomère *Z* est observée ; lorsqu'une quelconque Btz-sulfone réagit avec un aldéhyde conjugué c'est l'isomère *E* qui est fortement majoritaire (Tableau 3).<sup>6,17</sup> A noter que dans le cas des Btz-sulfones β,γ-insaturées une réaction de rétroaddition peut être observée.<sup>17</sup>

$$\begin{array}{c}
 \text{R}_1\text{-CH}_2\text{-SO}_2\text{Btz} \quad \text{25} + \quad \text{R}_2\text{CHO} \quad \text{10} \xrightarrow[\text{(38 - 95\%)}]{\text{LDA, THF, -78}^\circ\text{C}} \text{R}_1\text{-CH=CH-R}_2 \quad \text{7}
 \end{array}$$

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	E/Z	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	E/Z
CH <sub>2</sub> =CH	C <sub>9</sub> H <sub>19</sub>	32/68	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OMe	98/2
Ph-CH=CH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	33/67	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	94/6
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C=CH	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	45/55	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OMe	99/1
CH <sub>2</sub> =C(CH <sub>3</sub> )	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	42/58	CH <sub>2</sub> =C(CH <sub>3</sub> )	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	>99/1

Tableau 3 : Effet de l'insaturation sur la Btz-sulfone ou l'aldéhyde

## 2.2. Les pyridin-2-ylsulfones (Pyr-sulfones)

Les pyridin-2-ylsulfones (Pyr-sulfones) ont ensuite été étudiées, par le groupe de Sylvestre Julia (Schéma 7).<sup>17,21</sup> Elles sont également formées à partir du thiol commercial. La nature du noyau pyridine rend les Pyr-sulfones moins sujettes à l'addition ipso, ainsi la réaction d'autocondensation n'est pas observée avec ces sulfones.<sup>22</sup> Ceci permet de travailler en conditions de prémétallation si nécessaire, à basse température ou à température ambiante.

La sélectivité couramment observée avec les Pyr-sulfones est en faveur de l'isomère Z. Les intermédiaires β-hydroxysulfones obtenus par addition des Pyr-sulfones métallées sur des dérivés carbonyles sont assez stables et peuvent être isolés.<sup>22</sup> Dans ce cas, aucune sélectivité *syn/anti* n'est observée à l'étape d'addition.<sup>17,21</sup> Le réarrangement de Smiles semble plus difficile à réaliser sur ces substrats, et se traduit souvent par une baisse des rendements par comparaison avec l'emploi des Btz-sulfones.<sup>6</sup> Cependant, la sélectivité observée est très intéressante, notamment dans le cas des Pyr-sulfones β,γ-insaturées qui donne une très bonne sélectivité Z même avec des aldéhydes conjugués (Schéma 7).<sup>22</sup>

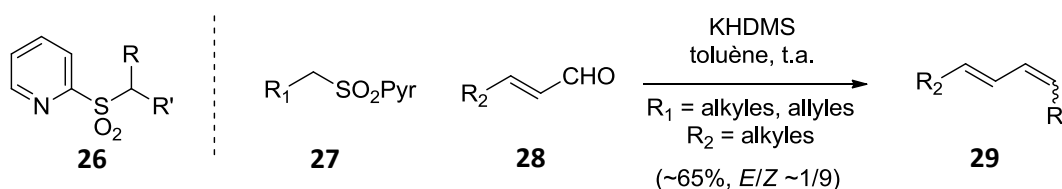


Schéma 7 : Structure des Pyr-sulfones et exemple de sélectivité Z

## 2.3. Les 1-phényl-1H-tétrazol-5-ylsulfones (Ptz-sulfones)

Les 1-phényl-1H-tétrazol-5-ylsulfones (Ptz-sulfones) ont été développées par le groupe de Philip Kocienski comme une alternative aux Btz-sulfones.<sup>18</sup> Ces importants travaux ont d'ailleurs valu à Philip Kocienski de voir son nom associé à la réaction de Julia modifiée, souvent retrouvée sous le nom de Julia-Kocienski. Les Ptz-sulfones peuvent être préparées à partir du thiol commercial correspondant (Schéma 8). Elles sont moins sensibles que les Btz-sulfones à la réaction d'autocondensation<sup>18</sup> mais il est tout de même préférable de travailler en condition de Barbier dans ce cas.

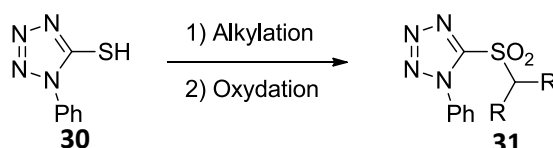
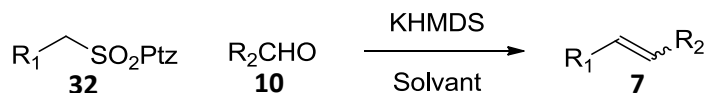


Schéma 8 : Préparation des Ptz-sulfones

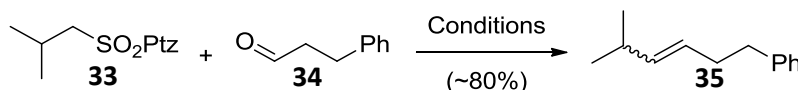
La formation majoritaire de l'isomère *E* est souvent observée avec l'emploi des Ptz-sulfones. De manière assez générale elles permettent d'obtenir de meilleurs rendements et de meilleures sélectivités que les Btz-sulfones.<sup>18</sup> La polarité du solvant et la nature du contre ion ont une forte influence et permettent d'augmenter la sélectivité *E* observée : en augmentant la polarité du solvant (toluène < Et<sub>2</sub>O < THF < DME) ou en modifiant la nature du contre ion (Li < Na < K) la sélectivité pour l'isomère *E* est largement améliorée (Tableau 4).<sup>18</sup>



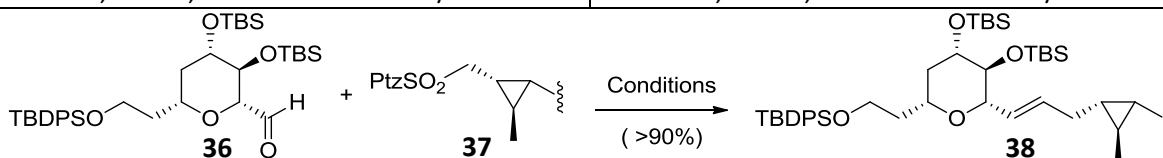
		<i>E/Z</i> (Rendement)			
		Toluène	Et <sub>2</sub> O	THF	DME
R <sub>1</sub> =C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	R <sub>2</sub> =C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	64/36 (13%)	72/28 (30%)	86/14 (71%)	94/6 (71%)
R <sub>1</sub> =C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	R <sub>2</sub> =C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	62/38 (25%)	37/63 (20%)	76/24 (23%)	94/6 (22%)
R <sub>1</sub> =C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	R <sub>2</sub> =C-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	77/23 (22%)	89/11 (46%)	97/3 (71%)	99/1 (81%)

**Tableau 4 : Effet du solvant avec les Ptz-sulfones**

La présence d'additifs peut également jouer un rôle sur la sélectivité *E/Z*. L'emploi de KHMDS en présence de l'éther couronne 18-c-6 permet d'augmenter fortement la sélectivité *E* dans le cas de Ptz-sulfones, quel que soit le solvant; dans le même cas l'emploi de LiHMDS avec divers additifs (12-c-4, HMPA, DMPU) ne permet pas d'obtenir une aussi bonne sélectivité, traduisant peut-être l'influence du contre ion également (Tableau 5).<sup>23</sup> Dans le cas d'une autre Ptz-sulfone, l'emploi de LiHMDS en présence d'HMPA ou de DMPU permet d'augmenter fortement la sélectivité *E* mais uniquement dans le DMF,<sup>24</sup> dans ce cas c'est le couple KHMDS/18-c-6 qui s'avère inefficace pour améliorer la sélectivité *E* (Tableau 5).



Conditions	<i>E/Z</i>	Conditions	<i>E/Z</i>
KHMDS, THF	4,3/1	LiHMDS, THF	2,1/1
KHMDS, 18-c-6, THF	>50/1	LiHMDS, 12-c-4, THF	3/1



Conditions	<i>E/Z</i>	Conditions	<i>E/Z</i>
KHMDS, DMF	1/1	LiHMDS, HMPA, DMF	>30/1
KHMDS, 18-c-6, DME	1/3	LiHMDS, DMPU, DMF	>30/1
LiHMDS, HMPA, THF	3/1		

**Tableau 5 : Influence de l'ajout d'additifs**

L'influence du substrat joue parfois un rôle très important avec ces sulfones. Dans la plupart des cas les Ptz-sulfones β,γ-insaturées donne une légère sélectivité pour l'isomère *Z*.<sup>25</sup> Dans certains cas la substrat dépendance est difficilement rationalisable, comme l'absence de sélectivité dans le cas de la réaction d'une allyl-Ptz-sulfone avec un α-benzyloxy aldéhyde alors qu'une bonne sélectivité *Z* est observée dans les autres cas.<sup>25a</sup>

## 2.4. Les 1-*tert*-butyl-1*H*-tétrazol-5-ylsulfones (tBt-sulfones)

Le groupe de Kocienski développe les 1-*tert*-butyl-1*H*-tétrazol-5-ylsulfones (tBt-sulfones) en 2000.<sup>25b</sup> Cette idée provient du fait qu'en considérant que les Ptz-sulfones sont plus stables vis-à-vis de l'autocondensation que les Btz-sulfones car le groupement phényle peut encombrer l'accès au sommet ispo, un groupement *tert*-butyle pourrait augmenter cet effet. Effectivement, les tBt-sulfones sont encore moins sensibles à l'autocondensation que les Ptz-sulfones. Malheureusement, le thiol correspondant n'est pas disponible commercialement dans ce cas et doit être synthétisé à partir de l'isocyanate et d'azote de sodium (Schéma 9).<sup>25b</sup>

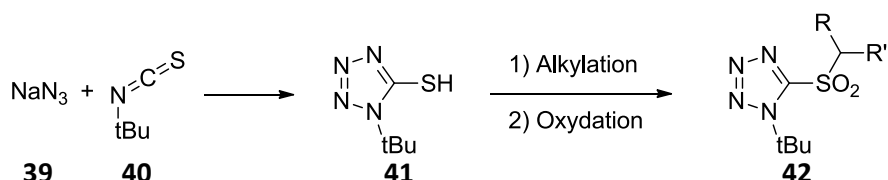
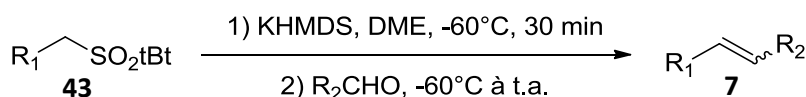


Schéma 9 : Préparation des tBt-sulfones

Les tBt-sulfones permettent, en outre, d'obtenir une grande sélectivité Z dans le cas des sulfones  $\beta,\gamma$ -insaturés, alors que de faibles sélectivités sont obtenues avec les sulfones Btz ou Ptz dans ce cas (Tableau 6). Ce comportement est comparable à celui observé avec les Pyr-sulfones, et les tBt-sulfones sont aussi décrites comme assez peu réactives vis-à-vis du réarrangement de Smiles.<sup>25b</sup>



		<i>E/Z</i>	Rendement
$\text{R}_1=\text{C}_4\text{H}_9$	$\text{R}_2=\text{C}-\text{C}_6\text{H}_{11}$	89/11	88%
$\text{R}_1=\text{C}_4\text{H}_9$	$\text{R}_2=\text{Ph}$	79/21	80%
$\text{R}_1=\text{Ph}$	$\text{R}_2=\text{C}_9\text{H}_{19}$	<1/99	95%
$\text{R}_1=\text{H}_2\text{C}=\text{CH}$	$\text{R}_2=\text{C}_9\text{H}_{19}$	4/96	60%

Tableau 6 : Sélectivité Z avec les tBt-sulfones  $\beta,\gamma$ -insaturés

## 2.5. Les arylsulfones en réaction de Julia modifiée

Des sulfones portant un noyau phényle appauvri en électron ont également vu le jour (Figure 1). Le groupe de Najéra décrit l'emploi de bis-trifluorométhylphényl sulfones **44** pour la réaction de Julia sur une variété de substrats : aldéhydes aliphatiques et aromatiques, cétones, pour la synthèse d'oléfines, d'esters  $\alpha,\beta$ -insaturés et amides de Weinreb.<sup>26</sup> L'équipe de Zhu décrit l'emploi des nitrophényl sulfones **45** pour la réaction de Julia modifiée, pour réaliser l'oléfination d'aldéhydes aromatiques.<sup>27</sup> Ces arylsulfones peuvent subir l'addition ipso et donc le réarrangement de Smiles de la même façon que les hétéroarylsulfones décrites ci-dessus.

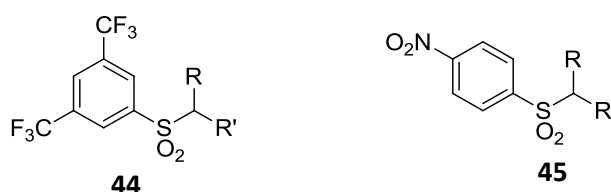


Figure 1 : Structures des arylsulfones compatibles avec la réaction de Julia modifiée

Pour résumer, beaucoup de paramètres ont de l'influence sur la réaction de Julia modifiée. Aucune tendance générale et rationalisable n'existe concernant cette réaction, et l'étude de l'influence de chaque paramètre doit se faire au cas par cas. En effet, pour beaucoup de tendances décrites ci-dessus il existe des contre-exemples dans la littérature où la substrat dépendance modifie complètement l'effet observé. Il n'existe donc aucune règle triviale pour rationaliser tous les résultats observés. Il est également compliqué de prédire l'influence de chaque paramètre sur la sélectivité de la réaction. Cependant il est tout de même possible dans beaucoup de cas d'optimiser les conditions réactionnelles empiriquement afin d'améliorer le rendement et même de contrôler la sélectivité.

## II. Mécanisme de la réaction de Julia-modifiée

La discussion qui suit vise à faire émerger un modèle afin de rationaliser et éventuellement prédire la sélectivité de la réaction de Julia modifiée. Basé sur les différents résultats expérimentaux et obtenus par calculs théoriques trouvé dans la littérature, nous proposons un mécanisme général pour la réaction de Julia modifiée (Schéma 10). Nous allons expliquer les sélectivités *E/Z* observées dans les différents cas.

La réaction de Julia modifiée peut être décomposée en trois grandes étapes : l'addition de la sulfone métallée sur le dérivé carbonylé, le réarrangement de Smiles qui transfère l'hétéroaryle de l'atome de soufre à l'atome d'oxygène, et l'élimination qui forme la double liaison carbone-carbone. La dernière étape de la réaction de Julia modifiée est irréversible, donc la réaction est sous contrôle cinétique. Chacune des trois étapes peut être limitante de la cinétique en fonction des substrats et des conditions, et ainsi influencer le rendement et déterminer la sélectivité.

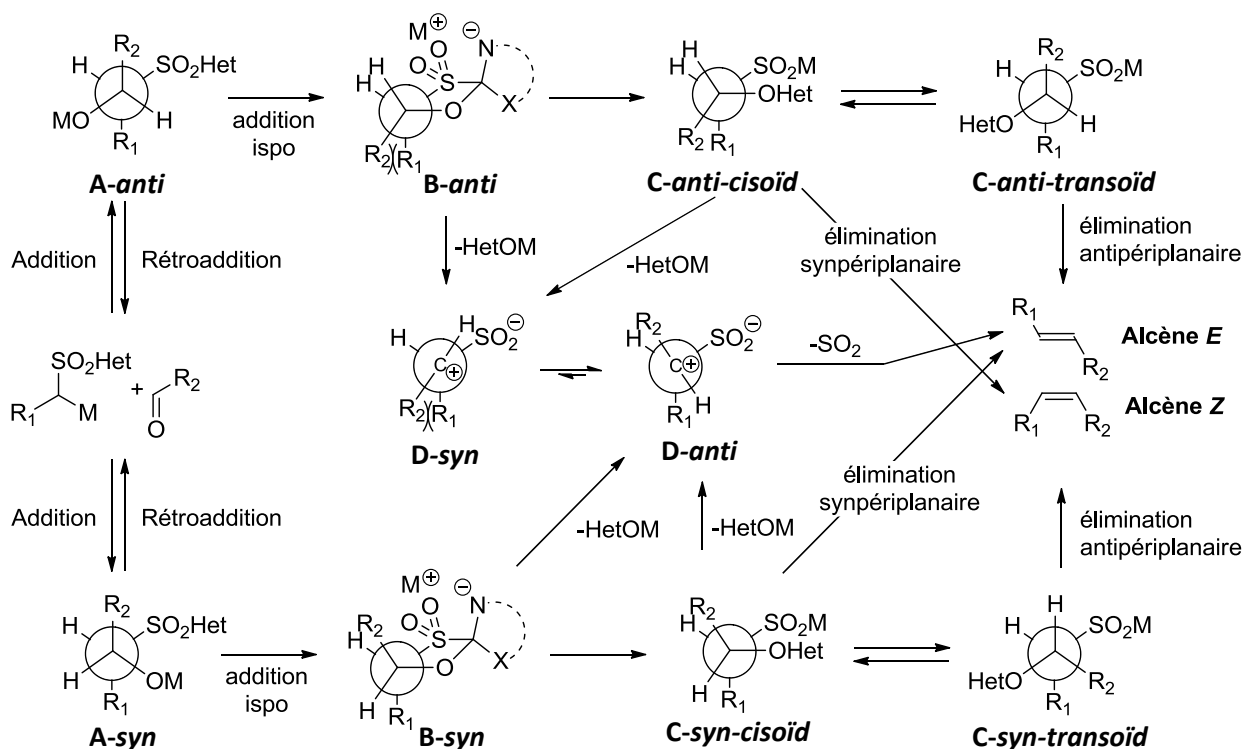


Schéma 10 : Mécanisme général de la réaction de Julia modifiée

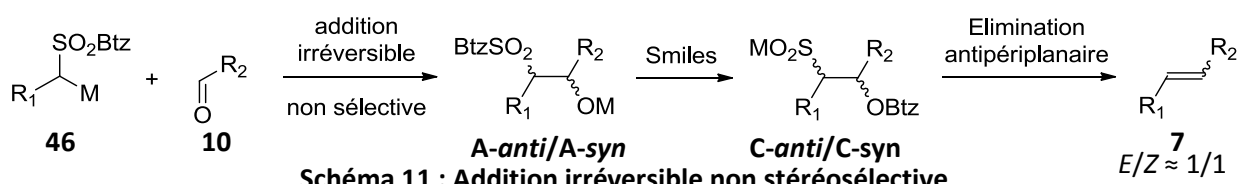


## 1. Addition limitante de la cinétique

L'étape d'addition peut limiter la cinétique et donc être irréversible. Dans ce cas l'addition de la sulfone métallée sur le dérivé carbonyle mène aux composés *anti* et *syn*. Ensuite, le réarrangement de Smiles permet la migration de la partie hétéroaryle. Enfin, il a été montré que dans les cas où  $R_1$ =alkyl l'élimination s'effectue par élimination antipériplanaire. Ainsi, le composé *anti* mène de manière stéréospécifique à l'alcène *E*, et le composé *syn* mène à l'alcène *Z*. Dans ce cas, le ratio *anti/syn* observé après addition correspond au ratio *E/Z* observé après la réaction de Julia modifiée.

### 1.1. Addition irréversible non stéréosélective

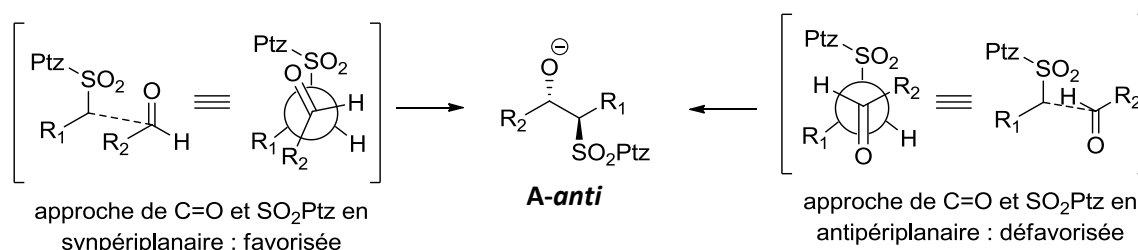
Dans le cas des Btz-sulfones où  $R_1$ =alkyl et  $R_2$ =alkyl, l'étape d'addition n'est pas sélective et les  $\beta$ -hydroxysulfones **A-syn** et **A-anti** sont obtenues en mélange. Le réarrangement de Smiles forme les composés **C-syn** et **C-anti** et l'élimination antipériplanaire mène à un mélange des isomères *E* et *Z*, ce qui se traduit généralement par une mauvaise sélectivité *E/Z* (Schéma 11).



### 1.2. Addition irréversible stéréosélective

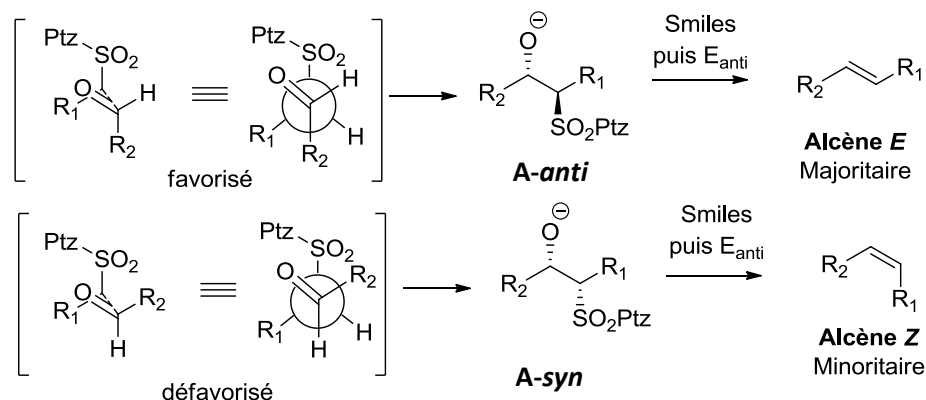
Dans le cas des Ptz-sulfones alkyles, l'addition est décrite comme stéréosélective. Le réarrangement de Smiles et l'élimination antipériplanaire mènent stéréospécifiquement aux alcènes *E* et *Z*. En effet, après isolement et séparation des  $\beta$ -hydroxysulfones, l'expérience montre que le composé **A-anti** mène uniquement à l'alcène *E* et que le composé **A-syn** donne uniquement l'alcène *Z*. La haute sélectivité en faveur de l'isomère *E* souvent observée est directement liée à la sélectivité pour la  $\beta$ -hydroxysulfone **A-anti** lors de l'étape d'addition.

En 2015, une étude par calcul DFT a été réalisée par le groupe de G. Vidari.<sup>28</sup> L'étude révèle que dans un solvant coordinant (DME, THF) en présence du cation  $K^+$  l'addition est favorisée *via* un état de transition ouvert, où les paires d'ions sont fortement dissociées. Dans cet état de transition ouvert qui mène à l'adduit *anti*, l'approche en antipériplanaire des deux dipôles C=O et SO<sub>2</sub>Ptz est défavorisée d'environ 6 kcal/mol par rapport à l'approche synpériplanaire (Schéma 12).



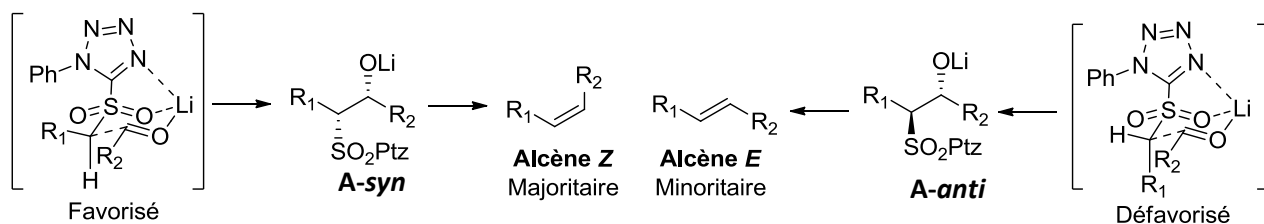
**Schéma 12 : Addition stéréosélective avec un état de transition ouvert : approche synpériplanaire contre antipériplanaire**

Concernant la sélectivité *anti/syn* de l'étape d'addition, l'état de transition qui mène à l'adduit *anti* est favorisé par rapport à l'état de transition qui mène à l'adduit *syn* d'une valeur de 0.61 kcal/mol, ce qui correspond à une sélectivité *E/Z* de l'ordre de 8/2 (Schéma 13). Ce résultat est en accord avec les sélectivités *E/Z* observées expérimentalement dans ces cas.<sup>18</sup>



**Schéma 13 : Addition stéréosélective avec un état de transition ouvert : sélectivité *anti/syn***

Dans un solvant non coordinant comme le toluène et avec Li<sup>+</sup> comme cation, un état de transition fermé est favorisé. Les calculs de l'équipe de Vidari ont montré que le lithium tricoordiné était plus favorable que le lithium dicoordiné de 6 kcal/mol, mais les calculs ont tout de même été réalisés pour chacune des deux voies. Dans le cas du lithium tricoordiné, le passage par un état de transition fermé favorise la formation de l'adduit *syn* de 2 kcal/mol par rapport à l'adduit *anti*, soit une sélectivité *E/Z* de 10/90 (Schéma 14). Dans le cas lithium dicoordiné, la différence d'énergie est de seulement 0.15 kcal/mol soit une sélectivité de 51/49. Expérimentalement, un mélange *E/Z* de l'ordre de 1/1 est obtenu dans ces cas,<sup>18</sup> ce qui est en désaccord avec les calculs qui prédisent un ratio *E/Z* de 10/90. Une interprétation possible est qu'il existe une compétition entre états de transition ouvert et fermé dans ce cas, chacun favorisant un des deux isomères. Bien qu'en désaccord avec l'expérience, l'étude par calcul DFT réalisée met en avant l'influence d'un état de transition fermé sur la sélectivité en faveur de l'adduit *syn*.



**Schéma 14 : Addition stéréosélective avec un état de transition fermé**

Les calculs ont également montré que, dans les deux cas d'état de transition ouvert ou fermé au cours de l'addition, le réarrangement de Smiles qui s'ensuit est effectué par un mécanisme concerté asynchrone : le passage des produits d'addition *A-anti* et *A-syn* aux dérivés *C-anti* et *C-syn* ne passe pas par les intermédiaires spiro *B-anti* et *B-syn* (schéma 10), qui ne s'avèrent pas être des minima énergétiques, et la charge négative portée par l'oxygène est transférée directement au sulfinate. Ce mécanisme concerté est qualifié d'asynchrone car la liaison C-O semble se former un peu avant que la liaison C-S ne soit brisée. Cette étude a aussi révélé que l'élimination passe par un mécanisme antipériplanaire uniquement, les mécanismes d'élimination synpériplanaire et E1 cationique ont été exclus.

## 2. Réarrangement de Smiles limitant de la cinétique

Dans le cas des Btz-sulfones  $\beta,\gamma$ -insaturées, quand  $R_1$ =allyl ou phényl par exemple, qui réagissent avec un aldéhyde aliphatique ( $R_2$ =alkyl) l'étape d'addition est réversible : les  $\beta$ -hydroxysulfones **A-syn** et **A-anti** sont reliées par un équilibre qui passe par les produits de départ, *via* un processus de rétroaddition/addition. En effet la sulfone métallée est stabilisée par délocalisation électronique. Dans ce cas c'est le réarrangement de Smiles qui est l'étape limitante de la cinétique. L'addition ipso est plus lente dans le cas du composé **A-anti** que dans le cas du composé **A-syn** dû à l'interaction gauche entre les deux groupements  $R_1$  et  $R_2$  (représenté sur le composé spiro **B-anti**). Comme il existe un équilibre entre les  $\beta$ -hydroxysulfones **A-syn** et **A-anti**, l'alcène *Z* est obtenu majoritairement dans ce cas, l'élimination s'effectuant par la voie antipériplanaire (Schéma 15).

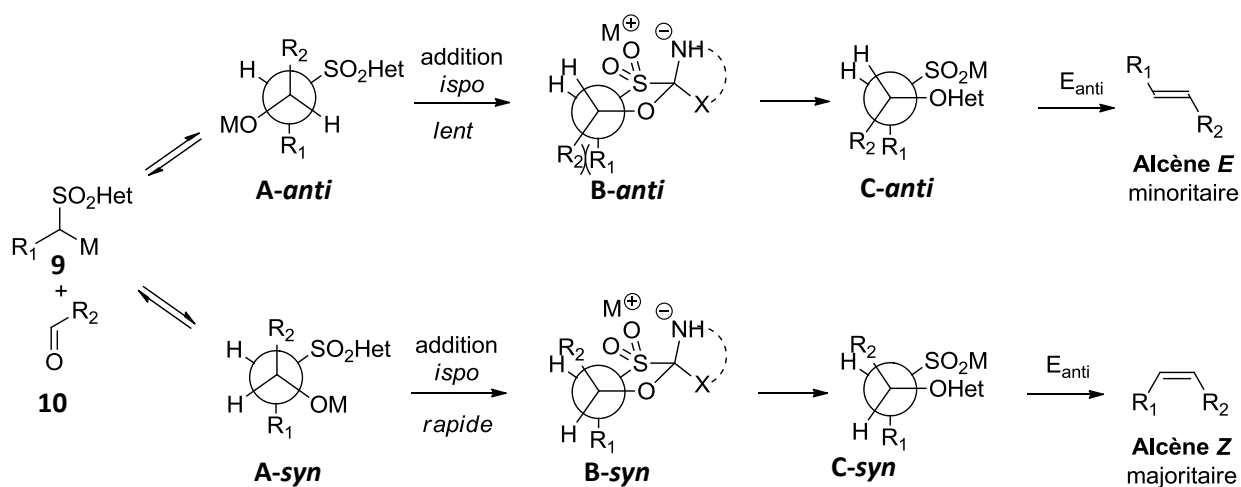


Schéma 15 : Réarrangement de Smiles limitant de la cinétique

Dans le cas des Pyr-sulfones, cette même explication est satisfaisante pour expliquer la sélectivité *Z* souvent observée. L'addition a été montrée comme réversible. Le réarrangement de Smiles est plus lent, rendant la barrière énergétique pour le passage de **A** à **B** encore plus haute permettant ainsi de discriminer davantage la voie *anti* par rapport à la voie *syn*, augmentant alors la sélectivité pour l'isomère *Z*.

Dans le cas des tBt-sulfones portant une chaîne insaturée en  $R_1$ , une bonne sélectivité *Z* est observée pour les mêmes raisons qu'évoquées ci-dessus. Ce cas est similaire aux Pyr-sulfones : l'addition est réversible et le réarrangement de Smiles est assez difficile à effectuer.

## 3. Etape d'élimination déterminante de la sélectivité

Si le composé carbonyle est insaturé, c'est-à-dire  $R_2$ =allyl ou phényl, la sélectivité observée est généralement en faveur de l'isomère *E*, et ce quel que soit la structure de la sulfone. Cette sélectivité est généralement attribuée à l'étape d'élimination, mais plusieurs mécanismes ont été invoqués.

### 3.1. Passage par un carbocation zwitterionique

Dans ce cas, qu'il y ait réversibilité de la réaction d'addition ou non, une élimination du groupement hétéroaryle peut se produire, menant à deux carbocations zwitterioniques **D-syn** et **D-anti** (Schéma 16). Un équilibre conformationnel rapide peut exister entre ces deux carbocations, et la minimisation des interactions entre les groupements  $R_1$  et  $R_2$  mènerait alors majoritairement au carbocation **D-anti**. La perte

de SO<sub>2</sub> à partir du composé **D-anti** mène ensuite à l'alcène *E*. Bien que le passage par un carbocation zwitterionique explique dans la plupart de ces cas la sélectivité observée, aucune évidence de ce mécanisme n'a encore été rapportée.

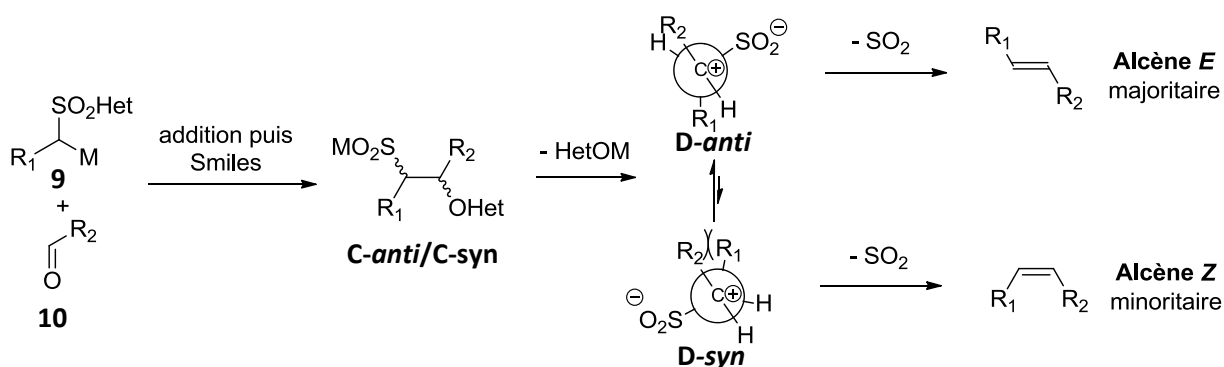


Schéma 16 : Élimination déterminante par passage par un carbocation

### 3.2. Stéréoconvergence

En 2013, Robiette et Pospisil décrivent une autre explication pour la sélectivité observée dans le cas des composés insaturés.<sup>29</sup> Par une étude mécanistique croisée avec des faits expérimentaux, ils mettent notamment en évidence un nouveau mécanisme d'élimination synpériplanaire. En effet dans le cas où le partenaire aldéhyde porte un groupement phényle, un effet donneur stabilise l'état de transition synpériplanaire à partir du composé **C-syn-cisoid**, favorisant ainsi le passage par l'élimination synpériplanaire. Dans le cas du composé **C-anti**, une telle stabilisation n'est pas observée, et l'élimination antipériplanaire est alors plus favorable dans ce cas. Ce phénomène de stéréoconvergence permet la formation stéréosélective de l'isomère *E* dans le cas du composé *syn* et du composé *anti* (Schéma 17). Les auteurs ajoutent que l'effet stabilisant est d'autant plus fort que l'aromatique porté par l'aldéhyde est riche en électron. Bien que le résultat stéréochimique est le même ceci pourrait expliquer les sélectivités observées dans certains cas où le passage par un carbocation zwitterionique n'était pas satisfaisant.

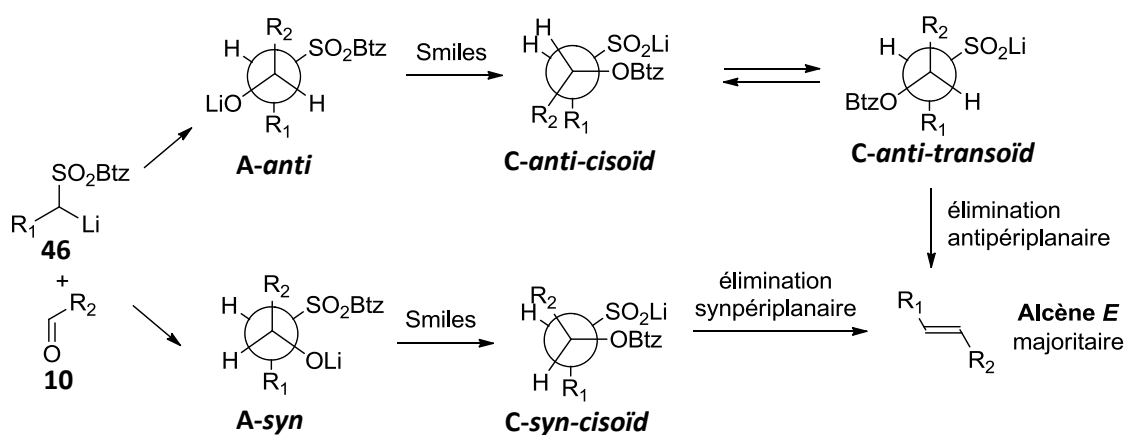


Schéma 17 : Stéréoconvergence : élimination synpériplanaire et antipériplanaire

## 4. Conclusion

Le modèle de la sélectivité de la réaction de Julia modifiée est complexe, et l'influence de chaque paramètre n'est pas encore bien comprise. Cependant il est possible d'en tirer certaines tendances généralisables concernant la sélectivité. Dans le cas des sulfones et dérivés carbonylés alkyles, l'hétérocycle Ptz favorise la formation de l'isomère *E* avec l'étape d'addition déterminante de la sélectivité ; les hétérocycles Pyr et tBt favorisent la formation de l'isomère *Z* avec le réarrangement de Smiles comme étape limitante de la cinétique. Dans le cas de la réaction des sulfones insaturées, ou stabilisées, la sélectivité est généralement en faveur de l'isomère *Z* et les meilleures sélectivités sont obtenues avec les hétérocycles Pyr et tBt. Dans le cas des dérivés carbonylés insaturés la sélectivité est très souvent en faveur de l'isomère *E*. Dans ce cas l'élimination est l'étape déterminante pour la sélectivité.

## III. Réaction de Julia modifiée sur les dérivés d'acides carboxyliques

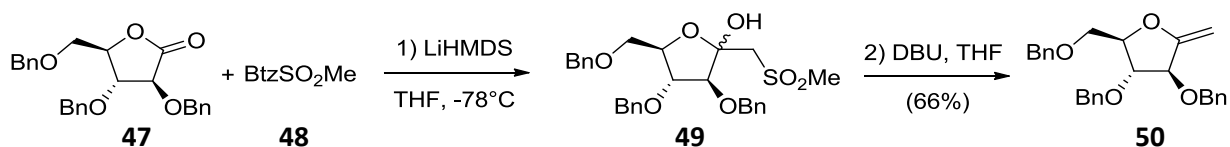
Les travaux sur la réaction de Julia modifiée présentés ci-dessus étaient limités aux dérivés carbonylés de type aldéhydes et cétones. Les travaux de notre équipe ont permis d'étendre cette réaction à des dérivés d'acides carboxyliques comme les lactones, lactames et enfin imides, permettant l'accès aux exo-glycols di-, tri- et tétrasubstitués,<sup>9a,9c</sup> mono- et difluoro exo-glycols,<sup>9b,9d,9e</sup> énamides exo-cycliques<sup>10</sup> et exo-énamides bicycliques.<sup>11</sup>

### 1. Julia modifiée sur les lactones : formation d'exoglycols

#### 1.1. Formation de méthylène exoglycols

En 2005 la réaction de Julia modifiée a été étendue aux lactones avec succès par les travaux de David Gueyrard.<sup>9a</sup> L'emploi de bases fortes lithiées à basse température puis remontée à température ambiante permet la formation de l'exoglycol désiré avec des rendements faibles à modérés (de 7 à 35%). Les conditions de Barbier sont utilisées pour réaliser cette transformation : les deux partenaires sulfones et lactones sont mélangés en solution puis traités par la base. Les conditions de prémétallation ne permettent pas la formation du composé souhaité, peut être en raison de l'autocondensation de la Btz-sulfone déjà précédemment.<sup>25b</sup>

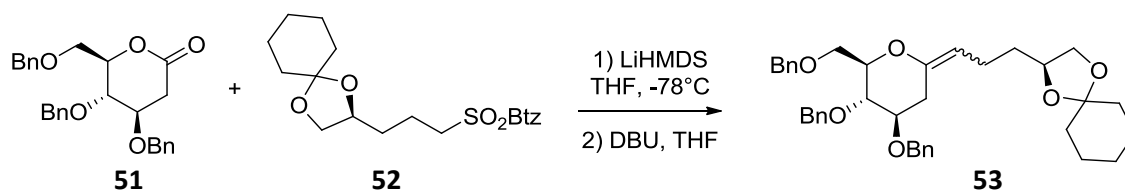
Par hydrolyse de la réaction à basse température les intermédiaires réactionnels hémiacétal sulfones peuvent être isolées avec 78% de rendement. Ce résultat montre que l'étape d'addition est favorable avec la base lithiée. Le faible rendement en exoglycol de la réaction peut donc être expliqué par de la rétroaddition vers les produits de départ, observée dans plusieurs cas. Ce résultat montre également que le réarrangement de Smiles est plus difficile à effectuer en présence du contre-ion lithium, en effet l'équipe de Sylvestre Julia n'était pas en mesure d'isoler facilement les intermédiaires  $\beta$ -hydroxysulfones Btz. Après plusieurs essais, c'est finalement une séquence en deux étapes qui permet d'obtenir le meilleur rendement pour cette réaction de Julia : l'addition de la Btz-sulfone sur la lactone en présence d'une base lithiée puis le traitement des hémiacétals sulfones par le DBU permet de réaliser le réarrangement de Smiles avec un rendement satisfaisant de 66% en exoglycol (Schéma 18). L'étude décrit cette transformation sur six autres lactones dérivées de sucres avec des rendements allant de 46 à 74%.



**Schéma 18 : Formation de méthylène exoglycals par réaction de Julia modifiée**

## 1.2. Formation d'exoglycals trisubstitués

Les études réalisées par Benjamin Bourdon pendant sa thèse<sup>9c,30</sup> ont permis d'étudier l'influence de divers paramètres sur la réaction de Julia modifiée sur les lactones. La réaction choisie pour cette étude entre la lactone dérivée de sucre et la Btz-sulfone qui donne un rendement de 34%, au mieux, dans les conditions décrites dans la partie précédente pour la formation de méthylène exoglycals (Schéma 19).

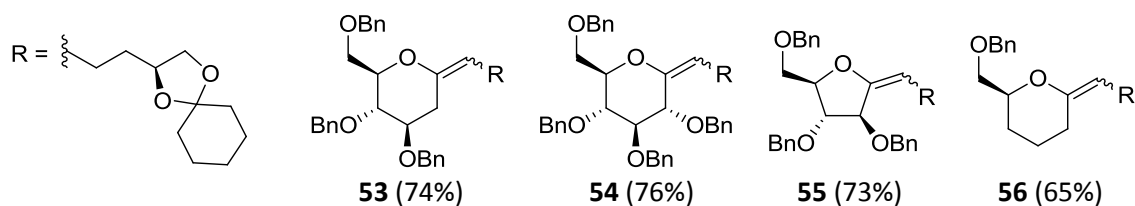


**Schéma 19 : Formation d'exoglycal trisubstitué par réaction de Julia modifiée**

L'influence du solvant n'a pas montré de tendance généralisable. Les solvants polaires coordinants couramment étudiés en réaction de Julia modifiée (DME, THF/DME, THF/DMF) donnent de faibles rendements voire pas de conversion. Les solvants moins polaires (toluène, Et<sub>2</sub>O) donnent de faibles rendements également. Le meilleur résultat est obtenu avec le THF. Les températures supérieures à -78°C ne permettent pas d'obtenir un meilleur rendement. Aucune amélioration n'est observée non plus par emploi de différentes bases (LDA, NaHMDS, KHMDS). Cependant, la variation du nombre d'équivalent de LiHMDS utilisé a montré une variation du rendement. En travaillant avec un léger excès de LiHMDS de 1,2 équivalents moins de 5% d'exoglycal sont obtenus, contre 34% avec un excès de 2,4 équivalents. Ce résultat peut mettre en avant le rôle important d'un excès d'ions lithium dans la réaction.

Ainsi de nombreux tests ont été réalisés en présence de chlorure de lithium comme additif. Dans ces conditions une très nette amélioration du rendement est observé, celui-ci allant jusqu'à 84%. Mais le chlorure de lithium est un composé fortement hygroscopique, et malgré toutes les précautions prises pour le sécher rigoureusement, des variations importantes sur le rendement de la réaction sont observées. Pour pallier à ce problème de reproductibilité, d'autres additifs ont été testés. Les additifs comme le TMSCl, l'imidazole, le ZnCl<sub>2</sub> ou encore le MgBr<sub>2</sub>.Et<sub>2</sub>O donnent globalement de mauvais résultats. Finalement, l'emploi de BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O permet d'obtenir un rendement satisfaisant de 74% pour cette transformation et une bonne reproductibilité.

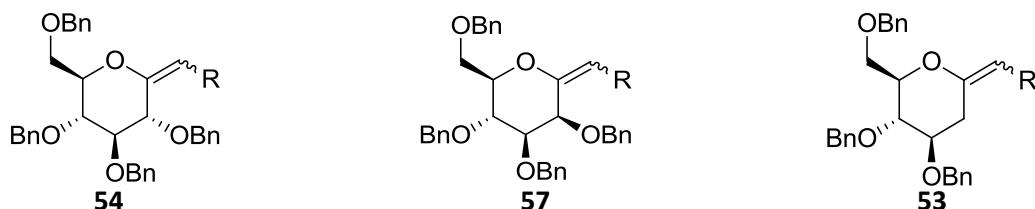
Ces conditions ont été validées comme conditions optimisées par des tests de comparaison entre LiHMDS seul, LiHMDS/LiCl et LiHMDS/BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O sur divers substrats (Figure 2) (variation de la lactone et de la Btz-sulfone). Elles donnent les meilleurs rendements dans tous les cas.



**Figure 2 : Exemples d'exoglycals trisubstitués obtenus par réaction de Julia modifiée**

L'influence du groupement hétéroaryle sur la stéréosélectivité a été étudiée. Parmi les groupements hétéroaryles couramment étudiés en réaction de Julia modifiée, les trois groupements Btz, Pyr et Ptz ont été étudiés pour la réaction de Julia modifiée sur les lactones. Ces groupements ont montré des tendances assez généralisables mais fortement variables en fonction de la structure de la lactone.

Avec les lactones à 6 chaînons dérivées de sucres en série D-gluco, D-manno, et 2-désoxy-D-gluco, les Btz-sulfones montrent plutôt une mauvaise sélectivité *E/Z*, allant de 60/40 à 65/35. Par emploi des Pyr-sulfones, une sélectivité de bonne à très bonne est observée pour l'isomère *E*, mais de l'épimérisation en *C*<sub>2</sub> a été observée en série D-gluco et D-manno. Les Ptz-sulfones présentent une sélectivité complémentaire pour l'isomère *Z*, avec un ratio *E/Z* obtenu allant de 34/66 à 5/95 (Tableau 7).



	<i>E/Z</i>		<i>E/Z</i>		<i>E/Z</i>
Btz	65/35	Btz	62/38	Btz	60/40
Ptz	34/66	Ptz	28/72	Ptz	<5/95
Pyr	>95/5*	Pyr	>95/5*	Pyr	71/29

\*Un mélange D-gluco/D-manno 90/10 est obtenu

**Tableau 7 : Sélectivité *E/Z* pour la formation des exoglycals trisubstitués**

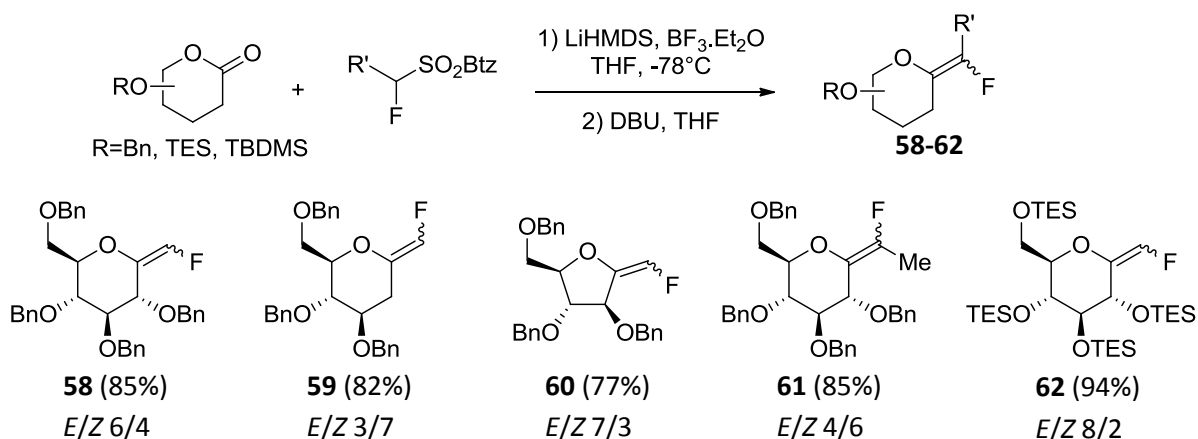
Avec les lactones à 5 chaînons en série D-arabino, les Btz-sulfones et les Ptz-sulfones donnent des résultats similaires en termes de rendement et une sélectivité 8/2 pour l'isomère *E*. Dans le cas des Pyr-sulfones, l'étape d'élimination n'a pas pu être réalisée et le composé souhaité n'a donc pas pu être obtenu. La variation des autres paramètres comme le solvant, la nature du contre ion ou encore la présence d'additif n'a pas montrée d'influence généralisable. Peu de variations de la sélectivité sont observées.

### 1.3. Formation d'exoglycals fluorés

La réaction de Julia modifiée sur les lactones a été ensuite utilisée pour la formation d'exoglycals monofluorés<sup>9d</sup> et difluorés,<sup>9b</sup> en collaboration avec le groupe de Thierry Lequeux.

Pour la synthèse d'exoglycals monofluorés, les conditions optimisées pour la formation d'exoglycals permet l'obtention des composés désirés avec de bons rendements à partir des lactones dérivées de sucres et des Btz-sulfones fluorées. Les lactones dérivées de sucres peuvent être protégées par des groupements benzyles ou par des éthers silylés, dans le cas des éthers silylés l'absence de BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O sur la première étape permet d'obtenir un meilleur rendement. Dans les conditions étudiées la sélectivité *E/Z* observée n'est pas

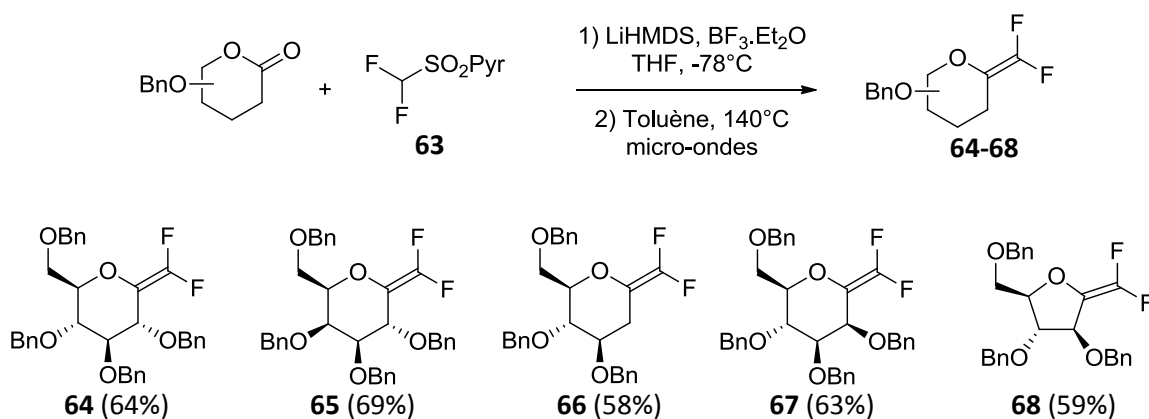
rationalisable. Dans ce cas la substrat dépendance est très importante, et les ratio *E/Z* sont très variables en fonction des cas (Schéma 20).



**Schéma 20 : Synthèse d'exoglycals monofluorés par réaction de Julia modifiée**

La formation des exoglycals difluorés par réaction entre des lactones dérivées de sucres et des Btz-sulfones donne des résultats assez peu satisfaisants : entre 14 et 32% de l'exoglycal difluoré désiré est obtenu dans différentes conditions (base : LiHMDS, tBuOK ; additif : BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O, TiCl<sub>4</sub>). Pour améliorer le rendement, la réaction entre des lactones et des Pyr-sulfones fluorées a été envisagée. Dans ce cas, par emploi des conditions optimisées pour la synthèse d'exoglycal à partir des Btz-sulfones, seul le produit hémicétal sulfone intermédiaire est obtenu à hauteur de 69%.

Différentes conditions ont été étudiées pour effectuer le réarrangement de Smiles. En conditions basiques les résultats sont peu satisfaisants : à partir de l'intermédiaire hydroxysulfone aucun réarrangement n'est observée et parfois de la rétroaddition vers les produits de départ. De bons résultats ont été obtenus en conditions acides : l'emploi de TFA au reflux du toluène permet la formation de l'exoglycal difluoré désiré avec 85% de rendement. Des conditions par chauffage micro-ondes dans le toluène ont été étudiées et l'hémicétal sulfone peut être converti en exoglycal avec 93% de rendement. Ainsi la séquence en deux étapes a pu être modifiée dans le cas d'emploi de Pyr-sulfones et divers exoglycals difluorés ont pu être obtenus avec de bons rendements (Schéma 21).



**Schéma 21 : Synthèses d'exoglycals difluorés par réaction de Julia modifiée**



## 2. Julia modifiée sur les lactames : formation d'énamides exocycliques

La réaction de Julia modifiée a été étendue aux lactames Boc-protégés en 2014 en collaboration avec l'équipe d'Isabelle Gillaizeau, permettant l'accès aux énamides exocycliques.<sup>10</sup> Cette transformation est une alternative aux méthodes existantes pour la formation de ces composés, souvent limitées en termes de tolérance des groupements fonctionnels, sélectivité ou étendue de la réaction.

L'emploi des conditions développées pour la synthèse des exoglycols permettent la formation de l'énamide désiré avec 46% de rendement, en employant un excès plus important de base dans ce cas (4 équivalents). Il a été montré que le travail en milieu plus dilué, autour d'une concentration de 0.05mol/L en substrat, permet d'augmenter le rendement jusqu'à 55%. L'emploi d'autres bases (NaHMDS, KHMDS) ou d'autres additifs (HMPA, BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O + éthers couronnes) ne permet pas d'améliorer les résultats. Généralement, une excellente sélectivité pour l'isomère *E* est observée, l'isomère *E* étant le seul isomère obtenu dans le cas des alkyles sulfones (Schéma 22).

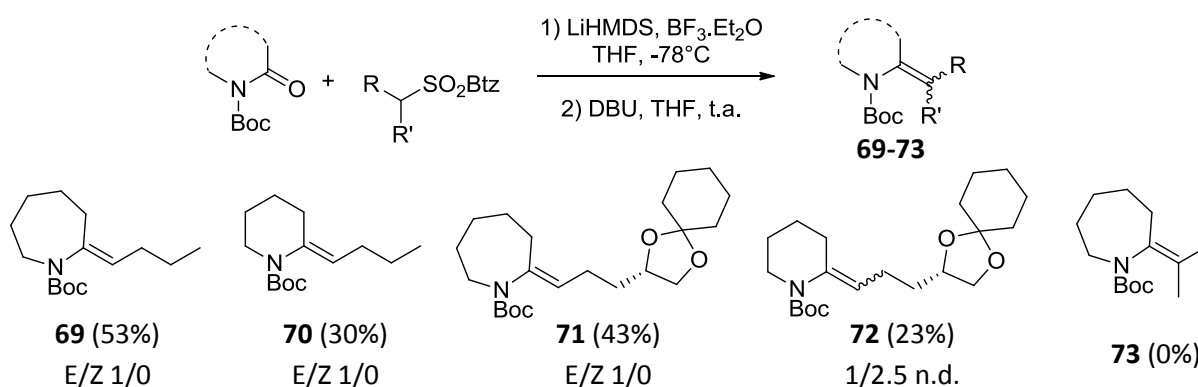


Schéma 22 : Synthèse d'énamides exocycliques par réaction de Julia modifiée

Quelques limites ont cependant été observées pour cette méthodologie. Quand l'addition de la base est effectuée plus rapidement qu'au goutte à goutte une baisse de la sélectivité est observée, le ratio *E/Z* passant de 1/0 à 6/4. Le produit méthylène (R=R'=H) n'a pas pu être isolé, dû à priori à sa faible stabilité. Les énamides exocycliques tétrasubstitués ne peuvent pas être obtenus, la réaction d'addition n'est pas observée dans ce cas. L'application des conditions optimisées aux lactames à 6 chaînons résulte en une baisse de rendement et une baisse de la sélectivité. Lorsque le groupement Boc est remplacé par un groupement tosylé, une réaction d'ouverture se produit au niveau de l'intermédiaire hydroxy sulfone menant exclusivement à un produit de type cétosulfone (Schéma 23).

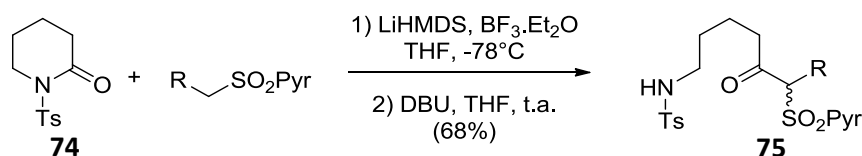
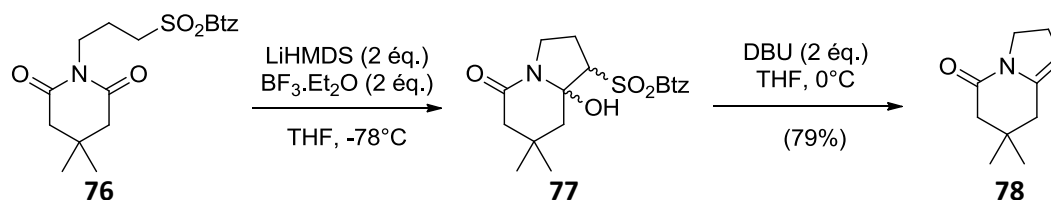


Schéma 23 : Formation d'un produit cétosulfone

## 3. Julia modifiée intramolécule sur les imides

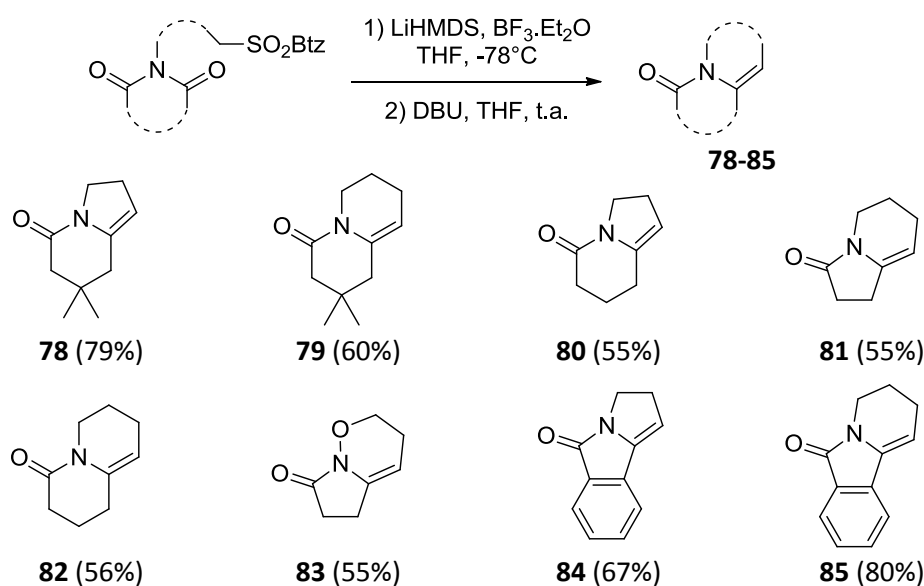
Pour développer la réaction de Julia modifiée sur les imides en version intramolécule au cours de la thèse de Huu Vinh Trinh,<sup>11,31</sup> des essais de réaction en une seule étape peu concluants ont d'abord été réalisés : par emploi de DBU, avec ou sans additif, à différentes températures, le produit désiré n'est pas

obtenu. Par emploi de KHMDS de  $-78^{\circ}\text{C}$  à t.a. la réaction désirée permet la formation de l'énamide avec 32% de rendement avec consommation totale du produit de départ. Par emploi des conditions développées pour la synthèse des exoglycals : en deux étapes par emploi de LiHMDS et de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  à basse température en conditions de Barbier suivi du traitement au DBU dans le THF, le produit désiré **78** peut être obtenu avec 79% de rendement (Schéma 24). Dans ce cas la consommation totale du produit de départ **76** est observée. Ainsi ce sont les conditions en deux étapes qui ont été retenues pour la suite de cette étude, et les efforts ont été particulièrement focalisés sur l'optimisation de la deuxième étape.



**Schéma 24 : Julia modifiée sur les imides**

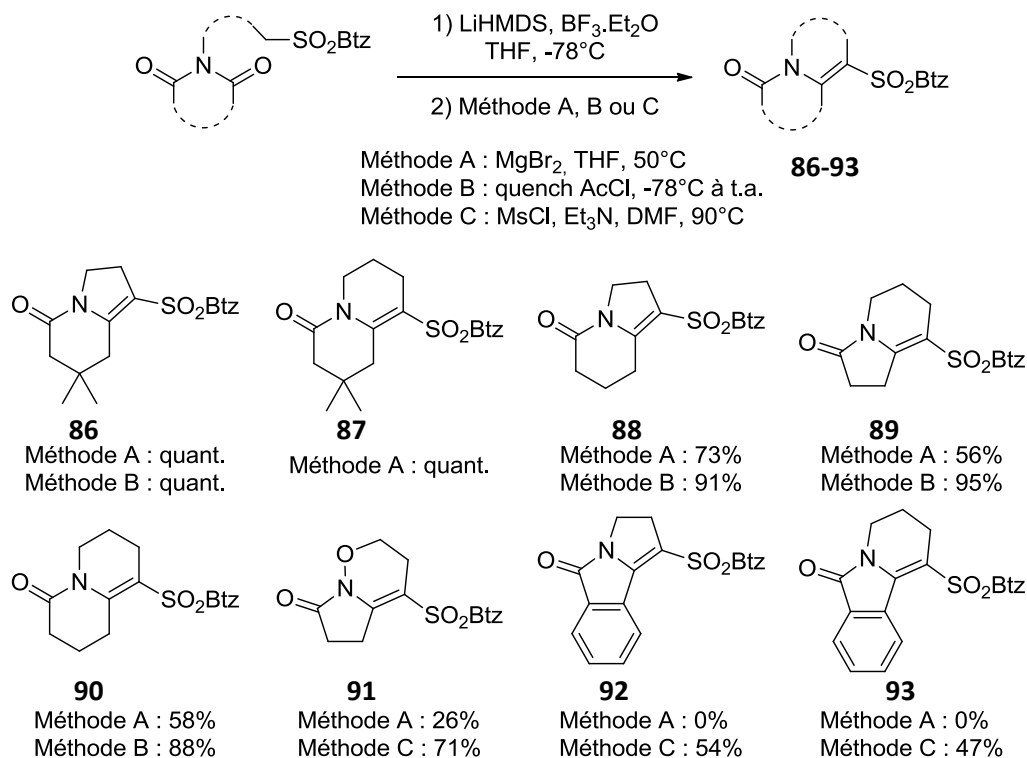
Avec ces conditions optimisées en main, l'étude de l'étendue de la réaction a été réalisée sur plusieurs substrats détaillés ci-dessous. La réaction permet la formation des énamides avec des rendements allant de 55 à 80%. Les deux cas gem-diméthyles **78** et **79** sont les plus favorables. Ces cas permettent de s'affranchir du problème de déprotonation en alpha du carbonyle. Les cas non substitués (**80**, **81**, **82**) donnent de bons rendements. La réaction est également compatible avec les dérivés phtalimides (**84** et **85**) et un dérivé N-hydroxysuccinimide **83**. Un très bon rendement de 80% a notamment été obtenu sur le dérivé phtalimide **85** (Schéma 25).



**Schéma 25 : Etendue de la formation d'énamide**

Parmi les sous-produits identifiés de la réaction, la vinylsulfone est observée jusqu'à 22% dans certains des cas présentés ci-dessus. Ce composé provient de la déshydratation de l'intermédiaire hémiaminal sulfone. Des conditions ont été développées pour favoriser la formation de ce composé. En fonction du substrat la déshydratation de l'intermédiaire est plus ou moins facile, ainsi trois conditions différentes ont été développées pour réaliser cette transformation. L'intermédiaire réactionnel peut être isolé sous forme de brut et traité par le  $\text{MgBr}_2$  en chauffant pour former la vinylsulfone (méthode A). Dans certain cas de la rétroaddition vers le produit de départ a été observée, ainsi des conditions en « one-pot » ont été mises au point par traitement au chlorure d'acétyle (méthode B). Enfin, des conditions ont été

développées pour les cas défavorables par traitement de l'intermédiaire brut au chlorure de mésyle puis ajout de triéthylamine pour former la vinylsulfone désirée (méthode C) (Schéma 26).



### Schéma 26 : Etendue de la formation de vinylsulfone

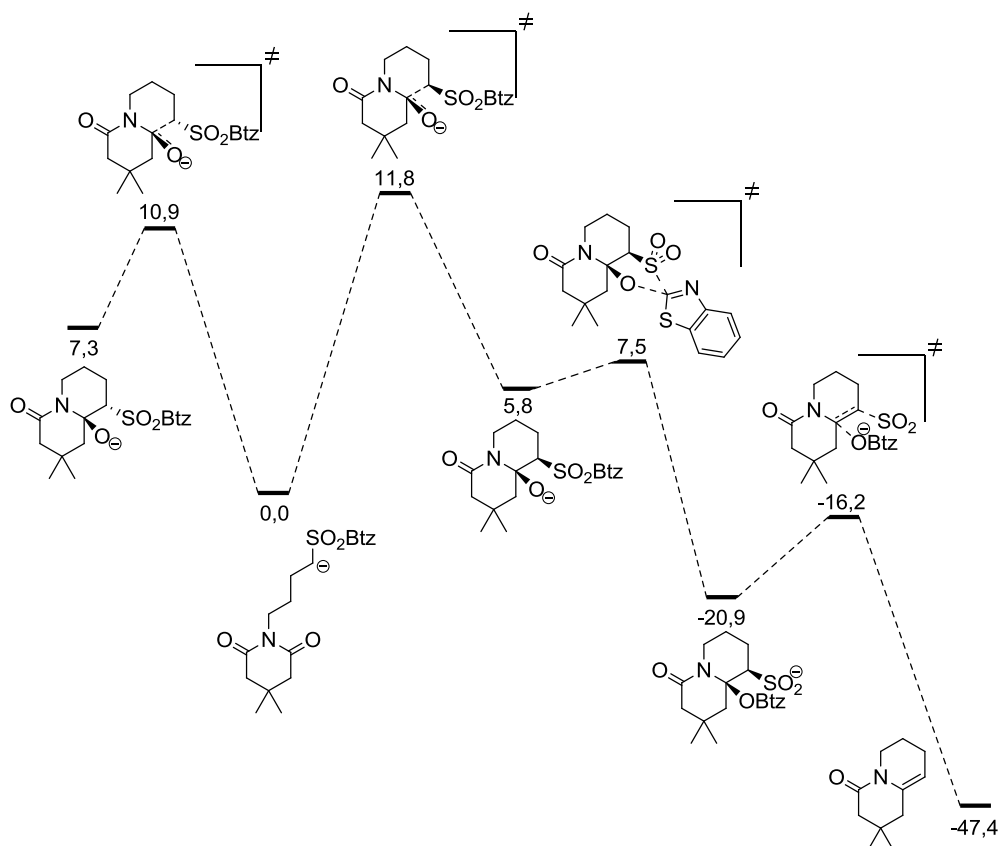
Une étude théorique a été menée pour étudier le profil énergétique de la deuxième étape de la réaction de Julia modifiée sur les imides, en collaboration avec Dr. Lionel Perrin (Schéma 27). Dans les conditions étudiées l'anion est nu, ceci représente la réaction avec une base dont l'acide conjugué produit un contre-ion peu covalent, comme dans le cas de l'emploi de DBU. Cette étude permet de modéliser la deuxième étape de la réaction, l'observation expérimentale ayant montré que la première étape est quantitative dans ce cas.

Dans le cas de l'étude de la deuxième étape de la réaction de Julia modifiée, il a été trouvé que seul le composé *syn* peut conduire au réarrangement de Smiles. Cinétiquement, la formation du produit *anti* est plus favorable que le produit *syn*, mais la barrière pour la rétroaddition du composé *anti* est plus faible que dans le cas du composé *syn* (3,6 contre 6 kcal/mol, respectivement). Comme le produit *anti* ne conduit pas au réarrangement de Smiles, on peut considérer que le composé *anti* puisse être converti en composé *syn* *via* un processus de rétroaddition/addition. Il est également possible qu'il existe un mécanisme de conversion plus direct du composé *anti* en composé *syn* par épimérisation en position alpha de la sulfone par exemple.

La barrière calculée pour le réarrangement de Smiles sur le composé *syn* est très basse, 1,8kcal/mol, et la réaction est fortement exothermique, d'environ 26 kcal/mol, ce qui caractérise un réarrangement irréversible. L'élimination de SO<sub>2</sub> et de -OBtz pour former l'alcène est ensuite largement favorable par le gain entropique de la libération de trois molécules. L'élongation de la liaison C-O de 1,49Å à 2,01Å et l'élongation quasi nulle de la liaison C-S indiquent que l'élimination se produit par un mécanisme

d'élimination concertée asynchrone cationique, ou le départ du groupement –OBtz précède le départ du groupement SO<sub>2</sub>.

L'expérience a montré que la réaction d'addition ne se produit pas en présence de DBU uniquement, même à haute température. Il faut alors considérer que la barrière de la réaction de déprotonation par le DBU vient s'ajouter à la barrière de 11,8 kcal/mol calculée, rendant la réaction cinétiquement inaccessible. De plus, l'addition de la sulfone déprotonée sur le carbonyle est endothermique en absence d'un acide de Lewis oxophile fort. Les barrières énergétiques pour la formation des composés *syn* et *anti* sont de 11,8 et 10,9 kcal/mol, respectivement. Ces résultats mettent peut être en avant la nécessité d'un acide de Lewis pour réaliser la transformation.



**Schéma 27 : Profil énergétique de la Julia modifiée sur les imides (cas 6/6 gem-diméthyle) ( $\Delta G$  en kcal.mol<sup>-1</sup>)**

La comparaison avec les calculs dans le cas 1,3-dicétone a montré l'influence de l'azote sur la réaction. La présence de l'azote défavorise l'étape d'addition, à la fois cinétiquement et thermodynamiquement, en augmentant les états de transition de 6 kcal/mol environ, ce qui traduit la plus faible électrophilie de la fonction imide comparée à une dicétone. Concernant l'élimination, la diminution de la barrière énergétique montre que la présence de l'azote favorise cette étape *via* la participation de l'azote dans l'élimination de –OBtz.

Expérimentalement les composés gem-diméthyles conduisent à moins de rétroaddition vers les produits de départ que les cas non substitués. Les calculs réalisés sur les composés non substitués en série 6/5 et 6/6 n'ont pas trouvés de raison évidente à cette observation. Il pourrait s'agir d'un effet de l'énolisation en  $\alpha$  de l'imide dans ces cas.

## IV. Conclusion

La réaction de Julia modifiée est une méthode efficace pour produire des doubles liaisons carbone-carbone, notamment sur des substrats fonctionnalisés, et est devenue une des principales méthodes d'oléfination depuis sa découverte. Elle fut l'objet de nombreuses études, notamment afin d'exploiter ou bien de comprendre sa sélectivité. Il s'agit d'un objet d'étude complexe, et malgré le nombre très important de publication lui étant consacrée, beaucoup des paramètres mis en jeu sont encore peu compris.

L'oléfination de Julia était limitée uniquement aux dérivés de type aldéhydes et cétones. Les travaux menés par notre équipe depuis 2005, en collaboration avec plusieurs groupes, ont permis d'étendre la réaction de Julia modifiée à plusieurs dérivés d'acides carboxyliques : les lactones, les lactames activés, les imides.

L'extension de la réaction de Julia modifiée aux dérivés d'acides a également été appliquée pour la synthèse de composés d'intérêt biologique comme des exoglycals ou des C-disaccharides, et en synthèse totale avec la synthèse du bistramide A ou encore de la jaspine B.

Plus récemment la réaction de Julia a été étendue aux anhydrides, ceci fait l'objet du chapitre suivant de cette thèse.



# Chapitre 2 : Réaction de Julia modifiée étendue aux anhydrides

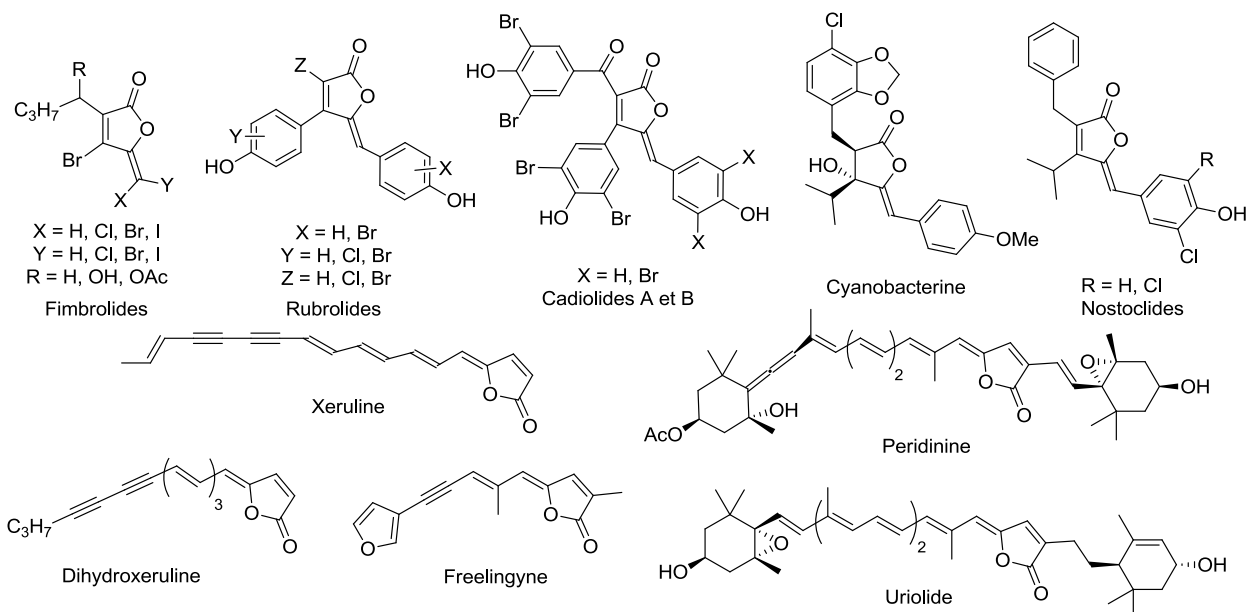
## I. Introduction

La réaction de Julia modifiée est une méthode d'oléfination devenue très populaire depuis sa découverte. Comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, cette méthode était initialement limitée à l'oléfination des dérivés aldéhydes et cétones jusqu'aux travaux menés au sein de notre équipe qui ont permis l'extension de cette méthode à plusieurs dérivés d'acides. Dans ce contexte, ce chapitre détaillera notre étude sur l'extension de la réaction de Julia modifiée aux anhydrides pour la production d'esters d'énol exo-cycliques.

### 1. Les esters d'énol exo-cycliques dans la nature et leurs activités biologiques

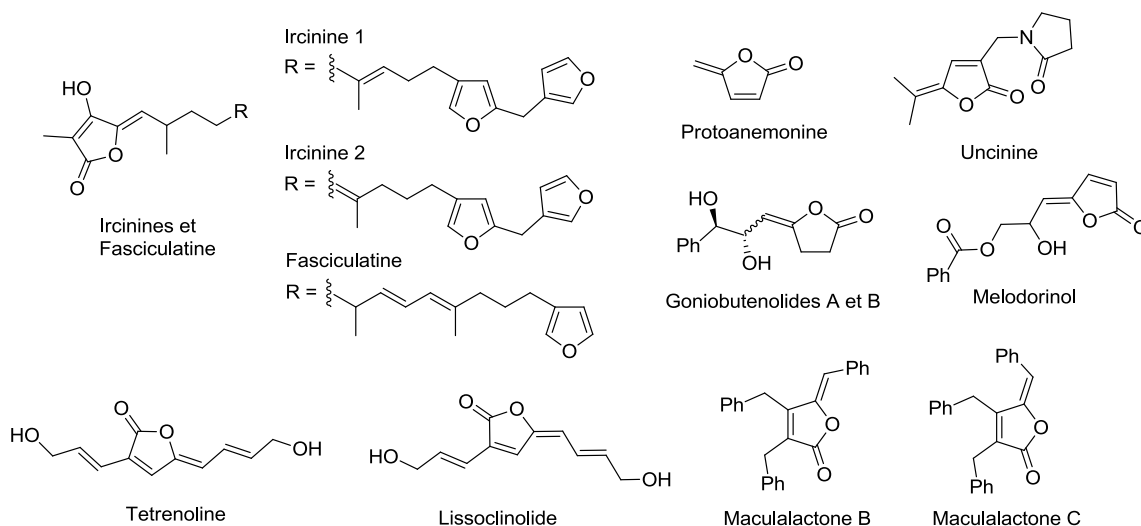
Les esters d'énol exo-cycliques sont des esters cycliques présentant une double liaison carbone-carbone exo-cyclique en alpha de l'oxygène. De nombreuses molécules naturelles présentant une telle fonctionnalité et de nombreuses activités biologiques diverses sont reportées pour ce type de structure (Figure 3 et Figure 4). Ces structures sont retrouvées sous le nom de  $\gamma$ -alkylidènebuténolides ou bien 3-alkylidènebuténolides.

Les Rubrolides et Fimbrilides sont extraits de l'algue rouge *Delisea Fimbriata* ou encore des ascidies (animaux marins) *Synoicum Blochmanni* et présentent des activités antitumorales, antifongiques et antimicrobiennes.<sup>32,33</sup> Des structures assez proches comme les Cadiolides A et B sont extraits des ascidies *Genus botryllus*,<sup>34</sup> la Cyanobactérine est isolée de l'algue bleue verte *Scytonema hofmanni*<sup>35</sup> et les Nostocilides sont isolés de l'algue bleue verte *Nostoc sp.*<sup>36</sup> La Xeruline est extraite de *Xerula melanotricha* et possède une activité antibiotique et la Dihydroxeruline est un inhibiteur de la biosynthèse du cholestérol.<sup>37</sup> La Freelingyne est extraite d'*Eremophila freelingii*.<sup>38</sup> La Peridinine, isolée des organismes marins *Dinoflagellata*<sup>39</sup> et l'Uriolide, pigment d'algue<sup>40</sup> sont deux esters d'énol possédant une structure plus complexe.



**Figure 3 : 3-Alkylidènebuténolides de sources naturelles**

Les Ircinines 1 et 2 sont extraites de l'éponge marine *Ircinia Oros*<sup>41</sup> et la Fasciculatine est extraite d'*Ircinia Fasciculata*.<sup>42</sup> Des esters d'énol structurellement plus simples sont aussi retrouvés, comme la Protoanemonine,<sup>43</sup> l'Uncinine extraite de *Artabotrys Uncinatus*,<sup>44</sup> les Goniobutenolides A et B extraits de *Goniothalamus Giganteus*<sup>45</sup> qui présentent une activité antitumorale<sup>46</sup> ou encore le melodorinol extrait de *Melodorum Fruticosum*, agent antitumoral également.<sup>47</sup> La Tetrenoline et le Lissoclinolide sont deux antibiotiques extraits de *Micropolyspora*.<sup>48</sup> Les Maculalactones B et C possèdent une activité d'inhibition de biofilms dans les milieux marins et sont extraites de la cyanobactérie *Kyrtuthrix maculans*.<sup>49</sup> Certains esters d'énols synthétiques possèdent des activités biologiques comme les Pulvinones qui sont des antibactériens<sup>50</sup> ou bien des esters d'énol halogénés qui sont décrits comme inhibiteurs de certaines  $\alpha$ -chymotrypsines.<sup>51</sup>

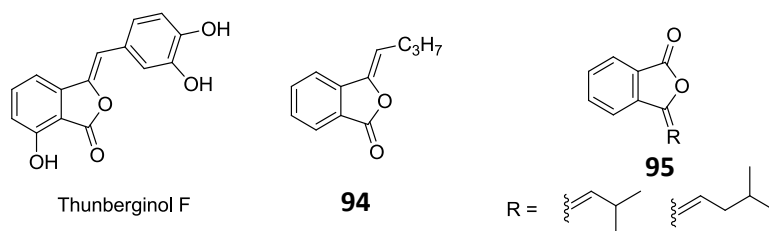


**Figure 4 : 3-Alkylidènebuténolides de sources naturelles**

Les 3-alkylidènephthalides sont des esters d'énol exo-cycliques dérivant de l'anhydride phthalique. Quand le substituant de l'ester d'énol est un noyau aromatique on les retrouve sous le nom de



benzylidènephthalides ou encore benzalphthalides. Ce type de structure est également retrouvé dans la nature : extraits de feuilles d'hortensia *Hydrangea Macrophylla* var. *Thunbergii* (Thunberginol F),<sup>52</sup> des rhizomes de *Ligustricum* ou des racines des plantes *Angelica*,<sup>53</sup> ou encore extraits de céleri **94** (Figure 5).<sup>54</sup>

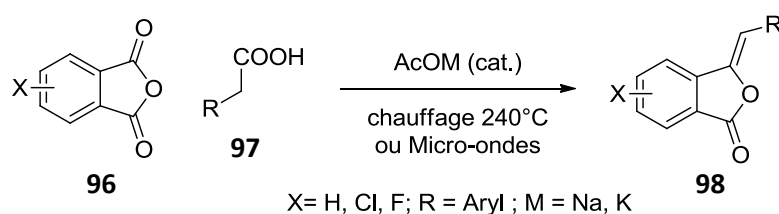


**Figure 5 : Exemples de 3-alkylidènephthalides naturels**

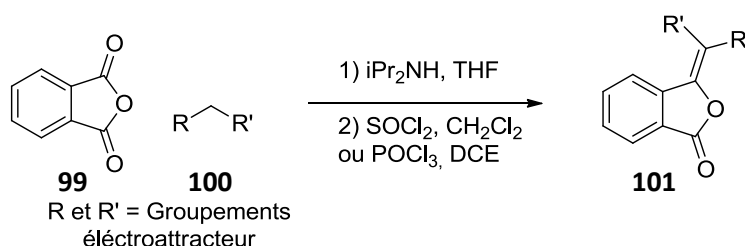
Les activités des 3-alkylidènephthalides sont diverses, qu'ils soient naturels ou synthétiques : antiallergique,<sup>52b,55</sup> anxiolytique,<sup>56</sup> anti-VIH.<sup>57</sup> Des études de métabolisation montrent qu'ils sont facilement oxydés.<sup>58</sup> Les applications de cette famille de molécules sont nombreuses : ces molécules servent d'intermédiaires pour la synthèse d'hétérocycles azotés,<sup>59</sup> pour la synthèse des indandiones<sup>60</sup> qui sont connus comme anticoagulants.<sup>61</sup> Des études en chimie organométallique ont montré leur efficacité pour la complexation de  $\text{Cr}(\text{CO})_6$ .<sup>62</sup> Des applications directes en chimie des matériaux sont aussi décrites : stabilisateurs UV en chimie des polymères,<sup>63</sup> protection contre la lumière du soleil en cosmétique<sup>64</sup> ou sensibilisateurs pour les revêtements thermiques.<sup>65</sup>

## 2. Méthodes de synthèses des 3-alkylidènephthalides et 3-alkylidènebuténolides

De nombreuses méthodes existent pour former des esters d'énol exo-cycliques à partir de divers substrats.<sup>66</sup> La méthode classique pour synthétiser les 3-alkylidènephthalides est la condensation des anhydrides phthaliques correspondants avec un acide carboxylique en réalisant une décarboxylation par chauffage à haute température<sup>56,57,67</sup> ou par micro-ondes (Schéma 28).<sup>59a,68</sup> Des condensations de types Knoevenagel permettent également de réaliser cette transformation,<sup>69</sup> ce type de condensation est toutefois limité aux nucléophiles stabilisés (Schéma 29). Dans le cas d'anhydride dissymétriques des mélanges de régioisomères sont obtenus.<sup>60</sup>

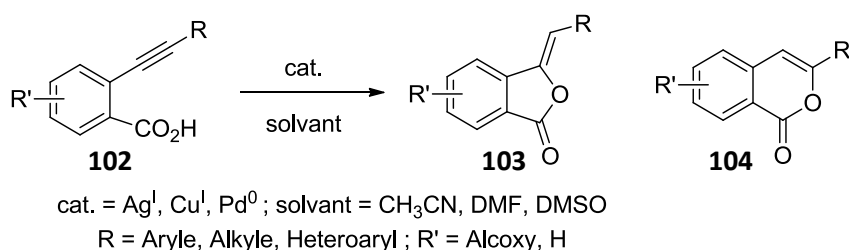


**Schéma 28 : Formation de 3-alkylidènephthalides par condensation et décarboxylation**



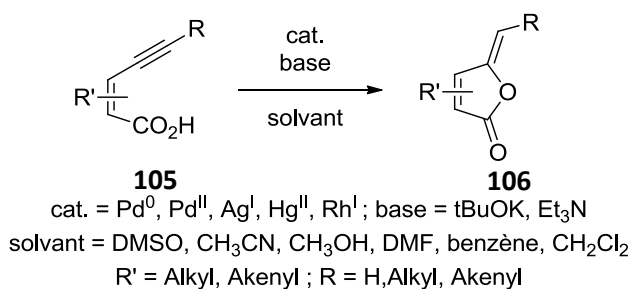
### Schéma 29 : Formation de 3-alkylidènephthalides par condensation de type Knoevenagel

Une méthode générale pour former les 3-alkylidènephthalides est l'emploi d'une cyclisation intramoléculaire à partir d'un acide ynoïque (Schéma 30). Cette cyclisation peut être métallocatalysée par emploi de sels d'argent,<sup>70</sup> de cuivre<sup>71</sup> ou encore de palladium<sup>72</sup> et est également décrite par emploi de  $\text{NaClO}_2$ <sup>73</sup> ou de NHC.<sup>74</sup> Cette méthode présente toutefois le désavantage de mener souvent à un mélange avec les dérivés isocoumarines. Cette transformation peut également être réalisée par iodolactonisation suivie d'un couplage sur l'halogénure de vinyle obtenu.<sup>75</sup>



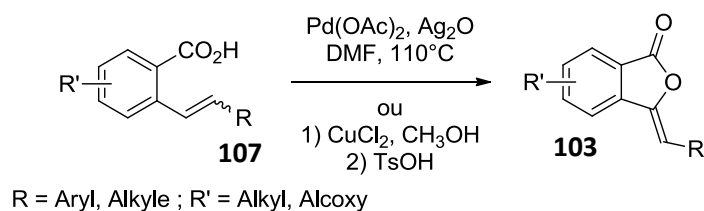
### Schéma 30 : Cyclisation intramoléculaire d'acide ynoïque pour la formation de 3-alkylidènephthalides

La cyclisation intramoléculaire métallocatalysée sur les acides ynoïques permet également la formation des 3-alkylidènebuténolides par emploi de palladium,<sup>76</sup> d'argent,<sup>76a,77</sup> de mercure<sup>78</sup> ou de rhodium (Schéma 31).<sup>79</sup> Dans ces cas aussi un mélange avec le produit résultant de la cyclisation 6-endo est souvent obtenu. La Périndinine a été synthétisée par emploi de ce couplage palladocatalysé.<sup>80</sup>



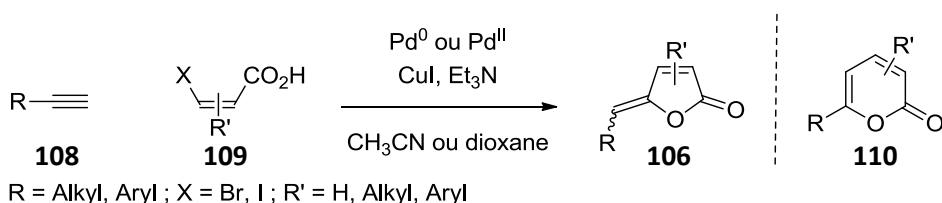
### Schéma 31 : Cyclisation intramoléculaire d'acide ynoïque pour la formation de 3-alkylidènebuténolides

De manière assez similaire la cyclisation intramoléculaire sur des acides énoïques permet la formation de 3-alkylidènephthalides par couplage oxydant palladocatalysé puis cyclisation<sup>81</sup> ou encore cyclisation catalysée au cuivre puis élimination (Schéma 32).<sup>82</sup>



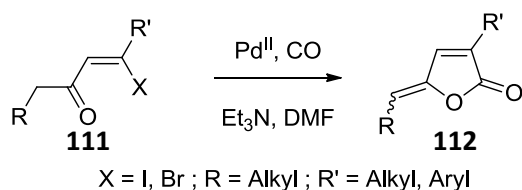
### Schéma 32 : Cyclisation intramoléculaire d'acide énoïque pour la formation de 3-alkylidènephthalides

L'emploi d'un couplage de type Sonogashira entre un alcyne et un halogénure de vinyle en présence de palladium et de cuivre pour former un acide vnoïque qui subit la réaction de cyclisation intramoléculaire est également beaucoup décrit pour la formation des 3-alkylidènebutenolides (Schéma 33).<sup>76a,83</sup> Dans ce cas également des mélanges avec le produit de cyclisation 6-endo sont souvent observés. Cette méthode permet de connecter deux fragments par un motif ester d'énol exocyclique, elle a été employé en synthèse de molécules naturelles possédant ce type de motif. C'est ainsi que les synthèses du Gonoibutenolide A,<sup>84</sup> de la Freelingyne,<sup>85</sup> du Melodorinol<sup>86</sup> ou encore de la Xeruline<sup>87</sup> ont été réalisées.



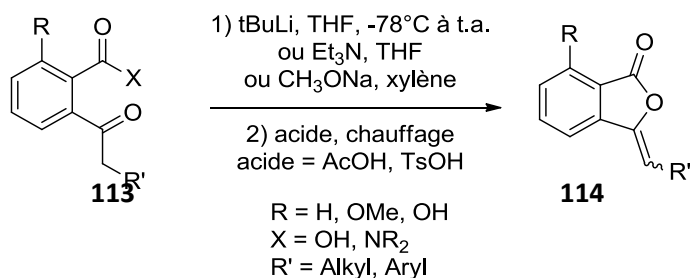
### Schéma 33 : Formation de 3-alkylidènebutenolides par couplage de Sonogashira puis cyclisation intramoléculaire

Une autre réaction métallocatalysée par insertion de monoxyde de carbone catalysée au palladium suivie d'une cyclisation intramoléculaire permet la formation de 3-alkylidènebuténolides (Schéma 34).<sup>53,88</sup> Cette méthode a été appliquée à la synthèse de l'Uncinine.<sup>89</sup> De manière similaire cette transformation peut être réalisée par insertion d'isocyanate<sup>90</sup> ou de CO<sub>2</sub>.<sup>91</sup>



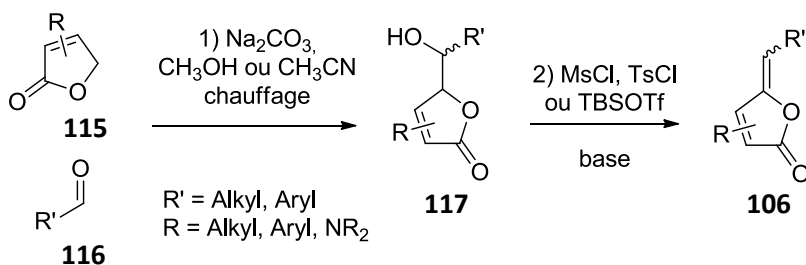
### Schéma 34 : Réaction palladocatalysée puis cyclisation intramoléculaire

Une autre cyclisation intramoléculaire d'un dérivé d'acide carboxylique sur une fonction cétone permet l'obtention de divers 3-alkylidènephthalides en deux étapes : addition puis déshydratation (Schéma 35).<sup>55b,67e,92</sup>



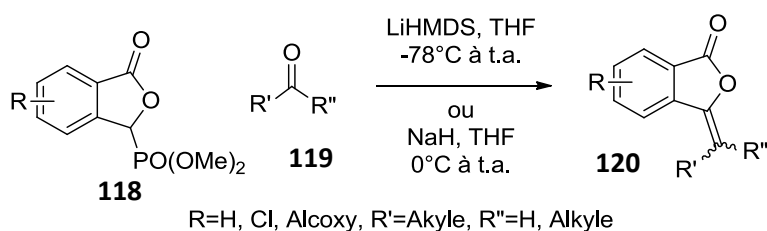
**Schéma 35 : Condensation intramolécule d'un dérivé d'acide et d'une cétone**

La condensation entre un aldéhyde et une lactone  $\alpha,\beta$ -insaturée permet également l'obtention d'alkylidènebuténolides, par une réaction semblable à une aldolisation-crotonisation (Schéma 36).<sup>93</sup> Cette stratégie a été appliquée à la synthèse du Rubrolide M<sup>94</sup> et des Nostoclidés 1 et 2.<sup>95</sup> Cette transformation peut également être réalisée par aldolisation de type Mukaiyama à partir du furane portant un éther d'énol silylé. Cette méthode a été employée pour réaliser la synthèse des Nostoclidés 1 et 2<sup>96</sup> ainsi que la synthèse de la Freelingyne.<sup>97</sup>



**Schéma 36 : Condensation entre un aldéhyde et une lactone**

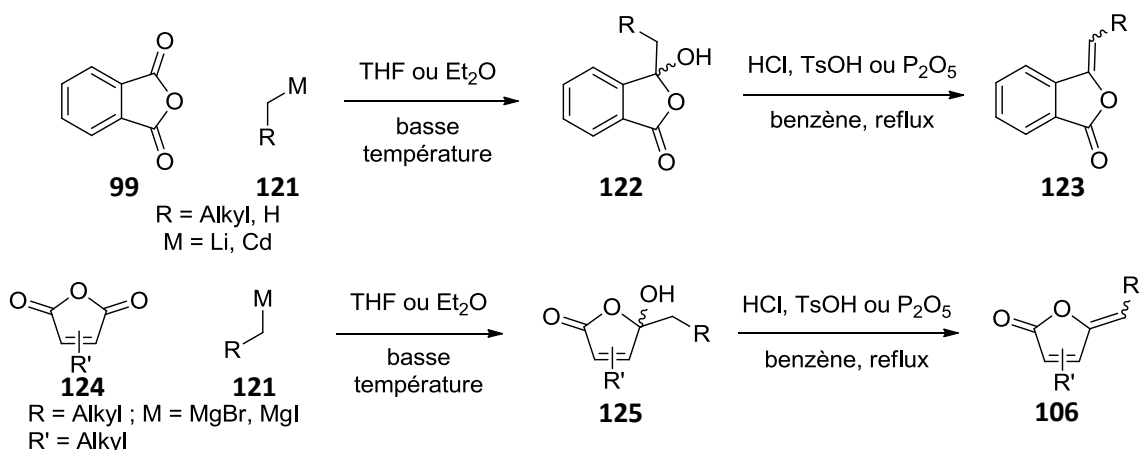
L'emploi d'une réaction de type Horner-Wadsworth-Emmons permet la formation de 3-alkylidènephthalides à partir d'une lactone portant un groupement phosphonate (Schéma 37).<sup>98</sup>



**Schéma 37 : Formation d'alkylidènephthalide par réaction de Horner-Wadsworth-Emmons**

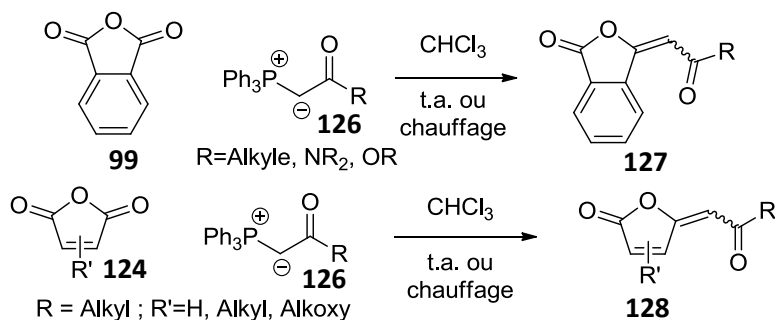
### 3. Synthèses d'esters d'énol exocycliques à partir d'anhydrides

Nous allons à présent détailler les transformations qui permettent l'obtention de divers esters d'énols directement à partir de la fonction anhydride. Outre les condensations mentionnées dans la partie précédente (Schéma 28 et Schéma 29), l'emploi de réactifs organométalliques comme les organolithiens<sup>99</sup> ou les organocadmiens<sup>100</sup> permettent l'accès aux 3-allylidène-phtalides en deux étapes. L'emploi de réactifs de type Grignard permet la formation d'allylidènebuténolides et a notamment été appliqué à la synthèse des Fimbroliodes (Schéma 38).<sup>101</sup>



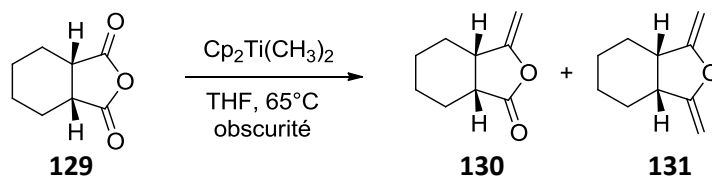
**Schéma 38 : Oléfination d'anhydride en deux étapes par emploi d'un organométallique**

L'oléfination de type Wittig permet de réaliser la transformation de la fonction anhydride en ester d'énol dans le cas des dérivés d'anhydrides phtalique<sup>67f,102</sup> et maléïque<sup>101b,103</sup> mais uniquement par emploi d'ylures stabilisés (Schéma 39).



**Schéma 39 : Oléfination d'anhydride par une réaction de Wittig avec un ylure stabilisé**

L'oléfination de la fonction anhydride par l'emploi du réactif de Petasis est également décrite<sup>104</sup> mais limitée à la formation d'un méthylène et accompagnée de la réaction de di-oléfination (Schéma 40).



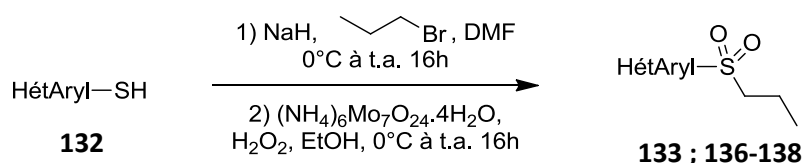
**Schéma 40 : Oléfination d'anhydride par emploi du réactif de Petasis**

Pour résumer, les méthodes existantes pour réaliser l'oléfination des anhydrides sont limitées aux nucléophiles stabilisés (condensations, Wittig, HWE) ou aux nucléophiles portant des chaînes alkyles simples (Grignard et autres organométalliques). Les sélectivités *E/Z* observées sont faibles à modérées, une sélectivité *Z* est généralement observée par emploi des réactions de condensation. Dans la plupart des cas l'oléfination n'est compatible qu'avec des anhydrides insaturés, dérivés de l'anhydride phtalique ou maléïque.

Notre but est d'étendre la réaction de Julia modifiée aux anhydrides pour accéder à divers esters d'énol exo-cycliques. Nous souhaitons proposer une méthode qui tolère de nombreuses fonctionnalités sur les deux partenaires de la réaction, et qui ne soit pas limitée à certains nucléophiles stabilisés. Nous souhaitons également que notre méthodologie soit compatible avec les anhydrides insaturés et saturés. Enfin, notre méthode doit être fortement stéréosélective en termes d'isomérisation *E/Z* et si possible cette sélectivité devra être contrôlable par les conditions de la réaction ou la nature du substrat.

## II. Optimisation des conditions

Nous débutons l'étude de la transformation d'anhydrides en ester d'énol exo-cycliques par la recherche des conditions optimales pour cette réaction. Nous avons choisi l'anhydride phtalique comme substrat pour l'optimisation des conditions (commercial, UV visible, pas de proton en position  $\alpha$  du carbonyle). Quatre sulfones portant une chaîne propyle et des groupes aromatiques différents ont été synthétisés à partir des mercapto-hétéroaryles correspondants, inodores et commerciaux, en deux étapes par *S*-alkylation et oxydation (Schéma 41).<sup>105,106</sup>



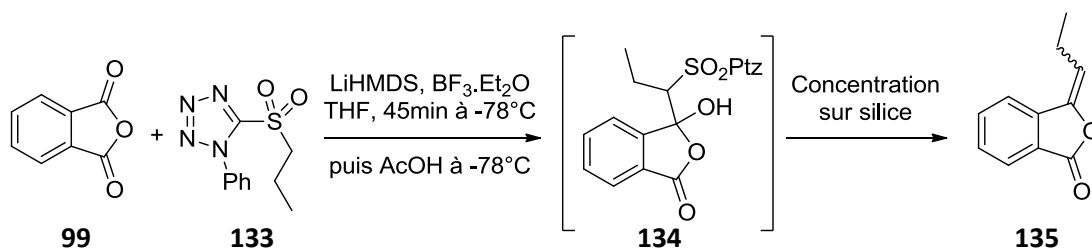
**133** : HétAryl = Ptz; 70%  
**136** : = Btz; 68% (ref. 105)  
**137** : = Pyr; 73% (ref. 106)  
**138** : = Pyrimidinyl; 22%

**Schéma 41 : Synthèse de sulfones portant différents hétéroaryles**

Les précédentes études au sein de l'équipe ont montré que l'étape d'addition de la sulfone sur le dérivé carbonyle doit être réalisée à  $-78^\circ\text{C}$  dans le THF en présence d'un excès d'acide de Lewis, le  $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ , et d'un excès d'une base forte, le LiHMDS, en condition dites de Barbier : le nucléophile et l'électrophile sont mélangés en solution puis traités par l'acide de Lewis et la base.<sup>9b,9d,9e</sup>

Dans la procédure initialement développée par notre équipe, la réaction de Julia modifiée est réalisée en 2 étapes : l'étape qui suit l'addition, le réarrangement de Smiles, est effectué en milieu basique par l'action du DBU à température ambiante. Dans le cas des anhydrides cette procédure donne seulement des traces du produit souhaité. Nous avons découvert que dans ce cas le réarrangement de Smiles peut être réalisé par concentration sur silice après un traitement à l'acide acétique à basse température. Cette méthode permet notamment d'éviter le traitement aqueux.

Ces conditions ont été appliquées à la réaction entre la sulfone **133** et l'anhydride phtalique **99** en variant le nombre d'équivalent de chaque partenaire (Tableau 8).

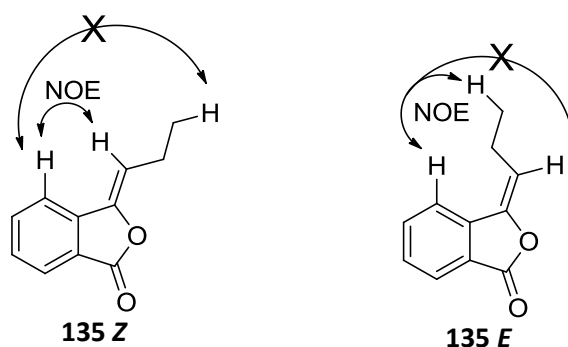


Entrée	Anhydride (éq.)	Sulfone (éq.)	BF <sub>3</sub> .Et <sub>2</sub> O (éq.)	LiHMDS (éq.)	Rendement (%)
1	2	1	2	2	90
2	1.2	1	2	2	85
3	1	1	2	2	83
4	1	1.2	2	2	78
5	1	1.5	2	2	71
6	1.2	1	0	2	64
7	1.2	1	2	1	7

**Tableau 8 : Optimisation des conditions**

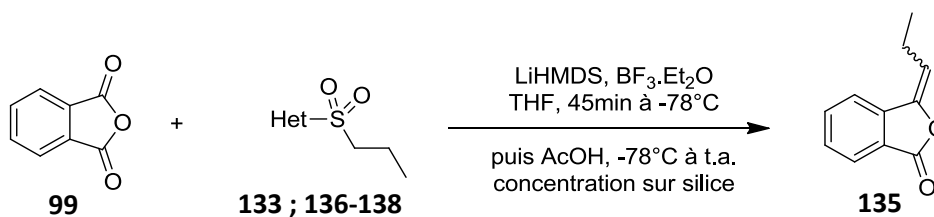
En faisant varier les ratios de chaque partenaire il semble qu'un excès d'anhydride donne de meilleurs rendements, l'excès de sulfone donne des rendements plus faibles et mène à des problèmes de purification (entrées 1 et 2 contre 4 et 5). En l'absence d'acide de Lewis la transformation se produit mais le rendement est plus faible (entrée 6). Bien que les groupements carbonyles d'un anhydride soient considérés comme suffisamment électrophiles la présence d'un acide de Lewis comme agent activant donne un meilleur résultat. En diminuant le nombre d'équivalent de base le rendement chute considérablement, il semblerait qu'un deuxième équivalent de LiHMDS soit nécessaire pour obtenir un bon résultat (entrée 7). Dans chaque cas un ratio *E/Z* 90:10 est observé.

Le ratio 1:1 anhydride/sulfone donne aussi un bon rendement (entrée 3), nous avons ainsi choisi les conditions de l'entrée 2 pour la suite de l'étude comme compromis afin d'obtenir un meilleur rendement tout en minimisant l'excès d'anhydride. Dans ce cas le rendement obtenu est de 85% et la sélectivité *E/Z* observée est de 90:10. Les isomères *E* et *Z* sont partiellement séparables et ont été attribués par expériences NOE (Figure 6).



**Figure 6 : Effets NOE étudiés sur les composés 135 Z et 135 E**

La nature du groupement hétéroaryle porté par la sulfone peut avoir une influence sur le rendement ainsi que sur la sélectivité *E/Z* de la transformation. L'étude de l'influence du groupement hétéroaryle porté par la sulfone est décrite ci-dessous (Tableau 9).



Entrée	Het	Rendement (%) (ratio E/Z)	Entrée	Het	Rendement (ratio E/Z) (%)
1		85 (90 :10)	3		40* (75 :25)
2		70 (60 :40)	4		52 (75 :25)

\*2<sup>ème</sup> étape : chauffage micro-ondes (toluène, 2h, 140°C).

**Tableau 9 : Influence du groupe hétéroaryle**

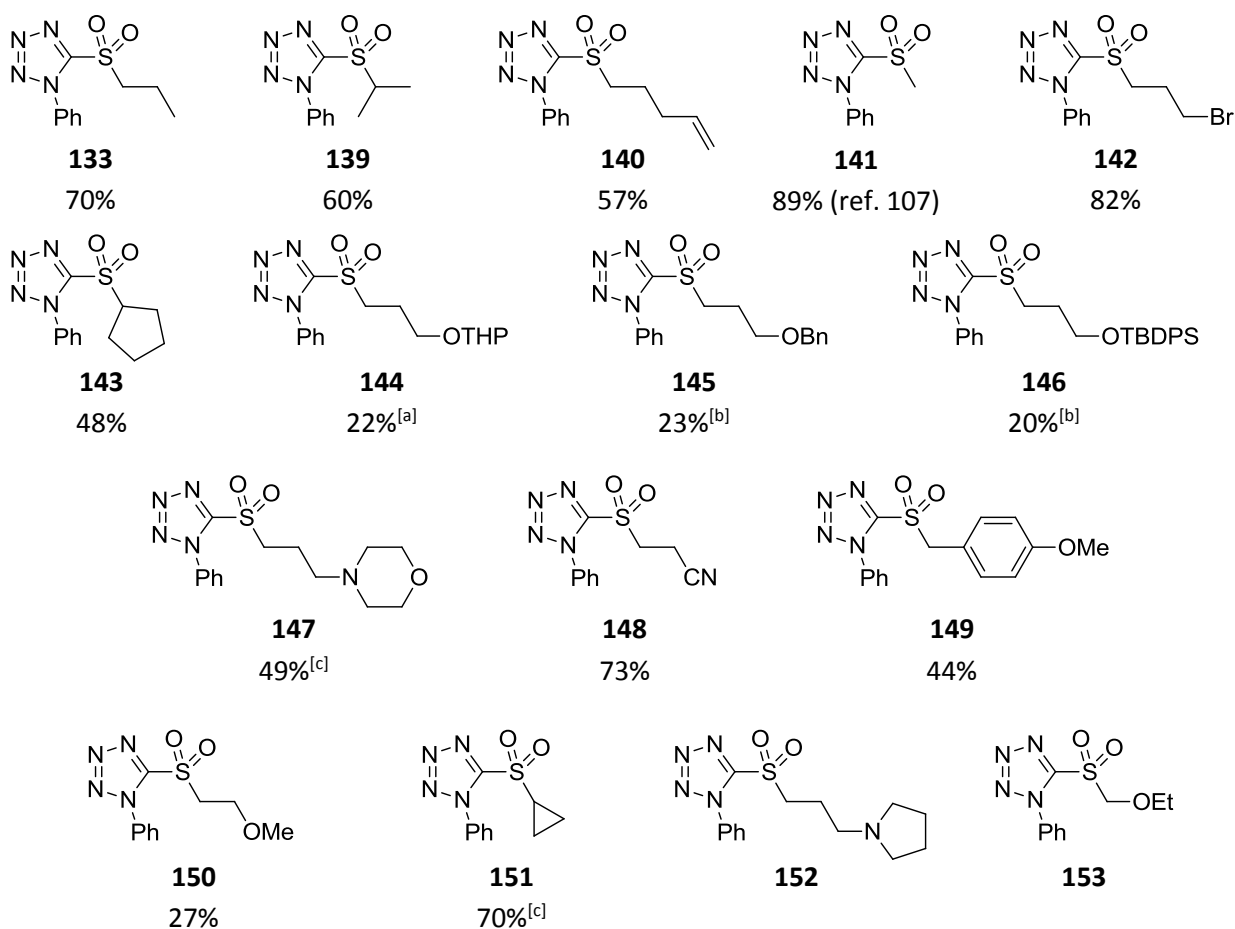
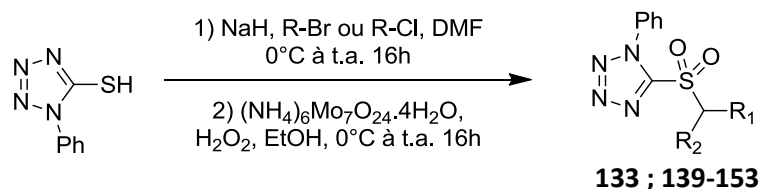
Le réarrangement de Smiles par concentration sur silice est plus difficile avec la Btz-sulfone et nécessite de chauffer la solution (entrée 2). Pour la Pyr-sulfone, des conditions de chauffage sous irradiations microondes déjà précédentes permettent d'effectuer la transformation (entrée 3).<sup>9b</sup> Aucune amélioration du rendement ou inversion de la sélectivité n'est observée, seulement une dégradation du ratio *E/Z* par emploi de groupes hétéroaryles autre que Ptz (entrées 1, 2, 3 et 4).



### III. Etendue et limites de la réaction

#### 1. Variation du partenaire sulfone

Pour la suite de l'étude, diverses Ptz-sulfones portant des chaînes possédant différents groupes fonctionnels ont été synthétisées (Schéma 42).



[a] perte du THP lors de l'oxydation [b] en 3 étapes à partir du 3-chloro-1-propanol [c] à partir de **142**

#### Schéma 42 : Synthèse des sulfones

Les Ptz-sulfones portant des chaînes alkyles (**133**, **139**, **141**,<sup>107</sup> **143**) et celles portant les fonctionnalités de type alcène (**140**), bromure (**142**), acétal (**144**), éther (**145** et **150**), éther silylé (**146**) nitrile (**148**) para-méthoxybenzyle (**149**) sont obtenues avec des rendements satisfaisants à partir des dérivés chlorés ou bromés correspondants. La synthèse peut être effectuée sur des grandes quantités si nécessaire et les produits utilisés sont peu coûteux.

Dans le cas des sulfones **144** et **146** l'alcool est déprotégé lors de l'étape d'oxydation, ceci est dû à l'acidité de la solution aqueuse d'eau oxygénée, il faut donc réintroduire le groupe protecteur après l'oxydation du soufre. Dans ces deux cas on peut également réaliser la S-alkylation sur le 3-chloro-1-propanol et protéger après l'oxydation. Les sulfones **147** et **152** portant une amine tertiaire ne peuvent pas être obtenues directement à partir du dérivé chloré correspondant, il semblerait que l'étape d'oxydation ne soit pas compatible avec la fonction amine, peut-être à cause de la formation des *N*-oxydes correspondants. La sulfone **147** qui porte un motif morpholine a quand même pu être obtenue via *N*-alkylation de la sulfone bromée **142**. La sulfone **153** s'est avérée instable et n'a donc pas pu être isolée. La sulfone **151** ne peut pas être formée directement par alkylation du chlorocyclopropane mais est formée par déprotonation de la sulfone bromée **142** puis substitution nucléophile intramoléculaire (il est également possible de former la sulfone **151** *in-situ* par cette méthode).

Avec ces sulfones fonctionnalisées en main, nous pouvons étudier la tolérance aux groupes fonctionnels de notre méthodologie en utilisant les conditions expérimentales précédemment énoncées (entrée 2, Tableau 8). L'ensemble de ces sulfones a été engagé en réaction de Julia modifiée sur l'anhydride phtalique pour former les phtalides correspondants (Schéma 43).

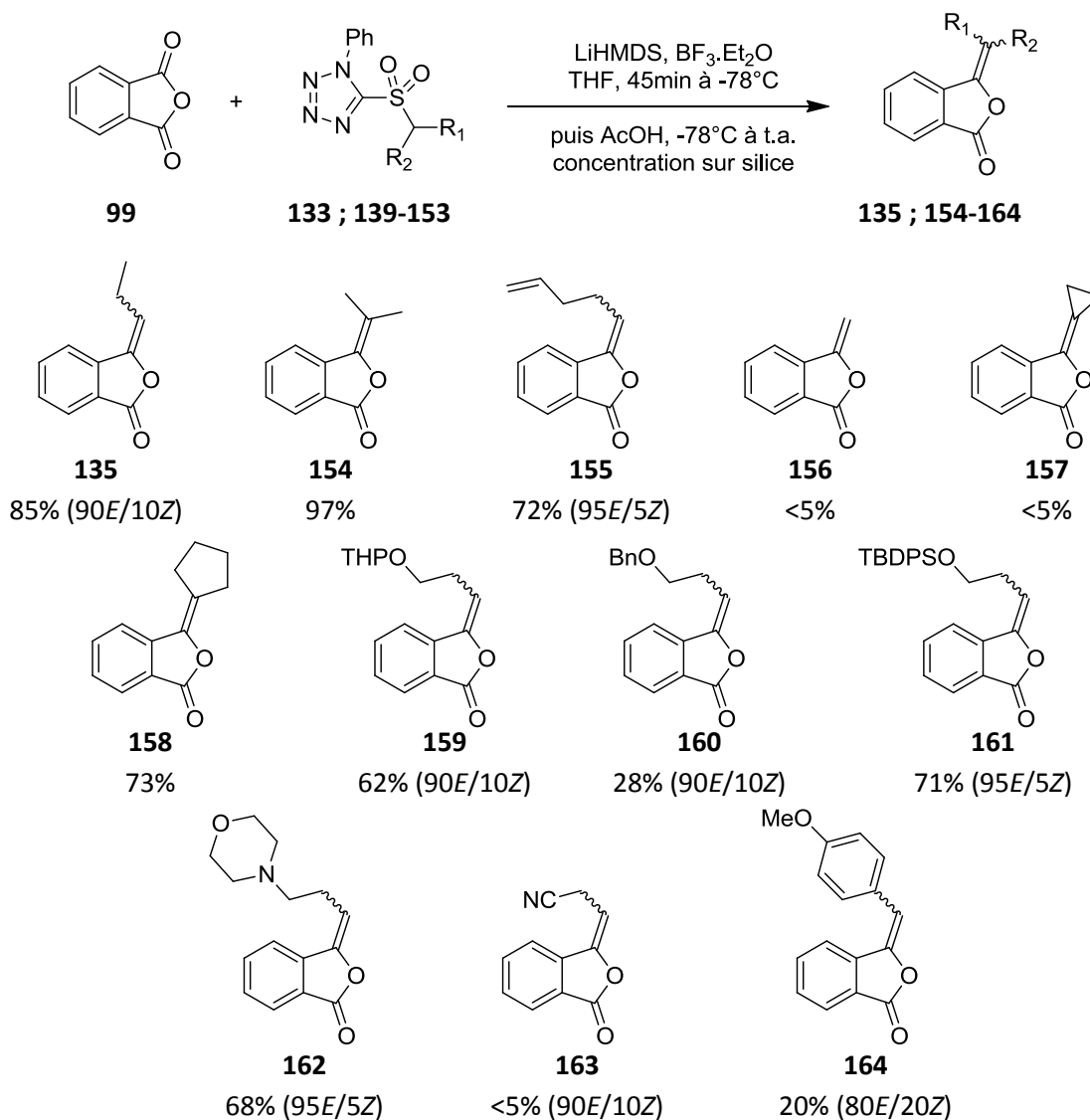
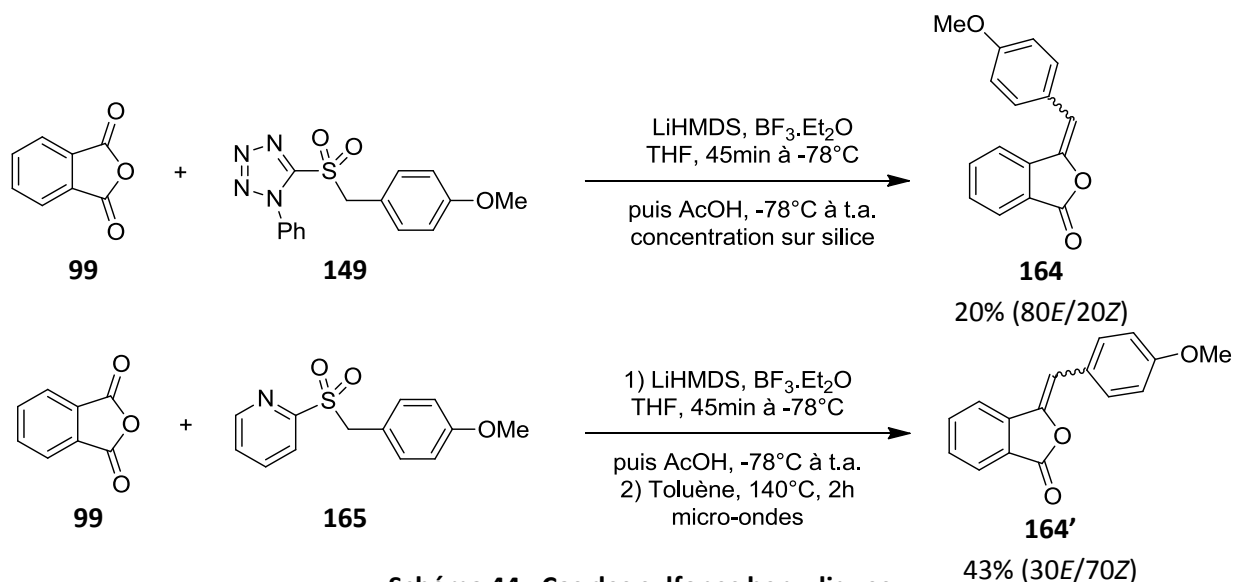


Schéma 43 : Variation du partenaire sulfone

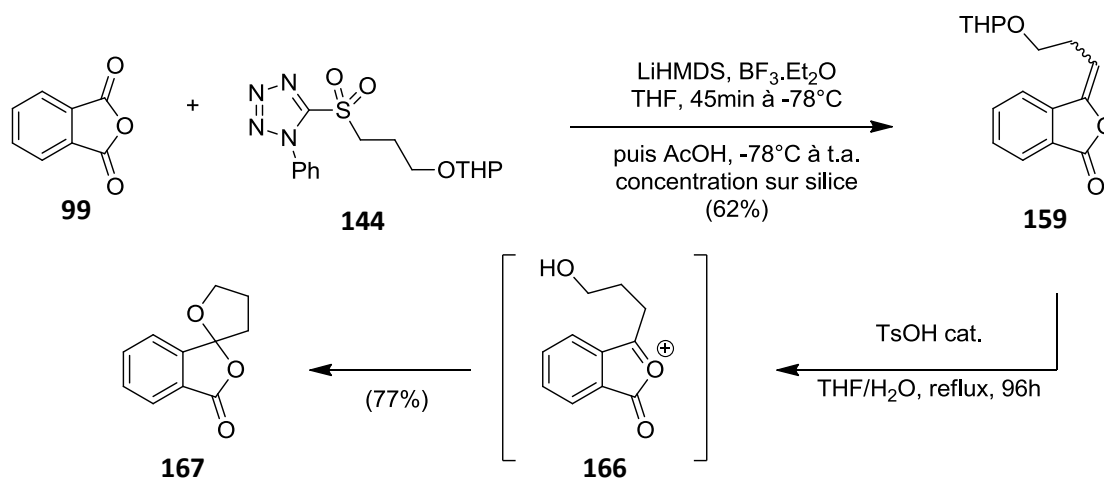
Les esters d'énol exocycliques qui porte des alkyles **135**, **154** et **158** sont obtenus avec de bons rendements. La réaction tolère également la présence d'un alcène terminal permettant l'accès au composé **155**. Le méthylène **156** a été obtenu en petite quantité, la stabilité du composé sur silice est remise en cause dans ce cas. Le cyclopropyle **157** est isolé en petite quantité également, il a été obtenu par formation *in-situ* de la sulfone **153** via déprotonation de la sulfone bromée **142**. Pour les phtalides qui portent un alcool protégé, les composés **159** et **161** sont obtenus avec un bon rendement. L'éther de benzyle **160** s'est avéré difficile à purifier, le faible rendement obtenu dans ce cas reflète le nombre de purifications successives nécessaires à l'obtention du composé avec une pureté acceptable. La réaction tolère le motif morpholine et donc la présence d'une amine tertiaire ce qui permet l'accès au composé **162** avec un bon rendement. Pour la formation du dérivé **133** le faible rendement peut être expliqué par la présence du groupement nitrile qui peut jouer le rôle d'électrophile ou d'acide dans des réactions compétitives.

Ensuite, nous avons étudié le cas de la sulfone **149** qualifiée de semi-stabilisée (portant un groupement benzyle). Dans le cadre d'une autre étude au sein du laboratoire, aucune réactivité entre les Btz-sulfones semi-stabilisées et les lactones n'avait été observée (résultats non publiés). Dans le cas des anhydrides, le composé **164** a été obtenu avec un rendement modéré (Schéma 44). Ce résultat inattendu nous a poussés à explorer davantage ce cas.

