

Université de Montréal

**Synthèse d'un inhibiteur de la rénine, l'aliskiren et
développement de méthodes catalytiques d'alkylation
asymétrique**

par

Etienne Chénard

Département de chimie

Faculté des arts et sciences

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures et postdoctorales

en vue de l'obtention du grade de

Philosophiæ Doctor (Ph. D.) en chimie

Université de Montréal, mai 2014

© Etienne Chénard, 2014

Résumé

Une nouvelle approche pour la synthèse de l'aliskiren, un puissant inhibiteur de la rénine pour le traitement de l'hypertension chez l'homme, a été développée. De cette approche, des étapes clés tels qu'une allylation avec un des catalyseurs de MacMillan, une cyclisation par métathèse (RCM) pour la préparation d'une lactone à neuf membres et une séquence de réactions d'aziridination diastéréosélective/réarrangement de cycle par une catalyse acide donnant un produit aminohydroxylé ont permis de compléter la synthèse de l'aliskiren en 11 étapes. Durant l'élaboration de la séquence de réactions pour la préparation de l'aliskiren, il a été noté que la lactone à neuf membres avait une facilité à se réarranger via des intermédiaires quinonoïdaux et les produits issus de cette tendance ont été analysés. De plus, une étude sur la réaction de RCM, donnant la lactone à neuf membres, a montré une dépendance envers la nature diastéréomérique du substrat de départ.

Une méthodologie d' α -allylation asymétrique de cétones catalysée au palladium, tirant avantage d'un ligand chiral PHOX, a été explorée et utilisée en vue de la synthèse de l'aliskiren. De cette méthode, une étude pour la synthèse de produits α -allylcétones acycliques a été démontrée et un effet d'additif sur la sélectivité et la vitesse de réaction a été découvert. De plus, la production d'un intermédiaire avancé d'un produit d'intérêts a été accomplie et la nature de la contribution de l'additif a été investiguée.

Les produits obtenus depuis la méthodologie d'allylation catalysée au palladium et la formation d'intermédiaire cationique des certains dérivés de la synthèse de l'aliskiren ont inspirés une nouvelle approche faisant appel à des techniques d'alkylation en catalyse acide pour la formation de produits diaryliques. Il a été trouvé que le catalyseur de chlorure d'or(III) et de triflate de bismuth(III) étaient particulièrement efficaces, démontrant une différence de cinétique pour la réactivité d'un mélange diastéréoisomériques d'alcools α -substitués de départ.

Mots-clés : aliskiren, inhibiteur de la rénine, lactone à neuf membres, fermeture de cycle par métathèse (RCM), aziridination catalytique, réarrangement, allylation asymétrique, complexe π -allyle de palladium, ligand PHOX, catalyse acide, catalyseur d'or, catalyseur de bismuth carbocation benzylique, alkylation diastéréosélective, diaryles, etc.

Abstract

A new synthetic route toward aliskiren, a potent renin inhibitor for the treatment of hypertension in man, was achieved. In this approach, the use of key steps such as an asymmetric allylation catalyzed by one of MacMillan's catalysts, a ring closing metathesis for the formation of a 9-membered lactone and a catalytic aziridination/diastereoselective acid-catalyzed ring rearrangement reaction sequence leading to an aminohydroxylated product permitted us to achieve an 11-step synthesis of aliskiren. While elaborating the sequence towards the inhibitor, the tendency of the cyclic intermediate to rearrange through a quinonoid intermediate was observed. The products of the rearrangement were analyzed. Furthermore, studies exploring the formation of the nine-membered ring lactone demonstrated a dependency on the diastereomeric nature of the substrates.

A new allylation methodology was explored for the preparation of aliskiren, in which a palladium catalyzed decarboxylative asymmetric alkylation took place in the presence of a chiral PHOX ligand. The scope of the reaction was studied varying substituents on acyclic α -allylketones and an additive effect was noticed with respect of the reaction rate and selectivity. In addition to the preparation of molecules with pharmaceutical interest, few experiments to elucidate the role of the additive in the allylation reaction were investigated.

Inspired by our observation of quinonoid formation and our use of the palladium asymmetric allylation method to generate an α -stereogenic center, we anticipated that a diastereoselective synthesis of a key intermediate for the synthesis of aliskiren could be accomplished by introducing a nucleophile on a quinonoid intermediate from the least hindered face, under catalytic and acidic conditions. Gold(III) chloride and bismuth(III) triflate were found to be especially efficient as catalysts, showing kinetically controlled differentiation in the reactivity of diastereomeric α -substituted benzyl alcohols.

Keywords : aliskiren, renin inhibitor, nine-membered ring lactone, ring closing metathesis (RCM), catalytic aziridination, rearrangement, asymmetric allylation, π -allyl palladium complex, PHOX ligand, acid catalysts, gold catalyst, bismuth catalyst, benzylic carbocation, diastereoselective alkylation, diaryls, etc.

Table des matières

RÉSUMÉ.....	III
ABSTRACT.....	IV
LISTE DES TABLEAUX.....	VII
LISTE DES FIGURES.....	VIII
LISTE DES SCHÉMAS.....	X
LISTE DES GRAPHIQUES.....	XIV
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	XV
REMERCIEMENTS.....	XIX
CHAPITRE 1 : ALISKIREN.....	1
1.1 INTRODUCTION.....	2
1.2 CONCEPTION ET DESIGN DE L'ALISKIREN.....	4
1.3 APPROCHES ET SYNTHÈSES PRÉCÉDENTES POUR LA PRÉPARATION DU MOTIF ACIDE OCTANOÏQUE.....	6
1.4 ANALYSE RÉTROSYNTHÉTIQUE DE L'ALISKIREN.....	17
1.5 SYNTHÈSE DES PRÉCURSEURS COMMUNS.....	18
1.6 SYNTHÈSE DU PRÉCURSEUR CYCLIQUE.....	21
1.7 FONCTIONNALISATION DE LA LACTONE 1.43	26
1.7.1 Époxydation de la lactone 1.43 et réarrangement.....	27
1.7.2 Dihydroxylation de la lactone 1.43	34
1.7.3 Bromosulfonamidation de la lactone 1.43	35
1.7.4 Aziridination du lactone à neuf membres 1.43	38
1.8 ÉTUDES PRÉLIMINAIRES DES EFFETS DES STÉRÉOCENTRES SUR LA FORMATION DE LA LACTONE À NEUF MEMBRES 1.43	43
1.9 TRAVAUX FUTURS.....	49
1.10 CONCLUSION.....	51
CHAPITRE 2 : ALLYLATION ASYMÉTRIQUE CATALYSÉE AU PALLADIUM (AAPd).....	52
2.1 GENÈSE DU PROJET.....	53
2.2 OBJECTIF.....	54
2.3 HISTORIQUE.....	55
2.4 APPROCHE.....	59
2.5 RÉSULTATS PRÉLIMINAIRES ET OPTIMISATION.....	60
2.5.1 Un jeu de hasard.....	62
2.5.2 Étude de l'effet d'additifs.....	62
2.5.3 Importance du ratio palladium-ligand.....	66
2.6 ÉTUDE DE LA VARIATION DU MOTIF AROMATIQUE ET α -ALKYLE.....	67
2.6.1 Synthèse des précurseurs pour l'étude de variation du motif.....	67

2.6.2	<i>Résultats de l'étude des limites de la méthodologie d'allylation asymétrique</i>	70
2.6.3	<i>Étude de l'effet de différentes combinaisons d'additifs et de solvants</i>	73
2.7	RÉSULTANTE DE LA RÉACTIVITÉ SUITE À UNE BAISSÉ DE TEMPÉRATURE	74
2.8	ÉTUDE DE LA LINÉARITÉ DE LA COURBE DU RATIO ÉNANTIOMÉRIQUE DU PRODUIT EN FONCTION DU RATIO ÉNANTIOMÉRIQUE DU LIGAND	75
2.9	RECHERCHE D'INDICE POUR L'EFFET D'ADDITIF	77
2.10	SYNTHÈSE D'UN PRÉCURSEUR DE L'ALISKIREN AVEC LES MÉTHODES D'ALLYLATION ASYMÉTRIQUE (AAPd)	79
2.11	PROLONGEMENT DU PROJET	80
2.12	STRATAGÈME POUR LES SÉPARATIONS CHIRALES DIFFICILES	83
2.13	PROJETS POTENTIELS	85
2.14	CONCLUSION	86
CHAPITRE 3 : ALKYLATION DIASTÉROSÉLECTIVE VIA UN INTERMÉDIAIRE CARBOCATIONIQUE CATALYSÉE PAR DES ACIDES		87
3.1	INTRODUCTION	88
3.2	APPLICATION DE LA MÉTHODOLOGIE D'HYDROARYLATION EN MILIEU ACIDE.....	92
3.3	RÉARRANGEMENT	96
3.4	LIMITATIONS DE LA RÉACTION D'HYDROARYLATION SIMPLE.....	99
3.5	ARYLATION DIASTÉROSÉLECTIVE SUR DES MOTIFS AMINÉS	100
3.6	UTILISATION DU CATALYSEUR AuCl ₃ POUR LA SYNTHÈSE DE 2-NITRO-1,1-DIARYLALCANES	105
3.7	DIFFÉRENCES DE VITESSE DE RÉACTION ENTRE LES DIASTÉROSISOMÈRES (<i>SYN</i> VS <i>ANTI</i>).	108
3.8	UTILISATION DE LA CATALYSE ACIDE POUR LA SYNTHÈSE DE 2-AZIDO-1,1-DIARYLALCANES	120
3.9	ALKYLATION D'HÉTÉROATOMES ET RÉDUCTION BENZYLIQUE EN CONDITION ACIDE.....	128
3.10	TRAVAUX FUTURS	129
3.11	CONCLUSION	130
PARTIE EXPÉRIMENTALE		132
BIBLIOGRAPHIE		134
ANNEXE 1	A1-1 à 31
ANNEXE 2	A2-1 à 41
ANNEXE 3	A3-1 à 65
ANNEXE 4	A4-1 à 66

Liste des tableaux

<i>Tableau 1.1</i> : Exemples choisis de la méthode d'allylation de MacMillan.....	20
<i>Tableau 1.2</i> : Essais d'additions organométallique	22
<i>Tableau 1.3</i> : Étude préliminaire de la réaction de cyclisation par métathèse	24
<i>Tableau 1.4</i> : Exemples choisis pour la méthode d'aziridination de Du Bois.....	39
<i>Tableau 2.1</i> : Étude de l'effet de différents ligands et sources de palladium.....	61
<i>Tableau 2.2</i> : Étude des effets d'additifs sur l'allylation asymétrique.....	65
<i>Tableau 2.3</i> : Effet de la quantité de BHT sur la réaction d'allylation	66
<i>Tableau 2.4</i> : Importance du ratio palladium-ligand.....	67
<i>Tableau 2.5</i> : Étude des limites de la réaction d'allylation asymétrique catalysée au palladium	72
<i>Tableau 2.6</i> : Effet de la variation des systèmes de solvants et d'additifs sur l'excès énantiomérique	74
<i>Tableau 2.7</i> : Conséquence de la baisse de température sur l'allylation asymétrique	75
<i>Tableau 3.1</i> : Catalyseurs acides pour la synthèse de produits d'hydroarylation simple.....	96
<i>Tableau 3.2</i> : Recherche de conditions de réaction pour la réaction d'Henry.....	102
<i>Tableau 3.3</i> : Étude de catalyseurs acides pour l'alkylation des dérivés nitro	104

Liste des figures

<i>Figure 1.1</i> : Cascade enzymatique initiée par l'enzyme rénine.....	2
<i>Figure 1.2</i> : Sélection de médicaments utilisés pour traiter l'hypertension	4
<i>Figure 1.3</i> : A. L'angiotensinogène B. Exemple d'un inhibiteur de type I C. L'aliskiren D. Empilement des complexes aliskiren (mauve) et CGP-38560 (vert) avec l'enzyme rénine	5
<i>Figure 1.4</i> : Première génération de l'approche chiron pour la synthèse d'un prototype de l'aliskiren	7
<i>Figure 1.5</i> : Deuxième génération de l'approche chiron pour la synthèse de prototype de l'aliskiren. A. Approche via condensation de Dieckmann	8
<i>Figure 1.6</i> : Structures brevetées par Speedel Pharma.....	12
<i>Figure 1.7</i> : A. Analyse rétrosynthétique de l'aliskiren B. Amplification du cœur C_2 - symétrique.....	18
<i>Figure 1.8</i> : Explication de la diastéréosélectivité par le modèle de Felkin-Anh.....	23
<i>Figure 1.9</i> : Analyse rétrosynthétique des réactions potentielles pour l'achèvement de la synthèse de l'aliskiren. A. Approche avec ouverture d'un époxyde. B. Déplacement d'un groupement partant provenant d'un diol. C. Approche via une bromosulfonamidation.....	27
<i>Figure 1.10</i> : Exemples de RMN 1H de produits choisis de la réaction de réarrangement de l'époxyde	31
<i>Figure 1.11</i> : Structures choisies comme exemples d'évidences analytiques pour déterminer l'identité des produits 1.50 , 1.51 et 1.52	33
<i>Figure 1.12</i> : Structure de la dilactone 1.78	45
<i>Figure 1.13</i> : Quelques tensions présentes dans la formation de cycle.....	49
<i>Figure 2.1</i> : Structures choisies représentant les similitudes entre les motifs de l'aliskiren et la méthodologie utilisée par Trost.....	54
<i>Figure 2.2</i> : Analyse rétrosynthétique de la préparation de l'intermédiaire 1.39	54
<i>Figure 2.3</i> : Analyse rétrosynthétique à la préparation de l'intermédiaire 1.24	55
<i>Figure 2.4</i> : Méthodologie développée par le groupe du Trost	58
<i>Figure 2.5</i> : Évidence de la formation d'un nouveau complexe de palladium.....	79

<i>Figure 2.6</i> : Analyse rétrosynthétique de structures de la famille des lignanes.	85
<i>Figure 3.1</i> : Structure du produit de double hydroarylation.....	93
<i>Figure 3.2</i> : Exemples de composés de la famille des phényléthylamines	100
<i>Figure 3.3</i> : Projections de Newman des différents conformères de nitroalcool <i>syn</i> vs <i>anti</i> ..	119
<i>Figure 3.4</i> : Intermédiaire cationique expliquant l'aptitude des substituants à contrôler la diastéréosélectivité	127

Liste des schémas

<i>Schéma 1.1</i> : Exemple d'une synthèse de l'aliskiren utilisant un auxiliaire d'Evans et de Schöllkopf.....	9
<i>Schéma 1.2</i> : Approche alternative pour la préparation du motif C avec un auxiliaire éphédrine	10
<i>Schéma 1.3</i> : Synthèse récente de l'aliskiren par Novartis.....	10
<i>Schéma 1.4</i> : Hydrogénation à haute pression pour la préparation de l'alcool 1.14 et l'acide 1.19	12
<i>Schéma 1.5</i> : Résolution enzymatique pour la préparation du synthon chiral 1.21	13
<i>Schéma 1.6</i> : Couplage pour donner les analogues 1.22 et 1.24	14
<i>Schéma 1.7</i> : Séquence de bromolactonisation, d'ouverture et de fermeture de cycle pour donner la lactone 1.27	15
<i>Schéma 1.8</i> : Dernières étapes de la synthèse du groupe de Speedel Pharma	15
<i>Schéma 1.9</i> : Développement récent pour la bromolactonisation.....	16
<i>Schéma 1.10</i> : Approche chiron pour la préparation du précurseur penténoïque commun 1.32	19
<i>Schéma 1.11</i> : L'auxiliaire chiral d'Evans pour la synthèse des précurseurs 1.32 et 1.34	19
<i>Schéma 1.12</i> : Synthèse des précurseurs 1.32 et 1.34 via une approche organocatalytique	21
<i>Schéma 1.13</i> : Estérification de Yamaguchi	23
<i>Schéma 1.14</i> : Intermédiaires postulés lors de la catalyse au ruthénium seul et accompagnés de l'additif de titane	25
<i>Schéma 1.15</i> : Formation de l'époxyde 1.47	28
<i>Schéma 1.16</i> : Tentative d'ouverture de l'époxyde 1.47	28
<i>Schéma 1.17</i> : Tentative de clivage du lien carbone oxygène en position benzylique	29
<i>Schéma 1.18</i> : Produit de réarrangement de l'époxyde 1.47 en conditions acide.....	30
<i>Schéma 1.19</i> : Mécanisme proposé pour les réarrangements de l'époxyde 1.47 en milieu acide	30
<i>Schéma 1.20</i> : Réaction de dihydroxylation diastéréosélective	34
<i>Schéma 1.21</i> : Conditions de bromosulfonamidation, produit anticipé et réaction test	36
<i>Schéma 1.22</i> : Mécanisme du réarrangement pour la formation de la bromosulfonamide	37

<i>Schéma 1.23</i> : Structure isolée après la bromosulfonamidation	38
<i>Schéma 1.24</i> : Aziridination de Du Bois	39
<i>Schéma 1.25</i> : Tentative d'ouverture de la lactone	40
<i>Schéma 1.26</i> : Réarrangement de la lactone 1.64 au produit 1.66	40
<i>Schéma 1.27</i> : Ouverture de la lactone 1.66	41
<i>Schéma 1.29</i> : Mécanisme du réarrangement de l'aziridinyl lactone.....	42
<i>Schéma 1.30</i> : Achèvement de la synthèse du prototype de l'aliskiren	43
<i>Schéma 1.31</i> : Synthèse diastéréosélective de l'ester 1.42	44
<i>Schéma 1.32</i> : Préparation des dilactones et confirmation à l'aide de modifications chimiques	46
<i>Schéma 1.33</i> : Confirmation de la formation de dilactone cyclique tête-à-tête.....	47
<i>Schéma 1.34</i> : Mécanisme de formation de lactones à 18 membres pour le diastéréoisomère 1.42	48
<i>Schéma 1.35</i> : Étude des effets de substituants isopropyles	48
<i>Schéma 1.36</i> : Projet futur pour la méthode RCM de cycles moyens.....	50
<i>Schéma 2.1</i> : Quelques exemples de méthodes utilisées pour former le stéréocentre du carbone C-7 de l'aliskiren.....	53
<i>Schéma 2.2</i> : Démonstration d'une allylation par un complexe π -allyle de palladium	56
<i>Schéma 2.3</i> : Méthodologie développée par Tsuji pour la synthèse d' α -allylcétones et intermédiaire postulé via une catalyse au palladium régiosélective.....	56
<i>Schéma 2.4</i> : Comparaison des travaux de Stoltz et Trost	57
<i>Schéma 2.5</i> : Comparaison de l'efficacité du ligand PHOX vs un ligand de Trost	59
<i>Schéma 2.6</i> : Complexe palladium-ligand de Trost	60
<i>Schéma 2.7</i> : Exemples d'additifs pour des allylations asymétriques catalysées au palladium	63
<i>Schéma 2.8</i> : Structures et conditions générales pour la formation des allylénolcarbonates	68
<i>Schéma 2.9</i> : Préparation des cétones par addition sur un amide de Weinreb	68
<i>Schéma 2.10</i> : Préparation de cétones via une acylation de Friedel-Crafts.....	69
<i>Schéma 2.11</i> : Préparation de cétones via une <i>ortho</i> -lithiation	70
<i>Schéma 2.12</i> : Préparation de cétones via l'addition de réactifs de Grignard	70

<i>Schéma 2.13</i> : Cycle catalytique adapté des travaux de Stoltz pour la réaction d'allylation	78
<i>Schéma 2.14</i> : Préparation d'un intermédiaire connu de la synthèse de l'aliskiren.....	80
<i>Schéma 2.15</i> : Séquence allylation asymétrique/couplage de Suzuki (<i>one pot</i>).....	81
<i>Schéma 2.16</i> : Séquence allylation asymétrique/couplage de Heck (<i>one pot</i>)	83
<i>Schéma 2.17</i> : Clivage oxydant des produits d'allylation asymétrique	84
<i>Schéma 2.18</i> : Produits d'oxydation de Wacker	85
<i>Schéma 3.1</i> : Exemples choisis de réarrangements diastéréosélectifs du chapitre 1	88
<i>Schéma 3.2</i> : Mécanisme de la réaction de substitution unimoléculaire (S _N 1)	88
<i>Schéma 3.3</i> : A. Contrôle anticipé pour l'introduction du stéréocentre via un intermédiaire quinonoïdal B. Concept de la tension allylique (A ^{1,3}).....	90
<i>Schéma 3.4</i> : Exemple choisit d'un intermédiaire quinonoïde pour une réaction de cycloéthérification au cours de la préparation de lignanes	90
<i>Schéma 3.5</i> : Méthodologie de synthèse de 1,1-diarylalcane, développée par Olah et Bach	91
<i>Schéma 3.6</i> : Application de la méthode d'hydroarylation du groupe de Bach	92
<i>Schéma 3.7</i> : Séquences hypothétiques de la double hydroarylation.....	94
<i>Schéma 3.8</i> : Réaction de contrôle pour l'addition de l'aryle sur l'oléfine allylique	94
<i>Schéma 3.9</i> : Isolation et identification des produits de réarrangement.....	97
<i>Schéma 3.10</i> : Mécanisme proposé pour le réarrangement cyclisant.....	98
<i>Schéma 3.11</i> : Étude de la formation de diarylalcane ^e	99
<i>Schéma 3.12</i> : Produits d'alkylation du motif 2-nitro-1-phénylpropane.....	101
<i>Schéma 3.13</i> : Synthèse de β-nitroalcools via la réaction d'Henry	103
<i>Schéma 3.14</i> : Bilan de l'alkylation diastéréosélective de la réaction de Friedel-Crafts catalysée par AuCl ₃	105
<i>Schéma 3.15</i> : Réduction du groupement nitro.....	106
<i>Schéma 3.16</i> : Préparation de l'isomère <i>anti</i> - 3.31 et comparaison de la réactivité de quelques nucléophiles	107
<i>Schéma 3.17</i> : Différence de la réactivité dépendant de la configuration relative des précurseurs de la réaction d'arylation.....	108
<i>Schéma 3.18</i> : Suivi RMN ¹ H de la formation du diaryle 3.31	110
<i>Schéma 3.19</i> : Suivi RMN ¹ H de la formation du diaryle 3.32	112

<i>Schéma 3.20</i> : Suivi RMN ^1H de la formation du diaryle 3.33	114
<i>Schéma 3.21</i> : Suivi RMN ^1H de la formation du diaryle 3.31 avec différents solvant et catalyseurs	116
<i>Schéma 3.22</i> : Suivi RMN ^1H de la formation du diaryle 3.32 avec $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ comme catalyseur dans nitrométhane- d_3	117
<i>Schéma 3.23</i> : Suivi RMN ^1H de la formation du diaryle 3.38 avec $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ comme catalyseur dans nitrométhane- d_3	118
<i>Schéma 3.24</i> : Séquence de réactions pour la préparation des précurseurs azidoalcools.....	121
<i>Schéma 3.25</i> : Préparation des précurseurs d'azoture énanti enrichis	122
<i>Schéma 3.26</i> : Étude de la réaction d'arylation de la série azido.....	123
<i>Schéma 3.27</i> : Confirmation de la sélectivité de la série azido	124
<i>Schéma 3.28</i> : Contrôle sur la formation et la réactivité d'éther	124
<i>Schéma 3.29</i> : Suivi RMN ^1H de la formation de 3.68	125
<i>Schéma 3.30</i> : Alkylation d'hétéroatomes et addition d'hydrure sur les alcools benzyliques étudiés	128
<i>Schéma 3.31</i> : Un résultat inattendu.....	130

Liste des graphiques

<i>Graphique 2.1</i> : Étude d'effet potentiel de non-linéarité	76
<i>Graphique 3.1</i> : Suivi de la formation du produit diarylique 3.31	111
<i>Graphique 3.2</i> : Formation du diaryle 3.32	113
<i>Graphique 3.3</i> : Courbes de formation du produit 3.33	113

Liste des abréviations

AAPd allylation asymétrique catalysée au palladium

Ac acétyle

Ar groupement aromatique

BINAP 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthyle

[BMIM]BF₄ tétrafluoroborate de 1-butyl-3-méthylimidazolium

[BMIM]Br bromure de 1-butyl-3-méthylimidazolium

[BMIM]PF₆ hexafluorophosphate de 1-butyl-3-méthylimidazolium

Bn benzyle

Boc *tert*-butyloxycarbonyle

Bu butyle

Bz benzoyle

CBS catalyseur de Corey-Bakshi-Shibata

CCM chromatographie sur couche mince

DCC *N,N*-dicyclohexylcarbodiimide

DCE 1,2-dichloroéthane

dba acétone dibenzylidène

DIBAL diisobutylaluminium

DIPEA diisopropyléthylamine

DMA diméthylacétamide

DMAP diméthylaminopyridine

DMF diméthylformamide

DMP Dess-Martin periodinane

DMSO diméthylsulfoxyde

EDC chlorhydrate de *N*-(3-diméthylaminopropyl)-*N'*-éthylcarbodiimide

ee excès énantiomérique

Et éthyle

er ratio énantiomérique

IC50 concentration inhibitrice à 50%

Im imidazole

***i*Pr** isopropyle

IR infrarouge

KHMDS *N,N*-bis(triméthylsilyl)amidure de potassium

LDA diisopropylamidure de lithium

LiHMDS *N,N*-bis(triméthylsilyl)amidure de lithium

***m*-CPBA** acide *mé*ta-chloroperbenzoïque

Me méthyle

Ms mésyle

NBS *N*-bromosuccinimide

NMO *N*-méthyl-morpholine-*N*-oxyde

NOE effet nucléaire d'Overhauser

GP groupement protecteur

PDC dichromate de pyridinium

Ph phényle

PhMe toluène

Pr propyle

Pyr pyridine

RMN résonance magnétique nucléaire

ta température ambiante

TBAF fluorure de tétra-*N*-butylammonium

TBDPS *tert*-butyldiphénylsilyle

***t*Bu** *tert*-butyle

TEA triéthylamine

TFA acide trifluoroacétique

THF tétrahydrofurane

TMS tétraméthylsilane

Ts tosyle

vs (contre, du mot latin *versus*)

À ma mère, Hélène.

Remerciements

Un immense et chaleureux merci à mes parents, ma belle-famille et spécialement à ma petite famille, pour leur amour, leur patience et leurs encouragements. Votre appui pour l'accomplissement de mes objectifs, accompagné de vos sourires et de votre énergie m'ont grandement aidé au cours de mon séjour à l'U de M.

Un merci tout spécial à mes amis et "vieux" collègues de travail. Robert, Stéphane, Oscar, Miguel et Benoît D.-S., nos nombreuses discussions sans fin, concernant la chimie ou n'importe quelles autres situations de la vie, ont été très enrichissantes.

Un autre merci à des collègues qui ont récemment joint le groupe. Jérémie, Vu, Gwendal, Benoît S., et J.-P., votre aide précieuse, votre motivation, votre joie, vos questions et vos réponses ont donné une nouvelle dynamique au groupe. Nos discussions m'ont aussi fait réaliser que j'étais bel et bien à ma place, et que ce domaine m'apporte beaucoup.

Les collègues qui ne sont plus au sein du groupe mais qui ont contribué à ce que mon passage au laboratoire Hanessian soit agréable, et/ou a qui, d'innombrable fois j'ai posé des questions, demandé de leur temps pour embellir et corriger ma plume, ou même dérangé pour me composer une lettre de référence. Sébastien, Carole, Hélène, Alexandre, Pablo, Thomas, Eli, Sylvain, Dominique, Edouardo, Benjamin, Nancy, John et Brad, je vous dis un énorme merci.

Tan, Alexandra, Sylvie, Christophe, Antoine, Marie-Christine, Cédric, Karine, Gaétan, Jean-François et Louis, collaborer avec vous a été très enrichissant. Je vous remercie mille fois pour votre aide. J'ai été choyé de vous avoir comme collègue.

Michèle, une chance que tu aies été là. Toujours prête à aider, tu as toujours une solution. Je ne pourrai jamais te le dire assez, *danke*.

Et finalement, je vous gardais pour la fin, professeur Hanessian. Des premières paroles que vous m'avez dit, je me souviens de deux phrases. La première était une question qui demandait : «Es-tu motivé ? » Et la deuxième était : «Pourquoi veux-tu faire qu'une maîtrise, tu dois viser plus haut.» Merci de m'avoir poussé, encouragé et donné la chance d'apprendre au sein de votre groupe, je vous en serai éternellement reconnaissant.

Chapitre 1 : Aliskiren

1.1 Introduction

Parmi les processus homéostatiques éminents, c'est par des mécanismes physiologiques complexes que l'homme arrive à réguler sa pression artérielle. De légères irrégularités de ces processus sont souvent à l'origine de maladies cardiovasculaires.¹ En 1898, il a été rapporté que la rénine a un effet sur la variation de la tension artérielle.² La rénine est une protéase aspartique faisant partie d'un système de régulation endocrinien et enzymatique que l'on retrouve au niveau des reins et que l'on nomme : le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA).³ Lorsque le SRAA est stimulé, la rénine est libérée et cible l'angiotensinogène, une protéine inactive de 453 acides aminés sécrétée par le foie.⁴ La rénine brise le lien peptidique Leu-Val pour donner le décapeptide angiotensine I (*Figure 1.1*).⁵ Par la suite, le lien Phe-His du décapeptide est clivé par une enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) excrétée par les poumons, pour donner l'angiotensine II. C'est suite à l'activation du

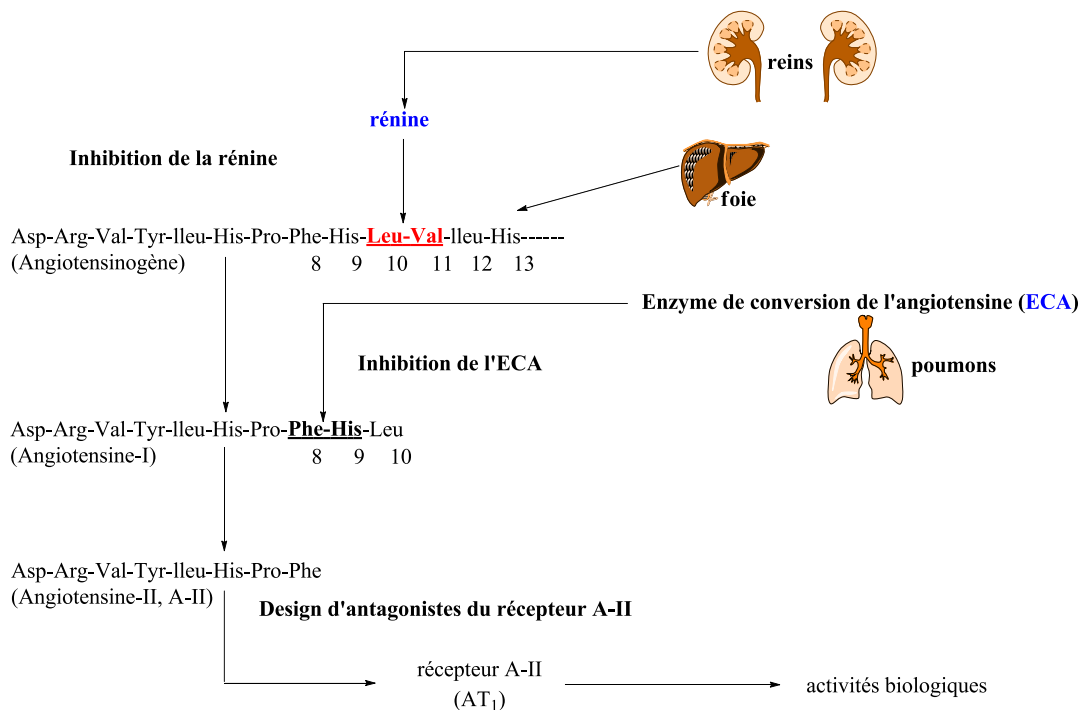


Figure 1.1 : Cascade enzymatique initiée par l'enzyme rénine

récepteur AT₁ que l'angiotensine II déclenche une série d'actions biologiques (sécrétion d'aldostérone et de vasopressine, une stimulation de la vasoconstriction des artérioles et de l'hypertrophie vasculaire) qui contribuent à l'augmentation de la pression artérielle.⁶

Afin de contrôler l'hypertension, différents traitements agissant sur le système vasculaire ont été développés (*Figure 1.2*). On peut citer, l'hydrochlorothiazide qui est un diurétique permettant d'abaisser la pression artérielle en forçant l'évacuation d'un pourcentage d'eau provenant des vaisseaux sanguins, et également le métoprolol qui lui est un β -bloquant fréquemment utilisé pour diminuer l'intensité des pulsations cardiaques, ce qui a un effet sur le débit sanguin, donc sur la tension artérielle (*Figure 1.2*).⁷ Enfin, des traitements pouvant agir à différents niveaux de la cascade enzymatique initiée par la rénine⁸ ont aussi été développés. Des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ont été synthétisés en élaborant des structures qui s'apparentent au site de scission de la chaîne peptidique de l'angiotensine I. Plusieurs peptidomimétiques inhibant l'ECA ont été préparés et ils sont couramment utilisés pour contrôler la haute pression (ramipril et captopril, *Figure 1.2*). Puisque l'enzyme de conversion régule aussi le taux de bradykinine, l'utilisation d'inhibiteurs de l'ECA affecte la concentration de bradykinine dans le plasma causant plusieurs effets indésirables,⁹ tels que l'angio-œdème, trouble d'humeur, l'anxiété, etc.¹⁰ Lorsqu'une intolérance aux inhibiteurs de l'ECA est observée, l'utilisation d'un antagoniste du récepteur de l'angiotensine II est préconisée (losartan, *Figure 1.2*),¹¹ mais ceux-ci peuvent aussi engendrer des effets secondaires et ne pas convenir.¹² L'hypertension peut être traitée en combinant un diurétique, un β -bloquant et un inhibiteur de l'ECA ou un inhibiteur du récepteur AT₁ puisqu'ils agissent sur différents récepteurs. Malheureusement, l'approche consistant en la combinaison de médicaments engendre une augmentation du nombre d'effets indésirables.¹³

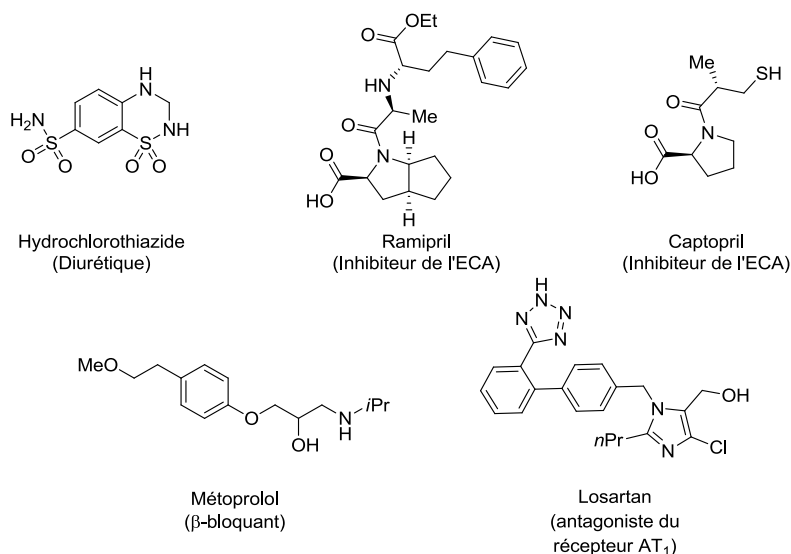


Figure 1.2 : Sélection de médicaments utilisés pour traiter l'hypertension

L'angiotensinogène est un peptide dont la seule fonction est d'être transformé en décapeptide angiotensine I (voir *Figure 1.1*). Il a donc été envisagé qu'un mime de ce peptide ne serait sélectif que pour l'enzyme rénine et donc posséderait moins d'effets secondaires. À cette époque, aucun inhibiteur de la rénine traitant l'hypertension n'avait été mis sur le marché. Cette stratégie était donc une approche attirante et novatrice pour le traitement de l'hypertension.¹⁴

1.2 Conception et design de l'aliskiren

Initialement, la synthèse de peptides répliquant une portion de l'angiotensinogène avec l'ajout de différents acides aminés au niveau du site de scission avaient été développée.¹⁵ Par la suite, des études de co-cristallisation de candidats avec une protéine hétérologue rénine ont permis le design structurel d'inhibiteurs et donc la synthèse d'une première série de molécules.¹⁶ En effet, le CGP-38560 est un exemple des composés de cette série qui ont été classifiés comme les inhibiteurs de la rénine de type-I (*Figure 1.3B*).¹⁷ De plus, le cristal du

complexe CGP-38560-rénine montre bien les affinités des groupements entourant la chaîne principale du peptidomimétique avec le site de coordination (*Figure 1.3D*, structure verte). On y remarque aussi l'isostère du lien Leu-Val en P1, qui permet au mime du peptide d'interagir avec le site de scission, sans se faire scinder par l'enzyme. Malgré les bons résultats des tests *in vitro*, la faible biodisponibilité de ces inhibiteurs a conduit à une poursuite des recherches et à une modification du squelette des peptidomimétiques, afin de rectifier les contraintes de leurs applications *in vivo*.¹⁸

Les scientifiques de Ciba-Geigy Pharma, situé à Bâle en Suisse, ont réussi à modifier la chaîne mère de la famille d'inhibiteur de type I. Dans le but d'augmenter la biodisponibilité, le poids moléculaire devait être réduit et la chaîne principale devait contenir moins de liens peptidiques. En combinant l'analyse de co-cristaux avec des méthodes de modélisation, il avait été suggéré que la série représentée par CGP-38560 pourrait être simplifiée en tronquant la chaîne de l'histidine et le groupement *tert*-butylsulfonyle terminal (*Figure 1.3D*). Selon les calculs, la simplification de la chaîne principale permettait d'augmenter l'affinité entre le

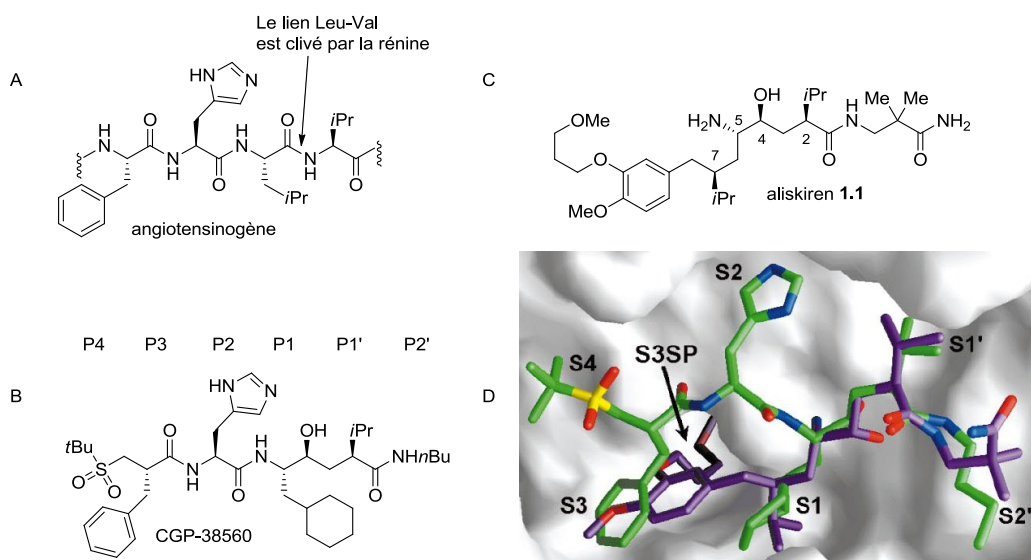


Figure 1.3 : A. L'angiotensinogène B. Exemple d'un inhibiteur de type I C. L'aliskiren D. Empilement des complexes aliskiren (mauve) et CGP-38560 (vert) avec l'enzyme rénine

site S1 et les fonctionnalités en position P1, ainsi que S3 avec P3, qui étaient auparavant contraints par la conformation de la structure, lorsqu'il y avait interactions avec P2 et P4 (*Figure 1.3D*).¹⁹ Cette observation a conduit à une modification de la chaîne peptidique entre P1 et P4. En conservant l'isostère de type aminohydroxyéthylène, il était maintenant conseillé de relier les positions P1 à P3 par une simple chaîne de carbone, diminuant ainsi le poids moléculaire, tout en conservant une excellente activité (*Figure 1.3D*).

Ainsi, un nouvel éventail de structures non-peptidiques hautement actives avait été conçu. De plus, la découverte d'une sous-poche dans le site S3 avait permis d'envisager l'introduction d'une chaîne éther sur le groupement aryle en P3, permettant un positionnement favorable de la molécule et une augmentation de l'efficacité des interactions du reste de la structure avec les sites actifs.¹⁸ À la suite d'affinements du motif acide 8-aryloctanoïque, qui caractérise cette nouvelle classe de composés actifs, l'aliskiren a été retenu en tant que premier inhibiteur de la rénine permettant de traiter l'hypertension (*Figure 1.3C*, structure **1.1**). L'aliskiren est présentement commercialisé par Novartis, sous le nom de TekturnaTM et il peut être administré par voie orale.^{20,21}

1.3 Approches et synthèses précédentes pour la préparation du motif acide octanoïque

Au début des années 90, le groupe Hanessian a présenté un intérêt particulier pour le motif d'acide 8-aryloctanoïque, qui a été étudié pour un projet en collaboration avec la pharmaceutique Geigy-Ciba.²² La mission était d'explorer une nouvelle approche viable et diastéréosélective pour la synthèse d'un prototype bioactif de l'aliskiren.²³ Pour se faire, il avait été envisagé de mettre à profit l'expertise du groupe, soit le développement d'une approche chiron,²⁴ pour contrôler la formation des stéréocentres désirés. Inspiré par une stratégie qui avait déjà fait ses preuves,²⁵ Hanessian et Raghavan ont tiré profit du stéréocentre de l'acide mandélique comme guide initial pour l'incorporation du méthyle sur la position C-7

du noyau de l'acide octanoïque (*Figure 1.4*). Par la suite, une séquence de réactions diastéréosélectives a permis à l'équipe de compléter la synthèse du prototype **1.2**.

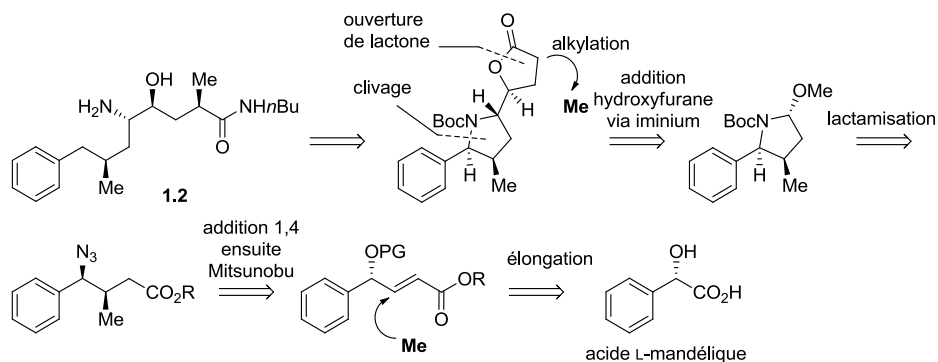


Figure 1.4 : Première génération de l'approche chiron pour la synthèse d'un prototype de l'aliskiren

Une synthèse de deuxième génération a ensuite été accomplie. Il était attendu que cette voie soit propice à la production à grande échelle, avec des contraintes sur les coûts et la sécurité. Il était donc inenvisageable d'utiliser les sels d'azoture, comme source d'azote pour instaurer l'amine en position C-5 (numérotation de l'aliskiren), et les auxiliaires chiraux, pour la formation des stéréocentres en position 2 et 7. L'approche chiron était donc encore plus privilégiée, mais cette fois-ci, en débutant avec l'acide L-pyrroglutamique (*Figure 1.5*).²⁶ Les avantages d'utiliser cet acide aminé non-standard étaient son coût et sa configuration inhérente qui correspond à celle de l'amine en position C-5. Dans la deuxième génération de la synthèse du prototype, l'incorporation des centres était aussi propice à des contrôles de diastéréosélectivité. La condensation de Dieckmann anticipée n'a pu servir à compléter la chaîne octanoïque voulue puisqu'aucune conversion vers le diastéréoisomère désiré n'a été constatée. Il a été proposé que dans l'état de transition menant au produit, des interactions défavorables entre le groupement isopropyle et le pyrrolidine limitaient l'application du plan.²⁶ Une approche alternative a alors été suggérée, toujours en commençant à partir de l'acide L-pyrroglutamique, mais cette fois-ci, le groupement isopropyle a été introduit une fois que le

bon nombre de carbones ont été en place. Ainsi, la préparation du motif acide 2,7-dialkyl-4-hydroxy-5-amino-8-aryloctanoïque **1.3** a été terminée après quelques étapes (*Figure 1.5*). Cinq ans suivants le dépôt de cette nouvelle approche, la société pharmaceutique Novartis a déposé un brevet inspiré de cette voie.²⁷

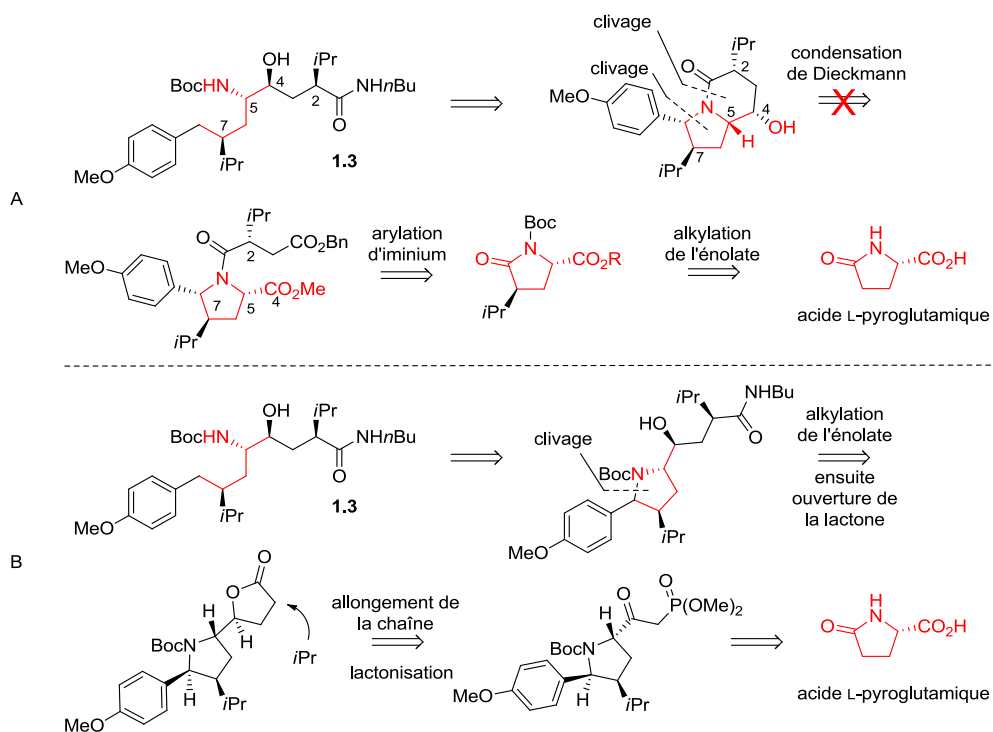


Figure 1.5 : Deuxième génération de l'approche chiron pour la synthèse de prototype de l'aliskiren. A. Approche via condensation de Dieckmann

À ce jour, la majorité des synthèses formelles et totales^{28,29} de l'aliskiren tire avantage de l'efficacité des procédures développées par Evans,³⁰ Schöllkopf³¹ et Myers,³² afin de sécuriser la configuration requise sur le squelette octanoïque. Un exemple de préparation d'intermédiaires vers l'aliskiren est présenté au *Schéma 1.1*.^{28e} Dans cette synthèse, Dong & al décrivent l'utilisation d'un auxiliaire d'Evans pour former les stéréocentres des isopropyles en

position C-7 et C-2. Ensuite, un procédé développé par Schöllkopf a permis de contrôler l'introduction de l'amine en position C-5. La combinaison du précurseur **1.6** et de l'organomagnésien **1.7** a permis d'obtenir l'alcool en position C-4, dans un ratio diastéréoisomérique de 5:2, en faveur du produit **1.8** (Schéma 1.1). L'aliskiren a pu être obtenu en quatre étapes supplémentaires.

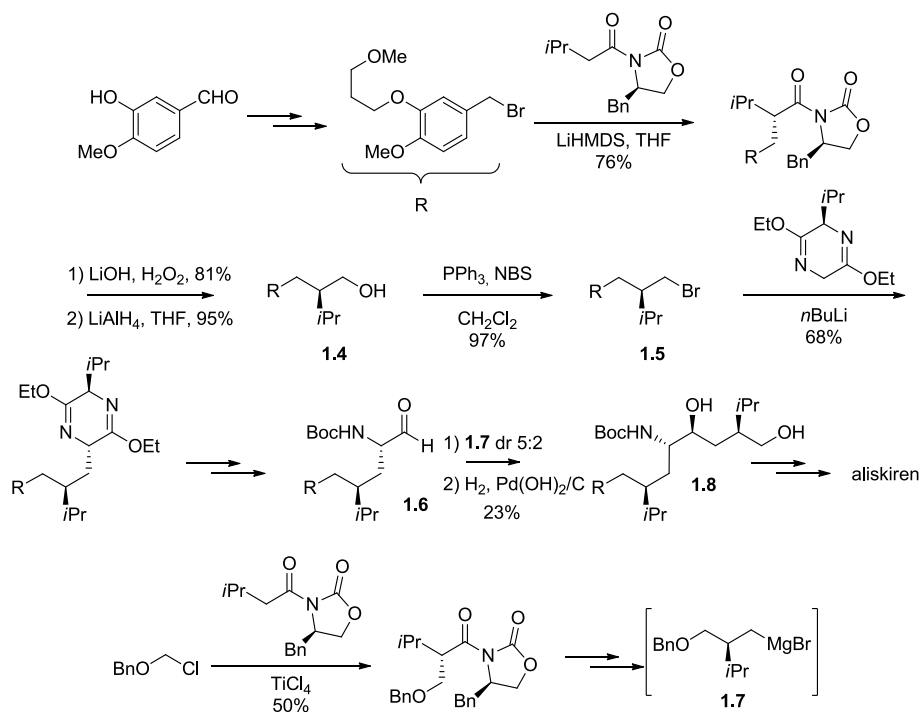


Schéma 1.1 : Exemple d'une synthèse de l'aliskiren utilisant un auxiliaire d'Evans et de Schöllkopf

Une méthode alternative d'alkylation diastéréosélective pour la préparation de l'alcool **1.4** (Schéma 1.1) a été réalisée avec un auxiliaire pseudoéphédrine (Schéma 1.2). L'auxiliaire, introduit sur l'acide hydrocinnamique, a servi à différencier les deux faces d'approche lors de l'alkylation du 2-iodopropane. La copule a ensuite été clivée en condition réductrice pour donner l'alcool **1.4**, et par la suite a été transformé au précurseur désiré **1.9** (Schéma 1.2).^{28h}

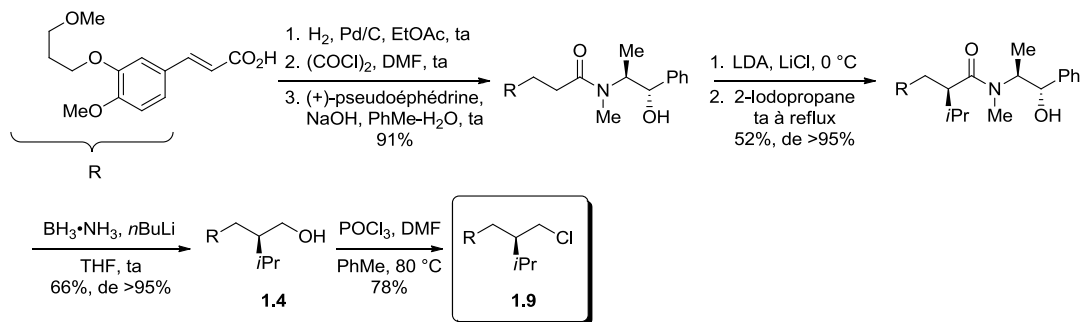


Schéma 1.2 : Approche alternative pour la préparation du motif C avec un auxiliaire éphédrine

Les chercheurs de Novartis ont récemment rapporté un exemple d'utilisation de copules chirales.^{28c} L'utilisation de l'intermédiaire **1.9**, qui a été préparé en 8 étapes grâce à l'approche alternative présentée au Schéma 1.2, a servi à synthétiser le chlorure d'acyle **1.10** (homologue de l'intermédiaire **1.5**). L'introduction d'un dérivé de l'éphédrine sur celui-ci leur a permis d'obtenir l'ester **1.11** (Schéma 1.3). Une alkylation stéréocontrôlée par la présence

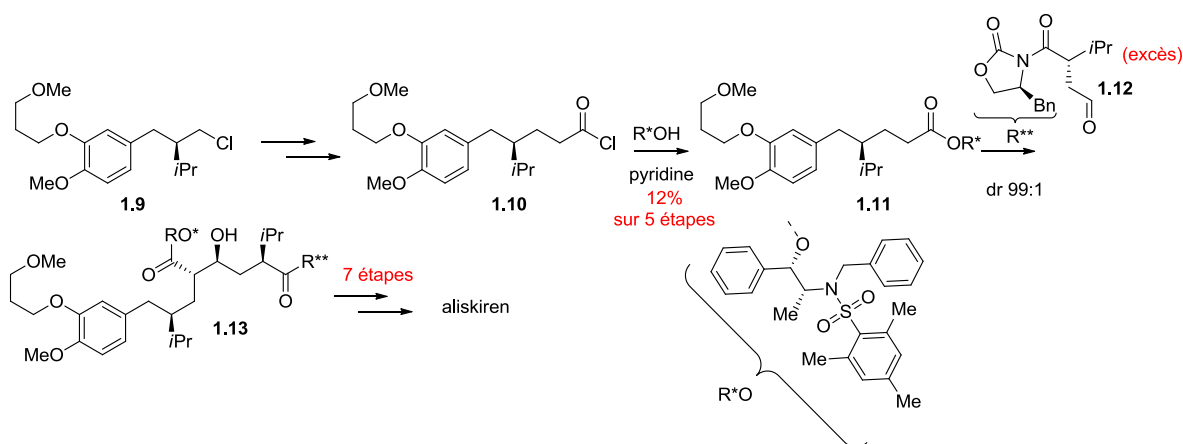


Schéma 1.3 : Synthèse récente de l'aliskiren par Novartis

d'une oxazolidinone chirale suivi d'un clivage oxydant a formé l'aldéhyde **1.12**. Il a ensuite servi d'électrophile dans une réaction d'aldolisation en présence de l'ester **1.11** conduisant au diastéréoisomère **1.13** souhaité avec un excellent ratio grâce à l'auxiliaire éphédrine. Encore sept étapes supplémentaires ont finalement permis d'obtenir l'aliskiren. Dans cet exemple, l'utilisation excessive d'auxiliaires chiraux à la préparation de l'aliskiren démontre la motivation et le prix que les compagnies pharmaceutiques sont prêts à payer afin de préparer ce médicament.

Bien qu'ils soient fiables et efficaces, l'utilisation des auxiliaires chiraux est considérée comme une méthodologie à faible économie d'atomes. De plus, des étapes supplétives sont nécessaires pour introduire et enlever la copule chirale, augmentant la quantité de déchets organiques (solvants, réactifs et matériaux pour la réaction, pour les lavages et les extractions, pour les purifications, etc.).

Dans le but de rendre la synthèse de l'aliskiren plus convenable à la production industrielle, la synthèse a dû être révisée.³³ Les scientifiques de Speedel Pharma, maintenant Novartis, ont élaborés une nouvelle voie de synthèse dont les structures générales d'intermédiaires importants sont illustrées à la *Figure 1.6*. De cette nouvelle route découlent quelques étapes clés telles qu'une hydrogénation catalytique asymétrique pour la préparation d'intermédiaires **1.14**, une résolution enzymatique pour des dérivés **1.15**, un couplage au magnésium donnant les homologues **1.16** et une bromolactonisation diastéréosélective. Enfin, un enchaînement d'ouverture et de fermeture d'époxyde a permis d'inverser un stéréocentre pour les intermédiaires avancés **1.17**.

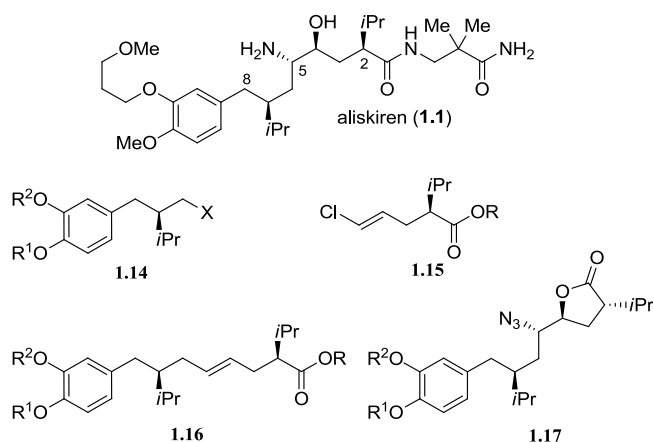


Figure 1.6 : Structures brevetées par Speedel Pharma

De façon plus détaillée, l'hydrogénation asymétrique a été développée en utilisant un catalyseur de rhodium (20 mol %) et un ligand chiral diphosphine (20 à 40 mol %). Bien qu'elle soit catalytique, l'hydrogénation nécessite de fortes pressions en hydrogène et une charge élevée du ligand et du catalyseur, pour induire les stéréocentres des produits **1.18** et **1.19** (Schéma 1.4).^{33b,c} Malgré les rudes conditions expérimentales, d'excellents excès

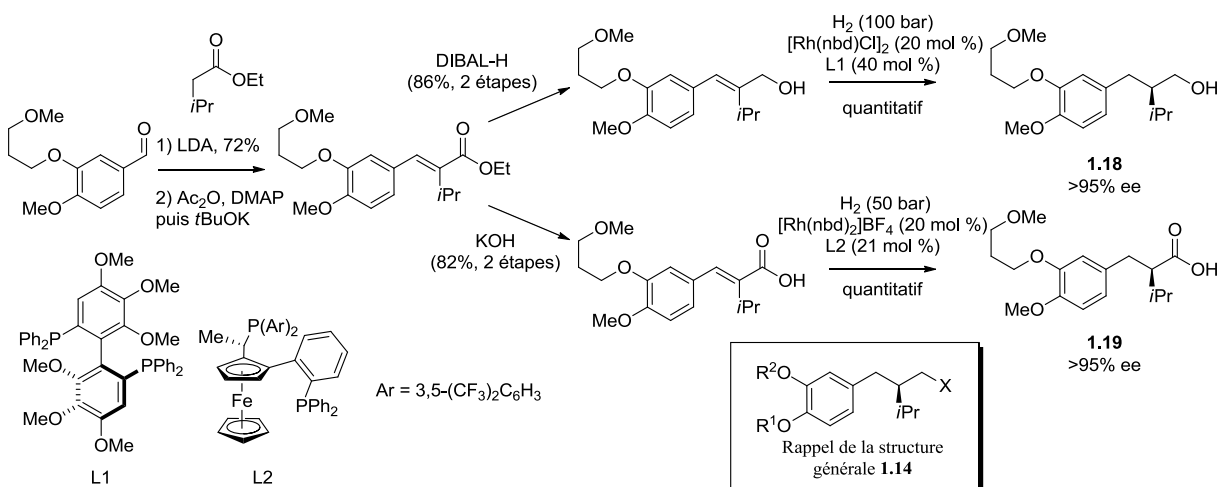


Schéma 1.4 : Hydrogénation à haute pression pour la préparation de l'alcool **1.14** et l'acide **1.19**

énantiomériques (ee) et rendements ont été obtenus. Par la suite, une étude a été effectuée par l'équipe de DSM Pharma Inc. aux Pays-Bas, où les chercheurs ont étudié diverses conditions réactionnelles qui ont permis la préparation l'acide **1.19** avec des conditions relativement plus douces.^{33f}

Le synthon **1.21** a été préparé en utilisant un protocole de résolution enzymatique avec un rendement de 47% (*Schéma 1.5* ou *Figure 1.6*, structure **1.15**).^{33d} L'acide carboxylique de l'énantiomère non désiré a pu être recyclé en ester racémique **1.20** grâce à une épimérisation et une estérification. Celui-ci a été de nouveau soumis au traitement enzymatique (*Schéma 1.5*).

