



HAL
open science

Utilisation de réactifs éco-conçus : diènes biosourcés par valorisation de coumalates et nucléophiles bio-inspirés : les SMAHOs

Tania Xavier

► To cite this version:

Tania Xavier. Utilisation de réactifs éco-conçus : diènes biosourcés par valorisation de coumalates et nucléophiles bio-inspirés : les SMAHOs. Chimie organique. Université Paris-Est, 2021. Français. NNT : 2021PESC0062 . tel-03982953

HAL Id: tel-03982953

<https://theses.hal.science/tel-03982953v1>

Submitted on 10 Feb 2023

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.

UNIVERSITÉ PARIS-EST
ÉCOLE DOCTORALE SCIENCES, INGÉNIERIE ET ENVIRONNEMENT
Institut de Chimie et des Matériaux Paris Est (ICMPE)
Département Chimie Moléculaire et Matériaux Macromoléculaires (C3M)
Groupe Électrosynthèse Catalyse et Chimie Organique (ECCO)

THÈSE

Pour obtenir le grade de Docteur de l'Université Paris-Est

Spécialité : Chimie Organique

UTILISATION DE RÉACTIFS ÉCO-CONÇUS : DIÈNES BIOSOURCÉS PAR VALORISATION DE COUMALATES & NUCLÉOPHILES BIO-INSPIRÉS : LES SMAHOS

Présentée par :

Tania XAVIER

Soutenue le 18 février 2021 devant le Jury composé de :

Serge THORIMBERT	Professeur Sorbonne Université	Président du Jury
Isabelle GILLAIZEAU	Professeure Université d'Orléans	Rapportrice
Jacques ROUDEN	Professeur Ecole Nationale Supérieure d'Ingénieurs de Caen	Rapporteur
Corinne GOSMINI	Directrice de Recherche Ecole Polytechnique	Examinatrice
Jean RODRIGUEZ	Professeur Aix-Marseille Université	Examineur
Sylvie CONDON	Professeure Université Paris-Est Créteil	Directrice de Thèse
Marc PRESSET	Maître de Conférences Université Paris-Est Créteil	Invité

Remerciements

Ce travail de thèse a été mené au sein de l'équipe Electrosynthèse Catalyse et Chimie Organique (ECCO) de l'Institut de Chimie et des Matériaux Paris Est (ICMPE). Je tiens donc tout d'abord à remercier Daniel GRANDE, actuel directeur de l'institut, mais également son prédécesseur, Michel LATROCHE, pour m'avoir accueillie durant cette thèse. Je souhaite également sincèrement remercier le Pr. Erwan LE GALL, responsable de l'équipe ECCO, pour son accueil, sa sympathie et son écoute.

Je tiens à exprimer mes remerciements auprès du Pr. Isabelle GILLAIZEAU et du Pr. Jacques ROUDEN pour avoir accepté de rapporter ce travail de thèse, ainsi qu'au Dr. Corinne GOSMINI, au Pr. Jean RODRIGUEZ et au Pr. Serge THORIMBERT pour m'avoir fait l'honneur de faire partie de mon Jury de thèse.

Je souhaite remercier le Pr. Sylvie CONDON, ma directrice de thèse, pour m'avoir donné la chance d'effectuer cette thèse et de m'avoir accueillie au sein de son groupe.

Durant ces deux dernières années de thèse, j'ai eu l'immense chance d'être encadrée par le Dr. Marc PRESSET. Je voudrais te remercier du fond du cœur, pour m'avoir accompagnée dans cet apprentissage du métier de Chercheur. Merci aussi d'avoir accepté de supporter une doctorante aussi chronophage et de ne jamais m'avoir laissé me décourager. J'ai réellement adoré travailler et apprendre avec toi, que ce soit sur le plan scientifique, ou bien dans d'autres domaines tout aussi essentiels, comme la culture musicale, le langage fleuri (qui s'est imprégné à merveille !) ou l'histoire de Mario. Je te l'ai déjà dit, tu resteras une personne que j'admire et que j'estime immensément. Mais surtout, même si je suis heureuse d'avoir enfin fini et de partir, je n'oublierai jamais qu'au labo 208 : ♪ *c'est pas la capitale, c'est Marseille bébé* ♪.

Je tiens à remercier Isabelle LACHAISE et Patrice RENEVRET, de la plateforme Chromatographie Analytique et Préparative, pour les analyses effectuées mais également pour leur grande gentillesse et leur disponibilité. Je remercie aussi chaleureusement Tina MODJINO, responsable de la plateforme RMN.

Un grand merci aux autres membres de l'équipe : Éric LEONEL, qui a toujours les bonnes paroles ; Michael RIVARD, Michael DAVI, et Stéphane SENGMANY, pour ce qu'ils m'ont enseigné quand j'étais encore jeune étudiante ; Thierry MARTENS, pour sa bonne humeur

inépuisable ; Gladys BERNARI, qui résout tous les problèmes avec une efficacité sans faille ; et également Marcelle AMMOUR et Pascal THOMAS.

Merci à toutes les personnes que j'ai pu côtoyer durant ces trois années. J'aimerais remercier tout particulièrement : Farah, qui vient m'embêter tous les matins, et qui hantera mes cauchemars pendant plusieurs années. Tu es une perle, et je te souhaite le meilleur pour la suite. Corinne et Manon, même si malheureusement le triple-mix n'aura été pour aucune de nous trois. Lisa, qui sait faire rayonner sa bonne humeur et a été une complice de choc. Et Hugo, Christelle et Leïla, qui m'ont bien fait rire lorsqu'ils étaient stagiaires et qui me rappellent d'avoir une vie quelques fois maintenant qu'ils sont devenus mes amis, mais si j'en suis une très mauvaise. Vous êtes géniaux.

Enfin, j'aimerais remercier mes proches. Ma Maman, que j'aime énormément, qui me supporte tous les jours même si je suis chiante et qui sait me secouer et me faire réaliser que rien n'est réellement aussi grave que ça en a l'air ; mon père, qui j'en suis sûre est très fier de moi ; et mon petit-frère, qui ne me laissera jamais oublier que, même si je vais devenir Docteur, l'Informatique ça rapporte bien plus et qu'il est prêt à coopter ma candidature. Et à Sarah, Coline et Marie, qui sont toujours là, malgré les années qui passent et les kilomètres qui nous séparent.

Sommaire

Remerciements	A
Sommaire	C
Abréviations	G
Introduction Générale	I
Chapitre 1 – Diène biosourcé : le coumalate	6
I. Présentation du coumalate de méthyle	6
1. La 2-pyrone : un motif biologiquement répandu.....	6
2. Méthodes de préparation du coumalate de méthyle	7
1. Voie de production industrielle traditionnelle de l'acide malique.....	8
a. Préparation industrielle de l'anhydride maléique	8
b. Préparation industrielle de l'acide malique	10
2. Synthèse biosourcée de l'acide malique : littérature	11
3. De l'acide malique au coumalate de méthyle.....	14
3. Transformation envisagée sur le coumalate de méthyle.....	17
II. Valorisation en arène polysubstitués	19
1. Contexte bibliographique	19
1. Synthèse d'aromatiques substitués.....	19
2. Le coumalate en cycloaddition.....	20
3. Coumalate vers <i>ortho</i> -terphényle	24
2. Arylation du coumalate.....	27
1. Halogénéation : bromation en position α	27
2. Arylation métallocatalysée du 3-bromocoumalate	28
a. Couplage engageant des triarylbismuths	29
b. Couplages engageant des organozinciques.....	32
3. Arylation directe du coumalate de méthyle par C–H activation.....	38
3. Dérivatisation des 3-arylcoumalates par Diels-Alder.....	46
1. Préparation de substrats : alcynes.....	47
2. Réactions de Diels-Alder par chauffage microondes	48
III. Valorisation en énaminooesters	53
1. Résultats préliminaires	53
2. Contexte bibliographique	54
1. Estérification de l'acide coumalique.....	54

2.	Synthèse et utilisation d'énaminoesters	56
3.	Valorisation de l'acide coumalique pour la substitution du propiolate.....	59
1.	Préparation d'esters de l'acide coumalique	59
2.	Optimisation de la réaction.....	60
3.	Discussion mécanistique	62
4.	Etude de l'étendue de la réaction	64
Chapitre 2 – Nucléophiles bio-inspirés : les SMAHOs.....		68
I. Contexte bibliographique		68
1.	Les MAHOs et SMAHOs : des pro-nucléophiles verts.....	68
1.	Historique et avantages	68
2.	Utilisations usuelles des MAHOs.....	70
3.	Objectif : généralisation de l'utilisation des SMAHOs.....	71
2.	Origine des SMAHOs	72
1.	Voie de synthèse classique : utilisation des malonates.....	72
a.	Introduction du substituant malonique	73
b.	Hydrolyse des malonates et ouverture des Meldrums	75
c.	Autres méthodes	76
d.	Origine de l'acide malonique et des malonates	77
4.	Voie de synthèse envisagée : utilisation du solkétal.....	81
a.	Le glycérol : origine et production industrielle	82
b.	Transformations du glycérol.....	85
c.	Acétalisation et utilisation du solkétal	86
5.	Objectifs	89
II. Préparation des SMAHOs		90
1.	Substrat : solkétal	90
1.	Oxydation du solkétal.....	90
2.	Alkylation.....	97
3.	Ouverture et oxydation finales	98
2.	Substrat : malonate.....	101
1.	Voie [a, b] : alkylation de malonates puis hydrolyse.....	101
2.	Voie [c, d, e] et [a, f, g, e]: protection d'acides maloniques et ouverture	108
3.	Voie [a, f, h] : mono-estérification d'acides maloniques substitués.....	114
4.	Transformation d'halomalonates	116
III. Les SMAHOs en réaction d'oléfination de Galat.....		118
1.	Contexte bibliographique	118
1.	La réaction de Galat : alternative verte aux réactions d'oléfination.....	118
2.	Utilisation de SMAHOs en réaction de Galat	122
3.	Mécanisme de la réaction	126

2.	Résultats	127
1.	Mise au point des conditions de la réaction.....	127
a.	Résultats préliminaires	127
b.	Cas général : aldéhydes aromatiques.....	128
c.	Cas particulier des aldéhydes aliphatiques	134
2.	Etude de l'étendue de la réaction	138
3.	Etude d'une version multicomposants de la réaction de Galat	145
IV.	Les SMAHOs en réaction de Mannich.....	149
1.	Contexte bibliographique	149
1.	La réaction de Mannich.....	149
2.	Addition de (S)MAHTs et de MAHOs sur des imines.....	151
3.	Addition de SMAHOs sur des imines	154
2.	Résultats.....	155
1.	Optimisation de la réaction.....	155
2.	Etude de l'étendue de la réaction	160
3.	Discussion mécanistique	163
4.	Version multicomposants de la réaction.....	165
5.	Utilisation d'imines riches	166
V.	Les SMAHOs en réaction de Michael.....	170
1.	Contexte bibliographique	170
1.	Hémi-malonates utilisés sous la forme d'un sel de magnésium.....	170
a.	Hémi-malonates non-substitués.....	170
b.	Hémi-malonates substitués	171
2.	Hémi-(thio)malonates utilisés en présence d'un organocatalyseur	172
a.	Hémi-(thio)malonates non-substitués.....	172
b.	Hémi-malonates substitués	174
2.	Optimisation de la réaction d'addition 1,4 de SMAHOs	174
1.	Essais préliminaires.....	174
2.	Approfondissement de l'optimisation de l'addition conjuguée décarboxylante.....	176
a.	Optimisation : cas d'un SMAHO simple	176
b.	Optimisation : cas d'un SMAHO plus encombré.....	179
	<i>Conclusion générale.....</i>	<i>181</i>
	<i>Perspectives.....</i>	<i>185</i>
	<i>Experimental Section</i>	<i>187</i>
I.	General informations	187
II.	Index.....	188

III.	From methyl coumalate to polysubstituted arenes.....	196
1.	Preparation of 3-bromocoumalate.....	196
2.	Preparation of arylcoumalates.....	197
3.	Preparation of alkynes.....	205
4.	Microwave-assisted preparation of ortho-terphenyls.....	208
IV.	From coumalates to enaminoesters	220
1.	Steglich's esterification of coumalic acid.....	220
2.	Preparation of enaminoesters.....	223
V.	SMAHOs' synthesis.....	233
1.	Valorisation of solketal.....	233
1.	Oxidation and esterification.....	233
2.	Alkylation.....	234
2.	Preparation of SMAHOs' precursors.....	235
1.	Preparation of substituted malonates.....	235
a.	Malonates' alkylation.....	235
b.	2-bromomalonate's substitution.....	245
2.	Preparation of substituted malonic acids.....	246
3.	Preparation of substituted Meldrum's acids.....	249
a.	Substituted Meldrum's acids prepared via an aldolisation/reduction sequence.....	249
b.	Substituted Meldrum's acids prepared via acetalization of malonic acids.....	250
3.	Preparation of SMAHOs.....	252
1.	SMAHOs prepared by saponification of substituted malonates.....	252
2.	SMAHOs prepared by the opening of a substituted Meldrum's acid.....	260
3.	SMAHOs prepared by mono-esterification of a substituted malonic acid.....	264
VI.	Uses of SMAHOs.....	265
1.	Use of SMAHOs in Galat olefinations.....	265
2.	Use of SMAHOs in Mannich reactions.....	284
1.	Preparation of imines.....	284
a.	Sulfonylated imines.....	284
b.	<i>N</i> -alkyl imines.....	291
2.	Mannich products.....	293
3.	Multicomponent procedure.....	307
3.	Use of SMAHO in Michael additions.....	310

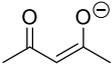
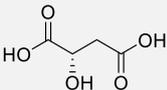
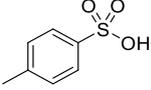
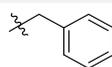
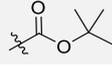
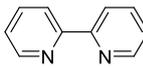
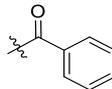
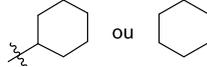
Abréviations

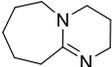
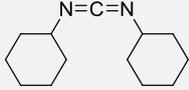
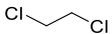
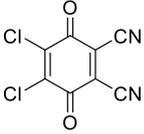
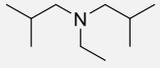
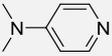
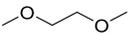
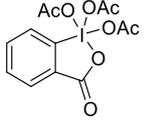
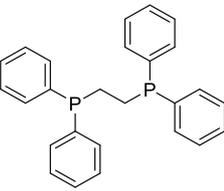
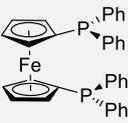
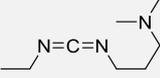
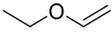
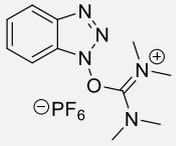
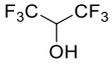
[O]	Oxydant
μW	Micro-onde
2CR	<i>Two-component reaction</i>
3CR	<i>Three-component reaction</i>
abs.	Absolu
AC	Aldolisation/crotonisation
Add	Additif
aq.	Aqueux
c	Concentration
cat.	Catalyseur ou quantité catalytique
CCM	Chromatographie sur Couche Mince
CG	Cycle du Glyoxylate
CK	Cycle de Krebs
CKI	Cycle de Krebs Inverse
CM	<i>Complex mixture</i>
CMD	<i>Concerted Metalation-Deprotonation</i>
conc.	Concentré
conv.	Conversion
CPG ou GC	Chromatographie en Phase Gazeuse
d.r.	<i>Diastereomeric ratio</i>
DA	Diels-Alder
deg.	Dégradation
DEPT	<i>Distortionless Enhanced Polarization Transfer</i>
DFT	<i>Density Functional Theory</i>
DG	<i>Directing Group</i>
e.e.	<i>Enantiomeric excess</i>
e.r.	<i>Enantiomeric ratio</i>
EDG	<i>Electron-Donating Group</i>
EI	Etalon interne
EMHV	Esters méthyliques d'Huiles Végétales
equiv	Équivalent
ESI	<i>electrospray ionization</i>
EWG	<i>Electron-Withdrawing Group</i>
FAS	<i>Fatty acid synthase</i>
FC	<i>Flash Chromatography</i>
FG	<i>Functional group</i>
GP	<i>General procedure</i>

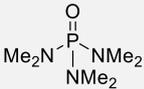
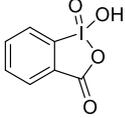
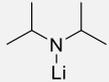
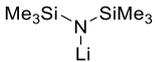
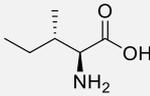
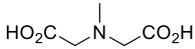
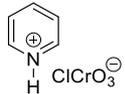
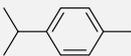
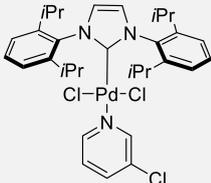
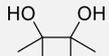
h, min, s	Heures, minutes, secondes
HRMS	<i>High-Resolution Mass Spectra</i>
<i>i-, n-, t-,</i>	<i>iso-, normal-, tertio-</i>
IEDDA	<i>Inverse Electron-Demand Diels Alder</i>
IFP	Institut Français du Pétrole
L	Ligand
LED	<i>Light-emitting diode</i>
M ou [M]	Métal ou complexe métallique
m.p.	<i>Melting point</i>
MAHO	<i>Malonic acid half-oxyster</i>
MAHT	<i>Malonic acid half-thioester</i>
maj	Majoritaire
MCR	<i>Multicomponent reaction</i>
min	Minoritaire
MS	<i>Mass spectrometry</i>
MS	<i>Molecular Sieves</i>
MW	<i>Molar Weight</i>
n.d.	Non déterminé
n.r.	Non renseigné
NR	<i>No Reaction</i>
<i>o-, m-, p-</i>	<i>Ortho, Méta, Para</i>
o/n	<i>Overnight</i>
Obs	Observation
OCDE	Organisation de Coopération et de Développement Economiques
OLED	<i>Organic light-emitting diodes</i>
ONU	Organisation des Nations Unies
org.	Organique
PEPPSI	<i>Pyridine-Enhanced Precatalyst Preparation Stabilization and Initiation</i>
ph.	Phase
PKS	<i>Polyketide synthase</i>
RBF	<i>Round-Bottom Flask</i>
rdt	Rendement
Ref	Référence
R_f	Rapport frontal
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
rt	<i>Room temperature</i>
sat.	Saturé(e)
SM	<i>Starting Material</i>
SMAHO	<i>substituted malonic acid half-oxyster</i>
SMAHT	<i>substituted malonic acid half-thioester</i>
T	Température

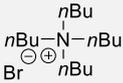
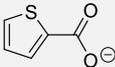
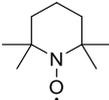
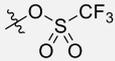
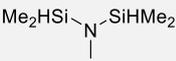
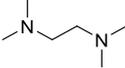
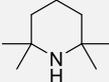
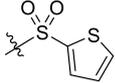
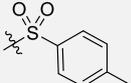
t.c.	<i>Total conversion</i>
T_{eb}	Température d'ébullition
TLC	<i>Thin Layer Chromatography</i>
TS	<i>Transition State</i>
US	<i>United States (of America)</i>
UV	Ultra-Violet
Δ	Reflux
π	Produit

Abréviations de solvants, composés et fonctions chimiques

Ac	acétyle	
acac	acétylacétonate	
ACN	acétonitrile	$\text{H}_3\text{C}\equiv\text{N}$
alk	groupe aliphatique	-
AM	acide malique	
APTS	Acide paratoluènesulfonique	
Ar	groupe aryle	-
Bn	benzyle	
Boc	<i>tert</i> -butyloxycarbonyle	
bpy	2,2'-bipyridine	
Bu	butyle	-
Bz	benzoyle	
CAN	<i>Ceric Ammonium Nitrate</i>	$(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$
cod	cycloocta-1,5-diène	
Cp*	1,2,3,4,5-pentaméthylcyclopentadiényle	
Cy	cyclohexyle ou cyclohexane	
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane	

DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène	
DCC	<i>N,N'</i> -dicyclohexylcarbodiimide	
DCE	1,2-dichloroéthane	
DCM	dichlorométhane	
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone	
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropyléthylamine	
DMA	diméthylacétamide	
DMAP	4-diméthylaminopyridine	
DME	1,2-diméthoxyéthane	
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide	
DMP	Périodinane de Dess-Martin	
DMSO	diméthylsulfoxyde	
dppe	1,2-bis(diphénylphosphino)éthane	
dppf	1,1'-Bis(diphénylphosphino)ferrocène	
EA	acétate d'éthyle	
EDC	1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide	
EVE	éthyl vinyl éther	
HBTU	<i>N,N,N',N'</i> -tétraméthyl-O-(1H-benzotriazol-1-yl)uronium hexafluorophosphate	
HFIP	hexafluoroisopropanol	

HMPA	hexaméthylphosphoramide	
IBX	acide 2-iodoxybenzoïque	
LDA	diisopropylamidure de lithium	
LHMDS	lithium hexamethyldisilazide	
L-Ile	L-isoleucine	
MIDA	<i>N</i> -methyliminodiacetic acid	
Ms	mésyle	
MTBE	méthyl <i>tert</i> -butyl éther	
NMI	<i>N</i> -méthylimidazole	
NMP	<i>N</i> -méthyl-2-pyrrolidone	
OTP	<i>ortho</i> -terphényle	
PCC	chlorochromate de pyridinium	
<i>p</i>-cym	<i>p</i> -cymène	
PE	éther de pétrole	-
PEPPSI-IPr	[1,3-Bis(2,6-Diisopropylphenyl)imidazol-2-ylidene](3-chloropyridyl)palladium(II) dichloride	
Ph	phényle	
pin	pinacol	
Piv	pivalyle ou triméthylacétyle	
Pr	groupe propyle	-
Py	pyridine	

TBAB	<i>tetra-N-butylammonium bromide</i>	
TBS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle	
TC	<i>thiophene-2-carboxylate</i>	
TEMPO	(2,2,6,6-tétraméthylpipéridin-1-yl)oxy	
Tf	triflate	
TFA	acide trifluoroacétique	
THF	tétrahydrofurane	
THP	tétrahydropyrane	
TMDS	1,1,3,3-tétraméthylidisilazane	
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tétraméthyléthylènediamine	
TMP	2,2,6,6-tétraméthylpipéridine	
TMS	triméthylsilyle	
Tol	toluène	
TPs	2-thiophènesulfonyle	
Ts	tosyle	

Introduction Générale

La chimie, par la production d'une gamme de composés extraordinairement diverse et sa contribution à la qualité de nos vies, est un facteur important du développement économique et sociétal actuel. Cependant, depuis la prise de conscience des répercussions de l'activité humaine sur la santé et l'environnement, et malgré tous ces bénéfices, elle pâtit de l'image d'une industrie dangereuse et polluante que s'en fait une grande partie de la population.

Cette image s'est renforcée d'années en années, que ce soit par la constatation d'un nombre certain de rejets nocifs pour l'eau et le sol, de catastrophes industrielles, ou par celle, indéniable, du déséquilibre climatique de notre planète causé par l'émission croissante en gaz à effet de serre depuis le début de l'ère industrielle.

Cette prise de conscience, notamment dans la communauté scientifique, s'est traduit par l'émergence de nouveaux concepts visant à guider l'élaboration d'une chimie plus respectueuse de l'environnement.

En 1987 apparaît, dans le rapport de synthèse de la commission mondiale sur l'environnement et le développement de l'ONU,¹ la notion de développement durable (*sustainable development*), qui y est défini comme étant la capacité de répondre "aux besoins du présent sans compromettre la capacité des générations futures de répondre aux leurs". Quelques années plus tard, naîtra le concept de *Green Chemistry*, ou Chimie Verte, une chimie qui veille à l'équilibre économique, social et environnemental du milieu dans lequel elle s'intègre par l'optimisation de ces procédés. Cette vision nouvelle de la chimie pourra être appliquée grâce aux 12 principes fondateurs proposés par Paul Anastas et John C. Warner en 1998 (**Figure 1**).²

Afin de pouvoir être considérée comme réellement verte, une synthèse devrait, à l'idéal, satisfaire complètement aux douze de ces principes. En effet, elle peut très bien se conformer à l'un d'entre eux et pourtant être très loin de la chimie verte. Atteindre cet objectif peut s'avérer compliqué, voire impossible dans certains cas, mais le but reste de s'en approcher le plus possible en appliquant la majeure partie d'entre eux.

¹ CMED (1987), Notre avenir à tous, (Rapport Brundtland)

² Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press: New York, **1998**.

1	Prévention
2	Economie d'atomes
3	Conception de méthodes de synthèses moins dangereuses
4	Conception de produits chimiques plus sûrs
5	Solvants et auxiliaires moins polluants
6	Recherche du rendement énergétique
7	Utilisation de ressources renouvelables
	Utiliser une ressource naturelle ou une matière première renouvelable plutôt que des produits fossiles, dans la mesure où la technique et l'économie le permettent.
8	Réduction du nombre de dérivés
9	Catalyse
10	Conception de produits en vue de leur dégradation
11	Observation en temps réel en vue de prévenir la pollution
12	Une chimie fondamentalement plus fiable

Figure 1 : Les 12 principes de la chimie verte³

En synthèse organique, certains de ces principes sont déjà bien intégrés. On peut citer par exemple la catalyse,⁴ les concepts d'économie d'atomes et d'étapes,⁵ ou encore de l'utilisation de méthodes alternatives à la chimie traditionnelle (micro-ondes,⁶ ultrasons, photochimie,⁷ chimie en flux,⁸ électrosynthèse, etc...). D'autres le sont un peu moins : c'est le cas de l'utilisation de ressources renouvelables.

En effet, de très nombreux secteurs industriels, intervenant quotidiennement dans notre vie, ont besoin d'un approvisionnement constant en composés chimiques, en tant que constituants premiers des divers produits et matériaux que nous consommons. Or, aujourd'hui, la vaste majorité des composés organiques utilisés en synthèse sont produits à partir de carbone d'origine fossile.

Parmi les industries à forte intensité énergétique, l'*U.S. Energy Information Administration* estime l'industrie de production de substances chimiques de base comme étant

³ <http://www.unesco.org/new/fr/natural-sciences/science-technology/basic-sciences/chemistry/green-chemistry-for-life/twelve-principles-of-green-chemistry/> consultée le 03/04/2020.

⁴ a) Mizuno, N.; Misono, M. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 199. b) Netherton, M. R.; Fu, G. C. *Top. Organomet. Chem.* **2005**, *14*, 85. c) Cherney, A. H.; Kadunce, N. T.; Reisman, S. E. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9587. d) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138.

⁵ a) Trost, B. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 259. b) Sheldon, R. A. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1437. c) *Multicomponent Reaction in Organic Synthesis* (Eds.: J. Zhu, Q. Wang, M.-X. Wang), Wiley-VCH, Weinheim, **2015**.

⁶ Kappe, C. O. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1127.

⁷ Romero, N. A.; Nicewicz, D. A. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10075.

⁸ Mason, B. P.; Price, K. E.; Steinbacher, J. L.; Bogdan, A. R.; McQuade, D. T. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2300.

la plus énergivore : en 2012, elle représente à elle seule 19% de la consommation totale en énergie délivrée au secteur industriel de l'OCDE, et environ 14% hors OCDE.⁹ Cette consommation est alimentée à 60% par des ressources pétrolières. De plus, tous secteurs confondus, il serait prévu une augmentation des besoins en pétrole brut de 22% entre 2018 et 2050, entraînée par une demande croissante en Asie et en Afrique.¹⁰

La société fait donc face, simultanément, à une demande en pétroressources constamment en croissance qui sont, elles, en diminution du fait de leur caractère limité, et ne suffiront plus un jour à accompagner cet accroissement. Les prédictions sont donc peu favorables à un futur où l'industrie chimique ne reposerait uniquement que sur des ressources pétrolières.

À la suite de ces observations, les regards se sont alors tournés vers la biomasse, qui pourrait constituer une matière première substituable au pétrole pour la pétrochimie.

La biomasse végétale en particulier, matière organique d'origine végétale, est une alternative prometteuse, puisqu'elle se renouvelle sur un laps de temps bien plus court que les ressources fossiles et est disponible partout dans le monde. Elle présente également l'avantage de fournir naturellement des fonctions oxygénées "prêtes à l'emploi", contrairement aux hydrocarbures d'origine pétrolières aux fonctionnalités limitées, et qu'il faudra oxyder avant qu'ils ne puissent présenter un intérêt synthétique.

En 2004, T. Werpy et G. Petersen ont sélectionné, parmi des centaines de composés, un top 12 des molécules plateformes pouvant être produites à partir de matière végétale via des transformations chimiques ou biologiques simples, et sur lesquelles il serait intéressant d'approfondir les recherches liées à leur bioraffinage (**Figure 2**).¹¹ L'intérêt dans ces molécules plateformes repose dans leur polyvalence et donc dans la capacité qu'elles nous offrent à générer aisément de la diversité structurale.

Une seconde sélection, différant peu de la première, sera proposée six ans plus tard par J. Bozell et G. Petersen, tenant comptes des progrès accomplis jusque-là dans l'utilisation de carbohydrates en tant que matière première de la production de substances chimiques.¹² Il est à

⁹ *International Energy Outlook 2016*; U.S. Energy Information Administration, Office of Energy Analysis U.S. Department of Energy: Washington, DC, **2016**.

¹⁰ *International Energy Outlook 2019*; U.S. Energy Information Administration, Office of Energy Analysis U.S. Department of Energy: Washington, DC, **2019**.

¹¹ Werpy, T.; Petersen, G.; *Top Value Added Chemicals from Biomass: Vol. 1—Results of Screening for Potential Candidates from Sugars and Synthesis Gas*; National Renewable Energy Laboratory, **2004**.

¹² Bozell, J. J.; Petersen, G. R. *Green Chem.* **2010**, *12*, 539.

noter l'apparition de l'éthanol et de l'acide lactique, ainsi que l'intérêt plus marqué pour les dérivés du furane et du glycérol.

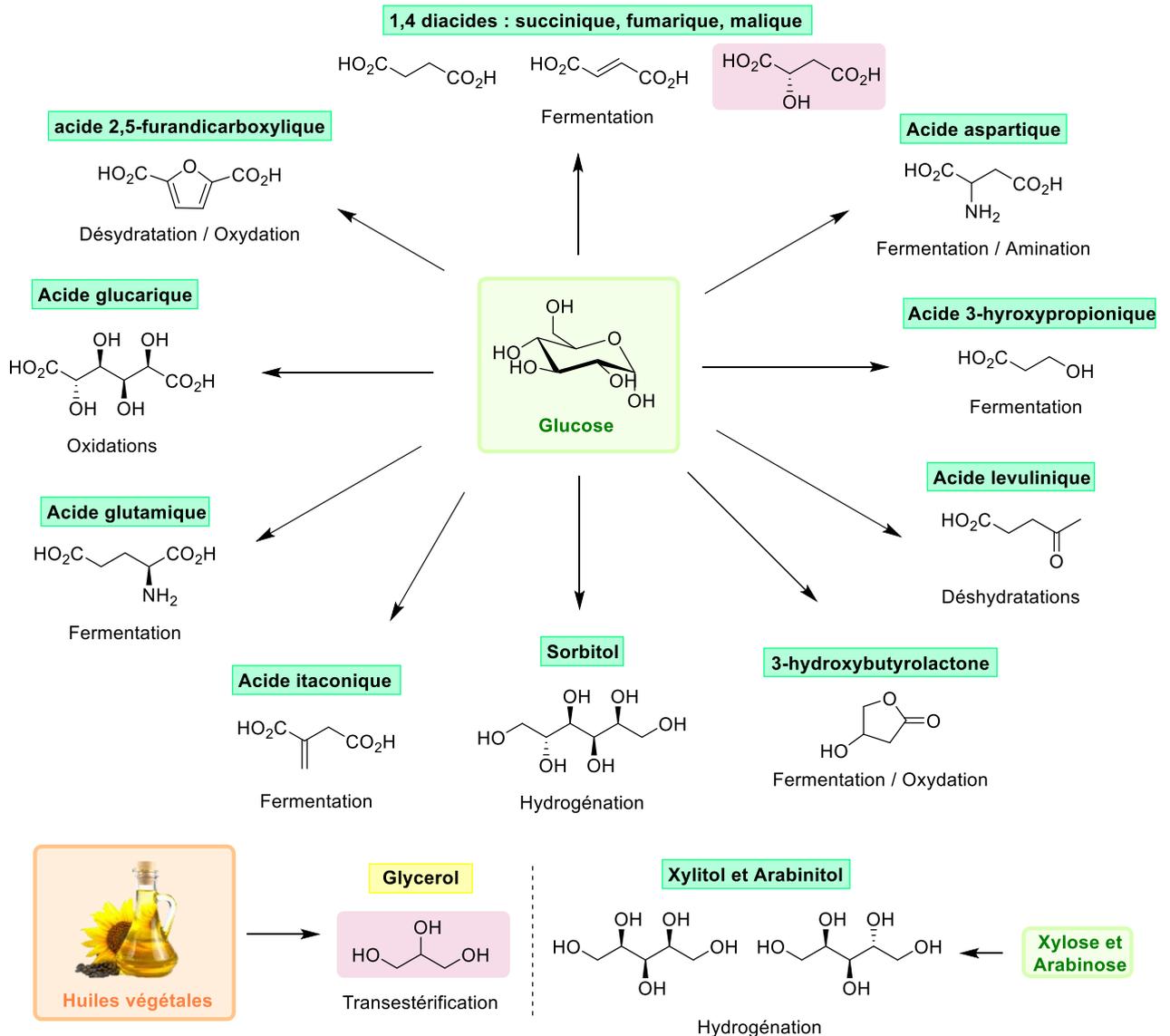


Figure 2 : Top 12 des produits chimiques à valeur ajoutée dérivant de la biomasse selon Werpy et Petersen

En nous inspirant de cette sélection, nous avons décidé d'entreprendre la valorisation de deux composés biosourcés, l'objectif étant de réussir à transformer ces derniers de manière à proposer une voie alternative d'obtention de molécules plateformes couramment préparées à partir de pétroressources et utilisées pour la préparation de produits à valeur ajoutée (Figure 3).



Figure 3 : Objectif général de la thèse

Le premier, le coumalate de méthyle, est un dérivé de l'acide malique (**Figure 4**). Ainsi, nous verrons tout d'abord comment il est possible de valoriser cette brique moléculaire dans la préparation d'arènes polysubstitués en l'utilisant en tant que diène biosourcé dans une réaction de cycloaddition, puis nous explorerons dans un second temps sa réactivité originale envers les amines secondaires.

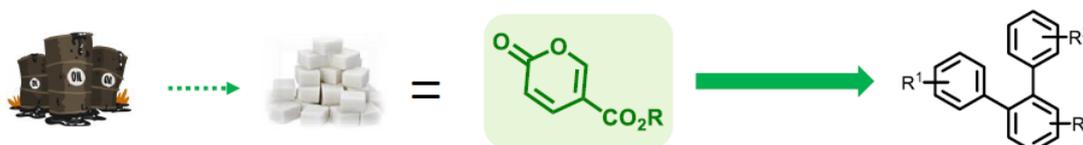


Figure 4 : Premier objectif – Valorisation du coumalate de méthyle

Le second, le solkétal, est un dérivé du glycérol (**Figure 5**). Ici, l'objectif a tout d'abord été de le transformer en héli-malonates substitués, du fait de leur analogie structurale. L'utilisation de ces derniers, considérés comme des pro-nucléophiles bio-inspirés, a ensuite été explorée vis-à-vis de divers électrophiles, de manière à proposer des voies de synthèse plus éco-compatibles à divers motifs d'intérêts.

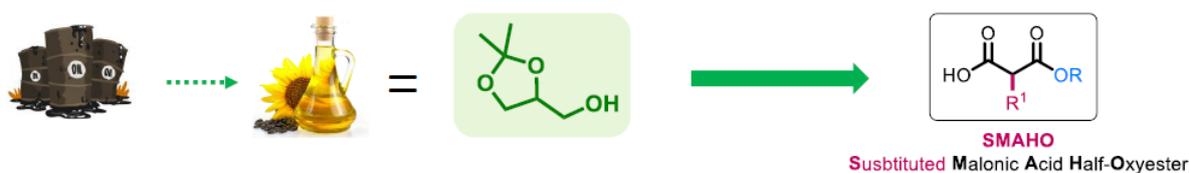


Figure 5 : Second objectif – Valorisation du solkétal

Chapitre 1 – Diène biosourcé : le coumalate

L'acide de pomme fut isolé pour la première fois par Carl Wilhelm Scheele en 1785, à partir de jus de pommes.¹³ C'est deux ans plus tard qu'Antoine Lavoisier et ses collaborateurs proposèrent le nom d'acide malique, dérivant du latin *malum* de ce fruit.¹⁴

Cet acide d'origine naturelle est aisément transformable en coumalate de méthyle, qui peut alors être considéré comme étant un composé biosourcé, et dont la valorisation pour la synthèse de motifs d'intérêts sera l'objet d'étude de ce premier chapitre .

I. Présentation du coumalate de méthyle

1. La 2-pyrone : un motif biologiquement répandu

Le coumalate de méthyle est un ester cyclique insaturé à 6 chaînons, présentant donc la structure d'une 2-pyrone (ou α -pyrone) qui porte une fonction $-\text{CO}_2\text{Me}$ en position 5 (Figure 6).

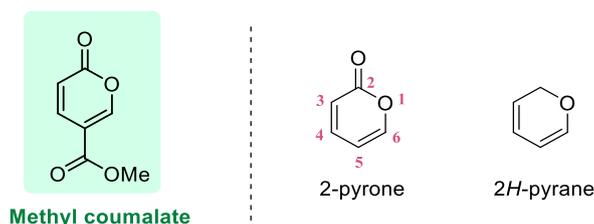


Figure 6 : Structure du coumalate de méthyle

Le motif 2-pyrone est inclus dans un grand nombre de composés naturels issus de bactéries, de plantes, de champignons, d'algues ou encore du monde animal, et qui sous leur forme naturelle ou sous forme d'analogues chimiquement modifiés présentent un large spectre d'activités biologiques.^{15,16} Nous pouvons citer pour exemple la rasfonine,¹⁷ la

¹³ Scheele, C. W. On the Acid of Fruits and Berries. In *Kongl. Vetenskaps Academiens Nya Handlingar*. **1785**, 6, 17. (in Swedish). Une traduction anglaise peut être trouvée dans : *The Collected Papers of Carl Wilhelm Scheele*. Bell and Sons: London, **1931**.

¹⁴ De Morveau, G.; Lavoisier, A.; Berthollet, C. L.; Fourcroy, A. *Méthode de nomenclature chimique*. Cuchet: Paris, **1787**,150.

¹⁵ McGlacken, G.P.; Fairlamb, I. J. S. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, 22, 369.

¹⁶ Bhat, Z. S.; Rather, Muzafar A.; Maqbool, M.; Lah, H.U. L.; Yousuf, S. K.; Ahmad, Z. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **2017**, 91, 265.

¹⁷ Tomikawa, T.; Shin-Ya, K.; Furihata, K.; Kinoshita, T.; Miyajima, A.; Seto, H.; Hayakawa, Y. *J. Antibiot.* **2000**, 53, 848.

déméthoxyyangonine et la wailupemycine A,^{18,19} qui ont été identifiées pour leurs propriétés anti-cancéreuse, anti-tuberculeuse et anti-bactérienne respectivement, et dont les structures sont représentées dans la **figure 7**.

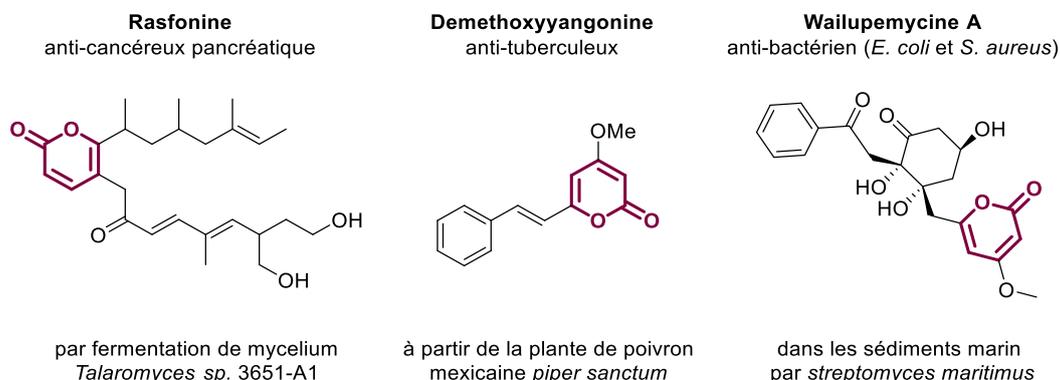


Figure 7 : Composés à activité biologique d'intérêt portant le motif 2-pyrone

La 2-pyrone est particulièrement réactive au niveau du carbonyle vis-à-vis des ions hydroxydes et a tendance à s'ouvrir. La présence de substituants en position 4 et 6 de ce motif dans les métabolites de plantes, algues, champignons et micro-organismes leur confère un apport de stabilité par mésomérie.¹⁶

2. Méthodes de préparation du coumalate de méthyle

Le coumalate de méthyle est préparé par dimérisation de l'acide malique, conduisant intermédiairement à l'acide coumalique, suivie d'une estérification.

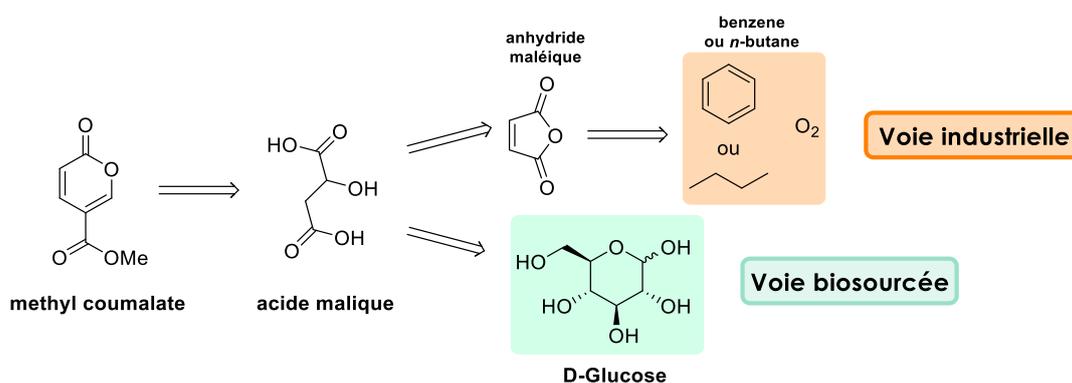


Schéma 1 : Rétrosynthèses industrielle et biosourcée du coumalate de méthyle

¹⁸ Mata, R.; Morales, I.; Perez, O.; Rivero-Cruz, I.; Acevedo, L.; Enriquez-Mendoza, I.; Bye, R.; Franzblau, S.; Timmermann, B. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 8.

¹⁹ Sitachitta, N.; Gadepalli, M.; Davidson, B.S. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8073.

L'acide malique, bien que naturel, est le plus souvent synthétisé par deux voies, soit industriellement à partir de benzène ou de *n*-butane, soit de manière biosourcée à partir du glucose (**Schéma 1**).

Nous détaillerons tout d'abord ces deux voies, puis la transformation de l'acide malique en coumalate de méthyle.

1. Voie de production industrielle traditionnelle de l'acide malique

Industriellement, l'acide malique racémique est produit en 2 étapes (**Schéma 2**).

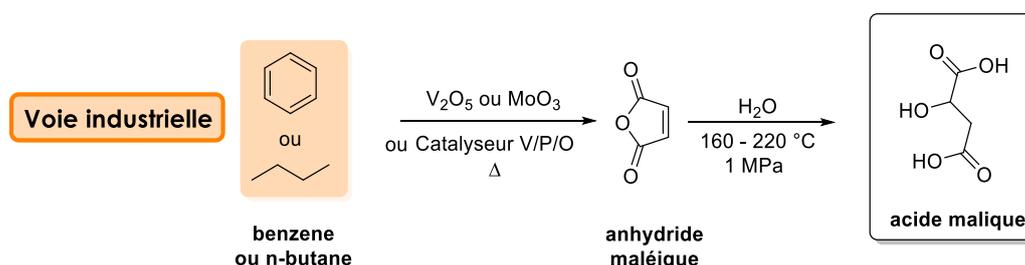


Schéma 2 : Synthèse industrielle de l'acide malique

a. Préparation industrielle de l'anhydride maléique

Dans la première étape, l'anhydride maléique est produit par oxydation catalytique d'hydrocarbures adéquats en phase gazeuse.²⁰ Le benzène a été l'une des matières premières prédominante jusqu'à sa substitution progressive par le *n*-butane, plus rentable économiquement. Dans les 2 cas, le procédé généralement utilisé consiste à introduire l'hydrocarbure sous forme gazeuse dans un réacteur par mélange avec un flux d'air chaud afin de passer à travers des tubes contenant le catalyseur. La purification se fait ensuite par distillation.

Dans le cas de l'oxydation du benzène (**Schéma 3**), les catalyseurs utilisés sont le V_2O_5 et le MoO_3 sur support inerte. La durée de vie de ces catalyseurs est d'environ 4 ans, dépendant principalement de la température définie pour le réacteur et de la pureté des matières premières introduites.

Ce procédé génère une importante quantité de chaleur puisque la réaction est très exothermique. Cette chaleur est dissipée grâce à un mélange de sels eutectiques fondus passant autour des tubes du réacteur, refroidis à son tour par de l'eau. En ce qui concerne l'efficacité du

²⁰ Lohbeck, K.; Haferkorn, H.; Fuhrmann, W.; Fedtke, N. Maleic and fumaric acids. In *Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry*. Wiley-VCH: Weinheim, **2000**, 22, 145.

processus, en moyenne, sur 100 mol de benzène introduites, 73 mol seront converties en anhydride maléique, 23 seront perdues par combustion, et 4 n'auront pas réagi et pourront être récupérées et réutilisées après adsorption sur charbon actif.

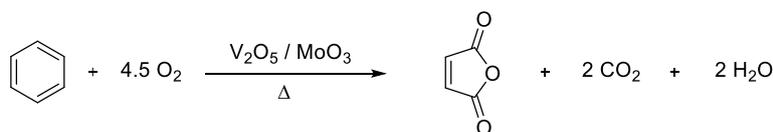


Schéma 3 : Réaction d'oxydation du benzène en anhydride maléique

Dans le cas de l'oxydation du *n*-butane (Schéma 4), deux types de réacteurs existent, le plus répandu restant celui du réacteur à lit fixe, dispositif similaire à celui utilisé pour la transformation du benzène.

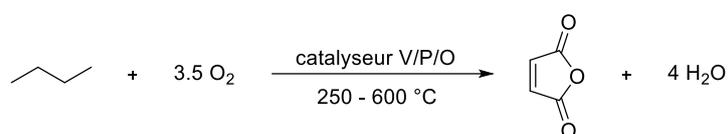


Schéma 4 : Réaction d'oxydation du *n*-butane en anhydride maléique

La réaction se fait cette fois-ci grâce à des catalyseurs à base de V/P/O, typiquement le vanadyl pyrophosphate $(\text{VO})_2\text{P}_2\text{O}_7$.²¹ Elle est plus lente, et moins sélective (70%) que l'oxydation du benzène, mais plus économe en atomes, permettant ainsi d'atteindre un rendement massique compétitif. La petite part d'hydrocarbures n'ayant pas réagi est cette fois-ci difficilement récupérable et est, par conséquent, directement envoyée en unité d'incinération.

Du fait de la plus grande quantité d'eau formée, seule une petite partie d'anhydride maléique pur est récupéré directement, par condensation partielle ($\approx 30\%$). Le reste a d'abord été récupéré par un dispositif de lavage à l'eau, sous forme d'acide maléique qui était ensuite déshydraté, requérant donc un important apport d'énergie supplémentaire. Plus tard, le processus a été modifié pour réussir à récupérer le gaz de réaction par absorption avec des solvants organiques, évitant ainsi la formation d'acide maléique et donc l'étape de déshydratation. Le mélange [produit + solvant] est ensuite séparé par distillation fractionnée, et le solvant récupéré retourne dans la colonne d'absorption.

L'anhydride maléique a une grande importance en industrie chimique. En effet, grâce à ses deux carbonyles et à sa double liaison, tout trois très réactifs, c'est un composé de choix en industrie du polymère par exemple, où il va servir dans la production de résines polyesters ou

²¹ Ballarini, N.; Cavani, F.; Cortelli, C.; Ligi, S.; Pierelli, F.; Trifiro, F.; Fumagalli, C.; Mazzoni, G.; Monti, T. *Top Catal.* **2006**, 38, 147.

alkydes, ou bien également dans la production de copolymères avec du styrène ou de l'acide acrylique. Par réaction de Diels-Alder avec du butadiène ou de l'isoprène, on obtient des dérivés phthaliques utilisés pour la production de résines époxy. De plus petites quantités sont utilisées pour la production de pesticides (captane, malathion) ou d'inhibiteurs de croissance agricoles (hydrazide maléique). De nos jours, sa production mondiale est estimée à plus de 1,5 million de tonnes par an.²²

b. Préparation industrielle de l'acide malique

Industriellement,²³ l'acide malique racémique est produit à partir d'anhydride maléique.

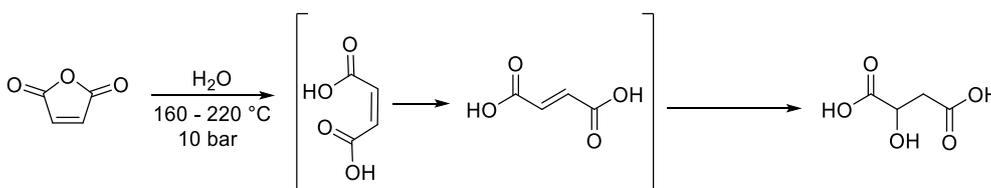


Schéma 5 : Transformation de l'anhydride maléique en acide malique

Ce dernier est hydrolysé en solution aqueuse, à des températures situées entre 160 et 220 °C et à pression super-atmosphérique (généralement 10 bar), pour donner d'abord de l'acide maléique, qui va en partie s'isomériser *in-situ* en acide fumarique, et après hydratation, conduire à l'acide malique (Schéma 5). L'acide fumarique résiduel sera en grande partie séparé par recristallisation, et l'acide malique impur obtenu sera ensuite purifié par extraction liquide-liquide, voire par chromatographie.

Occasionnellement, la transformation peut être appliquée directement à l'acide maléique récupéré à partir des eaux de lavage de la production d'anhydride maléique, ce qui permet d'économiser l'énergie nécessaire à une étape de déshydratation. Cependant, ces eaux doivent en premier lieu être purifiées sur charbon actif, dont il faudra ensuite se débarrasser. Cette alternative est très rarement utilisée par les productions à grande échelle.

Environ 90% de l'acide malique produit mondialement, soit 80 000 à 100 000 tonnes par an, est utilisé à par l'industrie des produits alimentaire et des boissons en tant qu'acidifiant et exhausteur de goût (E296).

²² Kitchens, C.L.; Soh, L. Green engineering. In *Green Techniques for Organic Synthesis and Medicinal Chemistry*, 2nd edn. Wiley: Oxford, 2018.

²³ Miltenberge, K. Hydroxycarboxylic acids, aliphatic. In *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*. Wiley-VCH: Weinheim, 2000, 18, 481.

2. Synthèse biosourcée de l'acide malique : littérature

A l'heure actuelle, la production d'acide malique à partir de bioressources n'est pas en mesure de rivaliser avec sa production bien implantée et bon marché à partir de ressources fossiles. Toutefois, la recherche dans ce domaine ne fait que s'amplifier, et se concentre tout particulièrement ces dernières années sur l'utilisation des déchets et sous-produits industriels peu coûteux en tant que substrats. Pour les transformer, on fait appel aux microorganismes et à leurs voies métaboliques (**Schéma 6**).

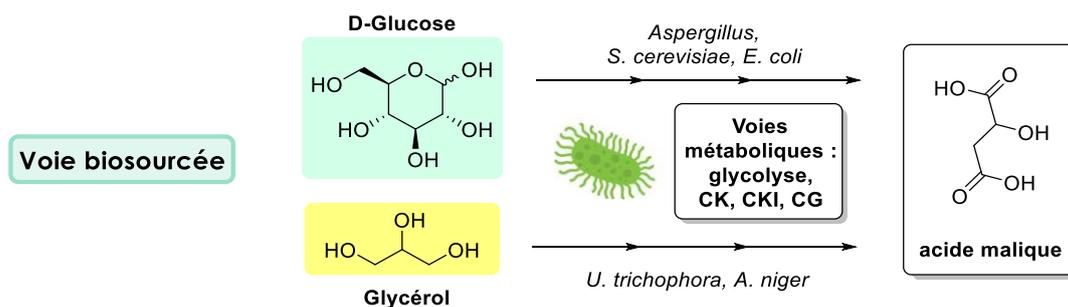


Schéma 6 : Synthèse biosourcée de l'acide malique.

CK = cycle de Krebs ; CKI = le cycle de Krebs inverse ; CG = cycle du glyoxylate.

Après métabolisation du substrat (glucose) en pyruvate à l'issue de la glycolyse, ce dernier est transformé en divers métabolites, parmi lesquels on retrouve l'acétyl-CoA. Ces métabolites pourront à leur tour être engagés dans ces voies dont le L-Malate est un intermédiaire : le cycle de Krebs, le cycle de Krebs inverse et le cycle du glyoxylate (**Figure 8**).²⁴

L'acide malique, sous la forme de L-malate, est donc naturellement accumulé par nombre de microorganismes. Il fut d'ailleurs identifié pour la première fois comme métabolite microbien en 1924 chez la levure *Saccharomyces cerevisiae*.²⁵

Le premier brevet traitant de la production microbienne d'acide L-malique à partir de glucose, datant de 1962, identifia le champignon *Aspergillus flavus* comme étant la souche la plus prometteuse du genre *Aspergillus*. Quelques années plus tard, et après optimisation des conditions de culture, il fut possible d'atteindre, notamment par l'utilisation d'un milieu pauvre en source d'azote et riche en CaCO_3 , la conversion quasi-totale de 120 g.L^{-1} de glucose en 113 g.L^{-1} d'acide malique dans un fermenteur de 16 L.²⁶ Cependant, la découverte de la production

²⁴ Meyer-Rogge, S.; Mayer-Rogge, K. *Biochimie Métabolique*. De Boeck: Bruxelles, 2012.

²⁵ Dakin, H.D. *J. Biol. Chem.* **1924**, 61, 139.

²⁶ Battat, E.; Peleg, Y.; Bercovitz, A.; Rokem, J.S.; Goldberg, I. *Biotechnol. Bioeng.* **1991**, 37, 1108.

simultanée de métabolites secondaires toxiques pour l'homme, les aflatoxines, ont rendu cette souche de champignons inutilisable pour l'industrie alimentaire, ce qui a poussé les chercheurs à trouver d'autres alternatives.

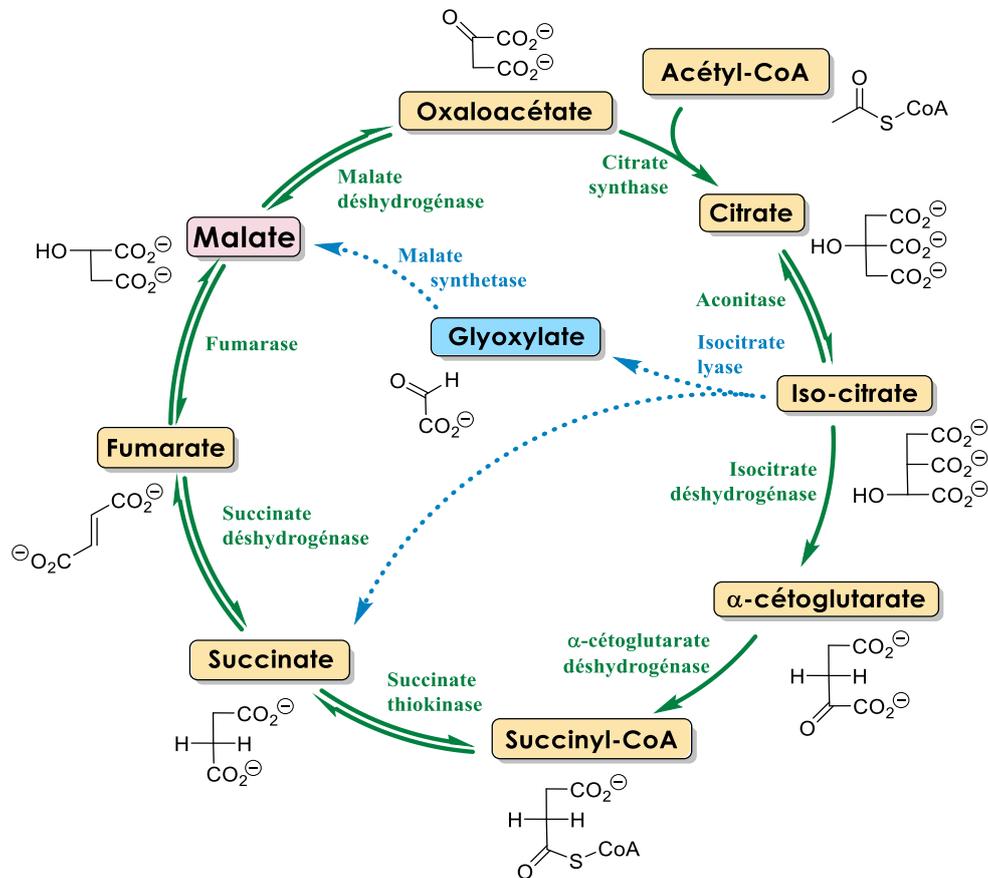


Figure 8 : Cycle de Krebs et cycle du Glyoxylate simplifiés

La compréhension et la recherche autour de ces cycles métaboliques ont permis le développement des méthodes d'ingénierie métabolique, visant à optimiser ces voies de synthèse naturelles par la manipulation du matériel génétique des microorganismes. Ainsi, en jouant sur la surexpression ou au contraire l'inactivation de certains gènes liés à des enzymes clés, il est possible d'influer sur la quantité et la rapidité de production de ce métabolite d'intérêt. De nombreux travaux ont d'ailleurs porté sur l'application de ces procédés avec la levure *Saccharomyces cerevisiae* ou la bactérie *Escherichia coli*.^{27,28,29,30}

Certains chercheurs se sont eux focalisés sur le substrat que l'on cherche à transformer. En effet, les études présentées plus tôt se basent généralement sur la transformation de glucose

²⁷ Pines, O.; Shemesh, S.; Battat, E.; Goldberg, I. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **1997**, *48*, 248.

²⁸ Zhang, X.; Wang, X.; Shanmugam, K. T.; Ingram, L. O. *Appl. Environ. Microbiol.* **2011**, *77*, 427.

²⁹ Moon, S. Y.; Hong, S. H.; Kim, T. Y.; Lee, S. Y. *Biochem. Eng. J.* **2008**, *40*, 312.

³⁰ Dong, X.; Chen, X.; Qian, Y.; Wang, Y.; Wang, L.; Qiao, W.; Liu, L. *Biotechnol. Bioeng.* **2017**, *114*, 656.

pur. Or, le glucose raffiné est une ressource plutôt onéreuse (354 \$.ton⁻¹) et de surcroît comestible, et n'est donc pas une alternative viable au pétrole.

Parmi les alternatives étudiées, concernant l'utilisation de substrats lignocellulosiques non alimentaires, de bons rendements ont été obtenus à partir d'hydrolysats de bois de hêtre,³¹ ou de paille de maïs (36 à 75 \$.ton⁻¹).³² Cependant, l'inconvénient de ces substrats lignocellulosiques est qu'ils nécessitent un prétraitement (mécanique, chimique et enzymatique) assez lourd et coûteux, dont le prix viendra s'ajouter voire même dépasser celui de la ressource brute, avant que les pentoses et hexoses qu'ils contiennent ne puissent être accessibles à la fermentation.

D'autres chercheurs se sont intéressés aux déchets générés lors des traitements de la biomasse, parmi lesquels deux autres résidus se sont démarqués : les drêches liquides,^{33,34} issues des processus de broyage pour la production d'éthanol, et la mélasse,^{35,36} sous-produit de l'industrie du sucre (50 millions de tonnes générées par an, 36 \$.ton⁻¹).

Enfin, certains se sont penchés sur le recyclage d'un déchet issu de la production de biodiesel, le glycérol brut. En effet, même si ce n'est pas un sucre, il intègre néanmoins lui aussi les voies métaboliques citées précédemment puisqu'il peut être utilisé comme substrat pour la production de pyruvate au cours de la glycolyse. Dans le cadre de ces études, deux champignons sont apparus comme étant particulièrement intéressants, *Ustilago trichophora* et *Aspergillus niger*.^{37,38}

Pourtant, l'emploi de tous ces substrats alternatifs reste parfois difficile à mettre en œuvre : la nature hétérogène des mélanges obtenus, la présence d'impuretés pouvant se révéler toxiques pour le microorganisme utilisé, ou encore le manque d'accessibilité directe à certaines ressources d'un point de vue géographique sont des facteurs à prendre en compte.

Considérant que la ressource de substitution idéale devrait donc être renouvelable, peu coûteuse, non-alimentaire, obtenue avec la plus grande pureté possible sans avoir recours à des

³¹ Dörsam, S.; Fessler, J.; Gorte, O.; Hahn, T.; Zibek, S.; Syldatk, C.; Ochsenreither, K. *Biotechnol. Biofuels* **2017**, *10*, 242.

³² Li, X.; Liu, Y.; Yang, Y.; Zhang, H.; Wang, H.; Wu, Y.; Zhang M.; Sun, T.; Cheng, J.; Wu, X.; Pan, L.. Jiang, S.; Wu, H. *Biotechnol. Bioprocess Eng.* **2014**, *19*, 478.

³³ West, T. P. *Biotechnol. Lett.* **2011**, *33*, 2463.

³⁴ West, T. P. *Fermentation* **2017**, *3*, 14.

³⁵ Xia, J.; Xu, J.; Hu, L.; Liu, X. *Prep. Biochem. Biotechnol.* **2016**, *46*, 798.

³⁶ Cheng, C.; Zhou, Y.; Lin, M.; Wei, P.; Yang, S. T. *Bioresour. Technol.* **2017**, *223*, 166.

³⁷ Zambanini, T.; Kleineberg, W.; Sarikaya, E.; Buescher, J. M.; Meurer, G.; Wierckx, N.; Blanck, L. M. *Biotechnol. Biofuels* **2016**, *9*, 135.

³⁸ West, T.P. *Zeitschrift für Naturforschung C.* **2015**, *70*, 165.

traitements postérieurs, générée en grandes quantités et de préférence à des emplacements bien répartis dans le monde, alors les candidats de choix seraient le glycérol brut et la mélasse.

En comparaison avec le glucose, la production d'acide L-malique coûterait quasiment moitié moins cher à partir de glycérol brut, et jusqu'à 6 fois moins cher à partir de mélasse (**Tableau 1**).³⁹ Et cela en permettant de se libérer de la compétition engendrée avec d'autres industries du fait du caractère alimentaire du glucose.

Substrat	Prix (US \$.ton ⁻¹)	Rendement maximal en AM (g.g ⁻¹)	Coût du substrat par tonne d'AM produite (US \$)
Glucose	354	1.11	319
Glycérol brut	44	0.26	169
Mélasse	36	0.69	52

Tableau 1 : Coût du substrat (directement fermentable) pour la production d'une tonne d'acide malique (AM)

Il convient de noter que même si la synthèse usuelle par voie chimique, qui génère de l'acide malique racémique, convient parfaitement à l'application qu'on en fait dans l'industrie alimentaire, d'autres industries plus spécifiques comme les industries pharmaceutique ou des polymères, préfèrent utiliser l'acide malique énantiopur.

La voie microbienne à partir de biomasse apporterait alors à la fois l'avantage d'une production durable par l'abandon du recours à des ressources fossiles et d'une production énantiopure, évitant ainsi des étapes coûteuses de dédoublement.

3. De l'acide malique au coumalate de méthyle

La plus ancienne synthèse d'acide coumalique à partir d'acide malique a été décrite par von Pechmann en 1891,⁴⁰ et a fait l'objet d'un *Organic Syntheses* en 1951 reprenant les mêmes conditions sur 100 g de substrat (**Schéma 7**).⁴¹

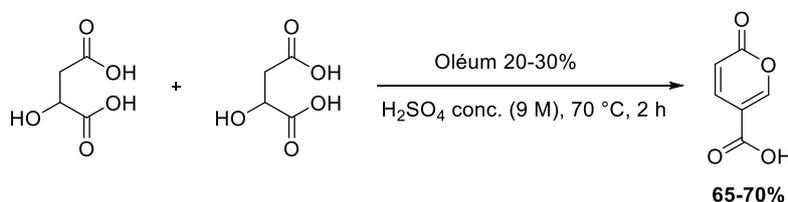


Schéma 7 : Procédure décrite par Wiley et Smith

³⁹ Kövilein, A.; Kubisch, C.; Cai, L.; Ochsenreither, K. *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **2020**, *95*, 513.

⁴⁰ von Pechmann, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1891**, *264*, 261.

⁴¹ Wiley, R. H.; Smith, N. R. *Org. Synth.* **1951**, *31*, 23.

Un mécanisme de la réaction fut proposé en 2003 par Levin et coll (**Schéma 8**).⁴² Celui-ci démarrerait par une déshydratation / décarbonylation de l'acide malique, pour donner un intermédiaire à 3 carbones qui, tautomérisé sous sa forme énolique, pourra se condenser avec lui-même par addition de Michael de l'énol sur l'énone. Enfin, après lactonisation et déshydratation, on aboutit à l'acide coumalique désiré.

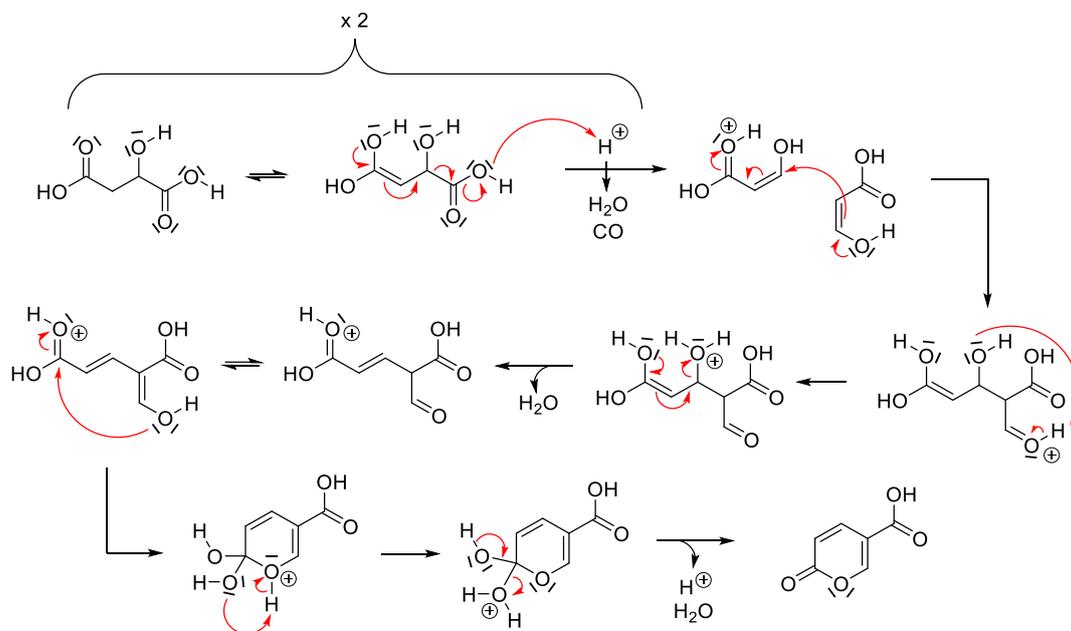


Schéma 8 : Mécanisme proposé de la dimérisation de l'acide malique en acide coumalique

Une estérification sera ensuite nécessaire pour aboutir produit d'intérêt : le coumalate de méthyle. Les travaux qui en font la description utilisent les mêmes conditions, à savoir l'utilisation à chaud d'acide sulfurique concentré dans le méthanol, pour obtenir le coumalate de méthyle avec un rendement assez moyen (Gilman *et al.* = 55% ; Boyer *et al.* = 32–45%).^{43,44,45}

Il existe également des procédures "one-pot", sans purification intermédiaire de l'acide coumalique, pour former cet ester méthylique en une étape à partir de l'acide malique (50–55% - **Schéma 9**),⁴⁶ mais également d'autres coumalates d'alkyles avec des rendements assez faibles (*i*-Pr : 18%, *n*-Bu : 14%, *n*-Pr : 20%).⁴⁷

⁴² Ashworth, I. W.; Bowden, M. C.; Dembofsky, B.; Levin, D.; Moss, W.; Robinson, E.; Szczur, N.; Virica, J. *Org. Proc. Res. Dev.* **2003**, 7, 74.

⁴³ Gilman, H.; Burtner, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, 55, 2903.

⁴⁴ Boyer, J. H.; Schoen, W. *Org. Synth.* **1956**, 36, 44.

⁴⁵ Kaminski, T.; Kirsh, G. *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, 45, 229.

⁴⁶ Caldwell, W. T.; Tyson, F. T.; Lauer, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, 66, 1483.

⁴⁷ Campbell, N. R.; Hunt, J. H. *J. Chem. Soc.* **1947**, 1176.

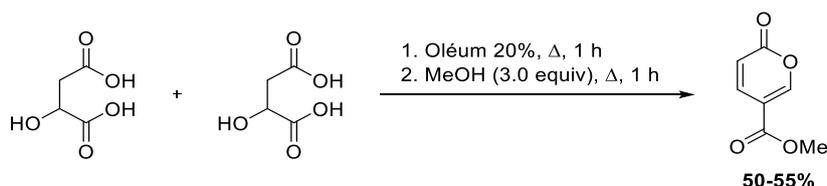


Schéma 9 : Procédure one-pot par Caldwell, Tyson et Lauer

Bien plus tard fut proposé une procédure "one-pot" apportant une petite amélioration au niveau du rendement et permettant d'éviter le recours à l'oléum très corrosif (Schéma 10). Cependant, l'échelle de la réaction présentée est assez petite puisque l'on démarre avec seulement 1 g de substrat.⁴⁸

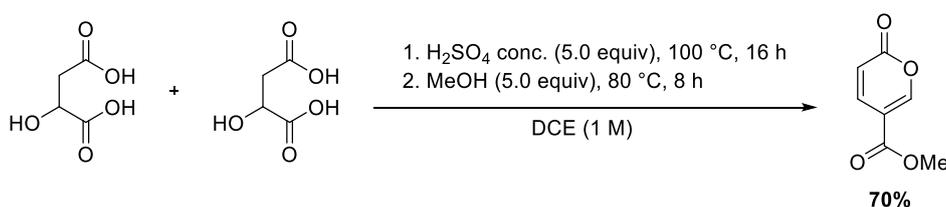


Schéma 10 : Procédure one-pot par Kraus

Dans leur travaux, Levin et coll. rappellent également 2 points intéressants.⁴² Le premier, déjà mentionné en 1955 par Wiley et Knabeschuh,⁴⁹ est l'instabilité apparente du coumalate de méthyle sous certaines conditions, notamment lors de son estérification par des méthodes usuelles en milieu acide ou de la synthèse de pyridones. L'ester se décomposerait par ouverture de cycle suivie d'une rétro-Michael en présence de méthanol et d'acide (Schéma 11), ce qui expliquerait les faibles rendements obtenus.

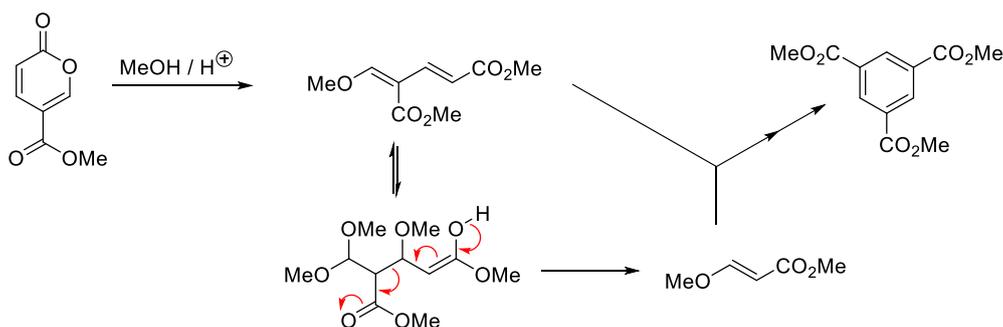


Schéma 11 : Intermédiaires de décomposition du coumalate de méthyle proposés par Levin

Le second est une préoccupation relative à la difficulté d'appliquer la synthèse de l'acide coumalique à la production à grande échelle et donc à la compatibilité avec son

⁴⁸ Lee, J. J.; Pollock III, G. R.; Mitchell, D.; Kasuga, L.; Kraus, G. A. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 45657.

⁴⁹ Wiley, R. H.; Knabeschuh, L. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 1615.

industrialisation, du fait du relargage d'un gaz à la fois toxique et pouvant poser des problèmes de formation de mousses, ainsi que de l'exothermicité de cette réaction. Ces deux paramètres imposent une surveillance nécessaire de la température de chauffage ainsi que de la vitesse d'addition de l'oléum.

Ces inquiétudes furent abordées par Smith et Baxendale, qui proposèrent une synthèse en flux continu du coumalate de méthyle directement à partir d'acide malique, avec un rendement amélioré de 58%. Ce rendement est à comparer à ceux obtenus en utilisant, à une échelle plus grande que celle décrite (200 g), les conditions de Wiley et Knabeschuh (40%) ou de Kraus (43%).⁵⁰

3. Transformation envisagée sur le coumalate de méthyle

Pour notre part, nous avons pour but de valoriser cette bioressource qu'est le coumalate de méthyle, en l'utilisant en tant que précurseur d'arènes, et d'accéder ainsi à des structures de type *ortho*-terphényle (OTP – **Figure 9**).

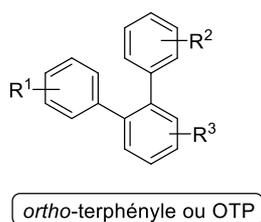


Figure 9 : Structure d'un OTP

La transition vitreuse des OTPs a fait l'objet de nombreuses études, ces derniers étant considérés comme de très bons modèles de "*fragile glass-formers*" après surfusion.^{51,52,53,54}

Ils sont également un motif très utile dans l'élaboration d'OLEDs (*organic light-emitting diodes*). En effet, les composés généralement utilisés souffrent parfois de problème de solubilité et de dégradation, notamment les OLED bleues. L'apport d'un *ortho-linkage* par l'incorporation d'OTP aurait alors non seulement l'avantage d'améliorer la solubilité de ces composés, et

⁵⁰ Smith, L. K.; Baxendale, I. R. *React. Chem. Eng.* **2018**, *3*, 722.

⁵¹ Debenedetti, Pablo G.; Stillingner, Frank H. *Nature*, **2001**, *410*, 259.

⁵² Aikawa, S.; Maruyama, Y.; Ohashi, Y.; Sasada, Y. *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Crystallogr. Cryst. Chem.* **1978**, *B34*, 2901.

⁵³ Pedersen, U. R.; Hudson, T. S.; Harrowell, P. *J. Chem. Phys.* **2011**, *134*, 114501.

⁵⁴ Eastwood, M. P.; Chitra, T.; Jumper, J. M.; Palmo, K.; Pan, A. C.; Shaw, D. E. *J. Chem. Phys.* **2013**, *117*, 12898.

d'éviter leur dégradation prématurée tout en permettant de garder un certain niveau de conjugaison nécessaire à la propriété recherchée (**Figure 10**).^{55,56}

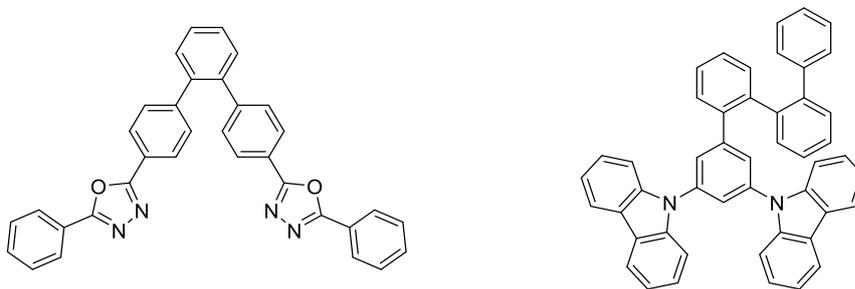


Figure 10 : Structure de composés pour OLED intégrant un *ortho-linkage* via un OTP

Enfin, certains OTPs présentent également des propriétés biologiques intéressantes : la molécule représentée **figure 11** par exemple a été identifiée comme étant un inhibiteur sélectif de la cyclooxygénase 2 (ou COX-2) et donc potentiellement utilisable en tant qu'anti-inflammatoire non-stéroïdiens.^{57,58}

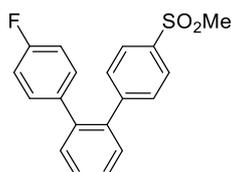


Figure 11 : Inhibiteur COX-2 terphényle

Afin de préparer de nouveaux OTPs, une première fonctionnalisation est envisagée afin d'introduire un premier aryle sur le squelette coumalate, puis, utilisé en tant que diène dans une réaction de Diels-Alder, un second aryle pourra être introduit à cet intermédiaire, pour obtenir ainsi des OTP diversement substitués (**Schéma 12**).

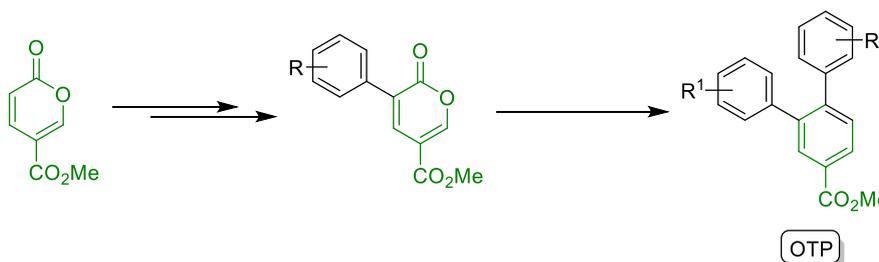


Schéma 12 : Valorisation du coumalate en arène polysubstitué

⁵⁵ Wang, R.; Wang, Y.-L.; Lin, N.; Zhang, R.; Duan, L.; Qiao, J. *Chem. Mater.* **2018**, *30*, 8771.

⁵⁶ Choi, H. J.; Kim, B. S.; Kim, O.; Chin, B. D.; Lee, C. W. *J. Korean Phys. Soc.* **2019**, *74*, 1176.

⁵⁷ Li, J. J.; Norton, M. B.; Reinhard, E. J.; Anderson, G. D.; Gregory, S. A.; Isakson, P. C.; Koboldt, C. M.; Masferrer, J. L.; Perkins, W. E.; Seibert, K.; Zhang, Y.; Zweifel, B. S.; Reitz, D. B.; *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 1846.

⁵⁸ Chakraborty, S.; Sengupta, C.; Roy, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 4665.

II. Valorisation en arène polysubstitués

1. Contexte bibliographique

1. Synthèse d'aromatiques substitués

La synthèse de composés aromatiques substitués, et notamment de biaryles, est un domaine de recherche fondamental en chimie organique. La préparation de tels motifs se réalise principalement à ce jour par les méthodes suivantes (Figure 12) : les couplages croisés classiques,⁵⁹ l'arylation directe par C–H activation,⁶⁰ les couplages oxydants de liaisons C–H,⁶¹ la chimie des diazoniums,⁶² la chimie des arynes,⁶³ la construction de cycles par cycloaddition [2+2+2],⁶⁴ et enfin, la construction de cycle par Diels-Alder.⁶⁵

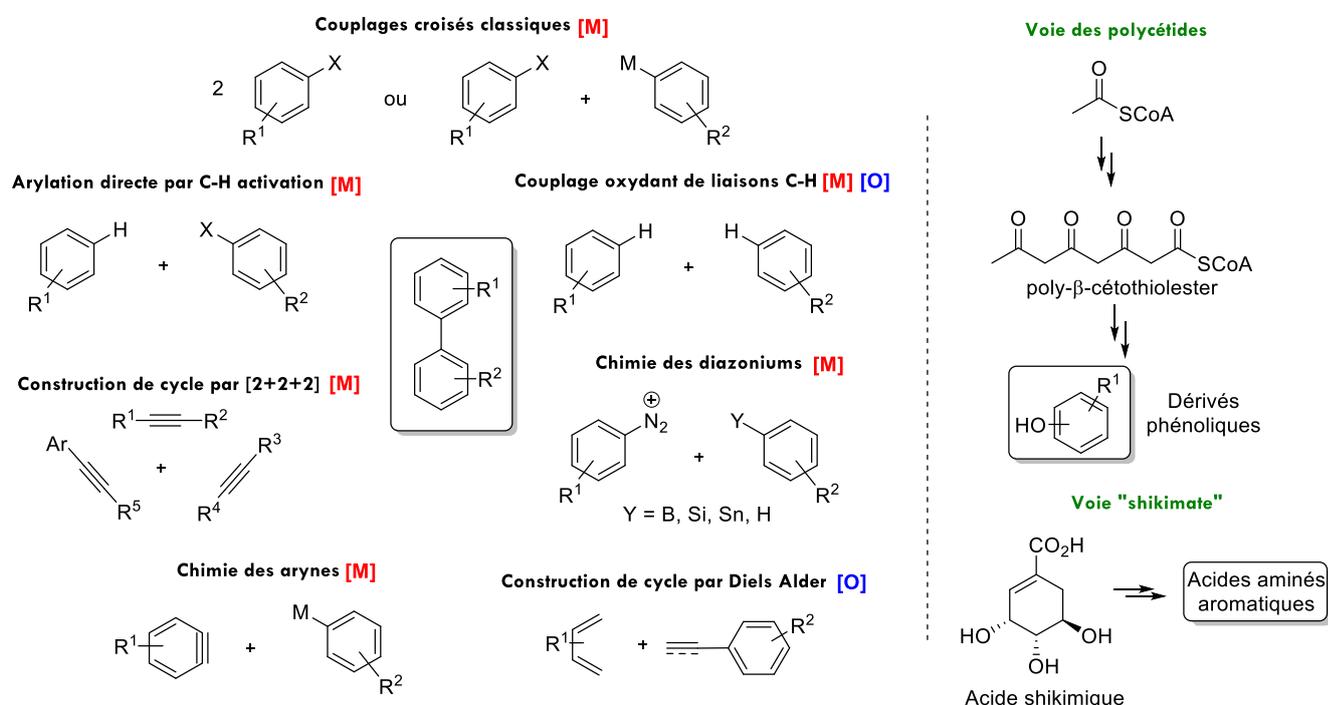


Figure 12 : Principales voies d'accès aux biaryles ; [M] = métallocatalyse ; [O] = oxydation

⁵⁹ De Meijere, A.; Diederich, F. *Metal-Catalyzed Cross-coupling Reactions, Second Edition*. Wiley-VCH: Weinheim, 2004.

⁶⁰ a) Bouffard, J.; Itami, K. *Top. Curr. Chem.* **2010**, 292, 231. b) Kuhl, N.; Hopkinson, M. N.; Wencel-Delord, J.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 10236. c) Wedi, P.; van Gemmeren, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 13016.

⁶¹ a) You, S. L.; Xia, J. B. *Top. Curr. Chem.* **2010**, 292, 165. b)

⁶² Felpin, F. X.; Sengupta, S. *Chem. Soc. Rev.* **2019**, 48, 1150.

⁶³ Garcia-Lopez, J. A.; Greaney, Michael. F. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, 45, 6766.

⁶⁴ a) Chopade, P.R.; Louie, J. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 2307. b) Shibata, Y.; Tanaka, K. *Synthesis*, **2012**, 44, 323. c) Amatore, M.; Aubert, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 265.

⁶⁵ Dyan, O. T.; Borodkin, G. I.; Zaikin, P. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 7271.

Il est à noter que les cycles aromatiques peuvent également être biosynthétisés à partir de poly- β -cétothiolester, eux-mêmes issues d'acétyl-CoA, grâce à la voie des polycétides qui permet la préparation de dérivés phénoliques, ou bien à partir d'acide shikimique grâce à la voie "shikimate" qui dirige la biosynthèse des acides aminés aromatiques et de leurs dérivés.

Trois de ces domaines vont particulièrement nous intéresser : la construction de cycles par Diels-Alder, les couplages croisés classiques, et l'arylation directe par C–H activation.

2. Le coumalate en cycloaddition

Le coumalate de méthyle, ou le motif 2-pyrone en général, est un très bon substrat pour les réactions de cycloaddition.⁶⁶

Historiquement, la première réaction de cycloaddition [4+2] impliquant le coumalate de méthyle fut décrite par Otto Diels et Kurt Alder en 1931, qui l'engagèrent avec de l'anhydride maléique à reflux dans le toluène pour donner l'adduit correspondant (**Schéma 13**).⁶⁷

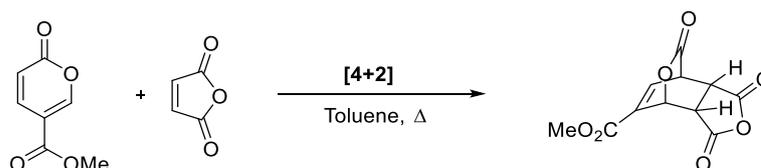


Schéma 13 : Première cycloaddition [4+2] impliquant le coumalate de méthyle

Dès lors, c'est ce type de réactivité qui sera le plus étudié pour ce composé présentant un diène appauvri : on le retrouvera le plus souvent engagé dans des réactions de Diels-Alder (DA), à demande normale ou à demande électronique inverse (IEDDA), qui peuvent être suivies d'une extrusion de CO₂ et d'une déshydrogénation de manière à aboutir simplement à divers cycles aromatiques d'origine biosourcée (**Schéma 14**).

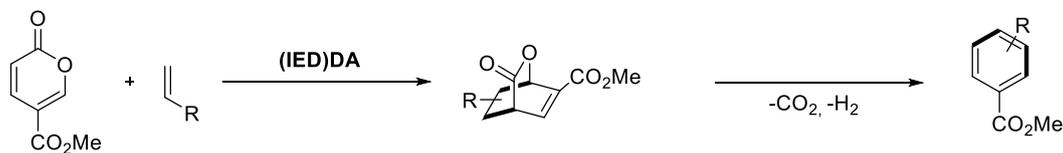


Schéma 14 : Réactivités principalement étudiées du coumalate de méthyle en cycloaddition

⁶⁶ Cai, Q. *Chin. J. Chem.* **2019**, 37, 946.

⁶⁷ Diels, O.; Alder, K., *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1931**, 490, 257.

Ainsi, son utilisation en réaction avec tout un éventail d'alcènes aux réactivités diverses fit l'objet d'études au sein de l'équipe de Kraus (**Schéma 15**).

Face à des alcènes non-activés,⁶⁸ le coumalate de méthyle donne exclusivement des adduits *para*-substitués dans le mésitylène à 200 °C, après oxydation *in situ* au palladium sur charbon. Plus tard, la régiosélectivité de la réaction étendue aux alcènes pauvres en électrons, variant le plus souvent autour d'un ratio 3:1 en faveur des substituants positionnés en *para*-,⁶⁹ fut étudiée de manière expérimentale et théorique de manière à optimiser l'obtention préférentielle de dérivés de téréphtalate ou d'isophtalate en fonction du substrat. Les résultats obtenus suggèrent une influence majoritaire des facteurs électroniques sur la régiosélectivité, par rapport au facteurs stériques.

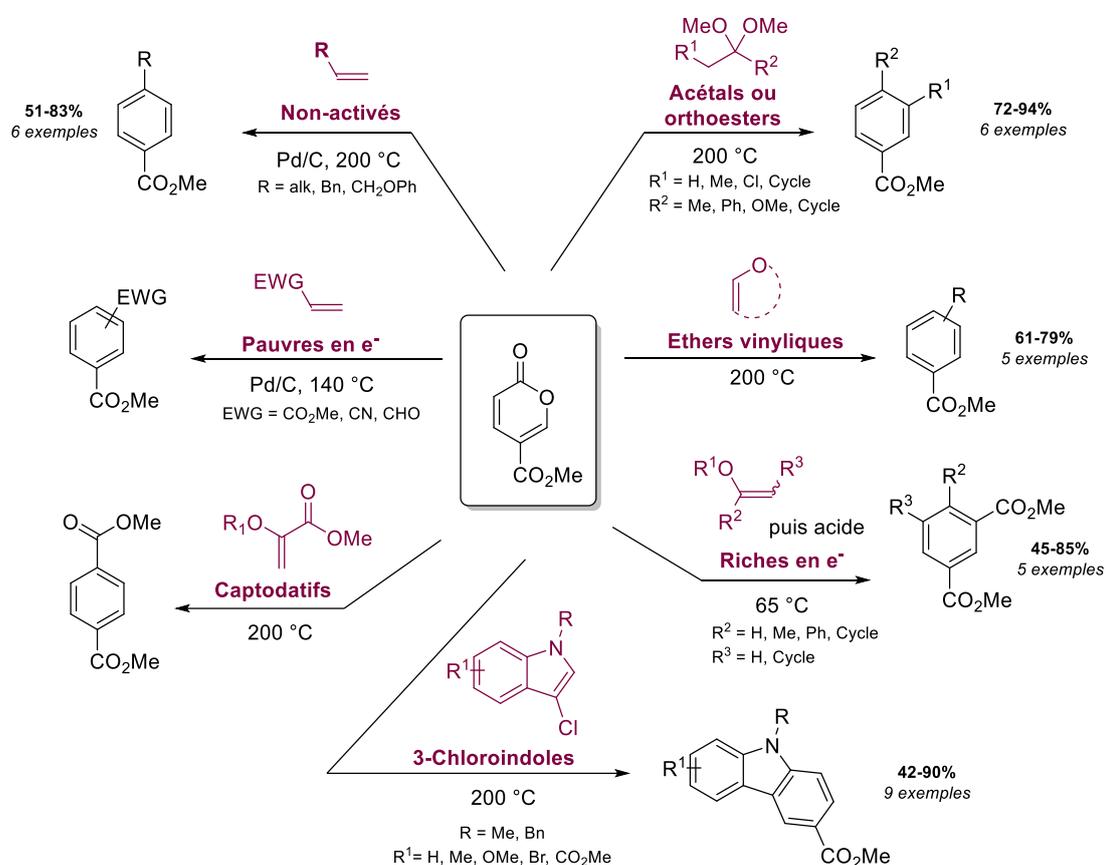


Schéma 15 : Réactivité du coumalate de méthyle avec des alcènes (ou précurseurs d'alcènes)

Kraus étudia également l'utilisation d'alcènes (ou de précurseurs d'alcènes) riches en électrons tels que des acétals, des orthoesters, des éthers vinyliques,⁷⁰ ou bien des éthers

⁶⁸ Kraus, G. A.; Riley, S.; Cordes, T. *Green Chem.* **2011**, *13*, 2734.

⁶⁹ Kraus, G. A.; Pollock III, G. R.; Beck, C. L.; Palmer, K.; Winter, A. H. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 12721.

⁷⁰ Lee, J. J.; Kraus, G. A. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 2366.

d'énol,⁷¹ pour la préparation de dérivés de benzoate ou d'isophtalate, sans avoir besoin d'utiliser de palladium pour réaromatiser et de manière régiosélective. La plupart de ces réactions, réalisées dans le toluène, nécessitent toujours le recours à une très haute température de 200 °C et un temps de réaction de 16 h. Seule la réaction avec les éthers d'énol permet de réduire la température de réaction à 65-75 °C.

L'obtention sélective de diméthyle téréphthalate nécessite, elle, la réaction du coumalate de méthyle avec des oléfines captodatives.⁷² Cette réaction se propose en tant qu'alternative à la synthèse usuelle de ce composé qui se fait dans des conditions dures par oxydation du *p*-xylène. Ici, le produit désiré est obtenu par chauffage à 200 °C sans solvant. Enfin, le recours aux 3-chloroindoles a permis l'obtention de divers carbazoles.⁷³

Ces deux dernières années, les chercheurs se sont particulièrement intéressés à l'utilisation d'alcènes originaux. C'est le cas des travaux de Wang, pour qui l'utilisation de boronates MIDA abouti à l'obtention de boronates d'aryle.⁷⁴ Les travaux de Kraus montrent que l'on peut également préparer des dérivés d'isophtalate en utilisant des énamines,⁷⁵ et enfin de ceux de Kirschning proposent la préparation de dérivés de chromanes à partir de dihydropyrane (Schéma 16).⁷⁶

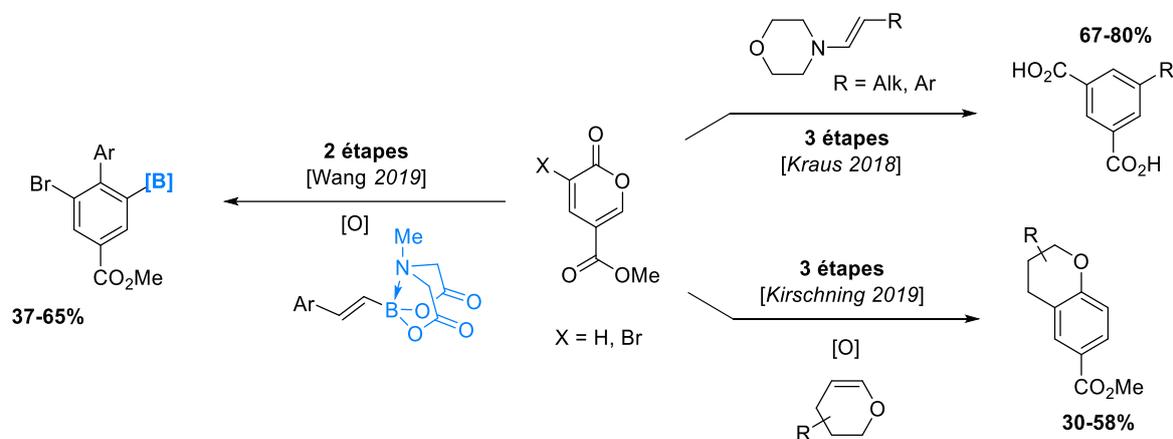


Schéma 16 : IEDDA suivie d'une perte de CO_2 à partir d'alcènes originaux

⁷¹ Kraus, G. A.; Wang, S. *RSC Adv.* **2017**, *7*, 56760.

⁷² Lee, J. J.; Kraus, G. A. *Green Chem.* **2014**, *16*, 2111.

⁷³ Guney, Tezcan; Lee, Jennifer J.; Kraus, George A. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1124.

⁷⁴ Lv, W.-X.; Li, Z.; Lin, E.; Li, J.-L.; Tan, D.-H.; Cai, Y.-H.; Li, Q.; Wang, H. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 4058.

⁷⁵ Yu, H.; Kraus, G. A. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 4008.

⁷⁶ Geist, E.; Berneaud-Koetz, H.; Baikstis, T.; Draeger, G.; Kirschning, A. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 8930.

Les alcynes constituent également un diénophile utilisable en cycloaddition avec le coumalate de méthyle et offrent l'avantage de ne pas avoir besoin d'un quelconque oxydant pour réaromatiser le produit final.

Ainsi, l'utilisation de cyclohexyne pour la synthèse de tétrahydronaphtalènes,⁷⁷ de benzyne pour la préparation de naphthalènes précurseurs de binaphtyles,⁷⁸ et d'alcynes vrais ou disubstitués ont été décrites (Schéma 17).⁷⁹ Si la réaction avec les alcynes cycliques se déroule à des températures allant de 85 à 100 °C (conditions de génération du cyclohexyne ou du benzyne), l'utilisation d'alcynes linéaires est décrite par chauffage micro-onde et nécessite une température plus haute, allant de 140 à 170 °C en fonction du diénophile utilisé.

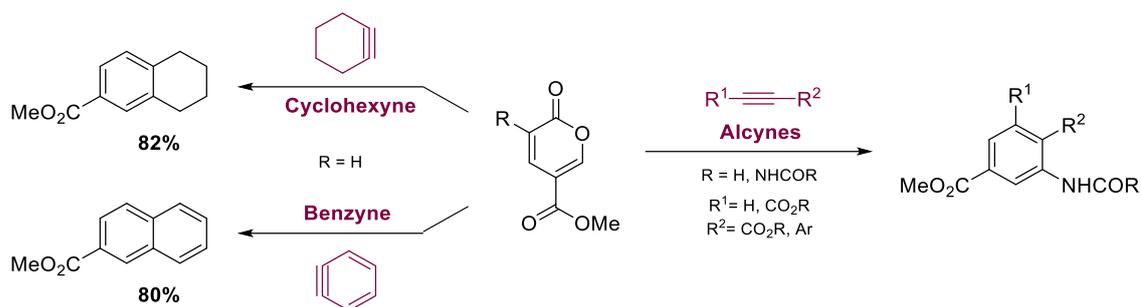


Schéma 17 : DA/rétro-DA entre le coumalate et des alcynes

Par réaction avec des alcynes adéquats, il est même possible d'utiliser le coumalate de méthyle lui-même en tant que précurseur de benzyne (Schéma 18).^{80,81,82}

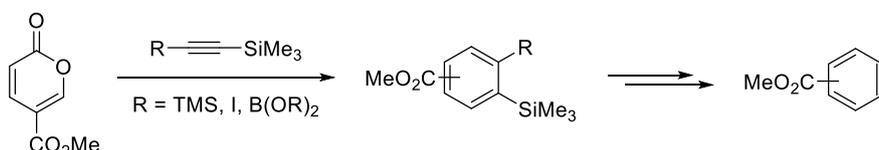


Schéma 18 : Synthèse de benzynes à partir de coumalate de méthyle

Enfin, d'autres types de cycloaddition peuvent également être envisagés. Ainsi, le coumalate de méthyle a récemment été engagé dans des réactions tandem de cycloaddition [3+2] / transposition de Cope avec des carbonates allyliques pour la synthèse de bicyclo[5.2.2]tétrahydrooxonines,⁸³ des cycloadditions [10+4] organocatalysées par des dérivés

⁷⁷ Atanes, N.; Escudero, S.; Perez, D.; Guitian, E.; Castedo, L. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3039.

⁷⁸ Escudero, S.; Perez, D.; Guitian, E.; Castedo, L. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5375.

⁷⁹ Kranjc, K.; Kocevar, M. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2006**, 71, 667.

⁸⁰ Kitamura, T.; Wasai, K.; Todaka, M.; Fujiwara, Y. *Synlett* **1999**, 731.

⁸¹ Crossley, J. A.; Kirkham, J. D.; Browne, D. L.; Harrity, J. P. A. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 6608.

⁸² Kirkham, J. D.; Delaney, P. M.; Ellames, G. J.; Row, E. C.; Harrity, J. P. A. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 5154.

⁸³ Gao, X.; Xia, M.; Yuan, C.; Zhou, L.; Sun, W.; Li, C.; Wu, B.; Zhu, D.; Zhang, C.; Zheng, B.; Wang, D.; Guo, H. *ACS Catal.* **2019**, 9, 1645.

de pyrrolidine pour la préparation de benzo[a]azulenes,⁸⁴ en réaction avec un amino-triméthylèneméthane par une cycloaddition [3+2],⁸⁵ ou encore dans une photocycloaddition intramoléculaire [2+2] en flux continu (Schéma 19).⁸⁶

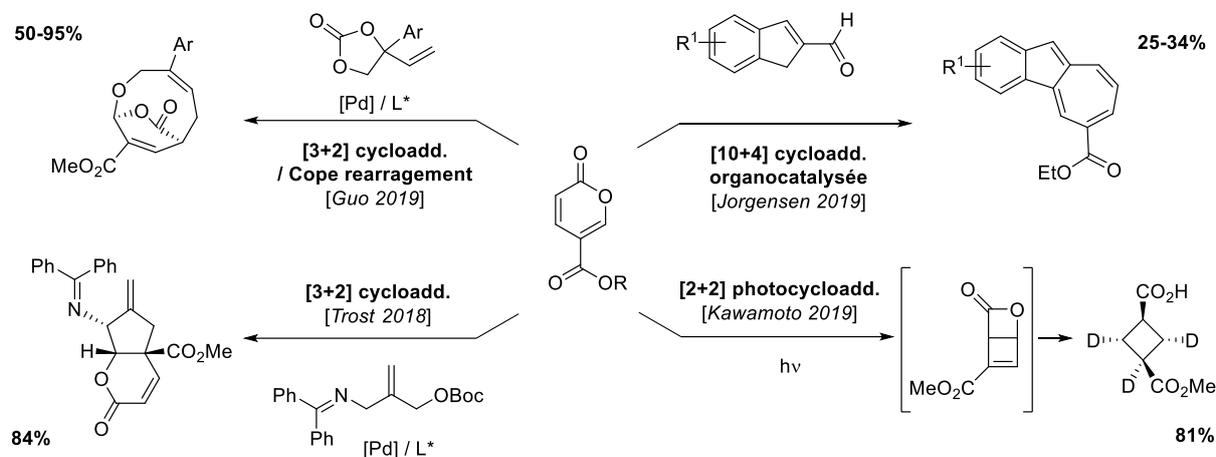


Schéma 19 :Autre types de cycloadditions décrites récemment

3. Coumalate vers *ortho*-terphényle

L'obtention du motif *ortho*-terphényle (OTP) à partir du coumalate de méthyle a déjà fait l'objet d'études par le passé.

Welton, dans ses travaux de 1989,⁸⁷ décrit l'obtention d'un tel motif par réaction avec des diarylacétylènes symétriques, dans le toluène, à très haute température et à pression superatmosphérique (Schéma 20).

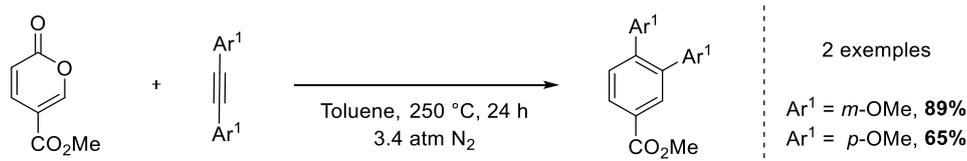


Schéma 20 : Synthèse d'OTP à partir de diarylacétylènes

Quelques années plus tard, Matsui proposa d'autres conditions : par réaction de Diels-Alder avec le stilbène, dans le dodécane à 210 °C, il obtient l'OTP correspondant par oxydation *in-situ* au palladium sur charbon (Schéma 21).⁸⁸

⁸⁴ Giardinetti, M.; Jessen, N.I.; Christensen, M.L.; Jorgensen, K. A. *Chem. Comm.* **2019**, 55, 202.

⁸⁵ Trost, B. M.; Wang, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 11025.

⁸⁶ Yamashita, T.; N., H.; Kawamoto, T. *Tetrahedron* **2019**, 75, 617.

⁸⁷ Tilley, J. W.; Clader, J. W.; Zawoiski, S.; Wirkus, M.; LeMathieu, R. A.; O'Donnell, M.; Crowley, H.; Welton, A. F. *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 1814.

⁸⁸ Matsushita, Y.-I.; Sakamoto, K.; Murakami, T.; Matsui, T. *Synth. Commun.* **1994**, 24, 3307.

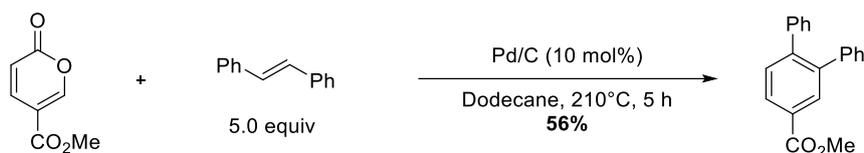


Schéma 21 : Synthèse d'OTP à partir de stilbène

Delaney quant à lui, décrit l'obtention de ce motif en 2 étapes.⁸⁹ La première consiste à introduire à la fois un aryle et un groupe ultérieurement fonctionnalisable, ici un –Bpin, par réaction de Diels-Alder dans le mesitylène à 170 °C. Il obtient majoritairement l'adduit plaçant l'aryle en *para* du groupe –CO₂Me avec une régiosélectivité de 14:1. Il peut ensuite aryle la position borée par couplage de Suzuki (Schéma 22).

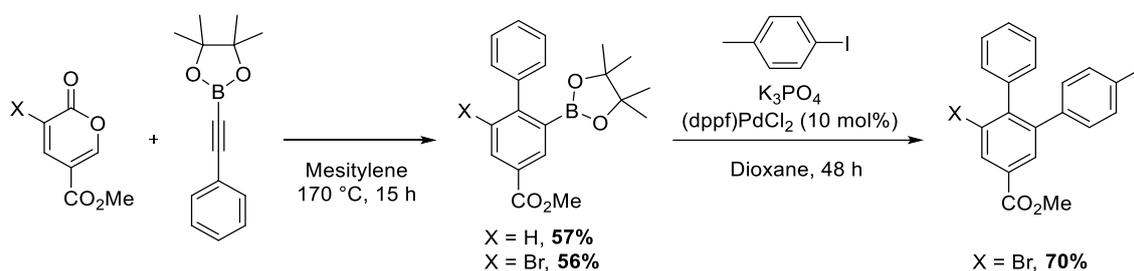


Schéma 22 : Synthèse d'OTP en 2 étapes à partir d'un alcyne fonctionnalisé

Dans une seconde publication, il optimise cette première étape : la réaction peut se faire sans solvant pour donner un rendement similaire (170 °C, 15 h, 57%) ou dans l'*o*-dichlorobenzène avec une amélioration de ce dernier (180 °C, 18 h, 75%).⁹⁰

Le même principe est utilisé par Wang. Partant du 3-bromocoumalate de méthyle et par réaction avec des boronates vinyliques il obtient, après oxydation au DDQ, 7 exemples d'aryles fonctionnalisables par couplage de Suzuki. Une tentative de couplage avec de l'iodobenzène lui fournit l'OTP correspondant avec un rendement global de 21% (Schéma 23).⁷⁴

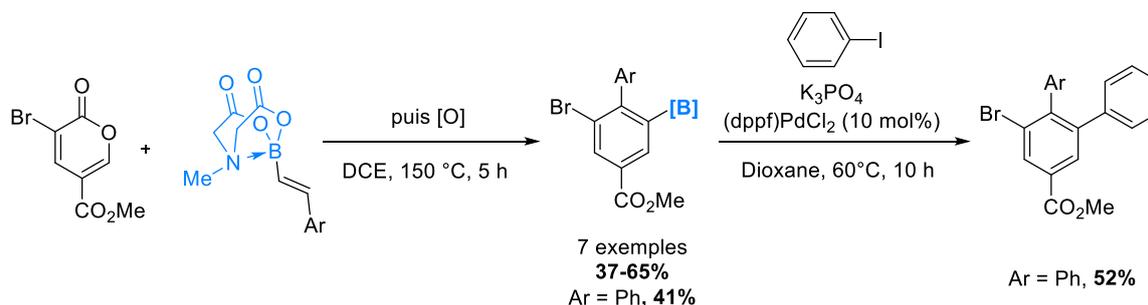


Schéma 23 : Autre synthèse d'OTP en 2 étapes à partir d'un alcène fonctionnalisé

⁸⁹ Delaney, P. M.; Moore, J. E.; Harrity, J. P. A. *Chem. Commun.* **2006**, 3323.

⁹⁰ Delaney, P. M.; Browne, D. L.; Adams, H.; Plant, A.; Harrity, J. P. A. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 866.

Pour résumer, la synthèse du motif OTP à partir du coumalate de méthyle a été décrite selon deux méthodologies différentes (**Schéma 24**).

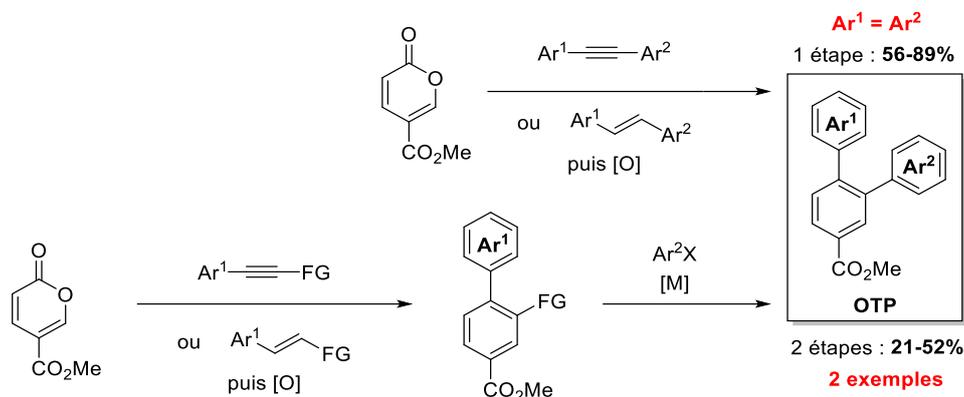


Schéma 24 : Deux méthodologies pour la synthèse du motif OTP à partir du coumalate de méthyle

La première, en une seule étape, consiste à faire réagir ce dernier avec un diarylacétylène symétrique ou un alcène disubstitué symétrique, suivi par une oxydation de l'intermédiaire obtenu. Cette méthode, ayant l'avantage d'être directe et de fournir le produit désiré avec un bon rendement, a cependant une limitation majeure : les aryles introduits sont identiques. En effet, l'utilisation de diénophiles dissymétriques apporterait sans aucun doute des problèmes de régiosélectivité. De ce fait, sans contrôle de cette dernière, la diversité structurale atteignable par cette méthode est limitée.

La seconde voie donne, elle, davantage de contrôle sur le choix des aryles introduits et ne pose pas ce même problème de régiosélectivité puisque les groupes sont introduits de manière successive. Cependant, l'obtention des OTPs par cette méthodologie est en réalité très peu explorée : seuls 2 OTPs en sont issus.

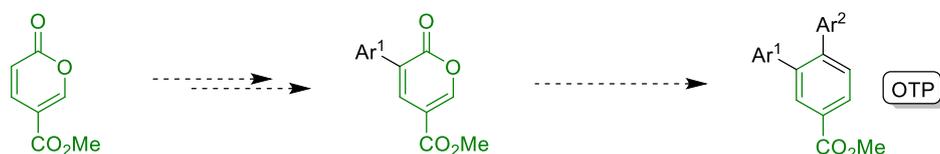


Schéma 25 : Objectif

Pour notre part, dans le but de préparer de nouveaux OTPs, c'est cette seconde méthodologie en deux temps nous a inspirés (**Schéma 25**). Une première fonctionnalisation du coumalate de méthyle a été envisagée afin d'y introduire un premier aryle, puis, utilisé en tant que diène dans une réaction de Diels-Alder, un second aryle pourra être introduit à cet

intermédiaire, pour obtenir ainsi des OTP diversement substitués et permettre une diversité structurale élargie.

2. Arylation du coumalate

La première modification envisagée sur le coumalate de méthyle a été une arylation métallocatalysée (**Schéma 26**).

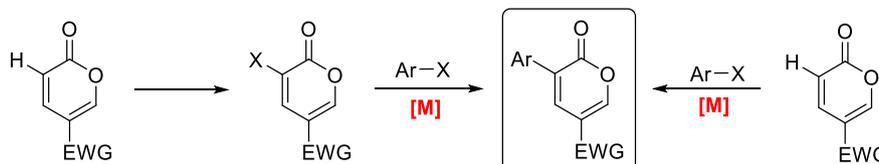


Schéma 26 : Arylations métallocatalysées du coumalate de méthyle

Cette transformation a été tout d'abord envisagée en 2 étapes. En effet, les couplages croisés les plus courants permettant l'introduction d'un groupe aryle utilisent généralement un substrat halogéné. D'un côté, ce dernier jouant le rôle d'électrophile, il porte la liaison C–X au moment du couplage, tandis que de l'autre, un aryle est introduit par l'intermédiaire d'un organométallique nucléophile.

Dans un second temps, de manière à être plus économe en atomes, l'arylation directe par C–H activation du même motif a été envisagée. De cette manière, la pré-fonctionnalisation du substrat ne serait plus nécessaire.

1. Halogénéation : bromation en position α

Afin de pouvoir réaliser les couplages ciblés, la première étape de ce projet est l'halogénéation du coumalate de méthyle. Nous avons donc tout d'abord eu recours au tribromure de pyridinium dans l'acide acétique à reflux (**Schéma 27**).⁹¹ La méthode a l'avantage de ne requérir aucune purification particulière, le produit étant obtenu pur après simple filtration et lavage à l'eau, néanmoins le rendement de 36% est assez faible.

⁹¹ Ashworth, I. W.; Bowden, M. C.; Dembofsky, B.; Levin, D.; Moss, W.; Robinson, E.; Szczur, N.; Virica, J. *Org. Proc. Res. Dev.* **2003**, 7, 74.

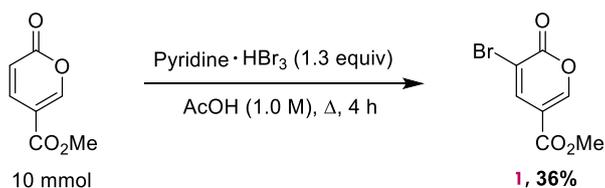
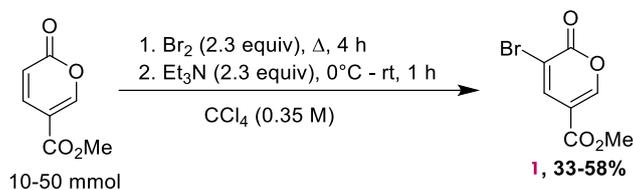


Schéma 27 : Bromation du coumalate de méthyle au pyridinium tribromide

Une seconde méthode consiste à installer l'atome de brome en utilisant du dibrome, dans le CCl_4 à reflux (Schéma 28).⁹² Le 3-bromocoumalate est ainsi obtenu une première fois avec un rendement légèrement supérieur de 43% après recristallisation pour se débarrasser de la majeure partie de substrat restant, puis purification sur gel de silice.

Schéma 28 : Bromation du coumalate de méthyle au Br_2

Le rendement moyen est dû à une conversion qui n'est que partielle du coumalate de méthyle, une partie de ce dernier étant encore intact à la fin de la réaction. Un temps de réaction plus long (20 h) ou un ajout de Br_2 (2.3 équivalents supplémentaires après 20 h de reflux) n'ont pas eu d'influence sur le taux de conversion du substrat,⁹³ et donc sur le rendement de la réaction (43%). Cependant, après modification du couple de solvant utilisé pour effectuer la purification sur gel de silice et abandon de la recristallisation, un rendement de 58% a pu être atteint sur une échelle de 50 mmol.

2. Arylation métallocatalysée du 3-bromocoumalate

Au laboratoire, trois méthodes sont connues et maîtrisées pour aryle des dérivés halogénés :

- le **couplage au Ni** par voie **électrochimique**.⁹⁴
- la préparation de **triarylbismuths** et leur utilisation en couplages palladocatalysés.⁹⁵

⁹² Nascimento de Oliveira, M.; Fournier, J.; Arseniyadis, S.; Cossy J. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 14.

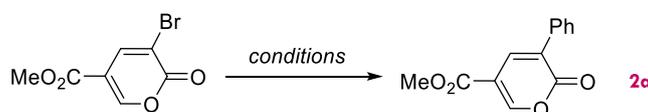
⁹³ Conversion évaluée grâce au ratio SM / Produit déterminé par analyse GC.

⁹⁴ a) Chaussard, J.; Folest, J.C.; Nédélec, J.-Y.; Perichon, J.; Sibille, S.; Troupel, M. *Synthesis* **1990**, 369. b) Durandetti, M.; Périchon, J.; Nédélec, J.Y. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7914. c) Condon, S.; Dupré, D.; Falgayrac, G.; Nédélec, J.Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 105.

⁹⁵ Cassirame, B.; Condon, S.; Pichon, C. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2016**, *425*, 94.

- la préparation d'**organozinciques** et leur utilisation dans des réactions de Negishi.

Par conséquent, ce sont ces 3 méthodes qui ont été considérées en premier lieu (**Tableau 2**).



Entrée	Réactif	Conditions	Rdt
1	PhBr (1.0 equiv)	NiBr₂.bpy (5 mol%), e ⁻ , barreau d'aluminium ou de zinc, NBu ₄ Br, DMF, rt	0%
2	Ph ₃ Bi (0.33 equiv)	PEPPSI IPr (5 mol%), PPh ₃ (10 mol%), CsF (3.0 equiv) DMF, 90 °C, 14 h	0%
3	PhZnBr (1.0 equiv)	PdCl₂(PPh₃)₂ (0.5 mol%), DMF/ACN, 50 °C, 4 h	53%

Tableau 2 : Essais préliminaires d'arylation du 3-bromocoumalate

L'essai d'arylation par voie électrochimique ayant été infructueux nous avons décidé de ne pas approfondir les recherches par cette méthode, au vu notamment de l'échelle requise pour la mise œuvre de ce type de réactions.