Dans une précédente étude notre équipe a montré que dans le cas de sulfones moins réactives, comme les alpha-difluoro sulfones, l'emploi du noyau pyridine comme groupement hétéroaryle est nécessaire et permet d'effectuer la transformation.<sup>9b</sup> Cette observation a été confirmée dans le cas des anhydrides, où l'emploi de la pyridinyl sulfone **135** permet d'augmenter le rendement (on remarque également que, dans ce cas, la sélectivité *E/Z* est inversée) (Schéma 44).



Précédemment, nous avons vu que la réaction entre la sulfone **144** portant un alcool protégé par un éther de tétrahydropyrane (THP) et l'anhydride phtalique **99** donne le composé **159** avec un bon rendement (Schéma 43). Une quantité catalytique d'acide para-toluène sulfonique permet la déprotection du groupement THP et la cyclisation intramoléculaire pour former le spirocétal **167** avec 77% de rendement (Schéma 45).

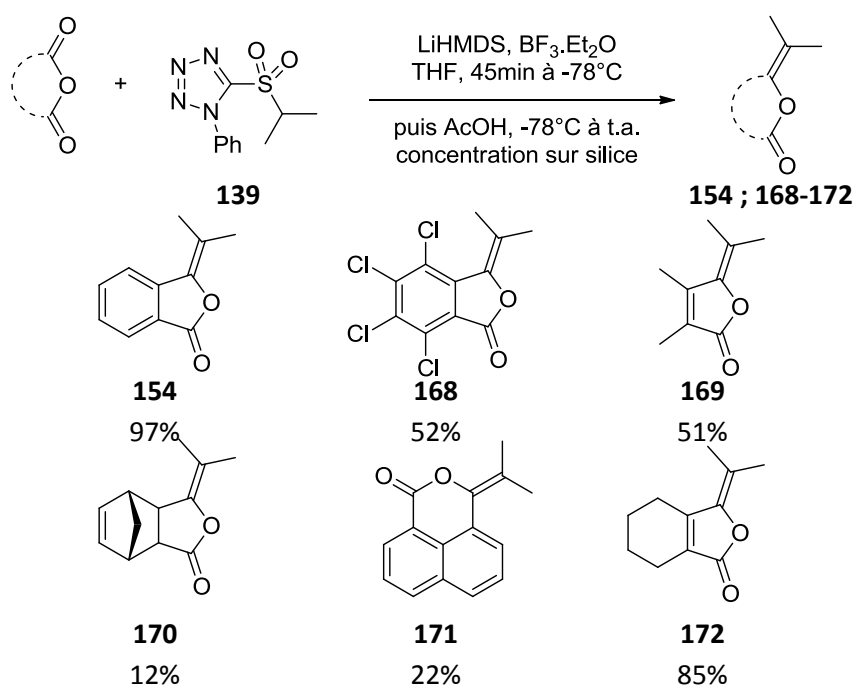


**Schéma 45 : Formation d'un dérivé spirocétales**

Par comparaison avec les spirocétales sur les exoglycols qui s'effectuent souvent à température ambiante en 16h,<sup>108</sup> la cyclisation dans ce cas est bien plus difficile et nécessite de chauffer en présence d'acide para-toluènesulfonique au reflux du mélange THF/H<sub>2</sub>O pendant 4 jours afin d'obtenir le composé souhaité avec un bon rendement. Dans le dichlorométhane à température ambiante en présence d'acide para-toluènesulfonique le composé **159** donne le produit désiré à hauteur de 8% seulement (32% d'un mélange de produit de départ **159** et produit déprotégé sont retrouvés).

## 2. Variation du partenaire anhydride

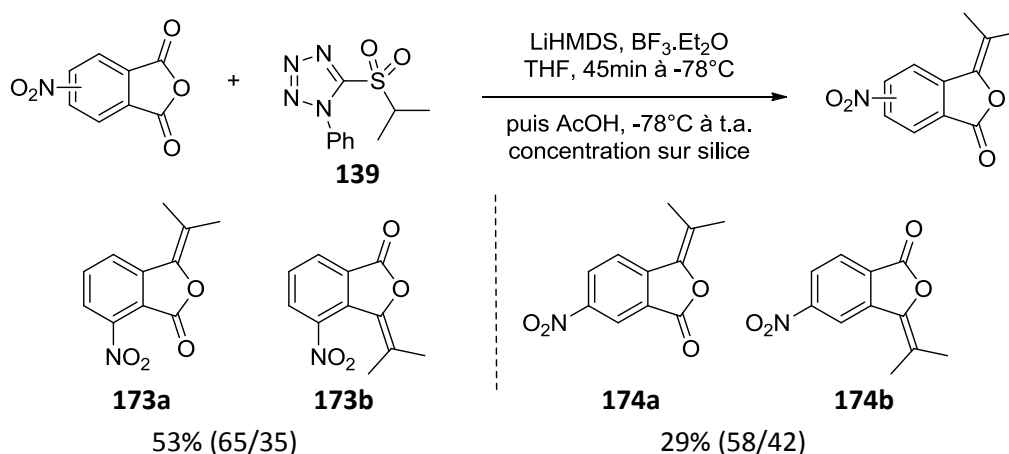
Pour compléter l'étude de cette transformation nous avons fait varier le partenaire anhydride (Schéma 46). Dans ce cas nous avons sélectionné la phényltétrazolyl sulfone **109** portant un groupement isopropyle comme substrat car elle permet de s'affranchir de l'isomérisation *E/Z* sur le produit final et permet de réaliser la transformation avec un très bon rendement de 97% dans le cas de l'anhydride phtalique.



**Schéma 46 : Variation du partenaire anhydride**

Les esters d'énol **154**, **168**, **169** et **172** sont obtenus avec de bons rendements à partir des anhydrides correspondants, particulièrement en vue de l'encombrement stérique considérable des produits. L'oléfination de l'anhydride norbornène, menant au composé **170**, a pu être réalisée avec un rendement de 12%. Ce résultat montre que la réaction est compatible avec un anhydride saturé, qui est un cas qui semble bien moins favorable que l'on ne retrouve pas dans la littérature. Ce résultat est encourageant, et pourrait permettre d'étendre cette réaction d'oléfination à d'autres anhydrides saturés. Cependant les essais sur les anhydrides maléïque, succinique et glutarique n'ont pas donné le produit désiré. La possibilité d'addition de Michael ou encore la présence de protons acides semblent constituer des limites à notre méthodologie.

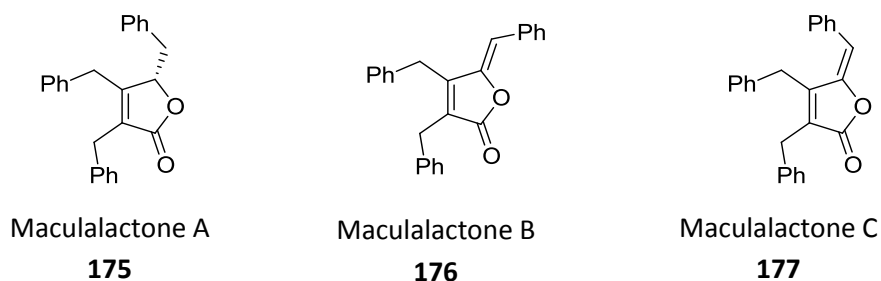
Dans le but d'évaluer la régiosélectivité de cette transformation, la réaction de Julia modifiée a été appliquée à deux dérivés de l'anhydride phtalique portant un groupement nitro en position 3 ou 4 (Schéma 47). Dans les deux cas le composé majoritaire résulte de l'attaque de la sulfone sur le carbonyle le moins encombré. Toutefois, la régiosélectivité n'étant pas très bonne, l'étude n'a pas été poussée plus loin.



**Schéma 47 : Etude de la régiosélectivité**

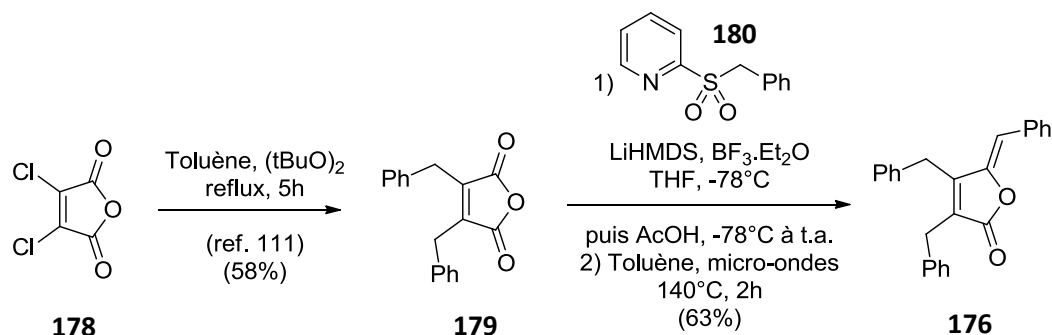
### 3. Application à la synthèse de la Maculactone B

Nous avons ensuite étudié l'application de notre méthodologie à la synthèse de la molécule naturelle **146**, la Maculactone B. Cette petite molécule provient de la cyanobactérie *Kyrtuthrix maculans* et appartient à une famille de molécules possédant un squelette de butyrolactone tribenzylé qui possède une activité d'inhibition de biofilms dans les milieux marins (Figure 7).<sup>109,110</sup>



**Figure 7 : Maculactones A, B et C**

La synthèse de cette molécule naturelle par application de notre méthodologie de Julia modifiée étendue aux anhydrides est décrite ci-dessous (Schéma 48).



**Schéma 48 : Synthèse en deux étapes de la Maculactone B**

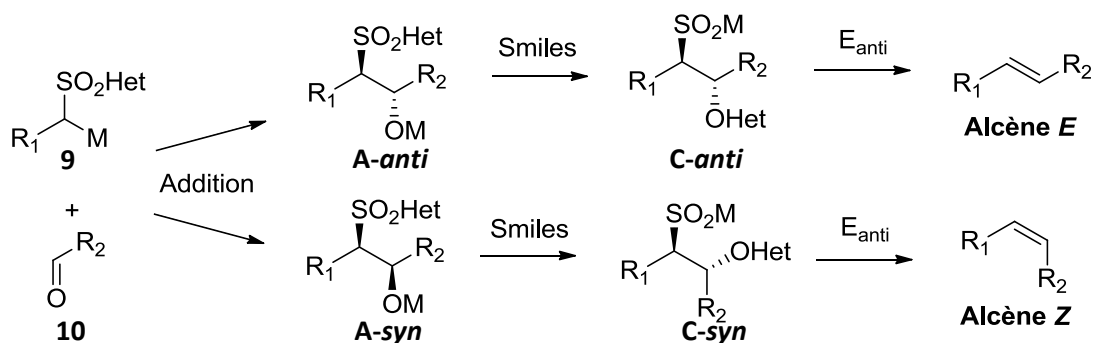
En partant de l'anhydride dichloromaléique commercial **178**, une alkylation radicalaire par le toluène permet l'obtention de l'anhydride souhaité **179**.<sup>111</sup> Ensuite, la réaction de Julia modifiée sur les anhydrides permet la formation de la Maculactone B **176** avec un rendement de 63%. Comme vu précédemment (Schéma 44), l'emploi d'une Pyr-sulfone est nécessaire pour obtenir un bon rendement, et dans ce cas une sélectivité Z totale. Ainsi la Maculactone B a été synthétisée en deux étapes avec un rendement global de 37%. Cette route est très intéressante en termes de nombre d'étapes et de rendement global comparée aux autres routes décrites dans la littérature.<sup>112</sup>

#### IV. Interprétation mécanistique des sélectivités observées pour la réaction de Julia modifiée sur les dérivés d'acides carboxyliques

Dans cette partie nous allons proposer une interprétation mécanistique afin d'expliquer chacune des sélectivités obtenues lors du développement de la réaction de Julia modifiée sur les dérivés d'acides. Nous allons revenir sur les sélectivités obtenues lors des précédents travaux sur les lactones et les lactames, et finirons par nous intéresser aux sélectivités obtenues lors de l'étude sur les anhydrides. Il s'agit ici d'une rationale mécanistique qui tend à expliquer les résultats obtenus, et éventuellement prédire des résultats futurs, mais il ne s'agit en aucun cas de résultats découlant d'une étude physico-organique.

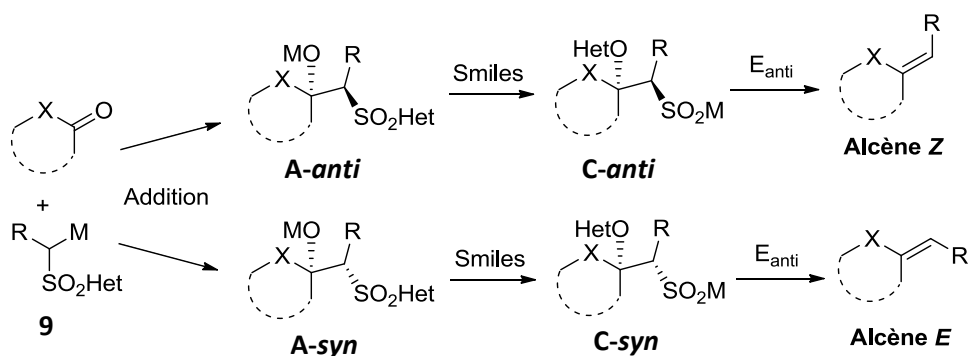
##### 1. Introduction

Quelques points importants sont à préciser avant de débiter l'interprétation mécanistique, pour plus de clarté. Dans la réaction de Julia modifiée, on parle de produit d'addition *syn* et *anti*. Ils sont définis de la manière suivante : on place les chaînes alkyles R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> en zigzag et on observe la position relative *syn* ou *anti* des substituants -O<sup>-</sup> et -SO<sub>2</sub>Het. Dans le cas des réactions de Julia modifiée sur les dérivés aldéhydes et cétones l'adduit *anti* mène à l'alcène *E* et l'adduit *syn* mène à l'alcène *Z* par réarrangement de Smiles suivie d'une élimination de type antipériplanaire (E<sub>anti</sub>) (Schéma 49).



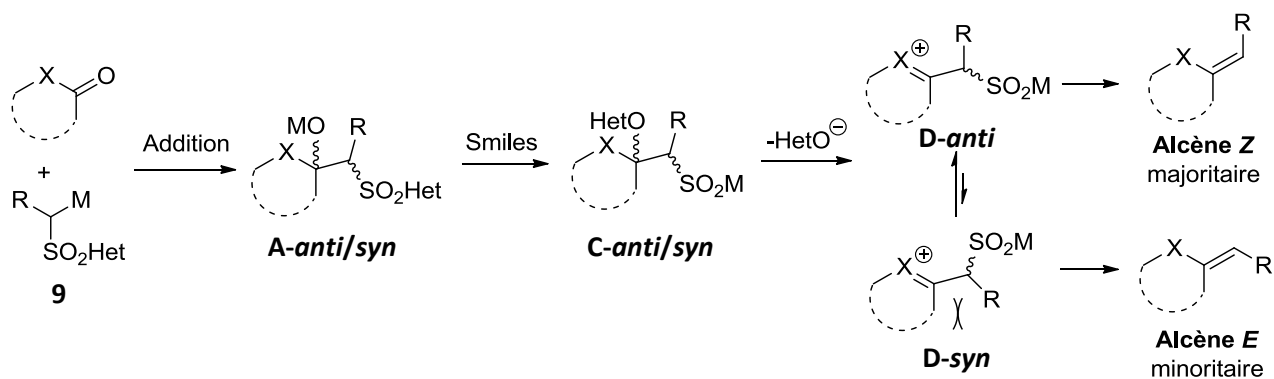
**Schéma 49 : Définition des adduits *anti* et *syn* et spécificité de la réaction**

Dans le cas de la réaction de Julia modifiée sur les dérivés d'acides, on définit les composé *syn* et *anti* de la même façon : on place les chaînes alkyles en zigzag, considérées comme les groupements les plus gros, et on observe la position relative des groupements  $-O^-$  et  $-SO_2Het$ . Mais dans ce cas l'adduit *anti* mène à l'alcène *Z* et l'adduit *syn* mène à l'alcène *E* (Schéma 50). En effet les alcènes *E* et *Z* sont « inversés » en terme de nomenclature Cahn-Ingold-Prelog par rapport au cas précédent car la masse atomique de l'hétéroatome *X* est supérieure à celle de l'atome de carbone, mais l'alcène *Z* est bien l'alcène le plus stable si l'on considère que les groupements les plus encombrants sont les chaînes alkyles.



**Schéma 50 : Julia modifiée sur les dérivés d'acides : définition des adduits *anti* et *syn***

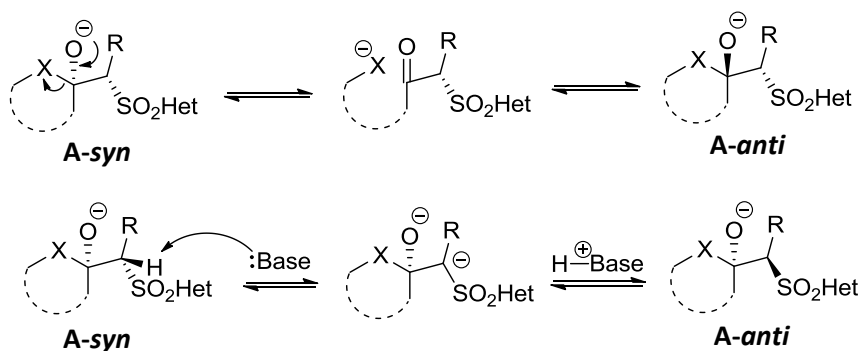
Dans les cas de réaction de Julia modifiée sur les dérivés d'acides, on s'attend a priori à ce que la sélectivité observée soit systématiquement déterminée par l'étape d'élimination par le passage par un carbocation. En effet la présence d'un hétéroatome devrait stabiliser fortement le carbocation et favoriser le passage par cette voie. Ainsi on s'attendrait à la formation majoritaire de l'alcène *Z*, le plus stable, dans tous les cas (Schéma 51).



**Schéma 51 : Stabilisation du carbocation zwitterionique par les dérivés d'acides**

Expérimentalement les ratios *E/Z* sont variables, et le stéréoisomère majoritairement obtenu varie également. Cette observation est en désaccord avec le passage par un carbocation comme rationalisation généralisable à tous les cas de réaction de Julia modifiée sur les dérivés d'acides. Cette considération est en accord avec le constat de Robiette et Pospisil dans leurs travaux.<sup>113</sup> La forte sélectivité *E* observée dans le cas d'aldéhydes insaturés est dû à un phénomène beaucoup plus particulier de stéréoconvergence par stabilisation entre groupements aromatiques. Il apparaît alors que la rationalisation des sélectivités observées n'est pas évidente ou triviale, et nécessite un approfondissement.

Il est important de préciser que dans le cas de la réaction de Julia modifiée sur les dérivés d'acides, nous avons observé expérimentalement et confirmé par des calculs DFT que la réaction de rétroaddition en présence de DBU est irréversible : quand elle se produit les composés de départ sont retrouvés. Ainsi l'équilibre entre les composés *syn* et *anti* ne peut pas avoir lieu en passant par les produits de départ. Pour expliquer certains de nos résultats, nous proposons deux mécanismes d'inter-conversion des composés *syn* et *anti* : par équilibre au niveau de l'hémiacétal déprotonné ou hémiaminal déprotonné, ou bien par épimérisation directe en alpha de la sulfone par l'action d'une base (Schéma 52). L'hypothèse de l'épimérisation directe a été proposée dans d'autres cas d'addition sur des dérivés carbonylés, pour expliquer certaines sélectivités observées en réaction d'aldolisation par exemple.<sup>114</sup>

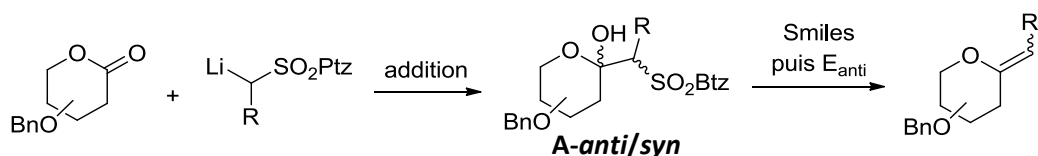


**Schéma 52 : Proposition de mécanismes d'inter-conversion des adduits *anti* et *syn***

## 2. Sélectivités de la réaction de Julia modifiée sur les lactones

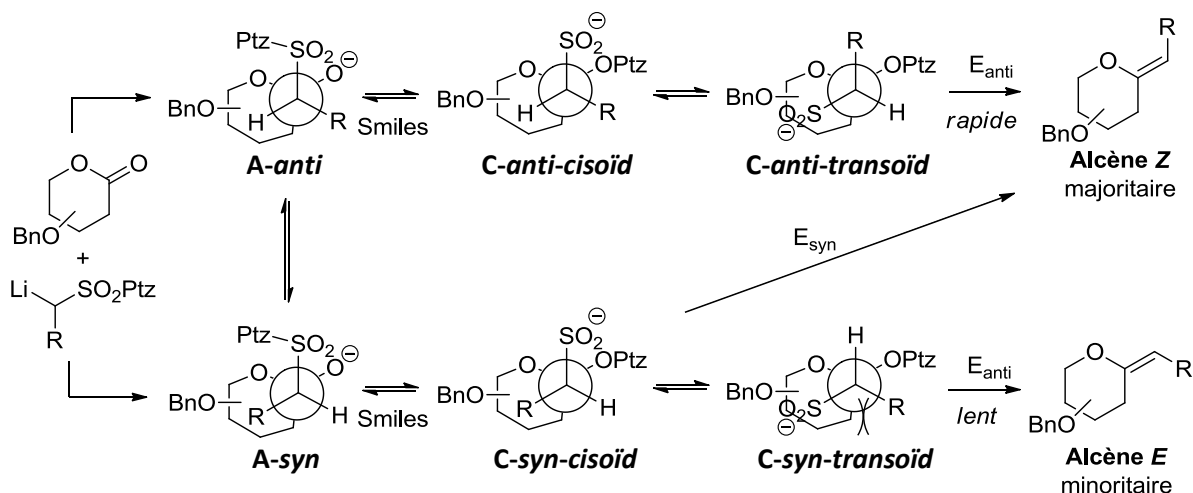
Dans le cas de la réaction de Julia modifiée sur les lactones étudiée par Benjamin Bourdon (Tableau 7, Chapitre 1) l'emploi de Btz-sulfones mène à un mélange d'isomères *E* et *Z*. Dans ce cas l'addition non stéréosélective comme étape limitante de la cinétique suivie par le réarrangement de Smiles et l'élimination stéréospécifique *anti* peut expliquer la sélectivité observée (Schéma 53).





**Schéma 53 : Lactones et Btz-sulfones : addition non stéréosélective limitante de la cinétique**

Par emploi de Ptz-sulfone, la réaction de Julia modifiée permet la formation des exoglycals avec une bonne sélectivité *Z*, voire excellente dans le cas des glyconolactones 2-désoxy (Tableau 7, Chapitre 1). Dans le cas des Ptz-sulfones le réarrangement de Smiles est rapide en conditions basiques, ceci est dû à la forte électrophilie du carbone ipso.<sup>28</sup> Ainsi nous proposons que l'étape d'élimination antipériplanaire ( $E_{anti}$ ) du groupement  $-OPTz$  et de  $SO_2$  limite la cinétique. Les adduits d'addition *syn* et *anti* sont formés et le réarrangement de Smiles se produit, mais la présence d'une interaction gauche défavorise l'élimination sur le composé *syn*. Ainsi, s'il existe des équilibres rapides entre tous les intermédiaires réactionnels, la formation de l'alcène *Z* est favorisée (Schéma 54). L'effet de stéréoconvergence décrit par Robiette et Pospisil peut également expliquer la sélectivité observée ici, avec encore l'étape d'élimination déterminante de la sélectivité. Dans ce cas le composé **C-anti-transoïd** mène à l'alcène *Z* par élimination anti, et le composé **C-syn-cisoïd** peut subir une réaction d'élimination synpériplanaire préférentiellement à l'élimination anti, et mener à l'alcène *Z* également.



**Schéma 54 : Lactones et Ptz-sulfones : Elimination limitante de la cinétique**

Dans le cas des Pyr-sulfones une sélectivité *E* est observée. Dans ce cas c'est le réarrangement de Smiles qui limiterait la cinétique. Les adduits d'addition *anti* et *syn* sont formés et le réarrangement de Smiles est plus lent pour le composé *anti* à cause d'interaction gauche entre les chaînes alkyles. L'existence d'un équilibre entre les composés *syn* et *anti* permet alors l'obtention majoritaire de l'isomère *E*, qui est a priori l'isomère le moins stable. Cette interprétation est notamment en accord avec l'amélioration de la sélectivité quand le centre  $C_2$  est substitué, en effet l'encombrement stérique au niveau du composé *anti* est alors supérieur par rapport au dérivé non substitué en  $C_2$  ce qui a pour effet d'augmenter la sélectivité (Schéma 55).

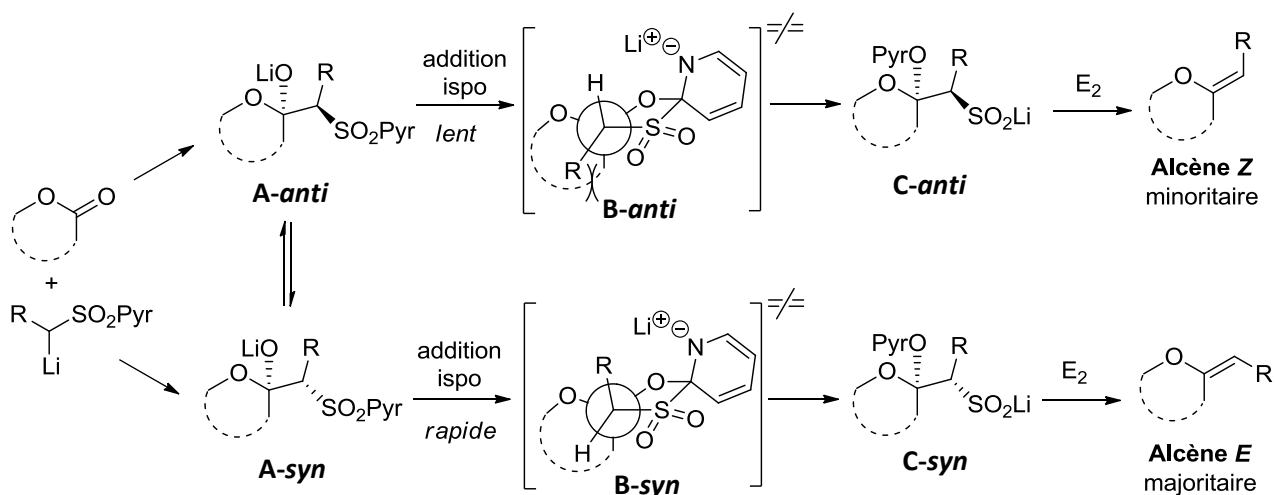


Schéma 55 : Lactones et Pyr-sulfones : Smiles limitant de la cinétique

Dans le cas de la formation des exoglycals fluorés, les sélectivités sont modérées et l'alcène majoritaire varie. L'addition non stéréosélective de la Btz-sulfone comme étape limitante de la cinétique peut expliquer les sélectivités observées. Une explication plausible pour les cas où l'isomère majoritaire est l'alcène Z est le réarrangement de Smiles comme étape limitante de la cinétique avec cette fois répulsion des paires non liantes des atomes d'oxygène et de fluor (Schéma 56). Quand la réaction est réalisée avec des Pyr-sulfones, seuls les intermédiaires  $\beta$ -hydroxysulfones sont obtenus. Ceci est cohérent avec une énergie d'activation élevée pour le réarrangement de Smiles dans le cas de ces substrats.

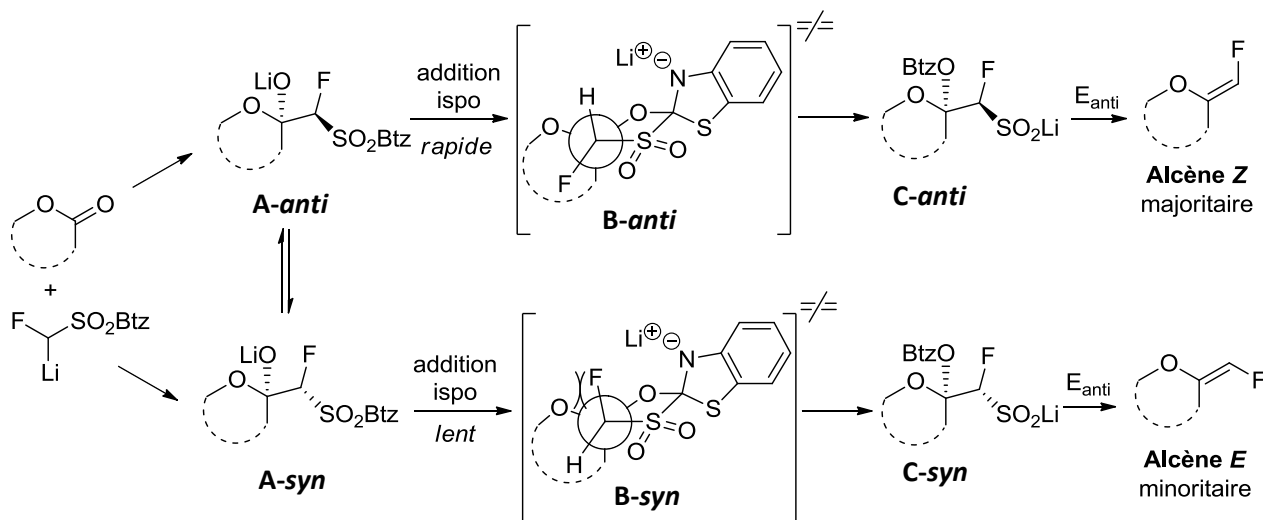


Schéma 56 : Lactones et Btz-sulfones fluorées : Smiles limitant de la cinétique

### 3. Sélectivité de la réaction de Julia modifiée sur les lactames

Dans le cas de l'oléfination de Julia modifiée sur les lactames Boc-protégés, une forte sélectivité *E* est observée. Expérimentalement la sélectivité est fortement altérée par modification de la vitesse d'addition de la base lors de l'étape d'addition. Ce lien entre la sélectivité et l'étape d'addition suggère un modèle d'addition stéréosélective comme étape déterminante de la sélectivité. Nous avons vu dans le chapitre précédent que dans le cas des Ptz-sulfones, un état de transition fermé avec le lithium comme cation favorise la formation de l'adduit *syn* (Chapitre 1, partie 1.2.). Ici dans le cas des lactames la présence d'un excès d'acide de Lewis avec le lithium comme cation nous suggère un état de transition fermé, qui

favoriserai la formation de l'adduit *syn* et donc de l'alcène *E* (Schéma 57). L'état de transition fermé avec la présence d'un acide de Lewis monovalent sur l'électrophile est inspiré d'une proposition faite dans le cadre d'une étude de la réaction d'aldolisation de type Mukayama, en état de transition fermé.<sup>115</sup>

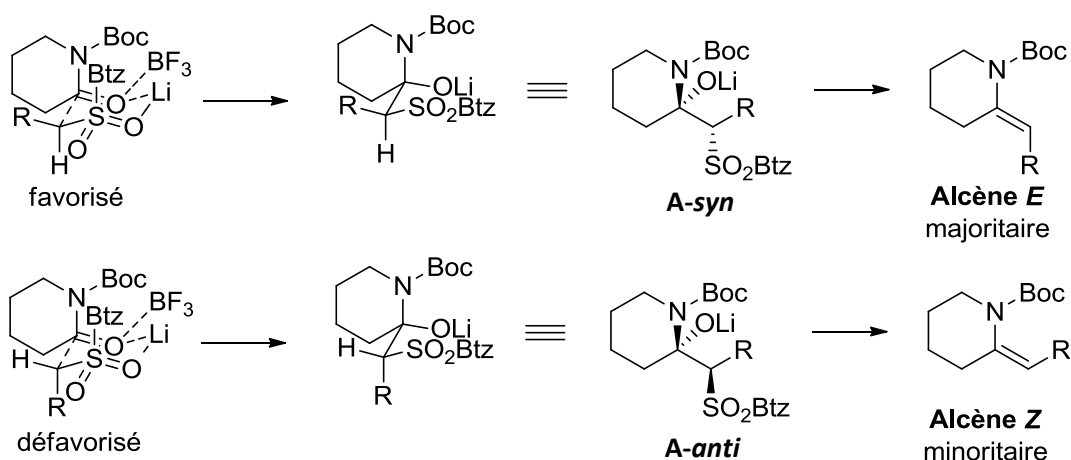
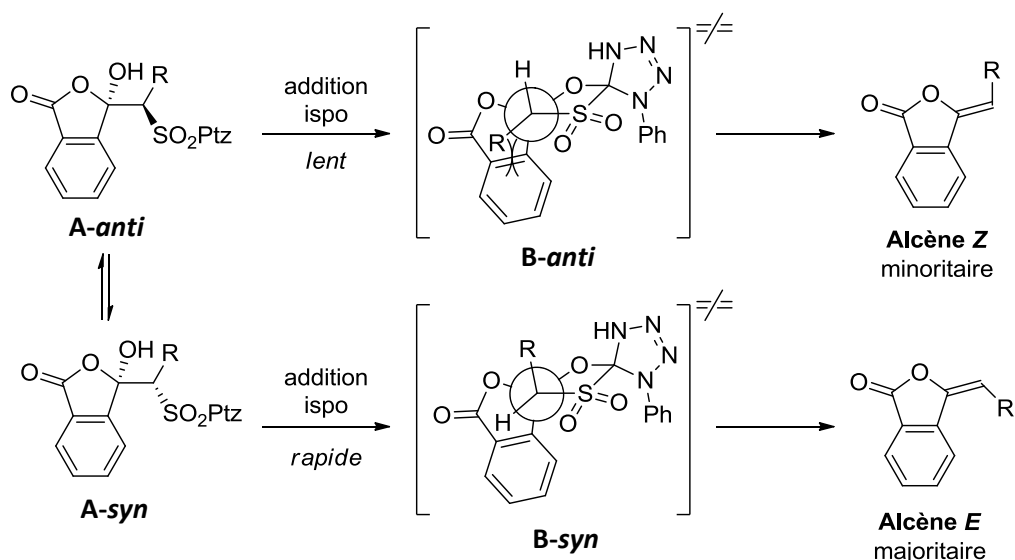


Schéma 57 : Lactames et Btz-sulfones : addition stéréosélective *via* un état de transition fermé

#### 4. Sélectivités de la réaction de Julia modifiée sur les anhydrides

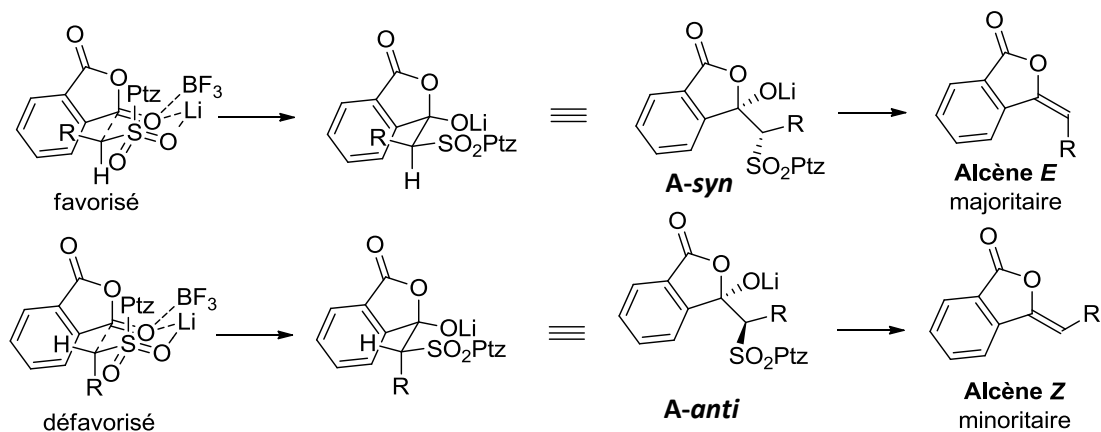
La réaction de Julia modifiée sur les anhydrides a montré une forte sélectivité *E* par emploi de Ptz-sulfones. Ce résultat est opposé à la sélectivité observée par emploi de Ptz-sulfone dans le cas des lactones.

Cette différence peut être expliquée par les conditions expérimentales bien différentes au niveau du réarrangement de Smiles : Dans le cas des anhydrides nous employons des conditions acides pour réaliser le réarrangement de Smiles et l'élimination. En conditions basiques le réarrangement de Smiles dans le cas de l'hétérocycle phényltétrazole est rapide<sup>28</sup> mais nous manquons de précédents sur cette transformation en milieu acide. On peut considérer que dans de telles conditions le réarrangement de Smiles est l'étape limitante de la cinétique. L'interaction gauche entre les chaînes alkyles ralentit alors la transformation dans le cas de l'adduit *anti*, favorisant ainsi le passage par l'adduit *syn* et donc la formation de l'alcène *E* (Schéma 58).



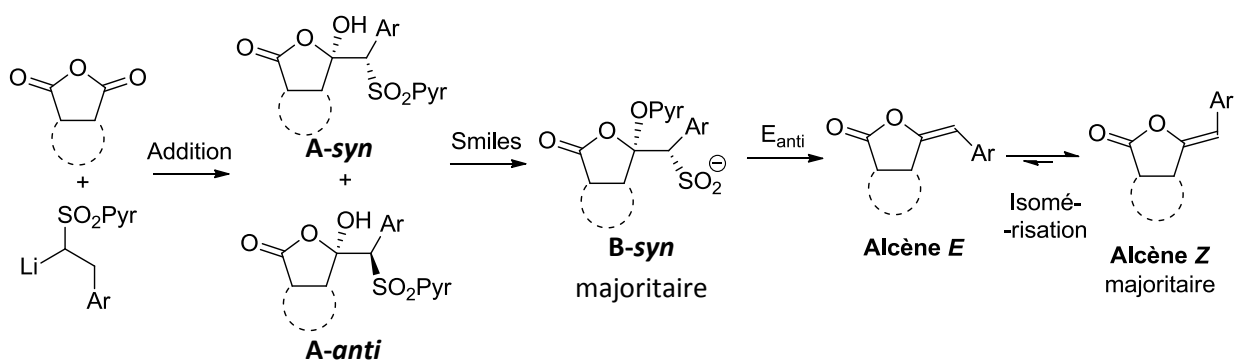
**Schéma 58 : Anhydrides et Ptz-sulfones : Smiles en milieu acide limitant de la cinétique**

La sélectivité *E* observée peut également être expliquée par le modèle d'addition stéréosélective des Ptz-sulfones *via* un état de transition fermé, comme étudié par l'équipe de Vidari.<sup>28</sup> Un état de transition fermé favoriserait la formation de l'adduit *syn* qui mène à l'alcène *E* par réarrangement de Smiles et élimination antipériplanaire (Schéma 59).



**Schéma 59 : Anhydrides et Ptz-sulfones : addition stéréosélective *via* un état de transition fermé**

Dans le cas d'emploi de Pyr-sulfones benzyles pour l'oléfination d'anhydrides nous avons observés une inversion de la sélectivité : c'est l'alcène *Z* qui est formé stéréosélectivement. Dans ces conditions il est plausible que le réarrangement de Smiles limite la cinétique, ce qui aurait pour effet de favoriser la formation de l'alcène *E* majoritairement. Cependant, dans les conditions employées pour réaliser la transformation (chauffage micro-onde à 140°C), il paraît vraisemblable que l'alcène formé subisse une réaction d'isomérisation de la double liaison pour mener préférentiellement à l'isomère le plus stable, à savoir l'alcène *Z* (Schéma 60).



**Schéma 60 : Anhydrides et Pyr-sulfones benzyliques : isomérisation de la double liaison**

Pour conclure cette partie, la sélectivité observée peut être rationalisée de manière satisfaisante dans la plupart des cas. Nos observations sont cohérentes avec le modèle de la réaction de Julia modifiée présenté chapitre 1. Toutefois il est important de rappeler que ce modèle n'explique pas toutes les sélectivités observés dans tous les cas et qu'il est sûrement infiniment plus simple que la réalité physico-organique.

## V. Conclusion

Pour conclure, nous avons étendu la réaction de Julia modifiée à la fonction anhydride.<sup>12</sup> La procédure, une fois optimisée, permet de convertir avec succès la fonction anhydride en ester d'énol exocyclique par un procédé « one-pot » où le réarrangement de Smiles s'effectue sur gel de silice. Des sulfones portant différentes chaînes fonctionnalisées ont été utilisées pour la formation de divers phtalides, montrant ainsi la haute tolérance vis-à-vis des groupements fonctionnels de notre méthode. Plusieurs anhydrides insaturés sont compatibles avec cette réaction, permettant ainsi l'obtention d'esters d'énol exocycliques encore non décrits dans la littérature. Cette méthodologie a également permis la synthèse de la Maculalactone B de manière courte et efficace avec une stéréosélectivité totale.



## Chapitre 3 : Synthèses du FR901483 : Bibliographie

### I. Introduction

Dans un contexte de recherche de nouveaux immunosuppresseurs, le groupe Fujisawa Pharmaceutical (devenu Astellas Pharma Inc.) isole le composé **FR901483** de la fermentation du champignon *Cladobotryum* sp. no. 11231 en 1996. Il agit comme antimétabolite par inhibition de l'adénylosuccinate synthétase et/ou de l'adénylosuccinate lyase, deux enzymes jouant un rôle clé dans la synthèse *de novo* de purines. Il présente une activité immunosuppressive en augmentant significativement la durée de vie du greffon dans le modèle de greffe de peau sur le rat.<sup>116</sup> Depuis son identification, aucune étude n'a permis de déterminer le mode d'action précis du **FR901483**.

La structure du **FR901483** a été déterminée par étude des analyses élémentaires et par diffraction aux rayons X.<sup>116</sup> La première synthèse totale énantiospécifique par le groupe de Snider en 1999 permet de confirmer la structure de la molécule et de déterminer la configuration absolue.<sup>117</sup> Le (-)-**FR901483** possède un cœur 5-azatricyclo[6.3.1.0<sup>1,5</sup>]dodécane : formellement la combinaison entre le motif indolizidine et le motif morphane (autrement appelé aza-bicyclo[3.3.1]nonane), partageant le cycle pipéridine (Figure 8). La molécule possède six centres asymétriques, dont quatre contigus, ainsi que quatre substituants sur le squelette moléculaire : un groupement méthylamine en position 3, un groupement para-méthoxybenzyle en position 6, une fonction hydroxyle en position 7 et enfin un phosphate en position 9 (numérotation IUPAC).

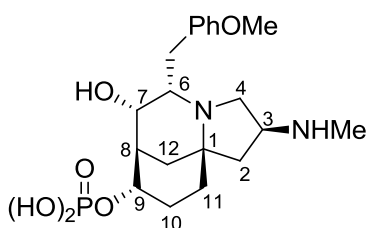
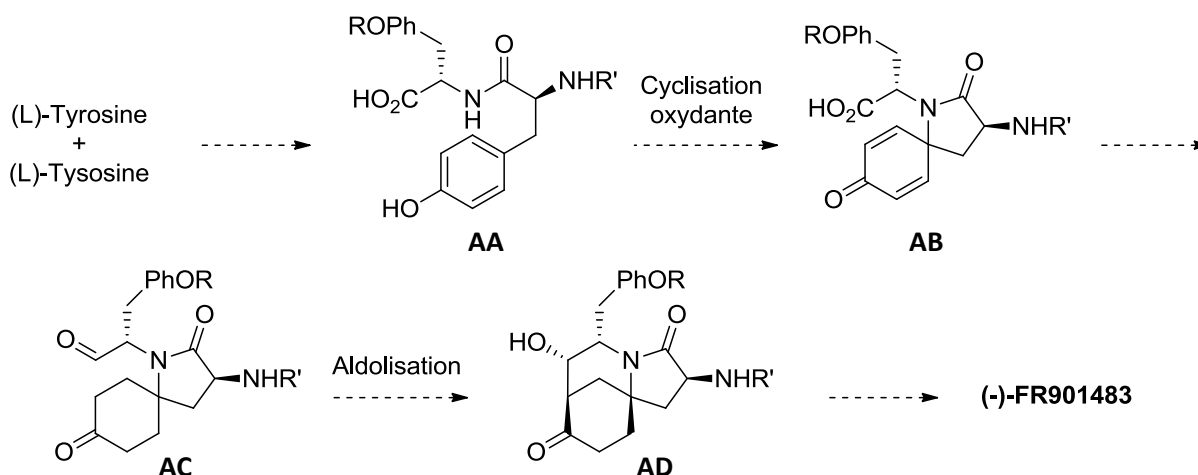


Figure 8 : Structure du (-)-FR901483 et numérotation IUPAC

Concernant l'origine biologique du **FR901483**, l'hypothèse selon laquelle il dérive d'un dimère de (L)-tyrosine est la plus répandue. Ainsi la tyrosinyl-tyrosine **AA** peut être transformée en composé spirocyclique **AB** par cyclisation oxydante puis donner un intermédiaire céto-aldéhyde **AC**. Une étape d'aldolisation permettrait alors de former l'aldol **AD** qui possède le tricyclic de la molécule naturelle, puis l'introduction du phosphate mènerait au (-)-**FR901483** (Schéma 61).<sup>118</sup>



**Schéma 61 : Hypothèse sur l'origine biologique du FR901483**

Marco Ciufolini définit comme synthèse biomimétique toute synthèse de la molécule naturelle passant par un intermédiaire de type tyrosinyl-tyrosine.<sup>118b</sup> Ce même critère sera retenu dans ce chapitre.

Dans ce chapitre les travaux relatifs à la synthèse du **FR901483** seront présentés. Pour commencer, nous verrons la première synthèse totale réalisée par Snider. Dans un deuxième temps nous étudierons les synthèses biomimétiques, par le groupe de Sorensen, par le groupe de Ciufolini et par l'équipe de Gaunt. La troisième partie traitera des stratégies de fonctionnalisation tardive avec les synthèses racémiques de Funk et de Fukuyama ainsi que les synthèses énantiospécifiques de Fukuyama et Huang. Des détails sur l'induction du cœur tricyclique de la molécule seront apportés en fin de cette troisième partie. En quatrième point, à la suite de ces synthèses employant une réaction d'aldolisation intramoléculaire comme étape clé, un résumé des différents résultats concernant l'aldolisation permettra d'expliquer plus en détails la sélectivité de cette étape grâce à un modèle. Ensuite, trois synthèses formelles employant une stratégie totalement différente seront présentées, à savoir les travaux de Brummond, Tu et Kerr. Enfin, les travaux concernant les synthèses du cœur tricyclique de la molécule seront présentés brièvement.<sup>119</sup>

## II. Synthèse de Snider, 1999 <sup>117,118a</sup>

En 1999, le groupe de Barry Snider réalise la première synthèse totale du **FR901483** et ainsi détermine la configuration absolue et confirme la structure de la molécule naturelle. La stratégie employée s'inspire de la biosynthèse et propose l'accès à l'immunosuppresseur **FR901483** par l'intermédiaire **AE** formé par aldolisation intramoléculaire à partir du céto-aldéhyde **AF**. Le motif spiro-lactame présent sur les structures **AF** et **AG** sera obtenu à partir de l'isoxazolidine **AH**. Enfin, l'isoxazolidine sera formée par une réaction de cycloaddition-1,3-dipolaire entre l'acrylate d'éthyle et la nitronne **AI**, laquelle sera obtenue à partir de la (L)-tyrosine (Schéma 62).



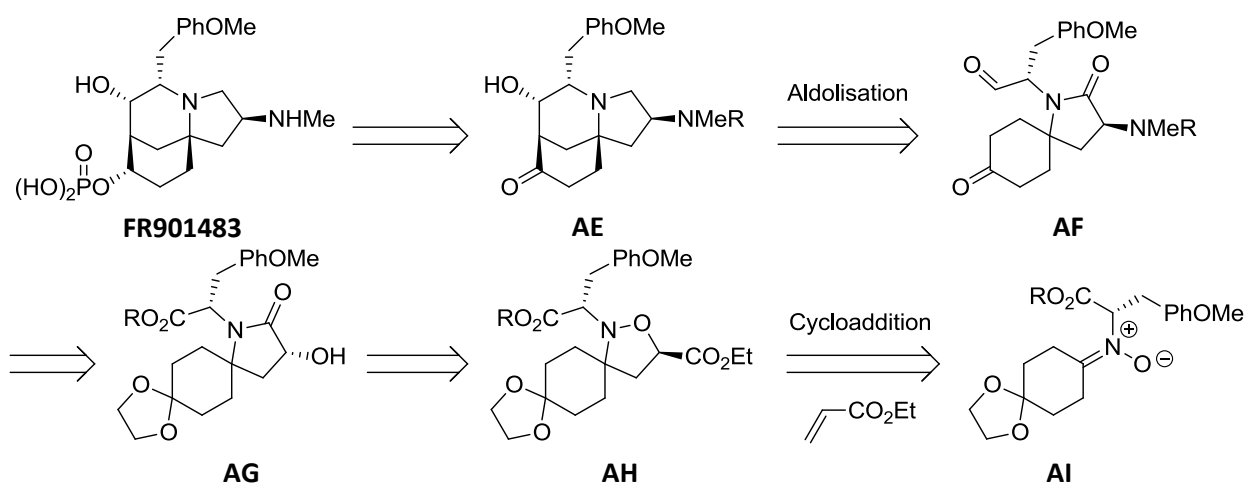


Schéma 62 : Stratégie rétrosynthétique de Snider

L'hydroxylamine **180** est obtenue en trois étapes à partir de la *N*-Boc-(L)-tyrosine.<sup>120</sup> La nitrone **182** est obtenue par condensation de l'hydroxylamine **180** et de la cétone **181**. La nitrone **182** est engagée directement dans la cycloaddition-1,3-dipolaire avec l'acrylate d'éthyle afin d'obtenir l'isoxazolidine **183** avec un rendement de 77% sous la forme d'un mélange 6:1 avec l'autre diastéréoisomère. Une réaction d'hydrogénolyse de ce mélange suivie d'une lactamisation *in-situ* permet la formation du spiro-lactame **184** (Schéma 63).

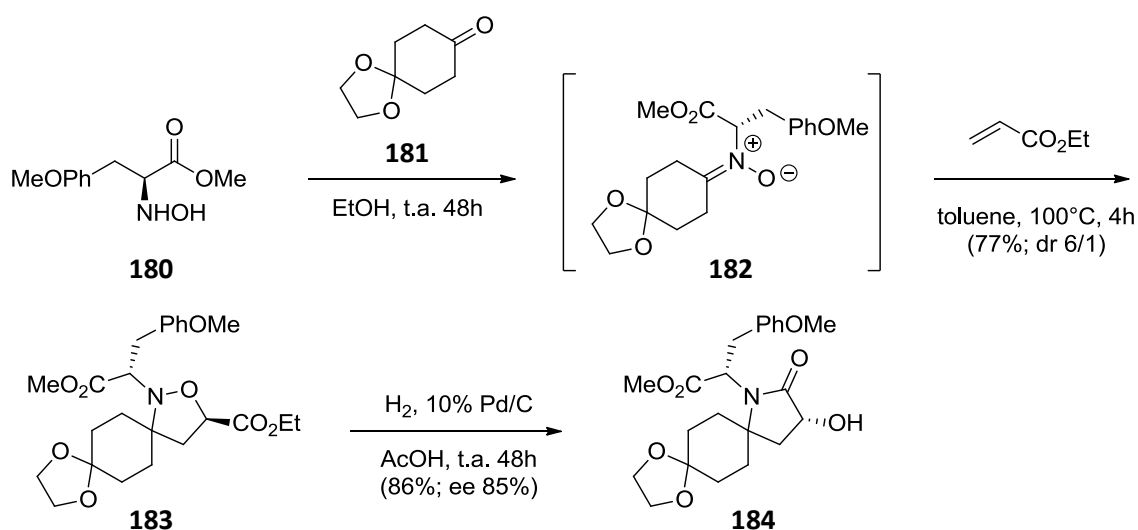
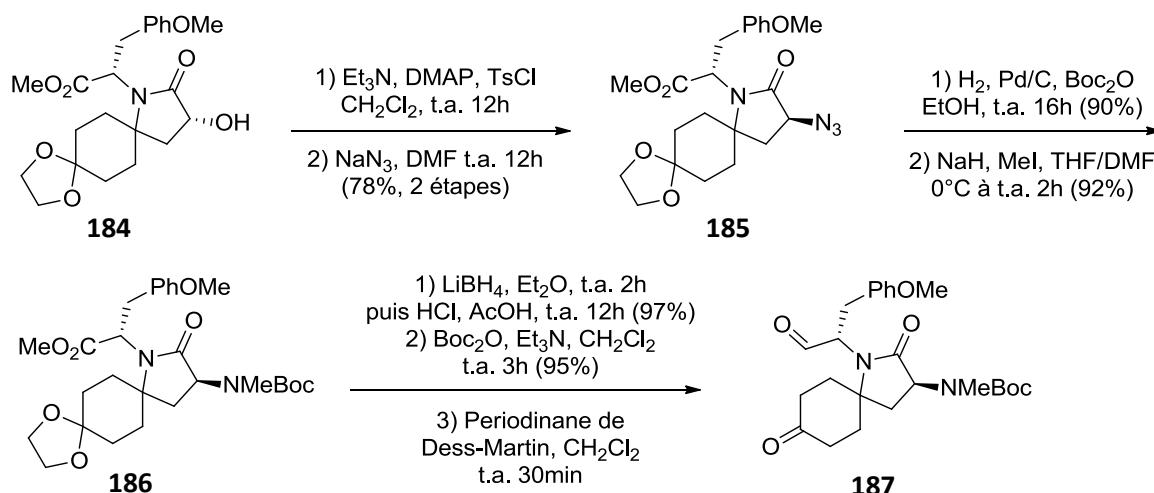


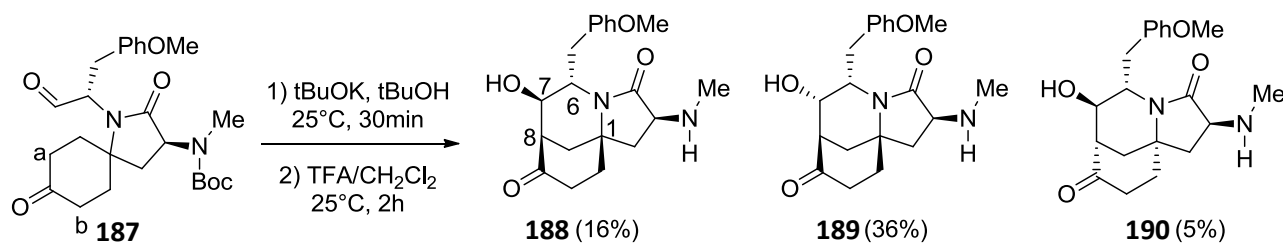
Schéma 63 : Cycloaddition-1,3-dipolaire et formation du lactame

L'hydroxylactame **184** est ensuite transformé en azoture **185** en passant par le tosylate. La réduction à l'hydrogène en présence de dicarbonate de di-*tert*-butyle ( $\text{Boc}_2\text{O}$ ) permet la formation du carbamate qui est transformé en méthylcarbamate **186**. La réduction suivie de la réintroduction du groupement Boc puis l'oxydation par le périodinate de Dess-Martin permet de former le céto-aldéhyde intermédiaire **187**. L'intermédiaire est utilisé sans purification, et aucune racémisation n'est observée ici (Schéma 64).



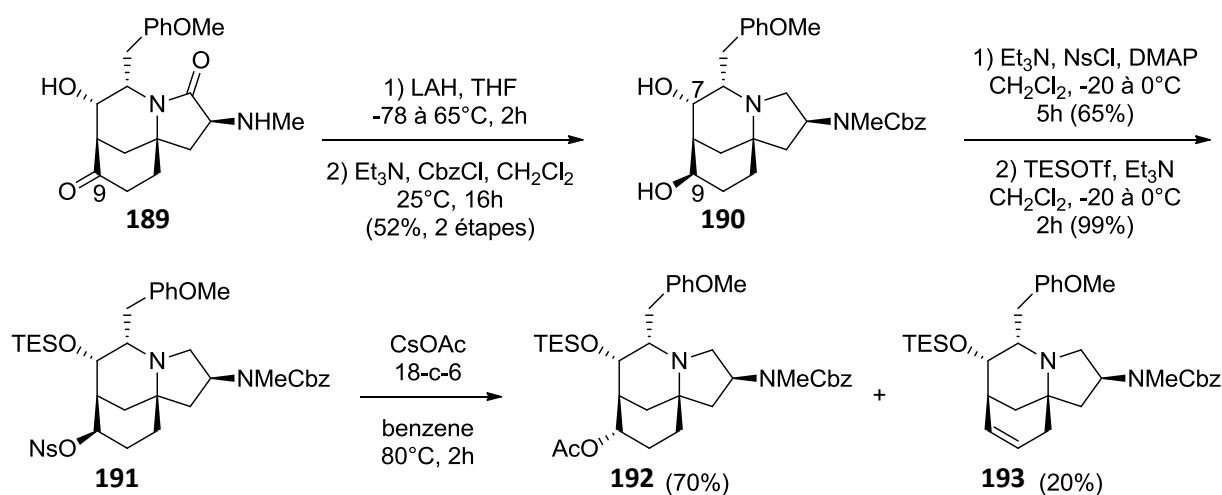
**Schéma 64 : Formation du céto-aldéhyde**

La réaction clé d'aldolisation intramoléculaire permet la construction du cœur tricyclique de la molécule. Les produits d'aldolisation obtenus sont directement engagés en milieu acide pour réaliser l'hydrolyse du carbamate (Schéma 65). L'emploi de conditions basiques en solvant polaire protique (tBuOK, tBuOH) permet l'obtention de l'aldol désiré **189** majoritairement avec 36% de rendement. L'épimère en  $\text{C}_7$ , l'aldol di-équatorial **188**, est obtenu avec 16% de rendement. Les deux aldols **188** et **189** résultent de la réaction d'aldolisation sur la position a, induite par le centre chiral  $\text{C}_6$  déjà présent avant la transformation, établissant alors la stéréochimie en  $\text{C}_1$  par livraison intramoléculaire. La diastéréosélectivité axiale (*syn*)/équatoriale (*anti*) observée en  $\text{C}_7$  et  $\text{C}_8$  est de 7/3. Le stéréoisomère **190** résultant de la réaction d'aldolisation sur le sommet b, menant à l'autre stéréochimie en  $\text{C}_1$ , est obtenu à hauteur de 5% de rendement, soit une stéréosélectivité a/b de 9/1. Des détails sur la sélectivité de cette étape seront apportés dans la partie VI. de ce chapitre. Concernant la synthèse totale du **FR901483**, l'aldol majoritaire **189** possède les bonnes configurations en  $\text{C}_6$ ,  $\text{C}_7$  et  $\text{C}_1$  et sera utilisé dans la suite de cette synthèse.



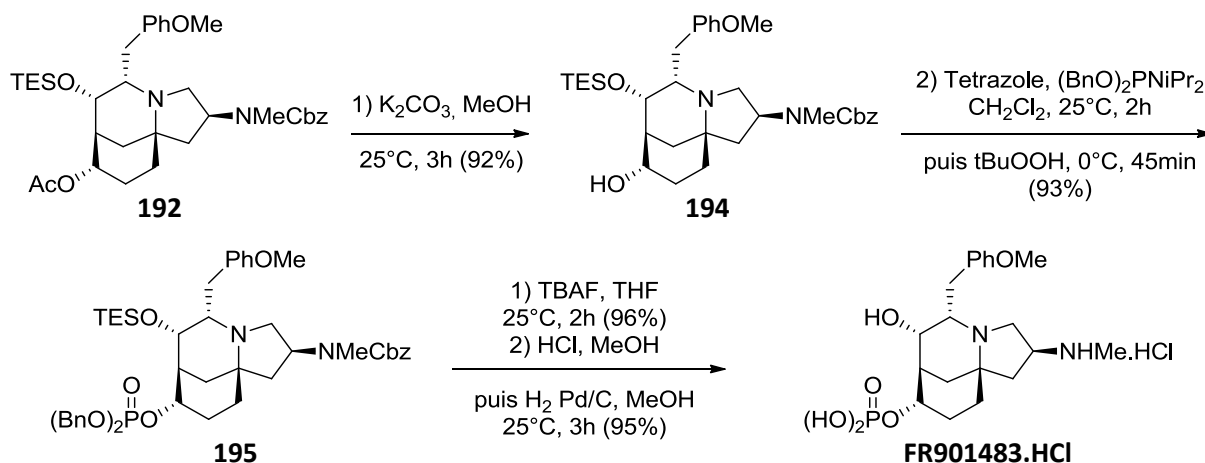
**Schéma 65 : Aldolisation en conditions basiques polaires**

La réduction de l'aldol **189** suivie de la protection de l'amine donne le composé **190**. Le diol **190** possède la configuration en  $\text{C}_9$  opposée à celle de la molécule naturelle. La réduction de la cétone **189** par un hydrure est totalement stéréosélective en faveur du diastéréoisomère non désiré, la conformation tridimensionnelle de la molécule favorise l'approche du réducteur par la face arrière, la plus accessible (induction bicyclique). Les auteurs ont donc mis au point un protocole d'inversion de configuration en  $\text{C}_9$ , inspiré de la littérature,<sup>121</sup> par transformation de l'alcool en  $\text{C}_9$  de la molécule **190** en nosylate puis protection de l'alcool restant sous forme d'éther silylé pour donner le composé **191**. L'orientation équatoriale de l'alcool en  $\text{C}_9$  contre axiale de l'alcool en  $\text{C}_7$  permet d'expliquer la sélectivité de la nosylation. Ensuite, la substitution par l'acétate de césium en chauffant permet la formation du composé désiré **192** accompagné par le produit d'élimination **193** (Schéma 66).



**Schéma 66 : Réduction et inversion en C<sub>9</sub>**

L'hydrolyse de l'acétate **192** suivie de l'introduction du groupement phosphate avec rétention de la configuration en C<sub>9</sub> par la méthode phosphoramidite développée par Fraser-Reid<sup>122</sup> permet l'obtention du dibenzylphosphate **195**. La déprotection de l'alcool protégé sous forme d'éther de triéthylsilyle (TES) est réalisée par emploi de TBAF. Une fois l'alcool libéré à partir du composé **195**, un traitement acide puis une réaction d'hydrogénolyse permet de former la molécule naturelle cible sous forme de sel de chlorhydrate (Schéma 67).



**Schéma 67 : Introduction du phosphate avec rétention de configuration et obtention de la molécule cible**

La synthèse de Snider en 22 étapes est la première synthèse totale du **FR901483**. Elle permet de confirmer la structure de l'immunosuppresseur obtenu lors de son identification et surtout de déterminer la stéréochimie absolue de la molécule. Les efforts fournis par l'équipe ont permis de développer l'aldolisation bioinspirée en conditions basiques. Ces travaux ont également mis en avant l'induction tricyclique défavorable du squelette de la molécule, poussant les auteurs à mettre au point un protocole d'inversion de configuration d'alcool.

### III. Synthèses totales biomimétiques

#### 1. Synthèse de Sorensen, 2000 <sup>123</sup>

En 2000 le groupe d'Erik Sorensen propose un accès au **FR901483** par une stratégie bioinspirée à partir de l'aldol **AE** qui sera obtenu par aldolisation à partir du céto-aldéhyde **AF**. (Schéma 68). Le céto-aldéhyde **AF** sera obtenu à partir du composé spiro **AJ** qui sera formé par une réaction d'azaspiroannélation oxydante à partir d'un intermédiaire tyrosinyl-tyrosine **AK**, comme dans l'hypothèse de biosynthèse décrite Schéma 61.

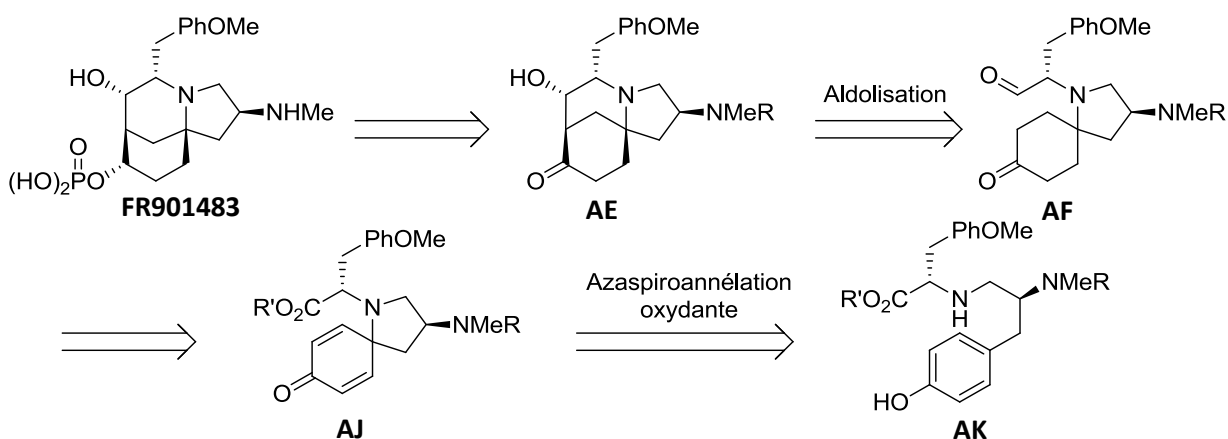


Schéma 68 : Stratégie rétrosynthétique de Sorensen

Les deux dérivés de tyrosine **196** et **197** sont connectés ensemble par amination réductrice afin de former l'intermédiaire tyrosinyl-tyrosine **198**. Une réaction d'azaspiroannélation oxydante permet la formation du composé spiro **199** (Schéma 69). L'emploi de diacétate d'iodobenzène dans l'hexafluoroisopropanol (HFIP) résulte de plusieurs tests et d'inspirations de la littérature (notamment les travaux de Ciufolini sur le sujet).<sup>124</sup> Cependant, les travaux de Ciufolini sur l'azaspiroannélation oxydante ont montré la difficulté à effectuer cette transformation dans le cas d'aminophénols très semblables à **198** par la présence d'une réaction parasite (Schéma 70). Aucune explication n'est fournie par l'équipe de Sorensen sur la réussite, même modérée, de cette transformation.

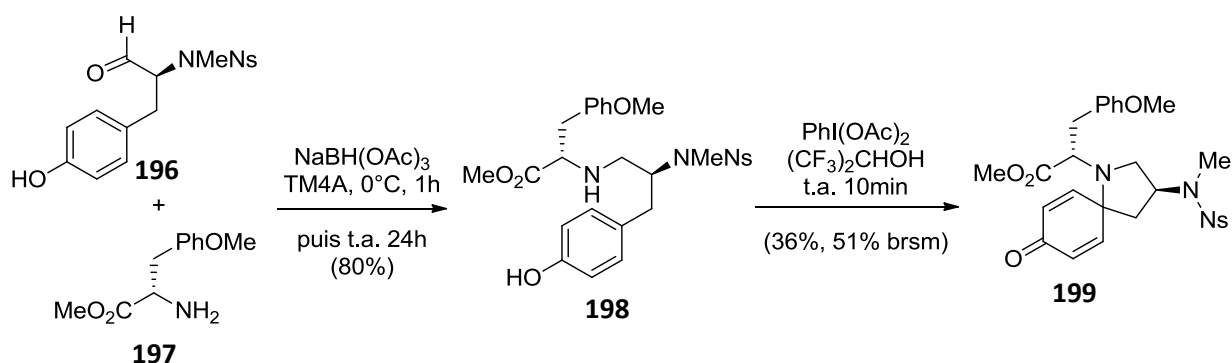
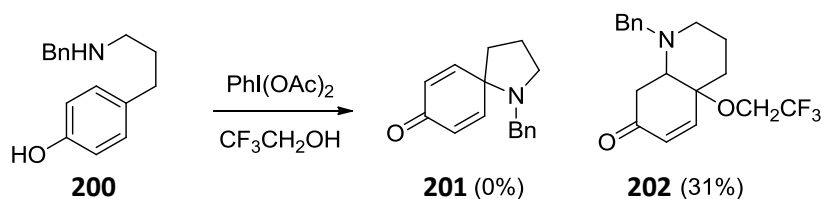
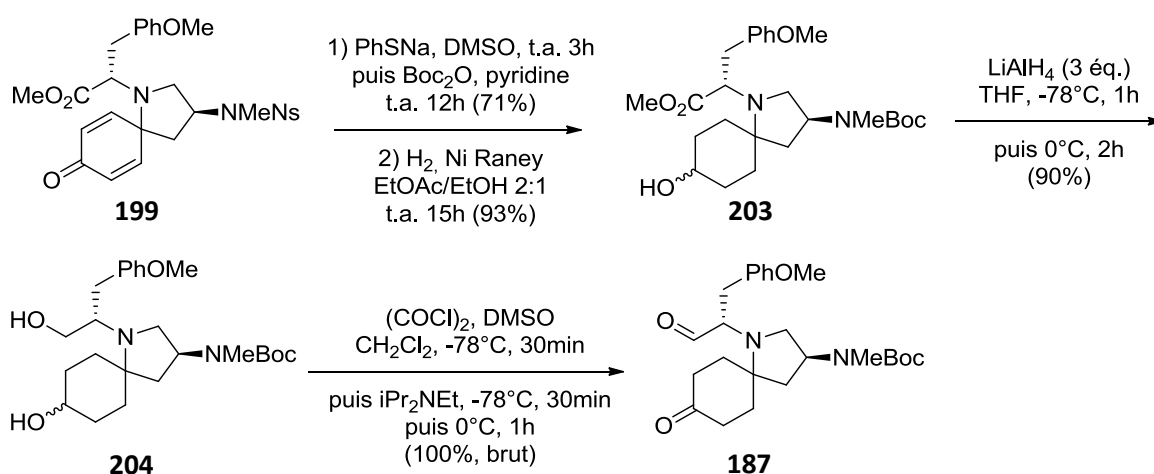


Schéma 69 : Azaspiroannélation oxydante



**Schéma 70 : Azaspiroannélation oxydante sur les aminophénols : réaction parasite**

A partir du composé **199** la protection de l'amine est modifiée par un carbamate puis la réduction du motif diénone est réalisée par emploi de nickel de Raney et donne le composé **203**. La réduction au  $\text{LiAlH}_4$  donne le diol **204** puis l'oxydation de Swern permet l'obtention du céto-aldéhyde **187**, décrit également par Snider. Une épimérisation partielle du céto-aldéhyde **187** est observée par les auteurs pendant la purification sur gel de silice, le composé est alors utilisé sous forme brute (Schéma 71).



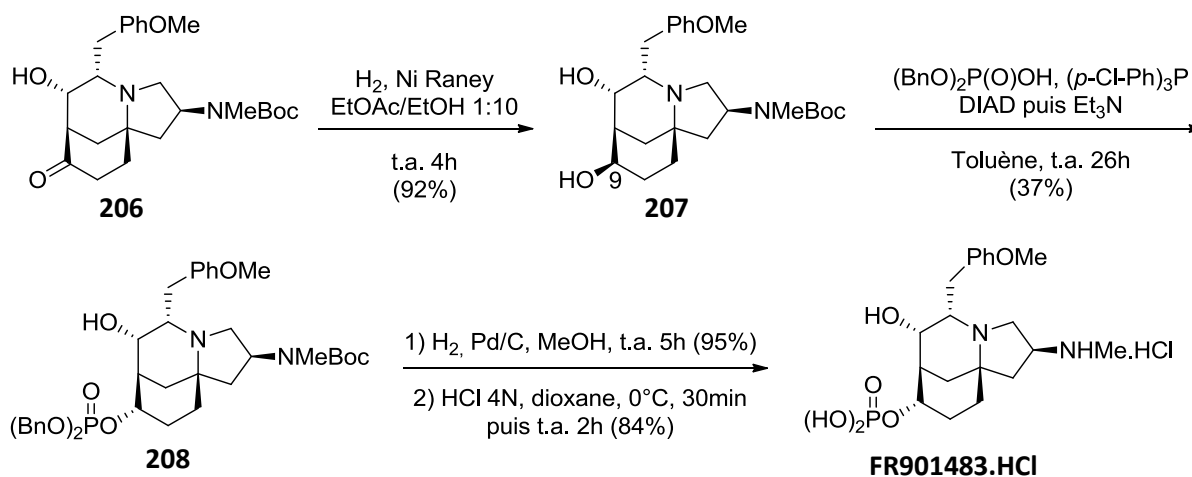
**Schéma 71 : Azaspiroannélation oxydante et formation du céto-aldéhyde**

La réaction clé d'aldolisation intramoléculaire est ensuite réalisée sur le céto-aldéhyde **187** (Tableau 10). L'équipe de Sorensen a étudié deux types de conditions : des conditions basiques polaires, semblables aux conditions utilisées par Snider vues Schéma 65, ainsi que des conditions d'aldolisation *via* l'énamine avec la pyrrolidine comme catalyseur. Dans les conditions basiques polaires, la même sélectivité 7/3 en faveur de l'aldol désiré **206** est observée, avec un rendement de 34% quasiment identique, comparé aux précédents résultats de Snider. Dans les conditions en passant par l'énamine, la sélectivité observée est en faveur de l'aldol **205** qui possède la bonne configuration en  $\text{C}_6$  et la configuration opposée en  $\text{C}_7$ .

Conditions	Rendements (%)			Rendement total (%)	Sélectivités	
	205	206	205'		a/b	axial ( <i>syn</i> )/équat. ( <i>anti</i> ) (sommet a)
NaOMe (1,1 éq.), MeOH, 0°C, 2h	19	34	21	74	7/3	65/35
Pyrrolidine (0,3éq.), AcOH (1,2 éq.), THF, 0°C à t.a.	51	17	12	80	85/15	25/75

**Tableau 10 : Aldolisation en conditions basiques et acides par Sorensen**

L'aldol **206** possède les bonnes configurations en C<sub>6</sub> et C<sub>7</sub> pour la suite de la synthèse. A partir de celui-ci, la réduction au nickel de Raney permet l'obtention du diol **207** qui possède la configuration opposée en C<sub>9</sub> par rapport à la molécule naturelle cible. L'unique diastéréoisomère obtenu **207** est le diastéréoisomère désiré par les auteurs : en effet la stratégie d'introduction du groupement phosphate en C<sub>9</sub> est de réaliser une réaction de Mitsunobu afin de substituer la position en inversant la configuration, et ainsi tirer avantage de la très grande sélectivité observée lors de la réduction de l'aldol **206**. En appliquant un mode opératoire développé par Campbell pour la synthèse d'esters de phosphate<sup>125</sup> au diol **207**, les auteurs obtiennent stéréosélectivement et en une seule étape le composé **208**, qui possède la bonne configuration en C<sub>9</sub>. Le rendement de 37% est modéré et la réaction est accompagnée de la formation de 17% du produit d'élimination, mais malgré cela elle représente une réelle alternative à la séquence employée par Snider (37% en 6 étapes pour effectuer la même transformation). Ensuite l'hydrogénéolyse des groupements protecteurs restant permet l'obtention de la molécule naturelle (Schéma 72).



**Schéma 72 : Réduction en C<sub>9</sub> et introduction du phosphate avec inversion de configuration**

La synthèse de Sorensen en 16 étapes est une synthèse très efficace du **FR901483**. Les auteurs ont étudié de nouvelles conditions pour l'étape clé d'aldolisation intramoléculaire et les ont comparés aux précédents travaux de la littérature. L'emploi de la réaction de Mitsunobu pour l'introduction de la partie phosphate tire avantage de l'induction tricyclique défavorable et permet de réduire considérablement le nombre d'étapes de la synthèse.

## 2. Synthèse de Ciufolini, 2001 <sup>126</sup>

La stratégie biomimétique a également inspirée le groupe de Marco Ciufolini. En 2001 il propose un accès à la molécule **FR901483** par une stratégie d'aldolisation à partir du céto-aldéhyde **AM** via l'aldol **AL**. Le céto-aldéhyde **AM** dérivant du composé spiro **AN** sera obtenu par azaspiroannélation oxydante depuis l'oxazoline **AO**. L'oxazoline **AO** sera formée par condensation de deux (L)-tyrosines modifiées (Schéma 73).

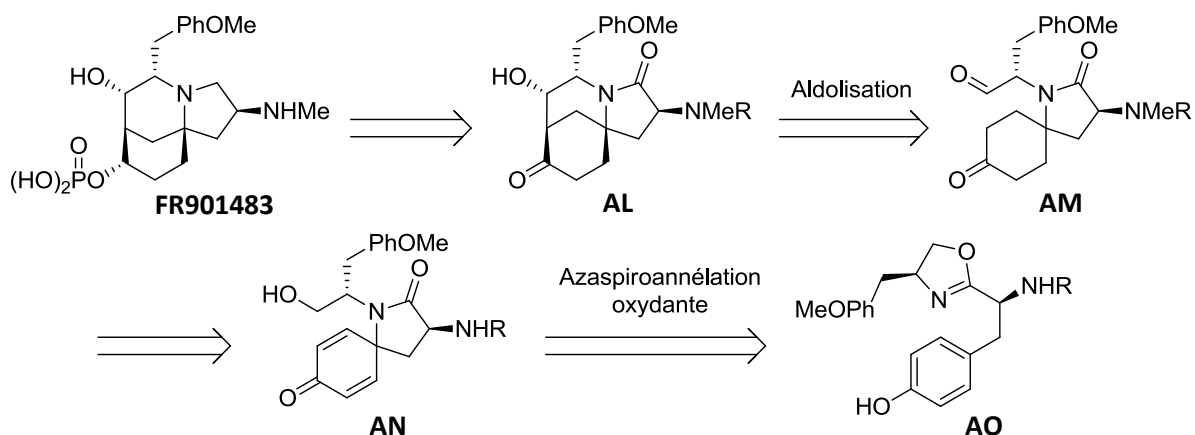


Schéma 73 : Stratégie rétrosynthétique de Ciufolini

La connexion des deux dérivés de tyrosine **209** et **210** est réalisée par utilisation de la méthode de Vorbrüggen<sup>127</sup> afin de former l'isoxazoline **211** en une étape sans protection préalable du phénol. L'azaspiroannélation oxydante permet de convertir l'isoxazoline **211** en spiro lactame **212** par emploi du diacétate d'iodobenzène dans le trifluoroéthanol. La protection de l'amine sous forme de sulfonamide est très importante ici, en effet un carbamate peut participer à la réaction. Ensuite, l'alcool primaire **212** obtenu est directement acétylé en **213** pour éviter une éventuelle addition de Michael sur le motif diènone, l'azote est également acétylé dans ces conditions (Schéma 74).

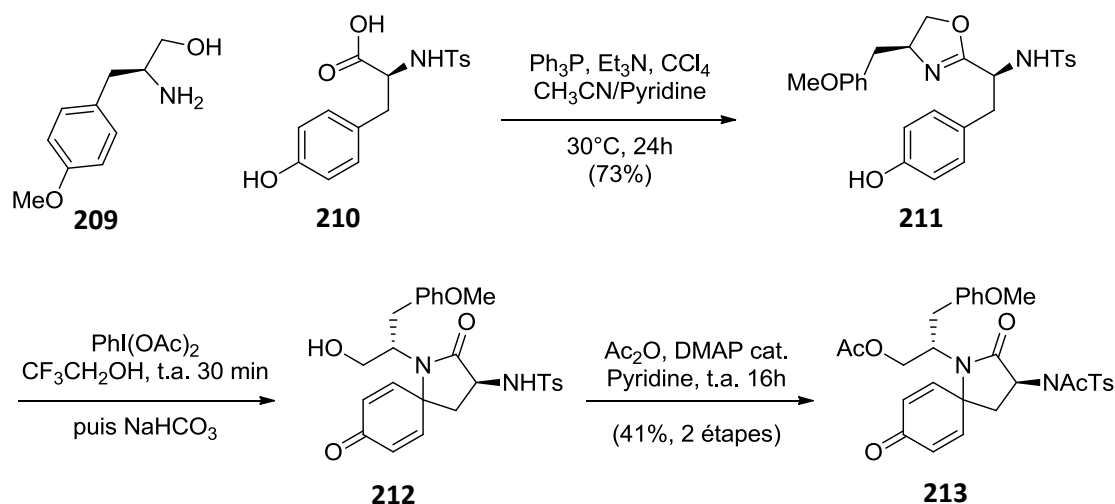
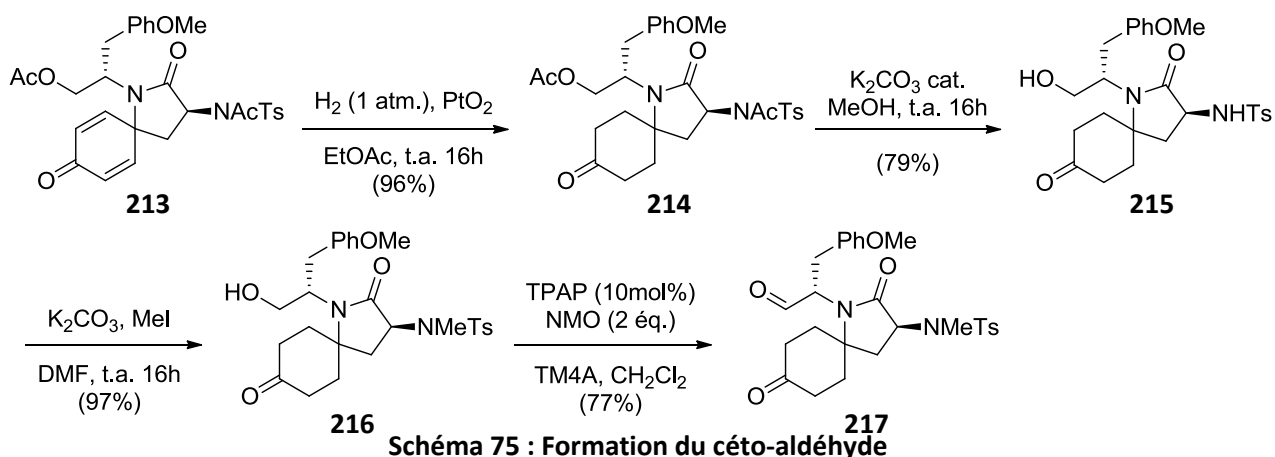


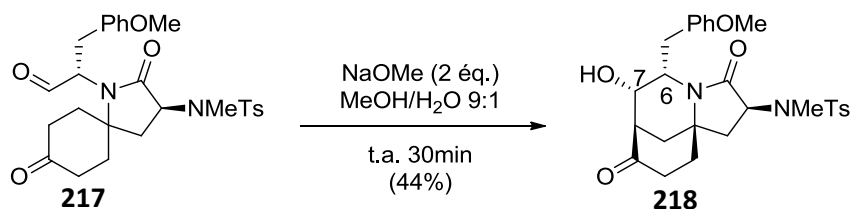
Schéma 74 : Formation de l'oxazoline et azaspiroannulation oxydante

A partir de la diènone **213**, la réduction à l'hydrogène donne la cétone **214**. L'emploi d'oxyde de platine (IV) est absolument nécessaire ici. En effet l'emploi de catalyseur au palladium ou rhodium mène à

une réaction d'aromatisation réductrice par coupure de la liaison carbone-azote menant à un motif phénol, et l'emploi de platine supporté sur charbon ou encore de nickel de Raney comme réalisé dans la synthèse de Sorensen mène au dérivé cyclohexanol. Ensuite, les groupes acétates de **214** sont déprotégés pour donner la molécule **215** puis **216** après méthylation de l'azote. L'oxydation de l'alcool **216** permet l'accès au céto-aldéhyde **217** par la méthode de Ley (Schéma 75). L'intermédiaire clé **217** est décrit comme stable vis-à-vis de l'épimérisation en  $\alpha$  de l'aldéhyde.

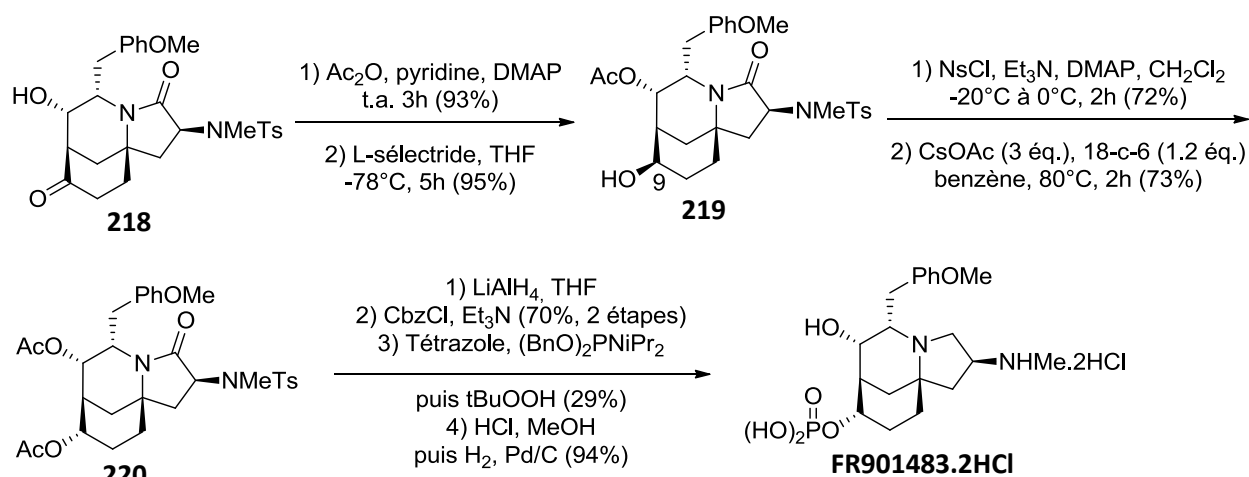


L'aldolisation sur le composé **217** est réalisée en conditions basiques polaires, permettant l'accès à l'aldol **218** qui possède les configurations désirées en C<sub>6</sub> et C<sub>7</sub> (Schéma 76). La sélectivité en faveur de ce diastéréoisomère est en accord avec les précédents sur cette aldolisation (Snider et Sorensen). Malheureusement les auteurs ne décrivent pas le rendement pour l'obtention des autres diastéréoisomères. L'emploi de conditions basiques apolaires, à savoir DBU dans le dichlorométhane, montre une sélectivité en faveur de l'épimère en C<sub>7</sub> de **218** (le rendement n'a pas été précisé).



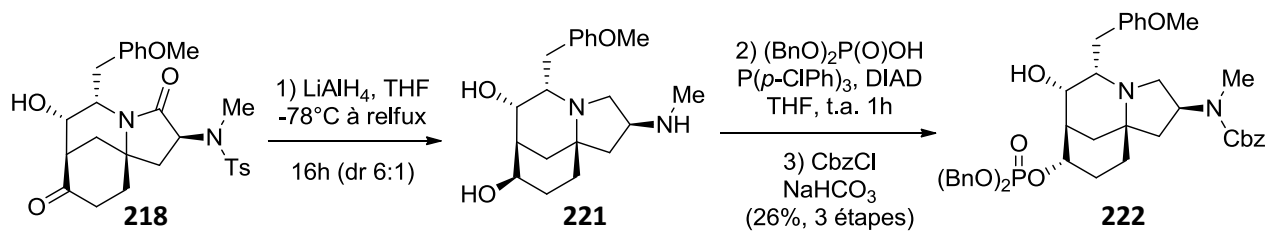
La suite de la synthèse est similaire aux travaux vus précédemment : la réduction en C<sub>9</sub> donne l'alcool **219** de configuration opposée, le centre est inversé, puis le groupement phosphate est introduit avec rétention de configuration en C<sub>9</sub> et la synthèse est achevée (Schéma 77).





**Schéma 77 : Réduction en C<sub>9</sub> et introduction du phosphate avec rétention de configuration**

Les auteurs proposent aussi une comparaison entre l'introduction du groupement phosphate par la méthode phosphoramidite et la méthode Mitsunobu (Schéma 78). L'aldol **218** est réduit en diol **221** par l'emploi de LiAlH<sub>4</sub>. La réaction de Mitsunobu donne accès au composé **222**. Cette séquence permet de convertir l'aldol **218** en **222** avec 26% de rendement, contre 9% pour la séquence en sept étapes présentée ci-dessus (Schéma 77).



**Schéma 78 : Réduction en C<sub>9</sub> et introduction du phosphate avec inversion de configuration**

La synthèse biomimétique de Ciufolini montre encore une fois l'efficacité de cette route (similaire à la stratégie de Sorensen) : les 17 étapes de synthèse constituent une route directe vers la molécule naturelle. L'emploi des deux stratégies d'introduction du phosphate en C<sub>9</sub>, avec rétention ou avec inversion, sur le même substrat constitue un bon élément de comparaison des deux méthodes.

## IV. Synthèse de Gaunt, 2019 <sup>128</sup>

L'équipe de Matthew J. Gaunt décrit en 2019 une synthèse très efficace du **FR901483**. Le tricycle **AE** de la molécule naturelle sera formé par aldolisation intramoléculaire bioinspirée à partir du cétoaldéhyde **AF**. Le composé spiro **AF** sera obtenu par hydroaminoalkylation photocatalytique induite par la lumière visible développée par cette équipe (Schéma 79).

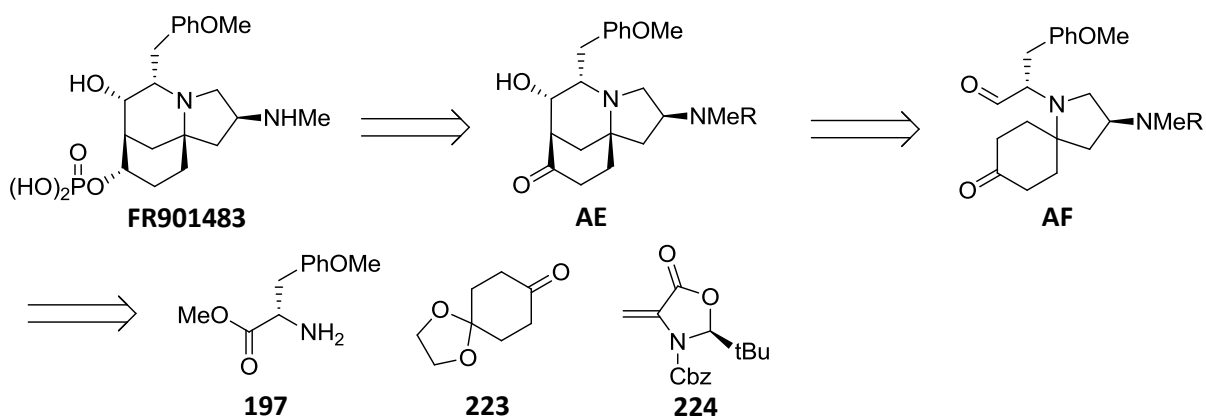


Schéma 79 : Stratégie rétrosynthétique de Gaunt

La méthodologie d'hydroaminoalkylation photocatalytique développée par l'équipe de Gaunt permet l'accès au composé spirocyclique **225** avec 79% de rendement. Le méthylation de l'azote, réduction de l'ester et du lactame, reprotction de l'amine puis oxydation permet l'obtention de l'intermédiaire cétoaldéhyde **226**. La réaction d'aldolisation en conditions basiques polaires permet la formation de l'aldol **227** désiré. La réduction de l'aldol suivie de l'introduction du phosphate par réaction de Mitsunobu et déprotection permet de compléter la synthèse du **FR901483** (Schéma 80).

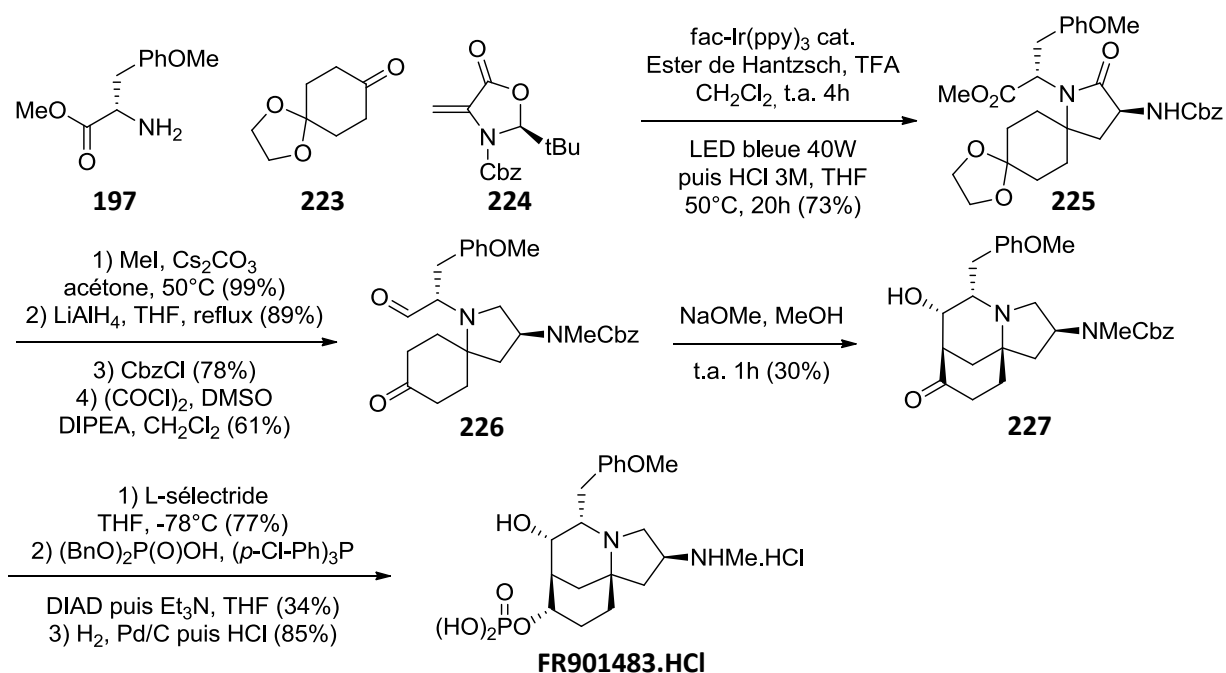


Schéma 80 : Synthèse totale de Gaunt

Cette stratégie très efficace a été appliquée avec succès à la synthèse du **FR901483** et constitue une voie d'accès très directe à la molécule naturelle. Cette stratégie divergente a également permis d'accéder à un analogue naturel du **FR901483**.

## V. Stratégies de « fonctionnalisation tardives »

### 1. Synthèses totales racémiques avec fonctionnalisation tardive

Les deux synthèses totales racémiques présentées dans cette partie emploient une stratégie de fonctionnalisation tardive du tricycle de la molécule : l'objectif est d'obtenir le squelette carboné de la molécule naturelle très rapidement puis d'introduire les substituants une fois le tricycle formé. Une telle stratégie est audacieuse aux vues des travaux présentés dans la partie précédente qui montrent que l'induction du cœur tricyclique de la molécule est défavorable pour la correcte orientation des centres stéréogènes. Les détails de l'induction tricyclique défavorable et les explications concernant les méthodes développées pour l'outrepasser seront regroupés en fin de partie V. de ce chapitre.

#### 1.1. Synthèse de Funk, 2001 <sup>129</sup>

En 2001, Raymond Funk et son équipe décrivent la synthèse racémique du **FR901483** par une stratégie de fonctionnalisation tardive du cœur tricyclique. La molécule naturelle sera formée à partir de l'aldol **AP** par introduction des groupements phosphate, PMB et méthylamine. Une transposition d'aldol permettra de former **AP** à partir de l'aldol **AQ**. Le même type d'aldolisation bioinspirée vue dans la partie précédente permettra la formation du tricycle à partir du céto-aldéhyde **AR**. Une aldolisation-crotonisation permettra l'accès à l'intermédiaire **AR** à partir de l'aldéhyde **AS**. L'aldéhyde **AS** sera formé par réaction de Diels-Alder (Schéma 81).

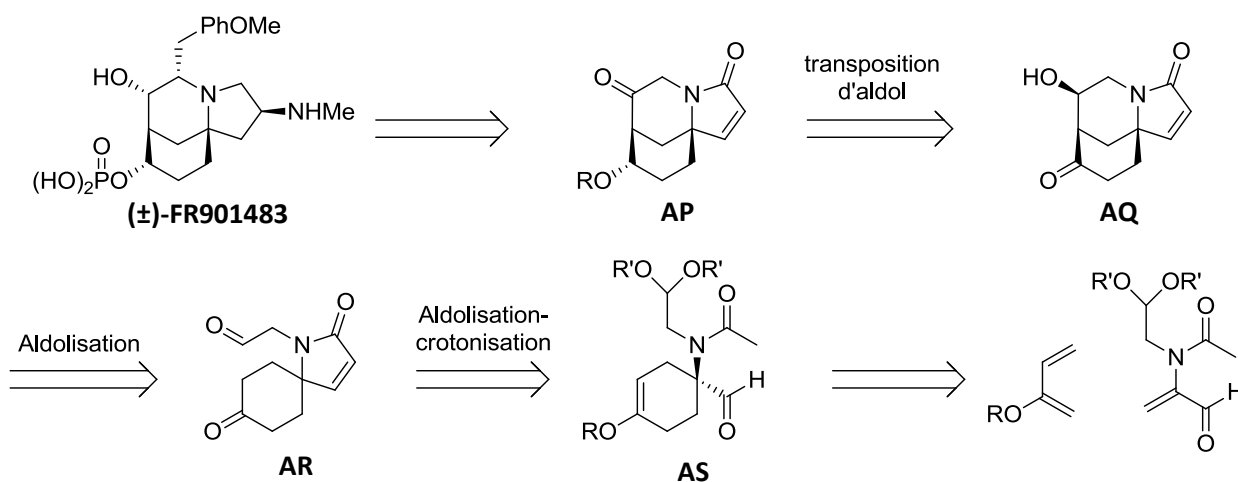
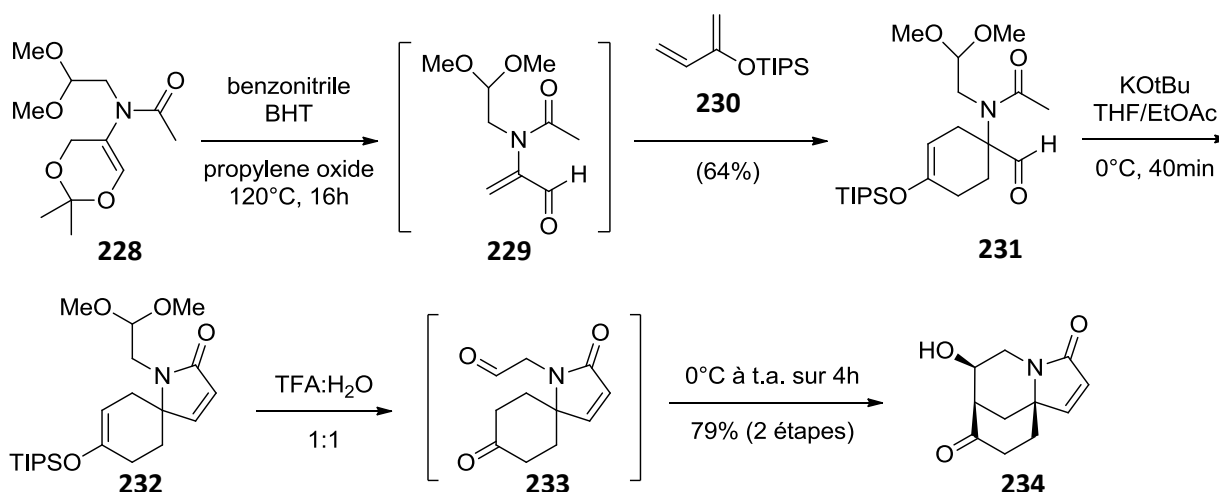


Schéma 81 : Stratégie rétrosynthétique de Funk

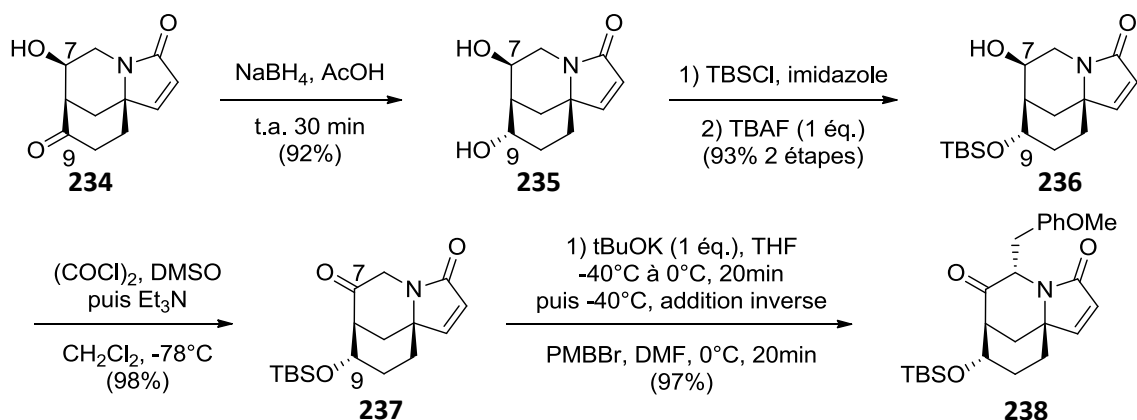
Le composé **228** est obtenu par condensation des composés amine et cétone commerciaux. Dans le benzonitrile à chaud, une réaction de rétro-Diels-Alder génère l'amido-acroleïne **229** qui réagit avec le diène **230** pour former le produit de cycloaddition **231** avec 64% de rendement. L'amido-aldéhyde **231** subit une réaction d'aldolisation-crotonisation formant ainsi le spiro lactame insaturé **232**. A partir du spiro lactame **232**, l'hydrolyse de l'acétal forme le céto-aldéhyde **233** qui subit directement l'aldolisation en milieu acide et mène ainsi à l'aldol **234** (Schéma 82).



**Schéma 82 : Formation du tricycle par rétro-Diels-Alder, Diels-Alder puis aldolisation en milieu acide**

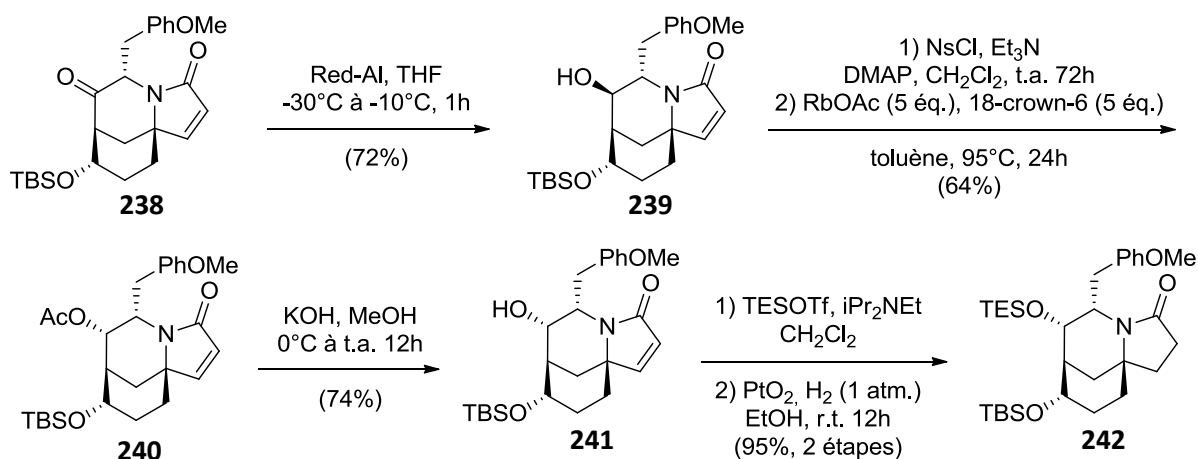
La diastéréosélectivité en faveur de l'isomère **234** sous conditions acides est en accord avec les résultats de Sorensen présentés précédemment. Le tricycle de la molécule naturelle est obtenu par cette séquence en quatre étapes seulement. C'est à ce jour la stratégie la plus efficace pour la formation du cœur de la molécule naturelle.

Une fois le tricycle en main, il s'agit d'introduire les groupements fonctionnels manquants. La séquence suivante décrit la transposition de l'aldol **234** en l'aldol **237** (Schéma 83). L'aldol **234** peut être réduit en C<sub>9</sub> par réduction intramoléculaire dirigée par l'alcool en C<sub>7</sub> afin d'obtenir la configuration souhaité pour l'alcool en C<sub>9</sub> sur le diol **235**. Dans le cas de la réduction par un hydrure externe où la sélectivité est due à l'induction tricyclique c'est l'autre diastéréoisomère, non désiré, qui est obtenu majoritairement, comme vu dans les synthèses présentées précédemment. La différenciation des deux alcools secondaires est réalisée ici par protection avec un excès de chlorure de TBS puis déprotection sélective de l'éther silylé équatorial, le plus accessible. Le composé **236** est ainsi obtenu. Enfin, une oxydation de Swern permet la formation de l'aldol **237**. Les tentatives d'oxydations sélectives en C<sub>7</sub> sur le diol **235** pour diminuer le nombre d'étapes ont toutes échouées. L'alpha-alkylation de la cétone **237** est ensuite réalisée. Dans ce cas l'induction du tricycle est favorable et permet l'approche de l'électrophile sélectivement par l'arrière. L'emploi d'un seul équivalent de base et l'addition inverse permet d'éviter la dialkylation. Le composé désiré **238** est ainsi obtenu sélectivement avec un excellent rendement de 97%.



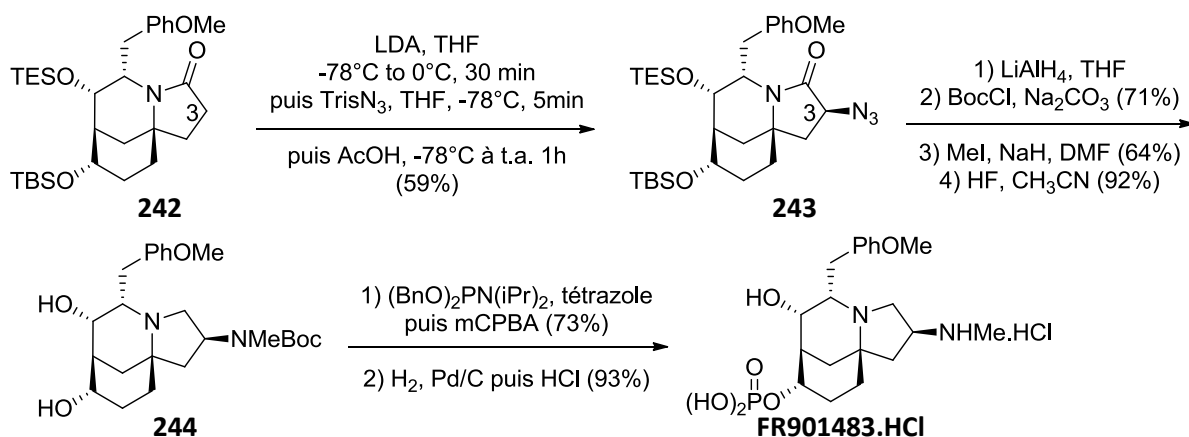
**Schéma 83 : Transposition d'aldol et introduction du PMB**

La réduction en C<sub>7</sub> est réalisée par l'emploi de Red-Al pour former le composé **239**. L'induction tricyclique est défavorable dans ce cas. L'emploi d'autres réducteurs ne permet pas d'inverser la sélectivité. Les auteurs réalisent donc ensuite l'inversion de ce centre afin d'obtenir le composé **240**, avec 15% du produit d'élimination. La méthanolyse de l'acétate **240** donne l'alcool **241**. La protection de l'alcool suivie de la réduction sélective de la double liaison carbone-carbone permettent d'obtenir le composé **242** (Schéma 84).



**Schéma 84 : Réduction en C<sub>2</sub> puis inversion de configuration**

L'introduction stéréosélective de l'azote en C<sub>3</sub> est réalisée par l'emploi de TrisN<sub>3</sub> sur l'énolate de la molécule **242** pour obtenir le diastéréoisomère désiré **243** avec un rendement de 59%. L'épimère en C<sub>3</sub> est également obtenu avec un rendement de 24% soit une diastéréosélectivité de 2,5:1 pour cette transformation. La suite de la synthèse est semblable aux travaux vus précédemment et permet l'accès à la molécule naturelle (Schéma 85).



**Schéma 85 : Introduction du groupement méthylamine et fin de la synthèse**

La synthèse totale racémique décrite par l'équipe de Funk est la première synthèse qui emploie une stratégie de fonctionnalisation tardive. La formation du tricycle a été réalisée de manière très efficace en seulement quatre étapes de synthèse. Certains des challenges liés à cette stratégie ont été surmontés : la réduction diastéréosélective en C<sub>9</sub> a été réalisée par réduction dirigée, et l'introduction du groupement PMB a été réalisée avec une très bonne sélectivité et un très bon rendement. Malheureusement, la réduction en C<sub>7</sub> ne donne pas le diastéréoisomère souhaité, et l'introduction sélective de l'azote en C<sub>3</sub> est réalisée avec une diastéréosélectivité très modérée.

## 1.2. Synthèse de Fukuyama, 2004 <sup>130</sup>

Tohru Fukuyama développe en 2004 une route vers le **FR901483** en série racémique par une stratégie de fonctionnalisation tardive. La molécule naturelle sera obtenue par fonctionnalisation du tricyclic **AT**, obtenu par transposition d'aldol à partir du composé **AU**. L'aldolisation bioinspirée sur le céto-aldéhyde **AV** permettra la formation du tricyclic. Le céto-aldéhyde intermédiaire **AV** sera formé par condensation de Dieckmann à partir du lactame **AW** (Schéma 86).

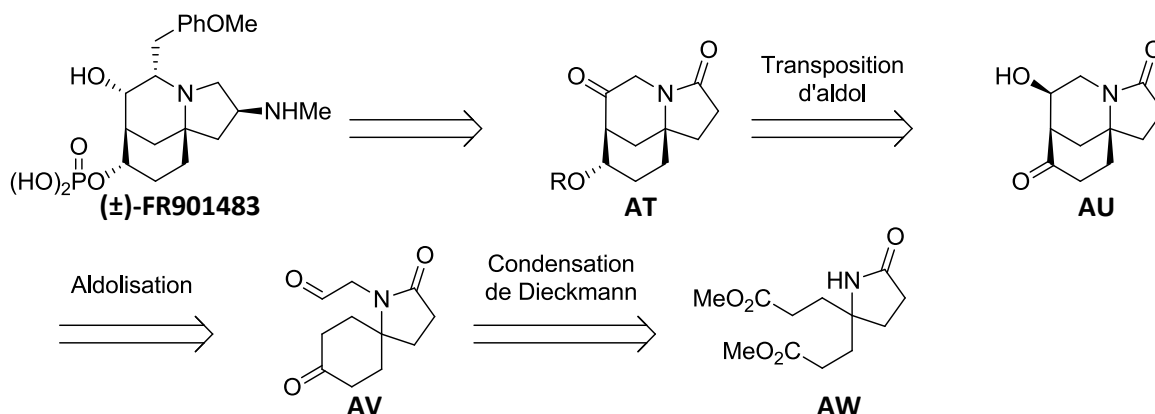


Schéma 86 : Stratégie rétrosynthétique de Fukuyama, 2004

Le lactame **245** est formé par triple addition de Michael à partir du nitrométhane et de l'acrylate de méthyle puis réduction du groupement nitro. En milieu basique, la condensation de Dieckmann sur le composé **245** permet de former le céto-ester **246**. La saponification de l'ester **246** suivie d'une décarboxylation en milieu acide et fournit le spirolactame **247**. L'allylation de l'amine est ensuite réalisée en trois étapes pour donner le composé **248**. Une réaction d'ozonolyse permet d'obtenir le céto-aldéhyde **249** (Schéma 87).

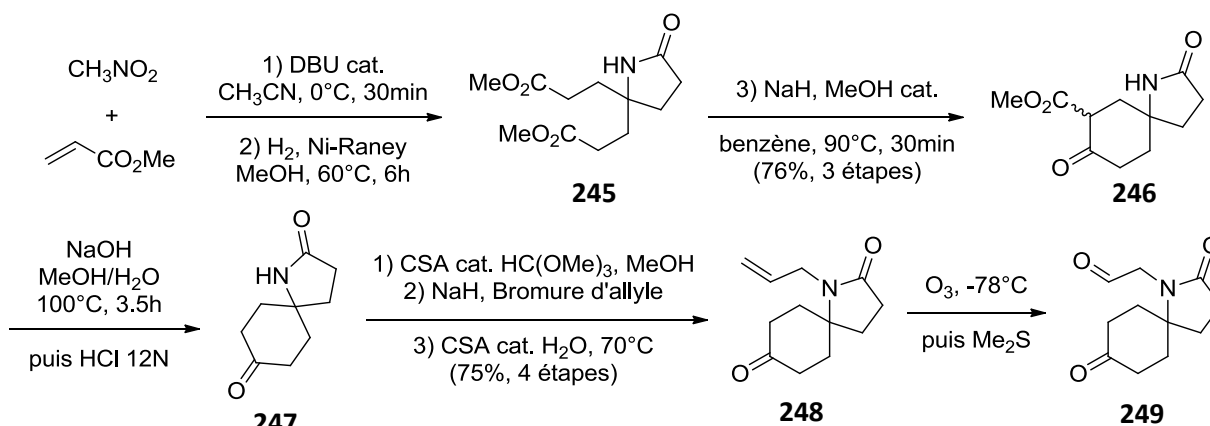
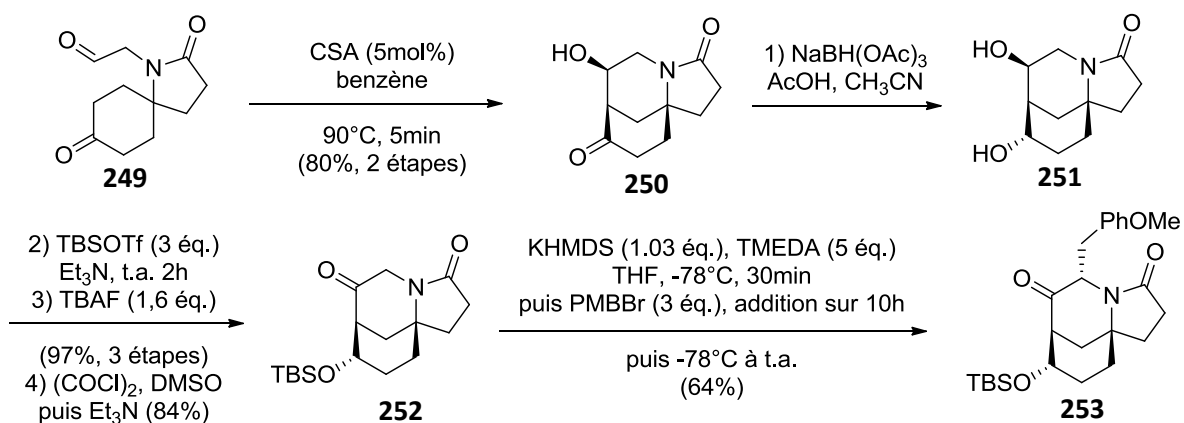


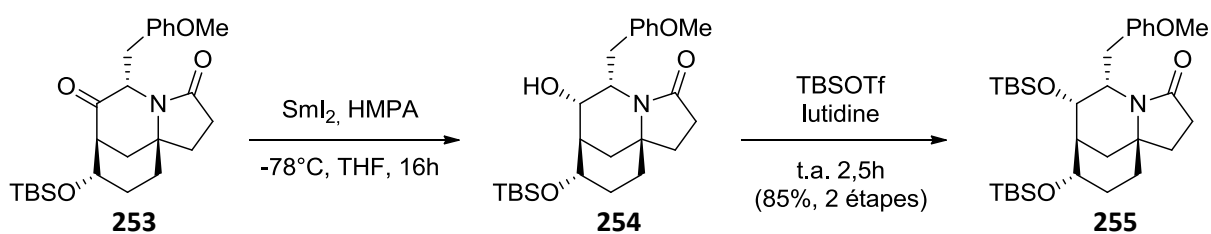
Schéma 87 : Synthèse du céto-aldéhyde

La réaction d'aldolisation est réalisée sur le céto-aldéhyde **249** en conditions acides. L'aldol **250** est obtenu avec un très bon rendement de 80%. La sélectivité observée ici est en accord avec les résultats précédents. Beaucoup d'essais d'aldolisations énantiosélectives en présence de catalyseur chiraux (L-proline, L-phénylalanine...) n'ont pas abouti, les excès énantiomériques obtenus sont de l'ordre de 25%. La transposition d'aldol et l'introduction du groupement PMB est semblable à la séquence vue dans la synthèse de Funk (Schéma 88).



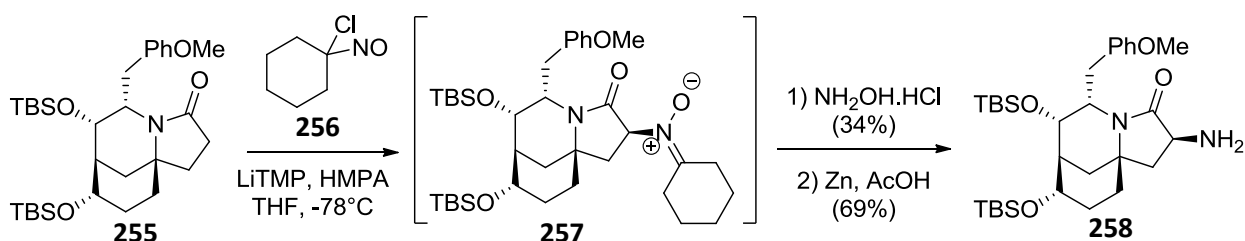
### Schéma 88 : Aldolisation en conditions acides puis transposition d'aldol et introduction du PMB

Pour la réduction en C<sub>2</sub>, l'induction tricyclique de la molécule est défavorable et mène à la configuration opposée en C<sub>7</sub>, comme vu dans la synthèse de Funk. La réduction au samarium employée par Fukuyama ici permet la réduction sélective de la cétone **253** en alcool **254** qui possède la bonne configuration en C<sub>7</sub>. La protection de l'alcool **254** en éther silylé **255** est ensuite réalisée (Schéma 89).



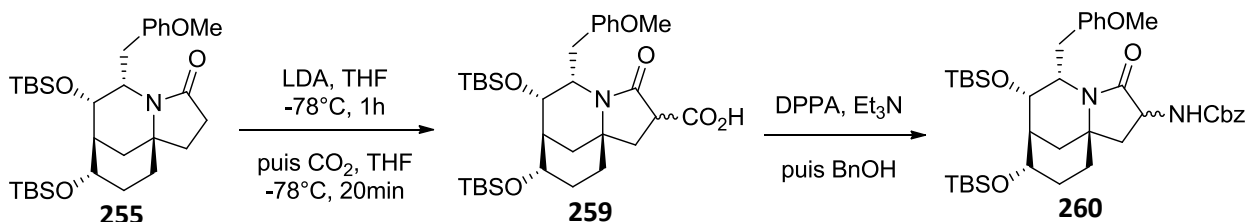
### Schéma 89 : Réduction en C<sub>2</sub>

Pour l'introduction du groupement amine en C<sub>3</sub> les auteurs ont testés plusieurs protocoles différents, afin de comparer ces méthodes et d'obtenir la meilleure sélectivité. Par le protocole d'Oppolzer il est possible de faire réagir le lactame **255** avec le composé chloronitroso **256** pour former la nitrone **257**. La sélectivité en faveur du diastéréoisomère désiré est due ici à l'induction favorable de la molécule au niveau de l'énolate. Une hydrolyse acide de la nitrone **257** donne l'hydroxylamine puis la coupure de la liaison azote-oxygène par emploi de zinc permet l'obtention de l'amine désirée **258** comme unique diastéréoisomère (Schéma 90). Une très bonne sélectivité est obtenue par cette méthode. Toutefois, le rendement de 23 % est assez faible sur cette séquence.



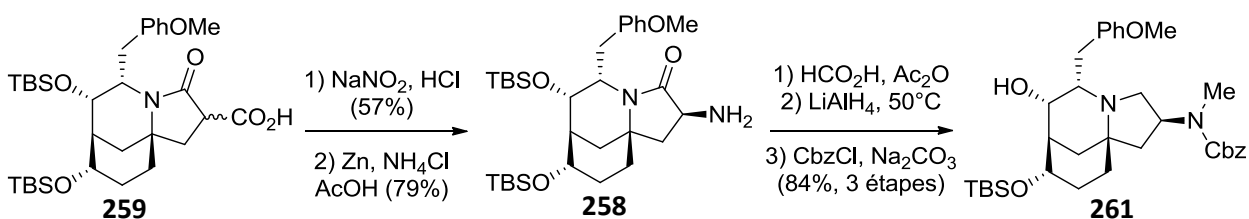
### Schéma 90 : Introduction de l'amine par le protocole d'Oppolzer

La réaction du lactame **255** avec le dioxyde de carbone en milieu basique permet la formation du composé **259**. Le réarrangement de Curtius permet la transformation de l'acide **259** en carbamate **260**, sous la forme d'un mélange 1:1 de diastéréoisomères en C<sub>3</sub> et n'est donc pas satisfaisante pour la suite de la synthèse totale (Schéma 91).



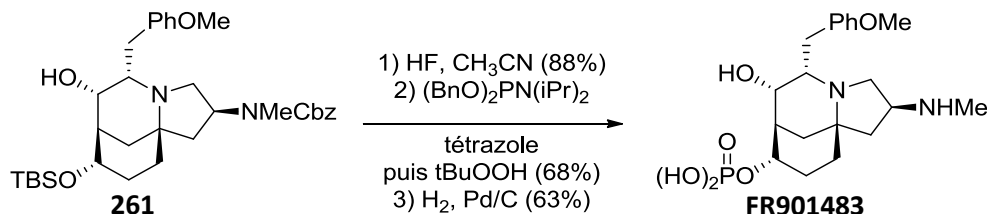
**Schéma 91 : Introduction de l'amine par réarrangement de Curtius**

Les auteurs ont ensuite développé la séquence suivante : la nitrosylation puis décarboxylation de l'acide **259** permet d'obtenir l'oxime, puis une réduction mono-électronique par traitement au zinc permet d'obtenir l'amine **258** avec la bonne configuration en C<sub>3</sub> (Schéma 92). C'est cette méthode qui a été retenue par les auteurs pour l'introduction de la fonction amine. La mono-alkylation de l'amine **258** est ensuite réalisée par formylation puis réduction du formamide pour obtenir la méthylamine, protégée sous forme de carbamate **261**.