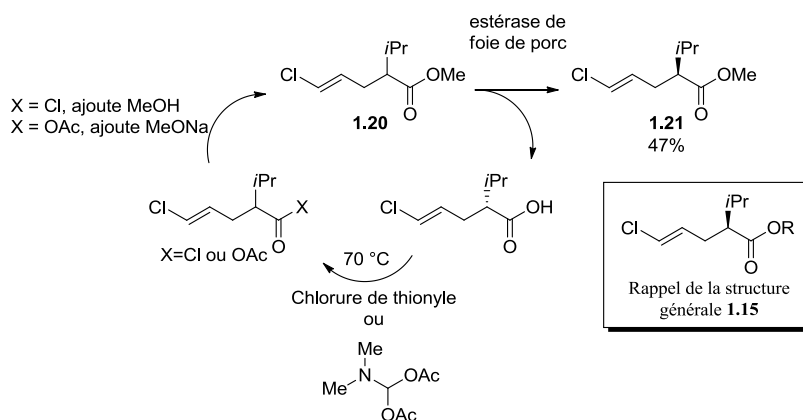


Schéma 1.5 : Résolution enzymatique pour la préparation du synthon chiral **1.21**

Les synthons chiraux **1.9** et **1.21** ont ensuite été couplés, conduisant à l'intermédiaire équivalent à la structure générale représentée par la structure **1.16** (*Schéma 1.6* ou *Figure 1.6*), soit le sel **1.22** (*Schéma 1.6*).^{33e} Le couplage entre le dérivé **1.9** et l'ester **1.23** avait également été décrit en utilisant du Fe(III) comme catalyseur et permettant d'obtenir l'ester éthylique **1.24** avec un rendement de 75%. La synthèse du synthon **1.23** n'a pas été détaillée mais celui-ci proviendrait également de la résolution de l'estérase. Dans le même brevet, des

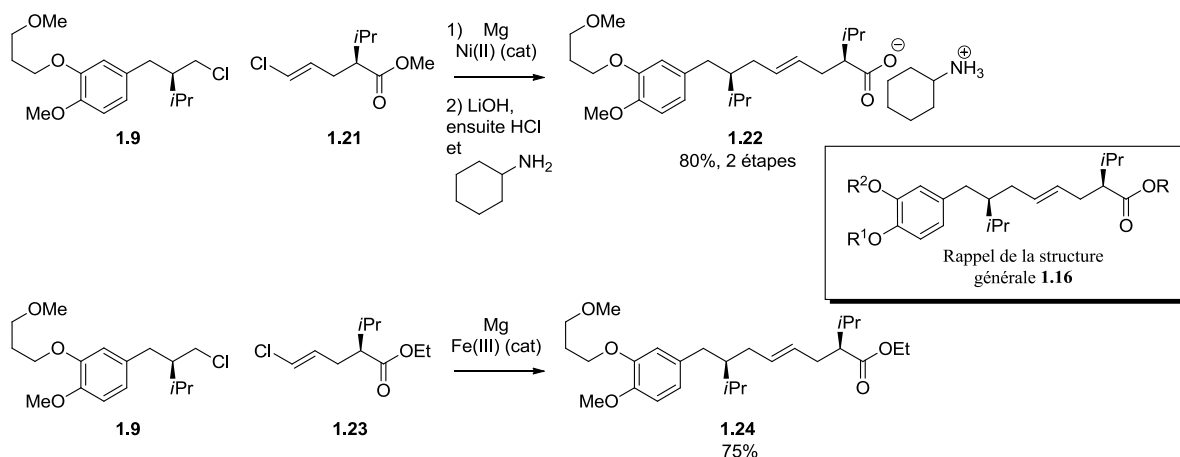


Schéma 1.6 : Couplage pour donner les analogues **1.22** et **1.24**

bromolactonisations d'intermédiaires tels que **1.22** et **1.24** conduisant à la bromolactone **1.25** ont été décrites (*Schéma 1.7*). Malgré des rendements obtenus supérieurs à 80%, la configuration de l'alcool en C-4 était la mauvaise et l'approche utilisée voulait un déplacement nucléophile bimoléculaire (S_N2), avec un sel d'azoture pour introduire l'amine à la position C-5. La configuration du lien C-Br à la position C-5 était aussi problématique illustrée en bleu, au *Schéma 1.7*. Une double inversion était nécessaire pour obtenir l'amine en position C-5. Pour ce faire, la bromolactone **1.25** a été traitée avec une solution de LiOH et l'ouverture de la lactone a donné l'intermédiaire époxy-carboxylate **1.26**, qui a par la suite été traité par une solution d'HCl, afin de donner l'hydroxylactone **1.27** (*Schéma 1.7*). La séquence d'ouverture et fermeture de la lactone avait permis de rectifier la configuration en C-4, ainsi que de préparer la position C-5 pour l'éventuel déplacement stéréospécifique avec l'azoture comme nucléophile.^{33e}

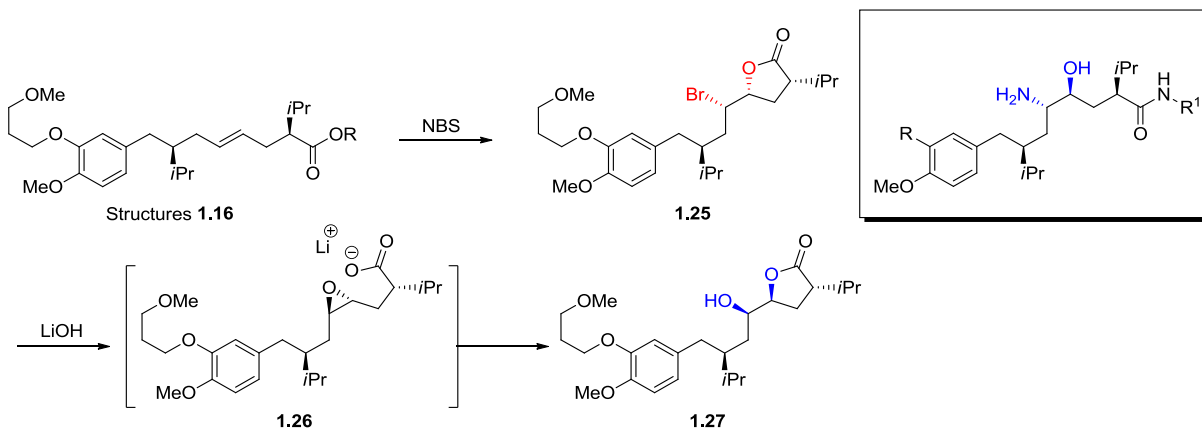


Schéma 1.7 : Séquence de bromolactonisation, d'ouverture et de fermeture de cycle pour donner la lactone **1.27**

La suite de la synthèse a été complétée par une méthylation, un déplacement avec l'azoture (voir la structure générale **1.17**, Schéma 1.8 ou Figure 1.6), une condensation avec du 3-amino-2,2-diméthylpropionamide (R^1NH_2), une hydrogénolyse et finalement une recristallisation, pour enfin donner le sel de fumarate de l'aliskiren (Schéma 1.8).

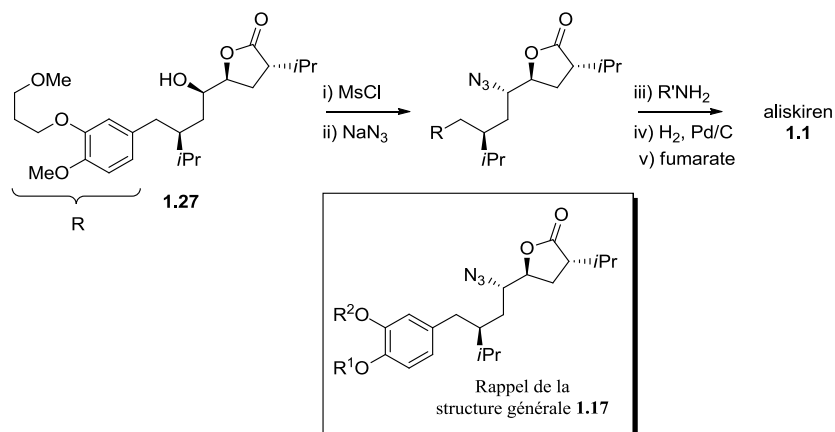


Schéma 1.8 : Dernières étapes de la synthèse du groupe de Speedel Pharma

Dernièrement, il a été démontré qu'il était possible d'éviter la séquence d'ouverture et de fermeture de cycle en préparant un autre diastéréoisomère de la bromolactone **1.25**, soit l'intermédiaire **1.29** (*Schéma 1.9*).^{33g} Malgré les développements démontrés, ce brevet expliquant la séquence complète de la synthèse de l'aliskiren a récemment été déposée et utilise toujours l'auxiliaire d'Evans. À partir de différents brevets, il a été estimé que le nombre d'étapes pour la synthèse de l'inhibiteur pourrait se situer entre 13 à 18 étapes linéaires, dépendamment de la séquence choisie.

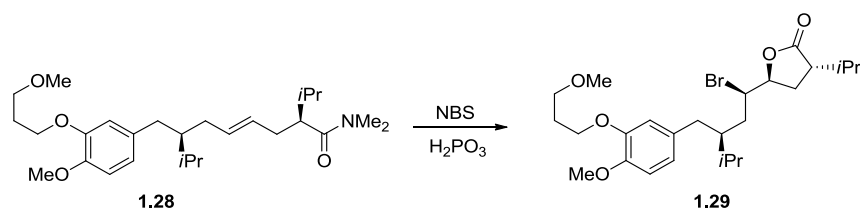


Schéma 1.9 : Développement récent pour la bromolactonisation

Une multitude de brevets protégeant des variations inspirées des prototypes de l'aliskiren^{23,26} a été déposée, ce qui témoigne du grand intérêt pour le développement d'inhibiteur de la rénine.³⁴ Cependant, à notre connaissance, l'aliskiren est le seul inhibiteur de la rénine sur le marché et les synthèses qui ont été développées pour le produire ne sont pas idéales sur un plan sécuritaire (utilisation de NaN_3 , haute pression de H_2 , etc.) et d'économie d'atomes. Une nouvelle synthèse pratique de ce puissant inhibiteur était donc nécessaire et c'est avec cette optique qu'une nouvelle stratégie de synthèse a été développée au sein du groupe Hanessian.

1.4 Analyse rétrosynthétique de l'aliskiren

Il y a plusieurs façons de délier une structure suite à une analyse rétrosynthétique.³⁵ À la suite de cet exercice, une comparaison des approches hypothétiques à celles existantes (s'il y a lieu) permettra d'établir la faisabilité et la viabilité de la nouvelle démarche. Pour ce qui est de l'aliskiren, bien qu'elle soit relativement petite et qu'elle ne comprenne que quatre stéréocentres, la structure réserve une certaine complexité, comme en témoigne les synthèses rapportées antérieurement.

C'est en faisant abstraction des groupements amine et alcool, qu'il a été analysé qu'une chaîne octanyle symétrique constitue le cœur de la charpente chirale (*Figure 1.7A* et *B*). Cette chaîne principale de huit atomes de carbone devait idéalement pouvoir être fonctionnalisée sur les carbones 4 et 5. Pour cette raison, il a été pensé qu'une double liaison pourrait permettre l'incorporation des groupements amine et alcool et pourrait être fusionnée par métathèse à partir de deux chaînes penta-4-énoïques semblables (*Figure 1.7B*). Ainsi, la lactone à neuf membres représentée par la structure **1.30** pourrait provenir du diène **1.31**. À partir de la lactone insaturée **1.30**, le défi sera d'introduire un groupe amine et alcool d'une façon diastéréo et régiocontrôlée. Ensuite, le lien carbone-oxygène à la position C-8 devra être clivé pour libérer la chaîne 8-aryloctanoïque de la fonction ester (*Figure 1.7A*). Une estérification entre l'acide **1.32** et l'alcool **1.33** serait à l'origine du diène **1.31**. Enfin, l'aldéhyde **1.34** serait à l'origine de l'acide **1.32**, suite à une oxydation, et à l'origine de la structure **1.33** suite à l'addition d'un aryle. Les intermédiaires **1.32** et **1.34** ont été définis comme précurseurs communs et la synthèse de ceux-ci a dû être accomplie dans un premier temps.

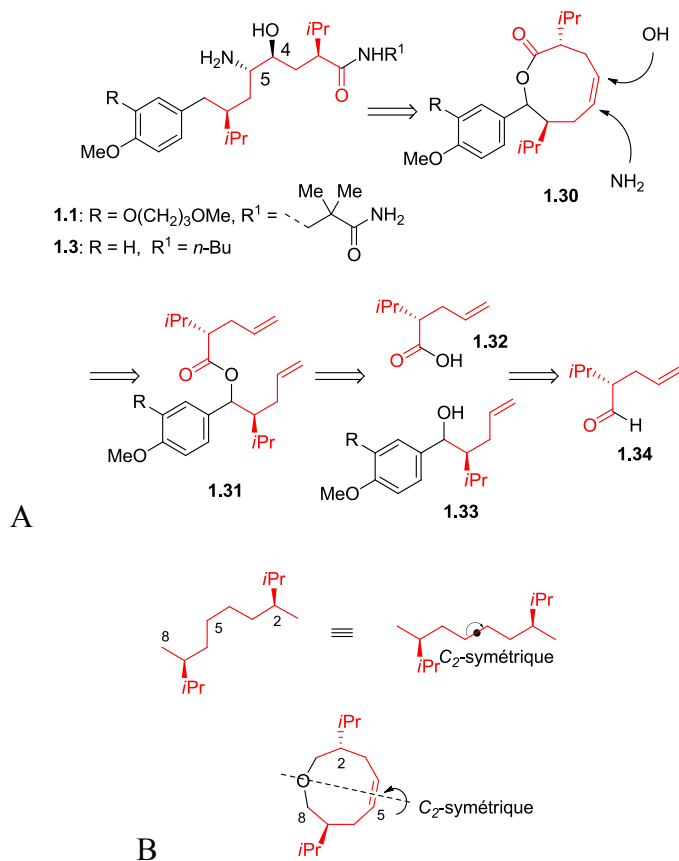


Figure 1.7 : A. Analyse rétrosynthétique de l'aliskiren B. Amplification du cœur C₂-symétrique

1.5 Synthèse des précurseurs communs

À mon arrivée à l'Université de Montréal, Dr. Sébastien Guesné avait commencé à explorer la voie de synthèse passant par la lactone à neuf membres. Malgré la simplicité des précurseurs communs, les méthodes connues pour les synthétiser étaient laborieuses. Une de ces méthodes consistait en une approche chiron, mais elle ne convenait pas étant donné la longueur de la séquence (*Schéma 1.10*).²⁶

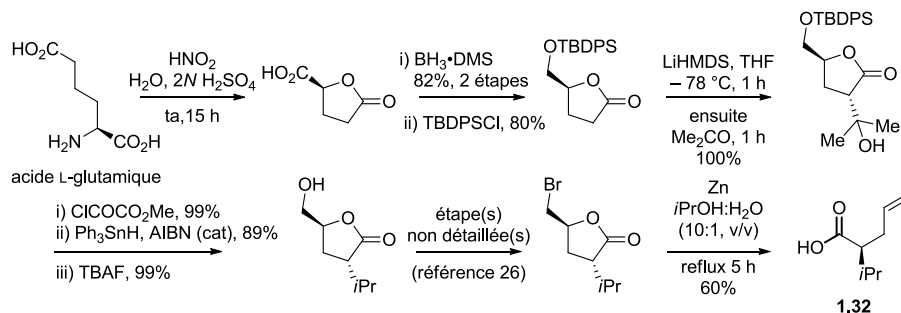


Schéma 1.10 : Approche chiron pour la préparation du précurseur penténoïque commun **1.32**

Bien qu'elle soit de plus en plus mise à l'écart, l'approche faisant appel à un auxiliaire chiral s'avère une méthode sûre. Dans le cas présent, l'acide **1.32** a pu être obtenu avec un excellent ratio et des transformations subséquentes ont donné l'aldéhyde **1.34**, dans un total de 5 étapes (Schéma 1.11). Pour des fins pratiques, Dr. Sébastien Guesné avait commencé les explorations de la synthèse de l'aliskiren à partir de précurseurs obtenus par l'auxiliaire d'Evans.

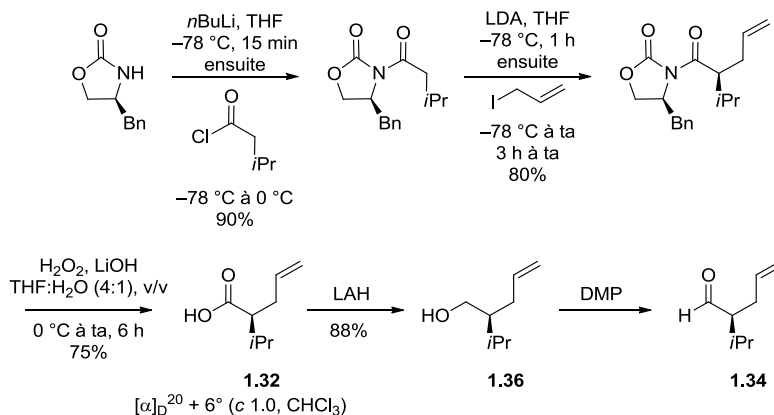
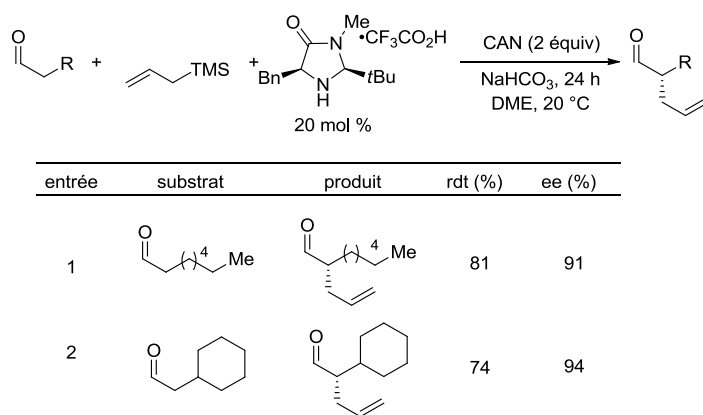


Schéma 1.11 : L'auxiliaire chiral d'Evans pour la synthèse des précurseurs **1.32** et **1.34**

À mon arrivé au sein du groupe Hanessian, mes premières investigations se sont concentrées sur l'élaboration d'une méthodologie pour préparer les précurseurs **1.32** et **1.34**, en réduisant le nombre d'étapes. Il m'avait été suggéré d'utiliser un catalyseur organique imidazolidinone chiral pour effectuer une allylation qui avait été développée au sein du laboratoire de MacMillan (*Tableau 1.1*).³⁶ Avec cette méthode, l'isovaléraldéhyde serait le produit de départ et le produit **1.34** pourrait être synthétisé en une seule étape.

Tableau 1.1 : Exemples choisis de la méthode d'allylation de MacMillan



En se basant sur les conditions de MacMillan,³⁶ l'allylation en question a été revisitée et il a été possible de préparer l'aldéhyde **1.34** (*Schéma 1.12*). Avec cette méthode, les réactions modifiant l'état d'oxydation ont été faites dans un ordre logique, c'est-à-dire d'un état moins oxydé à plus oxydé (aldéhyde à acide carboxylique), sans étapes supplémentaires comme il a été expérimenté dans le cas de l'auxiliaire (de l'acide à l'alcool et finalement de l'alcool à l'aldéhyde). Ainsi, l'aldéhyde **1.34** a été traité en condition d'oxydation de Lindgren³⁷ et l'acide **1.32** a été préparé en deux étapes (*Schéma 1.12*). Le pouvoir rotatoire de l'acide **1.32** obtenu par la méthode de MacMillan a été le même que celui provenant de l'auxiliaire d'Evans. L'ester **1.35** a été synthétisé à partir de l'acide **1.32** depuis la méthode de MacMillan et une analyse par chromatographie en phase gazeuse a pu dévoiler un ratio

énantiomérique de 94:6 (*Schéma 1.12*). Ensuite, l'alcool **1.36** a été préparé tel que décrit aux *Schémas 1.11* et *1.12*. Depuis l'alcool **1.36**, la formation de l'ester **1.37** a initialement été faite en espérant obtenir un solide cristallin. L'huile obtenue a toutefois été utilisée pour comparer la rotation optique de chacun des produits obtenus des méthodologies d'allylation asymétrique utilisées, pour indirectement valider la pureté optique de la formation de l'alcool chiral.

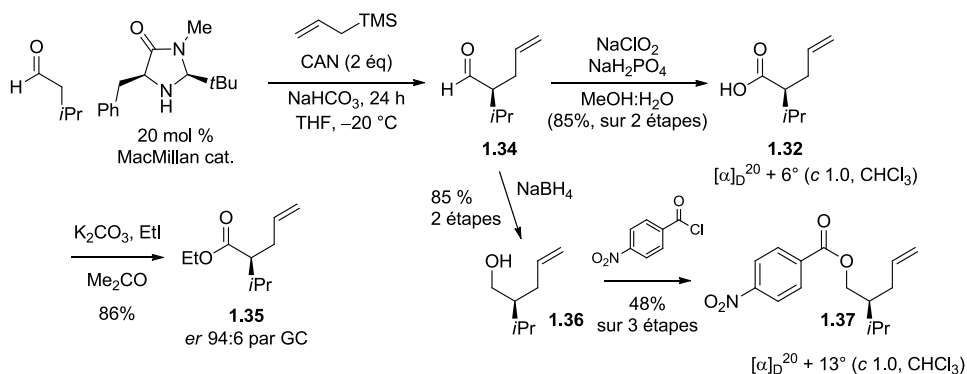


Schéma 1.12 : Synthèse des précurseurs **1.32** et **1.34** via une approche organocatalytique

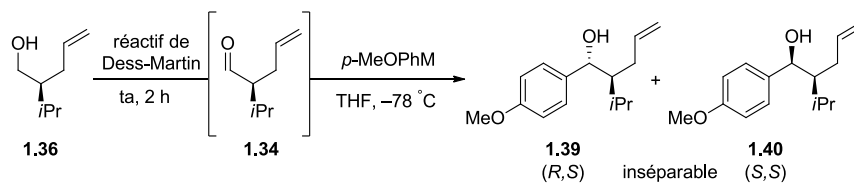
Ensuite, afin de s'assurer de la reproductibilité des réactions employées par le Dr. Guesné, un de mes objectifs a été de répéter certaines réactions clés établies lors de la préparation du prototype de l'aliskiren. De plus, plusieurs tentatives de fonctionnalisation ont mené à des produits non désirés. Ces tentatives ont été répétées de mes mains et l'identité des structures non désirées a été vérifiée à l'aide d'analyses plus approfondies.

1.6 Synthèse du précurseur cyclique

Une fois le précurseur **1.34** en main, des additions d'organomagnésien ont été essayées en vue de l'obtention d'une structure équivalente à l'alcool benzylique **1.33** (*Figure 1.7A*).

L'utilisation du réactif de bromure de 4-méthoxyphénylmagnésium **1.38a** a servi à sonder la méthode pour incorporer la partie aryle sur l'aldéhyde **1.34**. L'organomagnésien a été utilisé seul, en présence d'un additif acide de Lewis et en variant la vitesse d'addition. Le meilleur ratio obtenu a été de 4:1, favorisant le diastéréoisomère **1.39** (*R,S*) (Tableau 1.2, entrées 2 et 3). Lorsque l'addition du Grignard était plus rapide, une baisse du ratio était observée (Tableau 1.1, entrée 1). Un simple modèle Felkin-Anh illustre la trajectoire d'attaque la plus accessible, soit la face *si*, et corrobore que le produit majoritairement obtenu sera le diastéréoisomère (*R,S*) (Figure 1.8).³⁸ Plus tard, pour des raisons qui seront mentionnées dans les prochains paragraphes, il a été nécessaire de revenir sur les conditions pour améliorer le ratio. Celui-ci a pu être amélioré suite à la préparation du magnésiate **1.38c** (entrée 6, Tableau 1.2). Ce résultat n'était pas étonnant et était escompté sachant qu'un nucléophile plus encombrant devait améliorer la sélectivité sur la face d'addition (Figure 1.8).³⁹ De plus, Inoue

Tableau 1.2 : Essais d'additions organométallique



entrée	M	additif	rendement/(%)	(<i>R,S</i>):(<i>S,S</i>)
1	MgBr (1.38a)	—	63	2.5 à 3:1
2	MgBr (1.38a) ^a	—	60	4:1
3	MgBr (1.38a)	CeCl ₃	68	4:1
4	MgBr (1.38a)	Yb(OTf) ₃	35	2:1
5	Li (1.38b)	Yb(OTf) ₃	0	—
6	Mg(<i>t</i> Bu) ₂ Li (1.38c)	—	48	5 à 7:1

a) addition lente.

& al. ont montré que les magnésiates similaires à **1.38c** réagissent plus sélectivement sur les aldéhydes.⁴⁰ Les alcools benzyliques **1.39** et **1.40** obtenus ont été utilisés pour développer la voie de synthèse.

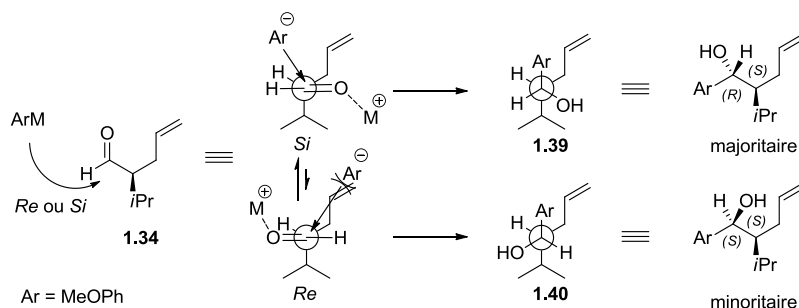


Figure 1.8 : Explication de la diastéréosélectivité par le modèle de Felkin-Anh

Suite à la formation des alcools **1.39** et **1.40** non séparables,ⁱ une première tentative d'estérification de Yamaguchi a donné les diènes **1.41** et **1.42** (Schéma 1.13),ⁱ avec les ratios correspondant à ceux obtenus par l'addition du Grignard et de bons rendements. Satisfait de ce résultat, les conditions utilisées ont été gardées et il a été planifié d'utiliser le mélange de diastéréoisomères pour la réaction suivante.

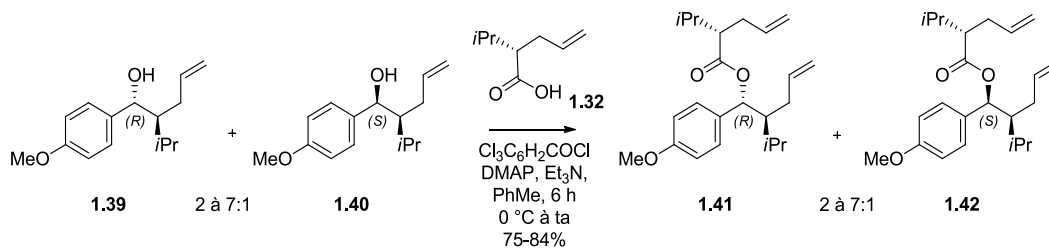
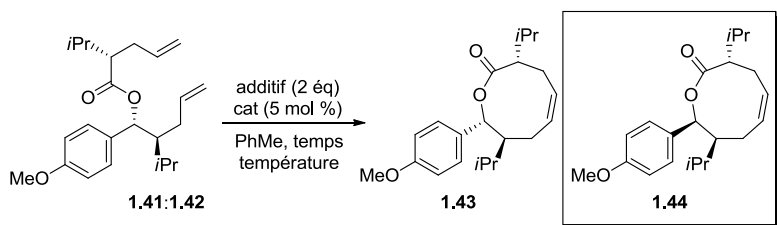


Schéma 1.13 : Estérification de Yamaguchi

ⁱ Les diastéréoisomères n'étaient pas séparables par chromatographie éclair sur gel de silice.

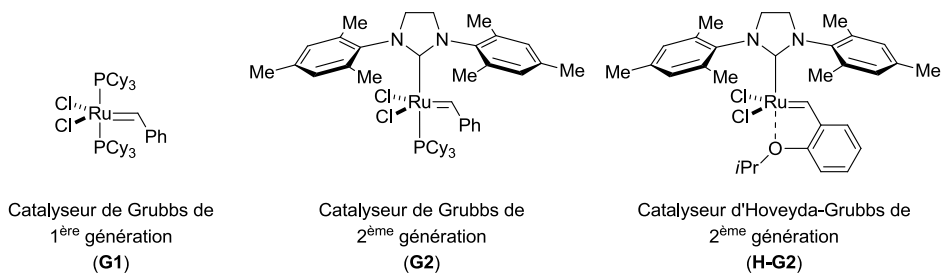
Des démarches pour l'élaboration de conditions de cyclisation par métathèse ont permis d'obtenir la lactone à neuf membres en traitant le mélange inséparable de **1.41** et **1.42**. C'est avec le catalyseur de Grubbs de deuxième génération (**G2**), en présence de $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$, dissout dans du toluène ([0.01M]) et à la température ambiante, qu'un rendement de 43% a été obtenu (*Tableau 1.3*, entrée 2). Le rendement a pu être amélioré lorsque **G2** a été remplacé par le catalyseur de Grubbs de première génération (**G1**), toujours en présence de $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ (*Tableau 1.3*, entrée 3). Il est à souligner que pour obtenir une meilleure conversion, la

Tableau 1.3 : Étude préliminaire de la réaction de cyclisation par métathèse



entrée	dr de l'ester	cat	additif ^a	temps	température	rendement de 1.43 ^b
1	3:1	G2	—	1 j	ta	traces
2	3:1	G2	$\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$	2 j	ta	43%
3	3:1	G1	$\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$	2 j	ta	57%
4	3:1	G1	$\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$	3 j	ta	58%
5	2:1	G1	$\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$	3 j	ta	49%
6	4:1	G1	$\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$	3 j	ta	65%
7	7:1	G1	$\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$	3 j	ta	71%
8	4:1	G2	—	40 min	reflux	67%
9	4:1	H-G2	—	20 min	reflux	65%

a) l'additif a été ajouté à l'ester et agité 24 h avant l'ajout du catalyseur. b) rendement isolé.



présence de $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ est primordiale lorsque **G1** ou **G2** sont utilisés lors de la catalyse de la réaction de cyclisation, à la température de la pièce. Dans les cas où le titane IV a été omis, une analyse de la réaction de cyclisation par chromatographie sur couche mince (CCM) montre qu'il y a une légère formation de la lactone. Une hypothèse suggère que le catalyseur est rapidement piégé par le substrat tel que démontré par la structure **1.45** (Schéma 1.14). L'utilisation du titane IV comme additif et l'hypothèse ont déjà été rapportés par Fürstner,⁴¹ qui a expliqué que l'acide de Lewis se coordonne sur le carbonyle, assurant la liberté du catalyseur de ruthénium pour faire la réaction anticipée, comme le démontre l'intermédiaire **1.46** (Schéma 1.14).

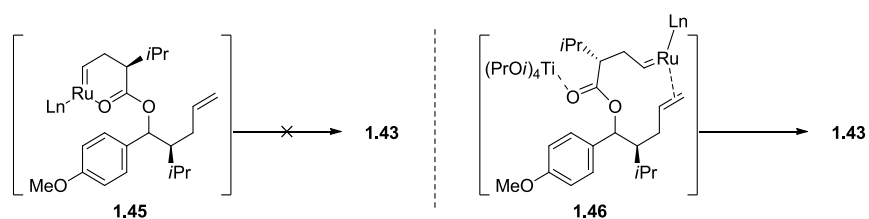


Schéma 1.14 : Intermédiaires postulés lors de la catalyse au ruthénium seul et accompagnés de l'additif de titane

Suite aux tentatives de cyclisation illustrées dans les entrées 1 à 6 du *Tableau 1.2*, il a été noté que le rendement de la réaction était dépendant du ratio diastéréoisomérique du produit de départ. Il a aussi été observé qu'il n'y a pas eu conversion complète des diènes de départ lors de l'utilisation de **G1** et suite à une analyse du diène récupéré, un enrichissement diastéréoisomérique en faveur du diène **1.42** a été relevé. Il a donc été conclu que seul le diastéréoisomère majoritaire, soit **1.41**, a réagi dans ces conditions. Pour cette raison, une méthode pour augmenter le ratio entre **1.39** et **1.40** a été trouvée (*Tableau 1.1*, entrée 6). Suite à l'estérification de Yamaguchi, le rendement de la cyclisation par métathèse a été améliorée (*Tableau 1.2*, entrée 7). Il reste que le rendement maximum de métathèse est limité. Il a été

découvert un peu plus tard, que l'utilisation du catalyseur Hoveyda-Grubbs de deuxième génération (**H-G2**) permettait de voir les produits réagir en 20 minutes, à reflux dans le toluène, toujours en gardant une concentration de 0.01 M, et ce, sans l'utilisation de l'additif.

Ces dernières conditions avaient été essayées pour vérifier s'il était possible qu'une cyclisation complète des deux isomères se produise à une température plus élevée. Cependant, comme pour les réactions avec **G1**, une seule lactone à neuf membres a été isolée, soit la lactone **1.43**. Un résultat semblable a été observé avec **G2**, aussi en chauffant à reflux, et cette fois, sans ajouter du $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$. La nouvelle intrigue portait donc sur le destin du diène **1.42**, à savoir ce qu'il devient lorsque la réaction est chauffée à reflux avec **G2** et **H-G2**. À ce sujet, une étude préliminaire a été réalisée et sera présentée à la section 1.10.

1.7 Fonctionnalisation de la lactone **1.43**

Maintenant que le cycle **1.43** a été formé, il a été anticipé que la double liaison située entre les carbones 4 et 5ⁱⁱ servirait à introduire les fonctionnalités de l'isostère⁴² aminohydroxyéthylène. Par exemple, une des stratégies imaginées voulait simplement qu'une ouverture d'époxyde donne la chaîne principale fonctionnalisée de l'aliskiren (*Figure 1.9A*). D'autres idées comme la formation d'un diol suivit d'une addition nucléophile sur un groupe partant ou encore la formation d'une bromosulfonamide qui pourrait servir à former une aminolactone ou une aziridine ont été des approches initialement suggérées pour tenter d'ajouter les hétéroatomes souhaités (*Figure 1.9B* et *C*). Ces plans ont été mis en exécution, en commençant par la tentative d'époxydation.

ⁱⁱ Numérotation de l'aliskiren.

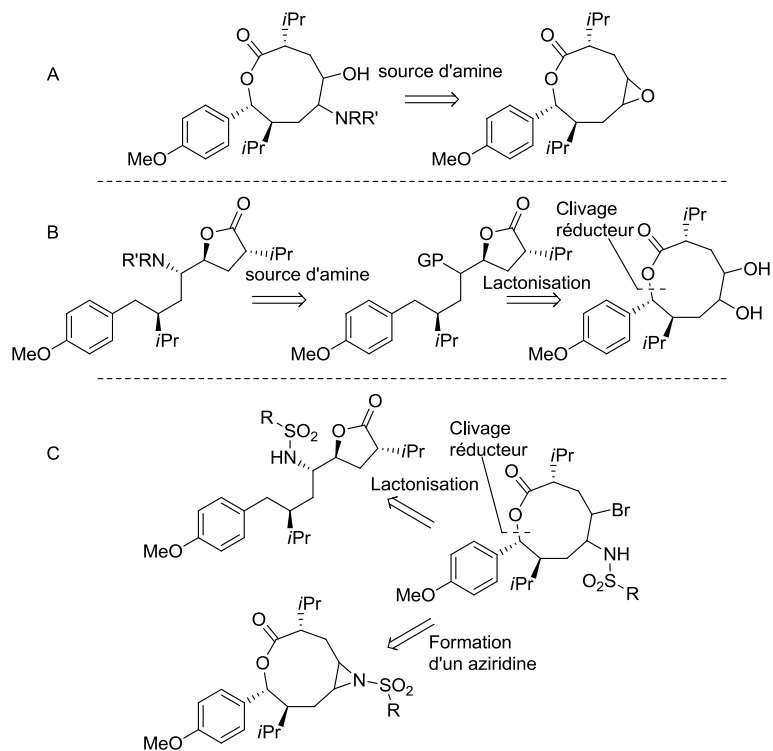


Figure 1.9 : Analyse rétrosynthétique des réactions potentielles pour l'achèvement de la synthèse de l'aliskiren. A. Approche avec ouverture d'un époxyde. B. Déplacement d'un groupement partant provenant d'un diol. C. Approche via une bromosulfonamidation

1.7.1 Époxydation de la lactone **1.43** et réarrangement

Suite à l'ajout de *m*-CPBA à l'oléfine **1.43**, dans du dichlorométhane et à la température ambiante, l'époxyde **1.47** a été formé. Une analyse du produit brut à l'aide de la spectroscopie de résonance magnétique nucléaire du proton (RMN ^1H) a montré un ratio diastéréoisomérique de 10:1. En se basant sur un modèle, le diastéréoisomère favorisé serait le produit **1.47**, dessiné au *Schéma 1.15*. Le même ratio diastéréoisomérique a été observé après une purification par chromatographie éclair. Ensuite, des tentatives d'ouverture de l'époxyde **1.47**, à l'aide de différentes sources d'azotures, ont été expérimentées (*Schéma 1.16*). Malheureusement, aucune réactivité n'a été obtenue, et ce, même en chauffant à reflux dans le

toluène. À l'aide d'un modèle effectué avec Chem3D,ⁱⁱⁱ il est possible de relier l'absence de réactivité du nucléophile avec une trajectoire d'attaque qui se trouve au milieu de la lactone à neuf membres (*Schéma 1.16*). Aussi, l'orientation de l'aromatique dans l'espace semble gêner d'avantage l'accès du nucléophile vers le milieu de la lactone. Cette dernière observation vient fortement appuyer la sélectivité de la lactone à réagir de sa face α , puisque l'approche vers la face β est restreinte. Comme l'attaque d'un nucléophile sur le cycle était problématique, il a été pensé qu'il serait préférable de cliver la liaison benzylique, pour ensuite effectuer l'ouverture de l'époxyde.

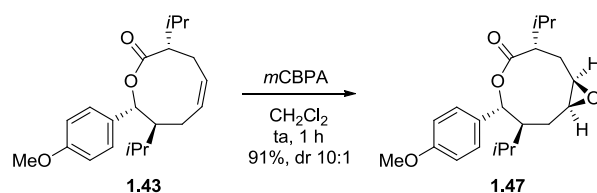


Schéma 1.15 : Formation de l'époxyde **1.47**

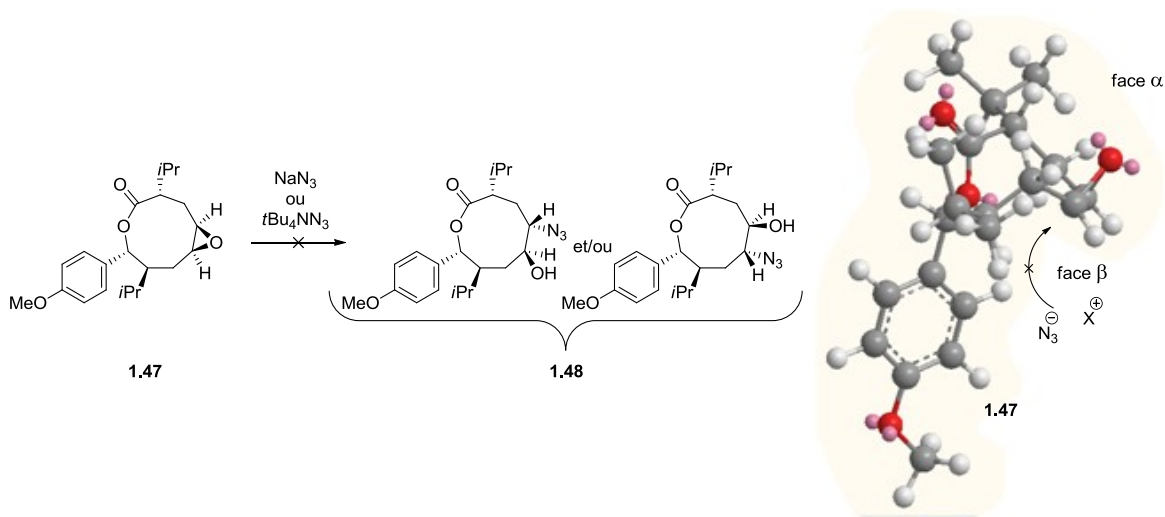


Schéma 1.16 : Tentative d'ouverture de l'époxyde **1.47**

ⁱⁱⁱ ChemBio3D Ultra 12.0

Quelques conditions classiques ont été essayées, tels que des clivages catalysés par le Pd/C et Pd(OH)₂, sous atmosphère d'hydrogène. Ce n'est que lorsque l'époxy lactone **1.47** a été soumise à un clivage en condition acide, qu'une conversion a finalement été observée (*Schéma 1.17*). Par chromatographie sur couche mince, trois nouvelles tâches ont été remarquées, et suite à une analyse du matériel brut par RMN ¹H, il a été révélé que ces produits se trouvaient dans un ratio de 6:1:1. Les trois produits ont été isolés et après une analyse rigoureuse, il a été conclu que l'architecture des entités obtenues correspondaient aux

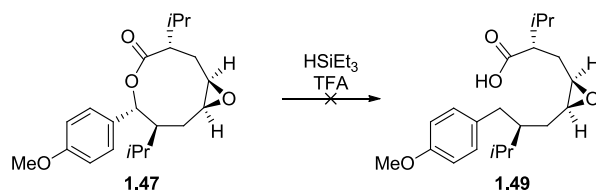


Schéma 1.17 : Tentative de clivage du lien carbone oxygène en position benzylique

structures **1.50**, **1.51** et **1.52** (*Schéma 1.18*), et que l'acide **1.49** attendu n'a pas été formé. Les conditions réactionnelles ont été répétées, mais cette fois-ci, sans le Et₃SiH. Le même résultat a été obtenu, indiquant que la source d'hydrure présente dans les conditions initiales n'a agit qu'en tant que spectatrice. Aussi, lorsque la réaction a été effectuée à 0 °C, les ratios produits **1.50** et **1.51** était de 1:1. L'augmentation de la concentration de **1.51** à plus basse température a démontré qu'il s'agissait du produit cinétique et que le produit **1.50** était potentiellement le produit thermodynamique.

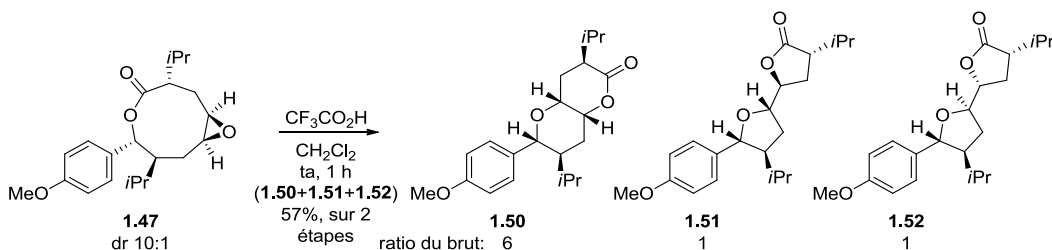


Schéma 1.18 : Produit de réarrangement de l'époxyde **1.47** en conditions acide

Dans les conditions acides, le carbonyle semble être impliqué dans l'ouverture de l'époxyde afin de former une γ -lactone ou une δ -lactone. Aussi, il est bien connu que les esters benzyliques peuvent donner lieu à la formation d'un carbocation stabilisé par l'aromatique. Le mécanisme réactionnel qui est suggéré propose une ouverture de la lactone en milieu acide. L'intermédiaire quinonoïdal cationique **1.53** est généré et impliqué dans une lactonisation, pour former les lactones **1.54** et **1.55**. L'hydroxyle généré lors de l'ouverture de l'époxyde attaque la position benzylique, restaurant l'aromaticité au cycle participant à la stabilisation du carbocation, causant une cyclisation et du même fait, la formation des oxacycloalcanes correspondants (Schéma 1.19). En se basant sur la configuration de l'époxyde et aussi sur le mécanisme suggéré, les stéréocentres des produits de réarrangement devraient correspondre à ceux dessinés au Schéma 1.18.

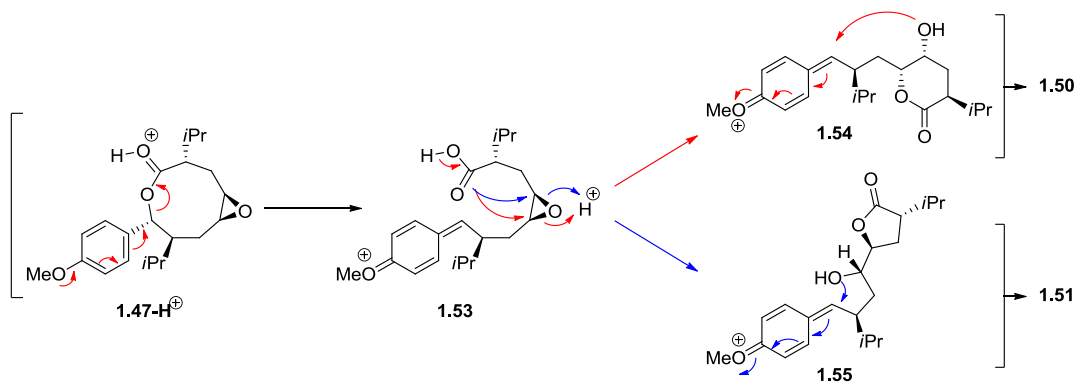


Schéma 1.19 : Mécanisme proposé pour les réarrangements de l'époxyde **1.47** en milieu acide

Malgré les différences des déplacements chimiques, un spectre RMN ^1H ne permettait pas d'élucider l'identité de ces derniers, puisque les déplacements chimiques de l'un pouvaient correspondre à ceux de l'autre (*Figure 1.10*). Étant donné les ressemblances entre les structures et les connectivités de ces dernières, il a été nécessaire de faire des analyses plus avancées afin d'élucider avec certitude la nature de chacun de ces composés. De plus, la configuration des nouveaux centres obtenus était à confirmer.

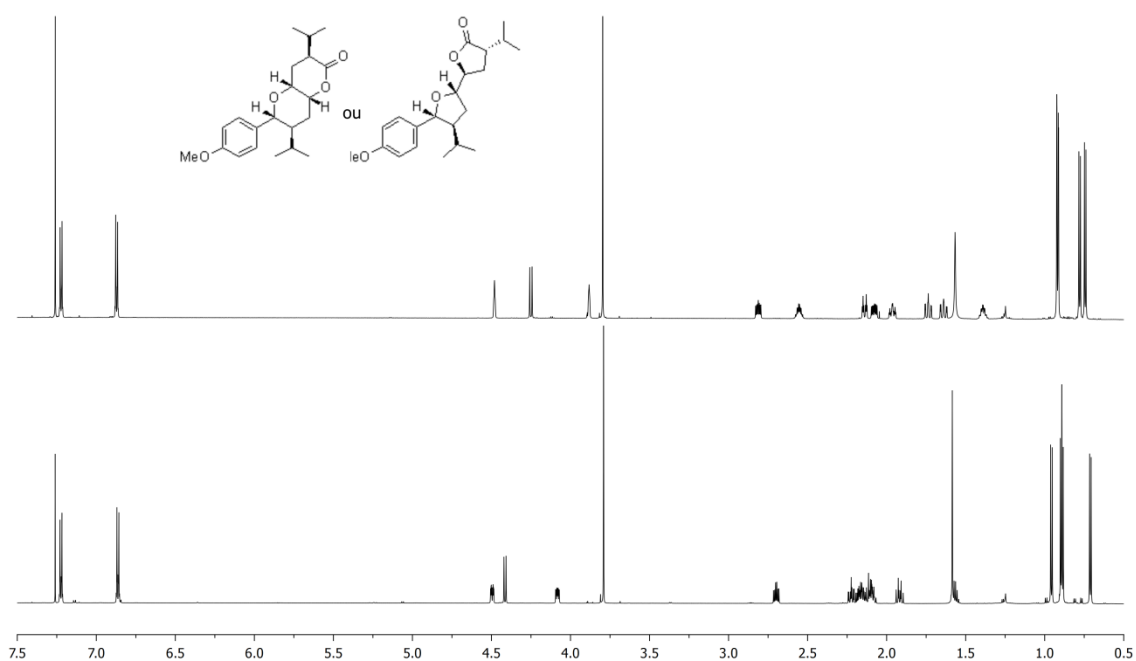


Figure 1.10 : Exemples de RMN ^1H de produits choisis de la réaction de réarrangement de l'époxyde

Une étude par spectroscopie de corrélation en RMN 2D (COSY, du terme anglais *CORrelation SPECTROscOPY*) a permis de trouver un squelette pour chacun des produits de réarrangement isolés. Effectivement, les couplages entre les hydrogènes caractéristiques, qui ont servi à différencier les connectivités de chacun, sont ceux entre le H-3_H-4 et H-5_H-6, comme il est montré par les flèches bleues, dans la *Figure 1.11*. Aussi, des interactions entre

certains hydrogènes ont été détectées par RMN NOESY (du terme anglais *Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy*) et ont appuyés les informations obtenues par RMN COSY.

Les couplages NOE ont aussi aidé à confirmer l'orientation spatiale des hydrogènes sur les nouveaux stéréocentres formés (*Figure 1.11*). Par exemple, des interactions entre les hydrogènes de la fonction isopropyle, dont le stéréocentre est connu et inchangé, et l'hydrogène benzylique (H-8) ont été constatées, ce qui suggère la configuration *R* en C-8. La jonction de cycle *cis* a aussi été confirmée avec le NOE. Ces analyses NOE ont indirectement confirmé la tendance de la lactone **1.43** à diriger ses attaques vers la face α . De manière similaire, des NOE pour les produits **1.51** et **1.52** ont aussi été analysés et ainsi les stéréocentres de ces derniers ont été confirmés. Par la suite, il a été trouvé que le noyau pyranopyrane **I** pouvait être différencié du bifurane **II** en comparant le déplacement chimique du spectre RMN ^{13}C . En effet, le carbone 4 du produit **1.50** a un déplacement chimique d'environ 70 ppm, ce qui est une caractéristique des motifs pyranopyranes.⁴³ Pour les produits s'apparentant au bifuryle **II**, l'empreinte du carbone lié à l'oxygène se retrouve au-delà de 76 ppm. Les déplacements chimiques observés pour le carbone 5 des furanes **1.51** et **1.52** sont de 79.4 et 78.7 ppm, respectivement (*Figure 1.11*).⁴³ Des spectres obtenus par des expériences en HSQC (tiré de l'anglais, *Heteronuclear Single Quantum Correlation spectroscopy*), HMBC (tiré de l'anglais, *Heteronuclear Multiple-Bond Correlation spectroscopy*) et DEPT (tiré de l'anglais, *Distortionless Enhancement by Polarization Transfer*) ont aussi soutenu l'identité des structures recherchés.

Finalement, les bandes d'absorption du carbonyle en spectroscopie infrarouge (IR) ont été comparées et ont soutenu les structures établies à l'aide des expériences RMN. La fréquence de l'élongation de la double liaison entre C-1 et O-2 de lactones est affectée par grandeur du cycle, qui cause aussi un changement de l'angle entre les C-2_C-1_O-1 (**III** et **IV**, *Figure 1.11*). Pour une δ -valérolactone, telle que représentée par la structure **I**, le nombre

d'onde attendu se situe autour de 1735 cm^{-1} et la bande obtenue pour le produit **1.50** se trouvait à 1724 cm^{-1} (Figure 1.11).⁴⁴ Pour ce qui est d'une γ -butyrolactone (structure **II**), le nombre d'onde devrait être plus élevé et se situer autour de 1770 cm^{-1} . Pour les produits **1.51** et **1.52**, les mesures observées se trouvaient à 1771 et 1770 cm^{-1} , respectivement (Figure 1.11).⁴⁴

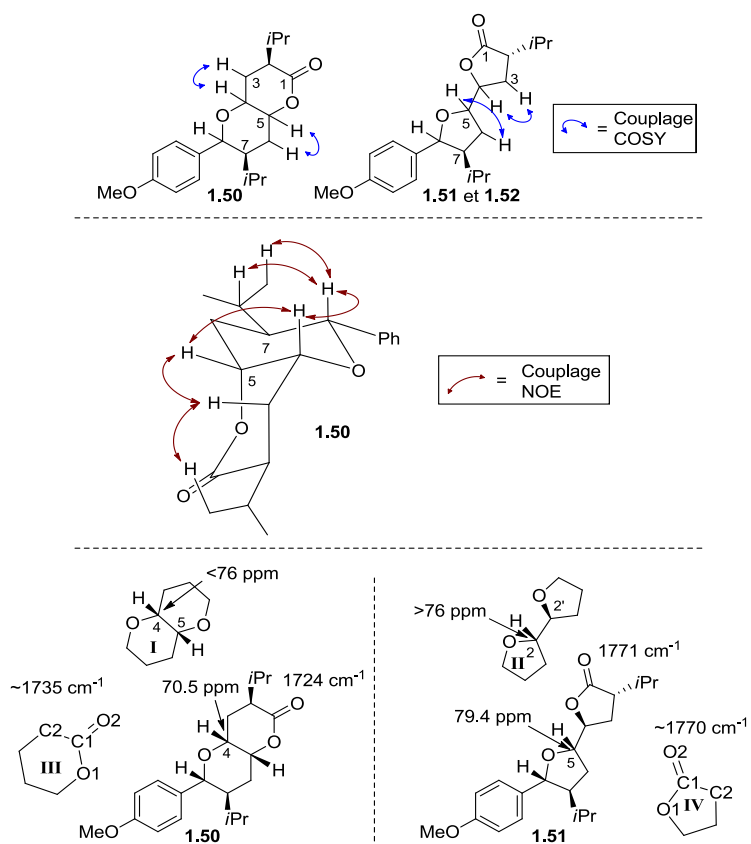


Figure 1.11 : Structures choisies comme exemples d'évidences analytiques pour déterminer l'identité des produits **1.50**, **1.51** et **1.52**.

Bien qu'intéressants de par leurs architectures et leurs mécanismes de formation, les produits **1.50**, **1.51** et **1.52** ne pouvaient que compliquer la suite de la synthèse en ajoutant des

étapes indésirables. Il a donc été conclu qu'avant de tenter de poursuivre la synthèse avec ces intermédiaires, d'autres pistes étaient à explorer.

1.7.2 Dihydroxylation de la lactone **1.43**

Suite à un traitement de l'oléfine **1.43** dans des conditions de dihydroxylation, il a été observé qu'un ratio diastéréoisomérique de 9:1 a été obtenu en faveur du diol **1.56**. Initialement, le Dr Sébastien Guesné a été en mesure de faire une double estérification sur le diol **1.56**, afin de produire le dibenzoyléther **1.57** sous la forme d'un solide cristallin. Une analyse par diffraction des rayons X a pu être obtenue (*Schéma 1.20*).

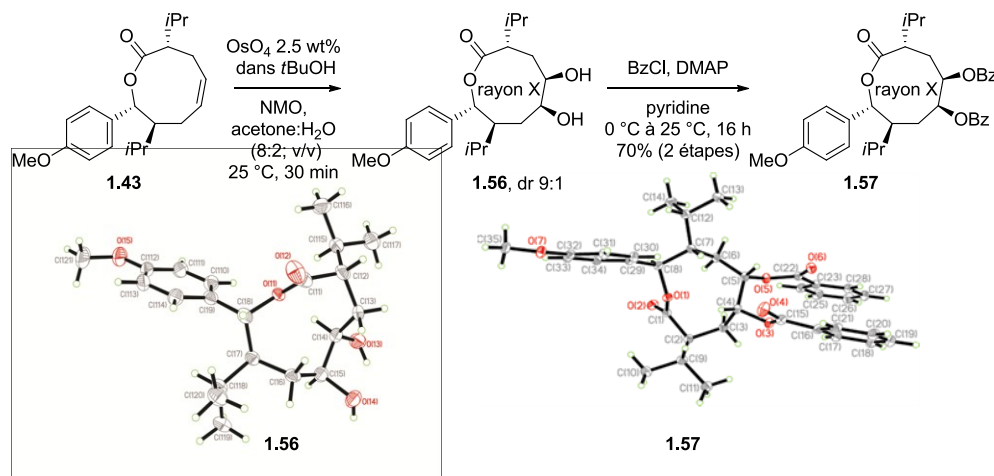


Schéma 1.20 : Réaction de dihydroxylation diastéréosélective

De cette analyse, une information primordiale supportant la diastéréosélectivité anticipée de l'oléfine, lors des attaques de la lactone a été obtenue. La configuration du diol appuie fortement les résultats et prédictions discutés à la section 1.7.1. Par la suite, lorsque la

dihydroxylation a été répétée, il a été remarqué que la solubilité du diol dans une solution d'hexanes n'était pas bonne et ce dernier a pu être cristallisé dans une solution d'acétate d'éthyle et d'hexanes. De nouveaux arguments voulant que les stéréocentres soient bel et bien dirigés vers le haut, soit la face dite α , ont ainsi été obtenus (*Schéma 1.20*). Aucune avancée constructive n'a été obtenue à partir du diol **1.56**, il a donc été question de trouver une nouvelle stratégie pour la fonctionnalisation de la lactone.

