Université Pierre et Marie Curie

Ecole doctorale : ED 406

Laboratoire de Chimie Organique ESPCI ParisTech

Dédoublement cinétique d'amines par transfert d'acyle et Approche synthétique du lyngbouilloside

Par Amandine KOLLETH

Thèse de doctorat de Chimie Organique

Dirigée par Janine COSSY

Présentée et soutenue publiquement le 31 octobre 2014

Devant un jury composé de :

Pr. Janine COSSY	ESPCI ParisTech	Directeur de thèse
Dr. Patricia BUSCA	Univ. Paris-Descartes	Rapporteur
Dr. Olivier DAVID	Univ. Versailles St-Quentin	Rapporteur
Pr. Louis FENSTERBANK	UPMC	Examinateur
Dr. Corinne GOSMINI	Ecole Polytechnique	Examinateur
Dr. Stellios ARSENIYADIS	ESPCI ParisTech	Examinateur
Dr. Guillaume VINCENT	Univ. Paris-Sud	Membre invité

Dans la vie, rien n'est à craindre, tout est à comprendre…

Marie Curie

Remerciements

Je tiens à remercier le Professeur Janine Cossy pour m'avoir accueillie dans son Laboratoire, de m'avoir donné l'opportunité de travailler au sein de son équipe, de m'avoir fait confiance au quotidien et d'avoir suivi mes travaux pendant ces trois ans.

Je voudrais remercier le Docteur Stellios Arseniyadis pour m'avoir encadré dans la bonne humeur pendant toutes ces années, pour ta disponibilité, ton entrain quotidien et aussi pour m'avoir remonté le moral si souvent. Mais surtout, je te remercie de m'avoir confié la continuité de tes travaux de thèse ; cette marque de confiance m'a beaucoup touché.

Je souhaite remercier le Dr. Olivier David, le Dr. Patricia Busca, le Pr. Louis Fensterbank, le Dr. Corinne Gosmini et le Dr. Guillaume Vincent pour avoir accepté et pris le temps de juger ce travail.

Je tiens à remercier Eric Brohan et Céline Prévost de Sanofi-Aventis pour leur travail sur la séparation des deux énantiomères du fragment C1-C8 du lyngbouilloside.

Je remercie également tous les permanents du laboratoire : Véronique Bellosta, Christophe Meyer, Domingo Gomez-Pardo, Andei Corbu, Amandine Guérinot et Sébastien Reymond. Merci pour vos conseils avisés et votre bonne humeur !

Un grand merci aux responsables de la RMN. Merci à Claude qui était là à mes débuts et surtout merci à Thomas, les pauses café et les discussions sur les poissons combattants ont été de grands moments pour s'évader quelques instants des problèmes chimiques.

Je voudrais évidemment remercier tous les étudiants que j'ai pu côtoyer au laboratoire et dont beaucoup sont devenus des amis. Je n'oublierai jamais la SA Team avec tout d'abord Tom qui m'a tout appris en M1 et à qui j'ai cassé les pieds alors qu'il voulait partir en rédaction. Merci à Tyffa, pour son humour, et pour m'avoir refilé le bébé lyngbouilloside ! Merci à Aude avec qui j'ai pu avoir de longues discussions qui ont sidéré Jérémy qui n'a certainement pas parlé autant dans toute sa vie. En tout cas merci à Jérémy pour m'avoir accueilli dans son box au début de ma thèse et m'avoir fait rire grâce à ses commentaires acérés mais toujours pleins d'humour. Merci à Marine avec qui on ne passe que les bons moments (puisque quand il faut travailler elle n'est pas au LCO) et qui a repris le flambeau des gâteaux pour l'équipe. Merci à Erica qui est devenue une vraie amie, qui m'a soutenue dans les moments où j'étais démoralisée et avec qui j'ai fait la fête quand tout allait bien. Merci à Marllon qui a intégré l'équipe récemment et à qui je souhaite une thèse fructueuse. Merci aux différents post-docs qui sont « assimilés » SA Team : William, pour tes conseils

précieux, les bonbons du rapport mensuel et ton (énorme) grain de folie, Audrey, pour ta bonne humeur et tes talents de papotage qui m'ont fait passer de supers moments et à présent Simon à qui je souhaite le meilleur car entre alsaciens on se soutient ! Merci aux différents masters/stagiaires de l'équipe : Sarah, Martin, Rinah, Aude.

Je tiens à remercier les thésards de ma génération : Johan qui parle encore plus que moi et avec qui j'ai partagé mes galères de crotylation ; Damien et Laurent pour les moments passés ensemble pendant ces trois ans. Merci à tous les autres thésards et post docs: Elodie, Julien, Romain, Guillaume et Boiss (ne dévergondez pas trop JP), Florence, Gaël (fidèle pour la bière et la pizza du vendredi), Sarah, Thomas, Alexandra, Baba, Maria, Cyrille, Laurine, Kévin et Herr Baptiste (catalyseur de bonne humeur au labo). Merci également aux anciens du labo : Aurélie, Adrien, Alexis, Bogdan, Paolo, Thomas S, Beatrice qui vont me manquer… Merci à Cindy, Françis, Aurélie et surtout Isabelle pour avoir été si disponible et efficace concernant la gestion du labo !

Merci à mes amis chimistes « extérieurs » au laboratoire Albin, Maël, Jéjé et Loïc à qui je racontais mes problèmes tous les mardis autour d'un verre mais surtout ceux avec qui j'ai pu passer de supers moments.

Je finirai par le plus important pour moi : ma famille. Tout d'abord merci à mes parents de m'avoir permis de faire ce que j'aime, de m'avoir soutenu dans les moments difficiles en croyant bien plus que moi-même que j'y arriverai. Merci à mes frères et sœurs : Didier le plus marrant de la famille, Eric le plus révolutionnaire de la famille et Céline la littéraire de la famille sur qui j'ai toujours pu compter et me confier car une grande sœur ça sert à ça !

Enfin, merci à Jean-Philippe. Tu as toujours été là pour moi, tu sais me rassurer, me motiver, me faire rire… Tu es tout pour moi et je nous souhaite le meilleur pour ce qui est, depuis peu, notre vie de jeunes mariés.

SOMMAIRE

Liste des abbréviations……13

Introduction générale……..……..17

Chapitre 1 : Dédoublement cinétique d'amines par transfert d'acyle……..……...……..……19

I.1 Généralités……..……21

I.1.1 Introduction……..…...21

I.1.2. Principe du dédoublement cinétique et facteur de sélectivité……....21

I.1.2.1 Principe du dédoublement cinétique……....…….21

I.1.2.2 Le facteur de sélectivité s……..…….….22

I.2 Dédoublement cinétique enzymatique d'amines……...…..23

I.2.1 Utilisation de sérines hydrolases pour catalyser le dédoublement cinétique d'amines racémiques……...….24

I.2.1.1 Les lipases…….……24

I.2.1.2 La subtilisine……..……26

I.2.2 Dédoublement cinétique dynamique d'amines racémiques….27

I.2.2.1 Utilisation d'un métal pour la racémisation de l'amine…….…..28

I.2.2.2 Racémisation radicalaire de l'amine…….……....30

I.3 Dédoublement cinétique non-enzymatique d'amines……...……..31

I.3.1 Méthodes stœchiométriques de dédoublement cinétique d'amines……..…..31

I.3.1.1. Premier réactif historique développé par Shibuya et al.……..31

I.3.1.2. Utilisation d'un système dérivé de la binaphtyl-diamine…….....32

I.3.1.3. Utilisation d'un système dérivé d'une DMAP chirale…..…33

I.3.1.4. Utilisation d'un système 3-Acyl-2-(N-cyanoimino) oxazolidine……..……..35

I.3.1.5. Utilisation de DAQs pour le dédoublement cinétique d'amines primaires et de pipéridines……..…...37

I.3.1.6. Utilisation de benzimidazolides chiraux pour le dédoublement cinétique d'amines primaires et d'α-amino esters……..…39

I.3.1.7. Dédoublement cinétique d'amines racémiques par des donneurs d'acyle diastéréosélectifs……..…40

I.3.2 Travaux initiés par l'équipe de Mioskowski……..44

I.3.2.1. Présentation d'une nouvelle famille de réactifs d'acylation…….……..…44

I.3.2.2. Influence du solvant et d'un sel sur la réaction de dédoublement cinétique……..……45

I.3.2.3. Influence du groupement sulfonylé……..……46

I.3.2.4. Développement du premier réactif supporté de dédoublement cinétique……..…..47

I.3.3 Méthodes catalytiques de dédoublement cinétique d'amines par transfert d'acyle…….…49

I.3.3.1. Dédoublement cinétique d'amines racémiques catalysé par une DMAP chirale……..……..49

I.3.3.2. Dédoublement cinétique d'amines racémiques catalysé par un acide ferrocenylboronique chiral……..…..52

I.3.3.3. Dédoublement cinétique d'amines racémiques catalysé par une DMAP et une thio-urée chirale…….……...53

I.3.3.4. Dédoublement cinétique catalysé par un tétramisole……...56

I.3.3.5. Dédoublement cinétique catalysé par un polypeptide…..…58

I.3.3.6. Dédoublement cinétique catalysé par un NHC achiral et un co-catalyseur optiquement actif……..……...60

I.4 Résultats et discussion……..……64

I.4.1 Introduction……..…...64

I.4.2 Dédoublement cinétique d'amines propargyliques……..……64

I.4.2.1 Synthèse des substrats…….…65

I.4.2.2 Optimisation des conditions réactionnelles……..…...67

I.4.2.3 Généralisation de la réaction de dédoublement cinétique……..……..…...69

I.4.2.4 Application à la synthèse de la* N-*acétyl-(S)-coniine……....70

I.4.3 Dédoublement cinétique d'amines allyliques……..….72

I.4.3.1 Essais préliminaires……..…..73

I.4.3.2 Utilisation d'une résine supportée recyclable……..……73

I.4.3.3 Synthèse des substrats…….……75

I.4.3.4 Généralisation de la réaction de dédoublement cinétique d'amines allyliques……..……...77

I.4.4 Calculs DFT……..…...79

I.4.4.1 DFT de la réaction menée dans le toluène……..…80

I.4.4.2 DFT de la réaction menée dans le DMF…….…...83

I.4.5 Transposition de la méthode stœchiométrique en un procédé catalytique……..……...85

I.4.5.1 Introduction……..…….85

I.4.5.2 Etude des conditions réactionnelles……..…….86

I.4.5.3 Modification du catalyseur……..…….88

I.4.5.4 Influence du groupement acyle transférable……..….90

I.4.5.5 Influence de la conversion sur la réaction……..……91

I.4.6 Conclusion……..…….92

I.5 Partie expérimentale……..……93

I.5.1 Generals……..……93

I.5.2 Synthsesis of the substrats…….……..94

Chapitre 2 : Approche synthétique de la structure révisée du lyngbouilloside……...……...211

II.1 Le lyngbouilloside, structure et propriétés biologiques……..213

II.1.1 Le lyngbouilloside et ses analogues……...213

II.1.2 Détermination structurale du lyngbouilloside……..214

II.1.3 Propriétés biologiques du lyngbouilloside……...215

II.2 Approches synthétiques antérieures du lyngbouilloside…….216

II.2.1 Synthèse de la macrolactone du lyngbouilloside réalisée par Ley *et al*……...……216

II.2.1.1 Synthèse des fragments II.4 et II.3…….217

II.2.1.2 Synthèse de la macrolactone du lyngbouilloside……....217

II.2.2 Synthèse de la partie aglycone du lyngbouilloside réalisée par Cossy *et al*……...…….218

II.2.2.1 Première stratégie : Synthèse du fragment C1-C13……..218

II.2.2.2 Seconde stratégie : Synthèse de l'aglycone du lyngbouilloside……...…219

II.2.2.3 Discussion de la configuration absolue du centre stéréogène en C11……..222

II.2.3 Synthèse des fragments C1-C8 et C9-C16 de la structuré révisée du lyngbouilloside par Sabitha *et al*…….223

II.3 Première approche synthétique de la structure révisée du lyngbouilloside……225

II.3.1 Analyse rétrosynthétique……..225

II.3.2 Synthèse du fragment C1-C8……226

II.3.2.1 Rétrosynthèse du fragment C1-C8……226

II.3.2.2 Synthèse du fragment C1-C8……227

II.3.3 Synthèse du fragment C9-C17……..228

II.3.3.1 Rétrosynthèse du fragment C9-C17……....228

II.3.3.2 Synthèse du fragment C9-C17……...228

II.3.4 Synthèse du macrocycle à 14 chaînons…….231

II.3.4.1 Approche rétrosynthétique……231

II.3.4.2 Synthèse du fragment C1-C17……...232

II.3.4.3 Tentative de formation de la macrolactone……..233

II.4 Deuxième approche synthétique de la structure révisée du lyngbouilloside……235

II.4.1 Analyse rétrosynthétique……..235

II.4.2 Synthèse du fragment C1-C8……236

II.4.2.1 Rétrosynthèse du fragment C1-C8……..…..236

II.4.2.2 Synthèse du fragment C1-C8…….237

II.4.2.3 Confirmation de la configuration relative anti des centres C5 et C7……238

II.4.3 Synthèse du fragment C9-C17……..239

II.4.3.1 Optimisation des conditions réactionnelles de crotylation……239

II.4.3.2 Finalisation du fragment C9-C17……..241

II.4.4 Tentative d'obtention de l'aglycone du lyngbouilloside……241

II.4.4.1 Formation du macrocycle insaturé……..…….241

II.4.4.2 Hydrogénation sélective de la double liaison du macrocycle……..……243

II.5 Troisième approche synthétique de la structure révisée du lyngbouilloside……246

II.5.1 Modification de la rétrosynthèse……..246

II.5.2 Synthèse du fragment C9-C16……..247

III.5.2.1 Synthèse du fragment C11-C16……....247

III.5.2.2 Contrôle des centres C10 et C11 de configuration relative syn……..……248

III.5.2.3 Fin de la synthèse du fragment C9-C16…….251

II.5.3 Synthèse de l'aglycone du lyngbouilloside……..…….251

II.5.4 Perspectives……..253

II.5.5 Conclusion……254

II.6 Partie expérimentale……..256

II.6.1 Generals……...256

II.6.2 First strategy towards the synthesis of lyngbouilloside aglycone……257

II.6.3 Second strategy towards the synthesis of lyngbouilloside aglycone……..…….274

II.6.4 Final strategy towards the synthesis of lyngbouilloside aglycone……286

Liste des abréviations

Ac : acétyle

AIBN : azobisisobutyronitrile

Aliquat 336 : chlorure de *N*-méthyle-*N*,*N*-dioctyleoctan-1-ammonium

Alk : alkyle

APTS : acide paratoluènesulfonique

Ar : aryle

atm : atmosphère

BAIB : (Diacetoxyiodo)benzène

Bn : benzyle

Boc : *tert*-butoxycarbonyle

Bs: benzènesulfonyle

Bu : butyle

Bz : benzoate

CAN : nitrate de cérium et d'ammonium

cat. : catalyseur

CCM : chromatographie sur couche mince

DBU : 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène

DDQ : 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone

DEAD : azodicarboxylate de diéthyle

DIAD : diidopropyle azodicarboxylate

DIBAL-*H* : hydrure de di*iso*butyle aluminum

DMAP : *N*,*N*-diméthyl-4-aminopyridine

DMP : Periodinane de Dess-Martin

DMF : *N*,*N*-diméthylformamide

DMPU : 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinone

DMSO : diméthylsulfoxide

E_a : énergie d'activation

ed : excès diastéréoisomérique

ee : excès énantiomérique

équiv : équivalent

Et : éthyle

EtOH : éthanol

H : heure

HPLC : chromatographie en phase liquide à haute performance

HRMS : spectrométrie de masse à haute résolution

HG-**II** : catalyseur d'Hoveyda-Grubbs de seconde génération

*i*Pr : *iso*-propyle

IR : infra rouge

Me : méthyle

MeCN : Acétonitrile

min : minute

M.S : tamis moléculaire

Ms : mésyle

MW : micro-ondes

NBSH : 2-Nitrobenzenesulfonylhydrazide

NMP : *N*-méthyle-2-pyrrolidone

PCC : chlorochromate de pyridinium

Pd/C : palladium sur charbon

Ph : phényle

PhTh : phthalimide

PMB : *para*-méthoxybenzène

PMP : *para*-méthoxyphényle

ppm : parties par million

PPTS : *para*-toluènesulfonate de pyridinium

Pr : propyle

Py : pyridine

quant : quantitatif

rd : rapport diastéréoisomérique

Rdt : rendement

RMN : résonance magnétique nucléaire

Ser : sérine

SFC : chromatographie en phase supercritique

T : température

t.a. : température ambiante

TBAF : fluorure de tétrabutylammonium

TBS : *tert*-butylediméthylsilyle

TEMPO : (2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxidanyl

TES : triéthylesilyle

*t*Bu : *tert*-butyle

Tf : triflate

TFA : acide trifluoroacétique

THF : tétrahydrofurane

TIPS: triisopropylesilyle

TMS : triméthylesilyle

Ts : tosyle

UV : ultra violet

Introduction générale

Le développement de réactions énantiosélectives efficaces est un objectif primordial en chimie organique, puisque cela permet d'accéder à des librairies de composés optiquement actifs d'intérêt pharmaceutique ou agrochimique. Parmi ces méthodes, le dédoublement cinétique permet de faire réagir préférentiellement un seul des deux énantiomères d'un mélange racémique avec un réactif optiquement actif pour conduire à la formation d'un produit énantio-enrichi. Durant ces dix dernières années, le dédoublement cinétique d'amines a connu un essor important mais très peu de méthodes peuvent se revendiquer être générales et sont souvent spécifiques à un type d'amines. C'est dans ce contexte que s'inscrit la première partie de ma thèse. Nous y décrirons nos efforts concernant la mise au point d'une méthode de dédoublement cinétique d'amines primaires par transfert d'acyle qui permet d'obtenir les amides correspondants diversement substitués avec de très bons excès énantiomériques. Nous essayerons également de convertir cette méthode qui est stœchiométrique en donneur d'acyle chiral, en un procédé catalytique utilisant un donneur d'acyle achiral.

Dans la seconde partie de ce manuscrit, nous nous attacherons à décrire nos travaux concernant l'approche synthétique de la structure révisée du lyngbouilloside. Lors de précédentes études, notre équipe avait suggéré une erreur d'attribution de la configuration absolue du centre (*S*)-C11 dans la structure décrite du composé naturel. Nous avons donc envisagé de réaliser la synthèse du lyngbouilloside avec le centre C11 de configuration (*R*) afin de confirmer l'erreur d'attribution et de réviser la structure du composé naturel (Figure 1).

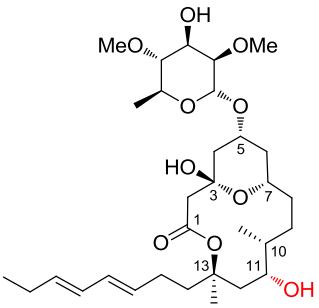


Figure 1. Nouvelle structure proposée du lyngbouilloside avec le centre (*R*)-C11.

Chapitre 1

Dédoublement cinétique d'amines par transfert d'acyle

I.1 Généralités

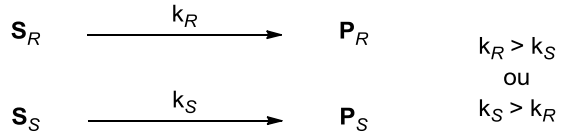
I.1.1 Introduction

Le développement de nouvelles méthodes d'obtention de composés optiquement actifs est un objectif majeur en chimie organique. En effet, la quasi-totalité des composés bioactifs sont chiraux et leurs propriétés pharmacologiques dépendent de leur reconnaissance par des récepteurs qui n'interagiront qu'avec la molécule possédant la bonne configuration absolue. Parmi ces composés, un très grand nombre possède une fonction amine (codéine, zoloft®, rivastigmine®…) et par conséquent il semble important de développer des méthodes de préparation d'amines optiquement actives. Parmi elles, on compte évidemment la synthèse asymétrique dirigée par un substrat face-sélectif ou par un catalyseur optiquement actif, mais le dédoublement cinétique reste la méthode la plus ancienne et la plus utilisée dans les approches industrielles.

I.1.2. Principe du dédoublement cinétique et facteur de sélectivité

I.1.2.1 Principe du dédoublement cinétique

Historiquement, le premier exemple de dédoublement cinétique n'a pas été réalisé sur des amines mais a été décrit sur un mélange de tartrates par Pasteur en 1858.[1] Il a observé qu'en faisant fermenter le tartrate d'ammonium racémique en présence de levure de bière, seul le tartrate « droit » était consommé alors que le tartrate « gauche » restait inchangé. La base de la chiralité n'était alors pas connue mais Pasteur avait compris que les isomères réactifs et non-réactifs étaient l'image l'un de l'autre dans un miroir. Au fil du temps la définition du dédoublement cinétique a évolué et nous prendrons celle donnée par IUPAC 1996 qui indique que le dédoublement cinétique est un procédé où les deux énantiomères d'un mélange racémique sont transformés en produits à des vitesses différentes (Schéma I.1).



$\mathbf{S}_R$ et $\mathbf{S}_S$ sont les énantiomères respectivement (*R*) et (*S*) du substrat
$\mathbf{P}_R$ et $\mathbf{P}_S$ sont les produits formés par les énantiomères (*R*) et (*S*) du substrat

Schéma I.1. Principe du dédoublement cinétique.

[1] M. L. Pasteur, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1858**, *46*, 615

La situation idéale est obtenue lorsque seul un des deux énantiomère réagit, par exemple $\mathbf{S}_R$ ($k_R >> k_S$). Ainsi, la réaction s'arrête à 50% de conversion et le mélange est composé de 50% de produit $\mathbf{P}_R$ et de 50% de substrat $\mathbf{S}_S$ qui sont séparables par des techniques classiques de purification. Il faut néanmoins noter que ce cas est très rare et qu'il faut généralement mettre 0.5 équiv de réactif pour 1 équiv de mélange racémique afin d'arrêter la réaction à 50% de conversion.

I.1.2.2 Le facteur de sélectivité s

Lors d'un dédoublement cinétique, chaque énantiomère réagit avec un réactif ou un catalyseur chiral pour générer deux états de transition diastéréomères d'énergies différentes. Ces énergies d'activation *Ea-rapide* et *Ea-lent* sont reliées aux constantes de vitesse k_{rapide} et k_{lent} par la loi d'Arrhenius[2] pour respectivement l'énantiomère réagissant le plus rapidement et pour l'énantiomère réagissant le plus lentement (Figure I.1).

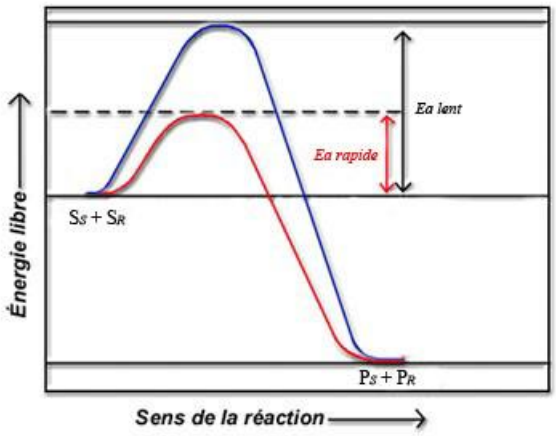


Figure I.1. Energie d'activation pour les deux énantiomères.

On définit le facteur de sélectivité *s* comme étant le rapport k_{rapide} / k_{lent}, il est donc indicatif de la proportion du mélange final en produit P_R et P_S ; en effet, plus un énantiomère réagit rapidement par rapport à l'autre, plus le rapport est grand, plus le mélange de produits sera énantio-enrichi.

[2] Loi d'Arrhenius : $k = Ae^{\frac{-Ea}{RT}}$, avec k la constante de vitesse, A le facteur pré-exponentiel, R la constante des gaz parfaits et T la température.

Les travaux de Kagan et Fiaud[3] ont montré le lien entre le facteur de sélectivité *s*, l'excès énantiomérique et la conversion τ_c lors de la réaction ; cette relation peut s'écrire sous la forme de l'équation (éq 1) (basée sur l'*ee* du substrat de départ récupéré) ou (éq 2) (basée sur l'*ee*' du produit formé).

$$s = \frac{\ln[(1-\tau c)(1-ee)]}{\ln[(1-\tau c)(1+ee)]} \qquad \text{(éq 1)}$$

$$s = \frac{\ln[1-\tau c(1+ee')]}{\ln[1-\tau c(1-ee')]} \qquad \text{(éq 2)}$$

Etant donné que durant une réaction de dédoublement cinétique l'excès énantiomérique du produit évolue avec la conversion (l'*ee* diminue lorsque la conversion augmente), l'excès énantiomérique n'est pas une donnée assez pertinente. En effet ce dernier peut être excellent mais si la conversion du produit de départ est faible, la réaction ne peut pas être qualifiée d'efficace. Ainsi, nous utiliserons plus aisément la valeur de la sélectivité *s* puisqu'elle inclut à la fois la conversion et l'excès énantiomérique (ou à défaut nous indiquerons l'*ee* mais en précisant la conversion). Il est généralement admis qu'une réaction est efficace en terme de sélectivité lorsque $s > 10$ ce qui correspond par exemple à un *ee* > 67% pour une conversion de 50%.

I.2 Dédoublement cinétique enzymatique d'amines

Le dédoublement cinétique enzymatique d'amines a été étudié bien avant le dédoublement non-enzymatique ; c'est un procédé qui est encore utilisé industriellement notamment par BASF car il possède certains avantages. En effet, les réactions s'opèrent généralement à température ambiante et à pH neutre. Elles ne nécessitent pas de métaux et, surtout, la sélectivité en faveur d'un des énantiomère est souvent totale (les *ee* obtenus sont proche de 100%) ; de plus, aucune réaction secondaire n'est observée. Cependant, il faut tout de même noter quelques désavantages : l'utilisation d'un milieu partiellement aqueux est souvent requise ce qui peut rendre difficile la solubilisation des substrats. De plus, les enzymes sont extrêmement substrat-dépendantes et une étude souvent très exhaustive est nécessaire pour sélectionner la bonne enzyme pour un substrat particulier.

[3] H. B. Kagan, J. C. Fiaud, *Top. Stereochem.* **1988**, *18*, 249

Le lien entre le dédoublement cinétique enzymatique et non-enzymatique parait évident de par leur concept théorique commun. Ces deux domaines sont en réalité assez éloignés d'un point de vue pratique et ne possèdent pas les mêmes axes de mise au point pour l'obtention de systèmes efficaces. Cette partie aura donc pour objectif de décrire brièvement quelques systèmes incontournables du dédoublement enzymatique d'amines racémiques mais en aucun cas ne sera un descriptif exhaustif des méthodes existantes.

I.2.1 Utilisation de sérines hydrolases pour catalyser le dédoublement cinétique d'amines racémiques

Les sérines hydrolases sont une famille regroupant environ 200 enzymes qui ont comme point commun un site actif nucléophile possédant une sérine qui peut hydrolyser les esters pour générer un intermédiaire acyl-enzyme. Cet intermédiaire chiral peut alors transférer sélectivement son groupement acyle à une amine pour régénérer l'enzyme et conduire à un amide énantio-enrichi (Schéma I.2).

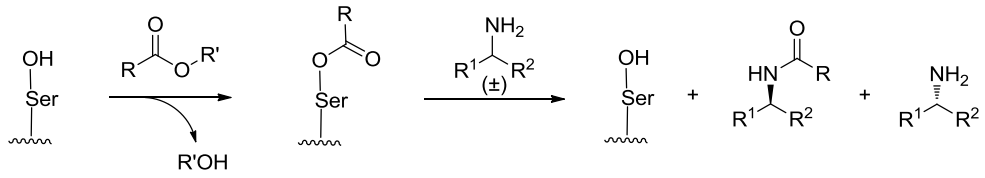


Schéma I.2. Mode d'action simplifié d'une sérine hydrolase.

I.2.1.1 Les lipases

Leur très haute activité catalytique ainsi que leur stabilité dans les milieux organiques font des lipases les enzymes les plus utilisées en chimie organique et une des plus efficaces est la CaLB (*Candida antartica* lipase B). L'action catalytique des lipases est localisée au fond d'une poche de coordination accessible par un étroit tunnel[4] dont les parois sont hydrophobes. Ainsi, la sélectivité vis-à-vis d'un énantiomère du substrat provient de la forme de la poche où se trouve le donneur d'acyle coordinné à la sérine ; pour l'un des deux énantiomères la fonction amine ne sera pas orientée vers le donneur d'acyle tandis que pour l'autre

[4] J. Pleiss, M. Fischer, R. D. Schmid, *Chem. Phys. Lipids*. **1998**, *93*, 67

énantiomère le transfert sera possible. Une règle empirique[5] permet de prévoir l'énantiomère qui réagit : le groupement le plus gros (G) doit être positionné à droite, le groupement le plus petit (P) doit être à gauche et la fonction amine doit pointer vers l'avant du plan (Figure I.2).

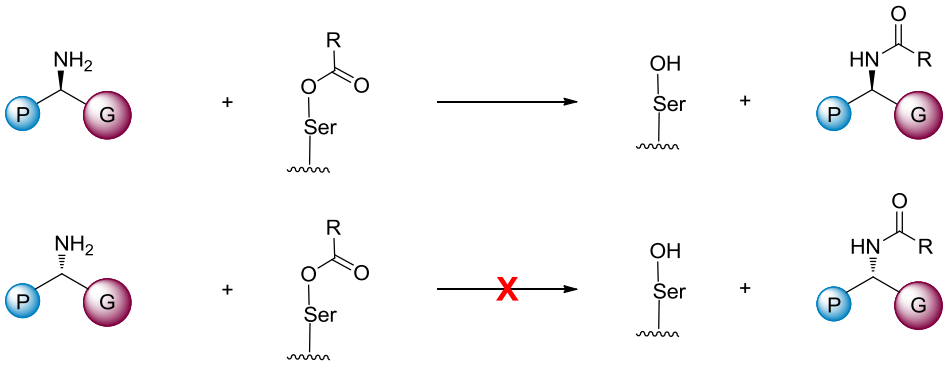


Figure I.2. Règle empirique de la sélectivité des lipases.

Un procédé breveté par BASF[6] permet d'obtenir en une étape la (*S*)-1-phényléthylamine avec un *ee* > 99,5% puis, après distillation de cette amine énantiopure, l'amide (*R*) formé lors de la réaction peut être hydrolysé en conditions basiques pour conduire à la (*R*)-1-phényléthylamine sans aucune racémisation (Schéma I.3).

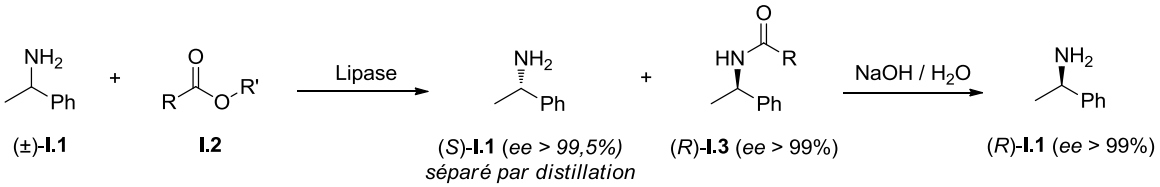


Schéma I.3. Procédé breveté par BASF pour l'obtention d'amines primaires énantiopures.

Les lipases ont notamment été utilisées par BASF pour le dédoublement cinétique d'un très grand nombre d'amines racémiques et ce, sur des quantités pouvant parfois dépasser 1000 tonnes par an.[7] Le Schéma I.4. récapitule quelques amines ayant été résolues par des lipases ; il faut noter que les conditions réactionnelles (donneur d'acyle, solvant, température) ont dues être à chaque fois adaptées au substrat afin d'avoir la meilleure sélectivité.

[5] R. J. Kazlauskas, A. N. E. Weissfloch, *J. Mol. Catal. B: Enzymatic* **1997**, *3*, 65
[6] a) F. Balkenhohl, K. Ditrich, B. Hauer, W. Ladner, *J. Prakt. Chem.* **1997**, *339*, 381; b) F. Balkenhohl, B. Hauer, W. Ladner, U. Pressler (BASFAG), DE 4332738, **1993** [*Chem. Abstr.* **1995**, *122*, 289035]; c) K. Ditrich, F. Balkenhohl, W. Ladner (BASF AG), DE 19534208, **1995** [*Chem. Abstr.* **1997**, *126*, 277259].
[7] G. Hieber, K. Ditrich, *Chimi. Oggi* **2001**, *19*, 16

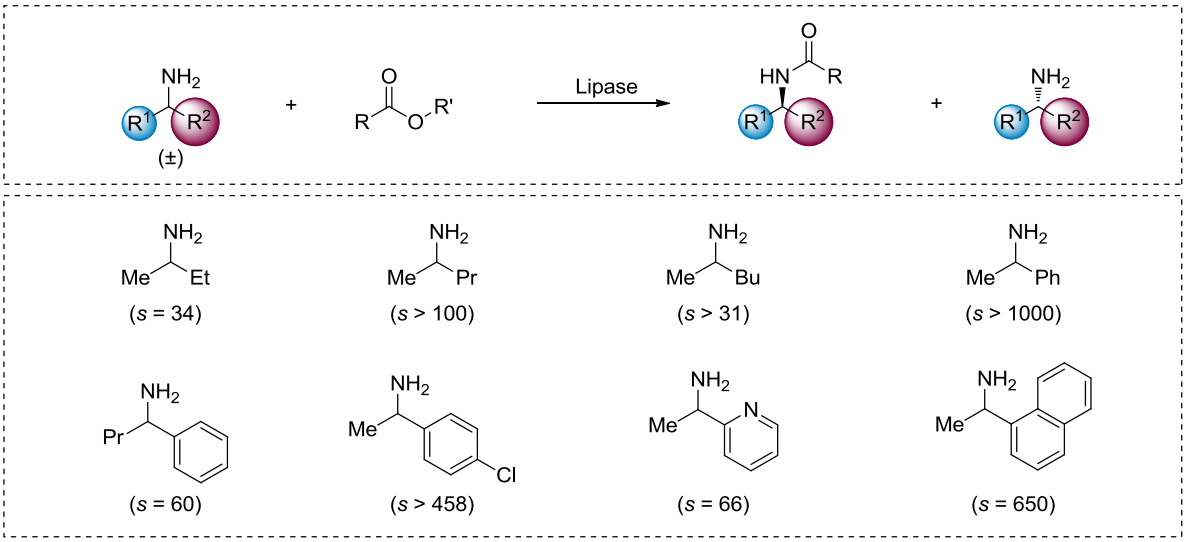


Schéma I.4. Exemples de dédoublement cinétique d'alkylamines et d'arylamines catalysé par une lipase.

I.2.1.2 La subtilisine

La subtilisine est une protéase à sérine qui possède un site actif similaire à celui des lipases avec un environnement chiral qui semble être l'image de celui des lipases dans un miroir. Evidemment ce n'est pas réellement le cas puisque toutes les protéines sont constituées d'acides aminés L mais il en résulte tout de même que l'énantiosélectivité est inversée par rapport aux lipases précédemment évoquées. A nouveau, une règle empirique permet de prévoir l'énantiomère qui réagit : le groupement le plus gros (G) doit être positionné à gauche, le groupement le plus petit (P) doit être à droite et la fonction amine doit pointer vers l'avant du plan (Figure I.3).

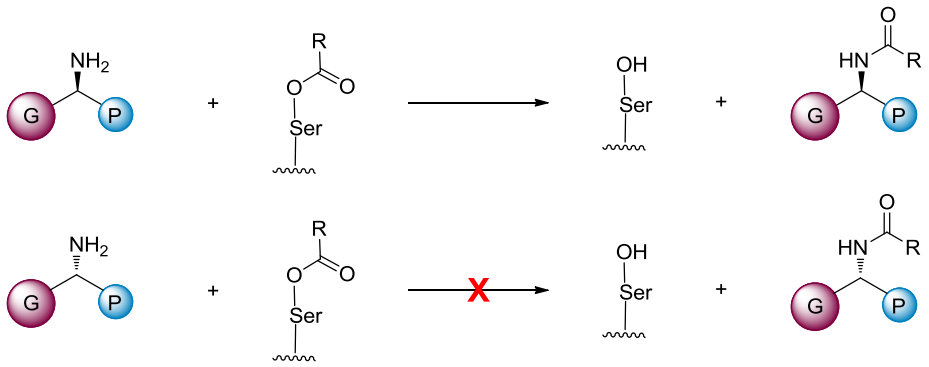


Figure I.3. Règle empirique de la sélectivité de la subtilisine.

Le dédoublement cinétique d'un grand nombre d'amines racémiques a été réalisé en utilisant la substilisine comme enzyme et de très bonnes sélectivités ont été obtenues[5] (jusqu'à

s = 146) (Schéma I.5). Cependant, les temps de réaction sont généralement longs et nécessitent des donneurs d'acyle activés tels que le butyrate de 2,2,2-trifluoroéthyle ou le carbonate de diallyle.

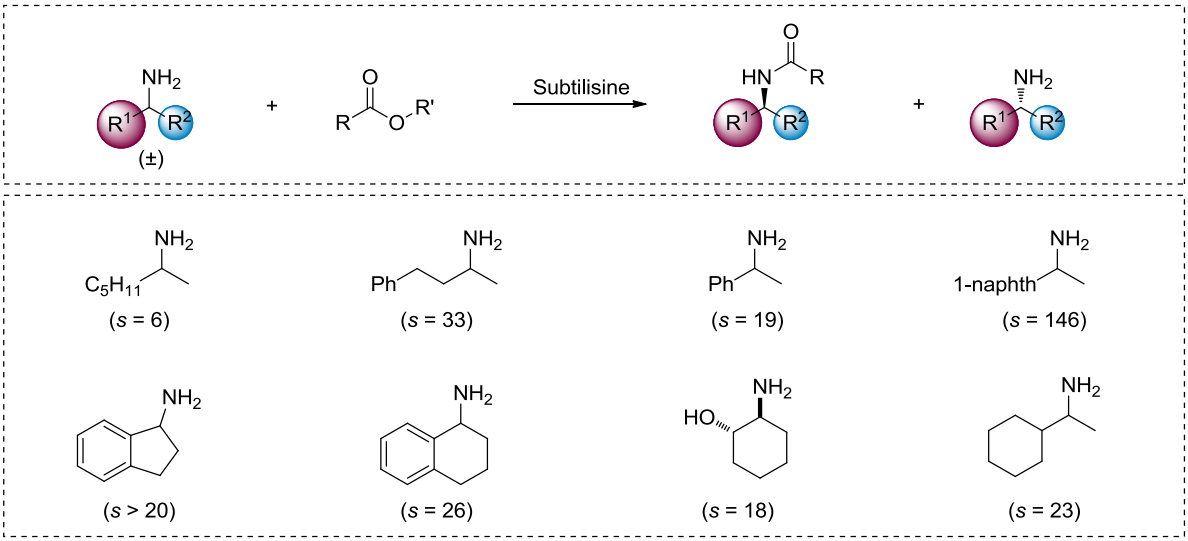


Schéma I.5. Exemples de dédoublement cinétique d'alkylamines et d'arylamines catalysé par la subtilisine.

I.2.2 Dédoublement cinétique dynamique d'amines racémiques

Le dédoublement cinétique dynamique est un système de dédoublement cinétique associé à un procédé de racémisation *in situ* du substrat de départ n'ayant pas réagi. Les méthodes de dédoublement cinétique décrites jusqu'à présent se limitent à 50% de conversion puisque l'enzyme ne réagit qu'avec un seul des deux énantiomères de l'amine racémique ; ainsi, la conversion de l'énantiomère non réactif en l'autre, permettrait théoriquement d'atteindre des conversions totales et donc d'augmenter le facteur de sélectivité (Schéma I.6). Deux types de racémisation d'amines compatibles avec un dédoublement cinétique enzymatique ont été décrits dans la littérature : le premier consiste à utiliser des métaux de transition et l'autre consiste à passer par un mécanisme radicalaire en utilisant des thiols.

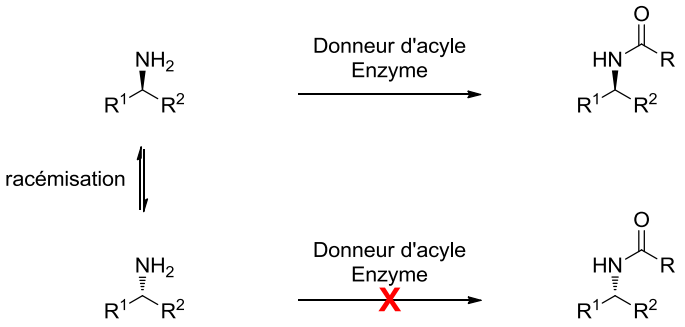


Schéma I.6. Principe du dédoublement cinétique dynamique.

I.2.2.1 Utilisation d'un métal pour la racémisation de l'amine

Il est généralement plus difficile de racémiser les amines que les alcools car elles peuvent se comporter comme des ligands et se coordiner au métal, il faut donc que ce dernier ne soit pas empoisonné par les amines. De plus, la racémisation catalysée par un métal passe par la formation d'une imine *via* une étape de déshydrogénation puis l'amine est régénérée par hydrogénation ; cette imine peut alors donner lieu à des réactions secondaires comme la condensation de l'amine sur l'imine qui mène à la formation d'éthyl benzène (dans le cas de la phényléthylamine)[8] (Schéma I.7).

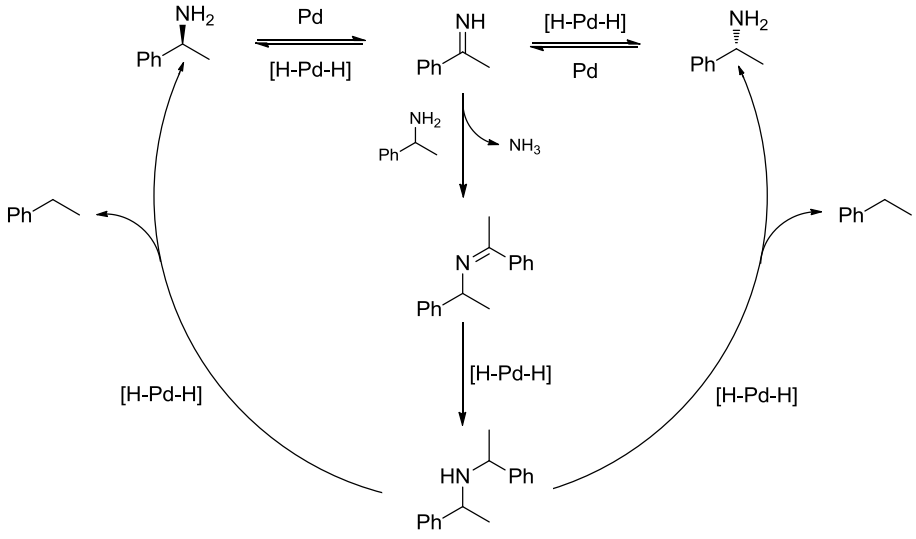


Schéma I.7. Mécanisme de racémisation par un métal.

[8] A. N. Parvulescu, P. A. Jacobs, D. E. De Vos, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 2034

L'équipe de Jacobs a étudié un grand nombre de catalyseurs hétérogènes et a mis en évidence que des particules de palladium dispersées dans un sel d'alcalino-terreux comme $BaSO_4$, $CaCO_3$ ou $SrCO_3$, étaient des matrices très actives pour la racémisation d'amines benzyliques.[8,9] Le rôle principal du support alcalin est de supprimer la condensation entre l'amine et l'imine intermédiaire permettant ainsi une racémisation efficace tout au long de la réaction de dédoublement cinétique. Ainsi, le dédoublement cinétique dynamique de la 1-phényléthylamine a pu être réalisé en présence de $Pd/BaSO_4$ (6 mol % en Pd) et de l'enzyme CaLB pour conduire à l'amide (*R*) correspondant avec 86% de rendement et un *ee* > 99% (Schéma I.8).

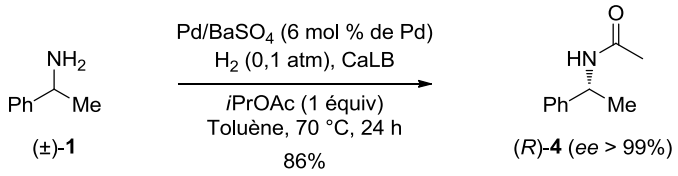


Schéma I.8. Dédoublement cinétique dynamique de la 1-phényléthylamine par Jacobs *et al.*

Page *et al.* ont réussi à mettre au point un catalyseur homogène à base d'iridium qui a permis la racémisation d'amines secondaires ;[10] ainsi, même dans des conditions plus douces que celles décrites précédemment et en présence de CRL (*Candida rugosa lipase*), le dédoublement cinétique dynamique d'un dérivé de la quinoline **I.5** a pu être réalisé en fournissant un très bon rendement et un excellent excès énantiomérique (Schéma I.9).

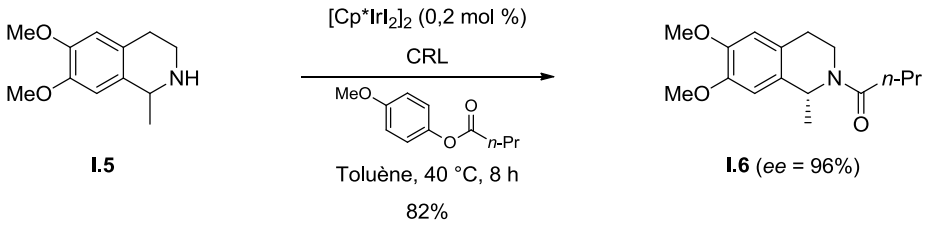


Schéma I.9. Dédoublement cinétique dynamique d'une amine secondaire par Page *et al.*

[9] A. N. Parvulescu, D. E. De Vos, P. A. Jacobs, *Chem. Commun.* **2005**, 5307
[10] (a) M. Stirling, A. J. Blacker, M. I. Page, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1247; (b) A.J. Blacker, M. Stirling, M. I. Page, *Org. Process. Res. Dev.* **2007**, *11*, 642

I.2.2.2 Racémisation radicalaire de l'amine

Afin d'éviter les réactions secondaires qui découlent de la formation de l'imine, lors du processus de racémisation avec un métal, Bertrand *et al.* ont imaginé un système de dédoublement cinétique dynamique d'amines où l'étape de racémisation passe par un mécanisme radicalaire.[11,12] Ils ont montré qu'un radical alkylsulfanyle pouvait de manière réversible former un radical en α de la fonction amine et induire une racémisation du centre stéréogène (Schéma I.10). Il est cependant important de mentionner que ce même processus n'est pas capable de racémiser les amides formés après l'acylation enzymatique car l'énergie de la liaison α-C-H est renforcée d'environ 17 kJ/mol par rapport aux amines.[13]

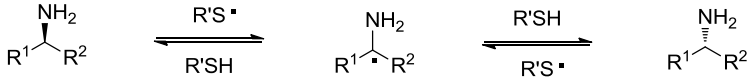


Schéma I.10. Mécanisme radicalaire de racémisation.

Le dédoublement cinétique dynamique d'amines racémiques aliphatiques[14] a donc été réalisé par cette équipe en utilisant 1,2 équiv de thiol **I.7** en présence d'AIBN et de l'enzyme CaLB pour permettre l'acylation énantiosélective (86% < *ee* < 100%) (Schéma I.11).

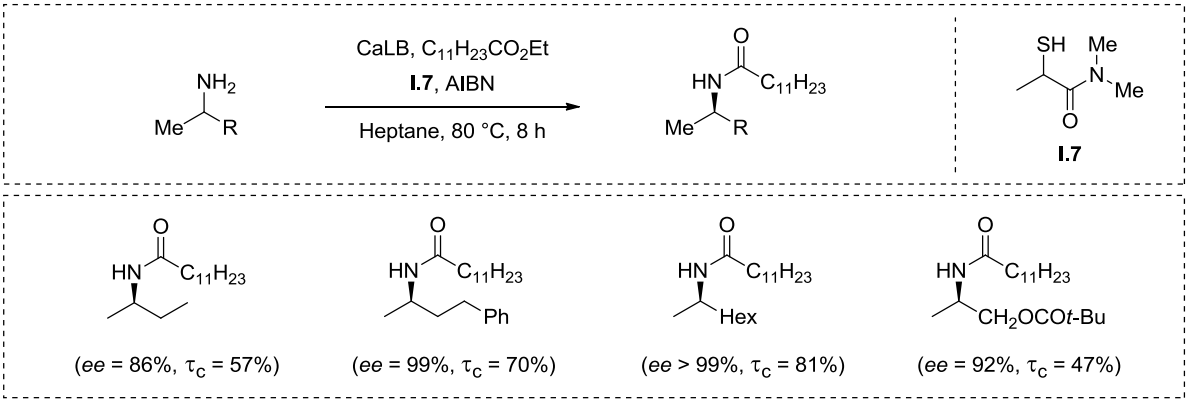


Schéma I.11. Dédoublement cinétique dynamique d'amines aliphatiques par Bertrand *et al.*

[11] S. Escoubet, S. Gastaldi, N. Vanthuyne, G. Gil, D. Siri, M. P. Bertrand, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3242
[12] S. Escoubet, S. Gastaldi, N. Vanthuyne, G. Gil, D. Siri, M. P. Bertrand, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7288
[13] Y.-R. Luo, *Handbook of Bond Dissociation Energies in Organic Compounds*, CRC Press, Boca Raton, **2003**, pp. 73 et 85.
[14] S. Gastaldi, S. Escoubet, N. Vanthuyne, G. Gil, M. P. Bertrand, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 837

I.3 Dédoublement cinétique non-enzymatique d'amines

Contrairement au dédoublement cinétique non-enzymatique d'alcools,[15] celui des d'amines est un procédé beaucoup moins référencé. En effet, seule quelques équipes dans le monde ont travaillé dans ce domaine et ont réussi à développer des systèmes efficaces en termes de sélectivité. L'explication réside dans le fait que les amines sont beaucoup plus nucléophiles et plus réactives que les alcools ; ainsi les systèmes développés pour ces derniers ne peuvent souvent pas être transposés aux amines. Nous différencierons dans ce qui suit le dédoublement cinétique d'amines par donneur d'acyle chiral de celui utilisant un donneur d'acyle achiral et activé par une espèce chirale.

I.3.1 Méthodes stœchiométriques de dédoublement cinétique d'amines

Les méthodes stœchiométriques de dédoublement cinétique d'amines par transfert d'acyle consistent à faire réagir une amine racémique avec un donneur d'acyle dont le groupe partant est optiquement actif. Dans ce cas, la réaction mène à l'amide correspondant énantio-enrichi et à l'amine restante de configuration absolue opposée (Schéma I.12).

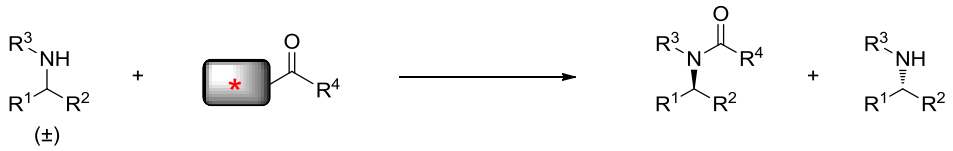


Schéma I.12. Dédoublement cinétique par un donneur d'acyle chiral.

I.3.1.1. Premier réactif historique développé par Shibuya et al.

Le premier exemple a été décrit dans la littérature par l'équipe de Shibuya[16] en 1994 et consiste à faire réagir la 1-phényléthylamine **(±)-I.1** avec l'oxazolidinone optiquement active **I.8** en présence d'un acide de Lewis dans le THF à 25 °C (Schéma I.13). Ainsi, cette équipe a été capable d'acyler de préférentiellement l'amine de configuration (*R*) en utilisant Cp_2ZrCl_2 comme acide de Lewis, tandis qu'une inversion de sélectivité a été obtenue avec Cp_2TiCl_2.

[15] J. M. Keith, J. F. Larrow, E. N. Jacobsen, *Adv. Synth. Catal*, **2001**, *343*, 5
[16] T. Yokomatsu, A. Arakawa, S. Shibuya, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3506

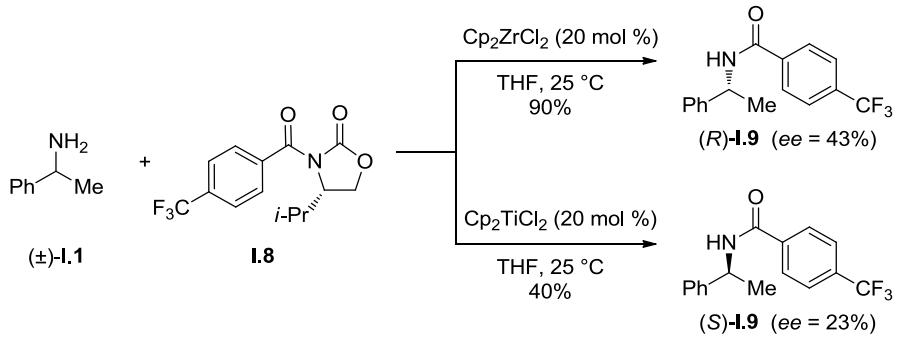


Schéma I.13. Premier exemple de dédoublement cinétique non-enzymatique d'amine.

Les excès énantiomériques se sont révélés être assez modestes et aucune étude plus poussée (solvant, température, choix de l'amine) n'a été réalisée par cette équipe. Cependant, grâce à ces résultats, d'autres systèmes de dédoublement cinétique ont pu être élaborés quelques années plus tard.

I.3.1.2. Utilisation d'un système dérivé de la binaphtyl-diamine

En 1998, Murakami *et al.* ont décrit un procédé de dédoublement cinétique d'amines primaires basé sur un donneur d'acyle dérivé de la (*R*)-binaphtyldiamine.[17] Leur étude s'est tout d'abord portée sur la (naphtylethyl)amine (±)-**I.10** qui, en présence de 0,5 équiv du donneur d'acyle **I.11**, conduit majoritairement à l'amide de configuration (*R*) ou (*S*) selon le solvant utilisé (Schéma I.14).

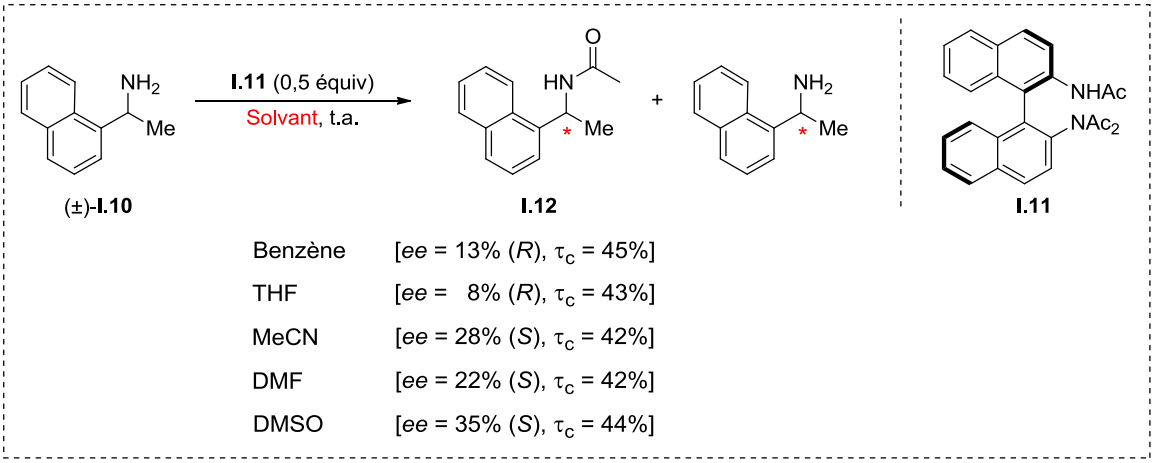


Schéma I.14. Etude de l'influence du solvant pour le système de Murakami *et al*.

[17] K. Kondo, T. Kurosaki, Y. Murakami, *Synlett* **1998**, 725

Le meilleur résultat a été obtenu dans le DMSO (*ee* = 35% à 44% de conversion) fournissant majoritairement l'amide de configuration (*S*). Ce système a ensuite été appliqué à d'autres amines primaires mais cette fois en ne mettant que 0.25 équiv de donneur d'acyle **I.11** (Schéma I.15). Dans tous les cas, la consommation du réactif (±)-**I.10** a été totale mais les excès énantiomériques des amides obtenus sont restés très moyens (compris entre 8% et 48%).

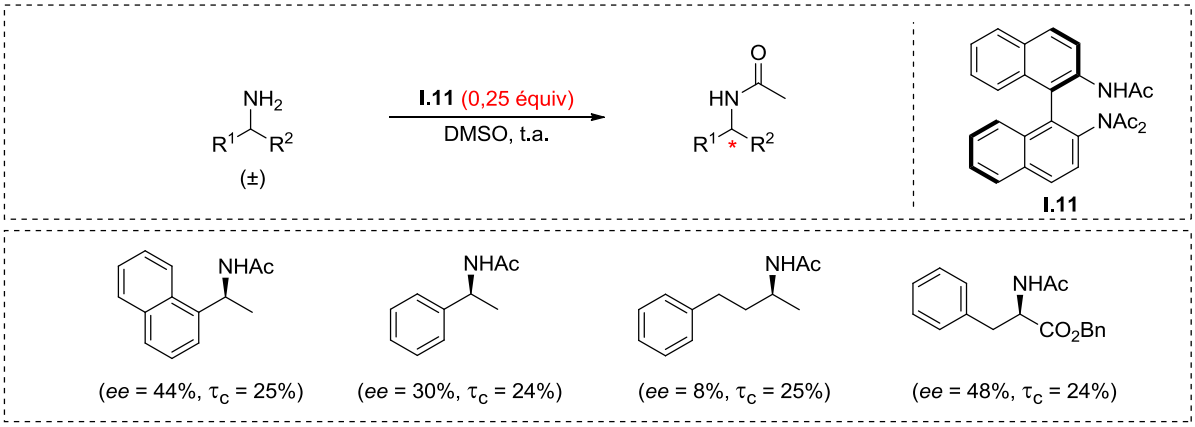


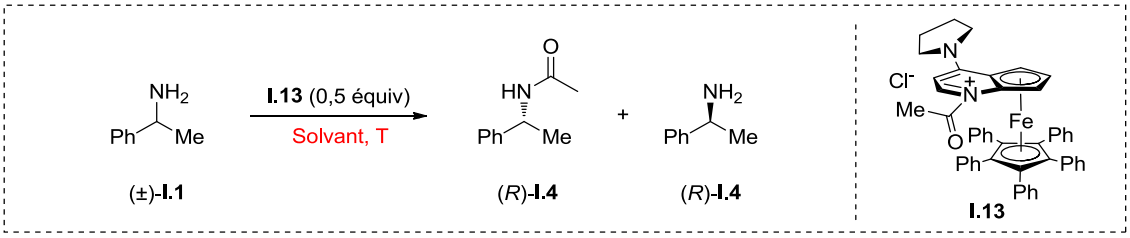
Schéma I.15. Dédoublement cinétique d'amines primaires avec le réactif **I.11**.

I.3.1.3. Utilisation d'un système dérivé d'une DMAP chirale

L'équipe de Fu est l'une des seules équipes à avoir réussi à convertir un système de dédoublement cinétique d'alcools[18] en un système efficace compatible avec les amines. Le système fonctionnant pour les alcools consiste à utiliser un anhydride achiral comme donneur d'acyle et une DMAP à chiralité planaire employée en quantité catalytique. Cependant, contrairement aux alcools, les amines sont capables de réagir directement avec ce donneur d'acyle ce qui induit une perte de la sélectivité due à la DMAP. L'équipe a donc dû imaginer un système stœchiométrique en DMAP chirale avec le donneur d'acyle directement lié à cette dernière. Après une brève étude de solvants et de températures, menée sur la 1-phényléthylamine **I.1**, il s'est avéré que la réaction réalisée dans le dichlorométhane à –78 °C fournissait les meilleurs résultats (*ee* = 78% (*R*) à 50% de conversion) (Tableau I.1).

[18] a) J. C. Ruble, H. A. Latham, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1492; b) J. C. Ruble, J. Tweddell, G. C. Fu, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2794; c) B. Tao, J. C. Ruble, D. A. Hoic, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5091; d) S. Bellemin-Laponnaz, J. Tweddell, J. C. Ruble, F. M. Breitling, G. C. Fu, *Chem. Commun.* **2000**, 1009

Tableau I.1. Etude de solvants et de températures.



Entrée	Solvant	*ee* de l'amide (%)	
		25 °C	–78 °C
1	Et_2O	17	30
2	THF	41	48
3	CH_2Cl_2	42	78
4	EtOH	44	45
5	Toluène	52	56
6	*i*PrOH	54	69
7	Acétone	58	66

Cette méthode a ensuite été testée avec différentes aryl-alkylamines mais cette fois en introduisant seulement 0,125 équiv du donneur d'acyle **I.13** dérivé d'une DMAP à chiralité planaire. De très bons excès énantiomériques ont été obtenus mais à des conversions très faibles (τ_c = 12,5% au maximum) (Schéma I.16).

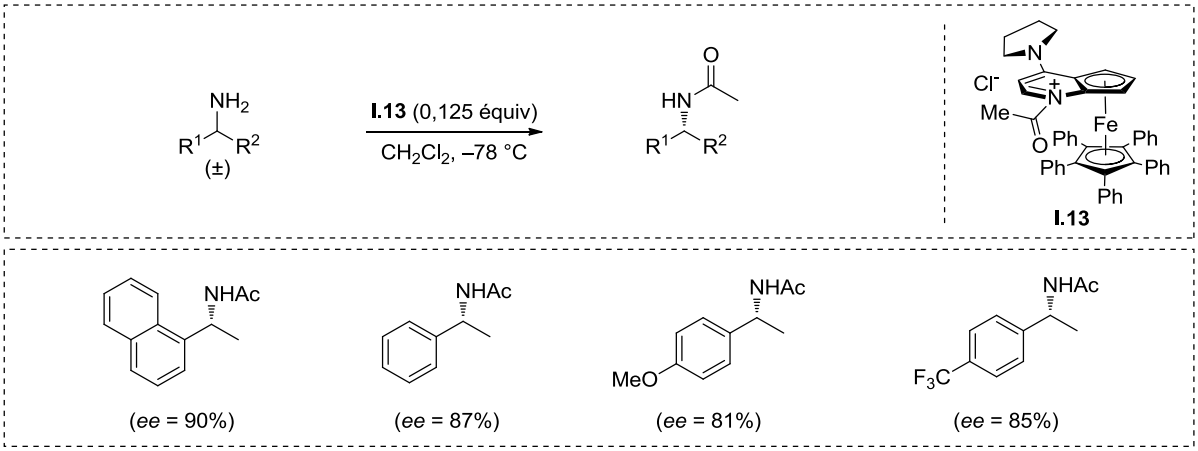


Schéma I.16. Dédoublement cinétique d'amines primaires avec **I.13**.

I.3.1.4. Utilisation d'un système 3-acyl-2-(N-cyanoimino)oxazolidine

En 2001, Tanaka *et al.* ont décrit une méthode de dédoublement cinétique d'amines primaires en utilisant un dérivé de la 3-acyl-2-(*N*-cyanoimino)oxazolidine.[19] Cette équipe a montré qu'en faisant réagir 1 équiv d'amine avec 0,2 équiv de réactif **I.14a-e** dans un mélange MeCN/THF (1:1), les amides correspondants étaient obtenus avec de bons excès énantiomériques pouvant atteindre 85%. Cependant, il faut noter que les temps de réaction se sont révélés être très longs (> 100 h) et que le taux de conversion par rapport à l'amine était forcément limité à 20% (relatif au rapport amine/donneur d'acyle introduit dans le milieu) (Schéma I.17).

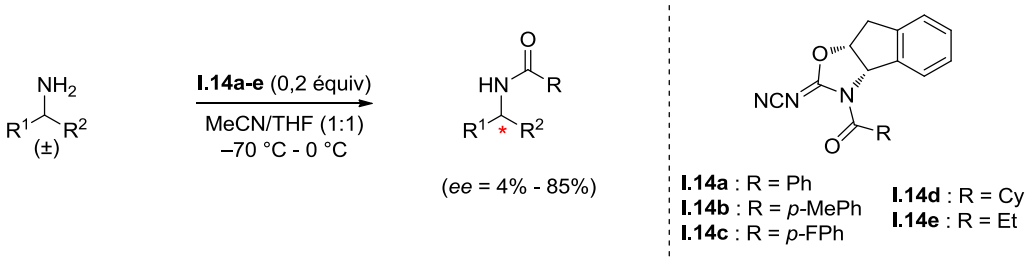


Schéma I.17. Dédoublement cinétique d'amines primaires avec **I.14a-e**.

Les auteurs ont mis en évidence à la fois l'importance des groupements portés par l'amine et par le donneur d'acyle. En effet, en prenant **I.14a** comme donneur et en faisant varier la nature des groupements de part et d'autre de l'amine, Tanaka *et al.* ont pu montrer que de bons excès énantiomériques étaient obtenus avec des aromatiques [*ee* = 85% (*R*)] contrairement aux alkyles qui ont fourni des résultats très décevants [*ee* = 4% (*R*)] (Schéma I.18).

[19] N. Maezaki, A. Furusawa, S. Uchida, T. Tanaka, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9309.

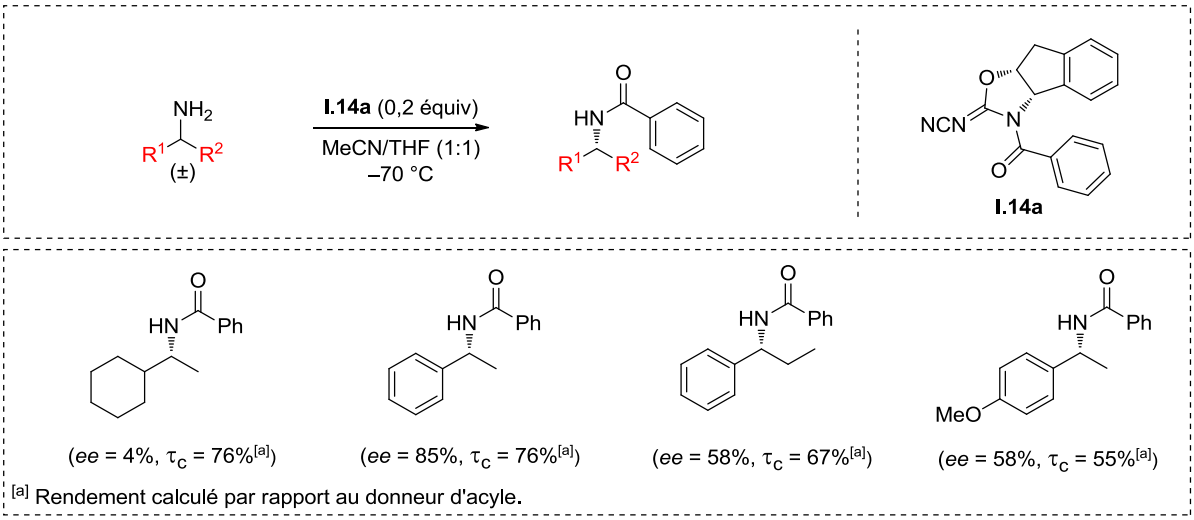


Schéma I.18. Etude de l'influence de R^1 et R^2 avec **I.14** comme donneur d'acyle.

De la même manière, Tanaka *et al.* ont fait varier le groupement acyle du donneur et ont gardé la même amine racémique **I.1** pour toute l'étude (Schéma I.19).

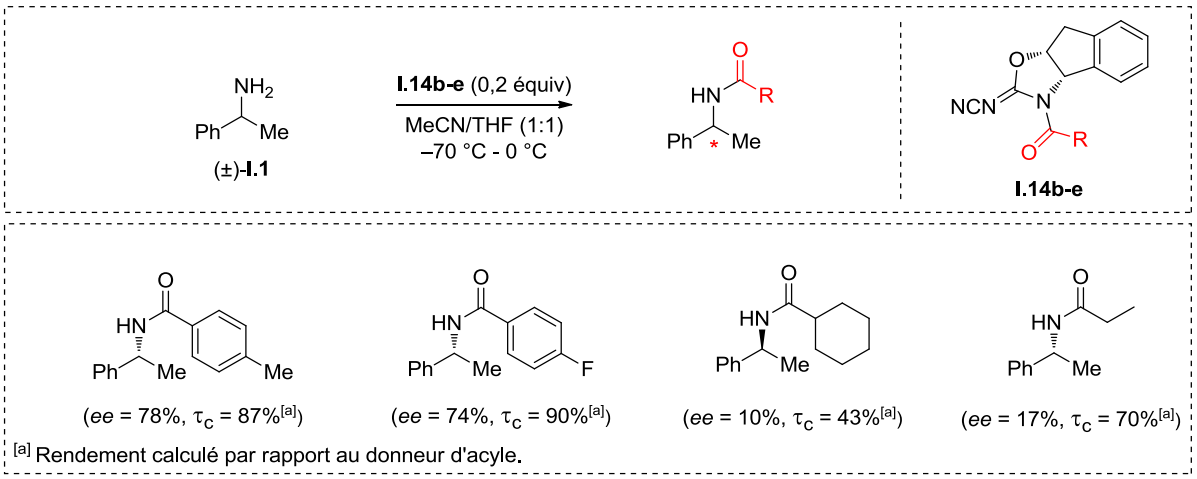


Schéma I.19. Etude de l'influence du donneur d'acyle.

La comparaison des donneurs d'acyle indique qu'une fois encore seuls les groupements benzoyles fournissent de bonnes sélectivités [*ee* jusqu'à 78% (*R*)]. Les auteurs expliquent ces résultats par une interaction π-π possible entre l'amine et le réactif dans le cas où tous les deux possèdent des groupements aromatiques (Figure I.4).

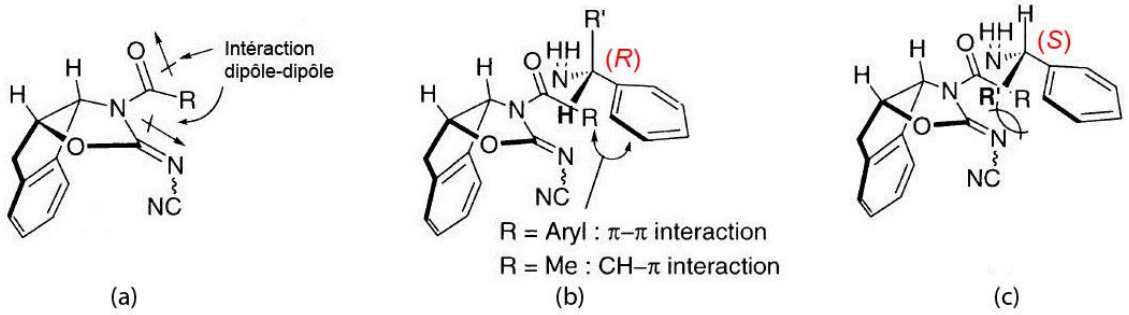


Figure I.4. Interaction π-π à l'origine de la sélectivité.

Le réactif d'acylation serait dans la conformation schématisée Figure I.4.a) correspondant à la minimisation de l'interaction dipôle-dipôle entre le carbonyle et l'imine. Dans cette conformation, seule la face *Si* du carbonyle serait accessible par l'amine, la face *Re* étant inaccessible à cause de la concavité du tricycle. On peut voir sur les Figures I.4.b) et I.4.c) que les deux énantiomères (*R*) et (*S*) de l'amine se positionneraient de manière à favoriser les interactions π-π mentionnées précédemment, et que la gêne stérique serait donc moins importante dans le cas de l'énantiomère (*R*) justifiant l'acylation préférentielle de ce dernier.

I.3.1.5. Utilisation de DAQs pour le dédoublement cinétique d'amines primaires et de pipéridines

Le groupe d'Atkinson a imaginé un réactif d'acylation dérivé des 3-(diacylamino)-quinazolin-4-(*3H*)-ones (DAQs) permettant le dédoublement cinétique d'amines primaires et de pipéridines.[20] Ces donneurs d'acyle possèdent une chiralité axiale due à l'absence de rotation autour de l'axe *N-N* (Figure 1.5). Les auteurs ont montré que les composés **I.15a-b,d** permettaient une acylation sélective des amines racémiques menant aux amides énantio-enrichis correspondants, tandis que les composés **I.15c,e-i** portant un centre stéréogène sur le groupement qui se transfert, induisaient une acylation diastéréosélective menant aux amides diastéréo-enrichis.

[20] a) R. S. Atkinson, E. Barker, P. J. Edwards, G. A. Thomson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1996**, 1047; b) A. G. Al- Sehemi, R. S. Atkinson, J. Fawcett, D. R. Russell, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 4413; c) A. G. Al-Sehemi, R. S. Atkinson, J. Fawcett, D. R. Russell, *Chem. Commun.* **2000**, 43; d) A. G. Al-Sehemi, R. S. Atkinson, J. Fawcett, D. R. Russell, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2239; e) A. G. Al-Sehemi, R. S. Atkinson, J. Fawcett, D. R. Russell, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2243; f) A. G. Al-Sehemi, R. S. Atkinson, C. K. Meades, *Chem. Commun.* **2001**, 2684; g) A. G. Al- Sehemi, R. S. Atkinson, J. Fawcett, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **2002**, 257



I.15a, R^1 = Ph, R^2 = *i*Pr
I.15b, R^1 = *i*Pr, R^2 = Ph
I.15c, R^1 = (*S*)-CH(Me)OAc, R^2 = *i*Pr
I.15d, R^1 = Me, R^2 = Ph

I.15e, $R^1 = R^2$ = (*S*)-CH(Me)OAc
I.15f, R^1 = *i*Pr, R^2 = (*S*)-CH(Me)OAc
I.15g, R^1 = (*S*)-CH(Me)OAc, R^2 = *i*Pr
I.15h, R^1 = Me, R^2 = (*S*)-CH(Me)OAc
I.15i, R^1 = (*S*)-CH(Me)OAc, R^2 = Me

Figure I.5. DAQs permettant le dédoublement cinétique d'amines racémiques.

Il est cependant important de noter que la sélectivité de la réaction est induite par l'axe chiral *N*-*N* et non par la structure des groupements acyles. Comme l'indique le Schéma I.20, l'acylation de la 2-méthylpipéridine racémique **I.16** avec 0.5 équiv de réactif **I.15a** ou **I.15b** a conduit respectivement au benzamide (*R*)-**I.16** avec 95% *ee* et au benzamide (*S*)-**I.16** avec 81% *ee*. Ces deux réactifs peuvent donc être considérés comme des quasi-énantiomères puisqu'ils peuvent transférer leur groupement benzoyle avec des sélectivités opposées même si un effet match/mismatch semble exister (à noter que le groupement Bz se transfert toujours et non le groupement CO(*i*Pr)).

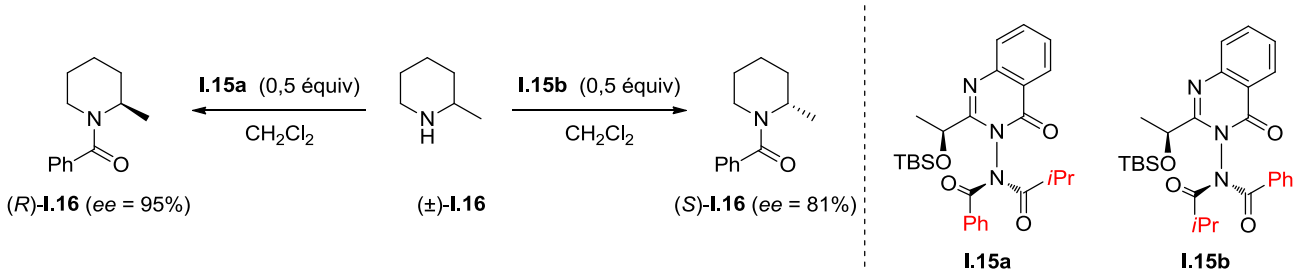


Schéma I.20. Sélectivités opposées causées par 2 quasi-énantiomères**.**

La même observation a été faite dans le cas de l'acylation de la phényléthylamine **I.1** racémique par **I.15f** ou **I.15g** qui a conduit respectivement à l'amide (*R*,*S*)-**I.17** et (*S*,*S*)-**I.17** ; dans ce cas, les réactifs sont des quasi-diastéréoisomères (Schéma I.21).

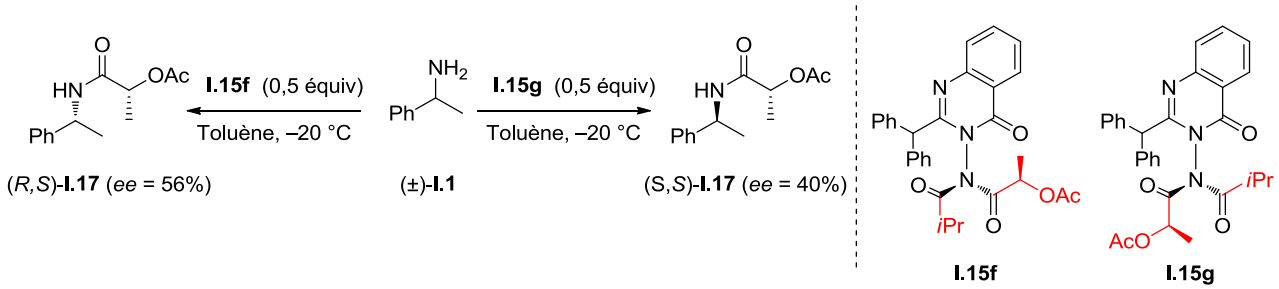


Schéma I.21. Sélectivités opposées causées par 2 quasi-diastéréoisomères.

Après avoir réalisé le dédoublement cinétique de pipéridines et d'aryl-alkylamines racémiques en utilisant des DAQs, les auteurs ont élargi leur étude à la famille des α-amino esters pour lesquels ils ont obtenu des excès énantiomériques allant jusqu'à 94% à 50% de conversion dans le cas de (±)-**I.18** (Schéma I.22).

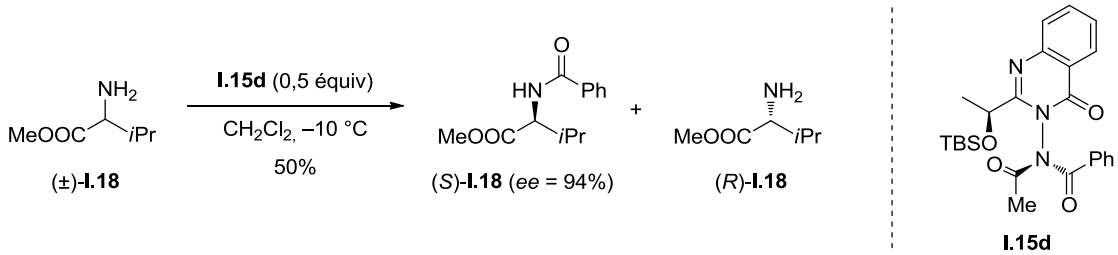


Schéma I.22. Dédoublement cinétique de l'α-amino ester (±)-**I.18**.

I.3.1.6. Utilisation de benzimidazolides chiraux pour le dédoublement cinétique d'amines primaires et d'α-amino esters

En 2007, l'équipe de Karnik a décrit un nouveau procédé de dédoublement cinétique d'α-amino esters[21] et d'amines primaires[22] en utilisant un donneur d'acyle optiquement actif dérivé du benzimidazole, le (*S*)-2-(acétoxyéthyl)-1-benzoylbenzimidazole **I.19** (BAEB) (Figure I.6). Ce BAEB présente de nombreux avantages comme d'être peu couteux, facile à préparer et, surtout, il fournit de très bonnes sélectivités même pour des amines ne possédant pas de groupements aromatiques (ce qui a souvent été requis pour les autres systèmes décrits jusqu'à présent).

[21] A. Karnik, S. Kamath, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7435
[22] A. Karnik, S. Kamath, *Tetrahedron Asymmetry* **2008**, *19*, 45

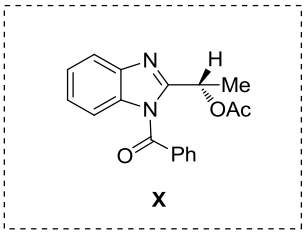


Figure I.6. BAEB **I.19**.

La méthode mise au point par Karnik *et al.* consiste à faire réagir une amine (ou un amino ester) racémique avec 0,5 équiv de BAEB **I.19** dans le THF à −10 °C afin d'obtenir le (*S*)-benzamide correspondant. Les sélectivités obtenues ont toutes été très bonnes, en faveur de l'amide (*S*) et les conversions avoisinent les 50% ; à noter que ces conversions ont été calculées à partir de l'excès énantiomérique de l'amide obtenu et de celui de l'amine récupérée en fin de réaction. Concernant les amino-esters, le meilleur résultat a été obtenu pour le méthyl-2-phénylglycinate avec une sélectivité de 73,6 tandis que la meilleure sélectivité pour les amines primaires a été obtenue pour la 1-phényléthylamine (*s* = 56,5) (Schéma I.23).

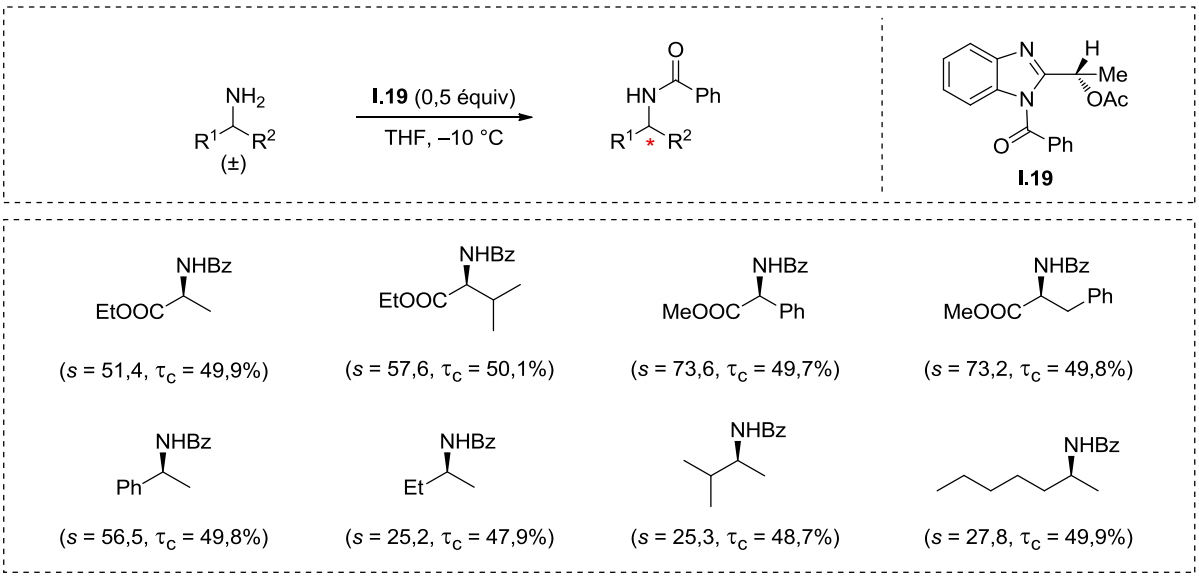


Schéma I.23. Dédoublement cinétique d'amines par le BAEB **I.19**.

I.3.1.7. Dédoublement cinétique d'amines racémiques par des donneurs d'acyle diastéréosélectifs.

Le dédoublement cinétique d'amines racémiques réalisé par un donneur d'acyle diastéréosélectif consiste à former un amide diastéréo-enrichi qui est issu de la réaction

sélective d'un énantiomère de l'amine avec un acyle comportant un centre stéréogène. L'un des avantages de cette méthode est que la pureté optique de l'amide formé peut être mesurée par des méthodes d'analyses conventionnelles telles que la RMN ou la HPLC en phase achirale puisqu'il s'agit de la mesure d'un excès diastéréomérique (*ed*). Afin d'illustrer ce type de dédoublement cinétique, nous avons choisi de présenter les travaux de Krasnov *et al*.[23,24,25]

Ces auteurs ont concentré leurs efforts sur le dédoublement cinétique d'amines cycliques particulières,[26] les benzoxazines (Figure I.7) car ce sont des sous-structures de composés biologiquement actifs. Ils se sont particulièrement intéressées à la (*S*)-7,8-difluoro-2,3-dihydro-3-methyl-4*H*-[1,4]benzoxazine (*S*)-**I.20** qui est un intermédiaire clé dans la synthèse du bactéricide lévofloxacine utilisé notamment contre les infections pulmonaires.



I.20 **I.21** **I.22** **I.23**

Figure I.7. Amines racémiques testées par Krasnov *et al*.

Dans un premier temps, le chlorure d'acyle (*S*)-**I.24a** a été utilisé pour optimiser les conditions réactionnelles. Il est ressorti de cette étude que les meilleurs résultats ont été obtenus dans le benzène à température ambiante et que le donneur (*S*)-**I.24a** réagissait plus rapidement avec l'énantiomère (*S*) des amines, fournissant donc majoritairement l'amide (*S*,*S*). Le Schéma I.24 résume les résultats obtenus pour le dédoublement cinétique des amines **I.20** à **I.23** conduisant aux amides **I.25** à **I.28** qui ont ensuite été recristallisés (pour augmenter le *ed*) et hydrolysés afin de récupérer les amines (*S*)-**I.20** à **I.23** avec des *ee* > 99% mais avec des rendements faibles d'environ 30%.[26] Il est important de noter que cette technique a pu être utilisée pour réaliser la synthèse de la lévofloxacine à l'échelle du kilogramme.

[23] T. Teramoto, M. Deguchi, T. Kurosaki, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1109
[24] A. Moretto, C. Peggion, F. Formaggio, M. Crisma, D. Kaptein, Q. B. Broxterman, C. Toniolo, *Chirality* **2005**, *17*, 81
[25] M. Zhao, C. Wang, S. Peng, E. Winterfeldt, *Tetrahedron Asymmetry* **1999**, *10*, 3899
[26] a) V. N. Charushin, V. P. Krasnov, G. L. Levit, M. A. Korolyova, M. I. Kodess, O. N. Chupakhin, M. H. Kim, H. S. Lee, Y. J. Park, K. Ch. Kim, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2691; b) V. P. Krasnov, G. L. Levit, I. N. Andreeva, A. I. Grishakov, V. N. Charushin, O. N. Chupakhin, *Mendeleev Commun.* **2002**, *12*, 27; c) M. A. Korolyova, I. M. Bukrina, L. Sh. Sadretdinova, I. N. Andreeva, V. N. Charushin, O. N. Chupakhin, *Russ. Chem. Bull.* **2004**, *53*, 1253

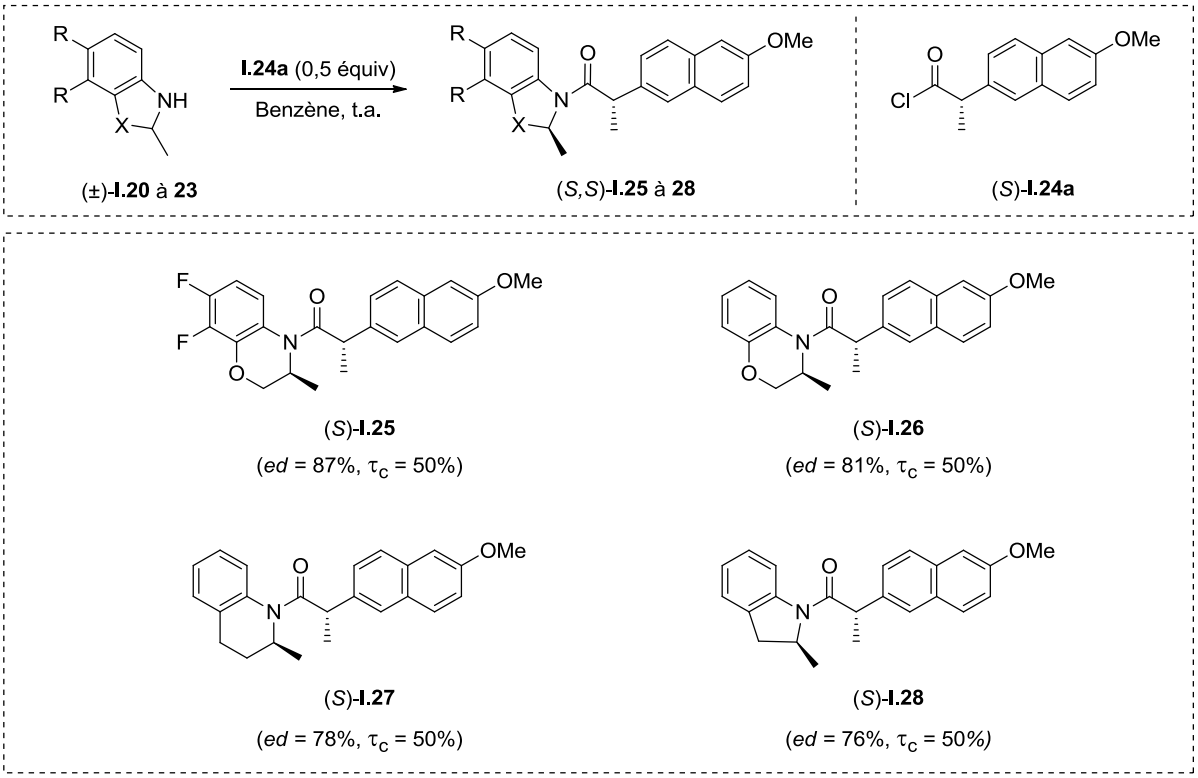


Schéma I.24. Dédoublement cinétique d'amines utilisant un donneur d'acyle diastéréosélectif.

Différents agents d'acylation ont été testés notamment ceux dérivant d'amino-acides comportant des groupements aromatiques encombrants afin d'augmenter la stéréosélectivité lors du dédoublement cinétique. Les auteurs ont donc synthétisé les *N*-phthaloyl-(*S*)-amino chlorure d'acyles (*S*)-**I.24b-f** (Figure I.8).

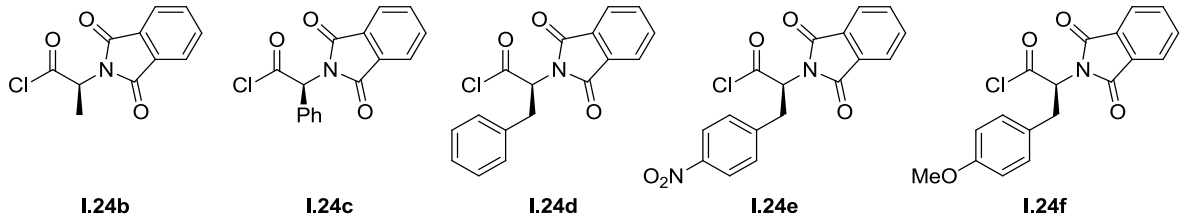


Figure I.8. Chlorures d'acyles testés par Krasnov *et al*.

Les donneurs d'acyle **I.24b-f** ont tous été testés[27] sur la benzoxazine **I.22** et, comme pour **I.24a**, ils réagissent plus rapidement sur l'énantiomère (*S*) de l'amine, conduisant

[27] a) V. P. Krasnov, G. L. Levit, M. I. Kodess, V. N. Charushin, O. N. Chupakhin, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 859; b) D. A. Gruzdev, G. L. Levit, V. P. Krasnov, E. N. Chulakov, L. Sh. Sadretdinova, A. N.

majoritairement aux amides (*S*,*S*). Cependant, les meilleurs résultats ont cette fois été obtenus en réalisant la réaction non plus dans le benzène mais dans le dichlorométhane à –20 °C (Schéma I.25).

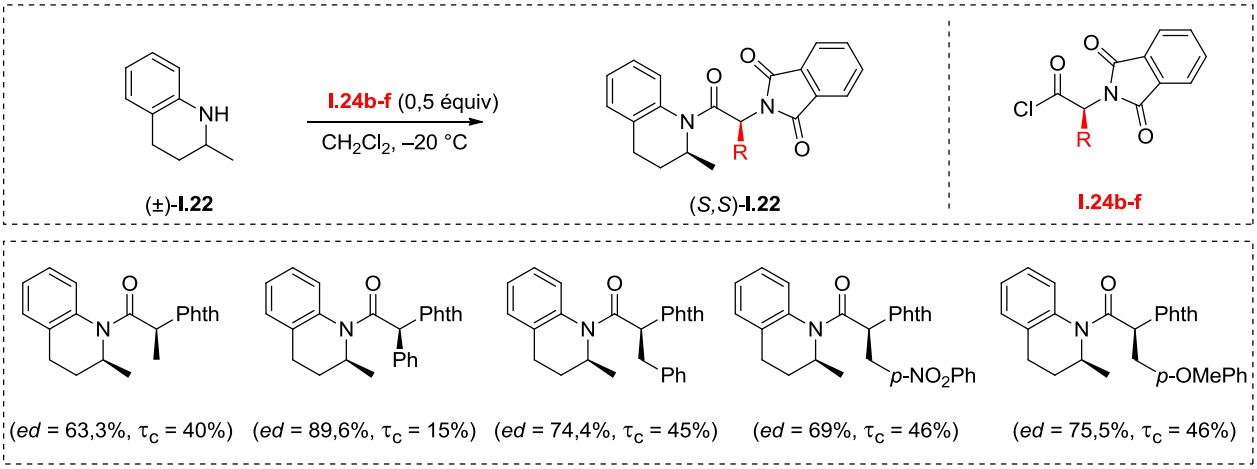


Schéma I.25. Dédoublement cinétique de (±)-**I.22** en utilisant différent donneurs d'acyle diastéréosélectifs.

La présence d'un groupement aromatique sur la chaîne latérale du donneur d'acyle s'est révélé être essentielle pour améliorer la sélectivité du dédoublement cinétique. Cette sélectivité augmente d'autant plus que les groupements aromatiques possèdent des substituants électro-donneurs en position *para* (OMe > H >NO_2).

L'équipe de Krasnov a également développé une méthode complémentaire[28] permettant de faire réagir majoritairement l'énantiomère (*R*) des amines conduisant ainsi aux amides correspondants (*R*,*S*). Ces derniers, après recristallisation (pour augmenter le *ed*) et hydrolyse acide ont généré les amines (*R*) avec des *ee* > 97% (Schéma I.26).

Grishakov, M. A. Ezhikova, M. I. Kodess, V. N. Charushin, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 936; c) G. L. Levit, D. A. Gruzdev, V. P. Krasnov, E. N. Chulakov, L. Sh. Sadretdinova, M. A. Ezhikova, M. I. Kodess, V. N. Charushin, *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 185

[28] V. P. Krasnov, G. L. Levit, I. M. Bukrina, I. N. Andreeva, L. Sh. Sadretdinova, M. A. Korolyova, M. I. Kodess, V. N. Charushin, O. N. Chupakhin, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1985

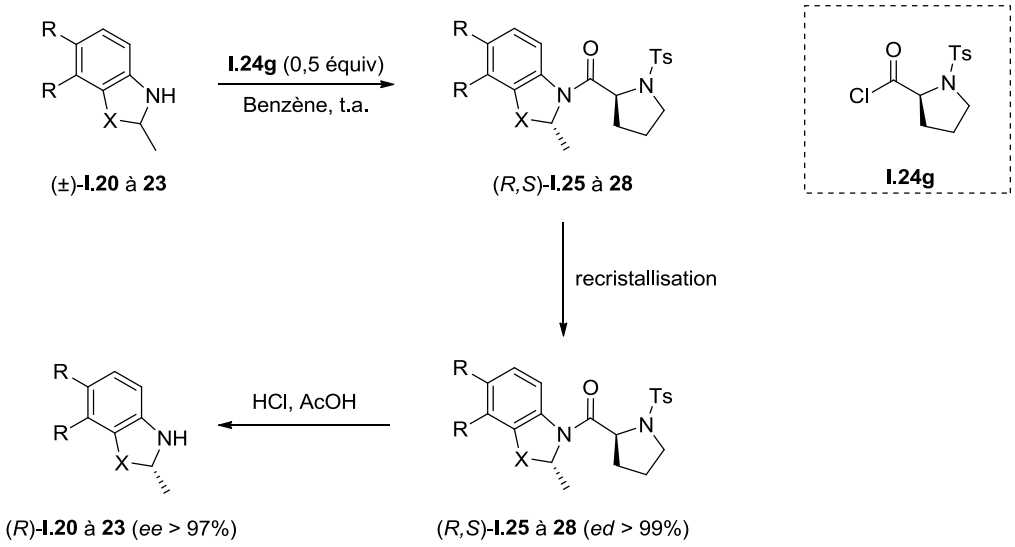


Schéma I.26. Obtention des amines (*R*) énantio-enrichies.

I.3.2 Travaux initiés par l'équipe de Mioskowski

I.3.2.1. Présentation d'une nouvelle famille de réactifs d'acylation

Dans les années 2000, l'équipe de Mioskowski s'est intéressée au développement de réactifs de transfert d'acyles dérivés de la *trans*-cyclohexyldiamine de symétrie C_2 destinés au dédoublement cinétique d'amines benzyliques (Figure I.9).[29]

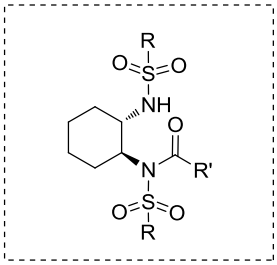


Figure I.9. Réactif énantiosélectif dérivé de la *trans*-cyclohexyldiamine.

Ces réactifs sont hautement modulables, puisqu'il est possible de faire varier aussi bien les groupements sulfonylés, le groupement électrophile transférable ou encore de substituer le cyclohexyle reliant les deux fonctions sulfonamides. Cette nouvelle famille de réactifs s'est révélée être très efficace, et plus particulièrement le donneur d'acétyle **I.29** (R = CF_3, R' = Me). Ce dernier, activé par deux groupements triflyles, a ainsi rendu le transfert sur l'amine plus aisé, et a permis d'atteindre d'excellentes sélectivités.

[29] S. Arseniyadis, A. Valleix, A. Wagner, C. Mioskowski, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2004**, *43*, 3314

I.3.2.2. Influence du solvant et d'un sel sur la réaction de dédoublement cinétique

Une première étude a consisté à déterminer l'impact du solvant sur la réaction de dédoublement cinétique en utilisant 0,5 équiv de donneur **I.29** et 1 équiv de (±)-phényléthylamine **I.1**. Pour cela, différentes expériences ont été réalisées[29] en faisant varier la nature du solvant et, étonnamment, l'équipe a pu observer un phénomène original d'inversion de sélectivité en fonction de la polarité du solvant. En effet, dans les solvants peu polaires tels que le toluène, le THF ou le dichlorométhane, l'énantiomère (*R*) de l'amine réagit majoritairement pour donner l'amide correspondant avec des excès énantiomériques plutôt moyens (40% < *ee* < 58%). En revanche, dans les solvants très polaires tels que le DMSO, le DMF ou la DMPU, c'est l'énantiomère (*S*) qui réagit préférentiellement pour donner de bons excès énantiomériques (60% < *ee* < 84%) (Schéma I.27).

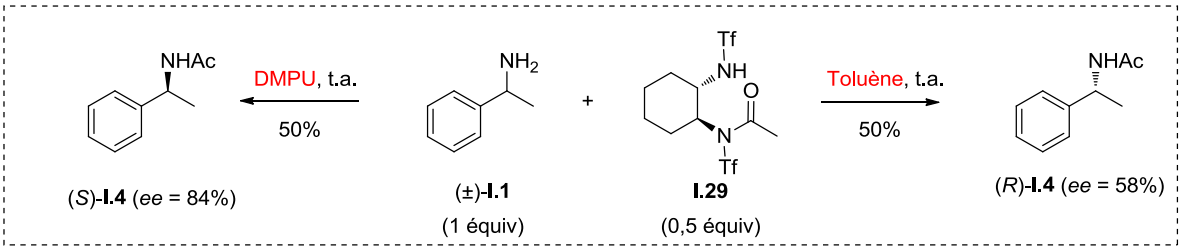


Schéma I.27. Influence du solvant sur la sélectivité de la réaction.

De plus, en effectuant la réaction en présence d'un sel d'ammonium (tel que l'Aliquat^{TM} 336) qui a pour effet d'augmenter la polarité du milieu, quel que soit le solvant utilisé, c'est l'énantiomère (*S*) qui réagit majoritairement, avec d'excellents excès énantiomériques allant jusqu'à 90% dans le THF (Schéma I.28).[30]

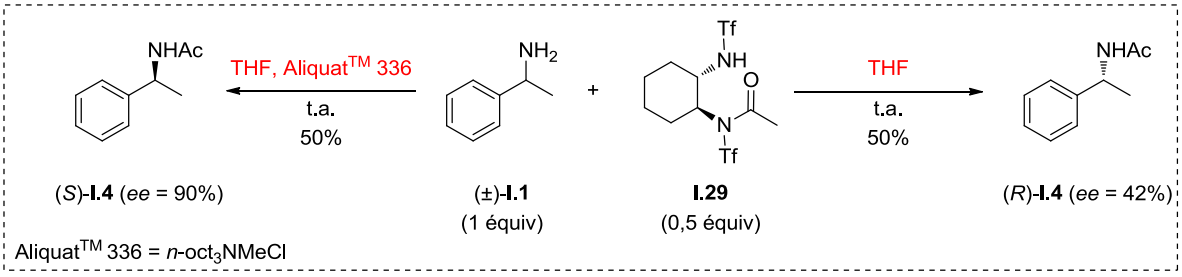
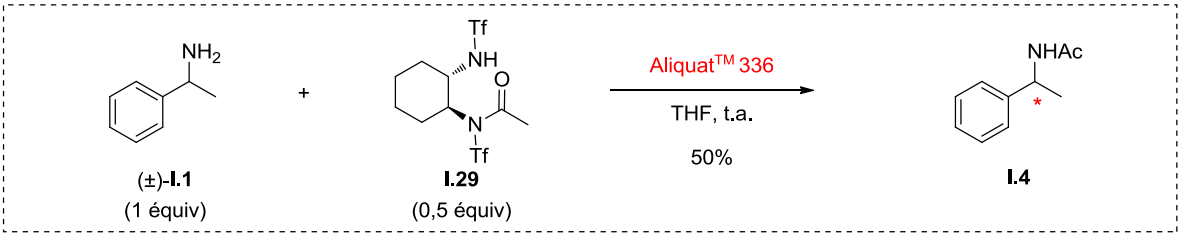


Schéma I.28. Influence du sel sur la sélectivité de la réaction.

[30] S. Arseniyadis, P. V. Subhash, A. Valleix, S. P. Mathew, D. G. Blackmond, A. Wagner, C. Mioskowski, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 6138

Une étude destinée à quantifier l'inversion de sélectivité en fonction de la quantité de sel introduite dans le THF, a montré que 25 équiv étaient nécessaires pour obtenir une sélectivité optimale (Tableau I.2).

Tableau I.2 Influence de la quantité de sel dans le milieu.



Entrée	Aliquat™ 336/donneur d'acyle	Amide *ee* (%)
1	0	42 (*R*)
2	1 : 400	26 (*R*)
3	1 : 40	0
4	1 : 4	30 (*S*)
5	2,5 : 1	80 (*S*)
6	25 : 1	90 (*S*)/94 (*S*) [a]

Aliquat™ 336 = *n*-oct$_3$NMeCl, [a]Réaction effectuée à –20 °C

I.3.2.3. Influence du groupement sulfonylé

La présence de groupements sulfonylés sur les fonctions amines du réactif est un élément essentiel pour l'activation de l'acétyle c'est pourquoi différents groupements ont été étudiés afin de comprendre leur impact sur la réactivité et la sélectivité de la réaction. L'équipe a ainsi synthétisé cinq donneurs d'acétyle (Figure I.10) et étudié la sélectivité en fonction de la polarité des solvants (Tableau I.3).

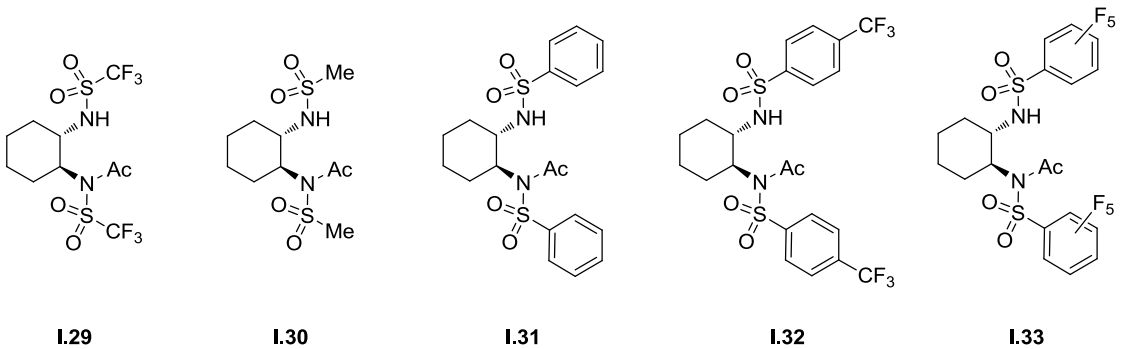
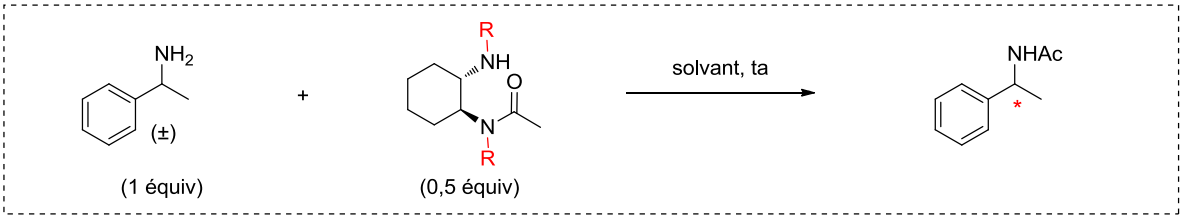


Figure I.10. Réactifs d'acétylation énantiosélectifs **I.29-I.33**.

Tableau I.3 Influence du groupement sulfonylé.



Entrée	Solvant	**I.29** *ee*[a] (%)	**I.30** *ee*[a] (%)	**I.31** *ee*[a] (%)	**I.32** *ee*[a] (%)	**I.33** *ee*[a] (%)
1	Toluène	58 (*R*[b])	80 (*R*)	67 (*R*)	46 (*R*)	36 (*R*)
2	THF	42 (*R*)	40 (*R*)	76 (*R*)	-	-
3	CH_2Cl_2	40 (*R*)	48 (*R*)	60 (*R*)	46 (*R*)	36 (*R*)
4	DMF	72 (*S*)	20 (*R*)	40 (*R*)	-	12 (*R*)
5	DMPU	84 (*S*)	10 (*R*)	36 (*R*)	70 (*S*)	10 (*S*)

[a]Excès énantiomériques de l'amide déterminés par HPLC sur colonne chirale. [b]Énantiomère majoritaire

Les groupements mésyle, **I.30**, et benzènesulfonyle, **I.31**, ont favorisé l'acétylation de l'énantiomère (*R*) indépendamment du solvant utilisé avec des *ee* allant respectivement jusqu'à 80% et 76%. Les réactifs **I.29, I.32 et I.33** ont permis quant à eux l'acétylation de l'énantiomère (*R*) dans les solvants apolaires tandis que dans les solvants polaires la sélectivité a été inversée fournissant des excès énantiomériques respectivement de 84%, 70% et 10%. Il ressort donc de cette étude que seuls les groupements sulfonylés possédant des substituants fluorés étaient capables d'inverser la sélectivité en faveur de l'énantiomère (*S*). Le réactif **I.30** s'est cependant montré efficace pour le dédoublement cinétique d'amines en faveur de l'amide (*R*).

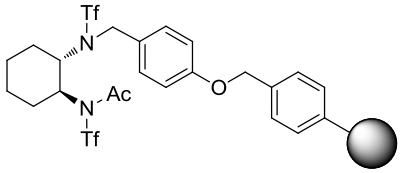
I.3.2.4. Développement du premier réactif supporté de dédoublement cinétique.

L'utilisation de réactifs supportés en chimie organique possède de nombreux avantages parmi lesquels on peut citer :

- Une étape de purification qui est facilitée puisqu'une simple filtration permet de séparer le réactif supporté.
- Un réactif qui est recyclable car après réaction, il peut être reconverti en réactif actif pour être réengagé dans une nouvelle réaction.

C'est avec cette idée que l'équipe de Mioskovski a développé un réactif d'acétylation supporté sur une résine de Merrifield qui peut ensuite être ré-acétylé à la fin de la réaction

(Figure II.11). Ce type de réactif a été le premier à avoir été décrit pour le dédoublement cinétique d'amines.[31]

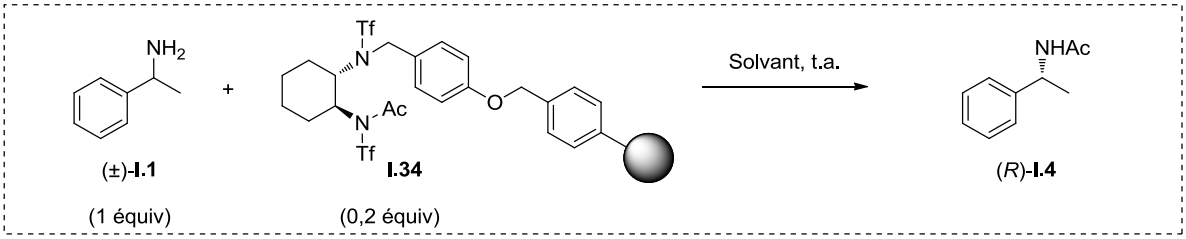


I.34

Figure I.11. Réactifs d'acétylation **I.34** supporté sur une résine de Merrifield.

Ainsi, en utilisant 0,2 équiv de **I.34** dans différents solvants, à température ambiante, ce réactif a fourni d'excellentes sélectivités en particulier dans le benzène (*ee* = 80%). Cependant, malgré la présence de groupements sulfonylés fluorés, aucune inversion de la sélectivité n'a été observée. L'énantiomère (*R*) de l'amine a toujours été préférentiellement acétylé. Soulignons qu'un faible excès énantiomérique a été obtenu dans le DMF (*ee* = 4%) (Tableau I.4).

Tableau I.4 Dédoublement cinétique réalisé avec un réactif d'acétylation supporté.



Entrée	Solvant	*ee*[a] (%)
1	Benzène	82 (*R*)
2	THF	46 (*R*)
3	CH_2Cl_2	40 (*R*)
4	DMF	4 (*R*)

[a]Excès énantiomériques de l'amide déterminés par HPLC sur colonne chirale.

La modification du groupement acyle transférable ou de la nature de la copule chirale a aussi été réalisée mais aucune amélioration n'a pu être constatée lors de l'acylation d'amines benzyliques. Ainsi, les meilleures conditions pour le dédoublement cinétique d'amines benzyliques racémiques sont : l'utilisation du donneur d'acyle **I.29**, dans le THF, en présence

[31] S. Arseniyadis, P. Subhash, A. Valleix, A. Wagner, C. Mioskowski, *Chem. Commun.*, **2005**, 3310.

d'Aliquat^{TM}336, à –20 °C. Ces conditions optimales ont été le point de départ de mes travaux de thèse qui ont consisté à étendre cette méthode à d'autres types d'amines racémiques.

I.3.3 Méthodes catalytiques de dédoublement cinétique d'amines par transfert d'acyle.

Les méthodes catalytiques de dédoublement cinétique d'amines par transfert d'acyle consistent à faire réagir une amine racémique avec un catalyseur optiquement actif et un donneur d'acyle achiral. Comme dans le cas du dédoublement cinétique stœchiométrique, la réaction mène à l'amide énantio-enrichi et à l'amine non transformée de configuration absolue opposée (Schéma I.29).

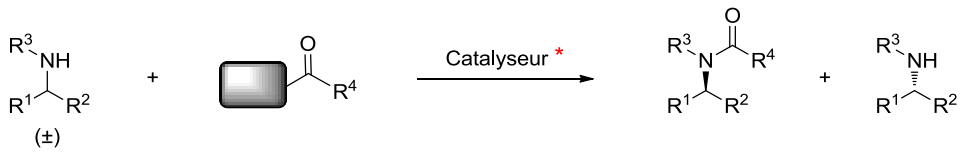


Schéma I.29. Dédoublement cinétique par un donneur d'acyle achiral.

Le problème majeur du dédoublement cinétique catalytique d'amine réside dans le fait que les amines sont très nucléophiles (beaucoup plus que les alcools) et qu'en général elles ont tendance à réagir directement avec l'agent acylant achiral sans faire intervenir le catalyseur (donc aucune sélectivité ne peut être obtenue). Un dédoublement cinétique catalytique efficace ne sera donc possible qu'en trouvant la bonne combinaison donneur d'acyle/catalyseur afin de minimiser cette réaction parasite non catalysée.

I.3.3.1. Dédoublement cinétique d'amines racémiques catalysé par une DMAP chirale.

L'équipe de Fu a été la première à développer un dédoublement cinétique catalytique efficace pour les amines racémiques primaires. Cette équipe a réussi à convertir son système développé initialement pour les alcools,[18] utilisant une DMAP optiquement active comme catalyseur, en un système permettant l'acylation d'amines. Le choix de l'agent d'acylation était important afin que ce dernier réagisse plus rapidement avec le catalyseur qu'avec l'amine ; l'utilisation d'un anhydride était donc exclue mais les dérivés d'oxazolones se sont révélés être de bons candidats.

Ainsi, après optimisation des conditions réactionnelles, les auteurs ont pu effectuer le dédoublement cinétique d'un grand nombre d'aryl-alkylamines[32] avec de bonnes sélectivités allant de *s* = 11 à 27 en utilisant la DMAP modifiée **I.35** comme catalyseur et l'oxazolone **I.36** comme donneur d'acyle (Schéma I.30).

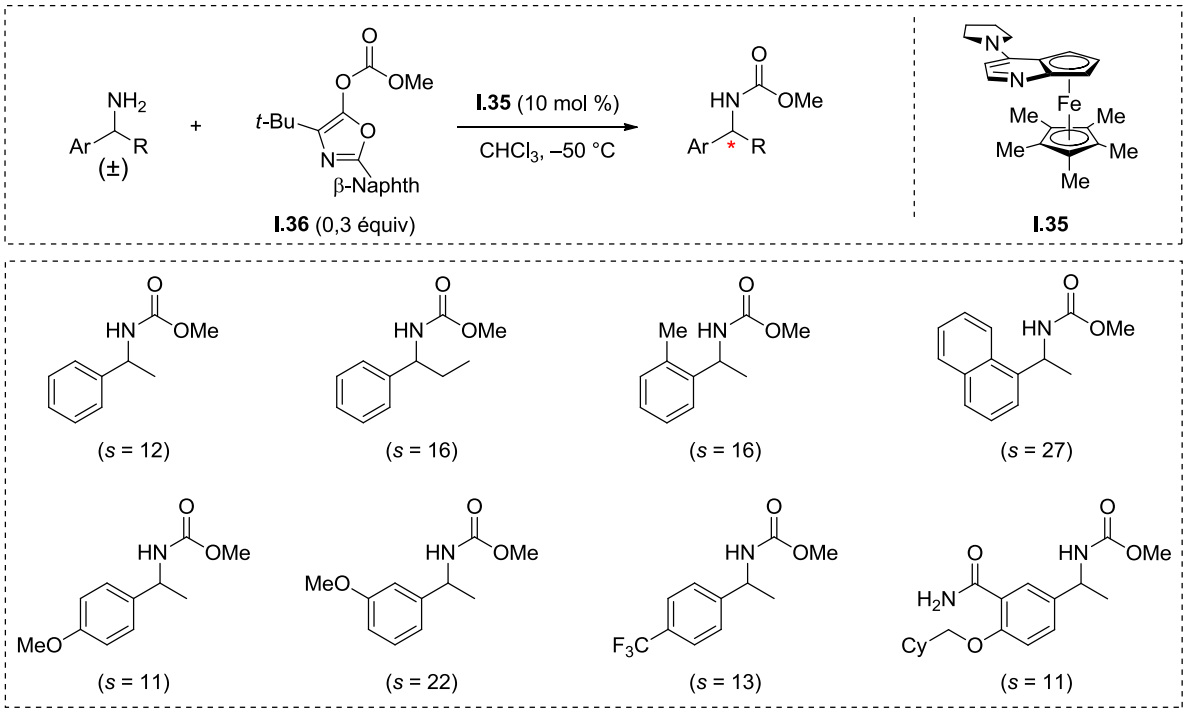


Schéma I.30. Dédoublement cinétique d'aryl-alkylamines catalysé par une DMAP chirale.

Le mécanisme proposé par les auteurs implique la formation rapide d'une paire d'ions acylpyridinium suivi du transfert du groupement carbonyle sur l'amine pour former le carbamate énantio-enrichi correspondant (Schéma I.31).

[32] S. Arai, S. Bellemin-Lapponnaz, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 240

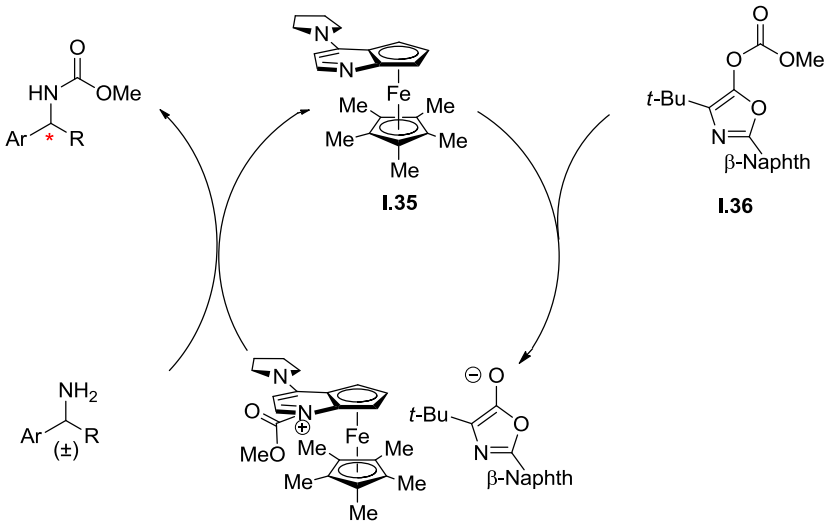


Schéma I.31. Mécanisme du dédoublement cinétique catalysé par une DMAP chirale.