**Schéma 92 : Introduction du groupement méthylamine par réduction d'une oxime**

La suite de la synthèse est semblable aux synthèses décrites précédemment et permet l'obtention de la molécule naturelle (Schéma 93).



**Schéma 93 : Introduction du phosphate avec rétention et obtention de la molécule cible**

La synthèse racémique de Fukuyama a montrée des méthodes très sélectives pour les enjeux liés à la stratégie de fonctionnalisation tardive. Comme nous l'avons vu précédemment dans la synthèse de Funk, il est possible d'effectuer la réduction en C<sub>9</sub> ainsi que l'introduction du groupement PMB en C<sub>6</sub> sélectivement. Les nouveautés apportées par cette synthèse sont la réduction sélective en C<sub>7</sub> qui permet d'éviter une séquence d'inversion de configuration, et une comparaison de trois méthodes différentes pour l'introduction de la fonction amine en C<sub>3</sub> dont une développée par les auteurs qui possède la meilleure des sélectivités observées.



## 2. Synthèses énantiospécifiques avec fonctionnalisation tardive

### 2.1. Synthèse de Fukuyama, 2012 <sup>131</sup>

Une autre stratégie de synthèse développée par Tohru Fukuyama en 2012 vise à obtenir la molécule naturelle **FR901483** à partir de l'aldol **AX** par introduction tardive de l'amine (après la formation du tricyclone). Une réaction d'aldolisation sur le céto-aldéhyde **AY** permettra la formation du tricyclone. L'intermédiaire céto-aldéhyde **AY** sera formé à partir du composé **AZ** obtenu par une réaction d'Ugi à quatre composants, dont une amine dérivée de la tyrosine (Schéma 94).

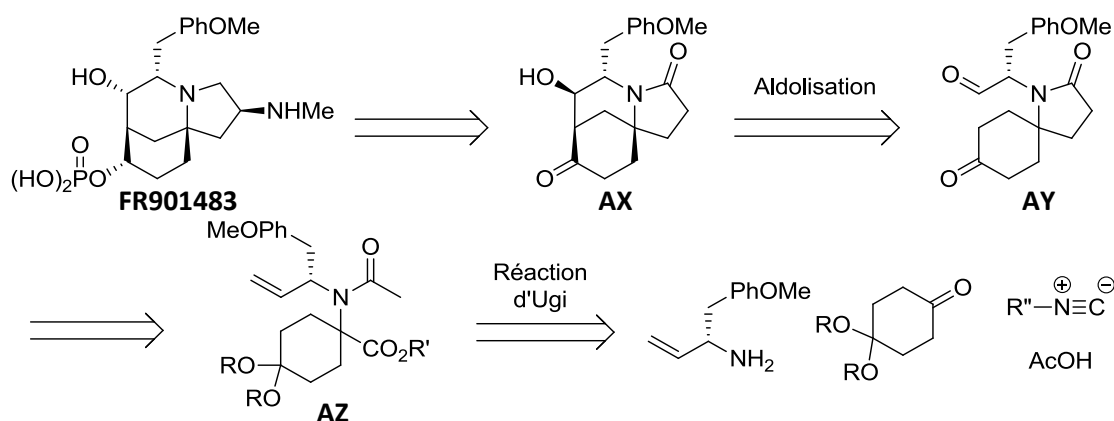


Schéma 94 : Stratégie rétrosynthétique de Fukuyama, 2012

La synthèse du dérivé de tyrosine **262** a été réalisée en sept étapes à partir de l'ester méthylique de la *N*-Boc-tyrosine. La réaction d'Ugi entre l'amine **262**, la cétone **263**, l'isonitrile **264** et l'acide acétique permet de former le composé d'addition **265** qui est transformé par méthanolyse (accompagnée d'une transcétalisation) afin d'obtenir la molécule **266** souhaitée (Schéma 95). La présence d'un centre hybridé  $sp^2$  sur l'amine permet d'augmenter fortement le rendement de cette réaction d'Ugi, ainsi le groupement vinyle s'est avéré être le groupement de choix comme équivalent d'aldéhyde.

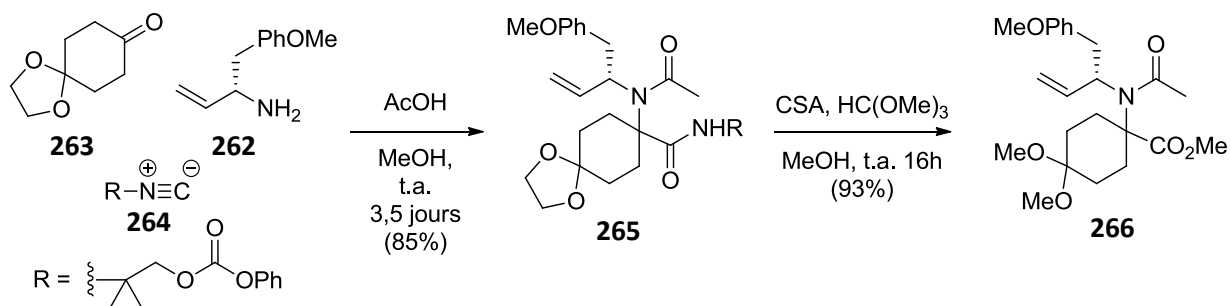


Schéma 95 : Réaction d'Ugi

Les auteurs précisent qu'il est commun, dans les réactions multicomposantes de type Ugi, que l'amide soit difficile à hydrolyser. Ici, la méthanolyse est particulièrement facile. Les auteurs proposent le passage par un intermédiaire oxazolium formé par une attaque intramoléculaire de la partie acétamide de la molécule afin d'expliquer cette réactivité surprenante (Schéma 96).

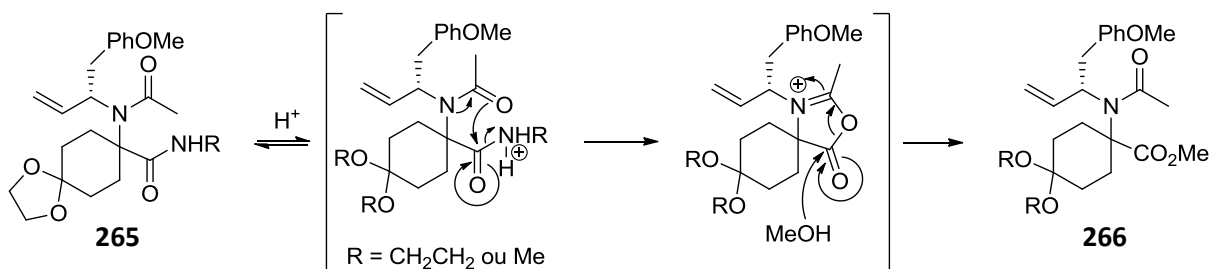


Schéma 96 : Postulat mécanistique de la méthanolyse

Une condensation de type Dieckmann permet la conversion du composé **266** en spirolactame **267**. Une séquence en trois étapes permet ensuite la réduction puis désoxygénation de la cétone pour obtenir la molécule **268**. L'intermédiaire céto-aldéhyde **269** est obtenu par réaction d'ozonolyse et traitement au diméthylsulfure. L'aldolisation en condition acide avec catalyse à la pyrrolidine donne accès au diastéréoisomère **270** possédant la bonne configuration en C<sub>6</sub> et la configuration opposée en C<sub>7</sub> (Schéma 97).

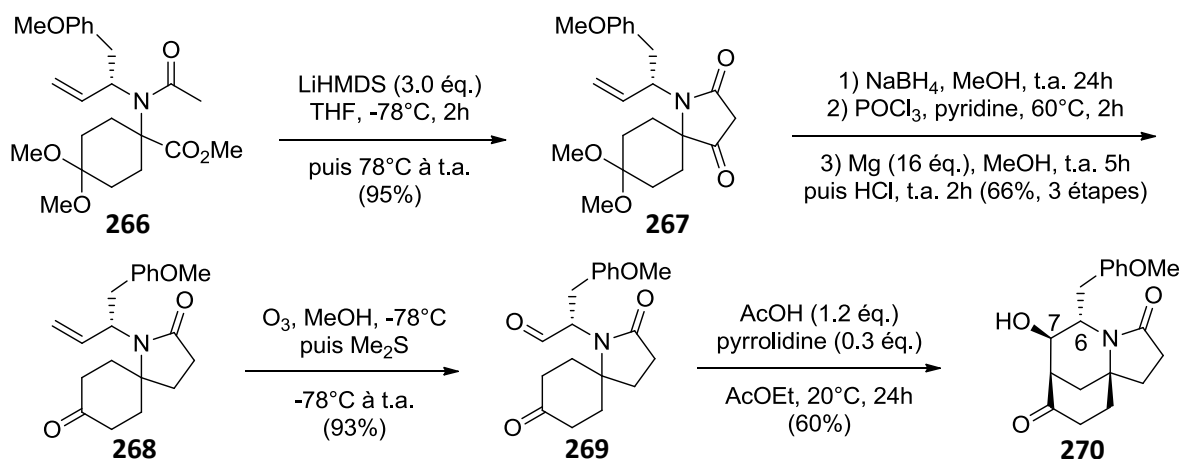


Schéma 97 : Formation du céto-aldéhyde et aldolisation

Ensuite la même séquence que décrite par Fukuyama dans sa précédente synthèse en 2004 mène à l'obtention de la molécule naturelle.

## 2.2. Synthèse de Huang, 2013<sup>132</sup>

L'équipe de Huang décrit en 2013 une synthèse du **FR901483** par une stratégie de fonctionnalisation tardive et une réaction d'aldolisation non bioinspirée. La molécule naturelle sera obtenue *via* le composé **BA** à partir du tricyclic **BB**. Une réaction de métathèse cyclisante permettra de former le tricyclic de la molécule à partir du bicyclic **BC**. Une réaction d'aldolisation à partir du céto-aldéhyde **BD** formera le bicyclic. Le centre quaternaire chiral du céto-aldéhyde **BD** sera formé par bis-alkylation sur le lactame **BE** (Schéma 98).

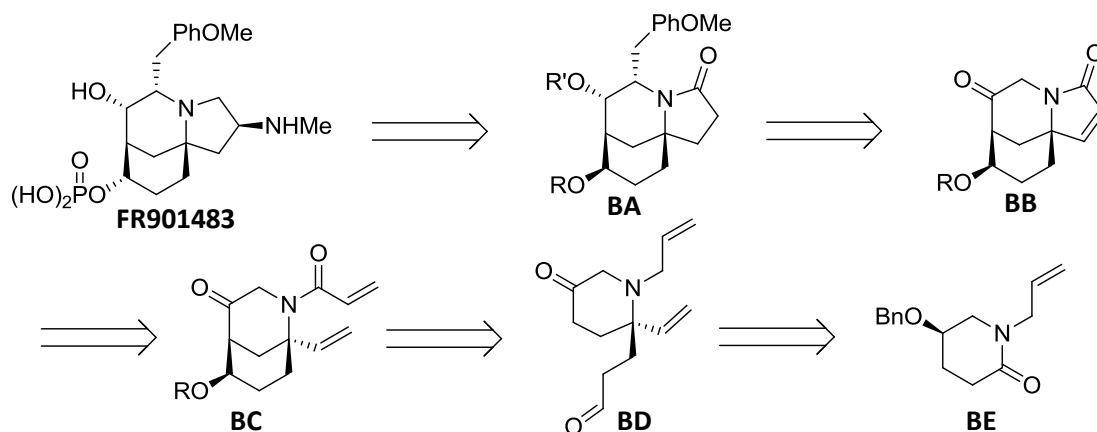


Schéma 98 : Stratégie rétrosynthétique de Huang

Le glutarimide chirale **271**, obtenu à partir de l'acide D-glutamique, est engagé dans une réaction de réduction partielle et régiosélective suivie d'une déhydroxylation pour former le lactame **272**. La réaction de bis-alkylation sur le lactame **272** permet de former sélectivement le composé **274** avec une bonne diastéréosélectivité de 9/1. La débenzylation sélective par utilisation de naphthaléniure de lithium permet de libérer l'alcool converti en cétone **275** par oxydation de Swern (Schéma 99).

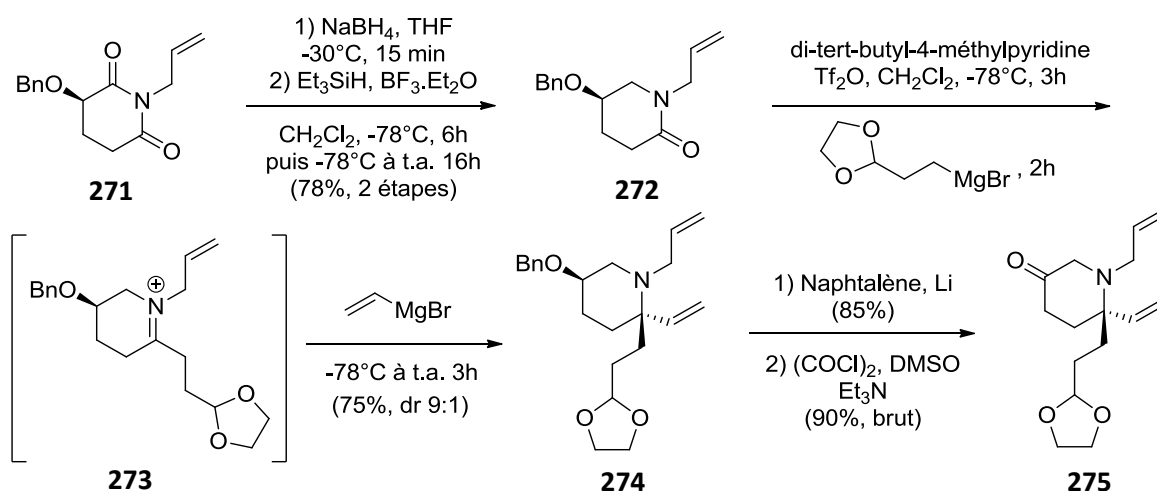


Schéma 99 : Formation du centre quaternaire chiral par bis-alkylation

Par traitement acide l'acétal **275** donne le céto-aldéhyde intermédiaire **276** qui est engagé dans la réaction d'aldolisation en « one-pot » en présence de CSA dans le toluène à chaud en présence d'un excès d'éthylène glycol. Ces conditions précises permettent la formation du composé désiré **277** sélectivement. Dans d'autres conditions c'est le régioisomère **278** qui est obtenu majoritairement (Schéma 100).

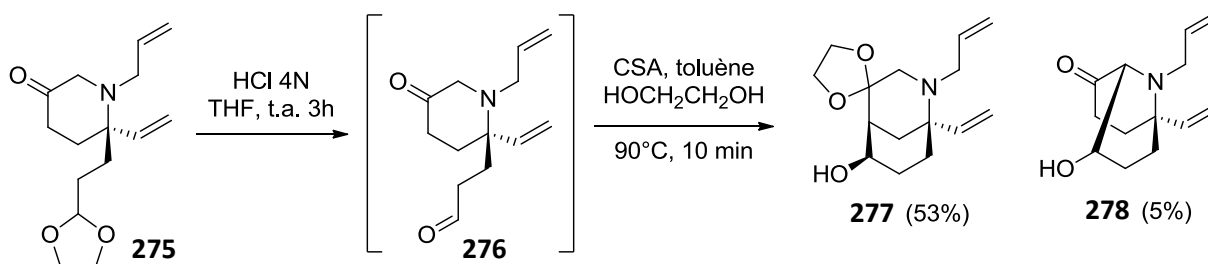
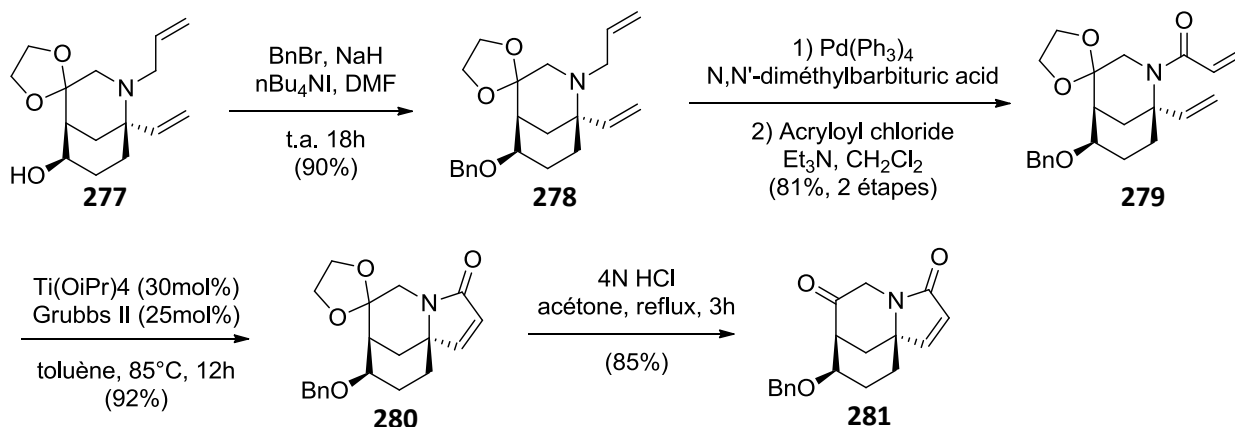


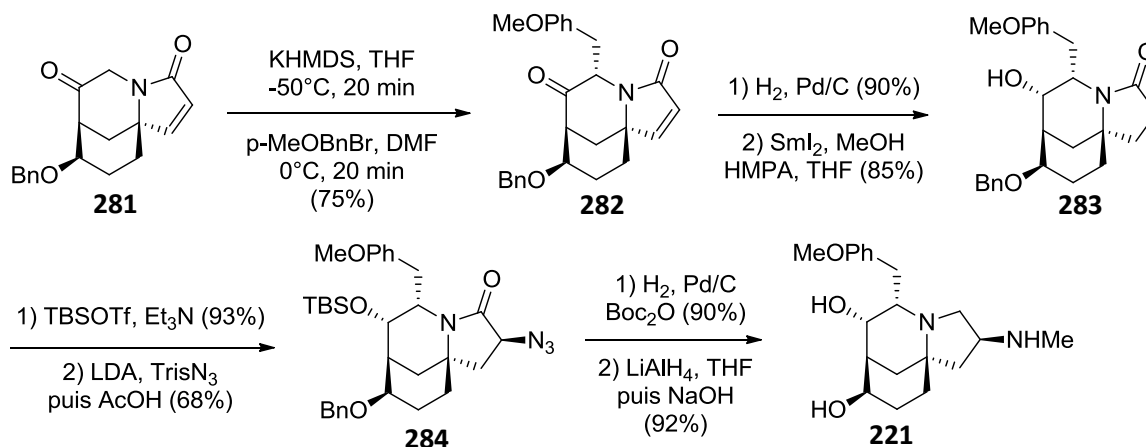
Schéma 100 : Aldolisation intramoléculaire

Le dérivé **277** est protégé sous la forme de l'éther de benzyle. L'allylamide **278** est transformé en acrylamide **279** en deux étapes. La métathèse cyclisante par emploi du catalyseur de Grubbs deuxième génération en présence de  $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$  permet la formation du tricycle désiré **280**. Le cétal est ensuite hydrolysé pour libérer la cétone **281** (Schéma 101).



**Schéma 101 : Formation du tricycle par métathèse cyclisante *via* l'acrylamide**

La suite de la synthèse est similaire aux synthèses présentées précédemment : le groupement PMB est introduit sélectivement, la cétone en  $\text{C}_7$  est réduite. La fonction amine en  $\text{C}_3$  est introduite par l'emploi de  $\text{TrisN}_3$  puis réduction. La sélectivité observée ici est de 75/25. Les auteurs accèdent ensuite au composé **221** décrit par Ciufolini (Schéma 102).



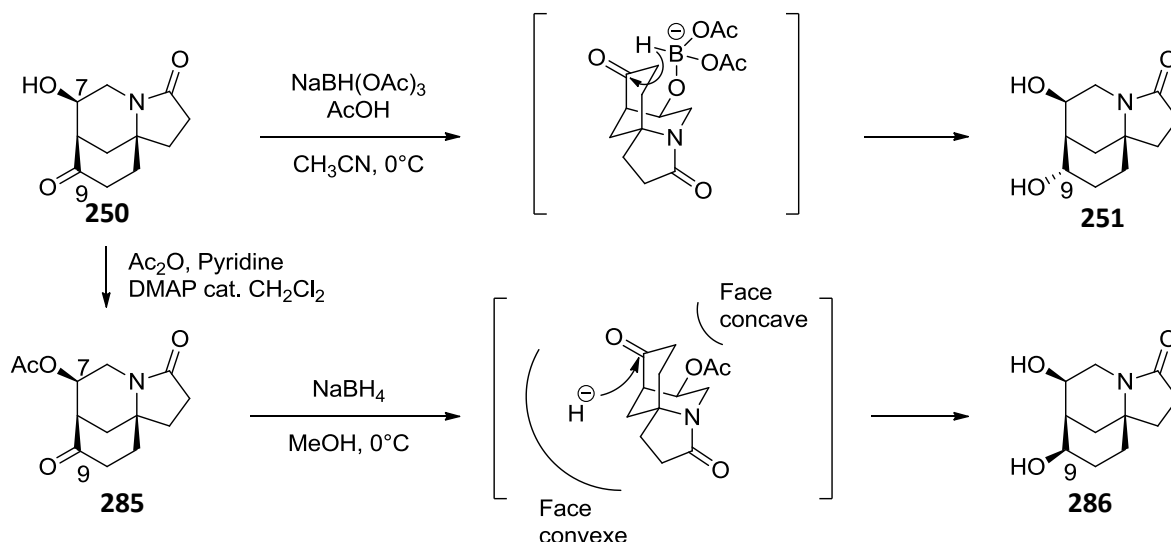
**Schéma 102 : Introduction du groupement PMB et de l'amine**

### 3. Stratégies de fonctionnalisation tardive : dépassement de l'induction tricyclique défavorable

Dans le cadre de la synthèse du **FR901483**, les stratégies de fonctionnalisation tardive partagent comme point commun l'induction défavorable du cœur tricyclique de la molécule pour construire les centres asymétriques présents sur la molécule. Dans la partie qui suit nous allons regrouper les observations et explications quant à cette induction défavorable dans le cas des stratégies de fonctionnalisation tardive, et les moyens mis en œuvre pour contrôler la sélectivité.

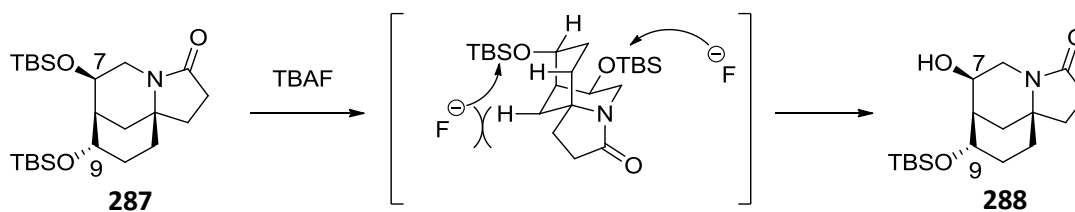
Après l'aldolisation bioinspirée, l'aldol obtenu est réduit en  $\text{C}_9$  par un hydrure pour former un diol. L'étude réalisée sur le composé tricyclique racémique **250** par Fukuyama<sup>130b</sup> montre l'induction défavorable

du cœur tricyclique (Schéma 103). L'acétylation de l'aldol **250** donne le composé **285**. La réduction au  $\text{NaBH}_4$  du composé **285** est soumise à l'induction tricyclique imposée par la structure de la molécule : l'hydrure approche par la face convexe, moins encombrée, menant sélectivement au diol **286** qui possède la configuration en  $C_9$  opposée à la molécule naturelle. Pour outrepasser cette induction, l'emploi de  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  permet à l'alcool en  $C_7$  de diriger l'approche de l'hydrure par la face concave sur la molécule **250**, permettant ainsi la formation du diol **251** sélectivement avec la bonne configuration en  $C_9$ .



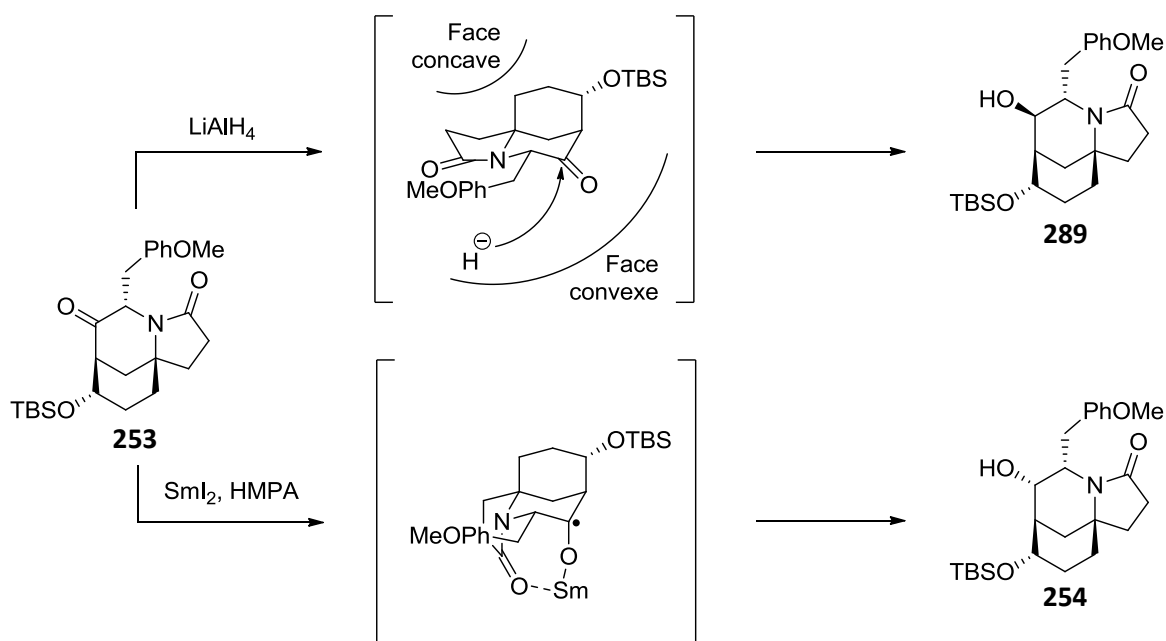
**Schéma 103 : Sélectivité de la réduction en  $C_9$**

La différenciation des alcools secondaires par déprotection sélective a été utilisée par Funk et par Fukuyama dans leurs synthèses racémiques respectives. L'explication de cette sélectivité est donnée par Fukuyama (Schéma 104).<sup>130b</sup> L'observation expérimentale montre que l'éther silylé équatorial en position  $C_7$  du composé **287** est déprotégé plus rapidement que celui en position  $C_9$ . L'approche de l'ion fluorure serait défavorisée en position  $C_9$  à cause de l'encombrement stérique.



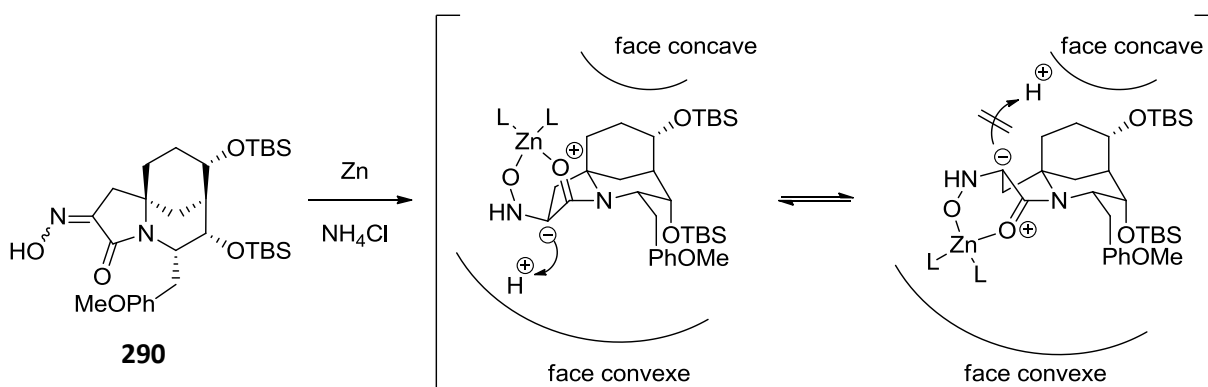
**Schéma 104 : Explication différenciation des alcools**

La réduction sélective en  $C_7$  du composé racémique **253** est également détaillée par Fukuyama.<sup>130b</sup> L'induction tricyclique est en faveur du diastéréoisomère non désiré **289** par réduction par un hydrure externe. La sélectivité de la réduction mono-électronique au  $\text{SmI}_2$ -HMPA est dirigée par la complexation du samarium avec le carbonyle du lactame sur l'espèce radicalaire intermédiaire, permettant l'obtention du diastéréoisomère désiré **254** (Schéma 105).



**Schéma 105 : Sélectivité de la réduction en C<sub>7</sub> (Fukuyama 2004)**

L'introduction sélective de la fonction amine en C<sub>3</sub> est la dernière sélectivité à être explicité dans cette sous-partie.<sup>130b</sup> La séquence développée par Fukuyama de formation de l'oxime et réduction au zinc est la méthode qui possède la meilleure sélectivité à ce jour. La sélectivité de cette séquence provient de la réduction au zinc : une fois que la réduction de l'oxime **290** en hydroxylamine s'est produite, l'approche de l'ion  $\text{H}^+$  sur le carbanion résultant de la transformation s'effectue majoritairement par la face convexe, menant ainsi au composé avec la configuration souhaitée (Schéma 106).



**Schéma 106 : Sélectivité de la réduction de l'oxime en C<sub>3</sub>**

L'induction tricyclique défavorable pour la synthèse du **FR901483** était un problème jusqu'au développement de ces synthèses qui emploient une stratégie de fonctionnalisation tardive. La plupart des challenges ont été relevés, et il est possible d'obtenir sélectivement le diastéréoisomère souhaité dans la plupart des cas.

## VI. Modèle d'aldolisation

L'aldolisation bioinspirée qui permet de former le cœur tricyclique de la molécule naturelle dans les synthèses présentées précédemment est un vrai challenge synthétique. Trois centres asymétriques sont formés lors de cette étape, portant le nombre de diastéréoisomères théoriquement possibles à huit. De plus, l'épimérisation possible du centre chiral en position  $\alpha$  de l'aldéhyde déjà présent sur la molécule avant l'aldolisation augmenterait le nombre de stéréoisomères possibles à seize. De manière générale, le composé céto-aldéhyde s'est avéré stable vis-à-vis de l'épimérisation, expérimentalement. Les trois centres formés lors de la réaction sont les centres  $C_1$ ,  $C_7$  et  $C_8$  (Schéma 107). La configuration du centre  $C_1$  est dirigée par induction du centre chiral  $C_6$  déjà présent sur la molécule avant la réaction. La régiosélectivité de la réaction qui établit la stéréochimie en  $C_1$  (stéréodifférentiation d'un centre méso) est contrôlée par la position pseudo-axiale ou pseudo-équatoriale du groupement porté par le centre  $C_6$  dans l'état de transition. Les centres  $C_7$  et  $C_8$  formés au cours de l'aldolisation sont reliés par une relation de diastéréosélectivité relative. Ces sélectivités seront davantage détaillées dans la sous partie 2.2. de cette partie.

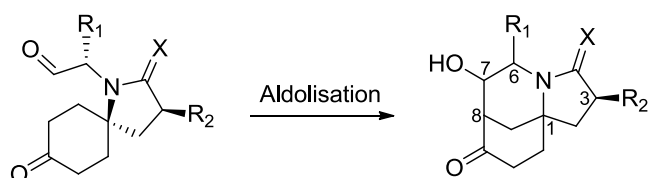


Schéma 107 : Aldolisation intramoléculaire

Finalement, la relation entre  $C_1$  et  $C_8$  est contrôlée par une induction par livraison intramoléculaire. Il est possible d'exclure de façon triviale les dérivés de type azabicyclo[3.3.1]nonane *trans* (Figure 10). En effet leur formation serait associée à une énergie extrêmement élevée, et l'aldolisation se fera donc vraisemblablement sur la même face que celle sur laquelle l'aldéhyde est attaché. Ainsi le nombre de diastéréoisomères possibles lors de cette transformation est réduit au nombre de quatre, et on peut limiter la discussion à l'induction en  $C_1$  et la diastéréosélectivité relative (Figure 9).

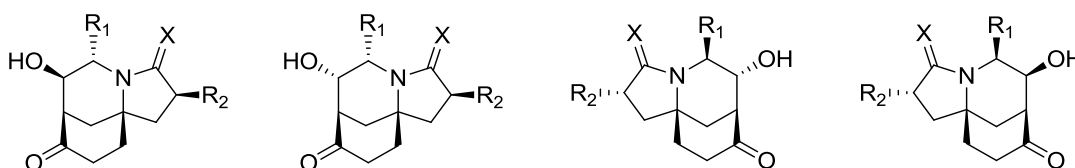


Figure 9 : Produits de la réaction envisagés

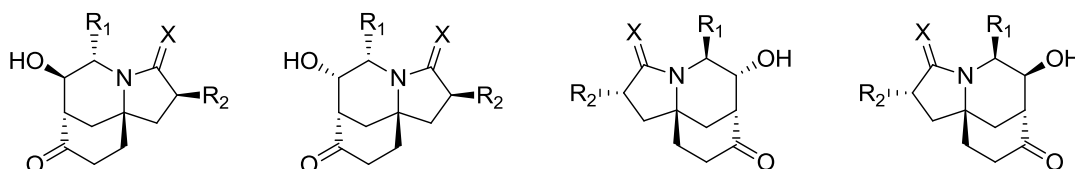
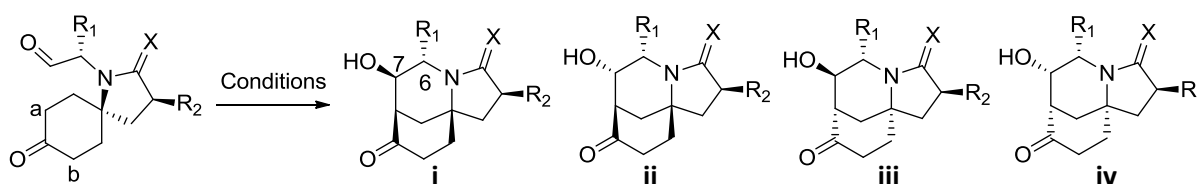


Figure 10 : Diastéréoisomères azabicyclo[3.3.1]nonane *trans*

## 1. Synthèse des différents résultats

Les différents résultats concernant la réaction d'aldolisation intramoléculaire bioinspirée sont regroupés ci-après (Tableau 11).



Auteur et substrat	Entrée	Conditions	Type de conditions	Rendements				Rendement total
				i	ii	iii	iv	
Snider, 1998 R <sub>1</sub> =PMB; R <sub>2</sub> =H; X=O	1	NaOMe, MeOH	Basiques polaires	23	51	0	13	87
	2	tBuOK, toluène	Basiques apolaires	70	0	22	0	92
Snider, 1999 R <sub>1</sub> =PMB; R <sub>2</sub> =NMeBoc X=O	3	tBuOK, tBuOH	Basiques polaires	16	36	0	5	57
Sorensen, 2000 R <sub>1</sub> =PMB; R <sub>2</sub> =NMeBoc X=H,H	4	NaOMe, MeOH	Basiques polaires	19	34	21 <sup>a</sup>		74
	5	AcOH, pyrrolidine, THF	Acides	51	17	12 <sup>a</sup>		80
Ciufolini, 2001 R <sub>1</sub> =PMB; R <sub>2</sub> =NMeTs; X=O	6	NaOMe, MeOH/H <sub>2</sub> O 1/1	Basiques polaires	-	44	-	-	-
Funk, 2001 R <sub>1</sub> =H; R <sub>2</sub> =H (C=C); X=O (±)	7	TFA/H <sub>2</sub> O 1/1	Acides	79	-			-
Fukuyama, 2004 R <sub>1</sub> =H; R <sub>2</sub> =H; X=O (±)	8	CSA, benzène, Δ	Acides	80	-			-
Fukuyama, 2012 R <sub>1</sub> =PMB; R <sub>2</sub> =H; X=O	9	AcOH, pyrrolidine, AcOEt	Acides	60	0	4	1	65
Gaunt, 2019 R <sub>1</sub> =PMB; R <sub>2</sub> =NMeCbz X=H,H	10	NaOMe, MeOH	Basiques polaires	<sup>b</sup>	30	<sup>b</sup>	0	79

<sup>a</sup> : orientation en C<sub>7</sub> non précisée ; <sup>b</sup> : produit décrit mais rendement non précisé

**Tableau 11 : Résumé des résultats d'aldolisation intramoléculaire bioinspirée**

La stéréochimie en C<sub>1</sub> qui résulte de la régiosélectivité a/b observée dans tous les cas est en faveur de la réaction sur le sommet a, le ratio sommet a/sommet b observée au cours de l'aldolisation varie de 7/3 à 9/1 (entrées 1, 2, 3, 4, 5, 9). Le fait que l'aldolisation sur le sommet b soit défavorisée peut être expliqué par l'induction du groupement R<sub>1</sub> en position pseudo-axiale dans l'état de transition dans le produit final, dans le cas d'un modèle sous contrôle cinétique ou thermodynamique respectivement (voir ci-dessous).

La relation de diastéréosélectivité relative entre les centres C<sub>7</sub> et C<sub>8</sub> est traduite par le ratio produit C<sub>7</sub>-axial/C<sub>7</sub>-équatorial observé. Dans les conditions basiques polaires le composé majoritaire est l'aldol C<sub>6</sub>-équatorial C<sub>7</sub>-axial ii (entrées 1, 3, 4, 6 et 10), correspondant à une diastéréosélectivité relative *syn* dans la représentation typique de l'aldolisation. Dans ces cas, la diastéréosélectivité relative axiale/équatoriale (*syn/anti*) en C<sub>7</sub> souvent observée est de l'ordre de 7/3. En conditions basiques apolaires (entrée 2) la sélectivité est en faveur du composé di-équatorial i, correspondant à une diastéréosélectivité relative *anti*. La même observation a été faite par emploi de DBU dans le dichlorométhane, mais le rendement n'a pas



été précisé.<sup>126a</sup> Dans ces cas la sélectivité axiale/équatoriale en faveur du produit équatorial est meilleure. En conditions acides le produit di-équatorial **i** est obtenu majoritairement (entrées 5, 7, 8 et 9).

## 2. Modèles d'aldolisation

Afin d'expliquer les sélectivités observées lors de l'aldolisation bioinspirée il est possible de proposer deux modèles pour cette réaction : l'aldolisation réversible et donc sous contrôle thermodynamique, et un modèle d'aldolisation sous contrôle cinétique. Les deux modèles proposés ci-après s'appuient essentiellement sur les explications de Snider et Fukuyama.<sup>117,118a,130b,131b</sup>

### 2.1. Aldolisation sous contrôle thermodynamique

Si l'étape d'aldolisation est totalement réversible et les équilibres mis en jeu assez rapides, la sélectivité observée est alors sous contrôle thermodynamique : le produit le plus stable est formé majoritairement. C'est une des explications proposée par Snider et par Fukuyama. La réaction sur le sommet a du céto-aldéhyde mène alors à deux diastéréoisomères possibles **i** et **ii** dont le groupement R<sub>1</sub>=PMB en C<sub>6</sub> est en position équatoriale sur le composé final, plus bas en énergie que les produits C<sub>6</sub>-axiaux **iii** et **iv** (Schéma 108).

Pour la diastéréosélectivité relative, en fonction des conditions le produit le plus stable varie : le composé C<sub>7</sub>-axial **ii** est davantage stabilisé en solvant polaire par coordination avec le solvant, alors qu'en conditions apolaires c'est une stabilisation par liaison hydrogène intramoléculaire qui favorise la formation du composé équatorial **i**. Cette explication donnée par Snider<sup>117</sup> est assez peu convaincante notamment car elle n'est pas toujours en accord avec les autres diastéréoisomères minoritaires formés, et également car en conditions acides le composé di-équatorial est systématiquement le produit majoritaire, que ce soit en conditions polaires ou apolaires.<sup>131b</sup> De plus, aucune preuve de réversibilité n'a été apportée par les multiples travaux qui utilisent cette réaction, en réengageant un diastéréoisomère dans les mêmes conditions que l'aldolisation par exemple.

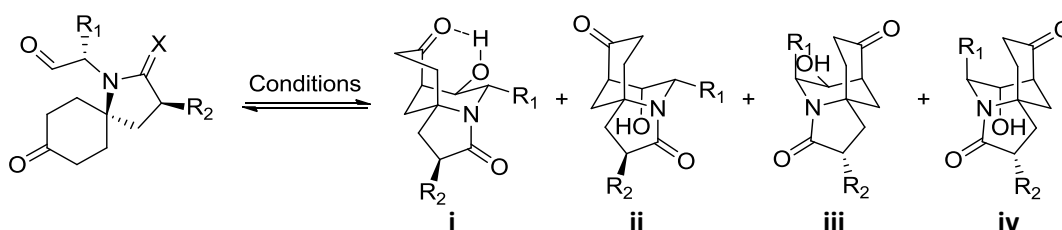


Schéma 108 : Aldolisation sous contrôle thermodynamique

### 2.2. Aldolisation sous contrôle cinétique

Le modèle d'aldolisation sous contrôle cinétique peut aussi expliquer les sélectivités observées (Schéma 109). Pour que ce modèle s'applique il faut que l'étape d'aldolisation soit l'étape limitante de la cinétique, et donc que la formation de l'énolate/énamine soit réversible et en équilibre rapide *via* le produit de départ. L'état de transition de l'aldolisation sera tardif, soit assez proche de la structure du produit final, donc les arguments énoncés concernant le contrôle thermodynamique et cinétique se rapprochent.

La régiosélectivité sommet a/sommet b est dirigée par induction du centre chiral en C<sub>6</sub>, déjà présent sur la molécule avant la réaction : la position pseudo-axiale du groupement PMB dans l'état de transition défavorise la réaction sur le sommet b au profit du sommet a. Le centre C<sub>8</sub> est lié au centre C<sub>1</sub> par une

relation de livraison intramoléculaire. Cette très forte sélectivité qui permet d'exclure la formation des composés azabicyclo[3.3.1]nonane *trans* représentés précédemment Figure 10. Les centres C<sub>7</sub> et C<sub>8</sub> sont reliés par une relation de diastéréosélectivité relative. Dans des conditions acides ou basiques apolaires, l'état de transition le plus favorable est l'état de transition fermé, par protonation de l'énamine et chélation avec l'aldéhyde ou bien complexation d'un seul cation avec l'énolate et l'aldéhyde. Ainsi le composé diéquatorial **i** est obtenu majoritairement. Dans le cas basique polaire, l'état de transition privilégié est l'état de transition ouvert, soit en passant par un état de transition bimétallique, soit par l'effet de coordination par le solvant suggéré par Snider. Dans ce cas le composé **ii** est majoritaire.

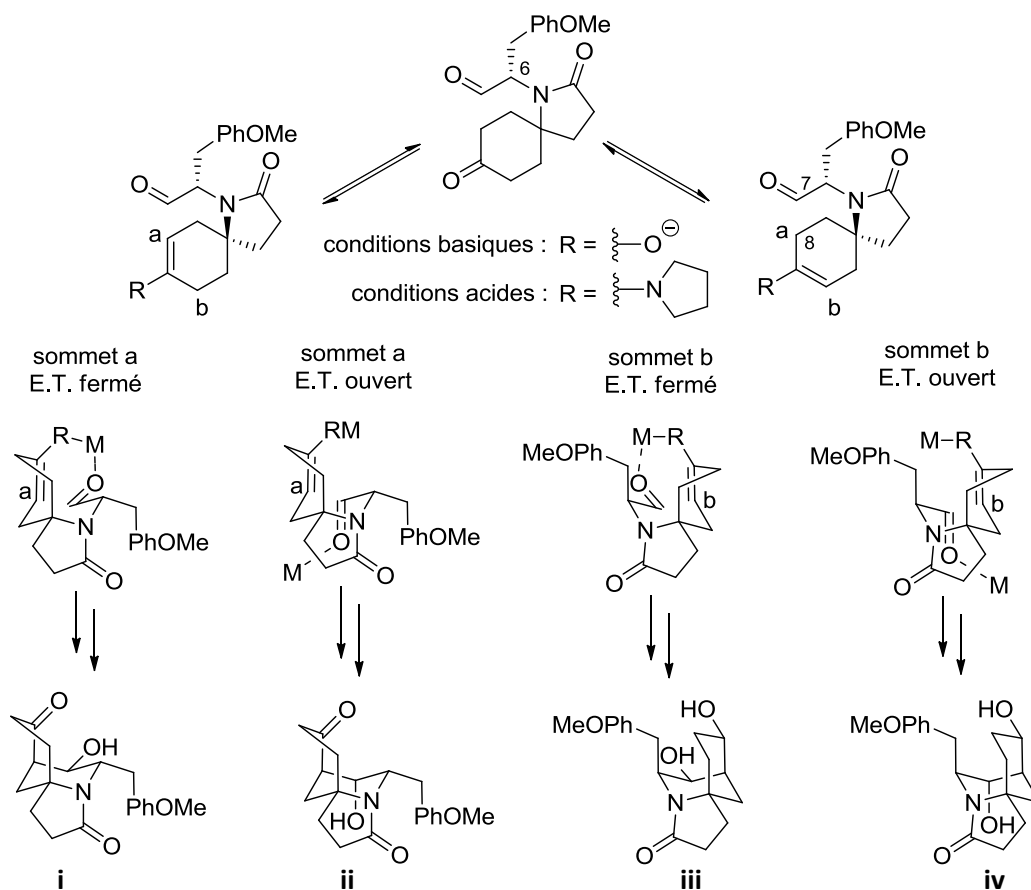


Schéma 109 : Modèle de l'aldolisation bioinspirée

## VII. Synthèses formelles par une stratégie différente

Les trois synthèses formelles décrites dans cette partie emploient une stratégie différente de la stratégie bioinspirée ou de la stratégie de fonctionnalisation tardive. Elles ont toutes les trois comme point commun la formation des deux mêmes cycles de la molécule naturelle en une seule étape.

### 1. Synthèse de Brummond, 2005 <sup>133</sup>

La stratégie de Brummond est de former la molécule naturelle à partir de la formyl-pyrrolidine **BF**. Le cœur tricyclique de la molécule sera formé par tandem réarrangement d'aza-Cope/cyclisation de Mannich *via* les intermédiaires iminiums **BG** et **BH**. L'iminium **BH** sera formé par condensation de l'aminocétone **BI**. Une substitution sur l'azote et une réaction d'aldolisation permettra la formation de l'aminocétone **BI** à partir de la cétone **BJ**, de l'amino-aldéhyde **BK** et du composé **BL** (Schéma 110).

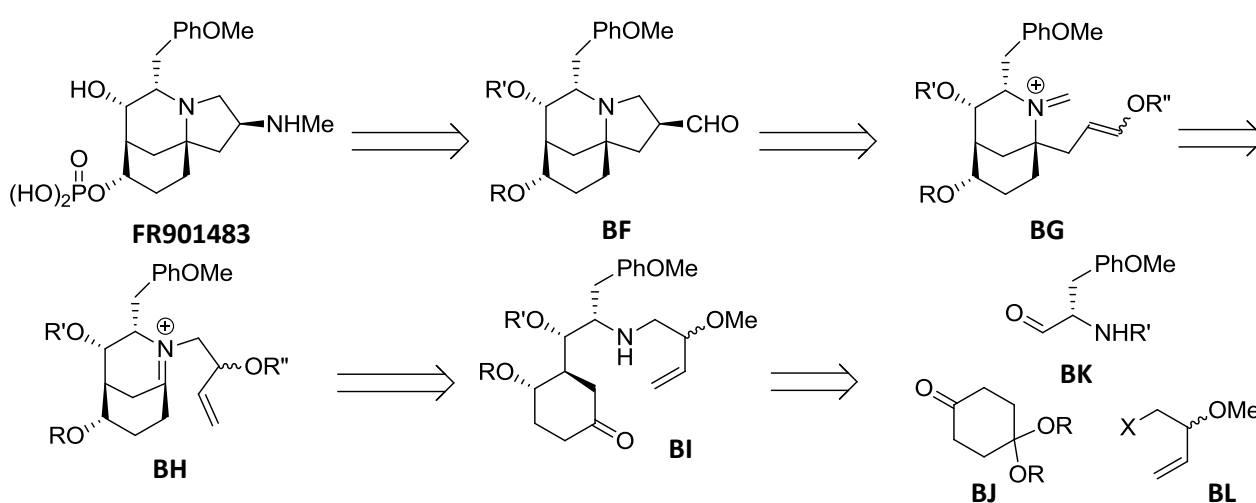


Schéma 110 : Stratégie rétrosynthétique de Brummond

La synthèse débute par la réaction d'aldolisation entre la cétone **223** et l'amino-aldéhyde **291**. Selon les auteurs, ce type de réaction est souvent accompagné de mauvaises sélectivités. Ici, un produit majoritaire peut être isolé d'un mélange complexe après réaction et correspond à la structure souhaitée **292**, d'autres diastéréoisomères sont obtenus en mélange à hauteur de 16% (Schéma 111). Selon les auteurs, l'approche par la face Si de l'aldéhyde favorisée par un modèle d'alpha chélation (Cram chélate) par induction du centre chiral déjà présent et la diastéréosélectivité relative *anti* par aldolisation *via* un état de transition fermé avec le zinc comme métal coordinant pourrait expliquer les sélectivités observées.

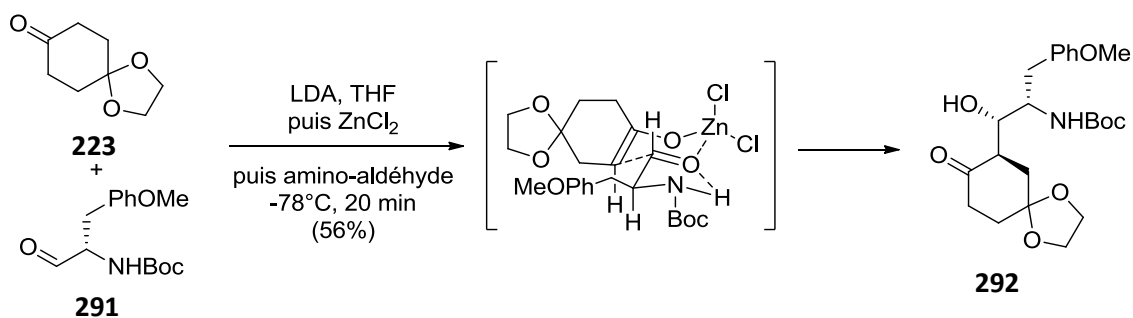


Schéma 111 : Aldolisation entre la cétone et l'aldéhyde

La réduction par attaque en axial de l'aldol **292** forme le diol **293** sélectivement, par induction cyclique. Ensuite le diol **293** est protégé sous forme d'éther de benzyle **294** dans des conditions assez particulières. En effet, le carbamate cyclique est obtenu dans les conditions plus classiques. Le groupement Boc est ensuite retiré sélectivement en présence du céral en deux étapes pour obtenir l'amine libre **295**.<sup>134</sup> La condensation de l'amine **295** et de l'acide carboxylique **296** forme l'amide **297**. L'éther silylé est remplacé par le méthyl éther **298**, puis la réduction au LiAlH<sub>4</sub> suivie de l'hydrolyse du céral donne l'amino-cétone **299** (Schéma 112).

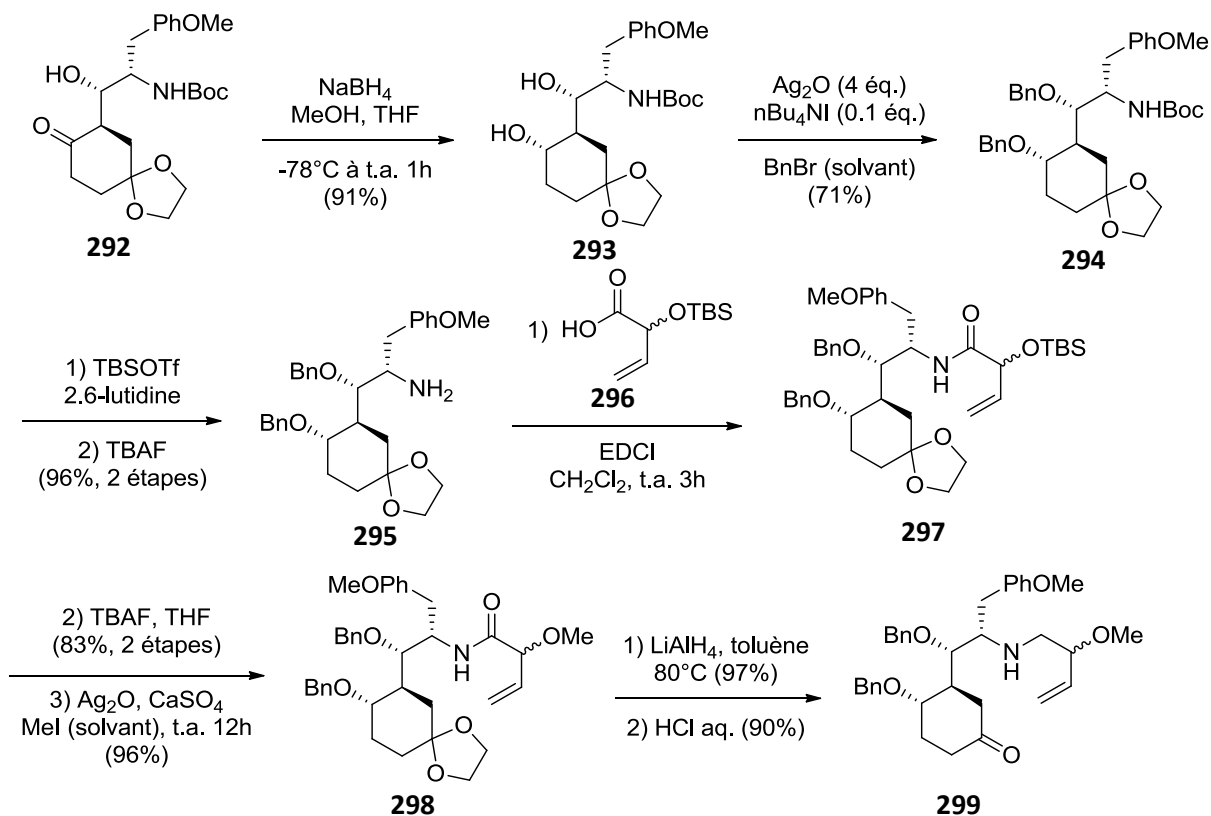
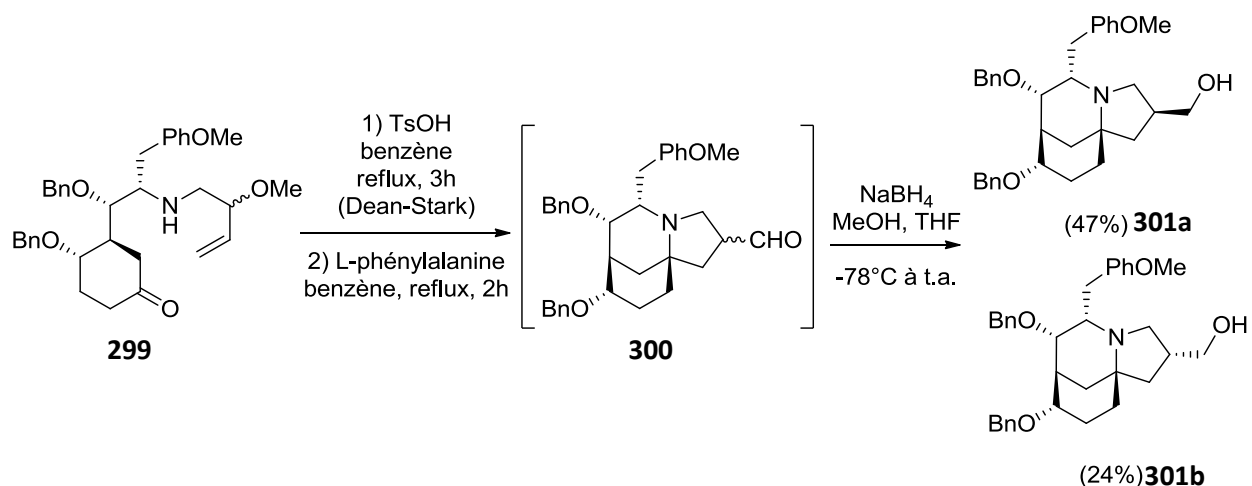


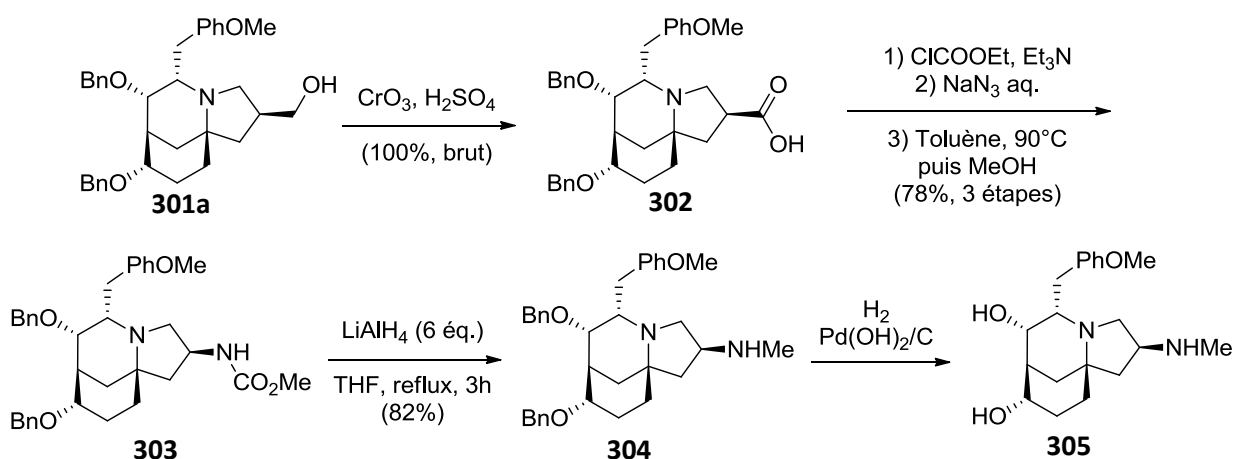
Schéma 112 : Synthèse de l'amino-cétone intermédiaire

Le tandem réarrangement d'aza-Cope/Mannich permet la formation du tricycle de la molécule naturelle. Le composé **299** est engagé dans la réaction clé en milieu acide et forme le tricycle, puis est traité par une amine chirale pour former l'énamine. La protonation sélective et l'hydrolyse de l'énamine donne l'aldéhyde **300**. L'aldéhyde s'est avéré instable, donc les alcools primaires sont formés par réduction au NaBH<sub>4</sub>. Cette séquence permet l'obtention des alcools **301a** et **301b** avec un rendement combiné de 71% et une diastéréosélectivité de 2/1 en faveur du diastéréoisomère désiré **301a** (Schéma 113). Sans l'étape de protonation sélective, la sélectivité est en faveur du diastéréoisomère non désiré **301b**.



**Schéma 113 : Tandem réarrangement d'aza-Cope/cyclisation de Mannich**

Une fois le tricycle formé, l'oxydation de l'alcool **301a** donne l'acide carboxylique **302** et la formation de la méthylamine **304** est réalisée par réarrangement de Curtius puis réduction au LiAlH<sub>4</sub>. Une réaction d'hydrogénolyse mène au composé **305** décrit par Ciufolini (Schéma 114).



**Schéma 114 : Introduction du groupement méthylamine**

## 2. Synthèse de Kerr, 2009 <sup>135</sup>

Dans la stratégie de l'équipe de Kerr en 2009 le cœur tricyclique **BM** de la molécule naturelle sera formé en une étape par réaction d'une imine sur un cyclopropane donneur-accepteur à partir du composé **BO**. Le composé **BO** sera formé par aldolisation entre la cétone **BP** et l'aldéhyde **BQ** (Schéma 115).

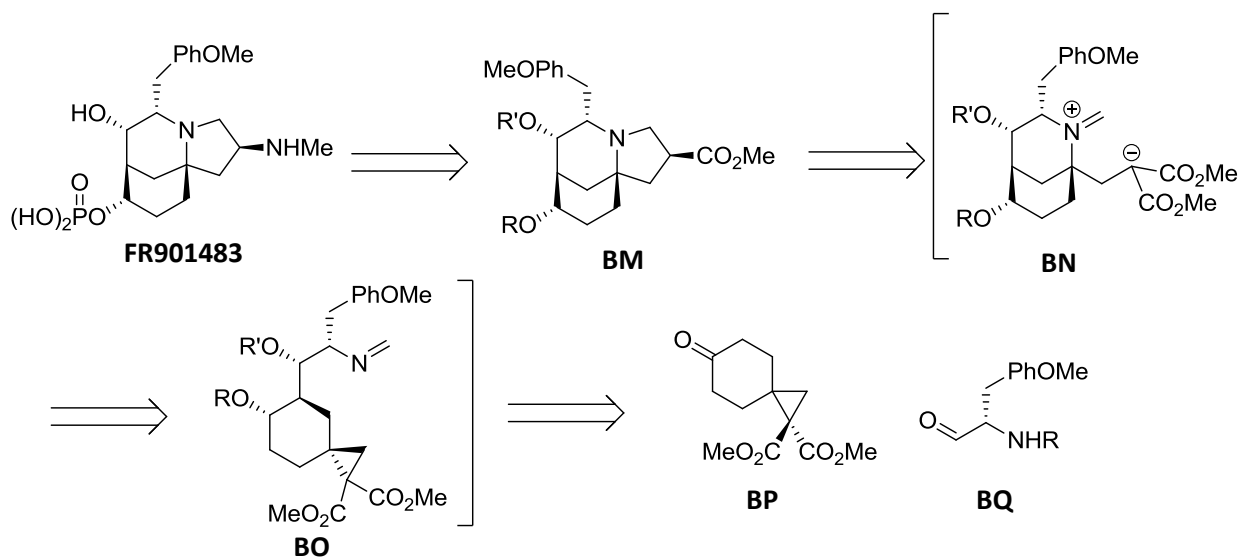


Schéma 115 : Stratégie rétrosynthétique de Kerr

La réaction de Corey-Chaykovsky sur l'accepteur de Michael **306** permet de former le cyclopropane **307**. La cétone **308** est obtenue par déprotection du cétal en milieu acide. La réaction de déprotonation asymétrique par traitement de la cétone **308** par l'amidure dérivé de l'amine chirale **309** en présence de chlorotriméthylsilane est réalisée et permet de désymétriser la cétone **308** pour former l'éther d'énol silylé **310** avec un excès énantiomérique allant jusqu'à 82%. Ensuite le composé **310** est converti en iodure **311** (Schéma 116).

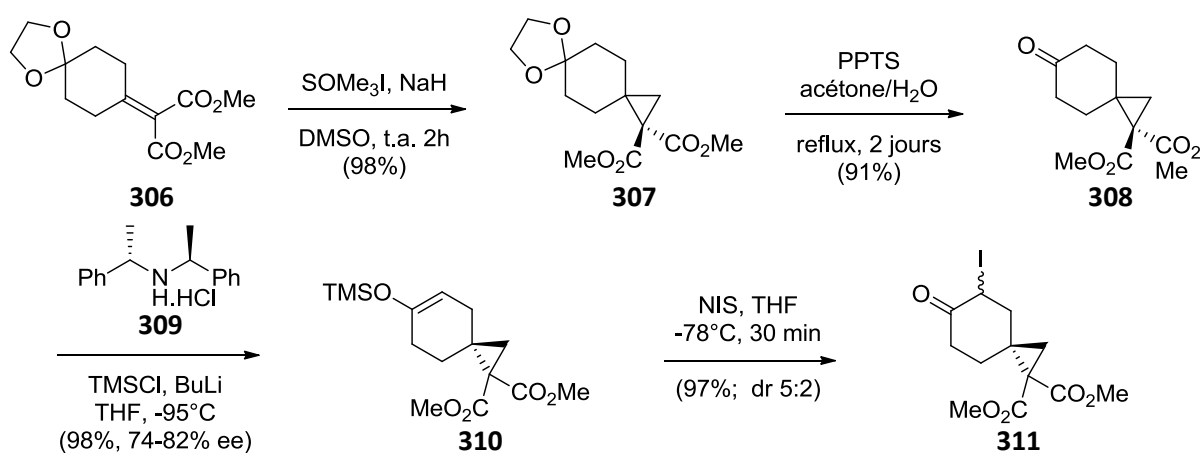
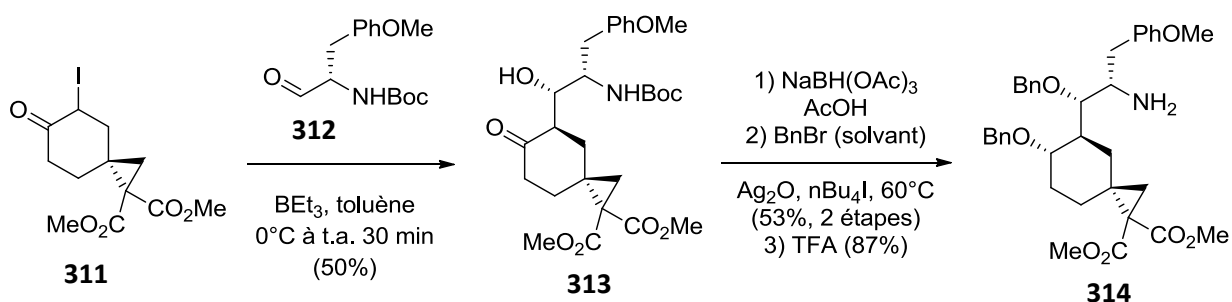


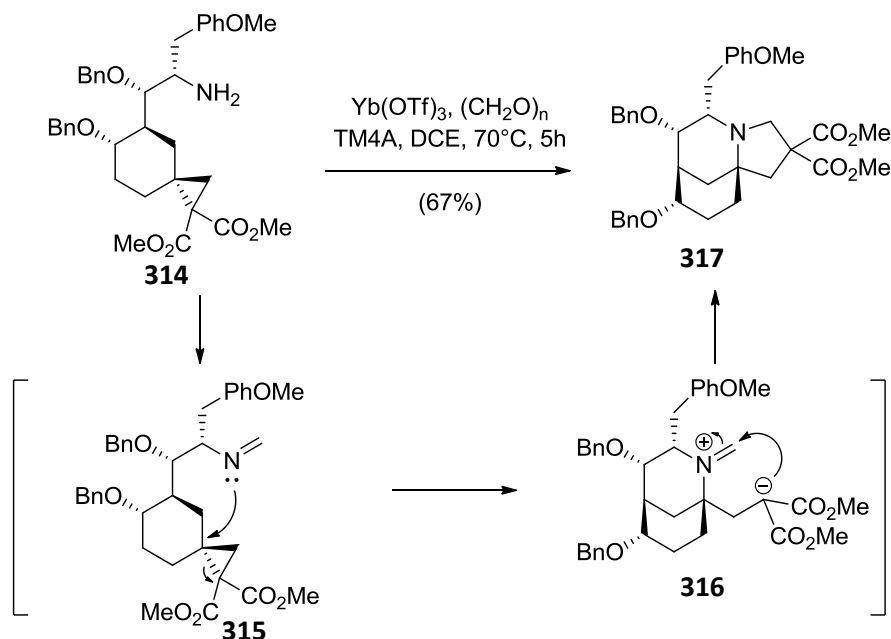
Schéma 116 : Synthèse du partenaire cétone

La réaction d'aldolisation entre les deux partenaires cétone **311** et aldéhyde **312** est réalisée par réaction de type Réformatsky en passant par l'énolate de bore par emploi de triéthylborane. L'aldol désiré **313** est obtenu majoritairement à hauteur de 50%, d'autres diastéréoisomères sont obtenus à hauteur de 15 à 30%. L'aldol **313** est relativement instable et forme spontanément un *N*-Boc pyrrole, il doit être engagé rapidement dans la réaction suivante. La réduction de l'aldol **313** suivie de la protection des alcools sous la forme d'éthers de benzyles selon le protocole décrit par Brummond puis l'hydrolyse du carbamate permet de former l'amine libre **314** (Schéma 117).



**Schéma 117 : Formation de l'amine intermédiaire**

L'amine libre **314** est ensuite engagée dans la réaction clé pour la formation du système tricyclique. En présence de paraformaldéhyde et de triflate d'Ytterbium à chaud, l'amine **314** forme l'imine **315** qui s'additionne sur le cyclopropane et génère le composé **316**. L'anion stabilisé ainsi généré s'additionne ensuite sur l'iminium et le composé tricyclique **317** est ainsi obtenu (Schéma 118). Aucune ouverture directe du cyclopropane par l'amine n'est détectée, même en absence de paraformaldéhyde. Préchauffer la solution de paraformaldéhyde et de triflate d'Ytterbium avant l'ajout de l'amine **314** permet de minimiser l'ouverture du cyclopropane par élimination observée par les auteurs.



**Schéma 118 : Réaction clé entre l'imine et le cyclopropane donneur-accepteur**

Le diester **317** est ensuite engagé en mono-décarboxylation : la mono-saponification suivie de la décarboxylation en milieu acide à chaud forme le composé **318** en mélange 1/1 avec son épimère. Le composé **318** est le diastéréoisomère désiré pour la suite de la synthèse, cependant le composé épi-**318** peut être valorisé par exposition au  $\text{KHMDs}$  à basse température afin de former un mélange 1/1 des épimères qui peuvent être à nouveau séparés. L'ester **318** est ensuite hydrolysé et l'introduction de l'amine est réalisée par réarrangement de Curtius. Enfin, la méthylation de l'amine donne le composé **319** déjà décrit par Brummond (Schéma 119).

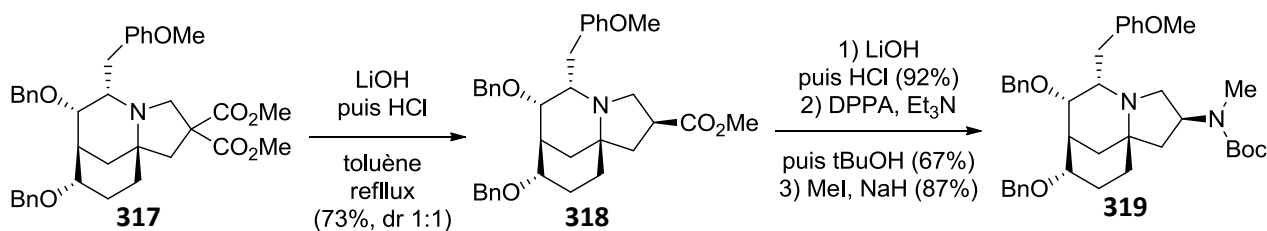


Schéma 119 : Introduction de l'amine

### 3. Synthèse de Tu, 2012<sup>136</sup>

La stratégie de Tu est très proche des deux synthèses présentées précédemment. L'amine en C<sub>3</sub> sera introduite en fin de synthèse sur le tricyclic **BR**. Deux cycles seront formés en une seule étape par une réaction de Schmidt intramoléculaire à partir de l'intermédiaire **BS**. La cyclobutanone sera formée à partir de la cétone **BT** qui sera obtenue par réaction d'aldolisation (Schéma 120).

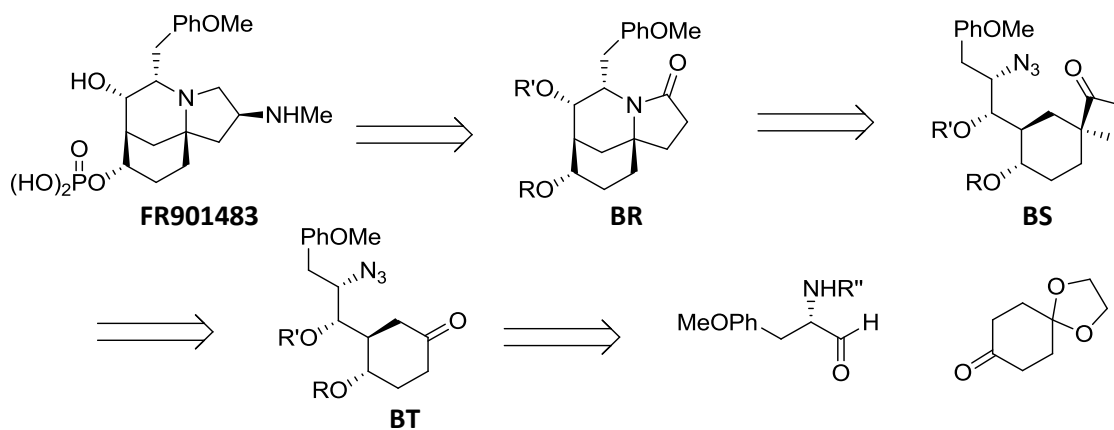


Schéma 120 : Stratégie de Tu

Les auteurs obtiennent l'amine **295** en suivant la séquence décrite par Brummond. L'azoture **320** est formé par diazo transfert et le groupement céta est hydrolysé pour former l'intermédiaire **321** (Schéma 121).

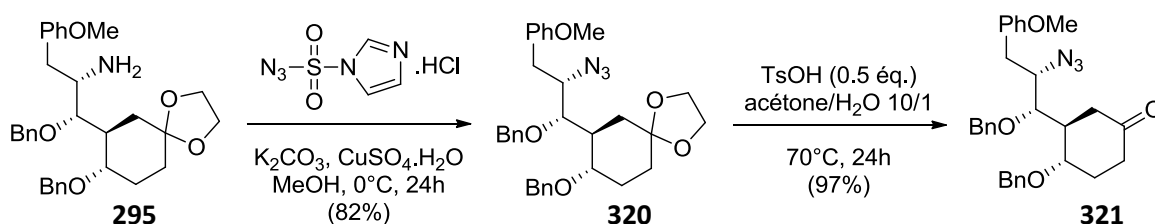


Schéma 121 : Synthèse de l'azoture

Ensuite la cétone **321** est convertie en cyclobutanone **325** par une séquence en trois étapes décrite par Trost (Schéma 122).<sup>137</sup> Par réaction avec un cyclopropyle sulfonium la cétone **321** est transformée en oxaspiropentane **322** qui est ouvert par un sélénure pour former l'hydroxy sélénure **323**. Après oxydation du sélénure, un réarrangement de type semi-pinacol permet la formation de la cyclobutanone **325** avec 57% de rendement, l'autre diastéréoisomère **326** est formé avec 14% de rendement. La sélectivité 5/1 observée en faveur du diastéréoisomère désiré **325** peut être expliquée par l'attaque axiale du groupement



alkyle sur le carbocation **324** sur la conformation chaise qui possède le plus de groupement en position équatoriale.

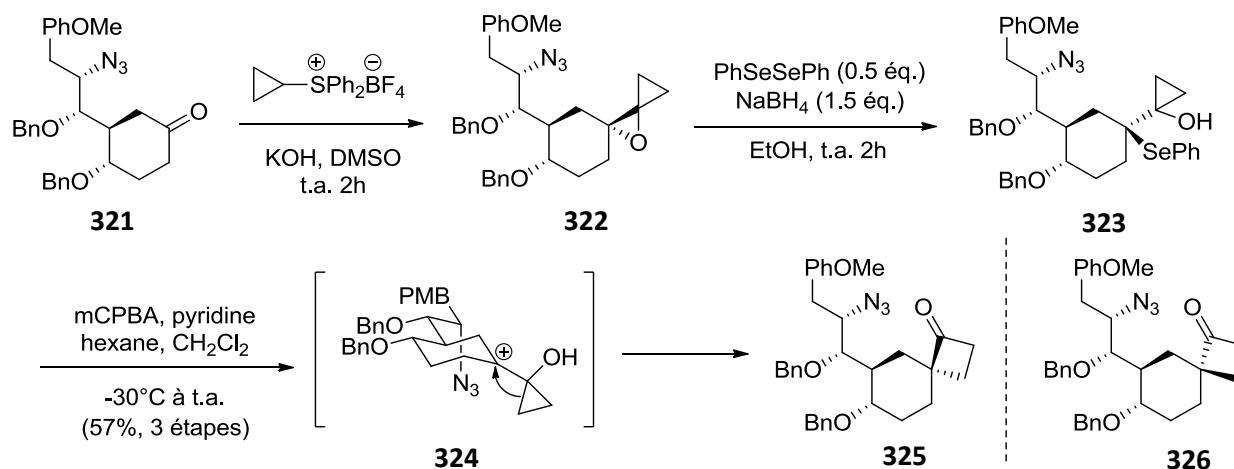


Schéma 122 : Formation de la cyclobutanone

A partir de l'intermédiaire **325** le tricycle **327** est formé par réaction de Schmidt intramoléculaire entre la fonction azoture et la fonction cétone (Schéma 123). Les acides de Lewis couramment utilisés pour ce type de réaction ( $\text{MeAlCl}_2$ ,  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ,  $\text{SnCl}_4$ ) et d'autres acides testés par les auteurs ( $\text{TiCl}_4$ , TFA) n'ont pas donné le produit souhaité et le produit de départ est retrouvé, à basse température ou à température ambiante. Le produit désiré est obtenu avec des rendements de 25 à 41% avec des acides de Bronsted fluorés dans diverses conditions (acide trifluorométhanesulfonique, nonafluorobutanesulfonique). Le meilleur rendement de 67% est obtenu par emploi de l'acide chlorosulfonique à  $-30^\circ\text{C}$ . Modifier la température, le temps de réaction ou la force de l'acide d'avantage résulte en une baisse de rendement.

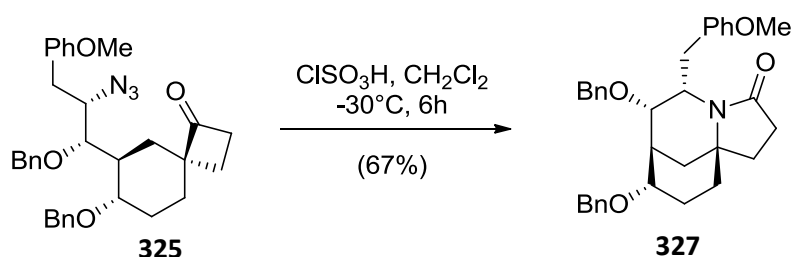


Schéma 123 : Réaction de Schmidt intramoléculaire

Dans les conditions de la réaction, le diastéréoisomère **326** ne forme par le tricycle correspondant, mais le produit de départ est tout de même consommé. Les études cristallographiques des deux diastéréoisomères **325** et **326** ont montré que les structures tridimensionnelles des molécules correspondent aux conformères **325-éq** et **326-éq**, respectivement (Schéma 124). Au niveau de ces conformères, les deux partenaires azoture et cétone sont suffisamment éloignés pour que la réaction désirée ne se produise pas. Les auteurs expliquent la faisabilité de la réaction dans le cas du diastéréoisomère **325** par le passage par le conformère **325-ax** où les fonctions azoture et cétone sont assez proches pour pouvoir réagir ensemble. Dans le cas du diastéréoisomère **326**, le passage par le conformère **326-ax** ne rapproche pas assez les deux fonctions et donc ne permet pas à la réaction d'avoir lieu. Cette explication satisfait les auteurs pour expliquer les résultats observés. Les auteurs expliquent également que la probable chélation des divers acides de Lewis avec les deux groupements éthers de benzyles pourrait empêcher ce changement de conformation et expliquerait que la réaction ne se produise pas dans ces cas.

On peut ajouter à cette explication que le produit théoriquement issu de la réaction de Schmidt sur le composé **326** mène à l'épimère en C<sub>1</sub> du composé **327** qui semble inenvisageable au vu de sa structure azabicyclo[3.3.1]nonane *anti*.

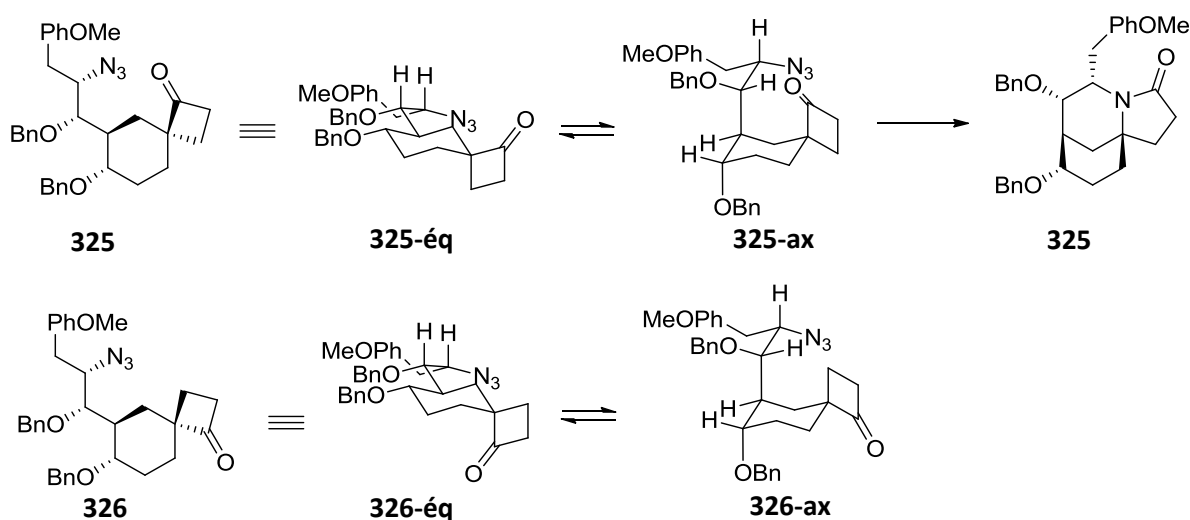


Schéma 124 : Explication sur la réaction de Schmidt intramoléculaire

Une fois le squelette tricyclique formé, l'introduction de la fonction amine est réalisée *via* le diazo par emploi de DPPA sur le composé **327** en milieu basique en présence de Boc<sub>2</sub>O. Le diastéréoisomère désiré **328** est obtenu majoritairement avec 57% de rendement, l'épimère en C<sub>3</sub> est obtenu minoritairement avec 28% soit une sélectivité de 2/1. Le diol **329** décrit par Ciufolini est obtenu de manière similaire aux précédentes synthèses (Schéma 125).

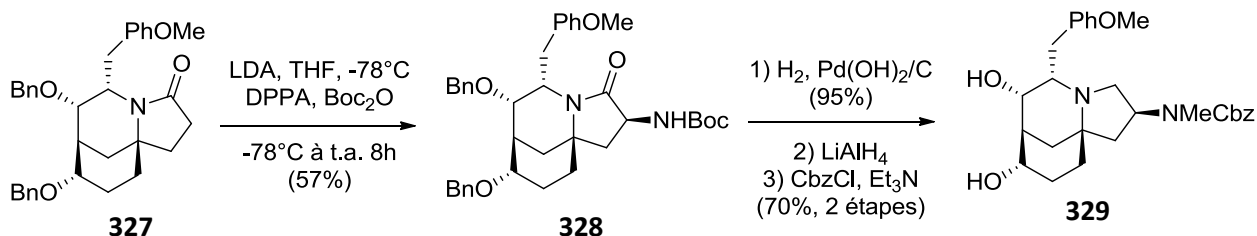
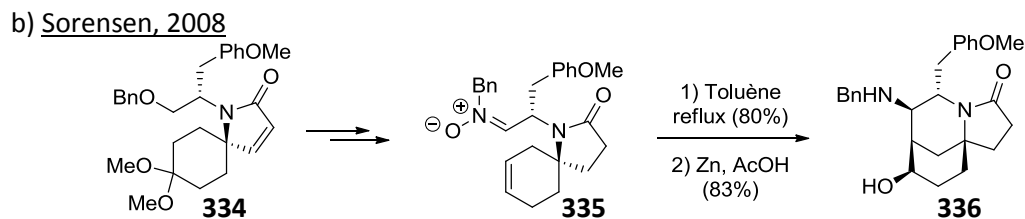
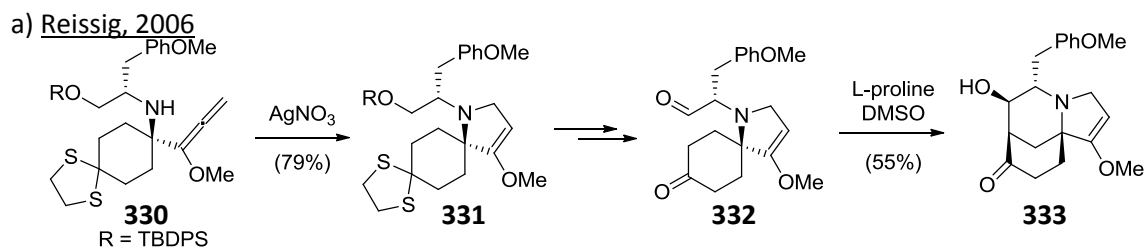


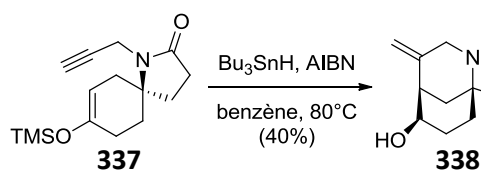
Schéma 125 : Introduction de l'amine en C<sub>3</sub>

## VIII. Etudes méthodologiques autour du cœur tricyclique du FR901483

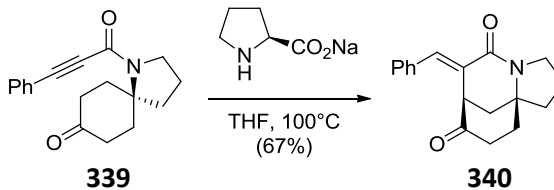
La déconnexion en C<sub>7</sub>-C<sub>8</sub> et le passage par un composé spiro est la stratégie la plus répandue concernant les travaux sur le cœur tricyclique du **FR901483**. Il s'agit du même type de stratégie que les synthèses qui emploient la réaction d'aldolisation intramoléculaire bioinspirée. Les réactions mises en jeu sont nombreuses (Schéma 126 et Schéma 127) : a) cyclisation sur l'allène-amine puis aldolisation,<sup>138</sup> b) réaction de Ugi suivie d'une condensation de Dieckmann puis cycloaddition nitroène-alcène,<sup>139</sup> c) cyclisation sur l'alcyne par voie radicalaire<sup>140</sup> ou d) catalysée à la proline,<sup>141</sup> e) f) couplage au palladium sur le bromo-alcène<sup>142</sup> ou encore g) cyclisation du trichloroacétamide par emploi du catalyseur de Grubbs.<sup>143</sup> Une autre déconnexion, celle entre l'azote et le carbone C<sub>6</sub> a été étudié par Martin : h) le bicyclic spiro est formé par métathèse cyclisante et un réarrangement lactone-lactame permet de former le tricycle.<sup>144</sup>



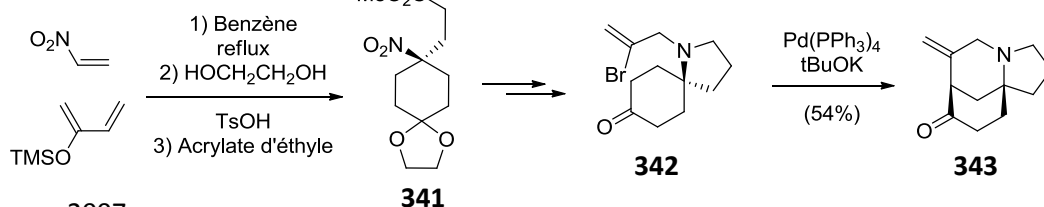
c) Wardrop, 2001



d) Jia, 2019



e) Bonjoch, 2003



f) Hayes, 2007

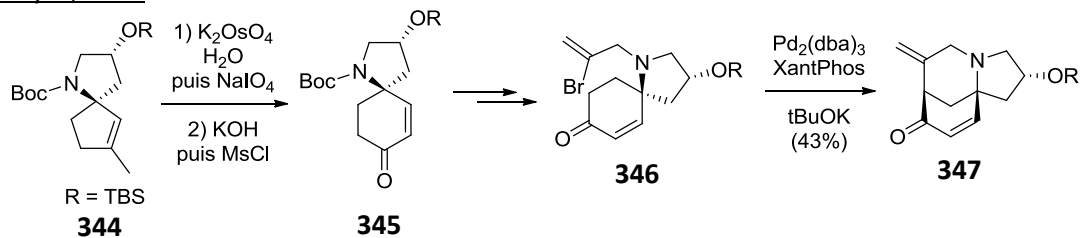
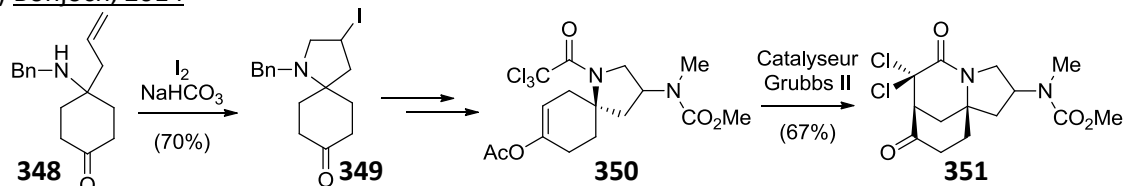


Schéma 126 : Formation du cœur tricyclique *via* un spirocycle

g) Bonjoch, 2014



h) Martin, 2006

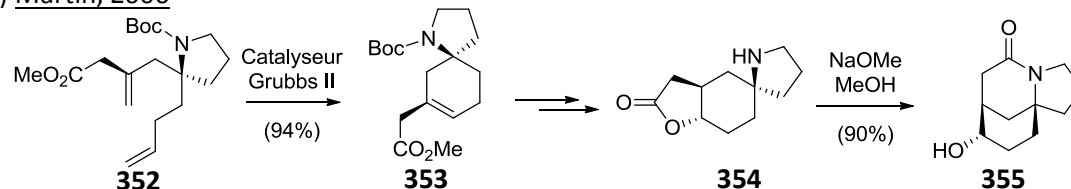
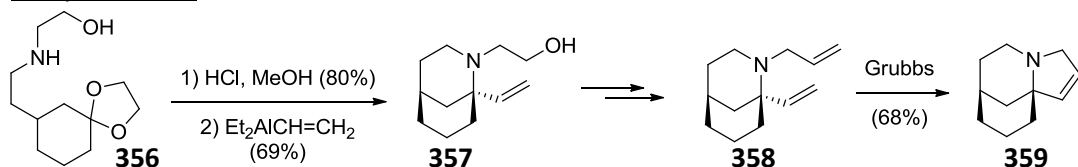


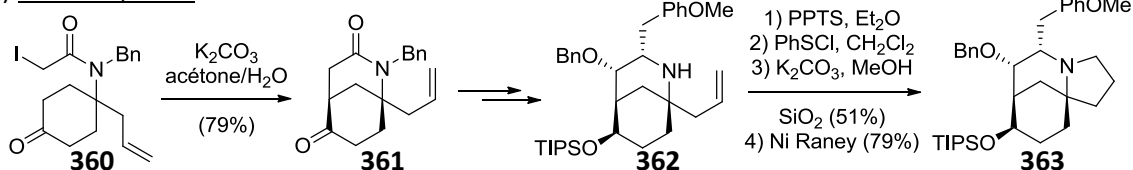
Schéma 127 : Formation du cœur tricyclique *via* un spirocycle

Les autres stratégies retrouvées pour la formation du squelette de la molécule naturelle décrivent le passage par un bicyclic ponté ou fusionné (Schéma 128). Le passage par le bicyclic ponté azabicyclo[3.3.1]nonane : i) par condensation, allylation puis métathèse cyclisante,<sup>145</sup> ou bien j) en passant par le céto-amide bicyclique et cyclisation de l'amine homoallylique.<sup>146</sup> Le passage par le bicyclic fusionné azabicyclo[4.3.0]nonane (motif indolizidine) : k) par cycloaddition catalysée au rhodium puis réaction de type benzoïne,<sup>147</sup> ou bien l) par métathèse cyclisante puis addition sur un N-acyliminium généré *in-situ*.<sup>148</sup>

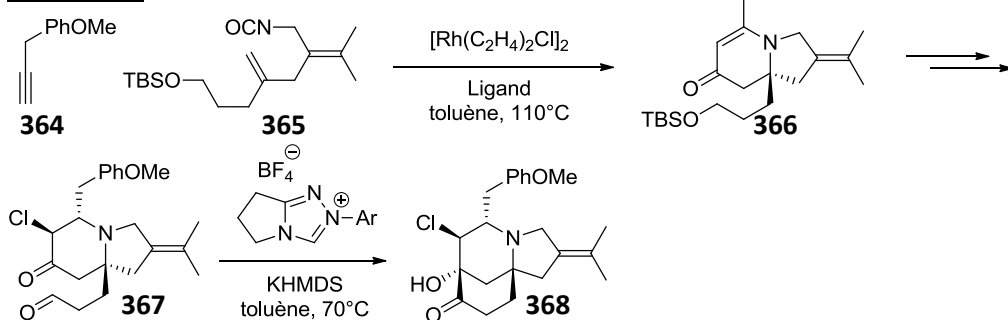
i) Kibayashi, 2001



j) Weinreb, 2006



k) Rovis, 2013



l) Pyne, 2016

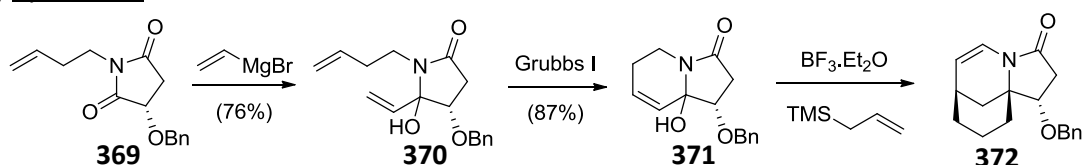


Schéma 128 : Formation du tricyclic *via* des bicyclics fusionnés ou pontés

## IX. Conclusion

Les nombreux travaux concernant le **FR901483** ont permis de relever beaucoup de défis associés à sa synthèse. Les synthèses inspirées de près ou de loin de l'hypothèse de biosynthèse ont permis de mettre au point la réaction d'aldolisation intramoléculaire et de comprendre, à priori, la sélectivité observée. Cependant la sélectivité en faveur de la molécule désirée n'est pas toujours satisfaisante et est toujours accompagnée de nombreux autres diastéréoisomères non désirés, sans parler de la forte sensibilité de cette méthode aux changements des conditions, poussant bien souvent les auteurs à développer leur propre méthode malgré la présence de conditions existantes dans la littérature. Bien que beaucoup étudié, la sélectivité de cette aldolisation est encore difficile à rationaliser.

Les stratégies de fonctionnalisation tardive ont résolu la plupart des enjeux liés à l'induction tricyclique défavorable de la molécule, mais malgré cela certaines sélectivités restent assez faibles, notamment l'introduction de l'amine en C<sub>3</sub> qui reste un défi. Ce manque de sélectivité devient réellement

problématique quand il est situé en fin de synthèse. Les stratégies plus originales développées à la suite de ces travaux permettent la formation du système tricyclique de diverses façons mais se sont avérées inefficaces dans certains cas quand le substrat est davantage fonctionnalisé. Etrangement, malgré le nombre important de publications, les données biologiques sur le mode d'action du **FR901483** ou bien sur l'activité de divers analogues sont très minces, et les auteurs se réfèrent bien souvent aux données publiées lors de son identification.

Dans ce contexte, nous nous sommes intéressés à la synthèse de l'immunosuppresseur **FR901483**. L'approche que nous proposons permettrait l'accès à la molécule naturelle par une stratégie peu précédente en cherchant à s'affranchir des problèmes synthétiques déjà connus. Le manque d'information sur l'activité biologique de la molécule naturelle nous intrigue. Ainsi nous allons chercher à obtenir la molécule naturelle et divers analogues que nous souhaiterions tester afin d'éventuellement comprendre le mécanisme d'action de ce composé naturel.

## X. Stratégies rétrosynthétiques

Inspirés par les travaux sur la synthèse du **FR901483** utilisant des stratégies de fonctionnalisation tardive, nous envisageons l'obtention de la molécule à partir du tricycle **BU** par introduction sélective du groupement PMB et du groupement méthylamine (Schéma 129). Le tricycle sera formé à partir de l'acyliminium **BV** par réaction d'aza-Prins. En termes de déconnexion cette stratégie rappelle les travaux de Rovis et de Pyne.<sup>147,148</sup> Le motif indolizidine sera formé par réaction de Julia modifiée sur les imides à partir du substrat **BX**, cette méthodologie développée au sein de notre équipe a été détaillée dans le chapitre 1.

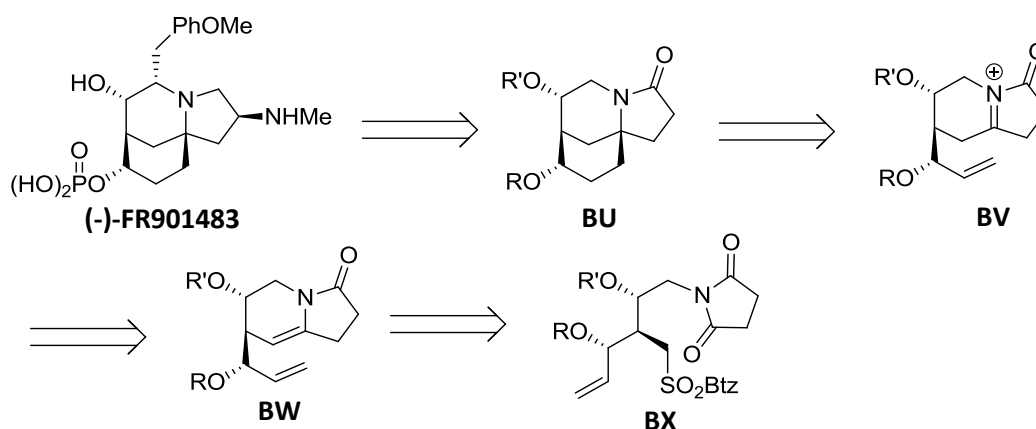


Schéma 129 : Stratégie n°1 : Julia modifiée sur l'imide, aza-Prins puis fonctionnalisation tardive

Conscients des inconvénients que peut présenter la stratégie de fonctionnalisation tardive en terme de stéréosélectivité, et souhaitant tirer avantage de la grande tolérance aux groupements fonctionnels de l'oléfinatation de Julia modifiée, nous proposons une stratégie alternative pour la synthèse du **FR901483** (Schéma 130). Dans cette stratégie tous les groupements fonctionnels seront introduits avant la construction du système polycyclique. Le cœur tricyclique sera construit de la même façon, par réaction d'aza Prins et oléfinatation de Julia modifiée sur les imides à partir du substrat **CB**. Une telle stratégie présente le challenge de placer les réactions clés à la fin de la synthèse, compliquant ainsi leur étude. Un deuxième challenge que présente cette stratégie est de devoir effectuer la réaction de Julia modifiée de manière régiosélective sur un imide portant une fonction méthylamine protégée.

A ce stade, il apparaît que le substrat **CB** peut être obtenu à partir du D-glucose avec le cahier des charges suivant : méthylation en C<sub>1</sub>, protection de l'alcool en C<sub>2</sub>, homologation avec inversion de configuration en C<sub>3</sub> puis introduction de la sulfone, protection de l'alcool en C<sub>4</sub>, introduction de l'imide en C<sub>5</sub> avec inversion de configuration et introduction du groupement aromatique en C<sub>6</sub> (Schéma 130). Proposer une synthèse à partir du D-glucose permet de contrôler rigoureusement la configuration des centres stéréogènes simplement par des jeux de rétention ou inversion, mais impose une synthèse assez linéaire au nombre d'étape globalement plus élevé qu'une stratégie de synthèse convergente. Néanmoins, l'excellent contrôle de la stéréochimie sur tous les centres compenserait largement, à notre avis, les étapes supplémentaires

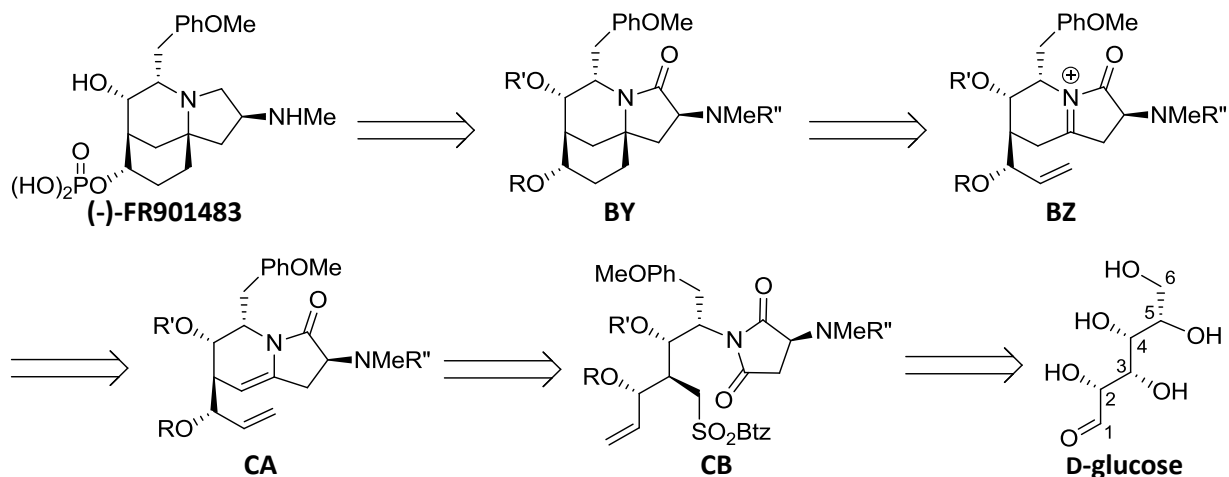


Schéma 130 : Stratégie n°2 : Fonctionnalisation préalable, Julia modifiée sur l'imide et aza-Prins

Pour l'obtention de l'intermédiaire **CB**, la fonction sulfone sera formée à partir du sulfure et l'introduction de l'imide sera réalisée tardivement, permettant la variation du motif imide facilement pour obtenir divers analogues. La méthylation en C<sub>1</sub>, réalisée assez tardivement également, permettra la formation de la structure linéaire **CC** à partir du dérivé furanose **CD**. La fonctionnalisation en positions C<sub>5</sub> et C<sub>6</sub> sera réalisée à partir de l'époxyde **CE**. Enfin la fonctionnalisation en C<sub>3</sub> sera réalisée à partir du produit commercial **diacétone-D-glucose** (Schéma 131).

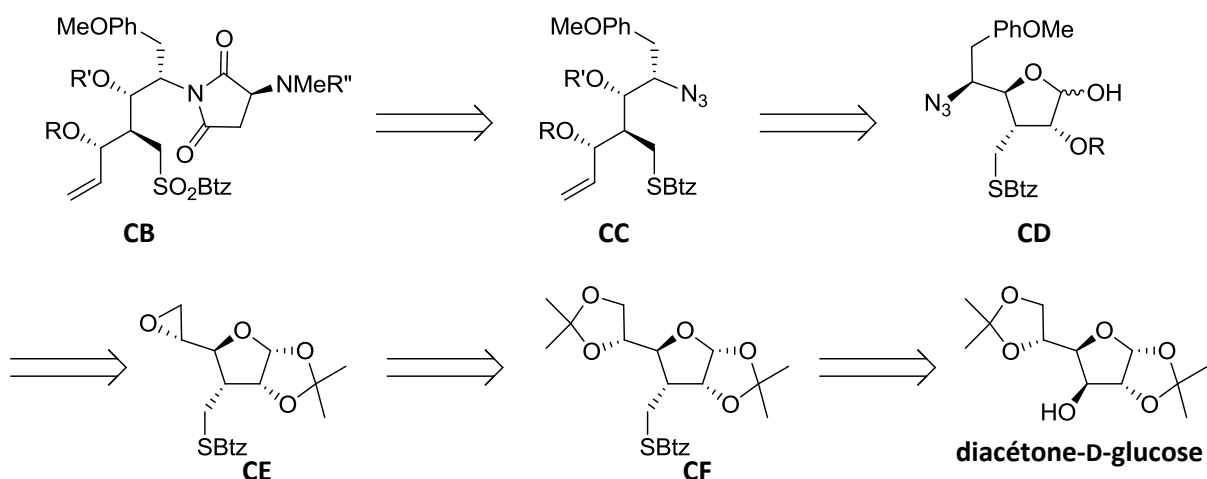
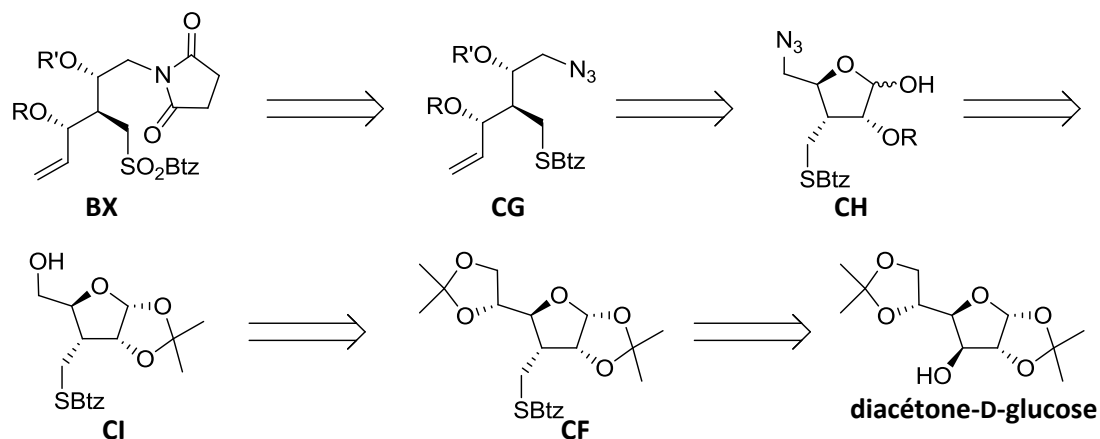


Schéma 131 : Stratégie n°2 : Formation de l'intermédiaire à partir du diacétone-D-glucose

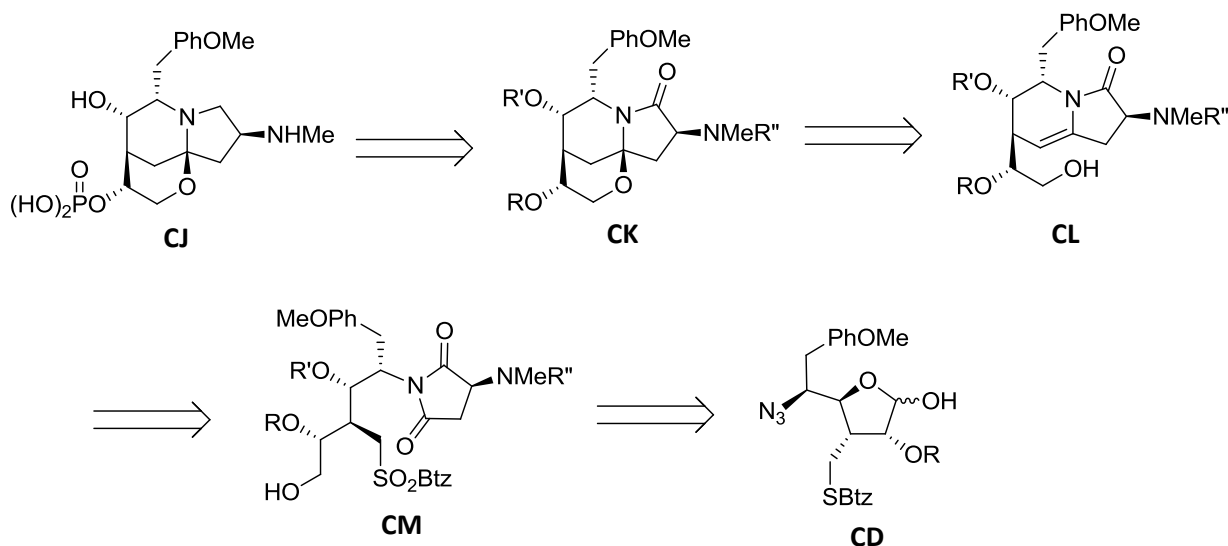
Il est intéressant de remarquer qu'à partir du même composé de départ et en appliquant les mêmes transformations il est possible d'accéder à l'intermédiaire **BX** de la stratégie n°1 par réaction de coupure

oxydante en C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>. Ainsi les premières étapes de synthèses des deux stratégies sont communes (Schéma 132).



**Schéma 132 : Stratégie n°1 : Formation de l'intermédiaire à partir du diacétone-D-glucose**

Il est important de souligner que notre but n'est en aucun cas d'être compétitif avec les autres synthèses du **FR901483** en termes de nombre d'étapes, mais plutôt de proposer une stratégie de synthèse originale qui tend vers la synthèse de divers analogues. Parmi les analogues considérés, il y a notamment l'analogue 11-oxa-FR901483 **CJ** (Schéma 133). Par emploi d'une réduction sur le dérivé furanose **CD** au lieu d'une réaction de méthylation, le composé formé mène à l'analogue 11-oxa correspondant **CK** après réaction de Julia modifiée et N,O-cétalisation comme étapes clés. La voie vers l'analogue oxa permet, a priori, de faciliter certaines étapes de la synthèse : la réaction de N,O-cétalisation sera plus facile à effectuer que la réaction d'aza-Prins, peut-être même spontanée, et la réaction de réduction en position anomère du dérivé furanose serait plus facile que la méthylation. La voie de synthèse vers l'analogue oxa peut également être envisagée pour la stratégie n°1 de manière similaire.



**Schéma 133 : Stratégie n°2 : Obtention de l'analogue 11-oxa-FR901483**

Afin d'étudier la faisabilité de ces stratégies nous allons débiter notre étude par le développement de deux modèles décrits dans le chapitre suivant, ceci afin d'étudier premièrement la formation du cœur tricyclique du **FR901483** non fonctionnalisé puis dans un second temps étudier la réaction de Julia modifiée sur les imides régiosélective sur un substrat chiral portant un groupement méthylamine protégé, nécessaire dans le cadre de la stratégie n°2.

Un autre aspect de ces travaux de thèse est de contribuer à une meilleure compréhension de la réaction de Julia modifiée sur les dérivés d'acides en travaillant dans des cas plus complexes où les molécules sont davantage fonctionnalisées : en présence de nombreux hétéroatomes et de nombreuses fonctionnalités, avec des centres chiraux contigus, ainsi qu'un substituant en alpha de l'imide.



# Chapitre 4 : Etudes préliminaires de la réaction de Prins intramoléculaire et de la réaction de Julia modifiée sur un imide substitué

## I. Modèle pour la formation du système tricyclique du FR901483

### 1. Stratégie / Enjeux de l'étude

Le but de cette étude est dans un premier temps de confirmer ou infirmer la stratégie de synthèse en étudiant les deux réactions clés envisagées. Le squelette tricyclique de la molécule **FR4901483**, le 5-azatricyclo[6.3.1.0<sup>1,5</sup>]dodécane, envisagé sous la forme du composé **CN**, sera obtenu par réaction d'aza-Prins à partir de l'indolizidinone fonctionnalisée **CO**, *via* un intermédiaire de type *N*-acyliminium formé en milieu acide. Le motif indolizidine sera formé par la réaction de Julia modifiée sur les imides à partir du précurseur **CP** (Figure 11).

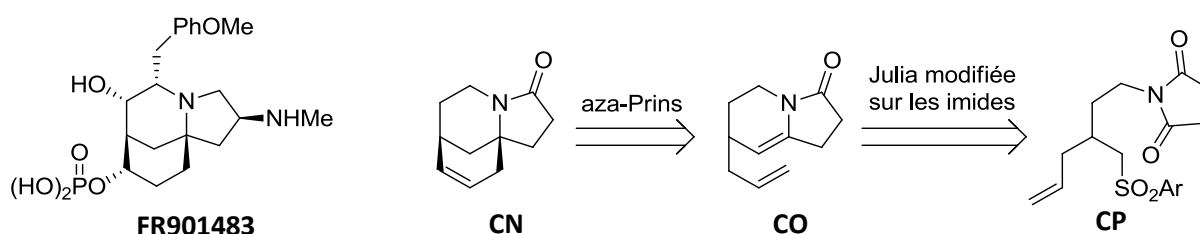
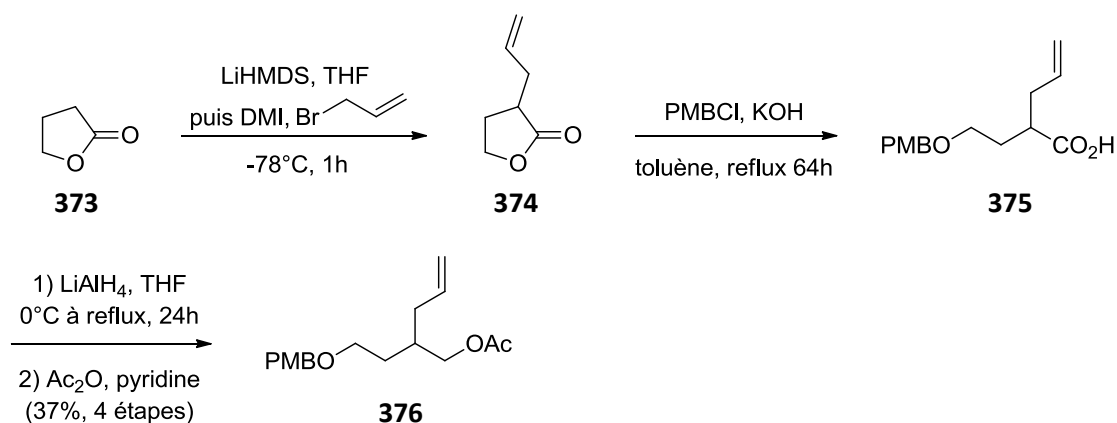


Figure 11 : Stratégie d'obtention du squelette tricyclique

### 2. Synthèse de l'intermédiaire

L'étude commence par la synthèse de l'intermédiaire imide-sulfone **CP**, précurseur à la séquence Julia modifiée puis aza-Prins (Schéma 134 et Schéma 135).

Cette synthèse débute par l'alpha-allylation de la gamma-butyrolactone **373** à basse température. L'emploi de LiHMDS et de bromure d'allyle à basse température est reportée dans la littérature<sup>149</sup> mais seul le produit de dialkylation est obtenu dans notre cas. L'emploi de diméthylimidazolidinone (DMI) comme co-solvant permet de favoriser la monoalkylation afin de former la lactone **374** comme seul produit observé. L'ouverture de la lactone **374** par saponification en présence de chlorure de para-méthoxybenzyle au reflux du toluène pendant 64h permet l'obtention de l'acide carboxylique protégé **375**.<sup>150</sup> La réduction de ce dernier par le tétrahydruroaluminate de lithium forme l'alcool primaire correspondant qui est ensuite acétylé pour donner le composé **376** avec un rendement de 37% sur quatre étapes sur une échelle de 5 grammes (Schéma 134).

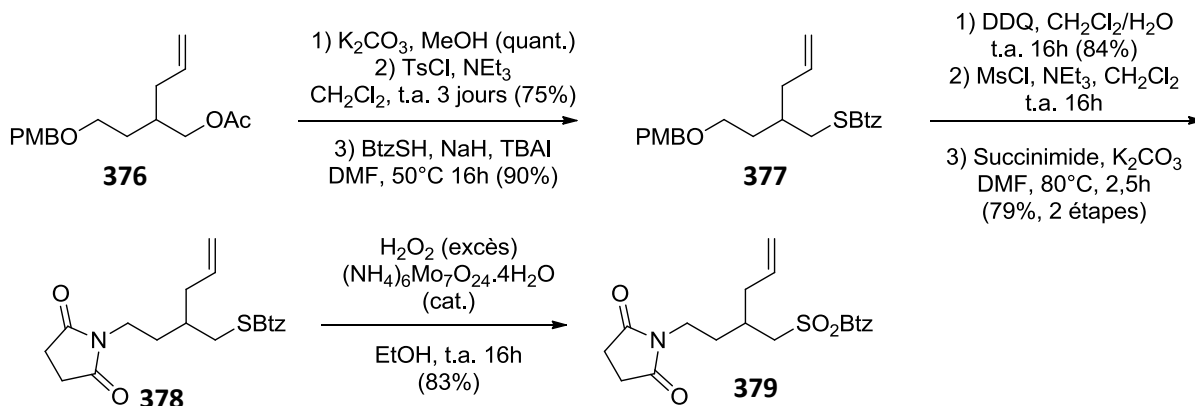


**Schéma 134 : Fonctionnalisation de la lactone commerciale**

Après la réduction de l'acide carboxylique **375** au tétrahydroaluminat de lithium, l'alcool primaire est obtenu sous forme de mélange avec de l'alcool para-méthoxybenzylique. Le mélange est acétylé afin de séparer les composés sous forme d'acétates. En effet des problèmes de reproductibilité sont rencontrés ensuite lors de la *S*-alkylation si la séparation au niveau des acétates n'est pas effectuée, des mélanges complexes de produits sont obtenus.

La séquence suivante de désacétylation, tosylation et *S*-alkylation permet de former le sulfure **377** (Schéma 135). La tosylation est assez lente et ne permet d'obtenir le composé souhaité qu'avec un rendement de 75%. Par ailleurs, lors de la *S*-alkylation l'emploi d'un défaut d'hydrure de sodium par rapport au mercaptobenzothiazole permet d'avoir des conditions reproductibles. En effet le rendement chute considérablement lorsque qu'un excès d'hydrure de sodium est utilisé et de l'hydrolyse du tosylate en alcool primaire est parfois observée.

Le sulfure **377** portant un groupement para-méthoxybenzyle éther réagit en présence de 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone pour libérer l'alcool primaire. La transformation sous forme de mésylate suivie par la substitution par le succinimide permet la formation de l'imide **378**. D'autres nucléophiles ont été testés pour la substitution du dérivé mésylate sans succès. L'azoture de sodium ne donne pas le produit désiré et dans le cas du maléïmide des sous-produits d'addition de Michael sont détectés. L'oxydation du sulfure **378** par le peroxyde d'hydrogène en présence de molybdate d'ammonium comme catalyseur permet l'obtention de la sulfone **379**.<sup>151</sup> Il est important de noter que le traitement après l'étape d'oxydation a été modifié : un lavage réducteur au thiosulfate de sodium est réalisé afin de consommer l'excès de peroxyde d'hydrogène restant afin d'éliminer tout risque d'explosion lors de la concentration à l'évaporateur rotatif.



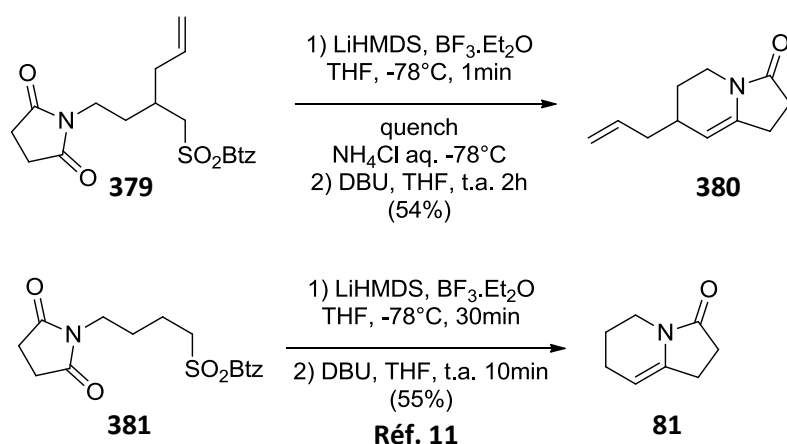
**Schéma 135 : Synthèse de l'intermédiaire clé**

La séquence en onze étapes décrite ci-dessus permet la formation de l'intermédiaire clé de cette étude **379** à partir de la lactone commerciale **373** avec un rendement de 14% sur une échelle de 2 grammes.

### 3. Réaction clé : Julia modifiée sur les imides

Une fois l'intermédiaire **379** en main, l'étude de la réaction clé de Julia modifiée appliquée aux imides peut débuter.

Les conditions préalablement développées par l'équipe<sup>11</sup> permettent de transformer le composé **379** en l'énamide **380** avec 54% de rendement. Ce résultat est en adéquation avec le cas où le substrat **81** ne porte pas de chaîne allyle (55% de rendement) (Schéma 136). Les conditions ont été légèrement modifiées afin d'améliorer la reproductibilité sur ce substrat : le temps de réaction est plus court (1min contre 30min), l'excès de base est plus important (3.5 éq. contre 2.0 éq.) et le traitement est réalisé par une solution aqueuse acide (chlorure d'ammonium) au lieu d'un tampon phosphate.



**Schéma 136 : Réaction de Julia modifiée**

La transformation de l'intermédiaire **379** en vinylsulfone **382** a été réalisée avec un rendement de 62% (Schéma 137). La réaction se déroule de la manière suivante : addition en milieu basique à basse température, traitement par le chlorure d'acétyle puis réaction d'élimination par remontée à température ambiante. Ce rendement est plus faible que celui observé sur le substrat **90** ne portant pas la chaîne allyle (95% rendement) (Schéma 137). La variation des conditions n'a pas permis d'obtenir un meilleur rendement pour cette réaction. Le traitement par le chlorure de méthanesulfonyle à basse température puis chauffage

permet d'obtenir un rendement de 45%. L'addition d'acide acétique suivi d'un traitement aqueux puis élimination *via* le mésylate permet d'obtenir la vinylsulfone **382** désirée avec 43% de rendement ainsi que 51% du produit de départ retrouvé. Le fait de retrouver du produit de départ après cette réaction semble être dû à une réaction de rétro-addition lors du traitement à la fin de l'étape d'addition.