1.7.3 Bromosulfonamidation de la lactone **1.43**

Une bromosulfonamidation, développée par Sudalai⁴⁵ et ses collègues, a été essayée, puisque cette dernière permettait d'ajouter une amine sur le cycle. Il était toutefois difficile de prédire la régiochimie que ces conditions réactionnelles pourraient nous donner. La formation d'un produit semblable au sulfonamide **1.58** a été espérée (*Schéma 1.21*). Un suivi réactionnel par chromatographie sur couche mince a démontré une conversion totale du réactif de départ **1.43** après 4 heures d'agitation. Des analyses préliminaires ont permis de croire que le produit **1.58** avait été obtenu, puisque de nouveaux signaux correspondant à l'incorporation d'un groupement tolyle ont été observés par RMN ^1H et que par spectrométrie de masse (MS), le motif du brome attendu et la masse exacte ont été constatés. Au moment de ce premier essai, un ratio de 4:1 avait été obtenu et la nature du ratio était encore inconnue (régioisomères vs diastéréoisomères). Afin d'en connaître davantage sur la nouvelle charpente obtenue, une réaction test a été accomplie afin de savoir s'il était possible d'ouvrir la lactone escomptée. Il a été suggéré que des conditions de réduction en milieu acide pourraient cliver la position benzylique (*Schéma 1.21*). En présence de TFA et de Et_3SiH , les deux produits constituant le ratio de 4:1 ont été convertis en un seul produit. Un spectre RMN ^1H de ce dernier a montré que les conditions réductrices promouvaient la perte du groupement sulfonamide (*Schéma 1.21*).

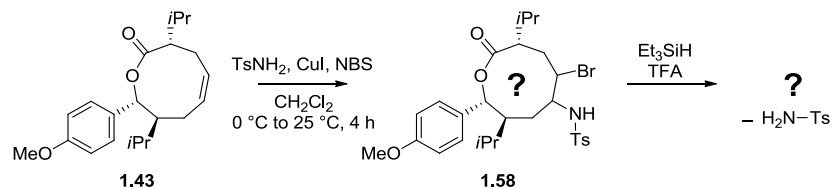


Schéma 1.21 : Conditions de bromosulfonamidation, produit anticipé et réaction test

En se basant sur ces faits, il a été pensé que le groupement sulfonamide était lié à la position benzylique (**1.61**, Schéma 1.22) et que le ratio proviendrait d'un mélange de configuration *R* et *S* du nouveau lien carbone-sulfonamide sur la position C-8.

Suite à ces réflexions, un mécanisme a été proposé (Schéma 1.22). D'abord, l'ion bromonium **1.59** est formé et contrairement au déroulement attendu qui voudrait que la sulfonamide attaque l'ion bromonium pour donner le sulfonamide **1.58**, l'ouverture de la lactone se produit et rapidement s'ensuit une bromolactonisation pour donner l'intermédiaire quinonoïde **1.60**. À ce moment, la nature de la lactone (γ vs δ -lactone) et la sélectivité pour la formation du bromonium n'étaient pas encore élucidées. Dans le cas présent, seule la δ -lactone a été dessinée (Schéma 1.22). Enfin, la *p*-toluènesulfonamide réagit avec l'intermédiaire **1.60**, pour donner le sulfonamide **1.61**. Une réaction test a établi que la présence du CuI n'était pas nécessaire pour que la réaction ait lieu, mais que sa présence augmente les rendements et diminue la formation de produits secondaires. Son rôle réel pour la réaction est incertain, mais il est suggéré qu'il activerait d'avantage l'ion bromonium **1.59** ou qu'il pourrait assister à l'ouverture de la lactone, en activant le carbonyle de la lactone intermédiaire **1.59** (Schéma 1.22).

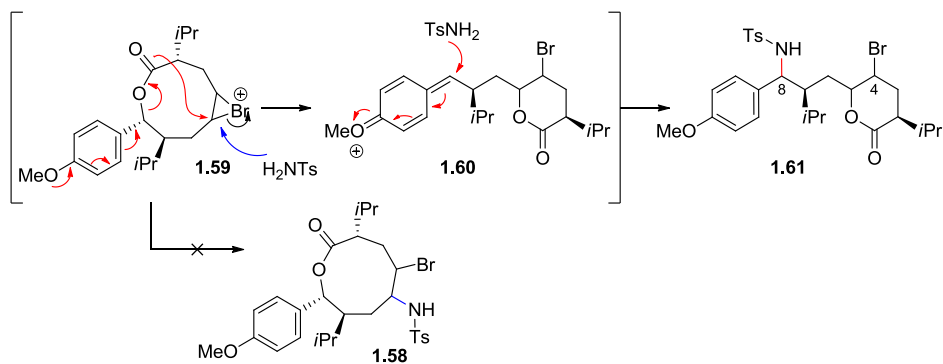


Schéma 1.22 : Mécanisme du réarrangement pour la formation de la bromosulfonamide

Les deux diastéréoisomères provenant de la bromosulfonamidation ont été analysés. D'ailleurs, des RMN COSY confirment le couplage entre H3-H4, H4-H5, et H7-H8 (Schéma 1.23). Aussi, une étude NOE a assuré que les hydrogènes H4 et H5 auraient l'isopropyle de la δ -lactone dans leurs environnements, prouvant que la formation de l'ion bromonium aurait été obtenu sur la face α . Enfin, la formation d'une γ -butyrolactone a été écartée par une analyse en spectroscopie infrarouge, où l'apparition des bandes à 1734 cm^{-1} et à 1740 cm^{-1} ont été observées pour l'*anti*-**1.62** et le *syn*-**1.62**, respectivement. Une analyse par spectroscopie infrarouge a aussi montré une bande à 1736 cm^{-1} pour la soupçonnée bromolactone **1.63**. De plus, un DEPT du produit de réduction **1.63** a confirmé qu'un signal correspondant à un CH était remplacé par un nouveau signal concordant avec un CH_2 . Le RMN COSY de ce dernier a aussi montré un couplage entre H3-H4, H4-H5 et les signaux de H8 couplaient avec H7. Finalement, le produit minoritaire *syn*-**1.62** a pu être recristallisé dans l'éthanol, et une analyse cristallographique des aiguilles blanches obtenues a confirmé la structure soupçonnée.

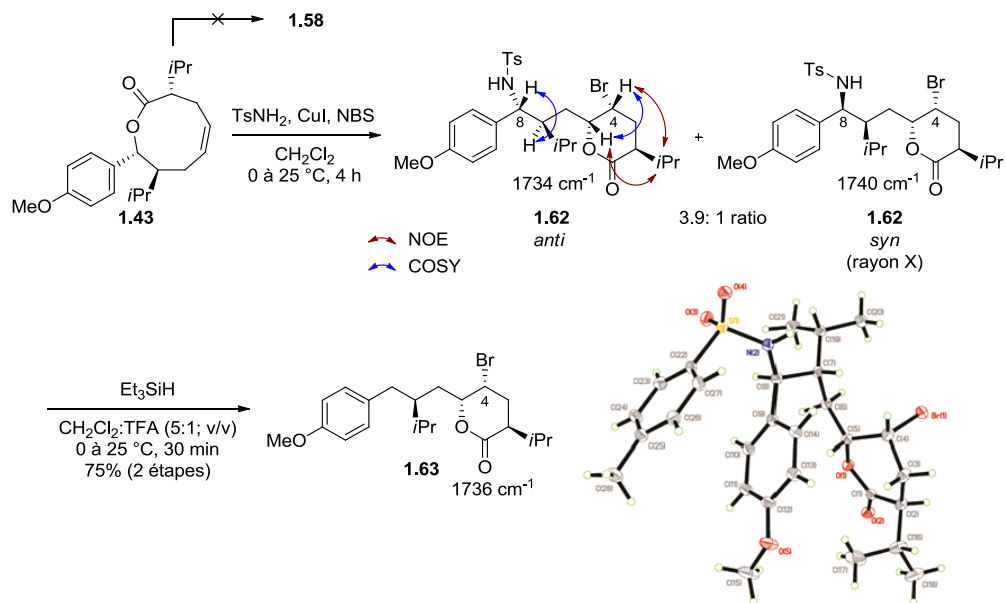


Schéma 1.23 : Structure isolée après la bromosulfonamidation

Encore une fois, bien que les structures provenant de la bromosulfonamidation soient intrigantes, un nouveau chemin synthétique à partir des bromolactones **1.62** ne serait pas envisageable et il a été décidé de tenter une autre stratégie afin de rester fidèle à la voie initialement imaginée.

1.7.4 Aziridination de la lactone à neuf membres **1.43**

Puisque la formation d'une aziridine via la bromosulfonamidation n'a pas été possible (voir *Figure 1.9C*), il a été suggéré de directement former l'azacyclopropane. Avec les preuves que les réactions sur l'oléfine se produisent sur la face α , il a été prévu que l'aziridination suivrait la même tendance, tout en amenant l'amine de la position C-5 avec la bonne stéréochimie. À cet égard, le groupe de Du Bois⁴⁶ a été impliqué au développement d'une méthodologie permettant la formation d'aziridine, directement à partir d'oléfines (*Tableau 1.4*). Ce qui a été le plus encourageant, c'est que la méthode de Du Bois avait été appliquée à une oléfine cyclique à huit membres, soit le cyclooctène (entrée 3, *Tableau 1.4*).

Tableau 1.4 : Exemples choisis pour la méthode d'aziridination de Du Bois

entrée	substrat	produit	rdt (%)		
	$\text{R}^2-\text{C}(\text{R}^1)=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{R}^3$	$\text{H}_2\text{NSO}_3\text{CH}_2\text{Cl}_3$	$\xrightarrow[\text{PhI(OAc)}_2, \text{MgO}]{1 \text{ ou } 2 \text{ mol } \% \text{ Rh}_2(\text{tfacam})_4}$	$\text{R}^2-\text{C}(\text{R}^1)-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}^3)-\text{NSO}_3\text{CH}_2\text{Cl}_3$	
1			85		
2			85		
3			82		
4			72		

Le catalyseur de rhodium et l'ester sulfamique – maintenant commercialement disponibles – ont été préparés et la réaction a été essayée. Une conversion menant à l'aziridine **1.64** a été obtenue et un rendement isolé de 80% a été enregistré. Des analyses RMN ^1H , ^{13}C , DEPT, COSY et HSQC ont confirmé la structure **1.64**.

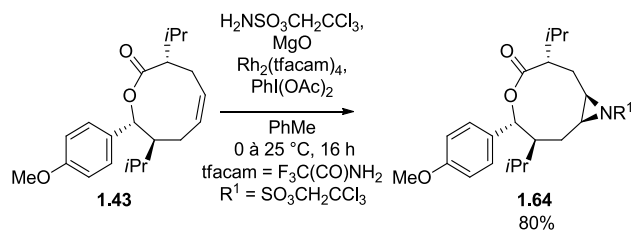


Schéma 1.24 : Aziridination de Du Bois

Comme il a été déjà expérimenté, il n'est pas possible d'ouvrir un époxyde par une addition nucléophile sur le cycle (si besoin, revoir le *Schéma 1.16*). Le même sort était probablement réservé à l'aziridine. Néanmoins, la réactivité de ce nouveau système devait être étudiée et la réaction décidée voulait que la lactone soit ouverte en conditions acides et réductrices pour donner **1.65** (*Schéma 1.25*). La formation d'un nouveau produit a été obtenue

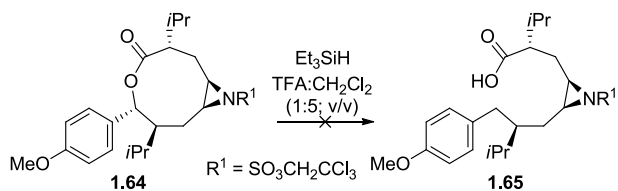


Schéma 1.25 : Tentative d'ouverture de la lactone

et montrait un signal à 1771 cm^{-1} en spectroscopie infrarouge (*Schéma 1.26*). En soupçonnant qu'une lactone à cinq membres avait été formée et en se basant sur les produits de réarrangement de l'époxyde **1.47** observés, la structure **1.66** a été proposée. Partant du produit bicyclic **1.66**, une ouverture de la lactone a été effectuée pour donner l'amide **1.67** (*Schéma 1.27*).

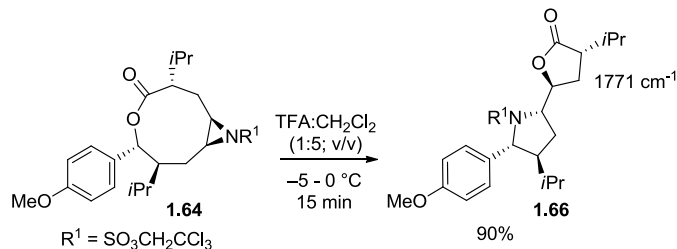


Schéma 1.26 : Réarrangement de la lactone **1.64** au produit **1.66**

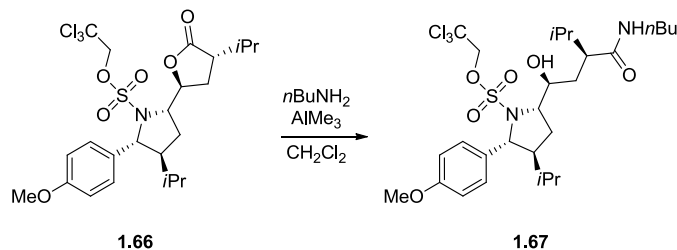


Schéma 1.27 : Ouverture de la lactone **1.66**

En conditions réductrices, l'alkoxysulfonyle a pu être enlevé et une protection avec Boc_2O a donné les produits **1.68** et **1.69** (Schéma 1.28). La formation de la lactone **1.69** a probablement été obtenue suite au traitement acide des conditions réductrices, pour libérer l'amine du groupement trichlorosulfamate. L'amide **1.68** et la lactone **1.69** ont pu être corrélées à des produits déjà synthétisés au sein du laboratoire Hanessian (Schéma 1.28).²⁶ De plus, la nature cristalline de la lactone **1.69** a été mise à profit pour sa confirmation structurale via une analyse cristallographique (Schéma 1.28). Enfin, cette analyse confirmait indirectement la structure de la lactone **1.66** (Schéma 1.26).

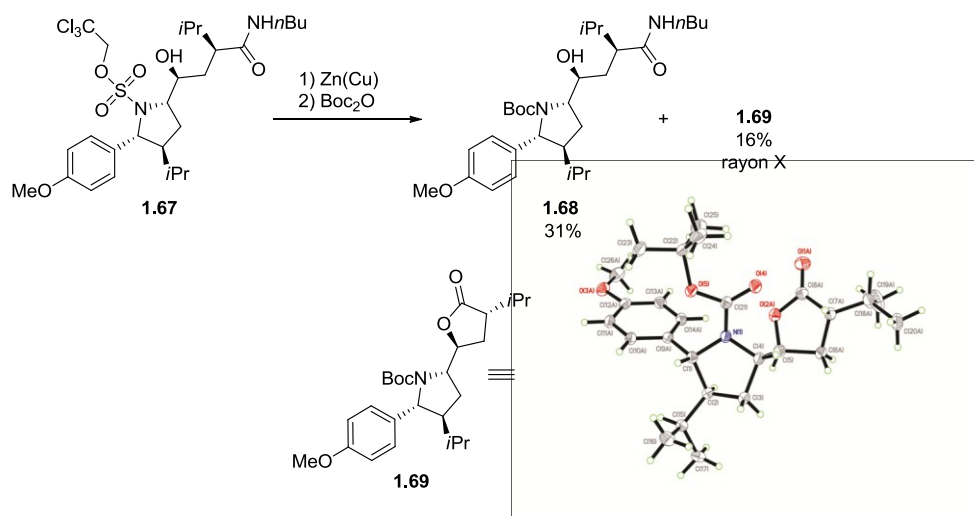


Schéma 1.28 : Échange du groupement protecteur et confirmation des structures **1.68** et **1.69**

Encore une fois, le mécanisme réactionnel, pour former la lactone **1.66**, passe aussi par un intermédiaire quinonoïdal tel que **1.71**, formé à la suite de l'activation du carbonyle de l'intermédiaire **1.70** par un acide (*Schéma 1.29*). Ensuite, l'ouverture de l'aziridine donne l'aminolactone **1.72** qui se transforme au produit **1.66**, suite à la formation de la pyrrolidine résultant de l'attaque de l'amine sur la position benzylique. La raison de la différence de régiosélectivité favorisant la lactone à cinq membres est incertaine. Le groupement électroattracteur lié à l'aziridine pourrait avoir un impact sur la sélectivité de l'attaque de l'acide carboxylique. Il est aussi possible qu'un mécanisme différent soit en cause.

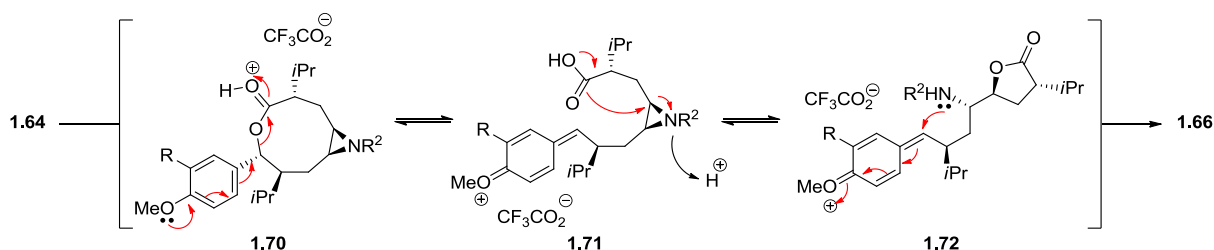


Schéma 1.29 : Mécanisme du réarrangement de l'aziridinyl lactone

À ce moment, ma contribution à la synthèse de l'aliskiren avait pris une autre direction. Tout de même, le docteur Sébastien Guesné a été en mesure de compléter la synthèse du prototype de l'aliskiren (*Schéma 1.30*), en quelques étapes. En se basant sur la synthèse de ce prototype, la synthèse de l'aliskiren a aussi été faite en 11 étapes linéaires. À ce jour et à notre connaissance, il s'agit de la synthèse la plus courte rapportée.⁴⁷

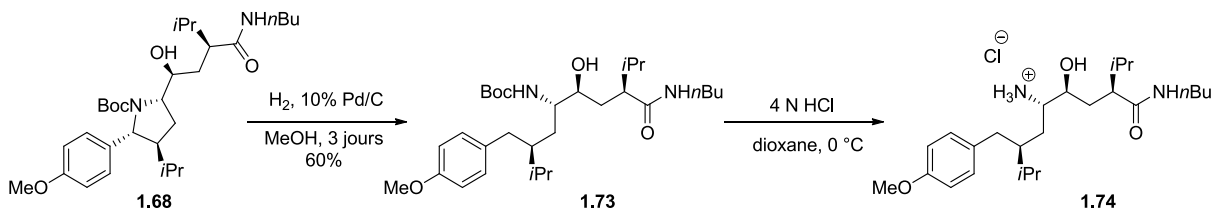


Schéma 1.30 : Achèvement de la synthèse du prototype de l'aliskiren

1.8 Études préliminaires des effets des stéréocentres sur la formation de la lactone à neuf membres 1.43

Lors de la réaction de cyclisation catalysée au ruthénium, il a été remarqué que le diène **1.42** résistait à la formation du cycle. Afin de comprendre ce qu'il advenait de ce dernier, la synthèse diastéréosélective du diène (*S,S,S*) **1.42** a été accomplie. Le chemin synthétique employé est illustré au Schéma 1.31. Deux approches ont été utilisées pour préparer la cétone **1.77**. En premier lieu, une allylation catalytique asymétrique catalysée au palladium a donné la cétone **1.77** à partir de l'allyléolcarbonate **1.75**. Les détails de cette réaction sont décrites dans le prochain chapitre, mais il est tout de même à mentionner qu'en utilisant cette méthode, la cétone **1.77** a été obtenue avec un rendement de 83% et un ratio énantiomérique (er) de près de 92:8. D'autre part, l'amide de Weinreb **1.76** a été préparé à partir de l'acide **1.32** et a été soumis à un organolithien pour donner aussi la cétone **1.77**. À basse température, la réduction de la cétone **1.77** a permis la formation de l'alcool **1.40** dans un ratio de plus de 20:1. Le protocole, déjà utilisé, de Yamaguchi a donné l'ester **1.42** (Schéma 1.31).

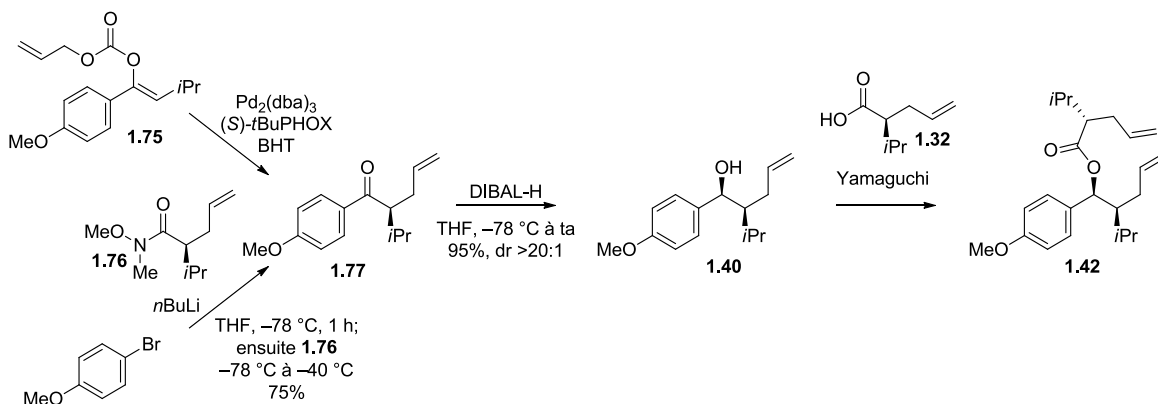


Schéma 1.31 : Synthèse diastéréosélective de l'ester **1.42**

Le diène **1.42** était maintenant prêt à être exposé aux conditions de cyclisation. **H-G2** (5 mol %) a été ajouté au diène **1.42**, qui a été préalablement dissout dans du toluène [0.01 M]. Par la suite, la réaction a été chauffée à reflux et suivie par CCM. Après 2 heures d'agitation, le diène de départ a été complètement transformé en nouveaux produits et une analyse du spectre de masse à basse résolution du mélange a semblé montrer que le produit recherché se trouvait dans ce mélange. Une séparation par chromatographie éclair a permis de séparer un composé et quelques fractions pures d'un autre produit. En RMN ^1H , les signatures des produits étaient très comparables et difficilement attribuables. Un des produits isolés a été soumis en spectrométrie de masse à haute résolution et il a été constaté que la masse obtenue était précisément 2 fois supérieure à celle de la lactone **1.44**. À la lumière de ce résultat, il a été suggéré qu'une dilactone cyclique à 18 membres avait été formée et que la masse auparavant obtenue en basse résolution était due à une fragmentation du cycle à 18 membres. Il a tout de même été pensé qu'il fallait vérifier qu'il ne s'agissait pas d'une dimérisation dans la source du détecteur MS. Il a été convenu qu'une confirmation de la structure par une transformation chimique vers un produit simplifié serait utile à prouver l'identité de cette dernière. De plus, plusieurs isomères possibles sont à considérer, puisque chacune des doubles liaisons pouvait être *cis* ou *trans* et que les produits cycliques pouvaient provenir d'un assemblage tête-à-tête ou tête-à-queue. Une hydrogénation a été tentée afin de simplifier les chaînes et ne laisser que les cycles tête-à-tête ou tête-à-queue comme lactone possible. Du

méthanol a été ajouté à la supposée dilactone a 18 membres et suite à cet ajout, un précipité blanc a été observé. Ce dernier a été filtré, recristallisé dans du méthanol et un cristal blanc a été obtenu. La solution mère de la recristallisation a été soumise aux conditions d'hydrogénation et encore une fois, le spectre de MS du produit obtenu a indiqué qu'il s'agissait bien d'un dimère. Quelques jours plus tard, l'analyse cristallographique a dévoilé la structure C_2 symétrique **1.78** représentée à la *Figure 1.12*.

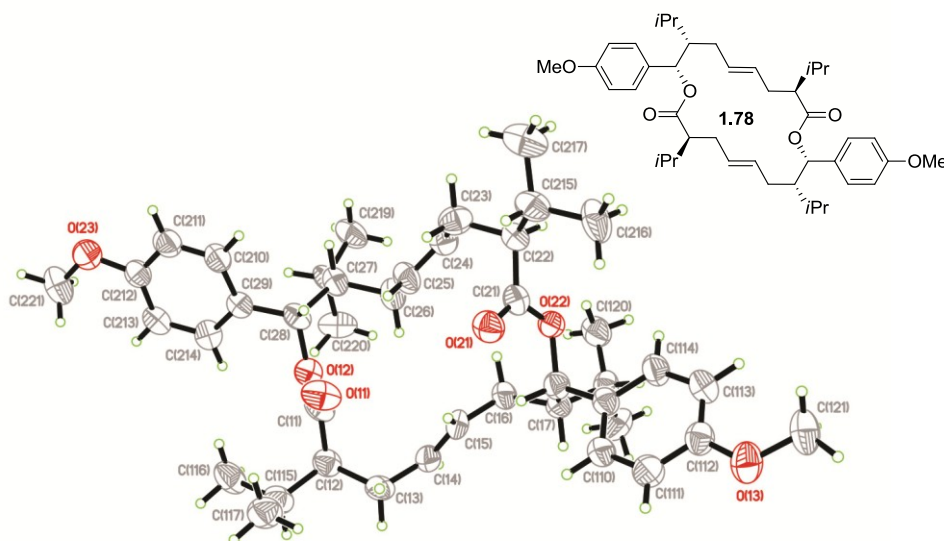


Figure 1.12 : Structure de la dilactone **1.78**

Les autres produits provenant de la réaction de cyclisation par métathèse ont aussi été soumis aux conditions d'hydrogénation et par CCM, ils ont convergé en une tâche. Il a donc été conclu que les produits obtenus avec la réaction de cyclisation, à partir du diène **1.42** correspondaient aux structures **1.78** et **1.79** (*Schéma 1.32*).

Avant même de connaître l'identité de **1.78**, le produit d'hydrogénation de ce dernier avait été transformé en l'acide **1.81**. Cette dernière réaction avait simplifié l'analyse et aidé à soutenir la formation de structure correspondant à un produit tête-à-queue (*Schéma 1.32*).

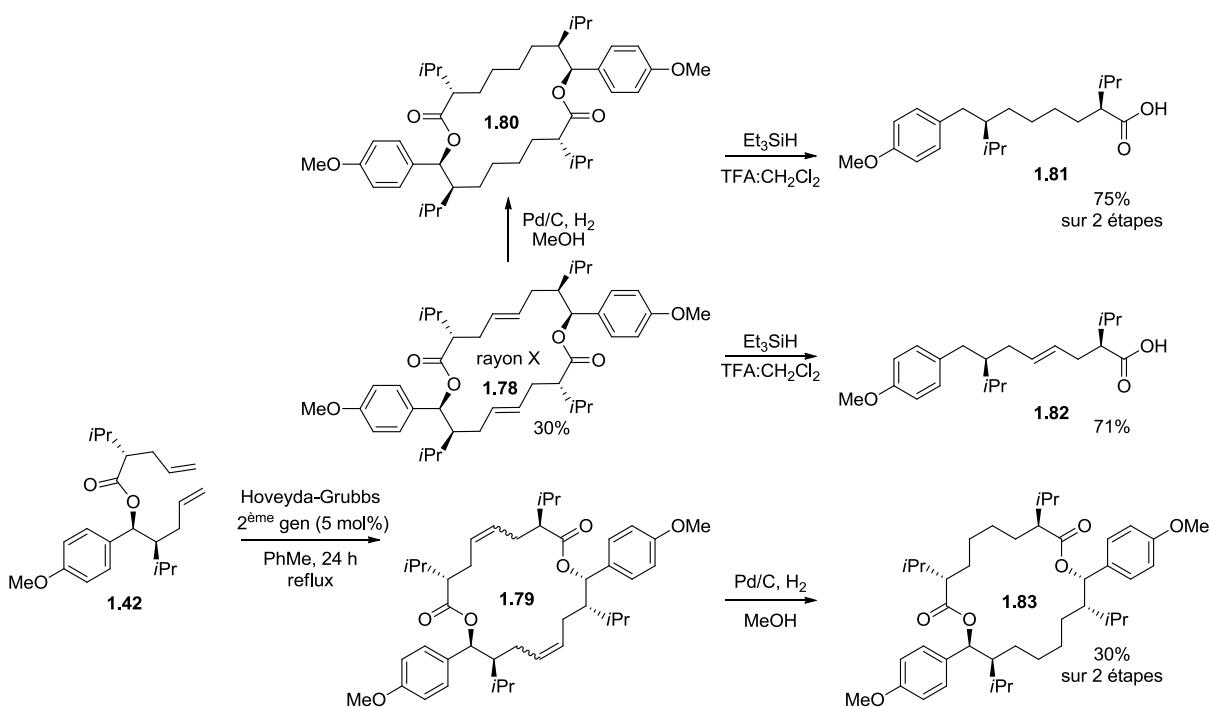


Schéma 1.32 : Préparation des dilactones et confirmation à l'aide de modifications chimiques

Les différentes combinaisons de configuration du mélange des produits tête-à-tête représentées par la structure **1.79** compliquaient son analyse. L'hydrogénation des oléfines a grandement simplifié la caractérisation donnant le produit **1.83** (*Schéma 1.32*). En collaboration avec Jean-Philippe Cusson, une deuxième séquence de réactions a permis d'obtenir les dilactones **1.80** et **1.83**, et une étape de plus a donné les produits **1.81** et **1.84**, avec un ratio d'environ 1:1. Ce dernier résultat a aussi appuyé la formation des produits tête-à-tête (*Schéma 1.33*).

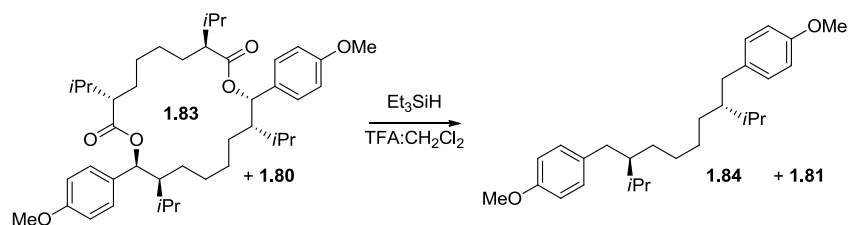


Schéma 1.33 : Confirmation de la formation de dilactone cyclique tête-à-tête

De toute évidence, lorsque le diène ester **1.42** est soumis aux conditions de réaction de métathèse, la formation de dimère est préférée à la formation d'une lactone à neuf membres. Une hypothèse est illustrée au Schéma 1.34 et montre la formation d'un des intermédiaires métallocyclobutanes possibles **1.88**. Dans cet intermédiaire, il y aurait une interaction défavorable entre le groupement aryle et le groupement isopropyle, forçant celui-ci à retourner à l'intermédiaire **1.87** et à trouver un autre chemin réactionnel.

Puisque la littérature comporte peu d'exemples de cyclisation par métathèse pour la formation de lactone à neuf membres,⁴⁸ une étude a été commencée, afin d'avoir une meilleure compréhension de ces phénomènes. Premièrement, l'importance de la présence des groupements isopropyles a été vérifiée. Un modèle a été synthétisé et soumis aux conditions de métathèse (Schéma 1.35). Par CCM, il a été possible de voir la conversion du mélange des énantiomères de départ **1.89** en plusieurs nouveaux produits (Schéma 1.35). La réaction a aussi été suivie par MS et cette fois-ci, aucune formation de lactone à neuf membres n'a pu être perçue. En revanche, il a été observé que les produits correspondant à **1.90** et **1.91** se

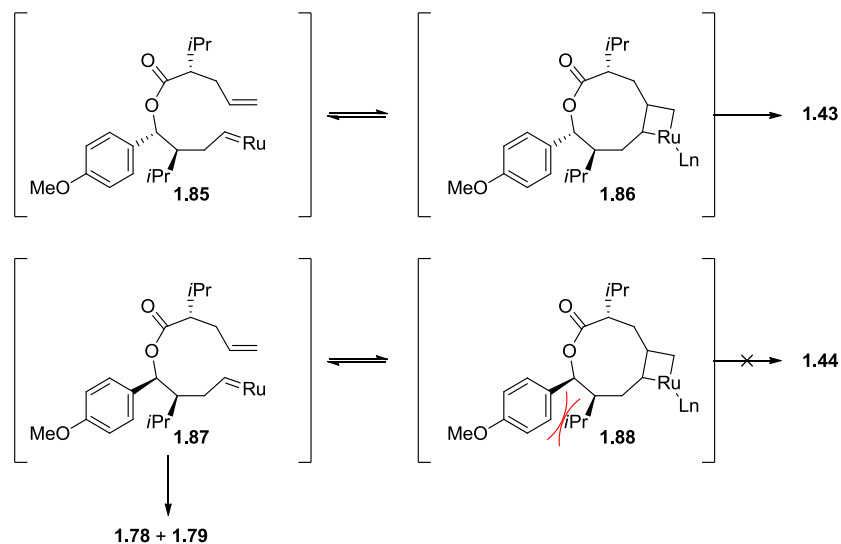


Schéma 1.34 : Mécanisme de formation de lactones à 18 membres pour le diastéréoisomère **1.42**

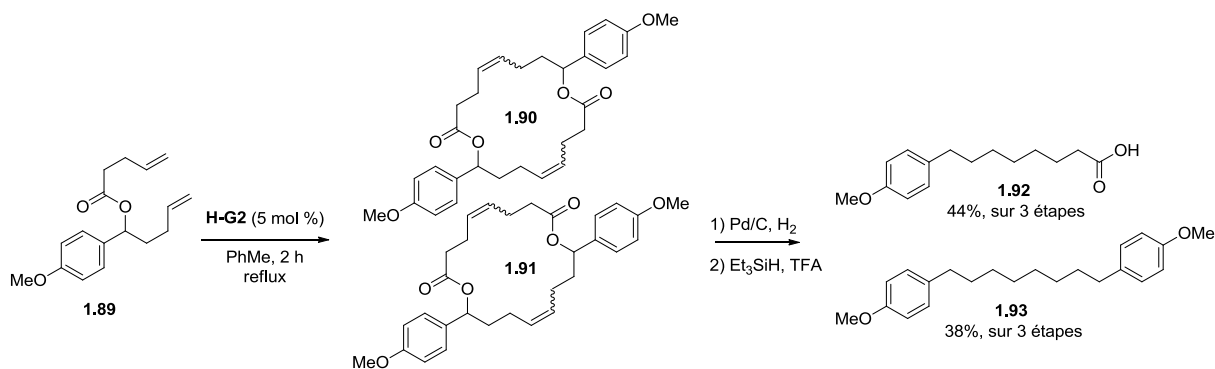


Schéma 1.35 : Étude des effets de substituants isopropyles

trouvaient dans le mélange. Une hydrogénation et une scission de la position benzylique ont été exécutées, pour simplifier le mélange initial aux deux produits **1.92** et **1.93**, dans un ratio de 1:1, avec de bons rendements sur 3 étapes (Schéma 1.35). Ces résultats ont démontrés que dans les conditions utilisées, le système préfère la formation de dilactones par rapport à la

monolactone. Le ratio d'environ 1:1 entre **1.92** et **1.93** montre qu'il n'y a pas de préférence pour la formation du produit tête-à-queue ou tête-à-tête.

Pour l'instant, il a été supposé qu'un effet Thorpe-Ingold⁴⁹ favorise la formation de la lactone à neuf membres en partant du diène **1.41**. L'effet Thorpe-Ingold est aussi présent dans le système du diène **1.42**, cependant, une gêne stérique empêche la formation de la lactone à neuf membres. Dans le cas où les isopropyles manquent, la cyclisation suit la tendance connue pour la formation de cycle moyen. En effet, les contributions de la tension *trans*-annulaire (tension de Prelog), les contraintes de torsion (tension de Pitzer) et peut-être de la tension de déformation d'angle (tension de Baeyer)^{iv} travaillent tous contre la cyclisation des cycles moyens (*Figure 1.13*).⁵⁰ À son arrivée à la maîtrise, Jean-Philippe Cusson a commencé à explorer les facteurs influençant la formation du cycle à neuf membres vs la dilactone, en commençant par l'influence de la source de catalyseur.

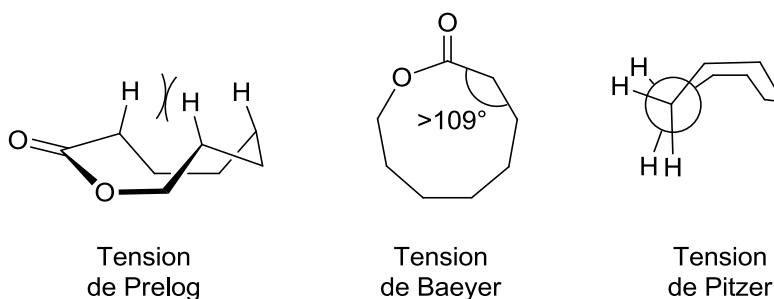


Figure 1.13 : Quelques tensions présentes dans la formation de cycle

1.9 Travaux futurs

Idéalement, un meilleur ratio diastéréoisomérique de l'addition organométallique sur l'aldéhyde **1.34** permettrait d'augmenter le rendement de la synthèse de l'aliskiren (*Tableau 1.1*), puisqu'il a été observé que le ratio en alcool **1.39** jouait fortement sur le rendement de

^{iv} La tension de Baeyer est principalement observée dans les cycles à trois et quatre membres.

cyclisation (*Tableau 2.2*). Un retour sur les réactifs préparant le nucléophile pourrait sans doute améliorer ce résultat.

Une étonnante et difficile cyclisation donnant la lactone à neuf membres est présentement à l'étude (*Tableau 2.2, Schéma 1.32, 1.34 et 1.35*). Premièrement, différents catalyseurs de métathèse seraient à expérimenter, en variant le métal et les ligands, afin d'obtenir la formation difficile des cycles à neuf membres, indépendamment des substituants. En parallèle, la taille et la position des substituants destinés à contribuer aux effets Thorpe-Ingold seront à étudier. De plus, il serait intéressant de savoir si la variation de la longueur des chaînes, toujours avec le potentiel de former une lactone à neuf membres, affecterait le sort de la cyclisation. Des effets de dilution permettraient d'approfondir l'étude et pourraient aider la formation de la lactone à neuf membres. Dans la même optique, des réactions dans un système à débit continu apporterait peut-être un effet favorable. À notre connaissance, peu d'exemples de la formation directe de lactames à neuf membres ont été rapportés par une réaction de cyclisation par métathèse et il serait intéressant de voir si cette approche serait viable (*Schéma 1.36*). La construction rapide et efficace de ces lactames, ou cycles azotés, pourraient être utile à la préparation de molécules bioactives.⁵¹ Il pourrait s'agir d'une avenue intéressante à exploiter comme prolongement de cette étude.

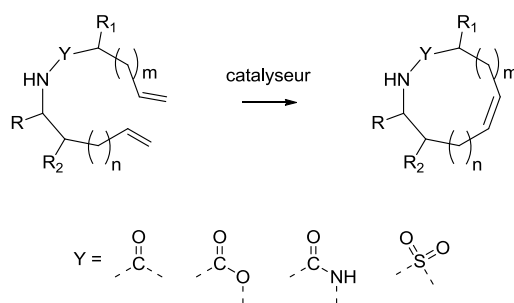


Schéma 1.36 : Projet futur pour la méthode RCM de cycles moyens

Le réarrangement de l'aziridine en milieu acide a permis de fournir un isostère de liaisons peptidiques, soit le motif aminohydroxyéthylène. Cette approche pourrait être exploitée afin d'établir de nouvelles procédures et devenir une méthode alternative à la formation d'aminohydroxyéthylène.⁵²

1.10 Conclusion

À notre connaissance, la synthèse de l'aliskiren par une approche via la préparation d'une lactone à neuf membres, à l'aide de précurseurs communs, constitue la séquence linéaire la plus courte. La prédisposition de cette lactone à se réarranger a permis d'observer un éventail de produits structurellement intéressants. Finalement, un réarrangement donnant un motif aminohydroxyéthylène a été obtenu et a servi à terminer la synthèse. Une étude de RCM pour la formation de lactones de cycles moyens a été commencée où il a été découvert que des cycles à 18 membres étaient aussi en compétition (*Schéma 1.37*). Quelques méthodes alternatives pour la synthèse de l'aliskiren ont été inspirées par cette voie synthétique.

Chapitre 2 : Alkylation asymétrique catalysée au palladium (AAPd)

2.1 Genèse du projet

Au cours de l'élaboration de la synthèse de l'aliskiren présentée au chapitre 1, d'autres approches ont aussi été envisagées. À ce moment, la motivation était de trouver une méthode alternative à l'utilisation d'auxiliaires chiraux pour induire le stéréocentre du carbone 7 (*Schéma 2.1*). Bien que l'allylation asymétrique catalysée par un des catalyseurs de MacMillan semblait être prometteuse, elle n'était toutefois pas encore au point (voir l'aldéhyde **1.34**, *Schéma 1.12*). Une fois maîtrisée, cette réaction fonctionne bien, mais elle est sensible à l'air et requiert plus d'un équivalent de nitrate de cérium et d'ammonium. De plus, l'aldéhyde **1.34** obtenu est relativement volatil et nécessite des attentions particulières pour la séparer du milieu réactionnel. Pour ces raisons, une nouvelle option a été considérée.

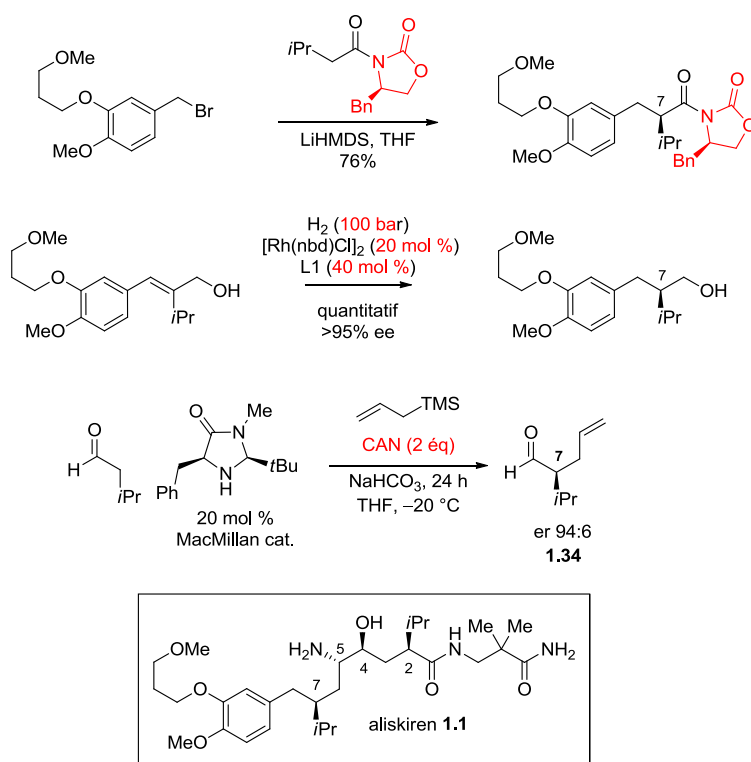


Schéma 2.1 : Quelques exemples de méthodes utilisées pour former le stéréocentre du carbone C-7 de l'aliskiren

Une attention particulière a été portée sur des méthodologies de catalyse d'allylation asymétrique.⁵³ Suite à une recherche littéraire plus approfondie, il a été découvert que le groupe de Trost avait considérablement contribué au développement de ces méthodologies.⁵⁴ De plus, la similitude entre les motifs provenant de la méthode utilisée par Trost et les intermédiaires de synthèses connues de l'aliskiren a encouragé la genèse du présent chapitre (*Figure 2.1*).

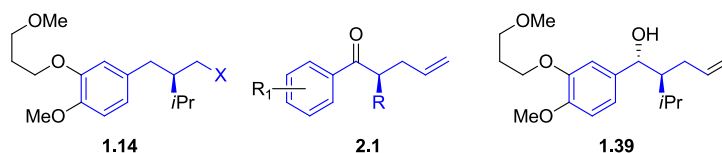


Figure 2.1 : Structures choisies représentant les similitudes entre les motifs de l'aliskiren et la méthodologie utilisée par Trost

2.2 Objectif

Le nouveau défi était de préparer l'alcool benzylique **1.39** en utilisant une méthodologie d'allylation asymétrique (*Figure 2.2*). Il a été pensé que cet alcool pourrait être synthétisé suite à la réduction stéréosélective de la cétone **2.2**, et que cette cétone serait obtenue à partir de l'allylénoilcarbonate **2.3**.

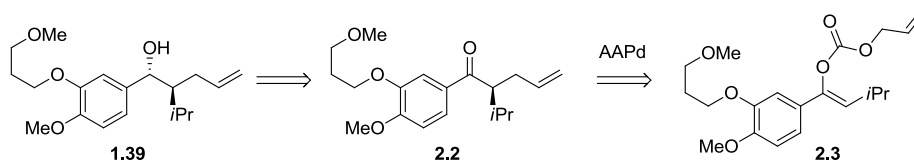


Figure 2.2 : Analyse rétrosynthétique de la préparation de l'intermédiaire **1.39**.

Aussi, l'intermédiaire **1.24**, décrit au chapitre 1 (Schéma 1.6), semblait être une cible atteignable grâce à l'utilisation d'une méthodologie d'allylation asymétrique. Plus précisément, il a été pensé que l'intermédiaire **1.24** pourrait provenir d'une métathèse croisée entre l'oléfine **2.4** et l'ester **1.35** (Figure 2.3). L'oléfine **2.4** pourrait être le produit de réduction de la cétone **2.2**.

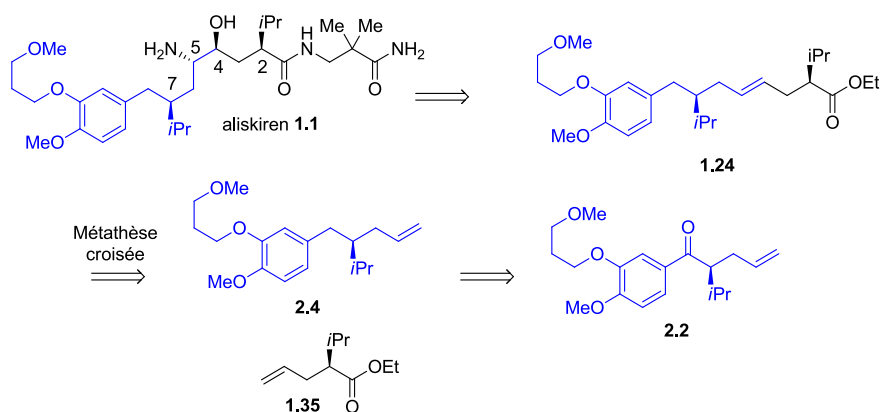


Figure 2.3 : Analyse rétrosynthétique à la préparation de l'intermédiaire **1.24**

À l'exception d'une résolution enzymatique ou de diverses méthodes catalytiques d'hydrogénation asymétrique, la plupart des synthèses de l'aliskiren ont été accomplies avec l'utilisation d'un ou plusieurs auxiliaires chiraux.^{28,29} Advenant que cette approche conduise aux produits désirés, elle permettrait la préparation ou encore l'inspiration d'une nouvelle approche à la préparation du médicament aliskiren.

2.3 Historique

La littérature révèle une grande richesse en ce qui concerne la chimie d'allylation.^{53,55} Grâce aux travaux de Tsuji, les méthodes d'alkylation d'énolate ont été innovées. En effet, il a

été démontré qu'il était possible de faire une attaque nucléophile d'énolate sur un complexe π -allyle de palladium (Schéma 2.2).⁵⁶ Quelques années plus tard, Tsuji a rapporté une méthode catalytique au palladium, où un transfert d'allyle d'un allyléno-carbonate produisait les cétones correspondantes avec de bons rendements et de bonnes régiosélectivités (Schéma 2.3).⁵⁷ Dans ce rapport, Tsuji a postulé que l'intermédiaire de cette réaction serait un π -allyle de palladium avec l'énolate comme contre-ion.

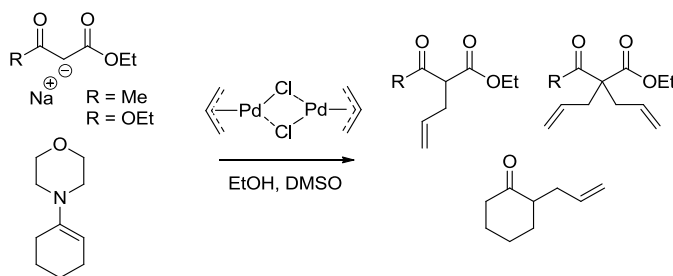


Schéma 2.2 : Démonstration d'une allylation par un complexe π -allyle de palladium

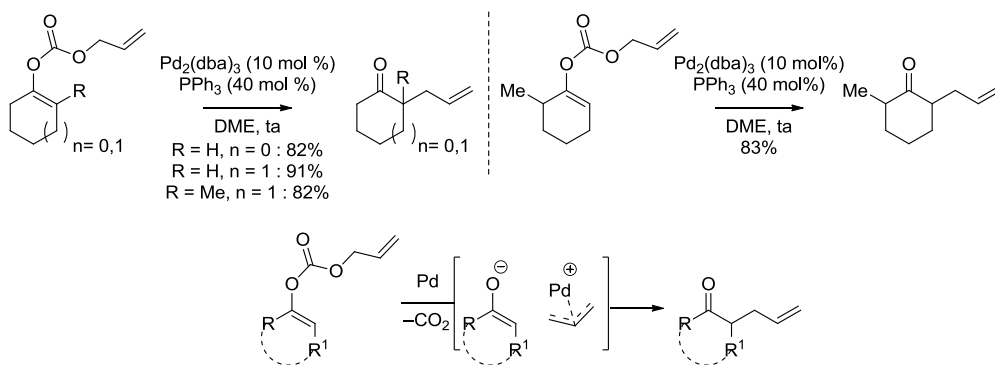


Schéma 2.3 : Méthodologie développée par Tsuji pour la synthèse d' α -allylcétones et intermédiaire postulé via une catalyse au palladium régiosélective

La méthodologie d'allylation de Tsuji est une méthode puissante pour former un lien carbone-carbone. Elle peut se produire de manière diastéréosélective,⁵⁸ mais elle a été plus souvent étudiée en présence de ligands chiraux, afin d'obtenir des produits énantiométriques.^{59,60,61}

Par exemple, en 2004, le groupe de Stoltz a publié une allylation énantiosélective pour donner des cétones cycliques avec un centre quaternaire en position α (*Schéma 2.4*).⁶² Dans cette communication, l'équipe de Stoltz a utilisé un ligand phosphinooxazolidine (PHOX) pour guider l'attaque de l'énolate sur l'une de ses faces. Les ligands PHOX, qui ont été développés par Pfaltz, Helmchen⁶³ et indépendamment par Williams,⁶⁴ font partie de la grande famille de ligand P,N contenant une oxazolidine et ont fait maintes fois leurs preuves pour des allylations asymétriques et autres.⁶⁵ Avant même que l'article de Stoltz ne soit imprimé,⁶² une communication avait été soumise par l'équipe de Trost, qui a démontré que les ligands (ligands de Trost, TL) développés au sein de leur laboratoire étaient tout aussi efficaces pour la synthèse d'un même substrat (*Schéma 2.4*).⁶⁶ Ces avancées ont été appréciées et soulignées par des pairs chimistes.⁶⁷

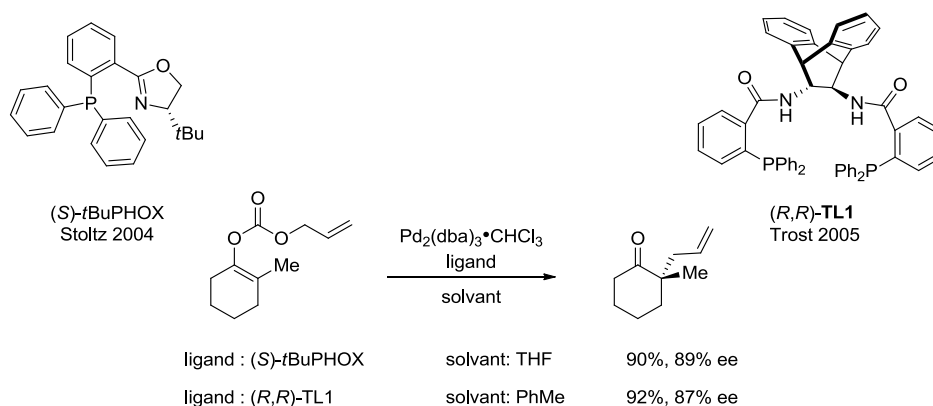


Schéma 2.4 : Comparaison des travaux de Stoltz et Trost

Peu de temps après, Trost & Xu ont rapporté que leur méthodologie était aussi fructueuse pour synthétiser des centres tertiaires, en α d'une arylcétone acyclique (structure générale **2.5**, *Figure 2.4*).⁵⁴ Il s'agit d'exemples qui se rapprochent de la préparation des produits escomptés. Bien que cette méthodologie soit très respectable, l'application des ligands de Trost au développement d'une synthèse alternative de précurseurs de l'aliskiren serait limitée. En effet, seul les dérivés méthylènes (ex.: Me, Et, *n*Pent et Bn) donnent des excès énantiomériques d'acceptables à excellents (*Figure 2.4*). Cependant, lorsque le substrat possède un groupement isopropyle en α de la cétone, tel que le produit **2.6**, les ligands de Trost ne fonctionnent pas aussi bien (*Figure 2.4*). À la suite de ces parutions littéraires, l'équipe de Stoltz a déposé un brevet selon lequel il a été en mesure de faire une alkylation allylique asymétrique donnant la cétone acyclique **2.7**.⁶⁸

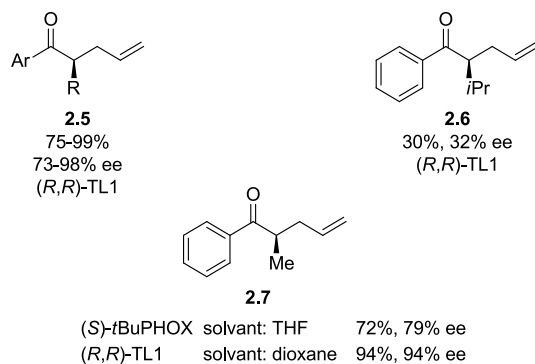


Figure 2.4 : Méthodologie développée par le groupe du Trost

En 2007, des travaux effectués par le groupe de Paquin ont appuyés l'efficacité du ligand *t*BuPHOX.^{69,70} Suite à une étude de ligand portant sur l'allylation d'une cétone α -fluorée, le groupe de Paquin a été en mesure d'élaborer une méthodologie efficace pour la formation d' α -fluorotétralones énantioenrichies (*Schéma 2.5*). Cette approche leur a permis

d'allyler un éventail de produits fluorés, avec de bons rendements et d'excellents excès énantiomériques (83 à 95% excès énantiomérique).