La méthode a ensuite été étendue au dédoublement cinétique d'indolines racémiques[33] mais a nécessité une modification des conditions réactionnelles par rapport à celles établies pour les aryl-alkylamines. Pour ces substrats, le toluène s'est révélé être le meilleur solvant mais surtout le catalyseur ainsi que le donneur d'acyle ont dû être légèrement modifiés. Il a aussi été montré que la présence de LiBr avec un éther couronne dans le milieu, permettait d'augmenter les sélectivités (*s* = 9,5 à 31) (Schéma I.32).

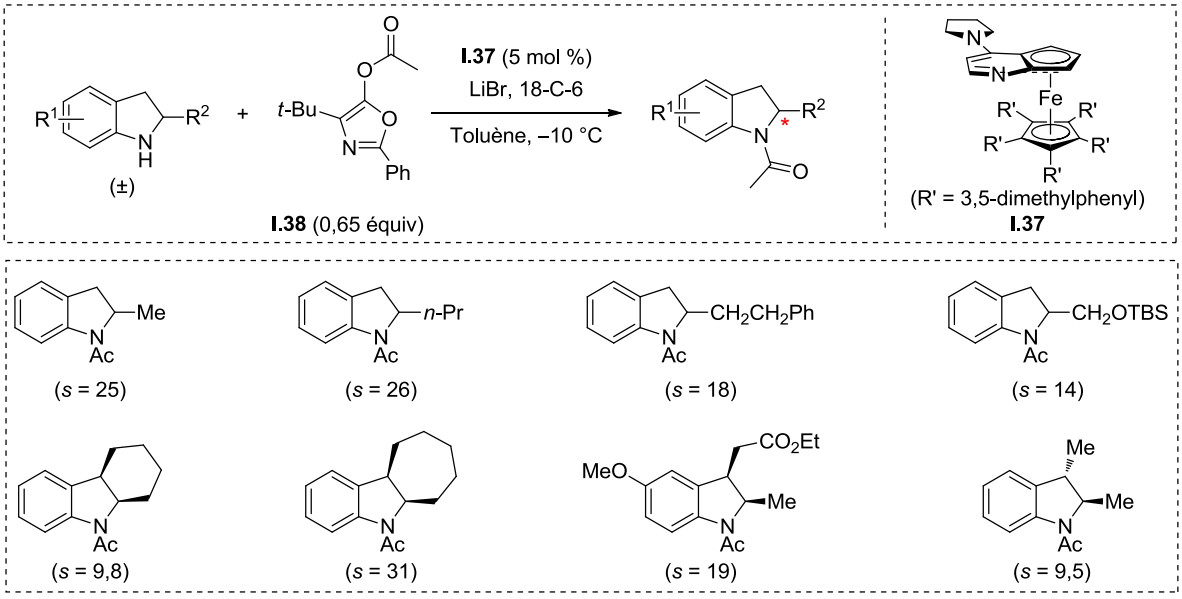


Schéma I.32. Dédoublement cinétique d'indolines catalysé par une DMAP chirale.

[33] F. O. Arp, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14264

I.3.3.2. Dédoublement cinétique d'amines racémiques catalysé par un acide ferrocenylboronique chiral.

Quelques années plus tard, Whitings *et al.* ont décrit un système où le catalyseur était également issu d'un système ferrocenyle à chiralité planaire,[34] mais cette fois un acide boronique y a été greffé pour réagir avec des acides carboxyliques achiraux. Ainsi, la réaction de dédoublement cinétique de la 1-phényléthylamine ou de la 1-naphtyléthylamine, en présence d'un acide carboxylique et de 10 mol % de catalyseur **I.39** dans le fluorobenzène, a permis d'obtenir les amides correspondants de configuration majoritairement (*S*), néanmoins avec des excès énantiomériques relativement médiocres compris entre 9% et 41% (Schéma I.33).

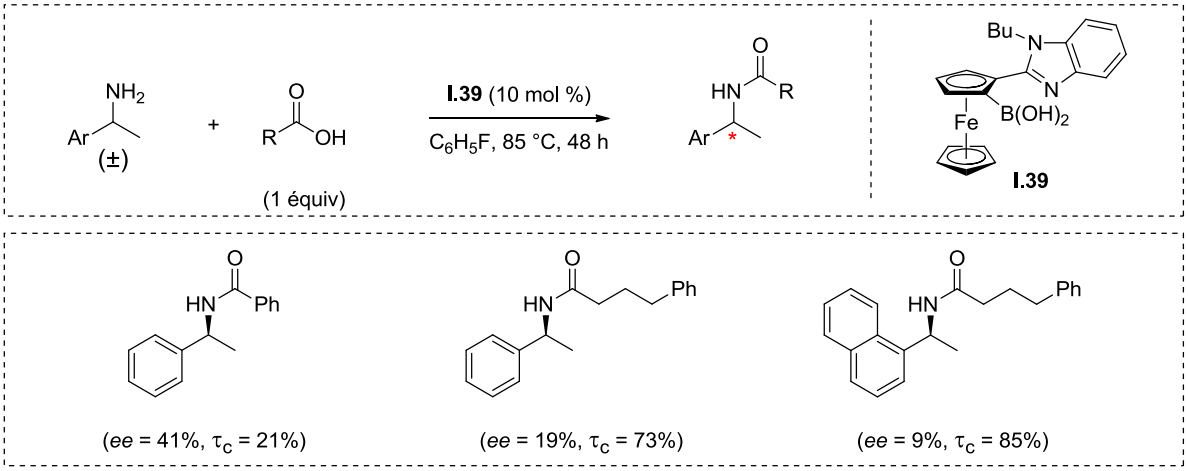


Schéma I.33. Dédoublement cinétique d'aryl-alkylamines avec le catalyseur de Whiting.

Les auteurs ont proposé un état de transition permettant d'expliquer la sélectivité observée. Selon eux, le benzimidazole ne déprotonerait pas le sel d'ammonium mais ferait sélectivement une liaison hydrogène avec l'énantiomère de configuration (*S*) de l'amine favorisant donc cet énantiomère lors de la réaction avec le diacylboronate activé (Figure I.12).

[34] K. Arnold, B. Davies, D. Hérault, A. Whiting, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2673

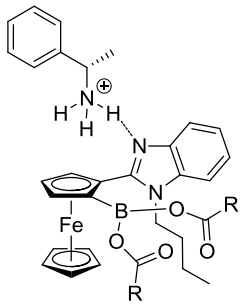


Figure I.12. Etat de transition proposé par Whiting *et al.*

I.3.3.3. Dédoublement cinétique d'amines racémiques catalysé par une DMAP et une thio-urée chirale optiquement active.

Plus récemment, l'équipe de Seidel a imaginé un système de dédoublement cinétique d'amines primaires basé sur l'activation du donneur d'acyle par une DMAP (comme Fu *et al.*).[32] L'originalité de la stratégie de cette équipe repose sur l'implication d'un contre anion optiquement actif telle qu'une thio-urée[35] qui serait capable de former une paire d'ions avec l'acylpyridinium issu de la réaction entre le donneur d'acyle et la DMAP et permettrait de transférer l'information chirale au système par liaison hydrogène (Schéma I.34). Un choix judicieux du contre anion a été nécessaire afin de rendre la paire **I.41** plus soluble que **I.40** et donc de favoriser la réaction de dédoublement cinétique avec **I.41**.

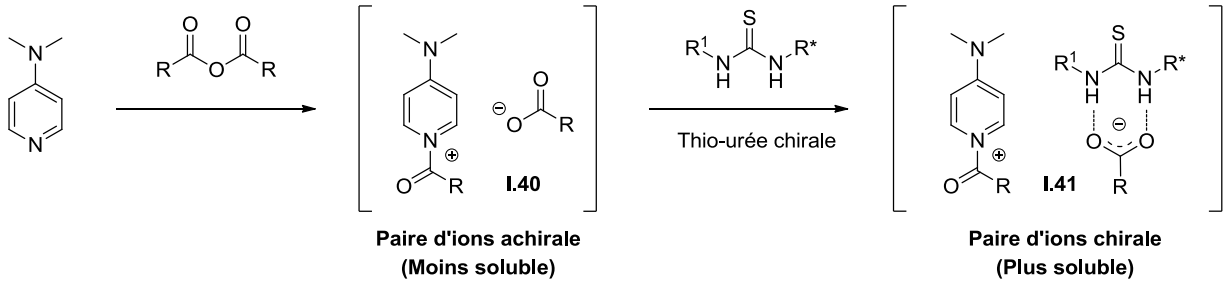


Schéma I.34. Formation de la paire d'ions chirale décrit par Seidel *et al.*

Après une étude de la concentration, de la quantité de DMAP et de la structure de la thio-urée, les auteurs ont abouti à un système efficace permettant d'effectuer le dédoublement cinétique d'aryl-alkylamines dans le toluène à −78 °C avec l'anhydride benzoïque, 20 mol % de thio-urée **I.42** et de la DMAP, qui a fourni les amides majoritairement (*R*) avec des sélectivités allant de s = 7,1 à 24 (Schéma I.35).

[35] C. K. De, E. G. Klauber, D. Seidel, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 17060

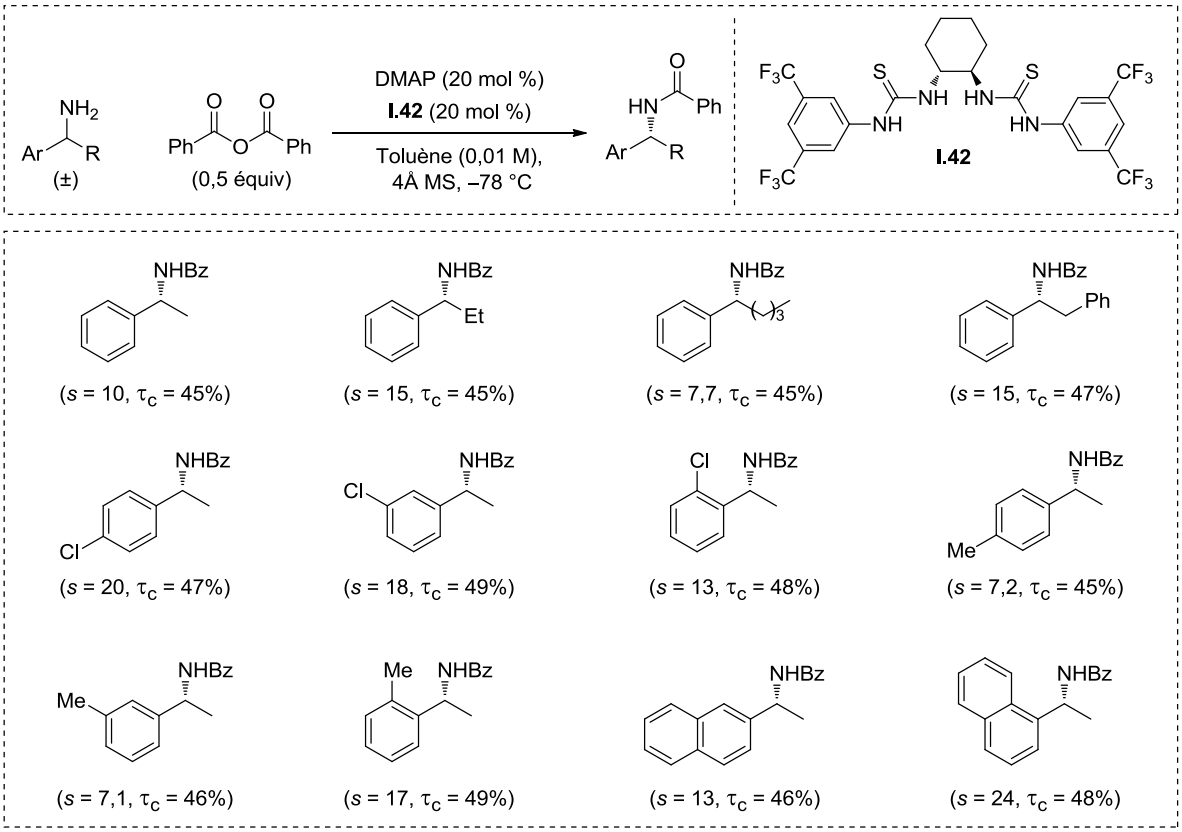


Schéma I.35. Dédoublement cinétique d'aryl-alkylamines racémiques.

Cette même équipe a par la suite amélioré son système de dédoublement cinétique[36] en formant une paire d'ions plus soluble en utilisant une thio-urée légèrement différente, **I.43**, et une DMAP modifiée plus nucléophile, **I.44**. Après une nouvelle étude des conditions réactionnelles, il apparaît que 5 mol % de catalyseur et de DMAP sont nécessaires pour obtenir des sélectivités supérieures à celles obtenues précédemment (jusqu'à $s = 67$) (Schéma I.36).

[36] N. Mittal, D. X. Sun, D. Seidel, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3084

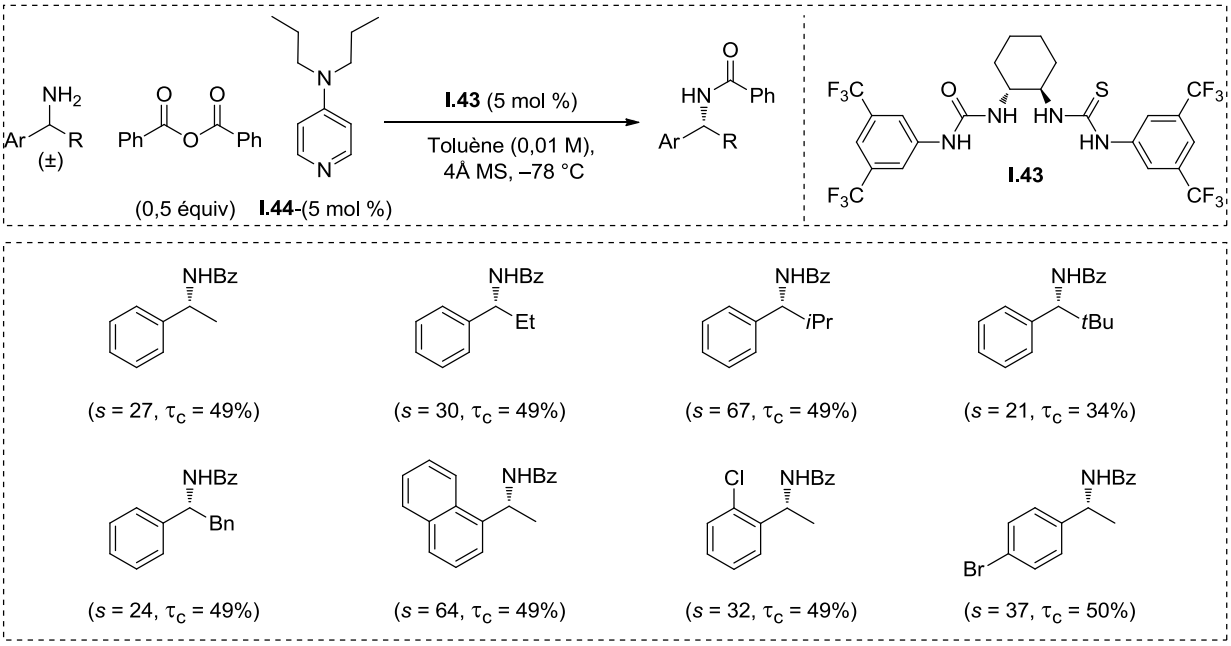


Schéma I.36. Dédoublement cinétique d'aryl alkyl amines racémiques avec la DMAP **I.44** et **I.43** comme catalyseurs.

Cette approche a ensuite été étendue aux propargylamines[37] ainsi qu'aux allylamines[38] nécessitant à chaque fois une légère adaptation des conditions réactionnelles mais conduisant toujours aux amides (*R*) correspondants. Alors que les sélectivités obtenues pour les propargylamines ont été excellentes (jusqu'à $s = 56$), celles obtenues pour les allylamines ont été plus modestes (jusqu'à $s = 20$); ces résultats peuvent s'expliquer par le caractère plus nucléophile donc plus réactif des allylamines comparé aux autres types d'amines étudiées (Schéma I.37 et I.38).

[37] E. G. Klauber, C. K. De, T. K. Shah, D. Seidel, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13624
[38] E. G. Klauber, N. Mittal, T. K. Shah, D. Seidel, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2464

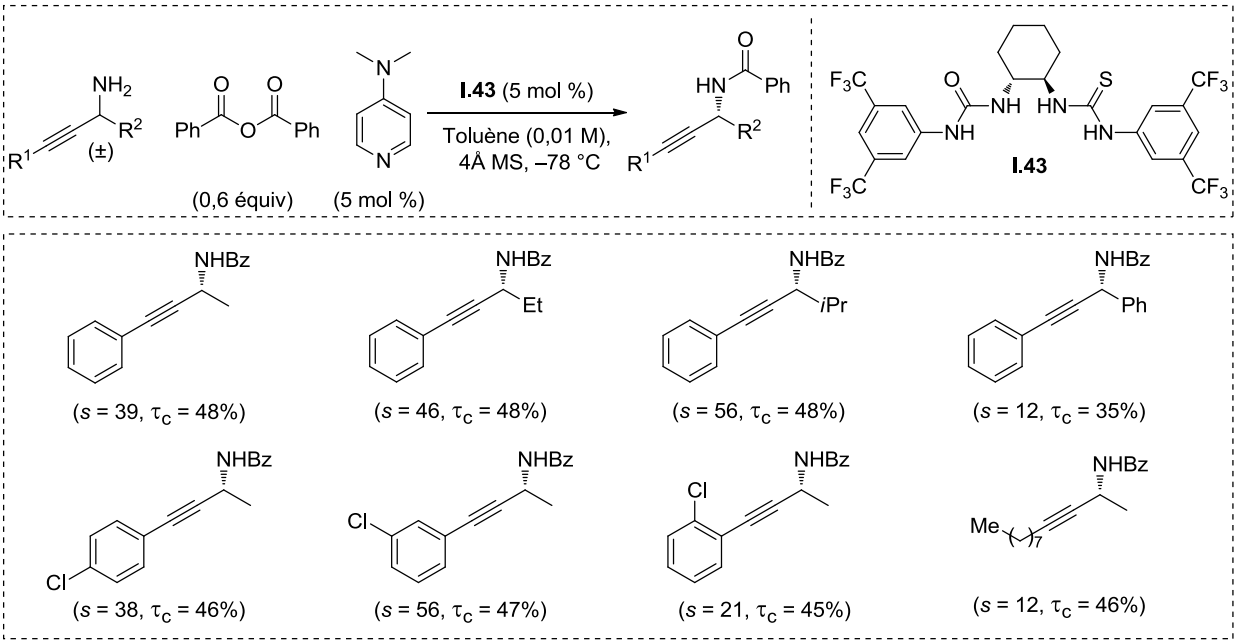


Schéma I.37. Dédoublement cinétique d'amines propargyliques.

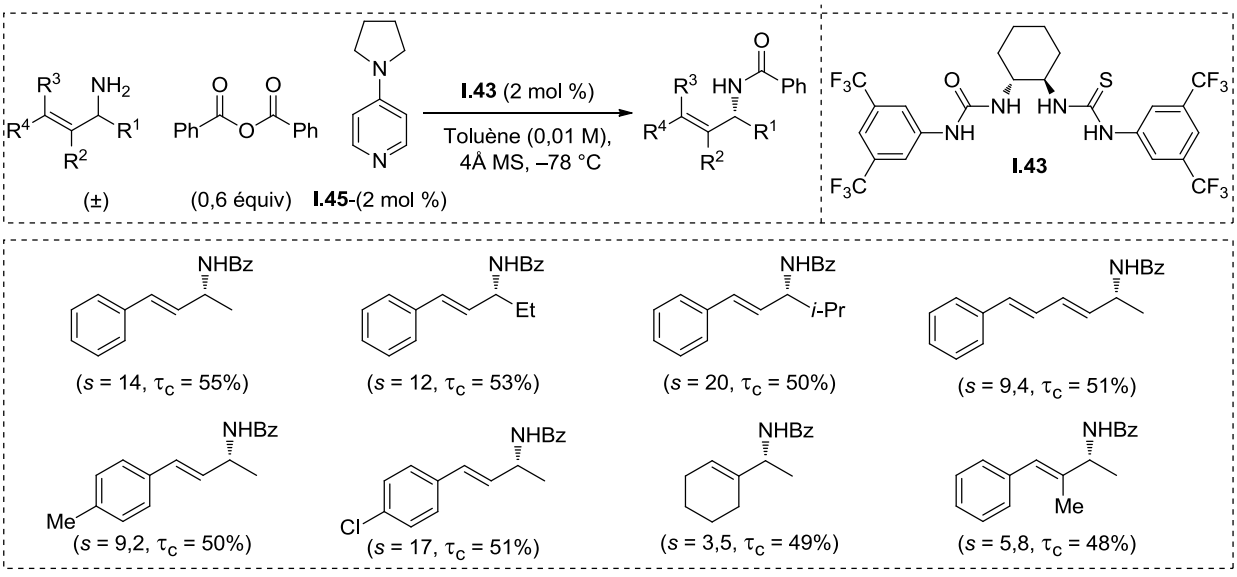


Schéma I.38. Dédoublement cinétique d'amines allyliques.

I.3.3.4. Dédoublement cinétique catalysé par un tétramisole.

En 2006, le groupe de Birman a publié un procédé de dédoublement cinétique d'oxazolidinones racémiques catalysé par les tétramisoles chiraux optiquement actifs **I.46**, **I.47** et **I.48** (Figure I.13).

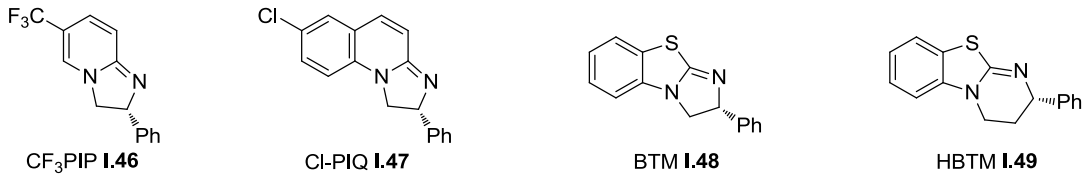


Figure I.13. Tétramisoles chiraux développés pour le dédoublement cinétique d'oxazolidinones et de β-lactames.

De précédents travaux réalisés sur le dédoublement cinétique d'alcools benzyliques[39] ont permis de mettre en évidence l'importance des interactions π-π et cation-π dans l'état de transition lors de l'acylation énantiosélective. Ainsi, les auteurs ont voulu utiliser ce système pour réaliser le dédoublement cinétique d'oxazolidinones qui possédent un groupement aromatique afin de passer par un état de transition similaire et d'induire une sélectivité lors de l'acylation. Il est toutefois important de noter que les oxazolidinones sont des amides secondaires et qu'elles sont donc moins basiques et moins nucléophiles que les amines. Après une étude consacrée à tester l'influence du solvant, du donneur d'acyle et du catalyseur, le dédoublement de douze oxazolidinones a été réalisé[40] et des sélectivités exceptionnellement élevées (s = 50 à 520) ont été obtenues quels que soient les groupements aromatiques porté par le substrat (Schéma I.39).

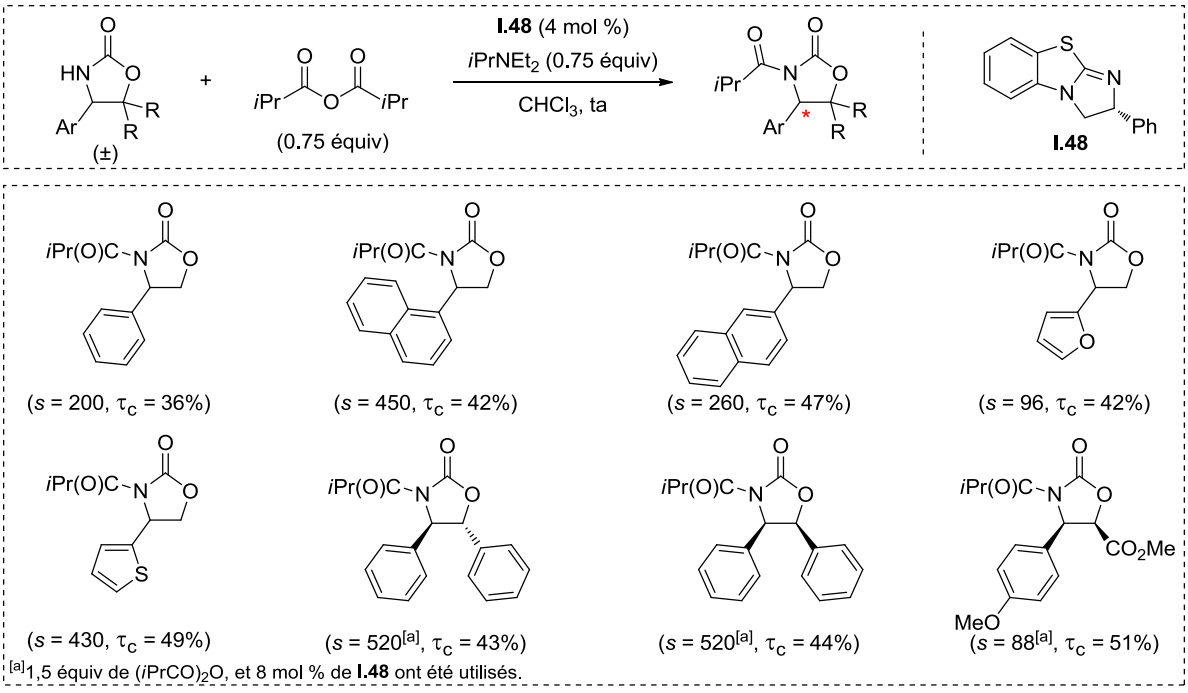


Schéma I.39. Dédoublement cinétique d'oxazolidinones.

[39] a) V. B. Birman, E. W. Uffman, H. Jiang, X. Li, C. J. Kilbane, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12226; b) V. B. Birman, X. Li, H. Jiang, E. W. Uffman, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 285; c) V. B. Birman, X. Li, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1351–1354; d) V. B. Birman, X. Li, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1115

[40] V. B. Birman, H. Jiang, X. Li, L. Guo, E. W. Uffman, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6536

A la vue de ces résultats les auteurs ont voulu utiliser le même système catalytique pour le dédoublement cinétique de β-lactames ;[41] après avoir testé les catalyseurs précédents (Figure I.13) et différents solvants, il s'est avéré que le catalyseur **I.47** était le plus efficace et que la réaction menée dans 2-méthyl-2-butanol augmentait grandement la sélectivité (*s* = 3,1 à 54) (Schéma I.40).

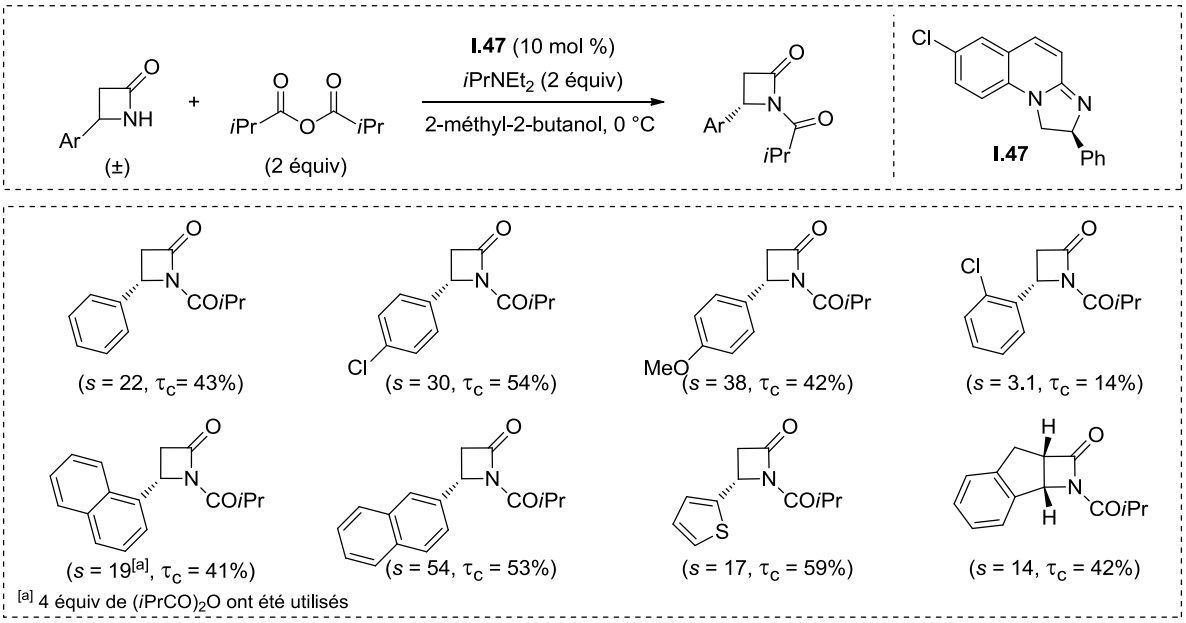


Schéma I.40. Dédoublement cinétique de β-lactames.

I.3.3.5. Dédoublement cinétique catalysé par un polypeptide.

Miller *et al.* se sont intéressés au dédoublement cinétique de formamides et de thioformamides[42] en utilisant du dicarbonate de di-*tert*-butyl (Boc_2O) comme agent acylant et le pentapeptide **I.50** se terminant par une histidine méthylée comme catalyseur optiquement actif. Les meilleurs résultats ont été obtenus dans le chloroforme à température ambiante avec seulement 5 mol % de catalyseur **I.50**. Il est intéressant de noter que les thioformamides se sont révélés plus réactifs (temps de réaction plus courts) et ont fourni de meilleures sélectivités que les formamides (Schéma I.41).

[41] X. Yang, V. D. Bumbu, V. B. Birman, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4755
[42] B. Fowler, P. J. Mikochik, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2870

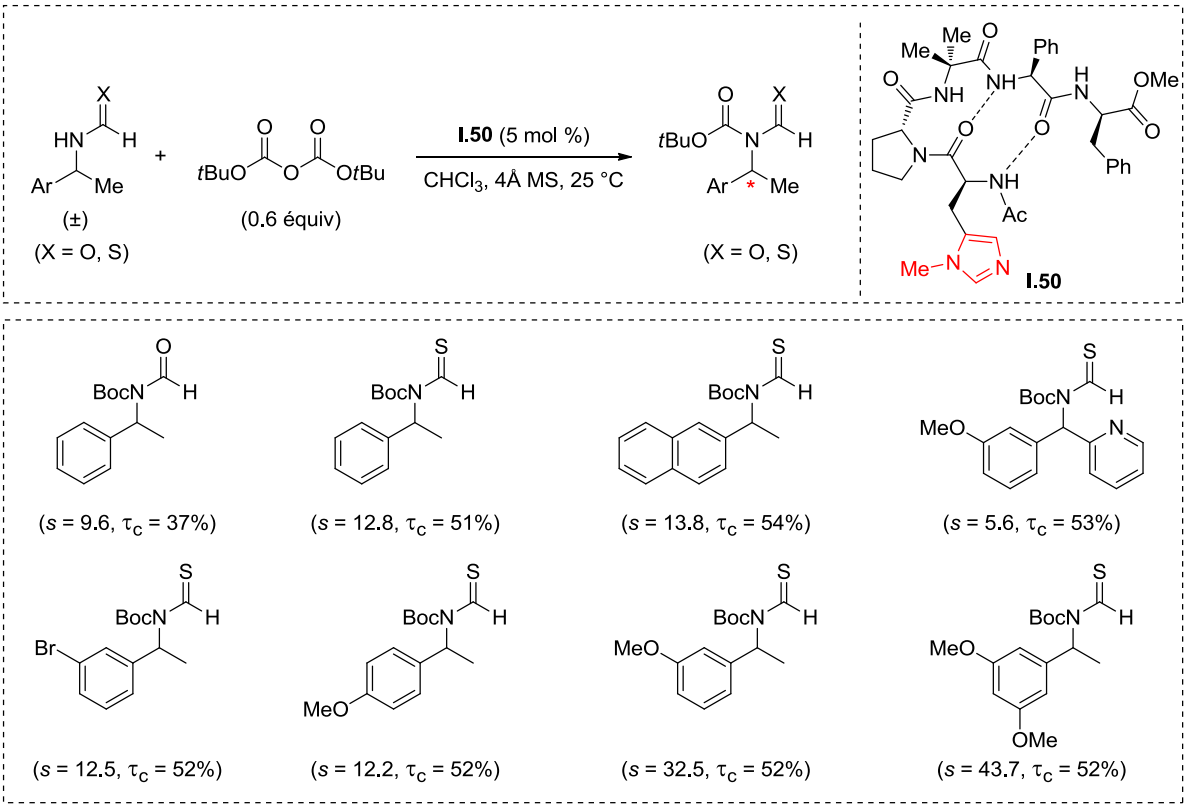


Schéma I.41. Dédoublement cinétique par la méthode de Miller *et al.*

Le rôle du peptide en tant que catalyseur d'acylation provient de la réaction entre le fragment histidine et le dicarbonate de di-*tert*-butyle (Boc_2O) qui conduit au dérivé cationique **I.51**. Le groupement Boc est ensuite transféré du peptide à l'oxygène (ou au soufre) du formamide (ou du thioformamide) pour former l'intermédiaire **I.52** qui se réarrange spontanément en **I.53**. L'azote protégé par deux groupements différents peut soit mener à la *N*-Boc amine énantio-enrichie **I.54** par hydrolyse oxydante, soit mener au formamide énantio-enrichi **I.55** par traitement de **I.53** avec du TFA. Cette méthode permet donc de conduire à des espèces optiquement actives très variées en fonction du traitement final (Schéma I.42).

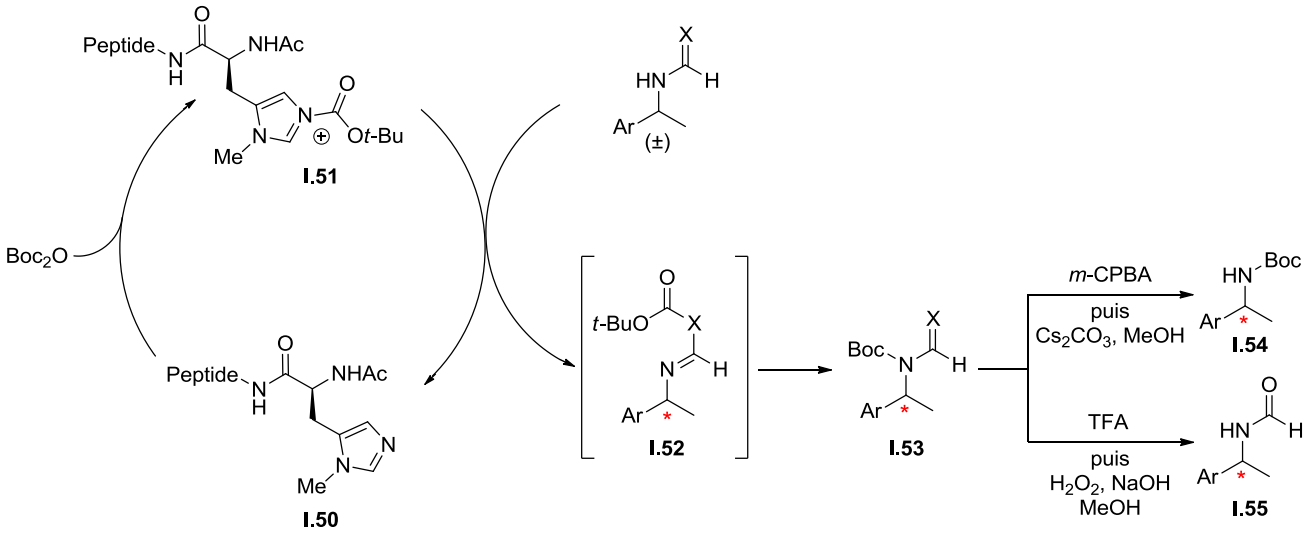


Schéma I.42. Mécanisme proposé par Miller *et al*.

I.3.3.6. Dédoublement cinétique catalysé par un NHC achiral et un co-catalyseur optiquement actif.

En 2011, l'équipe de Bode a décrit le dédoublement cinétique d'amines secondaires cycliques basé sur la formation d'un intermédiaire acyl azolium[43] issu de la réaction entre un NHC et une α-hydroxyénone. Bien que ces espèces réactives soient capables de transférer leur groupement acyle à un grand nombre de nucléophiles (alcools, thiols…), les amines ne peuvent réagir qu'en présence d'un additif. L'originalité de cette méthode a donc été d'introduire le NHC achiral **I.56** permettant de générer l'espèce acyl azolium puis d'utiliser l'acide hydroxamique **I.57** comme co-catalyseur optiquement actif pour permettre le transfert d'acyle sélectivement sur l'un des énantiomères de l'amine. Ainsi, après avoir optimisé les conditions réactionnelles, les auteurs ont été capable d'effectuer le dédoublement d'un grand nombre de pipéridines α-substituées, mais aussi de pipérazines, de morpholines et de tetrahydroisoquinolides racémiques avec des sélectivités allant de *s* = 11 à 74 (Schéma I.43).

[43] M. Binanzer, S. Y. Hsieh, J. W. Bode, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19698

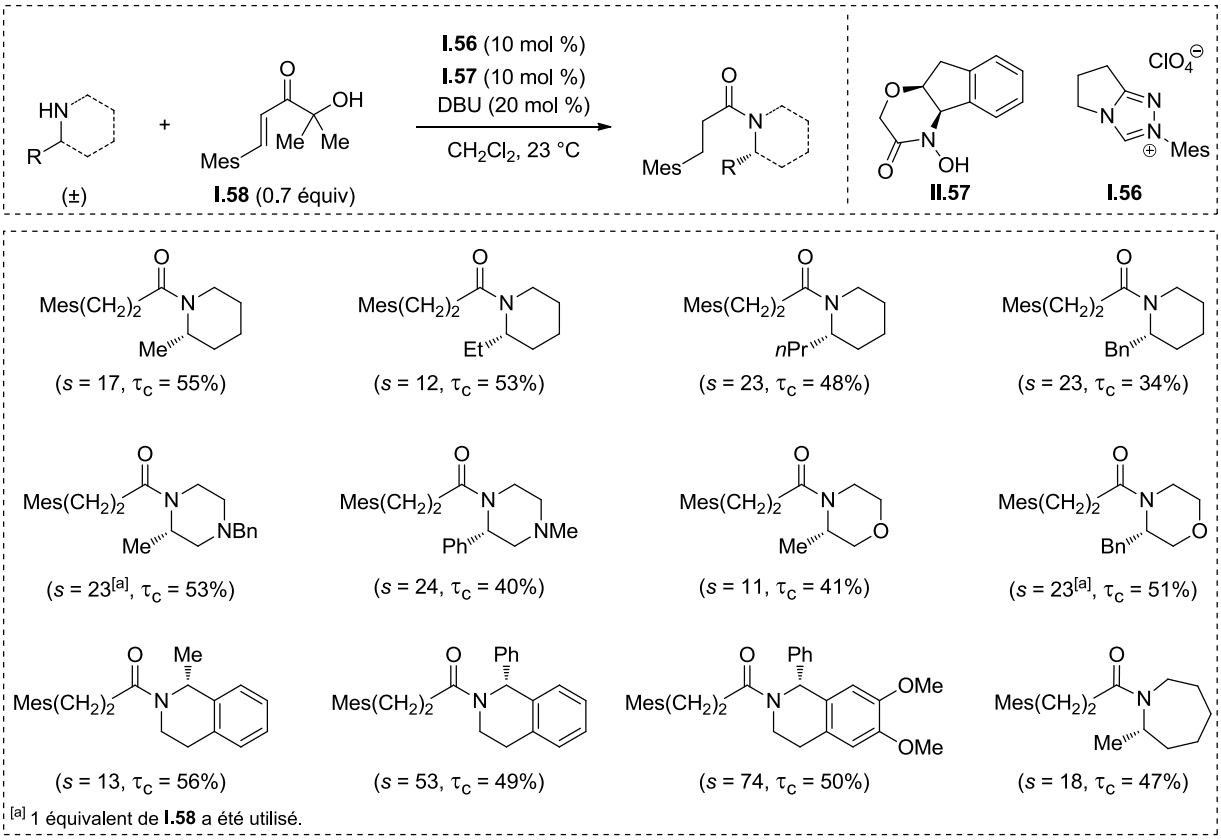


Schéma I.43. Dédoublement cinétique développé par Bode *et al.*

En suivant par spectroscopie RMN ^{1}H la formation dans le milieu des différentes espèces, les auteurs ont pu proposer un mécanisme et ont montré que le composé **I.63** était l'agent acylant actif. Ce dernier a même pu être isolé et utilisé comme réactif stœchiométrique de dédoublement cinétique.

Nous pouvons voir dans ce mécanisme que l'hydroxyénone réagit dans un premier temps avec le NHC pour former l'intermédiaire **I.59** puis, après une rétro-benzoïnation suivie d'une β-protonation, l'énol **I.61** est spontanément converti en l'acyl azolium **I.62**. L'amine ne pouvant s'additionner sur ce dernier directement, l'acyle est donc transféré à l'acide hydroxamique pour former l'espèce hautement réactive **I.63** qui va pouvoir effectuer le dédoublement cinétique de l'amine racémique (Figure I.14).

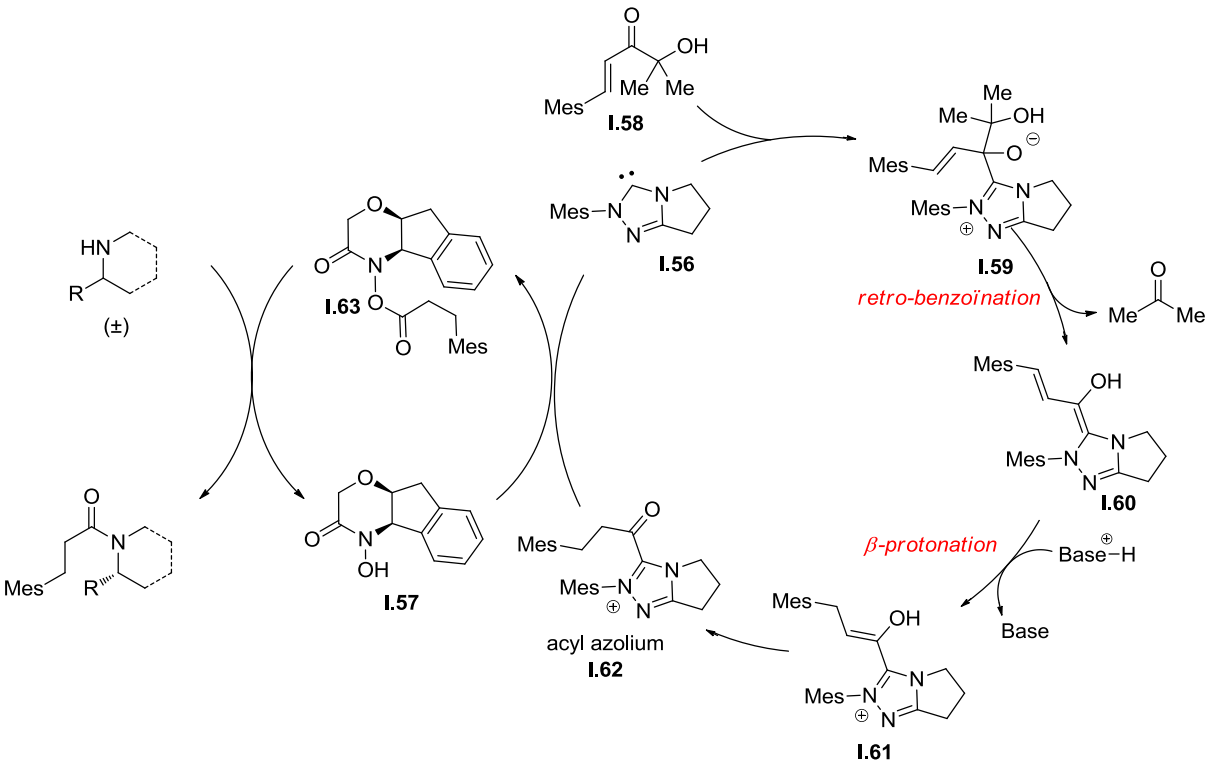


Figure I.14. Mécanisme proposé par Bode *et al.*

Plus récemment la même équipe est parvenue à améliorer son système de dédoublement cinétique.[44] Ainsi, elle a pu obtenir de meilleures sélectivités et de meilleures conversions sur une gamme plus large de substrats par rapport à l'utilisation du système précédent (jusqu'à $s = 127$). Les modifications ont consisté à utiliser l'acide hydroxamique bromé **I.64** mais surtout, l'*i*PrOAc s'est révélé être un meilleur solvant, permettant un meilleur taux de conversion de l'amine ; d'autre part l'utilisation de K_2CO_3 comme base a permis de simplifier l'étape de purification (Schéma I.44).

[44] S. Y. Hsieh, M. Binanzer, I. Kreituss, J. W. Bode, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 8892

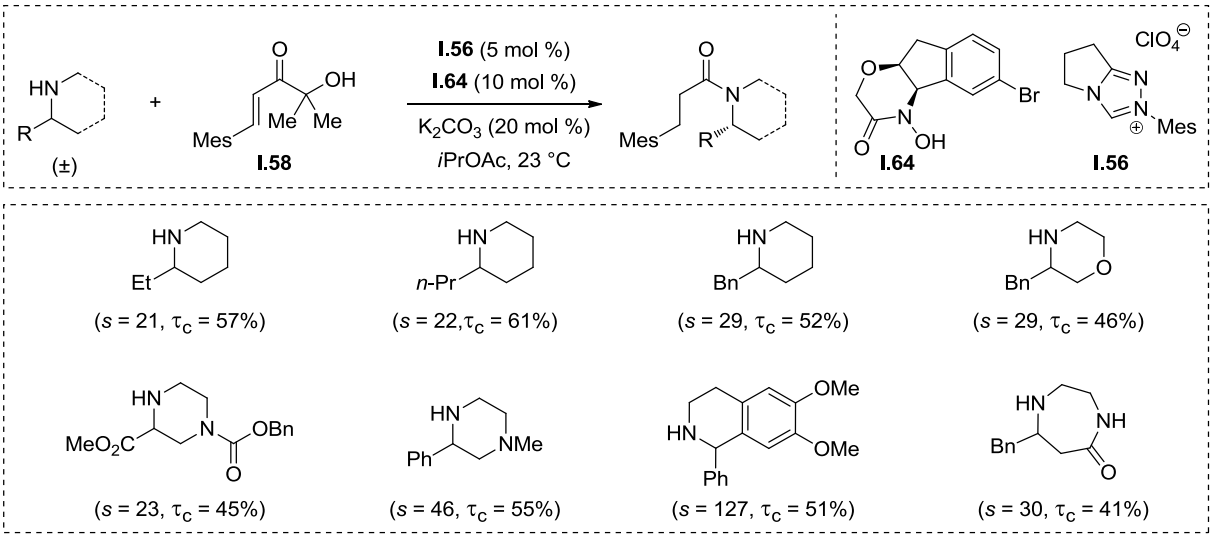


Schéma I.44. Système amélioré développé par Bode *et al.*

Ces trois premières parties ont eu pour objectif de résumer les différentes méthodes de dédoublement cinétique d'amines racémiques par transfert d'acyle. Chaque méthode repose sur un donneur d'acyle ou un catalyseur différent développé pour des substrats bien particuliers. Elles sont toutes complémentaires les unes des autres et il est donc difficile de les classer par efficacité. Cependant un point important est que dans la quasi-totalité des méthodes, il est difficile de prédire voire d'expliquer la stéréosélectivité observée ; en effet cette sélectivité est souvent le résultat d'interactions particulières entre le donneur d'acyle et l'un des énantiomère de l'amine (liaison hydrogène, gêne stérique, interaction π-π…). Le travail effectué durant ma thèse s'inscrit dans la continuité des travaux de thèse du Dr. S. Arseniyadis au sein de l'équipe de Mioskovski et a consisté à élargir la gamme d'amines ainsi qu'à essayer de convertir cette méthode stœchiométrique en un procédé catalytique.

I.4 Résultats et discussion

I.4.1 Introduction

Comme nous l'avons abordé dans les paragraphes I.2 et I.3, le dédoublement cinétique non-enzymatique d'amines racémiques est un procédé relativement peu référencé dans la littérature, cela étant dû à la forte nucléophilie du doublet de l'azote qui rend souvent la réaction peu sélective vis à vis d'un des énantiomères. De plus, parmi les systèmes détaillés précédemment, très peu peuvent être qualifiés de généraux et la présence d'un groupement aromatique en α de l'amine est souvent nécessaire pour obtenir de bons *ee*.

Pour notre part, nous nous sommes intéressés à la possibilité d'étendre le système de dédoublement cinétique d'amines benzyliques développé durant les travaux de thèse du Dr. S. Arseniyadis à d'autres familles d'amines primaires racémiques.

I.4.2 Dédoublement cinétique d'amines propargyliques

Les amines propargyliques constituent des intermédiaires clés dans la synthèse d'un grand nombre de composés naturels[45] ou synthétiques[46] et elles sont généralement obtenues par addition nucléophile d'un alcynure sur une imine.[47] Une alternative à ce type de réaction est le dédoublement cinétique d'amines racémiques. Ainsi, nous avons débuté notre étude en nous intéressant aux amines propargyliques car, à part l'équipe de Seidel,[37] aucun groupe de recherche n'a effectué le dédoublement cinétique de ces amines. Pour se faire, 1 équiv d'amine propargylique racémique en présence de 0,5 équiv de donneur d'acétyle **I.29**, devrait mener à 50% d'amide énantio-enrichi et à 50% d'amine (n'ayant pas réagi) de configuration absolue opposée (Schéma I.45).

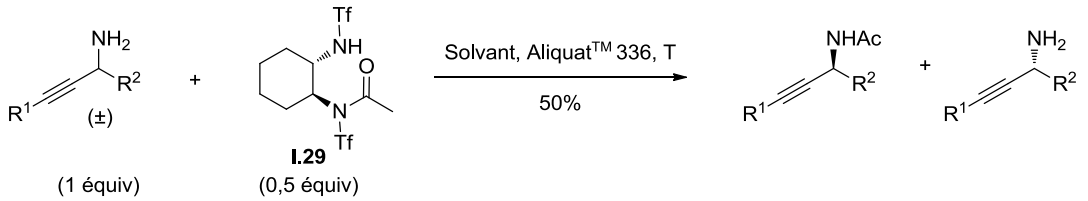


Schéma I.45. Hypothèse de travail.

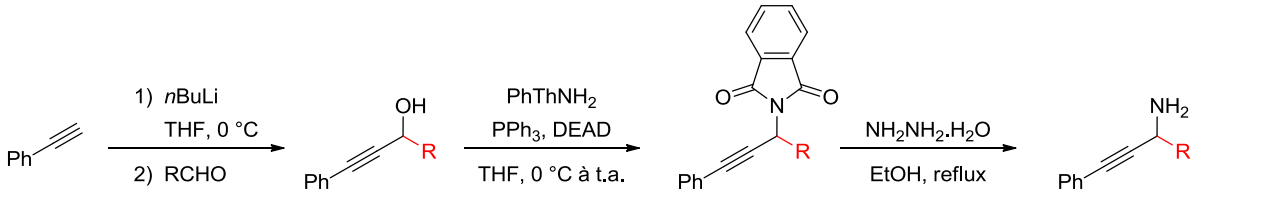
[45] (a) B. Jiang, M. Xu, *Angew. Chem., Int. Ed*., **2004**, *43*, 2543; (b) J. J. Fleming, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc*., **2006**, *128*, 3926

[46] C. Swithenbank, P. J. McNulty, K. L. Viste, J. *Agric. Food Chem*., **1971**, *19*, 417

[47] (a) S. Nakamura, M. Ohara, Y. Nakamura, N. Shibata, T. Toru, *Chem.–Eur. J.*, **2010**, *16*, 2360; (b) J. A. Bishop, S. Lou, S. E. Schaus, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2009**, *48*, 4337

I.4.2.1 Synthèse des substrats

Nous avons commencé nos travaux par la mise au point de deux stratégies de synthèse permettant d'accéder de manière efficace et modulable aux amines propargyliques racémiques. La première approche a consisté à introduire différents groupements alkyles et aryles en position α de l'amine tout en gardant le groupement phényle, porté par la fonction alcyne, inchangé. Ainsi, le phénylacétylène **I.65** a été traité par du *n*-butyllithium puis additionné sur différents aldéhydes pour conduire aux alcools propargyliques **I.66a-f**. Ces derniers ont ensuite été engagés dans des réactions de Mitsunobu pour obtenir les amines protégées **I.67a-f** sous forme de phthalimides. Les amines primaires correspondantes **I.68a-f** ont alors été isolées avec des rendements compris entre 75% et 83% après traitement par de l'hydrazine dans l'éthanol au reflux (Schéma I.46a).



I.65

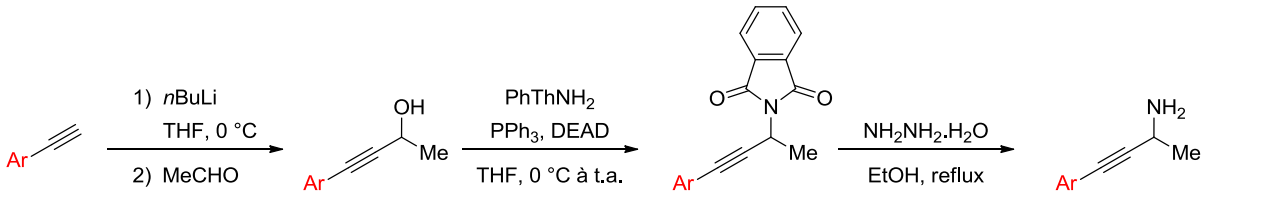
I.66a, R = Me (98%)
I.66b, R = Et (95%)
I.66c, R = *i*Pr (82%)
I.66d, R = *i*Bu (84%)
I.66e, R = Bn (91%)
I.66f, R = *p*-MeOPh (90%)

I.67a, R = Me (51%)
I.67b, R = Et (65%)
I.67c, R = *i*Pr (65%)
I.67d, R = *i*Bu (67%)
I.67e, R = Bn (72%)
I.67f, R = *p*-MeOPh (69%)

I.68a, R = Me (75%)
I.68b, R = Et (78%)
I.68c, R = *i*Pr (75%)
I.68d, R = *i*Bu (77%)
I.68e, R = Bn (81%)
I.68f, R = *p*-MeOPh (83%)

Schéma I.46a. Première stratégie de synthèse : Méthode A.

La même méthode A a été appliquée pour la synthèse des composés **I.68g-i** où cette fois le groupement aryle porté par l'alcyne a été modifié (Schéma I.46b).



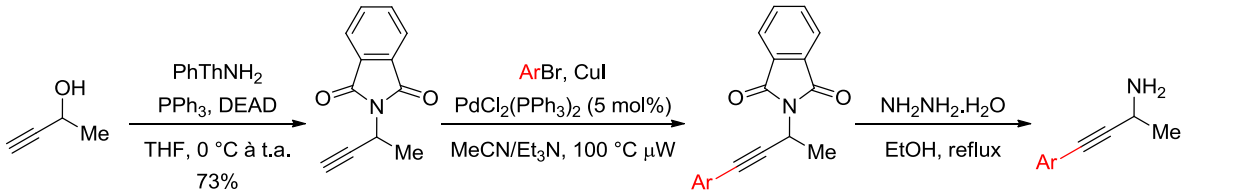
I.66g, Ar = *p*-MePh (86%)
I.66h, Ar = 2,4-F-Ph (92%)
I.66i, Ar = *m*-CF_3Ph (89%)

I.67g, Ar = *p*-MePh (64%)
I.67h, Ar = 2,4-F-Ph (63%)
I.67i, Ar = *m*-CF_3Ph (66%)

I.68g, Ar = *p*-MePh (75%)
I.68h, Ar = 2,4-F-Ph (73%)
I.68i, Ar = *m*-CF_3Ph (68%)

Schéma I.46b. Première stratégie de synthèse : Méthode A (suite).

Afin d'apporter plus de diversité structurale au niveau de l'alcyne, une deuxième approche synthétique a été mise au point. Celle-ci a consisté à synthétiser le phthalimide **I.70** à partir de l'alcool propargylique **I.69** *via* une réaction de Mitsunobu. Des couplages de Sonogashira ont ensuite été réalisés avec différents dérivés bromés pour accéder aux composés **I.67j-p** et, après traitement de ces derniers par de l'hydrazine, les amines propargyliques **I.68j-p** ont pu être isolés avec des rendements compris entre 67% et 77% (Schéma I.47).



I.69 **I.70**

I.67j, Ar = 1-Napht (58%)
I.67k, Ar = 2-Napht (62%)
I.67l, Ar = *p*-MeOPh (64%)
I.67m, Ar = *m*-MeOPh (67%)
I.67n, Ar = *o*-MeOPh (68%)
I.67o, Ar = 2-Pyr (52%)
I.67p, R =  (53%)

I.68j, Ar = 1-Napht (77%)
I.68k, Ar = 2-Napht (75%)
I.68l, Ar = *p*-MeOPh (67%)
I.68m, Ar = *m*-MeOPh (70%)
I.68n, Ar = *p*-MeOPh (72%)
I.68o, Ar = 2-Pyr (71%)
I.68p, R =  (69%)

Schéma I.47. Deuxième stratégie de synthèse : Méthode B.

Au final, 16 amines propargyliques racémiques ont pu être synthétisées par ces deux méthodes (Schéma I.48).

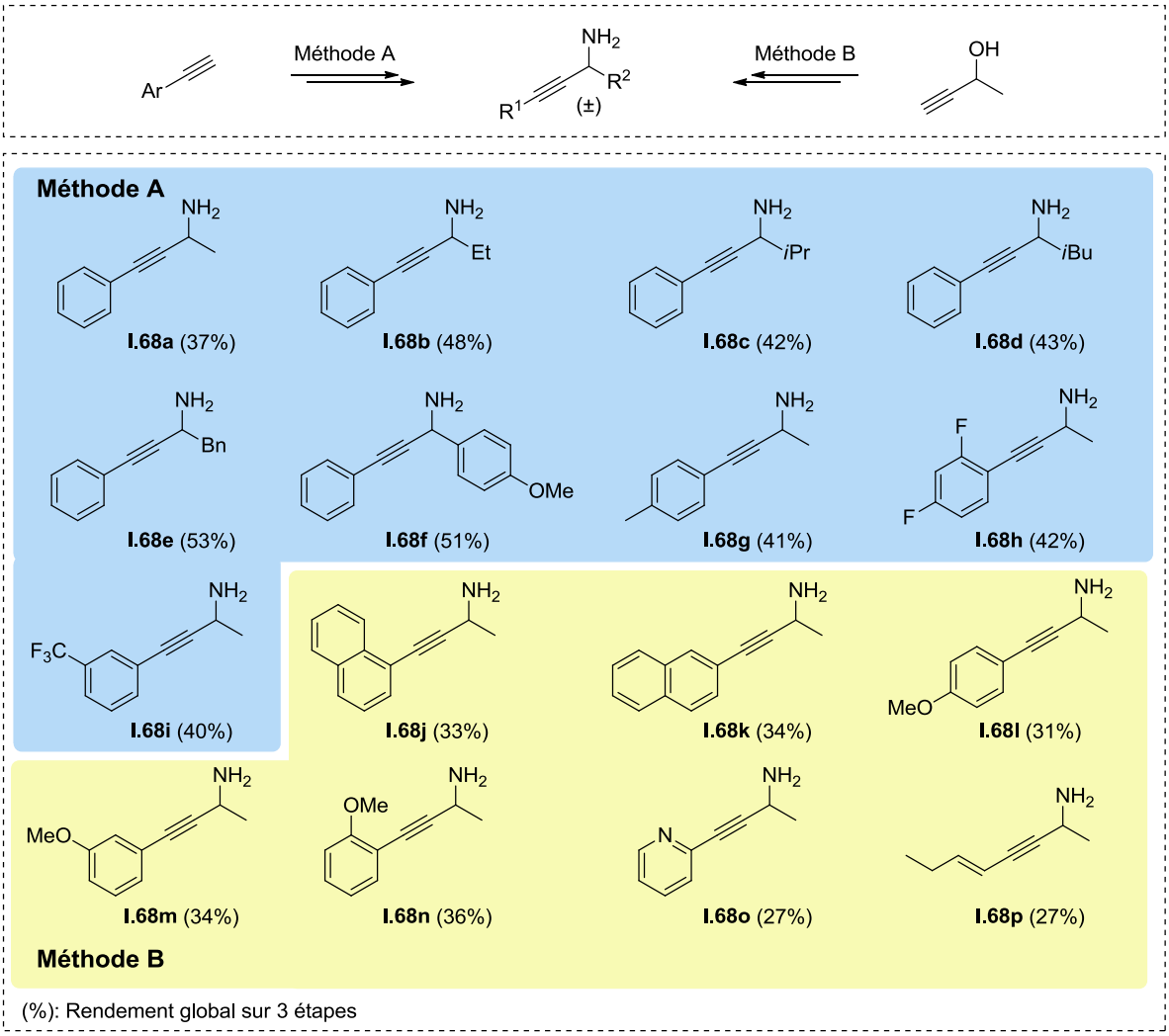


Schéma I.48. Synthèse des amines propargyliques racémiques par les Méthodes A et B.

I.4.2.2 Optimisation des conditions réactionnelles

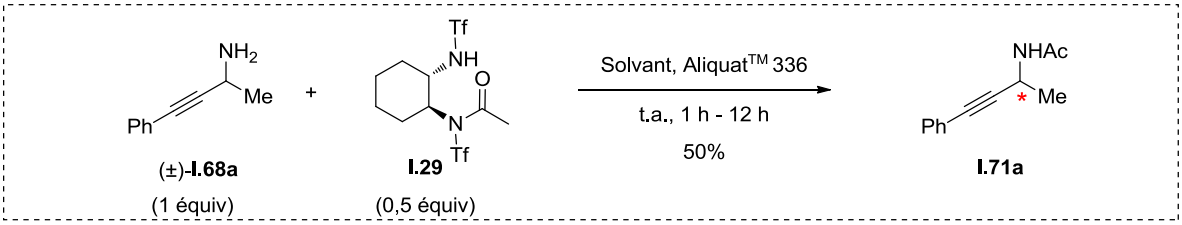
Après avoir réalisé la synthèse des produits de départ, il nous a fallu trouver les conditions réactionnelles optimales pour la réaction de dédoublement cinétique. Dans un premier temps, l'étude de l'influence de différents solvants sur la réaction a été réalisée sur l'amine propargylique racémique **I.68a** (Tableau I.5).

Ainsi, 0,5 équiv du réactif **I.29** a été additionné en 1 h sur 1 équiv d'amine racémique dans différents solvants, à température ambiante, pour conduire à l'amide **I.71a** correspondant avec des *ee* allant de 46% (*R*) à 76% (*S*) à 50% de conversion. Comme les travaux antérieurs l'avaient déjà montré pour les amines benzyliques, une inversion de la sélectivité a été observée en fonction de la polarité du solvant utilisé. Dans les solvants peu polaires et aprotiques (Tableau I.5 entrées 1 à 7), l'énantiomère (*R*) de l'amine a été majoritairement

acétylée et les amides correspondants ont été isolés avec des *ee* assez modestes (*ee* = 32% à 51%). En revanche, lorsque la réaction a été menée dans des solvants très polaires et aprotiques (Tableau I.5 entrées 8 et 9), c'est l'énantiomère de configuration (*S*) qui a été majoritairement acétylé fournissant les amides correspondants avec de bons excès énantiomériques (*ee* jusqu'à 76%).

D'autre part, lorsque les réactions de dédoublement cinétique ont été menées en présence de 12 équiv d'Aliquat^{TM}336 (chlorure de trioctylmethylammonium) dans les mêmes conditions et dans les mêmes solvants que précédemment, aucune inversion de la sélectivité n'a été observée. Comme pour les travaux réalisés antérieurement, en présence d'un sel d'ammonium comme additif, l'énantiomère (*S*) de l'amine réagit préférentiellement quel que soit le solvant utilisé pour former l'amide correspondant avec d'excellents excès énantiomériques (*ee* = 61% à 85%) (Tableau I.5, entrées 1 à 9).

Tableau I.5. Influence du solvant et de la présence de sel dans la réaction.



Entrée	Solvant	Sans Aliquat^{TM} 336 *ee*[a] (%)	Avec Aliquat^{TM} 336 *ee*[a] (%)
1	THF	46 (*R*[b])	85 (*S*[b])
2	Cyclohexane	51 (*R*)	80 (*S*)
3	Toluène	46 (*R*)	81 (*S*)
4	Dioxane	36 (*R*)	73 (*S*)
5	α,α,α-trifluorotoluène	32 (*R*)	77 (*S*)
6	CH_2Cl_2	38 (*R*)	80 (*S*)
7	$CHCl_3$	37 (*R*)	61 (*S*)
8	NMP	74 (*S*)	76 (*S*)
9	DMPU	76 (*S*)	78 (*S*)

aliquat^{TM} 336 = *n*-oct$_3$NMeCl, [a]Excès énantiomériques de l'amide déterminés par SFC sur colonne chirale. [b]Énantiomère majoritaire

Le THF, en présence d'Aliquat^{TM}336, a fourni la meilleure sélectivité lors du dédoublement cinétique de l'amine **I.68a**, ce résultat ayant pu être amélioré en abaissant la température à –20 °C ; l'excès énantiomérique de l'amide a alors été de 91% (Schéma I.49). Ces conditions

réactionnelles ont donc été retenues pour le dédoublement cinétique des autres amines propargyliques synthétisées précédemment.

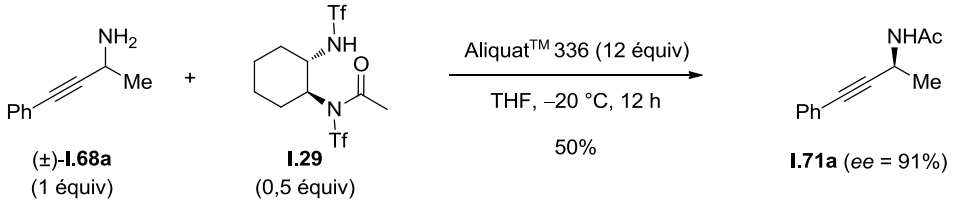


Schéma I.49. Conditions réactionnelles optimales pour le dédoublement cinétique d'amines propargyliques.

Une hypothèse selon laquelle deux états de transition seraient en compétition pour mener à l'acétylation de l'amine, peut être émise pour essayer d'expliquer l'inversion de sélectivité en fonction de la polarité du solvant. Dans les solvants apolaires, un état de transition stabilisé par des liaisons hydrogène serait prépondérant et favoriserait la réactivité de l'énantiomère (*R*). Au contraire, dans les solvants polaires, un état de transition n'impliquant pas de liaisons hydrogène serait prépondérant et favoriserait la réactivité de l'énantiomère (*S*) de l'amine. La présence de sel aurait ainsi le même effet que les solvants polaires en empêchant des liaisons hydrogène de se faire.

I.4.2.3 Généralisation de la réaction de dédoublement cinétique

Après avoir déterminé les conditions optimales pour effectuer le dédoublement cinétique d'amines propargyliques, à savoir 12 équiv d'Aliquat^{TM}336 dans le THF, à –20 °C, pendant 12 h, celles-ci ont été appliquées aux différentes amines **I.68a-p** synthétisées précédemment. Dans tous les cas, nous avons observé une consommation totale du réactif **I.29** par CCM**.** Les amides **I.71a-p** ainsi que les amines n'ayant pas réagi ont été isolés puis analysés par SFC pour déterminer leur excès énantiomérique. Cela nous a alors permis de confirmer que le taux de conversion τ_c de la réaction était bien de 50%.[48]

Il est ressorti de cette étude que la taille du groupement alkyle en α de la fonction amine n'a pas d'influence majeure sur l'excès énantiomérique. En effet, les substituants Me, Et, *i*Pr, *i*Bu ou Bn ont tous fourni des *ee* aux alentours de 90%. En revanche, la présence d'un groupement

[48] $\tau_c = \frac{100}{1 + \frac{ee\ amine}{ee\ amide}}$

aromatique (**I.71f**) a entraîné une chute considérable de la sélectivité (*ee* = 7%) ce qui s'est révélé être une limite de la méthode.

D'autre part, un très grand nombre de substituants sont tolérés au niveau de l'alcyne puisque des *ee* avoisinants les 90% ont été obtenus avec des groupements aromatiques possédants des substituants électro-donneurs, électro-attracteurs, des hétéroaromatiques et même des groupements oléfiniques (Schéma I.50).

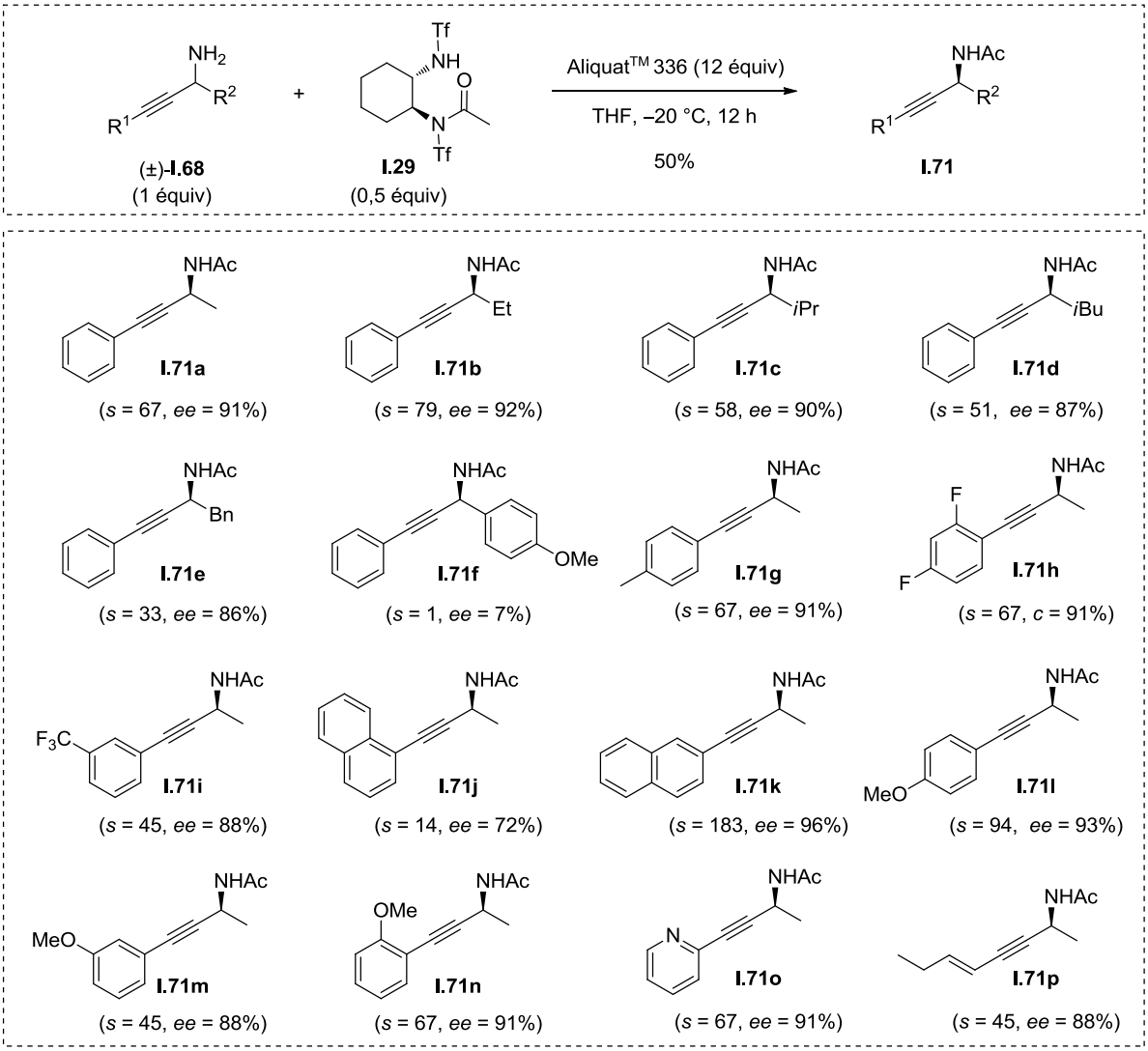


Schéma I.50. Généralisation de la réaction de dédoublement cinétique d'amines propargyliques racémiques.

I.4.2.4 Application à la synthèse de la N*-acétyl-(S)-coniine*

Afin de montrer l'applicabilité de cette méthode, nous avons voulu réaliser la synthèse de la *N*-acétyl-(*S*)-coniine où le centre stéréogène serait obtenu grâce au dédoublement cinétique

d'une amine propargylique racémique. Cette synthèse nous a aussi permis de montrer à la fois que cette méthode pouvait être appliquée à l'échelle du gramme et que l'énantiomère (*S*) étaient bien l'énantiomère majoritairement acétylé durant le processus.

La synthèse de la *N*-acétyl-(*S*)-coniine a commencé par la protection du 4-butyn-1-ol **I.72** en l'éther benzylique. Ce dernier a été traité par du *n*-butyllithium et a été additionné sur le butanal pour former l'alcool propargylique **I.73** racémique avec 78% de rendement sur les deux étapes. Cet alcool a ensuite été converti en l'amine primaire **I.74** *via* une réaction de Mitsunobu générant intermédiairement le phthalimide qui a été déprotégé par de l'hydrazine dans l'éthanol au reflux. Un rendement global de 62% a pu être obtenu sur ces deux étapes. L'étape de dédoublement cinétique a ensuite été réalisée en faisant réagir 1 équiv d'amine racémique **I.74** avec 0,5 équiv de donneur d'acétyle **I.29** en présence d'Aliquat^{TM}336 à –20 °C dans le THF. L'amide **I.75** a ainsi été isolé avec un excès énantiomérique de 94% et avec 50% de rendement, à noter que l'amine n'ayant pas réagi (*ee* = 94%) a aussi pu être récupérée. L'hydrogénation de la triple liaison ainsi que la déprotection concomitante de l'alcool primaire en présence de H_2, Pd/C ont permis d'isoler le composé **I.76** avec un rendement quantitatif. La formation de l'intermédiaire tosylé (TsCl, Et_3N, DMAP, CH_2Cl_2) suivi de la cyclisation initiée par la déprotonation de l'amide par NaH, ont menés à la *N*-acétyl-(*S*)-coniine **I.77** avec un rendement de 59%. La *N*-acétyl-(*S*)-coniine a donc été obtenue en 8 étapes à partir du butynol et avec un rendement global de 14%. Après comparaison du pouvoir rotatoire avec celui décrit dans la littérature,[49] ($[\alpha]^{20}_D$ +46.0 (*c* 0.65, $CHCl_3$); lit. $[\alpha]^{22}_D$ +46.9 (*c* 0.4, $CHCl_3$)) nous avons eu confirmation que la configuration absolue du centre stéréogène obtenu lors du dédoublement cinétique était bien de configuration (*S*) (Schéma I.51).

[49] (a) D. Passarella, A. Barilli, F. Belinghieri, P. Fassi, S. Riva, A. Sacchetti, A. Silvani, B. Danieli, *Tetrahedron Asymmetry*, **2005**, *16*, 2225; (b) R. Kumareswaran, A. Hassner, *Tetrahedron Asymmetry*, **2001**, *12*, 2269.

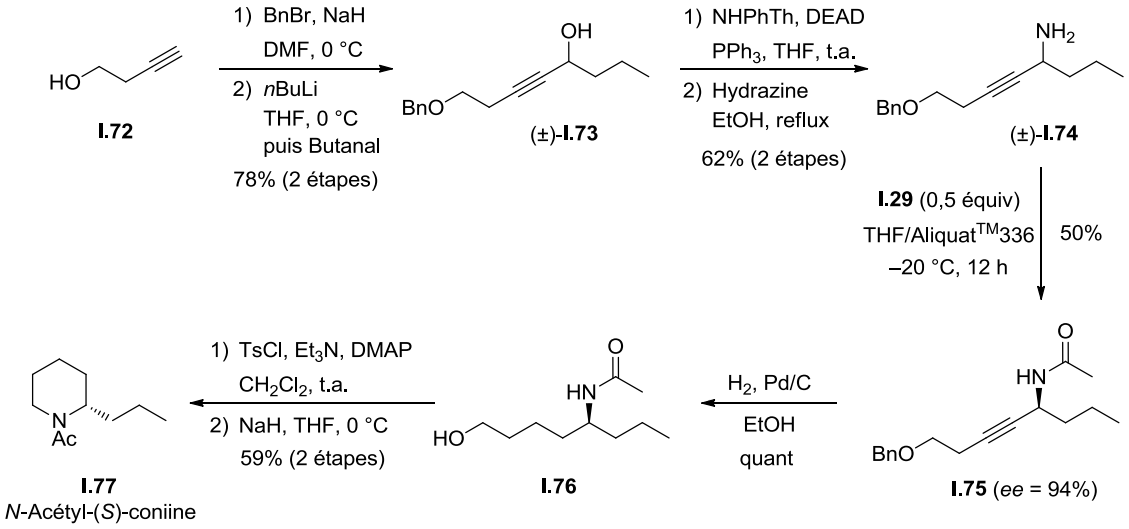


Schéma I.51. Synthèse de la *N*-acétyl-(*S*)-coniine.

I.4.3 Dédoublement cinétique d'amines allyliques

Après avoir montré que le dédoublement cinétique d'amines propargyliques était efficace avec les conditions mises au point précédemment, nous avons voulu étendre son champ d'application aux amines allyliques. Ces dernières représentent un classe importante de molécules[50] car elles sont des intermédiaires clé lors de la synthèse de nombreux médicaments et autres composés bioactifs. Généralement, les amines allyliques énantio-pures sont synthétisées par vinylation d'imines,[51] par substitution allylique catalysée par des métaux de transition[52] ou encore par des réactions d'aza-Morita–Baylis–Hillman.[53] Une autre voie d'accès serait le dédoublement cinétique, cependant, à part l'équipe de Seidel,[38] aucune autre équipe n'a développé de systèmes compatibles avec ce type d'amines car leur plus forte nucléophilie comparée aux amines propargyliques en font une classe particulièrement difficile à dédoubler.

[50] (a) B. M. Trost, D. L. Van Vranken, *Chem. Rev*., **1996**, *96*, 395; (b) M. Johannsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Rev*., **1998**, *98*, 1689; (c) B. M. Trost, M. L. Crawley, *Chem. Rev*., **2003**, *103*, 2921; (d) E. Skucas, M. Ngai, V. Komanduri, M. J. Krische, *Acc. Chem. Res*., **2007**, *40*, 1394; (e) B. M. Trost, T. Zhang, J. D. Sieber, *Chem. Sci*., **2010**, *1*, 427; (f) J. F. Hartwig, L. M. Stanley, *Acc. Chem. Res.*, **2010**, *43*, 1461; (g) T. C. Nugent, M. El-Shazly, *Adv. Synth. Catal*., **2010**, *352*, 753

[51] (a) T. E. Reynolds, M. S. Binkley, K. A. Scheidt, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 5227; (b) K. Brak, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc*., **2009**, *131*, 3850

[52] M. Roggen, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 11917

[53] V. Declerck, J. Martinez, F. Lamaty, *Chem. Rev*., **2009**, *109*, 1

I.4.3.1 Essais préliminaires

Dans un premier temps, nous avons voulu confirmer le fait que les conditions mises au point pour le dédoublement cinétique d'amines propargyliques étaient applicables aux amines allyliques. Ainsi, des essais avec deux amines allyliques substituées différemment **I.78a** et **I.78b** ont été réalisés dans les mêmes conditions que celles utilisées précédemment (Schéma I.52). Pour se faire 1 équiv d'amine racémique a été mis en réaction avec 0,5 équiv de donneur d'acyle **I.29** en présence d'Aliquat^{TM}336, à température ambiante dans le THF. L'excès énantiomérique obtenu pour l'amide **I.79a** a été assez décevant (*ee* = 42%) et a confirmé le fait que la nucléophilie des amines influe sur la capacité du donneur d'acyle à différentier les deux énantiomères lors du processus de dédoublement cinétique. En revanche, l'excès énantiomérique de l'amide **I.79b** (*ee* = 77%) a été plutôt encourageant et semble indiquer qu'une gêne stérique en β de l'amine soit nécessaire pour rendre cette dernière un peu moins réactive et obtenir de bonnes sélectivités.

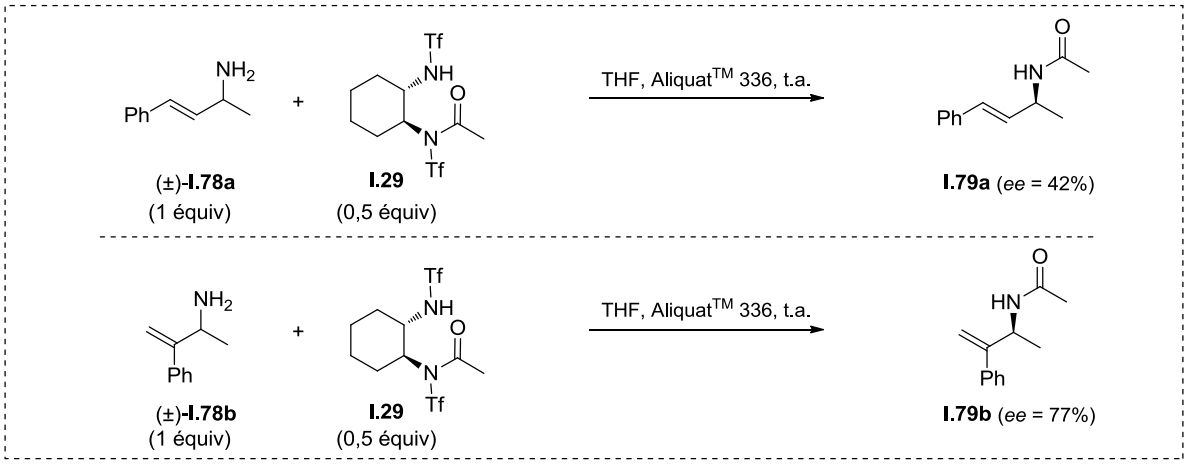


Schéma I.52. Essais préliminaires.

I.4.3.2 Utilisation d'une résine supportée recyclable

Avec les résultats des essais préliminaires en main, nous avons voulu légèrement modifier notre système de dédoublement cinétique en remplaçant l'Aliquat^{TM}336 par un sel d'ammonium supporté sur une résine de Merifield. Cette modification ne devrait à priori pas impacter la sélectivité mais comporterait deux avantages avec premièrement, une étape de purification simplifiée, puisqu'une simple filtration permettrait de séparer la résine du milieu réactionnel, alors que l'Aliquat^{TM}336, très visqueux est difficile à éliminer. Deuxièmement,

en supportant le sel sur une résine, ce dernier pourrait être recyclé et être réemployé dans une nouvelle réaction, ce qui en fait l'intérêt majeur de ce changement de conditions réactionnelles.

Dans un premier temps, nous avons synthétisé le chlorure de trioctylammonium greffé. Ce dernier a été obtenu en mélangeant une résine de Merrifield comportant des fonctionnalités chlorées avec de la trioctylamine dans un mélange acétonitrile-toluène pendant 2 jours à 80 °C (Schéma I.53). Le type de polymère que nous avons utilisé possède 1,3 mmol de fonctions chlorées par gramme de résine, ainsi il est possible de remonter au nombre de fonctions ammonium par gramme de résine qui est donc de 0,89 mmol/g.

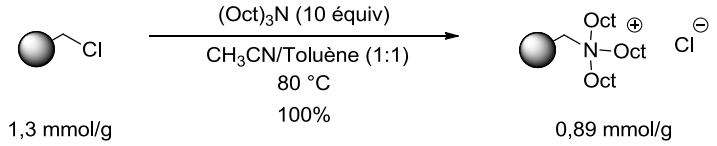
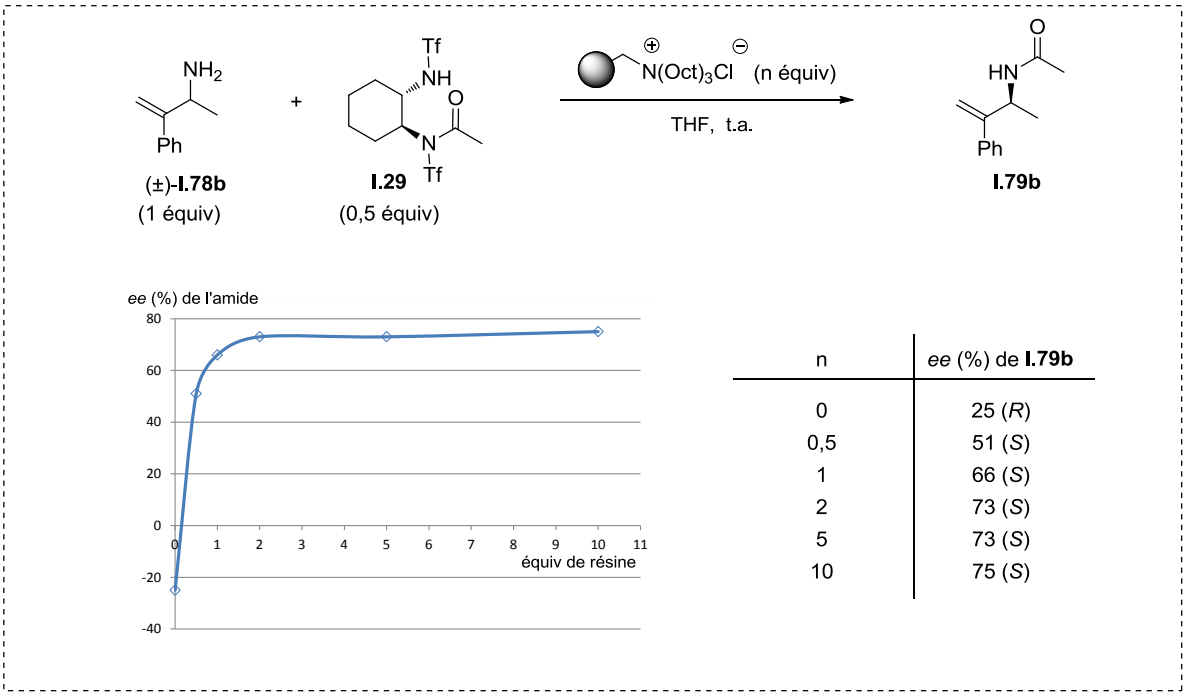


Schéma I.53. Essais préliminaires.

Dans un second temps nous avons testé cette résine dans la réaction de dédoublement cinétique de l'amine racémique **I.78b** ; plusieurs essais ont été effectués dans le THF à température ambiante, avec différentes quantités de résines afin de déterminer la quantité optimale qu'il fallait ajouter au milieu réactionnel.

Comme attendu, en l'absence de sel dans le THF, l'énantiomère (*R*) de l'amine a été majoritairement acétylé fournissant l'amide correspondant avec un *ee* très moyen (*ee* = 25%), et une inversion de la sélectivité a pu être observée lors de l'ajout du sel supporté dans le milieu. Avec 0,5 équiv de sel supporté, l'amide majoritairement (*S*) a été obtenu avec un excès énantiomérique de 51% ; en augmentant la quantité de sel supporté, l'excès énantiomérique toujours en faveur de l'énantiomère (*S*) a pu être amélioré (1 équiv, *ee* = 66% ; 2 équiv, 73%) jusqu'à atteindre un pallier correspondant à un excès énantiomérique de 75% avec 10 équiv de sel. A la vue de ces résultats nous avons choisi d'utiliser 2 équiv de résine, à noter que l'*ee* de 73% a pu être amélioré en abaissant la température à –20 °C et ainsi, l'amide (*S*) **I.79b** a été isolé avec 83% d'excès énantiomérique pour 50% de conversion (Figure I.15).



n	*ee* (%) de **I.79b**
0	25 (*R*)
0,5	51 (*S*)
1	66 (*S*)
2	73 (*S*)
5	73 (*S*)
10	75 (*S*)

Figure I.15. Détermination de la quantité de résine nécessaire.

I.4.3.3 Synthèse des substrats

Une fois les conditions réactionnelles optimales déterminées, nous avons réalisé la synthèse d'amines allyliques racémiques différemment substituées afin d'étudier le champ d'application et les limites de nos conditions réactionnelles.

Au total 19 amines (**I.78a-o** et **I.80a-d**) ont été synthétisées par différentes voies d'accès car il n'a pas été possible de trouver une stratégie commune pour accéder aux diverses amines allyliques (Schéma I.54).

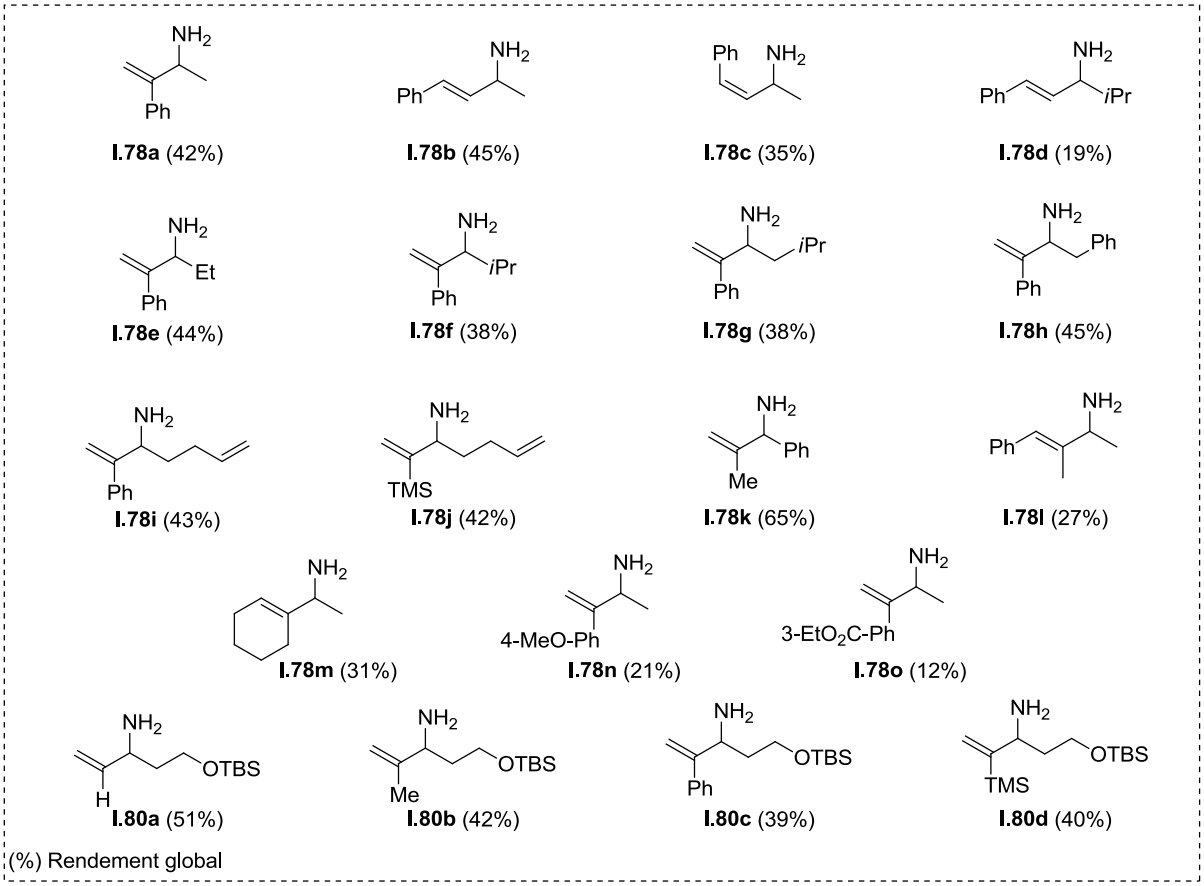
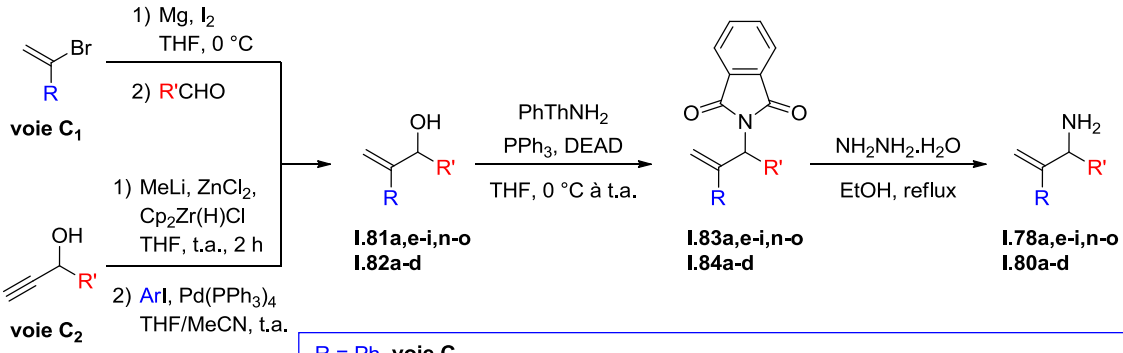


Schéma I.54. Amines allyliques synthétisées.

La majorité des amines allyliques (**I.78a,e-i,n-o** et **I.80a-d**) ont été synthétisées selon la méthode C en gardant d'une part le groupement R fixe et en modifiant le groupement alkyle R' (**I.78a,e-i**), puis, en fixant le groupement R' et en modifiant le groupement R (**I.78n-o** et **I.80a-d**). Dans les deux cas la méthode C a consisté à former les alcools allyliques soit par condensation d'un magnésien vinylique sur un aldéhyde (**I.81a,e-i** et **I.82a-d**), soit par une hydrozirconation du butynol par une réaction de Schwartz suivie d'un couplage avec un aromatique iodé (**I.81n-o**). Les alcools ont ensuite été engagés dans des réactions de Mitsunobu pour obtenir les amines protégées **I.83a,e-i,n-o** et **I.84a-d** sous forme de phthalimides. Les amines primaires correspondantes **I.78a,e-i,n-o** et **I.80a-d** ont alors été isolées avec des rendements globaux compris entre 12% et 45% après traitement par de l'hydrazine dans l'éthanol au reflux (Schéma I.55). Les autres synthèses effectuées au cas par cas pour les composés **I.78b-d,k-m** sont décrites dans la partie expérimentale.



R = Ph **voie C$_1$**

I.81a, R' = Me (93%)	**I.83a**, R' = Me (63%)	**I.78a**, R' = Me (71%)
I.81e, R' = Et (94%)	**I.83e**, R' = Et (64%)	**I.78e**, R' = Et (73%)
I.81f, R' = *i*Pr (88%)	**I.83f**, R' = *i*Pr (58%)	**I.78f**, R' = *i*Pr (70%)
I.81g, R' = *i*Bu (90%)	**I.83g**, R' = *i*Bu (60%)	**I.78g**, R' = *i*Bu (71%)
I.81h, R' = Bn (94%)	**I.83h**, R' = Bn (64%)	**I.78h**, R' = Bn (74%)
I.81i, R' = $(CH_2)_2CHCH_2$ (96%)	**I.83i**, R' = $(CH_2)_2CHCH_2$ (66%)	**I.78i**, R' = $(CH_2)_2CHCH_2$ (68%)

R' = $(CH_2)_2$OTBS **voie C$_1$**

I.82a, R = H (98%)	**I.84a**, R = H (71%)	**I.80a**, R = H (74%)
I.82b, R = Me (91%)	**I.84b**, R = Me (67%)	**I.80b**, R = Me (69%)
I.82c, R = Ph (89%)	**I.84c**, R = Ph (61%)	**I.80c**, R = Ph (71%)
I.82d, R = TMS (91%)	**I.84d**, R = TMS (64%)	**I.80d**, R = TMS (68%)

R' = Me **voie C$_2$**

I.81n, R = *p*-MeOPh (44%)	**I.83n**, R = *p*-MeOPh (65%)	**I.78n**, R = *p*-MeOPh (72%)
I.81o, R = *m*-EtO_2CPh (26%)	**I.83o**, R = *m*-EtO_2CPh (68%)	**I.78o**, R = *m*-EtO_2CPh (70%)

Schéma I.55. Stratégie de synthèse d'amines allyliques racémiques: Méthode C.

I.4.3.4 Généralisation de la réaction de dédoublement cinétique d'amines allyliques

Dans un premier temps l'influence de l'encombrement stérique en β de la fonction amine a été étudiée sur les quatre substrats **I.80a-d**. Lorsqu'il n'y avait pas de substitution (**I.80a**, R = H), une sélectivité très moyenne a été obtenue (*s* = 6,8 et *ee* = 60%), avec un groupement peu encombrant (**I.80b**, R = Me), une légère amélioration a pu être observée (*s* = 10 et *ee* = 71%) et avec des groupements très encombrants (**I.80c-d**, R = Ph et TMS), de très bon résultats ont été obtenus fournissant respectivement des facteurs de sélectivité de 25 (*ee* = 83%) et 28 (*ee* = 84%) (Schéma I.56). Ces résultats sont en accord avec l'hypothèse faite au paragraphe ***I.4.3.1*** selon laquelle une substitution en β de la fonction amine est nécessaire pour avoir une bonne sélectivité.

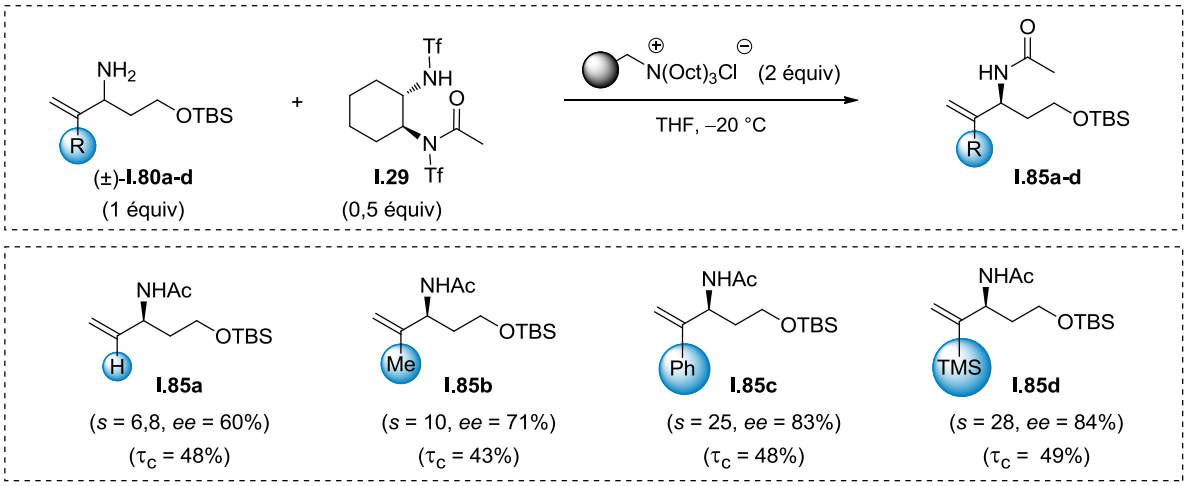


Schéma I.56. Influence de l'encombrement stérique.

Quinze autres amines allyliques racémiques ont été testées, fournissant de bonnes sélectivités allant jusqu'à *s* = 34 (**I.79n** : *ee* = 88%).

Il ressort encore une fois de cette étude que l'encombrement stérique en β de la fonction amine est nécessaire : pour les composés **I.79a-c** substitués en différentes positions par des groupements phényles, le meilleur excès énantiomérique a été obtenu pour le composé ramifié **I.79a** qui présente un encombrement stérique maximal (*ee* = 83%) alors que des *ee* respectivement de 42% et 65% ont été observés pour les composés non ramifiés **I.79b** et **I.79c**. Lorsque cet encombrement stérique est présent (**I.79e-j, I.79n-o**), les sélectivités sont bonnes quel que soit le groupement alkyle fixé sur le carbone possédant la fonction amine et des excès énantimériques compris entre 63% (*s* = 8) et 88% (*s* = 34) ont été obtenus. Cependant, comme dans le cas des amines propargyliques, un groupement aromatique en α de la fonction amine a eu pour effet de faire considérablement chuter la sélectivité (**I.79k**, *ee* = 25%) (Schéma I.57).

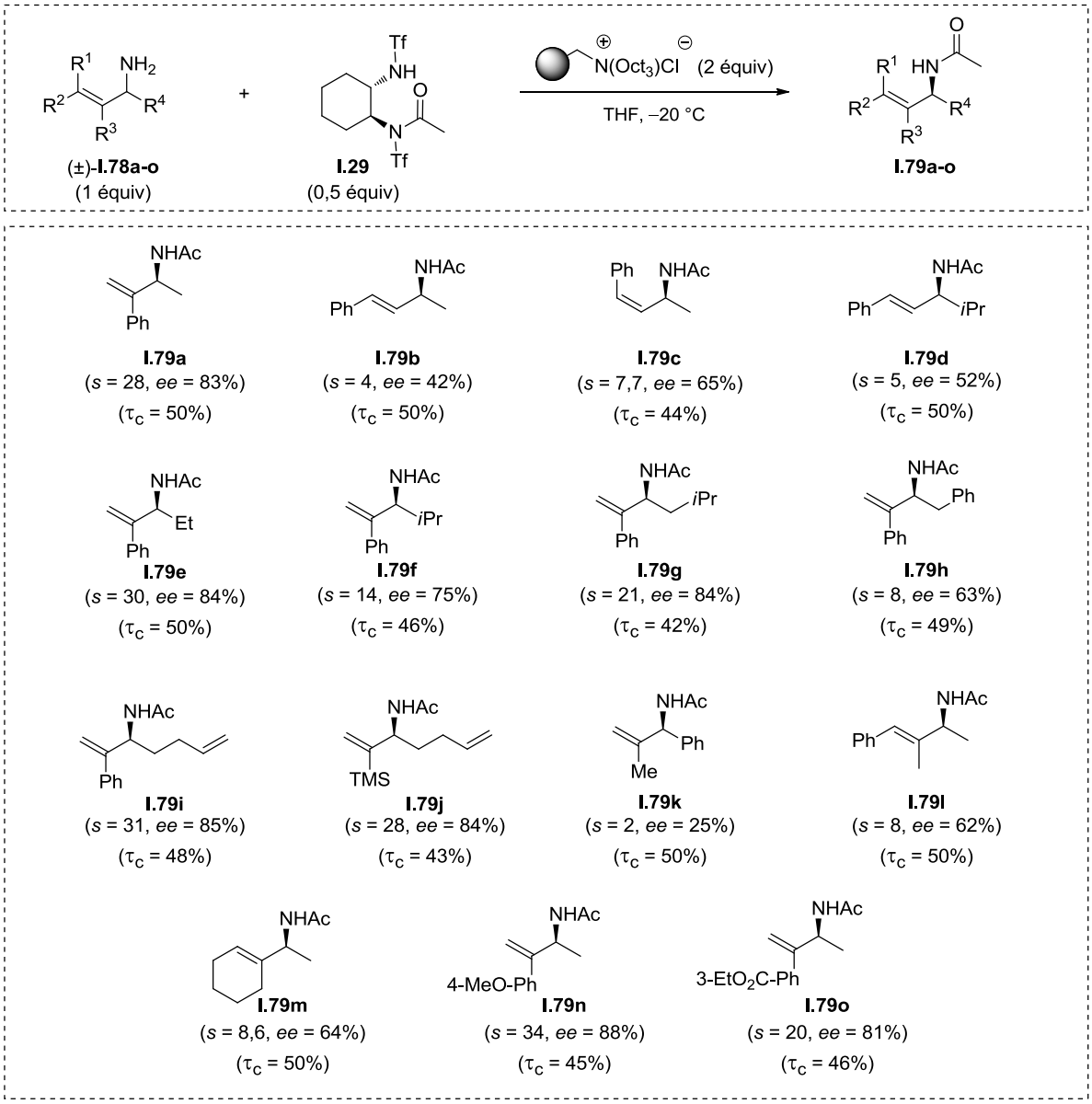


Schéma I.57. Généralisation de la réaction de dédoublement cinétique d'amines allyliques racémiques.

I.4.4 Calculs DFT

Afin de rationaliser les résultats obtenus et de mieux comprendre ce phénomène d'inversion de sélectivité en fonction de la polarité du solvant, une étude théorique a été réalisée au Laboratoire de Chimie Quantique Appliquée du Prof. Bakalbassis à Thessalonique (Grèce). Cette équipe a modélisé notre système de résolution cinétique dans différents solvants et a effectué les calculs d'énergies des différents intermédiaires formés au cours de la réaction. Ils ont effectué une étude DFT (théorie de la fonctionnelle de la densité) dans le cas de la

réaction entre la 1-phényléthylamine **I.1** et **I.29** dans le toluène où l'acylation de l'énantiomère de configuration (*R*) est majoritaire puis dans le DMF où l'acylation de l'énantiomère de configuration (*S*) est majoritaire.

I.4.4.1 DFT de la réaction menée dans le toluène

L'étude a débuté par la détermination des profils énergétiques et géométriques de la réaction entre (*S*)-**I.1** et **I.29** (Figure I.16) ainsi qu'entre (*R*)-**I.1** et **I.29** (Figure I.17).

Dans les deux cas, la réaction passe par cinq niveaux d'énergie distincts dont un seul correspond à un état de transition. Le premier état d'énergie 0 kcal/mol correspond à l'amine et au réactif **I.29** n'interagissant pas, le deuxième état d'énergie est un minimum local (−3,3 kcal/mol et −5,7 kcal/mol respectivement) qui reflète l'interaction faible entre l'amine et le réactif. L'étape cinétiquement déterminante conduisant aux états de transitions **ET1** et **ET2** implique dans les deux cas une migration d'un atome d'hydrogène de l'amine vers l'oxygène du carbonyle pour former un lien N---H---O. C. Cet état de transition évolue pour conduire à un nouveau minimum local (**B** et **D** respectivement) qui correspond à l'adduit où l'atome d'hydrogène est toujours lié à l'oxygène et où l'atome d'azote du réactif triflé n'est plus que faiblement lié au carbone du carbonyle. Cet état énergétique conduit finalement aux deux produits de la réaction, l'amide [(*S*)-**I.4** et (*R*)-**I.4** respectivement] et la diamine **I.86.**

Ces profils énergétiques montrent que la barrière d'activation menant à l'état de transition **ET1** est de 30,2 kcal/mol alors que celle menant à **ET2** est de 22,8 kcal/mol. Ces barrières d'activation suggèrent que la réaction entre (*R*)-**I.1** et **I.29** peut avoir lieu à température ambiante tandis que celle entre (*S*)-**I.1** et **I.29** n'est théoriquement pas possible, ce résultat est ainsi totalement en accord avec les résultats expérimentaux.

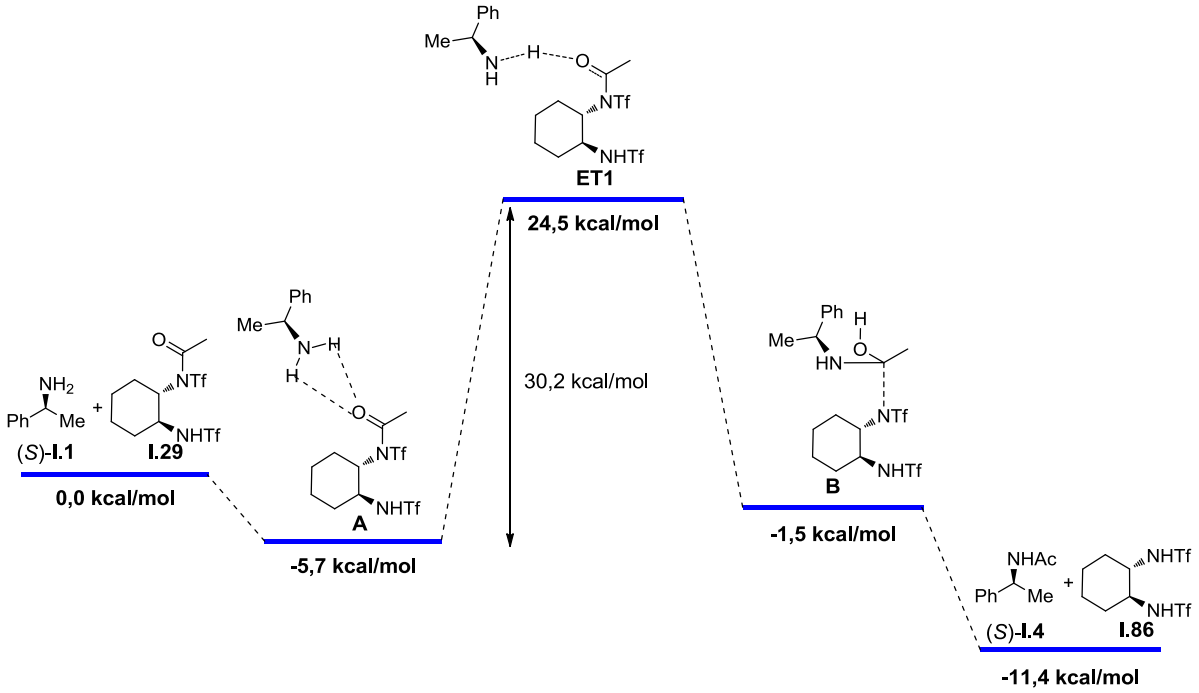


Figure I.16. Profil énergétique de la réaction de **I.29** avec l'énantiomère (*S*) de l'amine dans le toluène.

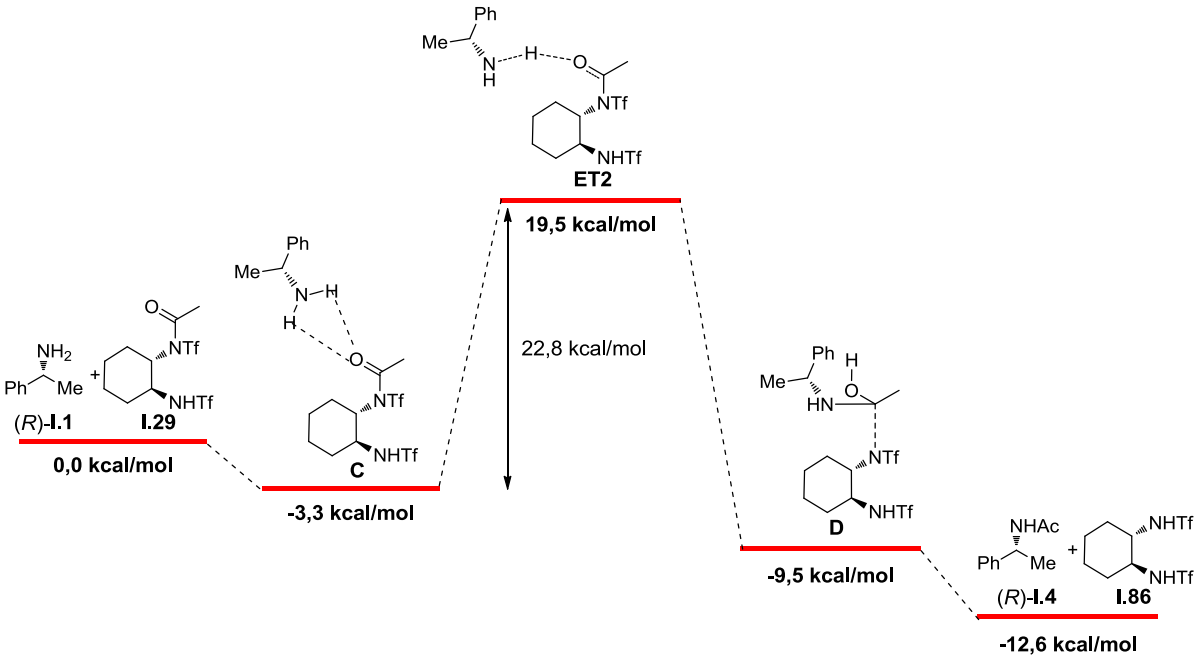


Figure I.17. Profil énergétique de la réaction de **I.29** avec l'énantiomère (*R*) de l'amine dans le toluène.

Afin de confirmer ces résultats théoriques, une série de calculs plus poussés a été effectuée sur le niveau d'énergie qui correspond à l'adduit **B** formé par la faible liaison hydrogène entre

(*S*)-**I.1** et **I.29**. Cette étude a mis en évidence une série de niveaux d'énergies fortement stabilisés correspondants aux différentes géométries possibles que peut adopter cet adduit (Figure I.18). Tous ces niveaux dont l'énergie de stabilisation varie de –19,5 à –17,5 kcal/mol ont une géométrie assez semblable : dans tous les cas une liaison C–H du cyclohexane de **I.29** est orientée perpendiculairement au plan du cycle benzénique de l'amine de manière à former une interaction stabilisante σ(C–H)–π(C_6H_5). De ces six états d'énergie, seul celui à –5,7 kcal/mol peut mener à une réaction efficace vers **ET1**, les autres sont beaucoup trop stabilisés pour évoluer. Il y a ainsi cinq états sur six qui empêchent la réaction entre (*S*)-**I.1** et **I.29** de se faire, cette étape est donc quasiment bloquée cinétiquement, ce qui est encore une fois en accord avec les résultats expérimentaux obtenus et montrent que l'énantiomère (*R*)-**I.1** réagit préférentiellement avec le donneur d'acyle.

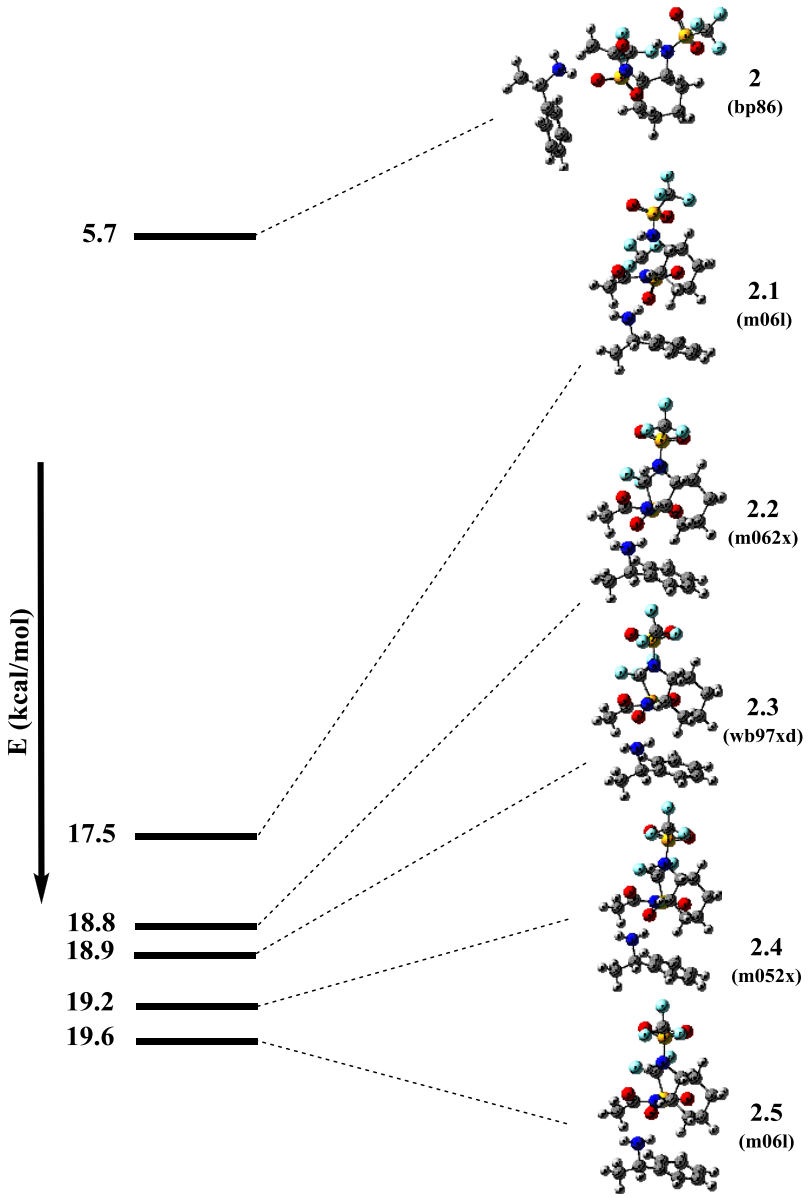


Figure I.18. Stabilisation de l'adduit **B** formé entre l'énantiomère (*S*) et **I.29** dans le toluène.

I.4.4.2 DFT de la réaction menée dans le DMF

La même étude a été réalisée pour la réaction de résolution cinétique menée dans le DMF. La détermination des profils énergétiques et géométriques de la réaction entre (*S*)-**I.1** et **I.29** (Figure I.19) et entre (*R*)-**I.1** et **I.29** (Figure I.20) s'est révélée être du même type que précédemment avec cinq niveaux d'énergie dont un seul état de transition.