Bien que l'arylation via le triphénylbismuth n'eut pas l'air beaucoup plus prometteuse, quelques essais supplémentaires ont tout de même été mis en œuvre afin d'essayer d'outrepasser cette absence de réactivité ; enfin, l'utilisation d'un organozincique nous a permis d'isoler le produit désiré, et a donc fait l'objet d'une étude plus complète.

a. **Couplage engageant des triarylbismuths**

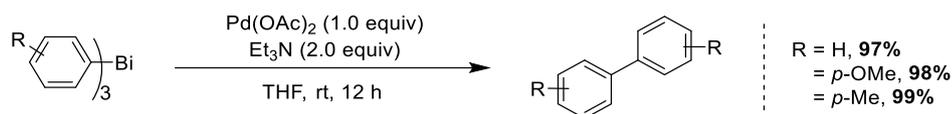
L'utilisation d'organobismuth dans des réactions palladocatalysées fut introduite par les travaux d'Asano en 1973 et ceux de Kawamura en 1977. Alors qu'il voulait aryle du styrène en utilisant du Ph₃Bi, Asano observa majoritairement le dimère Ph–Ph à la fin de sa réaction.⁹⁶ Kawamura fit la même observation en travaillant sur du 1-octène et de l'acrylate d'éthyle, et attribua cette réactivité à la formation rapide d'une espèce phénylpalladée à partir de Ph₃Bi.⁹⁷

Suite à ces travaux, Barton explora cette réaction d'homocouplage palladocatalysée avec des arylobismuthines trivalentes (ou pentavalentes) pour obtenir les biaryles correspondant avec de très bons rendements (**Schéma 29**).⁹⁸

⁹⁶ Asano, R.; Moritani, I.; Fujiwara, Y.; Teranishi, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, *46*, 2910.

⁹⁷ Kawamura, T.; Kikukawa, K.; Tagaki, M.; Matsuda, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1977**, *50*, 2021.

⁹⁸ Barton, D. H. R.; Ozbalik, N.; Ramesh, M.; *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5661.

Schéma 29 : Synthèse de biaryles à partir d'Ar₃Bi par Barton

La possibilité d'effectuer un hétérocouplage palladocatalysé à partir d'organobismuths fut découverte par Rao en 1999, qui fit réagir du *dialkoxyypyridyl phenylbismuth* avec divers triflates d'aryles (Schéma 30).⁹⁹

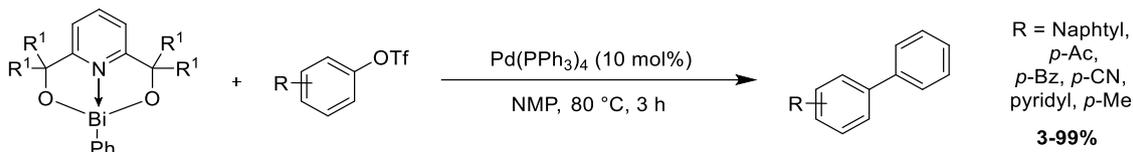


Schéma 30 : Hétérocouplage palladocatalysé d'organobismuths et d'aryles triflates

En 2001, cette méthodologie est étendue aux triarylbismuthines avec des iodures et bromures d'aryle grâce à l'ajout d'une base tel que le K₂CO₃ ou le CsF.¹⁰⁰

Depuis, l'utilisation de triarylbismuths en C-arylation a été étendue à une multitude de substrats tel que des furanes, des thiophènes, des chromanes, des hétérocycles azotés, etc. (Schéma 31).¹⁰¹

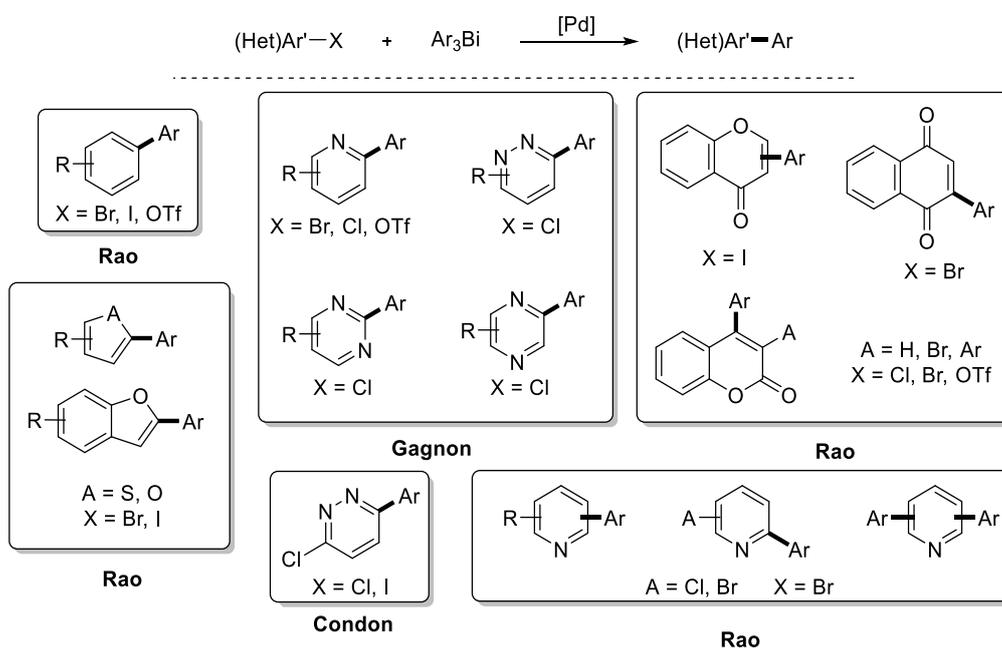


Schéma 31 : Substrats utilisables pour une arylation à partir d'organobismuths

⁹⁹ Rao, M. L. N.; Shimada, S.; Tanaka, M. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1271.

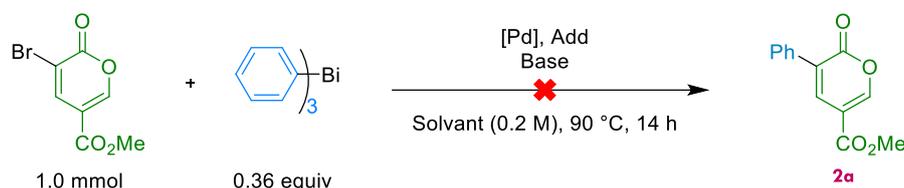
¹⁰⁰ Rao, M. L. N.; Yamazaki, O.; Shimada, S.; Tanaka, T.; Suzuki, Y.; Tanaka, M. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4103.

¹⁰¹ Gagnon, A.; Dansereau, J.; Le Roch, A. *Synthesis* **2017**, *49*, 1707.

De ce fait, l'une des premières voies que nous avons envisagé pour l'arylation du bromocoumalate de méthyle est l'utilisation de triarylbismuths. En effet, ces composés, dont la préparation et l'utilisation nous sont familières, ont l'avantage non-négligeable d'être des réactifs stables dans le temps et peu sensibles à l'humidité.

Nous disposons par ailleurs à ce jour d'une bibliothèque de 28 composés,¹⁰² permettant l'introduction d'aryles diversement substitués par des alkyles simples [Me, Et, *i*-Pr, *t*-Bu], des EDG [-OMe, -NMe₂], des EWG [-F, -CF₃, -CO₂Me, -CHO], des groupes insaturés [éthényle, éthyne], et des cycles [1,3-dioxolane, oxazolidine] ou encore d'un hétéroaryle, le 2-furane.

Afin d'aryler la position bromée du coumalate, nous avons donc utilisé des conditions classiques de couplages palladocatalysés impliquant des triphénylbismuths (**Tableau 3**).



Entrée	[Pd]	Add	Base	Solvant	Rdt
1	PdCl₂(PPh₃)₂ 9 mol %	-	NaHCO ₃ 1 equiv	DMA	NR SM deg.
2	PEPPSI IPr 5 mol %	PPh ₃ 10 mol %	CsF 3 equiv	DMF	NR SM deg.

NR = pas de réaction ; SM deg. = dégradation du substrat.

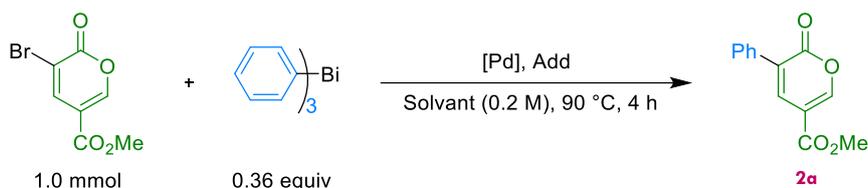
Tableau 3 : Essais de couplage avec des Ar₃Bi selon les conditions de Rao et de Cassirame

Ainsi, que ce soit dans les conditions de Rao (**entrée 1**),¹⁰³ ou celles du laboratoire (**entrée 2**), les deux tentatives furent infructueuses. Dans les deux cas, à l'issue de la réaction, seule la présence du dimère Ph-Ph a pu être détectée, le 3-bromocoumalate semblant, lui, s'être dégradé. Ces essais ayant été menés parallèlement aux premières tentatives de couplage par Negishi, ils ont été mis de côté pour privilégier la voie la plus prometteuse.

Cependant, *a posteriori*, à la vue des résultats obtenus à la fois lors de l'optimisation du couplage par Negishi ou des tentatives de C-H activation (*vide infra*), deux autres essais ont été mis en œuvre (**Tableau 4**). En effet, il a été montré au cours du projet d'arylation par C-H activation que le substrat avait tendance à se dégrader plus ou moins rapidement en présence d'une base à chaud.

¹⁰² Kutudila, P. (2017). *Structure et réactivité des triarylbismuths : Approche théorique et expérimentale* (Thèse de doctorat). Université Paris-Est, Marne-la-Vallée.

¹⁰³ Rao, M.L.N.; Kumar, A. *Tetrahedron*, **2015**, *71*, 5137.



Entrée	[Pd]	Add	Solvant	Rdt
1	Pd(OAc)₂ 5 mol %	PPh ₃ 20 mol %	DMF	41%
2	PEPPSI IPr 5 mol %	PPh ₃ 10 mol %	DMF	Traces

Tableau 4 : Essais de couplage avec des Ar₃Bi en l'absence de bases

A la différence des essais précédents, aucune base n'a été ajoutée au milieu réactionnel, et le temps a été diminué à 4 h (**entrée 1-2**). Les résultats sont intéressants : notamment, par catalyse au **Pd(OAc)₂**, il est possible d'isoler le produit désiré avec un rendement prometteur de 41%, accompagné néanmoins d'une grande proportion de dimère issus du triarylbismuth.

b. Couplages engageant des organozinciques

La préparation et l'utilisation d'organométalliques est un vaste domaine, dans lequel les organozinciques bénéficient d'une attention particulière, du fait de leur réactivité modérée et donc de leur grande compatibilité fonctionnelle.

Au sein du laboratoire, leur préparation a d'abord été mise au point par voie électrochimique. Ainsi, Périchon *et coll.* ont décrit en 1992 une méthode pour générer des organozinciques à partir de chlorures ou bromures d'aryle, catalysée par un complexe de Ni/bipyridine dans le DMF et grâce à une anode de zinc (**Schéma 32**).¹⁰⁴

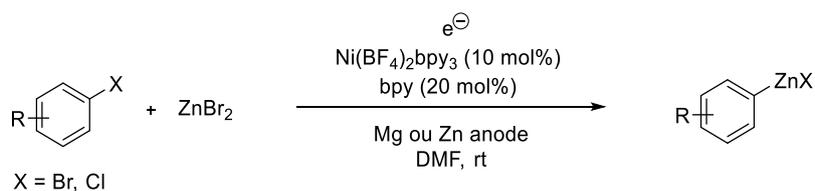


Schéma 32 : Synthèse électrochimique d'organozinciques par catalyse au nickel

Quelques années plus tard, la contribution du Dr. Gosmini permettra d'améliorer cette préparation sur trois aspects : le remplacement du nickel, considéré comme toxique et environnementalement problématique, par du cobalt ; une simplification du complexe utilisé, qui se prépare *in-situ* à partir de CoCl₂ et de pyridine ; ainsi qu'une extension de la compatibilité

¹⁰⁴ Sibille, S.; Ratovelomanana, V.; Périchon, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 283.

de formation du réactif dans une autre solvant que le DMF, à savoir l'acétonitrile (**Schéma 33**).¹⁰⁵

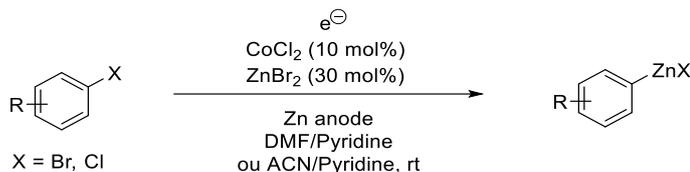


Schéma 33 : Synthèse électrochimique d'organozinciques par catalyse au cobalt

Enfin, les préparations par voie électrochimique nécessitant de travailler sur une échelle relativement large, une voie chimique fut développée 2003 (**Schéma 34**).¹⁰⁶ Ainsi, les électrons apportés jusqu'à maintenant par voie électrochimique ont pu être remplacés par l'apport d'un métal réducteur en quantités super-stœchiométriques.

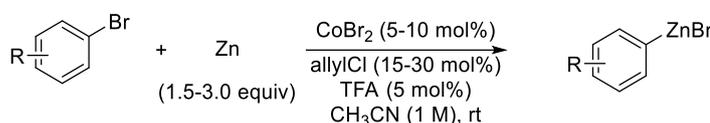


Schéma 34 : Synthèse d'organozinciques par catalyse au cobalt

Dans cette réaction, l'addition oxydante d'un Co(I) généré *in situ* par réduction d'un sel de Co(II) par la poussière de zinc activée, dans une liaison sp^2 C–X, conduit à la formation d'un intermédiaire Co(III) qui subit alors une réduction par Zn (**Schéma 35**). Après transmétallation avec ZnBr_2 , le réactif désiré est obtenu et le sel de Co(II) est régénéré.¹⁰⁷ Des études ultérieures ont permis d'affiner les conditions opératoires et de minimiser la quantité de sous-produits (réduction et dimère)¹⁰⁸.

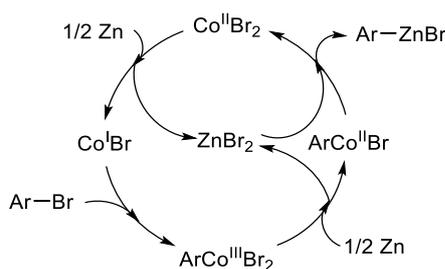


Schéma 35 : Cycle catalytique de la synthèse d'organozinciques par catalyse au cobalt

¹⁰⁵ Gosmini, C.; Rollin, Y.; Nédélec, J. Y.; Périchon, J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6024.

¹⁰⁶ Fillon, H.; Gosmini, C.; Périchon, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3867.

¹⁰⁷ Seka, S.; Buriez, O.; Périchon, J. *Chem. - Eur. J.* **2003**, *9*, 3597.

¹⁰⁸ Kazmierski, I.; Gosmini, C.; Paris, J.-M.; Périchon, J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6417.

Les organozinciques préparés selon ces méthodologies sont compatibles avec les conditions de couplage croisé développées par Negishi permettant l'obtention de biaryles non-symétriques.¹⁰⁹

Une fois le 3-bromocoumalate **1** préparé, c'est donc cette séquence de réactions que nous avons envisagées pour parvenir à la structure désirée : un 3-arylcoumalate tel que **2a**. Pour cela, le bromure de phénylzinc est tout d'abord préformé, dosé, puis engagé dans un couplage palladocatalysé avec le 3-bromocoumalate de méthyle (**Schéma 36**).

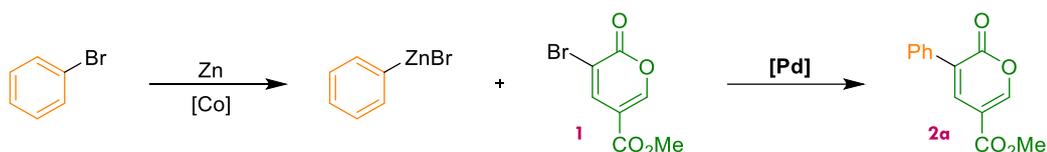


Schéma 36 : Seconde voie d'accès aux 3-arylcoumalates envisagée

Il est important de rappeler que le zincique est préparé par activation d'un Ar-Br sous catalyse au cobalt, dans l'acétonitrile (ACN), en présence d'un excès de poussière de Zn⁰ (3.0 equiv), en amont de la réaction de couplage (**Schéma 37**). Après activation, le milieu réactionnel est décanté, et le surnageant est prélevé pour être dosé, puis engagé dans le couplage de Negishi.

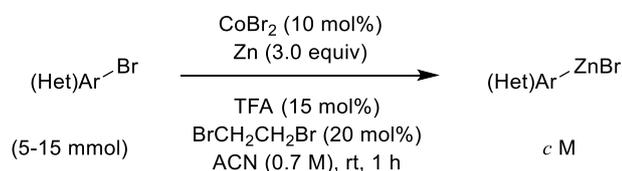
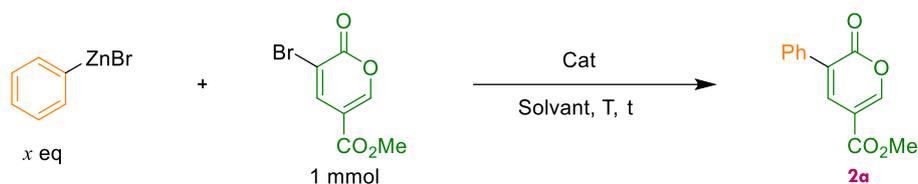


Schéma 37 : Conditions de préparation du zincique utilisées

Un premier essai dans les conditions classiques de couplage nous permet d'obtenir le produit désiré **2a** avec un rendement prometteur de 53% (**entrée 1**). À la suite de cet essai encourageant, divers paramètres et leur influence sur l'issue de la réaction ont été étudiés (**Tableau 5**).

Ainsi, après ce premier essai, nous avons tout d'abord vérifié qu'aucune réaction n'avait lieu en absence de palladium (**entrée 2**). C'est donc bien ce dernier qui catalyse la réaction et non les traces de sels de cobalt apportés par la solution de zincique.

¹⁰⁹ Negishi, E.; King, A. O.; Okukado, N. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1821.



Entrée	x (equiv)	Cat.	T (°C)	t (h)	Solvant	Rdt
1	1.0	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 0.5 mol %	50	4	ACN / DMF	53 %
2	1.0	-	50	4	ACN / DMF	NR
3	one-pot	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 0.5 mol %	rt	4	ACN / DMF	SM deg.
4	1.5	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 0.5 mol %	50	4	ACN / DMF	65%
5	1.5	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 0.5 mol %	50	14	ACN / DMF	32%
6	1.5	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 0.5 mol %	rt	4	ACN / DMF	74%
7	1.2	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 0.5 mol %	0	4	ACN / DMF	No t.c.
8	1.2	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 0.5 mol %	rt	4	ACN / DMF	70%
9	1.5	$\text{NiBr}_2(\text{PPh}_3)_2$ 0.5 mol %	rt	4	ACN / DMF	NR
10	1.2	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 0.5 mol %	rt	4	ACN / THF	84%
11	1.2	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 0.5 mol %	rt	4	ACN	91%

NR = no reaction pour pas de réaction ; SM deg. = dégradation du substrat ; No t.c. = no total conversion

Tableau 5 : Optimisation des conditions de couplage

La décantation, et le prélèvement du surnageant sont des étapes importantes pour l'issue de la réaction : en effet, lorsque le couplage est lancé directement dans le milieu réactionnel ayant servi à l'étape d'activation de l'Ar-Br en Ar-ZnBr, en présence de la poussière de Zn restante, seules la dégradation du substrat et la formation de dimère Ph-Ph ont pu être observées (**entrée 3**). En augmentant la quantité d'organozincique à 1.5 équivalents par rapport au 3-bromocoumalate, un rendement amélioré de 65% (**entrée 4**) est atteint. Un allongement du temps de réaction de 4 h à 14 h est lui cependant délétère, puisque le rendement chute cette fois-ci à 32% (**entrée 5**). Le produit ne serait donc pas stable dans les conditions de la réaction.

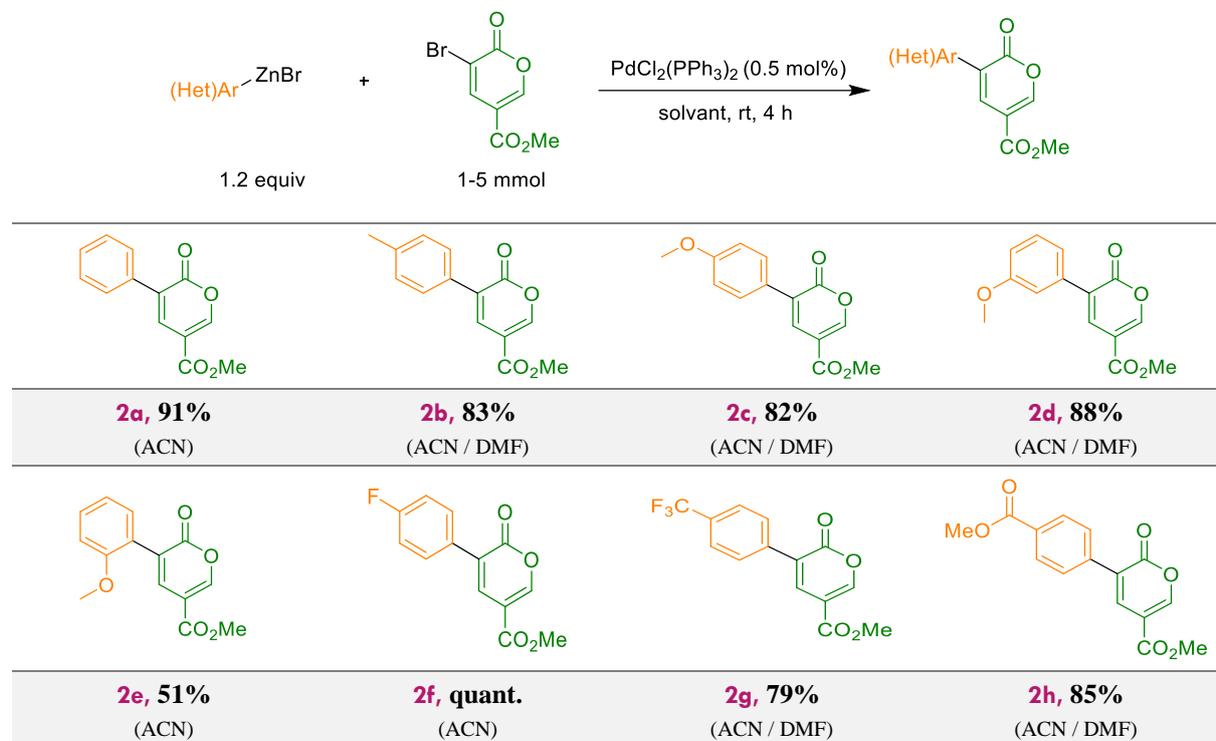
Pour tous ces essais, à l'exception de l'**entrée 2**, les deux seuls composés observables en GC sont le produit attendu et le dimère. Les rendements moyens ne sont donc pas seulement le résultat d'une conversion qui ne serait que partielle et d'un produit instable, le substrat semble lui aussi se dégrader en partie dans les conditions utilisées. Ainsi, le paramètre suivant étudié a été la température (**entrées 6-7**). A température ambiante, le produit est isolé avec un rendement

de 74%, et à 0 °C, la conversion n'est pas totale, puisque le substrat est cette fois-ci détectable en GC. A température ambiante, la quantité de zincique introduite peut même être diminuée à 1.2 équivalents et fournir tout de même le produit avec un rendement satisfaisant de 70% (**entrée 8**).

A ce stade, l'utilisation du catalyseur analogue à base de Ni a été testée, cependant cet essai s'est révélé infructueux puisque que seuls le dimère et du bromocoumalate ont été détectés (**entrée 9**).

Enfin, c'est l'influence du solvant qui a été évaluée (**entrées 10-11**). Jusqu'ici, du DMF en tant que co-solvant était ajouté au zincique introduit sous forme de solution dans l'ACN, ce dernier ayant été décrit comme ayant un impact bénéfique sur l'efficacité des couplages de Negishi.¹¹⁰ Pourtant ici, sa substitution par du THF a permis l'obtention d'un rendement de 84%, et, sans aucun co-solvant, le produit est isolé avec un excellent rendement de 91%.

A partir de ces conditions jugées optimales, la portée de la réaction a été évaluée (**Tableau 6**). Il convient de noter que certains résultats ont été obtenus avec l'utilisation de DMF en tant que co-solvant, son influence n'ayant été déterminée que tardivement dans l'étude méthodologique.



¹¹⁰ Kazmierski, I.; Gosmini, C.; Paris, J. M.; Périchon, J. *Synlett* **2006**, 881.

2i, 92% (ACN)	2j, 92% (ACN)	2k, 75% (ACN)	2l, 82%^a (ACN)
(a) : 2.0 équivalents de zincique ont été utilisés			

Tableau 6 : Scope de l'arylation du 3-bromocoumalate par couplage de Negishi

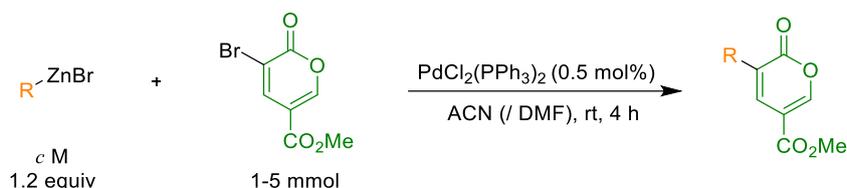
Les conditions optimisées ont pu être appliquées à un certain nombre d'organozinciques aryliques et hétéroaryliques diversement substitués, et les rendements obtenus sont très satisfaisants : ils sont tous supérieurs à 75%, à un exemple près.

L'introduction d'un EWG tels que $-F$ (**2f**, quant.), $-CF_3$ (**2g**, 79%) ou encore $-CO_2R$ (**2h** et **2g**, 85% et 92%) en position *para* est très bien tolérée, de même qu'en position *mé*ta comme illustré par l'exemple du dérivé acétylé **2j** (90%).

En ce qui concerne les EDG, de très bons résultats sont également obtenus : il a été possible d'introduire un $-Me$ (**2b**, 83%) ou un $-OMe$ (**2c**, 82%) en position *para*. Concernant le $-OMe$, un effet électronique modéré peut être observé puisque son introduction en position *mé*ta permet d'augmenter légèrement le rendement de la réaction (**2d**, 88%), tandis qu'un effet stérique apparaît lorsque le groupement est introduit en position *ortho*, puisque le rendement chute à 51% (**2e**).

Enfin, il est possible d'introduire un thiophène par sa position 2 (**2k**, 75%) ou sa position 3 (**2l**, 82%). Ce dernier a cependant nécessité le passage à 2.0 équivalents de zincique : en effet le couplage du 3-thienylzincique avec le 3-bromocoumalate n'était pas total dans les conditions optimisées (environ 60% de conversion d'après l'analyse par GC). De plus, le produit ayant le même R_f que le substrat, quel que soit le mélange d'éluant utilisé, il était très difficile d'isoler le produit par colonne tant que le substrat n'était pas consommé dans sa totalité.

Les limites de cette méthodologie sont surtout liées à celles de l'étape de métallation du dérivé halogéné (Tableau 7). En effet, l'activation de la 2-bromopyridine (entrée 1), ou du 2-bromoprop-1-ène (entrée 3) selon ces conditions n'a pas été possible.



Entree	R	C (m)	Rdt
1	2-pyridine	NR	-
2	2-pyridine	(0.8) ^a	NR
3	1-méthylvinyl-	NR	-
4	<i>p</i> -CN	0.31	Deg.

NR = no reaction pour pas de réaction ; Deg. = dégradation ; (a) = génération de l'organozincique effectuée en présence de Zn (3.0 equiv), ZnBr₂ (13 mol%), CoBr₂ (13 mol%), dppe (13 mol%), TFA (26 mol%), allyl chloride (40 mol%), ACN / Py (6:1, 0.7 M)

Tableau 7 : Essais non-concluants d'arylation du 3-bromocoumalate par Negishi

Une autre méthode d'activation spécifique à la génération de 2-pyridylzinciques a été mise en œuvre sans plus de succès (**entrée 2**).^{III} Le dosage colorimétrique habituel à l'iode n'ayant pas été fructueux, la concentration a été estimée à 0.8 M par analyse GC après quench à l'iode. Cependant, après avoir été engagé en réaction de couplage, aucune trace de produit n'a pu être détectée. L'utilisation d'un complexe de cobalt ligandé préformé nous aurait peut-être permis d'obtenir de meilleurs résultats. Enfin, de manière inattendue, le couplage du 4-bromobenzonitrile avec notre substrat n'a permis de détecter ni le produit désiré, ni le substrat, mais seulement du dimère (**entrée 4**).

3. Arylation directe du coumalate de méthyle par C–H activation

L'une des limites de ces premières voies étudiées est le recours à des substrats portant tous les deux un atome d'halogène, dont ni l'un, ni l'autre ne sera incorporé dans la molécule finale. Un moyen de limiter cette perte d'atome serait de fonctionnaliser directement une des liaisons C–H du coumalate.

^{III} Linke, S.; Manolikakès, S.M.; Auffrant, A.; Gosmini, C. *Synthesis*, **2018**, 50, 2595.

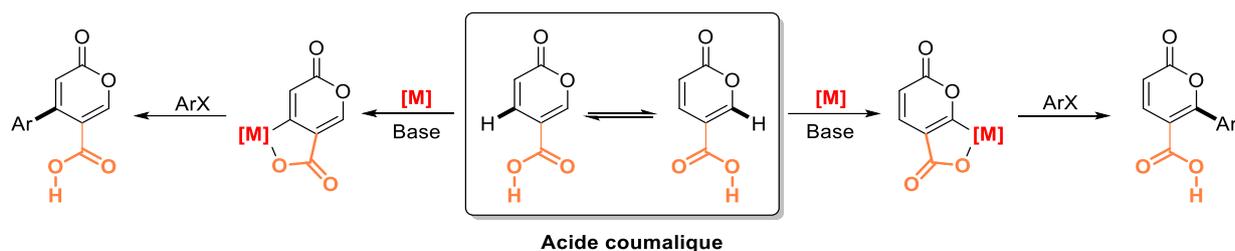


Schéma 38 : Utilisation de la fonction $-\text{CO}_2\text{H}$ de l'acide coumalique pour diriger une arylation

Pour cela, nous pourrions imaginer tirer profit de la fonction $-\text{CO}_2\text{H}$ native de l'acide coumalique et l'utiliser pour diriger une arylation, ce qui nous conduirait une fonctionnalisation en position 4 ou 6 en fonction de l'acidité relative des deux positions (Schéma 38).

Dans la littérature, il n'existe pas d'exemple de C–H fonctionnalisation du coumalate de méthyle ou de l'acide coumalique, catalysée par un métal de transition.

Le seul exemple traitant de son arylation directe fait intervenir une métallation par du Zn en position 6,¹¹² qui permet ensuite sa mise en réaction avec divers électrophiles : des iodures aromatiques par couplage de Negishi, des bromures allyliques après transmétallation grâce à $\text{CuCN}\cdot\text{LiCl}$, ou avec des chlorures d'acyles (Schéma 39).

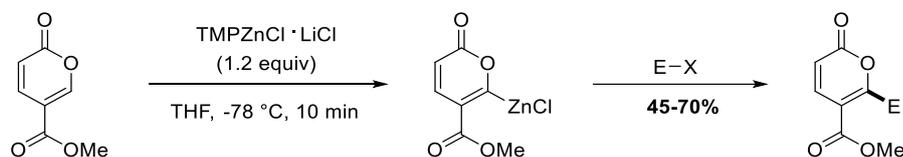


Schéma 39 : Zincation du coumalate de méthyle décrite par Knochel

Si l'on étend l'étude à l'ensemble des 2-pyrones, deux publications traitent de la fonctionnalisation par C–H activation de manière intermoléculaire (Schéma 40). En 1988, Moreno-Mañas met en œuvre une alkylation pallodocatalysée en position 3 d'une 2-pyrone fonctionnalisée en position 4 et 6, et ce avec des systèmes allyliques.¹¹³ Yousuf, sur le même motif, décrira une alcénylation toujours en position 3, avec des styrènes diversement substitués.¹¹⁴

¹¹² Ziegler, D. S.; Klier, L.; Mueller, N.; Karaghiosoff, K.; Knochel, P. *Synthesis*, **2018**, *50*, 4383.

¹¹³ Moreno-Mañas, M.; Prat, M.; Ribas, J.; Virgili, A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 581.

¹¹⁴ Lah, H. U.; Rasool, F.; Yousuf, S. K. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 78958.

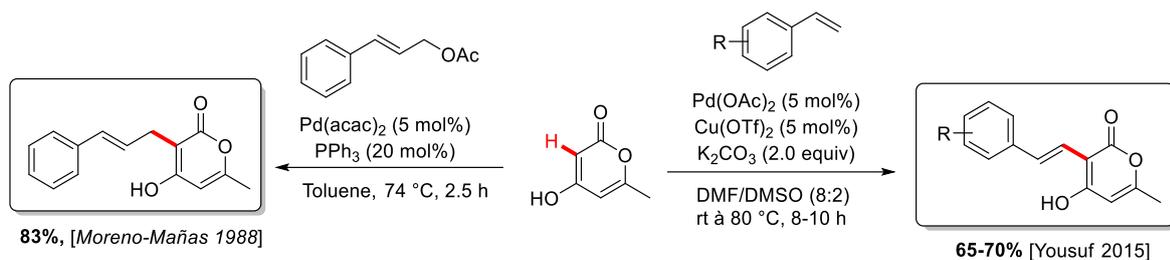


Schéma 40 : C–H fonctionnalisation intermoléculaire de 2-pyrones

Tous les autres exemples abordent l'arylation par C–H activation de 2-pyrones de manière intramoléculaire.

Ainsi, il est possible, sur une 2-pyrone fonctionnalisée en position 4 par un groupe –OAr de cycliser de manière à créer régiosélectivement une liaison entre l'Ar et la position 3 de la 2-pyrone, formant donc un nouveau cycle à 5 chaînons (Schéma 41). Fairlamb usa de cette stratégie pour joindre une liaisons C–H portée par la pyrone et une liaison C–X portée par l'aryle.¹¹⁵ McGlacken, lui, décrit l'inverse avec la liaison C–X portée par la pyrone,¹¹⁶ mais également une double C–H activation avec un substrat ne présentant aucune liaison C–X.¹¹⁷

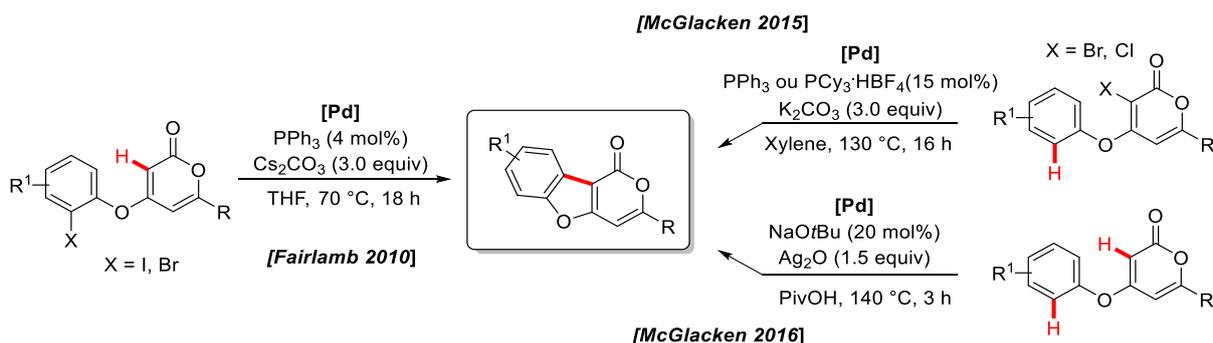


Schéma 41 : C–H fonctionnalisation intramoléculaire de 2-pyrones pour la formation de cycles à 5 chaînons

Si le groupe en position 4 est de type –OCH₂Ar, alors c'est un nouveau cycle à 6 chaînons qui est formé (Schéma 42).

¹¹⁵ Burns, M. J.; Thatcher, R. J.; Taylor, R. J. K.; Fairlamb, I. J. S. *Dalton Trans.* **2010**, 39, 10391.

¹¹⁶ Nolan, M. T.; Pardo, L. M.; Prendergast, A. M.; McGlacken, G. P. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 10904.

¹¹⁷ Mackey, K.; Pardo, L. M.; Prendergast, A. M.; Nolan, M.T.; Bateman, L. M.; McGlacken, G. P. *Org. Lett.* **2016**, 18, 2540.

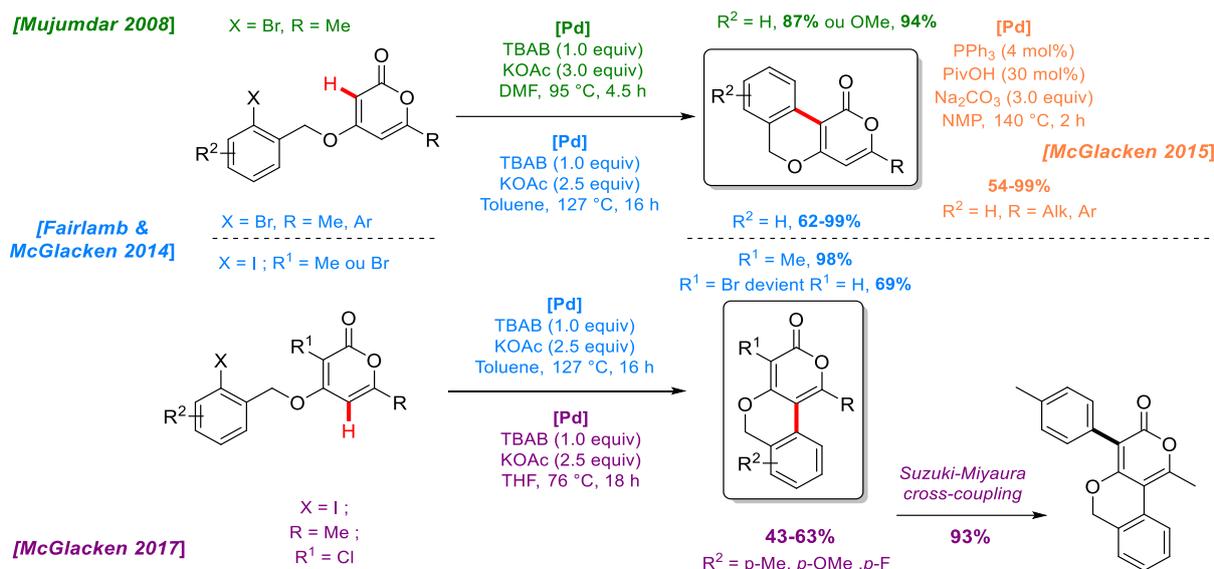


Schéma 42 : C–H fonctionnalisation intramoléculaire de 2-pyrones pour la formation de cycles à 6 chaînons

De la même manière que précédemment, la liaison peut se créer entre une liaison C–X portée par l'aryle et la liaison C–H en position 3 : cette méthodologie fut décrite tout d'abord par Mujumbar en 2008.¹¹⁸ Fairlamb et McGlacken apportèrent quelques modifications aux conditions et étendirent sa compatibilité à des motifs tels que la coumarine ou la quinolone.¹¹⁹ En 2015, McGlacken proposa de nouvelles conditions, avec l'hypothèse du passage à un mécanisme d'activation de type métallation-déprotonation concertées (**Schéma 43**) ; contrairement au mécanisme de type carbopalladation proposé jusqu'alors.¹²⁰

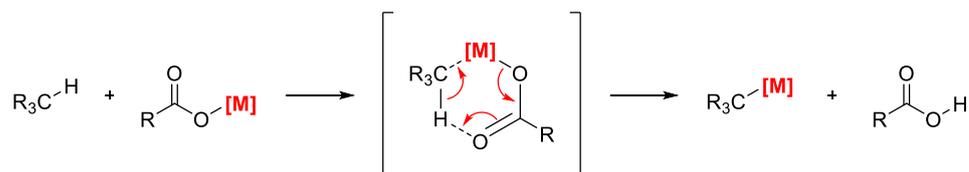


Schéma 43 : Mécanisme de métallation-déprotonation concertées (CMD)

Lorsqu'un substituant est présent en position 3, c'est alors la position 5 qui est activée : Fairlamb et McGlacken introduisent alors tout d'abord un –Me ou un –Br. Lors de l'utilisation d'un –Br, ils décrivent cependant une hydrodébromation simultanée. McGlacken introduira

¹¹⁸ Majumdar, K. C.; Debnath, P.; Taher, A.; Pal, A. K. *Can. J. Chem.* **2008**, *86*, 325.

¹¹⁹ Nolan, M. T.; W. Bray, J. T.; Eccles, K.; Cheung, M. S.; Lin, Z.; Lawrence, S. E.; Whitwood, A. C.; Fairlamb, I. J. S.; McGlacken, G. P. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 7120.

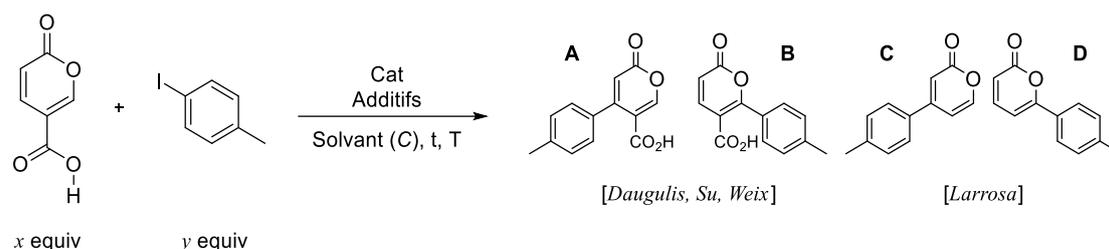
¹²⁰ Pardo, L. M.; Prendergast, A. M.; Nolan, M.T.; Muimhneacháin, E. Ó.; McGlacken, G. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 3540.

alors un –Cl qui lui permettra l'orientation voulu tout en restant intact à la fin de la réaction, ce qui permettra sa post-fonctionnalisation par un couplage croisé de Suzuki-Miyaura.¹²¹

Il convient de noter que tous ces exemples cités font intervenir des 2-pyrones fonctionnalisés en position 4 et 6, ce qui leur confèrent une certaine stabilité (*vide supra*), leur permettant de rester intactes face à des conditions de réaction parfois rudes (basiques, hautes températures, ...).

Pour débiter nos investigations, nous avons lancé quatre essais exploratoires, en utilisant des conditions tirées de la littérature sur la fonctionnalisation d'acides benzoïques par l'utilisation du groupe –CO₂H comme groupe directeur (**Tableau 8**).

Le but est d'activer les positions 4 ou 6 afin de les aryle, en se débarrassant du groupe –CO₂H comme le proposent les conditions de Larrosa,¹²² ou en le conservant comme le permettent les méthodes de Daugulis,¹²³ Su,¹²⁴ et Weix.¹²⁵



Entrée	x:y	Cat.	Additifs	Solvant (C M)	T° tps	Rdt / Obs.
1	1:3	PEPPSI IPr 5 mol%	Ag ₂ CO ₃ (0.5 equiv) K ₂ CO ₃ (0.5 equiv)	AcOH (0.5)	150 °C 17 h	SM deg.
2	1:3	Pd(OAc)₂ 5 mol%	Ag ₂ CO ₃ (0.5 equiv)	AcOH (2)	110 °C 16 h	SM deg.
3	1:2	Pd(OAc)₂ 8 mol%	NAc-L-Ile (8 mol%) Ag ₂ CO ₃ (0.5 equiv) Cs ₂ CO ₃ (0.5 equiv)	HFIP (0.2)	30 °C 40 h	NR
4	1:1.5	[Ru(<i>p</i>-cym)Cl₂]₂ 4 mol%	PCy ₃ (8 mol%) K ₂ CO ₃ (2 equiv)	DMA (0.2)	100 °C 40 h	SM deg.

SM = starting material ; deg. = dégradation ; NR = no reaction

Tableau 8 : Essais de C–H activation de l'acide coumalique

¹²¹ Prendergast, A. M.; Pardo, L. M.; Fairlamb, I. J. S.; McClacken, G. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 5119.

¹²² Luo, J.; Preciado, S.; Larrosa, I. *Chem. Comm.* **2015**, 51, 3127.

¹²³ Chiong, H. A.; Pham, Q.-N.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 9879.

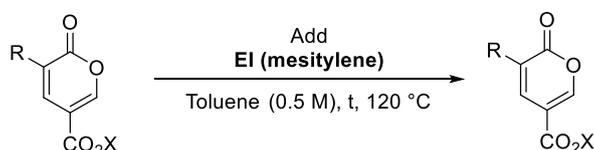
¹²⁴ Zhu, C.; Zhang, Y.; Kan, J.; Zhao, H.; Su, W. *Org. Lett.* **2015**, 17, 3418.

¹²⁵ Huang, L.; Weix, D. *J. Org. Lett.* **2016**, 18, 5432.

Dans chacun des cas, les conclusions sont déduites de l'analyse du brut réactionnel par RMN proton et carbone après traitement aqueux acide.

Les conditions de Larossa et celles de Weix appliquées à l'acide coumalique et au 4-iodotoluène n'ont pas permis l'obtention du produit désiré (**entrées 1 et 4**). A la fin des deux réactions, seul le dérivé iodé est visible en RMN, l'acide coumalique semblant lui s'être dégradé. Les conditions de Daugulis se révélèrent tout aussi infructueuses (**entrée 2**), puisque cette fois-ci, ce n'est pas seulement le produit mais également les substrats qui n'ont pu être détectés par RMN, s'étant vraisemblablement dégradés encore une fois. Enfin, l'application des conditions de Su à nos deux substrats n'eut aucun effet : le 4-iodotoluène et l'acide coumalique restèrent intact à la fin de la réaction, dans une proportion proche de celle dans laquelle ils avaient été introduits (**entrée 3**).

Ainsi, de ces essais ressort une observation majeure : l'acide coumalique semble clairement ne pas supporter de conditions trop dures. Notamment, il semble se dégrader en milieu basique à chaud. De ces résultats, et de ceux obtenus dans les projets d'arylation via l'utilisation de zinciques ou de triarylbismuths, on peut supposer que le coumalate de méthyle est lui également tout aussi fragile face à de telles conditions. Pour le vérifier, les essais suivants sont mis en œuvre (**Tableau 9**).



Entrée	R	X	Add.	Temps	Rdt / Obs
1	H	Me	-	3 h	Intact
2	H	Me	K ₂ CO ₃ (2 equiv)	3 h	50% de dégradation ^(a)
3	H	Me	<i>t</i> -BuOK (2 equiv)	3 h	100% de dégradation ^(a)
4	H	H	<i>t</i> -BuOK (2 equiv)	1 h	-
5	Ph	Me	K ₂ CO ₃ (2 equiv)	3 h	35% dégradation ^(a)
6	Ph	Me	<i>t</i> -BuOK (2 equiv)	3 h	100% de dégradation ^(a)

(a) : calculé par rapport à EI par analyse GC

Tableau 9 : Etude du devenir des dérivés d'acide coumalique en milieu basique à chaud

Pour ce faire, le coumalate de méthyle ou l'acide coumalique sont chauffés seuls ou avec une base inorganique, à reflux du toluène et en présence d'un étalon interne.

Ainsi, nous observons tout d'abord que le coumalate de méthyle reste intact après 3 h de chauffage seul dans le toluène (**entrée 1**). Lorsque l'on ajoute une base telle que K_2CO_3 , après 3 h, nous perdons la moitié du substrat par dégradation (**entrée 2**). Cette dégradation est encore plus rapide avec une base plus forte que le carbonate, tel que *t*-BuOK (**entrée 3**). En effet, après 3 h de chauffage, c'est cette fois-ci la totalité du substrat qui s'est dégradée. Les mêmes conditions sont appliquées à l'acide coumalique (**entrée 4**). Cependant, ce dernier n'étant pas analysable par GC, une RMN du brut réactionnel avant et après évaporation et ajout de D_2O est effectuée, sans que cette analyse ne permette de tirer de conclusion sur la manière dont le substrat est dégradé.

Les mêmes expériences ont été menées avec le 3-phénylcoumalate, afin de voir si la présence d'un substituant, ici en position 3, pouvait avoir un effet sur cette dégradation (**entrées 5-6**). Dans le cas du carbonate, celle-ci semble être légèrement ralentie puis que l'on ne perd que 35% du dérivé de coumalate, mais cet effet n'est pas suffisant pour être détectable lorsque l'on passe à l'ion *tert*-butylate.

Pour une fonctionnalisation sélective en position 6 et afin de pouvoir avoir recours à des conditions d'activation plus douces, l'installation d'un groupe directeur (DG) azoté, dont l'utilisation est beaucoup plus documentée, en position 1, pourrait être envisagée (**Schéma 44**).¹²⁶



Schéma 44 : Installation d'un groupe directeur azoté en position 1

Dans ce but, nous avons tout d'abord envisagé la formation d'une pyridone (**Schéma 45**).¹²⁷ Une tentative a été mise en œuvre en plaçant le coumalate de méthyle et de la 2-aminopyridine dans le méthanol à 50 °C toute une nuit. Cependant, le produit désiré n'a pu être isolé.

¹²⁶ a) Sambiago, C.; Schönbauer, D.; Blicck, R.; Dao-Huy, T.; Potoschnig, G.; Schaaf, P.; Wiesinger, T.; Zia, M. F.; Wencel-Delord, J.; Besset, T.; Maes, B. U. W.; Schnürch, M. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 6603. b) Zhu, R. Y.; Farmer, M. E.; Chen, Y. Q.; Yu, J. Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 10578. c) Hummel, J. R.; Boerth, J. A. Ellman, J. A. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 9163.

¹²⁷ a) Zhu, W.; Shen, J.; Li, Q.; Pei, Q.; Chen, J.; Chen, Z.; Liu, Z.; Hu, G. *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **2013**, *346*, 654. b) Kurasaki, H.; Tsuda, K.; Shinoyama, M.; Takaya, N.; Yamaguchi, Y.; Kishii, R.; Iwase, K.; Ando, N.; Nomura, M.; Kohno, Y. *ACS Med. Chem. Lett.* **2016**, *7*, 623.

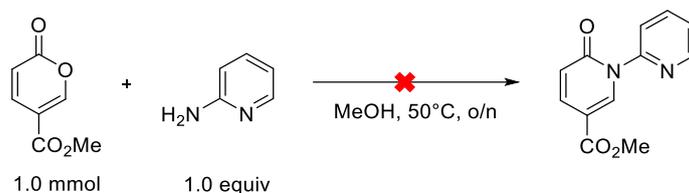
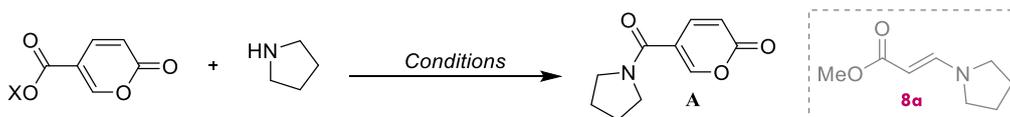


Schéma 45 : Tentative de préparation d'une pyridone

La transformation du groupe $-\text{CO}_2\text{H}$ position 5 en amide a ensuite été explorée (Tableau 10). Pour ce faire, une première tentative a consisté en la transformation de la fonction acide de l'acide coumalique en chlorure d'acyle à l'aide de chlorure d'oxalyle (entrée 1), pour pouvoir ensuite réagir avec une amine tel que la pyrrolidine. Cependant, à l'issue de la réaction, une analyse par CCM du brut réactionnel n'a permis de détecter aucun produit isolable. Il en est de même lorsqu'une stratégie similaire est mise en œuvre, via l'emploi de SOCl_2 (entrée 4).

L'utilisation d'un agent de couplage tel que l'HBTU ou de conditions d'amidation via la formation d'un intermédiaire de type " α -acyl enol ester" décrite par Liu n'ont pas eu plus de succès (entrée 2 et 5).¹²⁸



Entrée	X	Conditions	Rdt / Obs
1	H	1. $(\text{COCl})_2$ (1.2 equiv), DMF (cat.), rt, 3 h 2. Et_3N (1.1 equiv), 0°C - rt, o/n DCM (0.5 M)	-
2	H	HBTU (1.1 equiv) DIPEA (1.1 equiv) DMF (0.05 M), rt, o/n	-
3	Me	LHMDS (3 equiv) Toluene (0.25 M), rt, o/n	SM deg. 8a : 5%
4	H	1. SOCl_2 (2.5 equiv), 90°C , 2 h 2. Amine (2.5 equiv), DCM (1 M), 0°C - rt, o/n	-
5	H	Propiolate d'éthyle (1.1 equiv) Et_3N (1.1 equiv) ACN (0.25 M), 60°C , 3 h	-
6	Me	DMAP (0.5 equiv) Toluene (1 M), o/n, 120°C	8a : 65%

Tableau 10 : Tentatives de préparation d'amides de l'acide coumalique

¹²⁸ Xu, X.; Feng, H.; Huang, L.; Liu X. *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 7962.

Une tentative d'amidation directe du coumalate de méthyle selon les conditions de Szostak a permis d'isoler un sous-produit de la forme énamiñoester avec un rendement de 5% (produit **8a** – entrée 3).¹²⁹ Le chromatogramme effectué par GC du brut réactionnel révèle que le substrat a lui, totalement disparu à la fin de la réaction, mais qu'un autre composé se forme, de proportion similaire et de temps de rétention proche de ceux du sous-produit **8a**. Cet autre composé n'a cependant pu être isolé (non visible en CCM ou trop polaire).

Enfin, la mise en réaction du coumalate de méthyle et de la pyrrolidine dans le toluène à reflux en présence de DMAP a permis d'isoler le même sous-produit **8a** que précédemment mais avec un rendement de 65% (entrée 6). Le mécanisme de formation de ce sous-produit sera détaillé plus loin (cf. III. Valorisation en énamiñoesters).

Ainsi, quelles que soient les conditions mises en œuvre, nous n'avons pas réussi à détecter les motifs recherchés afin de pouvoir entreprendre des tests de d'activation de liaison C–H envisagés. Un résultat est cependant intrigant, puisqu'une réaction inattendue nous a permis d'isoler un énamiñoester avec un rendement prometteur. Cette réactivité particulière fera donc l'objet d'une étude plus approfondie.

3. Dérivatisation des 3-arylcoumalates par Diels-Alder

Dans le but de préparer de nouveaux OTPs, une première fonctionnalisation a été réalisée afin d'introduire un premier aryle sur le squelette coumalate. L'objectif à présent est d'utiliser ces 3-arylcoumalates en tant que diène dans une réaction de Diels-Alder, afin qu'un second aryle puisse être introduit, et conduire ainsi à des OTP diversement substitués (Schéma 46).

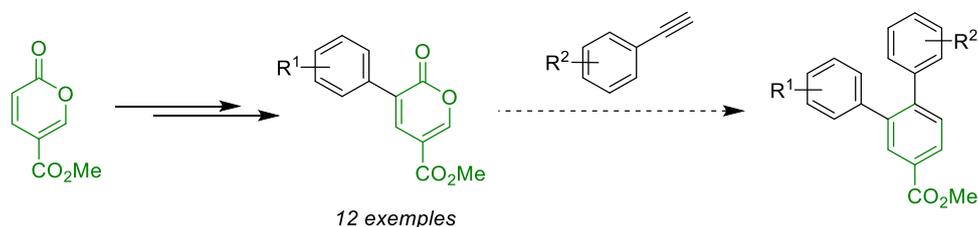


Schéma 46 : Objectif - Utilisation de 3-arylcoumalates pour la préparation d'OTPs

¹²⁹ Li, G.; Ji, C.-L.; Hong, X.; Szostak, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 11161.

Dans un premier temps, nous avons donc préparé quelques alcynes afin de pouvoir, dans un second temps, les mettre en réaction avec les divers 3-arylcoumalates préparés par couplage croisé de Negishi.

1. Préparation de substrats : alcynes

Deux méthodes ont été utilisées pour la préparation d'arylacétylènes.

La première consista à effectuer un couplage de Sonogashira entre le triméthylsilylacétylène et le 4-iodobenzoate d'éthyle,^{130,131} conduisant à l'alcyne intermédiaire **3** avec un rendement de 94%, qui sera ensuite déprotégé par action de KF dans le MeOH pour donner l'alcyne vrai **4** avec un rendement de 90% (Schéma 47).

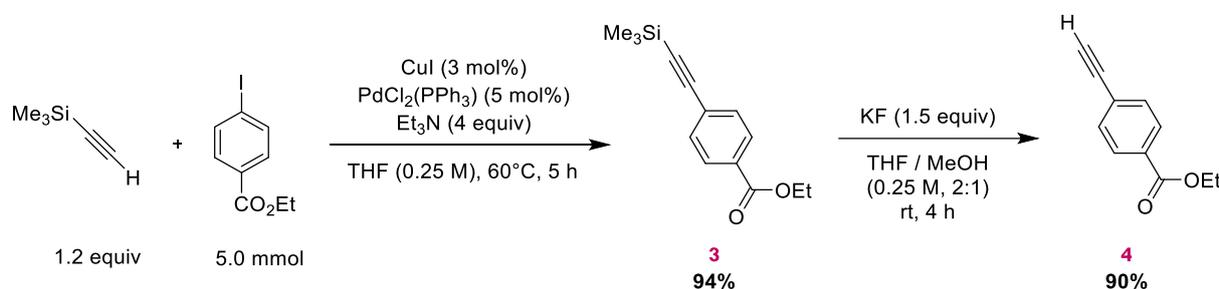


Schéma 47 : Alcyne préparé par couplage de Sonogashira puis déprotection

D'autres dérivés acétyléniques ont été préparés à partir d'un aldéhyde aromatique par la méthode d'Ohira-Bestmann, faisant intervenir un diazophosphonate dans le méthanol en présence d'un excès de carbonate de potassium (Tableau 11).^{132,133}

Si la synthèse d'alcynes au point d'ébullition trop bas s'est soldée par la perte du produit lors de l'évaporation (**5e**, -%), et que l'utilisation de 4-(diméthylamino)benzaldéhyde n'a pas permis d'isoler le composé attendu, d'autres alcynes ont pu être obtenus avec succès. C'est le cas de l'arylacétylène portant un groupe méthoxy en position *méto*- (**5f**, 45%), un groupe nitro en *para*- (**5a**, 64%), un atome de brome en *ortho*- (**5c**, quantitatif) ou bien 3 groupes méthoxy en positions 3,4,5- (**5d**, 54%). Enfin, l'alcyne **5b** portant un substituant de type 6-bromopiperonyl a pu être préparé avec un rendement de 80%.

¹³⁰ Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron* **1975**, *16*, 4467.

¹³¹ Ding, S.; Dai, R.Y.; Wang, W.K.; Cao, Q.; Lan, L.F.; Zhou, X.L. Yang, Y.S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, *28*, 94.

¹³² Ohira, S. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 561.

¹³³ Muller, S.; Liepold, B.; Roth, G.; Bestmann, H. J. *Synlett* **1996**, 521.

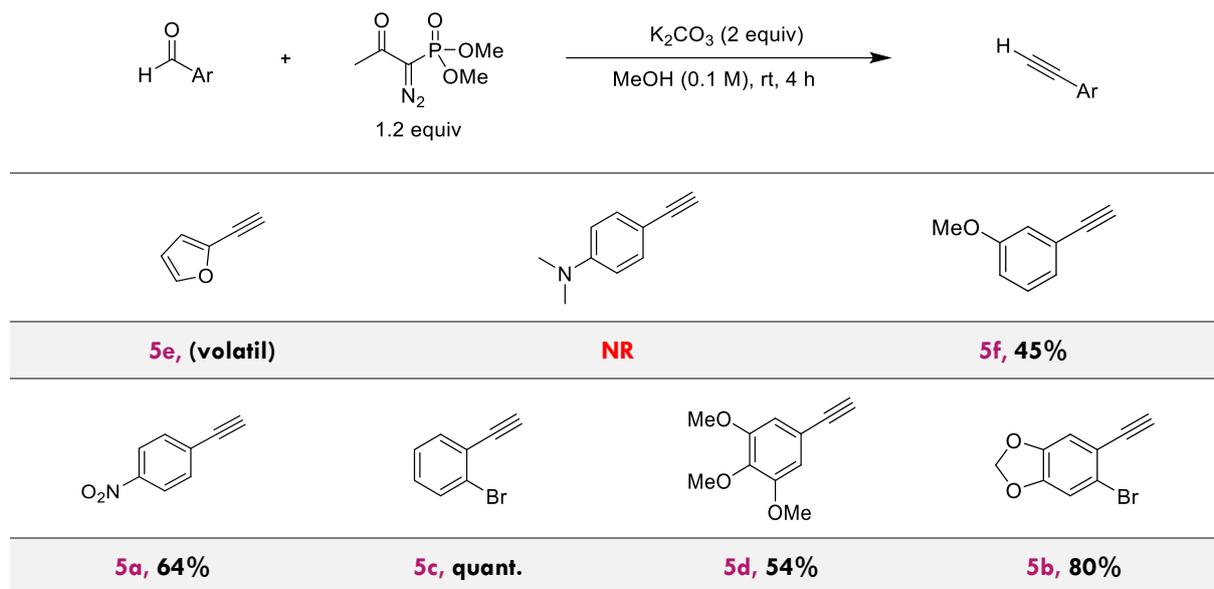


Tableau 11 : Alcynes préparés par Ohira-Bestmann

2. Réactions de Diels-Alder par chauffage microondes

Dans un second temps, nous avons entrepris la préparation des OTPs par réaction de Diels-Alder / rétro-DA (**Schéma 48**). Pour cela, nous avons choisi de privilégier le chauffage micro-ondes, moins énergivore et plus efficace que l'activation thermique classique.

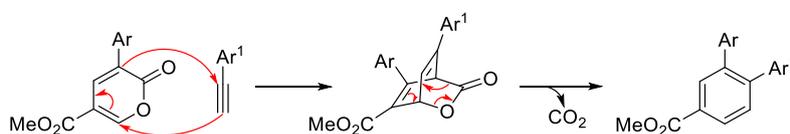
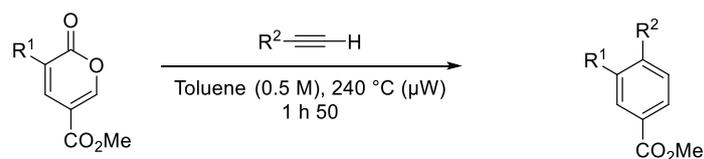


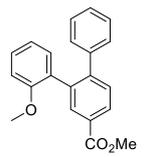
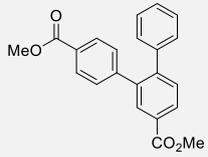
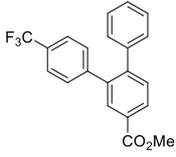
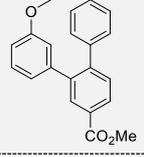
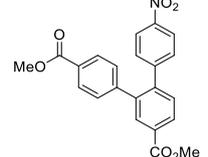
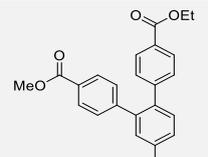
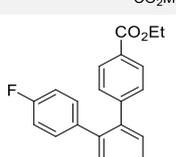
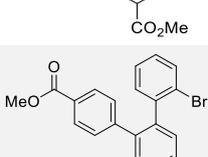
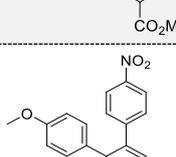
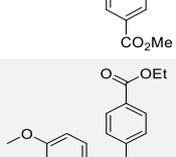
Schéma 48 : Mécanisme de la transformation envisagée

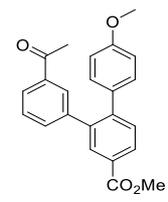
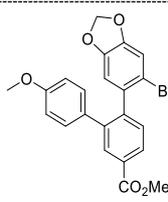
Les 3-arylcoumalates ont alors été engagés avec 1.1 équivalents d'arylacétylène, dans le toluène en tube scellé. Ce dernier est alors soumis à une irradiation micro-ondes de manière à atteindre la température désirée, soit 240 °C, sur une durée de 20 minutes (rampe de température). Une fois la température voulue atteinte, il y est alors maintenu pour une durée de 1.5 heures, au terme de laquelle le tube est refroidi à 55 °C.

Après évaporation du solvant et purification sur gel de silice, les produits suivants ont pu être obtenus (**Tableau 12**).



Entrée	Ref	R ¹	R ²	Produit	Rdt
1	6a	Ph	Ph		78%
2	6o	Ph	<i>p</i> -CO ₂ Et Ph		71%
3	6r	Ph	<i>p</i> -NMe ₂ Ph		66%
4	6n	Ph	<i>m, p, m'</i> -OMe Ph		58%
5	6s	Ph	2-pyridine		81%
6	6l	2-thiophene	Ph		quant.
7	6u	2-thiophene	2-pyridine		quant.
8	6b	<i>p</i> -Me Ph	Ph		26%
9	6c	<i>p</i> -OMe Ph	Ph		38%

10	6m	<i>o</i> -OMe Ph	Ph		25%
11	6d	<i>p</i> -CO ₂ Me Ph	Ph		55%
12	6e	<i>p</i> -CF ₃ Ph	Ph		45%
13	6f	<i>m</i> -OMe Ph	Ph		25%
14	6h	<i>p</i> -CO ₂ Me Ph	<i>p</i> -NO ₂ Ph		18%
15	6v	<i>p</i> -CO ₂ Me Ph	<i>p</i> -CO ₂ Et Ph		8%
16	6t	<i>p</i> -F Ph	<i>p</i> -CO ₂ Et Ph		33%
17	6j	<i>p</i> -CO ₂ Me Ph	<i>o</i> -Br Ph		36%
18	6g	<i>p</i> -OMe Ph	<i>p</i> -NO ₂ Ph		45%
19	6i	<i>p</i> -OMe Ph	<i>p</i> -CO ₂ Et Ph		22%

20	6p	<i>m</i> -COMe Ph	<i>p</i> -OMe Ph		65%
21	6q	<i>p</i> -F Ph	<i>p</i> -OMe Ph		44%
22	6k	<i>p</i> -OMe Ph	6-bromopiperonyl		25%

(%) = rdt compris entre 0 et 25% ; (%) = rdt compris entre 26 et 50% ; (xxxx) = groupe électro-attracteur ; (xxxx) = groupe électro-donneur

Tableau 12 : Etude de l'étendue de la réaction de préparation d'OTP par chauffage micro-onde

Dans ces conditions, la réaction du 3-phénylcoumalate avec le phénylacétylène permet d'isoler le terphényle **6a** avec un rendement de 78% (**entrée 1**).

L'introduction d'un EWG tel qu'un *p*-CO₂Et (**6o**, 71% - **entrée 2**) ou d'un EDG tel qu'un *p*-NMe₂ (**6r**, 66% - **entrée 3**) sur l'alcyne utilisé semble n'avoir que très peu d'influence sur l'issue de la réaction, les rendements obtenus n'étant que légèrement inférieurs. La réaction tolère la présence de plusieurs substituants sur l'aryle du diénophile comme l'illustre l'utilisation d'un alcyne portant 3 groupes méthoxy (*m*-, *p*-, *m'*-). Ce dernier ne fournit cependant le produit désiré **6n** qu'avec un rendement de 58% (**entrée 3**).

Des hétérocycles tels qu'une pyridine ou un thiophène peuvent être introduits avec succès, que ce soit sur le diène (**6l**, quantitatif - **entrée 5**), sur le diénophile (**6s**, 81% - **entrée 4**) ou bien sur les deux partenaires (**6u**, quantitatif - **entrée 6**).

En revanche, l'introduction de substituant sur l'aryle porté par le diène complique les choses (**entrées 8–13**). Que ce substituant soit un EDG tel qu'un *p*-Me (**6b**, 26%), un *p*-OMe (**6c**, 38%) ou un *o*-OMe (**6m**, 25%), ou bien qu'il soit un EWG tel qu'un *p*-CO₂Me (**311**, 55%), un *p*-CF₃ (**6e**, 45%) ou un *m*-OMe (**6f**, 25%), le rendement chute grandement, même si la réaction semble un peu plus efficace dans le cas des EWG.

Si les deux partenaires de réaction portent des EWG (**entrées 14–17**), la chute est vertigineuse. La présence simultanée d'un *p*-CO₂Me sur le 3-arylcoumalate et d'un *p*-CO₂Et sur

le diénophile par exemple ne permet d'isoler l'OTP résultant **6v** qu'avec un très faible rendement de 8%. La substitution du *p*-CO₂Et sur l'alcyne par un *p*-NO₂ permet une légère hausse de l'efficacité de la réaction avec rendement de 18% (**6h**). Enfin, la substitution du *p*-CO₂Me sur le diène par un *p*-F conduit à une nette amélioration, avec un rendement cependant toujours faible de 33% (**6t**). Ces résultats nous confortent donc dans l'hypothèse d'une forte influence de la gêne stérique, surtout lorsque ce substituant est porté par le diène, en addition de l'effet électronique observé.

L'utilisation de groupes à effets électroniques inverses a ensuite été étudiée (**entrées 18–22**). Ainsi, lorsque l'EWG est porté par le diénophile, les rendements restent très modestes, avec 22% isolés pour le *p*-CO₂Me (**6i**) et 45% isolés pour le *p*-NO₂ (**6g**). En revanche, une amélioration peut être notée lorsque l'EWG est porté par le diène, les rendements variant cette fois de 44% à 65% (**6q** et **6p**, respectivement). Cette observation est cependant à nuancer puisque l'impact électronique des substituant observés (*m*-COMe et *p*-F) est probablement moins important que ceux auxquels ils sont comparés. Pour finir, un alcyne densément fonctionnalisé a permis l'obtention de l'OTP **6k** avec un rendement mitigé mais intéressant de 25%.

Il convient de noter que le seul cas ayant permis l'isolement de l'autre régioisomère possible dans cette réaction, le *mé*ta-terphényle, concerne la réaction entre le 3-phénylcoumalate et la 2-éthynylpyridine (**Figure 13**).

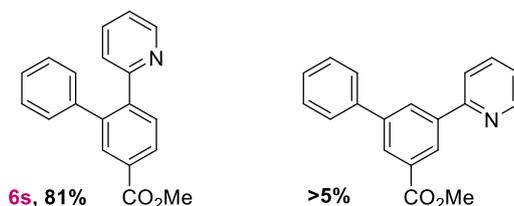


Figure 13 : Cas d'obtention d'un *mé*ta-terphényle

Ainsi, 22 ortho-terphényles différents ont pu être préparés. La méthode développée permet la valorisation du coumalate pour la préparation par cycloaddition d'OTP dissymétriques, c'est-à-dire, auxquels 2 aryles distincts ont été introduits, ce qui n'était pas réellement permis ou très peu exploré par les méthodes décrites à ce jour. Malgré des rendements plus faibles lors de l'introduction de substituants sur les deux partenaires de réaction à la fois, ou notamment lorsqu'il est porté par le diène, la méthodologie a permis l'apport conséquent de diversité fonctionnelle autour de ce motif, par une synthèse reposant sur une brique moléculaire biosourcée.

III. Valorisation en énaminooesters

1. Résultats préliminaires

Au cours de travaux se concentrant sur la valorisation du coumalate de méthyle par C–H activation (*vide supra*), nous avons commencé à étudier sa réactivité face à quelques amines, dans l'idée de trouver une méthode nous permettant d'introduire un groupe directeur.

Tandis que la mise en réaction de cet ester biosourcé avec une amine primaire aromatique tel que la *p*-toluidine dans le MeOH nous permet d'isoler la pyridone **660** correspondante,¹³⁴ une tentative de transformation de la fonction ester en fonction amide à l'aide d'une amine secondaire ne nous a pas permis d'isoler le produit espéré. Au lieu de cela, c'est l'énaminooester (*E*) **8a** qui a été isolé avec un rendement étonnant de 65% (**Schéma 49**).

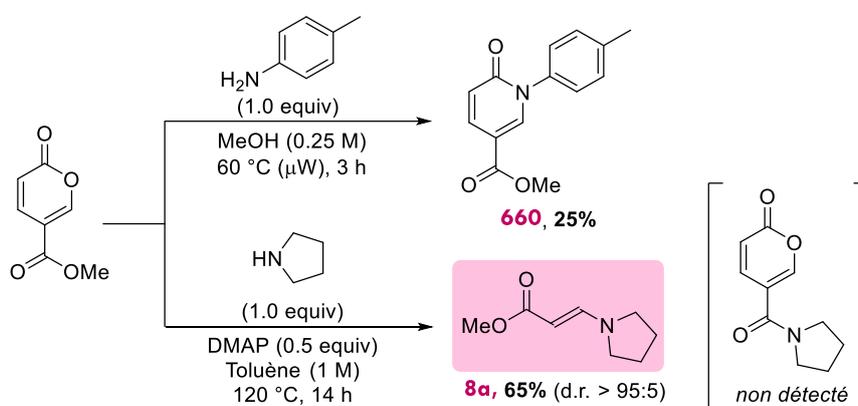


Schéma 49 : Essais préliminaires de fonctionnalisation du coumalate de méthyle par des amines

En plus d'offrir une valorisation originale des coumalates, cette réaction constitue un nouvel accès à des énaminooesters, habituellement générés à partir de composés exclusivement pétrosourcés (*vide infra*).

Ainsi, nous avons décidé de préparer différents coumalates, puis d'étudier l'influence des divers paramètres de la réaction découverte sur son efficacité afin d'évaluer l'étendue de substrats éligibles.

¹³⁴ She, N.; Zhuo, L.; Jiang, W.; Zhu, X.; Wang, J.; Ming, Z.; Zhao, X.; Cong, X.; Huang, W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 3351.

2. Contexte bibliographique

1. Estérification de l'acide coumalique

Les coumalates, esters dérivés de l'acide coumalique, ont été développés afin d'améliorer la solubilité de ce dernier dans les solvants organiques. L'ester méthylique est le plus commun, usuellement préparé dans le méthanol en présence d'acide sulfurique, dans des conditions similaires à celle de la dimérisation de l'acide malique.^{135,136}

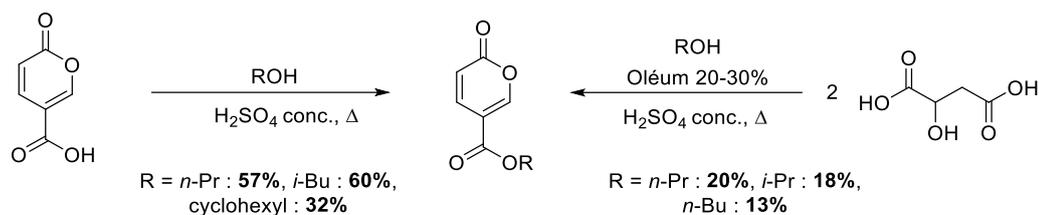


Schéma 50 : Préparation de coumalates par Campbell (1947)

Bien que cette méthode ait également permis la synthèse de quelques autres esters aliphatiques, soit à partir de l'acide coumalique isolé ou soit directement à partir de l'acide malique (Schéma 50),¹³⁷ elle reste néanmoins entravée par l'instabilité apparente du coumalate dans les conditions utilisées.¹³⁸ En effet, il a été décrit que la lactone pouvait s'ouvrir en conditions acides, générant ainsi un sous-produit pouvant lui-même se dégrader d'avantage (Schéma 51).

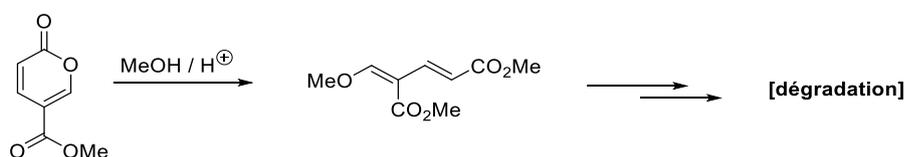


Schéma 51 : Ouverture de l'acide coumalique en milieu acide

De ce fait, jusqu'à récemment, la préparation de l'ester méthylique du coumalate est restée un défi synthétique et l'utilisation de méthodes alternatives (Tableau 13), tel que le passage par un intermédiaire chlorure d'acyle sur lequel s'additionne du méthanol (entrée 1),^{139,140} ou, à plus grande échelle, une méthylation par du sulfate de diméthyle qui permet de travailler en

¹³⁵ von Pechmann, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1891**, 264, 262.

¹³⁶ Boyer, J. H.; Schoen, W. *Org. Synth.* **1956**, 36, 44.

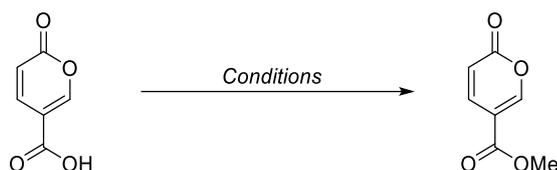
¹³⁷ Campbell, N. R.; Hunt, J. H. *J. Chem. Soc.* **1947**, 1176.

¹³⁸ Nantz, M. H.; Fuchs, P. L. *Synth. Comm.* **1987**, 17, 761.

¹³⁹ Wiley, R. H.; Knabeschuh, L. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 1615.

¹⁴⁰ Rosenmund, P.; Casutt, M.; Wittich, M. *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 233.

conditions plus douces (**entrée 2**) ont été explorées.¹⁴¹ Il a également été décrit l'utilisation d'un dérivé xanthate, (**entrée 3**),¹⁴² ou bien encore le recours au diazométhane (**entrée 4**).¹⁴³



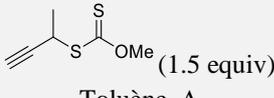
Entrée	Conditions	Rendement
1	1. SOCl ₂ 2. MeOH, 60 °C	43%
2	Me ₂ SO ₄ (1.0 equiv) DIPEA (1.0 equiv) NMP, rt, 3 h	64%
3	 (1.5 equiv) Toluène, Δ	92%
4	CH ₂ N ₂ (2.0 equiv) THF, 5 °C à rt, 3 h	76%

Tableau 13 : Conditions décrites pour la synthèse de l'ester méthylique

Concernant la diversification du groupe alkoxy, d'autres esters ont été occasionnellement décrits (**Tableau 14**).

Ainsi, l'ester éthylique a pu être préparé par activation de l'acide coumalique au DCC (**entrée 1**),¹⁴⁴ ou par l'emploi d'un "anhydride de phosphonium" (**entrée 2**),¹⁴⁵ permettant l'isolement des composés attendus avec des rendements de 86% et 78% respectivement. Le recours au di-*tert*-butyldicarbonate dans le *tert*-butanol en présence de DMAP permet la formation de l'ester de *tert*-butyle avec un rendement modeste de 42% (**entrée 3**).¹⁴⁶

L'utilisation d'EDC a quant à elle permit la préparation de l'ester de benzyle à hauteur de 70% (**entrée 4**).¹⁴⁷ Enfin, le groupe de Guo a décrit la préparation de quatre esters différents [–

¹⁴¹ Ashworth, I. W.; Bowden, M. C.; Dembofsky, B.; Levin, D.; Moss, W.; Robinson, E.; Szczur, N.; Virica, J. *Org. Process Res. Dev.* **2003**, *7*, 74.

¹⁴² Boivin, J.; Henriët, E.; Zard, S. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9739.

¹⁴³ Plemenkov, V. V.; Ashirov, R. V.; Lodochnikova, O. A.; Litvinov, I. A.; Zagidullin, R. N. *Russ. J. Org. Chem.* **2006**, *42*, 969.

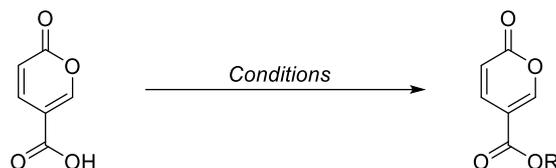
¹⁴⁴ Afarinkia, K.; Mahmood, F. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3129.

¹⁴⁵ Hendrickson, J. B.; Hussoin, M. S. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1144.

¹⁴⁶ Yamashita, T.; Nishikawa, H.; Kawamoto, T. *Tetrahedron* **2019**, *75*, 617.

¹⁴⁷ Choi, S.-Y.; Cho, J.-H.; Im, I.; Lee, S.-D.; Jang, J.-Y.; Oh, Y.-M.; Jung, Y.-K.; Jeon, E.-S.; Kim, Y.-C. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 2578.

Et, –Bn, –Ph et –(CH₂)₄Cl] à partir du chlorure d'acyle de l'acide coumalique, sans préciser les rendements obtenus (**entrée 5**).¹⁴⁸



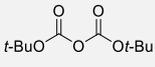
Entrée	R	Conditions	Rendement
1	Et	DCC (1.0 equiv), DMAP (20 mol%) EtOH (5.0 equiv) DCM, rt, 18 h	86%
2	Et	Ph ₃ PO (2.0 equiv), Tf ₂ O (1.0 equiv) EtOH (1.0 equiv), Et ₃ N (2.0 equiv) DCE, rt, 30 min	78%
3	tBu	 (1.2 equiv) DMAP (1.2 equiv) <i>t</i> -BuOH, 0 °C à rt, 4 h	42%
4	Bn	EDC (1.0 equiv), DMAP (2 mol%) BnOH (1.02 equiv) DCM/THF, rt, 5 h	70%
5	Et, Bn, Ph, AlkylCl	1. SOCl ₂ , Δ, 18 h 2. ROH (2.0 equiv), Et ₃ N (3.0 equiv) DCM, 0 °C à rt, 2 h	non renseigné

Tableau 14 : Condition décrites diversifiant le groupe alkoxy du coumalate

Ainsi, si l'on fait abstraction des travaux de Guo, pour lesquels l'efficacité de la méthode n'est pas renseignée, les exemples de diversification du groupe alkoxy du coumalate ne se présentent que sous la forme de cas isolés.

2. Synthèse et utilisation d'énaminoesters

Les énaminoesters, aussi appelés β-aminoacrylates, sont des énamines fonctionnalisées particulièrement stables. Historiquement, et usuellement, elles se préparent par addition d'une amine secondaire sur un propiolate d'alkyle (**Schéma 52**).^{149,150}

¹⁴⁸ Gao, X.; Xia, M.; Yuan, C.; Zhou, L.; Sun, W.; Li, C.; Wu, B.; Zhu, D.; Zhang, C.; Zheng, B.; Wang, D.; Guo, H. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 1645.

¹⁴⁹ Huisgen, R.; Herbig, K.; Siegl, A.; Huber, H. *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 2526.

¹⁵⁰ Kats, M. M., Lavretskaya, É. F., Chervin, I. I.; El'natashov, Y. I.; Kostyanovskii, R. G. *Pharm. Chem. J.* **1987**, *21*, 411.

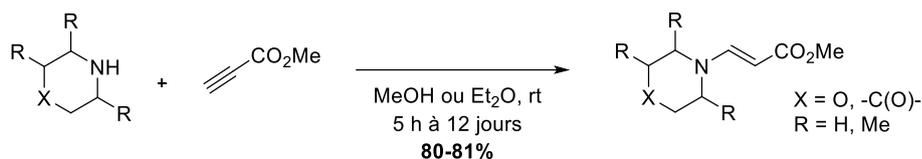
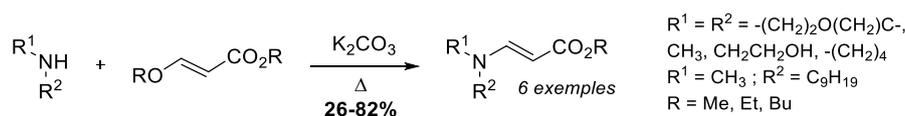


Schéma 52 : Conditions de synthèse d'énaminoesters utilisées par Kostyanovskii (1987)

Des travaux récents décrivant leur préparation, toujours à partir de propiolates d'alkyles, s'intéressent à la méthodologie utilisée. Ainsi, des synthèses sans solvant pour la préparation d'énaminoesters à partir de morpholine ou de pipéridine,¹⁵¹ ou par *ball milling* pour les mêmes amines secondaires cycliques, mais également la diisopropylamine, l'aniline et la *p*-toluidine, ont été proposées et conduisent aux produits désirés avec de très bons rendements (81% à quantitatif).¹⁵²

D'autres stratégies passent par l'utilisation de substrats plus élaborés. En 1957, Macartney propose par exemple la transamination de β -alkoxyacrylates par chauffage avec des amines secondaires en présence de carbonate de potassium (Schéma 53).¹⁵³

Schéma 53 : Transamination de β -alkoxyacrylates

Whiting décrit lui l'utilisation d'un iodoacrylate dans une réaction "d'addition / désalkylation ou élimination" à partir d'amines secondaires ou tertiaires lui permettant la synthèse d'un énamiester conjointement avec un sel d'ammonium (Schéma 54).¹⁵⁴

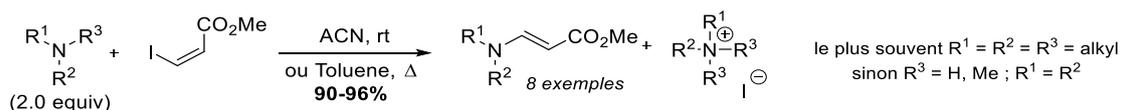


Schéma 54 : Préparation d'énaminoesters à partir d'iodoacrylate

Ce motif peut également être obtenu par réduction des β -amidoesters correspondants. La réaction est catalysée par un complexe d'iridium et se déroule en présence de 1,1,3,3-tétraméthylidisilazane (TMDS). Les composés obtenus dérivent généralement d'une amine

¹⁵¹ Choudhary, G.; Peddinti, R. K. *Green Chem.* **2011**, *13*, 3290.

¹⁵² Thorwirth, R.; Stolle, A. *Synlett* **2011**, *15*, 2200.

¹⁵³ De Benneville, P. L.; Macartney, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 3725.

¹⁵⁴ Maw, G.; Thirsk, C.; Whiting, A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8387.

cyclique secondaire, à l'exception de 3 exemples dérivant de la diéthylamine, la dibenzylamine et de la diisopropylamine (**Schéma 55**).¹⁵⁵

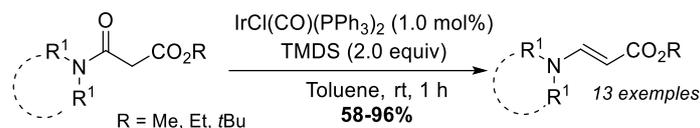


Schéma 55 : Réduction des β-amidoesters en énaminoesters

Enfin, les énaminoesters peuvent également être préparés par réaction de Reformatsky à partir de *N*-formyl amines (**Schéma 56**).¹⁵⁶ Ces dernières sont mises en réaction avec un α-haloacétate, en présence d'une quantité catalytique de I₂ et d'un excès de poussière de zinc.

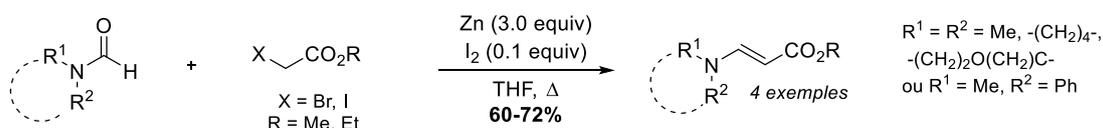


Schéma 56 : Enaminoesters préparés par réaction de Reformatsky

En synthèse organique, ces réactifs ont majoritairement été utilisés pour la préparation de composés (hétéro)cycliques, généralement par cycloaddition (**Schéma 57**).¹⁵⁷

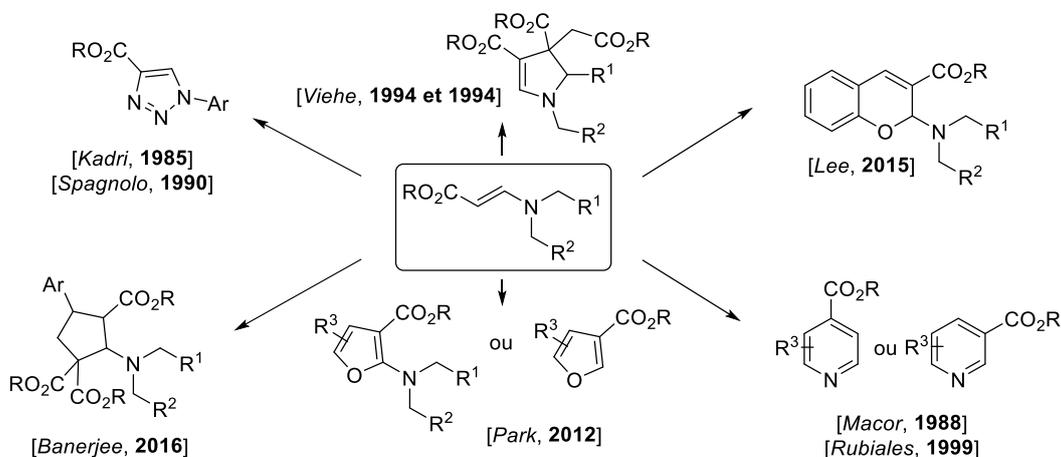


Schéma 57 : (Hétéro)cycles préparés à partir d'énaminoesters

¹⁵⁵ Yang, Z.-P.; Lu, G.-S.; Ye, J.-L.; Huang, P.-Q. *Tetrahedron* **2019**, *75*, 1624.

¹⁵⁶ Ke, Y.-Y.; Li, Y.-J.; Jia, J.-H.; Sheng, W.-J.; Han, L.; Gao, J.-R. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1389–1391.

¹⁵⁷ a) Jiang, S.; Janousek, Z.; Viehe, H. G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1185. b) De Boeck, B.; Jiang, S.; Janousek, Z.; Viehe, H. G. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 7075. c) Xia, L.; Cai, H.; Lee, Y. R. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 6894. d) Taylor, E. C.; Macor, J. E. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1249. e) Palacios, F.; Herran, E.; Rubiales, G. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6239. f) Jiang, Y.; Kong, V. Z. Y.; Lourdasamy, E.; Park, C.-M. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 3133. g) Verma, K.; Banerjee, P. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 2053. h) Al-Sader, B., H.; Kadri, M. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4661. i) Funicello, M.; Spagnolo, P.; Zanirato, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 2971.

Ces dérivés ont également pu être fonctionnalisés en β de l'azote, par couplage oxydant catalysé au Pd avec des thiols,¹⁵⁸ par acyloxylation à l'aide de $\text{PhI}(\text{OAc})_2$,¹⁵⁹ ou bien oxydé sous la forme de radicaux cations au CAN.¹⁶⁰ Ils ont notamment pu être utilisés en tant que précurseurs de propiolates aminés après bromation puis élimination, pour être engagés dans des réactions de cycloadditions [4+2] (Schéma 58).^{161,162}

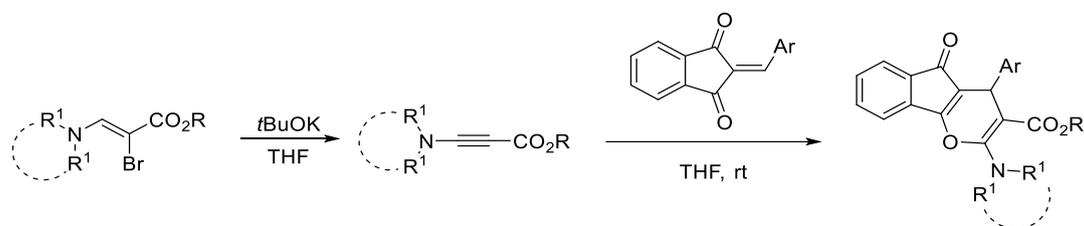
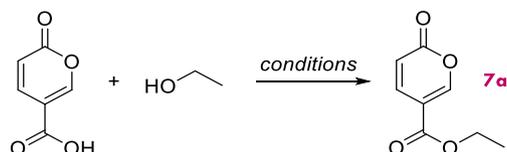


Schéma 58 : Enaminoesters utilisés en tant que précurseurs de propiolates aminés

3. Valorisation de l'acide coumalique pour la substitution du propiolate

1. Préparation d'esters de l'acide coumalique

Dans le but de préparer divers énaminoesters, nous avons commencé par étudier la préparation d'esters de l'acide coumalique. En s'inspirant de la littérature, nous avons donc tout d'abord mis en œuvre trois protocoles différents en vue de préparer l'ester éthylique **7a** (Tableau 15)



Entrée	Conditions	Rendement
1	EtOH (5.0 equiv), H_2SO_4 (5.0 equiv) DCE, reflux, 16 h	-
2	1. SOCl_2 (2.5 equiv), neat 2. EtOH (0.5 equiv), Et_3N (1.5 equiv) DCM, 0 °C à rt, 16 h	36%
3	EtOH (1.05 equiv), DCC (1.0 equiv) DMAP (5 mol%), DCM, rt, 16 h	74%

Tableau 15 : Essais préliminaires d'estérification de l'acide coumalique

¹⁵⁸ Jiang, Y.; Liang, G.; Zhang, C.; Loh, T.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 3326.

¹⁵⁹ Wang, F.; Sun, W.; Wang, Y.; Jiang, Y.; Loh, T.-P. *Org. Lett.* **2018**, 20, 1256.

¹⁶⁰ Narasaka, K.; Okauchi, T.; Tanaka, K.; Murakami, M. *Chem. Lett.* **1992**, 2099.

¹⁶¹ Bloxham, J.; Dell, C. P. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 4051.

¹⁶² Bloxham, J.; Dell, C. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 3055.

Tandis que l'estérification de l'acide coumalique en présence d'un excès d'acide sulfurique dans le DCE ne permit pas d'isoler le composé désiré (**entrée 1**), le protocole en 2 étapes impliquant la préparation d'un chlorure d'acyle donna l'ester éthylique attendu avec un faible rendement de 36% (**entrée 2**). Ces observations sont en adéquation avec l'instabilité précédemment remarquée de ce motif dans de telles conditions.⁴² En revanche, le recours aux conditions standard de Steglich, à l'aide d'un équivalent de DCC et en présence d'une quantité catalytique de DMAP, s'avéra bien plus efficace puisqu'il aboutit à l'isolement du motif désiré avec un rendement satisfaisant de 74% (**entrée 3**).

En raison de sa simplicité de mise en œuvre et de l'efficacité de la méthode, nous nous sommes intéressés dans un second temps à l'utilisation de ce protocole pour d'autres alcools (**Tableau 16**).

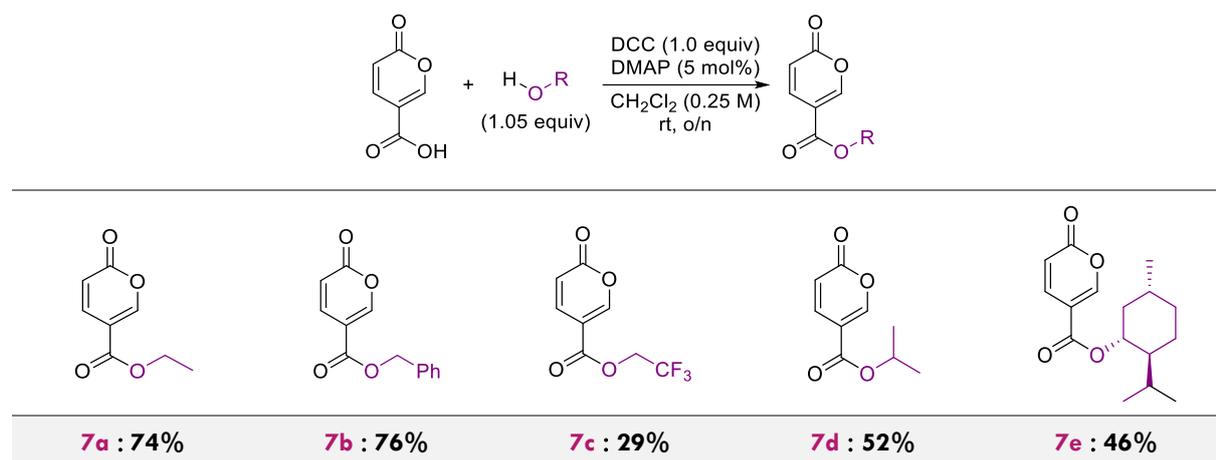


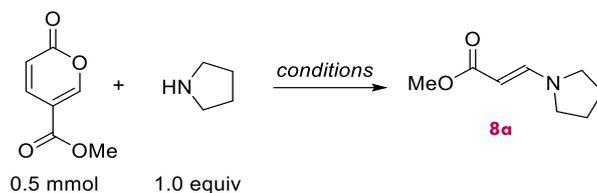
Tableau 16 : Coumalates préparés par estérification de Steglich

La fonctionnalisation à l'aide d'un autre alcool primaire, l'alcool benzylique, est tout aussi efficace (**7b**, **76%**). En revanche, le rendement isolé chute grandement avec des alcools peu nucléophiles tel de le 2,2,2-trifluoroéthanol qui ne donne l'ester **7c** correspondant qu'avec un rendement modeste de 29%. Enfin, l'utilisation d'alcools secondaires est possible, et les esters d'*iso*-propyle **7d** ou de (-)-menthyle **7e** ont pu être isolés avec des rendements respectifs de 52% et 46%.

2. Optimisation de la réaction

Intrigués par le résultat obtenu lors du chauffage du coumalate en présence d'une amine secondaire en système fermé, qui s'est avéré être une voie d'accès originale et biosourcée aux

énaminoesters, nous avons effectué une étude rapide de l'influence de divers paramètres sur l'issue de la réaction (**Tableau 17**).



Entrée	Add	Solvent	t	T	Yield / Obs
1	DMAP (0.5 equiv)	Toluène (1M)	o/n	120 °C	65% ^a
2	-	Toluène (1M)	o/n	120 °C	64% ^a
3	-	Toluène (1M)	o/n	rt	41%
4	-	Toluène (1M)	1 h	120 °C	57%
5	-	Toluène (1M)	30 min	120 °C	55%
6	-	Toluène (1M)	1 h	120 °C	63% ^a
7	-	ACN (1M)	1 h	120 °C	62%
8	-	THF (1M)	1 h	120 °C	62%
9	-	EA (1M)	1 h	120 °C	51%
10	-	MeOH (1M)	1 h	120 °C	36%
11	-	Acétone (1M)	1 h	120 °C	20%
12	-	ACN (1M)	1 h	60 °C	51%
13	-	ACN (1M)	1 h	80 °C	66%
14	-	ACN (1M)	1 h	80 °C	55% ^b
15	-	ACN (1M)	o/n	80 °C	73% ^c

(a) coumalate = 1 mmol ; (b) système ouvert ; (c) coumalate = 10 mmol : o/n = overnight (c.a. 16 h)

Tableau 17 : Optimisation de la réaction d'addition de la pyrrolidine sur le coumalate

Après avoir découvert que la DMAP n'avait pas de rôle particulier dans la réaction (**entrée 2**), nous avons remarqué que cette dernière avait même déjà lieu à température ambiante (**entrée 3**). Le temps de réaction, à 120 °C, a pu être réduit à 1 heure (**entrée 4-5**), suite à quoi nous avons été en mesure d'isoler le produit désiré avec un rendement de 57%. L'essai suivant nous a permis de déceler un léger effet d'échelle, puisque dans les mêmes conditions, en passant de 0.5 à 1.0 mmol de substrat, le rendement atteint 63% (**entrée 6**).

Dans un second temps, nous nous sommes intéressés au solvant de la réaction. L'efficacité de la réaction est conservée dans l'acétonitrile et dans le THF (62% - **entrée 7-8**), légèrement diminuée dans l'acétate d'éthyle (51% - **entrée 9**), et plutôt décevante dans le MeOH ou dans l'acétone (**entrée 10-11**). Si nous nous tournons vers l'acétonitrile (considéré comme environnementalement bénin) pour la suite de l'étude, le résultat obtenu dans l'acétate d'éthyle reste tout de même particulièrement intéressant puisque que ce solvant fait généralement partie des solvant recommandés sans réserve pour une chimie plus verte, au regard à la fois de l'environnement, de la santé et de la sureté.¹⁶³

Une température de 80 °C est suffisante pour atteindre un rendement de 66% en une heure (**entrée 13**), tandis que la réaction s'avère plus lente à 60 °C (51% - **entrée 12**). Notant un dégagement gazeux à chacun des essais menés, dès que les deux substrats sont en présence l'un de l'autre, nous avons décidé de tenter l'utilisation d'un système ouvert, afin d'aider à l'extrusion du gaz dégagé au cours de la réaction, mais cela ne permit pas de noter d'amélioration. Le rendement est même plus faible (55% - **entrée 14**), probablement en raison de la volatilité de l'amine engagée à une telle température.

Enfin, une montée en échelle est possible, puisque la réaction sur 10 mmol de substrat a fourni le produit désiré avec un très bon rendement de 73% après un temps de réaction de 14 h (**entrée 15**).

3. Discussion mécanistique

Notre première hypothèse quant au mécanisme de formation de l'énaminoester est qu'il résulte d'une addition en position 6 de la 2-pyrone, suivie de l'élimination de CO₂ et d'acétylène (**Schéma 59**).

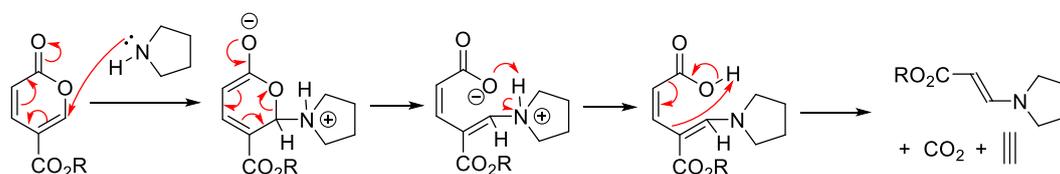


Schéma 59 : Mécanisme initialement envisagé

Afin d'être en mesure de confirmer cette hypothèse, nous avons envisagé de tenter la réaction avec un coumalate substitué en position 3, de manière à générer, si ce mécanisme est

¹⁶³ Prat, D.; Wells, A.; Hayler, J.; Sneddon, H.; McElroy, C. R.; Abou-Shehada, S.; Dunn, P. J. *Green Chem.* **2016** 18, 288.

exact, un alcyne qui serait cette fois-ci aisément détectable et identifiable par GC et GC/MS du brut de réaction, puis potentiellement par RMN si nous arrivons à l'isoler. Cela serait rendu possible par le fait que la réaction se déroule en tube scellé (**Schéma 60**).

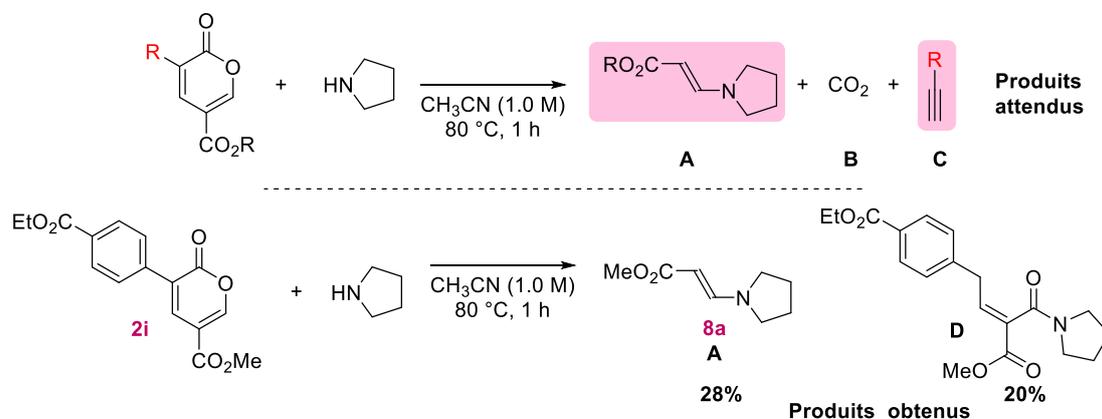


Schéma 60 : Expérience envisagée pour justifier le mécanisme proposé et résultats obtenus

Si le produit **8a** (A) habituellement obtenu a pu être isolé avec un rendement de 28% à l'issue de cette expérience, l'alcyne **C** attendu n'a lui pas été détecté. En revanche, un second produit **D** est formé, dont la structure a pu être déduite des analyses RMN 1D et 2D, avec un rendement de 20%. Ce produit **D**, s'il confirme une addition en position 6 de la 2-pyrone, n'a pas éliminé le fragment de la molécule portant le substituant en position 3 du substrat et est porteur d'une fonction amide là où s'est additionnée la pyrrolidine.

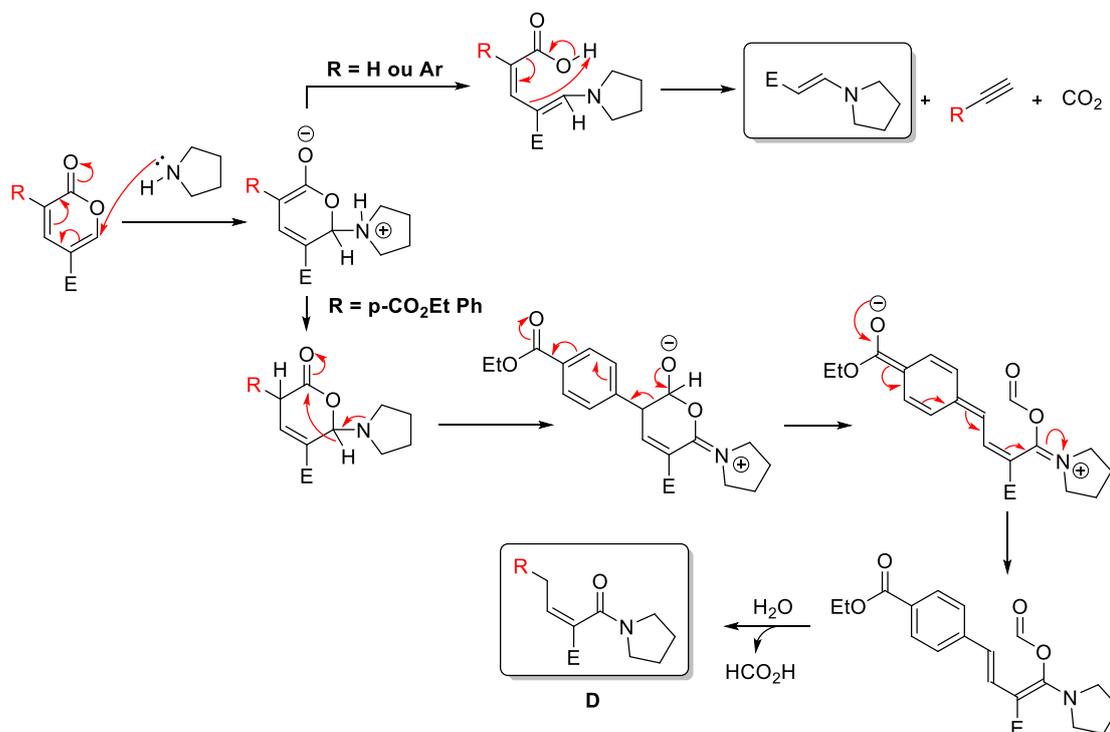
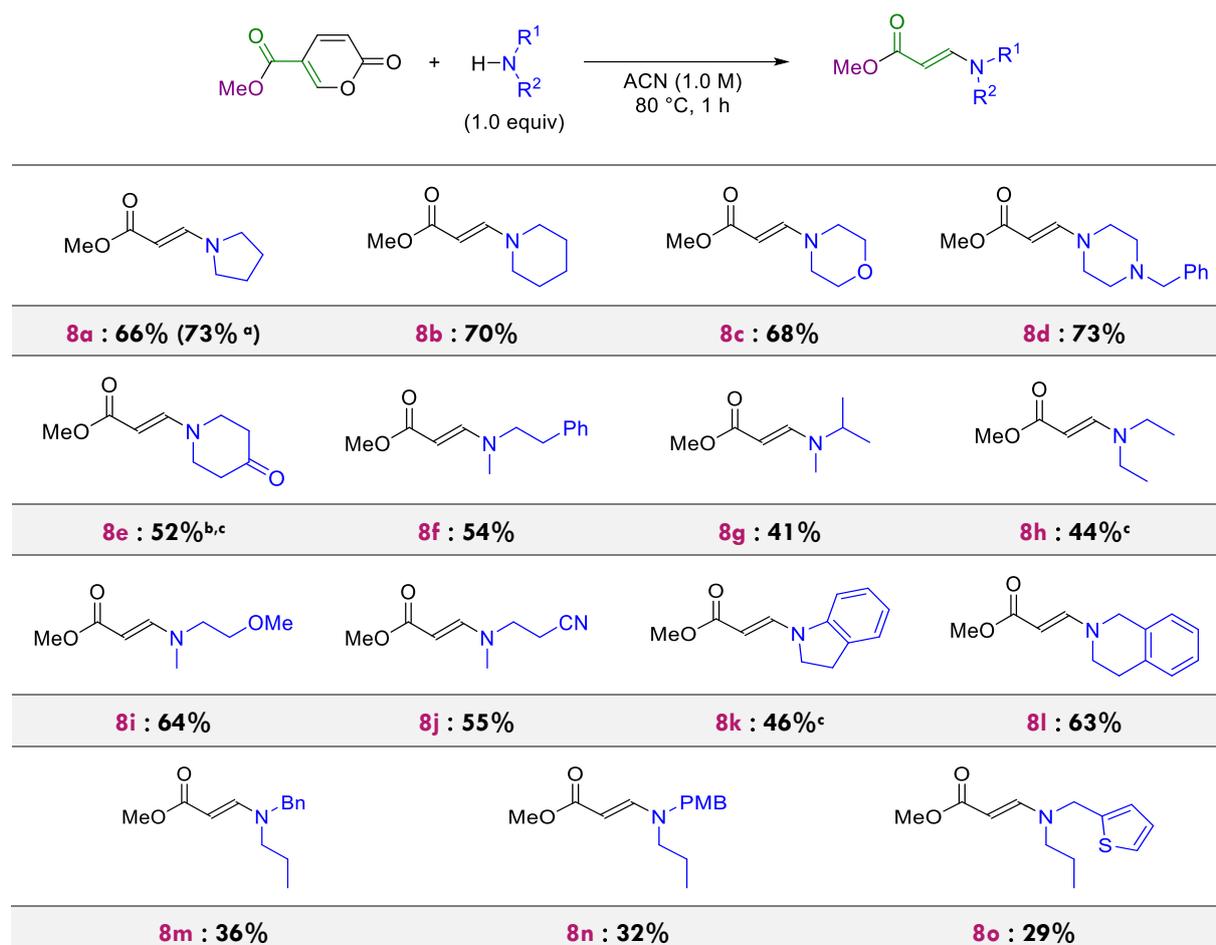


Schéma 61 : Mécanismes proposés

Tout se passe comme si deux mécanismes distincts avaient eu lieu (**Schéma 61**). Si nous ne sommes pas en mesure de proposer un mécanisme différent de celui envisagé précédemment pour la formation de **A**, la molécule **D** semble être issue d'une addition de la pyrrolidine en position 6 de la 2-pyrone, suivie d'une migration d'un hydrure de cette position vers le carbonyle de la 2-pyrone. Suite à cela, la délocalisation des électrons particulière permise par le substituant porté par l'aryle en position 3 (*p*-éthyl benzoate) mènerait à l'ouverture de la 2-pyrone, puis après formation d'un acétal mixte de cétène, l'intervention d'une molécule d'H₂O provoquerait le départ d'acide formique de manière à générer le produit **D**.

4. Etude de l'étendue de la réaction

Une fois les conditions de la réaction optimisées, le *scope* des substrats azotés a pu être évalué en réaction avec le coumalate de méthyle commercial. Les produits obtenus sont regroupés dans le tableau suivant (**Tableau 18**).



(a) Mise en œuvre sur une échelle de 10 mmol et un temps de réaction de 14 h ; (b) Mise en œuvre à partir du sel d'hydrochlorure de XX en présence de 1.0 equiv de Et₃N ; (c) Temps de réaction = 14 h

Substrats non-compatibles

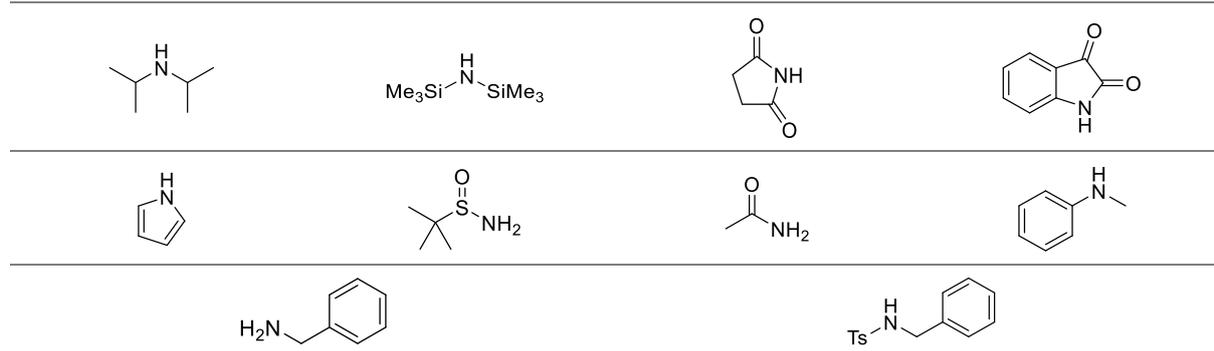


Tableau 18 : Eventail des substrat azotés utilisés

Il convient de noter deux choses. Premièrement, il est assez aisé de savoir si la réaction à lieu ou pas dès la mise au point du montage, puisque lorsque que c'est le cas, on note instantanément un dégagement gazeux au moment où les deux substrats entrent en contact. Deuxièmement, seul l'énaminoester de configuration E est détecté à l'issue de la réaction. Cette configuration a pu être déterminée par mesure de la constante de couplage entre les deux protons éthyléniques. Elle varie de 12.9 à 13.2 Hz, ce qui est caractéristique de protons éthyléniques placés en *trans* l'un de l'autre.

Hormis la pyrrolidine, cette transformation tolère d'autres amines secondaires cycliques telles que la pipéridine (**8b**, 70%), la morpholine (**8c**, 68%) et la *N*-benzylpyrazine (**8d**, 73%) avec une efficacité similaire. La réaction est également possible avec des amines secondaires acycliques, et ces dernières ont permis de mettre en lumière l'influence de paramètres électroniques et stériques. Si un rendement correct est obtenu avec une amine portant un groupe 2-phényléthyle (**8f**, 54%), ou un 2-méthoxyéthyle (**8i**, 64%), l'utilisation d'un réactif portant un EWG tel qu'un 2-cyanoéthyle mène à un rendement plus faible (**8j**, 55%), tout comme celle d'amines plus encombrée tel que l'illustre **8g** isolé avec un rendement de 41%, ou le manque de réactivité de la di-*isopropylamine* et de l'héxaméthylidisilazane.

Les amines moins nucléophiles tel que la diéthylamine (**8h**, 41%) ou la 4-pipéridone (**8e**, 52%) s'avèrent également moins efficaces et nécessite un temps de réaction plus long. Lorsque que l'amine est vraiment très peu nucléophile, tel que le succinimide, l'isatine, le pyrrole, le 2-méthyl-2-propanesulfonamide ou l'acétamide, aucune réaction n'a lieu, indiquant probablement l'importance du caractère nucléophile de l'amine dans l'issue de la réaction.

Un autre indice indiquant ce fait est le cas des dérivés d'aniline. En effet, tandis que la *N*-méthylaniline n'a pas réagi dans les conditions de la réaction, le recours à une indoline plus nucléophile a permis d'isoler **8k** avec rendement de 46% au bout de 14 h, et la réactivité

habituelle est retrouvée avec la tétrahydroisoquinoline qui nous a conduit à **8i** avec un rendement de 63%. En considérant l'ensemble de ces résultats, on peut noter qu'ils sont en total accord avec l'observation de Mayr sur la faible corrélation entre la nucléophilie et le pKa d'une amine dans l'acétonitrile, les amines aliphatiques secondaires étant plus nucléophiles que les anilines dans ce solvant.¹⁶⁴

Si la benzylamine ne mène qu'à la dégradation du substrat alors que l'on pourrait s'attendre à l'obtention d'une 2-pyridone, une fois fonctionnalisée par une chaîne alkyle la rendant ainsi secondaire, nous avons isolé le produit **8m** avec un rendement modeste de 41%. En revanche, comme on peut s'y attendre, si elle est fonctionnalisée à l'aide d'un groupe désactivant tel qu'un tosyloyle, elle perd toute réactivité. La nature du substituant benzylique a peu d'influence et offre des rendements similaires à **8m** (**8n** et **8o**, 32% et 29% respectivement).