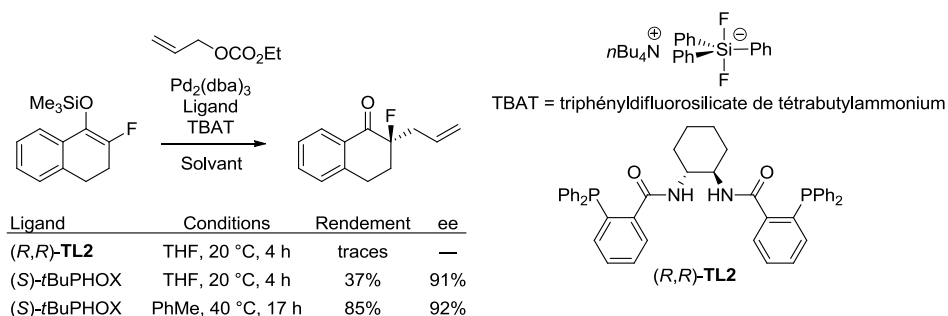


Schéma 2.5 : Comparaison de l'efficacité du ligand PHOX vs un ligand de Trost

2.4 Approche

Pour aider à expliquer le contrôle de la stéréochimie obtenue avec ses méthodes, les complexes palladium-TL ont été simplifiés par Trost (Schéma 2.6). Selon les dessins, le palladium est bien entouré par le ligand C_2 symétrique et semble former un complexe rigide qui privilégie l'approche du nucléophile pour donner des produits énantiométrisés. Aussi, suite à des expériences permettant un échange d'allyle (*cross over*, en anglais), il a été suggéré que l'alkylation des énoles cycliques et acycliques impliquait un mécanisme qui aurait lieu à l'intérieur de la sphère de coordination du complexe (*inner sphere*, en anglais).⁵⁶ Toutefois, si le nucléophile comporte des arguments stériques importants, ce dernier ne peut se lier efficacement à l'intérieur de la sphère du complexe. L'attaque nucléophile par l'extérieur de la sphère de coordination (*outer sphere*, en anglais) est difficile et en résulte la perte de la réactivité du système et de l'induction de la stéréochimie par le ligand (Schéma 2.6).⁵⁴ Un état de transition *inner sphere* a aussi été appuyé par le groupe de Stoltz, à l'aide d'évidences cristallographiques⁷¹ et de calculs théoriques.⁷² Une expérience de *cross over* a été effectuée

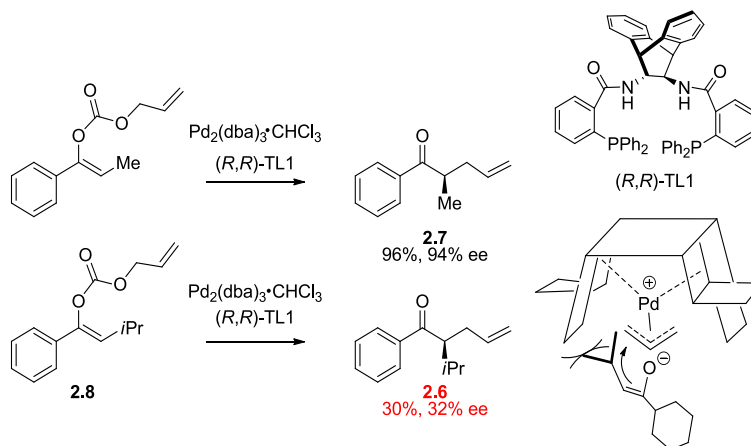


Schéma 2.6 : Complexe palladium-ligand de Trost

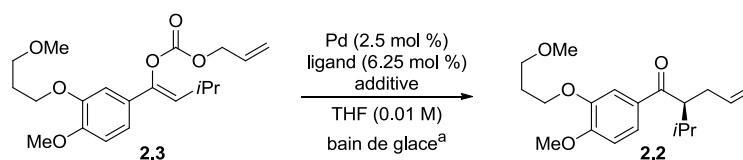
par le groupe de Stoltz et a montré que ces réactions peuvent se produire avec un état de transition ayant le nucléophile à l'extérieur de la sphère de coordination. Suite aux observations du Schéma 2.4, de la Figure 2.4 et des hypothèses impliquant un état de transition à l'intérieur de la sphère de coordination, la question a été de savoir quel serait le résultat de l'utilisation d'un ligand PHOX pour une allylation asymétrique en vue de la préparation de la cétone **2.2** (Figure 2.2 et 2.3). Il était espéré que le complexe du ligand PHOX soit moins rigide et plus permissif à laisser l'isopropylénolate s'introduire dans la sphère de coordination. L'énol **2.3** a donc été préparé, tel que décrit à la section 2.7, et a été soumis aux conditions de réaction d'allylation asymétrique avec un ligand PHOX.^{62,69}

2.5 Résultats préliminaires et optimisation

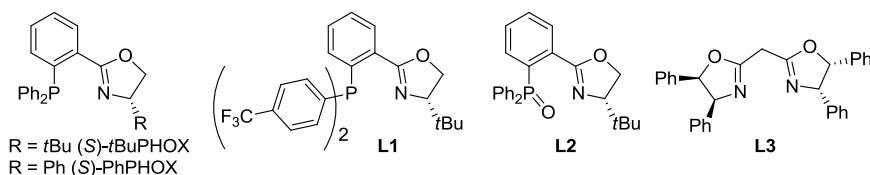
En se basant sur les techniques rapportées par Stoltz,⁶¹ le précurseur **2.3** a été soumis aux conditions d'allylation. C'est avec 2.5 mol % de Pd₂(dba)₃, 6.25 mol % de (*S*)-*t*BuPHOX de source commerciale, du THF (0.03 M) comme solvant et une agitation à la température ambiante que le premier essai a été effectué. Un rendement de 69% avec un excès énantiomérique de 67% a été obtenu pour la formation de la cétone **2.2** et la réaction a duré 3

heures. Par la suite, des excès énantiomériques de 90% ont été obtenus en diluant la solution réactionnelle à 0.01M et en diminuant la température à 0 °C. Étrangement, il avait aussi été remarqué que ces conditions amélioraient la vitesse de réaction (45 min au lieu de 3 h). Malheureusement, au cours des semaines suivantes, une chute constante de l'excès énantiomérique a été notée pour finalement plafonner à 76%. Cette chute d'excès énantiomérique a été accompagnée du retour du temps réactionnel de 3 heures. Dans le but de retrouver les excès énantiomériques de 90%, il a été entrepris de découvrir la raison de la perte d'efficacité de la réaction. Plusieurs paramètres ont été contrôlés et finalement une avancée intéressante a été constatée en préparant le ligand chiral (*S*)- ou (*R*)-*t*BuPHOX.^{63,73} Une fenêtre

Tableau 2.1 : Étude de l'effet de différents ligands et sources de palladium



entrée	Pd / ligand ^b	temps (h)	rdt (%)	% ee ^c
1	Pd ₂ (dba) ₃ / (<i>S</i>)- <i>t</i> BuPHOX	1 ^d	95	76
2	Pd ₂ (dba) ₃ / (<i>S</i>)- <i>t</i> BuPHOX	3	95	84
3	Pd ₂ (dba) ₃ / (<i>S</i>)-PhPHOX ^e	24	67	60
4	Pd ₂ (dba) ₃ / L1	24	<10	81
5	Pd ₂ (dba) ₃ / L2	24	0	—
6	Pd ₂ (dba) ₃ / L3 ^e	24	0	—
7	Pd ₂ (dba) ₃ / (<i>S</i>)-BINAP ^e	24	ND	-7
8	Pd(PPh ₃) ₄ / (<i>S</i>)- <i>t</i> BuPHOX	24	ND	43
9	Pd(OAc) ₂ / (<i>S</i>)- <i>t</i> BuPHOX	24	70	68
10	Pd(dppe) ₂ / (<i>S</i>)- <i>t</i> BuPHOX	24	0	—



a) La réaction a été lentement ramenée à la température ambiante après avoir réagit 5 heures à 0 °C. b) Les ligands ont été fraîchement préparés. Pour la préparation des ligand L1 et L2, voir les références 73, 74 et 74. c) Les excès énantiomériques ont été déterminés par séparation HPLC sur colonne chirale, voir l'annexe 2 pour plus de détails. d) La réaction a été agitée à la température ambiante. e) Ligand obtenu de source commerciale. Pour des exemples d'utilisation de ligands bis-oxazolines tels que L3 pour des allylations asymétriques, voir la référence 75. ND = le résultat n'a pas été déterminé.

d'excès énantiomérique entre 84 à 88% a constamment été obtenue suite à la préparation du ligand. D'autres ligands ont été essayés, à savoir le ligand (*S*)-PhePHOX qui a donné un excès énantiomérique de 60% (*Table 2.1*, entrée 3). Le ligand **L1**, dont l'efficacité a été démontré par le groupe de Stoltz suite à une étude rigoureuse,⁷⁶ a donné un excès énantiomérique acceptable, mais un faible rendement nous a détourné de son utilisation (*Table 2.1*, entrée 4). D'autres complexes de palladium tels que le Pd(PPh₃)₄, le Pd(OAc)₂ et le Pd(dppe)₂ ont été essayés, sans toutefois améliorer les résultats (*Tableau 2.1*, entrée 8 à 10).

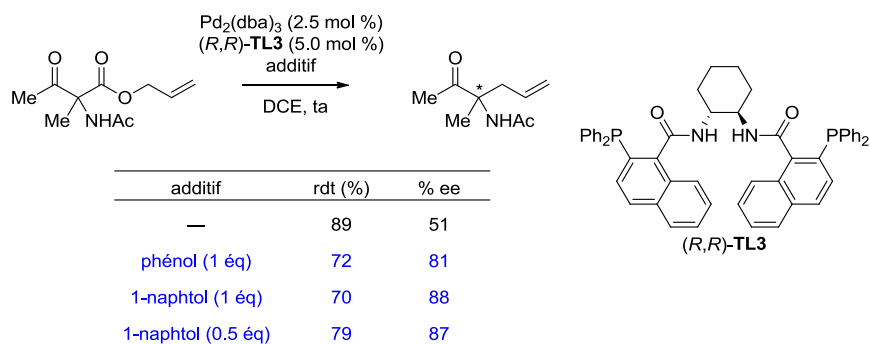
2.5.1 Un jeu de hasard

Lors d'une discussion, l'étudiant en charge des commandes mensuelles m'avait confirmé qu'il y avait eu erreur et que le système de purification de solvant avait été approvisionné avec du tétrahydrofurane, contenant une concentration plus élevée en BHT (du terme anglais, *Butylated HydroxyToluene*) que le THF utilisé habituellement. Selon nos estimations, la période de contamination du système de solvant concordait avec les bons résultats antérieurs. Il a donc été tenté d'ajouter un équivalent de BHT à la réaction d'allylation et nous avons constaté avec joie que la réaction était complétée en 45 minutes, comparativement à 3 heures, et que l'excès énantiomérique a été amélioré davantage (*Tableau 2.1*, entrée 1 vs 2). Il est impossible d'affirmer si cette erreur a vraiment été la cause des excellents excès énantiomériques obtenus par le passé. Cependant, il est connu que l'utilisation d'additif peut améliorer les allylations asymétriques catalysées au palladium (*Schéma 2.7*).^{77,78,79}

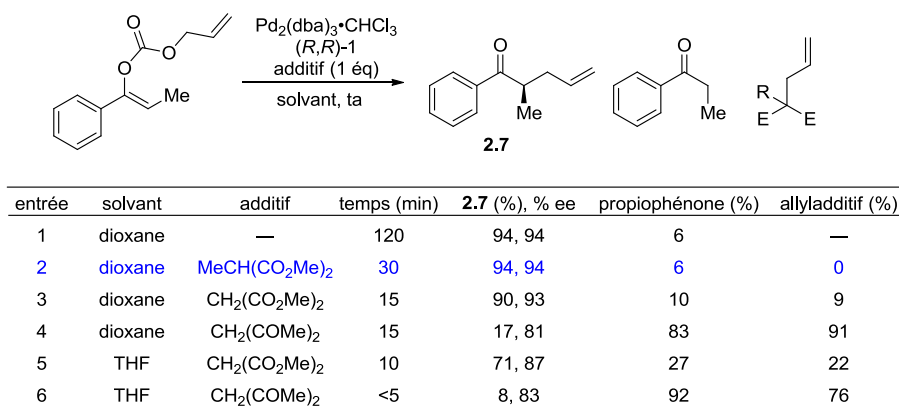
2.5.2 Étude de l'effet d'additifs

Une étude sur l'effet des additifs a été entamée à la suite de cette découverte. Il est connu que des dérivés phénoliques ont été nécessaires pour la réactivité et la sélectivité d'une allylation asymétrique et pour cette raison, une série de plusieurs phénols a été testée (*Schéma 2.7A*).⁷⁷ D'abord, le 2,6-di-*tert*-butylphénol (A), le 2,6-di-*tert*-butyl-4-méthoxyphénol (E) et

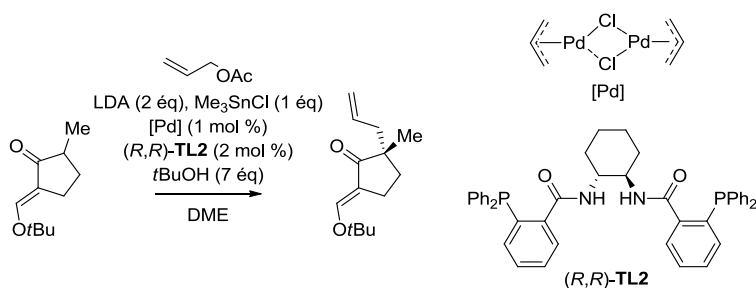
A



B



C



A. Utilisation d'additifs phénoliques pour un réarrangement de Carroll B. Additif de malonate C.

Exemple d'utilisation d'additifs d'étain et *t*BuOH

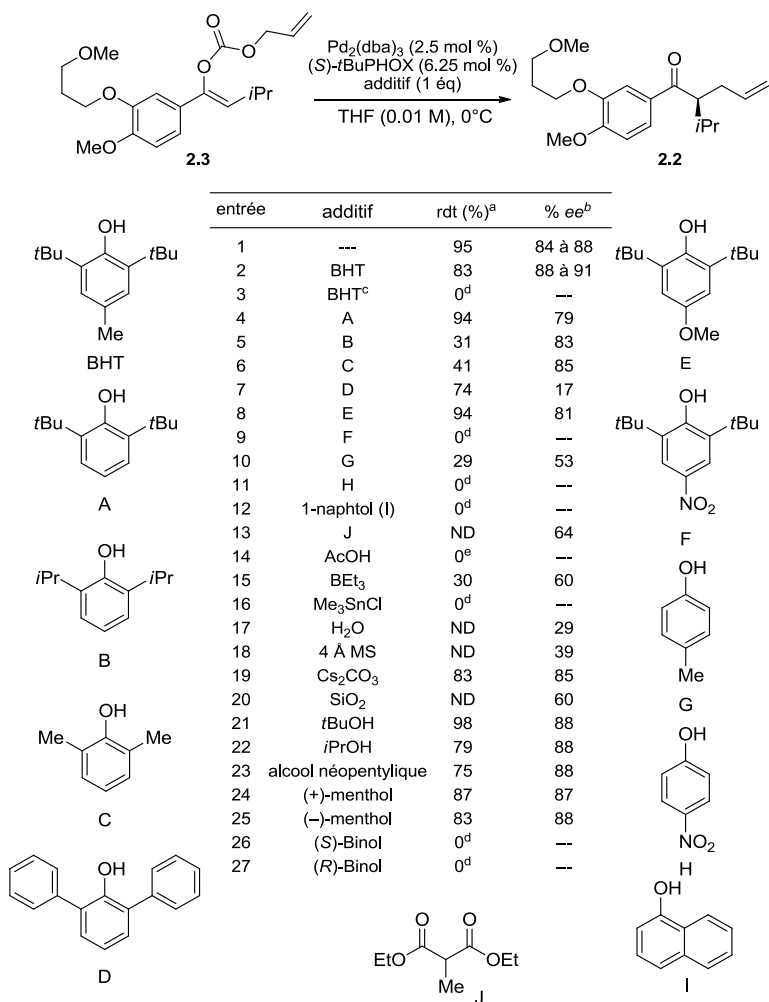
Schéma 2.7 : Exemples d'additifs pour des allylations asymétriques catalysées au palladium

le 2,6-di-*tert*-butyl-4-nitrophénol (F),^v visaient à vérifier l'effet du méthyle en position 4 du BHT. Aucun n'a pu égaler le BHT. Ensuite, une série de phénols avec différents substituants en position 2 et 6 a été soumise aux conditions d'allylation. La nécessité des groupements *tert*-butyles est maintenant établie, puisque sans ce dernier, les rendements de l'allylation diminuent. Au cours de ses années de recherche, Trost a aussi publié l'utilisation de différents additifs pour l'alkylation de motifs singuliers. Des rapports évoquent que l'ajout de *tert*-butanol, d'acide de Lewis dérivé de l'étain ou de dérivés du malonate ont pu améliorer le sort de certaines allylation (*Schéma 2.7*).^{78,79} Dans notre cas, il a été remarqué que l'addition de dérivés malonates pouvait augmenter la vitesse de réaction, toutefois l'excès énantiomérique n'a pas été aussi bon qu'avec le BHT. Des résultats semblables à ceux obtenus avec le BHT ont été enregistrés lorsque le *tert*-butanol a été ajouté à la réaction (entrée 21, *Tableau 2.1*). Suite à cette observation, quelques alcools ont été étudiés, donnant des résultats similaires à ceux observés avec le BHT (*Tableau 2.1*, entrée 21 à 25). L'effet d'un alcool chiral sur la sélectivité a aussi été vérifié, en cherchant à corréliser si un résultat *match* ou *mismatch* aurait affecté le travail du complexe palladium-ligand. Les menthols et les binols ont été essayés, mais l'effet escompté n'a pas été observé (entrée 24 à 27, *Tableau 2.1*). Je tiens à souligner que les résultats du *Tableau 2.1* seront à visiter à nouveau, et s'assurer qu'il s'agit de résultats qui peuvent être reproductible.

Lors de son stage d'été, Jean-Philippe Cusson a contribué au projet en validant quelques résultats obtenus lors de l'optimisation de la réaction. Entre autre, il a été en mesure de répéter une série d'expériences qui ont permis d'évaluer la quantité requise de BHT pour observer un changement de réactivité (*Tableau 2.3*). Ses résultats ont été similaires à ceux déjà observés, à l'exception du résultat de l'entrée 1 du *Tableau 2.3*, où l'allylation a duré moins de 3 heures, et ce, sans l'ajout de BHT. Un effet plus marqué sur le temps de réaction a été observé avec 0.2 équivalent de BHT, il y avait déjà un effet sur le temps de réaction (entrée 3, *Tableau 2.3*).

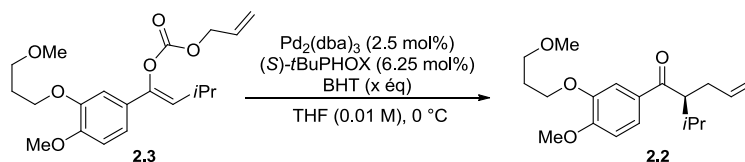
^v fraîchement préparé

Tableau 2.2 : Étude des effets d'additifs sur l'allylation asymétrique



a) Rendement isolé. b) Les excès énantiomériques ont été déterminés par HPLC : colonne chirale AD, 2% *i*PrOH :Hexanes, 1 mL/min. c) Pd₂(pmdba)₃ a été utilisé comme catalyseur. d) Aucune conversion. e) L'allylénolcarbonate a été converti en cétone non allylé.

Tableau 2.3 : Effet de la quantité de BHT sur la réaction d'allylation



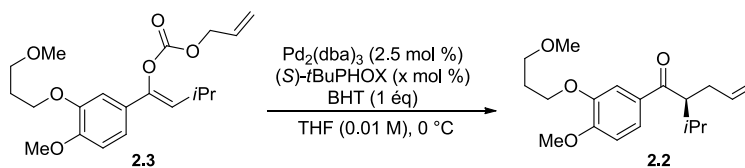
Entrée	équivalent	Temps ^a	rdt (%)	% ee ^b
1	—	1½ à 3 h	95	86
2	0,1	90 min	85	87
3	0,2	45 à 60 min	75	87
4	0,5	45 à 60 min	69	88
5	1	45 à 60 min	78	89
6	2	45 à 60 min	95	89
7	3	45 à 60 min	75	90

a) Les temps réactionnels ont été déterminés par CCM. b) ee déterminés par HPLC.

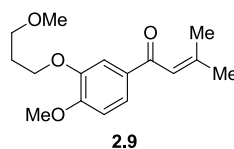
2.5.3 Importance du ratio palladium-ligand

Au moment de cette étude, à l'exception des résultats obtenus dans le laboratoire Paquin,⁷⁰ peu d'informations sur l'importance du ratio palladium-ligand avait été dévoilée pour la méthodologie d'allylation asymétrique. L'effet de la variation du ratio palladium-ligand a donc été vérifié et il a été observé que le ligand doit être présent avec au moins la même stœchiométrie que le palladium. Dans les cas où il y avait moins de ligand que de palladium, la formation d'un produit secondaire a été observée (entrée 3 et 4, *Tableau 2.4*). Suite à une analyse de ce dernier, il a été conclu qu'il s'agissait d'un produit résultant d'une oxydation, soit la cétone α,β -insaturée **2.9**. Des produits d'oxydation avaient aussi été obtenus par le groupe de Tsuji, lorsqu'il utilisait l'acétonitrile comme solvant de réaction.⁸⁰

Tableau 2.4 : Importance du ratio palladium-ligand



entrée	ligand (mol %)	rdt 2.2 (%)	% ee	temps (h)
1	6.25	>95	91	1
2	5.50	>95	91	3
3 ^a	3.75	35	90	24
4 ^b	2.50	ND	—	24



a) 26% de la cétone **2.9** a été isolé. b) Par CCM, les produits majoritaires observés ont été la cétone **2.9**, ainsi que le produit de départ **2.3**.

2.6 Étude de la variation du motif aromatique et α -alkyle

Satisfait des conditions de réactions pour l'allylation de l'intermédiaire potentiel à la préparation de l'aliskiren, une étude pour déterminer les limitations du protocole établi avait été planifiée. Les plans initiaux suggérait de vérifier différents substituants sur l'aromatique, et ainsi étudier l'importance des effets électroniques pour la réaction d'allylation.

2.6.1 Synthèse des précurseurs pour l'étude de variation du motif

Pour cette étude d'effet de variations de substrats, des allylénoles carbonates ont été préparés en traitant les aryles cétones avec du bis(triméthylsilyl)amidure de potassium. Le chloroformiate d'allyle a ensuite été ajouté aux énolates de potassium obtenus, donnant exclusivement les isomères *Z*-(*O*) pour tous les intermédiaires préparés. Des rendements modérés à excellents ont été observés en suivant ce protocole (*Schéma 2.8*).

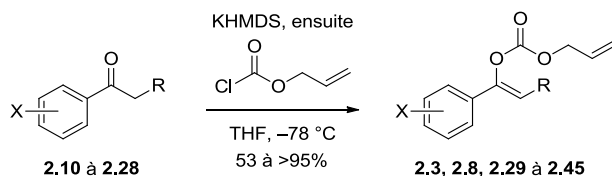


Schéma 2.8 : Structures et conditions générales pour la formation des allylénolcarbonates

La majorité des cétones utilisées pour la formation d'allylénolcarbonates a dû être synthétisée, puisque celles-ci n'étaient pas commercialement disponibles. Une première approche a été de préparer des organolithiens, en traitant des bromoaryles avec une solution de *n*BuLi dans l'hexane (Schéma 2.9). Les organolithiens ont ensuite été piégés par le 3-méthylbutanamide de Weinreb, pour donner les cétones correspondantes (**2.10 à 2.18**), avec généralement de bons rendements, comme démontré par l'exemple de la cétone **2.10** (Schéma 2.9).

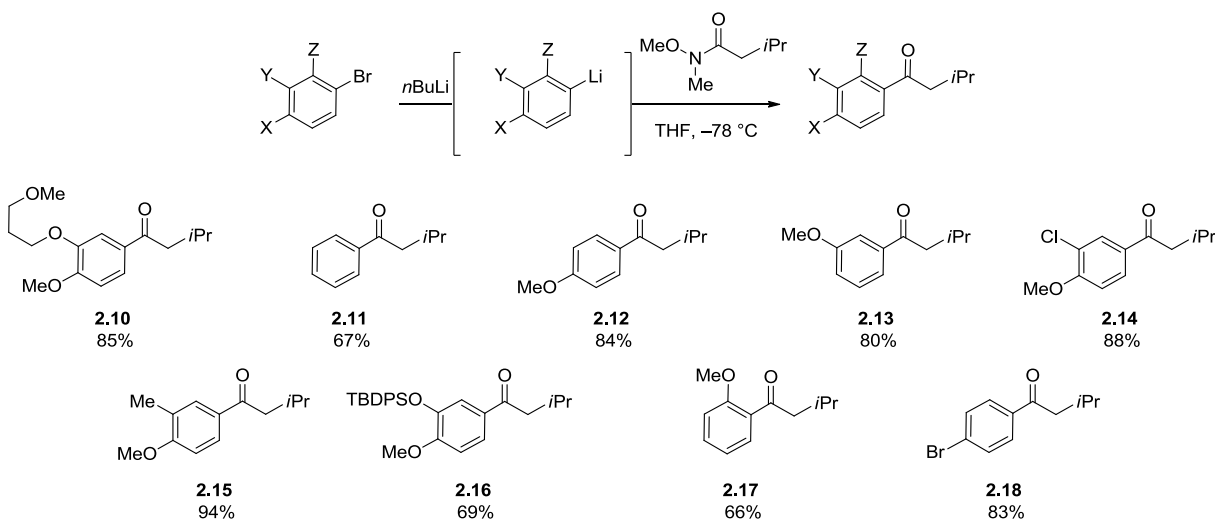
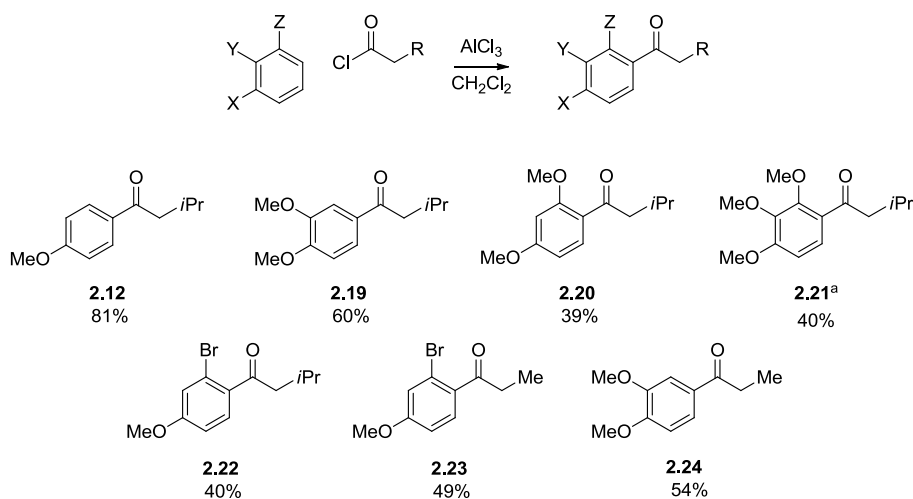


Schéma 2.9 : Préparation des cétones par addition sur un amide de Weinreb

Une deuxième approche a été de préparer les cétones avec des conditions d'acylation de Friedel-Crafts (*Schéma 2.10*). Ainsi, quelques cétones supplémentaires ont été obtenues à partir d'aryles et de chlorure d'acyles peu onéreux. Bien qu'elle soit plus simple, cette approche ne pouvait être utilisée que lorsque les substituants de l'aromatique activaient les bonnes positions pour donner la régiosélectivité voulue.



a) La réaction de Friedel-Crafts a été effectuée en utilisant le BF₃•Et₂O comme acide, pour donner un produit phénolique. Une étape de méthylation a été requise. Le rendement a été déterminé sur deux étapes.

Schéma 2.10 : Préparation de cétones via une acylation de Friedel-Crafts

À partir du vétratole, l'intermédiaire d'*ortho*-lithiation a été préparé, en utilisant du *n*BuLi en présence de TMEDA fraîchement distillé. De l'isovaléraldéhyde a été ajouté à ce dernier et l'alcool obtenu a été traité avec du PDC pour donner la cétone **2.25** (*Schéma 2.11*).

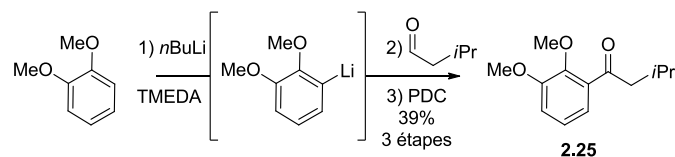


Schéma 2.11 : Préparation de cétones via une *ortho*-lithiation

Lorsque le réactif de Grignard désiré n'était pas à portée de main, la préparation de celui-ci a été effectuée, et ce dernier a été ajouté au dérivé du benzaldéhyde (Schéma 2.12). Les alcools benzyliques obtenus ont ensuite été oxydés et les cétones **2.26** à **2.28** ont ainsi été obtenues.

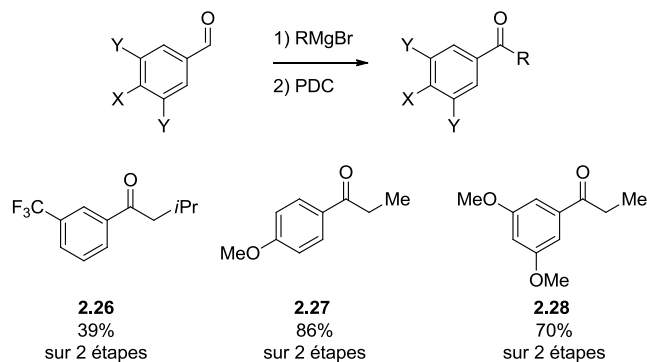


Schéma 2.12 : Préparation de cétones via l'addition de réactifs de Grignard

2.6.2 Résultats de l'étude des limites de la méthodologie d'allylation asymétrique

L'étude pour découvrir si la méthode était opérationnelle en variant le motif aromatique a été entamée en comparant le résultat obtenu avec la méthodologie utilisée par Trost (entrée 2, Tableau 2.5). Il a été constaté avec joie que la méthode utilisée pouvait donner le produit **2.6** avec de bons rendements et d'excès énantiomériques. D'ailleurs, le BHT a aussi

agit sur la sélectivité en passant de 78 à 84% et le temps de réaction a passé de 3 à 2 heures. L'ajout d'un groupement méthoxyle à la position *para* a diminué le temps de la réaction, mais n'a pas apporté une grande différence sur la sélectivité et le rendement^{vi} (entrée 3, *Tableau 2.5*). Toutefois, un effet de substituant a été noté lorsqu'un groupement méthoxyle a été positionné en *méta*, donnant des résultats similaires à ce qui a été observé avec le motif aliskiren (entrée 4, *Tableau 2.5*). Une combinaison de groupement éther aux positions *para* et *méta* donnait de bon rendement, soit de 90% et plus, en plus de permettre une amélioration du temps de la réaction, avec des excès énantiomériques de plus de 87% (entrée 1 et 5, *Tableau 2.5*). En gardant le groupement fonctionnel méthoxyle à la position *para*, le substituant de la position *méta* a été varié avec différents atomes ou groupes d'atomes. Ainsi, il a été observé qu'un chlore affectait grandement l'aptitude de la transformation et qu'il était nécessaire d'avoir le BHT comme additif pour avoir le produit allylé (entrée 6, *Tableau 2.5*). Lorsque le chlore a été changé pour un méthyle, de bon rendement et une énantiosélectivité similaire à celle obtenue à l'entrée 3 (entrée 7, *Tableau 2.5*). Cette dernière substitution a toutefois été marquée par un temps de réaction augmentée, qui a été diminuée de moitié lorsque le BHT a été ajouté. Une influence sur la sélectivité a aussi été décelée lorsqu'un imposant groupement éther silylé a été placé à la position 3 du motif aromatique (entrée 8, *Tableau 2.5*). Une perte globale de l'effet du BHT et des substituants en *para* et *méta* sur la sélectivité et le temps réactionnel a été observée pour tous les motifs ayant un méthyle éther en position 2 (entrée 9 à 12, *Tableau 2.5*). Malheureusement, la source d'hydrogène qu'est devenue le BHT a affectée les rendements de ceux-ci en agissant comme un électrophile compétiteur à l'alkylation. Cette compétition a aussi été notée dans les autres systèmes, mais a généralement été accompagnée par une amélioration de l'excès énantiomérique. Une hypothèse serait qu'un large substituant à la position 3 et les systèmes ayant un groupement méthoxyle en position 2 semblent empêcher l'action de l'additif. Même en combinant avec un substituant positionné sur l'aromatique pour ajouter un effet favorable, les ee ne changent pas en présence d'un éther méthylique en position 2. Les ee restaient similaires avec ou sans BHT, et se situaient autour de 82-83%. Une α -alkylation d'un cétophényle avec un groupement trifluorométhane à sa position 3 a aussi été exécutée avec un rendement acceptable et un excès énantiomérique

^{vi} Noté que la cétone **2.46** est la même que la cétone **1.77**.

Tableau 2.5 : Étude des limites de la réaction d'allylation asymétrique catalysée au palladium

entrée	produit	résultats (sans BHT)	résultats (BHT)	entrée	produit	résultats (sans BHT)	résultats (BHT)
1 ^a		>95%, 84% ee 3 h	>95%, 91% ee 45 min	10 ^a		52%, 80% ee 3 h	61%, 81% ee 3 h
2 ^b		>90%, 78% ee 3 h	88%, 84% ee 2 h	11 ^c		82%, 83% ee 2 h	85%, 82% ee 2 h
3 ^b		89%, 79% ee 1 h	83%, 83% ee 1 h	12 ^c		>95%, 81% ee 2 h	87%, 83% ee 2 h
4 ^b		86%, 84% ee 1½ h	84%, 88% ee 1½ h	13 ^e		92%, 70% ee 2 h	57%, 74% ee 2 h
5 ^c		>95%, 87% ee 2 h	90%, 91% ee 45 min	14 ^e		87%, 75% ee 2 h	72%, 80% ee 2 h
6 ^d		ND 20 h	89%, 69% ee 7 h	15 ^b		91%, 83% ee 7 h	90%, 88% ee 7 h
7 ^d		82%, 79% ee 16 h	>95%, 83% ee 7 h	16 ^a		93%, 87% ee 3 h	84%, 90% ee 3 h
8 ^e		88%, 81% ee 2 h	94%, 83% ee 2 h	17 ^a		89%, 84% ee 30 min	93%, 88% ee 45 min
9 ^d		96%, 80% ee 1½ h	84%, 81% ee 1½ h	18 ^f		89%, 61% ee 3 h	67%, 72% ee 3 h

a) ee déterminés par HPLC. b) ee déterminés par HPLC sur le cétoaldéhyde correspondant. c) ee déterminés par SFC. d) ee déterminés par SFC sur la dicétone correspondante. e) ee déterminés par HPLC sur la dicétone correspondante. f) ee déterminés par HPLC sur le produit de cyclisation de Heck correspondant.

brome a été placé en *para* de l'aromatique, l'allylation a bien fonctionné donnant de bons rendements et un excès énantiomérique allant jusqu'à 80%, quand la réaction a été effectuée légèrement améliorée lorsque le BHT a été ajouté (entrée 13, *Tableau 2.5*). Aussi, lorsqu'un en présence de BHT (entrée 14, *Tableau 2.5*). Avec ce dernier, il était pensé qu'une réaction de couplage pourrait se faire suite à l'allylation, dans le même milieu réactionnel, et sera discuté à la section 2.11. La résultante de la préparation d'une série d'analogues propiophénones a été conforme à celle observée avec la série isopropyle, soit des rendements se situant autour de 90% et des ee allant de 83 à 90% (entrée 15 à 17, *Tableau 2.5*). Le dernier exemple de l'étude des limites de cette méthode a été malheureusement obtenu avec des excès énantiomériques décevants. La raison pour laquelle la pureté énantiomérique était moindre sera discutée aussi discuter à la section 2.11.

2.6.3 Étude de l'effet de différentes combinaisons d'additifs et de solvants

L'effet de quelques solvants dont l'acétonitrile, l'éther diéthylique, le dioxane ou le dichlorométhane a été vérifié et le sort de la réaction d'allylation n'a pas été amélioré. Aussi, il est à savoir que l'utilisation d'acétate d'éthyle a donné des rendements de 73% et de 82%, et des excès énantiomériques de 80% et 85%, sans et avec l'ajout de BHT, respectivement (entrée 1, *Tableau 2.6*). Lorsque le toluène a été utilisé comme solvant, l'effet du BHT a été perdu (entrée 1,2 et 4, *Tableau 2.6*). Puisque l'addition de *t*BuOH ou d'*i*PrOH avait donnée de bons excès énantiomériques pour la préparation de la cétone **2.2**, leurs utilisations ont été vérifiées pour la préparation de nouvelles cétones (entrée 1, 4 et 5, *Tableau 2.6*). Pour l'instant, aucune autre combinaison de solvant et d'additif n'a démontré une aussi grande généralité et reproductibilité que celles trouvées avec l'utilisation du BHT et du THF.

Tableau 2.6 : Effet de la variation des systèmes de solvants et d'additifs sur l'excès énantiomérique

entrée	Ar	THF	THF+BHT ^a	THF+tBuOH ^b	THF+iPrOH ^b	PhMe	PhMe+BHT ^a	AcOEt	AcOEt+BHT ^a
1		84 à 88%	88 à 91%	88%	88%	82%	82%	80%	85%
2		78%	84%	—	—	79%	79%	—	—
3		70%	74%	—	—	72%	—	—	—
4		80%	84%	78%	78%	83%	82%	—	—
5		75%	80%	78%	81%	78%	—	—	—

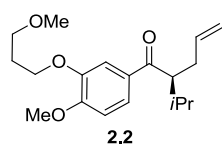
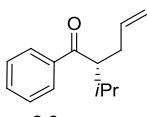
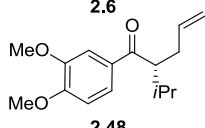
a) 1 équivalent d'additif. b) 5 équivalents d'additif.

2.7 Résultante de la réactivité suite à une baisse de température

En cherchant à établir les meilleures conditions d'allylation asymétrique, il a été essayé de diminuer la température et espérer que cette action aiderait pour la différenciation des faces d'attaque de l'énolate sur le complexe π -allyle. En débutant avec une réaction test, il avait d'abord été essayé de trouver la température la plus basse à laquelle il y réactivité. Une activité a été remarquée à -20 °C et la formation de quelques dérivés a été essayée à cette température. Pour le motif contenant la chaîne éther de l'aliskiren, il avait été observé qu'un excès énantiomérique de 91% était obtenu sur une base plus régulière, malgré les deux jours pour obtenir une conversion complète (entrée 1, *Tableau 2.7*). Lorsque l'équivalent phényle et 3,4-diméthoxybenzyle ont été étudiés (entrée 2 et 3, *Tableau 2.7*), il a été trouvé que les réactions qui contenaient du BHT se terminaient en trois et deux jours, respectivement.

Toutefois, les réactions qui ne contenaient aucun additif n'ont jamais atteint une conversion totale après dix jours. Il a donc été conclu qu'à cette température l'addition de BHT agissait sur la vitesse de la réaction de catalyse au palladium. Il a aussi été remarqué que la température utilisée aidait à la sélectivité de la réaction.

Tableau 2.7 : Conséquence de la baisse de température sur l'allylation asymétrique

entrée	produit	résultats (sans BHT)	résultats (BHT)
1	 2.2	---	>95%, ^a 91% ee ^b 2 d, -20 °C
2	 2.6	55%, ^c 84% ee ^d 10 d, -20 °C	85%, ^a 85% ee ^d 3 d, -20 °C
3	 2.48	67%, ^{a,e} 92% ee ^f 10 d, -20 °C	86%, ^a 94% ee ^f 2 d, -20 °C

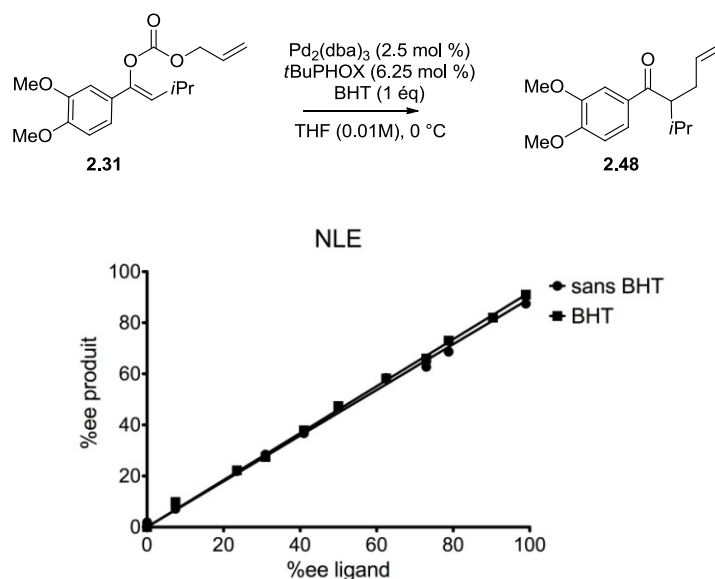
a) rendement isolé. b) ee déterminé par HPLC. c) Par RMN du mélange brut, le ratio produit final : produit de départ était de 55:45. d) ee déterminés par HPLC sur le cétoaldéhyde correspondant. e) la réaction a été suivie par CCM et n'a pas atteint une conversion totale. f) ee déterminés par SFC.

2.8 Étude de la linéarité de la courbe du ratio énantiomérique du produit en fonction du ratio énantiomérique du ligand

Lors de ma présentation du séminaire préalable à l'obtention du doctorat, l'effet d'additif venait d'être observé et des quelques résultats qui avaient été discutés, une hypothèse a été soulevée. Il a été suggéré qu'il y aurait peut-être la formation d'un complexe diminuant la réactivité et la sélectivité du catalyseur. L'ajout de l'additif briserait le complexe et le catalyseur retrouverait son activité. Ce type d'effet a été souvent observé lorsque la pureté du ligand n'est pas optimale et une façon d'analyser la formation d'un tel complexe se trouve en

l'étude d'effets non-linéaires.⁸¹ Pour examiner cette nouvelle piste, le ligand *t*BuPHOX a été préparé avec différents ratios énantiomériques^{vii} et une comparaison d'excès énantiomériques

Graphique 2.1 : Étude d'effet potentiel de non-linéarité



de produits en fonction de la pureté optique du ligand a été accomplies, sans ou avec la présence de l'additif BHT (*Graphique 2.1*). Deux belles lignes particulièrement droites ont été observées et il a été conclu que ce phénomène n'était probablement pas en cause, du moins pour la sélectivité. Ces résultats concordent avec ceux obtenus par l'équipe de Stoltz, qui a aussi vérifié ces effets pour la formation du centre quaternaire sur une cétone cyclique.⁷⁵

^{vii} Les ligands avec différents ee ont été préparés en mélangeant une quantité précise de chaque énantiomère. Le poids de chaque énantiomère a servi à estimer les ee des ligands. Cette approche a été considérée comme suffisamment précise pour obtenir une courbe de tendance.

2.9 Recherche d'indice pour l'effet d'additif

Le cycle catalytique de l'allylation catalysée au palladium a été dessiné en se basant sur celui issu des travaux de Stoltz (*Schéma 2.13*).^{72,74} D'après ce cycle, le catalyseur actif se forme suite à un échange de ligand et à une dissociation du dba (du terme anglais, *dibenzylideneacetone*) pour donner l'espèce active **2.63**. Ce dernier est prêt à se coordonner avec l'oléfine allylique de l'allylénolcarbonate **2.64** pour former le complexe **2.65**. Le palladium s'insère en provoquant une décarboxylation afin de générer le complexe d'énolate **2.67**. Finalement, l'allyle est transféré pour donner le produit **2.68**, en reformant le complexe de Pd(0) **2.63**, et le cycle recommence. Toujours à la recherche d'un signe expliquant l'effet d'additif pour la réaction d'allylation, il a été pensé que des évidences d'interaction entre le BHT et les réactifs de la réaction étudiée pourraient être validées par quelques expériences de spectroscopie RMN. Les interactions anticipées sont indiquées par les points d'interrogation autour du cycle catalytique (*Schéma 2.13*) En premier lieu, les spectres RMN ¹H et ¹³C du ligand dba seul ont été comparés à ceux d'un mélange de dba et de BHT. Il avait été espéré qu'une interaction entre le dba du complexe **2.62** et le BHT aurait pu contribuer au départ du ligand dba et ainsi augmenter la vitesse de la réaction en accélérant la formation de **2.63**. Malheureusement, aucune interférence n'a été notée après l'analyse spectroscopique des deux noyaux. Les mêmes expériences ont été scrutées avec **2.64**, pour savoir si une activation du carbonate par le BHT n'aurait pas accéléré la formation du complexe **2.65** ou la décarboxylation donnant **2.66**. Encore une fois, rien de concret n'a été validé. Des méthodes pour contrôler l'effet du BHT sur les intermédiaires **2.66** et **2.67** seraient à développer. Puisqu'une certaine quantité de cétone non allylée a été parfois observée lors de manipulation subséquentes, il a été pensé que le BHT pouvait échanger un hydrogène avec le complexe palladoénolate **2.67**, et générer le nouveau complexe **2.69**. Le nouvel électrophile aurait le phénolate comme contre ion, ou lié au palladium et pourrait aider à diriger l'attaque d'un nucléophile en évitant davantage les attaques moins favorisées. Pour prouver la formation de ce dernier, il devra être préparé et soumis aux conditions de réaction.

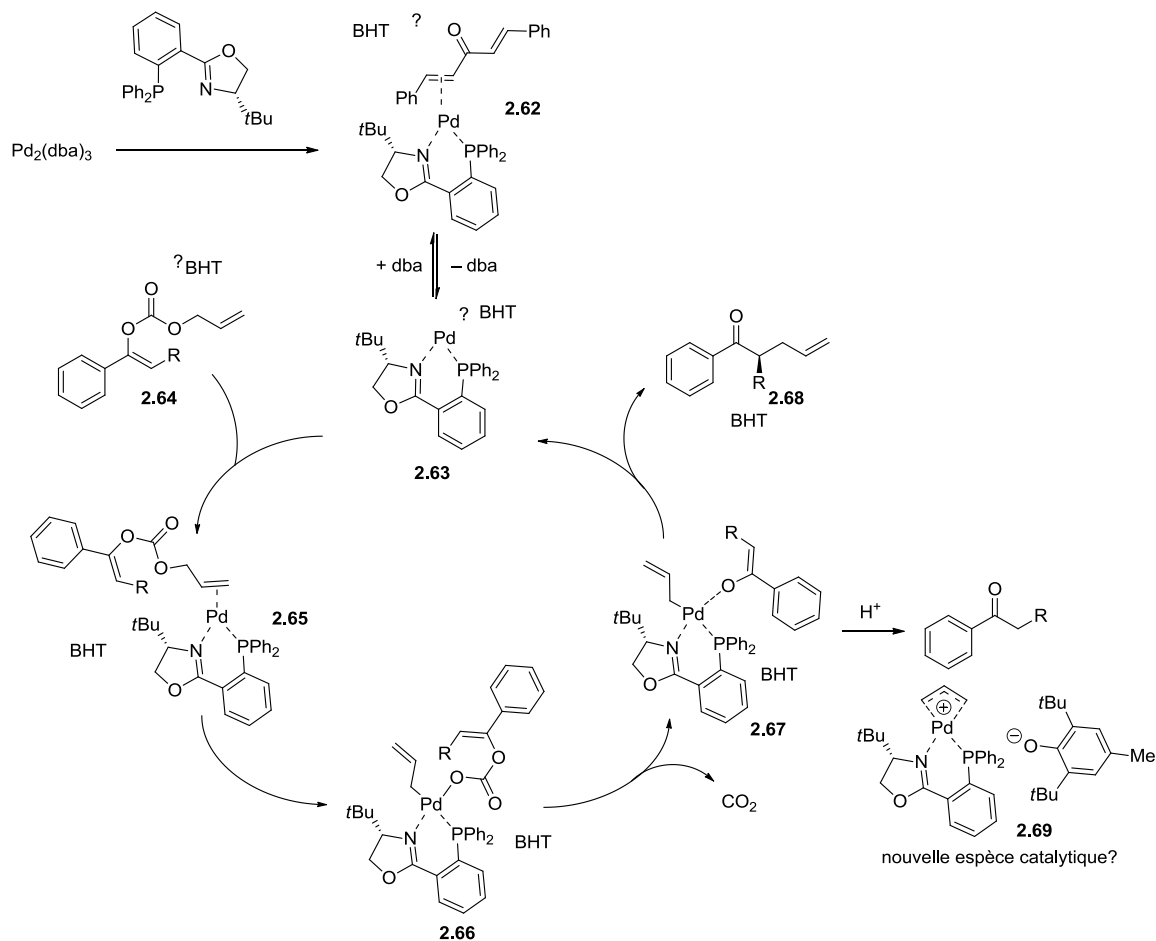


Schéma 2.13 : Cycle catalytique adapté des travaux de Stoltz pour la réaction d'allylation

Finalement, le complexe **2.62** (~19 ppm) a été préparé⁷¹ et suite à l'ajout de BHT, un nouveau complexe a été observé (~22 ppm), tel qu'enregistré par un suivi en RMN ³¹P (Figure 2.5). La structure de ce nouveau complexe est toujours inconnue à ce jour et des contrôles devront être établis afin de confirmer le rôle de ce dernier pour la participation et l'amélioration de la création de nouveaux centres asymétriques.

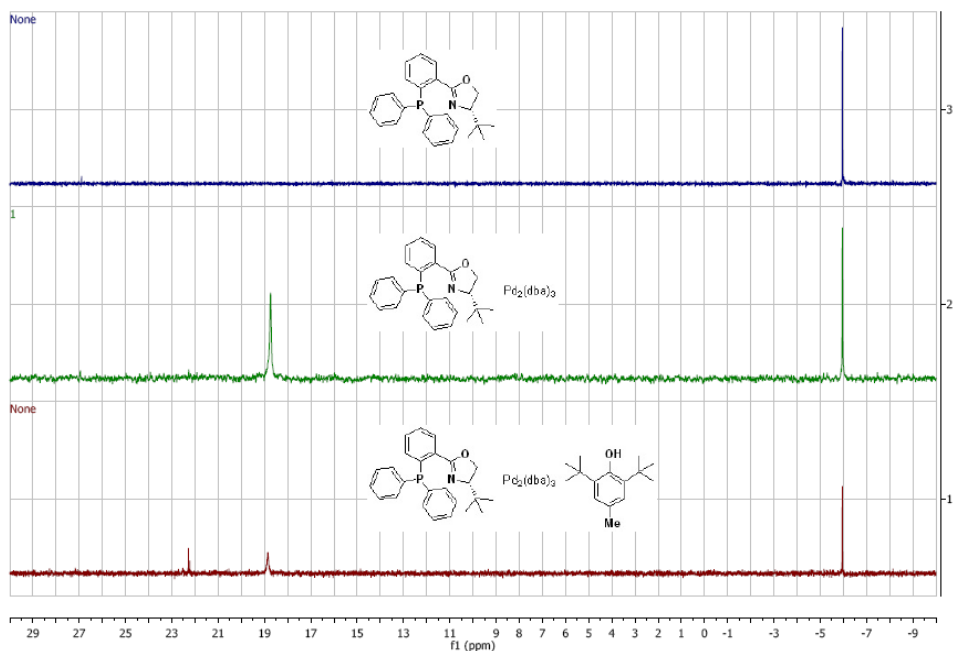


Figure 2.5 : Évidence de la formation d'un nouveau complexe de palladium

2.10 Synthèse d'un précurseur de l'aliskiren avec les méthodes d'allylation asymétrique (AAPd)

Même si le rôle de l'additif n'avait pas encore été trouvé, l'idée première était d'utiliser la méthodologie pour la préparation d'intermédiaire à la synthèse de l'aliskiren. La première option était de réduire la cétone pour donner l'alcool **1.39** et une vaste liste d'agents réducteurs et de conditions de réduction a été essayée sans donner le résultat escompté. Même des conditions de réduction avec les catalyseurs de CBS (Corey-Bakshi-Shibata)⁸² et de Noyori⁸³ ont été essayées, laissant soit le produit de départ ou des produits inconnus si les conditions étaient poussées. L'alternative était de synthétiser l'intermédiaire **1.24**, telle que suggérée à la Figure 2.3. Ainsi, la cétone **2.2** a été réduite pour donner l'oléfine **2.4**, qui a été mélangée à trois équivalents de l'ester **1.35**, préalablement obtenu avec la méthodologie d'allylation organocatalytique de MacMillan. À ce mélange, le catalyseur Hoveyda-Grubbs de deuxième génération a été ajouté et la solution a été chauffée à reflux pour donner l'ester **1.24**,^{33e} avec un ratio d'environ 6:1 en faveur de l'isomère *trans* (Schéma 2.14).⁸⁴ L'utilisation

du catalyseur de Grubbs de première génération avait donné un rendement d'environ 70%, cependant, le ratio *trans:cis* était de 2:1.

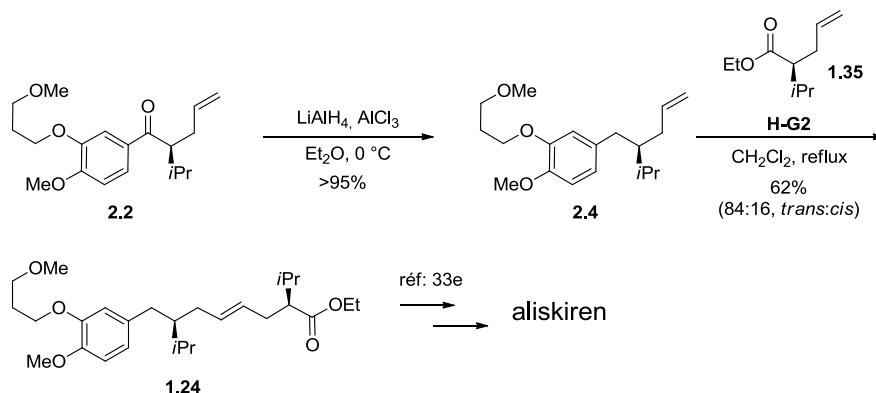


Schéma 2.14 : Préparation d'un intermédiaire connu de la synthèse de l'aliskiren

2.11 Prolongement du projet

Les projets de synthèses totales sont utiles à la production de nouveaux remèdes et permettent de concevoir une quantité appréciable de produits pour tester leurs activités biologiques, lorsque la nature ne peut nous en donner suffisamment. Bien qu'elle soit utile, une forte diminution de l'intérêt et de l'opinion publique envers la synthèse totale a été notée, spécialement parce que les approches employées nécessitent un grand nombre d'étape et génèrent beaucoup de déchets chimiques.⁸⁵ Pour que les synthèses soient plus efficaces et captivantes, les chimistes doivent utiliser ou développer des approches innovantes ayant un impact réduit sur l'environnement et ainsi regagner la confiance de la population. Sensible à cette nouvelle réalité, une extension du projet d'allylation catalysée au palladium a été pensée et voulait que le palladium employé serve à une deuxième transformation et ce, dans le même milieu réactionnel (*one pot reaction*, en anglais).

Un premier essai a été effectué en soumettant l'allyléno-carbonate **2.40** aux conditions d'allylation asymétrique explorées au cours de ce projet, toujours en prenant soin de vérifier l'effet de BHT (*Schéma 2.15*). Une fois la réaction complétée, un acide arylboronique et une base ont été ajoutés, pour ensuite chauffer le tout à reflux, jusqu'à ce que l'intermédiaire soit complètement transformé. Le produit de couplage de Suzuki **2.70** a été isolé avec des rendements appréciables pour un premier essai (*Schéma 2.15*).⁸⁶ Des analyses par HPLC de ce produit de couplage ont permis d'obtenir une lecture des excès énantiomériques. Il a été espéré de pouvoir comparer le ee du produit intermédiaire **2.57** avec ceux des produits de couplage. Cependant, puisqu'aucune condition de séparation n'a été trouvée pour déterminer les ee de l'intermédiaire **2.57**, il a été transformé à la dicétone **2.71** (voir la section 2.12) et une séparation a été obtenue (*Schéma 2.15*). Ainsi, il a été constaté qu'une érosion des ratios énantiomériques aurait pu se produire dans les conditions de couplage (**2.70** vs **2.71**).

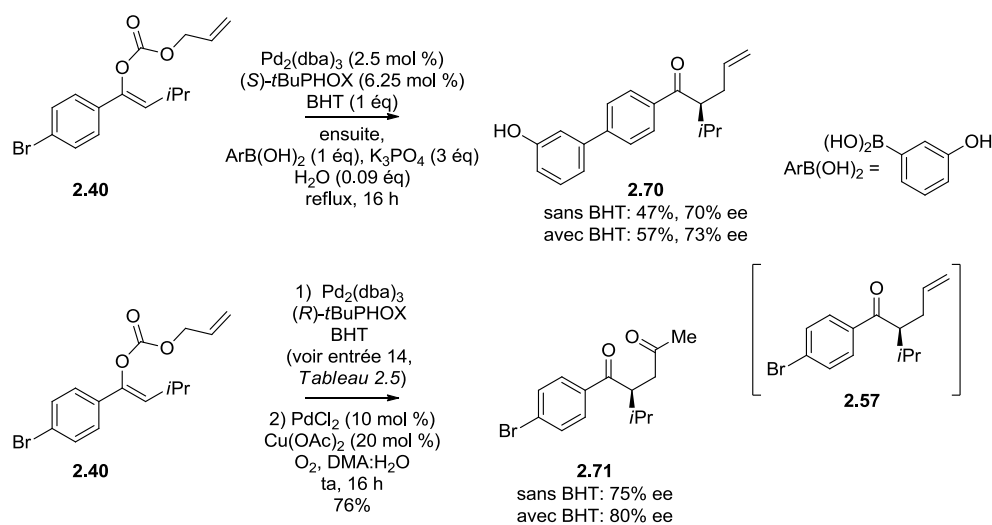


Schéma 2.15 : Séquence allylation asymétrique/couplage de Suzuki (*one pot*)

Dans le même ordre d'idée, un deuxième essai d'allylation/couplage de Suzuki a été lancé en parallèle sur les allyléno-carbonates **2.44** et **2.45**. Un premier essai a été accompli en

utilisant du Pd(PPh₃)₄ et la conversion au produit allylé (+/-)-**2.61** a été suivie par CCM (*Schéma 2.16*). Ensuite, un acide d'arylboronique a été ajouté aux mélanges, ainsi qu'une base et le tout a été agité à reflux. Il a été noté que la présence d'eau était cruciale, puisque sans cette dernière, aucune réaction subséquente n'a été observée. Enfin, les produits biaryliques attendus n'ont toutefois pas été retrouvés et c'est sans surprise que les tétralones **2.72** et **2.73** ont été isolées, résultant d'une cyclisation de type couplage de Heck (*Schéma 2.16*). Encore une fois, cette première tentative permet d'imaginer une nouvelle avenue pour le développement de réactions en séquence *one pot*, initiées par une AAPd. Deux tentatives d'une version chirale ont été essayées, l'une cherchant encore à vérifier l'effet de BHT sur la réaction d'allylation. Dans le but de tester les conditions de cyclisation avec du matériel pur, l'intermédiaire allyle **2.61** a été purifié suite à l'allylation asymétrique et ensuite soumis aux conditions de Heck, pour enfin isoler le produit **2.72**. Les analyses par HPLC ont encore démontré une érosion du ratio énantiomérique qui aurait eu lieu lors de la cyclisation. L'utilisation de l'analogue dicétone a aussi été nécessaire pour déterminer le ratio énantiomérique de la cétone **2.61**. Un ratio d'au moins 87:13 pouvait être obtenu avec les conditions d'allylation asymétrique pour la conversion de l'énolcarbonate **2.44**, et ce, sans l'ajout de BHT (*Schéma 2.16*). Néanmoins, le prolongement de la réaction d'allylation à un développement de la formation des cœurs biaryles et tetralins chiraux serait une extension fort intéressante et devrait être continué, puisque ces noyaux sont souvent trouvés dans les produits d'intérêt pharmaceutique.^{87,88}

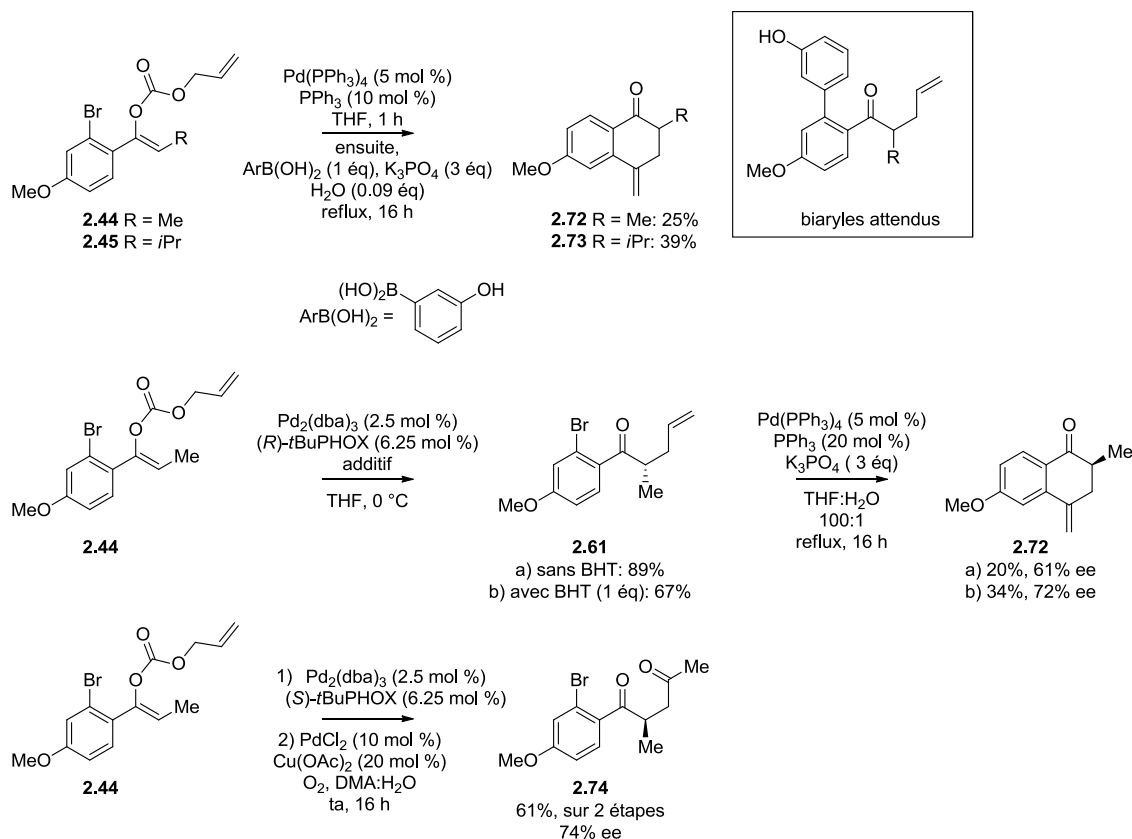


Schéma 2.16 : Séquence allylation asymétrique/couplage de Heck (*one pot*)

2.12 Stratagème pour les séparations chirales difficiles

La détermination de l'excès énantiomérique a été effectuée par des méthodes de chromatographie en phase supercritique (SFC, du terme anglais *Supercritical Fluid Chromatography*) ou par chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC, du terme anglais *High-Performance Liquid Chromatography*). Afin de trouver les conditions permettant d'obtenir une séparation de bonne résolution, l'utilisation de différentes colonnes chirales et de différents solvants pour la phase mobile a été étudiée pour chacun des nouveaux substrats synthésés. Il est arrivé à quelques reprises que la séparation du produit d'allylation n'était pas possible avec les outils à notre disposition. Dans ce cas, la stratégie utilisée était de modifier la polarité du produit. En effet, il a été noté que le ratio énantiomérique des produits apolaires ne pouvait être déterminés qu'à la suite d'une transformation chimique, lui

permettant de meilleures interactions avec les phases stationnaires testées (entrées 2-4,6-9, 13-15 et 18 *Tableau 2.5*). L'équipe de Trost avait déjà utilisé cette astuce pour déterminer le ratio de la cétone **2.6**, qui en présence de tétroxyde d'osmium et d'un excès de periodate de sodium, subit un clivage oxydant et le transforme en cétoaldéhyde **2.75** (*Schéma 2.17*).⁵⁴ Cette méthode a été appliquée à quelques autres substrats, donnant généralement de bonnes conversions. Toutefois, l'instabilité des cétoaldéhydes combinée à l'utilisation du catalyseur toxique d'osmium ont été évaluées et une autre transformation a éventuellement remplacé la pratique du clivage oxydant catalysé par l'osmium.