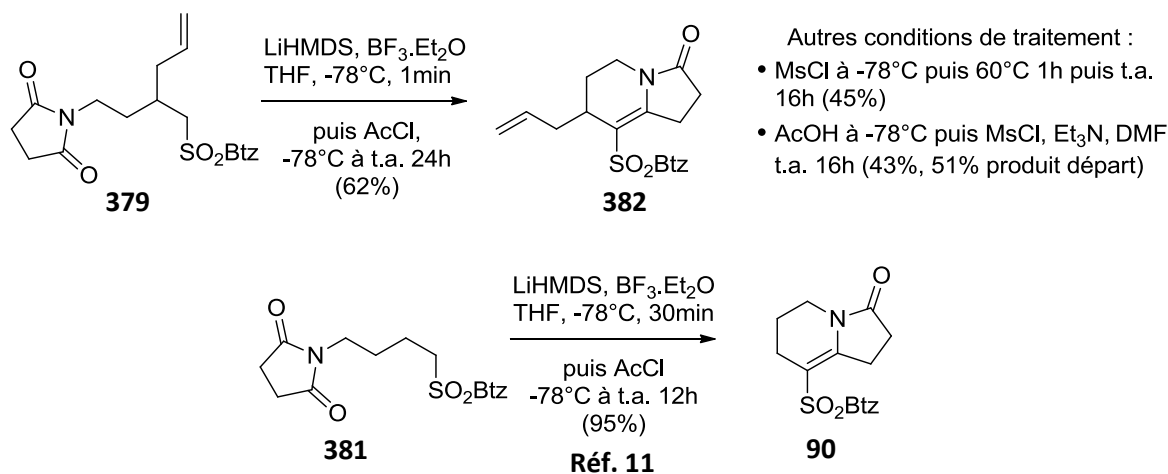


Schéma 137 : Formation de la vinylsulfone

Une réaction d'élimination de la vinylsulfone **382** en présence de DBU permet d'obtenir le composé énamide doublement insaturé **383** avec 45% de rendement (Schéma 138). Le sulfinate généré se décompose par élimination de dioxyde de soufre et seul le benzothiazole est détecté comme sous-produit. Cette réaction d'élimination permet l'obtention de l'indolizidinone **383** dérivant du substituant maléimide, lequel n'a pas pu être introduit directement par *N*-alkylation, constituant donc une voie de synthèse intéressante.

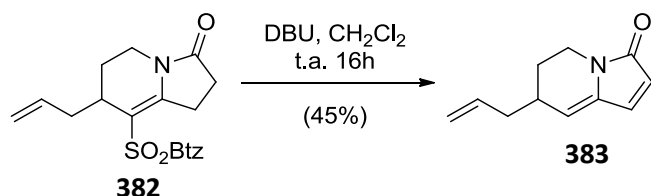
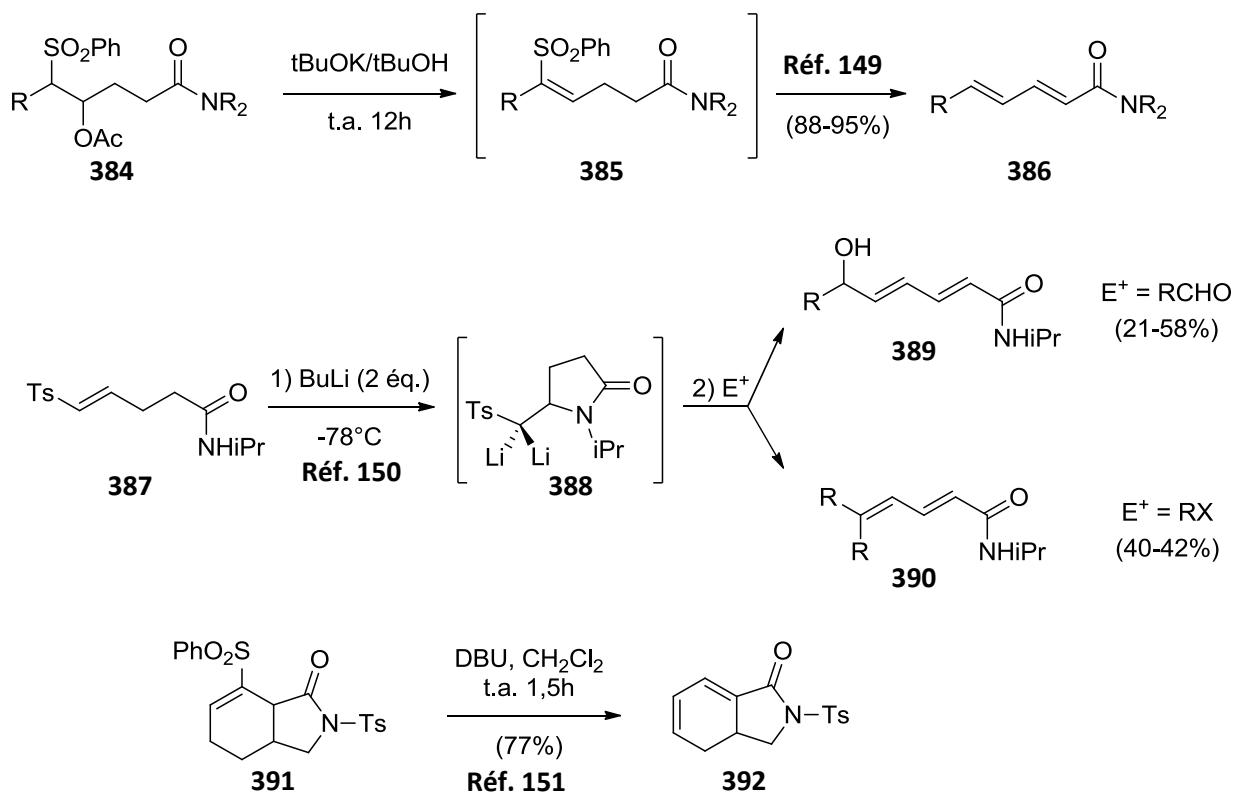


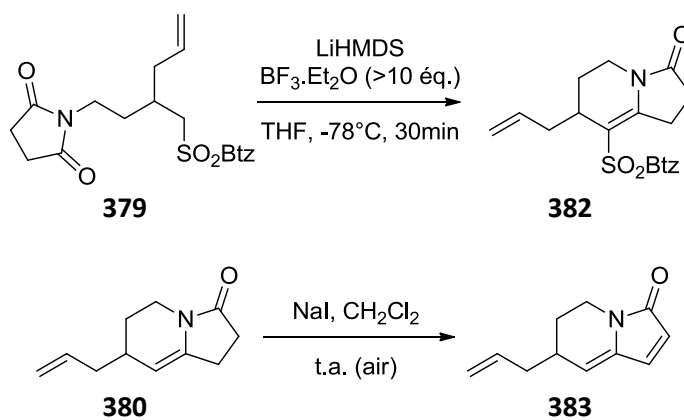
Schéma 138 : Réaction d'élimination sur la vinylsulfone

Ce type de  $\delta$ -déhydrosulfinylation a été décrit brièvement dans la littérature, quelques exemples sont présentés ci-dessous (Schéma 139). La vinylsulfone **385** est obtenue par traitement au tBuOK de la  $\beta$ -acétoxysulfone **384**, elle-même obtenue après l'étape d'addition d'une réaction de Julia. La réaction de  $\delta$ -déhydrosulfinylation permet alors la conversion de la vinylsulfone **385** en diène **386**.<sup>152</sup> La réaction de fonctionnalisation puis  $\delta$ -déhydrosulfinylation de la vinylsulfone **387** en milieu basique par emploi d'un excès de *n*-butyllithium est également décrite. Le passage par un lactame dilithié **388**, spécifique à ce type de substrat, permet l'obtention des diènes **389** ou **390** (le passage par une espèce dilithiée a été prouvé par piégeage au méthanol deutéré).<sup>153</sup> Plus récemment, des conditions basiques moins fortes employant le DBU à température ambiante ont été appliquées à la conversion de la vinylsulfone **391** en diène **392** avec un bon rendement pour la synthèse d'hétérocycles azotés.<sup>154</sup>



Lors de l'étape de Julia modifiée, nous avons également remarqué qu'un large excès de  $\text{BF}_3$  étherate (de l'ordre de 10 équivalents ou plus) forme directement la vinylsulfone **382** à partir de la sulfone **379** (Schéma 140).

En travaillant sur la fonctionnalisation du composé énamide **380** dans le but d'accéder à divers motifs, nous avons montré qu'il est possible de convertir ce dernier en énamide insaturé **383** en présence d'iodure de sodium (peut être en raison de traces de diiode en présence d'air) (Schéma 140). Ce résultat peut constituer une deuxième façon d'obtenir l'indolizidinone dérivant du motif maléimide.

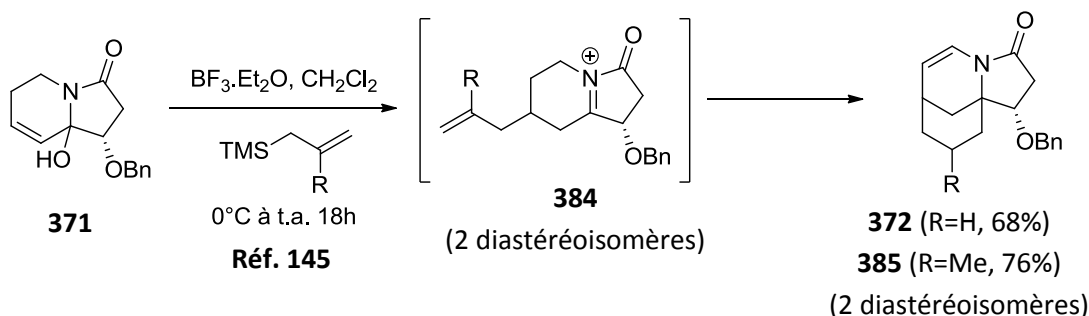


Pour résumer, la méthodologie développée par l'équipe permet donc d'obtenir les motifs indolizidinones souhaités. Le rendement pour la réaction de Julia modifiée est en accord avec les

précédents résultats. Cependant la formation de la vinylsulfone semble légèrement moins performante. Avec ces molécules en main, nous pouvons poursuivre l'étude et nous intéresser à la formation du squelette tricyclique.

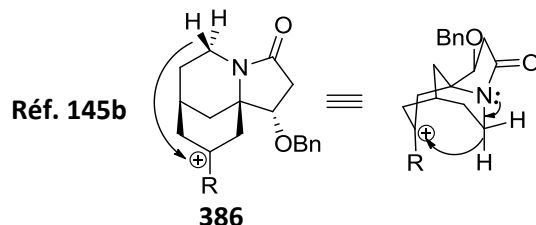
#### 4. Formation du tricycle : réaction d'aza-Prins

Les travaux de l'équipe du Pr. Pyne ont récemment montré qu'il est possible de former le cœur tricyclique du **FR901483** par une réaction d'aza-Prins intramoléculaire sur un intermédiaire *N*-acyliminium, mais avec l'insaturation en position inattendue (Schéma 141).<sup>148</sup>



**Schéma 141 : Formation du tricycle par réaction d'aza-Prins**

Les auteurs montrent qu'il est possible de former l'ion *N*-acyliminium **384** à partir de l'hémiacétal **371** par réaction avec un allylsilane (réaction de type Sakurai). Le composé **384** peut alors subir une réaction d'aza-Prins et former le tricycle **372** ou **385**, selon le substituant, avec un bon rendement sous la forme d'un mélange 1 : 1 de deux diastéréoisomères. Pour expliquer la formation des composés **372** et **385**, les auteurs mettent en avant un transfert d'hydrure intramoléculaire lors de cette transformation représentée Figure 12 (un seul des deux diastéréoisomères est représenté).



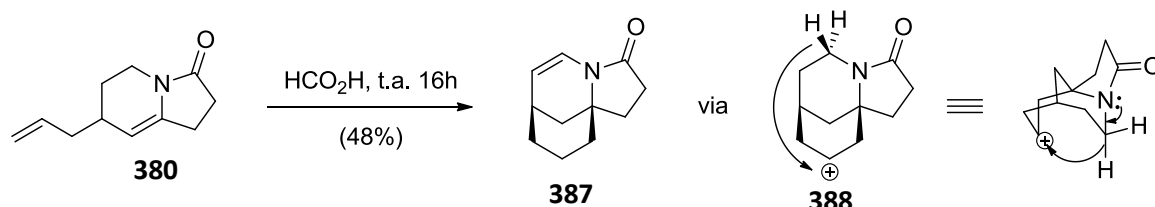
**Figure 12 : Migration d'hydrure intramoléculaire**

La conformation tridimensionnelle de la molécule **386** induit une forte proximité entre un des atomes d'hydrogènes en alpha de l'azote et le carbocation généré par la réaction d'aza-Prins. Une étude plus approfondie sur un substrat deutéré en alpha de l'atome d'azote a corroboré cette hypothèse (l'obtention de deux diastéréoisomères seulement, attribuer par des analyses NOE, est expliquée par ce mécanisme réactionnel).<sup>148b</sup>

Inspirés par ces travaux, l'objectif de notre étude est de revisiter les conditions réactionnelles pour la réaction d'aza-Prins et d'étudier plusieurs substrats, afin de déterminer si la migration d'hydrure est générale ou bien sensible aux conditions de la réaction. L'emploi d'un acide protique nucléophile comme l'acide formique pourrait peut-être permettre de former le tricycle désiré en évitant le transfert d'hydrure observé.<sup>155</sup> Dans ces conditions, nous espérons que la formation d'une paire d'ion intime entre le

carbocation et la carboxylate permettent de piéger le carbocation. Les trois indolizidinones **380**, **382** et **383** seront donc soumises à ces conditions pour former le tricycle souhaité.

Lorsque nous avons réalisé la cyclisation sur le composé **380** par emploi d'acide formique à température ambiante le composé tricyclique **387** a été obtenu avec 48% de rendement (Schéma 142). Le même type de transfert d'hydrure que celui décrit par le groupe du Pr. Pyne a été observé.<sup>148</sup> Malheureusement, l'emploi d'acide formique ne permet pas d'éviter ce transfert d'hydrure.



**Schéma 142 : Formation du squelette tricyclique du FR901483**

Dans les cas des autres dérivés indolizidinones **382** et **383** précédemment obtenus la cyclisation souhaitée n'a pas pu être observée (Tableau 12). Dans le cas de la vinylsulfone **382**, aucune réaction n'est observée en variant les acides utilisés. Pour le composé insaturé **383** il ne se produit pas de réaction en présence d'acide formique ou encore d'acide trifluoroacétique avec un temps de réaction court, et en augmentant la durée d'exposition à l'acide un autre produit non identifié est observé mais la structure ne correspond pas au tricycle **400** désiré.

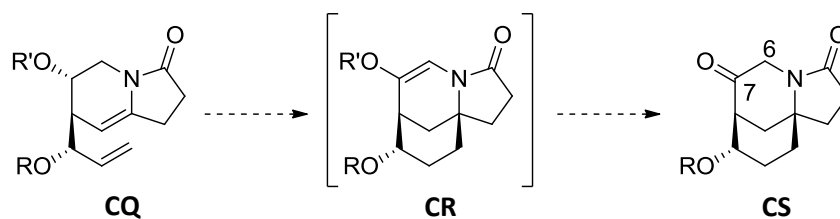
Réaction	Conditions	Résultat
<p><b>382</b> → <b>399</b></p>	HCO <sub>2</sub> H, t.a. 16h HCO <sub>2</sub> H, H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> cat. t.a. 16h BF <sub>3</sub> .Et <sub>2</sub> O, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , t.a. 2h TFA, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , t.a. 16h TfOH, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , t.a. 16h	Produit de départ retrouvé Décomposition
<p><b>383</b> → <b>400</b></p>	HCO <sub>2</sub> H, t.a. 3h HCO <sub>2</sub> H, t.a. 16h TFA, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , t.a. 2h TFA, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , t.a. 64h HCO <sub>2</sub> H, TFA, t.a. 16h TFA, MeOH, t.a. 16h	Produit de départ retrouvé Produit non identifié

**Tableau 12 : Autres essais de cyclisation**

## 5. Conclusion

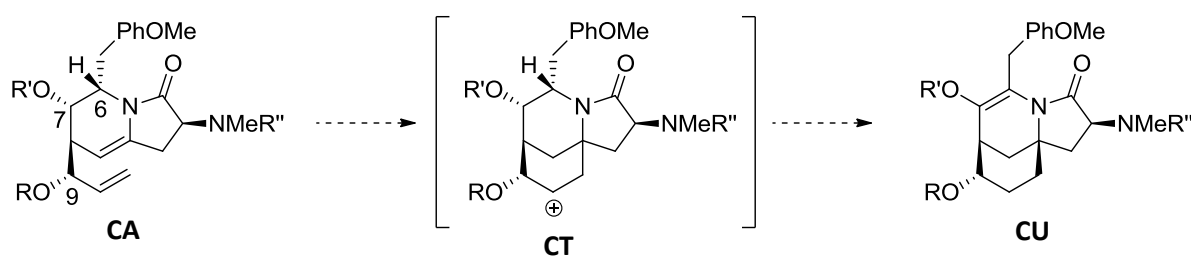
Pour conclure, la formation du tricycle souhaité est possible par une stratégie de réaction de Julia modifiée sur les imides suivie d'une réaction d'aza-Prins. Cependant, la formation du tricycle par réaction d'aza-Prins est limitée à un seul de nos substrats et semble fortement influencée par la présence d'autres fonctions autour de l'énamide. De plus, le transfert d'hydrure ne peut être évité, nous poussant à considérer son impact sur nos deux stratégies de synthèse totale.

Cette réactivité est plutôt favorable pour la stratégie n°1 en permettant d'oxyder la position 7 du tricycle directement (Schéma 143). Cette oxydation est nécessaire pour l'introduction du groupement para-méthoxybenzyle en C<sub>6</sub>. Le transfert d'hydrure permet donc de réduire le nombre d'étape dans ce cas.



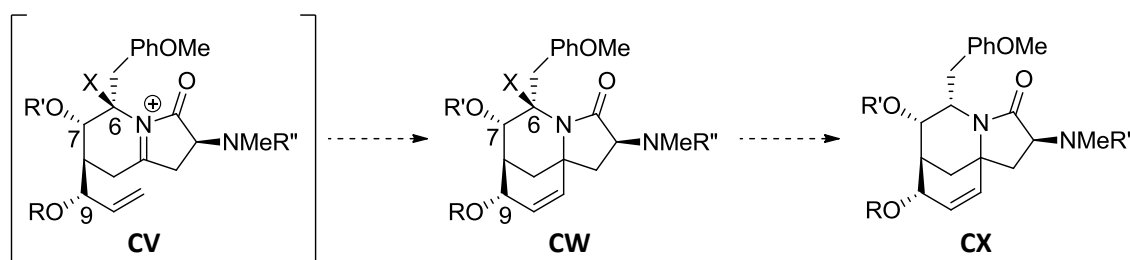
**Schéma 143 : Influence du transfert d'hydrure sur la stratégie n°1**

Dans le cas de la stratégie n°2 ce transfert d'hydrure est très navrant puisqu'il résulte en la perte des deux stéréocentres correctement orientés en C<sub>6</sub> et C<sub>7</sub> (Schéma 144).



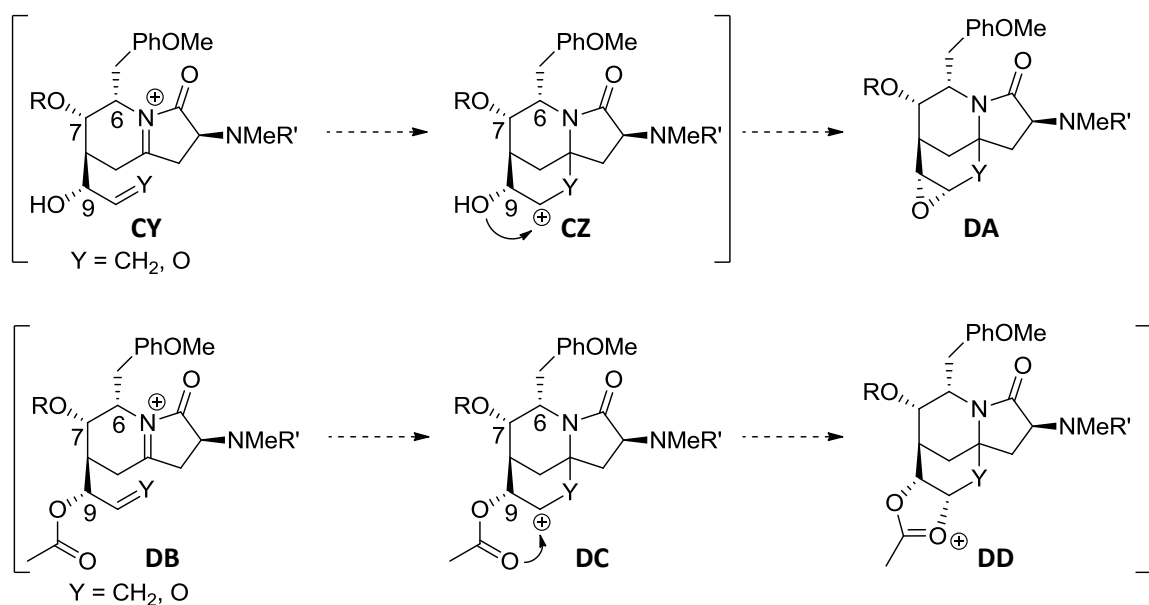
**Schéma 144 : Influence du transfert d'hydrure sur la stratégie n°2**

Plusieurs solutions à ce problème peuvent être envisagées pour réaliser la réaction d'aza-Prins en bloquant ce transfert d'hydrure : on peut envisager de remplacer l'hydrogène par un groupement hydroxyle ou halogène qui serait ensuite réduit (Schéma 145), ou encore utiliser la participation de l'alcool en C<sub>9</sub> pour piéger le carbocation soit avec l'hydroxyle libre soit avec un groupement participant comme une fonction ester par exemple (Schéma 146). Finalement, il serait peut être possible d'éviter la migration en utilisant une fonction allylsilane ou éther d'énol silylé comme nucléophile. Il semble néanmoins que la stratégie d'utiliser la réaction d'aza-Prins dans ce cas ne soit pas la meilleure solution.



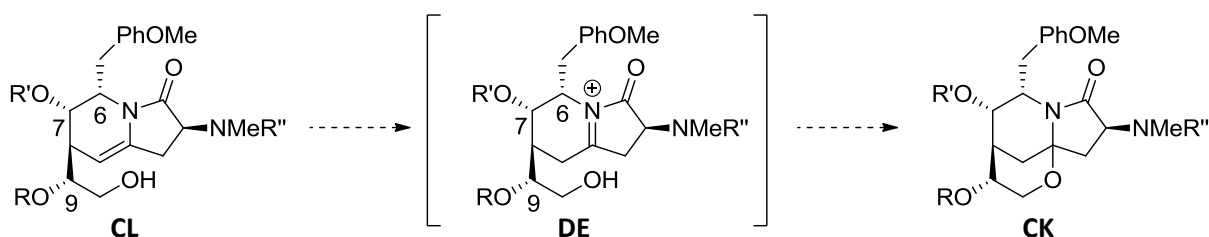
**Schéma 145 : Blocage du transfert d'hydrure par un groupement en C<sub>6</sub>**





**Schéma 146 : piégeage du carbocation par participation du groupement en C<sub>9</sub>**

Il est préférable dans le cas de la stratégie n°2 d'envisager la formation de l'analogue 11-oxa, présenté dans le précédent chapitre, comme voie principale. En effet dans le cas de l'analogue oxa la réaction de N,O-cétalisation sur l'intermédiaire acyliminium **DE** formerai le composé tricyclique **CK** (Schéma 147).<sup>156</sup> L'absence de cation sur la position 10 au cours de la réaction empêche toute migration d'hydrure.



**Schéma 147 : Influence du transfert d'hydrure sur la stratégie n°2 vers l'analogue 11-oxa**

Le développement de ce modèle a permis de valider la stratégie de construction du tricycle par la réaction de Julia sur les imides suivie d'une réaction d'aza-Prins. Un transfert d'hydrure-1,5 a lieu et ne peut être évité. Ce résultat nous permet de revisiter les deux stratégies de synthèse totale : la stratégie n°1 se voit raccourcie et la stratégie n°2 se retrouve plutôt orientée vers la formation de l'analogue oxa.

## II. Etude de la Julia modifiée sur un substrat chiral portant un groupement méthylamine protégé

### 1. Enjeux de l'étude

Pour accéder à la molécule naturelle **FR901483** nous avons proposé deux stratégies différentes. La stratégie n°2 présentée dans le chapitre précédent consiste en l'introduction de la majorité des groupements fonctionnels avant la formation du squelette tricycle de la molécule. Une telle stratégie, parfaitement stéréocontrôlée, implique d'effectuer la réaction de Julia modifiée avec le groupement méthylamine en C<sub>3</sub> déjà présent sur la molécule, de manière régiosélective. La réaction de Julia modifiée sur les imides n'est pas précédente dans un tel cas.

Cette étude va permettre d'étudier la régiosélectivité de la méthodologie développée sur un substrat fonctionnalisé en alpha d'un des carbonyles de l'imide. La fonctionnalisation choisie est analogue avec la structure du **FR901483** qui porte un groupement méthylamine sur le carbone asymétrique C<sub>3</sub> de configuration établie (Figure 13).

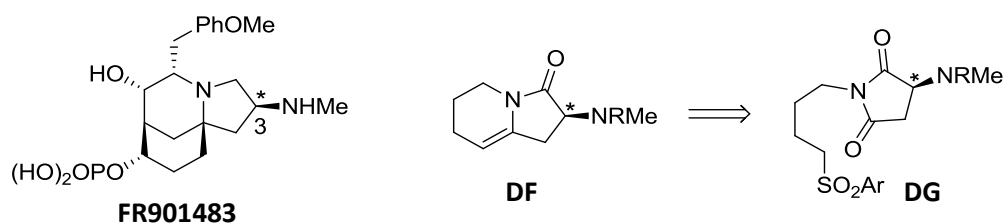


Figure 13 : Substrat modèle portant le groupe méthylamine

### 2. Synthèse du précurseur

L'imide fonctionnalisé sera obtenu par condensation de l'anhydride fonctionnalisé sur l'amine primaire.

La synthèse de l'anhydride est réalisée en quatre étapes à partir de l'acide (L)-aspartique sous forme de chlorhydrate de di-*tert*-butyl ester **401**. La formation du para-nitrobenzenesulfonamide suivie de la méthylation permet de former le diester **402**.<sup>123,157</sup> L'hydrolyse des *tert*-butylesters suivie de la cyclisation fournit l'anhydride fonctionnalisé **403** (Schéma 148). De mauvais résultats ont été obtenus en partant directement de l'acide (L)-aspartique pour réaliser la formation de l'anhydride **403**.<sup>158</sup> En effet la méthylation du sulfonamide ne peut être réalisée que par emploi d'un excès de sulfate de méthyle, et est accompagnée de la formation des esters méthyliques lors de la montée en échelle. Lors de la saponification de ces esters la racémisation du composé est observée par mesure d'un pouvoir rotatoire nul. Quoiqu'il en soit, la séquence décrite Schéma 148 permet la formation de l'anhydride désiré de manière satisfaisante.

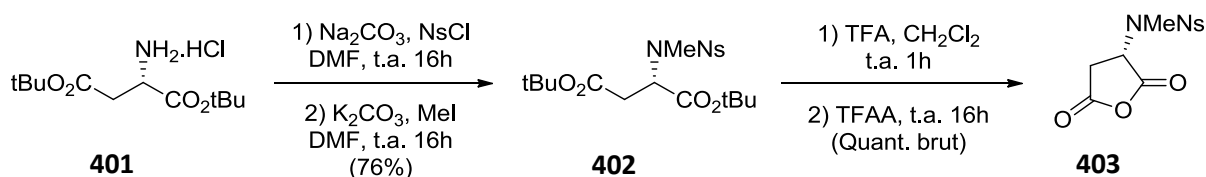
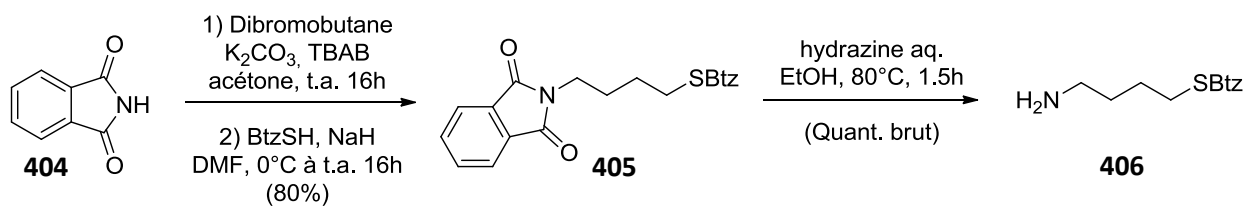


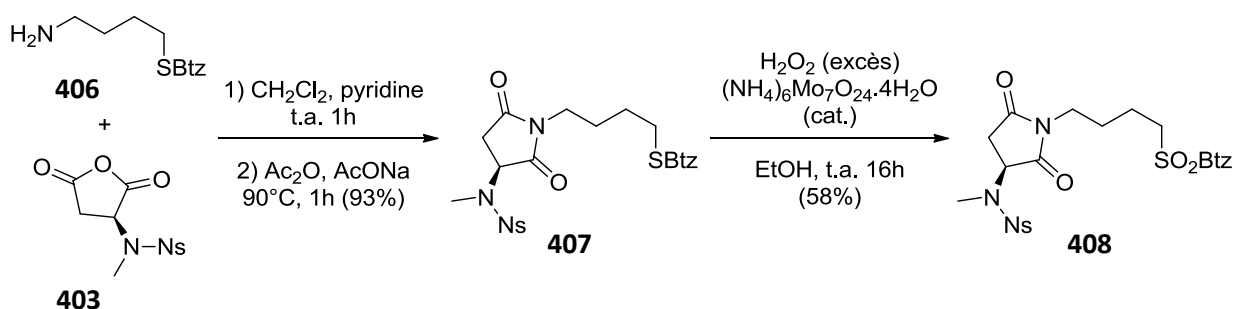
Schéma 148 : Synthèse du partenaire anhydride

A partir du phthalimide, une réaction de *N*-alkylation du dibromobutane suivie d'une *S*-alkylation par le mercaptobenzothiazole permet la formation du sulfure **405**. La déprotection de l'amine primaire à l'hydrazine permet d'obtenir l'amine **406** (Schéma 149).



**Schéma 149 : Synthèse de l'amine primaire**

La cyclisation de l'anhydride fonctionnalisé **403** sur l'amine primaire **406** en deux étapes permet la formation de l'imide **407** avec 93% de rendement (Schéma 150). La formation de l'imide en deux étapes par ouverture de l'anhydride en milieu basique et la cyclisation par l'anhydride acétique en milieu tamponné par l'acétate de sodium résulte d'une longue mise au point des conditions et sera détaillée plus loin dans ce manuscrit. Ces conditions sont inspirées de la littérature.<sup>159</sup> L'oxydation du composé **407** par le peroxyde d'hydrogène en présence de molybdate d'ammonium comme catalyseur permet l'obtention de la sulfone **408** souhaitée.<sup>151</sup>



**Schéma 150 : Obtention du précurseur sulfone**

### 3. Réaction de Julia modifiée régiosélective sur un substrat chiral

Une fois le précurseur **408** en main, l'emploi des conditions optimisées pour la réaction de Julia modifiée donne, de façon inattendue, l'énamide **409** qui porte un centre quaternaire en alpha du carbonyle avec un rendement de 30% (Schéma 151).

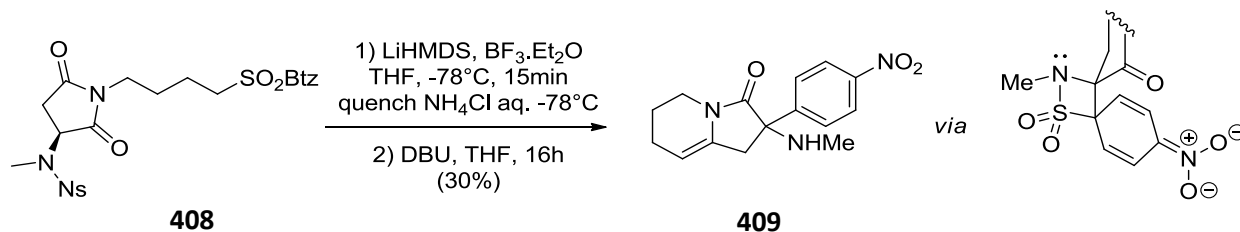


Schéma 151 : Julia modifiée avec migration du groupement nosyle

Une proposition pour la formation de ce produit est la migration du groupement nosyle par addition en position ipso de l'anion en alpha du carbonyle, *via* un complexe spiro-Meisenheimer,<sup>160</sup> suivie d'une désulfénylation (d'après l'étude des spectres RMN <sup>1</sup>H la migration se produit lors de la deuxième étape, en présence de DBU à température ambiante).

Une telle réactivité des groupements nosylamides est décrite.<sup>160,161</sup> Dans certains cas une rétention de la configuration est observée.<sup>162</sup> Dans notre cas la mesure du pouvoir rotatoire montre une valeur non nulle, ceci est en accord avec un tel phénomène. Etant donné que cette réaction secondaire était connue, les analyses et expériences n'ont pas été poussées plus loin pour l'étude de cette transformation.

Cette migration du groupement nosyle est également observée sur le composé **407** en présence de DBU à température ambiante (Schéma 152).

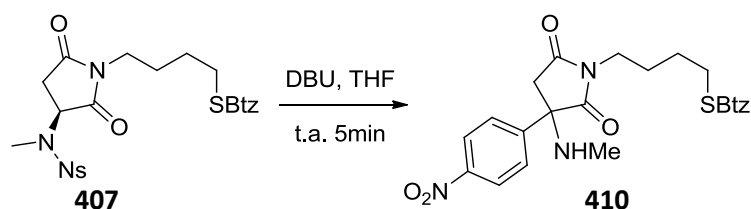


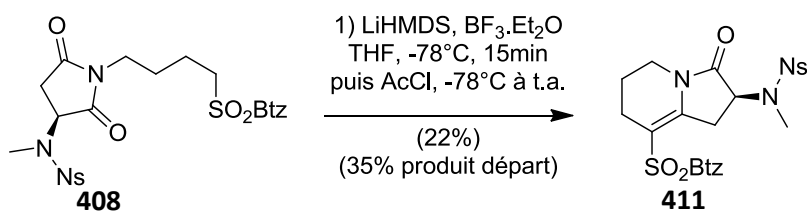
Schéma 152 : Migration du groupement nosyle sur l'imide-sulfure

Dans le cas d'autres sulfonamides (tosylamides, phénylsulfonamides, para-méthoxyphénylsulfonamides) aucune migration de ce type n'est observée.<sup>160</sup>

Le groupement nosylamide n'est donc pas inerte dans ces conditions pour la réalisation de la réaction de Julia modifiée. Toutefois, ce réarrangement n'est pas observé lors de l'étape d'addition, il ne semble pas problématique pour la première étape, et la formation de la vinylsulfone peut donc être envisagée.

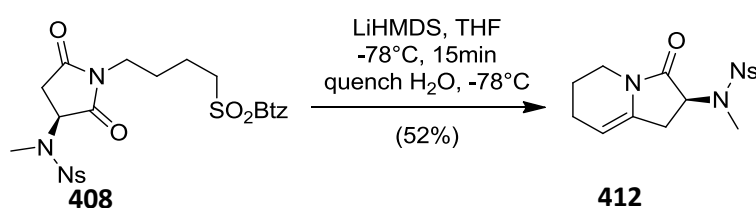
Ainsi la formation de la vinylsulfone **411** peut être réalisée à partir du précurseur **408** dans les conditions préalablement optimisées (Schéma 153). Le rendement obtenu de 22% est bien plus faible que celui attendu, et le produit de départ retrouvé à hauteur de 35% peut mettre en évidence de la rétroaddition. Réaliser la réaction en l'absence de BF<sub>3</sub> éthérate mène à un composé non identifié. Malgré le rendement assez faible, nous observons la formation d'un unique régioisomère et la régiosélectivité observée est celle souhaité pour l'application en synthèse totale. Le produit de migration du groupement

nosyle n'est pas observé, et l'activité optique du produit ( $[\alpha]_D^{23,4} = -43^\circ$ ) nous conforte dans le fait que l'épimérisation du centre portant l'atome d'azote n'a pas lieu.



**Schéma 153 : Formation de la vinylsulfone**

Des études parallèles sur de nouvelles conditions pour la réaction de Julia modifiée en absence de BF<sub>3</sub> étherate ainsi que l'incompatibilité de ce substrat vis-à-vis du traitement au DBU à température ambiante nous ont poussés à tester les nouvelles conditions détaillées ci-après (Schéma 154).



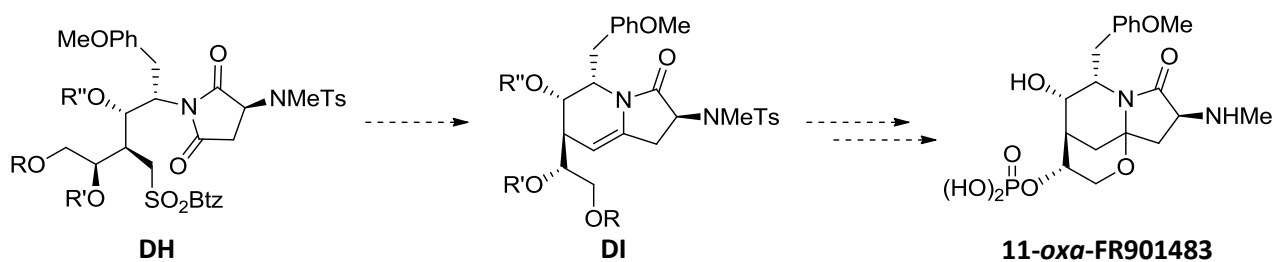
**Schéma 154 : Julia modifiée en l'absence d'acide de Lewis**

En l'absence d'acide de Lewis, nous avons découvert que l'addition d'eau à basse température permet la formation de l'énamide désiré **412**. Dans ce cas le rendement obtenu de 52% est très proche de celui obtenu dans le cas non substitué par le groupement méthylamine protégé (55% de rendement).<sup>11</sup> S'affranchir de l'emploi de DBU pour faire l'étape de réarrangement de Smiles permet d'éviter complètement la migration du groupement nosyle. Dans ce cas également la régiosélectivité est totale en faveur du régioisomère désiré.

## 4. Conclusion

Pour conclure, la synthèse d'un substrat portant une hétéroarylsulfone et un imide fonctionnalisé en  $\alpha$  du carbonyle a été réalisée avec succès. L'étude de la réaction clé de Julia modifiée montre une totale régiosélectivité. La réaction compétitive de migration du groupement nosyle nous a permis de développer des conditions sans acide de Lewis en une seule étape. Elle nous donne également une information sur l'incompatibilité du groupement nosylamide comme groupe protecteur dans certaines conditions basiques, ainsi le groupement tosylamide sera à privilégier.

La régiosélectivité observée est celle attendue pour la stratégie n°2 de synthèse totale. Ainsi, dans la voie menant à l'analogue 11-oxa, la réaction de Julia modifiée sera réalisée sur l'imide fonctionnalisé par un groupement tosylamide (Schéma 155).



**Schéma 155 : Julia modifiée régiosélective dans la stratégie n°2**

Nous avons constaté dans cette étude la sensibilité de ce type de substrat aux conditions basiques. Ainsi nous effectuerons également la réaction clé de Julia modifiée sur le substrat succinimide, où il n'est n'y question de régiosélectivité ni de migration éventuelle d'un groupement fonctionnel. La présence de protons acides en  $\alpha$  des carbonyles peut également avoir une influence sur la réactivité, ainsi nous étudierons également le substrat phtalimide qui ne présente pas de tels protons acides, ce dernier ayant donné de bons résultats en réaction de Julia modifiée.<sup>11</sup>

# Chapitre 5 : Application vers la synthèse totale du FR901483 : accès aux intermédiaires clés

## I. Premières étapes de la synthèse

Les deux stratégies de synthèse totale envisagées présentent comme partie commune la fonctionnalisation sur la position C<sub>3</sub> du D-glucose. Le sulfure hétéroaromatique **DJ** sera obtenu à partir de l'alcool primaire **DK** par substitution. L'alcool **DK** sera obtenu à partir du D-glucose par homologation en C<sub>3</sub> avec inversion de configuration. Pour effectuer ces transformations en position C<sub>3</sub> de ce sucre, le diacétone-D-glucose **413** est le substrat de choix (Schéma 156).

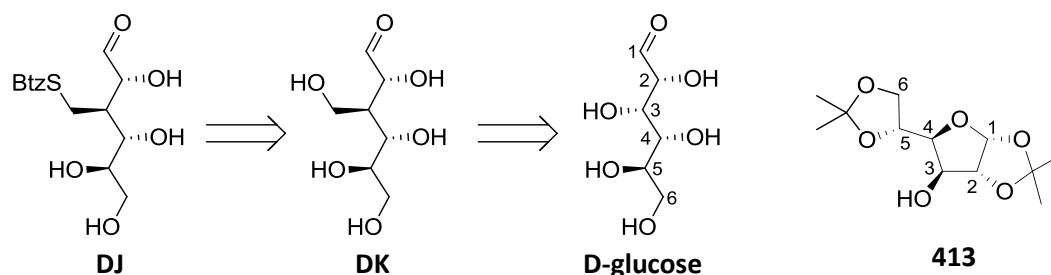


Schéma 156 : Fonctionnalisation en C<sub>3</sub> du D-glucose

### 1. Homologation en C<sub>3</sub>

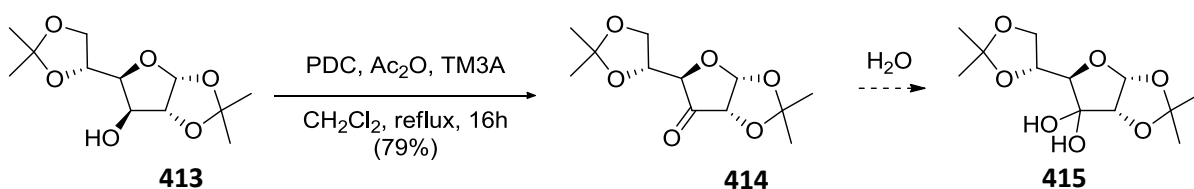
#### 1.1. Oxydation

La première étape de la synthèse est l'oxydation en C<sub>3</sub> du diacétone-D-glucose **413**. Dans la littérature cette étape est déjà bien décrite et de nombreuses méthodes permettent cette transformation : oxydation à l'hypochlorite de sodium,<sup>163</sup> au périodinate de Dess-Martin,<sup>164</sup> oxydations au DMSO avec la méthode de Swern<sup>165</sup> (DMSO et triéthylamine), Albright-Goldman<sup>166</sup> (DMSO et anhydride acétique) ou bien Albright-Onodera<sup>167</sup> (DMSO et P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>) ou encore oxydation au tétroxyde de ruthénium.<sup>166c,168</sup> Beaucoup de méthodes différentes permettent cette transformation mais cependant l'oxydation au chrome reste la plus utilisée avec l'emploi de PCC<sup>169</sup> ou de PDC, avec ou sans tamis moléculaire.<sup>170</sup>

Il a été observé pour cette transformation que la cétone **414** forme facilement l'hydrate cristallin **415** correspondant.<sup>169d</sup> Il est décrit que la forme hydrate peut être reconverti en cétone par de multiples co-évaporation au toluène<sup>171</sup> mais cette méthode s'est avérée inefficace dans notre cas, ne permettant pas de recycler le produit hydraté lorsque celui-ci est formé. De manière assez intéressante dans le cas de l'épipimère en C<sub>4</sub> (galactose) la forme hydrate n'est pas observée.<sup>172</sup>

Au sein de l'équipe, les travaux de stage de M2 de Pierrick Lebigre ont montré le manque de reproductibilité des méthodes DMSO/anhydride acétique et oxydation au PCC avec ou sans tamis moléculaire.

Parmi toutes les méthodes disponibles, notre choix s'est porté vers l'oxydation au chrome par emploi de PDC en présence de tamis moléculaire (Schéma 157), conditions permettant de minimiser la formation de l'hydrate **415**.



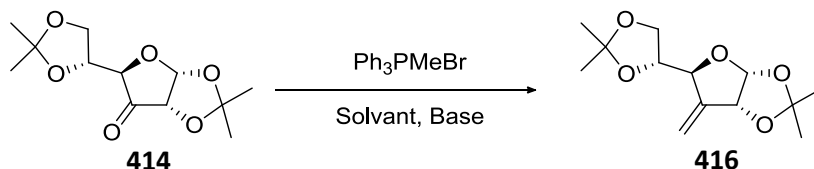
La réaction est effectuée en chauffant, les conditions sont compatibles avec l'anhydride acétique qui permet de tamponner l'acidité du milieu afin d'éviter l'hydrolyse des groupements acétonides (en milieu non tamponné des produits d'hydrolyses sont décrits en chauffant).<sup>173,174</sup> Ces conditions permettent un traitement relativement simple et assez rapide pour éliminer l'excès d'oxydant par filtration sur gel de silice pour une quantité initiale de PDC avoisinant les 100g.

Lors de nos précédents travaux dans le cadre de la thèse de Huu Vinh Trinh<sup>31</sup> nous avons remarqué que la cétone **414** obtenue peut être contaminée par des sels de chromes résiduels (le composé présente un aspect vert-gris). La purification a pu être améliorée, permettant d'obtenir le composé sous forme d'une huile incolore, comme décrit dans la littérature. Le fait d'éviter un traitement aqueux permet de minimiser la formation de l'hydrate.

## 1.2. Réaction de Wittig

Les méthodes d'oléfination pour effectuer l'homologation en C<sub>3</sub> sont nombreuses et variées dans la littérature : beaucoup de réaction de Wittig dans des conditions assez différentes : préparation de l'ylure à partir du bromure de phosphonium par emploi de NaH en présence de DMSO<sup>166b,175</sup> (passage par l'anion du DMSO<sup>176</sup>), par emploi de butyllithium dans les solvants de type éther oxyde,<sup>163b,165a,168b,170g,j,k,177</sup> dans des solvants de type alcools<sup>170h,178</sup> ou par emploi de *tert*-butylate de potassium,<sup>165b,170i</sup> à partir de l'iodure de phosphonium avec le butyllithium<sup>170f</sup> ou bien l'amidure de sodium<sup>179</sup> comme base. L'oléfination peut également être réalisée par la méthode de Peterson.<sup>169d</sup> La grande diversité des conditions utilisées dans la littérature pour cette transformation montre qu'il n'existe pas de conditions générales pour effectuer cette réaction.

Lors des premiers essais pour reproduire la réaction de Wittig par Huu Vinh Trinh (et le stage M1 de Souleymane Bah) nous avons observé un manque de reproductibilité de ces méthodes : les rendements de la littérature sont supérieurs à 60% lorsque nous n'arrivons pas à dépasser les 20% pour la formation du composé **416**. Les conditions testées sont diverses à savoir NaH dans le DMSO et NaHMDS ou butyllithium dans le THF (Tableau 13).



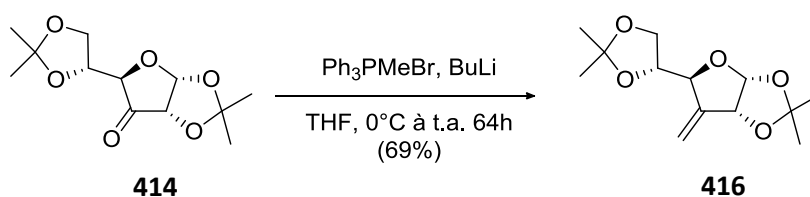
Littérature	Et <sub>2</sub> O	THF	DMSO	H. V. Trinh	THF	DMSO
NaH	-	75%	73%	NaH	0%	20%
nBuLi	60%	83%	-	NaHMDS	13%	-
tBuOK	-	86%	-	nBuLi	18%	-

**Tableau 13 : Problèmes de reproductibilité rencontrés par Huu Vinh Trinh**



C'est ainsi que Huu Vinh Trinh mit au point une réaction de Julia modifiée pour réaliser cette transformation. Un mode opératoire qui s'apparente aux conditions de la méthode Julia-Kocienski ne permet pas l'obtention du produit souhaité, et c'est en utilisant les conditions de la Julia modifiée développée et étudiée au sein de l'équipe qu'il arrive à obtenir le produit souhaité **416** (à savoir par utilisation de  $\text{BF}_3$  étherate et de LiHMDS suivie d'une deuxième étape avec le DBU). Il met ainsi en avant un manque de réactivité de la cétone **414** supposé dû à l'encombrement stérique.

Avec une volonté d'optimisation de cette route, nous avons cherché davantage à comprendre les phénomènes en jeux. Les conditions de Julia modifiée mise au point par Huu Vinh Trinh permettent d'obtenir le composé souhaité **416** à hauteur de 60% de rendement mais ne sont pas assez satisfaisantes : la compatibilité avec de plus grandes quantités (supérieures à 2.0g) est assez faible, la formation de grosses émulsions lors du traitement empêche la montée en échelle, et cette méthode en deux étapes est moins séduisante que la réaction de Wittig qui est décrite en « one-pot ». Après quelques essais, en variant les proportions d'ylure et de cétone, en modifiant l'ordre d'addition, ou encore la concentration de substrat dans le milieu, nous arrivons à obtenir le méthylène désiré **416** par réaction de Wittig avec un bon rendement de 69%, proche de ceux retrouvés dans la littérature pour cette méthode, sur des quantités supérieures à 10.0g en une seule étape (Schéma 158). Quelques manipulations pratiques permettent une bonne reproductibilité sur de grandes quantités comme l'addition lente de la cétone en solution sur l'ylure, sous agitation vigoureuse afin de briser le précipité d'oxyde de triphénylphosphine qui se forme très rapidement.

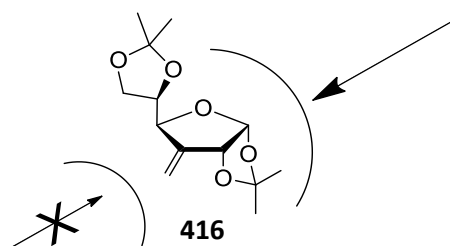


**Schéma 158 : Homologation en C<sub>3</sub> par réaction de Wittig**

L'optimisation de la séquence d'homologation en C<sub>3</sub> du diacétone-D-glucose (par oxydation et oléfination) permet de déplacer des quantités importantes de substrat tout en maintenant des rendements corrects sur ces deux étapes. Le déplacement de grandes quantités de substrat de manière accessible est un élément clé en synthèse totale.

## 2. Inversion en C<sub>3</sub> : hydroboration et oxydation

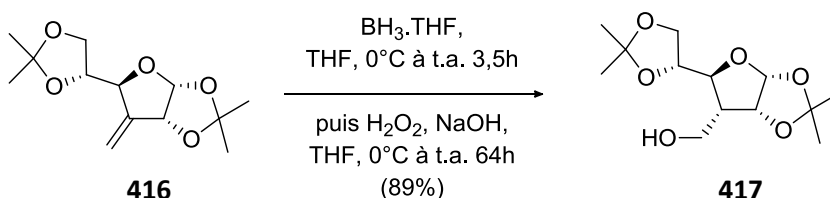
Pour obtenir la configuration souhaitée en C<sub>3</sub> il faut à présent inverser la configuration du carbone. La conformation bicyclique 5,5-cis de la molécule favorise très largement l'approche des réactifs par la face convexe afin de minimiser les interactions stériques (Figure 14).



**Figure 14 : Induction bicyclique 5,5-cis**

Ce phénomène a été largement exploité sur le même substrat pour réaliser l'hydroboration suivie de l'oxydation sur le méthylène **416** par emploi du complexe borane-THF<sup>170i,175b</sup> ou bien du complexe borane-diméthylsulfure.<sup>163b,165b,166b,169d,170g,j,k,179</sup>

En pratique c'est l'utilisation du borane-THF qui possède la meilleure reproductibilité, souvent caractérisé de moins stable que le borane-DMS et de ce fait qualifié de plus réactif. L'oxydation au peroxyde d'hydrogène en milieu basique pendant un temps suffisamment long permet d'obtenir l'alcool primaire **417** souhaité avec un bon rendement (Schéma 159).



**Schéma 159 : Hydroboration en C<sub>3</sub>**

### 3. Introduction du groupement sulfure

Le groupement sulfure portant le benzothiazole qui est introduit à ce stade est un précurseur du partenaire hétéroaryle sulfone de la réaction clé de Julia modifiée. L'oxydation de ce sulfure permettra de former le partenaire sulfone au moment où nous souhaiterons réaliser l'étape de Julia modifiée sur les imides. Introduire ce groupement dès maintenant permet de s'affranchir de la protection/déprotection au niveau de l'alcool primaire.

Quelques éventuels problèmes peuvent être anticipés ici : à priori plus tolérante chimiquement que la sulfone, la fonction sulfure est néanmoins parfois responsable d'empoisonnement de catalyseurs métalliques.<sup>180</sup> Egalement, à notre connaissance, aucune synthèse totale utilisant une réaction de Julia modifiée n'introduit le groupement hétéroaryle sulfure bien avant la réaction clé (de l'ordre de la dizaine d'étapes par exemple). Nous allons donc observer si ce groupement tolère un grand nombre d'étapes et de conditions diverses et variées.

Pour la conversion de l'alcool primaire **417** en sulfure, la formation du dérivé tosylate correspondant puis la substitution par le mercaptobenzothiazole permet de former le sulfure souhaité **418** avec un bon rendement (Schéma 160). Pour l'étape de substitution nous avons constaté qu'un excès de base, ici l'hydrure de sodium, cause des problèmes de reproductibilité. Aussi, afin d'obtenir un rendement satisfaisant avec un temps de réaction qui ne dépasse pas 16h, il est nécessaire de chauffer le milieu réactionnel.

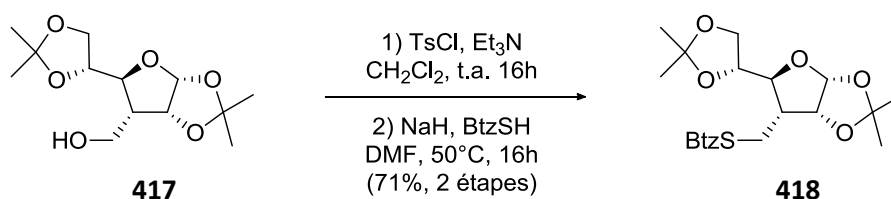


Schéma 160 : Formation de l'hétéroaryle sulfure

#### 4. Formation du diol

La déprotection du diol par hydrolyse sélective de l'acétonide monocyclique est bien précédente, sur des substrats très proches où le diacétone-glucofuranose a subi une homologation avec inversion de configuration en C<sub>3</sub>. L'emploi d'acide sulfurique très dilué,<sup>175b,179,181</sup> d'acide chlorhydrique<sup>182</sup> ou encore plus souvent d'acide acétique en milieu aqueux<sup>170g,i,k,175d,177b,183</sup> permet ce type de transformation.

Dans notre cas, l'emploi d'acide acétique aqueux avec un chauffage modéré du milieu permet cette déprotection pour former le diol **419** souhaité (Schéma 161).

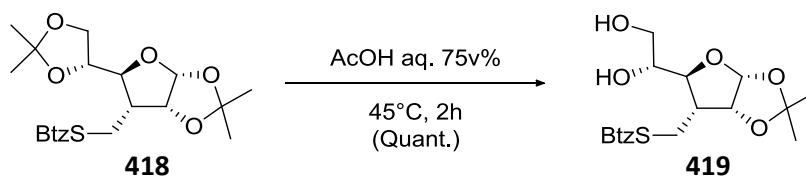


Schéma 161 : Déprotection sélective de l'acétonide monocyclique

C'est à partir de ce composé que les stratégies n°1 et n°2 divergent, le diol **419** est la dernière molécule commune à nos deux stratégies de synthèse totale. Il peut être obtenu à l'échelle de la dizaine de gramme en 6 étapes à partir du diacétone-D-glucose commercial.

## II. Formation des intermédiaires cycliques : stratégie n°1

Notre stratégie n°1 pour la synthèse totale du **FR901483** est de travailler sur un substrat sans le groupement para-méthoxybenzyle. Il faut alors retirer le C<sub>6</sub> du sucre à ce stade. Cette transformation sera réalisée par coupure oxydante. Il faut ensuite introduire l'azote en C<sub>5</sub> et libérer l'hémiacétal en C<sub>1</sub> afin d'obtenir l'intermédiaire cyclique.

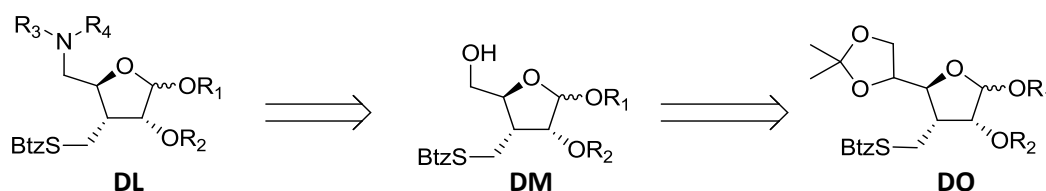


Figure 15 : Stratégie n°1 : coupure oxydante et fonctionnalisation en C<sub>5</sub>

## 1. Coupure oxydante et réduction

Par application des conditions de coupure oxydante et réduction par un hydrure décrite dans la littérature sur des substrats structurellement proches nous avons obtenu l'alcool primaire **420** désiré à partir du diol **419** (Schéma 162).<sup>170i,k,177b,181b,182a,183a,b,184</sup>

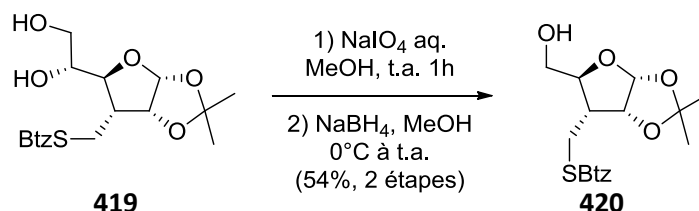


Schéma 162 : Coupure oxydante et réduction

## 2. Introduction de l'azote en C<sub>5</sub>

L'introduction du groupement azoture dans la littérature, sur des substrats similaires, est réalisé par conversion de l'alcool en tosylate puis emploi d'azoture de sodium<sup>185</sup> ou d'azoture de lithium,<sup>186</sup> ou encore via le mésylate puis emploi d'azoture de sodium comme nucléophile.<sup>187</sup> Dans tous les cas il est nécessaire de chauffer lors de la *N*-alkylation par l'azoture afin d'obtenir des rendements satisfaisants. L'introduction du groupement azoture par des méthodes plus directes comme la réaction de Mitsunobu (PPh<sub>3</sub>, DEAD, HN<sub>3</sub>) ou bien une réaction d'Appel modifiée (PPh<sub>3</sub>, CBr<sub>4</sub>, LiN<sub>3</sub>) donnent des rendements moins bons que le passage par le mésylate.<sup>187a</sup>

Dans notre cas, la conversion de l'alcool primaire **420** en azoture **421** via le mésylate correspondant peut être réalisée avec un excellent rendement, notamment grâce au chauffage en présence d'un excès d'azoture de sodium pour l'étape de substitution nucléophile (Schéma 163).

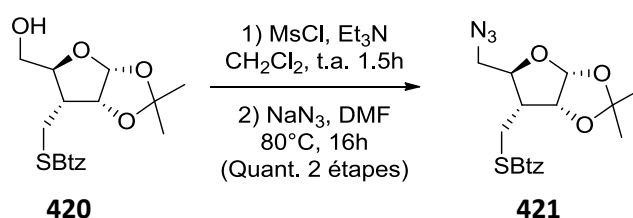


Schéma 163 : Introduction de l'azoture en C<sub>5</sub>

Il est également possible d'introduire directement le succinimide en position C<sub>5</sub> de la même façon. Il faut aussi chauffer lors de la deuxième étape, et le rendement obtenu est plus faible (Schéma 164).

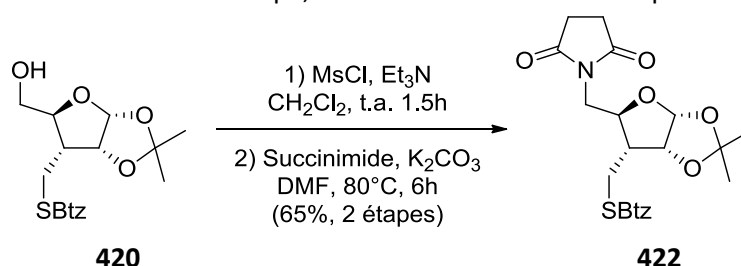


Schéma 164 : Introduction du succinimide en C<sub>5</sub>

### 3. Formation des hémiacétals libres

L'hydrolyse de l'acétonide bicyclique qui protège les positions C<sub>1</sub> et C<sub>2</sub> est réalisé par emploi d'acide sulfurique dilué dans l'eau en chauffant dans le dioxane, la réaction est poursuivie jusqu'à disparition totale du produit de départ (suivi CCM). Dans chacun des cas le composé souhaité est obtenu en tant que brut sous forme d'un mélange  $\alpha/\beta$  (mélange des épimères en C<sub>1</sub>) et est utilisé tel quel pour les étapes suivantes (Schéma 165).

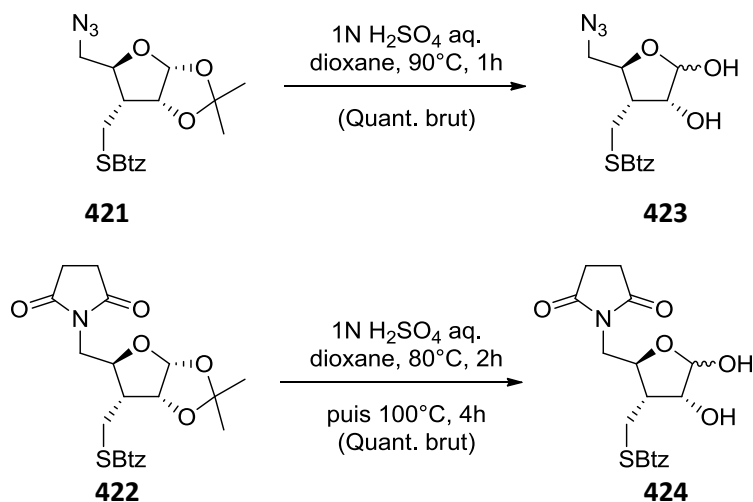


Schéma 165 : Formation des hémiacétals libres, stratégie n°1

Le produit alcool primaire protégé par un groupement para-méthoxybenzyle (PMB) **425** a aussi été synthétisé à partir de l'alcool **420**. Il est nécessaire de contrôler le temps de réaction pour cette protection, en effet le rendement chute quand la réaction est effectuée plus longtemps. Pour la formation de l'hémiacétal libre **426** à partir du composé **425** il est nécessaire de chauffer le milieu à plus basse température sur un temps plus long, par comparaison avec les cas vus dans le Schéma 165, afin d'éviter l'hydrolyse acide de l'éther de PMB (Schéma 166).<sup>188</sup>

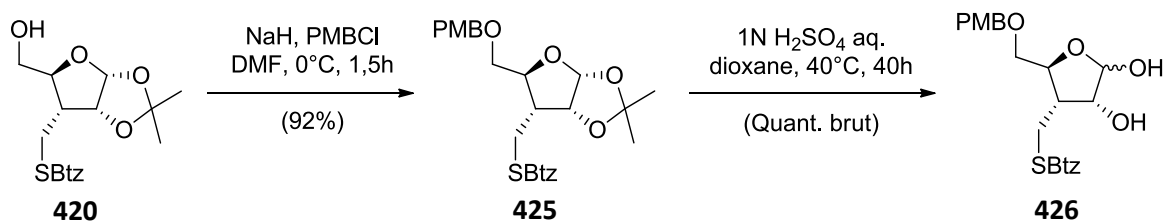


Schéma 166 : Protection par un PMB et hydrolyse de l'acétonide

L'alcool protégé par un groupement allyle a également été synthétisé de manière similaire à ce présenté précédemment (Schéma 167).

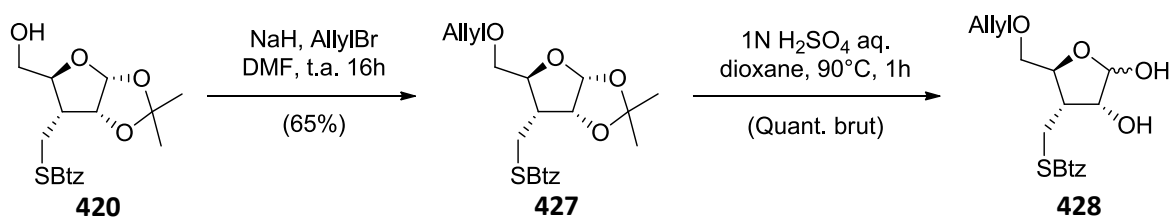


Schéma 167 : Protection par un groupement allyle et hydrolyse de l'acétonide

On obtient ainsi quatre hémiacétals libres qui peuvent être intermédiaires de cette synthèse : l'hémiacétal **423** qui porte la fonction azoture, le composé **424** où le succinimide est déjà en place, et les produits **426** et **428** où l'alcool primaire a été protégé.

### III. Formation de l'intermédiaire cyclique : stratégie n°2

La stratégie n°2 pour la synthèse totale du **FR901483** est d'introduire le groupement para-méthoxyphényl en C<sub>6</sub> et la fonction azotée en C<sub>5</sub> (avec inversion de configuration) avant de former l'hémiacétal libre. Pour ce faire, le groupement azoté sera introduit en C<sub>5</sub> par substitution avec inversion de configuration à partir de l'alcool secondaire **DQ**. L'introduction du groupement para-méthoxyphényle en C<sub>6</sub> sera réalisée par ouverture sélective de l'époxyde **DR** (Figure 16).

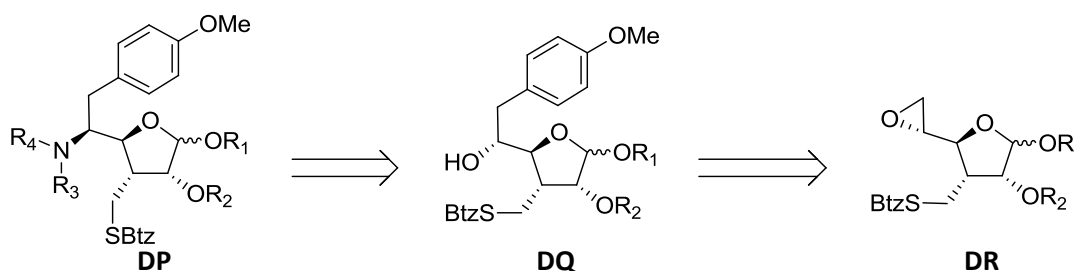


Figure 16 : Stratégie n°2 : fonctionnalisation en C<sub>5</sub> et C<sub>6</sub>

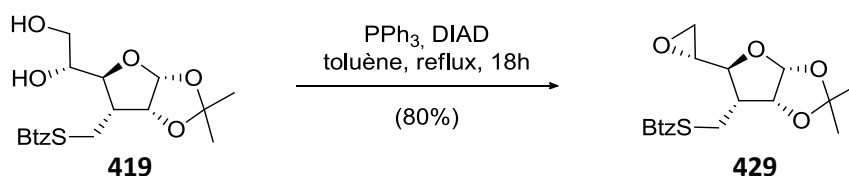
#### 1. Formation de l'époxyde

La formation de l'époxyde à partir du diol correspondant est décrite dans la littérature sur des substrats proches, le plus souvent par formation du tosylate sur l'alcool primaire en présence de pyridine et cyclisation intramoléculaire en milieu basique.<sup>175b,d,181a,189</sup> On retrouve également l'emploi d'une réaction de Mitsunobu intramoléculaire par emploi de DEAD<sup>190</sup> ou DIAD,<sup>191</sup> ou encore l'emploi de triphénylphosphine en présence d'imidazole et de diiode.<sup>192</sup>

Les travaux de Pierrick Lebigre pendant son stage de M2 au sein de notre laboratoire ont montré le manque de reproductibilité de l'emploi de chlorure de tosylate en présence de pyridine, sur un substrat similaire qui porte un groupe benzyloxy en C<sub>3</sub>. En effet il n'est pas en mesure d'obtenir le produit tosylé souhaité dans ces conditions. C'est en s'inspirant d'une tosylation effectuée dans le chloroforme<sup>193</sup> qu'il obtient un rendement proche de 50% en effectuant la tosylation en présence de triéthylamine dans le dichlorométhane suivi d'un traitement basique (hydroxyde de sodium dans un mélange dichlorométhane/éthanol). Cependant la tosylation dure jusqu'à 5 jours afin d'obtenir les meilleurs rendements, et augmenter le temps de réaction au-delà résulte en une baisse du rendement. (Une référence décrit un meilleur rendement de 79% et un temps de réaction bien plus court de 12h pour la tosylation dans les mêmes conditions,<sup>194</sup> mais ce résultat n'a pas pu être reproduit).

Par la suite, David Emmanuel Duhaut utilisa une réaction de Mitsunobu décrite dans la littérature<sup>191a</sup> afin de former cet époxyde lors de son stage de M2. Par l'emploi de DIAD et de PPh<sub>3</sub> au reflux du toluène pendant 4h en présence de tamis moléculaire 5Å il obtient jusqu'à 69% de rendement pour la formation de l'époxyde et réduit considérablement le temps de réaction.

Nous avons donc choisi d'utiliser ces mêmes conditions pour la conversion du diol **419** en époxyde **429** (Schéma 168). L'emploi de tamis moléculaire n'est finalement pas nécessaire, et le rendement peut être amélioré jusqu'à 80% en augmentant le temps de réaction.



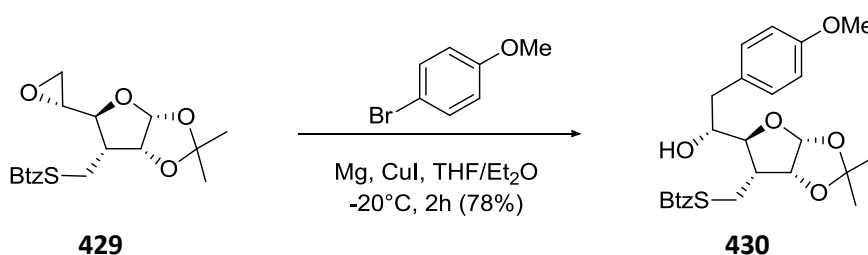
**Schéma 168 : Formation de l'époxyde par réaction de Mitsunobu**

## 2. Substitution en C<sub>6</sub> par le groupement para-méthoxyphényle

Dans la littérature, l'ouverture sélective en C<sub>6</sub> d'époxydes structurellement proches (dont la substitution en C<sub>3</sub> varie) par divers nucléophiles carbonés est décrite pour l'introduction de groupement para-méthoxyphényle,<sup>194</sup> phényle,<sup>195</sup> vinyle,<sup>189d</sup> benzyle,<sup>196</sup> allyle,<sup>189b,197</sup> dithiane<sup>198</sup> ou encore divers alkyles.<sup>199</sup> Dans la plupart des cas la transformation est réalisée par emploi de l'organomagnésien correspondant en présence d'un dérivé de cuivre (I) (iodure de cuivre ou cyanure de cuivre) pour former le cuprate correspondant *in-situ* à basse température (pour l'introduction de certain allyles ou alkyles, la transformation est également décrite avec l'organomagnésien directement ou encore le lithien correspondant).

Dans de précédentes études au laboratoire Pierrick Lebigre n'était pas en moyen d'obtenir le produit souhaité, en série C<sub>3</sub> benzyloxy, par l'emploi du grignard commercial correspondant à la bromoanisole, en présence d'iodure de cuivre (I) ou non. Par la suite David Emmanuel Duhaut a constaté que l'emploi du réactif commercial, en présence de cuivre (I) ou bien de lithium, ne permet pas d'effectuer la transformation souhaité et uniquement de la dégradation est observée. C'est en préparant fraîchement l'organomagnésien dérivé de la bromoanisole qu'il est en mesure d'effectuer l'ouverture sélective de l'époxyde, via la formation *in-situ* du cuprate, avec un rendement de 75%. Basé sur ces travaux, Huu Vinh Trinh effectue la même transformation en série C<sub>3</sub> benzyloxyméthylène avec 77% de rendement.

Grâce aux précédentes études au sein du laboratoire, l'emploi du grignard correspondant à la bromoanisole fraîchement préparé, en présence d'une quantité catalytique d'iodure de cuivre, à basse température, permet l'ouverture sélective de l'époxyde **429** pour former l'alcool secondaire **430**, de configuration R, avec 78% de rendement à l'échelle du gramme (Schéma 169). Pour assurer une bonne reproductibilité lors de la montée en échelle il est nécessaire de travailler en milieu suffisamment dilué. En effet une chute du rendement a été observée à plusieurs reprises lorsque la réaction est réalisée en milieu plus concentré.



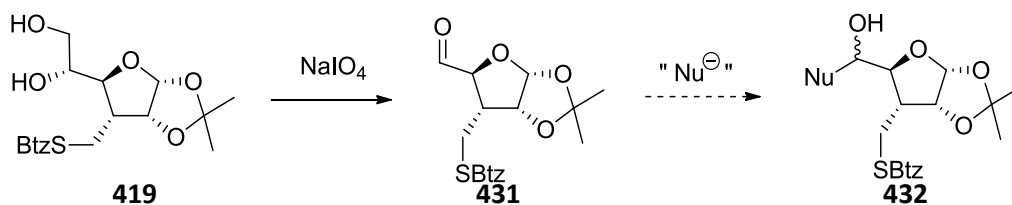
**Schéma 169 : Ouverture sélective de l'époxyde par un organocuprate**

Avant de poursuivre la synthèse nous avons souhaité étudier un peu plus en profondeur les conditions pour cette transformation. Tout d'abord nous avons été agréablement surpris que la présence de la fonction sulfure sur la molécule **429** n'empoisonne pas le système catalytique au cuivre d'une

quelconque manière.<sup>180</sup> Un test en séries C<sub>3</sub> benzyloxyméthylène et C<sub>3</sub> benzothiazolysulfureméthylène à partir du même échantillon de réactif de Grignard donne des rendements similaires, supérieurs à 70%.

Nous avons régulièrement constaté la pollution de l'époxyde **429** par une impureté dérivée du DIAD (que nous supposons être la forme réduite du DIAD) de l'ordre de 10%, en moyenne. Afin d'étudier l'influence de cette pollution, trois échantillons d'époxyde contenant des quantités variables d'impuretés de 1%, 10% et 100% (soit 1 équivalent) ont été synthétisés ; le rendement en alcool secondaire **430** obtenu étant supérieur à 70% dans chacun des cas, cette impureté ne semble pas avoir d'effet négatif sur cette transformation.

Une autre voie de synthèse peut être envisagée pour l'introduction du para-méthoxyphényle en C<sub>6</sub> via l'aldéhyde en C<sub>5</sub> (Schéma 170). En effet la coupure oxydante du diol **419** par l'action du periodate de sodium (vue plus haut Schéma 162) permet d'obtenir l'aldéhyde en C<sub>5</sub> qui peut jouer le rôle d'électrophile pour l'addition de divers nucléophiles sur le carbone du carbonyle.



**Schéma 170 : Autre stratégie pour l'introduction du groupement para-méthoxyphényle en C<sub>6</sub>**

On retrouve ce type de stratégie dans la littérature sur des substrats similaires, elle reste tout de même moins précédente que l'ouverture sélective de l'époxyde : l'addition du vinylgrignard ou bien de l'homoallylgrignard en présence de cuivre (I) sur l'aldéhyde en C<sub>5</sub> sont décrites mais donnent accès majoritairement au diastéréoisomère de configuration S en C<sub>5</sub> (non souhaitée dans le cas de notre synthèse).<sup>188a,197c</sup>

Une étude plus approfondie a été publiée en 1995.<sup>189d</sup> Les auteurs y décrivent l'obtention majoritaire d'un diastéréoisomère ou bien l'autre, en fonction des conditions employées : l'alcool secondaire de configuration S peut être obtenu par l'emploi de bromure d'allyle en présence d'indium et de triflate d'ytterbium (III) (*via* un modèle de type non chélate) et l'alcool secondaire de configuration R peut être obtenu par emploi d'allyltriméthyl silane en présence d'indium et de chlorure d'étain (IV), à basse température (*via* un modèle de type chélate).

La stratégie d'introduction du groupement para-méthoxyphényle en C<sub>6</sub> *via* la formation de l'époxyde et l'ouverture sélective en C<sub>6</sub> est une route très satisfaisante qui permet l'obtention de l'alcool secondaire souhaité comme unique diastéréoisomère avec des rendements satisfaisants, après optimisation des conditions réactionnelles. L'étude assez approfondie de ces conditions nous ont permis de comprendre et surpasser les problèmes de reproductibilité observés.

### 3. Introduction de l'azote en C<sub>5</sub>

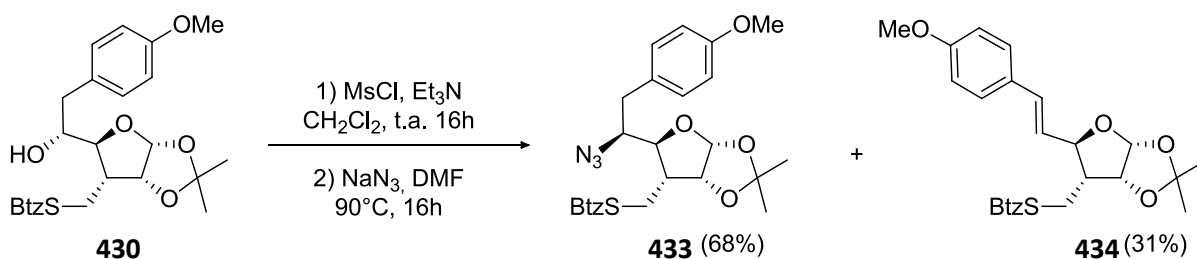
Pour l'introduction d'azote en C<sub>5</sub> sur des structures furanosides semblables, quelle que soit la substitution en C<sub>3</sub> ou C<sub>6</sub>, on retrouve très majoritairement l'emploi d'azoture de sodium sur l'alcool secondaire transformé en groupement partant mésylate,<sup>175d,194,199b,200</sup> tosylate<sup>195,201</sup> ou triflate.<sup>202</sup> Le dérivé chloromésylate est parfois utilisé pour améliorer le rendement.<sup>194</sup> On retrouve aussi quelques références



ou l'azoture est introduit directement par réaction de Mitsunobu par emploi de DPPA.<sup>203</sup> Il faut souvent chauffer afin de réaliser cette transformation. Elle a été décrite à température ambiante uniquement dans le cas du dérivé triflate.<sup>196,204</sup> Cette transformation réalisée sur les dérivés halogénés ne donne pas de bons résultats : des mélanges en faveur du diastéréoisomère non désiré pour notre synthèse totale sont obtenus (dérivés chloré ou bromé,<sup>205</sup> bromé,<sup>206</sup> iodé<sup>207</sup>). Quand le substrat est substitué par un groupement aromatique en C<sub>6</sub> une réaction parasite d'élimination peut se produire (décrite dans 2 publications sur 4 concernant ce type de substrat).<sup>175d,194,195</sup> Les autres méthodes qui permettent l'introduction d'azote à partir d'autres sources sont peu ou pas satisfaisantes : la séquence oxydation, formation de l'oxime, réduction<sup>170d,208</sup> ou encore l'addition de Michael sur le dérivé alpha-béta insaturé en C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub><sup>209</sup> donnent toutes deux le diastéréoisomère non souhaité pour notre stratégie de synthèse. La stratégie d'ouverture d'un sulfate cyclique permet d'obtenir l'azoture désiré, mais la présence de l'hydroxyle en C<sub>3</sub> non inversé est nécessaire.<sup>210</sup> L'addition de Michael sur une vinylsulfone en C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> permet d'introduire d'autres nucléophiles azotés, mais sans diastéréosélectivité en C<sub>5</sub>.<sup>211</sup>

Les travaux de Huu Vinh Trinh sur l'introduction de l'azote en C<sub>5</sub> avec inversion de configuration ont montré l'impossibilité d'introduire directement le motif succinimide : par réaction de Mitsunobu sur l'alcool secondaire seul le produit d'élimination est obtenu, à hauteur de 30%. Ceci témoigne d'un manque de réactivité même si la formation (au moins partielle) de l'adduit oxyphosphonium est observée. La formation du mésylate sur l'alcool secondaire suivi de la réaction de substitution nucléophile ne permet d'introduire ni le succinimide ni le phtalimide, même en chauffant. Le mésylate est retrouvé à chaque fois. On constate alors ici que le mésylate est particulièrement stable, de manière assez surprenante. En optant pour un meilleur nucléophile, l'azoture de sodium, Huu Vinh Trinh montre qu'il est cependant possible d'introduire l'azoture en C<sub>5</sub> *via* une S<sub>N</sub>2 sur le mésylate dans le DMSO à 90°C, il obtient alors le produit souhaité à hauteur de 60% avec une quantité significative du produit d'élimination.

Dans notre cas, à partir du composé **430** la séquence en deux étapes de passage par le mésylate et substitution nucléophile permet d'obtenir l'azoture **433** avec 68% de rendement (Schéma 171). Le produit d'élimination **434** est obtenu à hauteur de 31% de rendement dans ces conditions.



**Schéma 171 : Introduction de l'azoture en C<sub>5</sub>**

La surprenante stabilité du mésylate, déjà observée lors de nos précédentes études sur des substrats très proches, nous contraint à chauffer pendant des temps assez longs. Ceci permet à la réaction parasite d'élimination d'avoir lieu. Plusieurs essais pour effectuer cette transformation en présence de chlorure d'ammonium, afin de tamponner la basicité résiduelle de l'azoture de sodium, dans divers solvants (DMF, tert-butanol/eau, éthanol/eau) n'ont pas permis d'augmenter la sélectivité en faveur de la substitution, et provoque une chute considérable du rendement en azoture.

## 4. Formation de l'hémiacétal libre

L'hydrolyse acide de l'acétonide bicyclique sur la molécule **433** est réalisée de la même manière que vu précédemment par emploi d'acide sulfurique aqueux en chauffant. La réaction est poursuivie jusqu'à disparition totale du composé de départ. On obtient ainsi l'hémiacétal libre **435** sous la forme d'un mélange  $\alpha/\beta$  qui est utilisé tel quel pour la suite de la synthèse (Schéma 172).

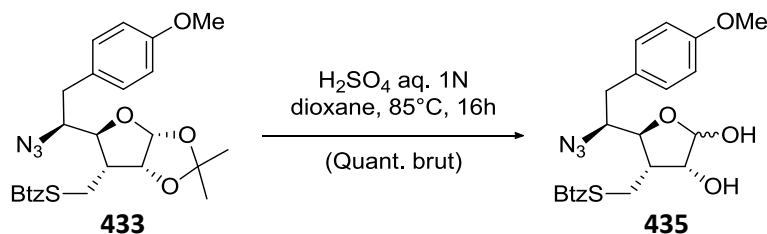


Schéma 172 : Formation de l'hémiacétal libre, stratégie n°2

## IV. Voie analogue oxa : Réduction en C<sub>1</sub> et choix des groupements protecteurs

Dans cette partie nous allons voir la route pour accéder aux intermédiaires clés de la synthèse, représentés par les structures **DS** et **DU** (Schéma 173). Pour rappel nos efforts se sont concentrés sur la voie de synthèse qui mène à l'analogue 11-oxa en envisageant trois imides différents pour l'étude de chaque substrat, comme précisé à la fin du chapitre 4. Les imides seront formés en derniers, à partir des azotures **DT** et **DV**. Les composés linéaires **DT** et **DV** seront obtenus par réduction sur la position anomérique à partir des composés **423** et **435**.

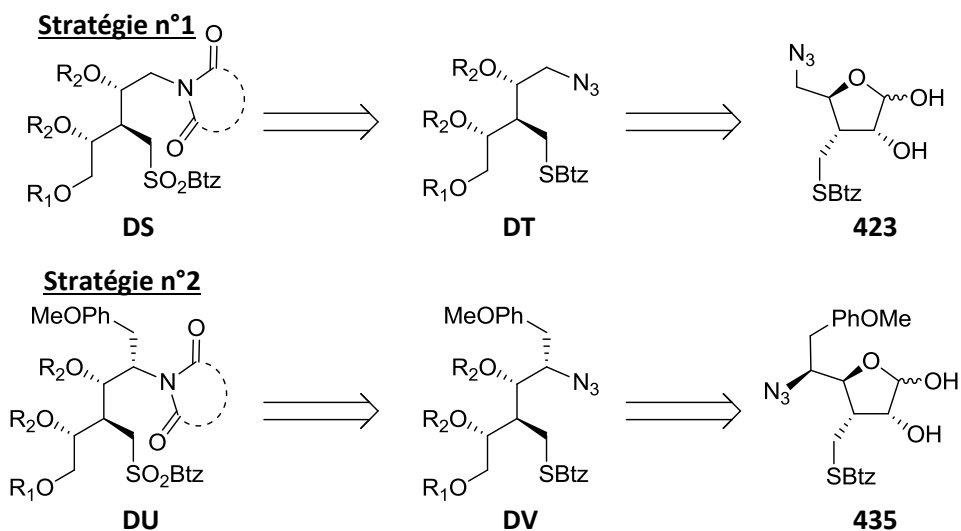


Schéma 173 : Rappel des stratégies n°1 et n°2 pour l'analogue oxa

## 1. Réduction en C<sub>1</sub>

### 1.1. Mise en évidence de problèmes de réactivité

Dans la littérature, la réduction de la position anomérique de furanosides pour former des triols est décrite par emploi de NaBH<sub>4</sub> dans le méthanol ou l'éthanol,<sup>212</sup> ou bien par emploi de réducteurs plus fort comme Ca(BH<sub>4</sub>)<sub>2</sub><sup>213</sup> ou LiAlH<sub>4</sub>.<sup>170f</sup> La réduction de furanoside portant un groupement azoture est également décrite, par emploi de NaBH<sub>4</sub>.<sup>202e,214</sup>

Les travaux de thèse de Huu Vinh Trinh ont montré un problème de manque de réactivité du composé **436** (Schéma 174).<sup>31</sup> Malgré beaucoup d'effort la réaction de réduction de la position C<sub>1</sub> n'a pas été observée et le produit de départ est entièrement retrouvé dans tous les cas. Même l'emploi de LiAlH<sub>4</sub> n'a pas permis de réduction, pas même celle de l'imide. Ce manque de réactivité est surprenant, le composé **436** est bien plus robuste que ce attendu, et dans ces conditions la fonction imide devrait être réduite en amine.<sup>215</sup> Une explication proposée par Huu Vinh Trinh pour expliquer l'échec de la réduction est l'action du bore comme groupement protecteur du diol en formant le composé **438**, basé sur une référence de la littérature.<sup>216</sup> Une autre explication plausible est que le composé **436** se comporte comme un surfactant, ainsi la formation de films ou de micelles inverses préserverait les centres réductibles.

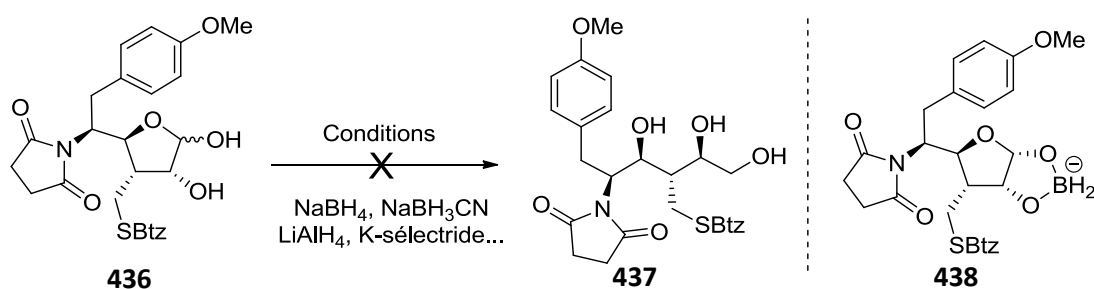


Schéma 174 : Essais de réduction de l'hémiacétal, travaux de Huu Vinh Trinh

### 1.2. Mise au point des conditions

Il est essentiel pour la suite de la synthèse de l'analogue 11-oxa de pouvoir réaliser cette réaction de réduction. Le substrat modèle **439** a été synthétisé pour mettre au point les conditions qui permettraient cette transformation (Schéma 175). Par emploi de NaBH<sub>4</sub> dans le méthanol à température ambiante le produit de départ est entièrement retrouvé, comme dans le cas des travaux de Huu Vinh Trinh.

Inspirés par des travaux de Dominique Lafont concernant le développement de surfactants néoglycolipides à partir de sucres,<sup>217</sup> une brève mise au point des conditions a permis de réaliser la réduction désirée sur le composé **439** (Schéma 175). L'emploi de NaBH<sub>4</sub> comme réducteur en mélange aqueux, ajouté à l'hémiacétal en solution dans un mélange 1/2 de chloroforme/éthanol, le tout en respectant la proportion 1/2/1 chloroforme/éthanol/eau permet d'effectuer la transformation souhaitée et d'obtenir le composé **440** avec 84% de rendement. L'emploi de ce solvant ternaire pour la réaction est cohérent avec un comportement de surfactant du composé **440**. La peracétylation permet d'obtenir le composé désiré sous la forme de triacétate afin de faciliter son isolement.

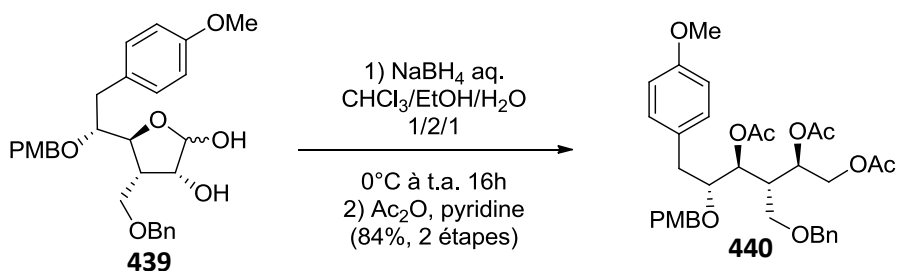


Schéma 175 : Mise au point de la réduction

Il est important de remarquer que dans ces conditions nous observons un retour à une réactivité attendue : lorsque le composé **436** est engagé dans ces conditions, de la surréduction du composé est observé par analyse en spectrométrie de masse dès le début de la réaction, ce qui signifie que la fonction imide est également réduite (Schéma 176).

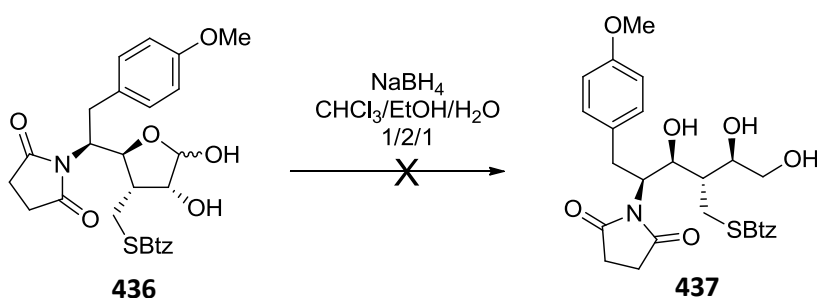


Schéma 176 : Retour à une réactivité attendue

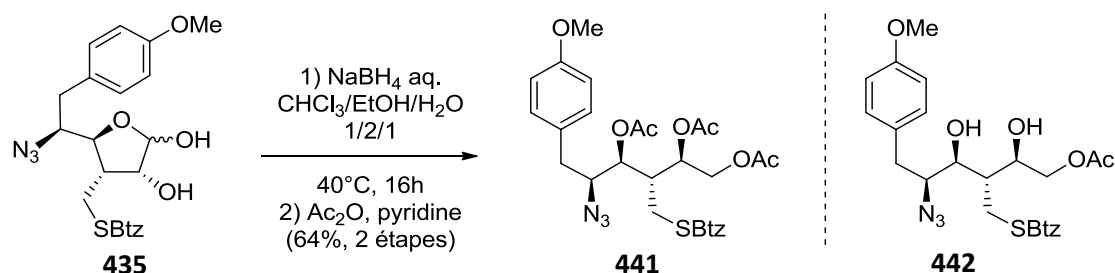
La réduction en C<sub>1</sub> de l'hémiacétal est maintenant maîtrisée et va pouvoir être appliquée à la synthèse du **FR901483**.

### 1.3. Application aux stratégies n°1 et n°2

Concernant l'application en synthèse totale, nos deux stratégies prévoient d'effectuer la réaction de réduction en présence des fonctions azoture et benzothiazolyle sulfure. La fonction azoture peut être réduite par les hydrures métalliques,<sup>218</sup> et la position ipso du groupement aromatique benzothiazolyle est un centre électrophile, la stabilité de ces deux fonctions n'est alors pas assurée.

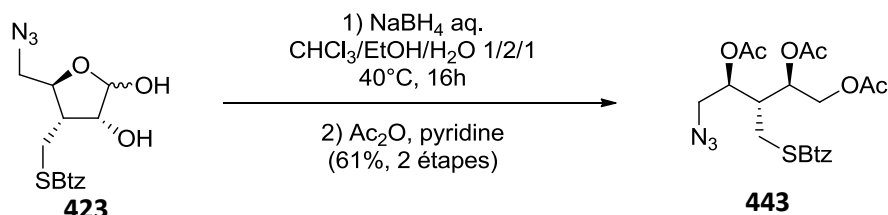
Le premier substrat étudié est le composé **435**, l'intermédiaire cyclique de la stratégie n°2 (Schéma 177). Les conditions mises au point décrites ci-dessus ne permettent ici l'obtention du produit désiré **441** qu'avec 30% de rendement, et le produit de départ est retrouvé. Les fonctionnalités présentes sur la molécule semblent tolérées par les conditions mais la réaction semble plus difficile. Le mode opératoire a été quelque peu modifié : quatre ajouts successifs d'un excès NaBH<sub>4</sub> à 40°C ont permis d'améliorer le rendement jusqu'à 64%, et la réaction est reproductible jusqu'à l'échelle du gramme.

Il est intéressant de remarquer ici que le produit monoacétate **442** est souvent obtenu, en proportions variables, après acétylation, et ce malgré un très grand excès d'anhydride acétique. Il forme ensuite facilement le composé **441** une fois resoumis aux conditions d'acétylation. L'obtention de ce composé suggère la formation d'un complexe de bore relativement stable après réaction de réduction, avec les trois alcoolates jouant le rôle de ligands. Ce complexe n'a pas été observé directement et semble facilement hydrolysé sur silice lors de la purification. Malgré quelques essais, le composé monoacétate **442** n'a pas pu être valorisé autrement qu'en formant le triacétate **441**.



**Schéma 177 : Stratégie n°2 : Réduction de l'hémiacétal**

Dans le cadre de la stratégie n°1, l'emploi des conditions modifiées pour la réduction du composé **423** permet la formation du triacétate désiré **443** avec un rendement comparable de 61% (Schéma 178). Dans ce cas le composé monoacétate correspondant est également souvent observé.



**Schéma 178 : Stratégie n°1 : Réduction de l'hémiacétal**

La réaction de réduction de l'hémiacétal a été appliquée aux stratégies de synthèse totale avec succès. Le rendement est légèrement plus faible que dans le cas du substrat modèle mais la modification des conditions permet la formation du triacétate de manière efficace à l'échelle de plusieurs grammes.

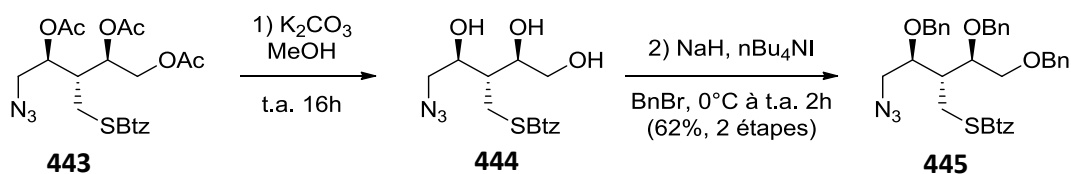
## 2. Choix des groupements protecteurs

Pour la suite de la synthèse, le choix des groupements protecteurs des trois fonctions alcools est important. Il faut des groupements protecteurs compatibles avec la formation de l'imide, avec l'oxydation du sulfure et avec la réaction clé de Julia modifiée sur les imides. Les groupements acétates ne sont pas compatibles avec la réaction clé et ne sont donc pas les groupements protecteurs de choix.

### 2.1. Stratégie n°1 : groupements protecteurs robustes

Dans le cadre de la stratégie n°1 nous allons choisir des groupements protecteurs robustes sans distinguer l'alcool primaire des alcools secondaires, ceci dans le but d'obtenir rapidement des informations sur l'étape clé de Julia modifiée sans douter de la stabilité des groupements protecteurs. Dans ce contexte, la protection des alcools sous forme d'éthers de benzyles a été retenue. Les groupements éthers de benzyles sont des groupements stables vis-à-vis de beaucoup de conditions rencontrées en chimie organique et ils peuvent être introduits facilement en une étape. Ceci fait d'eux un choix idéal, même si leur robustesse fait qu'il est parfois difficile de les retirer le moment voulu.

Le triacétate **443** est transestérifié pour former le triol **444** qui est utilisé directement. La protection des alcools sous forme d'éther de benzyle est réalisée dans des conditions classiques pour permettre l'obtention du composé **445** (Schéma 179). Les tentatives pour former le composé portant trois groupements PMB ainsi que les tentatives de protection sélective de l'alcool primaire par un groupement trityle n'ont malheureusement pas abouties.

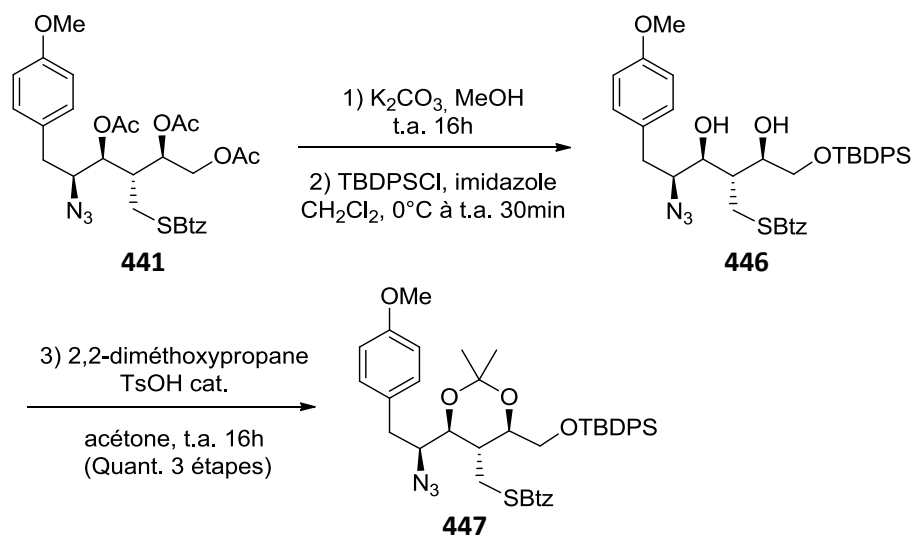


**Schéma 179 : Stratégie n°1 : Groupements protecteurs robustes**

## 2.2. Stratégie n°2 : groupements protecteurs orthogonaux

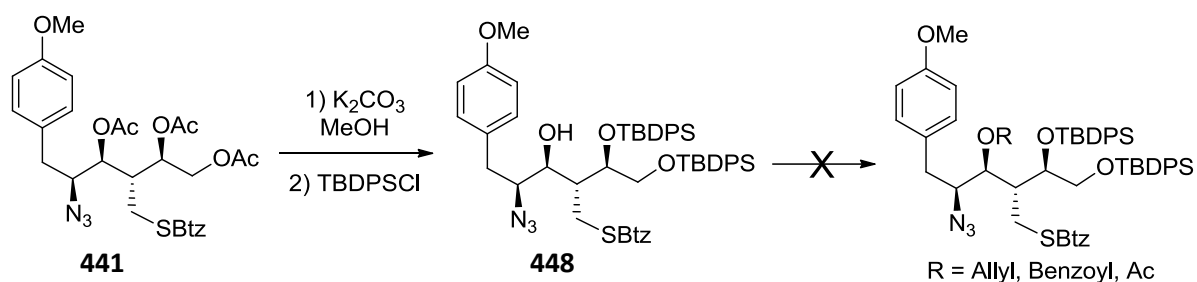
Concernant la stratégie n°2 nous allons distinguer l'alcool primaire des deux alcools secondaires et choisir des groupements protecteurs orthogonaux et faciles à retirer tout en tenant compte des fonctionnalités présentes sur la molécule. Cette approche est davantage orientée vers la suite de la synthèse, après la réaction de Julia modifiée.

L'hydrolyse du triacétate **441** permet de former le triol correspondant. La protection sélective de l'alcool primaire est réalisée par formation de l'éther silylé **446** en contrôlant le temps de réaction. La protection des alcools secondaires par un groupement acétonide permet l'obtention du composé **447** (Schéma 180).



**Schéma 180 : Stratégie n°2 : Groupements protecteurs orthogonaux**

Lors de la protection sélective de l'alcool primaire pour former le composé **446**, le composé **448** portant deux groupement TBDPS est parfois obtenu, notamment quand la réaction est réalisée sur une plus longue durée (Schéma 181). La formation de ce composé pourrait résulter de la migration intramoléculaire de l'éther silylé de l'alcool primaire vers l'alcool secondaire adjacent. Tous les essais pour valoriser ce composé n'ont pas donnés de résultats positifs : les tentatives de protection de l'alcool restant par un groupement allyle, benzoyle, ou bien même acétate n'ont pas donné le produit désiré, ceci peut être dû à un encombrement stérique particulièrement important induit par les deux groupements éthers silylés.



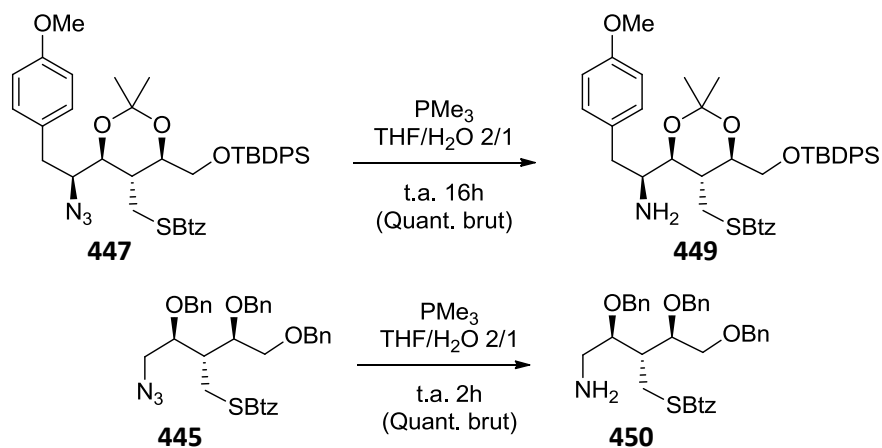
**Schéma 181 : Formation du composé portant deux groupements silylés**

## V. Formation de la fonction imide et accès aux intermédiaires clés

Dans cette partie nous allons voir la suite de la synthèse : la fonction imide sera formée à partir de l'azoture, puis le sulfure sera oxydé en sulfone afin de fournir les intermédiaires clés de la synthèse pour les stratégies n°1 et n°2. Nous allons voir ensemble que la fonction imide s'est avérée bien plus difficile à obtenir que ce à quoi nous nous attendions.

### 1. Formation de l'amine primaire par réaction de Staudinger

Dans un premier temps il faut réduire la fonction azoture en amine primaire. Parmi les nombreuses méthodes disponibles nous avons choisi l'emploi de la réaction de Staudinger. Cette réaction présente les avantages d'être réalisable en conditions douces et avec une grande tolérance avec de nombreux groupements fonctionnels. L'emploi de triméthylphosphine en milieu aqueux sur l'azoture **447** permet de former l'amine primaire **449** de manière quantitative (Schéma 182). L'amine **449** s'est avérée relativement instable et doit être utilisée directement, en effet la difficulté de purification résulte en la perte de produit et de la dégradation sur silice. L'azoture **445** est converti en amine primaire **450** de la même manière.



**Schéma 182 : Synthèse de l'amine primaire**

## 2. Formation de l'imide : un cas défavorable

### 2.1. Un cas défavorable

Dans nos précédentes études sur la synthèse du **FR901483** avec les travaux de thèse de Huu Vinh Trinh, la synthèse de l'imide **452** à partir de l'amine primaire **451** a été réalisée par condensation de l'anhydride succinique. Dans ce cas l'imide **452** peut être obtenu avec 80% de rendement (Schéma 183).

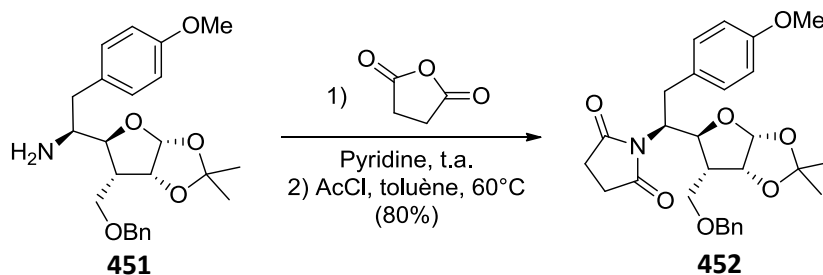


Schéma 183 : Formation de l'imide *via* l'amide-acide sur le substrat cyclique

En série linéaire, sur l'amine primaire **449**, la formation de l'amine est bien moins favorable et l'emploi des mêmes conditions que décrite ci-dessus ne permet que la formation de traces de l'imide **453** désiré (Schéma 184).

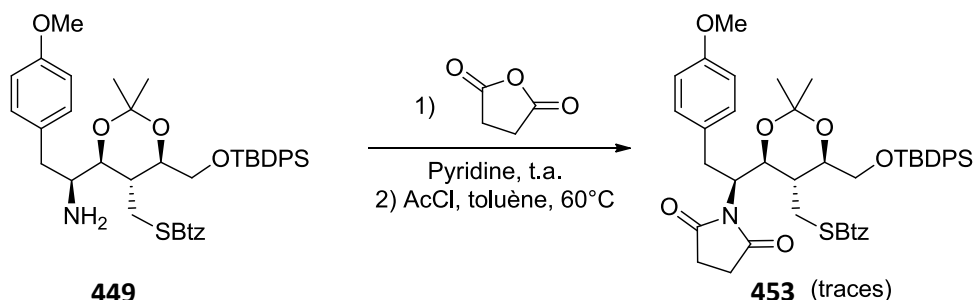


Schéma 184 : Essais de formation de l'imide *via* l'amide-acide

Des conditions de déshydratation par distillation azéotrope avec un montage Dean-Stark ne permettent pas l'obtention de l'imide désiré non plus, et seul le composé amide-acide **454** est obtenu (Schéma 185). D'autre test pour réaliser la cyclisation à partir de l'amide-acide **454** par emploi de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  dans le THF ou bien par l'emploi d'agent de couplage comme PyBrOP ou EEDQ ne permettent pas l'obtention de l'imide **453** désiré, et seul l'amide-acide **454** est retrouvé.

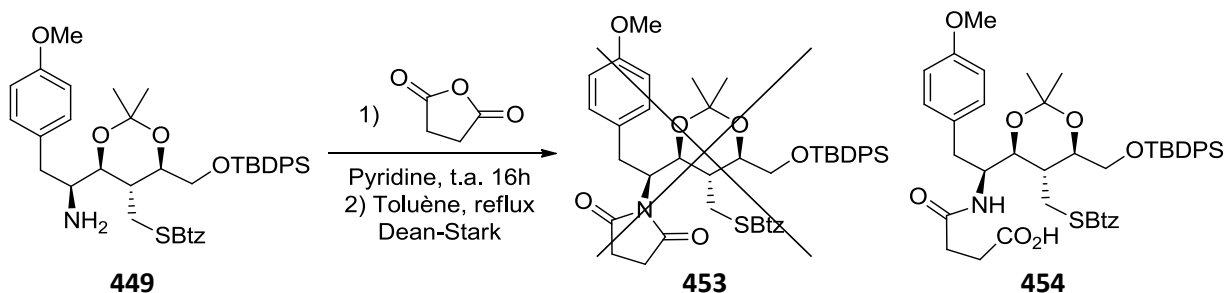


Schéma 185 : Essais de formation de l'imide *via* l'amide-acide avec un Dean-Stark

Les quelques essais pour réaliser la formation de l'imide **453** sont très coûteux en terme de produit à ce stade avancé de la synthèse. Nous avons besoin d'un substrat moins coûteux en termes



d'investissement afin de trouver et optimiser des conditions pour la formation de l'imide. Ce problème de réactivité est surprenant par comparaison avec nos précédentes études et totalement inattendu.

Dans la plupart des conditions retrouvées dans la littérature pour la formation de succinimides par condensation de l'anhydride, le chauffage à haute température avec montage Dean-Stark ou non dans diverses conditions neutres<sup>215a,219</sup> ou acides<sup>220</sup> permet la formation de l'imide désiré. Dans certains cas la réaction peut être effectuée dans l'eau,<sup>221</sup> ou bien à température ambiante,<sup>222</sup> ou encore par emploi d'acide de Lewis<sup>223</sup> ou d'agent déshydratant.<sup>224</sup> Le fait de retrouver dans la littérature des méthodes très différentes pour des substrats structurellement proches peut signifier un problème de reproductibilité de cette transformation. De plus, aucune référence ne décrit cette transformation dans le cas d'une amine primaire encombrée en position alpha comme c'est le cas sur notre substrat. Nous devons trouver une méthode efficace pour la synthèse de l'imide afin de pouvoir poursuivre notre synthèse totale.

## 2.2. Etude de diverses conditions sur une molécule commerciale

Afin de comprendre dans quelles conditions la formation de l'imide se produit ou non, et afin de trouver des conditions applicables à la synthèse totale du **FR901483**, nous avons besoin d'une molécule simple et peu coûteuse pour étudier cette transformation. Nous avons sélectionné l'amine primaire encombrée **455** et nous devons d'abord nous assurer qu'il s'agit d'un bon substrat modèle pour étudier la réaction.

Les tentatives de réaction de condensation de l'anhydride succinique **456** sur l'amine **455** par emploi d'un montage Dean-Stark avec formation préalable de l'amide-acide ou non n'ont pas donné l'imide **457** attendu et seul l'amide-acide **458** est obtenu après réaction (Schéma 186 et Tableau 14).

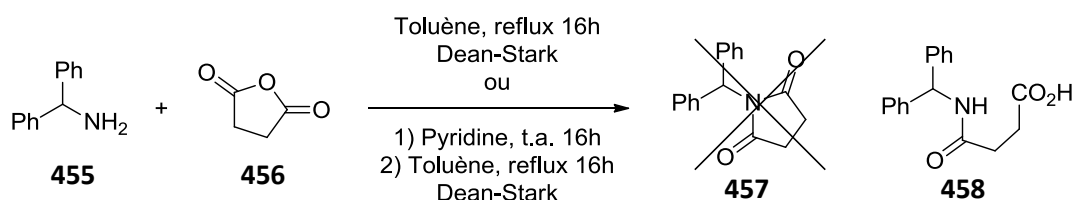
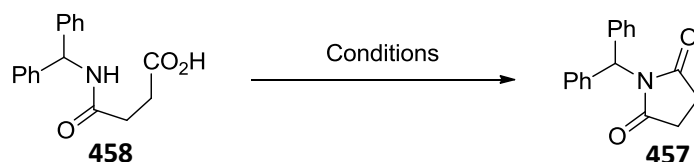


Schéma 186 : Essais de formation de l'imide *via* l'amide-acide avec un Dean-Stark

L'emploi de diverses conditions acides (entrée 1 et 2), d'agent de couplage (entrée 3), de conditions basiques (entrée 4) ne donnent pas l'imide **457** désiré. L'emploi de chlorure d'acétyle (entrée 5) pour la synthèse de l'imide, comme vu précédemment, ne donne que des traces du produit désiré dans ce cas.

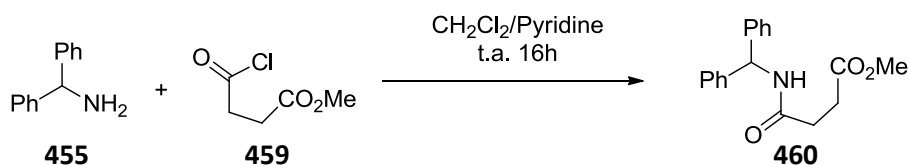


Entrée	Conditions	Résultat
1	TsOH, toluène, reflux, Dean-Stark	Amide-acide <b>458</b>
2	TsOH, toluène, reflux, évaporation à sec	Amide-acide <b>458</b>
3	EEDQ, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /DMF, t.a.	Amide-acide <b>458</b>
4	Et <sub>3</sub> N, toluène, reflux	Amide-acide <b>458</b>
5	AcCl, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /pyridine	Traces d'imide <b>457</b>

**Tableau 14 : Essais de formation de l'imide *via* l'amide-acide**

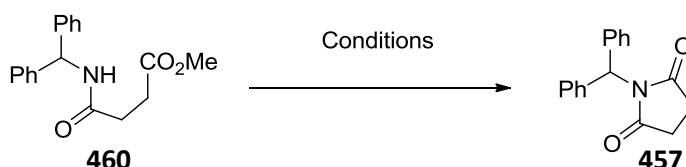
Toutes les conditions testées sur l'amide-acide **458** ne donnent pas l'imide **457** désiré, donc cette transformation et ce substrat constituent un bon modèle pour étudier la formation de l'imide dans le cas d'une amine primaire encombrée. De plus, la position doublement benzylique de cette amine/amide peut être associée à une certaine instabilité de cette molécule, cette caractéristique peut être utile pour mimer l'éventuelle instabilité de notre substrat en synthèse totale dans les conditions étudiées. Maintenant que nous avons un modèle en main, il faut trouver des conditions qui permettent de réaliser la transformation souhaitée.

Nous avons ensuite exploré le passage par l'amide-ester **460** formé facilement à partir de l'amine **455** et du chlorure d'acide commercial **459** (Schéma 187).



**Schéma 187 : Formation de l'amide-ester sur le modèle**

Dans le cas du dérivé amide-ester **460**, le chauffage au reflux du toluène en catalyse acide dans un montage Dean-Stark permet la formation de l'imide **457** désiré avec 46% de rendement (entrée 1, Tableau 15). Lors de l'étude de diverses conditions nous avons découvert que ce rendement peut être amélioré jusqu'à 60% par chauffage jusqu'à évaporation à sec (entrée 2). En conditions basique par emploi de DBU en chauffant jusqu'à évaporation à sec, l'imide **457** est obtenu à partir de l'amide-ester **460** de manière quantitative (entrée 3).

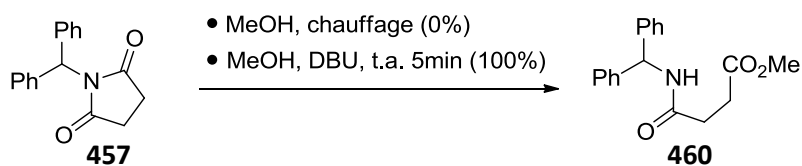


Entrée	Conditions	Rendement
1	TsOH, toluène, reflux, Dean-Stark	46 %
2	TsOH, toluène, reflux, évaporation à sec	60 %
3	DBU, toluène, reflux, évaporation à sec	100 %

**Tableau 15 : Formation de l'imide *via* l'amide-ester sur le modèle**

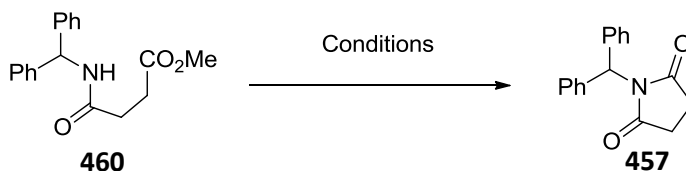
Afin de mieux comprendre la réaction nous avons réalisé quelques tests d'ouverture de l'imide. L'imide **457** est stable par chauffage dans le méthanol, mais est très facilement ouvert par le méthanol pour

donner l'amide-ester **460** en conditions même légèrement basiques (Schéma 188). Ainsi il semble que la réaction de formation de l'imide soit thermodynamiquement défavorable, nécessitant l'élimination complète du méthanol au fur et à mesure de la réaction.



**Schéma 188 : Ouverture facile de l'imide sur le modèle**

Les conditions de formation de l'imide en milieu basique ont ensuite été davantage étudiées avant d'être appliquées à la synthèse totale (Tableau 16). Il faut préciser ici que quand plusieurs évaporations successives sont réalisées, c'est une solution de DBU de concentration 0,1 mol.L<sup>-1</sup> dans le toluène qui est rajoutée à chaque fois, afin que le DBU soit toujours présent dans le milieu.



Entrée	Conditions	Résultat
1	DBU, toluène, Δ 140°C, plusieurs évaporations à sec	Amide-ester <b>460</b> seulement
2	DBU, toluène, Δ 160°C, évaporation à sec	Imide <b>457</b> (100%)
3	DBU, xylènes, Δ 160°C, sans évaporation à sec	Amide-ester <b>460</b> seulement
4	DBU, xylènes, Δ jusqu'à évaporation à sec	Imide <b>457</b> (conversion totale)
5	DBU, benzène, Δ 110°C, évaporation à sec	Amide-ester <b>460</b> seulement
6	DBU (solvant), Δ 70°C, sans évaporation à sec	Bonne conversion, pas totale
7	DBU (solvant), Δ 150°C, sans évaporation à sec	Imide <b>457</b> (conversion totale)

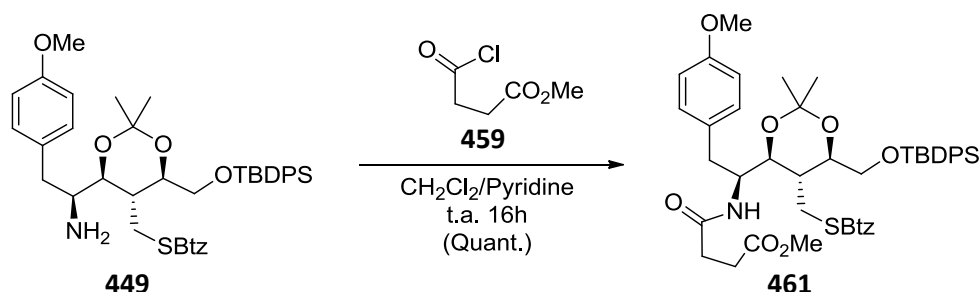
**Tableau 16 : Etude de la formation de l'imide *via* l'amide-ester sur le modèle**

A notre grande surprise, le chauffage à 140°C et évaporation à sec ne permet pas de former l'imide **457**, la réaction a besoin d'une température plus élevée pour être réalisée (entrée 1 et 2). Il ne s'agit pas que d'une question de haute température, car dans le cas d'un solvant à plus haute température d'ébullition comme le xylène le chauffage à 160°C n'est pas suffisant pour réaliser la transformation en absence d'évaporation à sec (entrée 3 et 4). L'emploi de benzène avec évaporation à sec ne permet pas de former l'imide **457** (entrée 5). Finalement, il a été trouvé que lorsque le DBU est utilisé comme solvant, il n'est plus nécessaire d'évaporer à sec le milieu réactionnel, et la réaction marche partiellement à moins haute température (entrée 6 et 7). Ces deux résultats mettent peut-être en avant le besoin d'une forte concentration de DBU dans le milieu.

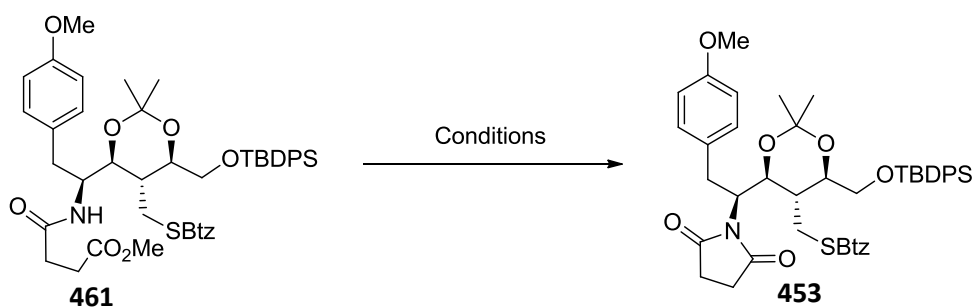
Les conditions développées pour la formation de l'imide à partir de l'amide-ester permettent de réaliser la transformation désirée dans le cas du substrat modèle. Les quelques exemples décrits Tableau 16 parmi plus de 50 conditions testées ont montré la nécessité du chauffage à haute température ainsi que l'évaporation à sec du milieu. L'étude n'a pas permis de complètement comprendre les phénomènes qui interviennent dans le cas de cette transformation mais pointe du doigt un problème plutôt thermodynamique que cinétique. Ces conditions sont à priori suffisantes pour appliquer cette transformation dans le cadre de la synthèse totale.

### 2.3. Formation de l'imide

Dans cette partie nous allons voir l'application de la formation de l'imide *via* l'amide-ester dans le cadre de la synthèse totale du **FR901483**. L'amine **449** est convertie en amide-ester **461** (Schéma 189). L'amide-ester **461** peut être purifié de manière classique par colonne sur gel de silice, contrairement à l'amine **449** qui était trop polaire pour être purifiée facilement.



Les conditions pour la formation de l'imide ont été appliquées au substrat **461**, mais ce cas semble plus compliqué que le modèle étudié précédemment (Tableau 17).



Entrée	Conditions	Résultat
1	DBU, toluène, Δ 140°C, plusieurs évaporations à sec puis Δ 160°C, évaporation à sec puis Δ 175°C, évaporation à sec puis Δ 190°C, évaporation à sec puis Δ 200°C, plusieurs évaporations à sec	Amide-ester <b>461</b> seulement Imides <b>453</b> (traces) Imide <b>453</b> (30% de conversion) Imide <b>453</b> (50% de conversion) Pas d'évolution
2	DBU, toluène, Δ 200°C directement, évaporations à sec	Faible conversion
3	DBU, toluène, chauffage par palier de 140°C à 160°C	Imide <b>453</b> (60% de conversion)

**Tableau 17 : Formation de l'imide *via* l'amide-ester en synthèse totale**

Comme pour le modèle, le chauffage à 140°C du milieu réactionnel ne permet pas d'effectuer la transformation, et ce malgré plusieurs évaporations à sec. En montant en température, des traces de l'imide **620** apparaissent à partir de 160°C. La conversion est de 30% à 175°C et évolue jusqu'à 50% à 190°C. Chauffer davantage le milieu et pendant plus longtemps ne permet pas d'augmenter la conversion. Il apparaît que dans le cas du substrat **461** pour la synthèse de l'oxa-**FR901483**, la cyclisation de l'amide-ester est plus difficile que dans le cas du modèle, nécessitant de chauffer plus fort pour un rendement inférieur. Il est intéressant de remarquer que le chauffage à 200°C directement n'est pas un bon moyen d'obtenir le produit désiré (entrée 2), et qu'il est préférable de faire avancer la réaction en chauffant par palier, de 140°C à 160°C (entrée 3). Quoi qu'il en soit, cette méthode permet l'obtention de 60% de conversion mais n'est pas satisfaisante pour la poursuite de la synthèse : la reproductibilité est assez variable et de la

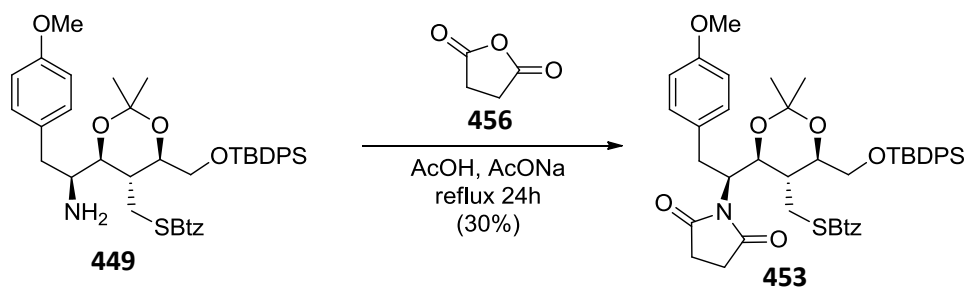
dégradation est souvent observée en chauffant à sec (les quantités de produit qui peuvent être déplacé sont très faibles, de l'ordre de quelques dizaines de milligrammes).