Les différents coumalates préparés par estérification ont également pu être utilisés dans cette réaction de manière à diversifier le groupe ester du produit formé (**Tableau 19**).

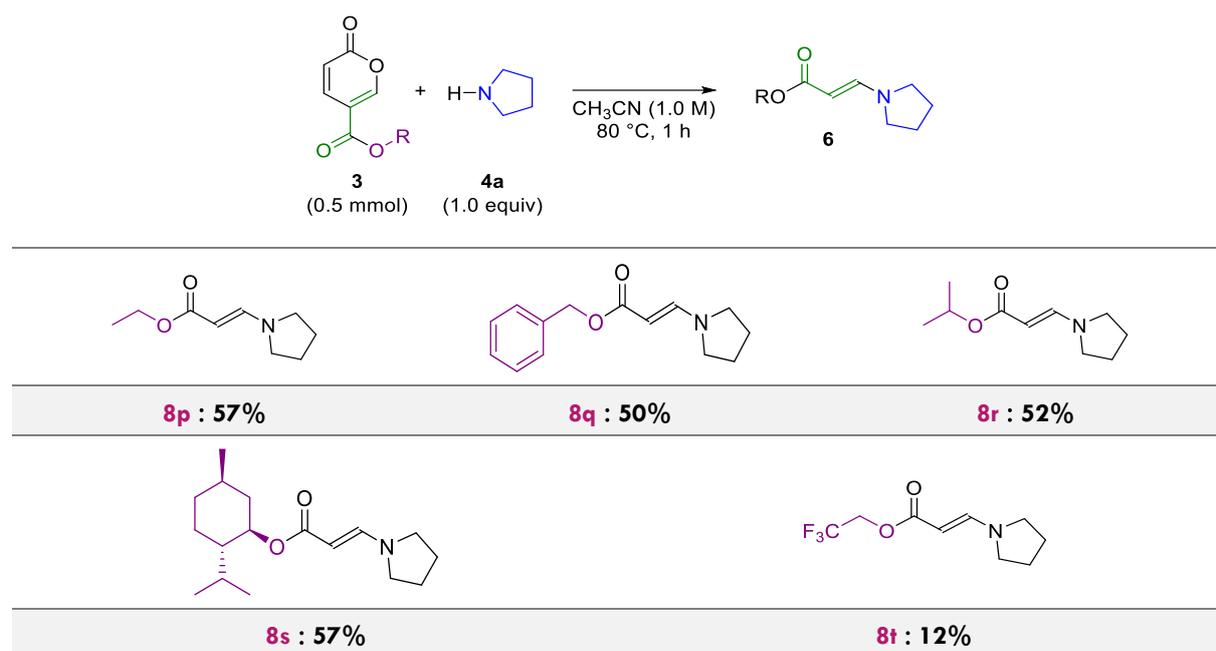


Tableau 19 : Scope des coumalates

En utilisant les conditions optimisées, les esters d'éthyle (**8p**, 57%), de benzyle (**8q**, 50%), d'*iso*-propyle (**8r**, 52%) et de (–)-menthyle (**8s**, 57%) ont montré des efficacités similaires. En revanche, l'ester obtenu avec le 2,2,2-trifluoroéthanol n'a permis d'isoler le produit correspondant **8t** qu'avec un rendement faible de 12%.

¹⁶⁴ Kanzian, T.; Nigst, T. A.; Maier, A.; Pichl, S.; Mayr, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 6379–6385.

Ainsi, par cette méthode, nous avons pu proposer une valorisation originale de la brique moléculaire qu'est le coumalate, permettant de proposer une alternative biosourcée à l'utilisation de propiolates.

Si le mécanisme reste encore flou, ou du moins n'a pas encore pu être démontré, cette réaction nous a permis de synthétiser un grand nombre d'énaminoesters diversement substitués, et peut être considérée comme une méthode de préparation éco-compatible de ce motif. Sa faiblesse réside cependant dans la nécessité d'utiliser une amine suffisamment nucléophile pour que la réaction ait lieu, ce qui peut limiter l'étendue de substrats envisageables.

Chapitre 2 – Nucléophiles bio-inspirés : les SMAHOs

I. Contexte bibliographique

1. Les MAHOs et SMAHOs : des pro-nucléophiles verts

1. Historique et avantages

Les héli-malonates, ou MAHOs pour *malonic acid half-oxyesters*, sont constitués d'une chaîne de 3 carbones, dont les extrémités constituent d'une part, une fonction acide carboxylique et d'autre part une fonction ester, séparées par un méthylène pouvant être qualifié de position malonique (**Figure 14**). Leurs analogues soufrés sont appelés MAHTs pour *malonic acid half-thioesters*. Ces composés constituent une famille très intéressante de pro-nucléophiles permettant l'élaboration de méthodologies plus vertes et économes en atomes.

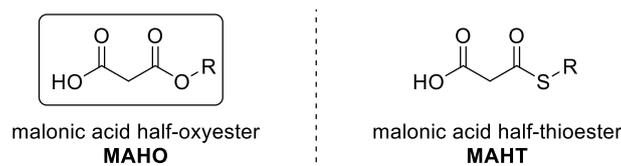


Figure 14 : Structure des MAHOs et des MAHTs

Inspirées par la capacité qu'a la nature à former des liaisons C–C dans des conditions très douces, les réactions décarboxylantes impliquant des MAHOs ou des MAHTs sont des réactions biomimétiques nées de l'observation de la biosynthèse des polycétides et des acides gras, catalysées respectivement par le complexe enzymatique *polyketide synthase* (PKS) ou par la *fatty acid synthase* (FAS).¹⁶⁵

Si l'on prend l'exemple de la synthèse des acides gras saturés (**Figure 15**), nous pouvons remarquer l'importance toute particulière de l'intermédiaire Malonyl-CoA, forme activée par carboxylation de l'acétyl-CoA et jouant le rôle d'unité d'élongation. En effet, cet intermédiaire permettra la génération, en milieu physiologique et par décarboxylation, d'un énolate de thioester pouvant alors se condenser à un autre thioester pour allonger la chaîne carbonée en cours de formation.

¹⁶⁵ Pan, Y.; Tan, C. H. *Synthesis* **2011**, 2044.

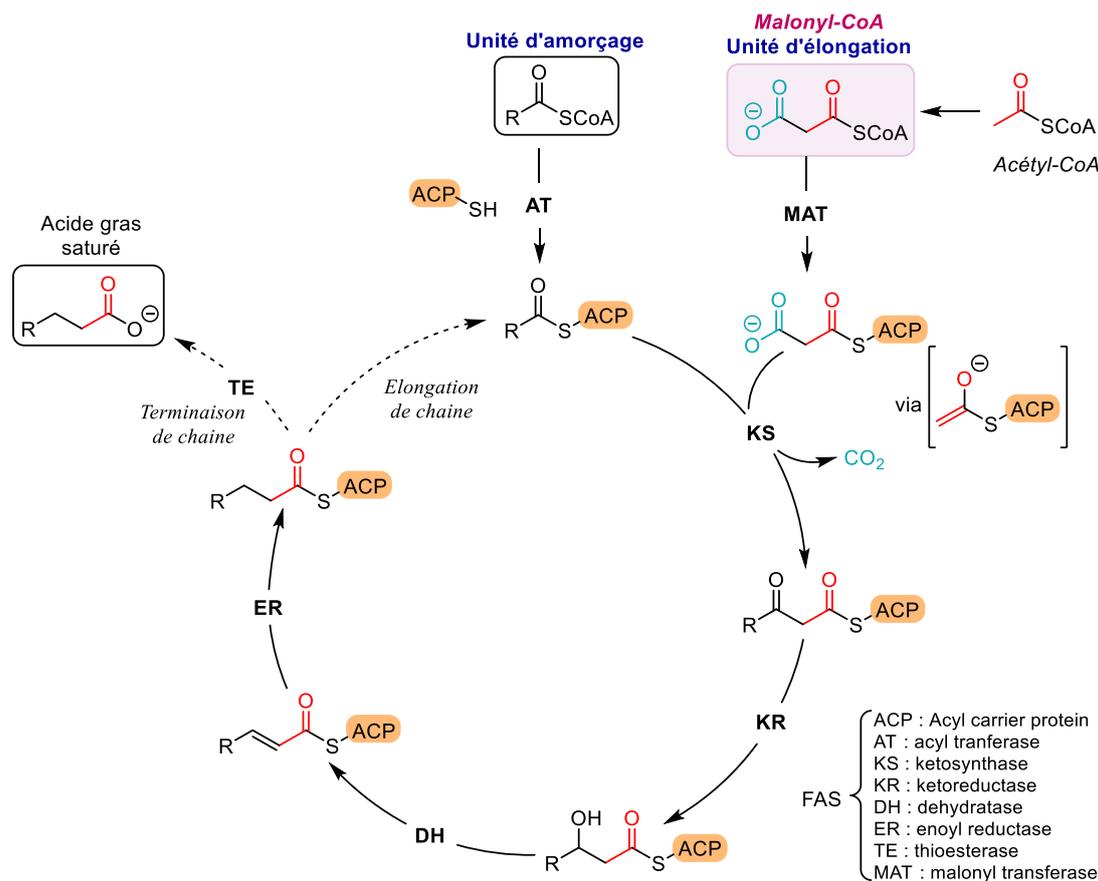


Figure 15 : Biosynthèse des acides gras saturé catalysé par l'acide gras synthase (FAS)

Cette manière de générer un ester d'énolate par décarboxylation inspirera les chimistes qui chercheront à reproduire cette stratégie. Ainsi de nombreux travaux se sont alors focalisés sur l'utilisation des MAHTs en tant qu'équivalents d'énolates et leur addition sur diverses espèces électrophiles, puis sur celle des MAHOs en raison du caractère plus prévalent des esters oxygénés (Schéma 62). D'autres encore, se sont intéressés à l'utilisation de β -cétoacides.¹⁶⁶

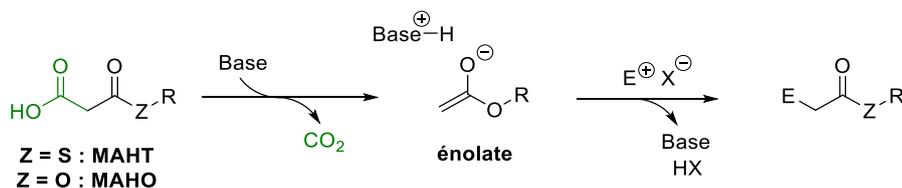


Schéma 62 : Schéma de principe de l'utilisation de MAHOs

En effet, le grand avantage de ces composés repose sur leur caractère vert. Là où la plupart des énolates sont générés à l'aide d'une base forte en quantités stœchiométrique tel que le *n*-BuLi, les énolates d'hémi-malonates ne requièrent que des bases faibles (amines ou alcoolates

¹⁶⁶ Mao, S.; Chen, K.; Yan, G.; Huang, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 525.

alkalins), qui peuvent par ailleurs être utilisées en quantités catalytiques. De plus, le seul sous-produit formé est une molécule de CO₂.

Cela implique donc que les procédés les utilisant respectent à la fois les principes d'économie d'atome, de catalyse et de chimie plus fiable parmi les 12 principes de la Chimie Verte, et fait des MAHOs des pro-nucléophiles verts présentant un très grand potentiel synthétique et des réactifs d'avenir s'inscrivant dans la mouvance éco-responsable de la synthèse organique.

2. Utilisations usuelles des MAHOs

Les MAHOs ont été utilisés dans une multitude de réactions que l'on considère comme étant des réactions de couplage décarboxylant, de manière énantiosélective ou non (**Schéma 63**).^{167,168} Leurs applications les plus courantes sont les réactions d'oléfination d'aldéhydes (réaction de Galat),¹⁶⁹ ou bien les additions de type aldol ou Mannich sur des composés carbonylés ou des imines, respectivement (*vide infra*).¹⁷⁰ Ils ont également été engagés, après formation d'un énolate de magnésium, dans des réactions de Claisen, par additions sur des chlorures d'acyle,¹⁷¹ ou bien dans des additions de Michael sur un motif de type énone.¹⁷²

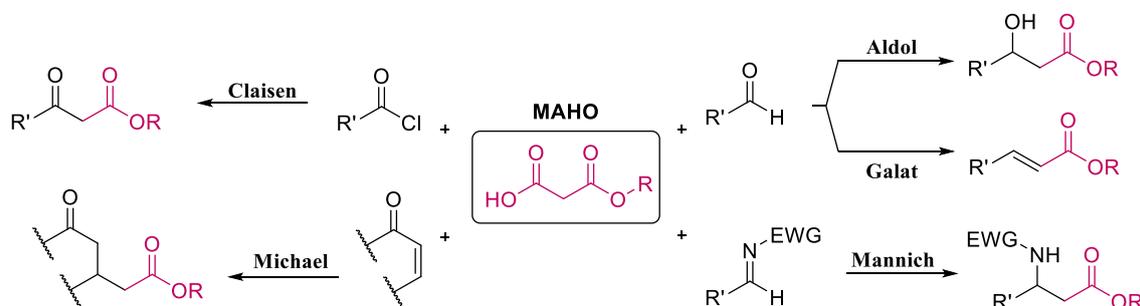


Schéma 63 : Utilisations courantes des MAHOs

Deux routes mécanistiques différentes sont envisagées pour ces réactions d'addition (**Schéma 64**). La première route proposée démarre par une décarboxylation générant un énolate

¹⁶⁷ a) Rodríguez, N.; Goossen, L. J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5030. b) Patra, T.; Maiti, D. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 7382.

¹⁶⁸ Liu, P.; Zhang, G.-H.; Sun, P.-P. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 10763.

¹⁶⁹ Galat, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 376-377.

¹⁷⁰ Wang, Z.-L. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2745-2755.

¹⁷¹ Clay, R.J.; Collom, T.A.; Karrick, G.L.; Wemple, J. *Synthesis* **1993**, 290.

¹⁷² McMurry, J. E.; Andrus, W.A.; Musser, J.H. *Synth. Commun.* **1978**, *8*, 53.

pouvant alors s'additionner sur l'électrophile dans un second temps. Elle est inspirée du mécanisme proposé pour l'enzyme PKS et basée sur l'observation de MAHTs décarboxylés en l'absence d'électrophile.¹⁷³ Cependant, un second scénario est également avancé : une addition nucléophile de la forme énol de l'hémi-malonate déprotoné qui précéderait la décarboxylation.

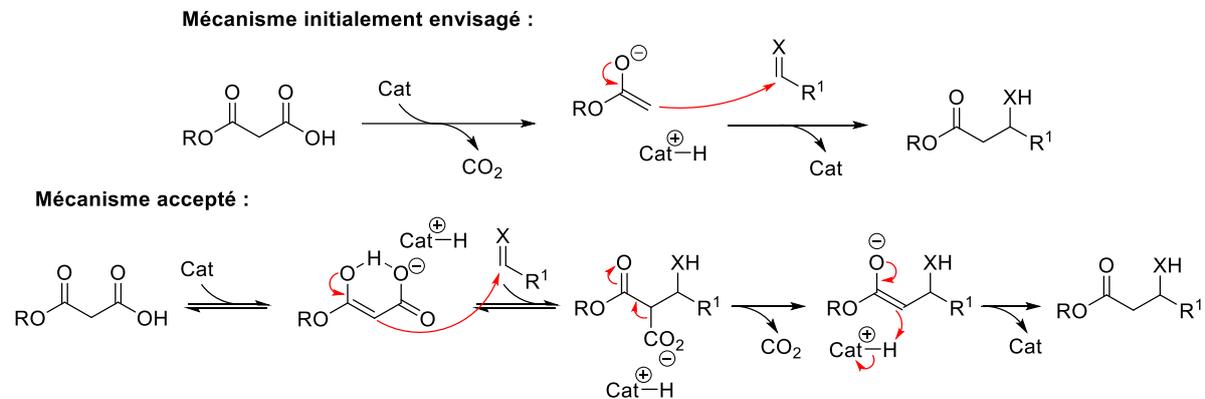


Schéma 64 : Mécanismes d'addition des MAHOs proposés

L'équipe de Fagnou a notamment réussi à mettre en évidence un intermédiaire post-addition / pré-décarboxylation dans une réaction de type aldol, allant dans le sens de cette hypothèse.¹⁷⁴ Après une étude cinétique de la réaction, ils proposent une addition rapide et réversible du MAHO sur l'électrophile, suivi d'une étape lente mais irréversible de décarboxylation.

3. Objectif : généralisation de l'utilisation des SMAHOs

A la différence de leurs équivalents non-substitués et malgré leur potentiel synthétique, les SMAHOs ou *substituted malonic acid half-oxyesters*, hémi-malonates monosubstitués en position malonique (**Figure 16**), sont encore très peu utilisés en synthèse organique, les recherches se concentrant essentiellement sur les MAHOs non-substitués.

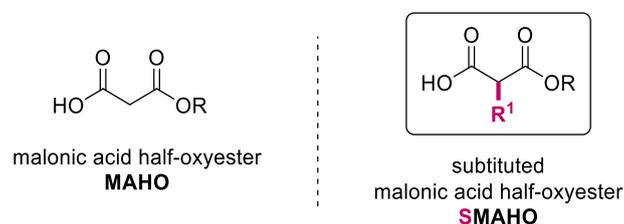


Figure 16 : Structure des SMAHOs

¹⁷³ Bernardi, L.; Fochi, M.; Franchini, M. C.; Ricci, A. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 2911.

¹⁷⁴ Blaquiere, N.; Shore, D.; Rousseaux, S. Fagnou, K. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6190.

Si l'on prend l'exemple de la réaction d'oléfination de Galat permettant la synthèse d'acrylates β -substitués, de nombreuses procédures ont été décrites afin de simplifier les conditions décrites initialement ou d'étendre la réaction à un plus grand éventail d'aldéhydes. La variation au niveau du MAHO, et notamment l'introduction d'un substituant en position malonique, qui permettrait pourtant l'obtention d'acrylates α,β -disubstitués, n'a été utilisée que dans de très rares cas, et aucune méthode générale décrivant l'utilisation de ces SMAHOs n'existe (**Schéma 65**).

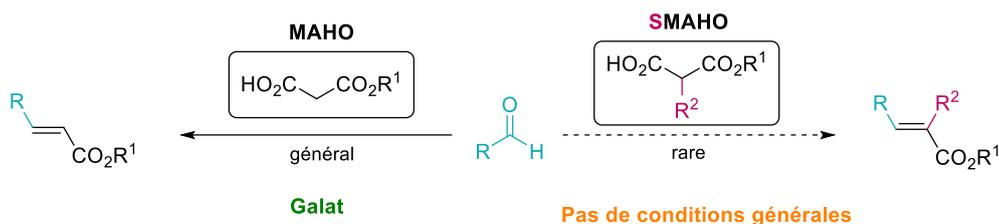


Schéma 65 : Les MAHOs et SMAHOs en réaction de Galat

Cette absence d'information ne concerne pas seulement la réaction de Galat, mais également les réactions de type aldol, Mannich et Michael. C'est pourquoi la mise au point des conditions permettant de généraliser l'utilisation de ces SMAHOs dans ces réactions est particulièrement importante.

2. Origine des SMAHOs

Une des raisons possibles à l'entrave de la généralisation de l'utilisation des SMAHOs provient possiblement du peu de littérature relative à leur préparation. Leur synthèse n'est mentionnée que sporadiquement dans les travaux où ces composés figurent, et parfois sans mode-opératoire détaillé. Par conséquent, avant de travailler sur leur emploi en synthèse, nous allons tout d'abord nous intéresser à la préparation des SMAHOs.

1. Voie de synthèse classique : utilisation des malonates

La synthèse des SMAHOs peut se faire selon plusieurs voies à partir d'un malonate, le plus souvent commercial, ou sous la forme d'un acétal nommé acide de Meldrum, ces deux composés étant eux-même issus de l'acide chloroacétique. Certains malonates et acide maloniques substitués sont commerciaux, c'est notamment le cas des méthylmalonates de dialkyle, des halogénomalonates de dialkyle, et de l'acide méthyle malonique.

La méthode de synthèse la plus fréquente est l'alkylation d'un malonate de dialkyle, suivi de la mono-hydrolyse de l'une de ses fonctions ester pour aboutir à l'hémi-malonate désiré (**Schéma 66**). Moins couramment, un acide de Meldrum, qui est une version protégée de l'acide malonique, peut être alkylé, puis ouvert dans un second temps avec un alcool.

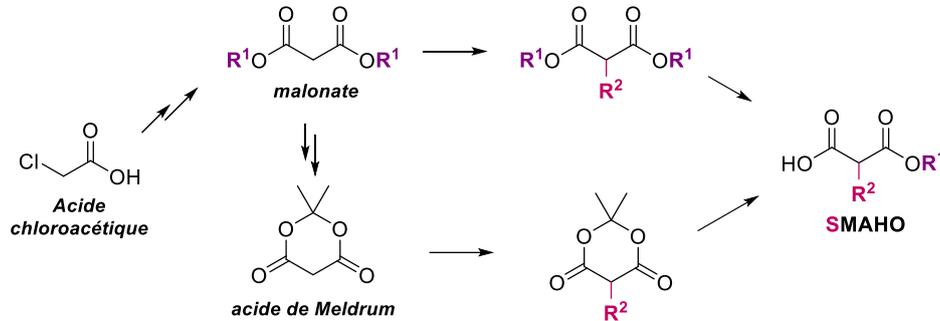


Schéma 66 : Voies de préparation des SMAHOs

a. Introduction du substituant malonique

L'alkylation est généralement réalisée par substitution nucléophile d'un malonate déprotoné, le plus souvent par NaH, sur un dérivé halogéné,¹⁷⁵ ou sur des alcools activés.^{176,177} Cette méthode a permis l'introduction de chaînes éthyle, *n*-propyle, *n*-octyle, d'alkyle insaturé, d'un acétonide, d'un groupe boré ou encore d'un hétérocycle benzylique (**Schéma 67**).

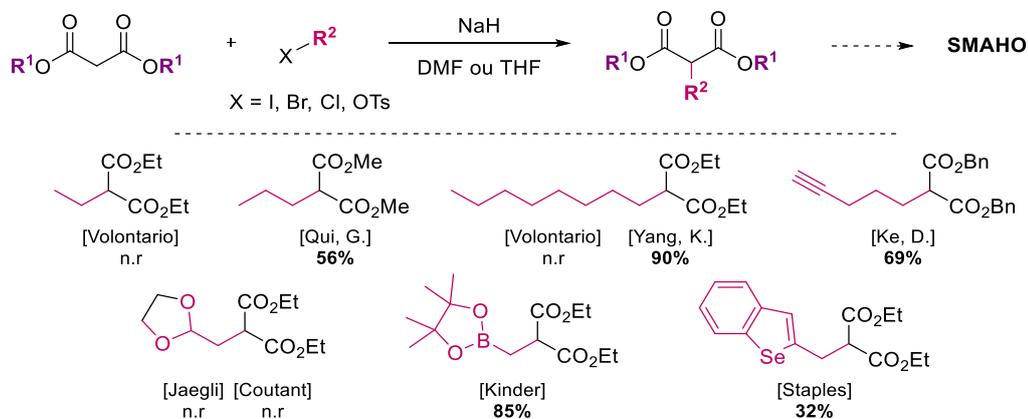


Schéma 67 : Alkylation du malonate par déprotonation au NaH (n.r. = non renseigné)

¹⁷⁵ a) Kinder, D. H.; Ames, M. M. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2452-2454. b) Yang, K.-W.; Golich, F. C.; Sigdel, T. K.; Crowder, M. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 5150-5153. c) Volontario, A.; Zanda, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 841-844. d) Jaegli, S.; Vors, J.-P.; Neuville, L.; Zhu, J. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 8911-8921. e) Staples, M. K.; Grange, R. L.; Angus, J. A.; Ziogas, J.; Tan, N. P. H.; Taylor, M. K.; Schiesser, C. H. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 473-479. f) Qiu, G.; Mamboury, M.; Wang, Q.; Zhu, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 15377-15381. g) Coutant, E. P.; Hervin, V.; Gagnot, G.; Ford, C.; Baatallah, R.; Janin, Y. L. *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, *14*, 2853-2860.

¹⁷⁶ Ficini, J.; Martinon, S.; Besseyre, J.; D'Angelo, J.; Ortuno, R. M. *Nouveau Journal de Chimie*, **1979**, *3*, 785.

¹⁷⁷ Ke, D.; Espinosa, N. A.; Mallet-Ladeira, S.; Monot, J.; Martin-Vaca, B.; Bourissou, D. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 2324-2331.

L'introduction d'un groupe aryle diversement substitué est réalisable par catalyse au cuivre en milieu basique, comme le décrivent Buchwald et Taillefer (**Schéma 68**).^{178,179} Kwong proposera par la suite une méthode similaire mais ne nécessitant pas de chauffage.¹⁸⁰

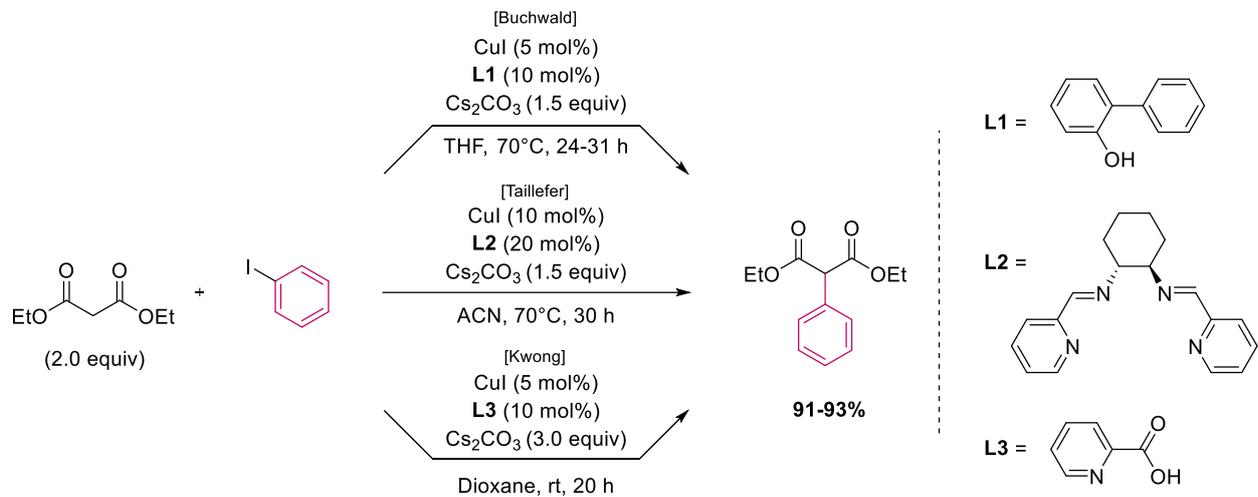


Schéma 68 : Conditions pour l'arylation du malonate

Par condensation de Knoevenagel avec un aldéhyde pour donner l'alkylidène correspondant, puis réduction *in-situ* au NaBH(OAc)₃ (ou NaBH₄), il est possible d'obtenir diverses substitutions benzyliques sur le SMAHOs.¹⁸¹ Cette séquence de réaction est aussi bien applicable aux malonates qu'à l'acide de Meldrum (**Schéma 69**).

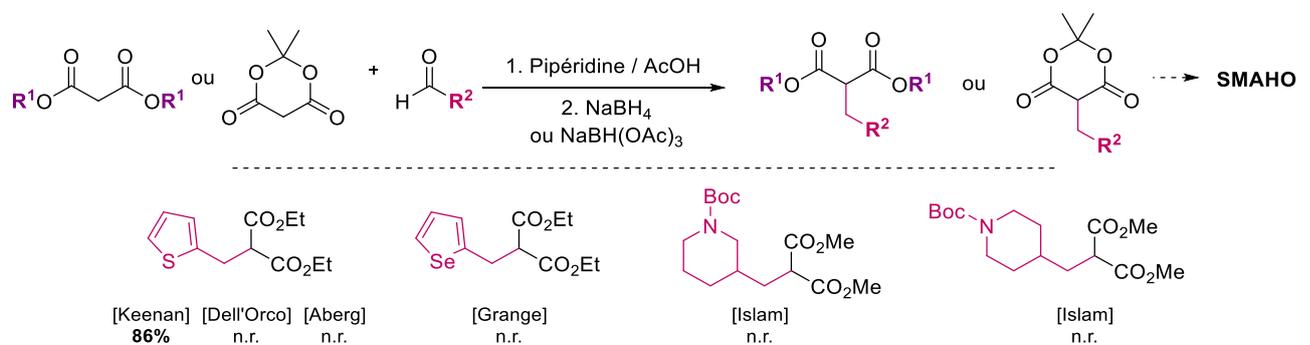


Schéma 69 : Fonctionnalisation de malonates par Knoevenagel / Réduction (n.r. = non renseigné)

¹⁷⁸ Hennessy, E. J.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 269-272.

¹⁷⁹ Cristau, H. J.; Cellier, P. P.; Spindler, J.-F.; Taillefer, M. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5607-5622.

¹⁸⁰ Yip, S. F.; Cheung, H. Y.; Zhou, Z.; Kwong, F. Y. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3469-3472.

¹⁸¹ a) Keenan, R. M.; Weinstock, J.; Finkelstein, J. A.; Franz, R. G.; Gaitanopoulos, D. E.; Girard, G. R.; Hill, D. T.; Morgan, T. M.; Samanen, J. M.; Peishoff, C. E.; Tucker, L. M.; Aiyar, N.; Griffin, E.; Ohlstein, E. H.; Stack, E. J.; Weidley, E. F.; Edwards, R. M. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 1880-1892. b) Islam, I.; Bryant, J.; May, K.; Mohan, R.; Yuan, S.; Kent, L.; Morsler, J.; Zhao, L.; Vergona, R.; White, K.; Adler, M.; Whitlow, M.; Buckman, B. O. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 1349-1354. c) Grange, R. L.; Ziogas, J.; North, A. J.; Angus, J. A.; Schiesser, C. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 1241-1244. d) Åberg, O.; Lindhe, Ö.; Hall, H.; Hellman, P.; Kihlberg, T.; Långström, B. *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2009**, *52*, 295-303.

Enfin, par addition de Michael du diméthyle malonate sur l'acrylate de *tert*-butyle, un 3'-oxoalkyle MAHO fut préparé par Quast (**Schéma 70**).¹⁸²

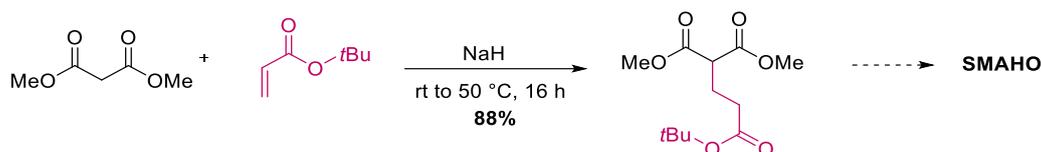


Schéma 70 : Fonctionnalisation de malonate par addition de Michael

b. Hydrolyse des malonates et ouverture des Meldrums

Comme l'a étudié Niwayama,¹⁸³ l'étape d'hydrolyse s'effectue généralement par saponification à l'aide de KOH (ou NaOH) alcoolique ou en solution dans un mélange H₂O/THF ou H₂O/ACN, et à froid pour éviter la décarboxylation *in-situ* (**Schéma 71**).¹⁸⁴

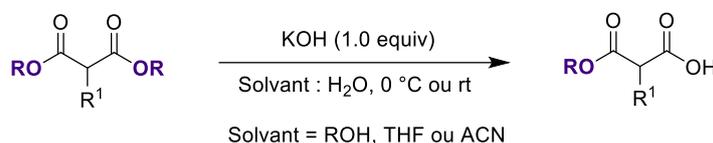


Schéma 71 : Saponification des malonates

Cette méthode a l'avantage de permettre une purification très simple du composé désiré, puisqu'elle se fait par traitement acide/base classique. Malgré son efficacité, elle reste tout de même limitée puisqu'elle ne permet pas d'apporter de la variabilité au niveau du groupe alkoxy de la fonction ester. Ce dernier, le plus souvent un –OMe ou un –OEt, dérive du malonate parent utilisé.

Des méthodes d'hydrolyse sélectives particulières existent : c'est le cas par exemple du clivage des esters de *tert*-butyle qui s'effectue par bullage de HBr suivi d'une basification du milieu,¹⁸⁵ ou de la mono-saponification catalysée par des enzymes microbiennes.¹⁸⁶

¹⁸² Quast, H.; Janiak, R. *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 1305-1308.

¹⁸³ Niwayama, S.; Cho, H.; Lin, C. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 4434-4436.

¹⁸⁴ a) Leeper, F. J.; Rock, M.; Appleton, D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 2633-2642. b) Faucher, A.-M.; Bailey, M. D.; Beaulieu, P. L.; Brochu, C.; Duceppe, J.-S.; Ferland, J.-M.; Ghiron, E.; Gorys, V.; Halmos, T.; Kawai, S. H.; Poirier, M.; Simoneau, B.; Tsantrizos, Y. S.; Llinàs-Brunet, M. *Org. Lett.* **2004**, 6, 2901-2904. c) Faucher, A.-M.; Bailey, M. D.; Beaulieu, P. L.; Brochu, C.; Duceppe, J.-S.; Ferland, J.-M.; Ghiron, E.; Gorys, V.; Halmos, T.; Kawai, S. H.; Poirier, M.; Simoneau, B.; Tsantrizos, Y. S.; Llinàs-Brunet, M. *Org. Lett.* **2004**, 6, 2901-2904. d) Filipo, M.; Beghyn, T.; Charton, J.; Leroux, V. A.; Deprez, B. P.; Deprez-Poulain, R. F. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 63-76. e) Mai, A. H.; Pawar, S.; De Borggraeve, W. M. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 4664-4666. f) Chaumont, P.; Baudoux, J.; Maddaluno, J.; Rouden, J.; Harrison-Marchand, A. *J. Org. Chem.*, **2018**, 83, 8081.

¹⁸⁵ Aeberhard, U.; Keese, R.; Stamm, E.; V., Ulrich C.; Lau, W.; Kochi, J. K. *Helvetica Chimica Acta* **1983**, 66, 2740-2759.

¹⁸⁶ Kitazume, T.; Sato, T.; Ishikawa, N. *Chem. Lett.* **1984**, 1811-1814.

Afin d'apporter de la diversité à cette position, la voie basée sur l'ouverture d'un dérivé d'acide de Meldrum par un alcool est privilégiée.¹⁸⁷ L'acide de Meldrum est tout d'abord obtenu soit par alkylation, la plupart du temps par Knoevenagel / réduction, soit par protection d'un acide malonique alkylé, puis le SMAHO correspondant est aisément obtenu par réaction avec un équivalent de l'alcool désiré, à reflux dans le toluène (Schéma 72).¹⁸⁸

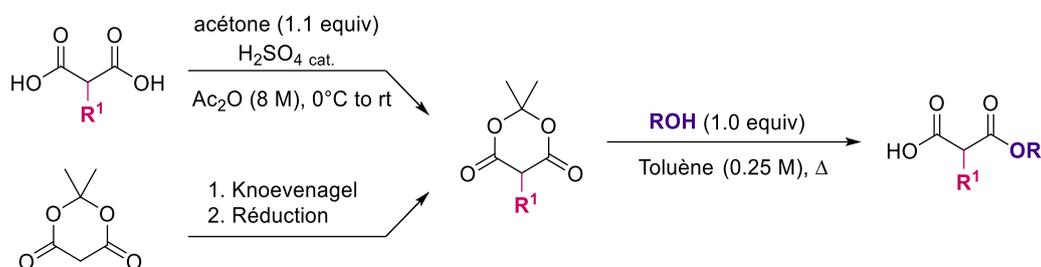


Schéma 72 : Synthèse de SMAHOs à partir d'un acide de Meldrum

La limitation de cette stratégie réside cette fois-ci dans la diversité accessible au niveau de la position malonique. En effet, une seule méthode est bien documentée et la purification des acides de Meldrum alkylés, habituellement effectuée par recristallisation, est bien souvent délicate.

c. Autres méthodes

D'autres stratégies, moins courantes, permettent également l'obtention de ces composés d'intérêt. C'est le cas de l' α -carboxylation des esters, pour laquelle un énolate est généré, le plus souvent à partir d'une lactone à l'aide de LDA, en présence de CO₂ gazeux à froid dans le THF (Schéma 73).¹⁸⁹

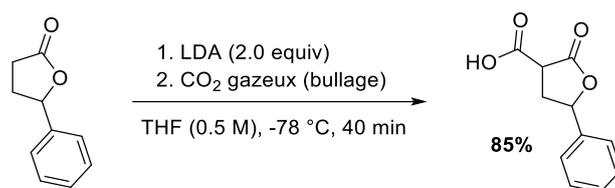


Schéma 73 : α -carboxylation d'esters

¹⁸⁷ Ryu, Y.; Scott, A. I. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7499–7502.

¹⁸⁸ a) Chen, Y.-S.; Lawton, R. G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5785-5788. b) Trillo, P.; Baeza, A.; Nájera, C. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7344-7354. c) Brookes, P. A.; Cordes, J.; White, A. J. P.; Barrett, A. G. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 7313-7319. d) Brookes, P. A.; Cordes, J.; White, A. J. P.; Barrett, A. G. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 7313-7319. e) Ha, M. W.; Hong, S.; Park, C.; Park, Y.; Lee, J.; Kim, M.-H.; Lee, J.; Park, H.-G. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 4030-4039. f) Gao, B.-W.; Wang, X.-H.; Liu, X.; Shi, S.-P.; Tu, P.-F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 1279-1283. g) Ad, O.; Hoffman, K. S.; Cairns, A. G.; Featherston, A. L.; Miller, S. J.; Soll, D.; Schepartz, A. *ACS Central Science* **2019**, *5*, 1289-1294.

¹⁸⁹ Murta, M. M.; De Azevedo, M. B. M.; Greene, A. E. *Synth. Comm.* **1993**, *23*, 495-503.

La fonctionnalisation par substitution nucléophile sur le bromomalonate est une autre possibilité : Hassan utilise un dérivé de pyridine directement sur l'hémi-malonate bromé en position malonique, pour obtenir le sel de pyridinium correspondant, qui est par la suite réduit au dithionite de sodium en présence de NaHCO_3 (Schéma 74).¹⁹⁰

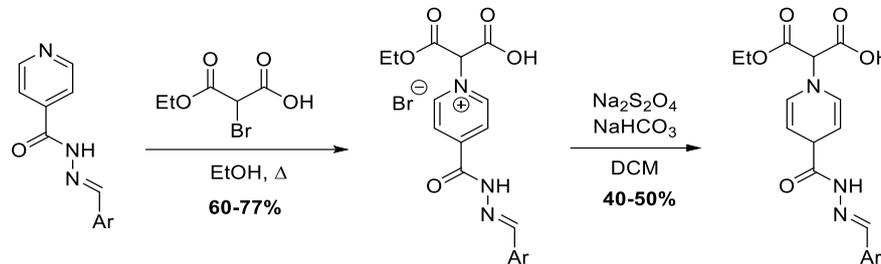


Schéma 74 : Fonctionnalisation du bromomalonate

Enfin, deux exemples de mono-estérification d'un acide malonique existent (Schéma 75). La première est utilisée par Ihara *et al.* pour préparer un SMAHO portant un ester de (-)-menthyle (ou dérivé), cela grâce à une activation au DCC.^{191,192} La seconde est mentionnée par Huang *et al.* et passe par la transformation de la fonction acide carboxylique en chlorure d'acyle.¹⁹³

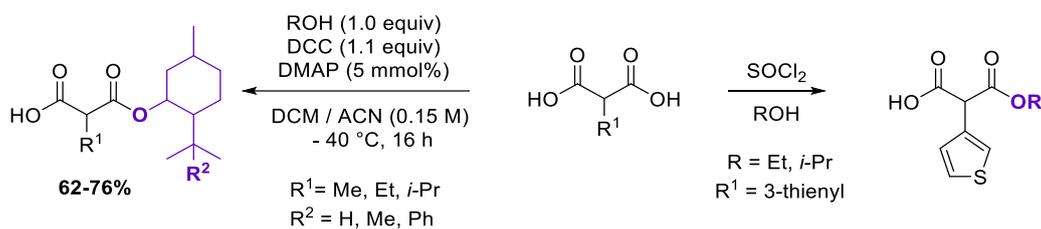


Schéma 75 : Mono-estérification de l'acide malonique

d. Origine de l'acide malonique et des malonates

L'acide malonique, première brique moléculaire de la synthèse des (S)MAHOs, fut préparé et caractérisé pour la première fois en 1858 par le chimiste français Victor Dessaignes. A partir de l'acide malique, et par oxydation à l'acide chromique, il obtint un composé qu'il identifia comme étant un possible isomère de "l'acide nicotique de M. Barral". Par compromis

¹⁹⁰ Hassan, H. A.; Abdel-Aziz, M.; Abuo-Rahma, G. E.-D. A. A.; Farag, H. H. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 1681-1692.

¹⁹¹ Ihara, M.; Takahashi, M.; Taniguchi, N.; Fukumoto, K.; Kametani, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 619-620.

¹⁹² Ihara, M.; Takahashi, M.; Taniguchi, N.; Yasui, K.; Fukumoto, K.; Kametani, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1989**, 897-903.

¹⁹³ Huang, F.; Buchwald, P.; Browne, C. E.; Farag, H. H.; Wu, W.-M.; Ji, F.; Hochhaus, G.; Bodor, N. *AAPS PharmSci* **2001**, *3*, 44-56.

entre cette identification et la préparation de ce composé à partir de l'acide malique, il décide alors de le nommer provisoirement *acide malonique*.¹⁹⁴

Bien que présent naturellement en petites quantités dans la betterave sucrière ou dans le blé vert, l'acide malonique est traditionnellement obtenu par saponification de malonates ou hydrolyse de cyanoacétates. Ces derniers sont préparés à partir de chloroacétates qui dérivent de ressources pétrolières ou de gaz naturels. En effet, l'acide chloroacétique est préparé industriellement par chloration de l'acide acétique, lui-même issu de la carbonylation du méthanol ou de l'oxydation en phase liquide du butane, du naphta léger ou de l'acétaldéhyde.^{195,196}

Nous allons donc tout d'abord nous intéresser à la synthèse des malonates. Le plus souvent de diméthyle ou diéthyle, ils peuvent être synthétisés selon deux voies : le procédé *cyanure d'hydrogène*, qui donnera également l'intermédiaire cyanoacétate, ou le procédé *monoxyde de carbone* (**Schéma 76**).¹⁹⁷ L'acide malonique est lui obtenu dans un second temps, par saponification du malonate ou hydrolyse du cyanoacétate.

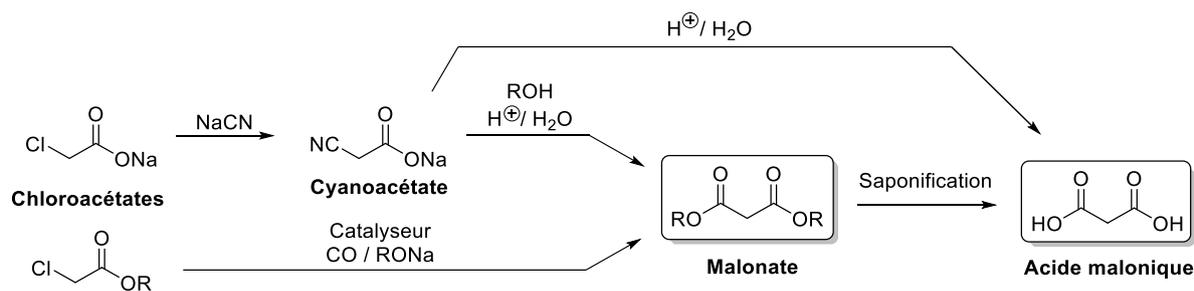


Schéma 76 : Voies de synthèse industrielles du malonate et de l'acide malonique

Dans le procédé *cyanure d'hydrogène*, une solution aqueuse de cyanure de sodium (environ 25%) est chauffée à 65-70 °C dans un contenant en acier inoxydable (**Schéma 77**). A cette solution est additionnée, lentement et sous agitation, une solution aqueuse de chloroacétate de sodium, la température ne devant jamais excéder 90 °C. L'agitation est

¹⁹⁴ Dessaignes, V. Note sur un acide obtenu par l'oxydation de l'acide malique, *Comptes rendus*, **1858**, 47, 76.

¹⁹⁵ Koenig, G.; Lohmar, E.; Rupprich, N.; Lison, M.; Gnass, A. Chloroacetic Acids. In *Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry*. Wiley-VCH: Weinheim, **2012**.

¹⁹⁶ Le Berre, C.; Serp, P.; Kalck, P.; Torrence, G. P. Acetic Acid. In *Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry*. Wiley-VCH: Weinheim, **2014**.

¹⁹⁷ Strittmatter, H.; Hildbrand, S.; Pollak, P. Malonic Acid and Derivatives. In *Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry*. Wiley-VCH: Weinheim, **2007**.

maintenue durant une heure. Une attention particulière doit être portée au cyanure d'hydrogène, produit en petite quantité mais de manière continue, qui doit être piégé et neutralisé.

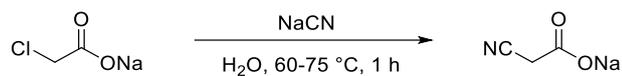


Schéma 77 : Préparation du cyanoacétate de sodium

La solution de cyanoacétate obtenue est concentrée par évaporation sous vide et transférée dans un contenant vitrifié contre la corrosion pour l'étape d'hydrolyse du groupe cyano et d'estérification. L'alcool désiré et un acide minéral, dans un ratio 1:2 à 1:3, sont introduits de manière à ce que la température du milieu réactionnel ne dépasse pas les 60-80 °C. Une fois l'addition terminée, le mélange est chauffé à reflux pendant 6 à 8 h, permettant ainsi à l'intermédiaire héli-malonate mono-amide d'être hydrolysé en malonate de dialkyle (Schéma 78).

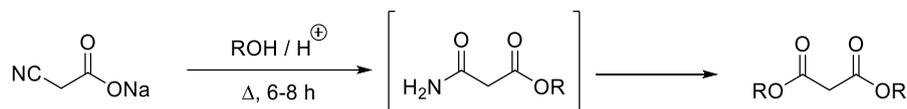


Schéma 78 : Hydrolyse et estérification du cyanoacétate de sodium

L'ester pur est isolé du milieu réactionnel par extraction au benzène, au toluène ou au xylène. La phase organique est ensuite lavée à la soude diluée, afin de se débarrasser des faibles quantités de mono-ester. Le solvant est enfin éliminé par distillation à pression atmosphérique, puis le malonate est récupéré par distillation sous vide, avec une pureté de 99% évaluée par chromatographie en phase gazeuse. La phase aqueuse, elle, contenant une grande quantité de sels et d'acide minéral, doit être traitée avant d'être dirigée vers une usine de traitement de déchets.

Le rendement total sur 2 étapes de la réaction, basé sur le chloroacétate de sodium, varie généralement entre 75 et 85%.

Selon le procédé *monoxyde de carbone*, des esters de diméthyle, diéthyle et diisopropyle sont préparés par réaction de chloroacétates avec du monoxyde de carbone et l'alcool approprié. La réaction est catalysée par de l'octacarbonyle de dicobalt (Schéma 79).

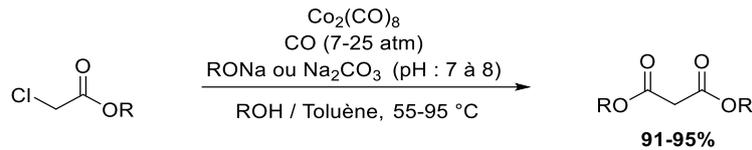


Schéma 79 : Préparation industrielle de malonate par catalyse au cobalt

La synthèse est habituellement conduite dans un mélange de solvant alcool désiré / toluène, à pression superatmosphérique de monoxyde de carbone (7 à 25 atm), chauffé entre 55 et 95 °C et le pH est contrôlé, soit par ajout d'une solution d'alkylate de sodium, soit de carbonate de sodium. A la fin de la réaction, le NaCl formé et le catalyseur sont séparés du mélange par filtration. L'alcool restant et les sous-produits à bas point d'ébullition, notamment de l'acétate d'alkyle qui est celui formé en plus grande quantité, sont éliminés par distillation. Le chloroacétate n'ayant pas réagi est quant à lui recyclé. Le malonate brut restant est purifié par distillation, avec un rendement supérieur à 90%. ^{198,199}

L'obtention de l'acide malonique se fait à partir de deux intermédiaires décrits précédemment : le malonate ou l'acide cyanoacétique.

Pour préparer l'acide malonique à partir du malonate (**Schéma 80**), un réacteur intégrant une colonne de distillation est utilisé, de manière à se débarrasser des vapeurs d'alcool (MeOH ou EtOH) au fur et à mesure de leur formation. De l'acide sulfurique en petite quantité est additionné au malonate de dialkyle dans de l'eau, et le mélange est placé à pression sous-atmosphérique et à 70 °C. Une fois la réaction terminée, le mélange réactionnel obtenu est décoloré à l'aide de charbon activé et filtré à chaud. Après concentration jusqu'à obtention d'une solution à ≈85% d'acide malonique, le mélange est refroidi à 16 °C afin de provoquer la cristallisation du produit. Ce dernier est filtré et rincé à l'eau et séché. Le rendement est couramment de 60%. ²⁰⁰

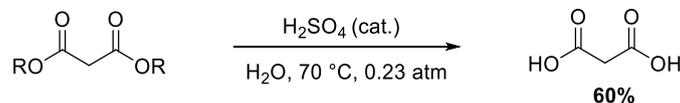


Schéma 80 : Hydrolyse du malonate

¹⁹⁸ Prange, U.; El-Chahawi, M.; Vogt, W.; Richtzenhain, H. Method of preparing malonic acid dialkyl esters. US4399300A. **1976**.

¹⁹⁹ Bauer, F. Production of malonic diester, used e.g. in synthesis of pharmaceuticals, plastics, plant protection agent, perfume, aroma or dye, uses inert apolar cosolvent in reaction of haloacetic ester, carbon monoxide and monohydric alcohol. DE10008899A1. **2000**.

²⁰⁰ Britton, E. C.; Monroe, E. Production of malonic acid. US2373011A. **1942**.

Le même type de système, permettant une distillation en continu de l'alcool formé lors de la saponification, peut être utilisé en conditions basiques. La soude remplace alors l'acide sulfurique.²⁰¹

Pour préparer l'acide malonique à partir d'acide cyanoacétique, celui-ci est placé dans un réacteur fermé auquel est additionné de l'eau pour solvant et 1 à 5 équivalents d'acide chlorhydrique, habituellement à une concentration de 5 à 37%. Il faut ensuite se placer à une température minimum de 50 °C, de préférence entre 70 et 90 °C, et à une pression située entre 1 et 7 bars (**Schéma 81**).²⁰²

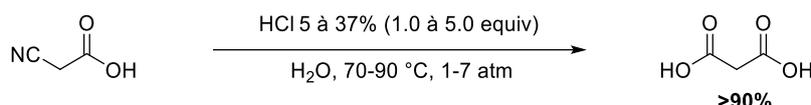


Schéma 81 : Hydrolyse de l'acide cyanoacétique

L'acide malonique formé est en mélange avec du chlorure d'ammonium en tant que co-produit, et de l'acide acétique issu de la décarboxylation parasite qui peut survenir. L'eau, l'acide chlorhydrique restant et l'acide acétique formés sont éliminés par évaporation sous vide. Le brut réactionnel obtenu est repris dans un solvant organique oxygéné (THF ou MTBE par exemple), afin de solubiliser l'acide malonique, ce qui permettra sa séparation du chlorure d'ammonium par centrifugation ou filtration. La solution récupérée est ensuite concentrée pour ne conserver qu'un minimum de solvant, puis placée à une température comprise entre -5 et 10 °C afin que le produit cristallise et puisse être récupéré par filtration. L'acide malonique est ainsi obtenu avec un rendement habituellement supérieur à 90%.

4. Voie de synthèse envisagée : utilisation du solkétal

L'utilisation des SMAHOs étant bio-inspirée, il est regrettable que leur préparation ne puisse se faire qu'à partir de ressources fossiles. Il existe pourtant plusieurs composés issus de bioressources dont le squelette est similaire, qui portent même des atomes d'oxygène de manière innée, et dont il serait possible de tirer profit en trouvant une voie de synthèse permettant de les valoriser en ces réactifs d'intérêt. C'est le cas par exemple du solkétal, composé préparé à partir du glycérol. (**Figure 17**).

²⁰¹ Englaender, F.; Feld, M. Process for the production of malonic acid. DE4120704C2. **1991**.

²⁰² De Carvalho, O.V.; Mansur, R. M.; Da Silva Aguiar, S.; Fujiyama, J. H.; Ribeiro de Castro Morschbacker, A. L. Acide molonique et ester de celui-ci. WO1999008988A1. 1998.

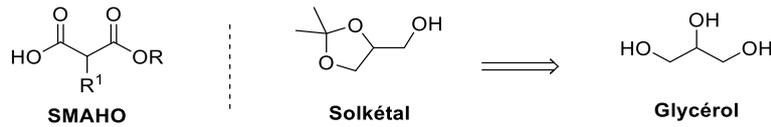


Figure 17 : Analogie structurale des SMAHOs, du solkétal et du glycérol

a. Le glycérol : origine et production industrielle

Le glycérol, aussi connu sous le nom de glycérine, est un triol que l'on retrouve dans tous les corps gras d'origine naturelle sous la forme de triglycérides. Il est soluble dans l'eau, insoluble dans les hydrocarbures, et également très hygroscopique.

Il fut identifié pour la première fois en 1779 par le chimiste suédois Carl W. Scheele, qui obtint un nouveau liquide transparent et visqueux au goût sucré en chauffant ensemble de l'huile d'olive et de l'oxyde de plomb. C'est en 1813 que Michel-Eugène Chevreul montra que les corps gras sont des esters de glycérol et d'acides gras, et c'est également lui qui lui donnera son nom, provenant du grec ancien γλυκερός, (glukeros) et signifiant "doux, sucré".²⁰³

Le glycérol produit dans le monde est majoritairement obtenu en tant que sous-produit, lors de l'hydrolyse des corps gras pour de la production d'acides gras, ou plus récemment, lors de la préparation des esters méthyliques d'huiles végétales (EMHV) qui composent le biodiesel (pour chaque tonne de biodiesel produite, environ 100 kg de glycérol sont relargués). Ainsi, en 2012, la production mondiale de glycérol s'élevait à 2.5 millions de tonnes.²⁰⁴

Industriellement, les deux principales méthodes de production passent aujourd'hui par le fractionnement de l'huile à haute pression ou la transestérification.

Le fractionnement de l'huile se réalise dans des réacteurs de manière continue. De l'eau et les triglycérides sont introduit dans une colonne de fractionnement à une température comprise entre 220 et 250 °C et une pression allant jusqu'à 5 MPa. Ces conditions permettent à l'hydrolyse d'être suffisamment rapide pour que l'utilisation d'un catalyseur ne soit pas nécessaire. La solution aqueuse de glycérol est récupérée en bas de colonne et vaporisée pour atteindre une pureté d'environ 80-88%.^{205,206}

²⁰³ Christoph, R.; Schmidt, B.; Steinberner, U.; Dilla, W.; Karinen, R. Glycerol. In *Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry*. Wiley-VCH: Weinheim, **2006**.

²⁰⁴ Vandeputte J. Ol., *Corps Gras, Lipides* **2012**, 19, 16.

²⁰⁵ <https://www.engineering-airliquide.com/fr/acides-gras> consultée le 24/07/2020.

²⁰⁶ Anneken, D. J.; Both, S.; Christoph, R.; Fieg, G.; Steinberner, U.; Westfechtel, A. Fatty Acids. In *Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry*. Wiley-VCH: Weinheim, **2006**.

La transestérification quant à elle, se fait par catalyse acide ou basique. Traditionnellement, les huiles végétales brutes sont tout d'abord raffinées par démulcination (élimination des phospholipides) et désacidification (élimination des acides gras libres). Elles sont ensuite introduites dans un réacteur avec l'alcool désiré, le plus souvent du méthanol, et la réaction se fait à pression atmosphérique entre 45 et 85 °C et est accélérée par catalyse basique homogène via l'addition de NaOH, KOH, ou MeONa (**Schéma 82**). Le glycérol brut est récupéré après décantation; sa pureté allant de 65 à 80%, puisqu'il contient encore du MeOH, de l'eau et les sels résultants de la neutralisation du catalyseur basique.^{207,208,209} La catalyse hétérogène est également possible. Le procédé Esterfip-H, développé par l'institut Français du Pétrole (IFP), utilise un catalyseur solide composé d'oxydes de zinc et d'alumine.^{210,211}

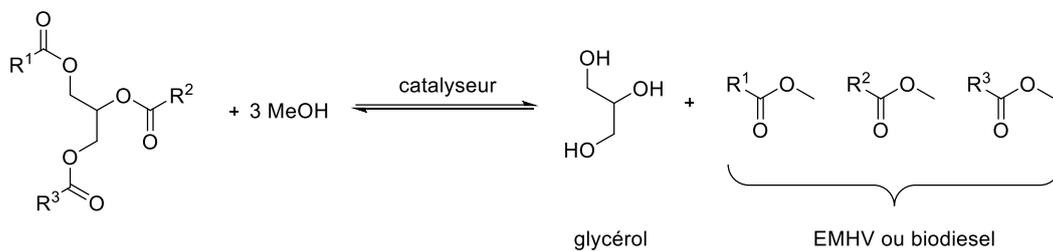


Schéma 82 : Transestérification des triglycérides

Après concentration, le glycérol brut obtenu sera prétraité au charbon activé afin de le débarrasser des impuretés colorées résiduelles, puis à la soude afin de saponifier tous corps gras restant. Le glycérol traité sera alors concentré à nouveau à l'évaporateur à effet multiple sous vide. Sa désalinisation pourra alors se faire soit en jouant sur la solubilité limite des sels présents soit par chromatographie par échange d'ions ou séparation grâce à une membrane.

Le glycérol a également été produit à partir de ressources pétrolières (**Schéma 83**). En effet, il existe trois voies d'accès au glycérol à partir du propène, faisant intervenir les intermédiaires suivants :

- Chlorure d'allyle - épichlorohydrine
- Acroléine – alcool allylique - glycidol

²⁰⁷ Daudin, A.; Maury, S.; Vallée, C. *Ol., Corps Gras, Lipides* **2012**, 19, 29.

²⁰⁸ Pagliaro, M.; Rossi, M. *Glycerol: Properties and Production*. In *The Future of glycerol: New usages for a versatile raw material*. Cambridge: RSC Publishing, **2010**.

²⁰⁹ <https://www.engineering-airliquide.com/fr/biodiesel-lurgi> consultée le 24/07/2020.

²¹⁰ Bournay, L.; Casanave, D.; Delfort, B.; Hillion, G.; Chodorge, J. A. *Catal. Today* **2005**, 106, 190.

²¹¹ Stern, R.; Hillion, G.; Rouxel, J. J.; Leporq, S. *Process for the production of esters from vegetable oils or animal oils alcohols*. US5908946A. **1996**.

▪ Oxyde de propylène – alcool allylique - glycidol

Cependant, seule la voie passant par le chlorure d'allyle à une importance industrielle.

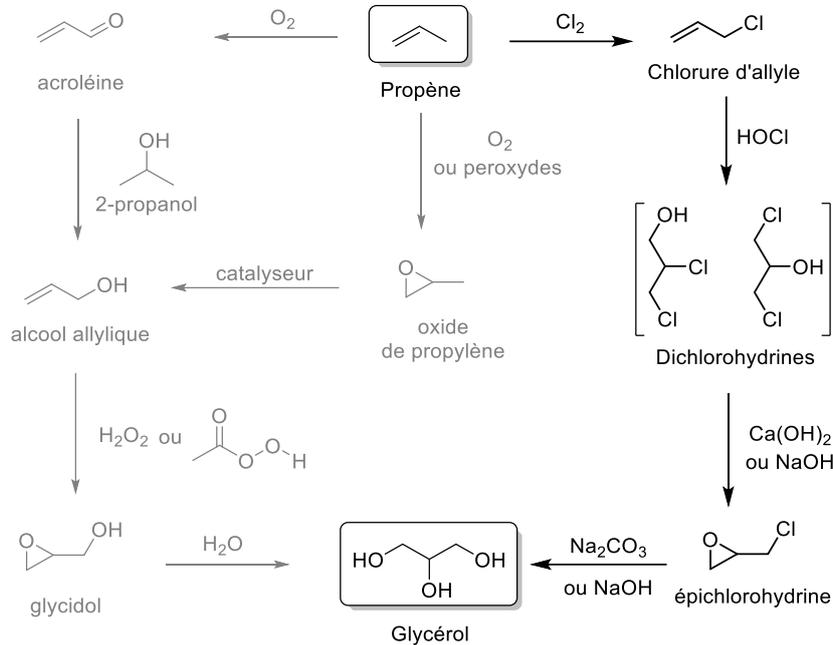


Schéma 83 : Voies de synthèse pétrosourcées du glycérol

Les premières productions de glycérol de synthèse datent de 1943 par I. G. Farben à Oppau et Heydebreck et de 1948 par Shell à Houston au Texas. Leurs méthodes ne furent mises au point qu'une fois que le procédé de transformation du propène en chlorure d'allyle à haute température fut convenablement contrôlé.²¹² Une fois le chlorure d'allyle produit, il est oxydé à l'acide hypochloreux en dichlorohydrine qui, sans aucune étape de purification, est cyclisé par SN intramoléculaire en présence de Ca(OH)₂ ou de NaOH pour donner l'épichlorohydrine.

L'hydrolyse de cet intermédiaire en milieu basique permettra l'obtention du glycérol désiré.^{213,214} Pour ce faire, l'épichlorohydrine est chauffée entre 80 et 200 °C en présence d'une solution aqueuse de soude ou de carbonate de sodium (10-15%) à pression atmosphérique ou superatmosphérique. En sortie, on obtient une solution de glycérol à 10-25% avec un rendement généralement supérieur à 98%, et contenant en moyenne 5 à 10% de NaCl et 2% d'autres impuretés. La solution aqueuse de glycérol est ensuite évaporée à l'aide d'un évaporateur à effet multiple sous vide, pour atteindre une concentration >75%. Le chlorure de sodium précipité est

²¹² Krähling, L.; Krey, J.; Jakobson, G.; Grolig, J.; Miksche, L. Allyl compounds. In *Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry*. Wiley-VCH: Weinheim, **2000**.

²¹³ Tymstra, F. T. Production of glycerine. US2605293A. **1951**.

²¹⁴ Cofer, K. B. Production of glycerine. US2873298A. **1957**.

séparé de la solution, qui sera ensuite distillée sous vide. L'eau co-distillée sera, elle, séparée par condensation fractionnée. Le glycérol, quasiment exempt d'eau, sera enfin traité à l'aide de charbon activé.

Une fois pur, il est utilisé principalement en tant qu'additif alimentaire sous le code E422, notamment dans les gâteaux et autres pâtisseries. Etant hygroscopique, il permet d'éviter la perte d'eau et donc de ralentir leur séchage pour rallonger leur durée de conservation.

De la même manière, il sera utilisé en industrie cosmétique et pharmaceutique pour ses propriétés émoullientes et humectantes. On le retrouvera ainsi dans des produits tels que le dentifrice, les crèmes et soins pour la peau, les savons, le sirop contre la toux, ou le gel hydroalcoolique.

b. Transformations du glycérol

Le relargage de glycérol brut est l'un des grands handicaps financier et environnemental de la production de biodiesel. Il est donc apparu impératif de valoriser ce sous-produit de manière à améliorer la durabilité économique de l'industrie du biodiesel tout en réduisant l'impact environnemental que cause son l'élimination.

L'une des manières de procéder démarre par le raffinage de ce glycérol brut, afin de pouvoir engager ensuite sa transformation en produits à valeur ajoutée. Néanmoins, les coûts élevés des procédés de raffinage ont poussé un grand nombre de chercheurs à s'intéresser plus particulièrement à la transformation directe du glycérol brut, que ce soit par voie chimique ou microbienne.^{215,216,217}

Ainsi, il est possible d'obtenir, en une ou quelques étapes, divers produits résultant de l'oxydation, la réduction, l'hydrogénolyse, la pyrolyse, l'estérification, l'éthérification, la carboxylation ou bien l'acétalisation de cette bioressource (**Schéma 84**).²¹⁸

²¹⁵ Rahmat, N.; Abdullah, A. Z.; Mohamed, A. R. *Renew. Sustain. Energy Rev.* **2010**, *14*, 987.

²¹⁶ Tan, H. W.; Abdul Aziz, A. R.; Aroua, M. K. *Renew. Sustain. Energy Rev.* **2013**, *27*, 118.

²¹⁷ Luo, X.; Ge, X.; Cui, X.; Li, Y. *Bioresour. Technol.* **2016**, *215*, 144.

²¹⁸ Zhou, C. H.; Beltramini, J. N.; Fan, Y. X.; Lu, G.Q. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 527.

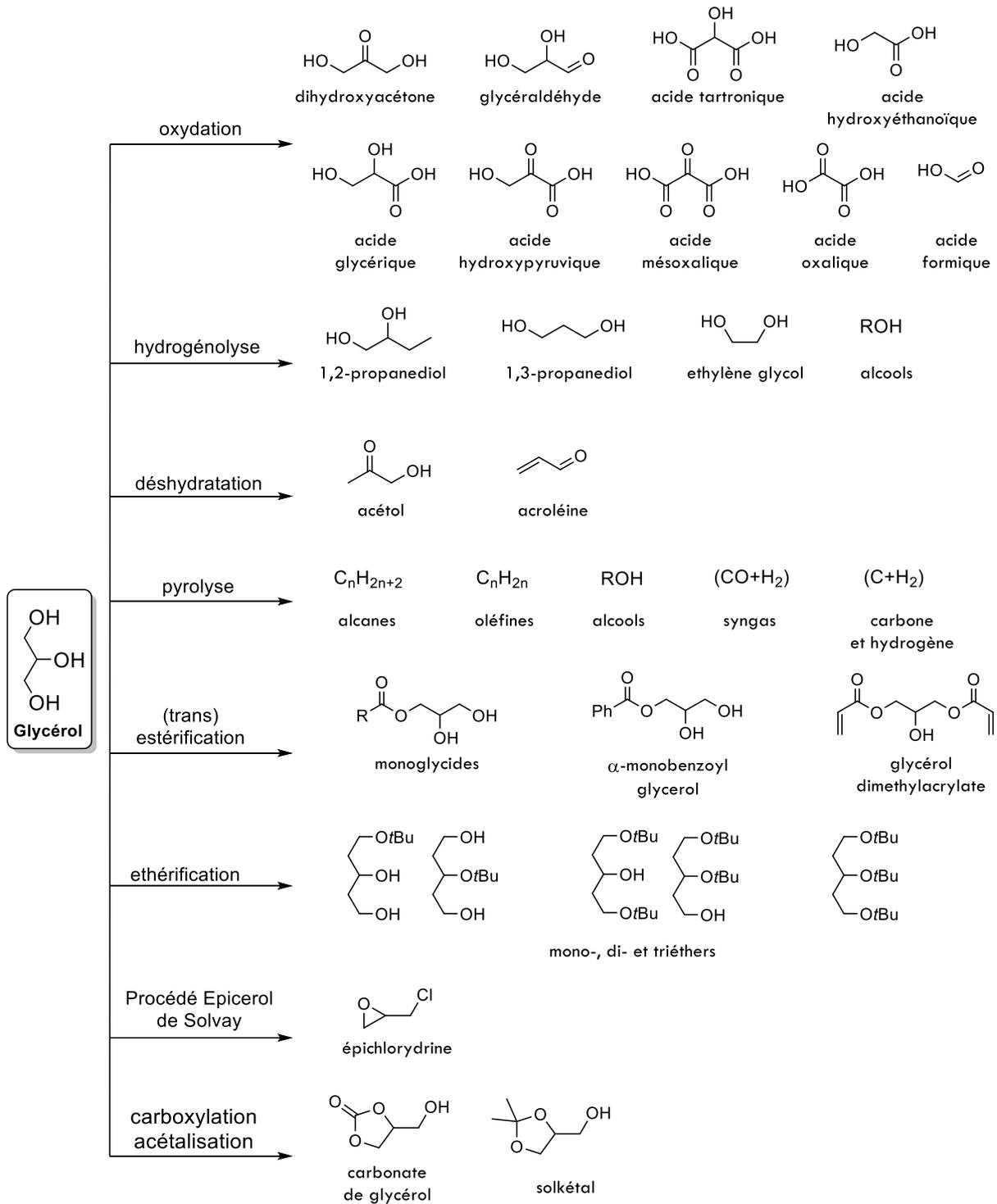


Schéma 84 : Exemples de procédés de conversion du glycérol en composés chimiques d'intérêt

c. Acétalisation et utilisation du solkétal

Parmi les transformations jugées prometteuses du glycérol, il y a son acétalisation, qui lorsqu'elle se fait avec de l'acétone, donne accès à un acétonide nommé solkétal (Schéma 85).

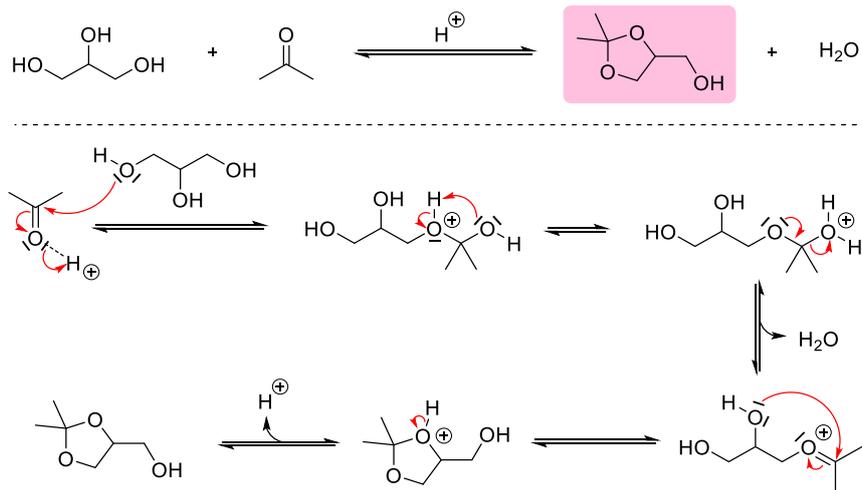


Schéma 85 : Mécanisme de formation du solkétal

De nombreux travaux se sont intéressés à cette transformation, par catalyse homogène (PTSA, H_2SO_4) ou bien hétérogènes (Zéolites, Dowex, Amberlysts, oxydes métalliques, etc.).²¹⁹

Les équipes de Martin et d'Oliveira ont notamment étudié la conversion du glycérol brut en solkétal. Martin obtint des taux de conversion allant jusqu'à 81% (w/w) en travaillant avec des silices mésostructurées fonctionnalisées par des acides sulfoniques.²²⁰ Oliveira lui, est obligé de passer par une étape de désalination du glycérol brut afin de parvenir à en convertir 58% (w/w) à l'aide d'un catalyseur à base d'oxyde de niobium.²²¹

A ce jour, l'un des intérêts principaux de cet acétonide réside dans son utilisation potentielle en tant qu'additif du carburant.²²² Quelques études ont en effet montré qu'il permet d'améliorer l'indice d'octane (résistance à l'auto-allumage) et les propriétés d'écoulement à froid des carburants tout en réduisant l'émission de particules et la formation de gommages.^{223,224}

Le solkétal peut être utilisé en chimie du polymère : Hussain a décrit il y a peu l'utilisation de méthacrylate de solkétal, pour l'élaboration de la queue hydrophile d'un polymère hybride

²¹⁹ Trifoi, A. R.; Agachi, P. S.; Pap, T. *Renew. Sustain. Energy Rev.* **2016**, *62*, 804.

²²⁰ Vicente, G.; Melero, J. A.; Morales, G.; Paniagua, M.; Martin, E. *Green Chem.* **2010**, *12*, 899.

²²¹ Souza, T. E.; Portilho, M. F.; Souza, P. M. T. G.; Souza, P. P.; Oliveira, L. C. A. *ChemCatChem* **2014**, *6*, 2961.

²²² Nanda, M. R.; Zhang, Y.; Yuan, Z.; Qin, W.; Ghaziaskar, H. S.; Xu, C. *Renew. Sustain. Energy Rev.* **2016**, *56*, 1022.

²²³ Garcia, E.; Laca, M.; Perez, E.; Garrido, A.; Peinado, J. *Energy Fuels* **2008**, *22*, 4274.

²²⁴ Mota, C. J. A.; da Silva, C. X. A.; Rosenbach, N.; Costa, J.; da Silva, F. *Energy Fuels* **2010**, *24*, 2733.

amphiphile.²²⁵ Un autre exemple récent propose la synthèse d'un biopolymère, par greffage d'un acrylate de solkétal sur de l'hydroxyéthyle cellulose.²²⁶

En synthèse organique, il apparait le plus souvent comme simple substrat parmi d'autres alcools lors d'une étude de l'étendue d'une réaction (**Schéma 86**). Récemment, Sauthier *et coll.* l'utilisent pour la carboxytélomérisation palladocatalysée du butadiène,²²⁷ tandis que Ohmiya crée des liaisons C(*sp*³)–O par couplage décarboxylant faisant intervenir un organophotocatalyseur,²²⁸ et Zhang s'intéresse à la O–Arylation d'alcool avec des triarylsulfoniums.²²⁹

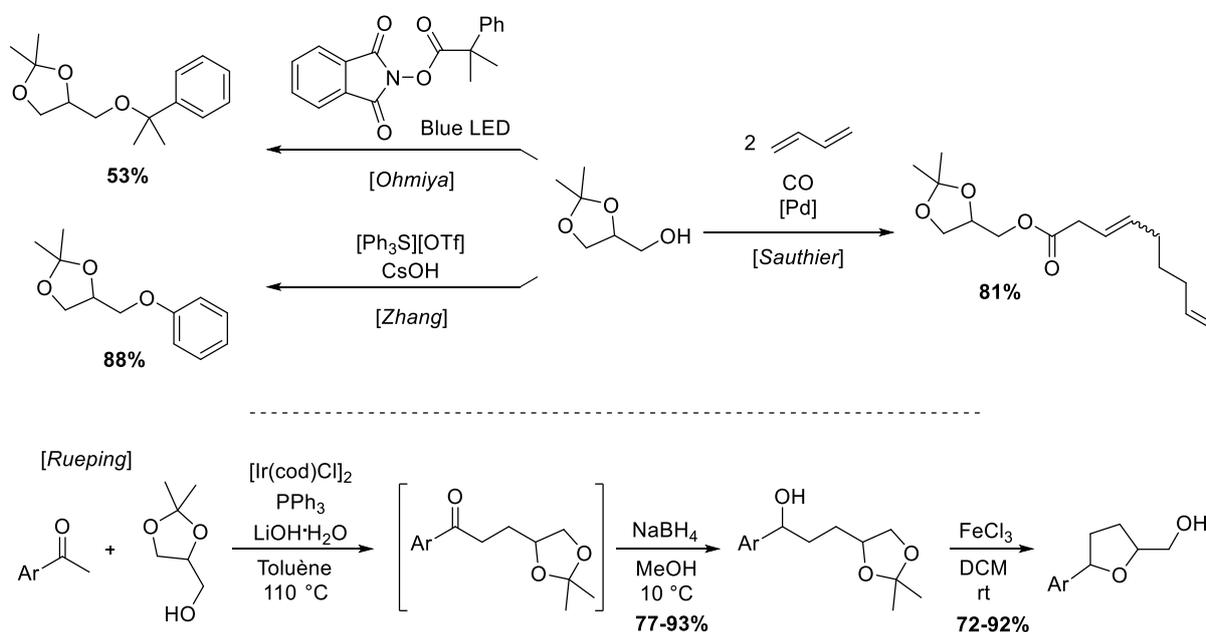


Schéma 86 : Utilisation du solkétal en synthèse organique

Peu d'études cependant se sont focalisées sur le solkétal en tant que brique centrale et sa transformation en composés d'intérêt synthétique, comme ont pu le faire Rueping *et al.* en l'utilisant pour la synthèse de tétrahydrofuranes.²³⁰

²²⁵ Ullah, A.; Shah, S. M.; Hussain, H. *J. Polym. Res.* **2019**, *26*, 1.

²²⁶ Beyaz, K.; Vaca-Garcia, C.; Vedrenne, E.; Haddadine, N.; Benaboura, A.; Thiebaud-Roux, S. *Int. J. Polym. Anal. Charact.* **2019**, *24*, 245.

²²⁷ Wilson, E.; Dumont, C.; Drelon, M.; Suisse, I.; Penverne, C.; Sauthier, M. *ChemSusChem* **2019**, *12*, 2457.

²²⁸ Shibutani, S.; Kodo, T.; Takeda, M.; Nagao, K.; Tokunaga, N.; Sasaki, Y.; Ohmiya, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 1211.

²²⁹ Ming, X. X.; Tian, Z. Y.; Zhang, C. P. *Chem. Asian J.* **2019**, *14*, 3370.

²³⁰ Rueping, M.; Phapale, V. B. *Green Chem.* **2012**, *14*, 55.

5. Objectifs

Notre premier objectif dans le cadre de la préparation de SMAHOs sera l'élaboration d'une voie de synthèse permettant la valorisation d'un déchet de la production de biodiésel en composé d'intérêt synthétique que sont ces héli-malonates substitués (**Schéma 87**).

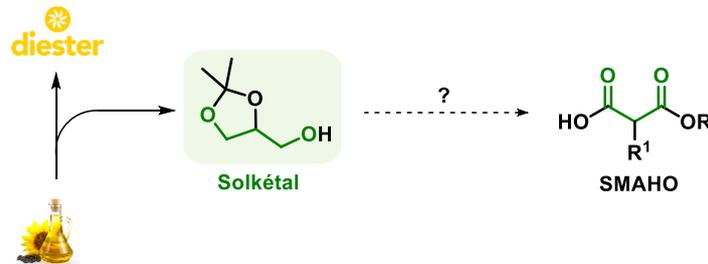


Schéma 87 : Objectif – Transformation du solkétal en SMAHO

En parallèle de ces travaux, et afin de faciliter l'accès classique à ces composés, nous allons également nous intéresser à leur synthèse à partir du malonate. En effet, au vu du caractère sporadique et limité des informations fournies, nous avons jugé important d'étudier ces voies de synthèses et d'évaluer leurs avantages ainsi que leurs limitations afin d'être en mesure de proposer un mode de préparation clair en fonction du SMAHO envisagé.

En addition aux voies courantes d'alkylation / mono-hydrolyse des malonates (**a-b-c** – **Schéma 88**) et d'alkylations / ouvertures d'acides de Meldrum (**d-e-f**), nous nous intéresserons à l'obtention alternative d'acide de Meldrum substitué par double saponification d'un malonate alkylé puis acétalisation (**g-h-f**). Enfin, il est intéressant de noter que l'on pourrait envisager d'effectuer plus simplement une mono-estérification de l'acide malonique substitué afin d'obtenir le SMAHO désiré (**g-h-i**).

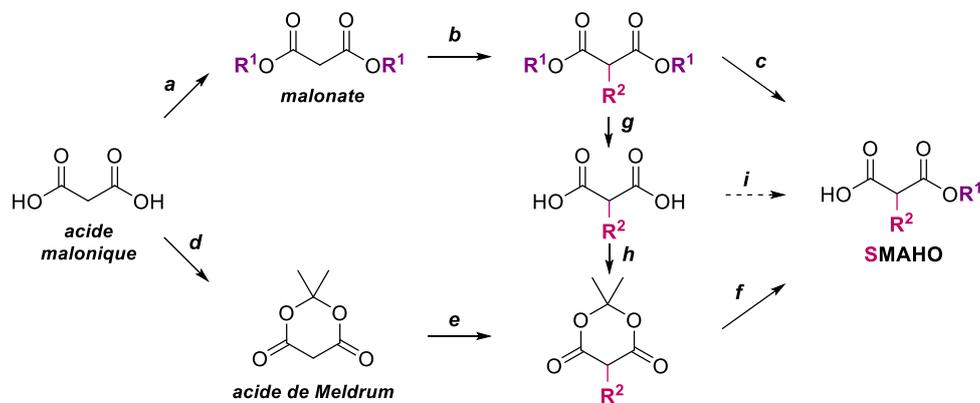


Schéma 88 : Voies de préparation des SMAHOs

II. Préparation des SMAHOs

Comme présenté ci-dessus, avant d'explorer leur potentiel en synthèse, nous nous sommes intéressés à la préparation des hémi-malonates substitués. Dans un premier temps, l'utilisation du solkétal en tant que substrat biosourcé des SMAHOs a été explorée puis, dans un second temps, leur obtention à partir de malonates ou d'acides maloniques a été approfondie.

1. Substrat : solkétal

Par suite à l'analogie structurale entre les SMAHOs et le solkétal, la rétrosynthèse suivante a été envisagée :

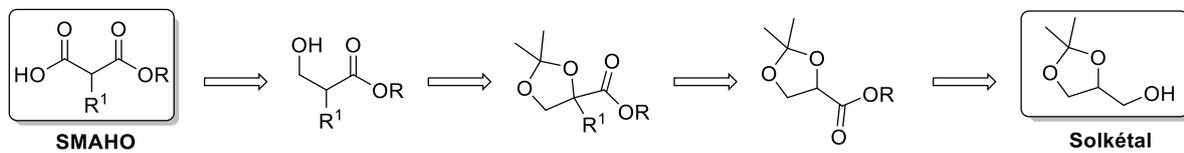


Figure 18 : Rétrosynthèse de la préparation des SMAHOs à partir du solkétal

Après avoir oxydé la brique biosourcée de départ jusqu'à l'obtention d'un ester, la polarité de cette fonction nouvellement installée sera exploitée pour alkyler en α de celle-ci et ainsi installer un substituant sur ce qui devrait plus tard devenir la position malonique. L'acétonide ainsi obtenu devra ensuite être ouvert de manière à libérer un alcool primaire, qui après oxydation complète nous donnerait un acide carboxylique, aboutissant ainsi au composé désiré.

1. Oxydation du solkétal

Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à l'oxydation du solkétal en ester méthylique (Figure 19).

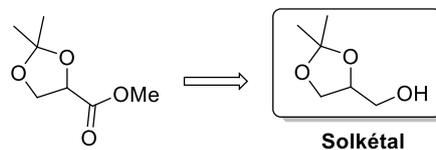


Figure 19 : Oxydation du solkétal en ester méthylique

Pour cela deux stratégies sont envisagées : tout d'abord une oxydation en deux temps, en aldéhyde puis en acide carboxylique, suivie d'une estérification ; ou bien l'oxydation complète en une seule étape suivie d'une estérification (Schéma 89).

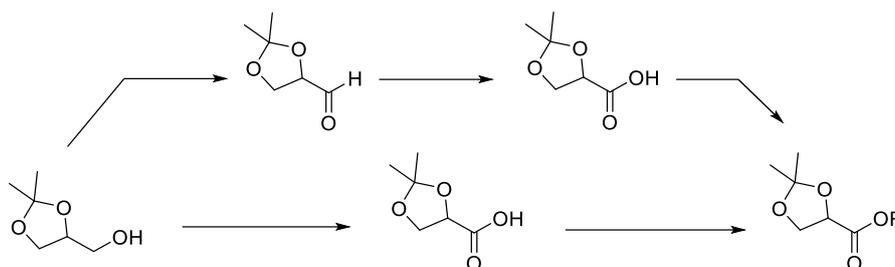
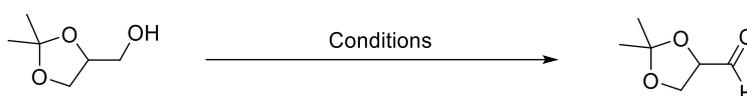


Schéma 89 : Stratégies envisagées pour l'oxydation du solkétal

Afin d'effectuer l'oxydation ménagée du solkétal en acétonide de glycéraldéhyde, diverses méthodes d'oxydations connues ont été mises en œuvre (**Tableau 20**).



Entrée	Conditions	Détection par RMN du brut	Détection par RMN après FC
1	DMSO (1.1 eq) , (COCl) ₂ (1.1 eq) Et ₃ N (2.2 eq) DCM, -78 °C, 3 h	✓	✗
2	CuBr (5 mol%), TEMPO (5 mol%) NMI (10 mol%), bpy (5 mol%) air (bublage), ACN, rt, 48 h	✗	-
3	PCC (2.0 eq), Célite (w/w eq) DCM, Δ, 1 h	✓	✗
4	IBX (2.0 eq) EA, 80 °C, 2 h	✓	✗
5	DMP (1.2 eq) DCM, rt, 2 h	✗	-
6	NaOCl 5% (1.1 equiv), TEMPO (1 mol%) KBr (10 mol%), puis <i>t</i> -Bu ₄ NBr (5 mol%) DCM, -5 °C, 1 h puis o/n	✗	-

Tableau 20 : Essais d'oxydation ménagées du solkétal

Un premier essai est lancé selon les conditions d'oxydation de Swern (**entrée 1**).²³¹ Par analyse RMN du brut, on détecte bien la présence de l'aldéhyde désiré, en mélange notamment avec le substrat, la conversion n'est donc pas totale. Cependant, une purification par FC ne nous a pas permis d'isoler le produit désiré. Une seconde tentative selon des conditions d'oxydation aérobiques décrites par Stahl,²³² utilisant un système catalytique CuBr/TEMPO a également été infructueuse, l'analyse du brut après *work-up* aqueux par RMN et CCM ne révélant qu'un mélange complexe inexploitable (**entrée 2**). Les oxydations au PCC ou à l'IBX n'ont pas eu

²³¹ Babu, K. C.; Madhusudhan, G. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2010**, *21*, 2619.

²³² Hoover, J. M.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16901.

plus de succès (**entrées 3-4**): bien que le produit recherché soit présent d'après l'analyse RMN du brut réactionnel, les fractions isolées après colonne ne montrent que le substrat ou des mélanges complexes. Le periodinane de Dess-Martin quant à lui n'a pas permis de détecter le produit désiré (**entrées 5**). Enfin, l'oxydation de type Anelli a permis la détection de l'aldéhyde par GC en cours de réaction, mais plus après traitement aqueux.^{233,234}

Tout cela semble indiquer que l'aldéhyde formé au cours de certains de ces essais se dégrade, probablement au cours de l'étape de purification sur gel de silice. Nous avons alors envisagé, pour vérifier que nous avons bien formé l'aldéhyde ciblé, d'engager immédiatement le brut de réaction dans une réaction de Wittig. Bien que peu économe en atome, c'est l'oxydation à l'IBX qui fut sélectionnée pour cet essai du fait de sa simplicité à mettre en œuvre, puis le brut réactionnel est utilisé après simple filtration sur Célite (**Schéma 90**).

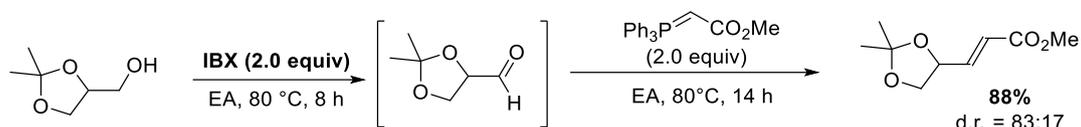


Schéma 90 : Réaction de Wittig sur le brut réactionnel de l'oxydation à l'IBX du solkétal

Le produit attendu est isolé sous la forme d'un mélange de diastéréomères avec un rendement de **88%**, confirmant donc la réussite de la première étape. À la suite de ce résultat, un rapide suivi GC de l'oxydation à l'IBX du substrat est réalisé afin de savoir combien de temps est nécessaire pour convertir l'alcool engagé dans sa totalité (**Tableau 21**).

Temps	R-OH (%)	R-CHO (%)
T ₀ = 0 h	100	-
T ₁ = 1 h	64	36
T ₂ = 2 h	33	67
T ₃ = 3 h	< 5	> 95
T ₄ = 4 h	< 5	> 95
T ₅ = 5 h	non détectable	> 95

Tableau 21 : Suivi GC de l'oxydation à l'IBX du solkétal à 80 °C

Ainsi, il est déterminé que pour le solkétal à 80 °C, l'oxydation requiert au minimum 3 h et est considérée comme totale au bout de 5 h, l'alcool n'étant plus détecté.

²³³ Chen, W.; Xiong, F.; Liu, Q.; Xu, L.; Wu, Y.; Chen, F. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 4730.

²³⁴ Vempala, N.; Venkateswara, R. S.; Shree, A. J.; Pradhan, B. S. *Synthesis* **2016**, *48*, 4167.

Cette méthodologie étant validée, elle a été mise en œuvre puis suivie d'une seconde oxydation selon les conditions de Pinnick, avec du chlorite de sodium (**Schéma 91**). Cependant, après traitement aqueux, aucune trace du produit désiré n'a pu être observée.

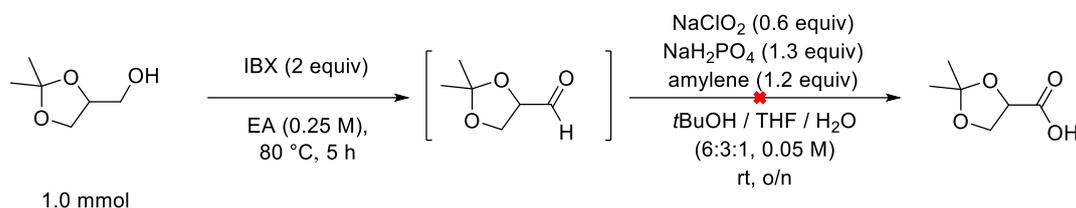


Schéma 91 : Oxydation complète du solkétal en 2 étapes

En parallèle de ces essais et au vu des difficultés rencontrées lors de l'oxydation ménagée du solkétal, son oxydation complète jusqu'à l'acide carboxylique correspondant, en une seule étape, a été envisagée. Les tentatives mises en œuvre sont résumées dans le tableau ci-dessous :



Entrée	Conditions	Rdt
1	PhI(OAc) ₂ (2.2 equiv) TEMPO (0.2 equiv) ACN / H ₂ O (1:1, 0.3 M), rt, 2 h	-
	Acide Iodobenzoïque (0.3 equiv) Oxone (1.3 equiv) ACN / H ₂ O (2:1, 0.1 M), 70 °C, 3 h	-
3	NaClO ₂ (2.0 equiv) NaOCl (0.1 equiv) TEMPO (0.1 equiv) ACN / Tampon Phosphate (1:1, 0.1 M), 35 °C, o/n	Traces

Tableau 22 : Essais d'oxydation complète du solkétal en acide carboxylique

Nous avons dans un premier temps tenté la procédure décrite par Epp et Widlanski,²³⁵ utilisant du TEMPO en quantités catalytiques avec un second oxydant, le diacétate d'iodobenzène (**entrée 1**), cependant, aucun produit d'intérêt n'est récupéré après traitement. Le mode-opérateur de l'équipe de Vinod qui repose sur une génération *in-situ* d'IBX à partir d'une quantité catalytique d'acide iodobenzoïque en présence d'un co-oxydant en léger excès, l'Oxone, dans un mélange de solvant ACN / H₂O (**entrée 2**) s'est révélé tout aussi infructueux.²³⁶ Enfin, un dernier essai utilisant les conditions modifiées par Zhao de l'oxydation d'Anelli est tenté

²³⁵ Epp, J. B.; Widlanski, T. S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 293.

²³⁶ Thottumkara, A. P.; Bowsher, M.S.; Vinod, T. K. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2933.

(entrée 3).²³⁷ Ces conditions font intervenir du chlorite de sodium en quantités stœchiométriques, du TEMPO et de l'hypochlorite de sodium en quantités catalytiques. Cette fois-ci, la RMN de la faible quantité de liquide obtenu après traitement semble indiquer la présence de l'acide désiré, en mélange avec quelques impuretés. Le rendement serait cependant inférieur à 5%.

Cette accumulation de tentatives infructueuses nous a invité à nous poser deux questions : sachant qu'il dérive du glycérol, le produit ciblé aurait-il conservé une certaine affinité pour les milieux aqueux, limitant donc sa récupération par extraction à l'aide d'un solvant organique ? Ou bien, l'acétonide présent serait-il sensible à son passage bref en phase aqueuse acide nécessaire à la récupération du produit sous sa forme protonée ?

Ne pouvant pas vérifier ces hypothèses sur le produit cible, c'est le substrat que nous avons soumis à deux expériences.

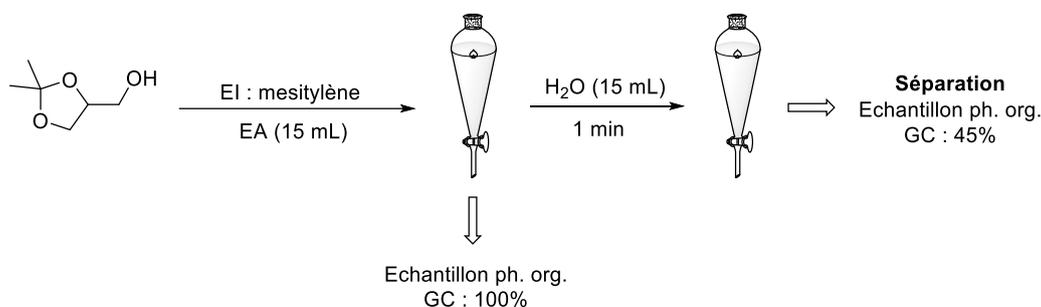


Schéma 92 : Expérience pour vérification de la solubilité dans l'eau

La première a eu pour but de vérifier la solubilité du substrat en phase aqueuse : 1 mmol de solkétal est solubilisée dans 15 mL d'acétate d'éthyle auquel on ajoute une quantité définie de mésitylène en tant qu'étalon interne (EI). Un échantillon de cette solution est ensuite analysé par GC afin d'établir un ratio substrat / EI. De l'eau est ensuite ajoutée au mélange, et la solution est agitée dans une ampoule à décanter. Après séparation, la phase organique est analysée par GC, et le ratio substrat / EI est comparé à celui de départ : il ne reste plus que 45 % du substrat dans la phase organique (Schéma 92). Le substrat est donc partiellement soluble en phase aqueuse.

La seconde expérience a eu pour but d'évaluer sa sensibilité face à une phase aqueuse acide. Pour cela, 1 mmol de solkétal est mise en solution dans 15 mL de solution tampon acétate de pH = 3.0. Après une minute d'agitation, un échantillon de la solution est prélevé et extrait à

²³⁷ Zhao, M.M.; Li, J.; Mano, E. Song, Z.; Tschäen, D.M.; *Organic Syntheses* **2005**, 81, 195.

l'acétate d'éthyle. Les phases organique et aqueuse de cet échantillon sont analysées par CCM (révélée au KMnO_4). L'opération est répétée au bout de 2 jours d'agitation (**Schéma 93**).

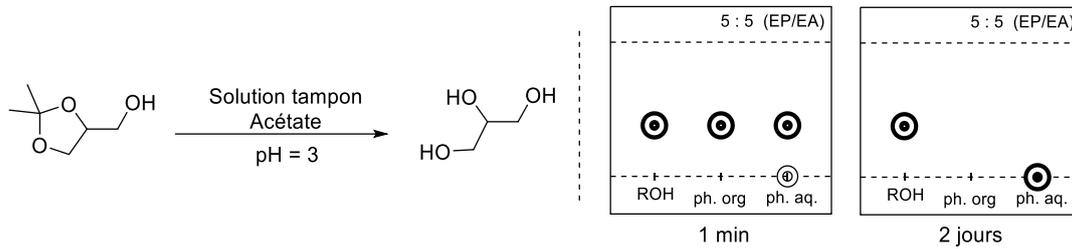


Schéma 93 : Expérience de vérification de la sensibilité à l'acide aqueux

Sur la première CCM, nous sommes en mesure de confirmer les résultats de la première expérience : le solkétal est retrouvé à la fois dans les phases organique et aqueuse. Cependant, les taches du substrat sont plutôt intenses, et le glycérol attendu, qui devrait être beaucoup plus polaire et en phase aqueuse, s'il correspond bien à la tache restée en ligne de base de la phase aqueuse, est à peine visible. Ce n'est plus le cas au bout de deux jours : le solkétal n'est plus détectable, et la tache en ligne de base de la phase aqueuse est cette fois-ci très intense. Ainsi, le solkétal semble résister, si la cohabitation est brève, à un traitement aqueux en milieu acide, mais un contact prolongé engendre une déprotection conséquente, voire totale.

Les deux hypothèses avancées semblent donc validées : si la solubilité du motif est en effet très importante, c'est la combinaison de ce phénomène et probablement aussi sa sensibilité relative au milieux acides aqueux qui expliquerait les tentatives ratées d'isolement du produit désiré.

Ainsi, les deux stratégies envisagées initialement n'ayant pas donné de résultats, la possibilité d'oxyder directement de l'alcool à l'ester méthylique, sans isoler l'intermédiaire acide carboxylique est étudiée (**Schéma 94**).

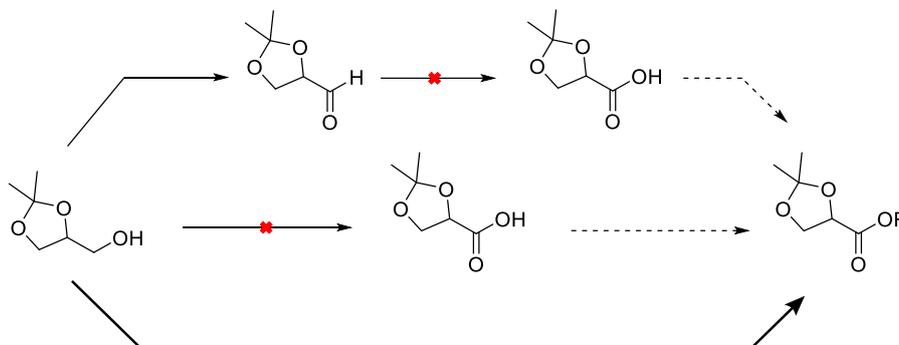


Schéma 94 : Troisième voie d'accès à l'ester méthylique étudiée

Les procédures de ce type dans la littérature sont généralement "one-pot", ou avec une étape de traitement sommaire. Les conditions mises en œuvre sont résumées dans le tableau suivant :



Entrée	Conditions	Obs / Rdt
1	KOH (1.2 equiv)	MeI (2.5 equiv)
2	KMnO ₄ (3 equiv)	TMEDA (0.1 equiv)
3	H ₂ O (0.25 M), 0°C to rt, 18 h	ACN (0.35 M), 60 °C, 6 h
4		51%
5	IBX (2 equiv)	Br ₂ (2.5 equiv)
	EA, 80 °C, 5 h	NaHCO ₃ (14 equiv)
		H ₂ O / MeOH (3:1, 0.1 M)
6	I ₂ (5.0 equiv)	
	K ₂ CO ₃ (5.0 equiv)	
	MeOH (0.2 M), 50°C, 5 h	Traces
7	Br ₂ (5.0 equiv)	
	K ₂ CO ₃ (5.0 equiv)	
	MeOH (0.2 M), 50°C, o/n	NR
8	NaClO ₂ (2.0 equiv)	MeI (4.0 equiv)
	NaOCl (2 mol%)	TBAB (0.1 equiv)
	TEMPO (7 mol%)	Phase aq. étape 1 / DCM
	ACN (0.2 M)	(1:1), rt, 16 h
	Tampon Phosphate (0.3 M),	
	35 °C, o/n	-

Tableau 23 : Essais d'oxydation / estérification

La méthode historique issue de la littérature pour transformer le solkétal en son ester méthylique est la suivante : il est tout d'abord oxydé au permanganate de potassium dans l'eau et en présence de KOH, puis le carboxylate de potassium correspondant est récupéré après filtration sur fritté et évaporation de l'eau, et est alkylé par l'iodométhane dans un second temps.²³⁸ En suivant ce protocole, le produit désiré **9** est obtenu pour la première fois avec un rendement de **51%** (**entrée 1**). D'autres tentatives, à plus grande échelle (15 mmol : **entrées 2-3** ; 30 mmol : **entrée 4**) permettront son obtention avec des rendements variant entre **40-64%**. Malgré les points positifs que sont le peu de solvant organique utilisé, et l'absence de purification sur gel de silice, le traitement intermédiaire pour isoler le carboxylate reste fastidieux : la première étape de la réaction génère énormément de sels, qui ont tendance à obstruer les frittés lors de la filtration, et l'évaporation de l'eau s'avère très chronophage.

²³⁸ a) Gant, T.G.; Sarchar, S. Substituted oxazolidinones. WO2009132119. **2009**. b) Kawakami, Y.; Asai, T.; Umeyama, K.; Yamashita, Y. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3581.

C'est pourquoi d'autres conditions, décrites pour des motifs plus généraux que celui utilisé, sont envisagées dans l'espoir d'accéder à l'ester méthylique plus simplement. Ainsi, l'oxydation / estérification one-pot de l'intermédiaire acétonide de glycéraldéhyde est expérimentée (**entrée 5**).²³⁹ Ce dernier, obtenu par oxydation du solkétal à l'IBX, est oxydé au dibrome en présence d'H₂O et estérifié *in-situ* grâce au MeOH utilisé comme co-solvant. Cependant, aucune trace du produit désiré n'a été isolée à la fin de la réaction. L'oxydation à l'iode moléculaire proposée par Mori et Togo est ensuite mise en œuvre,²⁴⁰ mais elle ne permettra, en revanche, que d'observer le produit attendu à l'état de trace par analyse GC après 2 et 5 h de réaction, l'autre composé observable étant le substrat n'ayant pas réagi (**entrée 6**). Dans l'hypothèse où le diiode n'aurait pas un pouvoir oxydant suffisant pour convertir le solkétal, il est remplacé par du dibrome, sans plus de succès (**entrée 7**). Enfin, nous avons cherché à savoir s'il était possible d'utiliser directement la phase aqueuse résultante de l'oxydation selon les conditions de Zhao, et d'alkyler l'intermédiaire carboxylate qu'elle est censée contenir par catalyse par transfert de phase (**entrée 8**). Cela permettrait d'éviter notamment une acidification du milieu risquant la déprotection de l'acétonide et/ou la perte de ce dernier lors des extractions / lavages nécessaires à sa récupération, du fait de son affinité potentiel avec les phases aqueuse. Toutefois, cela ne permit pas de détecter le produit désiré .

L'oxydation / estérification du solkétal au permanganate de potassium et à l'iodométhane reste donc les seules conditions permettant l'obtention de la molécule désirée à ce jour.

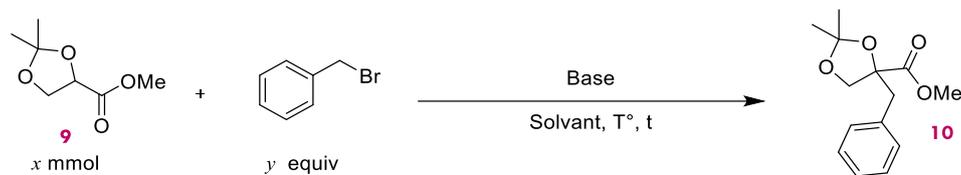
2. Alkylation

La transformation de l'alcool du solkétal avait pour objectif à la fois d'installer une des fonctions présentes sur le produit final et d'introduire la possibilité d'exploiter le caractère acide du proton porté par le méthine qui se trouve maintenant en α d'un ester.

Une fois l'ester méthylique du solkétal préparé, nous avons décidé de tenter son alkylation à l'aide de bromure de benzyle. Les résultats sont résumés dans le tableau suivant :

²³⁹ Saez, F. B. (2004). *Novel Rearrangement of Sulfur Ylides and Application to the Synthesis of Tagetitoxin* (Thèse de Doctorat). University College London.

²⁴⁰ Mori, N.; Togo, H. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5915.



Entrée	x (mmol)	y (equiv)	Base	Solvant	T (°C)	t	Rdt
1	1.0	1.1	LDA (1.1 equiv)	THF (0.25 M)	-78 rt	30 min 14 h	-
2	1.0	4.0	LHMDS (1.1 equiv)	THF:HMPA (5:1, 0.2 M)	-78	1 h	14%
3	1.0	4.0	LHMDS (1.1 equiv)	THF:HMPA (5:1, 0.2 M)	-78 rt	1 h 14 h	65%
4	1.0	4.0	LHMDS (1.5 equiv)	THF:HMPA (5:1, 0.2 M)	-78 rt	1 h 14 h	81%
5	15.0	4.0	LHMDS (1.5 equiv)	THF:HMPA (5:1, 0.2 M)	-78 rt	1 h 14 h	69%

Tableau 24 : Essais d'alkylation de l'acétonide **9**

L'emploi d'une base forte tel que le LDA, utilisée selon les conditions d'alkylation de Shishido nous donne un mélange complexe qui, après purification, ne permettra pas d'isoler le composé d'intérêt (**entrée 1**).²⁴¹

À la suite de cet échec, nous avons envisagé l'utilisation d'une base un peu plus stable, le LHMDS. Un premier essai respectant strictement les conditions décrites par Tao,²⁴² qui travaille sur un motif similaire, nous permettra d'isoler le produit attendu **10** avec un rendement assez faible de **14%** (**entrée 2**). En ne quenchant la réaction qu'après l'avoir laissée revenir à température ambiante lentement et agiter durant une nuit, nous réussissons à améliorer ce rendement jusqu'à **65%** (**entrée 3**). Le passage de 1.1 à 1.5 équivalents de LHMDS permet d'atteindre **81%** (**entrée 4**). Enfin, à plus grande échelle, le rendement diminue légèrement mais reste tout de même intéressant (**69%** - **entrée 5**).

3. Ouverture et oxydation finales

L'objectif suivant est de réussir à ouvrir l'acétonide **10** ainsi obtenu, de manière à libérer un alcool primaire, qui après oxydation complète nous donnerait un acide carboxylique, aboutissant ainsi au composé désiré.

²⁴¹ Shishido, K.; Yamashita, A.; Hiroya, K.; Fukumoto, K.; Kametani, T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1990**, 469.

²⁴² Tao, D. J.; Muuronen, M.; Slutskyy, Y.; Le, A.; Furche, F.; Overman, L. E. *Chem.-Eur. J.* **2016**, 22, 8786.

Dans la littérature, une telle transformation a déjà été décrite sur un motif analogue (**Schéma 95**).²⁴³

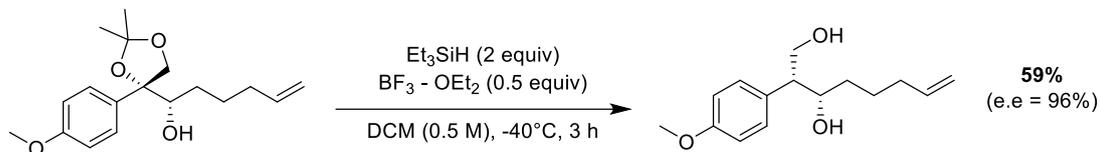


Schéma 95 : Désoxygénation par action de Et₃SiH (Chavan, 2017)

Nous décidons alors d'appliquer les conditions proposées au composé **10** (**Schéma 96**). N'ayant pas accès à de la carboglace, nous nous contentons en revanche de nous placer à 0 °C (bain glace/eau), cette température assez basse n'étant peut-être uniquement liée à leur besoin de diastéréosélectivité. Si le produit désiré n'a pas été obtenu, les composés de déprotection **C** et de déprotection partielle **B** ont été isolés avec des rendements respectifs de 32% et 50%.

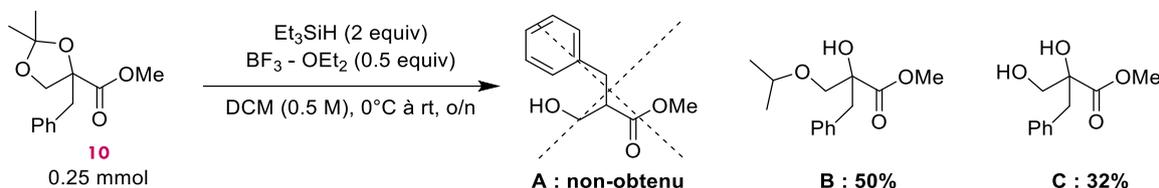


Schéma 96 : Tentative de désoxygénation selon les conditions de Chavan

D'autres conditions ont été explorées par la suite,²⁴⁴ mais sans permettre de conduire au produit désiré, le produit de déprotection **C** étant le seul composé isolable à l'issue de la réaction (**Schéma 97**).

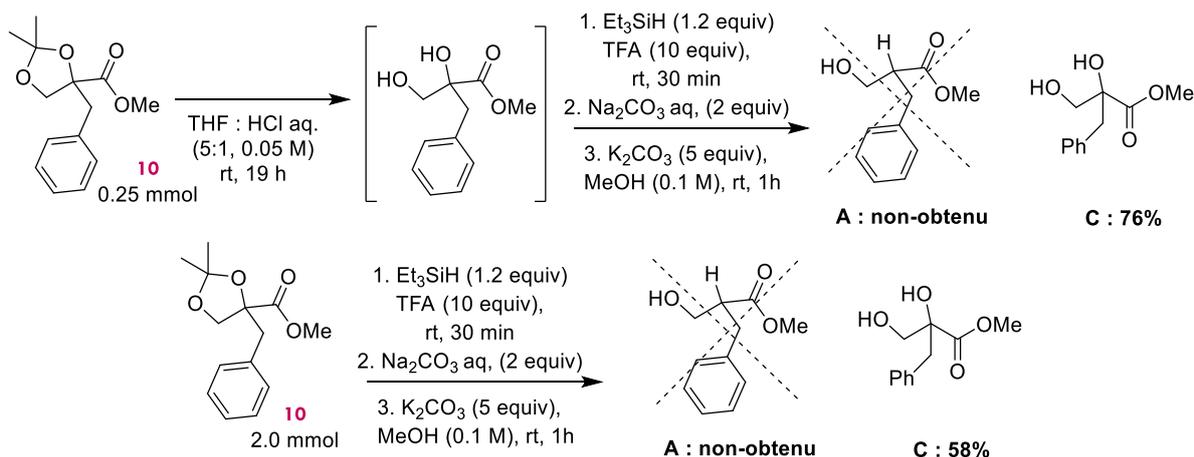


Schéma 97 : Application des conditions de déprotection/désoxygénation de Fukumoto au composé 10

²⁴³ Chavan, S. P.; Khatod, H. S. *Synthesis* **2017**, 49, 1410.

²⁴⁴ Shishido, K.; Yamashita, A.; Hiroya, K.; Fukumoto, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, 469.

Les essais de désoxygénation du composé **10** s'étant révélés infructueux, nous avons envisagé une alternative : la déshydratation du produit de déprotection **C** (**Schéma 98**).

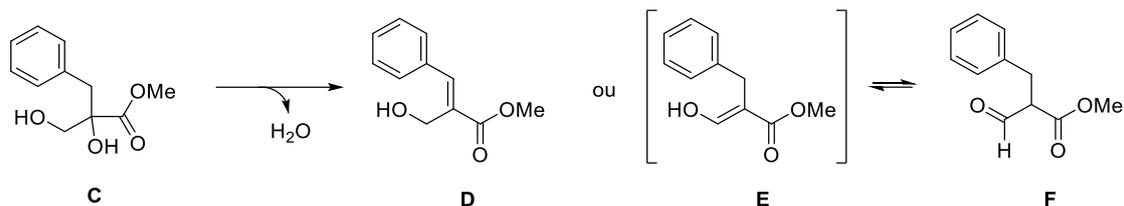


Schéma 98 : Déshydratation du composé C

En effet, une telle transformation pourrait aboutir à deux composés : le produit **D**, qui ne nous intéresse pas particulièrement, ou bien le produit **E**, qui par tautomérie devrait conduire à **F** *in situ*. Ce composé **F** serait ensuite aisément oxydable pour aboutir à l'hémi-malonate substitué ciblé.

Un premier essai de déshydratation par traitement au chlorure de thionyle dans la pyridine a pu être expérimenté (**Schéma 99**).²⁴⁵ Il n'a toutefois mené qu'au produit de dimérisation **G** avec un rendement de 68%.

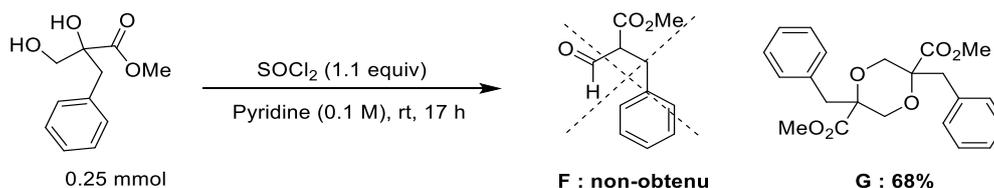


Schéma 99 : Tentative de déprotection du produit de déprotection par traitement au SOCl₂

Malheureusement, par manque de temps, nous n'avons pas été en mesure de tenter d'autres méthodes de déshydratation.

Ainsi, malgré ces derniers résultats, nous sommes tout de même proches de l'objectif fixé. En effet, si l'oxydation du solkétal en ester méthylique s'est avéré être une transformation délicate, elle a pu être réalisée à grande échelle par oxydation au KMnO₄. L'ester obtenu a ensuite été alkylé avec succès. Pour aboutir à l'hémimalonate désiré, il ne suffit donc plus que de trouver une méthode pour éliminer l'atome d'oxygène lié à la future position malonique, puisque la dernière étape envisagée, à savoir une oxydation, devrait être réalisée sans problème maintenant que le composé ne porte plus de fonction acétal.

²⁴⁵ Taeschler, C.; Sorensen, T. S. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5704.

2. Substrat : malonate

Bien que la préparation des SMAHOs à partir de solkétal s'est révélée difficile, le développement d'une voie d'accès générale reste nécessaire. Dans ce but, nous nous sommes intéressés à leur voie de préparation "usuelle" à partir des malonates.

Il est presque exagéré de la qualifier d'usuelle au regard du caractère sporadique et limité des informations fournies. D'autant plus que, lorsque les informations sont détaillées, il est très rare de trouver deux méthodes ou deux stœchiométries identiques, et elles ne sont utilisées que pour la synthèse de quelques SMAHOs, présentant peu de diversité. Ainsi, afin de faciliter l'accès à ces réactifs d'intérêt, nous avons jugé important d'étudier les quelques voies de synthèse proposées (**Schéma 100**). Le but à terme est de pouvoir planifier et effectuer aisément une synthèse de SMAHOs en fonction des fonctions (ester et/ou substituant malonique) que l'on souhaite lui faire porter.

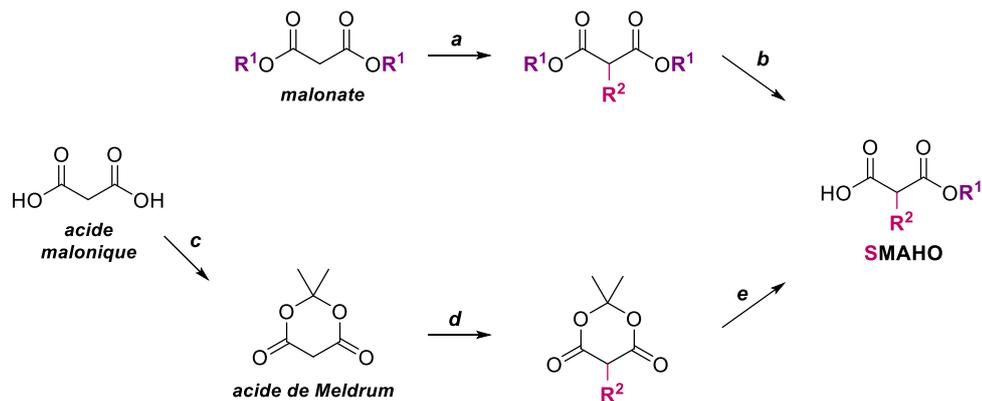


Schéma 100 : Voies de synthèse des SMAHOs les plus fréquentes

1. Voie [a, b] : alkylation de malonates puis hydrolyse

D'après la littérature, il semble logique de démarrer la préparation des SMAHOs par l'alkylation d'un malonate suivi de sa mono-saponification (**Schéma 101**). Cette stratégie offre notamment l'avantage d'être basée sur des produits commerciaux et d'être très simple à mettre en œuvre.