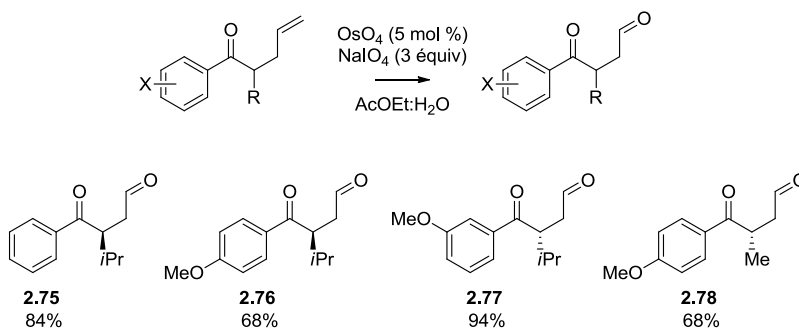


Schéma 2.17 : Clivage oxydant des produits d'allylation asymétrique

Aussi simple qu'une oxydation de Lemieux-Johnson, des conditions d'oxydation de Wacker ont été utilisées et des dicétones ont été obtenues avec de bons rendements (*Schéma 2.18*).⁸⁹ Les dicétones préparées ont permis d'obtenir des séparations sur des colonnes chirales et sont beaucoup plus stables que les cétoaldéhydes mentionnés ci-haut. Aussi, la différence de toxicité entre les catalyseurs de cette oxydation et l'osmium rend cette dernière approche beaucoup plus agréable à manipuler.

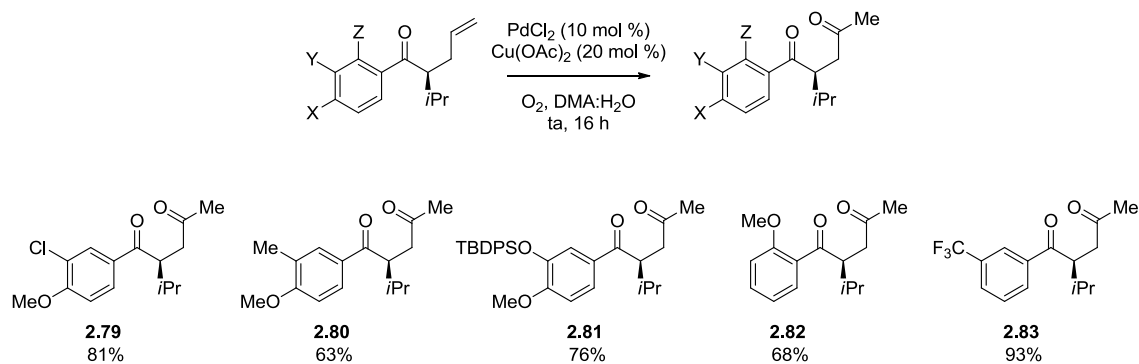


Schéma 2.18 : Produits d'oxydation de Wacker

2.13 Projets potentiels

À la *Figure 2.6*, une analyse de structures qui font partie de la famille de composés actifs des lignanes est suggérée.^{90,91,92,93} Ils ont aussi les particularités d'avoir un poids moléculaire faible, la plupart des variations de stéréocentres et de connectivités est un produit naturel, les structures sont souvent inter-reliées par des réarrangements et ils ont une charpente de cœur similaire aux produits d'allylation synthétisés. Pour ces raisons, il nous est permis de croire qu'une vaste variété de lignanes naturelles ou d'analogues pourrait être produite en utilisant les méthodes d'allylation (*Figure 2.6*).

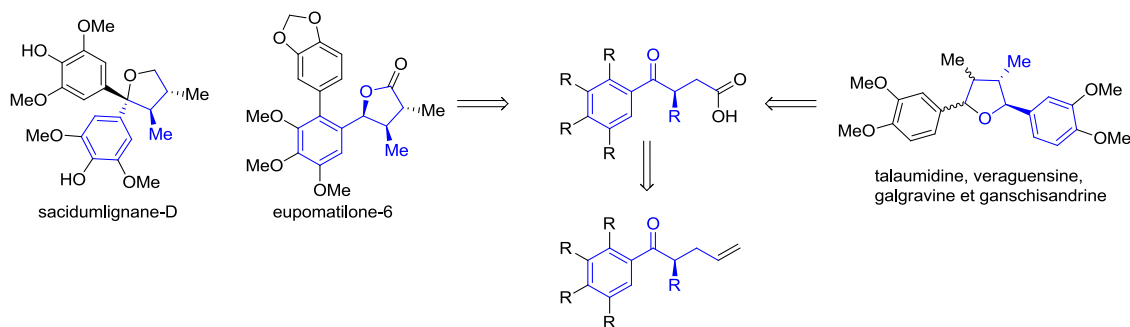


Figure 2.6 : Analyse rétrosynthétique de structures de la famille des lignanes.

2.14 Conclusion

Une étude de la réactivité d'une méthode allylation asymétrique catalysée au palladium a été faite sur le motif alkylaryl cétone non cyclique. L'utilisation d'un ligand PHOX a permis de synthétiser des cétones, qui ne pouvaient être obtenues par les méthodes démontrées, avec de bons rendements et de bon excès énantiomériques.⁸⁴ Un effet d'additif sur la vitesse et énantiosélectivité de la réaction a été découvert, spécialement pour certains motifs aryles riches en électrons. Finalement, les produits d'allylation ont été soumis à différentes réactions pour donner un intermédiaire avancé de la synthèse breveté de l'aliskiren et former des motifs intéressants pour la chimie pharmaceutique.

Chapitre 3 : Alkylation diastéréosélective via un intermédiaire carbocationique catalysée par des acides

3.1 Introduction

Lors de l'élaboration d'une voie de synthèse de l'aliskiren décrite au chapitre 1, nous avons pu mettre en évidence plusieurs réarrangements impliquant un intermédiaire carbocationique (ou quinonoïdal) (*Schéma 3.1*). Une attention particulière a été gardée pour ces réarrangements, puisque des réactions stéréosélectives de substitution unimoléculaire (S_N1) ont été observées.

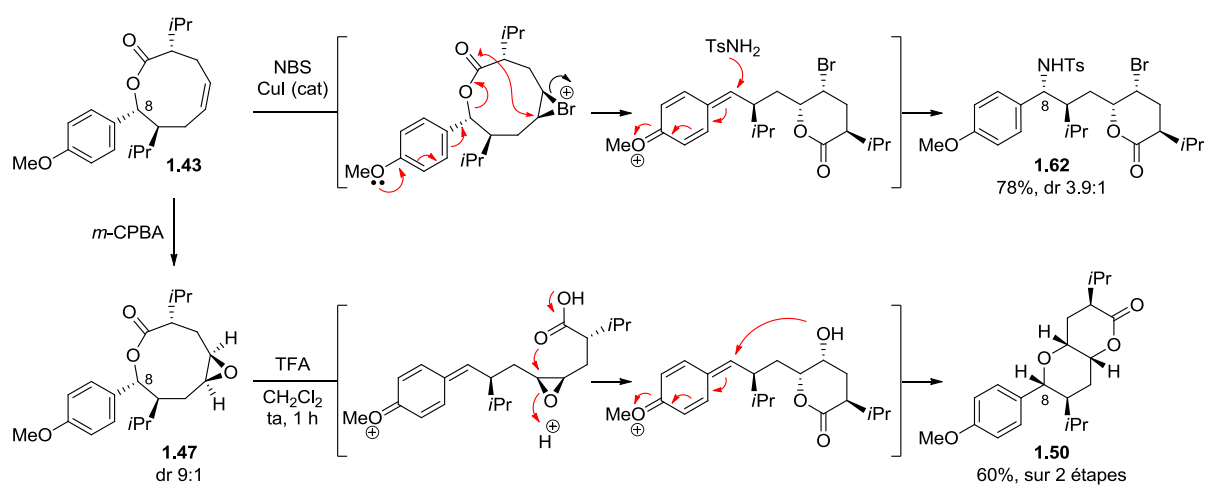


Schéma 3.1 : Exemples choisis de réarrangements diastéréosélectifs du chapitre 1

Un carbone cationique possède une orbitale p vide, avec une hybridation sp^2 et une géométrie trigonale plane (*Schéma 3.2*). Cette géométrie permet l'approche du nucléophile

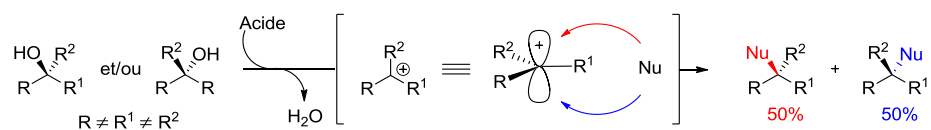


Schéma 3.2 : Mécanisme de la réaction de substitution unimoléculaire (S_N1)

avec une probabilité statistique égale de chaque côté de l'électrophile.⁹⁴ En se basant sur ce mécanisme, les produits de réarrangement auraient dû résulter en une détérioration du ratio diastéréoisomérique. Hors, ce qui a été observé dans les exemples du *Schéma 3.1* démontre que l'approche du nucléophile sur le carbocation a été contrôlée, donnant de la diastéréosélectivité. Il a donc été préconisé que la stéréochimie inhérente des structures **1.43** et **1.47** avait induit la configuration du stéréocentre du carbone C-8 (en utilisant la numérotation de l'aliskiren, chapitre 1, *Figure 1.3C*) suite à la formation d'un intermédiaire quinonoïdal (*Schéma 3.1*).

Inspiré par ces résultats, l'hypothèse que la formation de l'ester **3.2** puisse se produire de manière diastéréosélective en passant par un intermédiaire cationique a été soulevée (*Schéma 3.3A*). Il était espéré que la rotation du lien entre les carbones 7 et 8 serait restreinte par la minimisation de la tension allylique de l'intermédiaire **3.1** (*Schéma 3.3A*). La tension allylique 1,3 ($A^{1,3}$) est une interaction entre les substituants de la position C1 et de la position C-3 de l'allyle (*Schéma 3.3B*). La répulsion entre les atomes constituant les groupements impliqués dans la tension allylique va favoriser le conformère la plus stable (*Schéma 3.3B*). En respectant cette tendance et en dessinant l'intermédiaire **3.1**, la minimisation de la tension allylique devrait forcer le groupement isopropyle à bloquer la face *Si* et obliger l'attaque nucléophile à se produire sur la face *Re* (lorsque dessiné comme au *Schéma 3.3A*), ce qui mènerait au produit désiré **3.2**.

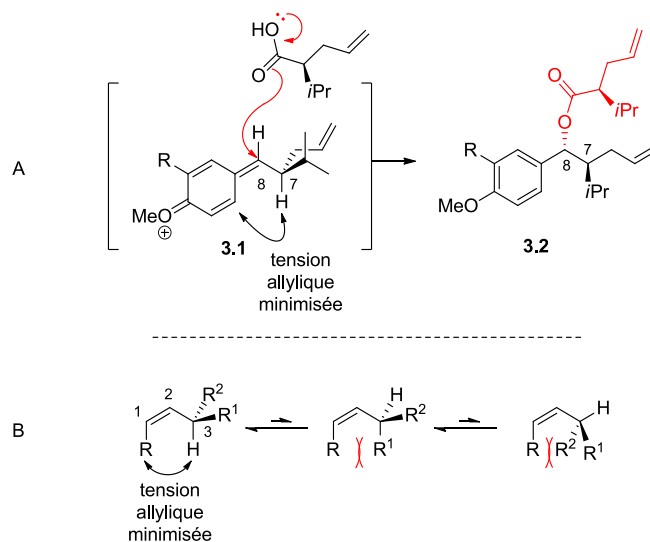


Schéma 3.3 : A. Contrôle anticipé pour l'introduction du stéréocentre via un intermédiaire quinonoïdal
B. Concept de la tension allylique (A^{1,3})

Le groupe Hanessian a déjà rapporté la formation de ces intermédiaires quinonoïdaux pour la synthèse de lignanes : de (+)-fragransine A₂, (+)-galbelgine, (+)-talaumidine, (-)-saucernetine, (-)-verrucosine, manassantine A, manassantine B et manassantine B₁ (Schéma 3.4).⁹⁵

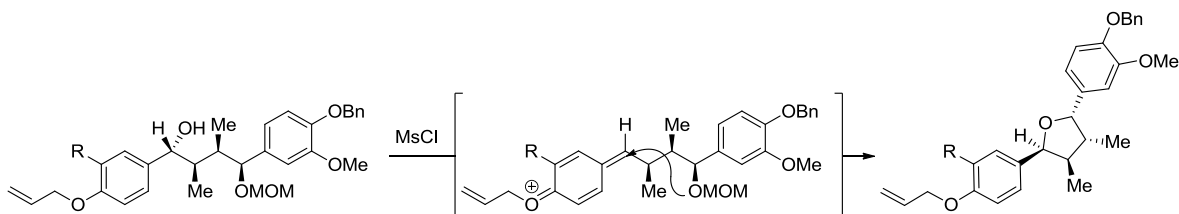


Schéma 3.4 : Exemple choisi d'un intermédiaire quinonoïde pour une réaction de cycloéthérification au cours de la préparation de lignanes

De tels intermédiaires ont aussi été étudiés par quelques groupes de recherche, notamment par le lauréat du prix Nobel de chimie de 1994, Olah, ainsi que par Bach.⁹⁶ En

coopération et indépendamment, ils ont été en mesure d'analyser l'intermédiaire quinonoïde et de démontrer son utilisation pour la préparation diastéréosélective de 1,1-diarylcane (*Schéma 3.5*). Bach a aussi relaté que plus la différence entre les valeurs A des groupements fonctionnels était élevée, meilleure était la diastéréosélectivité.⁹⁷ Si un tel raisonnement est vrai, il était légitime et encourageant de croire qu'un groupement isopropyle (valeur A = 2.15) pourrait certainement se différencier d'un groupement allyle (valeur A ~ 1.7) lors d'une attaque nucléophile.

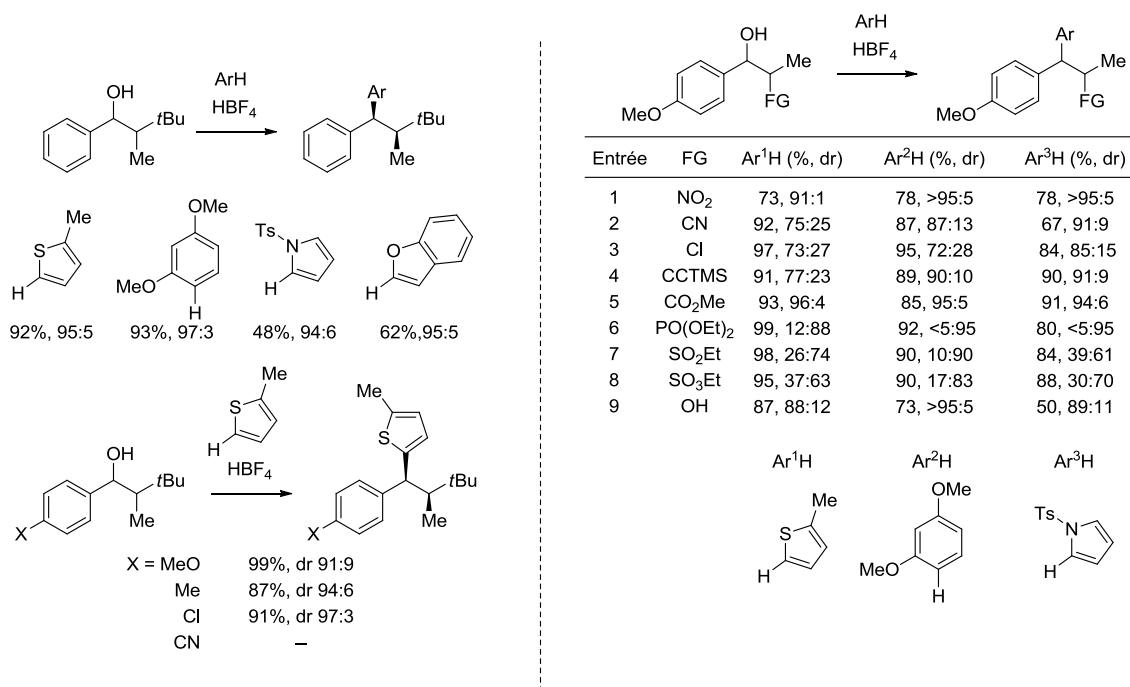


Schéma 3.5 : Méthodologie de synthèse de 1,1-diarylcane, développée par Olah et Bach

3.2 Application de la méthodologie d'hydroarylation en milieu acide

Curieux d'appliquer cette méthodologie à notre système, il a premièrement été vérifié qu'il y avait formation d'un intermédiaire quinonoïde et qu'il pouvait être piégé par un nucléophile. En utilisant les conditions de Bach,^{96a} le 1,3-diméthoxybenzène a été dissout dans du dichlorométhane en présence de l'alcool **3.3**^{viii} et il a été anticipé que le produit diarylique **3.4** aurait été formé (*Schéma 3.6*). Malheureusement, un mélange de produits difficiles à séparer a été obtenu et aucune trace du produit diarylique attendu **3.4** n'a été observée. Cependant, une analyse par spectrométrie de masse a montré que la masse du produit attendu était présente dans le milieu réactionnel, suggérant que la formule moléculaire de l'inconnu devait être la même que le produit voulu. Une analyse du spectre de RMN ¹H a révélé que les signaux oléfiniques ont été remplacés par des doublets, dans la région des bas champs, avec des intégrations correspondant à des groupements méthyles. Ces données ont permis de suggérer qu'une cyclisation entre un aryle et l'oléfine du produit **3.4** a probablement mené au produit **3.5** (*Schéma 3.6*), ce qui expliquerait la conservation du degré d'insaturation et la présence de nouveaux groupements méthyles. Le mélange n'a pu être séparé par chromatographie éclair, mais lorsque du méthanol a été ajouté à ce mélange, un cristal blanc a été obtenu.

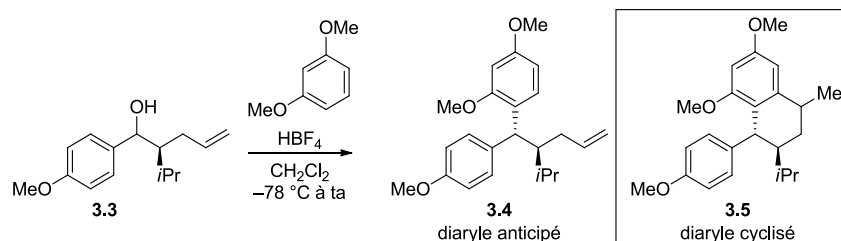


Schéma 3.6 : Application de la méthode d'hydroarylation du groupe de Bach

^{viii} Lorsqu'obtenu en traitant la cétone **2.46** avec du DIBAL-H dans le THF, à 0 °C, des dr de 5 à 7 :1 (*syn:anti*) ont été enregistrés, avec des rendements >80%. Le mélange d'alcool **3.3** peut aussi se référer à l'alcool **1.40**. Lorsque DIBAL-H a été ajouté lentement dans le THF, à -78 °C, des dr de >20 :1 ont été obtenus.

Une analyse des cristaux par diffraction des rayons X a dévoilé une structure correspondant au produit **3.6** (Figure 3.1). Ce résultat était surprenant puisque la disposition des substituants méthoxyles ne correspondait pas à celle du produit escompté (produit **3.5** vs **3.6**). En effet, selon les principes d'activation *ortho-para*,⁹⁸ il a été prédit que la formation du premier lien carbone-carbone aurait été à la position benzylique, avec la régiochimie tel que dessinée pour la structure **3.4**. *A priori*, ce qui a été découvert à l'aide de l'analyse cristallographique semblait invoquer une substitution de la position *méta*, suivit d'une cyclisation.

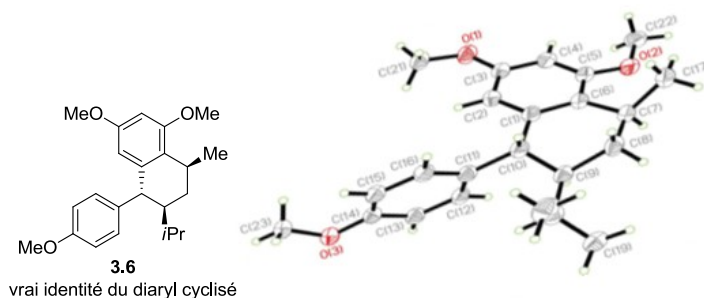


Figure 3.1 : Structure du produit de double hydroarylation

D'après ces résultats, des questions sur l'ordre de formation des nouvelles connections ont été soulevées : 1) Est-ce que le premier lien carbone-carbone se forme sur l'oléfine terminale ? ou 2) Est-ce que le nucléophile s'additionne par sa position *méta* sur le carbocation benzylique de l'électrophile (Schéma 3.7) ? Puisqu'il est connu que certaines conditions de réactions favorisent l'alkylation de la position *méta* du toluène, la formation possible de l'intermédiaire **3.8** était à vérifier.⁹⁹

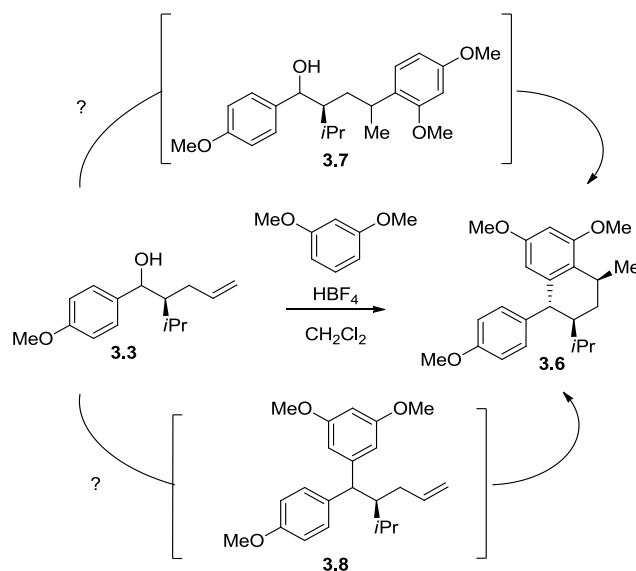


Schéma 3.7 : Séquences hypothétiques de la double hydroarylation

Afin de répondre aux interrogations, le produit racémique **2.46** a été préparé et réduit pour donner l'oléfine **3.9** (Schéma 3.8). Pour vérifier la réactivité de l'oléfine du produit **3.9** vis-à-vis du 1,3-diméthoxybenzène, ils ont été mélangés et de l'acide tétrafluoroborique a été ajouté. Aucune trace du diaryle **3.10** n'a été décelée, mais une conversion complète au produit tétralin **3.11** a été constatée avec un ratio diastéréoisomérique de 3:1.¹⁰⁰ La configuration

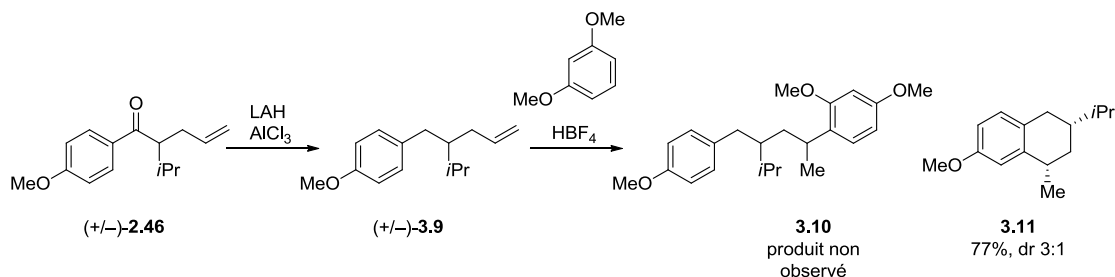
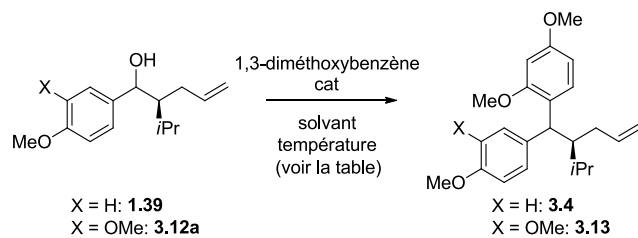


Schéma 3.8 : Réaction de contrôle pour l'addition de l'aryle sur l'oléfine allylique

relative *syn* du produit majoritaire de cyclisation **3.11** a été suggérée suite à des études NOE, qui confirment les prédictions obtenues à l'aide d'un modèle. Suite à cette expérience, il a été conclu que la formation de l'intermédiaire **3.7** était peu probable et que l'addition du 1,3-diméthoxybenzène sur la double liaison n'était pas la première étape de la cascade d'évènement donnant le diaryle **3.6** (*Schéma 3.7*).

Une autre possibilité était la formation du produit intermédiaire **3.8**. Pour être en mesure de vérifier si la première addition de l'aryle était sous le contrôle *ortho-para* directeur, il a été tenté d'utiliser différentes sources d'acide pour éviter l'hydroarylation cyclisante (*Tableau 3.1*). En se basant sur d'autres travaux de Bach,¹⁰¹ un catalyseur de fer (III) a été essayé et le produit **3.4** a été obtenu, comme dictées par les règles d'activation *ortho-para* (entrée 1, *Tableau 3.1*). La régiochimie a pu être confirmée par une analyse du spectre de RMN ¹H, ou trois signaux distincts, avec une intégration valant un hydrogène pour chaque, est caractéristique d'une substitution à la position *ortho-para* du 1,3-diméthoxybenzène. La régiochimie de l'intermédiaire était maintenant résolue, même si cette réaction souffrait d'un manque de stéréosélectivité. Il a été imaginé qu'une meilleure sélectivité pour la formation de l'intermédiaire **3.4** faciliterait les analyses lors des recherches d'indices sur la nature de la formation du produit de réarrangement **3.6** (*Figure 3.1*). Dans le but de vérifier les facteurs influençant la sélectivité, une panoplie d'acides et de solvants ont été essayés sur une petite échelle. Les réactions ont été suivies par CCM et dans la plupart des cas, une conversion totale a été obtenue. Cependant, malgré le temps et les efforts passés à cette étude, aucune des conditions n'était favorables à l'obtention d'un produit diastéreoenrichi (*Tableau 3.1*). Pourtant, des précédents démontrent que des exemples similaires ont été sélectifs (*Schéma 3.5*).⁹⁷ Nous nous étions inspirés des travaux de Bach et de ces exemples pour prédire que l'attaque du nucléophile sur l'intermédiaire quinonoïdal serait guidée par les valeurs A. À ce point, une étude a été commencée pour essayer d'expliquer la formation du produit de réarrangement était prioritaire et le mélange de diastéréoisomère du diaryle **3.4** devait donc être séparé.

Tableau 3.1 : Catalyseurs acides pour la synthèse de produits d'hydroarylation simple



entrée	X	cat	éq	solvant	température	temps ^a	dr ^b
1	H et OMe	FeCl ₃ •6H ₂ O	0.1	CH ₂ Cl ₂ ou 1,2-DCE	ta	15 min	~1:1
2	H et OMe	FeCl ₃ •6H ₂ O	0.1	1,2-DCE	0 °C	1 h	1.3:1 ^c
3	H et OMe	<i>p</i> -TsOH•H ₂ O	0.2	CH ₂ Cl ₂	ta	60 min	1.2:1
4	H	<i>p</i> -TsOH•H ₂ O	0.2	CH ₂ Cl ₂	ta	16 h	1.5:1
5	H	(-)-TADDOL	0.1	CH ₂ Cl ₂	ta	15 min	1.5:1
6	H	Bi(OTf) ₃	0.1	CH ₂ Cl ₂	ta	5 min	1.5:1
7	H	Yb(OTf) ₃	0.1	CH ₂ Cl ₂	ta	24 h	1.5:1 ^c
8	H	AgSbF ₆ /ClAuPPh ₃ ^d	0.1/ 0.1	CH ₂ Cl ₂	ta	30 min	1.3:1
9	H	AgSbF ₆	0.4	CH ₂ Cl ₂	ta	16 h	1.5:1
10	OMe	AuCl ₃	0.1	CH ₂ Cl ₂	ta	15 min	1.3:1
11	OMe	<i>p</i> -TsOH•H ₂ O	0.2	[BMIM]BF ₄ ^e	ta	4 h	1.4:1
12	OMe	<i>p</i> -TsOH•H ₂ O	0.2	<i>t</i> BuOH	ta	24 h	aucune conversion
13	OMe	<i>p</i> -TsOH•H ₂ O	0.2	Hexane	ta	48 h	1.4:1
14	OMe	<i>p</i> -TsOH•H ₂ O	0.2	PhMe	ta	72 h	1.4:1
15	OMe	AlCl ₃	1	CH ₂ Cl ₂	-78 °C	5 min	1.7:1
16	OMe	AlCl ₃	1	PhMe	-78 °C	3 h ^g	1.4:1
17	H	(<i>R</i>)-BinOPO ₂ H	0.1	CH ₂ Cl ₂	ta	24 h	aucune conversion
18	H	MgBr ₂ •Et ₂ O	0.1	CH ₂ Cl ₂	ta	24 h	aucune conversion
19	H	ZnBr ₂	0.2	CH ₂ Cl ₂	ta	24 h	1.3:1
20	H	AgOTf	0.1	CH ₂ Cl ₂	ta	48 h	~1:1 ^f

a) À l'aide d'analyses par CCM, une conversion complète a été observée, sauf si mentionné. b) Les ratios diastéréoisomériques ont été déterminés par RMN ¹H. c) entrée 2: 70% et entrée 7: 63% de rendement isolé. d) Aucune conversion n'a été observée sans l'ajout de AgSbF₆. e) Un dr autour de 1:1 a été observé lorsque la réaction a été faite dans du [BMIM]Br et [BMIM]PF₆. f) conversion estimée à 16%. ArH = 1,3-diméthoxybenzène.

3.3 Réarrangement

Après avoir tenté quelques techniques de séparation en phase normale et inverse, il a été trouvé qu'une colonne chirale pouvait séparer le mélange diastéréoisomérique et des quantités suffisantes des diaryles *syn*-**3.4** et *anti*-**3.4** ont été obtenues par une séparation

préparative en SFC. Ensuite, chacun des isomères a été soumis aux conditions de réarrangement cyclisantes (*Schéma 3.9*). L'un des isomères a rapidement donné le produit **3.6** tandis que l'autre a donné le produit **3.14**, dont la structure a été déterminée suite à une analyse rigoureuse d'une série de spectres provenant de différentes expériences RMN (^1H , ^{13}C , COSY, NOESY, HSQC, HMBC, etc.). Il est à noter que le produit **3.14** provient aussi d'un réarrangement (*Schéma 3.9*).

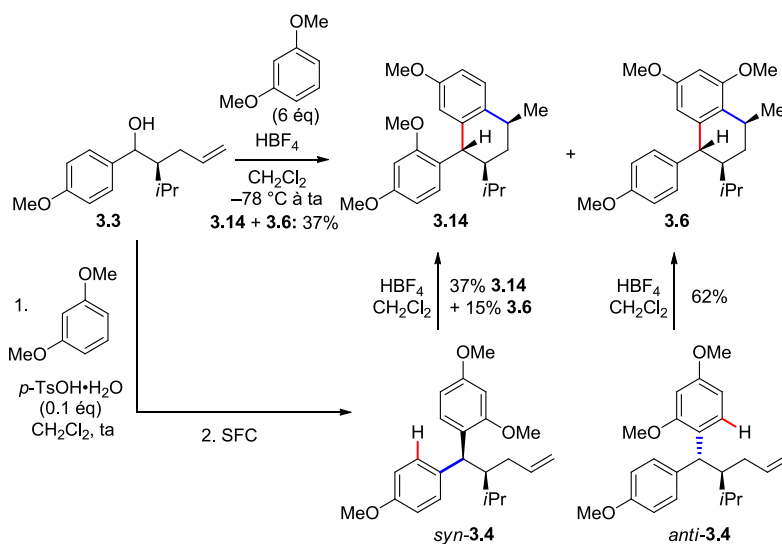


Schéma 3.9 : Isolation et identification des produits de réarrangement

Le seul mécanisme trouvé pour expliquer le réarrangement est illustré au *Schéma 3.10*. D'abord, l'oléfine de l'isomère *anti* du produit **3.4** est activée par l'acide. Ensuite, l'aryle qui est le mieux aligné avec le carbocation va faire une nouvelle liaison de manière à former l'intermédiaire spiro **3.16**. Les projections de Newman de chacun des isomères en cause permettent de mieux visualiser l'aryle qui est le plus accessible, pour faire l'intermédiaire spiropentane (conformère **I**, *Schéma 3.10*). L'aryle qui n'est pas occupé à la constitution de l'intermédiaire spiro pourrait maintenant participer au mécanisme en brisant le spiropentane, pour donner l'intermédiaire **3.17**. L'aryle nouvellement régénéré procède maintenant à une

attaque qui est dirigée par la minimisation de la tension allylique, en formant le nouvel intermédiaire cyclique **3.18**. Finalement, il y aurait réaromatisation et le produit **3.6** est obtenu. Le même mécanisme s'imagine en commençant avec l'isomère *syn* du produit **3.4**. Cette fois-ci, l'aryle monosubstitué serait le mieux aligné pour la première étape de la séquence mécanistique, ce qui explique le produit **3.14** obtenu (conformère **II**, Schéma 3.10). Aussi, la structure du diastéréoisomère *syn*-**3.4** a été confirmée avec un effet NOE entre le groupement isopropyle vis-à-vis du 1,3-diméthoxybenzène et des hydrogènes allyliques vis-à-vis la portion anisole (voir le conformère **II**, Schéma 3.10).¹⁰²

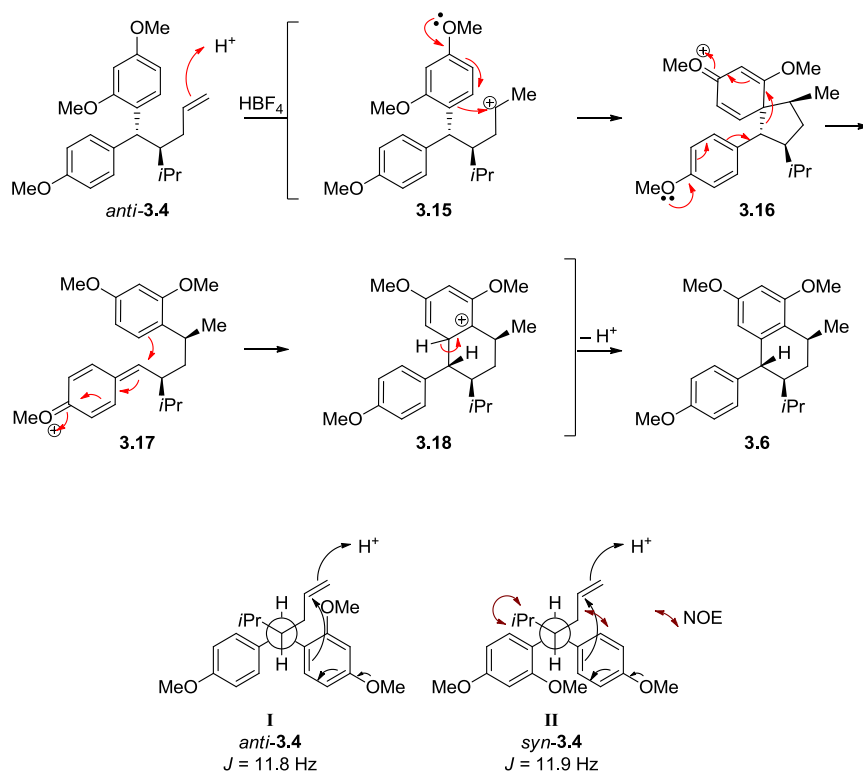
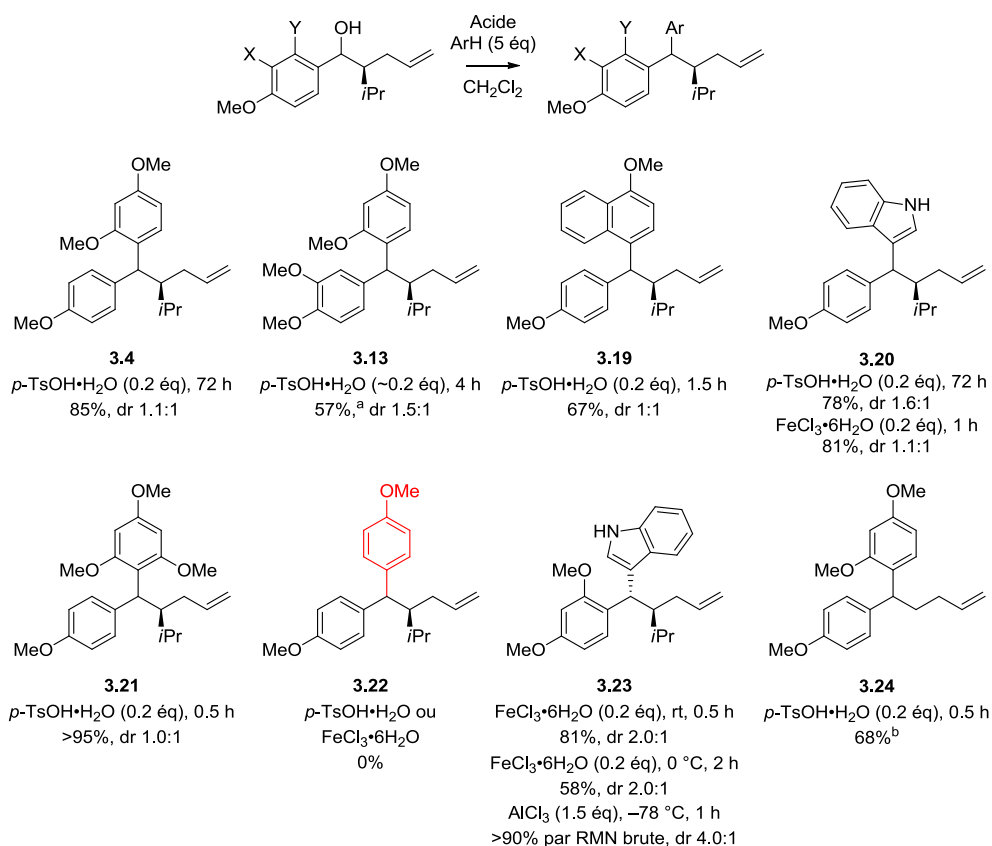


Schéma 3.10 : Mécanisme proposé pour le réarrangement cyclisant

3.4 Limitations de la réaction d'hydroarylation simple

Une petite étude a été accomplie afin d'examiner l'effet de quelques nucléophiles sur la sélectivité et la réactivité de cette transformation. Les réactions ont été généralement rapides lorsque FeCl₃ hexahydraté a été utilisé comme catalyseur. Cependant, bien que plus lentes, les réactions ont été beaucoup plus propres avec le *p*-TsOH hydraté comme catalyseur. En plus du 1,3-diméthoxybenzène, le 1-méthoxynaphtalène, l'indole et le 1,3,5-triméthoxybenzène ont été de bons nucléophiles (*Schéma 3.11*). Étrangement, le produit de l'ajout de l'anisole n'a pas été détecté. Une petite sélectivité a enfin été obtenue lorsque l'indole a été ajouté à un cation avec un substituant en *ortho*, à basse température.



a) Solvant de réaction dans [BMIM]BF₄ b) lorsque (-)-CSA a été utilisé comme catalyseur, un rendement de 32% a été obtenu et 13% d'éther dimérique a été isolé. L'utilisation de (-)-CSA n'a pas donné le produit **3.24** énantiomériquement enrichi. c) dr déterminés par RMN ¹H du matériel brut

Schéma 3.11 : Étude de la formation de diarylalkanes^c

Devant l'interrogation concernant la pauvre sélectivité du motif allylarylisopropyle pour la formation de diarylalcane, il a été décidé de voir si d'autres combinaisons de substituants en α du carbocation pourraient donner de meilleurs ratios diastéréoisomériques.

3.5 Arylation diastéréosélective sur des motifs aminés

La famille des phényléthylamines est bien connue pour sa grande variété de composés actifs sur le système nerveux. Des composés aussi simples que le β -phényléthylamine et l'amphétamine allant jusqu'à des structures plus complexes comme la morphine ont montrés diverses actions biologiques et pour ces raisons, les entreprises pharmaceutiques portent beaucoup d'intérêt pour la famille des phényléthylamines (*Figure 3.3*).¹⁰³ L'ajout d'aromatiques à la position benzylique du motif de la phényléthylamine forme un noyau 2-amino-1,1-diarylalcane avec des activités biologiques tout aussi intéressantes sur le système

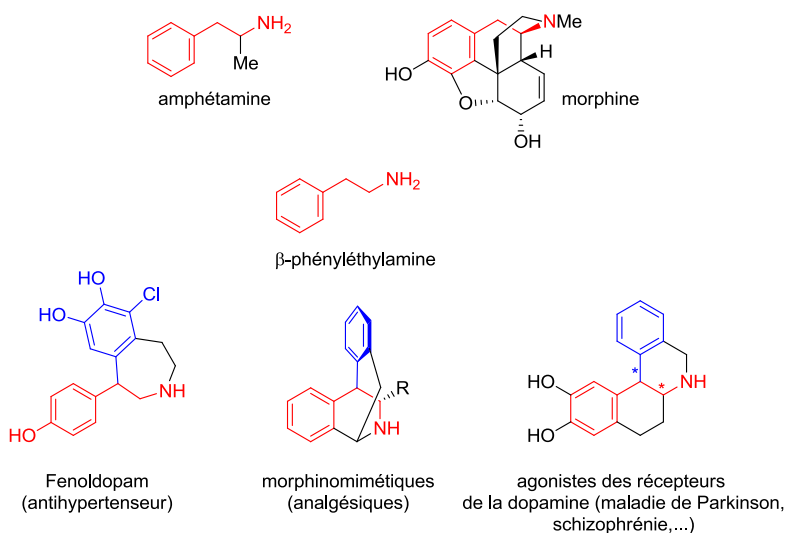


Figure 3.2 : Exemples de composés de la famille des phényléthylamines

nerveux et cardiovasculaire (*Figure 3.3*).¹⁰⁴ Malgré la simplicité apparente de cette gamme de composés, la préparation stéréocontrôlée des motifs 2-amino-1,1-diarylcane demeurent un défi.¹⁰⁵

Quelques exemples d'alkylations hautement diastéréosélectives de nitroalcools ont été décrites par le groupe de Bach (*Schéma 3.12*).¹⁰⁶ Ces exemples ont été sélectionnés puisque le groupement nitro pouvait par la suite servir à introduire la fonctionnalité amine lors de la formation de produits d'intérêt pharmaceutique. Le faible nombre d'exemples, la bonne diastéréosélectivité des quelques exemples connus et le potentiel de ceux-ci à l'élaboration d'un éventail de produits biologiquement actifs ont été des facteurs motivant la continuation du projet portant sur l'alkylation diastéréosélective d'aryles.

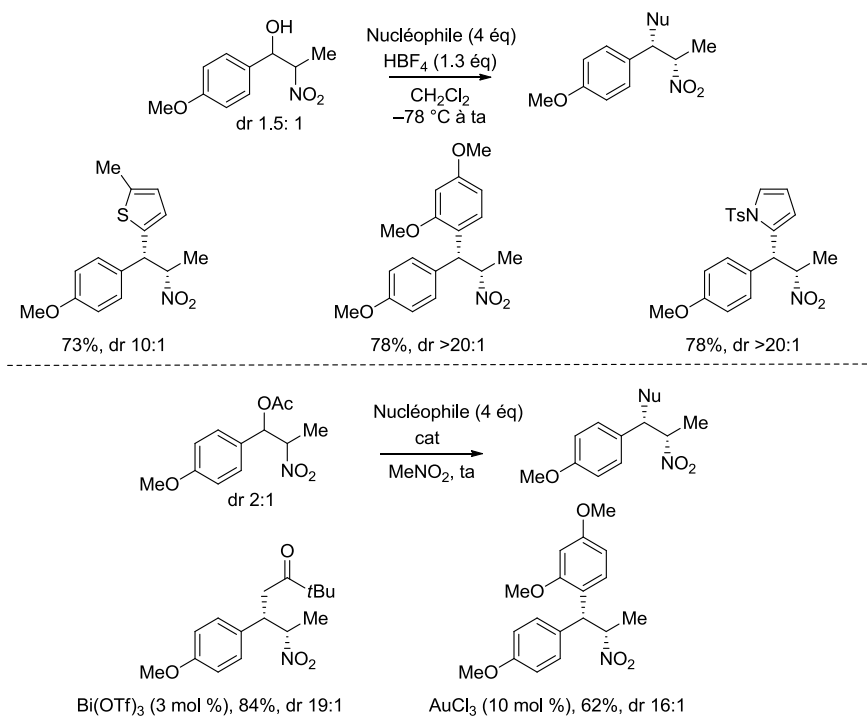
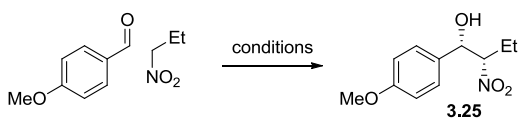


Schéma 3.12 : Produits d'alkylation du motif 2-nitro-1-phénylpropane

Pour la préparation des nitroalcools, il avait été anticipé qu'une réaction d'Henry serait applicable¹⁰⁷ et la nitro-aldolisation a été étudiée afin de dépister les meilleures conditions (Tableau 3.2).¹⁰⁸ Il a finalement été déterminé que l'emploi de LiBr, en présence de la base de

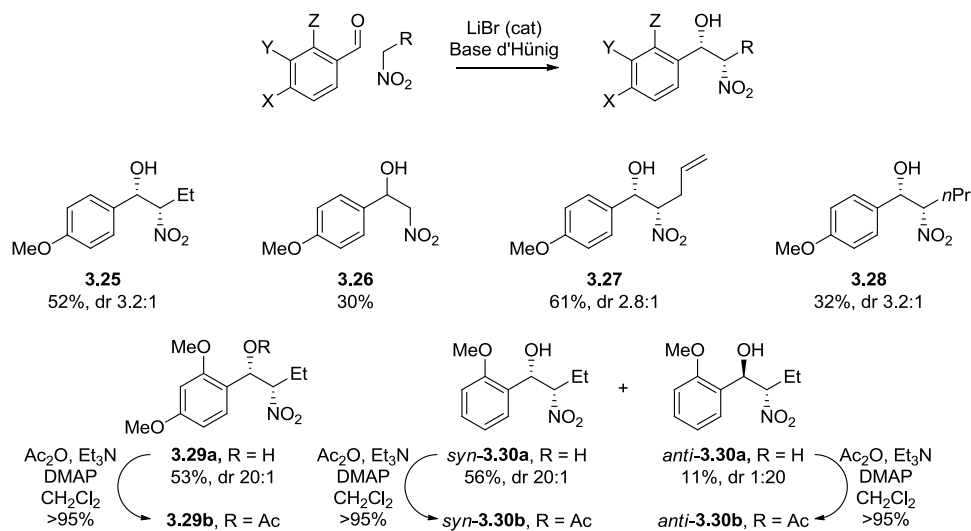
Tableau 3.2 : Recherche de conditions de réaction pour la réaction d'Henry



entrée	conditions	temps	rendement, ^a dr ^b
1	TBAF dans du THF	24 h	0% ^c
2	KOH, sans solvant	2 d	aucune conversion
3	<i>t</i> BuOK dans du THF	3 d	aucune conversion
4	Alumina, sans solvant	5 d	17%, 3.3:1
5	Dowex 1 x 50-8, sans solvant	3 d	aucune conversion
6	Amberlyst A21, sans solvant	5 d	30%, 3.3:1
7	DIPEA ^d (1 éq), LiBr (0.2 éq) dans du THF ([ald]= 0.2 M) (ald 1 éq: nitropropane 2 éq)	3 d	24%, 4.0:1
8	DIPEA (1 éq), LiBr (0.1 éq) in THF ([ald]= 0.2 M) (ald 5 éq: nitropropane 1 éq)	3 d	40%, 3.1:1
9	DIPEA (1 éq), LiBr (0.2 éq) (ald 10 éq: nitropropane 1 éq) (sans solvant)	4 d	45%, 4.0:1
10	DIPEA (2 éq), LiBr (0.2 éq) (ald 1 éq: nitropropane 5 éq) (sans solvant)	3 d	52%, 3.3:1 ^e
11	DIPEA (2 éq), (ald 1 éq: nitropropane 5 éq) (sans solvant)	5 d	33%, 3.6:1

a) Rendements isolés. b) Les dr ont été estimés par une analyse du RMN ¹H, dans le chloroforme -*d* après la séparation. c) Instable dans les conditions de réaction (rétro-Henry). d) DIPEA = *N,N*-diisopropyléthylamine = base de Hünig. e) Le ratio diastéréoisomérique a été calculé par une analyse de spectre de RMN ¹H dans du dichlorométhane-*d*₂. ald = anisaldéhyde.

Hünig, du 4-anisaldéhyde et du 1-nitropropane promouvait la formation du β -nitroalcool **3.25** avec un rendement acceptable. Avec des conditions similaires, quelques dérivés de β -nitroalcools ont été synthétisés (Schéma 3.13).



dr déterminés par RMN, sur le matériel pur.

Schéma 3.13 : Synthèse de β -nitroalcools via la réaction d'Henry

Comme premier essai sur le nitroalcool **3.25**, le FeCl_3 hexahydraté en quantité catalytique a donné peu de conversion mais un dr supérieur à 20:1 a été bienvenue. Après cette découverte, une étude de différents catalyseurs acides a été accomplie (Tableau 3.3) et il a été trouvé que l'utilisation d'acides de zinc n'était pas idéale. L'emploi d'acides plus forts tels que l' AlCl_3 et HBF_4 , en quantité stœchiométrique, a été fructueux, donnant de bons rendements et surtout, d'excellents ratios diastéréoisomériques (entrée 6 et 7, Tableau 3.3). Bien que les

résultats d'hydroarylation en présence d'acides forts aient donné de bons résultats, il reste que d'un point vu pratique, il ne s'agissait pas de conditions idéales. Le besoin de faire la réaction à plus basse température et le parachèvement des réactifs acides forts de ces réactions pourraient poser problème sur pratique. D'autres acides ont été essayés, pour enfin trouver que des catalyseurs d'or(I)¹⁰⁹ et or(III)^{110,111} permettaient la conversion totale du nitroalcool de départ, en 16 heures selon un suivi réactionnel par CCM, et avec toujours de bons ratios (entrée 10 et 12, Tableau 3.3). Il est à noter que le catalyseur d'or(I) requiert la présence

d'argent(I) pour générer l'espèce cationique de ce dernier, qui catalyse la réaction (entrée 8, *Tableau 3.3*). Il a aussi été remarqué que le catalyseur d'argent(I) a pu servir de catalyseur (entrée 9, *Tableau 3.3*).¹¹² Cependant, la vitesse de conversion a été beaucoup plus lente, ce qui suggère que la catalyse impliquant l'or(I) et l'argent(I), provenait vraiment de l'or(I) cationique (entrée 8, *Tableau 3.3*). Quelques solvants ont été essayés et en suivant les conversions par CCM, l'éther éthylique et le toluène ont donné des résultats peu convaincants. L'utilisation de nitrométhane ou de dichlorométhane a donné de bien meilleurs résultats.

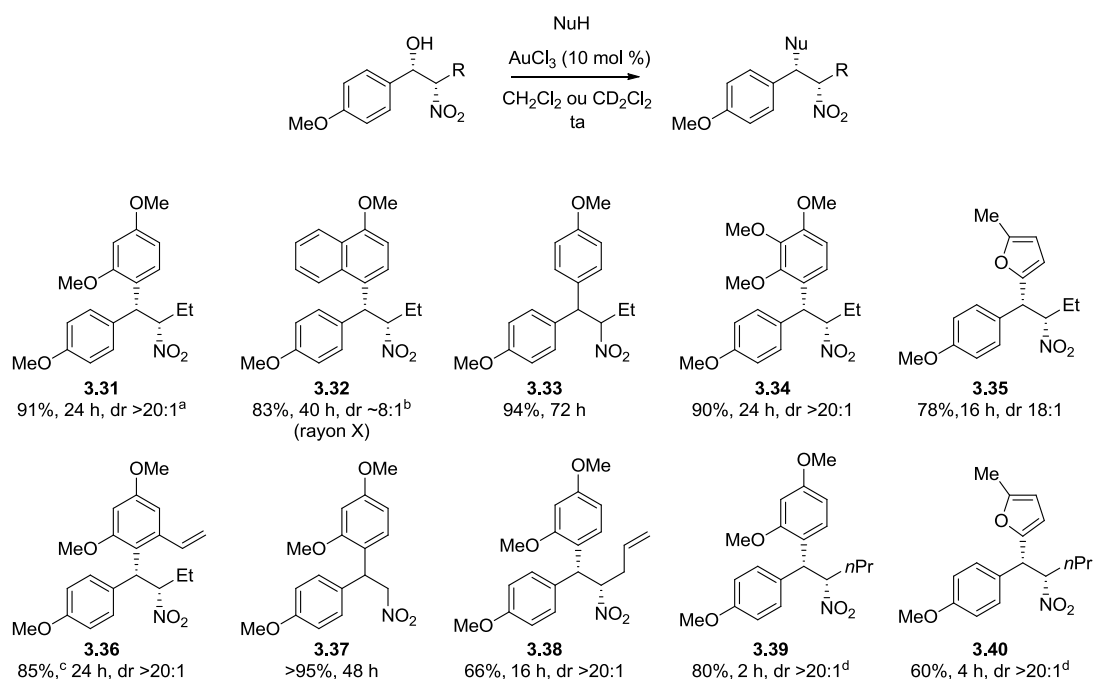
Tableau 3.3 : Étude de catalyseurs acides pour l'alkylation des dérivés nitro

entrée	cat	éq	temps	ratio 3.31:3.25 ^a
1	ZnBr ₂	1.0	48 h	30:70
2	Zn(OAc) ₂	1.0	48 h	aucune conversion
3	Zn(OTf) ₂	1.0	48 h	aucune conversion
4	FeCl ₃ ·6H ₂ O	1.0	84 h	71:29
5	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O	1.0	48 h	ND ^b
6	AlCl ₃	1.0	1 h	>95:5
7	HBF ₄	1	1 h	83% ^c
8	PPh ₃ AuCl	0.1	72 h	aucune conversion
9	AgSbF ₆	0.1	72 h	87:13
10	AgSbF ₆ + PPh ₃ AuCl	0.1 + 0.1	16 h	>95:5
11	Bi(OTf) ₃	0.1	48 h	58:42
12	AuCl ₃	0.1	1 h	83:17

a) Les ratios ont été déterminés suite à une analyse du spectre RMN ¹H du brut. b) 75% du produit de départ a été récupéré. c) Rendement isolé de **3.31**. ND = N'a pas été déterminé.

3.6 Utilisation du catalyseur AuCl₃ pour la synthèse de 2-nitro-1,1-diarylcane

L'aptitude des conditions de la réaction vis-à-vis d'une gamme de β-nitroalcools a été étudiée en gardant l'AuCl₃ comme catalyseur et le dichlorométhane comme solvant. Des nucléophiles aromatiques riches en densité électronique tels que l'anisole, 1,3-diméthoxybenzène, 1,2,3-triméthoxybenzène, 1-méthoxynaphtalène, 2-méthylfurane et 3,5-diméthoxystyrène ont été ajoutés à ces différents nitroalcools (*Schéma 3.14*). Ils ont démontré une bonne réactivité, avec des temps de réaction raisonnables, donnant de bons rendements et d'excellents ratios diastéréoisomériques pour la formation de diaryles. Les régioisomères observés de l'aromatique alkylé provenaient d'une activation par le groupement en position



- a) Tous les ratios ont été déterminés par une analyse du spectre RMN ¹H du matériel brut et les rendements ont été obtenus après purification.
b) Une séparation sur une colonne chirale par SFC a permis de séparer les énantiomères et les diastéréoisomères de **3.32**. Un dr de 9:1 a été obtenu après purification. c) Un spectre de RMN ¹H du matériel brut a montré un ratio de régioisomères de 9:1. d) Le dr a été calculé après la purification.