De même qu'avec le modèle, nous nous sommes également intéressés à l'ouverture de l'imide **453** afin de mieux comprendre cette transformation. Ici aussi l'ouverture quantitative par le méthanol est très facile à effectuer à température ambiante en présence de DBU (Schéma 190). Ce résultat montre qu'en plus d'une barrière énergétique haute pour la réaction de cyclisation, l'imide formé dans la réaction de cyclisation est thermodynamiquement défavorable par rapport à l'amide ester ou à l'amide acide correspondant. Ceci rajoute une complication importante, car on peut s'attendre à ce que l'imide s'hydrolyse spontanément en présence de traces d'humidité ou d'un nucléophile.



**Schéma 190 : Ouverture facile de l'imide**

Une publication du groupe de Laurence Miesch en Mai 2018 nous a permis de découvrir une méthode efficace pour la formation d'imide,<sup>159</sup> par condensation de l'anhydride sur l'amine au reflux de l'acide acétique (Schéma 191). Le rendement obtenu pour la formation de l'imide **453** de 30% est plus faible qu'en passant par l'amide-ester, mais la méthode est plus reproductible et est compatible avec des plus grandes quantités, de l'ordre de la centaine de milligramme, ce qui nous permet d'envisager la suite de la synthèse avec cette méthode.

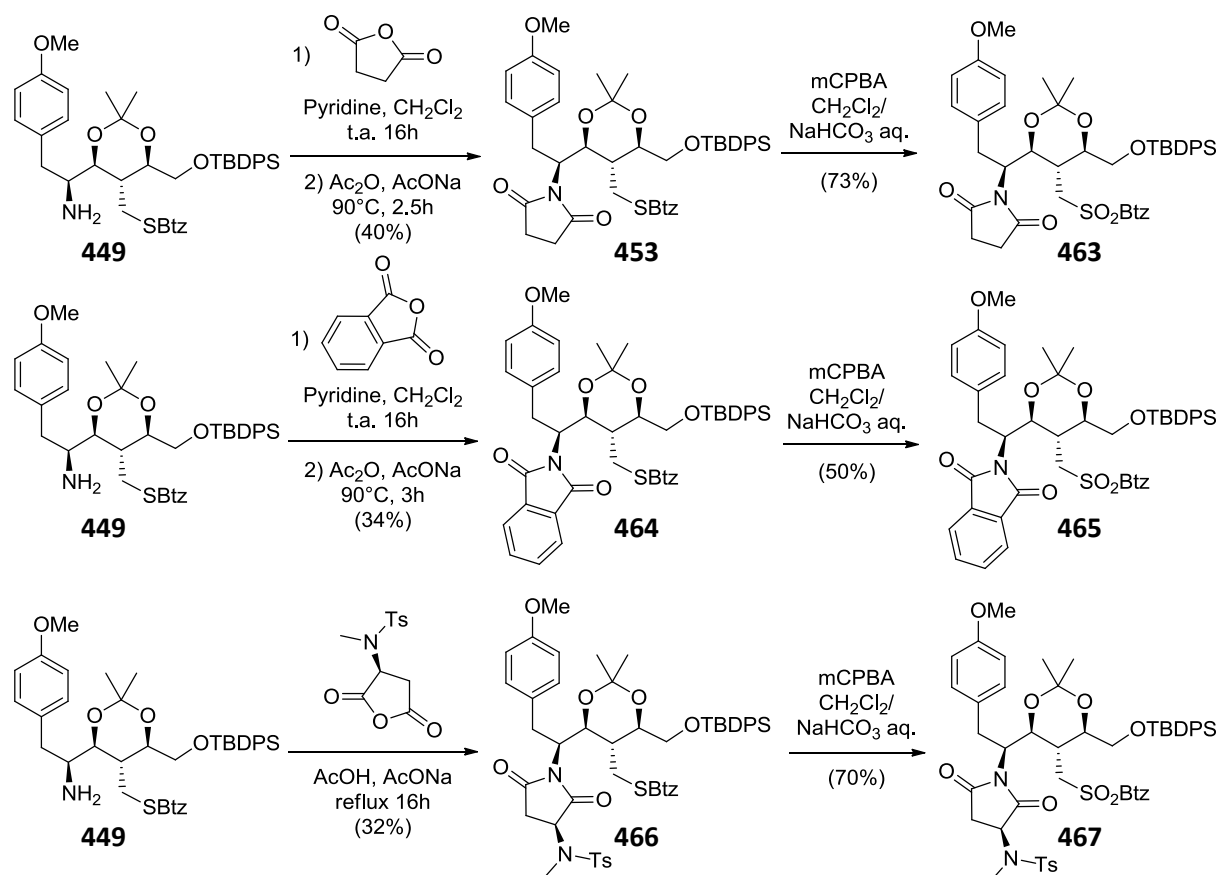


**Schéma 191 : Formation de l'imide par reflux dans l'acétique**

Malheureusement, la formation d'une quantité variable de l'acétamide **462** est obtenue par emploi de ces conditions, et l'acétamide est parfois le produit majoritaire obtenu. L'acétamide **462** ainsi formé ne peut pas être transformé de nouveau en amine facilement (Schéma 192), ceci constitue une perte non négligeable de produit à ce stade de la synthèse. Nous avons donc besoin de modifier les conditions afin de ne plus former ce composé.



vu chapitre 4. Bien que les rendements soient modérés, la réaction permet l'obtention des imides souhaités pour continuer la synthèse. L'oxydation du sulfure en sulfone est réalisée par emploi de mCPBA en milieu biphasique basique avec des rendements corrects. Nous avons choisi d'employer ces conditions d'oxydation plutôt que nos conditions habituelles à savoir l'emploi d'eau oxygénée en présence d'un catalyseur afin d'éviter l'hydrolyse acide des groupements protecteurs (acétone et éther silylé) qui a déjà été observé dans ces conditions sur d'autres substrats.



**Schéma 194 : Synthèses des intermédiaires clés, stratégie n°2**

Dans le cas de stratégie n°1 l'amine primaire n'est pas encombrée, et donc la formation de l'imide n'est pas problématique (Schéma 195). Par utilisation de la même méthode que celle mise au point pour la stratégie n°2 les rendements obtenus pour la formation des trois imides sont supérieurs ou égaux à 75%. L'oxydation du sulfure en sulfone est réalisée par emploi d'eau oxygénée en présence d'un catalyseur, il n'y a pas de risque d'hydrolyse des groupements protecteurs dans ce cas. Les rendements obtenus par emploi de mCPBA, de l'ordre de 30%, sont très nettement inférieurs dans ces cas.

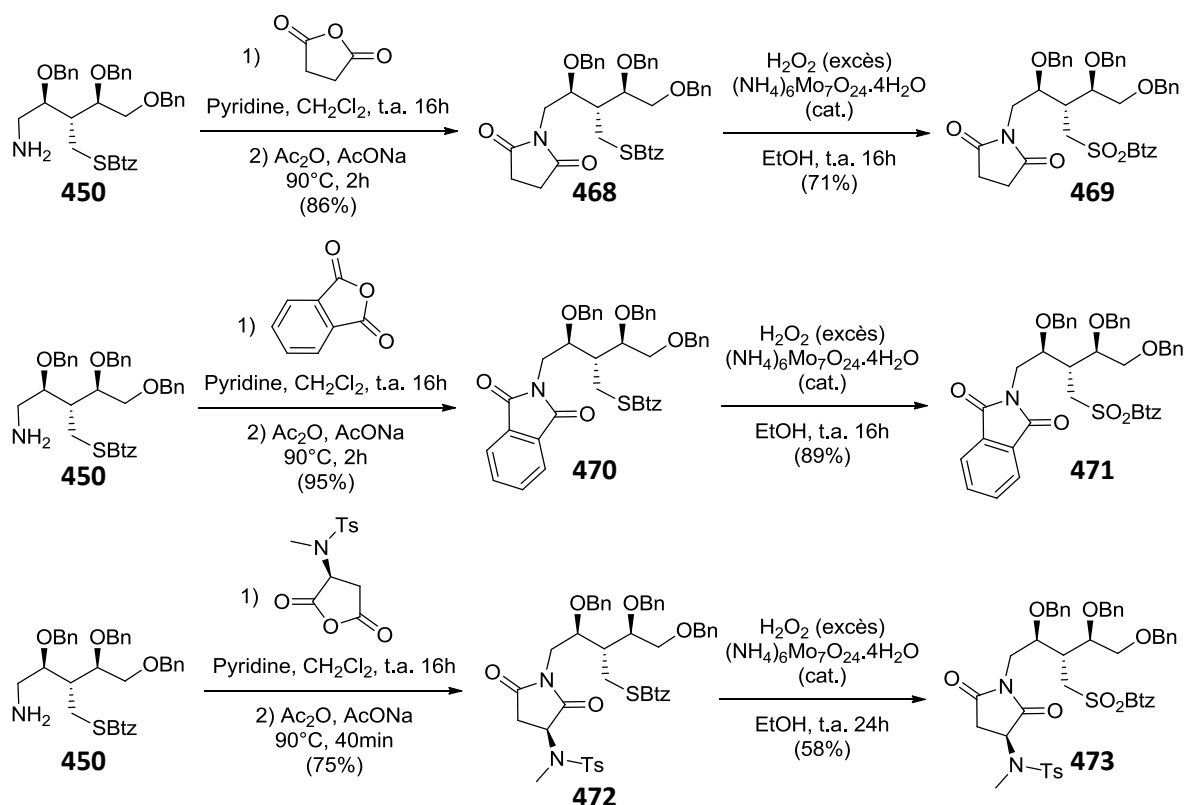


Schéma 195 : Synthèses des intermédiaires clés, stratégie n°1

## VI. Voie vers le FR901483 : Réaction de Wittig en C<sub>1</sub>

En parallèle de nos travaux vus précédemment sur la réaction de réduction de l'hémiacétal qui mène à l'analogue oxa, nous avons étudié l'emploi d'une réaction de Wittig en position C<sub>1</sub> qui mène à la voie de synthèse vers le **FR901483**.

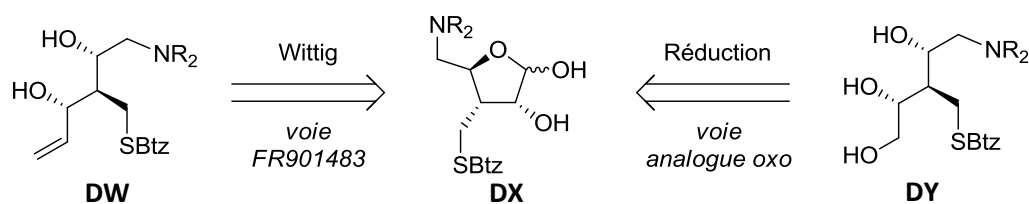


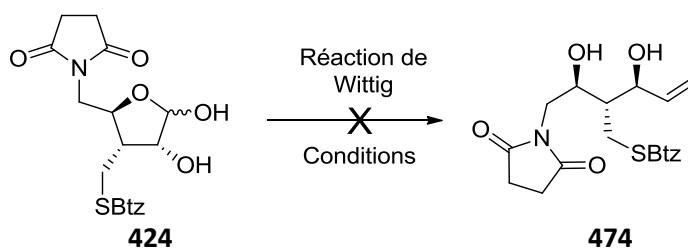
Schéma 196 : Réaction de Wittig pour la synthèse du FR901483

L'emploi de la réaction de Wittig sur la position anomérique des dérivés de sucres est bien précédé. Pour la méthylation des dérivés furanosides diols, l'emploi de PPh<sub>3</sub>MeBr et de butyllithium dans le THF ou l'éther diéthylique est largement majoritaire,<sup>188,225</sup> et l'emploi du sel de phosphonium iodure et de butyllithium est parfois également décrit.<sup>226</sup>

### 1. Essais sur hémiacétal succinimide

De multiples essais ont été réalisés pour effectuer l'oléfination sur le composé hémiacétal **424** portant la fonction succinimide. Cette route, bien qu'audacieuse, se révèle être une voie très directe pour la synthèse totale en menant au composé **474** directement. Malheureusement aucune des conditions testées n'a permis l'obtention du produit désiré (Schéma 197).

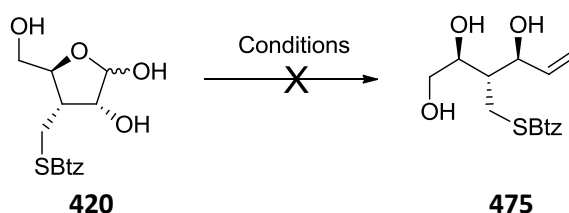




**Schéma 197 : Essais de réaction de Wittig sur l'hémiacétal portant le succinimide**

Les conditions qui ont été testées sont nombreuses et variées : Préparation de l'ylure par emploi de  $\text{PPh}_3\text{MeBr}$  ou  $\text{PPh}_3\text{MeI}$  avec  $\text{NaH}$  ou bien  $\text{BuLi}$  comme base (excès de 2 équivalent d'ylure); addition normale ou inverse (*i.e.* addition de l'ylure sur le composé ou bien addition du composé sur l'ylure), avec prétraitement de l'hémiacétal par une base ou non; réaction réalisée de basse températures ( $-78^\circ\text{C}$ ,  $-45^\circ\text{C}$  ou  $0^\circ\text{C}$ ) à température ambiante, parfois en chauffant, sur une durée allant de quelques heures jusqu'à 24h. Dans la plupart des cas le produit de départ est retrouvé et quelques fois de la dégradation est observée.

Lorsque ces conditions pour la réaction de Wittig sont appliquées au substrat **420** portant l'alcool libre, le produit de départ est également retrouvé. Quelques essais pour employer la réaction d'Ohira-Bestmann afin de réaliser la formation de l'alcyne sur la position anomérique n'ont pas aboutis non plus (Schéma 198).



**Schéma 198 : Essais de réactions de Wittig et d'Ohira-Bestmann sur l'hémiacétal portant l'alcool libre**

Malgré les publications qui décrivent la transformation désirée sur des composés structurellement proches et de nombreuses conditions testées, nous n'avons pas été en moyen de réaliser l'oléfination souhaitée sur les substrats présentés ci-dessus. La présence des protons acides du succinimide et de la fonction alcool empêche peut-être de réaliser cette transformation.

## 2. Mise au point des conditions de Wittig

En continuant les essais, sur le substrat **428** ou l'alcool est protégé par un groupement allyle cette fois, nous avons trouvé que l'emploi d'un large excès d'ylure (supérieur à 5 équivalents) sur des durées de 64h ou plus permettait de réaliser la transformation. Dans ce cas l'oléfination désirée est réalisée avec 38% de rendement (Schéma 199). Malheureusement deux produits d'oléfination sont obtenus après cette transformation, et peuvent être séparés après benzoylation. Les composés formés sont des diastéréoisomères, ils possèdent la même masse et les spectres RMN sont très semblables. Il est possible que l'exposition du substrat à un excès de base sur une durée importante ait permis l'épimérisation du centre  $\text{C}_2$ .

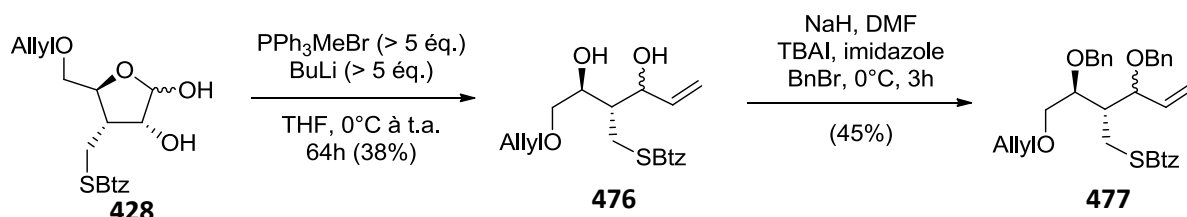


Schéma 199 : Réaction de Wittig sur l'éther d'allyle

Désirant explorer la suite de la synthèse avec ce substrat, nous avons entrepris la déprotection sélective de l'alcool protégé par un groupement allyle. L'emploi des conditions classiques par isomérisation de l'alcène (tBuOK, DMSO) ne permet pas de réaliser cette transformation, et le substrat est totalement dégradé. Un essai d'oxydation douce par emploi de DDQ n'a pas permis non plus de réaliser cette déprotection, l'oxydation d'un des deux alcools protégés par un éther de benzyle est observée à la place. Il apparaît que le groupement allyle comme groupement protecteur orthogonal de l'alcool primaire n'est pas le groupement de choix pour ce substrat.

L'emploi de la réaction de Wittig sur le dérivé **426** protégé par un groupement PMB donne le produit désiré avec un rendement légèrement plus faible de 23% mais l'épimérisation n'est pas observée dans ce cas (Schéma 200). Le diol **478** est ensuite protégé sous la forme d'une acétonide. L'emploi de DDQ permet la déprotection de l'alcool primaire de manière satisfaisante.

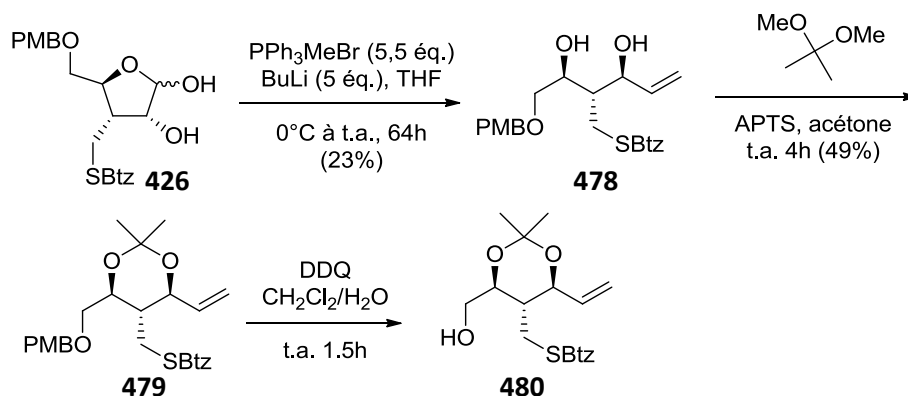


Schéma 200 : Réaction de Wittig sur l'éther de PMB

### 3. Accès à un intermédiaire de la synthèse

Dans une partie précédente (chapitre 5, partie III. ) nous avons vu la difficulté à introduire une fonction azotée en C<sub>5</sub> en série cyclique sur le dérivé mésylate, le seul nucléophile qui permet cette transformation s'étant avéré être l'azoture de sodium. De nombreux essais ont montré qu'il n'était pas possible d'introduire le succinimide directement.<sup>31</sup> De plus, lors d'une précédente étude, nous avons synthétisé le composé alcool secondaire **481** et sa transformation en dérivé tosylate ou mésylate a alors conduit à une décomposition spontanée (Schéma 201).

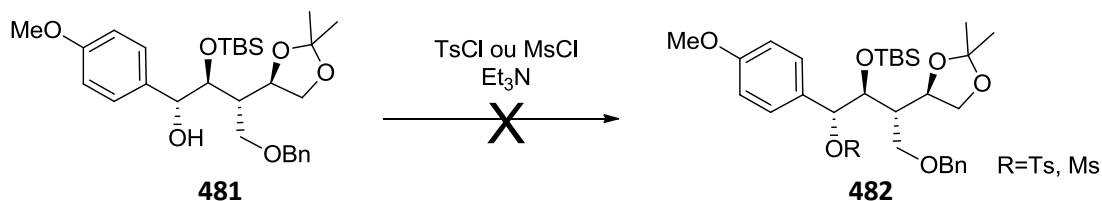
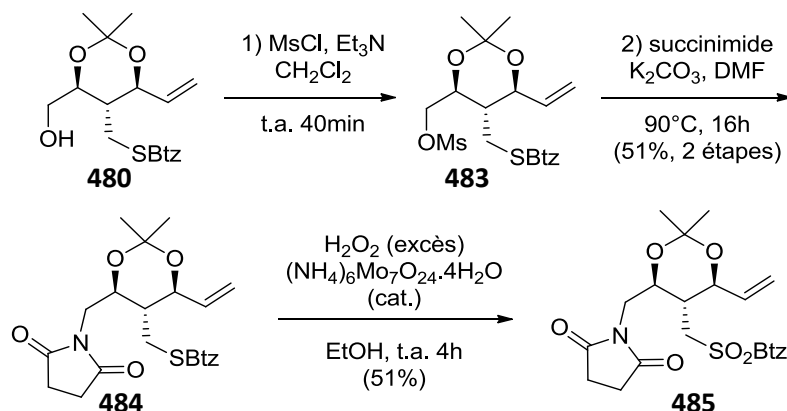


Schéma 201 : Décomposition du dérivé alcool activé en C<sub>5</sub>

Dans le cas de l'alcool primaire **480**, le mésylate **483** peut être obtenu et s'est avéré plutôt stable. L'introduction du succinimide par substitution peut être réalisée en chauffant sur une durée de 16h (Schéma 202). Le produit mésylate **483** est retrouvé quand la réaction est effectuée à température ambiante. L'oxydation pour former la sulfone **485** est ensuite réalisée par emploi d'eau oxygénée en présence d'un catalyseur, il est nécessaire de contrôler le temps de réaction afin d'éviter l'hydrolyse du groupement acétonide ici (il n'est pas possible d'utiliser l'emploi de mCPBA tamponné en milieu basique ici à cause de la présence de la fonction alcène).



**Schéma 202 : Introduction du succinimide et formation de l'intermédiaire**

La réaction de Wittig sur la position anomérique a pu être réalisée, et bien que le rendement soit modéré elle permet l'accès à une nouvelle route qui n'était pas disponible jusqu'alors. Cette route donne accès à un intermédiaire pour la stratégie n°1 vers la molécule naturelle **FR901483**.

## VII. Conclusion

La réaction de réduction de la fonction hémiacétal du dérivé furanose a été réalisée avec succès. Les conditions de réduction classique ne permettaient pas l'obtention du produit désiré probablement à cause du comportement du substrat comme surfactant, et l'emploi d'un solvant ternaire très particulier a permis de résoudre ce problème.

Nous avons vu que le cas de la formation de la fonction imide par condensation d'une amine primaire encombrée avec un anhydride est un cas très défavorable. Les conditions permettant l'accès à l'imide requiert de chauffer à haute température, et l'imide cyclique ainsi formé est très facilement ouvert par un nucléophile. Ceci témoigne à la fois d'une barrière énergétique très haute et du caractère thermodynamiquement défavorable de la réaction.

Il a été néanmoins possible de trouver des conditions satisfaisantes pour la formation de la fonction imide. Ainsi, les intermédiaires clés de la synthèse totale ont pu être obtenus et vont permettre de réaliser et étudier la réaction clé de la synthèse, à savoir la réaction de Julia modifiée sur la fonction imide.

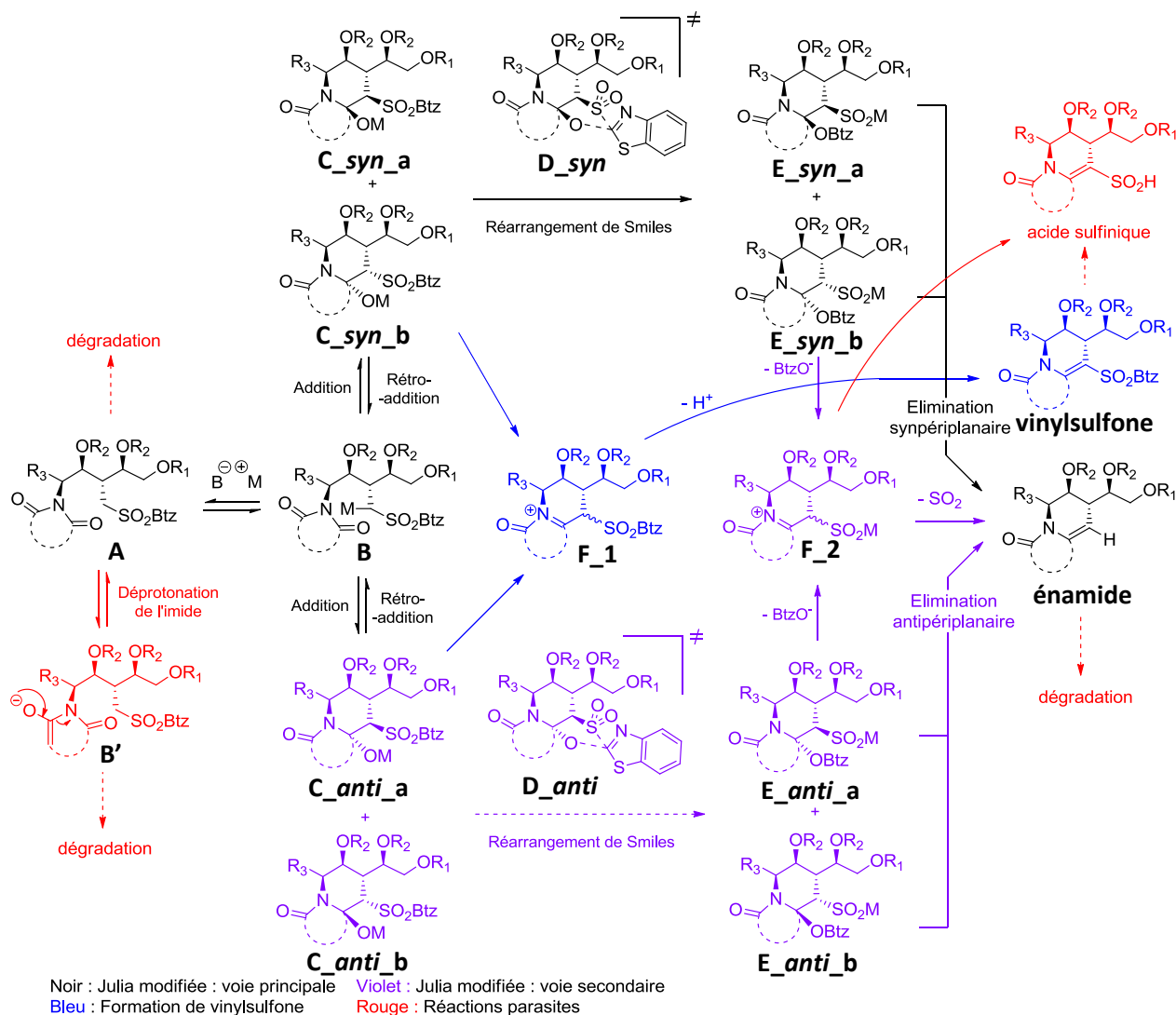


## Chapitre 6 : Réaction clé de la synthèse : Julia modifiée sur les imides

Dans ce chapitre nous allons détailler les résultats obtenus dans l'étude de la réaction de Julia modifiée sur les imides dans le cadre de la synthèse du **FR901483**. Pour l'application en synthèse le substrat est bien plus fonctionnalisé et substitué que lors de nos précédentes études, et nous allons voir ensemble l'effet de cette fonctionnalisation sur la réactivité du substrat. Dans un premier temps le mécanisme de la réaction de Julia modifiée dans le contexte de la synthèse du **FR901483** sera détaillé et certaines notions seront définies. Ensuite une partie des précédents travaux sur le développement de notre méthodologie ainsi que les résultats obtenus lors du développement des modèles décrits chapitre 4 seront détaillés, en guise de rappel. Enfin nous aborderons les résultats obtenus pour l'application de la réaction clé de Julia modifiée sur les imides à la synthèse du **FR901483** et nous proposerons des interprétations mécanistiques pour chacun des phénomènes observés. Il est important de noter que les interprétations mécanistiques que nous présentons ici n'ont pour unique but que de rationaliser les résultats expérimentaux, et peut être à terme de développer un modèle prédictif. Un tel modèle n'a pour vocation que d'être raisonnable, simple et prédictif. Les rationales mécanistiques qui seront proposées ne doivent surtout pas être confondues, de près ou de loin, à une étude physico-organique qui a pour vocation d'être vraie et pour laquelle il faudrait donc des preuves expérimentales pour chacun des propos. De telles expériences physico-organiques pourront être envisagées dans le futur, mais n'ont pas été faites ici.

### I. Mécanisme de la réaction de Julia modifiée sur les imides pour la synthèse du **FR901483**

Dans la partie qui suit nous allons voir les chemins réactionnels qui mènent du produit de départ **A** aux produits désirés **vinylsulfone** et **énamide** et également évoquer les réactions secondaires qui peuvent être considérées (Schéma 203). Le terme mécanisme est employé ici dans le sens du terme anglo-saxon « mechanistic manifold » : il s'agit ici de discuter des nombreuses réactions qui peuvent prendre place autour des chemins réactionnels qui produisent les produits finaux. En effet nous avons réuni dans le schéma 204 les réactions qui seront évoquées dans ce chapitre : voies principales et secondaires pour la formation des produits désirés et réactions parasites envisagées.



**Schéma 203 : Mécanisme de la réaction de Julia modifiée et de la formation de vinylsulfone pour la synthèse du FR901483**

Dans un premier temps nous allons nous intéresser à la réaction de Julia modifiée représentée en noir sur le schéma. La déprotonation du produit de départ **A** peut être effectuée en alpha de la sulfone menant à la sulfone métallée **B**. A partir de la sulfone métallée **B** la réaction d'addition peut mener aux composés *syn* **C<sub>syn\_a</sub>** et **C<sub>syn\_b</sub>**. Les composés **C<sub>syn</sub>** peuvent subir le réarrangement de Smiles qui a pour effet de transférer le groupement benzothiazolyle de l'atome de soufre sur l'atome d'oxygène *via* l'état de transition **D<sub>syn</sub>** formant ainsi les composés **E<sub>syn\_a</sub>** et **E<sub>syn\_b</sub>**. Enfin les composés **E<sub>syn</sub>** peuvent subir une réaction d'élimination synpériplanaire, ou bien une réaction d'élimination assistée par l'atome d'azote *via* l'iminium **F<sub>2</sub>**, pour donner le produit désiré **énamide**.

Concernant la réaction d'addition qui permet de passer de la sulfone métallée **B** aux adduits **C**, il est important de rappeler que cette réaction est souvent décrite comme étant réversible, ainsi nous devons distinguer plusieurs cas : l'étape d'addition irréversible, l'addition réversible mais favorable où les composés *syn* et *anti* sont reliés par un équilibre *via* la sulfone métallée, et le cas où l'addition est thermodynamiquement défavorable mais accessible, et donc nécessairement réversible. Il faut distinguer de ces trois cas de figure le cas où la rétroaddition est observée de façon macroscopique, c'est-à-dire que

l'intermédiaire d'addition **C** se reconvertit en produit de départ, dans ce cas nous parlerons de rétroaddition vers le produit de départ.

Le réarrangement de Smiles qui permet de passer des adduits d'addition **C** aux composés **E** peut se produire soit sous les mêmes conditions que la réaction d'addition, soit pendant le traitement de la réaction, soit pendant une deuxième étape (DBU, acide/silice, micro-ondes), soit une combinaison des trois. C'est à ce niveau que la réaction de rétroaddition vers le produit de départ peut être observée de façon macroscopique : par élévation de température si l'addition est réversible et que l'énolate **B'** constitue un puits thermodynamique, ou bien dans les conditions de la seconde étape car l'adduit **C** est moins stable en absence d'un acide de Lewis fort.

Un autre chemin réactionnel est à envisager pour la réaction de Julia modifiée, représenté en violet. A partir de la sulfone métallée **B** la réaction d'addition peut mener aux composés *anti* **C\_anti\_a** et **C\_anti\_b**. Concernant le réarrangement de Smiles au niveau de composés *anti* on peut envisager que le réarrangement se produit *via* une conformation diéquatoriale, bien que les calculs par DFT réalisés lors du développement de la méthodologie<sup>11,31</sup> n'ont pas localisé d'état de transition correspondant à **D\_anti**. Nous pouvons alors considérer plusieurs possibilités : l'addition est réversible et les composés **C\_anti** sont reliés aux composés **C\_syn** par un équilibre et seule la voie qui passe par les composés *syn* (représentée en noir) est productive; l'addition est irréversible mais les composés **C\_anti** peuvent être convertis en composés **C\_syn** par épimérisation en  $\alpha$  de la sulfone, *via* l'équilibre hemiaminal-hydroxycétone ou *via* l'iminium **F\_1** ; l'addition est irréversible et les composés **C\_anti** ne peuvent pas subir le réarrangement de Smiles, constituant donc une impasse ; ou bien le réarrangement de Smiles est possible seulement dans certains cas pour les composés **C\_anti** en fonction du substrat, soit par l'effet des nombreux substituants dans ce cas-ci, soit par un mécanisme bimoléculaire éventuellement. Si le réarrangement de Smiles est possible, il conduirait aux composés **E\_anti\_a** et **E\_anti\_b** qui peuvent mener au produit désiré **énamide** par élimination antipériplanaire ou *via* l'iminium **F\_2**, correspondant aux mécanismes cationique ou stéréoconvergent décrits précédemment.

La formation de la **vinylsulfone** est représentée en bleu : les composés d'addition **C\_syn** et **C\_anti** peuvent subir une déshydratation et former le composé **vinylsulfone** probablement en passant par l'iminium **F\_1**. L'élimination n'étant pas stéréospécifique, aucune des voies *syn* ou *anti* n'est privilégiée pour conduire à la formation de la **vinylsulfone**.

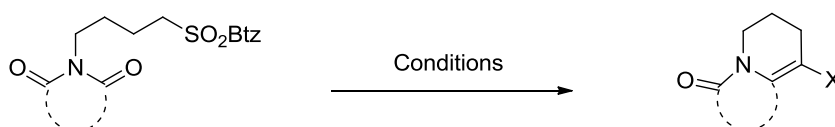
Les réactions parasites que nous envisageons sont représentées en rouge. La déprotonation du produit de départ **A** peut être effectuée en  $\alpha$  de la sulfone menant à la sulfone métallée **B** ou bien en  $\alpha$  de l'imide, si des protons acides sont présents, et mener au composé **B'** qui pourrait soit servir de puits thermodynamique, soit se décomposer *via* divers mécanismes. La réaction de déprotonation peut se faire sous contrôle cinétique, ce qui tendrait à favoriser la déprotonation de la sulfone, ou bien en contrôle thermodynamique, ce qui tendrait à favoriser la déprotonation de l'imide. L'hydrolyse de la fonction imide peut se produire dès le début de la réaction au niveau du produit de départ **A**, nous avons vu chapitre 5 que cette fonction est particulièrement instable dans certains cas. La formation d'un acide sulfinique en fin de réaction à partir de l'iminium **F\_2**, ou encore la dégradation du composé **énamide** sont d'autres réactions parasites que nous envisageons.

## II. Réaction de Julia modifiée sur les imides : quelques rappels

### 1. Développement de la méthodologie : cas dits « non substitués »

Le développement de la réaction de Julia modifiée sur les imides a permis la conversion de nombreux imides sulfones en indolizidinones sur divers substrats avec de bons rendements.<sup>11,31</sup> Quelques exemples rappelés ci-dessous servent d'illustration à certains phénomènes observés dans cette étude et peuvent servir de comparaison aux résultats présentés tout au long de ce chapitre (Tableau 18). Le composé 5/6 est converti en énamide avec un rendement de 55% et une proportion non négligeable de rétroaddition est observée lors de la deuxième étape (entrée 1). La formation de vinylsulfone est quasi-quantitative dans ce cas (entrée 2). Un bon rendement de 80% est obtenu dans le cas du dérivé phtalimide (entrée 3), et moins de rétroaddition est observé. Dans le cas du phtalimide la vinylsulfone est obtenu avec un rendement plus faible malgré l'emploi de conditions plus drastiques (entrée 4). On remarquera également ici que toutes les transformations sont réalisées avec un excès de LiHMDS.

On définira comme conditions de références les conditions de l'entrée 1 pour la réaction de Julia modifiée et les conditions de l'entrée 2 pour la formation de la vinylsulfone.



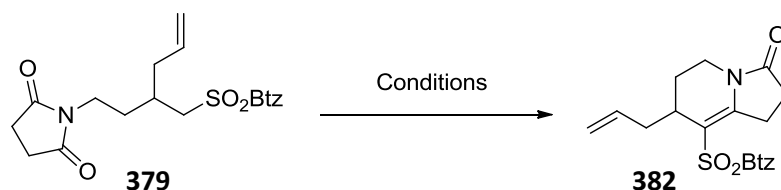
Imide	Entrée	X	Conditions	Résultat
<b>Succinimide</b>				
	<b>1</b>	H	LiHMDS (2éq.), BF <sub>3</sub> .Et <sub>2</sub> O (2éq.), 30min à -78°C, puis DBU, THF	 <b>81</b> (55%) et rétroaddition
	<b>2</b>	SO <sub>2</sub> Btz	LiHMDS (2éq.), BF <sub>3</sub> .Et <sub>2</sub> O (2éq.), 30min à -78°C, traitement AcCl	 <b>90</b> (95%)
<b>Phtalimide</b>				
	<b>3</b>	H	LiHMDS (2éq.), BF <sub>3</sub> .Et <sub>2</sub> O (2éq.), 30min à -78°C, puis DBU, THF	 <b>86</b> (80%)
	<b>4</b>	SO <sub>2</sub> Btz	LiHMDS (2éq.), BF <sub>3</sub> .Et <sub>2</sub> O (2éq.), 30min à -78°C, puis MsCl, DMF, Δ	 <b>95</b> (47%)

**Tableau 18 : Julia modifiée sur les imides et formation des vinylsulfones, substrats dits « non substitués »**



## 2. Application à la synthèse du cœur tricyclique du FR901483

Lors de la synthèse du cœur tricyclique du **FR901483** (chapitre 4) la formation de la vinylsulfone a été étudiée (Tableau 19). Les conditions de références ne permettent ici l'obtention du produit désiré qu'avec un rendement de 54% (entrée 1), contre 95% dans le cas « non substitué » (Tableau 18, entrée 2). L'étude des conditions a révélé que le temps de réaction peut être réduit en conservant un rendement comparable (entrée 2) et ce afin de limiter l'exposition du substrat aux conditions basiques. L'emploi de diverses conditions n'a pas permis d'améliorer le rendement (entrées 3 à 7). Finalement c'est en augmentant l'excès de LiHMDS que le meilleur rendement est obtenu, par traitement au chlorure d'acétyle à basse température (entrée 8). A noter que l'on observe de la rétroaddition lors du traitement au chlorure d'acétyle ou au chlorure de mésyle dans chacun des cas.



Entrée	Conditions	Rendement	Produit de départ retrouvé
1	LiHMDS (2.5éq.), BF <sub>3</sub> .Et <sub>2</sub> O (2éq.), 30min à -78°C, traitement AcCl	54%	27%
2	LiHMDS (2.0éq.), BF <sub>3</sub> .Et <sub>2</sub> O (2éq.), 1min à -78°C, traitement AcCl	44%	26%
3	LiHMDS (2.0éq.), BF <sub>3</sub> .Et <sub>2</sub> O (2éq.), 1min à -78°C, traitement MsCl	45%	23%
4	LiHMDS (2.0éq.), BF <sub>3</sub> .Et <sub>2</sub> O (2éq.), 20min à -78°C, traitement NH <sub>4</sub> Cl, puis MsCl, NEt <sub>3</sub> t.a. 16h	31%	15%
5	LiHMDS (2.0éq.), BF <sub>3</sub> .Et <sub>2</sub> O (2éq.), 20min à -78°C, traitement AcOH, workup, puis MsCl, NEt <sub>3</sub> t.a. 16h	43%	51%
6	LiHMDS (2.0éq.), BF <sub>3</sub> .Et <sub>2</sub> O (2éq.), 20min à -78°C, traitement HCO <sub>2</sub> H, puis AcCl	30%	-
7	LiHMDS (2.0éq.), BF <sub>3</sub> .Et <sub>2</sub> O (2éq.), 1min à -78°C, traitement AcCl puis ajout de NEt <sub>3</sub>	45%	36%
8	LiHMDS (3.5éq.), BF <sub>3</sub> .Et <sub>2</sub> O (2éq.), 1min à -78°C, traitement AcCl	62%	20%

**Tableau 19 : Formation de la vinylsulfone, modèle pour la formation du cœur tricyclique**

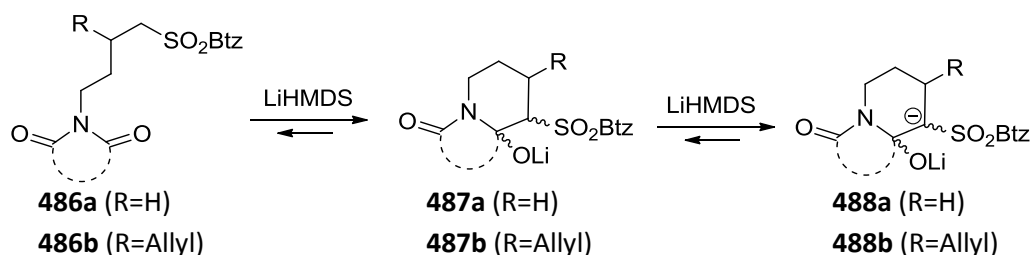
Dans les cas rapportés dans Tableau 18, l'excellent rendement obtenu dans le cas de la vinylsulfone **90** (entrée 2), ainsi que les observations expérimentales lors de la réaction montrent de façon concluante que l'addition est quantitative. Lors de la formation de la vinylsulfone **90**, l'intermédiaire **487a** est piégé *in situ*, et la réaction est donc presque quantitative (Schéma 204). Dans le cas de la réaction de Julia pour mener à l'énamide **81**, un degré de rétroaddition significatif est observé lors de la deuxième étape, avec DBU.

Comparé au cas non substitué, il est probable que l'intermédiaire hémiaminal **487b** soit relativement difficile à acyler, permettant à la réaction de rétroaddition de prendre place par retour à température ambiante et diminuant alors le rendement de la réaction de formation de la vinylsulfone **382** (Tableau 19 vs Tableau 18, entrée 2). Il est possible que l'encombrement du groupement allyle gêne

l'approche du chlorure d'acétyle (groupement type isobutyle). Il est également possible que le dianion envisagé ci-dessous soit plus difficile à acyler (Schéma 204).

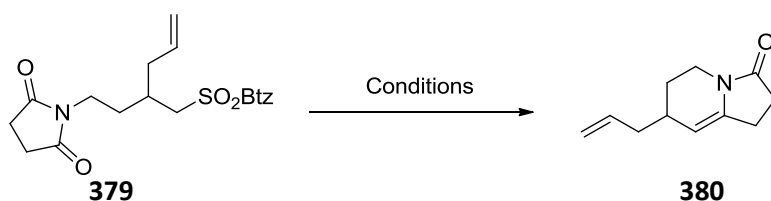
Il est également possible que l'addition soit moins favorable. De manière générale, les sulfones branchés sont souvent associées à un moins bon rendement que les sulfones non substituées en réaction de Julia modifiée, il est possible qu'il s'agisse du même phénomène dans notre cas. Notamment, l'encombrement de la position en  $\beta$  de la sulfone pourrait favoriser l'énolisation de l'imide. Le produit de départ récupéré serait donc issu de la déprotonation en  $\alpha$  du carbonyle, plutôt qu'à la rétroaddition.

Pour expliquer l'influence du nombre d'équivalent de LiHMDS plusieurs propositions peuvent être formulées. Il est possible que la réaction soit favorisée par le passage par un dianion, dans ce cas l'importance d'un grand excès de base serait évident (Schéma 204). La formation d'un tel dianion de l'intermédiaire hémiaminal-sulfone rendrait l'addition irréversible. Une deuxième hypothèse serait que la déprotonation de la sulfone pourrait être une réaction qui nécessite deux équivalents de LiHMDS ou plus afin de se produire. On pourrait invoquer par exemple soit des raisons cinétiques, impliquant un dimère du LiHMDS qui serait nécessaire à la déprotonation en  $\alpha$  de la sulfone, soit la formation d'un complexe amine-sulfone lithiée semblable à celui reporté par Seebach *et coll.* pour les énolates,<sup>227</sup> et que la destruction de ce dimère par un second équivalent de LiHMDS serait nécessaire au bon déroulement de la réaction. Une dernière explication serait que l'excès de base est nécessaire afin de décomplexer le lithium et de permettre à l'acylation d'avoir lieu. Nous aurons l'occasion de revisiter ces hypothèses au cours de la discussion.



**Schéma 204 : Intermédiaires hémiaminaux et hypothèse de passage par un dianion**

Concernant la réaction de Julia modifiée (Tableau 20), l'emploi des conditions développées lors de notre précédente étude (Tableau 18) donne un rendement plus faible de 31% dans ce cas (entrée 1), contre 55% obtenu pour la formation de l'énamide 5/6 (Tableau 18, entrée 1). Substituer l'hydrolyse par un traitement à l'acide acétique n'améliore pas les résultats (entrées 2 et 3). Finalement c'est également l'emploi d'un plus grand excès de LiHMDS qui améliore le rendement (entrée 4) qui devient alors identique au cas non substitué. On voit encore une fois ici l'influence d'un plus grand excès de LiHMDS, qui semble favoriser l'étape d'addition.



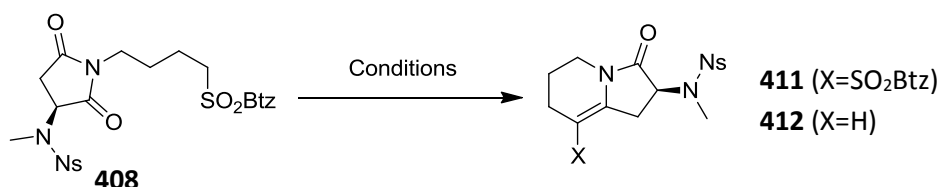
Entrée	Conditions	Rendement	Produit de départ retrouvé
1	LiHMDS (2.0éq.), BF <sub>3</sub> .Et <sub>2</sub> O (2éq.), 1h à -78°C, traitement NH <sub>4</sub> Cl aq. puis DBU, THF, t.a.	31%	-
2	LiHMDS (2.0éq.), BF <sub>3</sub> .Et <sub>2</sub> O (2éq.), 15min à -78°C, traitement AcOH, puis DBU, THF, t.a.	25%	11%
3	LiHMDS (2.0éq.), BF <sub>3</sub> .Et <sub>2</sub> O (2éq.), 15min à -78°C, traitement AcOH, puis DBU (one pot)	28%	5%
4	LiHMDS (3.5éq.), BF <sub>3</sub> .Et <sub>2</sub> O (2éq.), 1min à -78°C, traitement NH <sub>4</sub> Cl aq. puis DBU, THF, t.a.	54%	-

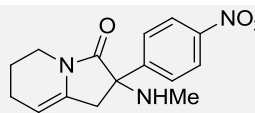
**Tableau 20 : Réaction de Julia modifiée, modèle pour la formation du cœur tricyclique**

Lors de cette étude, deux tendances se sont dégagées : l'emploi d'un plus grand excès de LiHMDS permet d'améliorer les rendements des réactions de Julia modifiée et de formation de la vinylsulfone ; et la présence d'un substituant sur la chaîne de la molécule semble défavoriser la transformation et permettre la rétroaddition notamment dans le cas de la formation de la vinylsulfone.

### 3. Julia modifiée régiosélective sur un substrat portant un groupement méthylamine protégé

Les résultats de l'étude réalisée sur un substrat fonctionnalisé, détaillée chapitre 4, sont résumés ci-dessous (Tableau 21). Dans le cas de ce substrat le rendement de 22% en vinylsulfone (entrée 1) est bien plus faible que dans le cas dit « non substitué » (Tableau 18, entrée 2) et du produit de départ est retrouvé à la fin de la réaction. Il est possible que le groupement nosylamide gêne l'approche du chlorure d'acétyle, comme dans le cas du groupement allyle vu précédemment, soit par un effet stérique, soit par un effet de complexation du contre-ion lithium. L'absence d'encombrement stérique autour de la fonction sulfone suggère dans ce cas un effet au niveau de l'acylation plutôt que sur la formation de l'anion en  $\alpha$  de la sulfone. En l'absence de BF<sub>3</sub> étherate, un produit non identifié et de la dégradation sont obtenus (entrée 2). La réaction de Julia modifiée est accompagnée par la migration du groupement nosyle dans les conditions développées lors de notre précédente étude (Tableau 18), cette migration lors du traitement au DBU est spécifique à ce type de groupement (entrée 3). Finalement c'est l'emploi de conditions sans BF<sub>3</sub> étherate en « one-pot » par traitement aqueux à basse température qui permet l'obtention de l'énamide souhaité (entrée 4) sans observer de rétroaddition. Ces conditions seront retenues comme conditions à tester lors des prochaines études sur d'autres substrats. Le rendement de 52% obtenu ici pour la réaction de Julia est très proche des 55% observés dans le cas non substitué (Tableau 18, entrée 1). Le fait de ne pas retrouver le produit de départ sous ces conditions peut être expliqué par son hydrolyse sous conditions basiques aqueuses.



Entrée	X	Conditions	Résultat
1	SO <sub>2</sub> Btz	LiHMDS (2,5éq.), BF <sub>3</sub> .Et <sub>2</sub> O (2éq.), 15min à -78°C, traitement AcCl	Vinylsulfone <b>411</b> (22%) Produit de départ <b>408</b> (35%)
2	SO <sub>2</sub> Btz	LiHMDS (2,5éq.), 15min à -78°C, traitement AcCl	Produit non identifié / Dégradation
3	H	LiHMDS (2,5éq.), BF <sub>3</sub> .Et <sub>2</sub> O (2éq.), 15min à -78°C, traitement NH <sub>4</sub> Cl aq. puis DBU, THF, t.a.	 <b>409</b> (30%)
4	H	LiHMDS (2,5éq.), 15min à -78°C, traitement H <sub>2</sub> O	Enamide <b>412</b> (52%)

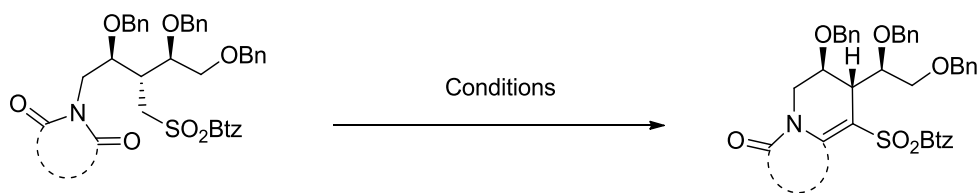
**Tableau 21 : Julia modifiée sur les imides et formation de la vinylsulfone, substrat portant un groupement méthylamine protégé**

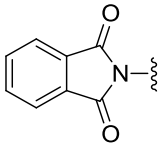
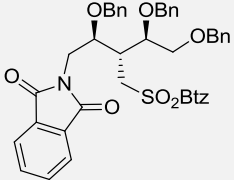
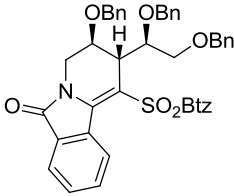
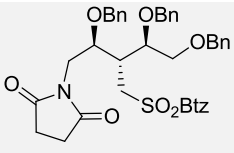
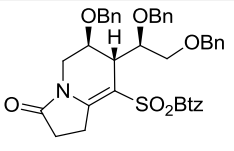
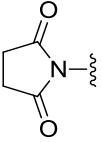
Lors de cette étude encore, la formation de la vinylsulfone est associée à un rendement faible, et de la rétroaddition est observée, ce qui n'était pas le cas dans le cas « non substitué ». La réaction de Julia modifiée par contre permet d'obtenir l'énamide désiré avec des rendements très proches de ceux obtenus dans nos autres études.

### III. Julia modifiée sur les imides et formation de la vinylsulfone dans le cadre de la synthèse du FR901483

#### 1. Formation des vinylsulfones

L'étude pour la formation de la vinylsulfone dans la stratégie n°1 est décrite Tableau 22. Les premiers résultats présentés concernent la formation des vinylsulfones. Si la conversion est totale sur l'étape d'addition, le piégeage de l'intermédiaire hémiaminal sulfone par le chlorure d'acétyle est rapide et total et l'élimination mène à la vinylsulfone correspondante dans les systèmes « non substitués ». La formation des vinylsulfones était donc considéré comme un bon moyen d'obtenir des informations sur l'étape d'addition sans ambiguïté, à priori. Ceci permettait généralement de s'affranchir des problèmes de rétroaddition dans nos diverses études sur la réaction de Julia modifiée.



Imide	Entrée	Conditions	Résultat
Phtalimide 	1	LiHMDS (2éq.), BF <sub>3</sub> .Et <sub>2</sub> O (2éq.), 15min à -78°C, traitement AcCl	 Produit de départ <b>471 (73%)</b>
	2	LiHMDS (3éq.), 15min à -78°C, traitement AcCl	 Vinylsulfone <b>489 (78%)</b>
	3	LiHMDS (2éq.), BF <sub>3</sub> .Et <sub>2</sub> O (2éq.), 15min à -78°C, traitement AcCl	 Produit de départ <b>469 (69%)</b>
	4	LiHMDS (2éq.), 15min à -78°C, traitement AcCl	 Vinylsulfone <b>490 (28%)</b>
Succinimide 	5	LiHMDS (3éq.), 15min à -78°C, traitement AcCl	Dégradation

**Tableau 22 : Formation de la vinylsulfone, stratégie n°1**

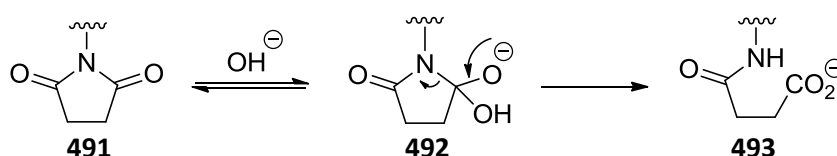
Par emploi de nos conditions de références pour la formation des vinylsulfones le produit de départ est retrouvé en grande partie en série phtalimide et succinimide (entrées 1 et 3). Ce résultat pourrait indiquer que l'étape d'addition ne s'est pas effectuée dans ces cas. Cependant il a été observé qu'en l'absence de BF<sub>3</sub> étherate les vinylsulfones désirées sont obtenues, avec de bons rendements dans le cas du phtalimide (entrée 2 et 4). Ainsi il est possible d'affirmer que l'addition se produit, mais que de la rétroaddition vers le produit de départ a lieu au cours du traitement au chlorure d'acétyle en présence de BF<sub>3</sub> étherate. La rétroaddition est bien plus importante que dans l'étude sur les cas « non substitués » (Tableau 18). Une explication possible serait que dans le cas de substrats fortement encombrés la présence du trifluorure de bore empêche la formation de l'acétate, et l'élévation de la température qui suit favorise la rétroaddition vers le produit de départ. En absence de l'acide de Lewis, les composés seraient plus faciles à acyler. Ces résultats permettent donc de réinterpréter les résultats du Tableau 19 en faveur de l'acylation en présence du complexe de bore comme étant l'étape problématique. L'excès de base servirait alors à décomplexer le bore dans ce cas.

Un rendement nettement plus faible est obtenu en série succinimide comparé au phtalimide (28% contre 78%, entrées 2 et 4). Cette observation est en opposition avec le rendement de 95% obtenu en série

« non substituée » (Tableau 18, entrée 2). L'emploi d'un excès de base en série succinimide ne permet pas d'améliorer le rendement et mène à de la dégradation (entrée 5), mettant peut être en avant une sensibilité du produit de départ ou du produit final aux conditions basiques.

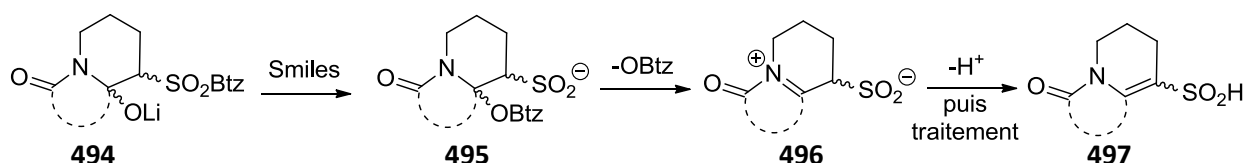
Le rendement nettement supérieur dans le cas du phtalimide par rapport au succinimide pourrait être dû à un effet de contrainte sur le cycle de l'imide qui favorise la réaction, ce phénomène a déjà été observé précédemment sur les lactames et sur les imides. Mais ce résultat n'a pas été observé dans le cas « non substitué », où le succinimide a donné de meilleurs résultats que le phtalimide, cet argument est en opposition avec la précédente explication.

Dans notre étude pour former le succinimide par condensation nous avons montré que l'imide est facile à ouvrir par un nucléophile (chapitre 5). Il est possible qu'en absence de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  le produit de départ soit instable et mène à l'amide acide par hydrolyse ou autre ouverture de l'imide (Schéma 205).



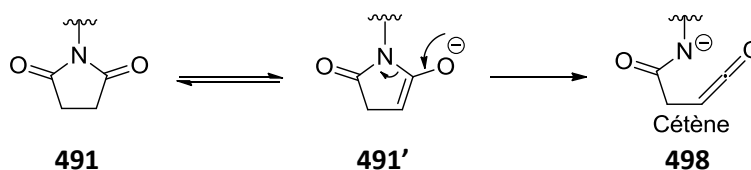
**Schéma 205 : Formation de l'amide acide par hydrolyse de l'imide**

Dans les cas où des très petites quantités de produits sont obtenues (dégradation, traces etc...) il est également possible qu'en réalité l'addition soit totale et suivie du réarrangement de Smiles, et qu'ensuite le groupement  $-\text{OBtz}$  soit éliminé avec participation de l'azote mais qu'un proton soit éliminé au lieu du groupement  $\text{SO}_2$ , menant à un composé acide sulfonique vinylique après traitement aqueux, lequel serait sans doute très soluble dans l'eau et facilement éliminé lors du traitement de la réaction. Aucune preuve en faveur de cette hypothèse n'a été trouvée, mais cette explication justifie assez bien la disparition totale des produits parfois observée (Schéma 206).



**Schéma 206 : Hypothèse de formation d'un acide sulfonique vinylique**

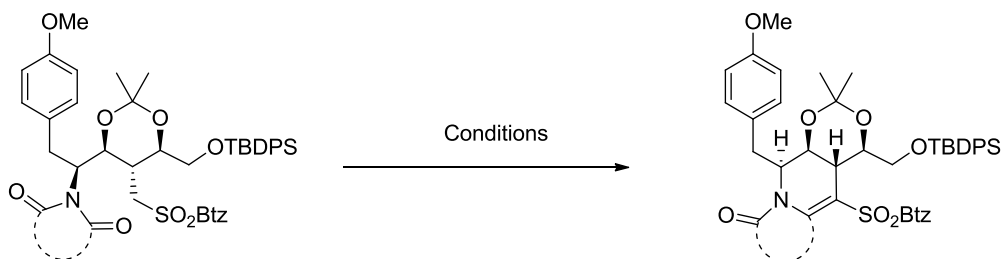
Dans le cas des composés possédants des protons acides en position alpha de l'imide, une autre explication peut justifier la disparition des produits et également le manque de réactivité du composé succinimide : l'énolisation. Il est possible que l'énolate soit instable et mène à de la décomposition, par la formation d'un cétène par exemple qui serait réactif vis-à-vis d'autres molécules présentes en solution (Schéma 207).

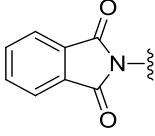
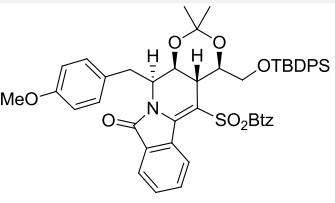
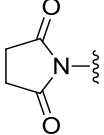
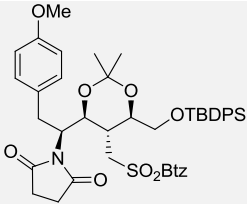


**Schéma 207 : Formation de l'énol et décomposition en cétène**

Il est également possible, voire probable, que l'énolisation soit en compétition avec la formation de la sulfone lithiée, fortement encombrée dans ce cas, et donc limite le rendement de la réaction. Cette hypothèse sera développée plus loin dans ce chapitre, pour la confronter à davantage de résultats.

Dans le cas de la stratégie n°2 où le substrat est davantage fonctionnalisé et la contrainte sur la chaîne de la molécule est supérieure à cause du groupement protecteur cyclique, des résultats moins bons ont été obtenus pour la formation des vinylsulfones (Tableau 23).



Imide	Entrée	Conditions	Résultat
Phtalimide			
	1	LiHMDS (3éq.), BF <sub>3</sub> .Et <sub>2</sub> O (2éq.), 30min à -78°C, traitement AcCl	Dégradation
	2	LiHMDS (3éq.), 15min à -78°C, traitement AcCl	 Vinylsulfone <b>499</b> (31%) Produit de départ <b>465</b> (58%)
Succinimide			
	3	LiHMDS (3éq.), BF <sub>3</sub> .Et <sub>2</sub> O (2éq.), 10min à -78°C, traitement AcCl	 Produit de départ <b>463</b> (100%)
	4	LiHMDS (3+1.5éq.), 5+10min à -78°C, traitement AcCl	Dégradation

**Tableau 23 : Formation de la vinylsulfone, stratégie n°2**

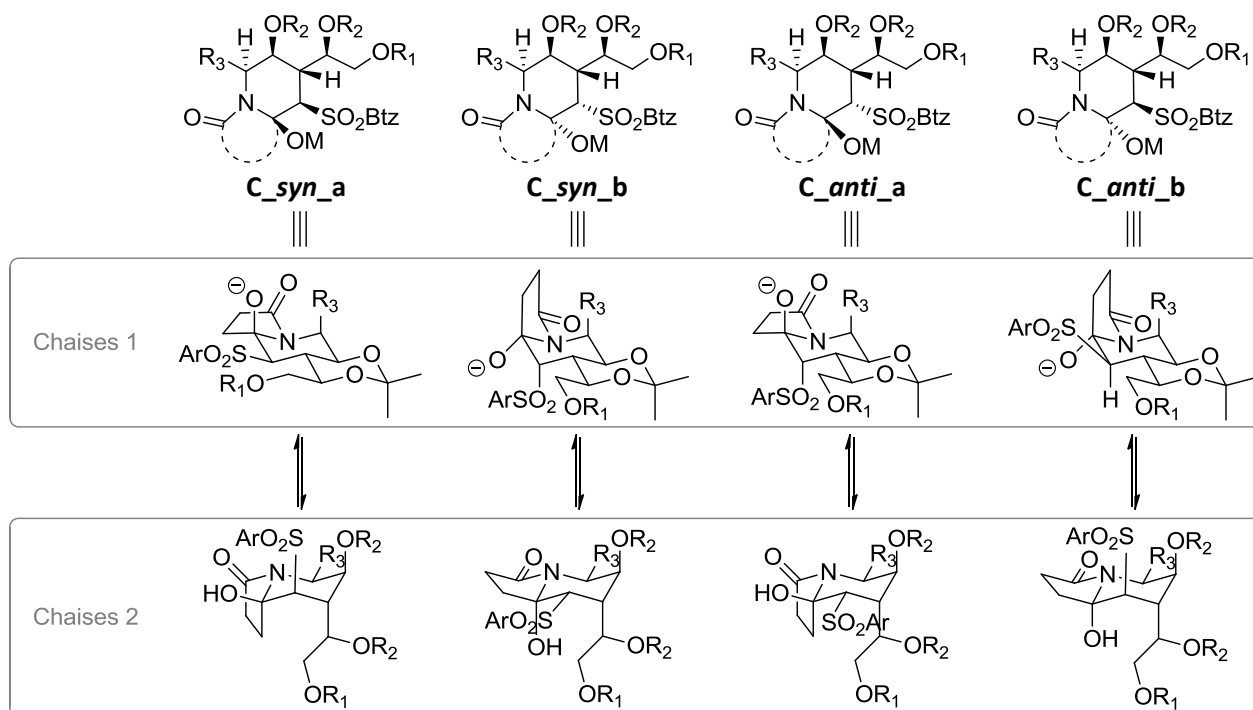
En présence de BF<sub>3</sub> étherate les résultats ne sont pas satisfaisants : de la dégradation est observé en série phtalimide (entrée 1) et le produit de départ est retrouvé en série succinimide (entrée 3). Il semblerait qu'ici aussi la présence de BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O empêche l'acylation. Les produits de départ sont récupérés dans des quantités hautement variables en fonction des différentes sulfones mais la complexité de l'environnement mécanistique, lors de la réaction et du traitement, en absence de l'acylation rend l'interprétation difficile.

En absence de BF<sub>3</sub> étherate, la réaction sur le succinimide mène à de la dégradation (entrée 4). Dans le cas du phtalimide, le produit souhaité est obtenu avec un rendement de 31% (entrée 2).

Les résultats obtenus sur ces substrats plus fonctionnalisés sont généralement en accord avec les observations décrites précédemment : le succinimide est un cas moins favorable que le phthalimide, et de meilleurs résultats sont obtenus en l'absence de BF<sub>3</sub> étherate.

La contrainte sur la chaîne apportée par le cycle acétonide et le groupement PMB peut être une explication satisfaisante pour expliquer les résultats entre les stratégies n°1 et n°2. Le groupement R<sub>3</sub> = PMB en position axiale (Schéma 208) augmente l'encombrement stérique dans l'état de transition de l'addition ou bien au niveau de l'intermédiaire hémiaminal sulfone dans les conformations chaises 1. Cet encombrement peut avoir deux effets : augmenter la barrière énergétique de l'étape d'addition ou bien augmenter l'énergie des intermédiaires hémiaminal sulfones, diminuant alors la barrière énergétique de la rétroaddition. Ce même encombrement stérique peut gêner l'acylation et donc empêcher la formation de la vinylsulfone.

En absence de l'acétonide l'accès aux conformations chaises 2, ainsi que la moins forte rigidité du système bicyclique par rapport au système tricyclique, pourrait permettre de minimiser l'encombrement du groupement PMB, mais nos tentatives d'introduire d'autres groupes protecteurs se sont avérées inefficaces (chapitre 5).

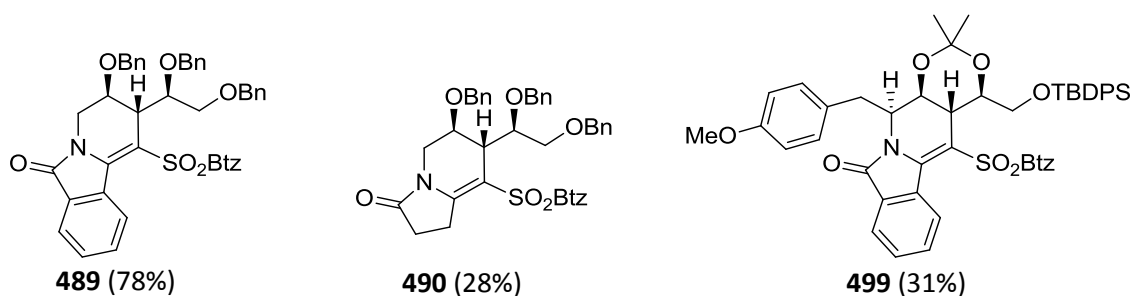


**Schéma 208 : Influence de la contrainte sur la chaîne**

Les résultats obtenus pour la formation des vinylsulfones ont permis d'obtenir les trois composés **496**, **497** et **498** (Figure 17). L'étude a montré qu'en présence de BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O l'acylation est défavorisée et de la rétroaddition est alors observée. En absence de BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O, les phthalimides donnent de meilleurs résultats que les succinimides. La sensibilité des dérivés succinimides aux conditions basiques peut être un problème, menant souvent à de la dégradation, et l'énolisation du groupement carbonyle est également en cause. Enfin, les composés portant le groupement PMB issus de la stratégie n°2 donnent de moins bons résultats, cette observation peut s'expliquer par un effet de la contrainte sur la chaîne apportée par le groupement protecteur cyclique qui ne permettrait le placement du groupe PMB qu'en position axiale. L'acylation *in*

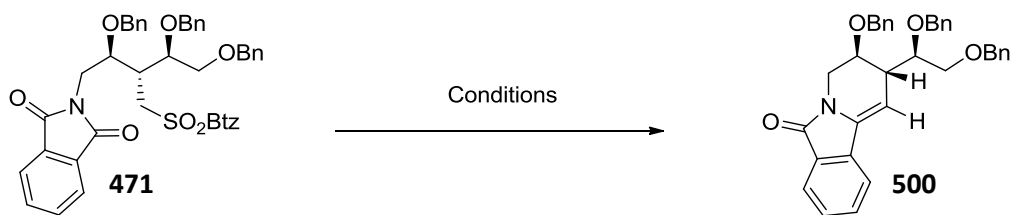


*situ* pour la formation des vinylsulfones qui pouvait être considérée comme quantitative dans les cas « non substitués » devient plus problématique dans notre cas.



## 2. Réaction de Julia modifiée

La réaction de Julia modifiée, par comparaison avec la formation de la vinylsulfone, est plus souvent accompagnée de rétroaddition lors de la deuxième étape de traitement au DBU, d'après nos études antérieures.<sup>11,31</sup> L'étude de notre méthodologie pour la synthèse du **FR901483** est décrite ci-dessous en série phthalimide, puis en série succinimide et finalement en série sulfonylaminosuccinimide. Nous avons commencé l'étude sur le phthalimide **471** dans le cadre de la stratégie n°1 (Tableau 24). La plus grande complexité de la réaction de Julia modifiée par rapport à la synthèse de la vinylsulfone nous a mené à étudier une série de conditions plus élargie dans ce cas.



Entrée	Conditions	Rendement
1	LiHMDS (2.0 éq.), BF <sub>3</sub> .Et <sub>2</sub> O (2éq.), 15min à -78°C, traitement NH <sub>4</sub> Cl aq. puis DBU, THF, t.a	46%
2	LiHMDS (3 éq.), 15min à -78°C, traitement H <sub>2</sub> O	55%
3	LiHMDS (3 éq.), 15min à -78°C, puis -78°C à t.a.	75%
4	LiHMDS (1.1 éq.), 15min à -78°C, puis -78°C à t.a.	66%, produit de départ (20%)
5	KHMDS (1.0 éq.), 15min à -78°C, puis -78°C à t.a.	Produit de départ (quant.)
6	tBuOK (1.5 éq.), 10min à -78°C, puis -78°C à t.a.	69%

**Tableau 24 : Julia modifiée sur les imides, stratégie n°1 en série phthalimide**

Les conditions de référence en deux étapes avec le DBU développées pour la réaction de Julia sur les imides permettent d'obtenir l'énamide désiré avec 46% de rendement (entrée 1). En présence de BF<sub>3</sub> étherate, l'acide de Lewis empêche le réarrangement de Smiles lors de la première étape, l'hydrolyse à basse température mène aux intermédiaires hémiaminal sulfones après traitement, et la suite de la réaction de Julia se fait principalement en présence de DBU.

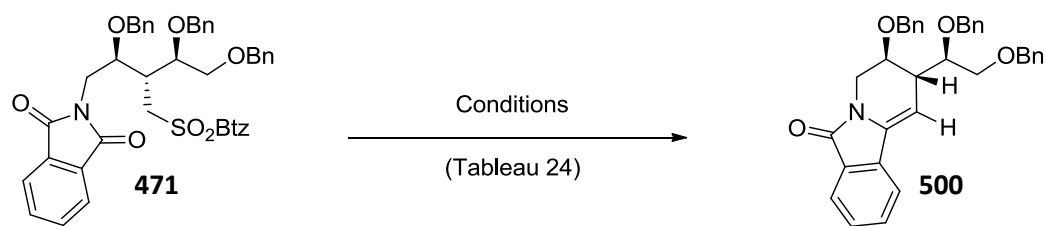
En l'absence de BF<sub>3</sub> étherate l'hydrolyse mène aux intermédiaires qui subissent directement le réarrangement de Smiles en milieu basique et forment l'énamide désiré avec 55% de rendement en une seule étape (entrée 2). Quand le substrat réagit en milieu basique et est ramené à température ambiante sans hydrolyse de la réaction, un très bon rendement de 75% est obtenu et aucun signe de rétroaddition

n'est observé (entrée 3). Ce résultat est surprenant car la réaction de rétroaddition a été observée dans de nombreux cas sous ces mêmes conditions. Ainsi il est possible d'affirmer que la réaction de rétroaddition observée dans la synthèse de la vinylsulfone à partir de la sulfone **471** se produit seulement à partir de l'intermédiaire hémiaminal sulfone après hydrolyse, car la rétroaddition n'est pas observée à partir de l'intermédiaire lithié dans ce cas.

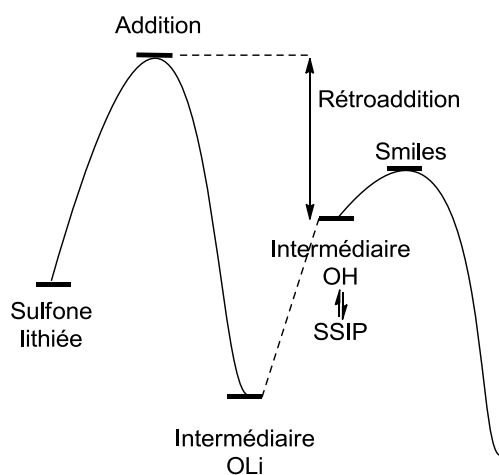
En diminuant l'excès de LiHMDS le rendement chute légèrement et la conversion n'est pas totale (entrée 4), montrant l'importance d'un excès de lithium pour la réaction comme déjà observé précédemment. Néanmoins deux interprétations de ce résultat restent possibles: soit que l'excès de LiHMDS est nécessaire pour que l'étape d'addition se fasse, auquel cas le produit de départ récupéré se trouverait sous la forme sulfone  $\alpha$ -lithiée ou sulfone à la fin de la réaction avec 1.1 éq LiHMDS, l'excès de lithium serait ainsi nécessaire pour rendre l'addition cinétiquement ou thermodynamiquement favorable ; soit l'excès de base servirait à décomplexer le lithium afin de rendre le réarrangement de Smiles cinétiquement accessible, auquel cas le produit de départ récupéré aurait été sous la forme d'hémiaminal lithié à la fin de la réaction.

Pour étudier l'influence du cation, deux bases de potassium ont été testées, avec des résultats très contrastés. De façon surprenante, quand la base forte KHMDS a été utilisée, le produit de départ est entièrement retrouvé (entrée 5). Par contre, l'emploi de tBuOK à basse température puis remontée à température ambiante a donné un bon rendement de 69% en énamide (entrée 6). Ce résultat montre que la réaction est faisable avec le contre ion potassium, mais qu'il y a un effet spécifique de la base qui ne dépend ni du contre-ion, ni de la force de la base.

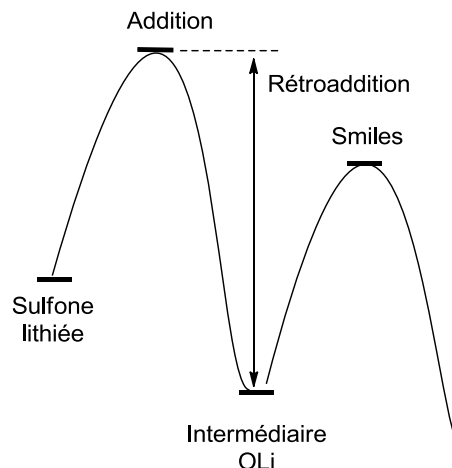
Une interprétation mécanistique est proposée Figure 18 pour expliquer les différents résultats observés. Dans le cas de l'emploi de LiHMDS avec hydrolyse (entrée 2) le produit de départ est converti en intermédiaire hémiaminal sulfone par réaction d'addition, puis l'intermédiaire lithié est hydrolysé à basse température. L'intermédiaire hémiaminal, en équilibre avec son anion solvaté (paires d'ions séparées par le solvant, abrégé « SSIP ») peut subir le réarrangement de Smiles en remontant à température ambiante. Dans ce sens, le SSIP est très semblable à l'anion en présence de DBU. Dans ses études antérieures, Huu Vinh Trinh avait trouvé que la présence d'eau favorisait cinétiquement la rétroaddition, ce qui ne serait pas le cas avec ce substrat ci. Dans le cas où le produit de départ est traité par le LiHMDS avec retour à température ambiante sans hydrolyse (entrée 3), l'intermédiaire lithié subit directement le réarrangement de Smiles et la réaction de rétroaddition est également défavorisée car l'intermédiaire lithié est plus bas en énergie. Pour expliquer les résultats obtenus par l'emploi de KHMDS (entrée 5), il est possible dans ce cas que le réarrangement de Smiles soit difficile à effectuer, même en remontant à température ambiante, et si l'intermédiaire est plus haut en énergie que le produit de départ dans ce cas, la réaction de rétroaddition est totale et seul le produit de départ est obtenu après traitement. Dans le cas du tBuOK, la formation de l'anion de la sulfone ainsi que l'addition seraient tous deux des équilibres réversibles, mais l'addition reste de toute évidence accessible. Le réarrangement de Smiles serait donc accessible en présence d'un léger excès de tBuOK, mais pas d'un équivalent de KHMDS. Le contre-ion *tert*-butylate servirait donc encore une fois à décomplexer le potassium afin de permettre le réarrangement de Smiles, et jouerait ainsi le même rôle que l'eau ainsi que de l'excès de LiHMDS dans les exemples précédents. Ces résultats pointent du doigt un aspect jusqu'ici pas suffisamment apprécié : la réactivité des anions de l'intermédiaire hémiaminal dépend non seulement de son contre-ion, mais aussi des bases de Lewis amenées en tant que contre-ions du métal.



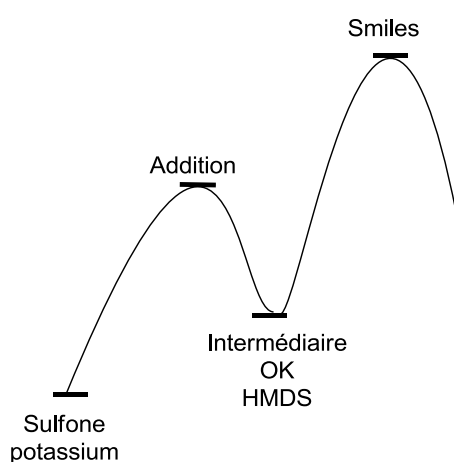
LiHMDS, Piégeage H<sub>2</sub>O (entrée 2)



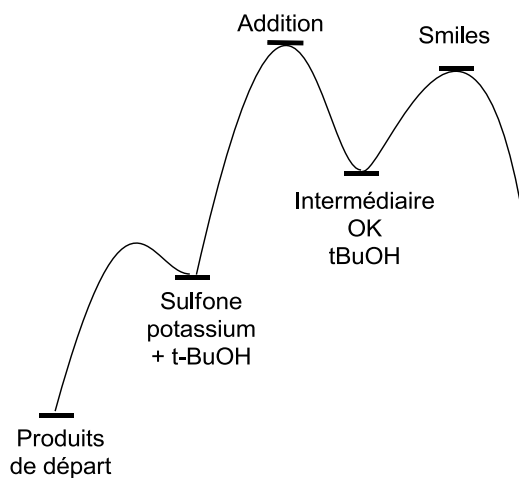
LiHMDS, -78°C à t.a. (entrée 3)



KHMDS, -78°C à t.a. (entrée 5)



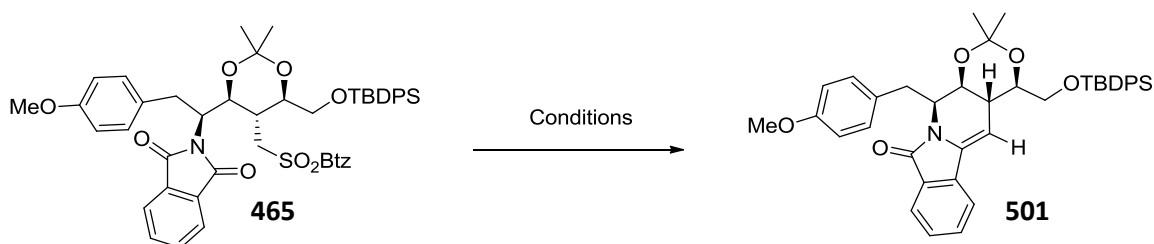
tBuOK, -78°C à t.a. (entrée 6)



**Figure 18 : Proposition de profils énergétiques pour la réaction de Julia modifiée en série phthalimide**

Concernant la stratégie n°2, en série phthalimide avec le substrat **465** portant le substituant para-méthoxybenzyle (Tableau 25), les conditions de référence pour la réaction de Julia sur les imides en deux étapes permettent la consommation totale du produit de départ et le produit désiré est formé (le rendement n'est pas indiqué suite à des problèmes de purification, le composé désiré est obtenu en mélange avec des produits non identifiés) (entrée 1). En absence de BF<sub>3</sub> étherate et en remontant à température ambiante sans hydrolyse, le produit de départ est entièrement retrouvé par rétroaddition (la consommation totale du produit de départ a été observée par suivi CCM) (entrée 2). Ce résultat est en opposition avec le cas du dérivé phthalimide tribenzylé (entrée 3, Tableau 24). Il apparaît donc que les contraintes supplémentaires sur la chaîne de la molécule défavorisent grandement la réaction : le

réarrangement de Smiles ne peut être effectué car trop haut en énergie et la rétroaddition est la seule réaction observée par remontée à température ambiante. En effet, si on se réfère aux conformations chaises (chaises 1) indiquées dans le Schéma 209, on voit que dans la conformation de l'isomère **C<sub>syn\_a</sub>**, la plus vraisemblable pour le réarrangement de Smiles, le groupe para-méthoxybenzyle est en position 1,3-diaxiale avec l'oxygène, rendant l'état de transition pour le Smiles particulièrement encombré. En même temps, l'état de transition pour la rétroaddition éloigne ces deux groupements. Il est donc raisonnable de postuler que la présence de ce groupe augmente l'énergie de l'état de transition du Smiles et de l'intermédiaire hémiaminal sulfone bien plus que l'état de transition de l'addition, diminuant ainsi l'énergie d'activation de la rétroaddition par rapport au réarrangement de Smiles (Figure 19).



Entrée	Conditions	Rendement
1	LiHMDS (3 éq.), BF <sub>3</sub> .Et <sub>2</sub> O (2 éq.), 15min à -78°C, traitement NH <sub>4</sub> Cl aq. Puis DBU, THF, t.a.	Produit final formé, produit de départ consommé
2	LiHMDS (3 éq.), 15min à -78°C, puis -78°C à t.a.	Produit de départ (100%) <i>via</i> rétroaddition

Tableau 25 : Julia modifiée sur les imides, stratégie n°2, phtalimide

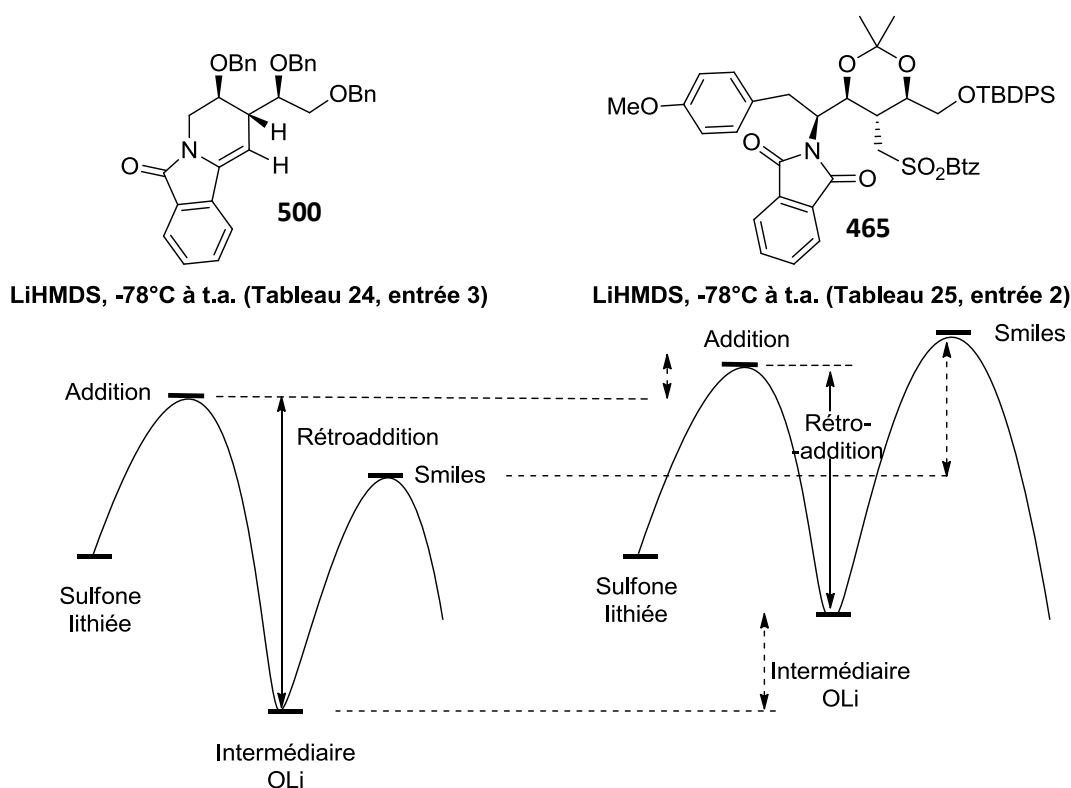
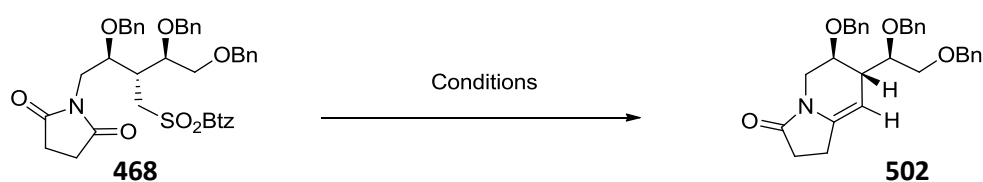


Figure 19 : Proposition de profils énergétiques pour la réaction de Julia modifiée en série phtalimide, effet de la contrainte due au groupement p-méthoxybenzyle en 1,3-diaxial

En série succinimide, les résultats présentés Tableau 18 pour la formation des énamides ont montrés que ce cas est moins favorable pour la réaction de Julia modifiée. Concernant la réaction de Julia modifiée dans le cadre de la stratégie n°1 (Tableau 26), les conditions de référence en deux étapes ne donnent pas le produit désiré et de la dégradation est observée (entrée 1). Sans BF<sub>3</sub> étherate et avec hydrolyse à basse température des traces de produit final sont détectés avec encore de la dégradation (entrée 2). Ces conditions avaient données un rendement acceptable de 55% avec le phtalimide correspondant, et ce résultat reflèterait à priori la sensibilité du substrat aux conditions aqueuses basiques. En l'absence de BF<sub>3</sub> étherate et d'hydrolyse, le produit désiré est obtenu avec 15% de rendement (entrée 3). Diminuer l'excès de base résulte en une baisse du rendement et de conversion (entrées 4 et 5). L'emploi de tBuOK, base moins forte, permet d'obtenir un meilleur rendement de 28% comparé aux autres résultats (entrée 6). Ce rendement est identique à celui obtenu pour la vinylsulfone dans ce cas (Tableau 22, entrée 5).

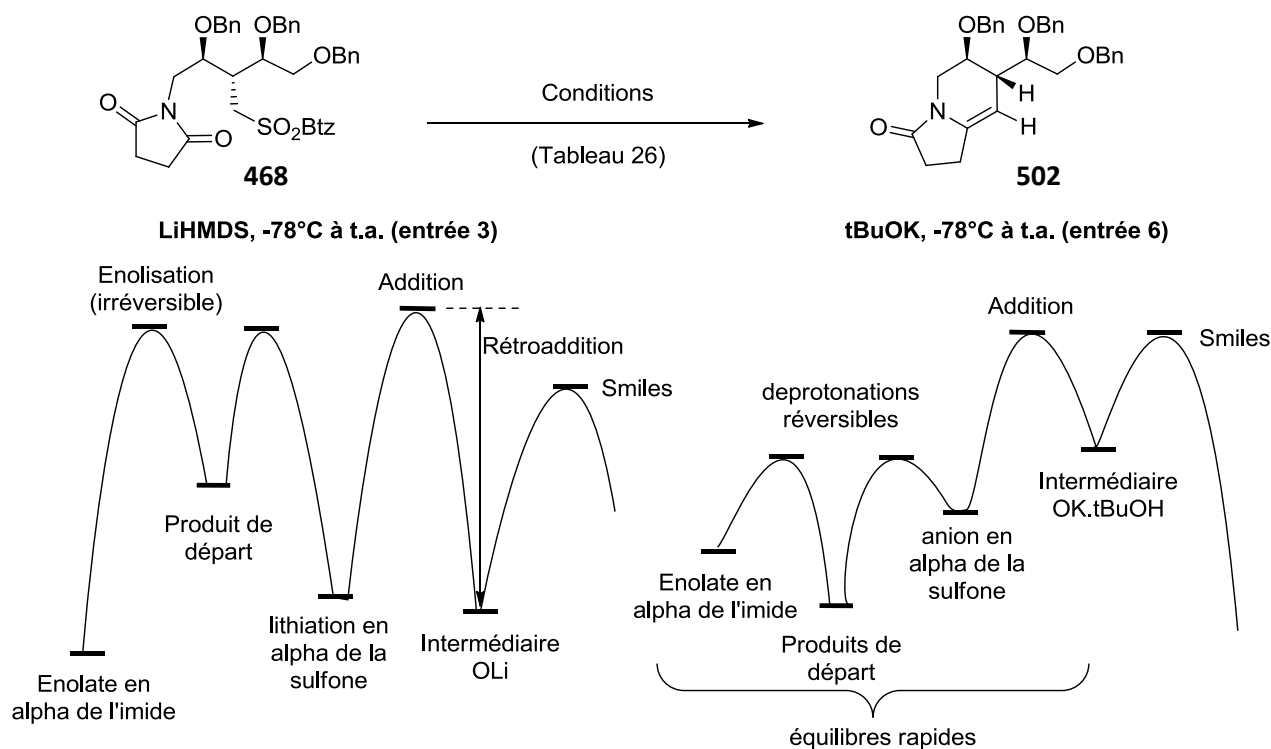


Entrée	Conditions	Rendement
1	LiHMDS (3.5éq.), BF <sub>3</sub> .Et <sub>2</sub> O (2éq.), 15min à -78°C, traitement NH <sub>4</sub> Cl aq. puis DBU, THF, t.a.	Produit de départ et dégradation
2	LiHMDS (3éq.), 15min à -78°C, traitement H <sub>2</sub> O	Traces
3	LiHMDS (3.5éq.), 15min à -78°C, puis -78°C à t.a.	15%
4	LiHMDS (1.5éq.), 15min à -78°C, puis -78°C à t.a.	13%
5	LiHMDS (1.1 éq.), 15min à -78°C, puis -78°C à t.a.	Traces et produit de départ (<10%)
6	tBuOK (1.5 éq.), 10min à -78°C, puis -78°C à t.a.	28%

**Tableau 26 : Julia modifiée sur les imides, stratégie n°1, succinimide**

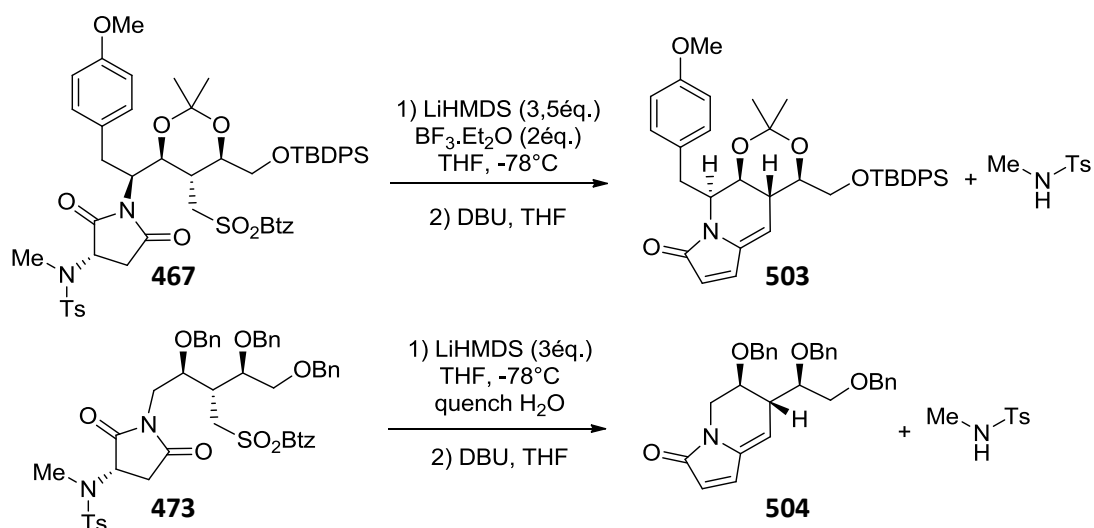
Ces résultats montrent bien que le dérivé succinimide est un cas moins favorable, la réaction de Julia est possible mais le rendement est bien plus faible dans tous les cas, par comparaison avec le dérivé phtalimide. Le produit de départ n'est pas retrouvé en quantité significative, traduisant alors une instabilité en conditions basiques. L'instabilité du produit final dans les conditions de la réaction ou de la purification pourrait également expliquer ces observations.

L'interprétation mécanistique proposée ci-dessous (Figure 20) pour expliquer les résultats observés tient compte de l'énolisation en alpha de l'imide qui peut entrer en compétition avec la déprotonation en alpha de la sulfone. Dans le cas d'emploi de LiHMDS la réaction d'énolisation est irréversible, ainsi la réaction désirée peut se produire mais du produit de départ est détourné par la réaction d'énolisation. Dans le cas d'emploi de tBuOK la réaction d'énolisation est réversible, donc même si l'énolate est formé il sera de nouveau converti en produit de départ par équilibre et la réaction désirée pourra avoir lieu. Par contre, tous les intermédiaires sont présents lors de ces équilibres, et l'instabilité de certains de ces intermédiaires en conditions basiques limiterait le rendement à 28%.



**Figure 20 : Proposition de profils énergétiques pour la réaction de Julia modifiée en série succinimide, compétition avec l'énolisation**

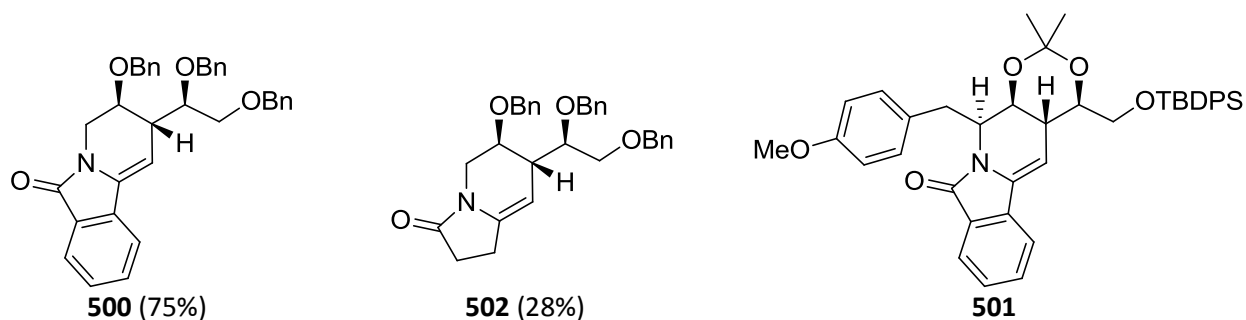
Dans le contexte de la stratégie n°2, l'extrême instabilité cinétique et thermodynamique du succinimide nous a découragés à étudier la réaction de Julia modifiée dans ce cas. Les composés dont l'imide est substitué par un groupement amine protégé ont donc été étudiés, dans les deux stratégies (Schéma 209). Comme nous l'avons vu Chapitre 4, lorsque cette transformation est réalisée avec le groupement nosyle sur l'atome d'azote une réaction de migration peut se produire. Cette réaction ne peut pas se produire avec le groupement tosyle car le cycle aromatique n'est pas assez appauvri en électron, c'est pourquoi nous avons choisi d'utiliser un groupement tosyle. Sous les conditions de référence, le composé désiré n'a pas pu être obtenu dans les deux séries. Nous détectons l'élimination du groupement tosylamide dans les deux cas, mais le produit final obtenu avec un faible rendement correspond au produit cyclisé par analyse de spectrométrie de masse. Ce résultat indique que la réaction de Julia modifiée peut être réalisée dans ce cas, mais que le groupement tosylamide n'est pas compatible avec les conditions réactionnelles. L'élimination du groupement sulfonamino peut montrer que l'énolisation de la fonction carbonyle intervient au cours de la réaction.



**Schéma 209 : Julia modifiée sur les imides fonctionnalisés**

L'étude de la réaction de Julia modifiée dans le cadre de la synthèse du **FR901483** a permis l'obtention des trois énamides **500**, **501** et **502** (Schéma 210). Les rendements sont comparables aux résultats obtenus pour la formation des vinylsulfones. Cependant, le travail avec les substrats énamides est plus délicat, les composés sont moins stables dans les conditions de l'étude et les purifications sont plus difficiles.

Une tentative de poursuite de la synthèse a été effectuée à partir du composé **501** mais la séquence d'hydrolyse de l'acétone, déprotection de l'éther silylé et cyclisation en milieu acide n'a pas été concluante : en partant d'un composé obtenu en faible quantité et en mélange avec d'autres produits, le suivi de la séquence par spectrométrie de masse s'est avéré encourageant mais finalement le composé obtenu possède la bonne masse pour le produit souhaité en basse résolution mais l'analyse par HRMS a montré qu'il ne s'agissait pas du produit désiré. Ce résultat reste très préliminaire et aurait besoin d'être révisé.



**Schéma 210 : Enamides obtenus lors de l'étude**

## IV. Poursuite de la synthèse : débenzylation

Avec les composés énamides **500**, **502** et les vinylsulfones **489**, **490** de la stratégie n°1 en main, nous avons étudié des conditions de débenzylation afin de poursuivre la synthèse par cette voie. Les différentes conditions testées sont détaillées ci-après (Tableau 27).<sup>228</sup>

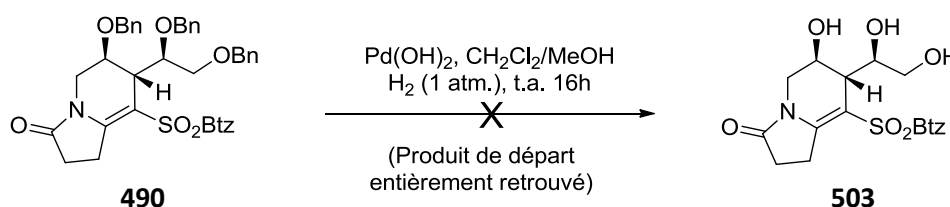
Des conditions variées ont été testées sur les substrats dérivant du phthalimide : emploi de dihydrogène à pression atmosphérique<sup>229</sup> (entrée 1) ou haute pression en présence d'acide acétique<sup>230</sup> (entrée 5), dihydrogène généré *in-situ*<sup>231</sup> (entrées 2 et 3), emploi d'acide de Lewis<sup>232</sup> (entrées 4 et 6) ou bien de DDQ<sup>233</sup> (entrée 7). Malheureusement, la débenzylation souhaitée n'est jamais observée. Il est toutefois intéressant de remarquer que dans la plupart des conditions testées sur la vinylsulfone, la perte du groupement  $-\text{SO}_2\text{Btz}$  est observée, menant alors au produit obtenu par réaction de Julia ( $\text{X}=\text{H}$ ).



Entrée	Produit de départ	Conditions	Résultat
1	Vinylsulfone ( $\text{X}=\text{SO}_2\text{Btz}$ )	$\text{Pd}(\text{OH})_2$ , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , $\text{H}_2$ (1 atm.), t.a. 16h	Perte du $\text{SO}_2\text{Btz}$
2		$\text{Pd}/\text{C}$ , formiate d'ammonium $\text{MeOH}$ , reflux, 8h	Produit de départ + perte du $\text{SO}_2\text{Btz}$
3		$\text{Pd}(\text{OH})_2$ , $\text{MeOH}$ , reflux, 24h	Produit de départ
4		$\text{TMSI}$ , $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , t.a. 15min	Perte du $\text{SO}_2\text{Btz}$ + dégradation
5		$\text{Pd}/\text{C}$ , $\text{H}_2$ (10 bars), $\text{EtOH}$ , $\text{AcOH}$ , t.a. 64h	Produit de départ
6	Enamide ( $\text{X}=\text{H}$ )	$\text{TMSOTf}$ , $\text{Ac}_2\text{O}$ , $-45^\circ\text{C}$ à t.a. 1h puis t.a. 24h	Décomposition totale
7		$\text{DDQ}$ , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ , t.a. 2h	Dégradation

**Tableau 27 : Conditions testées pour la débenzylation**

Les conditions classiques d'hydrogénolyse appliquées au substrat vinylsulfone dérivant du succinimide ne permettent pas non plus d'obtenir le triol désiré (Schéma 211). Il est intéressant de noter que la perte de la sulfone observée sous ces conditions dans le cas du dérivé phthalimide n'a pas lieu, ce qui impliquerait un rôle de la conjugaison avec le système aromatique dans la réduction de la sulfone.



**Schéma 211 : Essais d'hydrogénolyse sur la vinylsulfone dérivant du succinimide**

La fonction éther benzylique peut-être un éther assez nucléophile pour réaliser l'attaque sur un groupement électrophile,<sup>234</sup> c'est pourquoi les conditions de formation du tricycle par emploi d'acide formique ont été testées sur les énamides dérivés du phthalimide et du succinimide (Schéma 212). Dans ces



cas le produit de départ est entièrement retrouvé, il n'est donc pas possible d'obtenir l'aminal tricyclique désiré de cette façon.

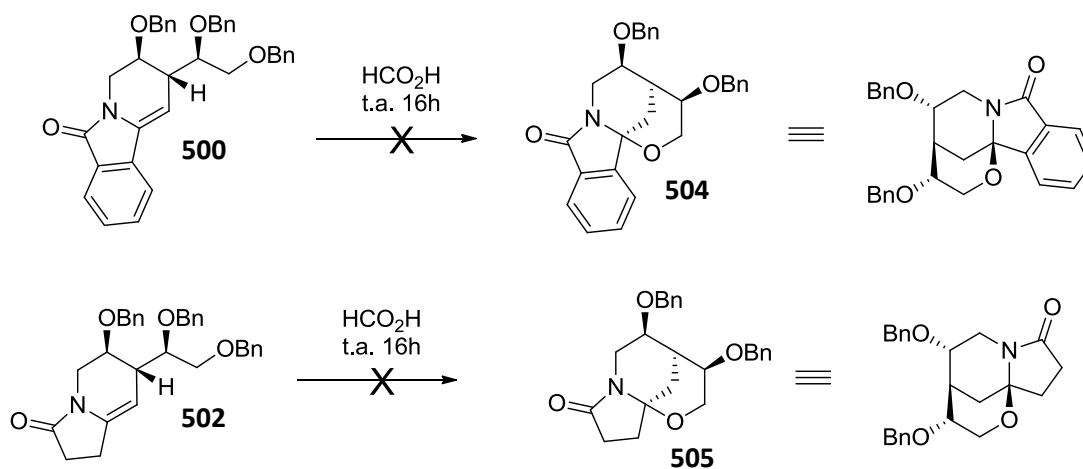


Schéma 212 : Essais de formation du tricycle à partir du dérivé tribenzyles

## V. Conclusion

L'application de la réaction de Julia modifiée sur les imides dans le cadre de la synthèse totale du **FR901483** a permis l'accès à six composés énamides ou vinylsulfones. De très bons résultats ont été obtenus pour la série phthalimide de la stratégie n°1. Les dérivés succinimides donnent de moins bons résultats du fait de l'énolisation de la fonction imide ou plus généralement de l'instabilité de ces composés en milieu basique aqueux. Les substrats de la stratégie n°2 ne permettent, au mieux, que d'obtenir de faibles rendements, du fait de l'encombrement généré par les nombreux substituants.

Cette étude a également permis d'identifier de nombreuses nouvelles conditions expérimentales : l'influence d'un large excès de LiHMDS, le travail sans BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O pour permettre la réaction, l'utilisation de *tert*-butylate de potassium, le réarrangement de Smiles *in situ* avec ou sans ajout d'eau. Ces conditions donnent des alternatives intéressantes dans des cas difficiles.

Tous ces résultats nous ont permis de proposer des interprétations mécanistiques pour chacun des cas :

-Le rôle de l'excès de LiHMDS peut être de favoriser le passage par un dianion, ou bien être dû à l'existence d'espèces di- tri- ou tétramériques, ou encore il peut s'agir d'un rôle bien plus général de décomplexation de l'acide de Lewis (BF<sub>3</sub>, Li<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>) au niveau de l'intermédiaire pour permettre au réarrangement de Smiles de se produire.

-Dans le cas de substrats encombrés, comme c'est le cas dans le contexte de la synthèse vers le **FR901483**, la présence de BF<sub>3</sub> semble nuire à la réussite des transformations envisagées. Notamment pour la synthèse des vinylsulfones ou la présence de BF<sub>3</sub> et de groupements encombrants empêche la réaction d'acylation de prendre place. Cet effet est augmenté dans le cas de la stratégie n°2 par l'interaction 1,3-diaxiale d'un groupement para-méthoxybenzyle.

-L'emploi de *tert*-butylate de potassium pour réaliser la réaction de Julia modifiée sur les imides est un résultat nouveau. Dans un premier temps, la réussite de cette transformation suggère l'existence d'équilibres favorables et rapides entre toutes les formes déprotonnées possibles du substrat ainsi que

l'adduit d'addition. Le fait que l'énamide ne soit pas formé par action de KHMDS suggère un rôle bien plus important du *tert*-butylate de potassium qui permet donc à la réaction d'avoir lieu. Nous avons suggéré l'action du *tert*-butanol généré pendant la réaction comme base de Lewis pour décomplexer l'ion potassium lors du réarrangement de Smiles.

## VI. Perspectives

Les résultats obtenus lors de l'étude vers la synthèse totale du **FR901483** et d'un analogue 11-*oxa* ont permis l'accès à plusieurs intermédiaires clés et l'étude de la réaction de Julia modifiée sur les imides en synthèse totale. Lors de l'étude de plusieurs voies de synthèses certains problèmes synthétiques ont été mis en avant et plusieurs ont été outrepassés.

Sur la base des résultats obtenus lors de cette thèse, nous sommes en mesure de proposer une voie de synthèse vers le **FR901483** quasiment entièrement précédente (schéma 213). On retrouve des conditions développées lors de cette étude pour la réduction en C<sub>1</sub>, la réaction de Julia modifiée sur les imides ou encore pour la réaction d'aza-Prins. Les seules réactions qui restent à mettre au point sont des réactions de protection et déprotection et la réaction de Wittig sur un aldéhyde.

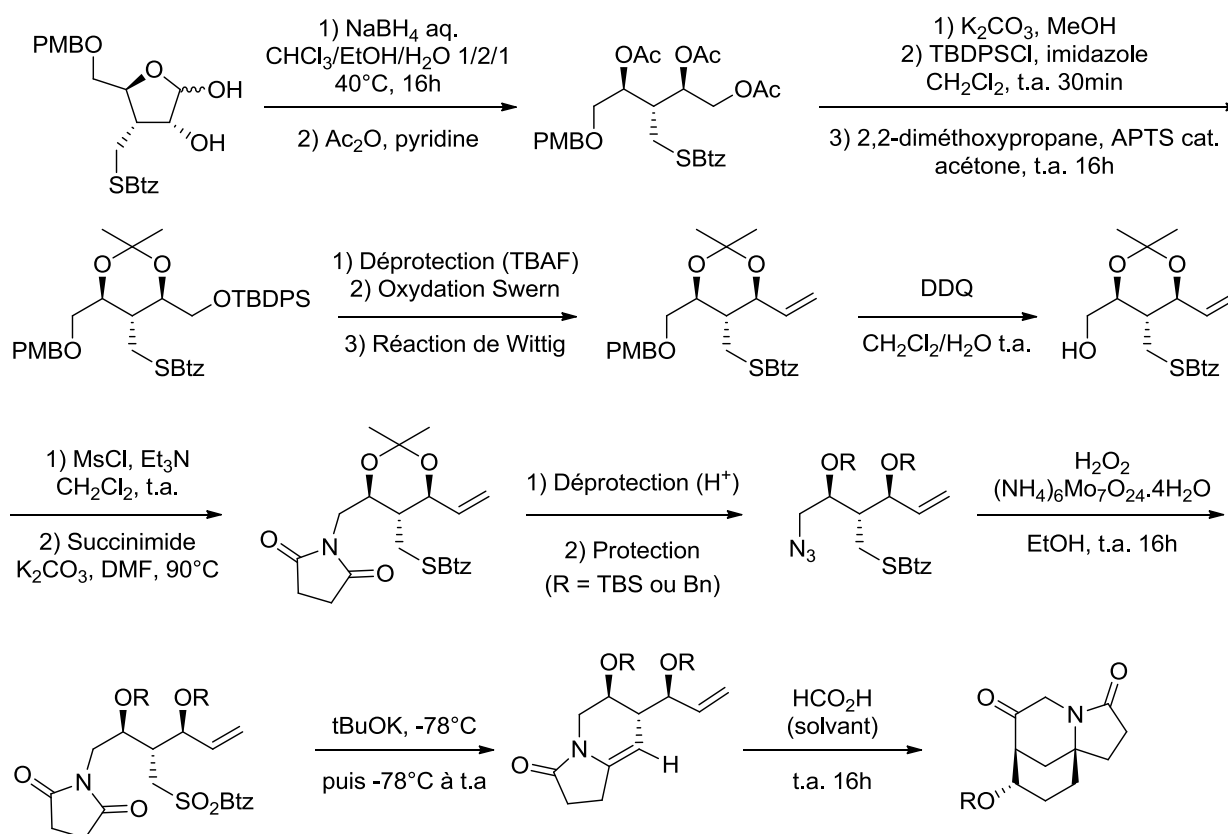


Schéma 213 : Accès au cœur tricyclique

S'il on choisit un éther de TBS comme groupement protecteur de l'alcool on arrive à une synthèse formelle, et les conditions décrites par le groupe de Fukuyama<sup>130</sup> nous permettrons d'obtenir la molécule naturelle **FR901483** (schéma 214).

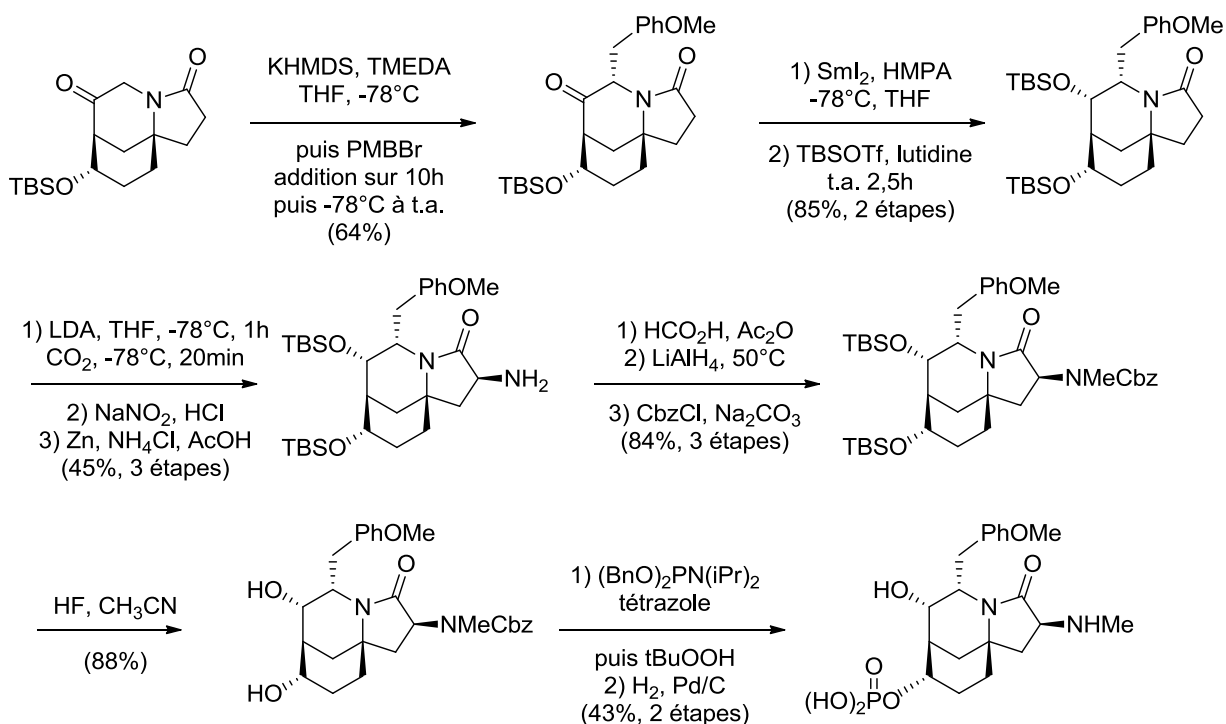


Schéma 214 : Synthèse du FR901483

Cette voie de synthèse permettrait l'accès au **FR901483** et a divers analogues synthétiques, dont quelques-uns sont représentés ci-dessous (schéma 215). Comme les groupements para-méthoxybenzyle et méthylamino seront introduits après la formation du squelette tricyclique il sera possible de les moduler efficacement, et ainsi former des analogues dont la substitution diffère au niveau de ses positions. La synthèse de l'analogue 11-*oxa* est toujours une possibilité à considérer. On peut également envisager la formation d'un analogue synthétique à partir du dérivé phthalimide.

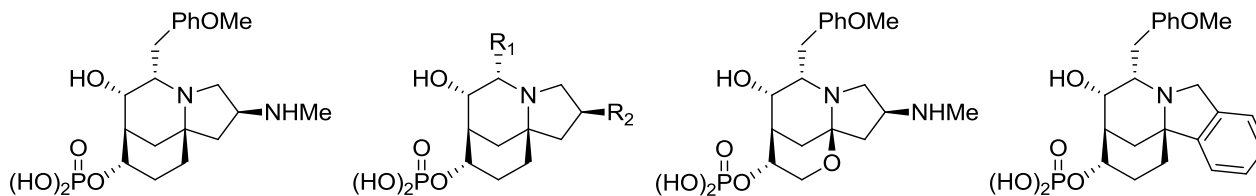
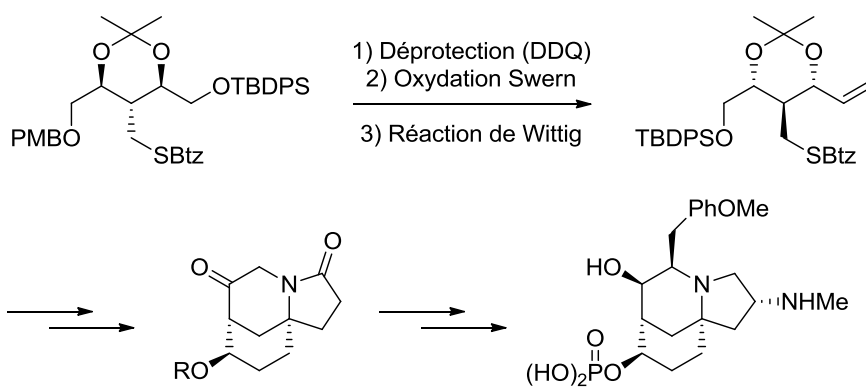


Schéma 215 : FR901483 et quelques analogues synthétiques

Selon la voie de synthèse proposée, on peut également envisager la formation de l'énantiomère du **FR901483** (schéma 216) à partir du composé méso orthogonalement protégé invoqué dans la synthèse du FR901483 ci-dessus.



**Schéma 216 : Accès à l'énantiomère du FR901483**

L'activité des composés pourra être évaluée en présence ou absence des groupements para-méthoxybenzyles et méthylamino. Il semble peu pertinent de tester l'activité de molécule qui ne présente pas le groupement phosphate car il a été montré qu'en l'absence de ce groupement la molécule naturelle ne présente plus d'activité immunosuppresseur.<sup>116</sup> Néanmoins, on pourrait imaginer la préparation de bioisostères.<sup>235</sup>

## Conclusion générale

Nous avons étendu la réaction de Julia modifiée aux anhydrides avec succès. Cette étude s'inscrit dans le contexte des travaux d'extension de la réaction de Julia modifiée aux dérivés d'acides carboxyliques menés dans notre équipe. Cette nouvelle méthodologie permet la conversion d'anhydrides en esters d'énol avec de bon rendement et une bonne sélectivité en faveur de l'isomère *E*, dans le cas d'anhydrides insaturés. Cette transformation a été appliquée à la synthèse d'une petite molécule naturelle, la Maculalactone B.

Grace aux nombreux résultats publiés par la communauté scientifique concernant la réaction de Julia modifiée et à l'aide de nos connaissances, nous avons pu proposer des rationales mécanistiques quant aux résultats obtenus dans le contexte de l'extension de la réaction de Julia modifiée aux dérivés d'acides, et ce bien que le modèle de sélectivité de la réaction de Julia modifiée soit relativement complexe.

L'étude bibliographique sur les synthèses totales de l'immunosuppresseur FR901483 a notamment révélé que les stratégies employées sont souvent similaires et ont montré leurs limites, en termes de sélectivité par exemple. La stratégie que nous avons proposée est peu précédente et exploite notre méthodologie de formation d'énamides par réaction de Julia modifiée. La formation du cœur tricyclique du FR901483 par l'emploi de cette stratégie nous a permis de confirmer l'approche envisagée.

Les efforts fournis dans le cadre de la synthèse du FR901483 et d'un analogue 11-*oxa* ont permis de développer une voie de synthèse efficace et reproductible vers des intermédiaires de synthèse avancés. Les problèmes inattendus qui ont été rencontrés en chemin ont pu être résolus et les réactions de réduction de l'hémiacétal ou encore formation d'un imide à partir d'une amine encombrée sont à présent maîtrisées.

L'étude de la réaction clé de Julia modifiée sur les imides pour la formation du 11-*oxa*-FR901483 a mis en avant de nombreux phénomènes, qu'ils soient anticipés de notre part ou non. Cette étude nous a poussés à prendre du recul sur nos connaissances de notre méthodologie afin de l'appliquer dans un contexte de substrat fortement fonctionnalisé.

D'après les différentes perspectives présentées précédemment il serait possible d'effectuer la formation du FR901483 et de divers analogues synthétiques, dont des analogues 11-*oxa*. Il serait très intéressant d'obtenir ces molécules afin de pouvoir comparer leurs activités, mais également de pouvoir améliorer la compréhension du mode d'action du FR901483 comme immunosuppresseur, qui reste encore à ce jour très peu précédente.



## Experimental section

Commercially available reagents were purchased from Sigma-Aldrich, ThermoFisher Scientific or TCI chemicals and were used without further purification. The solvents were purchased from ThermoFisher Scientific and VWR. Dry solvents ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , THF, Toluene) were obtained from a PureSolv solvent purification system from Innovative technology.

Analytical Thin Layer Chromatography (TLC) was carried on Macherey-Nagel silica gel 60 F254 and revealed with a UV lamp at 254 nm or by using a sulfuric acid solution (1/2/7  $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ ). Flash silica gel column chromatography was conducted with a Macherey-Nagel silica 60 M (0.04-0.063 mm).

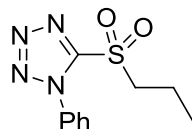
$^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , DEPT, COSY, HSQC, HMBC NMR experiments were performed on Bruker spectrometers: AV 300, AVL 300, AV 400 and AV 500 at 298K in the CCRMN of the University of Lyon. The chemical shifts are indicated in ppm (parts per million) in reference to the TMS. Coupling constants (J) are indicated in Hz (Hertz).

Low resolution mass spectrometry was performed on a LCQ advantage (50-20 000 m/z) apparatus from Thermofinnigan. High resolution mass spectrometry was performed on a MicroTOFQ II (50-20 000 m/z) apparatus from Bruker. Electrospray ionization was used in all cases.

Melting points were obtained on a Büchi melting point B-540 apparatus and are uncorrected.

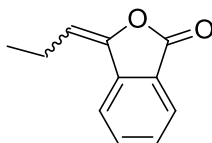
Optical rotations were measured on Bellingham & Stanley ADP450 Polarimeter in a 10 mL cuvette (cell length 1dm).

### 1-phenyl-5-(propylsulfonyl)-1H-tetrazole (133)



In a round bottom flask under argon atmosphere, 1-Phenyl-1H-tetrazole-5-thiol (2.0g, 11.22mmol) was dissolved in N,N-dimethylformamide (20mL). Then NaH (60w% in oil, 539mg, 13.47mmol) was added portion-wise at 0°C. Stirring was maintained for 45 min. Then 1-bromopropane (1.33mL, 14.59mmol) was added at 0°C and the stirring was maintained for 1h30. The mixture was quenched with water and ethyl acetate was added. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3x), the combined organic layers were washed with water (6x), brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under vacuum. The residue was dissolved in ethanol (20mL) and a catalytic amount of ammonium molybdate (276mg, 0.2mmol) was added. Then an aqueous solution of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (35w%, 8mL, 44.8mmol) was added drop-wise at 0°C, the resulting solution was stirred for 16h. Water and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> were added. The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x). The combined organic layers were washed with water (3x), aqueous saturated sodium thiosulfate, brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under vacuum. Crystallization in ethanol affords the pure sulfone **133** as a white solid (1.975g, 7.85mmol) in 70% yield. The analyses are in accordance with the literature.<sup>236</sup> <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.74 –7.47 (m, 5H), 3.78 –3.66 (m, 2H), 2.10 –1.90 (m, 2H), 1.14 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H) ppm.  
m.p.= 48-49°C.