Dans ces deux profils, on peut voir que les barrières d'activation menant aux états de transitions **ET3** et **ET4** sont respectivement de 25,1 et 21,1 kcal/mol ce qui suggère qu'à priori les deux énantiomères (*S*)-**I.1** et (*R*)-**I.1** peuvent réagir à température ambiante avec **I.29**. Cette fois, ces résultats ne sont pas en accord avec les résultats expérimentaux qui ont montré que (*S*)-**I.1** réagissait préférentiellement.

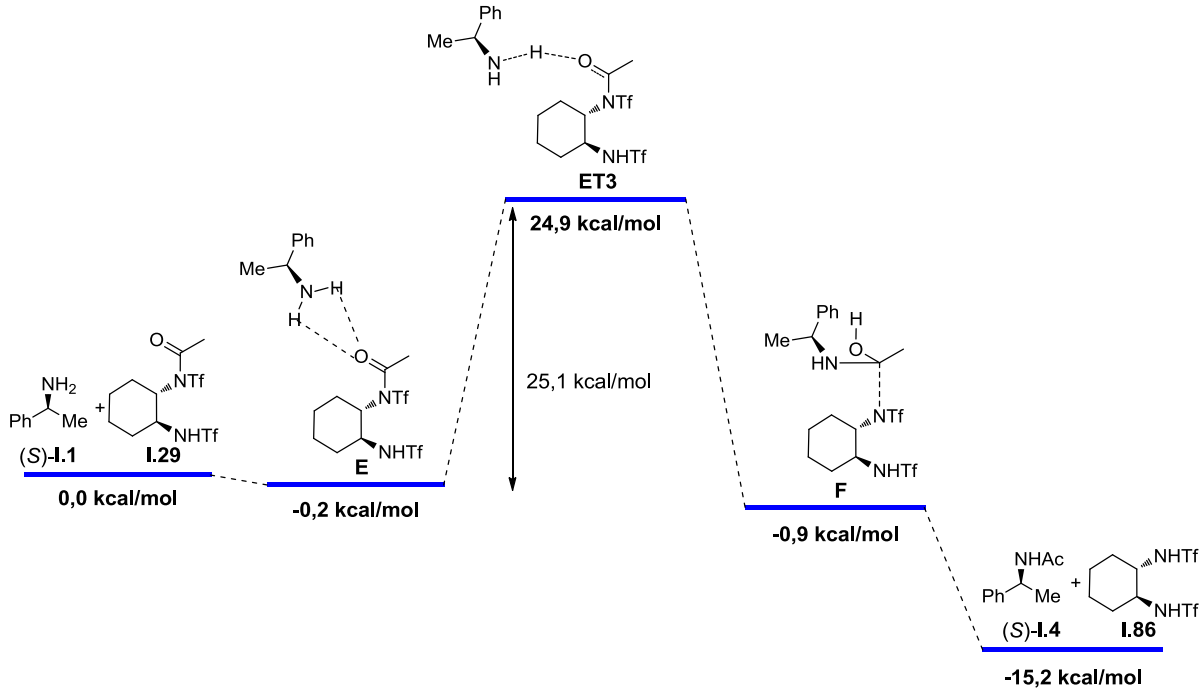


Figure I.19. Profil énergétique de la réaction de **I.29** avec l'énantiomère (*S*) de l'amine dans le DMF.

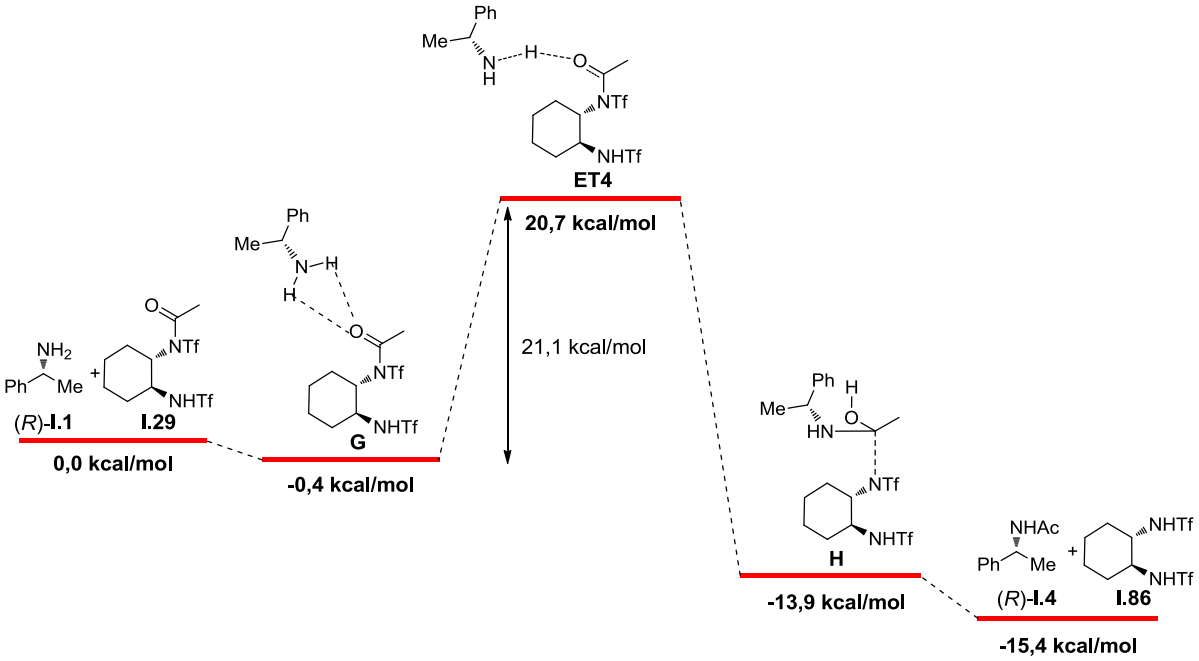


Figure I.20. Profil énergétique de la réaction de **I.29** avec l'énantiomère (*R*) de l'amine dans le DMF.

Une série de calculs plus poussés a également été effectuée sur le niveau d'énergie qui correspond à l'adduit **G** formé par la faible liaison hydrogène entre (*R*)-**I.1** et **I.29** (Figure I.21). Dans ce cas, quatre autres niveaux d'énergies de stabilisation ont été calculés et ceux-ci varient de −19,5 à −17,5 kcal/mol mais, cette fois, les géométries correspondantes à ces niveaux sont totalement différentes de celles déterminées pour **B** dans le toluène.

Pour ces cinq états d'énergies, seul celui à −0,4 kcal/mol peut mener à une réaction efficace vers **ET4**, les autres sont beaucoup trop stabilisés pour évoluer. Il y a ainsi quatre états sur cinq qui empêchent la réaction entre (*R*)-**I.1** et **I.29** de se faire, cette étape est donc quasiment bloquée cinétiquement.

Cette étude plus affinée sur l'adduit **G** nous montre que finalement l'énantiomère (*R*)-**I.1** ne peut quasiment pas réagir et que (*S*)-**I.1** est préférentiellement acétylé ce qui est en accord avec nos résultats expérimentaux.

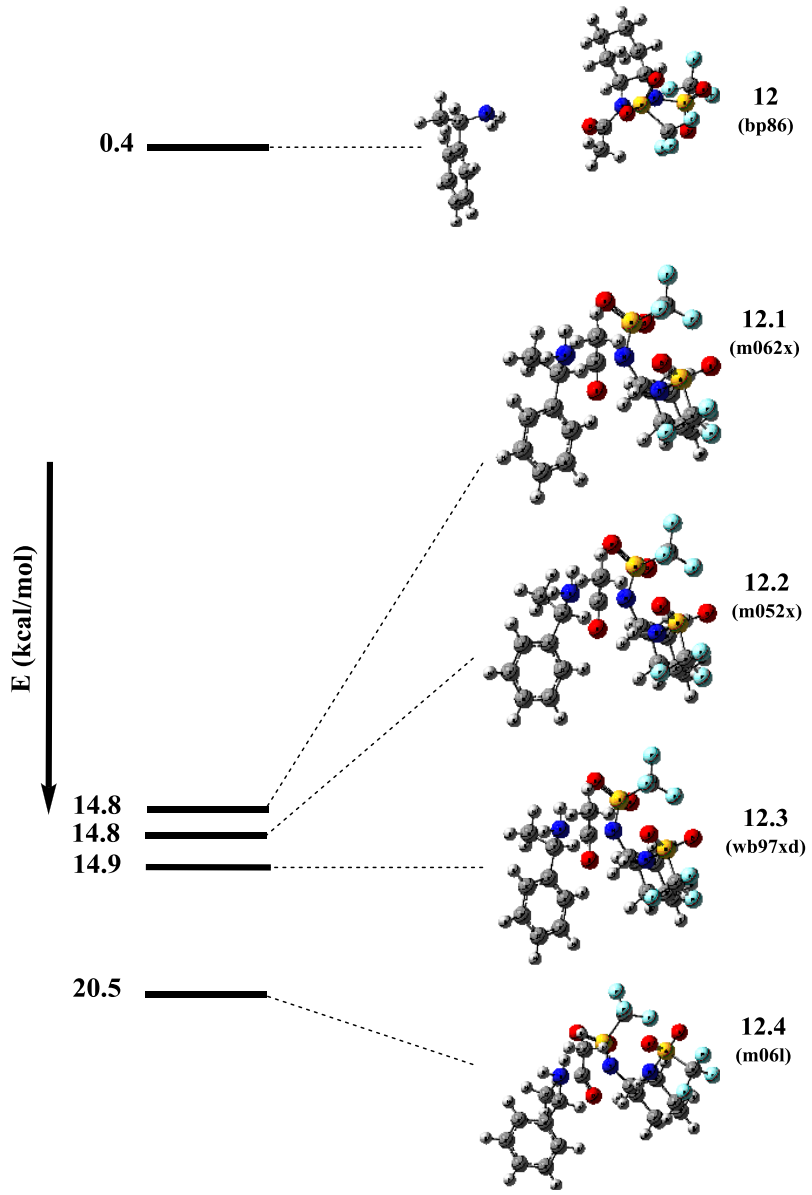


Figure I.21. Stabilisation de l'adduit **G** formé entre l'énantiomère (*R*) et **I.29** dans le DMF.

I.4.5 Transposition de la méthode stœchiométrique en un procédé catalytique

I.4.5.1 Introduction

Après avoir montré que la méthode stœchiométrique de dédoublement cinétique employant le donneur d'acyle **I.29** était efficace sur les amines primaires propargyliques et allyliques, nous avons voulu mettre au point un procédé catalytique basé sur l'utilisation d'un dérivé de la cyclohexyldiamine de symétrie C_2.

Ce nouveau système consisterait dans un premier temps à faire réagir 1 équiv de la 1-phényléthylamine racémique **I.1** avec 0,5 équiv d'un donneur d'acyle achiral en présence d'un catalyseur optiquement actif. Contrairement aux systèmes déjà existants qui agissent tous en transférant le groupement acyle au catalyseur, celui-ci reposerait sur un catalyseur capable d'activer la fonction carbonyle du donneur par liaisons hydrogène en fournissant ainsi un environnement chiral à ce dernier afin qu'il puisse transférer l'acyle de manière sélective à l'un des deux énantiomères de l'amine (Schéma I.58).

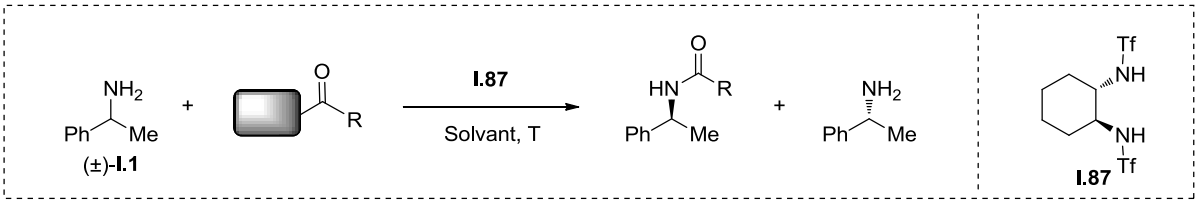


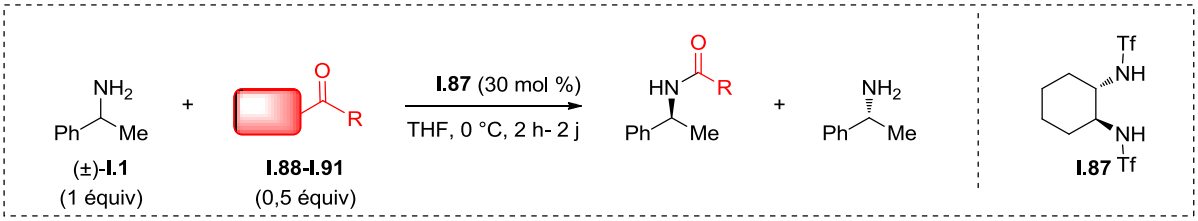
Schéma I.58. Utilisation d'un catalyseur de symétrie C_2.

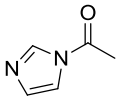
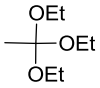
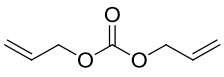
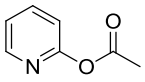
I.4.5.2 Etude des conditions réactionnelles

Pour commencer notre étude, il est important de choisir un donneur d'acyle qui n'est pas capable de transférer son groupement à l'amine sans l'implication du catalyseur optiquement actif car cette réaction secondaire entraînerait inévitablement une perte de l'excès énantiomérique du produit obtenu.

Dans un premier temps, nous avons donc réalisé des essais avec des donneurs d'acyle connus pour se transférer très lentement sur les amines primaires et qui nécessitent une activation extérieure afin que la réaction d'acylation puisse avoir lieu (Tableau I.6). Malheureusement, avec les donneurs **I.89** et **II.90** (Tableau I.6, entrées 2 et 3) aucune conversion n'a pu être observée malgré la présence de 30 mol % de **I.87** comme activateur. Les composés **I.88** et **I.91** (Tableau I.6, entrées 1 et 4) ont quant à eux transféré leur groupement acyle à l'amine pour conduire à l'amide correspondant mais aucun excès énantiomérique n'a pu être obtenu dans ces conditions.

Tableau I.6 Influence du type de donneur d'acyle sur la réaction.



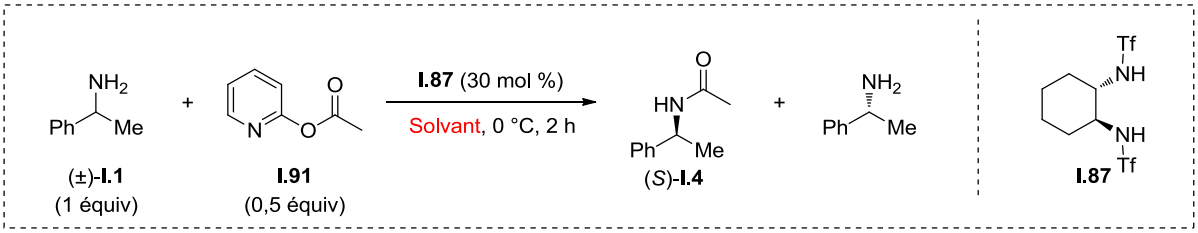
Entrée	Donneur d'acyle	*ee*[a] (%)	conversion (%)
1	**I.88** = 	0	50
2	**I.89** = 	-	0
3	**I.90** = 	-	0
4	**I.91** = 	0	50

[a]Excès énantiomériques de l'amide ou du carbamate déterminés par SFC sur colonne chirale.

Dans un second temps, comme une bonne conversion de l'amine avait été observée avec **I.91**, ce dernier a été sélectionné afin de pouvoir obtenir un excès énantiomérique potentiel en menant la réaction de dédoublement cinétique dans d'autres solvants que le THF. Signalons que les mêmes essais ont été réalisés avec **I.88** mais aucun *ee* n'a été observé, ceux-ci ne seront donc pas détaillés ici.

Comme l'indique le Tableau I.7, les réactions menées dans des solvants peu ou moyennement polaires mais solvatants, n'ont fourni quasiment aucune sélectivité (Tableau I.7, entrées 1 à 4) ; en revanche, lorsque des solvants totalement apolaires et très peu solvatants ont été employés tels que le pentane, le cyclohexane ou l'hexane, nous avons observé des excès énantiomériques plutôt encourageants (respectivement *ee* = 30%, 16% et 31%) pour des conversions proches de 50% (Tableau I.7, entrées 5 à 7). Avec ces trois solvants, c'est l'énantiomère (*S*) de l'amine qui a été majoritairement acétylé. A noter que des mélanges pentane/THF et pentane/CH_2Cl_2 ont également été testés mais aucun de ces mélanges n'a fourni de sélectivité. Le pentane a donc été retenu comme étant le meilleur solvant pour cette réaction de dédoublement cinétique catalytique.

Tableau I.7 Influence du solvant sur la réaction.



Entrée	solvant	*ee*[a] (%)	conversion (%)
1	THF	0	50
2	MeCN	0	50
3	CH_2Cl_2	2 (*R*[b])	-
4	Toluène	6 (*R*)	-
5	Pentane	30 (*S*)	48
6	Cyclohexane[c]	16 (*S*)	47
7	Hexane	31 (*S*)	46

[a]Excès énantiomériques de l'amide ou du carbamate déterminés par SFC sur colonne chirale. [b]Énantiomère majoritaire. [c]Réaction menée à 25 °C.

I.4.5.3 Modification du catalyseur

Afin d'augmenter les excès énantiomériques qui sont assez modestes, nous avons envisagé de modifier le catalyseur. En effet, nous sommes parti de l'hypothèse selon laquelle la réaction non catalysée entre l'amine et le donneur d'acyle est trop importante et qu'un catalyseur plus activant pourrait rendre la réaction de dédoublement cinétique catalysée plus rapide et donc éviter cette réaction secondaire.

Un premier catalyseur **I.92** qui se différencie de **I.87** uniquement par la présence d'un groupement méthyle sur l'un des azotes au lieu d'un hydrogène, a eu pour but de montrer l'importance du caractère acide des protons portés par le catalyseur favorisant les liaisons hydrogène avec le carbonyle du donneur d'acyle. Cette conjecture a pu être confirmée puisqu'un effondrement de l'excès énantiomérique (*ee* = 6%) a été observé lorsque la réaction a été réalisée avec 30 mol % de ce catalyseur **I.92** (Schéma I.59).

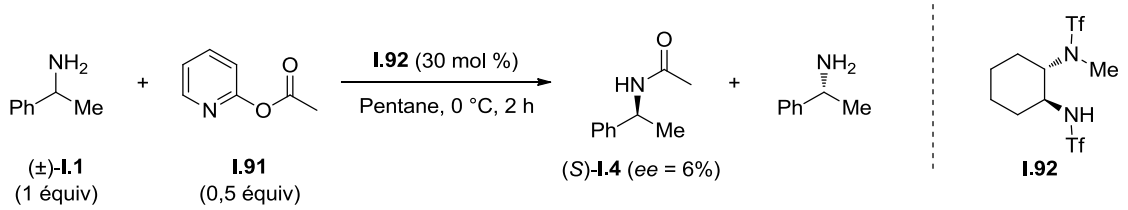


Schéma I.59. Importance des protons acides du catalyseur.

Les catalyseurs **I.93** à **I.96** possédant des protons acides ont ensuite été testés mais malheureusement aucune énantiosélectivité n'a pu être observée. Ces résultats peuvent certainement s'expliquer par leur faible solubilité dans le pentane, rendant la réaction non catalysée prépondérante. Le catalyseur **I.87** utilisé depuis le début de l'étude était donc toujours le plus efficace (Schéma I.60).

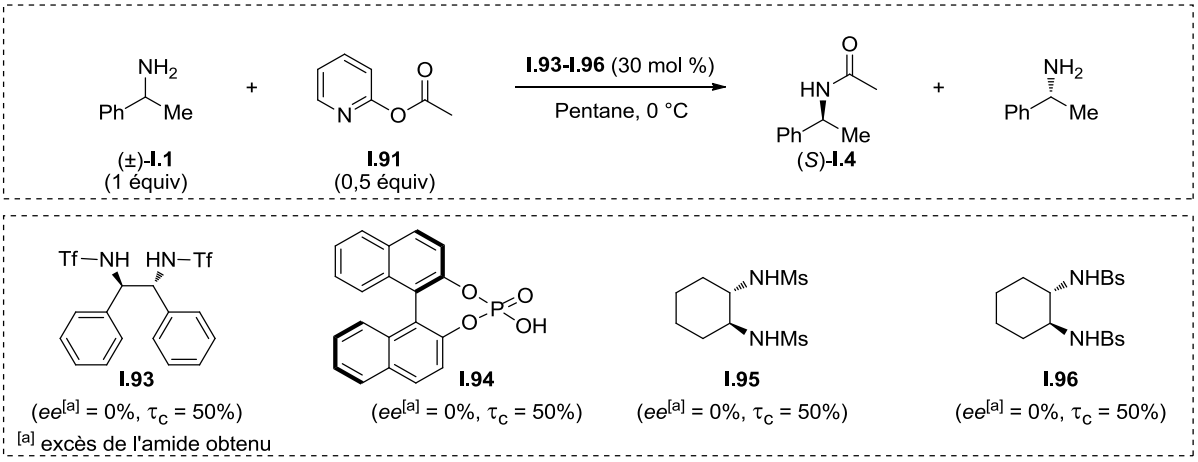
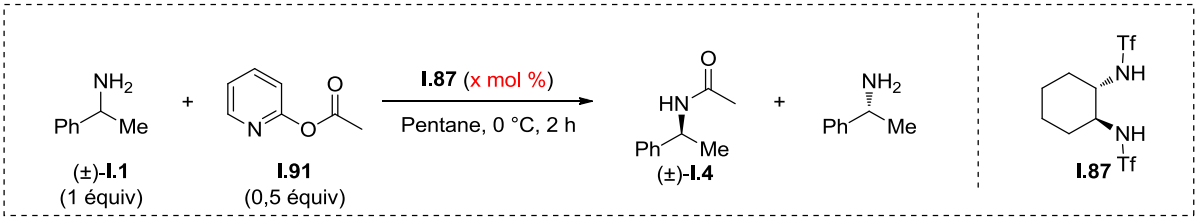


Schéma I.60. Dédoublement cinétique de la 1-phényléthylamine avec différents catalyseurs.

Afin de déterminer la quantité minimale de catalyseur nécessaire, différentes charges catalytiques de **I.87** ont été testées en réalisant les réactions dans les meilleures conditions établies jusqu'à présent à savoir 0,5 équiv de **I.91** dans le pentane à 0°C (Tableau I.8)

Tableau I.8. Influence de la charge catalytique sur la réaction.



Entrée	**I.87** (x mol %)	*ee*[a] (%)	conversion (%)
1	10	6 (*S*[b])	50
2	20	22 (*S*)	50
3	30	30 (*S*)	48
4	50	30 (*S*)	49

[a]Excès énantiomériques de l'amide ou du carbamate déterminés par SFC sur colonne chirale. [b]Énantiomère majoritaire.

Malheureusement, les excès énantiomériques des amides obtenus ont été considérablement moins bons lorsque la charge catalytique a été diminuée à 20 mol % ou 10 mol % (*ee* = 22% et 6% respectivement). Signalons qu'une augmentation à 50 mol % de catalyseur a fourni le même résultat que celui obtenu précédemment avec 30 mol % (*ee* = 30%). Les conditions réactionnelles retenues pour la suite de notre étude ont donc été : 30 mol % de catalyseur **I.87**, dans le pentane à 0 °C.

I.4.5.4 Influence du groupement acyle transférable

Avec les conditions optimales en main, l'étude de différents groupes acyles transférables a été réalisée. Sept esters et quatre carbonates dérivant tous de la 2-hydroxypyridine ont été synthétisés et testés (Schéma I.61).

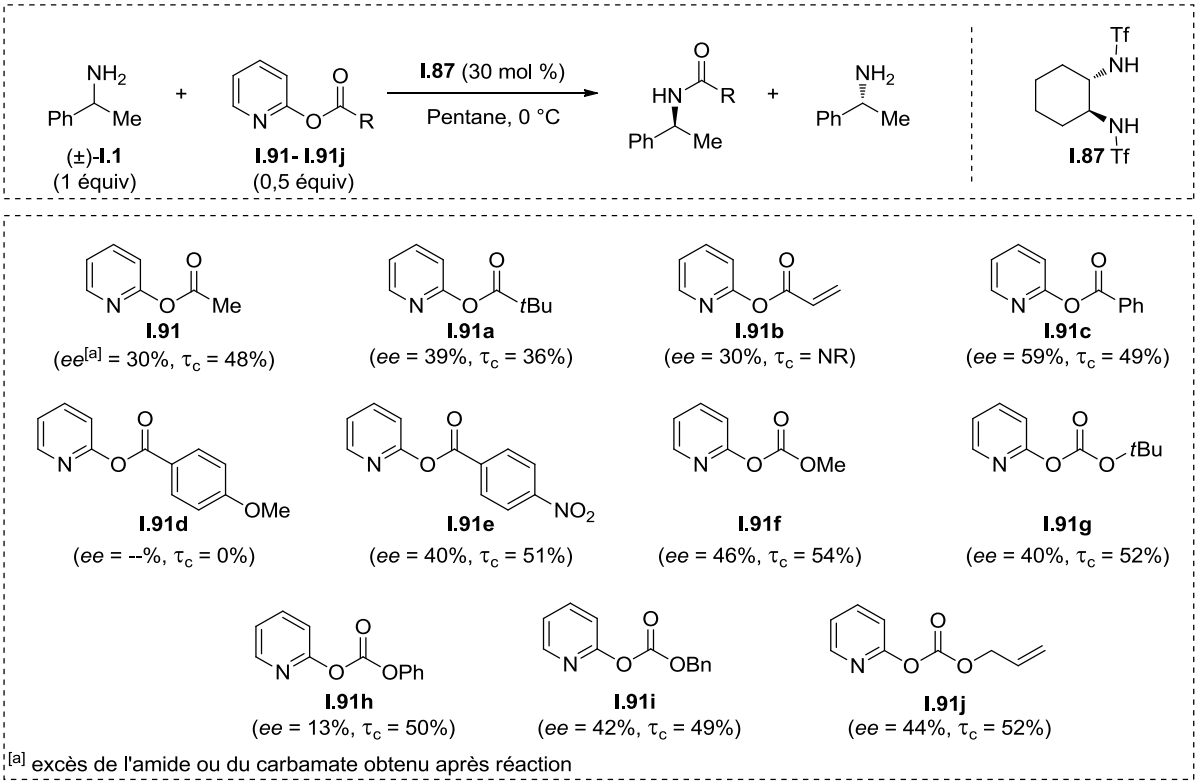


Schéma I.61. Influence du donneur d'acyle.

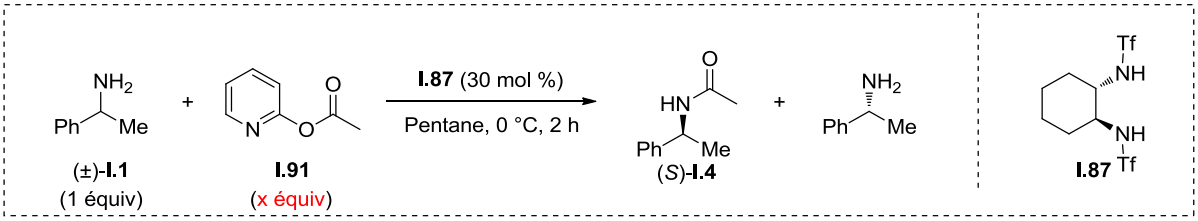
Il ressort de cette étude que les esters et les carbonates ont tous fourni des excès énantiomériques du même ordre de grandeur (environ 40% *ee*). Le meilleur donneur est le donneur de benzoyle **I.91c** qui a fourni l'amide correspondant avec un *ee* de 59% pour 49% de conversion. Il est intéressant de voir que la substitution du phényle de l'acyle transférable

par un groupement donneur en position *para* tel qu'un méthoxy, a empêché la réaction de se faire et que la substitution du phényle par un groupement attracteur tel qu'un nitro, a induit une légère baisse de l'excès énantiomérique. La réaction avec le composé **I.91b** a permis d'isoler l'amide désiré avec 30% d'*ee* mais ce dernier était mélangé avec le produit issu de l'addition de Michael de l'amine sur le groupement acyle rendant impossible le calcul de la conversion.

I.4.5.5 Influence de la conversion sur la réaction

Une dernière étude a été réalisée afin de déterminer si la réaction d'acylation d'amine était dépendante du taux de conversion et si un meilleur excès énantiomérique pouvait être obtenu. Ainsi le dédoublement cinétique de la 1-phényléthylamine racémique a été réalisé avec 0,3 équiv puis 0,1 équiv de donneur d'acyle **I.91** (Tableau I.9). De manière très surprenante, lorsque la conversion a été plus faible, l'excès énantiomérique de l'amide obtenu a été plus faible lui aussi. A 10% de conversion l'*ee* a seulement été de 7%, à 30% de conversion l'*ee* a augmenté à 26% et à 50% de conversion un *ee* de 30% a été obtenu.

Tableau I.9. Arrêt de la réaction à différentes conversions



Entrée	**I.91** (x équiv)	*ee*[a] (%)	Conversion (%)
1	0,1	7 (*S*[b])	10
2	0,3	26 (*S*)	30
3	0,5	30 (*S*)	50

[a]Excès énantiomériques de l'amide obtenu déterminés par SFC sur colonne chirale.
[b]Énantiomère majoritaire.

Ces résultats sont contraires au principe du dédoublement cinétique et nous avons donc fait une réaction test afin de voir si un phénomène d'auto-catalyse pouvait avoir lieu. Pour se faire, nous avons ajouté, dès le départ dans le milieu réactionnel, 0,6 équiv de l'amide énantio-pur **I.4** de configuration (*S*). Si l'amide (*S*) était capable d'induire une augmentation de l'*ee* par un phénomène d'auto-catalyse, alors, la réaction avec 1 équiv d'amine, 0,5 équiv

de donneur d'acyle, 30 mol % de catalyseur et 60 mol % d'amide (*S*) devrait mener à un excès supérieur à 68%, en revanche si aucun phénomène d'auto-catalyse n'a lieu, l'*ee* obtenu devrait être égal à 68%. Or, la réaction a mené à un excès énantiomérique de 72% pour (*S*)-**I.4** ce qui n'a pas été assez significatif pour attribuer cette différence d'excès à un phénomène d'auto-catalyse (Schéma I.62).

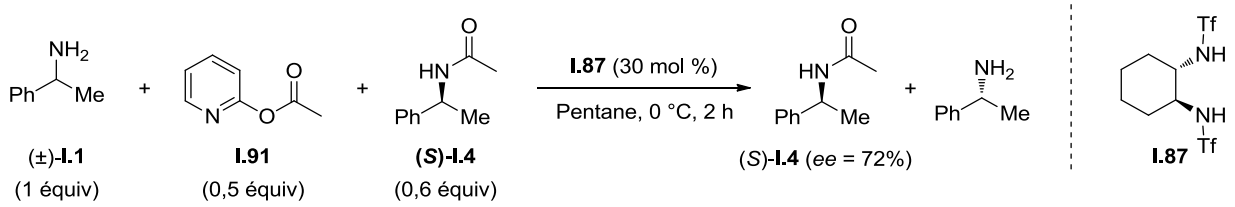


Schéma I.62. Réaction test d'auto-catalyse.

Nous sommes actuellement toujours en train d'essayer de comprendre la raison de l'augmentation de l'*ee* avec la conversion.

I.4.6 Conclusion

Nous avons été capable de réaliser le dédoublement cinétique de différents types d'amines primaires racémiques qui ont été très peu étudiées jusqu'à présent, à savoir les amines propargyliques et les amines allyliques. Nous avons ainsi pu accéder aux amides propargyliques et allyliques correspondants avec de très bonnes sélectivités et des excès énantiomériques allant jusqu'à 96% et 88% respectivement. Ceci démontre la généralité de notre méthode qui est applicable à une gamme de substrats très large.

Il a également été possible de convertir cette méthode qui nécessitait jusqu'à présent des quantités stœchiométriques en donneur d'acyle, en un procédé catalytique impliquant un catalyseur optiquement actif de symétrie C_2 et un donneur d'acyle achiral dérivant de la 2-hydroxypyridine. Cependant, les excès énantiomériques obtenus sont encore assez modestes (*ee* jusqu'à 59%) et des études sont actuellement en cours pour essayer d'améliorer cette méthode de dédoublement cinétique catalytique.

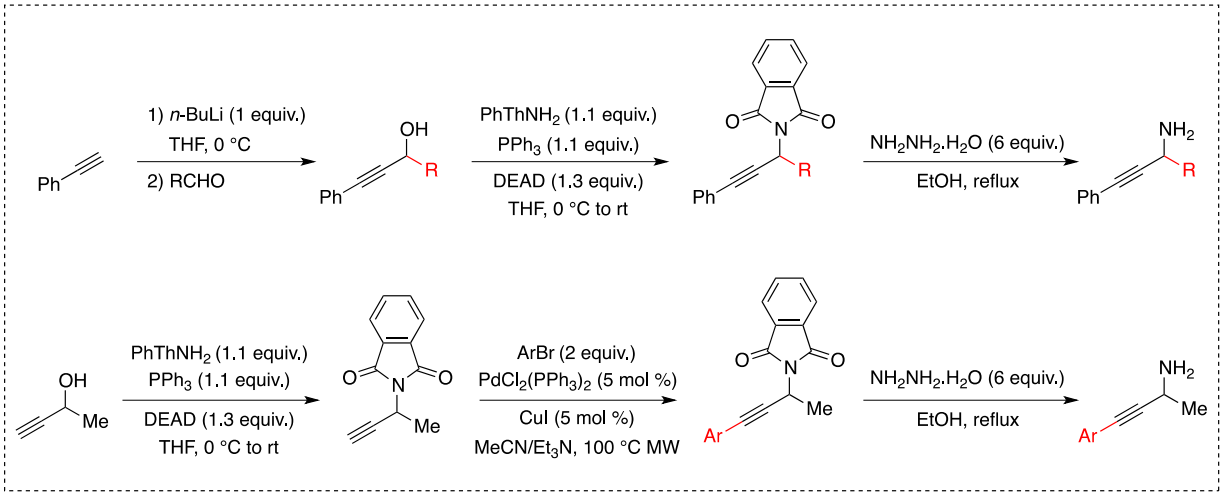
I.5 Partie expérimentale

I.5.1 Generals

The reactions were run under argon atmosphere in oven-dried glassware unless otherwise specified. Dichloromethane was distilled from calcium hydride. THF and Et_2O were distilled from sodium/benzophenone. Analytical thin layer chromatography (TLC) was performed on silica gel plates (Merck $60F_{254}$) visualized either with a UV lamp (254 nm) or by using solutions of *p*-anisaldehyde/sulfuric acid/acetic acid in EtOH or $KMnO_4/K_2CO_3$/AcOH in water followed by heating. Flash chromatographies were performed on silica gel (60-230 mesh mesh). All the reactions were carried out under Ar atmosphere. Organic extracts were dried over anhydrous Na_2SO_4. Infrared spectra (IR) were recorded on a Bruker TENSOR^{TM} 27 (IRTF) and wave-numbers are indicated in cm^{-1}. ^1H NMR spectra were recorded on a Bruker AVANCE 400 at 400 MHz in $CDCl_3$ and data are reported as follows: chemical shift in parts per million from tetramethylsilane as an internal standard, multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet or overlap of nonequivalent resonances), integration. ^{13}C NMR spectra were recorded at 100 MHz in $CDCl_3$ (unless otherwise specified) and data were reported as follows: chemical shift in parts per million from tetramethylsilane with the solvent as an internal indicator ($CDCl_3$ δ 77.2 ppm), multiplicity with respect to proton (deduced from DEPT experiments, s = quaternary C, d = CH, t = CH_2, q = CH_3). Mass spectra (MS) were recorded using a Hewlett-Packard tandem 5890A/5971 GCMS (70 eV). High-Resolution Mass Spectra were performed by "Groupe de Spectrométrie de masse de l'Université Pierre et Marie Curie (Paris)". The enantiomeric excesses were determined by supercritical fluid chromatography (SFC) analysis on chiral phase.

I.5.2 Synthsesis of the substrats

Kinetic resolution of propargylamines.



A. General procedure for the synthesis of the propargyl alcohol precursors: To a solution of alkyne (10 mmol, 1 equiv.) in THF (28 mL) at 0 °C was added a solution of *n*-butyllithium (2.5 M in THF, 4 mL, 10 mmol, 1 equiv.) drop-wise. After stirring for 30 min at the same temperature, the aldehyde (12 mmol, 1.2 equiv.) was added and the mixture was stirred for an additional 30 min before a saturated aqueous solution of NH_4Cl (50 mL) was added. The organic layer was then separated and the aqueous phase was extracted twice with EtOAc (2x20 mL). The combined organic layers were eventually washed with brine (50 mL), dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced. The crude residue was purified by flash column chromatography over silica gel to afford the pure propargyl alcohol.

B. General procedure for the synthesis of the phthalimide precursors: To a solution of propargyl alcohol (10 mmol, 1 equiv.) in THF (100 mL) at 0 °C were added triphenylphosphine (2.89 g, 11 mmol, 1.1 equiv.), phthalimide (1.62 g, 11 mmol, 1.1 equiv.) and a solution of DEAD (40 %wt in toluene, 5.9 mL, 13 mmol, 1.3 equiv.). The reaction mixture was then stirred for 20 h at room temperature before the solvent was evaporated and the triphenylphosphine oxide precipitated by addition of a 1:1 mixture of Et_2O/PE (40 mL). The precipitate was filtered through a plug of Celite® and the solvent was evaporated under

reduced pressure to afford a crude residue which was purified by flash column chromatography over silica gel.

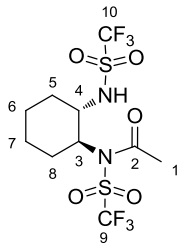
C. General procedure for the Sonogashira coupling with aryl bromides: To a solution of terminal alkyne (2.5 mmol, 1 equiv.) and aryl bromide (5 mmol, 2 equiv.) in a freshly degased 3:1 MeCN/Et_3N (12 mL) mixture (solvents were degased separately) were added CuI (88 mg, 0.125 mmol, 5 mol %) and $PdCl_2(PPh_3)_2$ (24 mg, 0.125 mmol, 5 mol %). The reaction mixture was then heated under microwave irradiation (closed vessel, 400 W, 100 °C) for 1 h, time after the solvents were removed under reduced pressure and the residue was purified by flash column chromatography over silica gel.

D. General procedure for the Sonogashira coupling with vinyl iodides: To a solution of terminal alkyne (0.6 mmol, 1 equiv.) and (*E*)-1-iodobut-1-ene (658 mg, 3.6 mmol, 6 equiv.) in a freshly degased 1:1 DMF/Et_3N (20 mL) mixture (solvents were degased separately) were added CuI (15 mg, 0.08 mmol, 13 mol %) and $PdCl_2(PPh_3)_2$ (21 mg, 0.03 mmol, 5 mol %). The reaction mixture was then stirred at room temperature for 3 h, time after which the organic layer was separated and the aqueous phase was extracted twice with EtOAc (2x20 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was finally purified by flash column chromatography over silica gel.

E. General procedure for the cleavage of the phthalimide: To a solution of phthalimide (3 mmol, 1 equiv.) in EtOH (26 mL) was added hydrazine hydrate (0.9 mL, 18 mmol, 6 equiv.) drop-wise and the resulting mixture was stirred at reflux for 3 h. The formed pasty precipitate was then filtered through a plug of Celite®, washed with Et_2O (20 mL) and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude residue was finally purified by flash column chromatography over silica gel to afford the desired pure propargyl amine.

F. General procedure for the kinetic resolution of propargyl amines: To a solution of propargyl amine (0.14 mmol, 1 equiv.) in THF (1.2 mL) at –20 °C was added Aliquat™ 336 (0.8 mL). A solution of (1*S*,2*S*)-**1** (0.07 mmol, 0.5 equiv.) in THF (0.6 mL) was then added during 1 h using a syringe pump and the resulting mixture was stirred overnight at the same temperature. Evaporation of the solvent and purification of the residue by flash column chromatography over silica gel gave the corresponding enantio-enriched acetamide.

***N*-((trifluoromethyl)sulfonyl)-*N*-((1*S*,2*S*)-2-(trifluoromethylsulfonamido)cyclohexyl) acetamide (I.29)**



MW (g/mol): 420.17 **Molecular formula:** $C_{10}H_{14}F_6S_2N_2O_5$

To a solution of *N*,*N*′-((1*S*,2*S*)-cyclohexane-1,2-diyl)bis(1,1,1-trifluoromethanesulfonamide) **(I.87)** (1.0 g, 2.64 mmol) in Et_2O (20 mL) at −20 °C was added freshly distilled Et_3N (552 µL, 3.96 mmol) followed by the acetyl chloride (180 µL, 2.64 mmol). After stirring for 3 h at 0 °C, a saturated aqueous solution of NH_4Cl (30 mL) was added. The organic layer was then separated and the aqueous phase was extracted twice with Et_2O (2x20 mL). The combined organic layers were eventually washed with brine (30 mL), dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced. The crude residue was purified by flash column chromatography over silica gel to afford the pure *N*-((trifluoromethyl)sulfonyl)-*N*-((1*S*,2*S*)-2-(trifluoromethylsulfonamido) cyclohexyl)acetamide **I.29** (945 mg, 85%). Spectroscopic and physical data matched with the ones reported in the literature.[31]

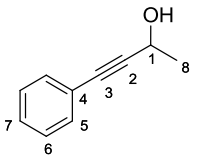
$[\alpha]^{20}_D$ +17 (*c* 1.5, $CHCl_3$).

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3296, 3221, 2948, 2868, 1737, 1716, 1456, 1385, 1233, 1200, 1131, 1070, 1016, 971, 942, 918, 896, 736, 627, 611, 590, 532.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.04 (d, 1H, J = 10 Hz, N-H), 4.60-4.10 (m, 1H, H_3), 4.05-3.60 (m, 1H, H_4), 2.52 (s, 3H, H_1), 2.60-2.35 (m, 1H, H_{cycle}), 2.35-2.05 (m, 1H, H_{cycle}), 2.00-1.70 (m, 3H, H_{cycle}), 1.60-1.10 (m, 3H, H_{cycle})

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 170.0 (s, C_2), 119.5 (s, $^1J_{C\text{-}F}$=322Hz, C_9), 119.4 (s, $^1J_{C\text{-}F}$=321Hz, C_{10}), 66.9 (d, C_3), 54.5 (d, C_4), 35.4 (t, C_8), 29.1 (t, C_5), 26.8 (q, C_1), 25.5 (t, C_7), 24.4 (t, C_6).

4-Phenylbut-3-yn-2-ol (I.66a)

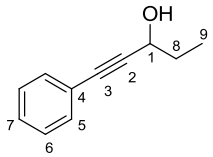


MW (g/mol): 146.19 **Molecular formula:** $C_{10}H_{10}O$

This compound was prepared following general procedure A. Spectroscopic and physical data matched with the ones reported in the literature.[54]

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43-7.36 (m, 2H, H_{Ph}), 7.30-7.22 (m, 3H, H_{Ph}), 4.73 (qd, J = 6.6, 1.7 Hz, 1H, H_1), 2.37 (s, 1H, OH), 1.52 (dd, J = 6.6, 1.8 Hz, 3H, H_8).
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 131.7 (d, C_{Ph}), 128.5 (d, C_{Ph}), 128.4 (d, C_{Ph}), 122.7 (s, C_4), 91.1 (s, C_2), 84.1 (s, C_3), 58.9 (d, C_1), 24.4 (q, C_8).

1-Phenylpent-1-yn-3-ol (I.66b)



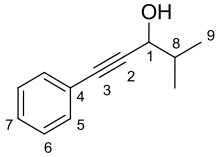
MW (g/mol): 160.21 **Molecular formula:** $C_{11}H_{12}O$

This compound was prepared following general procedure A. Spectroscopic and physical data matched with the ones reported in the literature.[55]

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3367, 2208, 1598, 1158.
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48 - 7.41 (m, 2H, H_{Ph}), 7.35-7.28 (m, 3H, H_{Ph}), 4.57 (t, J = 6.4 Hz, 1H, H_1), 1.95 (s, 1H, OH), 1.88-1.79 (m, 2H, H_8), 1.09 (t, J = 7.4 Hz, 3H, H_9).
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 131.7 (d, C_{Ph}), 128.4 (d, C_{Ph}), 128.3 (d, C_{Ph}), 122.7 (s, C_4), 89.9 (s, C_2), 84.9 (s, C_3), 64.2 (d, C_1), 31.0 (t, C_8), 9.5 (q, C_9).

[54] J. H. Rigby, S. B. Laurent, Z. Kamal, M. J. Heeg, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 5609.
[55] J. R. Hwu, G. H. Hakimelahi, F. F. Wong, C. C. Lin, *Angew. Chem.*, **1993**, *105*, 591.

4-Methyl-1-phenylpent-1-yn-3-ol (I.66c)

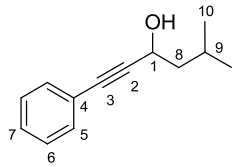


MW (g/mol): 174.24 **Molecular formula:** $C_{12}H_{14}O$

This compound was prepared following general procedure A.

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3349, 2961, 2872, 2200, 1489, 1383, 1026, 754, 689.
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.49-7.41 (m, 2H, H_{Ph}), 7.36-7.28 (m, 3H, H_{Ph}), 4.42 (d, J = 5.6 Hz, 1H, H_1), 2.25 (s, 1H, OH), 2.05-1.94 (m, 1H, H_8), 1.10 (d, J = 6.7 Hz, 3H, H_9), 1.07 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H_9).
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 131.8 (d, C_{Ph}), 128.4 (2d, C_{Ph}), 122.8 (s, C_4), 89.0 (s, C_2), 85.6 (s, C_3), 68.4 (d, C_1), 34.8 (d, C_8), 18.3 (q, C_9), 17.6 (q, C_9).
HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{12}H_{14}NaO$ $[M+Na]^+$: 197.0937, found: 197.0782.

5-Methyl-1-phenylhex-1-yn-3-ol (I.66d)



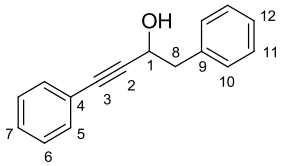
MW (g/mol): 188.27 **Molecular formula:** $C_{13}H_{16}O$

This compound was prepared following general procedure A. Spectroscopic and physical data matched with the ones reported in the literature.[56]

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3338, 2956, 2931, 2870, 2202, 1664, 1489, 1443, 1367, 1132, 1057, 1027, 755, 690. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47-7.41 (m, 2H, H_{Ph}), 7.34-7.29 (m, 3H, H_{Ph}), 4.66 (t, J = 7.2 Hz, 1H, H_1), 2.11 (s, 1H, OH), 1.93 ($dsept_{app}$, J = 13.5, 6.7 Hz, 1H, H_9), 1.80-1.63 (m, 2H, H_8), 0.99 (dd, J = 6.6, 5.9 Hz, 6H, H_{10}).
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 131.8 (d, C_{Ph}), 128.5 (d, C_{Ph}), 128.4 (d, C_{Ph}), 122.8 (s, C_4), 90.5 (s, C_2), 84.9 (s, C_3), 61.6 (d, C_1), 47.0 (t, C_8), 25.0 (d, C_9), 22.7 (q, C_{10}).

[56] R. Takita, K. Yakura, T. Ohshima, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 13760.

1,4-Diphenylbut-3-yn-2-ol (I.66e)

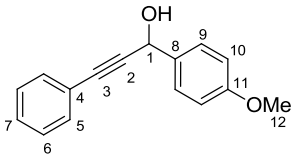


MW (g/mol): 222.10 **Molecular formula:** $C_{19}H_{14}O$

This compound was prepared following general procedure A. Spectroscopic and physical data matched with the ones reported in the literature.[57]

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3339, 3029, 2924, 2203, 1664, 1598, 1489, 1442, 1028, 753, 690. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45-7.40 (m, 2H, H_{Ph}), 7.38-7.27 (m, 8H, H_{Ph}), 4.83 (t, J = 6.3 Hz, 1H, H_1), 3.14 (d, J = 6.12 Hz, 1H, H_8), 3.13 (d, J = 6.48 Hz, 1H, $H_{8'}$), 2.04 (s, 1H, OH). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 136.6 (s, C_9), 131.8 (d, C_{Ph}), 130.0 (d, C_{Ph}), 128.6 (d, C_{Ph}), 128.5 (d, C_{Ph}), 128.4 (d, C_{Ph}), 127.1 (d, C_{Ph}), 122.6 (s, C_4), 89.5 (s, C_2), 85.9 (s, C_3), 63.8 (d, C_1), 44.3 (t, C_8).

1-(4-Methoxyphenyl)-3-phenylprop-2-yn-1-ol (I.66f)



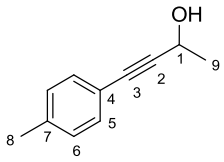
MW (g/mol): 238.28 **Molecular formula:** $C_{14}H_{14}O_2$

This compound was prepared following general procedure A.

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3000, 2933, 2835, 2199, 1609, 1510, 1303, 1247, 1171, 1028, 829, 755, 689. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H_9), 7.52-7.47 (m, 2H, H_{Ph}), 7.37 7.31 (m, 3H, H_{Ph}), 6.94 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H_{10}), 5.66 (s, 1H, H_1), 3.83 (s, 3H, H_{12}), 2.46 (s, 1H, OH). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 159.8 (s, C_{11}), 133.1 (s, C_8), 131.8 (d, C_{Ph}), 128.7 (d, C_{Ph}), 128.4 (d, C_{Ph}), 128.3 (d, C_9), 122.6 (s, C_4), 114.1 (s, C_{10}), 89.1 (s, C_2), 86.6 (s, C_3), 64.8 (d, C_1), 55.4 (q, C_{12}). **HRMS (ESI)** *m/z*: calcd for $C_{16}H_{12}NaO_2$ $[M+Na]^+$: 259.0729, found: 259.0731.

[57] G. Gao, D. Moore, R. G. Xie, L. Pu, *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 4143.

4-(*p*-Tolyl)but-3-yn-2-ol (I.66g)

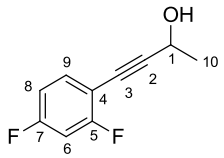


MW (g/mol): 160.21 **Molecular formula:** $C_{11}H_{12}O$

This compound was prepared following general procedure A.

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3352, 2199, 1668, 1509, 1282, 1103, 1034, 933, 815.
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H_5 or H_6), 7.11 (d, J = 7.8 Hz, 2H, H_5 or H_6), 4.77 (q, J = 6.6 Hz, 1H, H_1), 2.69 (s br, 1H, OH), 2.34 (s, 3H, H_8), 1.56 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H_9). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 138.4 (s, C_7), 131.6 (d, C_5 or C_6), 129.0 (d, C_5 or C_6), 119.6 (s, C_4), 90.5 (s, C_2), 84.1 (s, C_3), 58.8 (d, C_1), 24.4 (q, C_9), 21.5 (q, C_8).
HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{11}H_{10}NaO$ $[M+Na]^+$: 181.0624, found: 181.0626.

4-(2,4-Difluorophenyl)but-3-yn-2-ol (I.66h)

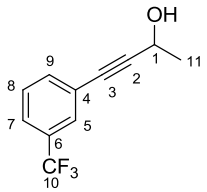


MW (g/mol): 182.17 **Molecular formula:** $C_{10}H_8F_2O$

This compound was prepared following general procedure A.

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3320, 2985, 1618, 1503, 1425, 1265, 1143, 1094, 969, 849, 814, 612.
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44-7.36 (m, 1H, H_9), 6.87-6.79 (m, 2H, $H_{6+}H_8$), 4.78 (q, J = 6.6 Hz, 1H, H_1), 2.08 (s br, 1H, OH), 1.57 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H_{10}).
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 163.2 (s, J = 253.0, 12.0 Hz, C_5 or C_7), 162.9 (s, J = 250.0, 12.0 Hz, C_5 or C_7), 134.5 (d, J = 10.0, 3.0 Hz, C_9), 111.7 (d, J = 22.0, 4.0 Hz, C_6 or C_8), 107.6 (s, J = 16.0, 4.0 Hz, C_4), 104.4 (d, J = 26.0, 3.0 Hz, C_6 or C_8), 96.0 (s, J = 3.0, 2.0 Hz, C_2), 76.6 (s, C_3), 59.0 (d, C_1), 24.3 (q, C_{10}).
HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{10}H_8F_2O$ $[M]^+$: 205.0435, found: 205.0437.

4-[3-(Trifluoromethyl)phenyl]but-3-yn-2-ol (I.66i)



MW (g/mol): 214.18 **Molecular formula:** $C_{11}H_9F_3O$

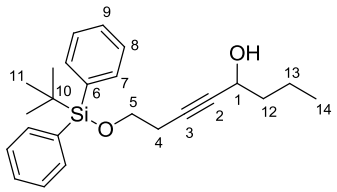
This compound was prepared following general procedure A.

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3317, 2984, 1486, 1432, 1331, 1236, 1166, 1124, 1071, 1037, 946, 901, 800, 694, 657.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69 (s, 1H, H_5), 7.64-7.51 (m, 2H, $H_{7+}H_9$), 7.48-7.37 (m, 1H, H_8), 4.78 (q, J = 6.6 Hz, 1H, H_1), 1.57 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H_{11}).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 134.8 (d, C_7 or C_9), 131.0 (s, J = 32.0 Hz, C_6), 129.0 (d, C_8), 128.6 (d, C_5), 125.1 (d, C_7 or C_9), 123.8 (s, J = 270.0 Hz, C_{10}), 123.7 (s, C_4), 92.6 (s, C_2), 82.7 (s, C_3), 58.9 (d, C_1), 24.4 (q, C_{11}).

8-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]oct-5-yn-4-ol (I.66)



MW (g/mol): 380.60 **Molecular formula:** $C_{24}H_{32}O_2Si$

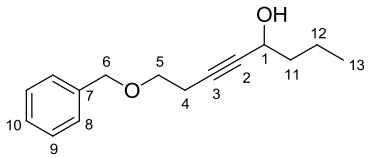
This compound was prepared following general procedure A.

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3392, 2959, 2214, 1673, 1427, 1361, 1106, 822, 736, 700, 612.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.74-7.67 (m, 4H, H_{Ph}), 7.49-7.37 (m, 6H, H_{Ph}), 4.34 (tt, J = 6.6, 1.9 Hz, 1H, H_1), 3.78 (t, J = 6.9 Hz, 2H, H_5), 2.50 (td, J = 6.9, 1.9 Hz, 2H, H_4), 1.71-1.59 (m, 3H, H_{12}, OH), 1.46 (dsept, J = 7.8, 7.2 Hz, 2H, H_{13}), 1.08 (s, 9H, H_{11}), 0.94 (t, J = 7.4 Hz, 3H, H_{14}). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 135.7 (d, C_{Ph}), 133.7 (s, C_6), 129.8 (d, C_{Ph}), 127.8 (d, C_{Ph}), 82.6 (s, C_2 or C_3), 82.5 (s, C_2 or C_3), 62.6 (d, C_1), 62.6 (t, C_5), 40.3 (d, C_{12}), 26.9 (q, C_{11}), 23.0 (t, C_4), 19.3 (s, C_{10}), 18.6 (t, C_{13}), 13.9 (q, C_{14}).

HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{24}H_{32}NaO_2Si$ $[M+Na]^+$: 403.2064, found: 403.2058.

8-(Benzyloxy)oct-5-yn-4-ol (I.73)

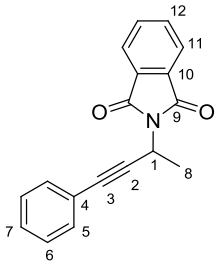


MW (g/mol): 232.32 **Molecular formula:** $C_{15}H_{20}O_2$

This compound was prepared following general procedure A.

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3395, 2958, 2870, 1454, 1362, 1098, 1026, 736, 697.
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40-7.28 (m, 5H, H_{Ph}), 4.56 (s, 2H, H_6), 4.34 (tt, J = 6.6, 1.9 Hz, 1H, H_1), 3.59 (t, J = 7.0 Hz, 2H, H_5), 2.60 (s, 1H, OH), 2.53 (td, J = 7.0, 2.0 Hz, 2H, H_4), 1.79-1.57 (m, 2H, H_{11}), 1.54-1.42 (m, 2H, H_{12}), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H, H_{13}).
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 138.0 (s, C_7), 128.5 (d, C_{Ph}), 127.8 (2d, $2C_{Ph}$), 82.7 (s, C_2), 81.8 (s, C_3), 72.9 (t, C_6), 68.4 (t, C_5), 62.3 (d, C_1), 40.1 (t, C_{11}), 20.1 (t, C_4), 18.5 (t, C_{12}), 13.8 (q, C_{13}). **HRMS (ESI)** *m/z*: calcd for $C_{15}H_{20}NaO_2$ $[M+Na]^+$: 255.13556, found: 255.1357.

2-(4-Phenylbut-3-yn-2-yl)isoindoline-1,3-dione (I.67a)

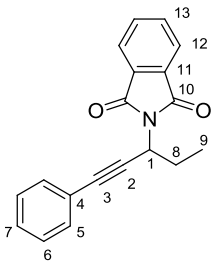


MW (g/mol): 275.30 **Molecular formula:** $C_{18}H_{13}NO_2$

This compound was prepared following general procedure B.

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3064, 2926, 1777, 1703, 1488, 1384, 1337, 1147, 1065, 879, 760, 713.
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 (dd, J = 5.5, 3.0 Hz, 2H, H_{11} or H_{12}), 7.70 (dd, J = 5.5, 3.0 Hz, 2H, H_{11} or H_{12}), 7.47-7.38 (m, 2H, H_{Ph}), 7.29-7.23 (m, 3H, H_{Ph}), 5.42 (q, J = 7.1 Hz, 1H, H_1), 1.78 (d, J = 7.2 Hz, 3H, H_8).
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 167.1 (s, C_9), 134.2 (s, C_{11} or C_{12}), 132.1 (d, C_{Ph}), 132.0 (s, C_{10}), 128.5 (d, C_{Ph}), 128.3 (d, C_{Ph}), 123.5 (s, C_{11} or C_{12}), 122.6 (s, C_4), 86.7 (s, C_2), 83.0 (s, C_3), 37.8 (s, C_1), 20.4 (s, C_8).
HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{18}H_{13}NaNO_2$ $[M+Na]^+$: 298.0838, found: 298.0842.

2-(1-Phenylpent-1-yn-3-yl)isoindoline-1,3-dione (I.67b)



MW (g/mol): 289.33 **Molecular formula:** $C_{19}H_{15}NO_2$

This compound was prepared following general procedure B.

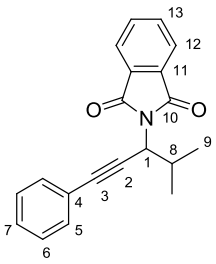
IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3025, 2973, 2879, 1774, 1703, 1466, 1384, 1357, 1146, 1077, 896, 751, 712, 688, 644.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 (dd, J = 5.5, 3.0 Hz, 2H, H_{12} or H_{13}), 7.71 (dd, J = 5.5, 3.0 Hz, 2H, H_{12} or H_{13}), 7.47-7.38 (m, 2H, H_{Ph}), 7.31-7.20 (m, 3H, H_{Ph}), 5.16 (t, J = 7.9 Hz, 1H, H_1), 2.32-2.04 (m, 2H, H_8), 1.05 (t, J = 7.4 Hz, 3H, H_9).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 167.3 (s, C_{10}), 134.15 (d, C_{12} or C_{13}), 132.0 (d, C_{11}), 131.0 (d, C_{Ph}), 128.4 (d, C_{Ph}), 128.3 (d, C_{Ph}), 123.5 (d, C_{12} or C_{13}), 122.7 (s, C_4), 85.8 (s, C_2), 83.8 (s, C_3), 43.9 (d, C_1), 27.2 (t, C_8), 11.1 (q, C_9).

HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{19}H_{15}NaNO_2$ $[M+Na]^+$: 312.0995, found: 312.0999.

2-(4-Methyl-1-phenylpent-1-yn-3-yl)isoindoline-1,3-dione (I.67c)



MW (g/mol): 303.35 **Molecular formula:** $C_{20}H_{17}NO_2$

This compound was prepared following general procedure B.

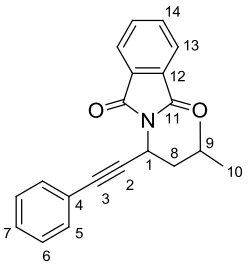
IR (ATR) ν (cm^{-1}): 2965, 2872, 1776, 1709, 1467, 1380, 1348, 1330, 1077, 882, 756, 714, 690, 640.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.88 (dd, J = 5.5, 3.0 Hz, 2H, H_{12} or H_{13}), 7.74 (dd, J = 5.4, 3.1 Hz, 2H, H_{12} or H_{13}), 7.49-7.41 (m, 2H, H_{Ph}), 7.32-7.24 (m, 3H, H_{Ph}), 4.88 (d, J = 10.3 Hz, 1H, H_1), 2.76-2.61 (m, 1H, H_8), 1.27 (d, J = 6.7 Hz, 3H, H_9), 0.94 (d, J = 6.7 Hz, 3H, H_9).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 167.4 (s, C_{10}), 134.2 (d, C_{12} or C_{13}), 131.9 (d, C_{Ph}), 131.8 (s, C_{11}), 128.4 (d, C_{Ph}), 128.3 (d, C_{Ph}), 123.5 (d, C_{12} or C_{13}), 122.8 (s, C_4), 85.5 (s, C_2), 84.2 (s, C_3), 49.2(d, C_1), 31.8 (d, C_8), 20.4 (q, C_9), 19.3 (q, C_9).

HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{20}H_{17}NaNO_2$ $[M+Na]^+$: 326.1151, found: 326.1152.

2-(5-Methyl-1-phenylhex-1-yn-3-yl)isoindoline-1,3-dione (I.67d)



MW (g/mol): 317.38 **Molecular formula:** $C_{21}H_{19}NO_2$

This compound was prepared following general procedure B.

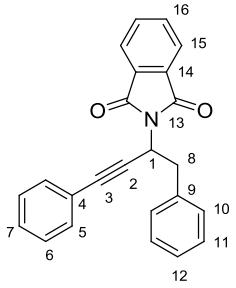
IR (ATR) ν (cm^{-1}): 2952, 2927, 2869, 1777, 1707, 1490, 1468, 1380, 1358, 1148, 1080, 876, 761, 718, 693, 647.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 (dd, J = 5.4, 3.1 Hz, 2H, H_{13} or H_{14}), 7.71 (dd, J = 5.5, 3.0 Hz, 2H, H_{13} or H_{14}), 7.47-7.37 (m, 2H, H_{Ph}), 7.33-7.20 (m, 3H, H_{Ph}), 5.34 (t, J = 8.0 Hz, 1H, H_1), 2.15-1.98 (m, 2H, H_8), 1.73 ($sept_{app}$, J = 6.6 Hz, 1H, H_9), 0.98 (dd, J = 8.3, 6.6 Hz, 6H, H_{10}).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 167.3 (s, C_{11}), 134.2 (d, C_{13} or C_{14}), 132.0 (s, C_{12}), 132.0 (d, C_{Ph}), 128.4 (d, C_{Ph}), 128.3 (d, C_{Ph}), 123.5 (d, C_{13} or C_{14}), 122.7 (s, C_4), 86.1 (s, C_2), 83.5 (s, C_3), 42.2 (t, C_8), 40.8 (d, C_1), 25.4 (d, C_9), 22.3 (q, C_{10}).

HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{21}H_{19}NaNO_2$ $[M+Na]^+$: 340.1308, found: 340.1312.

2-(1,4-Diphenylbut-3-yn-2-yl)isoindoline-1,3-dione (I.67e)



MW (g/mol): 351.40 **Molecular formula:** $C_{24}H_{17}NO_2$

This compound was prepared following general procedure B.

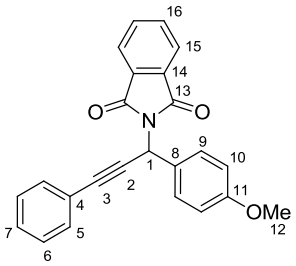
IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3028, 2914, 1777, 1703, 1489, 1383, 1355, 1104, 1070, 955, 882, 867, 756, 721, 691, 647.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81 (dd, J = 5.5, 3.0 Hz, 2H, H_{15} or H_{16}), 7.68 (dd, J = 5.5, 3.1 Hz, 2H, H_{15} or H_{16}), 7.46-7.39 (m, 2H, H_{Ph}), 7.31-7.16 (m, 8H, H_{Ph}), 5.51 (t, J = 8.1 Hz, 1H, H_1), 3.52 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H_8).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 167.1 (s, C_{13}), 136.6 (s, C_9), 134.1 (d, C_{15} or C_{16}), 131.9 (d, C_{Ph}), 131.8 (s, C_{14}), 129.3 (d, C_{Ph}), 128.6 (d, C_{Ph}), 128.5 (d, C_{Ph}), 128.3 (d, C_{Ph}), 127.1 (d, C_{Ph}), 123.5 (d, C_{15} or C_{16}), 122.5 (s, C_4), 85.5 (s, C_2), 84.2 (s, C_3), 43.7 (d, C_1), 39.7 (t, C_8).

HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{24}H_{17}NaNO_2$ $[M+Na]^+$: 374.1152, found: 374.1159.

2-(1-(4-Methoxyphenyl)-3-phenylprop-2-yn-1-yl)isoindoline-1,3-dione (I.67f)



MW (g/mol): 367.40 **Molecular formula:** $C_{24}H_{17}NO_3$

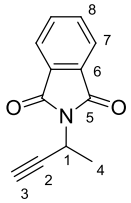
This compound was prepared following general procedure B.

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 2932, 2837, 1768, 1711, 1610, 1510, 1377, 1326, 1250, 1174, 1104, 1031, 889, 838, 713, 690.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 (dd, J = 5.4, 3.1 Hz, 2H, H_{15} or H_{16}), 7.71 (dd, J = 5.5, 3.0 Hz, 2H, H_{15} or H_{16}), 7.67 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H_9), 7.56-7.49 (m, 2H, H_{Ph}), 7.35-7.30 (m, 3H, H_{Ph}), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H_{10}), 6.51 (s, 1H, H_1), 3.80 (s, 3H, H_{12}).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 166.8 (s, C_{13}), 159.7 (s, C_{11}), 134.2 (d, C_{15} or C_{16}), 132.1 (s, C_{14}), 132.1 (d, C_{Ph}), 129.6 (d, C_9), 129.0 (s, C_8), 128.7 (d, C_{Ph}), 128.4 (d, C_{Ph}), 123.6 (d, C_{15} or C_{16}), 122.6 (s, C_4), 114.0 (d, C_{10}), 85.7 (s, C_2), 84.3 (s, C_3), 55.4 (q, C_{12}), 44.9 (d, C_1).
HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{24}H_{17}NaNO_3$ $[M+Na]^+$: 390.1101, found: 390.1102.

2-(But-3-yn-2-yl)isoindoline-1,3-dione (I.70)

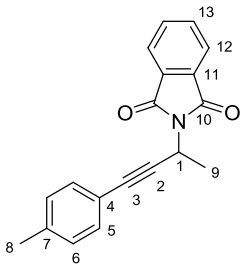


MW (g/mol): 199.20 **Molecular formula:** $C_{12}H_9NO_2$

This compound was prepared following general procedure B.

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3266, 1775, 1710, 1385, 1352, 1334, 1141, 1059, 999, 881, 714, 678, 614. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84 (dd, J = 5.5, 3.0 Hz, 2H, H_7 or H_8), 7.72 (dd, J = 5.4, 3.1 Hz, 2H, H_7 or H_8), 5.20 (qd, J = 7.2, 2.5 Hz, 1H, H_1), 2.35 (d, J = 2.5 Hz, 1H, H_3), 1.70 (d, J = 7.2 Hz, 3H, H_4).
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 166.9 (s, C_5), 134.2 (d, C_7 or C_8), 131.9 (s, C_6), 123.5 (d, C_7 or C_8), 81.2 (d, C_3), 71.3 (s, C_2), 36.9 (d, C_1), 20.1 (q, C_4).
HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{12}H_9NaNO_2$ $[M+Na]^+$: 222.0525, found: 222.0528.

2-[4-(*p*-Tolyl)but-3-yn-2-yl]isoindoline-1,3-dione (I.67g)



MW (g/mol): 289.33 **Molecular formula:** $C_{19}H_{15}NO_2$

This compound was prepared following general procedure B.

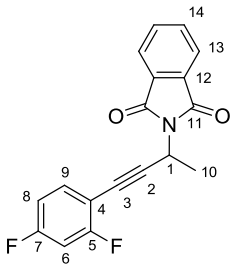
IR (ATR) ν (cm^{-1}): 1778, 1702, 1509, 1388, 1358, 1150, 1066, 1005, 880, 816, 720, 618. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 (dd, J = 5.4, 3.1 Hz, 2H, H_{12} or H_{13}), 7.72 (dd, J = 5.5,

3.0 Hz, 2H, H_{12} or H_{13}), 7.33 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H_5 or H_6), 7.08 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, H_5 or H_6), 5.43 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H, H_1), 2.32 (s, 3H, H_8), 1.79 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, H_9).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 167.1 (s, C_{10}), 138.5 (s, C_7), 134.1 (d, C_{12} or C_{13}), 132.0 (d, C_{11}), 131.8 (d, C_5 or C_6), 129.0 (d, C_5 or C_6), 123.4 d, C_{12} or C_{13}), 119.5 (s, C_4), 86.0 (s, C_2), 83.1 (s, C_3), 37.8 (d, C_1), 21.5 (q, C_8), 20.4 (q, C_9).

HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{19}H_{15}NaNO_2$ $[M+Na]^+$: 312.0995, found: 312.0996.

2-[4-(2,4-Difluorophenyl)but-3-yn-2-yl]isoindoline-1,3-dione (I.67h)



MW (g/mol): 311.28 **Molecular formula:** $C_{18}H_{11}F_2NO_2$

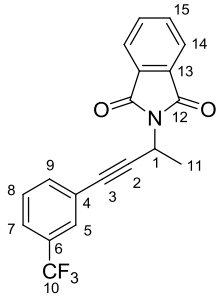
This compound was prepared following general procedure B.

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 2989, 1777, 1709, 1503, 1381, 1352, 1266, 1143, 1088, 969, 855, 720, 614. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 (dd, *J* = 5.5, 3.0 Hz, 2H, H_{13} or H_{14}), 7.74 (dd, *J* = 5.5, 3.1 Hz, 2H, H_{13} or H_{14}), 7.47-7.36 (m, 1H, H_9), 6.86-6.76 (m, 2H, $H_{6+}H_8$), 5.45 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H, H_1), 1.80 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, H_{10}).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 167.0 (s, C_{11}), 163.4 (s, *J* = 253.0, 12.0 Hz, C_5 or C_7), 162.8 (s, *J* = 251.0, 12.0 Hz, C_5 or C_7), 134.8 (d, *J* = 10.0, 3.0 Hz, C_9), 134.3 (d, C_{13} or C_{14}), 132.0 (s, C_{12}), 123.6 (d, C_{13} or C_{14}), 111.5 (d, *J* = 22.0, 4.0 Hz, C_6 or C_8), 107.6 (s, *J* = 16.0 Hz, C_4), 104.3 (d, *J* = 26.0, 25.0 Hz, C_6 or C_8), 91.6 (s, C_2), 75.6 (s, C_3), 37.8 (d, C_1), 20.3 (q, C_{10}).

HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{18}H_{11}F_2NaNO_2$ $[M+Na]^+$: 334.0650, found: 334.0652.

2-[4-(3-(Trifluoromethyl)phenyl)but-3-yn-2-yl]isoindoline-1,3-dione (I.67i)



MW (g/mol): 343.30 **Molecular formula:** $C_{19}H_{12}F_3NO_2$

This compound was prepared following general procedure B.

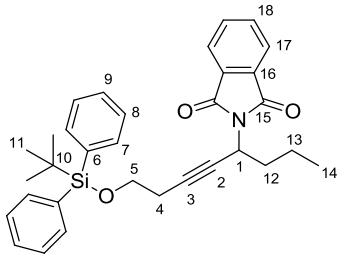
IR (ATR) ν (cm^{-1}): 2990, 2946, 1776, 1707, 1386, 1357, 1330, 1169, 115, 1071, 879, 798, 718, 694, 618.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.88 (dd, J = 5.5, 3.0 Hz, 2H, H_{14} or H_{15}), 7.75 (dd, J = 5.4, 3.1 Hz, 2H, H_{14} or H_{15}), 7.70 (s, 1H, H_5), 7.61 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H_9), 7.55 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H_7), 7.42 (t, J = 7.8 Hz, 1H, H_8), 5.45 (q, J = 7.2 Hz, 1H, H_1), 1.81 (d, J = 7.2 Hz, 3H, H_{11}).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 167.1 (s, C_{12}), 135.1 (d, C_9), 134.3 (d, C_{14} or C_{15}), 132.0 (s, C_{13}), 130.4 (s, J = 32.0 Hz, C_6), 128.9 (d, C_8), 128.6 (d, C_5), 125.1 (d, J = 4.0 Hz, C_7), 123.8 (s, J = 271.0 Hz, C_{10}), 123.6 (s, C_4), 123.6 (d, C_{14} or C_{15}), 88.4 (s, C_2), 81.6 (s, C_3), 37.7 (d, C_1), 20.3 (q, C_{11}).

HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{19}H_{12}F_3NaNO_2$ $[M+Na]^+$: 366.0712, found: 366.0720.

2-[8-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)oct-5-yn-4-yl]isoindoline-1,3-dione (I.67)



MW (g/mol): 509.71 **Molecular formula:** $C_{32}H_{35}NO_2Si$

This compound was prepared following general procedure B.

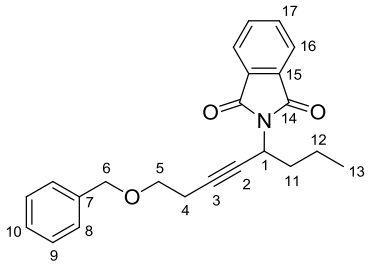
IR (ATR) ν (cm^{-1}): 2959, 2858, 1714, 1468, 1382, 1353, 1107, 700, 613.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84 (dd, J = 5.5, 3.0 Hz, 2H, H_{17} or H_{18}), 7.71 (dd, J = 5.4, 3.1 Hz, 2H, H_{17} or H_{18}), 7.69-7.64 (m, 4H, H_{Ph}), 7.46-7.35 (m, 6H, H_{Ph}), 5.03 (tt, J = 7.9,

2.2 Hz, 1H, H_1), 3.75 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, H_5), 2.48 (td, *J* = 6.9, 2.2 Hz, 2H, H_4), 2.12-1.95 (m, 2H, H_{12}), 1.49-1.28 (m, 2H, H_{13}), 1.02 (s, 9H, H_{11}), 0.93 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H_{14}).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 167.4 (s, C_{15}), 135.7 (d, C_{Ph}), 134.1 (d, C_{17} or C_{18}), 133.7 (s, C_6), 132.0 (s, C_{16}), 129.7 (d, C_{Ph}), 127.8 (d, C_{Ph}), 123.4 (d, C_{17} or C_{18}), 81.1 (s, C_2), 77.8 (s, C_3), 62.4 (t, C_5), 41.9 (d, C_1), 35.7 (t, C_{12}), 26.8 (q, C_{11}), 23.0 (t, C_4), 19.8 (t, C_{13}), 19.3 (s, C_{10}), 13.5 (q, C_{14}). **HRMS (ESI)** *m/z*: calcd for $C_{32}H_{35}NaNO_3Si$ $[M+Na]^+$: 532.2278, found: 532.2271.

2-[8-(Benzyloxy)oct-5-yn-4-yl]isoindoline-1,3-dione



MW (g/mol): 361.43 **Molecular formula:** $C_{23}H_{23}NO_3$

This compound was prepared following general procedure B.

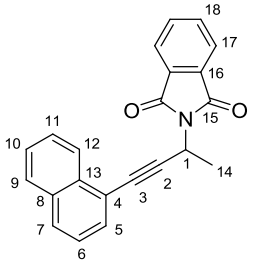
IR (ATR) ν (cm^{-1}): 2960, 2872, 1709, 1383, 1353, 1101, 1072, 716, 697.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84 (dd, *J* = 5.4, 3.1 Hz, 2H, H_{16} or H_{17}), 7.71 (dd, *J* = 5.5, 3.0 Hz, 2H, H_{16} or H_{17}), 7.37-7.22 (m, 5H, H_{Ph}), 5.04 (tt, *J* = 7.9, 2.1 Hz, 1H, H_1), 4.54 (s, 2H, H_6), 3.59 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, H_5), 2.52 (td, *J* = 7.1, 2.2 Hz, 2H, H_4), 2.13-1.94 (m, 2H, H_{11}), 1.50-1.30 (m, 2H, H_{12}), 0.94 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H_{13}).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 167.3 (s, C_{14}), 138.2 (s, C_7), 134.0 (d, C_{16} or C_{17}), 131.9 (s, C_{15}), 128.4 (d, C_{Ph}), 127.7 (d, C_{Ph}), 127.6 (d, C_{Ph}), 123.4 (d, C_{16} or C_{17}), 80.7 (s, C_2), 77.8 (s, C_3), 73.0 (t, C_6), 68.4 (t, C_5), 41.8 (d, C_1), 35.7 (t, C_{11}), 20.2 (t, C_4), 19.7 (t, C_{12}), 13.4 (q, C_{13}).

HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{23}H_{23}NaNO_3$ $[M+Na]^+$: 384.1570, found: 384.1571.

2-[4-(Naphthalen-1-yl)but-3-yn-2-yl]isoindoline-1,3-dione (I.67j)



MW (g/mol): 325.36 **Molecular formula:** $C_{22}H_{15}NO_2$

This compound was prepared following general procedure C.

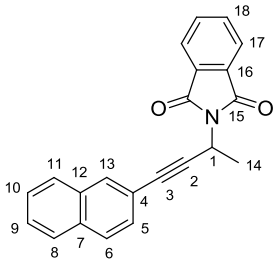
IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3057, 2985, 2937, 1776, 1710, 1380, 1348, 1147, 1115, 1039, 879, 801, 774, 714, 615.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.43-8.39 (m, 1H, H_{12}), 7.90 (dd, J = 5.5, 3.0 Hz, 2H, H_{17} or H_{18}), 7.85-7.79 (m, 2H, $H_{7+}H_9$), 7.74 (dd, J = 5.5, 3.0 Hz, 2H, H_{17} or H_{18}), 7.68 (dd, J = 7.2, 1.2 Hz, 1H, H_5 or H_6), 7.61 (ddd, J = 8.3, 6.9, 1.3 Hz, 1H, H_{11}), 7.52 (ddd, J = 8.1, 6.9, 1.3 Hz, 1H, H_{10}), 7.40 (dd, J = 8.3, 7.2 Hz, 1H, H_5 or H_6), 5.60 (q, J = 7.1 Hz, 1H, H_1), 1.91 (d, J = 7.1 Hz, 3H, H_{14}).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 167.2 (s, C_{15}), 134.2 (d, C_{17} or C_{18}), 133.7 (s, C_{13} or C_8), 133.2 (s, C_{13} or C_8), 132.1 (s, C_{16}), 130.8 (d, C_5 or C_6), 129.0 (d, C_7 or C_9), 128.3 (d, C_7 or C_9), 127.0 (d, C_{11}), 126.5 (d, C_{12} or C_{10}), 126.4 (d, C_{12} or C_{10}), 125.2 (d, C_5 or C_6), 123.6 (d, C_{17} or C_{18}), 120.3 (s, C_4), 91.6 (s, C_2), 81.3 (s, C_3), 38.1 (d, C_1), 20.7 (q, C_{14}).

HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{22}H_{15}NaNO_2$ $[M+Na]^+$: 348.0995, found: 348.0996.

2-[4-(Naphthalen-2-yl)but-3-yn-2-yl]isoindoline-1,3-dione (I.67k)



MW (g/mol): 325.36 **Molecular formula:** $C_{22}H_{15}NO_2$

This compound was prepared following general procedure C.

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3057, 1777, 1714, 1467, 1382, 1351, 1147, 1064, 879, 818, 719.

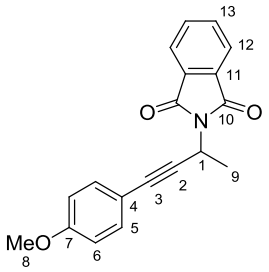
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98 (d, J = 0.8 Hz, 1H, H_{13}), 7.89 (dd, J = 5.5, 3.0 Hz, 2H,

H_{17} or H_{18}), 7.81-7.72 (m, 5H, H_6+H_8+H_{11}+H_{17} or H_{18}), 7.51-7.45 (m, 3H, H_5, H_9, H_{10}), 5.50 (q, J = 7.2 Hz, 1H, H_1), 1.85 (d, J = 7.2 Hz, 3H, H_{14}).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 167.2 (s, C_{15}), 134.2 (d, C_{17} or C_{18}), 133.0 (s, C_{12}), 133.0 (s, C_7), 132.1 (d, C_{16}), 132.0 (d, C_{13}), 128.7 (d, C_5, C_9 or C_{10}), 128.0 (d, C_6, C_8 or C_{11}), 127.9 (d, C_6, C_8 or C_{11}), 127.8 (d, C_6, C_8 or C_{11}), 126.8 (d, C_5, C_9 or C_{10}), 126.6 (d, C_5, C_9 or C_{10}), 123.5 (d, C_{17} or C_{18}), 120.0 (s, C_4), 87.0 (s, C_2), 83.3 (s, C_3), 37.9 (d, C_1), 20.5 (q, C_{14}).

HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{22}H_{15}NaNO_2$ $[M+Na]^+$: 348.0995, found: 348.0997.

2-[4-(4-Methoxyphenyl)but-3-yn-2-yl]isoindoline-1,3-dione (I.67l)



MW (g/mol): 305.33 **Molecular formula:** $C_{19}H_5NO_3$

This compound was prepared following general procedure C.

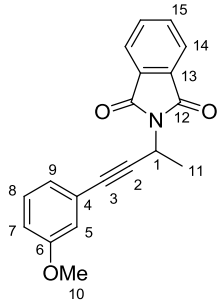
IR (ATR) ν (cm^{-1}): 2937, 2235, 1777, 1703, 1607, 1510, 1383, 1356, 1290, 1251, 1173, 1154, 1072, 1029, 1016, 880, 828, 719, 615.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 (dd, J = 5.5, 3.0 Hz, 2H, H_{12} or H_{13}), 7.72 (dd, J = 5.5, 3.0 Hz, 2H, H_{12} or H_{13}), 7.40-7.33 (m, 2H, H_5 or H_6), 6.84-6.76 (m, 2H, H_5 or H_6), 5.42 (q, J = 7.1 Hz, 1H, H_1), 3.79 (s, 3H, H_8), 1.79 (d, J = 7.2 Hz, 3H, H_9).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 167.2 (s, C_{10}), 159.8 (s, C_7), 134.1 (d, C_{12} or C_{13}), 133.4 (d, C_5 or C_6), 132.1 (s, C_{11}), 123.5 (d, C_{12} or C_{13}), 114.8 (s, C_4), 113.9 (d, C_5 or C_6), 85.3 (s, C_2), 82.9 (s, C_3), 55.4 (q, C_8), 37.9 (d, C_1), 20.50 (q, C_9).

HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{19}H_{15}NaNO_3$ $[M+Na]^+$: 328.0944, found: 328.0944.

2-[4-(3-Methoxyphenyl)but-3-yn-2-yl]isoindoline-1,3-dione (I.67m)



MW (g/mol): 305.33 **Molecular formula:** $C_{19}H_{15}NO_3$

This compound was prepared following general procedure C.

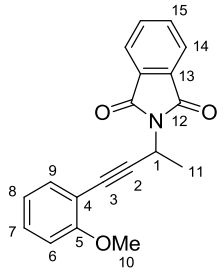
IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3062, 2934, 1775, 1704, 1605, 1575, 1481, 1466, 1384, 1355, 1289, 1205, 1046, 877, 721, 682.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 (dd, J = 5.5, 3.0 Hz, 2H, H_{14} or H_{15}), 7.71 (dd, J = 5.4, 3.1 Hz, 2H, H_{14} or H_{15}), 7.21-7.13 (m, 1H, H_{Ph}), 7.02 (dt, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H, H_{Ph}), 6.96-6.94 (m, 1H, H_{Ph}), 6.84 (ddd, J = 8.3, 2.6, 1.0 Hz, 1H, H_{Ph}), 5.43 (q, J = 7.2 Hz, 1H, H_1), 3.77 (s, 3H, H_{10}), 1.79 (d, J = 7.2 Hz, 3H, H_{11}).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 167.1 (s, C_{12}), 159.3 (s, C_6), 134.2 (d, C_{14} or C_{15}), 132.0 (d, C_{13}), 129.3 (d, C_{Ph}), 124.5 (d, C_{Ph}), 123.6 (s, C_4), 123.5 (d, C_{14} or C_{15}), 116.6 (d, C_{Ph}), 115.3 (d, C_{Ph}), 86.5 (s, C_2), 82.9 (s, C_3), 55.4 (q, C_{10}), 37.8 (d, C_1), 20.4 (q, C_{11}).

HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{19}H_{15}NaNO_3$ $[M+Na]^+$: 328.0944, found: 328.0947.

2-[4-(2-Methoxyphenyl)but-3-yn-2-yl]isoindoline-1,3-dione (I.67n)



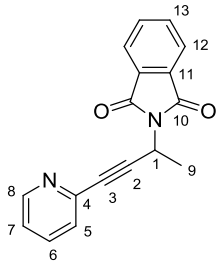
MW (g/mol): 305.33 **Molecular formula:** $C_{19}H_{15}NO_3$

This compound was prepared following general procedure C.

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3009, 2942, 2838, 1773, 1704, 1495, 1462, 1388, 1359, 1265, 1149, 1023, 880, 752, 727, 616.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 (dd, J = 5.5, 3.0 Hz, 2H, H_{14} or H_{15}), 7.72 (dd, J = 5.4, 3.1 Hz, 2H, H_{14} or H_{15}), 7.44 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H, H_6 or H_9), 7.30-7.23 (m, 1H, H_7 or H_8), 6.88 (td, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H, H_7 or H_8), 6.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H_6 or H_9), 5.50 (q, J = 7.1 Hz, 1H, H_1), 3.86 (s, 3H, H_{10}), 1.81 (d, J = 7.1 Hz, 3H, H_{11}).
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 167.1 (s, C_{12}), 160.2 (s, C_5), 134.3 (d, C_6 or C_9), 134.1 (d, C_{14} or C_{15}), 132.2 (s, C_{13}), 130.0 (d, C_7 or C_8), 123.5 (d, C_{14} or C_{15}), 120.5 (d, C_7 or C_8), 111.9 (s, C_4), 110.8 (d, C_6 or C_9), 90.8 (s, C_2), 79.5 (s, C_3), 55.9 (q, C_{10}), 38.2 (d, C_1), 20.6 (q, C_{11}).
HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{19}H_{15}NaNO_3$ $[M+Na]^+$: 328.0944, found: 328.0943.

2-[4-(Pyridin-2-yl)but-3-yn-2-yl]isoindoline-1,3-dione (I.67o)

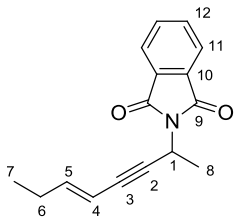


MW (g/mol): 276.30 **Molecular formula:** $C_{17}H_{12}N_2O_2$

This compound was prepared following general procedure C.

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3071, 1778, 1703, 1580, 1461, 1386, 1351, 1150, 880, 781, 712, 616.
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.54 (d, J = 4.8 Hz, 1H, H_8), 7.85 (dd, J = 5.5, 3.0 Hz, 2H, H_{12} or H_{13}), 7.72 (dd, J = 5.5, 3.0 Hz, 2H, H_{12} or H_{13}), 7.63 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H, H_6), 7.44 (dt, J = 7.9, 1.0 Hz, 1H, H_5), 7.22 (ddd, J = 7.6, 4.9, 1.2 Hz, 1H, H_7), 5.46 (q, J = 7.2 Hz, 1H, H_1), 1.81 (d, J = 7.2 Hz, 3H, H_9).
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 166.9 (s, C_{10}), 149.8 (d, C_8), 142.7 (s, C_4), 136.4 (d, C_6), 134.2 (d, C_{12} or C_{13}), 132.0 (s, C_{11}), 127.5 (d, C_5), 123.5 (d, C_{12} or C_{13}), 123.2 (d, C_7), 87.0 (s, C_2), 82.1 (s, C_3), 37.6 (d, C_1), 20.1 (q, C_9).
HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{17}H_{13}N_2O_2$ $[M]^+$: 277.0972, found: 277.0975.

(*E*)-2-(Oct-5-en-3-yn-2-yl)isoindoline-1,3-dione (I.67p)



MW (g/mol): 253.30 **Molecular formula:** $C_{16}H_{15}NO_2$

This compound was prepared following general procedure D.

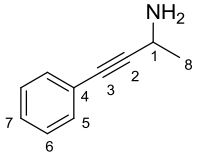
IR (ATR) ν (cm^{-1}): 2971, 1777, 1715, 1384, 1353, 1141, 880, 721.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 (dd, J = 5.5, 3.0 Hz, 2H, H_{11} or H_{12}), 7.72 (dd, J = 5.4, 3.1 Hz, 2H, H_{11} or H_{12}), 6.20 (dt, J = 15.9, 6.6 Hz, 1H, H_5), 5.47 (dq_{app}, J = 15.9, 1.8 Hz, 1H, H_4), 5.32 (qd, J = 7.1, 2.0 Hz, 1H, H_1), 2.16-2.04 (m, 2H, H_6), 1.71 (d, J = 7.1 Hz, 3H, H_8), 0.99 (t, J = 7.4 Hz, 3H, H_7).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 167.2 (s, C_9), 147.2 (d, C_5), 134.1 (d, C_{11} or C_{12}), 132.1 (s, C_{10}), 123.5 (d, C_{11} or C_{12}), 108.1 (d, C_4), 85.1 (s, C_2), 81.8 (s, C_3), 37.9 (d, C_1), 26.2 (t, C_6), 20.4 (q, C_8), 12.9 (q, C_7).

HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{16}H_{15}NaNO_2$ $[M+Na]^+$: 276.0995, found: 276.1002.

4-Phenylbut-3-yn-2-amine (I.68a)



MW (g/mol): 145.20 **Molecular formula:** $C_{10}H_{11}N$

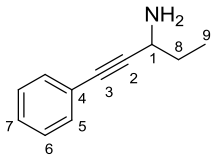
This compound was prepared following general procedure E. Spectroscopic and physical data matched with the ones reported in the literature.[58]

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44-7.38 (m, 2H, H_{Ph}), 7.32-7.26 (m, 3H, H_{Ph}), 3.92 (q, J = 6.8 Hz, 1H, H_1), 1.70 (s, 2H, NH_2), 1.44 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H_8).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 131.6 (s, C_{Ph}), 128.3 (s, C_{Ph}), 128.0 (s, C_{Ph}), 123.3 (s, C_4), 94.0 (s, C_2), 81.6 (s, C_3), 39.4 (s, C_1), 24.5 (s, C_8).

[58] J. Blanchet, M. Bonin, L. Micouin, H. P. Husson, *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 6423.

1-Phenylpent-1-yn-3-amine (I.68b)

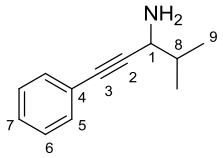


MW (g/mol): 159.23 **Molecular formula:** $C_{11}H_{13}N$

This compound was prepared following general procedure E.

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3369, 2964, 2930, 1598, 1489, 1443, 1369, 1316, 871, 843, 754, 690.
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45-7.36 (m, 2H, H_{Ph}), 7.31-7.23 (m, 3H, H_{Ph}), 3.71 (dd, J = 7.5, 5.9 Hz, 1H, H_1), 1.77-1.60 (m, 4H, H_8+NH_2), 1.07 (t, J = 7.4 Hz, 3H, H_9).
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 131.6 (d, C_{Ph}), 128.3 (d, C_{Ph}), 128.0 (d, C_{Ph}), 123.4 (s, C_4), 92.9 (s, C_2), 82.6 (s, C_2), 45.6 (d, C_1), 31.3 (t, C_8), 10.5 (q, C_9).
HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{11}H_{14}N$ $[M]^+$: 160.1121, found: 160.1118.

4-Methyl-1-phenylpent-1-yn-3-amine (I.68c)

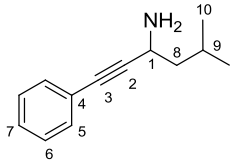


MW (g/mol): 173.25 **Molecular formula:** $C_{12}H_{15}N$

This compound was prepared following general procedure E.

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 2959, 2870, 1597, 1489, 1443, 1367, 1069, 855, 754, 690.
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45-7.39 (m, 2H, H_{Ph}), 7.32-7.27 (m, 3H, H_{Ph}), 3.63 (d, J = 5.4 Hz, 1H, H_1), 1.92-1.82 (m, 1H, H_8), 1.74 (s, 2H, NH_2), 1.07 (d, J = 2.2 Hz, 3H, H_9), 1.06 (d, J = 2.3 Hz, 3H, H_9).
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 131.7 (d, C_{Ph}), 128.3 (d, C_{Ph}), 128.0 (d, C_{Ph}), 123.5 (s, C_4), 91.5 (s, C_2), 83.4 (s, C_3), 50.2 (d, C_1), 34.7 (d, C_8), 19.4 (q, C_9), 17.8 (q, C_9).
HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{12}H_{16}N$ $[M]^+$: 174.1277, found: 174.1274.

5-Methyl-1-phenylhex-1-yn-3-amine (I.68d)

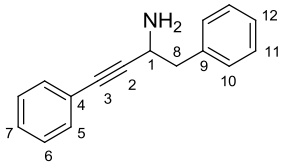


MW (g/mol): 187.14 **Molecular formula:** $C_{13}H_{17}N$

This compound was prepared following general procedure E.

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 2955, 2926, 2869, 1598, 1489, 1442, 1366, 1069, 914, 868, 821, 754, 690. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45-7.37 (m, 2H, H_{Ph}), 7.32-7.25 (m, 3H, H_{Ph}), 3.81 (dd, J = 8.4, 6.7 Hz, 1H, H_1), 1.99-1.84 (m, 1H, H_9), 1.72 (s, 2H, NH_2), 1.63-1.49 (m, 2H, H_8), 0.97 (dd, J = 6.6, 5.7 Hz, 6H, H_{10}).
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 131.6 (d, C_{Ph}), 128.3 (d, C_{Ph}), 128.0 (d, C_{Ph}), 123.4 (s, C_4), 93.3 (s, C_2), 82.5 (s, C_3), 47.4 (t, C_8), 42.5 (d, C_1), 25.5 (d, C_9), 23.0 (q, C_{10}), 22.3 (q, $C_{10'}$).
HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{13}H_{18}N$ $[M]^+$: 188.1434, found: 188.1434.

1,4-Diphenylbut-3-yn-2-amine (I.68e)

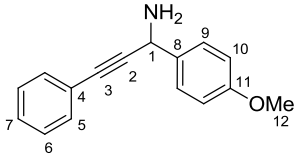


MW (g/mol): 221.30 **Molecular formula:** $C_{16}H_{15}N$

This compound was prepared following general procedure E.

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3028, 2921, 1734, 1597, 1489, 1442, 1071, 1028, 840, 750, 691. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42-7.36 (m, 2H, H_{Ph}), 7.36-7.32 (m, 4H, H_{Ph}), 7.32-7.24 (m, 4H, H_{Ph}), 4.05 (t, J = 6.6 Hz, 1H, H_1), 3.05 (dd, J = 13.2, 6.4 Hz, 1H, H_8), 2.98 (dd, J = 13.2, 6.7 Hz, 1H, H_8),1.72 (s, 2H, NH_2).
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 137.6 (s, C_9), 131.6 (d, C_{Ph}), 129.8 (d, C_{Ph}), 128.5 (d, C_{Ph}), 158.4 (d, C_{Ph}), 128.2 (d, C_{Ph}), 126.9 (d, C_{Ph}), 123.2 (s, C_4), 92.0 (s, C_2), 83.7 (s, C_3), 45.5 (d, C_1), 44.4 (t, C_8). **HRMS (ESI)** *m/z*: calcd for $C_{16}H_{16}N$ $[M]^+$: 222.1277, found: 222.1275.

1-(4-Methoxyphenyl)-3-phenylprop-2-yn-1-amine (I.68f)

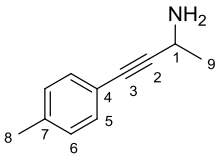


MW (g/mol): 237.30 **Molecular formula:** $C_{16}H_{15}NO$

This compound was prepared following general procedure E. Spectroscopic and physical data matched with the ones reported in the literature.[59]

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 2929, 2835, 1607, 1509, 1245, 1173, 1029, 832, 755, 691.
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.54 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H_9), 7.49-7.43 (m, 2H, H_{Ph}), 7.34-7.29 (m, 3H, H_{Ph}), 6.92 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H_{10}), 4.99 (s, 1H, H_1), 3.82 (s, 3H, H_{12}), 2.77 (s, 2H, NH_2). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 159.2 (s, C_{11}), 134.4 (s, C_8), 131.7 (d, C_{Ph}), 128.4 (d, C_{Ph}), 128.3 (d, C_{Ph}), 128.1 (d, C_9), 123.2 (s, C_4), 114.1 (d, C_{10}), 91.6 (s, C_2), 84.3 (s, C_3), 55.4 (q, C_{12}), 47.5 (d, C_1). **HRMS (ESI)** *m/z*: calcd for $C_{16}H_{15}NaNO$ $[M+Na]^+$: 260.1046, found: 260.1047.

4-(*p*-Tolyl)but-3-yn-2-amine (I.68g)



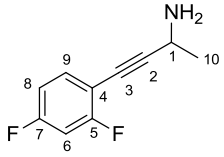
MW (g/mol): 159.23 **Molecular formula:** $C_{11}H_{13}N$

This compound was prepared following general procedure E.

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 2971, 2925, 1509, 1448, 1369, 1312, 1118, 1066, 878, 814.
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32-7.27 (m, 2H, H_5 or H_6), 7.11-7.07 (m, 2H, H_5 or H_6), 3.91 (q, J = 6.8 Hz, 1H, H_1), 2.33 (s, 3H, H_8), 1.86 (s, 2H, NH_2), 1.43 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H_9).
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 138.1 (s, C_7), 131.5 (d, C_5 or C_6), 129.1 (d, C_5 or C_6), 120.2 (s, C_4), 93.3 (s, C_2), 81.7 (s, C_3), 39.5 (d, C_1), 24.6 (q, C_9), 21.5 (q, C_8).
HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{11}H_{14}N$ $[M]^+$: 160.1121, found: 160.1118.

[59] N. Gommermann, C. Koradin, P. Knochel, *Synthesis*, **2002**, *14*, 2143.

4-(2,4-Difluorophenyl)but-3-yn-2-amine (I.68h)

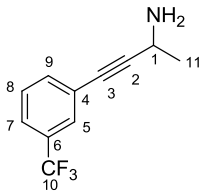


MW (g/mol): 181.18 **Molecular formula:** $C_{10}H_9F_2N$

This compound was prepared following general procedure E.

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 2976, 2932, 1617, 1590, 1502, 1265, 1143, 1098, 969, 850, 813, 651, 612. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40-7.32 (m, 1H, H_9), 6.86-6.77 (m, 2H, H_6+H_8), 3.94 (q, J = 6.8 Hz, 1H, H_1), 2.06 (s br, 2H, NH_2), 1.45 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H_{10}).
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 163.1 (s, J = 252.0, 12.0 Hz, C_5 or C_7), 162.5 (s, J = 250.0, 11.0 Hz, C_5 or C_7), 134.3 (d, J = 10.0, 3.0 Hz, C_9), 111.5 (d, J = 22.0, 4.0 Hz, C_6 or C_8), 108.1 (s, J = 16.0, 4.0 Hz, C_4), 104.3 (d, C_6 or C_8), 98.9 (s, J = 3.0, 2.0 Hz, C_2), 75.1 (s, C_3), 39.6 (d, C_1), 24.4 (q, C_{10}). **HRMS (ESI)** *m/z*: calcd for $C_{10}H_{10}F_2N$ $[M]^+$: 182.0776, found: 182.0776.

4-[3-(Trifluoromethyl)phenyl]but-3-yn-2-amine (I.68i)

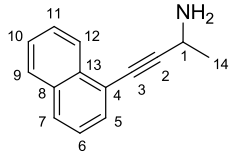


MW (g/mol): 213.20 **Molecular formula:** $C_{11}H_{10}F_3N$

This compound was prepared following general procedure E.

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 2976, 1588, 1486, 1431, 1331, 1166, 1123, 1070, 899, 800, 695, 656. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 (s, 1H, H_5), 7.55 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H_9), 7.52 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H_7), 7.40 (t, J = 7.8 Hz, 1H, H_8), 3.93 (q, J = 6.8 Hz, 1H, H_1), 1.76 (s, 2H, NH_2), 1.44 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H_{11}).
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 134.7 (d, C_9), 130.9 (s, J = 32 Hz, C_6), 128.8 (d, C_8), 128.5 (d, J = 4.0 Hz, C_5), 124.6 (d, J = 4.0 Hz, C_7), 124.3 (s, C_4), 123.8 (s, J = 271.0 Hz, C_{10}), 95.6 (s, C_2), 80.3 (s, C_3), 39.5 (d, C_1), 24.4 (q, C_{11}).
HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{11}H_{11}F_3N$ $[M]^+$: 214.0838, found: 214.0836.

4-(Naphthalen-1-yl)but-3-yn-2-amine (I.68j)

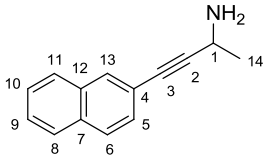


MW (g/mol): 195.26 **Molecular formula:** $C_{14}H_{13}N$

This compound was prepared following general procedure E.

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3056, 2970, 2927, 1585, 1394, 1370, 1310, 1119, 858, 798, 771. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.35-8.31 (m, 1H, H_{12}), 7.87-7.83 (m, 1H, H_7 or H_9), 7.81 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H_7 or H_9), 7.65 (dd, J = 7.1, 1.2 Hz, 1H, H_5 or H_6), 7.58 (ddd, J = 8.3, 6.8, 1.4 Hz, 1H, H_{11}), 7.52 (ddd, J = 8.1, 6.8, 1.4 Hz, 1H, H_{10}), 7.42 (dd, J = 8.3, 7.2 Hz, 1H, H_5 or H_6), 4.10 (q, J = 6.8 Hz, 1H, H_1), 1.81 (s, 2H, NH_2), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H_{14}).
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 133.4 (s, C_{13} or C_8), 133.2 (s, C_{13} or C_8), 130.3 (d, C_{Ar}), 128.5 (d, C_{Ar}), 128.3 (d, C_{Ar}), 126.7 (d, C_{Ar}), 126.4 (d, C_{Ar}), 126.2 (d, C_{12}), 125.3 (d, C_{Ar}), 120.9 (s, C_4), 99.1 (s, C_2), 79.7 (s, C_3), 39.8 (d, C_1), 24.8 (q, C_{14}).
HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{14}H_{11}$ $[MH\text{-}NH_3]^+$: 179.0855, found: 179.0856.

4-(Naphthalen-2-yl)but-3-yn-2-amine (I.68k)

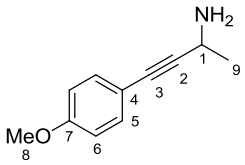


MW (g/mol): 195.26 **Molecular formula:** $C_{14}H_{13}N$

This compound was prepared following general procedure E.

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3265, 3057, 2976, 1634, 1544, 1493, 1369, 1259, 112, 859, 818, 742, 606. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.94 (s, 1H, H_{13}), 7.84-7.73 (m, 3H, H_6, H_8, H_{11}), 7.51-7.44 (m, 3H, H_5, H_9, H_{10}), 3.99 (q, J = 6.8 Hz, 1H, H_1), 1.84 (s, 2H, NH_2), 1.50 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H_{14}). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 133.1 (s, C_7 or C_{12}), 132.8 (s, C_7 or C_{12}), 131.4 (d, C_{13}), 128.6 (d, C_5, C_9 or C_{10}), 128.0 (d, C_6, C_8 or C_{11}), 127.8 (d, C_6, C_8 or C_{11}), 127.8 (d, C_6, C_8 or C_{11}) 126.6 (d, C_5, C_9 or C_{10}), 126.6 (d, C_5, C_9 or C_{10}), 120.6 (s, C_4), 94.0 (s, C_2), 82.2 (s, C_3), 39.6 (d, C_1), 24.5 (q, C_{14}).
HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{14}H_{14}N$ $[M]^+$: 196.1121, found: 196.1118.

4-(4-Methoxyphenyl)but-3-yn-2-amine (I.68l)

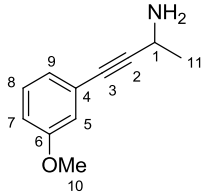


MW (g/mol): 175.23 **Molecular formula:** $C_{11}H_{13}NO$

This compound was prepared following general procedure E.

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3365, 2969, 2930, 2836, 1606, 1507, 1442, 1287, 1244, 1173, 1029, 829.
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36-7.30 (m, 2H, H_5 or H_6), 6.84-6.78 (m, 2H, H_5 or H_6), 3.90 (q, J = 6.7 Hz, 1H, H_1), 3.78 (s, 3H, H_8), 1.72 (s, 2H, NH_2), 1.42 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H_9).
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 159.4 (s, C_7), 133.0 (d, C_5 or C_6), 115.4 (s, C_4), 113.9 (d, C_5 or C_6), 92.5 (s, C_2), 81.4 (s, C_3), 55.3 (q, C_8), 39.5 (d, C_1), 24.7 (q, C_9).
HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{11}H_{13}NaNO$ $[M+Na]^+$: 198.0889, found: 198.0887.

4-(3-Methoxyphenyl)but-3-yn-2-amine (I.68m)

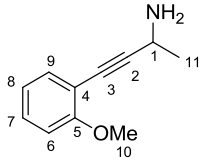


MW (g/mol): 175.23 **Molecular formula:** $C_{11}H_{13}NO$

This compound was prepared following general procedure E.

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3366, 2970, 2931, 1597, 1574, 1481, 1426, 1315, 1285, 1201, 1163, 1039, 854, 780, 686.
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.22-7.15 (m, 1H, H_{Ph}), 6.99 (dt, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H, H_{Ph}), 6.94-6.92 (m, 1H, H_{Ph}), 6.84 (ddd, J = 8.3, 2.6, 1.0 Hz, 1H, H_{Ph}), 3.91 (q, J = 6.8 Hz, 1H, H_1), 3.78 (s, 3H, H_{10}), 1.77 (s, 2H, NH_2), 1.43 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H_{11}).
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 159.3 (s, C_6), 129.4 (d, C_{Ph}), 124.3 (s, C_4), 124.1 (d, C_{Ph}), 116.5 (d, C_{Ph}), 114.6 (d, C_{Ph}), 93.8 (s, C_2), 81.5 (s, C_3), 55.3 (q, C_{10}), 39.4 (d, C_1), 24.6 (q, C_{11}).
HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{11}H_{14}NO$ $[M]^+$: 176.1070, found: 176.1068.

4-(2-Methoxyphenyl)but-3-yn-2-amine (I.68n)



MW (g/mol): 175.23 **Molecular formula:** $C_{11}H_{13}NO$

This compound was prepared following general procedure E.

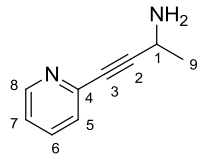
IR (ATR) ν (cm^{-1}): 2970, 2931, 1595, 1491, 1461, 1434, 1259, 1118, 1022, 750.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H, H_6 or H_9), 7.25 (ddd, J = 8.3, 7.4, 1.7 Hz, 1H, H_7 or H_8), 6.91-6.81 (m, 2H, H_6 or H_9+H_7 or H_8), 3.96 (q, J = 6.8 Hz, 1H, H_1), 3.85 (s, 3H, H_{10}), 1.81 (s, 2H, NH_2), 1.45 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H_{11}).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 159.8 (s, C_5), 133.7 (d, C_6 or C_9), 129.5 (d, C_7 or C_8), 120.5 (d, C_7 or C_8), 112.3 (s, C_4), 110.6 (d, C_6 or C_9), 98.2 (s, C_2), 77.7 (s, C_3), 55.8 (q, C_{10}), 39.6 (d, C_1), 24.5 (q, C_{11}).

HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{11}H_{14}NO$ $[M]^+$: 176.1070, found: 176.1068.

4-(Pyridin-2-yl)but-3-yn-2-amine (I.68o)



MW (g/mol): 146.20 **Molecular formula:** $C_9H_{10}N_2$

This compound was prepared following general procedure E.

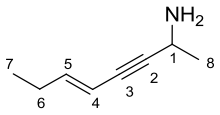
IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3277, 2974, 2929, 2229, 1582, 1463, 1427, 1368, 1312, 1265, 1071, 889, 846, 777, 740.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.55 (ddd, J = 4.9, 1.8, 1.0 Hz, 1H, H_8), 7.62 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H, H_6), 7.38 (dt, J = 7.8, 1.1 Hz, 1H, H_5), 7.20 (ddd, J = 7.6, 4.9, 1.2 Hz, 1H, H_7), 3.94 (q, J = 6.8 Hz, 1H, H_1), 1.93 (s, 2H, NH_2), 1.47 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H_9).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 150.0 (d, C_8), 143.4 (s, C_4), 136.3 (d, C_6), 127.0 (d, C_5), 122.9 (d, C_7), 93.9 (s, C_2), 81.4 (s, C_3), 39.4 (d, C_1), 24.0 (q, C_9).

HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_9H_{11}N_2$ $[M]^+$: 147.0917, found: 147.0914.

(*E*)-Oct-5-en-3-yn-2-amine (I.68p)



MW (g/mol): 123.20 **Molecular formula:** $C_5H_{13}N$

This compound was prepared following general procedure E.

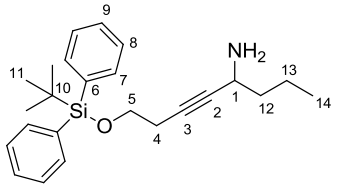
IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3283, 2966, 2933, 2874, 1657, 1552, 1457, 1376, 1085, 956.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.14 (dt, J = 15.9, 6.6 Hz, 1H, H_5), 5.47 (dq_{app}, J = 15.9, 1.8 Hz, 1H, H_4), 3.82 (qd, J = 6.7, 1.6 Hz, 1H, H_1), 2.50 (s br, 2H, NH_2), 2.16-2.07 (m, 2H, H_1), 1.37 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H_8), 1.01 (t, J = 7.5 Hz, 3H, H_7).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 145.9 (d, C_5), 108.5 (d, C_4), 92.4 (s, C_2), 80.5 (s, C_3), 39.4 (d, C_1), 26.2 (t, C_6), 24.59 (q, C_8), 13.1 (q, C_7).

HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_8H_{14}N$ $[M]^+$: 124.1121, found: 124.1116.

8-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]oct-5-yn-4-amine (I.68)



MW (g/mol): 379.61 **Molecular formula:** $C_{24}H_{33}NOSi$

This compound was prepared following general procedure E.

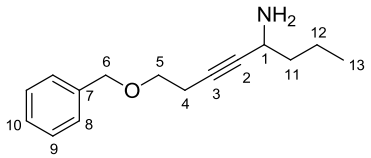
IR (ATR) ν (cm^{-1}): 2957, 2931, 2857, 1472, 1107, 822, 700, 612.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.76-7.66 (m, 4H, H_{Ph}), 7.48-7.35 (m, 6H, H_{Ph}), 3.78 (t, J = 7.0 Hz, 2H, H_5), 3.54 (t, J = 6.6 Hz, 1H, H_1), 2.48 (td, J = 7.0, 2.0 Hz, 2H, H_4), 1.76 (s, 2H, NH_2), 1.62-1.40 (m, 4H, $H_{12+}H_{13}$), 1.08 (s, 9H, H_{11}), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H, H_{14}).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 135.7 (d, C_{Ph}), 133.8 (s, C_6), 129.8 (d, C_{Ph}), 127.8 (d, C_{Ph}), 84.7 (s, C_2), 79.6 (s, C_3), 62.8 (t, C_5), 43.5 (d, C_1), 40.6 (t, C_{12}), 26.9 (q, C_{11}), 23.0 (t, C_4), 19.4 (t, C_{13}), 19.3 (s, C_{10}), 13.9 (q, C_{14}).

HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{24}H_{34}NOSi$ $[M]^+$: 380.2404, found: 380.2410.

8-(Benzyloxy)oct-5-yn-4-amine (I.74)



MW (g/mol): 231.33 **Molecular formula:** $C_{15}H_{21}NO$

This compound was prepared following general procedure E.

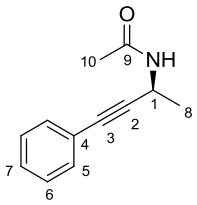
IR (ATR) ν (cm^{-1}): 2957, 2931, 2868, 1605, 1573, 1454, 1361, 1099, 735, 697.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40-7.25 (m, 5H, H_{Ph}), 4.56 (s, 2H, H_6), 3.63-3.48 (m, 3H, H_1+H_5), 2.51 (td, J = 7.1, 2.0 Hz, 2H, H_4), 1.69 (s, 2H, NH_2), 1.59-1.40 (m, 4H, H_{11}+H_{12}), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H, H_{13}).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 138.24 (s, C_7), 128.50 (d, C_{Ph}), 127.76 (2d, $2C_{Ph}$), 84.79 (s, C_2), 79.24 (s, C_3), 73.02 (t, C_6), 68.78 (t, C_5), 43.50 (d, C_1), 40.61 (t, C_{11}), 20.23 (t, C_4), 19.39 (t, C_{12}), 13.92 (q, C_{13}).

HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{15}H_{22}NO$ $[M]^+$: 232.1696, found: 232.1699.

***N*-(4-Phenylbut-3-yn-2-yl)acetamide (I.71a)**



MW (g/mol): 187.24 **Molecular formula:** $C_{12}H_{13}NO$

This compound was prepared following general procedure F.

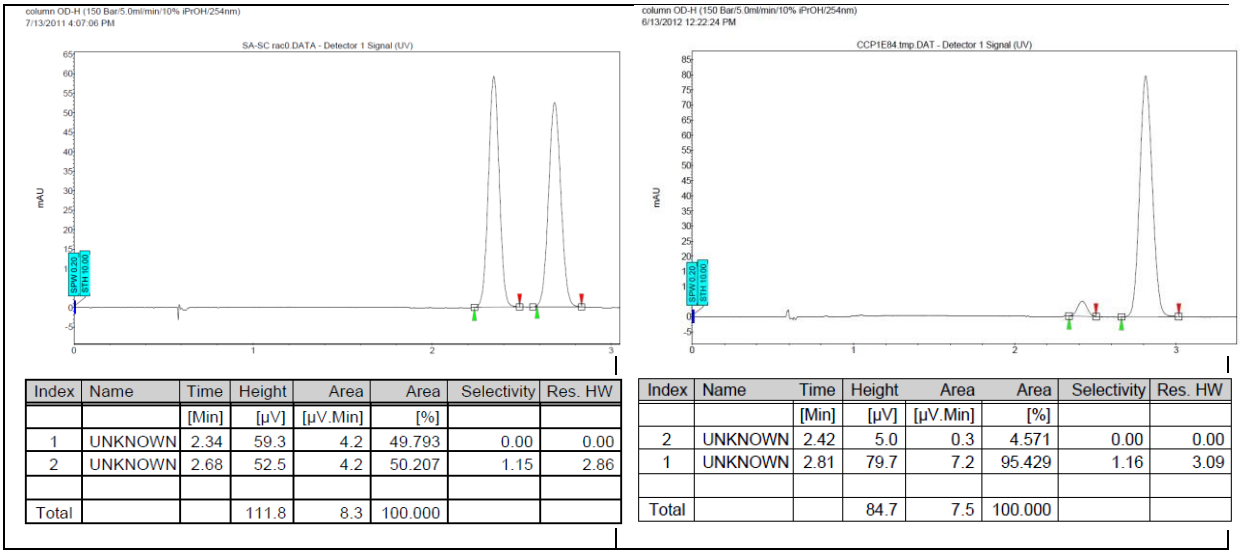
$[\alpha]^{20}_D$ -163 (*c* 0.6, $CHCl_3$, 91% *ee*).

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3290, 3057, 2981, 2932, 1643, 1542, 1372, 1134, 757, 691.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46-7.38 (m, 2H, H_{Ph}), 7.35-7.28 (m, 3H, H_{Ph}), 5.84 (s, 1H, NH), 5.05 (dq, J = 13.8, 6.9 Hz, 1H, H_1), 2.02 (s, 3H, H_{10}), 1.49 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H_8).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 169.15 (s, C_9), 131.76 (d, C_{Ph}), 128.4 (d, C_{Ph}), 128.3 (d, C_{Ph}), 122.7 (s, C_4), 89.5 (s, C_2), 82.2 (s, C_3), 37.7 (d, C_1), 23.3 (q, C_8 or C_{10}), 22.6 (q, C_8 or C_{10}).

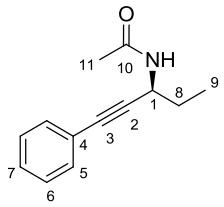
HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{12}H_{13}NaNO$ $[M+Na]^+$: 210.0889, found: 210.0887. **SFC:** OD-H, Pressure = 150 bar, CO_2/*i*PrOH = 90:10, Flow rate = 5 mL/min, UV = 254 nm, tR = 2.4 min and tR = 2.8 min (major).