Schéma 3.14 : Bilan de l'alkylation diastéréosélective de la réaction de Friedel-Crafts catalysée par AuCl₃

para ou par la combinaison des groupements en *ortho-para*. Un seul cas de mélange de régioisomères a été observé lors de la formation du diaryle **3.36** et ils ont pu être séparés et caractérisés. Quelques conditions de réductions des produits diaryles de la série nitro ont été essayées (Fe dans AcOH, H₂ en présence de Pd/C, LAH, etc.) et il a été trouvé que le zinc dans l'acide acétique pouvait facilement réduire le groupement nitro, comme montré pour la préparation de l'amide **3.41** (Schéma 3.15).

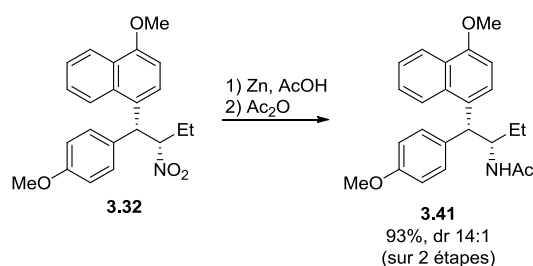


Schéma 3.15 : Réduction du groupement nitro

Le diastéréoisomère *anti*-**3.31** a aussi pu être préparé en changeant l'ordre d'introduction des motifs aryles (Schéma 3.16). C'est pour cette raison que la préparation du nitroalcool **3.29a** a été effectuée et l'anisole a ensuite été ajouté pour donner l'isomère *anti* du diaryle **3.31** avec un bon ratio. La nucléophilicité de l'anisole est par contre reflétée par cette transformation, car la formation de quelques produits secondaires a été aussi, sinon plus rapide que la formation du produit *anti*. Les produits **3.29** ont été mis en réaction avec des nucléophiles plus riches en électron tels que du 1,3-diméthoxybenzène et du 1-méthoxynaphtalène, pour donner lieu à de meilleurs rendements (Schéma 3.16).

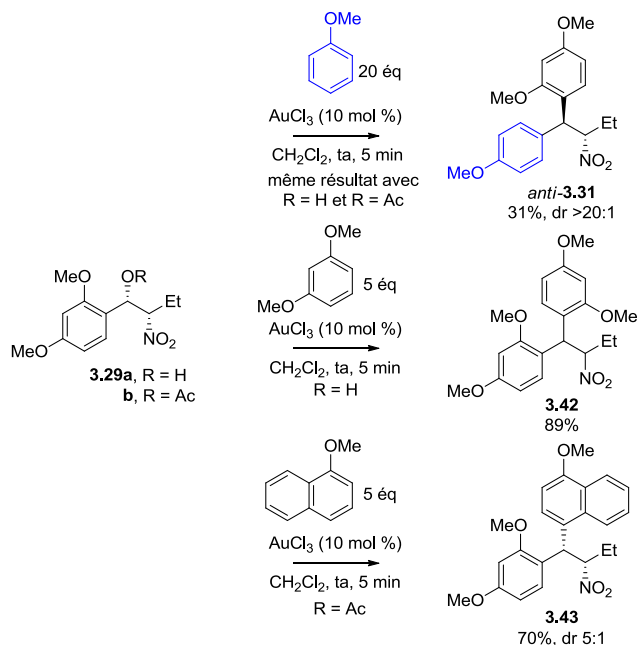
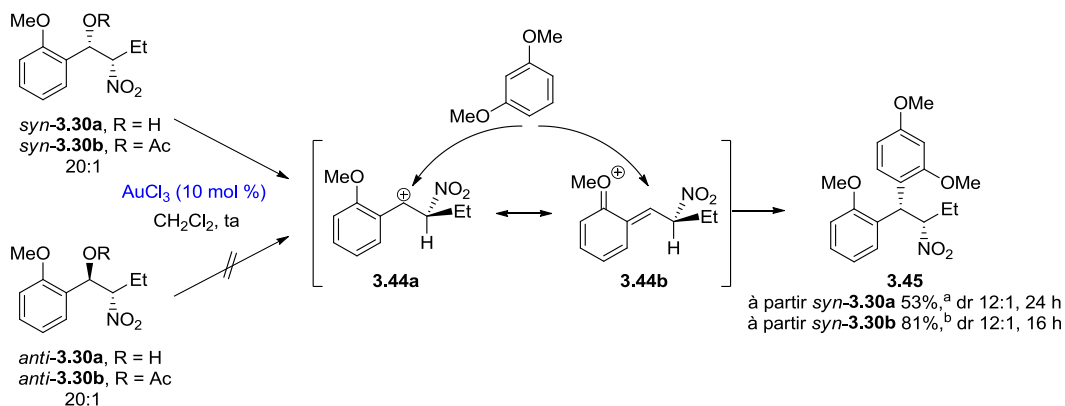


Schéma 3.16 : Préparation de l'isomère *anti*-**3.31** et comparaison de la réactivité de quelques nucléophiles

Les diastéréoisomères *syn* et *anti* du dérivé *o*-anisole **3.30** ont pu être séparés par chromatographie éclair et chacun des isomères ont été soumis au protocole d'hydroarylation. Il a été remarqué que l'isomère *syn* réagissait contrairement à l'isomère *anti*. Il était anticipé que des interactions avec le groupement méthoxyle en position *ortho* pouvaient contraindre l'alignement des orbitales de l'aromatique avec l'orbitale *anti*-liante du groupement alcool de la position benzylique, retardant la formation du carbocation. Lorsque le groupement hydroxy quitte, les deux produits (*syn* et *anti*) devraient converger au même intermédiaire cationique **3.44** (Schéma 3.17) et l'étape limitante serait donc la formation du carbocation. Toutefois, il a été inattendu qu'un seul diastéréoisomère réagisse. Pour essayer de comprendre ce qui pourrait affecter ce phénomène, une étude a été entamée.



a) Le produit de départ n'a pas été complètement converti en 24 h. b) Une conversion totale a été obtenue au cours des 16 h. (Tous les ratios ont été déterminés par RMN ^1H du matériel brut et les rendements ont été obtenus après purification).

Schéma 3.17 : Différence de la réactivité dépendant de la configuration relative des précurseurs de la réaction d'arylation

3.7 Différences de vitesse de réaction entre les diastéréoisomères (*syn* vs *anti*)

Pour vérifier si le phénomène était un cas isolé, il a été décidé d'effectuer la réaction avec l'alcool **3.25** et de voir si la même tendance était observée. Sur le spectre RMN de produit de départ et finaux, il avait été remarqué que les signaux étaient bien séparés et que quelques fois, une petite quantité de l'alcool de départ *anti* avait été observée dans le mélange brut. Ces derniers ont été considérés et il a été décidé de suivre les réactions par RMN ^1H .

En présence de 1,3-diméthoxybenzène, le carbocation intermédiaire provenant de l'alcool **3.25** a été formé et il a été constaté que les déplacements chimiques correspondant au diastéréoisomère *syn* du nitroalcool **3.25** disparaissaient plus rapidement que ceux de l'isomère *anti*. Au fur et à mesure que la réaction progressait, les signaux affiliés au produit **3.31** ont été observés (Ha devient Hc et Hb devient Hd).

Plus précisément de la réaction dans le dichlorométhane- d_2 , les signaux RMN ^1H à 4.96, 4.57, 1.80, 1.38 et 0.84 ppm ont été transposés aux déplacements chimiques en 5.33, 4.74, 1.8, 1.7 et 1.9 ppm en une heure, tandis que l'intensité des signaux de l'alcool *anti* **3.25** a pratiquement été inchangée (*Schéma 3.18*). En comparant les intégrations des hydrogènes benzyliques des spectres RMN ^1H du suivi réactionnel, il a été possible d'établir des courbes de tendances de la progression de la réaction et de donner un nouvel aperçu de la transformation (*Graphique 3.1*). Avec ce graphique, les courbes de proportions entre l'alcool *syn*, l'alcool *anti* et le produit diaryle **3.31** indiquent clairement la conversion rapide dans la première demi-heure et complète après une heure du nitroalcool *syn*-**3.25**. Après une heure, la faible réactivité de l'isomère de départ *anti* nuance la vitesse de conversion observée de celle établie par la transformation de l'isomère *syn*, et un quasi plateau a été obtenu en prolongeant le temps de réaction.

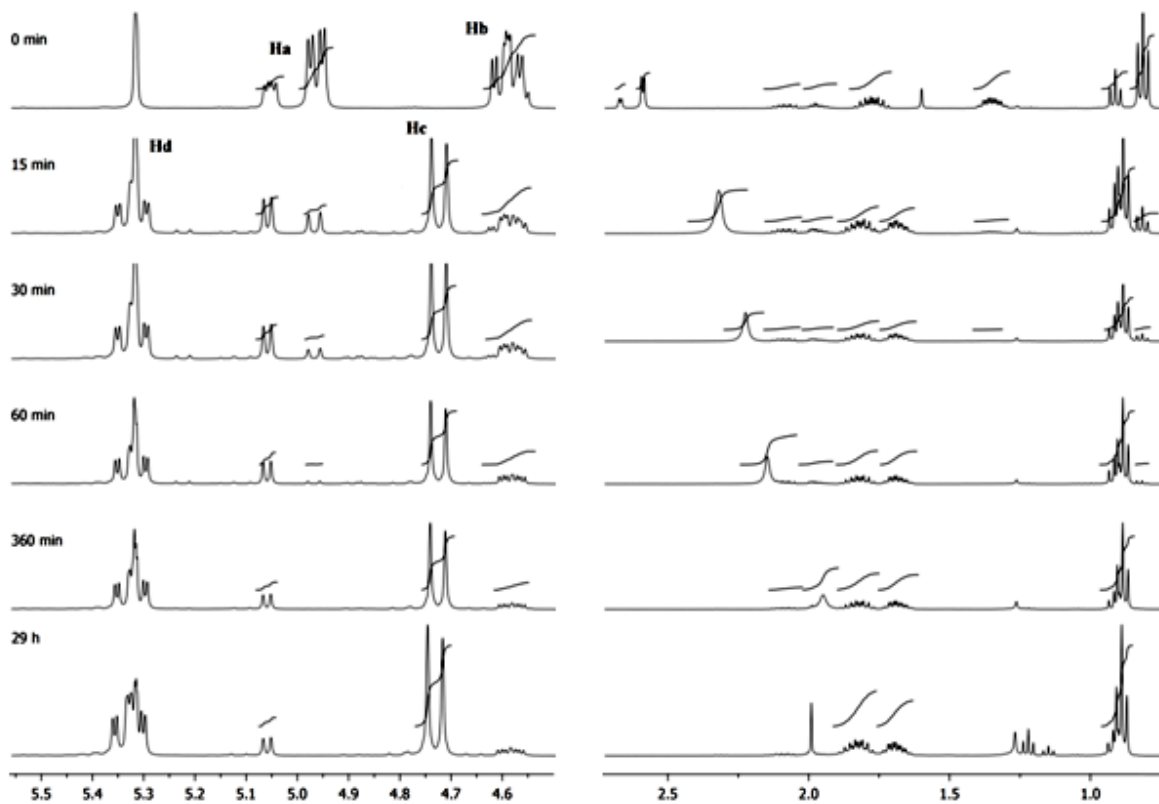
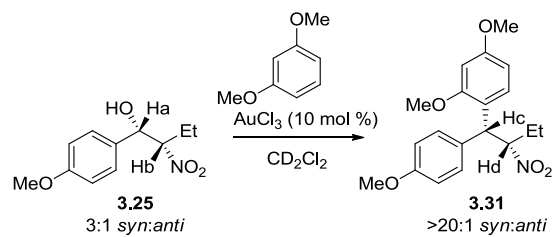
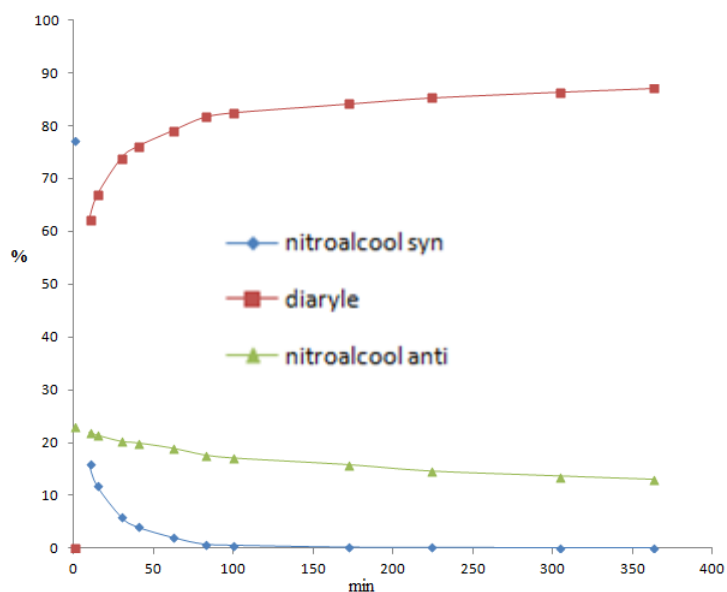


Schéma 3.18 : Suivi RMN ^1H de la formation du diastère 3.31

Graphique 3.1 : Suivi de la formation du produit diarylique 3.31



Dans le même ordre d'idée, la formation du produit 3.32 a aussi été examinée à l'aide de la spectroscopie RMN ^1H (Schéma 3.19). Leurs réactivités ont été comparées et il a été observé que cette transformation a été un peu plus lente, démontrant que pour ce système, le 1,3-diméthoxybenzène est un meilleur nucléophile comparativement au 1-méthoxynaphtalène. Des courbes ont aussi été obtenues à partir de ces résultats et sont illustrées au Graphique 3.2 et encore une fois, la majorité de la transformation obtenue dans la première heure provient de l'alcool *syn*.

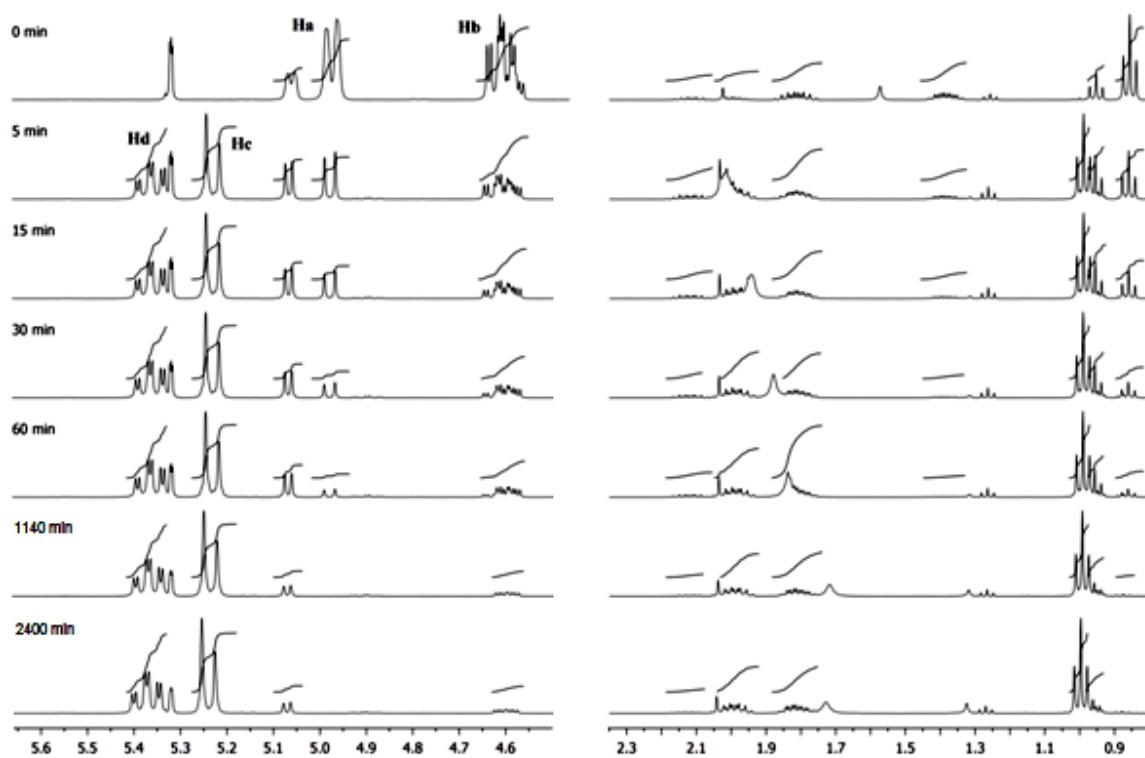
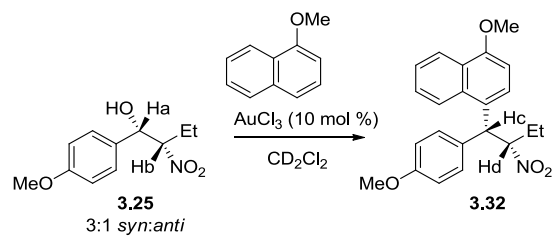
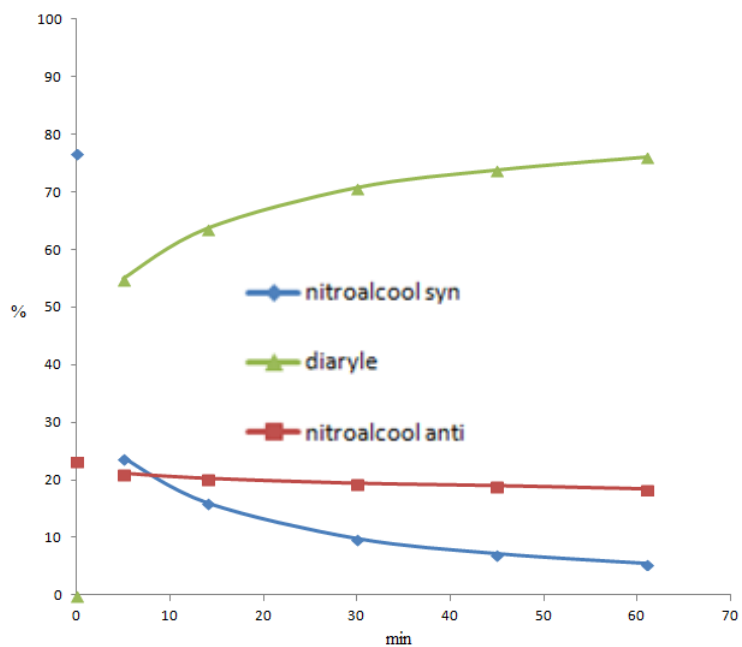
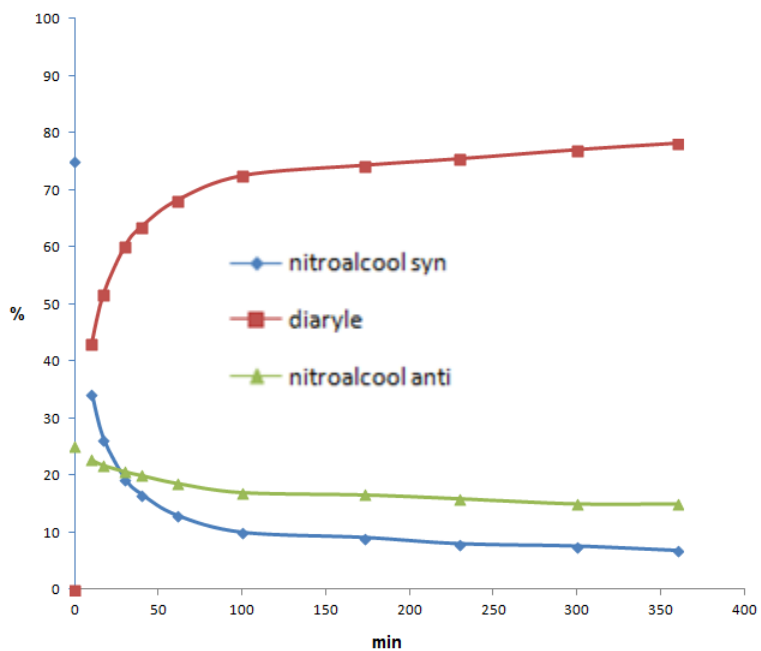


Schéma 3.19 : Suivi RMN ^1H de la formation du diaryle 3.32

Graphique 3.2 : Formation du diaryle 3.32



Graphique 3.3 : Courbes de formation du produit 3.33



Les mêmes analyses ont été faites avec l'anisole comme nucléophile (Schéma 3.20 et Graphique 3.3). Il a été conclu sans surprise que l'anisole est moins nucléophile que le 1-méthoxynaphtalène, comme il a été conclu suite à la réaction plus lente. Toutefois, l'isomère *syn* de l'alcool de départ a encore été privilégié par rapport à l'isomère *anti*.

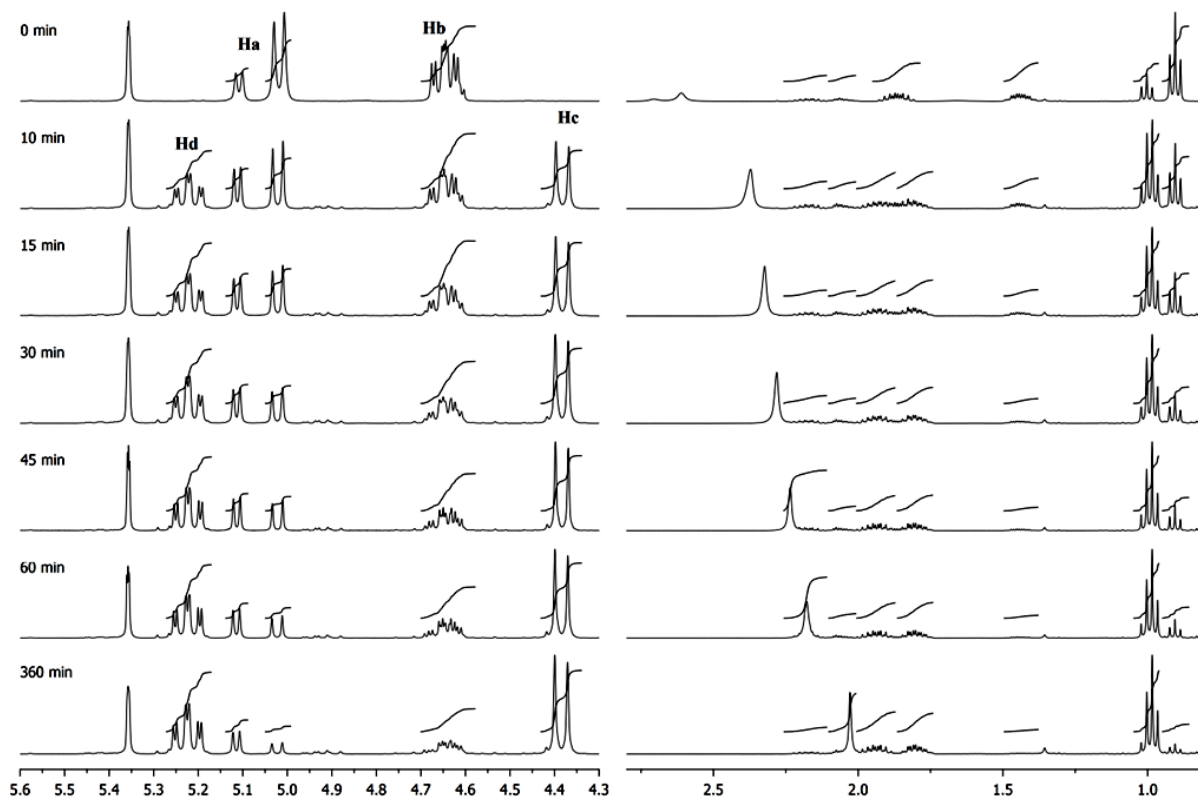
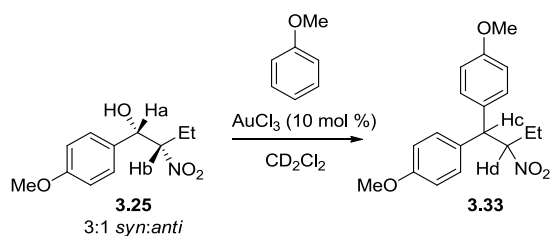
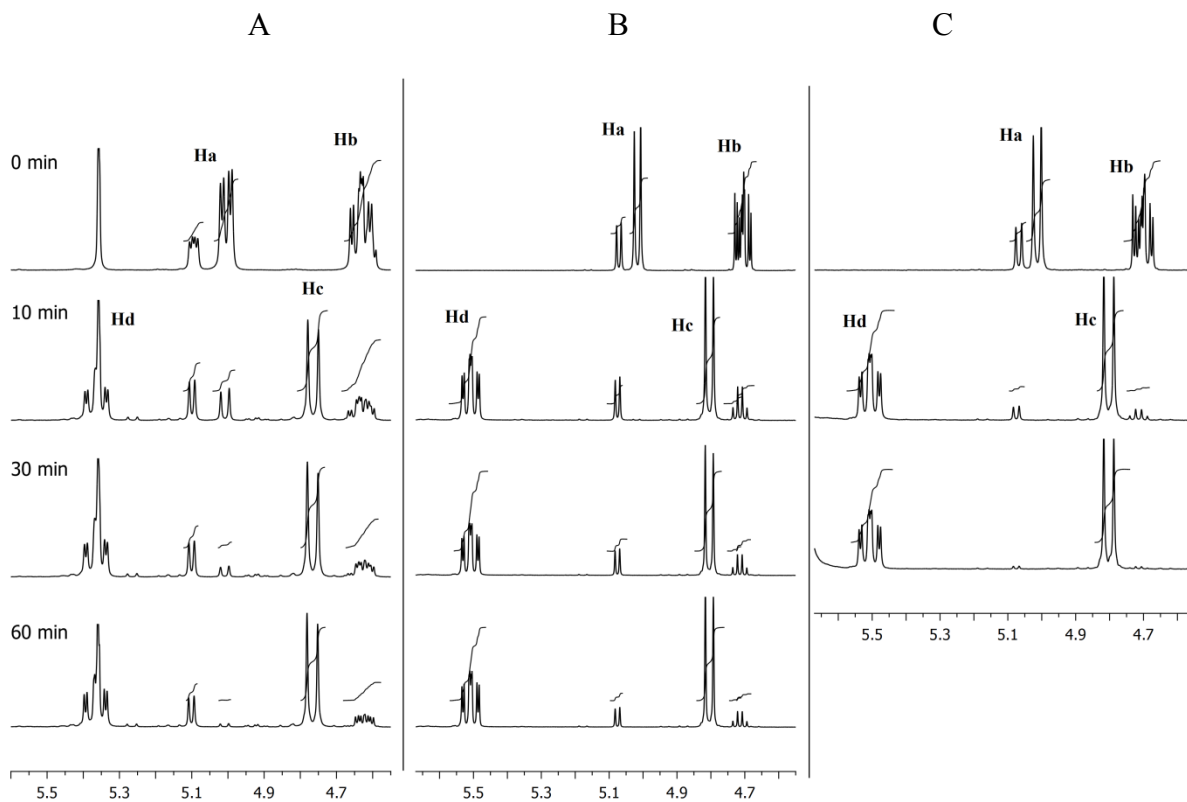
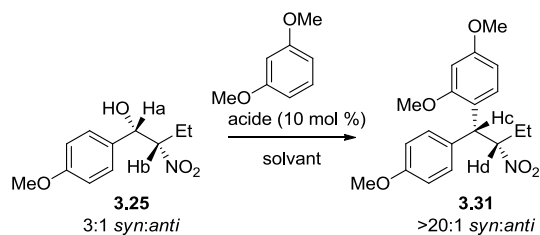


Schéma 3.20 : Suivi RMN ^1H de la formation du diaryle **3.33**

Pour chacune de ces expériences, l'isomère *syn* du nitroalcool **3.25** de départ a été plus efficace pour la formation du carbocation et ce, indépendamment de la nature du nucléophile. Il était maintenant souhaitable de vérifier si le solvant ou l'acide employés pouvaient affecter la différenciation des diastéréoisomères lors de l'alkylation étudié et des expériences RMN ^1H supplémentaires ont été exécutés.

Les résultats obtenus au *Schéma 3.17* ont été comparés à l'utilisation de nitrométhane- d_3 comme solvant (*Schéma 3.21B*). En moins de dix minutes, le nitroalcool *syn* **3.25** a été complètement transformé et finalement, en 150 minutes, l'isomère *anti* du nitroalcool **3.25** a été entièrement consommé. En conservant le nitrométhane- d_3 comme solvant réactionnel, le triflate de bismuth(III) a été ajouté à la réaction et telle l'expérience précédente, aucune trace de l'isomère *syn* de départ n'a été retrouvée après seulement 10 minutes (*Schéma 3.21C*). Enfin, après une demi-heure, l'isomère *anti* de l'alcool **3.25** a été à peine discerné.

En changeant le solvant et/ou le catalyseur de la réaction, il a été constaté que la prédisposition de l'isomère *syn* de départ à réagir plus rapidement a été conservé (*Schéma 3.21*). De plus, il a été trouvé qu'en augmentant la stabilisation du carbocation à l'aide d'une source externe (le solvant nitrométhane vs dichlorométhane), il a été observé que les vitesses de réactions ont pu être grandement améliorées. Il est à noter que l'utilisation d'éther diéthylique ou de toluène comme solvant a donné de moins grandes conversions et elles étaient moins propres.



A. AuCl_3 dans dichlorométhane- d_2 . B. AuCl_3 dans nitrométhane- d_3 . C. $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ dans nitrométhane- d_3 .

Schéma 3.21 : Suivi RMN ^1H de la formation du diastère **3.31** avec différents solvant et catalyseurs.

Deux exemples du *Schéma 3.14*, soient la formation des diaryles **3.32** et **3.38**, ont été revisités et les réactions ont été suivies par RMN (*Schéma 3.22* et *Schéma 3.23*). Dans chacun de ces cas, la formation du diaryle a été plus rapide avec l'isomère *syn* comme pré-électrophile et aussi, les vitesses de transformation de l'isomère *anti* ont été grandement améliorées.

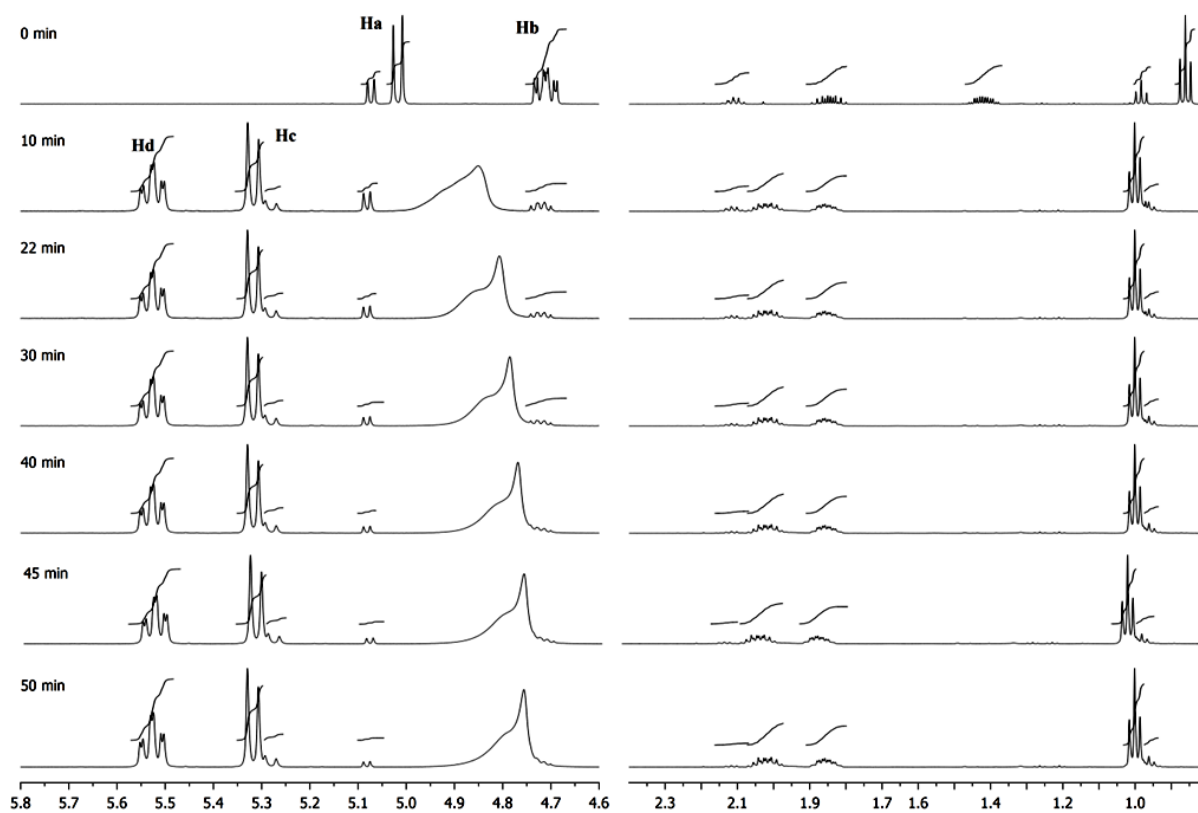
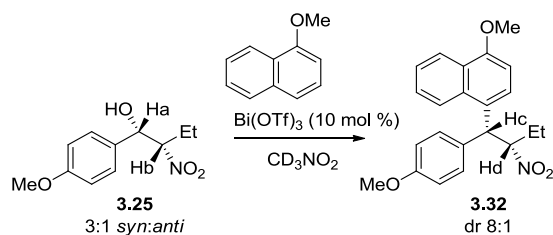


Schéma 3.22 : Suivi RMN ^1H de la formation du diaryle **3.32** avec $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ comme catalyseur dans nitrométhane- d_3 .

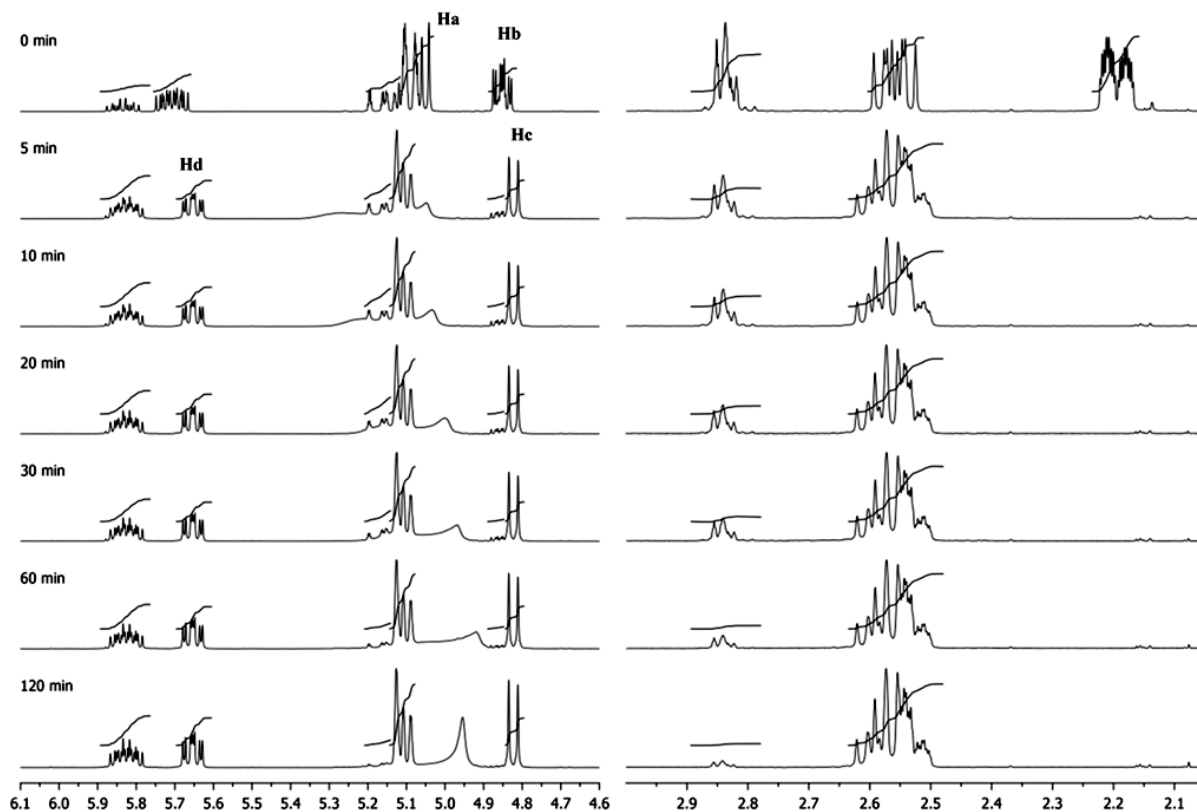
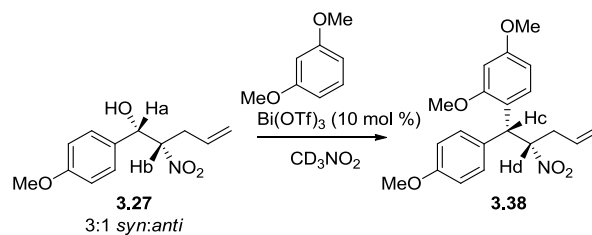


Schéma 3.23 : Suivi RMN ^1H de la formation du diaryle **3.38** avec $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ comme catalyseur dans nitrométhane- d_3 .

Après avoir dessiné des nitroalcools sous plusieurs angles, une explication pour ces intrigantes différences de cinétique a été suggérée. La meilleure constatation a été obtenue avec une projection de Newman à travers le lien des carbones 1 et 2 (*Figure 3.4*), où une minimisation des interactions gauches serait possible en dessinant les hydrogènes avec une orientation antipériplanaire.¹¹³ Dans le cas du diastéréoisomère **A**, le conformère **A₃** semble être le plus stable, tandis que le conformère **B₁** serait le plus confortable pour l'isomère **B**. Les

constantes de couplages observées des isomères *syn* reflètent bien l'angle de 180° entre les hydrogènes.¹¹⁴ Toutefois, une autre interaction semble troubler le conformère **B**₁, puisque les constantes de couplage retrouvées semblent provenir d'un équilibre rapide entre les conformères de **B**. Il a été suggéré qu'une diminution d'interaction entre les dipôles du groupement nitro et du phényle renforcerait le conformère **A**₃ de l'isomère *syn*. Par contre, une telle minimisation ne se retrouve pas pour les conformères **B**₁ et **B**₃, favorisant le conformère **B**₂ avec son groupement alcane en interaction avec le groupement aryle et hydroxy. Le conformère **A**₃ possède un substituant alcane avec une orientation antipériplanaire au groupement hydroxy, pouvant participer au départ de l'équivalent OH en stabilisant le carbocation formé par hyperconjugaison. Dans le conformère **B**₁, le nitro est aligné avec l'hydroxy et déstabilise la formation du carbocation. En un coup d'œil, l'énergie des conformères **B**₂ et **B**₃ ne semblent pas être en faveur de ceux-ci. Le temps de vie du conformère **B**₃ est moins important que celui du conformère **A**₃, ce qui résulte en une différenciation des vitesses de la formation du carbocation.

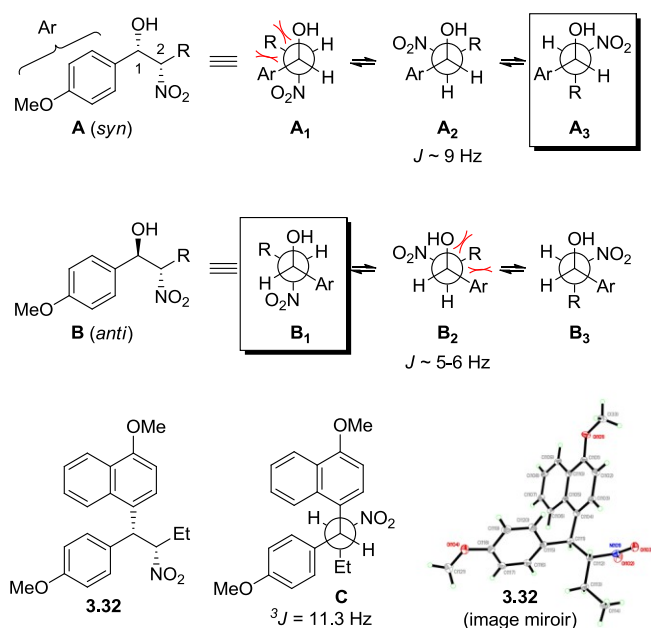


Figure 3.3 : Projections de Newman des différents conformères de nitroalcool *syn* vs *anti*

La confirmation de la stéréochimie relative de la série nitro a été assurée à la suite de l'analyse du cristal du diastéréoisomère majoritaire du diaryle **3.32** (*Figure 3.4*). La structure déterminée par cristallographie démontre une minimisation des répulsions stériques et s'apparente au conformère décalé **C**, qui est aussi corroboré par la grande valeur de la constante de couplage entre l'hydrogène benzylique en C-1 et l'hydrogène de C-2 déterminée par RMN ^1H ($^3J_{\text{Hc-Hd}} \sim 11 \text{ Hz}$).

3.8 Utilisation de la catalyse acide pour la synthèse de 2-azido-1,1-diarylalcanes

Afin d'élargir l'étude sur l'effet des substituants azotés sur la diastéréosélectivité d'addition nucléophile unimoléculaire, il a été imaginé qu'un groupement azido favoriserait la formation de diaryle *syn* au même titre que le nitro, puisque la valeur *A* de l'azoture est de 0.62, soit beaucoup plus petite que celle du nitro ($A = 1.05$).⁹⁷ De plus, l'azido n'est pas un groupement fonctionnel électro-attracteur, ce qui aidera la formation du carbocation en le stabilisant d'avantage, contrairement au cas de la série nitro, et la vitesse de la réaction devrait être plus rapide. Aussi, les nitroalcools ont démontrés une certaine tendance à faire de la rétro-Henry, ce qui n'était pas attendu avec les azidoalcools.

Les précurseurs de la série d'azoture ont pu être préparés rapidement à l'aide de deux séquences de réactions simples. Pour la première approche, les cétones connues **3.47**, **3.48** et **3.49** ont été préparées par une acylation de Friedel-Crafts (*Schéma 3.24*). Les cétones ont été soumises à des conditions de bromation pour donner les α -bromocétones **3.50** à **3.53**.¹¹⁵ Ensuite, une substitution nucléophile bimoléculaire avec l'azoture de sodium comme source de nucléophile a donné les azidocétones **3.54** à **3.57**, avec de bons rendements. Finalement, une réduction des cétones par NaBH_4 a fourni les azotures d'alcool **3.58a**, **3.59**, **3.60** et **3.61** (*Schéma 3.24*). La majorité des réactions de cette séquence a été purifiée avec de simples lavages aqueux.

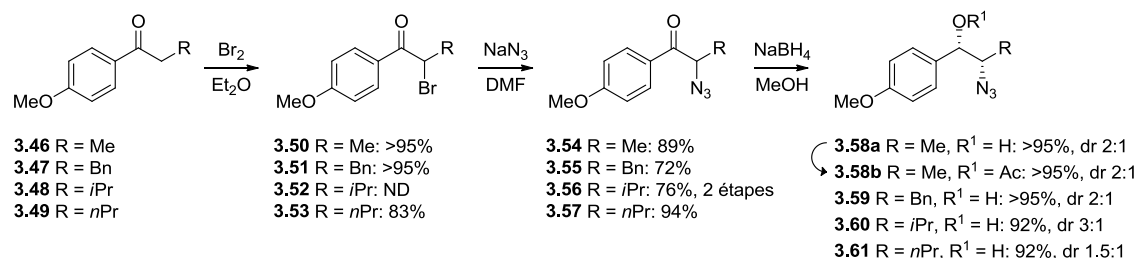


Schéma 3.24 : Séquence de réactions pour la préparation des précurseurs azidoalcools

En utilisant un acide aminé comme produit de départ, une deuxième approche a permis de produire des exemples d'azidoalcools énantiométriques (Schéma 3.25). Les exemples obtenus ont été préparés en commençant avec le *N*-Boc-Phe-OH, qui après avoir été couplé à du *N,O*-diméthylhydroxylamine, a donné l'amide de Weinreb **3.63**.¹¹⁶ L'amide de Weinreb **3.63** a ensuite été déprotégé en le traitant avec une solution de HCl dans le dioxane et le sel de chlorhydrate obtenu a été transformé avec le réactif TfN₃.¹¹⁷ Ce réactif a été préparé *in situ* selon la méthode de Wong¹¹⁸ et l'azoture d'amide de Weinreb brut a été produit. Plusieurs réactifs pourraient être ajoutés sur cet amide et dans le cas présent, deux exemples d'addition nucléophile d'organolithien ont été démontrés. C'est avec une solution de *n*BuLi dans de l'hexane que le 4-bromoanisole et le 1-bromo-2,4-diméthoxybenzène ont été traités pour donner lieu à des échanges lithium-halogène. L'azidoamide de Weinreb brut **3.65** a ensuite été ajouté aux organolithiens et les cétones énantiométriques **3.55** et **3.66** ont été obtenues (Schéma 3.25).^{ix} Enfin, ces cétones ont été réduites à l'azidoalcool correspondant, comme discuté ci-haut, pour la préparation des azidoalcools racémiques.

^{ix} Cette séquence avait pour but de démontrer la possibilité d'obtenir des précurseurs énantiométriques et n'a malheureusement pas été optimisée.

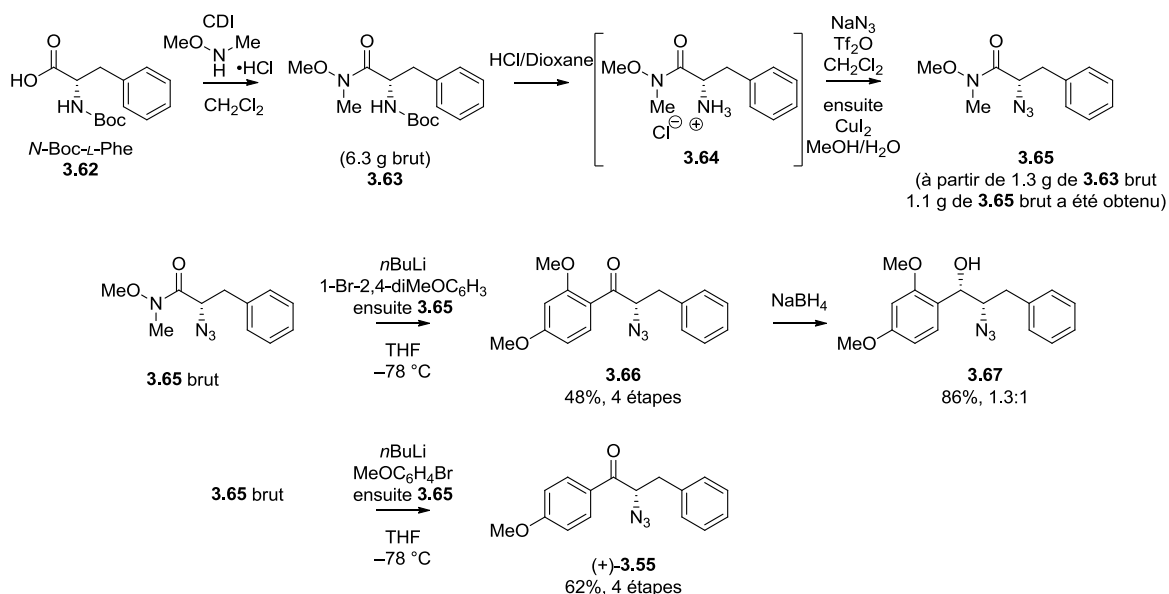
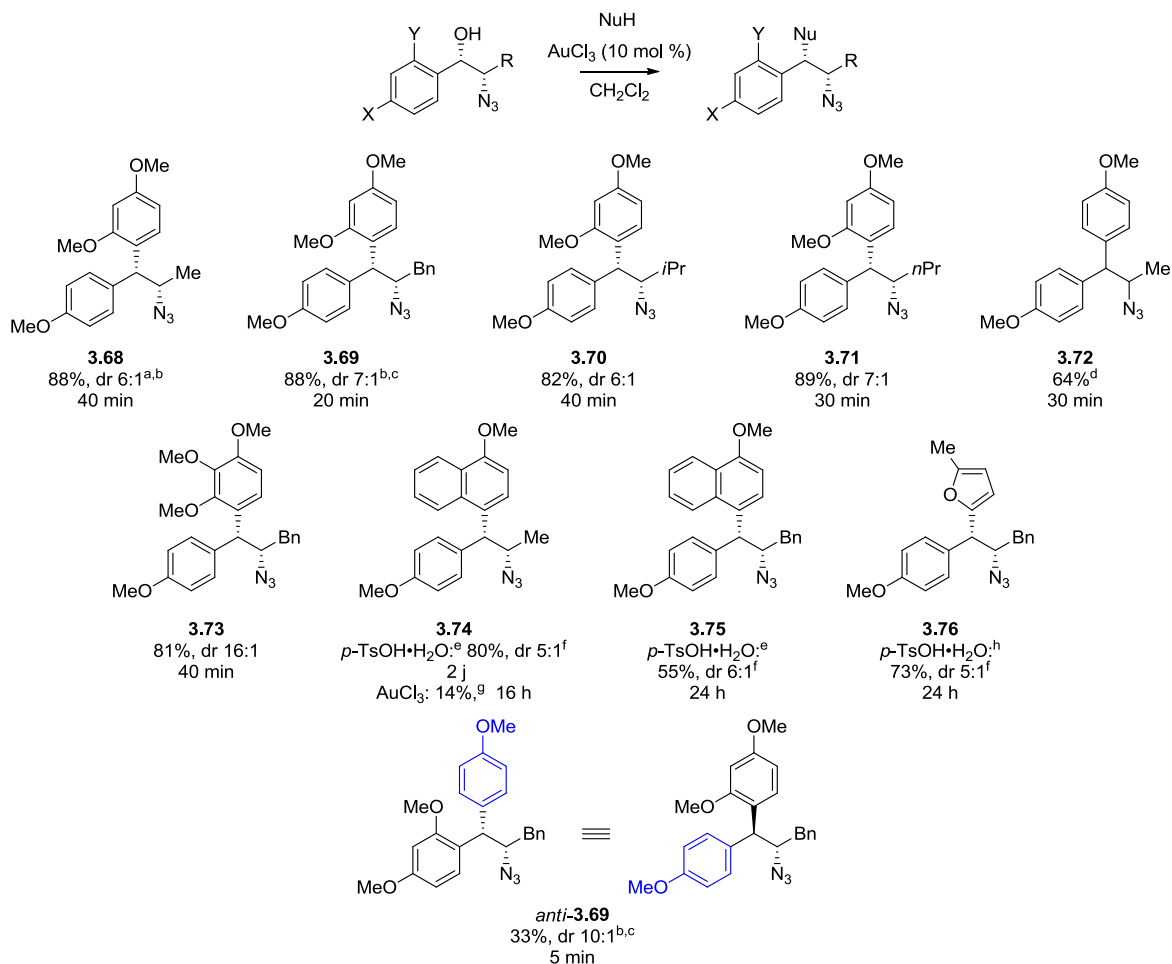


Schéma 3.25 : Préparation des précurseurs d'azoture énantiométriques

Les conditions utilisées pour la série nitro ont permis de faire l'exploration de quelques premiers exemples pour l'étude de la réaction d'hydroarylation sur la série azoture. Des conversions rapides et de bons rendements ont été obtenus. Toutefois, l'excellent ratio diastéréoisomérique escompté n'a pas été obtenu et un ratio de 6:1 en faveur du produit *syn* a plutôt été enregistré, en utilisant du 1,3-diméthoxybenzène comme nucléophile (diaryle **3.68**, Schéma 3.26). Des résultats similaires ont été notés avec différentes variations des substituants sur l'électrophile (**3.70** à **3.72**). Étrangement, le ratio diastéréoisomérique ne semble pas changer avec la différence de la taille entre les substituants des précurseurs de **3.68** à **3.71** (Schéma 3.26). Ce qui laisse croire qu'un autre phénomène guide la diastéréosélectivité. D'autres aromatiques ont aussi été testés et un dr de 16:1 a été remarqué lorsque du 1,2,3-triméthoxybenzène a été employé pour synthétiser le diaryle **3.73**. Étonnamment, lorsque le 1-méthoxynaphtalène a été ajouté, un faible rendement isolé de 14% a été obtenu pour la préparation du produit diarylique **3.74**. De nouveaux catalyseurs ($\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ et $p\text{-TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$) ont donc été essayés et parmi ces quelques candidats, l'acide *p*-toluènesulfonique hydraté a été retenu. L'utilisation de cet acide a aussi été appliquée à quelques transformations



a) Tous les ratios ont été déterminés par RMN ¹H du matériel brut et les rendements après la purification. b) des conditions de séparation SFC ont été développés pour les mélanges d'isomère des diaryles **3.68** et **3.69**. c) Le produit a été préparé à partir de la L-Phe. d) le diaryle **3.72** a aussi été préparé avec 91%, en utilisant l'azidoacétate **3.58b**. e) 20 mol % de $p\text{-TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ a été utilisé comme catalyseur puisque l' AuCl_3 et/ $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ ont donné de faible conversion. f) dr déterminés après la purification. g) 55% de l'azidoalcool **3.58** a été récupéré. h) 20 mol % of $p\text{-TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ a été utilisé avec du nitrométhane comme solvant.

Schéma 3.26 : Étude de la réaction d'arylation de la série azido

d'alkylations supplémentaires pour donner les diaryles **3.75** et **3.76**. Comme pour la série nitro, il a été possible de synthétiser majoritairement l'isomère *anti* du diaryle **3.69** en additionnant l'anisole sur l'azidoalcool **3.67**. La sélectivité de la réaction d'alkylation sur la série azido a pu être confirmée en comparant les analyses du produit **3.77**, provenant de la réduction indépendante des diaryles **3.39** et **3.71** (*Schéma 3.27*).

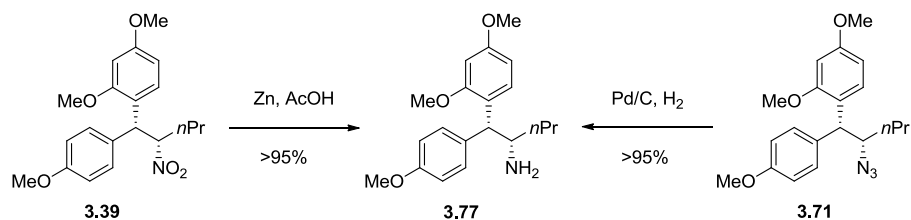


Schéma 3.27 : Confirmation de la sélectivité de la série azido

Une petite quantité d'éther provenant de la condensation de l'azidoalcool de départ sur un carbocation formé avait parfois été détecté sur le spectre RMN du mélange brut. Un contrôle a été effectué en répétant les conditions de la réaction d'alkylation en milieu acide et en absence d'un nucléophile aryle pour finalement observer la formation de l'éther **3.78** qui a pu être isolé avec un rendement de 56% (Schéma 3.28). Ce même éther a été soumis aux conditions de réaction originales et le produit **3.68** a été isolé avec un rendement de 75%. Cette expérience a démontré que dans les conditions normales, la formation d'éther dimérique est possible, bien que celle-ci soit très lente et donne un rendement de formation de 56%, après 24 heures d'agitation (Schéma 3.28).

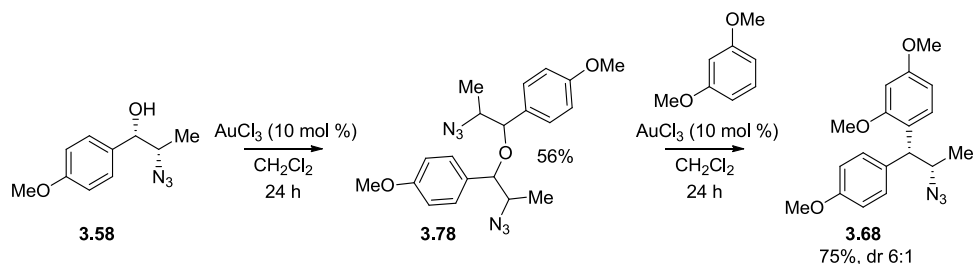


Schéma 3.28 : Contrôle sur la formation et la réactivité de l'éther **3.78**

Un suivi RMN de la progression d'une réaction d'hydroarylation de la série azido a aussi été fait et une différence de réactivité entre les deux diastéréoisomères de départ a aussi été notée

(Schéma 3.29). Dans le dichlorométhane- d_2 , les doublets avec un déplacement chimique de 4.5 et de 1.16 ppm représentent respectivement l'hydrogène benzylique et les hydrogènes du méthyle du diastéréoisomère majoritaire de l'azidoalcool **3.58**. Suite à l'addition de l'or(III), les signaux de l'azidoalcool en proportion dominante disparaissent plus rapidement que les signaux à 4.74 et 1.26 ppm, qui représente le produit de départ minoritaire, soit l'isomère *anti* de l'azidoalcool **3.58** (Schéma 3.29). Une explication similaire à celle de la série nitro peut servir à interpréter le résultat obtenu.