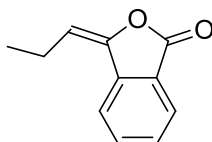
### 3-propylideneisobenzofuran-1(3H)-one (135)



In a 25 mL round bottom flask under argon, phthalic anhydride (120mg, 0.811 mmol) and sulfone XX (170mg, 0.676 mmol) were dissolved in 1 mL of freshly distilled tetrahydrofuran (THF) at -78°C. Then BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O (0.167mL, 1.35 mmol) and a 1M solution of LiHMDS in THF (1.35mL, 1.35 mmol) were added drop-wise (1min of addition). Stirring was maintained during 45min, and then the reaction mixture was quenched by addition of a 1M solution of AcOH in THF (2mL) at -78°C. Then, 0.5 g of silica were added and the mixture was evaporated (the crude mixture was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> or ethyl acetate and the concentration step was repeated until disappearance of the more polar intermediate, TLC monitoring). The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/dichloromethane/Et<sub>2</sub>O 8:1:1 as eluent) to afford the desired product **135** as a colorless oil (100mg, 0.574mmol, *E/Z* = 90:10) in 85% yield.



### (E)-3-propylideneisobenzofuran-1(3H)-one (135E)

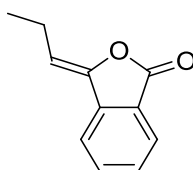


The compound **135E** was isolated for analyses by preparative TLC using petroleum ether/ethyl acetate 95:5 as eluent as a colorless oil (5.2mg, 0.030mmol).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.95–7.93 (m, 1H), 7.83 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.72 (dt,  $J=1.1\text{Hz}$ ,  $J'=7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.57–7.53 (m, 1H), 5.86 (t,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 2.70–2.51 (m, 2H), 1.22 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 3H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75MHz)  $\delta$  167.2 ( $\text{C}^{\text{IV}}$ ), 145.5 ( $\text{C}^{\text{IV}}$ ), 138.3 ( $\text{C}^{\text{IV}}$ ), 134.4 (CH), 129.7 (CH), 126.2 ( $\text{C}^{\text{IV}}$ ), 125.6 (CH), 123.2 (CH), 115.6 (CH), 19.6 ( $\text{CH}_2$ ), 14.2 ( $\text{CH}_3$ ) ppm.

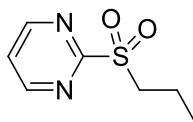
### (Z)-3-propylideneisobenzofuran-1(3H)-one (135Z)



The compound **135Z** was isolated for analyses by preparative TLC using petroleum ether/ethyl acetate 95:5 as eluent as a colorless oil (13.6mg, 0.078mmol). The analyses are in accordance with the literature.<sup>237</sup>

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.90–7.87 (m, 1H), 7.69–7.62 (m, 2H), 7.52–7.48 (m, 1H), 5.63 (t,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H), 2.62–2.40 (m, 2H), 1.14 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 3H) ppm.

### 2-(propylsulfonyl)pyrimidine (138)

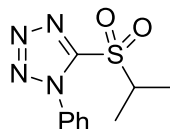


In a round bottom flask under argon atmosphere, 2-mercaptopyrimidine (560mg, 5.0mmol) was dissolved in N,N-dimethylformamide (10mL). Then NaH (60w% in oil, 241mg, 6.0mmol) was added portion-wise at 0°C. Stirring was maintained for 45 min. Then 1-bromopropane (0.60mL, 6.5mmol) was added at 0°C and the stirring was maintained for 1h30. The mixture was quenched with water and ethyl acetate was added. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3x), the combined organic layers were washed with water (6x), brine, dried over  $\text{MgSO}_4$  and concentrated under vacuum. The residue was dissolved in ethanol (10mL) and a catalytic amount of ammonium molybdate (138mg, 0.1mmol) was added. Then an aqueous solution of  $\text{H}_2\text{O}_2$  (35w%, 4mL, 22.4mmol) was added drop-wise at 0°C, the resulting solution was stirred for 16h. Water and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  were added. The aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x). The combined organic layers were washed with water (3x), aqueous saturated sodium thiosulfate, brine, dried over  $\text{MgSO}_4$  and concentrated under vacuum. Precipitation in petroleum ether affords the pure sulfone **138** as a white solid (202mg, 1.09mmol) in 22% yield.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.94 (d,  $J=4.8\text{Hz}$ , 2H), 7.57 (t,  $J=4.9\text{Hz}$ , 1H), 3.52–3.45 (m, 2H), 1.95–1.79 (m, 2H), 1.06 (t,  $J=7.4\text{Hz}$ , 3H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.9 ( $\text{C}^{\text{IV}}$ ), 158.8 (2xCH), 123.9 (CH), 53.1 ( $\text{CH}_2$ ), 16.0 ( $\text{CH}_2$ ), 13.2 ( $\text{CH}_3$ ) ppm.

### 5-(isopropylsulfonyl)-1-phenyl-1H-tetrazole (**139**)

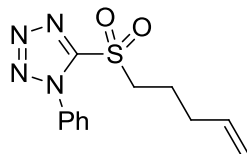


In a round bottom flask under argon atmosphere, 1-Phenyl-1H-tetrazole-5-thiol (1.0g, 5.6mmol) was dissolved in N,N-dimethylformamide (10mL). Then NaH (60w% in oil, 270mg, 6.7mmol) was added portion-wise at 0°C. Stirring was maintained for 45 min. Then 2-bromopropane (0.69mL, 7.3mmol) was added at 0°C and the stirring was maintained for 1h30. The mixture was quenched with water and ethyl acetate was added. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3x), the combined organic layers were washed with water (6x), brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under vacuum. The residue was dissolved in ethanol (10mL) and a catalytic amount of ammonium molybdate (138mg, 0.1mmol) was added. Then an aqueous solution of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (35w%, 4mL, 22.4mmol) was added drop-wise at 0°C, the resulting solution was stirred for 16h. Water and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> were added. The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x). The combined organic layers were washed with water (3x), aqueous saturated sodium thiosulfate, brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under vacuum. Crystallization in ethanol affords the pure sulfone **139** as a white solid (853mg, 3.4mmol) in 60% yield. The analyses are in accordance with the literature.<sup>238</sup>

**m.p.**= 65-66°C.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.70 –7.56 (m, 5H), 4.03 (sp, *J*=6.9Hz, 1H), 1.52 (d, *J*=6.9Hz, 6H) ppm.

### 5-(pent-4-en-1-ylsulfonyl)-1-phenyl-1H-tetrazole (**140**)



In a round bottom flask under argon atmosphere, 1-Phenyl-1H-tetrazole-5-thiol (2.0g, 11.22mmol) was dissolved in N,N-dimethylformamide (20mL). Then NaH (60w% in oil, 539mg, 13.47mmol) was added portion-wise at 0°C. Stirring was maintained for 45 min. Then 5-bromopentene (1.73, 14.59mmol) was added at 0°C and the stirring was maintained for 1h30. The mixture was quenched with water and ethyl acetate was added. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3x), the combined organic layers were washed with water (6x), brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under vacuum. The residue was dissolved in ethanol (20mL) and a catalytic amount of ammonium molybdate (276mg, 0.2mmol) was added. Then an aqueous solution of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (35w%, 8mL, 44.8mmol) was added drop-wise at 0°C, the resulting solution was stirred for 16h. Water and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> were added. The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x). The combined organic layers were washed with water (3x), aqueous saturated sodium thiosulfate, brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under vacuum. Crystallization in ethanol affords the pure sulfone **140** as a white solid (1.77g, 6.4mmol) in 57% yield. The analyses are in accordance with the literature.<sup>239</sup>

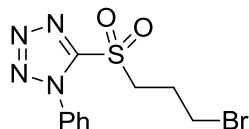
**m.p.**= 38-39°C.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.71 –7.54 (m, 5H), 5.75 (ddt, *J*=17.0Hz, *J*'=10.3Hz, *J*''=6.6Hz, 1H), 5.14 –5.04 (m, 2H), 3.75 –3.68 (m, 2H), 2.32 –2.21 (m, 2H), 2.13 –2.00 (m, 2H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 153.5 (C<sup>IV</sup>), 135.8 (CH), 133.1 (C<sup>IV</sup>), 131.5 (CH), 129.8 (CH), 125.2 (CH), 117.2 (CH<sub>2</sub>), 55.3 (CH<sub>2</sub>), 31.9 (CH<sub>2</sub>), 21.2 (CH<sub>2</sub>) ppm.

**HRMS** (ESI+): calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>NaO<sub>2</sub>S [M+Na]<sup>+</sup> 301.0730; found 301.0738

### 5-((3-bromopropyl)sulfonyl)-1-phenyl-1H-tetrazole (**142**)



In a round bottom flask under argon atmosphere, 1-Phenyl-1H-tetrazole-5-thiol (2.0g, 11.22mmol) was dissolved in N,N-dimethylformamide (20mL). Then NaH (60w% in oil, 539mg, 13.47mmol) was added portion-wise at 0°C. Stirring was maintained for 45 min. Then 1,3-dibromopropane (5.7mL, 56.1mmol) was added at 0°C and the stirring was maintained for 1h30. The mixture was quenched with water and ethyl acetate was added. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3x), the combined organic layers were washed with water (6x), brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under vacuum. The residue was dissolved in ethanol (20mL) and a catalytic amount of ammonium molybdate (276mg, 0.2mmol) was added. Then an aqueous solution of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (35w%, 8mL, 44.8mmol) was added drop-wise at 0°C, the resulting solution was stirred for 16h. Water and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> were added. The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x). The combined organic layers were washed with water (3x), aqueous saturated sodium thiosulfate, brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under vacuum. Crystallization in ethanol affords the pure sulfone **142** as a white solid (2.51, 9.19mmol) in 82% yield.

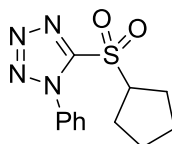
**m.p.** = 91-92°C.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.71 –7.56 (m, 5H), 3.97 –3.87 (m, 2H), 3.56 (t, *J*=6.3Hz, 2H), 2.60 –2.50 (m, 2H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 153.4 (C<sup>IV</sup>), 133.0 (C<sup>IV</sup>), 131.7 (CH), 129.9 (CH), 125.1 (CH), 54.8 (CH<sub>2</sub>), 30.2 (CH<sub>2</sub>), 25.6 (CH<sub>2</sub>) ppm.

**MS** (ESI<sup>+</sup>): [M+Na]<sup>+</sup> 353.0

### 5-(cyclopentylsulfonyl)-1-phenyl-1H-tetrazole (**143**)



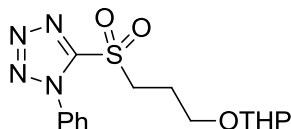
In a round bottom flask under argon atmosphere, 1-Phenyl-1H-tetrazole-5-thiol (1.0g, 5.6mmol) was dissolved in N,N-dimethylformamide (10mL). Then NaH (60w% in oil, 270mg, 6.7mmol) was added portion-wise at 0°C. Stirring was maintained for 45 min. Then iodocyclopentane (0.9mL, 7.28mmol) was added at 0°C and the stirring was maintained for 1h30. The mixture was quenched with water and ethyl acetate was added. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3x), the combined organic layers were washed with water (6x), brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under vacuum. The residue was dissolved in ethanol (10mL) and a catalytic amount of ammonium molybdate (138mg, 0.1mmol) was added. Then an aqueous solution of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (35w%, 4mL, 22.4mmol) was added drop-wise at 0°C, the resulting solution was stirred for 16h. Water and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> were added. The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x). The combined organic layers were washed with water (3x), aqueous saturated sodium thiosulfate, brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under vacuum. Crystallization in ethanol affords the pure sulfone **143** as a white solid (742mg, 2.67mmol) in 48% yield.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.73 –7.55 (m, 5H), 4.32 (qt, *J*=7.5Hz, 1H), 2.26 –2.11 (m, 4H), 1.89 –1.68 (m, 4H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 153.7 (C<sup>IV</sup>), 133.3 (C<sup>IV</sup>), 131.5 (CH), 129.8 (CH), 125.3 (CH), 64.5 (CH), 27.2 (CH<sub>2</sub>), 26.2 (CH<sub>2</sub>) ppm.

**MS** (ESI<sup>+</sup>): [M+Na]<sup>+</sup> 301.1

### 1-phenyl-5-((3-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)propyl)sulfonyl)-1H-tetrazole (144)



In a round bottom flask under argon atmosphere, 1-Phenyl-1H-tetrazole-5-thiol (2.0g, 11.22mmol) was dissolved in N,N-dimethylformamide (20mL). Then NaH (60w% in oil, 539mg, 13.47mmol) was added portion-wise at 0°C. Stirring was maintained for 45 min. Then 1-chloro-3-(2-tetrahydropyranyloxy)propane (2.61g, 14.59mmol) was added at 0°C and the stirring was maintained for 1h30. The mixture was quenched with water and ethyl acetate was added. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3x), the combined organic layers were washed with water (6x), brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under vacuum. The residue was dissolved in ethanol (20mL) and a catalytic amount of ammonium molybdate (276mg, 0.2mmol) was added. Then an aqueous solution of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (35w%, 8mL, 44.8mmol) was added drop-wise at 0°C, the resulting solution was stirred for 16h. Water and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> were added. The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x). The combined organic layers were washed with water (3x), aqueous saturated sodium thiosulfate, brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under vacuum. The residue was purified by flash chromatography over silica gel (petroleum ether/ethyl acetate 6:4 as eluent) to furnish the pure sulfone **144** as a white solid (428mg, 1.21mmol) in 22% yield.

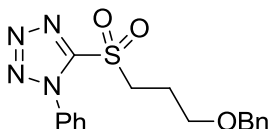
**m.p.**= 49-50°C.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.71–7.54 (m, 5H), 4.57 (t, *J*=3.4Hz, 1H), 3.93–3.74 (m, 4H), 3.60–3.45 (m, 2H), 2.29–2.17 (m, 2H), 1.85–1.63 (m, 2H), 1.61–1.46 (m, 4H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 153.5 (C<sup>IV</sup>), 133.1 (C<sup>IV</sup>), 131.6 (CH), 129.8 (CH), 125.2 (CH), 99.0 (CH), 64.6 (CH<sub>2</sub>), 62.6 (CH<sub>2</sub>), 53.7 (CH<sub>2</sub>), 30.6 (CH<sub>2</sub>), 25.4 (CH<sub>2</sub>), 23.0 (CH<sub>2</sub>), 19.6 (CH<sub>2</sub>) ppm.

**HRMS** (ESI+): calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>NaO<sub>4</sub>S [M + Na]<sup>+</sup> 375.1097; found 375.1092.

### 5-((3-(benzyloxy)propyl)sulfonyl)-1-phenyl-1H-tetrazole (145)



In a round bottom flask under argon atmosphere, 1-Phenyl-1H-tetrazole-5-thiol (1.5g, 8.42mmol) was dissolved in N,N-dimethylformamide (10mL). Then NaH (60w% in oil, 404mg, 10.10mmol) was added portion-wise at 0°C. Stirring was maintained for 45 min. Then 3-chloropropanol (0.92mL, 10.94mmol) was added at 0°C and the stirring was maintained for 1h30. The mixture was quenched with water and ethyl acetate was added. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3x), the combined organic layers were washed with water (6x), brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under vacuum. The residue was purified by flash chromatography (eluent: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98:2). The resulting primary alcohol was dissolved in THF (10mL), then NaH (60w% in oil, 100mg, 4.19mmol) was added portion-wise at 0°C. Stirring was maintained for 45 min. Then benzylbromide (0.54mL, 4.54mmol) was added at 0°C and the stirring was maintained for 16h. The mixture was quenched with water and ethyl acetate was added. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3x), the combined organic layers were washed with water (2x), brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under vacuum. The residue was purified by flash chromatography (eluent: petroleum ether/ethyl acetate 95:5). The resulting compound was then dissolved in ethanol (10mL) and a catalytic amount of ammonium molybdate (37mg, 0.03mmol) was added. Then an aqueous solution of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (35w%, 1.0mL, 11.8mmol) was added drop-wise at 0°C, the resulting solution was stirred for 16h. Water and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> were added. The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x). The combined organic

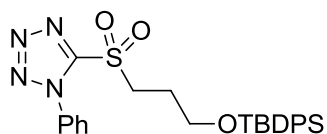
layers were washed with water (3x), aqueous saturated sodium thiosulfate, brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under vacuum. The residue was purified by flash chromatography (eluent: petroleum ether/ethyl acetate 7:3) to furnish the pure sulfone **145** as a colorless oil (311mg, 0.87mmol) in 23% global yield. The analyses are in accordance with the literature.<sup>240</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.69–7.52 (m, 5H), 7.41–7.27 (m, 5H), 4.50 (s, 2H), 3.90–3.82 (m, 2H), 3.62 (t, *J*=5.8Hz, 2H), 2.31–2.20 (m, 2H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 153.4 (C<sup>IV</sup>), 137.8 (C<sup>IV</sup>), 133.0 (C<sup>IV</sup>), 131.4 (CH), 129.6 (CH), 128.5 (CH), 127.8 (CH), 127.7 (CH), 125.1 (CH), 72.9 (CH<sub>2</sub>), 67.1 (CH<sub>2</sub>), 53.5 (CH<sub>2</sub>), 22.9 (CH<sub>2</sub>) ppm.

**MS** (ESI<sup>+</sup>): [M + Na]<sup>+</sup> 381.1

### 5-((3-((tert-butyl)phenyl)silyloxy)propyl)sulfonyl)-1-phenyl-1H-tetrazole (**146**)



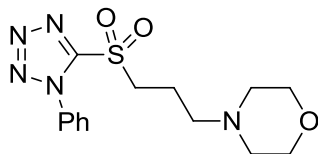
In a round bottom flask under argon atmosphere, 1-Phenyl-1H-tetrazole-5-thiol (1.5g, 8.42mmol) was dissolved in N,N-dimethylformamide (10mL). Then NaH (60w% in oil, 404mg, 10.10mmol) was added portion-wise at 0°C. Stirring was maintained for 45 min. Then 3-chloropropanol (0.92mL, 10.94mmol) was added at 0°C and the stirring was maintained for 1h30. The mixture was quenched with water and ethyl acetate was added. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3x), the combined organic layers were washed with water (6x), brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under vacuum. The residue was purified by flash chromatography (eluent: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98:2). The resulting primary alcohol was dissolved in DMF (10mL), then imidazole (1.08g, 15.9mmol) and tert-butyl(chloro)diphenylsilane (1.65mL, 6.35mmol) were added at 25°C and the stirring was maintained for 96h. The mixture was quenched with water and ethyl acetate was added. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3x), the combined organic layers were washed with water (3x), brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under vacuum. The residue was purified by flash chromatography (eluent: petroleum ether/ethyl acetate 95:5). The resulting compound was then dissolved in ethanol (10mL) and a catalytic amount of ammonium molybdate (60mg, 0.05mmol) was added. Then an aqueous solution of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (35w%, 1.7mL, 20.1mmol) was added drop-wise at 0°C, the resulting solution was stirred for 16h. Water and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> were added. The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x). The combined organic layers were washed with water (3x), aqueous saturated sodium thiosulfate, brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under vacuum. The residue was purified by flash chromatography (eluent: petroleum ether/ethyl acetate 7:3) to furnish the pure sulfone **146** as a colorless oil (701mg, 1.38mmol) in 20% global yield. The analyses are in accordance with the literature.<sup>241</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.74–7.68 (m, 6H), 7.64–7.58 (m, 3H), 7.49–7.39 (m, 6H), 3.96–3.90 (m, 2H), 3.85 (t, *J*= 5.7Hz, 2H), 2.28–2.16 (m, 2H), 1.12 (s, 9H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 153.5 (C<sup>IV</sup>), 135.6 (CH), 134.9 (C<sup>IV</sup>), 133.1 (C<sup>IV</sup>), 131.5 (CH), 130.0 (CH), 129.8 (CH), 127.9 (CH), 125.2 (CH), 61.3 (CH<sub>2</sub>), 53.5 (CH<sub>2</sub>), 26.9 (CH<sub>3</sub>), 25.5 (CH<sub>2</sub>), 19.3 (C<sup>IV</sup>) ppm.

**MS** (ESI<sup>+</sup>): [M + Na]<sup>+</sup> 529.2

#### 4-(3-((1-phenyl-1H-tetrazol-5-yl)sulfonyl)propyl)morpholine (147)



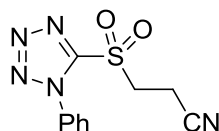
Sulfone **142** (1.00g, 3.02mmol) was dissolved in acetonitrile (10mL). Then  $K_2CO_3$  (1.67g, 12.08mmol), tetra-n-butylammonium iodide (1.14g, 3.62mmol) and morpholine (0.52mL, 6.04mmol) were added. The resulting mixture was stirred at 25°C for 24h. Solvent was evaporated under vacuum and the residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate 1:1 as eluent) to afford the desired product **147** as a yellow oil (501mg, 1.49mmol) in 49% yield.

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.71–7.53 (m, 5H), 3.89–3.80 (m, 2H), 3.70–3.60 (m, 4H), 2.48 (t,  $J=6.5$ Hz, 2H), 2.44–2.37 (m, 4H), 2.17–2.04 (m, 2H) ppm.

$^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  153.5 ( $C^{IV}$ ), 133.1 ( $C^{IV}$ ), 131.5 (CH), 129.7 (CH), 125.1 (CH), 66.9 (CH), 55.9 ( $CH_2$ ), 54.0 ( $CH_2$ ), 53.3 ( $CH_2$ ), 19.4 ( $CH_2$ ) ppm.

MS (ESI+):  $[M + H]^+$  338.1

#### 3-((1-phenyl-1H-tetrazol-5-yl)sulfonyl)propanenitrile (148)



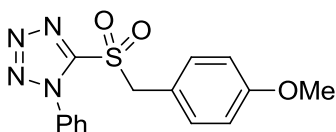
In a round bottom flask under argon atmosphere, 1-Phenyl-1H-tetrazole-5-thiol (2.0g, 11.22mmol) was dissolved in N,N-dimethylformamide (20mL). Then NaH (60w% in oil, 539mg, 13.47mmol) was added portion-wise at 0°C. Stirring was maintained for 45min. Then 3-bromopropionitrile (1.21mL, 14.59mmol) was added at 0°C and the stirring was maintained for 1h30. The mixture was quenched with water and ethyl acetate was added. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3x), the combined organic layers were washed with water (6x), brine, dried over  $MgSO_4$  and concentrated under vacuum. The residue was dissolved in ethanol (20mL) and a catalytic amount of ammonium molybdate (276mg, 0.2mmol) was added. Then an aqueous solution of  $H_2O_2$  (35w%, 8mL, 44.8mmol) was added drop-wise at 0°C, the resulting solution was stirred for 16h. Water and  $CH_2Cl_2$  were added. The aqueous layer was extracted with  $CH_2Cl_2$  (3x). The combined organic layers were washed with water (3x), aqueous saturated sodium thiosulfate, brine, dried over  $MgSO_4$  and concentrated under vacuum. Crystallization in ethanol affords the pure sulfone **148** as a white solid (2.18g, 8.2mmol) in 73% yield. m.p.= 115-116°C.

$^1H$  NMR (300 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  7.77–7.60 (m, 5H), 4.22 (t,  $J=6.5$ Hz, 2H), 3.13 (t,  $J=6.5$ Hz, 2H) ppm.

$^{13}C$  NMR (75 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  152.8 ( $C^{IV}$ ), 132.8 ( $C^{IV}$ ), 132.0 (CH), 130.1 (CH), 125.0 (CH), 115.3 ( $C^{IV}$ ), 51.4 ( $CH_2$ ), 12.7 ( $CH_2$ ) ppm.

HRMS (ESI+): calcd. for  $C_{10}H_9N_5NaO_2S$   $[M + Na]^+$  286.0369; found 286.0378

#### 5-((4-methoxybenzyl)sulfonyl)-1-phenyl-1H-tetrazole (149)



In a round bottom flask under argon atmosphere, 1-Phenyl-1H-tetrazole-5-thiol (1.0g, 5.6mmol) was dissolved in N,N-dimethylformamide (10mL). Then NaH (60w% in oil, 270mg, 6.7mmol) was added portion-wise at 0°C. Stirring was maintained for 45 min. Then p-methoxybenzyl bromide (1.05mL, 7.3mmol) was

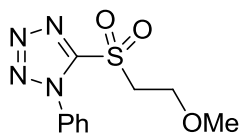
added at 0°C and the stirring was maintained for 1h30. The mixture was quenched with water and ethyl acetate was added. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3x), the combined organic layers were washed with water (6x), brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under vacuum. The residue was dissolved in ethanol (10mL) and a catalytic amount of ammonium molybdate (138mg, 0.1mmol) was added. Then an aqueous solution of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (35w%, 4mL, 22.4mmol) was added drop-wise at 0°C, the resulting solution was stirred for 16h. Water and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> were added. The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x). The combined organic layers were washed with water (3x), aqueous saturated sodium thiosulfate, brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under vacuum. Crystallization in ethanol affords the pure sulfone **149** as a yellow solid (881mg, 2.45mmol) in 44% yield. The analyses are in accordance with the literature.<sup>242</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.60-7.43 (m, 3H), 7.36-7.33 (m, 2H), 7.24 (d, *J*=8.5Hz, 2H), 6.86 (d, *J*=8.7Hz, 2H), 4.87 (s, 2H), 3.79 (s, 3H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.9 (C<sup>IV</sup>), 153.0 (C<sup>IV</sup>), 133.0 (CH), 132.9 (C<sup>IV</sup>), 131.4 (CH), 129.5 (CH), 125.4 (CH), 116.4 (C<sup>IV</sup>), 114.7 (CH), 61.9 (CH<sub>2</sub>), 55.5 (CH<sub>3</sub>) ppm.

MS (ESI<sup>+</sup>): [M + Na]<sup>+</sup> 353.0

#### 5-((2-methoxyethyl)sulfonyl)-1-phenyl-1H-tetrazole (**150**)



In a round bottom flask under argon atmosphere, 1-Phenyl-1H-tetrazole-5-thiol (2.0g, 11.22mmol) was dissolved in N,N-dimethylformamide (20mL). Then NaH (60w% in oil, 539mg, 13.47mmol) was added portion-wise at 0°C. Stirring was maintained for 45 min. Then bromoethyl-methylether (1.4mL, 14.59mmol) was added at 0°C and the stirring was maintained for 1h30. The mixture was quenched with water and ethyl acetate was added. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3x), the combined organic layers were washed with water (6x), brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under vacuum. The residue was dissolved in ethanol (20mL) and a catalytic amount of ammonium molybdate (276mg, 0.2mmol) was added. Then an aqueous solution of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (35w%, 8mL, 44.8mmol) was added drop-wise at 0°C, the resulting solution was stirred for 16h. Water and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> were added. The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x). The combined organic layers were washed with water (3x), aqueous saturated sodium thiosulfate, brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under vacuum. Crystallization in ethanol affords the pure sulfone **150** as a white solid (820mg, 3.06mmol) in 27% yield.

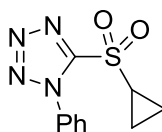
m.p.= 94-95°C.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.65–7.55 (m, 5H), 3.90–3.79 (m, 4H), 3.22 (s, 3H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 154.1 (C<sup>IV</sup>), 133.1 (C<sup>IV</sup>), 131.6 (CH), 129.7 (CH), 125.7 (CH), 65.2 (CH<sub>2</sub>), 59.1 (CH<sub>3</sub>), 56.3 (CH<sub>2</sub>) ppm.

HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd. for C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>NaO<sub>3</sub>S [M + Na]<sup>+</sup> 291.0522; found 291.0527

#### 5-(cyclopropylsulfonyl)-1-phenyl-1H-tetrazole (**151**)



Sulfone **142** (200mg, 0.66mmol) was dissolved in acetonitrile. Then Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (854mg, 2.6mmol) was added. The resulting mixture was stirred at 25°C for 72h. Solvent was evaporated under vacuum and the residue

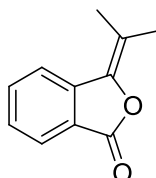
was purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate 6:4 as eluent) to afford the desired product **151** as a white solid (109mg, 0.46mmol) in 70% yield.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.71 –7.54 (m, 5H), 3.09 (tt, *J*=7.9Hz, *J'*=4.8Hz, 1H), 1.53 –1.42 (m, 2H), 1.40 –1.31 (m, 2H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 154.5 (C<sup>IV</sup>), 133.2 (C<sup>IV</sup>), 131.5 (CH), 129.8 (CH), 125.4 (CH), 32.5 (CH), 7.0 (CH<sub>2</sub>) ppm.

**MS** (ESI+): [M + Na]<sup>+</sup> 273.0

### 3-(propan-2-ylidene)isobenzofuran-1(3H)-one (**154**)

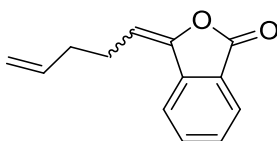


Phthalic anhydride (120mg, 0.811 mmol) and sulfone **139** (170mg, 0.676 mmol) were dissolved in 1 mL of freshly distilled tetrahydrofuran (THF) at -78°C. Then BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (0.167mL, 1.35 mmol) and a 1M solution of LiHMDS in THF (1.35mL, 1.35 mmol) were added drop-wise (1min of addition). Stirring was maintained during 45min, and then the reaction mixture was quenched by addition of a 1M solution of AcOH in THF (2mL) at -78°C. Then, 0.5 g of silica were added and the mixture was evaporated (the crude mixture was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> or ethyl acetate and the concentration step was repeated until disappearance of the more polar intermediate, TLC monitoring). The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O 9:0.5:0.5 as eluent) to afford the desired product **154** a colorless oil (114.1mg, 0.655mmol) in 97% yield. The analyses are in accordance with the literature.<sup>98a</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.88 (d, *J*=7.7Hz, 1H), 7.76 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 7.66 (td, *J*=7.8Hz, *J'*=1.1Hz, 1H), 7.45 (t, *J*=7.5Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.09 (s, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.2 (C<sup>IV</sup>), 141.5 (C<sup>IV</sup>), 138.9 (C<sup>IV</sup>), 134.3 (CH), 128.4 (CH), 125.6 (C<sup>IV</sup>), 125.6 (CH), 122.7 (CH), 119.6 (C<sup>IV</sup>), 20.3 (CH<sub>3</sub>), 18.8 (CH<sub>3</sub>) ppm.

### 3-(pent-4-en-1-ylidene)isobenzofuran-1(3H)-one (**155**)



Phthalic anhydride (120mg, 0.811 mmol) and sulfone **140** (188mg, 0.676 mmol) were dissolved in 1 mL of freshly distilled tetrahydrofuran (THF) at -78°C. Then BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (0.167mL, 1.35 mmol) and a 1M solution of LiHMDS in THF (1.35mL, 1.35 mmol) were added drop-wise (1min of addition). Stirring was maintained during 45min, the reaction mixture was quenched by a 1M solution of AcOH in THF (2mL) at -78°C. Then, 0.5 g of silica were added and the mixture was evaporated (the crude mixture was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> or ethyl acetate and the concentration step was repeated until disappearance of the more polar intermediate, TLC monitoring). The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O 9:0.5:0.5 as eluent) to afford the desired product **155** as a colorless oil (97.2mg, 0.486mmol, *E/Z* 95:5) in 72% yield.

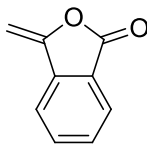
**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.91 –7.86 (m, 1H), 7.80 (d, *J*=7.9Hz, 1H), 7.69 (td, *J*=7.6Hz, *J'*=1.1Hz, 1H), 7.56 –7.48 (m, 1H), 5.94 –5.77 (m, 2H), 5.17 –4.98 (m, 2H), 2.70 –2.58 (m, 2H), 2.39 –2.27 (m, 2H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.9 (C<sup>IV</sup>), 145.9 (C<sup>IV</sup>), 138.2 (C<sup>IV</sup>), 137.0 (CH), 134.4 (CH), 129.7 (CH), 126.1 (C<sup>IV</sup>), 125.5 (CH), 123.1 (CH), 116.1 (CH<sub>2</sub>), 113.0 (CH), 33.5 (CH<sub>2</sub>), 25.4 (CH<sub>2</sub>) ppm.

**HRMS** (ESI+): calcd. for C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>NaO<sub>2</sub> [M + Na]<sup>+</sup> 223.0730; found 223.0731



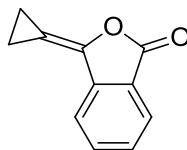
### 3-methyleneisobenzofuran-1(3H)-one (156)



In a 25 mL round bottom flask under argon, phthalic anhydride (120mg, 0.811 mmol) and 5-(methylsulfonyl)-1-phenyl-1H-tetrazole (143mg, 0.676 mmol) were dissolved in 1 mL of freshly distilled tetrahydrofuran (THF) at -78°C. Then  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (0.167mL, 1.35 mmol) and a 1M solution of LiHMDS in THF (1.35mL, 1.35 mmol) were added drop-wise (1min of addition). Stirring was maintained during 45min, and then the reaction mixture was quenched by addition of a 1M solution of AcOH in THF (2mL) at -78°C. Then, 0.5 g of silica were added and the mixture was evaporated (the crude mixture was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  or ethyl acetate and the concentration step was repeated until disappearance of the more polar intermediate, TLC monitoring). The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ / $\text{Et}_2\text{O}$  9:0.5:0.5 as eluent) to afford the desired product **156** as a colorless oil (3.1mg, 0.021mmol) in 3% yield. The analyses are in accordance with the literature.<sup>83c</sup>

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.94 –7.89 (m, 1H), 7.74 –7.71 (m, 2H), 7.63 –7.55 (m, 1H), 5.24 (m, 2H) ppm.

### 3-cyclopropylideneisobenzofuran-1(3H)-one (157)

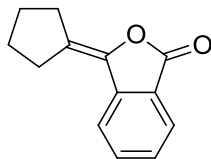


In a 25 mL round bottom flask under argon, phthalic anhydride (120mg, 0.811 mmol) and sulfone **151** (169mg, 0.676 mmol) were dissolved in 1 mL of freshly distilled tetrahydrofuran (THF) at -78°C. Then  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (0.167mL, 1.35 mmol) and a 1M solution of LiHMDS in THF (1.35mL, 1.35 mmol) were added drop-wise (1min of addition). Stirring was maintained during 45min, and then the reaction mixture was quenched by addition of a 1M solution of AcOH in THF (2mL) at -78°C. Then, 0.5 g of silica were added and the mixture was evaporated (the crude mixture was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  or ethyl acetate and the concentration step was repeated until disappearance of the more polar intermediate, TLC monitoring). The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ / $\text{Et}_2\text{O}$  7:1.5:1.5 to 5:2.5:2.5 as eluent) to afford the desired product **157** as a colorless oil (6.1mg, 0.035mmol) in 5% yield.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.01 (d,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H), 7.83 –7.73 (m, 2H), 7.60 –7.50 (m, 1H), 1.24 –1.15 (m, 1H), 0.86 –0.75 (m, 1H), 0.58 –0.48 (m, 1H), 0.39 –0.28 (m, 1H).

**HRMS** (ESI+): calcd. for  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{NaO}_2$  [ $\text{M} + \text{Na}$ ] $^+$  195.0417; found 195.0415

### 3-cyclopentylideneisobenzofuran-1(3H)-one (**158**)



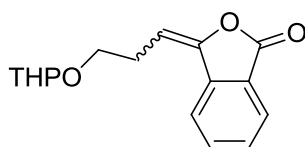
In a 25 mL round bottom flask under argon, phthalic anhydride (120mg, 0.811 mmol) and sulfone **143** (188mg, 0.676 mmol) were dissolved in 1 mL of freshly distilled tetrahydrofuran (THF) at  $-78^{\circ}\text{C}$ . Then  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (0.167mL, 1.35 mmol) and a 1M solution of LiHMDS in THF (1.35mL, 1.35 mmol) were added dropwise (1min of addition). Stirring was maintained during 45min, and then the reaction mixture was quenched by addition of a 1M solution of AcOH in THF (2mL) at  $-78^{\circ}\text{C}$ . Then, 0.5 g of silica were added and the mixture was evaporated (the crude mixture was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  or ethyl acetate and the concentration step was repeated until disappearance of the more polar intermediate, TLC monitoring). The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ / $\text{Et}_2\text{O}$  8:1:1 as eluent) to afford the desired product **158** as a colorless oil (99.1mg, 0.495mmol) in 73% yield. The analyses are in accordance with the literature.<sup>98a</sup>

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.91-7.86 (m, 1H), 7.71-7.58 (m, 2H), 7.49-7.43 (m, 1H), 2.77-2.67 (m, 4H), 1.96-1.84 (m, 2H), 1.83-1.72 (m, 2H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.6 ( $\text{C}^{\text{IV}}$ ), 139.2 ( $\text{C}^{\text{IV}}$ ), 138.9 ( $\text{C}^{\text{IV}}$ ), 134.3 (CH), 129.7 ( $\text{C}^{\text{IV}}$ ), 128.4 (CH), 125.6 (CH), 124.8 ( $\text{C}^{\text{IV}}$ ), 122.0 (CH), 31.5 ( $\text{CH}_2$ ), 29.9 ( $\text{CH}_2$ ), 27.3 ( $\text{CH}_2$ ), 26.1 ( $\text{CH}_2$ ) ppm.

**HRMS** (ESI+): calcd. for  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{NaO}_2$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  223.0730; found 223.0732

### 3-(3-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)propylidene)isobenzofuran-1(3H)-one (**159**)



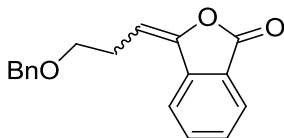
In a 25 mL round bottom flask under argon, phthalic anhydride (120mg, 0.811 mmol) and sulfone **144** (188mg, 0.676 mmol) were dissolved in 1 mL of freshly distilled tetrahydrofuran (THF) at  $-78^{\circ}\text{C}$ . Then  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (0.167mL, 1.35 mmol) and a 1M solution of LiHMDS in THF (1.35mL, 1.35 mmol) were added dropwise (1min of addition). Stirring was maintained during 45min, and then the reaction mixture was quenched by addition of a 1M solution of AcOH in THF (2mL) at  $-78^{\circ}\text{C}$ . Then, 0.5 g of silica were added and the mixture was evaporated (the crude mixture was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  or ethyl acetate and the concentration step was repeated until disappearance of the more polar intermediate, TLC monitoring). The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ / $\text{Et}_2\text{O}$  9:0.5:0.5 + 0.1%  $\text{Et}_3\text{N}$  as eluent) to afford the desired product **159** as a colorless oil (80.3mg, 0.293mmol, *E/Z* 90:10) in 62% yield.

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) *E* isomer:  $\delta$  7.95-7.86 (m, 2H), 7.75-7.64 (m, 1H), 7.60-7.51 (m, 1H), 5.90 (t,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 4.66-4.61 (m, 1H), 3.99-3.81 (m, 2H), 3.67-3.45 (m, 2H), 2.90-2.82 (m, 2H), 1.80-1.43 (m, 6H) ppm. *Z* isomer (characteristic peak):  $\delta$  5.74 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ ) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.0 ( $\text{C}^{\text{IV}}$ ), 146.9 ( $\text{C}^{\text{IV}}$ ), 138.3 ( $\text{C}^{\text{IV}}$ ), 134.4 (CH), 129.9 (CH), 126.3 ( $\text{C}^{\text{IV}}$ ), 125.6 (CH), 123.4 (CH), 110.2 (CH), 99.2 (CH), 66.5 ( $\text{CH}_2$ ), 62.5 ( $\text{CH}_2$ ), 30.7 ( $\text{CH}_2$ ), 27.0 ( $\text{CH}_2$ ), 25.5 ( $\text{CH}_2$ ), 19.5 ( $\text{CH}_2$ ) ppm.

**HRMS** (ESI+): calcd. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NaO}_4$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  297.1097; found 297.1093

### 3-(3-(benzyloxy)propylidene)isobenzofuran-1(3H)-one (160)



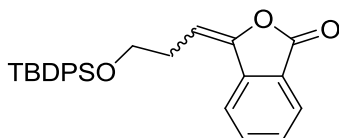
In a 25 mL round bottom flask under argon, phthalic anhydride (120mg, 0.811 mmol) and sulfone **145** (242mg, 0.676 mmol) were dissolved in 1 mL of freshly distilled tetrahydrofuran (THF) at  $-78^{\circ}\text{C}$ . Then  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (0.167mL, 1.35 mmol) and a 1M solution of LiHMDS in THF (1.35mL, 1.35 mmol) were added dropwise (1min of addition). Stirring was maintained during 45min, and then the reaction mixture was quenched by addition of a 1M solution of AcOH in THF (2mL) at  $-78^{\circ}\text{C}$ . Then, 0.5 g of silica were added and the mixture was evaporated (the crude mixture was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  or ethyl acetate and the concentration step was repeated until disappearance of the more polar intermediate, TLC monitoring). The residue was purified by 2 flash chromatographies (petroleum ether/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ / $\text{Et}_2\text{O}$  8:1:1 to 7:1.5:1.5 as eluent and petroleum ether/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ / $\text{Et}_2\text{O}$  7:1.5:1.5 as eluent) and preparative TLC (petroleum ether/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ / $\text{Et}_2\text{O}$  7:1.5:1.5 as eluent) to afford the desired product **160** as a colorless oil (53.6mg, 0.191mmol, *E/Z* 90:10) in 28% yield.

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  E isomer: 7.95-7.90 (m, 1H), 7.83 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.70 (dt,  $J=1.1\text{Hz}$ ,  $J'=7.5\text{Hz}$ , 1H), 7.58-7.51 (m, 1H), 7.37-7.28 (m, 5H), 5.89 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 4.56 (s, 2H), 3.68 (t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 2H), 2.92-2.83 (m, 2H) ppm. Z isomer (characteristic peak):  $\delta$  5.75 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ ) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.0 ( $\text{C}^{\text{IV}}$ ), 146.8 ( $\text{C}^{\text{IV}}$ ), 138.2 ( $\text{C}^{\text{IV}}$ ), 138.1 ( $\text{C}^{\text{IV}}$ ), 134.4 (CH), 129.9 (CH), 128.5 (CH), 127.8 (CH), 127.8 (CH), 126.2 ( $\text{C}^{\text{IV}}$ ), 125.6 (CH), 123.3 (CH), 110.0 (CH), 73.3 ( $\text{CH}_2$ ), 69.1 ( $\text{CH}_2$ ), 27.0 ( $\text{CH}_2$ ) ppm.

HRMS (ESI+): calcd. for  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{NaO}_3$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  303.0992 ; found 303.0996

### 3-(3-((tert-butyldiphenylsilyloxy)propylidene)isobenzofuran-1(3H)-one (161)



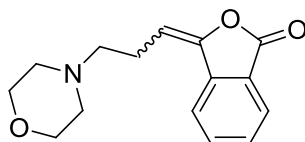
In a 25 mL round bottom flask under argon, phthalic anhydride (70mg, 0.474 mmol) and sulfone **146** (200mg, 0.395 mmol) were dissolved in 1 mL of freshly distilled tetrahydrofuran (THF) at  $-78^{\circ}\text{C}$ . Then  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (0.10mL, 0.789mmol) and a 1M solution of LiHMDS in THF (0.79mL, 0.789mmol) were added dropwise (1min of addition). Stirring was maintained during 45min, and then the reaction mixture was quenched by addition of a 1M solution of AcOH in THF (1.2mL) at  $-78^{\circ}\text{C}$ . Then, 0.4 g of silica were added and the mixture was evaporated (the crude mixture was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  or ethyl acetate and the concentration step was repeated until disappearance of the more polar intermediate, TLC monitoring). The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ / $\text{Et}_2\text{O}$  8:1:1 as eluent) to afford the desired product **146** as a colorless oil (119.8mg, 0.280mmol, *E/Z* 90:10) in 71% yield.

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) E isomer :  $\delta$  7.95-7.89 (m, 1H), 7.75-7.50 (m, 6H), 7.57-7.50 (m, 1H), 7.48-7.33 (m, 6H), 5.89 (t,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 3.88 (t,  $J=6.5\text{Hz}$ , 2H), 2.85-2.75 (m, 2H), 1.09-1.05 (m, 3H), 1.03 (s, 9H) ppm. Z isomer (characteristic peak):  $\delta$  5.72 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 7.6Hz) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.1 ( $\text{C}^{\text{IV}}$ ), 146.9 ( $\text{C}^{\text{IV}}$ ), 138.3 ( $\text{C}^{\text{IV}}$ ), 135.7 (CH), 134.9 (CH), 134.4 (CH), 133.6 ( $\text{C}^{\text{IV}}$ ), 129.9 (CH), 129.8 (CH), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 126.3 ( $\text{C}^{\text{IV}}$ ), 125.6 (CH), 123.3 (CH), 110.3 (CH), 62.9 ( $\text{CH}_2$ ), 29.6 ( $\text{CH}_2$ ), 26.9 ( $\text{CH}_3$ ), 19.3 ( $\text{C}^{\text{IV}}$ ) ppm.

HRMS (ESI+): calcd. for  $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{NaO}_3\text{Si}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  451.1700 ; found 451.1698.

### 3-(3-morpholinopropylidene)isobenzofuran-1(3H)-one (162)



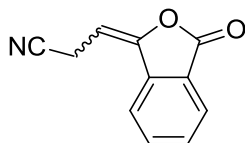
In a 25 mL round bottom flask under argon, phthalic anhydride (120mg, 0.811 mmol) and sulfone **147** (228mg, 0.676 mmol) were dissolved in 1 mL of freshly distilled tetrahydrofuran (THF) at  $-78^{\circ}\text{C}$ . Then  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (0.167mL, 1.35 mmol) and a 1M solution of LiHMDS in THF (1.35mL, 1.35 mmol) were added dropwise (1min of addition). Stirring was maintained during 45min, and then the reaction mixture was quenched by addition of a 1M solution of AcOH in THF (2mL) at  $-78^{\circ}\text{C}$ . Then, 0.5 g of silica were added and the mixture was evaporated (the crude mixture was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  or ethyl acetate and the concentration step was repeated until disappearance of the more polar intermediate, TLC monitoring). The residue was purified by flash chromatography (dichloromethane/ $\text{Et}_2\text{O}$  1:1 + 0.1%  $\text{Et}_3\text{N}$  as eluent) to afford the desired product **162** as a colorless oil (119.5mg, 0.461mmol, 95:5) in 68% yield.

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.84 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.77 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.66 (dt,  $J=7.4\text{Hz}$ ,  $J'=1.0\text{Hz}$ , 1H), 7.52-7.45 (m, 1H), 5.81 (t,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H), 3.68-3.63 (m, 4H), 2.74-2.64 (m, 2H), 2.56-2.49 (m, 2H), 2.49-2.42 (m, 4H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.7 ( $\text{C}^{\text{IV}}$ ), 146.1 ( $\text{C}^{\text{IV}}$ ), 137.9 ( $\text{C}^{\text{IV}}$ ), 134.4 (CH), 129.7 (CH), 126.0 ( $\text{C}^{\text{IV}}$ ), 125.5 (CH), 122.9 (CH), 111.2 (CH), 66.8 ( $\text{CH}_2$ ), 57.9 ( $\text{CH}_2$ ), 53.8 ( $\text{CH}_2$ ), 23.5 ( $\text{CH}_2$ ) ppm.

HRMS (ESI+): calcd. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}_3$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  260.1281; found 260.1282

### 3-(3-oxoisobenzofuran-1(3H)-ylidene)propanenitrile (163)



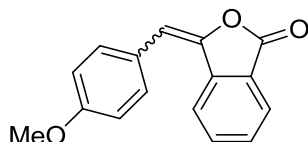
In a 25 mL round bottom flask under argon, phthalic anhydride (120mg, 0.811 mmol) and sulfone **148** (178mg, 0.676 mmol) were dissolved in 1 mL of freshly distilled tetrahydrofuran (THF) at  $-78^{\circ}\text{C}$ . Then  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (0.167mL, 1.35 mmol) and a 1M solution of LiHMDS in THF (1.35mL, 1.35 mmol) were added dropwise (1min of addition). Stirring was maintained during 45min, and then the reaction mixture was quenched by addition of a 1M solution of AcOH in THF (2mL) at  $-78^{\circ}\text{C}$ . Then, 0.5 g of silica were added and the mixture was evaporated (the crude mixture was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  or ethyl acetate and the concentration step was repeated until disappearance of the more polar intermediate, TLC monitoring). The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ / $\text{Et}_2\text{O}$  6:2:2 + 0.1%  $\text{Et}_3\text{N}$  to 5:2.5:2.5 + 0.1%  $\text{Et}_3\text{N}$  as eluent) to afford the desired product **163** as a colorless oil (4.7mg, 0.025mmol,  $E/Z$  90:10) in 4% yield.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) E Isomer:  $\delta$  8.06–7.98 (m, 1H), 7.87-7.74 (m, 2H), 7.73-7.64 (m, 1H), 5.82 (t,  $J=8.1$  Hz, 1H), 3.62 (d,  $J=8.1$  Hz, 2H), ppm. Z Isomer (characteristic peaks):  $\delta$  5.56 (t,  $J=7.3$  Hz, 1H), 3.56 (d,  $J=7.3$  Hz, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.4 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 147.5 ( $\text{C}^{\text{IV}}$ ), 136.6 ( $\text{C}^{\text{IV}}$ ), 135.1 (CH), 133.4 ( $\text{C}^{\text{IV}}$ ), 131.4 (CH), 126.4 (CH), 123.3 (CH), 122.9 ( $\text{C}^{\text{IV}}$ ), 99.3 (CH), 14.8 ( $\text{CH}_2$ ) ppm.

HRMS (ESI+): calcd. for  $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{NNaO}_2$  [ $\text{M} + \text{Na}$ ] $^+$  208.0369; found 208.0362

### 3-(4-methoxybenzylidene)isobenzofuran-1(3H)-one (164)



From Ptz-sulfone :

In a 25 mL round bottom flask under argon, phthalic anhydride (120mg, 0.811 mmol) and sulfone **149** (223mg, 0.676 mmol) were dissolved in 1 mL of freshly distilled tetrahydrofuran (THF) at  $-78^{\circ}\text{C}$ . Then  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (0.167mL, 1.35 mmol) and a 1M solution of LiHMDS in THF (1.35mL, 1.35 mmol) were added drop-wise (1min of addition). Stirring was maintained during 45min, and then the reaction mixture was quenched by addition of a 1M solution of AcOH in THF (2mL) at  $-78^{\circ}\text{C}$ . Then, 0.5 g of silica were added and the mixture was evaporated (the crude mixture was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  or ethyl acetate and the concentration step was repeated until disappearance of the more polar intermediate, TLC monitoring). The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ / $\text{Et}_2\text{O}$  8:1:1 as eluent) to afford the desired product **164** as a yellow solid (34.0mg, 0.135mmol, *E/Z* 80:20) in 20% yield.

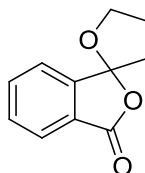
From Pyr-sulfone :

In a 25 mL round bottom flask under argon, phthalic anhydride (120mg, 0.811 mmol) and 2-(benzylsulfonyl)pyridine **165** (176mg, 0.676 mmol) were dissolved in 1 mL of freshly distilled tetrahydrofuran (THF) at  $-78^{\circ}\text{C}$ . Then  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (0.167mL, 1.35 mmol) and a 1M solution of LiHMDS in THF (1.35mL, 1.35 mmol) were added drop-wise (1min of addition). Stirring was maintained during 45min, and then the reaction mixture was quenched by addition of a 1M solution of AcOH in THF (2mL) at  $-78^{\circ}\text{C}$ . Water and ethyl acetate were added. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3x), the combined organic layers were washed with water (2x), brine, dried over  $\text{MgSO}_4$  and concentrated under vacuum. The residue was dissolved in THF (1mL) and toluene (3mL) in a sealed tube. The resulting solution was heated under microwaves radiations at  $140^{\circ}\text{C}$  for 2h. Solvents were evaporated and the residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ / $\text{Et}_2\text{O}$  8:1:1 as eluent) to afford the desired product **164** as a yellow solid (73mg, 0.289mmol, *E/Z* 30:70) in 43% yield. The analyses are in accordance with the literature.<sup>83c</sup>

**$^1\text{H NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) E isomer:  $\delta$  7.94–7.87 (m, 1H), 7.61–7.54 (m, 1H), 7.53–7.46 (m, 2H), 7.42–7.36 (m, 2H), 6.99–6.95 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 3.87 (s, 3H) ppm. Z isomer:  $\delta$  7.94–7.87 (m, 1H), 7.84–7.76 (m, 2H), 7.75–7.61 (m, 2H), 7.53–7.46 (m, 1H), 6.96–6.91 (m, 2H), 6.38 (s, 1H), 3.84 (s, 3H) ppm.

**$^{13}\text{C NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 75MHz) E isomer: 160.7 ( $\text{C}^{\text{IV}}$ ), 159.9 ( $\text{C}^{\text{IV}}$ ), 146.2 ( $\text{C}^{\text{IV}}$ ), 137.9 ( $\text{C}^{\text{IV}}$ ), 134.1 (CH), 130.7 (2xCH), 130.2 (CH), 126.2 ( $\text{C}^{\text{IV}}$ ), 125.5 (CH), 125.2 ( $\text{C}^{\text{IV}}$ ), 122.8 (CH), 114.4 (2xCH), 113.0 (CH), 55.5 ( $\text{CH}_3$ ) ppm. Z isomer: 167.4 ( $\text{C}^{\text{IV}}$ ), 159.9 ( $\text{C}^{\text{IV}}$ ), 143.1 ( $\text{C}^{\text{IV}}$ ), 140.9 ( $\text{C}^{\text{IV}}$ ), 134.5 (CH), 131.8 (2xCH), 129.4 (CH), 126.0 ( $\text{C}^{\text{IV}}$ ), 125.6 (CH), 123.2 ( $\text{C}^{\text{IV}}$ ), 119.6 (CH), 114.4 (2xCH), 107.1 (CH), 55.4 ( $\text{CH}_3$ ) ppm.

### 4,5-dihydro-3H,3'H-spiro[furan-2,1'-isobenzofuran]-3'-one (167)



Compound **159** (80.3mg, 0.293mmol) was dissolved in THF (3mL) and a catalytic amount of paratoluenesulfonic acid was added. The resulting mixture was heated to reflux and a few drops of water were added. The reaction mixture was heated at reflux for 96h. The solvent was evaporated under vacuum and the residue was purified by flash chromatography using petroleum ether/ethyl acetate 8:2 to 7:3 as eluent

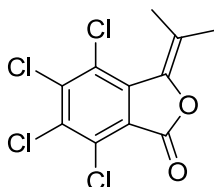
to furnish the desired product **167** as a colorless oil (43.0mg, 0.226mmol) in 77% yield. The analyses are in accordance with the literature.<sup>243</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.85 (dt, *J*=7.5, 0.8 Hz, 1H), 7.69 (td, *J*=7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.57 (td, *J*=7.5Hz, *J*=1.0 Hz, 1H), 7.51 (dt, *J*=7.5Hz, *J*=0.8 Hz, 1H), 4.39–4.20 (m, 2H), 2.49–2.21 (m, 4H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.2 (C<sup>IV</sup>), 146.6 (C<sup>IV</sup>), 134.5 (CH), 130.7 (CH), 127.8 (C<sup>IV</sup>), 125.4 (CH), 122.5 (CH), 114.2 (C<sup>IV</sup>), 70.9 (CH<sub>2</sub>), 37.5 (CH<sub>2</sub>), 24.4 (CH<sub>2</sub>) ppm.

MS (ESI+): [M + H]<sup>+</sup> 191.1

#### 4,5,6,7-tetrachloro-3-(propan-2-ylidene)isobenzofuran-1(3H)-one (**168**)



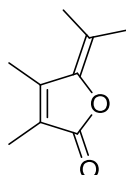
In a 25 mL round bottom flask under argon, tetrachlorophthalic anhydride (232mg, 0.811mmol) and sulfone **139** (170mg, 0.676mmol) were dissolved in 1mL of distilled tetrahydrofuran (THF) at -78°C. Then BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O (0.167mL, 1.35 mmol) and a 1M solution of LiHMDS in THF (1.35mL, 1.35 mmol) were added drop-wise (1min of addition). Stirring was maintained during 45min, and then the reaction mixture was quenched by addition of a 1M solution of AcOH in THF (2mL) at -78°C. Then, 0.5 g of silica were added and the mixture was evaporated (the crude mixture was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> or ethyl acetate and the concentration step was repeated until disappearance of the more polar intermediate, TLC monitoring). The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O 9:0.5:0.5 as eluent) to afford the desired product **168** as a colorless oil (110mg, 0.352mmol) in 52% yield.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.30 (s, 3H), 2.16 (s, 3H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.3 (C<sup>IV</sup>), 140.5 (C<sup>IV</sup>), 138.5 (C<sup>IV</sup>), 137.3 (C<sup>IV</sup>), 134.8 (C<sup>IV</sup>), 131.3 (C<sup>IV</sup>), 126.5 (C<sup>IV</sup>), 125.4 (C<sup>IV</sup>), 123.3 (C<sup>IV</sup>), 23.5 (CH<sub>3</sub>), 22.8 (CH<sub>3</sub>) ppm.

HRMS (ESI+): calcd. for C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>Cl<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 310.9195; found 310.9202

#### 3,4-dimethyl-5-(propan-2-ylidene)furan-2(5H)-one (**169**)

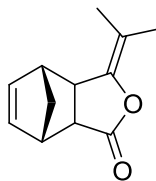


In a 25 mL round bottom flask under argon, 2,3-dimethylmaleic anhydride (102mg, 0.811 mmol) and sulfone **139** (170mg, 0.676 mmol) were dissolved in 1mL of distilled tetrahydrofuran (THF) at -78°C. Then BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O (0.167mL, 1.35 mmol) and a 1M solution of LiHMDS in THF (1.35mL, 1.35 mmol) were added drop-wise (1min of addition). Stirring was maintained during 45min, and then the reaction mixture was quenched by addition of a 1M solution of AcOH in THF (2mL) at -78°C. Then, 0.5 g of silica were added and the mixture was evaporated (the crude mixture was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> or ethyl acetate and the concentration step was repeated until disappearance of the more polar intermediate, TLC monitoring). The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O 8:1:1 to 6:2:2 as eluent) to afford the desired product **169** as a colorless oil (52.5mg, 0.345mmol) in 51% yield.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.18 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.84 (s, 3H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.6 (C<sup>IV</sup>), 146.5 (C<sup>IV</sup>), 145.4 (C<sup>IV</sup>), 124.8 (C<sup>IV</sup>), 120.6 (C<sup>IV</sup>), 20.7 (CH<sub>3</sub>), 18.7 (CH<sub>3</sub>), 14.2 (CH<sub>3</sub>), 8.5 (CH<sub>3</sub>) ppm.

### 3-(propan-2-ylidene)-3a,4,7,7a-tetrahydro-4,7-methanoisobenzofuran-1(3H)-one (170)



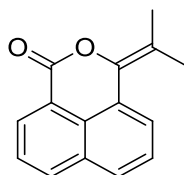
In a 25 mL round bottom flask under argon, 5-norbornene-2,3-dicarboxylic anhydride (133mg, 0.811 mmol) and sulfone **139** (170mg, 0.676 mmol) were dissolved in 1 mL of freshly distilled tetrahydrofuran (THF) at -78°C. Then BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O (0.167mL, 1.35 mmol) and a 1M solution of LiHMDS in THF (1.35mL, 1.35 mmol) were added drop-wise (1min of addition). Stirring was maintained during 45min, and then the reaction mixture was quenched by addition of a 1M solution of AcOH in THF (2mL) at -78°C. Then, 0.5 g of silica were added and the mixture was evaporated (the crude mixture was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> or ethyl acetate and the concentration step was repeated until disappearance of the more polar intermediate, TLC monitoring). The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O 9:0.5:0.5 as eluent) to afford the desired product **170** as a colorless oil (15.5mg, 0.082mmol) in 12% yield.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.22-6.17 (m, 1H), 6.13-6.08 (m, 1H), 3.54 –3.48 (m, 1H), 3.35-3.28 (m, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.61 –1.57 (m, 1H); 1.47-1.42 (m, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 175.5 (C=O), 144.5 (C<sup>IV</sup>), 135.8 (CH), 134.8 (CH), 107.3 (C<sup>IV</sup>), 51.3 (CH<sub>2</sub>), 47.6 (CH), 46.8 (CH), 45.8 (CH), 42.6 (CH), 17.8 (CH<sub>3</sub>), 17.1 (CH<sub>3</sub>) ppm.

HRMS (ESI+): calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub>[M + H]<sup>+</sup> 191.1067; found 191.1065.

### 3-(propan-2-ylidene)benzo[d]isochromen-1(3H)-one (171)



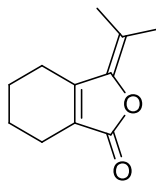
In a 25 mL round bottom flask under argon, 1,8-naphthalic anhydride (161mg, 0.811 mmol) and sulfone **139** (170mg, 0.676 mmol) were dissolved in 1 mL of distilled tetrahydrofuran (THF) at -78°C. Then BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O (0.167mL, 1.35 mmol) and a 1M solution of LiHMDS in THF (1.35mL, 1.35 mmol) were added drop-wise (1min of addition). Stirring was maintained during 45min, and then the reaction mixture was quenched by addition of a 1M solution of AcOH in THF (2mL) at -78°C. Then, 0.5 g of silica were added and the mixture was evaporated (the crude mixture was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> or ethyl acetate and the concentration step was repeated until disappearance of the more polar intermediate, TLC monitoring). The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O 8:1:1 as eluent) to afford the desired product **171** as a yellow solid (32.8mg, 0.146mmol) in 22% yield.

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.38 (dd, *J*=7.3Hz, *J'*=1.0Hz, 1H), 8.08 (dd, *J*=8.2Hz, *J'*=0.8Hz, 1H), 7.80 (d, *J*=8.2Hz, 1H), 7.71-7.53 (m, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.12 (s, 3H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 162.5 (C<sup>IV</sup>), 141.3 (C<sup>IV</sup>), 133.6 (CH), 132.2 (C<sup>IV</sup>), 129.5 (C<sup>IV</sup>), 129.2 (CH), 126.8 (CH), 126.5 (CH), 126.4 (CH), 125.7 (CH), 125.2 (C<sup>IV</sup>), 121.0 (C<sup>IV</sup>), 120.6 (C<sup>IV</sup>), 21.2 (CH<sub>3</sub>), 20.2 (CH<sub>3</sub>) ppm.

HRMS (ESI+): calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>NaO<sub>2</sub> [M + Na]<sup>+</sup> 247.0730 ; found 247.0733

### 3-(propan-2-ylidene)-4,5,6,7-tetrahydroisobenzofuran-1(3H)-one (172)



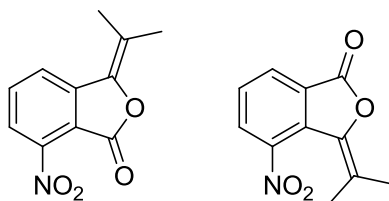
In a 25 mL round bottom flask under argon, 3,4,5,6-tetrahydrophthalicanhydride (123mg, 0.811mmol) and sulfone **139** (170mg, 0.676mmol) were dissolved in 1 mL of freshly distilled tetrahydrofuran (THF) at -78°C. Then BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O (0.167mL, 1.35mmol) and a 1M solution of LiHMDS in THF (1.35mL, 1.35mmol) were added drop-wise (1min of addition). Stirring was maintained during 45min, and then the reaction mixture was quenched by addition of a 1M solution of AcOH in THF (2mL) at -78°C. Then, 0.5 g of silica were added and the mixture was evaporated (the crude mixture was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> or ethyl acetate and the concentration step was repeated until disappearance of the more polar intermediate, TLC monitoring). The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O 8:1:1 to 7:1.5:1.5 as eluent) to afford the desired product **172** as a colorless oil (102.0mg, 0.572mmol) in 85% yield.

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.59-2.53 (m, 2H), 2.26-2.19 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.76-1.58 (m, 4H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169.7 (C<sup>V</sup>), 149.9 (C<sup>V</sup>), 144.7 (C<sup>V</sup>), 127.2 (C<sup>V</sup>), 120.3 (C<sup>V</sup>), 25.3 (CH<sub>2</sub>), 22.1 (CH<sub>2</sub>), 21.1 (CH<sub>2</sub>), 20.3 (CH<sub>2</sub>), 20.1 (CH<sub>3</sub>), 18.3 (CH<sub>3</sub>) ppm.

HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd. for C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>NaO<sub>2</sub> [M + Na]<sup>+</sup> 201.0886 ; found 201.0886

### 7-nitro-3-(propan-2-ylidene)isobenzofuran-1(3H)-one (173a) and 4-nitro-3-(propan-2-ylidene)isobenzofuran-1(3H)-one (173b)



In a 25 mL round bottom flask under argon, 4-nitrophthalic anhydride (96mg, 0.499mmol) and sulfone **139** (105mg, 0.416mmol) were dissolved in 1 mL of distilled tetrahydrofuran (THF) at -78°C. Then BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O (0.11mL, 0.832mmol) and a 1M solution of LiHMDS in THF (0.84mL, 0.832mmol) were added drop-wise (1min of addition). Stirring was maintained during 45min, and then the reaction mixture was quenched by addition of a 1M solution of AcOH in THF (1.2mL) at -78°C. Then, 0.5 g of silica were added and the mixture was evaporated (the crude mixture was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> or ethyl acetate and the concentration step was repeated until disappearance of the more polar intermediate, TLC monitoring). The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O 7:1.5:1.5 to 6:2:2 as eluent) to afford the desired products **173b** (16.9mg, 0.077mmol) and **173a** (31.3mg, 0.143mmol) as colorless oils in 53% combined yield.

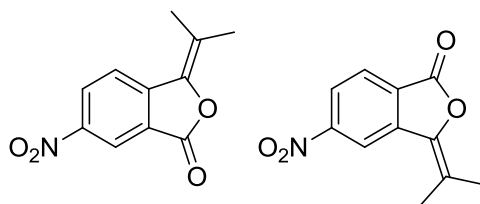
**173b** : <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.19-8.14 (m, 1H), 8.08-8.03 (m, 1H), 7.58-7.55 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.77 (s, 3H) ppm. HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd. for C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup> 220.0604; found 220.0605

**173a** : <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.08-8.02 (m, 1H), 7.84-7.81 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.16 (s, 3H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.2 (C<sup>V</sup>), 141.0 (C<sup>V</sup>), 139.9 (C<sup>V</sup>), 135.0 (CH), 134.5 (C<sup>V</sup>), 126.5 (CH), 123.5 (C<sup>V</sup>), 123.0 (CH), 117.2 (C<sup>V</sup>), 21.0 (CH<sub>3</sub>), 19.2 (CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd. for C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup> 220.0604; found 220.0605



**6-nitro-3-(propan-2-ylidene)isobenzofuran-1(3H)-one (174a) and 5-nitro-3-(propan-2-ylidene)isobenzofuran-1(3H)-one (174b)**



In a 25 mL round bottom flask under argon, 5-nitrophthalic anhydride (115mg, 0.595mmol) and sulfone **139** (100mg, 0.396mmol) were dissolved in 1 mL of distilled tetrahydrofuran (THF) at  $-78^{\circ}\text{C}$ . Then  $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$  (0.098mL, 0.793mmol) and a 1 M solution of LiHMDS in THF (0.80mL, 0.793mmol) were added drop-wise (1min of addition). Stirring was maintained during 45min, and then the reaction mixture was quenched by addition of a 1M solution of AcOH in THF (1.2mL) at  $-78^{\circ}\text{C}$ . Then, 0.5 g of silica were added and the mixture was evaporated (the crude mixture was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  or ethyl acetate and the concentration step was repeated until disappearance of the more polar intermediate, TLC monitoring). The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ / $\text{Et}_2\text{O}$  7:1.5:1.5 as eluent) to afford the desired products **174b** (10.4mg, 0.047mmol) and **174a** (14.6mg, 0.067mmol) as colorless oils in 29% combined yield.

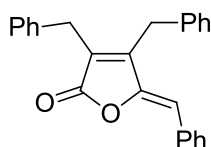
**174b** :  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  8.64 (d,  $J=1.6\text{Hz}$ , 1H), 8.33 (dd,  $J=1.6\text{Hz}$ ,  $J'=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.09 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 2.29 (s, 3H), 2.18 (s, 3H) ppm.

**HRMS** (ESI+): calcd. for  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{NO}_4$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  220.0604 ; found 220.0605

**174a** :  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  8.76 (d,  $J=1.9\text{Hz}$ , 1H), 8.54 (dd,  $J=1.9\text{Hz}$ ,  $J'=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.96 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 2.28 (s, 3H), 2.19 (s, 3H) ppm.

**HRMS** (ESI+): calcd. for  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{NO}_4$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  220.0604 ; found 220.0605

**Maculalactone B (176)**

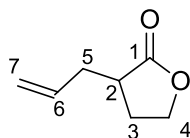


In a 25 mL round bottom flask under argon, dibenzylmaleic anhydride (120mg, 0.431 mmol) and 2-(benzylsulfonyl)pyridine **180** (100mg, 0.429mmol) were dissolved in 1 mL of freshly distilled tetrahydrofuran (THF) at  $-78^{\circ}\text{C}$ . Then  $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$  (0.16mL, 1.29mmol) and a 1M solution of LiHMDS in THF (0.86mL, 0.86mmol) were added drop-wise (1min of addition). Stirring was maintained during 45min, and then the reaction mixture was quenched by addition of a 1M solution of AcOH in THF (1.2mL) at  $-78^{\circ}\text{C}$ . Water and ethyl acetate were added. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3x), the combined organic layers were washed with water (2x), brine, dried over  $\text{MgSO}_4$  and concentrated under vacuum. The residue was dissolved in THF (1mL) and toluene (3mL) in a sealed tube. The resulting solution was heated under microwaves radiations at  $140^{\circ}\text{C}$  for 2h. Solvents were evaporated and the residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ / $\text{Et}_2\text{O}$  8:1:1 as eluent) to afford the desired product **176** as a yellow solid in 63% yield (95mg, 0.270mmol). The analyses are in accordance with the literature.<sup>112</sup>

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  7.65 –7.60 (m, 2H), 7.30 –7.00 (m, 13H), 5.89 (s, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.66 (s, 2H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.4, 150.9, 148.3, 137.6, 136.7, 133.1, 130.6, 129.0, 128.9, 128.8, 128.8, 128.7, 128.3, 127.9, 127.1, 126.8, 110.6, 30.7, 29.9 ppm.

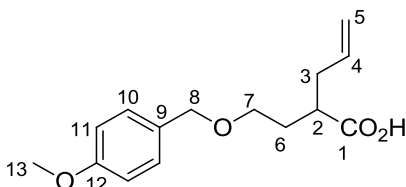
### 3-allyldihydrofuran-2(3H)-one (374)



$\gamma$ -butyrolactone (3.46mL, 45.0mmol) was dissolved in dry THF (75mL) and cooled to  $-78^{\circ}\text{C}$ . Lithium hexamethyldisilazide (50.0mL, 1M solution in THF, 50.0mmol) was added dropwise at  $-78^{\circ}\text{C}$ . The resulting mixture was stirred at  $-78^{\circ}\text{C}$  for 30min. Dimethylimidazolidine (5.8mL, 54.0mmol) and allyl bromide (4.3mL, 49.5mmol) were added dropwise at  $-78^{\circ}\text{C}$ . The resulting mixture was stirred for 1h at  $-78^{\circ}\text{C}$ . The reaction mixture was quenched with aq. sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  at  $-78^{\circ}\text{C}$ , water and EtOAc were added and the mixture was allowed to warm to r.t. The aqueous layer was acidified by dropwise addition of concentrated HCl (6mL) and extracted with EtOAc (3x70mL). The combined organic layers were washed with water (4x50mL), brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated under vacuum to afford the desired product **374** as a crude yellow oil in quantitative yield (6g). The analyses are in accordance with the literature.<sup>149</sup>

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  5.88-5.68 (m, 1H); 5.21-5.06 (m, 2H); 4.39-4.29 (m, 1H); 4.26-4.15 (m, 1H); 2.71-2.55 (m, 1H); 2.54-2.09 (m, 3H); 2.08-1.91 (m, 1H) ppm.

### 2-(2-((4-methoxybenzyl)oxy)ethyl)pent-4-enoic acid (375)

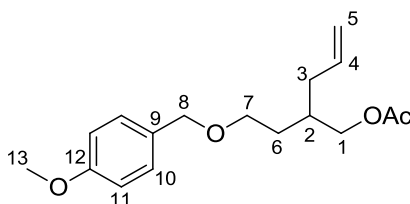


The allyl lactone **374** (6g, crude) was dissolved in dry toluene (90mL). 4-Methoxybenzyl chloride (15.2mL, 112.5mmol) and crushed potassium hydroxide (11.4g, 202.5mmol) were added. The resulting mixture was stirred at reflux for 64h. The mixture was allowed to cool down to r.t. and cooled to  $0^{\circ}\text{C}$ . 1M aq. Hydrochloric acid (10mL) and concentrated hydrochloric acid (15mL) were added dropwise. Water and EtOAc were added. The aqueous layer was extracted with EtOAc (4x). The combined organic layers were washed with water, brine, dried over sodium sulfate and concentrated under vacuum to afford the desired acid **375** as a crude oil. The product was used without purification.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  7.28-7.22 (m, 2H,  $\text{H}_{10}$ ); 6.90-6.84 (m, 2H,  $\text{H}_{11}$ ); 5.86-5.67 (m, 1H,  $\text{H}_4$ ); 5.14-4.99 (m, 2H,  $\text{H}_5$ ); 4.47-4.40 (m, 2H,  $\text{H}_8$ ); 3.78 (s, 3H,  $\text{H}_{13}$ ); 3.56-3.46 (m, 2H,  $\text{H}_7$ ); 2.72-2.58 (m, 1H,  $\text{H}_2$ ); 2.50-2.21 (m, 2H,  $\text{H}_3$ ); 2.09-1.73 (m, 2H,  $\text{H}_6$ ) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75MHz):  $\delta$  180.9 ( $\text{C}_1$ ); 159.3 ( $\text{C}_{12}$ ); 135.1 ( $\text{C}_4$ ); 130.4 ( $\text{C}_9$ ); 129.4 ( $\text{C}_{10}$ ); 117.4 ( $\text{C}_5$ ); 113.9 ( $\text{C}_{11}$ ); 72.8 ( $\text{C}_8$ ); 67.7 ( $\text{C}_7$ ); 55.4 ( $\text{C}_{13}$ ); 42.2 ( $\text{C}_2$ ); 36.3 ( $\text{C}_3$ ); 31.3 ( $\text{C}_6$ ) ppm.

### 2-(2-((4-methoxybenzyl)oxy)ethyl)pent-4-en-1-yl acetate (376)

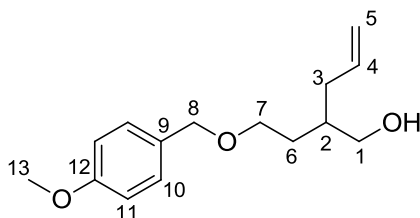


The crude acid **375** was dissolved in dry THF (150mL) and cooled to  $0^{\circ}\text{C}$ . Lithium aluminium hydride (45mL, 4M solution in  $\text{Et}_2\text{O}$ , 180.0mmol) was added dropwise. The mixture was allowed to warm to r.t. and heated at reflux for 24h. The reaction mixture was cooled to  $0^{\circ}\text{C}$  and carefully quenched with a dropwise addition

of water (3mL), 1M aq. Hydrochloric acid (15mL) and concentrated hydrochloric acid (10mL). Water and Et<sub>2</sub>O were added. The aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (4x). The combined organic layers were washed with aq. sat. sodium hydrogenocarbonate, brine, dried over sodium sulfate and concentrated under vacuum to afford the crude material as a yellow oil. The crude was purified by flash chromatography over silica gel using 8:2 to 7:3 cyclohexane/EtOAc as eluent to furnish an inseparable mix of the desired alcohol and p-methoxybenzyl alcohol. The mix of the desired alcohol and p-methoxybenzyl alcohol was dissolved in pyridine (15mL) and acetic anhydride (15mL) and stirred at r.t. for 16h. The mixture was concentrated under vacuum and co-evaporated with toluene. The crude mixture was purified by flash chromatography over silica gel using 6:4 to 4:6 toluene/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> to furnish the desired acetate **376** as a colorless oil in 37% yield over 4 steps (4.93g, 16.86mmol).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): δ 7.26-7.22 (m, 2H, H<sub>10</sub>); 6.91-6.84 (m, 2H, H<sub>11</sub>); 5.83-5.66 (m, 1H, H<sub>4</sub>); 5.11-4.99 (m, 2H, H<sub>5</sub>); 4.42 (s, 2H, H<sub>8</sub>); 3.99 (d, *J*=5.7Hz, 2H, H<sub>1</sub>); 3.80 (s, 3H, H<sub>13</sub>); 3.49 (t, *J*=6.6Hz, 2H, H<sub>7</sub>); 2.14-2.07 (m, 2H, H<sub>3</sub>); 2.04 (s, 3H, H<sub>OAc</sub>); 2.00-1.87 (m, 1H, H<sub>2</sub>); 1.64 (dt, *J*=*J'*=*J''*=6.6Hz, 2H, H<sub>6</sub>) ppm.

### 2-(2-((4-methoxybenzyl)oxy)ethyl)pent-4-en-1-ol (505)

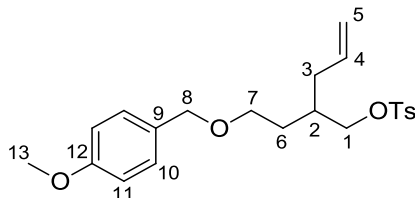


Acetate **376** (1.30g, 4.45mmol) was dissolved in methanol (10mL) and potassium carbonate (large excess) was added. The resulting mixture was stirred at r.t. for 4h. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (80mL) was added and the mixture was filtered through silica gel and further eluted with 85:15 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH to furnish the desired primary alcohol **505** as a slightly yellow oil in quantitative yield (1.11g, 4.45mmol). The alcohol was used without further purification. The analyses are in accordance with the literature.<sup>244</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): δ 7.28-7.22 (m, 2H, H<sub>10</sub>); 6.91-6.85 (m, 2H, H<sub>11</sub>); 5.86-5.69 (m, 1H, H<sub>4</sub>); 5.08-4.97 (m, 2H, H<sub>5</sub>); 4.45 (s, 2H, H<sub>8</sub>); 3.80 (s, 3H, H<sub>13</sub>); 3.62-3.43 (m, 4H, H<sub>1</sub> and H<sub>7</sub>); 2.91 (br s, 1H, OH); 2.17-1.97 (m, 2H, H<sub>3</sub>); 1.79-1.72 (m, 1H, H<sub>2</sub>); 1.72-1.55 (m, 2H, H<sub>6</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz): δ 159.4 (C<sub>12</sub>); 136.9 (C<sub>4</sub>); 130.0 (C<sub>9</sub>); 129.5 (C<sub>10</sub>); 116.5 (C<sub>5</sub>); 114.0 (C<sub>11</sub>); 73.0 (C<sub>8</sub>); 68.5 and 65.8 (C<sub>7</sub> and C<sub>1</sub>); 55.4 (C<sub>13</sub>); 39.3 (C<sub>2</sub>); 36.4 (C<sub>3</sub>); 32.0 (C<sub>6</sub>) ppm.

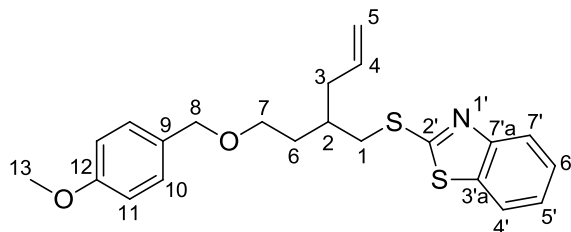
### 2-(2-((4-methoxybenzyl)oxy)ethyl)pent-4-en-1-yl 4-methylbenzenesulfonate (506)



Alcohol **505** (2.97g, 11.9mmol) was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100mL) at r.t. under argon atmosphere. Triethylamine (9.9mL, 71.2mmol) and 4-toluenesulfonyl chloride (6.8g, 35.6mmol) were added. The mixture was stirred at r.t. for 72h. Water and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> were added. The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x). The combined organic layers were dried over sodium sulfate and concentrated under vacuum to afford the crude as a yellow liquid. The crude was purified by flash chromatography using 8:2 cyclohexane/EtOAc as eluent to furnish the desired tosylate **506** as a slightly yellow oil in 75% yield (3.63g, 8.97mmol).

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): δ 7.91-7.83 (m, 2H, H<sub>Ar Tosyl</sub>); 7.31-7.26 (m, 2H, H<sub>Ar Tosyl</sub>); 7.19-7.13 (m, 2H, H<sub>10</sub>); 6.86-6.79 (m, 2H, H<sub>11</sub>); 5.66-5.49 (m, 1H, H<sub>4</sub>); 4.99-4.84 (m, 2H, H<sub>5</sub>); 4.31 (s, 2H, H<sub>8</sub>); 3.94 (dd, *J*=4.8Hz, *J'*=9.6Hz, 1H, H<sub>1a</sub>); 3.88 (dd, *J*=5.7Hz, *J'*=9.6Hz, 1H, H<sub>1b</sub>); 3.76 (s, 3H, H<sub>13</sub>); 3.37 (t, *J*=6.3Hz, 2H, H<sub>7</sub>); 2.40 (s, 3H, CH<sub>3 Tosyl</sub>); 2.08-1.99 (m, 2H, H<sub>3</sub>); 1.95-1.83 (m, 1H, H<sub>2</sub>); 1.60-1.50 (m, 2H, H<sub>6</sub>) ppm.

### 2-((2-(2-((4-methoxybenzyl)oxy)ethyl)pent-4-en-1-yl)thio)benzo[d]thiazole (**377**)



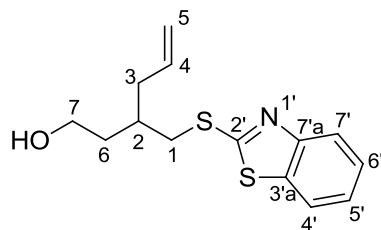
2-Mercaptobenzothiazole (2.48g, 14.80mmol) was dissolved in dry DMF (30mL) under argon atmosphere and cooled to 0°C. Sodium hydride (520g, 12.90mmol, 60w% suspension in oil) was added by portion at 0°C. The resulting mixture was stirred for 30 min. A solution of the tosylate **506** (3.63g, 8.97mmol, co-evaporated twice with toluene) in DMF (10mL) was added at r.t. The resulting mixture was heated at 50°C for 16h. The mixture was allowed to cool down to r.t. and quenched with water at 0°C and EtOAc was added. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3x). The combined organic layers were washed with water (3x), brine, dried over sodium sulfate and dried under vacuum to afford the crude material as a yellow oil. The crude material was purified by flash chromatography using 9:1 cyclohexane/EtOAc as eluent to furnish the desired product **377** as a yellow oil in 90% yield (3.21g, 8.04mmol).

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): δ 7.88-7.82 (m, 1H, H<sub>4</sub>); 7.77-7.71 (m, 1H, H<sub>7</sub>); 7.45-7.38 (m, 1H, H<sub>5</sub>); 7.32-7.26 (m, 1H, H<sub>6</sub>); 7.26-7.22 (m, 2H, H<sub>10</sub>); 6.88-6.82 (m, 2H, H<sub>11</sub>); 5.89-5.73 (m, 1H, H<sub>4</sub>); 5.15-5.05 (m, 2H, H<sub>5</sub>); 4.45 (s, 2H, H<sub>8</sub>); 3.78 (s, 3H, H<sub>13</sub>); 3.58 (t, 2H, *J*=12.9 ; 12.9Hz, H<sub>7</sub>), 3.50-3.35 (m, 2H, H<sub>1</sub>); 2.29-2.22 (m, 2H, H<sub>3</sub>); 2.21-2.10 (m, 1H, H<sub>2</sub>); 1.83-1.73 (m, 2H, H<sub>6</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz): δ 167.5 (C<sub>2'</sub>); 159.2 (C<sub>12</sub>); 153.4 (C<sub>7'a</sub>); 135.7 (C<sub>4</sub>); 135.3 (C<sub>3'a</sub>); 130.6 (C<sub>9</sub>); 129.3 (C<sub>10</sub>); 126.1 (C<sub>5'</sub>); 124.2 (C<sub>6'</sub>); 121.5 (C<sub>4'</sub>); 121.0 (C<sub>7</sub>); 117.5 (C<sub>5</sub>); 113.8 (C<sub>11</sub>); 72.7 (C<sub>8</sub>); 67.8 (C<sub>7</sub>); 55.3 (C<sub>11</sub>); 37.7 (C<sub>3</sub>); 37.6 (C<sub>1</sub>); 35.2 (C<sub>2</sub>); 32.9 (C<sub>6</sub>) ppm.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): calcd. for C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>NNaO<sub>2</sub>S<sub>2</sub> [M+Na<sup>+</sup>] 422.1219; found 422.1208.

### 3-((benzo[d]thiazol-2-ylthio)methyl)hex-5-en-1-ol (**507**)



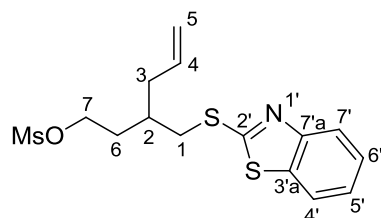
The compound **377** (3.02g, 7.56mmol) was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (45mL). Water (5mL) and 2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (2.06g, 9.08mmol) were added and the mixture was stirred at r.t. for 16h. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and water were added. The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4x). The combined organic layers were washed with water, dried over magnesium sulfate and concentrated under vacuum to afford the crude as a dark oil. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel using 8:2 to 7:3 cyclohexane/EtOAc as eluent to furnish the desired product **507** as a yellow oil (1.78g, 6.37mmol) in 84% yield.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): δ 7.89-7.84 (m, 1H, H<sub>4'</sub>); 7.76-7.70 (m, 1H, H<sub>7'</sub>); 7.45-7.37 (m, 1H, H<sub>5'</sub>); 7.33-7.26 (m, 1H, H<sub>6'</sub>); 5.88-5.70 (m, 1H, H<sub>4</sub>); 5.14-5.03 (m, 2H, H<sub>5</sub>); 4.01-3.69 (m, 4H, H<sub>1</sub> and H<sub>7</sub>); 2.93 (dd, 1H, OH); 2.45-2.10 (m, 3H, H<sub>3</sub> and H<sub>2</sub>); 1.89-1.74 (m, 1H, H<sub>6a</sub>); 1.60-1.47 (m, 1H, H<sub>6b</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz): δ 168.4 (C<sub>2'</sub>); 152.8 (C<sub>7'a</sub>); 135.8 (C<sub>4</sub>); 134.9 (C<sub>3'a</sub>); 126.3 (C<sub>5'</sub>); 124.5 (C<sub>6'</sub>); 121.2 (C<sub>4'</sub>); 121.1 (C<sub>7'</sub>); 117.6 (C<sub>5</sub>); 60.8 (C<sub>7</sub>); 38.7 (C<sub>3</sub>); 36.5 (C<sub>1</sub>); 35.8 (C<sub>2</sub>); 35.4 (C<sub>6</sub>) ppm.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): calcd. for C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>NOS<sub>2</sub> [M+H<sup>+</sup>] 280.0824; found 280.0817.

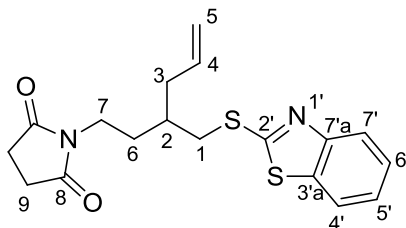
### 3-((benzo[d]thiazol-2-ylthio)methyl)hex-5-en-1-yl methanesulfonate (**508**)



Alcohol **507** (1.76g, 6.30mmol) was dissolved in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20mL). Triethylamine (2.8mL, 20.4mmol) and methanesulfonyl chloride (0.79mL, 10.2mmol) were added dropwise at 0°C and the mixture was stirred at r.t. for 16h. Water and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> were added. The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x). The combined organic layers were dried over magnesium sulfate and concentrated under vacuum to afford the crude mesylate **508** as a brown liquid in quantitative yield (3.1g). The mesylate was used without purification.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): δ 7.78-7.72 (m, 1H, H<sub>4'</sub>); 7.69-7.63 (m, 1H, H<sub>7'</sub>); 7.35-7.27 (m, 1H, H<sub>5'</sub>); 7.23-7.16 (m, 1H, H<sub>6'</sub>); 5.78-5.59 (m, 1H, H<sub>4</sub>); 5.07-4.97 (m, 2H, H<sub>5</sub>); 4.33-4.22 (m, 2H, H<sub>7</sub>); 3.33 (d, *J*=6.0Hz, 2H, H<sub>1</sub>); 2.91 (s, 3H, H<sub>OMs</sub>); 2.21-2.13 (m, 2H, H<sub>3</sub>); 2.12-2.00 (m, 1H, H<sub>2</sub>); 1.87-1.74 (m, 2H, H<sub>6</sub>) ppm.

### 1-(3-((benzo[d]thiazol-2-ylthio)methyl)hex-5-en-1-yl)pyrrolidine-2,5-dione (**378**)



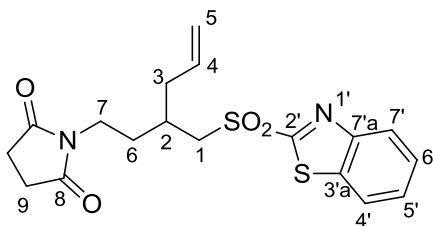
The crude mesylate **508** (3.1g) was dissolved in dry DMF (15mL). Succinimide (937mg, 9.45mmol) and potassium carbonate (3.90g, 28.35mmol, dried under vacuum) were added at r.t. and the mixture was heated at 80°C for 2.5h. The mixture was allowed to cool to r.t. and aq. sat. ammonium chloride was added dropwise and ethyl acetate was added. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3x). The combined organic layers were washed with water (4x), dried over magnesium sulfate and concentrated under vacuum to afford the crude as a brown oil (2.02g). The crude product was purified by flash chromatography over silica gel using 7:3 cyclohexane/EtOAc as eluent to furnish the desired product **378** as a yellow oil (1.80g, 4.99mmol) in 79% yield.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): δ 7.87-7.81 (m, 1H, H<sub>4'</sub>); 7.76-7.71 (m, 1H, H<sub>7'</sub>); 7.43-7.36 (m, 1H, H<sub>5'</sub>); 7.32-7.25 (m, 1H, H<sub>6'</sub>); 5.88-5.70 (m, 1H, H<sub>4</sub>); 5.17-5.06 (m, 2H, H<sub>5</sub>); 3.71-3.54 (m, 2H, H<sub>7</sub>); 3.48-3.31 (m, 2H, H<sub>1</sub>); 2.64 (s, 4H, H<sub>9</sub>); 2.28 (dd, *J*=13.2; 13.2Hz, 2H, H<sub>3</sub>); 2.03-1.88 (m, 1H, H<sub>2</sub>); 1.85-1.72 (m, 1H, H<sub>6a</sub>); 1.72-1.59 (m, 1H, H<sub>6b</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz): δ 177.2 (C<sub>8</sub>); 166.9 (C<sub>2'</sub>); 153.3 (C<sub>7'a</sub>); 135.3 (C<sub>3'a</sub>); 135.1 (C<sub>4</sub>); 126.1 (C<sub>5'</sub>); 124.3 (C<sub>6'</sub>); 121.6 (C<sub>4'</sub>); 121.1 (C<sub>7'</sub>); 118.0 (C<sub>5</sub>); 37.3 (C<sub>3</sub>); 37.2 (C<sub>1</sub>); 36.8 (C<sub>7</sub>); 35.7 (C<sub>2</sub>); 30.9 (C<sub>6</sub>); 28.3 (C<sub>9</sub>) ppm.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): calcd. for C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> [M+H<sup>+</sup>] 361.1039; found 361.1028.

### 1-(3-((benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)methyl)hex-5-en-1-yl)pyrrolidine-2,5-dione (379)



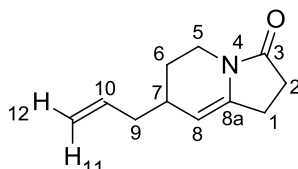
The sulfide **378** (1.76g, 4.88mmol) was dissolved in ethanol (15mL) and cooled to 0°C. Ammonium molybdate tetrahydrate (302mg, 0.244mmol) was added and hydrogen peroxide (10mL, 35w% in water, large excess) were added dropwise. The mixture was allowed to warm to r.t. and stirred at r.t. for 16h. Water and ethyl acetate were added. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3x). The combined organic layers were washed with aq. sat. sodium thiosulfate (5x10mL, exothermic reaction), water, brine, dried over magnesium sulfate and concentrated to afford the crude as a slightly yellow oil (1.81g). The crude product was purified by flash chromatography over silica gel using 1:1 cyclohexane/EtOAc as eluent to furnish the desired product **379** as a colorless oil in 83% yield (1.59g, 4.05mmol).

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): δ 8.24-8.19 (m, 1H, H<sub>4'</sub>); 8.04-7.99 (m, 1H, H<sub>7'</sub>); 7.68-7.55 (m, 2H, H<sub>6'</sub> and H<sub>5'</sub>); 5.76-5.59 (m, 1H, H<sub>4</sub>); 5.15-5.04 (m, 2H, H<sub>5</sub>); 3.67-3.36 (m, 4H, H<sub>1</sub>); 2.70 (s, 4H, H<sub>9</sub>); 2.45-2.20 (m, 3H, H<sub>3</sub> and H<sub>2</sub>); 1.97-1.80 (m, 1H, H<sub>6a</sub>); 1.80-1.67 (m, 1H, H<sub>6b</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz): δ 177.4 (C<sub>8</sub>); 166.3 (C<sub>2'</sub>); 152.7 (C<sub>7'a</sub>); 136.8 (C<sub>3'a</sub>); 133.9 (C<sub>4</sub>); 128.2 (C<sub>5'</sub>); 127.8 (C<sub>6'</sub>); 125.6 (C<sub>4'</sub>); 122.5 (C<sub>7'</sub>); 119.2 (C<sub>5</sub>); 57.4 (C<sub>1</sub>); 37.4 (C<sub>3</sub>); 36.1 (C<sub>7</sub>); 31.2 (C<sub>6</sub>); 30.7 (C<sub>2</sub>); 28.3 (C<sub>9</sub>) ppm.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): calcd. for C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>4</sub>S<sub>2</sub> [M+Na<sup>+</sup>] 415.0757; found 415.0736.

### 7-allyl-1,2,6,7-tetrahydroindolizin-3(5H)-one (380)



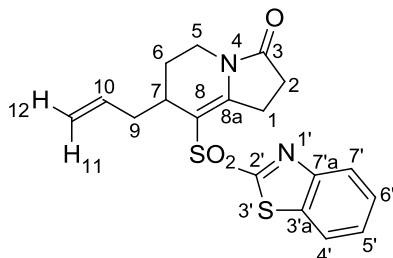
The sulfone **379** (100mg, 0.264mmol) was co-evaporated with toluene twice, dissolved in dry THF (10 mL) at r.t. and cooled to -78°C. Boron trifluoride etherate (65μL, 0.528mmol) was added dropwise. Lithium hexamethyldisilazide (1M soln. in THF, 0.93mL, 0.93mmol) was added dropwise. The resulting mixture was stirred for 1 min and quenched with dropwise addition of aq. sat. ammonium chloride at -78°C. The mixture was allowed to warm to r.t. Ethyl acetate and water were added. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3x). The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate and concentrated under vacuum to afford the crude. The crude product was dissolved in THF (10mL) and 1,8-Diazabicyclo(5.4.0)undec-7-ene (0.1mL) was added dropwise at r.t. The resulting mixture was stirred for 2h at r.t. The mixture was concentrated under vacuum and co-evaporated with toluene. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel using 6:4 cyclohexane/EtOAc as eluent to furnish the desired product **380** as a yellow oil in 54% yield (25mg, 0.143mmol).

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 5.84-5.72 (m, 1H, H<sub>10</sub>); 5.09-5.05 (m, 1H, H<sub>11</sub> or H<sub>12</sub>); 5.04-5.01 (m, 1H, H<sub>11</sub> or H<sub>12</sub>); 4.66-4.63 (m, 1H, H<sub>8</sub>); 3.74 (ddd, *J*=*J'*=5.2Hz, *J''*=13.2Hz, 1H, H<sub>5a</sub>); 3.30 (ddd, *J*=3.6Hz, *J'*=9.6Hz, *J''*=13.6Hz, 1H, H<sub>5b</sub>); 2.66-2.59 (m, 2H, H<sub>2</sub>); 2.50-2.43 (m, 2H, H<sub>1</sub>); 2.35-2.26 (m, 1H, H<sub>7</sub>); 2.12-2.05 (m, 2H, H<sub>9</sub>); 1.91-1.83 (m, 1H, H<sub>6a</sub>); 1.48-1.38 (m, 1H, H<sub>6b</sub>) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100MHz):  $\delta$  174.6 ( $\text{C}_3$ ); 138.2 ( $\text{C}_{8a}$ ); 136.5 ( $\text{C}_{10}$ ); 116.7 ( $\text{C}_{11}$ ); 102.1 ( $\text{C}_8$ ); 40.4 ( $\text{C}_9$ ); 37.8 ( $\text{C}_5$ ); 32.2 ( $\text{C}_7$ ); 29.4 ( $\text{C}_1$ ); 26.6 ( $\text{C}_6$ ); 22.6 ( $\text{C}_2$ ) ppm.

HRMS (ESI $^+$ ): calcd. for  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NNaO}$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ] 200.1046; found 200.1039.

### 7-allyl-8-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)-1,2,6,7-tetrahydroindolizin-3(5H)-one (**382**)



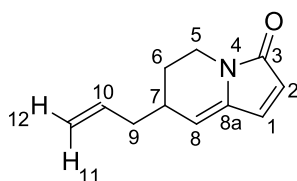
The sulfone **379** (134mg, 0.354mmol) was co-evaporated with toluene twice, dissolved in dry THF (12 mL) at r.t. and cooled to  $-78^\circ\text{C}$ . Boron trifluoride etherate (87 $\mu\text{L}$ , 0.708mmol) was added dropwise. Lithium hexamethyldisilazide (1M soln. in THF, 1.24mL, 1.24mmol) was added dropwise. The mixture was stirred at  $-78^\circ\text{C}$  for 1 min. Acetyl chloride (88 $\mu\text{L}$ , 1.24mmol) was added dropwise at  $-78^\circ\text{C}$  and the mixture was allowed to warm to r.t. The resulting mixture was stirred at r.t. for 24h. ethyl acetate and water were added. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3x). The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate and concentrated under vacuum to afford the crude. The crude was purified by flash chromatography over silica gel using 7:3 cyclohexane/EtOAc as eluent to furnish the desired product **382** as a yellow oil in 62% yield (82mg, 0.219mmol).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500MHz):  $\delta$  8.19-8.16 (m, 1H,  $\text{H}_{4'}$ ); 8.01-7.98 (m, 1H,  $\text{H}_{7'}$ ); 7.64-7.60 (m, 1H,  $\text{H}_{5'}$ ); 7.59-7.55 (m, 1H,  $\text{H}_{6'}$ ); 5.83-5.73 (m, 1H,  $\text{H}_{10}$ ); 5.10-5.07 (m, 1H,  $\text{H}_{11}$  or  $\text{H}_{12}$ ); 5.07-5.00 (m, 1H,  $\text{H}_{11}$  or  $\text{H}_{12}$ ); 4.00-3.95 (m, 1H,  $\text{H}_{5a}$ ); 3.60-3.45 (m, 2H,  $\text{H}_2$ ); 3.20-3.11 (m, 1H,  $\text{H}_{5b}$ ); 3.08-3.02 (m, 1H,  $\text{H}_7$ ); 2.83-2.76 (m, 1H,  $\text{H}_{9a}$ ); 2.70-2.55 (m, 2H,  $\text{H}_1$ ); 2.15-2.08 (m, 1H,  $\text{H}_{6a}$ ); 2.05-1.95 (m, 1H,  $\text{H}_{9b}$ ); 1.55-1.46 (m, 1H,  $\text{H}_{6b}$ ) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 125MHz):  $\delta$  175.9 ( $\text{C}_3$ ); 169.1 ( $\text{C}_2'$ ); 156.1 ( $\text{C}_{7'a}$ ); 152.9 ( $\text{C}_{8a}$ ); 136.7 ( $\text{C}_{3'a}$ ); 135.5 ( $\text{C}_{10}$ ); 127.7 ( $\text{C}_{6'}$ ); 127.5 ( $\text{C}_{5'}$ ); 125.4 ( $\text{C}_{4'}$ ); 122.3 ( $\text{C}_7$ ); 117.9 ( $\text{C}_{11}$ ); 110.0 ( $\text{C}_8$ ); 38.7 ( $\text{C}_9$ ); 35.5 ( $\text{C}_5$ ); 32.8 ( $\text{C}_7$ ); 28.0 ( $\text{C}_1$ ); 24.7 ( $\text{C}_2$ ); 22.3 ( $\text{C}_6$ ) ppm.

HRMS (ESI $^+$ ): calcd. for  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{NaO}_3\text{S}_2$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ] 397.0651; found 397.0652.

### 7-allyl-6,7-dihydroindolizin-3(5H)-one (**383**)



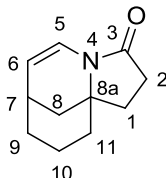
The vinylsulfone **382** (79mg, 0.210mmol) was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5mL) and 1,8-Diazabicyclo(5.4.0)undec-7-ene (94 $\mu\text{L}$ , 0.630mmol) was added and the resulting mixture was stirred at r.t. for 16h. The mixture was evaporated under vacuum and the residue was purified by flash chromatography over silica gel using 1:1 cyclohexane/EtOAc as eluent to afford the desired product **383** as a yellow oil in 45% yield (16.5mg, 94 $\mu\text{mol}$ ).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  6.89 (d,  $J=1.6\text{Hz}$ , 1H,  $\text{H}_2$ ); 6.15-6.12 (m, 1H,  $\text{H}_1$ ); 5.86-5.75 (m, 1H,  $\text{H}_{10}$ ); 5.49 (d,  $J=3.6\text{Hz}$ , 1H,  $\text{H}_8$ ); 5.13-5.11 (m, 1H,  $\text{H}_{11}$  or  $\text{H}_{12}$ ); 5.10-5.07 (m, 1H,  $\text{H}_{11}$  or  $\text{H}_{12}$ ); 3.87 (ddd,  $J=J'=5.0\text{Hz}$ ,  $J''=12.8\text{Hz}$ , 1H,  $\text{H}_{5a}$ ); 3.42 (ddd,  $J=4.0\text{Hz}$ ,  $J'=10.0\text{Hz}$ ,  $J''=14.0\text{Hz}$ , 1H,  $\text{H}_{5b}$ ); 2.58-2.48 (m, 1H,  $\text{H}_7$ ); 2.25-2.18 (m, 2H,  $\text{H}_9$ ); 2.07-1.97 (m, 1H,  $\text{H}_{6a}$ ); 1.67-1.57 (m, 1H,  $\text{H}_{6b}$ ) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100MHz):  $\delta$  169.1 ( $\text{C}_3$ ); 139.0 ( $\text{C}_{8a}$ ); 135.6 ( $\text{C}_{10}$ ); 134.0 ( $\text{C}_2$ ); 125.1 ( $\text{C}_1$ ); 117.5 ( $\text{C}_{11}$ ); 116.6 ( $\text{C}_8$ ); 39.4 ( $\text{C}_9$ ); 36.7 ( $\text{C}_5$ ); 33.6 ( $\text{C}_7$ ); 27.8 ( $\text{C}_6$ ) ppm.

HRMS (ESI $^+$ ): calcd. for  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NNaO}$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ] 198.0889; found 198.0880.

#### 7,8,9,10-tetrahydro-1H-7,10a-methanopyrrolo[1,2-a]azocin-3(2H)-one (387)



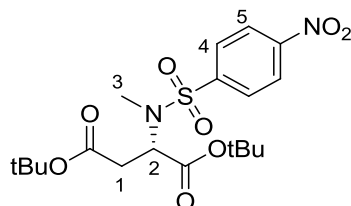
The enamide **380** (25mg, 0.141mmol) was dissolved in formic acid (3mL) and stirred at r.t. for 16h. The mixture was concentrated under vacuum and co-evaporated with toluene (3x). The residue was purified by flash chromatography over silica gel using 1:1 cyclohexane/EtOAc as eluent to furnish the desired product **387** in 48% yield (12mg, 67.7 $\mu$ mol).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500MHz):  $\delta$  7.02 (d,  $J=4.8\text{Hz}$ , 1H,  $\text{H}_5$ ); 5.06-5.02 (m, 1H,  $\text{H}_6$ ); 2.63-2.54 (m, 2H,  $\text{H}_7$  and  $\text{H}_{2a}$ ); 2.30 (ddd,  $J=0.3\text{Hz}$ ,  $J'=5.4\text{Hz}$ ,  $J''=10.2\text{Hz}$ , 1H,  $\text{H}_{2b}$ ); 1.94-1.74 (m, 4H,  $\text{H}_1$ ,  $\text{H}_{8a}$  and  $\text{H}_{9a}$ ); 1.59-1.50 (m, 5H,  $\text{H}_{10}$ ,  $\text{H}_{11}$  and  $\text{H}_{9b}$ ); 1.43-1.36 (m, 1H,  $\text{H}_{8b}$ ) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 125MHz):  $\delta$  171.8 ( $\text{C}_3$ ); 123.6 ( $\text{C}_5$ ); 111.0 ( $\text{C}_6$ ); 59.8 ( $\text{C}_{8a}$ ); 38.1 ( $\text{C}_8$ ); 37.0 ( $\text{C}_9$ ); 34.2 ( $\text{C}_1$ ); 30.1 ( $\text{C}_7$ ); 30.0 ( $\text{C}_{11}$ ); 29.9 ( $\text{C}_2$ ); 18.8 ( $\text{C}_{10}$ ) ppm.

HRMS (ESI $^+$ ): calcd. for  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NO}$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] 178.1226; found 178.1230.

#### (S)-di-tert-butyl 2-(N-methyl-4-nitrophenylsulfonamido)succinate (402)



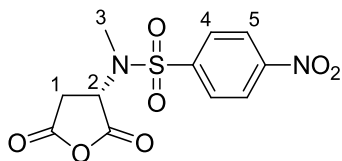
Aspartic acid ditertbutyl ester hydrochloride (2.0g, 7.12mmol) was dissolved in dry DMF (10mL). Sodium carbonate (2.26g, 21.3mmol) and 4-nitrobenzenesulfonyl chloride (2.36g, 11.0mmol) were added and the mixture was stirred at r.t. for 16h. Water and ethyl acetate were added. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3x). The combined organic layers were washed with water, dried over sodium sulfate and concentrated under vacuum. The crude nosylamide was used without purification.

The crude nosylamide was dissolved in dry DMF (15mL), potassium carbonate (2.4g, 17.4mmol) and iodomethane (0.88mL, 14.1mmol) were added and the mixture was stirred at r.t. for 16h. Water and ethyl acetate were added. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3x). The combined organic layers were washed with water (5x), dried over sodium sulfate and concentrated under vacuum. The desired product **402** was obtained as a yellow oil in 76% yield (2.4g, 5.40mmol), and was used without further purification.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  8.36-8.31 (m, 2H,  $\text{H}_5$ ); 8.07-8.00 (m, 2H,  $\text{H}_4$ ); 4.97 (dd,  $J=J'=7.4\text{Hz}$ , 1H,  $\text{H}_2$ ); 2.90 (dd,  $J=7.2\text{Hz}$ ;  $J'=15.9\text{Hz}$ ; 1H,  $\text{H}_{1a}$ ); 2.85 (s, 3H,  $\text{H}_3$ ); 2.56 (dd,  $J=7.8\text{Hz}$ ;  $J'=15.9\text{Hz}$ , 1H,  $\text{H}_{1b}$ ); 1.45 (s, 9H) and 1.33 (s, 9H) ( $\text{H}_{t\text{Bu}}$ ) ppm.



### (S)-N-(2,5-dioxotetrahydrofuran-3-yl)-N-methyl-4-nitrobenzenesulfonamide (**403**)



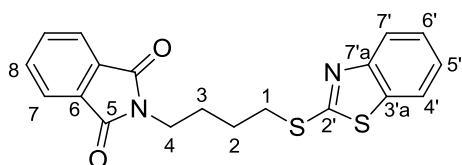
The di-tert-butylester **402** was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3mL) and trifluoroacetic acid (3mL) was added. The mixture was stirred at r.t. for 2h and concentrated under vacuum to afford the crude diacid.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  8.45-8.36 (m, 2H); 8.12-8.03 (m, 2H); 5.31 (dd,  $J=J'=9.0\text{Hz}$ , 1H); 3.40 (dd,  $J=10.2\text{Hz}$ ,  $J'=18.9\text{Hz}$ , 1H); 3.12 (dd,  $J=7.8\text{Hz}$ ,  $J'=18.9\text{Hz}$ , 1H); 2.86 (s, 3H) ppm.

The residue was dissolved in TFAA (2mL) and stirred at r.t. for 16h. The reaction mixture was concentrated under vacuum to furnish the desired anhydride **403** as a crude residue.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  8.45-8.36 (m, 2H,  $\text{H}_5$ ); 8.13-8.05 (m, 2H,  $\text{H}_4$ ); 5.28 (dd,  $J=7.8\text{Hz}$ ,  $J'=9.9\text{Hz}$ , 1H,  $\text{H}_2$ ); 3.40 (dd,  $J=10.2\text{Hz}$ ,  $J'=18.9\text{Hz}$ , 1H,  $\text{H}_{1a}$ ); 3.13 (dd,  $J=7.8\text{Hz}$ ,  $J'=18.9\text{Hz}$ , 1H,  $\text{H}_{1b}$ ); 2.87 (s, 3H,  $\text{H}_3$ ) ppm.

### 2-(4-(benzo[d]thiazol-2-ylthio)butyl)isoindoline-1,3-dione (**405**)

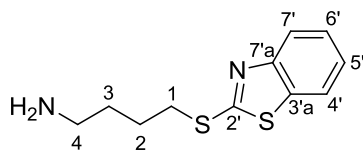


Phthalimide (5.0g, 34.0mmol), potassium carbonate (46.9g, 340mmol), tetrabutylammonium bromide (3.31g, 10.3mmol) and dibromobutane (12.2mL, 101.9mmol) were dissolved/suspended in acetone (136mL) and stirred at r.t. for 16h. The suspension was filtered off, washed with acetone, concentrated under vacuum and purified by a short filtration over silica gel (washed with cyclohexane and eluted with ethyl acetate) to furnish the desired product which was used without further purification. Mercaptobenzothiazol (5.68g, 34.0mmol) was dissolved in dry DMF (75mL) under argon atmosphere and cooled to  $0^\circ\text{C}$ . Sodium hydride (1.36g, 34.0mmol) was added by portion, the mixture was stirred at  $0^\circ\text{C}$  for 20min. A solution of the product obtained above in DMF (75mL) was added dropwise, the resulting mixture was stirred at r.t. for 16h. The reaction was quenched with water, diethyl ether was added. The aqueous layer was extracted with diethyl ether (3x). The combined organic layers were washed with water (8x), brine, dried over sodium sulfate and concentrated under vacuum to afford the product **405** as a yellow solid (5.50g, 80% yield).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  7.88-7.65 (m, 6H,  $\text{H}_4$ ,  $\text{H}_7$ ,  $\text{H}_7$  and  $\text{H}_8$ ); 7.44-7.34 (m, 1H,  $\text{H}_5$ ); 7.32-7.23 (m, 1H,  $\text{H}_6$ ); 3.81-3.68 (m, 2H,  $\text{H}_1$ ); 3.44-3.34 (m, 2H,  $\text{H}_4$ ); 1.96-1.82 (m, 4H,  $\text{H}_2$  and  $\text{H}_3$ ) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75MHz):  $\delta$  168.5 ( $\text{C}_5$ ); 166.8 ( $\text{C}_2$ ); 153.4 ( $\text{C}_{7a}$ ); 135.3 ( $\text{C}_{3'a}$ ); 134.1 ( $\text{C}_7$  or  $\text{C}_8$ ); 132.2 ( $\text{C}_6$ ); 126.1 ( $\text{C}_5$ ); 124.3 ( $\text{C}_6$ ); 123.4 ( $\text{C}_7$  or  $\text{C}_8$ ); 121.6 ( $\text{C}_4$ ); 121.0 ( $\text{C}_7$ ); 37.4 ( $\text{C}_4$ ); 33.0 ( $\text{C}_1$ ); 27.8 and 26.7 ( $\text{C}_2$  and  $\text{C}_3$ ) ppm.

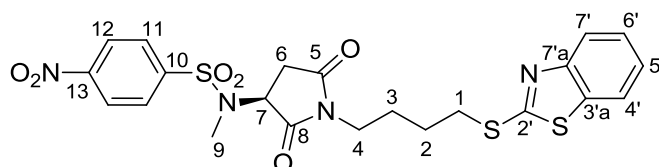
#### 4-(benzo[d]thiazol-2-ylthio)butan-1-amine (406)



The phthalimide **405** (775mg, 2.1mmol) was dissolved in EtOH (5mL) and hydrazine hydrate (5mL) was added. The mixture was heated at reflux for 2h. Volatiles were evaporated under vacuum to furnish the desired crude amine **406** as a white solid.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): δ 7.92-7.82 (m, 1H, H<sub>4'</sub>); 7.80-7.71 (m, 1H, H<sub>7'</sub>); 7.45-7.37 (m, 1H, H<sub>5'</sub>); 7.33-7.25 (m, 1H, H<sub>6'</sub>); 3.36 (t, *J*=7.2Hz, 2H, H<sub>1</sub>); 2.78 (t, *J*=6.9Hz, 2H, H<sub>4</sub>); 1.94-1.80 (m, 2H) and 1.72-1.59 (m, 2H) (H<sub>2</sub> and H<sub>3</sub>) ppm.

#### (S)-N-(1-(4-(benzo[d]thiazol-2-ylthio)butyl)-2,5-dioxopyrrolidin-3-yl)-N-methyl-4-nitrobenzene sulfonamide (407)



The crude amine **406** was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5mL) and pyridine (5mL). Anhydride **403** was added, the resulting mixture was stirred at r.t. for 1h and concentrated under vacuum. Sodium acetate (350mg, 4.26mmol) was added to the residue and dissolved in acetic anhydride (6mL). The resulting mixture was heated at 90°C for 1h and concentrated under vacuum. The crude was purified by flash chromatography using 1:1 cyclohexane/EtOAc as eluent to afford the desired imide **407** as a colorless oil (1.04g, 1.95mmol, 93% yield).

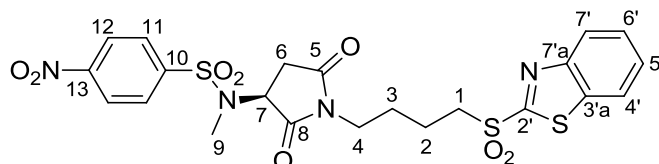
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): δ 8.40-8.32 (m, 2H, H<sub>12</sub>); 8.10-8.02 (m, 2H, H<sub>11</sub>); 7.85-7.77 (m, 1H, H<sub>4'</sub>); 7.77-7.70 (m, 1H, H<sub>7'</sub>); 7.44-7.36 (m, 1H, H<sub>5'</sub>); 7.32-7.25 (m, 1H, H<sub>6'</sub>); 5.02 (dd, *J*=5.7Hz, *J'*=9.3Hz, 1H, H<sub>7</sub>); 3.52 (t, *J*=6.6Hz, 2H, H<sub>4</sub>); 3.31 (t, *J*=6.6Hz, 2H, H<sub>1</sub>); 3.10 (dd, *J*=9.6Hz, *J'*=18.5Hz, 1H, H<sub>6a</sub>); 2.69 (dd, *J*=5.7Hz, *J'*=18.6Hz, 1H, H<sub>6b</sub>); 2.68 (s, 3H, H<sub>9</sub>); 1.84-1.65 (m, 4H, H<sub>2</sub> and H<sub>3</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz): δ 173.4 and 173.0 (C<sub>5</sub> and C<sub>8</sub>); 166.5 (C<sub>2'</sub>); 153.2 (C<sub>7'a</sub>); 150.4 (C<sub>13</sub>); 144.2 (C<sub>10</sub>); 135.2 (C<sub>3'a</sub>); 129.1 (C<sub>11</sub>); 126.2 (C<sub>5'</sub>); 124.4 (C<sub>6'</sub>); 124.4 (C<sub>12</sub>); 121.5 (C<sub>4'</sub>); 121.1 (C<sub>7'</sub>); 56.7 (C<sub>7</sub>); 38.7 (C<sub>4</sub>); 33.2 (C<sub>6</sub>); 32.7 (C<sub>1</sub>); 30.8 (C<sub>9</sub>); 26.7 and 26.7 (C<sub>2</sub> and C<sub>3</sub>) ppm

HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd. for C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S<sub>3</sub> [M+H<sup>+</sup>] 535.0774; found 535.0773.

[α]<sub>D</sub><sup>23.8</sup> = -19° (C=10mg/mL in CHCl<sub>3</sub>)

#### (S)-N-(1-(4-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)butyl)-2,5-dioxopyrrolidin-3-yl)-N-methyl-4-nitrobenzenesulfonamide (408)



The sulphide **407** (422mg, 0.789mmol) was dissolved in ethanol (5mL), ammonium molybdate tetrahydrate (5mol%) and hydrogen peroxide (5mL, large excess) were added, the resulting mixture was stirred at r.t. for 16h (the mixture turned yellow). Water and ethyl acetate were added. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3x). The combined organic layers were washed with water, aq. Sodium thiosulfate (2x),

water, brine, dried over sodium sulfate and concentrated under vacuum. The crude was purified by flash chromatography using 1:1 cyclohexane/EtOAc as eluent to afford the desired product **408** as a colorless oil (259mg, 58% yield).

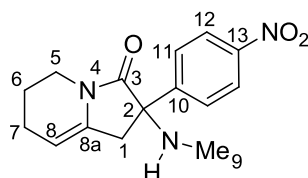
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): δ 8.42-8.36 (m, 2H, H<sub>12</sub>); 8.23-8.17 (m, 1H, H<sub>4'</sub>); 8.13-8.07 (m, 2H, H<sub>11</sub>); 8.06-7.99 (m, 1H, H<sub>7</sub>); 7.70-7.57 (m, 2H, H<sub>5'</sub> and H<sub>6'</sub>); 5.03 (dd, *J*=6.0Hz, *J'*=9.6Hz, 1H, H<sub>7</sub>); 3.56-3.46 (m, 4H, H<sub>4</sub> and H<sub>1</sub>); 3.14 (dd, *J*=9.6Hz, *J'*=18.6Hz, 1H, H<sub>6a</sub>); 2.75 (s, 3H, H<sub>9</sub>); 2.74 (dd, *J*=5.7Hz, *J'*=18.6Hz, 1H, H<sub>6b</sub>); 1.92-1.70 (m, 4H, H<sub>2</sub> and H<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz): δ 173.5 and 173.0 (C<sub>5</sub> and C<sub>8</sub>); 165.7 (C<sub>2'</sub>); 152.8 (C<sub>7'a</sub>); 150.5 (C<sub>13</sub>); 144.2 (C<sub>10</sub>); 136.8 (C<sub>3'a</sub>); 129.2 (C<sub>11</sub>); 128.3 (C<sub>5'</sub>); 127.9 (C<sub>6'</sub>); 125.6 (C<sub>4'</sub>); 124.4 (C<sub>12</sub>); 122.5 (C<sub>7'</sub>); 56.9 (C<sub>7</sub>); 53.8 (C<sub>1</sub>); 38.2 (C<sub>4</sub>); 33.4 (C<sub>6</sub>); 31.2 (C<sub>9</sub>); 26.7 and 26.7 (C<sub>2</sub> and C<sub>3</sub>) ppm.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): calcd. for C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>S<sub>3</sub> [M+H<sup>+</sup>] 567.0673; found 567.0673.

**[α]<sub>D</sub><sup>23.9</sup>** = -23° (C=10mg/mL in CHCl<sub>3</sub>)

### 2-(methylamino)-2-(4-nitrophenyl)-1,2,6,7-tetrahydroindolizin-3(5H)-one (**409**)



The sulfone **408** (89mg, 0.157mmol) was dissolved in dry THF (5mL) at r.t. and cooled to -78°C. Boron trifluoride etherate (39μL, 0.314mmol) and LiHMDS (0.40mL, 1M soln. in THF, 0.40mmol) were added at -78°C. The mixture was stirred at -78°C for 15min. The mixture was quenched with aq. ammonium chloride and the mixture was allowed to warm to r.t. Water and ethyl acetate were added. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (4x). The combined organic layers were dried over sodium sulfate and concentrated under vacuum. The crude mixture was dissolved in THF (5mL) and 1,8-Diazabicyclo(5.4.0)undec-7-ene was added. The mixture was stirred at r.t. for 16h and concentrated under vacuum. The residue was purified by flash chromatography over silica gel using 1:1 cyclohexane/EtOAc as eluent to afford the product **409** as a colorless oil (13.6mg, 30% yield).

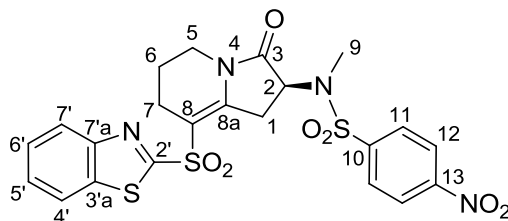
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): δ 8.22-8.15 (m, 2H, H<sub>12</sub>); 7.68-7.61 (m, 2H, H<sub>11</sub>); 4.90-4.84 (m, 1H, H<sub>8</sub>); 3.77-3.66 (m, 1H, H<sub>5a</sub>); 3.64-3.52 (m, 1H, H<sub>5b</sub>); 3.07-2.83 (m, 2H, H<sub>1</sub>); 2.35 (s, 3H, H<sub>9</sub>); 2.22-2.12 (m, 2H, H<sub>7</sub>); 1.92-1.70 (m, 2H, H<sub>6</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz): δ 173.4 (C<sub>3</sub>); 149.8 (C<sub>13</sub>); 147.4 (C<sub>10</sub>); 134.1 (C<sub>8a</sub>); 127.4 (C<sub>11</sub>); 123.9 (C<sub>12</sub>); 99.8 (C<sub>8</sub>); 66.9 (C<sub>2</sub>); 39.4 (C<sub>5</sub>); 37.8 (C<sub>9</sub>); 30.4 (C<sub>1</sub>); 21.7 (C<sub>7</sub>); 20.8 (C<sub>6</sub>) ppm.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [M+H<sup>+</sup>] 288.1343; found 288.1343.