Index	Name	Time	Height	Area	Area	Selectivity	Res. HW
		[Min]	[µV]	[µV.Min]	[%]		
1	UNKNOWN	2.34	59.3	4.2	49.793	0.00	0.00
2	UNKNOWN	2.68	52.5	4.2	50.207	1.15	2.86
Total			111.8	8.3	100.000		

Index	Name	Time	Height	Area	Area	Selectivity	Res. HW
		[Min]	[µV]	[µV.Min]	[%]		
2	UNKNOWN	2.42	5.0	0.3	4.571	0.00	0.00
1	UNKNOWN	2.81	79.7	7.2	95.429	1.16	3.09
Total			84.7	7.5	100.000		

N-(1-Phenylpent-1-yn-3-yl)acetamide (I.71b)



MW (g/mol): 201.26 **Molecular formula:** $C_{13}H_{15}NO$

This compound was prepared following general procedure F.

$[\alpha]^{20}_D$ -106 (*c* 1.2, $CHCl_3$, 92% *ee*).

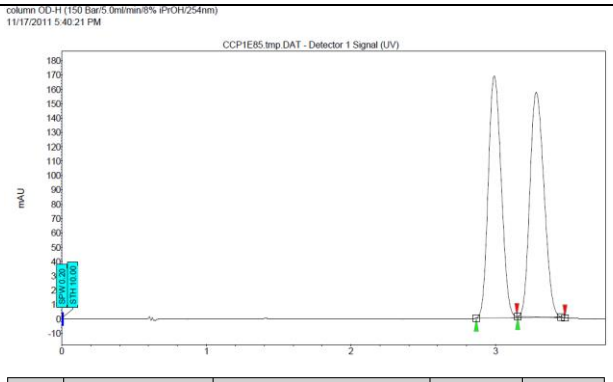
IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3288, 3053, 2974, 2929, 1637, 1542, 1490, 1367, 1301, 1275, 1118, 948, 758, 715, 688, 600.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46-7.38 (m, 2H, H_{Ph}), 7.35-7.27 (m, 3H, H_{Ph}), 5.98 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, NH), 4.93 (td, *J* = 7.8, 6.0 Hz, 1H, H_1), 2.03 (s, 3H, H_{11}), 1.84-1.70 (m, 2H, H_8), 1.06 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H_9).

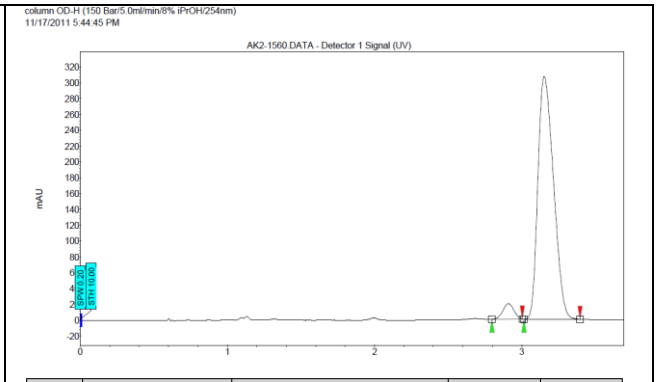
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 169.2 (s, C_{10}), 131.8 (d, C_{Ph}), 128.5 (d, C_{Ph}), 128.4 (d, C_{Ph}), 122.8 (s, C_4), 88.4 (s, C_2), 83.23(s, C_3), 43.5 (d, C_1), 29.3 (t, C_8), 23.4 (q, C_{11}), 10.2 (q, C_9).

HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{13}H_{15}NaNO$ $[M+Na]^+$: 224.1046, found: 224.1040.

SFC: OD-H, Pressure = 150 bar, CO_2/*i*PrOH = 92:8, Flow rate = 5 mL/min, UV = 254 nm, tR = 2.9 min and tR = 3.1 min (major).

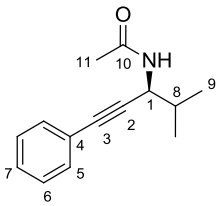


Index	Name	Time	Height	Area	Area	Selectivity	Res. HW
		[Min]	[µV]	[µV.Min]	[%]		
1	UNKNOWN	2.99	168.7	17.5	49.596	0.00	0.00
2	UNKNOWN	3.28	156.7	17.8	50.404	1.10	1.65
Total			325.4	35.3	100.000		



Index	Name	Time	Height	Area	Area	Selectivity	Res. HW
		[Min]	[µV]	[µV.Min]	[%]		
1	UNKNOWN	2.91	19.6	1.7	4.266	0.00	0.00
2	UNKNOWN	3.15	306.7	37.7	95.734	1.08	1.46
Total			326.3	39.3	100.000		

***N*-(4-Methyl-1-phenylpent-1-yn-3-yl)acetamide (I.71c)**



MW (g/mol): 215.13 **Molecular formula:** $C_{14}H_{17}NO$

This compound was prepared following general procedure F.

[α]$^{20}_{D}$ −135 (*c* 1.0, $CHCl_3$, 90% *ee*).

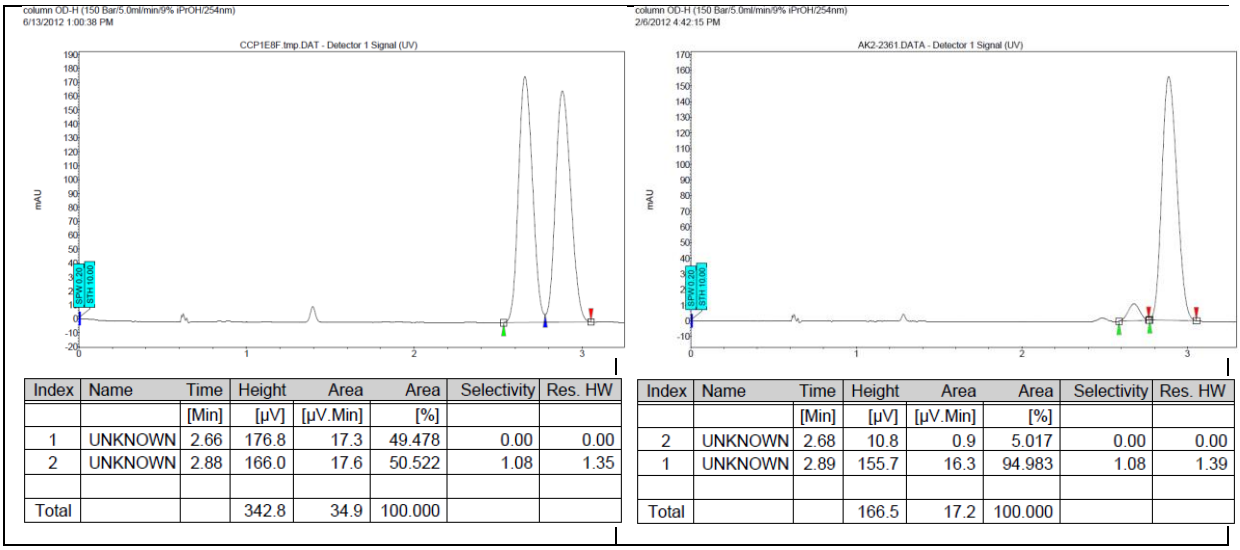
IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3268, 2962, 2929, 1645, 1539, 1490, 1371, 1282, 1090, 755, 691,601.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47-7.36 (m, 2H, H_{Ph}), 7.34-7.23 (m, 3H, H_{Ph}), 6.18 (s br, 1H, NH), 4.88 (dd, *J* = 8.7, 5.5 Hz, 1H, H_1), 2.03 (s, 3H, H_{11}), 2.02-1.94 (m, 1H, H_8), 1.04 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H, H_9).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 169.3 (s, C_{10}), 131.8 (d, C_{Ph}), 128.3 (2d, C_{Ph}), 122.8 (s, C_4), 87.1 (s, C_2), 83.8 (s, C_3), 47.8 (d, C_1), 33.1 (d, C_8), 23.3 (q, C_{11}), 19.1 (q, C_9), 17.8 (q, C_9).

HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{14}H_{18}NO$ $[M]^+$: 216.1383, found: 216.1380.

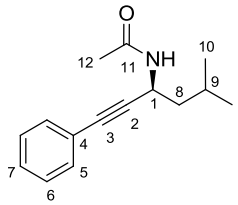
SFC: OD-H, Pressure = 150 bar, CO_2/*i*PrOH = 91:9, Flow rate = 5 mL/min, UV = 254 nm, tR = 2.7 min and tR = 2.9 min (major).



Index	Name	Time	Height	Area	Area	Selectivity	Res. HW
		[Min]	[µV]	[µV.Min]	[%]		
1	UNKNOWN	2.66	176.8	17.3	49.478	0.00	0.00
2	UNKNOWN	2.88	166.0	17.6	50.522	1.08	1.35
Total			342.8	34.9	100.000		

Index	Name	Time	Height	Area	Area	Selectivity	Res. HW
		[Min]	[µV]	[µV.Min]	[%]		
2	UNKNOWN	2.68	10.8	0.9	5.017	0.00	0.00
1	UNKNOWN	2.89	155.7	16.3	94.983	1.08	1.39
Total			166.5	17.2	100.000		

N-(5-Methyl-1-phenylhex-1-yn-3-yl)acetamide (I.71d)



MW (g/mol): 229.32 **Molecular formula:** $C_{15}H_{19}NO$

This compound was prepared following general procedure F.

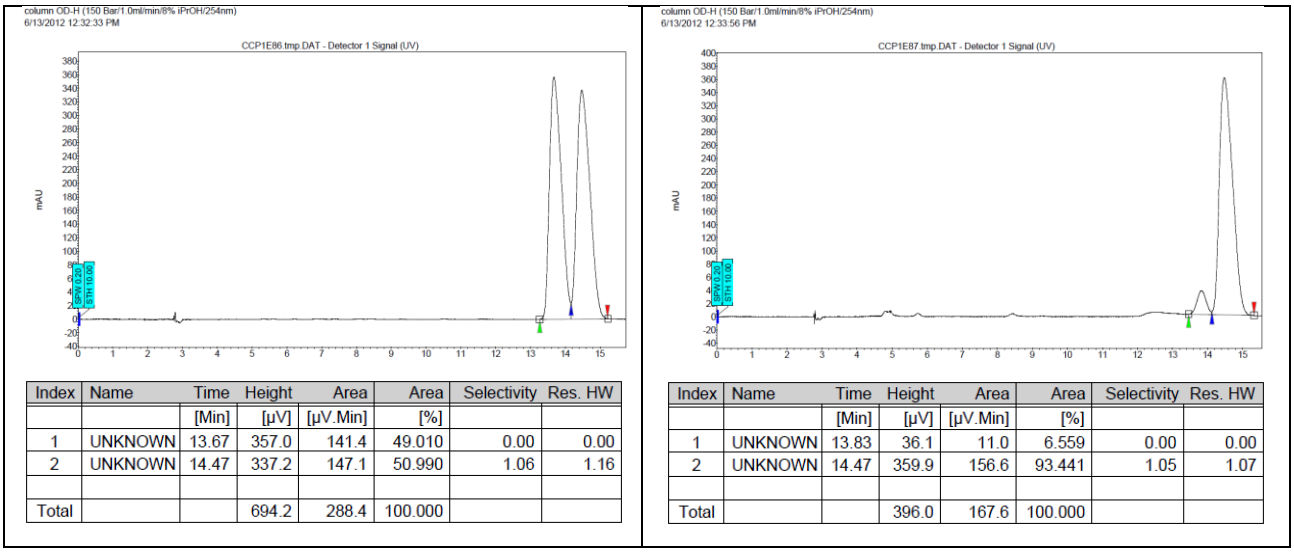
[α]$^{20}_{D}$ -120 (*c* 0.7, $CHCl_3$, 87% *ee*).

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3261, 2956, 2870, 1647, 1541, 1490, 1370, 1287, 1146, 1087, 755, 690, 604. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47-7.36 (m, 2H, H_{Ph}), 7.35-7.28 (m, 3H, H_{Ph}), 5.77 (d, J = 8.2 Hz, 1H, NH), 5.03 (dd, J = 16.1, 7.9 Hz, 1H, H_1), 2.03 (s, 3H, H_{12}), 1.92-1.79 (m, 1H, H_9), 1.68-1.57 (m, 2H, H_8), 0.99 (d, J = 6.6 Hz, 6H, H_{10}).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 169.02 (s, C_{11}), 131.85 (d, C_{Ph}), 128.42 (2d, C_{Ph}), 122.83 (s, C_4), 88.84 (s, C_2), 82.98 (s, C_3), 45.38 (t, C_8), 40.65 (d, C_1), 25.39 (d, C_9), 23.47 (q, C_{10}), 22.97 (q, C_{12}), 22.14 (q, $C_{10'}$).

HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{15}H_{19}NaNO$ $[M+Na]^+$: 252.1359, found: 252.1350.

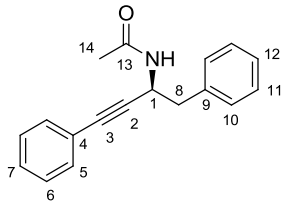
SFC: OD-H, Pressure = 150 bar, CO_2/*i*PrOH = 92:8, Flow rate = 1 mL/min, UV = 254 nm, tR = 13.8 min and tR = 14.5 min (major).



Index	Name	Time	Height	Area	Area	Selectivity	Res. HW
		[Min]	[µV]	[µV.Min]	[%]		
1	UNKNOWN	13.67	357.0	141.4	49.010	0.00	0.00
2	UNKNOWN	14.47	337.2	147.1	50.990	1.06	1.16
Total			694.2	288.4	100.000		

Index	Name	Time	Height	Area	Area	Selectivity	Res. HW
		[Min]	[µV]	[µV.Min]	[%]		
1	UNKNOWN	13.83	36.1	11.0	6.559	0.00	0.00
2	UNKNOWN	14.47	359.9	156.6	93.441	1.05	1.07
Total			396.0	167.6	100.000		

N-(1,4-Diphenylbut-3-yn-2-yl)acetamide (I.71e)



MW (g/mol): 263.33 **Molecular formula:** $C_{18}H_{17}NO$

This compound was prepared following general procedure F.

[α]$^{20}_{D}$ -56 (*c* 0.9, $CHCl_3$, 86% *ee*).

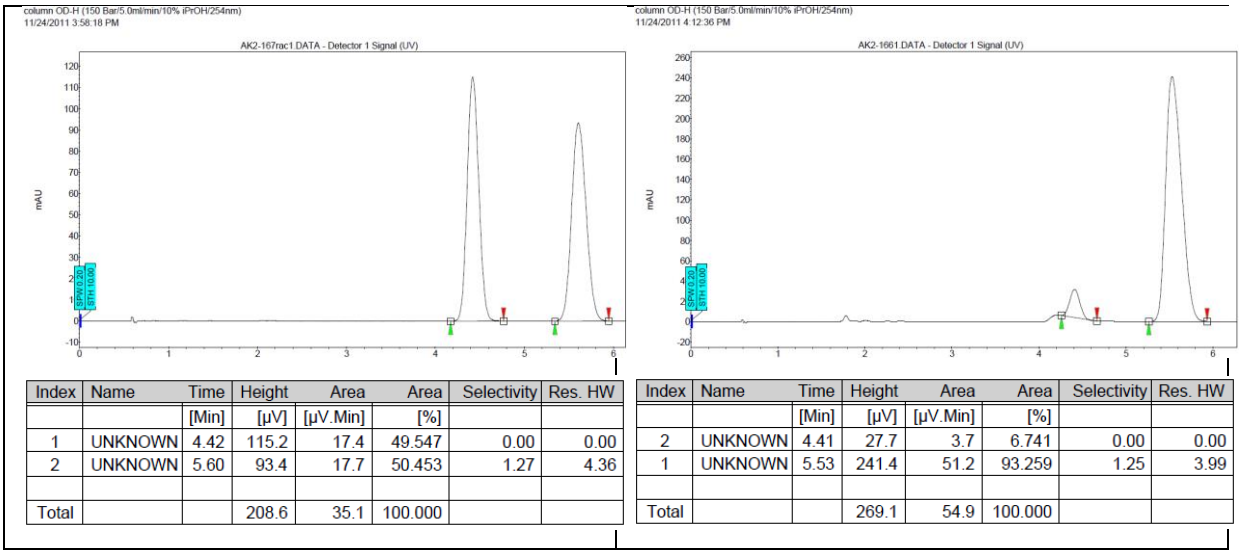
IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3258, 3057, 3031, 1636, 1540, 1490, 1427, 1372, 1288, 1269, 1097, 950, 913, 748, 689, 606.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36-7.17 (m, 10H, H_{Ph}), 5.79 (d, J = 8.2 Hz, 1H, NH), 5.19 (ddd, J = 8.3, 7.2, 4.9 Hz, 1H, H_1), 3.04 (dd, J = 13.2, 4.9 Hz, 1H, H_8), 2.96 (dd, J = 13.2, 7.1 Hz, 1H, H_8), 1.93 (s, 3H, H_{14}).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 169.1 (s, C_{13}), 136.6 (s, C_9), 131.7 (d, C_{Ph}), 130.1 (d, C_{Ph}), 128.5 (d, C_{Ph}), 128.4 (2d, C_{Ph}), 127.0 (d, C_{Ph}), 122.6 (s, C_4), 87.8 (s, C_2), 84.5 (s, C_3), 43.2 (d, C_1), 41.5 (t, C_8), 23.3 (q, C_{14}).

HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{18}H_{17}NaNO$ $[M+Na]^+$: 286.12024, found: 286.11947.

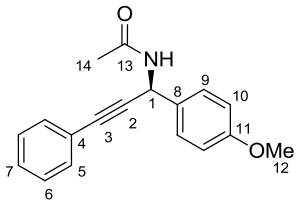
SFC: OD-H, Pressure = 150 bar, CO_2/*i*PrOH = 90:10, Flow rate = 5 mL/min, UV = 254 nm, tR = 4.4 min and tR = 5.5 min (major).



Index	Name	Time	Height	Area	Area	Selectivity	Res. HW
		[Min]	[µV]	[µV.Min]	[%]		
1	UNKNOWN	4.42	115.2	17.4	49.547	0.00	0.00
2	UNKNOWN	5.60	93.4	17.7	50.453	1.27	4.36
Total			208.6	35.1	100.000		

Index	Name	Time	Height	Area	Area	Selectivity	Res. HW
		[Min]	[µV]	[µV.Min]	[%]		
2	UNKNOWN	4.41	27.7	3.7	6.741	0.00	0.00
1	UNKNOWN	5.53	241.4	51.2	93.259	1.25	3.99
Total			269.1	54.9	100.000		

N-(1-(4-Methoxyphenyl)-3-phenylprop-2-yn-1-yl)acetamide (I.71f)



MW (g/mol): 279.33 **Molecular formula:** $C_{18}H_{17}NO_2$

This compound was prepared following general procedure F.

$[\alpha]^{20}_D$ +3.7 (*c* 0.75, $CHCl_3$, 7% *ee*).

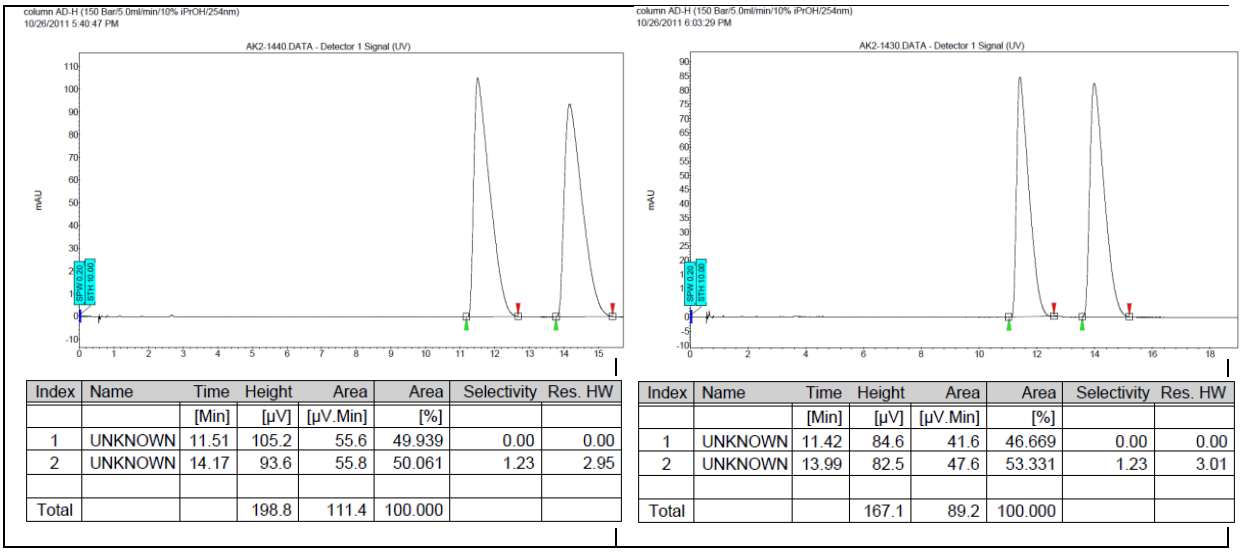
IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3296, 3060, 2956, 1648, 1538, 1512, 1370, 1254, 1245, 1179, 1027, 824, 759, 688, 601.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.54-7.46 (m, 4H, $H_{9+}H_{Ph}$), 7.36-7.31 (m, 3H, H_{Ph}), 6.91 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H_{10}), 6.21 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H_1), 5.99 (d, J = 8.2 Hz, 1H, NH), 3.82 (s, 3H, H_{12}), 2.05 (s, 3H, H_{14}).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 168.8 (s, C_{13}), 159.6 (s, C_{11}), 131.9 (d, C_{Ph}), 131.4 (s, C_8), 128.7 (d, C_{Ph}), 128.5 (2d, C_{Ph}+C_9), 122.6 (s, C_4), 114.20 (d, C_{10}), 87.4 (s, C_2), 84.7 (s, C_3), 55.5 (q, C_{12}), 44.8 (d, C_1), 23.5 (q, C_{14}).

HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{18}H_{17}NaNO_2$ $[M+Na]^+$: 302.1151, found: 302.1145.

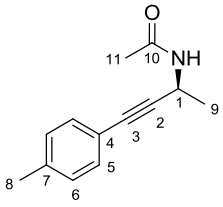
SFC: AD-H, Pressure = 150 bar, CO_2/*i*PrOH = 90:10, Flow rate = 5 mL/min, UV = 254 nm, tR = 11.4 min and tR = 14.0 min (major).



Index	Name	Time	Height	Area	Area	Selectivity	Res. HW
		[Min]	[µV]	[µV.Min]	[%]		
1	UNKNOWN	11.51	105.2	55.6	49.939	0.00	0.00
2	UNKNOWN	14.17	93.6	55.8	50.061	1.23	2.95
Total			198.8	111.4	100.000		

Index	Name	Time	Height	Area	Area	Selectivity	Res. HW
		[Min]	[µV]	[µV.Min]	[%]		
1	UNKNOWN	11.42	84.6	41.6	46.669	0.00	0.00
2	UNKNOWN	13.99	82.5	47.6	53.331	1.23	3.01
Total			167.1	89.2	100.000		

N-(4-(*p*-Tolyl)but-3-yn-2-yl)acetamide (I.71g)



MW (g/mol): 201.26 **Molecular formula:** $C_{13}H_{15}NO$

This compound was prepared following general procedure F.

[α]$^{20}_{D}$ -157 (*c* 0.47, $CHCl_3$, 91% *ee*).

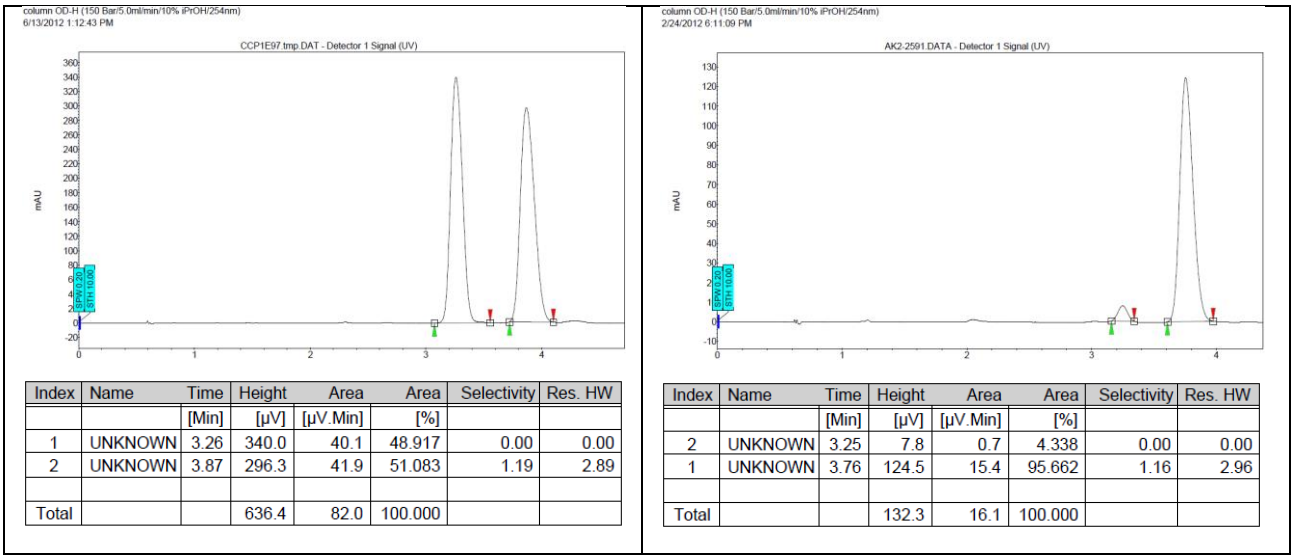
IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3297, 2988, 2933, 1635, 1537, 1440, 1372, 1270, 1133, 821, 692, 600.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H_5 or H_6), 7.11 (d, J = 7.9 Hz, 2H, H_5 or H_6), 5.79 (d, J = 5.4 Hz, 1H, NH), 5.09-4.98 (m, 1H, H_1), 2.35 (s, 3H, H_8), 2.01 (s, 3H, H_{11}), 1.49 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H_9).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 169.0 (s, C_{10}), 138.6 (s, C_7), 131.7 (d, C_5 or C_6), 129.2 (d, C_5 or C_6), 119.6 (s, C_4), 88.8 (s, C_2), 82.6 (s, C_3), 37.9 (d, C_1), 23.5 (q, C_{11}), 22.8 (q, C_9), 21.6 (q, C_8).

HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{13}H_{15}NaNO$ $[M+Na]^+$: 224.10459, found: 224.10450.

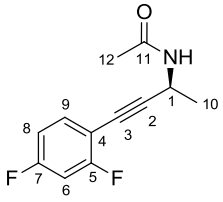
SFC: OD-H, Pressure = 150 bar, CO_2/*i*PrOH = 90:10, Flow rate = 5 mL/min, UV = 254 nm, tR = 3.2 min and tR = 3.8 min (major).



Index	Name	Time	Height	Area	Area	Selectivity	Res. HW
		[Min]	[µV]	[µV.Min]	[%]		
1	UNKNOWN	3.26	340.0	40.1	48.917	0.00	0.00
2	UNKNOWN	3.87	296.3	41.9	51.083	1.19	2.89
Total			636.4	82.0	100.000		

Index	Name	Time	Height	Area	Area	Selectivity	Res. HW
		[Min]	[µV]	[µV.Min]	[%]		
2	UNKNOWN	3.25	7.8	0.7	4.338	0.00	0.00
1	UNKNOWN	3.76	124.5	15.4	95.662	1.16	2.96
Total			132.3	16.1	100.000		

N-(4-(2,4-Difluorophenyl)but-3-yn-2-yl)acetamide (I.71h)



MW (g/mol): 223.22 **Molecular formula:** $C_{12}H_{11}F_2NO$

This compound was prepared following general procedure F.

[α]$^{20}_{D}$ -84 (*c* 1.3, $CHCl_3$, 91% *ee*).

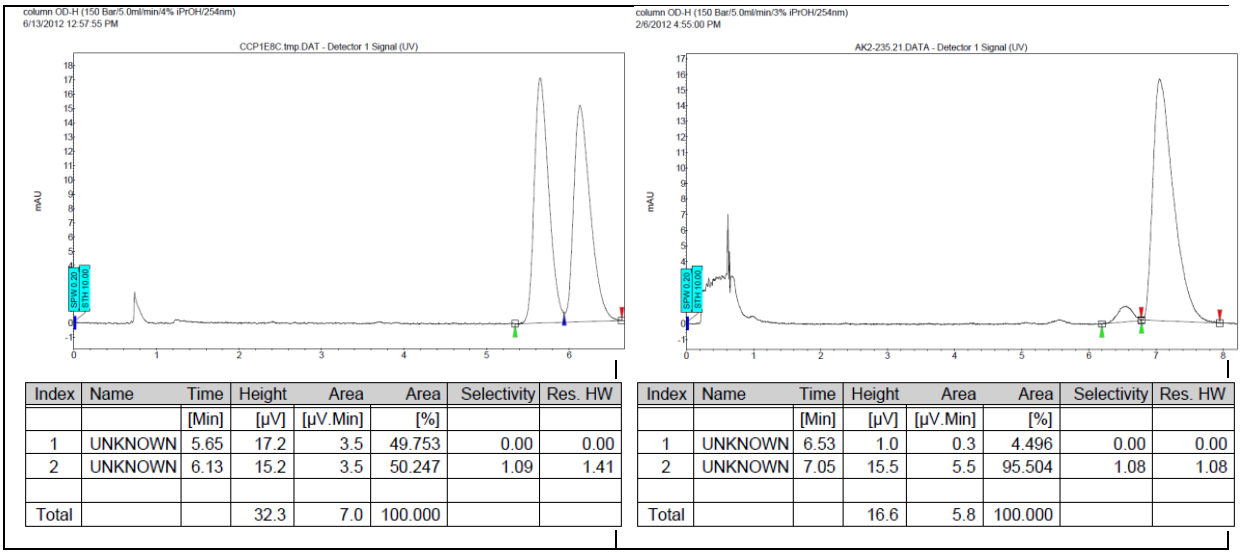
IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3278, 3069, 2983, 2931, 1633, 1541, 1504, 1428, 1263, 1143, 1101, 968, 854, 732, 604.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42-7.32 (m, 1H, H_9), 6.87-6.76 (m, 2H, $H_{6+}H_8$), 6.07 (d, J = 6.5 Hz, 1H, NH), 5.18-4.95 (m, 1H, H_1), 2.02 (s, 3H, H_{12}), 1.49 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H_{10}).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 169.1 (s, C_{10}), 163.3 (s, J = 253.0, 12.0 Hz, C_5 or C_7), 162.8 (s, J = 251.0, 11 Hz, C_5 or C_7), 134.5 (d, J = 10, 3 Hz, C_9), 111.6 (d, J = 22.0, 4.0 Hz, C_6 or C_8), 107.6 (s, J = 16.0, 4.0 Hz, C_4), 104.3 (d, C_6 or C_8), 94.5 (s, J = 3.0, 2.0 Hz, C_2), 74.7 (s, C_3), 37.7 (d, C_1), 23.3 (q, C_{12}), 22.5 (q, C_{10}).

HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{12}H_{11}F_2NaNO$ $[M+Na]^+$: 246.0701, found: 246.06700.

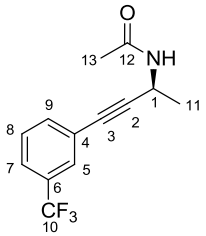
SFC: OD-H, Pressure = 150 bar, CO_2/*i*PrOH = 97:3, Flow rate = 5 mL/min, UV = 254 nm, tR = 6.5 min and tR = 7.0 min (major).



Index	Name	Time	Height	Area	Area	Selectivity	Res. HW
		[Min]	[µV]	[µV.Min]	[%]		
1	UNKNOWN	5.65	17.2	3.5	49.753	0.00	0.00
2	UNKNOWN	6.13	15.2	3.5	50.247	1.09	1.41
Total			32.3	7.0	100.000		

Index	Name	Time	Height	Area	Area	Selectivity	Res. HW
		[Min]	[µV]	[µV.Min]	[%]		
1	UNKNOWN	6.53	1.0	0.3	4.496	0.00	0.00
2	UNKNOWN	7.05	15.5	5.5	95.504	1.08	1.08
Total			16.6	5.8	100.000		

***N*-(4-(3-(Trifluoromethyl)phenyl)but-3-yn-2-yl)acetamide (I.71i)**



MW (g/mol): 255.24 **Molecular formula:** $C_{13}H_{12}F_3NO$

This compound was prepared following general procedure F.

[α]$^{20}_{D}$ -81 (*c* 1.5, $CHCl_3$, 88% *ee*).

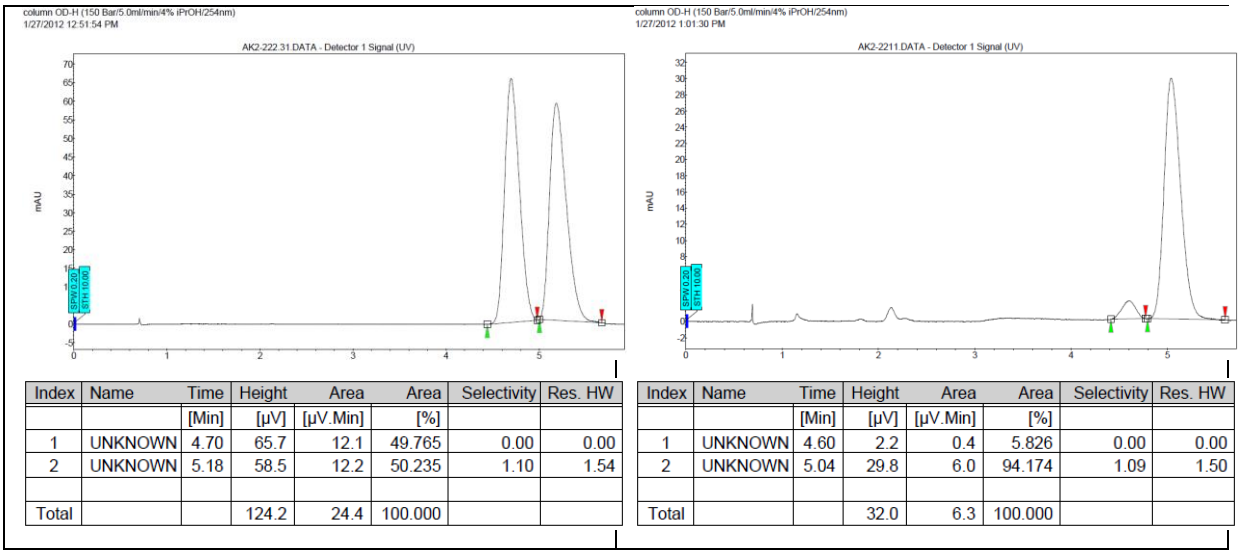
IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3281, 3064, 2974, 2930, 1635, 1539, 1431, 1338, 1237, 1160, 1135, 1112, 1072, 949, 898, 810, 719, 695, 606.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.65 (s, 1H, H_5), 7.55 (t, J = 7.4 Hz, 2H, $H_{7+}H_9$), 7.41 (t, J = 7.8 Hz, 1H, H_8), 6.16 (d, J = 7.4 Hz, 1H, NH), 5.05 (dq, J = 13.9, 6.9 Hz, 1H, H_1), 2.02 (s, 3H, H_{13}), 1.49 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H_{11}).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 169.3 (s, C_{12}), 134.9 (d, C_9), 130.9 (s, J = 32.0 Hz, C_6), 128.9 (d, C_8), 128.6 (d, J = 4.0 Hz, C_5), 125.0 (d, J = 4.0 Hz, C_7), 123.8 (s, J = 271.0 Hz, C_{10}), 123.7 (s, C_4), 91.2 (s, C_2), 80.8 (s, C_3), 37.6 (d, C_1), 23.2 (q, C_{13}), 22.3 (q, C_{11}).

HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{13}H_{12}F_3NaNO$ $[M+Na]^+$: 278.07632, found: 278.07628.

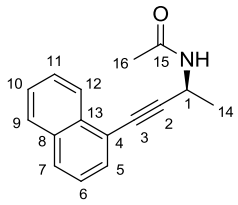
SFC: OD-H, Pressure = 150 bar, CO_2/*i*PrOH = 96:4, Flow rate = 5 mL/min, UV = 254 nm, tR = 4.6 min and tR = 5.0 min (major).



Index	Name	Time	Height	Area	Area	Selectivity	Res. HW
		[Min]	[µV]	[µV.Min]	[%]		
1	UNKNOWN	4.70	65.7	12.1	49.765	0.00	0.00
2	UNKNOWN	5.18	58.5	12.2	50.235	1.10	1.54
Total			124.2	24.4	100.000		

Index	Name	Time	Height	Area	Area	Selectivity	Res. HW
		[Min]	[µV]	[µV.Min]	[%]		
1	UNKNOWN	4.60	2.2	0.4	5.826	0.00	0.00
2	UNKNOWN	5.04	29.8	6.0	94.174	1.09	1.50
Total			32.0	6.3	100.000		

***N*-(4-(Naphthalen-1-yl)but-3-yn-2-yl)acetamide (I.71j)**



MW (g/mol): 237.30 **Molecular formula:** $C_{16}H_{15}NO$

This compound was prepared following general procedure F.

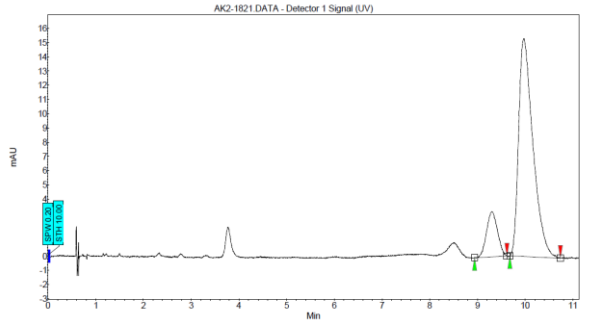
[α]$^{20}_{D}$ -129 (*c* 1.1, $CHCl_3$, 72% *ee*).

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3285, 3056, 1635, 1537, 1280, 1138, 798, 774, 715, 604.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H_{12}), 7.79-7.86 (m, 2H, $H_{7+}H_9$), 7.65 (dd, J = 7.1, 1.0 Hz, 1H, H_5 or H_6), 7.60-7.54 (m, 1H, H_{11}), 7.54-7.49 (m, 1H, H_{10}), 7.40 (dd, J = 8.2, 7.2 Hz, 1H, H_5 or H_6), 6.21 (d, J = 7.0 Hz, 1H, NH), 5.22 (dq, J = 13.9, 6.9 Hz, 1H, H_1), 2.04 (s, 3H, H_{16}), 1.59 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H_{14}).

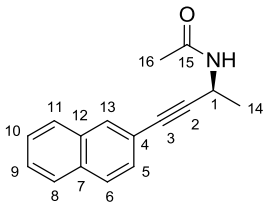
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 169.2 (s, C_{15}), 133.4 (s, C_{13} or C_8), 133.2 (s, C_{13} or C_8), 130.7 (d, C_5 or C_6), 128.9 (d, C_7 or C_9), 128.4 (d, C_7 or C_9), 126.9 (d, C_{11}), 126.5 (d, C_{10}), 126.1 (d, C_{12}), 125.2 (d, C_5 or C_6), 120.3 (s, C_4), 94.4 (s, C_2), 80.4 (s, C_3), 38.0 (d, C_1), 23.4 (q, C_{16}), 22.8 (q, C_{14}). **HRMS (ESI)** *m/z*: calcd for $C_{16}H_{15}NaNO$ $[M+Na]^+$: 260.1046, found: 260.1038.

SFC: OD-H, Pressure = 150 bar, CO_2/*i*PrOH = 90:10, Flow rate = 5 mL/min, UV = 254 nm, tR = 9.3 min and tR = 9.9 min (major).



Index	Name	Time	Height	Area	Area	Selectivity	Res. HW
		[Min]	[µV]	[µV.Min]	[%]		
1	UNKNOWN	9.30	3.2	0.8	13.750	0.00	0.00
2	UNKNOWN	9.96	15.3	5.3	86.250	1.07	1.37
Total			18.5	6.2	100.000		

***N*-(4-(Naphthalen-2-yl)but-3-yn-2-yl)acetamide (I.71k)**



MW (g/mol): 237.30 **Molecular formula:** $C_{16}H_{15}NO$

This compound was prepared following general procedure F.

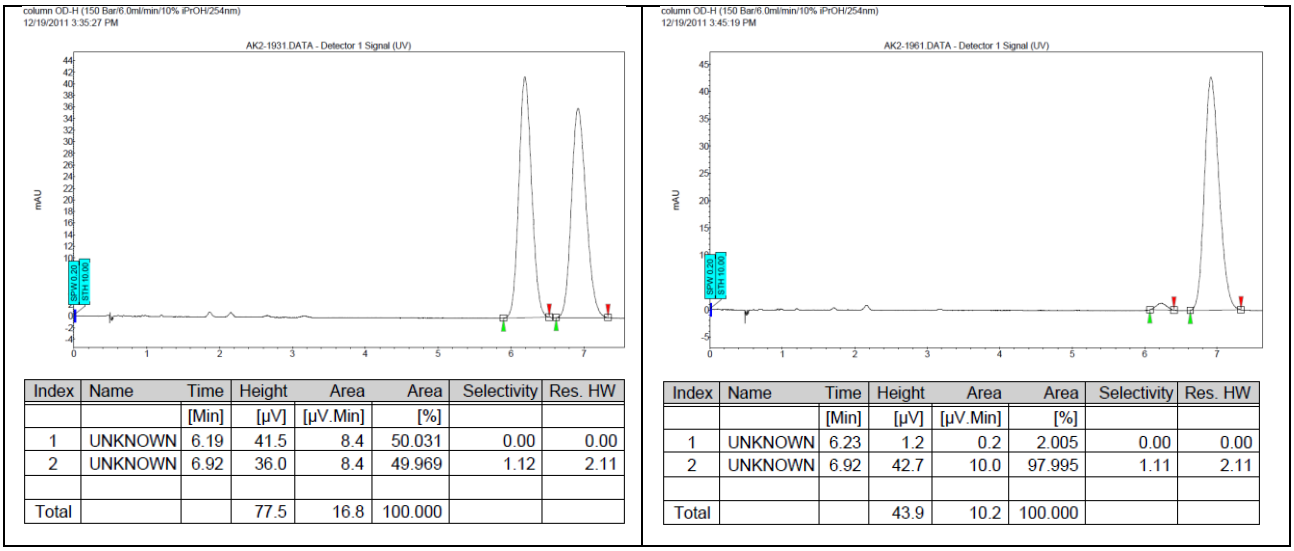
$[\alpha]^{20}_D$ -156 (*c* 1.1, $CHCl_3$, 96% *ee*).

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3292, 3050, 2983, 2931, 1631, 1537, 1367, 127, 1124, 859, 817, 749, 698, 605. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.94 (s, 1H, H_{13}), 7.84-7.74 (m, 3H, H_6, H_8, H_{11}), 7.53-7.43 (m, 3H, H_5, H_9, H_{10}), 6.05 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, NH), 5.11 (dq, *J* = 13.9, 6.9 Hz, 1H, H_1), 2.04 (s, 3H, H_{16}), 1.53 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H_{14}).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 169.1 (s, C_{15}), 133.0 (s, C_7 or C_{12}), 132.9 (s, C_7 or C_{12}), 131.7 (d, C_{13}), 128.5 (d, C_5, C_9 or C_{10}), 128.1 (d, C_6, C_8 or C_{11}), 127.8 (d, C_6, C_8 or C_{11}), 127.8 (d, C_6, C_8 or C_{11}), 126.8 (d, C_5, C_9 or C_{10}), 126.7 (d, C_5, C_9 or C_{10}), 119.9 (s, C_4), 89.8 (s, C_2), 82.7 (s, C_3), 37.9 (d, C_1), 23.4 (q, C_{16}), 22.7 (q, C_{14}).

HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{16}H_{15}NaNO$ $[M+Na]^+$: 260.1046, found: 260.1038.

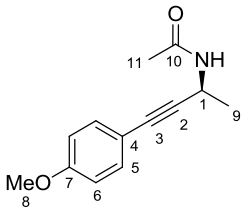
SFC: OD-H, Pressure = 150 bar, CO_2/*i*PrOH = 90:10, Flow rate = 6 mL/min, UV = 254 nm, tR = 6.2 min (major) and tR = 6.9 min.



Index	Name	Time	Height	Area	Area	Selectivity	Res. HW
		[Min]	[µV]	[µV.Min]	[%]		
1	UNKNOWN	6.19	41.5	8.4	50.031	0.00	0.00
2	UNKNOWN	6.92	36.0	8.4	49.969	1.12	2.11
Total			77.5	16.8	100.000		

Index	Name	Time	Height	Area	Area	Selectivity	Res. HW
		[Min]	[µV]	[µV.Min]	[%]		
1	UNKNOWN	6.23	1.2	0.2	2.005	0.00	0.00
2	UNKNOWN	6.92	42.7	10.0	97.995	1.11	2.11
Total			43.9	10.2	100.000		

***N*-(4-(4-Methoxyphenyl)but-3-yn-2-yl)acetamide (I.71l)**



MW (g/mol): 217.26 **Molecular formula:** $C_{13}H_{15}NO_2$

This compound was prepared following general procedure F.

$[\alpha]^{20}_D$ -162 (*c* 1.0, $CHCl_3$, 93% *ee*).

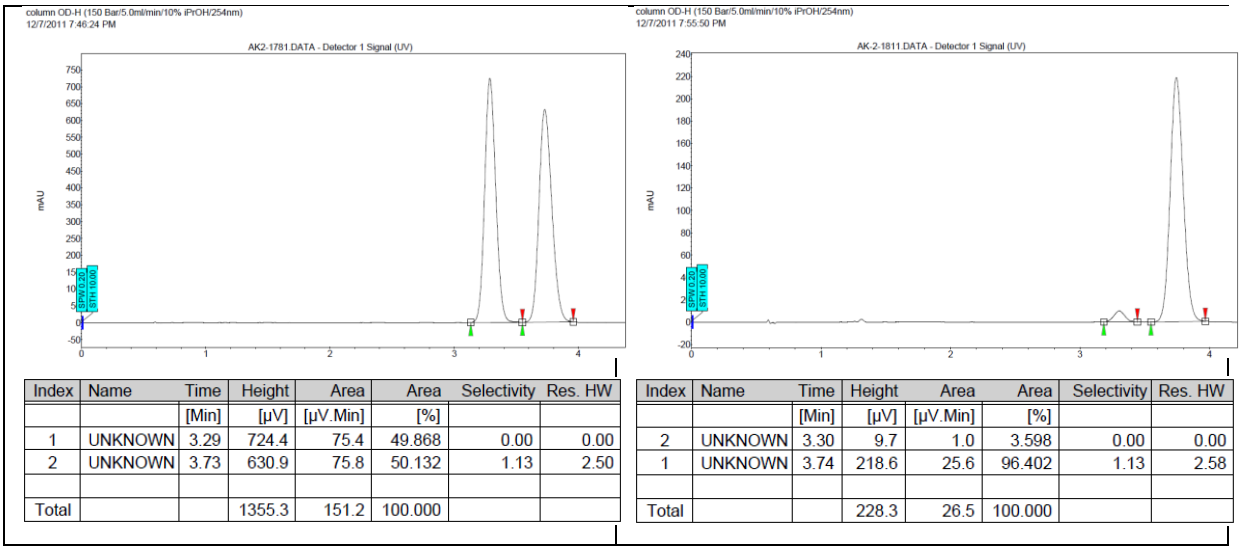
IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3293, 3060, 2993, 2958, 1631, 1538, 1506, 1367, 1289, 1245, 1151, 1029, 835, 704, 635.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40-7.29 (m, 2H, H_5 or H_6), 6.86-6.76 (m, 2H, H_5 or H_6), 5.93 (d, J = 6.6 Hz, 1H, NH), 5.02 (dq, J = 13.8, 6.9 Hz, 1H, H_1), 3.80 (s, 3H, H_8), 2.00 (s, 3H, H_{11}), 1.47 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H_9).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 169.0 (s, C_{10}), 159.7 (s, C_7), 133.2 (d, C_5 or C_6), 114.7 (s, C_4), 114.0 (d, C_5 or C_6), 88.1 (s, C_2), 82.2 (s, C_3), 55.4 (d, C_1), 37.8 (q, C_8), 23.4 (q, C_{11}), 22.8 (q, C_9).

HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{13}H_{15}NaNO_2$ $[M+Na]^+$: 240.0995, found: 240.0989.

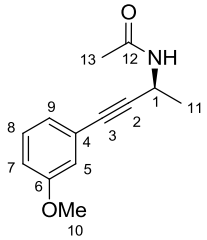
SFC: OD-H, Pressure = 150 bar, CO_2/*i*PrOH = 90:10, Flow rate = 5 mL/min, UV = 254 nm, tR = 3.3 min and tR = 3.7 min (major).



Index	Name	Time	Height	Area	Area	Selectivity	Res. HW
		[Min]	[µV]	[µV.Min]	[%]		
1	UNKNOWN	3.29	724.4	75.4	49.868	0.00	0.00
2	UNKNOWN	3.73	630.9	75.8	50.132	1.13	2.50
Total			1355.3	151.2	100.000		

Index	Name	Time	Height	Area	Area	Selectivity	Res. HW
		[Min]	[µV]	[µV.Min]	[%]		
2	UNKNOWN	3.30	9.7	1.0	3.598	0.00	0.00
1	UNKNOWN	3.74	218.6	25.6	96.402	1.13	2.58
Total			228.3	26.5	100.000		

N-(4-(3-Methoxyphenyl)but-3-yn-2-yl)acetamide (I.71m)



MW (g/mol): 216.26 **Molecular formula:** $C_{13}H_{15}NO_2$

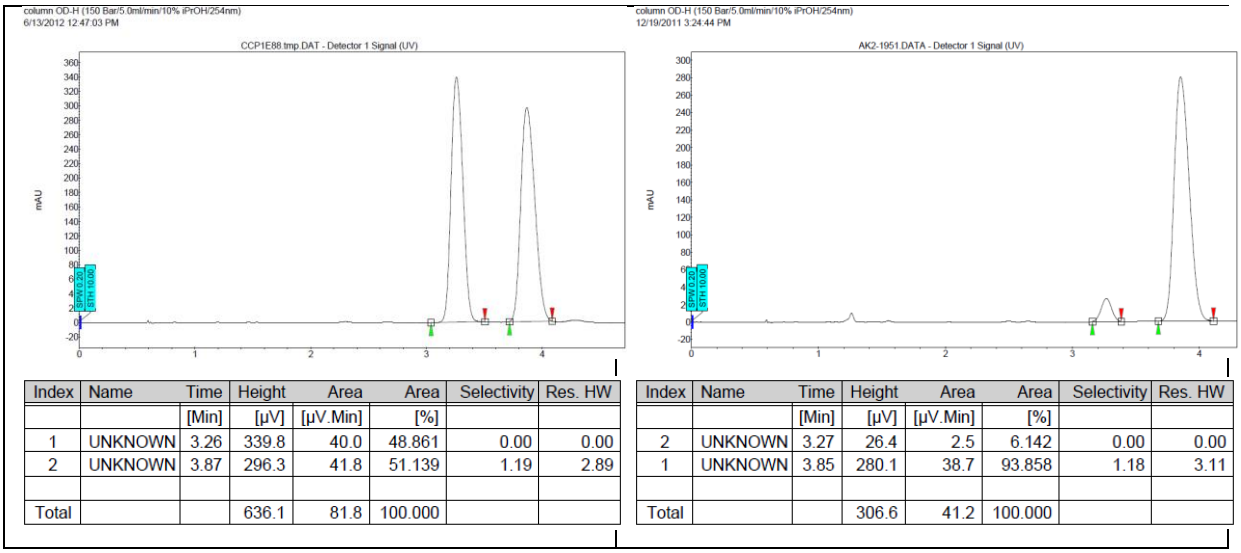
This compound was prepared following general procedure F.

[α]$^{20}_{D}$ -116 (*c* 0.6, $CHCl_3$, 88% *ee*).

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3269, 3059, 2981, 2934, 1649, 1598, 1575, 1542, 1287, 1206, 1176, 1042, 784, 687. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.21 (dd, *J* = 8.1, 7.7 Hz, 1H, H_{Ph}), 7.01 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{Ph}), 6.97-6.92 (m, 1H, H_{Ph}), 6.87 (dd, *J* = 8.3, 2.6 Hz, 1H, H_{Ph}), 5.81 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, NH), 5.05 (dq, *J* = 14.0, 6.9 Hz, 1H, H_1), 3.80 (s, 3H, H_{10}), 2.02 (s, 3H, H_{13}), 1.49 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H_{11}). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 169.0 (s, C_{12}), 159.4 (s, C_6), 129.5 (d, C_{Ph}), 124.4 (d, C_{Ph}), 123.7 (s, C_4), 116.6 (d, C_{Ph}), 115.1 (d, C_{Ph}), 89.3 (s, C_2), 82.3 (s, C_3), 55.4 (q, C_{10}), 37.8 (d, C_1), 23.4 (q, C_{13}), 22.7 (q, C_{11}).

HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{13}H_{15}NaNO_2$ $[M+Na]^+$: 240.0995, found: 240.0989.

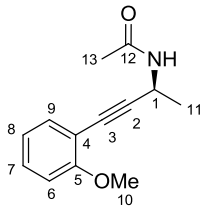
SFC: OD-H, Pressure = 150 bar, CO_2/*i*PrOH = 90:10, Flow rate = 5 mL/min, UV = 254 nm, tR = 3.2 min and tR = 3.8 min (major).



Index	Name	Time	Height	Area	Area	Selectivity	Res. HW
		[Min]	[μV]	[μV.Min]	[%]		
1	UNKNOWN	3.26	339.8	40.0	48.861	0.00	0.00
2	UNKNOWN	3.87	296.3	41.8	51.139	1.19	2.89
Total			636.1	81.8	100.000		

Index	Name	Time	Height	Area	Area	Selectivity	Res. HW
		[Min]	[μV]	[μV.Min]	[%]		
2	UNKNOWN	3.27	26.4	2.5	6.142	0.00	0.00
1	UNKNOWN	3.85	280.1	38.7	93.858	1.18	3.11
Total			306.6	41.2	100.000		

N-(4-(2-Methoxyphenyl)but-3-yn-2-yl)acetamide (I.71n)



MW (g/mol): 217.26 **Molecular formula:** $C_{13}H_{15}NO_2$

This compound was prepared following general procedure F.

[α]$^{20}_{D}$ -91 (*c* 1.1, $CHCl_3$, 91% *ee*).

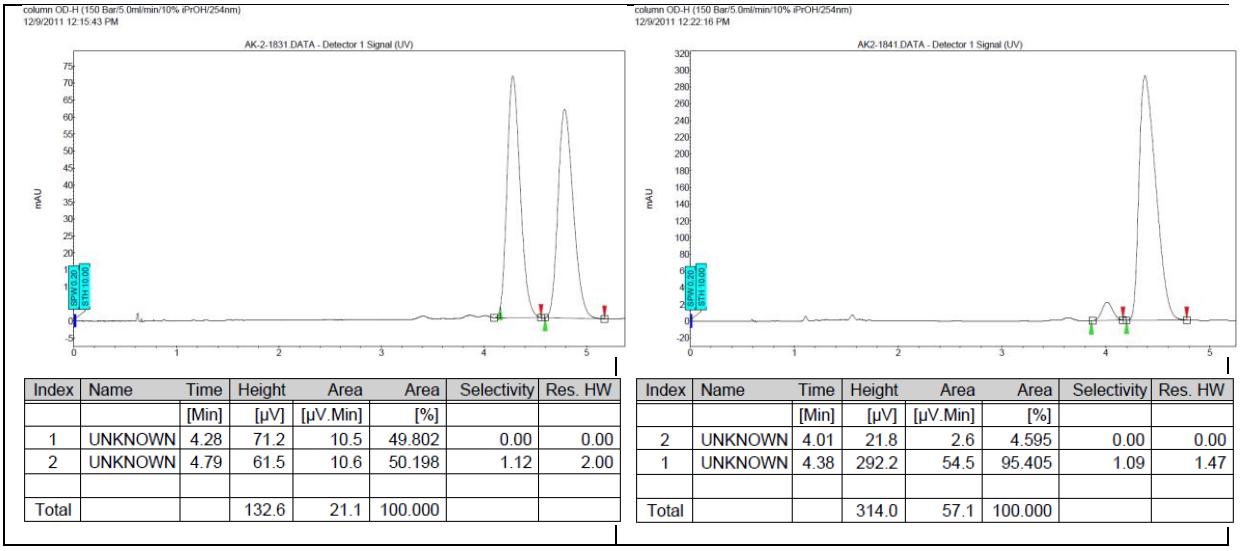
IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3265, 3067, 2979, 2932, 1635, 1546, 1493, 1433, 1369, 1277, 1259, 1112, 1026, 743.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H, H_6 or H_9), 7.31-7.24 (m, 1H, H_7 or H_8), 6.89 (d, J = 7.5 Hz, 1H, H_6 or H_9), 6.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H_7 or H_8), 6.06 (s, 1H, NH), 5.08 (dq, J = 13.8, 6.9 Hz, 1H, H_1), 3.85 (s, 3H, H_{10}), 1.99 (s, 3H, H_{13}), 1.49 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H_{11}).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 169.0 (s, C_{12}), 160.0 (s, C_5), 133.9 (d, C_6 or C_9), 129.9 (d, C_7 or C_8), 120.5 (d, C_7 or C_8), 111.7 (s, C_4), 110.7 (d, C_6 or C_9), 93.5 (s, C_2), 78.7 (s, C_3), 55.8 (q, C_{10}), 38.0 (d, C_1), 23.3 (q, C_{13}), 22.8 (q, C_{11}).

HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{13}H_{15}NaNO_2$ $[M+Na]^+$: 240.09950, found: 240.09891.

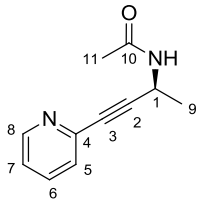
SFC: OD-H, Pressure = 150 bar, CO_2/*i*PrOH = 90:10, Flow rate = 5 mL/min, UV = 254 nm, tR = 4.0 min and tR = 4.3 min (major).



Index	Name	Time	Height	Area	Area	Selectivity	Res. HW
		[Min]	[µV]	[µV.Min]	[%]		
1	UNKNOWN	4.28	71.2	10.5	49.802	0.00	0.00
2	UNKNOWN	4.79	61.5	10.6	50.198	1.12	2.00
Total			132.6	21.1	100.000		

Index	Name	Time	Height	Area	Area	Selectivity	Res. HW
		[Min]	[µV]	[µV.Min]	[%]		
2	UNKNOWN	4.01	21.8	2.6	4.595	0.00	0.00
1	UNKNOWN	4.38	292.2	54.5	95.405	1.09	1.47
Total			314.0	57.1	100.000		

N-(4-(Pyridin-2-yl)but-3-yn-2-yl)acetamide (I.71o)



MW (g/mol): 188.23 **Molecular formula:** $C_{11}H_{12}N_2O$

This compound was prepared following general procedure F.

[α]$^{20}_{D}$ -105 (*c* 1.2, $CHCl_3$, 91% *ee*).

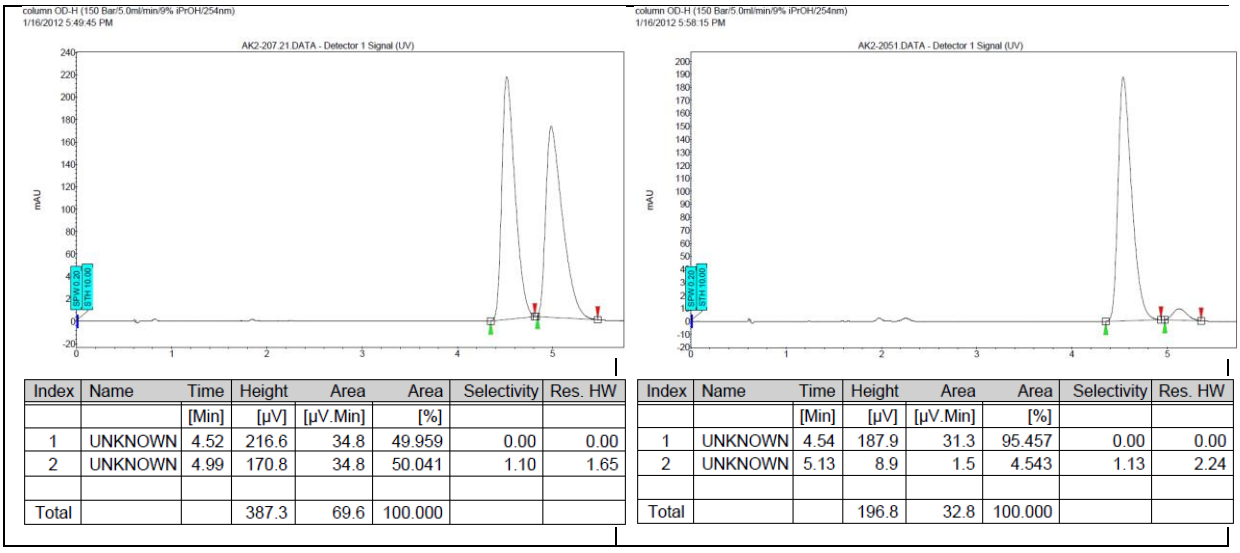
IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3257, 3051, 2982, 2932, 2237, 1649, 1583, 1541, 1464, 1428, 1371, 1267, 1147, 973, 779, 741.

^{1}H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 8.32 (ddd, J = 4.9, 1.8, 0.9 Hz, 1H, H_8), 7.06 (dt, J = 7.8, 1.1 Hz, 1H, H_6), 6.84 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H, H_5), 6.48 (ddd, J = 7.6, 4.9, 1.2 Hz, 1H, H_7), 6.03 (d, J = 7.4 Hz, 1H, NH), 5.24 (dq, J = 13.9, 6.9 Hz, 1H, H_1), 1.60 (s, 3H, H_{11}), 1.25 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H_9).

^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6) δ 168.4 (s, C_{10}), 150.2 (d, C_8), 143.8 (s, C_4), 135.8 (d, C_5), 127.2 (d, C_6), 122.7 (d, C_7), 90.7 (s, C_2), 82.2 (s, C_3), 37.4 (d, C_1), 22.8 (q, C_{11}), 22.1 (q, C_9).

HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{11}H_{13}N_2O$ $[M]^+$: 189.1022, found: 189.1027.

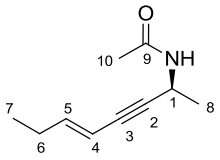
SFC: OD-H, Pressure = 150 bar, CO_2/*i*PrOH = 91:9, Flow rate = 5 mL/min, UV = 254 nm, tR = 4.5 min (major) and tR = 5.1 min.



Index	Name	Time	Height	Area	Area	Selectivity	Res. HW
		[Min]	[µV]	[µV.Min]	[%]		
1	UNKNOWN	4.52	216.6	34.8	49.959	0.00	0.00
2	UNKNOWN	4.99	170.8	34.8	50.041	1.10	1.65
Total			387.3	69.6	100.000		

Index	Name	Time	Height	Area	Area	Selectivity	Res. HW
		[Min]	[µV]	[µV.Min]	[%]		
1	UNKNOWN	4.54	187.9	31.3	95.457	0.00	0.00
2	UNKNOWN	5.13	8.9	1.5	4.543	1.13	2.24
Total			196.8	32.8	100.000		

(*E*)-*N*-(Oct-5-en-3-yn-2-yl)acetamide (I.71p)



MW (g/mol): 165.23 **Molecular formula:** $C_{10}H_{15}NO$

This compound was prepared following general procedure F.

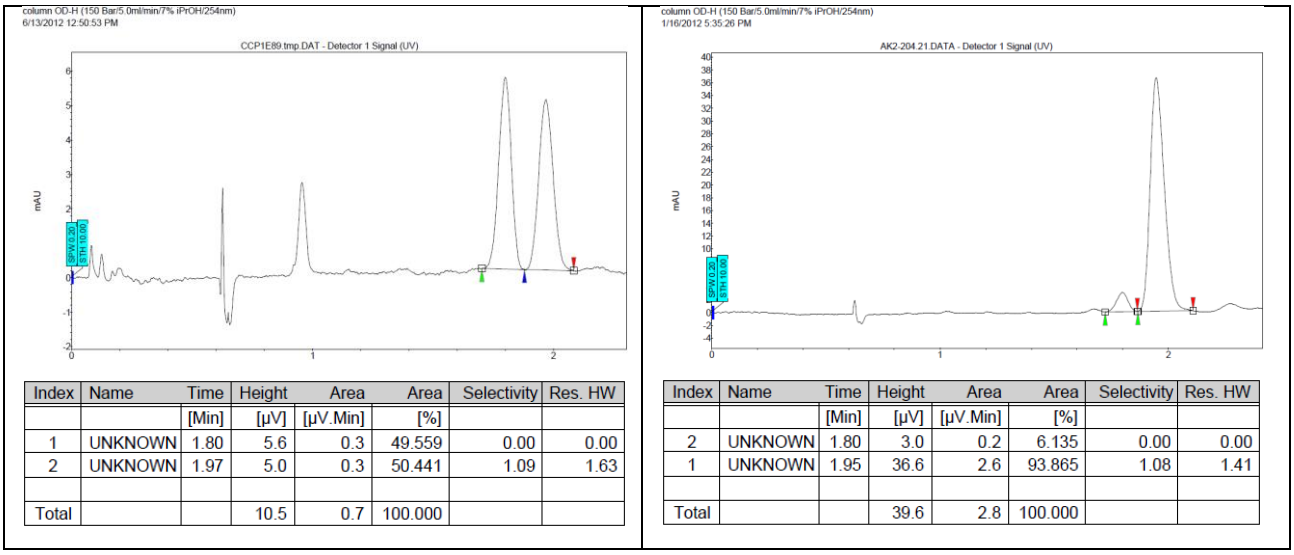
$[\alpha]^{20}_D$ -126 (*c* 0.4, $CHCl_3$, 88% *ee*).

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3270, 3058, 2965, 2932, 2363, 1650, 1544, 1452, 1372, 1277, 1183, 1120, 957. **^{1}H NMR** (400 MHz, C_6D_6) δ 6.11 (dt, J = 15.8, 6.6 Hz, 1H, H_5), 5.45 (dq, J = 15.9, 1.7 Hz, 1H, H_4), 5.21-5.11 (m, 1H, H_1), 4.95 (s br, 1H, NH), 1.77 (pd, J = 7.5, 1.7 Hz, 2H, H_6), 1.42 (s, 3H, H_{10}), 1.21 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H_8), 0.73 (t, J = 7.4 Hz, 3H, H_7).

^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6) δ 167.7 (s, C_9), 146.3 (d, C_5), 109.0 (d, C_4), 89.2 (s, C_2), 81.2 (s, C_3), 37.6 (d, C_1), 26.3 (t, C_6), 22.7 (2q, C_8+C_{10}), 13.0 (q, C_7).

HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{10}H_{15}NaNO$ $[M+Na]^+$: 188.1046, found: 188.1046.

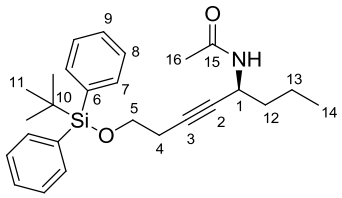
SFC: OD-H, Pressure = 150 bar, CO_2/*i*PrOH = 93:7, Flow rate = 5 mL/min, UV = 254 nm, tR = 1.8 min and tR = 2.0 min (major).



Index	Name	Time	Height	Area	Area	Selectivity	Res. HW
		[Min]	[µV]	[µV.Min]	[%]		
1	UNKNOWN	1.80	5.6	0.3	49.559	0.00	0.00
2	UNKNOWN	1.97	5.0	0.3	50.441	1.09	1.63
Total			10.5	0.7	100.000		

Index	Name	Time	Height	Area	Area	Selectivity	Res. HW
		[Min]	[µV]	[µV.Min]	[%]		
2	UNKNOWN	1.80	3.0	0.2	6.135	0.00	0.00
1	UNKNOWN	1.95	36.6	2.6	93.865	1.08	1.41
Total			39.6	2.8	100.000		

N-(8-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)oct-5-yn-4-yl)acetamide (I.71)



MW (g/mol): 421.65 **Molecular formula:** $C_{26}H_{35}NO_2Si$

This compound was prepared following general procedure F.

[α]$^{20}_{D}$ -38 (*c* 1.28, $CHCl_3$, 91% *ee*).

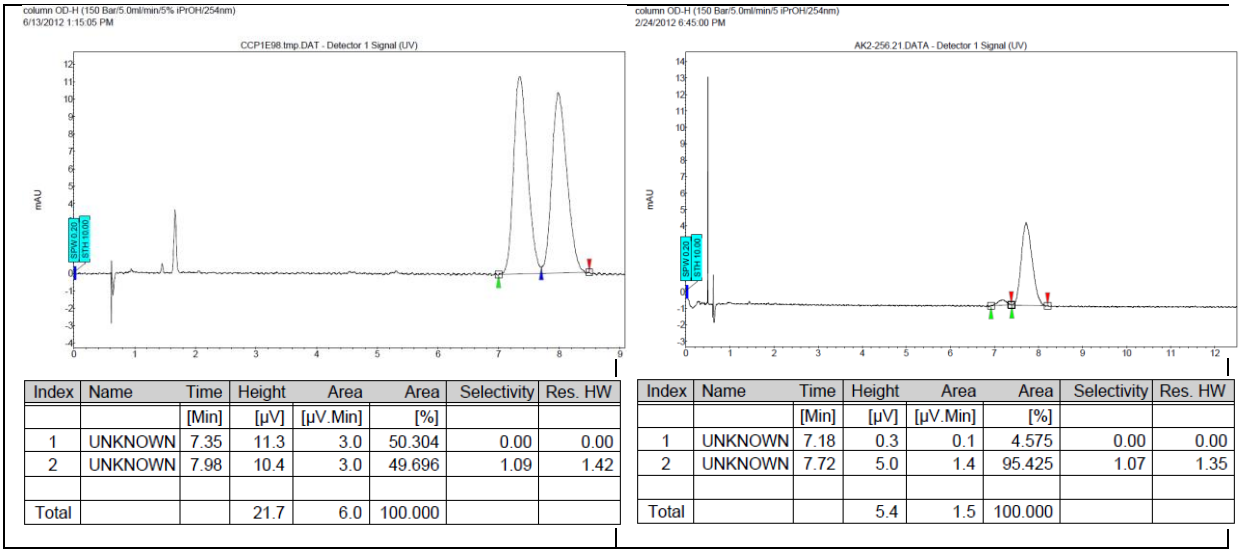
IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3233, 2930, 1631, 1555, 1430, 1375, 1107, 1095, 915, 745, 705, 684, 609.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.74-7.63 (m, 4H, H_{Ph}), 7.50-7.35 (m, 6H, H_{Ph}), 5.65 (d, J = 8.2 Hz, 1H, NH), 4.73-4.67 (m, 1H, H_1), 3.76 (t, J = 6.8 Hz, 2H, H_5), 2.45 (td, J = 6.9, 2.0 Hz, 2H, H_4), 1.94 (s, 3H, H_{16}), 1.67-1.51 (m, 2H, H_{12}), 1.49-1.36 (m, 2H, H_{13}), 1.07 (s, 9H, H_{11}), 0.92 (t, J = 7.3 Hz, 3H, H_{14}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 169.0 (s, C_{15}), 135.7 (d, C_{Ph}), 133.7 (s, C_6), 129.8 (d, C_{Ph}), 127.8 (d, C_{Ph}), 80.6 (s, C_2), 80.5 (s, C_3), 62.5 (t, C_5), 41.7 (d, C_1), 38.4 (t, C_{12}), 26.7 (q, C_{11}), 23.4 (q, C_{16}), 22.9 (t, C_4), 19.3 (s, C_{10}), 19.1 (t, C_{13}), 13.8 (q, C_{14}).

HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{26}H_{35}NaNO_2Si$ $[M+Na]^+$: 444.2329, found: 444.2332.

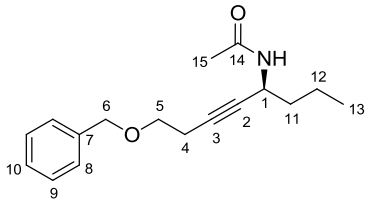
SFC: OD-H, Pressure = 150 bar, CO_2/*i*PrOH = 95:5, Flow rate = 5 mL/min, UV = 254 nm, tR = 7.2 min and tR = 7.7 min (major).



Index	Name	Time	Height	Area	Area	Selectivity	Res. HW
		[Min]	[µV]	[µV.Min]	[%]		
1	UNKNOWN	7.35	11.3	3.0	50.304	0.00	0.00
2	UNKNOWN	7.98	10.4	3.0	49.696	1.09	1.42
Total			21.7	6.0	100.000		

Index	Name	Time	Height	Area	Area	Selectivity	Res. HW
		[Min]	[µV]	[µV.Min]	[%]		
1	UNKNOWN	7.18	0.3	0.1	4.575	0.00	0.00
2	UNKNOWN	7.72	5.0	1.4	95.425	1.07	1.35
Total			5.4	1.5	100.000		

N-(8-(Benzyloxy)oct-5-yn-4-yl)acetamide (I.75)



MW (g/mol): 273.37 **Molecular formula:** $C_{17}H_{23}NO_2$

This compound was prepared following general procedure F.

$[\alpha]^{20}_D$ -63 (*c* 0.35, $CHCl_3$, 94% *ee*).

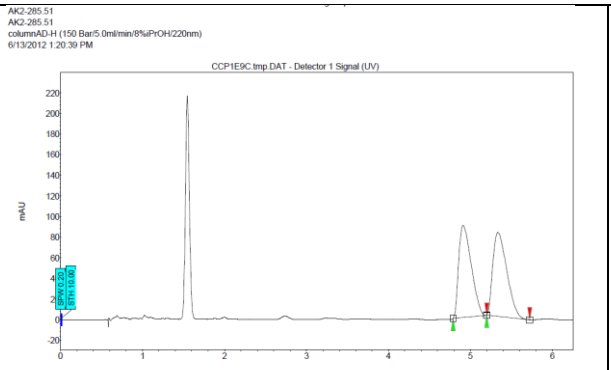
IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3279, 2957, 2874, 1645, 1543, 1367, 1283, 1106, 1031, 1002, 738, 695, 603.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39-7.27 (m, 5H, H_{Ph}), 5.60 (d, J = 8.1 Hz, 1H, NH), 4.75-4.67 (m, 1H, H_1), 4.55 (s, 2H, H_6), 3.57 (t, J = 7.0 Hz, 2H, H_5), 2.50 (td, J = 7.0, 2.2 Hz, 2H, H_4), 1.97 (s, 3H, H_{15}), 1.70-1.52 (m, 2H, H_{11}), 1.50-1.37 (m, 2H, H_{12}), 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H, H_{13}).

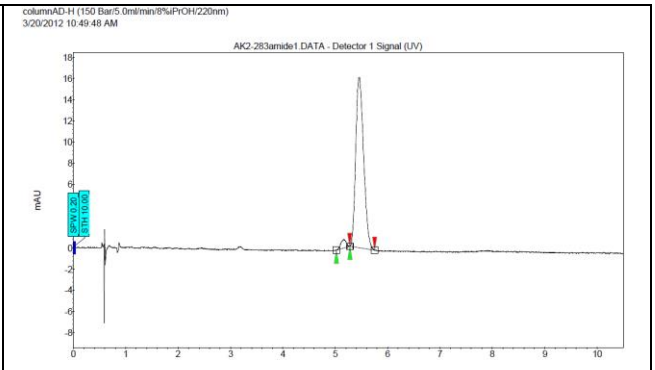
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 169.0 (s, C_{14}), 138.2 (s, C_7), 128.6 (d, C_{Ph}), 127.9 (d, C_{Ph}), 127.8 (d, C_{Ph}), 80.5 (s, C_2), 80.2 (s, C_3), 73.1 (t, C_6), 68.5 (t, C_5), 41.7 (d, C_1), 38.4 (t, C_{11}), 23.4 (q, C_{15}), 20.2 (t, C_4), 19.1 (t, C_{12}), 13.8 (q, C_{13}).

HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{17}H_{23}NaNO_2$ $[M+Na]^+$: 296.1621, found: 296.1623.

SFC: OD-H, Pressure = 150 bar, CO_2/*i*PrOH = 92:8, Flow rate = 5 mL/min, UV = 254 nm, tR = 5.1 min and tR = 5.4 min (major).

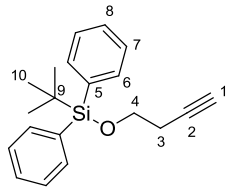


Index	Name	Time	Height	Area	Area	Selectivity	Res. HW
		[Min]	[µV]	[µV.Min]	[%]		
1	UNKNOWN	4.91	89.3	15.7	49.418	0.00	0.00
2	UNKNOWN	5.34	81.2	16.1	50.582	1.09	1.39
Total			170.5	31.8	100.000		



Index	Name	Time	Height	Area	Area	Selectivity	Res. HW
		[Min]	[µV]	[µV.Min]	[%]		
1	UNKNOWN	5.16	0.8	0.1	3.302	0.00	0.00
2	UNKNOWN	5.46	16.1	2.8	96.698	1.06	1.26
Total			16.9	2.9	100.000		

(But-3-yn-1-yloxy)(*tert*-butyl)diphenylsilane



MW (g/mol): 308.49 **Molecular formula:** $C_{20}H_{24}OSi$

To a solution of but-3-yn-1-ol (1.2 mL, 16 mmol) in CH_2Cl_2 (40 mL) was added DMAP (0.5 g, 4 mmol) followed by Et_3N (19 mmol, 3.6 mL) and TBDPSCl (5.2 mL, 20 mmol). The reaction mixture was then stirred for 2 h at room temperature before a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ (20 mL) was added. The organic layer was then separated and the aqueous phase was extracted twice with CH_2Cl_2 (2x20 mL). The combined organic layers were eventually washed with brine (50 mL), dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash column chromatography (PE/AcOEt = 98:2) to afford the corresponding protected alcohol (3.90 g, quant.). Spectroscopic and physical data matched with the ones reported in the literature.[60]

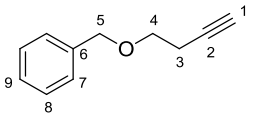
IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3305, 2931, 2857, 1427, 1105, 822, 737, 700, 613.

[60] T. J. Greshock, D. M. Johns, Y. Noguchi, R. M. Williams, *Org. Lett.*, **2008**, 10, 613.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.76-7.70 (m, 4H, H_{Ph}), 7.50-7.39 (m, 6H, H_{Ph}), 3.83 (t, J = 7.1 Hz, 2H, H_4), 2.49 (td, J = 7.1, 2.7 Hz, 2H, H_3), 1.98 (t, J = 2.7 Hz, 1H, H_1), 1.10 (s, 9H, H_{10}).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 135.7 (d, C_{Ph}), 133.7 (s, C_5), 129.8 (d, C_{Ph}), 127.8 (d, C_{Ph}), 81.6 (s, C_2), 69.5 (s, C_1), 62.4 (t, C_4), 26.9 (q, C_{10}), 22.7 (t, C_3), 19.3(s, C_9).

[(But-3-yn-1-yloxy)methyl]benzene



MW (g/mol): 160.21 **Molecular formula:** $C_{11}H_{12}O$

To a suspension of NaH (60 % wt, 1.8 g, 45 mmol) in DMF (35 mL) at 0 °C was added but-3-yn-1-ol (2.4 mL, 31 mmol) drop-wise. The reaction mixture was then stirred at 0 °C for 1.5 h, time after which a solution of BnBr (5.7 mL, 48 mmol) in DMF (5 mL) was added and stirring was continued for 2 h at room temperature. The reaction was quenched with a saturated aqueous solution of NH_4Cl and the aqueous phase was extracted twice with EtOAc (2x20 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was finally purified by flash column chromatography over silica gel (PE/AcOEt = 98:2) to afford the corresponding protected alcohol (92%, 4.57 g). Spectroscopic and physical data matched with the ones reported in the literature.[61]

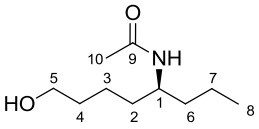
IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3293, 2864, 1454, 1362, 1098, 1028, 737, 697, 638.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40-7.29 (m, 5H, H_{Ph}), 4.59 (s, 2H, H_5), 3.63 (t, J = 6.9 Hz, 2H, H_4), 2.53 (td, J = 6.9, 2.7 Hz, 2H, H_3), 2.02 (t, J = 2.7 Hz, 1H, H_1).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 138.1 (s, C_6), 128.5 (d, C_{Ph}), 127.8 (2d, $2C_{Ph}$), 81.4 (s, C_1), 73.1 (t, C_5), 69.4 (s, C_2), 68.2 (t, C_4), 20.0 (t, C_3).

[61] I. N. Michaelides, B. Darses, D. J. Dixon, *Org. Lett.*, **2011**, 13, 664.

***N*-(8-Hydroxyoctan-4-yl)acetamide (I.76)**



MW (g/mol): 187.28 **Molecular formula:** $C_{10}H_{21}NO_2$

To a degased solution of acetamide **7** (290 mg, 1.06 mmol) in EtOH (3 mL) was added Pd/C (10 % wt, 33 mg). After degasing the mixture under vacuum several times, the solution was then stirred overnight under positive pressure of H_2. The catalyst was eventually filtered through a plug of Celite® and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude residue was engaged in the next step without further purification (100%, 198 mg).

$[\alpha]^{20}_D$ −6.6 (*c* 1.2, $CHCl_3$).

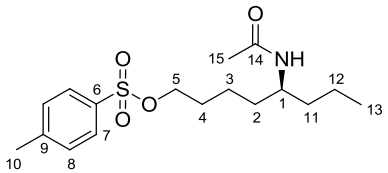
IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3272, 2935, 2859, 1642, 1556, 1459, 1368, 1309, 1052, 749, 616.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.56 (d, J = 8.1 Hz, 1H, NH), 3.94 (s br, 1H, H_1), 3.63 (t, J = 6.2 Hz, 2H, H_5), 2.36 (s br, 1H, OH), 2.00 (s, 3H, H_{10}), 1.61-1.28 (m, 10H, H_2+H_3+H_4+H_6+H_7), 0.91 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H_8).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 170.3 (s, C_9), 62.6 (t, C_5), 49.3 (d, C_1), 37.6 (t, C_2 or C_3 or C_4 or C_6 or C_7), 35.1 (t, C_2 or C_3 or C_4 or C_6 or C_7), 32.6 (t, C_2 or C_3 or C_4 or C_6 or C_7), 23.5 (q, C_{10}), 22.1 (t, C_2 or C_3 or C_4 or C_6 or C_7), 19.3 (t, C_2 or C_3 or C_4 or C_6 or C_7), 14.1 (q, C_8).

HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{10}H_{21}NaNO_2$ $[M+Na]^+$: 210.1464, found: 210.1462.

5-Acetamidooctyl-4-methylbenzenesulfonate



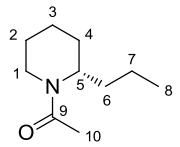
MW (g/mol): 341.47 **Molecular formula:** $C_{17}H_{27}NO_4S$

To a solution of alcohol **8** (55 mg, 0.29 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL), was added DMAP (7 mg, 0.06 mmol) followed by Et_3N (50 µL, 0.35 mmol) and TsCl (67 mg, 0.35 mmol). The reaction mixture was then stirred for 4 h at room temperature before a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ (5 mL) was added. The organic layer was then separated and the aqueous phase was extracted twice with CH_2Cl_2 (2x10 mL). The combined organic layers were eventually washed with brine (15 mL), dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered and concentrated under

reduced pressure. The crude residue was finally purified by flash column chromatography over silica gel (PE/Et_2O = 80:20) to afford 5-acetamidooctyl-4-methylbenzenesulfonate as colorless oil (79 mg, 80%).

$[\alpha]^{20}_D$ -6.5 (*c* 0.87, $CHCl_3$).
IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3280, 2955, 1642, 1543, 1355, 1174, 924, 814, 662.
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.76 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{Ph}), 7.34 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H_{Ph}), 5.42 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, NH), 4.05-3.93 (m, 2H, H_5), 3.85 (s, 1H, H_1), 2.44 (s, 3H, H_{10}), 1.95 (s, 3H, H_{15}), 1.72-1.56 (m, 2H, H_4), 1.43-1.24 (m, 8H, $H_{2+}H_{3+}H_{11+}H_{12}$), 0.87 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, H_{13}). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 169.9 (s, C_{14}), 144.9 (s, C_6), 133.1 (s, C_9), 130.0 (d, C_{Ph}), 127.9 (d, C_{Ph}), 70.5 (t, C_5), 48.8 (d, C_1), 37.4 (t, C_2 or C_3 or C_{11} or C_{12}), 34.5 (t, C_2 or C_3 or C_{11} or C_{12}), 28.7 (t, C_4), 23.5 (q, C_{15}), 21.8 (t, C_2 or C_3 or C_{11} or C_{12}), 21.7 (q, C_{10}), 19.2 (t, C_2 or C_3 or C_{11} or C_{12}), 14.1 (q, C_{13}).
HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{17}H_{27}NaNO_4S$ $[M+Na]^+$: 364.1553, found: 364.1554.

***N*-acetyl (*S*)-coniine (I.77)**



MW (g/mol): 169.26 **Molecular formula:** $C_{10}H_{19}NO$

To a solution of 5-acetamidooctyl-4-methylbenzenesulfonate (40 mg, 0.12 mmol) in THF (4 mL) was NaH (60 % wt, 8 mg, 0.18 mmol) and the resulting mixture was stirred at reflux for 2 h, time after which we lowered the temperature to room temperature and slowly added water (4 mL). The aqueous phase was extracted twice with EtOAc (2x10 mL) and the combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was finally purified by flash column chromatography over silica gel (PE/EtOAc = 70:30) to afford *N*-acetyl (*S*)-coniine **9** as colorless oil (15 mg, 74%). The spectroscopic and physical data of **9** were identical with those reported in the literature for *N*-acetyl (*S*)-coniine {$[\alpha]^{20}_D$ +46.0 (*c* 0.65, $CHCl_3$); lit. $[\alpha]^{22}_D$ +46.9 (*c* 0.4, $CHCl_3$)}.[62]
IR (ATR) ν (cm^{-1}): 2936, 2873, 1777, 1599, 1448, 1148, 977, 810, 705.

62 R. Kumareswaran and A. Hassner, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2001, **12**, 2269.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.78 and 4.53 (br and dd, J = 13.9, 3.7 Hz, 1H), 3.85 and 3.57 (br and d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.11 and 2.58 (td, J = 13.4, 2.4 Hz and t, J = 12.5 Hz, 1H), 2.09 (2s, 3H), 1.70-1.52 (m, 6H), 1.44-1.21 (m, 4H), 0.94 and 0.91 (2t, J = 8 Hz, 3H).
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 169.3 and 169.1, 53.9 and 47.7, 41.9 and 36.4, 32.5 and 31.7, 29.2 and 28.1, 26.4 and 25.5, 22.0 and 21.7, 19.7 and 19.6, 19.1, 14.3 and 14.2.

Kinetic resolution of allylamines

G. General procedure for the synthesis of the allylic alcohol precursors: Magnesium chips (6.14 mmol, 1.1 equiv.) and one crystal of I_2 were added in THF (2 mL) followed by a few drops of vinyl bromide in order to initiate the reaction. Once discoloration of the medium occurred, the rest of the THF was added followed by the vinyl bromide (5.58 mmol, 1 equiv.), which was added slowly. After stirring for 1 h at room temperature, the medium was cooled to 0 °C and a solution of aldehyde (8.37 mmol, 1.5 equiv.) in THF (5 mL) was added. The mixture was stirred for an additional 30 min at the same temperature before a saturated aqueous solution of NH_4Cl (50 mL) was added. The organic layer was then separated and the aqueous phase was extracted twice with Et_2O (2x20 mL). The combined organic layers were eventually washed with brine (50 mL), dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was finally purified by flash column chromatography over silica gel to afford the pure allylic alcohol.

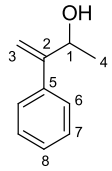
H. General procedure for the synthesis of the phthalimide precursors: To a solution of allylic alcohol (4.65 mmol, 1 equiv.) in THF (50 mL) at 0 °C were added triphenylphosphine (5.1 mmol, 1.1 equiv.), phthalimide (5.1 mmol, 1.1 equiv.) and a solution of DEAD (40 % wt in toluene, 6.0 mmol, 1.3 equiv.). The reaction mixture was then stirred for 20 h at room temperature before the solvent was evaporated and the triphenylphosphine oxide precipitated by addition of a 1:1 mixture of Et_2O/PE (40 mL). The precipitate was filtered through a plug of Celite® and the solvent was evaporated under reduced pressure to afford a crude residue which was purified by flash column chromatography over silica gel.

I. General procedure for the cleavage of the phthalimide: To a solution of phthalimide (3 mmol, 1 equiv.) in EtOH (26 mL) was added hydrazine hydrate (18 mmol, 6 equiv.) drop-wise and the resulting mixture was stirred at reflux for 3 h. The formed pasty precipitate was then filtered through a plug of Celite®, washed with Et_2O (20 mL) and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude residue was finally purified by flash column chromatography over silica gel to afford the desired pure allylic amine.

J. General procedure for the kinetic resolution of allylic amines: To a solution of allylic amine (0.142 mmol, 1 equiv.) in THF (3.4 mL) at –20 °C was added the supported salt (319 mg, 2 equiv.). A solution of (1*S*,2*S*)-**1** (0.071 mmol, 0.5 equiv.) in THF (0.6 mL) was then slowly added during a period of 1 h using a syringe pump and the resulting mixture was

stirred overnight at the same temperature. Filtration of the resin followed by evaporation of the solvent and purification of the crude residue by flash column chromatography over silica gel gave the corresponding enantio-enriched acetamide along with the unreacted and enantio-enriched allylic amine.

3-Phenylbut-3-en-2-ol (I.81a)

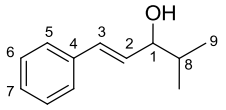


MW (g/mol): 148.20 **Molecular formula:** $C_{10}H_{12}O$

This compound was prepared following general procedure G. Spectroscopic and physical data matched with the ones reported in the literature.[63]

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3437, 2930, 1715, 1600, 1449, 1274, 1070, 761, 702.
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46–7.28 (m, 5H, H_{Ph}), 5.39 (t_{app}, J = 1.3 Hz, 1H, H_3), 5.30 (s, 1H, H_3), 4.84 (q, J = 6.1 Hz, 1H, H_1), 1.92 (s, 1H, OH), 1.34 (d, J = 6.4 Hz, 3H, H_4).
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 153.2 (s, C_2), 140.0 (s, C_5), 128.5 (d, C_{Ph}), 127.8 (d, C_{Ph}), 126.9 (d, C_{Ph}), 111.7 (t, C_3), 69.60 (d, C_1), 22.7 (q, C_4).

(*E*)-4-Methyl-1-phenylpent-1-en-3-ol (I.81d)



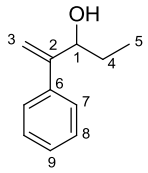
MW (g/mol): 176.25 **Molecular formula:** $C_{12}H_{16}O$

To a solution of cinnamaldehyde (1.5 mL, 12 mmol, 1.5 equiv.) in THF (80 mL) at 0 °C was added isopropylmagnesium chloride solution (1.3 M in THF, 2.6 mL, 8 mmol, 1.0 equiv.) drop-wise. After stirring for 30 min at the same temperature, a saturated aqueous solution of NH_4Cl (70 mL) was added. The organic layer was then separated and the aqueous phase was extracted twice with Et_2O (2x20 mL). The combined organic layers were eventually washed with brine (50 mL), dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash column chromatography over silica gel (PE/EtOAc = 90:10) to afford the pure (*E*)-4-methyl-1-phenylpent-1-en-3-ol in 71% yield. Spectroscopic and physical data matched with the ones reported in the literature.[64]

[63] L. G. García Ruano, M. A. Fernández-Ibáñez, J. A. Fernández-Salas, M. C. Maestro, P. Márquez-López, M. M. Rodríguez-Fernández, *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 1200.
[64] Z. Q. Liu, L. Sun, J. G. Wang, J. Han, Y. K. Zhao, B. Zhou, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 1437.

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 33423, 2962, 2931, 2874, 1720, 1610, 1451, 1264, 969, 750, 698.
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.53–7.13 (m, 5H, H_{Ph}), 6.59 (d, J = 15.9 Hz, 1H, H_3), 6.25 (dd, J = 15.9, 7.0 Hz, 1H, H_2), 4.05 (ddd, J = 7.1, 6.0, 1.2 Hz, 1H, H_1), 1.85 (m, 1H, H_8), 1.70 (brs, 1H, OH), 1.01 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H_9), 0.97 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H_9).
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 137.0 (s, C_4), 131.3 (d, C_3 or C_2), 131.0 (d, C_3 or C_2), 128.7 (d, C_{Ph}), 127.7 (d, C_{Ph}), 126.6 (d, C_{Ph}), 78.3 (d, C_1), 34.2 (d, C_8), 18.5 (q, C_9), 18.2 (q, C_9).

2-Phenylpent-1-en-3-ol (I.81e)

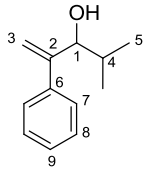


MW (g/mol): 162.23 **Molecular formula:** $C_{11}H_{14}O$

This compound was prepared following general procedure G.

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3412, 2965, 2934, 1702, 1493, 1449, 978, 907, 778, 698.
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52–7.27 (m, 5H, H_{Ph}), 5.34 (d, J = 14.9 Hz, 2H, H_3), 4.59 (m, 1H, H_1), 1.80–1.61 (m, 2H, OH+H_4), 1.53 (dquint$_{app}$, J = 14.3, 7.3 Hz, 1H, H_4), 0.93 (t, J = 7.4 Hz, 3H, H_5).
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 151. 9 (s, C_2), 140.2 (s, C_6), 128.5 (d, C_{Ph}), 127.7 (d, C_{Ph}), 127.1 (d, C_{Ph}), 112.9 (t, C_3), 75.3 (d, C_1), 28.9 (t, C_4), 9.9 (q, C_5).
HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{11}H_{15}O$ $[M+H]^+$: 163.1117, found: 163.1114.

4-Methyl-2-phenylpent-1-en-3-ol (I.81f)



MW (g/mol): 176.25 **Molecular formula:** $C_{12}H_{16}O$

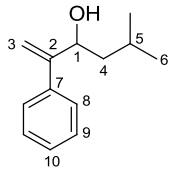
This compound was prepared following general procedure G. Spectroscopic and physical data matched with the ones reported in the literature.[63]

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3435, 2961, 2871, 1493, 1009, 909, 776, 697.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.56–7.15 (m, 5H, H_{Ph}), 5.34 (s, 2H, H_3), 4.42 (d, J = 5.2 Hz, 1H, H_1), 1.88–1.69 (m, 2H, OH+H_4), 0.93 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H_5), 0.89 (d, J = 6.7 Hz, 3H, H_5).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 151.4 (s, C_2), 140.6 (s, C_6), 128.4 (d, C_{Ph}), 127.6 (d, C_{Ph}), 127.2 (d, C_{Ph}), 113.8 (t, C_3), 79.2 (d, C_1), 31.5 (d, C_4), 19.9 (q, C_5), 16.3 (q, C_5).

5-Methyl-2-phenylhex-1-en-3-ol (I.81g)



MW (g/mol): 190.28 **Molecular formula:** $C_{13}H_{18}O$

This compound was prepared following general procedure G.

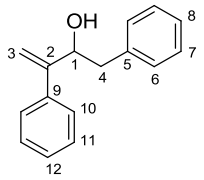
IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3343, 2955, 2928, 1467, 1059, 898, 771, 712, 693.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48–7.25 (m, 5H, H_{Ph}), 5.37 (t_{app}, J = 1.3 Hz, 1H, H_3), 5.30 (dd, J = 1.3, 0.6 Hz, 1H, H_3), 4.70 (dd, J = 8.7, 3.7 Hz, 1H, H_1), 1.84 (m, 1H, H_5), 1.65 (s, 1H, OH), 1.51–1.31 (m, 2H, H_4), 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H_6), 0.90 (d, J = 6.7 Hz, 3H, H_6).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 152.8 (s, C_2), 140.1 (s, C_7), 128.5 (d, C_{Ph}), 127.7 (d, C_{Ph}), 127.0 (d, C_{Ph}), 112.5 (t, C_3), 72.3 (d, C_1), 45.7 (t, C_4), 25.0 (d, C_5), 23.5 (q, C_6), 21.9 (q, C_6).

HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{13}H_{18}NaO$ $[M+Na]^+$: 213.1250, found: 213.1251.

1,3-Diphenylbut-3-en-2-ol (I.81h)



MW (g/mol): 224.30 **Molecular formula:** $C_{16}H_{16}O$

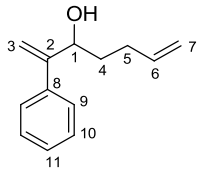
This compound was prepared following general procedure G. Spectroscopic and physical data matched with the ones reported in the literature.[65]

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3413, 3027, 1494, 1051, 1027, 908, 748, 696.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51–7.19 (m, 10H, H_{Ph}), 5.40 (s, 1H, H_3), 5.37 (s, 1H, H_3), 4.89 (dd, J = 8.6, 3.6 Hz, 1H, H_1), 2.99 (dd, J = 13.9, 3.7 Hz, 1H, H_4), 2.72 (dd, J = 13.9, 8.6 Hz, 1H, H_4), 1.91 (s, 1H, OH).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 151.1 (s, C_2), 140.0 (s, C_9), 138.3 (s, C_5), 129.6 (d, C_{Ph}), 128.6 (d, C_{Ph}), 128.6 (d, C_{Ph}), 127.9 (d, C_{Ph}), 127.1 (d, C_{Ph}), 126.7 (d, C_{Ph}), 113.2 (t, C_3), 74.5 (d, C_1), 42.9 (t, C_4).

2-Phenylhepta-1,6-dien-3-ol (I.81i)



MW (g/mol): 188.27 **Molecular formula:** $C_{13}H_{16}O$

This compound was prepared following general procedure G. Spectroscopic and physical data matched with the ones reported in the literature.[66]

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3369, 3078, 2921, 1639, 1493, 1443, 1061, 1025, 907, 777, 967.

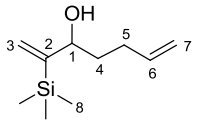
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.53–7.28 (m, 5H, H_{Ph}), 5.81 (ddt, J = 16.9, 10.2, 6.7 Hz, 1H, H_6), 5.38 (s, 1H, H_3), 5.33 (s, 1H, H_3), 5.03 (dd, J = 17.1, 1.6 Hz, 1H, H_7), 4.97 (d,

[65] W. Kong, B. Guo, C. Fu, S. Ma, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2278.
[66] S. Kano, T. Yokomatsu, Y. Yuasa, S. Shibuya, *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 3449.

J = 10.2 Hz, 1H, H_7), 4.67 (dd, *J* = 7.8, 4.3 Hz, 1H, H_1), 2.35–2.05 (m, 2H, H_5), 1.81–1.67 (m, 2H, OH+H_4), 1.60 (m, 1H, H_4).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 152.1 (s, C_2), 140.1 (s, C_8), 138.4 (d, C_6), 128.5 (d, C_{Ph}), 127.8 (d, C_{Ph}), 127.1 (d, C_{Ph}), 115.1 (t, C_7), 112.8 (t, C_3), 73.4 (d, C_1), 35.2 (t, C_4), 30.1 (t, C_5).

2-(Trimethylsilyl)hepta-1,6-dien-3-ol 2-(trimethylsilyl)hepta-1,6-dien-3-ol (I.81j)



MW (g/mol): 184.35 **Molecular formula:** $C_{10}H_{20}OSi$

This compound was prepared following general procedure G.

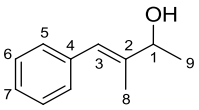
IR (ATR) ν (cm^{-1}): 2955, 1249, 1054, 912,838, 618.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.87 (m, 1H, H_6), 5.79 (dd, *J* = 2.5, 1.3 Hz, 1H, H_3), 5.43 (dd, *J* = 2.5, 1.0 Hz, 1H, H_3), 5.05 (dq_{app}, *J* = 17.1, 1.8 Hz, 1H, H_7), 4.99 (m, 1H, H_7), 4.31 (dd, *J* = 7.9, 4.7 Hz, 1H, H_1), 2.31–1.96 (m, 2H, H_5), 1.76–1.53 (m, 3H, H_{4+}OH), 0.15 (s, 9H, H_8).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 155.4 (s, C_2), 138.6 (d, C_6), 124.1 (t, C_3), 115.0 (t, C_7), 75.8 (d, C_1), 36.5 (t, C_4), 30.3 (t, C_5), –0.4 (q, C_8).

HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{10}H_{20}NaOSi$ $[M+Na]^+$: 207.1176, found: 207.1175.

(*E*)-3-Methyl-4-phenylbut-3-en-2-ol (I.81l)



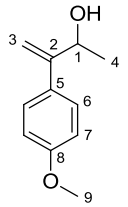
MW (g/mol): 162.23 **Molecular formula:** $C_{11}H_{14}O$

To a solution of α-methyl-trans-cinnamaldehyde (0.56 mL, 4 mmol, 1.0 equiv.) in THF (40 mL) at 0 °C was added a solution of MeMgBr (3M in Et_2O, 2.6 mL, 8 mmol, 2 equiv.) drop-wise. After stirring for 30 min at the same temperature, a saturated aqueous solution of NH_4Cl (50 mL) was added. The organic layer was then separated and the aqueous phase was extracted twice with Et_2O (2x20 mL). The combined organic layers were eventually washed with brine (50 mL), dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced

pressure. The crude residue was purified by flash column chromatography over silica gel (PE/EtOAc = 85:15) to afford the pure (*E*)-3-methyl-4-phenylbut-3-en-2-ol in quantitative yield. Spectroscopic and physical data matched with the ones reported in the literature.[64]

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3392, 2975, 1704, 1656, 1444, 1368, 1072, 917, 744, 697.
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40–7.13 (m, 5H, H_{Ph}), 6.51 (s, 1H, H_3), 4.37 (q, J = 6.4 Hz, 1H, H_1), 1.87 (d, J = 1.3 Hz, 3H, H_8), 1.76 (s, 1H, OH), 1.36 (d, J = 6.4 Hz, 3H, H_9).
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 141.7 (s, C_2 or C_4), 137.8 (s, C_2 or C_4), 129.1 (d, C_{Ph}), 128.2 (d, C_{Ph}), 126.5 (d, C_{Ph}), 124.5 (d, C_3), 73.8 (d, C_1), 21.9 (q, C_9), 13.5 (q, C_8).

3-(4-Methoxyphenyl)but-3-en-2-ol (I.81n)



MW (g/mol): 178.23 **Molecular formula:** $C_{11}H_{14}O_2$

Methyl lithium (3.2 mL, 1.6M, 5.0mmol) was added to a solution of butynol (393 µL, 5.0 mmol, 1 equiv.) in THF (15 mL) at −78 °C. After stirring for 20 min at the same temperature, the solution was warmed up to rt and ready for use. During this time, $ZnCl_2$ (4.1 g, 30 mmol, 6.0 equiv.) was weighed to another flask and fused under vacuum. After the flask cooled to rt, $Cp_2Zr(H)Cl$ (2.5 g, 10 mmol, 2.0 equiv.) and THF (10 mL) were added sequentially. The resulting mixture was stirred until all $Cp_2Zr(H)Cl$ dissolved (solid $ZnCl_2$ remained suspended). The prepared solution of alkoxide was then transferred via cannula into the mixture of $ZnCl_2$ and $Cp_2Zr(H)Cl$ in THF, followed by rinsing with THF (5 mL). The result clear solution was stirred for 2h and gave a mixture with some gray precipitate.

After the hydrozirconation, CH_3CN (1mL) and 4-iodoanisole (3.51 g, 15 mmol, 3 equiv.) were added. After 10 min, $Pd(PPh_3)_4$ (580 mg, 0.50 mmol, 0.1 equiv.) in THF (10 mL) was added and the reaction was stirred overnight. The reaction was quenched with aqueous NH_4Cl and extracted with Et_2O. The combined organic phases were dried over $MgSO_4$, concentrated and purified by flash chromatography on silica gel to give the pure product (44% yield).

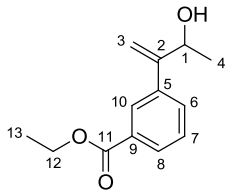
IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3404, 2974, 2933, 1607, 11510, 1243, 1179, 1029, 833.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35 (d, J = 8.9 Hz, 2H, H_6), 6.89 (d, J = 8.9 Hz, 2H, H_7), 5.30 (t_{app}, J = 1.2 Hz, 1H, H_3), 5.23 (m, 1H, H_3), 4.81 (q, J = 6.3 Hz, 1H, H_1), 3.83 (s, 3H, H_9), 1.74 (brs, 1H, OH), 1.34 (d, J = 6.4 Hz, 3H, H_4).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 159.3 (s, C_8), 152.5 (s, C_2), 132.3 (s, C_5), 128.0 (d, C_6), 113.9 (d, C_7), 110.4 (t, C_3), 69.7 (d, C_1), 55.4 (q, C_9), 22.7 (q, C_4).

HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{11}H_{15}O_2$ $[M+H]^+$: 179.1067, found: 179.1065.

Ethyl 3-(3-hydroxybut-1-en-2-yl)benzoate (I.81o)



MW (g/mol): 220.26 **Molecular formula:** $C_{13}H_{16}O_3$

Methyl lithium (3.2 mL, 1.6M, 5.0mmol) was added to a solution of butynol (393 µL, 5.0 mmol, 1 equiv.) in THF (15 mL) at −78 °C. After stirring for 20 min at the same temperature, the solution was warmed up to rt and ready for use. During this time, $ZnCl_2$ (4.1 g, 30 mmol, 6.0 equiv.) was weighed to another flask and fused under vacuum. After the flask cooled to rt, $Cp_2Zr(H)Cl$ (2.5 g, 10 mmol, 2.0 equiv.) and THF (10 mL) were added sequentially. The resulting mixture was stirred until all $Cp_2Zr(H)Cl$ dissolved (solid $ZnCl_2$ remained suspended). The prepared solution of alkoxide was then transferred via cannula into the mixture of $ZnCl_2$ and $Cp_2Zr(H)Cl$ in THF, followed by rinsing with THF (5 mL). The result clear solution was stirred for 2h and gave a mixture with some gray precipitate.

After hydrozirconation, CH_3CN (1mL) and ethyl 3-iodobenzoate (4.14 g, 15 mmol, 3 equiv.) were added. After 10 min, $Pd(PPh_3)_4$ (580 mg, 0.50 mmol, 0.1 equiv.) in THF (10 mL) was added and the reaction was stirred overnight. The reaction was quenched with aqueous NH_4Cl and extracted with Et_2O. The combined organic phases were dried over $MgSO_4$, concentrated and purified by flash chromatography on silica gel to give the pure product (26% yield).

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3429, 2979, 1718, 1368, 11296, 1246, 1137, 1024, 910, 764.

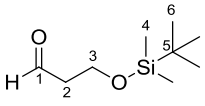
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07 (td, J = 1.8, 0.5 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.98 (ddd, J = 7.8, 1.7, 1.2 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.60 (ddd, J = 7.7, 1.9, 1.2 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.42 (td, J = 7.7, 0.5 Hz, 1H, H_{Ar}),

5.44 (m, 1H, H_3), 5.34 (m, 1H, H_3), 4.86 (q, J = 6.8 Hz, 1H, H_1), 4.40 (q, J = 7.1 Hz, 2H, H_{12}), 1.72 (brs, 1H, OH), 1.41 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H_{13}), 1.33 (d, J = 6.4 Hz, 3H, H_4).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 166.7 (s, C_{11}), 152.4 (s, C_2), 140.3 (s, C_5), 131.4 (d, C_{Ar}), 130.8 (s, C_9), 128.9 (d, C_{Ar}), 128.6 (d, C_{Ar}), 128.1 (d, C_{Ar}), 112.8 (t, C_3), 69.6 (d, C_1), 61.2 (t, C_{12}), 22.7 (q, C_4), 14.5 (q, C_{13}).

HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{13}H_{16}NaO_3$ $[M+Na]^+$: 243.0992, found: 243.0990.

3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)propanal



MW (g/mol): 188.34 **Molecular formula:** $C_9H_{20}O_2Si$

This compound was prepared following the literature. Spectroscopic and physical data matched with the ones reported in the literature.[67]

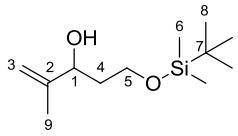
IR (ATR) ν (cm^{-1}): 2955, 2930, 2857, 1726, 1472, 1254, 1096, 832, 775.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.78 (t, J = 2.3 Hz, 1H, H_1), 3.97 (t, J = 6.0 Hz, 2H, H_3), 2.57 (td, J = 6.0, 2.1 Hz, 2H, H_2), 0.86 (s, 9H, H_6), 0.05 (s, 6H, H_4).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 202.1 (d, C_1), 57.5 (t, C_3), 46.6 (t, C_2), 25.9 (q, C_6), 18.3 (s, C_5), −5.4 (q, C_4).

[67] A. B. Smith, R. J. Fox, J. A. Vanecko, *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 3099.

5-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-methylpent-1-en-3-ol (I.82b)



MW (g/mol): 230.42 **Molecular formula:** $C_{12}H_{26}O_2Si$

To a solution of 3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)propanal (1.0 g, 5.3 mmol, 1.0 equiv.) in THF (10 mL) at 0 °C was added a solution of isopropenylmagnesium bromide (0.5M in THF, 12 mL, 6 mmol, 1.1 equiv.) drop-wise. After stirring for 30 min at the same temperature, a saturated aqueous solution of NH_4Cl (20 mL) was added. The organic layer was then separated and the aqueous phase was extracted twice with Et_2O (2x20 mL). The combined organic layers were eventually washed with brine (50 mL), dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash column chromatography over silica gel (PE/EtOAc = 90:10) to afford the pure 5-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2-methylpent-1-en-3-ol in 91% yield.

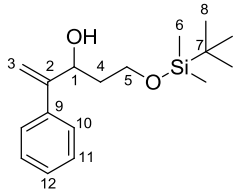
IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3421, 2953, 2929, 2857, 1472, 1254, 1084, 898, 832, 774.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.02 (m, 1H, H_3), 4.85 (m, 1H, H_3), 4.26 (dd, J = 7.6, 3.8 Hz, 1H, H_1), 3.88 (m, 1H, H_5), 3.80 (m, 1H, H_5), 1.84–1.75 (m, 2H, H_4), 1.73 (s, 3H, H_9), 0.91 (s, 9H, H_8), 0.08 (s, 6H, H_6).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 147.2 (s, C_2), 110.5 (t, C_3), 75.3 (d, C_1), 62.3 (t, C_5), 36.8 (t, C_4), 26.0 (q, C_8), 18.5 (q, C_9), 18.3 (s, C_7), –5.4 (q, C_6).

HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{12}H_{26}NaO_2Si$ $[M+Na]^+$: 253.1594, found: 253.1595.

5-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-phenylpent-1-en-3-ol (I.82c)

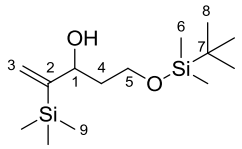


MW (g/mol): 292.49 **Molecular formula:** $C_{17}H_{22}O_2Si$

This compound was prepared following general procedure G. Spectroscopic and physical data matched with the ones reported in the literature.[68]

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3431, 2954, 2928, 2857, 1471, 1254, 1077, 834, 774, 698.
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40–7.24 (m, 5H, H_{Ph}), 5.48 (t_{app}, J = 1.6 Hz, 1H, H_3), 5.35 (s, 1H, H_3), 4.93–4.87 (m, H_1), 3.90–3.81 (m, 2H, OH+H_5), 3.76 (ddd, J = 10.2, 7.3, 3.8 Hz, 1H, H_5), 1.85 (m, 1H, H_4), 1.64 (m, 1H, H_4), 0.92 (s, 9H, H_8), 0.08 (s, 6H, H_6).
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 151.2 (s, C_2), 140.4 (s, C_9), 128.5 (d, C_{Ph}), 127.6 (d, C_{Ph}), 126.9 (d, C_{Ph}), 112.7 (t, C_3), 73.4 (d, C_1), 62.3 (t, C_5), 37.0 (t, C_4), 26.0 (q, C_8), 18.3 (s, C_7), –5.5 (q, C_6), –5.4 (q, C_6).

5-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-(trimethylsilyl)pent-1-en-3-ol (I.82d)



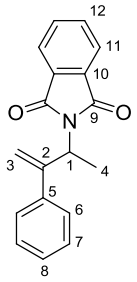
MW (g/mol): 288.57 **Molecular formula:** $C_{14}H_{32}O_2Si_2$

This compound was prepared following general procedure G.

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3352, 2954, 2858, 1407, 1248, 1052, 934, 833, 757.
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.86 (dd, J = 2.7, 1.5 Hz, 1H, H_3), 5.44 (dd, J = 2.7, 1.2 Hz, 1H, H_3), 4.53 (m, 1H, H_1), 3.87 (m, 1H, H_5), 3.81 (m, 1H, H_5), 3.35 (s, 1H, OH), 1.85–1.62 (m, 2H, H_4), 0.91 (s, 9H, H_8), 0.13 (s, 9H, H_9), 0.08 (s, 6H, H_6).
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 154.8 (s, C_2), 123.7 (t, C_3), 75.4 (d, C_1), 62.4 (t, C_5), 39.1 (t, C_4), 26.0 (q, C_8), 18.3 (s, C_7), –0.5 (q, C_9), –5.4 (q, C_6).
HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{14}H_{32}NaO_2Si_2$ $[M+Na]^+$: 311.1833, found: 311.1832.

[68] D. Zhang, J. M. Ready, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 12088.

2-(3-Phenylbut-3-en-2-yl)isoindoline-1,3-dione (I.83a)

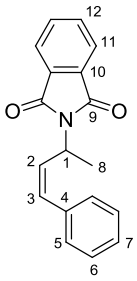


MW (g/mol): 277.32 **Molecular formula:** $C_{18}H_{15}NO_2$

This compound was prepared following general procedure H.

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 2984, 1775, 1704, 1383, 1330, 1015, 907, 778, 717.
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.75 (dd, J = 5.6, 3.0 Hz, 2H, H_{11} or H_{12}), 7.65 (dd, J = 5.4, 3.2 Hz, 2H, H_{11} or H_{12}), 7.44–7.36 (m, 2H, H_{Ph}), 7.32–7.16 (m, 3H, H_{Ph}), 5.54 (m, 1H, H_1), 5.47 (d, J = 1.6 Hz, 1H, H_3), 5.45 (d, J = 1.8 Hz, 1H, H_3), 1.75 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H_4).
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 168.0 (s, C_9), 147.6 (s, C_2), 140.1 (s, C_5), 133.9 (d, C_{Ph}), 131.9 (s, C_{10}), 128.4 (d, C_{Ph}), 127.8 (d, C_{Ph}), 126.8 (d, C_{Ph}), 123.2 (d, C_{Ph}), 114.8 (t, C_3), 48.0 (d, C_1), 16.9 (q, C_4).
HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{18}H_{16}NO_2$ $[M+H]^+$: 278.1176, found: 278.1180.

(*Z*)-2-(4-Phenylbut-3-en-2-yl)isoindoline-1,3-dione (I.83c)



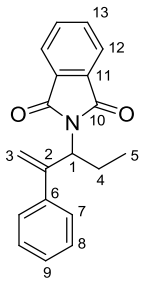
MW (g/mol): 277.32 **Molecular formula:** $C_{18}H_{15}NO_2$

To a solution of 2-(4-phenylbut-3-yn-2-yl)isoindoline-1,3-dione (363 mg, 1.32 mmol, 1 equiv.) in EtOAc (15 mL) was added quinoline (1.32 mmol, 156 µL, 1 equiv.) and the Lindlar catalyst (84 mg). After degasing the mixture under vacuum several times, the solution was then stirred for 3 h under positive pressure of H_2. The catalyst was eventually filtered

through a plug of Celite® and the solvent was evaporated under reduced pressure. Purification of the residue by flash column chromatography over silica gel gave the corresponding (*Z*)-2-(4-phenylbut-3-en-2-yl)isoindoline-1,3-dione in quantitative yield.

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3055, 3025, 2988, 1770, 1694, 1611, 1384, 1355, 1141, 1065, 1016, 869, 771, 717. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.82 (dd, J = 5.5, 3.0 Hz, 2H, H_{11} or H_{12}), 7.70 (dd, J = 5.5, 3.0 Hz, 2H, H_{11} or H_{12}), 7.40–7.32 (m, 2H, H_{Ph}), 7.31–7.22 (m, 3H, H_{Ph}), 6.57 (d, J = 11.6 Hz, 1H, H_3), 6.30 (dd, J = 11.6, 9.6 Hz, 1H, H_2), 5.46 (dqd, J = 9.5, 6.9, 1.1 Hz, 1H, H_1), 1.56 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H_8).
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 168.1 (s, C_9), 136.2 (s, C_4), 134.0 (d, C_{11} or C_{12}), 132.2 (s, C_{10}), 131.2 (d, C_2), 129.9 (d, C_3), 128.7 (d, C_{Ph}), 128.5 (d, C_{Ph}), 127.4 (d, C_{Ph}), 123.2 (d, C_{11} or C_{12}), 44.8 (d, C_1), 20.1 (q, C_8).
HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{18}H_{15}NaNO_2$ $[M+Na]^+$: 300.0995, found: 300.0997.