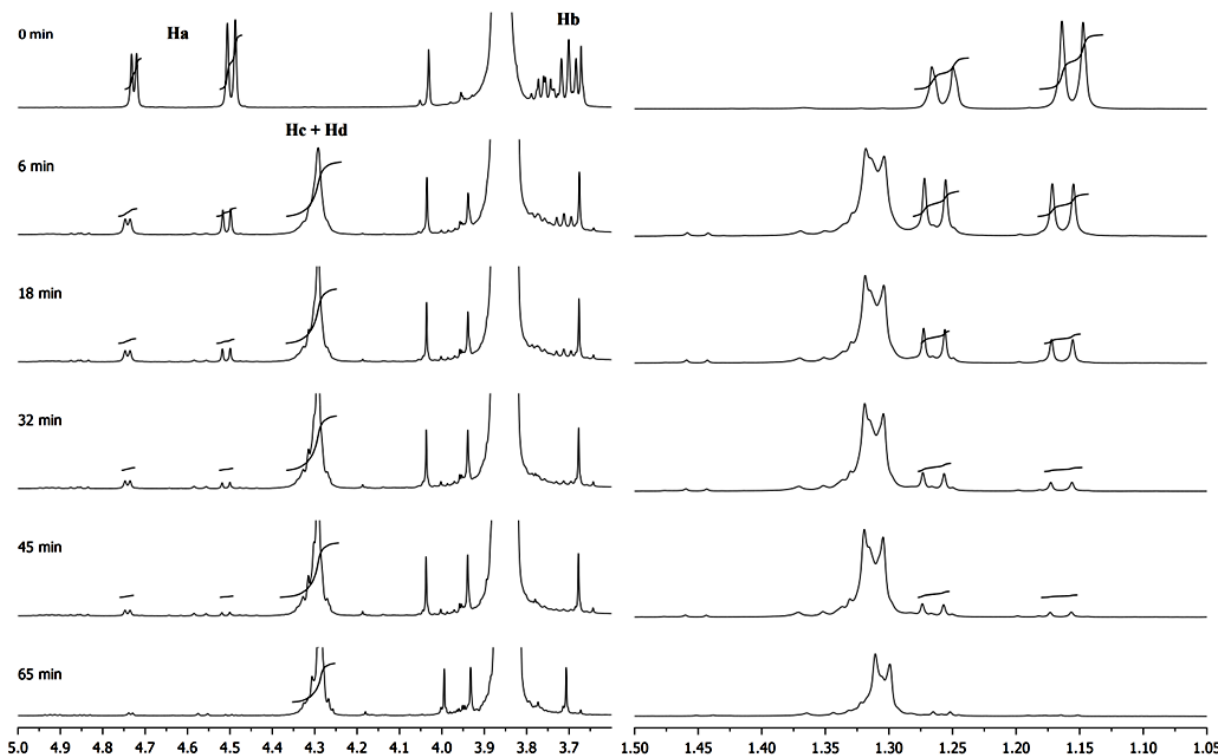
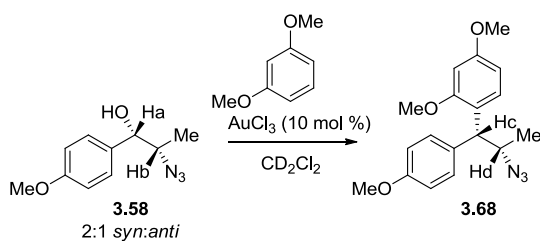


Schéma 3.29 : Suivi RMN ^1H de la formation de **3.68**

Une théorie justifiant la diminution de la stéréosélectivité a été suggérée après avoir dessinés les conformères possibles de l'intermédiaire cationique de la série azido avec une projection de Newman (*Figure 3.5*). Il est maintenant suggéré que la combinaison d'hyperconjugaison avec la minimisation d'interactions dipôle-dipôle, et stériques, guident la sélectivité. C'est en orientant la densité électronique du lien d'un substituant avec l'orbital *p* du carbocation, sans créer d'autres effets défavorables, que de bonnes diastéréosélectivités seront obtenues. Dans le cas de la série azoture, les conformères de l'intermédiaire cationique encadrés semblent être ceux qui sont les plus stables (*Figure 3.5*). Les conformère **E**₂ est celui dont la contribution est la plus importante et mène à l'isomère *syn*, tandis que les conformères **D**₁ et **D**₂ seraient les intermédiaires responsables de la diminution de sélectivité. Les conformères **E**₃ pourraient aussi être considérés, mais les effets électroniques du lien carbone-hydrogène pour la stabilisation du cation ne sont probablement pas aussi efficaces que ceux déjà mentionnés. Aussi, d'autres intermédiaires pourraient être invoqués, comme la formation d'un aziridinium via le conformère **D**₁, qui obligerait une attaque nucléophile donnant le produit *trans*.

Dans le cas du nitro, des ratios favorisant le produit *syn* ont été obtenus et proviendraient du conformère **F**₂ (*Figure 3.5*). L'existence du conformère **F**₁ a été exclue parce qu'il est pensé qu'une répulsion entre les dipôles de la portion anisole et le nitro sont défavorable. L'interaction dipôle-dipôle est minimisée en orientant le dipôle du nitro dans la direction opposée de celui de l'anisole.¹¹⁹ Cet effet est moins important dans le conformère **D**₂ puisque l'interaction dipôle de la portion azidométhane est moins grande.^x Aussi, le lien carbone-nitro devrait déstabiliser le carbocation si ce lien est placé vis-à-vis l'orbitale *p* et il est cru que la contribution du lien carbone-hydrogène est minimale.

^x La comparaison des interactions dipôle-dipôle entre azido et nitro a été faite à l'aide des moments dipolaires de leurs analogues méthylés correspondants: azidométhane = 2.17 D, nitrométhane = 3.46 D. Les données ont été obtenues proviennent de *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, 89th Ed.; Lide, D. R.; CRC Press: Boca Raton, FL, 2008; Section 9.

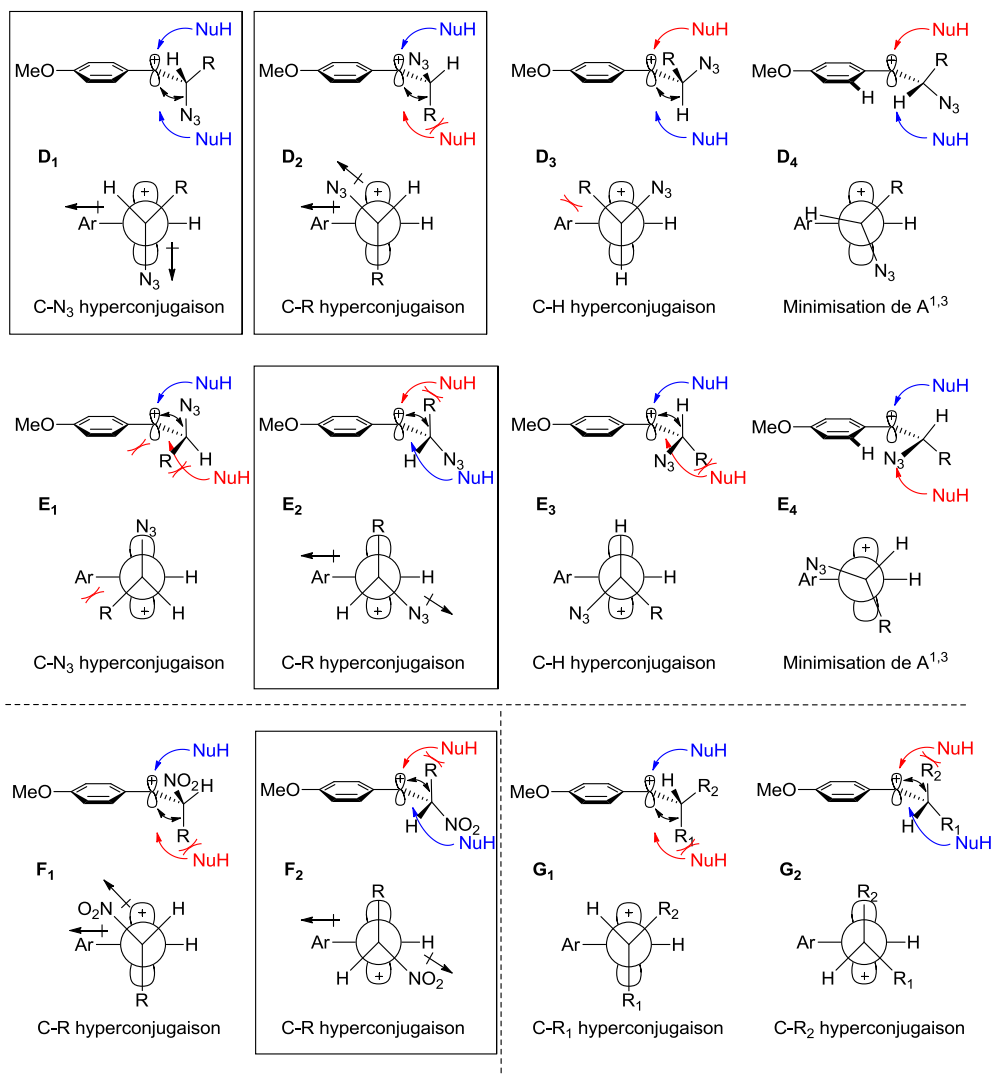
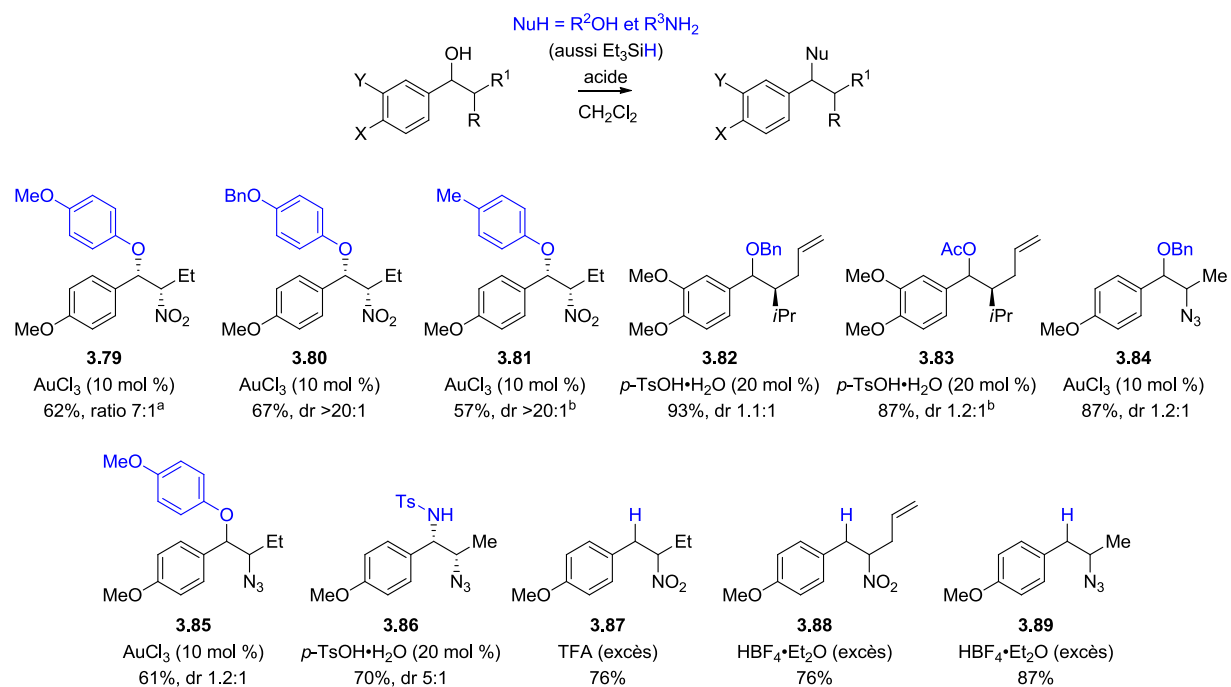


Figure 3.4 : Intermédiaire cationique expliquant l'aptitude des substituents à contrôler la diastéréosélectivité

Si on revient aux premiers essais présentés à la section 3.2 (*Tableau 3.1*), lorsque le groupement isopropyle a été confronté à l'allyle, il est possible de croire que les conformères **G**₁ et **G**₂ se retrouvent dans des proportions presque de 1 pour 1, parce que les groupements alkyles se distinguent difficilement pour la stabilisation du carbocation (*Figure 3.5*). Dans ce cas ci, une grande différence des arguments stériques aideront au contrôle de la diastéréosélectivité.

3.9 Alkylation d'hétéroatomes et réduction benzylique en condition acide

De la série nitro, l'addition de nucléophile phénolique a été essayée. Il est connu que les phénols réagissent et donnent normalement un lien carbone-carbone par leur position *ortho* et *para*. Or, lorsque le 4-méthoxyphénol a été utilisé avec l' AuCl_3 comme catalyseur, le produit majoritaire obtenu a été l'éther **3.79** avec un rendement raisonnable et les diastéréoisomères ou régioisomères ont pu être séparés (*Schéma 3.30*). Pour l'instant, seulement les produits majoritaires de l'alkylation des phénols ont été caractérisés. De la même approche, les éthers **3.80** et **3.81** ont aussi été préparés. Il avait été observé que les alkylalcools pouvaient formés des éthers avec le (-)-CSA comme catalyseur (voir l'éther formé lors de la préparation de **3.24**, *Schéma 3.11*). Les mêmes conditions ont été utilisées



a) Tous les ratios ont déterminés par RMN ^1H du matériel brut et les rendements après purification. La nature du ratio de la structure **3.79** est incertaine. b) le dr a été déterminé sur le matériel pur seulement.

Schéma 3.30 : Alkylation d'hétéroatomes et addition d'hydrure sur les alcools benzyliques étudiés

pour synthétiser l'éther benzylique **3.82** et l'ester **3.83**. Comme dans le cas des additions de nucléophiles aromatiques, les ratios diastéréoisomériques étaient autour de 1:1. Les azidoalcools ont aussi été étherifiés avec l'alcool benzylique et le 4-méthoxyphénol pour donner **3.84** et **3.85**, mais contrairement à l'addition d'aromatiques, une mauvaise diastéréosélectivité a été enregistrée. Un sulfonamide a pu être alkylé pour donner le produit **3.86** avec un ratio de 5:1. La réduction en milieu acide des nitroalcools **3.25** et **3.27**, ainsi que de l'azidoalcool **3.58** a pu être exécutée donnant les produits **3.878**, **3.88** et **3.89** (*Schéma 3.30*).

3.10 Travaux futurs

Quelques projets de synthèse de produits avec un intérêt pharmaceutique ont récemment été débutés et utilisent la méthodologie d'alkylation explorée au cours de ce chapitre, comme réaction clé pour la formation de produits diaryliques. D'après un rapport nouvellement publié, un intérêt particulier a été attribué pour la formation de motifs éthers, puisqu'il y a peu de réactions catalytiques qui permettent facilement la préparation de ceux-ci.¹²⁰ De plus, la formation d'éthers, d'esters et de sulfonamides n'a été que partiellement explorée et pour toutes ses raisons, l'étude de ces alkylations est en cours. Enfin, la différence de cinétique d'alkylation entre les diastéréoisomères *syn* et *anti* sera étudiée pour plusieurs systèmes, ainsi la théorie avancée expliquant la sélectivité en fonction de la capacité de stabilisation du carbocation, de la minimisation des dipôles et des contraintes stériques sera vérifiée.

Dans le but de se familiariser avec les motifs diaryliques, il avait été pensé qu'une addition du bromure de 4-méthoxyphénylmagnésium sur la cétone **2.53** donnerait l'alcool tertiaire correspondant, et qu'une réduction de cet alcool donnerait le diaryle **3.4**. L'alcool attendu a été formé, mais n'était pas le produit majoritaire. Il a été trouvé que le produit majoritaire obtenu résultait d'une addition sur le groupement méthoxyle en position 2 et le

biaryle **3.90** a été identifié (*Schéma 3.31*). Un tel motif avait été impossible à synthétiser à l'aide d'une réaction de Suzuki, puisqu'une réaction intramoléculaire de type Heck était en compétition (voir chapitre 2, *Schéma 2.10*). Cette réaction a déjà été rapportée par Fuson,¹²¹ mais elle a été accomplie sur des esters encombrés et moins propice à son utilisation pour des transformations subséquentes. Alors son utilisation a été limitée. Plus récemment, Shaw,¹²² indépendamment et en collaboration avec Houk, a publié une extension des travaux de Fuson (*Schéma 3.31*). Cependant, sa méthode se limitait à la formation de biaryle d'un groupement naphthalène. Un projet visant à améliorer et utiliser cette méthodologie pour former des liens biaryles est présentement en cours, en collaboration avec Gwendal Grelier.

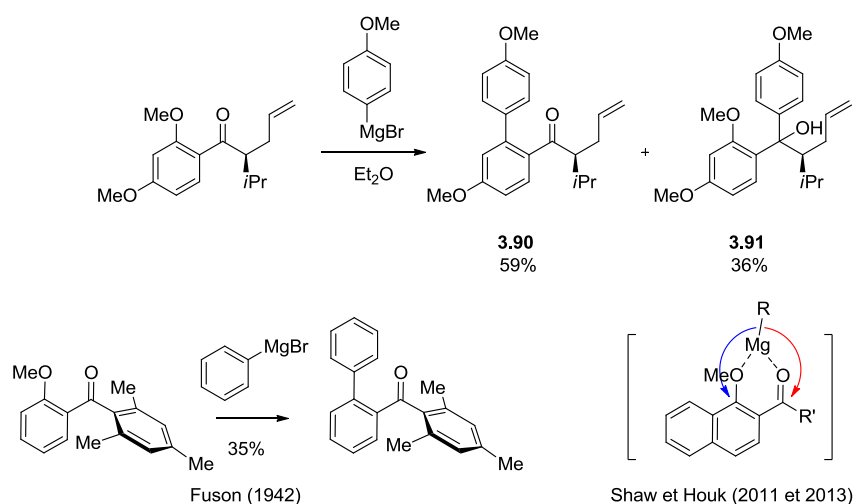


Schéma 3.31 : Un résultat inattendu

3.11 Conclusion

Une méthode d'alkylation diastéréosélective a été étudiée. À l'aide de cette méthode, il a été possible de préparer une large gamme de produits diaryliques. En suivant les réactions de catalyse en milieu acide par spectroscopie RMN, une distinction de la réactivité entre l'isomère *syn* et *anti* a été constatée. Cette différence de réactivité pourrait servir à inspirer de

nouvelles méthodes de résolution cinétique ou encore aider à déterminer les configurations de diastéréoisomères. De nouveaux projets de synthèses et de méthodologies ont été inspirés à partir de ces travaux et sont présentement en cours. Notamment, la formation d'éther phénolique semble être une voie intéressante à suivre. De plus, une addition de Grignard sur une arylcétone donnant majoritairement du produit biarylique a été trouvée et l'étude de cette transformation se poursuit.

Partie expérimentale

Lorsque l'utilisation d'un solvant sec est mentionnée, les précautions requises ont été prise pour assurer que la réaction ait été conduite dans une atmosphère inerte. Les solvants utilisés ont été purifiés par distillation (acétate d'éthyle, hexanes et dichlorométhane) pour les chromatographies éclair et par un système de purifications de solvants (SDS ou *Solvent Delivery System*) pour les solvants impliqués dans les réactions (tétrahydrofurane, éther diéthylique, dichlorométhane et le toluène).

Pour ce qui est de la réaction d'alkylation diastéréosélective catalysée par un acide, présentée au chapitre 3, la réaction était conduite sans aucune précaution particulière pour garder le milieu inerte.

Les plaques de chromatographies sur couche mince (CCM) avec support en verre et une couche uniforme de silice (0.25 mm, 60Å, indicateur de fluorescence F254) ont été utilisé pour le suivit des réactions. La visualisation a été obtenue à l'aide d'une lampe UV, d'une solution de KMnO_4 , de CAM ou de 4-anisaldéhyde.

La grande majorité des rendements isolés proviennent d'une chromatographie éclair, effectuée à l'aide d'une colonne de silice (Kieselgel 60). Les colonnes utilisées ont été décrites selon leur dimension, soit en diamètre (cm) \times hauteur (cm). Lorsqu'il est spécifié *silica gel-AgNO₃*, de la silice imprégnée de nitrate d'argent a dû être utilisée pour la séparation et a été préparée selon le protocole connu: Williams, C. M.; de Meijere, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 3699. Voir aussi: Morris, L. J. *J. Lipid. Res.* **1966**, 7, 717. La dimension des colonnes a été rapportée en diamètre (cm) \times longueur (cm).

Des appareils de type Bruker AV-300 et Bruker AV-400 ont été utilisés pour l'acquisition des spectres de résonance magnétique nucléaire proton (RMN ^1H) et carbone (RMN ^{13}C). Les déplacements chimiques, en partie par million (ppm) selon l'échelle δ , des protons résiduels des solvants deutérés par rapport au tétraméthylsilane ont servi de références. En RMN ^1H , le solvant résiduel du chloroforme-*d* a été calibré à 7.26 ppm, du toluène-*d*₈ à 7.16 ppm, du dichlorométhane-*d*₂ à 5.32 ppm et du nitrométhane-*d*₃ à 4.33 ppm. En RMN ^{13}C , le solvant résiduel du chloroforme-*d* a été calibré à 77.16 ppm et celui du toluène-*d*₈ à 128.06 ppm. Les constantes de couplage ont été exprimées en Hertz (Hz) et la

multiplicité a été rapportée selon le code suivant : singulet = s, doublet = d, triplet = t, quadruplet = q, quintuplet = p, multiplet = m et pic large = br. Pour les spectres de RMN ^{19}F , du CFCl_3 a été utilisé pour calibrer les appareils à 0 ppm.

Les analyses en spectrométrie de masse de haute résolution (HRMS) et LCMS en phase inverse (appareil : LC-TOF : modèle LC série1100 et TOF 6220 d'Agilent Technologies) et en séparation SFC (appareil : SFC-MS (quadropole) : série 1260 infinity couplé avec module Aurora SFC system+ MS modèle 6120 et SFC-prep-thar : modèle SFC70 d'Agilent Technologies) ont été expertisées par l'équipe du Centre régionale de spectrométrie de masse de l'Université de Montréal. Les résultats des HRMS sont rapportés en m/z et contiennent cinq décimales, en accord avec la précision des appareils utilisés l'équipe du Centre régionale de spectrométrie de masse de l'Université de Montréal. Une solution d' AgNO_3 a parfois été ajoutée pour préparer l'adduit d'argent et faciliter la détection par MS.

Les analyses de spectroscopie infrarouge ont été conduites sur un spectrophotomètre Perkin-Elmer FTIR Paragon 1000, les points de fusion non corrigés ont été mesurés à l'aide de l'appareil Büchi B-540. Les pouvoirs rotatoires ont été obtenus avec un polarimètre PerkinElmer 343 à la longueur d'onde du sodium (589 nm), à la température ambiante (20 à 22 °C) et ont été rapportés en degré $\text{dm}^{-1} \text{cm}^3 \text{g}^{-1}$.

Les traces HPLC ont été faites sur appareil Agilent 1100 Series HPLC, avec les colonnes Chiralpak AD-H, AS-H et Chiralcel OD-H, OC. Toutes les colonnes avaient la dimension suivante: 4.6 mm de diamètre x 250 mm de long, et ont été acheté chez Daicel Chemical Industries Ltd. Les chromatogrammes HPLC ont été obtenus par détection UV, avec les longueurs d'onde à 254 et/ou 210 nm.

Tel que permis dans le *Guide de présentation et d'évaluation des mémoires de maîtrise et des thèses de doctorat*, les manipulations et détails synthétiques ont été rédigés en anglais et sont présentés aux annexes attachés à la thèse dans l'ordre suivant : Annexe 1 (chapitre 1), Annexe 2 (chapitre 2) et Annexe 3 (chapitre 3). Les données des analyses par diffraction des rayons X sont disponibles dans l'Annexe 4.

Bibliographie

- ¹ (a) *Braunwald's Heart Disease: Review and Assessment* Lilly, L. S., Elsevier Health Sciences, NY, 2012. (b) *Pathophysiology of Heart Disease* Lilly, L. S., Lippincott Williams & Wilkins, NY, 2011. (c) Chilton, R. J. *J. Am. Osteopath. Assoc.*, **2004**, 104(9), S5.
- ² Tigerstedt, R.; Bergman, P. G. *Skand. Arch. Physiol.* **1898**, 8, 223.
- ³ (a) Skeggs, L. T.; Doven, F. E.; Levins, M.; Lentz, K.; Kahn, J. R. in *The Renin-Angiotensin System*, Johnson, J. A.; Anderson, R. R. Eds.; Plenum. Press, NY 1980, p1. (b) McGregor, G. A.; Markandu, N. D.; Roulston, J. E.; Jones, J. C.; Morton, J. J. *Nature* **1981**, 291, 329. (c) Reid, I. A.; Morris, B. J.; Ganong, W. F.; *Annu. Rev. Physiol.* **1978**, 40, 377.
- ⁴ Ganong, W. *Physiologie médicale*; 2^e Ed., De Boeck: Bruxelles, 2005.
- ⁵ Foundling, S. I.; Cooper, J.; Watson, F. E.; Cleasby, A.; Pearl, L. H.; Sibanda, B. L.; Hemmings, A.; Wood, S. P.; Blundell, T. L.; Valler, M. J.; Norey, C. G.; Kay, J.; Boger, J.; Dunn, B. M.; Leckie, B. J.; Jones, D. M.; Atrash, B.; Hallett, A.; Szelke, M. *Nature*, **1987**, 327, 349.
- ⁶ Siragy, H. M.; Howell, N. L.; Ragsdale, N. V.; Carey, R. M. *Hypertension* **1995**, 25, 1021. (b) Daemen, M. J.; Lombardi, D. M.; Bosman, F. T.; Schwartz, S. M. *Circ. Res.* **1991**, 68, 450. (c) Bell, L.; Madri, J. A. *Am J Pathol* **1990**, 137, 7. (d) Sealey, J. E.; Bühler, F. R.; Laragh, J. H.; Vaughan, E. D. *Am. J. Med.* **1973**, 55, 391.
- ⁷ Cruickshank, J. M. *Lancet*, 376, 415.
- ⁸ White, W. B. *Am. J. Med.* **2005**, 118, 695.
- ⁹ (a) Bas, M.; Adams, V.; Suvorova, T.; Niehues, T.; Hoffmann, T. K.; Kojda, G. *Allergy* **2007**, 62, 842. (b) Oshima, G.; Nagasawa, K. *J. Biochem.* **1977**, 81, 57.
- ¹⁰ (a) Chin, H. L.; Buchan, D. A. *Ann. Inter. Med.* **1990**, 112, 312. (b) Skidgel, R. A.; Engelbrecht, S.; Johnson, A. R.; Erdös, E. G. *Peptides* **1984**, 5, 769.
- ¹¹ Kassler-Taub, K.; Littlejohn, T.; Elliott, W.; Ruddy, T.; Adler, E. *Am. J. Hypertens.* **1998**, 11, 445.
- ¹² (a) Rubio-Tapia, A.; Herman, M. L.; Ludvigsson, J. F.; Kelly, D. G.; Mangan, T. F.; Wu, T.-T.; Murray, J. A. *Mayo Clin Proc.* **2012**, 87, 732.
- ¹³ Lapi, F.; Azoulay, L.; Yin, H.; Nessim, S. J.; Suissa, S. *Br. Med. J.* **2013**, 346, e8525.
- ¹⁴ (a) Skeggs, L. T., Jr.; Kahn, J. R.; Lentz, K.; Shumway, N. P. *J. Exp. Med.* **1957**, 106, 439. (b) Wood, J. M.; Stanton, J. L.; Hofbauer, K. G. *J. Enzym Inhib.* **1981**, 1, 169. (c) pour une perspective historique, voir Peart, W. S. *Proc. Roy. Soc., B* **1969**, 173, 317.
- ¹⁵ Wood, J.; Cumin, F.; Maibaum, J. *Pharmac. Ther.* **1994**, 61, 325.
- ¹⁶ (a) Sielecki, A. R.; Hayakawa, K.; Fujinaga, M.; Murphy, M. E. P.; Fraser, M.; Muir, A. K.; Carilli, C. T.; Lewicki, J. A.; Baxter, J. D.; James, M. N. G. *Science* **1989**, 243, 1346. (b) Dhanaraj, V.; Dealwis, C. G.; Frazao, C.; Badasso,

M.; Sibanda, B. L.; Tickle, I. J.; Cooper, J. B.; Driessen, H. P.; Newman, M.; Aguilar, C. Wood, S. P.; Blundell, T. L.; Hobart, P. M.; Geoghegan, K. F.; Ammirati, M. J.; Danley, D. E.; O'Connor, B. A.; Hoover, D. J. *Nature* **1992**, *357*, 466.

¹⁷ Ripka, A. S.; Rich, D. H. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1998**, *2*, 441.

¹⁸ Rahuel, J.; Rasetti, V.; Maibaum, J.; Rueger, H.; Goschke, R.; Cohen, N. C.; Stutz, S.; Cumin, F.; Fuhrer, W.; Wood, J. M.; Grutter, M. G. *Chem. Biol.* **2000**, *7*, 493.

¹⁹ Rasetti, V.; Cohen, N. C.; Rueger, H.; Goschke, R.; Maibaum, J.; Cumin, F.; Fuhrer, W.; Wood, J. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 1589.

²⁰ Pour des revues, voir (a) Siragy, H. M.; Kar, S.; Kirkpatrick, P. *Nat. Rev. Drug Discovery* **2007**, *6*, 779. (b) Jensen, C.; Herold, P.; Brunner, H. R. *Nat. Rev. Drug Discovery* **2008**, *7*, 399. (c) Maibaum, J.; Feldman, D. L. *Annu. Rep. Med. Chem.* **2009**, *44*, 105.

²¹ Webb, R. L.; Schiering, N.; Sedrani, R.; Maibaum, J. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 7490.

²² Pour des exemples, voir: Hanessian, S. *Chem. Med. Chem.* **2006**, *1*, 1300.

²³ Hanessian, S.; Raghavan, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 1697.

²⁴ Hanessian, S. *Total Synthesis of Natural Products: The Chiron Approach*, Pergamon Press, Elmsford, NY, 1983.

²⁵ Hanessian, S.; Sumi, K. *Synthesis*, **1991**, 1083.

²⁶ Hanessian, S.; Claridge, S.; Johnstone, S. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4261.

²⁷ Acemoglu, M.; Grimler, D.; Sedelmeier, G. WO 045420 A3 (2007).

²⁸ (a) Neelam, U. K.; Gangula, S.; Reddy, V. P.; Bandichhor, R. *Chem. Biol. Interface* **2013**, *3*, 14. (b) Nam, G.; Ko, S. Y. *Helv. Chim. Acta* **2012**, *95*, 1937. (c) Slade, J.; Liu, H.; Prashad, M.; Prasad, K. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4349. (d) Lindsay, K. B.; Skrydstrup, T. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4766. (e) Dong, H.; Zhang, Z.-L.; Huang, J.-H.; Ma, R.; Chen, S.-H.; Li, G. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6337. (f) Goschke, R.; Stutz, S.; Heinzelmann, W.; Maibaum, J. *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 2848. (g) Dondoni, A.; De Lathauwer, G.; Perrone, D. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4819. (h) Sandham, D. A.; Taylor, R. J.; Carey, J. S.; Fässler, A. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 10091. (i) Rueger, H.; Stutz, S.; Goschke, R.; Spindler, F.; Maibaum, J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 10085.

²⁹ Cee, V. J. in *Modern Drug Synthesis*, Li, J. J.; Johnson, D. S., Eds. J. Wiley & Sons, Hoboken, NJ 2010, Chapter 11.

³⁰ (a) Evans, D. A.; Ennis, M. D.; Mathre, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1737. (b) Evans, D. A.; Bartroli, J.; Shih, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127. (c) Evans, D. A.; Takacs, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4233.

³¹ (a) Sckhöllkopf, U.; Westphalen, K.-O.; Schröder, J.; Horn, K. *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 781. (b) Schöllkopf, U. *Pure Appl. Chem.* **1983**, *55*, 1799.

³² Myers, A. G.; Yang, B. H.; Chen, H.; McKinstry, L.; Kopecky, D. J.; Gleason, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6496.

-
- ³³ (a) Herold, P.; Stutz, S. EP 1303478B1 (2004). (b) Herold, P.; Stutz, S. WO 0202487 A1 (2002). (c) Herold, P.; Stutz, S. WO 0202500 A1 (2002) (d) Herold, P.; Stutz, S. WO 02092828 A2 (2002). (e) Herold, P.; Stutz, S.; Spindler, F. WO 0202508 A1 (2002). (f) voir aussi Boogers, J. A. F.; Felfer, U.; Kotthaus, M.; Lefort, L.; Steinbauer, G.; de Vries, A. H. M.; de Vries, J. G. *Org. Proc. Res. Dev.* **2007**, *11*, 585. Pour un brevet récent démontrant les différentes voies possibles pour la synthèse de l'aliskiren avec les intermédiaires communs représentés à la *Figure 1.6*, voir : (g) Satyanarayna Reddy, M.; Thirumalai Rajan, S.; Eswaraiyah, S.; Venkat Reddy, G.; Rama Subba Reddy, K.; Sahadeva Reddy, M. WO 148392 A1 (2011).
- ³⁴ Pour un résumé, voir Yokokawa, F.; Maibaum, J. *Expert Opin. Ther. Patents* **2008**, *18*, 581 et les références citées dans cet article.
- ³⁵ Corey, E. J.; Cheng, X.-M. *The Logic of Chemical Synthesis*, Wiley, New York, 1995.
- ³⁶ Beeson, T. D.; Mastracchio, A.; Hong, J.-B.; Ashton, K.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2007**, *316*, 582. Aussi, voir Dowling, M. S.; Vanderwal, C. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15090
- ³⁷ Lindgren, B. O.; Nilsson, T. *Acta Chem. Scand.* **1973**, *27*, 888. Cette réaction a été popularisée par Pinnick: Bal, B. S.; Childers Jr, W. E.; Pinnick, H. W. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2091.
- ³⁸ Evans, D. A.; Dart, M. J.; Duffy, J. L.; Yang, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4322.
- ³⁹ Mengel, A.; Reiser, O. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1191.
- ⁴⁰ Inoue, A.; Kitagawa, K.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4333.
- ⁴¹ Fürstner, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3012.
- ⁴² Langmuir, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1919**, *41*, 1543.
- ⁴³ *Hanbook of Heterocyclic Chemistry*, 3th Ed, Katritzky, A. R.; Ramsden, C. A.; Joule, J. A.; Zhdankin, V. V. Eds.; Elsevier, U.K. 2010.
- ⁴⁴ *Structure Determination of Organic Compounds*, 4th Ed, Pretsch, E.; Bühlmann, P.; Badertscher, M., Eds.; Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2009.
- ⁴⁵ Thakur, V. V.; Talluri, S. K.; Sudalai, A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 861.
- ⁴⁶ Guthikonda, K.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13672.
- ⁴⁷ Hanessian, S.; Guesne, S.; Chénard, E. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1816.
- ⁴⁸ (a) Hernández-Galán, R.; Ramírez-Fernández, J.; Collado, I. *Synlett* **2008**, *2008*, 339. (b) Baba, Y.; Saha, G.; Nakao, S.; Iwata, C.; Tanaka, T.; Ibuka, T.; Ohishi, H.; Takemoto, Y. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 81.
- ⁴⁹ Jung, M. E.; Piizzi, G. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1735.
- ⁵⁰ Illuminati, G.; Mandolini, L. *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 95.
- ⁵¹ Evans, P. A.; Holmes, B. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 9131.
- ⁵² Pour une revue sur la préparation d'isostère aminohydroxyéthylène, voir: Bergmeier, S. C. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2561.

-
- ⁵³ Weaver, J. D.; Recio, A., 3rd; Grenning, A. J.; Tunge, J. A. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1846.
- ⁵⁴ Trost, B. M.; Xu, J. J. *Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17180.
- ⁵⁵ (a) Yus, M.; González-Gómez, J. C.; Foubelo, F. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 7774. (b) Denmark, S. E.; Fu, J. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2763.
- ⁵⁶ Tsuji, J. T., H.; Morikawa, M. *Tetrahedron Lett.* **1965**, *6*, 4387.
- ⁵⁷ (a) Tsuji, J. M., I.; Shimizu, I. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1793. Voir aussi: (b) Shimizu, I. Y., T.; Tsuji, J. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3199 et (c) Tsuda, T.; Chujo, Y.; Nishi, S.; Tawara, K.; Saegusa, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6381.
- ⁵⁸ Paquette, L. A.; Gallou, F.; Zhao, Z.; Young, D. G.; Liu, J.; Yang, J.; Friedrich, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9610.
- ⁵⁹ Trost, B. M. *Org. Proc. Res. Dev.* **2012**, *16*, 185.
- ⁶⁰ Mohr, J. T.; Stoltz, B. M. *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 1476.
- ⁶¹ Trost, B. M.; Crawley, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921.
- ⁶² Behenna, D. C.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15044.
- ⁶³ (a) von Matt, P.; Pfaltz, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1993**, *32*, 566. (b) Sprinz, J.; Helmchen, G. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1769.
- ⁶⁴ Williams, J. M. J. *Synlett* **1996**, 705.
- ⁶⁵ Helmchen, G.; Pfaltz, A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 336. Pour un large éventail de ligands PHOXs et leurs utilisations, voir: McManus, H. A.; Guiry, P. J. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 4151.
- ⁶⁶ Trost, B. M.; Xu, J. J. *Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2846.
- ⁶⁷ You, S. L.; Dai, L. X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 5246.
- ⁶⁸ Behenna, D. C.; Stoltz, B. M.; Mohr, J. T.; Harned, A. M.; US 7235698 B2 (2007).
- ⁶⁹ Bélanger, É.; Cantin, K.; Messe, O.; Tremblay, M.; Paquin, J.-F. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1034.
- ⁷⁰ Bélanger, E.; Houze, C.; Guimond, N.; Cantin, K.; Paquin, J.-F. *Chem. Commun.* **2008**, 3251.
- ⁷¹ Sherden, N. H.; Behenna, D. C.; Virgil, S. C.; Stoltz, B. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 6840.
- ⁷² (a) Keith, J. A.; Behenna, D. C.; Mohr, J. T.; Ma, S.; Marinescu, S. C.; Oxgaard, J.; Stoltz, B. M.; Goddard, W. A., 3rd *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11876. (b) Keith, J. A.; Behenna, D. C.; Sherden, N.; Mohr, J. T.; Ma, S.; Marinescu, S. C.; Nielsen, R. J.; Oxgaard, J.; Stoltz, B. M.; Goddard III, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 19050.
- ⁷³ (a) McDougal, N. T.; Streuff, J.; Mukerjee, H.; Virgil, S. C.; Stoltz, B. M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5550. (b) Krout, M. R.; Mohr, J. T.; Stoltz, B. M. *Org. Synth.* **2009**, *86*, 181. (c) Tani, K.; Behenna, D. C.; McFadden, R. M.; Stoltz, B. M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2529. (d) Aussi, voir: Bélanger, E.; Pouliot, M. F.; Courtemanche, M. A.; Paquin, J. F. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 317.

-
- ⁷⁴ Behenna, D. C.; Mohr, J. T.; Sherden, N. H.; Marinescu, S. C.; Harned, A. M.; Tani, K.; Seto, M.; Ma, S.; Novák, Z.; Krout, M. R.; McFadden, R. M.; Roizen, J. L.; Enquist, J. A. Jr.; White, D. E.; Levine, S. R.; Petrova, K. V.; Iwashita, A.; Virgil, S. C.; Stoltz, B. M. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 14199.
- ⁷⁵ (a) Liu, L.; Ma, H.; Fu, B. *Molecules* **2012**, *17*, 1992. (b) Bayardon, J.; Sinou, D.; Guala, M.; Desimoni, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3195 et les citations mentionnées dans cet article.
- ⁷⁶ McDougal, N. T.; Virgil, S. C.; Stoltz, B. M. *Synlett* **2010**, 1712.
- ⁷⁷ Kuwano, R.; Ishida, N.; Murakami, M. *Chem. Commun.* **2005**, 3951. Pour un exemple choisi de l'utilisation de *t*-butanol comme additif, voir: Trost, B. M.; Pissot-Soldermann, C.; Chen, I.; Schroeder, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4480.
- ⁷⁸ Pour un exemple choisi de l'utilisation de *t*-butanol comme additif, voir: Trost, B. M.; Pissot-Soldermann, C.; Chen, I.; Schroeder, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4480.
- ⁷⁹ Trost, B. M.; Xu, J.; Schmidt, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 18343.
- ⁸⁰ (a) Tsuji, J.; Minami, I.; Shimizu, I. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5635. (b) Tsuji, J.; Minami, I.; Shimizu, I.; Kataoka, H. *Chem. Lett.* **1984**, 1133. (c) Minami, I.; Takahashi, K.; Shimizu, I.; Kimura, T.; Tsuji, J. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2971. (d) Tsuji, J.; Ohashi, Y.; Minami, I. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2397.
- ⁸¹ Merci au Pr. Hélène Lebel pour nous avoir suggéré d'examiner cette hypothèse. Pour une revue sur les NLE, voir : Satyanarayana, T.; Abraham, S.; Kagan, H. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 456 et les références de cette revue.
- ⁸² Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551.
- ⁸³ Fujii, A.; Hashiguchi, S.; Uematsu, N.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2521.
- ⁸⁴ Hanessian, S.; Chénard, E. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3222.
- ⁸⁵ Pour une discussion sur les nouveaux enjeux des chimistes organiciens, voir: Mulzer, J. *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 595.
- ⁸⁶ (a) Pan, C.; Liu, M.; Zhang, L.; Wu, H.; Ding, J.; Cheng, J. *Catal. Commun.* **2008**, *9*, 508. (b) Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3437.
- ⁸⁷ Pour des exemples de structures avec des activités biologiques et de récents progrès pour la formation de liens biaryles, voir : McGlacken, G. P.; Bateman, L. M. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2447.
- ⁸⁸ Pour une revue sur des lignanes comprenant des corps tétralins, voir : Saleem, M.; Kim, H. J.; Ali, M. S.; Lee, Y. S. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 696.
- ⁸⁹ Smith III, A. B.; Cho, Y. S.; Friestad, G. K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8765.
- ⁹⁰ Pour l'isolation de la sacidumlignane D, voir : Gan, L.-S.; Yang, S.-P.; Fan, C.-Q.; Yue, J.-M. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 221.

-
- ⁹¹ Pour des activités biologiques de la talaumidine, voir : Zhai, H.; Nakatsukasa, M.; Mitsumoto, Y.; Fukuyama, Y. *Planta Med.* **2004**, *70*, 598.
- ⁹² Pour voir une variété de lignanes et certaines de leur activités biologiques, voir : Konishi, T.; Konoshima, T.; Daikonya, A.; Kitanaka, S. *Chem.Pharm. Bull.* **2005**, *53*, 121 et les références citées.
- ⁹³ Pour l'isolation de l'eupomatilone-6: Carroll, A. R.; Taylor, W. C. *Aust. J. Chem.* **1991**, *44*, 1705
- ⁹⁴ Price, C. C.; Lund, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62*, 3105.
- ⁹⁵ a) Hanessian, S.; Reddy, G. J.; Chahal, N. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5477. b) Hanessian, S.; Reddy, G. J. *Synlett* **2007**, 475.
- ⁹⁶ (a) Mühlthau, F.; Schuster, O.; Bach, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9348. (b) Mühlthau, F.; Stadler, D.; Goeppert, A.; Olah, G. A.; Prakash, G. K. S.; Bach, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9668. (c) Stadler, D.; Mühlthau, F.; Rubenbauer, P.; Herdtweck, E.; Bach, T. *Synlett* **2006**, 2573. (d) Stadler, D.; Goeppert, A.; Rasul, G.; Olah, G. A.; Prakash, G. K. S.; Bach, T. *J. Org. Chem.* **2008**, *74*, 312.
- ⁹⁷ Stadler, D.; Bach, T. *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 272.
- ⁹⁸ Smith, M. B.; March, J. *Advanced Organic Chemistry*, 6th ed., John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, 2007.
- ⁹⁹ Beregszászi, T.; Török, B.; Molnár, A.; Olah, G. A.; Prakash, G. K. S. *Catal. Lett.* **1997**, *48*, 83.
- ¹⁰⁰ Canonne, P.; Regnault, A. *Can. J. Chem.* **1969**, *47*, 2837.
- ¹⁰¹ Stadler, D.; Bach, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 7557.
- ¹⁰² Chung, J. Y.; Mancheno, D.; Dormer, P. G.; Variankaval, N.; Ball, R. G.; Tsou, N. N. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3037.
- ¹⁰³ Cooper, J. R.; Bloom, F. E.; Roth, R. H. *The Biochemical Basis of Neuropharmacology*, 8th ed., Oxford University Press, Inc., 2003.
- ¹⁰⁴ (a) Zhang, J.; Xiong, B.; Zhen, X.; Zhang, A. *Med. Res. Rev.* **2009**, *29*, 272. (b) Pour d'autres exemples d'unités 2-amino-1,1-diarylcane ou de 1,1-diarylcane, voir: Ameen, D.; Snape, T. J. *MedChemComm* **2013**, *4*, 893. Voir aussi (c) Hanessian, S.; Mauduit, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 3810.
- ¹⁰⁵ Rueping, M.; Nachtseim, B. J. *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, 1.
- ¹⁰⁶ (a) Rubenbauer, P.; Bach, T. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1125. (b) Pour une approche reliée pour la formation de 2-amino-1,1-diarylcane utilisant des amines protégées, voir: Wilcke, D.; Herdtweck, E.; Bach, T. *Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 1372. (c) voir aussi: Davoust, M.; Kitching, J. A.; Fleming, M. J.; Lautens, M. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 50 pour la préparation d'aminodiaryltétralins.
- ¹⁰⁷ (a) Henry, L. C. R. *Acad. Sci. Ser. C.* **1895**, 1265. (b) Henry, L. C. R. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1895**, *13*, 999.
- ¹⁰⁸ Pour l'utilisation des différents réactifs, voir: a) Hanessian, S.; Devasthale, P. V. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 987 et (b) Hanessian, S.; Devasthale, P. V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 2201 pour les exemples avec le TBAF. (c) Ballini, R.; Bosica, G.; Parrini, M. *Chem. Lett.* **1999**, *28*, 1105 pour des exemples avec le KOH. (d) Ballini, R.; Gabrielli, S.; Palmieri, A. *Synlett* **2007**, *2007*, 2430 pour des exemples avec le tBuOK. (e) Rosini, G.; Ballini, R.;

Sorrenti, P. *Synthesis* **1983**, 1983, 1014 pour des exemples avec l'alumine. (f) Ballini, R.; Bosica, G.; Forconi, P. *Tetrahedron* **1996**, 52, 1677 pour des exemples avec Amberlyst A21. g) Gan, C.; Chen, X.; Lai, G.; Wang, Z. *Synlett* **2006**, 2006, 0387 pour des exemples avec LiBr sous effet de micro-ondes. h) Pour une revue, voir : Luzzio, F. A. *Tetrahedron* **2001**, 57, 915.

¹⁰⁹ Boiaryna, L.; El Mkaddem, M. K.; Taillier, C.; Dalla, V.; Othman, M. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 14192.

¹¹⁰ Liu, J.; Muth, E.; Flörke, U.; Henkel, G.; Merz, K.; Sauvageau, J.; Schwake, E.; Dyker, G. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 456.

¹¹¹ Mertins, K.; Lovel, I.; Kischel, J.; Zapf, A.; Beller, M. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 691.

¹¹² Bandini, M.; Eichholzer, A.; Kotrusz, P.; Tragni, M.; Troisi, S.; Umani-Ronchi, A. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 319.

¹¹³ Kingsbury, C. A.; Sopchik, A. E.; Underwood, G.; Rajan, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1982**, 867.

¹¹⁴ Seebach, D.; Beck, A. K.; Mukhopadhyay, T.; Thomas, E. *Helv. Chim. Acta* **1982**, 65, 1101.

¹¹⁵ Ghosh, U.; Ganessunker, D.; Sattigeri, V. J.; Carlson, K. E.; Mortensen, D. J.; Katzenellenbogen, B. S.; Katzenellenbogen, J. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, 11, 629.

¹¹⁶ (a) Morwick, T.; Hrapchak, M.; DeTuri, M.; Campbell, S. *Org. Lett.* **2002**, 4, 2665. (b) Ko, E.; Liu, J.; Perez, L. M.; Lu, G.; Schaefer, A.; Burgess, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 133, 462.

¹¹⁷ (a) Alper, P. B.; Hung, S.-C.; Wong, C.-H. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6029. (b) Lundquist, J. T., IV; Pelletier, J. C. *Org. Lett.* **2001**, 3, 781. (c) See also: Vasella, A.; Witzig, C.; Chiara, J.-L.; Martin-Lomas, M. *Helv. Chim. Acta* **1991**, 74, 2073.

¹¹⁸ (a) Alper, P. B.; Hung, S.-C.; Wong, C.-H. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6029. Aussi voir: (b) Lundquist, J. T. IV; Pelletier, J. C. *Org. Lett.* **2001**, 3, 781 et (c) Vasella, A.; Witzig, C.; Chiara, J.-L.; Martin-Lomas, M. *Helv. Chim. Acta* **1991**, 74, 2073.

¹¹⁹ Pour des discussions et des résultats concernant des répulsions de dipôles, voir: Reetz, M. T.; Kessler, K.; Jung, A. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 729.

¹²⁰ Sevov, C. S.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 9303.

¹²¹ Fuson, R. C.; Speck, S. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, 64, 2446.

¹²² (a) Jimenez-Oses, G.; Brockway, A. J.; Shaw, J. T.; Houk, K.N. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 6633. (b) Brockway, A. J.; González-López, M.; Fettingner, J. C.; Shaw, J. T. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 3515.

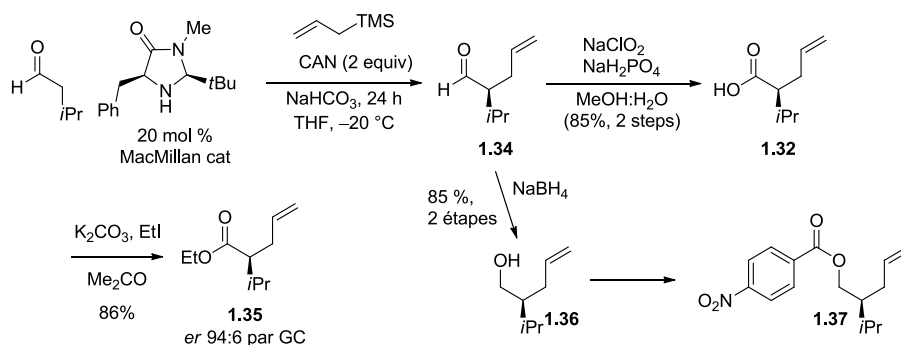
Annexe 1

TABLE OF CONTENTS

SYNTHESIS OF THE COMMON PRECURSORS 1.32 AND 1.34:	4
CARBOXYLIC ACID 1.32 : ADAPTED FROM MACMILLAN'S METHODOLOGY	4
ALTERNATIVE METHODS FOR THE SYNTHESIS OF PRECURSOR 1.32 INVOLVE AN EVANS AUXILIARY-MEDIATED REACTION	5
ACID 1.32	5
ESTER 1.35	6
SYNTHESIS OF THE COMMON PRECURSOR 1.34 FROM 1.32	6
ALCOHOL 1.36	6
SYNTHESIS OF 1.36 FROM ALDEHYDE 1.34 PREPARED BY MACMILLAN'S METHOD	7
ESTER 1.37	7
ALCOHOLS 1.39 AND 1.40	8
(S,R,S) ESTER 1.41 AND (S,S,S) ESTER 1.42	9
(S,R,S) ESTER (1.41).....	10
LACTONE 1.43 (RCM PROTOCOL)	10
EPOXIDATION AND EPOXIDE REARRANGEMENT	11
EPOXIDE 1.47	11
REARRANGEMENT PRODUCTS 1.50, 1.51, AND 1.52	12
DIHYDROXYLATION	13
LACTONEDIOL 1.56	13
LACTONEDIBENZOATE 1.57	13
BROMOSULFONAMIDATION	14
LACTONE 1.62	14
ANTI-LACTONE 1.62	14
SYN-LACTONE 1.62	15
LACTONE 1.63	15
AZIRIDINATION	16
AZIRIDINE 1.64	16
FORMAL AMINOHYDROXYLATION	16
PYRIDYL LACTONE 1.66	16

SYNTHESIS OF DILACTONES (DIMERS)	17
WEINREB AMIDE 1.76	17
KETONE 1.77	18
ALCOHOL 1.40	18
ESTER 1.42	19
DILACTONE 1.78	19
DILACTONE 1.83	20
ACID 1.81	21
ACID 1.82	21
DIARYL 1.84	22
ESTER 1.89	22
DILACTONES 1.90 AND 1.91	23
ACID 1.92	23
DIARYL 1.93	24
REFERENCES	24

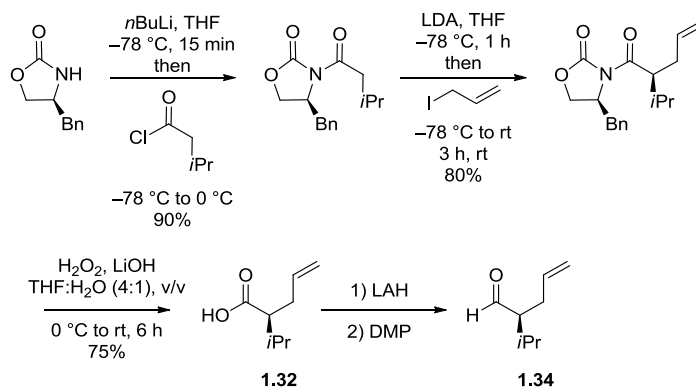
Synthesis of the common precursors **1.32** and **1.34**:



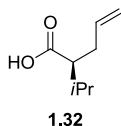
Carboxylic acid **1.32**: adapted from MacMillan's methodology¹

An oven-dried round-bottom flask was charged with a magnetic stirrer, (2*S*,5*S*)-5-benzyl-2-*tert*-butyl-3-methyl-imidazolidin-4-one (46 mg, 0.20 mmol, 0.20 equiv), ceric ammonium nitrate (1.3 g, 2.3 mmol, 2.5 equiv) and dry sodium bicarbonate (0.13 mg, 1.5 mmol, 1.6 equiv). THF (4 mL) and H_2O (0.030 mL, 1.7 mmol, 1.8 equiv) were introduced in the reaction vessel. The suspension was deoxygenated by 3 repetitive treatments of dry-ice bath/ ultrasound under a stream of argon and the reaction mixture was then cooled to $-20\text{ }^\circ\text{C}$, before adding allyltrimethylsilane (0.40 mL, 2.5 mmol, 2.7 equiv) and isovaleraldehyde (0.1 mL, 0.9 mmol, 1 equiv). The reaction mixture was stirred for 24 h under an argon atmosphere at $-20\text{ }^\circ\text{C}$. The reaction mixture was then poured on a flash column chromatography (silica gel, 3.0 cm \times 15 cm, 1:9 diethyl ether:hexanes; to remove inorganic and polar organics). The fractions with the product were combined and concentrated under vacuum to afford the expected volatile aldehyde **1.34** (do not concentrate to dryness). ($R_f = 0.43$, 1:9 diethyl ether:hexanes) The residue was dissolved in MeOH (5 mL) and 2-methyl-2-butene (1 mL). The solution was cooled to $0\text{ }^\circ\text{C}$ while a second round-bottomed flask was charged with sodium chlorite (0.22 g, 2.4 mmol, 2.5 equiv), sodium dihydrogenphosphate hydrate (0.49 g, 3.5 mmol, 3.5 equiv), and MeOH/ H_2O (14 mL, 1:1 v/v). The resulting solution was added to the aldehyde solution and the reaction was allowed to warm to room temperature over 4 h. The reaction mixture was extracted with ethyl acetate (6 \times 10 mL), the combined organic layer were dried over sodium sulfate to afford 112 mg (0.79 mmol, 85% over 2 steps) of the carboxylic acid **B**. Data in agreement in all respects with the literature (see page A1-5).² For a larger scale reaction of **1.34**, see page 8. The enantiopurity of **1.34** was estimated to be $\sim 90\%$, based on the *p*-nitrobenzoate ester **1.37** and the corresponding carboxylic acid, prepared by the Evans method (see pages A1-5 and 7). The purity of the corresponding ethyl ester **1.35** (Etl, K_2CO_3 by chiral GC) was 88%.

Alternative methods for the synthesis of precursor **1.32** involve an Evans auxiliary-mediated reaction:³



Acid **1.32**

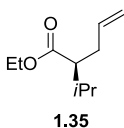


$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 6$ (c 1.0, CHCl_3) (Organocatalytic method)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 6$ (c 1.0, CHCl_3) (Evans' chiral auxiliary method)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11.70 (s, 1H), 5.84-5.71 (m, 1H), 5.11-5.00 (m, 2H), 2.40-2.21 (m, 3H), 1.99-1.85 (m, 1H), 0.99 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.96 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 181.9, 135.7, 116.8, 52.4, 33.7, 30.2, 20.4, 20.2; ; HRMS (ESI_NEG) calcd for $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}_2$ $[\text{M} - \text{H}]^-$ 141.09210, found $[\text{M} - \text{H}]^-$ 141.09208.