**[α]<sub>D</sub><sup>23.2</sup>** = -25° (C=2.4mg/mL in CHCl<sub>3</sub>)

**(S)-N-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)-3-oxo-1,2,3,5,6,7-hexahydroindolizin-2-yl)-N-methyl-4-nitrobenzenesulfonamide (411)**



The sulfone **408** (68mg, 0.120mmol) was dissolved in dry THF (4mL) at r.t. and cooled to  $-78^{\circ}\text{C}$ . Boron trifluoride etherate (31 $\mu\text{L}$ , 0.240mmol) and lithium hexamethyldisilazide (0.30mL, 1M soln. in THF, 0.30mmol) were added at  $-78^{\circ}\text{C}$ . The mixture was stirred at  $-78^{\circ}\text{C}$  for 15min. The mixture was quenched with acetyl chloride (26 $\mu\text{L}$ , 0.36mmol) at  $-78^{\circ}\text{C}$  and allowed to warm to r.t. and stirred at r.t. for 16h. Water and ethyl acetate were added. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (4x). The combined organic layers were dried over sodium sulfate and concentrated under vacuum. The residue was purified by flash chromatography over silica gel using 7:3 to 1:1 cyclohexane/EtOAc as eluent to afford the desired product **411** as a colorless oil in 22% yield (14.3mg, 26.4 $\mu\text{mol}$ ) (and 35% of starting material recovered).

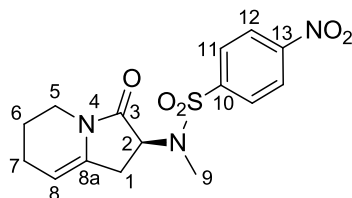
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  8.41-8.34 (m, 2H,  $\text{H}_{12}$ ); 8.20-8.15 (m, 1H,  $\text{H}_{4'}$ ); 8.15-8.08 (m, 2H,  $\text{H}_{11}$ ); 8.04-7.98 (m, 1H,  $\text{H}_{6'}$ ); 7.67-7.55 (m, 2H,  $\text{H}_{5'}$  and  $\text{H}_{6'}$ ); 5.00 (dd,  $J=6.3\text{Hz}$ ,  $J'=9.9\text{Hz}$ , 1H,  $\text{H}_2$ ); 4.08-3.94 (m, 1H,  $\text{H}_{1a}$ ); 3.67-3.55 (m, 1H,  $\text{H}_{5a}$ ); 3.45-3.30 (m, 2H,  $\text{H}_{1b}$  and  $\text{H}_{5b}$ ); 2.77 (m, 3H,  $\text{H}_9$ ); 2.66-2.58 (m, 2H,  $\text{H}_7$ ); 2.00-1.87 (m, 1H,  $\text{H}_{6a}$ ); 1.87-1.73 (m, 1H,  $\text{H}_{6b}$ ) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75MHz):  $\delta$  170.6 ( $\text{C}_3$ ); 167.5 ( $\text{C}_{2'}$ ); 155.9 ( $\text{C}_{7a}$ ); 153.0 ( $\text{C}_{8a}$ ); 150.4 ( $\text{C}_{13}$ ); 144.7 ( $\text{C}_{10}$ ); 136.8 ( $\text{C}_{3'a}$ ); 129.1 ( $\text{C}_{11}$ ); 128.0 ( $\text{C}_{5'}$ ); 127.8 ( $\text{C}_{6'}$ ); 125.5 ( $\text{C}_{4'}$ ); 124.4 ( $\text{C}_{12}$ ); 122.5 ( $\text{C}_7$ ); 109.7 ( $\text{C}_8$ ); 56.7 ( $\text{C}_2$ ); 39.7 ( $\text{C}_5$ ); 30.7 ( $\text{C}_9$ ); 29.6 ( $\text{C}_1$ ); 22.9 ( $\text{C}_7$ ); 19.8 ( $\text{C}_6$ ) ppm.

**HRMS** ( $\text{ESI}^+$ ): calcd. for  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}_3$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] 549.0567; found 549.0569.

$[\alpha]_D^{23.4} = -43^{\circ}$  ( $\text{C}=2.8\text{mg/mL}$  in  $\text{CHCl}_3$ )

**(S)-N-methyl-4-nitro-N-(3-oxo-1,2,3,5,6,7-hexahydroindolizin-2-yl)benzenesulfonamide (412)**



The sulfone **408** (100mg, 0.176mmol) was dissolved in dry THF (6mL) at r.t. and cooled to  $-78^{\circ}\text{C}$ . Lithium hexamethyldisilazide (0.44mL, 1M soln. in THF, 0.44mmol) were added at  $-78^{\circ}\text{C}$ . The mixture was stirred at  $-78^{\circ}\text{C}$  for 15min. The mixture was quenched with water (dropwise addition) at  $-78^{\circ}\text{C}$  and allowed to warm to r.t. Water and ethyl acetate were added. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (4x). The combined organic layers were dried over sodium sulfate and concentrated under vacuum. The residue was purified by flash chromatography over silica gel using 7:3 to 1:1 cyclohexane/EtOAc as eluent to afford the desired product **412** as a colorless oil (32mg, 52% yield).

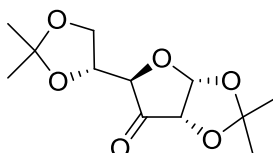
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  8.40-8.32 (m, 2H,  $\text{H}_{12}$ ); 8.17-8.10 (m, 2H,  $\text{H}_{11}$ ); 4.92 (dd,  $J=7.5\text{Hz}$ ,  $J'=9.9\text{Hz}$ , 1H,  $\text{H}_2$ ); 3.59 (ddd,  $J=4.5\text{Hz}$ ,  $J'=6.3\text{Hz}$ ,  $J''=13.2\text{Hz}$ , 1H,  $\text{H}_{5a}$ ); 3.32 (ddd,  $J=3.9\text{Hz}$ ,  $J'=8.7\text{Hz}$ ,  $J''=12.9\text{Hz}$ , 1H,  $\text{H}_{5b}$ ); 3.08-2.96 (m, 1H,  $\text{H}_{1a}$ ); 2.76 (s, 3H,  $\text{H}_9$ ); 2.69-2.56 (m, 1H,  $\text{H}_{1b}$ ); 2.14-2.04 (m, 2H,  $\text{H}_7$ ); 1.88-1.61 (m, 2H,  $\text{H}_6$ ) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75MHz):  $\delta$  168.7 ( $\text{C}_3$ ); 150.2 ( $\text{C}_{13}$ ); 145.0 ( $\text{C}_{10}$ ); 133.5 ( $\text{C}_{8a}$ ); 129.1 ( $\text{C}_{11}$ ); 124.2 ( $\text{C}_{12}$ ); 100.6 ( $\text{C}_8$ ); 57.7 ( $\text{C}_2$ ); 39.4 ( $\text{C}_5$ ); 30.1 ( $\text{C}_9$ ); 28.3 ( $\text{C}_1$ ); 21.3 ( $\text{C}_7$ ); 20.4 ( $\text{C}_6$ ) ppm.

HRMS ( $\text{ESI}^+$ ): calcd. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] 352.0962; found 352.0965.

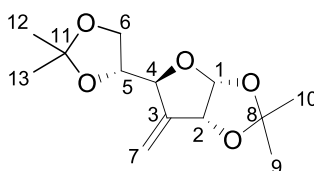
$[\alpha]_D^{23.8} = -39^\circ$  ( $\text{C}=5.6\text{mg/mL}$  in  $\text{CHCl}_3$ )

**(3aR,5R,6aS)-5-((R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2,2-dimethyldihydrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-6(3aH)-one (414)**



1,2:5,6-Di-*O*-isopropylidene- $\alpha$ -D-glucopyranose (20.0g, 76.8mmol) was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100mL) under argon atmosphere and cooled to  $0^\circ\text{C}$ . A solution of pyridinium dichromate (43.4g, 115.3mmol) and acetic anhydride (21.8mL, 230.5mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100mL) was added. Crushed  $3\text{\AA}$  molecular sieve (60g) was added. The resulting mixture was heated at reflux for 16h. A 1:1 toluene/EtOAc mixture (100mL) was added and most of the  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  was evaporated under vacuum. More 1:1 toluene/EtOAc was added (300mL) to precipitate chromium salts. The mixture was filtered through a silica/celite bilayer pad on a fritted glass and eluted with 1:2 toluene/EtOAc. The resulting mixture was concentrated under vacuum to furnish the desired ketone **414** as a slightly green oil in 79% yield (15.7g, 60.8mmol). The product was used without characterization.<sup>170f</sup>

**(3aR,5S,6aR)-5-((R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2,2-dimethyl-6-methylenetetrahydrofuro[2,3-d][1,3]dioxole (416)**



Modified Julia protocol:

A mixture of ketone **414** (5.5g, 21.3mmol) and sulfone (5.5g, 25.6mmol) was co-evaporated with toluene under vacuum. The resulting residue was dissolved in dry THF (25mL) under argon atmosphere and cooled to  $-78^\circ\text{C}$ . Boron trifluoride etherate (5.3mL, 42.6mmol) and lithium hexamethyldisilazide (1M solution in toluene, 42.6mL, 42.6mmol) were added dropwise at  $-78^\circ\text{C}$  (the mixture turned orange). The resulting solution was stirred for 1h at  $-78^\circ\text{C}$ . The reaction mixture was quenched with aq. sat. ammonium chloride (30mL) at  $-78^\circ\text{C}$ . The mixture was allowed to warm to r.t. and brine was added. The aqueous layer was extracted with diethyl ether (4x30mL). The combined organic layers were washed with brine and dried over sodium sulfate. Concentration under vacuum affords the crude material which was dissolved in THF (50mL) under argon atmosphere. 1,8-Diazabicyclo(5.4.0)undec-7-ene (7.3mL, 48.9mmol) was added dropwise at  $0^\circ\text{C}$  (the orange solution turned brown). The resulting mixture was stirred for 16h at r.t. The mixture was concentrated under vacuum and co-evaporated twice with toluene. Silica was added for solid deposit. The crude material was purified by flash chromatography over silica gel using 8:2 petroleum ether/EtOAc as eluent to furnish the desired product **416** as a yellow oil in 60% yield (3.3g, 12.9mmol).

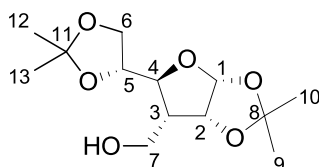
Wittig reaction protocol:

Methyltriphenylphosphonium bromide (33.0g, 92.4mmol) was suspended in dry THF (120mL) under argon atmosphere at 0°C. BuLi (35.0mL, 2.5M in hexanes, 87.5mmol) was added dropwise (the solution turned bright yellow). The resulting solution was stirred for 30min at 0°C. A solution of ketone **414** (12.0g, 46.5mmol) in THF (100mL) was added dropwise via a cannula at 0°C. The resulting mixture was allowed to warm to r.t. and stirred for 16h. Diethyl ether was added to precipitate most of the triphenylphosphine oxide. The resulting solid was filtered off and washed with diethyl ether. After evaporation under vacuum, the crude mixture was purified by flash chromatography over silica gel using 8:2 to 7:3 cyclohexane/EtOAc as eluent to furnish the desired product **416** as a colorless oil in 69% yield (8.20g, 32.0mmol). The analyses are in accordance with the literature.<sup>245</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): δ 5.80 (d, *J*=4.0Hz, 1H); 5.49 (m, 1H); 5.44 (m, 1H); 4.89 (m, 1H), 4.65 (m, 1H); 4.09-4.01 (m, 2H); 3.97-3.89 (m, 1H); 1.51 (s, 3H); 1.43 (s, 3H); 1.36 (s, 3H); 1.35 (s, 3H) ppm.

[α]<sub>D</sub><sup>24.6</sup> = +97° (C=8.4mg/mL in CHCl<sub>3</sub>)

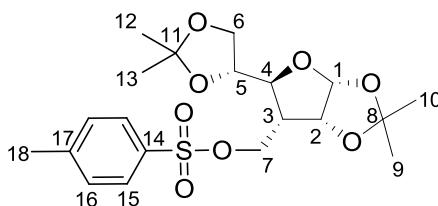
**((3aR,5S,6R,6aR)-5-((R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2,2-dimethyltetrahydrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-6-yl)methanol (417)**



Alkene **416** (5.57g, 21.7mmol) was dissolved in dry THF (50mL) under argon atmosphere and cooled to 0°C. A solution of borane.tetrahydrofuran complex (1M in THF, 65.1mL) was added dropwise via a cannula. The resulting mixture was allowed to warm to r.t. and stirred for 3.5h. The reaction mixture was quenched with THF/water 1:1 (30mL) at 0°C (strong bubbling). Then hydrogen peroxide (35mL, 35w% solution in water) and sodium hydroxide (35mL, 2M solution in water) were added. The resulting mixture was stirred at r.t. for 64h. Ethyl acetate was added. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (4x). The combined organic layers were washed with aq. sat. sodium thiosulfate, brine, dried over sodium sulfate and concentrated under vacuum to afford the crude material (7.37g) as a yellow oil. The crude material was purified by flash chromatography over silica gel using 7:3 to 6:4 petroleum ether/EtOAc as eluent to furnish the desired alcohol **417** as a colorless oil in 89% yield (5.30g, 19.3mmol). The analyses are in accordance with the literature.<sup>170i</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): δ 5.74 (d, *J*=3.6Hz, 1H); 4.72 (dd, *J*=3.9Hz, *J'*=4.8Hz, 1H); 4.16-4.08 (m, 1H); 4.01-3.94 (m, 2H); 3.90-3.79 (m, 3H); 3.11 (br s, 1H); 2.14-2.03 (m, 1H); 1.48 (s, 3H); 1.42 (s, 3H); 1.33 (s, 3H); 1.28 (s, 3H) ppm.

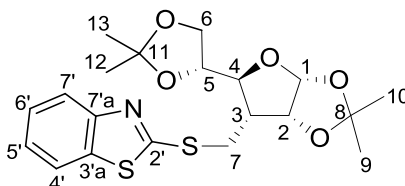
**((3aR,5S,6R,6aR)-5-((R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2,2-dimethyltetrahydrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-6-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate (509)**



Alcohol **417** (7.23g, 26.4mmol) was dissolved in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100mL) under argon atmosphere. Triethylamine (11.0mL, 79.2mmol) and 4-toluenesulfonyl chloride (7.52g, 39.6mmol) were added at  $0^\circ\text{C}$ . The resulting mixture was stirred at r.t. for 16h. The mixture was quenched with water at  $0^\circ\text{C}$ . The aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x50mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate and concentrated under vacuum to afford the crude material as a brown oil (12g) in quantitative yield. The product **509** was used for the next step without further purification.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  7.85-7.78 (m, 2H); 7.36-7.30 (m, 2H); 5.73 (d,  $J=3.6\text{Hz}$ , 1H); 4.65 (dd, 1H,  $J=J'=4.2\text{Hz}$ ); 4.44 (dd,  $J=4.5\text{Hz}$ ,  $J'=9.6\text{Hz}$ , 1H); 4.17 (dd,  $J=9.9\text{Hz}$ ,  $J'=10.5\text{Hz}$ , 1H); 4.05 (dd,  $J=5.7\text{Hz}$ ,  $J'=8.1\text{Hz}$ , 1H); 3.95-3.87 (m, 1H); 3.83 (dd,  $J=5.1\text{Hz}$ ,  $J'=8.4\text{Hz}$ , 1H); 3.58 (dd,  $J=7.8\text{Hz}$ ,  $J'=9.9\text{Hz}$ , 1H); 2.45 (s, 3H); 2.35-2.22 (m, 1H); 1.37 (s, 3H); 1.32 (s, 3H); 1.29 (s, 3H); 1.23 (s, 3H) ppm.

**2-(((3aR,5S,6R,6aR)-5-((R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2,2-dimethyltetrahydrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-6-yl)methyl)thio)benzo[d]thiazole (418)**



2-Mercaptobenzothiazole (6.61g, 39.5mmol) was dissolved in dry DMF (70mL) under argon atmosphere. Sodium hydride (1.3g, 32.5mmol, 60w% suspension in oil) was added by portion at  $0^\circ\text{C}$ . The resulting mixture was stirred for 15 min. A solution of the crude tosylate **509** (12g) in DMF (40mL) was added at r.t. The resulting mixture was heated at  $60^\circ\text{C}$  for 16h. The mixture was allowed to cool down to r.t. and quenched with water (15mL) at  $0^\circ\text{C}$ . Ethyl acetate was added. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (2x). The combined organic layers were washed with water, brine, dried over sodium sulfate and dried under vacuum to afford the crude material which was purified by flash chromatography using 8:2 cyclohexane/EtOAc as eluent to furnish the desired product **418** as a yellow oil in 71% yield (7.92g, 18.7mmol).

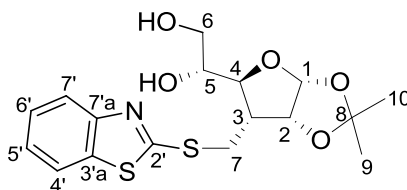
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  7.88-7.84 (m, 1H,  $\text{H}_{4'}$ ); 7.77-7.74 (m, 1H,  $\text{H}_{7'}$ ); 7.44-7.39 (m, 1H,  $\text{H}_{5'}$ ); 7.33-7.28 (m, 1H,  $\text{H}_{6'}$ ); 5.76 (d,  $J=3.6\text{Hz}$ , 1H,  $\text{H}_1$ ); 4.79 (dd,  $J=J'=4.2\text{Hz}$ , 1H,  $\text{H}_2$ ); 4.20-4.16 (m, 1H,  $\text{H}_5$ ); 4.16-4.11 (m, 1H,  $\text{H}_{6a}$ ); 3.98-3.94 (m, 1H,  $\text{H}_{6b}$ ); 3.94-3.91 (m, 1H,  $\text{H}_{7a}$ ); 3.91-3.86 (m, 1H,  $\text{H}_4$ ); 3.35 (dd,  $J=11.2\text{Hz}$ ,  $J=13.2\text{Hz}$ , 1H,  $\text{H}_{7b}$ ); 2.52-2.43 (m, 1H,  $\text{H}_3$ ); 1.53 (s, 3H,  $\text{H}_9$ ,  $\text{H}_{10}$ ,  $\text{H}_{11}$  or  $\text{H}_{12}$ ); 1.47 (s, 3H,  $\text{H}_9$ ,  $\text{H}_{10}$ ,  $\text{H}_{11}$  or  $\text{H}_{12}$ ); 1.41 (s, 3H,  $\text{H}_9$ ,  $\text{H}_{10}$ ,  $\text{H}_{11}$  or  $\text{H}_{12}$ ); 1.31 (s, 3H,  $\text{H}_9$ ,  $\text{H}_{10}$ ,  $\text{H}_{11}$  or  $\text{H}_{12}$ ) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100MHz):  $\delta$  167.1 ( $\text{C}_{2'}$ ); 153.1 ( $\text{C}_{7a}$ ); 135.3 ( $\text{C}_{3'a}$ ); 126.3 ( $\text{C}_{5'}$ ); 124.5 ( $\text{C}_{6'}$ ); 121.6 ( $\text{C}_{4'}$ ); 121.1 ( $\text{C}_{7'}$ ); 112.4 and 109.8 ( $\text{C}_8$  and  $\text{C}_{11}$ ); 105.0 ( $\text{C}_1$ ); 81.2 ( $\text{C}_2$ ); 80.8 ( $\text{C}_4$ ); 77.5 ( $\text{C}_5$ ); 67.3 ( $\text{C}_6$ ); 48.4 ( $\text{C}_3$ ); 29.4 ( $\text{C}_7$ ); 26.9; 26.8; 26.5 and 25.5 ( $\text{C}_9$ ,  $\text{C}_{10}$ ,  $\text{C}_{12}$  and  $\text{C}_{13}$ ) ppm.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): calcd. for  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{NO}_5\text{S}_2$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] 424.1247; found 424.1233.

$[\alpha]_D^{23.6} = +114^\circ$  ( $\text{C}=10\text{mg/mL}$  in  $\text{CHCl}_3$ )

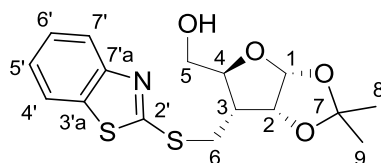
**(R)-1-((3aR,5S,6R,6aR)-6-((benzo[d]thiazol-2-ylthio)methyl)-2,2-dimethyltetrahydrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl)ethane-1,2-diol (419)**



Sulfide **418** (4.85g, 11.45mmol) was dissolved in aq. acetic acid (76mL, 75v% in water) and heated at 45°C for 4h. The mixture was quenched with solid sodium hydrogenocarbonate at 0°C. Water and ethyl acetate were added. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3x). The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate and concentrated under vacuum to afford the crude material as a yellow oil in quantitative yield (4.9g). The crude diol **419** was used for the next step without further purification.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): δ 7.90-7.84 (m, 1H); 7.79-7.73 (m, 1H); 7.48-7.40 (m, 1H); 7.37-7.30 (m, 1H); 5.78 (d, *J*=3.9Hz, 1H); 4.75 (dd, *J*=4.2Hz, *J'*=4.8Hz, 1H); 4.04 (dd, *J*=1.2Hz, *J'*=14.4Hz, 1H), 3.97-3.85 (m, 2H); 3.84-3.70 (m, 2H); 3.36 (dd, *J*=10.5Hz, *J'*=14.7Hz, 1H); 2.58-2.46 (m, 1H); 1.55 (s, 3H); 1.36 (s, 3H) ppm.

**((3aR,5S,6R,6aR)-6-((benzo[d]thiazol-2-ylthio)methyl)-2,2-dimethyltetrahydrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl)methanol (420)**



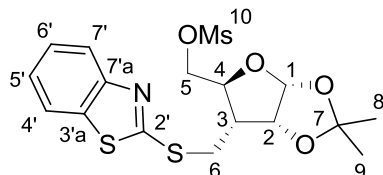
Sulfide **418** (10.1g, 23.9mmol) (4.85g, 11.45mmol) was dissolved in aq. acetic acid (100mL, 75v% in water) and heated at 45°C for 4h. The mixture was quenched with solid sodium hydrogenocarbonate at 0°C. Water and ethyl acetate were added. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3x). The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate and concentrated under vacuum to afford the crude material as a yellow oil in quantitative yield (9.1g). The crude diol **419** (9.1g, 23.9mmol) was dissolved in methanol (150mL). Aq. sodium periodate (25.7g, 120mmol, in 100mL of water) was added. The resulting mixture was stirred at r.t. for 1h. A white precipitate appeared, which was filtered off on a fritted glass and washed with methanol. The filtrate was concentrated under vacuum. The residue was diluted with water and ethyl acetate, extracted with ethyl acetate (4x). The combined organic layers were washed with water, dried over sodium sulfate and concentrated under vacuum to afford the crude aldehyde. The crude aldehyde was dissolved in methanol (50mL) under argon atmosphere and cooled to 0°C. Sodium borohydride (1.8g, 47.8mmol) was added by portion at 0°C. The resulting mixture was stirred from 0°C to r.t. for 16h. Water and ethyl acetate were added. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3x). The combined organic layers were washed with water, dried over sodium sulfate and concentrated under vacuum to afford the crude alcohol. The crude was purified by flash chromatography over silica gel using 7:3 to 1:1 cyclohexane/EtOAc as eluent to afford the desired product **420** in 54% yield (4.57g, 12.9mmol).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 7.98-7.92 (m, 1H, H<sub>4'</sub>); 7.78-7.73 (m, 1H, H<sub>7'</sub>); 7.47-7.42 (m, 1H, H<sub>5'</sub>); 7.38-7.31 (m, 1H, H<sub>6'</sub>); 5.82 (d, *J*=3.6Hz, 1H, H<sub>1</sub>); 4.77 (dd, *J*=*J'*=4.0Hz, 1H, H<sub>2</sub>); 4.29 (br s, 1H, OH); 4.05-3.99 (m, 1H, H<sub>4</sub>); 3.98-3.95 (m, 2H, H<sub>5</sub>); 3.84-3.74 (m, 1H, H<sub>6a</sub>); 3.37 (dd, *J*=10.0Hz, *J'*=14.0Hz, 1H, H<sub>6b</sub>); 2.68-2.58 (m, 1H, H<sub>3</sub>); 1.55 (s, 3H) and 1.35 (s, 3H) (H<sub>8</sub> and H<sub>9</sub>) ppm.



**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz): δ 168.5 (C<sub>2'</sub>); 151.7 (C<sub>7'a</sub>); 134.4 (C<sub>3'a</sub>); 126.8 (C<sub>5'</sub>); 125.1 (C<sub>6'</sub>); 121.3 (C<sub>4'</sub>); 121.1 (C<sub>7'</sub>); 112.2 (C<sub>7</sub>); 105.0 (C<sub>1</sub>); 80.8 (C<sub>2</sub>); 80.6 (C<sub>4</sub>); 62.2 (C<sub>5</sub>); 45.8 (C<sub>3</sub>); 28.3 (C<sub>6</sub>); 26.9 and 26.6 (C<sub>8</sub> and C<sub>9</sub>) ppm.  
**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): calcd. for C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>NNaO<sub>4</sub>S<sub>2</sub> [M+Na<sup>+</sup>] 376.0648; found 376.0649.  
**[α]<sub>D</sub><sup>24.0</sup>** = +213° (C=10mg/mL in CHCl<sub>3</sub>)

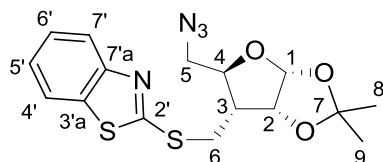
**((3aR,5S,6R,6aR)-6-((benzo[d]thiazol-2-ylthio)methyl)-2,2-dimethyltetrahydrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl)methyl methanesulfonate (510)**



Alcohol **420** (1.0g, 2.83mmol) was dissolved in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20mL) under argon atmosphere and cooled to 0°C. Triethylamine (1.0mL, 7.21mmol, distilled) and methanesulfonyl chloride (0.3mL, 3.88mmol, distilled) were added dropwise at 0°C. The resulting yellow mixture was stirred at r.t. for 1.5h. Water was added. The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4x). The combined organic layers were dried over sodium sulfate and concentrated under vacuum to afford the crude material as a yellow residue in quantitative yield (1.3g). The crude mesylate **510** was used for the next step without further purification.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): δ 7.88-7.82 (m, 1H, H<sub>4'</sub>); 7.73-7.76 (m, 1H, H<sub>7'</sub>); 7.42-7.34 (m, 1H, H<sub>5'</sub>); 7.29-7.20 (m, 1H, H<sub>6'</sub>); 5.78 (d, *J*=3.6Hz, 1H, H<sub>1</sub>); 4.73 (dd, *J*=*J'*=4.1Hz, 1H, H<sub>2</sub>); 4.64 (dd, *J*=2.2Hz, *J'*=11.6Hz, 1H, H<sub>5a</sub>); 4.32 (dd, *J*=5.1Hz, *J'*=11.6Hz, 1H, H<sub>5b</sub>); 4.20-4.11 (m, 1H, H<sub>4</sub>); 3.59 (dd, *J*=4.7Hz, *J'*=13.7Hz, 1H, H<sub>6a</sub>); 3.37 (dd, *J*=9.6Hz, *J'*=13.7Hz, 1H, H<sub>6b</sub>); 3.00 (s, 3H, H<sub>10</sub>); 2.62-2.52 (m, 1H, H<sub>3</sub>); 1.50 (s, 3H) and 1.30 (s, 3H) (H<sub>8</sub> and H<sub>9</sub>) ppm.

**2-(((3aR,5S,6R,6aR)-5-(azidomethyl)-2,2-dimethyltetrahydrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-6-yl)methyl)thio)benzo[d]thiazole (421)**



The crude mesylate **510** (1.3g) was dissolved in dry DMF (20mL). Sodium azide (800mg, 12.3mmol) was added at r.t. The resulting mixture was heated at 80°C for 16h. Water and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> were added. The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4x). The combined organic layers were washed with water, dried over sodium sulfate and concentrated under vacuum to afford the crude azide. The crude material was purified by flash chromatography using 9:1 cyclohexane/EtOAc as eluent to afford the desired azide **421** as a colorless oil in quantitative yield (1.07g, 2.83mmol).

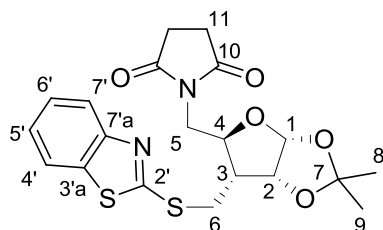
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): δ 7.89-7.83 (m, 1H, H<sub>4'</sub>); 7.76-7.71 (m, 1H, H<sub>7'</sub>); 7.44-7.37 (m, 1H, H<sub>5'</sub>); 7.32-7.27 (m, 1H, H<sub>6'</sub>); 5.81 (d, *J*=3.9 Hz, 1H, H<sub>1</sub>); 4.75 (dd, *J*=*J'*=4.1Hz, 1H, H<sub>2</sub>); 4.01 (ddd, *J*=3.0Hz, *J'*=4.5Hz, *J''*=9.9Hz, 1H, H<sub>4</sub>); 3.77 (dd, *J*=3.0Hz; *J'*=13.5Hz, 1H, H<sub>5a</sub>); 3.57 (dd, *J*=5.1Hz; *J'*=13.5Hz, 1H, H<sub>6a</sub>); 3.43 (dd, *J*=4.8Hz; *J'*=13.5Hz, 1H, H<sub>5b</sub>); 3.40 (dd, *J*=9.6Hz, *J'*=13.5Hz, 1H, H<sub>6b</sub>); 2.59 (dddd, *J*=*J'*=*J''*=4.8Hz, *J'''*=14.4Hz, 1H, H<sub>3</sub>); 1.54 (s, 3H) and 1.34 (s, 3H) (H<sub>8</sub> and H<sub>9</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz): δ 165.8 (C<sub>2'</sub>); 153.0 (C<sub>7'a</sub>); 135.2 (C<sub>3'a</sub>); 126.1 (C<sub>5'</sub>); 124.4 (C<sub>6'</sub>); 121.6 (C<sub>4'</sub>); 121.1 (C<sub>7'</sub>); 112.2 (C<sub>7</sub>); 104.8 (C<sub>1</sub>); 81.1 (C<sub>2</sub>); 79.8 (C<sub>4</sub>); 51.9 (C<sub>5</sub>); 45.3 (C<sub>3</sub>); 28.4 (C<sub>6</sub>); 26.8 and 26.4 (C<sub>14</sub> and C<sub>15</sub>) ppm.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): calcd. for C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> [M+H<sup>+</sup>] 379.0893; found 379.0888.

**[α]<sub>D</sub><sup>23.0</sup>** = +184° (C=10mg/mL in CHCl<sub>3</sub>)

**1-(((3aR,5S,6R,6aR)-6-((benzo[d]thiazol-2-ylthio)methyl)-2,2-dimethyltetrahydrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl)methyl)pyrrolidine-2,5-dione (422)**



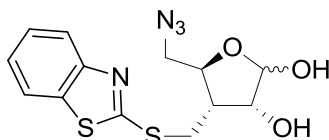
The crude mesylate **510** (306mg, 0.71mmol) was dissolved in dry DMF (10mL) under argon atmosphere. Succinimide (103mg, 1.04mmol) and  $K_2CO_3$  (428mg, 3.1mmol) were added at r.t. and the mixture was stirred at 80°C for 6h. Water and ethyl acetate were added. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3x). The combined organic layers were dried over sodium sulfate and concentrated under vacuum to afford the crude. The crude material was purified by flash chromatography using 1:1 cyclohexane/EtOAc as eluent to afford the desired imide **422** as a colorless oil in 65% yield (199mg, 0.46mmol).

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400MHz):  $\delta$  7.85-7.81 (m, 1H,  $H_{4'}$ ); 7.75-7.72 (m, 1H,  $H_{7'}$ ); 7.43-7.37 (m, 1H,  $H_{5'}$ ); 7.31-7.26 (m, 1H,  $H_{6'}$ ); 5.80 (d,  $J=3.6$ Hz, 1H,  $H_1$ ); 4.75 (dd,  $J=J'=4.2$ Hz, 1H,  $H_2$ ); 4.20 (ddd,  $J=J'=9.6$ Hz,  $J''=2.4$ Hz, 1H,  $H_4$ ); 3.90 (dd,  $J=2.8$ Hz,  $J'=14.0$ Hz, 1H,  $H_{5a}$ ); 3.79 (dd,  $J=9.2$ Hz,  $J'=14.0$ Hz, 1H,  $H_{5b}$ ); 3.68 (dd,  $J=4.0$ Hz,  $J'=13.2$ Hz, 1H,  $H_{6a}$ ); 3.43 (dd,  $J=10.0$ Hz,  $J'=13.6$ Hz, 1H,  $H_{6b}$ ); 2.71 (s, 4H,  $H_{10}$ ); 2.47-2.39 (m, 1H,  $H_3$ ); 1.49 (s, 3H) and 1.30 (s, 3H) ( $H_8$  and  $H_9$ ) ppm.

$^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 100MHz):  $\delta$  177.1 ( $C_{11}$ ); 166.1 ( $C_2'$ ); 152.9 ( $C_{7a}$ ); 135.2 ( $C_{3'a}$ ); 126.2 ( $C_5'$ ); 124.5 ( $C_6'$ ); 121.5 ( $C_4'$ ); 121.1 ( $C_7'$ ); 112.2 ( $C_7$ ); 105.0 ( $C_1$ ); 80.8 ( $C_2$ ); 77.7 ( $C_4$ ); 47.6 ( $C_3$ ); 41.7 ( $C_5$ ); 28.6 ( $C_6$ ); 28.2 ( $C_{10}$ ); 26.7 and 26.4 ( $C_8$  and  $C_9$ ) ppm.

HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd. for  $C_{20}H_{22}N_2NaO_5S_2$  [ $M+Na^+$ ] 457.0862; found 457.0849.

**(3R,4S,5S)-5-(azidomethyl)-4-((benzo[d]thiazol-2-ylthio)methyl)tetrahydrofuran-2,3-diol (423)**

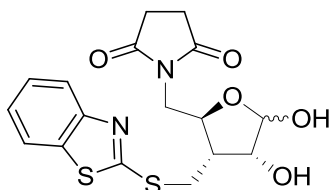


Azide **421** (1.0g, 2.64mmol) was dissolved in dioxane (20mL). 1N aq. Sulfuric acid (5mL) was added dropwise at r.t. The resulting mixture was heated at 90°C for few hours (TLC monitoring). The mixture was quenched with sodium hydrogenocarbonate, ethyl acetate and water were added. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (4x). The combined organic layers were washed with water, dried over sodium sulfate and concentrated under vacuum to afford the crude diol **423**. The crude diol was used without further purification.

$^1H$  NMR showed a 1:1  $\alpha/\beta$  mixture :

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 300MHz):  $\delta$  7.84-7.70 (m, 4H); 7.44-7.26 (m, 4H); 5.48 (br s, 1H,  $\beta$  characteristic peak); 5.39 (d,  $J=3.1$ Hz, 1H,  $\alpha$  characteristic peak); 4.47-4.41 (m, 1H); 4.33-4.26 (m, 1H); 4.22-4.12 (m, 2H); 3.92-3.78 (m, 1H); 3.62-3.53 (m, 1H); 3.55-3.48 (m, 1H); 3.44-3.34 (m, 2H); 3.27-3.18 (m, 1H); 3.17-3.06 (m, 2H); 2.70-2.58 (m, 1H); 2.54-2.42 (m, 1H) ppm.

**1-(((2S,3S,4R)-3-((benzo[d]thiazol-2-ylthio)methyl)-4,5-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methyl)pyrrolidine-2,5-dione (424)**

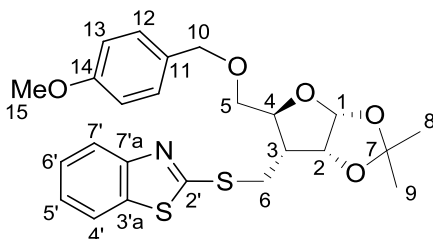


The sulfide **422** (98mg, 0.225mmol) was dissolved in dry dioxane (5mL) and aq. 1N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1mL) was added at r.t. The mixture was stirred 4h at 100°C. The mixture was allowed to cool down to r.t. and quenched with aq. sat. NaHCO<sub>3</sub>. EtOAc was added, and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3x15mL). The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under vacuum to afford the crude diol **424** (89mg, 0.225mmol).

<sup>1</sup>H NMR showed a 1:1 α/β mixture :

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): δ 7.84-7.71 (m, 4H); 7.47-7.35 (m, 2H); 7.36-7.26 (m, 2H); 5.81 (d, *J*=3.7Hz, 1H, characteristic peak of α); 5.32 (br s, 1H, characteristic peak of β); 5.06-5.02 (m, 1H); 4.79-4.74 (m, 1H); 4.30-4.22 (m, 1H); 4.22-4.11 (m, 2H); 3.92-3.80 (m, 2H); 3.68-3.58 (m, 2H); 3.49-3.40 (m, 1H); 3.32-3.18 (m, 2H); 2.80-2.68 (m, 8H); 2.57-2.44 (m, 1H); 2.26-2.13 (m, 1H) ppm.

**2-(((3aR,5S,6R,6aR)-5-(((4-methoxybenzyl)oxy)methyl)-2,2-dimethyltetrahydrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-6-yl)methyl)thio)benzo[d]thiazole (425)**



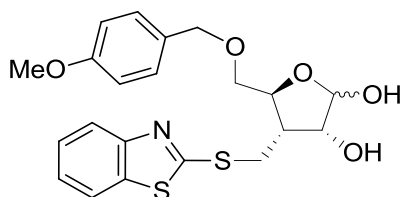
The alcohol **420** (543g, 1.54mmol) was dissolved in dry DMF (20mL) under argon atmosphere and cooled to 0°C. NaH (80mg, 60w% dispersion in oil, 2.0mmol) was added by portion at 0°C and stirred for 10 min. PMBCl (0.42mL, 3.08mmol) was added dropwise and the resulting mixture was stirred at r.t. for 1.5h. Water and ethyl acetate were added. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (4x). The combined organic layers were washed with water (3x), dried over sodium sulfate and concentrated under vacuum to afford the crude as a yellow residue. The crude material was purified by flash chromatography using 9:1 to 8:2 cyclohexane/EtOAc as eluent to afford the desired compound **425** as a colorless oil in 92% yield (671mg, 1.42mmol).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): δ 7.84-7.78 (m, 1H, H<sub>4'</sub>); 7.77-7.71 (m, 1H, H<sub>7'</sub>); 7.44-7.36 (m, 1H, H<sub>5'</sub>); 7.33-7.28 (m, 1H, H<sub>6'</sub>); 7.28-7.24 (m, 2H, H<sub>12</sub>); 6.84-6.77 (m, 2H, H<sub>13</sub>); 5.82 (d, *J*=3.7Hz, 1H, H<sub>1</sub>); 4.77 (dd, *J*=*J*'=4.2Hz, 1H, H<sub>2</sub>); 4.59 (d, *J*=11.5Hz, 1H, H<sub>10a</sub>); 4.52 (d, *J*=11.5Hz, 1H, H<sub>10b</sub>); 4.14-4.05 (m, 1H, H<sub>4</sub>); 3.85-3.78 (m, 1H, H<sub>6a</sub>); 3.75 (s, 3H, H<sub>15</sub>); 3.65 (dd, *J*=4.4Hz, *J*'=10.7Hz, 1H, H<sub>5a</sub>); 3.61 (dd, *J*=4.4Hz, *J*'=13.3Hz, 1H, H<sub>5b</sub>); 3.41 (dd, *J*=9.7Hz, *J*'=13.2Hz, 1H, H<sub>6b</sub>); 2.67-2.55 (m, 1H, H<sub>3</sub>); 1.54 (s, 3H) and 1.34 (s, 3H) (H<sub>8</sub> and H<sub>9</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz): δ 166.4 (C<sub>2'</sub>); 159.2 (C<sub>14</sub>); 153.2 (C<sub>7'a</sub>); 135.4 (C<sub>3'a</sub>); 130.1 (C<sub>11</sub>); 129.4 (C<sub>12</sub>); 126.1 (C<sub>5'</sub>); 124.4 (C<sub>6'</sub>); 121.6 (C<sub>4'</sub>); 121.1 (C<sub>7'</sub>); 113.8 (C<sub>13</sub>); 112.0 (C<sub>7</sub>); 104.9 (C<sub>1</sub>); 81.9 (C<sub>2</sub>); 80.1 (C<sub>4</sub>); 73.3 (C<sub>10</sub>); 69.5 (C<sub>5</sub>); 55.3 (C<sub>15</sub>); 45.2 (C<sub>3</sub>); 29.0 (C<sub>6</sub>); 26.8 and 26.5 (C<sub>8</sub> and C<sub>9</sub>) ppm.

HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd. for C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>5</sub>S<sub>2</sub> [M+H<sup>+</sup>] 474.1403; found 474.1401.

**(3R,4S,5S)-4-((benzo[d]thiazol-2-ylthio)methyl)-5-(((4-methoxybenzyl)oxy)methyl)tetrahydrofuran-2,3-diol (426)**

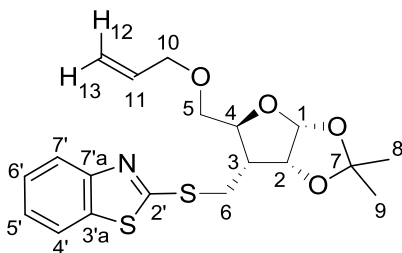


The starting material **425** (671mg, 1.42mmol) was dissolved in dioxane (20mL). 1N aq. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (3mL) was added dropwise at r.t. The resulting mixture was heated at 40°C for 40h. The mixture was quenched with aq. NaHCO<sub>3</sub>, water and ethyl acetate were added. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (4x). The combined organic layers were dried over sodium sulfate and concentrated under vacuum to afford the crude diol **426**.

<sup>1</sup>H NMR showed a 1:1 α/β mixture:

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): δ 7.83-7.75 (m, 4H); 7.44-7.35 (m, 4H); 7.27-7.19 (m, 4H); 6.89-6.80 (m, 4H); 5.80 (d, *J*=3.8Hz, 1H, α characteristic peak); 5.30 (br s, 1H, β characteristic peak); 5.12-5.09 (m, 1H); 5.02-5.00 (m, 1H); 4.87-4.82 (m, 1H); 4.78-4.73 (m, 1H); 4.52-4.47 (m, 1H); 4.47-4.41 (m, 1H); 4.27-4.20 (m, 1H); 4.19-4.12 (m, 1H); 3.80-3.73 (m, 6H); 3.67 (s, 6H); 3.42-3.35 (m, 1H); 3.30-3.21 (m, 1H); 2.82-2.63 (m, 1H) 2.64-2.46 (m, 1H) ppm.

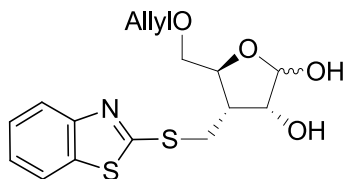
**2-(((3aR,5S,6R,6aR)-5-((allyloxy)methyl)-2,2-dimethyltetrahydrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-6-yl)methyl)thio)benzo[d]thiazole (427)**



The alcohol **420** (1.07g, 3.03mmol) was dissolved in dry DMF (30mL) under argon atmosphere. NaH (161mg, 60w% dispersion in oil, 4.02mmol) was added by portion at r.t. and stirred for 10 min. Allyl bromide (0.52mL, 6.06mmol) was added dropwise and the resulting mixture was stirred at r.t. for 16h. Water and ethyl acetate were added. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (4x). The combined organic layers were washed with water (3x), dried over sodium sulfate and concentrated under vacuum to afford the crude as a yellow residue. The crude material was purified by flash chromatography using 9:1 to 8:2 cyclohexane/EtOAc as eluent. The resulting oil was crystallized with pure cyclohexane to afford white crystals which were filtered off to afford the desired compound **427** as a colorless oil in 65% yield (775mg, 1.97mmol).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): δ 7.87-7.80 (m, 1H, H<sub>4'</sub>); 7.77-7.71 (m, 1H, H<sub>7'</sub>); 7.44-7.35 (m, 1H, H<sub>5'</sub>); 7.32-7.25 (m, 1H, H<sub>6'</sub>); 5.99-5.83 (m, 1H, H<sub>11</sub>); 5.82 (d, *J*=3.7Hz, 1H, H<sub>1</sub>); 5.33-5.12 (m, 2H, H<sub>12</sub> and H<sub>13</sub>); 4.78 (dd, *J*=*J*'=4.2Hz, 1H, H<sub>2</sub>); 4.13-4.04 (m, 3H, H<sub>4</sub> and H<sub>10</sub>); 3.81 (dd, *J*= 3.2Hz, *J*'= 10.9Hz, 1H, H<sub>6a</sub>); 3.69-3.59 (m, 2H, H<sub>5</sub>); 3.41 (dd, *J*= 10.0Hz, *J*'= 13.3Hz, 1H, H<sub>6b</sub>); 2.63-2.52 (m, 1H, H<sub>3</sub>); 1.53 (s, 3H) and 1.33 (s, 3H) (H<sub>8</sub> and H<sub>9</sub>) ppm.

**(3R,4S,5S)-5-((allyloxy)methyl)-4-((benzo[d]thiazol-2-ylthio)methyl)tetrahydrofuran-2,3-diol (428)**

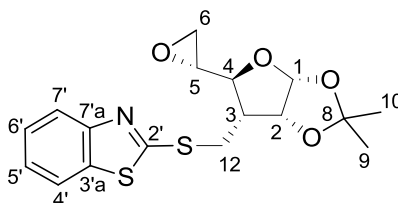


The starting material **427** (182mg, 0.464mmol) was dissolved in dioxane (10mL). 1N aq. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1mL) was added dropwise at r.t. The resulting mixture was heated at 90°C for 1h. The mixture was quenched with aq. NaHCO<sub>3</sub>, water and ethyl acetate were added. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (4x). The combined organic layers were dried over sodium sulfate and concentrated under vacuum to afford the crude diol **428**.

<sup>1</sup>H NMR showed a 1:1 α/β mixture:

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): δ 7.75-7.60 (m, 4H); 7.51-7.40 (m, 4H); 5.95-5.66 (m, 2H); 5.30-4.91 (m, 6H); 4.56-4.52 (m, 2H); 4.17-3.97 (m, 6H); 3.86-3.75 (m, 2H); 3.63-3.53 (m, 4H); 3.14-3.09 (m, 2H); 2.75-2.66 (m, 1H); 2.59-2.48 (m, 1H) ppm.

**2-(((3aR,5S,6R,6aR)-2,2-dimethyl-5-((R)-oxiran-2-yl)tetrahydrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-6-yl)methylthio)benzo[d]thiazole (429)**



The crude diol **419** (1.6g, crude) was diluted in dry toluene (100mL) under argon atmosphere. Triphenylphosphine (1.78g, 6.78mmol, recrystallized from ethanol) and diisopropyl azodicarboxylate (1.23mL, 6.26mmol) were added at 0°C. The resulting mixture was heated at 111°C for 18h. Volatiles were evaporated under vacuum to afford the crude material. The crude was purified by flash chromatography over silica gel using 9:1 to 7:3 petroleum ether/EtOAc to furnish the desired product **429** as a colorless oil in 80% yield (1.26g, 3.45mmol).

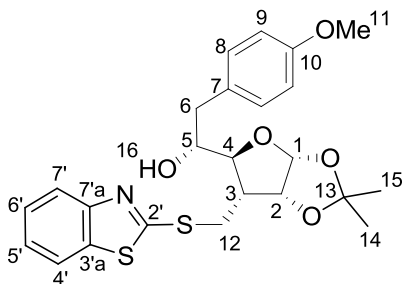
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz): δ 7.87-7.83 (m, 1H, H<sub>4'</sub>); 7.77-7.74 (m, 1H, H<sub>7'</sub>); 7.43-7.39 (m, 1H, H<sub>5'</sub>); 7.31-7.27 (m, 1H, H<sub>6'</sub>); 5.81 (d, J=3.5Hz, 1H, H<sub>1</sub>); 4.80 (dd, J=J'=4.0Hz, 1H, H<sub>2</sub>); 3.78 (dd, J=4.0Hz, J=13.5Hz, 1H, H<sub>7a</sub>); 3.69 (dd, J=6.0Hz, J=10.0Hz, 1H, H<sub>4</sub>); 3.36 (dd, J=10.5Hz, J=13.5Hz, 1H, H<sub>7b</sub>); 3.16 (ddd, J=2.5Hz, J=4.0Hz, J=6.0Hz, 1H, H<sub>5</sub>); 2.90 (dd, J=2.5Hz, J=5.0Hz, 1H, H<sub>6a</sub>); 2.87 (dd, J=4.0Hz, J=5.0Hz, 1H, H<sub>6b</sub>); 2.68-2.59 (m, 1H, H<sub>3</sub>); 1.52 (s, 3H, H<sub>9</sub> or H<sub>10</sub>); 1.33 (s, 3H, H<sub>9</sub> or H<sub>10</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125MHz): δ 166.3 (C<sub>2</sub>); 153.3 (C<sub>7a</sub>); 135.4 (C<sub>3'a</sub>); 126.2 (C<sub>5'</sub>); 124.5 (C<sub>6'</sub>); 121.7 (C<sub>4'</sub>); 121.1 (C<sub>7'</sub>); 112.4 (C<sub>8</sub>); 105.2 (C<sub>1</sub>); 81.2 (C<sub>4</sub>); 81.0 (C<sub>2</sub>); 51.9 (C<sub>5</sub>); 47.6 (C<sub>3</sub>); 45.3 (C<sub>6</sub>); 28.9 (C<sub>7</sub>); 26.9 and 26.5 (C<sub>9</sub> and C<sub>10</sub>) ppm.

HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NNaO<sub>4</sub>S<sub>2</sub> [M+Na<sup>+</sup>] 388.0648; found 388.0645.

[α]<sub>D</sub><sup>23.8</sup> = +100° (C=8.6mg/mL in CHCl<sub>3</sub>)

**(R)-1-((3aR,5S,6R,6aR)-6-((benzo[d]thiazol-2-ylthio)methyl)-2,2-dimethyltetrahydrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl)-2-(4-methoxyphenyl)ethanol (430)**



All the glassware used was dried on the oven at more than 100°C overnight and cooled down under flux of argon. (Magnesium too, weight in a dried flask first and dried overnight in the oven). Magnesium (837mg, 34.5mmol) was crushed and activated in a two necked round bottom flask equipped with a condenser under argon atmosphere (for activation: purge vacuum-argon, gently heat with the gun, sonification) and charged with I<sub>2</sub>. The mixture of Mg and I<sub>2</sub> was stirred strongly for 5 min at r.t. Then stirring was stopped. Dry diethyl ether (2mL) and bromoanisole (0.3mL, not distilled) were added. The mixture was heating at strong reflux with a hairdryer. The brown solution turned yellow and colorless in 5 to 10 minutes of heating. The rest of bromoanisole (4.1mL) and Et<sub>2</sub>O (13mL) were added (when the bubbling stopped during the addition, the mixture was gently heated with the hairdryer). The mixture turned yellow. After the addition, the mixture was heated at reflux using an oil bath. The solution turned brown in 10 to 15 minutes (the temperature was increased every time the reflux stopped). The mixture was heated at reflux for 2h. After 2h, most of the magnesium was consumed. The solution was allowed to cool to r.t. The desired Grignard reagent was obtained as a brown solution (20mL of solution).

Epoxide **429** (1.20g, 3.28mmol) was co-evaporated with toluene under vacuum. Copper(I) iodide (63mg, 0.33mmol) was added and the mixture was co-evaporated with toluene once more. The mixture was dissolved in dry THF (20mL) under argon atmosphere and cooled to -20°C. The Grignard reagent freshly prepared from bromoanisole was added dropwise (10mL of solution, half of the quantities described above). The mixture turned brown and was stirred at -20°C for 2h. The mixture was quenched with aq. sat. ammonium chloride (2mL) and ethyl acetate was added. The aqueous layer was treated with aq. sat. ammonium chloride (40mL), concentrated hydrochloric acid (10 drops) and 2M aq. hydrochloric acid (7mL) to decrease the pH from 8-9 to 3-5. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3x). The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate and concentrated under vacuum to afford the crude material as a red oil. The crude material was purified by flash chromatography using 1:1 Cyclohexane/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200mL), pure CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200mL) and 8:2 Cyclohexane/EtOAc to furnish the desired product **430** as a yellow oil in 78% yield (1.21g, 2.55mmol).

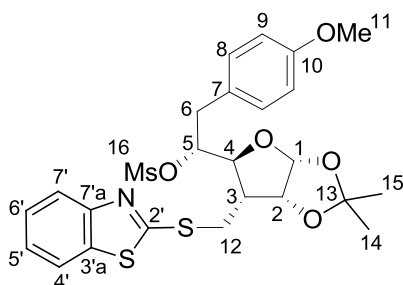
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz): δ 7.74-7.70 (m, 1H, H<sub>4'</sub>); 7.68-7.63 (m, 1H, H<sub>7'</sub>); 7.38-7.33 (m, 1H, H<sub>5'</sub>); 7.31-7.27 (m, 3H, H<sub>8</sub> and H<sub>6'</sub>); 6.90-6.87 (m, 2H, H<sub>9</sub>); 5.81 (d, J=4.0 Hz, 1H, H<sub>1</sub>); 4.76 (dd, J=J'=4.3Hz, 1H, H<sub>2</sub>); 4.06 (dd, J=2.0Hz; J'=14.5Hz, 1H, H<sub>12a</sub>); 3.90-3.83 (m, 2H, H<sub>4</sub> and H<sub>5</sub>); 3.82 (s, 3H, H<sub>11</sub>); 3.33 (dd, J=10.5Hz; J'=14.5Hz, 1H, H<sub>12b</sub>); 3.11 (dd, J=2.0Hz, J'=14.0Hz, 1H, H<sub>6a</sub>); 2.81 (dd, J=8.5Hz, J'=14.0Hz, 1H, H<sub>6b</sub>); 2.54-2.47 (m, 1H, H<sub>3</sub>); 1.55 (s, 3H, H<sub>14</sub> or H<sub>15</sub>); 1.37 (s, 3H, H<sub>14</sub> or H<sub>15</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125MHz): 168.3 (C<sub>2'</sub>); 158.2 (C<sub>10</sub>); 152.3 (C<sub>7'a</sub>); 134.8 (C<sub>3'a</sub>); 131.1 (C<sub>7</sub>); 130.7 (C<sub>8</sub>); 126.4 (C<sub>5'</sub>); 124.7 (C<sub>6'</sub>); 121.1 (C<sub>4'</sub>); 121.0 (C<sub>7'</sub>); 113.7 (C<sub>9</sub>); 112.2 (C<sub>13</sub>); 105.1 (C<sub>1</sub>); 82.0 (C<sub>4</sub>); 81.1 (C<sub>2</sub>); 75.7 (C<sub>5</sub>); 55.4 (C<sub>11</sub>); 49.5 (C<sub>3</sub>); 39.4 (C<sub>6</sub>); 28.2 (C<sub>12</sub>); 27.1 and 26.8 (C<sub>14</sub> and C<sub>15</sub>) ppm.

HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd. for C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>5</sub>S<sub>2</sub> [M+H<sup>+</sup>] 474.1403; found 474.1383.

[α]<sub>D</sub><sup>23.8</sup> = +94° (C=10mg/mL in CHCl<sub>3</sub>)

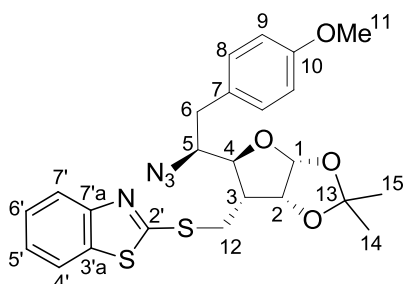
**(R)-1-((3aR,5S,6R,6aR)-6-((benzo[d]thiazol-2-ylthio)methyl)-2,2-dimethyltetrahydrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl)-2-(4-methoxyphenyl)ethyl methanesulfonate (511)**



Alcohol **430** (2.13g, 4.49mmol) was dissolved in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50mL). Triethylamine (1.88mL, 13.46mmol) and methanesulfonyl chloride (0.52mL, 6.73mmol, distilled) were added dropwise at 0°C. The resulting yellow mixture was stirred at r.t. for 16h. Water was added. The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x). The organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate and concentrated under vacuum to afford the crude material as a yellow oil (2.54g). The crude mesylate **511** was used without purification.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): δ 7.87-7.72 (m, 1H); 7.80-7.73 (m, 1H); 7.45-7.36 (m, 1H); 7.34-7.27 (m, 1H); 7.25-7.20 (m, 2H); 6.89-6.81 (m, 2H); 5.82 (d, *J*=3.6Hz, 1H); 5.14-5.04 (m, 1H); 4.79 (dd, *J*=*J*'=4.1Hz, 1H); 4.22 (dd, *J*=3.0Hz, *J*'=9.9Hz, 1H); 3.86 (dd, *J*=4.2Hz, *J*'=13.5Hz, 1H); 3.78 (s, 3H); 3.36 (dd, *J*=10.5Hz, *J*'=13.5Hz, 1H); 3.16-3.11 (m, 2H); 2.85-2.73 (m, 1H); 2.61 (s, 3H); 1.52 (s, 3H); 1.35 (s, 3H) ppm.

**2-(((3aR,5S,6R,6aR)-5-((S)-1-azido-2-(4-methoxyphenyl)ethyl)-2,2-dimethyltetrahydrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-6-yl)methyl)thio)benzo[d]thiazole (433)**



The crude mesylate **511** (2.54g) was dissolved in dry DMF (20mL). Sodium azide (1.46g, 22.45mmol) was added at r.t. The resulting mixture was heated at 90°C for 16h. The excess of sodium azide was filtered off and washed with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The filtrate was evaporated under vacuum to afford the crude material as an orange residue. The crude material was purified by flash chromatography using 9:1 to 85:15 cyclohexane/EtOAc as eluent to afford the desired azide **433** as a yellow oil in 68% yield (1.32g, 2.65mmol).

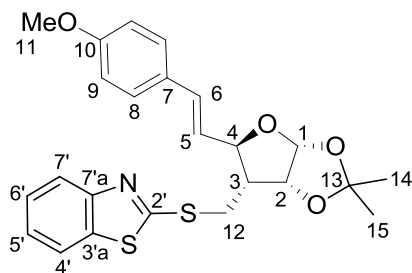
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 7.87-7.82 (m, 1H, H<sub>4'</sub>); 7.78-7.73 (m, 1H, H<sub>7'</sub>); 7.44-7.37 (m, 1H, H<sub>5'</sub>); 7.33-7.27 (m, 1H, H<sub>6'</sub>); 7.22-7.18 (m, 2H, H<sub>8</sub>); 6.87-6.82 (m, 2H, H<sub>9</sub>); 5.85 (d, *J*=3.6 Hz, 1H, H<sub>1</sub>); 4.78 (dd, *J*=*J*'=4.0Hz, 1H, H<sub>2</sub>); 3.96 (dd, *J*=1.6Hz, *J*'=10.0Hz, 1H, H<sub>4</sub>); 3.81 (s, 3H, H<sub>11</sub>); 3.60 (dt, *J*=1.6Hz; *J*'=7.8Hz, 1H, H<sub>5</sub>); 3.52 (dd, *J*=5.2Hz; *J*'=13.6Hz, 1H, H<sub>12a</sub>); 3.34 (dd, *J*=9.2Hz; *J*'=13.2Hz, 1H, H<sub>12b</sub>); 3.14 (dd, *J*=8.0Hz, *J*'=13.6Hz, 1H, H<sub>6a</sub>); 3.07 (dd, *J*=7.6Hz, *J*'=13.6Hz, 1H, H<sub>6b</sub>); 2.85-2.77 (m, 1H, H<sub>3</sub>); 1.48 (s, 3H, H<sub>14</sub> or H<sub>15</sub>); 1.35 (s, 3H, H<sub>14</sub> or H<sub>15</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz): δ 166.0 (C<sub>2'</sub>); 158.7 (C<sub>10</sub>); 153.2 (C<sub>7'a</sub>); 135.4 (C<sub>3'a</sub>); 130.5 (C<sub>7</sub>); 129.2 (C<sub>8</sub>); 126.2 (C<sub>5'</sub>); 124.5 (C<sub>6'</sub>); 121.8 (C<sub>4'</sub>); 121.1 (C<sub>7'</sub>); 114.2 (C<sub>9</sub>); 112.5 (C<sub>13</sub>); 104.7 (C<sub>1</sub>); 81.5 (C<sub>2</sub>); 81.0 (C<sub>4</sub>); 62.5 (C<sub>5</sub>); 55.4 (C<sub>11</sub>); 44.6 (C<sub>3</sub>); 36.9 (C<sub>6</sub>); 28.6 (C<sub>12</sub>); 27.0 and 26.7 (C<sub>14</sub> and C<sub>15</sub>) ppm.

HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd. for C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> [M+H<sup>+</sup>] 499.1468; found 499.1444.

[α]<sub>D</sub><sup>23.0</sup> = +50° (C=10mg/mL in CHCl<sub>3</sub>)

An elimination product was also obtained (31% yield): **2-(((3aR,5R,6R,6aR)-5-((E)-4-methoxystyryl)-2,2-dimethyltetrahydrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-6-yl)methyl)thio)benzo[d]thiazole (434)**

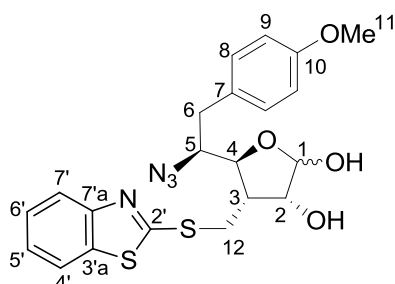


$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  7.80-7.75 (m, 1H,  $\text{H}_{4'}$ ); 7.74-7.70 (m, 1H,  $\text{H}_{7'}$ ); 7.43-7.34 (m, 3H,  $\text{H}_{5'}$  and  $\text{H}_8$ ); 7.32-7.26 (m, 1H,  $\text{H}_{6'}$ ); 6.92-6.85 (m, 2H,  $\text{H}_9$ ); 6.72 (d,  $J=15.9\text{Hz}$ , 1H,  $\text{H}_6$ ); 6.06 (dd,  $J=15.9\text{Hz}$ ,  $J'=7.8\text{Hz}$ , 1H,  $\text{H}_5$ ); 5.88 (d,  $J=3.6\text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}_1$ ); 4.82 (dd,  $J=J'=4.2\text{Hz}$ , 1H,  $\text{H}_2$ ); 4.47 (dd,  $J=8.1\text{Hz}$ ,  $J'=10.2\text{Hz}$ , 1H,  $\text{H}_4$ ); 3.82 (s, 3H,  $\text{H}_{11}$ ); 3.61 (dd,  $J=4.5\text{Hz}$ ;  $J'=13.2\text{Hz}$ , 1H,  $\text{H}_{12a}$ ); 3.41 (dd,  $J=10.5\text{Hz}$ ;  $J'=13.5\text{Hz}$ , 1H,  $\text{H}_{12b}$ ); 2.49-2.37 (m, 1H,  $\text{H}_3$ ); 1.60 (s, 3H,  $\text{H}_{14}$  or  $\text{H}_{15}$ ); 1.37 (s, 3H,  $\text{H}_{14}$  or  $\text{H}_{15}$ ) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75MHz):  $\delta$  166.3 ( $\text{C}_{2'}$ ); 159.7 ( $\text{C}_{10}$ ); 153.2 ( $\text{C}_{7'a}$ ); 135.4 ( $\text{C}_{3'a}$ ); 134.2 ( $\text{C}_6$ ); 129.2 ( $\text{C}_7$ ); 128.1 ( $\text{C}_8$ ); 126.1 ( $\text{C}_{5'}$ ); 124.4 ( $\text{C}_{6'}$ ); 123.7 ( $\text{C}_5$ ); 121.6 ( $\text{C}_{4'}$ ); 121.1 ( $\text{C}_7$ ); 114.1 ( $\text{C}_9$ ); 112.0 ( $\text{C}_{13}$ ); 104.8 ( $\text{C}_1$ ); 82.0 ( $\text{C}_4$ ); 80.7 ( $\text{C}_2$ ); 55.4 ( $\text{C}_{11}$ ); 49.8 ( $\text{C}_3$ ); 28.5 ( $\text{C}_{12}$ ); 26.8 and 26.4 ( $\text{C}_{14}$  and  $\text{C}_{15}$ ) ppm.

HRMS (ESI $^+$ ): calcd. for  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{NO}_4\text{S}_2$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] 456.1298; found 456.1302.

**(3R,4S,5S)-5-((S)-1-azido-2-(4-methoxyphenyl)ethyl)-4-((benzo[d]thiazol-2-ylthio)methyl)tetrahydrofuran-2,3-diol (435)**



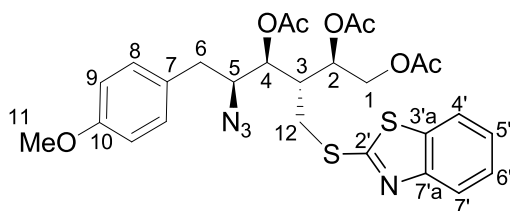
Azide **433** (509mg, 1.02mmol) was dissolved in dioxane (20mL) and 1N aq. sulfuric acid (5.0mL) was slowly added at r.t. The resulting mixture was heated at 85°C for 16h. The mixture was quenched with solid sodium hydrogenocarbonate, water and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  were added. The aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x). The combined organic layers were dried with sodium sulfate and concentrated under vacuum to afford the crude material as a brown oil.

$^1\text{H NMR}$  showed a 1:1  $\alpha/\beta$  mixture:

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  7.84-7.70 (m, 4H); 7.48-7.27 (m, 4H); 7.23-7.16 (m, 4H); 6.90-6.81 (m, 2H); 5.51 (d,  $J=2.9\text{Hz}$ , 1H,  $\alpha$  characteristic peak); 5.40 (br s, 1H,  $\beta$  characteristic peak); 4.22-4.13 (m, 2H); 4.11-3.98 (m, 2H); 3.79 (s, 6H); 3.72-3.67 (m, 4H); 3.48-3.40 (m, 1H); 3.30-3.22 (m, 1H); 3.19-2.94 (m, 6H); 2.91-2.80 (m, 1H); 2.74-2.64 (m, 1H) ppm.



**(2R,3R,4S,5S)-5-azido-3-((benzo[d]thiazol-2-ylthio)methyl)-6-(4-methoxyphenyl)hexane-1,2,4-triyl triacetate (441)**



The diol **435** (348mg, 0.760mmol) was dissolved in chloroform (4.2mL) and ethanol (8.4mL) was added at r.t. An aqueous solution of sodium borohydride (160mg of sodium borohydride in 3mL of water) was added at r.t. and the mixture was stirred at 35°C. More aq. sodium borohydride (160mg in 1mL of water) was added after 30min and after 1h of stirring. Finally, solid sodium borohydride (160mg) was added and the solution was stirred at 35°C for 16h. Sodium potassium tartrate and water were added and the mixture was stirred at 35°C for 24h. ethyl acetate was added. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3x). The combined organic layers were dried over sodium sulfate and concentrated under vacuum to afford the crude residue. Acetic anhydride (2mL) and pyridine (2mL) were added and the mixture was stirred at r.t. for 16h. The reaction mixture was concentrated under vacuum and co-evaporated with toluene. The crude was filtered over silica gel using 1 :1 cyclohexane/EtOAc and EtOAc/MeOH 10% as eluent to afford a mixture of monoacetate and triacetate product. These products were engaged in acetylation again (using acetic anhydride and pyridine). The reaction mixture was concentrated under vacuum and co-evaporated with toluene. The crude was purified by flash chromatography over silica gel using 6 :4 cyclohexane/EtOAc as eluent to afford the pure triacetate **441** as a colorless oil in 64% yield (383mg, 0.65mmol).

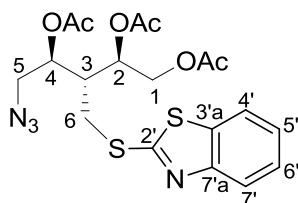
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 7.79-7.73 (m, 2H, H<sub>4'</sub> and H<sub>7'</sub>); 7.43-7.37 (m, 1H, H<sub>5'</sub>); 7.13-7.08 (m, 1H, H<sub>6'</sub>); 7.13-7.08 (m, 2H, H<sub>8</sub>); 6.80-6.74 (m, 2H, H<sub>9</sub>); 5.45 (ddd, *J*=*J'*=3.6Hz, *J''*=7.6Hz, 1H, H<sub>2</sub>); 5.31 (dd, *J*=*J'*=5.0Hz, 1H, H<sub>4</sub>); 4.39 (dd, *J*=3.6Hz, *J'*=12.0Hz, 1H, H<sub>1a</sub>); 4.26 (dd, *J*=8.0Hz, *J'*=12.0Hz, 1H, H<sub>1b</sub>); 3.90 (ddd, *J*=*J'*=4.8Hz, *J''*=9.2Hz, 1H, H<sub>5</sub>); 3.76 (s, 3H, H<sub>11</sub>); 3.57 (dd, *J*=6.4Hz, *J'*=14.0Hz, 1H, H<sub>12a</sub>); 3.37 (dd, *J*=6.8Hz, *J'*=14.0Hz, 1H, H<sub>12b</sub>); 2.89 (dd, *J*=5.2Hz, *J'*=14.4Hz, 1H, H<sub>6a</sub>); 2.86-2.81 (m, 1H, H<sub>3</sub>); 2.78 (dd, *J*=8.8Hz, *J'*=14.0Hz, 1H, H<sub>6b</sub>); 2.23 (s, 3H, H<sub>OAc</sub>); 2.11 (s, 3H, H<sub>OAc</sub>); 2.03 (s, 3H, H<sub>OAc</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz): δ 170.7; 170.3 and 170.2 (CO<sub>Ac</sub>); 165.7 (C<sub>2'</sub>); 158.8 (C<sub>10</sub>); 153.0 (C<sub>7'a</sub>); 135.4 (C<sub>3'a</sub>); 130.3 (C<sub>8</sub>); 128.6 (C<sub>7</sub>); 126.3 (C<sub>5'</sub>); 124.6 (C<sub>6'</sub>); 121.6 (C<sub>4'</sub>); 121.2 (C<sub>7'</sub>); 114.3 (C<sub>9</sub>); 73.5 (C<sub>4</sub>); 70.9 (C<sub>2</sub>); 64.4 (C<sub>5</sub>); 64.1 (C<sub>1</sub>); 55.3 (C<sub>11</sub>); 42.0 (C<sub>3</sub>); 36.5 (C<sub>6</sub>); 31.5 (C<sub>12</sub>); 21.2; 21.1 and 20.9 (CH<sub>3</sub>Ac) ppm.

HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd. for C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>NaO<sub>7</sub>S<sub>2</sub> [M+Na<sup>+</sup>] 609.1448; found 609.1440.

[α]<sub>D</sub><sup>24.5</sup> = -45° (C=10mg/mL in CHCl<sub>3</sub>)

**(2R,3R,4S)-5-azido-3-((benzo[d]thiazol-2-ylthio)methyl)pentane-1,2,4-triyl triacetate (443)**



The crude diol **423** was dissolved in chloroform (12mL) and ethanol (24mL) at r.t. An aqueous solution of sodium borohydride (360mg in 9mL of water) was added at r.t. and the mixture was stirred at 35°C. More aq. sodium borohydride (360mg in 1.5mL of water) was added after 30min and after 1h of stirring. Finally, solid sodium borohydride (360mg) was added and the solution was stirred at 35°C for 16h. The mixture was quenched by aq. sat. sodium potassium tartrate, the mixture was stirred at 35°C for 1h. Sodium sulfate was

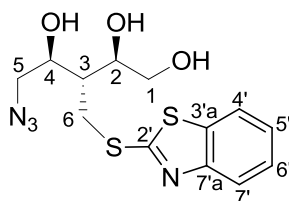
added to the reaction mixture until all water was absorbed, the mixture was filtered off and concentrated under vacuum to afford the crude material. The crude was stirred in pyridine (5mL) and acetic anhydride (5mL) at r.t. for 3h. The mixture was concentrated under vacuum, co-evaporated with toluene (3x) and filtrate through silica gel using 1:1 cyclohexane/EtOAc as eluent to afford a mix of the desired triacetate and the monoacetate compound. This mix was stirred in pyridine (5mL) and acetic anhydride (5mL) at r.t. for 16h. The mixture was concentrated under vacuum and co-evaporated with toluene (2x). The crude was purified by flash chromatography over silica gel using 8:2 cyclohexane/EtOAc as eluent to afford the desired triacetate **443** as a colorless oil in 61% yield (750mg, 1.61mmol).

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): δ 7.78-7.73 (m, 1H, H<sub>4'</sub>); 7.71-7.66 (m, 1H, H<sub>7'</sub>); 7.39-7.31 (m, 1H, H<sub>5'</sub>); 7.27-7.20 (m, 1H, H<sub>6'</sub>); 5.37 (ddd, *J*=*J'*=3.6Hz, *J''*=8.1Hz, 1H, H<sub>2</sub>); 5.28 (ddd, *J*=*J'*=4.5Hz, *J''*=6.9Hz, 1H, H<sub>4</sub>); 4.38 (dd, *J*=3.6Hz, *J'*=11.1Hz, 1H, H<sub>1a</sub>); 4.17 (dd, *J*=7.5Hz, *J'*=12.3Hz, 1H, H<sub>1b</sub>); 3.59-3.48 (m, 2H, H<sub>5</sub>); 3.43-3.35 (m, 2H, H<sub>6</sub>); 2.66-2.57 (m, 1H, H<sub>3</sub>); 2.10 (s, 3H, H<sub>OAc</sub>); 2.05 (s, 3H, H<sub>OAc</sub>); 1.97 (s, 3H, H<sub>OAc</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz): δ 170.7; 170.1 and 170.1 (CO<sub>Ac</sub>); 165.3 (C<sub>2'</sub>); 153.0 (C<sub>7'a</sub>); 135.4 (C<sub>3'a</sub>); 126.3 (C<sub>5'</sub>); 124.6 (C<sub>6'</sub>); 121.5 (C<sub>4'</sub>); 121.2 (C<sub>7'</sub>); 71.6 (C<sub>2</sub>); 70.4 (C<sub>4</sub>); 64.0 (C<sub>1</sub>); 52.3 (C<sub>5</sub>); 42.0 (C<sub>3</sub>); 31.0 (C<sub>6</sub>); 21.1; 21.1 and 20.8 (CH<sub>3Ac</sub>) ppm.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): calcd. for C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>NaO<sub>6</sub>S<sub>2</sub> [M+Na<sup>+</sup>] 489.0873; found 483.0862.

#### (2R,3R,4S)-5-azido-3-((benzo[d]thiazol-2-ylthio)methyl)pentane-1,2,4-triol (**444**)

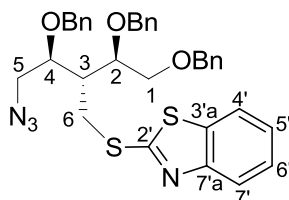


The triacetate **443** (750mg, 1.61mmol) was dissolved in methanol (10mL) and potassium carbonate (large excess) was added. The mixture was stirred at r.t. for 16h. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (70mL) was added and the mixture was filtered through silica gel and further eluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 15% (150mL) to afford the desired triol **444** in a quantitative yield (548mg, 1.61mmol). The compound was used without further purification.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): δ 7.85-7.79 (m, 1H); 7.78-7.72 (m, 1H); 7.48-7.40 (m, 1H); 7.37-7.30 (m, 1H); 4.22-4.12 (m, 1H), 4.12-4.03 (m, 1H), 3.87-3.79 (m, 2H), 3.75-3.64 (m, 1H) and 3.64-3.43 (m, 3H); 2.25-2.11 (m, 1H) ppm.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): calcd. for C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> [M+H<sup>+</sup>] 341.0737; found 341.0725.

#### 2-(((2R,3S)-4-azido-3-(benzyloxy)-2-((R)-1,2-bis(benzyloxy)ethyl)butyl)thio)benzo[d]thiazole (**445**)



The triol **444** (548mg, 1.61mmol) was dissolved in dry DMF (5mL) under argon atmosphere and cooled to -10°C. Sodium hydride (322mg, 8.05mmol, 60w% dispersion in oil) was added by portion. The mixture was stirred for 10min at low temperature. Tetrabutylammonium iodide (cat.) and imidazole (cat.) were added. Benzyl bromide (0.96mL, 8.05mmol) was added at -10°C. The mixture was allowed to warm slowly to r.t. and stirred for 3h. The mixture was quenched with aq. ammonium chloride, water and ethyl acetate were added. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (4x). The combined organic layers were washed

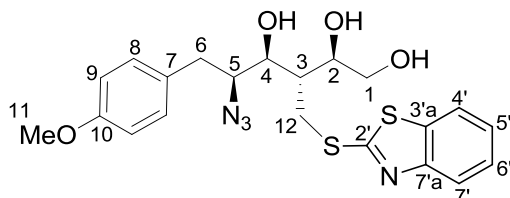
with water (2x), brine (2x), dried over sodium sulfate and concentrated under vacuum to afford the crude product as a yellow oil. The crude was purified by flash chromatography over silica gel using 9:1 cyclohexane/EtOAc as eluent to furnish the desired product **445** as a colorless oil in 62% yield (609mg, 1.00mmol).

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): δ 7.74-7.65 (m, 2H, H<sub>4'</sub> and H<sub>7'</sub>); 7.40-7.26 (m, 17H, H<sub>5'</sub>, H<sub>6'</sub> and H<sub>Ar Benzyl</sub>); 4.75-4.45 (m, 6H, CH<sub>2 Benzyl</sub>); 4.15-4.06 (m, 1H, H<sub>2</sub>); 3.96-3.89 (m, 1H, H<sub>4</sub>); 3.73 (dd, *J*=4.8Hz, *J'*=13.2Hz, 1H, H<sub>6a</sub>); 3.68-3.59 (m, 2H, H<sub>1</sub>); 3.59-3.52 (m, 1H, H<sub>5a</sub>); 3.43 (dd, *J*=8.1Hz, *J'*=13.2Hz, 1H, H<sub>5b</sub>); 3.32 (dd, *J*=9.3Hz, *J'*=13.2Hz, 1H, H<sub>6b</sub>); 2.68-2.59 (m, 1H, H<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz): δ 166.6 (C<sub>2'</sub>); 153.3 (C<sub>7'a</sub>); 138.3; 138.0 and 138.0 (C<sub>Quat Ar Benzyl</sub>); 135.3 (C<sub>3'a</sub>); 128.5; 128.5; 128.5; 128.1; 127.9; 127.8; 127.8 and 127.7 (CH<sub>Ar Benzyl</sub>); 126.1 (C<sub>5'</sub>); 124.3 (C<sub>6'</sub>); 121.6 (C<sub>4'</sub>); 121.0 (C<sub>7'</sub>); 77.8 (C<sub>4</sub>); 76.4 (C<sub>2</sub>); 73.4; 73.0 and 72.2 (CH<sub>2 Benzyl</sub>); 70.7 (C<sub>1</sub>); 52.9 (C<sub>5</sub>); 42.1 (C<sub>3</sub>); 30.7 (C<sub>6</sub>) ppm.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): calcd. for C<sub>34</sub>H<sub>35</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> [M+H<sup>+</sup>] 611.2145; found 611.2141.

**(2R,3R,4S,5S)-5-azido-3-((benzo[d]thiazol-2-ylthio)methyl)-6-(4-methoxyphenyl)hexane-1,2,4-triol (**512**)**



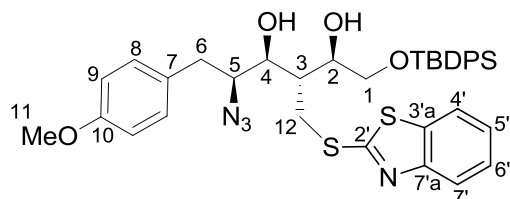
The triacetate **441** (166mg, 0.282mmol) was dissolved in methanol (3mL) and potassium carbonate (large excess) was added. The mixture was stirred at r.t. for 16h. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (27mL) was added and the mixture was filtered through silica gel and further eluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 15% to afford the desired triol **512** in a quantitative yield (130mg, 0.282mmol).

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): δ 7.86-7.79 (m, 1H); 7.77-7.70 (m, 1H); 7.46-7.38 (m, 1H); 7.36-7.28 (m, 1H); 7.13-7.06 (m, 2H); 6.79-6.71 (m, 2H); 4.18-4.10 (m, 1H); 3.95-3.89 (m, 1H); 3.86-3.77 (m, 3H); 3.75 (s, 3H); 3.58 (dd, *J*=6.0Hz, *J'*=14.4Hz, 1H); 3.40 (dd, *J*=7.2Hz, *J'*=14.4Hz, 1H); 3.00 (dd, *J*=6.3Hz, *J'*=14.1Hz, 1H); 2.90 (dd, *J*=8.1Hz, *J'*=14.1Hz, 1H); 2.36-2.25 (m, 1H) ppm.

**[α]<sub>D</sub><sup>23.6</sup>** = -49° (C=10mg/mL in CHCl<sub>3</sub>)

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): calcd. for C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> [M+H<sup>+</sup>] 461.1312; found 461.1311.

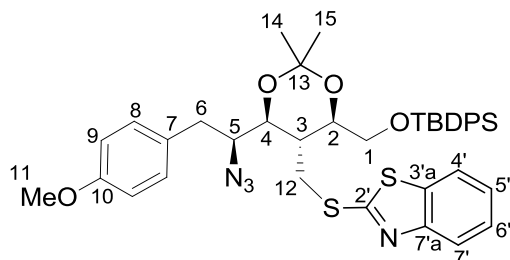
**(2R,3R,4S,5S)-5-azido-3-((benzo[d]thiazol-2-ylthio)methyl)-1-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-6-(4-methoxyphenyl)hexane-2,4-diol (**446**)**



The triol **512** (130mg, 0.282mmol) was dissolved in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5mL) under argon atmosphere. Imidazole (29mg, 0.420mmol) and tert-butyl(chloro)diphenylsilane (81μL, 0.31mmol) were added. The mixture was stirred at r.t. few hours (TLC monitoring). Water and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> were added. The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x). The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate and concentrated under vacuum to afford the crude silyl ether **446** (219mg) as a brown oil in quantitative yield. The product was used for the next step without further purification.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): δ 7.80-7.72 (m, 2H, H<sub>4'</sub> and H<sub>7'</sub>); 7.72-7.66 (m, 4H, H<sub>Ar</sub> TBDPS); 7.48-7.35 (m, 7H, H<sub>Ar</sub> TBDPS, H<sub>5'</sub>); 7.35-7.28 (m, 1H, H<sub>6'</sub>); 7.16-7.09 (m, 2H, H<sub>8</sub>); 6.82-6.74 (m, 2H, H<sub>9</sub>); 4.60 (br s, 1H, OH); 4.20-4.08 (m, 1H, H<sub>6a</sub>); 3.97-3.86 (m, 2H, H<sub>2</sub> and H<sub>4</sub>); 3.82-3.75 (m, 1H, H<sub>6b</sub>); 3.78 (s, 3H, H<sub>11</sub>); 3.73-3.66 (m, 1H, H<sub>5</sub>); 3.65 (br s, 1H, OH); 3.54 (dd, *J*=6.3Hz, *J'*=14.1Hz, 1H, H<sub>1a</sub>); 3.43 (dd, *J*=6.0Hz, *J'*=14.4Hz, 1H, H<sub>1b</sub>); 3.03 (dd, *J*=6.3Hz, *J'*=13.8Hz, 1H, H<sub>12a</sub>); 3.03 (dd, *J*=8.1Hz, *J'*=13.8Hz, 1H, H<sub>12b</sub>); 2.44-2.33 (m, 1H, H<sub>3</sub>); 1.10 (s, 9H, H<sub>tBu</sub> TBDPS) ppm.

**2-(((4*S*,5*R*,6*R*)-4-((*S*)-1-azido-2-(4-methoxyphenyl)ethyl)-6-(((tert-butyl-diphenylsilyl)oxy)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-5-yl)methyl)thio)benzo[d]thiazole (**447**)**



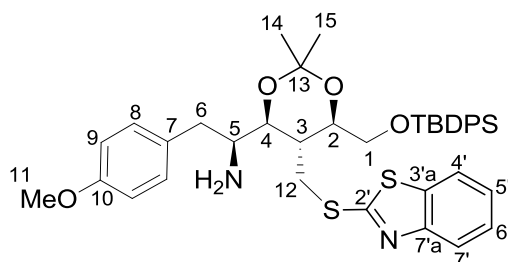
The crude diol silyl ether **446** (219mg) was dissolved in acetone (5mL). *p*-Toluenesulfonic acid (5mg, 0.028mmol) and 2,2-dimethoxypropane (5mL, large excess) were added. The mixture was stirred at r.t. for 16h. The mixture was quenched by addition of solid sodium hydrogenocarbonate. Water and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> were added. The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x). The combined organic layers were dried over sodium sulfate and concentrated under vacuum to afford the crude product. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel using cyclohexane/EtOAc 9 :1 to 8 :2 to furnish the desired product **447** in a quantitative yield (208mg, 0.282mmol).

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 7.85-7.70 (m, 6H, H<sub>Ar</sub> TBDPS, H<sub>4'</sub> and H<sub>7'</sub>); 7.49-7.31 (m, 8H, H<sub>Ar</sub> TBDPS, H<sub>5'</sub> and H<sub>6'</sub>); 7.00-6.93 (m, 2H, H<sub>8</sub>); 6.67-6.61 (m, 2H, H<sub>9</sub>); 3.97-3.86 (m, 4H, H<sub>4</sub>, H<sub>2</sub> and H<sub>1</sub>); 3.86-3.79 (m, 1H, H<sub>6a</sub>); 3.77 (s, 3H, H<sub>11</sub>); 3.74-3.65 (m, 1H, H<sub>5</sub>); 3.58-3.49 (m, 1H, H<sub>6b</sub>); 3.13-3.03 (m, 1H, H<sub>12a</sub>); 3.00-2.90 (m, 1H, H<sub>12b</sub>); 2.73-2.62 (m, 1H, H<sub>3</sub>); 1.51 (s, 3H, H<sub>14</sub> or H<sub>15</sub>); 1.39 (s, 3H, H<sub>14</sub> or H<sub>15</sub>); 1.11 (s, 9H, H<sub>tBu</sub> TBDPS) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz): δ 166.3 (C<sub>2'</sub>); 158.3 (C<sub>10</sub>); 153.2 (C<sub>7'a</sub>); 136.0 and 135.8 (CH<sub>Ar</sub> TBDPS); 135.5 (C<sub>3'a</sub>); 133.7 and 133.4 (C<sub>Quat</sub> Ar TBDPS); 130.2 (C<sub>8</sub>); 129.8 (CH<sub>Ar</sub> TBDPS); 129.3 (C<sub>7</sub>); 127.8 and 127.7 (CH<sub>Ar</sub> TBDPS); 126.3 (C<sub>5'</sub>); 124.5 (C<sub>6'</sub>); 121.6 (C<sub>4'</sub>); 121.1 (C<sub>7'</sub>); 113.9 (C<sub>9</sub>); 98.5 (C<sub>13</sub>); 71.8 (C<sub>4</sub>); 71.1 (C<sub>2</sub>); 66.0 (C<sub>1</sub>); 61.5 (C<sub>5</sub>); 55.3 (C<sub>11</sub>); 36.3 (C<sub>3</sub>); 34.9 (C<sub>12</sub>); 29.7 (C<sub>6</sub>); 29.7 (C<sub>14</sub> or C<sub>15</sub>); 26.9 (CH<sub>3</sub> tBu TBDPS); 19.7 (C<sub>14</sub> or C<sub>15</sub>); 19.4 (C<sub>Quat</sub> tBu TBDPS) ppm.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): calcd. for C<sub>40</sub>H<sub>47</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>Si [M+H<sup>+</sup>] 739.2803; found 739.2773.

**(S)-1-((4S,5R,6R)-5-((benzo[d]thiazol-2-ylthio)methyl)-6-(((tert-butylidiphenylsilyl)oxy)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)-2-(4-methoxyphenyl)ethanamine (449)**



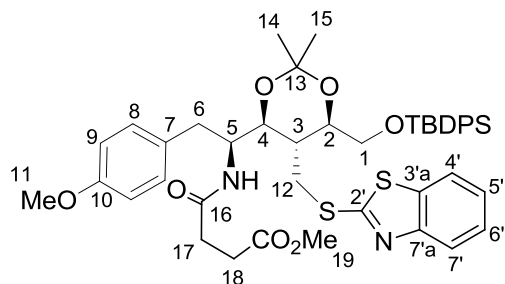
The azide **447** (50mg) was dissolved in dry THF (2mL) under argon atmosphere. Trimethylphosphine (0.34mL of a 1M solution in THF, 0.34mmol) was added dropwise at r.t. The mixture was stirred 1h at r.t. Water (1mL) was added and the mixture was stirred at r.t. for 16h. The mixture was concentrated under vacuum and co-evaporated with toluene twice to afford the crude amine **449** (60mg).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): δ 7.86-7.67 (m, 6H, H<sub>Ar</sub> TBDPS, H<sub>4'</sub> and H<sub>7'</sub>); 7.46-7.27 (m, 8H, H<sub>Ar</sub> TBDPS, H<sub>5'</sub> and H<sub>6'</sub>); 7.00-6.93 (m, 2H, H<sub>8</sub>); 6.72-6.65 (m, 2H, H<sub>9</sub>); 3.90-3.82 (m, 3H, H<sub>1</sub> and H<sub>2</sub>); 3.76 (s, 3H, H<sub>11</sub>); 3.74-3.68 (m, 1H, H<sub>4</sub>); 3.54-3.46 (m, 2H, H<sub>6</sub>); 3.37-3.28 (m, 1H, H<sub>5</sub>); 2.80-2.62 (m, 2H, H<sub>12</sub>); 2.54-2.42 (m, 1H, H<sub>3</sub>); 2.18 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>); 1.42 (s, 3H, H<sub>14</sub> or H<sub>15</sub>); 1.36 (s, 3H, H<sub>14</sub> or H<sub>15</sub>); 1.03 (s, 9H, H<sub>tBu</sub> TBDPS) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz): δ 166.7 (C<sub>2'</sub>); 158.0 (C<sub>10</sub>); 153.0 (C<sub>7'a</sub>); 135.9 and 135.8 (CH<sub>Ar</sub> TBDPS); 135.4 (C<sub>3'a</sub>); 133.7 and 133.6 (C<sub>Quat</sub> Ar TBDPS); 131.3 (C<sub>7</sub>); 130.3 (C<sub>8</sub>); 129.7 (CH<sub>Ar</sub> TBDPS); 127.7 and 127.7 (CH<sub>Ar</sub> TBDPS); 126.2 (C<sub>5'</sub>); 124.5 (C<sub>6'</sub>); 121.6 (C<sub>4'</sub>); 121.1 (C<sub>7'</sub>); 113.8 (C<sub>9</sub>); 98.2 (C<sub>13</sub>); 72.6 (C<sub>4</sub>); 71.1 (C<sub>2</sub>); 66.3 (C<sub>1</sub>); 55.3 (C<sub>11</sub>); 52.6 (C<sub>5</sub>); 40.5 (C<sub>12</sub>); 35.9 (C<sub>3</sub>); 30.3 (C<sub>6</sub>); 29.8 (C<sub>14</sub> or C<sub>15</sub>); 26.9 (CH<sub>3</sub> t<sub>Bu</sub> TBDPS); 20.0 (C<sub>14</sub> or C<sub>15</sub>); 19.4 (C<sub>Quat</sub> t<sub>Bu</sub> TBDPS) ppm.

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+2H]<sup>2+</sup> 357.1; [M+H]<sup>+</sup> 713.3

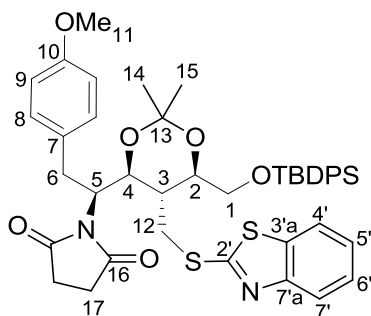
**Methyl 4-(((S)-1-((4S,5R,6R)-5-((benzo[d]thiazol-2-ylthio)methyl)-6-(((tert-butylidiphenylsilyl)oxy)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)-2-(4-methoxyphenyl)ethyl)amino)-4-oxobutanoate (461)**



The crude amine **449** was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1mL) and pyridine (1mL). Methyl succinyl chloride (17μL, 0.135mmol) was added dropwise. The mixture was stirred at r.t. for 16h. The mixture was concentrated under vacuum and co-evaporated with toluene twice to afford the crude mixture. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel using cyclohexane/EtOAc 7:3 as eluent to furnish the desired product **461** in 65% yield (36mg).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): δ 7.85-7.78 (m, 1H, H<sub>4'</sub>); 7.77-7.65 (m, 5H, H<sub>Ar</sub> TBDPS and H<sub>7'</sub>); 7.45-7.28 (m, 8H, H<sub>Ar</sub> TBDPS, H<sub>5'</sub> and H<sub>6'</sub>); 7.06-6.95 (m, 2H, H<sub>8</sub>); 6.66-6.58 (m, 2H, H<sub>9</sub>); 5.98 (d, J=9.6Hz, 1H, NH); 4.67-4.53 (m, 1H, H<sub>5</sub>); 3.97-3.83 (m, 3H, H<sub>1</sub> and H<sub>2</sub>); 3.83-3.75 (m, 2H, H<sub>4</sub> and H<sub>6a</sub>); 3.74 (s, 3H, H<sub>11</sub>); 3.65 (s, 3H, H<sub>19</sub>); 3.58-3.46 (m, 1H, H<sub>6b</sub>); 2.88-2.76 (m, 1H, H<sub>12a</sub>); 2.75-2.56 (m, 3H, H<sub>12b</sub> and H<sub>18</sub>); 2.51-2.41 (m, 2H, H<sub>17</sub>); 2.32-2.20 (m, 1H, H<sub>3</sub>); 1.46 (s, 3H, H<sub>14</sub> or H<sub>15</sub>); 1.36 (s, 3H, H<sub>14</sub> or H<sub>15</sub>); 1.03 (s, 9H, H<sub>tBu</sub> TBDPS) ppm.

**1-((S)-1-((4S,5R,6R)-5-((benzo[d]thiazol-2-ylthio)methyl)-6-(((tert-butylidiphenylsilyl)oxy)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)-2-(4-methoxyphenyl)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione (453)**



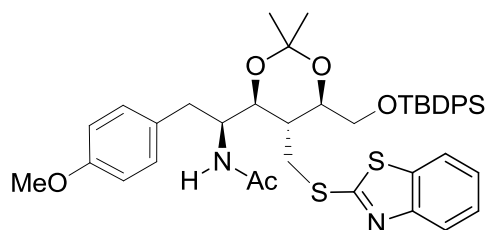
The azide **447** (106mg, 0.143mmol) was dissolved in dry THF (3mL) under argon atmosphere. Trimethylphosphine (0.8mL of a 1M solution in THF, 0.80mmol) was added dropwise at r.t. The mixture was stirred 2h at r.t. Water was added and the mixture was stirred at r.t. for 16h. The mixture was concentrated under vacuum and co-evaporated with toluene to afford the crude amine. The crude amine was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2mL) and pyridine (2mL) at r.t. under argon atmosphere. Succinic anhydride (15mg, 0.149mmol) was added. The mixture was stirred at r.t. for 16h. The mixture was concentrated under vacuum and co-evaporated with toluene. The crude amido-acid was used without purification. The crude amido-acid was dissolved in acetic anhydride (1.5mL) and sodium acetate (100mg) was added under argon atmosphere. The mixture was heated at 90°C for 2.5h. The mixture was concentrated under vacuum and co-evaporated with toluene (2x). The crude imide was purified by flash chromatography over silica gel using 6:4 pentane/Et<sub>2</sub>O as eluent to furnish the desired imide **453** in 40% yield (45mg, 56.6μmol).

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): δ 7.77-7.64 (m, 6H, H<sub>Ar</sub> TBDPS, H<sub>4'</sub> and H<sub>7'</sub>); 7.45-7.27 (m, 8H, H<sub>Ar</sub> TBDPS, H<sub>5'</sub> and H<sub>6'</sub>); 7.10-7.03 (m, 2H, H<sub>8</sub>); 6.73-6.67 (m, 2H, H<sub>9</sub>); 4.80 (ddd, *J*=3.0Hz, *J'*=6.3Hz, *J''*=9.6Hz, 1H, H<sub>5</sub>); 4.25 (dd, *J*=3.0Hz, *J'*=9.9Hz, 1H, H<sub>4</sub>); 4.06-3.90 (m, 3H, H<sub>12a</sub>, H<sub>2</sub> and H<sub>1a</sub>); 3.81-3.76 (m, 1H, H<sub>1b</sub>); 3.75 (s, 3H, H<sub>11</sub>); 3.64 (dd, *J*=3.3Hz, *J'*=14.7Hz, 1H, H<sub>12b</sub>); 3.55 (dd, *J*=10.2Hz, *J'*=14.4Hz, 1H, H<sub>6a</sub>); 3.20 (dd, *J*=6.3Hz, *J'*=14.1Hz, 1H, H<sub>6b</sub>); 2.47 (br s, 4H, H<sub>17</sub>); 2.24-2.12 (m, 1H, H<sub>3</sub>); 1.41 (s, 3H, H<sub>14</sub> or H<sub>15</sub>); 1.39 (s, 3H, H<sub>14</sub> or H<sub>15</sub>); 1.02 (s, 9H, H<sub>tBu</sub> TBDPS) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz): δ 176.5 (broad, C<sub>16</sub>); 166.4 (C<sub>7</sub>); 158.2 (C<sub>10</sub>); 153.1 (C<sub>7a</sub>); 136.0 and 135.7 (CH<sub>Ar</sub> TBDPS); 135.5 (C<sub>3'a</sub>); 133.8 and 133.3 (C<sub>Quat</sub> Ar TBDPS); 130.1 (C<sub>8</sub>); 129.8 (C<sub>7</sub>); 127.8 and 127.7 (CH<sub>Ar</sub> TBDPS); 126.2 (C<sub>5'</sub>); 124.5 (C<sub>6'</sub>); 121.7 (C<sub>4'</sub>); 121.1 (C<sub>7'</sub>); 113.8 (C<sub>9</sub>); 98.3 (C<sub>13</sub>); 71.6 (C<sub>2</sub>); 71.1 (C<sub>4</sub>); 65.2 (C<sub>1</sub>); 55.4 (C<sub>5</sub>); 55.3 (C<sub>11</sub>); 35.6 (C<sub>3</sub>); 33.1 (C<sub>6</sub>); 31.2 (C<sub>12</sub>); 29.8 (C<sub>14</sub> or C<sub>15</sub>); 27.9 (broad, C<sub>17</sub>); 26.9 (CH<sub>3</sub> tBu TBDPS); 20.3 (C<sub>14</sub> or C<sub>15</sub>); 19.5 (C<sub>Quat</sub> tBu TBDPS) ppm.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): calcd. for C<sub>44</sub>H<sub>51</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>Si [M+H<sup>+</sup>] 795.2952; found 795.2980.

**N-((S)-1-((4S,5R,6R)-5-((benzo[d]thiazol-2-ylthio)methyl)-6-(((tert-butyl)diphenylsilyl)oxy)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)-2-(4-methoxyphenyl)ethyl)acetamide (462)**

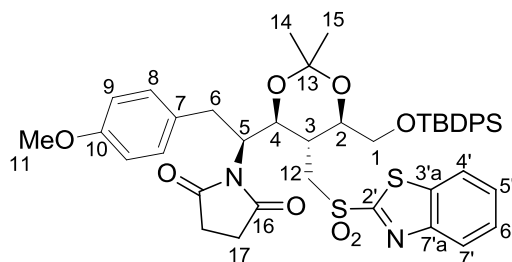


The acetamide **462** was formed during the formation of compound **453** under certain conditions.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): δ 7.77-7.65 (m, 6H); 7.40-7.30 (m, 8H); 7.05-6.97 (m, 2H); 6.68-6.60 (m, 2H); 5.81 (d, *J*=9.6Hz, 1H); 4.65-4.54 (m, 1H); 4.30-4.19 (m, 1H); 3.98-3.84 (m, 3H); 3.80-3.76 (m, 1H); 3.74 (s, 3H); 3.53 (dd, *J*=Hz, *J'*=Hz, 1H); 2.83 (dd, *J*=Hz, *J'*=Hz, 1H); 2.68 (dd, *J*=Hz, *J'*=Hz, 1H); 2.38-2.31 (m, 1H); 1.96 (s, 3H); 1.45 (s, 3H); 1.35 (s, 3H); 1.04 (s, 9H) ppm.

**MS** (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup> 755.3

**1-((S)-1-((4S,5R,6R)-5-((benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)methyl)-6-(((tert-butyl)diphenylsilyl)oxy) methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)-2-(4-methoxyphenyl)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione (463)**



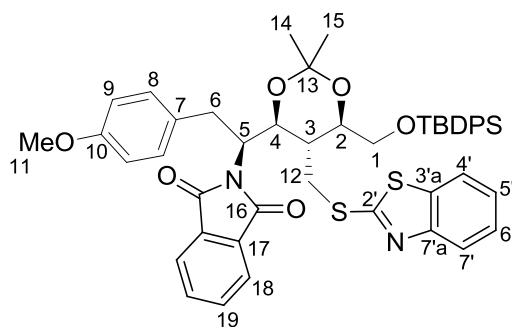
The sulfide **453** (45mg, 56.6μmol) was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3mL) and aq. sodium hydrogenocarbonate (3mL). *m*-Chloroperbenzoic acid (56mg, 0.226mmol) was added. The mixture was stirred at r.t. for 16h. Water and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> were added. The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic layers were washed with aq. sodium thiosulfate (2x), aq. sodium hydrogenocarbonate (2x), brine, dried over sodium sulfate and concentrated under vacuum to afford the crude. The crude was purified by flash chromatography over silica gel using 7:3 cyclohexane/EtOAc as eluent to furnish the desired sulfone **463** in 73% yield (34mg, 41.3μmol).

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 8.25-8.19 (m, 1H, H<sub>4'</sub>); 8.06-8.00 (m, 1H, H<sub>7'</sub>); 7.71-7.59 (m, 6H, H<sub>Ar</sub> TBDPS, H<sub>5'</sub> and H<sub>6'</sub>); 7.37-7.29 (m, 6H, H<sub>Ar</sub> TBDPS); 7.14-7.07 (m, 2H, H<sub>8</sub>); 6.79-6.73 (m, 2H, H<sub>9</sub>); 4.86-4.73 (m, 2H, H<sub>2</sub> and H<sub>5</sub>); 4.60-4.50 (m, 1H, H<sub>4</sub>); 4.35 (dd, *J*=5.1Hz, *J'*=15.3Hz, 1H, H<sub>12a</sub>); 4.10-4.02 (m, 1H, H<sub>1a</sub>); 3.94-3.87 (m, 1H, H<sub>6a</sub>); 3.87-3.81 (m, 1H, H<sub>1b</sub>); 3.76 (s, 3H, H<sub>11</sub>); 3.67 (dd, *J*=3.0Hz, *J'*=15.3Hz, 1H, H<sub>12b</sub>); 2.99 (dd, *J*=4.5Hz, *J'*=13.8Hz, 1H, H<sub>6b</sub>); 2.57-2.30 (m, 5H, H<sub>3</sub> and H<sub>17</sub>); 1.54 (s, 3H, H<sub>14</sub> or H<sub>15</sub>); 1.45 (s, 3H, H<sub>14</sub> or H<sub>15</sub>); 0.99 (s, 9H, H<sub>tBu</sub> TBDPS) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz): δ 207.1 (C<sub>16</sub>); 166.8 (C<sub>2'</sub>); 158.2 (C<sub>10</sub>); 152.7 (C<sub>7'a</sub>); 137.0 (C<sub>3'a</sub>); 136.0 and 135.6 (CH<sub>Ar</sub> TBDPS); 133.7 and 133.1 (C<sub>Quat</sub> Ar TBDPS); 130.2 (C<sub>8</sub>); 130.1 (C<sub>7</sub>); 129.8; 128.3; 127.9; 127.8 and 127.8 (C<sub>5'</sub>, C<sub>6'</sub> and CH<sub>Ar</sub> TBDPS); 125.8 (C<sub>4'</sub>); 122.5 (C<sub>7'</sub>); 113.8 (C<sub>9</sub>); 98.7 (C<sub>13</sub>); 71.6 (C<sub>2</sub>); 70.2 (C<sub>4</sub>); 64.8 (C<sub>1</sub>); 55.7 (C<sub>5</sub>); 55.3 (C<sub>11</sub>); 51.8 (C<sub>12</sub>); (C<sub>3</sub>); 32.8 (C<sub>6</sub>); 31.1 (C<sub>12</sub>); 29.7 (C<sub>14</sub> or C<sub>15</sub>); 27.9 (broad, C<sub>17</sub>); 26.9 (CH<sub>3</sub> tBu TBDPS); 20.0 (C<sub>14</sub> or C<sub>15</sub>); 19.6 (C<sub>Quat</sub> tBu TBDPS) ppm.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): calcd. for C<sub>44</sub>H<sub>50</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>8</sub>S<sub>2</sub>Si [M+Na<sup>+</sup>] 849.2670; found 849.2670.

**2-((S)-1-((4S,5R,6R)-5-((benzo[d]thiazol-2-ylthio)methyl)-6-(((tert-butyl)diphenylsilyl)oxy)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)-2-(4-methoxyphenyl)ethyl)isoindoline-1,3-dione (464)**



The azide **447** (98mg, 0.133mmol) was dissolved in dry THF (4mL) under argon atmosphere. Trimethylphosphine (0.8mL of a 1M solution in THF, 0.80mmol) was added dropwise at r.t. The mixture was stirred 2h at r.t. Water was added and the mixture was stirred at r.t. for 4h. The mixture was concentrated under vacuum and co-evaporated with toluene to afford the crude amine. The product was used without purification. The crude amine was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2mL) and pyridine (2mL) at r.t. under argon atmosphere. Phthalic anhydride (30mg, 0.200mmol) was added. The mixture was stirred at r.t. for 5h. The mixture was concentrated under vacuum and co-evaporated with toluene. The crude amido-acid was used without purification. The crude amido-acid was dissolved in acetic anhydride (2mL) and sodium acetate (110mg) was added under argon atmosphere. The mixture was heated at 90°C for 3h. The mixture was concentrated under vacuum and co-evaporated with toluene (2x). The crude imide was purified by flash chromatography over silica gel using 8:2 cyclohexane/EtOAc as eluent to furnish the desired imide **464** in 34% yield (38mg, 45.2 $\mu\text{mol}$ ).

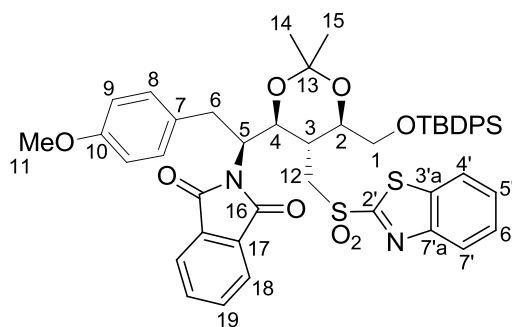
**$^1\text{H NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  7.81-7.74 (m, 3H,  $\text{H}_{4'}$  and  $\text{H}_{19}$ ); 7.66-7.58 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{Ar TBBDPS}}$ ,  $\text{H}_{7'}$  and  $\text{H}_{18}$ ); 7.41-7.27 (m, 10H,  $\text{H}_{\text{Ar TBBDPS}}$ ,  $\text{H}_{5'}$  and  $\text{H}_{6'}$ ); 7.09-7.05 (m, 2H,  $\text{H}_8$ ); 6.65-6.60 (m, 2H,  $\text{H}_9$ ); 5.02-4.95 (m, 1H,  $\text{H}_5$ ); 4.27 (dd,  $J=1.8\text{Hz}$ ,  $J'=8.1\text{Hz}$ , 1H,  $\text{H}_4$ ); 4.22 (dd,  $J=2.7\text{Hz}$ ,  $J'=10.8\text{Hz}$ , 1H,  $\text{H}_{12a}$ ); 3.99-3.93 (m, 1H,  $\text{H}_2$ ); 3.90-3.84 ( $\text{H}_{1a}$ ); 3.70 (s, 3H,  $\text{H}_{11}$ ); 3.68-3.58 (m, 3H,  $\text{H}_{12b}$ ,  $\text{H}_{1b}$  and  $\text{H}_{6a}$ ); 3.29 (dd,  $J=5.1\text{Hz}$ ,  $J'=10.5\text{Hz}$ , 1H,  $\text{H}_{6b}$ ); 2.27-2.17 (m, 1H,  $\text{H}_3$ ); 1.42 (s, 3H,  $\text{H}_{14}$  or  $\text{H}_{15}$ ); 1.41 (s, 3H,  $\text{H}_{14}$  or  $\text{H}_{15}$ ); 0.76 (s, 9H,  $\text{H}_{\text{tBu TBBDPS}}$ ) ppm.

**$^{13}\text{C NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 75MHz):  $\delta$  166.7 ( $\text{C}_{16}$ ); 166.4 ( $\text{C}_2$ ); 158.1 ( $\text{C}_{10}$ ); 153.2 ( $\text{C}_{7'a}$ ); 136.0 ( $\text{CH}_{\text{Ar TBBDPS}}$ ); 135.8 ( $\text{C}_{3'a}$ ); 135.6 ( $\text{CH}_{\text{Ar TBBDPS}}$ ); 133.9 ( $\text{C}_{19}$ ); 132.5 ( $\text{C}_{17}$ ); 131.8 and 131.2 ( $\text{C}_{\text{Quat Ar TBBDPS}}$ ); 130.0 ( $\text{C}_8$ ); 129.7 ( $\text{C}_7$ ); 127.7 and 127.6 ( $\text{CH}_{\text{Ar TBBDPS}}$ ); 126.2 ( $\text{C}_5$ ); 124.5 ( $\text{C}_{6'}$ ); 123.3 ( $\text{C}_{18}$ ); 121.8 ( $\text{C}_{4'}$ ); 121.1 ( $\text{C}_{7'}$ ); 113.9 ( $\text{C}_9$ ); 98.2 ( $\text{C}_{13}$ ); 71.4 ( $\text{C}_2$ ); 71.1 ( $\text{C}_4$ ); 65.1 ( $\text{C}_1$ ); 55.3 ( $\text{C}_{11}$ ); 54.6 ( $\text{C}_5$ ); 35.1 ( $\text{C}_3$ ); 33.6 ( $\text{C}_6$ ); 30.9 ( $\text{C}_{12}$ ); 29.8 ( $\text{C}_{14}$  or  $\text{C}_{15}$ ); 26.6 ( $\text{CH}_3 \text{tBu TBBDPS}$ ); 20.1 ( $\text{C}_{14}$  or  $\text{C}_{15}$ ); 19.2 ( $\text{C}_{\text{Quat tBu TBBDPS}}$ ) ppm.

**HRMS** ( $\text{ESI}^+$ ): calcd. for  $\text{C}_{48}\text{H}_{51}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2\text{Si}$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] 843.2952; found 843.2959.



**2-((S)-1-((4S,5R,6R)-5-((benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)methyl)-6-(((tert-butyl)diphenylsilyloxy) methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)-2-(4-methoxyphenyl)ethyl)isoindoline-1,3-dione (465)**



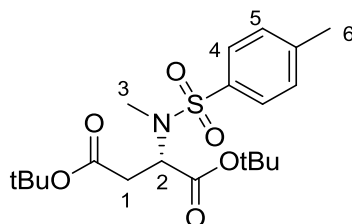
The sulfide **464** (38mg, 45.2 $\mu$ mol) was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3mL) and aq. Sodium hydrogenocarbonate (3mL). m-Chloroperbenzoic acid (50mg, 0.202mmol) was added. The mixture was stirred at r.t. for 16h. Water and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> were added. The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic layers were washed with aq. sodium thiosulfate (2x), aq. sodium hydrogenocarbonate (2x), brine, dried over sodium sulfate and concentrated under vacuum to afford the crude. The crude was purified by flash chromatography over silica gel using 8:2 to 7:3 cyclohexane/EtOAc as eluent to furnish the desired sulfone **465** in 50% yield (20mg, 22.8 $\mu$ mol).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz):  $\delta$  8.27-8.22 (m, 1H, H<sub>4'</sub>); 8.07-8.02 (m, 1H, H<sub>7'</sub>); 7.69-7.58 (m, 8H), 7.56-7.50 (m, 2H) and 7.33-7.26 (m, 6H) (H<sub>Ar TBDPS</sub>, H<sub>5'</sub>, H<sub>6'</sub>, H<sub>18</sub>, H<sub>19</sub>); 7.26-7.22 (m, 2H, H<sub>8</sub>); 7.16-7.10 (m, 2H, H<sub>9</sub>); 5.00-4.94 (m, 1H, H<sub>5</sub>); 4.94-4.87 (m, 1H, H<sub>2</sub>); 4.62-4.55 (m, 1H, H<sub>4</sub>); 4.49 (dd, *J*=5.0Hz, *J'*=15.0Hz, 1H, H<sub>12a</sub>); 4.06-3.96 (m, 2H, H<sub>1a</sub> and H<sub>6a</sub>); 3.80-3.72 (m, 2H, H<sub>1b</sub> and H<sub>12b</sub>); 3.70 (s, 3H, H<sub>11</sub>); 3.10 (dd, *J*=4.6Hz, *J'*=14.1Hz, 1H, H<sub>6b</sub>); 2.51-2.41 (m, 1H, H<sub>3</sub>); 1.57 (s, 3H, H<sub>14</sub> or H<sub>15</sub>); 1.46 (s, 3H, H<sub>14</sub> or H<sub>15</sub>); 0.68 (s, 9H, H<sub>tBu TBDPS</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz):  $\delta$  167.0 (C<sub>16</sub>); 158.1 (C<sub>2</sub>); 152.2 (C<sub>7'a</sub>); 137.1 (C<sub>10</sub>); 136.0 (CH<sub>Ar TBDPS</sub>); 135.6 (C<sub>3'a</sub>); 135.5 (CH<sub>Ar TBDPS</sub>); 133.8 (C<sub>19</sub>); 132.8 (C<sub>17</sub>); 130.4 and 130.1 (C<sub>Quat Ar TBDPS</sub>); 130.1 (C<sub>8</sub>); 130.0 (C<sub>7</sub>); 128.3 (C<sub>6'</sub>); 127.9 and 127.8 (CH<sub>Ar TBDPS</sub>); 127.6 (C<sub>5'</sub>); 125.8 (C<sub>4'</sub>); 123.3 (C<sub>18</sub>); 122.5 (C<sub>7</sub>); 113.9 (C<sub>9</sub>); 98.6 (C<sub>13</sub>); 71.7 (C<sub>2</sub>); 69.9 (C<sub>4</sub>); 64.6 (C<sub>1</sub>); 55.2 (C<sub>11</sub>); 55.0 (C<sub>5</sub>); 51.7 (C<sub>12</sub>); 34.9 (C<sub>3</sub>); 33.5 (C<sub>6</sub>); 29.6 (C<sub>14</sub> or C<sub>15</sub>); 26.5 (CH<sub>3 tBu TBDPS</sub>); 19.9 (C<sub>14</sub> or C<sub>15</sub>); 19.1 (C<sub>Quat tBu TBDPS</sub>) ppm.

HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd. for C<sub>48</sub>H<sub>51</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>S<sub>2</sub>Si [M+H<sup>+</sup>] 875.2851; found 875.2854.

**(S)-di-tert-butyl 2-(N,4-dimethylphenylsulfonamido)succinate (513)**

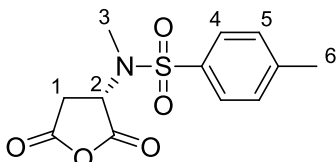


Aspartic acid ditertbutyl ester hydrochloride (2.0g, 7.1mmol) was dissolved in dry DMF (10mL) under argon atmosphere. Sodium carbonate (2.26g, 21.3mmol) and 4-toluenesulfonyl chloride (2.10g, 11.0mmol) were added and the mixture was stirred at r.t. for 16h. Water and ethyl acetate were added. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3x). The combined organic layers were washed with water, dried over sodium sulfate and concentrated under vacuum. The crude tosylamide was used without purification. The crude tosylamide was dissolved in dry DMF (15mL) under argon atmosphere. Potassium carbonate (2.4g, 17.4mmol) and iodomethane (0.88mL, 14.1mmol) were added and the mixture was stirred at r.t. for 16h. Water and ethyl acetate were added. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3x). The combined organic layers were washed with water (5x), dried over sodium sulfate and concentrated under

vacuum. The crude was purified by filtration over silica gel using 8:2 cyclohexane/EtOAc to furnish the desired product **513**.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  7.75-7.70 (m, 2H,  $\text{H}_4$ ); 7.30-7.26 (m, 2H,  $\text{H}_5$ ); 4.92 (dd,  $J=6.9\text{Hz}$ ,  $J'=7.9\text{Hz}$ , 1H,  $\text{H}_2$ ); 2.84 (dd,  $J=8.1\text{Hz}$ ,  $J'=15.8\text{Hz}$ ; 1H,  $\text{H}_{1a}$ ); 2.80 (s, 3H,  $\text{H}_3$ ); 2.49 (dd,  $J=6.8\text{Hz}$ ,  $J'=15.8\text{Hz}$ , 1H,  $\text{H}_{1b}$ ); 2.40 (s, 3H,  $\text{H}_6$ ); 1.44 (s, 9H) and 1.31 (s, 9H) ( $\text{H}_{\text{tBu}}$ ) ppm.

**(S)-N-(2,5-dioxotetrahydrofuran-3-yl)-N,4-dimethylbenzenesulfonamide (514)**



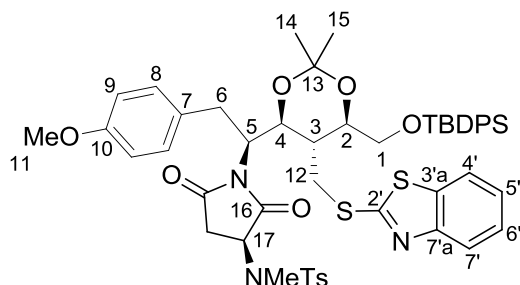
The ditertbutylester **513** was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3mL) and trifluoroacetic acid (3mL) was added. The mixture was stirred at r.t. for 1h and concentrated under vacuum to afford the crude diacid.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  7.75-7.67 (m, 2H,  $\text{H}_5$ ); 7.32-7.27 (m, 2H,  $\text{H}_4$ ); 5.12 (dd,  $J=6.3\text{Hz}$ ,  $J'=8.8\text{Hz}$ , 1H,  $\text{H}_2$ ); 3.07-2.90 (m, 1H,  $\text{H}_{1a}$ ); 2.79 (s, 3H,  $\text{H}_3$ ); 2.60 (dd,  $J=5.8\text{Hz}$ ,  $J'=16.5\text{Hz}$ , 1H,  $\text{H}_{1b}$ ); 2.41 (s, 3H,  $\text{H}_6$ ) ppm.

The residue was dissolved in trifluoroacetic anhydride (2mL) and stirred at r.t. for 16h. The reaction mixture was concentrated under vacuum to furnish the desired anhydride **514** in quantitative yield.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  7.70-7.63 (m, 2H,  $\text{H}_5$ ); 7.30-7.24 (m, 2H,  $\text{H}_4$ ); 5.18 (dd,  $J=6.3\text{Hz}$ ,  $J'=8.8\text{Hz}$ , 1H,  $\text{H}_2$ ); 3.17 (dd,  $J=10.1\text{Hz}$ ,  $J'=18.9\text{Hz}$ , 1H,  $\text{H}_{1a}$ ); 2.91 (dd,  $J=7.7\text{Hz}$ ,  $J'=18.9\text{Hz}$ , 1H,  $\text{H}_{1b}$ ); 2.69 (s, 3H,  $\text{H}_3$ ); 2.36 (s, 3H,  $\text{H}_6$ ) ppm.

**N-((S)-1-((S)-1-((4S,5R,6R)-5-((benzo[d]thiazol-2-ylthio)methyl)-6-(((tert-butyl)diphenylsilyl)oxy)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)-2-(4-methoxyphenyl)ethyl)-2,5-dioxopyrrolidin-3-yl)-N,4-dimethylbenzenesulfonamide (466)**

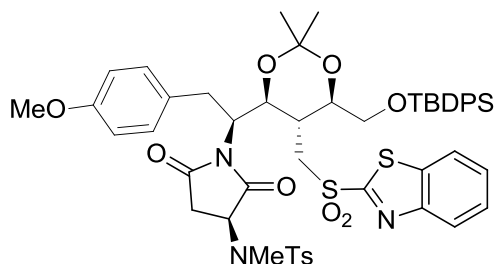


The amine **449** (36mg, 50.5 $\mu\text{mol}$ ) was dissolved in acetic acid (1mL). Anhydride **514** (29mg, 0.101mmol) and sodium acetate (120mg) were added. The mixture was stirred at reflux for 16h. The mixture was concentrated under vacuum and co-evaporated with toluene (2x). The crude imide was purified by flash chromatography over silica gel using 8:2 to 75:25 cyclohexane/EtOAc as eluent to furnish the desired imide **466** in 32% yield (16mg, 16.4 $\mu\text{mol}$ ).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  8.26-8.17 (m, 1H); 8.07-8.00 (m, 1H); 7.70-7.58 (m, 8H) and 7.39-7.27 (m, 8H); 7.08-7.01 (m, 2H); 6.77-6.67 (m, 2H); 4.87-4.72 (m, 2H); 4.57-4.44 (m, 1H); 4.32-4.18 (m, 1H); 4.08-3.97 (m, 1H); 3.91-3.79 (m, 2H); 3.72 (s, 3H); 3.70-3.59 (m, 1H); 3.03-2.82 (m, 1H); 2.70-2.54 (m, 1H); 2.43 (s, 3H); 2.34-2.10 (m, 3H); 1.57 (s, 3H); 1.52 (s, 3H); 1.26 (s, 3H); 1.03-0.97 (s, 9H) ppm.

**HRMS** ( $\text{ESI}^+$ ): calcd. for  $\text{C}_{52}\text{H}_{59}\text{N}_3\text{NaO}_8\text{S}_3\text{Si}$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ] 1000.3124; found 1000.3126.