2-(2-Phenylpent-1-en-3-yl)isoindoline-1,3-dione (I.83e)



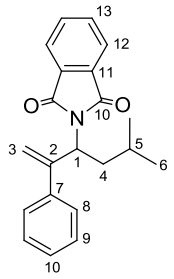
MW (g/mol): 291.34 **Molecular formula:** $C_{19}H_{17}NO$

This compound was prepared following general procedure H.

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 2969, 1770, 1708, 1382, 1330, 1037, 777, 717, 702.
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.75 (dd, J = 5.5, 3.0 Hz, 2H, H_{12} or H_{13}), 7.64 (dd, J = 5.4, 3.1 Hz, 2H, H_{12} or H_{13}), 7.47–7.32 (m, 2H, H_{Ph}), 7.29–7.15 (m, 3H, H_{Ph}), 5.43 (s, 2H, H_3), 5.24 (dd, J = 10.7, 4.7 Hz, 1H, H_1), 2.36 (ddq, J = 14.6, 10.7, 7.3 Hz, 1H, H_4), 2.09 (m, 1H, H_4), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H, H_5).
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 168.4 (s, C_{10}), 147.2 (s, C_2), 140.6 (s, C_6), 134.0 (d, C_{12} or C_{13}), 131.7 (s, C_{11}), 128.4 (d, C_{Ph}), 127.8 (d, C_{Ph}), 126.9 (d, C_{Ph}), 123.3 (d, C_{12} or C_{13}), 115.1 (t, C_3), 54.8 (d, C_1), 23.4 (t, C_4), 11.4 (q, C_5).

HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{19}H_{17}NaNO_2$ $[M+Na]^+$: 314.1152, found: 314.1154.

2-(5-Methyl-2-phenylhex-1-en-3-yl)isoindoline-1,3-dione (I.83g)



MW (g/mol): 319.40 **Molecular formula:** $C_{21}H_{21}NO_2$

This compound was prepared following general procedure H.

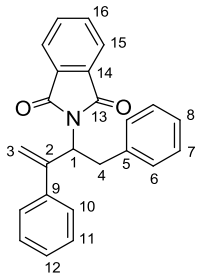
IR (ATR) ν (cm^{-1}): 2955, 1764, 1702, 1379, 1327, 1069, 716, 705.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.82 (dd, J = 5.5, 3.0 Hz, 2H, H_{12} or H_{13}), 7.72 (dd, J = 5.5, 3.0 Hz, 2H, H_{12} or H_{13}), 7.49–7.43 (m, 2H, H_{Ph}), 7.36–7.24 (m, 3H, H_{Ph}), 5.53–5.44 (m, 3H, H_1+H_3), 2.50 (ddd, J = 14.2, 11.0, 3.9 Hz, 1H, H_4), 1.79 (ddd, J = 14.1, 9.9, 4.3 Hz, 1H, H_4), 1.57 (m, 1H, H_5), 1.05 (d, J = 6.5 Hz, 3H, H_6), 0.99 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H_6).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 168.4 (s, C_{10}), 147.5 (s, C_2), 140.6 (s, C_7), 134.0 (d, C_{12} or C_{13}), 131.8 (s, C_{11}), 128.4 (d, C_{Ph}), 127.8 (d, C_{Ph}), 126.9 (d, C_{Ph}), 123.3 (d, C_{12} or C_{13}), 114.9 (t, C_3), 51.4 (d, C_1), 39.0 (t, C_4), 25.5 (d, C_5), 23.7 (q, C_6), 21.7 (q, C_6).

HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{21}H_{21}NaNO_2$ $[M+Na]^+$: 342.1465, found: 342.1467.

2-(1,3-Diphenylbut-3-en-2-yl)isoindoline-1,3-dione (I.83h)



MW (g/mol): 353.41 **Molecular formula:** $C_{24}H_{19}NO_2$

This compound was prepared following general procedure H.

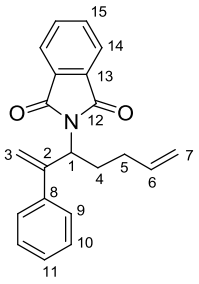
IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3028, 1771, 1706, 1382, 1330, 910, 871, 716, 698.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 (dd, J = 5.6, 2.9 Hz, 2H, H_{15} or H_{16}), 7.59 (dd, J = 5.6, 2.9 Hz, 2H, H_{15} or H_{16}), 7.50–7.39 (m, 2H, H_{Ph}), 7.33–7.11 (m, 8H, H_{Ph}), 5.64 (ddt, J = 11.4, 4.6, 1.5 Hz, 1H, H_1), 5.55 (d, J = 1.8 Hz, 1H, H_3), 5.51 (d, J = 1.3 Hz, 1H, H_3), 3.66 (dd, J = 13.9, 11.4 Hz, 1H, H_4), 3.38 (dd, J = 13.9, 4.6 Hz, 1H, H_4).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 168.1 (s, C_{13}), 146.9 (s, C_2), 140.3 (s, C_9), 138.0 (s, C_5), 133.8 (d, C_{15} or C_{16}), 131.5 (s, C_{14}), 129.0 (d, C_{Ph}), 128.5 (d, C_{Ph}), 128.5 (d, C_{Ph}), 127.9 (d, C_{Ph}), 126.9 (d, C_{Ph}), 126.7 (d, C_{Ph}), 123.2 (d, C_{15} or C_{16}), 115.4 (t, C_3), 54.5 (d, C_1), 36.2 (t, C_4).

HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{24}H_{19}NaNO_2$ $[M+Na]^+$: 376.1308, found: 376.1312.

2-(2-Phenylhepta-1,6-dien-3-yl)isoindoline-1,3-dione (I.83i)



MW (g/mol): 317.38 **Molecular formula:** $C_{21}H_{19}NO_2$

This compound was prepared following general procedure H.

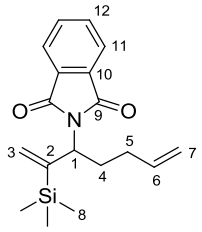
IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3061, 2934, 1774, 1708, 1384, 1358, 1069, 912, 718, 700.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.68 (dd, J = 5.5, 3.0 Hz, 2H, H_{14} or H_{15}), 7.57 (dd, J = 5.5, 3.0 Hz, 2H, H_{14} or H_{15}), 7.35–7.28 (m, 2H, H_{Ph}), 7.22–7.09 (m, 3H, H_{Ph}), 5.72 (ddt, J = 16.7, 10.2, 6.5 Hz, 1H, H_6), 5.35 (s, 2H, H_3), 5.27 (m, 1H, H_1), 4.91 (m, 1H, H_7), 4.85 (m, 1H, H_7), 2.43 (m, 1H, H_5), 2.10–1.98 (m, 3H, $H_{4+}H_5$).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 168.3 (s, C_{12}), 147.1 (s, C_2), 140.4 (s, C_8), 137.3 (d, C_6), 134.0 (d, C_{14} or C_{15}), 131.7 (s, C_{13}), 128.4 (d, C_{Ph}), 127.8 (d, C_{Ph}), 126.9 (d, C_{Ph}), 123.3 (d, C_{14} or C_{15}), 115.7 (t, C_7), 115.2 (t, C_3), 52.7 (d, C_1), 31.1 (t, C_4), 29.4 (t, C_5).

HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{21}H_{19}NaNO_2$ $[M+Na]^+$: 340.1308, found: 340.1309.

2-(2-(Trimethylsilyl)hepta-1,6-dien-3-yl)isoindoline-1,3-dione (I.83j)

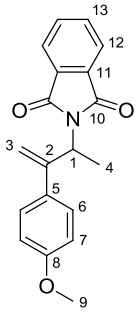


MW (g/mol): 313.47 **Molecular formula:** $C_{18}H_{23}NO_2Si$

This compound was prepared following general procedure H.

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 2956, 1711, 1383, 1352, 1249, 838, 718. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.83 (dd, J = 5.4, 3.1 Hz, 2H, H_{11} or H_{12}), 7.72 (dd, J = 5.5, 3.0 Hz, 2H, H_{11} or H_{12}), 5.94 (t_{app}, J = 1.7 Hz, 1H, H_3), 5.78 (m, 1H, H_6), 5.62 (t_{app}, J = 1.4 Hz, 1H, H_3), 5.01–4.89 (m, 3H, H_1+H_7), 2.49 (m, 1H, H_5), 2.09–1.95 (m, 3H, $H_{4+}H_5$), 0.09 (s, 9H, H_8).
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 168.6 (s, C_9), 148.8 (s, C_2), 137.5 (d, C_6), 134.1 (d, C_{11} or C_{12}), 132.0 (s, C_{10}), 126.7 (t, C_3), 123.3 (d, C_{11} or C_{12}), 115.5 (t, C_7), 53.4 (d, C_1), 31.2 (t, C_5), 29.8 (t, C_4), –1.1 (q, C_8).
HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{18}H_{23}NaNO_2Si$ $[M+Na]^+$: 336.1390, found: 336.1394.

2-(3-(4-Methoxyphenyl)but-3-en-2-yl)isoindoline-1,3-dione (I.83n)



MW (g/mol): 307.34 **Molecular formula:** $C_{19}H_{17}NO_3$

This compound was prepared following general procedure H.

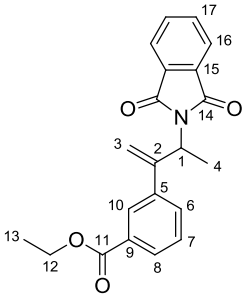
IR (ATR) ν (cm^{-1}): 2937, 1704, 1511, 1383, 1330, 1245, 1031, 835, 716. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.73 (dd, J = 5.5, 3.0 Hz, 2H, H_{12} or H_{13}), 7.63 (dd, J = 5.5, 3.0 Hz, 2H, H_{12} or H_{13}), 7.31 (d, J = 8.9 Hz, 2H, H_6), 6.78 (d, J = 8.9 Hz, 2H, H_7), 5.48 (qt, J = 6.9, 1.8 Hz, 1H,

H_1), 5.40 (d, J = 1.4 Hz, 1H, H_3), 5.36 (d, J = 1.8 Hz, 1H, H_3), 3.73 (s, 3H, H_9), 1.71 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H_4).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 168.0 (s, C_{10}), 159.2 (s, C_8), 146.9 (s, C_2), 133.9 (d, C_{12} or C_{13}), 132.5 (s, C_5), 131.9 (s, C_{11}), 127.8 (d, C_6), 123.2 (d, C_{12} or C_{13}), 113.7 (d, C_7), 113.7 (t, C_3), 55.3 (q, C_9), 47.9 (d, C_1), 16.9 (q, C_4).

HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{19}H_{17}NaNO_3$ $[M+Na]^+$: 330.1100, found: 330.1099.

Ethyl 3-(3-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)but-1-en-2-yl)benzoate (I.83o)



MW (g/mol): 349.38 **Molecular formula:** $C_{21}H_{19}NO_4$

This compound was prepared following general procedure H.

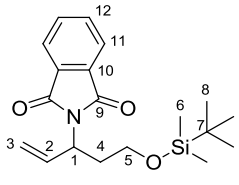
IR (ATR) ν (cm^{-1}): 2972, 1772, 1703, 1470, 1367, 1291, 1238, 1090, 926, 735, 721, 711.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.06 (m, 1H, H_{Ar}), 7.88 (ddd, J = 7.8, 1.6, 1.2 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.74 (dd, J = 5.6, 3.0 Hz, 2H, H_{16} or H_{17}), 7.64 (dd, J = 5.6, 3.0 Hz, 2H, H_{16} or H_{17}), 7.56 (ddd, J = 7.8, 1.9, 1.2 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.33 (t, J = 7.7 Hz, 1H, H_{Ar}), 5.58–5.49 (m, 2H, $H_{1+}H_3$), 5.48 (d, J = 1.9 Hz, 1H, H_3), 4.35 (qd, J = 7.1, 1.8 Hz, 2H, H_{12}), 1.73 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H_4), 1.39 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H_{13}).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 167.9 (s, C_{14}), 166.5 (s, C_{11}), 146.8 (s, C_2), 140.3 (s, C_5), 134.0 (d, C_{16} or C_{17}), 131.8 (s, C_{15}), 131.0 (d, C_{Ar}), 130.8 (s, C_9), 129.0 (d, C_{Ar}), 128.4 (d, C_{Ar}), 128.0 (d, C_{Ar}), 123.3 (d, C_{16} or C_{17}), 115.8 (t, C_3), 61.2 (t, C_{12}), 48.0 (d, C_1), 16.9 (q, C_4), 14.4 (q, C_{13}).

HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{21}H_{19}NaNO_4$ $[M+Na]^+$: 372.1206, found: 372.1206.

2-(5-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)pent-1-en-3-yl)isoindoline-1,3-dione (I.84a)



MW (g/mol): 345.51 **Molecular formula:** $C_{19}H_{27}NO_3Si$

This compound was prepared following general procedure H.

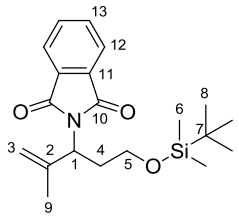
IR (ATR) ν (cm^{-1}): 2953, 2928, 2856, 1710, 1382, 1254, 1096, 833, 775, 718.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.82 (dd, J = 5.5, 3.0 Hz, 2H, H_{11} or H_{12}), 7.70 (dd, J = 5.5, 3.0 Hz, 2H, H_{11} or H_{12}), 6.19 (ddd, J = 17.2, 10.2, 7.5 Hz, 1H, H_2), 5.25 (dt, J = 17.2, 1.2 Hz, 1H, H_3), 5.18 (dt, J = 10.2, 1.2 Hz, 1H, H_3), 4.99 (m, 1H, H_1), 3.69–3.58 (m, 2H, H_5), 2.34 (m, 1H, H_4), 2.13 (m, 1H, H_4), 0.84 (s, 9H, H_8), –0.05 (d, J = 1.6 Hz, 6H, H_6).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 168.2 (s, C_9), 135.7 (s, C_2), 134.0 (d, C_{11} or C_{12}), 132.2 (s, C_{10}), 123.3 (d, C_{11} or C_{12}), 117.5 (t, C_3), 60.1 (t, C_5), 51.2 (d, C_1), 34.8 (t, C_4), 26.0 (q, C_8), 18.3 (s, C_7), –5.4 (q, C_6), –5.5 (q, C_6).

HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{19}H_{27}NaNO_3Si$ $[M+Na]^+$: 368.1652, found: 368.1658.

2-(5-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-methylpent-1-en-3-yl)isoindoline-1,3-dione (I.84b)



MW (g/mol): 359.53 **Molecular formula:** $C_{20}H_{29}NO_3Si$

This compound was prepared following general procedure H.

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 2953, 2929, 1713, 1385, 1255, 1101, 833, 719.

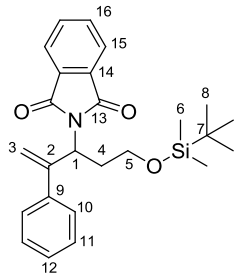
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.83 (dd, J = 5.4, 3.1 Hz, 2H, H_{12} or H_{13}), 7.71 (dd, J = 5.5, 3.0 Hz, 2H, H_{12} or H_{13}), 5.04 (s, 1H, H_3), 4.99 (m, 1H, H_3), 4.93 (dd, J = 10.0, 5.3 Hz, 1H,

H_1), 3.68 (m, 1H, H_5), 3.60 (m, 1H, H_5), 2.53 (m, 1H, H_4), 2.23 (ddt, J = 14.1, 7.4, 5.2 Hz, 1H, H_4), 1.78 (s, 3H, H_9), 0.82 (s, 9H, H_8), –0.08 (s, 6H, H_6).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 168.6 (s, C_{10}), 142.6 (s, C_2), 134.0 (d, C_{12} or C_{13}), 132.1 (s, C_{11}), 123.3 (d, C_{12} or C_{13}), 113.4 (t, C_3), 60.5 (t, C_5), 53.0 (d, C_1), 32.1 (t, C_4), 26.0 (q, C_8), 20.8 (q, C_9), 18.4 (s, C_7), –5.4 (q, C_6), –5.5 (q, C_6).

HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{20}H_{29}NaNO_3Si$ $[M+Na]^+$: 382.1809, found: 382.1812.

2-(5-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-phenylpent-1-en-3-yl)isoindoline-1,3-dione (I.84c)



MW (g/mol): 421.60 **Molecular formula:** $C_{25}H_{31}NO_3Si$

This compound was prepared following general procedure H.

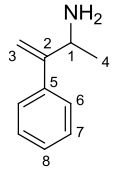
IR (ATR) ν (cm^{-1}): 2927, 2855, 1774, 1710, 1383, 1254, 1099, 834, 776, 718.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.76 (dd, J = 5.5, 3.0 Hz, 2H, H_{15} or H_{16}), 7.65 (dd, J = 5.4, 3.1 Hz, 2H, H_{15} or H_{16}), 7.47–7.38 (m, 2H, H_{Ph}), 7.31–7.18 (m, 3H, H_{Ph}), 5.60 (dd, J = 10.4, 4.4 Hz, 1H, H_1), 5.43 (d, J = 1.0 Hz, 1H, H_3), 5.40 (d, J = 1.6 Hz, 1H, H_3), 3.77–3.57 (m, 2H, H_5), 2.61 (m, 1H, H_4), 2.24 (m, 1H, H_4), 0.83 (s, 9H, H_8), –0.08 (s, 3H, H_6), –0.10 (s, 3H, H_6).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 168.3 (s, C_{13}), 147.2 (s, C_2), 140.3 (s, C_9), 133.9 (d, C_{15} or C_{16}), 132.0 (s, C_{14}), 128.4 (d, C_{Ph}), 127.8 (d, C_{Ph}), 127.0 (d, C_{Ph}), 123.2 (d, C_{15} or C_{16}), 114.8 (t, C_3), 60.5 (t, C_5), 50.6 (d, C_1), 32.9 (t, C_4), 25.9 (q, C_8), 18.3 (s, C_7), –5.5 (q, C_6).

HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{25}H_{31}NaNO_3Si$ $[M+Na]^+$: 444.1965, found: 444.1968.

3-Phenylbut-3-en-2-amine (I.78a)



MW (g/mol): 147.22 **Molecular formula:** $C_{10}H_{13}N$

This compound was prepared following general procedure I.

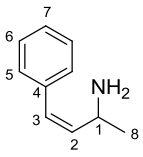
IR (ATR) ν (cm^{-1}): 2965, 1573, 1493, 1443, 1368, 901, 777, 697.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43–7.22 (m, 5H, H_{Ph}), 5.26 (s, 1H, H_3), 5.20 (s, 1H, H_3), 4.03 (q, J = 6.6 Hz, 1H, H_1), 1.57 (s, 2H, NH), 1.23 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H_4).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 155.1 (s, C_2), 141.3 (s, C_5), 128.4 (d, C_{Ph}), 127.5 (d, C_{Ph}), 126.9 (d, C_{Ph}), 110.6 (d, C_1), 50.0 (t, C_3), 23.0 (q, C_4).

HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{10}H_{14}N$ $[M+H]^+$: 148.1121, found: 148.1120.

(*Z*)-4-Phenylbut-3-en-2-amine (I.78c)



MW (g/mol): 147.22 **Molecular formula:** $C_{10}H_{13}N$

This compound was prepared following general procedure I.

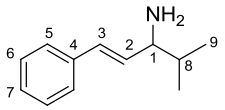
IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3356, 3056, 2961, 1599, 1493, 1447, 1370, 1116, 1072, 793, 765, 697.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39–7.31 (m, 2H, H_{Ph}), 7.30–7.21 (m, 3H, H_{Ph}), 6.40 (d, J = 11.6 Hz, 1H, H_3), 5.58 (dd, J = 11.6, 9.5 Hz, 1H, H_2), 4.05 (dqd, J = 9.4, 6.4, 0.9 Hz, 1H, H_1), 1.61 (s, 2H, NH), 1.25 (d, J = 6.4 Hz, 3H, H_8).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 138.6 (d, C_2), 137.3 (s, C_4), 128.8 (d, C_3), 128.4 (d, C_{Ph}), 128.0 (d, C_{Ph}), 127.0 (d, C_{Ph}), 44.5 (d, C_1), 24.0 (q, C_8).

HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{10}H_{14}N$ $[M+H]^+$: 148.1121, found: 148.1117.

(*E*)-4-Methyl-1-phenylpent-1-en-3-amine (I.78d)

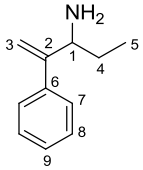


MW (g/mol): 175.27 **Molecular formula:** $C_{12}H_{17}N$

To a solution of (*E*)-4-methyl-1-phenylpent-1-en-3-ol (440 mg, 2.5 mmol, 1 equiv.) in CH_2Cl_2 (10 mL) were added TEMPO (75 mg, 0.5 mmol, 0.2 equiv.) and (diacetoxyiodo)benzene (944 mg, 2.87 mmol, 1.15 equiv.). The reaction mixture was stirred for 1.5 h at room temperature until the alcohol was totally oxidized. MeOH (5 mL) was then added followed by ammonium formate (1.61 g, 25 mmol, 10 equiv.) and $NaBH_3CN$ (321 mg, 5.0 mmol, 2.0 equiv.) and the mixture was stirred overnight at rt. The solution was quenched with a 2 M aqueous solution of NaOH (15 mL) and the aqueous phase was extracted twice with CH_2Cl_2 (2x30 mL). The combined organic layers were eventually washed with brine (50 mL), dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash column chromatography over silica gel (90:10 EtOAc/MeOH) to afford the pure (*E*)-4-methyl-1-phenylpent-1-en-3-amine in 26% yield.

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3295, 2960, 2929, 2870, 1665, 1449, 1373, 1103, 968,748, 694.
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47–7.15 (m, 5H, H_{Ph}), 6.49 (d, J = 15.9 Hz, 1H, H_3), 6.18 (dd, J = 15.9, 7.4 Hz, 1H, H_3), 3.28 (t_{app}, J = 6.6 Hz, 1H, H_1), 1.83 (brs, 2H, NH), 1.75 (m, 1H, H_8), 0.98 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H_9), 0.95 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H_9).
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 137.4 (s, C_4), 133.7 (d, C_2), 130.1 (d, C_3), 128.7 (d, C_{Ph}), 127.4 (d, C_{Ph}), 126.4 (d, C_{Ph}), 60.0 (d, C_1), 34.3 (d, C_8), 18.9 (q, C_9), 18.9 (q, C_9).
HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{12}H_{15}$ $[M+H-NH_3]^+$: 159.1168, found: 159.1168.

2-Phenylpent-1-en-3-amine (I.78e)



MW (g/mol): 161.24 **Molecular formula:** $C_{11}H_{15}N$

This compound was prepared following general procedure I.

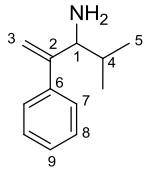
IR (ATR) ν (cm^{-1}): 2961, 2931, 1492, 1460, 902, 777, 698.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46–7.24 (m, 5H, H_{Ph}), 5.24 (s, 2H, H_3), 3.82 (m, 1H, H_1), 1.63 (m, 1H, H_4), 1.51 (s, 2H, NH), 1.39 (m, 1H, H_4), 0.92 (t, J = 7.4 Hz, 3H, H_5).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 153.7 (s, C_2), 141.5 (s, C_6), 128.4 (d, C_{Ph}), 127.5 (d, C_{Ph}), 127.0 (d, C_{Ph}), 111.9 (t, C_3), 56.3 (d, C_1), 29.3 (t, C_4), 10.4 (q, C_5).

HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{11}H_{16}N$ $[M+H]^+$: 162.1277, found: 162.1277.

4-Methyl-2-phenylpent-1-en-3-amine (I.78f)



MW (g/mol): 175.27 **Molecular formula:** $C_{12}H_{17}N$

This compound was prepared following general procedure I.

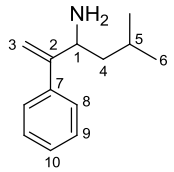
IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3079, 3056, 2958, 1626, 1599, 1573, 1499, 1383, 1365, 902, 777, 969.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46–7.19 (m, 5H, H_{Ph}), 5.27 (s, 1H, H_3), 5.24 (s, 1H, H_3), 3.71 (d, J = 5.0 Hz, 1H, H_1), 1.71 (m, 1H, H_4), 1.36 (s, 2H, NH), 0.95 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H_5), 0.79 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H_5).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 153.4 (s, C_2), 142.0 (s, C_6), 128.4 (d, C_{Ph}), 127.4 (d, C_{Ph}), 127.1 (d, C_{Ph}), 112.7 (t, C_3), 60.6 (d, C_1), 31.2 (d, C_4), 20.7 (q, C_5), 16.0 (q, C_5).

HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{12}H_{18}N$ $[M+H]^+$: 176.1434, found: 176.1436.

5-Methyl-2-phenylhex-1-en-3-amine (I.78g)



MW (g/mol): 189.30 **Molecular formula:** $C_{13}H_{19}N$

This compound was prepared following general procedure I.

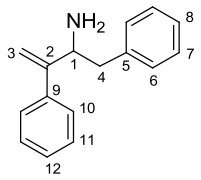
IR (ATR) ν (cm^{-1}): 2954, 1626, 1598, 1573, 1493, 1466, 1366, 903, 777, 698.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44–7.14 (m, 5H, H_{Ph}), 5.17 (s, 1H, H_3), 5.13 (s, 1H, H_3), 3.81 (dd, J = 8.7, 4.8 Hz, 1H, H_1), 1.70 (m, 1H, H_5), 1.43–1.23 (m, 3H, NH+H_1), 1.19 (m, 1H, H_1), 0.83 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H_6), 0.81 (d, J = 6.7 Hz, 3H, H_6).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 154.7 (s, C_2), 141.4 (s, C_7), 128.4 (d, C_{Ph}), 127.5 (d, C_{Ph}), 127.1 (d, C_{Ph}), 111.6 (t, C_3), 52.9 (d, C_1), 46.4 (t, C_4), 25.2 (d, C_5), 23.6 (q, C_6), 21.9 (q, C_6).

HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{13}H_{20}N$ $[M+H]^+$: 190.1590, found: 190.1592.

2-(1,3-Diphenylbut-3-en-2-yl)isoindoline-1,3-dione (I.78h)



MW (g/mol): 223.31 **Molecular formula:** $C_{16}H_{17}N$

This compound was prepared following general procedure I. Spectroscopic and physical data matched with the ones reported in the literature.[69]

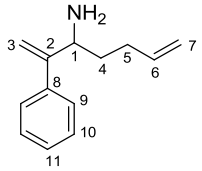
IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3026, 1600, 1493, 1454, 1075, 905, 778, 696.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47–7.17 (m, 10H, H_{Ph}), 5.32 (s, 2H, H_3), 4.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H_1), 2.99 (d, J = 13.3 Hz, 1H, H_4), 2.52 (dd, J = 13.4, 9.0 Hz, 1H, H_4), 1.68 (s, 2H, NH).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 152.8 (s, C_2), 141.3 (s, C_9), 139.2 (s, C_5), 129.5 (s, C_{Ph}), 128.6 (d, C_{Ph}), 128.6 (d, C_{Ph}), 127.7 (s, C_{Ph}), 127.0 (s, C_{Ph}), 126.5 (s, C_{Ph}), 112.5 (s, C_3), 56.0 (s, C_1), 43.2 (s, C_4).

[69] L. L. Anderson, K. A. Woerpel, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 425.

2-Phenylhepta-1,6-dien-3-amine (I.78i)

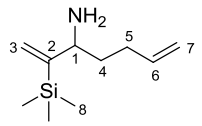


MW (g/mol): 187.28 **Molecular formula:** $C_{13}H_{17}N$

This compound was prepared following general procedure I.

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3077, 2925, 1639, 1573, 1493, 1442, 997, 9905, 777, 698.
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39–7.26 (m, 5H, H_{Ph}), 5.78 (ddt, J = 17.0, 10.2, 6.7 Hz, 1H, H_6), 5.27 (t_{app}, J = 1.2 Hz, 1H, H_3), 5.26 (s, 1H, H_3), 5.01 (m, 1H, H_7), 4.95 (m, 1H, H_7), 3.88 (dd, J = 7.7, 5.0 Hz, 1H, H_1), 2.31–2.02 (m, 2H, H_5), 1.76–1.65 (m, 3H, NH+H_4), 1.48 (m, 1H, H_4).
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 153.7 (s, C_2), 141.3 (s, C_8), 138.4 (d, C_6), 128.5 (d, C_{Ph}), 127.6 (d, C_{Ph}), 127.1 (d, C_{Ph}), 115.0 (t, C_7), 112.1 (t, C_3), 54.4 (d, C_1), 35.7 (t, C_4), 30.6 (t, C_5).
HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{13}H_{18}N$ $[M+H]^+$: 188.1434, found: 188.1436.

2-(Trimethylsilyl)hepta-1,6-dien-3-amine (I.78j)



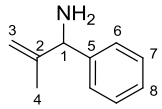
MW (g/mol): 183.37 **Molecular formula:** $C_{10}H_{21}NSi$

This compound was prepared following general procedure I.

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 2955, 1735, 1641, 11521, 1249, 1066, 838, 756.
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.83 (ddt, J = 16.9, 10.2, 6.7 Hz, 1H, H_6), 5.74 (dd, J = 2.4, 1.2 Hz, 1H, H_3), 5.41 (dd, J = 2.4, 0.7 Hz, 1H, H_3), 5.03 (m, 1H, H_7), 4.94 (m, 1H, H_7), 3.45 (m, 1H, H_1), 2.26–1.93 (m, 2H, H_5), 1.65 (m, 1H, H_4), 1.46 (m, 1H, H_4), 1.35–1.27 (m, 2H, NH), 0.14 (s, 9H, H_8).
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 155.9 (s, C_2), 138.5 (d, C_6), 124.2 (t, C_3), 114.9 (t, C_7), 56.1 (d, C_1), 36.6 (t, C_4), 30.7 (t, C_5), –0.4 (q, C_8).

HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{10}H_{22}NSi$ $[M+H]^+$: 184.1516, found: 184.1519.

2-Methyl-1-phenylprop-2-en-1-ol (I.78k)

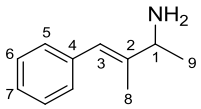


MW (g/mol): 147.22 **Molecular formula:** $C_{10}H_{13}N$

To a solution of freshly distilled benzonitrile (0.5 mL, 4.8 mmol, 1 equiv.) in THF (4 mL) was added isoprenylmagnesium bromide (0.5 M in THF, 11 mL, 5.5 mmol, 1.15 equiv.). The reaction was refluxed for 1h and MeOH (2 mL) was added at 0 °C followed by $NaBH_4$ (190 mg, 4.8 mmol, 1.0 equiv.). The mixture was stirred 30 min at the same temperature and quenched with water (5 mL). The aqueous phase was extracted twice with EtOAc (2x10 mL), the combined organic layers were eventually washed with brine (50 mL), dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash column chromatography over silica gel (90:10 EtOAc/MeOH) to afford the pure 2-methyl-1-phenylprop-2-en-1-ol in 65% yield.

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3062, 3026, 2970, 1645, 1491, 1450, 1372, 892, 756, 698.
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38–7.30 (m, 4H, H_{Ph}), 7.25 (m, 1H, H_{Ph}), 5.16 (s, 1H, H_3), 4.93 (s, 1H, H_3), 4.47 (s, 1H, H_1), 1.61 (s, 3H, H_4).
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 148.4 (s, C_2), 143.9 (s, C_5), 128.5 (d, C_{Ph}), 127.2 (d, C_{Ph}), 127.0 (d, C_{Ph}), 110.2 (t, C_3), 61.4 (d, C_1), 19.6 (q, C_4).
HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{10}H_{14}N$ $[M+H]^+$: 148.1120, found: 148.1116.

(*E*)-3-Methyl-4-phenylbut-3-en-2-amine (I.78l)



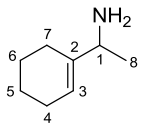
MW (g/mol): 161.24 **Molecular formula:** $C_{11}H_{15}N$

To a solution of (*E*)-3-methyl-4-phenylbut-3-en-2-ol (162 mg, 1.0 mmol, 1 equiv.) in CH_2Cl_2 (4 mL) were added TEMPO (30 mg, 0.2 mmol, 0.2 equiv.) and (diacetoxyiodo)benzene (370 mg, 1.15 mmol, 1.15 equiv.). The reaction mixture was stirred for 1.5 h at room

temperature until the alcohol was totally oxidized. MeOH (2 mL) was then added followed by ammonium formate (630 mg, 10 mmol, 10 equiv.) and $NaBH_3CN$ (125 mg, 2.0 mmol, 2.0 equiv.) and the mixture was stirred overnight at rt. The solution was quenched with a 2 M solution of NaOH (5 mL) and the aqueous phase was extracted twice with CH_2Cl_2 (2x20 mL). The combined organic layers were eventually washed with brine (50 mL), dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash column chromatography over silica gel (90:10 EtOAc/MeOH) to afford the pure (*E*)-3-methyl-4-phenylbut-3-en-2-amine in 27% yield. Spectroscopic and physical data matched with the ones reported in the literature.[70]

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 2963, 1599, 1492, 1443, 1372, 1101, 917, 856, 740, 697.
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35–7.16 (m, 5H, H_{Ph}), 6.46 (s, 1H, H_3), 3.61 (q, J = 6.5 Hz, 1H, H_1), 1.91 (brs, 2H, NH), 1.87 (d, J = 1.3 Hz, 3H, H_8), 1.26 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H_9).
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 143.2 (s, C_2 or C_4), 138.2 (s, C_2 or C_4), 129.1 (d, C_{Ph}), 128.2 (d, C_{Ph}), 126.3 (d, C_{Ph}), 123.7 (d, C_3), 54.9 (d, C_1), 22.28 (q, C_9), 14.0 (q, C_8).
HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{11}H_{13}$ $[M+H - NH_3]^+$: 145.1012, found: 145.1011.

1-(Cyclohex-1-en-1-yl)ethanamine (I.78m)



MW (g/mol): 125.21 **Molecular formula:** $C_8H_{15}N$

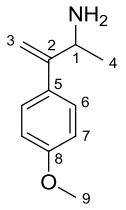
1-Acetyl-1-cyclohexene (0.77 mL, 6.0 mmol, 1.0 equiv.) was diluted in an ammonia solution (2 M in EtOH, 1.5 mL) and the titanium isopropoxide was added (3.64 mL, 12 mmol, 2 equiv.). After stirring for 12 h at room temperature, $NaBH_4$ (225 mg, 6 mmol, 1 equiv.) was added portion-wise at 0 °C. After stirring for an additional 12 h at room temperature, $NaBH_4$ (225 mg, 6 mmol, 1 equiv.) was added again at 0 °C. The reaction was quenched with a 2 M sol. of NH_4OH and the resulting precipitate was filtered through a pad of Celite®. The aqueous phase was extracted twice with EtOAc (2x10 mL), the combined organic layers were eventually washed with brine (50 mL), dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash column

[70] E. G. Klauber, N. Mittal, T. K. Shah, D. Seidel, *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 2464.

chromatography over silica gel (90:10 EtOAc/MeOH) to afford the pure 1-(cyclohex-1-en-1-yl)ethanamine. Spectroscopic and physical data matched with the ones reported in the literature.[71]

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 2924, 2855, 1561, 1447, 1373, 1096, 918, 802.
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.54 (s, 1H, H_3), 3.32 (q, J = 6.6 Hz, 1H, H_1), 2.04–1.87 (m, 4H, H_4+H_7), 1.65–1.52 (m, 4H, H_5+H_6), 1.27 (s, 2H, NH), 1.12 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H_8).
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 142.9 (s, C_2), 119.8 (d, C_3), 52.9 (d, C_1), 25.1 (t, C_4 or C_7), 24.5 (t, C_4 or C_7), 23.0 (t, C_5 or C_6), 22.9 (t, C_5 or C_6), 22.4 (q, C_8).

3-(4-Methoxyphenyl)but-3-en-2-amine (I.78n)



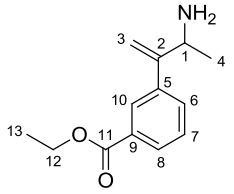
MW (g/mol): 177.24 **Molecular formula:** $C_{11}H_{15}NO$

This compound was prepared following general procedure I.

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3371, 2961, 2835, 1607, 1509, 1243, 1179, 11031, 833, 794.
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31 (d, J = 8.9 Hz, 2H, H_6), 6.88 (d, J = 8.9 Hz, 2H, H_7), 5.19 (t_{app}, J = 1.2 Hz, 1H, H_3), 5.16 (s, 1H, H_3), 4.00 (q, J = 6.6 Hz, 1H, H_1), 3.82 (s, 3H, H_9), 1.65 (s, 2H, NH), 1.23 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H_4).
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 159.2 (s, C_8), 154.3 (s, C_2), 133.6 (s, C_5), 128.0 (d, C_6), 113.8 (d, C_7), 109.5 (t, C_3), 55.4 (q, C_9), 50.0 (d, C_1), 23.0 (q, C_4).
HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{11}H_{16}NO$ $[M+H]^+$: 178.1226, found: 178.1228.

[71] M. Pallavicini, E. Valoti, L. Villa, O. Piccolo, *Tetrahedron*: *Asymmetry*, **2000**, *11*, 4017.

Ethyl 3-(3-aminobut-1-en-2-yl)benzoate (I.78o)



MW (g/mol): 219.28 **Molecular formula:** $C_{13}H_{17}NO_2$

This compound was prepared following general procedure I.

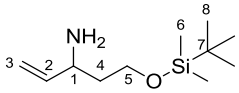
IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3375, 2978, 1715, 1367, 1291, 1246, 1108, 905, 764.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.03 (s, 1H, H_{Ar}), 7.97 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.55 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.41 (t, J = 7.7 Hz, 1H, H_{Ar}), 5.32 (s, 1H, H_3), 5.25 (s, 1H, H_3), 4.39 (q, J = 7.4 Hz, 2H, H_{12}), 4.06 (q, J = 6.6 Hz, 1H, H_1), 1.67 (brs, 2H, NH), 1.40 (t, J = 6.8 Hz, 3H, H_{13}), 1.22 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H_4).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 166.7 (s, C_{11}), 154.2 (s, C_2), 141.6 (s, C_5), 131.4 (d, C_{Ar}), 130.7 (s, C_9), 128.7 (d, C_{Ar}), 128.5 (d, C_{Ar}), 128.0 (d, C_{Ar}), 111.7 (t, C_3), 61.2 (t, C_{12}), 50.1 (d, C_1), 23.1 (q, C_4), 14.5 (q, C_{13}).

HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{13}H_{18}NO_2$ $[M+H]^+$: 220.1332, found: 220.1333.

5-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)pent-1-en-3-amine (I.80a)



MW (g/mol): 215.41 **Molecular formula:** $C_{11}H_{25}NOSi$

This compound was prepared following general procedure I.

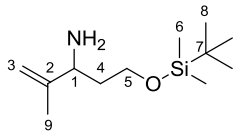
IR (ATR) ν (cm^{-1}): 2954, 2929, 2857, 1472, 1254, 1094, 915, 832, 773.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.82 (ddd, J = 17.1, 10.3, 6.7 Hz, 1H, H_2), 5.13 (dt_{app}, J = 17.2, 1.4 Hz, 1H, H_3), 5.03 (m, 1H, H_3), 3.80–3.62 (m, 2H, H_5), 3.49 (q_{app}, J = 6.7 Hz, 1H, H_1), 1.70–1.59 (m, 2H, H_4), 1.56 (brs, 2H, NH), 0.90 (s, 9H, H_8), 0.05 (s, 6H, H_6).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 143.2 (s, C_2), 113.5 (t, C_3), 60.7 (t, C_5), 52.0 (d, C_1), 40.2 (t, C_4), 26.1 (s, C_7), 18.4 (q, C_8), –5.2 (q, C_6).

HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{11}H_{26}NOSi$ $[M+H]^+$: 216.1778, found: 216.1779.

5-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-methylpent-1-en-3-amine (I.80b)



MW (g/mol): 229.43 **Molecular formula:** $C_{12}H_{27}NOSi$

This compound was prepared following general procedure I.

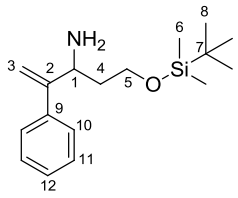
IR (ATR) ν (cm^{-1}): 2953, 2929, 1472, 1253, 1092, 832, 773.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.87 (s, 1H, H_3), 4.76 (s, 1H, H_3), 3.75–3.59 (m, 2H, H_5), 3.45 (dd, J = 7.2, 5.9 Hz, 1H, H_1), 1.79–1.67 (m, 4H, $H_{9+}H_4$), 1.64–1.38 (m, 3H, H_4+NH), 0.89 (s, 9H, H_8), 0.05 (s, 6H, H_6).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 149.1 (s, C_2), 110.2 (t, C_3), 61.0 (t, C_5), 55.0 (d, C_1), 38.5 (t, C_4), 26.1 (q, C_8), 18.4 (s, C_7), 18.2 (q, C_9), –5.2 (q, C_6).

HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{12}H_{28}NaNOSi$ $[M+H]^+$: 230.1935, found: 230.1936.

5-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-phenylpent-1-en-3-amine (I.80c)



MW (g/mol): 291.50 **Molecular formula:** $C_{17}H_{29}NOSi$

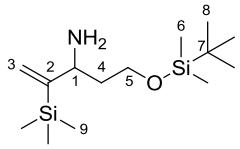
This compound was prepared following general procedure I.

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 2953, 2928, 2856, 1471, 1253, 1092, 833, 774, 699.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.50 – 7.04 (m, 5H, H_{Ph}), 5.18 (s, 1H, H_3), 5.17 (s, 1H, H_1), 3.96 (dd, J = 8.2, 3.8 Hz, 1H, H_1), 3.72–3.51 (m, 2H, H_5), 1.73 (m, 1H, H_4), 1.55 (brs, 2H, NH), 1.40 (m, 1H, H_4), 0.79 (s, 9H, H_8), –0.07 (s, 3H, H_6), –0.08 (s, 3H, H_6).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 154.0 (s, C_2), 141.2 (s, C_9), 128.4 (d, C_{Ph}), 127.6 (d, C_{Ph}), 127.0 (d, C_{Ph}), 111.6 (t, C_3), 61.1 (d, C_1), 52.4 (t, C_5), 39.3 (t, C_4), 26.1 (q, C_8), 18.4 (s, C_7), –5.3 (q, C_6). **HRMS (ESI)** *m/z*: calcd for $C_{17}H_{30}NOSi$ $[M+H]^+$: 292.2091, found: 292.2094.

5-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-(trimethylsilyl)pent-1-en-3-amine (I.80d)

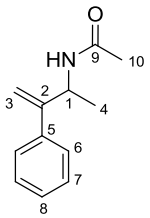


MW (g/mol): 287.59 **Molecular formula:** $C_{14}H_{33}NOSi_2$

This compound was prepared following general procedure I.

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 2954, 2858, 1472, 1249, 1092, 928, 832, 774.
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.77 (dd, J = 2.4, 1.3 Hz, 1H, H_3), 5.40 (dd, J = 2.4, 0.7 Hz, 1H, H_3), 3.77–3.62 (m, 3H, H_1+H_5), 1.78 (m, 1H, H_4), 1.55–1.42 (m, 3H, H_4+NH), 0.90 (s, 9H, H_8), 0.13 (s, 9H, H_9), 0.06 (s, 6H, H_6).
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 157.1 (s, C_2), 123.2 (t, C_3), 61.1 (t, C_5), 53.7 (d, C_1), 40.5 (t, C_4), 26.1 (q, C_8), 18.4 (s, C_7), –0.4 (q, C_9), –5.2 (q, C_6).
HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{14}H_{34}NOSi_2$ $[M+H]^+$: 288.2173, found: 288.2176.

***N*-(3-Phenylbut-3-en-2-yl)acetamide (I.79a)**



MW (g/mol): 189.25 **Molecular formula:** $C_{12}H_{15}NO$

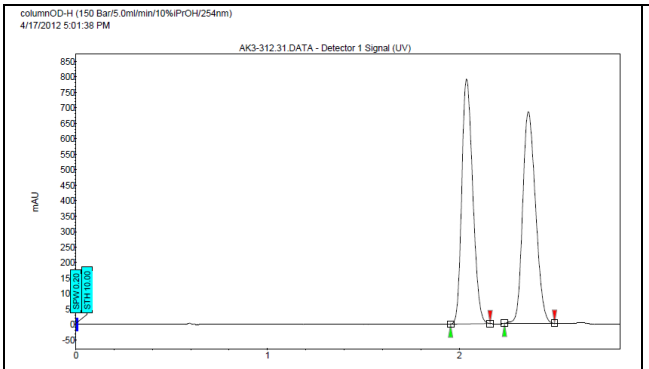
This compound was prepared following general procedure J.

$[\alpha]^{20}_D$ -30 (*c* 0.3, $CHCl_3$, 83% *ee*).
IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3274, 3058, 2975, 1639, 1543, 1372, 1279, 904, 778, 698.

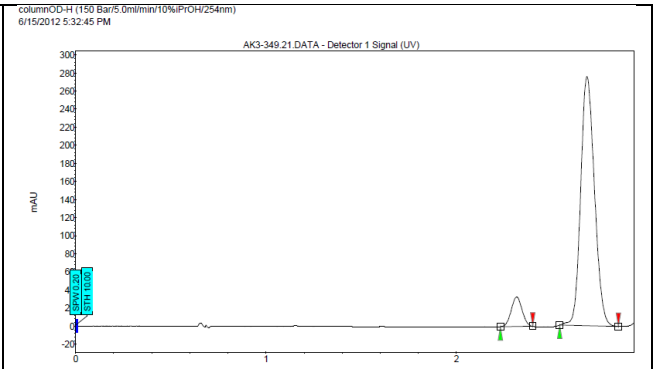
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45–7.23 (m, 5H, H_{Ph}), 5.49 (s, 1H, NH), 5.34 (s, 1H, H_3), 5.23 (s, 1H, H_3), 5.12 (dq, J = 13.8, 7.0 Hz, 1H, H_1), 1.95 (s, 3H, H_{10}), 1.33 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H_4). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 169.3 (s, C_9), 150.6 (s, C_2), 140.0 (s, C_5), 128.5 (d, C_{Ph}), 127.9 (d, C_{Ph}), 126.8 (d, C_{Ph}), 112.4 (t, C_3), 47.6 (d, C_1), 23.5 (q, C_4), 20.4 (q, C_{10}).

HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{12}H_{15}NaNO$ $[M+Na]^+$: 212.1046, found: 212.1047.

SFC: OD-H, Pressure = 150 bar, CO_2/*i*PrOH = 90:10, Flow rate = 5 mL/min, UV = 254 nm, t_R = 2.3 min and t_R = 2.7 min.

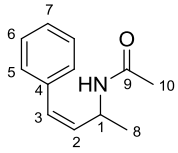


Index	Name	Time	Height	Area	Area	Selectivity	Res. HW
		[Min]	[µV]	[µV.Min]	[%]		
1	UNKNOWN	2.04	791.5	52.2	49.529	0.00	0.00
2	UNKNOWN	2.36	684.2	53.2	50.471	1.16	2.83
Total			1475.7	105.5	100.000		



Index	Name	Time	Height	Area	Area	Selectivity	Res. HW
		[Min]	[µV]	[µV.Min]	[%]		
2	UNKNOWN	2.32	32.6	2.2	8.536	0.00	0.00
1	UNKNOWN	2.68	275.6	23.1	91.464	1.16	3.09
Total			308.3	25.3	100.000		

(*Z*)-*N*-(4-Phenylbut-3-en-2-yl)acetamide (I.79c)



MW (g/mol): 189.25 **Molecular formula:** $C_{12}H_{15}NO$

This compound was prepared following general procedure J.

$[\alpha]^{20}_D$ +6 (*c* 0.13, $CHCl_3$, 64% *ee*).

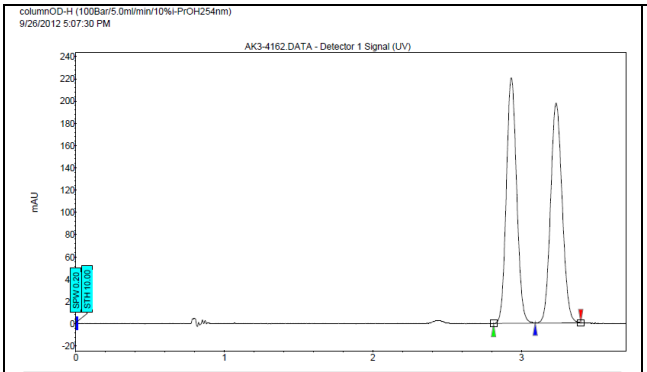
IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3252, 3080, 2974, 2928, 1634, 1556, 1493, 1445, 1371, 1297, 1136, 799, 773, 700, 605.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33–7.15 (m, 5H, H_{Ph}), 6.41 (d, J = 11.6 Hz, 1H, H_3), 5.53 (s, 1H, NH), 5.45 (dd, J = 11.5, 9.3 Hz, 1H, H_2), 4.94 (m, 1H, H_2), 1.86 (s, 3H, H_{10}), 1.22 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H_8).

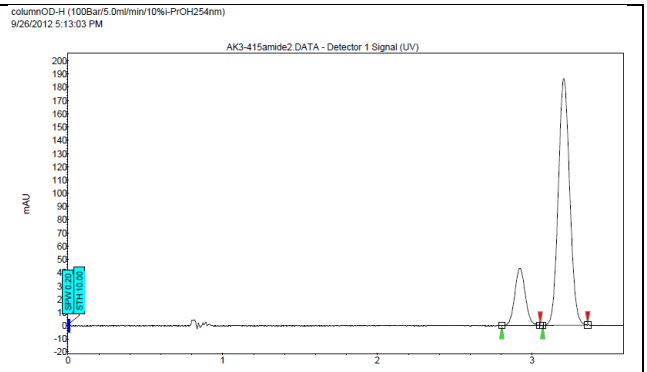
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 169.2 (s, C_9), 136.4 (s, C_4), 132.9 (d, C_2), 130.5 (d, C_3), 128.8 (d, C_{Ph}), 128.5 (d, C_{Ph}), 127.4 (d, C_{Ph}), 44.0 (d, C_1), 23.6 (q, C_{10}), 22.1 (q, C_8).

HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{12}H_{15}NaNO$ $[M+Na]^+$: 212.1046, found: 212.1046.

SFC: OD-H, Pressure = 100 bar, CO_2/*iPr*OH = 90:10, Flow rate = 5 mL/min, UV = 220 nm, t_R = 2.9 min and t_R = 3.2 min.

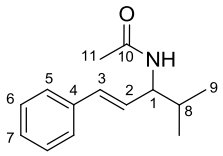


Index	Name	Time	Height	Area	Area	Selectivity	Res. HW
		[Min]	[µV]	[µV.Min]	[%]		
1	UNKNOWN	2.93	220.5	17.7	49.793	0.00	0.00
2	UNKNOWN	3.23	197.5	17.9	50.207	1.10	2.23
Total			418.0	35.6	100.000		



Index	Name	Time	Height	Area	Area	Selectivity	Res. HW
		[Min]	[µV]	[µV.Min]	[%]		
1	UNKNOWN	2.92	43.2	3.4	17.471	0.00	0.00
2	UNKNOWN	3.21	186.5	15.9	82.529	1.10	2.22
Total			229.6	19.3	100.000		

(*E*)-*N*-(4-Methyl-1-phenylpent-1-en-3-yl)acetamide (I.79d)



MW (g/mol): 217.31 **Molecular formula:** $C_{14}H_{19}NO$

This compound was prepared following general procedure J.

$[\alpha]^{20}_D$ -49 (*c* 0.37, $CHCl_3$, 52% *ee*).

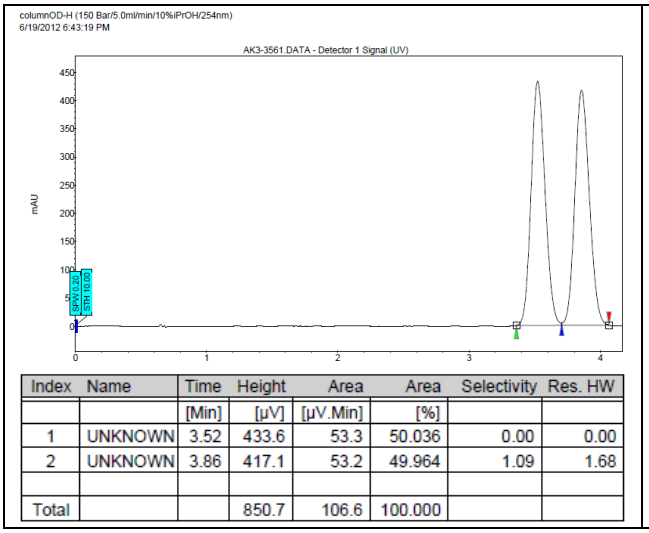
IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3280, 2962, 2927, 1636, 1550, 1374, 1289, 967, 744, 691, 605.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41–7.19 (m, 5H, H_{Ph}), 6.52 (d, J = 15.9 Hz, 1H, H_3), 6.09 (dd, J = 15.9, 6.9 Hz, 1H, H_2), 5.56 (d, J = 8.1 Hz, 1H, NH), 4.51 (m, 1H, H_1), 2.06 (s, 3H, H_{11}), 1.90 (m, 1H, H_8), 0.97 (d, J = 6.8 Hz, 6H, H_9).

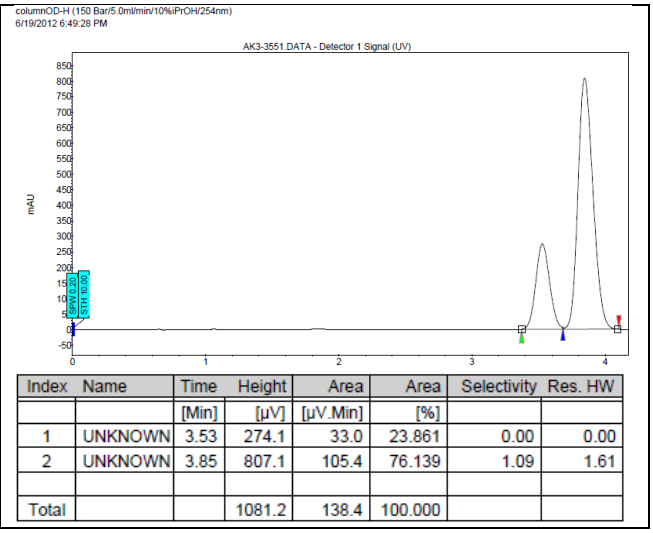
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 169.5 (s, C_{10}), 136.9 (s, C_4), 131.6 (d, C_3), 128.7 (d, C_2), 128.4 (d, C_{Ph}), 127.7 (d, C_{Ph}), 126.5 (d, C_{Ph}), 56.6 (d, C_1), 32.7 (d, C_8), 23.7 (q, C_{11}), 18.9 (q, C_9), 18.7 (q, C_9).

HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{14}H_{19}NaNO$ $[M+Na]^+$: 240.1359, found: 240.1353.

SFC: OD-H, Pressure = 150 bar, CO_2/*i*PrOH = 90:10, Flow rate = 5 mL/min, UV = 254 nm, t_R = 3.5 min and t_R = 3.9 min.

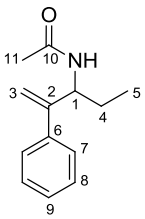


Index	Name	Time	Height	Area	Area	Selectivity	Res. HW
		[Min]	[µV]	[µV.Min]	[%]		
1	UNKNOWN	3.52	433.6	53.3	50.036	0.00	0.00
2	UNKNOWN	3.86	417.1	53.2	49.964	1.09	1.68
Total			850.7	106.6	100.000		



Index	Name	Time	Height	Area	Area	Selectivity	Res. HW
		[Min]	[µV]	[µV.Min]	[%]		
1	UNKNOWN	3.53	274.1	33.0	23.861	0.00	0.00
2	UNKNOWN	3.85	807.1	105.4	76.139	1.09	1.61
Total			1081.2	138.4	100.000		

N-(2-Phenylpent-1-en-3-yl)acetamide (I.79e)



MW (g/mol): 203.28 **Molecular formula:** $C_{13}H_{17}NO$

This compound was prepared following general procedure J.

$[\alpha]^{20}_D$ +48 (*c* 0.60, $CHCl_3$, 84% *ee*).

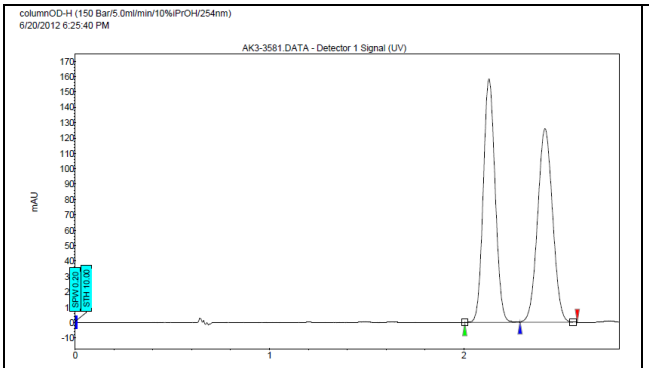
IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3277, 2966, 2933, 1647, 1542, 1373, 1295, 777, 699.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43–7.25 (m, 5H, H_{Ph}), 5.67 (d, J = 6.3 Hz, 1H, NH), 5.30 (s, 1H, H_3), 5.18 (s, 1H, H_3), 4.90 (m, 1H, H_1), 2.01 (s, 3H, H_{11}), 1.70 (m, 1H, H_4), 1.51 (m, 1H, H_4), 0.92 (t, J = 7.4 Hz, 3H, H_5).

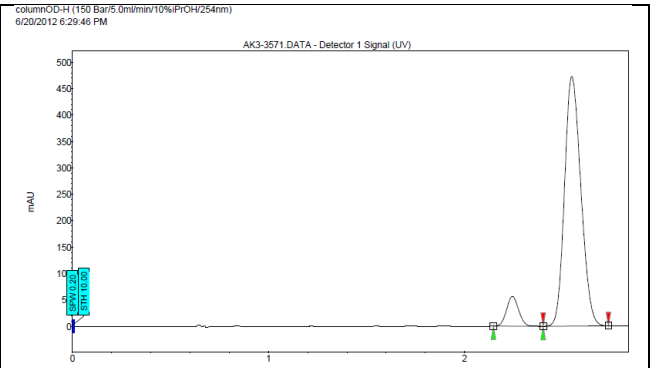
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 169.6 (s, C_{10}), 149.8 (s, C_2), 140.6 (s, C_6), 128.5 (d, C_{Ph}), 127.8 (d, C_{Ph}), 126.9 (d, C_{Ph}), 112.7 (t, C_3), 53.8 (d, C_1), 27.4 (t, C_4), 23.5 (q, C_{11}), 10.5 (q, C_5).

HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{13}H_{17}NaNO$ $[M+Na]^+$: 226.1202, found: 226.1204.

SFC: OD-H, Pressure = 150 bar, CO_2/*i*PrOH = 90:10, Flow rate = 5 mL/min, UV = 254 nm, t_R = 2.2 min and t_R = 2.5 min.

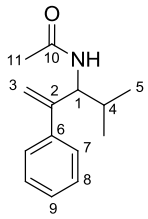


Index	Name	Time	Height	Area	Area	Selectivity	Res. HW
		[Min]	[µV]	[µV.Min]	[%]		
1	UNKNOWN	2.13	158.4	11.2	49.902	0.00	0.00
2	UNKNOWN	2.42	126.0	11.3	50.098	1.14	2.29
Total			284.4	22.5	100.000		



Index	Name	Time	Height	Area	Area	Selectivity	Res. HW
		[Min]	[µV]	[µV.Min]	[%]		
1	UNKNOWN	2.24	56.6	4.0	8.075	0.00	0.00
2	UNKNOWN	2.55	473.0	45.8	91.925	1.14	2.28
Total			529.6	49.8	100.000		

N-(4-Methyl-2-phenylpent-1-en-3-yl)acetamide (I.79f)



MW (g/mol): 217.31 **Molecular formula:** $C_{14}H_{19}NO$

This compound was prepared following general procedure J.

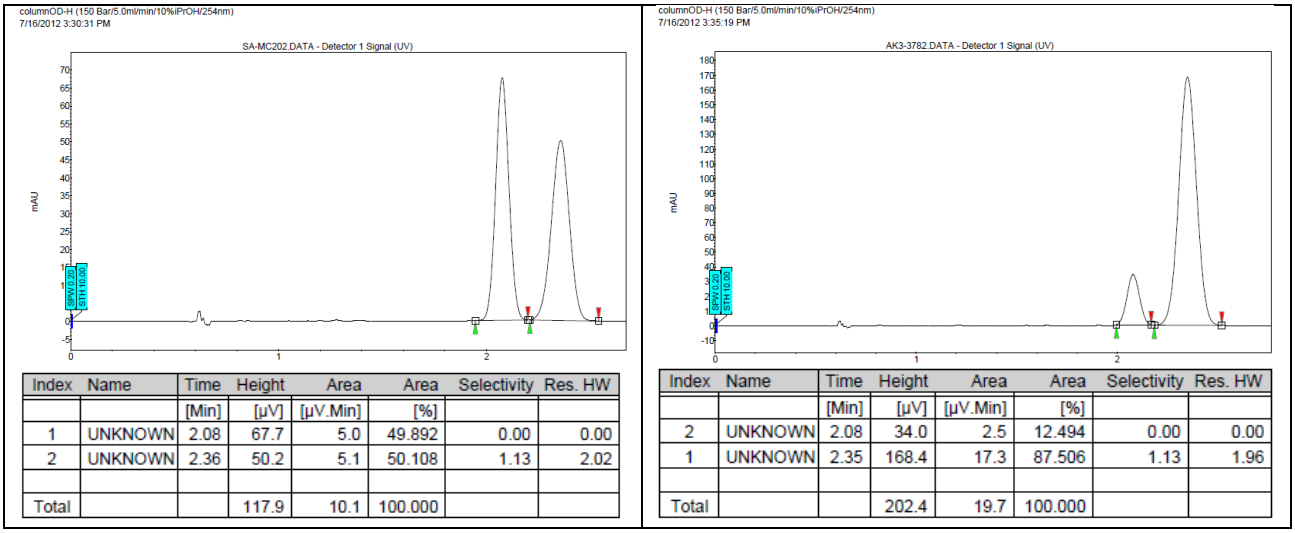
$[\alpha]^{20}_D$ +89 (*c* 1.1, $CHCl_3$, 75% *ee*).

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3307, 2960, 2930, 1645, 1535, 1371, 1279, 897, 774, 693.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43–7.27 (m, 5H, H_{Ph}), 5.61 (d, J = 7.9 Hz, 1H, NH), 5.27 (s, 1H, H_3), 5.12 (s, 1H, H_3), 4.88 (dd, J = 9.5, 5.8 Hz, 1H, H_1), 2.06 (s, 3H, H_{11}), 1.83 (m, 1H, H_4), 0.94 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H_5), 0.83 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H_5).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 169.6 (s, C_{10}), 149.8 (s, C_2), 141.1 (s, C_6), 128.5 (d, C_{Ph}), 127.7 (d, C_{Ph}), 127.1 (d, C_{Ph}), 113.1 (t, C_3), 57.6 (d, C_1), 30.5 (d, C_4), 23.6 (q, C_{11}), 20.2 (q, C_5), 17.0 (q, C_5). **HRMS (ESI)** *m/z*: calcd for $C_{14}H_{19}NaNO$ $[M+Na]^+$: 240.1359, found: 240.1352.

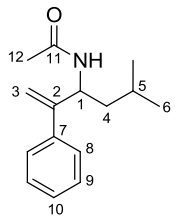
SFC: OD-H, Pressure = 150 bar, CO_2/*i*PrOH = 90:10, Flow rate = 5 mL/min, UV = 254 nm, t_R = 2.0 min and t_R = 2.3 min.



Index	Name	Time	Height	Area	Area	Selectivity	Res. HW
		[Min]	[µV]	[µV.Min]	[%]		
1	UNKNOWN	2.08	67.7	5.0	49.892	0.00	0.00
2	UNKNOWN	2.36	50.2	5.1	50.108	1.13	2.02
Total			117.9	10.1	100.000		

Index	Name	Time	Height	Area	Area	Selectivity	Res. HW
		[Min]	[µV]	[µV.Min]	[%]		
2	UNKNOWN	2.08	34.0	2.5	12.494	0.00	0.00
1	UNKNOWN	2.35	168.4	17.3	87.506	1.13	1.96
Total			202.4	19.7	100.000		

***N*-(5-Methyl-2-phenylhex-1-en-3-yl)acetamide (I.79g)**



MW (g/mol): 231.33 **Molecular formula:** $C_{15}H_{21}NO$

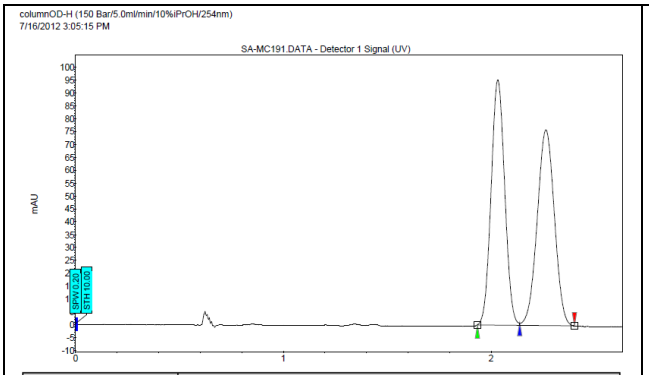
This compound was prepared following general procedure J.

$[\alpha]^{20}_D$ +29 (*c* 1.15, $CHCl_3$, 84% *ee*).

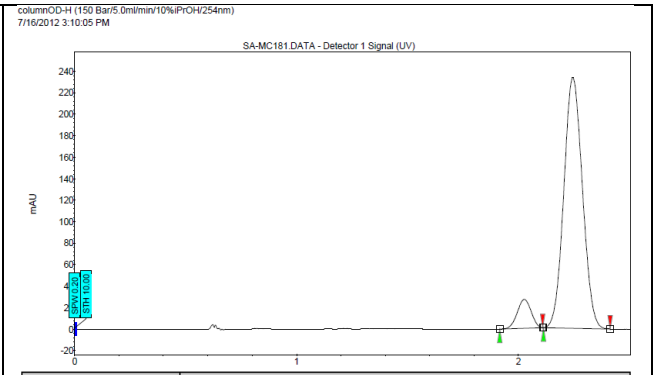
IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3272, 3059, 2955, 1644, 1546, 1370, 1296, 1160, 900, 776, 698. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44–7.23 (m, 5H, H_{Ph}), 5.59 (d, J = 8.8 Hz, 1H, NH), 5.27 (s, 1H, H_3), 5.19 (s, 1H, H_3), 5.03 (td_{app}, J = 9.1, 5.7 Hz, 1H, H_1), 2.00 (s, 3H, H_{12}), 1.66 (m, 1H, H_5), 1.51–1.32 (m, 2H, H_4), 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H_6), 0.87 (d, J = 6.7 Hz, 3H, H_6). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 169.4 (s, C_{11}), 150.8 (s, C_2), 140.5 (s, C_7), 128.5 (d, C_{Ph}), 127.8 (d, C_{Ph}), 127.0 (d, C_{Ph}), 112.3 (t, C_3), 50.8 (d, C_1), 44.2 (t, C_4), 25.3 (d, C_5), 23.5 (q, C_{12}), 23.2 (q, C_6), 22.1 (q, C_6).

HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{15}H_{21}NaNO$ $[M+Na]^+$: 254.1515, found: 254.1518.

SFC: OD-H, Pressure = 150 bar, CO_2/*i*PrOH = 90:10, Flow rate = 5 mL/min, UV = 254 nm, t_R = 2.0 min and t_R = 2.3 min.

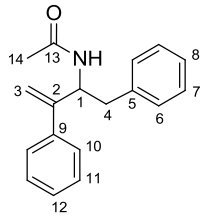


Index	Name	Time	Height	Area	Area	Selectivity	Res. HW
		[Min]	[µV]	[µV.Min]	[%]		
1	UNKNOWN	2.03	95.1	7.2	49.797	0.00	0.00
2	UNKNOWN	2.26	76.0	7.3	50.203	1.11	1.69
Total			171.1	14.5	100.000		



Index	Name	Time	Height	Area	Area	Selectivity	Res. HW
		[Min]	[µV]	[µV.Min]	[%]		
2	UNKNOWN	2.03	27.0	2.0	7.967	0.00	0.00
1	UNKNOWN	2.25	233.4	22.7	92.033	1.11	1.62
Total			260.4	24.7	100.000		

N-(1,3-Diphenylbut-3-en-2-yl)acetamide (I.79h)



MW (g/mol): 265.35 **Molecular formula:** $C_{18}H_{19}NO$

This compound was prepared following general procedure J. Spectroscopic and physical data matched with the ones reported in the literature.[69]

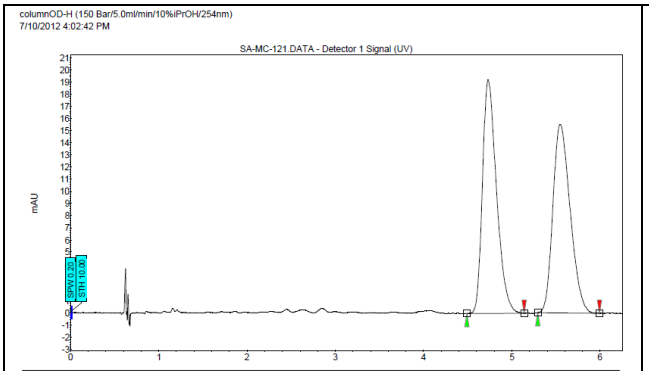
[α]$^{20}_{D}$ +58 (*c* 1.08, $CHCl_3$, 63% *ee*).

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3309, 3027, 2926, 1651, 1547, 1375, 910, 778, 744, 697.

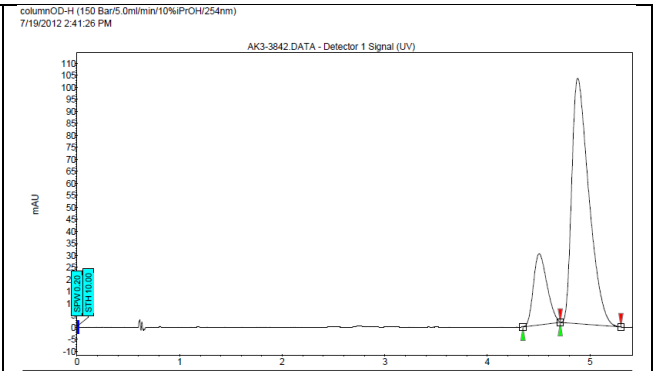
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52–7.44 (m, 2H, H_{Ph}), 7.39–7.20 (m, 6H, H_{Ph}), 7.17–7.10 (m, 2H, H_{Ph}), 5.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, NH), 5.35 (m, 1H, H_1), 5.31 (s, 1H, H_3), 5.07 (s, 1H, H_3), 3.00 (dd, *J* = 14.1, 5.8 Hz, 1H, H_4), 2.78 (dd, *J* = 14.1, 7.2 Hz, 1H, H_4), 1.94 (s, 3H, H_{14}).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 169.3 (s, C_{13}), 149.2 (s, C_2), 140.8 (s, C_9), 137.4 (s, C_5), 129.4 (d, C_{Ph}), 128.6 (d, C_{Ph}), 128.6 (d, C_{Ph}), 128.0 (d, C_{Ph}), 127.1 (d, C_{Ph}), 126.7 (d, C_{Ph}), 113.2 (t, C_3), 52.9 (d, C_1), 39.8 (t, C_4), 23.5 (q, C_{14}).

SFC: OD-H, Pressure = 150 bar, CO_2/*i*PrOH = 90:10, Flow rate = 5 mL/min, UV = 254 nm, t_R = 4.5 min and t_R = 4.9 min.

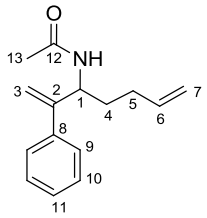


Index	Name	Time	Height	Area	Area	Selectivity	Res. HW
		[Min]	[µV]	[µV.Min]	[%]		
1	UNKNOWN	4.73	19.2	3.6	50.210	0.00	0.00
2	UNKNOWN	5.55	15.5	3.5	49.790	1.17	2.52
Total			34.8	7.1	100.000		



Index	Name	Time	Height	Area	Area	Selectivity	Res. HW
		[Min]	[µV]	[µV.Min]	[%]		
1	UNKNOWN	4.50	29.7	4.5	18.660	0.00	0.00
2	UNKNOWN	4.88	102.3	19.8	81.340	1.08	1.37
Total			131.9	24.3	100.000		

N-(2-Phenylhepta-1,6-dien-3-yl)acetamide (I.79i)



MW (g/mol): 229.32 **Molecular formula:** $C_{15}H_{19}NO$

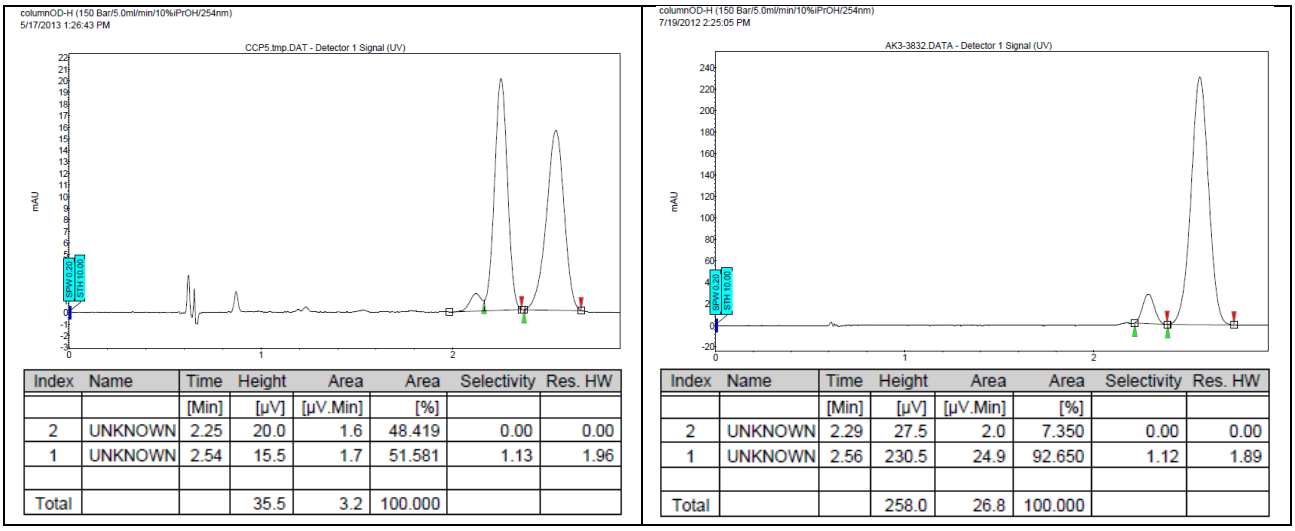
This compound was prepared following general procedure J.

[α]$^{20}_{D}$ +51 (*c* 1.03, $CHCl_3$, 85% *ee*).

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3273, 3077, 2930, 1643, 1543, 1442, 1373, 1298, 906, 777, 699. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46–7.28 (m, 5H, H_{Ph}), 5.78 (ddt, J = 16.9, 10.2, 6.6 Hz, 1H, H_6), 5.62 (d, J = 5.1 Hz, 1H, NH), 5.32 (s, 1H, H_3), 5.20 (s, 1H, H_3), 5.05–4.91 (m, 3H, $H_{7+}H_1$), 2.16–2.06 (m, 2H, H_5), 2.01 (s, 3H, H_{13}), 1.76 (m, 1H, H_4), 1.61 (dt, J = 15.2, 7.9 Hz, 1H, H_4). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 169.4 (s, C_{12}), 149.9 (s, C_2), 140.4 (s, C_8), 137.9 (d, C_6), 128.5 (d, C_{Ph}), 127.9 (d, C_{Ph}), 127.0 (d, C_{Ph}), 115.4 (t, C_7), 112.9 (t, C_3), 52.1 (d, C_1), 33.7 (t, C_4), 30.4 (t, C_5), 23.6 (q, C_{13}).

HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{15}H_{19}NaNO$ $[M+Na]^+$: 252.1360, found: 252.1362.

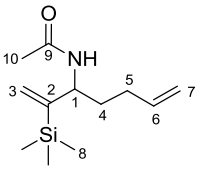
SFC: OD-H, Pressure = 150 bar, CO_2/*i*PrOH = 90:10, Flow rate = 5 mL/min, UV = 254 nm, t_R = 2.3 min and t_R = 2.5 min.



Index	Name	Time	Height	Area	Area	Selectivity	Res. HW
		[Min]	[µV]	[µV.Min]	[%]		
2	UNKNOWN	2.25	20.0	1.6	48.419	0.00	0.00
1	UNKNOWN	2.54	15.5	1.7	51.581	1.13	1.96
Total			35.5	3.2	100.000		

Index	Name	Time	Height	Area	Area	Selectivity	Res. HW
		[Min]	[µV]	[µV.Min]	[%]		
2	UNKNOWN	2.29	27.5	2.0	7.350	0.00	0.00
1	UNKNOWN	2.56	230.5	24.9	92.650	1.12	1.89
Total			258.0	26.8	100.000		

***N*-(2-(Trimethylsilyl)hepta-1,6-dien-3-yl)acetamide (I.79j)**



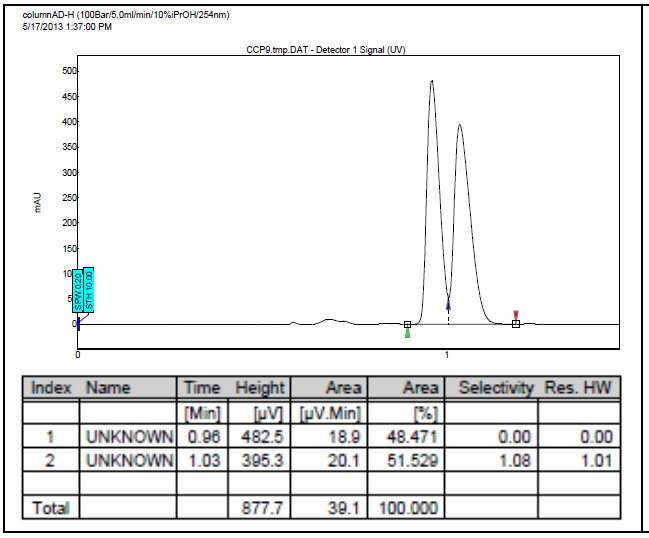
MW (g/mol): 225.40 **Molecular formula:** $C_{12}H_{23}NOSi$

This compound was prepared following general procedure J.

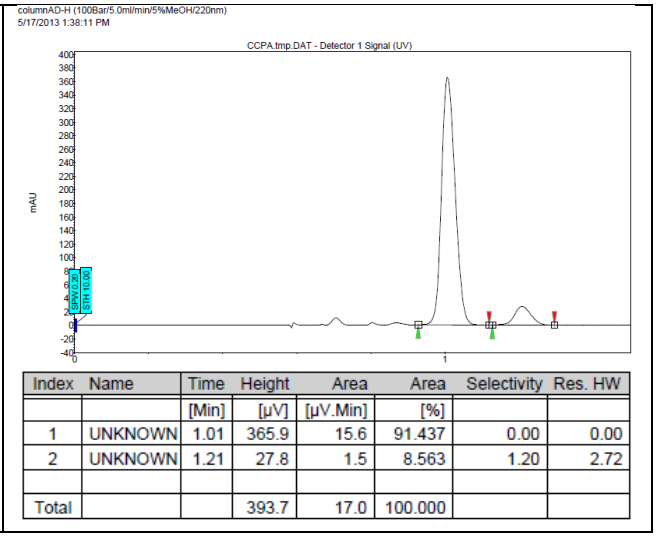
$[\alpha]^{20}_D$ –53 (*c* 0.84, $CHCl_3$, 84% *ee*).

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3275, 2954, 11643, 1545, 1373, 1249, 837, 758.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.80 (ddt, J = 16.9, 10.2, 6.6 Hz, 1H, H_6), 5.72 (s, 1H, H_3), 5.56 (d, J = 8.1 Hz, 1H, NH), 5.46 (m, 1H, H_3), 5.05–4.91 (m, 2H, H_7), 4.58 (m, 1H, H_1), 2.09–2.01 (m, 2H, H_5), 1.97 (s, 3H, H_{10}), 1.71 (m, 1H, H_4), 1.57 (m, 1H, H_4), 0.12 (s, 9H, H_8).
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 169.1 (s, C_9), 152.4 (s, C_2), 138.0 (d, C_6), 124.6 (t, C_3), 115.1 (t, C_7), 52.5 (d, C_1), 34.1 (t, C_4), 30.5 (t, C_5), 23.6 (q, C_{10}), –0.9 (q, C_8).
HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{12}H_{24}NOSi$ $[M+H]^+$: 226.1622, found: 226.1624.
SFC: AD-H, Pressure = 100 bar, CO_2/MeOH = 95:5, Flow rate = 5 mL/min, UV = 220 nm, t_R = 1.8 min and t_R = 2.0 min.

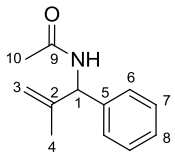


Index	Name	Time [Min]	Height [µV]	Area [µV.Min]	Area [%]	Selectivity	Res. HW
1	UNKNOWN	0.96	482.5	18.9	48.471	0.00	0.00
2	UNKNOWN	1.03	395.3	20.1	51.529	1.08	1.01
Total			877.7	39.1	100.000		



Index	Name	Time [Min]	Height [µV]	Area [µV.Min]	Area [%]	Selectivity	Res. HW
1	UNKNOWN	1.01	365.9	15.6	91.437	0.00	0.00
2	UNKNOWN	1.21	27.8	1.5	8.563	1.20	2.72
Total			393.7	17.0	100.000		

N-(2-Methyl-1-phenylallyl)acetamide (I.79k)



MW (g/mol): 189.25 **Molecular formula:** $C_{12}H_{15}NO$

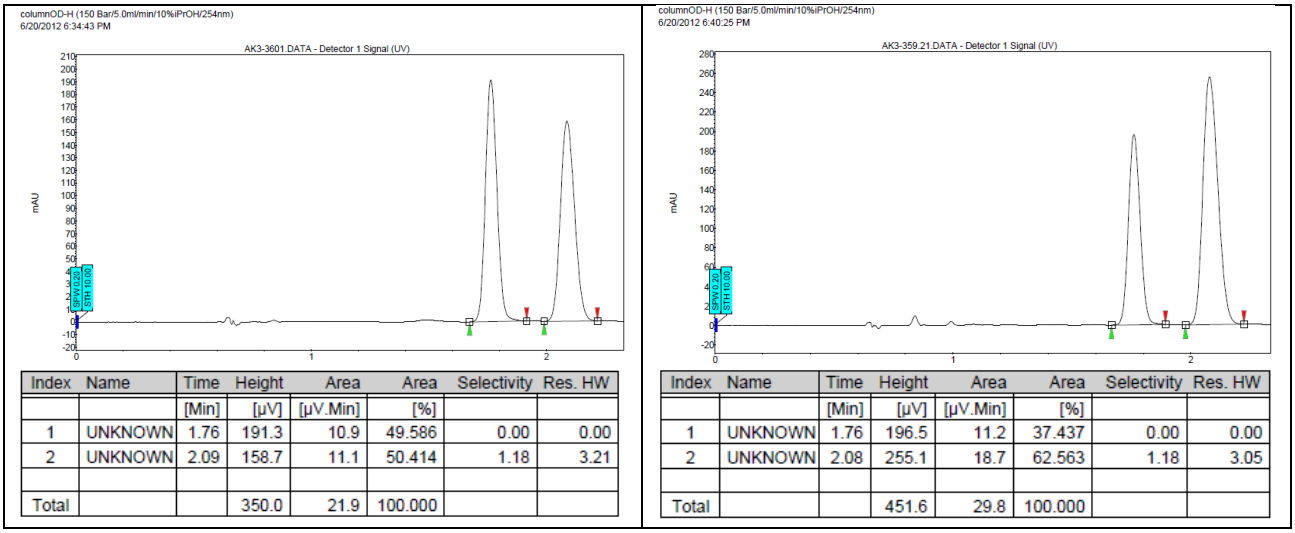
This compound was prepared following general procedure J.

$[\alpha]^{20}_D$ -56 (*c* 0.48, $CHCl_3$, 25% *ee*).
IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3265, 2934, 1630, 1543, 1370, 1286, 1104, 908, 757, 695.
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37–7.24 (m, 5H, H_{Ph}), 6.13 (s, 1H, NH), 5.47 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H_1), 5.10–4.94 (m, 2H, H_3), 2.00 (s, 3H, H_{10}), 1.66 (s, 3H, H_4).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 169.2 (s, C_9), 144.1 (s, C_2), 140.0 (s, C_5), 128.8 (d, C_{Ph}), 127.8 (d, C_{Ph}), 127.5 (d, C_{Ph}), 111.6 (t, C_3), 58.5 (d, C_1), 23.3 (q, C_{10}), 20.5 (q, C_4).

HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{12}H_{16}NO$ $[M+H]^+$: 190.1226, found: 190.1229.

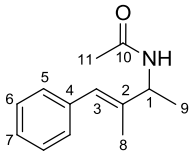
SFC: OD-H, Pressure = 150 bar, CO_2/*i*PrOH = 90:10, Flow rate = 5 mL/min, UV = 254 nm, t_R = 1.7 min and t_R = 2.0 min.



Index	Name	Time [Min]	Height [µV]	Area [µV.Min]	Area [%]	Selectivity	Res. HW
1	UNKNOWN	1.76	191.3	10.9	49.586	0.00	0.00
2	UNKNOWN	2.09	158.7	11.1	50.414	1.18	3.21
Total			350.0	21.9	100.000		

Index	Name	Time [Min]	Height [µV]	Area [µV.Min]	Area [%]	Selectivity	Res. HW
1	UNKNOWN	1.76	196.5	11.2	37.437	0.00	0.00
2	UNKNOWN	2.08	255.1	18.7	62.563	1.18	3.05
Total			451.6	29.8	100.000		

(*E*)-*N*-(3-Methyl-4-phenylbut-3-en-2-yl)acetamide (I.79l)



MW (g/mol): 203.28 **Molecular formula:** $C_{13}H_{17}NO$

This compound was prepared following general procedure J.

$[\alpha]^{20}_D$ -77 (*c* 0.95, $CHCl_3$, 62% *ee*).

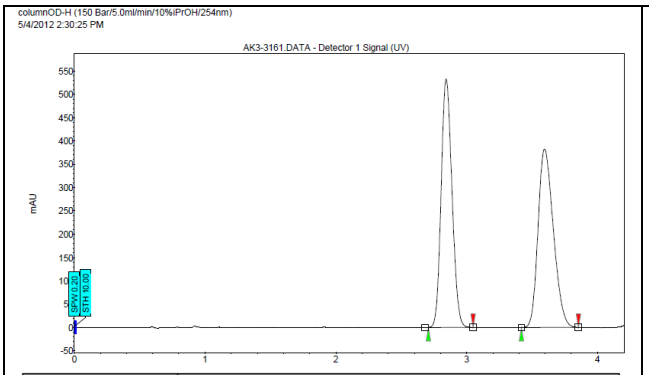
IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3277, 2974, 2930, 1646, 1545, 1444, 1372, 1301, 1132, 745, 699.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37–7.29 (m, 2H, H_{Ph}), 7.27–7.18 (m, 3H, H_{Ph}), 6.46 (s, 1H, H_3), 5.65 (s, 1H, NH), 4.63 ($quint_{app}$, *J* = 7.4 Hz, 1H, H_1), 2.03 (s, 3H, H_{11}), 1.87 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H, H_8), 1.35 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H_9).

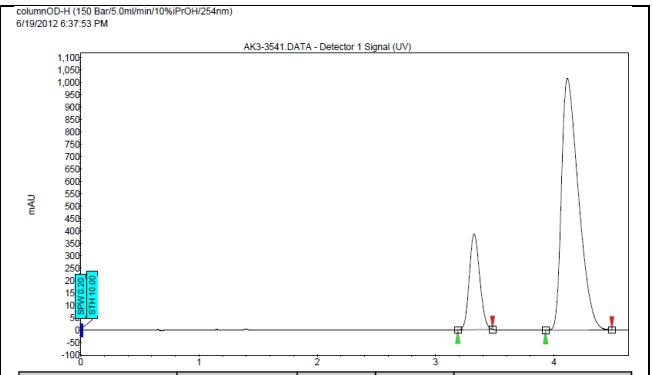
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 169.4 (s, C_{10}), 138.8 (s, C_2 or C_4), 137.7 (s, C_2 or C_4), 129.1 (d, C_{Ph}), 128.2 (d, C_{Ph}), 126.6 (d, C_{Ph}), 125.1 (d, C_3), 51.7 (d, C_1), 23.6 (q, C_{10}), 19.9 (q, C_9), 15.4 (q, C_8).

HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{13}H_{17}NaNO$ $[M+Na]^+$: 226.1202, found: 226.1204.

SFC: OD-H, Pressure = 100 bar, CO_2/*i*PrOH = 90:10, Flow rate = 5 mL/min, UV = 254 nm, t_R = 3.3 min and t_R = 4.1 min.

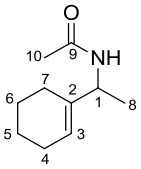


Index	Name	Time	Height	Area	Area	Selectivity	Res. HW
		[Min]	[µV]	[µV.Min]	[%]		
1	UNKNOWN	2.84	532.8	51.1	49.579	0.00	0.00
2	UNKNOWN	3.59	382.5	52.0	50.421	1.26	4.08
Total			915.4	103.0	100.000		



Index	Name	Time	Height	Area	Area	Selectivity	Res. HW
		[Min]	[µV]	[µV.Min]	[%]		
1	UNKNOWN	3.33	386.8	39.5	18.956	0.00	0.00
2	UNKNOWN	4.11	1014.6	168.8	81.044	1.24	3.70
Total			1401.4	208.3	100.000		

N-(1-(Cyclohex-1-en-1-yl)ethyl)acetamide (I.79m)



MW (g/mol): 167.25 **Molecular formula:** $C_{10}H_{17}NO$

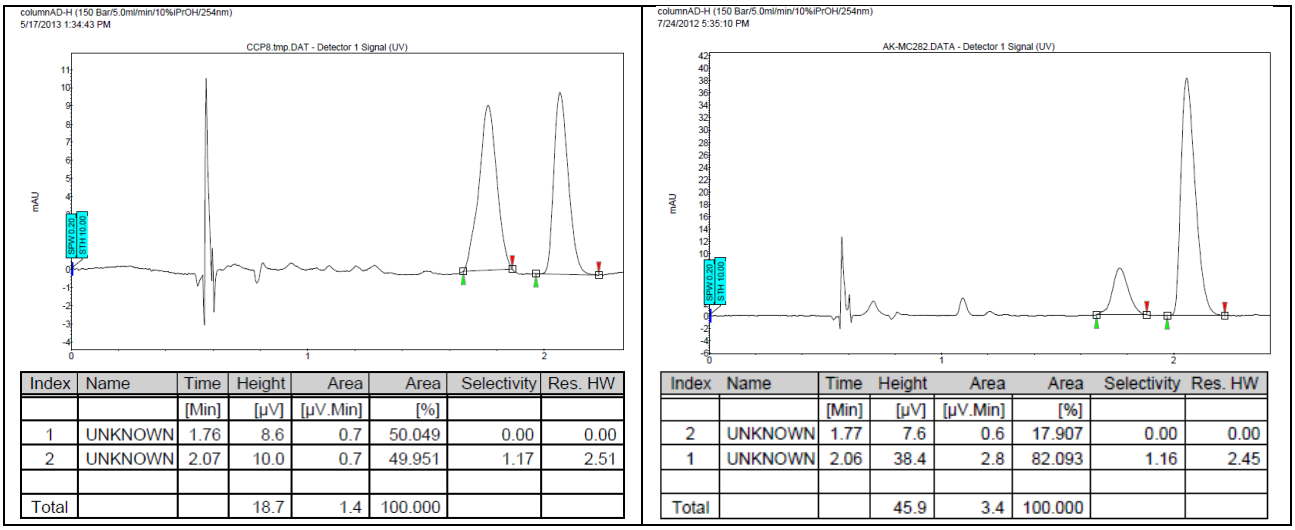
This compound was prepared following general procedure J. Spectroscopic and physical data matched with the ones reported in the literature.[72]

$[\alpha]^{20}_D$ –48 (*c* 1.0, $CHCl_3$, 64% *ee*). **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.60 (s, 1H, H_3), 5.43 (brs, 1H, NH), 4.39 (m, 1H, H_1), 2.04–1.91 (m, 7H, H_4+H_7+H_{10}), 1.66–1.52 (m, 4H, H_5+H_6), 1.21 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H_8).

[72] A. C. Hengge, W. W. Cleland, *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 1972.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 169.3 (s, C_9), 138.5 (s, C_2), 121.7 (d, C_3), 49.9 (d, C_1), 25.9 (t, C_4 or C_7), 25.1 (t, C_4 or C_7), 23.7 (q, C_{10}), 22.8 (t, C_5 or C_6), 22.5 (t, C_5 or C_6), 19.6 (q, C_8).

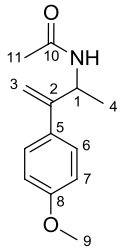
SFC: AD-H, Pressure = 150 bar, CO_2/*i*PrOH = 90:10, Flow rate = 5 mL/min, UV = 254 nm, t_R = 1.8 min and t_R = 2.0 min.



Index	Name	Time	Height	Area	Area	Selectivity	Res. HW
		[Min]	[µV]	[µV.Min]	[%]		
1	UNKNOWN	1.76	8.6	0.7	50.049	0.00	0.00
2	UNKNOWN	2.07	10.0	0.7	49.951	1.17	2.51
Total			18.7	1.4	100.000		

Index	Name	Time	Height	Area	Area	Selectivity	Res. HW
		[Min]	[µV]	[µV.Min]	[%]		
2	UNKNOWN	1.77	7.6	0.6	17.907	0.00	0.00
1	UNKNOWN	2.06	38.4	2.8	82.093	1.16	2.45
Total			45.9	3.4	100.000		

N-(3-(4-Methoxyphenyl)but-3-en-2-yl)acetamide (I.79n)



MW (g/mol): 219.28 **Molecular formula:** $C_{13}H_{17}NO_2$

This compound was prepared following general procedure J.

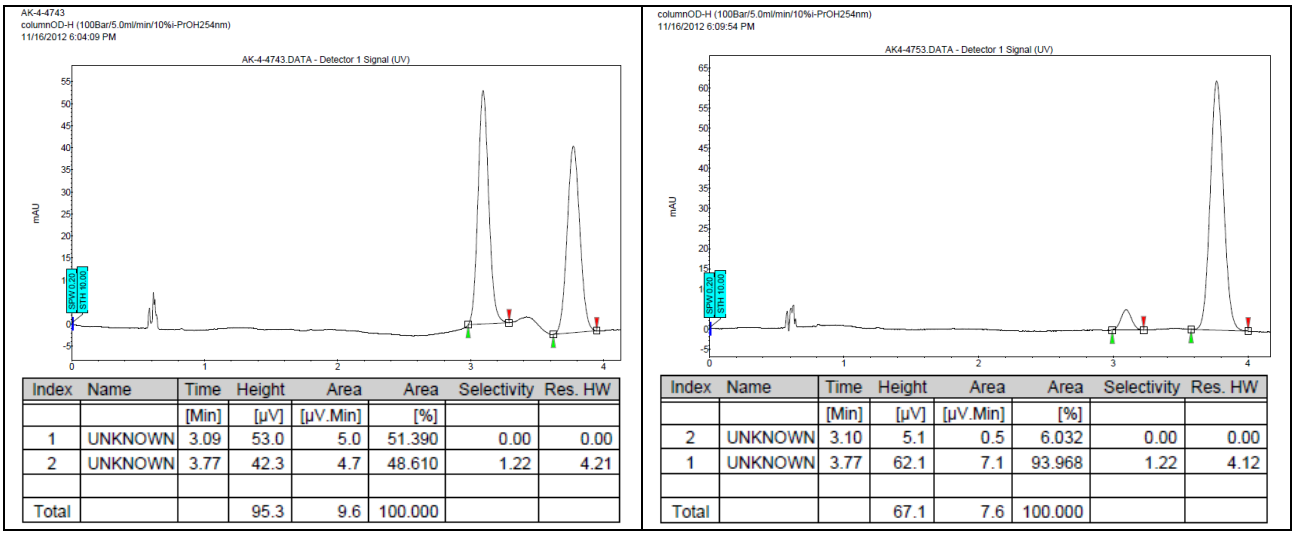
$[\alpha]^{20}_D$ –37 (*c* 1.1, $CHCl_3$, 88% *ee*).

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3310, 2977, 2933, 1631, 1518, 1369, 1282, 1252, 1188, 1023, 904, 835, 713, 606. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, H_6), 6.87 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, H_7), 5.45 (d br, *J* = 6.3 Hz, 1H, NH), 5.29 (s, 1H, H_3), 5.16 (s, 1H, H_3), 5.09 (m, 1H, H_1), 3.82 (s, 3H, H_9), 1.95 (s, 3H, H_{11}), 1.33 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, H_4).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 169.3 (s, C_{10}), 159.4 (s, C_8), 149.8 (s, C_2), 132.3 (s, C_5), 127.8 (d, C_6), 113.9 (d, C_7), 111.0 (t, C_3), 55.4 (q, C_9), 47.4 (d, C_1), 23.6 (q, C_{11}), 20.4 (q, C_4).

HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{13}H_{17}NaNO_2$ $[M+Na]^+$: 242.1151, found: 242.1145.

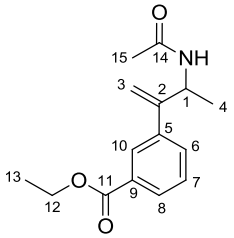
SFC: OD-H, Pressure = 100 bar, CO_2/MeOH = 90:10, Flow rate = 5 mL/min, UV = 254 nm, t_R = 3.1 min and t_R = 3.7 min.



Index	Name	Time	Height	Area	Area	Selectivity	Res. HW
		[Min]	[µV]	[µV.Min]	[%]		
1	UNKNOWN	3.09	53.0	5.0	51.390	0.00	0.00
2	UNKNOWN	3.77	42.3	4.7	48.610	1.22	4.21
Total			95.3	9.6	100.000		

Index	Name	Time	Height	Area	Area	Selectivity	Res. HW
		[Min]	[µV]	[µV.Min]	[%]		
2	UNKNOWN	3.10	5.1	0.5	6.032	0.00	0.00
1	UNKNOWN	3.77	62.1	7.1	93.968	1.22	4.12
Total			67.1	7.6	100.000		

Ethyl 3-(3-acetamidobut-1-en-2-yl)benzoate (I.79o)



MW (g/mol): 261.32 **Molecular formula:** $C_{15}H_{19}NO_3$

This compound was prepared following general procedure J.

$[\alpha]^{20}_D$ −18 (*c* 1.1, $CHCl_3$, 81% *ee*).

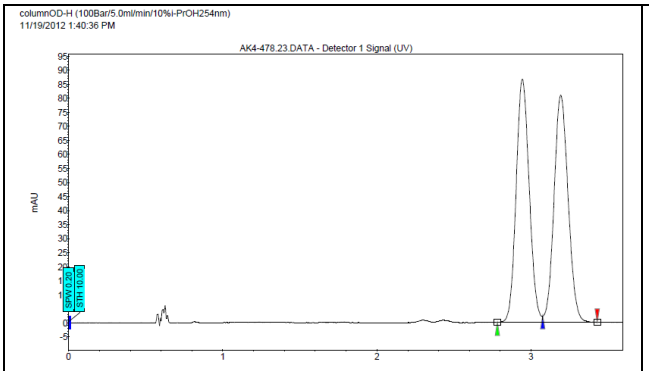
IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3276, 2979, 1718, 1650, 1543, 1369, 1293, 11244, 1166, 1022, 908, 763.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.06 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.96 (m, 1H, H_{Ar}), 7.59 (ddd, *J* = 7.8, 1.9, 1.2 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.40 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 5.66 (d br, *J* = 7.5 Hz, 1H, NH), 5.36 (s, 1H, H_3), 5.28 (s, 1H, H_3), 5.10 ($quint_{app}$, *J* = 7.0 Hz, 1H, H_1), 4.38 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H_{12}), 1.95 (s, 3H, H_{15}), 1.40 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H_{13}), 1.31 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H_4).

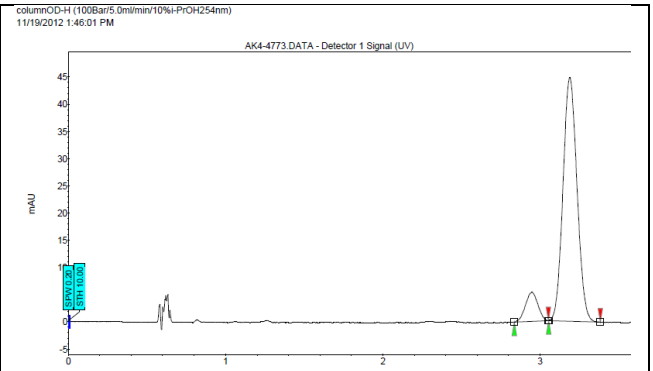
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 169.3 (s, C_{14}), 166.6 (s, C_{11}), 149.9 (s, C_2), 140.5 (s, C_5), 131.1 (d, C_{Ar}), 130.8 (s, C_9), 128.9 (d, C_{Ar}), 128.6 (d, C_{Ar}), 128.0 (d, C_{Ar}), 113.2 (t, C_3), 61.2 (t, C_{12}), 47.6 (d, C_1), 23.4 (q, C_{15}), 20.4 (q, C_4), 14.4 (q, C_{13}).

HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{15}H_{19}NaNO_3$ $[M+Na]^+$: 284.1257, found: 284.1257.

SFC: OD-H, Pressure = 100 bar, CO_2/MeOH = 90:10, Flow rate = 5 mL/min, UV = 254 nm, t_R = 2.9 min and t_R = 3.2 min.

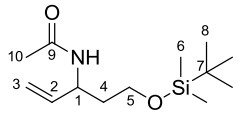


Index	Name	Time	Height	Area	Area	Selectivity	Res. HW
		[Min]	[µV]	[µV.Min]	[%]		
1	UNKNOWN	2.94	86.6	8.5	49.881	0.00	0.00
2	UNKNOWN	3.19	80.9	8.6	50.119	1.08	1.55
Total			167.5	17.1	100.000		



Index	Name	Time	Height	Area	Area	Selectivity	Res. HW
		[Min]	[µV]	[µV.Min]	[%]		
1	UNKNOWN	2.95	5.3	0.5	9.556	0.00	0.00
2	UNKNOWN	3.19	44.8	4.6	90.444	1.08	1.54
Total			50.1	5.1	100.000		

N-(5-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)pent-1-en-3-yl)acetamide (I.85a)



MW (g/mol): 257.44 **Molecular formula:** $C_{13}H_{27}NO_2Si$

This compound was prepared following general procedure J.

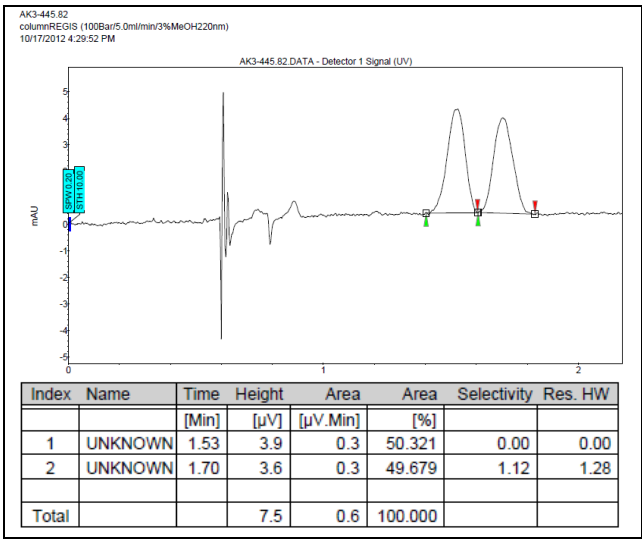
[α]$^{20}_D$ −7 (*c* 0.89, $CHCl_3$, 60% *ee*).

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3273, 3082, 2931, 11632, 1546, 1429, 1374, 1304, 1056, 919, 836, 776.

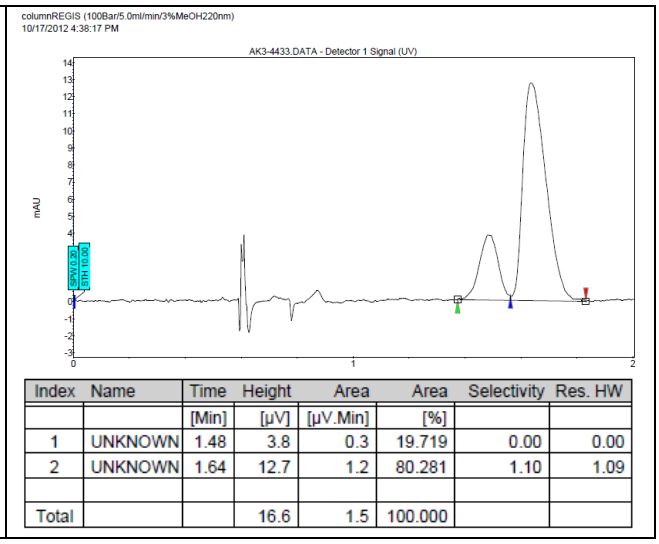
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.63 (s, 1H, NH), 5.77 (ddd, J = 17.1, 10.5, 5.0 Hz, 1H, H_2), 5.16 (dt_{app}, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H, H_3), 5.13 (d, J = 1.6 Hz, 1H, H_3), 4.62 (m, 1H, H_1), 3.79 (td, J = 10.0, 3.7 Hz, 1H, H_5), 3.70 (m, 1H, H_5), 1.97 (s, 3H, H_{10}), 1.89 (m, 1H, H_4), 1.68 (m, 1H, H_4), 0.91 (s, 9H, H_8), 0.06 (s, 6H, H_6).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 169.3 (s, C_9), 137.4 (d, C_2), 114.9 (t, C_3), 60.5 (t, C_5), 50.4 (d, C_1), 35.7 (t, C_4), 26.0 (q, C_8), 23.5 (q, C_{10}), 18.2 (s, C_7), –5.4 (q, C_6).

HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{13}H_{27}NaNO_2Si$ $[M+Na]^+$: 280.1703, found: 280.1705. **SFC:** REGISPACK, Pressure = 100 bar, CO_2/MeOH = 97:3, Flow rate = 5 mL/min, UV = 220 nm, t_R = 1.5 min and t_R = 1.6 min.

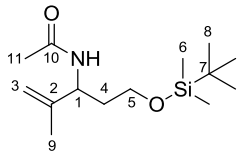


Index	Name	Time	Height	Area	Area	Selectivity	Res. HW
		[Min]	[µV]	[µV.Min]	[%]		
1	UNKNOWN	1.53	3.9	0.3	50.321	0.00	0.00
2	UNKNOWN	1.70	3.6	0.3	49.679	1.12	1.28
Total			7.5	0.6	100.000		



Index	Name	Time	Height	Area	Area	Selectivity	Res. HW
		[Min]	[µV]	[µV.Min]	[%]		
1	UNKNOWN	1.48	3.8	0.3	19.719	0.00	0.00
2	UNKNOWN	1.64	12.7	1.2	80.281	1.10	1.09
Total			16.6	1.5	100.000		

N-(5-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-methylpent-1-en-3-yl)acetamide (I.85b)



MW (g/mol): 271.47 **Molecular formula:** $C_{14}H_{29}NO_2Si$

This compound was prepared following general procedure J.

[α]$^{20}_D$ +2 (*c* 0.25, $CHCl_3$, 71% *ee*).

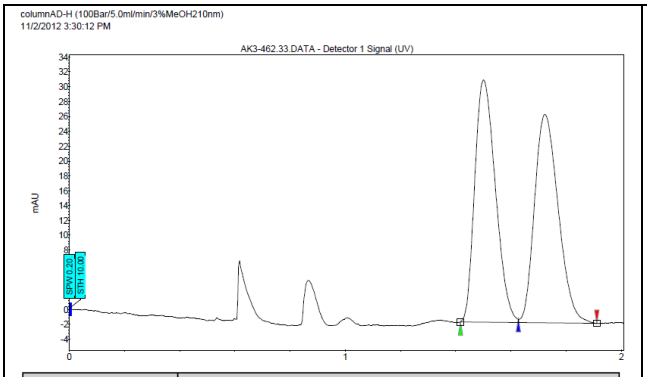
IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3278, 2954, 2929, 2857, 1645, 1550, 1373, 1254, 1095, 834, 775.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.79 (d, J = 6.0 Hz, 1H, NH), 4.88 (s, 1H, H_3), 4.86 (s, 1H, H_3), 4.46 (m, 1H, H_1), 3.75–3.63 (m, 2H, H_5), 1.96 (s, 3H, H_{11}), 1.86 (ddd, J = 18.8, 9.3, 4.7 Hz, 1H, H_4), 1.79–1.68 (m, 4H, $H_{4+}H_9$), 0.90 (s, 9H, H_8), 0.05 (s, 6H, H_6).

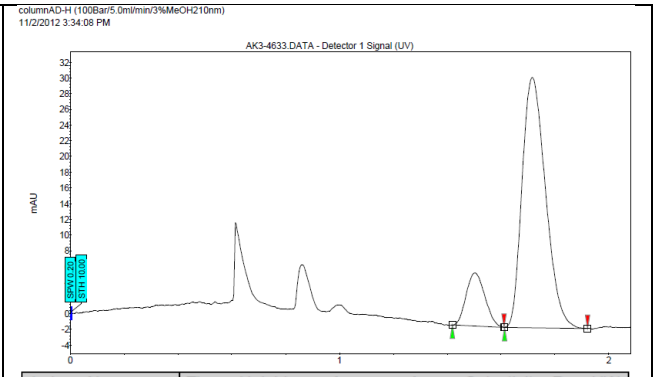
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 169.1 (s, C_{10}), 143.7 (s, C_2), 111.0 (t, C_3), 60.5 (t, C_5), 53.4 (d, C_1), 33.9 (t, C_4), 26.0 (q, C_8), 23.5 (q, C_{11}), 20.1 (q, C_9), 18.2 (s, C_7), –5.5 (q, C_6).

HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{14}H_{29}NaNO_2Si$ $[M+Na]^+$: 294.1860, found: 294.1855.

SFC: AD-H, Pressure = 100 bar, CO_2/MeOH = 97:3, Flow rate = 5 mL/min, UV = 210 nm, t_R = 1.5 min and t_R = 1.7 min.

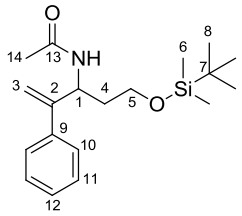


Index	Name	Time	Height	Area	Area	Selectivity	Res. HW
		[Min]	[µV]	[µV.Min]	[%]		
1	UNKNOWN	1.50	32.6	2.8	50.295	0.00	0.00
2	UNKNOWN	1.72	28.0	2.8	49.705	1.15	1.49
Total			60.7	5.6	100.000		



Index	Name	Time	Height	Area	Area	Selectivity	Res. HW
		[Min]	[µV]	[µV.Min]	[%]		
1	UNKNOWN	1.50	6.8	0.5	14.410	0.00	0.00
2	UNKNOWN	1.72	31.9	3.2	85.590	1.14	1.46
Total			38.7	3.8	100.000		

***N*-(5-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-phenylpent-1-en-3-yl)acetamide (I.85c)**



MW (g/mol): 333.54 **Molecular formula:** $C_{19}H_{31}NO_2Si$

This compound was prepared following general procedure J.

$[\alpha]^{20}_D$ +80 (*c* 0.8, $CHCl_3$, 83% *ee*).

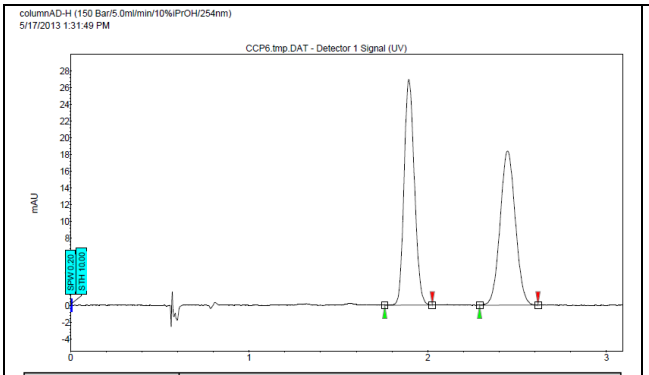
IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3276, 2954, 2928, 2856, 1649, 1548, 1254, 1091, 835, 774, 706.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) *δ* 7.38–7.32 (m, 2H, H_{Ph}), 7.30–7.19 (m, 3H, H_{Ph}), 6.97 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H, NH), 5.24 (s, 1H, H_3), 5.14–5.05 (m, 2H, $H_{3+}H_1$), 3.67 (td, *J* = 10.4, 3.0 Hz, 1H, H_5), 3.52 (dt, *J* = 10.3, 4.2 Hz, 1H, H_5), 1.95 (s, 3H, H_{14}), 1.79 (m, 1H, H_4), 1.51 (m, 1H, H_4), 0.86 (s, 9H, H_8), 0.01 (s, 3H, H_6), –0.01 (s, 3H, H_6).

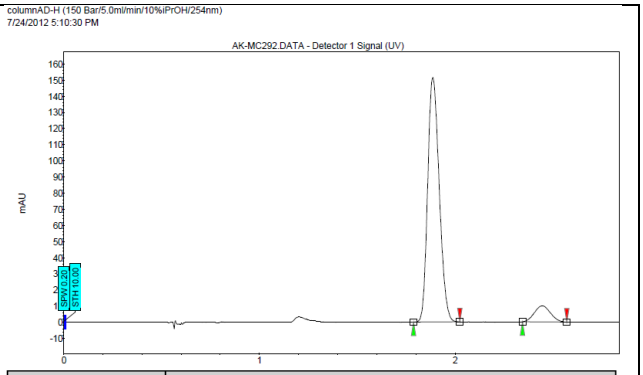
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) *δ* 169.1 (s, C_{13}), 148.5 (s, C_2), 140.6 (s, C_9), 128.5 (d, C_{Ph}), 127.8 (d, C_{Ph}), 127.0 (d, C_{Ph}), 112.8 (t, C_3), 60.6 (t, C_5), 52.0 (d, C_1), 33.7 (t, C_4), 26.0 (q, C_8), 23.6 (s, C_{14}), 18.2 (s, C_7), –5.5 (q, C_6).

HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{19}H_{31}NaNO_2Si$ $[M+Na]^+$: 356.2016, found: 356.2013.

SFC: OD-H, Pressure = 150 bar, CO_2/*i*PrOH = 90:10, Flow rate = 5 mL/min, UV = 254 nm, t_R = 1.9 min and t_R = 2.4 min.

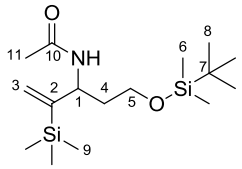


Index	Name	Time [Min]	Height [µV]	Area [µV.Min]	Area [%]	Selectivity	Res. HW
1	UNKNOWN	1.89	27.0	1.8	49.888	0.00	0.00
2	UNKNOWN	2.45	18.4	1.8	50.112	1.29	4.23
Total			45.4	3.6	100.000		



Index	Name	Time [Min]	Height [µV]	Area [µV.Min]	Area [%]	Selectivity	Res. HW
1	UNKNOWN	1.89	151.5	10.3	91.548	0.00	0.00
2	UNKNOWN	2.44	10.0	1.0	8.452	1.30	4.25
Total			161.5	11.3	100.000		

N-(5-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-(trimethylsilyl)pent-1-en-3-yl)acetamide (I.85d)



MW (g/mol): 329.63 **Molecular formula:** $C_{16}H_{35}NO_2Si_2$

This compound was prepared following general procedure J.

The *ee* was determined by chiral SFC analysis after deprotection of the silyl ether.

[α]$^{20}_D$ −22 (*c* 1.0, $CHCl_3$, 84% *ee*).

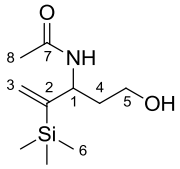
IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3274, 2955, 2857, 1649, 1552, 1250, 1098, 837, 775.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) *δ* 6.71 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H, NH), 5.71 (m, 1H, H_3), 5.47 (m, 1H, H_3), 4.72 (m, 1H, H_1), 3.78–3.60 (m, 2H, H_5), 1.96 (s, 3H, H_{11}), 1.90 (m, 1H, H_4), 1.64 (m, 1H, H_4), 0.92 (s, 9H, H_8), 0.13 (s, 9H, H_9), 0.07 (s, 6H, H_6).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) *δ* 168.8 (s, C_{10}), 151.3 (s, C_2), 124.1 (t, C_3), 60.6 (t, C_5), 52.2 (d, C_1), 35.7 (t, C_4), 26.0 (q, C_8), 23.6 (q, C_{11}), 18.3 (s, C_7), –0.8 (q, C_9), –5.4 (q, C_6).

HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{16}H_{35}NaNO_2Si_2$ $[M+Na]^+$: 352.2098, found: 352.2095.

***N*-(5-Hydroxy-2-(trimethylsilyl)pent-1-en-3-yl)acetamide**



MW (g/mol): 215.36 **Molecular formula:** $C_{10}H_{21}NO_2Si$

[α]$^{20}_{D}$ −70 (*c* 0.96, $CHCl_3$, 84% *ee*).