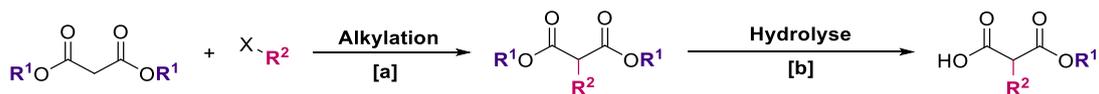
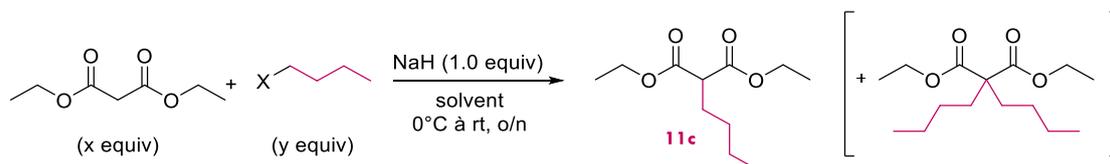


Schéma 101 : Voie [a, b]

Dans ce but, le procédé envisagé est le suivant : le malonate est déprotoné au NaH puis mis en réaction avec un composé halogéné. Nos premiers essais ayant révélé une forte influence de la stœchiométrie et de la nature de l'agent alkylant à la fois sur l'efficacité et la sélectivité de

la réaction (présence plus ou moins élevée de dialkylation parasite), nous avons décidé de réaliser une rapide optimisation de la réaction.

Ainsi nous avons étudié rapidement l'influence de divers paramètres sur la réaction modèle suivante (**Tableau 25**).



Entrée	-X	x	y	Solvant	Rdt
1	I	1.0	1.0	DMF (1.0 M)	55%
2	I	1.0	1.1	DMF (1.0 M)	68%
3	I	1.1	1.0	DMF (1.0 M)	70%
4	I	1.1	1.0	DMF (0.5 M)	75%
5	I	1.1	1.0	THF (0.5 M)	60%
6	Br	1.1	1.0	DMF (0.5 M)	64%

Tableau 25 : Optimisation des conditions d'alkylation

Tout d'abord, nous avons évalué l'influence de la stœchiométrie des substrats engagés. Lorsque le malonate et l'iodobutane sont introduits en quantités stœchiométrique, le produit désiré est isolé avec un rendement encourageant de 55% (**entrée 1**). Il convient de noter que sont également présents, à la fin de la réaction, du malonate de diéthyle n'ayant pas réagi, et du produit de double alkylation. Si l'utilisation d'un excès de d'halogénure d'alkyle permet de consommer de manière plus efficace le malonate, un excès de malonate permet lui de diminuer considérablement la quantité de produit de dialkylation (**entrées 2-3**). Les rendements des deux réactions étant similaires (68% et 70% respectivement), nous choisissons la seconde option pour la suite de l'étude : en effet, la polarité trop similaire des produits de di- et mono-alkylation rend leur séparation compliquée, et il est donc préférable de se placer en excès de malonate.

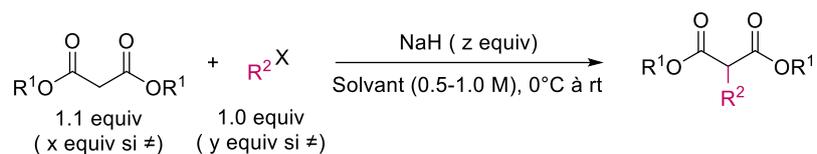
La réaction ayant tendance à prendre en masse au bout de quelques minutes après l'ajout du dérivé iodé, nous tentons de travailler en milieu plus dilué, à 0.5 M par rapport au composé limitant au lieu de 1.0 M, (**entrée 4**). En conservant ainsi un milieu homogène tout au long de la réaction, le produit désiré a pu être isolé avec un bon rendement de 75%.

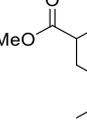
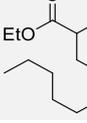
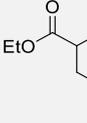
Le remplacement du DMF par du THF rend la réaction plus lente (**entrée 5**). En effet, si on pouvait observer une conversion quasi complète au bout de 2 h et peu d'évolution de la réaction après ce temps-là, ce n'est pas le cas avec le THF. Au bout de 24 h, nous sommes tout

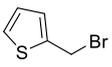
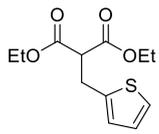
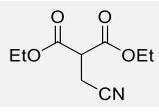
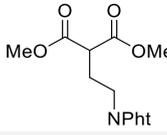
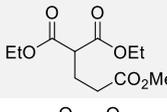
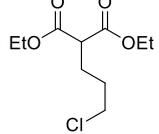
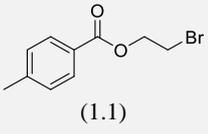
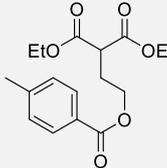
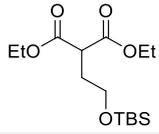
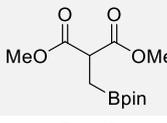
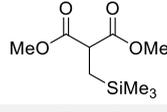
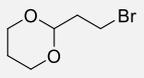
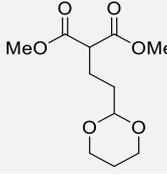
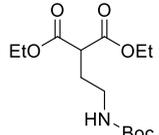
de même en mesure d'isoler le composé attendu avec un rendement légèrement plus faible de 60%.

Enfin, les conditions ayant été les plus efficaces pour la conversion du dérivé iodé sont applicables aux dérivés bromés, l'utilisation de bromobutane ayant conduit à un rendement satisfaisant de 64% après 16 h de réaction.

A l'aide de ces conditions optimisées, un grand nombre de substituants ont pu être introduits en position malonique, comme le résume le tableau suivant (**Tableau 26**).



Entrée	Ref	R ₁ (x)	R-X (y)	NaH (z)	Temps	Produit	Rdt
1	11a	Et		1.0	2h		53%
					16h		76%
2	11v	Me		1.0	2 h		50%
3	11b	Me		1.0	2 h		29%
					16 h		40%
4	11c	Me		1.0	2 h		75%
5	11d	Et		1.0	2 h		93%
6	11e	Et		1.0	2 h		52%
					16 h		77%
7	11f	Et		1.0	2 h		81%
8	11g	Et		1.0	2 h		58%
9	11h	Et		1.0	2 h		77%

10	11i	Et (1.0)		1.0	6 h		30%
11	11s	Me	NC-CH ₂ -Br	1.0 1.2	2 h 24 h		-% ^a 24% ^b
12	11j	Me	PhN-CH ₂ -CH ₂ -Br	1.0	24 h		28%
13	11k	Et	MeO ₂ C-CH ₂ -CH ₂ -Br	1.0	18 h		68%
14	11l	Et	Cl-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Br	1.0	18 h		91%
15	11m	Et (1.0)	 (1.1)	1.0	16 h		44%
16	11n	Et	TBS-O-CH ₂ -CH ₂ -Br	1.0	16 h		51%
17	11o	Me	Bpin-CH ₂ -I	1.0	2 h		70% ^c
18	11p	Me	Me ₃ Si-CH ₂ -Cl	1.0	2 h 20h		NR 12% ^d
19	11q	Me		1.0	6 h		28%
20	11r	Et	Boc-NH-CH ₂ -CH ₂ -Br	1.0	3 h		36% ^e

(a) : produit de dialkylation majoritaire ; (b) effectuée dans le THF ; (c) : contaminé par du malonate n'ayant pas réagi ; (d) effectuée en présence de NaI [1.0 equiv] ; (e) : effectuée à 80 °C

Tableau 26 : Réactions d'alkylation du malonate

Diverses chaînes alkyles primaires ont pu être introduites avec des rendements modérés à très bons. Ainsi, les malonates de diméthyle et de diéthyle ont pu être fonctionnalisés par réaction avec l'iodométhane (**entrées 1-2**), le rendement atteignant 50% et 53% respectivement

(**11a** et **11v**) au bout de 2 h. Un temps de réaction allongé permet d'améliorer ce rendement modeste, puisque 76 % de produit **11a** ont pu être isolés après 16 h (**entrée 1**). La réaction du malonate avec le bromoéthane, moins réactif, conduit à un rendement logiquement plus faible de 40% malgré un temps de réaction allongé (**11b**, **entrée 3**). Après 2 h, le 2-butylmalonate de diméthyle **11c** et le 2-octylmalonate de diéthyle **11d** ont pu être isolés avec de très bons rendements, le premier à hauteur de 75% et le second à 93% (**entrée 4-5**). Enfin, la fonctionnalisation du malonate avec un chaîne alkyle secondaire à l'aide de 2-iodopropane requiert, elle également, un temps de réaction allongé, le rendement isolé atteignant 52% au bout de 2 h, et 77% après 16 h (**11e**, **entrée 6**).

L'introduction de chaînes insaturées est également envisageable, tel que l'illustre le 2-allylmalonate de diéthyle **11f** et le 2-propargylmalonate de diéthyle **11g**, obtenus avec des rendements de 81% et 58% respectivement. Si un groupe benzyle a pu être introduit avec succès (77% - **11h**, **entrée 9**), la fonctionnalisation par un thiophène benzylique s'est avérée moins productive (40% - **11i**, **entrée 10**).

Pour finir, divers groupes portant des fonctions intéressantes par leur réactivité ultérieurement envisageable ont pu être installés en position malonique. Des chaînes portant un group cyano (24 % - **11s**, **entrée 11**), un phthalimide (28 % - **11j**, **entrée 12**), un ester méthylique (68 % - **11k**, **entrée 13**), un atome de chlore (91 % - **11l**, **entrée 14**), ou un benzoate (44 % - **11m**, **entrée 15**) ont ainsi pu être introduites avec plus ou moins de succès. C'est le cas également pour des fonctions protégées tel qu'un alcool silylé (51 % - **11n**, **entrée 16**), un aldéhyde sous forme d'acétal (28 % - **11q**, **entrée 19**) ou une amine protégée par un –Boc (36 % - **11r**, **entrée 20**), cette dernière nécessitant en revanche un chauffage à 80 °C du milieu réactionnel. Enfin, l'installation de chaînes portant un –Bpin (51 % - **11o**, **entrée 17**), ou un triméthylsilyle (**11p**, **entrée 18**) offrent l'opportunité très intéressante d'une post-fonctionnalisation par couplage métallocatalysé. Ce dernier groupe en revanche, installé par réaction avec un dérivé chloré très peu réactif, a nécessité l'ajout d'un équivalent d'iodure de sodium afin d'être en mesure d'isoler 12% du produit attendu.

Il convient de noter que pour certains produits ayant des polarités très similaires à celle du substrat, il est préférable de modifier la stœchiométrie et de placer le malonate en quantité limitante, afin d'être en mesure de récupérer la plus grande quantité possible de produit sans impureté. En effet, si la présence résiduelle de dérivé halogéné n'est pas réellement problématique pour l'étape suivante, celle de malonate n'ayant pas réagi n'est pas désirable.

Une fois les malonates substitués synthétisés, il ne reste plus qu'à les saponifier unilatéralement pour obtenir le SMAHO désiré.

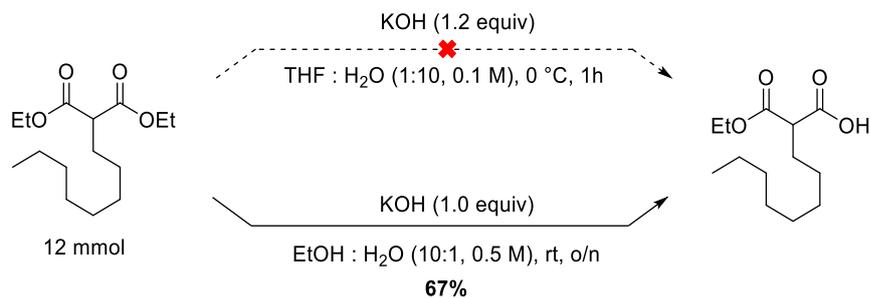
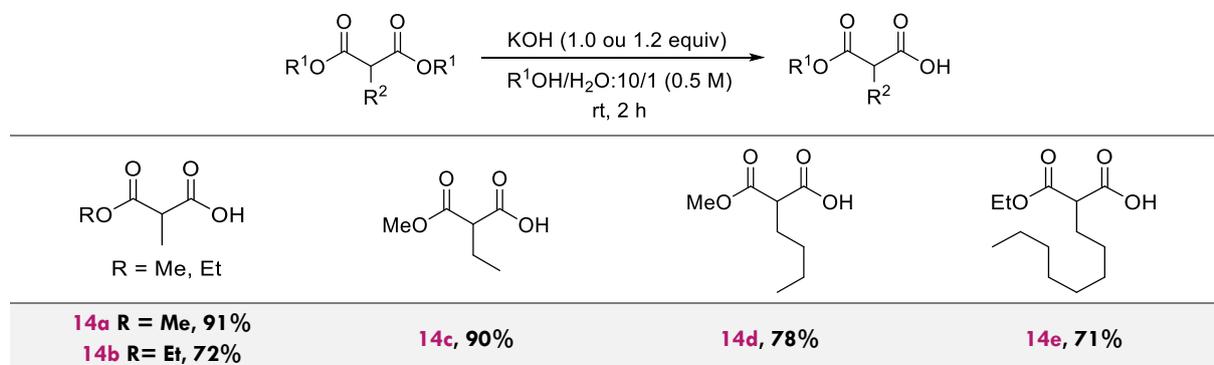


Schéma 102 : Premiers essais d'hydrolyse d'un malonate substitué

Un premier essai selon les conditions de Niwayama n'a pas permis d'isoler le composé attendu, seul le malonate substitué ayant été récupéré après avoir suivi le traitement proposé (**Schéma 102**). En revanche, le protocole décrit par Harrison-Marchand et Rouden fonctionna très bien : après avoir solubilisé le malonate substitué dans l'alcool approprié et l'avoir traité à l'hydroxyde de potassium aqueux à température ambiante pendant 15 heures, l'hémi-malonate correspondant a été isolé avec un rendement de 67%.²⁴⁶ L'unilatéralité de cette réaction est possible car, une fois l'une des fonctions ester du malonate saponifiée, l'autre devient bien moins électrophile puisque l'effet électro-attracteur inductif du carboxylate voisin est bien moins important que celui d'une fonction ester, et la seconde saponification ne se fera donc pas sans recours à des conditions plus dures. Bien qu'il soit décrit l'utilisation d'une quantité stœchiométrique de KOH, nous avons pu observer que l'hydrolyse donnait de meilleurs rendements si l'on augmentait cette quantité à 1,2 équivalents. De plus, 2 heures d'agitation suffisent généralement à l'obtention du produit avec un très bon rendement dans ces conditions. Grâce à ce mode opératoire légèrement modifié, nous avons pu obtenir les hémimalonates substitués suivants :



²⁴⁶ Chaumont, P.; Baudoux, J.; Maddaluno, J.; Rouden, J.; Harrison-Marchand, A. *J. Org. Chem.*, **2018**, 83, 8081.

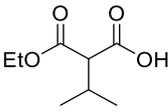
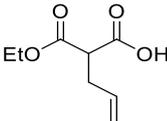
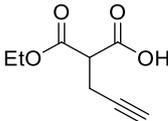
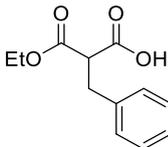
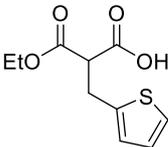
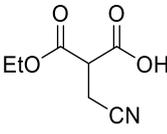
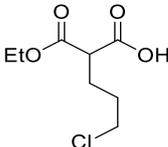
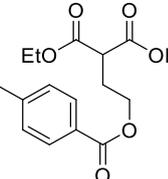
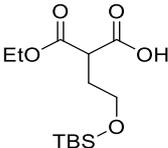
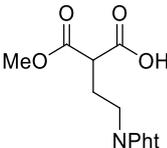
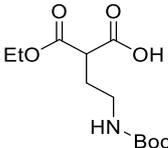
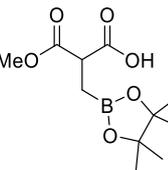
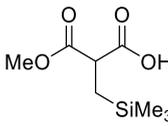
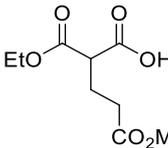
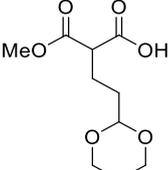
			
14f, 74%	14g, 72%	14h, 65%	14i, 69%
			
14j, 71%	14k, 65%	14l, 62%	14m, 64%
			
14n, 70%	A, 0% (CM)	14o, 92%	14p, 77%
			
14q, 62%	B, 0% (CM)	C, 0% (CM)	

Tableau 27 : Scope de la réaction d'hydrolyse des malonates

Dans la plupart des cas, le réactif désiré a pu être isolé sous sa forme pure après un simple traitement aqueux, grâce à ses propriétés acido-basiques, même s'il est intéressant de noter qu'ils peuvent alternativement être purifiés par chromatographie sur gel de silice à l'issue du traitement aqueux.

Si l'on obtient généralement de très bons rendements (**62 à 92%**), certains substituants restent toutefois incompatibles avec cette étape d'hydrolyse. En effet, elle n'est pas adaptée à des substituants sensibles aux conditions basiques du milieu réactionnel ou aux conditions acides du traitement de ce dernier, qui requiert une acidification à $\text{pH} \leq 2$. Ainsi, un substituant portant une fonction ester aux conditions d'hydrolyse similaires à celles portées par le malonate d'origine n'est pas compatible (**B**), la réaction n'étant pas sélective. Il en va de même pour les chaînes portant un acétal (**C**) ou un phthalimide (**A**), qui aboutissent après traitement à des mélanges complexes.

De plus, la réaction a lieu dans un mélange eau/alcool, l'alcool devant être identique au substituant de l'ester du malonate afin d'éviter toute transestérification indésirable. Il doit aussi

être liquide à température ambiante et assez peu onéreux pour pouvoir être utilisé en tant que solvant.

Cette voie [a, b] est donc la voie de choix pour apporter de la diversité au niveau de la position malonique. Après avoir mis au point des conditions applicables à un large éventail de substrats pour la synthèse de malonates substitués, ces derniers ont pu être saponifiés de manière efficace et pratique, pour donner 17 SMAHOs originaux. Son point faible réside cependant dans le peu de variabilité accessible au niveau de l'ester, issu du malonate commercial utilisé, qui restera donc limité le plus souvent à un ester méthylique ou éthylique (**Schéma 103**).

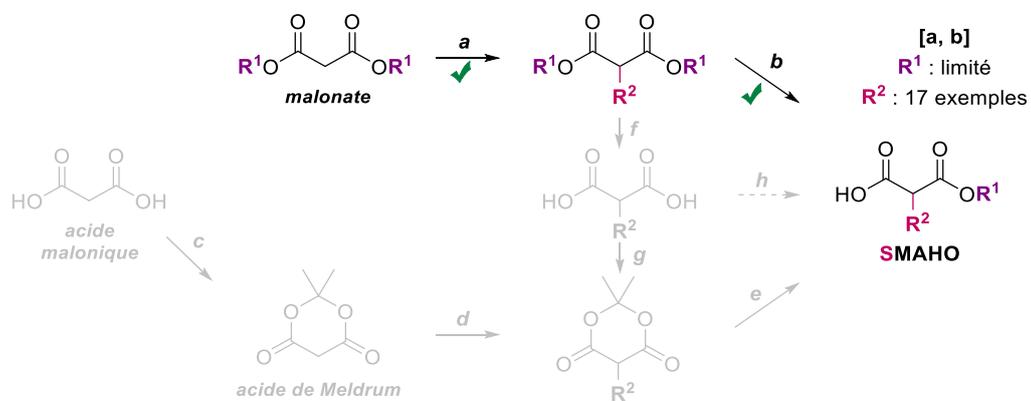


Schéma 103 : Résultats de l'exploration de la voie [a, b]

2. Voie [c, d, e] et [a, f, g, e]: protection d'acides maloniques et ouverture

Du fait des limites de la première méthode notamment concernant la variabilité de la fonction ester, nous avons porté notre attention vers d'autres méthodes de synthèse. Une autre approche a été l'utilisation d'un dérivé préparé à partir de l'acide malonique : l'acide de Meldrum (**Schéma 104**).

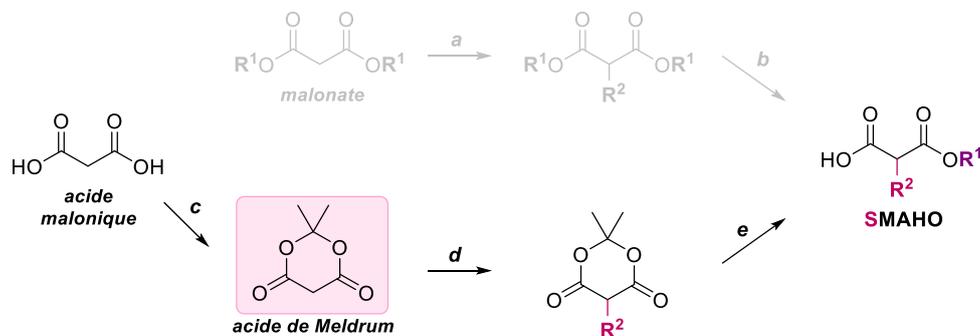


Schéma 104 : Voie [c, d, e]

Tableau 28 : Alkylation de l'acide de Meldrum

Si l'acétalisation des fonctions acides de l'acide malonique est aisément réalisable, la seconde étape de cette voie de synthèse est donc, en revanche, beaucoup plus épineuse. Afin de contourner ces problèmes liés à la purification des acides de Meldrum substitués et mais également la limitation aux substituants de type benzyliques qu'impose cette voie, nous avons envisagé une stratégie alternative qui consisterait à effectuer l'alkylation avant l'étape de protection (**Schéma 107**).

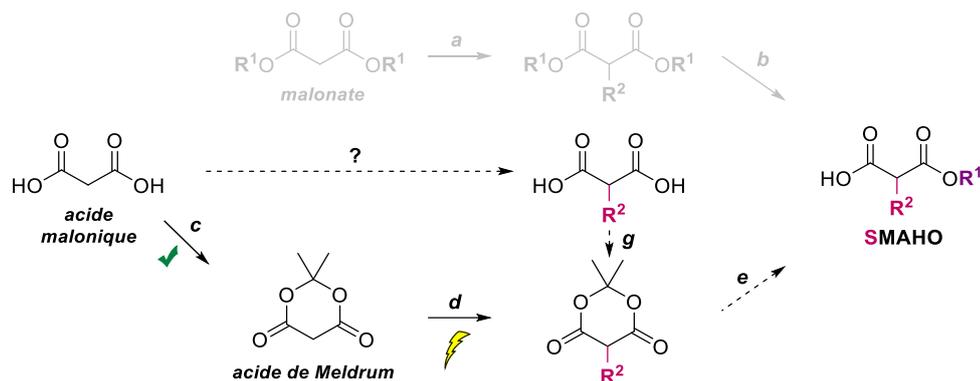
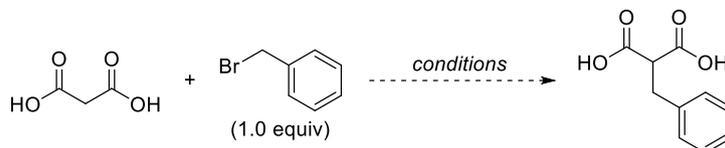


Schéma 107 : Résultats de l'exploration des étapes [c] et [d] et nouvelle stratégie

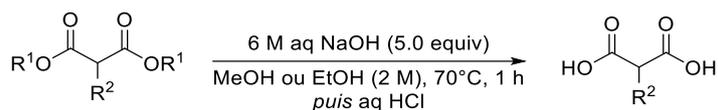
Malheureusement, l'alkylation directe de l'acide malonique ne nous donna aucun résultat (**Tableau 29 – entrées 1-3**), malgré les différentes tentatives effectuées.



Entry	Conditions	Yield
1	NaOH (3.0 equiv) THF/H ₂ O:1/1 (0.25 M), rt, 2 h	0% (CM)
2	NaH (5.0 equiv) THF (0.25 M), Δ, 14 h	0% (NR)
3	NaH (1.0 equiv), Mg(OEt) ₂ (1.0 equiv) THF (0.25 M), Δ, 14 h	0% (NR)

Tableau 29 : Essais d'alkylation de l'acide malonique

En revanche, des acides maloniques substitués ont pu être obtenus par double saponification des malonates correspondants en milieu aqueux basique à chaud (**Tableau 30**).



12a, 89%	12b, 91%	12c, Quant.	12d, 87%	12e, 85%

Tableau 30 : Saponification complètes de malonates

Ainsi, divers acides maloniques portant des substituants aliphatiques primaires ou insaturés, ont pu être isolés avec des rendements allant de 85% à quantitatif. Dans le cas du malonate portant un alcool protégé par un –TBS, l'acide malonique correspondant n'a pas pu être observé, en revanche, la lactone **12f**, issue de l'addition de l'alcool déprotégé sur une des fonctions carbonyles a pu être isolée avec un rendement de 66% (**Schéma 108**)

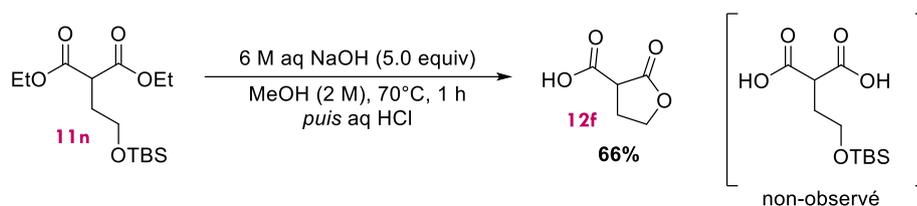


Schéma 108 : Saponification complète de 11n

Les conditions de protection de l'acide malonique présentées plus tôt sont également applicables aux acides maloniques substitués. Nous avons pu les utiliser avec de l'acide méthylmalonique, de l'acide phénylmalonique ou de l'acide 3-thienylmalonique (produits commerciaux) pour obtenir les acides de Meldrum correspondant avec de bons rendements (**84**, **85** et **62%** respectivement – **Tableau 31**).

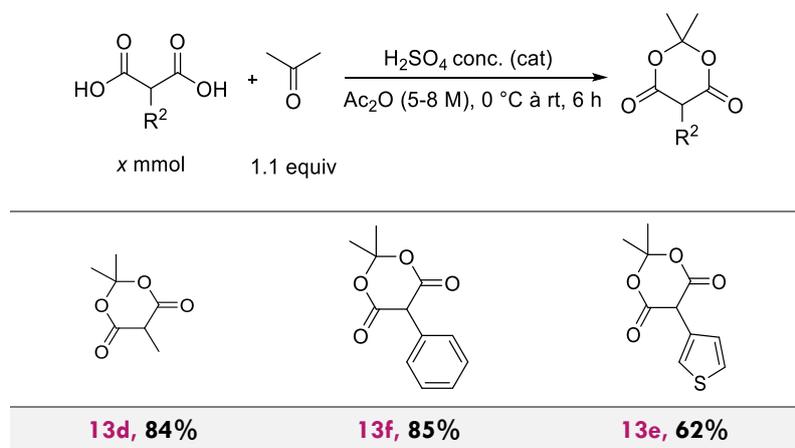
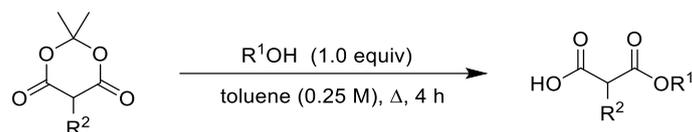


Tableau 31 : Protection d'acides de Meldrum substitués

Grace à cette stratégie, l'obtention du composé protégé attendu est cette fois-ci beaucoup plus simple car ce dernier peut être maintenant isolé pur après un simple traitement aqueux.

L'objectif du passage par un dérivé d'acide de Meldrum est de pouvoir contrôler aisément l'ester que l'on souhaite introduire. Cela est permis par la second étape : l'ouverture du motif par un alcool (**Tableau 32**).



Entrée	Ref	Acide de Meldrum	Alcool	Produit	yield
1	14u				93% ^a
2	14v				57%
3	14w				63%
4	14x				70%
5	14y				85%
6	14z				58%
7	14aa				65%
8	-			-	0%

(a) : réaction effectuée à 80 °C pendant 24 h

Tableau 32 : Ouverture des acides de Meldrum substitués

Outre son aspect très pratique sur le plan mise en œuvre et purification, cette méthode permet l'obtention d'un de l'hémi-malonate désiré avec des rendements allant de modéré à très bons, la réaction n'étant limitée que par une décarboxylation *in-situ* parasite dans certains cas. Après agitation dans le toluène à reflux pendant 4 heures, il a bien évidemment été possible d'ouvrir les acides de Meldrum préparés avec de l'éthanol (**entrée 7 – 65%**), mais également de l'isopropanol (**entrée 1 – 93%**), de l'alcool benzylique (**entrée 2, 4 et 5 – 57, 70 et 85%**), du phénol (**entrée 3 – 63%**) ou du menthol (**entrée 6 – 58%**). L'ouverture de l'acide de Meldrum portant un groupe 3-thienyl n'a pas permis d'isoler l'hémi-malonate correspondant.

La voie [c, d, e] semblait être une alternative de choix à la voie [a, b] pour la variabilité du groupe alkoxy du SMAHO. Cependant, elle présente 2 désavantages : elle apporte une limitation quant au substituant malonique, qui ne peut être que de type benzylique dans le cas de l'aldolisation de l'acide de Meldrum, et les complications qui peuvent être rencontrées au moment de la purification de l'intermédiaire "acide de Meldrum substitué" en font une méthode peu fiable. En revanche, l'étape d'ouverture du motif par un alcool est opérationnelle, permet une réelle diversification et reste donc intéressante. Pour pallier aux défauts de chacune des stratégies, la combinaison des deux méthodes, via une étape de saponification complète intermédiaire [f], est donc un bon compromis (**Schéma 109**). Malgré son efficacité, cette troisième stratégie [a, f, g, e] implique une étape supplémentaire par rapport à la voie [c, d, e], et rend le procédé un peu fastidieux.

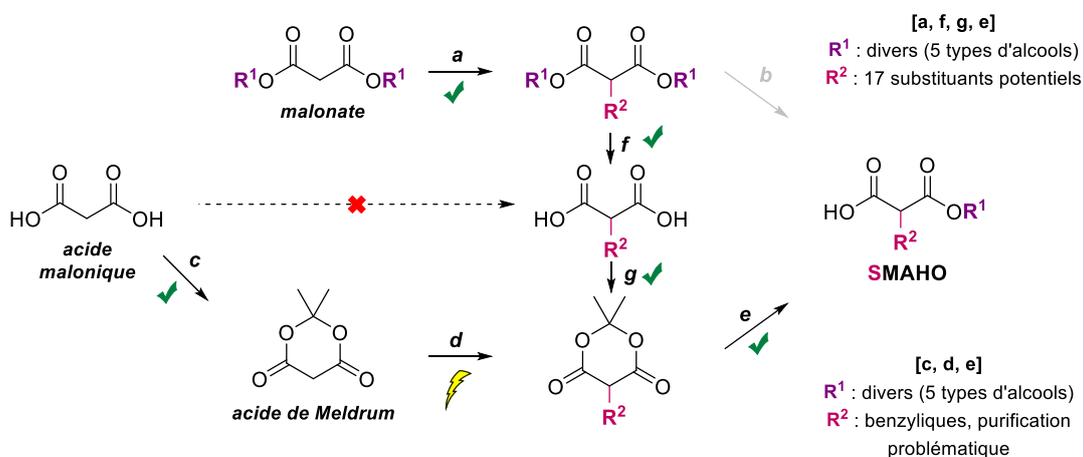


Schéma 109 : Résultats de l'exploration des étapes [f] et [g] et [e]

3. Voie [a, f, h] : mono-estérification d'acides maloniques substitués

Le constat dressé précédemment nous a incité à explorer une stratégie plus directe : plutôt que de protéger le diacide carboxylique, il serait plus simple d'envisager sa mono-estérification (**Schéma 110**).

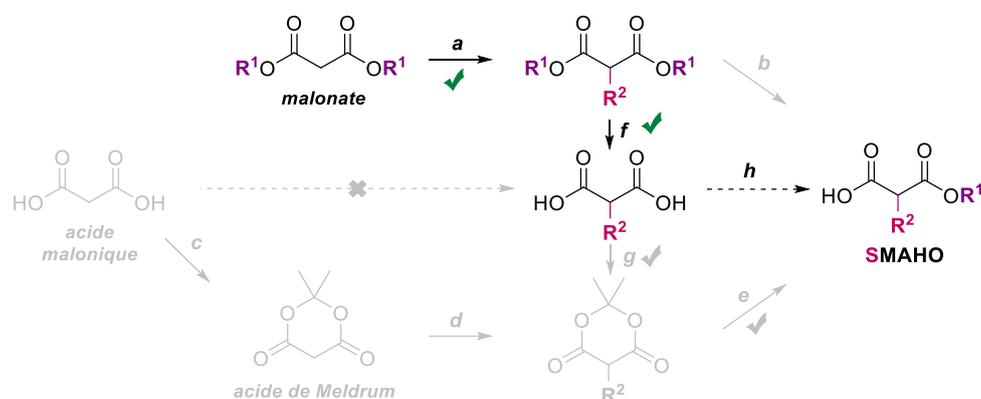
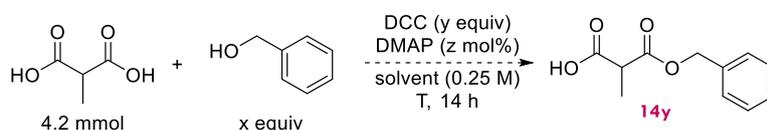


Schéma 110 : Obtention d'un SMAHO par mono-estérification de l'acide malonique correspondant

Puisque cette méthode n'a été utilisée que par Fukumoto,¹⁸⁷ pour la fonctionnalisation de 3 acides maloniques (Me, *n*-Pr et *i*-Pr) par deux dérivés du menthol, nous avons tout d'abord réalisé une rapide optimisation de la réaction entre de l'acide méthylmalonique et l'alcool benzylique (**Tableau 33**).



Entrée	x (equiv)	y (equiv)	z (mol%)	Solvant	T	Rdt
1	1.0	1.0	5	DCM	rt	22%
2	1.0	1.0	5	DCM / ACN	rt	46%
3	1.0	1.0	5	DCM / ACN	0 °C to rt	49%
4	1.0	1.0	5	DCM / ACN	-15 °C to rt	59%
5	1.0	1.0	5	DCM / ACN	-78 °C to rt	46%
6	1.1	1.0	5	DCM / ACN	-15 °C to rt	62%
7	1.5	1.0	5	DCM / ACN	-15 °C to rt	57%
8	1.0	1,2	5	DCM / ACN	-15 °C to rt	53%
9	1.0	1.0	20	DCM / ACN	-15 °C to rt	49%
10	1.1	1.0	5	ACN	-15 °C to rt	52%*

(*) : produit pur après traitement aqueux

Tableau 33 : Optimisation de la réaction de mono-estérification de l'acide 2-méthylmalonique

En commençant par les conditions classiques de Steglich (1.0 equiv de DCC et 5 mol% de DMAP dans le DCM), et après chromatographie sur gel de silice, nous avons pu isoler le produit désiré avec un rendement encourageant de **22%** (**entrée 1**).

L'addition du DCC sous forme de solution dans du DCM et au goutte à goutte plutôt que solide en une portion, limitant ainsi probablement la décomposition prématurée de l'acide malonique par décarboxylation, a permis de doubler la quantité de produit récupérée (**46%** - **entrée 2**). Pour les mêmes raisons, c'est l'influence de la température du milieu réactionnel au moment de l'addition de DCC qui a été ensuite évaluée (**entrée 3-5**). Le SMAHO attendu a ainsi pu être isolé avec un rendement de **59%** lorsque que l'addition se fait à $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ grâce à un bain glace/sel. La stœchiométrie des composés engagés a également été étudiée (**entrée 6-9**), et il s'est avéré qu'un léger excès d'alcool est bénéfique à l'issue de la réaction.

Lors d'un dernier essai, il s'est avéré que si la réaction est menée exclusivement dans l'ACN, (milieu réactionnel et solution du DCC ajoutée), la purification sur gel de silice n'est plus nécessaire, le produit étant obtenu pur après simple traitement aqueux (**entrée 10**) ce qui contrebalance significativement et positivement la légère perte en rendement.

Avec ces conditions, l'acide 2-méthylmalonique a pu être estérifié par divers alcools (**Tableau 34**)

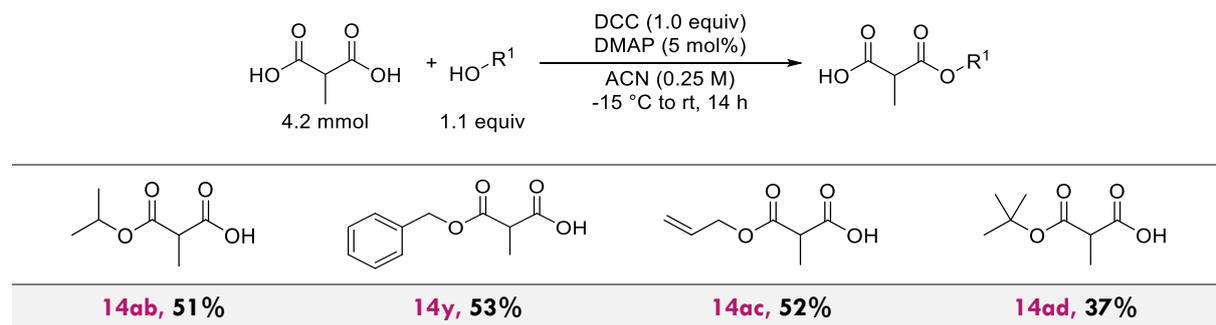


Tableau 34 : Mono-estérification de l'acide 2-méthylmalonique

Le dérivé d'acide malonique utilisé a ainsi pu être fonctionnalisé à l'aide d'*iso*-propanol, d'alcool benzylique et d'alcool allylique avec des rendements similaires de 51%, 53% et 52%, respectivement. Le *tert*-butanol, quant à lui, permet d'obtenir l'hémi malonate correspondant avec un rendement plus faible de 37%.

Ainsi, la stratégie [a, f, h], consistant à fonctionnaliser un malonate, en effectuer la saponification complète, puis le mono-estérifier, est synthétiquement envisageable (Schéma 111) et permet l'obtention du SMAHO ciblé en 3 étapes. Ces points faibles, à savoir la compatibilité de l'étape de saponification avec le substituant porté par le malonate (bien qu'elle n'ait pas été étudiée ici), et le

rendement moyen de l'étape de mono-estérification [h], qui tourne autour de 50% dans les conditions proposées ici, sont compensés par l'efficacité des étapes [a] et [f], et la simplicité de mise en œuvre de la procédure dans son ensemble : une seule purification sur gel de silice est nécessaire pour l'étape [a], les deux étapes suivantes ne requérant qu'un simple traitement aqueux.

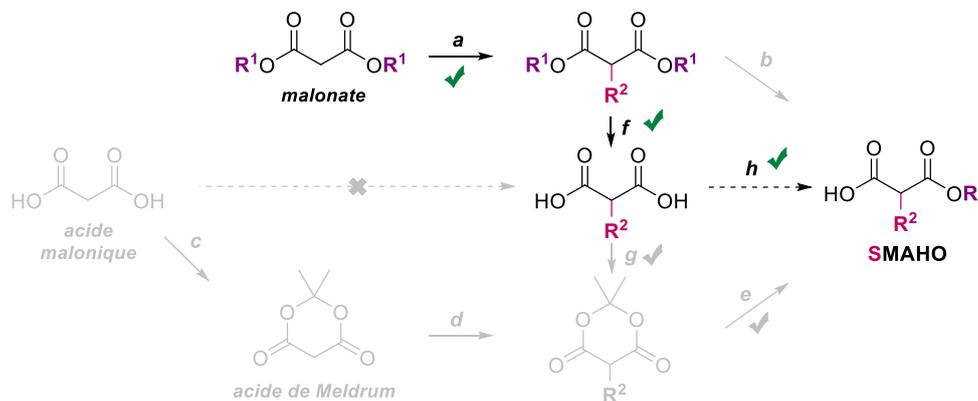


Schéma 111 : Résultats de l'exploration de la voie [a, f, h]

4. Transformation d'halomalonates

Parmi les dérivés du malonates commerciaux, on peut trouver les halomalonates de dialkyles.

Leur hydrolyse selon les conditions utilisées précédemment est envisageable : les SMAHOs chloré **14s** et bromé **14r** ont pu être synthétisés avec des rendements de 70% et 47% respectivement (Tableau 35).

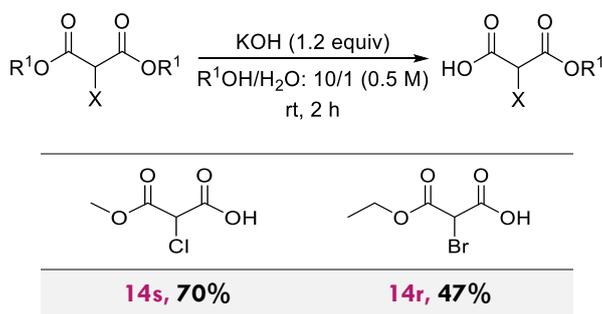
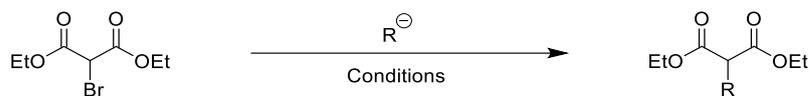


Tableau 35 : Hydrolyse des halomalonates

Alternativement, ces composés peuvent également être fonctionnalisés par substitution nucléophile à l'aide de carboxylates (Tableau 36). Les ions acétate et pivalate ont pu être utilisés et les SMAHOs correspondants obtenus avec de bons rendements (65% et quantitatif,

respectivement). Le produit après traitement aqueux est même assez pur pour être utilisé tel quel dans l'étape suivante.



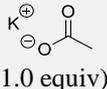
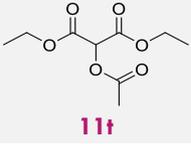
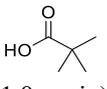
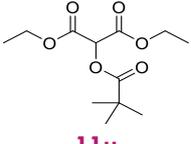
Entrée	Nucléophile	Conditions	Produit	Rdt
1	 (1.0 equiv)	DMF (0.5 M), 80 °C, 1 h	 11t	65%
2	 (1.0 equiv)	K_2CO_3 (1.0 equiv) DMF (1.0 M), 80 °C, 1 h	 11u	Quant.

Tableau 36 : Fonctionnalisation du 2-bromomalonate d'éthyle

L'étape d'hydrolyse n'est cependant sélective que pour le malonate –OPiv (**14t**, 74%), celui portant un –OAc (**805**) ne générant qu'un mélange de diesters.

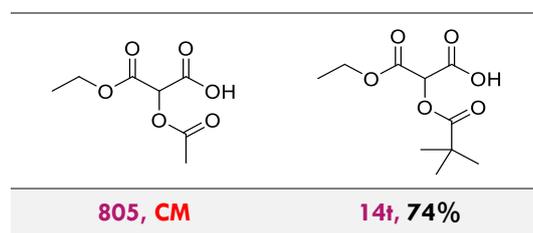
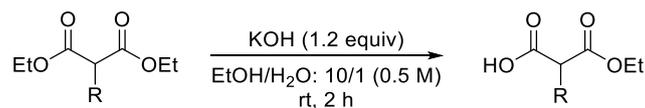


Tableau 37 : Hydrolyse des halomalonates

III. Les SMAHOs en réaction d'oléfination de Galat

1. Contexte bibliographique

1. La réaction de Galat : alternative verte aux réactions d'oléfination

L'oléfination des aldéhydes est l'une des réactions les plus fondamentales en synthèse organique.²⁴⁹ En effet, elle permet la préparation de double liaisons carbone-carbone diversement substituées, motif important et prévalent dans un large éventail de produits naturels et de briques moléculaires (**Figure 20**).

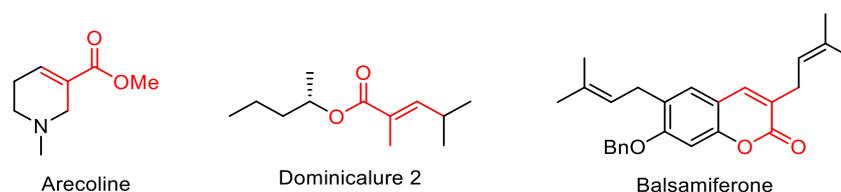


Figure 20 : Exemples de produits naturels comportant un alcène tri-substitué

Même si de nombreuses méthodes ont été élaborées pour la synthèse stéréosélective d'oléfines disubstituées à partir d'aldéhydes, la préparation de double liaisons C=C trisubstituées reste un défi parfois ambitieux.^{250,251}

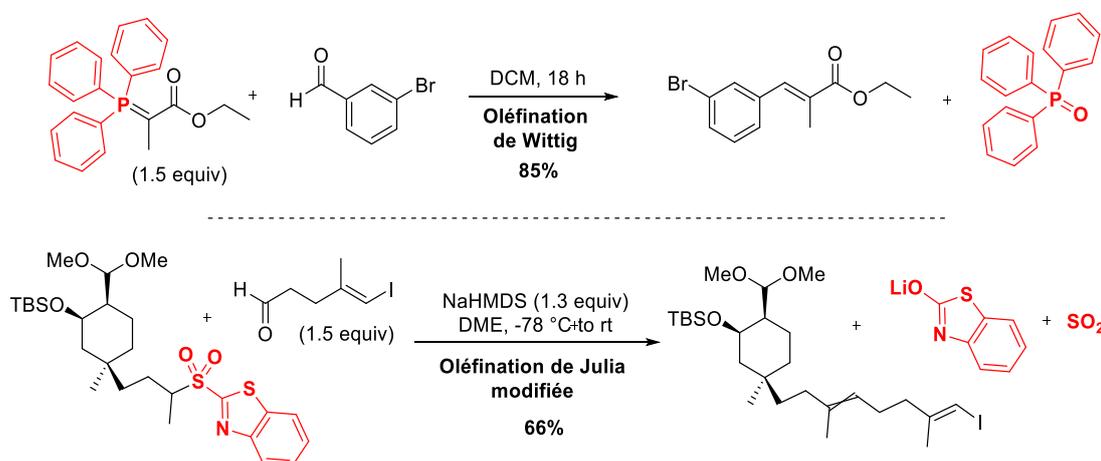


Schéma 112 : Oléfinations de Wittig et de Julia modifiée pour la synthèse d'oléfines trisubstituées

²⁴⁹ *Modern Carbonyl Olefination* (Ed.: T. Takeda), Wiley-VCH, Weinheim, 2004.

²⁵⁰ Faulkner, D. J. *Synthesis* **1971**, 175-189.

²⁵¹ Chatterjee, A. K.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1751-1753.

La stratégie la plus fréquemment retrouvée est la réaction de Wittig et ses variantes,^{252,253} ou un peu moins communément la réaction de Julia.^{254,255} Ces réactions, bien qu'elles soient efficaces, ont le grand inconvénient du point de vue éco-compatibilité de générer des quantités stœchiométriques de sous-produits inutiles (**Schéma 112**).

Bien sûr, des solutions à ce problème ont été proposées, comme par exemple le développement de réactions de Wittig utilisant de l'oxyde de phosphine en quantité catalytique.^{256,257} Cependant, pour que cela fonctionne, il est nécessaire de le réduire *in situ*, et cela est réalisé à l'aide d'une quantité stœchiométrique de diphénylsilane. Bien que cette méthodologie facilite le traitement de la réaction, l'oxyde de phosphine étant souvent compliqué à éliminer, le problème de la génération de déchet inutile n'est en réalité que déplacé (**Schéma 113**).

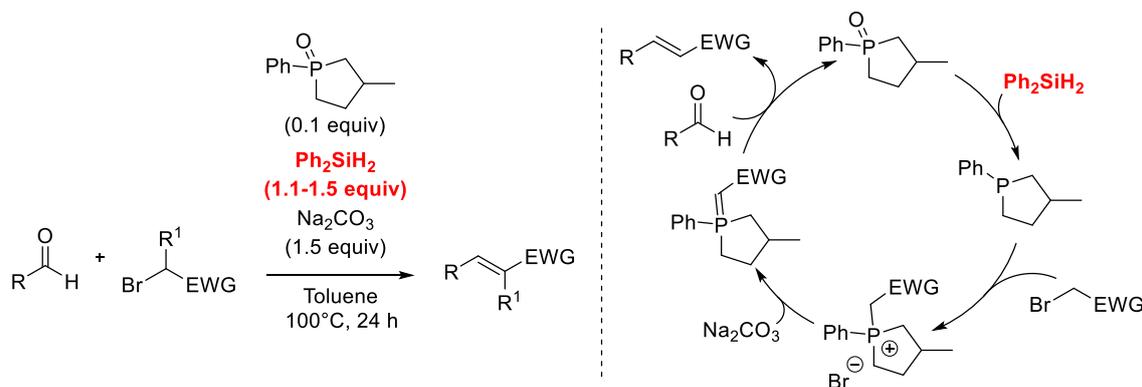


Schéma 113 : Réaction de Wittig catalytique en phosphine

En revanche, avec ce critère "vert" en tête, les réactions de type Knoevenagel sont des méthodes de choix pour la construction de dérivés d'acrylates substitués. La réaction de Knoevenagel originale permet la condensation d'un malonate et d'un aldéhyde pour donner un alkylidène de malonate dans des conditions d'ordinaire assez douces.²⁵⁸ Suite à cette découverte, l'obtention d'un dérivé d'acrylate a pu être réalisée de deux manières : soit par le

²⁵² Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 863-927.

²⁵³ Chany, A.-C.; Veyron-Churlet, R.; Tresse, C.; Mayau, V.; Casarotto, V.; Le Chevalier, F.; Guenin-Macé, L.; Demangel, C.; Blanchard, N. *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 7382.

²⁵⁴ Blakemore, P. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2002**, 2563-2585.

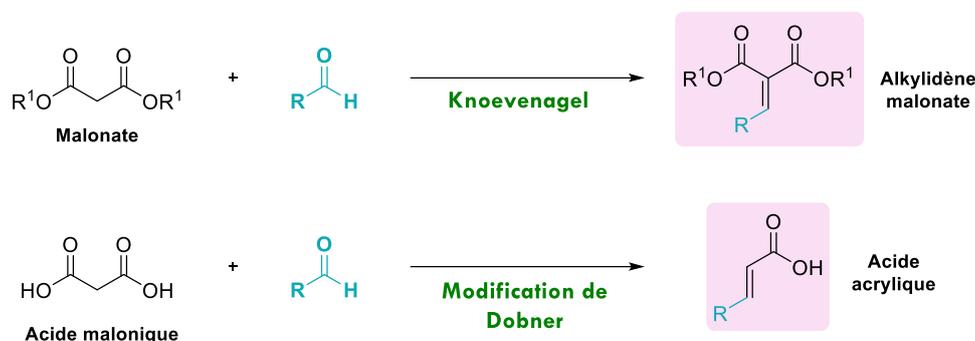
²⁵⁵ Mi, B.; Maleczka, R. E. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1491.

²⁵⁶ O'Brien, C. J.; Tellez, J. L.; Nixon, Z. S.; Kang, L. J.; Carter, A. L.; Kunkel, S. R.; Przeworski, K. C.; Chass, G. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 6836.

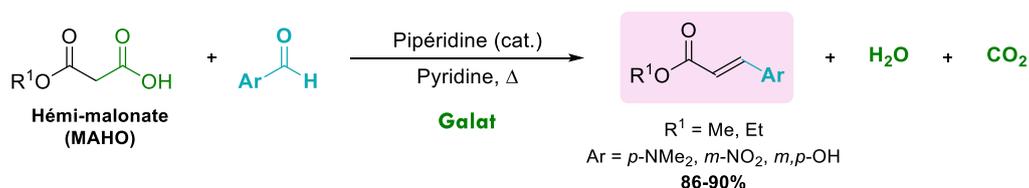
²⁵⁷ O'Brien, C. J.; Nixon, Z. S.; Holohan, A. J.; Kunkel, S. R.; Tellez, J. L.; Doonan, B. J.; Coyle, E. E.; Lavigne, F.; Kang, L. J.; Przeworski, K. C. *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 15281.

²⁵⁸ Knoevenagel, E. *Chem. Ber.* **1898**, 31, 2596-2619.

recours à la modification de Dobner,^{259,260} qui permet la synthèse d'acides acryliques à partir d'un acide malonique, en une seule étape par l'intermédiaire d'une réaction décarboxylante (**Schéma 114**) ; soit à l'aide d'une décarboxylation de Krapcho qui permet la transformation des adduits de Knoevenagel en dérivés d'acrylates, mais nécessitant le plus souvent des conditions de réaction assez dures.²⁶¹



En 1946, Galat proposa une variation très intéressante de la modification de Dobner : en remplaçant l'acide malonique par un héli-malonate, il obtint en une étape un acrylate β -substitué par condensation avec un aldéhyde aromatique et décarboxylation *in situ*, dans la pyridine à reflux et catalysée par la pipéridine (**Schéma 115**).²⁶² Cette réaction en particulier constitue une alternative très attractive à la réaction de Wittig d'un point de vue éco-compatibilité puisque pour la synthèse de ces motifs, les seuls sous-produits générés sont de l'eau et du CO₂, ce qui fait de celle-ci une réaction bien plus économe en atomes.



Des améliorations aux conditions originales ont été apportées quelques années plus tard. Rodriguez et Waegell ont tout d'abord décrit le remplacement de la pipéridine par de la DMAP en tant qu'organocatalyseur, toujours dans la pyridine comme solvant mais à plus basse

²⁵⁹ Doebner, O. *Chem. Ber.* **1900**, *33*, 2141-2142.

²⁶⁰ Doebner, O. *Chem. Ber.* **1902**, *35*, 3311-3347.

²⁶¹ Krapcho, A. P.; Glynn, G. A.; Grenon, B. J. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 215-217.

²⁶² Galat, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 376-377.

température, pour la synthèse d'esters d'acides penta-2,4-diénoïques à partir d'aldéhydes α,β -insaturés (**Schéma 116**).²⁶³

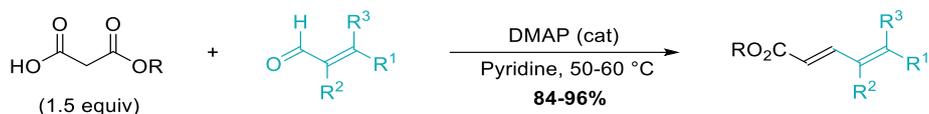


Schéma 116 : Conditions proposées par Rodriguez et Waegell (1988)

List quant à lui étudia le cas des aldéhydes aliphatiques énolisables qui, dans les conditions usuelles de la réaction (pipéridine catalytique et pyridine à reflux), ont tendance à fournir l'ester β,γ -insaturé, pourtant thermodynamiquement moins stable que l'isomère α,β -insaturé souhaité, ou un mélange des deux.^{264,265} Ce phénomène avait déjà fait l'objet d'études,^{266,267,268} notamment mécanistiques, au terme desquelles il fut proposé qu'après condensation du malonate sur l'aldéhyde, isomérisation puis décarboxylation, le diénolate généré est protoné préférentiellement à sa position la plus réactive, c'est-à-dire en α , de manière irréversible, aboutissant ainsi à la formation prédominante de l'ester β,γ -insaturé (**Schéma 117**).

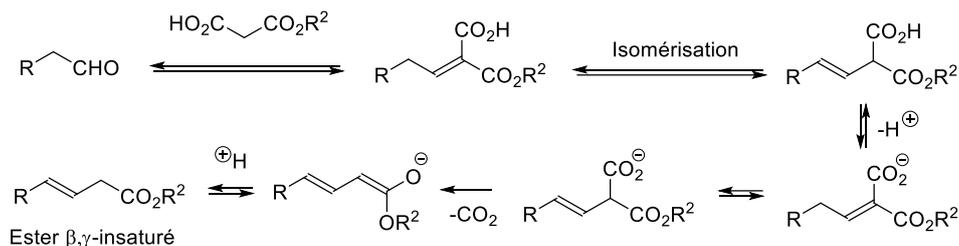


Schéma 117 : Formation de l'isomère β,γ -insaturé (Corey, 1952)

En se basant sur ces travaux, List décida de s'intéresser à l'organocatalyseur utilisé, et pu constater que l'utilisation de la DMAP seule, dans des conditions de réaction plus douces (DMF à température ambiante) permettait l'obtention quasi exclusive du produit α,β -insaturé à partir d'aldéhydes aliphatiques énolisables. Bien que ces conditions soient également applicables aux aldéhydes aromatiques, la conversion totale de ces derniers est beaucoup plus longue. Dans ces cas, l'ajout de pipéridine (10 mol%) en tant que co-catalyseur aide à accélérer la réaction, et ainsi obtenir une conversion totale en 24 à 168 h (**Schéma 118**).

²⁶³ Rodriguez, J.; Waegell, B. *Synthesis* **1988**, 534-535.

²⁶⁴ List, B.; Doehring, A.; Fonseca, M. T. H.; Wobser, K.; van Thienen, H.; Torres, R. R.; Galilea, P. L. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 1558.

²⁶⁵ List, B.; Doehring, A.; Hechavarria Fonseca, M. T.; Job, A.; Rios Torres, R. *Tetrahedron* **2006**, 476-482.

²⁶⁶ Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 5897-5905.

²⁶⁷ Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 1163-1167.

²⁶⁸ Ragoussis, N.; Ragoussis, V. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 3529-3534.

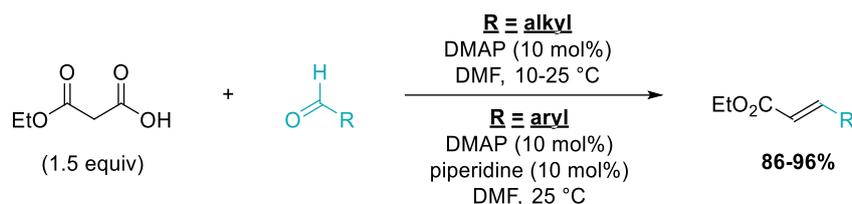


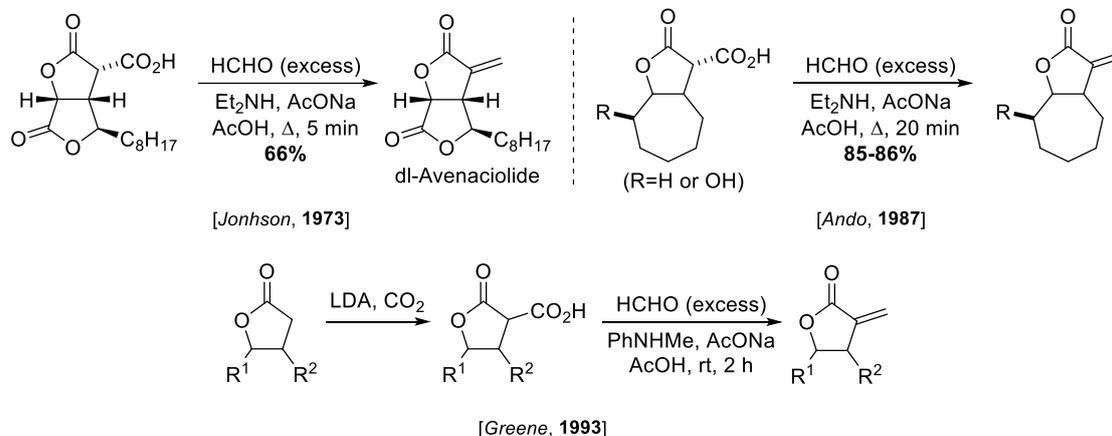
Schéma 118 : Conditions proposées par List (2006)

Il proposa ainsi une méthodologie générale à l'utilisation des MAHOs, permettant l'oléfination efficace et propre d'une large gamme d'aldéhydes.

2. Utilisation de SMAHOs en réaction de Galat

Malgré leur potentiel, les cas de réaction de Galat pour la synthèse d'acrylates disubstitués, à partir d'hémi-malonates substitués (SMAHOs) sont beaucoup plus rares.

En effet, l'utilisation de ces derniers s'est tout d'abord faite majoritairement avec du formaldéhyde ou le sel d'Eschenmoser, sous la forme de lactones α -carboxylées (SMAHO cycliques) en présence d'une amine généralement secondaire et d'acide acétique, pour conduire à une α -méthylation (Schéma 119).^{269,270,271}

Schéma 119 : α -méthylation de lactones

²⁶⁹ Parker, W. L.; Johnson, F. J. *Org. Chem.* **1973**, *38*, 2489-2596.

²⁷⁰ Ando, M.; Kataoka, N.; Yasunami, M.; Takase, K.; Hirata, N.; Yanagi, Y. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1429-1437.

²⁷¹ Murta, M. M.; De Azevedo, M. B. M.; Greene, A. E. An improved procedure for α -methylation of lactones. *Synth. Comm.* **1993**, *23*, 495-503.

Cette méthodologie a également pu être utilisée pour la préparation d'acrylates monosubstitués en α à partir de SMAHO conventionnels (**Schéma 120**).^{272,273,274,275}

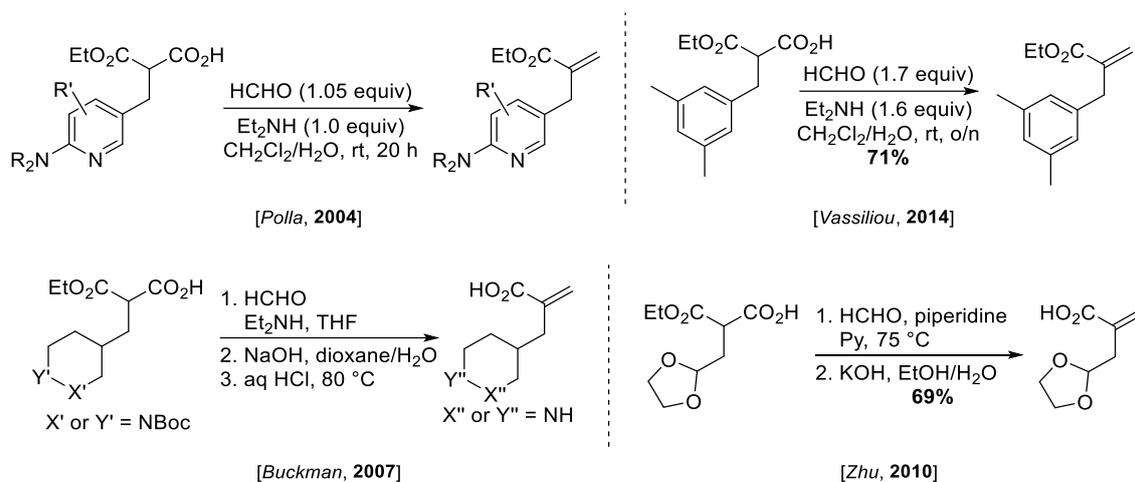


Schéma 120 : Préparation d'acrylates monosubstitués en α à partir de SMAHOs

En revanche, les exemples d'oléfines trisubstituées synthétisées à partir de SMAHOs sont très limités et se présentent quasiment à chaque fois sous la forme de cas isolés.

Le premier exemple a été décrit par Keenan dans le cadre de la synthèse d'analogues de l'Eprosartan, molécule bioactive utilisée en tant qu'antihypertenseur.²⁷⁶ Pour préparer le composé ciblé, Keenan met en réaction un aldéhyde aromatique avec un SMAHO 2-thiényle benzyle à l'aide d'un montage Dean-Stark, dans le toluène à reflux, et par catalyse à la pipéridine et à l'acide benzoïque, ce qui lui permet d'isoler le produit avec un rendement limité de 40% (**Schéma 121**).

²⁷² Vassiliou, S.; Weglarz-Tomczak, E.; Berlicki, L.; Pawelczak, M.; Nocek, B.; Mulligan, R.; Joachimiak, A.; Mucha, A. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 8140-8451.

²⁷³ Polla, M. O.; Tottie, L.; Nordén, C.; Linschoten, M.; Müsil, S.; Trumpp-Kallmeyer, S.; Aukrust, I. R.; Ringom, R.; Holm, K. H.; Neset, S. M.; Sandberg, M.; Thurmond, J.; Yu, P.; Hategan, G.; Anderson, G. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 1151-1175.

²⁷⁴ Islam, I.; Bryant, J.; May, K.; Mohan, R.; Yuan, S.; Kent, L.; Morser, J.; Zhao, L.; Vergona, R.; White, K.; Adler, M.; Whitlow, M.; Buckman, B. O. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 1349-1354.

²⁷⁵ Jaegli, S.; Vors, J.-P.; Neuville, L.; Zhu, J. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 8911-8921.

²⁷⁶ Keenan, R. M.; Weinstock, J.; Finkelstein, J. A.; Franz, R. G.; Gaitanopoulos, D. E.; Girard, G. R.; Hill, D. T.; Morgan, T. M.; Samanen, J. M.; Peishoff, C. E.; Tucker, L. M.; Aiyar, N.; Griffin, E.; Ohlstein, E. H.; Stack, E. J.; Weidley, E. F.; Edwards, R. M. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 1880-1892.

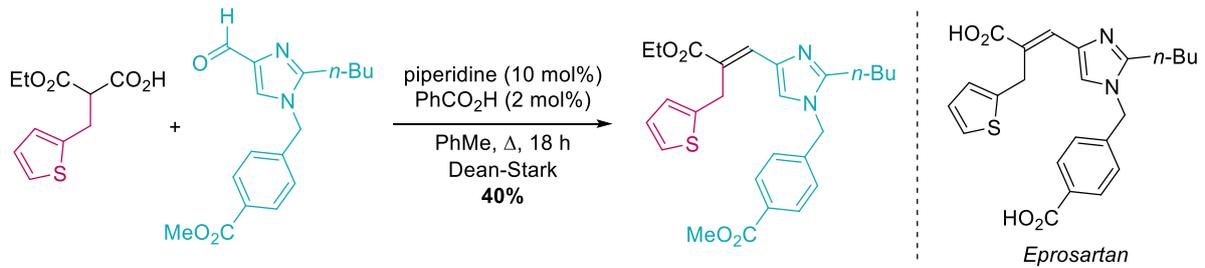


Schéma 121 : Synthèse d'analogue de l'Eprosartan par réaction de Galat (Keenan, 1993)

Par la suite, les conditions de Keenan ont été reprises pour la synthèse de motifs très similaires, analogues de l'Eprosartan, par Långström puis Schiesser (Schéma 122).

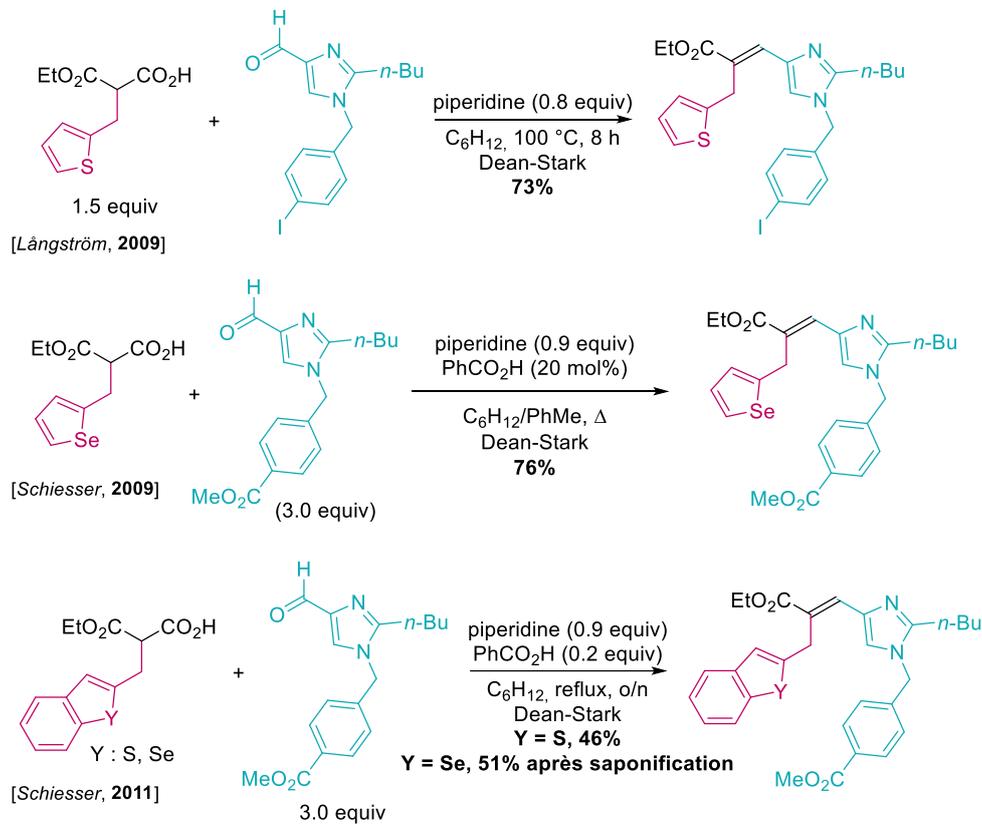


Schéma 122 : Synthèses d'analogue de l'Eprosartan (suite)

Cependant dans ces cas-là, ils utilisèrent des quantités quasi-stœchiométriques de piperidine, et purent obtenir les composés ciblés avec des rendements moyens pour le SMAHO portant un benzothiophène benzylique (46%) ou un benzoséléniophène benzylique (51% après

saponification) et de bons rendements pour les SMAHO portant des substituants thiophène et sélénophène benzyliques (73 et 76%).^{277,278,279}

La préparation d'inhibiteurs de la *fatty acid synthase* FabH par cette méthode fait partie d'un brevet datant de 2001 utilisant un SMAHO portant un groupe 6-chloropiperonyle (**Schéma 123**).²⁸⁰

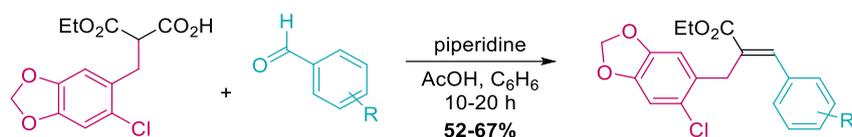


Schéma 123 : Synthèse d'inhibiteur de FabH (Leber, 2001)

En 1996, pour la synthèse d'analogues du porphobilinogène,²⁸¹ Leeper reprend les conditions originales de Galat avec un SMAHO fluoré et prépare ainsi un dérivé d'acrylate avec un rendement de 58% (**Schéma 124**).

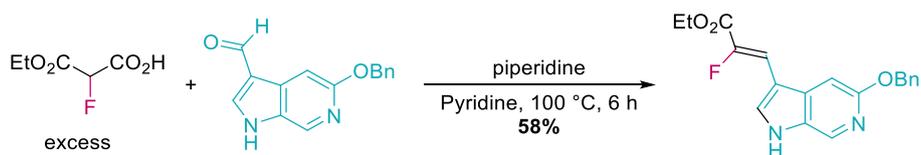


Schéma 124 : Synthèse d'analogues du porphobilinogène (Leeper, 1996)

Enfin, cette réaction a plus récemment été utilisée par Zhu pour la préparation d'un substrat de type acrylate α,β -disubstitué à l'aide d'un SMAHO portant une chaîne *n*-propyle et en revenant lui aux conditions décrites par Keenan (**Schéma 125**).²⁸²

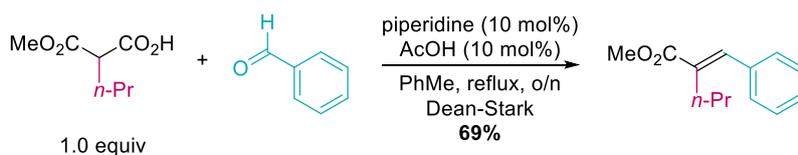


Schéma 125 : Préparation d'un substrat à partir de *n*-propyle MAHO (Zhu, 2016)

²⁷⁷ Åberg, O.; Lindhe, Ö.; Hall, H.; Hellman, P.; Kihlberg, T.; Långström, B. *J. Label. Compd. Radiopharm* **2009**, *52*, 295-303.

²⁷⁸ Staples, M. K.; Grange, R. L.; Angus, J. A.; Ziogas, J.; Tan, N. P. H.; Taylor, M. K.; Schiesser, C. H. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 473-479.

²⁷⁹ Grange, R. L.; Ziogas, J.; North, A. J.; Angus, J. A.; Schiesser, C. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 1241-1244.

²⁸⁰ Leber, J.; Christensen, S.; Daines, R.; Li, M.; Weinstock, J.; Head, M. Fatty acid synthase inhibitors. WO2001090099, **2001**.

²⁸¹ Leeper, F. J.; Rock, M.; Appleton, D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 2633-2642.

²⁸² Qiu, G.; Mamboury, M.; Wang, Q.; Zhu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 15377-15381.

La seule procédure générale existante s'intéresse à un type particulier d'hémi-malonates, les 2-amido MAHO, et leur condensation avec des aldéhydes aromatiques (**Schéma 126**).^{283,284}

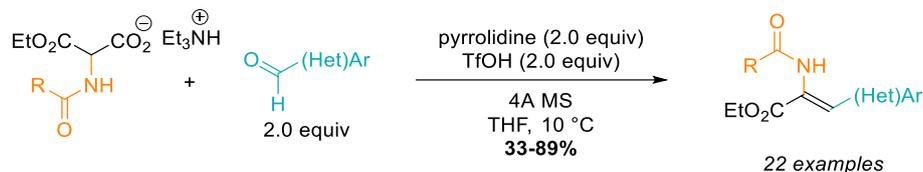


Schéma 126 : Conditions générales d'utilisation des 2-amido MAHOs (Rouden, 2016)

Ce SMAHO a notamment l'avantage d'être issu d'un malonate substitué commercial. Proposée en 2016, l'étude menée par Rouden montre que les conditions de List appliquées à ce type de SMAHO ne mènent qu'à la formation du produit d'aldol, et non à une oléfination. Une analyse précise des conditions de la réaction a montré la nécessité de l'ajout d'un certain nombre d'additifs afin d'aboutir au produit désiré avec un bon rendement : de la triéthylamine pour augmenter la nucléophilie du 2-amido MAHO, de la pyrrolidine en excès pour catalyser la réaction, et enfin de l'acide trifluorométhanesulfonique en excès et du tamis activé 4 Å pour faciliter la formation de l'iminium.

Ainsi, au regard de la littérature, il n'existe pas d'étude proposant des conditions générales d'utilisation des SMAHOs, autres que les 2-amido, pour la synthèse d'acrylates α,β -disubstitués par oléfination de Galat. Nous avons donc décidé d'entreprendre la mise au point de telles conditions, applicables à un plus large spectre d'hémi-malonate substitués.

3. Mécanisme de la réaction

La première oléfination de Galat utilisant un SMAHO décrite par Keenan a fait l'objet d'une étude mécanistique par spectrométrie de masse à ionisation par électrospray (ESI pour *electrospray ionization*). Par détection des ions moléculaires des divers intermédiaires réactionnels présents au cours de la transformation, le cycle catalytique suivant, basé sur une amine secondaire, a pu être proposé (**Schéma 127**).²⁸⁵ Après déprotonation d'une molécule d'hémi-malonate, l'ammonium secondaire formé peut se condenser avec l'aldéhyde pour donner

²⁸³ a) Velázquez, F.; Venkatraman, S.; Wu, W.; Blackman, M.; Prongay, A.; Girijavallabhan, V.; Shih, N.-Y.; Njoroge, F. G. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3061-3064. b) Xu, F.; Zacuto, M.; Yoshikawa, N.; Desmond, R.; Hoerner, S.; Itoh, T.; Journet, M.; Humphrey, G. R.; Cowden, C.; Strotman, N.; Devine, P. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7829-7841.

²⁸⁴ Singjunla, Y.; Colombano, S.; Baudoux, J.; Rouden, J. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 2369-2375.

²⁸⁵ Dell'Orco, P.; Brum, J.; Matsuoka, R.; Badlani, M.; Muske, K. *Anal. Chem.* **1999**, *71*, 5165.

un iminium. C'est ensuite sur cette espèce que pourra s'additionner la forme énol du SMAHO, puis l'élimination d'une molécule de CO_2 et la régénération du catalyseur se font de manière concertée pour donner le produit désiré.

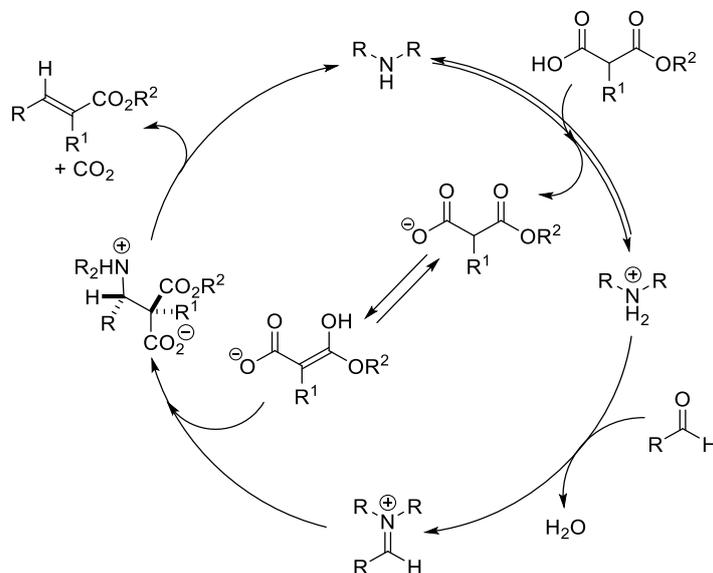


Schéma 127 : Mécanisme de l'oléfination de Galat

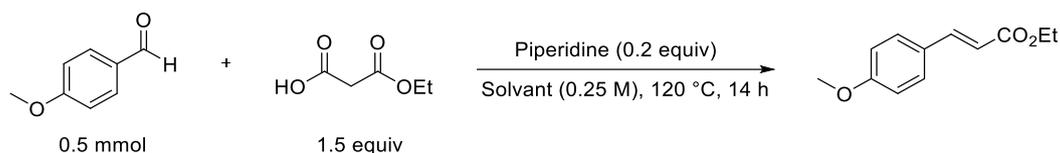
Une étude mécanistique effectuée ultérieurement par Rouden dans le cadre de ses travaux sur l'utilisation des 2-amido MAHOs supporte le mécanisme proposé précédemment, et notamment l'étape d'élimination simultanée du catalyseur et de CO_2 . De plus, l'observation de l'addition rapide du SMAHO sur des sels d'iminium préformés (sel d'Eschenmoser ou triflate d'iminium) mènent ces auteurs à la conclusion que l'étape limitante de la réaction est la formation de l'intermédiaire iminium.

2. Résultats

1. Mise au point des conditions de la réaction

a. Résultats préliminaires

Pour débiter notre étude, trois premiers essais impliquant des MAHO simples, inspirés de la littérature, sont lancés en tubes scellés afin d'éliminer un solvant pour débiter l'optimisation (**Tableau 38**).



Entrée	Solvant	Rdt
1	Toluène	60%
2	Pyridine	54%
3	DMF	50%

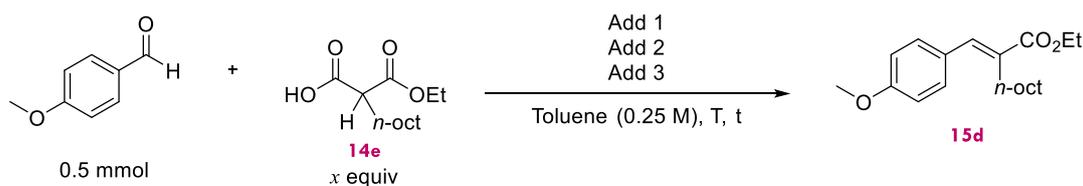
Rdt : (%) = isolé ; (%) = calculé par rapport à EI

Tableau 38 : Essais préliminaires d'oléfination de Galat à l'aide d'un MAHO

Les réactions sont menées en présence de 20 mol% de pipéridine, d'un étalon interne (EI) afin de pouvoir quantifier le taux de conversion et de comparer les essais entre eux, et à 120° C, soit en légère sur-ébullition du toluène et de la pyridine qui sont habituellement utilisés à reflux. Ainsi, le produit attendu a pu être isolé avec un rendement de 60% dans le toluène (**entrée 1**). Par comparaison des ratios produit / EI, le rendement de la réaction dans la pyridine est estimé à 54% (**entrée 2**) et celui de l'essai dans le DMF à 50% (**entrée 3**). Le toluène est donc choisi pour la suite de l'étude.

b. Cas général : aldéhydes aromatiques

L'influence de divers paramètres est alors évaluée dans une réaction de Galat modèle entre le *p*-anisaldéhyde et un SMAHO portant une chaîne *n*-octyle, mise en œuvre en tube scellé et toujours en présence d'un étalon interne. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau suivant (**Tableau 39**).



Entrée	X	Add (equiv)	Add 2 (equiv)	Add 3 (equiv)	T (°c)	T (h)	Rdt
1	1.5	Pipéridine (0.2)	AcOH (0.2)	-	120	16	18%
2	1.5	Pipéridine (0.2)	AcOH (0.2)	-	120	32	20%
3	2.0	Pipéridine (0.2)	AcOH (0.2)	-	120	16	24% 25%
4	1.5	Pipéridine (0.2)	AcOH (0.2)	-	rt	16	NR
5	1.5	Pipéridine (0.2)	AcOH (0.2)	-	40	16	NR
6	1.5	Pipéridine (0.2)	AcOH (0.2)	-	80	16	NR (traces GC)

7	1.5	Pipéridine (0.2)	AcOH (0.2)	-	160	16	24%
8	1.5	Pipéridine (0.2)	-	-	120	16	16%
9	1.5	Pipéridine (1)	-	-	120	16	18%
10	1.5	Pipéridine (0.2)	MS 3Å (0.5 g/mmol)	-	120	16	15%
11	1.0	Pyrrolidine (2)	TFA (2)	Et ₃ N (2)	rt	16	NR
12	1.0	Pyrrolidine (2)	TFA (2)	Et ₃ N (2)	120	16	8%

Rdt : (%) = isolé ; (%) = calculé par rapport à EI

Tableau 39 : Optimisation de la réaction de Galat pour les SMAHOs en tubes scellés

Le premier essai est mené dans les conditions les plus fréquemment retrouvées dans la littérature, à savoir catalysé par une amine secondaire, la pipéridine, et un acide, l'acide acétique, à chaud pendant 16 h. Ces conditions ont permis l'obtention de l'acrylate désiré avec un rendement encourageant de 18% (**entrée 2**). Suite à cet essai, la même réaction est lancée avec un temps de chauffage plus long, mais cela n'a pas d'effet significatif sur le taux de conversion du substrat (**entrée 2**). L'augmentation de la quantité de SMAHO engagé, de 1.5 à 2.0 équivalents permet une petite augmentation de l'efficacité de la réaction (25% - **entrée 3**), qui n'est pas assez satisfaisante pour valoir une validation de cette stœchiométrie.

Un détail important attire alors notre attention : un dégazage parfois important peut être entendu à l'ouverture du tube en fin de réaction, malgré un taux de conversion faible. Si le gaz produit est bien du CO₂, il ne provient alors manifestement pas de la formation du produit. Le plus logique serait donc d'envisager que le SMAHO portant une chaîne octyle ait décarboxylé avant d'avoir pu réagir. Afin d'adoucir les conditions de la réaction, dans l'espoir de ralentir une décarboxylation prématurée, trois essais à plus basse température sont mis en œuvre (**entrées 4-6**). Que ce soit à température ambiante ou à 60 °C, aucune réaction entre les substrats ne semble avoir lieu, et à 80 °C, le produit désiré n'ayant pu être observé qu'à l'état de trace par analyse GC. Au contraire, lorsque la réaction est menée à plus haute température, le rendement est même légèrement supérieur aux conditions initiales (24% - **entrée 7**).

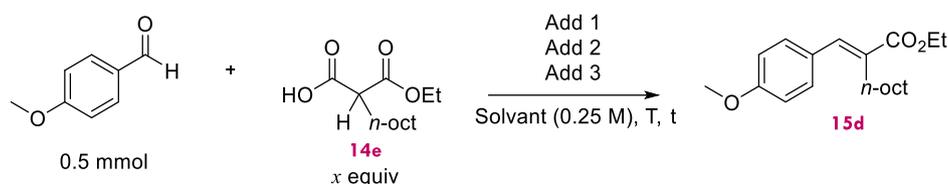
Le retrait de l'acide acétique du milieu réactionnel n'a pas grande influence sur l'issue de la réaction, puisque l'on passe de 18% à 16% (**entrée 8**). Le rendement obtenu étant similaire à la charge catalytique en amine secondaire engagée, cette dernière est introduite en quantité stœchiométrique, sans que cela n'apporte d'amélioration (18% - **entrée 9**). L'introduction de tamis moléculaire activé 3Å, dans l'espoir d'aider à la formation de l'intermédiaire iminium, s'avère également infructueuse (**entrée 10**). Enfin, l'utilisation des conditions de réaction

proposées par Rouden, tout d'abord à température ambiante, puis à 120 °C, n'ont pas permis d'obtenir de meilleurs résultats (**entrées 11-12**) .

Toujours intrigués par ce dégagement gazeux observé dans la plupart des essais, et après études des modes-opérateurs existants qui utilisent généralement un montage de type Dean-Stark, deux hypothèses pour expliquer les faibles rendements obtenus jusqu'alors ont pu être avancées : la réaction doit être menée en vaisselle ouverte afin d'aider à l'extrusion du CO₂ produit et/ou la réaction craint la présence d'eau.

Pour vérifier la première, le montage utilisé est alors modifié : au lieu de se placer en tube scellé, la réaction est lancée en ballon classique, équipé non pas d'un Dean-Stark mais d'un simple réfrigérant.

Les résultats des divers essais menés sont réunis dans le **tableau 40**.



Entrée	X	Add (equiv)	Add 2 (equiv)	Add 3 (equiv)	Solvant (M)	T (°C)	T (h)	Rdt
1	1.0	Pipéridine (0.1)	AcOH (0.1)	-	Tol	Δ	16	47% 50%
2	1.0	Pipéridine (0.1)	AcOH (0.1)	MeCOCl (1)	Tol	Δ	16	8%
3	1.0	Pipéridine (0.1)	AcOH (0.1)	MS 3Å (0.5 g/mmol)	Tol	Δ	16	68%
4	1.0	Pipéridine (0.1)	AcOH (0.1)	-	Tol*	Δ	16	60%
5	1.0	Pipéridine (0.1)	-	-	Tol*	Δ	16	69%
6	1.0	Pipéridine (0.1)	-	MS 3Å (0.5 g/mmol)	Tol*	Δ	16	74%
7	1.0	-	AcOH (0.1)	-	Tol*	Δ	16	NR
8	1.0	-	-	-	Tol*	Δ	4	NR
9	1.2	Pipéridine (0.1)	-	MS 3Å (0.5 g/mmol)	Tol*	Δ	16	71%
10	1.0	Pyrrolidine (0.1)	-	MS 3Å (0.5 g/mmol)	Tol*	Δ	16	47%
11	1.0	(L)-Proline (0.1)	-	MS 3Å (0.5 g/mmol)	Tol*	Δ	16	18%
12	1.0	Morpholine (0.1)	-	MS 3Å (0.5 g/mmol)	Tol*	Δ	16	71%
13	1.0	N-Méthylaniline (0.1)	-	MS 3Å (0.5 g/mmol)	Tol*	Δ	16	NR

14	1.0	DIPEA (0.1)	-	MS 3Å (0.5 g/mmol)	Tol*	Δ	16	NR
15	1.0	DMAP (0.1)	-	-	Tol*	Δ	4	NR
16	1.0	<i>t</i> BuOK (0.1)	-	-	Tol*	Δ	4	NR
17	1.0	Morpholine (0.1)	-	MS 3Å (0.5 g/mmol)	Tol*	Δ	4	51% ^(a)
18	1.0	Morpholine (0.1)	-	MS 3Å (0.5 g/mmol)	Tol*	Δ	4	85% 63% ^(b)
19	1.0	Morpholine (0.1)	-	MS 3Å (0.5 g/mmol)	Tol*	Δ	4	69% ^(c) 68%
20	1.0	Morpholine (0.1)	-	-	Tol*	Δ	4	79% 75%
21	1.0	Pipérazine <i>N</i> -Ts (0.1)	-	-	Tol*	Δ	16	31%
22	1.0	Morpholine (0.1)	-	-	ACN**	Δ	4	5%
23	1.0	Morpholine (0.1)	-	-	1,4-dioxane*	Δ	4	24%
24	1.0	Morpholine (0.1)	-	-	Xylene*	Δ	4	35%
25	1.0	Morpholine (0.1)	-	-	<i>n</i> -Butanol*	Δ	4	14%
26	1.0	Morpholine (0.1)	-	-	Tol*	rt	4	NR
27	1.0	Morpholine (0.1)	-	-	Tol*	80 90 100	4 2 16	NR 1% 26%

Δ = reflux ; Rdt : (%) = isolé ; (%) = calculé par rapport à EI ; (*) sur tamis activé ; (**) distillé ; (a) WU = filtration sur celite ; (b) WU = filtration sur fritté ; (c) Rendement GC post- filtration sur fritté

Tableau 40 : Optimisation de la réaction en système ouvert

Le système catalytique utilisé précédemment, pipéridine / AcOH, à seulement 10 mol% avec une quantité stœchiométrique de SMAHO par rapport à l'aldéhyde et à reflux du toluène ($T_{eb} = 110\text{ °C}$), nous permet cette fois-ci d'isoler le composé ciblé avec un bien meilleur rendement isolé de 50% (**entrée 1**). La mise en œuvre de la réaction en système ouvert a donc une très grande importance.

La question de l'eau est ensuite plus amplement traitée. La même réaction menée avec un Dean-Stark permet l'obtention de l'acrylate désiré avec un rendement encore amélioré de 74% (**Schéma 128**). L'eau formé au cours de la réaction semblerait donc avoir également son importance.

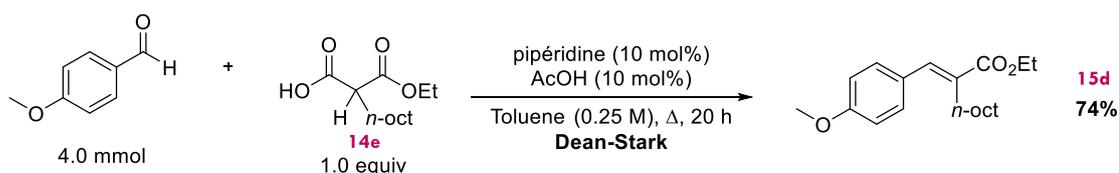


Schéma 128 : Réaction modèle effectuée avec un montage Dean-Stark

De retour à notre optimisation, l'ajout de chlorure d'acétyle dans le milieu réactionnel, susceptible de réagir avec l'eau formée au cours de la réaction et donc de la consommer, a été expérimenté (**entrée 2**). Cependant, cela n'a pour effet que d'inhiber la réaction (8%). L'ajout d'un desséchant en revanche, tel que le tamis moléculaire activé 3 Å, permet une nette amélioration de la conversion puisque l'on passe de 50 à 68% (**entrée 3**). Lorsque qu'au lieu d'introduire le desséchant dans le milieu réactionnel, c'est le solvant qui est séché sur tamis au préalable de la réaction, une amélioration, moins importante, peut être notée puisqu'un rendement de 60% est alors observé (**entrée 4**).

Si l'utilisation d'acide acétique en tant que co-catalyseur n'a pas de réelle influence sur l'efficacité de la réaction et lui est même plutôt délétère puisqu'en son absence nous atteignons 69% de rendement, voire 74 % en présence de tamis (**entrée 5-6**), l'organocatalyseur de type amine secondaire est, lui, essentiel puisque la réaction n'a pas lieu ni en présence de l'AcOH seul, ni en l'absence des deux additifs (**entrée 7-8**). Enfin, une augmentation de la quantité de SMAHO engagé n'a pas d'influence sur le taux de conversion (71% - **entrée 9**).

Dans un second temps, nous avons décidé de nous intéresser à l'organocatalyseur. Trois autres amines secondaire cycliques ont été expérimentées : la pyrrolidine, la proline et la morpholine. Si les deux premières s'avèrent décevantes (47% et 17% - **entrée 10-11**), la troisième permet elle d'isoler le composé désiré avec un rendement de 71% (**entrée 12**), similaire à celui obtenu avec la pipéridine. En revanche, lorsque l'amine secondaire est dérivée de l'aniline (**entrée 13**), aucune trace du produit n'est détectée. De la même manière, une amine tertiaire ne permet pas de catalyser la réaction, que ce soit la DIPEA ou la DMAP, utilisée pourtant avec les hémi-malonates non-substitués (**entrée 14-15**), et une simple base telle que le *tert*-butylate de potassium non plus (**entrée 16**). Cela semble cohérent avec l'hypothèse selon laquelle les SMAHOs nécessitent une activation iminium de leur partenaire réactionnel afin de pouvoir interagir avec.

L'efficacité de la pipéridine et de la morpholine semblant similaire, un suivi GC de la réaction est mené afin de déterminer le temps de réaction nécessaire dans chacun des cas. Ainsi, la réaction modèle est lancée d'un côté avec de la pipéridine et de l'autre avec la morpholine, en présence d'un étalon interne, et des prélèvements sont effectués et analysés au bout de 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, et 24 h. A partir des résultats obtenus, les courbes suivantes ont pu être tracées (**Figure 21**).

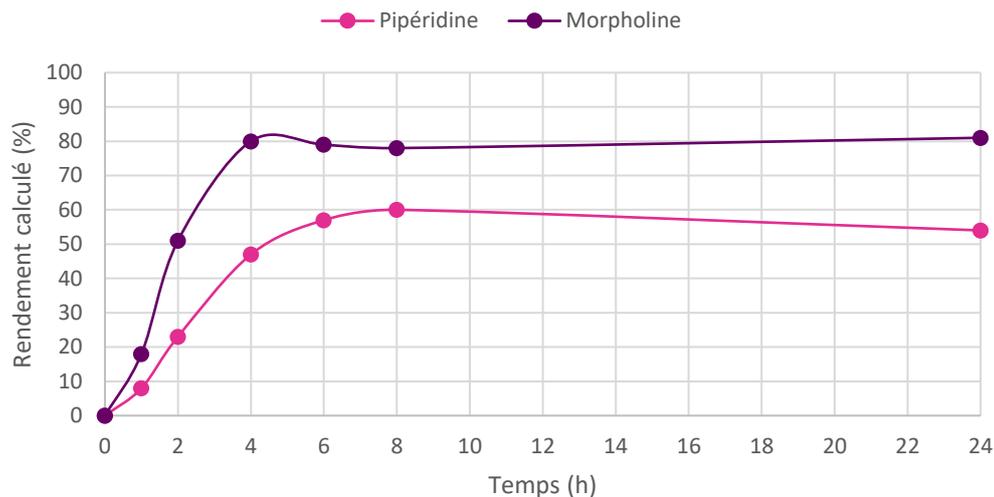


Figure 21 : Suivi GC de la réaction

Ainsi, nous pouvons remarquer que la morpholine est un catalyseur à la fois plus efficace que la pipéridine car le rendement final atteint au bout de 24 h est bien supérieur, et celui qui nous permet d'avoir le temps de réaction le plus court, un rendement de 80% est atteint en à peine 4 h, contre 47% seulement pour la pipéridine au même temps. Cette dernière requiert au minimum 8 h pour que la réaction soit terminée.

Avec ces informations, la suite de l'optimisation est donc réalisée avec la morpholine et le temps de réaction est raccourci à 4 h. Dans ces conditions, le produit est alors purifié. La présence de tamis activé dans le milieu, sous forme d'un mélange de grains et de poudre très fine, nous amène à traiter dans un premier temps le brut réactionnel par filtration sur Célite. Suite à cela, le produit est isolé par chromatographie sur gel de silice avec un rendement décevant de 51% (**entrée 17**).

Le grand écart entre le rendement calculé par comparaison des ratios produit / EI et le rendement isolé, qui semblaient pourtant jusqu'alors être une méthode plutôt fiable d'estimation, nous interrogea. Nos doutes se portant sur l'étape de filtration sur Célite, qui n'était pas nécessaire lors des essais isolés précédents, la réaction est relancée à l'identique, mais le brut réactionnel est filtré sur fritté (**entrée 18**). Avec ce protocole, l'écart reste cependant toujours présent puisque l'on obtient un rendement calculé de 85% pour un rendement isolé de 63%. Afin de vérifier que l'écart ne provient pas d'un défaut de la méthode d'estimation, le protocole est réitéré, et l'analyse permettant le calcul du rendement estimé n'est effectué qu'après la filtration du brut réactionnel (**entrée 19**). Ainsi, après passage sur fritté et rinçage soigneux de ce dernier, le rendement estimé est de 69%, contre 68% après purification. La méthode semble

donc parfaitement valable. Dans l'hypothèse où le produit se dégraderait ou resterait piégé à la surface du tamis moléculaire du fait d'un contact renforcé avec celui-ci au moment de la filtration, et l'**entrée 5** nous ayant prouvé qu'en absence de tamis moléculaire dans le milieu la réaction fonctionne et que le rendement reste très intéressant tant que le solvant est séché au préalable, la réaction modèle est à nouveau lancée avec 10 mol% de morpholine et chauffé à reflux pendant 4 h et en absence de desséchant. Sans tamis moléculaire, la filtration n'est plus nécessaire : après analyse GC et estimation d'un rendement à 79%, le brut réactionnel est simplement évaporé puis purifié pour nous permettre d'isoler le composé d'intérêt avec un rendement bien plus satisfaisant de 75% (**entrée 20**).

A ce stade, les différences de réactivités observées en fonction des amines engagées nous amènent à nous demander si l'acidité du proton de cette dernière, à une influence sur l'efficacité de la réaction. Dans ce but, un essai est lancé avec une pipérazine dont l'un des azotes est tosylé, cependant, cette tentative se révéla infructueuse puisque seul un rendement de 31% a été obtenu après 16 h de réaction (**entrée 21**).

Pour finir, nos efforts se sont orientés vers l'étude de l'influence du solvant et de la température de réaction. Des essais dans l'ACN, le 1,4-dioxane, le *n*-butanol et le xylène à reflux (aux T_{eb} respectives de 82, 101, 117, et 139 °C – **entrée 22-25**) n'ont pas permis d'atteindre l'efficacité d'une réaction dans le toluène. Enfin, dans ce dernier, une température minimale de 90 °C est nécessaire pour commencer à détecter une lente formation du produit désiré, et la réaction est encore lente à 100 °C, puisque seuls 26% de rendement sont estimés au bout de 16 h (**entrée 26-27**).

Au terme de ce travail d'optimisation, les conditions suivantes sont donc choisies pour mener l'étude du *scope* de la réaction :

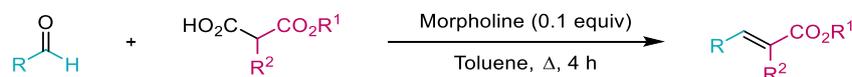
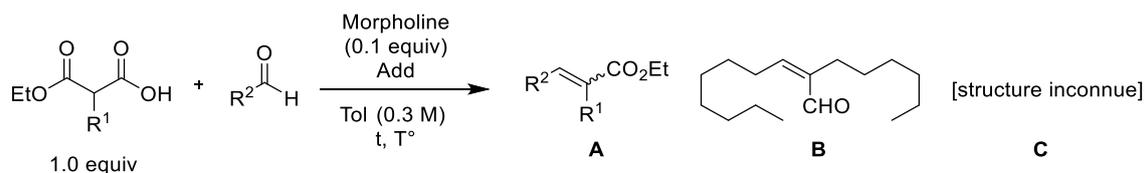


Schéma 129 : Conditions optimisées

c. Cas particulier des aldéhydes aliphatiques

Lors de l'étude du *scope* de la réaction, il s'est avéré que dans le cas des aldéhydes aliphatiques, l'issue de la réaction n'était pas aussi simple, et que les conditions optimisées précédemment n'étaient pas forcément les plus adéquates (**Tableau 41**).



Entrée	R ¹	R ²	Add (equiv)	T (°C)	t (h)	Rdt	Conclusion
1	Bn	-C ₃ H ₇	-	Δ	24	Traces	Aldéhyde volatil
2	Me	-C ₇ H ₁₅	-	Δ	4	-	A, B, C
3	Me	-C ₇ H ₁₅	BF ₃ ·Et ₂ O (1.0)	Δ	4	NR	-
4	Me	-C ₇ H ₁₅	AcOH (0.1)	Δ	4	-	A, B, C
5	Me	-C ₇ H ₁₅	AcOH (1.0)	Δ	4	-	A, B, C
6	Me	-C ₇ H ₁₅	DMAP (0.1)	Δ	4	Inséparables	A, B

Tableau 41 : Premiers essais d'oléfination d'aldéhydes aliphatiques

En effet, un premier essai avec le butanal a révélé qu'il n'était pas possible d'utiliser des substrats plus volatils que le toluène puisque l'on travaille en système ouvert, et que malgré l'utilisation d'un réfrigérant, seules des traces du produit ont pu être détectées par analyse GC au bout de 4 h (**entrée 1**). Une tentative avec un aldéhyde moins volatil, l'octanal, nous permet la détection de 3 produits différents en fin de réaction (**entrée 2 – Schéma 130**). Les structures de deux d'entre eux ont pu être déduites grâce à l'analyse de la RMN puis confirmées par GC/MS des bruts réactionnels : le couple de diastéréomères issus de la réaction de Galat **15aa** et une dimérisation par aldolisation / crotonisation de l'aldéhyde. L'identité du dernier, au temps de rétention plus grand que les 3 premiers, reste inconnue pour le moment.

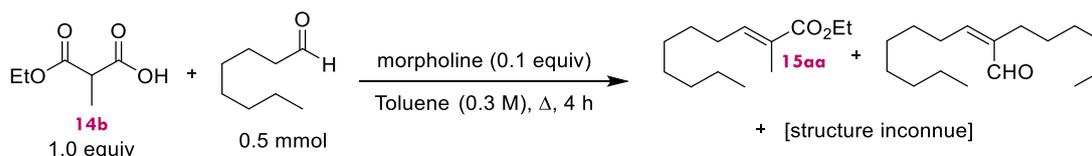


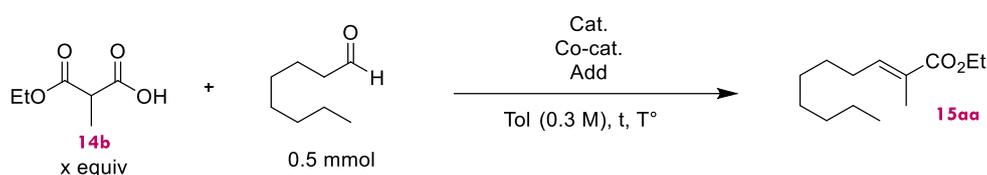
Schéma 130 : Réaction entre le SMAHO Méthyle et l'octanal

Encore incertains du mécanisme impliqué, l'utilisation d'un acide de Lewis a été expérimentée dans l'idée d'augmenter l'électrophilie de l'octanal et d'ainsi favoriser son interaction avec le SMAHO au dépend de sa dimérisation, mais cela n'a eu pour effet que d'inhiber toute réaction (**entrée 3**).

L'ajout d'acide acétique, que ce soit en quantités catalytiques ou stœchiométriques ne semble pas à première vue avoir d'influence sur l'issue de la réaction, on retrouve les 4 mêmes composés après 4 h, dans des proportions similaires (**entrée 4-5**). En ajoutant de la DMAP à

hauteur de 10 mol%, un effet bénéfique a pu cette fois-ci être observé, le composé de structure inconnue n'est plus détectable par GC (**entrée 6**). En revanche, après une tentative de purification, les deux produits restants (Galat et aldolisation/crotonisation parasite) n'ont pas pu être séparés.

Au vu de ces résultats, une optimisation de la réaction dans le cas des aldéhydes aliphatiques s'imposa, dans le but de s'affranchir de l'aldolisation/crotonisation (AC) parasite. Afin de pouvoir quantifier l'influence de chacun des paramètres modifiés, un étalon interne est ajouté, nous permettant ainsi de comparer les proportions de produit désiré (π) et de sous-produits. Les résultats sont résumés dans le **tableau 42** suivant :



Entrée	x	Cat (equiv)	Co-cat (equiv)	Add (equiv)	Solvant	T (°C)	t (h)	π /EI	AC/EI	Rdt
1	1.0	Morpholine (0.1)	DMAP (0.1)	–	Tol	Δ	4	1.12	0.38	-
2	1.0	Acetamide (0.1)	DMAP (0.1)	–	Tol	Δ	4	0	0.24	-
3	1.0	Thiourée (0.1)	DMAP (0.1)	–	Tol	Δ	4	0	0.20	-
4	1.0	Morpholine (0.1)	DMAP (0.1)	–	Tol	80 °C	16	0.72	0.93	-
5	1.0	Morpholine (0.1)	DMAP (0.1)	–	Pyridine	Δ	4	1.51	0.29	-
6	1.0	Morpholine (0.5)	DMAP (0.1)	–	Tol	Δ	4	1.24	0	Deg.
7	1.0	Morpholine (1.0)	DMAP (0.1)	–	Tol	Δ	4	1.35	0	43%^a
8	1.5	Morpholine (0.5)	DMAP (0.1)	–	Tol	Δ	4	1.39	0	46%^a
9	1.0	Morpholine (0.5)	DMAP (0.1)	AcOH (1.0)	Tol	Δ	4	1.36	0	50%^a
10	1.0	Morpholine (0.5)	-	AcOH (1.0)	Tol	Δ	4	1.18	0.02 + 0.26 (unknown)	-

(a) : purification sur silice neutralisée à l'Et₃N. (π) : produit de Galat. (AC) : produit d'aldolisation/crotonisation

Tableau 42 : Optimisation de la réaction dans le cas des aldéhydes aliphatiques

Après avoir relancé la réaction en présence de 10 mol% de DMAP afin d'obtenir un point de comparaison pour les modifications à venir (**entrée 1**), la substitution de la morpholine est envisagée. Ainsi, son remplacement par de l'acétamide dans l'idée de former un acyl iminium plus réactif ou par de la thiourée afin d'activer l'aldéhyde par liaison H, n'ont pas donné de résultats satisfaisants puisque seul l'AC est détectable (**entrées 2-3**).

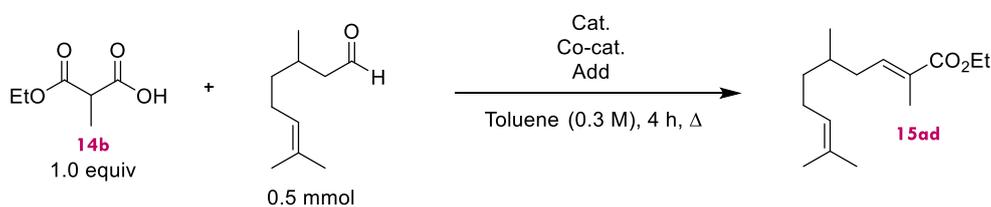
Un chauffage à plus basse température a un effet délétère également car la proportion d'AC par rapport au produit est plus grande qu'à reflux du solvant (**entrée 4**). L'utilisation de pyridine en tant que solvant à un léger effet bénéfique, mais trop faible pour être intéressant (**entrée 5**).

Pour ne plus détecter d'AC dans le brut de réaction, il suffit d'augmenter la charge en catalyseur à 50 mol% (**entrée 6**). Une quantité stœchiométrique permet même l'obtention d'un ratio π /EI légèrement plus important (**entrée 7**). Ces derniers essais ont donc été purifiés, ce qui fera apparaître un second problème : la sensibilité du produit à son passage sur gel de silice. En effet, lors de la purification du premier essai, ce dernier se dégrade et un mélange complexe contenant le produit est obtenu en sortie de colonne. Ce problème sera solutionné par une neutralisation à la Et_3N de la silice avant purification du deuxième essai, qui permettra d'isoler le produit désiré avec un rendement de 43%.

Une augmentation de la quantité de SMAHO engagé de 1.0 à 1.5 équivalents n'aura que très peu d'effet sur le rendement final (**entrée 8**).

Enfin, à 50 mol% de morpholine et 10 mol% de DMAP, l'ajout d'un équivalent d'acide tel que l'acide acétique a quant à lui un impact bénéfique sur la quantité de produit formé (**entrée 9**). Une fois isolé, le composé attendu est obtenu avec un rendement de 50%. Sans DMAP en revanche, le composé dont la structure nous est inconnue est à nouveau détectable (**entrée 10**).

Avec ces trois modifications par rapport au conditions initiales, le produit de Galat issu de l'octanal est donc isolé avec un rendement maximal de 50% assez moyen. Ces nouvelles conditions optimisées ainsi que les anciennes sont donc ensuite appliquées à un aldéhyde aliphatique différent, le (\pm)-citronellal. (**Tableau 43**).



Entrée	Cat (equiv)	Co-cat (equiv)	Add (equiv)	Rdt
1	morpholine (0.5)	DMAP (0.1)	AcOH (1.0)	88%
2	morpholine (0.1)	-	-	88%

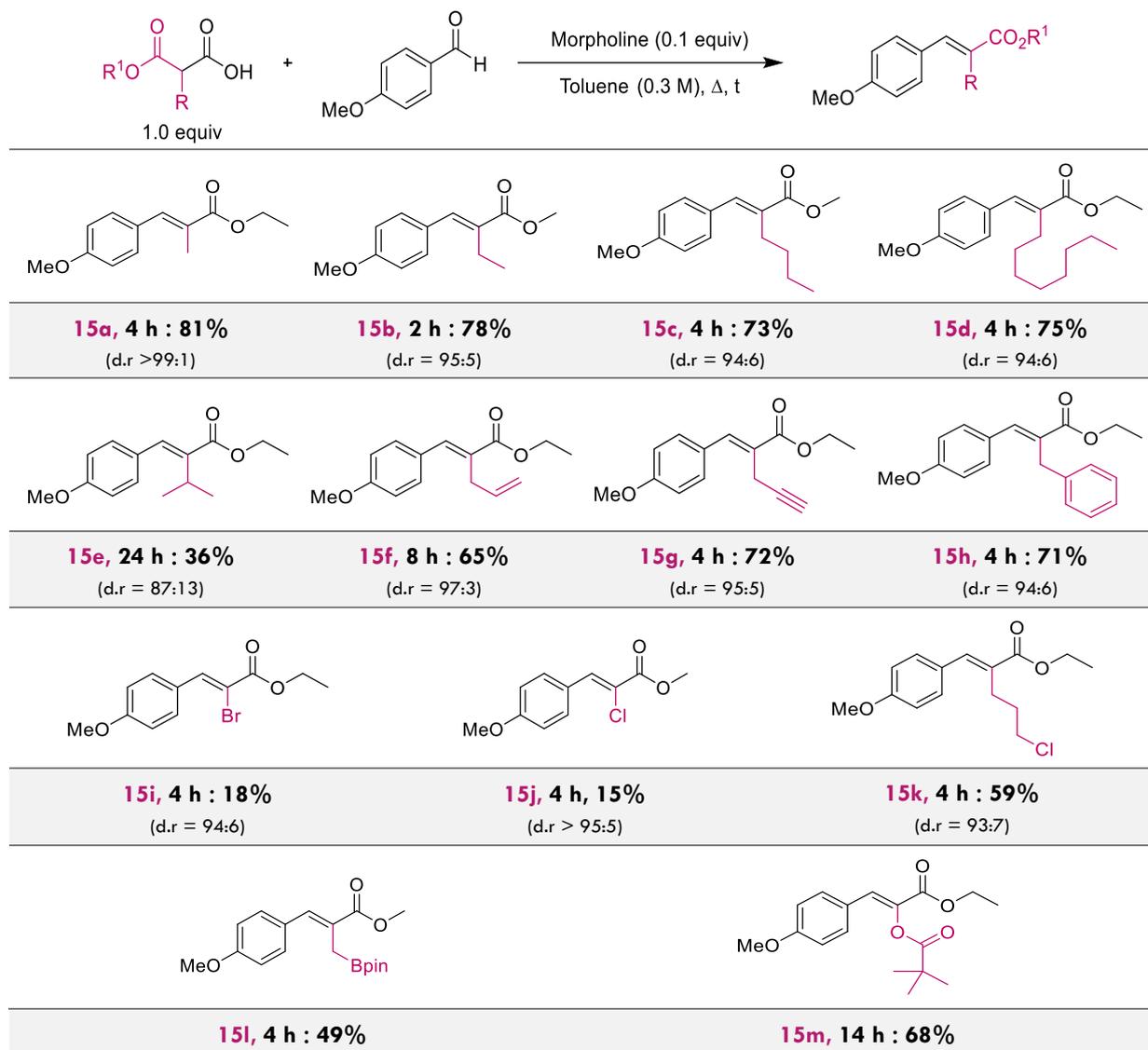
Tableau 43 : Application des deux sets de conditions optimisées au citronellal

A notre plus grande surprise, le rendement est à la fois bien meilleur que pour l'octanal et identique quelles que soient les conditions utilisées (**entrées 1-2**). L'aldolisation-crotonisation parasite et l'instabilité du produit sur silice ne serait donc pas généralisables à tous les aldéhydes aliphatiques.

Après cette observation, nous décidons donc que lors de l'étude du champ d'aldéhydes aliphatiques utilisables, les conditions alternatives ne seront appliquées qu'au cas pour lesquels l'aldolisation-crotonisation est détectable dans les conditions optimisées classiques.

2. Etude de l'étendue de la réaction

Dans un premier temps, afin d'évaluer l'influence du substituant introduit par l'hémi-malonate sur la réaction, nous avons appliqué les conditions optimisées au *p*-anisaldéhyde avec les divers SMAHOs préparés (**Tableau 44**).



(d.r >99:1)		(d.r = 96:4)	
15n, 4 h : 76% (d.r = 98:2)	15o, 4 h : 58% (d.r = 94:6)	15p, 4 h : 64% (d.r = 93:7)	15q, 24 h : 8% (d.r = 96:4)
Substrats non-compatibles :			

Tableau 44 : Etude de la variabilité du partenaire SMAHO

Par cette méthodologie permettant l'obtention d'acrylates disubstitués avec une très bonne diastéréosélectivité, en faveur du diastéréoisomère *E*, il est possible d'introduire en position α divers groupes de type alkyle primaires tel qu'un méthyle (**15a**, 81%), un éthyle (**15b**, 78%), un *n*-butyle (**15c**, 73%) et un *n*-octyle (**15d**, 75%). L'introduction d'un alkyle secondaire est également possible comme l'illustre le groupe *iso*-propyle qui nécessita cependant un temps de réaction de 24 h pour donner **15e** avec un rendement plus modeste de 36%. Ce rendement plus faible pourrait notamment s'expliquer par une décarboxylation prématurée SMAHO, provoquant donc une perte progressive du substrat au cours de la réaction, entrant en compétition avec la réactivité recherchée.

Les SMAHOs portant des chaînes insaturées ou des cycles aromatiques donnent de très bons résultats, et les produits correspondant portant un groupe allyle **15f**, propargyle **15g**, ou un benzyle **15h** sont obtenus avec des rendements de 65%, 72%, et 71% respectivement.

L'obtention d'acrylates α -bromé (**15i**, 18%) ou α -chloré (**15j**, 15%) a été permise par les SMAHO correspondants. Les rendements sont faibles, mais quelque peu compensés par l'intérêt des produits générés et les possibilités de post-transformation qui sont envisageables. Lorsque l'atome d'halogène est porté par une chaîne alkyle, la réactivité usuelle des SMAHOs est retrouvée et permet d'isoler le produit **15k** avec un rendement de 59%.