**N-((S)-1-((S)-1-((4S,5R,6R)-5-((benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)methyl)-6-(((tert-butyl)diphenylsilyl)oxy)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)-2-(4-methoxyphenyl)ethyl)-2,5-dioxopyrrolidin-3-yl)-N,4-dimethylbenzenesulfonamide (467)**

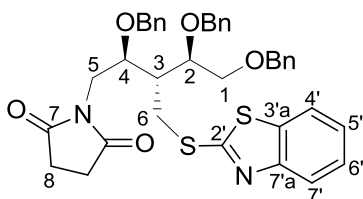


The sulfide **466** (16mg, 16.4 $\mu$ mol) was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1mL) and aq. sodium hydrogenocarbonate (1mL). m-Chloroperbenzoic acid (40mg, 0.162mmol) was added. The mixture was stirred at r.t. for 16h. Water and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> were added. The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic layers were washed with aq. sodium thiosulfate (2x), aq. sodium hydrogenocarbonate (2x), brine, dried over sodium sulfate and concentrated under vacuum to afford the crude. The crude was purified by flash chromatography over silica gel using 75:25 cyclohexane/EtOAc as eluent to furnish the desired sulfone **467** in 70% yield (11.6mg, 11.5 $\mu$ mol).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz):  $\delta$  8.26-8.17 (m, 1H); 8.07-8.00 (m, 1H); 7.70-7.58 (m, 8H) and 7.39-7.27 (m, 8H); 7.08-7.01 (m, 2H); 6.77-6.67 (m, 2H); 4.87-4.72 (m, 2H); 4.57-4.44 (m, 1H); 4.32-4.18 (m, 1H); 4.08-3.97 (m, 1H); 3.91-3.79 (m, 2H); 3.72 (s, 3H); 3.70-3.59 (m, 1H); 3.03-2.82 (m, 1H); 2.70-2.54 (m, 1H); 2.43 (s, 3H); 2.34-2.10 (m, 3H); 1.57 (s, 3H); 1.52 (s, 3H); 1.26 (s, 3H); 1.03-0.97 (m, 9H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz):  $\delta$  206.4; 172.8; 166.1; 158.5; 158.4; 152.7; 144.0; 140.4; 140.2; 137.0; 136.0; 135.8; 135.6; 135.6; 130.0; 129.9; 129.9; 128.4; 128.0; 127.9; 127.8; 127.7; 127.6; 125.8; 122.5; 114.0; 113.8; 98.9; 71.6; 70.3; 64.8; 55.6; 55.4; 55.4; 51.8; 35.2; 35.0; 35.0; 33.0; 32.9; 31.1; 29.7; 27.0; 26.9; 22.8; 21.7; 19.9; 19.6 ppm.

**1-((2S,3R,4R)-3-((benzo[d]thiazol-2-ylthio)methyl)-2,4,5-tris(benzyloxy)pentyl)pyrrolidine-2,5-dione (468)**



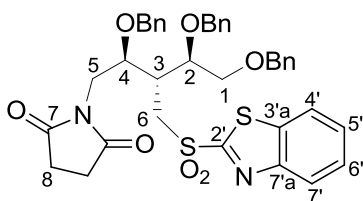
The azide **445** (291mg, 0.476mmol) was dissolved in dry THF (3mL) under argon atmosphere at r.t. Trimethylphosphine (1.0mL of a 1M solution in THF, 1.0mmol) was added dropwise at r.t. The mixture was stirred 1h at r.t. Water was added and the mixture was stirred at r.t. for 30min. The mixture was concentrated under vacuum and co-evaporated with toluene (4x) to afford the crude amine. The crude amine was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3mL) and pyridine (3mL) under argon atmosphere at r.t. Succinic anhydride (72mg, 0.714mmol) was added. The mixture was stirred at r.t. for 16h. The mixture was concentrated under vacuum and co-evaporated with toluene (2x). The crude amido-acid was used without purification. The crude amido-acid was dissolved in acetic anhydride (4mL) under argon atmosphere and sodium acetate (350mg) was added at r.t. The mixture was heated at 90°C for 3h. The mixture was concentrated under vacuum and co-evaporated with toluene (2x). The crude imide was purified by flash chromatography over silica gel using 7:3 cyclohexane/EtOAc as eluent to furnish the desired imide **468** in 86% yield (272mg, 0.408mmol).

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): δ 7.76-7.69 (m, 2H, H<sub>4'</sub> and H<sub>7'</sub>); 7.40-7.32 (m, 1H, H<sub>5'</sub>); 7.33-7.25 (m, 14H, H<sub>6'</sub> and H<sub>Ar Benzyl</sub>); 7.20-7.15 (m, 2H, H<sub>Ar Benzyl</sub>); 4.75 (d, *J*=11.4Hz, 1H, CH<sub>2 Benzyl</sub>); 4.70 (d, *J*=12.3Hz, 1H, CH<sub>2 Benzyl</sub>); 4.60-4.54 (m, 3H) (CH<sub>2 Benzyl</sub>); 4.27-4.20 (m, 1H, H<sub>2</sub>); 4.20 (d, *J*=12.3Hz, 1H, CH<sub>2 Benzyl</sub>); 4.05-3.97 (m, 1H, H<sub>4</sub>); 3.93 (dd, *J*=3.9Hz, *J'*=13.2Hz, 1H, H<sub>6a</sub>); 3.90-3.80 (m, 2H, H<sub>1</sub>); 3.80-3.75 (m, 2H, H<sub>5</sub>); 3.40 (dd, *J*=10.5Hz, *J'*=13.2Hz, 1H, H<sub>6b</sub>); 2.79-2.68 (m, 1H, H<sub>3</sub>); 2.44-2.26 (m, 4H, H<sub>8</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz): δ 177.2 (C<sub>7</sub>); 166.8 (C<sub>2'</sub>); 153.5 (C<sub>7'a</sub>); 138.6; 138.6 and 138.2 (C<sub>Quat Ar Benzyl</sub>); 135.4 (C<sub>3'a</sub>); 128.5; 128.5; 128.5; 127.9; 127.9; 127.8 and 127.7 (CH<sub>Ar Benzyl</sub>); 126.1 (C<sub>5'</sub>); 124.3 (C<sub>6'</sub>); 121.6 (C<sub>4'</sub>); 121.1 (C<sub>7'</sub>); 76.0 (C<sub>2</sub>); 73.7 (C<sub>4</sub>); 73.6; 73.5 and 71.4 (CH<sub>2 Benzyl</sub>); 70.7 (C<sub>1</sub>); 41.4 (C<sub>3</sub>); 40.7 (C<sub>5</sub>); 30.0 (C<sub>6</sub>); 28.1 (C<sub>8</sub>) ppm.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): calcd. for C<sub>38</sub>H<sub>39</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> [M+H<sup>+</sup>] 667.2295; found 667.2290.

**1-((2S,3R,4R)-3-((benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)methyl)-2,4,5-tris(benzyloxy)pentyl)pyrrolidine-2,5-dione (469)**



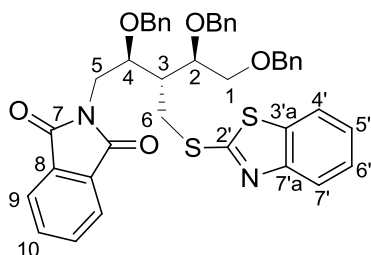
The sulphide **468** (272mg, 0.407mmol) was dissolved in ethanol (20mL) at r.t. Ammonium molybdate tetrahydrate (cat.) was added. Hydrogen peroxide (1.5mL, 30w% solution in water, large excess) was added dropwise. The resulting mixture was stirred at r.t. for 16h. Water and ethyl acetate were added. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (4x). The combined organic layers were washed with aq. sodium thiosulfate (2x), brine, dried over sodium sulfate and concentrated under vacuum to afford the crude sulfone. The crude was purified by flash chromatography over silica gel using 6:4 cyclohexane/EtOAc as eluent to furnish the desired sulfone **469** in 89% yield (254mg, 0.363mmol).

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): δ 8.20-8.12 (m, 1H, H<sub>4'</sub>); 8.02-7.95 (m, 1H, H<sub>7'</sub>); 7.64-7.54 (m, 2H, H<sub>5'</sub> and H<sub>6'</sub>); 7.40-7.26 (m, 10H, H<sub>Ar Benzyl</sub>); 7.26-7.20 (m, 3H, H<sub>Ar Benzyl</sub>); 7.02-6.96 (m, 2H, H<sub>Ar Benzyl</sub>); 4.71 (d, *J*=11.1Hz, 1H); 4.60 (d, *J*=11.1Hz, 1H) and 4.60 (s, 2H) (CH<sub>2 Benzyl</sub>); 4.48-4.39 (m, 1H, H<sub>2</sub>); 4.30 (d, *J*=12.3Hz, 1H, CH<sub>2 Benzyl</sub>); 4.07-4.00 (m, 1H, H<sub>4</sub>); 3.96 (d, *J*=12.3Hz, 1H, CH<sub>2 Benzyl</sub>); 3.94-3.89 (m, 2H, C<sub>6</sub>); 3.86-3.79 (m, 2H, H<sub>1</sub>); 3.73 (dd, *J*=3.0Hz, *J'*=13.8Hz, 1H, H<sub>5a</sub>); 3.45 (dd, *J*=10.2Hz, *J'*=13.8Hz, 1H, H<sub>5b</sub>); 3.28-3.19 (m, 1H, H<sub>3</sub>); 2.43-2.22 (m, 4H, H<sub>7</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz): δ 177.1 (C<sub>8</sub>); 166.0 (C<sub>2'</sub>); 152.8 (C<sub>7'a</sub>); 138.3; 138.2 and 137.9 (C<sub>Quat Ar Benzyl</sub>); 136.9 (C<sub>3'a</sub>); 128.5; 128.5; 128.4; 128.1; 127.9; 127.8; 127.8; 127.7; 127.7 and 127.5 (C<sub>5'</sub>, C<sub>6'</sub> and CH<sub>Ar Benzyl</sub>); 125.6 (C<sub>4'</sub>); 122.4 (C<sub>7'</sub>); 76.0 (C<sub>2</sub>); 73.7 (CH<sub>2 Benzyl</sub>); 73.3 (CH<sub>2 Benzyl</sub>); 72.4 (C<sub>4</sub>); 70.9 (CH<sub>2 Benzyl</sub>); 69.6 (C<sub>1</sub>); 50.4 (C<sub>6</sub>); 40.3 (C<sub>5</sub>); 36.3 (C<sub>3</sub>); 28.0 (C<sub>7</sub>) ppm.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): calcd. for C<sub>38</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>7</sub>S<sub>2</sub> [M+Na<sup>+</sup>] 721.2013; found 721.2016.

**2-((2S,3R,4R)-3-((benzo[d]thiazol-2-ylthio)methyl)-2,4,5-tris(benzyloxy)pentyl)isoindoline-1,3-dione (470)**



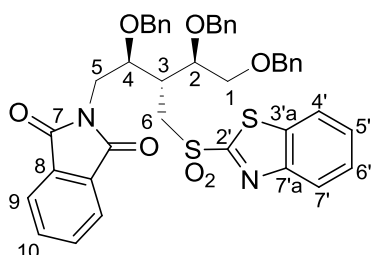
The azide **445** (318mg, 0.521mmol) was dissolved in dry THF (3mL) under argon atmosphere at r.t. Trimethylphosphine (1.0mL of a 1M solution in THF, 1.0mmol) was added dropwise at r.t. The mixture was stirred at r.t. for 1h. Water was added and the mixture was stirred at r.t. for 30min. The mixture was concentrated under vacuum and co-evaporated with toluene (4x) to afford the crude amine. The crude amine was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3mL) and pyridine (3mL) under argon atmosphere at r.t. Phthalic anhydride (116mg, 0.782mmol) was added. The mixture was stirred at r.t. for 16h. The mixture was concentrated under vacuum and co-evaporated with toluene (2x). The crude amido-acid was used without purification. The crude was dissolved in acetic anhydride (4mL) and sodium acetate (350mg) was added at r.t. The mixture was heated at 90°C for 3h and concentrated under vacuum. The crude was purified by flash chromatography over silica gel using 8:2 cyclohexane/EtOAc as eluent to furnish the desired imide **470** in 95% yield (353mg, 0.494mmol).

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): δ 7.77-7.64 (m, 6H, H<sub>4'</sub>, H<sub>7'</sub>, H<sub>9</sub> and H<sub>10</sub>); 7.40-7.26 (m, 12H, H<sub>5'</sub>, H<sub>6'</sub> and H<sub>Ar Benzyl</sub>); 7.05-6.89 (m, 5H, H<sub>Ar Benzyl</sub>); 4.78 (d, *J*=11.7Hz, 1H); 4.66 (d, *J*=12.3Hz, 1H); 4.63-4.56 (m, 3H) (CH<sub>2 Benzyl</sub>); 4.33-4.22 (m, 2H, CH<sub>2 Benzyl</sub> and H<sub>2</sub>); 4.12-4.05 (m, 1H, H<sub>4</sub>); 4.02-3.79 (m, 5H, H<sub>6</sub>, H<sub>5a</sub>, H<sub>1</sub>); 3.46 (dd, *J*'=10.2Hz, *J*'=13.2Hz, 1H, H<sub>5b</sub>); 2.81-2.71 (m, 1H, H<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz): δ 168.3 (C<sub>7</sub>); 166.9 (C<sub>2'</sub>); 153.4 (C<sub>7'a</sub>); 138.7; 138.3 and 138.1 (C<sub>Quat Ar Benzyl</sub>); 135.4 (C<sub>3'a</sub>); 133.7 (C<sub>10</sub>); 132.2 (C<sub>8</sub>); 128.5; 128.2; 128.2; 127.9; 127.7 and 127.4 (CH<sub>Ar Benzyl</sub>); 126.1 (C<sub>5'</sub>); 124.2 (C<sub>6'</sub>); 123.2 (C<sub>9</sub>); 121.6 (C<sub>4'</sub>); 121.0 (C<sub>7'</sub>); 76.2 (C<sub>2</sub>); 74.3 (C<sub>4</sub>); 73.5 (CH<sub>2 Benzyl</sub>); 73.5 (CH<sub>2 Benzyl</sub>); 71.5 (CH<sub>2 Benzyl</sub>); 70.9 (C<sub>1</sub>); 41.5 (C<sub>3</sub>); 40.0 (C<sub>5</sub>); 30.2 (C<sub>6</sub>) ppm.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): calcd. for C<sub>42</sub>H<sub>39</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> [M+H<sup>+</sup>] 715.2295; found 715.2298.

**2-((2S,3R,4R)-3-((benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)methyl)-2,4,5-tris(benzyloxy)pentyl)isoindoline-1,3-dione (471)**



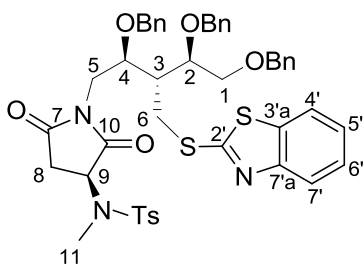
The sulphide **470** (353mg, 0.494mmol) was dissolved in ethanol (20mL) at r.t. Ammonium molybdate tetrahydrate (cat.) was added. Hydrogen peroxide (1.5mL, 30w% solution in water, large excess) was added dropwise. The resulting mixture was stirred at r.t. for 16h. Water and ethyl acetate were added. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (4x). The combined organic layers were washed with aq. sodium thiosulfate (2x), brine, dried over sodium sulfate and concentrated under vacuum to afford the crude sulfone. The crude was purified by flash chromatography over silica gel using 7:3 cyclohexane/EtOAc as eluent to furnish the desired sulfone **471** in 71% yield (261mg, 0.349mmol).

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): δ 8.18-8.12 (m, 1H, H<sub>4'</sub>); 8.02-7.96 (m, 1H, H<sub>7'</sub>); 7.74-7.64 (m, 4H, H<sub>9</sub> and H<sub>10</sub>); 7.63-7.55 (m, 2H, H<sub>5'</sub> and H<sub>6'</sub>); 7.40-7.26 (m, 10H, H<sub>Ar Benzyl</sub>); 6.91-6.82 (m, 1H, H<sub>Ar Benzyl</sub>); 6.81-6.75 (m, 4H, H<sub>Ar Benzyl</sub>); 4.74 (d, *J*=11.4Hz, 1H); 4.66-4.59 (m, 3H) (CH<sub>2 Benzyl</sub>); 4.53-4.44 (m, 1H, H<sub>2</sub>); 4.25 (d, *J*=12.6Hz, 1H, CH<sub>2 Benzyl</sub>); 4.12-4.03 (m, 1H, H<sub>4</sub>); 4.02-3.82 (m, 6H, CH<sub>2 Benzyl</sub>, H<sub>6</sub>, H<sub>5a</sub>, H<sub>1</sub>); 3.59 (dd, *J*=10.5Hz, *J'*=14.1Hz, 1H, H<sub>5b</sub>); 3.30-3.21 (m, 1H, H<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz): δ 168.1 (C<sub>7</sub>); 166.0 (C<sub>2'</sub>); 152.8 (C<sub>7'a</sub>); 138.4; 138.2 and 137.4 (C<sub>Quat Ar Benzyl</sub>); 136.9 (C<sub>3'a</sub>); 133.7 (C<sub>10</sub>); 132.1 (C<sub>8</sub>); 128.5; 128.1; 128.0; 127.8; 127.7; 127.7; 127.6; 127.6 and 127.4 (C<sub>5'</sub>, C<sub>6'</sub> and CH<sub>Ar Benzyl</sub>); 125.6 (C<sub>4'</sub>); 123.1 (C<sub>9</sub>); 122.4 (C<sub>7'</sub>); 76.1 (C<sub>2</sub>); 73.8 (CH<sub>2 Benzyl</sub>); 73.3 (CH<sub>2 Benzyl</sub>); 72.7 (C<sub>4</sub>); 70.9 (CH<sub>2 Benzyl</sub>); 69.6 (C<sub>1</sub>); 50.3 (C<sub>6</sub>); 39.7 (C<sub>5</sub>); 36.3 (C<sub>3</sub>) ppm.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): calcd. for C<sub>42</sub>H<sub>39</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub> [M+H<sup>+</sup>] 747.2193; found 747.2198.

**N-((S)-1-((2S,3R,4R)-3-((benzo[d]thiazol-2-ylthio)methyl)-2,4,5-tris(benzyloxy)pentyl)-2,5-dioxo pyrrolidin-3-yl)-N,4-dimethylbenzenesulfonamide (472)**

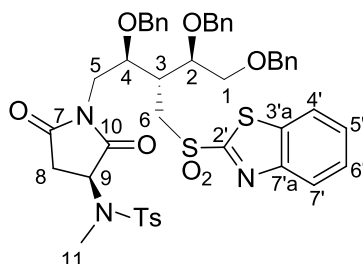


The azide **445** (87mg, 0.142mmol) was dissolved in dry THF (3mL) under argon atmosphere. Trimethylphosphine (0.43mL of a 1M solution in THF, 0.43mmol) was added dropwise at r.t. The mixture was stirred 1h at r.t. Water was added and the mixture was stirred at r.t. for 16h. The mixture was concentrated under vacuum and co-evaporated with toluene to afford the crude amine. The product was used without purification. The crude amine was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3mL) and pyridine (3mL) at r.t. Anhydride NMeTosyl (60mg, 0.213mmol) was added. The mixture was stirred at r.t. for 16h. The mixture was concentrated under vacuum and co-evaporated with toluene. The crude amido-acid was used without purification. The crude amido-acid was dissolved in acetic anhydride (2mL) and sodium acetate (200mg) was added. The mixture was heated at 90°C for 40min. The mixture was concentrated under vacuum and co-evaporated with toluene. The crude imide was purified by flash chromatography over silica gel using 7:3 cyclohexane/EtOAc as eluent to furnish the desired imide **472** in 75% yield (90mg, 0.106mmol).

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): δ 7.78-7.67 (m, 4H, H<sub>4'</sub>, H<sub>7'</sub> and H<sub>Ar Tosyl</sub>); 7.35-7.26 (m, 17H, H<sub>5'</sub>, H<sub>6'</sub>, H<sub>Ar Tosyl</sub> and H<sub>Ar Benzyl</sub>); 7.20-7.15 (m, 2H, H<sub>Ar Benzyl</sub>); 4.79-4.69 (m, 2H, CH<sub>2 Benzyl</sub>); 4.63-4.42 (m, 4H, H<sub>9</sub> and CH<sub>2 Benzyl</sub>); 4.27-4.18 (m, 1H, H<sub>2</sub>); 4.17-4.10 (m, 1H, CH<sub>2 Benzyl</sub>); 4.08-3.97 (m, 1H, H<sub>4</sub>); 3.97-3.82 (m, 2H, H<sub>6</sub>); 3.82-3.71 (m, 3H, H<sub>1</sub> and H<sub>5a</sub>); 3.39-3.28 (m, 1H, H<sub>5b</sub>); 2.77-2.72 (m, 1H, H<sub>3</sub>); 2.71-2.65 (m, 1H, H<sub>8a</sub>); 2.44 (s, 3H, CH<sub>3 Tosyl</sub>); 2.38 (s, 3H, H<sub>11</sub>); 2.32 (dd, *J*=6.0Hz, *J'*=18.3Hz, 1H, H<sub>8b</sub>) ppm.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): calcd. for C<sub>46</sub>H<sub>48</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S<sub>3</sub> [M+H<sup>+</sup>] 850.2649; found 850.2635.

**N-((S)-1-((2S,3R,4R)-3-((benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)methyl)-2,4,5-tris(benzyloxy)pentyl)-2,5-dioxo pyrrolidin-3-yl)-N,4-dimethylbenzenesulfonamide (473)**



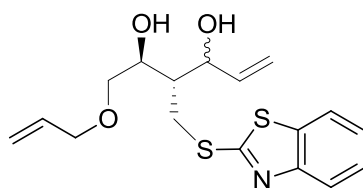
The sulphide **472** (90mg, 0.106mmol) was dissolved in ethanol (5mL) at r.t. Ammonium molybdate tetrahydrate (cat.) was added. Hydrogen peroxide (1.0mL, 30w% solution in water, large excess) was added dropwise. The resulting mixture was stirred at r.t. for 24h. Water and ethyl acetate were added. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (4x). The combined organic layers were washed with aq. sodium thiosulfate (2x), brine, dried over sodium sulfate and concentrated under vacuum to afford the crude sulfone. The crude was purified by flash chromatography over silica gel using 6:4 cyclohexane/EtOAc as eluent to furnish the desired sulfone **473** in 58% yield (54mg, 0.061mmol).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): δ 8.16-8.09 (m, 1H, H<sub>4'</sub>); 8.01-7.95 (m, 1H, H<sub>7'</sub>); 7.78-7.65 (m, 2H, H<sub>Ar Tosyl</sub>); 7.63-7.53 (m, 2H, H<sub>5'</sub> and H<sub>6'</sub>); 7.38-7.26 (m, 13H, H<sub>Ar Benzyl</sub>, H<sub>Ar Tosyl</sub>); 7.26-7.20 (m, 2H, H<sub>Ar Benzyl</sub>); 7.02-6.95 (m, 2H, H<sub>Ar Benzyl</sub>); 4.75-4.49 (m, 5H, H<sub>9</sub> and 2xCH<sub>2 Benzyl</sub>); 4.42-4.33 (m, 1H, H<sub>2</sub>); 4.30 (d, *J*=11.7Hz, 1H, CH<sub>2 Benzyl</sub>); 4.09-4.00 (m, 1H, H<sub>4</sub>); 3.95 (d, *J*=12.0Hz, 1H, CH<sub>2 Benzyl</sub>); 3.89-3.80 (m, 2H, H<sub>6</sub>); 3.80-3.65 (m, 3H, H<sub>1</sub> and H<sub>5a</sub>); 3.45 (dd, *J*=10.2Hz, *J'*=13.8Hz, 1H, H<sub>5b</sub>); 3.25-3.14 (m, 1H, H<sub>3</sub>); 2.67 (dd, *J*=9.3Hz, *J'*=18.3Hz, 1H, H<sub>8a</sub>); 2.42 (s, 3H, CH<sub>3 Tosyl</sub>); 2.38 (s, 3H, H<sub>11</sub>); 2.31 (dd, *J*=6.0Hz, *J'*=18.6Hz, 1H, H<sub>8b</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz): δ 173.4 and 173.4 (C<sub>7</sub> and C<sub>10</sub>); 165.8 (C<sub>2'</sub>); 152.8 (C<sub>7'a</sub>); 144.0 (C<sub>Quat Ar Tosyl</sub>); 138.2; 138.1 and 137.6 (C<sub>Quat Ar Benzyl</sub>); 135.5 (C<sub>3'a</sub>); 130.1 (C<sub>Quat Ar Tosyl</sub>); 129.8; 128.6; 128.5; 128.5; 128.4; 128.3; 128.2; 127.9; 127.9; 127.8; 127.8; 127.7; 127.7 and 127.4 (C<sub>5'</sub>, C<sub>6'</sub>, CH<sub>Ar Tosyl</sub> and CH<sub>Ar Benzyl</sub>); 125.6 (C<sub>4'</sub>); 122.4 (C<sub>7'</sub>); 75.9 (C<sub>2</sub>); 73.7 (CH<sub>2 Benzyl</sub>); 73.4 (CH<sub>2 Benzyl</sub>); 72.5 (C<sub>4</sub>); 71.2 (CH<sub>2 Benzyl</sub>); 69.5 (C<sub>1</sub>); 55.8 (C<sub>9</sub>); 50.3 (C<sub>6</sub>); 40.4 (C<sub>5</sub>); 36.2 (C<sub>3</sub>); 32.3 (C<sub>8</sub>); 30.1 (C<sub>11</sub>); 21.7 (CH<sub>3 Tosyl</sub>) ppm.

HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd. for C<sub>46</sub>H<sub>48</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub>S<sub>3</sub> [M+H<sup>+</sup>] 882.2547; found 882.2550.

**(2S,3S)-1-(allyloxy)-3-((benzo[d]thiazol-2-ylthio)methyl)hex-5-ene-2,4-diol (476)**

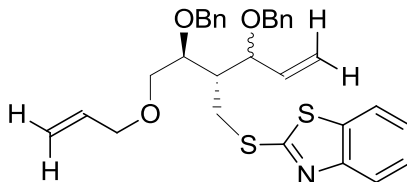


Methyltriphenylphosphonium bromide (1.1g, 3.07mmol) was suspended in dry THF (10mL) and cooled to 0°C. Butyllithium (1.7mL, C=1.7M in hexane, 2.94mmol) was added dropwise and the resulting mixture was stirred for 30min at 0°C. The crude diol **428** (180mg), in a THF solution, was added dropwise. The mixture was allowed to warm to r.t. and stirred for 64h. The mixture was quenched with aq. NH<sub>4</sub>Cl, water and ethyl acetate were added. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (4x). The combined organic layers were dried over sodium sulfate and concentrated under vacuum to afford the desired product as a crude. The crude was purified by flash chromatography using 7:3 cyclohexane/EtOAc as eluent to afford an inseparable mix of diastereomers **476** in 38% combined yield (62mg, 0.177mmol).

<sup>1</sup>H NMR showed a mix of product, presumably epimers.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  7.85-7.79 (m, 2H); 7.77-7.71 (m, 2H); 7.45-7.37 (m, 2H); 7.34-7.27 (m, 2H); 6.06-5.83 (m, 4H); 5.45-5.04 (m, 8H); 4.60-4.35 (m, 2H); 4.21-4.11 (m, 2H); 4.06-4.00 (m, 4H); 3.68-3.50 (m, 8H); 2.31-2.20 (m, 2H) ppm.

**2-(((2S)-2-((S)-2-(allyloxy)-1-(benzyloxy)ethyl)-3-(benzyloxy)pent-4-en-1-yl)thio)benzo[d]thiazole (477)**



The starting material **476** (62mg, 0.177mmol) was co-evaporated with toluene and dissolved in dry DMF (10mL). Sodium hydride (120mg, 60w% dispersion in oil, 0.466mmol) was added at 0°C by portion, the mixture was stirred for 10min. TBAI (cat.) and imidazole (cat.) were added. Benzyl bromide (60 $\mu\text{L}$ , 0.466mmol) was added. The mixture was stirred at 0°C for 3h. The mixture was quenched with aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , water and ethyl acetate were added. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (4x). The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate and concentrated under vacuum to afford the crude. Which was purified by flash chromatography on Combiflash using a slow gradient from 99:1 to 95:5 cyclohexane/EtOAc as eluent to afford two diastereomers **477** in 68% combined yield (62mg, 0.177mmol).

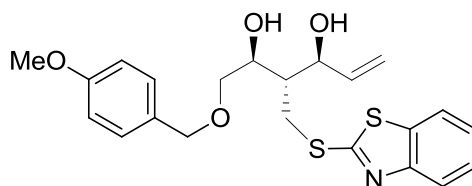
First diastereomer :  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  7.81-7.75 (m, 1H); 7.75-7.68 (m, 1H); 7.43-7.28 (m, 12H); 5.97-5.80 (m, 2H); 5.40-5.08 (m, 4H); 4.80-4.61 (m, 2H); 4.61-4.32 (m, 2H); 4.26-4.16 (m, 1H); 4.07-4.00 (m, 1H); 3.99-3.93 (m, 2H); 3.82-3.66 (m, 2H); 3.53-3.47 (m, 2H); 2.52-2.41 (m, 1H) ppm.

**HRMS** ( $\text{ESI}^+$ ): calcd. for  $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{NO}_3\text{S}_2$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] 532.1975; found 532.1969.

Second diastereomer :  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  7.69-7.60 (m, 1H); 7.39-7.27 (m, 13H); 5.93-5.66 (m, 2H); 5.32-5.10 (m, 4H); 4.80-4.68 (m, 1H); 4.62-4.51 (m, 2H); 4.38-4.29 (m, 1H); 4.15-4.07 (m, 1H); 4.03-3.97 (m, 1H); 3.97-3.91 (m, 2H); 3.78-3.65 (m, 2H); 3.09-3.02 (m, 1H); 2.60-2.54 (m, 1H); 2.15-2.05 (m, 1H) ppm.

**HRMS** ( $\text{ESI}^+$ ): calcd. for  $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{NO}_3\text{S}_2$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] 532.1975; found 532.1980.

**(2S,3S,4S)-3-((benzo[d]thiazol-2-ylthio)methyl)-1-((4-methoxybenzyl)oxy)hex-5-ene-2,4-diol (478)**



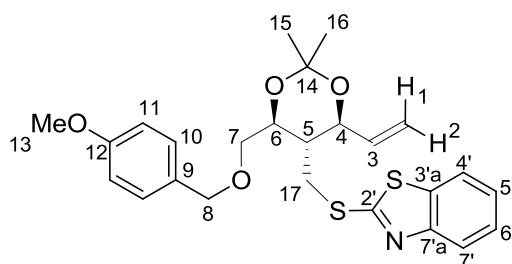
Methyltriphenylphosphonium bromide (2.8g, 7.81mmol) was suspended in dry THF (30mL) and cooled to 0°C. BuLi (4.1mL, C=1.7M in hexane, 7.1mmol) was added dropwise and the resulting mixture was stirred for 30min at 0°C. The crude diol **426**, in a THF solution, was added dropwise. The mixture was allowed to warm to r.t. and stirred for 64h. The mixture was quenched with aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , water and ethyl acetate were added. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (4x). The combined organic layers were washed with water (3x) and dried over sodium sulfate and concentrated under vacuum to afford the desired product as a crude. The crude was purified by flash chromatography using 8:2 cyclohexane/EtOAc as eluent to afford the desired compound **478** as a colorless oil in 23% yield (143mg, 0.33mmol).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  7.83-7.75 (m, 1H); 7.74-7.67 (m, 1H); 7.43-7.35 (m, 1H); 7.32-7.27 (m, 1H); 7.25-7.20 (m, 2H); 6.88-6.82 (m, 2H); 6.03-5.88 (m, 1H); 5.40-5.30 (m, 1H); 5.22-5.13 (m, 1H); 4.69 (br s, 1H); 4.49 (br s, 1H); 4.18-4.12 (m, 1H); 4.14-4.06 (m, 2H); 3.76 (s, 3H); 3.74-3.40 (m, 5H); 2.29-2.18 (m, 1H) ppm.



HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd. for C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>4</sub>S<sub>2</sub> [M+H<sup>+</sup>] 432.1298; found 432.1301.

**2-(((4S,5S,6S)-4-(((4-methoxybenzyl)oxy)methyl)-2,2-dimethyl-6-vinyl-1,3-dioxan-5-yl)methyl)thio)benzo[d]thiazole (479)**



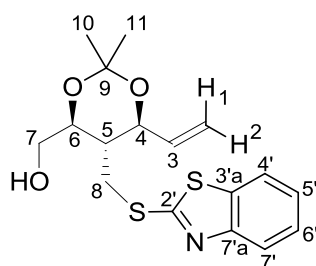
The diol **478** (130mg, 0.301mmol) was dissolved in acetone, cat. pTSA and 3,3-dimethoxypropane (3mL, large excess) were added. The resulting mixture was stirred at r.t. for 4h. The mixture was quenched with aq. NaHCO<sub>3</sub>, water and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> were added. The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4x). The combined organic layers were dried over sodium sulfate and concentrated under vacuum to afford the crude. The crude was purified by flash chromatography using 9:1 cyclohexane/EtOAc as eluent to afford the desired compound **479** as a colorless oil in 49% yield (70mg, 0.148mmol).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): δ 7.85-7.78 (m, 1H, H<sub>4'</sub>); 7.77-7.72 (m, 1H, H<sub>7'</sub>); 7.45-7.37 (m, 1H, H<sub>5'</sub>); 7.34-7.27 (m, 1H, H<sub>6'</sub>); 7.25-7.20 (m, 2H, H<sub>10</sub>); 6.82-6.76 (m, 2H, H<sub>11</sub>); 5.91-5.75 (m, 1H, H<sub>3</sub>); 5.44-5.33 (m, 1H) and 5.33-5.26 (m, 1H) (H<sub>1</sub> and H<sub>2</sub>); 4.58 (d, *J*=11.7Hz, 1H) and 4.46 (d, *J*=11.7Hz, 1H) (H<sub>8</sub>); 4.34 (dd, *J*=7.6Hz, *J'*=10.5Hz, 1H, H<sub>4</sub>); 4.17-4.09 (m, 1H, H<sub>6</sub>); 3.73 (s, 3H, H<sub>13</sub>); 3.72 (dd, *J*=4.0Hz, *J'*=10.9Hz, 1H, H<sub>7a</sub>); 3.65 (dd, *J*=3.4Hz, *J'*=10.9Hz, 1H, H<sub>7b</sub>); 3.55 (dd, *J*=3.8Hz, *J'*=13.3Hz, 1H, H<sub>17a</sub>); 3.43 (dd, *J*=3.8Hz, *J'*=13.3Hz, 1H, H<sub>17b</sub>); 2.13-2.02 (m, 1H, H<sub>5</sub>); 1.52 (s, 3H, H<sub>15</sub> or H<sub>16</sub>); 1.46 (s, 3H, H<sub>15</sub> or H<sub>16</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz): δ 166.4 (C<sub>2'</sub>); 159.3 (C<sub>12</sub>); 153.1 (C<sub>7'a</sub>); 136.4 (C<sub>3</sub>); 135.4 (C<sub>3'a</sub>); 130.3 (C<sub>9</sub>); 129.5 (C<sub>10</sub>); 126.2 (C<sub>5'</sub>); 124.5 (C<sub>6'</sub>); 121.6 (C<sub>4'</sub>); 121.1 (C<sub>7'</sub>); 119.7 (C<sub>1,2</sub>); 113.8 (C<sub>11</sub>); 113.8 (C<sub>9</sub>); 98.6 (C<sub>14</sub>); 74.0 (C<sub>8</sub>); 73.3 (C<sub>4</sub>); 71.2 (C<sub>6</sub>); 70.8 (C<sub>7</sub>); 55.3 (C<sub>13</sub>); 39.6 (C<sub>5</sub>); 31.0 (C<sub>17</sub>); 30.0 and 19.9 (C<sub>15</sub> and C<sub>16</sub>) ppm.

HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd. for C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>4</sub>S<sub>2</sub> [M+H<sup>+</sup>] 472.1611; found 472.1595.

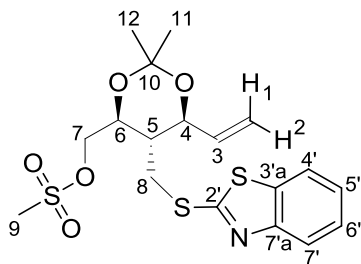
**((4S,5S,6S)-5-((benzo[d]thiazol-2-ylthio)methyl)-2,2-dimethyl-6-vinyl-1,3-dioxan-4-yl)methanol (480)**



The starting material **479** (70mg, 0.148mmol) was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5mL). Water (0.5mL) and DDQ (50mg, 0.222mmol) were added. The mixture was stirred at r.t. for 1.5h. Water and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> were added. The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4x). The combined organic layers were washed with water (2x) and dried over sodium sulfate and concentrated under vacuum to afford the crude as a dark yellow residue. The product **480** was used without further purification.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): δ 7.88-7.83 (m, 1H, H<sub>4'</sub>); 7.76-7.71 (m, 1H, H<sub>7'</sub>); 7.45-7.37 (m, 1H, H<sub>5'</sub>); 7.33-7.26 (m, 1H, H<sub>6'</sub>); 5.91-5.76 (m, 1H, H<sub>3</sub>); 5.43-5.29 (m, 2H) (H<sub>1</sub> and H<sub>2</sub>); 4.31 (dd, *J*=7.8Hz, *J'*=10.2Hz, 1H, H<sub>4</sub>); 4.01-3.92 (m, 1H, H<sub>6</sub>); 3.91-3.80 (m, 2H, H<sub>7</sub>); 3.51 (dd, *J*=3.4Hz, *J'*=14.2Hz, 1H, H<sub>8a</sub>); 3.43 (dd, *J*=4.7Hz, *J'*=14.2Hz, 1H, H<sub>8b</sub>); 2.15-2.02 (m, 1H); 1.52 (s, 3H, H<sub>10</sub> or H<sub>11</sub>); 1.43 (s, 3H, H<sub>10</sub> or H<sub>11</sub>) ppm.

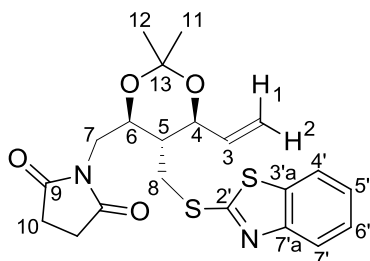
**((4S,5S,6S)-5-((benzo[d]thiazol-2-ylthio)methyl)-2,2-dimethyl-6-vinyl-1,3-dioxan-4-yl)methyl methanesulfonate (483)**



The alcohol **482** was dissolved in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5mL) at 0°C. Triethylamine (0.1mL, 0.740mmol) was added, followed by mesyl chloride (35μL, 0.444mmol). The resulting mixture was stirred from 0°C to r.t. for 40min. Water and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> were added. The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4x). The combined organic layers were dried over sodium sulfate and concentrated under vacuum to afford the crude mesylate as a yellow residue. The product **483** was used without further purification.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): δ 7.90-7.85 (m, 1H, H<sub>4'</sub>); 7.78-7.72 (m, 1H, H<sub>7'</sub>); 7.48-7.39 (m, 1H, H<sub>5'</sub>); 7.35-7.28 (m, 1H, H<sub>6'</sub>); 5.89-5.74 (m, 1H, H<sub>3</sub>); 5.45-5.33 (m, 2H, H<sub>1</sub> and H<sub>2</sub>); 4.70 (dd, *J*=4.3Hz, *J'*=11.9Hz, 1H, H<sub>7a</sub>); 4.59 (dd, *J*=2.1Hz, *J'*=11.9Hz, 1H, H<sub>7b</sub>); 4.39 (dd, *J*=7.9Hz, *J'*=10.3Hz, 1H, H<sub>4</sub>); 4.20 (ddd, *J*=2.1Hz, *J'*=4.3Hz, *J''*=10.7Hz, 1H, H<sub>6</sub>); 3.76 (dd, *J*=3.6Hz, *J'*=14.4Hz, 1H, H<sub>8a</sub>); 3.38 (dd, *J*=3.6Hz, *J'*=14.4Hz, 1H, H<sub>8b</sub>); 3.08 (s, 3H, H<sub>9</sub>); 2.12-2.01 (m, 1H, H<sub>5</sub>); 1.51 (s, 3H, H<sub>11</sub> or H<sub>12</sub>); 1.42 (s, 3H, H<sub>11</sub> or H<sub>12</sub>) ppm.

**1-(((4S,5S,6S)-5-((benzo[d]thiazol-2-ylthio)methyl)-2,2-dimethyl-6-vinyl-1,3-dioxan-4-yl)methyl)pyrrolidine-2,5-dione (484)**



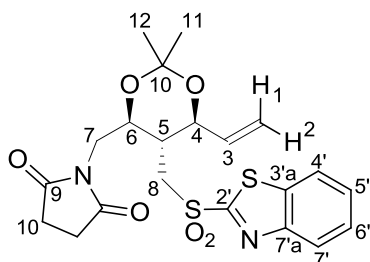
The crude mesylate **483** was dissolved in dry DMF (3mL). Potassium carbonate (90mg, 0.65mmol) was added followed by succinimide (22mg, 0.222mmol). The resulting mixture was heated at 70°C for 16h. Water and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> were added. The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4x). The combined organic layers were dried over sodium sulfate and concentrated under vacuum to afford the crude. The crude was purified by flash chromatography using 8:2 to 6:4 cyclohexane/EtOAc as eluent to afford the desired compound **484** as a colorless oil in 55% yield for 3 steps (35mg, 0.081mmol).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): δ 7.86-7.80 (m, 1H, H<sub>4'</sub>); 7.78-7.72 (m, 1H, H<sub>7'</sub>); 7.45-7.37 (m, 1H, H<sub>5'</sub>); 7.34-7.26 (m, 1H, H<sub>6'</sub>); 5.88-5.72 (m, 1H, H<sub>3</sub>); 5.42-5.26 (m, 2H) (H<sub>1</sub> and H<sub>2</sub>); 4.36-4.24 (m, 2H, H<sub>4</sub> and H<sub>6</sub>); 3.89 (d, *J*=5.3Hz, 2H, H<sub>7</sub>); 3.75 (dd, *J*=3.8Hz, *J'*=13.8Hz, 1H, H<sub>8a</sub>); 3.47 (dd, *J*=3.8Hz, *J'*=13.8Hz, 1H, H<sub>8b</sub>); 2.68 (s, 4H, H<sub>10</sub>); 1.86-1.74 (m, 1H, H<sub>5</sub>); 1.44 (s, 3H, H<sub>11</sub> or H<sub>12</sub>); 1.35 (s, 3H, H<sub>11</sub> or H<sub>12</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz): δ 177.2 (C<sub>9</sub>); 165.8 (C<sub>2'</sub>); 152.9 (C<sub>7'a</sub>); 136.0 (C<sub>3</sub>); 135.3 (C<sub>3'a</sub>); 126.1 (C<sub>5'</sub>); 124.5 (C<sub>6'</sub>); 121.5 (C<sub>4'</sub>); 121.1 (C<sub>7</sub>); 119.9 (C<sub>1,2</sub>); 98.5 (C<sub>13</sub>); 73.9 (C<sub>4</sub> or C<sub>6</sub>); 68.0 (C<sub>4</sub> or C<sub>6</sub>); 41.7 (C<sub>7</sub>); 41.4 (C<sub>5</sub>); 30.5 (C<sub>8</sub>); 29.7 (C<sub>11</sub> or C<sub>12</sub>); 28.1 (C<sub>10</sub>); 19.8 (C<sub>11</sub> or C<sub>12</sub>) ppm.

HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd. for C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>4</sub>S<sub>2</sub> [M+Na<sup>+</sup>] 455.1070; found 455.1077.

**1-(((4S,5S,6S)-5-((benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)methyl)-2,2-dimethyl-6-vinyl-1,3-dioxan-4-yl)methyl)pyrrolidine-2,5-dione (485)**



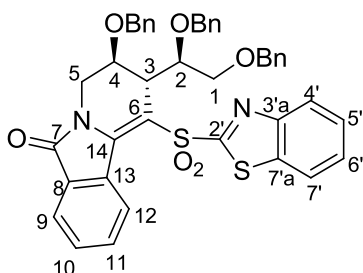
The starting material **484** (35mg, 0.081mmol) was dissolved in ethanol (5mL), cat. ammonium molybdate tetrahydrate and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (1mL, 30w% in water, large excess) were added at r.t. The resulting mixture was stirred at r.t. for 16h. Water and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> were added. The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4x). The combined organic layers were washed with aq. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (2x) and dried over sodium sulfate and concentrated under vacuum to afford the crude. The crude was purified by flash chromatography using 1:1 to 4:6 cyclohexane/EtOAc as eluent to afford the desired compound **485** as a colorless oil in 51% yield (19mg, 0.041mmol).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): δ 8.26-8.20 (m, 1H, H<sub>4'</sub>); 8.05-7.99 (m, 1H, H<sub>7'</sub>); 7.69-7.57 (m, 2H, H<sub>5'</sub> and H<sub>6'</sub>); 5.59-5.42 (m, 1H, H<sub>3</sub>); 5.41-5.29 (m, 1H, H<sub>1</sub> or H<sub>2</sub>); 5.15-5.06 (m, 1H, H<sub>1</sub> or H<sub>2</sub>); 4.48-4.36 (m, 2H, H<sub>4</sub> and H<sub>6</sub>); 3.89 (d, *J*=5.0Hz, 2H, H<sub>7</sub>); 3.79 (dd, *J*=4.0Hz, *J'*=15.0Hz, 1H, H<sub>8a</sub>); 3.62 (dd, *J*=4.0Hz, *J'*=15.0Hz, 1H, H<sub>8b</sub>); 2.73 (s, 4H, H<sub>10</sub>); 2.10-1.96 (m, 1H, H<sub>5</sub>); 1.46 (s, 3H, H<sub>11</sub> or H<sub>12</sub>); 1.38 (s, 3H, H<sub>11</sub> or H<sub>12</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz): δ 177.5 (C<sub>9</sub>); 165.7 (C<sub>2'</sub>); 152.7 (C<sub>7'a</sub>); 137.0 (C<sub>3'a</sub>); 135.1 (C<sub>3</sub>); 128.4 (C<sub>5'</sub>); 128.0 (C<sub>6'</sub>); 125.7 (C<sub>4'</sub>); 122.5 (C<sub>7</sub>); 120.8 (C<sub>1,2</sub>); 98.0 (C<sub>10</sub>); 73.9 (C<sub>4</sub> or C<sub>6</sub>); 69.1 (C<sub>4</sub> or C<sub>6</sub>); 52.3 (C<sub>8</sub>); 41.9 (C<sub>7</sub>); 38.4 (C<sub>5</sub>); 29.7 (C<sub>11</sub> or C<sub>12</sub>); 28.3 (C<sub>10</sub>); 19.8 (C<sub>11</sub> or C<sub>12</sub>) ppm.

HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd. for C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>6</sub>S<sub>2</sub> [M+Na<sup>+</sup>] 487.0968; found 487.0963.

**(2R,3S)-1-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)-3-(benzyloxy)-2-(((R)-1,2-bis(benzyloxy)ethyl)-3,4-dihydropyrido[2,1-a]isoindol-6(2H)-one (489)**



The sulfone **471** (23mg, 30.8μmol) was co-evaporated twice with toluene, vacuum-argon flushed and dissolved in dry THF (2mL). The mixture was cooled to -78°C. Lithium hexamethyldisilazide (92μL, 1M solution in THF, 0.092mmol) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at -78°C for 15min. The mixture was quenched with acetyl chloride (2 drops) at -78°C and allowed to warm to r.t. and stirred at r.t. for 16h. Water and ethyl acetate were added. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (4x). The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate and concentrated under vacuum to afford the crude product. The crude was purified by flash chromatography over silica gel using 75:25 cyclohexane/EtOAc as eluent to furnish the desired vinylsulfone **489** in 78% yield (17.4mg, 23.8μmol).

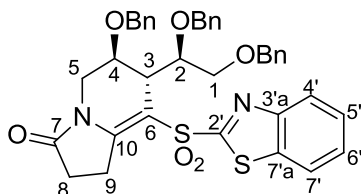
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): δ 9.02-8.96 (m, 1H, H<sub>12</sub>); 7.97-7.90 (m, 1H, H<sub>4'</sub>); 7.83-7.76 (m, 2H, H<sub>7'</sub> and H<sub>9</sub>); 7.67-7.58 (m, 1H, H<sub>11</sub>); 7.58-7.51 (m, 1H, H<sub>10</sub>); 7.05-7.43 (m, 2H, H<sub>5'</sub> and H<sub>6'</sub>); 7.37-7.28 (m, 5H, H<sub>Ar Benzyl</sub>); 7.21-7.11 (m, 3H, H<sub>Ar Benzyl</sub>); 7.11-6.99 (m, 7H, H<sub>Ar Benzyl</sub>); 4.69-4.42 (m, 6H, CH<sub>2 Benzyl</sub>); 4.41-4.34 (m, 1H, H<sub>2</sub>);

4.28-4.22 (m, 1H, H<sub>4</sub>); 4.21-4.11 (m, 1H, H<sub>5a</sub>); 4.00-3.94 (m, 1H, H<sub>3</sub>); 3.77 (dd, *J*=3.0Hz, *J'*=13.8Hz, 1H, H<sub>5b</sub>); 3.73-3.65 (m, 2H, H<sub>1</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz): δ 167.6 (C<sub>2'</sub>); 166.9 (C<sub>7</sub>); 152.1 (C<sub>7'a</sub>); 147.1 (C<sub>14</sub>); 138.0; 138.0; 137.8 (C<sub>Quat Ar Benzyl</sub>); 136.8 (C<sub>3'a</sub>); 132.9 (C<sub>13</sub>); 132.5 (C<sub>11</sub>); 131.4 (C<sub>8</sub>); 130.1 (C<sub>9</sub>); 129.0 (C<sub>10</sub>); 128.6; 128.4; 128.3; 127.9; 127.9; 127.7; 127.7, 127.5 and 127.5 (C<sub>5'</sub>, C<sub>6'</sub> and CH<sub>Ar Benzyl</sub>); 125.5 (C<sub>4'</sub>); 123.2 (C<sub>12</sub>); 122.2 (C<sub>7</sub>); 113.0 (C<sub>6</sub>); 78.9 (C<sub>2</sub>); 74.3 (CH<sub>2 Benzyl</sub>); 73.5 (CH<sub>2 Benzyl</sub>); 70.3 (CH<sub>2 Benzyl</sub>); 70.3 (C<sub>1</sub>); 67.9 (C<sub>4</sub>); 43.3 (C<sub>3</sub>); 42.2 (C<sub>5</sub>) ppm.

HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd. for C<sub>42</sub>H<sub>37</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub> [M+H<sup>+</sup>] 729.2088; found 729.2080.

### (6S,7R)-8-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)-6-(benzyloxy)-7-((R)-1,2-bis(benzyloxy)ethyl)-1,2,6,7-tetrahydroindolizin-3(5H)-one (490)

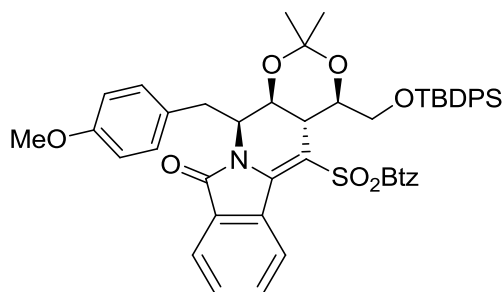


The sulfone **469** (11mg, 15.7μmol) was co-evaporated twice with toluene, vacuum-argon flushed and dissolved in dry THF (2mL). The mixture was cooled to -78°C. Lithium hexamethyldisilazide (32μL, 1M solution in THF, 0.032mmol) was added dropwise (the mixture turned yellow). The reaction mixture was stirred at -78°C for 15min. The mixture was quenched with acetyl chloride (1 drop) at -78°C and allowed to warm to r.t. and stirred at r.t. for 16h. Water and ethyl acetate were added. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (4x). The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate and concentrated under vacuum to afford the crude product. The crude was purified by flash chromatography over silica gel using 9:1 to 1:1 cyclohexane/EtOAc as eluent to furnish the desired vinylsulfone **490** in 28% yield (3.0mg, 4.4μmol).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): δ 8.10-8.05 (m, 1H, H<sub>4'</sub>); 7.94-7.87 (m, 1H, H<sub>7'</sub>); 7.56-7.50 (m, 2H, H<sub>5'</sub> and H<sub>6'</sub>); 7.39-7.27 (m, 12H, H<sub>Ar Benzyl</sub>); 7.15-7.09 (m, 2H, H<sub>Ar Benzyl</sub>); 4.72-4.65 (m, 1H), 4.62-4.55 (m, 2H), 4.53-4.47 (m, 2H) and 4.43-4.37 (m, 1H) (CH<sub>2 Benzyl</sub>); 4.19-4.15 (m, 1H, H<sub>2</sub>); 4.08-4.03 (m, 1H, H<sub>4</sub>); 3.88-3.81 (m, 1H, H<sub>5a</sub>); 3.67-3.54 (m, 2H, H<sub>5b</sub> and H<sub>3</sub>); 3.54-3.45 (m, 2H), 3.43-3.32 (m, 2H) and 2.40-2.28 (m, 2H) (H<sub>1</sub>, H<sub>8</sub> and H<sub>9</sub>) ppm.

HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd. for C<sub>38</sub>H<sub>37</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub> [M+H<sup>+</sup>] 681.2088; found 681.2092.

### 2-((S)-1-((4S,5R,6R)-5-((benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)methyl)-6-(((tert-butyl)diphenylsilyl)oxy) methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)-2-(4-methoxyphenyl)ethyl isoindoline-1,3-dione (499)



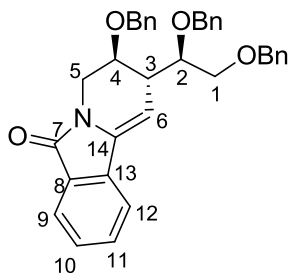
The sulfone **465** (10mg, 15.8μmol) was co-evaporated twice with toluene, vacuum-argon flushed and dissolved in dry THF (1mL). The mixture was cooled to -78°C. Lithium hexamethyldisilazide (30μL, 1M solution in THF, 0.030mmol) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at -78°C for 15min. The mixture was quenched with acetyl chloride (2 drops) at -78°C and allowed to warm to r.t. and stirred at r.t. for 16h. Water and ethyl acetate were added. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3x). The

combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate and concentrated under vacuum to afford the crude product. The crude was purified by flash chromatography over silica gel using 8:2 cyclohexane/EtOAc as eluent to furnish the desired vinylsulfone **499** in 31% yield (3.2mg, 4.9 $\mu$ mol) and 5.8mg of starting material **465**.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz):  $\delta$  8.57-8.37 (m, 1H); 7.98-7.84 (m, 2H); 7.73-7.38 (m, 15H); 7.04-6.95 (m, 2H); 6.68-6.57 (m, 2H); 4.71-4.60 (m, 1H); 4.21-4.09 (m, 2H); 4.06-3.99 (m, 1H); 3.71 (s, 3H); 3.30-3.19 (m, 1H); 3.15-3.07 (m, 1H); 2.94-2.84 (m, 1H); 1.58-1.53 (m, 6H); 1.42 (s, 9H) ppm.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): calcd. for C<sub>48</sub>H<sub>48</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>7</sub>S<sub>2</sub>Si [M+Na<sup>+</sup>] 879.2564; found 879.2553.

**(2R,3S)-3-(benzyloxy)-2-((R)-1,2-bis(benzyloxy)ethyl)-3,4-dihydropyrido[2,1-a]isoindol-6(2H)-one (500)**



Protocol with quench using water: The sulfone **471** (26mg, 34.8 $\mu$ mol) was co-evaporated twice with toluene, vacuum-argon flushed and dissolved in dry THF (2mL). The mixture was cooled to -78°C. Lithium hexamethyldisilazide (104 $\mu$ L, 1M solution in THF, 0.104mmol) was added dropwise (the mixture turned yellow). The reaction mixture was stirred at -78°C for 15min. The mixture was quenched with dropwise addition of water at -78°C and allowed to warm to r.t. Water and ethyl acetate were added. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (4x). The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate and concentrated under vacuum to afford the crude product. The crude was purified by flash chromatography over silica gel using 6:4 pentane/Et<sub>2</sub>O as eluent to furnish the desired product **500** in 55% yield (10.1mg, 19.0 $\mu$ mol).

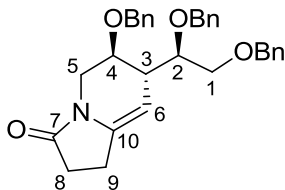
Protocol without quench: The sulfone **471** (31mg, 41.5 $\mu$ mol) was co-evaporated twice with toluene, vacuum-argon flushed and dissolved in dry THF (3mL). The mixture was cooled to -78°C. Lithium hexamethyldisilazide (125 $\mu$ L, 1M solution in THF, 0.125mmol) was added dropwise (the mixture turned yellow). The reaction mixture was stirred at -78°C for 15min. The mixture was allowed to warm to r.t. (by removing the low temperature bath) and stirred for 45min. Aq. ammonium chloride and ethyl acetate were added. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (4x). The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate and concentrated under vacuum to afford the crude product. The crude was purified by flash chromatography over silica gel using 6:4 pentane/Et<sub>2</sub>O as eluent to furnish the desired product **500** in 75% yield (16.5mg, 31.0 $\mu$ mol).

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz):  $\delta$  7.84-7.78 (m, 1H, H<sub>9</sub>); 7.54-7.48 (m, 2H, H<sub>10</sub> and H<sub>11</sub>); 7.48-7.41 (m, 1H, H<sub>12</sub>); 7.37-7.26 (m, 13H, H<sub>Ar Benzyl</sub>); 7.23-7.15 (m, 2H, H<sub>Ar Benzyl</sub>); 5.58 (d, *J*=4.8Hz, 1H, H<sub>6</sub>); 4.70 (d, *J*=11.7Hz, 1H, CH<sub>2 Benzyl</sub>); 4.66-4.57 (m, 2H, CH<sub>2 Benzyl</sub>); 4.55-4.43 (m, 3H, CH<sub>2 Benzyl</sub>); 4.06-3.98 (m, 1H, H<sub>4</sub>); 3.96-3.86 (m, 1H, H<sub>5a</sub>); 3.70 (dd, *J*=3.3Hz, *J'*=10.2Hz, 1H, H<sub>1a</sub>); 3.58-3.50 (m, 2H, H<sub>1b</sub> and H<sub>2</sub>); 3.37 (dd, *J*=3.0Hz, *J'*=13.5Hz, 1H, H<sub>5b</sub>); 3.13-3.05 (m, 1H, H<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz):  $\delta$  166.2 (C<sub>7</sub>); 138.1; 138.0 and 137.9 (C<sub>Quat Ar Benzyl</sub>); 135.3 (C<sub>8</sub>); 135.0 (C<sub>14</sub>); 131.6 (C<sub>13</sub>); 130.4 (C<sub>11</sub>); 129.1 (C<sub>8</sub>); 128.6 (C<sub>10</sub>); 128.6; 128.3; 128.1; 128.1; 128.0; 127.9 and 127.9 (CH<sub>Ar Benzyl</sub>); 123.2 (C<sub>9</sub>); 119.9 (C<sub>12</sub>); 102.1 (C<sub>6</sub>); 78.3 (C<sub>2</sub>); 73.6 (CH<sub>2 Benzyl</sub>); 72.1 (CH<sub>2 Benzyl</sub>); 70.9 (CH<sub>2 Benzyl</sub>); 70.4 (C<sub>4</sub>); 69.5 (C<sub>1</sub>); 41.5 (C<sub>3</sub>); 39.2 (C<sub>5</sub>) ppm.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): calcd. for C<sub>35</sub>H<sub>34</sub>NO<sub>4</sub> [M+H<sup>+</sup>] 532.2482; found 532.2481.

**(6S,7R)-6-(benzyloxy)-7-((R)-1,2-bis(benzyloxy)ethyl)-1,2,6,7-tetrahydroindolizin-3(5H)-one (501)**

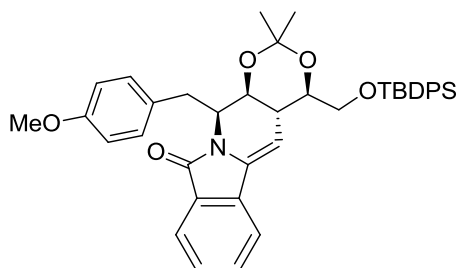


The sulfone **469** (44mg, 63.0 $\mu$ mol) was co-evaporated twice with toluene, vacuum-argon flushed and dissolved in dry THF (3mL). The mixture was cooled to -78°C. Lithium hexamethyldisilazide (95 $\mu$ L, 1M solution in THF, 0.095mmol) was added dropwise (the mixture turned yellow). The reaction mixture was stirred at -78°C for 15min. The mixture was allowed to warm to r.t. (by removing the low temperature bath) and stirred for 15min. Aq. ammonium chloride and ethyl acetate were added. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (4x). The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate and concentrated under vacuum to afford the crude product. The crude was purified by flash chromatography over silica gel using 6:4 cyclohexane/EtOAc as eluent to furnish the desired product **501** in 13% yield (4.0mg, 8.3 $\mu$ mol).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  7.38-7.27 (m, 13H); 7.18-7.12 (m, 2H); 4.71-4.37 (m, 7H); 3.90-3.85 (m, 1H); 3.82-3.72 (m, 1H); 3.68 (dd,  $J = 3.3\text{Hz}$ ,  $J' = 10.4\text{Hz}$ , 1H); 3.54 (dd,  $J = 4.7\text{Hz}$ ,  $J' = 10.4\text{Hz}$ , 1H); 3.32-3.24 (m, 1H); 2.96-2.87 (m, 1H); 2.76-2.67 (m, 1H); 2.67-2.55 (m, 1H); 2.52-2.40 (m, 2H); 2.40-2.27 (m, 1H) ppm.

**HRMS** ( $\text{ESI}^+$ ): calcd. for  $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{NNaO}_4$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ] 506.2302; found 506.2291.

**(4R,4aR,12S,12aS)-4-(((tert-butyl) diphenylsilyloxy)methyl)-12-(4-methoxybenzyl)-2,2-dimethyl-12,12a-dihydro-4H-[1,3]dioxino[5',4':4,5]pyrido[2,1-a]isoindol-10(4aH)-one (502)**



The sulfone **465** (32mg, 36.6 $\mu$ mol) was co-evaporated twice with toluene, vacuum-argon flushed and dissolved in dry THF (3mL). The mixture was cooled to -78°C. Boron trifluoride etherate (9 $\mu$ L, mmol) was added dropwise. Lithium hexamethyldisilazide (110 $\mu$ L, 1M solution in THF, 0.110mmol) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at -78°C for 15min. The mixture was quenched with dropwise addition of aq. sat. ammonium chloride at -78°C and ethyl acetate was added. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (4x). The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate and concentrated under vacuum to afford the crude product. The crude product was dissolved in THF (3mL) and 1,8-Diazabicyclo(5.4.0)undec-7-ene (0.1mL) was added dropwise at r.t. The resulting mixture was stirred for 1h at r.t. The mixture was concentrated under vacuum. The crude was purified by flash chromatography over silica gel using 1:1 cyclohexane/EtOAc as eluent to furnish **502** in mix with other products (12mg).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  7.78-7.69 (m, 5H); 7.48-7.34 (m, 9H); 7.10-7.05 (m, 2H); 6.76-6.72 (m, 2H); 5.68 (d,  $J = 2.2\text{Hz}$ , 1H); 4.80-4.64 (m, 1H); 3.96-3.89 (m, 1H); 3.87-3.80 (m, 1H); 3.70 (s, 3H); 3.65-3.58 (m, 1H); 3.57-3.48 (m, 1H); 3.23-3.16 (m, 1H); 2.85-2.67 (m, 2H); 2.27 (s, 6H); 1.43 (s, 9H) ppm.

**MS** ( $\text{ESI}^+$ ): [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  660.3 ; [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ] 682.3

## Références Bibliographiques

- <sup>1</sup> *Comprehensive Organic Synthesis, Volume 1*, Trost, B.M.; Fleming, I.; Schreiber, S. L. Pergamon Press, **1991**. Chap. 3.1 – Alkene Synthesis, Kelly, S. E.; 729-817.
- <sup>2</sup> Wittig, G.; Geissler, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1953**, 580, 44-57.
- <sup>3</sup> Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 863-927.
- <sup>4</sup> Van Staden, L. F.; Gravestock, D.; Ager, D. J. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, 31, 195-200.
- <sup>5</sup> Tebbe, F. N.; Parshall, G. W.; Reddy, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 3611-3613.
- <sup>6</sup> Blakemore, P. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 2563-2585.
- <sup>7</sup> Julia, M.; Paris, J.-M. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 14, 4833-4836.
- <sup>8</sup> Baudin, J. B.; Hareau, G.; Julia, S. A.; Ruel, O. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1175-1178.
- <sup>9</sup> a) Gueyrard, D.; Haddoub, R.; Salem, A.; Bacar, N. S.; Goekjian, P. G. *Synlett* **2005**, 520-522. b) Habib, S.; Gueyrard, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 871-875. c) Bourdon, B.; Corbet, M.; Fontaine, P.; Goekjian, P. G.; Gueyrard, D. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 747-749. d) Habib, S.; Larnaud, F.; Pfund, E.; Lequeux, T.; Fenet, B.; Goekjian, P. G.; Gueyrard, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 1872-1875. correction : Habib, S.; Larnaud, F.; Pfund, E.; Lequeux, T.; Fenet, B.; Goekjian, P. G.; Gueyrard, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 4986-4986. e) Habib, S.; Larnaud, F.; Pfund, E.; Barragan, T. M.; Lequeux, T.; Mellet, C. O.; Goekjian, P. G.; Gueyrard, D. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 690-699.
- <sup>10</sup> Gigant, N.; Habib, S.; Medoc, M.; Goekjian, P. G.; Gueyrard, D.; Gillaizeau, I. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 6501-6506.
- <sup>11</sup> Trinh, H. V.; Perrin, L.; Goekjian, P. G.; Gueyrard, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 2944-2953.
- <sup>12</sup> Dussart, N.; Trinh, H. V.; Gueyrard, D. *Org. Lett.* **2016**, 18, 4790-4793.
- <sup>13</sup> Kocienski, P. J.; Lythgoe, B.; Waterhouse, I. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1980**, 1045-1050.
- <sup>14</sup> Kende, A. S.; Mendoza, J. S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 7105-7108.
- <sup>15</sup> a) Ihara, M.; Suzuki, S.; Taniguchi, T.; Tokunaga, Y.; Fukumoto, K. *Synlett* **1994**, 859-860. b) Keck, G. E.; Savin, K. A.; Weglarz, M. A. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3194-3204.
- <sup>16</sup> a) Bourdais, J.; Abenhaim, D.; Sabourault, B.; Lorre, A. *J. Heterocycl. Chem.* **1976**, 13, 491-496. b) Yoshio, U.; Akihiko, K.; Makoto, O. *Chem. Lett.* **1984**, 13, 2125-2128.
- <sup>17</sup> Baudin, J. B.; Hareau, G.; Julia, S. A.; Lorne, R.; Ruel, O. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, 130, 856-878.
- <sup>18</sup> Blakemore, P. R.; Cole, W. J.; Kocienski, P. J.; Morley, A. *Synlett* **1998**, 1998, 26-28.
- <sup>19</sup> Charette, A. B.; Lebel, H. J. *Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 10327-10328.
- <sup>20</sup> Pfund, E.; Lebargy, C.; Rouden, J.; Lequeux, T. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 7871-7877.
- <sup>21</sup> Baudin, J. B.; Hareau, G.; Julia, S. A.; Ruel, O. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, 130, 336-357.
- <sup>22</sup> Charette, A. B.; Berthelette, C.; St-Martin, D. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5149-5153. correction: Charette, A. B.; Berthelette, C.; St-Martin, D. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6619-6619.
- <sup>23</sup> Pospisil, J. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 2348-2352.
- <sup>24</sup> Liu, P.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 10772-10773.
- <sup>25</sup> a) Billard, F.; Robiette R.; Pospisil, J. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 6358-6364. b) Kocienski, P. J.; Bell, A.; Blakemore, P. R. *Synlett* **2000**, 365-366.
- <sup>26</sup> a) Alonso, D. A.; Najera, C.; Varea, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 573-577. b) Alonso, D. A.; Fuensanta, M.; Najera, C.; Varea, M. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 6404-6416. c) Alonso, D. A.; Fuensanta, M.; Najera, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4747-4754. d) Alonso, D. A.; Fuensanta, M.; Gomez-Bengoia E.; Najera, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2915-2922.
- <sup>27</sup> Mirk, D.; Grassot, J.-M.; Zhu, J. *Synlett* **2006**, 1255-1259.
- <sup>28</sup> Legnani, L.; Porta, A.; Caramella, P.; Toma, L.; Zannoni, G.; Vidari, G. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 3092-3100.
- <sup>29</sup> Robiette, R.; Pospisil, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 836-840.
- <sup>30</sup> Bourdon, B.; Formation d'éthers d'énol par réaction de type Julia-Kocienski et leur conversion en spirocétals : application à la synthèse de la broussonetine H et à la synthèse d'analogues du Bistramide A. PhD Thesis, Université de Lyon. Soutenue en **2009**.
- <sup>31</sup> Trinh, H. V.; Extension de la réaction de Julia-Kocienski intramoléculaire sur les imides et Application vers la synthèse totale d'un analogue oxo du FR901483. PhD Thesis, Université de Lyon. Soutenue en **2016**.
- <sup>32</sup> Kazlauskas, R.; Murphy, P. T.; Quinn, R. J.; Wells, R. J. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 18, 37-40.
- <sup>33</sup> Ortega, M. J.; Zubia, E.; Ocana, J. M.; Naranjo, S.; Salva, J. *Tetrahedron*, **2000**, 56, 3963-3967.
- <sup>34</sup> Smith, C. J.; Hettich, R. L.; Jompa, J.; Tahir, A.; Buchanan, M. V.; Ireland, C. M. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4147-4150.
- <sup>35</sup> Pignatello, J. J.; Porwoll, J.; Carlson, R. E.; Xavier, A.; Gleason, F. K.; Wood, J. M. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4035-4038.
- <sup>36</sup> Yang, X.; Shimizu, Y.; Steiner, J. R.; Clardy, J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 761-764.
- <sup>37</sup> Kuhnt, D.; Anke, T.; Besl, H.; Bross, M.; Herrmann, R.; Mocek, U.; Steffan, B.; Steglich, W. *J. Antibiot.* **1990**, 43, 1413-1420.

- <sup>38</sup> Massy-Westropp, R. A.; Reynolds, G. D.; Spotswood, T. M. *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 1939-1946.
- <sup>39</sup> Schutt, F. *Ber. Deut. Bot. Ges.* **1890**, *8*, 9-32.
- <sup>40</sup> Foss, P.; Guillard, R. R. L.; Liaaen-Jensen, S. *Phytochem.* **1986**, *25*, 119-124.
- <sup>41</sup> Cimino, G.; De Stefano, S.; Minale, L.; Fattorusso, E. *Tetrahedron* **1972**, *28*, 333-341.
- <sup>42</sup> Cafieri, F.; Fattorusso, E.; Santacroce, C.; Minale, L. *Tetrahedron* **1972**, *28*, 1579-1583.
- <sup>43</sup> Baer, H.; Holden, M.; Seegal, B. C. *J. Biol. Chem.* **1946**, *162*, 65-68.
- <sup>44</sup> Hsieh, T.-J.; Chang, F.-R.; Chia, Y.-C.; Chen, C.-Y.; Lin, H.-C.; Chiu, H.-F.; Wu, Y.-C. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 1157-1161.
- <sup>45</sup> Alkofahi, A.; Ma, W.-W.; McKenzie, A. T.; Byrn, S. R.; McLaughlin, J. L. *J. Nat. Prod.* **1989**, *52*, 1371-1373.
- <sup>46</sup> Shing, T. K. M.; Tai, V. W.-F.; Tsui, H.-C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1293-1294.
- <sup>47</sup> Jung, J. H.; Chang, C.-J.; Smith, D. L.; McLaughlin, J. L. *J. Nat. Prod.* **1991**, *54*, 500-505.
- <sup>48</sup> a) Gallo, G. G.; Coronelli, C.; Vigevani, A.; Lancini, G. C. *Tetrahedron* **1969**, *25*, 5677-5680. b) Pagani, H.; Lancini, G. C.; Tamoni, G.; Coronelli, C. *J. Antibiot.* **1973**, *26*, 1-6. c) Davidson, B. S.; Ireland, C. M. *J. Nat. Prod.* **1990**, *53*, 1036-1038.
- <sup>49</sup> Bader, S. L.; Luescher, M. U.; Gademann, K. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 199-206.
- <sup>50</sup> a) Antane, S.; Caufield, C.E.; Hu, W.; Keeney, D.; Labthavikul, P.; Morris, K.; Naughton, S. M.; Petersen, P. J.; Rasmussen, B. A.; Singh, G.; Yang, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 176-180. b) Caufield, C. E.; Antane, S. A.; Morris, K. M.; Naughton, S. M.; Quagliato, D. A.; Andrae, P. M.; Enos, A.; Chiarello, J. F. *Patent* WO2005019196, **2005**.
- <sup>51</sup> Daniels, S. B.; Cooney, E.; Sofia, M. J.; Chakravarty, P. K.; Katzenellenbogen, J. A. *J. Biol. Chem.* **1983**, *258*, 15046-15053.
- <sup>52</sup> a) Zhang, H.; Matsuda, H.; Kumahara, A.; Ito, Y.; Nakamura, S.; Yoshikawa, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17* (17), 4972-4976. b) Yoshikawa, M.; Uchida, E.; Chatani, N.; Murakami, N.; Yamahara, J. *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40*, 3121-3123.
- <sup>53</sup> Ciattini, P. G.; Mastropietro, G.; Morera, E.; Ortar, G. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3763-3766.
- <sup>54</sup> Gold, H. J.; Wilson III, C. W. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 985-987.
- <sup>55</sup> a) Chiyatani, N.; Ishikawa, H.; Kobayashi, H.; Matsuda, H.; Shimoda, H.; Yamahara, J.; Yoshikawa, M. *Jpn Patent* JPH06135844A, **1993**. b) Kurume, A.; Kamata, Y.; Yamashita, M.; Wang, Q.; Matsuda, H.; Yoshikawa, M.; Kawasaki, I.; Ohta, S. *Chem. Pharm. Bull.* **2008**, *56*, 1264-1269.
- <sup>56</sup> Zamilpa, A.; Herrera-Ruiz, M.; Del Olmo, E.; Lopez-Perez, J. L.; Tortoriello, J.; San Feliciano, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 3483-3486.
- <sup>57</sup> Bedoya, L. M.; Del Olmo, E.; Sancho, R.; Barboza, B.; Beltran, M.; Garcia-Cadenas, A. E.; Sanchez-Palomino, S.; Lopez-Perez, J. L.; Munoz, E.; San Feliciano, A.; Alcami, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 4075-4079.
- <sup>58</sup> a) Ganji, S. H.; Pujar, B. G. *World J. Microb. Biot.* **1992**, *8*, 324-325. b) Ganji, S. H.; Karigar, C. S.; Pujar, B. G. *World J. Microb. Biot.* **1993**, *9*, 597-598.
- <sup>59</sup> a) Vina, D.; Del Olmo, E.; Lopez-Perez, J. L.; San Feliciano, A. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1574-1580. b) Zamilpa, A.; Herrera-Ruiz, M.; Del Olmo, E.; Lopez-Perez, J. L.; Tortoriello, J.; San Feliciano, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 4016-4021. c) Natelson, S.; Gottfried, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 487-489.
- <sup>60</sup> Islam, A. M.; Khalil, A. M.; El-Maghraby, A. A. *B. Chem. Soc. Jpn* **1974**, *47*, 1274-1276.
- <sup>61</sup> Sandhu, M. A.; Ahmad, I. *U. K. Patent* GB1026062A, **1963**.
- <sup>62</sup> Hrcnciar, P.; Ertl, P.; Hrcnciar, P.; Toma, S. *J. Organomet. Chem.* **1994**, *464*, 65-69.
- <sup>63</sup> Scholl, T.; Serini, V.; Rathmann, D.; Savage, R.; Kircher, K. *DE Patent* DE3601900A1, **1986**.
- <sup>64</sup> a) Connor, D. E. *DE Patent* DE3002304A1, **1979**. b) Connor, D. E. *U. S. Patent* US4333920A, **1979**. c) Vaughan, C. D. *J. Soc. Cosmet. Chem.* **1985**, *36*, 319-333.
- <sup>65</sup> Shibata, T.; Semler, J. R. *Proc. SPIE 1253, Hard Copy and Printing Materials, Media, and Processes*, **1990**, 271-279.
- <sup>66</sup> Negishi, E.; Kitora, M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 6707-6738.
- <sup>67</sup> a) Del Olmo, E.; Armas, M. G.; Lopez-Perez, J. L.; Ruiz, G.; Vargas, F.; Gimenez, A.; Deharo, E.; San Feliciano, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 2755-2757. b) Dolliver, M. A. *U. S. Patent* US3116324A, **1961**. c) Weiss, R. *Org. Synth.* **1933**, *13*, 10-10. d) Eldehna, W. M.; Ibrahim, H. S.; Abdel-Aziz, H. A.; Farrag, N. N.; Youssef, M. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *89*, 549-560. e) Von Nussbaum, F.; Ruth, M.; Spittler, P.; Hubscher-Weissert, T.; Lobermann, F.; Polborn, K.; Steglich, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 380-390. f) Gore, V. G.; Chordia, M. D.; Narasimhan, N. S. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 2483-2494.
- <sup>68</sup> Lacova, M.; Chovancova, J.; Veverkova, E.; Toma, S. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 14995-15006.
- <sup>69</sup> a) Zou, M.-M.; Zhu, F.-J.; Tian, X.; Ren, L.-P.; Shao, X.-S.; Li, Z. *Chinese Chem. Lett.* **2014**, *25*, 1515-1519. b) Chen, N.-Y.; Ren, L.-P.; Zou, M.-M.; Xu, Z.-P.; Shao, X.-S.; Xu, X.-Y.; Li, Z. *Chin. Chem. Lett.* **2014**, *25*, 197-200.



- <sup>70</sup> a) Castro, C. E.; Gaughan, E. J.; Owsley, D. C. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 4071-4078. b) Ogawa, Y.; Maruno, M.; Wakamatsu, T. *Heterocycles*, **1995**, *41*, 2587-2599. c) Bellina, F.; Cuicci, D.; Vergamini, P.; Rossi, R. *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 2533-2545.
- <sup>71</sup> Ponpandian, T.; Muthusubramanian, S. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 4248-4252.
- <sup>72</sup> Kundu, N. G.; Pal, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1993**, 86-88.
- <sup>73</sup> Li, J.; Chin, E.; Lui, A. S.; Chen, L. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5937-5939.
- <sup>74</sup> Park, J. H.; Bhilare, S. V.; Youn, S. W. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2228-2231.
- <sup>75</sup> a) Spencer, R. W.; Tam, T. F.; Thomas, E.; Robinson, V. J.; Krantz, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5589-5597. b) Rossi, R.; Carpita, A.; Bellina, F.; Stabile, P.; Mannina, L. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2067-2081. c) Mali, R. S.; Patil, S. R. *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 167-173.
- <sup>76</sup> a) Kitora, M.; Negishi, E. *Synthesis*, **1997**, 121-128. b) Prim, D.; Fuss, A.; Kirsch, G.; Silva, A. M. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1999**, 1175-1180. c) Furuichi, N.; Hara, H.; Osaki, T.; Nakano, M.; Mori, H.; Katsumura, S. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7949-7955. d) Bouyssi, D.; Gore, J.; Balme, G. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2811-2814. e) Arcadi, A.; Burini, A.; Cacchi, S.; Delmastro, M.; Marinelli, F.; Pietroni, B. R. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 976-982. f) Lambert, C.; Utimoto, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5323-5326.
- <sup>77</sup> a) Xu, C.; Negishi, E. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 431-434. b) Ogawa, Y.; Maruno, M.; Wakamatsu, T. *Synlett*, **1995**, 871-772. c) Pale, P.; Chucho, J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6447-6448. d) Doroh, B.; Sulikowski, G. A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 903-906.
- <sup>78</sup> a) Krafft, G. A.; Katznellenbogen, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5459-5466. b) Amos, R. A.; Katznellebogen, J. A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 560-564.
- <sup>79</sup> Chan, D. M.-T.; Marder, T. B.; Milstein, D.; Taylor, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6385-6388.
- <sup>80</sup> Yamano, Y.; Tode, C.; Ito, M. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1*, **1993**, 1599-1610.
- <sup>81</sup> Nandi, D.; Ghosh, D.; Chen, S.-J.; Kuo, B.-C.; Wang, N. M.; Lee, H. M. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3445-3451.
- <sup>82</sup> Yoshikawa, M.; Harada, E.; Yagi, N.; Okuno, Y.; Muraoka, O.; Aoyama, H.; Murakami, N. *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 721-732.
- <sup>83</sup> a) Lu, X.; Huang, X.; Ma, S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5963-5966. b) Novak, P.; Pour, M.; Spulak, M.; Votruba, I.; Kitora, M. *Synthesis* **2008**, 3465-3472. c) Rambabu, D.; Kumar, G. P.; Kumar, B. D.; Kapavarapu, R.; Rao, M. V. B.; Pal, M. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 2989-2995.
- <sup>84</sup> Kitora, M.; Negishi, E. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9041-9042.
- <sup>85</sup> Liu, F.; Negishi, E. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8591-8594.
- <sup>86</sup> Lu, X.; Chen, G.; Xia, L.; Guo, G. *Tetrahedron Asymmetry*, **1997**, *8*, 3067-3072.
- <sup>87</sup> Negishi, E.; Alimardanov, A.; Xu, C. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 65-67.
- <sup>88</sup> a) Coperet, C.; Sugihara, T.; Wu, G.; Shimoyama, I.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3422-3431. b) Cho, C. S.; Kim, H. B. *Catal. Lett.* **2010**, *140*, 116-120. c) Huang, Q.; Hua, R. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3817-3822.
- <sup>89</sup> Fakova, H.; Pour, M.; Kunes, J.; Senel, P. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8137-8140.
- <sup>90</sup> Fei, X.-D.; Tang, T.; Ge, Z.-Y.; Zhu, Y.-M. *Synth. Commun.* **2013**, *43*, 3262-3271.
- <sup>91</sup> Yoo, W.-J.; Nguyen, T. V. Q.; Kobayashi, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 10213-10217.
- <sup>92</sup> a) Ogawa, Y.; Hosaka, K.; Zhengxiong, C.; Mitsuhashi, H. *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 315-321. b) Kimihiko, H.; Naotake, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 1791-1792.
- <sup>93</sup> a) Liu, G.-Z.; Guan, Y.-B.; Wu, Y.; Liu, H.-M. *J. Chem.* **2013**, ID 926723. b) Xu, H.-W.; Liu, G.-Z.; Zhu, S.-L.; Hong, G.-F.; Liu, H.-M.; Wu, Q. *Steroids*, **2010**, *75*, 419-423. c) Yu, B.; Zhang, E.; Fnag, Y.; Sun, X.-N.; Ren, J.-L.; Yu, D.-Q.; Liu, H.-M. *Heterocycles*, **2013**, *87*, 163-176. d) Boukouvalas, J.; Lachance, N.; Ouellet, M.; Trudeau, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7665-7668. e) Boukouvalas, J.; Pouliot, M. *Synlett*, **2005**, *39*, 343-345. f) Boukouvalas, J.; Beltran, P. P.; Lachance, N.; Cote, S.; Maltais, F.; Pouliot, M. *Synlett*, **2007**, 219-222. g) Boukouvalas, J.; McCann, L. C. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4636-4639. h) Ogawa, Y.; Hosaka, K.; Chin, M.; Mitsuhashi, H. *Heterocycles*, **1991**, *32*, 1737-1744.
- <sup>94</sup> Bellina, F.; Anselmi, C.; Rossi, R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2023-2027.
- <sup>95</sup> Teixeira, R. R.; Barbosa, L. C. A.; Santana, J. O.; Veloso, D. P.; Ellena, J.; Doriguetto, A. C.; Drew, M. G. B.; Ismail, F. M. D. *J. Mol. Struct.*, **2007**, *837*, 197-205.
- <sup>96</sup> Boukouvalas, J.; Maltais, F.; Lachance, N. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7897-7900.
- <sup>97</sup> Von Der Ohe, F.; Bruckner, R. *New. J. Chem.* **2000**, *24*, 659-669.

- <sup>98</sup> a) Watanabe, M.; Morimoto, H.; Tomoda, M.; Iwanaga, U. *Synthesis*, **1994**, 1083-1086. b) Sakamoto, F.; Ikeda, S.; Tsukamoto, G. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 2698-2707. c) Napolitano, E.; Spinelli, G.; Fiaschi, R.; Marsili, A. *Synthesis*, **1985**, 38-40.
- <sup>99</sup> Li, S.; Wang, Z.; Fang, X.; Yang, Y.; Li, Y. *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 1783-1791.
- <sup>100</sup> Kariyone T.; Shimizu, S. *Yakugaku Zasshi* **1953**, *73*, 336-338.
- <sup>101</sup> a) Haval, K. P.; Argade, N. P. *Synthesis* **2007**, 2198-2202. b) Steenackers, H. P.; Levin, J.; Janssens, J. C.; De Weerd, A.; Balzarini, J.; Vanderleyden, J.; De Vos, D. E.; De Keersmaecker, S. C. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 5224-5233.
- <sup>102</sup> a) Allahdad, A.; Knight, D. W. *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1*, **1982**, 1855-1863. b) Chopard, P. A.; Hudson, R. F.; Searle, R. J. G. *Tetrahedron Lett.* **1965**, *6*, 2357-2360.
- <sup>103</sup> a) Kayser, M. M.; Breau, L. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6203-6206. b) Knight, D. W.; Pattenden, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1979**, 62-69.
- <sup>104</sup> Kates, M. J.; Schauble, J. H. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 494-496.
- <sup>105</sup> Sorg, A.; Bruckner, R. *Synlett*, **2005**, 289-293.
- <sup>106</sup> Yang, J.; Wang, L.; Lv, Y.; Li, N.; An, Y.; Gao, S. *Tetrahedron Lett.* **2018**, 156-159.
- <sup>107</sup> Pospisil, J.; Sato, H. *J. Org. Chem.* **2011**, 2269-2272.
- <sup>108</sup> a) Corbet, M.; Bourdon, B.; Gueyrard, D.; Goekjian, P. G. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 750-754. b) Tomas, L.; Gueyrard, D.; Goekjian, P. G. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4599-4601. c) Tomas, L.; Bourdon, B.; Caille, J. C.; Gueyrard, D.; Goekjian, P. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 915-920.
- <sup>109</sup> Lee, S.-C.; Brown, G. D. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 29-33.
- <sup>110</sup> Bader, S. L.; Luescher, M. U.; Gademann, K. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 199-206.
- <sup>111</sup> Messorosh, A. V.; Trukhin, A. V.; Eliseenkova, E. V. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10849-10852.
- <sup>112</sup> Kar, A.; Gogoi, S.; Argade, N. P. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 5297-5302.
- <sup>113</sup> Robiette, R.; Pospisil, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 836-840.
- <sup>114</sup> *Topics in Stereochemistry, Volume 13*, Allinger, N. L.; Eliel, E. L.; Wilen, S. H. John Wiley & Sons, **1982**. Chap. *Stereoselective Aldol Condensations*, Evans, D. A.; Nelson, J. V.; Taber, T. R.; 1-115.
- <sup>115</sup> *Comprehensive Asymmetric Catalysis I-III*, Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H.; Springer, **1999**. Chap. 29, *Mukaiyama Aldol Reaction*, Carreira, E. M.; 997-1065.
- <sup>116</sup> Sakamoto, K.; Tsuji, E.; Abe, F.; Nakanishi, T.; Yamashita, M.; Shigematsu, N.; Izumi, S.; Okuhara, M. *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 37-44.
- <sup>117</sup> Snider, B. B.; Lin, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7778-7786.
- <sup>118</sup> a) Snider, B. B.; Lin, H.; Foxman, B. M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6442-6443. b) *Biomimetic Organic Synthesis, 1&2*, Poupon, E.; Nay, B.; Wiley-VCH, **2011**. Chap. 3 : *Biomimetic Synthesis of Alkaloids Derived from Tyrosine: The Case of FR-901483 and TAN-1251 Compounds*, Liang, H.; Ciufolini, M. A.; 61-89.
- <sup>119</sup> Pour des revues sur les synthèses du FR901483, voir : a) Bonjoch, J.; Diaba, F. *Stud. Nat. Prod. Chem.* **2005**, *32*, 3-60. b) Ruan, Z.; Li, C.; Shen, D.; Huang, S.-H.; Hong, R. *Synthesis* **2019**, *51*, 2237-2251.
- <sup>120</sup> Grundke, G.; Keese, W.; Rimpler, M. *Synthesis* **1987**, *1987*, 1115-1116.
- <sup>121</sup> Sato, K.-I.; Yoshitomo, A.; Takai, Y. *B. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, *70*, 885-890.
- <sup>122</sup> Yu, K.-L.; Fraser-Reid, B. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 979-982.
- <sup>123</sup> Scheffler, G.; Seike, H.; Sorensen, E. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4593-4596.
- <sup>124</sup> a) Braun, N. A.; Ciufolini, M. A.; Peters, K.; Peters, E.-M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4667-4670. b) Braun, N. A.; Bray, J. D.; Ciufolini, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4985-4988. c) Braun, N. A.; Ousmer, M.; Bray, J. D.; Bouchu, D.; Peters, K.; Peters, E.-M.; Ciufolini, M. A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4397-4408.
- <sup>125</sup> Campbell, D. A.; Bermak, J. C. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 658-660.
- <sup>126</sup> a) Ousmer, M.; Braun, N. A.; Ciufolini, M. A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 765-767. b) Ousmer, M.; Braun, N. A.; Bavoux, C.; Perrin, M.; Ciufolini, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7534-7538.
- <sup>127</sup> Vorbruggen, H.; Krolkiewicz, K. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 9353-9372.
- <sup>128</sup> Reich, D.; Trowbridge, A.; Gaunt, M. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 2256-2261.
- <sup>129</sup> Maeng, J.-H.; Funk, R. L. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1125-1128.
- <sup>130</sup> a) Kan, T.; Fujimoto, T.; Ieda, S.; Asoh, Y.; Kitaoka, H.; Fukuyama, T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2729-2731. b) Ieda, S.; Asoh, Y.; Fujimoto, T.; Kitaoka, H.; Kan, T.; Fukuyama, T. *Heterocycles* **2009**, *79*, 721-738.
- <sup>131</sup> a) Ieda, S.; Kan, T.; Fukuyama, T. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4027-4029. b) Ieda, S.; Masuda, A.; Kariyama, M.; Wakimoto, T.; Asakawa, T.; Fukuyama, T.; Kan, T. *heterocycles* **2012**, *86*, 1071-1092.
- <sup>132</sup> a) Huo, H.-H.; Zhang, H.-K.; Xia, X.-E.; Huang, P.-Q. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4834-4837. b) Huo, H.-H.; Xia, X.-E.; Zhang, H.-K.; Huang, P.-Q. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 455-465.
- <sup>133</sup> a) Brummond, K. M.; Lu, J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1347-1349. b) Brummond, K. M.; Hong, S.-P. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 907-916.

- <sup>134</sup> Sakaitani, M.; Ohfuné, Y. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 870-876.
- <sup>135</sup> Carson, C. A.; Kerr, M. A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 777-779.
- <sup>136</sup> Ma, A.-J.; Tu, Y.-Q.; Peng, J.-B.; Dou, Q.-Y.; Hou, S.-H.; Zhang, F.-M.; Wang, S.-H. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3604-3607.
- <sup>137</sup> Trost, B. M.; Scudder, P. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 7601-7610.
- <sup>138</sup> Kaden, S.; Reissig, H.-U. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4763-4766.
- <sup>139</sup> Seike, H.; Sorensen, E. J. *Synlett* **2008**, *2008*, 695-701.
- <sup>140</sup> Wardrop, D. J.; Zhang, W. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2353-2356.
- <sup>141</sup> Li, B.-L.; Gao, W.-Y.; Li, H.; Zhang, S.-Q.; Han, X.-Q.; Lu, J.; Liang, R.-X.; Hong, X.; Jia, Y.-X. *Chinese J. Chem.* **2019**, *37*, 63-70.
- <sup>142</sup> a) Bonjoch, J.; Diaba, F.; Puigbo, G.; Peidro, E.; Sole, D. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8387-8390. b) Asari, A.; Angelov, P.; Auty, J. M.; Hayes, C. J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2631-2634.
- <sup>143</sup> Diaba, F.; Martinez-Laporta, A.; Bonjoch, J. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 9365-9372.
- <sup>144</sup> a) Simila, S. T. M.; Reichelt, A.; Martin, S. F. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2933-2936. b) Simila, S. T. M.; Martin, S. F. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5342-5349.
- <sup>145</sup> Suzuki, H.; Yamazaki, N.; Kibayashi, C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3013-3015.
- <sup>146</sup> Kropf, J. E.; Meigh, I. C.; bebbington, M. W. P.; Weinreb, S. M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2046-2055.
- <sup>147</sup> Perreault, S.; Rovis, T. *Synthesis* **2013**, *45*, 719-728.
- <sup>148</sup> a) Yazici, A.; Pyne, S. G. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5878-5881. b) Yazici, A.; Wille, U.; Pyne, S. G. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 1434-1449.
- <sup>149</sup> Rashid, S.; Bhat, B. A.; Mehta, G. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3604-3607.
- <sup>150</sup> Lafontaine, J. A.; Provencal, D. P.; Gardelli, C.; Leahy, J. W. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4215-4234.
- <sup>151</sup> Blakemore, P. R.; Ho, D. K. H.; Nap W. N. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1365-1368.
- <sup>152</sup> Mandai, T.; Moriyama, T.; Tsujimoto, K.; Kawada, M.; Otera, J. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 603-606.
- <sup>153</sup> a) Caturla, F.; Najera, C. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2833-2836. b) Caturla, F.; Najera, C. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 11255-11270. c) Caturla, F.; Najera, C.; Varea, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5957-5960.
- <sup>154</sup> Chou, S.-S. P.; Hsu, S.-L. *Heterocycles* **2015**, *91*, 726-737.
- <sup>155</sup> Liu, J.; Swidorski, J. J.; Peters, S. D.; Hsung, R. P. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3898-3902.
- <sup>156</sup> Yamazaki, N.; Suzuki, H.; Kibayashi, C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8280-8281.
- <sup>157</sup> Penso, M.; Albanese, D.; Landini, D.; Lupi, V.; Scaletti, D. *Synlett* **2006**, 741-744.
- <sup>158</sup> a) Jefford, C. W.; McNulty, J.; Lu, Z.-H.; Wang, J. B. *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 1203-1216. b) Watkins, J. C. *J. Med. Chem.* **1962**, *5*, 1187-1199.
- <sup>159</sup> Andna, L.; Miesch, L. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3430-3433.
- <sup>160</sup> Foschi, F.; Landini, D.; Lupi, V.; Mihali, V.; Penso, M.; Pilati, T.; Tagliabue, A. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 10667-10670.
- <sup>161</sup> a) Wilson, M. W.; Ault-Justus, S. E.; Hodges, J. C.; Rubin, J. R. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 1647-1656. b) Bezanson, M.; Tomberg, A.; Moitessier, N. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 2579-2588.
- <sup>162</sup> Fujii, K.; Kabawata, T. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 373-378.
- <sup>163</sup> a) Turks, M.; Rodins, V.; Rolava, E.; Ostrovskis, P.; Belyakov, S. *Carbohydrate Research* **2013**, *375*, 5-15. b) Salinas, J. C.; Yu, J.; Ostergaard, M.; Seth, P. P.; Hanessian, S. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 5296-5299.
- <sup>164</sup> Blandino, M.; McNelis, E. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3387-3390.
- <sup>165</sup> a) Seth, P. P.; Allerson, C. A.; Ostergaard, M.; Swayze, E. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 4690-4694. b) Chun, M. W.; Choi, S. W.; Kang, T. K.; Choi, W. J.; Kim, H. O.; Gao, Z.-G.; Jacobson, K. A.; Jeong, L. S. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* **2008**, *27*, 408-420.
- <sup>166</sup> a) Sowa, W.; Thomas, G. H. S. *Can. J. Chem.* **1996**, *44*, 836-838. b) Mazur, A.; Tropp, B. E.; Engel, R. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 3949-3956. c) Szarek, W. A.; Hay, G. W.; Vyas, D. M.; Ison, E. R.; Hronowski, L. J. *Can. J. Chem.* **1984**, *62* (4), 671-674.
- <sup>167</sup> Onodera, K.; Hirano, S.; Kashimura, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 4651-4652.
- <sup>168</sup> a) Beynon, P. J.; Collins, P. M.; Overend, W. G. *Proc. Chem. Soc.* **1946**, 342-343. b) Acton, E. M.; Goerner, R. N.; Uh, H. S.; Ryan, K. J.; Henry, D. W.; Cass, C. E.; LePage, G. A. *J. Med. Chem.* **1979**, *22*, 518-525. c) Baker, D. C.; Hroton, D.; Tindall Jr., C. G. *Carbohydrate Research* **1972**, *24*, 192-197.
- <sup>169</sup> a) Azad, C. S.; Khan, I. A.; Narula, A. K. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 11454-11461. b) Tadano, K.; Idogaki, Y.; Yamada, H.; Suami, T. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1201-1210. c) Russell, R.; Liu, H. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7777-7778. d) Lankin, D. C.; Nugent, S. T.; Rao, S. N. *Carbohydrate Research* **1993**, *244*, 49-68. e) Hollenberg, D. H.; Klein, R. S.; Fox, J. J. *Carbohydrate Research* **1978**, *67*, 491-494.
- <sup>170</sup> a) Agrofoglio, L. A.; Jacquinet, J.-C.; Lancelot, G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1411-1412. b) Saito, Y.; Zevaco, T.; Agrofoglio, L. A. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9593-9603. c) Lee, J.-C.; Chang, S.-W.; Liao, C.-C.; Chi, F.-C.; Chen, C.-S.; Wen, Y.-S.; Wang, C.-C.; Kulkarni, S. S.; Puranik, R.; Liu, Y.-H.; Hung, S.-C. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 399-415. d) Legler, G.; Pohl, S. *Carbohydrate Research* **1986**, *155*, 119-129. e) Czernecki, S.; Georgoulis, C.; Stevens, C. L.; Vijayakumaran, K.

- Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1699-1702. f) Raghavendra, S.; Tadiparthi, K.; Yadav, J. S. *Carbohydrate Research* **2017**, *442*, 17-19. g) Regan, A. C.; Sciammetta, N.; Tattersall, P. I. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8211-8215. h) Tzioumaki, N.; Tsoukala, E.; Manta, S.; Kiritsis, C.; Balzarini, J.; Komiotis, D. *Carbohydrate Research* **2011**, *346*, 328-333. i) Gong, Y.; Sun, H.; Xie, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009*, 6027-6033. j) Betkekar, V. V.; Panda, S.; Kaliappan, K. P. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 198-201. k) Kim, M. J.; Kim, H. O.; Kim, H.-D.; Kim, J. H.; Jeong, L. S.; Chun, M. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 3499-3501.
- <sup>171</sup> Shing, T. K. M.; Wong, C.-H.; Yip, T. *Tetrahedron Asymmetry*, **1996**, *7*, 1323-1340.
- <sup>172</sup> Turks, M.; Veze, K.; Kiselovs, G.; Mackevica, J.; Luginina, J.; Mishnev, A.; Markovic, D. *Carbohydrate Research* **2014**, *391*, 82-88.
- <sup>173</sup> Theander, O. *Acta. Chem. Scand.* **1963**, *17*, 1751-1760.
- <sup>174</sup> Theander, O. *Acta. Chem. Scand.* **1964**, *18*, 2209-2216.
- <sup>175</sup> a) Rosenthal, A.; Sprinzl, M. *Can. J. Chem.* **1969**, *47*, 4477-4481. b) Oikawa, Y.; Nishi, T.; Itaya, H.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1987-1990. c) Rosenthal, A.; Sprinzl, M. *Can. J. Chem.* **1969**, *47*, 3941-3946. d) Kinoshita, M.; Mariyama, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1975**, *48*, 2081-2083. e) Chandrasekhar, S.; Sridhar, C.; Srihari, P. *Tetrahedron Asym.* **2012**, *23*, 388-394.
- <sup>176</sup> a) Corey, E. J.; Chaykovsky, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 866-867. b) Greenwald, R.; Chaykovski, M.; Corey, E. J. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 1128-1129.
- <sup>177</sup> a) Funabashi, M.; Sato, H.; Yoshimura, J. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, *49*, 788-790. b) Chun, M. W.; Kim, M. J.; Jo, U. H.; Kim, J. H.; Kim, H. D.; Jeong, L. S. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* **2001**, *20*, 699-702.
- <sup>178</sup> Elhalabi, J.; Rice, K. G. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* **2004**, *23*, 195-205.
- <sup>179</sup> Mohapatra, D. K.; Mondal, D.; Gurjar, M. K. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2613-2621.
- <sup>180</sup> Wise, H. *Stud. Surf. Sci. Catal.* **1991**, *68*, 497-504.
- <sup>181</sup> a) Oikawa, Y.; Nishi, T.; Yonemitsu, O. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, 19-26. b) Kakefuda, A.; Masuda, A.; Ueno, Y.; Ono, A.; Matsuda, A. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 2863-2876.
- <sup>182</sup> a) Tseng, C. K. H.; Marquez, V. E.; Milne, G. W. A.; Wysocki Jr., R. J.; Mitsuya, H.; Shirasaki, T.; Driscoll, J. S. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 343-349. b) Huang, Z.; Scheinder, K. C.; Benner, S. A. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3869-3882.
- <sup>183</sup> a) Chun, M. W.; Kim, M. J.; Kim, H. O.; Moon, H. R.; Kim, H. D.; Kim, J. H.; Jeong, L. S. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* **2003**, *22*, 719-721. b) Wilson, F. X.; Fleet, G. W. J.; Vogt, K.; Wang, Y.; Witty, D. R.; Choi, S.; Storer, R.; Myers, P. L.; Wallis, C. J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6931-6934. c) Hanessian, S.; Marcotte, S.; Machaalani, R.; Huang, G.; Pierron, J.; Loiseleur, O. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5201-5214.
- <sup>184</sup> Chandrasekhar, S.; Rambabu, C.; Reddy, A. S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4355-4357.
- <sup>185</sup> a) Burade, S. S.; Shinde, S. V.; Bhuma, N.; Kumbhar, N.; Kotmale, A.; Rajamohanam, P. R.; Gonnade, R. G.; Talukdar, P.; Dhavale, D. D. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 5826-5834. b) Patil, N. T.; John, S.; Sabharwal, S. G.; Dhavale, D. D. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 2155-2160.
- <sup>186</sup> Morr, M.; Kakoschke, C.; Ernst, L. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8841-8843
- <sup>187</sup> a) Robins, M. J.; Doboszewski, B.; Timoshchuk, V. A.; Peterson, M. A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2939-2945. b) Jayachitra, G.; Anchoori, R. K.; Rao, B. V. *tetrahedron Asym.* **2008**, *19*, 2402-2405.
- <sup>188</sup> a) Saito, S.; Shimazawa, R.; Shirai, R. *Chem. Pharm. Bull.* **2004**, *52*, 727-732. b) Srikanth, G. S. C.; Krishna, U. M.; Trivedi, G. K.; Cannon, J. F. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11165-11171.
- <sup>189</sup> a) Morillo, M.; Lequart, V.; Grand, E.; Goethals, G.; Usubillaga, A.; Villa, P.; martin, P. *Carbohydrate Research* **2001**, *334*, 281-287. b) Alam, M. A.; Vankar, Y. D. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5534-5536. c) Hanaya, T.; Yamamoto, H.; Ohmae, T.; Kawamoto, H.; armour, M.-A.; Hogg, A. M.; Yamamoto, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 869-876. d) Wang, R.; Lim, C.-M.; Tan, C.-H.; Lim, B.-K.; Sim, K.-Y.; Loh, T.-P. *Tetrahedron Asym.* **1995**, *6*, 1825-1828.
- <sup>190</sup> a) Rauter, A. P.; Ferreira, M. J.; Virgili, A.; Figueredo, M.; Figueiredo, J. A. Ismael, M. I.; Canda, T. L. *J. Carbohydr. Chem.* **1995**, *14*, 929-948. b) Hanaya, T.; Sugiyama, K.-I.; Kawamoto, H.; Yamamoto, H. *Carbohydrate Research* **2003**, *338*, 1641-1650. c) Rauter, A. P.; Figueiredo, J.; Ismael, M.; Canda, T.; Font, J.; Figueredo, M. *Tetrahedron Asym.* **2001**, *12*, 1131-1146.
- <sup>191</sup> a) Soler, T.; Bachki, A.; Falvello, L. R.; Foubello, F.; Yus, M. *Tetrahedron Asym.* **2000**, *11*, 493-517. b) Huang, M.-H.; Duchek, J.; Vasella, A. *Molecules* **2013**, *18*, 3906-3916.
- <sup>192</sup> Merayala, H. B.; Goud, P. M.; Gadikota, R. R.; Reddy, K. R. *J. Carbohydr. Chem.* **2000**, *19*, 1211-1222.
- <sup>193</sup> Kong, X.; Grindley, T. B. *Can. J. Chem.* **1994**, *72*, 2396-2404.
- <sup>194</sup> Ajay, S.; Saidhareddy, P.; Shaw, A. K. *Synthesis* **2016**, *48*, 1191-1196.
- <sup>195</sup> Pak, C. S.; Lee, G. H. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1128-1133.
- <sup>196</sup> Johansson, P.-O.; Chen, Y.; Belfrage, A. K.; Blackman, M. J.; Kvarnstrom, I.; Jansson, K.; Vrang, L.; Hamelink, E.; Hallberg, A.; Rosenquist, A.; Samuelsson, B. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 3353-3366.

- <sup>197</sup> a) Alam, M. A.; Kumar, A.; Vankar, Y. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4972-4980. b) Mohapatra, D. K.; Nayak, S.; Mohapatra, S.; Chorghade, M. S.; Gurjar, M. K. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5197-5200. c) Mohapatra, D. K.; Naidu, P. R.; Reddy, D. S.; Nayak, S.; Mohapatra, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6263-6268.
- <sup>198</sup> a) Achab, S.; Das, B. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 391-392. b) Achab, S.; Das, B. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 2863-2873. c) Paulsen, H.; Stubbe, M.; Heiker, F. R. *Liebigs Ann. Chem.* **1980**, *1980*, 825-837.
- <sup>199</sup> a) Mullapudi, V.; Ramana, C. V. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 3933-3935. b) Hiroaki, Y.; Takuro, K.; Takahide, N. *Chem. Lett.* **1989**, *18*, 687-690. c) Falck, J. R.; Reddy, L. M.; Byun, K.; Campbell, W. B.; Yi, X.-Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 2634-2638. d) Zhong, S.; Mondon, M.; Len, C. *Sci. China Chem.* **2010**, *53*, 1932-1936.
- <sup>200</sup> a) Le Bouc, G.; Thomassigny, C.; Greck, C. *Tetrahedron Asym.* **2006**, *17*, 2006-2014. b) Jabgunde, A. M.; Yeole, S. D.; Sanap, S. P.; Gadre, S. R.; Dhavale, D. D. *Synthesis* **2012**, *44*, 2277-2286. c) Fleet, G. W.; Ramsden, N. G.; Dwek, R. A.; Rademacher, T. W.; Fellows, L. E.; Nash, R. J.; Green, D. S. C.; Winchester, B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 483-485. d) Roy, A.; Achari, B.; Mandal, S. B. *Synthesis* **2006**, *2006*, 1035-1039.
- <sup>201</sup> a) De Mesmaeker, A.; Lebreton, J.; Jouanno, C.; Fritsch, V.; Wolf, R. M.; Wendeborn, S. *Synlett* **1997**, 1287-1290. b) Hotha, S.; Anegundi, R. I.; Natu, A. A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4585-4588.
- <sup>202</sup> a) Grading, G.; Berger, A.; Grassberger, V.; Stutz, A. E.; Legler, G. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4889-4892. b) Broxterman, H. J. G.; Van Der Marel, G. A.; Van Boom, J. H.; Neefjes, J. J.; Ploegh, H. L. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1987**, *106*, 571-576. c) Fleet, G. W. J.; Carpenter, N. M.; Petursson, S.; Ramsden, N. G.; *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 409-412. d) Van Den Broek, L. A. G. M.; Vermaas, D. J.; Heskamp, B. M.; Van Boeckel, C. A. A.; Tan, M. C. A. A.; Bolscher, J. G. M.; Ploegh, H. L.; Van Kemenade, F. J.; De Goede, R. E. Y.; Miedema, F. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1993**, *112*, 82-94. e) Usui, T.; Takagi, Y.; Tsuchiya, T.; Umezawa, S. *Carbohydrate Research* **1984**, *130*, 165-177.
- <sup>203</sup> a) Loiseleur, O.; Ritson, D.; Nina, M.; Crowley, P.; Wagner, T.; Hanessian, S. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6353-6363. b) Back, M.; Nyhlen, J.; Kvarnstrom, I.; Appelgren, S.; Borkakoti, N.; Jansson, K.; Lindberg, J.; Nystrom, S.; Hallberg, A.; Rosenquist, A.; Samuelsson, B. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 9471-9486. c) Bjorklund, C.; Oscarson, S.; Benkestock, K.; Borkakoti, N.; Jansson, K.; Lindberg, J.; Vrang, L.; hallberg, A.; Rosenquist, A.; Samuelsson, B. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 1458-1464.
- <sup>204</sup> a) Garcia-Moreno, M. I.; Mellet, C. O.; Fernandez, J. M. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1803-1819. b) Perez, P. D.; Garcia-Moreno, M. I.; Mellet, C. O.; Fernandez, J. M. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2903-2913. c) Csiki, Z.; Fugedi, P. *Synthesis* **2010**, 2626-2630. d) Yan, S.; Klemm, D. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 10065-10071.
- <sup>205</sup> Sakakibara, T.; Takaide, A.; Seta, A. *Carbohydrate Research* **1992**, *226*, 271-278.
- <sup>206</sup> Lee, C.-K.; Jiang, H.; Koh, L. L. *Carbohydrate Research* **1992**, *225*, 99-111.
- <sup>207</sup> Lee, C. K.; Jiang, H.; Scofield, A. M. *J. Carbohydr. Chem.* **1997**, *16*, 49-62.
- <sup>208</sup> Kayakiri, H.; Takase, S.; Setoi, H.; Uchida, I.; Terano, H.; Hashimoto, M. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1725-1728.
- <sup>209</sup> Sharma, G. V. M.; Yadav, T. A.; Choudhary, M.; Kunwar, A. C. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 6834-6848.
- <sup>210</sup> Fuentes, J.; Angulo, M.; Pradera, M. A. *Carbohydrate Research* **1999**, *319*, 192-198.
- <sup>211</sup> Das, I.; Pathak, T.; Suresh, C. G. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8047-8054.
- <sup>212</sup> a) Mallick, A.; Pal, A. P. J.; Vanka, Y. D. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 6549-6552. b) Tadano, K.-I.; Ueno, Y.; Fukabori, C.; Hotta, Y.; Suami, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 1727-1739.
- <sup>213</sup> Tanaka, T.; Oikawa, Y.; Hamada, T.; Yonemitsu, O. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 2219-2227.
- <sup>214</sup> a) Suzuki, K.; Hashimoto, H. *Carbohydrate Research* **1999**, *323*, 14-27. b) Crabtree, E. V.; Martinez, R. F.; Nakagawa, S.; Adachi, I.; Butters, T. D.; Kato, A.; Fleet, G. W. J.; Glawar, A. F. G. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 3932-3943. c) Bird, P.; Dolphin, D. H.; Withers, S. G. *Can. J. Chem.* **1990**, *68*, 317-322.
- <sup>215</sup> a) Rice, L. M.; Reid, E. E.; Grogan, C. H. *J. Org. Chem.* **1954**, *19*, 884-893. b) Maryanoff, B. E.; McComsey, D. F.; Almond Jr., H. R.; Mutter, M. S.; Bemis, G. W.; Whittle, R. R.; olofson, R. A. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1341-1346.
- <sup>216</sup> Nakatani, K.; Arai, K.; Terashima, S. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1901-1912.
- <sup>217</sup> Lafont, D.; Gross, B.; Kleinegesse, R.; Dumoulin, F.; Boullanger, P. *Carbohydrate Research* **2001**, *331*, 107-117.
- <sup>218</sup> Boyer, J.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 5865-5866.
- <sup>219</sup> a) Rybka, S.; Obniska, J.; Zmudzki, P.; Koczurkiewicz, P.; Wojcik-Pszczola, K.; Pekala, E.; Bryla, A.; Rapacz, A. *Chem. Med. Chem.* **2017**, *12*, 1848-1856. b) Kaminski, K.; Rzepka, S.; Obniska, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *21*, 5800-5803. c) Zadel, P.; Subra, G.; Verdie, P.; Bojarski, A. J.; Duszynska, B.; Basista, K.; Obniska, J.; Martinez, J.; Pawlowski, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 800-808. d) Simoni, D.; Rossi, M.; Rondanin, R.; Baruchello, R.; Grisolia, G.; Eleopra, M.; Giovannini, R.; Bozzoli, A.; Davalli, S.; Di Fabio, R.; Donati, D. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 759-762. e) Seijas, J. A.; Vazquez-Tato, M. P.; Martinez, M. M.; Nunez-Corredoira, G. *J. Chem. Res. (S)* **1999**, 407-455. f) Onda, M.; kunugi, Y. *Yakuga Zasshi* **1958**, *78*, 690-692. g) Hoey, G. B.; Lester, C. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 4473-4474.
- <sup>220</sup> a) Mederski, W. W. K. R.; Baumgarth, M.; Germann, M.; Kux, D.; Weitzel, T. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2133-2136. b) Kobeissi, M.; Yazbeck, O.; Chreim, Y. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 2523-2526. c) Zhang, Z.-B.; Ji, C.-L.; Yang, C.; Chen, J.; Hong, X.; Xia, J.-B. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 1226-1231.
- <sup>221</sup> Bozdogan, B.; Ersatir, M.; Demirkol, O.; Akbaslat, D.; Giray, E. S. *Synth. Commun.* **2017**, *47*, 217-223.

- <sup>222</sup> Houlihan, W. J.; Gogerty, J. H.; Ryan, E. A.; Schmitt, G. J. *Med. Chem.* **1985**, *28*, 28-31.
- <sup>223</sup> Ali, M. A.; Siddiki, S. M. A. H.; Kon, K.; Hasegawa, J.; Shimizu, K.-I. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 14256-14260.
- <sup>224</sup> Zav'yalov, S. I.; Zavozin, A. G.; Kulikova, L. B.; Ezhova, G. I.; Kravchenko, N. E. *Pharm. Chem. J.* **1997**, *31*, 43-44.
- <sup>225</sup> a) Smith, A. B.; Wood, J. L.; Wong, W.; Gould, A. E.; Rizzo, C. J.; Barbosa, J.; Komiyama, K.; Omura, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8308-8315. b) Nath, M.; Mukhopadhyay, R.; Bhattacharja, A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 317-320. c) Gurjar, M. K.; Karmakar, S.; Mohapatra, D. K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4525-4526. d) Nishikawa, A.; Saito, S.; Hashimoto, Y.; Koga, K.; Shirai, R. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 9195-9198. e) Han, J.-C.; Li, F.; Li, C.-C. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 13610-13613. f) Li, Y.-L.; Wu, Y.-L. *Liebigs Ann.* **1996**, 2079-2082. g) Show, K.; Gonnade, R. G.; Kumar, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 3352-3364. h) Gracza, T.; Jager, V. *Synthesis* **1994**, 1359-1368. i) Reddy, P. S.; Sharma, G. V. M. *Synthesis* **2014**, *46*, 1532-1538.
- <sup>226</sup> a) Salunke, G. B.; Shivakumar, I.; Gurjar, M. K. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2048-2049. b) Mohapatra, D. K.; Chaudhuri, S. R.; Sahoo, G.; Gurjar, M. K. *Tetrahedron Asym.* **2006**, *17*, 2609-2616.
- <sup>227</sup> T. Laube, J. Dunitz, D. Seebach. *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 1373-1393.
- <sup>228</sup> a) Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 5<sup>th</sup> edition, Wuts, P. G. M.; John Wiley & Sons Inc. **1999**. b) Strategies and Applications in Carbohydrate Chemistry, Vidal, S.; Wiley-VCH, **2019**.
- <sup>229</sup> Heathcock, C. H.; Ratcliffe, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1746-1757.
- <sup>230</sup> a) Tarling, C. A.; Withers, S. G. *Carbohydrate Research* **2004**, *339*, 2487-2497. b) Ohara, K.; Lin, C.-C.; Yang, P.-J.; Hung, W.-T.; Yang, W.-B.; Cheng, T.-J. R.; Fang, J.-M.; Wong, C.-H. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6390-6411.
- <sup>231</sup> Bieg, T.; Szeja, W. *Synthesis* **1985**, 76-77.
- <sup>232</sup> a) Kumar, P.; Shustov, G.; Liang, H.; Khlebnikov, V.; Zheng, W.; Yang, X.-H.; Cheeseman, C.; Wiebe, L. I. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 6033-6046. b) Jung, M. E.; Lyster, M. A. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3761-3764. c) Alzeer, J.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 177-193.
- <sup>233</sup> Ikemoto, N.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2524-2536.
- <sup>234</sup> Vannam, R.; Peczu, M. W. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4122-4125.
- <sup>235</sup> Elliott, T. S.; Slowey, A.; Ye, Y.; Conway, S. J. *Med. Chem. Commun.* **2012**, *3*, 735-751.
- <sup>236</sup> Ghosh, A. K.; Zajc, B. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8531-8540.
- <sup>237</sup> Yang, H.; Hu, G.; Chen, J.; Wang, Y.; Wang, Z. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 5210-5213.
- <sup>238</sup> Marti, C.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11505-11515.
- <sup>239</sup> Ghosh, A. K.; Nyalapatla, P. R. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2296-2299; correction: Ghosh, A. K.; Nyalapatla, P. R. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3509-3509.
- <sup>240</sup> Frankowski, K. J.; Golden, J. E.; Zeng, Y.; Lei, Y.; Aubé, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6018-6024.
- <sup>241</sup> Sedrani, R.; Kallen, J.; Cabrejas, L. M. M.; Papageorgiou, C. D.; Senia, F.; Rohrbach, S.; Wagner, D.; Thai, B.; Eme, A. M. J.; France, J.; Oberer, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3849-3859.
- <sup>242</sup> Nicolaou, K. C.; Lister, T.; Denton, R. M.; Gelin, C. F. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4736-4757.
- <sup>243</sup> Brimble, M. A.; Robinson, S. G. *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 9553-9562.
- <sup>244</sup> Carella, A.; Ferronato, G. R.; Marotta, E.; Mazzanti, A.; Righi, P.; Paolucci, C. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 2968-2978.
- <sup>245</sup> Doboszewski, B.; Herdewijn, P. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5551-5562.



## Résumé

La réaction de Julia modifiée permet la transformation d'un groupement carbonyle en double liaison carbone-carbone. Cette réaction était initialement limitée aux aldéhydes et cétones. Les travaux de notre équipe ont permis d'étendre cette transformation à de nombreux dérivés d'acides carboxyliques jusqu'alors incompatibles avec cette transformation : lactones dérivées de sucres, lactames *N*-acylés et imides en mode intramoléculaire. Dans la continuité de ces travaux, cette thèse présentera l'extension de la réaction de Julia modifiée aux anhydrides. L'addition de diverses sulfones fonctionnalisées sur les anhydrides suivi du réarrangement de Smiles effectué en conditions acides par adsorption sur la silice a permis l'accès à divers esters d'énols par emploi de cette méthode.

Lors d'une précédente étude, la réaction de Julia modifiée a été étendue aux imides en mode intramoléculaire, permettant l'accès aux motifs indolizidines et quinolizidines. Nous avons sélectionné l'immunosuppresseur FR901483 comme molécule cible structurellement complexe et nous avons étudié une stratégie de synthèse originale qui emploie la réaction de Julia modifiée sur les imides pour la formation du cœur polycyclique de la molécule. Lors de la progression de la synthèse de nombreux défis pour des réactions pourtant bien connues se sont présentés à nous : réduction d'un hémiacétal, formation d'un imide... L'étude approfondie de chacun des problèmes rencontrés nous a permis de les surmonter.

L'emploi de la réaction clé de Julia modifiée sur les imides dans le contexte de la synthèse totale s'est avéré plus complexe que ce attendu et nous a poussé à remettre en question notre savoir sur notre propre méthodologie afin d'obtenir les meilleurs résultats. Cette étude nous a ainsi permis d'étendre nos connaissances sur la réaction de Julia modifiée sur les imides et d'améliorer notre compréhension de cette transformation du point de vue mécanistique.

## Abstract

The modified Julia olefination allows the conversion of carbonyls compounds into carbon-carbon double bonds. Initially, this transformation was limited to aldehyde and ketones. Our team has developed extensions of this transformation to carbonyls derivatives such as lactones, *N*-acylated lactams and imides in an intramolecular fashion. In the continuity of this work, this thesis will present the extension of the modified Julia olefination to anhydrides. Addition between functionalized sulfones and anhydrides followed by the Smiles rearrangement performed under acidic conditions upon adsorption on silica allow access to a variety of enol esters.

During our previous study, the modified Julia olefination was extended to imides in an intramolecular fashion, allowing access to indolizidines and quinolizidines. We choose the immunosuppressant FR901483 as a target molecule and studied an original synthesis strategy to apply our methodology of modified Julia olefination of imides. Throughout the synthesis we face a number of challenges concerning classic and well precedented reactions such as reduction of a hemiketal, imide formation, etc. We overcame each challenge by an in-depth study of each problem.

The use of our modified Julia olefination on imides in a total synthesis context turned out to be more challenging than we expected and forced us to investigate further our methodology to get the best results. This study allowed us to improve our understanding of the modified Julia olefination of imides, and to provide mechanistic rationales for the complex behavior of this important reaction.