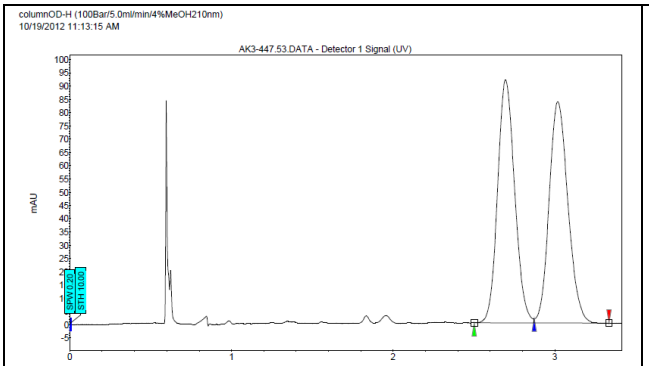
IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3278, 1650, 1542, 1374, 1249, 838, 759.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) *δ* 5.79 (t, *J* = 1.5 Hz, 1H, H_3), 5.64 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, NH), 5.54 (dd, *J* = 1.6, 0.9 Hz, 1H, H_3), 4.77 (m, 1H, H_1), 3.69 (ddd, *J* = 11.9, 5.2, 3.0 Hz, 1H, H_5), 3.57 (m, 1H, H_5), 2.04 (s, 3H, H_8), 1.93 (m, 1H, H_4), 1.55 (m, 1H, H_4), 0.14 (s, 9H, H_6).

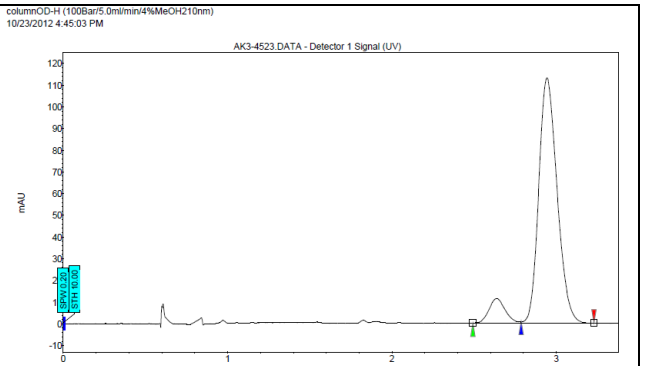
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) *δ* 170.8 (s, C_7), 152.2 (s, C_2), 125.0 (t, C_3), 58.8 (t, C_5), 48.8 (d, C_1), 37.0 (t, C_4), 23.4 (q, C_8), −1.1 (q, C_6).

HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{10}H_{22}NO_2Si$ $[M+H]^+$: 216.1414, found: 216.1412.

SFC: OD-H, Pressure = 100 bar, CO_2/MeOH = 96:4, Flow rate = 5 mL/min, UV = 210 nm, t_R = 2.6 min and t_R = 2.9 min.



Index	Name	Time [Min]	Height [µV]	Area [µV.Min]	Area [%]	Selectivity	Res. HW
1	UNKNOWN	2.70	91.7	11.2	49.928	0.00	0.00
2	UNKNOWN	3.02	83.5	11.3	50.072	1.12	1.59
Total			175.2	22.5	100.000		



Index	Name	Time [Min]	Height [µV]	Area [µV.Min]	Area [%]	Selectivity	Res. HW
1	UNKNOWN	2.64	11.3	1.3	8.189	0.00	0.00
2	UNKNOWN	2.94	113.1	14.6	91.811	1.12	1.60
Total			124.4	15.9	100.000		

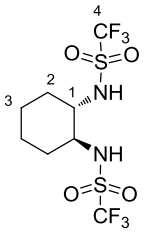
Catalytic kinetic resolution of primary amines

K. General procedure for the synthesis of the catalysts for the kinetic resolution: To a solution of (1*S*,2*S*)-cyclohexane-1,2-diamine (1*S*,2*S*)-cyclohexane-1,2-diamine (1.0 g, 8.75 mmol) in CH_2Cl_2 (20 mL) at −20 °C was added freshly distilled Et_3N (44.4 mL, 18.37 mmol) followed by the acetyl chloride or anhydride (MsCl, BsCl or Tf_2O) (26.25 mmol, 3 equiv). After stirring for 3 h at 0 °C, a saturated aqueous solution of NH_4Cl (30 mL) was added. The organic layer was then separated and the aqueous phase was extracted twice with CH_2Cl_2 (2x20 mL). The combined organic layers were eventually washed with brine (30 mL), dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced. The crude residue was purified by flash column chromatography over silica gel to afford the pure catalyst as a white solid.

L. General procedure for the synthesis of the achiral acyl donors: To a solution of 2-hydroxypyridine (10.5 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (25 mL) at 0 °C was added freshly distilled Et_3N (2.2 mL, 15.7 mmol, 1.5 equiv) followed by the acyl chloride (or the corresponding anhydride) (15.7 mmol, 1.5 equiv). After stirring for 2 h at rt, a saturated aqueous solution of NH_4Cl (30 mL) was added. The organic layer was then separated and the aqueous phase was extracted twice with CH_2Cl_2 (2x20 mL). The combined organic layers were eventually washed with brine (30 mL), dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced. The crude residue was purified by flash column chromatography over silica gel to afford the pure acyl donor.

M. General procedure for the catalytic kinetic resolution: To a solution of catalyst **I.87** (35 mg, 0.093 mmol, 30 mol %) in pentane (3 mL) at 0 °C was added 1-phenylethylamine (39 µL, 0.31 mmol, 1 equiv). A solution of acyl donor **I.91** (21 mg, 0.155 mmol, 0.5 equiv) in pentane (2 mL) was then added during 1 min and the resulting mixture was stirred at the same temperature until complete conversion of the starting material (a white precipitate is formed during the reaction). Evaporation of the solvent and purification of the residue by flash column chromatography over silica gel gave the corresponding enantio-enriched acetamide **I.4**.

***N*,*N'*-((1*S*,2*S*)-cyclohexane-1,2-diyl)bis(1,1,1-trifluoromethanesulfonamide) (I.87)**



MW (g/mol): 378.14 **Molecular formula:** $C_8H_{12}F_6S_2N_2O_4$

This compound was prepared following general procedure **K**. Spectroscopic and physical data matched with the ones reported in the literature.[73]

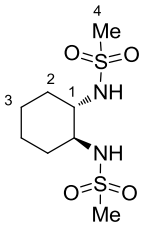
[α]$^{20}_{D}$ +44 (*c* 3.3, Pyridine).

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3440, 3305, 2960, 1460, 2385.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.35-3.05 (m, 2H, H_1), 2.35-2.05 (m, 2H, H_2), 2.00-1.65 (m, 2H, H_2), 1.60-1.00 (m, 4H, H_3).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 119.5 (s, $^1J_{C\text{-}F}$=318Hz, SO_2CF_3), 58.3 (d, C_1), 33.2 (t, C_2), 24.4 (t, C_3).

***N*,*N'*-((1*S*,2*S*)-cyclohexane-1,2-diyl)dimethanesulfonamide (I.95)**



MW (g/mol): 270.26 **Molecular formula:** $C_8H_{18}S_2N_2O_4$

This compound was prepared following general procedure **K**. Spectroscopic and physical data matched with the ones reported in the literature.[74]

[α]$^{20}_{D}$ +11 (*c* 3.0, MeOH).

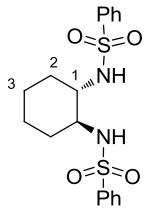
[73] W. Zhuang, R. G. Hazell, K. A. Jorgensen, *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, *3*, 2566.
[74] M. Radis, G. Maga, M. Alongi, L. Angeli, A. Samuele, S. Zanoli, L. Bellucci, A. Tafi, G. Casaluce, G. Giorgi, M. Arnand-Ugon, E. Gonzalez, J. A. Esté, M. Baltzinger, G. Bec, P. Dumas, A. Ennifar, M. Botta. *J. Med. Chem.*, **2009**, *52*, 840.

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3306, 3292, 3028, 2950, 2939, 2860, 1452, 1428, 1421, 1413, 1316, 1281, 1157, 1141, 1085, 1081, 1066, 1046, 986, 901, 893.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.85 (d, 2H, J = 4.4 Hz, NH), 3.25-2.95 (m, 2H, H_1), 3.05 (s, 6H, H_4), 2.35-2.10 (m, 2H, H_2), 1.91-1.61 (m, 2H, H_2), 1.55-1.15 (m, 4H, H_3).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 57.6 (d, C_1), 41.8 (t, C_2), 24.6 (t, C_3).

***N*,*N'*-((1*S*,2*S*)-cyclohexane-1,2-diyl)dibenzenesulfonamide (I.96)**



MW (g/mol): 394.4 **Molecular formula:** $C_{18}H_{22}S_2N_2O_4$

This compound was prepared following general procedure **K**. Spectroscopic and physical data matched with the ones reported in the literature.

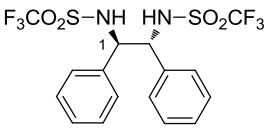
$[\alpha]^{20}_{D}$ +4 (*c* 0.5, Acetone).

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3438, 3283, 2940, 2868, 1638, 1449, 1420, 1321, 1163, 1094, 1057, 1017, 918, 868, 752, 723, 687.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 (d, 4H, J = 6.8 Hz, H_{Ph}), 7.63-7.49 (m, 6H, H_{Ph}), 4,72 (d, 2H, J = 5.8 Hz, NH), 2.84-2.56 (m, 2H, H_1), 1.56 –1.31 (m, 4H, H_2), 1.26-1.02 (m, 4H, H_3).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 140.1 (d, C_{Ph}), 132.8 (d, C_{Ph}), 129.2 (d, C_{Ph}), 127.2 (d, C_{Ph}), 56.7 (d, C_1), 33.4 (t, C_2), 24.2 (t, C_3).

***N*,*N'*-((1*R*,2*R*)-1,2-diphenylethane-1,2-diyl)bis(1,1,1-trifluoromethanesulfonamide) (I.93)**



MW (g/mol): 476.24 **Molecular formula:** $C_{16}H_{14}S_2N_2O_4$

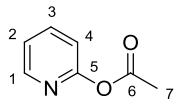
This compound was prepared following general procedure **K**. Spectroscopic and physical data matched with the ones reported in the literature.[73]

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3328, 3280, 3039, 2895, 1946, 1876, 1804, 1558, 1439, 1371.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35-7.20 (m, 6H, H_{Ph}), 7.06-6.90 (m, 4H, H_{Ph}), 6.20-5.65 (m, 2H, NH), 4.80 (s, 2H, H_1).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 135.1 (d, C_{Ph}), 129.2 (d, C_{Ph}), 129.1 (d, C_{Ph}), 127.0 (d, C_{Ph}), 119.0 (s, CF_3), 63.8 (d, C_1).

Pyridin-2-yl acetate (I.91)



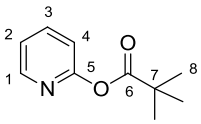
MW (g/mol): 137.14 **Molecular formula:** $C_7H_7NO_2$

This compound was prepared following general procedure **L**. Spectroscopic and physical data matched with the ones reported in the literature.[75]

^{1}H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 8.15 (dd, J = 4.9, 2.0 Hz, 1H, H_1), 6.99 (m, 1H, H_3), 6.70 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H_4), 6.47 (ddd, J = 7.3, 4.9, 0.9 Hz, 1H, H_2), 1.74 (s, 3H, H_7).

^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6) δ 168.5 (s, C_6), 158.8 (s, C_5), 148.9 (d, C_1), 138.8 (d, C_3), 121.7 (d, C_2), 116.5 (d, C_4), 20.6 (q, C_1).

Pyridin-2-yl pivalate (I.91a)



MW (g/mol): 179.22 **Molecular formula:** $C_{10}H_{13}NO_2$

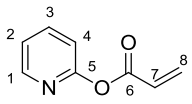
This compound was prepared following general procedure **L**. Spectroscopic and physical data matched with the ones reported in the literature.[76]

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.41 (ddd, J = 4.9, 2.0, 0.7 Hz, 1H, H_1), 7.77 (ddd, J = 8.1, 7.4, 2.0 Hz, 1H, H_3), 7.21 (ddd, J = 7.4, 4.9, 1.0 Hz, 1H, H_2), 7.03 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H_4), 1.38 (s, 9H, H_8).

[75] E. Kumarasamy, J. L. Jesuraj, J. N. OmLid, A. Ugrinov, J. Sivaguru, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 17106.
[76] Z. Liu, Q. Ma, Y. Liu, Q. Wang, *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 236.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 176.8 (s, C_6), 158.5 (s, C_5), 148.7 (d, C_1), 139.5 (d, C_3), 122.0 (d, C_2), 116.5 (d, C_4), 39.3 (s, C_7), 27.1 (q, C_8).

Pyridin-2-yl acrylate (I.91b)

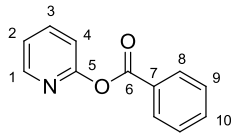


MW (g/mol): 149.15 **Molecular formula:** $C_8H_7NO_2$

This compound was prepared following general procedure **L**.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.40 (ddd, J = 4.9, 1.9, 0.8 Hz, 1H, H_1), 7.79 (m, 1H, H_3), 7.22 (ddd, J = 7.4, 4.9, 0.9 Hz, 1H, H_2), 7.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H_4), 6.64 (dd, J = 17.3, 1.1 Hz, 1H, H_8), 6.33 (dd, J = 17.3, 10.5 Hz, 1H, H_7), 6.04 (dd, J = 10.0, 1.6 Hz, 1H, H_8).
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 164.1 (s, C_6), 157.9 (s, C_5), 148.7 (d, C_1), 139.6 (d, C_3), 133.5 (t, C_8), 127.7 (d, C_7), 122.2 (d, C_2), 116.5 (d, C_4).

Pyridin-2-yl benzoate (I.91c)

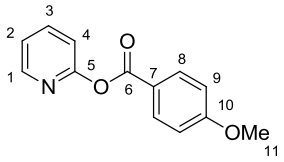


MW (g/mol): 199.20 **Molecular formula:** $C_{12}H_9NO_2$

This compound was prepared following general procedure **L**. Spectroscopic and physical data matched with the ones reported in the literature.[75]

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 1712, 1666, 1601, 1537, 1251, 1144, 937, 698.
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.48 (ddd, J = 4.9, 2.0, 0.8 Hz, 1H, H_1), 8.29-8.22 (m, 2H, H_8), 7.86 (ddd, J = 8.1, 7.4, 2.0 Hz, 1H, H_3), 7.66 (m, 1H, H_{10}), 7.57-7.48 (m, 2H, H_9), 7.29 (ddd, J = 7.4, 4.9, 1.0 Hz, 1H, H_2), 7.24 (m, 1H, H_4).
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 164.9 (s, C_6), 158.3 (s, C_5), 148.7 (d, C_1), 139.6 (d, C_3), 133.9 (d, C_{10}), 130.4 (d, C_8), 129.1 (s, C_7), 128.7 (d, C_9), 122.2 (d, C_2), 116.7 (d, C_4).

Pyridin-2-yl 4-methoxybenzoate (I.91d)

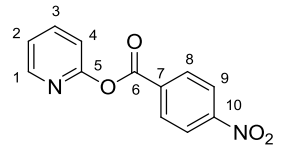


MW (g/mol): 229.23 **Molecular formula:** $C_{13}H_{11}NO_3$

This compound was prepared following general procedure **L**. Spectroscopic and physical data matched with the ones reported in the literature.[77]

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.45 (ddd, J = 4.9, 2.0, 0.7 Hz, 1H, H_1), 8.24-8.14 (m, 2H, H_8), 7.83 (ddd, J = 8.1, 7.4, 2.0 Hz, 1H, H_3), 7.29 (m, 1H, H_9), 7.21 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H_2), 7.04-6.90 (m, 2H, H_4), 3.89 (s, 3H, H_{11}).
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 164.6 (s, C_6 or C_{10}), 164.2 (s, C_6 or C_{10}), 158.5 (s, C_5), 148.7 (d, C_1), 139.6 (d, C_3), 132.7 (d, C_8), 122.1 (d, C_9), 121.4 (s, C_7), 116.9 (d, C_2), 114.0 (d, C_4), 55.7 (q, C_{11}).

Pyridin-2-yl 4-nitrobenzoate (I.91e)



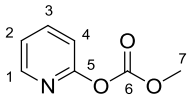
MW (g/mol): 244.20 **Molecular formula:** $C_{12}H_8N_2O_4$

This compound was prepared following general procedure **L**. Spectroscopic and physical data matched with the ones reported in the literature.[77]

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.48 (ddd, J = 4.9, 2.0, 0.8 Hz, 1H, H_1), 8.43-8.38 (m, 2H, H_8), 8.38-8.34 (m, 2H, H_9), 7.89 (ddd, J = 8.1, 7.4, 2.0 Hz, 1H, H_3), 7.33 (ddd, J = 7.4, 4.9, 0.9 Hz, 1H, H_2), 7.24 (dt, J = 8.1, 0.9 Hz, 1H, H_4).
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 163.1 (s, C_6), 157.8 (s, C_5), 151.2 (s, C_{10}), 148.9 (d, C_1), 140.0 (d, C_3), 134.6 (s, C_7), 131.6 (d, C_8), 123.9 (d, C_9), 122.8 (d, C_2), 116.5 (d, C_4).

[77] H. Tatamidani, F. Kakiuchi, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 3597

Methyl pyridin-2-yl carbonate (I.91f)

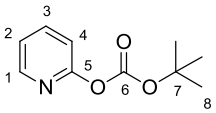


MW (g/mol): 153.13 **Molecular formula:** $C_7H_7NO_3$

This compound was prepared following general procedure **L**. Spectroscopic and physical data matched with the ones reported in the literature.[78]

^{1}H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 8.07 (dd, J = 4.9, 2.0 Hz, 1H, H_1), 6.94 (m, 1H, H_3), 6.68 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H_4), 6.45 (m, 1H, H_2), 3.29 (s, 3H, H_7).

***tert*-butyl pyridin-2-yl carbonate (I.91g)**



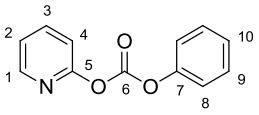
MW (g/mol): 195.21 **Molecular formula:** $C_{10}H_{13}NO_3$

This compound was prepared following general procedure **L**. Spectroscopic and physical data matched with the ones reported in the literature.[79]

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.56 (dd, J = 7.3, 2.1 Hz, 1H, H_1), 7.23 (m, 1H, H_3), 6.50 (d, J = 9.4 Hz, 1H, H_2), 6.10 (ddd, J = 7.6, 6.5, 1.3 Hz, 1H, H_4), 1.61 (s, 9H, H_8).
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 161.1 (s, C_6), 150.9 (s, C_5), 139.9 (d, C_3), 133.4 (d, C_1), 123.8 (d, C_2), 105.8 (d, C_4), 86.4 (s, C_7), 27.9 (q, C_8).

[78] D. K. Rayabarapu, K. K. Majumdar, T. Sambaiah, C.-H. Cheng, *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 3646
[79] K. Sunggak, L. J. In, *Chem. Lett.*, **1984**, 237.

Phenyl pyridin-2-yl carbonate (I.91h)

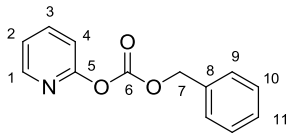


MW (g/mol): 215.20 **Molecular formula:** $C_{12}H_9NO_3$

This compound was prepared following general procedure **L**. Spectroscopic and physical data matched with the ones reported in the literature.[80]

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44 (dd, J = 4.9, 1.9 Hz, 1H, H_1), 7.85 (m, 1H, H_3), 7.48-7.38 (m, 2H, H_8), 7.31-7.28 (m, 4H, H_9+H_{10}+H_2), 7.23 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H_4).
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 157.7 (s, C_6), 151.5 (s, C_5 or C_7), 151.0 (s, C_5 or C_7), 148.7 (d, C_1), 140.1 (d, C_3), 129.7 (d, C_8), 126.6 (d, C_{10}), 122.8 (d, C_2), 121.1 (d, C_9), 115.7 (d, C_4).

Benzyl pyridin-2-yl carbonate (I.91i)



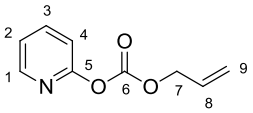
MW (g/mol): 229.23 **Molecular formula:** $C_{13}H_{11}NO_3$

This compound was prepared following general procedure **L**. Spectroscopic and physical data matched with the ones reported in the literature.[81]

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.40 (ddd, J = 4.9, 2.0, 0.7 Hz, 1H, H_1), 7.80 (ddd, J = 8.2, 7.4, 2.0 Hz, 1H, H_3), 7.47-7.35 (m, 5H, H_9+H_{10}+H_{11}), 7.24 (m, 1H, H_2), 7.12 (dt, J = 8.2, 0.8 Hz, 1H, H_4), 5.29 (s, 2H, H_7).
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 157.9 (s, C_6), 153.0 (s, C_5), 148.6 (d, C_1), 140.0 (d, C_3), 134.6 (s, C_8), 128.9 (d, C_{11}), 128.8 (d, C_9 or C_{10}), 128.7 (d, C_9 or C_{10}), 122.4 (d, C_2), 115.6 (d, C_4), 70.6 (t, C_7).

[80] J. Liu, G. Wulff, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 7452
[81] S. Kim, J. Lee, K. Y. Yi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1985**, *58*, 3570.

Allyl pyridin-2-yl carbonate (I.91j)

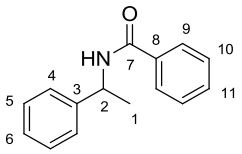


MW (g/mol): 179.17 **Molecular formula:** $C_9H_9NO_3$

This compound was prepared following general procedure **L**.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.39 (dd, J = 4.9, 2.0 Hz, 1H, H_1), 7.80 (ddd, J = 8.2, 7.4, 2.0 Hz, 1H, H_3), 7.27-7.21 (m, 1H, H_2), 7.12 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H_4), 6.09-5.89 (m, 1H, H_8), 5.42 (m, 1H, H_9), 5.31 (m, 1H, H_9), 4.75 (dt, J = 5.9, 1.3 Hz, 2H, H_7).
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 157.9 (s, C_6), 152.8 (s, C_5), 148.6 (d, C_1), 140.0 (d, C_3), 131.0 (d, C_8), 122.4 (d, C_2), 119.7 (t, C_9), 115.6 (d, C_4), 69.4 (t, C_7).

***N*-(1-phenylethyl)benzamide**



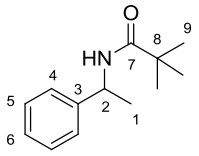
MW (g/mol): 225.29 **Molecular formula:** $C_{15}H_{15}NO$

This compound was prepared following general procedure **M**. Spectroscopic and physical data matched with the ones reported in the literature.[82]

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.75-7.63 (m, 2H, H_{Ph}), 7.39 (m, 1H, H_{Ph}), 7.34-7.22 (m, 6H, H_{Ph}), 7.18 (m, 1H, H_{Ph}), 6.45 (d, J = 6.8 Hz, 1H, NH), 5.25 (p_{app}, J = 7.0 Hz, 1H, H_2), 1.51 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H_1).
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 166.7 (s, C_7), 143.3 (s, C_3), 134.6 (s, C_8), 131.5 (d, C_{Ph}), 128.8 (d, C_{Ph}), 128.6 (d, C_{Ph}), 127.5 (d, C_{Ph}), 127.1 (d, C_{Ph}), 126.3 (d, C_{Ph}), 49.3 (d, C_2), 21.8 (q, C_1).

[82] P. Viaud, V. Coeffard, C. Thobie-Gautier, I. Beaudet, N. Galland, J.-P. Quintard, E. Le Grognec, *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 942.

***N*-(1-phenylethyl)pivalamide**

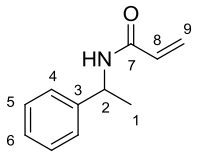


MW (g/mol): 205.30 **Molecular formula:** $C_{13}H_{19}NO$

This compound was prepared following general procedure **M**. Spectroscopic and physical data matched with the ones reported in the literature.[83]

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40-7.21 (m, 5H, H_{Ph}), 5.83 (s br, 1H, NH), 5.11 (p_{app}, J = 7.0 Hz, 1H, H_2), 1.47 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H_1), 1.20 (s, 9H, H_9).
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 177.5 (s, C_7), 143.6 (s, C_3), 128.7 (d, C_4 or C_5), 127.3 (d, C_6), 126.1 (d, C_4 or C_5), 48.5 (d, C_2), 38.7 (s, C_8), 27.6 (q, C_9), 21.8 (q, C_1).

***N*-(1-phenylethyl)acrylamide**



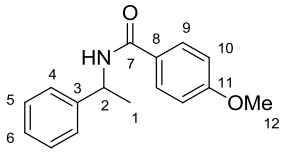
MW (g/mol): 175.23 **Molecular formula:** $C_{11}H_{13}NO$

This compound was prepared following general procedure **M**. Spectroscopic and physical data matched with the ones reported in the literature.[84]

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41-7.25 (m, 5H, H_{Ph}), 6.30 (dd, J = 16.9, 1.4 Hz, 1H, H_9), 6.08 (dd, J = 16.9, 10.3 Hz, 1H, H_8), 5.80 (s br, 1H, NH), 5.64 (dd, J = 10.3, 1.5 Hz, 1H, H_9), 5.22 (dq, J = 14.1, 6.9 Hz, 1H, H_2), 1.54 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H_1).
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 164.7 (s, C_7), 143.0 (s, C_3), 130.9 (d, C_8), 128.9 (d, C_4 or C_5), 127.6 (d, C_6), 126.8 (t, C_9), 126.4 (d, C_4 or C_5), 49.0 (d, C_2), 21.7 (q, C_1).

[83] D. P. Iwaniuk, C. Wolf, *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 6724.
[84] L. Ma'mani, A. Heydari, M. Sheykhan, *Applied Catalysis A: General*, **2010**, *384*, 122.

4-Methoxy-*N*-(1-phenylethyl)benzamide

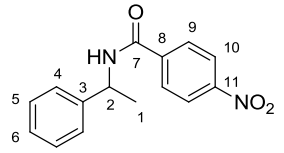


MW (g/mol): 255.31 **Molecular formula:** $C_{16}H_{17}NO_2$

This compound was prepared following general procedure **M**. Spectroscopic and physical data matched with the ones reported in the literature.[85]

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.74 (d, J = 8.9 Hz, 2H, H_9), 7.43-7.33 (m, 4H, H_4+H_5), 7.29 (m, 1H, H_6), 6.91 (d, J = 8.9 Hz, 2H, H_{10}), 6.23 (d, J = 7.1 Hz, 1H, NH), 5.33 (p_{app}, J = 7.0 Hz, 1H, H_2), 3.84 (s, 3H, H_{12}), 1.60 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H_1).
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 166.2 (s, C_7), 162.3 (s, C_{11}), 143.4 (s, C_3), 128.9 (d, C_9), 128.8 (d, C_4 or C_5), 127.6 (d, C_6), 127.0 (s, C_8), 126.4 (d, C_4 or C_5), 113.9 (d, C_{10}), 55.5 (q, C_{12}), 49.2 (q, C_2), 21.9 (q, C_1).

4-Nitro-N-(1-phenylethyl)benzamide



MW (g/mol): 270.28 **Molecular formula:** $C_{15}H_{14}N_2O_3$

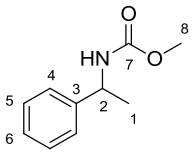
This compound was prepared following general procedure **M**. Spectroscopic and physical data matched with the ones reported in the literature.[86]

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.24 (d, J = 8.9 Hz, 2H, H_{10}), 7.91 (d, J = 8.9 Hz, 2H, H_9), 7.43-7.27 (m, 5H, H_4+H_5+H_6), 6.53 (d, J = 7.3 Hz, 1H, NH), 5.32 (p_{app}, J = 7.0 Hz, 1H, H_2), 1.63 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H_1).

[85] R. Vanjari, T. Guntreddi, K. N. Singh, *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 4908.
[86] D. C. Lenstra, F. P. J. Rutjes, J. Mecinovic, *Chem. Commun.*, **2014**,*50*, 5763.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 164.7 (s, C_7), 149.7 (s, C_{11}), 142.6 (s, C_3), 140.2 (s, C_8), 129.0 (d, C_4 or C_5), 128.3 (d, C_9), 127.9 (d, C_6), 126.4 (d, C_4 or C_5), 123.9 (d, C_{10}), 49.9 (d, C_2), 21.7 (q, C_1).

Methyl (1-phenylethyl)carbamate

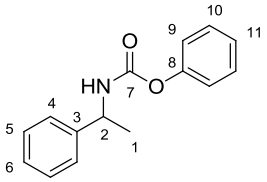


MW (g/mol): 179.22 **Molecular formula:** $C_{10}H_{13}NO_2$

This compound was prepared following general procedure **M**. Spectroscopic and physical data matched with the ones reported in the literature.[87]

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39-7.22 (m, 5H, H_4+H_5+H_6), 5.03 (s br, 1H, NH), 4.85 (s br, 1H, H_2), 3.65 (s, 3H, H_8), 1.48 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H_1).
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 156.4 (s, C_7), 143.7 (s, C_3), 128.7 (d, C_4 or C_5), 127.4 (d, C_6), 126.0 (d, C_4 or C_5), 52.2 (q, C_8), 50.7 (d, C_2), 22.5 (q, C_1).

Phenyl (1-phenylethyl)carbamate



MW (g/mol): 241.28 **Molecular formula:** $C_{15}H_{15}NO_2$

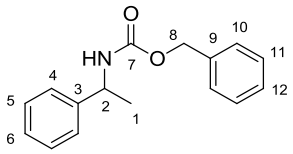
This compound was prepared following general procedure **M**. Spectroscopic and physical data matched with the ones reported in the literature.[88]

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46-7.27 (m, 7H, H_{Ph}), 7.23-7.04 (m, 3H, H_{Ph}), 5.33 (d, J = 5.2 Hz, 1H, NH), 4.93 (m, 1H, H_2), 1.57 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H_1).

[87] S. H. Lee, I. S. Kim, Q. R. Li, G. R. Dong, L. S. Jeong, Y. H. Jung, *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*,10011.
[88] S. Haubenreisser, M. Niggemann, *Adv. Synth. Catal.*, **2011**, *353*, 469.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 153.9 (s, C_7), 151.1 (s, C_8), 143.1 (s, C_3), 129.4 (d, C_9 or C_{10}), 128.9 (d, C_4 or C_5), 127.7 (d, C_6), 126.2 (d, C_4 or C_5), 125.4 (d, C_{11}), 121.7 (d, C_9 or C_{10}), 51.1 (d, C_2), 22.3 (q, C_1).

Benzyl (1-phenylethyl)carbamate

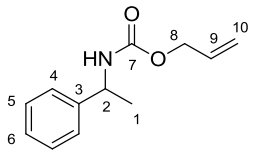


MW (g/mol): 255.31 **Molecular formula:** $C_{16}H_{17}NO_2$

This compound was prepared following general procedure **M**. Spectroscopic and physical data matched with the ones reported in the literature.[87]

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43-7.19 (m, 10H, H_{Ph}), 5.18-4.99 (m, 3H, H_8+NH), 4.85 (m, 1H, H_2), 1.46 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H_1).
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 155.7 (s, C_7), 143.6 (s, C_3), 136.6 (s, C_9), 128.7 (d, C_{Ph}), 128.6 (d, C_{Ph}), 128.3 (d, C_{Ph}), 128.2 (d, C_{Ph}), 127.4 (d, C_{Ph}), 126.0 (d, C_{Ph}), 66.8 (t, C_8), 50.8 (d, C_2), 22.6 (q, C_1).

Allyl (1-phenylethyl)carbamate



MW (g/mol): 205.25 **Molecular formula:** $C_{12}H_{15}NO_2$

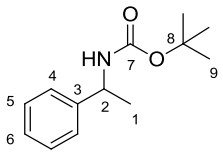
This compound was prepared following general procedure **M**. Spectroscopic and physical data matched with the ones reported in the literature.[89]

[89] S. Yoganathan, S. J. Miller, *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 602.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45-7.17 (m, 5H, H_{Ph}), 5.89 (m, 1H, H_9), 5.29 (d, J = 17.4 Hz, 1H, H_{10}), 5.20 (d, J = 10.1 Hz, 1H, H_{10}), 5.03 (s br, 1H, NH), 4.85 (m, 1H, H_2), 4.63-4.45 (m, 2H, H_8), 1.49 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H_1).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 155.5 (s, C_7), 143.6 (s, C_3), 133.0 (d, C_8), 128.8 (d, C_{Ph}), 127.4 (d, C_{Ph}), 126.1 (d, C_{Ph}), 117.8 (t, C_{10}), 65.7 (t, C_8), 50.8 (d, C_2), 22.6 (q, C_1).

***tert*-Butyl (1-phenylethyl)carbamate**



MW (g/mol): 221.30 **Molecular formula:** $C_{13}H_{19}NO_2$

This compound was prepared following general procedure **M**. Spectroscopic and physical data matched with the ones reported in the literature.[90]

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39-7.22 (m, 5H, H_{Ph}), 4.82 (s, br 2H, H_2+NH), 1.69-1.27 (m, 12H, H_9+H_1).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 155.21 (s, C_7), 144.2 (s, C_3), 128.67 (d, C_4), 127.23 (d, C_6), 125.99 (d, C_5), 79.49 (s, C_8), 50.26 (d, C_2), 28.50 (q, C_9), 22.80 (q, C_1).

[90] S. V. Chankeshwara, A. K. Chakraborti, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 3259.

Chapitre 2

Approche synthétique de la structure révisée du lyngbouilloside

II.1 Le lyngbouilloside, structure et propriétés biologiques

II.1.1 Le lyngbouilloside et ses analogues

Le lyngbouilloside est un macrolide glycosidique isolé par Gerwick *et al.* de la cyanobactérie *Lyngya bouillonii* collectée au large des côtes de la Papouasie-Nouvelle-Guinée.[91] Cette espèce de *Lyngbya* possède une morphologie en « toile d'araignée » et avait déjà été décrite précédemment comme étant l'espèce « *Lyngya bouillonii* Hoffmann et Demoulin»[92] que l'on retrouve principalement dans les récifs coralliens. *L. Bouillonii* était déjà connue pour être une source exceptionnelle de produits naturels parmi lesquels on compte différents analogues du lyngbouilloside : le lyngbyaloside,[93] le lyngyaloside B[94] et le lyngbyaloside C[95] (Figure II.1).

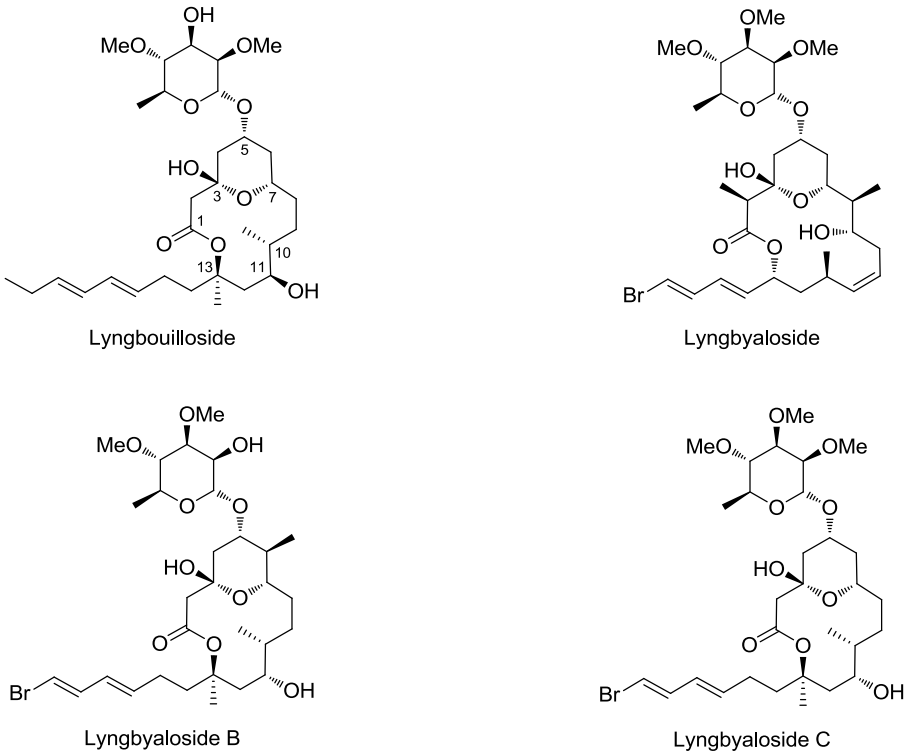


Figure II.1. Le lyngouilloside et ses analogues

Bien que le lyngbouilloside soit seulement le troisième composé (après le lyngbyaloside et l'acutyphicin) à avoir été isolé directement d'une cyanobactérie, plusieurs composés très

[91] L. T. Tan, B. L. Marquez, W. H. Gerwick, *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 925.
[92] L. Hoffmann, V. Demoulin, *Belg. J. Bot.* **1991**, *124*, 82.
[93] D. Klein, J. C. Braekman, D. Daloze, L Hoffmann, V. Demoulin, *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 1057.
[94] H. Luesch, W. Y. Yoshida, G. G. Harrigan, J. P. Doom, R. E. Moore, V. J. Paul, *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1945.
[95] S. Matthew, L. Salvador, P. J. Schupp, V. J. Paul, H. Luesch, *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 1544.

similaires comme l'auriside A, le callipeltoside A, le phorbaside A ou la dolastatin 19, ont été extraits de différents invertébrés marins (Figure II.2). Ceci suggère que tous ces composés pourraient provenir d'une cyanobactérie commune présente soit grâce au régime alimentaire de ces invertébrés (*e.g.* mollusques) ou bien grâce à des associations symbiotiques (*e.g.* éponges marines).[96,97] Pour notre part, nous nous sommes plus particulièrement intéressés au lyngbouilloside.

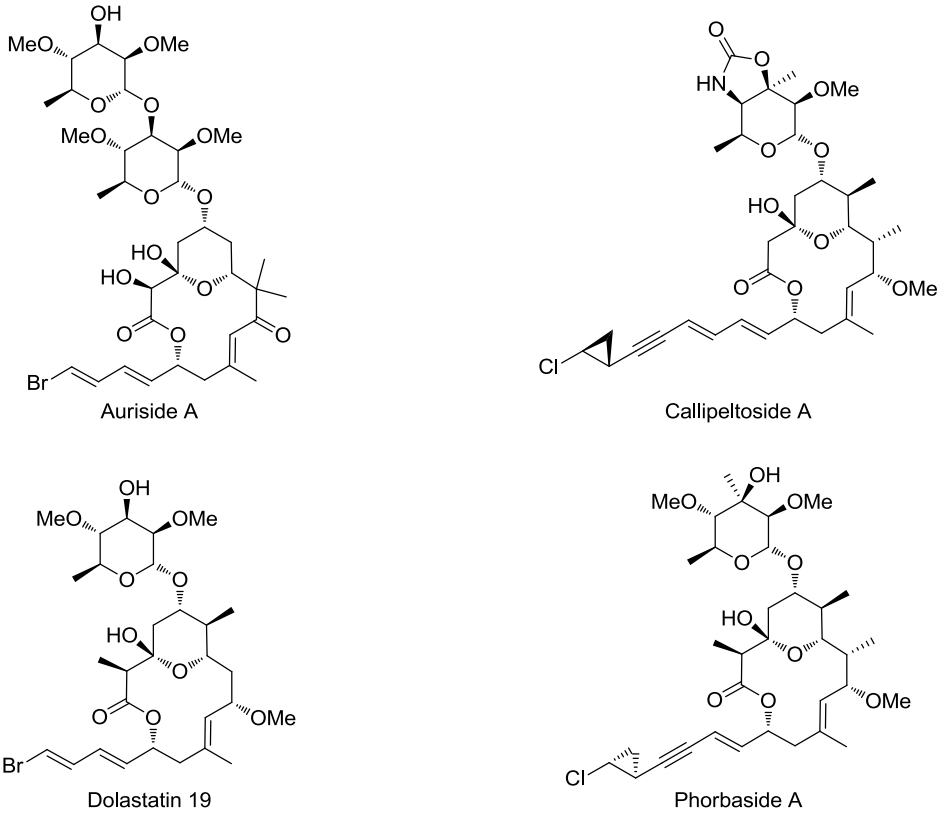


Figure II.2. Structure de composés similaires isolés d'invertébrés marins

II.1.2 Détermination structurale du lyngbouilloside

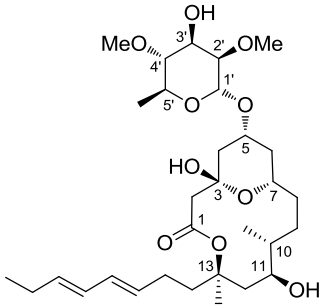
La masse molaire du lyngbouilloside a pu être déterminée par spectroscopie de masse haute résolution (HRFAB). Ainsi, l'ion $[M+Na]^+$ a été identifié comme *m/z* = 607 et l'ion $[M-H]^+$ comme *m/z* = 583, ce qui indique que le produit naturel est de formule brute $C_{31}H_{52}O_{10}$ et possède six degrés d'insaturation.[91] Trois insaturations ont été déterminées par RMN ^{13}C ;

[96] H. Sone, H. Kigoshi, K. Yamada, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8956.
[97] (a) A. Zampella, M. V. D'Auria, L. Minale, C. Debitus, C. Roussakis, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11085; (b) G. R. Pettit, J. P. Xu, D. L. Doubek, J. C. Chapuis, J. M. Schmidt, *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1252.

deux correspondent à un diène conjugué (la conjugaison a été déterminée par spectroscopie d'absorption UV) et la troisième à un groupement carbonyle. Les trois autres insaturations ont été attribuées à une structure tricyclique du lyngouilloside. Les données infrarouges indiquent non seulement la présence du carbonyle mais également la présence de groupements hydroxyles ; ces derniers, au nombre de trois, ont pu être confirmés par RMN ^{1}H du produit naturel après acétylation. L'analyse RMN ^{13}C de ce composé acétylé a aussi permis d'attribuer les atomes d'oxygène aux différentes fonctionnalités présentes dans ou sur le squelette carboné (un ester, deux éthers méthyliques, un acétal et un hémicétal).

La structure plane de l'aglycone du lyngbouilloside a été établie par des analyses RMN 1D et 2D. Ainsi, des expériences ROESY ont permis d'établir la stéréochimie relative de l'aglycone comme étant (3*S*,5*R*,7*S*,10*R*,11*S*,13*R*) alors qu'une expérience nOe (H5-H1') a permis d'établir la stéréochimie du lien entre l'aglycone et le sucre. Quant à la nature ainsi qu'à la stéréochimie relative des substituants du sucre, elles ont été déterminées par COSY ^{1}H-^{1}H et HMBC puis confortée par comparaison avec l'auriside A[96] et a été assignée comme étant (1′*R*,2′*R*,3′*R*,4′*S*,5′*S*).

Ainsi, la structure du lyngbouilloside a été établie comme étant une macrolactone à 14 chaînons qui contient un pyranoside dérivé du rhamnose, un hémicétal formant une unité pyranoside et un chaîne latérale diénique (Figure II.3).



Lyngbouilloside **II.1**

Figure II.3. Détermination structurale du lyngbouilloside.

II.1.3 Propriétés biologiques du lyngbouilloside

La structure particulière du lyngbouilloside a poussé l'équipe de Gerwick à en étudier les propriétés biologiques, cependant, ce produit ne présente à ce jour qu'une activité modérée contre les neuroblastomes, tumeurs malignes extra-crânienne les plus fréquentes chez les

enfants (IC_{50} = 17µM). Néanmoins, le caractère cytotoxique attribué à la structure à 14 chaînons des macrolides tels que le callipeltoside, le phorbaside A ou encore l'auriside A laisse espérer une possible activité du lyngbouilloside sur d'autres lignées cellulaires.

II.2 Approches synthétiques antérieures du lyngbouilloside.

La rareté du lyngbouilloside dans son milieu naturel ainsi que sa structure complexe en font une cible particulièrement attrayante pour les chimistes organiciens. Paradoxalement, aucune synthèse totale de ce composé n'a été décrite à ce jour. Il existe néanmoins quelques approches synthétiques : celle de Ley *et al.*,[98] celle de Cossy *et al.*,[99] et plus récemment celle de Sabitha *et al.*[100]

II.2.1 Synthèse de la macrolactone du lyngbouilloside réalisée par Ley *et al.*

En 2009, l'équipe du Professeur Ley[98] a publié la synthèse de la partie aglycone C1-C16 **II.2** du lyngbouilloside. Sa stratégie repose sur deux étapes clés : une condensation de type aldolique entre les fragments **II.4** et **II.3** ainsi qu'une métathèse cyclisante qui permet d'accéder au macrocycle à 14 chaînons en formant la liaison C8-C9 (Schéma II.3).

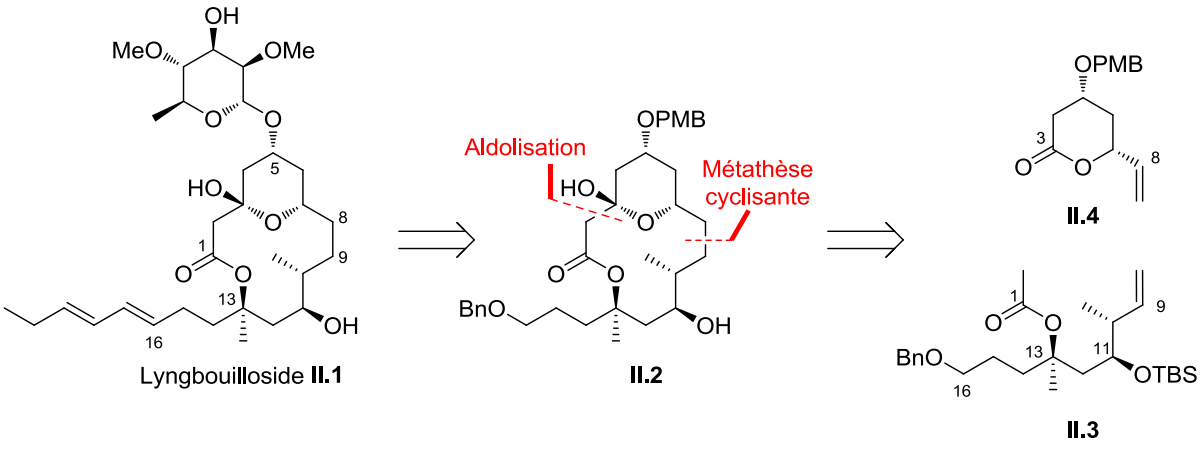


Schéma II.3. Analyse rétro-synthétique du fragment C1-C16 du lyngbouilloside par Ley *et al*.

[98] D. Webb, A. Van den Heuvel, M. Kögel, S. V. Ley, *Synlett*, **2009**, 2320.
[99] (a) J. Gebauer, S. Arseniyadis, J. Cossy, *Synlett*, **2008**, 712; (b) A. ElMarrouni, R. Lebeuf, M. Heras, S. Arseniyadis, J. Cossy, *Org. lett.* **2012**, *14*, 314.
[100] G. Sabitha, T. R. Reddy, J. S. Yadav, K. Sirisha *RSC Adv*. **2014**, *4*, 3149.

II.2.1.1 Synthèse des fragments II.4 et II.3

Le fragment **II.4** possédant l'unité pyranique a été synthétisé à partir du (*S*)-glycidol **II.5** commercial. Cet époxyde, a été transformé en l'ester propargylique **II.6** en deux étapes suivant une synthèse décrite par Maguire *et al.* en 1998.[101] Une double addition conjuguée du propan-1,3-dithiol sur l'ester propargylique **II.6** a permis, après cyclisation et réduction, d'obtenir le dithiane **II.7** qui a finalement conduit au fragment **II.4** en 9 étapes (Schéma I.4).
Le fragment **II.3** a été synthétisé à partir de l'époxyde **II.8**. Ce dernier a été converti en l'aldéhyde **II.9** en sept étapes dont l'étape clé est l'ouverture de l'époxyde par le bromure d'allyl magnésium. Le fragment **II.3** a ensuite été obtenu en quatre étapes où les centres stéréogènes C10 et C11 de configuration relative *anti* ont été contrôlés à l'aide d'une crotylation de type Brown avec une excellente diastéréosélectivité (Schéma II.4).

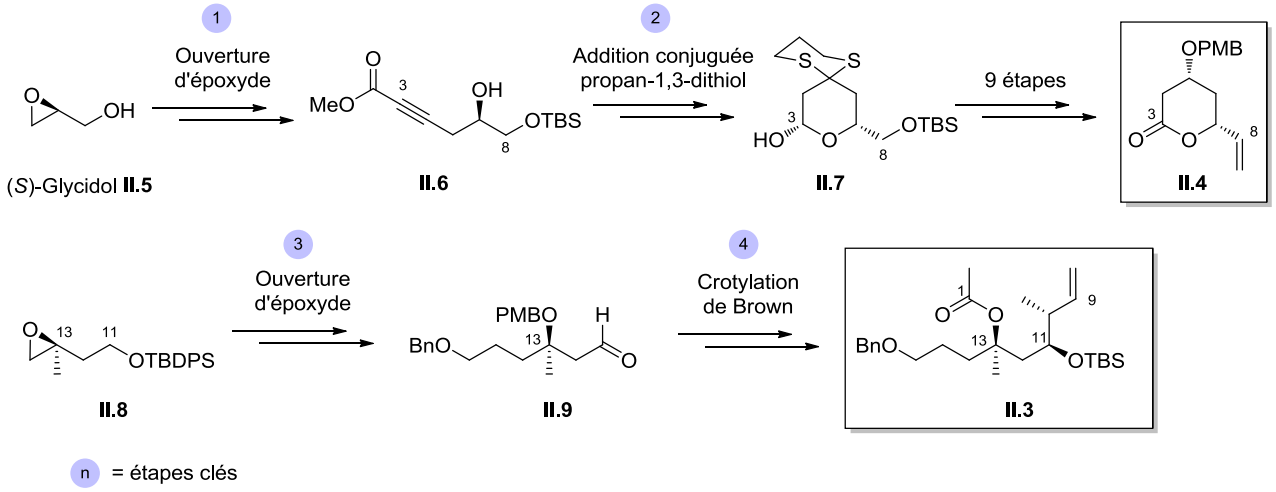


Schéma II.4. Synthèse des fragments **II.4** et **II.3** par Ley *et al.*

II.2.1.2 Synthèse de la macrolactone du lyngbouilloside

Les fragments **II.4** et **II.3** ont été combinés *via* une condensation de type aldolique pour fournir le composé **II.10** en deux étapes. Le macrocycle a ensuite été fermé par une réaction de métathèse cyclisante pour mener en quatre étapes à l'aglycone **II.2** du lyngbouilloside (Schéma II.5).

[101] R. J. Maguire, S. P. Munt, E. J. Thomas, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.***1998**, *1*, 2853.

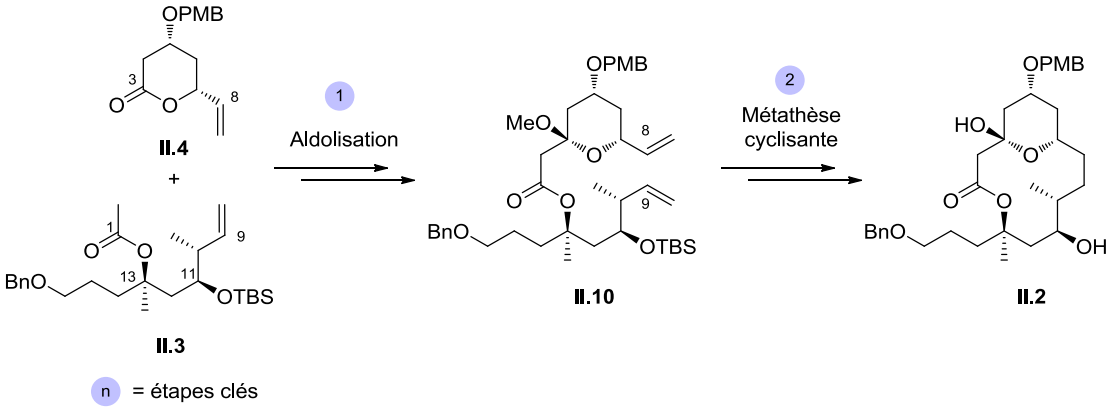


Schéma II.5. Synthèse de la macrolactone du lyngbouilloside.

Cette synthèse a ainsi été réalisée en 17 étapes avec 12,4% de rendement global en partant de l'alcool homopropargylique **II.6**.

II.2.2 Synthèse de la partie aglycone du lyngbouilloside réalisée par Cossy *et al.*[99]

II.2.2.1 Première stratégie : Synthèse du fragment C1-C13

Cossy *et al.*[99a] ont publié la synthèse du fragment C1-C13 **II.11** du lyngbouilloside quasiment au même moment que l'équipe de Ley.[98]

Leur stratégie est basée sur une macrolactonisation de type Boeckman[102] permettant de fermer le macrocycle par réaction intramoléculaire entre l'alccol tertiaire en C13 et l'acylcétène généré à partir de la dioxinone. Leurs travaux ont abouti à l'obtention du précurseur de la macrolactone **II.11** dont l'étape clé est une métathèse croisée réalisée entre les fragments **II.13** et **II.12** (Schéma I.6).

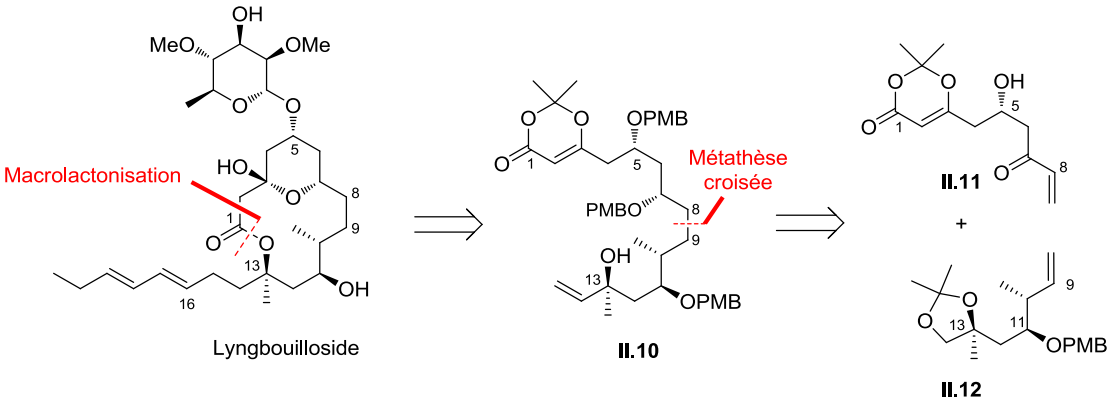


Schéma II.6. Première analyse rétro-synthétique du fragment C1-C13 par Cossy *et al.*

[102] R. K. Jr. Boeckman, J. R. Pruitt, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8286.

Le composé **II.12** a pu être formé par une aldolisation de type Mukaiyama entre le 4-penténal **II.15** et l'éther de diénol silylé **II.14** (issu de la dioxinone commerciale), suivie d'une oxydation allylique en C7. L'autre partenaire de métathèse, **II.13**, a quant à lui été obtenu en six étapes à partir de l'acide citramalique commercial **II.16** qui comporte déjà le centre quaternaire en C13 du lyngbouilloside. L'étape clé menant à **II.13** est une crotyltitanation de Duthaler-Hafner[103] qui permet de contrôler les centres C10 et C11 avec une excellente diastéréosélectivité. Les fragments **II.12** et **II.13** ont ensuite été raccordés grâce à une réaction de métathèse croisée formant ainsi la liaison C8-C9 pour mener, après six étapes supplémentaires, au composé **II.11** précurseur de la macrolactone (Schéma II.7).

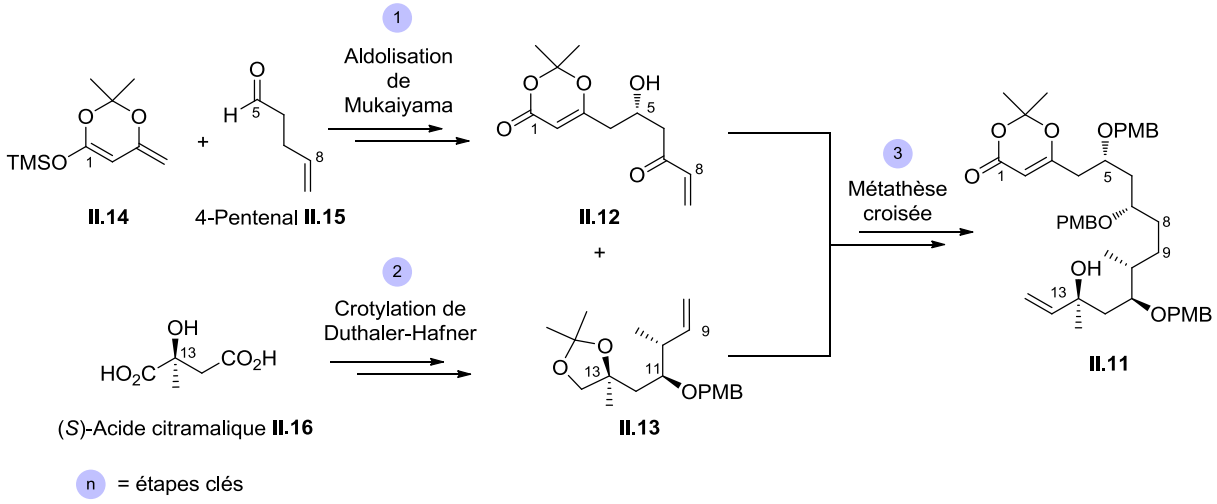


Schéma II.7. Première stratégie de synthèse du fragment C1-C13 par Cossy *et al*.

Au final, cette stratégie de synthèse s'est avérée peu efficace en raison des faibles rendements obtenus dans les dernières étapes conduisant au précurseur **II.11**. Cette stratégie a donc été abandonnée au profit d'une seconde.

II.2.2.2 Seconde stratégie : Synthèse de l'aglycone du lyngbouilloside[99b]

En tenant compte des faiblesses de la stratégie précédente, notre équipe a publié en 2012 une seconde approche permettant, cette fois, d'aboutir à l'aglycone du lyngbouilloside.[99b] La stratégie était basée sur l'obtention du composé **II.17** en passant par trois étapes clés : une

[103] R. O. Duthaler, A. Hafner *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 807.

macrolactonisation identique à celle envisagée précédemment pour fermer le cycle à 14 chaînons, une séquence impliquant un couplage de Sonogashira, une hydrosilylation et une protodésilylation[104] pour former la chaîne latérale diénique, ainsi qu'une métathèse croisée entre les fragments **II.12** et **II.18** pour former la liaison C8-C9.

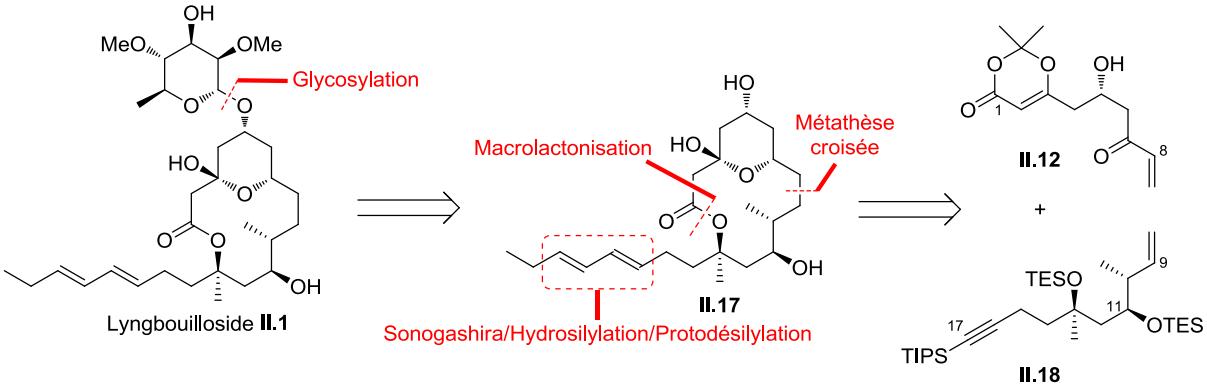


Schéma II.8. Seconde analyse rétro-synthétique par Cossy *et al*.

Le composé **II.12** a été synthétisé selon la même approche que précédemment à la différence que l'aldolisation de type Mukaiyama entre **II.14** et **II.15** a été réalisée de manière énantiosélective (dans la stratégie précédente le mélange racémique obtenu était séparé par SFC chirale préparative). Le second partenaire de métathèse a été synthétisé à partir du 3-méthylbut-3-ènol **II.19** commercial en contrôlant les trois centres stéréogènes par deux réactions clés : une dihydroxylation asymétrique de Sharpless pour générer l'intermédiaire **II.20** possédant le centre quaternaire en C13, ainsi qu'une crotyltitanation de Duthaler-Hafner pour contrôler les centres C10 et C11 avec une excellente diastéréosélectivité (Schéma II.9).

[104] (a) B. M. Trost, Z. T. Ball, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12726; (b) B. M. Trost, M. R. Machacek, Z. T. Ball, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1895; (c) L. W. Chung, Y.-D. Yu, B. M. Trost, Z. T. Ball, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11578.

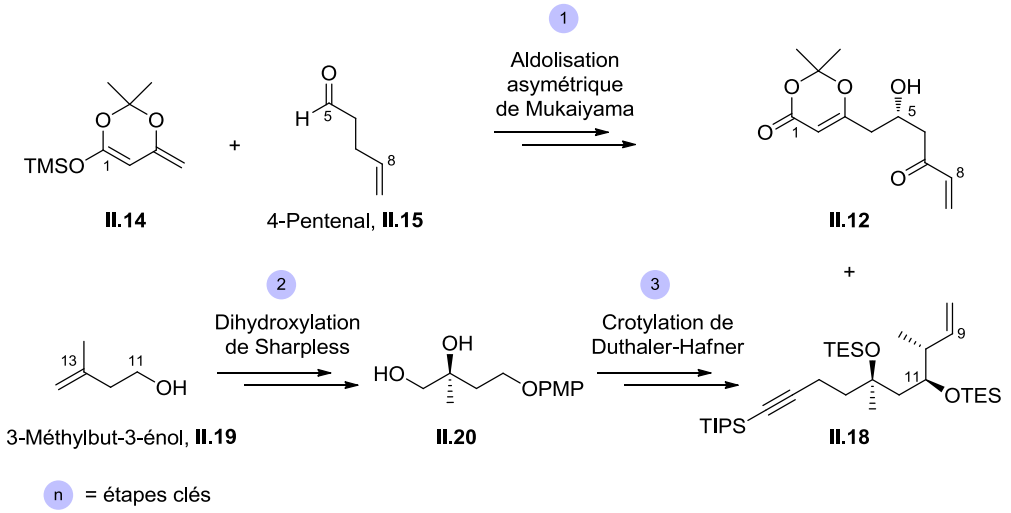


Schéma II.9. Synthèse des fragments **II.12** et **II.18**.

Le précurseur **II.21** été obtenu en cinq étapes dont une métathèse croisée entre les fragments **II.12** et **II.18** formant ainsi la liaison C8-C9. La macrolactonistion de Boeckman réalisée sur le composé **II.21**, suivie de l'installation de la chaîne latérale diénique a finalement permis d'obtenir l'aglycone du lyngbouilloside **II.17** (Schéma II.10).

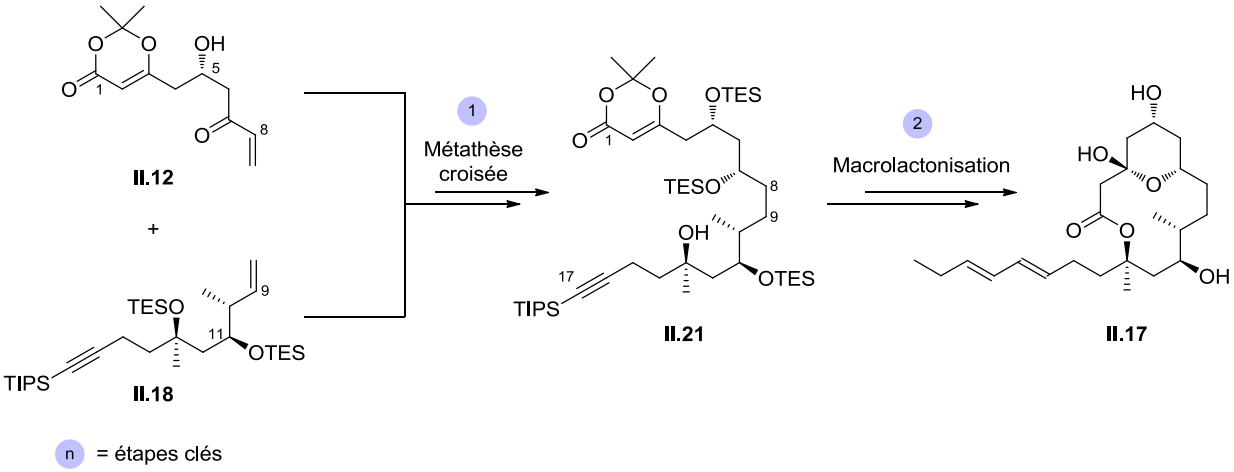


Schéma II.10. Synthèse de l'aglycone de lyngbouilloside par Cossy *et al*.

Avec cette nouvelle stratégie, l'aglycone du lyngbouilloside a été synthétisée en 21 étapes à partir du 3-méthylbut-3-enol **II.19** commercial et avec 2,1% de rendement global.

II.2.2.3 Discussion de la configuration absolue du centre en C11

Suite à la synthèse de **II.17**, la comparaison des déplacements chimiques des carbones C1 à C13 de l'aglycone avec ceux du composé naturel a été réalisée (Figure II.4). Les différences de déplacements chimiques étaient évidemment importantes autour du carbone C5, ceci étant dû à l'absence du sucre dans le composé synthétique **II.17**. Cependant, en comparant les données RMN ^{13}C dans la région des carbones C11 à C13 de la macrolactone, à nouveau une importante différence de déplacements chimiques a été observée ce qui suggère une possible erreur lors de la détermination de la configuration absolue d'un des centres stéréogènes dans cette région. Or, en comparant les déplacements chimiques des carbones C1 à C13 du composé naturel avec ceux de son analogue récemment décrit, le lynbyaloside C,[95] qui a un macrocycle strictement identique à celui du lyngbouilloside à l'exception du centre en C11. Etonnement, les déplacements chimiques se sont révélés quasiment identiques pour tous les carbones de la macrolactone suggérant que la stéréochimie absolue du centre en C11 ait été mal assignée pour le lyngbouilloside et que la véritable structure de ce dernier serait celle où le centre C11 est de configuration (*R*).

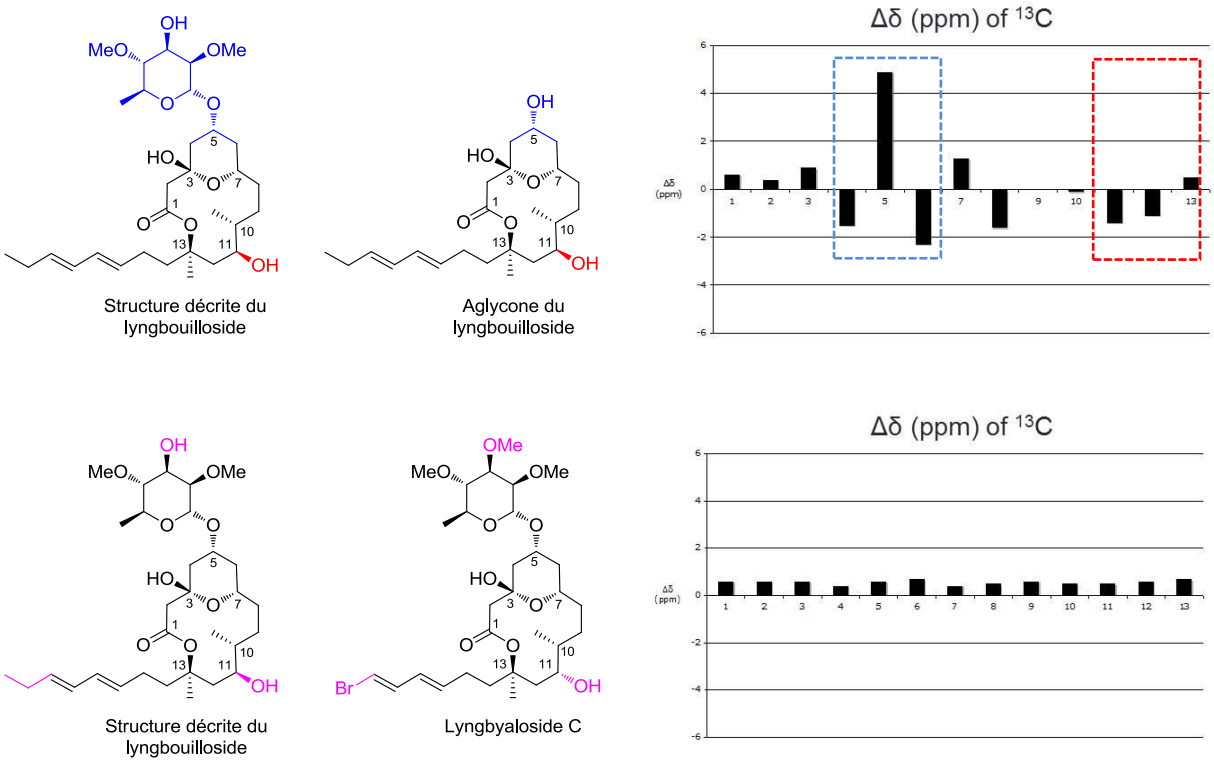


Figure II.4. Différence de déplacements chimiques pour chaque carbone C1 à C13 entre lyngbouilloside et l'aglycone synthétique, et entre lyngbouilloside et lyngbyaloside C.

Ainsi, la structure révisée du lyngbouilloside proposée par notre équipe est la suivante où la configuration du centre C11 serait (*R*) et non (*S*) (Figure II.5).

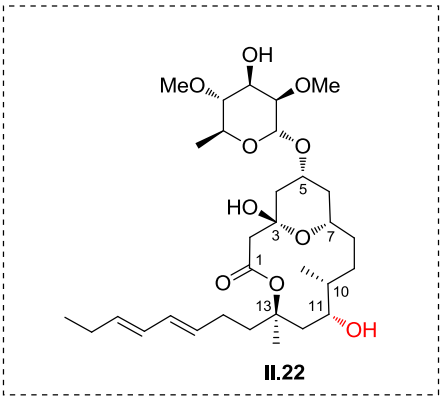


Figure II.5. Structure proposée du lyngbouilloside **II.22**

II.2.3 Synthèse des fragments C1-C8 et C9-C16 de la structuré révisée du lyngbouilloside par Sabitha *et al.*

Très récemment, l'équipe de Sabitha[100] a publié la synthèse des fragments C1-C8 et C9-C16 du lyngbouilloside **II.22** en tenant compte de la révision de la configuration absolue du centre en C11 que nous avons proposé. Leur stratégie est basée sur une première déconnection au niveau de la liaison C8-C9 ainsi qu'une seconde déconnexion au niveau de la lactone pour conduire aux fragments **II.24** et **II.25** (Schéma II.11).

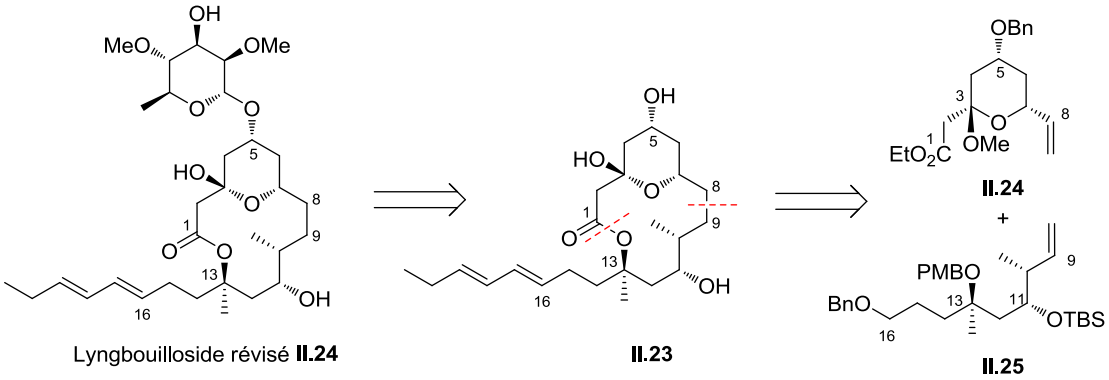


Schéma II.11. Analyse rétro-synthétique de la structure révisée du lyngbouilloside **II.22** par Sabitha *et al.*

La synthèse du fragment **II.24** a été réalisée à partir de l'acide malique **II.26** commercial qui comporte déjà le centre stéréogène de configuration (*R*) en C7. L'acide malique a été engagé dans une séquence réactionnelle impliquant une allylation de Keck[105] ce qui a permis d'obtenir l'intermédiaire **II.27** en contrôlant le centre stéréogène en C5. Le pyrane **II.24** a ensuite été formé en six étapes à partir du composé **II.27** parmi lesquelles on compte une cyclisation et une réaction de Wittig comme étapes clés.

Le fragment **II.25** a été synthétisé à partir du géraniol **II.28** qui a été converti en l'intermédiaire **II.29** suivant la synthèse développée par Takano *et al.* en 1983.[106] Le contrôle des centres C10 et C11 a ensuite été effectué *via* une aldolisation de type Crimmins ce qui a permis aux auteurs d'obtenir le fragment **II.25** en onze étapes à partir du composé **II.29** (Schéma II.12).

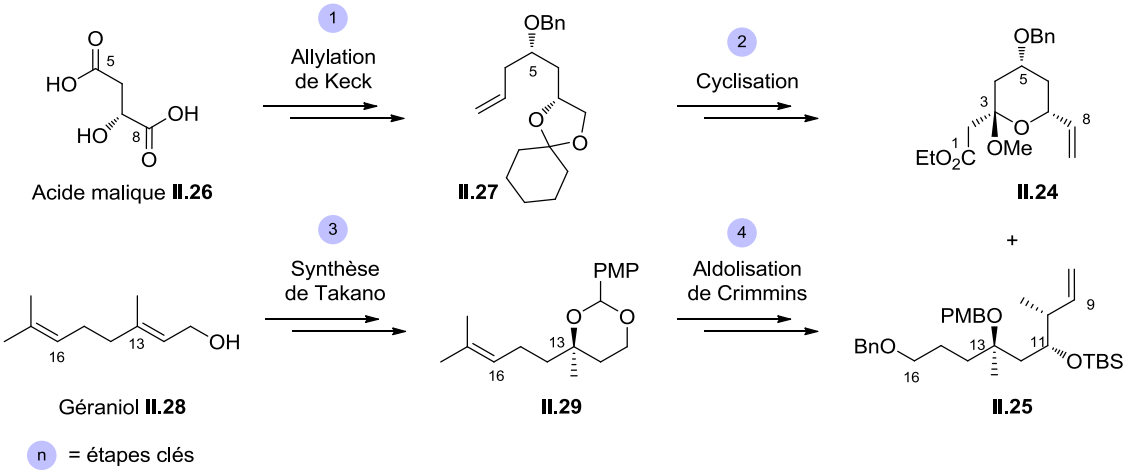


Schéma II.12. Synthèse des fragments C1-C8 et C9-C16 par Sabitha *et al.*

[105] G. E. Keck, K. H. Tarbet, L. S. Geraci, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8467.
[106] S. Takano, M. Akiyama, S. Sato, K. Ogasawara, *Chem. Lett.* **1983**, 1593.

RESULTATS ET DISCUSSION

II.3 Première approche synthétique de la structure révisée du lyngbouilloside.

Le principal objectif de ma thèse a été de développer une synthèse du lyngbouilloside efficace et modulable afin de nous permettre de:

- confirmer la nouvelle structure proposée et réviser celle initialement établie par Gerwick *et al.*,[91]
- synthétiser d'autres analogues naturels tels que le lyngbyaloside C, qui se différencie uniquement par sa chaîne latérale ainsi que par son sucre et dont il n'existe aucune synthèse totale à ce jour,
- établir un profil biologique complet du produit naturel afin d'obtenir des informations sur les relations structure-activité.

Une stratégie proche de celle exposée dans le paragraphe précédent et qui s'était révélée efficace pour la synthèse de l'aglycone décrite initialement a été envisagée. En revanche, de légères modifications ont dues être effectuées afin de rendre cette stratégie compatible avec le centre C11 de configuration (*R*).

II.3.1 Analyse rétrosynthétique

Le lyngbouilloside devrait être obtenu selon la stratégie décrite dans le Schéma II.13. Une glycosylation de la partie aglycone devrait permettre d'installer l'unité pyranoside, et une séquence impliquant un couplage de Sonogashira, une hydrosilylation suivie d'une protodésilylation devrait permettre d'introduire la chaîne latérale diénique. Le macrocycle à 14 chaînons **II.30** serait formé par une réaction de macrolactonisation impliquant la génération d'un acylcétène, et le précurseur **II.31** serait obtenu par réaction de métathèse croisée entre les fragments **II.12** et **II.32**. Le composé **II.12**, qui représente le fragment C1-C8 du lyngbouilloside, serait synthétisé *via* une aldolisation énantiosélective utilisant le (*S*)-BINOL afin de contrôler le centre en C5. Une crotylation stéréosélective de type Brown[107]

[107] H. C. Brown, K. S. Bhat, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 293.

ainsi qu'une dihydroxylation de Sharpless[108] permettraient de contrôler respectivement les centres C10, C11 et C13 présents dans le fragment C9-C17 du lyngbouilloside (Schéma II.13).

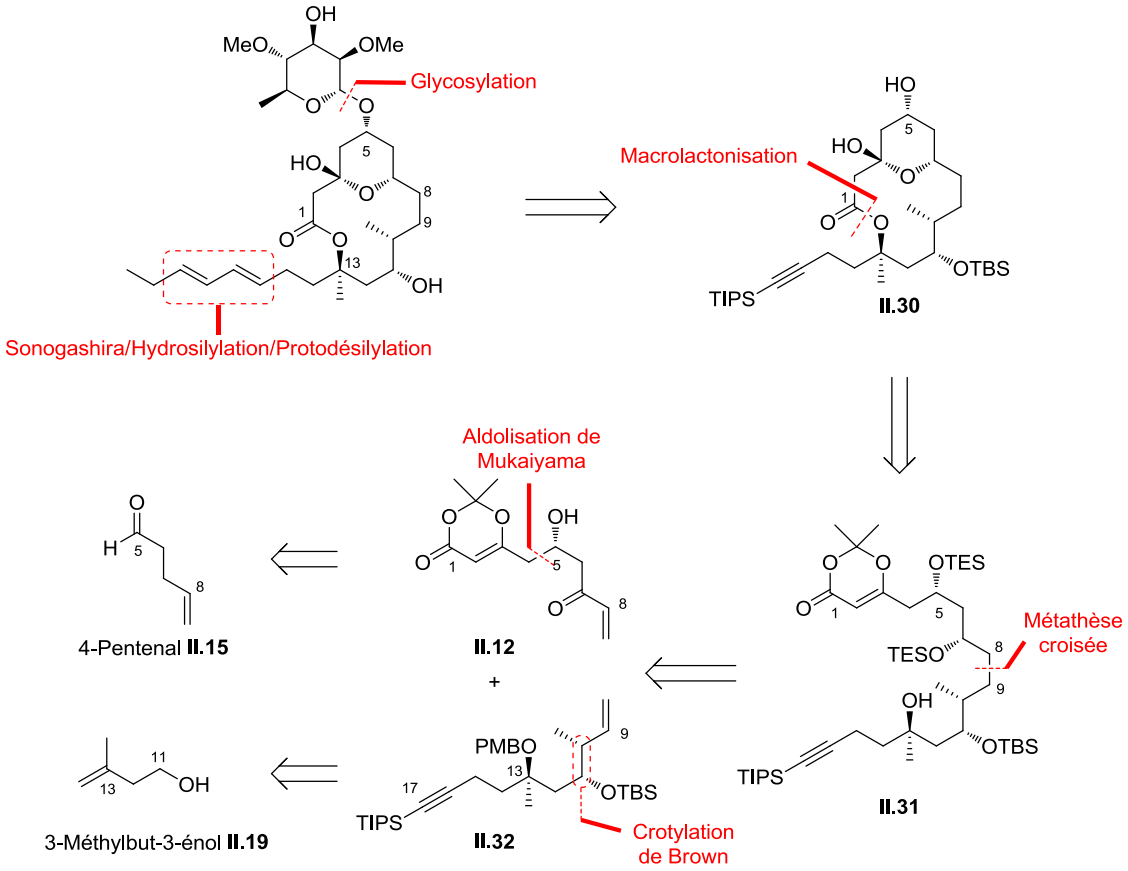


Schéma II.13. Première analyse rétro-synthétique de la structure révisée du lyngbouilloside.

II.3.2 Synthèse du fragment C1-C8

II.3.2.1 Rétrosynthèse du fragment C1-C8

La synthèse du fragment C1-C8 du lyngbouilloside ferait intervenir deux étapes clés (Schéma II.14) :

- une oxydation allylique en C7, afin d'introduire la cétone qui pourrait par la suite être réduite diastéréosélectivement,
- une aldolisation asymétrique de type Mukaiyama afin de contrôler la configuration absolue du centre en C5.

[108] (a) E. N. Jacobsen, I. Marko, W. S. Mungall, G. Schroeder, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1968; (b) H. C. Kolb, M. S. Van Nieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483.

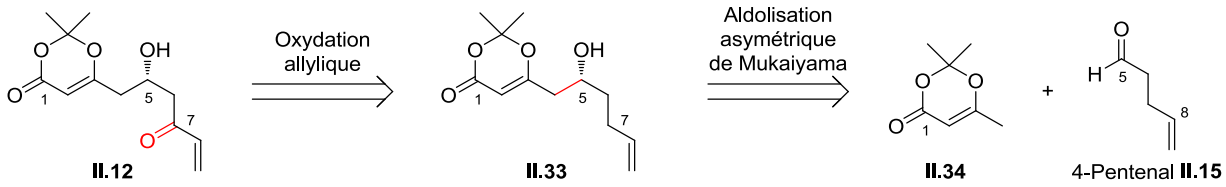


Schéma II.14. Rétrosynthèse du fragment C1-C8.

II.3.2.2 Synthèse du fragment C1-C8

La synthèse du fragment C1-C8 a été réalisée en traitant le composé **II.34** par du LDA et du TMSCl (THF, −78 °C) pour obtenir l'éther d'énol silylé correspondant avec un rendement de 80%. Ce composé a ensuite été engagé dans une réaction d'aldolisation énantiosélective de type Mukaiyama[109] [*S*-BINOL, Ti(O*i*-Pr)$_4$, 4-penténal, tamis moléculaire 4Å, −78 °C] pour former l'alcool majoritairement (*S*)-**II.33** avec un rendement de 31% et un excès énantiomérique de 86% déterminé par SFC.[110,111] L'oxydation allylique de **II.33** a ensuite été réalisée en présence de SeO_2 et d'hydroperoxyde de *tert*-butyle afin de générer le diol allylique intermédiaire **II.35** qui a été directement et sélectivement oxydé avec MnO_2 (CH_2Cl_2, reflux, 4 h) pour conduire à l'α-énone **II.12** avec un rendement de 25% sur les deux étapes (Schéma II.15).

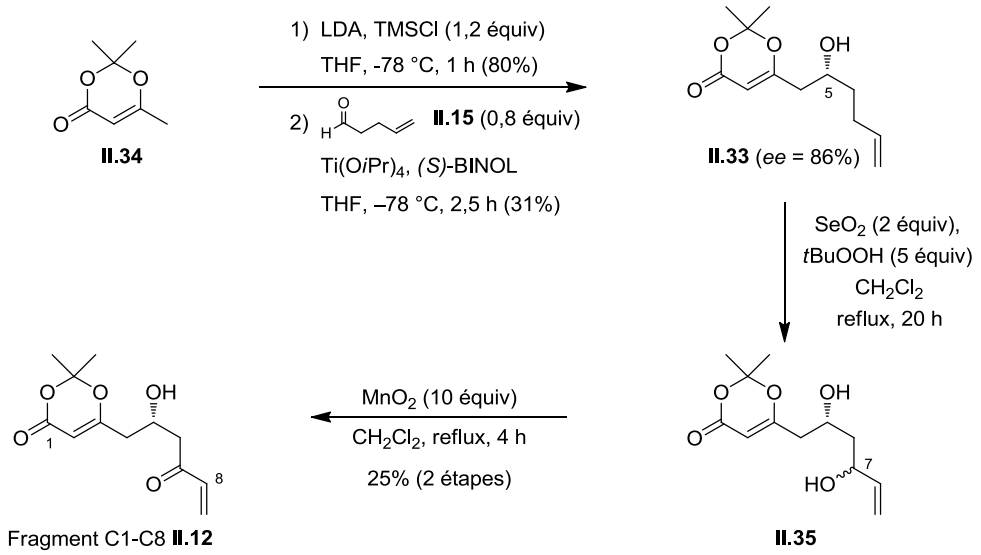


Schéma II.15. Synthèse du fragment C1-C8 **II.12**.

[109] T. Mukaiyama, S. Kobayashi, *Org. React.* **1994**, *46*, 1.
[110] Conditions SFC: CHIRALPAK AD-H, 150 bar, MeOH/CO_2 = 8:92
[111] La configuration absolue de l'alcool a été déterminée par hydrogénation de la double liaison et comparaison du pouvoir rotatoire {$[\alpha]_D^{20}$ –21.0 (*c* 1.0, $CHCl_3$)} avec celui du composé énantiomère décrit dans la littérature : {$[\alpha]_D^{20}$ +19,8 ($CHCl_3$)}.

Le fragment C1-C8 a donc été obtenu en quatre étapes à partir de la dioxinone commerciale **II.34** et avec 6% de rendement global.

II.3.3 Synthèse du fragment C9-C17

II.3.3.1 Rétrosynthèse du fragment C9-C17

Pour synthétiser le fragment C9-C17 du lyngbouilloside, trois étapes clés ont été envisagées (Schéma II.16) :

- une crotylation énantiosélective de type Brown afin de contrôler les centres C10 et C11
- une ouverture de l'époxyde **II.37** pour permettre l'introduction de l'alcyne précurseur de la chaîne latérale diénique
- une dihydroxylation asymétrique de Sharpless permettant de générer le centre quaternaire en C13.

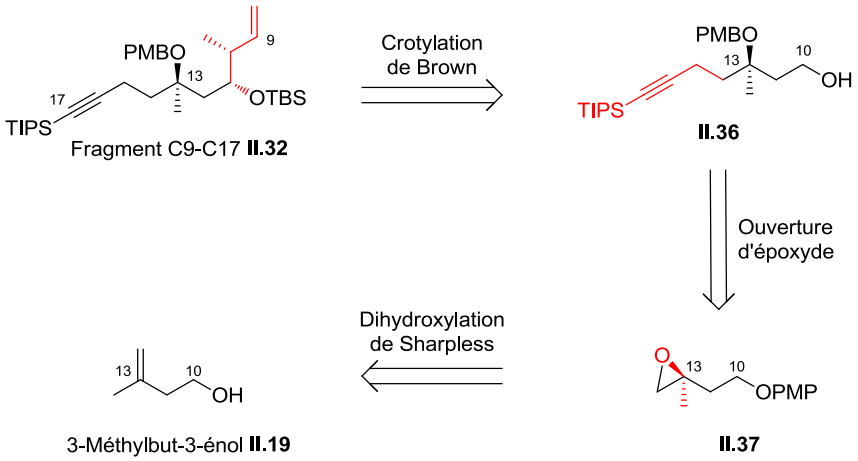


Schéma II.16. Rétrosynthèse du fragment C9-C17.

II.3.3.2 Synthèse du fragment C9-C17

La synthèse du fragment C9-C17 du lyngbouilloside a commencé par la protection de l'alcool primaire **II.19** sous forme d'un éther de *p*-méthoxyphenyle *via* une réaction de Mitsunobu en présence de diisopropyl azodicarboxylate (DIAD) et de PPh_3 au reflux du THF (71%). L'éther **II.38** résultant a ensuite été engagé dans une réaction de dihydroxylation de Sharpless [AD-mix-α, *t*BuOH/H_2O (1 :1), 0 °C] pour obtenir le diol **II.39** de manière quantitative et avec une

pureté optique de 94%.[112] Ce résultat est en accord avec les travaux menés par Tietze *et al.* qui a montré que le groupement protecteur (ici PMP) a une grande influence sur l'énantiosélectivité de la dihydroxylation de Sharpless;[113] à noter que la configuration absolue du centre quaternaire a été déterminée par comparaison des données spectroscopiques avec celles décrites pour le même composé dans la littérature ($[\alpha_D^{20}]$ +6.3 (*c* = 2.0, $CHCl_3$)).[113] L'époxyde **II.37** a ensuite été préparé par mésylation de l'alcool primaire (MsCl, Et_3N, CH_2Cl_2, 0 °C) suivi d'un traitement par une solution de K_2CO_3 (3 équiv) dans le MeOH à température ambiante. Dans ces conditions, le composé **II.37** a été isolé avec un rendement de 88%. Ce dernier a ensuite été engagé dans une réaction d'ouverture d'époxyde en présence du magnésien propargylique formé *in situ*, à partir de bromure de propargyle et de Mg, dans l'Et_2O à 0 °C. Après traitement par une solution de K_2CO_3 dans le MeOH et purification par chromatographie sur gel de silice, l'alcool **II.40** a été isolé avec un rendement de 82%. L'alcyne terminal a ensuite été protégé à l'aide d'un groupement triisopropylsilyle (MeMgBr, TIPSCl, THF, 0 °C) et l'alcool primaire déprotégé à l'aide de nitrate de cérium et d'ammonium (CAN) [H_2O/MeCN (2/1), t.a.] pour fournir **II.41** avec un rendement global sur les deux étapes de 75% (Schéma II.17).

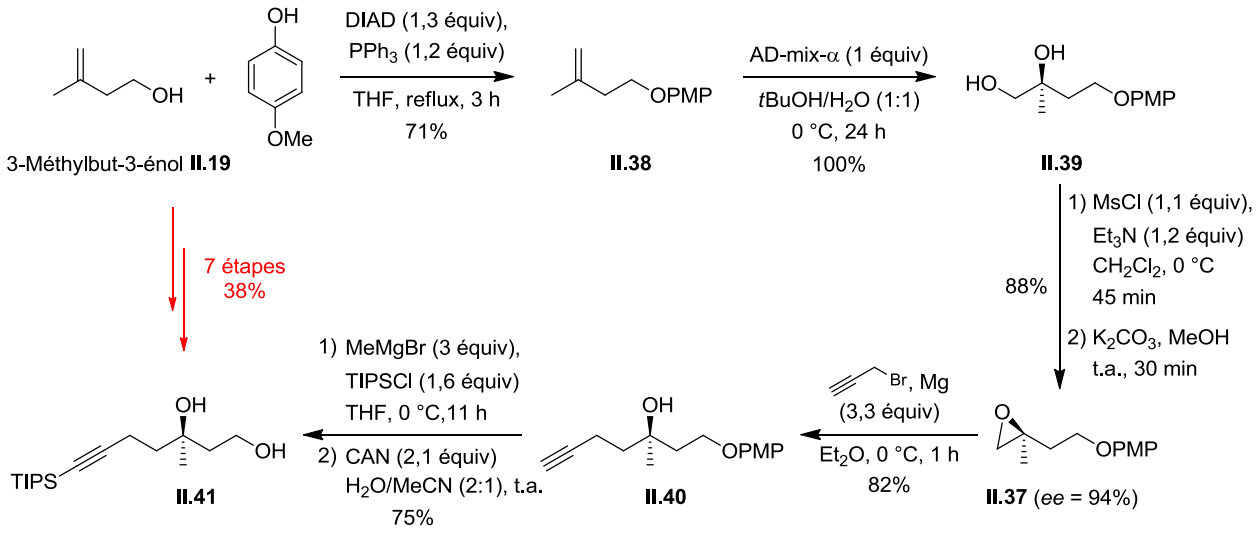


Schéma II.17. Synthèse du fragment C11-C17.

Le diol **II.41** a été converti en acétal de *p*-méthoxyphényle **II.42** [$PMPCH(OMe)_2$, APTS, H_2O, CH_2Cl_2, t.a., 88%] avant d'être engagé dans une réaction d'ouverture

[112] La sélectivité de la dihydroxylation de Sharpless a été déterminée par analyse SFC de l'époxyde **II.37** correspondant (colonne OD-H, 100 bar, 5 mL.min^{-1}, 5% MeOH).
[113] L. F. Tietze, J. Görlitzer, *Synthesis*, **1998**, 873

régiosélective par le DIBAL-H. Malheureusement, les conditions initiales de réduction [DIBAL-H (3 équiv), toluène, t.a.] ont entraîné une réduction non négligeable de la triple liaison. Pour pallier ce problème, la même réaction a été menée en présence de seulement 1,2 équiv de DIBAL-H à plus basse température (–20 °C). Dans ces conditions, nous avons pu isoler exclusivement le produit d'ouverture **II.36** avec un rendement de 85%. L'alcool primaire résultant a été oxydé par l'action d'une quantité catalytique de (2,2,6,6-tétraméthylpipéridine-1-yl)oxyl (TEMPO, 20 mol %) et de diacétoxyiodobenzène (CH_2Cl_2, t.a., 82%), et l'aldéhyde **II.43** ainsi formé a été engagé dans une réaction de crotylation stéréosélective de Brown [(–)-Ipc_2BOMe, *cis*-butène, $BF_3.Et_2O$, base de Schlosser[114]] pour conduire à l'alcool homoallylique **II.44** correspondant de manière hautement diastéréosélective (rd > 95:5 déterminé par RMN ^1H). Afin de réduire toute trace d'aldéhyde n'ayant pas réagi et faciliter l'étape de purification, le brut réactionnel a été traité par $NaBH_4$ (MeOH, 0 °C). De cette manière, l'alcool homoallylique **II.44** a été isolé avec un rendement de 65%. Ce dernier a été protégé sous forme d'un éther de *tert*-butyldiméthylsilyle (TBSOTf, 2,6-lutidine, –20 °C) pour conduire au partenaire de métathèse **II.32** désiré avec un rendement de 97% (Schéma II.18).

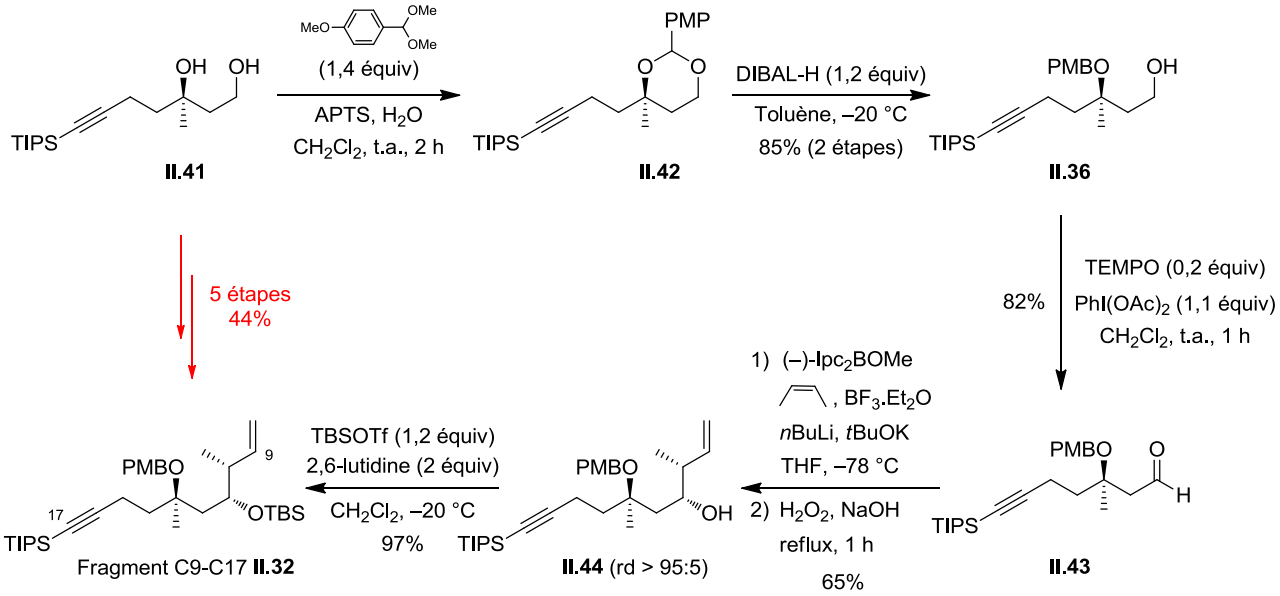


Schéma II.18. Synthèse du fragment C9-C17

[114] (a) A. Schlosser, O. Despond, R. Lehmann, E. Moret, G. Rauchschwalbe, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 10175; (b) A. Schlosser, J. Hartmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 4674; (c) W. Roush, M. Adam, A. Walts, D. Harris, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3422.

Ce fragment C9-C17 a été synthétisé en 12 étapes à partir du 3-méthylbut-3-enol **II.19** avec un rendement global de 17%.

II.3.4 Synthèse du macrocycle à 14 chaînons

II.3.4.1 Approche rétrosynthétique

La construction de la macrolactone a été réalisée en faisant intervenir trois étapes clés (Schéma II.19) :

- une macrolactonisation thermique effectuée entre l'acylcétène généré à partir de la dioxinone et l'alcool tertiaire du fragment **II.45**.
- une réduction d'Evans[115] dirigée par l'alcool en C5 devant permettre de contrôler le centre stéréogène en C7
- une réaction de métathèse croisée entre les fragments **II.12** et **II.32** afin de créer la liaison C8-C9.

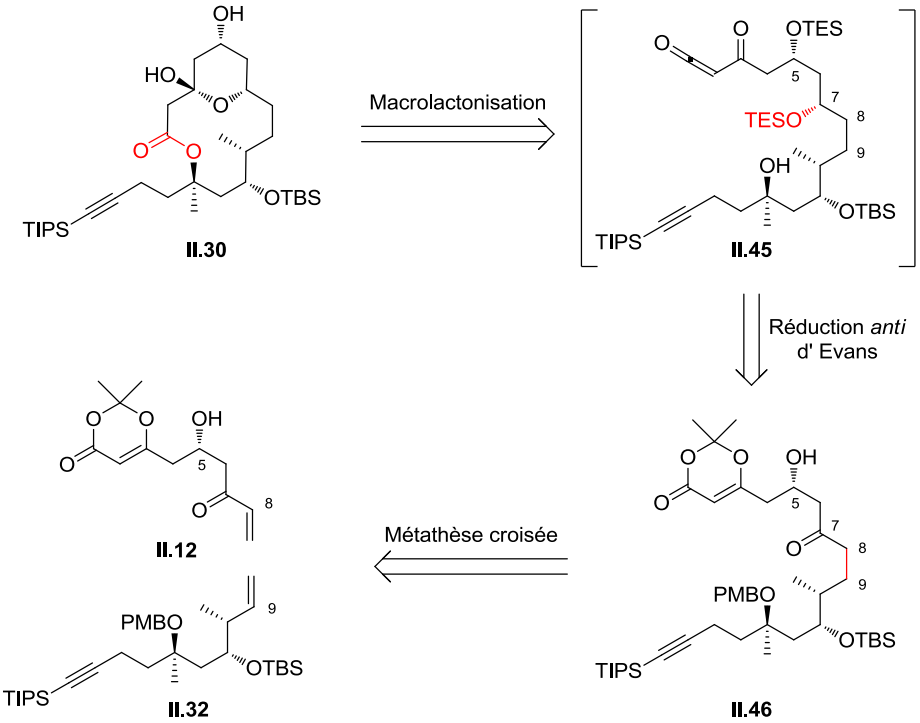


Schéma II.19. Rétrosynthèse de la macrolactone **II.42**.

[115] D. A. Evans, K. T. Chapman, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc*. **1988**, *110*, 3560.

II.3.4.2 Synthèse du fragment C1-C17

Les composés **II.32** et **II.12** ont été engagés dans une réaction de métathèse croisée en utilisant le catalyseur d'Hoveyda-Grubbs de seconde génération (**HG-II** 20 mol %, CH_2Cl_2, 45 °C) pour conduire à l'énone **II.47** correspondante qui, après simple filtration sur silice, a été engagée dans une réaction de réduction de la double liaison réalisée par le réactif de Stryker[116] ($[(PPh_3)CuH]_6$, toluène, t.a., 46%). La fonction cétone a ensuite été réduite de manière hautement diastéréosélective (rd > 95:5, déterminé par RMN ^1H du brut réactionnel) à l'aide du borohydrure de triacétoxytetraméthylammonium ($BH(OAc)_3NMe_4$, MeCN/AcOH, –30 °C) pour conduire au diol **II.48** correspondant avec un rendement de 70%. Afin d'accéder au précurseur de la macrolactone, il était important de protéger les deux fonctions hydroxyles secondaires et de déprotéger l'alcool tertiaire. A cet effet, le diol **II.48** a été traité par du chlorure de triéthylsilyle (TESCl, imidazole, CH_2Cl_2, 0 °C, 78%) pour générer le diéther silylé correspondant. La coupure de l'éther de *p*-méthoxybenzyle par la 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ) [DCM/MeOH (10 :1), t.a.] a ensuite été tentée. Cependant, dans ces conditions, nous n'avons pas pu isoler le produit désiré, mais le triol résultant de la déprotection des trois fonctions hydroxyles (85%). A la vue de ce résultat, il a donc été envisagé d'inverser l'ordre de ces deux étapes. Ainsi, l'alcool tertiaire a dans un premier temps été déprotégé dans les mêmes conditions que précédemment (DDQ, DCM/MeOH (10 :1), t.a.), puis les deux alcools secondaires du triol **II.49** ont été protégés sélectivement. De cette manière, nous avons pu isoler le composé **II.31**, précurseur de la macrolactone, avec un rendement de 56% (Schéma II.20).

[116] W. S. Mahoney, D. M. Brestensky, J. M. Stryker, *J. Am. Chem. Soc*. **1988**, *110*, 291.

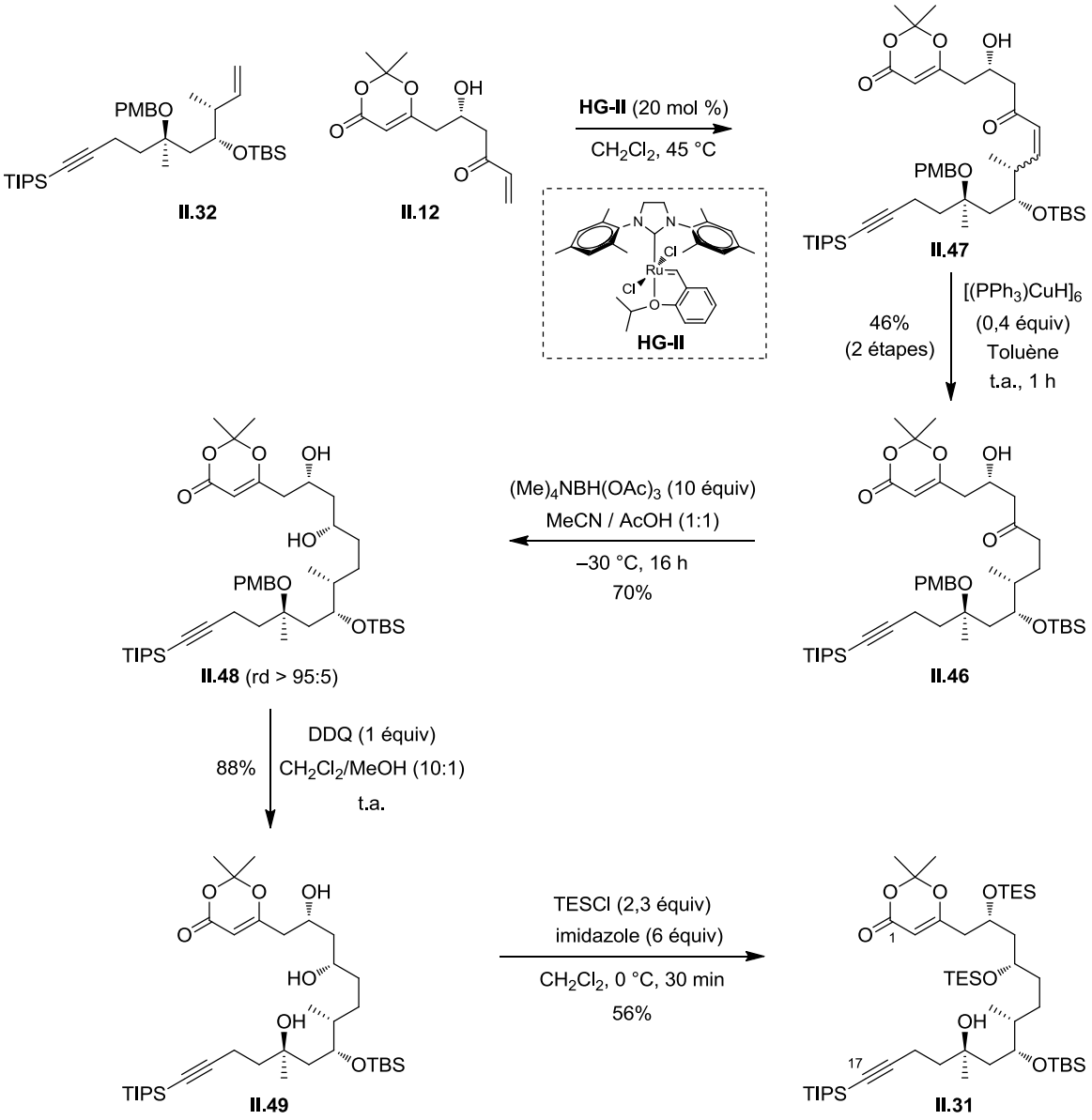


Schéma II.20. Synthèse du fragment C1-C17.

II.3.4.3 Tentative de formation de la macrolactone

Ayant obtenu le fragment C1-C17, celui-ci a été soumis aux conditions de la macrolactonisation (toluène, reflux). Ainsi, par addition nucléophile intramoléculaire de l'alcool en C13 sur l'acylcétène résultant de l'élimination d'acétone de la dioxinone, la macrolactone a été formée et directement engagée dans une réaction de coupure des deux éthers de triéthylsilyle (HF.Py, THF/Py, 0 °C). Ceci nous a permis d'obtenir le fragment C1-C17 **II.30** mais avec un rendement modeste de 20% sur les deux dernières étapes (Schéma II.21).

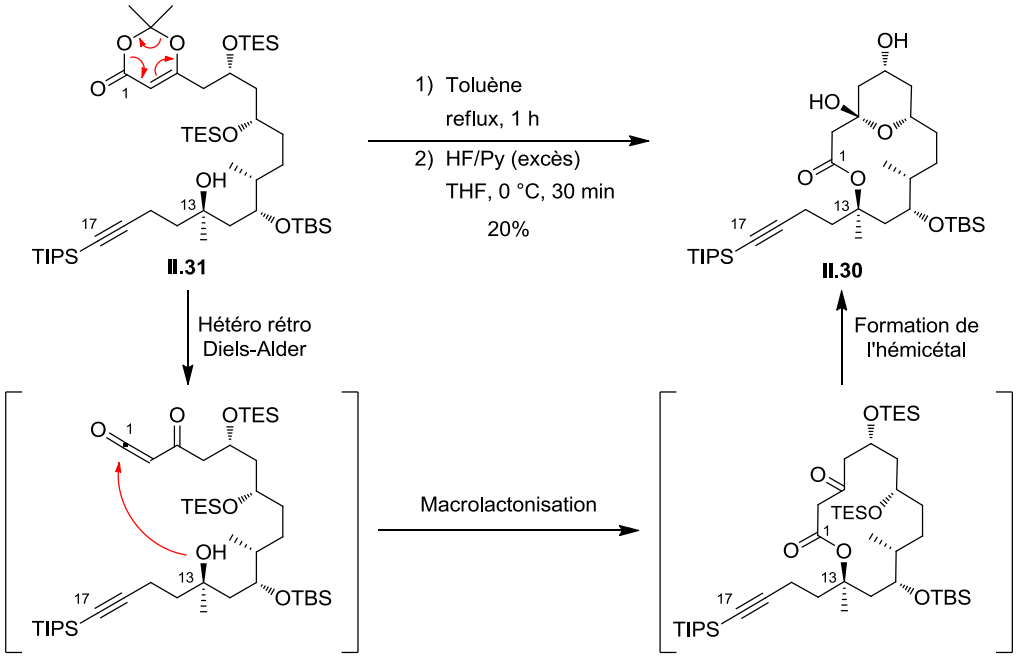


Schéma II.21. Synthèse de la macrolactone **II.30**.

Ces dernières étapes étant très peu reproductibles en fournissant au mieux le composé **II.30** avec 20% de rendement, nous n'avons jamais pu obtenir une quantité de macrolactone assez importante pour pouvoir continuer la synthèse et incorporer la chaîne latérale ainsi que le glycoside. La difficulté de cette macrolactonisation réside dans le fait que la fermeture de cycle se fait dans des conditions très diluées ($3x10^{-3}$ M) ; ainsi, la moindre trace d'eau présente dans le toluène s'additionne sur l'acylcétène pour générer le β-céto acide correspondant qui se décarboxyle spontanément dans les conditions de la réaction pour former la cétone méthylique **II.50** correspondante avec des rendements pouvant atteindre 70% (Schéma II.22).

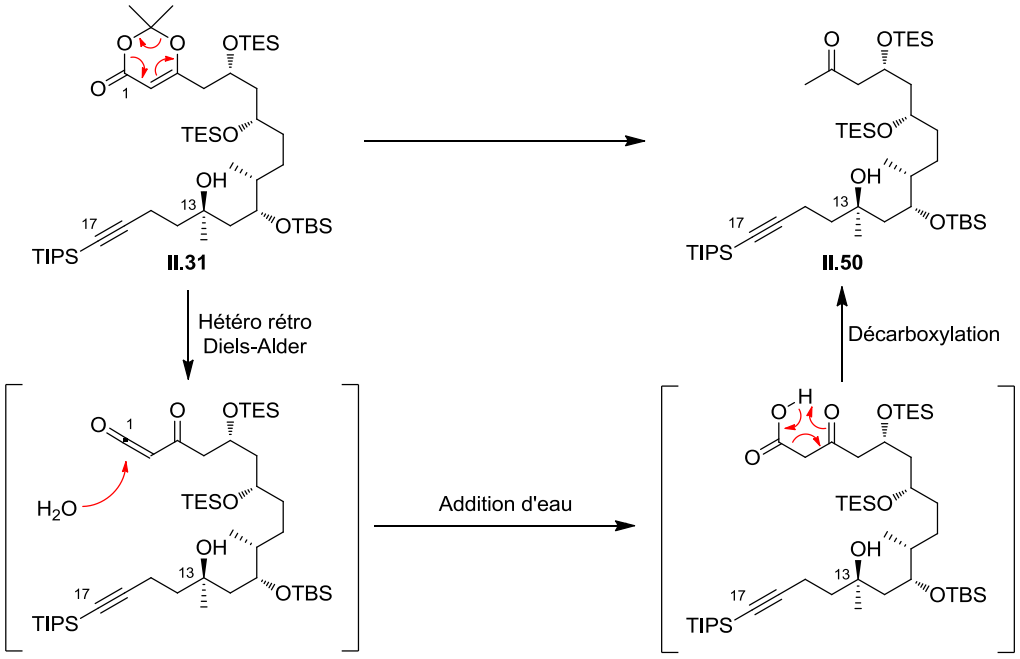


Schéma II.22. Addition d'eau sur le substrat.

Afin d'éviter cette étape de macrolactonisation qui s'est avérée capricieuse, nous avons décidé de modifier notre stratégie de synthèse.

II.4 Deuxième approche synthétique de la structure révisée du lyngbouilloside.

A la vue des difficultés rencontrées lors de la première stratégie de synthèse, nous avons dû repenser notre voie d'accès au lyngbouilloside en modifiant certaines étapes clés notamment la fermeture du cycle où une métathèse cyclisante pourrait remplacer la macrolactonisation qui s'est révélée être très capricieuse. Cette nouvelle voie reste très ressemblante à la précédente et une partie de la synthèse des fragments C1-C8 et C9-C17 est commune aux deux stratégies.

II.4.1 Analyse rétrosynthétique

Comme précédemment, une glycosylation devrait permettre d'installer le glycoside du lyngbouilloside et la chaîne latérale diénique serait incorporée par une séquence réactionnelle couplage de Sonogashira/hydrosilylation/protodésilylation. Le macrocycle **II.30** pourrait être

construit à l'aide d'une réaction de métathèse cyclisante et le précurseur **II.51** serait obtenu par une estérification entre les fragments **II.52** et **II.53**. L'intermédiaire **II.52**, qui est légèrement différent du fragment C1-C8 obtenu lors de la stratégie précédente, pourrait tout de même être formé par une aldolisation impliquant le 4-penténal **II.15** et le fragment C9-C17 **II.53** serait à nouveau issu du 3-méthylbut-3-enol **II.19** mais, cette fois, l'étape clé serait une crotylation *syn* utilisant le réactif de crotylation développé par Leighton *et al.*[117,118] (Schéma II.23).

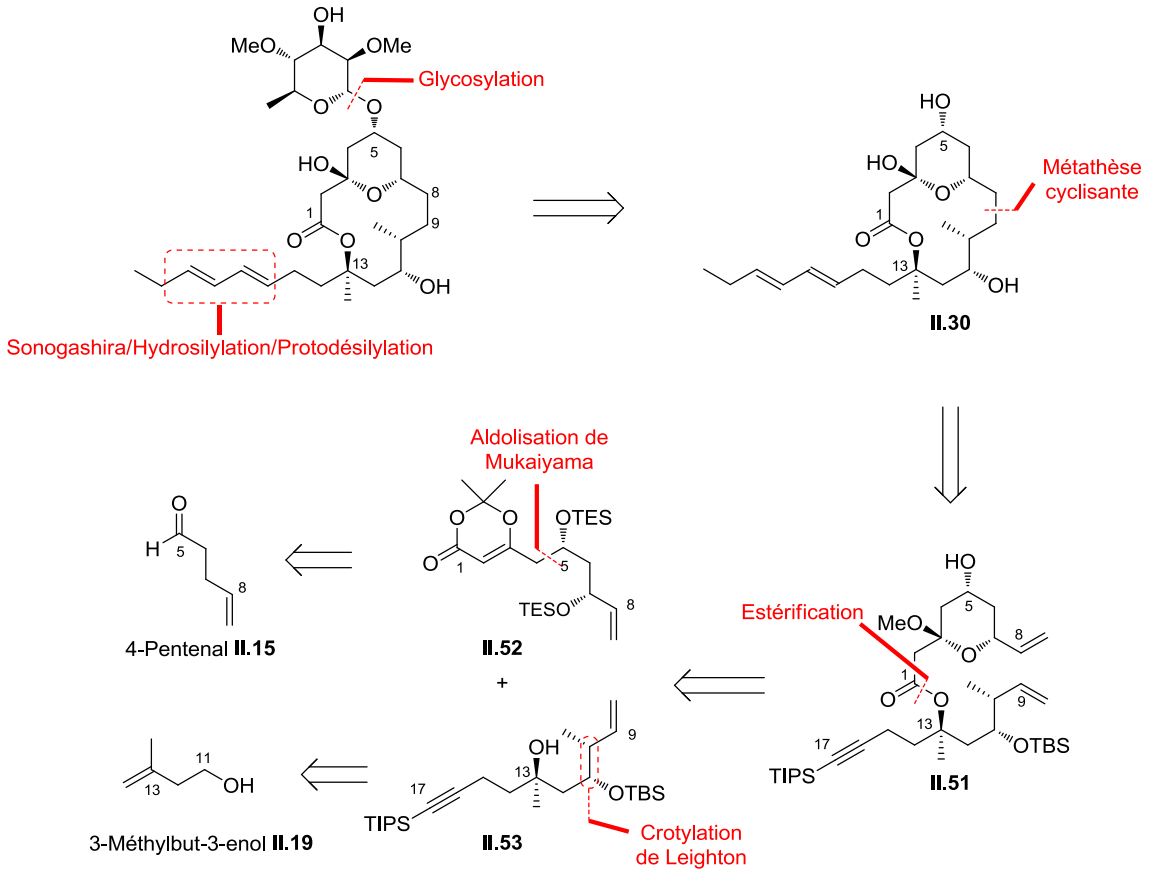


Schéma II.23. Deuxième analyse rétro-synthétique de la structure révisée du lyngbouilloside.

II.4.2 Synthèse du fragment C1-C8

II.4.2.1 Rétrosynthèse du fragment C1-C8

Comme il l'a été mentionné dans le Schéma II.23, le fragment C1-C8 pourrait être obtenu à partir du 4-penténal ; cette synthèse ferait intervenir 3 étapes clés (Schéma II.24) :

[117] B. M. Hackman, P. J. Lombardi, J. L. Leighton, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4375.
[118] H. Kim, S. Ho, J. L. Leighton, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6517.

- une réduction d'Evans dirigée par l'alcool en C5 permettrait de contrôler le centre en C7 et ainsi d'avoir une configuration relative *anti* du diol 1,3.
- une oxydation allylique en C7 permettrait de former la cétone **II.12**
- une aldolisation de type Mukaiyama conduirait à l'alcool en C5 de **II.33** sans contrôle de la configuration absolue du centre stéréogène et une séparation par SFC des énantiomères pourrait être envisagée.