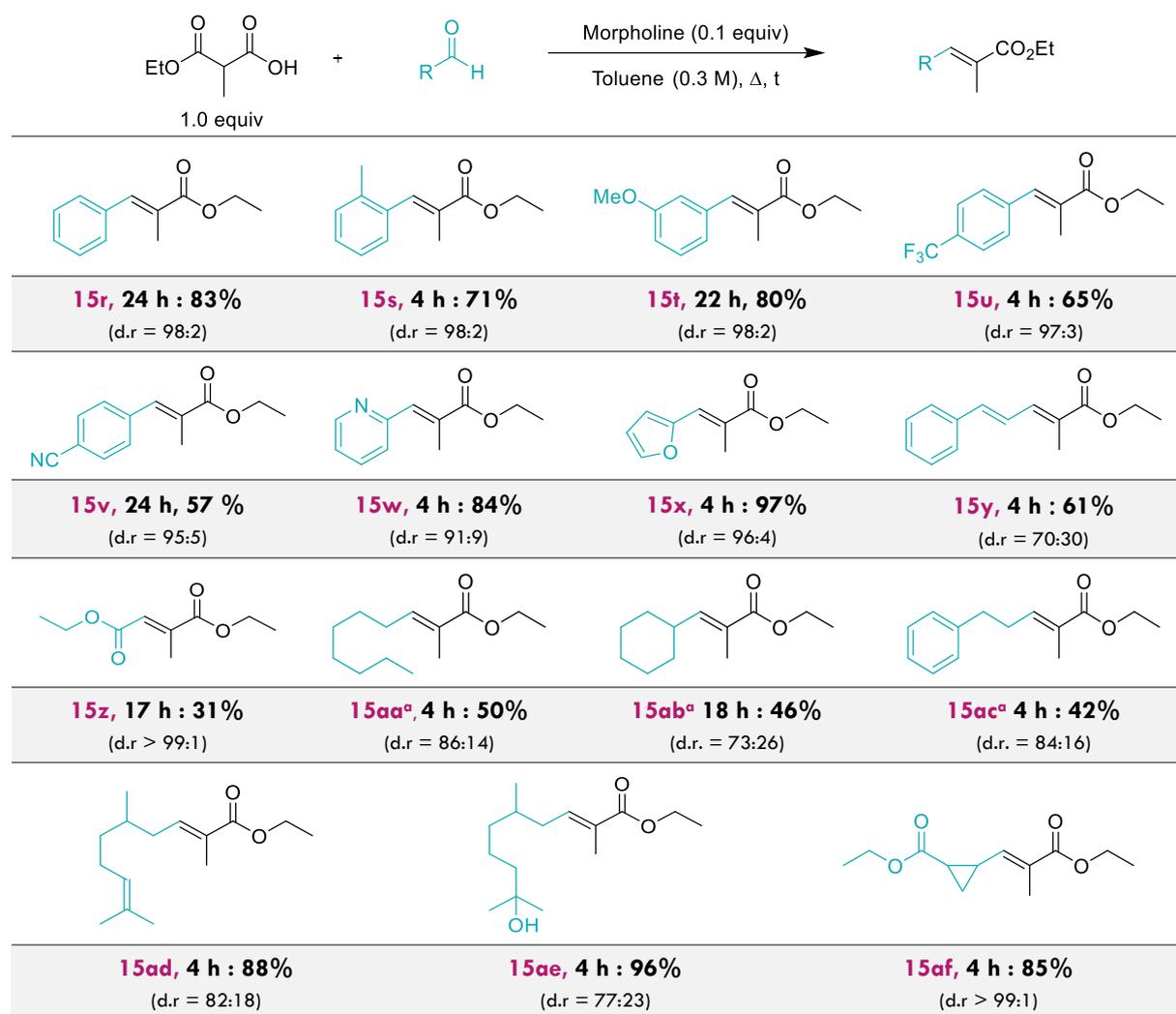
Diverses autres fonctions intéressantes peuvent être introduites par le biais de cette réaction : des chaînes portant un –Bpin (**15l**, 49%) ou un –OPiv (**15m**, 68%) ont pu ainsi être installées en α de l'acrylate préparé,

Enfin, c'est l'influence du groupe alkoxy apporté par le SMAHO qui a été évaluée. Si la substitution d'un –OEt par un –OMe (**15n**, 76%), un –OiPr (**15o**, 58%), ou un –OBn (**15p**, 64%)

n'a que très peu d'influence sur l'issue de la réaction, un $-OPh$ l'inhibe quasiment totalement (**15q**, 8%).

Parmi les SMAHOs utilisés, deux d'entre eux se sont révélés non-compatibles avec la réaction : un héli-malonate portant un groupe aryle aura tendance à décarboxyler avant d'avoir le temps de réagir avec l'aldéhyde tandis que le cyano SMAHO ne permettra pas de détecter le produit désiré, potentiellement pour les mêmes raisons.

Une fois l'ensemble des SMAHOs étudiés, c'est au partenaire électrophile de la réaction que nous nous sommes intéressés (**Tableau 45**).



(a) : Conditions : Morpholine (0.5 equiv), DMAP (0.1 equiv) et AcOH (1 equiv), purification sur silice neutralisée à l' Et_3N .

Substrats non-compatibles





Tableau 45 : Etude de la variabilité du partenaire aldéhyde

Divers aldéhydes aromatiques ont pu être mis en réaction avec le méthyle SMAHO. Le benzaldéhyde, bien que nécessitant un temps de réaction plus long, nous permet l'obtention de **15r** avec un très bon rendement de 83%. Si l'introduction d'EDG aux positions *ortho*- (**15s**, 71%) ou *meta*- (**15t**, 80%) s'avéra avoir très peu d'influence, celle d'un EWG tel que $-\text{CF}_3$ ou $-\text{CN}$ en *para*- diminue légèrement l'efficacité de la réaction (**15u** et **15v**, 65 et 57%, respectivement). Les aldéhydes hétéroaromatiques sont quant à eux des substrats très performants puisque la 2-pyridinecarboxaldéhyde ou le furfural délivrèrent les produits **15w** et **15x** correspondants avec des excellents rendements de 84% et 97%. Ce dernier résultat est particulièrement intéressant puisqu'il constitue une valorisation efficace d'un dérivé de la biomasse.

La réaction mise en œuvre avec du glyoxylate d'éthyle a permis l'accès au dérivé du fumarate **15z** avec un rendement modéré de 31%, mais une excellente diastéréosélectivité (d.r. > 99:1). Quand c'est le cinnamaldéhyde qui est utilisé, l'ester $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturé **15y** attendu est bien obtenu avec un rendement de 61% et une diastéréosélectivité de 70:30 pour la double liaison nouvellement formée, la double liaison présente sur le substrat initial restant (*E*) à l'issue de la réaction.

Les aldéhydes aliphatiques sont également des substrats éligibles. L'utilisation des mêmes conditions a permis l'oléfination du citronellal en **15ad** avec un très bon rendement de 88%, et une bonne sélectivité (d.r. = 82:18). D'autres aldéhydes plus fonctionnalisés tel que l'hydroxycitronellal ou un dérivé de cyclopropane ont également été utilisés avec succès pour donner **15ae** et **15af** à hauteur de 96% et 85%.

Etonnamment, ce sont les aldéhydes les plus simples qui se sont avérés les plus délicats à fonctionnaliser. Après optimisation ciblée pour ces cas (*vide supra*), des aldéhydes primaires tels que l'octanal (**15aa**, 50%) et le 3-phénylpropanal (**15ac**, 42%), ou un secondaire tels que le cyclohexylcarboxaldéhyde (**15ab**, 42%) ont pu être oléfinés avec des rendements plus modestes.

Les aldéhydes plus volatils que le toluène tels que le butanal ($T_{\text{eb}} = 75\text{ °C}$), l'*iso*-butyraldéhyde ($T_{\text{eb}} = 63\text{ °C}$) ou le pivalaldéhyde ($T_{\text{eb}} = 74\text{ °C}$) n'ont pas pu être transformés par cette méthodologie, leur produit n'étant qu'observé que sous forme de traces ou absent à l'issue

des 4 h de réaction. D'autres enfin, n'ont pas réagi ou ont dimérisé par aldolisation-crotonisation trop rapidement pour interagir avec le SMAHO malgré l'ajout de DMAP et d'acide acétique.

La réactivité du SMAHO par rapport à d'autres composés spécifiques est également étudié.

La réaction avec le salicylaldehyde n'a permis d'isoler que la coumarine issue d'une réaction domino de Galat-transestérification, le plus probablement à partir de l'isomère (*Z*) formé, avec un rendement de 30% (**Schéma 131**). L'acrylate (*E*) quant à lui, bien que formé et identifié dans un ratio 2:1 (*E*:coumarine) par analyse RMN du brut réactionnel, se dégrade probablement sur silice lors de la purification.

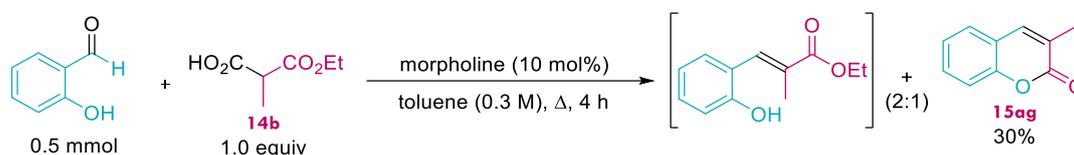


Schéma 131 : Synthèse d'une coumarine par réaction avec le salicylaldehyde

Fagnou, qui travaillait sur la réaction d'aldolisation à partir d'aldéhydes et de cétones électrodéficients, pensait que le seul moyen de faire réagir un aldéhyde aromatique dans ce genre de réaction était d'utiliser des aldéhydes de type salicylaldehyde, capable de piéger par réaction irréversible de transestérification l'intermédiaire issu de l'addition du MAHO sur l'électrophile puisque ce dernier est issu d'une étape réversible défavorisée.¹⁷⁴ Cette nécessité d'effectuer un *trapping* limiterait ainsi donc l'usage des aldéhydes aromatiques à la préparation de produits de type coumarine (**Schéma 132**).

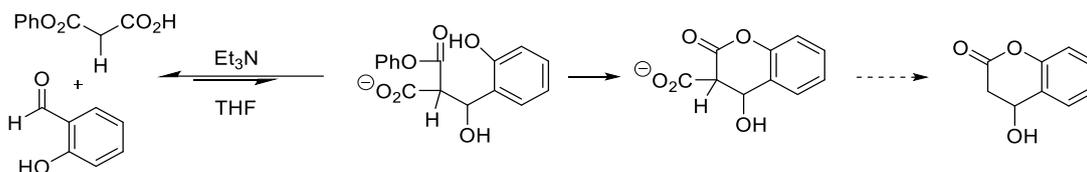


Schéma 132 : Proposition de Fagnou pour permettre la réaction d'aldéhydes aromatiques en aldol

Pour vérifier son hypothèse, il engage du salicylaldehyde avec de 2.0 équivalents de MAHO en présence de triéthylamine, or il obtient le produit **A** avec un rendement de 64% (**Schéma 133**).

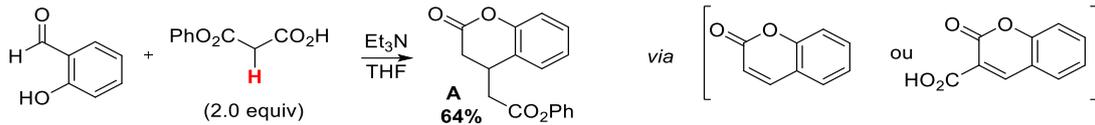


Schéma 133 : Réaction du salicylaldéhyde avec 2.0 equiv de MAHO

Pour expliquer sa formation, il effectue alors deux réactions-tests et propose le déroulement suivant pour la réaction : addition du MAHO puis *trapping* par transestérification, suivi d'une déshydratation qui précède forcément la décarboxylation, puisque le second équivalent du MAHO ne peut réagir sur la coumarine elle-même, mais seulement sur son équivalent carboxylé (**Schéma 134**).

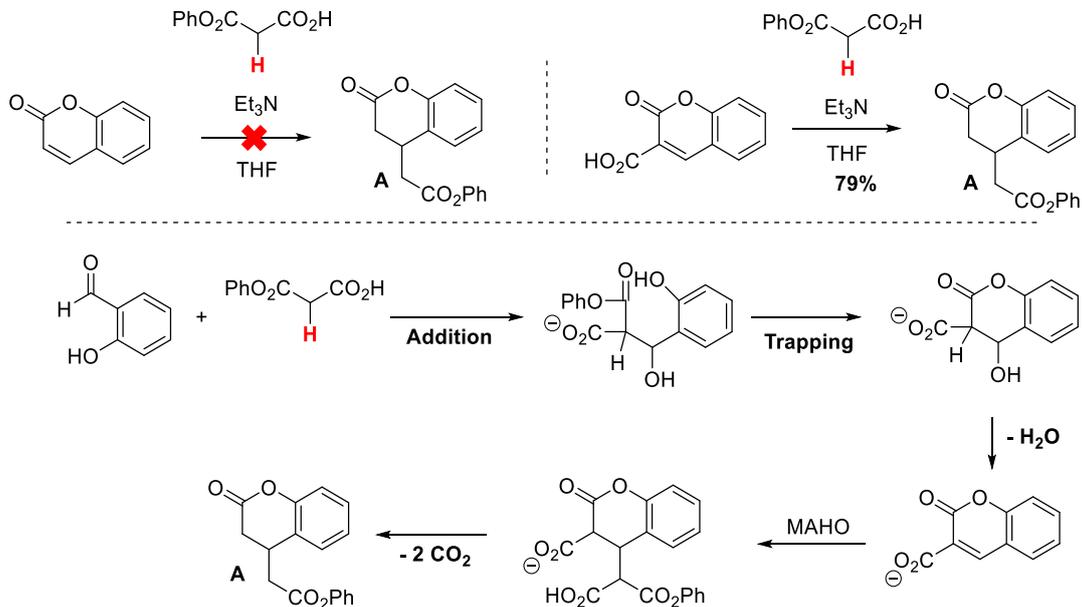


Schéma 134 : Réactions tests et déroulement de la réaction proposée

En revanche, l'utilisation de SMAHO engendrerait une impossibilité de déshydrater après *trapping*, d'où la proposition d'un ordre inverse des deux dernières étapes proposées (**Schéma 135**).

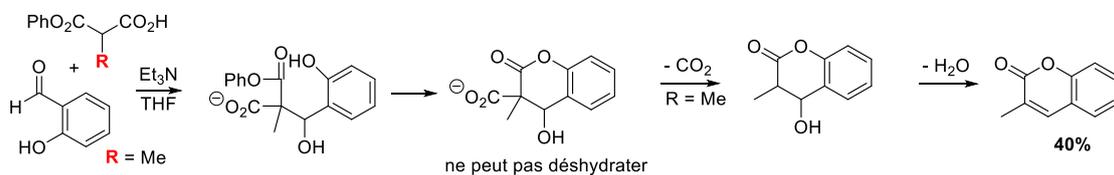


Schéma 135 : Cas des SMAHOs en réaction avec le salicylaldéhyde

Si c'est peut-être le cas dans ses conditions, le résultat observé à la fin de notre essai, montre qu'au contraire, en cas d'activation iminium de l'électrophile, c'est bien l'oléfination qui

a lieu en premier, la transestérification lui étant postérieure. Cela pourrait s'expliquer par le fait que la catalyse iminium aide à la fois lors de l'étape d'addition réversible grâce à l'augmentation de l'électrophilie du substrat et pour l'étape de décarboxylation, du fait d'un intermédiaire de type ammonium plus prompt à l'élimination (**Schéma 136**).

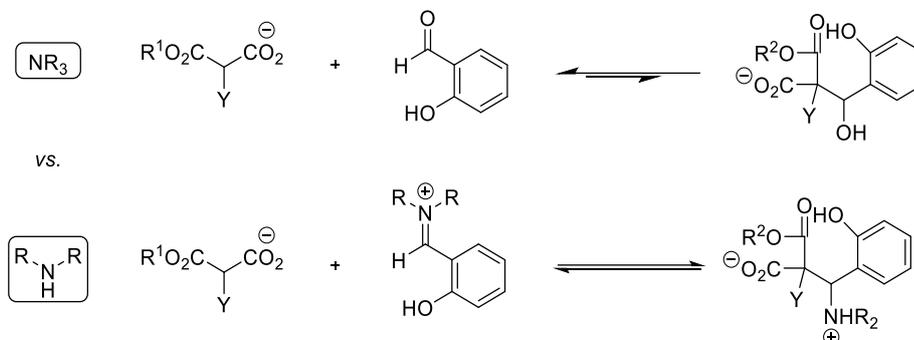


Schéma 136 : Comparaison de l'influence d'une catalyse par une amine tertiaire ou une amine secondaire

Enfin, pour préparer une oléfine *gem*-disubstituée, les SMAHOs peuvent évidemment être utilisés avec une quantité stœchiométrique du sel d'Eschenmoser dans les conditions développées pour donner le produit désiré avec un rendement de 55% (**Schéma 137**).

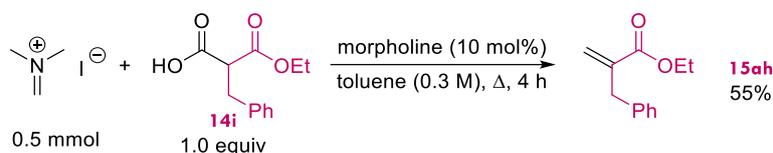


Schéma 137 : Synthèse d'une oléfine *gem*-disubstituée

Ainsi, nous avons pu proposer des conditions générales d'utilisation de SMAHOs diversement fonctionnalisés en position malonique, permettant l'oléfination d'aldéhydes aromatiques et aliphatiques. L'intérêt de cette méthode repose avant tout sur sa simplicité à mettre en œuvre et sur l'économie d'atome qu'elle permet dans la synthèse d'acrylates α,β -disubstitués.

3. Etude d'une version multicomposants de la réaction de Galat

Une des méthodes utilisées pour la préparation des SMAHOs utilise les travaux de Scott,²⁸⁶ c'est à dire l'ouverture d'un acide de Meldrum substitué par un alcool dans le toluène à reflux. Le SMAHO ainsi préparé est purifié et mis en réaction selon les conditions optimisées de la réaction de Galat que nous avons mises au point. Or, les conditions de ces 2 étapes sont quasiment identiques, à l'exception de l'organocatalyseur nécessaire à l'oléfination. Nous avons donc décidé de vérifier s'il était possible d'obtenir le produit désiré dans la version multicomposants de la séquence réactionnelle classique (**Schéma 138**).

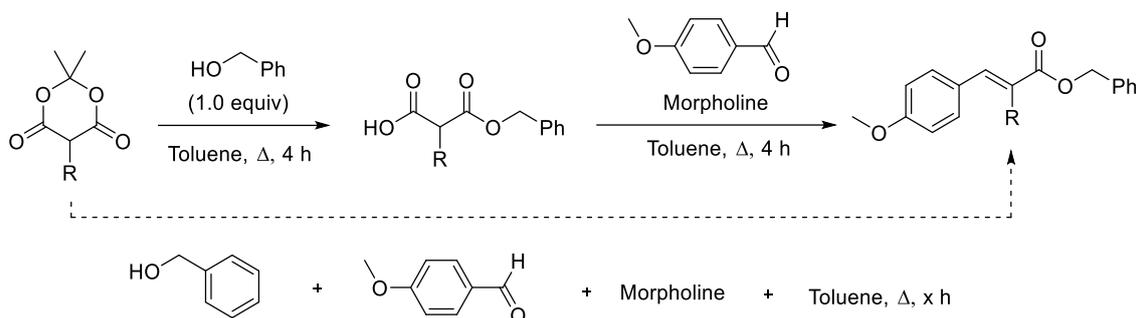


Schéma 138 : Objectif – Synthèse multicomposants d'acrylates α,β -disubstitués

Dans un premier temps, nous avons commencé par travailler avec de l'acide de Meldrum simple, de manière à générer un MAHO qui sera ensuite, après purification, utilisé dans les conditions développées pour son oléfination avec du *p*-anisaldéhyde (**Schéma 139**).

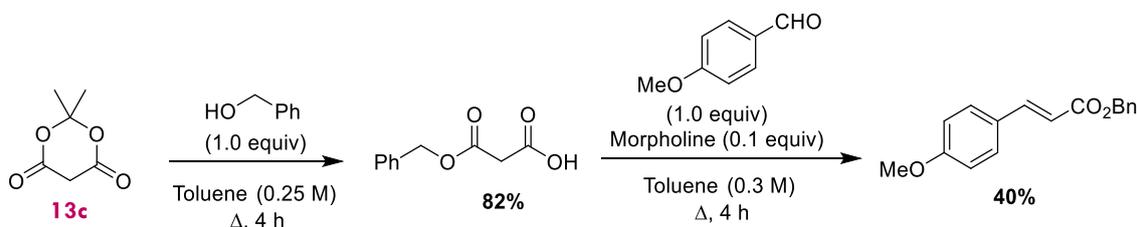
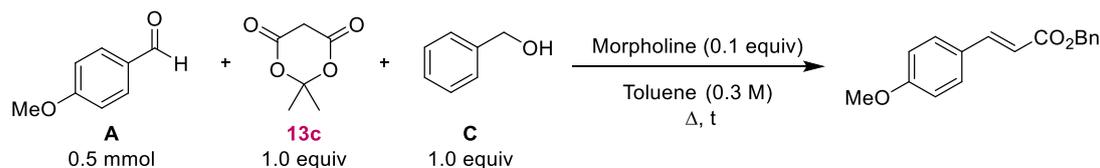


Schéma 139 : Synthèse linéaire de l'acrylate mono-substitué

La synthèse de l'acrylate désiré en 2 étapes fonctionne sans problème, et le produit désiré est isolé avec un rendement global moyen de 32%. À la suite de ce résultat, la version multicomposants est expérimentée, les différents tests sont résumés dans le tableau suivant :



²⁸⁶ Ryu, Y.; Scott, A. I. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7499.

Entrée	A	13c	C	t	Observation
1	✓	✓ (ancien : impur)	✓	48 h	NR ArCHO absent (GC)
2	✓	✓ (ancien : impur)	✓	8 h	NR ArCHO absent (GC)
3	✓	✓ (ancien : impur)	✗	1 h	GC / RMN : ArCHO
4	✓	✓ (récent)	✓	1 h	NR ArCHO absent (GC)
5	✓	✓ (recristallisé)	✓	1 h	NR ArCHO absent (GC)

Tableau 46 : Essais de synthèse multicomposant d'acrylates mono-substitués

Un premier essai est lancé mais s'avère infructueux. En effet, après un prélèvement effectué au bout d'une heure, et bien que l'aldéhyde ne soit plus détectable par GC, aucun produit n'est détecté non plus (**entrée 1**). L'essai a ensuite été répété, mais l'issue est identique (**entrée 2**). Cela s'est avéré intrigant, car l'aldéhyde nous permet généralement de suivre l'évolution de la réaction, et sa disparition sans formation de produit n'avait jamais été observée jusqu'à maintenant.

Par crainte que ce soit la cohabitation entre l'acide de Meldrum et l'aldéhyde qui pose problème, la même réaction est lancée en l'absence de BnOH, seulement cette fois-ci, l'aldéhyde ne réagit pas et est la seule espèce détectable après analyse RMN du brut.

C'est ensuite sur la qualité de l'acide de Meldrum utilisé que se sont orientés nos doutes, ce dernier étant d'un beige sableux bien différent du solide blanc habituellement décrit. Nous avons alors entrepris sa préparation, afin de pouvoir l'engager dans un nouvel essai (**entrée 4**), mais malgré cela nous ne sommes pas en mesure de noter une quelconque amélioration à l'issue de la réaction. Sa recristallisation n'a pas non plus d'effet (**entrée 5**).

Nous décidons alors de tenter la réaction de manière séquencée : l'acide de Meldrum est d'abord ouvert à l'aide de l'alcool benzylique, à reflux dans le toluène pendant 3 h. Au mélange obtenu est ensuite ajouté l'aldéhyde, et la réaction est poursuivie pendant 2 h à reflux. De cette manière, l'acrylate désiré est obtenu avec un très bon rendement de 73%, bien meilleur que les 32% globaux obtenus sur 2 étapes séparées d'une purification. Il convient de noter que la morpholine ne peut être ajoutée que lors de la deuxième étape de la réaction (**Schéma 140**). Si elle est ajoutée lors de la première étape, la réaction n'a pas lieu après ajout de l'aldéhyde.

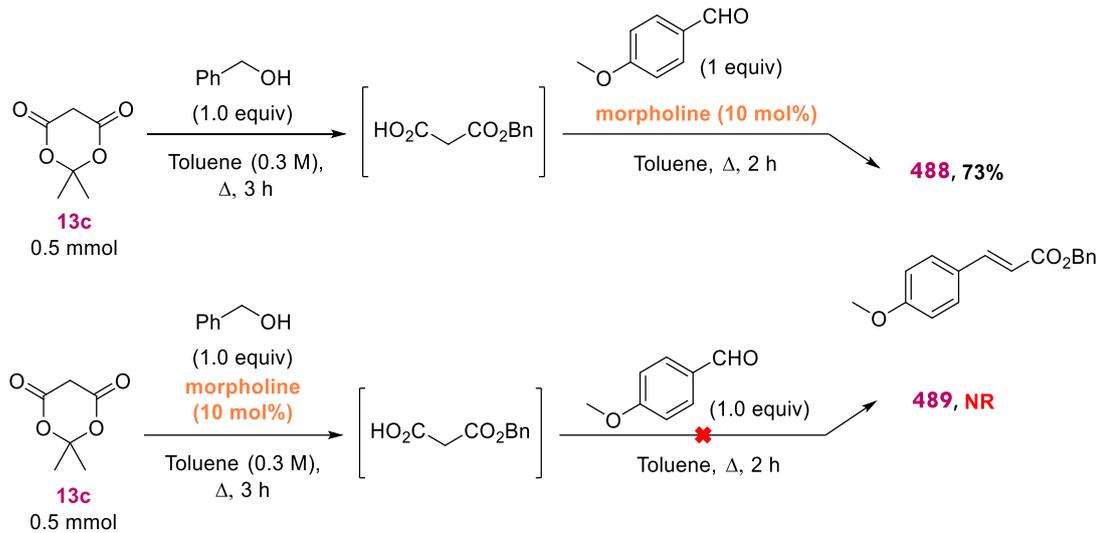


Schéma 140 : Synthèse séquentielle d'acrylates mono-substitués et influence de l'ajout du catalyseur en fonction de l'étape considérée

Cela nous a orienté vers l'hypothèse que c'est de la présence simultanée de l'acide de Meldrum et de la morpholine que vient l'incompatibilité : cette dernière ouvrirait l'acide, et serait par conséquent consommée avant que la réaction de Galat ait pu avoir lieu.

Une fois ces résultats obtenus, nous nous sommes intéressés à l'utilisation des SMAHOs. De manière linéaire, en utilisant un acide de Meldrum portant un substituant benzyle, l'acrylate désiré est alors obtenu avec un rendement global de 36% (**Schéma 141**).

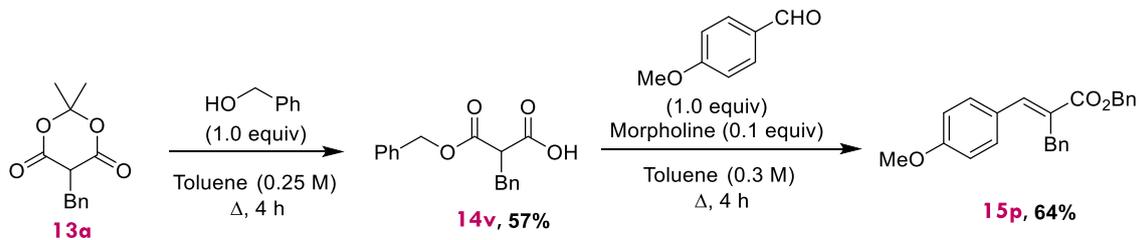


Schéma 141 : Synthèse linéaire de l'acrylate di-substitué

En version séquentielle en revanche, de la même manière que précédemment, le produit est isolé avec un bien meilleur rendement de 67% (**Schéma 142**).

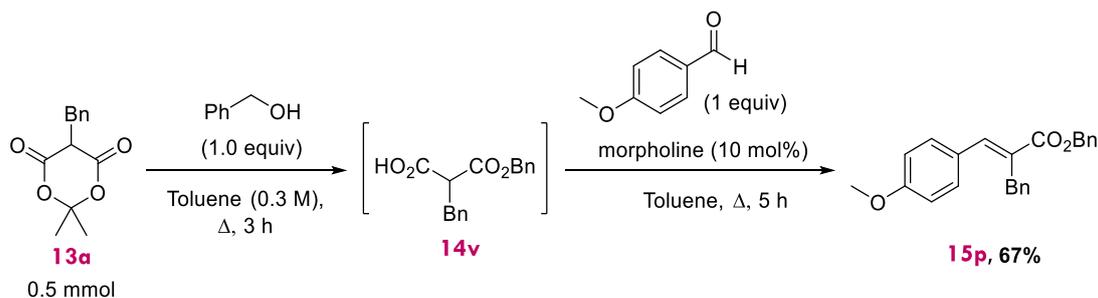


Schéma 142 : Synthèse séquentielle de l'acrylate di-substitué

Etonnamment, la version multicomposants de la réaction impliquant un SMAHO nous permet quand même d'isoler le produit attendu avec un rendement faible de 28%. Après quelques tentatives d'optimisations, le meilleur rendement atteint est de 42% lorsque la charge catalytique en morpholine est doublée et qu'un équivalent d'acide acétique est additionné (Schéma 143).

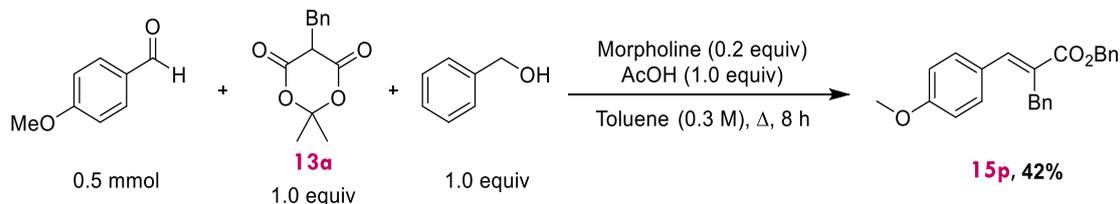


Schéma 143 : Synthèse multicomposants de l'acrylate di-substitué

Cette réactivité observable dans le cas des acides de Meldrum substitués pourrait indiquer que ces derniers sont moins prompts à s'ouvrir par réaction avec la morpholine que leur équivalent non-substitué.

Ainsi, la synthèse d'acrylates β -substitués ou α,β -disubstitués est possible et efficace de manière séquentielle à partir d'un acide de Meldrum, permettant ainsi l'économie d'une étape de purification. La version MCR de la réaction pour la préparation des acrylates α,β -disubstitués a également pu être mise en œuvre. Elle souffre néanmoins d'un rendement beaucoup plus modeste et du manque de diversité envisageable quant aux substituants en α , du fait de la difficulté à préparer des acides de Meldrum substitués (vide supra).

IV. Les SMAHOs en réaction de Mannich

1. Contexte bibliographique

1. La réaction de Mannich

La réaction de Mannich est un exemple classique de MCR qui,²⁸⁷ à partir d'un composé carbonyle non-énolisable, d'une amine primaire ou secondaire et d'une espèce nucléophile, donne accès à des produits aminométhylés (**Schéma 144**).

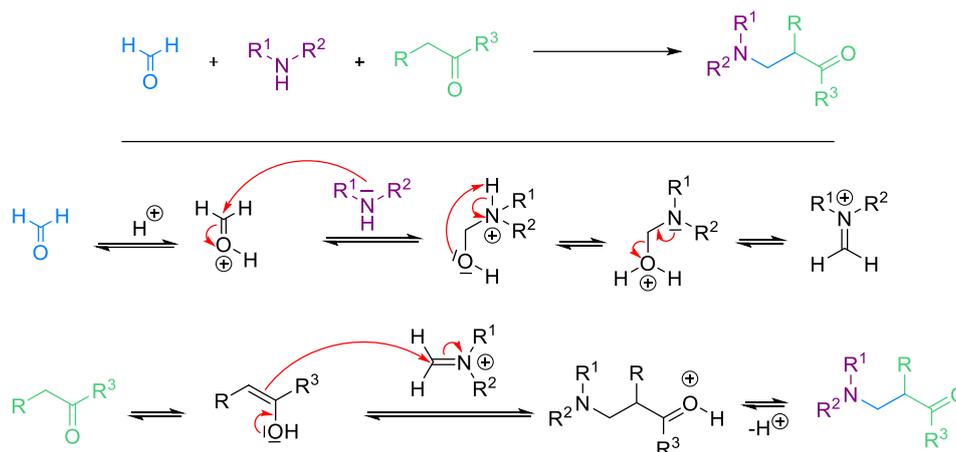


Schéma 144 : Réaction de Mannich et mécanisme

Au sein du laboratoire, la réaction de Mannich organométallique a été développée en faisant intervenir une espèce nucléophile organométallique générée *in situ* à partir d'un dérivé halogéné *via* l'utilisation de Zn ou d'un système Co(II) / Zn (**Schéma 145**).²⁸⁸

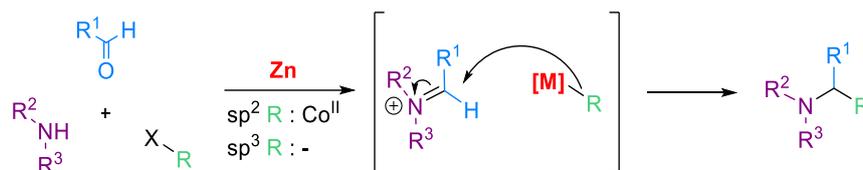


Schéma 145 : Réaction de Mannich organométallique

La synthèse de $\beta^{2,3}$ -aminoesters a notamment pu être réalisée grâce à cette méthode par l'ajout d'un acrylate en réaction 4CR,²⁸⁹ ou 3CR (**Schéma 146**).^{290,291}

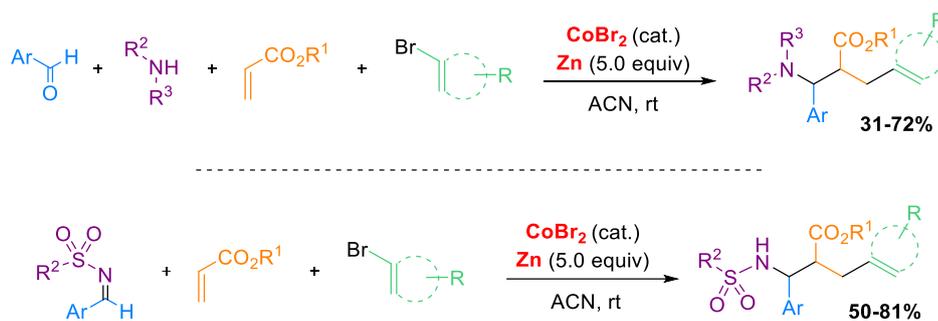
²⁸⁷ Mannich, C.; Krösche, W. *Archiv der Pharmazie* **1912**, 250, 647.

²⁸⁸ a) Paul, J.; Presset, M.; Le Gall, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2386; b) Haurena, C.; Le Gall, E.; Sengmany, S.; Martens, T. *Tetrahedron* **2010**, 66, 9902; c) Le Gall, E.; Troupel, M.; Nédélec, J.-Y. *Tetrahedron* **2006**, 62, 9953.

²⁸⁹ Le Gall, E.; Léonel, E. *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 5238.

²⁹⁰ Le Gall, E.; Sengmany, S.; Samb, I.; Benakrou, S.; Colin, C.; Pignon, A.; Léonel, E. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 3423.

²⁹¹ Paul, J.; Presset, M.; Cantagrel, F.; Le Gall, E.; Léonel, E. *Chem. Eur. J.* **2017**, 23, 402.

Schéma 146 : Synthèse de $\beta^{2,3}$ -aminoesters par Mannich organométallique

Si ces approches présentent l'avantage notable de permettre l'introduction de dérivés aromatiques dans la réaction de Mannich, elles possèdent néanmoins des limites qui en réduisent l'éco-compatibilité. La première est la nécessité de recourir à un substrat possédant un atome d'halogène afin de générer l'organométallique intermédiaire, cet atome n'étant pas incorporé dans le produit final. La seconde est le recours à un catalyseur métallique, et l'utilisation d'une quantité sur-stœchiométrique de zinc, générant ainsi une grande quantité de déchets.

Une première approche visant à se libérer de certaines de ces limites fut le développement de conditions permettant la synthèse multicomposants de produits aminométhylés par activation de liaisons C–H (Schéma 147).²⁹² Cette avancée a permis, notamment, de s'affranchir de l'utilisation d'un dérivé halogéné et de Zn^0 en excès.

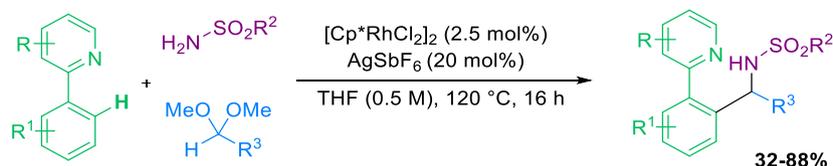


Schéma 147 : Réaction de Mannich par C–H activation

En ce qui concerne la synthèse de $\beta^{2,3}$ -aminoesters, une autre piste peut être envisagée pour les préparer de manière plus éco-compatible.

En effet, les SMAHOs, à l'aide d'une simple base faible en quantité catalytique, génèrent une espèce nucléophile similaire à celle obtenue dans la Mannich organométallique impliquant des acrylates. Ainsi, il serait intéressant d'évaluer leur utilisation pour la synthèse d'un motif similaire, qui réduirait sensiblement la quantité de déchets générés (Schéma 148).

²⁹² Xavier, T.; Rayapin, C.; Le Gall, E.; Passet, M. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 13824.

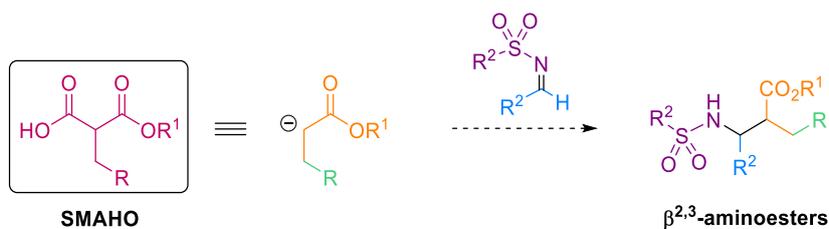


Schéma 148 : Utilisation de SMAHOs en réaction de Mannich

2. Addition de (S)MAHTs et de MAHOs sur des imines

Différents groupes ont travaillé sur l'utilisation de MAHTs et de MAHOs (non-substitués) dans des réactions d'addition de type aldol ou Mannich.²⁹³

Dans le cas de la réaction de Mannich, des travaux précurseurs furent publiés par Ricci en 2007, abordant l'addition énantiosélective organocatalysée de MAHTs sur des imines sulfonyles. Pour cela, il utilise un catalyseur dérivé de l'alcaloïde *Cinchona* (**Schéma 149**).²⁹⁴ Les groupes de Shibata et de Nakamura, quant à eux, se focalisèrent sur l'addition de MAHTs sur des cétimines.^{295,296}

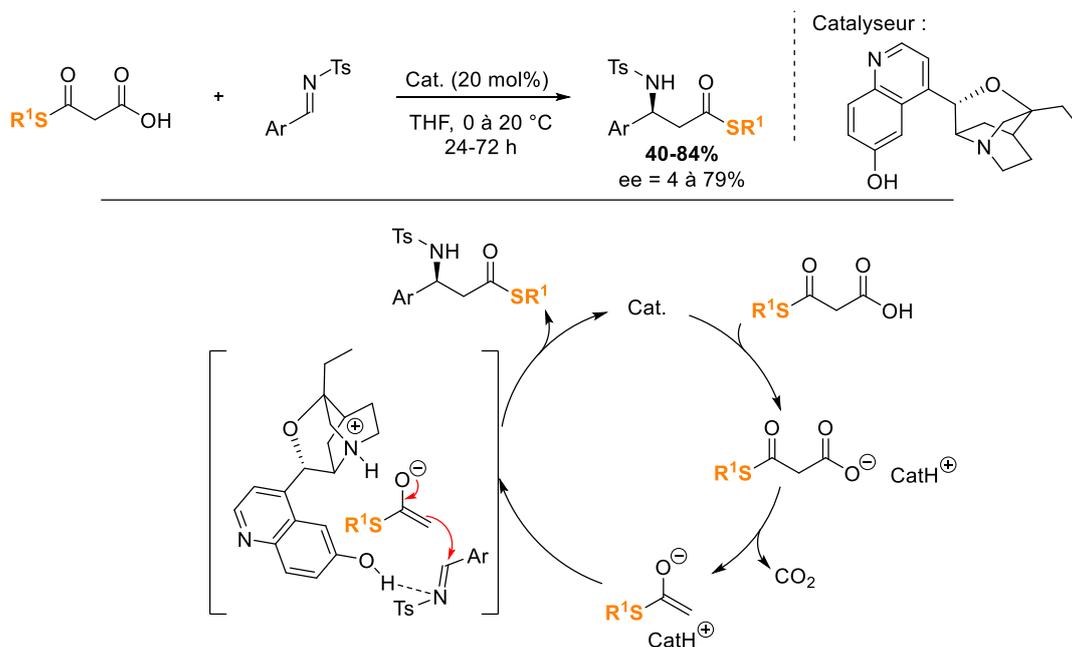


Schéma 149 : Addition de MAHTs sur des imines tosylées par Ricci et mécanisme proposé

²⁹³ Wang, Z.-L. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 2745.

²⁹⁴ Ricci, A.; Pettersen, D.; Bernardi, L.; Fini, F.; Fochi, M.; Herrera, R. P.; Sgarzani, V. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 1037.

²⁹⁵ Hara, N.; Nakamura, S.; Sano, M.; Tamura, R.; Funahashi, Y.; Shibata, N. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 9276.

²⁹⁶ Nakamura, S.; Sano, M.; Toda, A.; Nakane, D.; Masuda, H. *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 3929.

Pour expliquer la réactivité observée, Ricci propose le mécanisme suivant : après déprotonation par le catalyseur du MAHTs, ce dernier décarboxyle pour donner un énolate de thioacétate. La proximité du catalyseur bifonctionnel, formant alors une paire d'ion avec l'énolate, dirige l'addition sur l'imine avec qui il interagirait par liaison H, pour conduire au produit de Mannich, avec un e.e. allant de 4% à 79%.

Par la suite, Tan s'intéressa à l'utilisation de MAHTs substitués (**Schéma 150**).²⁹⁷ Dans les conditions proposées, il observe une prédominance de la formation du produit de configuration relative *anti* (*anti/syn* = 7:3) pour la plupart des exemples, une exception étant relevée pour le cas du 2-benzyl MATHs, pour lequel aucune sélectivité n'est observée (*anti/syn* = 1:1). Une étude par DFT des états de transition probables lors de la transformation indique que la séquence réactionnelle la plus plausible démarre par une addition nucléophile du MATHs sur l'imine, la décarboxylation n'intervenant que dans un second temps. Par ailleurs, l'intermédiaire post-addition/pré-décarboxylation a pu être identifié par analyse MS (ESI), ce qui invalide donc la proposition mécanistique faite par Ricci.

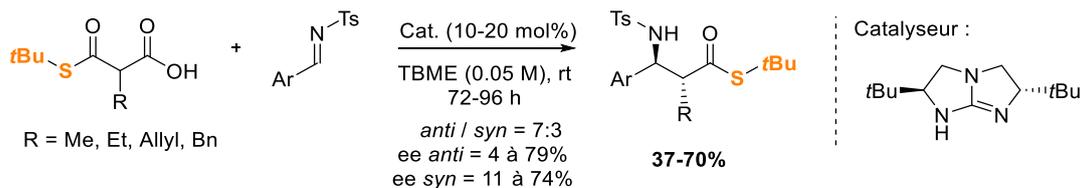


Schéma 150 : Addition de MAHTs substitués sur des imines tosylées par Tan

En ce qui concerne les héli-malonates, c'est Rouden qui a décrit la première réaction de Mannich décarboxylante en présence d'une quantité stœchiométrique de triéthylamine et de tamis moléculaire activé (4Å) dans le DMF ou l'ACN (**Schéma 151**).²⁹⁸

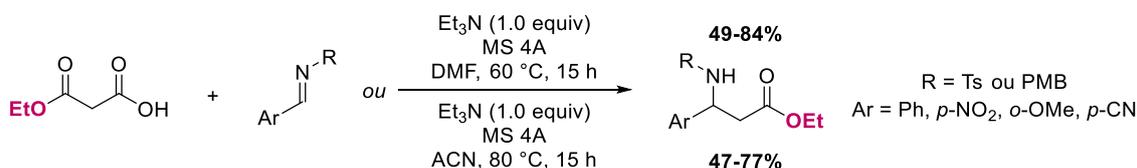


Schéma 151 : Addition de MAHO sur des imines tosylées par Rouden

Une étude du solvant utilisé montra que la réaction fonctionne bien dans le THF, le DMF ou l'ACN, et que les rendements isolés sont meilleurs en travaillant en milieu concentré (1.8 M

²⁹⁷ Pan, Y.; Kee, C. W.; Jiang, Z.; Ma, T.; Zhao, Y.; Yang, Y.; Xue, H.; Tan, C.-H. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 8363.

²⁹⁸ Baudoux, J.; Lefebvre, P.; Legay, R.; Lasne, M.-C.; Rouden, J. *Green Chem.* **2010**, *12*, 252.

en imine). Une version catalytique en Et_3N (20 mol%) est possible dans le DMF mais requiert un temps de réaction plus long (48 h au lieu de 15 h).

Durant l'optimisation de cette réaction, Rouden a démontré l'avantage lié à l'utilisation de sels d'ammonium de MAHO, en comparaison à l'utilisation des sels alcalins (Li, Na, K). En effet, il a pu observer qu'un contre-ion de type ammonium, tel que le triéthylammonium, menait exclusivement à l'adduit de Mannich **A**, tandis que les contre-ions alcalins conduisaient à un mélange de trois produits : l'adduit de Mannich **A**, l'adduit de Mannich non décarboxylé **B**, et le produit d'oléfination **C** (**Schéma 152**).

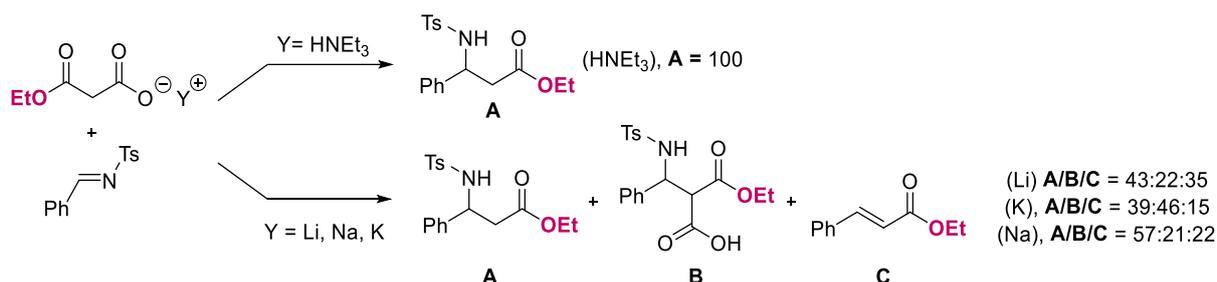


Schéma 152 : Etude de l'influence du contre-ion du MAHO déprotoné

Enfin, un suivi par RMN de la réaction dans le DMF- d_7 à $-20\text{ }^\circ\text{C}$, a mis en lumière, tout comme pour les MAHTs, la formation d'un intermédiaire post-addition/pré-décarboxylation, qui existe sous la forme de deux diastéréomères dont le ratio (*anti/syn* = 1:2) reste constant tout au long de la réaction, jusqu'à décarboxylation (**Schéma 153**). Comme dans les travaux de Fagnou, une réversibilité de l'étape d'addition est avancée pour expliquer cette observation.

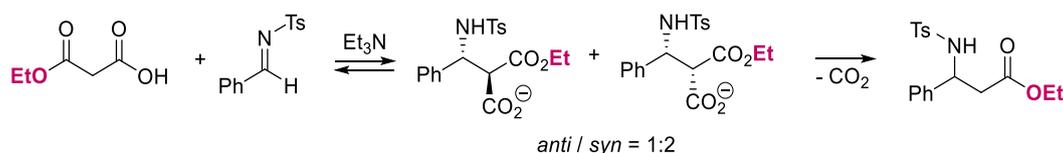


Schéma 153 : Intermédiaires formés au cours de la réaction monitorée par RMN

Une version énantiosélective est par la suite développée dans le groupe de Ma, qui utilise soit une thiourée pour l'addition de MAHOs sur des kétimines trifluorométhylées (**Schéma 154**),²⁹⁹ ou bien un complexe de Cu^{I} chiral pour l'addition sur des aldimines cycliques.³⁰⁰ Comme pour les MAHTs, c'est ici une catalyse par liaison H qui permet d'atteindre de hauts excès énantiomériques.

²⁹⁹ Yuan, H.-N.; Li, S.; Nie, J.; Zheng, Y.; Ma, J.-A. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 15856.

³⁰⁰ Jia, C.-H.; Zhang, H.-X.; Nie, J.; Ma, J.-A. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 8561.

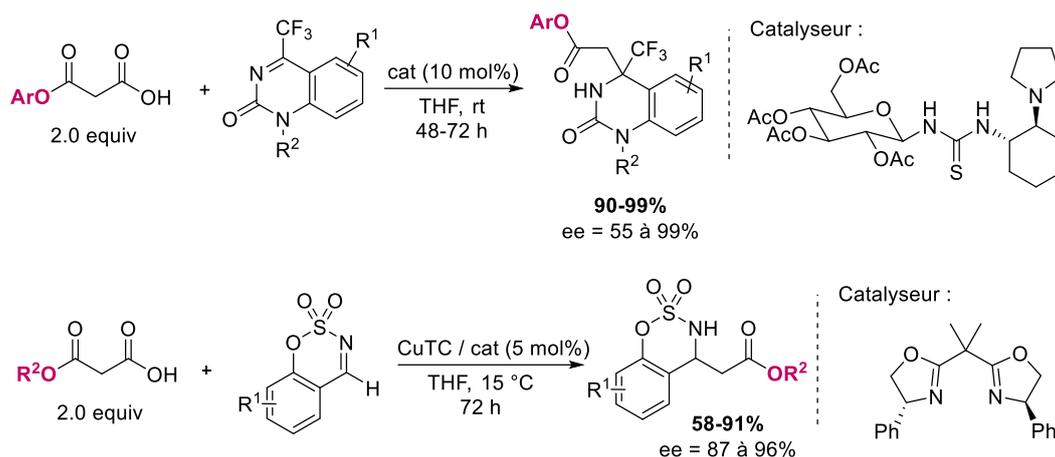


Schéma 154 : Additions de MAHOs énantiosélectives par Ma (TC = thiophene-2-carboxylate)

3. Addition de SMAHOs sur des imines

La réaction d'addition d'un SMAHO sur des imines est beaucoup moins courante. Elle constituerait pourtant une voie d'accès très intéressante aux dérivés de $\beta^{2,3}$ -aminoacides.^{301,287}

Les deux seuls exemples décrits impliquent des SMAHOs très particuliers : les 2-acétamido MAHOs. Le premier de ces exemples a été publié en 2017 par Rouden. Il y a décrit la préparation de dérivées d'acides α,β -diaminés à partir de 2-acétamido MAHOs et d'imines sulfonylées (Schéma 155).³⁰² Quels que soient les substrats impliqués, le produit formé est majoritairement de configuration *anti*.

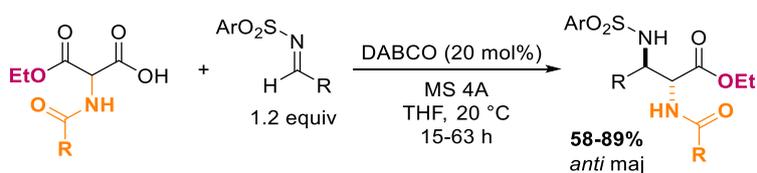


Schéma 155 : Addition de 2-acétamido MAHOs sur des imines sulfonylées

Durant l'optimisation des conditions, si l'utilisation de catalyseurs plus basiques (DMAP ou *proton sponge*) a permis la formation du produit avec de bons rendements, le recours à des amines encombrées (DBU, DIPEA, *proton sponge*) impacte négativement la diastéréosélectivité de la réaction. Le bon compromis s'est avéré être le DABCO, qui a donné ses meilleurs résultats dans le THF et le toluène.

³⁰¹ Weiner, B.; Szymański, W.; Janssen, D. B.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 39, 1656.

³⁰² Singjunla, Y.; Baudoux, J.; Rouden, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 3240.

La même année, ce groupe a développé des conditions pour une version énantiosélective (**Schéma 156**).³⁰³ Pour ce faire, ils ont préparé un dérivé de type thiourée de l'alcaloïde *Cinchona*, qui leur a permis d'atteindre, pour un ratio diastéréoisomérique de 66:34, des ratios énantiomériques de 68:32 pour le composé *anti* et de 88:12 pour le composé *syn*.

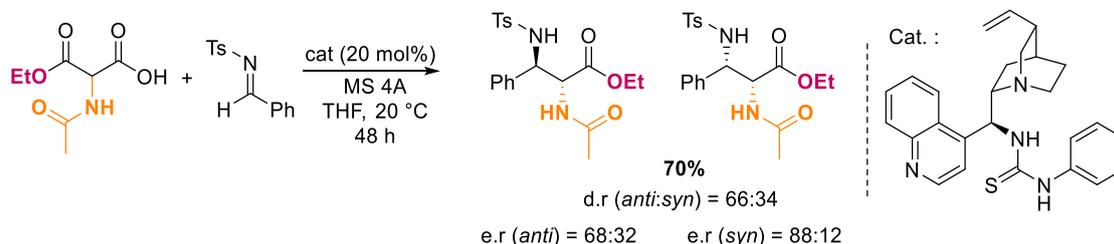


Schéma 156 : Version énantiosélective de l'addition de 2-acétamido MAHOs sur des imines sulfonylées

De plus, nous pouvons noter que tous ces exemples se sont faits au détriment du caractère multicomposants intrinsèque de la réaction de Mannich.³⁰⁴

Ainsi, de la même manière que pour l'oléfination de Galat, il n'existe pas dans la littérature, d'étude proposant des conditions générales d'utilisation des SMAHOs, autres que les 2-acétamido, pour leur addition sur des imines. Nous avons donc décidé d'entreprendre la mise au point de telles conditions, applicables à un plus large spectre d'hémi-malonates substitués, et d'évaluer la faisabilité d'une version multicomposants.

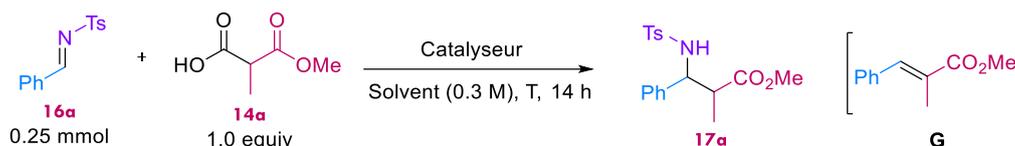
2. Résultats

1. Optimisation de la réaction

Pour démarrer cette étude, nous avons décidé de commencer par travailler avec des imines préformées. La réaction est lancée en système ouvert, c'est-à-dire en ballon de 5 mL équipé d'un réfrigérant à air, et avec un solvant séché au préalable sur tamis moléculaire activé (3Å). Les essais menés avec le 2-méthyl MAHO **14a** et l'imine tosylée du benzaldéhyde **16a** sont résumés dans le tableau suivant (**Tableau 47**) :

³⁰³ Singjunla, Y.; Pigeaux, M.; Laporte, R.; Baudoux, J.; Rouden, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 4319.

³⁰⁴ Zhu, J.; Wang, Q.; Wang, M.-X. *Multicomponent Reaction in Organic Synthesis*. Wiley-VCH: Weinheim, **2015**.



Entrée	Add (equiv)	Solvant	T (°C)	Rdt	d.r. (syn:anti)	Obs
1	Morpholine (0.2)	Tol	Δ	12%	58:44	maj : G Faible conv.
2	Morpholine (0.2)	Tol	90	-	50:50	maj : G Faible conv.
3	Morpholine (0.2)	DMF	80	-	60:40	maj : G Traces
4	-	Tol	Δ	-	53:47	maj : Imine Faible conv.
5	DABCO (0.2)	Tol	Δ	52%	77:23	-
6	DABCO (0.2)	THF	Δ	95%	70:30	-
7	DABCO (0.2)	ACN	Δ	89%	60:40	-
8	DABCO (0.2)	2-Me THF	Δ	72%	73:27	-
9	DABCO (0.2)	1,4-dioxane	Δ	78%	75:25	-
10	DABCO (0.2)	DME	Δ	73%	76:24	-
11	DABCO (0.2)	DMF	Δ	-	-	Deg.
12	-	THF	Δ	-	55:45	maj : Imine Faible conv.
13	DMAP (0.2)	THF	Δ	97%	56:44	-
14	Et ₃ N (1)	THF	Δ	74%	73:27	-
15	DIPEA (0.2)	THF	Δ	72%	39:61	-
16	Cinchonidine (0.2)	THF	Δ	82%	64:37	-
17	Quinine (0.2)	THF	Δ	91%	46:54	-
18	DABCO (0.2)	THF	rt	-	55:45	Maj : Imine Faible conv.

(maj) : produit majoritairement présent au terme de la réaction

Tableau 47 : Optimisation de la réaction d'addition de SMAHO sur des imines préformées

Le premier essai a été lancé dans les conditions développées pour l'oléfination de Galat, c'est-à-dire en présence de 20 mol% de morpholine et à reflux du toluène, séché au préalable sur tamis (**entrée 1**). Ces conditions nous permettent d'isoler et d'identifier le produit de Mannich **17a** correspondant, mais seulement avec un rendement très faible de 12% et une très faible diastéréosélectivité de 58:44. En effet, au terme de la réaction, c'est le produit

d'oléfination de Galat **G** qui est majoritairement formé, probablement issu d'une hydrolyse partielle de l'imine. Dans l'idée de ralentir la formation de **G**, la température est descendue à 90 °C (**entrée 2**), puis le toluène est remplacé par du DMF, sans que cela n'apporte aucune amélioration à l'issue de la réaction (**entrée 3**).

Lorsque la réaction est lancée en l'absence de morpholine (**entrée 4**), un taux de conversion très faible est toujours observé par analyse GC, mais le composé majoritairement présent dans le brut réactionnel est cette-fois-ci l'imine, la réaction de Galat ne pouvant pas avoir lieu en l'absence d'une catalyse iminium.

La réactivité désirée ne nécessitant pas de catalyse iminium, nous avons remplacé la morpholine par une amine tertiaire : le DABCO (**entrée 5**). Cette modification permit une nette amélioration puisque que le produit put alors être isolé avec un rendement encourageant de 52%. De plus, nous pouvons observer une diastéréosélectivité plus importante de 77:23. Par comparaison avec un composé analogue,³⁰⁵ la configuration relative *syn* a pu être attribuée au diastéréomère majoritaire.

Suite à ce résultat nous avons décidé d'évaluer l'influence de divers solvants à reflux (**entrée 6-11**). La réaction semble mieux fonctionner avec des solvants modérément polaires, parmi lesquels le THF présente l'efficacité la plus élevée puisqu'un rendement de 95% y est atteint après 14 h de réaction (**entrée 6**), bien que la diastéréosélectivité y soit légèrement inférieure [d.r. (*syn/anti*) = 70:30].

De manière à évaluer l'importance du catalyseur, diverses amines tertiaires ont ensuite été criblées. Un essai en absence de catalyseur (**entrée 12**), à corrélérer avec l'absence de réactivité qui y est observée, nous montre bien sa nécessité dans la réaction, et prouve que ce n'est pas simplement un effet de solvant. Tandis que la DMAP montre une activité élevée (97% - **entrée 13**) mais une sélectivité quasi inexistante (d.r. = 56:44), le recours à des amines plus encombrées telles que la triéthylamine (74% - **entrée 14**) ou la DIPEA (72% - **entrée 15**) mena à des rendements plus faibles, montrant ainsi l'effet négatif de l'encombrement du catalyseur sur l'issue de la réaction. Ces résultats démontrèrent également l'importance du pKa du catalyseur, les moins basiques se révélant être les plus actifs (dans le DMSO, les valeurs de pKa du DABCO, de la TEA et de la DMAP sont de : 8.9 ; 9.0 et 9.2, respectivement). Etonnamment,

³⁰⁵ Paul, J.; Presset, M.; Le Gall, E.; Léonel, E.; Retailleau, P. *Synthesis* **2018**, 50, 254.

la DIPEA, contrairement à tous les essais menés jusqu'ici, tend à favoriser le diastéréomère de configuration relative *anti*.

L'utilisation de Cinchonidine ou de Quinine (**Figure 22**), qui sont pourtant des amines tertiaires encombrées, se révéla plutôt efficace, avec des rendements isolés de 82% et 91% respectivement (**entrées 16–17**). Cette efficacité malgré l'encombrement stérique pourrait être expliquée par le caractère bifonctionnel de ces catalyseurs, pouvant alors participer à l'approche de l'imine par liaison H. Si le premier n'a aucune influence bénéfique sur la diastéréosélectivité de la réaction [d.r. (*syn/anti*) = 64:37], le second l'annule quasi totalement, conduisant même à une légère prédominance de la forme *anti* [d.r. (*syn/anti*) = 46:55]. Les e.e. n'ont en revanche pas été mesurés.

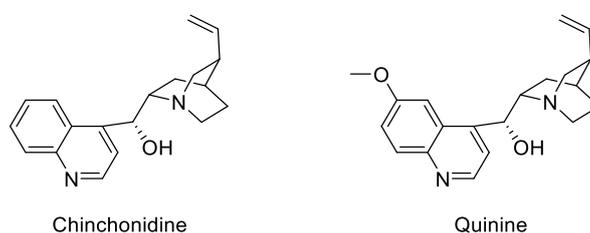
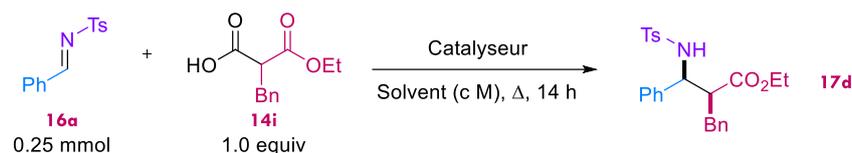


Figure 22 : Structures de la Cinchonidine et de la Quinine

Enfin, un essai infructueux à température ambiante nous indique qu'une activation thermique est nécessaire à la réactivité de ces héli-malonates substitués (**entrée 18**). Ainsi, au terme de cette étude d'optimisation de la réaction, les conditions de l'**entrée 6** sont sélectionnées pour évaluer le *scope* de celle-ci.

Dans ce but, l'utilisation d'un SMAHO portant un groupe benzyle en position malonique dans les conditions optimisées a ensuite été évalué. Cependant, le produit isolé correspondant n'est isolé qu'avec un rendement décevant de 48%, l'analyse GC du brut réactionnel révélant que la conversion n'est pas totale dans ces conditions (**Tableau 48 – entrée 1**).

Si l'augmentation de la charge catalytique en DABCO n'apporte aucune amélioration (**entrée 2**), la concentration du milieu permet, elle, une nette augmentation du rendement (63% - **entrée 3**). Cependant, la verrerie étant devenue trop grande pour la quantité de solvant utilisée, et ce dernier étant utilisé à reflux, le milieu réactionnel a séché durant la nuit.



Entrée	Cat. (equiv)	Solvant	C	Montage	Rdt	d.r.	Obs
1	DABCO (0.2)	THF	0.3 M	RBF	48%	86:14	no t.c.
2	DABCO (0.4)	THF	0.3 M	RBF	45%	83:17	no t.c.
3	DABCO (0.2)	THF	1 M	RBF	63%	76:24	no t.c. solidifié
4	DABCO (0.2)	THF	1 M	TS	40%	86:14	no t.c.
5	DABCO (0.2)	THF	1 M	G10	64%	82:18	no t.c.
6	DABCO (0.2)	THF	2 M	G10	66%	74:26	no t.c.

no t.c. = no total conversion soit conversion incomplète ; RBF = round-bottomed flask soit ballon ; G10 = tube micro-onde G10 ; TS = tube scellé

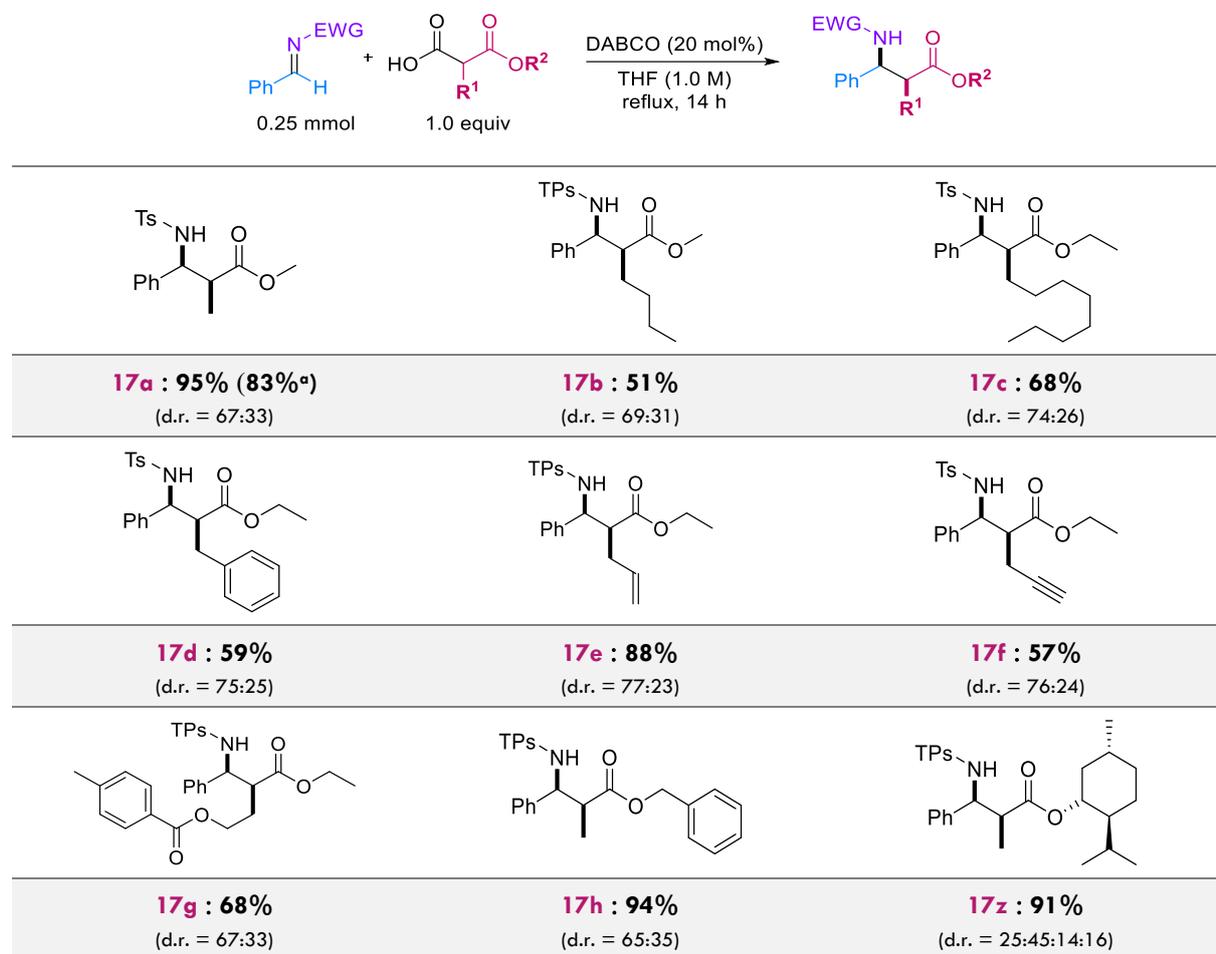
Tableau 48 : Optimisation de la réaction (suite)

Afin d'éviter cela, la réaction est tout d'abord lancée en tube scellé (**entrée 4**). Cependant, ce montage n'est pas réellement plus adapté : en effet, l'étude de la réaction d'oléfination d'aldéhyde à l'aide de SMAHOs (*vide supra*) a révélé l'importance du recours à un système ouvert, très probablement pour aider à l'extrusion de CO₂ généré au cours de la réaction. Ici, nous pouvons clairement observer le même phénomène puisque l'utilisation d'un système fermé se répercute sur le rendement, qui tombe à 40%. Le bon compromis est l'utilisation d'un tube de 10 mL (G10) normalement conçu pour une utilisation micro-onde. L'avantage de ce montage réside dans la longueur du tube qui peut se comporter comme un réfrigérant à air et éviter l'évaporation du solvant lorsque l'on travaille à très petite échelle comme c'est le cas ici, et dans son système de fermeture qui est un bouchon incluant une membrane percable. Il suffit donc d'y introduire une aiguille, afin de convertir ce montage en système ouvert. Avec ce nouveau système, la réaction peut être lancée à une concentration de 1 M sans que le solvant ne s'évapore (**entrée 5**). Nous pouvons ainsi confirmer l'effet bénéfique d'une concentration du milieu, le rendement isolé atteignant 64%. Une concentration plus importante, à 2 M, ne permet en revanche pas d'amélioration supplémentaire.

C'est donc avec les conditions optimisées de l'**entrée 5** que nous avons effectué l'étude de l'étendue de la réaction.

2. Etude de l'étendue de la réaction

Pour démarrer l'analyse de l'étendue de la réaction, nous avons commencé par évaluer l'influence des substituants portés par l'hémi-malonate, la nature de ce dernier ayant apparemment une grande influence sur le taux de conversion de la réaction. Les produits obtenus à l'issu de ces essais sont rassemblés dans le tableau suivant (**Tableau 49**).



(a) : réaction sur une échelle de 1.0 mmol

Substrats non-compatibles

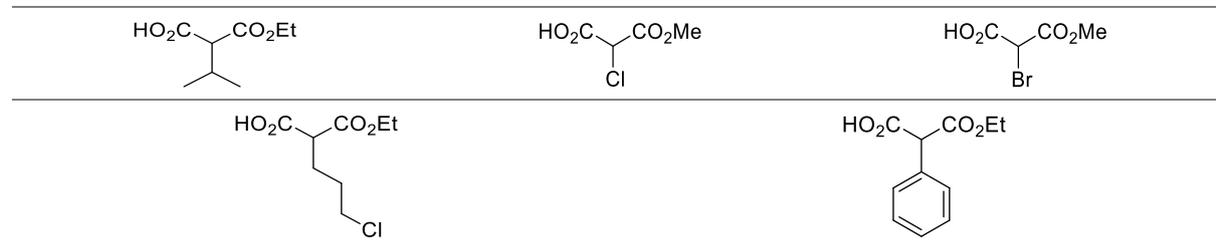


Tableau 49 : Scope des SMAHOs dans la réaction de Mannich décarboxylante

Comme illustré par **17a** (83%), **17b** (51%), et **17c** (68%), l'introduction d'une chaîne *n*-alkyle est possible avec des rendements corrects. Nous pouvons d'ailleurs noter que la diastéréosélectivité de la réaction augmente avec la longueur de la chaîne portée par le SMAHO.

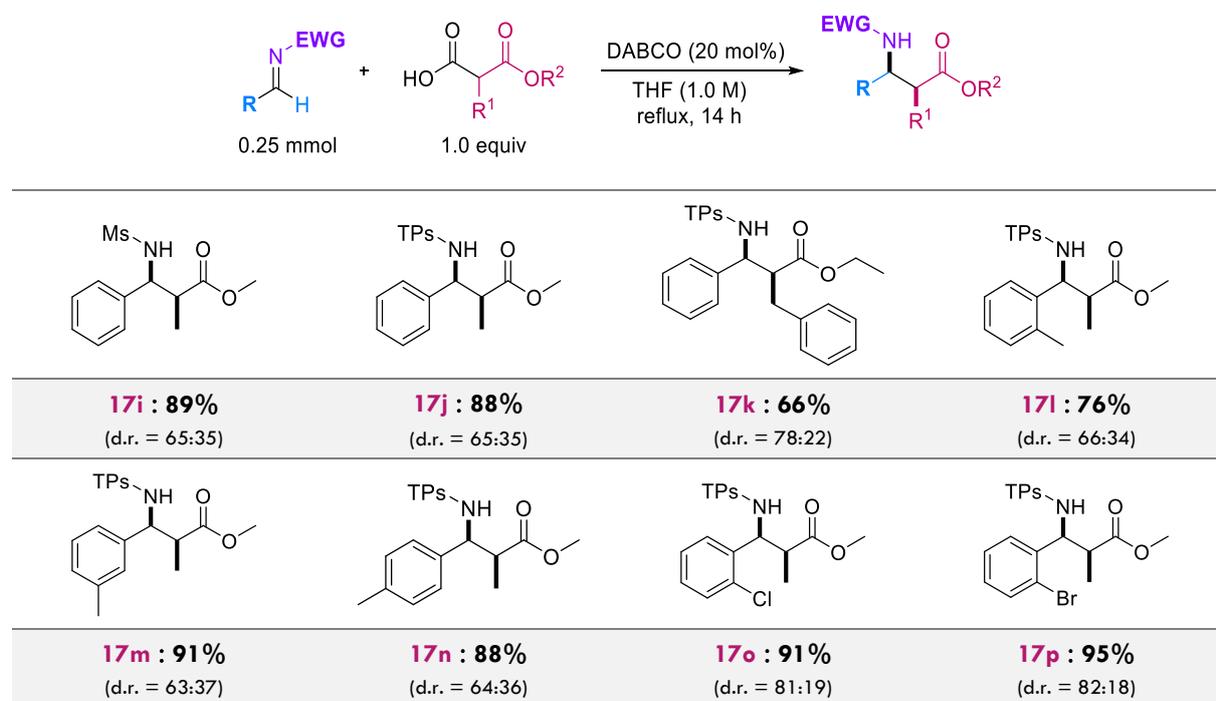
En revanche, si l'alkyle porté est secondaire, tel qu'un *iso*-propyle, la conversion est beaucoup trop faible, seules des traces du produit étant détectables.

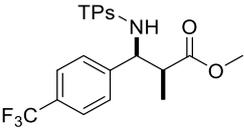
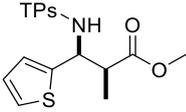
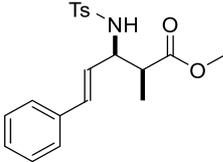
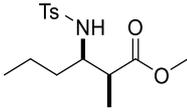
Différents SMAHOs portant des groupes insaturés tel qu'un benzyle, un allyle ou un propargyle ont permis l'obtention des β -aminoesters **17d** (59%), **17e** (88%), et **17f** (57%) respectivement avec des rendements et des diastéréosélectivités similaires à ceux précédemment obtenus.

L'introduction d'une chaîne latérale plus complexe est possible, tel que l'illustre le benzoate de **17g** (68%). Enfin, la nature du groupe alkoxy porté par l'ester a peu d'influence sur l'issue de la réaction, l'introduction d'un –OBn (**17h**) ou d'un ester de (–)-menthyle (**17z**) ayant conduit à de très bons rendements de 94% et 91% respectivement.

Les SMAHOs portant un atome d'halogène (–Br ou –Cl) directement en position malonique n'ont pas permis l'obtention des produits de Mannich correspondant. Lorsque l'atome d'halogène est au bout d'une chaîne alkyle, la réactivité de ces réactifs est retrouvée, seulement, le produit obtenu a tendance à cycliser partiellement, dans les conditions de la réaction. Enfin, l'utilisation d'un 2-phényl MAHO n'est pas non plus possible dans cette réaction d'addition, de manière similaire à ce qui a été observé lors du *scope* de la réaction de Galat.

En ce qui concerne le partenaire imine, la réaction offre également de nombreuses possibilités (**Tableau 50**).



			
17q : 97% (d.r. = 59:41)	17r : 87% (d.r. = 60:40)	17s : 83% (d.r. = 64:36)	17l : 48% (d.r. = 45:55)
Substrats non-compatibles :			

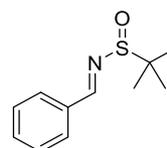
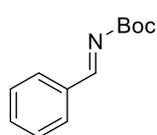


Tableau 50 : Scope des imines dans la réaction de Mannich décarboxylante

Outre l'activation de l'imine par un groupe tosyl, il est également possible d'utiliser des imines portant un mésyle (**17i**, 89%), ou bien encore un 2-thiophènesulfonyle (**17j**, 88% et **17k**, 66%) potentiellement aisément éliminable,³⁰⁶ avec des réactivités et des sélectivités similaires quel que soit le substituant porté par le SMAHO engagé. En revanche, les imines portant un groupe –Boc ou un *tert*-butanesulfinamide d'Ellmann n'ont pas permis d'isoler les produits attendus.

Dans le cas d'imines préparées à partir de dérivés du benzaldéhyde, la présence de substituants est possible à toutes les positions. L'introduction d'un –Me électro-donneur aux positions *para*- (**17n**, 89%), *mé*ta- (**17m**, 91%) et *ortho*- (**17l**, 76%) a permis de mettre en évidence l'influence de la gêne stérique sur l'issue de la réaction, le rendement en position *ortho*- étant un peu inférieur aux deux autres, mais n'eut pas d'influence sur la diastéréosélectivité. Comme nous pouvons nous y attendre, les imines portant des EWG ont montré de très bonnes réactivités, tel que l'illustrent les groupes *p*-CF₃ (**17q**, 97%), *o*-Cl (**17o**, 91%), et *o*-Br (**17p**, 95%). Nous remarquerons d'ailleurs que pour ces deux derniers exemples, une nette amélioration de la sélectivité peut être observée (d.r. = 81:19 et d.r. = 82:18, respectivement).

Les conditions de la réaction sont également compatibles avec d'autres types d'imines, telles que les imines hétérocycliques, vinyliques ou aliphatiques. En effet, l'imine dérivée du 2-thiophénecarboxaldéhyde a permis d'isoler **17r** avec un très bon rendement de 87%, et celle du cinnamaldéhyde a conduit au produit **17s** avec un rendement de 83%. Enfin, une imine dérivée

³⁰⁶ Salvador González, A.; Arrayás, R. G.; Carretero, J. C. *Org. Lett.* **2006**, 8, 2977-2980.

du butanal a donné le produit **17t** correspondant avec un rendement de 48%, mais avec une diastéréosélectivité très faible et inverse, le produit *anti* étant majoritaire.

3. Discussion mécanistique

L'obtention majoritaire des produits de configuration relative *syn* est plutôt intrigante au regard de la littérature. En effet, les travaux portant sur les réactions de Mannich décarboxylantes impliquant des SMAHTs,²⁹⁷ ou ceux impliquant des acétamido-MAHOs en aldol relatent tous une formation préférentielle des produits de configuration relative *anti*.³⁰⁷

Sur la base de précédentes études,^{298, 174} le mécanisme suivant est envisagé (**Schéma 157**).

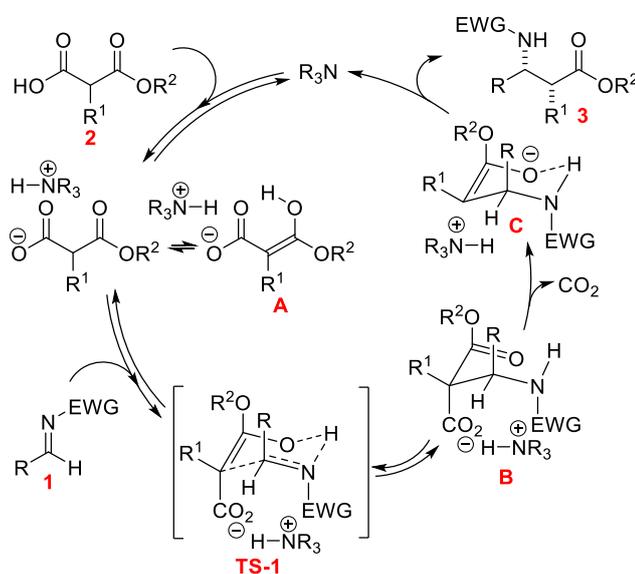


Schéma 157 : Mécanisme supposé de la réaction de Mannich décarboxylante

Le mécanisme de la transformation considérée démarre le plus vraisemblablement par une addition de la forme énol du SMAHO déprotoné par le catalyseur, sur l'imine **1**. Cette étape élémentaire se déroule probablement par l'état de transition à 6 chaînons **TS-1**, impliquant à la fois les deux substrats et la proximité spatiale du catalyseur protoné. Cet état de transition de type Zimmerman-Traxler nécessite que les 2 substituants de l'imine soient diaxiaux, afin de respecter à la fois la géométrie (*E*) de cette dernière, et permettre la chélation de l'atome d'azote.³⁰⁸ La configuration de l'énolate serait, elle, imposée par une liaison H intramoléculaire lors de sa formation. Suite à cette étape d'addition, la décarboxylation de l'intermédiaire **B** conduit à **C**, qui après protonation mène au produit attendu **3**.

³⁰⁷ Singjunla, Y.; Baudoux, J.; Rouden, J. *Org. Lett.* **2013**, 5770.

³⁰⁸ Ellman, J. A.; Owens, T. D.; Tang, T. P. *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 984.

Partant de cette hypothèse, si l'étape d'addition est celle qui détermine la configuration du carbone au pied de l'azote, celle de son voisin se décide en revanche au moment de l'étape de protonation. Il convient donc de s'intéresser à la conformation la plus stable de l'intermédiaire C.

La prédominance de la configuration relative *syn* résulte possiblement d'une minimalisation de la tension allylique $A^{1,2}$, à corrélérer avec l'augmentation de la sélectivité avec la taille du groupe R^1 , porté par le SMAHO. Dans cette hypothèse, la liaison C–H de l'atome de carbone stéréogène nouvellement formé est placée de manière à être éclipsée par rapport à la liaison portant le substituant R^1 . En respectant la disposition spatiale du carbone au pied de l'atome d'azote, le groupe R volumineux bloque alors la face du dessus, et la protonation doit s'effectuer par-dessous, ce qui conduit au produit *syn* (**Schéma 158**). En synergie avec cet encombrement, on peut envisager une chélation du catalyseur par le doublet de l'atome d'azote, venant également aider à diriger l'approche du proton.

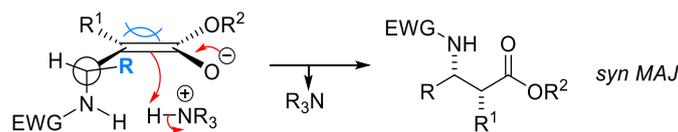


Schéma 158 : Représentation de C avec minimisation de la tension allylique $A^{1,2}$ menant au produit *syn*

Cette sélectivité, bien que majoritaire, ne serait cependant pas assez forte pour contrebalancer l'existence simultanée d'une minimalisation de la tension allylique $A^{1,3}$ (généralement plus forte), auquel cas la liaison C–H l'atome de carbone stéréogène nouvellement formé est cette fois-ci placée de manière à être éclipsée par rapport à la double liaison, afin de minimiser l'interaction des deux autres substituants avec le groupe placé en *cis*. En respectant la disposition spatiale du carbone au pied de l'atome d'azote, le groupe R volumineux bloque alors la face du dessous, et la protonation ne peut s'effectuer que par-dessus, conduisant au produit minoritaire *anti* (**Schéma 159**). De la même manière que précédemment, en synergie avec cet encombrement, on peut envisager une chélation du catalyseur par le doublet de l'atome d'azote, venant également aider à diriger l'approche du proton.

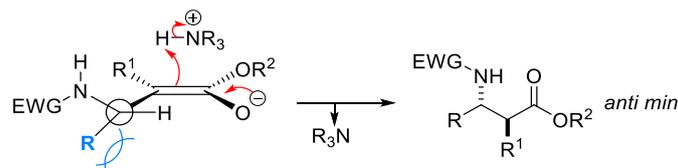


Schéma 159 : Représentation de C avec minimisation de la tension allylique $A^{1,3}$ menant au produit *anti*

Un mécanisme impliquant une décarboxylation du SMAHO antérieurement à son addition sur l'imine semble peu probable : en effet, par décarboxylation, une énolate (*E*) serait le plus vraisemblablement généré, et son addition sur l'imine mènerait alors majoritairement au diastéréomère de configuration *anti*, comme cela a pu être observé lors de l'utilisation d'énolates de Zn,³⁰⁹ or ce n'est pas le cas ici.

4. Version multicomposants de la réaction

Comme nous l'avons évoqué précédemment, le développement de la Mannich décarboxylante impliquant des MAHOs et des MAHTs est limité à l'utilisation d'imines préformées. En raison de l'importance du caractère multicomposants d'une réaction dans le développement d'une chimie plus éco-compatible, nous avons exploré la faisabilité de cette méthodologie dans le cas présent.

Dans ce but, un mélange équimolaire de benzaldéhyde, de tosylamide et de 2-méthyl MAHO a été soumis aux conditions précédemment développées (**Tableau 51**).

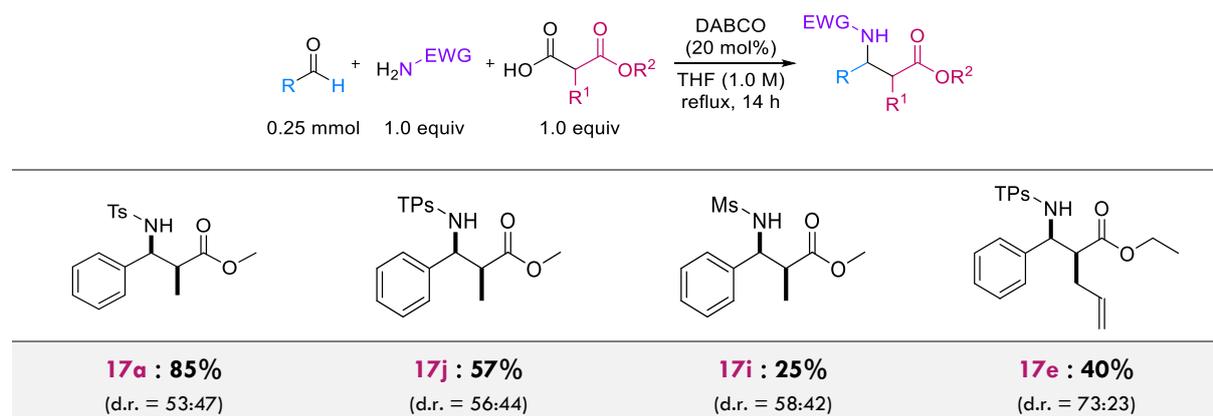


Tableau 51 : Essais en version 3CR de la réaction de Mannich décarboxylante

A l'issue de la réaction, nous avons pu isoler le produit **17a** correspondant avec un très bon rendement de 85% (à comparer aux 95% obtenus avec l'imine préformée). Ainsi, si le rendement de la réaction ne semble pas impacté par la présence d'eau (due à la formation *in situ* de l'imine), cette dernière pourrait être à l'origine de la perte quasi-totale de sélectivité, puisque l'on observe un d.r. tombant à 53:47.

Le protocole est applicable aux mêmes sulfonamides que précédemment, –TPs (**17j**, 57%) et –Ms (**17i**, 25%), et à la présence d'un substituant différent, tel qu'un allyle (**17e**, 40%) sur le

³⁰⁹ Paul, J. (2017). *Synthèse de composés β^{2,3}-hydroxy- et aminocarboxylés par réactions domino et multicomposants métallo-catalysées* (Thèse de doctorat). Université Paris-Est.

SMAHO. Les rendements et les sélectivités sont en revanche cette fois-ci plus faibles que pour version 2CR.

5. Utilisation d'imines riches

Lors de l'analyse de l'étendue de la réaction, l'utilisation d'imines riches a été envisagée. De manière surprenante, lors de la mise en réaction de la *N*-propyle imine du benzaldéhyde avec le 2-méthyl MAHO dans les conditions précédemment développées (**Schéma 160**), 32% du produit désiré **M** ont pu être isolés, la réaction générant également en quantité égale le produit d'oléfination **C** (ratio M:C = 1:1).

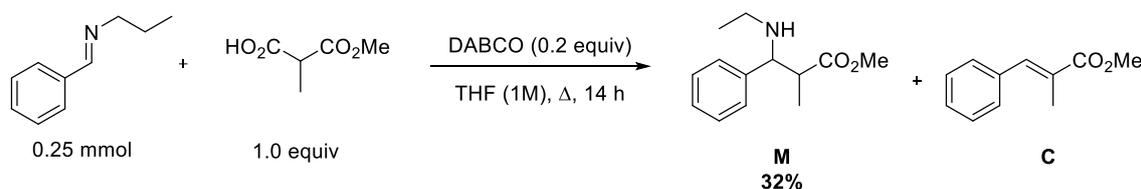
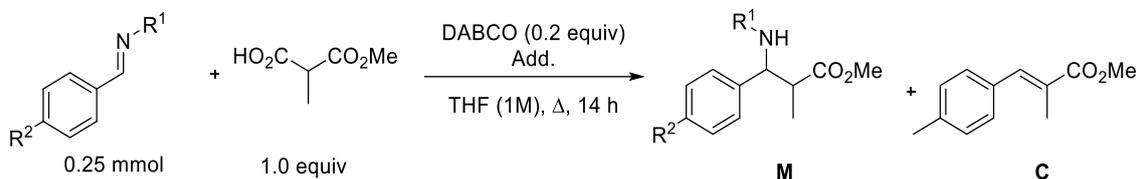


Schéma 160 : Première tentative d'utilisation d'imines riches en réaction de Mannich décarboxylante

La première hypothèse expliquant la formation du produit de Galat à nous avoir traversé l'esprit fut une hydrolyse partielle de l'imine, trop peu réactive vis-à-vis du SMAHO au cours de la réaction, libérant un aldéhyde pouvant subir l'oléfination observée (**Tableau 52**).



Entrée	R ¹ /R ²	Add (equiv)	Add 2 (equiv)	Rdt	Obs
1	<i>n</i> -Pr/H	-	-	32%	69% de conv. M:C = 50:50
2	Bn/Me	Na ₂ SO ₄ (0.5 g/mmol)	-	40%	65% de conv. M:C = 62:38
3	<i>n</i> -Pr/H	TMSCl (1.0)	-	48%	Conv. non-évaluable M:C = 66:34
4	Bn/Me	TMSCl (1.0)	-	51%	Conv. non-évaluable M:C = 65:35
5	Bn/Me	TMSCl (1.0)	Na ₂ SO ₄ (0.5 g/mmol)	n.i.	Conv. non-évaluable M:C = 66:34
6	<i>n</i> -Pr/H	BF ₃ · OEt ₂ (1.3)	-	NR	-

(%) = rendement estimé; (%) = rendement isolé ; n.i. = non-isolé ; conv. = conversion ; NR = pas de réaction

Tableau 52 : Essais d'optimisation de la réaction de Mannich décarboxylante avec des imines riches

L'ajout de desséchant tel que Na₂SO₄ dans la réaction, pour éliminer d'éventuelle traces d'eau, semble défavoriser légèrement la proportion de produit de Galat formée (**entrée 2**). En revanche, l'ajout de TMSCl, utilisé dans le but de générer un iminium, tel que l'illustre la **figure 23**, de manière à rendre l'électrophile engagé plus réactif, permet un gain notable sur le rendement, celui passant à 48% dans le cas de la *N*-propyle imine et 51% dans le cas de la *N*-benzyle imine, sans que les proportions des deux composés obtenus ne changent (**entrée 3-4**). Nous ne notons pas, en revanche, d'effet renforcé lorsque les deux additifs sont utilisés ensemble, le ratio M:C restant à 66:34 (**entrée 5**).

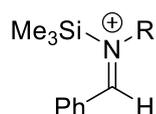


Figure 23 : Espèce intermédiairement formée par addition de TMSCl

Enfin, l'utilisation d'un acide de Lewis tel que le BF₃·OEt₂, capable également d'activer l'imine, a été expérimenté (**entrée 6**). Cependant, aucune trace du produit n'a été détectée.

L'utilisation de TMSCl a également pu être appliquée à une *N*-allyle imine (**17w**, 43%) avec une efficacité similaire (**Tableau 53**).

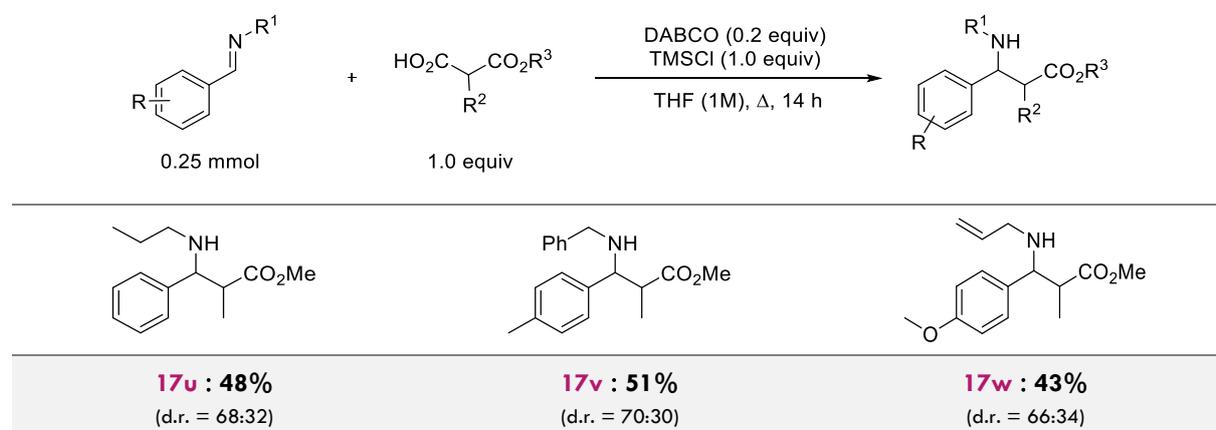


Tableau 53 : Application de la réaction de Mannich décarboxylante à d'autres imines riches

Cependant, après plus ample analyse des conditions de la réaction, un détail a attiré notre attention. En effet, cette réaction est catalysée par une amine tertiaire, le DABCO. Or, après une large étude des conditions nécessaires à l'utilisation de SMAHOs en réaction d'oléfination, nous sommes arrivés à la conclusion qu'une catalyse de type iminium, et donc l'utilisation d'une amine secondaire, était essentielle à la réaction, aucune réaction n'ayant lieu en présence d'une amine tertiaire. Ici, en présence de DABCO, elle ne devrait donc pas pouvoir avoir lieu.

Si l'on considère le mécanisme proposé de la réaction d'oléfination de Galat (**Schéma 161**), l'obtention d'un intermédiaire tel que **1** est nécessaire à la réussite de la réaction d'oléfination, puisqu'il permet d'aboutir au produit par élimination concertée du résidu aminé et de CO₂.

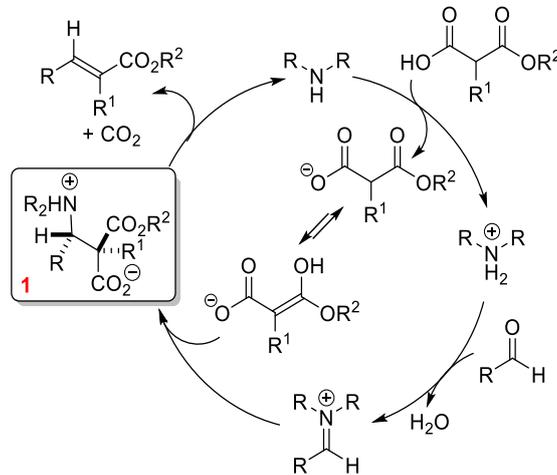


Schéma 161 : Rappel du mécanisme de l'oléfination de Galat

Dans la réaction présentement étudiée, il est effectivement possible d'envisager la formation d'un tel intermédiaire (**Schéma 162**).

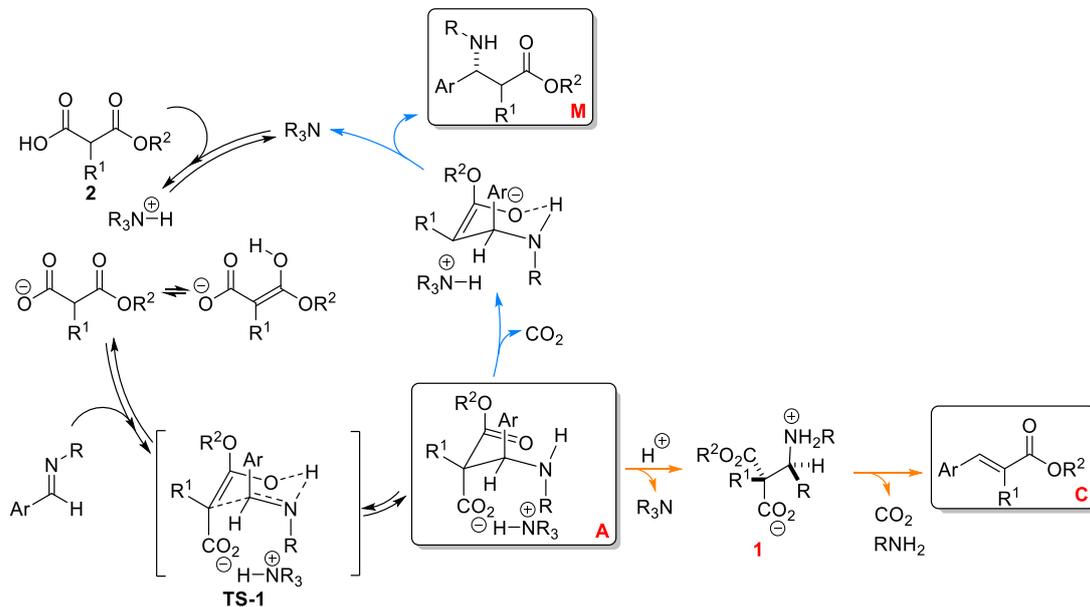


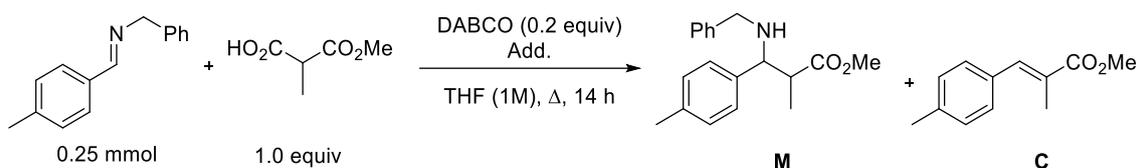
Schéma 162 : Hypothèse expliquant l'obtention de produit C lors de la réaction de Mannich avec des imines riches

En effet, si l'on considère le premier essai mené, le mécanisme attendu de la réaction entre un SMAHO et une imine riche en présence de DABCO devrait démarrer de la même manière qu'il a été décrit pour les imines sulfonylées. Après addition de la forme énol du SMAHO

déprotoné par le catalyseur, sur l'imine, possiblement toujours via l'état de transition **TS-1**, l'intermédiaire **A** est obtenu.

La différence ici, lorsque l'on part d'une imine riche, est que l'amine alors générée n'est plus désactivée par un groupe sulfonyle. Nous pouvons alors très bien envisager, qu'au lieu de passer par la route habituelle (**voie bleue**), l'amine de l'intermédiaire **A** se protonne (**voie orange**), et par conséquent conduit à **1**, qui peut alors, par élimination concertée du résidu aminé et de CO₂, donner le produit d'oléfination **C** parasite.

Avec cette hypothèse en tête, un dernier essai d'optimisation est alors mené (**Tableau 54**).



Entrée	R ¹ /R ²	Add (equiv)	Add 2 (equiv)	Rdt	Obs
1	Bn/Me	TMEDA (1.0)	-	n.i.	21% de conv. M:C = 34:66

n.i. = non-isolé ; conv. = conversion

Tableau 54 : Essais d'optimisation de la réaction de Mannich décarboxylante avec des imines riches (suite)

L'utilisation d'un équivalent de TMEDA, envisagé pour son caractère "proton sponge" est cependant délétère à la réaction, puisque seul 21% de conversion sont observés par analyse GC, le produit de Galat étant même majoritaire (**entrée 1**).

L'accès aux $\beta^{2,3}$ -aminoester, par réaction d'un SMAHO sur une imine sulfonylée, a donc été permis par une catalyse au DABCO dans le THF. Cette réaction de Mannich décarboxylante tolère une large gamme de SMAHOs et d'imines, et mène préférentiellement au diastéréomère de configuration relative syn, mais la sélectivité n'est cependant pas totale dans les conditions proposées.

Une version multicomposants, impliquant la génération de l'imine in situ a pu être mise en œuvre et l'utilisation d'imines riches est envisageable, augmentant donc considérablement les possibilités offertes par cette réaction. Malheureusement, par manque de temps, l'optimisation de ces deux dernières extensions n'a pas pu être explorée davantage, et les rendements obtenus, bien que prometteurs, restant modestes pour l'instant.

V. Les SMAHOs en réaction de Michael

Historiquement, la réaction d'addition de Michael a été décrite entre l'anion du malonate de diéthyle et des doubles liaisons électro-déficientes telles que le malonate éthylidène ou le cinnamate d'éthyle (**Schéma 163**).^{310,311}

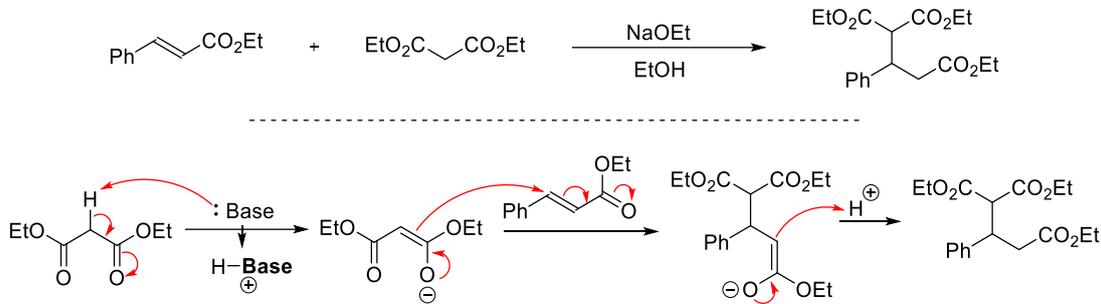


Schéma 163 : Addition 1,4 du malonate sur le cinnamate d'éthyle et mécanisme

Depuis, la réaction de Michael est devenue une réaction fondamentale pour la formation de liaisons C–C.³¹² Pour notre part, nous sommes intéressés à l'implication d'hémi-malonates dans ce type de réaction, et plus particulièrement de SMAHOs.

1. Contexte bibliographique

1. Hémi-malonates utilisés sous la forme d'un sel de magnésium

a. Hémi-malonates non-substitués

La première utilisation d'un MAHO en réaction d'addition 1,4 a été décrite par McMurry en 1978.³¹³ Il a observé que l'hémi-malonate, sous forme de sel de magnésium, s'additionne efficacement sur une α,β -énone, à l'inverse du di-sel de lithium. Après ajout de 2 équivalents d'acide acétique et chauffage pour provoquer la décarboxylation, le produit désiré est obtenu avec des rendements allant de 56 à 98% (**Schéma 164**).

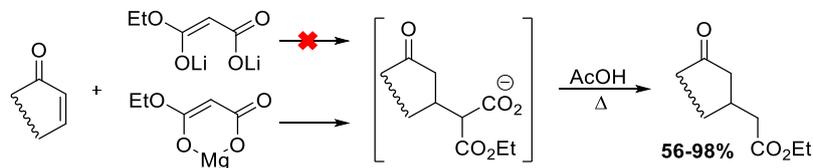


Schéma 164 : Premières additions d'hémi-malonate de magnésium sur des α,β -énones (McMurry, 1978).

³¹⁰ Komnenos, T. *Liebigs Ann. Chem.* **1883**, 218, 145.

³¹¹ Michael, A. *J. Prakt. Chem./Chem.Zgt.* **1887**, 35, 349.

³¹² Perlmutter, P. *Conjugate Addition Reactions in Organic Synthesis*, Pergamon Press: Oxford, **2013**.

³¹³ McMurry, J. E.; Andrus, W. A.; Musser, J. H. *Synth. Comm.* **1978**, 8, 53.

Par la suite, la méthodologie de McMurry sera réutilisée sur les mêmes α,β -énones,³¹⁴ ou bien sur d'autres accepteurs de Michael tel qu'un acrylate,³¹⁵ ou bien des cyclohexadiénones dérivées du résorcinol (Schéma 165).³¹⁶

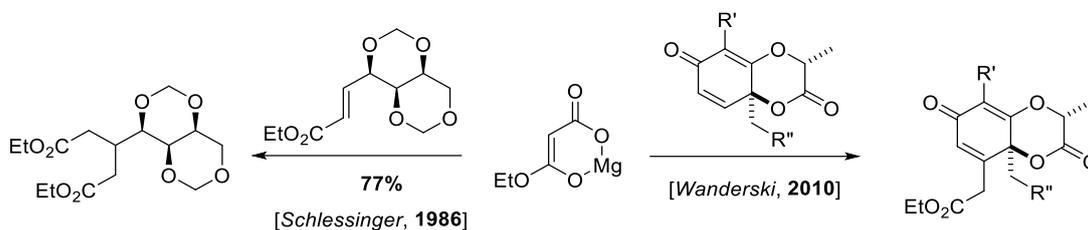


Schéma 165 : Additions 1,4 d'hémi-malonate de magnésium sur des motifs originaux

De plus, il est apparu que la réaction pouvait être stéréosélective lorsque que le substrat utilisé est assez encombré (Schéma 166).^{317,318}

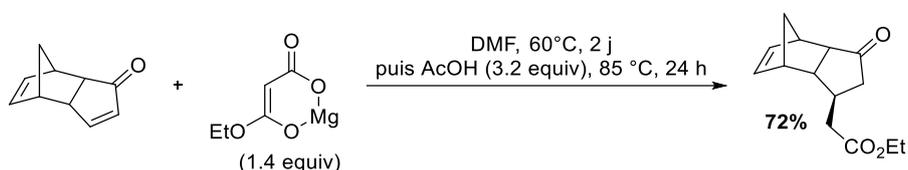


Schéma 166 : Addition stéréosélective d'hémi-malonate de magnésium sur une α,β -énone (stéréochimie non-renseignée)

b. Hémi-malonates substitués

En ce qui concerne les SMAHOs, un seul exemple est décrit.³¹⁹ En 1982, Fang s'intéresse à l'addition de malonates et de propionates sur la 2-(phénylthio)-2-cyclopenténone, et utilise alors, parmi les substrats utilisés, un sel de magnésium de 2-méthyl MAHO (Schéma 167).

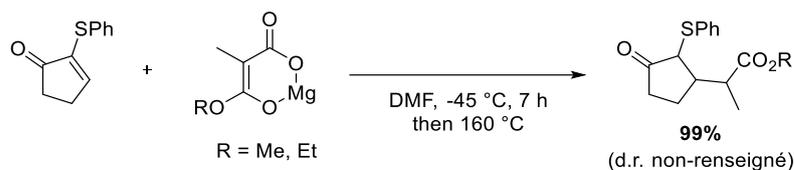


Schéma 167 : Seul exemple de SMAHO sous forme de sel de Mg utilisé en addition 1,4

Comme précédemment proposé, la réaction se déroule dans le DMF. En revanche, l'addition doit absolument se dérouler à $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$, puisqu'à plus haute température, le rendement

³¹⁴ Bailey, W. F.; Khanolkar, A. D., *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6058.

³¹⁵ Schlessinger, R. H.; Wood, J. L., *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2621.

³¹⁶ Wanderski, T. A.; Hoarau, C.; Meorado, L.; Pettus, T. R. R. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5873.

³¹⁷ Bohlmann, F.; Suding, H., *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 160.

³¹⁸ Banwell, M.; Hockless, D.; Jarrott, B.; Kelly, B.; Knill, A.; Longmore, R.; Simpson, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 3555.

³¹⁹ Fang, J. M., *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3464.

chute grandement : 75% d'addition à $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$, 50% à $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, et enfin 10% à $25\text{ }^{\circ}\text{C}$. Il est important de noter qu'à l'issue de 7 h de réaction, une pyrolyse à $160\text{ }^{\circ}\text{C}$ est effectuée pour provoquer la décarboxylation.

2. Hémi-(thio)malonates utilisés en présence d'un organocatalyseur

Plus récemment, les chercheurs, toujours motivés par l'idée de s'inspirer de la nature et de développer des procédures exemptes de métaux, se sont intéressés à l'utilisation des hémi-(thio)malonates par organocatalyse.

a. Hémi-(thio)malonates non-substitués

Les premiers groupes à explorer cette réactivité ont commencé par travailler avec l'analogue soufré des MAHOs, les MAHTs, et tenter leur addition sur des nitrooléfin.

Dans ce but, Lubkoll *et al.* ont tout d'abord envisagé le recours à des amines tertiaires.³²⁰ Si la triéthylamine, la DIPEA, la quinuclidine ou l'imidazole ne leur ont pas permis d'obtenir des résultats satisfaisants, le rendement ne dépassant pas les 15%, l'utilisation d'urées dérivées de l'alcaloïde *Cinchona* s'est avéré bien plus efficace. Ce catalyseur bifonctionnel présente un site basique tertiaire permettant de déprotoner le MATH, et une urée aidant à l'approche, dans un environnement chiral, de l'électrophile par liaisons H. Les conditions qu'ils proposent permettent, dans le THF, d'obtenir des rendements assez bons, mais des e.e. modérés, en moyenne autour de 60% (**Schéma 168**). La substitution du THF par de l'éthyl vinyl éther (EVE), permet d'améliorer ces derniers, en moyenne autour de 80%, mais cependant avec des rendements sensiblement plus faibles.

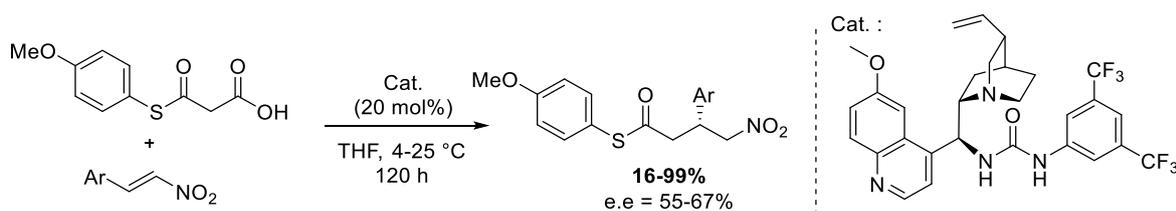


Schéma 168 : Addition 1,4 de MATH sur des nitrooléfines proposé par Lubkoll

Au cours de leur optimisation, ils relèvent une forte influence du solvant utilisé, la décarboxylation prématurée du MAHT étant particulièrement rapide dans des solvants polaires protiques ou bien très apolaires (toluène), et plus lentes dans des solvant tels que le DMF, ou bien modérément polaires tels que le THF et le tétrahydropyrane (THP). Il convient de noter

³²⁰ Lubkoll, J.; Wennemers, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6841.

que l'influence du solvant ne s'arrête pas seulement à la vitesse de décarboxylation du substrat mais impacte également la sélectivité de la réaction : les e.e. varient énormément d'un solvant à l'autre, les valeurs les plus hautes étant obtenues dans les solvants de types éthers (THF, Et₂O, THP, 1,4-dioxane, MTBE, EVE) et aucune sélectivité n'étant observée dans le DMF.

Par la suite, si l'utilisation d'un complexe métallique Ni/La/salan a été étudiée pour améliorer la sélectivité de cette réaction,³²¹ l'équipe de Song continua à travailler sur la piste des dérivés de l'alcaloïde *Cinchona*, et proposa, en 2011, une méthode permettant l'obtention de l'adduit de Michael avec un e.e allant jusqu'à 96%, et des rendements très satisfaisants (**Schéma 169**).³²² Pour cela, ils utilisent un dérivé de type squaramide de la *Cinchona*, à une charge catalytique quatre fois inférieure à celle utilisée par Lubkoll. Ici, c'est l'acidité plus élevée des protons portés par les atomes d'azote du squaramide, en comparaison à ceux de l'urée, qui permettrait à ce catalyseur d'activer l'électrophile de manière plus efficace.

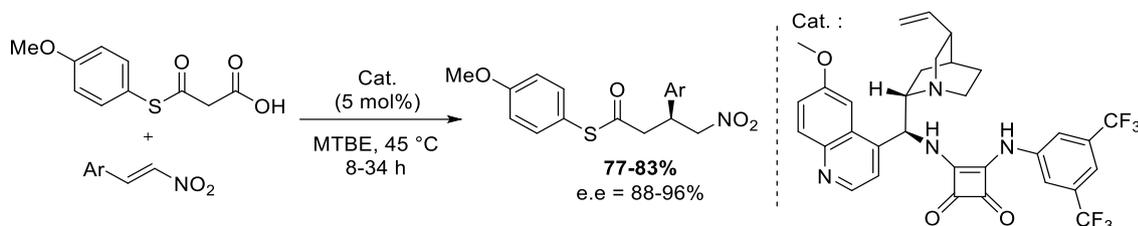


Schéma 169 : Addition 1,4 de MATH sur des nitrooléfines proposé par Song

L'utilisation d'hémi-malonates par organocatalyse dans des réactions d'additions conjuguées est également cantonnée à des substrats très particuliers.

Le premier MAHO impliqué est un exemple isolé, dans le cadre d'une étude de la réactivité des MATHs. Il a été mis en réaction avec une coumarine carboxylée, par catalyse à la *N*-méthylmorpholine.³²³ Le produit désiré est alors obtenu avec un rendement de 98% après double décarboxylation (**Schéma 170**).

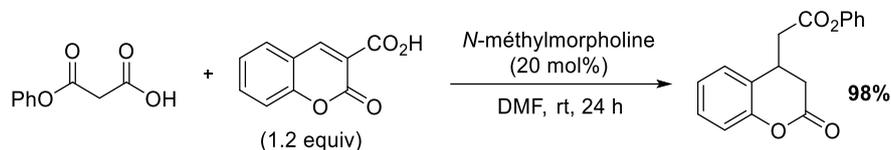


Schéma 170 : Addition 1,4 d'un MAHO sur une coumarine carboxylée

³²¹ Furutachi, M.; Mouri, S.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 2351.

³²² Bae, H. Y.; Some, S.; Lee, J. H.; Kim, J. Y.; Song, M. J.; Lee, S.; Zhang, Y. J.; Song, C. E. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 3196.

³²³ Peng, S.; Wang, L.; Guo, H.; Sun, S.; Wang, J. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 2537.

Le second exemple fait partie de l'étude de l'addition d'acide malonique, de MATH et de MAHO sur des 4-trifluorométhylpyrimidin-2(1H)-ones (**Schéma 171**).³²⁴ Une quantité stoechiométrique de triéthylamine est cependant nécessaire à la réaction.

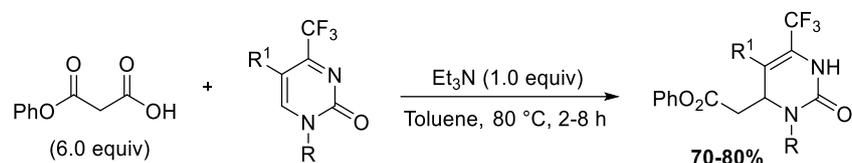


Schéma 171 : Addition conjuguée de MAHO sur des 4-trifluorométhylpyrimidin-2(1H)-ones

b. Héli-malonates substitués

En ce qui concerne les SMAHOs, il n'y a également qu'un seul exemple décrit dans la littérature (**Schéma 172**).¹⁷⁰ Le 2-méthyl MAHO est ainsi additionné à une coumarine carboxylée en présence d'un équivalent de triéthylamine. La présence de cette fonction $-CO_2H$ est importante puisque la même réaction avec une coumarine simple ne donne aucun résultat.

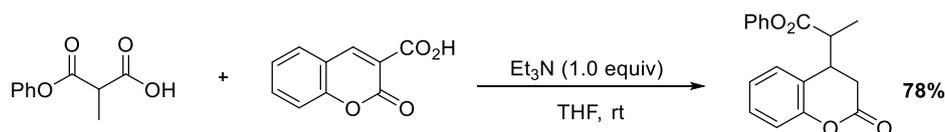


Schéma 172 : Unique exemple d'addition 1,4 organocatalysée impliquant un SMAHO

Ainsi, au regard de la littérature, il n'existe pas d'étude proposant des conditions générales d'utilisation des SMAHOs dans des réactions d'addition conjuguées, et il n'en existe que 2 exemples les MAHOs. Nous avons donc décidé d'entreprendre la mise au point de telles conditions.

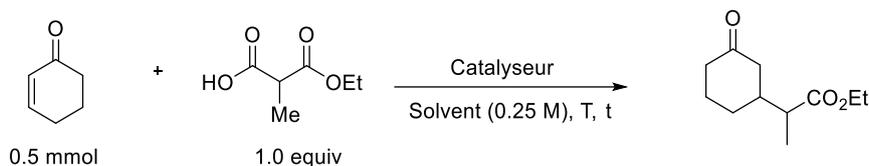
2. Optimisation de la réaction d'addition 1,4 de SMAHOs

1. Essais préliminaires

Pour démarrer cette investigation, nous avons décidé de travailler avec le SMAHO portant un méthyle en position malonique, et la cyclohexénone en tant qu'électrophile. Après une

³²⁴ Melnykov, S. V.; Pataman, A. S.; Dmytriv, Y. V.; Shishkina, S. V.; Vovk, M. V.; Sukach, V. A. *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 2617.

première étude préliminaire des conditions, les résultats obtenus ont été résumés dans le tableau suivant (**Tableau 55**).



Entrée	Cat. (equiv)	Solvant	T (°C)	t (h)	Rdt	d.r.
1	-	Tol*	Δ	5	NR	-
2	Morpholine (0.1)	Tol*	Δ	7	47%	68:32
3	Morpholine (0.1)	EtOH abs.	Δ	20	9%	50:50
4	Morpholine (0.1)	DMF*	80	20	58%	49:51
5	Morpholine (0.1)	DMF*	rt 50	18 16	NR	-
6	Morpholine (0.1)	DMF*	120	22	24%	55:45

NR = pas de réaction

Tableau 55 : Essais préliminaires d'optimisation de la réaction d'addition conjuguée décarboxylante de SMAHOs

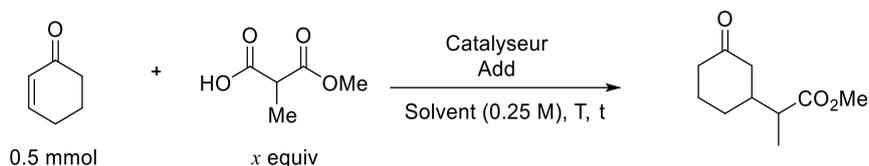
Les deux premiers essais menés sont inspirés des conditions développées pour la réaction d'oléfination de Galat avec des SMAHOs. Ici, les substrats sont engagés en quantités stœchiométriques avec ou sans morpholine, dans le toluène à reflux (**entrées 1–2**). Si l'absence de catalyseur n'a pas permis de détecter le produit désiré, sa présence a conduit à la formation de l'adduit attendu avec un rendement encourageant de 47%. La réaction y est même légèrement diastéréosélective (d.r. = 68:32).

L'utilisation d'un solvant polaire protique tel que l'EtOH n'est pas compatible avec la réaction (**entrée 3** – 9%), tandis que l'utilisation de DMF à 80 °C a permis d'améliorer le rendement à 58%, avec cependant une sélectivité nulle (**entrée 4**). Une rapide étude de la température nous a indiqué que la réaction n'a pas lieu à 50 °C ou en-dessous dans le DMF (**entrée 5**), et qu'une température trop haute dans ce solvant, ici 120 °C (**entrée 6**), est également délétère à la réactivité du SMAHO.

2. Approfondissement de l'optimisation de l'addition conjuguée décarboxylante

a. Optimisation : cas d'un SMAHO simple

Ainsi, nous avons décidé d'approfondir cette étude en nous plaçant à 80 °C, et avec cette fois le 2-méthyl MAHO portant un ester méthylique, étant le plus simple à préparer. Les résultats obtenus sont réunis dans le tableau suivant (**Tableau 56**).



Entrée	x	Cat. (equiv)	Add (equiv)	Solvant	T (°C)	t (h)	Rdt	d.r.
1	1.0	Morpholine (0.2)	-	Tol*	80	20	13%	47:53
2	1.0	Morpholine (0.1)	-	DCE*	80	20	6%	58:42
3	1.0	Morpholine (0.1)	-	THF*	80	20	11%	50:50
4	1.0	Morpholine (0.1)	-	ACN ^d	80	20	7%	54:46
5	1.0	Morpholine (0.1)	-	DMF*	80	20	51%	50:50
6	1.0	Morpholine (0.1)	-	Cyrene	80	20	Traces	50:50
7	1.0	Morpholine (0.1)	-	DMSO*	80	20	Traces	-
8	1.0	Et ₃ N (0.1)	-	DMF*	80	20	NR	-
9	1.0	Piperidine (0.1)	-	DMF*	80	20	43%	58:42
10	1.0	Pyrrolidine (0.1)	-	DMF*	80	20	46%	55:45
11	1.0	D (0.1)	-	DMF*	80	20	43%	55:45
12	1.0	Morpholine (0.1)	K ₂ CO ₃ (1)	DMF*	80	20	NR	-
13	1.0	Morpholine (0.1)	MS 3A (0.5g/mmol)	DMF*	80	20	Traces	-
14	1.0	Morpholine (0.1)	PhCO ₂ H (0.1 eq)	DMF*	80	20	20%	52:48
15	2.0	Morpholine (0.1)	-	DMF*	80	20	58%	49:51
16	1.0	Morpholine (0.2)	-	DMF*	80	20	60%	49:51
17	1.0	Morpholine (1)	-	DMF*	80	20	60%	50:50
18	1.5	Morpholine (0.2)	-	DMF*	80	20	78%	53:47
19	1.0	Morpholine (0.2)	H ₂ O (1.0)	DMF*	80	20	60%	51:49

20	1.5	Morpholine (0.2)	-	DMF ^b	80	20	80%	53:47
21	1.5	A (0.2)	-	DMF ^b	80	20	NR	-
22	1.5	B (0.2)	-	DMF ^b	80	20	73%	51:49
23	1.5	C (0.2)	Et ₃ N (0.2)	DMF ^b	80	20	Traces	-
24	1.5	D (0.2)	-	DMF ^b	80	20	Traces	-
25	1.5	E (0.2)	-	DMF ^b	80	20	NR	-
26	1.5	F (0.2)	-	DMF ^b	80	20	Traces	-
27	1.5	G (0.2)	-	DMF ^b	80	20	Traces	-
28	1.5	Morpholine (0.2)	Et ₃ N (1)	DMF ^b	80	20	no t.c.	51:49

no t.c. = no total conversion soit conversion incomplète ; NR = pas de réaction (*) sur tamis activé ; (d) distillé ; (b) bulk soit commercial

Tableau 56 : Optimisation de la réaction d'addition conjuguée décarboxylante de SMAHOs

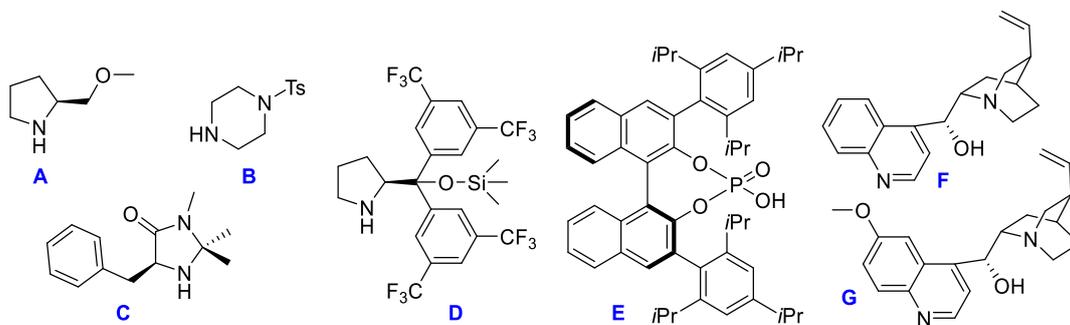


Figure 24 : Structures de divers catalyseurs utilisés

Dans un premier temps, nous avons étudié l'influence du solvant sur l'issue de la réaction. A cette température, il s'est avéré que les solvants apolaires tel que le toluène ou le dichloroéthane, n'étaient pas des solvants compatibles avec la réaction, les rendements isolés étant très faibles (**entrée 1–2**). Un solvant modérément polaire tel que le THF n'a abouti qu'à un rendement de 11% (**entrée 4**), tandis que parmi les solvants les plus polaires, seul le DMF a permis d'isoler le composé désiré, avec tout de même un rendement de 51% (**entrées 5–7**).

Un premier criblage de catalyseurs potentiels nous a permis de remarquer qu'aucune réaction n'a lieu en présence d'une amine tertiaire telle que la triéthylamine (**entrée 8**), alors que la réactivité est retrouvée avec d'autres amines secondaires telles que la pyrrolidine, la piperidine, ou le catalyseur de Jorgensen **D** (**entrées 9–11**), sans qu'aucune d'elles ne soient plus efficaces que la morpholine.

La réaction ne tolère ni la présence d'une base inorganique telle que le carbonate de potassium (**entrée 12**), ni celle d'un desséchant tel que le tamis moléculaire activé (**entrée 13**).

L'addition d'un co-catalyseur acide quant à elle, n'apporte pas non plus d'effet bénéfique (**entrée 14**).

Nous nous sommes alors intéressés à la stœchiométrie des réactifs engagés. L'utilisation de 2.0 équivalents de SMAHO a conduit à un rendement de 58% au lieu de 51% (**entrée 15**). L'augmentation de la charge catalytique, de 10 mol% à 20 mol%, a permis d'observer la même amélioration, le rendement atteignant alors 60% (**entrée 16**), mais le recours à une quantité stœchiométrique n'a pas apporté d'amélioration supplémentaire (**entrée 17**). Ces deux effets bénéfiques s'additionnent, puisqu'à 20 mol% de morpholine et 1.5 équivalents de SMAHO, le produit désiré est alors obtenu avec un rendement bien meilleur de 78% au bout de 20 h (**entrée 18**).

Après avoir vérifié que la présence d'eau n'avait pas d'influence sur l'issue de la réaction (**entrée 19**), le DMF, jusqu'alors séché au préalable sur tamis activé, est remplacé par du DMF utilisé tel qu'il est reçu en bouteille, ce qui nous a permis d'améliorer encore un peu le rendement, qui atteint 80%, et de simplifier la procédure (**entrée 20**).

Avec ces dernières conditions, le criblage de catalyseurs est alors approfondi. Ne sachant pas réellement quel type de catalyse est nécessaire à cette réaction, divers types de catalyseurs sont expérimentés (**Figure 24**).

Parmi les amines secondaires utilisées, seule la *N*-tosyl pipérazine **B** a permis d'obtenir le produit, avec un rendement de 73% (**entrée 22**), l'imidazolidinone de McMillan **C** (**entrée 23**) ou le catalyseur **D** (**entrée 24**), plus complexes et pouvant potentiellement induire de la sélectivité, n'ayant conduit qu'à la détection du produit à l'état de trace par analyse GC. Le dérivé de la L-proline **A** quant à lui n'a mené à aucune réactivité (**entrée 21**).

L'utilisation d'un acide phosphorique chiral tel que le (*S*)-TRIP **E** n'a pas présenté d'activité (**entrée 25**). La chinchonidine **F** ou la quinine **G** (**entrées 26–27**), des amines tertiaires bifonctionnelles, n'eurent pas plus de succès, puisque le composé désiré n'a été observé qu'à l'état de trace.

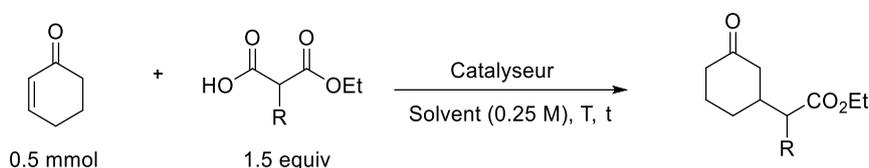
Dans l'hypothèse où l'amine secondaire engagée sert à l'activation de l'électrophile, aux conditions les plus efficaces ont été ajoutés 1 équivalent de triéthylamine, dans l'espoir d'activer le nucléophile sous la forme d'un sel d'ammonium et d'ainsi favoriser la formation de la forme énol du SMAHO (**entrée 28**). Cependant, cet essai s'est avéré infructueux, la conversion de la cyclohexénone n'étant pas totale après 20 h de réaction.

A ce stade, les conditions les plus efficaces sont celle de l'**entrée 20**. C'est donc avec ces conditions que nous décidons d'étendre notre étude de la réaction avec d'autres SMAHOs.

b. Optimisation : cas d'un SMAHO plus encombré

Dans le DMF à 80 °C en présence de 20 mol% de morpholine, la cyclohexénone a pu être fonctionnalisée avec un excès de 2-méthyl MAHO, et conduire à l'adduit de Michael correspondant avec un rendement de 80%. Ces conditions, appliquées à deux autres SMAHOs, le 2-isopropyle et le 2-benzyle, ne se sont pas révélées aussi efficaces, puisque dans le premier cas (**Tableau 57 – entrée 1**), seules des traces du produits attendu ont pu être détectés et dans le second, la conversion du substrat n'a été que partielle (**entrée 2**).

L'optimisation a donc été approfondie.



Entrée	R	Cat. (equiv)	Add (equiv)	Solvant	T (°C)	t (h)	Rdt	d.r.
1	iPr	Morpholine (0.2)	-	DMF ^b	80	24	Traces	-
2	Bn	Morpholine (0.2)	-	DMF ^b	80	20	no t.c. SM maj	52:48
3	Bn	-	DABCO (1.5)	DMF ^b	80	20	NR	-
4	Bn	Morpholine (0.2)	DABCO (1.5)	DMF ^b	80	20	Traces	-
5	Bn	Morpholine (2)	-	DMF ^b	80	20	39%	50:50
6	Bn	Morpholine (0.2)	-	DMF ^b	120	20	Traces	-
7	Bn	Morpholine (0.2)	-	DMF ^b (1 M)	80	20	73%	51:49

no t.c. = no total conversion soit conversion incomplète ; NR = pas de réaction ; (b) *bulk* (soit commercial)

Tableau 57 : Optimisation de la réaction d'addition conjuguée décarboxylante de SMAHOs (suite)

L'ajout de DABCO dans le milieu réactionnel, en présence ou en absence de catalyseur, toujours dans l'idée d'activer le nucléophile sous la forme d'un sel d'ammonium, inhibe totalement la réaction (**entrée 3-4**).

L'augmentation de la charge catalytique n'est d'aucune aide : la conversion n'est toujours que partielle, ce qui se vérifie par le rendement isolé obtenu qui n'atteint que les 39% (**entrée 5**). Si l'augmentation de la température du milieu s'avère avoir un effet négatif sur l'issue de la réaction (**entrée 6**), la concentration du milieu semble être la clé du retour à une réactivité

similaire à celle observé avec le 2-méthyl MAHO. En effet, en se plaçant à 1.0 M par rapport au réactif limitant, la conversion est cette fois-ci totale, et le rendement isolé atteint les 73% (entrée 7).

Malheureusement, par manque de temps, l'analyse du scope de cette réaction et de son mécanisme n'ont pas pu être explorés davantage.

Conclusion générale

L'objectif initial de ces travaux était l'utilisation de bioressources en synthèse organique. Cette étude s'est divisée en deux parties : dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à la valorisation du coumalate de méthyle (**Chapitre 1**), et dans un second temps, à la valorisation du solkétal (**Chapitre 2**).

Le coumalate de méthyle est une 2-pyrone qui dérive de l'acide malique. Dans l'idée de l'utiliser en tant que brique moléculaire pour la préparation d'ortho-terphényles non-symétriques, son arylation a tout d'abord été explorée. Après installation d'un atome de brome en position 3 du motif, le recours aux couplages engageant des triarylbismuths, bien connus au laboratoire, a été expérimenté et s'est avéré compliqué. Il a notamment permis de mettre en évidence la sensibilité du motif 2-pyrone aux milieux basiques. Afin d'y pallier, nous nous sommes tournés vers une méthode plus douce : l'utilisation d'organozinciques. Ces derniers nous ont permis de fonctionnaliser avec succès le 3-bromocoumalate de méthyle avec divers groupes aryliques et hétéroaryliques.

La préparation d'ortho-terphényles a donc pu être réalisée dans un second temps. A partir des 3-arylcoumalates préparés, utilisés en tant que diène dans une réaction de Diels-Alder / rétro-DA par chauffage micro-onde avec divers arylacétylènes, 22 ortho-terphényles différents ont pu être synthétisés. Si la réaction est très efficace avec des substrats portant des groupes phényles ou des hétéroaryles non-substitués, les rendements sont significativement plus faibles lors de l'introduction simultanée de substituants sur les deux partenaires de réaction. Néanmoins, la méthodologie a permis l'apport conséquent de diversité fonctionnelle autour de ce motif.

Afin de gagner en éco-compatibilité et d'être plus économes en atomes, il a été envisagé de tirer profit de la fonction $-\text{CO}_2\text{H}$ native de l'acide coumalique, et de l'utiliser pour diriger une arylation, et éviter ainsi l'installation d'un atome de brome non-incorporé dans la molécule finale. Une fois encore, la sensibilité du motif aux conditions basiques à chaud usuellement employées pour l'activation de liaisons C-H à partir d'un tel groupe directeur a pu être mise en évidence. Toutefois, les tentatives infructueuses d'installation d'un groupe directeur azoté, dont l'utilisation est beaucoup plus documentée et permet le recours à des méthodes plus douces, ont abouti à un résultat intrigant : le coumalate de méthyle, en présence d'une amine secondaire,

se comporte comme un équivalent biosourcé de propiolate. L'étude de cette réactivité particulière nous a permis de valoriser le coumalate de manière originale et de proposer un nouvel accès à des énaminooesters, habituellement générés à partir de composés exclusivement pétrosourcés. Si le mécanisme de cette transformation n'a pas encore pu être démontré, l'efficacité de la réaction semble reposer sur la nucléophilie de l'amine secondaire engagée.

La seconde bioressource dont la valorisation fut envisagée est le solkétal, qui est un dérivé protégé par acétalisation du glycérol. La recherche de voies de transformation potentielles de cette brique moléculaire, par analogie structurale, nous a cependant surtout menés à la découverte de pro-nucléophiles bio-inspirés au grand potentiel synthétique : les *substituted malonic acid half-oxyesters* (SMAHOs). En effet, il s'est avéré que ces composés ne sont encore que très peu employés en synthèse organique, à la différence de leurs équivalents non-substitués, dont l'utilisation en réactions décarboxylantes d'oléfination, d'additions de types Mannich et Michael ou encore de condensation de Claisen a fait l'objet de nombreuses études.

L'une des raisons identifiées entravant la généralisation de l'emploi de ces SMAHOs provient du peu de littérature relative quant à leur préparation. Par conséquent, avant d'étudier leur réactivité, nous nous sommes intéressés à leur synthèse, tout d'abord à partir du solkétal que nous avons pour objectif de valoriser, puis à partir du malonate, qui est la brique moléculaire dont ils sont usuellement issus.

Si la transformation du solkétal en SMAHOs n'a pas pu être menée à terme dans le temps imparti, nous sommes tout de même parvenus à nous approcher significativement de l'objectif fixé. L'oxydation du solkétal en ester méthylique s'est avérée être une transformation plus délicate que prévu, du fait de la sensibilité aux milieux acides de la fonction acétal mais également du fait de l'affinité notable du composé pour les milieux aqueux. Elle a tout de même pu être réalisée sur grande échelle par oxydation au KMnO_4 en milieu basique aqueux suivie d'une méthylation. L'ester obtenu a ensuite été alkylé avec succès afin d'introduire un substituant sur ce qui deviendra potentiellement la position malonique du SMAHO ciblé. Pour y aboutir, il ne reste plus qu'à trouver un moyen d'éliminer l'atome d'oxygène lié à la future position malonique, pour finir par une oxydation, qui cette fois-ci devrait s'avérer plus simple à mettre en œuvre.

En parallèle de ces travaux, afin de faciliter l'accès à ces réactifs d'intérêt, et au vu du caractère sporadique et limité des informations disponibles, nous avons jugé important d'étudier les voies de synthèses partant du malonate. Le but était d'évaluer leurs avantages ainsi que leurs limitations afin d'être en mesure de proposer un mode de préparation clair en fonction du SMAHO envisagé. En addition aux voies courantes d'alkylation / mono-hydrolyse des malonates et d'alkylations / ouvertures d'acides de Meldrum qui permettent respectivement d'apporter de la diversité, soit en position malonique, soit au niveau groupe alkoxy, nous sommes intéressés à l'obtention alternative d'acides de Meldrum substitués par saponification complète d'un malonate alkylé puis acétalisation, suivie d'une ouverture de cet intermédiaire par un alcool pour conduire à l'hémi-malonate. Cette troisième voie, qui est en réalité la combinaison des deux premières méthodes, se révéla être un bon compromis permettant d'offrir une maniabilité des deux groupes d'intérêt du SMAHO. Elle implique cependant une étape supplémentaire qui rend le procédé un peu fastidieux. Il a donc été envisagé d'effectuer plus simplement une mono-estérification de l'acide malonique substitué obtenu par saponification complète du malonate correspondant, pour aboutir simplement en 3 étapes au SMAHO ciblé, en contrôlant à la fois le substituant malonique et la nature de l'ester.

Enfin, la réactivité de ces pro-nucléophiles a été évaluée et optimisée dans trois réactions distinctes : l'oléfination de Galat, la réaction de Mannich et l'addition de Michael.

Les SMAHOs peuvent s'additionner sur un aldéhyde, aromatique ou aliphatique, pour conduire à des d'acrylates α,β -disubstitués en ne générant que de l'eau et une molécule de CO_2 , ce qui représente une diminution considérable de la quantité de déchets générés, par comparaison avec les méthodes usuelles de préparation d'un tel motif. Cette réaction est catalysée par de la morpholine, grâce à une activation iminium de l'aldéhyde engagé, et les conditions de réaction proposées sont très simples à mettre en œuvre. Une version multicomposant, impliquant un intermédiaire de type acide de Meldrum, a également donné des résultats prometteurs.

L'accès aux $\beta^{2,3}$ -aminoester, par réaction d'un SMAHO sur une imine sulfonylée, a été permis par une catalyse au DABCO dans le THF. L'amine tertiaire, jouerait ici principalement le rôle à la fois de contre-ion favorisant la forme énol du nucléophile, puis d'acide faible permettant la protonation générant le produit désiré. De manière inattendue, la réaction conduit préférentiellement au diastéréomère de configuration relative syn. A ce constat, nous avons

proposé une sélectivité induite lors de l'étape de protonation, résultant possiblement d'une minimalisation de la tension allylique $A^{1,2}$, à corrélérer avec l'augmentation de la sélectivité observée avec l'encombrement apporté par le groupe en position malonique du SMAHO. Une version multicomposants, impliquant la génération de l'imine in situ, a été proposée, ainsi qu'une extension de la réaction aux *N*-alkyles imines, avec cependant des rendements relativement plus modestes.

Pour finir, l'étude de l'addition de ces hémi-malonates substitués sur des accepteurs de Michael a fait l'objet d'une optimisation. Des résultats prometteurs ont été obtenus, par catalyse à la morpholine dans le DMF. L'analyse de l'étendue de la réaction n'a cependant pas pu être réalisée dans le temps imparti, et le mécanisme de la réaction ainsi que le rôle de l'organocatalyseur n'ont pas pu être explorés davantage.

Perspectives

Les divers résultats obtenus au cours de ses travaux offrent encore de nombreuses perspectives.

Tous d'abord, la fonctionnalisation du coumalate par activation de liaison C–H pourrait s'envisager d'une manière différente : en fonctionnalisant l'acide coumalique à l'aide d'un dérivé de phénol, on pourrait envisager d'effectuer un "relais lactone" afin de d'aryler la position 6 de la 2-pyrone (**Schéma 173**).

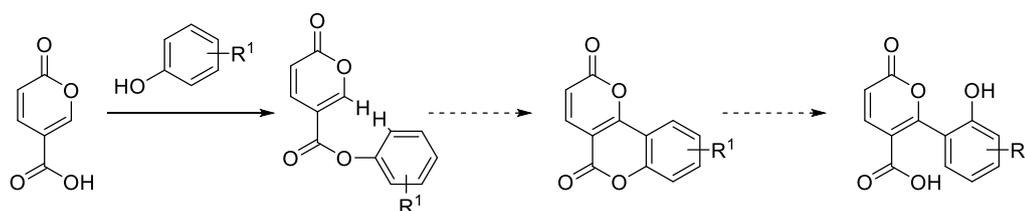


Schéma 173 : Stratégie "relais lactone" pour la fonctionnalisation par activation C–H de la 2-pyrone

D'autres conditions de fonctionnalisation par couplage décarboxylant pourraient également être mises en œuvre.³²⁵

Concernant la valorisation du solkétal, si des essais de déshydratation restent à mettre en œuvre afin de d'atteindre le but fixé qu'est le SMAHO, il conviendrait également de se tourner vers des conditions d'oxydation plus vertes lors de la première étape de la séquence de réactions proposée, en utilisant par exemple les méthodologies faisant appel au RuCl_3 ,³²⁶ ou bien à l'hypochlorite de calcium.³²⁷

En plus de poursuivre la valorisation du coumalate et du solkétal, de nombreuses possibilités sont également envisageables en ce qui concerne l'utilisation des SMAHOs.

L'inversion de la diastéréosélectivité de la réaction de Galat pourrait être envisagée (**Schéma 174**). Pour cela, l'introduction d'un atome potentiellement acide de Lewis, tel que le bore, à proximité de la fonction aldéhyde peut être imaginée, afin d'influencer l'état de

³²⁵ Rodriguez, N.; Goosen, L. J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5030.

³²⁶ Tojo, G.; Fernandez, M. *Ruthenium-based Oxidations in: Oxidation of Alcohols to Aldehydes and Ketones. Basic Reactions in Organic Synthesis.* Springer: Boston, MA, **2006**.

³²⁷ McDonald, C. E.; Nice, L. E.; Shaw, A. W.; Nestor, N. B. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2741.

transition au moment de l'étape d'élimination concerté du CO₂ et du catalyseur et de pousser la réaction vers la formation de l'oléfine Z.

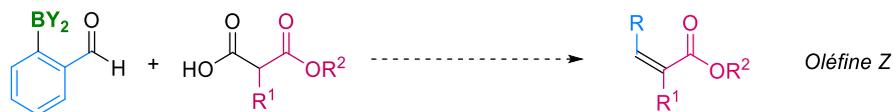


Schéma 174 : Inversion de la diastéréosélectivité de la réaction de Galat

La réaction de Galat impliquant des SMAHOs pourrait être étendue à des cétones, permettant ainsi la préparation d'oléfines tétrasubstituées, dont la préparation est un défi ambitieux (Schéma 175).



Schéma 175 : Extension de la réaction de Galat aux cétones

Concernant la réaction de Mannich, l'aspect diastéréosélectivité pourrait être approfondi, tout comme le développement d'une version énantiosélective. Ici, la piste d'un catalyseur bifonctionnel semble la plus probable au vu de la littérature, mais l'introduction de chiralité pourrait également être envisagée par l'utilisation de copules chirales sur l'électrophile, en utilisant par exemples l'imine d'Ellman.

L'utilisation d'imines riches, ayant donné des résultats prometteurs pourrait également faire l'objet d'études supplémentaires afin de trouver un moyen d'inhiber totalement la formation simultanée de produit d'oléfination.

Enfin, l'analyse de l'étendue d'accepteurs de Michael compatibles dans les réactions d'additions conjuguées de SMAHOs reste à déterminer (Schéma 175), tout comme l'élaboration d'une version diastéréosélective.



Schéma 176 : Etude du scope de la réaction d'addition conjuguée décarboxylante

Experimental Section

I. General informations

All commercially available reagents were used as received. Toluene and THF were dried over activated 3 Å molecular sieves prior to use when specified.³²⁸ Other solvents (ethyl acetate = EA, petroleum ether = PE, cyclohexane = Cy, diethyl ether, ethanol, methanol, CCl₄, dichloromethane = DCM) were used as received.

Room temperature means 18 – 25 °C.

Melting points (mp) are uncorrected and were measured on a Büchi B-545 apparatus.

Analytical thin layer chromatography (TLC) was performed on TLC silica gel plates (0.25 mm) precoated with a fluorescent indicator (Merck 60F254). Visualization was effected using ultraviolet light ($\lambda = 254$ nm) and/or a aqueous solution of KMnO₄ (prepared with 3 g of KMnO₄, 20 g of K₂CO₃, 5 mL of a 5% aq. solution of NaOH and 300 mL of water). Flash chromatography (FC) was performed on 40–63 μ m silica gel with mixtures of solvents.

Gas chromatography (GC) was recorded on a Shimadzu 2025 chromatograph ($T_{inj} = T_{det} = 250$ °C) with a ZB-5MSi capillary column ($l = 5,5$ m), using nitrogen as carrier gas and a flame-ionization detector. Retention times are given in minutes (min).

High-Resolution Mass Spectra were obtained at the ICOA of the Université of Orléans by electrospray ionization using a Q-TOF analyzer.

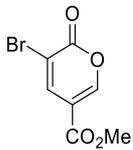
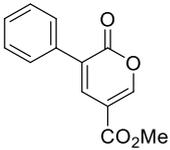
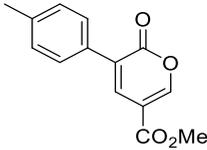
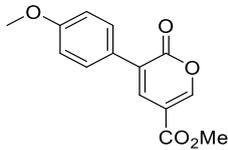
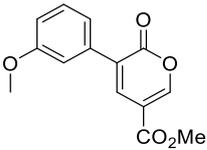
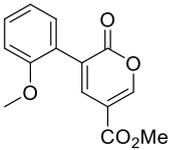
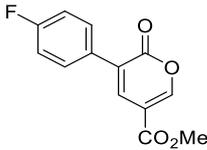
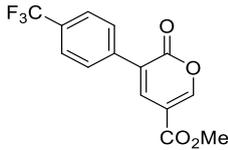
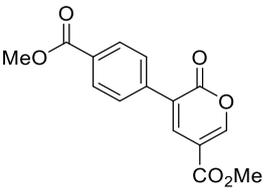
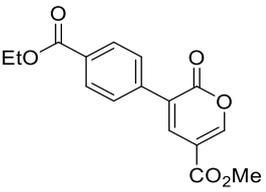
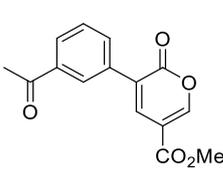
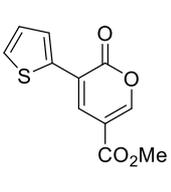
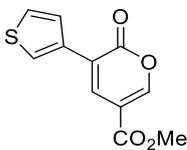
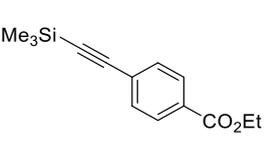
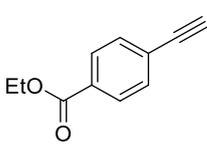
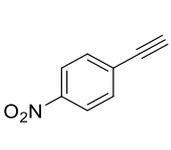
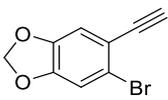
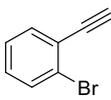
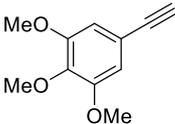
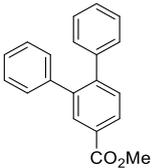
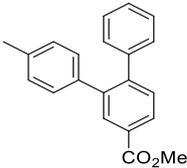
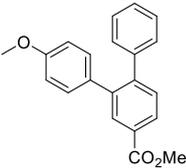
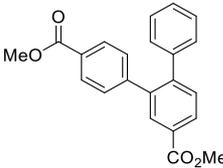
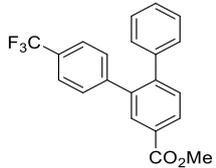
NMR spectra were recorded on a Bruker Avance II 400 MHz spectrometer. ¹H NMR chemical shifts were referenced to the residual solvent signal; ¹³C NMR chemical shifts were referenced to the deuterated solvent signal. Multiplicity was defined by DEPT 135 analysis. ¹⁹F NMR chemical shifts were referenced to external CFC₃ (0.0 ppm). Data are presented as follows: chemical shift δ (ppm), multiplicity (*s* = singlet, *d* = doublet, *t* = triplet, *q* = quartet, *quint* = quintet, *hept* = heptuplet, *m* = multiplet, *br* = broad), coupling constant *J* (Hz), integration.

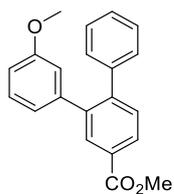
Diastereomeric ratios (d.r.) were determined by GC analysis of the crude reaction mixture.

³²⁸ Bradley, D.; Willimas, G.; Lawton, M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8351.

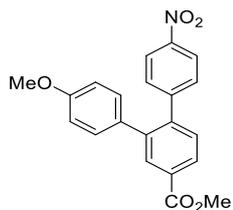
II. Index

Chapitre 1 : Valorisation en arènes polysubstitués

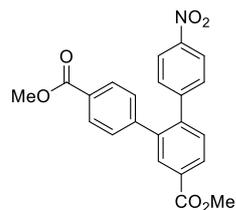
			
1 , p.196	2a , p.197	2b , p.198	2c , p.198
			
2c , p.199	2d , p.200	2f , p.200	2g , p.201
			
2h , p.202	2i , p.202	2j , p.203	2k , p.203
			
2l , p.204	3 , p.205	4 , p.205	5a , p.206
			
5b , p.207	5c , p.207	5d , p.207	6a , p.208
			
6b , p.209	6c , p.209	6d , p.210	6e , p.210



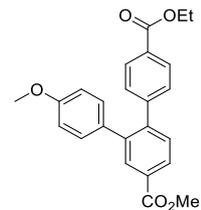
6f, p.211



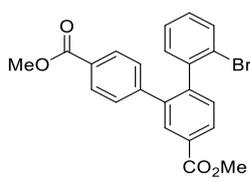
6g, p.211



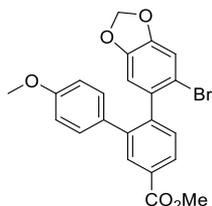
6h, p.212



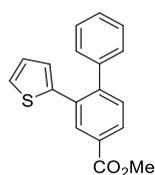
6i, p.213



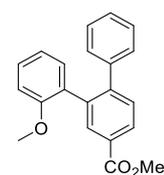
6j, p.213



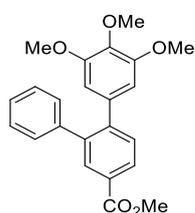
6k, p.214



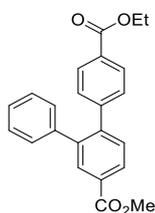
6l, p.214



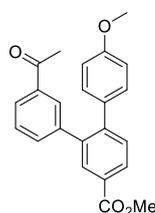
6m, p.215



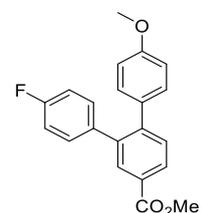
6n, p.215



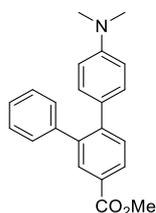
6o, p.216



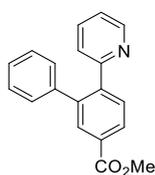
6p, p.216



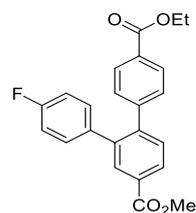
6q, p.217



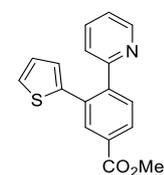
6r, p.218



6s, p.218

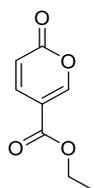


6t, p.219

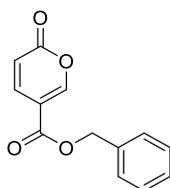


6u, p.220

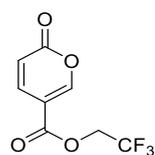
Chapitre 1 : Valorisation en énaminooesters



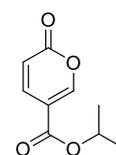
7a, p.221



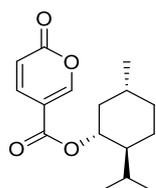
7b, p.221



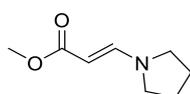
7c, p.222



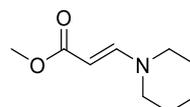
7d, p.222



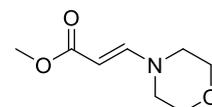
7e, p.223



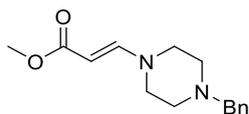
8a, p.224



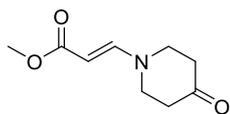
8b, p.224



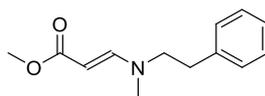
8c, p.224



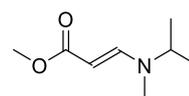
8d, p.225



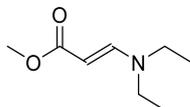
8e, p.225



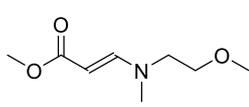
8f, p.226



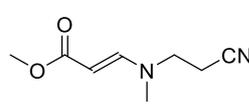
8g, p.226



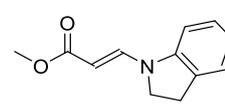
8h, p.227



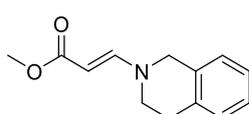
8i, p.227



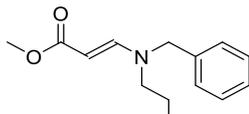
8j, p.228



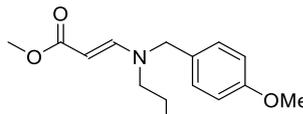
8k, p.228



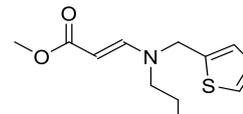
8l, p.229



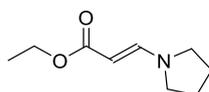
8m, p.229



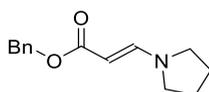
8n, p.230



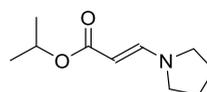
8o, p.230



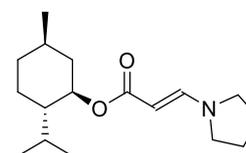
8p, p.231



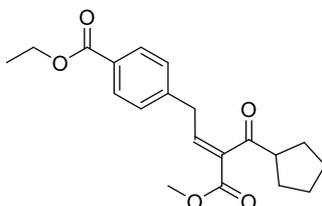
8q, p.231



8r, p.231

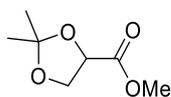


8s, p.232

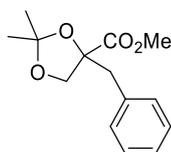


D, p.232

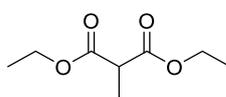
Chapitre 2 : Préparation des SMAHOs



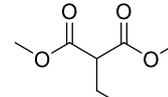
9, p.233



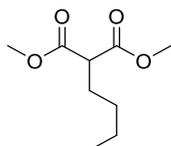
10, p.234



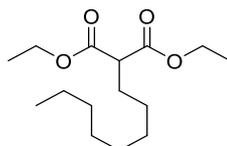
11a, p.235



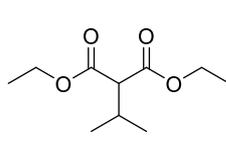
11b, p.236



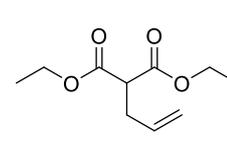
11c, p.236



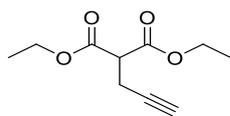
11d, p.237



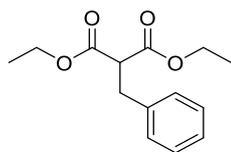
11e, p.237



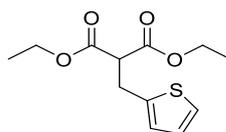
11f, p.238



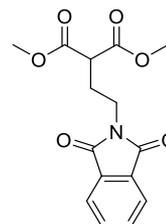
11g, p.238



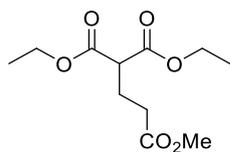
11h, p.239



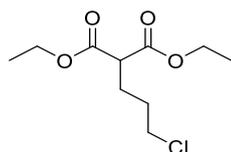
11i, p.239



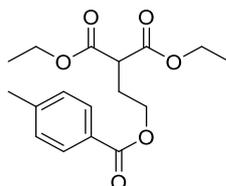
11j, p.240



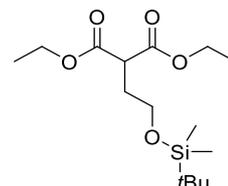
11k, p.240



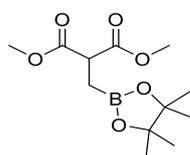
11l, p.241



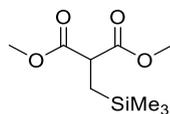
11m, p.241



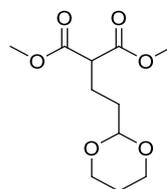
11n, p.242



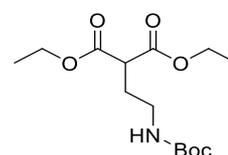
11o, p.242



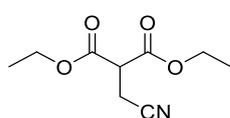
11p, p.243



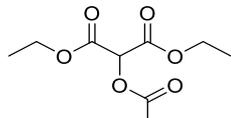
11q, p.243



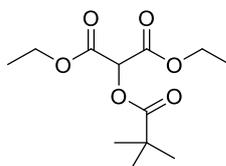
11r, p.244



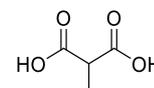
11s, p.245



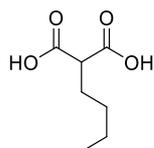
11t, p.245



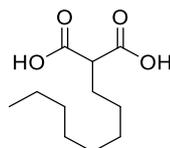
11u, p.246



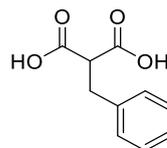
12a, p.247



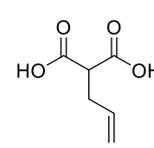
12b, p.247



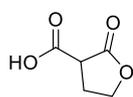
12c, p.247



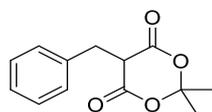
12d, p.248



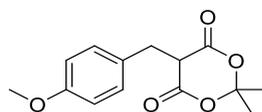
12e, p.248



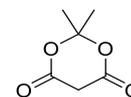
12f, p.249



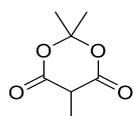
13a, p.250



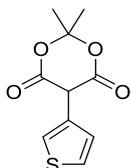
13b, p.250



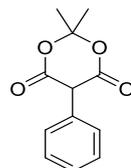
13c, p.251



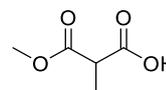
13d, p.251



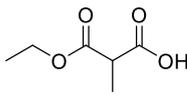
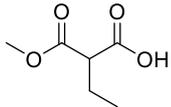
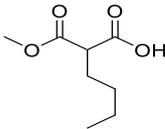
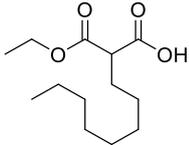
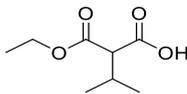
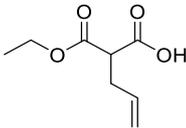
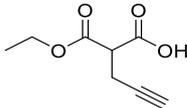
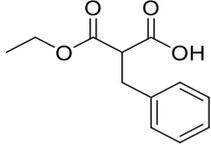
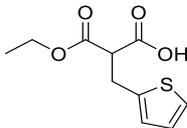
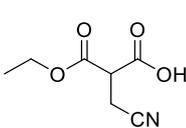
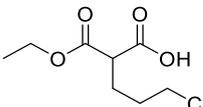
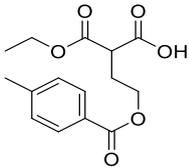
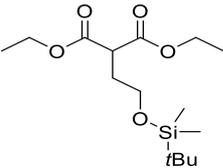
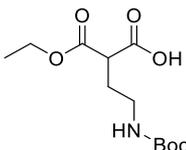
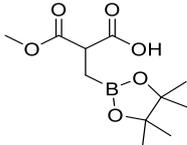
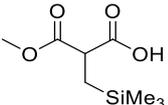
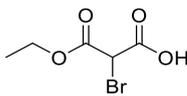
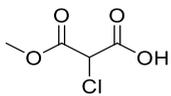
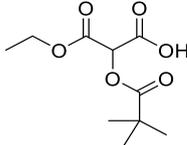
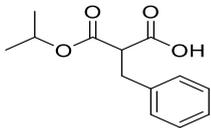
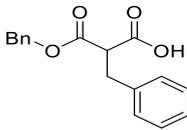
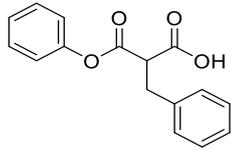
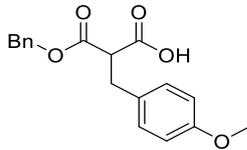
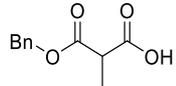
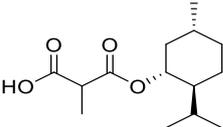
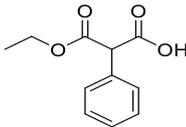
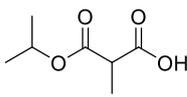
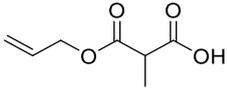
13e, p.252

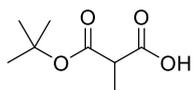


13f, p.251



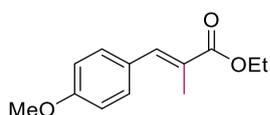
14a, p.253

			
14b, p.253	14c, p.253	14d, p.254	14e, p.254
			
14f, p.255	14g, p.255	14h, p.255	14i, p.256
			
14j, p.256	14k, p.257	14l, p.257	14m, p.257
			
14n, p.258	14o, p.258	14p, p.259	14p, p.259
			
14r, p.259	14s, p.260	14t, p.260	14u, p.261
			
14v, p.261	14w, p.262	14x, p.262	14y, p.262 et 264
			
14z, p.263	14aa, p.263	14ab, p.264	14ac, p.265

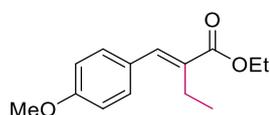


14ad, p.265

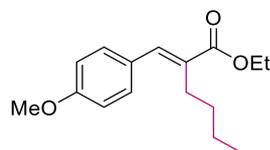
Chapitre 2 : Utilisation de SMAHOs en réaction de Galat



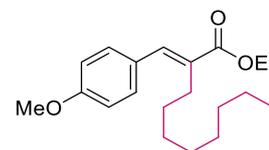
15a, p.266



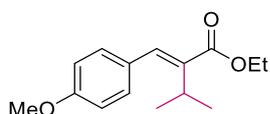
15b, p.267



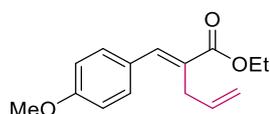
15c, p.267



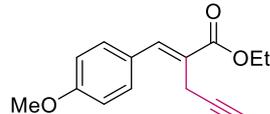
15d, p.268



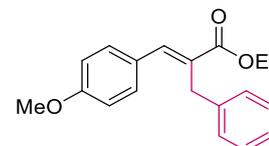
15e, p.268



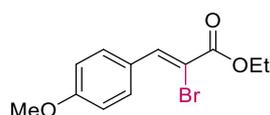
15f, p.269



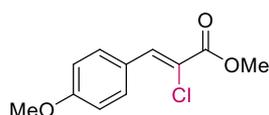
15g, p.269



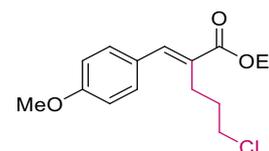
15h, p.270



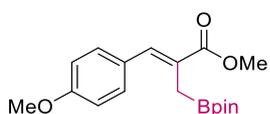
15i, p.270



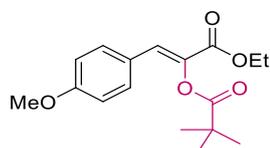
15j, p.271



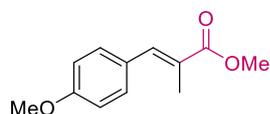
15k, p.271



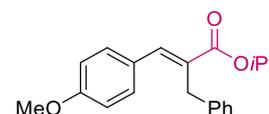
15l, p.272



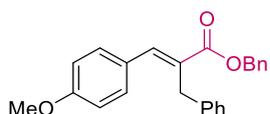
15m, p.272



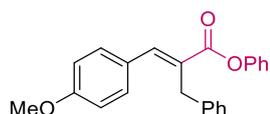
15n, p.273



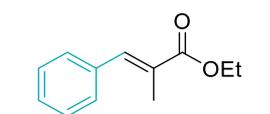
15o, p.273



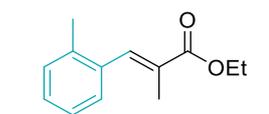
15p, p.273 et 284



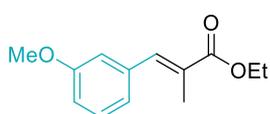
15q, p.274



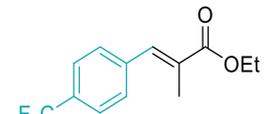
15r, p.275



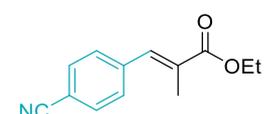
15s, p.275



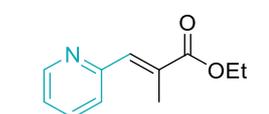
15t, p.276



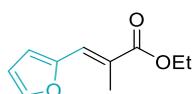
15u, p.276



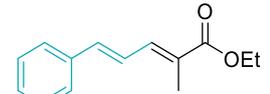
15v, p.277



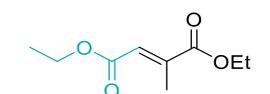
15w, p.277



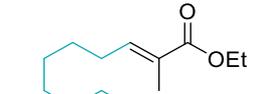
15x, p.278



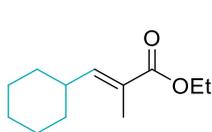
15y, p.278



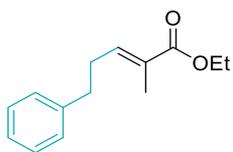
15z, p.279



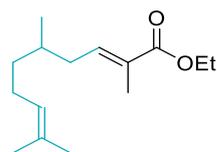
15aa, p.280



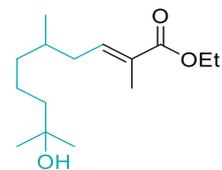
15ab, p.280



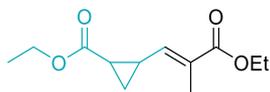
15ac, p.281



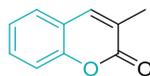
15ad, p.281



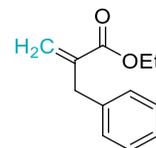
15ae, p.282



15af, p.282

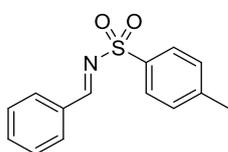


15ag, p.283

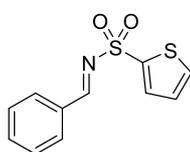


15ah, p.283

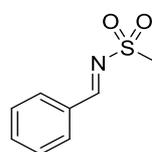
Chapitre 2 : Utilisation de SMAHOs en réaction de Mannich



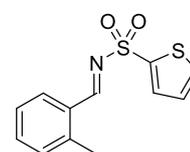
16a, p.285



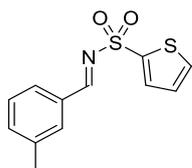
16b, p.285



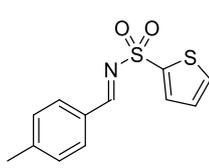
16c, p.286



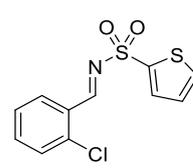
16d, p.286



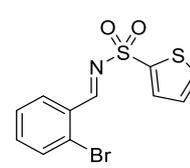
16e, p.287



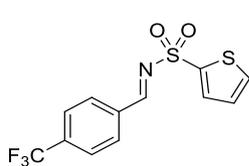
16f, p.287



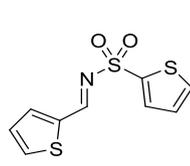
16g, p.288



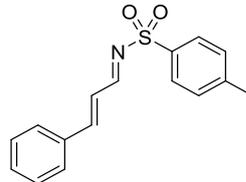
16h, p.288



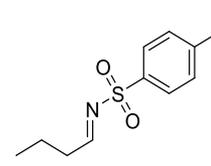
16i, p.289



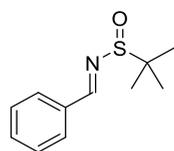
16j, p.289



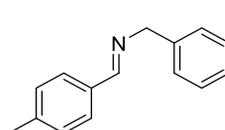
16k, p.290



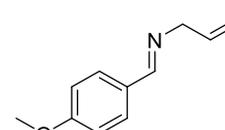
16l, p.290



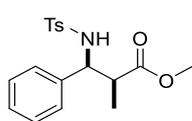
16m, p.291



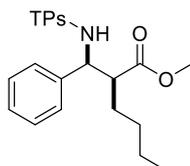
16n, p.292



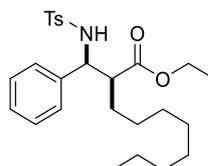
16o, p.292



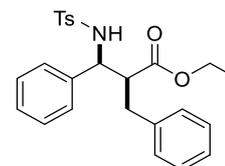
17a, p.293



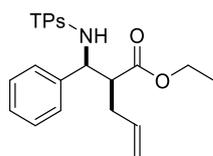
17b, p.294



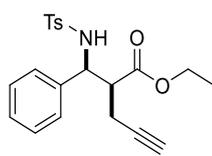
17c, p.294



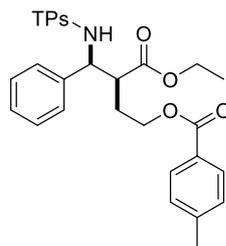
17d, p.295



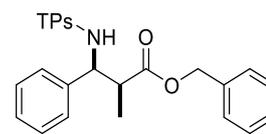
17e, p.296



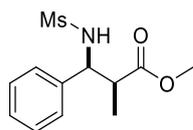
17f, p.297



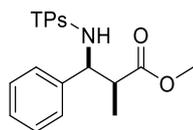
17g, p.297



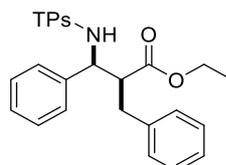
17h, p.298



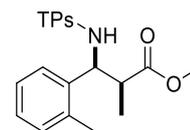
17i, p.299



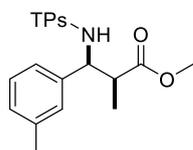
17j, p.299



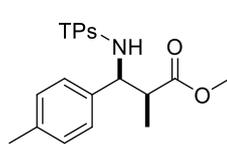
17k, p.300



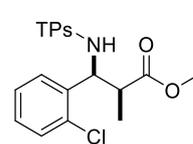
17l, p.301



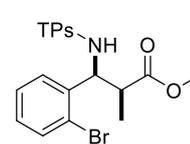
17m, p.301



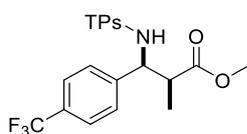
17n, p.302



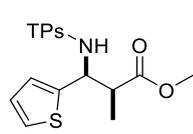
17o, p.303



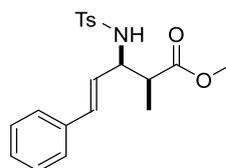
17p, p.303



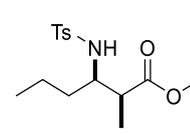
17q, p.304



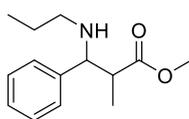
17r, p.305



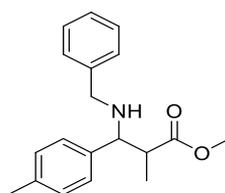
17s, p.305



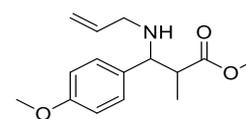
17t, p.306



17u, p.308

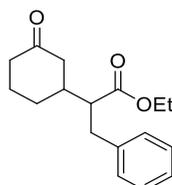


17v, p.308



17w, p.309

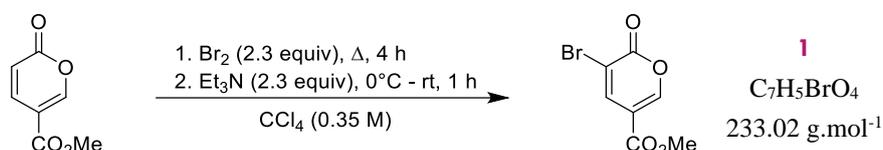
Chapitre 2 : Utilisation de SMAHOs en réaction de Michael



18, p.310

III. From methyl coumalate to polysubstituted arenes

1. Preparation of 3-bromocoumalate



A 500 mL RBF equipped with a stir bar was charged with methyl coumalate (7.706 g, 50.0 mmol, 1 equiv) and CCl₄ (100 mL, 0.5 M). A solution of bromine (5.6 mL, 115 mmol, 2.3 equiv) in CCl₄ (40 mL) was added dropwise to the stirred mixture with a pressure-equalizing dropping funnel at rt. Then, the RBF was equipped with a reflux condenser and the reaction was heated at reflux for 4 h. After cooling to rt, the excess of bromine was removed by bubbling argon (or air) in the reaction for 10 min. The mixture was cooled to 0°C (ice / water bath) and Et₃N (16.0 mL, 115 mmol, 2.3 equiv) was added dropwise with a pressure-equalizing dropping funnel. The reaction was then allowed to warm to rt, and stirred for 1 h. After addition of 50 mL of DCM, the resulting mixture was washed with water (3*100 mL) and NaCl sat (100 mL), dried over Na₂SO₄, and evaporated. The desired product was obtained after purification by FC [V(SiO₂) = 200 mL, PE/DCM : 40/60 (1000 mL), 30/70 (1000 mL)] as a beige solid (5.858 g, 49%).³²⁹

mp: 133–134 °C (litt: 131–134°C)

R_f (DCM*, UV+KMnO₄): 0.51

GC (50+10/250–5): 11.2 min

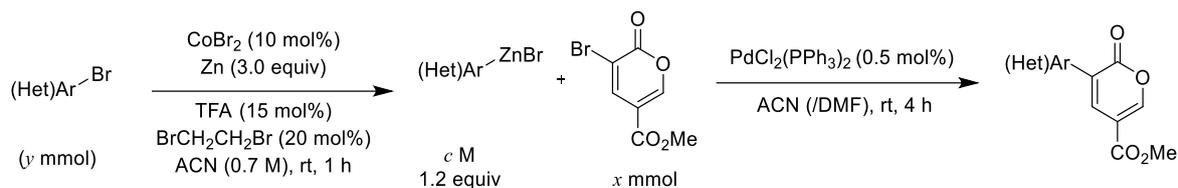
HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ Calcd. for C₇H₆BrO₄: 232.9444. Found: 232.9444.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.28 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 3.87 (s, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 162.5 (C), 156.8 (C), 156.6 (CH), 142.7 (CH), 112.8 (C), 111.6 (C), 52.9 (CH₃).

³²⁹ Nascimento de Oliveira, M; Fournier, J.; Arseniyadis, S.; Cossy J. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 14.

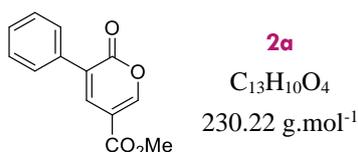
2. Preparation of arylcoumalates



General procedure 1 (GP1):

1. A 50 mL RBF equipped with a stir bar, closed with a septum and purged with Ar, was charged with Zn (3.0 equiv) and ACN (C = 0.7 M). Trifluoroacetic acid (15 mol%) and 1,2-dibromoethane (20 mol%) were added with syringes and the suspension was stirred and heated to reflux with a heat gun. After cooling to rt, the (hetero)aryl bromide (*y* mmol) and CoBr₂ (10 mol%) were added and the reaction was stirred at rt for 1 h. The excess of zinc was decanted and the solution of organozinc reagent was titrated by reaction with I₂.

2. A 50 mL RBF equipped with a stir bar, closed with a septum and purged with Ar, was charged with methyl 2-bromocoumalate (*x* mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (0.05 mol%) closed with a septum and purged with Ar. The decanted solution of organozinc reagent in ACN (*v* mL, *c* M, 1.2 equiv), and in some cases DMF (C = 0.5 M) were successively added and the reaction was stirred at rt for 4 h. Then, the reaction mixture was poured into sat aq NH₄Cl (50 mL) and the resulting solution was extracted with EA (2*50 mL). The combined organic layers were washed with brine (50 mL), dried over Na₂SO₄ and evaporated. Purification by FC afforded the expected product.



Following **GP1**, the reaction performed with bromobenzene (1.1 mL, 10.0 mmol) afforded the corresponding organozinc reagent (2.3 mL, C = 0.53 M) and after reaction with methyl 2-bromocoumalate (235 mg, 1.0 mmol) and PdCl₂(PPh₃)₂ (3.5 mg, 5 μmol, 0.5 mol%), the desired product was obtained after purification by flash chromatography [V(SiO₂) = 50 mL, PE/EA : 80/20 (600 mL)] as a yellow solid (211 mg, 91%).

mp: 90–92 °C

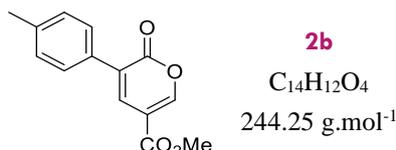
R_f (PE/EA : 90/10, UV+KMnO₄): 0.21

GC (50+10/250–5): 16.1 min

HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ Calcd. for C₁₃H₁₁O₄: 231.0652. Found: 231.0652.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.30 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.48–7.37 (m, 3H), 3.90 (s, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): 163.7 (C), 160.1 (C), 156.6 (CH), 137.7 (CH), 133.8 (C), 129.3 (CH), 128.6 (2 CH), 128.3 (2 CH), 127.2 (C), 112.7 (C), 52.6 (CH₃).



Following **GPI**, the reaction performed with 4-bromotoluene (1.2 mL, 10.0 mmol) afforded the corresponding organozinc reagent (5.5 mL, C = 0.44 M) and after reaction with methyl 2-bromocoumalate (470 mg, 2.0 mmol) and PdCl₂(PPh₃)₂ (7.0 mg, 5 μmol, 0.5 mol%) in DMF (2 mL), the desired product was obtained after purification by flash chromatography [V(SiO₂) = 50 mL, PE/EA : 90/10 (250 mL), 80/20 (250 mL), 70/30 (100 mL)] as a yellow solid (410 mg, 83%).

mp: 69–72 °C

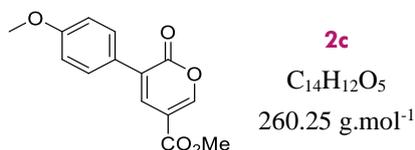
R_f (PE/EA : 90/10, UV+KMnO₄): 0.27

GC (50+10/250–5): 17.2 min

HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ Calcd. for C₁₄H₁₂O₄: 245.0808. Found: 245.0806.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.28 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 163.8 (C), 160.2 (C), 156.2 (CH), 139.4 (C), 137.0 (CH), 130.9 (C), 129.3 (2 CH), 128.2 (2 CH), 127.1 (C), 112.7 (C), 52.6 (CH₃), 21.4 (CH₃).



Following **GPI**, the reaction performed with 4-bromoanisole (1.3 mL, 10.0 mmol) afforded the corresponding organozinc reagent (4.8 mL, C = 0.50 M) and after reaction with methyl 2-bromocoumalate (470 mg, 2.0 mmol) and PdCl₂(PPh₃)₂ (7.0 mg, 5 μmol, 0.5 mol%) in DMF (2 mL), the desired product was obtained after purification by flash chromatography [V(SiO₂)

= 50 mL, PE/EA : 90/10 (250 mL), 80/20 (250 mL), 70/30 (100 mL)] as a yellow solid (431 mg, 82%).

mp: 115–118 °C

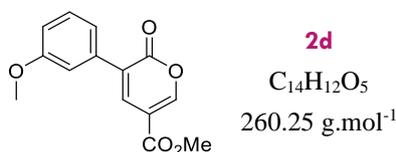
R_f (PE/EA : 80/20, UV+KMnO₄): 0.39

GC (150+10/250–5): 8.8 min

HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ Calcd. for C₁₄H₁₃O₅: 261.0757. Found: 261.0757.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.27 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.95 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.84 (s, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 163.9 (C), 160.5 (C), 160.3 (C), 155.9 (CH), 136.3 (CH), 129.7 (2 CH), 126.8 (C), 126.1 (C), 114.1 (2 CH), 112.7 (C), 55.5 (CH₃), 52.6 (CH₃).



Following **GPI**, the reaction performed with 3-bromoanisole (1.3 mL, 10.0 mmol) afforded the corresponding organozinc reagent (5.3 mL, C = 0.45 M) and after reaction with methyl 2-bromocoumalate (470 mg, 2.0 mmol) and PdCl₂(PPh₃)₂ (7.0 mg, 5 μmol, 0.5 mol%) in DMF (2 mL), the desired product was obtained after purification by flash chromatography [V(SiO₂) = 50 mL, PE/EA : 80/20 (250 mL), 70/30 (250 mL)] as a yellow solid (461 mg, 88%).

mp: 64–66 °C

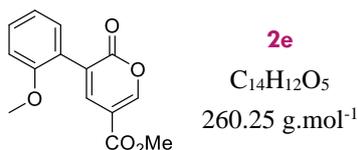
R_f (PE/EA : 80/20, UV+KMnO₄): 0.34

GC (150+10/250–10): 8.4 min

HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ Calcd. for C₁₄H₁₃O₅: 261.0757. Found: 261.0758.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.30 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.34 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.25–7.21 (m, 2H), 6.94 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.84 (s, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 163.7 (C), 159.9 (C), 159.7 (C), 156.6 (CH), 137.9 (CH), 135.1 (C), 129.7 (CH), 127.0 (C), 120.7 (CH), 115.0 (CH), 113.9 (CH), 112.6 (C), 55.5 (CH₃), 52.6 (CH₃).



Following **GPI**, the reaction performed with 2-bromoanisole (1.9 mL, 15.0 mmol) afforded the corresponding organozinc reagent (11.3 mL, C = 0.53 M) and after reaction with methyl 2-bromocoumalate (1.175 g, 5.0 mmol) and PdCl₂(PPh₃)₂ (18.0 mg, 25 μmol, 0.5 mol%), the desired product was obtained after purification by flash chromatography [V(SiO₂) = 100 mL, DCM/PE : 80/20 (500 mL), 90/10 (500 mL), 100/0 (400 mL)] as a yellow solid (665 mg, 51%).

mp: 78–81 °C

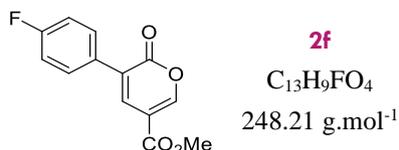
R_f (DCM*, UV+KMnO₄): 0.34

GC (50+10/250–5): 17.4 min

HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ Calcd. for C₁₄H₁₃O₅: 261.0757. Found: 261.0757.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.30 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.37 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.04–6.94 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.81 (s, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 163.8 (C), 159.7 (C), 157.1 (C), 156.8 (CH), 139.8 (CH), 130.7 (CH), 130.6 (CH), 125.6 (C), 123.3 (C), 120.7 (CH), 112.3 (C), 111.4 (CH), 55.8 (CH₃), 52.5 (CH₃).



Following **GPI**, the reaction performed with 1-bromo-4-fluorobenzene (1.6 mL, 15.0 mmol) afforded the corresponding organozinc reagent (12.8 mL, C = 0.47 M) and after reaction with methyl 2-bromocoumalate (1.175 g, 5.0 mmol) and PdCl₂(PPh₃)₂ (18.0 mg, 25 μmol, 0.5 mol%), the desired product was obtained after purification by flash chromatography [V(SiO₂) = 100 mL, PE/EA : 80/20 (500 mL), 70/30 (500 mL)] as a yellow solid (1.284 g, quantitative).

mp: 121–123 °C

R_f (PE/EA : 80/20, UV+KMnO₄): 0.36

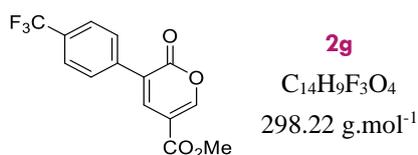
GC (50+10/250–5): 15.9 min

HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ Calcd. for C₁₃H₁₀FO₄: 249.0557. Found: 249.0560.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.30 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.70–7.62 (m, 2H), 7.11 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 163.6 (d, *J* = 248.3 Hz, C), 162.3 (C), 160.0 (C), 156.6 (CH), 137.5 (CH), 130.3 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 CH), 129.8 (d, *J* = 3.3 Hz, C), 126.2 (C), 115.7 (d, *J* = 21.7 Hz, 2 CH), 112.7 (C), 52.7 (CH₃).

¹⁹F/{¹H} NMR (377 MHz, CDCl₃): -111.7 (s, 1 F).



Following **GP1**, the reaction performed with 1-bromo-4-(trifluoromethyl)benzene (1.4 mL, 10.0 mmol) afforded the corresponding organozinc reagent (4.6 mL, C = 0.52 M) and after reaction with methyl 2-bromocoumalate (470 mg, 2.0 mmol) and PdCl₂(PPh₃)₂ (7.0 mg, 5 μmol, 0.5 mol%) in DMF (2 mL), the desired product was obtained after purification by flash chromatography [V(SiO₂) = 50 mL, PE/EA : 80/20 (500 mL), 70/30 (100 mL)] as a pale yellow solid (474 mg, 79%).

mp: 134–135 °C

R_f (PE/EA : 80/20, UV+KMnO₄): 0.34

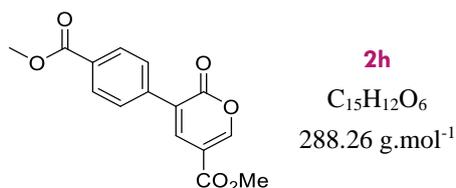
GC (150+10/250–10): 6.0 min

HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ Calcd. for C₁₄H₁₀F₃O₄: 299.0525. Found: 299.0523.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.34 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.69 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 163.5 (C), 159.6 (C), 157.4 (CH), 138.9 (CH), 137.3 (C), 131.2 (q, *J* = 32.6 Hz, C), 128.7 (2 CH), 125.9 (C), 125.6 (q, *J* = 3.7 Hz, 2 CH), 124.0 (q, *J* = 272.5 Hz, C), 112.7 (C), 52.8 (CH₃).

¹⁹F/{¹H} NMR (377 MHz, CDCl₃): -62.8 (s, 3 F).



Following **GP1**, the reaction performed with methyl 4-bromobenzoate (2.150 g, 10.0 mmol) afforded the corresponding organozinc reagent (5.5 mL, C = 0.44 M) and after reaction with methyl 2-bromocoumalate (470 mg, 2.0 mmol) and PdCl₂(PPh₃)₂ (7.0 mg, 5 μmol, 0.5 mol%) in DMF (2 mL), the desired product was obtained after purification by flash chromatography [V(SiO₂) = 50 mL, PE/EA : 70/30 (500 mL), 60/40 (400 mL), 40/60 (200 mL)] as a pale yellow solid (491 mg, 85%).

mp: 138 °C (decomposition)

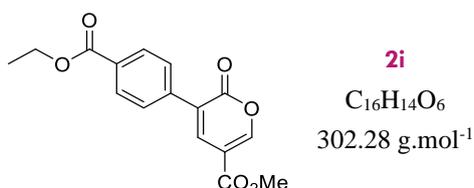
R_f (PE/EA : 70/30, UV+KMnO₄): 0.33

GC (50+10/250–5): 20.2 min

HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ Calcd. for C₁₅H₁₃O₆: 289.0706. Found: 289.0705.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.34 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.99 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.91 (s, 2H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 166.7 (C), 163.5 (C), 159.6 (C), 157.3 (CH), 138.8 (CH), 138.1 (C), 130.7 (C), 129.9 (2 CH), 128.3 (2 CH), 126.2 (C), 112.7 (C), 52.8 (CH₃), 52.4 (CH₃).



Following **GP1**, the reaction performed with ethyl 4-bromobenzoate (2.4 mL, 15.0 mmol) afforded the corresponding organozinc reagent (12.0 mL, C = 0.45 M) and after reaction with methyl 2-bromocoumalate (1.057 g, 4.5 mmol) and PdCl₂(PPh₃)₂ (16.0 mg, 23 μmol, 0.5 mol%), the desired product was obtained after purification by flash chromatography [V(SiO₂) = 100 mL, PE/EA : 70/30 (500 mL), 50/50 (400 mL)] as a yellow solid (1.260 g, 92%).

mp: 96–98 °C

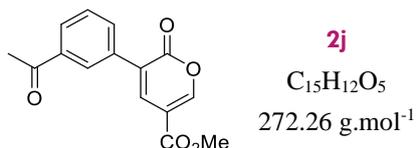
R_f (PE/EA : 70/30, UV+KMnO₄): 0.47

GC (50+10/250–5): 20.7 min

HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ Calcd. for C₁₆H₁₅O₆: 303.0863. Found: 303.0862.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.33 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.98 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 4.39 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.40 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): 166.2 (C), 163.5 (C), 159.6 (C), 157.2 (CH), 138.7 (CH), 138.0 (C), 131.0 (C), 129.8 (2 CH), 128.3 (2 CH), 126.2 (C), 112.7 (C), 61.3 (CH₂), 52.7 (CH₃), 14.4 (CH₃).



Following **GP1**, the reaction performed with methyl 4'-bromoacetophenone (2.0 mL, 15.0 mmol) afforded the corresponding organozinc reagent (12.5 mL, C = 0.42 M) and after reaction with methyl 2-bromocoumalate (1.058 g, 4.5 mmol) and PdCl₂(PPh₃)₂ (16 mg, 23 μmol, 0.5 mol%), the desired product was obtained after purification by flash chromatography [V(SiO₂) = 100 mL, PE/EA : 70/30 (500 mL), 60/40 (500 mL)] as a yellow solid (1.127 g, 92%).

mp: 105–108 °C

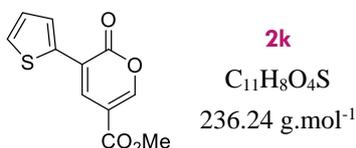
R_f (PE/EA : 80/20, UV+KMnO₄): 0.13

GC (50+10/250–5): 19.6 min

HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ Calcd. for C₁₅H₁₃O₅: 273.0757. Found: 273.0757.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.32 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.99–7.94 (m, 2H), 7.88 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.62 (s, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 197.7 (C), 163.5 (C), 159.9 (C), 157.0 (CH), 138.4 (CH), 137.4 (C), 134.3 (C), 132.9 (CH), 129.0 (CH), 128.9 (CH), 128.1 (CH), 126.2 (C), 112.7 (C), 52.7 (CH₃), 26.8 (CH₃).



Following **GP1**, the reaction performed with methyl 2-bromothiophene (0.96 mL, 10.0 mmol) afforded the corresponding organozinc reagent (10.0 mL, C = 0.50 M) and after reaction with methyl 2-bromocoumalate (987 mg, 4.2 mmol) and PdCl₂(PPh₃)₂ (15 mg, 21 μmol, 0.5 mol%),

the desired product was obtained after purification by flash chromatography [$V(\text{SiO}_2) = 100$ mL, PE/EA : 90/10 (500 mL), 70/30 (500 mL)] as a yellow solid (753 mg, 75%).

mp: 109–110 °C

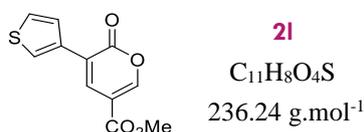
R_f (PE/EA : 80/20, UV+KMnO₄): 0.30

GC (50+10/250–5): 16.5 min

HRMS (ESI⁺): $[M+H]^+$ Calcd. for C₁₁H₉O₄S: 237.0216. Found: 237.0217.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.25 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.14–7.07 (m, 1H), 3.91 (s, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 163.6 (C), 159.0 (C), 155.0 (CH), 135.1 (C), 133.3 (CH), 128.4 (CH), 127.8 (CH), 127.6 (CH), 121.3 (C), 112.7 (C), 52.7 (CH₃).



Following **GPI**, the reaction performed with methyl 3-bromothiophene (1.4 mL, 15.0 mmol) afforded the corresponding organozinc reagent (16.0 mL, C = 0.50 M, 2.0 equiv) and after reaction with methyl 2-bromocoumalate (940 mg, 4.0 mmol) and PdCl₂(PPh₃)₂ (14 mg, 20 μ mol, 0.5 mol%), the desired product was obtained after purification by flash chromatography [$V(\text{SiO}_2) = 100$ mL, PE/EA : 80/20 (500 mL), 70/30 (500 mL)] as a yellow solid (776 mg, 82%).

mp: 110–112 °C

R_f (PE/EA : 80/20, UV+KMnO₄): 0.39

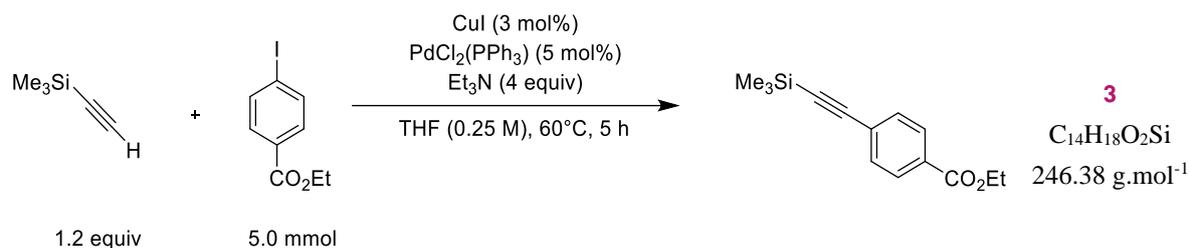
GC (50+10/250–5): 16.4 min

HRMS (ESI⁺): $[M+H]^+$ Calcd. for C₁₁H₉O₄S: 237.0216. Found: 237.0218.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.25 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.18 (dd, $J = 3.0, 1.3$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 5.1, 1.3$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 5.1, 3.0$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 163.8 (C), 159.5 (C), 155.4 (CH), 134.9 (CH), 133.5 (CH), 126.4 (CH), 126.1 (CH), 126.0 (CH), 121.8 (C), 112.5 (C), 52.6 (CH₃).

3. Preparation of alkynes



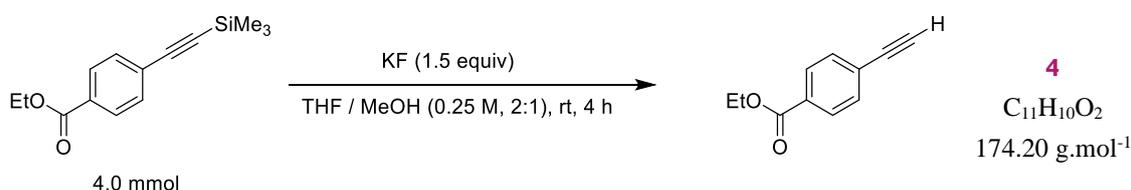
Following a reported procedure,³³⁰ an oven-dried schlenk was charged under inert atmosphere (argon) with ethynyltrimethylsilane (0.83 mL, 6 mmol, 1.2 equiv), ethyl 4-iodobenzoate (0.84 mL, 5 mmol, 1.0 equiv), Et₃N (2.8 mL, 20 mmol, 4.0 equiv), distilled THF (20 mL, 0.25 M), CuI (29 mg, 0.15 mmol, 3 mol%), and PdCl₂(PPh₃)₂ (175 mg, 0.25 mmol, 5 mol%). The schlenk was sealed, and the reaction was stirred at 60 °C (oil bath – external temperature) for 5 h. Then, the solvent was removed by evaporation and, after addition of 30 mL of Et₂O, the resulting mixture was washed with water (2*25 mL) and brine (25 mL), dried over Na₂SO₄ and evaporated. The desired product was obtained after purification by FC [V(SiO₂) = 100 mL, PE/EA : 98/2 (500 mL), 95/5 (500 mL)] as a pale yellow oil (1.161 g, 94%).

R_f (PE/EA : 90/10, UV+KMnO₄): 0.55

GC (50+10/250–5): 13.1 min

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.36 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.38 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.26 (s, 9H).

¹³C/{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 166.1 (C), 131.9 (2 CH), 130.2 (C), 129.5 (2 CH), 127.8 (C), 104.3 (C), 97.7 (C), 61.3 (CH₂), 14.4 (CH₃), 0.0 (3 CH₃).



A 50 mL RBF was charged with **3** (986 mg, 4 mmol, 1.0 equiv), distilled THF (13 mL, 0.3 M), KF (348 mg, 6 mmol, 1.5 equiv) and MeOH (5 mL, 0.8 M). The reaction was stirred at rt for 4 h. Then, the solvent was removed by evaporation, and after addition of 20 mL of EA, the

³³⁰ Ding, S.; Dai, R-Y.; Wang, W-K.; Cao, Q.; Lan, L-F.; Zhou, X-L.; Yang, Y-S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2018**, 28, 94.

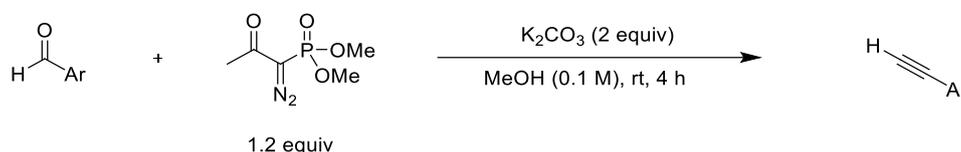
resulting mixture was washed with water (20 mL) and brine (20 mL), dried over Na₂SO₄ and evaporated. The desired product was obtained after purification by FC [V(SiO₂) = 50 mL, PE/EA : 97/3 (500 mL)] as a pale yellow oil (633 mg, 90%).

R_f (PE/EA : 90/10, UV+KMnO₄): 0.44

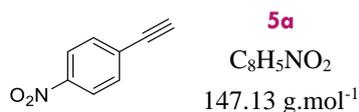
GC (50+10/250–5): 9.0 min

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.98 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 4.36 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.23 (s, 1H), 1.37 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

¹³C/{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 166.0 (C), 132.1 (2 CH), 130.5 (C), 129.5 (2 CH), 126.7 (CH), 82.9 (C), 80.1 (CH), 61.3 (CH₂), 14.4 (CH₃).



General procedure 2 (GP2): A RBF equipped with a stir bar was charged with the Ohira-Bestmann reagent (461 mg, 2.4 mmol, 1.2 equiv), MeOH (20 mL, 0.1 M), the aldehyde (1.0 equiv) and K₂CO₃ (552 mg, 4 mmol, 2.0 equiv). The reaction was stirred at rt overnight. After addition of Et₂O (50 mL), the resulting mixture was washed with 10% aq. NaHCO₃ (50 mL) and water (30 mL), dried over Na₂SO₄, and evaporated. Purification by FC afforded the expected product.³³¹



Following **GP2** performed with 4-nitrobenzaldehyde (0.302 g, 2 mmol, 1.0 equiv), the desired product was obtained after purification by FC [V(SiO₂) = 50 mL, PE/EA : 90/10 (500 mL)] as a white solid (191 mg, 64%).³³²

mp: 152–155 °C (litt: 148–150°C)

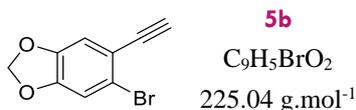
R_f (PE/EA : 80/20, UV+KMnO₄): 0.70

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.36 (s, 1H).

³³¹ Müller, S.; Liepold, B.; Roth, G. J.; Bestmann, H. J. *Synlett*, **1996**, 521.

³³² Wang, Y.; Huang, B.; Sheng, S.; Cai, M. *J. Chem. Res.* **2007**, 728.

$^{13}\text{C}/\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 147.6 (C), 133.1 (2 CH), 129.0 (C), 123.7 (2 CH), 82.5 (CH), 81.7 (C).



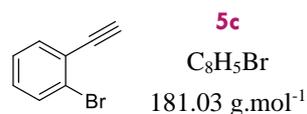
Following **GP2** performed with 6-bromopiperonal (458 mg, 2 mmol, 1.0 equiv), the desired product was obtained after purification by FC [$\text{V}(\text{SiO}_2) = 50 \text{ mL}$, PE/EA : 98/2 (250 mL) , 95/5 (250 mL)] as an off-white solid (363 mg, 80%).

mp: 102–103 °C

R_f (PE/EA : 90/10, UV+ KMnO_4): 0.55

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.02 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.00 (s, 2H), 3.28 (s, 1H).

$^{13}\text{C}/\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 149.1 (C), 147.1 (C), 117.9 (C), 117.1 (C), 113.0 (CH), 112.8 (CH), 102.3 (CH_2), 82.1 (C), 80.5 (CH).

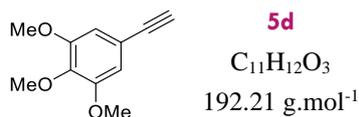


Following **GP2** performed with 2-bromobenzaldehyde (232 μL , 2 mmol, 1.0 equiv), the desired product was obtained without any purification as a brown oil (439 mg, contaminated with c.a. 30% of Et_2O).³³³

R_f (PE/ Et_2O : 90/10, UV+ KMnO_4): 0.72

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.61 (d, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.55 (d, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.29 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.22 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H), 3.41 (s, 1H).

$^{13}\text{C}/\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 134.2 (CH), 132.6 (CH), 130.1 (CH), 127.1 (CH), 125.7 (C), 124.4 (C), 82.0 (C), 81.9 (CH).



³³³ Koerner, C.; Starkov, P.; Sheppard, T. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5968.

Following **GP2** performed with 3,4,5-trimethoxybenzaldehyde (392 mg, 2 mmol, 1.0 equiv), the desired product was obtained after purification by FC [V(SiO₂) = 50 mL, PE/EA : 90/10 (500 mL)] as an yellow solid (210 mg, 54%).³³⁴

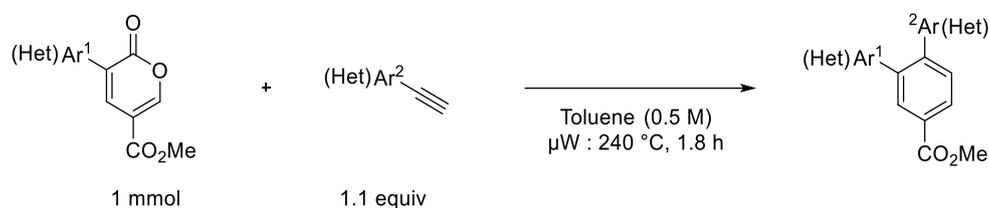
mp: 68–71 °C (litt: 73–74 °C)

R_f (PE/EA : 90/10, UV+KMnO₄): 0.41

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.71 (s, 2H), 3.83 (s, 9H), 3.02 (s, 1H).

¹³C/{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 153.1 (2 C), 139.3 (C), 117.1 (C), 109.4 (2 CH), 83.8 (C), 76.4 (CH), 61.0 (CH₃), 56.2 (2 CH₃).

4. Microwave-assisted preparation of ortho-terphenyls



General procedure 3 (GP3): A G10 microwave tube was charged with 2-(hetero)aryl coumalate (1 mmol, 1 equiv), the (hetero)aryl ethynyl derivative (1.1 mmol, 1.1 equiv) and toluene (2 mL, 0.5 M). The vial was sealed and introduced in the microwave using the following program: “Ramp up time: 20 min, 240 °C ; reaction time: 1.5 h ; cooling: 50 °C”. The resulting mixture was evaporated and purification by FC afforded the expected product.



Following **GP3** performed with **2a** (230 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv) and phenylacetylene (0.12 mL, 1.1 mmol, 1.1 equiv), the desired product was obtained after purification by FC [V(SiO₂) = 50 mL, Cy/Et₂O : 95/5 (500 mL)] as a yellow solid (225 mg, 78%).

mp: 129–131 °C (litt: 126–128°C)

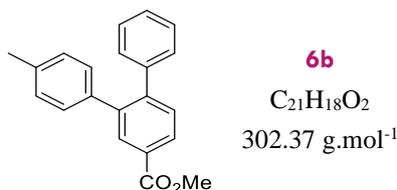
R_f (Cy/Et₂O : 90/10, UV+KMnO₄): 0.32

³³⁴ Molloy, J.J.; Metternich, J.B.; Daniliuc, C.G.; Watson, A.J.B.; Gilmour, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 3168.

HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ Calcd. for C₂₀H₁₇O₂: 289.1223. Found: 289.1225.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.13 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.26–7.21 (m, 6H), 7.19–7.13 (m, 4H), 3.96 (s, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 167.1 (C), 145.2 (C), 140.9 (C), 140.7 (C), 140.7 (C), 132.0 (CH), 130.9 (CH), 129.9 (2 CH), 129.8 (2 CH), 129.3 (C), 128.6 (CH), 128.2 (4 CH), 127.3 (CH), 127.0 (CH), 52.3 (CH₃).



Following **GP3** performed with **2b** (244 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv) and phenylacetylene (0.12 mL, 1.1 mmol, 1.1 equiv), the desired product was obtained after purification by FC [V(SiO₂) = 50 mL, Cy/Et₂O : 95/5 (250 mL), 90/1 (250 mL)] as a yellow solid (81 mg, 26%).

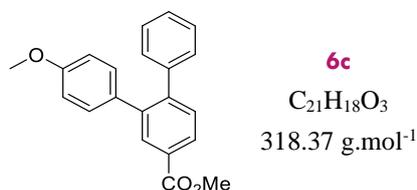
mp: 120–124 °C

R_f (Cy/Et₂O : 90/10, UV+KMnO₄): 0.38

HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ Calcd. for C₂₁H₁₉O₂: 303.1379. Found: 303.1379.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.01 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.19–7.10 (m, 3H), 7.08–7.03 (m, 2H), 6.96–6.92 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 2.21 (s, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 167.1 (C), 145.1 (C), 140.8 (2 C), 137.7 (C), 136.6 (C), 132.0 (CH), 130.9 (CH), 129.8 (4 CH), 129.3 (C), 128.9 (2 CH), 128.4 (CH), 128.1 (2 CH), 127.2 (CH), 52.3 (CH₃), 21.2 (CH₃).



Following **GP3** performed with **2c** (260 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv) and phenylacetylene (0.12 mL, 1.1 mmol, 1.1 equiv), the desired product was obtained after purification by FC [V(SiO₂) = 50 mL, Cy/Et₂O : 90/10 (250 mL), 80/20 (250 mL)] as a green solid (123 mg, 38%).

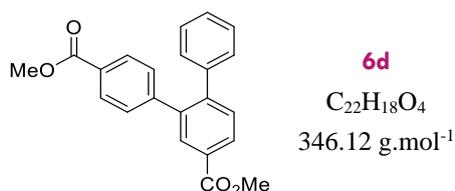
mp: 94–96 °C

R_f (Cy/Et₂O : 90/10, UV+KMnO₄): 0.25

HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ Calcd. for C₂₁H₁₉O₃: 319.1328. Found: 319.1329.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.12 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.27–7.22 (m, 3H), 7.20–7.15 (m, 2H), 7.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.77 (s, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 167.0 (C), 158.7 (C), 145.0 (C), 140.8 (C), 140.4 (C), 133.0 (C), 131.8 (CH), 131.0 (2 CH), 130.8 (CH), 129.7 (2 CH), 129.3 (C), 128.2 (CH), 128.1 (2 CH), 127.1 (CH), 113.6 (2 CH), 55.2 (CH₃), 52.2 (CH₃).



Following **GP3** performed with **2h** (288 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv) and phenylacetylene (0.12 mL, 1.1 mmol, 1.1 equiv), the desired product was obtained after purification by FC [V(SiO₂) = 50 mL, Cy/Et₂O : 90/0 (250 mL), 80/20 (250 mL)] as a yellow-orange solid (190 mg, 55%).

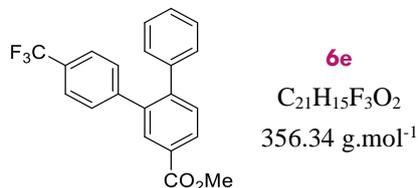
mp: 97–100 °C

R_f (Cy/Et₂O : 90/10, UV+KMnO₄): 0.21

HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ Calcd. for C₂₂H₁₉O₄: 347.1277. Found: 347.1279.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.16–8.06 (m, 2H), 7.90 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.51 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.25–7.19 (m, 5H), 7.13–7.10 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.89 (s, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 167.0 (C), 166.8 (C), 145.5 (C), 145.3 (C), 140.2 (C), 139.8 (C), 131.7 (CH), 131.0 (CH), 130.0 (2 CH), 129.8 (2 CH), 129.5 (C), 129.5 (2 CH), 129.2 (CH), 128.7 (C), 128.3 (2 CH), 127.5 (CH), 52.4 (CH₃), 52.2 (CH₃).



Following **GP3** performed with **2g** (298 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv) and phenylacetylene (0.12 mL, 1.1 mmol, 1.1 equiv), the desired product was obtained after purification by FC [V(SiO₂) = 50 mL, Cy/Et₂O : 95/5 (250 mL), 90/10 (250 mL)] as a khaki solid (161 mg, 45%).

mp: 63–65 °C

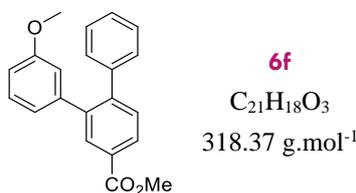
R_f (Cy/Et₂O : 90/10, UV+KMnO₄): 0.41

HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ Calcd. for C₂₁H₁₆F₃O₂: 357.1096. Found: 357.1093.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.00–7.97 (m, 2H), 7.41–7.33 (m, 3H), 7.17–7.08 (m, 5H), 7.03–6.96 (m, 2H), 3.82 (s, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 166.7 (C), 145.2 (C), 144.4 (C), 140.0 (C), 139.4 (C), 131.8 (CH), 131.1 (CH), 130.2 (2 CH), 129.7 (2 CH), 129.6 (C), 129.3 (CH), 129.1 (q, *J* = 32.2 Hz, C), 128.3 (2 CH), 127.6 (CH), 125.1 (q, *J* = 3.7 Hz, 2 CH), 124.3 (q, *J* = 271.9 Hz, C), 52.3 (CH₃).

¹⁹F{¹H} NMR (377 MHz, CDCl₃): –62.4 (s, 3 F)



Following **GP3** performed with **2d** (260 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv) and phenylacetylene (0.12 mL, 1.1 mmol, 1.1 equiv), the desired product was obtained after purification by FC [V(SiO₂) = 50 mL, Cy/Et₂O : 90/10 (500 mL)] as a yellow solid (81 mg, 25%).

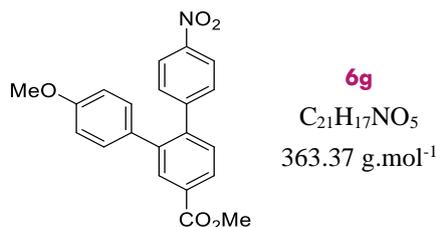
mp: 111–113 °C

R_f (Cy/Et₂O : 90/10, UV+KMnO₄): 0.14

HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ Calcd. for C₂₁H₁₈O₃: 319.1328. Found: 319.1326.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.04 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.16–7.11 (m, 3H), 7.09–6.98 (m, 3H), 6.67 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.57 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.51 (s, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 167.0 (C), 159.3 (C), 145.2 (C), 142.0 (C), 140.7 (C), 140.7 (C), 131.8 (CH), 130.8 (CH), 129.7 (2 CH), 129.3 (C), 129.1 (CH), 128.7 (CH), 128.2 (2 CH), 127.2 (CH), 122.4 (CH), 115.3 (CH), 113.1 (CH), 55.2 (CH₃), 52.3 (CH₃).



Following **GP3** performed on a 0.25 mmol scale (G4 vial), with **2c** (65 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) and **5a** (41 mg, 0.28 mmol, 1.1 equiv), the desired product was obtained after purification by FC [V(SiO₂) = 50 mL, EP/Et₂O : 90/10 (500 mL), 80/20 (250 mL), 70/30 (100 mL)] as a yellow solid (41 mg, 45%).

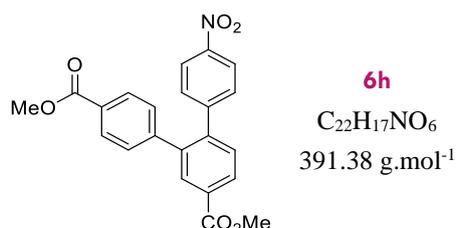
mp: 125–127 °C

R_f (EP/Et₂O : 90/10, UV+KMnO₄): 0.32

HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ Calcd. for C₂₁H₁₈NO₅: 364.1179. Found: 364.1180.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.22–8.04 (m, 4H), 7.47 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.39–7.20 (m, 2H), 7.02 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.78 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.79 (s, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 166.8 (C), 159.1 (C), 147.8 (C), 146.9 (C), 142.5 (C), 140.8 (C), 132.1 (CH), 132.0 (C), 131.0 (2 CH), 130.7 (2 CH), 130.6 (CH), 130.5 (C), 128.5 (CH), 123.5 (2 CH), 114.0 (2 CH), 55.3 (CH₃), 52.5 (CH₃).



Following **GP3** performed on a 0.25 mmol scale (G4 vial), with **2h** (72 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) and **5a** (41 mg, 0.28 mmol, 1.1 equiv), the desired product was obtained after purification by FC [V(SiO₂) = 50 mL, EP/Et₂O : 90/10 (250 mL), 80/20 (250 mL)] as a brown solid (18 mg, 18%).

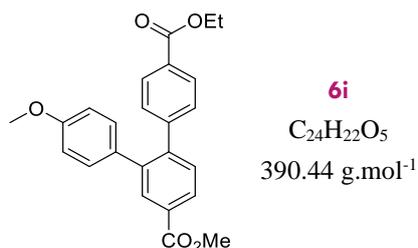
mp: 105–109 °C

R_f (Cy/EA : 80/20, UV+KMnO₄): 0.30

HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ Calcd. for C₂₂H₁₈NO₆: 392.1128. Found: 392.1129.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.26–8.07 (m, 4H), 7.96 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.35–7.27 (m, 2H), 7.23 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.93 (s, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 166.8 (C), 166.5 (C), 147.1 (C), 147.0 (C), 144.4 (C), 142.7 (C), 140.1 (C), 131.9 (CH), 130.8 (CH), 130.7 (C), 130.7 (2 CH), 129.9 (2 CH), 129.8 (2 CH), 129.5 (CH), 129.3 (C), 123.62 (2 CH), 52.6 (CH₃), 52.4 (CH₃).



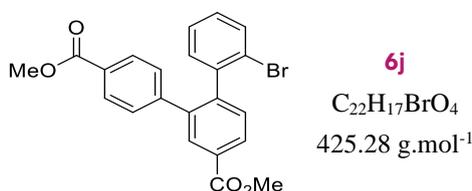
Following **GP3** performed on a 0.5 mmol scale, with **2c** (130 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) and **4** (104 mg, 0.6 mmol, 1.1 equiv), the desired product was obtained after purification by FC [V(SiO₂) = 50 mL, Cy/EA : 80/20 (500 mL),] as a brown paste (43 mg, 22%).

R_f (Cy/EA : 80/20, UV+KMnO₄): 0.32

HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ Calcd. for C₂₄H₂₃O₅: 391.1540. Found: 391.1538.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.10 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.04 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.76 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.36 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 1.39 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 166.9 (C), 166.6 (C), 158.9 (C), 145.6 (C), 143.9 (C), 140.6 (C), 132.5(C), 132.0 (CH), 131.0 (2 CH), 130.7 (CH), 129.9 (C), 129.8 (2 CH), 129.4 (2 CH), 129.1 (C), 128.3 (CH), 113.8 (2 CH), 61.1 (CH₂), 55.3 (CH₃), 52.4 (CH₃), 14.4 (CH₃).



Following **GP3** performed with **2h** (288 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv) and crude **5c** (217 mg, 1.2 mmol, 1.2 equiv), the desired product was obtained after purification by FC [V(SiO₂) = 50 mL, Cy/Et₂O : 90/10 (500 mL)] as a brown solid (154 mg, 36%).

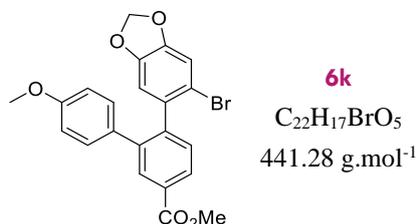
mp: 125–128 °C

R_f (Cy/Et₂O : 70/30, UV+KMnO₄): 0.43

HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ Calcd. for C₂₂H₁₈BrO₄: 425.0382. Found: 425.0380.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.17 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.18 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.12 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.87 (s, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 166.8 (C), 166.5 (C), 144.7 (C), 144.1 (C), 141.0 (C), 140.3 (C), 132.7 (CH), 131.6 (CH), 131.2 (CH), 131.1 (CH), 130.1 (C), 129.5 (2 CH), 129.2 (CH), 129.2 (2 CH), 128.7 (C), 128.6 (CH), 127.1 (CH), 123.2 (C), 52.3 (CH_3), 52.1 (CH_3).



Following **GP3** performed on a 0.5 mmol scale, with **2c** (130 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) and **5b** (135 mg, 0.6 mmol, 1.1 equiv), the desired product was obtained after purification by FC [$\text{V}(\text{SiO}_2) = 50 \text{ mL}$, Cy/ Et_2O : 90/10 (250 mL), 80/20 (500 mL)] as a brown solid (57 mg, 25%).

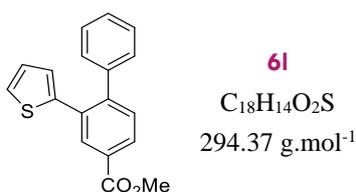
mp: 90–93 °C

R_f (Cy/ Et_2O : 70/30, UV+ KMnO_4): 0.39

HRMS (ESI⁺): $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{BrO}_5$: 441.0332. Found: 441.0331.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.10 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.34 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.11 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.78 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 2H), 6.52 (s, 1H), 5.94 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.78 (s, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 167.0 (C), 158.7 (C), 147.8 (C), 147.1 (C), 144.1 (C), 141.2 (C), 134.9 (C), 132.6 (C), 131.5 (CH), 131.4 (CH), 130.5 (2 CH), 129.9 (C), 127.7 (CH), 114.1 (C), 113.5 (2 CH), 112.7 (CH), 111.2 (CH), 101.9 (CH_2), 55.3 (CH_3), 52.3 (CH_3).



Following **GP3** performed with **2k** (236 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv) and phenylacetylene (0.12 mL, 1.1 mmol, 1.1 equiv), the desired product was obtained after purification by FC [$\text{V}(\text{SiO}_2) = 50 \text{ mL}$, Cy/EA : 95/5 (500 mL)] as a yellow solid (293 mg, quantitative).

mp: 99–101 °C

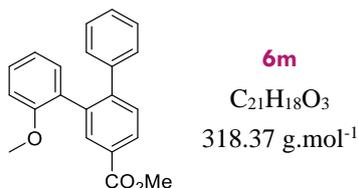
R_f (Cy/EA : 90/10, UV+ KMnO_4): 0.50

GC (150+10/250–5): 9.6 min

HRMS (ESI⁺): $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{S}$: 295.0787. Found: 295.0788.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.27 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.37–7.33 (m, 3H), 7.30–7.26 (m, 2H), 7.24 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 6.96–6.88 (m, 1H), 6.82–6.79 (m, 1H), 3.99 (s, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 166.8 (C), 145.4 (C), 142.2 (C), 140.6 (C), 133.6 (C), 131.8 (CH), 131.1 (CH), 129.5 (2 CH), 129.4 (C), 128.8 (CH), 128.3 (2 CH), 127.7 (CH), 127.5 (CH), 127.1 (CH), 126.2 (CH), 52.4 (CH₃).



Following **GP3** performed with **2e** (260 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv) and phenylacetylene (0.12 mL, 1.1 mmol, 1.1 equiv), the desired product was obtained after purification by FC [V(SiO₂) = 50 mL, Cy/EA : 98/2 (250 mL), 95/5 (250 mL)] as a brown paste (82 mg, 25%).

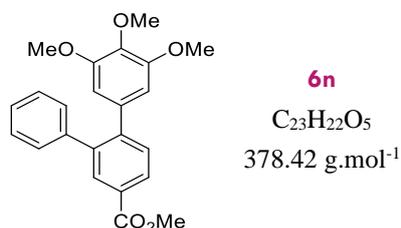
R_f (Cy/EA : 90/10, UV+KMnO₄): 0.38

GC (150+10/250–5): 10.3 min

HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ Calcd. for C₂₁H₁₉O₃: 319.1328. Found: 319.1325.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.17–8.10 (m, 2H), 7.55 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.34–7.15 (m, 7H), 6.99 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.37 (s, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 167.1 (C), 156.2 (C), 146.4 (C), 141.3 (C), 137.6 (C), 132.3 (CH), 131.6 (CH), 129.9 (CH), 129.8 (C), 129.1 (CH), 129.0 (C), 128.8 (3 CH), 127.7 (2 CH), 127.0 (CH), 120.6 (CH), 110.8 (CH), 55.0 (CH₃), 52.2 (CH₃).



Following **GP3** performed with **2a** (230 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv) and **5d** (211 mg, 1.1 mmol, 1.1 equiv), the desired product was obtained after purification by FC [V(SiO₂) = 50 mL, Cy/EA : 90/10 (500 mL)] as a yellow solid (220 mg, 58%).

mp: 98–100 °C

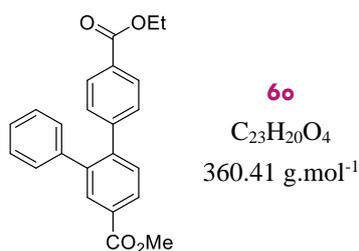
R_f (Cy/EA : 80/20, UV+KMnO₄): 0.40

GC (150+10/250–5): 15.8 min

HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ Calcd. for C₂₃H₂₃O₅: 379.1540. Found: 379.1543.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.13 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.32–7.22 (m, 3H), 7.22–7.16 (m, 2H), 6.36 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.63 (s, 6H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 166.9 (C), 152.8 (2 C), 144.9 (C), 140.9 (C), 140.9 (C), 137.3 (C), 135.6 (C), 131.9 (CH), 130.2 (CH), 129.7 (2 CH), 129.2 (C), 128.7 (CH), 128.2 (2 CH), 127.0 (CH), 107.3 (2 CH), 61.0 (CH₃), 56.0 (2 CH₃), 52.3 (CH₃).



Following **GP3** performed with **2a** (230 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv) and **4** (191 mg, 1.1 mmol, 1.1 equiv), the desired product was obtained after purification by FC [V(SiO₂) = 50 mL, Cy/EA : 95/5 (500 mL)] as a yellow solid (257 mg, 71%).

mp: 80-82 °C

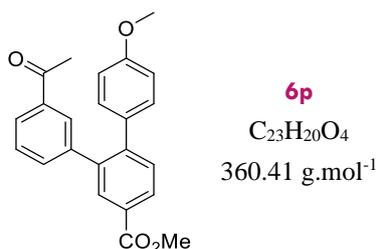
R_f (Cy/EA : 80/20, UV+KMnO₄): 0.53

GC (150+10/250–5): 15.4 min

HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ Calcd. for C₂₃H₂₁O₄: 361.1434. Found: 361.1429.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.17 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.30–7.23 (m, 5H), 7.20–7.10 (m, 2H), 4.39 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 1.41 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 166.8 (C), 166.4 (C), 145.2 (C), 143.9 (C), 140.9 (C), 140.1 (C), 132.0 (CH), 130.7 (CH), 129.8 (3 CH), 129.7 (2 CH), 129.3 (2 CH), 129.1 (C), 128.6 (CH), 128.3 (2 CH), 127.2 (CH), 61.0 (CH₂), 52.3 (CH₃), 14.4 (CH₃).



Following **GP3** performed with **2j** (272 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv) and 4-ethynylanisole (0.14 mL, 1.1 mmol, 1.1 equiv), the desired product was obtained after purification by FC [V(SiO₂) = 50 mL, Cy/EA : 85/15 (500 mL)] as a brown solid (235 mg, 65%).

mp: 99–101 °C

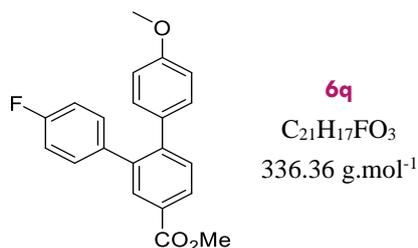
R_f (Cy/EA : 80/20, UV+KMnO₄): 0.32

GC (150+10/250–5): 17.8 min

HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ Calcd. for C₂₃H₂₁O₄: 361.1434. Found: 361.1433.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.14–8.06 (m, 2H), 7.87–7.81 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.38–7.32 (m, 2H), 7.06 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.78 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.47 (s, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 198.1 (C), 166.9 (C), 159.0 (C), 144.9 (C), 141.3 (C), 139.5 (C), 137.0 (C), 134.5 (CH), 132.5 (C), 131.8 (CH), 131.0 (2 CH), 130.9 (CH), 130.0 (CH), 129.1 (C), 129.1 (CH), 128.5 (CH), 126.7 (CH), 113.8 (2 CH), 55.3 (CH₃), 52.3 (CH₃), 26.7 (CH₃).



Following **GP3** performed with **2f** (248 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv) and 4-ethynylanisole (0.14 mL, 1.1 mmol, 1.1 equiv), the desired product was obtained after purification by FC [V(SiO₂) = 50 mL, Cy/EA : 95/5 (500 mL), 90/10 (150 mL)] as a yellow solid (151 mg, 44%).

mp: 77–81 °C

R_f (Cy/EA : 90/10, UV+KMnO₄): 0.53

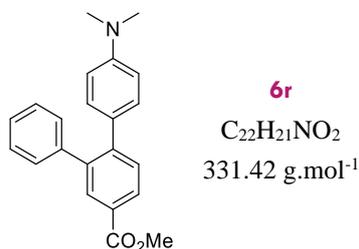
HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ Calcd. for C₂₁H₁₈FO₃: 337.1234. Found: 337.1235.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.11–8.06 (m, 2H), 7.49 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.18–7.13 (m, 2H), 7.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.97 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.80 (s, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 166.9 (C), 161.9 (d, *J* = 246.3 Hz, C), 158.9 (C), 144.7 (C), 139.5 (C), 136.8 (d, *J* = 3.4 Hz, C), 132.6 (C), 131.8 (CH), 131.4 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 CH),

130.9 (2 CH), 130.7 (CH), 128.9 (C), 128.7 (CH), 115.1 (d, $J = 21.4$ Hz, 2 CH), 113.6 (2 CH), 55.2 (CH₃), 52.2 (CH₃).

¹⁹F{¹H} NMR (377 MHz, CDCl₃): -115.5 (s, F)



Following **GP3** performed with **2a** (230 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv) and 4-ethynyl-N,N-dimethylaniline (160 mg, 1.1 mmol, 1.1 equiv), the desired product was obtained after purification by FC [V(SiO₂) = 50 mL, Cy/EA : 90/10 (500 mL)] as a light green solid (222 mg, 66%).

mp: 162–165 °C

R_f (Cy/EA : 80/20, UV+KMnO₄): 0.55

GC (150+10/250–5): 14.5 min

HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ Calcd. for C₂₂H₂₂NO₂: 332.1645. Found: 332.1645.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.07 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.31–7.17 (m, 5H), 7.03 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.58 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.93 (s, 6H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 167.2 (C), 149.6 (C), 145.3 (C), 141.4 (C), 140.3 (C), 132.2 (CH), 130.7 (2 CH), 130.6 (CH), 129.9 (2 CH), 128.6 (CH), 128.2 (2 C), 128.2 (2 CH), 126.7 (CH), 112.0 (2 CH), 52.2 (CH₃), 40.5 (2 CH₃).



Following **GP3** performed with **2a** (230 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv) and 2-ethynylpyridine (0.10 mL, 1.1 mmol, 1.1 equiv), the desired product was obtained after purification by FC [V(SiO₂) = 50 mL, Cy/EA : 90/10 (500 mL), 80/20 (250 mL)] as a brown solid (235 mg, 81%).

mp: 106–110 °C

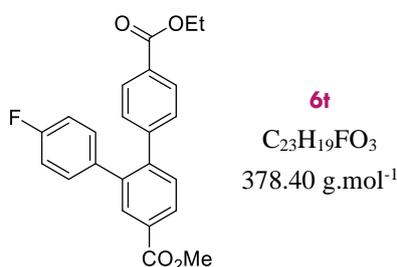
R_f (Cy/EA : 80/20, UV+KMnO₄): 0.30

GC (50+10/250–5): 19.9 min

HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ Calcd. for C₁₉H₁₆NO₂: 290.1175. Found: 290.1173.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.65 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 8.16–8.09 (m, 2H), 7.79 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.28–7.21 (m, 3H), 7.20–7.15 (m, 2H), 7.16–7.09 (m, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 166.8 (C), 158.2 (C), 149.6 (CH), 143.6 (C), 140.9 (C), 140.4 (C), 135.4(CH), 131.8 (CH), 130.8 (CH), 130.1 (C), 129.6 (2 CH), 128.6 (CH), 128.3 (2 CH), 127.2 (CH), 125.4 (CH), 122.0 (CH), 52.3 (CH₃).



Following **GP3** performed with **2f** (248 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv) and **4** (191 mg, 1.1 mmol, 1.1 equiv), the desired product was obtained after purification by FC [V(SiO₂) = 50 mL, Cy/EA : 90/10 (500 mL), 80/20 (150 mL)] as a yellow solid (125 mg, 33%).

mp: 123–125 °C

R_f (Cy/EA : 80/20, UV+KMnO₄): 0.45

HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ Calcd. for C₂₃H₁₉FO₃: 379.1340. Found: 379.1338.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.02–7.96 (m, 2H), 7.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.99 (dd, *J* = 8.0, 5.6 Hz, 2H), 6.83 (m, 2H), 4.27 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 166.7 (C), 166.4 (C), 162.1 (d, *J* = 247.7 Hz, C), 145.0 (C), 144.0 (C), 139.9 (C), 136.2 (d, *J* = 3.4 Hz, C), 131.9 (CH), 131.4 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 CH), 130.7 (CH), 129.9 (C), 129.7 (2 CH), 129.5 (2 CH), 129.3 (C), 128.8 (CH), 115.3 (d, *J* = 21.4 Hz, 2 CH),, 61.1 (CH₂), 52.4 (CH₃), 14.4 (CH₃).

¹⁹F{¹H} NMR (377 MHz, CDCl₃): -115.0 (s, F)



Following **GP3** performed with **2k** (236 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv) and 2-ethynylpyridine (0.11 mL, 1.1 mmol, 1.1 equiv), the desired product was obtained after purification by FC [V(SiO₂) = 50 mL, Cy/EA : 70/30 (500 mL), 80/20 (250 mL)] as a brown solid (293 mg, quantitative).

mp: 73–76 °C

R_f (Cy/EA : 70/30, UV+KMnO₄): 0.31

GC (50+10/250–5): 20.1 min

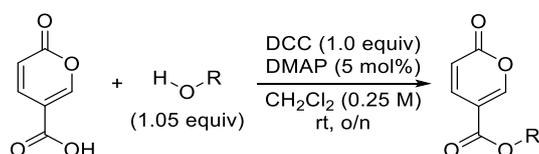
HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ Calcd. for C₁₇H₁₄NO₂S: 296.0739. Found: 296.0738.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.67 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.24–7.18 (m, 2H), 7.12 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.91–6.88 (m, 1H), 6.76 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 166.7 (C), 158.3 (C), 149.7 (CH), 144.0 (C), 141.8 (C), 135.8 (CH), 133.6 (C), 132.0 (CH), 130.9 (CH), 130.2 (C), 129.0 (CH), 127.6 (CH), 127.3 (CH), 126.4 (CH), 125.0 (CH), 122.4 (CH), 52.4 (CH₃).

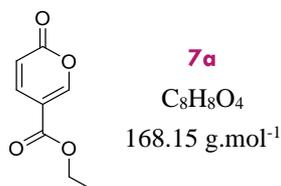
IV. From coumalates to enaminoesters

1. Steglich's esterification of coumalic acid



General procedure 4 (GP4): In air, a 100 mL round-bottom flask equipped with a stir bar was charged with coumalic acid (1.00 g, 7 mmol), DCM (30 mL, 0.25 M), the requisite alcohol (7.5 mmol, 1.05 equiv) and DMAP (44 mg, 0.35 mmol, 5 mol%). The flask was closed with a septum and the mixture was stirred at rt for 15 min. DCC (1.5 g, 7 mmol, 1.0 equiv) was added in one portion by temporary removal of the septum and the reaction was stirred at rt overnight (ca. 16 h). Then, the reaction mixture was evaporated to give a brown residue, which was triturated in

EA (20 mL), filtered on a pad of Celite, and the filtrate was evaporated. Purification by FC afforded the expected product.



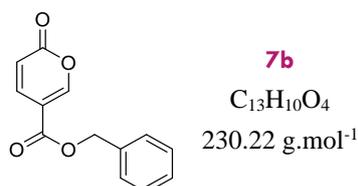
Following **GP4** performed with ethanol (0.44 mL, 7.5 mmol, 1.05 equiv), the desired product was obtained after purification by FC [V(SiO₂) = 100 mL, PE/EA : 90/10 (500 mL) then 80/20 (500 mL)] as a pale yellow solid (887 mg, 74%).³³⁵

mp: 30–35 °C (litt: 32–36°C)

R_f (PE/EA : 80/20, UV+KMnO₄): 0.37

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.27–8.26 (m, 1H), 7.76 (ddd, *J* = 9.8, 2.5, 1.0 Hz, 1H), 6.30 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.30 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 163.0 (C), 160.0 (C), 158.1 (CH), 141.8 (CH), 115.2 (CH), 112.2 (C), 61.7 (CH₂), 14.2 (CH₃).