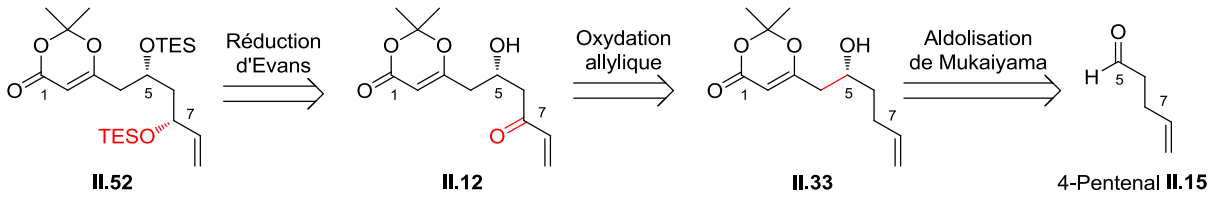


Schéma II.24. Rétrosynthèse du fragment C1-C8.

II.4.2.2 Synthèse du fragment C1-C8

La première étape de la synthèse du fragment C1-C8 a consisté en l'introduction de centre stéréogène en C5. Elle a été réalisée en traitant le composé **II.34** par du LDA et du TMSCl (THF, −78 °C) pour obtenir l'éther d'énol silylé correspondant avec un rendement de 80%. Ce composé a ensuite été engagé dans une réaction d'aldolisation de type Mukaiyama ($TiCl_4$, 4-penténal, THF, −78 °C) pour former l'alcool racémique avec un rendement de 84%. Les deux énantiomères ont été séparés par SFC préparative sur colonne chirale,[119] la perte de 50% du produit n'étant pas critique à ce niveau de la synthèse. L'énantiomère (*S*) a été isolé[120] avec un excès énantiomérique supérieur à 99%. L'étape suivante consistait à contrôler la formation du centre en C7 ; ainsi, comme précédemment, l'oxydation allylique de **II.33** a été réalisée par du SeO_2 et de l'hydroperoxyde de *tert*-butyle ce qui a permis de générer le diol intermédiaire **II.35** (sous la forme de deux diastéréoisomères) qui a été directement oxydé pour conduire à l'α-énone **II.12** avec un rendement de 30% sur les deux étapes. Une réduction d'Evans[115] [$Me_4NBH(OAc)_3$, MeCN/AcOH, −30 °C] dirigée par l'alcool libre en C5 a permis d'isoler le diol **II.54** de configuration relative *anti* sous forme d'un seul diastéréoisomère avec un rendement de 74%. Enfin, la protection de ce diol en deux éthers de triéthylsilyle (TESCl,

[119] Conditions SFC: CHIRALPAK AD-H, 150 bar, 3 mL.min^{-1}, MeOH/CO_2 = 1:9 (30 injections)
[120] La configuration (*S*) du centre en C5 a été déterminée par comparaison du pouvoir rotatoire de **II.33** {$[\alpha]_D^{20}$ −16,3 (*c* 0.34, $CHCl_3$)} avec celui obtenu lors de la synthèse du même composé dans la stratégie précédente {$[\alpha]_D^{20}$ −19,5 (*c* 1.0, $CHCl_3$, 86% *ee*)}.

imidazole, CH_2Cl_2, 0 °C) nous a permis d'isoler le fragment C1-C8 **II.52** avec un rendement de 95% (Schéma II.25).

Au final, ce fragment a été obtenu en 7 étapes avec 7% de rendement global à partir de la dioxinone **II.34** commerciale.

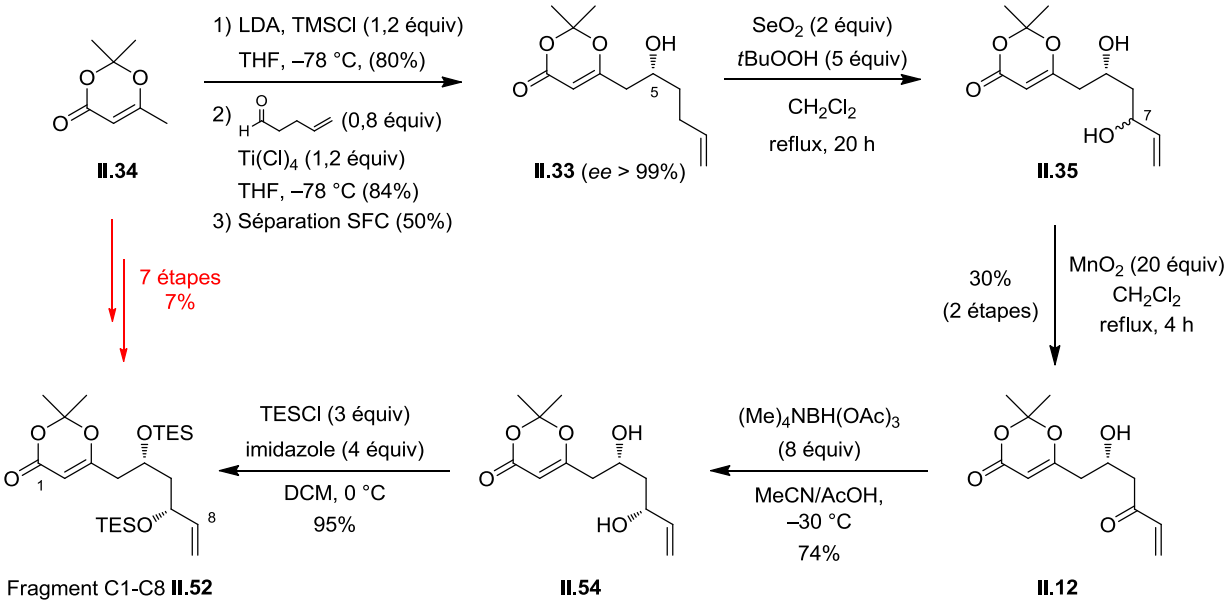


Schéma II.25. Synthèse du fragment C1-C8.

II.4.2.3 Confirmation de la configuration relative anti de C5 et C7

La configuration relative *anti* du diol **II.54** a été déterminée par sa transformation en acétonide selon la méthode de Rychnovsky *et al.*[121]

Les auteurs ont montré que les méthyles d'un acétonide à six chaînons ont un déplacement chimique caractéristique en RMN du ^{13}C. Dans le cas des diols *anti*, la conformation privilégiée est un bateau-croisé minimise les interactions 1,3-diaxiales qui seraient fortement déstabilisantes dans les conformations en chaises. Les deux méthyles de l'acétonide sont donc équivalents et ont tous deux un déplacement chimique autour de 25 ppm. En revanche, dans le cas des diols *syn*, la conformation privilégiée est une chaise où les substituants R^1 et R^2 sont en position équatoriale. Les deux méthyles de l'acétonide ne sont donc plus équivalents et ont un déplacement chimique autour de 19 et 30 ppm. (Schéma I.26).

[121] S. D. Rychnovsky, B. Rogers, G. Yang, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3511.

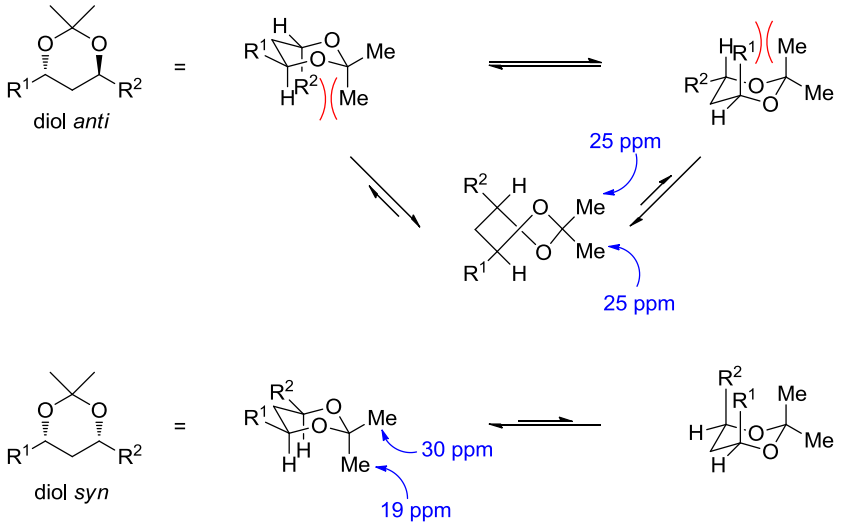


Schéma II.26. Conformations dans le cas d'un diol *anti* ou *syn.*

En appliquant cette méthode au diméthyl acétonide **II.54** formé à partir du diol **II.55** en présence de 2,2-diméthoxypropane (APTS, acétone, t.a., 91%), nous avons observé par RMN ^{13}C que les deux carbones correspondants aux méthyles et étaient quasiment équivalents et avaient des déplacements chimiques de 24,9 et 25,1 ppm. Ceci qui nous a donc permis de confirmer la configuration relative *anti* des alcools en C5 et C7 (Schéma II.27).

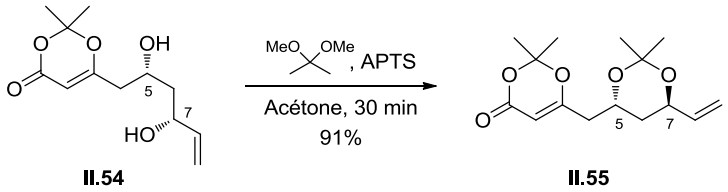


Schéma II.27. Formation de l'acétal cyclique **II.55**.

II.4.3 Synthèse du fragment C9-C17

II.4.3.1 Optimisation des conditions réactionnelles de crotylation

Les premières étapes conduisant au fragment C9-C17 sont identiques à celles de la stratégie de synthèse précédente ; ainsi l'aldéhyde **II.43** a été formé en dix étapes et avec 27% de rendement global à partir du 3-méthylbut-3-énol commercial **II.19**. L'étape de crotylation *syn* a été modifiée car la réaction de type Brown n'était plus envisageable suite à l'indisponibilité définitive du *cis*-butène commercial ! De plus, nous recherchions une réaction plus simple à mettre en œuvre et plus reproductible en termes de rendement que la réaction de Brown qui,

dans notre cas, donnait des résultats souvent aléatoires. L'aldéhyde **II.43** a donc été engagé dans une réaction de crotylation *syn* développée par Leighton *et al.*[117,118] impliquant une quantité stœchiométrique de crotylsilane **II.56** commercial. Le premier essai (1,2 équiv de **II.56**, CH_2Cl_2, 0 °C, 20 h) ne nous a pas permis d'obtenir l'alcool homoallylique **II.44** mais c'est le produit secondaire **II.57** issu de l'élimination du groupement O-*p*-méthoxybenzyle (OPMB) qui a été isolé avec 75% de rendement; une optimisation des conditions réactionnelles a donc été nécessaire pour obtenir le produit désiré (Schéma II.28).

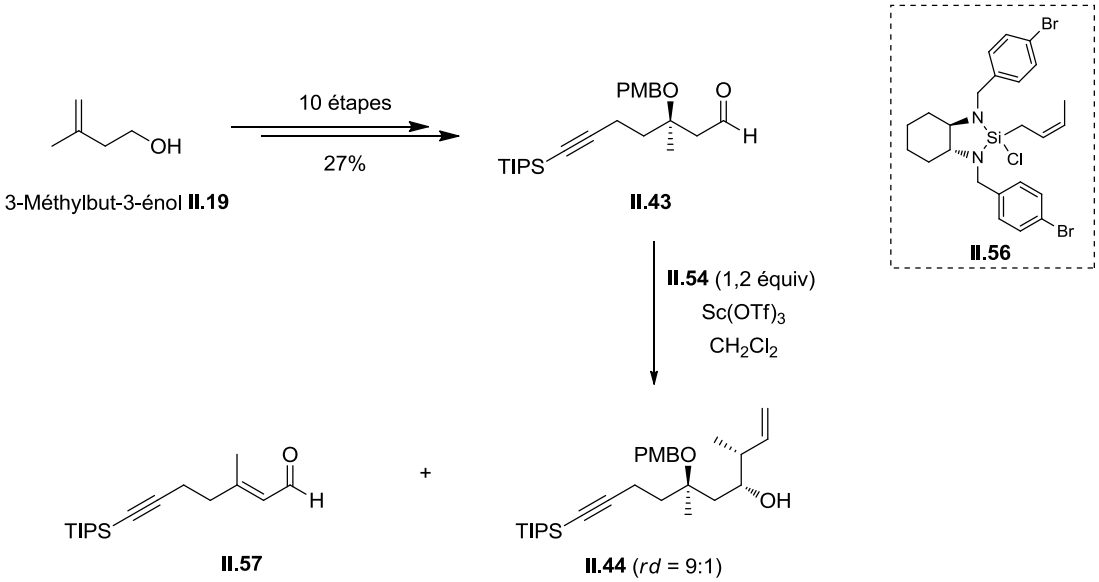


Schéma II.28. Crotylation *syn* dans les conditions décrites par Leighton *et al.*

Comme la réaction menée en présence de 1,2 équiv de crotylsilane **II.56** dans le dichlorométhane à 0 °C n'avait pas permis d'isoler le produit désiré, nous avons décidé de nous baser sur des travaux plus récents de Leighton *et al.*[118] qui ont montré qu'en ajoutant un acide de Lewis tel que $Sc(OTf)_3$, il était possible d'obtenir le produit de crotylation issu d'un aldéhyde possédant un groupement OPMB en β et ce, avec des temps de réaction beaucoup plus courts (Tableau II.1). Dans notre cas, nous avons remarqué qu'en augmentant la quantité d'acide de Lewis dans le milieu jusqu'à 50 mol %, le rendement isolé de **II.44** était amélioré (jusqu'à 53%) et que la quantité de **II.57** devenait négligeable. En revanche, le rapport diastéréoisomérique (rd) a, dans tous les cas, été de 9 :1 en faveur du composé *syn*-*syn.* Nous avons donc essayé d'améliorer ce rapport en abaissant la température à –20 °C mais le même rd a été obtenu et le composé **II.57** a de nouveau été isolé en faible quantité. Les conditions retenues pour continuer la synthèse ont donc été l'utilisation de **II.56** (1,2 équiv), 50 mol % de $Sc(OTf)_3$ dans le CH_2Cl_2 à 0 °C pendant 30 min (Tableau II.1, entrée 4).

Tableau **II.1** Optimisation des conditions de crotylation *syn.*

Entrée	$Sc(OTf)_3$ (mol %)	t (h)	Température	Rdt **II.44** (%)	Rdt **II.57** (%)
1	0	20	0 °C	0	75
2	5	2	0 °C	26	30
3	25	0,5	0 °C	48	11
4	**50**	**0,5**	**0 °C**	**53**	**0**
5	50	0,5	–20 °C	53	5

II.4.3.2 Finalisation du fragment C9-C17

Dans le but de réaliser l'estérification ultérieurement avec l'alcool tertiaire en C13, l'alcool secondaire en C11 a dû être protégé sous forme d'éther silylé (TBSOTf, 2,6-lutidine, CH_2Cl_2, –20 °C, 93%). Ce composé **II.32** a ensuite été traité par du DDQ (CH_2Cl_2, t.a.) pour déprotéger l'alcool tertiaire et obtenir le composé **II.53** correspondant au fragment C9-C17 qui a été isolé avec un rendement de 81% (Schéma II.29).

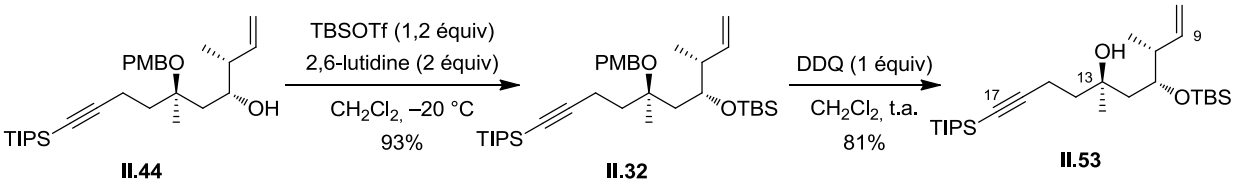


Schéma II.29. Fragment C9-C17 du lyngbouilloside.

Le fragment C9-C17 a été obtenu en 13 étapes avec 11% de rendement global à partir du 3-méthylbut-3-énol commercial **II.19**.

II.4.4 Tentative d'obtention de l'aglycone du lyngbouilloside

II.4.4.1 Formation du macrocycle insaturé

Afin d'accéder à la macrolactone du lyngbouilloside, les fragments C1-C8 et C9-C17 ont été chauffés au reflux du toluène. Dans ces conditions, la dioxinone est convertie spontanément en acylcétène hautement réactif qui peut réagir avec un nucléophile, en l'occurrence l'alcool tertiaire. Cette fois, le β-cétoester **II.58** a été obtenu avec un excellent rendement de 93% car

la réaction a été menée en conditions très concentrées, limitant ainsi les traces d'eau dans le milieu réactionnel. La réaction de métathèse cyclisante ne fonctionnant pas sur l'intermédiaire **II.58** à cause de l'encombrement stérique des deux éthers de triéthylsilyles, ces derniers ont été clivés un utilisant HF.Py (THF/Py, 0 °C) (à noter que l'alcool en C11 n'a pas été déprotégé dans ces conditions) ce qui a permis la formation spontanée de l'hémi-acétal à six chaînons qui a été directement protégé sous forme d'acétal mixte **II.51** (PPTS, orthoformate de triéthyle, MeOH, 82% sur les 2 étapes) afin d'éviter tout risque d'ouverture lors des réactions suivantes.

La réaction de métathèse a été tentée sur l'intermédiaire **II.51** déprotégé (**HG-II**, benzoquinone, toluène, 110 °C) et le macrocycle insaturé a été isolé avec un rendement modeste de 52%. Notre objectif était ensuite de réduire sélectivement la double liaison C8-C9 sans toucher à la triple liaison; pour se faire, une dernière étape consistant à déprotéger l'alcyne a été réalisée (TBAF, THF, t.a., 96%) afin d'obtenir l'intermédiaire **II.59** nécessaire à la mise au point des conditions de réduction de l'oléfine (Schéma II.30).

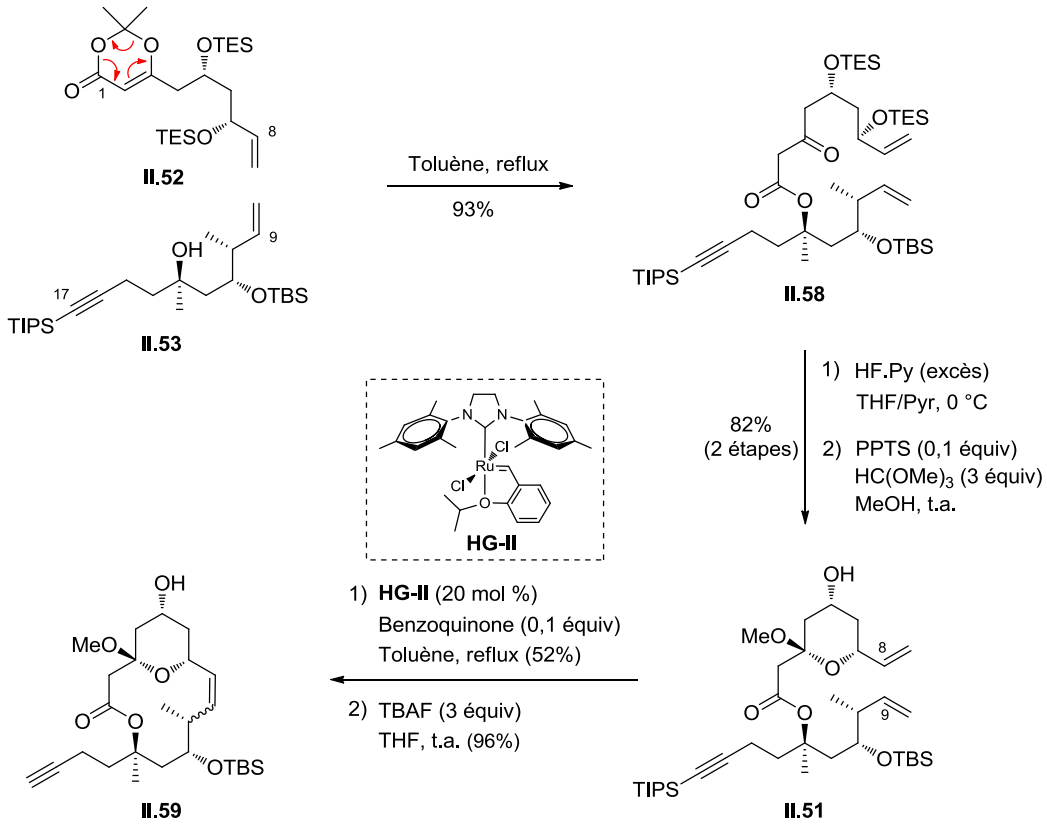


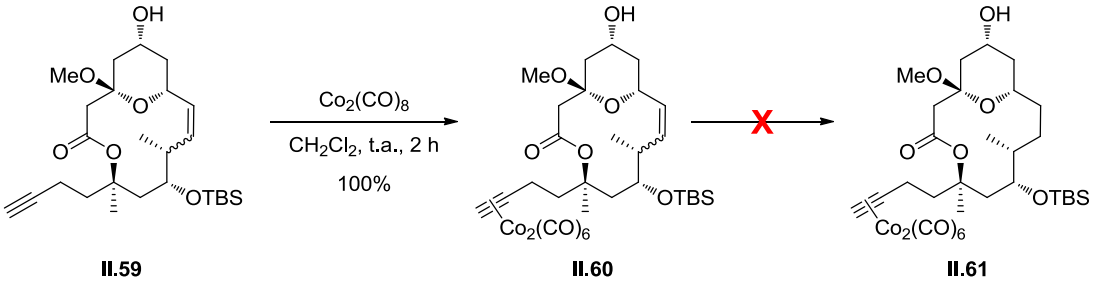
Schéma II.30. Synthèse du macrocycle insaturé **II.59**.

II.4.4.2 Hydrogénation sélective de la double liaison du macrocycle

a) Protection de l'alcyne par du cobalt

Dans un premier temps, la protection de la triple liaison par un complexe de cobalt a été envisagée afin de réduire sélectivement la double liaison du macrocycle. Ainsi, la réaction de protection de l'alcyne par $Co_2(CO)_8$ (CH_2Cl_2, t.a.) a fourni le composé **II.60** avec un rendement quantitatif et ce dernier a pu être caractérisé par IR. Signalons que le cobalt étant paramagnétique, aucune analyse RMN n'a pu être faite sur la molécule protégée. L'analyse IR nous a montré la disparition de la bande correspondant à l'alcyne et l'apparition d'une bande intense correspondant aux ligands CO du complexe de cobalt.

Différents essais ont ensuite été réalisés sur le composé **II.60** pour tenter de réduire la double liaison (Schéma II.31). Le Tableau II.2 rassemble les essais effectués.



II.59 **II.60** **II.61**

Schéma II.31. Protection de l'alcyne par du cobalt.

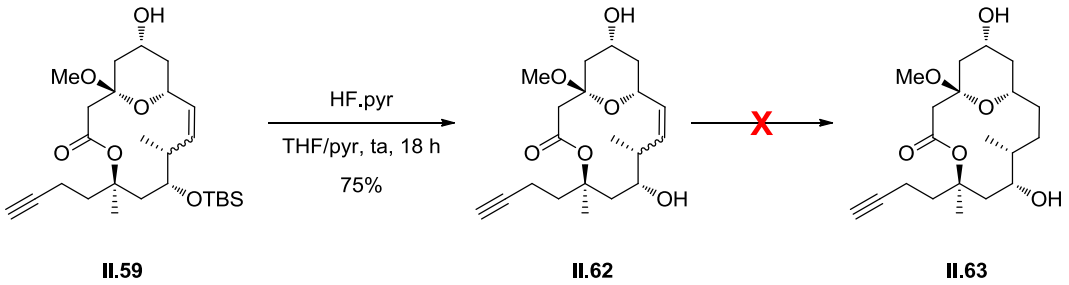
- L'hydrogénation en présence de Pd/C (Tableau II.2, entrée 1) n'a pas permis d'isoler le produit désiré **II.61** car les ligands CO du complexe de cobalt ont été adsorbés sur le catalyseur empêchant la récupération de tout produit après filtration du milieu réactionnel.
- Une réduction au diimide a ensuite été réalisée (Tableau II.2, entrées 2 et 3); deux précurseurs permettant de générer *in situ* le diimide ont été testés (KO_2CNH-$NHCO_2K$ et NBSH). Cependant, même en augmentant la température du milieu réactionnel, aucun de ces réactifs n'a permis de réduire la double liaison, le composé **II.60** de départ a été récupéré dans les deux cas.

Tableau II.2 Tentative de réduction de la double liaison.

Entrée	Réactif	T (°C)	t (h)	Rdt (%)
1	Pd/C, H_2	ta	3	–
2	$KO_2CNH\text{-}NHCO_2K$, AcOH	ta-50 °C	24	–
3	NBSH, Et_3N	ta-50 °C	24	–

b) Hydrogénation dirigée par l'alcool homoallylique en C11

La protection au cobalt de la triple liaison a donc été abandonnée et une hydrogénation sélective dirigée par l'alcool homoallylique en C11 a été envisagée. Ce dernier a donc été déprotégé en présence de HF.Py (THF/Py, t.a., 18 h) et l'alcool résultant **II.62** obtenu avec 75% de rendement a été engagé dans deux essais d'hydrogénation dirigée (Schéma II.32).



II.59 **II.62** **II.63**

Schéma II.32. Déprotection de l'alcool en C11 pour diriger la réduction.

Une hydrogénation a été tentée avec le catalyseur de Brown[122] (Tableau II.3, entrée 1) ainsi qu'avec le catalyseur de Crabtree (Tableau II.3, entrée 2) (H_2, CH_2Cl_2, t.a., 24 h). Dans les deux cas une réduction partielle de la triple liaison a été observée par RMN du brut réactionnel avant même que la double liaison ne soit totalement hydrogénée. L'idée de l'hydrogénation sélective dirigée a donc été abandonnée.

Tableau II.3 Tentative d'hydrogénation de la double liaison.

Entrée	Réactif	T (°C)	t (h)	Rdt (%)
1	$Rh[nbd(dppe)]BF_4$, H_2	t.a	24	–
2	Crabtree, H_2	t.a	24	–

[122] J. M. Brown, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1987**, *26*, 190.

c) Protection du diène par un complexe de fer

Une dernière stratégie qui consistait à introduire la chaîne latérale et à protéger le diène sous forme d'un complexe de fer tricarbonyle a été envisagée. Ainsi, un couplage de Sonogashira entre l'alcyne terminal **II.59** et l'iodure vinylique **II.64** a été effectué [$Pd(PPh_3)_2Cl_2$, CuI, THF/Et_3N, t.a., 4h] ce qui nous a permis d'isoler l'intermédiaire **II.65** avec un rendement de 46%. L'hydrosilylation de la triple liaison [$RuCp^*(MeCN)_3PF_6$, $SiOEt_3$, CH_2Cl_2] a conduit au diène silylé qui n'a pas été isolé mais directement engagé dans une réaction de protodésilylation (AgF, THF/MeOH/H_2O, 2h). Ces deux étapes ont permis d'isoler le diène **II.66** avec un rendement de seulement 20% mais cela a tout de même été suffisant pour tenter quelques essais de protection du diène. Le composé **II.66** a donc été mis en présence de difer de nonacarbonyle [$(Fe_2(CO)_9$] et d'un ligand **II.68** censé activer ce dernier. Malheureusement aucun des essais réalisés n'a conduit au produit **II.67** désiré et le diène de départ a été récupéré à chaque fois (Schéma II.33).

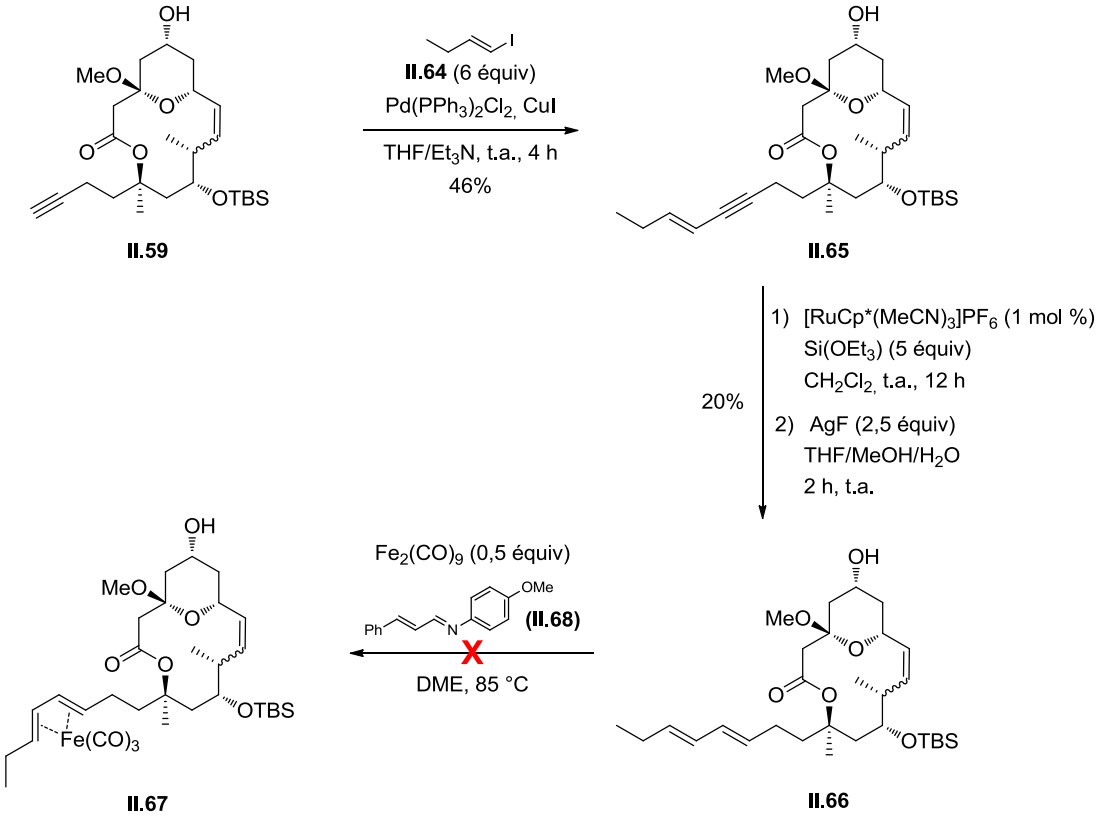


Schéma II.33. Tentative de protection du diène **II.66** par un complexe de fer.

Toutes les méthodes testées pour réduire sélectivement la double liaison du macrocycle se sont révélées infructueuses et l'alcyne précurseur de la chaîne diénique nous semblait être le

problème majeur de cette stratégie. Une nouvelle voie d'accès au lyngbouilloside a donc dû être envisagée.

II.5 Troisième approche synthétique de la structure révisée du lyngbouilloside.

II.5.1 Modification de la rétrosynthèse

Vu les difficultés rencontrées, nous avons donc décidé de reprendre la synthèse du lyngbouilloside selon un schéma rétro-synthétique quasiment similaire au précédent mais où la synthèse du fragment C9-C17 ne comporterait pas la fonction alcyne mais un précurseur d'aldéhyde afin d'introduire la chaîne latérale par une oléfination de Wittig (Schéma II.34).

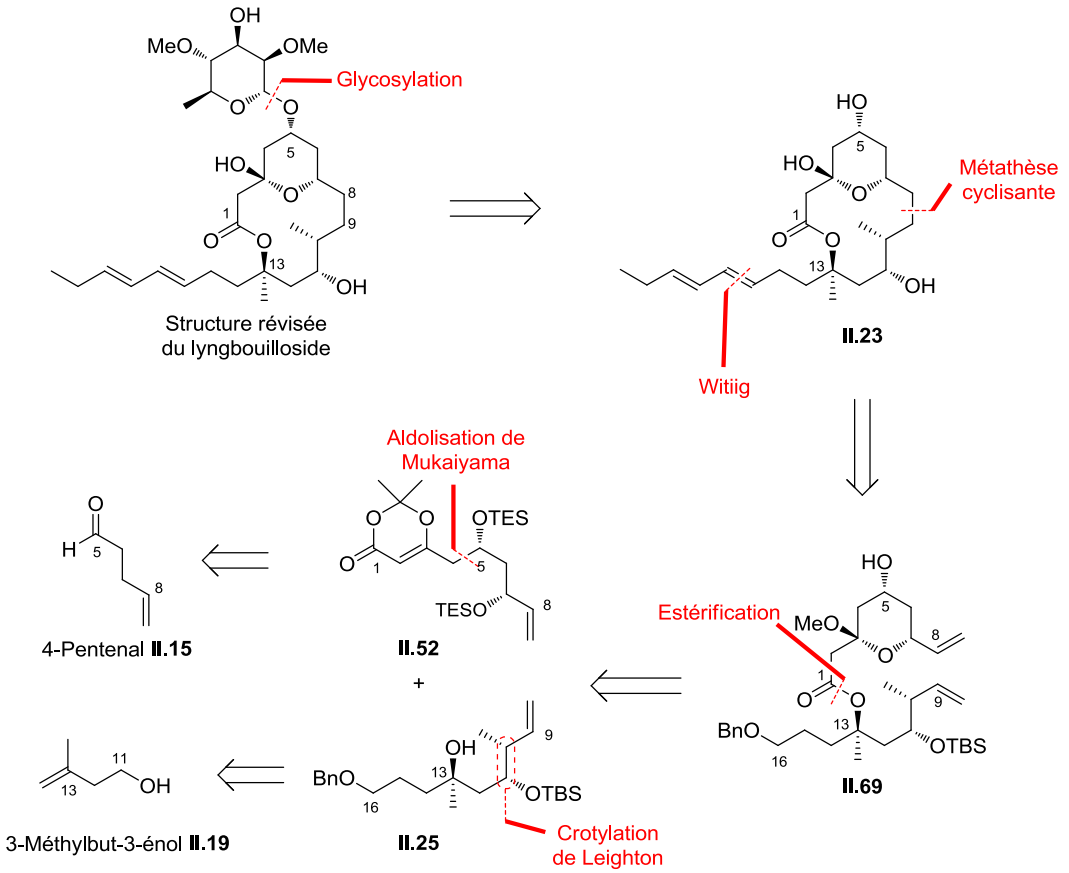


Schéma II.34. Troisième analyse rétro-synthétique de la structure révisée du lyngbouilloside.

La synthèse du fragment C1-C8, **II.49**, ne sera pas détaillée car elle est en tout point identique à celle décrite dans le paragraphe **II.4.2.2.**

II.5.2 Synthèse du fragment C9-C16

III.5.2.1 Synthèse du fragment C11-C16

La synthèse a débuté par le contrôle du centre quaternaire en C13. Ainsi, le 3-méthylbut-3-énol **II.19** a été protégé sous forme d'éther de *p*-méthoxyphényl (DIAD, PPh_3, THF reflux, 71%) puis le composé **II.38** a été engagé dans une dihydroxylation asymétrique de Sharpless [AD-mix-α, *t*BuOH/H_2O (1 :1), 0 °C] afin d'isoler le diol **II.39** avec un rendement quantitatif et un excès énantiomérique de 94%.[112] Ce résultat est en accord avec les travaux menés par Tietze *et al.* qui a montré que le groupement protecteur (ici PMP) a une grande influence sur l'énantiosélectivité de la dihydroxylation de Sharpless;[113] à noter que la configuration absolue du centre quaternaire a été déterminée par comparaison des données spectroscopiques avec celles décrites pour le même composé dans la littérature ($[\alpha_D^{20}]$ +6.3 (*c* = 2.0, $CHCl_3$). Les étapes suivantes ont consisté à installer le précurseur de la chaîne latérale diénique : l'alcool primaire du composé **II.39** a été mésylé, (MsCl, Et_3N, CH_2Cl_2, 0 °C) puis, après traitement par du carbonate de potassium (MeOH, t.a.) l'époxyde **II.37** a été obtenu avec 88% de rendement (sur les deux étapes). Cet époxyde a été ouvert par le bromure de vinyl magnésium en présence d'un sel de cuivre (Li_2CuCl_4, THF, –40 à 0 °C) fournissant ainsi l'alcool homoallylique correspondant qui a été protégé sous la forme d'éther de triisopropylsilyle **II.70** (TIPSOTf, 2,6-lutidine, CH_2Cl_2, t.a.) avec un rendement de 88%. L'hydroboration de la double liaison ($BH_3.Me_2S$, THF, 0 °C, 4 h) suivie de la protection de l'alcool obtenu en éther benzylique (BnBr, NaH, THF/DMF, t.a.) a permis d'isoler le composé **II.71** avec 80% de rendement sur les deux étapes. Le composé **II.71** correspond au fragment C11-C16 du lyngbouilloside (Schéma II.35).

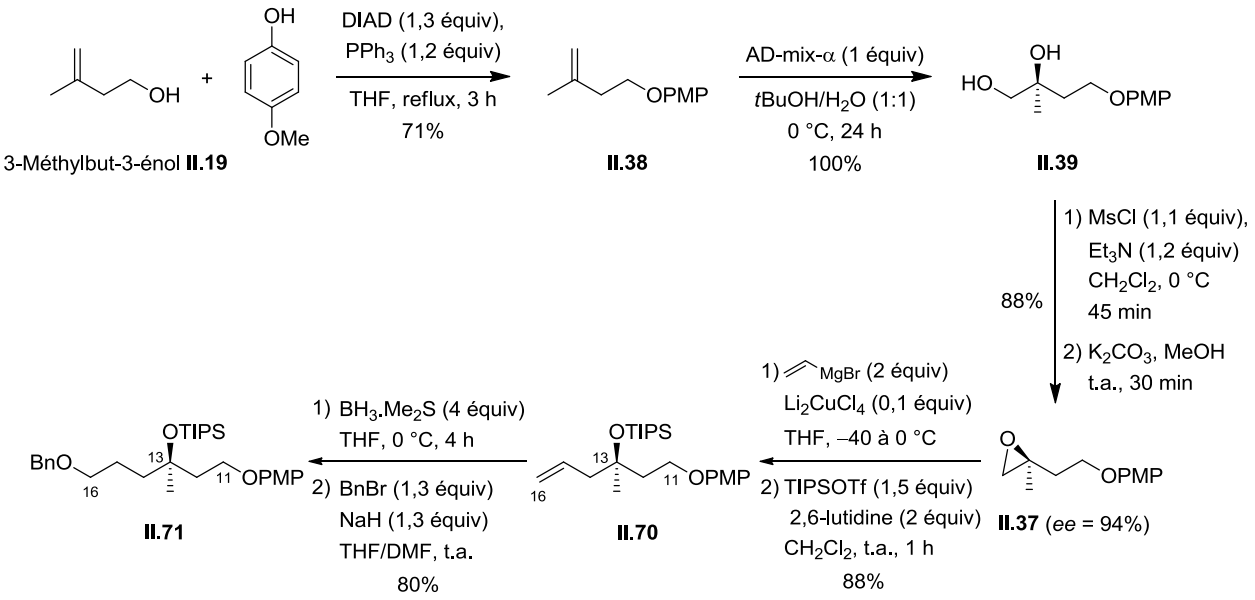


Schéma II.35. Synthèse du fragment C11-C16.

III.5.2.2 Contrôle des centres C10 et C11 de configuration relative syn

Ayant le composé **II.71** en main, il nous a ensuite fallu trouver un moyen d'installer les centres C10 et C11 du lyngbouilloside. La méthode de crotylation *syn* développée par Leighton *et al.* et utilisée dans le paragraphe **II.4.3** ne pouvait plus être utilisée car le réactif n'était plus disponible commercialement! D'autres types de crotylation ont donc été envisagés (Schéma II.36). Pour ce faire, l'aldéhyde **II.72** a été préparé en coupant dans un premier temps l'éther de *p*-méthoxyphényle présent dans **II.71** (CAN, $MeCN/H_2O$, t.a., 89%) et en oxydant l'alcool résultant par le periodinane de Dess-Martin (CH_2Cl_2, t.a., 94%). Le composé **II.73** devait ensuite être transformé l'alcool homoallylique **II.73**.

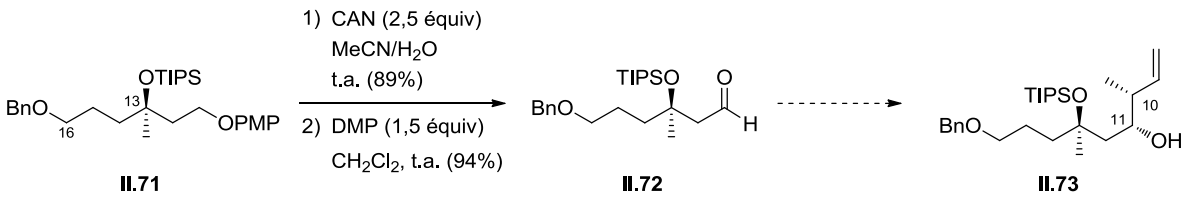
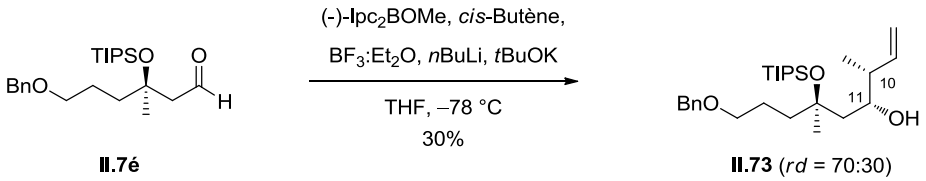


Schéma II.36. Crotylation *syn* permettant de contrôler les centres C10 et C11.

a) Réaction stéréosélective de type Brown

Malgré l'indisponibilité du *cis*-butène nous avons tout de même essayé de réaliser une crotylation de type Brown avec le peu de stock disponible au laboratoire. La réaction de crotylation effectuée sur l'aldéhyde **II.72** [(–)-Ipc_2BOMe, *cis*-butène, $BF_3.Et_2O$, base de Schlosser] a bien fourni le composé **II.73** mais, malheureusement, avec un rapport diastéréoisomérique très moyen (*rd* = 70:30) et avec un mauvais rendement (30%) (Schéma II.37). Cette méthode a donc été rapidement abandonnée au profit d'autres essais de crotylation.



II.7é **II.73** (*rd* = 70:30)

Schéma II.37. Crotylation de Brown.

b) Crotylation *anti* puis inversion du centre C11

Une autre méthode consistant à réaliser une crotylation stéréosélective *anti* suivie d'une inversion du centre stéréogène en C11 (par oxydation-réduction dirigée) a été envisagée. L'aldéhyde **II.72** a été engagé dans une réaction de crotylation de type Duthaler-Hafner[103] avec le complexe de titane (*S,S*)-[Ti] (Et_2O, −78 °C, 66%). Cette réaction étant face sélective, l'alcool homoallylique possédant les centres (*R*)-C10 et (*S*)-C11 a été obtenu avec un rd supérieur à 95:5. Afin de pouvoir réaliser une inversion du centre en C11, l'alcool tertiaire a été déprotégé (TBAF, THF, t.a., 100%) et le composé **II.74** résultant a été oxydé par du PCC pour fournir l'hydroxycétone **II.75** avec un rendement de 43%. Deux méthodes de réduction *syn* dirigées par l'alcool en C13 ont alors été testées : la première employant du $Zn(BH_4)_2$ dans le dichlorométhane à −78 °C a bien réduit la cétone mais aucune diastéréosélectivité n'a été observée (*rd* = 50:50) ; la deuxième méthode employant du diéthylméthoxyborane comme chélatant ($NaBH_4$, THF/MeOH, 0 °C) a permis d'obtenir le composé **II.76** désiré avec un *rd* de 65:35 (Schéma II.38). A la vue de ces résultats encore une fois décevants, une troisième stratégie de crotylation a été envisagée.

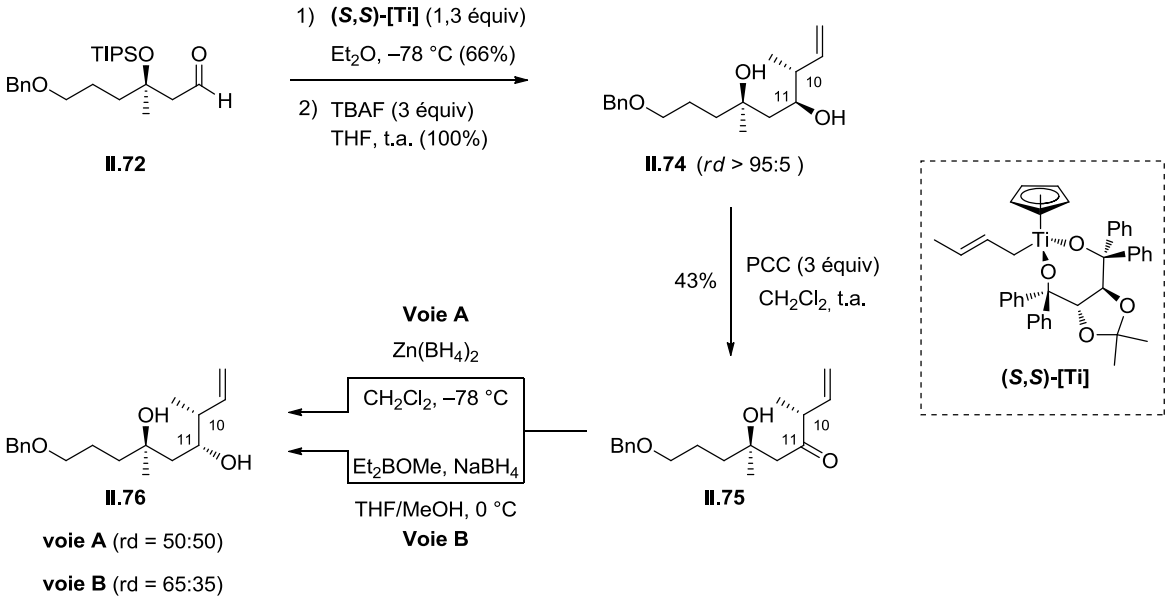


Schéma II.38. Crotylation de Duthaler-Hafner puis inversion du centre C11

c) Nouvelle méthode de crotylation développée par Leighton *et al.*

Très récemment, l'équipe de Leighton a publié une nouvelle méthode de crotylation *syn*[123] moins onéreuse que celle développée précédemment et qui a l'avantage d'être basée sur l'utilisation du crotylsilane **II.77**, du ligand optiquement actif **II.78**, tous deux faciles à synthétiser. Ce système a été appliqué à l'aldéhyde **II.72** (**II.77**, **II.78**, DBU, CH_2Cl_2, 0 °C, 1 h) et nous avons été heureux d'obtenir enfin l'alcool homoallylique **II.73** avec un rendement de 96% et avec un rd de 83:17 (Schéma II.39). Ce rapport étant le meilleur obtenu jusqu'à présent, nous avons décidé de continuer la synthèse avec ce mélange de diastéréoisomères qui n'ont pu être séparés.

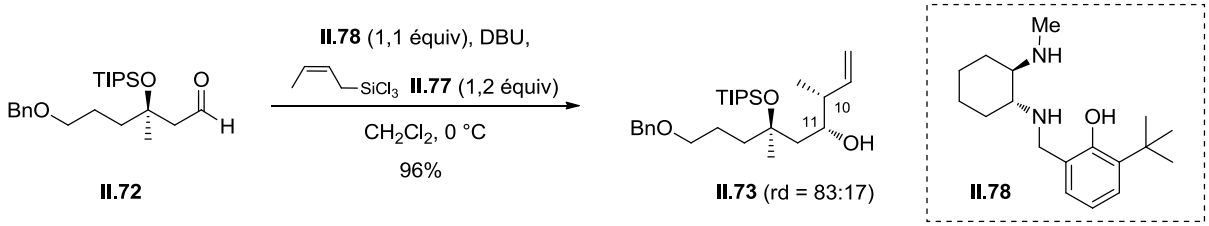


Schéma II.39. Crotylation de Leighton *et al.*

[123] L. M. Suen, M. L. Steigerwald, J. L. Leighton, *Chem. Sci.*, **2013**, *4*, 2413.

III.5.2.3 Fin de la synthèse du fragment C9-C16

Afin de terminer la synthèse du fragment C9-C16, l'alcool tertiaire du composé **II.73** a été déprotégé (TBAF, THF, t.a., 94%) et l'alcool secondaire a été converti en éther de *tert*-butyldiméthylsilyle (TBSOTF, 2,6-lutidine, CH_2Cl_2, −78 °C). Cette réaction n'a cependant pas été très sélective puisque les composés **II.25** (56%) et **II.79** (39%) ont été formés. Signalons que le composé **II.79** a été recyclé en le déprotégeant et en le ré-engageant dans l'étape de silylation pour finalement atteindre un rendement de 80% en faveur du produit désiré **II.25** (Schéma II.40).

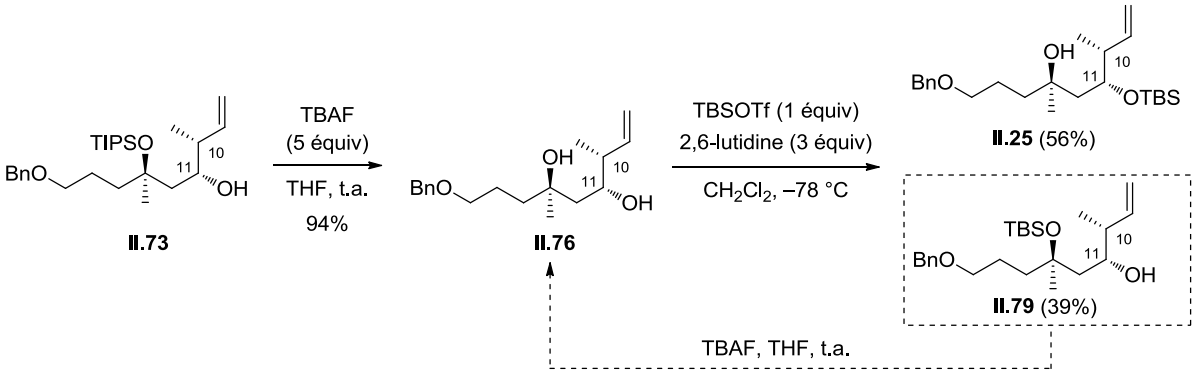


Schéma II.40. Obtention du fragment C9-C16.

II.5.3 Synthèse de l'aglycone du lyngbouilloside

Comme pour la stratégie précédente, le deux fragments C1-C8 **II.52** et C9-C16 **II.25** ont été combinés pour former le composé **II.80** (95%) grâce à une estérification de type Boeckman.[102] Le traitement de cet ester **II.80** par du *p*-toluènesulfonate de pyridinium [$HC(OMe)_3$, MeOH, t.a., 83%] a permis, dans une séquence monotope, de couper les éthers de triéthylsilyle tout en conservant l'éther de *tert*-butylsilyle, de former l'hémi-acétal et de protéger directement ce dernier sous forme d'acétal mixte. Une métathèse cyclisante a été effectuée en présence de HG-II (10 mol %) et de benzoquinone dans le toluène au reflux et a ainsi permis de construire le macrocycle insaturé **II.81**. Une séquence monotope d'hydrogénation/hydrogénolyse réalisée à l'aide de $Pd(OH)_2/C$ en présence d'H_2 a permis de réduire la double liaison et de déprotéger l'alcool primaire précurseur de la chaîne latérale diénique avec un rendement de 85% (Schéma II.41).

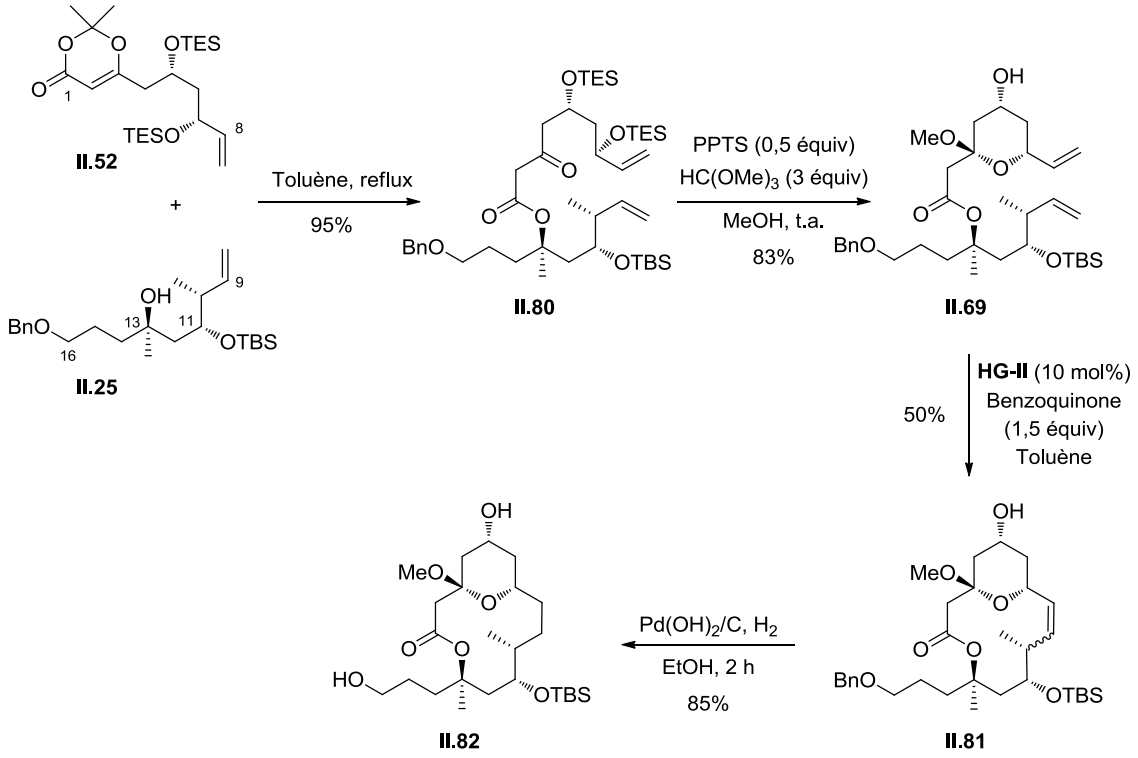


Schéma II.41. Formation du précurseur **II.82** pour installer la chaîne latérale.

L'alcool primaire présent dans le composé **II.82** a été oxydé de manière totalement sélective en présence d'une quantité catalytique de TEMPO et de 1,5 équiv de BAIB pour fournir l'aldéhyde **II.83** correspondant avec un rendement de 74%. Afin d'introduire la chaîne latérale diénique de configuration (*E*,*E*), une réaction de Wittig a été effectuée entre **II.83** et le bromure de phosphonium **II.84** (LiHMDS, THF, −78 °C) fournissant le composé **II.85** avec un rendement non optimisé de 36%. Il est important de noter qu'un sel de phosphonium de tributyle a été utilisé car les phosphoniums d'alkyles sont connus pour favoriser la formation des doubles liaisons de configuration (*E*) contrairement aux phosphoniums d'aryles qui fournissent souvent des mélanges (*E*/*Z*). L'utilisation du phosphonium de tributyle s'est révélée payante puisque nous avons obtenu le diène exclusivement (*E*,*E*). Enfin, une dernière étape de déprotection du composé **II.85** par du fluorure d'hydrogène aqueux nous a permis d'isoler l'aglycone **II.23** correspondant à la nouvelle structure proposée du lyngbouilloside. (79%) (Schéma II.42).

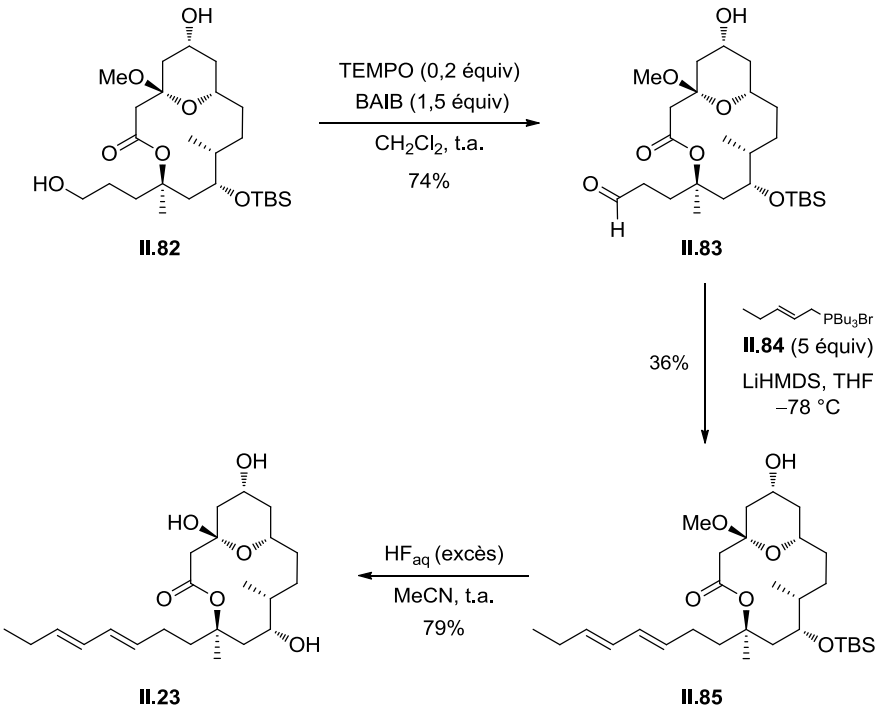


Schéma II.42. Formation de l'aglycone du lyngbouilloside.

II.5.4 Perspectives

La comparaison par RMN des déplacements chimiques de l'aglycone synthétique **II.23** avec ceux du produit naturel ne nous a malheureusement pas permis de tirer de conclusions concernant la véritable structure du produit naturel. L'introduction de l'unité pyranoside s'avère donc nécessaire pour établir la structure du lyngbouilloside et ce travail est actuellement en cours au laboratoire.

Après la réaction de Wittig, nous devrions être capables d'effectuer la glycosylation entre le composé diénique et le partenaire **II.87** pour accéder au lyngbouilloside alors qu'une glycosylation avec **II.88** permettrait d'accéder au lyngbyaloside C. Une dernière étape de déprotection identique à celle réalisée pour isoler l'aglycone pourrait être effectuée et permettrait d'obtenir le lyngbouilloside avec le centre en C11 de configuration (*R*) ainsi que le lyngbyaloside C dont la synthèse totale n'a jamais été rapportée jusqu'à ce jour (Schéma II.43).

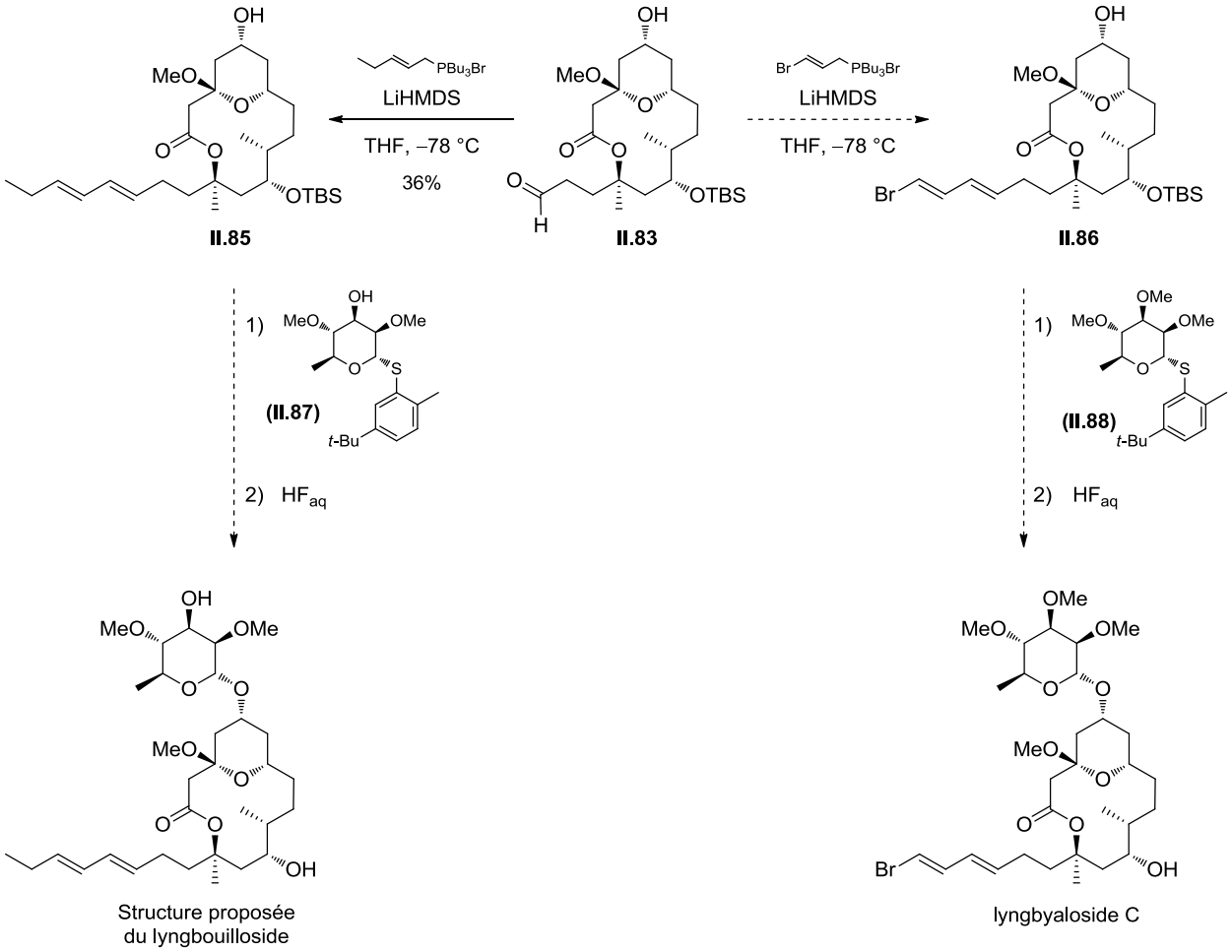


Schéma II.43. Perspectives.

II.5.5 Conclusion

Nous avons été capables de mettre au point une synthèse à la fois efficace et convergente de l'aglycone du lyngbouilloside qui, de par la possibilité d'introduire la chaîne latérale diénique et le glycoside en fin de synthèse, devrait nous permettre d'accéder au produit naturel ainsi qu'à différents analogues, en particulier le lyngbyaloside C.

L'aglycone **II.23** du lyngbouilloside a ainsi été synthétisée en 19 étapes et 2% de rendement global à partir du 3-méthylbut-3-énol **II.19** commercial (Schéma II.37).

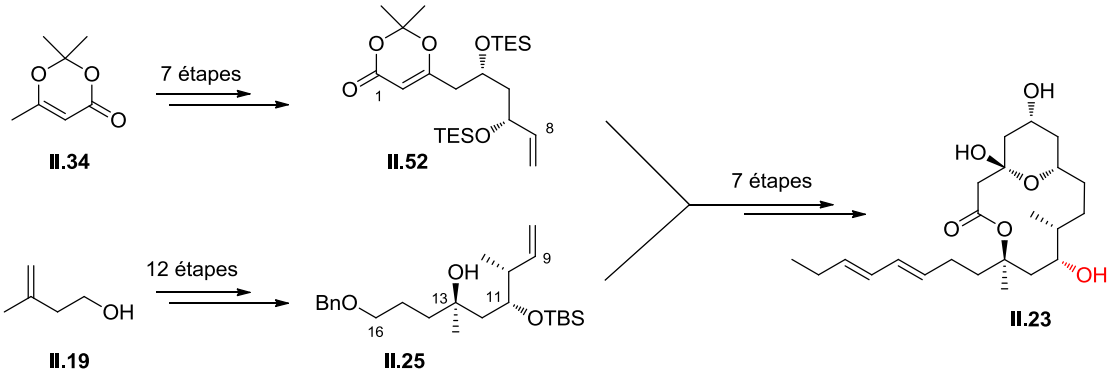


Schéma II.37. Synthèse de l'aglycone du lyngbouilloside.

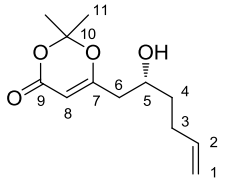
II.6 Partie expérimentale

II.6.1 Generals

The reactions were run under argon atmosphere in oven-dried glassware unless otherwise specified. Dichloromethane was distilled from calcium hydride. THF and Et_2O were distilled from sodium/benzophenone. Analytical thin layer chromatography (TLC) was performed on silica gel plates (Merck $60F_{254}$) visualized either with a UV lamp (254 nm) or by using solutions of *p*-anisaldehyde/sulfuric acid/acetic acid in EtOH or $KMnO_4/K_2CO_3$/AcOH in water followed by heating. Flash chromatographies were performed on silica gel (60-230 mesh mesh). All the reactions were carried out under Ar atmosphere. Organic extracts were dried over anhydrous Na_2SO_4. Infrared spectra (IR) were recorded on a Bruker TENSOR^{TM} 27 (IRTF) and wave-numbers are indicated in cm^{-1}. ^1H NMR spectra were recorded on a Bruker AVANCE 400 at 400 MHz in $CDCl_3$ and data are reported as follows: chemical shift in parts per million from tetramethylsilane as an internal standard, multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet or overlap of nonequivalent resonances), integration. ^{13}C NMR spectra were recorded at 100 MHz in $CDCl_3$ (unless otherwise specified) and data were reported as follows: chemical shift in parts per million from tetramethylsilane with the solvent as an internal indicator ($CDCl_3$ δ 77.2 ppm), multiplicity with respect to proton (deduced from DEPT experiments, s = quaternary C, d = CH, t = CH_2, q = CH_3). Mass spectra (MS) were recorded using a Hewlett-Packard tandem 5890A/5971 GCMS (70 eV). High-Resolution Mass Spectra were performed by "Groupe de Spectrométrie de masse de l'Université Pierre et Marie Curie (Paris)". The enantiomeric excesses were determined by supercritical fluid chromatography (SFC) analysis on chiral phase.

II.6.2 First strategy towards the synthesis of lyngbouilloside aglycone

6-[(*R*)-2-Hydroxyhex-5-en-1-yl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxin-4-one (II.33)



MW (g/mol): 226.27 **Molecular formula:** $C_{12}H_{18}O_4$

A mixture of (*S*)-BINOL (410 mg, 1.4 mmol), Ti(O*i*Pr)$_4$ (420 µL, 1.4 mmol), 4 Å molecular sieves (6 g) and THF (10 mL) was stirred vigorously at room temperature under Ar for 60 min, time after which a heterogeneous orange solution was obtained. The reaction mixture was then cooled to −78 °C and a solution of aldehyde (1.5 g, 17.8 mmol) in THF (60 mL) was added *via* canula. The resulting mixture was then stirred for 30 min at the same temperature before the silyl enol ether derived from **30** (6.9 g, 32.2 mmol) was added drop-wise. After stirring for two additional hours at −78 °C, the reaction mixture was allowed to reach rt overnight. The latter was then cooled to −78 °C at which temperature TFA (5.75 mL) was added and stirring was continued for an additional hour at room temperature. The reaction mixture was then diluted with EtOAc (30 mL) and a saturated aq. solution of $NaHCO_3$ (50 mL) was added dropwise until gas evolution ceased. The organic phase was eventually separated and the aqueous phase was extracted twice with EtOAc (2x50 mL). The combined organic layers were finally dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure, and the crude residue was purified by flash column chromatography (EtOAc/PE, 15/85) to afford 6-[(*R*)-2-hydroxyhex-5-en-1-yl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxin-4-one (**II.33**) as a colorless oil (1.16 g, 31 %, 86 % *ee*).

Rf = 0.45 (Et_2O/PE, 30:70).

$[\alpha]_D^{20}$ −19.5 (*c* 1.0, $CHCl_3$, 86 % *ee*).

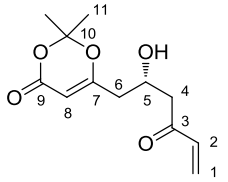
IR (ATR) *v* (cm^{-1}): 3435, 2927, 1708, 1631, 1375, 1201, 1012, 904.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) *δ* (ppm): 5.76 (m, 1H, H_2), 5.25 (s, 1H, H_8), 5.03-4.93 (m, 2H, H_1), 3.87 (m, 1H, H_5), 2.37-2.25 (m, 2H, H_3), 2.20-2.07 (m, 2H, H_6, H_{12}), 1.63 (s, 6H, H_{11}), 1.57-1.52 (m, 3H, H_4, H_6).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 169.1 (s, C_7), 161.0 (s, C_9), 137.8 (d, C2), 115.5 (t, C_1), 106.6 (s, C_{10}), 95.1 (d, C_8), 68.4 (d, C_5), 41.7 (t, C_6), 36.3 (t, C_4), 29.8 (t, C_3), 25.3 (q, C_{10}), 24.9 (q, C_{10}).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for $C_{12}H_{18}NaO_4$ $[M+Na]^+$: 249.1097, found: 249.1098.

6-[(*S*)-2-Hydroxy-4-oxohex-5-en-1-yl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxin-4-one (II.12)



MW (g/mol): 240.25 **Molecular formula:** $C_{12}H_{16}O_5$

To a solution of 6-[(*R*)-2-hydroxy-hex-5-enyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxin-4-one (**31**) (1.1 g, 5.1 mmol) in CH_2Cl_2 (17 mL) was added SeO_2 (1.14 g, 10.2 mmol) followed by *t*BuOOH (6.5 mL of a 5.5 M solution in decane, 35.7 mmol) and the reaction mixture was stirred for 24 h at reflux. After cooling to rt, H_2O (10 mL) was added and stirring was continued for 30 min. The aqueous phase was then extracted with CH_2Cl_2 (3x20 mL) and the combined organic phases were dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated under reduced pressure to afford a crude residue which was dissolved in CH_2Cl_2 and filtered through a short plug of silica. Elution with Et_2O and evaporation of the solvent gave 700 mg of the crude diol, which were dissolved in CH_2Cl_2 (55 mL) and treated with MnO_2 (2.2 g, 25 mmol) for 2 h at reflux. An additional batch of MnO_2 (2.2 g, 25 mmol) was then added and the solution was stirred at reflux for two extra hours. The reaction mixture was then cooled to rt, diluted with CH_2Cl_2 (30 mL) and filtered through Celite®. Evaporation of the solvent and purification of the residue by flash column chromatography (acetone/CH_2Cl_2, 5/95) gave 6-[(*S*)-2-hydroxy-4-oxohex-5-en-1-yl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxin-4-one (**II.12**) (380 mg, 56%) as a yellowish viscous oil.

Rf = 0.60 (Acetone/CH_2Cl_2, 20:80).

$[\alpha]_D^{20}$+19 (*c* 1.0, $CHCl_3$, 86 % *ee*).

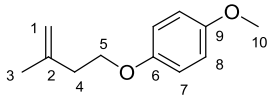
IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3436, 2998, 1713, 1632, 1391, 1376, 1274, 1202, 1012, 805.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 6.30 (dd, J = 17.8, 10.3 Hz, 1H, H_2), 6.19 (d, J = 17.8 Hz, 1H, H_1), 5.88 (d, J = 10.3 Hz, 1H, H_2), 5.29 (s, 1H, H_8), 4.34 (m, 1H, H_5), 2.80-2.67 (m, 2H, H_4), 2.44-2.29 (m, 2H, H_6), 1.64 (s, 3H, H_{11}), 1.63 (s, 3H, H_{11}), 1.50 (br s, 1H, H_{12}).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 200.3 (s, C_3), 168.3 (s, C_7), 161.0 (s, C_9), 136.4 (d, C_2), 129.8 (t, C_1), 106.7 (s, C_{10}), 95.5 (d, C_8), 64.7 (d, C_5), 45.1 (t, C_4), 40.5 (t, C_6), 25.5 (q, C_{11}), 24.6 (q, C_{11}).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for $C_{12}H_{16}NaO_5$ $[M+Na]^+$: 263.0890, found: 263.0885.

1-Methoxy-4-[(3-methylbut-3-en-1-yl)oxy]benzene (II.38)

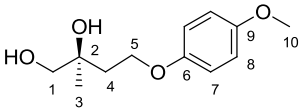


MW (g/mol): 192.25 **Molecular formula:** $C_{12}H_{16}O_2$

To a solution of 3-methylbut-3-en-1-ol (**II.19**) (12 mL, 116 mmol), 4-methoxyphenol (21.6 g, 174 mmol) and triphenylphosphine (39.5 g) in THF (400 mL) at 0 °C was added DIAD (29.3 mL, 150 mmol) drop-wise, and the resulting mixture was stirred at reflux for 3 h. The solvent was then evaporated and the salts were precipitated by addition of Et_2O (200 mL) and filtered through a plug of Celite®. Et_2O was evaporated under reduced pressure and the crude residue was purified by flash column chromatography (Et_2O/PE, 10:90) to afford 1-methoxy-4-[(3-methylbut-3-en-1-yl)oxy]benzene (**II.38**) (15.90 g, 71%) which spectroscopic and physical data matched the ones reported in the literature.[124]

^{1}H-NMR (400 MHz, $CHCl_3$) δ (ppm): 6.87 (m, 4H, H_7+H_8), 4.87 (s, lH, H_1), 4.83 (s, lH, H_1), 4.05 (t, J = 6.8 Hz, 2H H_4), 3.78 **(**s, 3H, H_{10}), 2.51 (t, J = 6.8 Hz, 2H, H_5), 1.83 (s, 3H, H_3).
^{13}C-NMR (400 MHz, $CHCl_3$) δ (ppm):153.8 (s, C_9), 153.1 (s, C_6), 142.3 (s, C_2), 115.6 (d, C_7), 114.6 (d, C_8), 111.9 (t, C_1), 67.1 (t, C_5), 55.6 (q, C_{10}), 37.3 (t, C_4), 22.8 (q, C_3).

(*S*)-4-(4-Methoxyphenoxy)-2-methylbutane-1,2-diol (II.39)



MW (g/mol): 226.27 **Molecular formula:** $C_{12}H_{18}O_4$

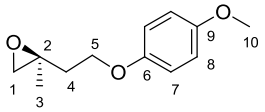
To a solution of **II.38** (7.95 g, 41.3 mmol) in *t*BuOH (205 mL) at 0 °C was added a solution of AD-mix-α (57.8 g, 1.4 g/mmol) and $(DHQ)_2PHAL$ (150 mg, 0.19 mmol) in water (205 mL). After stirring for 24 h at 0 °C, Na_2SO_3 (2.0 g) was added and the mixture was stirred for

[124] E. J. Corey, A. Guzman-Perez, M. Noe, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 10805.

20 additional minutes. The crude residue was then extracted with an EtOAc/hexane (2:1) mixture (3x100 mL) and the combined organic phases were washed with brine. The organic layer was finally dried over Na_2SO_4, filtered, and evaporated, and the residue was purified by flash column chromatography (EtOAc, 100%) to afford (*S*)-4-(4-methoxyphenoxy)-2-methylbutane-1,2-diol **II.39** (9.30 g, 100%) as a white solid which spectroscopic and physical data matched the ones reported in the literature.[124]

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDC1_3$) δ 6.82 (m, 4H, H_7+H_8), 4.13 (ddd, J = 9.7, 7.5, 4.9 Hz, lH, H_5), 4.06 (ddd, J = 9.6, 6.4, 5.3 Hz, lH, H_5), 3.74 (s, 3H, H_{10}), 3.51 (dd, J = 11.1, 4.9 Hz, lH, H_1), 3.45 (dd, J = 11.1, 5.3 Hz, lH, H_1), 3.19 (brs, lH, OH), 3.05 (m. lH, OH), 2.06 (ddd, J = 14.7, 7.5, 5.2 Hz, lH, H_4), 1.89 (ddd, J = 14.7, 6.4, 5.1 Hz, lH, H_4), 1.23 (s, 3H, H_3).
^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 154.0 (s, C_9), 152.4 s, C_6), 115.5 (d, C_7), 114.6 (d, C_8), 72.4 (t, C_1), 69.9 (t, C_2), 65.2(t, C_5), 55.6 (q, C_{10}), 37.4 (t, C_4), 23.9 (q, C_3).

(*S*)-2-[2-(4-Methoxyphenoxy)ethyl]-2-methyloxirane (II.37)



MW (g/mol): 208.25 **Molecular formula:** $C_{12}H_{16}O_3$

To a solution of diol **II.39** (18.7 g, 82.6 mmol) and triethylamine (14.2 mL, 101.8 mmol) in CH_2Cl_2 (150 mL) at 0 °C was added MsCl (7.0 mL, 90.0 mmol) drop-wise. After stirring for 45 min at 0 °C, most of the CH_2Cl_2 was evaporated under reduced pressure (T_{bath} < 20 °C) and Et_2O (200 mL) was added to allow the salts to precipitate. The salts were filtered off and the solution was washed with water (50 mL) and brine (50 mL). The combined organic layers were then dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated, and the crude residue was dissolved in MeOH (310 mL). The reaction mixture was allowed to cool at 0 °C before K_2CO_3 (35.0 g, 253.2 mmol) was added in one portion, and stirring was continued for 30 min at rt. Most of the MeOH was then evaporated (T_{bath} < 20 °C) and the residue was extracted with Et_2O (300 mL). The organic phase was finally washed with water (3x100 mL) and brine (100 mL), and the organic layer was dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated. The obtained residue was purified by flash chromatography (EtOAc/PE, 20:80) to afford (*S*)-2-[2-(4-methoxyphenoxy)ethyl]-2-methyloxirane (**II.37**) (15.13 g, 88%) as a white solid.

M.p.: 51-53 °C.

Rf = 0.62 (PE/EtOAc, 70:30).

ee = 94% (determined by SFC (OD-H, 100 bar, 5 mL/min, 5% MeOH,: t_R = 1.7 min (3%); t_S = 2.0 min (97%).

$[\alpha]_D^{20}$ +13.2 (*c* 2.0, $CHCl_3$, 94% *ee*).

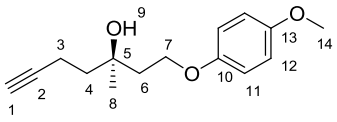
IR (ATR) *v* (cm^{-1}): 1507, 1219, 1034, 872, 824, 797, 730.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.83 (d, *J* = 0.6 Hz, 4H, H_7+H_8), 4.06-3.93 (m, 2H, H_5), 3.77 (s, 3H, H_{10}), 2.74 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, H_1), 2.63 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, H_1), 2.15-1.95 (m, 2H, H_4), 1.40 (s, 3H, H_3)

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 154.0 (s, C_6 or C_9), 152.9 (s, C_6 or C_9), 115.5 (d, C_7), 114.8 (d, C_8), 65.0 (t, C_5), 55.86 (q, C_{10}), 55.4 (s, C_2), 54.1 (t, C_1), 36.2 (t, C_4), 21.7 (q, C_3).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for $C_{12}H_{16}NaO_3$ $[M+Na]^+$: 231.0992 found: 231.0989.

(*R*)-1-(4-Methoxyphenoxy)-3-methylhept-6-yn-3-ol (II.40)



MW (g/mol): 248.32 **Molecular formula:** $C_{15}H_{20}O_3$

In a three-neck flask equipped with a dropping funnel and a thermometer was added magnesium (1.56 g, 64.2 mmol) and $HgCl_2$ (6 mg, 0.022 mmol) in Et_2O (8 mL). Grignard formation was initiated by adding a few drops of propargyl bromide (80 % wt solution in toluene) and gentle heating. As soon as an exotherm occured, the reaction media was cooled to 0 °C and the rest of the Et_2O (52 mL) as well as the propargyl bromide (6.8 mL of a 80 wt % solution in toluene, 64.2 mmol) were added at such a rate that the internal temperature did not exceed 10 °C. The epoxide **II.37** (4 g, 19.2 mmol) was then added as a solution in Et_2O (15 mL) and the resulting mixture was stirred for 30 min at the same temperature followed by 30 min at rt. The solution was finally poured into a cold saturated aq. solution of NH_4Cl and extracted with Et_2O (3x20 mL). The combined organic fractions were washed once with water and once with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated under reduced pressure. In order to facilitate the isolation of **II.40** from the undesired bromohydrin product, the crude residue was dissolved in MeOH (80 mL) and K_2CO_3 (1.5 g) was added in one portion. The resulting mixture was stirred for 30 min at rt before the solvent was removed. Et_2O (100 mL) was then added followed by water (100 mL) and the organic layer was separated, washed with

brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was finally purified by flash column chromatography (EtOAc/PE, 5/95 to 20:80) to afford (*R*)-1-(4-methoxyphenoxy)-3-methylhept-6-yn-3-ol (**II.40**) (3.9 g, 82%) as colourless oil.

Rf = 0.48 (PE/EtOAc, 70:30).

$[\alpha]_D^{20}$ –6.45 (*c* 1.01, $CHCl_3$).

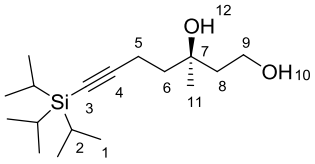
IR (ATR) *v* (cm^{-1}): 3450, 3291, 2933, 1507, 1225, 1036, 825, 637.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.93-6.73 (m, 4H, H_{11}+ H_{12}), 4.13 (t, J = 6.2 Hz, 2H, H_7), 3.76 (s, 3H, H_{14}), 2.67 (s, 1H, H_9), 2.44-2.24 (m, 2H, H_3), 2.05-1.89 (m, 3H, H_1+ H_6), 1.88-1.74 (m, 2H, H_4), 1.26 (s, 3H, H_8).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 154.2 (s, C_{10} or C_{13}), 152.6 (s, C_{10} or C_{13}), 115.6 (d, C_{11}), 114.8 (d, C_{12}), 84.9 (s, C_2), 71.9 (s, C_5), 68.6 (d, C_1), 65.6 (t, C_7), 55.8 (q, C_{14}), 40.8 (t, C_4), 40.1 (t, C_6), 26.63 (q, C_8), 13.3 (t, C_3).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for $C_{15}H_{20}NaO_3$ $[M+Na]^+$: 271.1305, found: 271.1306.

(*R*)-3-Methyl-7-(triisopropylsilyl)hept-6-yne-1,3-diol (II.41)



MW (g/mol): 298.54 **Molecular formula:** $C_{17}H_{34}O_2Si$

In a round-bottom flask equipped with a condenser and a gas outlet was introduced (*R*)-1-(4-methoxyphenoxy)-3-methylhept-6-yn-3-ol (**II.40**) (7.9 g, 31.8 mmol) and THF (120 mL). The reaction mixture was cooled to 0 °C and MeMgBr (28.5 mL of a 3M solution in Et_2O, 85.5 mmol) was added drop-wise. The media was then heated at reflux for 6 h, time after which the temperature was allowed to cool to rt in order to add the TIPSCl (11 mL, 51.4 mmol) drop-wise. The reaction mixture was then refluxed for five additional hours and poured into a cold aq. solution of HCl (2M). The product was eventually extracted with Et_2O (3x100 mL) and the combined organic layers were evaporated under reduced pressure. The crude residue was then dissolved in acetonitrile (71 mL) and the temperature was allowed to cool to 0 °C. A solution of CAN (37.1 g, 67.6 mmol) in water (142 mL) was added and stirring was continued for 30 min at rt. Et_2O (100 mL) was then added followed by water (100 mL) and the organic layer was separated, washed twice with a 1M aq. solution of NaOH (100 mL), dried over

Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was finally purified by flash column chromatography (PE/Et_2O, from 25/75 to 0/100) to afford (*R*)-3-methyl-7-(triisopropylsilyl)hept-6-yne-1,3-diol (**II.41**) as pale yellow oil (7.12 g, 75%).

Rf = 0.27 (PE/Et_2O, 25/75).

$[\alpha]_D^{20}$ –3.14 (*c* 0.88, $CHCl_3$).

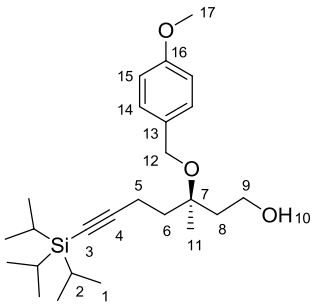
IR (ATR) *v* (cm^{-1}): 3345, 2942, 2865, 2171, 1462, 1017, 996, 882, 660.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.94-3.79 (m, 2H, H_9), 3.38 (s, 1H, H_{12} or H_{10}), 3.25 (s, 1H, H_{12} or H_{10}), 2.44-2.30 (m, 2H, H_5), 1.88-1.61 (m, 4H, H_6+H_8), 1.25 (s, 3H, H_{11}), 1.06-0.97 (m, 21H, H_1+H_2).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 109.0 (s, C_3), 81.5 (s, C_4), 73.8 (s, C_7), 59.7 (t, C_9), 41.8 (t, C_8), 40.8 (t, C_6), 26.4 (q, C_{11}), 18.7 (q, C_1), 14.8 (t, C_5), 11.3 (d, C_2).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for $C_{17}H_{34}NaO_2Si$ $[M+Na]^+$: 321.2220, found: 321.2211.

(*R*)-3-(4-Methoxybenzyloxy)-3-methyl-7-(triisopropylsilyl)hept-6-yn-1-ol (II.36)



MW (g/mol): 418.68 **Molecular formula:** $C_{25}H_{42}O_3Si$

To a solution of (*R*)-3-methyl-7-(triisopropylsilyl)hept-6-yne-1,3-diol (**II.41**) (2.7 g, 9.0 mmol) and APTS (81 mg, 0.42 mmol) in CH_2Cl_2 (91 mL) at rt was added 1-(dimethoxymethyl)-4-methoxybenzene (2.16 mL, 12.6 mmol). The resulting mixture was then stirred for 2 h, filtered over a plug of alumina and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was eventually filtered over a pad of silica gel (PE/Et_2O, 5/95) and the crude product **II.42** (3.3 g, 7.9 mmol) was used in the next step without further purification.

The resulting PMP-acetal **II.42** was thus dissolved in toluene (40 mL) and cooled to –20 °C. DIBAL-H (1M solution in toluene, 9.5 mL, 9.5 mmol) was then added drop-wise and stirring was continued for 1 h at the same temperature. In order to quench the reaction, EtOAc

(40 mL) and sodium potassium tartrate were added and the mixture was stirred 2 h at rt. The product was eventually extracted with Et_2O (3x50 mL) and the combined organic fractions were washed with brine (50 mL), dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was finally purified by flash column chromatography (PE/Et_2O, from 80:20 to 60:40) to afford (*R*)-3-(4-methoxybenzyloxy)-3-methyl-7-(triisopropylsilyl)hept-6-yn-1-ol (**II.36**) as colourless oil (3.2 g, 85% over two steps).

Rf = 0.27 (PE/Et_2O, 60:40).

$[\alpha]_D^{20}$ +2.29 (*c* 0.5, $CHCl_3$).

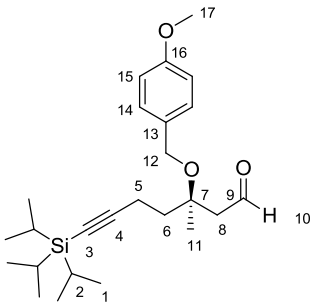
IR (ATR) *v* (cm^{-1}): 3428, 2942, 2864, 2170, 1613, 1514, 1248, 1037, 676.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25-7.20 (m, 2H, H_{14}), 6.88-6.84 (m, 2H, H_{15}), 4.36 (s, 2H, H_{12}), 3.87 (ddd, *J* = 12.5, 8.0, 4.5 Hz, 1H, H_9), 3.80-3.73 (m, 4H, H_{17}+H_9), 2.68 (broad s, 1H, H_{10}), 2.41-2.28 (m, 2H, H_5), 2.02-1.84 (m, 3H, H_6+H_8), 1.70 (ddd, *J* = 14.5, 5.8, 4.5 Hz, 1H, H_8), 1.34 (s, 3H, H_{11}), 1.10-1.01 (m, 21H, H_1+H_2).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 159.2 (s, C_{16}), 130.7 (s, C_{13}), 129.1 (d, C_{14}), 114.0 (d, C_{15}), 108.9 (s, C_3), 80.4 (s, C_7), 78.1 (s, C_4), 63.5 (t, C_{12}), 59.5 (t, C_9), 55.4(q, C_{17}), 39.8 (t, C_8), 37.8 (t, C_6), 22.9 (q, C_{11}), 18.7 (q, C_1), 14.6 (t, C_5), 11.4 (d, C_2).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for $C_{25}H_{42}O_3NaSi$ $[M+Na]^+$: 441.2795, found: 441.2785.

(*R*)-3-(4-Methoxybenzyloxy)-3-methyl-7-(triisopropylsilyl)hept-6-ynal (II.43)



MW (g/mol): 416.67 **Molecular formula:** $C_{25}H_{40}O_3Si$

To a solution of (*R*)-3-(4-methoxybenzyloxy)-3-methyl-7-(triisopropylsilyl)hept-6-yn-1-ol (**II.36**) (2.57 g, 6.1 mmol) in CH_2Cl_2 (26 mL) were added TEMPO (190 mg, 1.21 mmol) and BAIB (2.3 g, 7.1 mmol). The resulting mixture was stirred for 2 h at rt and the solvent was removed under reduced pressure. The crude residue was directly purified by flash column chromatography (PE/Et_2O, to 90:10 to 70:30) to afford (*R*)-3-(4-methoxybenzyloxy)-3-methyl-7-(triisopropylsilyl)hept-6-ynal (**II.43**) as a pale yellow oil (2.1 g, 82%).

Rf = 0.67 (PE/Et_2O, 70:30).

$[\alpha]_D^{20}$ –8.4 (*c* 0.8, $CHCl_3$).

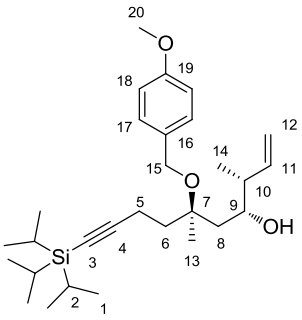
IR (ATR) *v* (cm^{-1}): 2941, 2864, 2171, 1722, 1514, 1248, 1037, 667.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.88 (dd, *J* = 3.2, 2.7 Hz, 1H, H_{10}), 7.25-7.22 (m, 2H, H_{14}), 6.89-6.86 (m, 2H, H_{15}), 4.39 (s, 2H, H_{12}), 3.80 (s, 3H, H_{17}), 2.72 (dd, *J* = 15.0, 2.7 Hz, 1H, H_8), 2.55 (dd, *J* = 15.0, 3.2 Hz, 1H, H_8), 2.41-2.35 (m, 2H, H_5), 2.00-1.95 (m, 2H, H_6), 1.41 (s, 3H, H_{11}), 1.05 (m, 21H, H_1+H_2).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 202.2 (d, C_9), 159.2 (s, C_{16}), 130.6 (s, C_{13}), 129.1 (d, C_{14}), 114.0 (d, C_{15}), 108.4 (s, C_3), 80.8 (s, C_7), 75.9 (s, C_4), 63.7 (t, C_{12}), 55.4 (q, C_{17}), 51.8 (t, C_8), 38.3 (t, C_6), 23.9 (, C_{11}), 18.7 (q, C_1), 14.5 (t, C_5), 11.4 (d, C_2).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for $C_{25}H_{40}O_3NaSi[M+Na]^+$: 439.2639, found: 439.2638.

(3*R*,4*R*,6*R*)-6-(4-Methoxybenzyloxy)-3,6-dimethyl-10-(triisopropylsilyl)dec-1-en-9-yn-4-ol (II.44)



MW (g/mol): 472.78 **Molecular formula:** $C_{29}H_{48}O_3Si$

Procedure using Brown's crotylation:

In a two-neck flask equipped with a thermometer were added *t*BuOK (136 mg, 1.2 mmol) and THF (1.1 mL). The reaction mixture was then cooled to −78 °C before *cis*-butene (0.5 mL, 5.5 mmol) was added by canula. *n*BuLi (2.06 M solution in hexanes, 0.6 mL, 1.2 mmol) was then carefully added at such a rate that the internal temperature did not exceed −60 °C. The resulting reaction mixture was then stirred for five minutes at −40 ºC and cooled to −78 °C before a solution of (–)-Ipc_2BOMe (475 mg, 1.5 mmol) in Et_2O (3 mL) was added drop-wise. Stirring was then continued for 30 min and $BF_3{\cdot}Et_2O$ (0.21 mL, 1.5 mL) was added followed by a solution of aldehyde **II.43** (405 mg, 1.0 mmol) in THF (1 mL). After stirring overnight at −78 °C, a 3M aq. solution of NaOH (1 mL) and H_2O_2 (0.4 mL) were added and the resulting

mixture was stirred at reflux for 1 h. After cooling back to rt, the product was extracted with EtOAc (3x10 mL) and the combined organic fractions were washed with brine (50 mL), dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was finally purified by flash column chromatography (PE/Et_2O, from 90:10 to 70:30) to afford (3*R*,4*R*,6*R*)-6-(4-methoxybenzyloxy)-3,6-dimethyl-10-(triisopropylsilyl)dec-1-en-9-yn-4-ol (**II.44**) as colourless oil (306 mg, 65%).

Procedure using Leighton's crotylation:

To a solution of **(*R*)-3-(4-Methoxybenzyloxy)-3-methyl-7-(triisopropylsilyl)hept-6-ynal (II.43)** (1.76 g, 4.2 mmol) in CH_2Cl_2 (42 mL) at 0 °C was added scandium triflate (1.0 g, 2.1 mmol) followed by Leighton's reagent **II.56** (2.9 g, 5.06 mmol). The reaction mixture was stirred for 30 min at the same temperature and the reaction was quenched with a saturated aq. solution of $NaHCO_3$ (50 mL). The product was eventually extracted with CH_2Cl_2 (3x50 mL), dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was finally purified by flash column chromatography (PE/Et_2O, from 93/7) to afford (3*R*,4*R*,6*R*)-6-(4-methoxybenzyloxy)-3,6-dimethyl-10-(triisopropylsilyl)dec-1-en-9-yn-4-ol (**II.44**) as colourless oil (1.07 g, 53%).

Rf = 0.63 (PE/Et_2O, 70:30).

$[\alpha]_D^{20}$ +31.4 (*c* 0.84, $CHCl_3$).

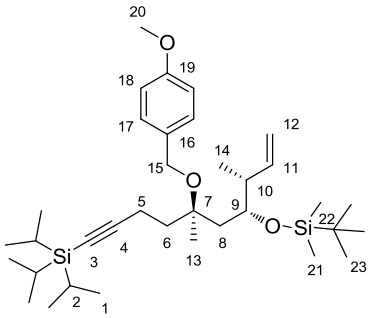
IR (ATR) *v* (cm^{-1}): 3486, 2941, 2864, 2170, 1613, 1514, 1462, 1248, 1036, 882.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26-7.18 (m, 2H, H_{17}), 6.90-6.81 (m, 2H, H_{18}), 5.77 (ddd, *J* = 17.3, 10.4, 7.7 Hz, 1H, H_{11}), 5.12-4.96 (m, 2H, H_{12}), 4.34 (s, 2H, H_{15}), 3.85-3.73 (m, H_9+H_{20}, 4H), 2.34 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H, H_5), 2.19 (m, 1H, H_{10}), 2.05 (m, 1H, H_6), 1.85-1.68 (m, 2H, H_8+H_6), 1.60 (s br, 1H, OH), 1.45 (m, 1H, H_8), 1.38 (s, 3H, H_{13}), 1.11-0.99 (m, 24H, H_1+ H_2+ H_{14}).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 159.3 (s, C_{19}), 141.4 (d, C_{11}), 130.3 (s, C_{16}), 129.4 (d, C_{17}), 114.8 (t, C_{12}), 114.1 (d, C_{18}), 108.8 (s, C_3), 80.4 (s, C_7), 78.5 (s, C_4), 71.9 (d, C_9), 63.7 (t, C_{15}), 55.4 (q, C_{20}), 44.5 (d, C_{10}), 41.8 (t, C_8), 38.5 (t, C_6), 22.7 (q, C_{13}), 18.8 (q, C_1), 15.5 (q, C_{14}), 14.3 (t, C_5), 11.4 (d, C_2).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for $C_{29}H_{48}NaO_3Si$ $[M+Na]^+$: 495.3265, found: 495.3263.

1-(((5*R*,7*R*,8*R*)-7-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5,8-dimethyl-1-(triisopropylsilyl)dec-9-en-1-yn-5-yloxy)methyl)-4-methoxybenzene (II.32)



MW (g/mol): 587.04 **Molecular formula:** $C_{35}H_{62}O_3Si_2$

To a solution of alcohol **II.44** (235 mg, 0.49 mmol) in CH_2Cl_2 (1.7 mL) at –20 °C were added 2,6-lutidine (115 µL, 0.98 mmol) and TBSOTf (170 µL, 0.33 mmol) drop-wise. The resulting mixture was stirred for 2 h at the same temperature before a saturated aq. solution of $NaHCO_3$ (2 mL) was added. The two layers were separated and the aqueous fraction was extracted twice with CH_2Cl_2 (2x10 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude residue was finally purified by flash column chromatography (PE/Et_2O, from 92/8 to 96/4) to afford 1-(((5*R*,7*R*,8*R*)-7-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-5,8-dimethyl-1-(triisopropylsilyl)dec-9-en-1-yn-5-yloxy)methyl)-4-methoxybenzene (**II.32**) as colourless oil (283 mg, 97%).

Rf **=** 0.22 (PE/Et_2O, 96/4).

$[\alpha]_D^{20}$ +13.9 (*c* 0.5, $CHCl_3$).

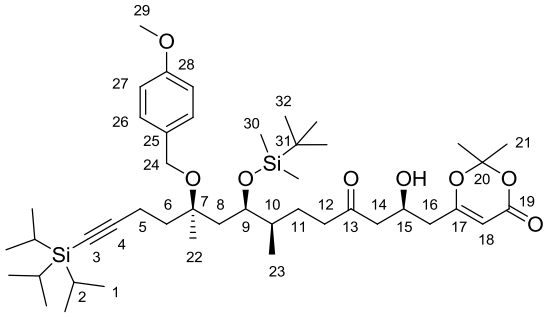
IR (ATR) *v* (cm^{-1}): 3433, 2930, 2863, 2171, 1702, 1514, 1248, 1039, 853, 774.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.24 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H_{17}), 6.86 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_{18}), 6.00 (ddd, *J* = 17.4, 10.6, 5.8 Hz, 1H, H_{11}), 5.01 (ddt, *J* = 25.3, 17.5, 1.7 Hz, 2H, H_{12}), 4.31 (q_{app}, *J* = 10.8 Hz, 2H, H_{15}), 3.89 (m, 1H, H_9), 3.80 (s, 3H, H_{20}), 2.44 (m, 1H, H_{10}), 2.31 (td, *J* = 10.3, 6.3 Hz, 2H, H_5), 1.95-1.82 (m, 2H, H_6), 1.68 (dd, *J* = 15.0, 3.6 Hz, 1H, H_8), 1.52 (dd, *J* = 15.0, 6.9 Hz, 1H, H_8), 1.25 (s, 3H, H_{13}), 1.14-1.00 (m, 20H, H_1+H_2), 0.96 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H_{14}), 0.88 (s, 9H, H_{23}), 0.05 (d, *J* = 5.6 Hz, 6H, H_{21}).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 158.9 (s, C_{19}), 140.5 (d, C_{11}), 131.8 (s, C_{16}), 128.8 (d, C_{17}), 114.2 (t, C_{12}), 113.8 (d, C_{18}), 109.7 (s, C_3), 79.9 (s, C_7), 76.1 (s, C_4), 72.7 (d, C_9), 63.00 (t, C_{15}), 55.4 (q, C_{20}), 43.3 (d, C_{10}), 41.1 (t, C_8), 38.3 (t, C_6), 26.2 (q, C_{23}), 24.2 (q, C_{13}), 18.8 (q, C_1), 18.3 (s, C_{22}), 14.8 (t, C_5), 14.2 (q, C_{14}), 11.4 (d, C_2), –3.8 (q, C_{21}), –3.9 (q, C_{21}).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for $C_{35}H_{62}NaO_3Si_2$ $[M+Na]^+$: 609.4130, found: 609.4127.

6-((2*S*,7*R*,8*R*,10*R*)-10-(4-Methoxybenzyloxy)-8-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-hydroxy-7,10-dimethyl-4-oxo-14-(triisopropylsilyl)tetradec-13-ynyl)-2,2-dimethyl-4H-1,3-dioxin-4-one (II.46)



MW (g/mol): 801.25 **Molecular formula:** $C_{45}H_{76}O_8Si_2$

To a solution of olefin **II.32** (123 mg, 0.21 mmol) and enone **II.12** (70 mg, 0.31 mmol) in CH_2Cl_2 (1.1 mL) was added Hoveyda-Grubbs' second generation catalyst (27 mg, 0.043 mmol) and the resulting reaction mixture was stirred for three days at reflux. The solvent was then removed under reduced pressure and the crude residue was filtered over a plug of silica (PE/EtOAc, 60:40) and **II.47** was used in the next step without further purification (102 mg, 60%).

To a solution of Stryker's reagent (90 mg, 0.046 mmol) in toluene (4 mL) was added a solution of the cross-metathesis product (90 mg, 0.112 mmol) in toluene (2 mL). After stirring for 30 min at rt, the reaction was exposed to air and hexanes was added (10 mL). The reaction mixture was then stirred for 30 additional minutes before the solvent was removed under reduced pressure. The crude residue was finally purified by flash column chromatography (PE/EtOAc, to 70:30 to 60:40) to afford 6-((2*S*,7*R*,8*R*,10*R*)-10-(4-methoxybenzyloxy)-8-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-hydroxy-7,10-dimethyl-4-oxo-14-(triisopropylsilyl)tetradec-13-ynyl)-2,2-dimethyl-4H-1,3-dioxin-4-one (**II.46**) as a pale yellow oil (59 mg, 65%).

Rf = 0.46 (PE/EtOAc, 60:40).

$[\alpha]_D^{20}$ +13.8 (*c* 0.28, $CHCl_3$).

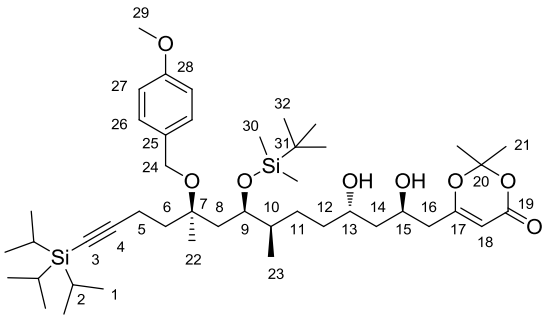
IR (ATR) *v* (cm^{-1}): 3467, 2929, 2863, 2170, 1714, 1377, 1248, 1037, 834.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.23 (d, *J* = 8.9, 2H, H_{26}), 6.86 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_{27}), 5.34 (s, 1H, H_{18}), 4.36-4.24 (m, 3H, H_{24}+H_{15}), 3.92-3.82 (m, 1H, H_9), 3.80 (s, 3H, H_{29}), 3.18 (s

broad, 1H, OH), 2.58 (dd, J = 8.8, 5.9 Hz, 1H, H_8), 2.49-2.21 (massif, 7H, H_{5+} H_{12}+H_{14}+H_{16}), 1.94-1.76 (massif, 3H, H_{6+} H_{16}), 1.73-1.66 (massif, 7H, H_{11+} H_{21}), 1.60-1.55 (massif, 3H, H_{8+} H_{10}+H_{11}), 1.25 (s, 3H, H_{22}), 1.09-1.00 (m, 21H, H_{1+} H_2), 0.89-0.82 (m, 12H, H_{23+} H_{32}), 0.08-0.00 (m, 6H, H_{30}).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 211.6 (s, C_{13}), 168.4 (s, C_{17}), 161.1 (s, C_{19}), 158.9 (s, C_{28}), 131.7 (s, C_{25}), 128.8 (d, C_{26}), 113.8 (s, C_{27}), 109.5 (s, C_3), 106.8 (s, C_{20}), 95.6 (s, C_{18}), 80.0 (s, C_4), 77.4 (d, C_9), 76.0 (s, C_7), 64.8 (d, C_{15}), 63.1 (t, C_{24}), 55.4 (q, C_{29}), 48.2 (t, C_{14}), 42.3 (t, C_{16}), 41.1 (t, C_6), 40.5 (t, C_{12}), 39.3 (d, C_{10}), 38.3 (t, C_8), 26.2 (q, C_{22}), 25.7 (t, C_{11}), 24.7 (q, C_{21}), 24.2 (q, C_{32}), 18.8 (q, C_1), 18.3 (s, C_{31}), 14.9 (q, C_{23}), 14.8 (t, C_5), 11.4 (d, C_2), –3.8 (q, C_{30}).

6-((2*R*,4*S*,7*R*,8*R*,10*R*)-10-(4-Methoxybenzyloxy)-8-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2,4-dihydroxy-7,10-dimethyl-14-(triisopropylsilyl)tetradec-13-ynyl)-2,2-dimethyl-4H-1,3-dioxin-4-one (II.48)



MW (g/mol): 803.27 **Molecular formula:** $C_{45}H_{78}O_8Si_2$

To a solution of hydroxyketone **II.46** (38 mg, 0.047 mmol) in a 1:1 MeCN/AcOH mixture (0.8 mL) at –30 °C was added tetramethylammonium triacetoxyborohydride (125 mg, 0.47 mmol). After stirring overnight at the same temperature, the reaction mixture was poured into a saturated aq. solution of $NaHCO_3$ (5 mL). The solution was stirred again for 20 min. The two layers were separated and the aqueous fraction was extracted with EtOAc (2x10 mL). The combined organic fractions were washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated under reduced pressure. The obtained residue was purified by flash column chromatography (PE/Et_2O, 60:40) to afford 6-((2*R*,4*S*,7*R*,8*R*,10*R*)-10-(4-methoxybenzyloxy)-8-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2,4-dihydroxy-7,10-dimethyl-14-(triisopropylsilyl)tetradec-13-ynyl)-2,2-dimethyl-4H-1,3-dioxin-4-one (**II.48**) as colourless oil (26 mg, 70%).

Rf = 0.21 (PE/EtOAc, 60:40).

$[\alpha]_D^{20}$ +2.4 (*c* 0.65, $CHCl_3$

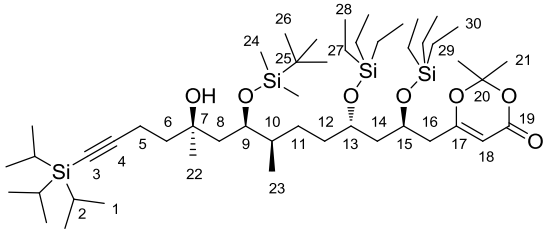
IR (ATR) *v* (cm^{-1}): 3436, 2939, 2863, 2170, 1713, 1633, 1377, 1248, 1014, 834.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28-7.21 (m, 2H, H_{26}), 6.91-6.81 (m, 2H, H_{27}), 5.33 (s, 1H, H_{18}), 4.30 (s, 2H, H_{24}), 4.23 (ddd, *J* = 11.7, 8.0, 4.1 Hz, 1H, H_{15}), 3.91 (dt, *J* = 5.4, 2.3 Hz, 1H, H_{13}), 3.87-3.81 (m, H_9), 3.80 (s, 3H, H_{29}), 2.80 (s broad, 1H OH), 2.47-2.25 (m, 4H, H_5+H_8+H_{16}), 1.95-1.84 (m, 2H, H_8+H_{16}), 1.70 (massif, 7H, H_{10}+H_{21}), 1.67-1.33 (m, 8H, H_6+H_{11}+ H_{12}+H_{14}), 1.26 (s, 3H, H_{22}), 1.09-1.01 (m, 21H, H_1+H_2), 0.91-0.83 (m, 12H, H_{23}+H_{32}), 0.10-0.02 (m, 6H, H_{30}).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 169.2 (s, C_{17}), 161.2 (s, C_{19}), 158.9 (s, C_{28}), 131.7 (s, C_{25}), 128.9 (d, C_{26}), 113.8 (d, C_{27}), 109.6 (s, C_3), 106.8 (s, C_{20}), 95.3 (d, C_{18}), 77.4 (d, C_9), 76.1 (s, C_7), 72.5 (s, C_4), 69.7 (d, C_{13}), 66.4 (d, C_{15}), 63.0 (t, C_{24}), 55.4 (q, C_{29}), 42.3 (t, C_{16}), 41.8 (t, C_{14}), 40.9 (t, C_6), 39.9 (d, C_{10}), 38.8 (t, C_8), 36.2 (t, C_{12}), 27.4 (t, C_{11}), 26.2 (q, C_{21}), 25.5 (q, C_{32}), 24.9 (q, C_{22}), 19.0 (s, C_{31}), 18.8 (q, C_1), 18.8 (d, C_2), 14.8 (t, C_5), 11.4 (q, C_{23}), –3.9 (q, C_{30}).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for $C_{45}H_{78}NaO_8Si_2$ $[M+Na]^+$: 825.51274, found: 825.5111.

6-((2*R*,4*S*,7*R*,8*R*,10*R*)-8-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-10-hydroxy-7,10-dimethyl-2,4-bis(triethylsilyloxy)-14-(triisopropylsilyl)tetradec-13-ynyl)-2,2-dimethyl-4H-1,3-dioxin-4-one (II.31)



MW (g/mol): 911.64 **Molecular formula:** $C_{49}H_{98}O_7Si_4$

To a solution of diol **II.48** (90 mg, 0.11 mmol) in a 10:1 CH_2Cl_2/MeOH mixture (5.5 mL) was added DDQ (25.5 mg, 0.11 mmol). After stirring for 1 h at rt, the reaction mixture was poured into a saturated aq. solution of $NaHCO_3$ (5 mL). The two layers were separated and the aqueous fraction was extracted twice with CH_2Cl_2 (2x10 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude residue was filtered over a plug of silica (PE/EtOAc, 60:40) to afford the

corresponding triol **II.49** which was directly engaged in the next step without further purification.

Hence, to a solution of the crude triol **II.49** (27 mg, 0.039 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) at 0 °C were added imidazole (16 mg, 0.235 mmol) and TESCl (15 µL, 0.089 mmol). After stirring 1 h at the same temperature, the reaction mixture was poured into a saturated aq. solution of $NaHCO_3$ (5 mL). The two layers were separated and the aqueous fraction was extracted twice with EtOAc (2x10 mL). The combined organic layers were then washed with brine (5 mL), dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was finally purified by flash column chromatography (PE/Et_2O, 90:10) to afford 6-((2*R*,4*S*,7*R*,8*R*,10*R*)-8-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-10-hydroxy-7,10-dimethyl-2,4-bis(triethylsilyloxy)-14-(triisopropylsilyl)-tetradec-13-ynyl-2,2-dimethyl-4H-1,3-dioxin-4-one (**II.31**) as colourless oil (20 mg, 50% over two steps).

Rf = 0.51 (PE/EtOAc, 80:20).

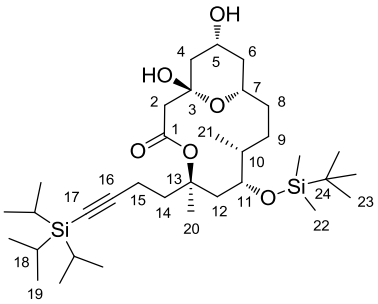
$[\alpha]_D^{20}$ +5.5 (*c* 0.25, $CHCl_3$).

IR (ATR) *v* (cm^{-1}): 2954, 2875, 2171, 1736, 1637, 1462, 1389, 1252, 1013, 741.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.28 (s, 1H, H_{18}), 4.15-4.07 (m, 1H, H_{15}), 4.04 (dd, *J* = 8.7, 2.4 Hz, 1H, H_{13}), 3.84 (s broad, 1H, OH), 3.77 (ddd, *J* = 11.9, 7.9, 4.0 Hz, 1H, H_9), 2.42 (dd, *J* = 6.2, 1.8 Hz, 2H, H_{16}), 2.39-2.31 (m, 2H, H_5), 1.68 (s, 3H, H_{21}), 1.67 (s, 3H, H_{21}), 1.72-1.65 (massif, 2H, H_{14}), 1.65-1.53 (massif, 6H, H_6+H_8+H_{12}), 1.35 (dd, *J* = 14.4, 2.1 Hz, 2H, H_{11}), 1.25 (massif, 4H, H_{10}+H_{22}), 1.08-1.01 (m, 21H, H_1+H_2), 0.96 (t, *J* = 7.9 Hz, 18H, H_{28}+H_{30}), 0.90 (s, 9H, H_{26}), 0.81 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H_{23}), 0.60 (qd, *J* = 7.9, 3.9 Hz, 12H, H_{27}+H_{29}), 0.13 (d, *J* = 12.4 Hz, 6H, H_{24}).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 169.3 (s, C_{17}), 161.3 (s, C_{19}), 109.7 (s, C_3), 106.5 (s, C_{20}), 95.4 (d, C_{18}), 79.8 (s, C_7), 77.3 (d, C_9), 71.5 (s, C_4), 70.8 (d, C_{13}), 67.8 (d, C_{15}), 45.4 (t, C_{16}), 43.6 (t, C_6), 43.3 (t, C_8), 40.2 (d, C_{10}), 39.1 (t, C_{14}), 37.1 (t, C_{12}), 29.9 (t, C_{11}), 26.0 (q, C_{22}), 25.8 (q, C_{21}), 25.6 (q, C_{21}), 24.7 (q, C_{26}), 18.8 (q, C_1), 18.1 (s, C_{25}), 16.5 (q, C_{23}), 14.5 (t, C_5), 11.4 (d, C_2), 7.2 (q, C_{28}), 7.1 (q, C_{30}), 5.5 (t, C_{27}), 5.4 (t, C_{29}), −3.2 (q, C_{24}).

(1*R*,5*R*,7*R*,8*R*,11*S*,13*R*)-7-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-1,13-dihydroxy-5,8-dimethyl-5-(4-(triisopropylsilyl)but-3-ynyl)-4,15-dioxa-bicyclo[9.3.1]pentadecan-3-one (II.30)



MW (g/mol): 625.04 **Molecular formula:** $C_{34}H_{64}O_6Si_2$

A solution of alcohol **II.31** (20 mg, 0.021 mmol) in dry toluene (5 mL) was added drop-wise to a refluxing volume of dry toluene (200 mL). The resulting mixture was stirred at the same temperature until complete conversion of the starting material (reaction monitored by TLC). The solvent was then removed under reduced pressure and the crude residue was used in the next step without further purification.

To a solution of crude macrolactone in THF (200 µL) placed in a plastic vial at 0°C was added a solution of HF.pyr (50 µL) in a THF/pyridine mixture (200 µL/130 µL). The resulting reaction mixture was stirred at the same temperature until no more starting material could be observed by TLC analysis. A saturated aq. solution of $NaHCO_3$ (1 mL) was then carefully added in order to quench the reaction. The reaction mixture was eventually extracted with EtOAc and the combined organic layers were washed with brine (2 mL), dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated under reduced pressure. The (1*R*,5*R*,7*R*,8*R*,11*S*,13*R*)-7-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1,13-dihydroxy-5,8-dimethyl-5-(4-(triisopropylsilyl)but-3-ynyl)-4,15-dioxa-bicyclo[9.3.1]pentadecan-3-one (**II.30**) was obtained as colourless oil (2.5 mg, 20% over two steps).

Rf = 0.17 (PE/EtOAc, 50:50).

$[\alpha]_D^{20}$ +14 (*c* 0.22, $CHCl_3$).

IR (ATR) *v* (cm^{-1}): 3366, 2929, 2863, 2173, 1727, 1462, 1378, 1252, 1060, 834, 676.

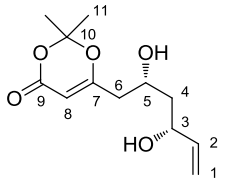
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.21-4.11 (m, 1H, H_5), 3.95 (ddd, *J* = 7.2, 3.5, 1.7 Hz, 1H, H_{11}), 3.92-3.87 (m, 1H, H_7), 2.57 (s, 2H, H_2), 2.43-2.24 (m, 4H, H_{12}+H_{14}+H_{15}), 2.14 (ddd, *J* = 12.1, 4.6, 1.7 Hz, 1H, H_4), 1.95-1.75 (m, 4H, H_6+H_{10}+H_{12}+H_{14}), 1.62-1.48 (2H, H_8), 1.44 (s,

3H, H_{20}), 1.38-1.24 (m, 4H, H_4+H_6+H_9), 1.10-1.02 (m, 21H, H_{18}+H_{19}), 0.89-0.86 (m, 9H, H_{23}), 0.84 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H_{21}), 0.13-0.05 (m, 6H, H_{22}).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 170.1 (s, C1), 108.0 (s, C_{17}), 96.6 (s, C_3), 84.7 (s, C_{13}), 80.8 (d, C_{11}), 77.4 (s, C_{16}), 72.1 (d, C_5), 64.8 (d, C_7), 48.6 (t, C_2), 45.9 (t, C_4), 43.6 (t, C_6), 40.9 (t, C_{14}), 40.0 (t, C_{12}), 38.8 (d, C_{10}), 34.5 (t, C_8), 29.8 (t, C_9), 26.2 (q, C_{20}), 25.3 (q, C_{23}), 18.8 (q, C_{19}), 18.5 (s, C_{24}), 14.9 (q, C_{21}), 14.7 (t, C_{15}), 11.4 (d, C_{18}), –3.4 (q, C_{21}).

II.6.3 Second strategy towards the synthesis of lyngbouilloside aglycone.

6-((2*R*,4*R*)-2,4-Dihydroxyhex-5-en-1-yl)-2,2-dimethyl-4H-1,3-dioxin-4-one (II.54)

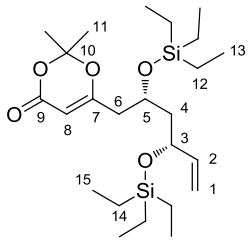


MW (g/mol): 242.27 **Molecular formula:** $C_{12}H_{18}O_5$

To a solution of hydroxyketone **II.12** (0.88 g, 3.66 mmol) in a 1:1 MeCN/AcOH mixture (62 mL) at −30 °C was added tetramethylammonium triacetoxyborohydride (7.7 g, 29.3 mmol). After stirring overnight at the same temperature, the reaction mixture was poured into a saturated aq. solution of $NaHCO_3$ (400 mL). The solution was stirred again for 20 min. The two layers were separated and the aqueous fraction was extracted with EtOAc (100 mLx2). The combined organic fractions were washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated under reduced pressure. The obtained residue was purified by flash column chromatography (Et_2O, 100%) to afford 6-((2*R*,4*R*)-2,4-dihydroxyhex-5-en-1-yl)-2,2-dimethyl-4H-1,3-dioxin-4-one **(II.54)** as white solid (659 mg, 74%).

$[\alpha]_D^{20}$ −15.5 (*c* 0.76, $CHCl_3$).
IR (ATR) *v* (cm^{-1}): 3410, 2923, 1711, 1633, 1392, 1378, 1276, 1204, 1015, 807, 688.
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 5.92 (ddd, *J* = 17.1, 10.5, 5.6 Hz, 1H, H_2), 5.33 (s, 1H, H_8), 5,30 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, H1), 5.17 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.49 (s, 1H, H_3), 4.23 (m, 1H, H_5), 2.41 (m, 2H, H_6), 1.78 (m, 1H, H_4), 1.69 (m, 6H, H_{11}), 1.68 (m, 1H, H_4).
^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 169.1 (s, C_7), 161.4 (s, C_9), 140.2 (d, C_2), 115.2 (t, C_1), 106.8 (s, C_{10}), 95.2 (d, C_8), 70.5 (d, C_3), 66.1 (d, C_5), 42.2 (t, C_4), 41.8 (t, C_6), 25.4 (q, C_{11}), 25.0 (q, C_{11}).
HRMS (ESI) *m/z*: calculated for $C_{12}H_{18}O_5$ $[M+Na]^+$: 265.10464, found: 265.10501.

6-((2*R*,4*R*)-2,4-Dihydroxyhex-5-en-1-yl)-2,2-dimethyl-4H-1,3-dioxin-4-one (II.52)



MW (g/mol): 470.79 **Molecular formula:** $C_{24}H_{46}O_5Si_2$

To a solution of the diol **II.54** (650 mg, 2.69 mmol) in CH_2Cl_2 (65 mL) at 0 °C were added imidazole (731 mg, 10.7 mmol) and TESCl (1.36 mL, 8.0 mmol). After stirring 1.5 h at the same temperature, the reaction mixture was poured into a saturated aq. solution of $NaHCO_3$ (30 mL). The two layers were separated and the aqueous fraction was extracted twice with CH_2Cl_2 (2x30 mL). The combined organic layers were then washed with brine (20 mL), dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was finally purified by flash column chromatography (PE/Et_2O, 90:10) to afford 6-((2*R*,4*R*)-2,4-dihydroxyhex-5-en-1-yl)-2,2-dimethyl-4H-1,3-dioxin-4-one **(II.52)** as colourless oil (1.2 g, 95%).

$[\alpha]_D^{20}$ –2.3 (*c* 0.43, $CHCl_3$).

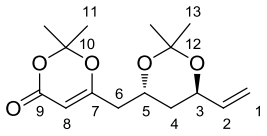
IR (ATR) *v* (cm^{-1}): 2955, 2912, 2877, 1736, 1637, 1390, 1376, 1271, 1204, 1093, 1014, 742.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 5.78 (ddd, *J* = 17.3, 10.2, 7.3 Hz, 1H, H_2), 5.27 (s, 1H, H_8), 5.14 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, H_1), 5.06 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H, H_1), 4.19 (m, 1H, H_3), 4.10 (p_{app}, *J* = 6.0 Hz, 1H, H_5), 2.40 (m, 2H, H_6), 1.78-1.58 (m, 2H, H_4),), 1.68 (s, 3H, H_{11}), 1.67 (s, 3H, H_{11}), 1.00-0.89 (m, 18H, H_{13}+H_{15}), 0.64-0.53 (m, 12H, H_{12}+H_{14}).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 169.3 (s, C_7), 161.3 (s, C_9), 141.7 (d, C_2), 114.9 (t, C_1), 106.5 (s, C_{10}), 95.4 (d, C_8), 71.8 (d, C_3), 67.1 (d, C_5), 46.5 (t, C_4), 42.8 (t, C_6), 25.8 (q, C_{11}), 24.7 (q, C_{11}), 7.0 (q, C_{13}+C_{15}), 5.3 (t, C_{12}+C_{14}).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for $C_{24}H_{46}O_5Si_2$ $[M+Na]^+$: 493.27760, found: 493.27781.

6-((2*R*,4*R*)-2,4-Dihydroxyhex-5-en-1-yl)-2,2-dimethyl-4H-1,3-dioxin-4-one (II.55)



MW (g/mol): 282.33 **Molecular formula:** $C_{15}H_{22}O_5$

To a solution of the diol **II.54** (33 mg, 0.136 mmol) in Acetone (2 mL) at rt were added *p*-toluenesulfonic acid (1.2 mg, 5 mol %) and 2,2-dimethoxypropane (0.8 mL, 6.45 mmol). After stirring 30 min, a saturated aq. solution of $NaHCO_3$ (3 mL) was poured into the reaction mixture. The two layers were separated and the aqueous fraction was extracted twice with Et_2O (2x3 mL). The combined organic layers were then washed with brine (2 mL), dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was finally purified by flash column chromatography (PE/Et_2O, 60:40) to afford 6-((2*R*,4*R*)-2,4-dihydroxyhex-5-en-1-yl)-2,2-dimethyl-4H-1,3-dioxin-4-one **(II.55)** (35 mg, 91%).

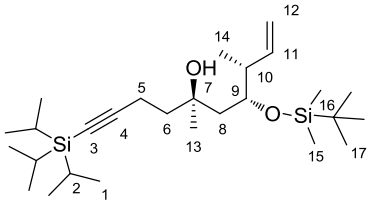
$[\alpha]_D^{20}$ +21.6 (*c* 1.8, $CHCl_3$).

IR (ATR) *v* (cm^{-1}): 2990, 2949, 1729, 1637, 1378, 1273, 1204, 1013, 901, 808.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 5.85 (ddd, *J* = 17.2, 10.5, 5.8 Hz, 1H, H_2), 5.29 (s, 1H, H_8), 5.21 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H, H_1), 5.12 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, H_1), 4.33 (m, 1H, H_3), 4.10 (m, 1H, H_5), 2.38 (m, 2H, H_6), 1.84-1.64 (m, 2H, H_4), 1.66 (s, 3H, H_{11}), 1.66 (s, 3H, H_{11}), 1.35 (s, 3H, H_{13}), 1.34 (s, 3H, H_{13}).

^{13}C-NMR (100 MHz, C_6D_6) δ (ppm): 167.7 (s, C_7), 159.9 (s, C_9), 139.1 (d, C_2), 114.2 (t, C_1), 106.1 (s, C_{10}), 100.6 (s, C_{12}), 95.8 (d, C_8), 67.5 (d, C_3), 63.3 (d, C_5), 39.9 (t, C_4), 37.3 (t, C_6), 25.4 (q, C_{11}), 25.3 (q, C_{11}), 25.0 (q, C_{13}), 24.6 (q, C_{13}).

(5*R*,7*R*,8*R*)-7-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-5,8-dimethyl-1-(triisopropylsilyl)dec-9-en-1-yn-5-ol (II.53)



MW (g/mol): 466.89 **Molecular formula:** $C_{27}H_{54}O_2Si_2$

To a solution of **II.32** (815 mg, 1.39 mmol) in a 10:1 CH_2Cl_2/MeOH mixture (66 mL) was added DDQ (315 mg, 1.39 mmol). After stirring for 1 h at rt, the reaction mixture was poured into a saturated aq. solution of $NaHCO_3$ (50 mL). The two layers were separated and the aqueous fraction was extracted twice with CH_2Cl_2 (2x50 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude residue was finally purified by flash column chromatography (PE/Et_2O, 95/5) to afford (5*R*,7*R*,8*R*)-7-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-5,8-dimethyl-1-(triisopropylsilyl)dec-9-en-1-yn-5-ol **(II.53)** as colourless oil (526 mg, 81%).

$[\alpha]_D^{20}$ +46.8 (*c* 2.80, $CHCl_3$).

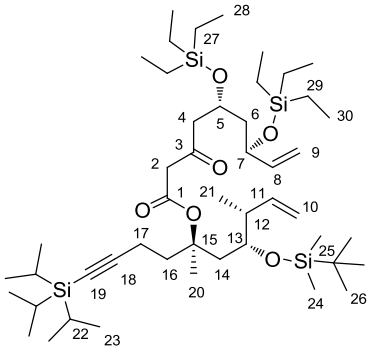
IR (ATR) *v* (cm^{-1}): 3520, 2941, 2864, 2171, 1463, 1368, 1256, 1004, 883, 835, 775, 661.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.03 (ddd, *J* = 17.4, 10.8, 5.0 Hz, 1H, H_{11}), 5.12 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, H_{12}), 5.02 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H, H_{12}), 4.09 (m, 1H, H_9), 3.80 (s br, 1H, OH), 2.52 (m, 1H, H_{10}), 2.35 (td, *J* = 7.5, 2.7 Hz, 2H, H_5), 1.71 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H, H_6), 1.58 (m, 1H, H_8), 1.33 (dd, *J* = 14.6, 2.3 Hz, 1H, H_8), 1.21 (s, 3H, H_{13}), 1.08-1.00 (m, 21H, H_1), 0.94 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, H_{14}), 0.91 (s, 9H, H_{15}), 0.16 (d, *J* = 4.6 Hz, 6H, H_{17}).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 138.3 (d, C_{11}), 115.2 (t, C_{13}), 109.8 (s, C_3), 79.7 (s, C_4), 75.1 (d, C_9), 71.6 (s, C_7), 43.4 (t, C_6), 42.3 (d, C_{10}), 39.8 (t, C_8), 26.1 (q, C_{17}), 25.8 (q, C_{13}), 18.8 (q, C_1), 18.1 (s, C_{16}), 14.9 (q, C_{14}), 14.5 (t, C_5), 11.4 (d, C_2), –3.1 (q, C_{15}), –4.5 (q, C_{15}).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for $C_{27}H_{54}O_2Si_2$ $[M+Na]^+$: 489.35546, found: 389.35565.

(5*R*,7*R*)-(5*R*,7*R*,8*R*)-7-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-5,8-dimethyl-1-(triisopropylsilyl)dec-9-en-1-yn-5-yl 3-oxo-5,7-bis((triethylsilyl)oxy)non-8-enoate (II.58)



MW (g/mol): 879.60 **Molecular formula:** $C_{48}H_{94}O_6Si_4$

A solution of dioxinone **II.52** (380 mg, 0.807 mmol) and alcohol **II.53** (262 mg, 0.561 mmol) in dry toluene (2 mL) was refluxed for 2 h until complete conversion of the starting material (reaction monitored by TLC). The solvent was then removed under reduced pressure and the crude residue was purified by flash column chromatography (PE/Et_2O, 98/2) to afford (5*R*,7*R*)-(5*R*,7*R*,8*R*)-7-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-5,8-dimethyl-1-(triisopropylsilyl)dec-9-en-1-yn-5-yl-3-oxo-5,7-bis((triethylsilyl)oxy)non-8-enoate **(II.58)** as colourless oil (470 mg, 95%).

$[\alpha]_D^{20}$ +15.9 (*c* 0.88, $CHCl_3$).

IR (ATR) *v* (cm^{-1}): 2955, 2876, 2173, 1741, 1719, 1641, 1462, 1239, 1069, 1006, 836, 774, 741, 676.

The ^{1}H-NMR spectrum shows a keto-enol equilibrium, only the ketone form has been described.

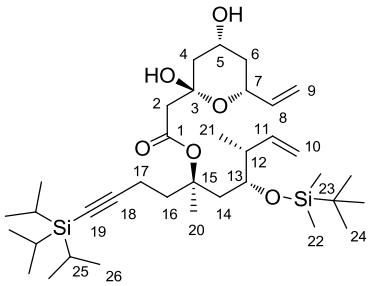
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.99 (ddd, *J* = 17.2, 10.6, 5.5 Hz, 1H, H_{11}), 5.78 (ddd, *J* = 17.3, 10.2, 7.2 Hz, 1H, H_8), 5.23-4.89 (m, 4H, H_9+H_{10}), 4.37-4.02 (m, 2H, H_5+H_7), 3.80 (m, 1H, H_{13}), 3.42 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, H_{12}), 3.36 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, H_{12}), 2.66 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H, H_4), 2.46-2.18 (m, 4H, H_{12}+H_{16}+H_{17}), 2.11 (dd, *J* = 15.0, 2.8 Hz, 1H, H_{14}), 1.92 (m, 1H, H_{16}), 1.78-1.58 (m, 3H, H_6+H_{14}), 1.52 (s, 3H, H_{20}), 1.14-0.99 (m, 21H, H_{22}+H_{23}), 0.99-0.82 (m, 30H, H_{21}+H_{26}+H_{28}+H_{30}), 0.73-0.49 (m, 12H, H_{27}+H_{29}), 0.09 (s, 6H, H_{24}).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 201.8 (s, C_3), 166.2 (s, C_1), 141.4 (d, C_8), 139.7 (d, C_{11}), 115.0 (t, C_9), 114.6 (t, C_{10}), 108.5 (s, C_{19}), 85.3 (s, C_{15}), 77.4 (s, C_{18}), 72.7 (d, C_{13}), 71.7 (d, C_7), 66.7 (d, C_5), 51.9 (t, C_2), 51.0 (t, C_4), 46.4 (t, C_6), 43.2 (d, C_{12}), 40.5 (t, C_{14}), 38.4 (t, C_{16}),

26.2 (q, C_{26}), 18.8 (q, C_{20}), 18.2 (q, C_{23}), 14.9 (s, C_{25}), 14.3 (t, C_{17}), 11.4 (q, C_{21}), 7.05 (d, C_{22}), 7.01 (q, C_{28} or C_{30}), 5.3 (q, C_{28} or C_{30}), 5.21 (t, C_{27} or C_{29}), 5.16 (t, C_{27} or C_{29}), –3.7 (q, C_{24}), –3.9 (q, C_{24}).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for $C_{48}H_{94}O_6Si_4$ $[M+Na]^+$: 901.60197, found: 901.60250.

(5*R*,7*R*,8*R*)-7-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-5,8-dimethyl-1-(triisopropylsilyl)dec-9-en-1-yn-5-yl 2-((2*S*,4*R*,6*R*)-2,4-dihydroxy-6-vinyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)acetate



MW (g/mol): 651.08 **Molecular formula:** $C_{36}H_{66}O_6Si_2$

To a solution of **II.58** (1.02 g, 1.16 mmol) in THF (18 mL) placed in a plastic vial at 0 °C was slowly added a solution of HF.pyr (4.4 mL) in a (1.5:1) THF/pyridine mixture (30 mL). The resulting reaction mixture was stirred at the same temperature until no more starting material could be observed by TLC analysis. A saturated aq. solution of $NaHCO_3$ (200 mL) was then carefully added in order to quench the reaction. The reaction mixture was eventually extracted with EtOAc and the combined organic layers were washed with brine (2 mL), dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated under reduced pressure. The intermediate was purified by flash column chromatography (PE/Et_2O, 50:50) to afford (5*R*,7*R*,8*R*)-7-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-5,8-dimethyl-1-(triisopropylsilyl)dec-9-en-1-yn-5-yl-2-((2*S*,4*R*,6*R*)-2,4-dihydroxy-6-vinyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)acetate as colourless oil (680 mg, 90%).

$[\alpha]_D^{20}$ +12.6 (*c* 0.41, $CHCl_3$).

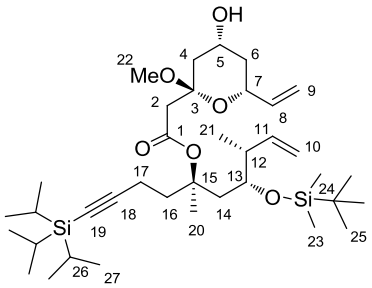
IR (ATR) *v* (cm^{-1}): 3431, 2921, 2852, 2173, 1709, 1463, 1258, 1069, 834, 775, 676.

^{1}H-NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 6.09 (ddd, *J* = 17.4, 10.6, 5.7 Hz, 1H, H_{11}), 5.83 (ddd, *J* = 17.3, 10.6, 5.2 Hz, 1H, H_8), 5.34-5.17 (m, 2H, H_9+OH), 5.14-5.00 (m, 3H, H_9+H_{10}), 4.40 (m, 1H, H_7), 4.09 (m, 1H, H_5), 3.84 (m, 1H, H_{13}), 2.51-2.29 (m, 5H, H_2+H_{12}+H_{16}+H_{17}), 2.28-2.16 (m, 2H, H_2+H_{14}), 2.10 (m, 1H, H_{16}), 1.99 (m, 1H, H_4 or H_6), 1.77-1.65 (m, 2H, H_{14}+H_4 or H_6), 1.42 (s, 3H, H_{20}), 1.24-1.17 (m, 18H, H_{26}), 1.17-1.03 (m, 6H, OH+H_{25}+H_4+H_6), 1.02 (s, 9H, H_{24}), 0.95 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, H_{21}), 0.17 (s, 3H, H_{22}), 0.09 (s, 3H, H_{22}).

^{13}C-NMR (100 MHz, C_6D_6) δ 171.9 (s, C_1), 139.9 (d, C_{11}), 139.1 (d, C_8), 114.9 (t, C_{10}), 114.2 (t, C_9), 109.2 (s, C_{19}), 97.0 (s, C_3), 85.2 (s, C_{15}), 80.6 (s, C_{18}), 73.2 (d, C_{13}), 69.8 (d, C_7), 64.2 (d, C_5), 45.7 (t, C_2), 44.2 (t, C_4 or C_6), 43.6 (d, C_{12}), 41.3 (t, C_{14}), 41.0 (t, C_4 or C_6), 38.9 (t, C_{16}), 26.4 (q, C_{24}), 24.7 (q, C_{20}), 19.0 (q, C_{26}), 18.4 (s, C_{23}), 15.2 (t, C_{17}), 14.3 (q, C_{21}), 11.8 (q, C_{25}), −3.6 (q, C_{22}), −3.8 (q, C_{22}).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for $C_{36}H_{66}O_6Si_2$ $[M+Na]^+$: 673.42901, found: 673.42928.

(5*R*,7*R*,8*R*)-7-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-5,8-dimethyl-1-(triisopropylsilyl)dec-9-en-1-yn-5-yl 2-((2*S*,4*R*,6*R*)-4-hydroxy-2-methoxy-6-vinyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)acetate (II.51)



MW (g/mol): 665.10 **Molecular formula:** $C_{37}H_{68}O_6Si_2$

To a solution of the hemiketal (710 mg, 1.09 mmol) in MeOH (28 mL) was added pyridinium *p*-toluenesulfonate (27 mg, 0.11 mmol) followed by trimethoxymethane (358 µL, 3.27 mmol). After stirring overnigth at rt, the reaction mixture was diluted with Et_2O (30mL) and poured into a saturated aq. solution of $NaHCO_3$ (100 mL). The two layers were separated and the aqueous fraction was extracted twice with Et_2O (2x50 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude residue was finally purified by flash column chromatography (PE/Et_2O, 70:30) to afford (5*R*,7*R*,8*R*)-7-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-5,8-dimethyl-1-(triisopropylsilyl)dec-9-en-1-yn-5-yl 2-((2*S*,4*R*,6*R*)-4-hydroxy-2-methoxy-6-vinyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)acetate **(II.51)** as colourless oil (660 mg, 91%).

$[\alpha]_D^{20}$ +4.1 (*c* 0.44, $CHCl_3$).

IR (ATR) *v* (cm^{-1}): 3367, 2928, 2864, 2173, 1730, 1463, 1377, 1253, 1040, 835, 774, 677.

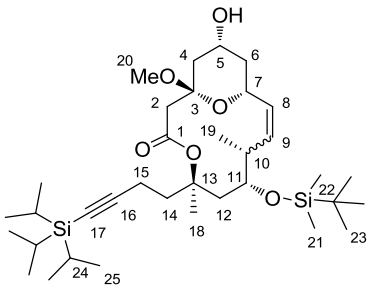
^{1}H-NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 6.12 (ddd, *J* = 17.4, 10.6, 5.6 Hz, 1H, H_{11}), 5.79 (ddd, *J* = 17.3, 10.5, 5.6 Hz, 1H, H_8), 5.26-4.94 (m, 4H, H_9+H_{10}), 4.04-3.78 (m, 3H, H_5+H_7+H_{13}), 3.06 (s, 3H, H_{22}), 2.65 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H, H_2), 2.57-2.36 (m, 6H, H_2+H_{12}+H_{16}+H_{17}+H_4 or H_6), 2.32

(dd, J = 15.0, 3.0 Hz, 1H, H_{14}), 2.00 (ddd, J = 12.6, 9.8, 6.0 Hz, 1H, H_{16}), 1.79-1.68 (m, 2H, H_{14}+H_4 or H_6), 1.61 (dd, J = 12.7, 11.1 Hz, 1H, H_4 or H_6), 1.41 (s, 3H, H_{20}), 1.25-1.18 (m, 19H, OH+H_{27}), 1.17-1.07 (m, 4H, H_{26}+H_4 or H_6), 1.06-1.02 (m, 9H, H_{25}), 1.01 (d, J = 7.0 Hz, 3H, H_{21}), 0.22 (s, 3H, H_2, H_{23}), 0.12 (s, 3H, H_{23}).

^{13}C-NMR (100 MHz, C_6D_6) δ 168.0 (s, C_1), 139.9 (d, C_{11}), 138.7 (d, C_8), 114.8 (t, C_{10} or C_9), 114.7 (t, C_{10} or C_9), 109.4 (s, C_{19}), 100.0 (s, C_3), 83.8 (s, C_{15}), 80.5 (s, C_{18}), 73.2 (d, C_{13}), 70.4 (d, C_7), 64.4 (d, C_5), 47.8 (q, C_{22}), 43.6 (d, C_{12}), 43.2 (t, C_2), 43.1 (t, C_4 or C_6), 41.0 (t, C_{14}), 40.6 (t, C_4 or C_6), 39.1 (t, C_{16}), 26.4 (q, C_{25}), 24.6 (q, C_{20}), 19.0 (q, C_{27}), 18.4 (s, C_{24}), 15.2 (t, C_{17}), 14.4 (q, C_{21}), 11.8 (d, C_{26}), –3.7 (q, C_{23}), –3.6 (q, C_{23}).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for $C_{37}H_{68}O_6Si_2$ $[M+Na]^+$: 687.44466, found: 687.44561.

(5*R*,7*R*,11*R*,13*R*)-7-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-13-hydroxy-1-methoxy-5,8-dimethyl-5-(4-(triisopropylsilyl)but-3-yn-1-yl)-4,15-dioxabicyclo[9.3.1]pentadec-9-en-3-one



MW (g/mol): 637.05 **Molecular formula:** $C_{35}H_{64}O_6Si_2$

In a sealed tube, Hoveyda-Grubbs' second generation catalyst (0.9 mg, 10 mol %) was added to a solution of **II.51** (10 mg, 0.015 mmol) in toluene (7 mL). Benzoquinone (0.8 mg, 50 mol %) was then added in one portion and the resulting reaction mixture was stirred for 2 h at 110 °C. A second portion of catalyst was then added (0.9 mg, 10 mol %) and the mixture was stirred overnight at the same temperature. The solvent was then removed under reduced pressure and the crude residue was finally purified by flash column chromatography (PE/Et_2O, 65/35) to afford the macrocycle as a single (*E*) isomer (5 mg, 52%).

$[\alpha]_D^{20}$ –23.5 (*c* 0.2, $CHCl_3$).

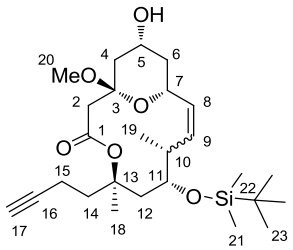
IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3391, 2931, 2864, 2173, 1725, 1462, 1340, 1236, 1157, 1073, 1030, 833, 775, 666, 631.

^{1}H-NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 5.71 (m, 1H, H_9), 5.40 (dd, J = 11.5, 6.4 Hz, 1H, H_8), 4.25 (m, 1H, H_{11}), 3.99 (m, 1H, H_5), 3.78 (m, 1H, H_7), 2.98 (m, 1H, H_{10}), 2.81 (s, 3H, H_{20}), 2.73-2.61 (m, 2H, H_2+H_{12}), 2.45-2.35 (m, 2H, H_{14}+H_{15}), 2.32-2.20 (m, 2H, H_4+H_{15}), 1.94 (m, 1H, H_4), 1.89 (d, J = 12.7 Hz, 1H, H_2), 1.79-1.69 (m, 2H, H_6+H_{14}), 1.62 (dd, J = 15.1, 3.3 Hz, 1H, H_{12}), 1.34 (s, 3H, H_{18}), 1.30 (m, 2H, H_6+OH), 1.25-1.10 (m, 21H, H_{24}+H_{25}), 1.08-1.02 (m, 12H, H_{19}+H_{23}), 0.26 (s, 3H, H_{21}), 0.20 (s, 3H, H_{21}).

^{13}C-NMR (100 MHz, C_6D_6) δ 168.7 (s, C_1), 140.5 (d, C_9), 126.4 (d, C_8), 109.0 (s, C_{17}), 100.7 (s, C_3), 82.7 (s, C_{13}), 80.7 (s, C_{16}), 73.1 (d, C_{11}), 68.6 (d, C_7), 64.5 (d, C_5), 47.3 (q, C_{20}), 46.6 (t, C_{12}), 42.44 (t, C_2 or C_4) 42.43 (t, C_2 or C_4), 40.75 (t, C_6 or C_{14}), 40.66 (t, C_6 or C_{14}), 40.0 (d, C_{10}), 26.6 (q, C_{23}), 23.9 (q, C_{18}), 19.0 (q, C_{25}), 18.8 (s, C_{22}), 15.1 (t, C_{15}), 12.4 (q, C_{19}), 11.7 (d, C_{24}), –3.1 (q, C_{21}), –3.5 (q, C_{21}).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for $C_{35}H_{64}O_6Si_2$ $[M+Na]^+$: 659.41336, found: 659.41369.

(5*R*,7*R*,11*R*,13*R*)-5-(but-3-yn-1-yl)-7-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-13-hydroxy-1-methoxy-5,8-dimethyl-4,15-dioxabicyclo[9.3.1]pentadec-9-en-3-one (II.59)



MW (g/mol): 480.71 **Molecular formula:** $C_{26}H_{44}O_6Si$

To a solution of (5*R*,7*R*,11*R*,13*R*)-7-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-13-hydroxy-1-methoxy-5,8-dimethyl-5-(4-(triisopropylsilyl)but-3-yn-1-yl)-4,15-dioxabicyclo[9.3.1]pentadec-9-en-3-one (20 mg, 0.031 mmol) in THF (1 mL) at 0 °C was added a solution of TBAF (1M in THF) (95 µL, 0.094 mmol). After stirring 5 h at room temperature, a saturated aq. solution of $NaHCO_3$ (3 mL) was poured into the reaction mixture. The two layers were separated and the aqueous fraction was extracted twice with EtOAc (2x5 mL). The combined organic layers were then washed with brine (5 mL), dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was finally purified by flash column chromatography (PE/Et_2O, 25/75) to afford (5*R*,7*R*,11*R*,13*R*)-5-(but-3-yn-1-yl)-7-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-13-hydroxy-1-methoxy-5,8-dimethyl-4,15-dioxabicyclo[9.3.1]pentadec-9-en-3-one **(II.59)** as colourless oil (15 mg, 96%).

$[\alpha]_D^{20}$ –62.4 (*c* 0.20, $CHCl_3$).

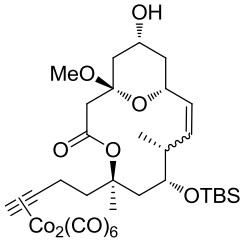
IR (ATR) *v* (cm^{-1}): 3314, 2930, 2856, 1727, 1461, 1337, 1249, 1078, 1034, 1010, 834, 774.

^{1}H-NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 5.78-5.63 (m, 1H, H_9), 5.41 (dd, *J* = 11.5, 6.2 Hz, 1H, H_8), 4.26 (ddd, *J* = 6.3, 3.5, 1.3 Hz, 1H, H_{11}), 3.89 (s, 1H, H_5), 3.79 (ddd, *J* = 12.0, 6.4, 2.4 Hz, 1H, H_7), 3.06-2.93 (m, 1H, H_{10}), 2.85 (s, 3H, H_{20}), 2.73 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H, H_2), 2.48 (dd, *J* = 14.9, 6.4 Hz, 1H, H_{12}), 2.41-2.30 (m, 1H, H_{14}), 2.28-2.05 (m, 3H, H_4+H_{15}), 1.99-1.89 (m, 2H, H_2+H_4), 1.82-1.62 (m, 4H, H_6+H_{12}+H_{14}+H_{17}), 1.30 (m, 4H, H_6+H_{18}), 1.05 (m, 12H, H_{19}+H_{23}), 0.71 (s, 1H, OH), 0.22 (s, 3H, H_{21}), 0.18 (s, 3H, H_{21}).

^{13}C-NMR (100 MHz, C_6D_6) δ 168.6 (s, C_1), 140.7 (d, C_9), 126.3 (d, C_8), 100.6 (s, C_3), 84.0 (s, C_{16}), 82.3 (s, C_{13}), 73.3 (d, C_{11}), 69.1 (d, C_{17}), 68.5 (d, C_7), 64.5 (d, C_5), 47.2 (q, C_{20}), 46.2 (t, C_{12}), 42.7 (t, C_2 or C_4), 42.6 (t, C_2 or C_4), 40.5 (t, C_6 or C_{14}), 40.3 (t, C_6 or C_{14}), 39.4 (d, C_{10}), 26.5 (q, C_{23}), 24.1 (q, C_{18}), 18.7 (s, C_{22}), 13.6 (t, C_{15}), 12.4 (q, C_{19}), –3.3 (q, C_{21}), –3.7 (q, C_{21}).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for $C_{26}H_{44}O_6Si$ $[M+Na]^+$: 503.27994, found: 503.27969.

Cobalt protected alkyne (II.60)

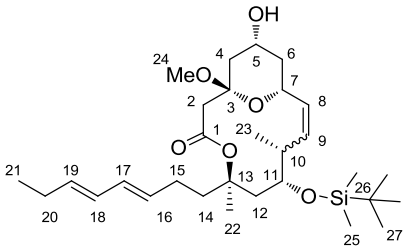


MW (g/mol): 781.67 **Molecular formula:** $C_{33}H_{47}O_{12}SiCo_2$

To a solution of alkyne **II.59** (14 mg, 0.029 mmol) in CH_2Cl_2 (1.1 mL) was added in one portion $Co_2(CO)_8$ (10 mg, 0.03 mmol). After stirring 2 h at room temperature, the solvent was evaporated and the crude residue was purified by flash column chromatography (PE/Et_2O, 50:50) to afford the cobalt protected alkyne **(II.60)** as red oil (22 mg, 100%).

IR (ATR) *v* (cm^{-1}): 2926, 2051, 2020, 1721, 1598, 1360, 1177, 1096, 977, 815, 667.

(5*R*,7*R*,11*R*,13*R*)-7-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-13-hydroxy-1-methoxy-5,8-dimethyl-5-((3*E*,5*E*)-octa-3,5-dien-1-yl)-4,15-dioxabicyclo[9.3.1]pentadec-9-en-3-one (II.66)



MW (g/mol): 536.35 **Molecular formula:** $C_{30}H_{52}O_6Si$

To a solution of alkyne **II.59** (58 mg, 0.12 mmol) in a 1:1 THF/Et_3N degased mixture (2 mL) was added (*E*)-1-iodobut-1-ene **II.64** (132 mg, 0.72 mmol) followed by bis(triphenylphosphine) palladium(II) dichloride (4 mg, 5 mol %) and copper iodide (2 mg, 10 mol %). After stirring overnigth at rt, the solvent was evaporated and the crude residue was filtered over a pad of silica (PE/CH_2Cl_2, 70:30) to afford the corresponding enyne **II.65** which was directly engaged in the next step without further purification.

To a solution of the freshly obtained **II.65** in CH_2Cl_2 (0.6 mL) at 0 °C was added triethoxysilane (48 µL, 0.26 mmol) followed by Cp*Ru$(MeCN)_3PF_6$ (0.3 mg, 0.55 µmol). The medium was immediately allowed to warm to rt and stirred for 1 h. Then, the solvent was removed and a mixture of 2:1:1 THF/MeOH/H_2O (0.8 mL) was added followed by AgF (16 mg, 0.13 mmol). The resulting mixture was stirred under dark for 1 h. After that, the reaction mixture was filtered through Celite©, the solvent was evaporated and the obtained residue was purified by flash column chromatography (PE/Et_2O, 60:40) to afford the diene **(II.66)** as colourless oil (12 mg, 20%).

$[\alpha]_D^{20}$ –69.2 (*c* 0.5, $CHCl_3$).

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3398, 2957, 2928, 2855, 1726, 1461, 1248, 1076, 1034, 1010, 834, 774.

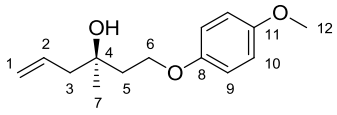
^{1}H-NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 6.23-5.96 (m, 2H, H_{18}+H_{17}), 5.75 (t_{app}, J = 10.9 Hz, 1H, H_9), 5.66-5.51 (m, 2H, H_{19}+H_{16}), 5.44 (dd, J = 11.3, 6.4 Hz, 1H, H_8), 4.33 (m, 1H, H_{11}), 3.93 (m, 1H, H_5), 3.82 (m, 1H, H_7), 3.10 (m, 1H, H_{10}), 2.88 (s, 3H, H_{24}), 2.83 (d, J = 12.8 Hz, 1H, H_2), 2.44 (dd, J = 14.7, 7.3 Hz, 1H, H_{12}), 2.31-2.09 (m, 4H, H_4+H_{14}+H_{15}), 2.08-1.93 (m, 4H, H_2+H_4+H_{20}), 1.88 (dd, J = 14.7, 3.5 Hz, 1H, H_{12}), 1.77 (m, 1H, H_6), 1.66 (m, 1H, H_{14}), 1.47 (s, 3H, H_{22}), 1.37 (m, 1H, H_6+grease), 1.10 (d, J = 6.7 Hz, 3H, H_{23}), 1.03 (s, 9H, H_{27}), 0.91 (t, J = 7.5 Hz, 3H, H_{20}), 0.20 (s, 3H, H_{25}), 0.18 (s, 3H, H_{25}).

^{13}C-NMR (100 MHz, C_6D_6) δ 168.8 (s, C_1), 140.9 (d, C_9), 134.3 (d, C_{16}), 131.5 (d, C_{19}), 131.4 (d, C_{17} or C_{18}), 130.0 (d, C_{17} or C_{18}), 126.3 (d, C_8), 100.6 (s, C_3), 83.0 (s, C_{13}), 73.4 (d, C_{11}), 68.5 (d, C_7), 64.5 (d, C_5), 47.3 (q, C_{24}), 46.3 (t, C_{12}), 43.1 (t, C_2), 42.7 (t, C_4), 41.2 (t, C_{14}), 40.5 (t, C_6), 38.9 (d, C_{10}), 27.4 (t, C_{15}), 26.5 (q, C_{27}), 26.0 (t, C_{20}), 24.9 (q, C_{22}), 18.7 (s, C_{26}), 13.9 (q, C_{21}), 12.5 (q, C_{23}), –3.5 (q, C_{25}), –3.6 (q, C_{25}).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for $C_{30}H_{52}O_6Si$ $[M+Na]^+$: 559.34254, found: 559.34228.

II.6.3 Final strategy towards the synthesis of lyngbouilloside aglycone

(*R*)-1-(4-Methoxyphenoxy)-3-methylhex-5-en-3-ol

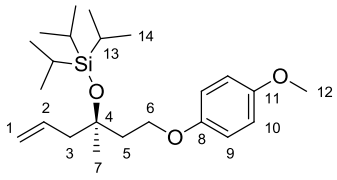


MW (g/mol): 236.31 **Molecular formula:** $C_{14}H_{20}O_3$

To a solution of Li_2CuCl_4 (0.1 M in THF) (0.1 mmol, 1 mL) at −40 °C was added a solution of vinylmagnesium bromide (1 M in THF) (2 mL, 2.0 mmol). The dark reaction mixture was stirred for 1 h at the same temperature and then epoxyde **II.37** (208 mg, 1.0 mmol) diluted in THF (2.6 mL) was added. After stirring 1 h at −40 °C, 1 h at −20 °C and overnight at 0 °C, a saturated aq. solution of NH_4Cl (20 mL) was poured into the reaction mixture. The two layers were separated and the aqueous fraction was extracted twice with EtOAc (2x20 mL). The combined organic layers were then washed with brine (10 mL), dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was finally purified by flash column chromatography (PE/Et_2O, 80:20) to afford (*R*)-1-(4-methoxyphenoxy)-3-methylhex-5-en-3-ol as colourless oil (218 mg, 92%).

$[\alpha]_D^{20}$ +2.0 (*c* 1.3, $CHCl_3$).
IR (ATR) *v* (cm^{-1}): 3446, 2832, 1507, 1228, 1037, 916, 824, 736.
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.90-6.78 (m, 4H, H_9+H_{10}), 5.91 (ddt, *J* = 16.9, 10.4, 7.4 Hz, 1H, H_2), 5.16 (m, 2H, H_1), 4.15 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, H_6), 3.78 (s, 3H, H_{12}), 2.43 (s br, 1H, OH), 2.33 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H, H_3), 1.97 (m, 2H, H_5), 1.27 (s, 3H, H_7).
^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 154.1 (s, C_8 or C_{11}), 152.8 (s, C_8 or C_{11}), 134.1 (d, C_2), 118.8 (t, C_1), 115.6 (d, C_9 or C_{10}), 114.8 (d, C_9 or C_{10}), 71.9 (s, C_4), 65.7 (t, C_6), 55.8 (q, C_{12}), 47.1 (t, C_3), 39.9 (t, C_5), 27.0 (q, C_7).
HRMS (ESI) *m/z*: calculated for $C_{14}H_{20}O_3$ $[M+Na]^+$: 259.13047, found: 259.13057.

(*R*)-Triisopropyl((1-(4-methoxyphenoxy)-3-methylhex-5-en-3-yl)oxy)silane (II.70)



MW (g/mol): 392.65 **Molecular formula:** $C_{23}H_{40}O_3Si$

To a solution of (*R*)-1-(4-methoxyphenoxy)-3-methylhex-5-en-3-ol (1.9 g, 8.0 mmol) in CH_2Cl_2 (8 mL) at 0 °C were added 2,6-lutidine (1.9 mL, 16.1 mmol) and TIPSOTf (3.2 mL, 12.1 mmol) drop-wise. The resulting mixture was stirred for 1 h at rt before a saturated aq. solution of $NaHCO_3$ (20 mL) was added. The two layers were separated and the aqueous fraction was extracted twice with CH_2Cl_2 (2x20 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude residue was finally purified by flash column chromatography (PE/Et_2O, from 98/2) to afford (*R*)-triisopropyl((1-(4-methoxyphenoxy)-3-methylhex-5-en-3-yl)oxy)silane **(II.70)** as colourless oil (2.98 g, 95%).

$[\alpha]_D^{20}$ −7.2 (*c* 1.48, $CHCl_3$).

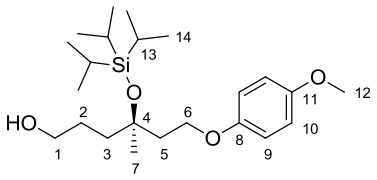
IR (ATR) *v* (cm^{-1}): 2943, 2866, 1508, 1464, 1229, 1142, 1041, 915, 881, 823, 671.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.83 (s, 4H, H_9+H_{10}), 5.94-5.77 (m, 1H, H_2), 5.13-5.01 (m, 2H, H_1), 4.07 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, H_6), 3.77 (s, 3H, H_{12}), 2.40 (dd, *J* = 13.6, 7.0 Hz, 1H, H_3), 2.30 (ddt, *J* = 13.6, 7.6, 1.1 Hz, 1H, H_3), 1.98 (dd, *J* = 7.7, 6.7 Hz, 2H, H_5), 1.31 (s, 3H, H_7), 1.06 (s, 21H, H_{13}+H_{14}).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 153.8 (s, C_8 or C_{11}), 153.3 (s, C_8 or C_{11}), 135.0 (d, C_2), 117.8 (t, C_1), 115.4 (d, C_9 or C_{10}), 114.8 (d, C_9 or C_{10}), 74.5 (s, C_4), 65.2 (t, C_6), 55.9 (q, C_{12}), 48.0 (t, C_3), 41.2 (t, C_5), 28.4 (q, C_7), 18.6 (q, C_{14}), 13.6 (d, C_3).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for $C_{23}H_{40}O_3Si$ $[M+Na]^+$: 415.26389, found: 415.26390.

(*R*)-6-(4-Methoxyphenoxy)-4-methyl-4-((triisopropylsilyl)oxy)hexan-1-ol



MW (g/mol): 410.66 **Molecular formula:** $C_{23}H_{42}O_4Si$

To a solution of (*R*)-triisopropyl((1-(4-methoxyphenoxy)-3-methylhex-5-en-3-yl)oxy)silane **II.70** (2.9 g, 7.4 mmol) in THF (33 mL) at 0 °C was added $BH_3.Me_2S$ (2.7 mL, 28.07 mmol) drop-wise. The resulting mixture was stirred for 4 h at rt before a 6 M aq. solution of NaOH (22 mL) followed by a 35 % wt aq. solution of H_2O_2 (20 mL) were added. The resulting mixture was stirred for three additional hours at rt and then, the aqueous fraction was extracted twice with Et_2O (2x20 mL). The combined organic layers were washed with a sat. aqueous solution of $Na_2S_2O_3$ (10 mL), dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude residue was finally purified by flash column chromatography (PE/Et_2O, from 90:10) to afford (*R*)-6-(4-methoxyphenoxy)-4-methyl-4-((triisopropylsilyl)oxy)hexan-1-ol as colourless oil (2.5 g, 82%).

$[\alpha]_D^{20}$ +2.4 (*c* 1.54, $CHCl_3$).

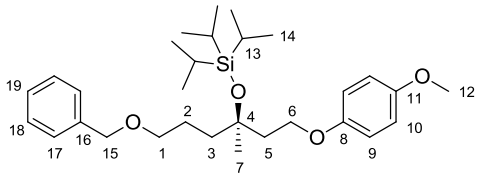
IR (ATR) *v* (cm^{-1}): 3336, 2843, 2865, 1507, 1464, 1229, 1136, 1040, 881, 823, 670.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.82 (s, 4H, H_9+H_{10}), 4.03 (td, *J* = 7.2, 2.3 Hz, 2H, H_6), 3.77 (s, 3H, H_{12}), 3.65 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H, H_1), 2.01 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, H_5), 1.70-1.56 (m, 4H, H_2+H_3), 1.44 (s br, 1H, OH), 1.32 (s, 3H, H_7), 1.06 (s, 21H, H_{13}+H_{14}).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 153.8 (s, C_8 or C_{11}), 153.2 (s, C_8 or C_{11}), 115.4 (d, C_9 or C_{10}), 114.8 (d, C_9 or C_{10}), 74.6 (s, C_4), 65.3 (t, C_6), 63.6 (t, C_1), 55.9 (q, C_{12}), 41.1 (t, C_5), 39.1 (t, C_2 or C_3), 28.6 (q, C_7), 28.2 (t, C_2 or C_3), 18.6 (q, C_{14}), 13.6 (d, C_{13}).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for $C_{23}H_{42}O_4Si$ $[M+Na]^+$: 433.27446, found: 433.27460.

(*R*)-((6-(Benzyloxy)-1-(4-methoxyphenoxy)-3-methylhexan-3-yl)oxy)triisopropylsilane (II.71)



MW (g/mol): 500.78 **Molecular formula:** $C_{30}H_{48}O_4Si$

To a solution of (*R*)-6-(4-methoxyphenoxy)-4-methyl-4-((triisopropylsilyl)oxy)hexan-1-ol (2.5 g, 6.1 mmol) in a (1:1) THF/DMF mixture (15 mL) at 0 °C was added sodium hydride (316 mg, 7.91 mmol). The resulting mixture was stirred for 1 h at the same temperature before benzylbromide (950 µL, 7.91 mmol) was added dropwise. After stirring overnigth at rt, the mixture was diluted with EtOAc (20mL) and poured into a saturated aq. solution of $NaHCO_3$ (50 mL). The two layers were separated and the aqueous fraction was extracted twice with EtOAc (2x50 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude residue was finally purified by flash column chromatography (PE/Et_2O, 98/2) to afford (*R*)-((6-(benzyloxy)-1-(4-methoxyphenoxy)-3-methylhexan-3-yl)oxy)triisopropylsilane **(II.71)** as colourless oil (2.7 g, 89%).

$[\alpha]_D^{20}$ +2.0 (*c* 1.15, $CHCl_3$).

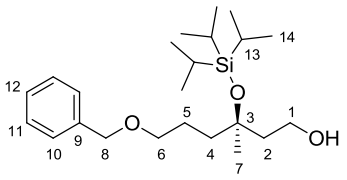
IR (ATR) *v* (cm^{-1}): 2943, 2864, 1508, 1463, 1229, 1040, 882, 823, 734, 676.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37-7.26 (m, 5H, H_{17}+H_{18}+H_{19}), 6.81 (s, 4H, H_9+H_{10}), 4.51 (s, 2H, H_{15}), 4.04 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, H_6), 3.77 (s, 3H, H_{12}), 3.48 (m, 2H, H_1), 2.00 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, H_5), 1.77-1.52 (m, 4H, H_2+H_3), 1.31 (s, 3H, H_7), 1.06 (s, 21H, H_{13}+H_{14}).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 153.8 (s, C_8 or C_{11}), 153.3 (s, C_8 or C_{11}), 138.8 (s, C_{16}), 128.5 (d, C_{17} or C_{18} or C_{19}), 127.7 (d, C_{17} or C_{18} or C_{19}), 127.6 (d, C_{17} or C_{18} or C_{19}), 115.4 (d, C_9 or C_{10}), 114.7 (d, C_9 or C_{10}), 74.7 (t, C_{15}), 72.9 (t, C_1), 70.9 (s, C_4), 65.3 (t, C_6), 55.9 (q, C_{12}), 41.0 (t, C_5), 39.6 (t, C_2 or C_3), 28.5 (q, C_7), 25.3 (t, C_2 or C_3), 18.6 (q, C_{14}), 13.6 (d, C_{13}).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for $C_{30}H_{48}O_4Si$ $[M+Na]^+$: 523.32141, found: 523.32141.

(*R*)-6-(Benzyloxy)-3-methyl-3-((triisopropylsilyl)oxy)hexan-1-ol

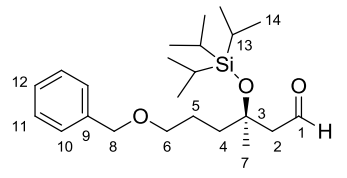


MW (g/mol): 394.66 **Molecular formula:** $C_{23}H_{42}O_3Si$

(*R*)-((6-(benzyloxy)-1-(4-methoxyphenoxy)-3-methylhexan-3-yl)oxy)triisopropylsilane **II.71** (3.5 g, 6.99 mmol) was dissolved in acetonitrile (108 mL) and the temperature was allowed to cool to 0 °C. A solution of CAN (9.6 g, 17.47 mmol) in water (27 mL) was added and stirring was continued for 10 min at rt. EtOAc (100 mL) was then added followed by water (100 mL) and the organic layer was separated, washed twice with a 1M aq. solution of NaOH (100 mL), dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was finally purified by flash column chromatography (PE/Et_2O, 60:40) to afford (*R*)-6-(benzyloxy)-3-methyl-3-((triisopropylsilyl)oxy)hexan-1-ol as pale yellow oil (2.45 g, 89%).

$[\alpha]_D^{20}$ –3.7 (*c* 1.49, $CHCl_3$).
IR (ATR) *v* (cm^{-1}): 3385, 2942, 2864, 1462, 1375, 1361, 1037, 881, 734, 670.
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40-7.26 (m, 5H, H_9+H_{10}+H_{11}), 4.51 (s, 2H, H_8), 3.79 (td, *J* = 6.3, 2.1 Hz, 2H, H_1), 3.47 (m, 2H, H_6), 1.79 (td, *J* = 6.3, 3.4 Hz, 2H, H_2), 1.71 (m, 1H, H_4), 1.66-1.57 (m, 3H, H_4+H_5), 1.29 (s, 3H, H_7), 1.06 (s, 21H, H_{13}+H_{14}).
^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 138.66 (s, C_9), 128.50 (d, C_{10} or C_{11} or C_{12}), 127.71 (d, C_{10} or C_{11} or C_{12}), 127.67 (d, C_{10} or C_{11} or C_{12}), 76.58 (s, C_3), 73.01 (t, C_8), 70.71 (t, C_6), 59.94 (t, C_1), 43.06 (t, C_2), 39.29 (t, C_4), 28.13 (q, C_7), 25.58 (t, C_5), 18.56 (q, C_{14}), 13.69 (d, C_{13}).
HRMS (ESI) *m/z*: calculated for $C_{23}H_{42}O_3Si$ $[M+Na]^+$: 417.27954, found: 417.27994.

(*R*)-6-(Benzyloxy)-3-methyl-3-((triisopropylsilyl)oxy)hexanal (II.72)



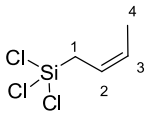
MW (g/mol): 392.75 **Molecular formula:** $C_{23}H_{40}O_3Si$

To a solution of (*R*)-6-(benzyloxy)-3-methyl-3-((triisopropylsilyl)oxy)hexan-1-ol (2.0 g, 5.1 mmol) in CH_2Cl_2 (100 mL) was added Dess-Martin periodinane (2.4 g, 7.6 mmol). The

resulting mixture was stirred for 1 h at rt before a saturated aq. solution of $Na_2S_2O_3$ (50 mL) was added. The two layers were separated and the aqueous fraction was extracted twice with CH_2Cl_2 (2x20 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude residue was finally purified by flash column chromatography (PE/EtOAc, from 95/5) to afford (*R*)-6-(benzyloxy)-3-methyl-3-((triisopropylsilyl)oxy)hexanal **(II.72)** as colourless oil (1.87 g, 94%).

$[\alpha]_D^{20}$ +3.7 (*c* 1.90, $CHCl_3$).
IR (ATR) *v* (cm^{-1}): 2943, 2865, 1721, 1462, 1058, 881, 734, 672.
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.89 (t, *J* = 3.0 Hz, 1H, H_1), 7.46-7.16 (m, 5H, H_{10}+H_{11}+H_{12}), 4.50 (s, 2H, H_8), 3.47 (m, 2H, H_6), 2.54 (dd, *J* = 3.0, 0.8 Hz, 2H, H_2), 1.76-1.60 (m, 4H, H_4+H_5), 1.38 (s, 3H, H_7), 1.07 (s, 21H, H_{13}+H_{14}).
^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 203.8 (d, C_1), 138.9 (s, C_9), 128.7 (d, C_{10} or C_{11}), 127.94 (d, C_{10} or C_{11}), 127.90 (d, C_{12}), 74.0 (s, C_3), 72.9 (t, C_8), 70.4 (t, C_6), 54.9 (t, C_2), 40.1 (t, C_4 or C_5), 28.3 (q, C_7), 24.8 (t, C_4 or C_5), 18.1 (q, C_{14}), 13.10 (d, C_{13}).
HRMS (ESI) *m/z*: calculated for $C_{23}H_{40}O_3Si$ $[M+Na]^+$: 415.26389, found: 415.26441.

(*Z*)-But-2-en-1-yltrichlorosilane



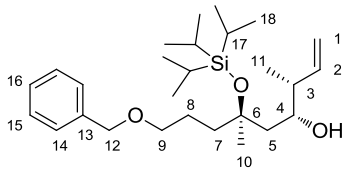
MW (g/mol): 189.54 **Molecular formula:** $C_4H_7Cl_3Si$

To a solution of condensed 1,3-butadiene (5.8 g, 107 mmol) in THF (400 mL) at −78 °C was added $Pd(PPh_3)_4$ (0.2 g, 0.17 mmol) followed by trichlorosilane (6.7 mL, 66.9 mmol). After 15 min, the cooling bath was removed and the mixture was allowed to warm to rt. After 17 h, the reaction flask was fitted with a short-path distillation head and the THF was removed by distillation. The residue was transferred to a distillation-head equipped with a 25 mL roundbottom flask. The THF was removed by distillation and the residue was distilled under reduced pressure (bp ~60 °C at ~20 mm Hg) to give **II.77** as a clear and colorless liquid (9.5 g, 75%). ^{1}H NMR spectroscopic analysis revealed that the *cis* to *trans* ratio was ≥ 99:1.
Spectroscopic data is in agreement with data reported in literature.[125]

[125] K. Iseki, Y. Kuroki, M. Takahashi, S. Kishimoto and Y. Kobayashi, *Tetrahedron*, 1997, **53**, 3513

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.72 (m, 1H, H_2 or H_3), 5.42 (m, 1H, H_2 or H_3), 2.35 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H_1), 1.66 (m, 3H, H_4).

(3*R*,4*R*,6*R*)-9-(Benzyloxy)-3,6-dimethyl-6-((triisopropylsilyl)oxy)non-1-en-4-ol (II.73)



MW (g/mol): 448.75 **Molecular formula:** $C_{27}H_{48}O_3Si$

To a solution of ligand **II.78** (1.0 g, 3.44 mmol) in CH_2Cl_2 (8 mL) at 0 °C was added freshly distilled DBU (1.5 mL, 10.33 mmol) followed by (*Z*)-but-2-en-1-yltrichlorosilane **II.77** (712 mg, 3.76 mmol). The ice/water bath was removed and after 1 h the mixture was recooled to 0 °C. The aldehyde **II.72** (1.23 g, 3.13 mmol) diluted in CH_2Cl_2 (5 mL) was then added and the reaction mixture was stirred for an additional hour at the same temperature. The solution was treated with TBAF (2.0 equiv) and after 10 min the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude residue was finally purified by flash column chromatography (PE/EtOAc, from 90:10) to afford (3*R*,4*R*,6*R*)-9-(benzyloxy)-3,6-dimethyl-6-((triisopropylsilyl)oxy)non-1-en-4-ol **(II.73)** as a 83/17 mixture of diastereoisomers (*syn/syn* : *anti/syn*) (1.35 g, 96%).

$[\alpha]_D^{20}$ +3.6 (*c* 2.0, $CHCl_3$).

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3494, 2943, 2866, 1455, 1100, 996, 913, 882, 734, 675.

Major diastereoisomer: ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43-7.26 (m, 5H, H_{14}+H_{15}+H_{16}), 5.78 (m, 1H, H_2), 5.02 (m, 2H, H_1), 4.50 (s, 2H, H_{12}), 3.79 (m, 1H, H_4), 3.58 (s, 1H, OH), 3.46 (m, 2H, H_9), 2.21 (m, 1H, H_3), 1.79-1.44 (m, 6H, H_5+H_7+H_8), 1.33 (s, 3H, H_{10}), 1.12-1.06 (m, 21H, H_{17}+H_{18}), 1.04 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H_{11}).

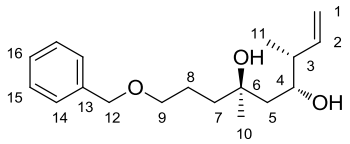
Minor diastereoisomer: ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43-7.26 (m, 5H, H_{14}+H_{15}+H_{16}), 5.78 (m, 1H, H_2), 5.02 (m, 2H, H_1), 4.51 (s, 2H, H_{12}), 3.74 (m, 1H, H_4), 3.58 (s, 1H, OH), 3.46 (m, 2H, H_9), 2.21 (m, 1H, H_3), 1.79-1.44 (m, 6H, H_5+H_7+H_8), 1.29 (s, 3H, H_{10}), 1.12-1.06 (m, 21H, H_{17}+H_{18}), 1.04 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H_{11}).

Signals of the major and the minor diastereoisomers could not be assigned separately in ^{13}C NMR spectrum

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 141.4 (d, C_2), 138.6 (s, C_{13}), 128.5 (d, C_{14} or C_{15} or C_{16}), 127.73 (d, C_{14} or C_{15} or C_{16}), 127.69 (d, C_{14} or C_{15} or C_{16}), 114.8 (t, C_1), 77.7 (s, C_6), 73.1 (t, C_{12}), 72.1 (d, C_4), 70.7 (t, C_9), 44.5 (d, C_3), 44.2 (t, C_5), 41.3 (t, C_7), 27.0 (q, C_{10}), 25.7 (t, C_8), 18.6 (q, C_{18}), 15.2 (q, C_{11}), 13.8 (d, C_{17}).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for $C_{27}H_{48}O_3Si$ $[M+Na]^+$: 471.32649, found: 471.32693.

(3*R*,4*R*,6*R*)-9-(Benzyloxy)-3,6-dimethylnon-1-ene-4,6-diol (II.76)



MW (g/mol): 292.41 **Molecular formula:** $C_{18}H_{28}O_3$

To a solution of (3*R*,4*R*,6*R*)-9-(benzyloxy)-3,6-dimethyl-6-((triisopropylsilyl)oxy)non-1-en-4-ol **II.73** (1.3 g, 2.90 mmol) in THF (13 mL) at 0 °C was added a solution of TBAF (1M in THF) (14.5 mL, 14.48 mmol). After stirring 5 h at room temperature, a saturated aq. solution of $NaHCO_3$ (15 mL) was poured into the reaction mixture. The two layers were separated and the aqueous fraction was extracted twice with EtOAc (2x5 mL). The combined organic layers were then washed with brine (5 mL), dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was finally purified by flash column chromatography (PE/Et_2O, 70:30) to afford (3*R*,4*R*,6*R*)-9-(benzyloxy)-3,6-dimethylnon-1-ene-4,6-diol **(II.76)** as a 83/17 mixture of diastereoisomers (*syn/syn* : *anti/syn*) (795 mg, 94%).

$[\alpha]_D^{20}$ +14.4 (*c* 0.59, $CHCl_3$).

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3355, 2966, 1717, 1453, 1276, 1112, 914, 713, 698.

Major diastereoisomer: ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44-7.26 (m, 5H, H_{14}+H_{15}+H_{16}), 5.78 (m, 1H, H_2), 5.07 (m, 2H, H_1), 4.52 (s, 2H, H_{12}), 3.88 (ddd, *J* = 10.7, 5.9, 1.9 Hz, 1H, H_4), 3.50 (td, *J* = 6.1, 2.4 Hz, 2H, H_9), 3.20 (s br, 2H, OH), 2.24 (m, 1H, H_3), 1.73 (m, 2H, H_8), 1.64-1.54 (m, 3H, H_5+H_7), 1.47 (m, 1H, H_5), 1.25 (s, 3H, H_{10}), 1.05 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H_{11}).

Minor diastereoisomer: ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44-7.26 (m, 5H, H_{14}+H_{15}+H_{16}), 5.78 (m, 1H, H_2), 5.07 (m, 2H, H_1), 4.52 (s, 2H, H_{12}), 3.82 (m, 1H, H_4), 3.50 (td, *J* = 6.1, 2.4

Hz, 2H, H_9), 3.20 (s br, 2H, OH), 2.24 (m, 1H, H_3), 1.73 (m, 2H, H_8), 1.64-1.54 (m, 3H, H_5+H_7), 1.47 (m, 1H, H_5), 1.20 (s, 3H, H_{10}), 1.04 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H_{11}).

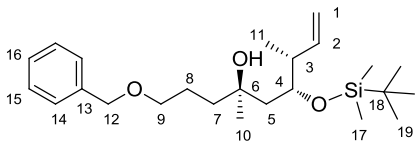
Major diastereoisomer: **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 141.0 (d, C_2), 138.1 (s, C_{13}), 128.6 (d, C_{14} or C_{15} or C_{16}), 127.85 (d, C_{14} or C_{15} or C_{16}), 127.84 (d, C_{14} or C_{15} or C_{16}), 115.3 (t, C_1), 73.2 (t, C_{12}), 73.0 (s, C_6), 72.4 (d, C_4), 71.0 (t, C_9), 44.4 (d, C_3), 43.3 (t, C_5), 41.9 (t, C_7), 25.8 (q, C_{10}), 24.1 (t, C_8), 15.2 (q, C_{11}).

Minor diastereoisomer: **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 140.8 (d, C_2), 138.1 (s, C_{13}), 128.6 (d, C_{14} or C_{15} or C_{16}), 127.85 (d, C_{14} or C_{15} or C_{16}), 127.84 (d, C_{14} or C_{15} or C_{16}), 115.5 (t, C_1), 73.2 (t, C_{12}), 73.0 (s, C_6), 72.1 (d, C_4), 71.0 (t, C_9), 44.4 (d, C_3), 43.8 (t, C_5), 37.5 (t, C_7), 28.9 (q, C_{10}), 25.0 (t, C_8), 15.0 (q, C_{11}).

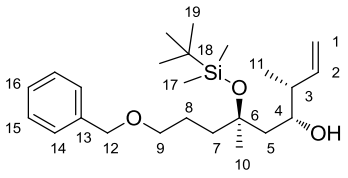
HRMS (ESI) *m/z*: calculated for $C_{18}H_{28}O_3$ $[M+Na]^+$: 31519307, found: 315.19328.

(4*R*,6*R*,7*R*)-1-(Benzyloxy)-6-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-4,7-dimethylnon-8-en-4-ol (II.25)

(3*R*,4*R*,6*R*)-9-(Benzyloxy)-6-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-3,6-dimethylnon-1-en-4-ol (II.79)



II.25



II.79

MW (g/mol): 406.67 **Molecular formula:** $C_{24}H_{42}O_3Si$

To a solution of diol **II.76** (600 mg, 2.05 mmol) in CH_2Cl_2 (20 mL) at −20 °C were added 2,6-lutidine (717 µL, 6.16 mmol) and TBSOTf (518 µL, 2.25 mmol) drop-wise. The resulting mixture was stirred for 30 min at the same temperature before a saturated aq. solution of $NaHCO_3$ (10 mL) was added. The two layers were separated and the aqueous fraction was extracted twice with CH_2Cl_2 (2x10 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude residue was finally purified by flash column chromatography (PE/Et_2O, 80:20) to afford the desired compound **(II.25)** as a 85/15 mixture of diastereoisomers (*syn/syn* : *anti/syn*) (470 mg, 56%) and the undesired compound **(II.79)** as a 76/24 mixture of diastereoisomers (*syn/syn* : *anti/syn*) (322 mg, 39%).

(II.25)

$[\alpha]_D^{20}$ +55.2 (*c* 0.66, $CHCl_3$).

IR (ATR) *v* (cm^{-1}): 3518, 2955, 2930, 2857, 1455, 1361, 1254, 1099, 1050, 911, 834, 774, 696.

Major diastereoisomer: ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40-7.27 (m, 5H, H_{14}+H_{15}+H_{16}), 6.04 (ddd, *J* = 17.5, 10.8, 5.0 Hz, 1H, H_2), 5.12 (m, 1H, H_1), 5.02 (dt, *J* = 17.5, 1.9 Hz, 1H, H_1), 4.50 (s, 3H, H_{12}), 4.09 (m, 1H, H_4), 3.84 (s br, 1H,OH), 3.48 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, H_9), 2.53 (m, 1H, H_3), 1.71 (m, 2H, H_8), 1.60 (m, 1H, H_5), 1.49 (m, 2H, H_7), 1.35 (dd, *J* = 14.6, 2.5 Hz, 1H, H_5), 1.21 (s, 3H, H_{10}), 0.94 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, H_{11}), 0.93-0.90 (m, 9H, H_{19}), 0.17 (m, 3H, H_{17}), 0.16 (m, 3H, H_{17}).

Minor diastereoisomer: ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40-7.27 (m, 5H, H_{14}+H_{15}+H_{16}), 6.04 (ddd, *J* = 17.5, 10.8, 5.0 Hz, 1H, H_2), 5.12 (m, 1H, H_1), 5.02 (dt, *J* = 17.5, 1.9 Hz, 1H, H_1), 4.51 (s, 3H, H_{12}), 4.09 (m, 1H, H_4), 3.84 (s br, 1H,OH), 3.48 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, H_9), 2.53 (m, 1H, H_3), 1.71 (m, 2H, H_8), 1.60 (m, 1H, H_5), 1.49 (m, 2H, H_7), 1.35 (dd, *J* = 14.6, 2.5 Hz, 1H, H_5), 1.13 (s, 3H, H_{10}), 0.94 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, H_{11}), 0.93-0.90 (m, 9H, H_{19}), 0.17 (m, 3H, H_{17}), 0.16 (m, 3H, H_{17}).

Major diastereoisomer: ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 138.7 (s, C_{13}), 138.4 (d, C_2), 128.5 (d, C_{14} or C_{15} or C_{16}), 127.8 (d, C_{14} or C_{15} or C_{16}), 128.6 (d, C_{14} or C_{15} or C_{16}), 115.1 (t, C_1), 75.2 (d, C_4), 73.0 (t, C_{12}), 71.8 (s, C_6), 71.2 (t, C_9), 42.3 (d, C_3), 40.9 (t, C_7), 39.8 (t, C_5), 26.1 (q, C_{10} or C_{19}), 26.0 (q, C_{10} or C_{19}), 24.2 (t, C_8), 18.1 (s, C_{18}), 14.9 (q, C_{11}), –3.1 (q, C_{17}), –4.5 (q, C_{17}).

Minor diastereoisomer: ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 138.7 (s, C_{13}), 138.4 (d, C_2), 128.5 (d, C_{14} or C_{15} or C_{16}), 127.8 (d, C_{14} or C_{15} or C_{16}), 128.6 (d, C_{14} or C_{15} or C_{16}), 115.1 (t, C_1), 74.9 (d, C_4), 73.0 (t, C_{12}), 72.0 (s, C_6), 71.0 (t, C_9), 42.3 (d, C_3), 40.3 (t, C_7), 37.5 (t, C_5), 28.1 (q, C_{10} or C_{19}), 26.0 (q, C_{10} or C_{19}), 25.0 (t, C_8), 18.1 (s, C_{18}), 14.9 (q, C_{11}), –3.1 (q, C_{17}), –4.5 (q, C_{17}).

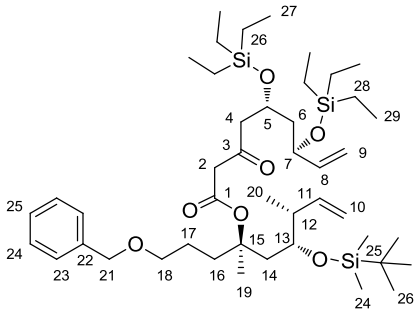
HRMS (ESI) *m/z*: calculated for $C_{24}H_{42}O_3Si$ $[M+Na]^+$: 429.27954, found: 429.27983.

(II.79)

Major diastereoisomer: ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41-7.26 (m, 5H, H_{14}+H_{15}+H_{16}), 5.77 (m, 1H, H_2), 4.99 (m, 2H, H_1), 4.50 (s, 2H, H_{12}), 3.92-3.59 (m, 2H, OH+H_4), 3.46 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H, H_9), 2.20 (m, 1H, H_3), 1.72-1.41 (m, 6H, H_5+H_7+H_8), 1.32 (s, 3H, H_{10}), 1.04 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H_{11}), 0.88 (s, 9H, H_{19}), 0.14 (s, 6H, H_{17}).

Minor diastereoisomer: **^{1}H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41-7.26 (m, 5H, H_{14}+H_{15}+H_{16}), 5.77 (m, 1H, H_2), 4.99 (m, 2H, H_1), 4.51 (s, 2H, H_{12}), 3.92-3.59 (m, 2H, OH+H_4), 3.46 (t, J = 5.8 Hz, 2H, H_9), 2.20 (m, 1H, H_3), 1.72-1.41 (m, 6H, H_5+H_7+H_8), 1.27 (s, 3H, H_{10}), 1.04 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H_{11}), 0.88 (s, 9H, H_{19}), 0.14 (s, 6H, H_{17}).

(5*R*,7*R*)-(4*R*,6*R*,7*R*)-1-(Benzyloxy)-6-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-4,7-dimethylnon-8-en-4-yl 3-oxo-5,7-bis((triethylsilyl)oxy)non-8-enoate (II.80)



MW (g/mol): 819.38 **Molecular formula:** $C_{45}H_{82}O_7Si_3$

A solution of dioxinone **II.52** (1.83 g, 3.89 mmol) and alcohol **II.25** (1.1 g, 2.70 mmol) in dry toluene (9.6 mL) was refluxed for 2 h until complete conversion of the starting material (reaction monitored by TLC). The solvent was then removed under reduced pressure and the crude residue was purified by flash column chromatography (PE/Et_2O, 98/2) to afford (5*R*,7*R*)-(4*R*,6*R*,7*R*)-1-(benzyloxy)-6-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-4,7-dimethylnon-8-en-4-yl-3-oxo-5,7 bis((triethylsilyl)oxy)non-8-enoate **(II.80)** as a 85/15 mixture of diastereoisomers (2.1 g, 95%). The ^{1}H-NMR spectrum shows a keto-enol equilibrium, only the ketone form has been described.

$[\alpha]_D^{20}$ +7.6 (*c* 0.55, $CHCl_3$).

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 2954, 2877, 1737, 1716, 1641, 1238, 1074, 1004, 835, 729.

Signals of the major and the minor diastereoisomers could not be assigned separately in both ^{1}H and ^{13}C NMR spectra.

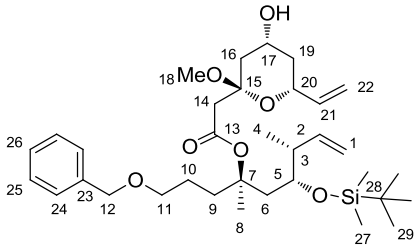
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35-7.26 (m, 5H, H_{23}+H_{24}+H_{25}), 5.98 (ddd, J = 17.4, 10.6, 5.7 Hz, 1H, H_{11}), 5.78 (m, 1H, H_8), 5.17-4.92 (m, 4H, H_9+H_{10}), 4.49 (s, 2H, H_{21}), 4.23 (m, 1H, H_5), 4.12 (m, 1H, H_7), 3.82 (m, 1H, H_{13}), 3.46 (t, J = 6.6 Hz, 2H, H_{18}), 3.40 (d, J = 15.7 Hz, 1H, H_2), 3.34 (d, J = 15.7 Hz, 1H, H_2), 2.66 (dd, J = 5.9, 3.9 Hz, 2H, H_4), 2.40 (m, 1H, H_{12}), 2.09-1.90 (m, 2H, H_{14}+H_{16}), 1.84-1.59 (m, 6H, H_6+H_{14}+H_{16}+H_{17}), 1.50 (s, 3H, H_{19}),

0.97-0.90 (m, 21H, H_{20}+H_{27}+H_{29}), 0.88 (s, 9H, H_{32}), 0.62-0.54 (m, 12H, H_{26}+H_{28}), 0.06 (d, J = 5.7 Hz, 6H, H_{30}).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 202.0 (s, C_3), 166.3 (s, C_1), 141.4 (d, C_8), 140.2 (d, C_{11}), 138.7 (s, C_{22}), 128.5 (d, C_{23} or C_{24}), 127.8 (d, C_{23} or C_{24}), 127.7 (d, C_{25}), 114.9 (t, C_9 or C_{10}), 114.4 (t, C_9 or C_{10}), 86.1 (s, C_{15}), 73.1 (t, C_{21}), 72.8 (d, C_{13}), 71.7 (d, C_7), 70.6 (t, C_{18}), 66.7 (d, C_5), 52.0 (t, C_2), 51.0 (t, C_4), 46.4 (d, C_{12}), 43.1 (t, C_6), 41.0 (t, C_{14}), 35.4 (t, C_{16}), 26.1 (q, C_{32}), 25.1 (q, C_{19}), 24.3 (t, C_{17}), 18.2 (s, C_{31}), 14.0 (q, C_{20}), 7.0 (q, C_{27}+C_{29}), 5.2 (t, C_{26}+C_{28}), –3.7 (q, C_{30}), –4.0 (q, C_{30}).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for $C_{45}H_{82}O_7Si_3$ $[M+Na]^+$: 841.52606, found: 841.52663.

(4*R*,6*R*,7*R*)-1-(Benzyloxy)-6-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-4,7-dimethylnon-8-en-4-yl 2-((2*S*,4*R*,6*R*)-4-hydroxy-2-methoxy-6-vinyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)acetate (II.69)



MW (g/mol): 604.90 **Molecular formula:** $C_{34}H_{56}O_7Si$

To a solution of **II.80** (1.0 g, 1.22 mmol) in MeOH (11.6 mL) was added pyridinium *p*-toluenesulfonate (153 mg, 0.61 mmol) followed by trimethoxymethane (400 µL, 3.66 mmol). After stirring overnigth at rt, the reaction mixture was diluted with Et_2O (30mL) and poured into a saturated aq. solution of $NaHCO_3$ (50 mL). The two layers were separated and the aqueous fraction was extracted twice with Et_2O (2x25 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude residue was finally purified by flash column chromatography (PE/Et_2O, 80:20) to afford (4*R*,6*R*,7*R*)-1-(benzyloxy)-6-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-4,7-dimethylnon-8-en-4-yl 2-((2*S*,4*R*,6*R*)-4-hydroxy-2-methoxy-6-vinyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)acetate **(II.69)** as a 87/13 mixture of diastereoisomers (610 mg, 83%).

$[\alpha]_D^{20}$ –6.0 (*c* 0.86, $CHCl_3$).

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3415, 2930, 2856, 1725, 1361, 1250, 1096, 1077, 915, 834, 773.

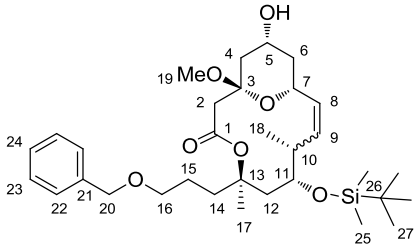
Signals of the major and the minor diastereoisomers could not be assigned separately in both ^{1}H and ^{13}C NMR spectra.

^{1}H-NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 7.39-7.16 (m, 4H, H_{Ph}), 7.14-7.07 (m, 1H, H_{Ph}), 6.15 (ddd, J = 17.3, 10.7, 5.8 Hz, 1H, H_2), 5.79 (ddd, J = 17.3, 10.5, 5.5 Hz, 1H, H_{21}), 5.29-4.93 (m, 4H, H_1+H_{22}), 4.35 (s, 2H, H_{12}), 4.05 (m, 1H, H_{17}), 3.97 (m, 1H, H_5), 3.89 (m, 1H, H_{20}), 3.36 (t, J = 6.3 Hz, 2H, H_{11}), 3.11 (s, 3H, H_{18}), 2.72 (d, J = 13.7 Hz, 3H, H_{14}), 2.60-2.44 (m, 3H, H_3+H_{14}+H_{16}), 2.32 (dd, J = 14.9, 4.1 Hz, 1H, H_6), 2.16 (m, 1H, H_9), 1.91 (dd, J = 14.9, 7.2 Hz, 1H, H_6), 1.88-1.62 (m, 5H, H_9+H_{10}+H_{16}+H_{19}), 1.55 (s, 3H, H_8), 1.23 (m, 1H, H_{19}), 1.05 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H_4), 0.99 (s, 9H, H_{29}), 0.15 (s, 3H, H_{27}), 0.11 (s, 3H, H_{27}).

^{13}C-NMR (100 MHz, C_6D_6) δ 168.2 (s, C_{13}), 140.6 (d, C_2), 139.3 (s, C_{23}), 138.7 (d, C_{21}), 128.6 (d, C_{24} or C_{25} or C_{26}), 127.9 (d, C_{24} or C_{25} or C_{26}), 127.7 (d, C_{24} or C_{25} or C_{26}), 114.6 (t, C_{11}), 114.6 (t, C_{22}), 100.0 (s, C_{15}), 84.6 (s, C_7), 73.3 (d, C_5), 73.1 (t, C_{12}), 70.6 (t, C_{11}), 70.4 (d, C_{20}), 64.5 (d, C_{17}), 47.8 (q, C_{18}), 43.54 (d, C_3), 43.49 (t, C_{14} or C_{16}), 43.2 (t, C_{14} or C_{16}), 41.7 (t, C_6), 40.6 (t, C_{19}), 36.2 (t, C_9), 26.3 (q, C_{29}), 25.1 (q, C_8), 24.7 (t, C_{10}), 18.4 (s, C_{28}), 14.1 (q, C_4), −3.6 (q, C_{27}), −3.9 (q, C_{27})

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for $C_{34}H_{56}O_7Si$ $[M+Na]^+$: 627.36875, found: 627.36930.

(5*R*,7*R*,11*R*,13*R*)-5-(3-(Benzyloxy)propyl)-7-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-13-hydroxy-1-methoxy-5,8-dimethyl-4,15-dioxabicyclo[9.3.1]pentadec-9-en-3-one (II.81)



MW (g/mol): 576.84 **Molecular formula:** $C_{32}H_{52}O_7Si$

In a roundbottom flask, Hoveyda-Grubbs' second generation catalyst (53 mg, 10 mol %) was added to a solution of **II.69** (510 mg, 0.84 mmol) in toluene (270 mL). Benzoquinone (136 mg, 1.26 mmol) was then added and the resulting mixture was portioned in 10 sealed tubes and stirred overnight at 110 °C. The solvent was then removed under reduced pressure and the crude residue was purified by flash column chromatography (PE/EtOAc, 95/5) to afford the macrocycle **II.81** as a 87/13 mixture of diastereoisomers (245 mg, 50%).

$[\alpha]_D^{20}$ −60 (*c* 0.50, $CHCl_3$).

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3403, 2956, 2856, 1725, 1248, 1097, 1034, 834, 774.

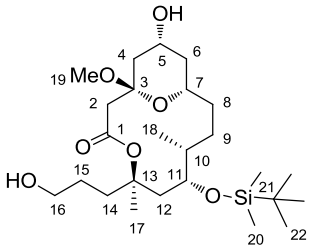
Signals of the major and the minor diastereoisomers could not be assigned separately in both ^{1}H and ^{13}C NMR spectra.

^{1}H-NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 7.40-7.28 (m, 2H, H_{22} or H_{23}), 7.27-7.17 (m, 2H, H_{22} or H_{23}), 7.14-7.06 (m, 1H, H_{25}), 5.75 (m, 1H, H_9), 5.44 (dd, J = 11.3, 6.4 Hz, 1H, H_8), 4.32 (s br, 3H, H_{11}+H_{20}), 3.92 (m, 1H, H_5), 3.81 (ddd, J = 12.0, 6.4, 2.4 Hz, 1H, H_7), 3.32 (td, J = 6.2, 1.8 Hz, 2H, H_{16}), 3.09 (m, 1H, H_{10}), 2.86 (s, 3H, H_{19}), 2.81 (d, J = 12.8 Hz, 1H, H_2), 2.50 (dd, J = 14.8, 7.0 Hz, 1H, H_{12}), 2.22-2.10 (m, 2H, H_4+H_{14}), 2.06-1.95 (m, 2H, H_2+H_4), 1.85 (dd, J = 14.8, 3.5 Hz, 1H, H_{12}), 1.82-1.71 (m, 2H, H_6+H_{15}), 1.71-1.61 (m, 2H, H_{14}+H_{15}), 1.47 (s, 3H, H_{17}), 1.43-1.27 (m, 2H, H_6+OH), 1.10 (d, J = 6.7 Hz, 3H, H_{18}), 1.04 (s, 9H, H_{27}), 0.19 (s, 3H, H_{25}), 0.19 (s, 3H, H_{25}).

^{13}C-NMR (100 MHz, C_6D_6) δ 168.8 (s, C_1), 140.9 (d, C_9), 139.3 (s, C_{21}), 128.6 (d, C_{22} or C_{23} or C_{24}), 127.9 (d, C_{22} or C_{23} or C_{24}), 127.7 (d, C_{22} or C_{23} or C_{24}), 126.2 (d, C_8), 100.6 (s, C_3), 83.1 (s, C_{13}), 73.4 (d, C_{11}), 73.1 (t, C_{20}), 70.6 (t, C_{16}), 68.5 (d, C_7), 64.5 (d, C_5), 47.3 (q, C_{19}), 46.5 (t, C_{12}), 43.1 (t, C_2), 42.7 (t, C_4), 40.6 (t, C_6), 39.1 (d, C_{10}), 38.3 (t, C_{14}), 26.5 (q, C_{27}), 24.8 (q, C_{17}), 24.7 (t, C_{15}), 18.7 (s, C_{26}), 12.5 (q, C_{18}), –3.5 (q, C_{25}), –3.6 (q, C_{25}).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for $C_{32}H_{52}O_7Si$ $[M+Na]^+$: 599.33745, found: 599.33774.

(5*R*,7*R*,8*R*,11*S*,13*R*)-7-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-13-hydroxy-5-(3-hydroxypropyl)-1-methoxy-5,8-dimethyl-4,15-dioxabicyclo[9.3.1]pentadecan-3-one (II.82)



MW (g/mol): 488.73 **Molecular formula:** $C_{25}H_{48}O_7Si$

To a solution of **II.81** (200 mg, 0.35 mmol) in EtOH (7.8 mL) was added $Pd(OH)_2/C$ (10 % wt, 24 mg). After degasing the mixture under vacuum several times, the solution was then stirred 3 h under positive pressure of H_2. The catalyst was eventually filtered through a plug of Celite® and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash column chromatography (PE/EtOAc, 70:30) to afford **II.82** as a 85/15 mixture of diastereoisomers (150 mg, 89%).

$[\alpha]_D^{20}$ –46.1 (*c* 0.50, $CHCl_3$).

IR (ATR) *v* (cm^{-1}): 3360, 2954, 2926, 2855, 1726, 1462, 1249, 1039, 835, 772.

Signals of the major and the minor diastereoisomers could not be assigned separately in ^{13}C NMR spectrum.

Major diastereoisomer: ^{1}H-NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 4.49 (m, 1H, H_7), 3.97 (m, 1H, H_{11}), 3.55 (m, 1H, H_5), 3.35 (m, 2H, H_{16}), 2.93 (s, 3H, H_{19}), 2.72 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H, H_2), 2.50 (dd, *J* = 14.8, 6.4 Hz, 1H, H_8), 2.12 (m, 1H, H_{14}), 2.06 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H, H_2), 2.01-1.79 (m, 5H, H_4+H_8+H_9+H_{10}), 1.61-1.28 (m, 9H, H_4+H_6+H_{12}+H_{14}+H_{15}+OH), 1.44 (s, 3H, H_{17}), 1.05 (s, 9H, H_{22}), 1.00 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, H_{18}), 0.79 (s br, 1H, OH), 0.26 (s, 3H, H_{20}), 0.23 (s, 3H, H_{20}).

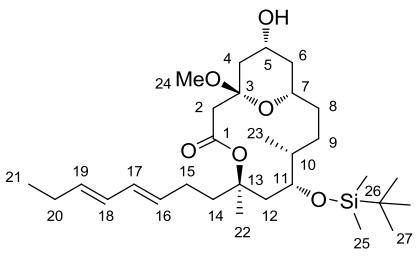
Minor diastereoisomer: ^{1}H-NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 4.31 (m, 1H, H_7), 3.97 (m, 1H, H_{11}), 3.55 (m, 1H, H_5), 3.29 (m, 2H, H_{16}), 2.94 (s, 3H, H_{19}), 2.68 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, H_2), 2.50 (dd, *J* = 14.8, 6.4 Hz, 1H, H_8), 2.12 (m, 1H, H_{14}), 2.06 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, H_2), 2.01-1.79 (m, 5H, H_4+H_8+H_9+H_{10}), 1.61-1.28 (m, 9H, H_4+H_6+H_{12}+H_{14}+H_{15}+OH), 1.44 (s, 3H, H_{17}), 1.05 (s, 9H, H_{22}), 1.00 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, H_{18}), 0.79 (s br, 1H, OH), 0.15 (s, 3H, H_{20}), 0.13 (s, 3H, H_{20}).

Signals of the major and the minor diastereoisomers could not be assigned separately in ^{13}C NMR spectrum.

^{13}C-NMR (100 MHz, C_6D_6) δ 168.6 (s, C_1), 100.0 (s, C_3), 83.0 (s, C_{13}), 69.6 (d, C_5), 68.8 (d, C_7), 64.8 (d, C_{11}), 62.9 (t, C_{16}), 47.4 (q, C_{19}), 47.0 (t, C_8), 43.5 (t, C_2), 43.2 (t, C_9), 37.9 (t, C_{14}), 37.0 (d, C_{10}), 36.9 (t, C_{12}), 29.8 (t, C_4), 29.4 (t, C_6), 27.4 (t, C_{15}), 26.5 (t, C_{22}), 24.8 (q, C_{17}), 18.9 (s, C_{21}), 14.7 (q, C_{18}), –3.2 (q, C_{20}), –3.3 (q, C_{20}).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for $C_{25}H_{48}O_7Si$ $[M+Na]^+$: 511.30615, found: 511.30628.

(5*R*,7*R*,8*R*,11*S*,13*R*)-7-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-13-hydroxy-1-methoxy-5,8-dimethyl-5-((3*E*,5*E*)-octa-3,5-dien-1-yl)-4,15-dioxabicyclo[9.3.1]pentadecan-3-one (II.85)



MW (g/mol): 538.83 **Molecular formula:** $C_{30}H_{54}O_6Si$

To a solution of alcohol (**II.82**) (140 mg, 0.29 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) were added TEMPO (9 mg, 0.057 mmol) and BAIB (92 mg, 0.29 mmol). The resulting mixture was stirred for 2 h

at rt and an additional portion of BAIB (45 mg, 0.15 mmol) was added. After 2 h at the same temperature, the solvent was removed under reduced pressure. The crude residue was filtered over a pad of silica (PE/EtOAc, 70:30) to afford the aldehyde **(II.83)** which was used in the next step without further purification (104 mg, 74%).

To a solution of (*E*)-bromotributyl(pent-2-en-1-yl)phosphorane **II.84** (90 mg, 0.26 mmol) in THF (0.4 mL) at −78 °C was added a solution of LiHMDS (1 M in THF), (230 µL, 0.023 mmol). The resulting mixture was stirred for 10 min at the same temperature and aldehyde **II.83** (25 mg, 51 µmol) diluted in THF (0.3 mL) was added dropwise. After 4 h at the same temperature, H_2O (5 mL) was poured into the reaction mixture. The two layers were separated and the aqueous fraction was extracted twice with EtOAc (2x10 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was finally purified by flash column chromatography (PE/EtOAc, 80:20) to afford (5*R*,7*R*,8*R*,11*S*,13*R*)-7-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-13-hydroxy-1-methoxy-5,8-dimethyl-5-((3*E*,5*E*)-octa-3,5-dien-1-yl)-4,15-dioxabicyclo[9.3.1]pentadecan-3-one **II.85** as a 90:10 mixture of diastereoisomers (10 mg, 36%).

$[\alpha]_D^{20}$ −39.4 (*c* 1.0, $CHCl_3$).

IR (ATR) *v* (cm^{-1}): 3411, 2957, 2929, 1727, 1249, 1037, 989, 833, 772.

Signals of the major and the minor diastereoisomers could not be assigned separately in ^{13}C NMR spectrum.

Major diastereoisomer: ^{1}H-NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 6.23-5.97 (m, 2H, H_{17}+H_{18}), 5.71-5.44 (m, 2H, H_{16}+H_{19}), 4.49 (m, 1H, H_{11}), 3.97 (m, 1H, H_5), 3.55 (m, 1H, H_7), 2.94 (s, 3H, H_{24}), 2.73 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H, H_2), 2.48 (dd, *J* = 14.7, 6.6 Hz, 1H, H_{12}), 2.31-2.10 (m, 3H, H_9+H_{15}), 2.07 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H, H_2), 2.04-1.75 (m, 6H, H_4+H_8+H_{12}+H_{20}+OH), 1.70-1.49 (m, 3H, H_6+H_{14}+H_{15}), 1.46 (s, 3H, H_{22}), 1.38-1.29 (m, 3H, H_6+H_8+H_{14}), 1.04 (s, 9H, H_{27}), 1.00 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, H_{23}), 0.91 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H_{21}), 0.26 (s, 3H, H_{25}), 0.21 (s, 3H, H_{25}).

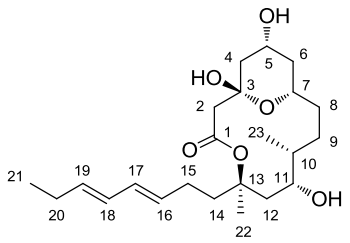
Minor diastereoisomer: ^{1}H-NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 6.23-5.97 (m, 2H, H_{17}+H_{18}), 5.71-5.44 (m, 2H, H_{16}+H_{19}), 4.32 (m, 1H, H_{11}), 3.97 (m, 1H, H_5), 3.37 (m, 1H, H_7), 2.94 (s, 3H, H_{24}), 2.68 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, H_2), 2.48 (dd, *J* = 14.7, 6.6 Hz, 1H, H_{12}), 2.31-2.10 (m, 3H, H_9+H_{15}), 2.07 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H, H_2), 2.04-1.75 (m, 6H, H_4+H_8+H_{12}+H_{20}+OH), 1.70-1.49 (m, 3H, H_6+H_{14}+H_{15}), 1.46 (s, 3H, H_{22}), 1.38-1.29 (m, 3H, H_6+H_8+H_{14}), 1.04 (s, 9H, H_{27}), 1.00 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, H_{23}), 0.91 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H_{21}), 0.15 (s, 3H, H_{25}), 0.14 (s, 3H, H_{25}).

Signals of the major and the minor diastereoisomers could not be assigned separately in ^{13}C NMR spectrum.

^{13}C-NMR (100 MHz, C_6D_6) δ 168.6 (s, C_1), 134.2 (d, C_{17} or C_{18}), 131.6 (d, C_{17} or C_{18}), 131.5 (d, C_{16} or C_{19}), 130.0 (d, C_{16} or C_{19}), 100.0 (s, C_3), 82.9 (s, C_{13}), 69.6 (d, C_7), 68.9 (d, C_{11}), 64.8 (d, C_5), 47.5 (q, C_{24}), 46.9 (t, C_{12}), 43.6 (t, C_2), 43.2 (t, C_4), 41.3 (t, C_{15}), 36.93 (t, C_6), 36.88 (d, C_{10}), 29.8 (t, C_{14}), 29.5 (t, C_8), 27.5 (t, C_9), 26.5 (q, C_{27}), 26.0 (t, C_{20}), 24.9 (q, C_{22}), 18.8 (q, C_{26}), 14.7 (q, C_{23}), 13.9 (q, C_{21}), –3.1 (q, C_{25}), –3.4 (q, C_{25}).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for $C_{30}H_{54}O_6Si$ $[M+Na]^+$: 561.35819, found: 561.35801.

(5*R*,7*R*,8*R*,11*S*,13*R*)-1,7,13-Trihydroxy-5,8-dimethyl-5-((3*E*,5*E*)-octa-3,5-dien-1-yl)-4,15-dioxabicyclo[9.3.1]pentadecan-3-one (II.23)



MW (g/mol): 410.54 **Molecular formula:** $C_{23}H_{38}O_6$

To a solution of **II.85** (10 mg, 0.18 mmol) in acetonitrile (1.2 mL) at 0 °C was added a solution of HF (in H_2O) (140 µL). After stirring 3 h at room temperature, a saturated aq. solution of $NaHCO_3$ (15 mL) was poured into the reaction mixture, a saturated aq. solution of $NaHCO_3$ (2 mL) was carefully added in order to quench the reaction. The reaction mixture was eventually extracted with EtOAc and the combined organic layers were dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude residue was finally purified by flash column chromatography (PE/EtOAc, 60:40) to afford (5*R*,7*R*,8*R*,11*S*,13*R*)-1,7,13-trihydroxy-5,8-dimethyl-5-((3*E*,5*E*)-octa-3,5-dien-1-yl)-4,15-dioxabicyclo[9.3.1]pentadecan-3-one **(II.23)** as a single diastereoisomers (6 mg, 79%).

^{1}H-NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 6.17-5.86 (m, 2H, H_{17}+H_{18}), 5.73-5.46 (m, 2H, H_{16}+H_{19}), 4.15 (m, 1H, H_5), 3.96 (m, 2H, H_7+H_{11}), 2.63 (d, J = 13.4 Hz, 1H, H_2), 2.54 (d, J = 13.3 Hz, 1H, H_2), 2.26-1.99 (m, 6H, H_4+H_{15}+H_{20}+OH), 1.87 (m, 1H, H_6), 1.78-1.49 (m, 7H, H_9+H_{10}+H_{12}+H_{14}), 1.55 (s, 3H, H_{22}), 1.39-1.25 (m, 6H, H_4+H_6+H_8+2 OH), 0.99 (t, J = 7.5 Hz, 3H, H_{21}), 0.80 (d, J = 7.0 Hz, 3H, H_{23}).

^{13}C-NMR (100 MHz, C_6D_6) δ 134.7 (d, C_{19}), 131.2 (d, C_{16}), 131.0 (d, C_{17} or C_{18}), 129.3 (d, C_{17} or C_{18}), 97.3 (s, C_3), 87.1 (s, C_{13}), 71.2 (d, C_7 or C_{11}), 64.6 (d, C_5), 44.5 (t, C_2), 43.7 (t, C_4), 41.2 (t, C_6), 40.1 (s, C_{10}), 34.4 (t, C_{14}), 29.8 (t, C_8), 26.9 (t, C_{20}), 25.7 (t, C_{15}), 13.9 (q, C_{23}), 13.8 (q, C_{21}).

Conclusion générale

Dans la première partie, nous avons étudié le dédoublement cinétique d'amines primaires par transfert d'acyle. Après une optimisation des conditions réactionnelles, nous avons pu effectuer le dédoublement cinétique d'amines propargyliques en atteignant des sélectivités jamais obtenues jusqu'à présent pour cette classe d'amines (Schéma 1). L'application à la synthèse totale de la *N*-acétyl-(*S*)-coniine a montré l'utilité de cette méthode.

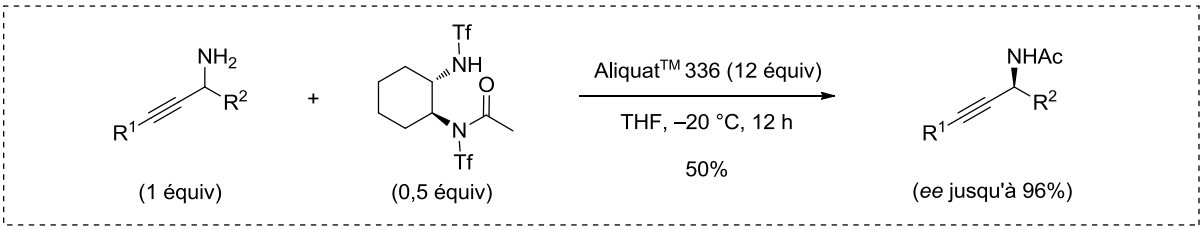


Schéma 1. Dédoublement cinétique d'amines propargyliques.

Il a également été possible de réaliser le dédoublement cinétique d'amines allyliques mais en obtenant des sélectivités légèrement moins bonnes que pour les amines propargyliques (Schéma 2).

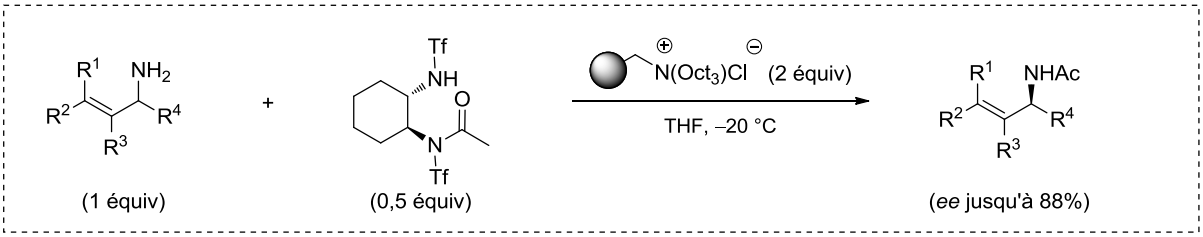


Schéma 2. Dédoublement cinétique d'amines allyliques.

Enfin, nous avons essayé de transposer notre système stœchiométrique en donneur d'acyle optiquement actif, en un système catalytique utilisant un donneur d'acyle achiral. L'optimisation des conditions réactionnelles nous a permis d'effectuer le dédoublement cinétique de la (±)-1-phényléthylamine et d'obtenir un excès énantiomérique encourageant de 59% pour 49% de conversion (Schéma 3).

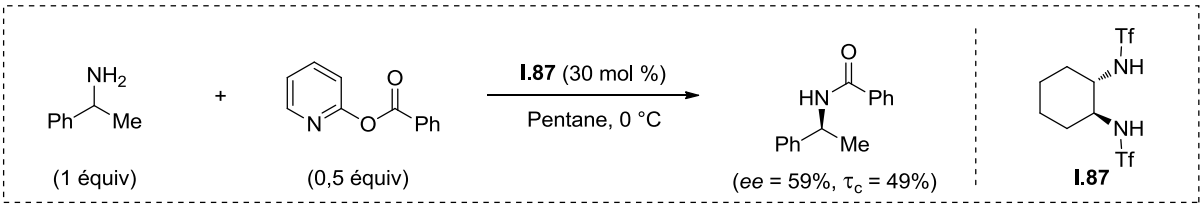


Schéma 3. Dédoublement cinétique catalysé

Dans la seconde partie, trois stratégies d'accès à l'aglycone du lyngbouilloside ont été réalisées, et la dernière a conduit à son obtention et possédant le centre C11 de configuration (*R*). Cette synthèse a été réalisée en 19 étapes avec 2% de rendement global et dont les étapes clés sont une crotylation de Leighton, une estérification de type Boeckman ainsi qu'une métathèse cyclisante (Schéma 4).

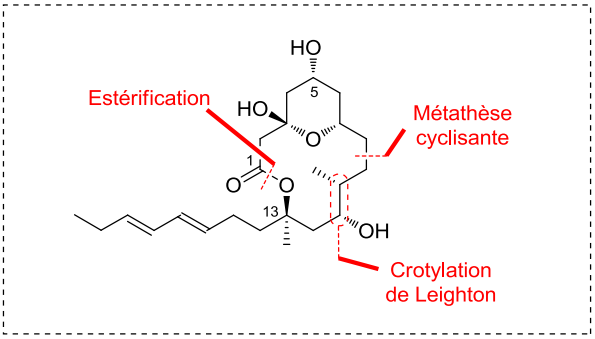


Schéma 4. Etapes clés de la synthèse du lyngbouilloside.

Références bibliographiques

(1) M. L. Pasteur, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1858**, *46*, 615

(2) Loi d'Arrhenius : k = $Ae^{\frac{-Ea}{RT}}$, avec k la constante de vitesse, A le facteur pré-exponentiel, R la constante des gaz parfaits et T la température.

(3) H. B. Kagan, J. C. Fiaud, *Top. Stereochem.* **1988**, *18*, 249

(4) J. Pleiss, M. Fischer, R. D. Schmid, *Chem. Phys. Lipids*. **1998**, *93*, 67

(5) R. J. Kazlauskas, A. N. E. Weissfloch, *J. Mol. Catal. B: Enzymatic* **1997**, *3*, 65

(6) a) F. Balkenhohl, K. Ditrich, B. Hauer, W. Ladner, *J. Prakt. Chem.* **1997**, *339*, 381; b) F. Balkenhohl, B. Hauer, W. Ladner, U. Pressler (BASFAG), DE 4332738, **1993** [*Chem. Abstr.* **1995**, *122*, 289035]; c) K. Ditrich, F. Balkenhohl, W. Ladner (BASF AG), DE 19534208, **1995** [*Chem. Abstr*. **1997**, *126*, 277259].

(7) G. Hieber, K. Ditrich, *Chimi. Oggi* **2001**, *19*, 16

(8) A. N. Parvulescu, P. A. Jacobs, D. E. De Vos, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 2034

(9) A. N. Parvulescu, D. E. De Vos, P. A. Jacobs, *Chem. Commun.* **2005**, 5307

(10) (a) M. Stirling, A. J. Blacker, M. I. Page, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1247; (b) A.J. Blacker, M. Stirling, M. I. Page, *Org. Process. Res. Dev.* **2007**, *11*, 642

(11) S. Escoubet, S. Gastaldi, N. Vanthuyne, G. Gil, D. Siri, M. P. Bertrand, *Eur. J. Org. Chem*. **2006**, 3242

(12) S. Escoubet, S. Gastaldi, N. Vanthuyne, G. Gil, D. Siri, M. P. Bertrand, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7288

(13) Y.-R. Luo, *Handbook of Bond Dissociation Energies in Organic Compounds*, CRC Press, Boca Raton, **2003**, pp. 73 et 85.

(14) S. Gastaldi, S. Escoubet, N. Vanthuyne, G. Gil, M. P. Bertrand, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 837

(15) J. M. Keith, J. F. Larrow, E. N. Jacobsen, *Adv. Synth. Catal*, **2001**, *343*, 5

(16) T. Yokomatsu, A. Arakawa, S. Shibuya, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3506

(17) K. Kondo, T. Kurosaki, Y. Murakami, *Synlett* **1998**, 725

(18) a) J. C. Ruble, H. A. Latham, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1492; b) J. C. Ruble, J. Tweddell, G. C. Fu, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2794; c) B. Tao, J. C. Ruble, D. A. Hoic, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5091; d) S. Bellemin-Laponnaz, J. Tweddell, J. C. Ruble, F. M. Breitling, G. C. Fu, *Chem. Commun.* **2000**, 1009

(19) N. Maezaki, A. Furusawa, S. Uchida, T. Tanaka, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9309.

(20) a) R. S. Atkinson, E. Barker, P. J. Edwards, G. A. Thomson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1996**, 1047; b) A. G. Al- Sehemi, R. S. Atkinson, J. Fawcett, D. R. Russell, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 4413; c) A. G. Al-Sehemi, R. S. Atkinson, J. Fawcett, D. R. Russell, *Chem. Commun.* **2000**, 43; d) A. G. Al-Sehemi, R. S. Atkinson, J. Fawcett, D. R. Russell, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2239; e) A. G. Al-Sehemi, R. S. Atkinson, J. Fawcett, D. R. Russell, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2243; f) A. G. Al-Sehemi, R. S. Atkinson, C. K. Meades, *Chem. Commun.* **2001**, 2684; g) A. G. Al- Sehemi, R. S. Atkinson, J. Fawcett, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **2002**, 257

(21) A. Karnik, S. Kamath, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7435

(22) A. Karnik, S. Kamath, *Tetrahedron Asymmetry* **2008**, *19*, 45

(23) T. Teramoto, M. Deguchi, T. Kurosaki, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1109

(24) A. Moretto, C. Peggion, F. Formaggio, M. Crisma, D. Kaptein, Q. B. Broxterman, C. Toniolo, *Chirality* **2005**, *17*, 81

(25) M. Zhao, C. Wang, S. Peng, E. Winterfeldt, *Tetrahedron Asymmetry* **1999**, *10*, 3899

(26) a) V. N. Charushin, V. P. Krasnov, G. L. Levit, M. A. Korolyova, M. I. Kodess, O. N. Chupakhin, M. H. Kim, H. S. Lee, Y. J. Park, K. Ch. Kim, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2691; b) V. P. Krasnov, G. L. Levit, I. N. Andreeva, A. I. Grishakov, V. N. Charushin, O. N. Chupakhin, *Mendeleev Commun.* **2002**, *12*, 27; c) M. A. Korolyova, I. M. Bukrina, L. Sh. Sadretdinova, I. N. Andreeva, V. N. Charushin, O. N. Chupakhin, *Russ. Chem. Bull.* **2004**, *53*, 1253

(27) a) V. P. Krasnov, G. L. Levit, M. I. Kodess, V. N. Charushin, O. N. Chupakhin, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 859; b) D. A. Gruzdev, G. L. Levit, V. P. Krasnov, E. N. Chulakov, L. Sh. Sadretdinova, A. N. Grishakov, M. A. Ezhikova, M. I. Kodess, V. N. Charushin, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 936; c) G. L. Levit, D. A. Gruzdev, V. P. Krasnov, E. N. Chulakov, L. Sh. Sadretdinova, M. A. Ezhikova, M. I. Kodess, V. N. Charushin, *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 185

(28) V. P. Krasnov, G. L. Levit, I. M. Bukrina, I. N. Andreeva, L. Sh. Sadretdinova, M. A. Korolyova, M. I. Kodess, V. N. Charushin, O. N. Chupakhin, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1985

(29) S. Arseniyadis, A. Valleix, A. Wagner, C. Mioskowski, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2004**, *43*, 3314

(30) S. Arseniyadis, P. V. Subhash, A. Valleix, S. P. Mathew, D. G. Blackmond, A. Wagner, C. Mioskowski, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 6138

(31) S. Arseniyadis, P. Subhash, A. Valleix, A. Wagner, C. Mioskowski, *Chem. Commun.*, **2005**, 3310.

(32) S. Arai, S. Bellemin-Lapponnaz, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 240

(33) F. O. Arp, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14264

(34) K. Arnold, B. Davies, D. Hérault, A. Whiting, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2673

(35) C. K. De, E. G. Klauber, D. Seidel, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 17060

(36) N. Mittal, D. X. Sun, D. Seidel, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3084

(37) E. G. Klauber, C. K. De, T. K. Shah, D. Seidel, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13624

(38) E. G. Klauber, N. Mittal, T. K. Shah, D. Seidel, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2464

(39) a) V. B. Birman, E. W. Uffman, H. Jiang, X. Li, C. J. Kilbane, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12226; b) V. B. Birman, X. Li, H. Jiang, E. W. Uffman, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 285; c) V. B. Birman, X. Li, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1351–1354; d) V. B. Birman, X. Li, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1115

(40) V. B. Birman, H. Jiang, X. Li, L. Guo, E. W. Uffman, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6536

(41) X. Yang, V. D. Bumbu, V. B. Birman, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4755

(42) B. Fowler, P. J. Mikochik, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2870

(43) M. Binanzer, S. Y. Hsieh, J. W. Bode, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19698

(44) S. Y. Hsieh, M. Binanzer, I. Kreituss, J. W. Bode, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 8892

(45) (a) B. Jiang, M. Xu, *Angew. Chem., Int. Ed*., **2004**, *43*, 2543; (b) J. J. Fleming, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc*., **2006**, *128*, 3926

(46) C. Swithenbank, P. J. McNulty, K. L. Viste, J. *Agric. Food Chem*., **1971**, *19*, 417

(47) (a) S. Nakamura, M. Ohara, Y. Nakamura, N. Shibata, T. Toru, *Chem.–Eur. J.*, **2010**, *16*, 2360; (b) J. A. Bishop, S. Lou, S. E. Schaus, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2009**, *48*, 4337

(48) $\tau_c = \frac{100}{1 + \frac{ee\ amine}{ee\ amide}}$

(49) (a) D. Passarella, A. Barilli, F. Belinghieri, P. Fassi, S. Riva, A. Sacchetti, A. Silvani, B. Danieli, *Tetrahedron Asymmetry*, **2005**, *16*, 2225; (b) R. Kumareswaran, A. Hassner, *Tetrahedron Asymmetry*, **2001**, *12*, 2269.

(50) (a) B. M. Trost, D. L. Van Vranken, *Chem. Rev*., **1996**, *96*, 395; (b) M. Johannsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Rev.*, **1998**, *98*, 1689; (c) B. M. Trost, M. L. Crawley, *Chem. Rev*., **2003**, *103*, 2921; (d) E. Skucas, M. Ngai, V. Komanduri, M. J. Krische, *Acc. Chem. Res*., **2007**, *40*, 1394; (e) B. M. Trost, T. Zhang, J. D. Sieber, *Chem. Sci.*, **2010**, *1*, 427; (f) J. F. Hartwig, L. M. Stanley, *Acc. Chem. Res.*, **2010**, *43*, 1461; (g) T. C. Nugent, M. El-Shazly, *Adv. Synth. Catal*., **2010**, *352*, 753

(51) (a) T. E. Reynolds, M. S. Binkley, K. A. Scheidt, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 5227; (b) K. Brak, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 3850

(52) M. Roggen, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 11917

(53) V. Declerck, J. Martinez, F. Lamaty, *Chem. Rev.*, **2009**, *109*, 1

(54) J. H. Rigby, S. B. Laurent, Z. Kamal, M. J. Heeg, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 5609.

(55) J. R. Hwu, G. H. Hakimelahi, F. F. Wong, C. C. Lin, *Angew. Chem.*, **1993**, *105*, 591.

(56) R. Takita, K. Yakura, T. Ohshima, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 13760.

(57) G. Gao, D. Moore, R. G. Xie, L. Pu, *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 4143

(58) J. Blanchet, M. Bonin, L. Micouin, H. P. Husson, *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 6423.

(59) N. Gommermann, C. Koradin, P. Knochel, *Synthesis*, **2002**, *14*, 2143.

(60) T. J. Greshock, D. M. Johns, Y. Noguchi, R. M. Williams, *Org. Lett.*, **2008**, 10, 613.

(61) I. N. Michaelides, B. Darses, D. J. Dixon, *Org. Lett.*, **2011**, 13, 664.

(62) R. Kumareswaran and A. Hassner, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, 12, 2269.

(63) L. G. García Ruano, M. A. Fernández-Ibáñez, J. A. Fernández-Salas, M. C. Maestro, P. Márquez-López, M. M. Rodríguez-Fernández, *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 1200.

(64) Z. Q. Liu, L. Sun, J. G. Wang, J. Han, Y. K. Zhao, B. Zhou, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 1437.

(65) W. Kong, B. Guo, C. Fu, S. Ma, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2278.

(66) S. Kano, T. Yokomatsu, Y. Yuasa, S. Shibuya, *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 3449.

(67) A. B. Smith, R. J. Fox, J. A. Vanecko, *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 3099.

(68) D. Zhang, J. M. Ready, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 12088.

(69) L. L. Anderson, K. A. Woerpel, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 425.

(70) E. G. Klauber, N. Mittal, T. K. Shah, D. Seidel, *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 2464.

(71) M. Pallavicini, E. Valoti, L. Villa, O. Piccolo, *Tetrahedron*: *Asymmetry*, **2000**, *11*, 4017.

(72) A. C. Hengge, W. W. Cleland, *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 1972.

(73) W. Zhuang, R. G. Hazell, K. A. Jorgensen, *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, *3*, 2566.

(74) M. Radis, G. Maga, M. Alongi, L. Angeli, A. Samuele, S. Zanoli, L. Bellucci, A. Tafi, G. Casaluce, G. Giorgi, M. Arnand-Ugon, E. Gonzalez, J. A. Esté, M. Baltzinger, G. Bec, P. Dumas, A. Ennifar, M. Botta. *J. Med. Chem.*, **2009**, *52*, 840.

(75) E. Kumarasamy, J. L. Jesuraj, J. N. OmLid, A. Ugrinov, J. Sivaguru, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 17106.

(76) Z. Liu, Q. Ma, Y. Liu, Q. Wang, *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 236.

(77) H. Tatamidani, F. Kakiuchi, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 3597

(78) D. K. Rayabarapu, K. K. Majumdar, T. Sambaiah, C.-H. Cheng, *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 3646

(79) K. Sunggak, L. J. In, *Chem. Lett.*, **1984**, 237.

(80) J. Liu, G. Wulff, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 7452

(81) S. Kim, J. Lee, K. Y. Yi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1985**, *58*, 3570.

(82) P. Viaud, V. Coeffard, C. Thobie-Gautier, I. Beaudet, N. Galland, J.-P. Quintard, E. Le Grognec, *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 942.

(83) D. P. Iwaniuk, C. Wolf, *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 6724.

(84) L. Ma'mani, A. Heydari, M. Sheykhan, *Applied Catalysis A: General*, **2010**, *384*, 122.

(85) R. Vanjari, T. Guntreddi, K. N. Singh, *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 4908.

(86) D. C. Lenstra, F. P. J. Rutjes, J. Mecinovic, *Chem. Commun.*, **2014,***50,* 5763.

(87) S. H. Lee, I. S. Kim, Q. R. Li, G. R. Dong, L. S. Jeong, Y. H. Jung, *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*,10011.

(88) S. Haubenreisser, M. Niggemann, *Adv. Synth. Catal.*, **2011**, *353*, 469.

(89) S. Yoganathan, S. J. Miller, *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 602.

(90) S. V. Chankeshwara, A. K. Chakraborti, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 3259.

(91) L. T. Tan, B. L. Marquez, W. H. Gerwick, *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 925.

(92) L. Hoffmann, V. Demoulin, *Belg. J. Bot.* **1991**, *124*, 82.

(93) D. Klein, J. C. Braekman, D. Daloze, L Hoffmann, V. Demoulin, *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 1057.

(94) H. Luesch, W. Y. Yoshida, G. G. Harrigan, J. P. Doom, R. E. Moore, V. J. Paul, *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1945.

(95) S. Matthew, L. Salvador, P. J. Schupp, V. J. Paul, H. Luesch, *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 1544.

(96) H. Sone, H. Kigoshi, K. Yamada, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8956.

(97) (a) A. Zampella, M. V. D'Auria, L. Minale, C. Debitus, C. Roussakis, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11085; (b) G. R. Pettit, J. P. Xu, D. L. Doubek, J. C. Chapuis, J. M. Schmidt, *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1252.

(98) D. Webb, A. Van den Heuvel, M. Kögel, S. V. Ley, *Synlett*, **2009**, 2320.

(99) (a) J. Gebauer, S. Arseniyadis, J. Cossy, *Synlett*, **2008**, 712; (b) A. ElMarrouni, R. Lebeuf, M. Heras, S. Arseniyadis, J. Cossy, *Org. lett.* **2012**, *14*, 314.

(100) G. Sabitha, T. R. Reddy, J. S. Yadav, K. Sirisha *RSC Adv*. **2014**, *4*, 3149.

(101) R. J. Maguire, S. P. Munt, E. J. Thomas, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.***1998**, *1*, 2853.

(102) R. K. Jr. Boeckman, J. R. Pruitt, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8286.

(103) R. O. Duthaler, A. Hafner *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 807.

(104) (a) B. M. Trost, Z. T. Ball, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12726; (b) B. M. Trost, M. R. Machacek, Z. T. Ball, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1895; (c) L. W. Chung, Y.-D. Yu, B. M. Trost, Z. T. Ball, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11578.

(105) G. E. Keck, K. H. Tarbet, L. S. Geraci, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8467.

(106) S. Takano, M. Akiyama, S. Sato, K. Ogasawara, *Chem. Lett.* **1983**, 1593.

(107) H. C. Brown, K. S. Bhat, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 293.

(108) (a) E. N. Jacobsen, I. Marko, W. S. Mungall, G. Schroeder, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1968; (b) H. C. Kolb, M. S. Van Nieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483.

(109) T. Mukaiyama, S. Kobayashi, *Org. React.* **1994**, *46*, 1.

(110) Conditions SFC: CHIRALPAK AD-H, 150 bar, MeOH/CO_2 = 8:92

(111) La configuration absolue de l'alcool a été déterminée par hydrogénation de la double liaison et comparaison du pouvoir rotatoire {$[\alpha]_D^{20}$ –21.0 (*c* 1.0, $CHCl_3$)} avec celui du composé énantiomère décrit dans la littérature : {$[\alpha]_D^{20}$ +19,8 ($CHCl_3$)}.

(112) La sélectivité de la dihydroxylation de Sharpless a été déterminée par analyse SFC de l'époxyde **II.37** correspondant (colonne OD-H, 100 bar, 5 mL.min^{-1}, 5% MeOH).

(113) L. F. Tietze, J. Görlitzer, *Synthesis*, **1998**, 873.

(114) (a) A. Schlosser, O. Despond, R. Lehmann, E. Moret, G. Rauchschwalbe, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 10175; (b) A. Schlosser, J. Hartmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 4674; (c) W. Roush, M. Adam, A. Walts, D. Harris, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3422.

(115) D. A. Evans, K. T. Chapman, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3560.

(116) W. S. Mahoney, D. M. Brestensky, J. M. Stryker, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 291.

(117) B. M. Hackman, P. J. Lombardi, J. L. Leighton, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4375.

(118) H. Kim, S. Ho, J. L. Leighton, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6517.

(119) Conditions SFC: CHIRALPAK AD-H, 150 bar, 3 mL.min^{-1}, MeOH/CO_2 = 1:9 (30 injections)

(120) La configuration (*S*) du centre en C5 a été déterminée par comparaison du pouvoir rotatoire de **II.33** {$[\alpha]_D^{20}$ –16,3 (*c* 0.34, $CHCl_3$)} avec celui obtenu lors de la synthèse du même composé dans la stratégie précédente {$[\alpha]_D^{20}$ –19,5 (*c* 1.0, $CHCl_3$, 86% *ee*)}.

(121) S. D. Rychnovsky, B. Rogers, G. Yang, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3511.

(122) J. M. Brown, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1987**, *26*, 190.

(123) L. M. Suen, M. L. Steigerwald, J. L. Leighton, *Chem. Sci.*, **2013**, *4*, 2413.

(124) E. J. Corey, A. Guzman-Perez, M. Noe, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 10805.

(125) K. Iseki, Y. Kuroki, M. Takahashi, S. Kishimoto and Y. Kobayashi, *Tetrahedron*, 1997, **53**, 3513.