Following **GP4** performed with benzyl alcohol (0.78 mL, 7.5 mmol, 1.05 equiv), the desired product was obtained after purification by FC [V(SiO₂) = 100 mL, PE/EA : 80/20 (500 mL) then 50/50 (500 mL)] as a yellow solid (1.25 g, 76%).

mp: 85–90 °C

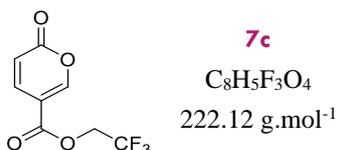
R_f (PE/EA : 80/20, UV+KMnO₄): 0.31

HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ Calcd. for C₁₃H₁₁O₄: 231.0651. Found: 231.0654.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.32 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 7.39 (s, 5H), 6.33 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H).

³³⁵ Giardinetti, M.; Jessen, N. I.; Christensen, M. L.; Jørgensen, K. A. *Chem. Comm.* **2019**, 55, 202.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 162.9 (C), 159.9 (C), 158.4 (CH), 141.7 (CH), 135.1 (C), 128.9 (2 CH), 128.8 (CH), 128.6 (2 CH), 115.4 (CH), 112.1 (C), 67.4 (CH_2).



Following **GP4** performed with 2,2,2-trifluoroethanol (0.55 mL, 7.5 mmol, 1.05 equiv), the desired product was obtained after purification by FC [$\text{V}(\text{SiO}_2) = 100$ mL, PE/EA : 90/10 (500 mL) then 80/20 (500 mL)] as a white solid (467 mg, 29%).

mp: 40–43 °C

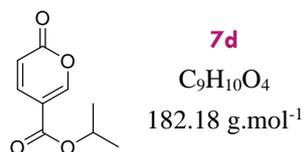
R_f (PE/EA : 80/20, UV+ KMnO_4): 0.48

HRMS (ESI⁺): $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd. for $\text{C}_8\text{H}_6\text{F}_3\text{O}_4$: 223.0212. Found: 223.0215.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.9–8.37 (m, 1H), 7.77 (ddd, $J = 9.8, 2.6, 1.5$ Hz, 1H), 6.37 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 4.66 (q, $J = 8.2$ Hz, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 161.6 (C), 159.4 (CH), 159.3 (C), 141.1 (CH), 122.8 (q, $J = 277.2$ Hz, C), 115.7 (CH), 110.7 (C), 61.0 (q, $J = 37.1$ Hz, CH_2).

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR (377 MHz, CDCl_3): δ -73.7 (s, 3F).



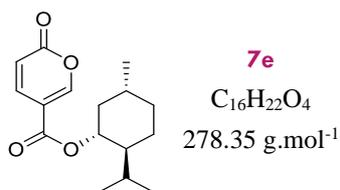
Following **GP4** performed with *iso*-propanol (0.57 mL, 7.5 mmol, 1.05 equiv), the desired product was obtained after purification by FC [$\text{V}(\text{SiO}_2) = 100$ mL, PE/EA : 90/10 (500 mL) then 80/20 (500 mL)] as a yellow oil (682 mg, 52%).

R_f (PE/EA : 80/20, UV+ KMnO_4): 0.48

HRMS (ESI⁺): $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd. for $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_4$: 183.0651. Found: 183.0654.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.22–8.21 (m, 1H), 7.73 (ddd, $J = 9.8, 2.4, 1.2$ Hz, 1H), 6.26 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 5.12 (hept, $J = 6.3$ Hz, 1H), 1.26 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 162.4 (C), 160.0 (C), 157.9 (CH), 141.8 (CH), 115.1 (CH), 112.5 (C), 69.4 (CH), 21.7 (2 CH_3).



Following **GP4** performed with (–)-menthol (1.17 g, 7.5 mmol, 1.05 equiv), the desired product was obtained after purification by FC [V(SiO₂) = 100 mL, PE/EA : 95/5 (500 mL) then 90/10 (500 mL)] as a white solid (920 mg, 46%).

mp: 62–66 °C

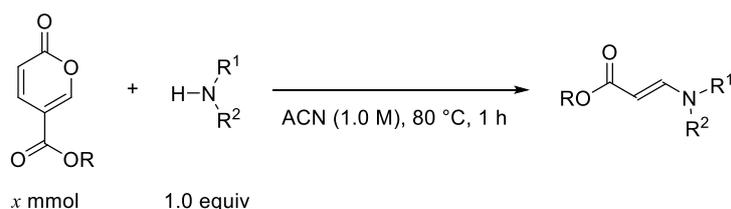
R_f (PE/EA : 90/10, UV+KMnO₄): 0.45

HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ Calcd. for C₁₆H₂₃O₄: 279.1590. Found: 279.1594.

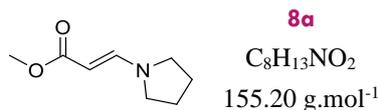
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.26–8.25 (m, 1H), 7.79–7.75 (m, 1H), 6.31 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.86 (td, *J* = 10.9, 4.3 Hz, 1H), 2.03 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 1.82 (dt, *J* = 6.8, 3.4 Hz, 1H), 1.69 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.52–1.42 (m, 2H), 1.13–0.99 (m, 2H), 0.91–0.88 (m, 7H), 0.75 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 162.6 (C), 160.1 (C), 158.0 (CH), 142.0 (CH), 115.3 (CH), 112.5 (C), 75.9 (CH), 47.2 (CH), 40.9 (CH₂), 34.2 (CH₂), 31.5 (CH), 26.6 (CH), 23.6 (CH₂), 22.0 (CH₃), 20.8 (CH₃), 16.5 (CH₃).

2. Preparation of enaminoesters



General procedure 5 (GP5): In air, an oven-dried 10 mL reaction tube equipped with a stir bar was charged with the coumalate (0.5 mmol, 1.0 equiv), ACN (0.5 mL, 1.0 M) and the amine (0.5 mmol, 1.0 equiv). The tube was sealed with a screw stopper and the reaction was stirred at 80 °C for 1 h. The resulting mixture was evaporated and purification by FC afforded the expected product.



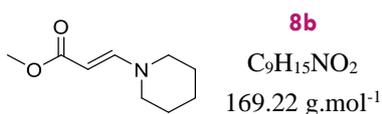
Following **GP5** performed with methyl coumalate (77 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) and pyrrolidine (42 μ L, 0.5 mmol, 1.0 equiv), the desired product was obtained after purification by FC [V(SiO₂) = 50 mL, PE/EA : 70/30 (600 mL)] as a brown solid (51 mg, 66%).³³⁶

mp: 74–75 °C (litt: 72–73 °C)

R_f (PE/EA : 70/30, UV+KMnO₄): 0.19

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.56 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.42–2.90 (br m, 4H), 1.85 (br m, 4H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 169.9 (C), 148.7 (CH), 84.0 (CH), 51.7 (br, CH₂), 50.3 (CH₃), 46.4 (br, CH₂), 25.2 (2 CH₂).



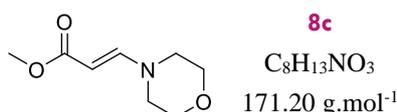
Following **GP5** performed with methyl coumalate (77 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) and piperidine (49 μ L, 0.5 mmol, 1.0 equiv), the desired product was obtained after purification by FC [V(SiO₂) = 50 mL, PE/EA : 70/30 (500 mL)] as an orange oil (59 mg, 70%).³³⁷

R_f (PE/EA : 70/30, UV+KMnO₄): 0.32

HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ Calcd. for C₉H₁₆NO₂: 170.1175. Found: 170.1177.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.34 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.21–3.04 (br m, 4H), 1.67–1.47 (m, 6H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 170.6 (C), 152.1 (CH), 83.3 (CH), 50.5 (CH₃), 25.4 (2 CH₂), 24.1 (CH₂) [2 CH₂ not detected].



³³⁶ Yang, Z.-P.; Lu, G.-S.; Ye, J.-L.; Huang, P.-Q. *Tetrahedron*, **2019**, *75*, 1624.

³³⁷ Choudhary, G.; Peddinti, R. K. *Green Chem.*, **2011**, *13*, 3290.

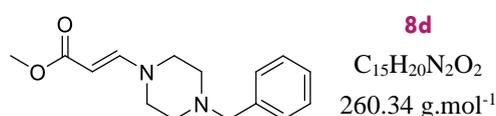
Following **GP5** performed with methyl coumalate (77 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) and morpholine (44 μ L, 0.5 mmol, 1.0 equiv), the desired product was obtained after purification by FC [V(SiO₂) = 50 mL, PE/EA : 50/50 (500 mL)] as a brown solid (58 mg, 68%).³³⁸

mp: 74–77 °C (litt: 73–74 °C)

R_f (PE/EA : 80/20, UV+KMnO₄): 0.19

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.32 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.66 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.62 (s, 3H), 3.17 (t, J = 4.8 Hz, 4H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 169.9 (C), 151.9 (CH), 85.6 (CH), 66.2 (2 CH₂), 50.7 (CH₃), 48.6 (2 CH₂).



Following **GP5** performed with methyl coumalate (77 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) and 1-benzylpiperazine (87 μ L, 0.5 mmol, 1.0 equiv), the desired product was obtained after purification by FC [V(SiO₂) = 50 mL, PE/EA : 40/60 (500 mL)] as a brown solid (96 mg, 73%).

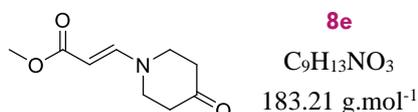
mp: 83–87 °C

R_f (PE/EA : 40/60, UV+KMnO₄): 0.33

HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ Calcd. for C₁₅H₂₁N₂O₂: 261.1597. Found: 261.1600.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.35 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 7.32–7.21 (m, 5H), 4.62 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.49 (s, 2H), 3.19 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 2.42 (t, J = 5.2 Hz, 4H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 170.1 (C), 151.7 (CH), 137.5 (C), 129.1 (2 CH), 128.3 (2 CH), 127.3 (CH), 84.6 (CH), 62.9 (CH₂), 52.2 (2 CH₂), 50.5 (CH₃), 48.3 (br, 2 CH₂).



Following **GP2** performed with methyl coumalate (77 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv), 4-piperidone monohydrate hydrochloride (77 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) and Et₃N (70 μ L, 0.5 mmol, 1.0 equiv), the desired product was obtained after purification by FC [V(SiO₂) = 50 mL, Cy/EA :

³³⁸ Wang, F.; Sun, W.; Wang, Y.; Jiang, Y.; Loh, T.-P. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1256.

30/70 (500 mL)] as a yellow solid (55 mg) contaminated by ca. 13% on an unidentified side-product ($m(\mathbf{3ae}) = 48$ mg, 52%).

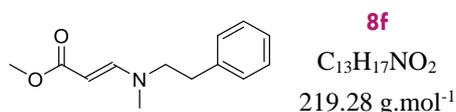
mp: 72–76 °C

R_f (Cy/EA : 50/50, UV+KMnO₄): 0.21

HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ Calcd. for C₉H₁₄NO₃: 184.0968. Found: 184.091.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.48 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.74 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.53 (t, *J* = 6.3 Hz, 4H), 2.52 (t, *J* = 6.3 Hz, 4H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 206.2 (C), 169.9 (C), 151.1 (CH), 86.6 (CH), 50.9 (CH₃), 47.5 (br, 2 CH₂), 40.5 (2 CH₂).



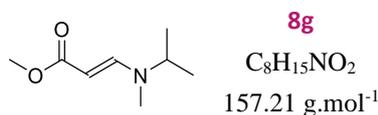
Following **GP5** performed with methyl coumalate (154 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv) and *N*-methyl-2-phenylethylamine (145 μL, 1.0 mmol, 1.0 equiv), the desired product was obtained after purification by FC [V(SiO₂) = 50 mL, Cy/EA : 80/20 (250 mL) then 60/40 (250 mL)] as an orange oil (119 mg, 54%).

R_f (Cy/EA : 60/40, UV+KMnO₄): 0.51

HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ Calcd. for C₁₃H₁₈NO₂: 220.1332. Found: 220.1333.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.45 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 7.34–7.30 (m, 2H), 7.26 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 4.56 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.40 (br s, 2H), 2.85 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.78 (br s, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 170.1 (C), 152.2 (CH), 138.2 (C), 128.8 (2 CH), 128.8 (2 CH), 126.7 (CH), 84.1 (CH), 59.4 (br, CH₂), 50.6 (CH₃), 35.7 (CH₂) [1 CH₂ not detected].



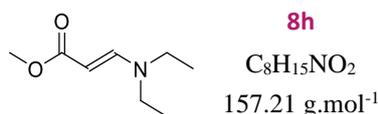
Following **GP5** performed with methyl coumalate (154 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv) and *N*-methyl-*iso*-propylamine (104 μL, 1.0 mmol, 1.0 equiv), the desired product was obtained after purification by FC [V(SiO₂) = 50 mL, PE/EA : 90/10 (250 mL) then 80/20 (250 mL)] as an orange oil (65 mg, 41%).

R_f (PE/EA : 80/20, UV+KMnO₄): 0.23

HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ Calcd. for C₈H₁₆NO₂: 158.1175. Found: 158.1176.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.53 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.53–3.50 (m, 1H), 2.64 (br s, 3H), 1.15 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 170.4 (C), 151.1 (CH), 83.2 (CH), 57.1 (br, CH), 50.5 (CH₃), 31.3 (br, CH₃), 20.9 (br, 2 CH₃).



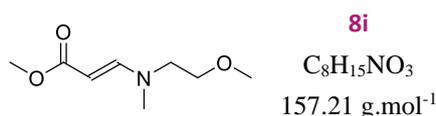
Following **GP5** performed with methyl coumalate (77 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) and diethylamine (52 μL, 0.5 mmol, 1.0 equiv), the desired product was obtained after purification by FC [V(SiO₂) = 50 mL, Cy/EA : 80/20 (250 mL) then 70/30 (250 mL)] as an orange oil (35 mg, 44%).³³⁹

R_f (Cy/EA : 70/30, UV+KMnO₄): 0.32

HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ Calcd. for C₈H₁₆NO₂: 158.1175. Found: 158.1177.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.42 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.16 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 1.13 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 170.5 (C), 151.1 (CH), 83.0 (CH), 50.5 (CH₃), 49.5 (br, CH₂), 42.5 (br, CH₂), 14.0 (br, CH₃), 12.2 (br, CH₃).



Following **GP5** performed with methyl coumalate (154 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv) and (2-methoxyethyl)methylamine (107 μL, 1.0 mmol, 1.0 equiv), the desired product was obtained after purification by FC [V(SiO₂) = 50 mL, PE/EA : 60/40 (250 mL) then 40/60 (250 mL)] as an orange oil (111 mg, 64%).

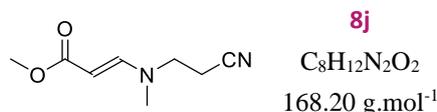
R_f (PE/EA : 60/40, UV+KMnO₄): 0.19

HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ Calcd. for C₈H₁₆NO₃: 174.1124. Found: 174.1127.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.44 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.46 (t, *J* = 4.9 Hz, 2H), 3.34–3.28 (m, 5H), 2.83 (br s, 3H).

³³⁹ Lee, K. Y.; Lee, C. G.; Na, J. E.; Kim, J. N. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 69.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 170.1 (C), 152.7 (CH), 84.2 (CH), 71.0 (br, CH_2), 59.1 (CH_3), 56.9 (CH_2), 50.6 (CH_3), 35.9 (br, CH_3).



Following **GP5** performed with methyl coumalate (154 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv) and 3-(methylamino)propionitrile (92 μL , 1.0 mmol, 1.0 equiv), the desired product was obtained after purification by FC [$\text{V}(\text{SiO}_2) = 50 \text{ mL}$, PE/EA : 40/60 (250 mL) then 20/80 (250 mL)] as an orange solid (92 mg, 55%).

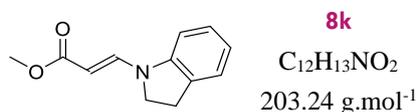
mp: 66–72 $^\circ\text{C}$

R_f (PE/EA : 40/60, UV+ KMnO_4): 0.23

HRMS (ESI $^+$): $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd. for $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2$: 169.0971. Found: 169.0973.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.41 (d, $J = 13.1 \text{ Hz}$, 1H), 4.59 (d, $J = 13.1 \text{ Hz}$, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.47 (t, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 2H), 2.91 (br s, 3H), 2.57 (t, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 169.4 (C), 151.2 (CH), 117.4 (C), 86.7 (CH), 51.4 (br, CH_2), 50.8 (CH_3), 38.0 (br, CH_3) [1 $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ not detected].



Following **GP5** performed with methyl coumalate (77 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) and indoline (56 μL , 0.5 mmol, 1.0 equiv), the desired product was obtained after purification by FC [$\text{V}(\text{SiO}_2) = 50 \text{ mL}$, PE/EA : 95/5 (500 mL) then 90/10 (250 mL)] as a brown solid (47 mg, 46%).³⁴⁰

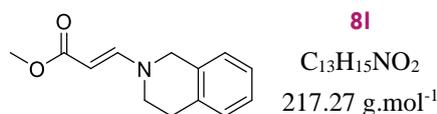
mp: 125–128 $^\circ\text{C}$ (litt: 127–129 $^\circ\text{C}$)

R_f (PE/EA : 80/20, UV+ KMnO_4): 0.38

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.07 (d, $J = 13.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.19–7.16 (m, 2H), 6.97 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 1H), 6.91 (t, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 1H), 4.87 (d, $J = 13.1 \text{ Hz}$, 1H), 3.77 (t, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.21 (t, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H).

³⁴⁰ McNab, H.; Nelson, D. J.; Rozgowska, E. J. *Synthesis* **2009**, 2171.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 169.4 (C), 144.2 (C), 140.7 (CH), 130.6 (C), 128.0 (CH), 125.6 (CH), 122.3 (CH), 108.4 (CH), 89.7 (CH), 51.0 (CH_3), 47.9 (CH_2), 27.6 (CH_2).

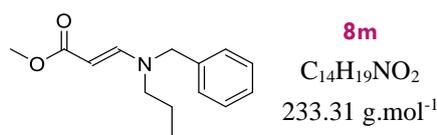


Following **GP5** performed with methyl coumalate (77 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) and tetrahydroisoquinoline (63 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv), the desired product was obtained after purification by FC [$\text{V}(\text{SiO}_2) = 50$ mL, PE/EA : 70/30 (500 mL)] as a brown oil (69 mg, 63%).³⁴¹

R_f (PE/EA : 80/20, UV+ KMnO_4): 0.15

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.60 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 7.24–7.06 (m, 4H), 4.70 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.48 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.89 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 170.1 (C), 151.6 (CH), 134.3 (C), 128.6 (CH), 126.9 (CH), 126.7 (2 CH), 126.3 (C), 84.5 (CH), 50.6 (CH_3), 48.8 (br, 2 CH_2), 29.1 (br, CH_2).



Following **GP5** performed with methyl coumalate (154 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv) and *N*-benzylpropylamine (149 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv), the desired product was obtained after purification by FC [$\text{V}(\text{SiO}_2) = 50$ mL, PE/EA : 90/10 (250 mL) then 80/20] as a brown oil (84 mg, 36%).

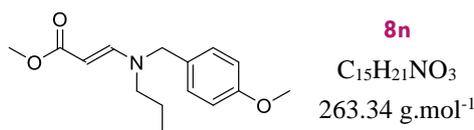
R_f (PE/EA : 80/20, UV+ KMnO_4): 0.53

HRMS (ESI⁺): [$\text{M}+\text{H}$]⁺ Calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NO}_2$: 234.1488. Found: 234.1491.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.63 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 7.35–7.32 (m, 2H), 7.29 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 4.65 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.09 (br s, 2H), 1.59–1.53 (m, 2H), 0.87 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 170.4 (C), 152.5 (CH), 136.6 (br, C), 128.8 (2 CH), 127.7 (CH), 127.2 (br, 2 CH), 84.3 (CH), 50.6 (CH_3), 11.3 (CH_3) [3 CH_2 not detected].

³⁴¹ Ghosh, A.; Kolle, S.; Barak, D. S.; Kant, R.; Batra, S. *ACS Omega*, **2019**, *4*, 20854.



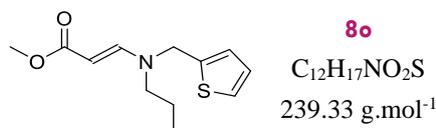
Following **GP5** performed with methyl coumalate (154 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv) and *N*-(*para*-methoxybenzyl)propylamine (179 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv), the desired product was obtained after purification by FC [V(SiO₂) = 50 mL, PE/EA : 90/10 (250 mL) then 80/20 (250 mL)] as an orange oil (84 mg, 32%).

R_f (PE/EA : 80/20, UV+KMnO₄): 0.36

HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ Calcd. for C₁₅H₂₂NO₃: 264.1594. Found: 164.1593.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.59 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.63 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.04 (br s, 2H), 1.55–1.49 (m, 2H), 0.84 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 170.4 (C), 159.2 (C), 152.4 (CH), 128.7 (2 CH & 1 C), 114.2 (2 CH), 84.0 (CH), 55.3 (CH₃), 50.6 (CH₃), 11.3 (CH₃) [3 CH₂ not detected].



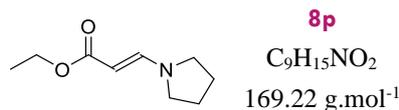
Following **GP5** performed with methyl coumalate (154 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv) and *N*-(2-thiophenemethyl)propylamine (155 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv), the desired product was obtained after purification by FC [V(SiO₂) = 50 mL, PE/EA : 90/10 (250 mL) then 80/20 (250 mL)] as a brown oil (69 mg, 29%).

R_f (PE/EA : 80/20, UV+KMnO₄): 0.44

HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ Calcd. for C₁₂H₁₈NO₂S: 240.1052. Found: 240.1054.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.45 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.86–6.84 (m, 2H), 4.62 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.02 (br s, 2H), 1.51–1.45 (m, 2H), 0.79 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 170.2 (C), 151.7 (CH), 127.0 (CH), 126.3 (CH), 125.6 (br, CH), 85.0 (CH), 60.1 (CH₂), 50.7 (CH₃), 11.3 (CH₃) [2 CH₂ & 1 C not detected].

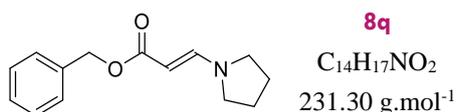


Following **GP5** performed with ethyl coumalate (168 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv) and pyrrolidine (83 μ L, 1.0 mmol, 1.0 equiv), the desired product was obtained after purification by FC [V(SiO₂) = 50 mL, PE/EA : 80/20 (250 mL) then 60/40 (250 mL)] as an orange oil (96 mg, 57%).³²⁸

R_f (PE/EA : 80/20, UV+KMnO₄): 0.42

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.61 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.09 (qd, J = 7.1, 1.2 Hz, 2H), 3.37–3.10 (m, 4H), 1.89 (br s, 4H), 1.22 (td, J = 7.1, 1.2 Hz, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 169.7 (C), 148.7 (CH), 84.6 (CH), 58.8 (CH₂), 51.9 (br, CH₂), 46.4 (br, CH₂), 25.3 (2 CH₂), 14.7 (CH₃).



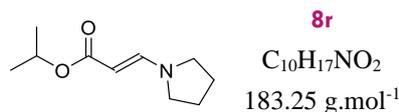
Following **GP5** performed with benzyl coumalate (115 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) and pyrrolidine (42 μ L, 0.5 mmol, 1.0 equiv), the desired product was obtained after purification by FC [V(SiO₂) = 50 mL, Cy/EA : 80/20 (250 mL) then 60/40 (250 mL)] as an orange oil (58 mg, 50%).

R_f (PE/EA : 80/20, UV+KMnO₄): 0.26

HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ Calcd. for C₁₄H₁₈NO₂: 232.1332. Found: 232.1335.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.62 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 7.31–7.19 (m, 5H), 5.06 (s, 2H), 4.46 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.34–3.03 (m, 4H), 1.84 (br s, 4H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): 169.5 (C), 149.1 (CH), 137.6 (C), 128.5 (2 CH), 128.1 (2 CH), 127.7 (CH), 84.3 (CH), 64.9 (CH₂), 25.3 (2 CH₂) [2 CH₂ not detected].



Following **GP5** performed with *iso*-propyl coumalate (182 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv) and pyrrolidine (83 μ L, 1.0 mmol, 1.0 equiv), the desired product was obtained after purification

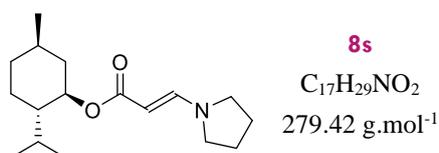
by FC [V(SiO₂) = 50 mL, Cy/EA : 80/20 (250 mL) then 60/40 (250 mL)] as an orange paste (95 mg, 52%).

R_f (PE/EA : 60/40, UV+KMnO₄): 0.60

HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ Calcd. for C₁₀H₁₈NO₂: 184.1332. Found: 184.1335.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.61 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 5.01 (hept, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 3.36–3.11 (m, 4H), 1.90 (br s, 4H), 1.21 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 169.3 (C), 148.6 (CH), 85.2 (CH), 65.5 (CH), 51.7 (br, CH₂), 46.4 (br, CH₂), 25.4 (2 CH₂), 22.3 (2 CH₃).



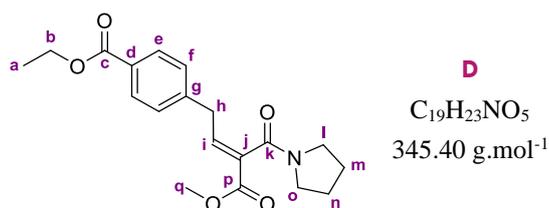
Following **GP5** performed with (–)-menthyl coumalate (278 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv) and pyrrolidine (83 μL, 1.0 mmol, 1.0 equiv), the desired product was obtained after purification by FC [V(SiO₂) = 50 mL, Cy/EA : 90/10 (250 mL) then 80/20 (250 mL)] as an orange paste (160 mg, 57%).

R_f (Cy/EA : 80/20, UV+KMnO₄): 0.28

HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ Calcd. for C₁₇H₃₀NO₂: 280.2271. Found: 280.2274.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.62 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 4.69 (td, *J* = 10.7, 4.1 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 3.36–3.11 (m, 4H), 2.02–1.89 (m, 6H), 1.65–1.61 (m, 2H), 1.48–1.47 (m, 1H), 1.33 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 1.04 (qd, *J* = 13.1, 12.7, 3.1 Hz, 1H), 0.87–0.82 (m, 2H), 0.86 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H), 0.75 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 169.4 (C), 148.6 (CH), 85.0 (CH), 72.0 (CH), 52.1 (br, CH₂), 47.6 (CH), 46.4 (br, CH₂), 41.6 (CH₂), 34.6 (CH₂), 31.5 (CH), 26.4 (CH), 25.4 (2 CH₂), 23.7 (CH₂), 22.2 (CH₃), 20.9 (CH₃), 16.6 (CH₃).

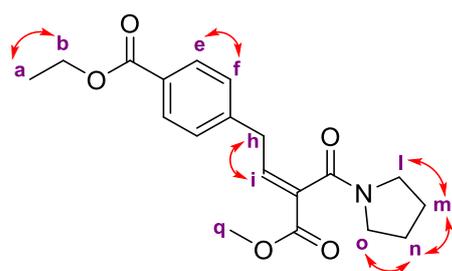


Following **GP5** performed with **2i** (151 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) and pyrrolidine (42 μ L, 0.5 mmol, 1.0 equiv), **D** was obtained after purification by FC [V(SiO₂) = 50 mL, Cy/EA : 70/30 (250 mL), 60/40 (250 mL), 50/50 (250 mL)] as an yellow solid (31 mg, 18%).

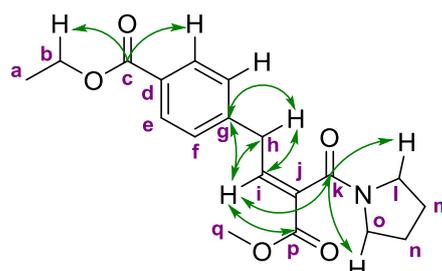
R_f (Cy/EA : 50/50, UV+KMnO₄): 0.14

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.00 (d, J_{e-f} = 8.4 Hz, 2H, H-**e**), 7.45 (d, J_{f-e} = 8.4 Hz, 2H, H-**f**), 6.31 (t, J_{i-h} = 7.4 Hz, 1H, H-**i**), 4.36 (q, J_{b-a} = 7.1 Hz, 2H, H-**b**), 3.71 (s, 3H, H-**q**), 3.60 (t, J_{l-m} or $o-n$ = 6.7 Hz, 2H, H-**l** or H-**o**), 3.31 (d, J_{h-i} = 7.4 Hz, 2H, H-**h**), 3.13 (t, J_{l-m} or $o-n$ = 6.7 Hz, 2H, H-**m** or H-**n**), 1.89 (p, J_{m-l} or $n-o$ = J_{m-n} or $n-m$ = 6.7 Hz, 2H, H-**m** or H-**n**), 1.80 (p, J_{m-l} or $n-o$ = J_{m-n} or $n-m$ = 6.7 Hz, 2H, H-**m** or H-**n**), 1.38 (t, J_{a-b} = 7.1 Hz, 3H, H-**a**).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 171.3 (C, C-**k**), 167.2 (C, C-**p**), 166.3 (C, C-**c**), 141.0 (C, C-**d**), 139.7 (C, C-**g**), 130.2 (C, C-**j**), 130.2 (2 CH, C-**e**), 125.7 (2 CH, C-**f**), 122.8 (CH, C-**i**), 61.2 (CH₂, C-**b**), 52.3 (CH₃, C-**q**), 47.3 (CH₂, C-**l** or C-**o**), 45.4 (CH₂, C-**l** or C-**o**), 35.1 (CH₂, C-**h**), 25.9 (CH₂, C-**m** or C-**n**), 24.5 (CH₂, C-**m** or C-**n**), 14.4 (CH₃, C-**a**).



Correlations observed via COSY ¹H/¹H

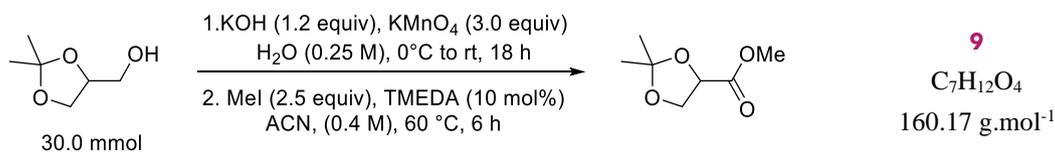


Correlations observed via HMBC ¹H/¹³C

V. SMAHOs' synthesis

1. Valorisation of solketal

1. Oxidation and esterification



A 250 mL RBF equipped with a stir bar was charged with KMnO₄ (14.2 g, 90.0 mmol, 3.0 equiv) and water (60 mL), and the resulting solution was cooled down to 0 °C (ice/water bath). A solution of potassium hydroxide (2.0 g, 36.0 mmol, 1.2 equiv) in water (60 mL) was added

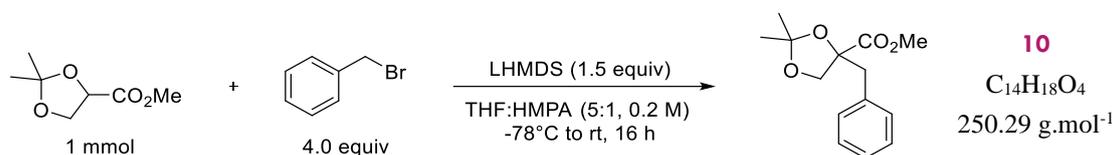
dropwise to the stirred mixture with a pressure-equalizing dropping funnel. The reaction was allowed to warm to rt, and stirred for 18 h. Then, the mixture was filtered on a fritted funnel, and the solvent was removed by evaporation. The resulting off-white salt was transferred in a smaller 100 mL RBF, equipped with a stir bar and a reflux condenser. After addition of ACN (70 mL, 0.4 M), methyl iodide (4.7 mL, 75.0 mmol, 2.5 equiv) and *N,N,N',N'*-tetramethylethylenediamine (450 μ L, 3.0 mmol, 10 mol%), the reaction was stirred at 60 °C for 6 h. Then, the mixture was filtered on a fritted funnel, and the solvent was removed by evaporation. The resulting crude oil was solubilized in Et₂O (75 mL), washed with water (50 mL) and NaCl sat (50 mL). The resulting organic phase was dried over Na₂SO₄ and evaporated to give the desired product, without any further purification, as a colorless oil (1.936 g, 40%).³⁴²

GC (50+10/250–5): 4.5 min

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.57 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.21 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.12–4.05 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.38 (s, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 171.7 (C), 111.4 (C), 74.1 (CH), 67.3 (CH₂), 52.5 (CH₃), 25.9 (CH₃), 25.6 (CH₃).

2. Alkylation



A 25 mL RBF equipped with a stir bar was charged with **9** (160 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv) in a THF:HMPA mixture (4:1, 5 mL, 0.2 M), and cooled down to -78 °C (acetone/liq. N₂ bath). After addition of benzyl bromide (0.48 mL, 4.0 mmol, 4.0 equiv) and 1 M LHMDS in THF (1.5 mL, 1.5 mmol, 1.5 equiv) via syringes, the reaction was stirred at -78 °C for 1 h, then it was allowed to warm to rt, and stirred for 15 h. The resulting mixture was then quenched with aqueous saturated NH₄Cl (15 mL), and extracted with EA (3*10 mL). The combined organic layers were washed with brine (15 mL), dried over Na₂SO₄ and evaporated to give the desired product after purification by FC [V(SiO₂) = 50 mL, PE/EA : 90/10 (500 mL)] as a colorless oil (203 mg, 81%).

GC (50+10/250–5): 11.8 min

³⁴² Konrad, D. B.; Kicin, B.; Trauner, D. *Synlett*, **2019**, 30, 383.

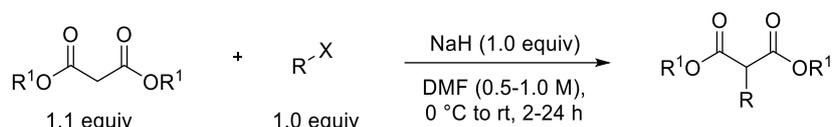
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.35–7.14 (m, 5H), 4.36 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.94 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.22 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 3.07 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.31 (s, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 173.7 (C), 135.2 (C), 130.5 (2 CH), 128.3 (2 CH), 127.2 (CH), 111.6 (C), 84.6 (C), 71.0 (CH₂), 52.5 (CH₃), 42.3 (CH₂), 26.4 (CH₃), 26.0 (CH₃).

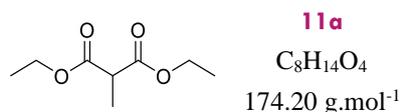
2. Preparation of SMAHOs' precursors

1. Preparation of substituted malonates

a. Malonates' alkylation



General procedure 6 (GP6): A RBF equipped with a stir bar was charged with NaH 60% (*y* equiv) and purged with argon. DMF was added and the RBF was cooled down to 0 °C (ice/water bath). The malonate derivative (*x* equiv) was added dropwise with a syringe and the mixture was stirred for 15 min. The alkyl halide (1.0 equiv) was then added dropwise with a syringe. The reaction was allowed to warm to room temperature and stirred overnight (ca. 14-16 h). The resulting mixture was quenched by addition of water (5 times the DMF volume). The aqueous layer was extracted with Et₂O (3 times), and the combined organic layers were dried (Na₂SO₄) and evaporated. Purification by FC afforded the expected product.



Following **GP6** performed with diethylmalonate (6.7 mL, 44.0 mmol, 1.1 equiv), sodium hydride (1.920 g, 48.0 mmol, 1.2 equiv), and iodomethane (2.5 mL, 40.0 mmol, 1.0 equiv) in DMF (40 mL, 1 M), the desired product was obtained after purification by FC [V(SiO₂) = 100 mL, PE/EA : 98/2 (1000 mL)] as a colorless oil (5.302 g, 76%).³⁴³

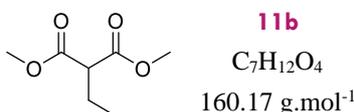
R_f (PE/EA : 90/10, UV+KMnO₄): 0.45

GC (50+10/250–5): 5.3 min

³⁴³ Xu, Q.; Cheng, B.; Ye, X.; Zhai, H. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4136.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 4.14 (q, $J = 7.2$ Hz, 4H), 3.36 (q, $J = 7.3$ Hz, 1H), 1.35 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.21 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 170.2 (2 C), 61.3 (2 CH_2), 46.2 (CH), 14.1 (2 CH_3), 13.6 (CH_3).

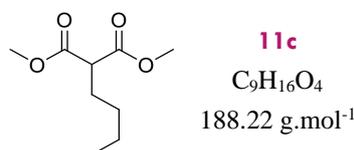


Following **GP6** performed with dimethylmalonate (0.63 mL, 5.5 mmol, 1.1 equiv), sodium hydride (200 mg, 5.0 mmol, 1.0 equiv), and ethylbromide (0.37 mL, 5.0 mmol, 1.0 equiv) in DMF (10 mL, 0.5 M), the desired product was obtained after purification by FC [$\text{V}(\text{SiO}_2) = 50$ mL, Cy/EA : 95/5 (250 mL), 90/10 (250 mL)] as a colorless oil (318 mg, 40%).³⁴⁴

R_f (Cy/EA : 90/10, UV+ KMnO_4): 0.22

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.72 (s, 6H), 3.28 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 1.92 (quint, $J = 7.4$ Hz, 2H), 0.94 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 170.0 (2 C), 53.3 (CH), 52.5 (2 CH_3), 22.4 (CH_2), 12.0 (CH_3).



Following **GP6** performed with dimethylmalonate (0.63 mL, 5.5 mmol, 1.1 equiv), sodium hydride (200 mg, 5.0 mmol, 1.0 equiv), and 1-iodobutane (0.57 mL, 5.0 mmol, 1.0 equiv) in DMF (10 mL, 0.5 M), the desired product was obtained after purification by FC [$\text{V}(\text{SiO}_2) = 50$ mL, Cy/EA : 95/5 (250 mL), 90/10 (250 mL)] as a colorless oil (710 mg, 75%).³⁴⁵

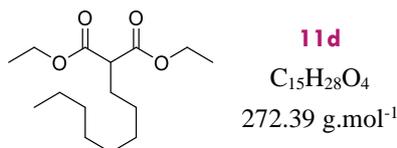
R_f (Cy/EA : 90/10, UV+ KMnO_4): 0.31

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.71 (s, 6H), 3.33 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 1.87 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.46–1.19 (m, 4H), 0.87 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 170.1 (2 C), 52.5 (2 CH_3), 51.8 (CH), 29.6 (CH_2), 28.7 (CH_2), 22.4 (CH_2), 13.9 (CH_3).

³⁴⁴ Szostak, M.; Spain, M.; Choquette, K.A.; Flowers, R.A.; Procter, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 15702.

³⁴⁵ Neimert-Andersson, K.; Blomberg, E.; Somfai, P. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 3746.



Following **GP6** performed with diethylmalonate (0.84 mL, 5.5 mmol, 1.1 equiv), sodium hydride (200 mg, 5.0 mmol, 1.0 equiv), and 1-iodooctane (0.90 mL, 5.0 mmol, 1.0 equiv) in DMF (10 mL, 0.5 M), the desired product was obtained after purification by FC [V(SiO₂) = 50 mL, Cy/EA : 95/5 (250 mL), 90/10 (250 mL)] as a colorless oil (1.329 g, 93%).³⁴⁶

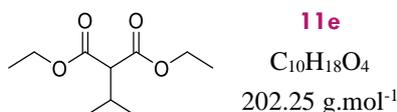
R_f (PE/EA : 90/10, UV+KMnO₄): 0.63

GC (50+10/250-5): 13.3 min

HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ Calcd. for C_xH_{y+1}NO_z: xxx.xxx. Found: xxx.xxxx.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.16 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 3.28 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 1.89–1.80 (m, 2H), 1.31–1.18 (m, 18H), 0.84 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 169.7 (2 C), 61.3 (2 CH₂), 52.2 (CH), 31.9 (CH₂), 29.4 (CH₂), 29.3 (CH₂), 29.3 (CH₂), 28.8 (CH₂), 27.4 (CH₂), 22.7 (CH₂), 14.2 (3 CH₃).



Following **GP6** performed with diethylmalonate (0.84 mL, 5.5 mmol, 1.1 equiv), sodium hydride (200 mg, 5.0 mmol, 1.0 equiv), and 2-iodopropane (0.50 mL, 5.0 mmol, 1.0 equiv) in DMF (10 mL, 0.5 M), the desired product was obtained after purification by FC [V(SiO₂) = 50 mL, Cy/EA : 95/5 (250 mL), 90/10 (250 mL)] as a colorless oil (524 mg, 52%).³⁴⁷

R_f (Cy/EA : 90/10, UV+KMnO₄): 0.37

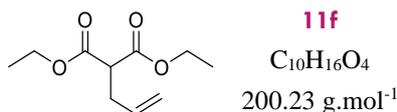
GC (50+10/250-5): 6.9 min

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.15 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 3.06 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 2.41–2.28 (m, 1H), 1.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H), 0.96 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 168.9 (2 C), 61.2 (2 CH₂), 59.2 (CH), 28.8 (CH), 20.4 (2 CH₃), 14.2 (2 CH₃).

³⁴⁶ Ines, B.; Palomas, D.; Holle, S.; Steinberg, S.; Nicasio, J.A.; Alcarazo, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12367.

³⁴⁷ Cahiez, G.; Alami, M. *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 4163.



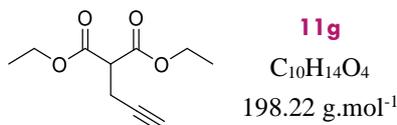
Following **GP6** performed with diethylmalonate (0.84 mL, 5.5 mmol, 1.1 equiv), sodium hydride (200 mg, 5.0 mmol, 1.0 equiv), and allyl bromide (0.43 mL, 5.0 mmol, 1.0 equiv) in DMF (10 mL, 0.5 M), the desired product was obtained after purification by FC [V(SiO₂) = 50 mL, Cy/EA : 95/5 (250 mL), 90/10 (250 mL)] as a colorless oil (807 mg, 81%).³⁴⁸

R_f (Cy/EA : 90/10, UV+KMnO₄): 0.29

GC (50+10/250–5): 7.2 min

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.76 (ddt, *J* = 17.1, 10.3, 7.2 Hz, 1H), 5.10 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 5.04 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.18 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 3.40 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.63 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 169.0 (2 C), 134.2 (CH), 117.6 (CH₂), 61.5 (2 CH₂), 51.8 (CH), 32.9 (CH₂), 14.2 (2 CH₃).



Following **GP6** performed with diethylmalonate (0.84 mL, 5.5 mmol, 1.1 equiv), sodium hydride (200 mg, 5.0 mmol, 1.0 equiv), and propargyl bromide (0.74 mL, 5.0 mmol, 1.0 equiv) in DMF (10 mL, 0.5 M), the desired product was obtained after purification by FC [V(SiO₂) = 50 mL, Cy/EA : 95/5 (250 mL), 90/10 (250 mL)] as a colorless oil (572 mg, 58%).³⁴⁹

R_f (Cy/EA : 90/10, UV+KMnO₄): 0.34

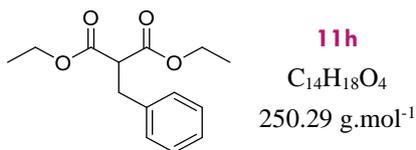
GC (50+10/250–5): 7.4 min

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.20 (q, *J* = 7.2 Hz, 4H), 3.53 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.78–2.71 (m, 2H), 2.02–1.97 (m, 1H), 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 167.9 (2 C), 80.0 (C), 70.5 (CH), 61.8 (2 CH₂), 51.2 (CH), 18.5 (CH₂), 14.1 (2 CH₃).

³⁴⁸ Yip, K.; Zhu, N.-Y.; Yang, D. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1911.

³⁴⁹ Czekelius, C.; Hafer, J.; Tonzetich, Z. J.; Schrock, R. R.; Christensen, R. L.; Mueller, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16664.



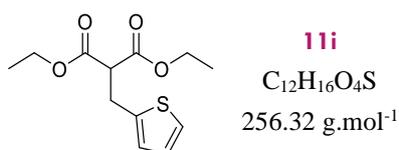
Following **GP6** performed with diethylmalonate (0.84 mL, 5.5 mmol, 1.1 equiv), sodium hydride (200 mg, 5.0 mmol, 1.0 equiv), and benzyl bromide (0.59 mL, 5.0 mmol, 1.0 equiv) in DMF (10 mL, 0.5 M), the desired product was obtained after purification by FC [V(SiO₂) = 50 mL, Cy/EA : 95/5 (250 mL), 90/10 (250 mL)] as a colorless oil (959 mg, 77%).³⁵⁰

R_f (Cy/EA : 90/10, UV+KMnO₄): 0.25

GC (50+10/250-5): 12.7 min

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.33–7.27 (m, 2H), 7.26–7.21 (m, 3H), 4.19 (q, *J* = 7.2 Hz, 4H), 3.67 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.24 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 1.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 169.0 (2 C), 138.0 (C), 128.9 (2 CH), 128.6 (2 CH), 126.8 (CH), 61.5 (2 CH₂), 54.0 (CH), 34.8 (CH₂), 14.1 (2 CH₃).



Following **GP6** performed with diethylmalonate (0.46 mL, 3.0 mmol, 1.0 equiv), sodium hydride (0.120 g, 3.0 mmol, 1.0 equiv), and 2-(bromomethyl)thiophene (0.531, 3.0 mmol, 1.0 equiv) in DMF (3 mL, 1 M), the desired product was obtained after purification by FC [V(SiO₂) = 50 mL, Cy/EA : 95/5 (500 mL)] as a yellow oil (0.229 g, 30%).³⁵¹

R_f (Cy/EA : 80/20, UV+KMnO₄): 0.53

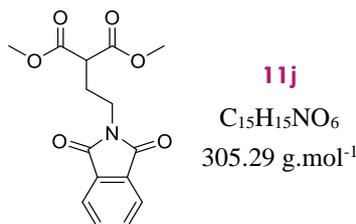
GC (50+10/250-5): 12.8 min

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.25–7.21 (m, 1H), 7.03–7.00 (m, 1H), 6.93 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.16 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 3.63 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.24 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 1.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 169.0 (2 C), 138.2 (C), 128.3 (CH), 125.8 (CH), 122.1 (CH), 61.6 (CH₂), 53.3 (CH₃), 29.3 (CH₂), 14.1 (CH₃).

³⁵⁰ Rotthaus, O.; LeRoy, S.; Tomas, A.; Barkigia, K. M.; Artaud, I. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 1545.

³⁵¹ Che, J.; Lam, Y. *Synlett* **2010**, 2415.

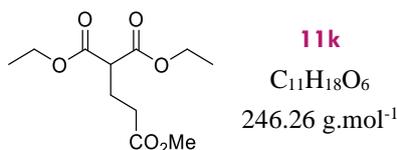


Following **GP6** performed with dimethylmalonate (0.50 mL, 4.3 mmol, 1.1 equiv), sodium hydride (157 mg, 3.9 mmol, 1.0 equiv), and *N*-(2-bromoethyl)phtalimide (1.000 g, 3.9 mmol, 1.0 equiv) in DMF (5.0 mL, 1 M), the desired product was obtained after purification by FC [V(SiO₂) = 50 mL, PE/EA : 80/20 (250 mL), 60/40 (250 mL)] as a colorless oil (0.332 g, 28%).

R_f (PE/EA : 80/20, UV+KMnO₄): 0.20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.85–7.77 (m, 2H), 7.74–7.66 (m, 2H), 3.77 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.70 (s, 6H), 3.41 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.28 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 169.2 (2 C), 168.3 (2 C), 134.2 (2 CH), 132.0 (2 C), 123.4 (2 CH), 52.8 (2 CH₃), 49.3 (CH), 35.8 (CH₂), 27.8 (CH₂).



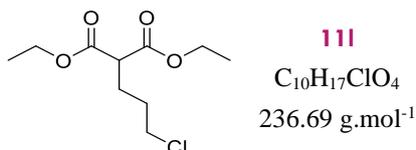
Following **GP6** performed with diethylmalonate (0.84 mL, 5.5 mmol, 1.1 equiv), sodium hydride (200 mg, 5.0 mmol, 1.0 equiv), and methyl 3-bromopropionate (0.55 mL, 5.0 mmol, 1.0 equiv) in DMF (10 mL, 0.5 M), the desired product was obtained after purification by FC [V(SiO₂) = 50 mL, Cy/EA : 95/5 (250 mL), 90/10 (250 mL)] as a colorless oil (959 mg, 77%).³⁵²

R_f (Cy/EA : 90/10, UV+KMnO₄): 0.13

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.16 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 3.64 (s, 3H), 3.40 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 2.38 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.17 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 172.9 (C), 169.0 (2 C), 61.6 (2 CH₂), 51.8 (CH₃), 50.9 (CH), 31.3 (CH₂), 23.8 (CH₂), 14.1 (2 CH₃).

³⁵² Venkat R., Chinta R.; Verkade, J.G. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 3093.



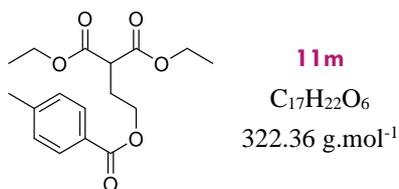
Following **GP6** performed with diethylmalonate (0.84 mL, 5.5 mmol, 1.1 equiv), sodium hydride (200 mg, 5.0 mmol, 1.0 equiv), and 1-bromo-3-chloropropane (0.49 mL, 5.0 mmol, 1.0 equiv) in DMF (10 mL, 0.5 M), the desired product was obtained after purification by FC [V(SiO₂) = 50 mL, Cy/EA : 95/5 (250 mL), 90/10 (250 mL)] as a colorless oil (1.077 g, 91%).³⁵³

R_f (PE/EA : 90/10, UV+KMnO₄): 0.48

GC (50+10/250-5): 10.6 min

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.17 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 3.51 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.31 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.01 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.84–1.75 (m, 2H), 1.24 (t, 7.1 Hz, 6H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 169.1 (2 C), 61.5 (2 CH₂), 51.3 (CH), 44.2 (CH₂), 30.2 (CH₂), 26.2 (CH₂), 14.1 (2 CH₃).



Following **GP6** performed with diethylmalonate (1.5 mL, 10.0 mmol, 1.0 equiv), sodium hydride (0.400 g, 10.0 mmol, 1.0 equiv), and 2-bromoethyl 4-methylbenzoate (2.431 g, 10.0 mmol, 1.0 equiv) in DMF (10 mL, 1 M) and placed at 80 °C overnight, the desired product was obtained after purification by FC [V(SiO₂) = 100 mL, PE/EA : 98/2 (500 mL), 95/5 (250 mL), 90/10 (250 mL), 80/20 (250 mL)] as a colorless oil (1.425 g, 44%).

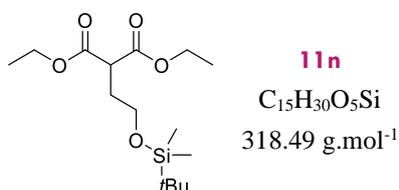
R_f (PE/EA : 90/10, UV+KMnO₄): 0.34

GC (50+10/250-5): 18.1 min

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.88 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 4.35 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 4.16 (t, *J* = 7.1 Hz, 4H), 3.55 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 2.52–2.29 (m, 5H), 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

³⁵³ [18719-43-2]. Vendu par Sigma-Aldrich

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 169.0 (2 C), 166.4 (C), 143.8 (C), 129.7 (2 CH), 129.1 (2 CH), 127.3 (C), 62.3 (CH_2), 61.7 (2 CH_2), 49.2 (CH), 28.0 (CH_2), 21.7 (CH_3), 14.1 (2 CH_3).



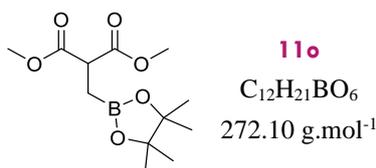
Following **GP6** performed with diethylmalonate (1.67 mL, 11.0 mmol, 1.1 equiv), sodium hydride (400 g, 10.0 mmol, 1.0 equiv), and (2-bromoethoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilane (2.392 g, 10.0 mmol, 1.0 equiv) in DMF (10 mL, 1 M), the desired product was obtained after purification by FC [$\text{V}(\text{SiO}_2) = 50$ mL, PE/EA : 98/2 (250 mL), 95/5 (250 mL)] as a colorless oil (1.655 g, 51%).

R_f (PE/EA : 90/10, UV+ KMnO_4): 0.41

GC (50+10/250-5): 12.9 min

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 4.25–4.10 (m, 4H), 3.63 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.56 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 2.09 (q, $J = 6.4$ Hz, 2H), 1.25 (t, $J = 7.7$ Hz, 6H), 0.86 (s, 9H), 0.01 (s, 6H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 169.7 (2 C), 61.4 (2 CH_2), 60.4 (CH_2), 48.6 (CH), 31.8 (CH_2), 26.0 (3 CH_3), 18.4 (C), 14.2 (2 CH_3). [2 $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ not detected]

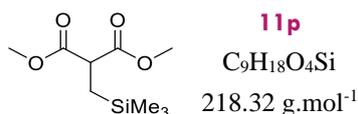


Following **GP6** performed with dimethylmalonate (0.47 mL, 4.1 mmol, 1.1 equiv), sodium hydride (149 mg, 3.7 mmol, 1.0 equiv), and 2-(iodomethyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (1.000 g, 3.7 mmol, 1.0 equiv) in DMF (5 mL, 1 M), the desired product was obtained after purification by FC [$\text{V}(\text{SiO}_2) = 50$ mL, PE/EA : 80/20 (250 mL), 60/40 (250 mL)] as a colorless oil (0.714 g, 70%).

R_f (PE/EA : 80/20, UV+ KMnO_4): 0.20

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.67 (s, 6H), 3.55 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 1.27 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 1.18 (s, 12H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 171.0 (2 C), 83.6 (2 C), 52.5 (2 CH_2), 47.4 (CH), 24.7 (4 CH_3), 11.7 (br CH_2).

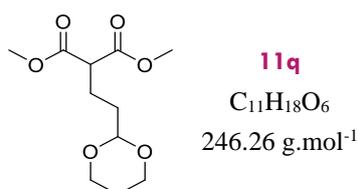


Following **GP6** performed with dimethylmalonate (0.45 mL, 3.9 mmol, 1.1 equiv), sodium hydride (143 mg, 3.6 mmol, 1.0 equiv), (chloromethyl)trimethylsilane (0.50 mL, 3.6 mmol, 1.0 equiv) and sodium iodide (0.537 g, 3.6 mmol, 1.0 equiv) in DMF (5.0 mL, 1 M), the desired product was obtained after purification by FC [$V(\text{SiO}_2) = 50 \text{ mL}$, PE/EA : 95/5 (250 mL), 90/10 (250 mL)] as a colorless oil (0.092 g, 12%).

R_f (PE/EA : 90/10, UV+KMnO₄): 0.48

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.71 (s, 6H), 3.38 (t, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 1H), 1.18 (d, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 2H), 0.00 (s, 9H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 171.2 (2 C), 52.7 (2 CH₃), 47.6 (CH), 16.3 (CH₂), -1.54 (3 CH₃).

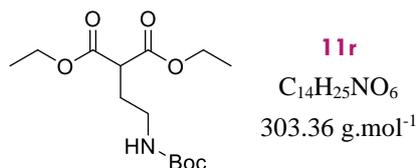


Following **GP6** performed with dimethylmalonate (0.46 mL, 4.0 mmol, 1.1 equiv), sodium hydride (147 mg, 3.7 mmol, 1.0 equiv), and 2-(2-bromoethyl)-1,3-dioxane (0.50 mL, 3.7 mmol, 1.0 equiv) in DMF (5.0 mL, 1 M), the desired product was obtained after purification by FC [$V(\text{SiO}_2) = 50 \text{ mL}$, PE/EA : 90/10 (250 mL), 80/20 (250 mL)] as a colorless oil (0.250 g, 28%).

R_f (PE/EA : 90/10, UV+KMnO₄): 0.10

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.51 (t, $J = 4.8 \text{ Hz}$, 1H), 4.07 (d, $J = 4.6 \text{ Hz}$, 1H), 4.04 (d, $J = 4.8 \text{ Hz}$, 1H), 3.77–3.65 (m, 8H), 3.39 (t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1H), 2.11–1.93 (m, 3H), 1.65–1.54 (m, 2H), 1.30 (d, $J = 13.5 \text{ Hz}$, 1H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 169.8 (2 C), 101.6 (CH), 66.9 (2 CH₂), 52.6 (2 CH₃), 51.4 (CH), 32.6 (CH₂), 25.8 (CH₂), 23.4 (CH₂).



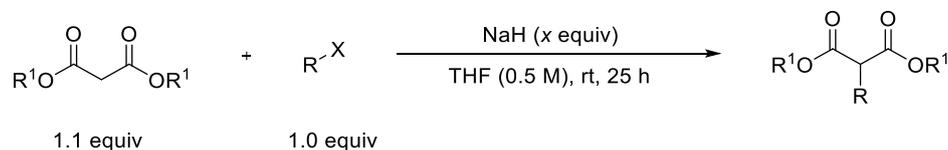
Following **GP6** performed with diethylmalonate (1.2 mL, 7.7 mmol, 1.1 equiv), sodium hydride (0.280 g, 7.0 mmol, 1.0 equiv), and *tert*-butyl (2-bromoethyl)carbamate (1.492 g, 7.0 mmol, 1.0 equiv) in DMF (14 mL, 1 M) and placed at 80 °C for 1 h, the desired product was obtained after purification by FC [V(SiO₂) = 50 mL, Cy/EA : 90/10 (250 mL), 80/20 (250 mL)] as a colorless oil (0754 g, 36%).³⁵⁴

R_f (Cy/EA : 80/20, UV+KMnO₄): 0.17

GC (50+10/250–5): 14.7 min

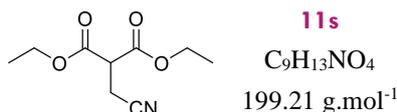
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.72 (br s, 1H), 4.15 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 3.35 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.15 (q, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.08–1.98 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 169.3 (2 C), 155.9 (C), 79.3 (C), 61.6 (2 CH₂), 49.6 (CH), 38.5 (CH₂), 29.0 (CH₂), 28.4 (3 CH₃), 14.1 (2 CH₃).



General procedure 7 (GP7): A RBF equipped with a stir bar was charged with NaH (*x* equiv) and purged with argon. Distilled THF (0.5 M) was added, followed by the malonate derivative (1.1 equiv) by dropwise addition with a syringe and the mixture was stirred at rt for 1 h. The alkyl halide (1.0 equiv) was then added dropwise with a syringe. The reaction was stirred at room temperature for 24 h. The resulting mixture was quenched by addition of a saturated aqueous solution of NH₄Cl (same volume as THF). The aqueous layer was extracted with Et₂O (3 times), and the combined organic layers were washed with brine, dried (Na₂SO₄) and evaporated. Purification by FC afforded the expected product.

³⁵⁴ Isaad, J.; Rolla, M.; Bianchini, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2748.



Following **GP7** performed with diethylmalonate (3.4 mL, 22.0 mmol, 1.1 equiv), sodium hydride (0.976 g, 24.0 mmol, 1.2 equiv), and bromoacetonitrile (1.4 mL, 20.0 mmol, 1.0 equiv) in THF (40 mL), the desired product was obtained after purification by FC [V(SiO₂) = 100 mL, PE/EA : 80/20 (500 mL), 70/30 (500 mL)] as a colorless oil (0.990 g, 24%).

R_f (PE/EA : 80/20, UV+KMnO₄): 0.15

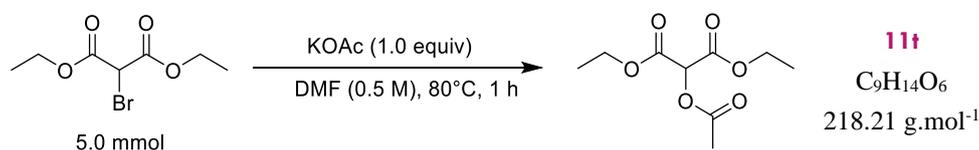
GC (50+10/250–5): 8.9 min

HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ Calcd. for C₉H₁₄NO₄: 200.0917. Found: 200.0916.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.29–4.20 (m, 4H), 3.68 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 2.90 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 166.5 (2 C), 116.9 (C), 62.7 (2 CH₂), 48.1 (CH), 17.0 (CH₂), 14.0 (2 CH₃).

b. 2-bromomalonate's substitution



A 25 mL RBF equipped with a stir bar and a reflux condenser was charged with KOAc (490 mg, 5.0 mmol, 1.0 equiv), DMF (10 mL, 0.5 M) and diethyl bromomalonate (0.85 mL, 5.0 mmol, 1.0 equiv). The reaction was stirred at 80 °C for 1 h. Then, it was allowed to cool down and, after addition of 50 mL of EA, the mixture was washed with water (50 mL) and NaCl sat (50 mL). The resulting organic phase was dried over Na₂SO₄ and evaporated to give the desired product after purification by FC [V(SiO₂) = 100 mL, PE/EA : 90/10 (1000 mL)] as a colorless oil (0.719 g, 65%).³⁵⁵

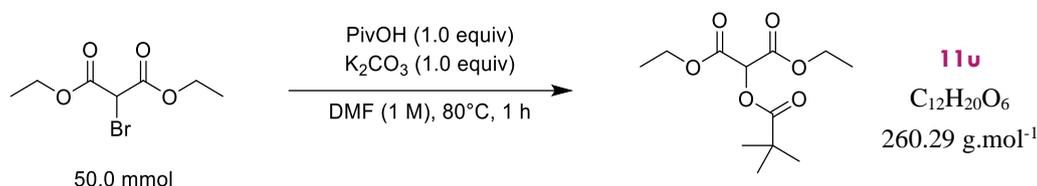
R_f (PE/EA : 90/10, UV+KMnO₄): 0.31

GC (50+10/250–5): 8.3 min

³⁵⁵ Hunter, A. C.; Chinthapally, K.; Sharma, I. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 2260.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.47 (s, 1H), 4.34–4.19 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 169.5 (C), 164.5 (2 C), 71.9 (CH), 62.6 (2 CH₂), 20.4 (CH₃), 14.0 (2 CH₃).



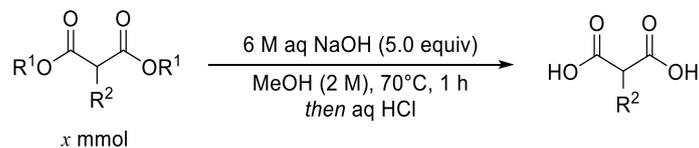
A 100 mL RBF equipped with a stir bar and a reflux condenser was charged with pivalic acid (5.11 g, 50.0 mmol, 1.0 equiv), K₂CO₃ (6.91 g, 50.0 mmol, 1.0 equiv), DMF (50 mL, 1 M) and diethyl bromomalonate (8.5 mL, 50.0 mmol, 1.0 equiv). The reaction was stirred at 80 °C for 1 h. Then, it was allowed to cool down and, after addition of 200 mL of EA, the mixture was washed with water (300 mL) and NaCl sat (100 mL). The resulting organic phase was dried over Na₂SO₄ and evaporated to give the desired product, without any further purification, as a colorless oil (13.06 g, quantitative).

GC (50+10/250–5): 10.0 min

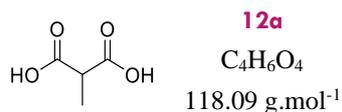
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.46 (s, 1H), 4.31–4.18 (m, 4H), 1.49–0.97 (m, 15H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 177.1 (C), 164.7 (2 C), 71.6 (CH), 62.4 (2 CH₂), 38.8 (C), 27.0 (3 CH₃), 14.0 (2 CH₃).

2. Preparation of substituted malonic acids



General procedure 8 (GP8): A RBF equipped with a stir bar was charged with the malonate derivative (*x* mmol, 1.0 equiv), and MeOH (2 M). After addition of a 6 M aqueous solution of NaOH (5.0 equiv), the reaction was stirred at 70 °C for 1 h. The resulting mixture was then acidified to pH = 1 with aqueous 1 M HCl, and extracted with EA (2 times). The combined organic layers were dried (Na₂SO₄) and evaporated to afford the expected product.

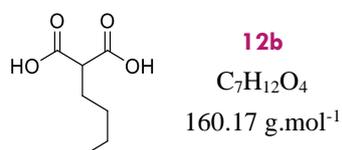


Following **GP8** performed with dimethyl 2-methylmalonate (0.4 mL, 3.0 mmol, 1.0 equiv) and NaOH (600 mg, 15.0 mmol, 1.0 equiv) in MeOH (2.5 mL, 2 M), the desired product was obtained as an off-white solid (314 mg, 89%).³⁵⁶

mp: 136–138 °C (litt: 131–134°C)

¹H NMR (400 MHz, CD₃COCD₃): δ 10.42 (br s, 2H), 3.47 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.35 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CD₃COCD₃): δ 171.8 (2 C), 46.1 (CH), 14.0 (CH₃).

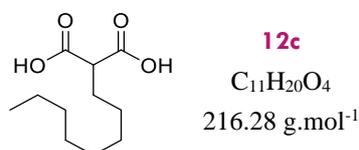


Following **GP8** performed with **11c** (565 mg, 3.0 mmol, 1.0 equiv) and NaOH (600 mg, 15.0 mmol, 1.0 equiv) in MeOH (2.5 mL, 2 M), the desired product was obtained as a white solid (439 mg, 91%).

mp: 101–103 °C (litt: 102–103°C)

¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃): δ 12.62 (br s, 2H), 3.17 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 1.69 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.36–1.14 (m, 4H), 0.84 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CD₃SOCD₃): δ 171.1 (2 C), 51.7 (CH), 29.2 (CH₂), 28.3 (CH₂), 22.1 (CH₂), 13.9 (CH₃).



Following **GP8** performed with **11d** (817 mg, 3.0 mmol, 1.0 equiv) and NaOH (600 mg, 15.0 mmol, 1.0 equiv) in MeOH (2.5 mL, 2 M), the desired product was obtained as a white solid (647 mg, quantitative).³⁵⁷

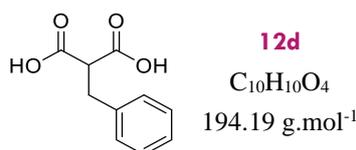
³⁵⁶ McErlan, M. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 1236.

³⁵⁷ Jayaraman, A.; Mahanthappa, M.K. *Langmuir*, **2018**, *34*, 2290.

mp: 110–113 °C (litt: 113–114°C)

¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃): δ 12.64 (br s, 2H), 3.17 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 1.68 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.28–1.19 (m, 12H), 0.85 (t, *J* = 6.2 Hz, 3H).

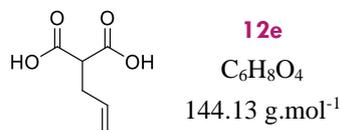
¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CD₃SOCD₃): δ 171.0 (2 C), 51.7 (CH), 31.3 (CH₂), 28.9 (CH₂), 28.8 (CH₂), 28.7 (CH₂), 28.5 (CH₂), 26.9 (CH₂), 22.2 (CH₂), 14.0 (CH₃).



Following **GP8** performed with **11h** (222 mg, 0.89 mmol, 1.0 equiv) and NaOH (178 mg, 5.0 mmol, 1.0 equiv) in MeOH (0.8 mL, 2 M), the desired product was obtained as an off-white solid (151 mg, 87%).³⁵⁸

¹H NMR (400 MHz, CD₃COCD₃): δ 9.78 (br s, 2H), 7.34–7.24 (m, 4H), 7.24–7.17 (m, 1H), 3.73 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.19 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CD₃COCD₃): δ 170.4 (2 C), 139.5 (C), 129.7 (2 CH), 129.2 (2 CH), 127.3 (CH), 54.0 (CH), 35.4 (CH₂).



Following **GP8** performed with **11f** (100 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) and NaOH (100 mg, 2.5 mmol, 1.0 equiv) in MeOH (0.4 mL, 2 M), the desired product was obtained as a white solid (61 mg, 85%).³⁵⁹

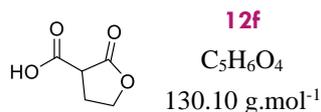
mp: 101–104 °C (litt: 102–105°C)

¹H NMR (400 MHz, CD₃COCD₃): δ 9.90 (br s, 2H), 5.91–5.75 (m, 1H), 5.12 (dd, *J* = 17.1, 3.0 Hz, 1H), 5.02 (dd, *J* = 10.3, 3.0 Hz, 1H), 3.46 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.59 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CD₃COCD₃): δ 170.5 (2 C), 135.7 (CH), 117.4 (CH₂), 51.8 (CH), 33.6 (CH₂).

³⁵⁸ Lai, Y.; Sun, L.; Sit, M.K.; Wang, Y.; Dai, W.M. *Tetrahedron*, **2016**, *72*, 664.

³⁵⁹ Sun, X.G.; Reeder, C. L.; Kerr, J. B. *Macromolecules*, **2004**, *37*, 2219.



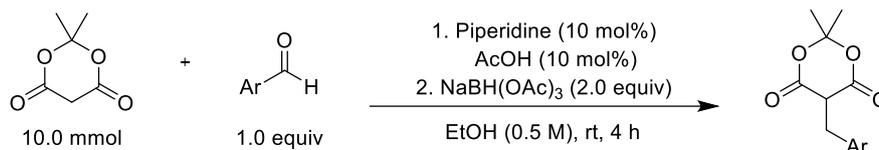
Following **GP8** performed with **11n** (318 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv) and NaOH (200 mg, 5.0 mmol, 1.0 equiv) in MeOH (0.8 mL, 2 M), the desired product was obtained as a colorless oil (86 mg, 66%).³⁶⁰

¹H NMR (400 MHz, CD₃COCD₃): δ 8.21 (br s, 1H), 5.22 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.12 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.45 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.37 (q, *J* = 8.0 Hz, 2H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CD₃COCD₃): δ 173.7 (C), 170.0 (C), 68.0 (CH₂), 46.5 (CH), 27.4 (CH₂).

3. Preparation of substituted Meldrum's acids

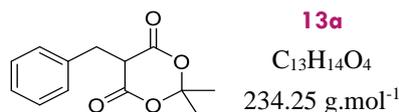
a. Substituted Meldrum's acids prepared via an aldolisation/reduction sequence



Following a reported procedure,³⁶¹ a flame-dried 100 mL RBF equipped with a stir bar was charged with Meldrum's acid **13c** (10.0 mmol, 1.0 equiv), closed with a septum and purged with argon. After addition of the aldehyde (1.0 equiv), with a syringe, and abs. EtOH (20 mL, 0.5 M) by quick removal of the septum, the mixture was stirred (and heated with a heat gun if necessary) until complete solubilization of the solid. Then, piperidine (99 μL, 1.0 mmol, 10 mol%) and acetic acid (57 μL, 1.0 mmol, 10 mol%) were added through the septum with syringes, and the reaction was stirred at rt for 30 min. Finally, NaBH(OAc)₃ (4.239 g, 20.0 mmol, 2.0 equiv) was added in 4 equal portions, one after the other on a 30 min interval by temporarily removing of the septum and the reaction was stirred for another 60 min at rt. Then, the resulting mixture was quenched with a sat. aq. solution of NH₄Cl (50 mL) and extracted with DCM (3*50 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and evaporated. Purification by recrystallization afforded the expected product.

³⁶⁰ Rao, V. S. *Synth. Commun.* **1989**, 19, 1389.

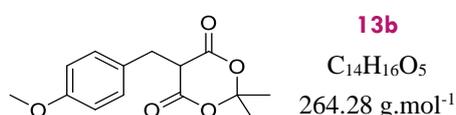
³⁶¹ Lou, T.; Liao, E.; Wilsily, A.; Fillion, E. *Org. Synth.* **2012**, 89, 115.



Following this procedure, performed with **13c** (1.441 g, 10.0 mmol, 1.0 equiv) and benzaldehyde (1.0 mL, 10.0 mmol, 1.0 equiv), the desired product was obtained after recrystallization (MeOH / H₂O) as an off-white solid (1.321 g, 56%).³⁶²

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.39–7.22 (m, 5H), 3.79 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H), 3.52 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H), 1.76 (s, 3H), 1.51 (s, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 165.4 (2 C), 137.4 (C), 129.9 (2 CH), 128.8 (2 CH), 127.3 (CH), 105.4 (C), 48.3 (CH), 32.3 (CH₂), 28.6 (CH₃), 27.4 (CH₃).



Following this procedure, performed with **13c** (1.441 g, 10.0 mmol, 1.0 equiv) and *p*-anisaldehyde (1.2 mL, 10.0 mmol, 1.0 equiv), the desired product was obtained after recrystallization (MeOH) as a yellow solid (1.19 g, 45%).³⁶³

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.23 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.80 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 3.78–3.70 (m, 4H), 3.41 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.47 (s, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 165.5 (2 C), 158.8 (C), 131.1 (2 CH), 129.1 (C), 114.0 (2 CH), 105.3 (C), 55.3 (CH₃), 48.3 (CH), 31.5 (CH₂), 28.5 (CH₃), 27.4 (CH₃).

b. Substituted Meldrum's acids prepared via acetalization of malonic acids

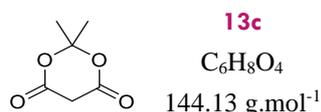


General procedure 9 (GP9): A RBF equipped with a stir bar was charged with the malonic acid derivative (*x* mmol, 1.0 equiv) and Ac₂O (*c* M), and was then cooled down to 0 °C (ice/water bath). After addition of 2-3 drops of concentrated H₂SO₄, the acetone (1.1 equiv) was

³⁶² Fillion, E.; Wilsily, A.; Fishlock, D. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1259.

³⁶³ Lou, T.; Liao, E.; Wilsily, A.; Fillion, E. *Org. Synth.* **2012**, *89*, 115.

added dropwise to the stirred mixture with a pressure-equalizing dropping funnel. The reaction was allowed to warm to room temperature and stirred for 6 h. Then, the resulting mixture was placed in the refrigerator for 2 h, filtered on a fritted funnel and rinsed with cold water (2 times). When $R \neq H$, the resulting solid is also washed with Et_2O (3 times). Traces of water were removed by co-evaporation with toluene (3 times) to afford the desired product.

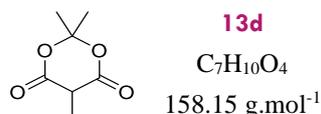


Following **GP9** performed with malonic acid (26.080 g, 250 mmol, 1.0 equiv) and acetone (21 mL, 275 mmol, 1.1 equiv) in Ac_2O (30 mL, 8.0 M), the desired product was obtained as a white solid (20.302 g, 56%).

mp: 88–90 °C (litt: 92–94°C)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.62 (s, 2H), 1.77 (s, 6H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 163.1 (2 C), 106.4 (C), 36.3 (CH_2), 27.7 (2 CH_3).

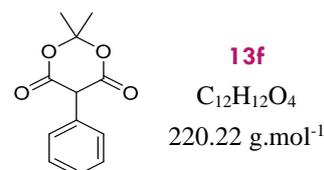


Following **GP9** performed with methylmalonic acid (2.950 g, 25.0 mmol, 1.5 equiv) and acetone (2.0 mL, 27.5 mmol, 1.1 equiv) in Ac_2O (3.2 mL, 8.0 M), the desired product was obtained as a white solid (3.354 g, 84%).³⁶⁴

mp: 114–116 °C (litt: 113–114°C)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.61 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.54 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 166.2 (2 C), 105.0 (C), 41.4 (CH), 28.6 (CH_3), 26.5 (CH_3), 10.8 (CH_3)



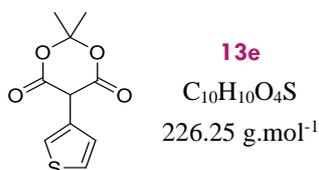
³⁶⁴ Nikolaev; S.; Platz; K. *Russ. J. Org. Chem.* 2006, vol. 42, # 6, p. 815 - 827]

Following **GP9** performed with phenylmalonic acid (4.500 g, 25.0 mmol, 1.5 equiv) and acetone (2.0 mL, 27.5 mmol, 1.1 equiv) in Ac₂O (5.0 mL, 5.0 M), the desired product was obtained as a pale yellow solid (4.690 g, 84%).³⁶⁵

mp: 135–138 °C (litt: 135–137°C)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.50–7.39 (m, 3H), 7.37–7.24 (m, 2H), 4.82 (s, 1H), 1.88 (s, 3H), 1.78 (s, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 164.9 (2 C), 130.7 (C), 129.3 (2 CH), 129.2 (2 CH), 128.9 (CH), 105.9 (C), 52.9 (CH), 28.6 (CH₃), 27.5 (CH₃).



Following **GP9** performed with 3-thiophenemalonic acid (4.650 g, 25.0 mmol, 1.5 equiv) and acetone (2.0 mL, 27.5 mmol, 1.1 equiv) in Ac₂O (5.0 mL, 5.0 M), the desired product was obtained as a grey solid (3.523 g, 62%).³⁶⁶

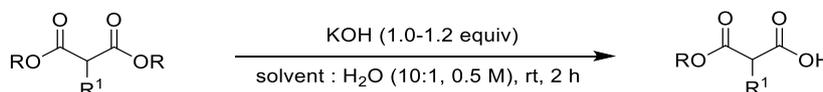
mp: 122–125 °C (litt: 129–130°C)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.41 (dd, *J* = 4.9, 2.9 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.91 (s, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.67 (s, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 164.5 (2 C), 129.1 (C), 127.3 (CH), 127.2 (CH), 125.0 (CH), 106.2 (C), 48.2 (CH), 28.6 (CH₃), 27.7 (CH₃).

3. Preparation of SMAHOs

1. SMAHOs prepared by saponification of substituted malonates

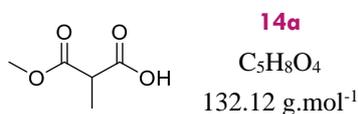


General procedure 10 (GP10): A RBF equipped with a stir bar was charged with the malonate derivative (1.0 equiv) and the solvent (0.5 M). A 5 M aqueous solution of KOH (1.0 equiv) was added with a syringe and the reaction was stirred at rt for 2 h. Then, the mixture was

³⁶⁵ Szostak, M.; Lyons, S. E.; Spain, M.; Procter, D. J. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 8391.

³⁶⁶ Nascimento de Oliveira, M.; Arseniyadis, S.; Cossy, J. *Chem. Eur. J.* **2018**, 24, 4810.

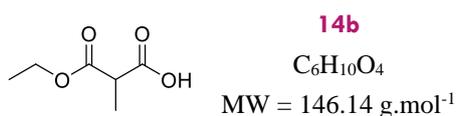
concentrated, diluted with water, and the resulting aqueous layer was washed with Et₂O (3 times), acidified to pH = 1 with aqueous 1 M HCl, saturated with NaCl, and extracted with EA (3 times). The combined organic layers were dried (Na₂SO₄) and evaporated to afford the expected product.³⁶⁷



Following **GP10** performed with dimethyl 2-methylmalonate (1.33 mL, 10.0 mmol, 1.0 equiv) and potassium hydroxide (0.561 g, 10.0 mmol, 1.0 equiv) in MeOH (20 mL), the desired product was obtained as a colorless oil (0.926 g, 70%).³⁶⁸

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 11.15 (br s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.48 (q, *J* = 7.3 Hz, 1H), 1.42 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H).

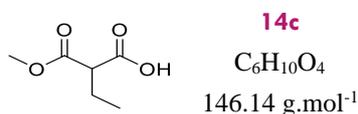
¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 176.1 (C), 170.4 (C), 52.8 (CH₃), 45.9 (CH), 13.6 (CH₃).



Following **GP10** performed with **11a** (3.000 g, 17.2 mmol, 1.0 equiv) and potassium hydroxide (0.965 g, 17.2 mmol, 1.0 equiv) in EtOH (34 mL), the desired product was obtained as a colorless oil (1.818 g, 72%).³⁵⁹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.15 (br s, 1H), 4.18 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.45 (q, *J* = 7.4 Hz, 1H), 1.41 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 175.9 (C), 170.1 (C), 61.9 (CH₂), 46.1 (CH), 14.0 (CH₃), 13.6 (CH₃).



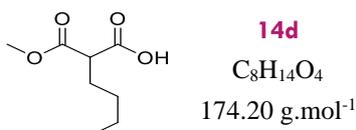
³⁶⁷ Chaumont, P.; Baudoux, J.; Maddaluno, J.; Rouden, J.; Harrison-Marchand, A. *J. Org. Chem.*, **2018**, *83*, 8081.

³⁶⁸ Niwayama, S.; Cho, H.; Lin, C. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4434.

Following **GP10** performed with **11b** (1.282 g, 8.0 mmol, 1.0 equiv) and potassium hydroxide (0.539 g, 10.0 mmol, 1.2 equiv) in MeOH (15 mL), the desired product was obtained as a colorless oil (1.052 g, 90%).³⁶⁹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.62 (br s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.32 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 1.95 (quint, *J* = 7.4 Hz, 2H), 0.98 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 175.4 (C), 169.8 (C), 53.2 (CH), 52.8 (CH₃), 22.4 (CH₂), 11.9 (CH₃).

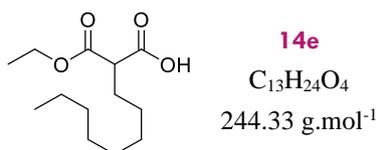


Following **GP10** performed with **11c** (1.019 g, 6.4 mmol, 1.0 equiv) and potassium hydroxide (0.434 g, 7.7 mmol, 1.2 equiv) in MeOH (11 mL), the desired product was obtained as a colorless oil (0.871 g, 78%).³⁷⁰

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+H]⁺ Calcd. for C₈H₁₅O₄: 175.0965. Found: 175.0967.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.38 (br s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.38 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.98–1.83 (m, 2H), 1.39–1.28 (m, 4H), 0.89 (t, *J* = 6.1 Hz, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 175.5 (C), 170.0 (C), 52.8 (CH₃), 51.7 (CH), 29.5 (CH₂), 28.7 (CH₂), 22.4 (CH₂), 13.9 (CH₃).



Following **GP10** performed with **11d** (5.498 g, 20.2 mmol, 1.0 equiv) and potassium hydroxide (1.133 g, 20.2 mmol, 1.0 equiv) in EtOH (40 mL), the desired product was obtained as a colorless oil (3.560 g, 72%).³⁷¹

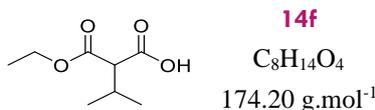
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 11.31 (br s, 1H), 4.20 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.35 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 1.95–1.84 (m, 2H), 1.38–1.18 (m, 15H), 0.85 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

³⁶⁹ Krumme, D.; Tschesche, H. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3007.

³⁷⁰ Nakagawa, A.; Ohno, H.; Miyano, K.; Omura, S. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3268.

³⁷¹ Volonterio, A.; Zanda, M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7486.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 175.7 (C), 165.5 (C), 61.8 (CH_2), 51.9 (CH), 31.9 (CH_2), 29.3 (CH_2), 29.3 (2 CH_2), 28.9 (CH_2), 27.4 (CH_2), 22.7 (CH_2), 14.2 (CH_3), 14.1 (CH_3).

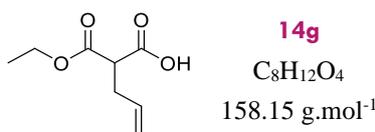


Following **GP10** performed with **11e** (2.695 g, 13.3 mmol, 1.0 equiv) and potassium hydroxide (0.747 g, 13.3 mmol, 1.0 equiv) in EtOH (27 mL), the desired product was obtained as a colorless oil (1.716 g, 74%).

HRMS (ESI⁺): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd. for $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NaO}_4$: 197.0784. Found: 197.0783.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10.76 (br s, 1H), 4.19 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.15 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.37 (m, 1H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.01 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 174.6 (C), 169.1 (C), 61.7 (CH_2), 58.7 (CH), 29.1 (CH), 20.4 (CH_3), 20.3 (CH_3), 14.1 (CH_3).

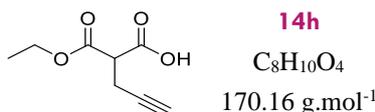


Following **GP10** performed with **11f** (0.985 g, 4.9 mmol, 1.0 equiv) and potassium hydroxide (0.275 g, 4.9 mmol, 1.0 equiv) in EtOH (10 mL), the desired product was obtained as a colorless oil (0.603 g, 71%).

HRMS (ESI⁺): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd. for $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}_4$: 173.0808. Found: 173.0806.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10.83 (br s, 1H), 5.77 (ddt, $J = 17.0, 10.1, 6.8$ Hz, 1H), 5.13 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 5.07 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 4.21 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.47 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.68–2.62 (m, 2H), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

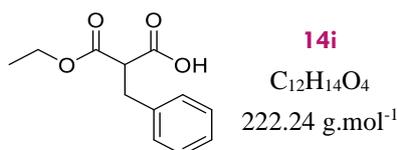
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 174.8 (C), 168.8 (C), 133.7 (CH), 118.1 (CH_2), 62.0 (CH_2), 51.5 (CH), 32.9 (CH_2), 14.1 (CH_3).



Following **GP10** performed with **11g** (1.702 g, 8.6 mmol, 1.0 equiv) and potassium hydroxide (0.482 g, 8.6 mmol, 1.0 equiv) in EtOH (18 mL), the desired product was obtained as a colorless oil (0.963 g, 65%).³⁷²

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 11.10 (br s, 1H), 4.23 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.61 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.78 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.03 (s, 1H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 173.6 (C), 167.7 (C), 79.6 (C), 70.9 (CH), 62.4 (CH₂), 51.0 (CH), 18.4 (CH₂), 14.0 (CH₃).

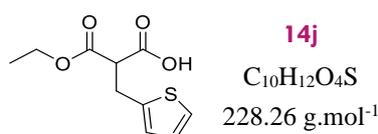


Following **GP10** performed with **11h** (1.070 g, 4.3 mmol, 1.0 equiv) and potassium hydroxide (0.239 g, 4.3 mmol, 1.0 equiv) in EtOH (10 mL), the desired product was obtained as a colorless oil (0.657 g, 69%).

HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ Calcd. for C₁₂H₁₄NaO₄: 245.0784. Found: 245.0785.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 11.06 (br s, 1H), 7.35–7.29 (m, 2H), 7.26 (t, *J* = 7.9 Hz, 3H), 4.20 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.75 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.27 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 174.7 (C), 168.7 (C), 137.5 (C), 128.9 (2 CH), 128.7 (2 CH), 127.0 (CH), 62.0 (CH₂), 53.7 (CH), 34.7 (CH₂), 14.0 (CH₃).

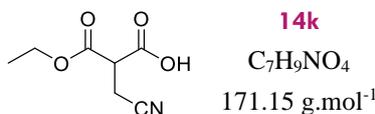


Following **GP10** performed with **11i** (0.187 g, 0.73 mmol, 1.0 equiv) and potassium hydroxide (49 mg, 0.88 mmol, 1.2 equiv) in EtOH (2 mL), the desired product was obtained as a colorless oil (0.118 g, 71%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.03 (br s, 1H), 7.40–7.19 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 6.97 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.21 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.73 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.29 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

³⁷² Aleman, J.; del Solar, V.; Martin-Santos, C.; Cubo, L.; Ranninger, C. N. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7287.

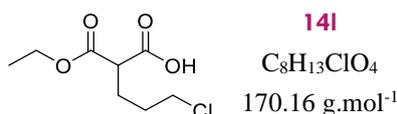
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 174.1 (C), 168.8 (C), 137.7 (C), 128.1 (CH), 125.9 (CH), 122.2 (CH), 62.0 (CH_2), 53.0 (CH), 29.2 (CH_2), 14.0 (CH_3).



Following **GP10** performed with **11s** (0.936 g, 4.7 mmol, 1.0 equiv) and potassium hydroxide (0.263 g, 4.7 mmol, 1.0 equiv) in EtOH (20 mL), the desired product was obtained as a white solid (0.528 g, 65%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.31 (br s, 1H), 4.30 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.78 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 2.94 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 170.8 (C), 166.5 (C), 116.8 (C), 63.2 (CH_2), 47.9 (CH), 17.0 (CH_2), 14.0 (CH_3).

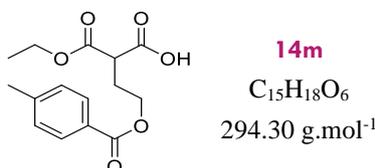


Following **GP10** performed with **11l** (1.620 g, 6.8 mmol, 1.0 equiv) and potassium hydroxide (0.381 g, 6.8 mmol, 1.0 equiv) in EtOH (14 mL), the desired product was obtained as a colorless oil (0.890 g, 62%).

HRMS (ESI⁺): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd. for $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NaO}_4$: 231.0394. Found: 231.0391.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10.05 (br s, 1H), 4.22 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.54 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.40 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 2.11–2.02 (m, 2H), 1.89–1.79 (m, 2H), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 174.8 (C), 169.0 (C), 62.0 (CH_2), 51.1 (CH), 44.2 (CH_2), 30.1 (CH_2), 26.2 (CH_2), 14.1 (CH_3).

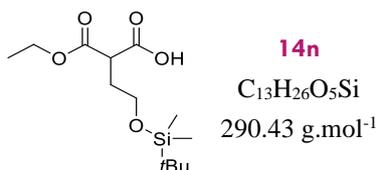


Following **GP10** performed with **11m** (1.400 g, 4.4 mmol, 1.0 equiv) and potassium hydroxide (0.297 g, 5.3 mmol, 1.2 equiv) in EtOH (9 mL), the desired product was obtained as a colorless oil (0.825 g, 63%).

HRMS (ESI⁺): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_6$: 295.1176. Found: 295.1175.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10.85 (br s, 1H), 7.91 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.41 (m, 2H), 4.27–4.16 (m, 2H), 3.63 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 2.50–2.35 (m, 5H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

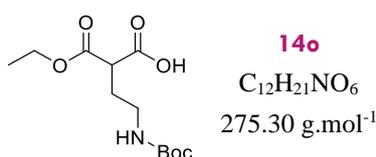
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 174.3 (C), 168.7 (C), 166.6 (C), 144.0 (C), 129.7 (2 CH), 129.2 (2 CH), 127.1 (C), 62.3 (CH_2), 62.1 (CH_2), 49.0 (CH), 28.0 (CH_2), 21.7 (CH_3), 14.0 (CH_3).



Following **GP10** performed with **11n** (0.987 g, 3.1 mmol, 1.0 equiv) and potassium hydroxide (0.209 g, 3.7 mmol, 1.2 equiv) in EtOH (6 mL), the desired product was obtained as a colorless oil (0.633 g, 70%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.30 (br s, 1H), 4.20 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.75–3.61 (m, 2H), 3.61 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 2.13 (q, $J = 6.0$ Hz, 2H), 1.27 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.02 (s, 6H).

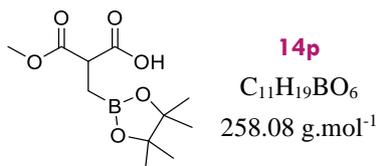
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 175.1 (C), 169.5 (C), 61.8 (CH_2), 60.4 (CH_2), 48.6 (CH), 31.7 (CH_2), 26.0 (3 CH_3), 18.4 (C), 14.1 (CH_3). [2 $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ not detected]



Following **GP10** performed with **11r** (0.607 g, 2.0 mmol, 1.0 equiv) and potassium hydroxide (0.135 g, 2.4 mmol, 1.2 equiv) in EtOH (4 mL), the desired product was obtained as a colorless oil (0.505 g, 92%).

^1H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3 , 100 °C): δ 6.34 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 4.19–4.12 (m, 1H), 4.11–4.02 (m, 1H), 3.07–2.91 (m, 2H), 2.27 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 1.92 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 1.74–1.62 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.21 (q, $J = 7.0$ Hz, 3H). [CO_2H not detected]

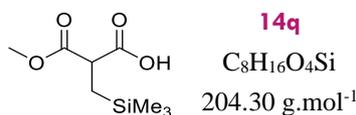
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CD_3SOCD_3 , 100 °C): δ 172.9 (C), 170.4 (C), 156.1 (C), 78.0 (C), 60.0 (CH_2), 49.8 (CH), 38.8 (CH_2), 29.4 (CH_2), 28.8 (3 CH_3), 14.5 (CH_3).



Following **GP10** performed with **11o** (0.408 g, 1.5 mmol, 1.0 equiv) and potassium hydroxide (0.101 g, 1.8 mmol, 1.2 equiv) in MeOH (3 mL), the desired product was obtained as a colorless oil (0.300 g, 77%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.62 (br s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.61 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 1.32 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 1.20 (s, 12H).

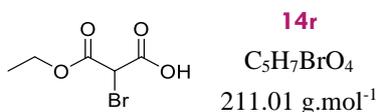
¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 175.5 (C), 170.9 (C), 83.9 (2 C), 52.7 (CH₃), 47.4 (CH), 24.7 (4 CH₃), 11.5 (CH₂).



Following **GP10** performed with **11p** (92 mg, 0.57 mmol, 1.0 equiv) and potassium hydroxide (39 mg, 0.69 mmol, 1.2 equiv) in MeOH (2 mL), the desired product was obtained as a colorless oil (73 mg, 62%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.16 (br s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.40 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 1.18 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 0.01 (s, 9H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 176.7 (C), 170.8 (C), 52.8 (CH₃), 47.6 (CH), 16.2 (CH₂), -1.54 (3 CH₃).

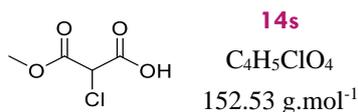


Following **GP10** performed with diethyl bromomalonate (1.7 mL, 10.0 mmol, 1.0 equiv) and potassium hydroxide (0.561 g, 10.0 mmol, 1.0 equiv) in EtOH (20 mL), the desired product was obtained as a colorless oil (1.001 g, 47%).

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+Na]⁺ Calcd. for C₅H₇BrNaO₄: 232.9419. Found: 232.9418.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.66 (br s, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.34 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.35 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 169.8 (C), 164.7 (C), 63.9 (CH₂), 41.4 (CH), 13.9 (CH₃).

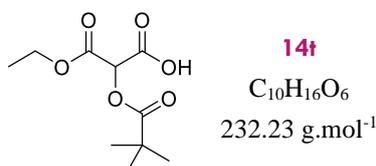


Following **GP10** performed with dimethyl chloromalonate (2.55 mL, 20.0 mmol, 1.0 equiv) and potassium hydroxide (1.122 g, 20.0 mmol, 1.0 equiv) in MeOH (40 mL), the desired product was obtained as a colorless oil (2.160 g, 70%).

HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ Calcd. for C₄H₅NaO₄: 174.9768. Found: 174.9768.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 11.17 (br s, 1H), 4.95 (s, 1H), 3.86 (s, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 169.6 (C), 164.9 (C), 54.9 (CH), 54.3 (CH₃).

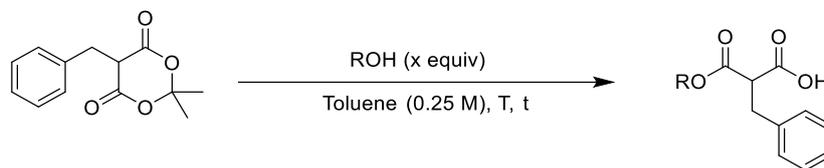


Following **GP10** performed with **11u** (13.06 g, 50.0 mmol, 1.0 equiv) and potassium hydroxide (2.80 g, 50.0 mmol, 1.0 equiv) in EtOH (100 mL), the desired product was obtained as a colorless oil (8.60 g, 74%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.86 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.28 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.26 (s, 9H).

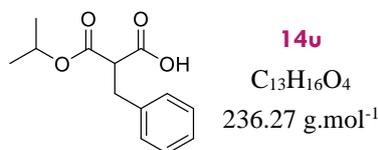
¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 177.3 (C), 168.9 (C), 164.7 (C), 71.3 (CH), 63.0 (CH₂), 38.9 (C), 26.9 (3 CH₃), 14.0 (CH₃).

2. SMAHOs prepared by the opening of a substituted Meldrum's acid



General procedure 11 (GP11): A RBF equipped with a stir bar was charged with the substituted Meldrum's acid (1.0 equiv), the alcohol (x equiv) and toluene (0.25 M). The reaction was stirred at reflux for 4 h (or at 80 °C for 24 h). Then, the mixture was diluted with Et₂O (20 mL), and the resulting organic layer was extracted with saturated aqueous NaHCO₃ (2 times). The combined aqueous layers were cooled down to 0 °C (ice / water bath) and acidified to pH

= 1 with aqueous 1 M HCl, saturated with NaCl, and extracted with Et₂O (3 times). The combined organic layers were dried (Na₂SO₄) and evaporated to afford the expected product.³⁷³

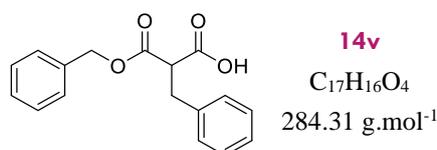


Following **GP11** performed with **13a** (0.500 g, 2.1 mmol, 1.0 equiv) and propan-2-ol (0.191 mL, 2.5 mmol, 1.0 equiv) in toluene at 80 °C for 24 h, the desired product was obtained as a pale yellow oil (0.462 g, 93%).

HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ Calcd. for C₁₃H₁₆NaO₄: 259.0940. Found: 259.0938.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.61 (br s, 1H), 7.35–7.29 (m, 2H), 7.28–7.23 (m, 3H), 5.05 (hept, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.72 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.27 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 1.25 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.16 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 174.8 (C), 168.3 (C), 137.5 (C), 128.9 (2 CH), 128.7 (2 CH), 127.0 (CH), 69.7 (CH), 53.8 (CH), 34.7 (CH₂), 21.6 (2 CH₃).



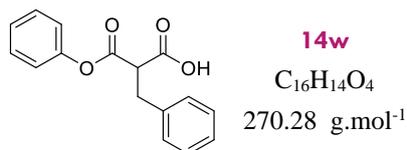
Following **GP11** performed with **13a** (0.500 g, 2.1 mmol, 1.0 equiv) and benzyl alcohol (0.217 mL, 2.1 mmol, 1.0 equiv) in refluxing toluene for 4 h, the desired product was obtained as a pale yellow oil contaminated by *ca.* 13% of the decarboxylated product (0.392 g, 57%).

HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ Calcd. for C₁₇H₁₆NaO₄: 307.0940. Found: 307.0941.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.71 (br s, 1H), 7.41–7.21 (m, 10H), 5.19 (s, 2H), 3.84 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.31 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 174.6 (C), 168.6 (C), 137.3 (C), 135.1 (C), 128.9 (2 CH), 128.7 (2 CH), 128.7 (2 CH), 128.5 (CH), 128.3 (2 CH), 127.0 (CH), 67.5 (CH₂), 53.7 (CH), 34.8 (CH₂).

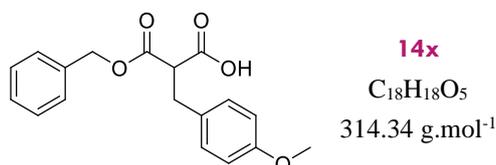
³⁷³ Ryu, Y.; Scott, A. I. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7499.



Following **GP11** performed with **13a** (0.150 g, 0.64 mmol, 1.0 equiv) and phenol (60 mg, 0.64 mmol, 1.0 equiv) in refluxing toluene for 4 h, the desired product was obtained as a pale yellow solid (0.110 g, 63%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.35 (br s, 1H), 7.25–7.15 (m, 7H), 7.10 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.88 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.26 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H).

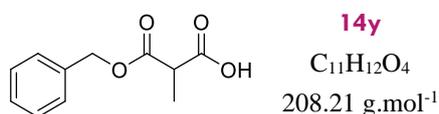
¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): 174.5 (C), 167.3 (C), 150.3 (C), 137.1 (C), 129.6 (2 CH), 129.0 (2 CH), 128.8 (2 CH), 127.2 (CH), 126.4 (CH), 121.3 (2 CH), 53.8 (CH), 34.7 (CH₂).



Following **GP11** performed with **13b** (0.528 g, 2.10 mmol, 1.0 equiv) and benzyl alcohol (0.207 mL, 2.0 mmol, 1.0 equiv) in refluxing toluene for 4 h, the desired product was obtained as a pale yellow oil (0.441 g, 70%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.26 (br s, 1H), 7.47–7.41 (m, 3H), 7.40–7.31 (m, 2H), 7.20 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.90 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 5.28 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 5.24 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.84 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.31 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H).

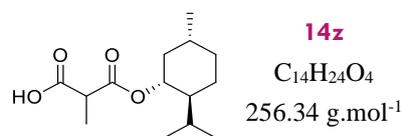
¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 174.2 (C), 168.7 (C), 158.6 (C), 135.2 (C), 130. (2 CH), 129.3 (C), 128.7 (2 CH), 128.5 (CH), 128.3 (2 CH), 114.1 (2 CH), 67.5 (CH₂), 55.3 (CH₃), 53.9 (CH), 34.1 (CH₂).



Following **GP11** performed with **13d** (0.316 g, 2.0 mmol, 1.0 equiv) and benzyl alcohol (0.21 mL, 2.0 mmol, 1.0 equiv) in refluxing toluene for 8 h, the desired product was obtained as a pale yellow oil (0.357 g, 85%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.55 (br s, 1H), 7.50–7.23 (m, 5H), 5.23 (s, 2H), 3.58 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.51 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).

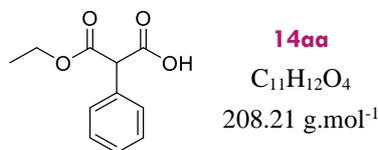
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 175.8 (C), 169.8 (C), 135.3 (C), 128.7 (2 CH), 128.5 (CH), 128.2 (2 CH), 67.5 (CH_2), 46.1 (CH), 13.7 (CH_3).



Following **GP11** performed with **13d** (0.316 g, 2.0 mmol, 1.0 equiv) and (–)-menthol (0.312 g, 2.0 mmol, 1.0 equiv) in refluxing toluene for 5 h, the desired product was obtained as a colorless oil (0.375 g, 58%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): (2 diastereomers) δ 9.94 (s, 2H), 4.76–4.66 (m, 2H), 3.51–3.40 (m, 2H), 2.06–1.95 (m, 2H), 1.92–1.79 (m, 2H), 1.72–1.62 (m, 4H), 1.53–1.35 (m, 10H), 1.12–0.92 (m, 4H), 0.93–0.82 (m, 14H), 0.78–0.68 (m, 6H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): (2 diastereomers) δ 176.2 (C), 176.1 (C), 169.7 (C), 169.6 (C), 76.0 (CH), 76.0 (CH), 47.0 (CH), 47.0 (CH), 46.3 (CH), 46.3 (CH), 40.6 (CH_2), 40.4 (CH_2), 34.3 (2 CH_2), 31.5 (2 CH), 26.3 (CH), 26.1 (CH), 23.4 (CH_2), 23.4 (CH_2), 22.1 (2 CH_3), 20.8 (2 CH_3), 16.3 (CH_3), 16.1 (CH_3), 13.8 (CH_3), 13.7 (CH_3).



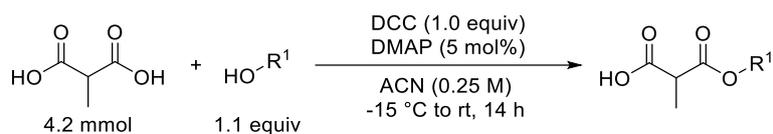
Following **GP11** performed with **13f** (0.440 g, 2.0 mmol, 1.0 equiv) in a refluxing mixture of toluene and EtOH (1:1) for 8 h, the desired product was obtained as white solid (0.272 g, 65%).³⁷⁴

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.52 (s, 1H), 7.46–7.29 (m, 5H), 4.65 (s, 1H), 4.30–4.15 (m, 2H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

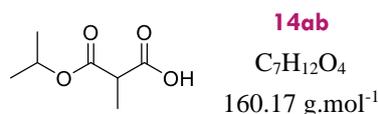
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 173.5 (C), 168.3 (C), 132.3 (C), 129.3 (2 CH), 128.9 (2 CH), 128.6 (CH), 62.3 (CH_2), 57.7 (CH), 14.1 (CH_3).

³⁷⁴ Bagum, H.; Christensen, K.E.; Genov, M.; Pretsch, A.; Pretsch, D.; Moloney, M. G. *Tetrahedron* **2019**, *75*, 130561.

3. SMAHOs prepared by mono-esterification of a substituted malonic acid



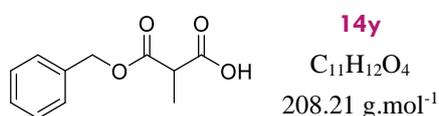
General procedure 12 (GP12): A 50 mL RBF equipped with a stir bar was charged with the methyl malonic acid (0.496 g, 4.2 mmol, 1.0 equiv), DMAP (26 mg, 0.21 mmol, 5 mol%), ACN (10 mL), the requisite alcohol (1.1 equiv), and placed at -15°C (ice/salt bath). A solution of DCC (0.867 g, 4.2 mmol, 1.0 equiv) in ACN (10 mL) was then slowly added dropwise to the stirred mixture with a pressure-equalizing dropping funnel. The reaction was allowed to warm to rt and stirred for 14 h. Then, the resulting mixture was filtered with a fritted funnel (rinsed with DCM), and the solvent was evaporated. To the obtained crude oil were added 30 mL of aqueous saturated NaHCO_3 . The resulting solution was washed with Et_2O (2*25 mL), acidified to $\text{pH} = 1$ with aqueous 1 M HCl, and extracted with DCM (2*30 mL). The combined organic layers were dried (Na_2SO_4) and evaporated to afford the expected product.



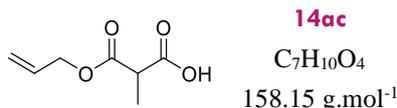
Following **GP12** performed with *iso*-propanol (0.35 mL, 4.6 mmol, 1.1 equiv), the desired product was obtained as a colorless oil (341 mg, 51%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9.80 (br s, 1H), 5.03 (hept, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.42 (q, $J = 7.3$ Hz, 1H), 1.40 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.22 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 175.9 (C), 169.7 (C), 69.5 (CH), 46.2 (CH), 21.6 (CH_3), 21.5 (CH_3), 13.5 (CH_3).



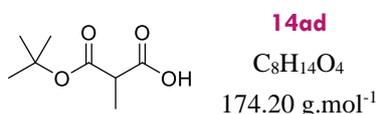
Following **GP12** performed with benzyl alcohol (0.48 mL, 4.6 mmol, 1.1 equiv), the desired product was obtained as a colorless oil (462 mg, 53%).



Following **GP12** performed with allyl alcohol (0.31 mL, 4.6 mmol, 1.1 equiv), the desired product was obtained as a colorless oil (345 mg, 52%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 11.01 (br s, 1H), 5.89 (ddt, *J* = 16.2, 10.6, 5.7 Hz, 1H), 5.31 (dt, *J* = 16.2, 1.6 Hz, 1H), 5.27–5.18 (m, 1H), 4.63 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.51 (q, *J* = 7.3 Hz, 1H), 1.44 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 176.1 (C), 169.6 (C), 131.5 (CH), 118.8 (CH₂), 66.3 (CH₂), 46.04 (CH), 13.6 (CH₃).



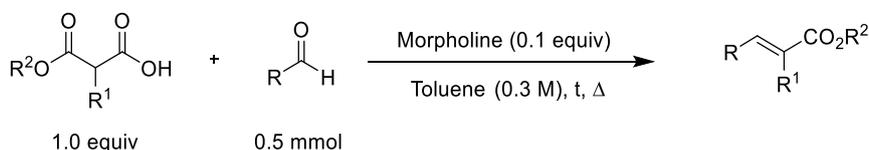
Following **GP12** performed with *tert*-butanol (0.44 mL, 4.6 mmol, 1.1 equiv), the desired product was obtained as a colorless oil (271 mg, 37%).³⁷⁵

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.90 (br s, 1H), 3.37 (q, *J* = 7.3 Hz, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.38 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 176.5 (C), 169.3 (C), 82.4 (C), 47.0 (CH), 27.9 (3 CH₃), 13.7 (CH₃).

VI. Uses of SMAHOs

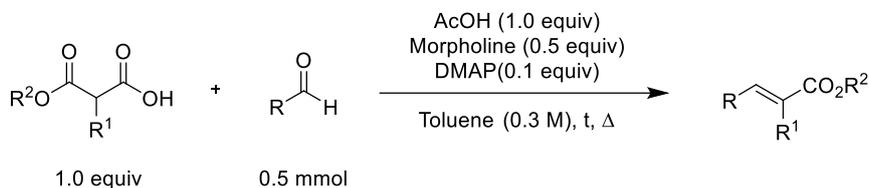
1. Use of SMAHOs in Galat olefinations



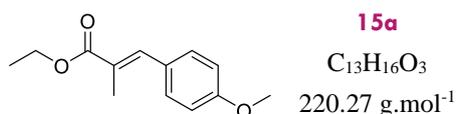
General procedure 13 (GP13): A 10 mL RBF equipped with a stir bar and a reflux condenser was charged with the substituted MAHO (1.0 equiv), the aldehyde (0.5 mmol), dry toluene (1.7 mL, 0.3 M) and morpholine (5 μL, 0.05 mmol, 0.1 equiv). The reaction was stirred at reflux.

³⁷⁵ Park, C.; Ha, M.W.; Kim, B.; Hong, S.; Kim, D.; Park, Y.; Kim, M.H.; Lee, J. K.; Lee, J.; Park, H.G. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 2841.

After completion of the reaction (as monitored by GC), it was allowed to cool down to room temperature and evaporated. Purification by FC afforded the expected product as an unseparable mixture of (E) and (Z) isomers.



General procedure 14 (GP14): A 10 mL RBF equipped with a stir bar and a reflux condenser was charged with the substituted MAHO (1.0 equiv), the aldehyde (0.5 mmol), dry toluene (1.7 mL, 0.3 M), DMAP (6 mg, 0.05 mmol, 0.1 equiv), AcOH (29 μL , 0.5 mmol, 1.0 equiv) and morpholine (22 μL , 0.25 mmol, 0.5 equiv). The reaction was stirred at reflux. After completion of the reaction (as monitored by GC), it was allowed to cool down to room temperature and evaporated. Purification by FC afforded the expected product as an unseparable mixture of (E) and (Z) isomers.



Following **GP13** (1 mmol) performed with **14b** (146 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv), and *p*-anisaldehyde (122 μL , 1.0 mmol, 1.0 equiv) for 4 h, the desired product was obtained after purification by FC [V(SiO₂) = 50 mL, PE/EA : 95/5 (500 mL)] as a colorless oil (179 mg, 81%, 99:1, E / Z).³⁷⁶

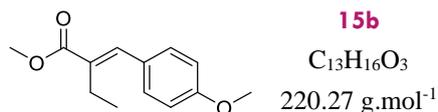
R_f (PE/EA : 90/10, UV+KMnO₄): 0.53

GC (50+10/250–5): 14.0 min

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): *major (E)-diastereoisomer* δ 7.64 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.92 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.26 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.34 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): *major (E)-diastereoisomer* δ 169.0 (C), 159.7 (C), 138.4 (CH), 131.5 (2 CH), 128.6 (C), 126.5 (C), 113.9 (2 CH), 60.8 (CH₂), 55.4 (CH₃), 14.4 (CH₃), 14.2 (CH₃).

³⁷⁶ Fang, F.; Li, Y.; Tian, S.-K. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1084.



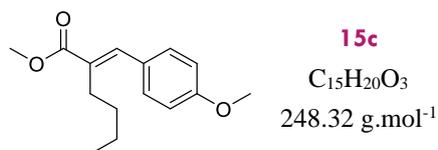
Following **GP13** performed with **14c** (73 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) and *p*-anisaldehyde (61 μL, 0.5 mmol, 1.0 equiv) for 4 h, the desired product was obtained after purification by FC [V(SiO₂) = 50 mL, Cy/EA : 95/5 (500 mL)] as a colorless oil (86 mg, 78%, 19:1, E / Z).³⁷⁷

R_f (Cy/EA : 90/10, UV+KMnO₄): 0.41

GC (50+10/250–5): 13.6 min

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): major (*E*)-diastereoisomer δ 7.60 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.57 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.18 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): major (*E*)-diastereoisomer δ 169.1 (C), 159.8 (C), 138.4 (CH), 132.6 (C), 131.1 (2 CH), 128.3 (C), 114.0 (2 CH), 55.4 (CH₃), 51.9 (CH₃), 20.9 (CH₂), 13.8 (CH₃).



Following **GP13** performed with **14d** (87 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) and *p*-anisaldehyde (61 μL, 0.5 mmol, 1.0 equiv) for 4 h, the desired product was obtained after purification by FC [V(SiO₂) = 50 mL, Cy/EA : 95/5 (500 mL)] as a pale yellow oil (91 mg, 73%, 16:1, E / Z).³⁷⁸

R_f (Cy/EA : 90/10, UV+KMnO₄): 0.33

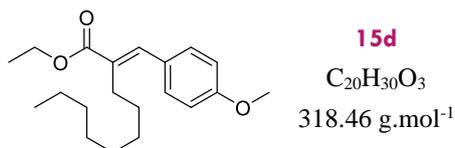
GC (50+10/250–5): 15.2 min

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): major (*E*)-diastereoisomer δ 7.60 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.91 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.59–2.43 (m, 2H), 1.58–1.47 (m, 2H), 1.40 (h, *J* = 7.1 Hz, 2H), 0.94 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): major (*E*)-diastereoisomer δ 169.3 (C), 159.8 (C), 138.5 (CH), 131.5 (C), 131.1 (2 CH), 128.4 (C), 114.0 (2 CH), 55.33 (CH₃), 51.9 (CH₃), 31.4 (CH₂), 27.4 (CH₂), 23.0 (CH₂), 14.0 (CH₃).

³⁷⁷ Novak, A.; Calhorda, M. J.; Costa, P. J.; Woodward, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 898.

³⁷⁸ Nakatsuji, H.; Nishikado, H.; Ueno, K.; Tanabe, Y. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4258.



Following **GP13** (1 mmol scale) performed with **14e** (244 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv), and *p*-anisaldehyde (122 μL, 1.0 mmol, 1.0 equiv) for 4 h, the desired product was obtained after purification by FC [V(SiO₂) = 50 mL, PE/EA : 99/1 (500 mL), 95/5 (250 mL)] as a colorless oil (239 mg, 75%, 16:1, E / Z).

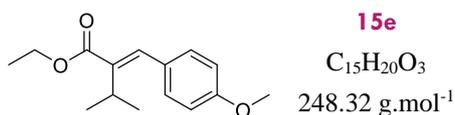
R_f (PE/EA : 90/10, UV+KMnO₄): 0.62

GC (50+10/250-5): 19.2 min

HRMS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ Calcd. for C₂₀H₃₁O₃: 319.2267. Found: 319.2268.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): major (*E*)-diastereoisomer δ 7.59 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.91 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.26 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.56–2.49 (m, 2H), 1.59–1.49 (m, 2H), 1.42–1.23 (m, 13H), 0.92–0.85 (m, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): major (*E*)-diastereoisomer δ 168.9 (C), 159.8 (C), 138.2 (CH), 132.0 (C), 131.1 (2 CH), 128.5 (C), 114.0 (2 CH₂), 60.7 (CH₂), 55.4 (CH), 32.0 (CH₂), 29.9 (CH₂), 29.4 (CH₂), 29.4 (CH₂), 29.2 (CH₂), 27.6 (CH₂), 22.8 (CH₂), 14.4 (CH₃), 14.2 (CH₃).



Following **GP13** performed with **14f** (87 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) and *p*-anisaldehyde (61 μL, 0.5 mmol, 1.0 equiv) for 24 h, the desired product was obtained after purification by FC [V(SiO₂) = 50 mL, PE/EA : 95/5 (500 mL)] as a colorless oil (45 mg, 36%, 7:1, E / Z).

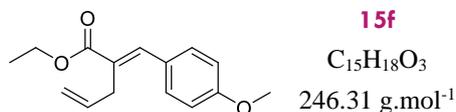
R_f (PE/EA : 90/10, UV+KMnO₄): 0.44

GC (50+10/250-5): 14.3 min

HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ Calcd. for C₁₅H₂₀NaO₃: 271.1304. Found: 271.1305.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): major (*E*)-diastereoisomer δ 7.51 (s, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.98 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.21 (hept, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.38 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.28 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): major (*E*)-diastereoisomer δ 168.2 (C), 159.5 (C), 138.9 (C), 137.5 (CH), 130.7 (2 CH), 128.6 (C), 114.0 (2 CH), 60.3 (CH_2), 55.4 (CH_3), 27.6 (CH), 21.4 (2 CH_3), 14.5 (CH_3).



Following **GP13** performed with **14g** (86 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) and *p*-anisaldehyde (61 μL , 0.5 mmol, 1.0 equiv) for 8 h, the desired product was obtained after purification by FC [$\text{V}(\text{SiO}_2)$ = 50 mL, PE/EA : 95/5 (500 mL)] as a pale yellow oil (80 mg, 65%, 32:1, E / Z).

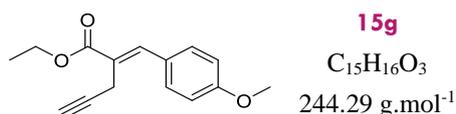
R_f (PE/EA : 90/10, UV+ KMnO_4): 0.40

GC (50+10/250–5): 15.1 min

HRMS (ESI⁺): m/z [$\text{M}+\text{H}$]⁺ Calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_3$: 247.1328. Found: 247.1329.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): major (*E*)-diastereoisomer δ 7.26 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.00 (ddt, 15.4, 10.0, 5.4 Hz, 1H), 5.15–5.08 (m, 2H), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.31 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): major (*E*)-diastereoisomer δ 168.4 (C), 160.1 (C), 140.1 (CH), 135.8 (CH), 131.2 (2 CH), 128.3 (C), 128.1 (C), 115.6 (CH_2), 114.0 (2 CH), 60.8 (CH_2), 55.4 (CH_3), 31.7 (CH_2), 14.4 (CH_3).



Following **GP13** performed with **14h** (85 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) and *p*-anisaldehyde (61 μL , 0.5 mmol, 1.0 equiv) for 4 h, the desired product was obtained after purification by FC [$\text{V}(\text{SiO}_2)$ = 50 mL, PE/EA : 98/2 (250 mL), 95/5 (500 mL)] as a pale yellow oil (88 mg, 72%, 19:1, E / Z).

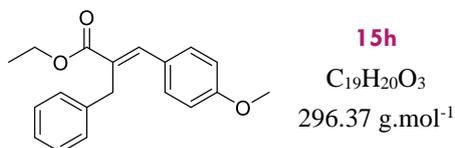
R_f (PE/EA : 90/10, UV+ KMnO_4): 0.29

GC (50+10/250–5): 15.4 min

HRMS (ESI⁺): m/z [$\text{M}+\text{Na}$]⁺ Calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{NaO}_3$: 267.0991. Found: 267.0990.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): major (*E*)-diastereoisomer δ 7.72 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.30 (q, J = 7.1, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.39 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 2.07 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): major (*E*)-diastereoisomer δ 167.4 (C), 160.4 (C), 140.4 (C), 131.6 (2 CH), 127.5 (C), 125.4 (C), 114.2 (2 CH), 82.0 (C), 68.7 (CH), 61.2 (CH_2), 55.4 (CH), 17.9 (CH_2), 14.4 (CH_3).



Following **GP13** performed with **14i** (111 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) and *p*-anisaldehyde (61 μL , 0.5 mmol, 1.0 equiv) for 4 h, the desired product was obtained after purification by FC [$\text{V}(\text{SiO}_2)$ = 50 mL, PE/EA : 95/5 (500 mL), 90/10 (100 mL)] as a colorless oil (105 mg, 71%, 16:1, E / Z).

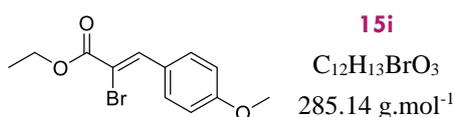
R_f (PE/EA : 90/10, UV+ KMnO_4): 0.37

GC (50+10/250–5): 19.2 min

HRMS (ESI⁺): m/z [$\text{M}+\text{Na}$]⁺ Calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NaO}_3$: 319.1304. Found: 319.1305.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): major (*E*)-diastereoisomer δ 7.95 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.29–7.33 (m, 3H), 6.91 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): major (*E*)-diastereoisomer δ 168.5 (C), 160.2 (C), 140.5 (CH), 139.7 (C), 131.1 (2 CH), 128.8 (C), 128.6 (2 CH), 128.0 (2 CH), 128.0 (C), 126.1 (CH), 114.1 (2 CH), 60.9 (CH_2), 55.3 (CH_3), 33.3 (CH_2), 14.3 (CH_3).



Following **GP13** performed with **14r** (106 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) and *p*-anisaldehyde (61 μL , 0.5 mmol, 1.0 equiv) for 4 h, the desired product was obtained after purification by FC [$\text{V}(\text{SiO}_2)$ = 50 mL, PE/EA : 95/5 (500 mL)] as a colorless oil (26 mg, 18%, 16:1, E / Z).³⁷⁹

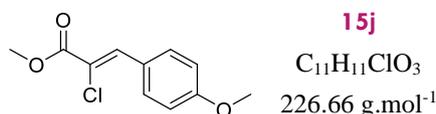
R_f (PE/EA : 90/10, UV+ KMnO_4): 0.29

GC (50+10/250–5): 16.0 min

³⁷⁹ Olpp, T.; Brueckner, R. *Synthesis*, **2004**, 2135.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): major (*E*)-diastereoisomer δ 8.17 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.95 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.34 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 1.38 (t, *J* = 7.1, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): major (*E*)-diastereoisomer δ 163.8 (C), 161.3 (C), 140.4 (CH), 132.6 (2 CH), 126.4 (C), 114.0 (2 CH), 110.5 (C), 62.7 (CH₂), 55.5 (CH₃), 14.4 (CH₃).



Following **GP13** performed with **14s** (73 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) and *p*-anisaldehyde **1a** (61 μL, 0.5 mmol, 1.0 equiv) for 4 h, the desired product was obtained after purification by FC [V(SiO₂) = 50 mL, PE/EA : 98/2 (250 mL), 95/5 (500 mL)] as a white solid (17 mg, 15%, 19:1, *E* / *Z*).³⁸⁰

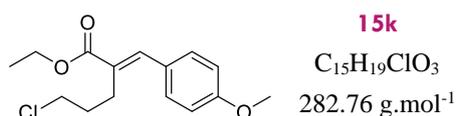
mp: 57–59 °C (litt: 59–60°C)

R_f (PE/EA : 90/10, UV+KMnO₄): 0.26

GC (50+10/250–5): 14.5 min

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): major (*E*)-diastereoisomer δ 7.89–7.83 (m, 3H), 6.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.85 (s, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): major (*E*)-diastereoisomer δ 164.4 (C), 161.3 (C), 137.0 (CH), 132.9 (2 CH), 125.7 (C), 119.3 (C), 114.3 (2 CH), 55.5 (CH₃), 53.4 (CH₃).



Following **GP13** performed with **14l** (104 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) and *p*-anisaldehyde (61 μL, 0.5 mmol, 1.0 equiv) for 4 h, the desired product was obtained after purification by FC [V(SiO₂) = 50 mL, PE/EA : 98/2 (500 mL), 95/5 (250 mL)] as a colorless oil (84 mg, 59%, 13:1, *E* / *Z*).

R_f (PE/EA : 90/10, UV+KMnO₄): 0.48

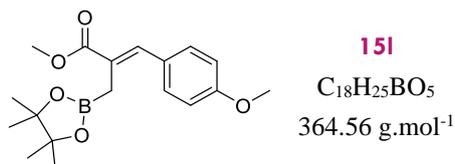
GC (50+10/250–5): 17.4 min

HRMS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ Calcd. for C₁₅H₂₀ClO₃: 283.1095. Found: 283.1096.

³⁸⁰ Jiang, B.; Dou, Y.; Xu, X.; Xu, M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 593.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): major (*E*)-diastereoisomer δ 7.66 (s, 1H), 7.37 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.92 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.26 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.60 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.75–2.68 (m, 2H), 2.08–1.98 (m, 2H), 1.34 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): major (*E*)-diastereoisomer δ 168.5 (C), 160.1 (C), 139.6 (CH), 131.2 (2 CH), 129.8 (C), 128.0 (C), 114.2 (2 CH), 60.9 (CH_2), 55.3 (CH_3), 45.2 (CH_2), 32.0 (CH_2), 25.3 (CH_2), 14.4 (CH_3).



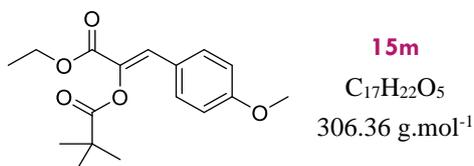
Following **GP13** performed with **14p** (129 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) and *p*-anisaldehyde (61 μL , 0.5 mmol, 1.0 equiv) for 4 h, the desired product was obtained after purification by FC [$\text{V}(\text{SiO}_2) = 50$ mL, Cy/EA : 95/5 (500 mL), 80/20 (250 mL)] as a yellow oil (90 mg, 49%, 99:1, E / Z).

R_f (Cy/EA : 90/10, UV+ KMnO_4): 0.21

GC (50+10/250–5): 18.3 min

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): major (*E*)-diastereoisomer δ 7.55 (s, 1H), 7.28 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.82 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.08 (s, 2H), 1.15 (s, 12H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): major (*E*)-diastereoisomer δ 169.4 (C), 159.5 (C), 137.4 (CH), 131.1 (2 CH), 128.7 (C), 128.1 (C), 113.8 (2 CH), 83.5 (2 C), 55.3 (CH_3), 52.0 (CH_3), 24.8 (4 CH_3), 12.9 (br, CH_2).



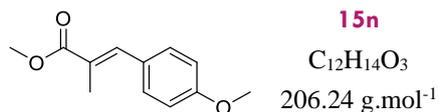
Following **GP13** performed with **14t** (116 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv), and *p*-anisaldehyde (61 μL , 0.5 mmol, 1.0 equiv) for 14 h, the desired product was obtained after purification by FC [$\text{V}(\text{SiO}_2) = 50$ mL, PE/EA : 90/10 (500 mL)] as a colorless oil (105 mg, 68%, 32:1, E / Z).

R_f (PE/EA : 90/10, UV+ KMnO_4): 0.46

GC (50+10/250–5): 17.3 min

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): major (*E*)-diastereoisomer δ 7.53 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 6.87 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.26 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 1.38 (s, 9H), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): major (*E*)-diastereoisomer δ 176.2 (C), 162.9 (C), 160.7 (C), 135.9 (C), 131.9 (2 CH), 126.8 (CH), 124.9 (C), 114.1 (2 CH), 61.5 (CH_2), 55.4 (CH_3), 39.1 (C), 27.2 (3 CH_3), 14.3 (CH_3).



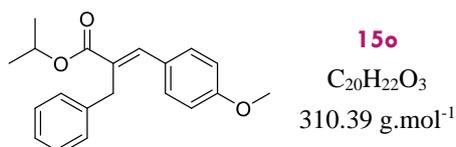
Following **GP13** performed with **14a** (66 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv), and *p*-anisaldehyde (61 μL , 0.5 mmol, 1.0 equiv) for 4 h, the desired product was obtained after purification by FC [$\text{V}(\text{SiO}_2) = 50$ mL, PE/EA : 95/5 (500 mL), 90/10 (250 mL)] as a colorless oil (79 mg, 76%, 49:1, E / Z).³⁸¹

R_f (PE/EA : 90/10, UV+ KMnO_4): 0.47

GC (50+10/250–5): 13.3 min

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): major (*E*)-diastereoisomer δ 7.64 (s, 1H), 7.37 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.83 (s, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): major (*E*)-diastereoisomer δ 169.4 (C), 159.8 (C), 138.7 (C), 131.5 (2 CH), 128.5 (C), 126.1 (C), 113.9 (2 CH), 55.3 (CH_3), 52.0 (CH_3), 14.2 (CH_3).



Following **GP13** performed with **14u** (118 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv), and *p*-anisaldehyde (61 μL , 0.5 mmol, 1.0 equiv) for 4 h, the desired product was obtained after purification by FC [$\text{V}(\text{SiO}_2) = 50$ mL, PE/EA : 98/2 (500 mL), 95/5 (250 mL)] as a colorless oil (90 mg, 58%, 16:1, E / Z).

R_f (PE/EA : 90/10, UV+ KMnO_4): 0.50

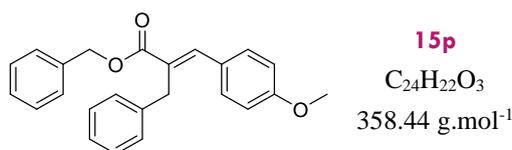
GC (50+8/270–5): 23.5 min

³⁸¹ Li, J.; Qian, W.; Zhang, Y. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 5793.

HRMS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ Calcd. for C₂₀H₂₃O₃: 311.1641. Found: 311.1645.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): major (*E*)-diastereoisomer δ 7.92 (s, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.33 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.29–7.21 (m, 3H), 6.91 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 5.11 (hept, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 1.24 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): major (*E*)-diastereoisomer δ 168.0 (C), 160.1 (C), 140.2 (CH), 139.9 (C), 131.1 (2 CH), 129.4 (C), 128.5 (2 CH), 128.1 (C), 128.0 (2 CH), 126.1 (CH), 114.1 (2 CH), 68.2 (CH), 55.3 (CH₃), 33.3 (CH₂), 21.9 (2 CH₃).



Following **GP13** performed with **14v** (142 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv), and *p*-anisaldehyde (61 μL, 0.5 mmol, 1.0 equiv) for 4 h, the desired product was obtained after purification by FC [V(SiO₂) = 50 mL, PE/EA : 98/2 (250 mL), 95/5 (500 mL)] as a colorless oil (116 mg, 64%, 13:1, *E* / *Z*).

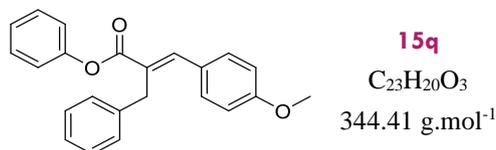
R_f (PE/EA : 90/10, UV+KMnO₄): 0.43

GC (50+8/270–5): 29.5 min

HRMS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ Calcd. for C₂₄H₂₃O₃: 359.1641. Found: 359.1642.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): major (*E*)-diastereoisomer δ 7.96 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.34–7.28 (m, 5H), 7.25–7.20 (m, 5H), 6.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.81 (s, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): major (*E*)-diastereoisomer δ 168.4 (C), 160.3 (C), 141.3 (CH), 139.6 (C), 136.4 (C), 131.2 (2 CH), 128.7 (2 CH), 128.6 (2 CH), 128.4 (C), 128.1 (3 CH), 128.1 (2 CH), 127.9 (C), 126.2 (CH), 114.2 (2 CH), 66.6 (CH₂), 55.4 (CH₃), 33.4 (CH₂).



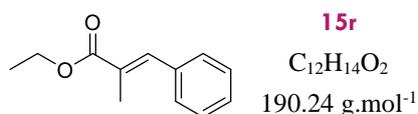
Following **GP13** performed with **14w** (108 mg, 0.4 mmol, 1.0 equiv), and *p*-anisaldehyde (49 μL, 0.4 mmol, 1.0 equiv) for 24 h, the desired product was obtained after purification by FC [V(SiO₂) = 50 mL, PE/EA : 98/2 (500 mL), 95/5 (250 mL)] as a colorless oil (11 mg, 8%, 24:1, *E* / *Z*).

R_f (PE/EA : 90/10, UV+KMnO₄): 0.37

GC (50+8/270–5): 28.5 min

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): major (*E*)-diastereoisomer δ 8.10 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.39–7.15 (m, 8H), 7.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.91 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.83 (s, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): major (*E*)-diastereoisomer δ 167.2 (C), 160.5 (C), 151.2 (C), 142.5 (CH), 139.4 (C), 131.5 (2 CH), 129.5 (2 CH), 128.8 (2 CH), 128.1 (2 CH), 128.0 (C), 127.7 (C), 126.4 (CH), 125.7 (CH), 121.8 (2 CH), 114.3 (2 CH), 55.5 (CH₃), 33.5 (CH₂).



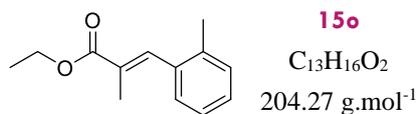
Following **GP13** performed with **14b** (73 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv), and benzaldehyde (51 μL, 0.5 mmol, 1.0 equiv) for 24 h, the desired product was obtained after purification by FC [V(SiO₂) = 50 mL, PE/EA : 95/5 (500 mL)] as a colorless oil (79 mg, 83%, 49:1, *E* / *Z*).³⁸²

R_f (PE/EA : 90/10, UV+KMnO₄): 0.57

GC (50+10/250–5): 10.8 min

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): major (*E*)-diastereoisomer δ 7.73 (s, 1H), 7.45–7.39 (m, 4H), 7.38–7.32 (m, 1H), 4.31 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.38 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): major (*E*)-diastereoisomer δ 168.8 (C), 138.7 (CH), 136.0 (C), 129.7 (2 CH), 128.7 (C), 128.4 (2 CH), 128.3 (CH), 61.0 (CH₂), 14.4 (CH₃), 14.1 (CH₃).



Following **GP13** performed with **14b** (73 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv), and *p*-tolualdehyde (58 μL, 0.5 mmol, 1.0 equiv) for 24 h, the desired product was obtained after purification by FC [V(SiO₂) = 50 mL, Cy/Et₂O : 98/2 (500 mL), 97/3 (350 mL)] as a colorless oil (73 mg, 71%, 49:1, *E* / *Z*).

R_f (Cy/Et₂O : 90/10, UV+KMnO₄): 0.43

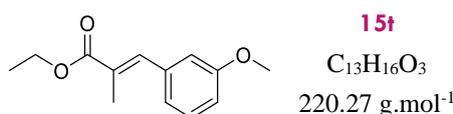
³⁸² Wang, X.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19080.

GC (50+10/250–5): 11.2 min

HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ Calcd. for C₁₃H₁₆NaO₄: 227.1042. Found: 227.1043.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): major (*E*)-diastereoisomer δ 7.78 (s, 1H), 7.27–7.21 (m, 4H), 4.32 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.39 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): major (*E*)-diastereoisomer δ 168.6 (C), 138.2 (CH), 136.9 (C), 135.3 (CH), 130.1 (CH), 129.4 (C), 128.9 (CH), 128.2 (CH), 125.6 (CH), 60.9 (CH₂), 20.0 (CH₃), 14.4 (CH₃), 14.0 (CH₃).



Following **GP13** performed with **14b** (73 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv), and *m*-anisaldehyde (61 μL, 0.5 mmol, 1.0 equiv) for 24 h, the desired product was obtained after purification by FC [V(SiO₂) = 50 mL, PE/EA : 95/5 (500 mL)] as a colorless oil (88 mg, 80%, 49:1, *E* / *Z*).

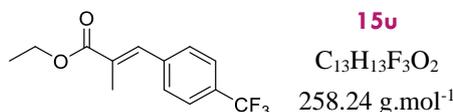
R_f (PE/EA : 90/10, UV+KMnO₄): 0.44

GC (50+10/250–5): 13.5 min

HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ Calcd. for C₁₃H₁₆NaO₃: 243.0991. Found: 243.0992.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): major (*E*)-diastereoisomer δ 7.68 (s, 1H), 7.32 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.89 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.30 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.37 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): major (*E*)-diastereoisomer δ 168.7 (C), 159.6 (C), 138.6 (CH), 137.4 (C), 129.4 (CH), 129.0 (CH), 122.2 (CH), 115.2 (CH), 113.9 (CH), 61.0 (CH₂), 55.3 (CH₃), 14.4 (CH₃), 14.2 (CH₃).



Following **GP13** performed with **14b** (73 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv), and 4-(trifluoromethyl)benzaldehyde (68 μL, 0.5 mmol, 1.0 equiv) for 4 h, the desired product was obtained after purification by FC [V(SiO₂) = 50 mL, PE/EA : 95/5 (500 mL)] as a colorless oil (84 mg, 65%, 32:1, *E* / *Z*).

R_f (PE/EA : 90/10, UV+KMnO₄): 0.58

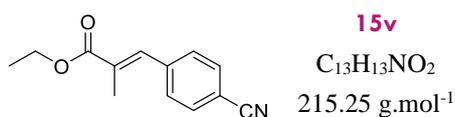
GC (50+10/250–5): 10.6 min

HRMS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ Calcd. for C₁₃H₁₄F₃O₂: 259.0940. Found: 259.0939.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): major (*E*)-diastereoisomer δ 7.60 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.20 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): major (*E*)-diastereoisomer δ 168.1 (C), 139.6 (C), 136.9 (CH), 130.9 (C), 130.0 (q, J = 32.8 Hz, C), 129.7 (2 CH), 125.3 (q, J = 3.7 Hz, 2 CH), 124.0 (q, J = 272.2 Hz, C), 61.1 (CH₂), 14.3 (CH₃), 14.0 (CH₃).

¹⁹F/{¹H} NMR (377 MHz, CDCl₃): δ -62.8 (s, 3F).



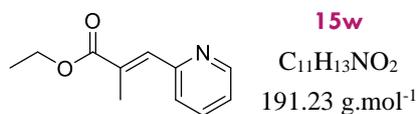
Following **GP13** performed with **14b** (73 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv), and 4-formylbenzonitrile (65 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) for 24 h, the desired product was obtained after purification by FC [V(SiO₂) = 50 mL, PE/EA : 97/3 (250 mL), 95/5 (500 mL), 80/20 (100 mL)] as a colorless oil (60 mg, 57%, 19:1, *E* / *Z*).³⁸³

R_f (PE/EA : 90/10, UV+KMnO₄): 0.30

GC (50+10/250–5): 14.3 min

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): major (*E*)-diastereoisomer δ 7.69–7.60 (m, 3H), 7.45 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): major (*E*)-diastereoisomer δ 168.0 (C), 140.6 (C), 136.5 (CH), 132.2 (2 CH), 131.8 (C), 130.1 (2 CH), 118.7 (C), 111.7 (C), 61.3 (CH₂), 14.3 (CH₃), 14.2 (CH₃).



Following **GP13** performed with **14b** (73 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv), and 2-pyridinecarboxaldehyde **1g** (48 μ L, 0.5 mmol, 1.0 equiv) for 4 h, the desired product was obtained as after purification by FC [V(SiO₂) = 50 mL, PE/EA : 95/5 (250 mL), 90/10 (400 mL), 80/20 (150 mL)] as a pale yellow oil (80 mg, 84%, 10:1, *E* / *Z*).

R_f (PE/EA : 90/10, UV+KMnO₄): 0.22

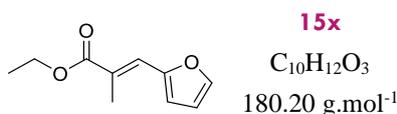
³⁸³ Leung, P. S.-W.; Teng, Y.; Toy, P. H. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4996.

GC (50+10/250–5): 11.5 min

HRMS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ Calcd. for C₁₁H₁₄NO₂: 192.1019. Found: 192.1016.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): major (*E*)-diastereoisomer δ 8.65 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.19–7.14 (m, 1H), 4.25 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): major (*E*)-diastereoisomer δ 168.7 (C), 155.3 (C), 149.6 (CH), 136.7 (CH), 136.3 (CH), 132.5 (C), 125.8 (CH), 122.6 (CH), 61.1 (CH₂), 14.4 (CH₃), 14.2 (CH₃).



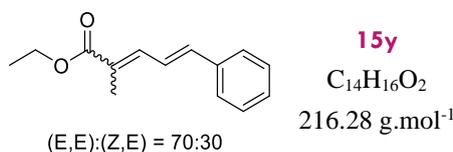
Following GP13 performed with **14b** (73 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv), and furfural (41 μL, 0.5 mmol, 1.0 equiv) for 4 h, the desired product was obtained as after purification by FC [V(SiO₂) = 50 mL, PE/EA : 95/5 (500 mL)] as a pale yellow oil (88 mg, 97%, 24:1, *E* / *Z*).³⁸⁴

R_f (PE/EA : 90/10, UV+KMnO₄): 0.60

GC (50+10/250–5): 9.2 min

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): major (*E*)-diastereoisomer δ 7.54 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.62 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.52–6.49 (m, 1H), 4.27 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.35 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): major (*E*)-diastereoisomer δ 186.7 (C), 152.1 (C), 144.0 (CH), 125.7 (CH), 125.2 (C), 114.7 (CH), 112.1 (CH), 61.0 (CH₂), 14.4 (CH₃), 14.2 (CH₃).



Following GP13 performed with **14b** (73 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv), and *trans*-cinnamaldehyde **1j** (63 μL, 0.5 mmol, 1.0 equiv) for 4 h, the desired products were obtained after purification by FC [V(SiO₂) = 50 mL, PE/EA : 99/1 (500 mL), 98/2 (250 mL)] as pale yellow oils ((*E,E*) : 46 mg, 43% ; (*Z,E*) : 20 mg, 18%).³⁸⁵

³⁸⁴ Cristau, H. J.; Taillefer, M. *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 1507.

³⁸⁵ Leung, P. S.-W.; Teng, Y.; Toy, P. H. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4996.

Compound (*E,E*)

R_f (PE/EA : 90/10, UV+KMnO₄): 0.54

GC (50+10/250–5): 14.7

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.39 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.27 (t, *J* = 7.8 Hz, 3H), 7.23–7.16 (m, 1H), 6.98 (dd, *J* = 15.4, 11.4 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 4.16 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 168.5 (C), 139.0 (CH), 138.3 (CH), 136.8 (C), 128.9 (2 CH), 128.8 (CH), 127.6 (C), 127.2 (2 CH), 124.1 (CH), 60.7 (CH₂), 14.5 (CH₃), 13.0 (CH₃).

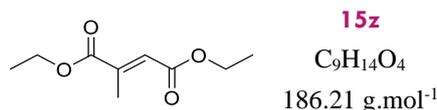
Compound (*Z,E*).

R_f (PE/EA : 90/10, UV+KMnO₄): 0.61

GC (50+10/250–5): 13.9 min

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.84 (dd, *J* = 15.6, 11.4 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.25 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.19 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.20 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 167.8 (C), 140.5 (CH), 138.1 (CH), 137.1 (C), 128.8 (2 CH), 128.5 (CH), 127.2 (2 CH), 126.7 (C), 126.2 (CH), 60.5 (CH₂), 21.1 (CH₃), 14.5 (CH₃).



Following **GP13** performed with **14b** (73 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv), and ethyl glyoxalate 50% (99 μL, 0.5 mmol, 1.0 equiv) for 17 h, the desired product was obtained after purification by FC [V(SiO₂) = 50 mL, PE/EA : 95/5 (250 mL), 90/10 (250 mL)] as a colorless oil (26 mg, 31%, 99:1, *E* / *Z*).³⁸⁶

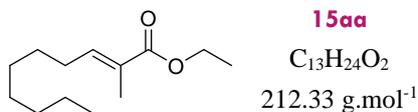
R_f (PE/EA : 90/10, UV+KMnO₄): 0.42

GC (50+10/250–5): 7.7 min

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): *major (E)-diastereoisomer* δ 6.76 (s, 1H), 4.30–4.18 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 1.34–1.27 (m, 6H).

³⁸⁶ Maury, J.; Feray, L.; Bertrand, M. P. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1884.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): major (*E*)-diastereoisomer δ 167.3 (C), 166.1 (C), 143.9 (C), 126.8 (CH), 61.7 (CH_2), 60.7 (CH_2), 14.4 (CH_3), 14.3 (CH_3), 14.2 (CH_3).



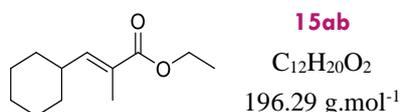
Following **GP14** performed with **14b** (73 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv), and octanal (78 μL , 0.5 mmol, 1.0 equiv) for 4 h, the desired product was obtained as after purification by FC [$\text{V}(\text{SiO}_2) = 50 \text{ mL}$, PE/EA/ Et_3N : 99/1/0.5 (500 mL)] as a colorless oil (53 mg, 50%, 6:1, E / Z).³⁸⁷

R_f (PE/EA : 90/10, UV+ KMnO_4): 0.69

GC (50+10/250–5): 10.8 min

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): major (*E*)-diastereoisomer δ 6.75 (t, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 1H), 4.17 (q, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 2H), 2.15 (q, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.47–1.37 (m, 3H), 1.35–1.21 (m, 10H), 0.91–0.83 (m, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): major (*E*)-diastereoisomer δ 168.5 (C), 142.6 (CH), 127.8 (C), 60.5 (CH_2), 31.9 (CH_2), 29.5 (CH_2), 29.3 (CH_2), 28.8 (CH_2), 28.7 (CH_2), 22.8 (CH_2), 14.4 (CH_3), 14.2 (CH_3), 12.5 (CH_3).



Following **GP14** performed with **14b** (73 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv), and cyclohexanecarbaldehyde (56 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) for 18 h, the desired product was obtained as after purification by FC [$\text{V}(\text{SiO}_2) = 50 \text{ mL}$, PE/EA : 98/2 (500 mL)] as a colorless oil (46 mg, 46%, 3:1, E / Z).³⁸⁸

R_f (PE/EA : 90/10, UV+ KMnO_4): 0.68

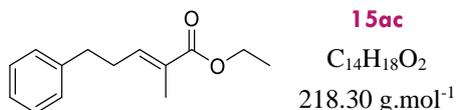
GC (50+10/250–5): 10.0 min

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): major (*E*)-diastereoisomer δ 6.57 (d, $J = 9.5 \text{ Hz}$, 1H), 4.17 (q, 7.1 Hz, 2H), 2.36–2.24 (m, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.78–1.60 (m, 7H), 1.29 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3H), 1.22–1.09 (m, 3H).

³⁸⁷ Concellon, J. M.; Rodriguez-Solla, H.; Mejica, C. *Tetrahedron*, **2006**, 62, 3292.

³⁸⁸ Maji, T.; Karmakar, A.; Reiser, O. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 736.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): major (*E*)-diastereoisomer δ 168.8 (C), 147.4 (CH), 126.0 (C), 60.5 (CH_2), 37.9 (CH), 32.0 (2 CH_2), 26.0 (CH_2), 25.8 (2 CH_2), 14.4 (CH_3), 12.5 (CH_3).



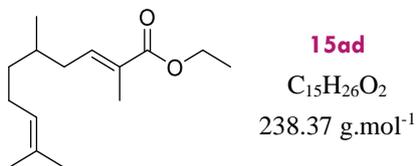
Following **GP14** performed with **14b** (73 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv), and 3-phenylpropanal (67 μL , 0.5 mmol, 1.0 equiv) for 4 h, the desired product was obtained as after purification by FC [$\text{V}(\text{SiO}_2)$ = 50 mL, PE/EA : 98/2 (500 mL), 95/5 (250 mL)] as a colorless oil (46 mg, 42%, 5:1, E / Z).³⁸⁹

R_f (PE/EA : 90/10, UV+ KMnO_4): 0.55

GC (50+10/250–5): 12.6 min

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): major (*E*)-diastereoisomer δ 7.33 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.26–7.21 (m, 3H), 6.85 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.22 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.52 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): major (*E*)-diastereoisomer δ 168.3 (C), 141.4 (C), 141.0 (CH), 128.6 (2 CH), 128.6 (C), 128.5 (2 CH), 126.2 (CH), 60.6 (CH_2), 34.9 (CH_2), 30.7 (CH_2), 14.4 (CH_3), 12.5 (CH_3).



Following **GP13** performed with **14b** (73 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv), and citronellal (90 μL , 0.5 mmol, 1.0 equiv) for 4 h, the desired product was obtained as after purification by FC [$\text{V}(\text{SiO}_2)$ = 50 mL, PE/EA : 95/5 (500 mL)] as a colorless oil (105 mg, 88%, 5:1, E / Z).

R_f (PE/EA : 95/5, UV+ KMnO_4): 0.57

GC (50+10/250–5): 12.3 min

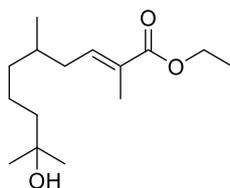
HRMS (ESI⁺): m/z [$\text{M}+\text{H}$]⁺ Calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{O}_2$: 239.2005. Found: 239.2004.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): major (*E*)-diastereoisomer δ 6.78 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 5.08 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 4.18 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.21–2.11 (m, 1H), 2.07–1.92 (m, 3H), 1.82 (s, 3H),

³⁸⁹ Reiter, M.; Turner, H.; Mills-Webb, R.; Gouverneur, V. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8478.

1.67 (s, 3H), 1.65–1.61 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.41–1.32 (m, 1H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.25–1.14 (m, 1H), 0.90 (d, $J = 6.6$ Hz).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): major (*E*)-diastereoisomer δ 168.4 (C), 141.4 (CH), 131.5 (C), 128.4 (C), 124.7 (CH), 60.5 (CH_2), 37.0 (CH_2), 36.1 (CH_2), 32.8 (CH), 25.9 (CH_3), 25.7 (CH_2), 19.8 (CH_3), 17.8 (CH_3), 14.4 (CH_3), 12.6 (CH_3).



15ae
 $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}_3$
 $256.36 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Following **GP13** performed with **14b** (73 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv), and 7-hydroxy-3,7-dimethyloctanal (94 μL , 0.5 mmol, 1.0 equiv) for 4 h, the desired product was obtained as after purification by FC [$\text{V}(\text{SiO}_2) = 50 \text{ mL}$, PE/EA : 80/20 (500 mL)] as a colorless oil (124 mg, 96%, 3:1, E / Z).

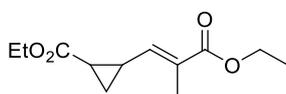
R_f (PE/EA : 80/20, UV+ KMnO_4): 0.33

GC (50+10/250–5): 13.7 min

HRMS (ESI⁺): m/z [$\text{M}+\text{Na}$]⁺ Calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{NaO}_3$: 279.1930. Found: 279.1929.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): major (*E*)-diastereoisomer δ 6.75 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.15 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.13 (dt, $J = 14.8, 7.2$ Hz, 1H), 1.99 (dt, $J = 14.8, 7.2$ Hz, 1H), 1.79 (s, 3H), 1.65–1.55 (m, 2H), 1.54–1.23 (m, 9H), 1.18 (s, 6H), 0.87 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): major (*E*)-diastereoisomer δ 168.4 (C), 141.4 (CH), 128.4 (C), 71.1 (C), 60.5 (CH_2), 44.1 (CH_2), 37.3 (CH_2), 36.1 (CH_2), 33.1 (CH), 29.3 (CH_3), 29.3 (CH_3), 21.9 (CH_2), 19.8 (CH_3), 14.4 (CH_3), 12.6 (CH_3).



15af
 $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_4$
 $226.27 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Following **GP13** performed with **14b** (73 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv), and ethyl 2-formyl-1-cyclopropane carboxylate (66 μL , 0.5 mmol, 1.0 equiv) for 4 h, the desired product was obtained as after purification by FC [$\text{V}(\text{SiO}_2) = 50 \text{ mL}$, PE/EA : 95/5 (500 mL), 90/10 (100 mL), 70/30 (100 mL)] as a colorless oil (97 mg, 85%, 99:1, E / Z).

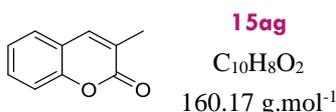
R_f (PE/EA : 90/10, UV+ KMnO_4): 0.46

GC (50+10/250–5): 11.9 min

HRMS (ESI⁺): m/z $[M+Na]^+$ Calcd. for C₁₂H₁₈NaO₄: 249.1097. Found: 249.1097.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): major (*E*)-diastereoisomer δ 6.08 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.13 (quint, $J = 7.2$ Hz, 4H), 2.21–2.12 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.82–1.76 (m, 1H), 1.55–1.48 (m, 1H), 1.24 (t, $J = 7.2$, 6H), 1.10–1.04 (m, 1H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): major (*E*)-diastereoisomer δ 172.9 (C), 167.8 (C), 141.8 (CH), 128.4 (C), 61.0 (CH₂), 60.6 (CH₂), 22.8 (CH), 22.1 (CH), 16.5 (CH₂), 14.3 (CH₃), 14.3 (CH₃), 12.8 (CH₃).



Following **GP13** performed with **14b** (73 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv), and salicylaldehyde (53 μ L, 0.5 mmol, 1.0 equiv) for 4 h, the desired product was obtained after purification by FC [V(SiO₂) = 50 mL, PE/EA : 95/5 (500 mL), 90/10 (150 mL)] as a white solid (24 mg, 30%).³⁹⁰

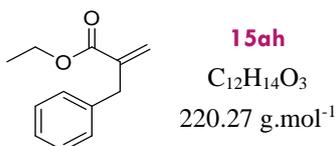
mp: 88–90°C (litt: 91 °C)

R_f (PE/EA : 90/10, UV+KMnO₄): 0.19

GC (50+10/250–5): 10.9 min

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.53 (s, 1H), 7.50–7.41 (m, 2H), 7.32 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.26 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.23 (s, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 162.4 (C), 153.4 (C), 139.4 (CH), 130.6 (CH), 127.1 (CH), 125.9 (C), 124.4 (CH), 119.7 (C), 116.6 (CH), 17.3 (CH₃).



Following **GP13** performed with **14i** (111 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv), and Eschenmoser's salt (93 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) for 4 h, the desired product was obtained after purification by FC [V(SiO₂) = 50 mL, PE/EA : 98/2 (500 mL)] as a colorless oil (52 mg, 55%).³⁹¹

R_f (PE/EA : 90/10, UV+KMnO₄): 0.67

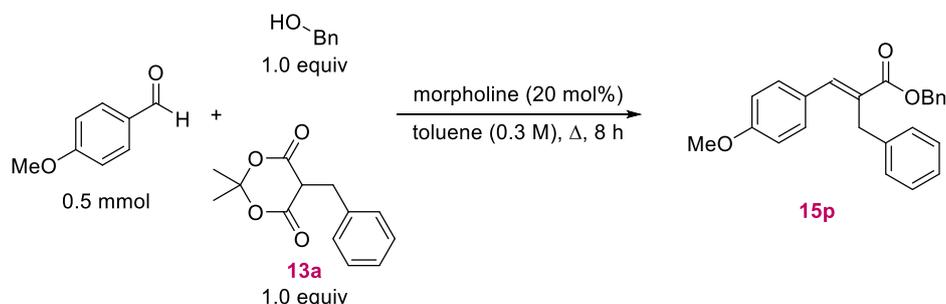
³⁹⁰ Blaquiere, N.; Shore, D. G.; Rousseaux, S.; Fagnou, K. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6190.

³⁹¹ Wang, X.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19080.

GC (50+10/250–5): 9.5 min

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.33–7.27 (m, 2H), 7.25–7.19 (m, 3H), 6.24 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.19 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 1.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 167.0 (C), 140.5 (C), 138.9 (C), 129.2 (2 CH), 128.5 (2 CH), 126.4 (CH), 126.1 (CH_2), 60.9 (CH_2), 38.2 (CH_2), 14.3 (CH_3).

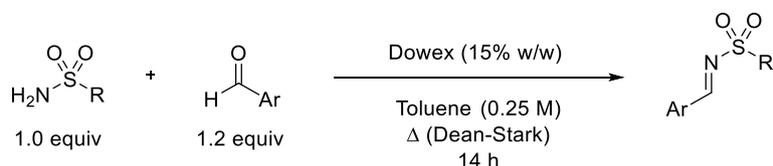


A 10 mL RBF equipped with a stir bar and a reflux condenser was charged with the substituted meldrum acid **13a** (117 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv), *p*-anisaldehyde (61 μL , 0.5 mmol), benzyl alcohol (52 μL , 0.5 mmol, 1.0 equiv), dry toluene (1.7 mL, 0.3 M), and morpholine (9 μL , 0.1 mmol, 0.2 equiv). The resulting mixture was stirred at reflux. After completion of the reaction (8 h as monitored by GC), it was allowed to cool down to room temperature and evaporated. Purification by FC [$\text{V}(\text{SiO}_2) = 50$ mL, PE/EA : 98/2 (250 mL), 97/3 (250 mL)] afforded the expected product **15p** (unseparable mixture of (E) and (Z) isomers) as a colorless oil (73 mg, 40%, 13:1, E / Z).

2. Use of SMAHOs in Mannich reactions

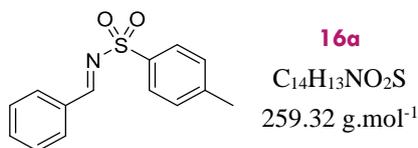
1. Preparation of imines

a. Sulfonylated imines



General procedure 15 (GP15): A RBF equipped with a stir bar was charged with the sulfonamide (1.0 equiv), Dowex H-form (15 % w/w), toluene (0.25 M) and the aldehyde (1.2 equiv). The RBF was equipped with a Dean-Stark apparatus, and the reaction was stirred under reflux overnight. Then, the hot reaction mixture was filtered on a fritted funnel, rinsed with

toluene, and the filtrate was evaporated. Purification by recrystallization (EA/PE) afforded the desired product.



Following **GP15** performed with *p*-toluenesulfonamide (5.198 g, 30.0 mmol, 1.0 equiv), Dowex (0.780 g, 15% w/w) and benzaldehyde (3.6 mL, 35.0 mmol, 1.2 equiv) in toluene (120 mL, 0.25 M), the desired product was obtained as a white powder (6.615 g, 85%).³⁹²

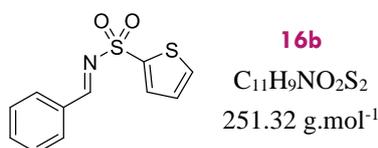
mp: 112–114 °C (litt: 109–111°C)

R_f (PE/EA : 80/20, UV+KMnO₄): 0.60

GC (50+10/270–15): 19.6 min

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.03 (s, 1H), 7.94–7.87 (m, 4H), 7.61 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 170.2 (CH), 144.7 (C), 135.2 (C), 135.1 (CH), 132.5 (C), 131.4 (2 CH), 129.9 (2 CH), 129.2 (2 CH), 128.2 (2 CH), 21.8 (CH₃).



Following **GP15** performed with 2-thiophenesulfonamide (5.030 g, 30.8 mmol, 1.0 equiv), Dowex (0.500 g, 10% w/w) and benzaldehyde (3.5 mL, 34.4 mmol, 1.1 equiv) in toluene (75 mL, 0.5 M), the desired product was obtained as brown needles (6.730 g, quantitative).³⁹³

mp: 108–110 °C (litt: 108–109°C)

R_f (PE/EA : 80/20, UV+KMnO₄): 0.33

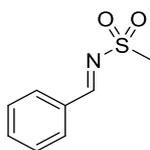
GC (50+10/270–15): 18.7 min

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.00 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.81–7.77 (m, 1H), 7.71 (dt, *J* = 5.0, 1.4 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.14 (ddd, *J* = 5.1, 3.7, 1.4 Hz, 1H).

³⁹² Hatano, M.; Hattori, Y.; Furuya, Y.; Ishihara, K. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2321.

³⁹³ Gonzalez, A. S.; A., Ramon G.; Carretero, J. C. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2977.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 170.4 (CH), 138.6 (C), 135.3 (CH), 134.3 (CH), 134.2 (CH), 132.3 (C), 131.6 (2 CH), 129.3 (2 CH), 127.9 (CH).

**16c**

$\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_2\text{S}$
183.23 g.mol $^{-1}$

Following **GP15** performed with methanesulfonamide (2.850 g, 30.0 mmol, 1.0 equiv), Dowex (0.427 g, 15% w/w) and benzaldehyde (3.6 mL, 35.0 mmol, 1.2 equiv) in toluene (120 mL, 0.25 M), the desired product was obtained as a beige needles (4.707 g, 85%).³⁹⁴

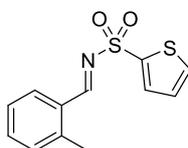
mp: 93–95 °C (litt: 90–92°C)

R_f (Cy/EA : 70/30, UV+KMnO₄): 0.28

GC (50+10/270–15): 12.6 min

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.03 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.66 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.53 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.14 (s, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 171.8 (CH), 135.3 (CH), 132.2 (C), 131.4 (2 CH), 129.4 (2 CH), 40.4 (CH₃).

**16d**

$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}_2$
265.35 g.mol $^{-1}$

Following **GP15** performed with 2-thiophenesulfonamide (0.816 g, 5.0 mmol, 1.0 equiv), Dowex (0.122 g, 15% w/w) and *o*-tolualdehyde (0.69 mL, 6.0 mmol, 1.2 equiv) in toluene (20 mL, 0.25 M), the desired product was obtained as a yellow solid (1.019 g, 77%).³⁸⁸

mp: 90–92 °C (litt: 107–108°C)

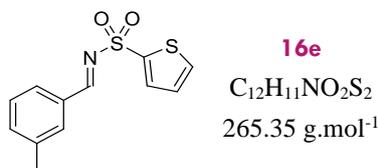
R_f (Cy/EA : 70/30, UV+KMnO₄): 0.59

GC (50+10/270–15): 19.1 min

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.33 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 7.52 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.36–7.27 (m, 2H), 7.17 (t, $J = 4.6$ Hz, 1H), 2.64 (s, 3H).

³⁹⁴ Chen, D.; Chen, X.; Du, T.; Kong, L.; Zhen, R.; Zhen, S.; Wen, Y.; Zhu, G. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5131. 286

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 168.9 (CH), 142.6 (C), 138.8 (C), 135.0 (CH), 134.1 (CH), 134.0 (CH), 131.8 (CH), 130.9 (CH), 130.3 (C), 127.8 (CH), 126.8 (CH), 19.8 (CH_3).



Following **GP15** performed with 2-thiophenesulfonamide (0.816 g, 5.0 mmol, 1.0 equiv), Dowex (0.122 g, 15% w/w) and *m*-tolualdehyde (0.71 mL, 6.0 mmol, 1.2 equiv) in toluene (20 mL, 0.25 M), the desired product was obtained as off-white flakes (0.791 g, 60%).

mp: 62–64 °C

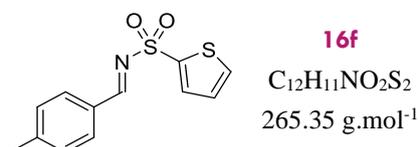
R_f (Cy/EA : 70/30, UV+ KMnO_4): 0.59

GC (50+10/270–15): 19.3 min

HRMS (ESI⁺): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NNaO}_2\text{S}_2$: 288.0123. Found: 288.0125.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.96 (s, 1H), 7.81–7.76 (m, 2H), 7.74–7.69 (m, 2H), 7.44 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.14 (ddd, $J = 5.0, 3.8, 1.4$ Hz, 1H), 2.39 (s, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 170.6 (CH), 139.3 (C), 138.7 (C), 136.2 (CH), 134.2 (CH), 134.1 (CH), 132.2 (CH), 131.6 (CH), 129.2 (CH), 129.2 (CH), 127.8 (CH), 21.2 (CH_3).



Following **GP15** performed with 2-thiophenesulfonamide (0.816 g, 5.0 mmol, 1.0 equiv), Dowex (0.122 g, 15% w/w) and *p*-tolualdehyde (0.71 mL, 6.0 mmol, 1.2 equiv) in toluene (20 mL, 0.25 M), the desired product was obtained as a yellow solid (0.943 g, 71%).³⁹⁵

mp: 137–139 °C

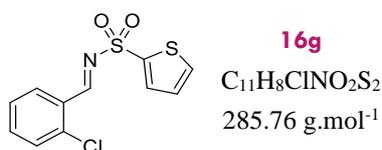
R_f (Cy/EA : 80/20, UV+ KMnO_4): 0.33

GC (50+10/270–15): 19.8 min

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.95 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.78 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.13 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 2.43 (s, 3H).

³⁹⁵ Morimoto, H.; Lu, G.; Aoyama, N.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9588.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 170.2 (CH), 146.9 (C), 138.9 (C), 134.1 (CH), 133.9 (CH), 131.7 (2 CH), 130.1 (2 CH), 129.7 (C), 127.8 (CH), 22.2 (CH_3).



Following **GP15** performed with 2-thiophenesulfonamide (2.630 g, 16.1 mmol, 1.0 equiv), Dowex (0.400 g, 15% w/w) and 2-chlorobenzaldehyde (2.0 mL, 17.7 mmol, 1.1 equiv) in toluene (80 mL, 0.2 M), the desired product was obtained as a white solid (3.858 g, 76%).

mp: 121–123 °C

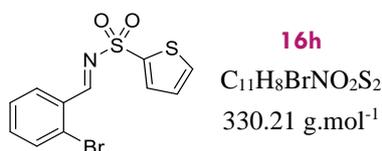
R_f (PE/EA : 70/30, UV+ KMnO_4): 0.48

GC (50+10/270–15): 19.7 min

HRMS (ESI⁺): $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{ClNO}_2\text{S}_2$: 285.9758. Found: 285.9760.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.44 (s, 1H), 8.17 (dt, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.84–7.78 (m, 1H), 7.74 (dt, $J = 5.1, 1.5$ Hz, 1H), 7.58–7.50 (m, 1H), 7.46 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.36 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.16 (ddd, $J = 5.1, 3.8, 1.5$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 166.8 (CH), 139.1 (C), 137.9 (C), 136.0 (CH), 134.7 (CH), 134.6 (CH), 130.6 (CH), 130.3 (CH), 129.6 (C), 128.0 (CH), 127.6 (CH).



Following **GP15** performed with 2-thiophenesulfonamide (1.270 g, 7.8 mmol, 1.0 equiv), Dowex (0.180 g, 15% w/w) and 2-bromobenzaldehyde (1.0 mL, 8.6 mmol, 1.1 equiv) in toluene (40 mL, 0.2 M), the desired product was obtained as a white solid (2.216 g, 86%).

mp: 126–128 °C

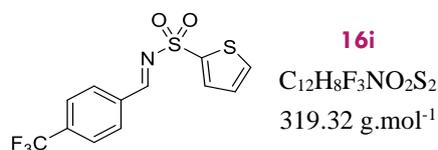
R_f (PE/EA : 80/20, UV+ KMnO_4): 0.23

GC (50+10/270–15): 20.7 min

HRMS (ESI⁺): $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{BrNO}_2\text{S}_2$: 329.9252. Found: 329.9253.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.38 (s, 1H), 8.17 (dd, $J = 7.6, 1.9$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J = 3.7, 1.1$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 5.0, 1.1$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J = 7.9, 1.4$ Hz, 1H), 7.45 (td, $J = 7.7, 1.9$ Hz, 1H), 7.44–7.36 (m, 1H), 7.17 (dd, $J = 5.0, 3.8$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 169.2 (CH), 137.9 (C), 136.1 (CH), 134.7 (CH), 134.6 (CH), 134.0 (CH), 131.1 (C), 130.8 (CH), 129.1 (C), 128.2 (CH), 128.0 (CH).



Following **GP15** performed with 2-thiophenesulfonamide (2.448 g, 15.0 mmol, 1.0 equiv), Dowex (0.367 g, 15% w/w) and α,α,α -Trifluoro-*p*-tolualdehyde (2.4 mL, 17.5 mmol, 1.2 equiv) in toluene (60 mL, 0.25 M), the desired product was obtained as a beige solid (2.960 g, 62%).³⁸⁸

mp: 106–108 °C (litt: 125–127°C)

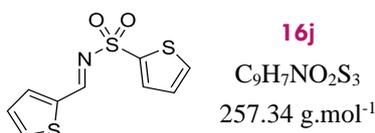
R_f (PE/EA : 70/30, UV+KMnO₄): 0.42

GC (50+10/270–15): 17.6 min

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.05 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.82 (dt, J = 3.6, 1.5 Hz, 1H), 7.78–7.70 (m, 3H), 7.17 (ddd, J = 5.1, 3.6, 1.5 Hz, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 168.7 (CH), 137.8 (C), 136.1 (q, J = 33.0 Hz, C), 135.2 (C), 134.9 (CH), 134.8 (CH), 131.6 (2 CH), 128.1 (CH), 126.3 (q, J = 3.7 Hz, 2 CH), 123.4 (q, J = 272.8 Hz, C).

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR (377 MHz, CDCl_3): δ –63.3 (s, 3 F)



Following **GP15** performed with 2-thiophenesulfonamide (1.000 g, 6.1 mmol, 1.0 equiv), Dowex (0.150 g, 15% w/w) and thiophene-2-carboxaldehyde (0.6 mL, 6.7 mmol, 1.1 equiv) in toluene (30 mL, 0.2 M), the desired product was obtained as an off-white solid (1.077 g, 68%).³⁹⁶

mp: 136–138 °C (litt: 145–147°C)

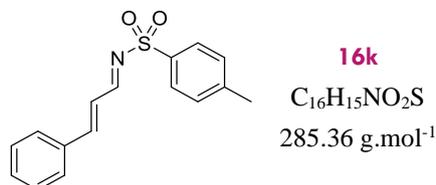
R_f (PE/EA : 70/30, UV+KMnO₄): 0.32

GC (50+10/270–15): 19.0 min

³⁹⁶ Gonzalez, A. S.; Arrayas, R. G.; Rivero, M. R.; Carretero, J. C. *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 4335.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.08 (s, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.76 (dd, *J* = 3.8, 1.4 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 5.0, 1.4 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J* = 5.0, 3.8 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 5.0, 3.8 Hz, 1H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 162.4 (CH), 139.5 (CH), 139.2 (C), 138.1 (C), 137.3 (CH), 134.0 (CH), 133.8 (CH), 129.1 (CH), 127.8 (CH).



Following **GP15** performed with *p*-toluenesulfonamide (2.568 g, 15 mmol, 1.0 equiv), Dowex (0.378 g, 15% w/w) and *trans*-cinnamaldehyde (2.2 mL, 17.5 mmol, 1.2 equiv) in toluene (60 mL, 0.25 M), the desired product was obtained as an off-white powder (3.780 g, 88%).³⁹⁷

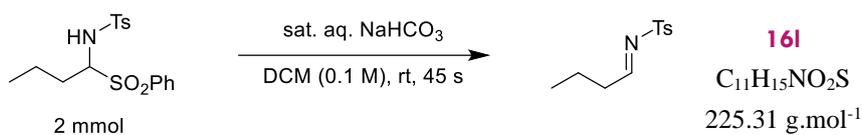
mp: 117–119 °C (litt: 120–122°C)

R_f (PE/EA : 80/20, UV+KMnO₄): 0.42

GC (50+10/270–15): 22.8 min

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.69 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.48–7.43 (m, 2H), 7.40 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.36–7.30 (m, 3H), 7.25 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.89 (dd, *J* = 15.7, 9.5 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 171.0 (CH), 154.0 (CH), 144.6 (C), 135.4 (C), 134.2 (C), 131.7 (CH), 129.9 (2 CH), 129.3 (2 CH), 128.7 (2 CH), 128.0 (2 CH), 124.7 (CH), 21.7 (CH₃).



A 125 mL separatory funnel was charged with sulfinate **TXA939** (0.735 g, 2 mmol, 1.0 equiv) and DCM (20 mL, 0.1 M). After addition of 14 mL of aq. sat. NaHCO₃, the reaction was manually shaken during 45 s. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with 20 mL of DCM. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and evaporated to give the desired product as a colorless oil (0.320 g, 71%).³⁹⁸

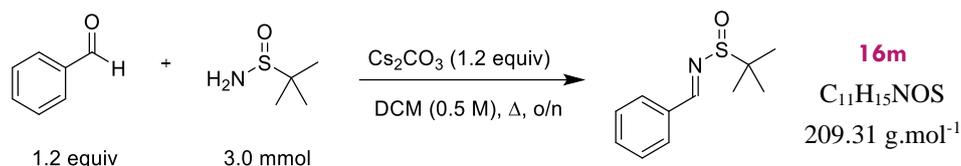
³⁹⁷ Zhang, F.-L.; Wang, Y.-F.; Lonca, G. H.; Zhu, X.; Chiba, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4390.

³⁹⁸ Cui, Z.; Yu, H.-J.; Yang, R.-F.; Gao, W.-Y.; Feng, C.-G.; Lin, G.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12394.

R_f (Cy/EA : 70/30, UV+KMnO₄): 0.38

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.59 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.49 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.64 (h, *J* = 7.4 Hz, 2H), 0.94 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 178.5 (CH), 144.8 (C), 134.6 (C), 129.8 (2 CH), 128.1 (2 CH), 37.7 (CH₂), 21.7 (CH₃), 18.1 (CH₂), 13.6 (CH₃).



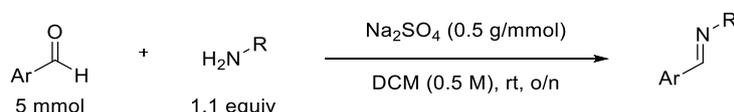
Following a reported procedure,³⁹⁹ a 25 mL RBF equipped with a stir bar and a reflux condenser was charged with 2-methyl-2-propanesulfonamide (0.364 g, 3.0 mmol, 1.0 equiv), DCM (6 mL, 0.5 M), benzaldehyde (0.36 mL, 3.6 mmol, 1.2 equiv), and Cs₂CO₃ (1.173 g, 3.6 mmol, 1.2 equiv). The reaction was stirred at reflux overnight. The resulting mixture was then filtered through a plug of Celite (thoroughly rinsed with DCM) and the filtrate was evaporated. The desired product was obtained after purification by FC [V(SiO₂) = 50 mL, Cy/EA : 90/10 (250 mL), 80/20 (250 mL)] as a pale yellow oil (0.508 g, 81%).

R_f (Cy/EA : 90/10, UV+KMnO₄): 0.25

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.57 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.53–7.41 (m, 3H), 1.25 (s, 9H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 162.8 (CH), 134.1 (C), 132.5 (CH), 129.4 (2 CH), 129.0 (2 CH), 57.8 (C), 22.7 (3 CH₃).

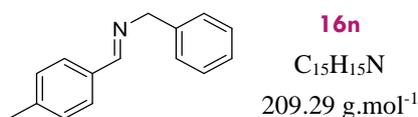
b. N-alkyl imines



General procedure 16 (GP16): A RBF equipped with a stir bar was charged with Na₂SO₄ (2.5 g, 0.5 g/mmol), DCM (10 mL, 0.5 M), and the aldehyde (5 mmol, 1.0 equiv). After addition of the amine (5.5 mmol, 1.1 equiv), the reaction was stirred at room temperature overnight. The

³⁹⁹ Nielsen, L.; Lindsay, K. B.; Faber, J.; Nielsen, N. C.; Skrydstrup, T. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 10035.

resulting mixture was then filtered on a fritted funnel, and the filtrate was washed with aq. sat. NH_4Cl , dried on Na_2SO_4 and evaporated to give the expected product.



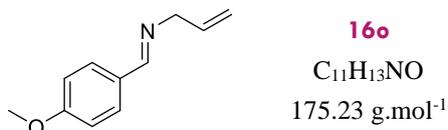
Following **GP16** performed with *p*-tolualdehyde (0.58 mL, 5.0 mmol, 1.0 equiv) and benzylamine (0.60 mL, 5.5 mmol, 1.1 equiv), the desired product was obtained as a pale yellow oil (0.935 g, 89%).⁴⁰⁰

R_f (Cy/EA : 90/10, UV+KMnO₄): 0.40

GC (50+10/270–15): 14.9 min

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.44 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.46–7.41 (m, 4H), 7.37–7.33 (m, 1H), 7.31 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.89 (s, 2H), 2.47 (s, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 162.0 (CH), 141.1 (C), 139.5 (C), 133.6 (C), 129.4 (2 CH), 128.5 (2 CH), 128.3 (2 CH), 128.0 (2 CH), 127.0 (CH), 65.1 (CH₂), 21.6 (CH₃).



Following **GP16** performed with *p*-anisaldehyde (0.60 mL, 5.0 mmol, 1.0 equiv) and allyl amine (0.41 mL, 5.5 mmol, 1.1 equiv), the desired product was obtained as a yellow oil (0.828 g, 94%).⁴⁰¹

R_f (Cy/EA : 80/20, UV+KMnO₄): 0.42

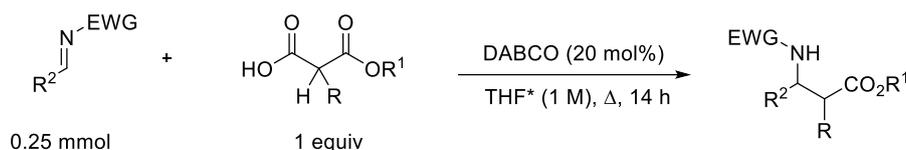
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.21 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 6.92 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 6.05 (ddt, $J = 16.0, 10.2, 5.7$ Hz, 1H), 5.22 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 5.14 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 4.21 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.82 (s, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 161.7 (C), 161.5 (CH), 136.2 (CH), 129.8 (2 CH), 129.2 (C), 116.0 (CH₂), 114.1 (2 CH), 63.5 (CH₂), 55.4 (CH₃).

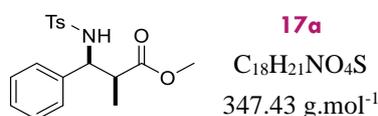
⁴⁰⁰ Seayad, A. M.; Ramalingam, B.; Yoshinaga, K.; Nagata, T.; Chai, C. L. L. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 264.

⁴⁰¹ Koyama, Y.; Gudeangadi, P. G. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 3846.

2. Mannich products



General procedure 17 (GP17): A 10 mL microwave tube equipped with a stir bar was charged with the m-SMAHO (0.25 mmol, 1.0 equiv), DABCO (6 mg, 0.05 mmol, 0.2 equiv), the imine (0.25 mmol, 1.0 equiv), and dry THF (0.25 mL, 1 M). The vial was then sealed with a snap-cap opened to air with a needle, and the reaction was stirred at reflux for 14 h. The reaction mixture was then evaporated and purification by FC of the crude material afforded the expected product.



Following **GP17** performed on a 1 mmol scale with **14a** (132 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv) and **16a** (259 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv) the desired product was obtained after purification by FC [V(SiO₂) = 50 mL, Cy/EA : 80/20 (500 mL)] as a white solid (288 mg, 83%, d.r. = 56:44).⁴⁰²

mp: 81–83 and 96–100 °C (litt: 103–104°C)

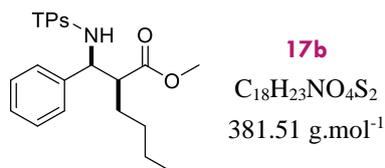
R_f (Cy/EA : 70/30, UV+KMnO₄): 0.39

GC (50+10/270–15): 20.7 and 20.9 min

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (2 diastereomers) δ 7.51 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.14–7.06 (m, 6H), 7.06 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.02–6.93 (m, 4H), 6.11 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 5.92 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.58–4.46 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 2.91–2.74 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.15 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.10 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): (2 diastereomers) δ 175.0 (C), 173.9 (C), 143.1 (C), 142.9 (C), 138.8 (C), 138.2 (C), 137.9 (C), 137.5 (C), 129.3 (2 CH), 129.2 (2 CH), 128.4 (2 CH), 128.3 (2 CH), 127.6 (CH), 127.5 (CH), 127.1 (2 CH), 127.0 (2 CH), 127.0 (2 CH), 126.7 (2 CH), 60.4 (CH), 60.0 (CH), 52.0 (CH₃), 51.9 (CH₃), 46.2 (CH), 46.1 (CH), 21.5 (CH₃), 21.5 (CH₃), 15.4 (CH₃), 13.6 (CH₃).

⁴⁰² Colpaert, F.; Mangelinckx, S.; De Kimpe, N. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1904.



Following **GP17** performed with **14d** (44 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) and **16b** (63 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), the desired product was obtained after purification by FC [V(SiO₂) = 50 mL, Cy/EA : 90/10 (250 mL), 80/20 (250 mL)] as a white solid (49 mg, 51%, d.r. =69:31).

mp: 113–115 and 120–124 °C

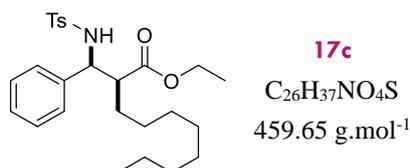
R_f (Cy/EA : 70/30, UV+KMnO₄): 0.40

GC (50+10/270–15): 21.4 and 21.7 min

HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ Calcd. for C₁₈H₂₄NO₄S₂: 382.1141. Found: 382.1140.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (2 diastereomers) δ 7.41 (dt, *J* = 5.0, 1.6 Hz, 1H), 7.38 (dt, *J* = 5.0, 1.5 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 3.6, 1.7 Hz, 1H), 7.32–7.26 (m, 1H), 7.20–7.13 (m, 6H), 7.09–7.00 (m, 4H), 6.86 (ddd, *J* = 5.0, 3.6, 1.5 Hz, 1H), 6.82 (ddd, *J* = 5.1, 3.7, 1.4 Hz, 1H), 6.34 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.80 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.66 (dd, *J* = 8.8, 5.8 Hz, 1H), 4.59 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 2.79–2.67 (m, 2H), 1.74–1.64 (m, 4H), 1.52–1.44 (m, 1H), 1.33–1.17 (m, 7H), 0.86 (t, *J* = 6.4 Hz, 6H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): (2 diastereomers) δ 175.0 (C), 173.4 (C), 142.1 (C), 141.5 (C), 139.0 (C), 138.2 (C), 132.5 (CH), 132.1 (CH), 131.9 (CH), 131.5 (CH), 128.6 (2 CH), 128.4 (2 CH), 127.9 (CH), 127.7 (CH), 127.2 (CH), 127.0 (CH), 126.9 (2 CH), 126.3 (2 CH), 59.7 (CH), 59.1 (CH), 52.4 (CH), 52.2 (CH), 52.0 (CH₃), 51.8 (CH₃), 30.1 (CH₂), 29.6 (CH₂), 29.5 (CH₂), 28.5 (CH₂), 22.6 (CH₂), 22.5 (CH₂), 14.0 (CH₃), 13.9 (CH₃).



Following **GP17** performed with **14e** (61 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) and **16a** (65 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), the desired product was obtained after purification by FC [V(SiO₂) = 50 mL, Cy/EA : 90/10 (250 mL), 80/20 (250 mL)] as a white solid (78 mg, 68%, d.r. =74:26).

mp: 92–94 and 97–100 °C

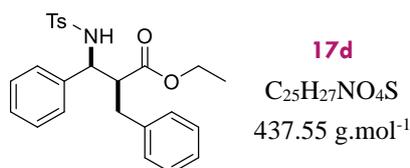
R_f (Cy/EA : 70/30, UV+KMnO₄): 0.51

GC (50+10/270–15): 27.5 and 27.9 min

HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ Calcd. for C₂₆H₃₈NO₄S: 460.2516. Found: 460.2514.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (2 diastereomers) δ 7.49 (t, *J* = 7.5 Hz, 4H), 7.12–7.01 (m, 10H), 7.03–6.92 (m, 4H), 6.22 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.86 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.56 (dd, *J* = 9.1, 6.4 Hz, 1H), 4.41 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.00 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.80 (m, 2H), 2.69–2.59 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.73–1.51 (m, 4H), 1.29–1.12 (m, 24H), 1.09 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.91 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.86 (t, *J* = 6.8 Hz, 6H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): (2 diastereomers) δ 174.5 (C), 173.0 (C), 143.0 (C), 142.8 (C), 139.2 (C), 138.7 (C), 138.1 (C), 137.5 (C), 129.3 (2 CH), 129.1 (2 CH), 128.3 (2 CH), 128.2 (2 CH), 127.5 (CH), 127.3 (CH), 127.2 (2 CH), 127.1 (2 CH), 127.0 (2 CH), 126.5 (2 CH), 60.9 (CH₂), 60.5 (CH₂), 59.7 (CH), 59.0 (CH), 52.6 (CH), 52.3 (CH), 31.9 (CH₂), 31.9 (CH₂), 30.3 (CH₂), 29.5 (CH₂), 29.4 (CH₂), 29.3 (CH₂), 29.3 (CH₂), 29.3 (CH₂), 29.3 (CH₂), 29.0 (CH₂), 27.4 (CH₂), 27.2 (CH₂), 22.7 (CH₂), 22.7 (CH₂), 21.5 (CH₃), 21.4 (CH₃), 14.2 (2 CH₃), 14.1 (CH₃), 13.9 (CH₃).



Following **GP17** performed with **14i** (56 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) and **16a** (65 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), the desired product was obtained after purification by FC [V(SiO₂) = 50 mL, Cy/EA : 90/10 (350 mL), 80/20 (350 mL)] as a white solid (65 mg, 59%, d.r. = 75:25).⁴⁰³

mp: 119–121 and 130–133 °C (litt: 114–115 and 129–130°C)

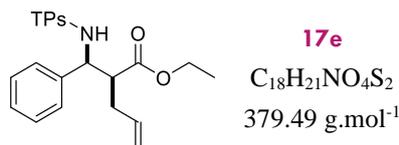
R_f (Cy/EA : 70/30, UV+KMnO₄): 0.34

GC (50+10/270–15): 27.5 and 28.2 min

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (2 diastereomers) δ 7.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.20–7.06 (m, 6H), 7.04–6.94 (m, 14H), 6.93–6.87 (m, 4H), 6.29 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 6.02 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.56 (dd, *J* = 9.3, 5.0 Hz, 1H), 4.44 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.85–3.74 (m, 2H), 3.59 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.04 (dd, *J* = 13.3, 3.7 Hz, 1H), 2.96–2.79 (m, 4H), 2.75–2.66 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 0.85 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.69 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

⁴⁰³ Paul, J.; Presset, M.; Cantagrel, F.; Le Gall, E.; Leonel, E. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 402.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): (2 diastereomers) δ 173.7 (C), 172.3 (C), 143.2 (C), 142.9 (C), 138.9 (C), 138.6 (C), 138.2 (C), 138.1 (C), 138.0 (C), 137.4 (C), 129.4 (2 CH), 129.2 (2 CH), 129.0 (2 CH), 128.9 (2 CH), 128.6 (2 CH), 128.4 (4 CH), 128.3 (2 CH), 127.7 (CH), 127.5 (CH), 127.2 (2 CH), 127.1 (2 CH), 127.0 (2 CH), 126.8 (CH), 126.5 (2 CH), 126.5 (CH), 60.9 (CH_2), 60.6 (CH_2), 59.6 (CH), 58.7 (CH), 54.4 (CH), 54.3 (CH), 36.4 (CH_2), 35.3 (CH_2), 21.5 (CH_3), 21.5 (CH_3), 13.9 (CH_3), 13.7 (CH_3).



Following **GP17** performed with **14g** (43 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) and **16b** (63 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), the desired product was obtained after purification by FC [$\text{V}(\text{SiO}_2) = 50 \text{ mL}$, Cy/EA : 90/10 (250 mL), 80/20 (250 mL)] as an off white solid (80 mg, 88%, d.r. = 77:23).

mp: 83–90 °C

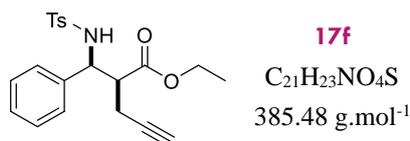
R_f (Cy/EA : 80/20, UV+ KMnO_4): 0.30

GC (50+10/270–15): 21.1 and 21.4 min

HRMS (ESI⁺): $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}_4\text{S}_2$: 380.0984. Found: 380.0985.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): (2 diastereomers) δ 7.38 (d, $J = 5.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.33 (d, $J = 4.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.32–7.27 (m, 1H), 7.26–7.21 (m, 1H), 7.16–7.11 (m, 6H), 7.06–6.98 (m, 4H), 6.83 (t, $J = 4.3 \text{ Hz}$, 1H), 6.77 (t, $J = 4.3 \text{ Hz}$, 1H), 6.37 (d, $J = 9.3 \text{ Hz}$, 1H), 5.88 (d, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 1H), 5.77–5.63 (m, 2H), 5.13–4.99 (m, 4H), 4.68 (dd, $J = 8.9, 5.7 \text{ Hz}$, 1H), 4.58 (t, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 1H), 4.02 (q, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 2H), 3.88 (q, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 2H), 2.86–2.73 (m, 2H), 2.46 (m, 2H), 2.27 (m, 2H), 1.09 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3H), 0.98 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): (2 diastereomers) δ 173.8 (C), 172.2 (C), 142.1 (C), 141.4 (C), 138.6 (C), 137.8 (C), 134.7 (CH), 134.0 (CH), 132.5 (CH), 132.1 (CH), 131.9 (CH), 131.5 (CH), 128.5 (2 CH), 128.4 (2 CH), 128.0 (CH), 127.7 (CH), 127.2 (CH), 127.0 (2 CH), 127.0 (CH), 126.4 (2 CH), 118.2 (CH_2), 117.7 (CH_2), 61.1 (CH_2), 60.8 (CH_2), 59.4 (CH), 58.7 (CH), 52.0 (CH), 51.9 (CH), 34.5 (CH_2), 33.3 (CH_2), 14.2 (CH_3), 14.0 (CH_3).



Following **GP17** performed with **14h** (43 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) and **16a** (65 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), the desired product was obtained after purification by FC [V(SiO₂) = 50 mL, Cy/EA : 90/10 (250 mL), 80/20 (500 mL)] as a pale yellow glue (55 mg, 57%, d.r. = 76:24).

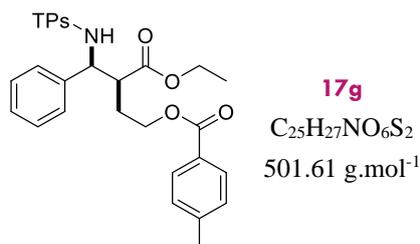
R_f (Cy/EA : 80/20, UV+KMnO₄): 0.17

GC (50+10/270–15): 22.2 and 22.3 min

HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ Calcd. for C₂₁H₂₄NO₄S: 386.1420. Found: 386.1417.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (2 diastereomers) δ 7.51 (t, *J* = 7.8 Hz, 4H), 7.16–7.03 (m, 10H), 7.06–6.96 (m, 4H), 6.10 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.97 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.76 (dd, *J* = 9.7, 4.8 Hz, 1H), 4.68 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.09–3.99 (m, 2H), 4.00–3.91 (m, 2H), 2.91 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.59–2.49 (m, 2H), 2.49–2.35 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.07 (q, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.03 (q, *J* = 2.5 Hz, 1H), 1.11 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.03 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): (2 diastereomers) δ 172.6 (C), 171.3 (C), 143.2 (C), 143.0 (C), 138.4 (C), 138.0 (C), 137.6 (C), 137.9 (C), 129.4 (2 CH), 129.3 (2 CH), 128.5 (2 CH), 128.4 (2 CH), 128.0 (CH), 127.7 (CH), 127.2 (2 CH), 127.1 (2 CH), 127.1 (2 CH), 126.6 (2 CH), 80.9 (C), 80.3 (C), 71.2 (CH), 71.1 (CH), 61.4 (CH₂), 61.3 (CH₂), 58.3 (CH), 58.2 (CH), 51.1 (CH), 50.7 (CH), 21.5 (2 CH), 19.8 (CH₂), 18.7 (CH₂), 14.1 (CH₃), 14.0 (CH₃).



Following **GP17** performed with **14m** (74 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) and **16b** (63 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), the desired product was obtained after purification by FC [V(SiO₂) = 50 mL, Cy/EA : 90/10 (250 mL), 80/20 (500 mL)] as a pale yellow paste (79 mg, 63%, d.r. = 67:33).

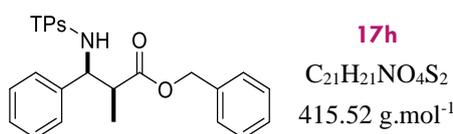
R_f (Cy/EA : 70/30, UV+KMnO₄): 0.29

GC (50+10/270–15): 21.9 and 22.0 min

HRMS (ESI⁺): [M+Na]⁺ Calcd. for C₂₅H₂₇NNaO₆S₂: 524.1172. Found: 524.1169.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): (2 diastereomers) δ 7.91 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.87 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.39–7.28 (m, 4H), 7.28–7.19 (m, 4H), 7.19–7.13 (m, 6H), 7.11–7.05 (m, 4H), 6.85–6.76 (m, 2H), 6.47 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 6.16 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 4.79 (dd, $J = 9.3, 6.3$ Hz, 1H), 4.64 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.41–4.27 (m, 4H), 4.06–3.90 (m, 2H), 3.90–3.70 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.42 (m, 3H), 2.41 (m, 3H), 2.34–2.18 (m, 2H), 2.02–1.93 (m, 2H), 1.04 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.88 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): (2 diastereomers) δ 173.7 (C), 172.3 (C), 166.6 (C), 166.5 (C), 143.9 (C), 143.8 (C), 141.8 (C), 141.3 (C), 138.2 (C), 137.8 (C), 132.5 (CH), 132.2 (CH), 132.0 (CH), 131.6 (CH), 129.7 (2 CH), 129.7 (2 CH), 129.2 (2 CH), 129.1 (2 CH), 128.5 (2 CH), 128.4 (2 CH), 128.0 (CH), 127.8 (CH), 127.2 (C), 127.2 (C), 127.1 (CH), 127.1 (CH), 127.0 (2 CH), 126.4 (2 CH), 63.0 (CH_2), 62.3 (CH_2), 61.3 (CH_2), 61.0 (CH_2), 60.0 (CH), 59.1 (CH), 49.8 (CH), 49.3 (CH), 29.5 (CH_2), 28.3 (CH_2), 21.7 (2 CH_3), 14.0 (CH_3), 13.8 (CH_3).



Following **GP17** performed with **14y** (52 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) and **16b** (63 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), the desired product was obtained after purification by FC [$\text{V}(\text{SiO}_2) = 50$ mL, Cy/EA : 80/20 (500 mL)] as a pale yellow solid (97 mg, 94%, d.r. = 65:35).

mp: 121–126 °C

R_f (Cy/EA : 70/30, UV+ KMnO_4): 0.34

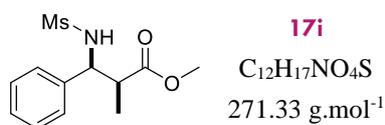
GC (50+10/270–15): 26.3 and 26.7 min

HRMS (ESI⁺): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NNaO}_4\text{S}_2$: 438.0804. Found: 438.0802.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): (2 diastereomers) δ 7.37–7.33 (m, 2H), 7.32–7.26 (m, 8H), 7.23–7.06 (m, 10H), 7.06–6.99 (m, 4H), 6.83–6.75 (m, 2H), 6.39 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.14 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 5.06 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 5.02 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 4.95 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.91 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.64 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H), 3.02–2.87 (m, 2H), 1.25 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.18 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): (2 diastereomers) δ 174.5 (C), 173.3 (C), 141.8 (C), 141.5 (C), 138.4 (C), 137.9 (C), 135.4 (2 C), 132.3 (CH), 132.1 (CH), 131.8 (CH), 131.6 (CH), 128.6 (2 CH), 128.6 (2 CH), 128.5 (2 CH), 128.4 (2 CH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 128.3 (2 CH),

128.2 (2 CH), 127.8 (CH), 127.7 (CH), 127.1 (CH), 127.0 (CH), 127.0 (2 CH), 126.5 (2 CH), 66.8 (CH₂), 66.7 (CH₂), 60.5 (CH), 60.4 (CH), 46.2 (CH), 46.2 (CH), 15.3 (CH₃), 14.0 (CH₃).



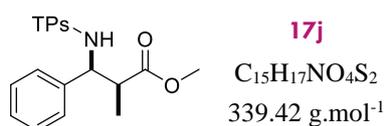
Following **GP17** performed with **14a** (33 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) and **16c** (46 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), the desired product was obtained after purification by FC [V(SiO₂) = 50 mL, Cy/EA : 50/50 (500 mL)] as a pale yellow glue (60 mg, 89%, d.r. = 65:35).

R_f (Cy/EA : 50/50, UV+KMnO₄): 0.36

GC (50+10/270–15): 15.5 and 15.8 min

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (2 diastereomers) δ 7.34–7.24 (m, 4H), 7.27–7.18 (m, 6H), 6.05 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.91 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.65 (dd, *J* = 9.5, 6.8 Hz, 1H), 4.52 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 2.89 (quint, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.82 (quint, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.53 (s, 6H), 1.16 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.12 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): (2 diastereomers) δ 175.2 (C), 173.9 (C), 139.5 (C), 138.9 (C), 129.1 (2 CH), 128.9 (2 CH), 128.3 (2 CH), 127.2 (2 CH), 126.9 (2 CH), 60.4 (CH), 59.9 (CH), 52.2 (CH₃), 52.0 (CH₃), 46.2 (CH), 46.1 (CH), 41.9 (CH₃), 41.8 (CH₃), 15.6 (CH₃), 13.6 (CH₃).



Following **GP17** performed with **14a** (33 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) and **16b** (63 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), the desired product was obtained after purification by FC [V(SiO₂) = 50 mL, Cy/EA : 90/10 (250 mL), 80/20 (500 mL)] as an off white solid (74 mg, 88%, d.r. = 65:35).³⁸⁶

mp: 106–107 °C

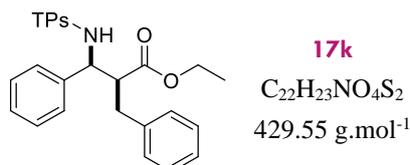
R_f (Cy/EA : 70/30, UV+KMnO₄): 0.29

GC (50+10/270–15): 19.9 and 20.1 min

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (2 diastereomers) δ 7.31 (dt, *J* = 5.0, 1.3 Hz, 1H), 7.28 (dt, *J* = 4.9, 1.3 Hz, 1H), 7.24 (dt, *J* = 3.8, 1.3 Hz, 1H), 7.24–7.17 (m, 1H), 7.11–7.06 (m, 6H), 7.01–6.96 (m, 4H), 6.77–6.69 (m, 2H), 6.26 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.04 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.56 (dd, *J*

= 8.8, 7.2 Hz, 1H), 4.51 (dd, $J = 9.0, 6.7$ Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 2.88–2.74 (m, 2H), 1.12 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.09 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): (2 diastereomers) δ 175.0 (C), 173.8 (C), 141.8 (C), 141.5 (C), 138.6 (C), 137.9 (C), 132.4 (CH), 132.1 (CH), 131.8 (CH), 131.6 (CH), 128.5 (2 CH), 128.4 (2 CH), 127.8 (CH), 127.7 (CH), 127.2 (CH), 127.1 (CH), 126.9 (2 CH), 126.5 (2 CH), 60.6 (CH), 60.3 (CH), 52.1 (CH_3), 52.0 (CH_3), 46.2 (CH), 46.1 (CH), 15.4 (CH_3), 13.7 (CH_3).



Following **GP17** performed with **14i** (56 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) and **16b** (63 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), the desired product was obtained after purification by FC [$\text{V}(\text{SiO}_2) = 50$ mL, Cy/EA : 90/10 (250 mL), 80/20 (350 mL)] as a white solid (71 mg, 66%, d.r. = 78:22).³⁹⁴

mp: 108–110 and 115–117 °C (litt: 106–107°C)

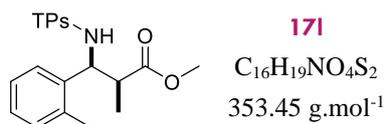
R_f (Cy/EA : 70/30, UV+ KMnO_4): 0.38

GC (50+10/270–15): 26.0 and 26.5 min

HRMS (ESI⁺): $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd. for $\text{C}_x\text{H}_y+1\text{NO}_z$: xxx.xxx. Found: xxx.xxxx.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): (2 diastereomers) δ 7.36 (dt, $J = 5.0, 1.4$ Hz, 1H), 7.31 (dt, $J = 3.8, 1.3$ Hz, 2H), 7.25–7.21 (m, 4H), 7.19 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.15–7.10 (m, 9H), 7.09–6.99 (m, 6H), 6.81 (ddd, $J = 5.1, 3.7, 1.2$ Hz, 1H), 6.74 (ddd, $J = 4.9, 3.7, 1.1$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 6.14 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.69 (dd, $J = 9.3, 4.5$ Hz, 1H), 4.61 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.88 (q, $J = 7.0$, 2H), 3.69 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.12 (dd, $J = 13.3, 3.9$ Hz, 1H), 3.08–2.88 (m, 4H), 2.86–2.77 (m, 1H), 0.92 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.78 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): (2 diastereomers) δ 173.7 (C), 172.2 (C), 142.0 (C), 141.3 (C), 138.6 (C), 138.5 (C), 137.9 (2 C), 132.6 (CH), 132.1 (CH), 132.0 (CH), 131.6 (CH), 129.0 (2 CH), 128.9 (2 CH), 128.6 (2 CH), 128.5 (2 CH), 128.5 (2 CH), 128.4 (2 CH), 128.0 (CH), 127.7 (CH), 127.2 (CH), 127.1 (2 CH), 127.0 (CH), 126.8 (CH), 126.5 (CH), 126.3 (2 CH), 61.0 (CH_2), 60.7 (CH_2), 59.9 (CH), 58.9 (CH), 54.4 (CH), 54.2 (CH), 36.4 (CH_2), 35.3 (CH_2), 13.9 (CH_3), 13.8 (CH_3).



Following **GP17** performed with **14a** (33 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) and **16d** (66 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), the desired product was obtained after purification by FC [V(SiO₂) = 50 mL, Cy/EA : 80/20 (500 mL)] as a pale yellow glue (67 mg, 76%, d.r. = 66:34).

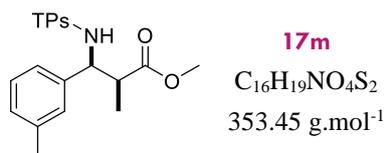
R_f (Cy/EA : 70/30, UV+KMnO₄): 0.51

GC (50+10/270–15): 20.2 and 20.5 min

HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ Calcd. for C₁₆H₂₀NO₄S₂: 354.0828. Found: 354.0827.

¹H NMR (400 MHz, CD₃COCD₃): (2 diastereomers) δ 7.60 (dt, *J* = 5.1, 1.4 Hz, 1H), 7.55 (dt, *J* = 5.0, 1.5 Hz, 1H), 7.37–7.29 (m, 4H), 7.23 (dd, *J* = 3.4, 1.7 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 3.5, 1.7 Hz, 1H), 7.08–6.98 (m, 6H), 6.88 (ddd, *J* = 5.1, 3.8, 1.4 Hz, 1H), 6.83 (ddd, *J* = 5.1, 3.8, 1.5 Hz, 1H), 5.06–4.92 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 2.99–2.89 (m, 1H), 2.88–2.79 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.22 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.92 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CD₃COCD₃): (2 diastereomers) δ 175.0 (C), 174.1 (C), 143.7 (C), 143.6 (C), 138.9 (C), 138.3 (C), 136.4 (C), 136.0 (C), 132.3 (CH), 132.2 (CH), 132.0 (CH), 132.0 (CH), 130.9 (CH), 130.9 (CH), 128.1 (CH), 128.0 (CH), 127.7 (CH), 127.7 (CH), 127.4 (CH), 127.2 (CH), 126.9 (CH), 126.7 (CH), 56.8 (CH), 56.7 (CH), 52.0 (CH₃), 51.8 (CH₃), 47.2 (CH), 46.5 (CH), 19.7 (CH₃), 19.3 (CH₃), 14.7 (CH₃), 14.1 (CH₃).



Following **GP17** performed with **14a** (33 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) and **16e** (66 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), the desired product was obtained after purification by FC [V(SiO₂) = 50 mL, Cy/EA : 80/20 (500 mL)] as a white solid (80 mg, 91%, d.r. = 65:35).

mp: 90–92 and 95–97 °C

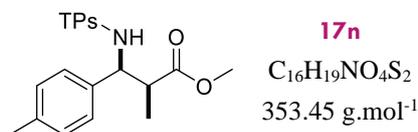
R_f (Cy/EA : 70/30, UV+KMnO₄): 0.42

GC (50+10/270–15): 20.3 and 20.6 min

HRMS (ESI⁺): [M+Na]⁺ Calcd. for C₁₆H₁₉NNaO₄S₂: 376.0648. Found: 376.0650.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): (2 diastereomers) δ 7.32 (dt, $J = 5.0, 1.4$ Hz, 1H), 7.29 (dt, $J = 5.0, 1.4$ Hz, 1H), 7.24 (dd, $J = 3.3, 1.6$ Hz, 1H), 7.22–7.17 (m, 1H), 7.02–6.93 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.82–6.71 (m, 6H), 6.18 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 5.94 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.52 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.46 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 2.90–2.72 (m, 2H), 2.13 (s, 6H), 1.11 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.08 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): (2 diastereomers) δ 175.1 (C), 173.9 (C), 141.9 (C), 141.5 (C), 138.4 (C), 138.1 (C), 138.0 (C), 137.8 (C), 132.4 (CH), 132.1 (CH), 131.7 (CH), 131.5 (CH), 128.6 (CH), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 127.7 (CH), 127.2 (CH), 127.1 (CH), 126.9 (CH), 124.0 (CH), 123.6 (CH), 60.6 (CH), 60.2 (CH), 52.1 (CH_3), 52.0 (CH_3), 46.1 (CH), 45.9 (CH), 21.4 (2 CH_3), 15.4 (CH_3), 13.6 (CH_3).



Following **GP17** performed with **14a** (33 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) and **16f** (66 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), the desired product was obtained after purification by FC [$\text{V}(\text{SiO}_2) = 50$ mL, Cy/EA : 70/30 (500 mL)] as a white solid (78 mg, 88%, d.r. = 64:36).

mp: 124–126 and 138–142 $^\circ\text{C}$

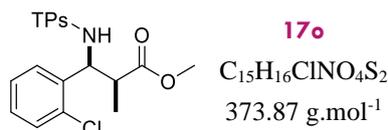
R_f (Cy/EA : 80/20, UV+ KMnO_4): 0.20

GC (50+10/270–15): 20.5 and 20.7 min

HRMS (ESI $^+$): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NNaO}_4\text{S}_2$: 376.0648. Found: 376.0648.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): (2 diastereomers) δ 7.42–7.36 (m, 1H), 7.40–7.34 (m, 1H), 7.31 (dt, $J = 3.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.28 (dt, $J = 3.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.00–6.88 (m, 8H), 6.87–6.78 (m, 2H), 6.24 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.01 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.58 (dd, $J = 9.2, 6.9$ Hz, 1H), 4.53 (dd, $J = 8.8, 6.9$ Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 2.86 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.17 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.14 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): (2 diastereomers) δ 175.1 (C), 173.9 (C), 141.9 (C), 141.6 (C), 137.5 (C), 137.4 (C), 135.7 (C), 135.0 (C), 132.3 (CH), 132.1 (CH), 131.7 (CH), 131.5 (CH), 129.2 (2 CH), 129.1 (2 CH), 127.1 (CH), 127.0 (CH), 126.8 (2 CH), 126.4 (2 CH), 60.3 (CH), 60.1 (CH), 52.1 (CH_3), 52.0 (CH_3), 46.2 (CH), 46.0 (CH), 21.1 (2 CH_3), 15.3 (CH_3), 13.7 (CH_3).



Following **GP17** performed with **14a** (33 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) and **16g** (71 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), the desired product was obtained after purification by FC [V(SiO₂) = 50 mL, Cy/EA : 90/10 (250 mL), 80/20 (500 mL)] as a white solid (85 mg, 91%, d.r. = 81:19).

mp: 119–126 °C

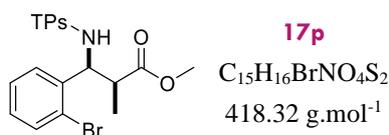
R_f (Cy/EA : 70/30, UV+KMnO₄): 0.32

GC (50+10/270–15): 20.7 and 21.1 min

HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ Calcd. for C₁₅H₁₇ClNO₄S₂: 374.0282. Found: 374.0282.

¹H NMR (400 MHz, CD₃COCD₃): (2 diastereomers) δ 7.62 (dt, *J* = 5.0, 1.3 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 5.0, 1.2 Hz, 1H), 7.51–7.39 (m, 4H), 7.35–7.25 (m, 4H), 7.21–7.14 (m, 4H), 6.91 (ddd, *J* = 5.0, 3.9, 1.3 Hz, 1H), 6.87 (ddd, *J* = 5.0, 3.9, 1.4 Hz, 1H), 5.37 (dd, *J* = 9.8, 6.5 Hz, 1H), 5.21 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.01 (quint, *J* = 6.5 Hz, 1H), 2.91–2.83 (m, 1H), 1.13 (d, *J* = 7.8 Hz, 3H), 1.01 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CD₃COCD₃): (2 diastereomers) δ 174.4 (C), 173.4 (C), 143.1 (C), 143.0 (C), 137.6 (C), 137.6 (C), 133.7 (C), 133.1 (C), 132.8 (CH), 132.7 (CH), 134.5 (2 CH), 130.2 (CH), 130.0 (CH), 129.8 (CH), 129.7 (CH), 129.7 (CH), 129.1 (CH), 128.2 (CH), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 127.7 (CH), 57.3 (CH), 57.2 (CH), 52.1 (CH₃), 52.0 (CH₃), 46.5 (CH), 45.0 (CH), 14.7 (CH₃), 12.3 (CH₃).



Following **GP17** performed with **14a** (33 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) and **16h** (83 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), the desired product was obtained after purification by FC [V(SiO₂) = 50 mL, Cy/EA : 70/30 (250 mL), 60/40 (250 mL)] as a white solid (99 mg, 95%, d.r. = 82:18).

mp: 132–134 and 138–141 °C

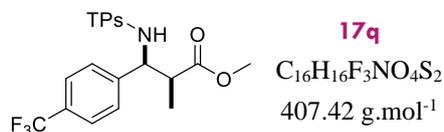
R_f (Cy/EA : 60/40, UV+KMnO₄): 0.47

GC (50+10/270–15): 21.4 and 21.7 min

HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ Calcd. for C₁₅H₁₇BrNO₄S₂: 417.9776. Found: 417.9774.

^1H NMR (400 MHz, CD_3COCD_3): (2 diastereomers) δ 7.62 (dt, $J = 5.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.59 (dt, $J = 5.1, 1.5$ Hz, 1H), 7.51–7.38 (m, 6H), 7.34 (dd, $J = 3.4, 1.7$ Hz, 2H), 7.22 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.10 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.90 (ddd, $J = 5.1, 3.7, 1.4$ Hz, 1H), 6.87 (ddd, $J = 5.1, 3.7, 1.4$ Hz, 1H), 5.38 (dd, $J = 9.6, 7.1$ Hz, 1H), 5.18 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.00 (quint, $J = 7.1$ Hz, 1H), 2.91–2.82 (m, 1H), 1.11 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.04 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CD_3COCD_3): (2 diastereomers) δ 174.4 (C), 173.3 (C), 143.0 (C), 143.0 (C), 139.3 (C), 139.2 (C), 133.6 (CH), 133.3 (CH), 132.8 (CH), 132.7 (CH), 132.6 (CH), 132.5 (CH), 130.1 (CH), 130.0 (CH), 129.8 (CH), 129.1 (CH), 128.7 (CH), 128.2 (CH), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 124.4 (C), 123.5 (C), 59.6 (CH), 59.4 (CH), 52.1 (CH_3), 52.0 (CH_3), 46.6 (CH), 44.9 (CH), 14.8 (CH_3), 11.9 (CH_3).



Following **GP17** performed with **14a** (33 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) and **16i** (80 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), the desired product was obtained after purification by FC [V(SiO_2) = 50 mL, Cy/EA : 80/20 (250 mL), 70/30 (250 mL)] as an off white solid (98 mg, 97%, d.r. = 59:41).

mp: 109–111 and 114–117 °C

R_f (Cy/EA : 70/30, UV+KMnO₄): 0.26

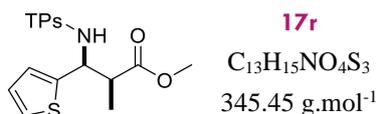
GC (50+10/270–15): 19.1 and 19.4 min

HRMS (ESI⁺): [M+Na]⁺ Calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NNaO}_4\text{S}_2$: 430.0365. Found: 430.0363.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): (2 diastereomers) δ 7.48–7.38 (m, 6H), 7.32–7.28 (m, 2H), 7.25–7.16 (m, 4H), 6.87–6.76 (m, 2H), 6.48 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.24 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.70 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.64 (dd, $J = 9.1, 6.1$ Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 2.96–2.80 (m, 2H), 1.19 (d, $J = 8.1$ Hz, 3H), 1.17 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): (2 diastereomers) δ 174.8 (C), 173.5 (C), 142.9 (C), 142.0 (C), 141.6 (C), 141.2 (C), 132.6 (CH), 132.3 (CH), 132.2 (CH), 131.9 (CH), 130.1 (q, $J = 32.5$ Hz, C), 130.0 (q, $J = 32.5$ Hz, C), 127.6 (2 CH), 127.3 (CH), 127.2 (CH), 127.1 (2 CH), 125.5 (q, $J = 3.8$ Hz, 2 CH), 125.3 (q, $J = 3.5$ Hz, 2 CH), 124.0 (q, $J = 273.1$ Hz, 2 C), 60.1 (CH), 59.8 (CH), 52.3 (CH_3), 52.2 (CH_3), 45.8 (CH), 45.6 (CH), 15.6 (CH_3), 13.6 (CH_3).

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR (377 MHz, CDCl_3): (2 diastereomers) –62.7 (s, 3 F), –62.7 (s, 3 F).



Following **GP17** performed with **14a** (33 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) and **16j** (64 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), the desired product was obtained after purification by FC [V(SiO₂) = 50 mL, Cy/EA : 80/20 (250 mL), 70/30 (250 mL)] as a pale yellow glue (75 mg, 87%, d.r. = 60:40).

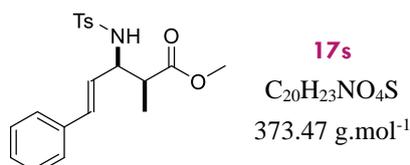
R_f (Cy/EA : 70/30, UV+KMnO₄): 0.29

GC (50+10/270–15): 19.9 and 20.1 min

HRMS (ESI⁺): [M+Na]⁺ Calcd. for C₁₃H₁₅NNaO₄S₃: 368.0055. Found: 368.0054.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (2 diastereomers) δ 7.43 (td, *J* = 4.7, 2.3 Hz, 2H), 7.41–7.35 (m, 2H), 7.08 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 6.93–6.84 (m, 2H), 6.80–6.72 (m, 2H), 6.72 (t, *J* = 3.2 Hz, 2H), 6.22 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 6.03 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.91 (dd, *J* = 9.4, 6.0 Hz, 1H), 4.87 (dd, *J* = 9.5, 5.5 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.02–2.91 (m, 2H), 1.24 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.20 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): (2 diastereomers) δ 174.8 (C), 173.8 (C), 142.5 (C), 141.9 (C), 141.6 (C), 140.8 (C), 132.4 (CH), 132.2 (CH), 132.0 (CH), 131.8 (CH), 127.2 (CH), 127.1 (CH), 126.7 (CH), 126.5 (CH), 126.4 (CH), 125.6 (CH), 125.5 (CH), 125.1 (CH), 56.3 (CH), 56.1 (CH), 52.2 (CH₃), 52.2 (CH₃), 46.3 (CH), 46.1 (CH), 15.2 (CH₃), 14.1 (CH₃).



Following **GP17** performed with **14a** (33 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) and **16k** (71 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), the desired product was obtained after purification by FC [V(SiO₂) = 50 mL, Cy/EA : 80/20 (250 mL), 70/30 (250 mL)] as a white solid (78 mg, 83%, d.r. = 64:36).⁴⁰⁴

mp: 109–113 °C (litt: 120 °C)

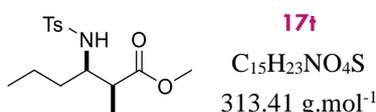
R_f (Cy/EA : 80/20, UV+KMnO₄): 0.25

GC (50+10/270–15): 23.0 and 23.2 min

⁴⁰⁴ Muraoka, T.; Kamiya, S.-I.; Matsuda, I.; Itoh, K. *Chem. Commun.* **2002**, *12*, 1284.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): (2 diastereomers) δ 7.73 (d, $J = 7.9$ Hz, 4H), 7.31–7.20 (m, 6H), 7.18 (d, $J = 7.9$ Hz, 4H), 7.08 (t, $J = 7.8$ Hz, 4H), 6.19 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 6.18 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 5.85–5.71 (m, 2H), 5.58 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 5.48 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 4.16–4.01 (m, 2H), 3.68 (s, 6H), 2.90–2.81 (m, 1H), 2.79–2.71 (m, 1H), 2.27 (s, 6H), 1.29 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.19 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): (2 diastereomers) δ 175.1 (C), 174.3 (C), 143.5 (C), 143.4 (C), 138.4 (C), 138.1 (C), 136.1 (2 C), 133.9 (CH), 132.7 (CH), 129.7 (2 CH), 129.6 (2 CH), 128.5 (3 CH), 128.0 (CH), 128.0 (CH), 127.4 (2 CH), 127.3 (2 CH), 126.6 (CH), 126.6 (2 CH), 126.5 (2 CH), 124.6 (2 CH), 58.7 (CH), 58.5 (CH), 52.1 (2 CH_3), 44.5 (CH), 44.4 (CH), 21.5 (2 CH_3), 14.9 (CH_3), 14.0 (CH_3).



Following **GP17** performed with **14a** (33 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) and **16l** (56 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), the desired product was obtained after purification by FC [$\text{V}(\text{SiO}_2) = 50$ mL, Cy/EA : 80/20 (250 mL), 70/30 (250 mL)] as colorless glue (38 mg, 48%, d.r. = 55:45).

R_f (Cy/EA : 70/30, UV+ KMnO_4): 0.38

GC (50+10/270–15): 18.1 and 18.1 min

HRMS (ESI⁺): $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{NO}_4\text{S}$: 314.1420. Found: 314.1418.

^1H NMR (400 MHz, CD_3COCD_3): (2 diastereomers) δ 7.80–7.70 (m, 4H), 7.39 (d, $J = 7.5$ Hz, 4H), 6.44–6.21 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.63–3.38 (m, 2H), 2.76–2.67 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.41 (s, 6H), 1.63–1.43 (m, 1H), 1.40–1.14 (m, 7H), 1.05 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.03 (d, $J = 7.1$, 3H), 0.70 (t, $J = 7.9$ Hz, 3H), 0.68 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CD_3COCD_3): (2 diastereomers) δ 174.9 (C), 174.8 (C), 143.7 (C), 143.6 (C), 140.6 (C), 140.3 (C), 130.3 (2 CH), 130.3 (2 CH), 127.7 (2 CH), 127.7 (2 CH), 56.6 (CH), 55.9 (CH), 51.8 (CH_3), 51.8 (CH_3), 44.5 (CH), 44.2 (CH), 35.6 (CH_2), 34.1 (CH_2), 21.4 (2 CH_3), 19.5 (CH_2), 19.4 (CH_2), 13.9 (CH_3), 13.8 (CH_3), 13.3 (CH_3), 11.7 (CH_3).

3. Multicomponent procedure



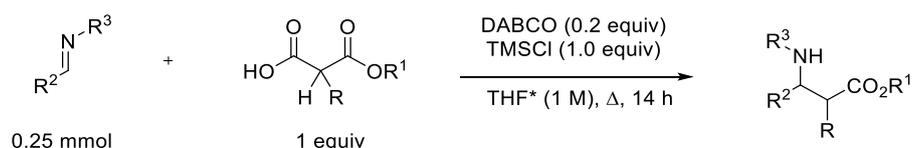
General procedure 18 (GP18): A 10 mL microwave tube equipped with a stir bar was charged with the SMAHO (0.25 mmol, 1.0 equiv), DABCO (6 mg, 0.05 mmol, 0.2 equiv), the sulfonamide (0.25 mmol, 1.0 equiv), the aldehyde (0.25 mmol, 1.0 equiv) and dry THF (0.25 mL, 1 M). The vial was sealed with a septum open to air with a needle, and the reaction was stirred at reflux during 14 h. The resulting mixture was then evaporated and purification by FC of the crude material afforded the expected product.

17a. Following **GP18** performed with **14a** (33 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) tosylamide (41 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), and benzaldehyde (25 μ L, 0.25 mmol, 1.0 equiv), the desired product was obtained after purification by FC [V(SiO₂) = 50 mL, Cy/EA : 80/20 (500 mL), 70/30 (50 mL)] as a white solid (74 mg, 85%, d.r. = 53:47).

17j. Following **GP18** performed with **14a** (33 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) 2-thiophenesulfonamide (43 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), and benzaldehyde (25 μ L, 0.25 mmol, 1.0 equiv), the desired product was obtained after purification by FC [V(SiO₂) = 50 mL, Cy/EA : 80/20 (250 mL), 70/30 (250 mL)] as an off-white solid (48 mg, 57%, d.r. = 56:44).

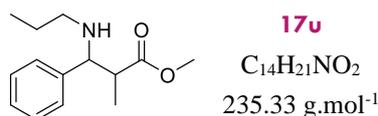
17i. Following **GP18** performed with **14a** (33 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) methanesulfonamide (24 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), and benzaldehyde (25 μ L, 0.25 mmol, 1.0 equiv), the desired product was obtained after purification by FC [V(SiO₂) = 50 mL, Cy/EA : 70/30 (250 mL), 50/50 (250 mL)] as a pale yellow glue (17 mg, 25%, d.r. = 58:42).

17l. Following **GP18** performed with **14g** (43 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) 2-thiophenesulfonamide (43 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), and benzaldehyde (25 μ L, 0.25 mmol, 1.0 equiv), the desired product was obtained after purification by FC [V(SiO₂) = 50 mL, Cy/EA : 80/20 (500 mL)] as an off-white solid (38 mg, 40%, d.r. = 73:23).



General procedure 19 (GP19): A G10 microwave tube equipped with a stir bar was charged with the SMAHO (0.25 mmol, 1.0 equiv), DABCO (6 mg, 0.05 mmol, 0.2 equiv), the imine

(0.25 mmol, 1.0 equiv), TMSCl (32 μ L, 0.25 mmol, 1.0 equiv) and dry THF (0.25 mL, 1 M). The vial was then sealed with a snapcap perforated with a needle, and the reaction was stirred at reflux during 14 h. The resulting mixture was diluted with DCM (10 mL) and poured onto sat. aq. NH_4Cl (10 mL). The layers were separated and the aqueous one was extracted with DCM (2*10 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and evaporated. Purification by FC afforded the expected product.



Following **GP19** performed with **14a** (33 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) and **16p** (37 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) the desired product was obtained after purification by FC [$\text{V}(\text{SiO}_2) = 50$ mL, Cy/EA : 80/20 (250 mL), 60/40 (250 mL)] as a colorless oil (28 mg, 48%).

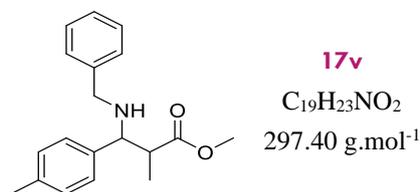
R_f (Cy/EA : 80/20, UV+ KMnO_4): 0.24

GC (50+10/270–15): 11.7 min

HRMS (ESI⁺): $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{NO}_2$: 236.1645. Found: 236.1648.

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): (2 diastereomers) δ 7.31–7.10 (m, 10H), 3.83 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 3.67–3.61 (m, 4H), 3.47 (s, 3H), 2.72–2.55 (m, 2H), 2.39–2.19 (m, 4H), 1.56 (s, 2H), 1.44–1.24 (m, 4H), 1.10 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.83 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.79 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 0.75 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl_3): (2 diastereomers) δ 176.5 (C), 175.6 (C), 141.9 (C), 1417 (C), 128.6 (2 CH), 128.3 (2 CH), 127.8 (2 CH), 127.6 (2 CH), 127.5 (CH), 127.3 (CH), 65.9 (CH), 64.6 (CH), 51.8 (CH_3), 51.6 (CH_3), 49.7 (CH_2), 49.4 (CH_2), 47.1 (CH), 46.8 (CH), 23.3 (CH_2), 23.2 (CH_2), 15.1 (CH_3), 12.8 (CH_3), 11.9 (CH_3), 11.8 (CH_3).



Following **GP19** performed with **14a** (33 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) and **16n** (52 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) the desired product was obtained after purification by FC [$\text{V}(\text{SiO}_2) = 50$ mL, Cy/EA : 90/10 (250 mL), 70/30 (250 mL)] as a colorless oil (38 mg, 51%).

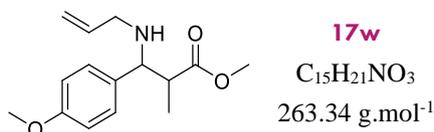
R_f (Cy/EA : 90/10, UV+ KMnO_4): 0.17

GC (50+10/270–15): 17.5 min

HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ Calcd. for C₁₉H₂₄NO₂: 298.1802. Found: 298.1804.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (2 diastereomers) δ 7.39–7.15 (m, 18H), 3.95 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.76–3.72 (m, 2H), 3.65 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.52 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 3.48 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 2.84–2.70 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.93 (s, 2H), 1.22 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.95 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): (2 diastereomers) δ 176. (C), 175.5 (C), 140.6 (C), 140.5 (C), 138.3 (C), 138.1 (C), 137.2 (C), 137.0 (C), 129.4 (2 CH), 129.2 (2 CH), 128.4 (2 CH), 128.3 (2 CH), 128.3 (2 CH), 128.2 (2 CH), 127.8 (2 CH), 127.6 (2 CH), 127.0 (CH), 126.9 (CH), 64.8 (CH), 63.3 (CH), 51.8 (CH₃), 51.6 (CH₃), 51.4 (CH₂), 51.1 (CH₂), 47.2 (CH), 46.8 (CH), 21.3 (CH₃), 21.2 (CH₃), 15.2 (CH₃), 12.7 (CH₃).



Following **GP19** performed with **14a** (33 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) and **16o** (44 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) the desired product was obtained after purification by FC [V(SiO₂) = 50 mL, Cy/EA : 80/20 (250 mL), 70/30 (250 mL)] as a colorless oil (28 mg, 43%).

R_f (Cy/EA : 80/20, UV+KMnO₄): 0.15

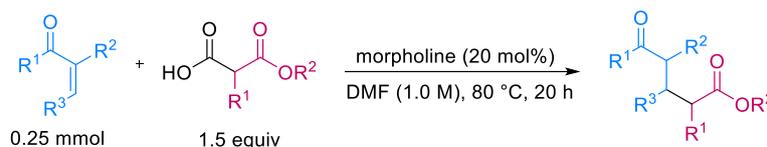
GC (50+10/270–15): 14.3 min

HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ Calcd. for C₁₅H₂₂NO₃: 264.1594 Found: 264.1594.

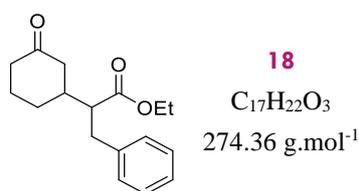
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (2 diastereomers) δ 7.18 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.15 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.86 (m, 4H), 5.91–5.70 (m, 2H), 5.14–4.98 (m, 4H), 3.86 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.71 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.15–3.07 (m, 1H), 3.06–2.99 (m, 1H), 2.98–2.86 (m, 2H), 2.7–2.62 (m, 2H), 1.72 (s, 2H), 1.18 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.90 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): (2 diastereomers) δ 176.5 (C), 175.6 (C), 159.0 (C), 158.9 (C), 137.0 (CH), 137.0 (CH), 133.3 (C), 133.1 (C), 128.9 (2 CH), 128.7 (2 CH), 115.9 (CH₂), 115.8 (CH₂), 114.0 (2 CH), 113.7 (2 CH), 64.3 (CH), 63.3 (CH), 55.3 (CH₃), 55.3 (CH₃), 51.8 (CH₃), 51.6 (CH₃), 50.0 (CH₂), 49.8 (CH₂), 47.1 (CH), 46.9 (CH), 15.2 (CH₃), 13.2 (CH₃).

3. Use of SMAHO in Michael additions



General procedure 20 (GP20): A 10 mL microwave tube equipped with a stir bar was charged with the SMAHO (1.5 equiv), the Michael acceptor (0.25 mmol, 1.0 equiv), morpholine (4 μL , 0.05 mmol, 20 mol%) and bulk DMF (0.25 mL, 1 M). The vial was sealed with a septum open to air with a needle, and the reaction was stirred at 80 $^\circ\text{C}$ during 20 h. Then, the resulting mixture was diluted with EA (15 mL), washed with water (15 mL) and brine (15 mL), dried over Na_2SO_4 , and evaporated. Purification by FC of the crude material afforded the expected product.



Following **GP20** performed with **14i** (84 mg, 0.38 mmol, 1.5 equiv) and cyclohex-2-en-1-one (24 μL , 0.25 mmol, 1.0 equiv) the desired product was obtained after purification by FC [$\text{V}(\text{SiO}_2) = 50 \text{ mL}$, PE/EA : 80/20 (500 mL)] as a colorless oil (51 mg, 73%).

R_f (PE/EA : 80/20, UV+KMnO₄): 0.33

GC (50+10/270–15): 17.2 and 17.2 min

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (2 diastereomers) δ 7.22 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 4H), 7.16 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 2H), 7.14–7.07 (m, 4H), 3.97 (q, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 4H), 2.88–2.78 (m, 4H), 2.67–2.47 (m, 3H), 2.45–2.31 (m, 3H), 2.30–2.17 (m, 4H), 2.13–1.95 (m, 5H), 1.93–1.84 (m, 1H), 1.67–1.51 (m, 2H), 1.52–1.38 (m, 2H), 1.05 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 6H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): (2 diastereomers) δ 210.6 (C), 210.6 (C), 173.8 (C), 173.8 (C), 139.0 (C), 139.0 (C), 128.9 (2 CH), 128.8 (2 CH), 128.5 (2 CH), 128.5 (2 CH), 126.5 (2 CH), 60.4 (2 CH₂), 53.1 (CH), 53.0 (CH), 46.0 (CH₂), 45.2 (CH₂), 41.4 (CH₂), 41.3 (CH₂), 40.8 (CH), 40.8 (CH), 35.8 (CH₂), 35.7 (CH₂), 29.3 (CH₂), 28.7 (CH₂), 25.0 (CH₂), 25.0 (CH₂), 14.2 (2 CH₃).

Résumé

La prise de conscience des répercussions de l'activité humaine sur l'environnement a mené, ces dernières années, à l'émergence de nouveaux concepts visant à guider l'élaboration d'une chimie plus respectueuse de l'environnement, formalisés par les 12 principes de la Chimie Verte. En synthèse organique, l'utilisation de molécules dérivées de bioressources en tant que matière première, afin de remplacer les composés issus de ressources pétrolières, est peu étudiée. Le but de ces travaux de thèse est donc de développer de nouveaux réactifs éco-conçus, en partant de composés biosourcés : le coumalate de méthyle et le solkétal.

La première partie de ces travaux a été consacrée à la valorisation du coumalate de méthyle, produit dérivé de l'industrie sucrière. Son utilisation dans une réaction d'arylation pallado-catalysée suivie d'une réaction de Diels-Alder/rétro-Diels-Alder par chauffage micro-onde a ainsi permis la préparation d'*ortho*-terphényles non-symétriques. De plus, l'étude de sa réactivité a également conduit à son utilisation en tant qu'équivalent biosourcé de propiolate pour la préparation d'énaminoesters.

Dans un second temps, nous avons développé l'utilisation de pro-nucléophiles bio-inspirés encore très peu utilisés en chimie organique, malgré leur grand potentiel synthétique : les SMAHOs. Bien que leur obtention à partir de solkétal, dérivé du glycérol, se révéla complexe, d'autres méthodes furent développées afin de faciliter leur préparation. Cela permit d'étudier leur réactivité dans trois grandes réactions : l'oléfination de Galat, la réaction de Mannich et l'addition de Michael.

Mots-clés : Bioressources ; Diels-Alder ; SMAHO ; Réactions décarboxylantes.

Abstract

The growing awareness of environmental issues linked to human activity has led to the emergence of new trends in chemistry, formalized by the 12 principles of Green Chemistry. In organic chemistry, the use of biomass-derived molecules as starting materials, replacing fossil fuel-based chemicals, is still underexploited. The aim of this thesis thus relies on the development of new bio-based eco-conceived reagents, using methyl coumalate and solketal.

The first part of this work was devoted to the valorisation of a carbohydrate derivative: methyl coumalate. Its use in a palladium-catalyzed arylation followed by a microwave-assisted Diels-Alder/retro-Diels-Alder reaction led to the preparation of various non-symmetrical *ortho*-terphenyls. Furthermore, a study of its reactivity also led to its use as a propiolate surrogate for the synthesis of enaminoesters.

In a second part, we focused on a family of bio-inspired pro-nucleophiles, which the use is still limited in spite of their great synthetic potential: SMAHOs. Although their obtention using solketal as a starting material turned out to be quite complex, other methods were developed to make their preparation easier. This allowed us to study their reactivity in three major organic chemistry reactions: Galat olefinations, Mannich reactions and Michael additions.

Keywords: Bioresources ; Diels-Alder ; SMAHO ; Decarboxylative reactions.