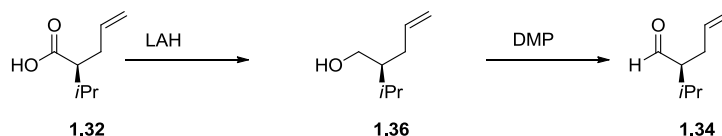
Ester 1.35



Potassium carbonate (0.24 g, 1.8 mmol, 2.6 equiv) and iodoethane (0.22 mL, 2.8 mmol, 4.0 equiv) were added to a solution of (*S*)-2-isopropylpent-4-enoic acid (0.1 g, 0.7 mmol, 1 equiv) in acetone:water (4.0 mL:0.2 mL). The mixture was stirred at reflux for 16 h. The reaction solution was diluted in diethyl ether (20 mL) and water (10 mL). The organic phase was separated and aqueous was extracted with diethyl ether (3 × 20 mL). The organic was dried over magnesium sulfate, filtered, and gently concentrated under vacuum, at a temperature of ~10 °C, to yield ester **1.35** (0.10 g, 86%) as a yellowish oil; $R_f = [\alpha]_D^{20} +14$ (*c* 1.0, CDCl_3 , measured from sample with 88% ee); Chiral GC analysis was performed with Chiraldex G-TA (30 m × 0.25 mm) column, isotherm 80 °C, flow: 1.0 mL/min, RT: 21.5 min and 22.3 min (88% ee from MacMillan organocatalyst and 96% ee from Evans auxiliary). The rest of the data correspond to literature.⁴

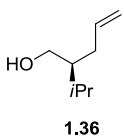
Synthesis of the common precursor 1.34 from 1.32

The common precursor **1.34** was synthesized via the intermediate **1.36** as described below:



The synthesis of the intermediate **1.36** was carried out using a known procedure:^{2b,c,f}

Alcohol 1.36



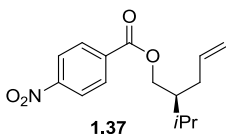
A dry round-bottomed flask was charged with lithium aluminum hydride (0.57 g, 15 mmol, 3.0 equiv), a magnetic stirrer, and equipped with a condenser. The condenser was topped with a rubber septum and the reaction vessel was flushed with argon. Dry diethyl ether (60 mL) was introduced to the reaction vessel via a glass syringe and the resulting grey suspension was stirred under an atmosphere of argon at 0 °C. A second dry round-bottomed flask was a solution of pentenoic acid **1.32** (0.71 g, 5.0 mmol, 1.0 equiv) in dry diethyl ether (5 mL), transferred into the flask containing the reducing reagent in a dropwise manner via a glass syringe, and the reaction mixture was stirred at 0 °C for 10 min, and the reaction was heated to reflux. After stirring at the refluxing temperature of diethyl ether overnight, the grey suspension was cooled to room temperature, and then to 0 °C. The reaction mixture was then cautiously quenched at 0

°C by adding H₂O (20 mL). The resulting biphasic solution was then warm to room temperature. A saturated aqueous solution of sodium potassium tartrate (20 mL) and a 1.0 M aqueous solution of sodium hydroxide (20 mL) were added. The resulting mixture was vigorously stirred for 1 h at room temperature and the aluminum salts were filtered off through a pad of Celite[®]. The reaction flask and the pad of Celite[®] were washed three times with small amounts of diethyl ether. The aqueous layer was separated and extracted with diethyl ether (3 × 20 mL). The organic layers were combined, washed with brine (10 mL), dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated to yield alcohol **1.36** (0.56 g, 88%) as a colorless oil which was used in the next step without any further purification. R_f = 0.17 (1:9 diethyl ether:hexanes) An aliquot was purified by chromatography to give an oil having the expected optical rotation: [α]_D²⁰ + 10 (c 1.0, CHCl₃); see Paquette, L. A. et al. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6069. R_f = 0.14 (1:9 ethyl acetate:hexanes); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.89-5.79 (m, 1H), 5.09-5.00 (m, 2H), 3.65-3.57 (m, 2H), 2.20-2.15 (m, 1H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.86-1.75 (m, 1H), 1.48-1.41 (m, 1H), 1.30 (broad s, 1H), 0.91 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.90 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

Synthesis of **1.36** from aldehyde **1.34** prepared by MacMillan's method

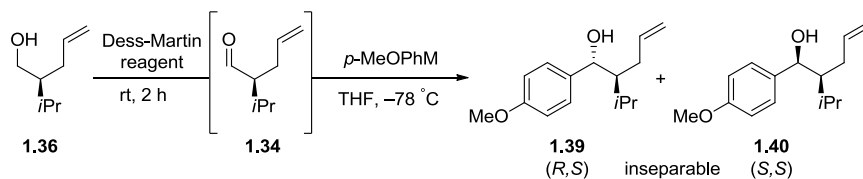
A round-bottomed flask was charged with a magnetic stirrer, (2*S*,5*S*)-5-benzyl-2-*tert*-butyl-3-methyl-imidazolidin-4-one (0.56 g, 2.3 mmol, 0.20 equiv), ceric ammonium nitrate (16 g, 29 mmol, 2.5 equiv), and capped with a rubber septum. The reaction vessel was flushed with argon before introducing a degassed solution of THF (45 mL), trifluoroacetic acid (0.18 mL, 2.3 mmol, 0.2 equiv), and H₂O (3.0 mL, 0.12 mol, 10 equiv) via a cannula. The resulting orange mixture was cooled to –20 °C before adding of allyltrimethylsilane (4.6 mL, 29 mmol, 2.5 equiv) and of isovaleraldehyde (1.2 mL, 11 mmol, 1.0 equiv) via glass syringes. The mixture was stirred for 48 h under an atmosphere of argon at –20 °C. Extra allyltrimethylsilane (1.0 mL, 6.3 mmol, 0.5 equiv) was added and the reaction mixture was stirred at –20 °C for another 24 h. H₂O (20 mL) was added at this temperature, the solution was allowed to reach room temperature, and the mixture was added of diethyl ether (40 mL). The aqueous layer was separated and extracted with diethyl ether (4 x 20 mL). The organic layers were combined into a round-bottomed flask in which a magnetic stirrer was introduced. The reaction vessel was cooled to –20 °C under stirring before adding of MeOH (5 mL). Sodium borohydride (2.0 g, 53 mmol, 4.6 equiv) was added in a portionwise manner and the resulting reaction mixture was warmed to room temperature. After 16 h, H₂O (20 mL) and a 5% aqueous solution of hydrochloric acid (10 mL) were added. The aqueous layer was separated, extracted with diethyl ether (3 × 20 mL) and the organic layers were combined, dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (silica gel, 2.5 cm × 20 cm; 0:100 to 1:9 diethyl ether:hexanes) to yield alcohol **1.36** (1.3 g, 84%) as a clear oil.

Ester **1.37**



Starting from isovaleraldehyde (0.30 mL, 2.8 mmol, 1 equiv), a crude mixture of alcohol **1.36** was obtained from reducing the crude aldehyde **1.34**, prepared via the MacMillan protocol. 4-nitrobenzoyl chloride (0.66 g, 3.6 mmol, 1.3 equiv) and triethylamine (3 mL, 41 mmol, 15 equiv) were added to a solution of crude alcohol **1.36** in dichloromethane (30 mL). The reaction mixture was stirred for 2 h, directly poured in a separatory funnel, washed with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate (3 × 20 mL), dried with magnesium sulfate, filtered, and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (silica gel, 2.5 cm × 20 cm; 0:100 to 3:97 diethyl ether:hexanes) to yield ester **1.37** (0.37 g, 48%) as an oil. $R_f = 0.43$ (1:9 ethyl acetate:hexanes); $[\alpha]_D^{20} + 13$ (*c* 1.0, CHCl₃); The ester **1.37** was also synthesized from an esterification of the alcohol prepared from the Evans approach with to give 26 mg (60%) of ester **1.37** with an $[\alpha]_D^{20} + 14$ (*c* 1.0, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.33 – 8.26 (m, 2H), 8.22 – 8.17 (m, 2H), 5.87 – 5.75 (m, 1H), 5.10 – 5.01 (m, 2H), 4.44 – 4.29 (m, 2H), 2.32 – 2.23 (m, 1H), 2.18 – 2.05 (m, 1H), 1.94 – 1.83 (m, 1H), 1.83 – 1.74 (m, 1H), 1.01 – 0.96 (m, 6H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 164.9, 150.7, 136.8, 136.0, 130.8, 123.7, 116.7, 66.7, 43.4, 33.2, 28.6, 19.8, 19.7; IR (neat) 3078, 2960, 2931, 2873, 1722, 1607, 1527, 1347, 1271, 1116, 1101 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₁₅H₁₉NNaO₄ [M+Na]⁺ 300.12063, found [M+Na]⁺ 300.12167.

Alcohols **1.39** and **1.40**

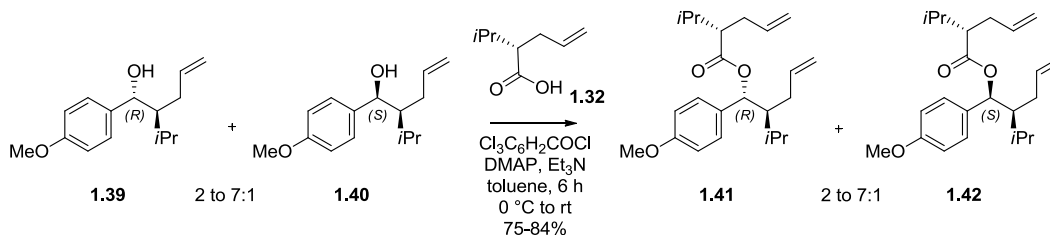


A dry round-bottomed flask was charged with a magnetic stirrer, capped with a rubber septum, and the reaction vessel was flushed with argon. THF (20 mL) was introduced via a glass syringe and cooled to 0 °C before adding a 2.0 M solution of isopropylmagnesium chloride in THF (2.5 mL, 5.0 mmol, 1.0 equiv) followed by a 1.7 M solution of *t*BuLi in pentane (5.9 mL, 10 mmol, 2.0 equiv), which was added dropwise. The reaction was allowed to warm up to room temperature and stirred for 30 min before adding dropwise a solution of 1-bromo-4-methoxybenzene (0.94 g, 5.0 mmol, 1.0 equiv) in THF (5 mL). The reaction is slightly exothermic. The resulting solution was then stirred for 3 h at room temperature and allowed to cool to -78 °C. Meanwhile, in a different round-bottomed flask, Dess-Martin periodinane (2.1 g, 5.5 mmol, 1.1 equiv) was added to a solution of alcohol **1.36** (0.64 g, 5.0 mmol, 1.0 equiv) in CH₂Cl₂ (25 mL) at 0 °C. The slurry mixture was allowed to reach room temperature and the reaction was monitored by TLC analysis. When TLC analysis showed no more starting material (about 1 h of stirring at room temperature), the reaction mixture was diluted with diethyl ether (50 mL) and poured into a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate (15 mL) and a solution of sodium thiosulfate (8.8 g, 35 mmol, 7.0 equiv) in distilled water (15 mL). The resulting biphasic solution was stirred at room temperature until the organic layer became clear. The organic layer was separated and washed with a saturated solution of sodium bicarbonate (20 mL), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated at low temperature on a rotary evaporator (cautious: the aldehyde is volatile). The colorless oily

residue corresponding to the aldehyde **1.34** was dissolved in THF (5 mL) and transferred in a dropwise manner into the round-bottomed flask containing the magnesiate **1.38c** via a glass syringe at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. The reaction mixture was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and stirred 10 min. The reaction mixture was quenched with a saturated aqueous solution of ammonium chloride (80 mL) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and was allowed to reach room temperature. The aqueous layer was separated and extracted with diethyl ether ($3 \times 80\text{ mL}$). The combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered, and solvents were removed under reduced pressure on a rotary evaporator to leave 1.09 g of an orange oily residue, which was purified by flash chromatography (silica gel, $2.5\text{ cm} \times 20\text{ cm}$; 1:4 ethyl acetate:hexanes) to yield inseparable alcohols (*R,S*) **1.39** and (*S,S*) **1.40** (0.56 g, 48%, dr 7:1) as a pale yellow oil; $R_f = 0.28$ (1:4 ethyl acetate:hexanes); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.29-7.25 (m, 2.28H), 6.92-6.88 (m, 2.28H), 6.00-5.80 (m, 1H), 5.60-5.49 (m, 0.14H), 5.11-4.98 (m, 2H), 4.89-4.82 (m, 0.28H), 4.77-4.76 (broad signal, 1H), 4.62-4.60 (broad signal, 0.14H), 3.83, (s, 3.43H), 2.31-2.20 (m, 2H), 2.16-2.09 (m, 0.28H), 1.93-1.86 (m, 1.14H), 1.78-1.63 (m, 2.28H), 0.99-0.96 (m, 3.86H), 0.86 (d, $J = 6.4\text{ Hz}$, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 159.1, 158.9, 140.0, 138.9, 136.6, 128.0, 127.5, 115.4, 115.0, 113.8, 76.1, 75.8, 55.4, 51.2, 50.5, 31.2, 28.2, 27.1, 21.5, 21.2, 18.8, 18.3; IR (NaCl, neat) 3444, 2957, 1637, 1612, 1585, 1512, 1302, 1247, 1174, 1037 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 257.15120, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 257.15018.

When a 1.0 *M* solution of 4-methoxyphenylmagnesium bromide in THF was added in one portion at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ to aldehyde **1.34** prepared from MacMillan methodology, the reaction yielded 2.3 g (48%) of a 2.5:1 diastereomeric mixture of alcohols **1.39** and **1.40**.

(*S,R,S*) ester **1.41** and (*S,S,S*) ester **1.42**

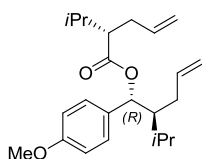


To a solution of acid **1.32** (0.3 g, 2.10 mmol, 1.05 equiv) in dry toluene (20 mL) at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, was successively added triethylamine (0.34 mL, 2.4 mmol, 1.2 equiv), 2,4,6-trichlorobenzoyl chloride (0.38 mL, 2.4 mmol, 1.2 equiv) in a dropwise manner, and 4-dimethylaminopyridine (0.29 g, 2.4 mmol, 1.2 equiv). The resulting white slurry was stirred at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 10 min during which the white slurry turned yellow. In a second dry round-bottomed flask a solution of alcohols **1.39:1.40** (0.47 mg, 2.0 mmol, 1.0 equiv) in a minimum amount of dry toluene was transferred to the reaction vessel containing the yellow slurry in a dropwise manner at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. The round-bottomed flask that contained alcohols **1.39:1.40** was rinsed three times with minimum portions of dry toluene and the reaction media was allowed to warm to room temperature. The reaction was stirred at room temperature and monitored by TLC analysis until no more starting material (Around 4 h at room temperature). The solvent was removed and the resulting yellow solid was taken up in ethyl acetate (10 mL) and H_2O (10 mL). The aqueous layer was separated and extracted with ethyl acetate ($3 \times 10\text{ mL}$). The combined organic layers were successively washed with a 10 % aqueous solution of acid citric (10 mL) and a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate (10 mL). The organic layer was dried over

magnesium sulfate, filtered, and concentrated to afford 670 mg of a yellow oil which. The residue was purified by flash chromatography (silica gel, 3.0 cm × 30 cm; 1:19 diethyl ether:hexanes) to yield ester (*S,R,S*) **1.41** and (*S,S,S*) **1.42** (0.60 g, 84%, dr 7:1) as an inseparable and pale yellow oil; $R_f = 0.53$ (1:9 diethyl ether:hexanes). Only the major diastereomer (*S,R,S*) **1.41** is described for this protocol.

The same protocol was used with 2.3 g of a 2.5:1 mixture of **1.39:1.40** as starting material and yielded 2.8 g (83%) of a 2.5:1 diastereomeric mixture of esters **1.41:1.42**.

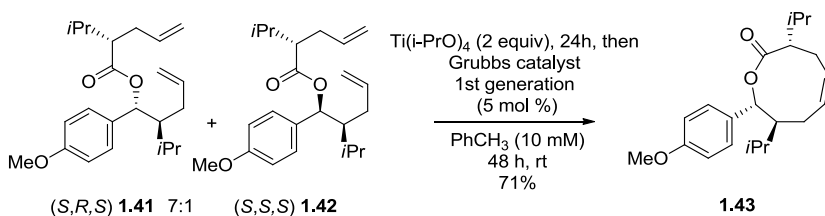
(*S,R,S*) ester (**1.41**)



1.41

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.22 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.83 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.93-5.83 (m, 1H), 5.72 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.60-5.50 (m, 1H), 5.03-4.80 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 2.30-2.16 (m, 5H), 1.92-1.70 (m, 2H), 1.64-1.56 (m, 1H), 0.92 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.90 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.85 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.78 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 174.5, 159.1, 139.2, 135.8, 132.6, 128.5, 116.4, 115.1, 113.6, 77.5, 55.3, 52.8, 49.0, 34.0, 31.4, 30.0, 27.9, 21.2, 20.7, 20.1, 18.3; IR (NaCl, neat) 2960, 1731, 1640, 1613, 1514, 1464, 1250, 1174, 1037 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{NaO}_3$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 381.24002, found [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 381.23912.

Lactone **1.43** (RCM protocol)



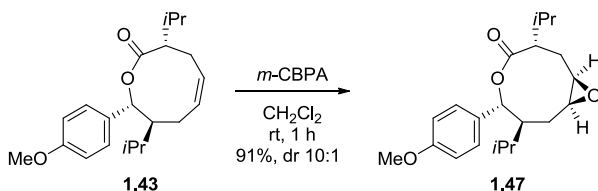
Titanium(IV) isopropoxide (0.59 mL, 2.0 mmol, 2.0 equiv) was added to a solution to the mixture of dienes **1.41:1.42** (0.36 g, 1.0 mmol, 1.0 equiv) in dry toluene (100 mL). The reaction solution stirred overnight at room temperature under an atmosphere of argon, then Grubb's catalyst first generation (0.04 g, 0.05 mmol, 0.05 equiv) was added in one portion. The resulting purple solution was stirred at room temperature and monitored by TLC. After 48 h of stirring at room temperature, the catalyst was filtered off through a short pad of silica (3.0 cm × 3.0 cm) topped with a thin layer of Florisil[®] (0.5 cm). The pad was rinsed (1:9 diethyl ether:hexanes, 2 × 50 mL). The solvents were removed under reduced pressure on a rotary evaporator to afford 350 mg of a colorless oil which was purified by flash chromatography (silica gel, 3.0 cm × 3.0 cm, 3:97 diethyl

ether:hexanes to remove all the remaining starting material, then 1:9 diethyl ether:hexanes) to yield lactone **1.43** (0.24 g, 71%) as a colorless oil.

Also prepared from adding Hoveyda-Grubbs second generation catalyst (3 mg, 0.048 mmol, 0.06 equiv) to a solution of esters **1.41:1.42** (30 mg, 0.084 mmol, 1.0 equiv, dr 4:1) in dry toluene (8 mL) and stirred at reflux for 20 min. The reaction mixture was cooled to room temperature, added of an excess of ethyl vinyl ether and gently evaporated. The residue was purified by flash chromatography (silica gel, 1.5 cm × 20.0 cm, 1:39 ethyl acetate:hexanes) to yield **1.43** (18 mg, 65%). $R_f = 0.5$ (1:9 diethyl ether:hexanes); $[\alpha]_D^{20} + 114$ (c 1.0, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.30-7.28 (m, 2H), 6.88-6.85 (m, 2H), 5.74-5.65 (m, 2H), 5.58-5.51 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.43-2.15 (m, 2H), 2.23-2.10 (m, 2H), 2.01-1.86 (m, 3H), 1.54-1.46 (m, 1H), 0.94 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.85 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.78 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 175.7, 159.3, 135.1, 132.7, 128.9, 124.6, 113.8, 78.7, 55.3, 53.9, 52.6, 28.0, 27.7, 27.3, 25.0, 22.1, 21.7, 20.0, 16.8; IR (NaCl, neat) 3066, 3010, 2959, 2837, 1715, 1612, 1515, 1463, 1388, 1370, 1250, 1174, 1117, 1017 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 331.22677, found $[\text{M}+\text{H}]^+$ 331.22585.

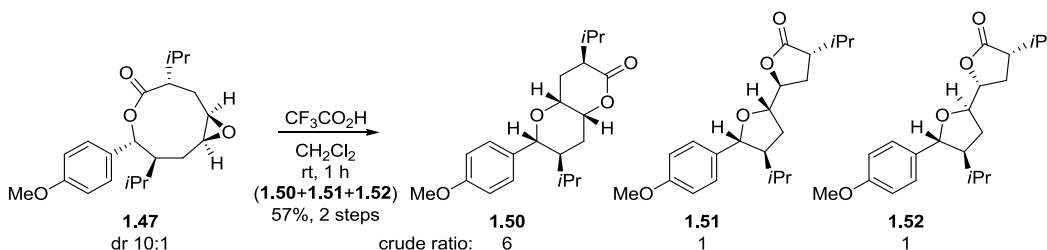
Epoxidation and epoxide rearrangement

Epoxide **1.47**



$m\text{-CPBA}$ (77%) (65 mg, 0.29 mmol, 1.9 equiv) was added to a solution of lactone **1.43** (51 mg, 0.15 mmol, 1.0 equiv) in dichloromethane (1 mL) and the reaction was stirred ~90 min at room temperature. The reaction solution was diluted in diethyl ether (5 mL) and washed with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate (2×10 mL). The organic layer was dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated to yield 47 mg (~91%) of the crude epoxide **1.47** (dr 10:1) as a gel. $R_f = 0.52$ (1:4, ethyl acetate:hexanes). Only the major diastereomer is reported. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.33 – 7.27 (m, 2H), 6.92 – 6.85 (m, 2H), 5.75 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.29 – 3.20 (m, 1H), 3.04 (ddd, $J = 10.7, 3.7, 1.8$ Hz, 1H), 2.60 – 2.50 (m, 1H), 2.25 (ddd, $J = 11.4, 5.2, 1.9$ Hz, 1H), 2.21 – 2.07 (m, 1H), 2.07 – 1.93 (m, 2H), 1.58 – 1.38 (m, 2H), 1.03 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.99 – 0.92 (m, 1H), 0.89 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.84 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.79 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 174.7, 159.6, 131.7, 128.9 (2C), 114.0 (2C), 78.0, 61.0, 55.4, 55.4, 52.7, 48.6, 28.5, 27.0, 26.5, 25.0, 22.0, 21.8, 19.7, 15.9; IR (neat) 3004, 2967, 2947, 2936, 2929, 2880, 1733, 1519, 1466, 1393, 1375, 1277, 1252, 1204, 1179, 1122, 1117, 1038 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 347.22169, found $[\text{M}+\text{H}]^+$ 347.22043 and calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{NaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 369.20363, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 369.20288.

Rearrangement products **1.50**, **1.51**, and **1.52**



To a solution of the crude epoxide **1.47** (47 mg) in dichloromethane (1 mL) was added trifluoroacetic acid (60 μL). The reaction was stirred 10 min then the reaction was stopped with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate (5 mL) and then ethyl acetate (10 mL) was added. Layers were separated and organic layers was washed with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate (5 mL), dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated. A ratio of 6:1:1 was observed on the NMR ^1H of the crude mixture. The residue was purified by flash chromatography (silica gel, 2.0 cm \times 20.0 cm, 1:19 ethyl acetate:hexanes) to yield lactones **1.50** (15 mg, 29%)+**1.51** (4 mg, 8%)+**1.52** (4 mg, 8%) + 7 mg of mixed fractions. All lactones produced from this reaction were clear oils.

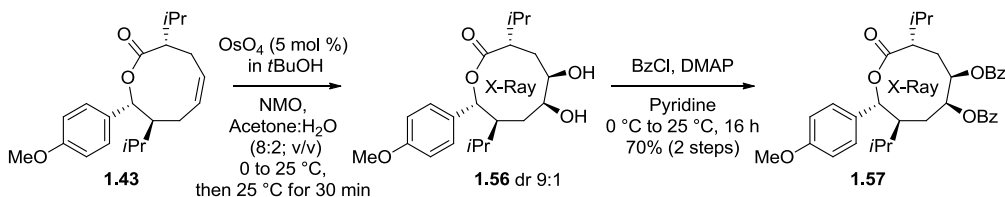
Lactone **1.51**: $R_f = 0.46$ (1:4 ethyl acetate:hexanes); $[\alpha]_D^{20} +39$ (c 0.4, CHCl_3); ^1H NMR (700 MHz, CDCl_3) δ 7.24 – 7.21 (m, 2H), 6.88 – 6.85 (m, 2H), 4.50 (ddd, $J = 9.3, 3.2, 2.1$ Hz, 1H), 4.41 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 4.08 (ddd, $J = 9.2, 5.0, 2.0$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.70 (ddd, $J = 9.8, 9.3, 5.0$ Hz, 1H), 2.22 (ddd, $J = 13.1, 10.0, 3.3$ Hz, 1H), 2.20 – 2.13 (m, 2H), 2.13 – 2.06 (m, 2H), 1.92 (ddd, $J = 12.4, 9.3$ Hz, 1H), 1.60 – 1.53 (m, 1H), 0.96 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.90 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 0.71 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (176 MHz, CDCl_3) δ 179.8, 159.6, 133.2, 128.7 (2C), 114.0 (2C), 85.8, 79.6, 79.4, 55.4, 52.4, 45.4, 31.7, 29.0, 28.6, 26.3, 22.0, 20.6, 19.6, 18.1; IR (neat) 3000, 2967, 2931, 2907, 2899, 2889, 2878, 2859, 1771, 1619, 1519, 1471, 1374, 1251, 1178, 1110, 1093, 1036 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 347.22169, found $[\text{M}+\text{H}]^+$ 347.22198 and calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{NaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 369.20363, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 369.20418.

Lactone **1.50**: $R_f = 0.41$ (1:4 ethyl acetate:hexanes); $[\alpha]_D^{20} +14$ (c 1.5, CHCl_3); ^1H NMR (700 MHz, CDCl_3) δ 7.24 – 7.21 (m, 2H), 6.89 – 6.86 (m, 2H), 4.53 – 4.43 (m, 1H), 4.25 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 3.89 – 3.87 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.81 (ddd, $J = 11.5, 7.3, 3.8$ Hz, 1H), 2.59 – 2.52 (m, 1H), 2.17 – 2.11 (m, 1H), 2.08 (ddd, $J = 14.0, 7.3, 3.9$ Hz, 1H), 2.00 – 1.93 (m, 1H), 1.74 (ddd, $J = 14.3, 12.5, 2.3$ Hz, 1H), 1.64 (ddd, $J = 14.4, 12.9, 2.8$ Hz, 1H), 1.43 – 1.36 (m, 1H), 0.93 – 0.90 (m, 6H), 0.78 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.74 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (176 MHz, CDCl_3) δ 173.9, 159.6, 132.7, 128.6 (2C), 114.1 (2C), 83.2, 76.1, 70.5, 55.4, 41.0, 39.7, 29.0, 28.3, 26.4, 25.8, 20.9, 19.8, 17.9, 15.9; IR (neat) 3018, 3003, 2965, 2954, 2941, 2935, 2923, 2913, 2905, 2881, 2844, 1724, 1617, 1590, 1518, 1469, 1446, 1391, 1373, 1367, 1350, 1248, 1226, 1175, 1157, 1129, 1082, 1056, 1030, 1007 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 347.22169, found $[\text{M}+\text{H}]^+$ 347.22247 and calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{NaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 369.20363, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 369.20441.

Lactone **1.52**: $R_f = 0.31$ (1:4 ethyl acetate:hexanes); $[\alpha]_D^{20} -2$ (c 0.4, CHCl_3); ^1H NMR (700 MHz, CDCl_3) δ 7.26 – 7.23 (m, 2H), 6.87 – 6.84 (m, 2H), 4.57 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 4.36 – 4.32 (m, 1H), 4.25 – 4.20 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.61 – 2.56 (m, 1H), 2.21 – 2.15 (m, 2H), 2.15 – 2.12 (m, 1H), 2.12 – 2.07 (m, 1H), 2.05 – 1.95 (m, 1H), 1.84 – 1.77 (m, 1H), 1.71 – 1.64 (m, 1H), 1.03 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.93 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.90 (d, $J =$

6.8 Hz, 3H), 0.75 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (176 MHz, CDCl_3) δ 178.0, 159.3, 134.3, 128.5 (2C), 113.9 (2C), 85.0, 79.9, 78.7, 55.4, 54.1, 46.9, 31.8, 28.9, 27.9, 26.3, 22.4, 20.8, 19.6, 18.5; IR (neat) 3006, 2966, 2928, 2906, 2897, 2878, 2864, 2858, 2834, 2818, 1770, 1618, 1518, 1469, 1251, 1177, 1038, 1001, 981, 828, 763 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 347.22169, found $[\text{M}+\text{H}]^+$ 347.22226 and calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{NaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 369.20363, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 369.2044.

Dihydroxylation



Lactonediol **1.56**

N-Methylmorpholine-*N*-oxide (53 mg, 0.45 mmol, 1.5 equiv) was added to a solution of lactone **1.43** (0.1 g, 0.3 mmol, 1 equiv) in acetone (2.4 mL) and distilled water (0.6 mL) at 0 °C, then a 2.5 weight% solution of osmium tetroxide in *tert*-butanol (0.2 mL, 0.02 mmol, 0.05 equiv) was added and the reaction was allowed to warm up to room temperature. After 1 h of stirring, the reaction media was poured into a cold solution of ethyl acetate (2 mL) and saturated aqueous solution of sodium thiosulfate (2 mL). The aqueous layer was separated and extracted with ethyl acetate (3 \times 2 mL). The combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated to leave 102 mg of a black oil which was purified by flash chromatography (silica gel, 1.5 cm \times 20 cm; 2:3 ethyl acetate:hexanes) to yield diol **1.56** (89 mg, 81%, dr 9:1) of a colorless oil.

Also prepared with the same protocol using 4 weight% solution of osmium tetroxide in H_2O to afford diol **1.56** with 91% yield and an estimated dr of 6:1. Recrystallized from a solution of ethyl acetate:hexanes (1:4) to give white needle with an estimated dr of 7:1; m.p.: 96 to 106 °C.; $R_f = 0.2$ (2:3 ethyl acetate:hexanes) ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.32 – 7.26 (m, 0.27H), 7.26 – 7.20 (m, estimated to ~1.6H), 6.88 – 6.82 (m, 2H), 5.68 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.84 – 3.69 (m, 4H), 2.47 (s, 2H), 2.29 (ddd, $J = 15.9, 6.8, 2.7$ Hz, 1H), 2.24 – 2.01 (m, 2H), 1.92 – 1.58 (m, 3H), 1.55 – 1.45 (m, 0.21H), 1.45 – 1.30 (m, 1H), 1.24 – 1.08 (m, 1H), 0.98 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 0.92 – 0.71 (m, 9H). Only major diastereomer is reported for the ^{13}C NMR. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 175.1, 159.7, 131.0, 128.7, 114.1, 78.8, 77.9, 69.0, 55.4, 53.2, 48.4, 31.6, 30.1, 27.5, 26.9, 21.5, 21.3, 20.2, 15.3; IR (neat) 3394, 2867, 2945, 2881, 1730, 1617, 1519, 1467, 1253, 1179, 1052, 1036 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{NaO}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 387.21420, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 387.21261.

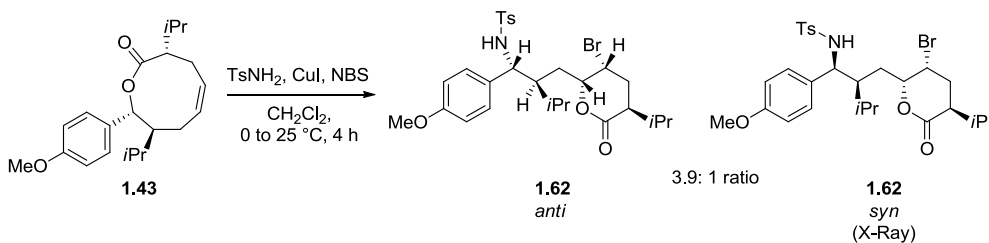
Lactonedibenzoate **1.57**

Benzoyl chloride (24 μL , 0.20 mmol, 4.1 equiv) was added in a dropwise manner to a solution of diol **1.56** (18 mg, 0.049 mmol, 1.0 equiv, dr 9:1) in anhydrous pyridine (0.5

mL) at 0 °C. The reaction was stirred overnight at room temperature. The reaction was poured into a mixture of ethyl acetate (2 mL) and water (2 mL). The reaction vessel was rinsed with three minimum portion of ethyl acetate and the organic layer was washed with a 1.0 M aqueous solution of hydrochloric acid (4 mL) and brine (4 mL). The organic layer was dried over sodium sulfate, filtered, and the volatiles were removed under reduced pressure to leave 30 mg a yellow residue. The residue was purified by flash chromatography (silica gel, 1.5 cm × 20 cm, 1:9 to 1:4 ethyl acetate:hexanes) to yield the dibenzoate **1.57** (23 mg, 80%) as a single diastereomer and a white solid; $R_f = 0.71$ (2:3, ethyl acetate:hexanes); m.p.: 134-135 °C; $[\alpha]_D^{20} -58$ (c 0.7, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.06-8.04 (m, 2H), 7.99 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.60-7.53 (m, 2H), 7.48-7.38 (m, 6H), 6.92 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.20 (broad s, 1H), 5.84 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 5.45-5.39 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.75-2.65 (m, 1H), 2.35-2.30 (m, 1H), 2.27-2.15 (m, 3H), 1.88-1.81 (m, 1H), 1.60 (broad s, 1H), 1.51-1.44 (m, 1H), 0.89 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 0.83 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.80 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 174.4, 166.0, 165.8, 159.8, 133.3, 133.2, 130.7, 130.4, 130.1, 128.9, 128.6, 128.6, 114.1, 79.0, 71.2, 55.4, 52.3, 48.9, 30.5, 28.2, 27.6, 21.3, 21.2, 20.1, 15.5; HRMS (ESI) calcd for C₃₅H₄₂O₇ [M+H]⁺ 573.28468, found [M+H]⁺ 573.28357 and calcd for C₃₅H₄₁NaO₇ [M+Na]⁺ 595.26717, found [M+Na]⁺ 595.26554.

Bromosulfonamidation

Lactone **1.62**



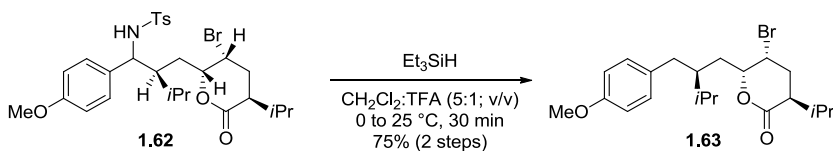
(Round bottom flask was covered with aluminum foil) A solution of NBS (29 mg, 0.16 mmol, 1.1 equiv) was added in a dropwise manner to a mixture of lactone **1.43** (47 mg, 0.14 mmol, 1.0 equiv), copper(I) iodide (3 mg, 0.015 mmol, 0.11 equiv), and *p*-toluenesulfonamide (26 mg, 0.15 mmol, 1.1 equiv) in dichloromethane (3 mL). The mixture was stirred at room temperature for 4 h, then H₂O (4 mL) was added. Ethyl acetate (15 mL) was added to the mixture and stirred for a few min then the layers were separated. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (5 mL) and the organic layers were combined, washed with brine (10 mL), dried over sodium sulfate and concentrated. A diastereomeric ratio of 3.9:1 was observed by ¹H NMR of the crude mixture. The residue was purified by flash chromatography (silica gel, 1.5 cm × 21 cm, 1:9 to 1:4 ethyl acetate:hexanes) to yield the *anti*-lactone **1.62** (42 mg, 52%) as a white solid + unpure fraction of *syn*-**1.62**, which was recrystallized from methanol to give pure and white crystal for X-Ray analysis.

anti-lactone **1.62**: $R_f = 0.29$ (1:4 ethyl acetate:hexanes); m.p.: 113-115 °C when recrystallized from isopropanol. $[\alpha]_D^{20} +49$ (c 0.5, CHCl₃); ¹H NMR (700 MHz, CDCl₃) δ 7.42 – 7.39 (m, 2H), 7.03 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.91 – 6.88 (m, 2H), 6.63 – 6.60 (m, 2H), 5.34 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.45 – 4.43 (m, 1H), 4.20 (dd, $J = 9.2, 8.1$ Hz, 1H), 4.16 (ddd, $J = 9.0, 4.4, 1.5$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.96 (ddd, $J = 11.3, 7.6, 3.8$ Hz, 1H), 2.58 – 2.51

(m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.31 – 2.27 (m, 1H), 2.11 (ddd, $J = 14.4, 11.2, 3.1$ Hz, 1H), 2.03 (ddd, $J = 14.7, 9.2, 5.4$ Hz, 1H), 1.81 – 1.77 (m, 1H), 1.69 (ddd, $J = 14.9, 4.4$ Hz, 1H), 1.47 – 1.42 (m, 1H), 0.97 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.95 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.82 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.71 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (176 MHz, CDCl_3) δ 170.9, 158.8, 142.6, 138.2, 132.5, 129.2 (2C), 128.1 (2C), 127.1 (2C), 113.8 (2C), 81.1, 60.5, 55.4, 50.0, 45.7, 42.9, 32.0, 30.2, 29.2, 28.1, 21.7, 21.6, 19.7, 18.5, 16.2; IR (neat) 3252, 2958, 2923, 2852, 1732, 1704, 1612, 1514, 1463, 1443, 1325, 1248, 1218, 1179, 1160, 1093, 1046 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{38}^{79}\text{BrNNaO}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 602.15463, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 602.15172.

syn-lactone 1.62: $R_f = 0.21$ (1:4 ethyl acetate:hexanes); m.p.: 151 to 167 °C (Dec gradual) the melting point was obtained from a solid recrystallized in ethanol. $[\alpha]_D^{20} -56$ (c 0.5, CHCl_3); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.48 – 7.44 (m, 2H), 7.07 – 7.03 (m, 2H), 6.92 – 6.86 (m, 2H), 6.65 – 6.59 (m, 2H), 5.30 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.19 – 4.16 (m, 1H), 4.12 – 4.07 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.76 – 2.66 (m, 2H), 2.40 – 2.29 (m, 4H), 2.29 – 2.21 (m, 1H), 2.07 (ddd, $J = 14.6, 8.2, 3.4$ Hz, 1H), 1.66 (ddd, $J = 14.4, 9.4, 1.5$ Hz, 1H), 1.63 – 1.55 (m, 1H), 1.50 – 1.43 (m, 1H), 1.40 (ddd, $J = 14.4, 9.3, 5.0$ Hz, 1H), 1.00 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.81 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.79 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.69 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (176 MHz, CDCl_3) δ 171.3, 159.3, 143.1, 137.5, 132.3, 129.3 (2C), 128.3 (2C), 127.3 (2C), 114.0 (2C), 78.8, 60.4, 55.3, 49.0, 45.7, 42.9, 31.7, 30.3, 29.5, 28.1, 22.0, 21.6, 19.5, 18.1, 16.0; IR (neat) 3273, 2966, 2930, 2860, 2880, 1740, 1727, 1667, 1615, 1518, 1467, 1449 1329, 1256, 1183, 1161, 1052, 1041 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{38}^{79}\text{BrNNaO}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 602.15463, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 602.15351.

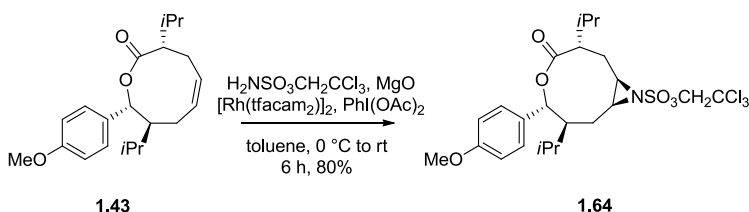
Lactone 1.63



Starting from the lactone **1.43** (66 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv), the bromosulfonamidation protocol was followed and the crude mixture of the bromosulfonamide **1.62** was dissolved in dichloromethane and cooled to 0 °C. Triethylsilane (0.16 mL, 1.0 mmol, 5.0 equiv) was added to the bromosulfonamide solution followed by TFA (0.1 mL). The solution was allowed to slowly reach room temperature and the reaction was monitored by TLC. Volatiles were removed under vacuum with a rotary evaporator and the residue was purified by flash chromatography (silica gel, 2.0 cm \times 20 cm, 1:9 ethyl acetate:hexanes) to yield bromolactone **1.63** (62 mg, 75%, 2 steps) as an oil. $R_f = 0.43$ (1:4, ethyl acetate:hexanes); $[\alpha]_D^{20} +11$ (c 1.0, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.15 – 7.01 (m, 2H), 6.89 – 6.75 (m, 2H), 4.26 – 4.20 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.70 (ddd, $J = 6.8, 5.2, 1.0$ Hz, 1H), 2.79 (ddd, $J = 11.3, 7.8, 3.9$ Hz, 1H), 2.71 (dd, $J = 13.8, 5.2$ Hz, 1H), 2.54 – 2.33 (m, 2H), 2.13 (ddd, $J = 14.6, 7.8, 3.4$ Hz, 1H), 1.85 – 1.53 (m, 5H), 0.96 – 0.91 (m, 6H), 0.88 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.83 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 171.5, 158.2, 133.4, 129.9 (2C), 114.1 (2C), 79.3, 55.4, 49.9, 42.8, 41.7, 37.8, 36.2, 31.21, 30.23, 29.3, 19.7, 19.6, 18.4, 18.3; IR (neat) 2966, 2940, 2879, 1736, 1615, 1515, 1468, 1249, 1226, 1209, 1180, 1069, 1041 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{31}^{79}\text{BrNaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 433.13488, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 433.13396.

Aziridination

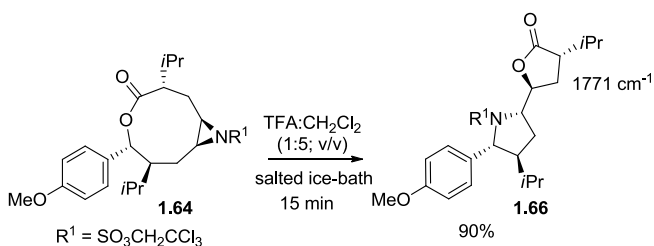
Aziridine **1.64**



A dry round-bottomed flask was charged with lactone **1.43** (56 mg, 0.17 mmol, 1.0 equiv), a magnetic stirrer and capped with a rubber septum. The reaction media was flushed with argon and dissolved in dry toluene (1 mL). 2,2,2-trichloroethylsulfamate (43 mg, 0.19 mmol, 1.1 equiv), magnesium oxide (16 mg, 0.40 mmol, 2.4 equiv), and rhodium acetamide dimer (5 mg, 0.007 mmol, 0.04 equiv) were added successively into the reaction. The resulting pale blue slurry was cooled down to $0\text{ }^\circ\text{C}$ before adding in a portionwise manner (diacetoxy)iodobenzene (76 mg, 0.24 μmol , 1.4 equiv). The pale blue slurry was warmed slowly to room temperature and turned progressively brown. After 6 h of stirring at room temperature TLC analysis showed no more starting material. The reaction media was diluted with dichloromethane (3 mL) and filtered through a pad of Celite[®] (rinsed with a minimal amount of dichloromethane). The solvent were removed under reduced pressure to leave 100 mg of a brown oil which was purified by flash chromatography (silica gel, 2.0 cm \times 20.0 cm, 1:19 ethyl acetate:hexanes) to yield aziridine **1.64** (75 mg, 80%) as a colorless gel. $R_f = 0.67$ (1:4 ethyl acetate:hexanes); $[\alpha]_D^{20} + 15$ (c 0.5, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.29-7.26 (m, 2H), 6.91-6.86 (m, 2H), 5.71 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.79 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.17 (ddd, $J = 3.6, 6.8, 10.4$ Hz, 1H), 3.04 (ddd, $J = 1.2, 7.2, 9.6$ Hz, 1H), 2.54 (td, $J = 4.8$ and 15.6 , 1H), 2.25 (ddd, $J = 2.0, 5.2, 9.2$ Hz, 1H), 2.17-1.99 (m, 4H), 1.63-1.53 (m, 2H), 1.01 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.82 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.78 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 173.9, 159.7, 131.1, 128.8, 114.1, 93.1, 79.5, 77.9, 55.4, 52.4, 50.6, 49.9, 45.1, 27.3, 27.1, 26.4, 24.5, 21.7, 21.7, 19.5, 15.9; IR (NaCl, neat) 3433, 2961, 1731, 1614, 1515, 1455, 1371, 1248, 1179, 1090, 1013 cm^{-1} ; HRMS (ESI) $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{Cl}_3\text{NO}_6\text{S}$ calcd for $[\text{M}+\text{H}]^+$ 558.10647, found $[\text{M}+\text{H}]^+$ 558.10325.

Formal aminohydroxylation

Pyridyl lactone **1.66**

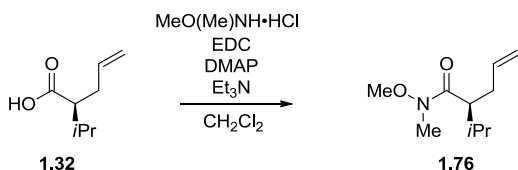


Trifluoroacetic acid (0.25 mL) was added to a solution of aziridine **1.64** (74 mg, 0.13 mmol, 1.0 equiv) in dichloromethane (1 mL) at $0\text{ }^\circ\text{C}$ and the reaction was stirred at $0\text{ }^\circ\text{C}$

for 15 min. Organic volatile were removed under reduced pressure at room temperature and the residue purified by flash chromatography (silica gel, 2.0 cm × 20.0 cm, 1:9 ethyl acetate:hexanes) to yield lactone **1.66** (66 mg, 90%) as a white foam; $R_f = 0.44$ (1:4 ethyl acetate:hexanes); $[\alpha]_D^{20} + 20$ (c 0.5, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34-7.30 (m, 2H), 6.89-6.85 (m, 2H), 4.57-4.51 (m, 2H), 4.34 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.22 (dd, 5.2 and 8.4 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.61 (ddd, $J = 5.6, 7.6, 10.0$ Hz, 1H), 2.55-2.47 (m, 1H), 2.41-2.34 (m, 1H), 2.21-2.05 (m, 3H), 1.96 (dd, $J = 6.4, 12.8$ Hz, 1H), 1.70-1.60 (m, 1H), 1.04 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.91 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.79 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 178.1, 159.7, 132.1, 129.5, 114.2, 93.8, 80.2, 78.0, 70.4, 64.0, 55.4, 52.3, 45.2, 31.2, 28.9, 28.7, 26.9, 22.0, 20.5, 18.8, 18.6; IR (NaCl, neat) 2962, 2875, 1771, 1613, 1586, 1514, 1466, 1372, 1251, 1175, 1090, 1021, 1000 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{Cl}_3\text{NO}_6\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 558.10647, found $[\text{M}+\text{H}]^+$ 558.10288.

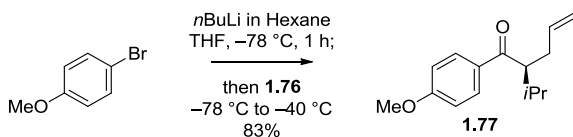
Synthesis of dilactones (Dimers)

Weinreb amide **1.76**



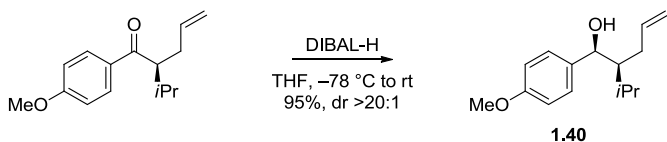
EDC (0.71 g, 3.7 mmol, 1.1 equiv) was added to a solution of acid **1.32** (0.50 g, 3.5 mmol, 1 equiv) in dichloromethane (15 mL) at 0 °C, followed by triethylamine (0.59 mL, 4.2 mmol, 1.2 equiv), *N,O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride, and a small chip of DMAP. The reaction mixture was allowed to slowly reach room temperature and stirred for 16 h. Volatiles were removed under vacuum with a rotary evaporator and the resulting residue was partitioned between ethyl acetate (10 mL) and H_2O (10 mL). The aqueous layer was extracted twice with ethyl acetate (2×10 mL), and then the organic layers were combined, washed with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate (3×10 mL), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (silica gel, 2.5 cm × 20 cm, 1:4 ethyl acetate:hexanes) to yield the Weinreb amide **1.76** (0.46 mg, 70%) as an oil. $R_f = 0.7$ (3:7, ethyl acetate:hexanes) $[\alpha]_D^{20} + 8$ (c 1.0, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.74 (ddt, $J = 17.2, 10.2, 7.1$ Hz, 1H), 5.05 (ddt, $J = 17.0, 1.8, 1.2$ Hz, 1H), 5.00 – 4.90 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.69 (br s, 1H), 2.43 – 2.23 (m, 2H), 1.96 – 1.82 (m, 1H), 0.96 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.91 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H); (residual chloroform signal was set at 77.9 ppm) $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 177.6, 137.3, 117.0, 62.1, 48.2, 35.1, 32.8, 31.4, 21.9, 21.8; IR (neat) 3077, 2961, 2873, 2820, 1661, 1464, 1440, 1416, 1385, 1337, 1321, 1177, 1116, 1085; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 186.14885, found $[\text{M}+\text{H}]^+$ 186.14823.

Ketone 1.77



A solution of 1.6 M of $n\text{BuLi}$ in hexane (1.35 mL, 2.16 mmol, 1.03 equiv) was added to a solution of 4-bromoanisole (0.26 mL, 2.1 mmol, 1.0 equiv) in THF (8 mL) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. The solution was stirred at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ for 40 to 60 min, then a solution of the Weinreb amide **1.76** (0.46 g, 2.5 mmol, 1.2 equiv) in THF (2-3 mL) was added in a dropwise manner. The reaction was allowed to warm to the temperature of a dry ice-acetonitrile bath. The reaction was stirred at this temperature for 1 h then quenched with water (10 mL). The mixture was allowed to warm to room temperature. The organic layer was separated from the aqueous layer. The aqueous layer was extracted with diethyl ether ($2 \times 10\text{ mL}$). Organic solutions were combined, washed with brine ($2 \times 10\text{ mL}$), dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (silica gel, $2.5\text{ cm} \times 13\text{ cm}$; 1:9 diethyl ether:hexanes) to yield ketone **1.77** (0.40 g, 83%) as a clear oil; $R_f = 0.47$ (1:4 ethyl acetate:hexanes); $[\alpha]_D^{20} +38$ ($c\ 1.0$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.93 (d, $J = 8.8\text{ Hz}$, 2H), 6.93 (d, $J = 8.8\text{ Hz}$, 2H), 5.69 (ddt, $J = 17.0$, 10.1, 7.0 Hz, 1H), 4.99 (d, $J = 17.0\text{ Hz}$, 1H), 4.89 (d, $J = 10.1\text{ Hz}$, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.29 (ddd, $J = 10.2$, 6.8, 3.9 Hz, 1H), 2.64 – 2.45 (m, 1H), 2.38 – 2.21 (m, 1H), 2.16 – 1.91 (m, $J = 6.7\text{ Hz}$, 1H), 0.98 – 0.88 (m, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 202.4, 163.4, 136.6, 131.5, 130.6 (2C), 116.3, 113.8 (2C), 55.6, 52.0, 33.4, 30.8, 21.4, 19.7; IR (neat) 3076, 2960, 2934, 2872, 2840, 1670, 1640, 1599, 1576, 1509, 1463, 1439, 1419, 1388, 1370, 1308, 1259, 1211, 1170, 1114, 1031 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 233.15361, found $[\text{M}+\text{H}]^+$ 233.15299 and calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 255.13555, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 255.13445.

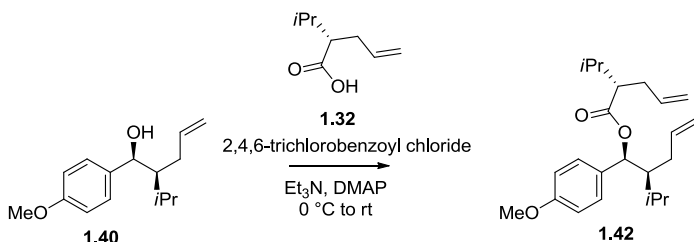
Alcohol 1.40



A solution of 1.5 M of DIBAL-H in toluene (1.8 mL, 2.7 mmol, 1.5 equiv) was added in a slow dropwise manner to a solution of ketone (0.42 g, 1.8 mmol, 1.0 equiv) in THF (10 mL) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. The solution was kept at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ for at least 3 h, then allowed to slowly warm to room temperature. Silica gel was added until reaction mixture stopped to generate bubbles. The mixture was filtered on silica pad (silica gel, $2.5\text{ cm} \times 4.0\text{ cm}$; 5V diethyl ether, then 2V ethyl acetate) to yield alcohol **1.40** (0.40 g, 95%, dr >20:1) of a colorless oil. $R_f = 0.11$ (1:9, diethyl ether:hexanes); $[\alpha]_D^{20} -12$ ($c\ 3.0$, CDCl_3) from a ketone prepared with the PdAA (palladium catalysed asymmetric allylation) protocol, see ketone **2.46** (83% ee) in Annexe 2; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.28 – 7.23 (m, 2H), 6.89 – 6.85 (m, 2H), 5.53 (ddt, $J = 17.1$, 10.1, 7.1 Hz, 1H), 4.88 – 4.79 (m, 2H), 4.58 (dd, $J = 7.7$, 3.3 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.16 – 2.04 (m, 1H), 2.04 – 1.95 (m, 1H), 1.92 – 1.83 (m, 1H), 1.74 – 1.68 (m, 1H), 1.67 (dd, $J = 3.4$, 0.4 Hz, 1H), 0.98 – 0.93 (m, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 159.2, 138.9, 136.5, 128.1, 115.1, 113.9, 75.9, 55.4, 50.6, 31.3, 27.2,

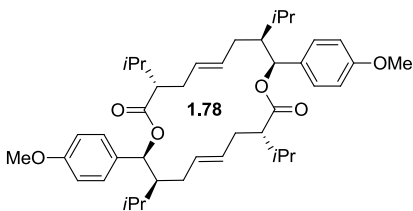
21.5, 18.4; IR (neat) 3454, 3005, 2962, 2940, 2880, 2845, 1615, 1515, 1468, 1248, 1177, 1038 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 257.1512, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 257.15157.

Ester 1.42



Following the previously described Yamaguchi esterification protocol, to give a residue which was purified by flash chromatography (silica gel, 2.5 cm \times 14.0 cm; 1:19 diethyl ether:hexanes) to yield ester **1.42** (110 mg, 72%) as an oil. R_f = 0.53 (1:9 diethyl ether:hexanes); $[\alpha]_D^{20}$ = -58 (c 2.0, CDCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.26 – 7.21 (m, 2H), 6.87 – 6.77 (m, 2H), 5.79 – 5.58 (m, 2H), 5.57 – 5.37 (m, 1H), 5.05 – 4.91 (m, 2H), 4.87 – 4.73 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.39 – 2.14 (m, 3H), 2.12 – 1.71 (m, 5H), 0.96 – 0.89 (m, 6H), 0.84 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.74 (d, J = 6.7 Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 174.4, 159.1, 138.3, 136.2, 132.4, 129.1, 116.6, 115.4, 113.5, 77.1, 55.3, 52.8, 48.7, 34.0, 30.9, 30.7, 27.2, 21.2, 20.5, 20.3, 18.0; IR (neat) 3075, 2957, 2931, 2873, 2837, 1728, 1612, 1513, 1249, 1169, 1035 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 381.24002, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 381.24004.

Dilactone 1.78

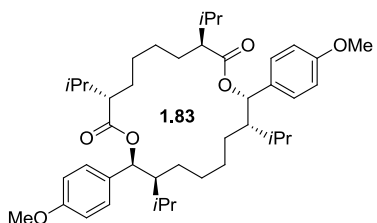


Hoveyda-Grubbs' second generation catalyst (6 mg, 0.01 mmol, 0.05 equiv) was added to a solution of ester **1.42** (70 mg, 0.20, 1.0 equiv) in toluene (20 mL) and then the reaction was heated to reflux for 24 h. The reaction solution was concentrated with flowing air in the flask. The residue was purified by flash chromatography (silica gel, 2.0 cm \times 20 cm, 0:100 to 3:97 ethyl acetate:hexanes) to yield the dilactone **1.78** (20 mg, 30%) R_f = 0.2 (1:9 ethyl acetate:hexanes) recrystallized from a minimal amount of MeOH to give white crystals. m.p.: 191 to 198 °C; $[\alpha]_D$ = -48 (c 0.5, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.22 – 7.13 (m, 4H), 6.91 – 6.78 (m, 4H), 6.14 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 5.75 – 5.60 (m, 2H), 5.54 – 5.35 (m, 2H), 3.80 (s, 6H), 2.65 – 1.70 (m, 14H), 1.52 – 1.42 (m, 2H), 0.98 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.94 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 0.90 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.78 (d, J = 6.9 Hz, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 174.8, 158.6, 132.8, 131.4, 130.0, 127.3, 113.5, 75.3, 55.4, 54.4, 50.1, 34.5, 31.5, 28.2, 25.7, 23.3, 21.2, 20.6, 18.0; IR (neat)

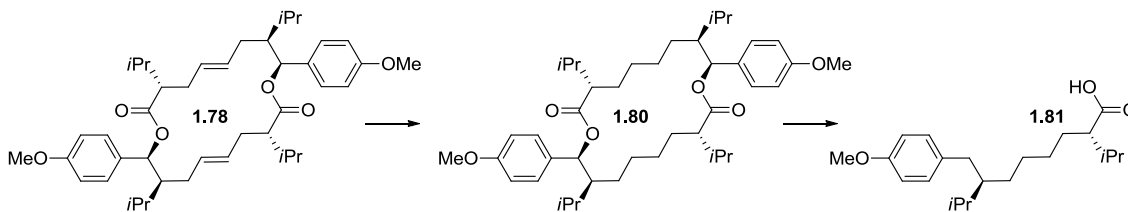
2956, 2932, 2873, 1733, 1513, 1465, 1248, 1148, 1035 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{42}\text{H}_{64}\text{NO}_6$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 678.47282, found $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 678.47212.

+ all other fractions were combined (28 mg of mix head-to-head isomers **1.79**)

Dilactone **1.83**

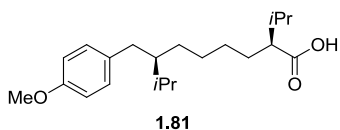


Pd/C (cat) was added to a solution of the mixture of isomers **1.79** (28 mg) in methanol:ethyl acetate (6 mL, 1:1). The mixture was purged with H_2 and stirred 24 h under H_2 atmosphere (H_2 balloon). The mixture was then filtered on Celite[®] and concentrated to afford a residue which was purified by flash chromatography (silica gel, 1.5 cm \times 20 cm, 1:9 ethyl acetate:hexanes) to yield dilactone **1.83** (20 mg, 30% over 2 steps) as a clear oil. R_f = 0.33 (1:9 ethyl acetate:hexanes); $[\alpha]_D^{20}$ -64 (c 0.5, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.19 – 7.11 (m, 4H), 6.90 – 6.83 (m, 4H), 6.05 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 3.79 (s, 6H), 2.22 (td, J = 8.7, 2.8 Hz, 2H), 2.00 – 1.82 (m, 2H), 1.82 – 1.27 (m, 20H), 0.96 – 0.84 (m, 18H), 0.81 (d, J = 6.9 Hz, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 175.30, 158.65, 132.43, 127.45, 113.63, 76.17, 55.34, 52.70, 50.33, 30.26, 29.66, 29.50, 27.02, 26.90, 25.77, 23.01, 21.45, 20.00, 18.56; IR (neat) 2953, 2934, 2868, 1730, 1608, 1507, 1461, 1379, 1295, 1250, 1172, 1118, 1035 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{42}\text{H}_{64}\text{NaO}_6$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 687.45951, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 687.45797.



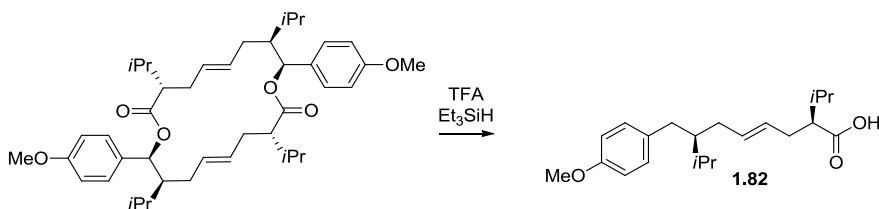
Pd/C (cat) was added to a solution of dilactone **1.78** (4 mg, 0.006 mmol, 1 equiv) in MeOH (0.5 mL) and EtOAc (0.05 mL). The mixture was purged with H_2 and the reaction was stirred under H_2 atmosphere (H_2 balloon). The reaction was monitored by TLC: R_f = 0.31 (1:9 ethyl acetate:hexanes). When completed, the mixture was filtered through Celite[®] and concentrated to afford 4 mg of the crude dilactone **1.80**. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.18 – 7.09 (m, 2H), 6.88 – 6.75 (m, 2H), 6.14 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.15 – 2.03 (m, 1H), 1.91 – 1.10 (m, 11H), 0.92 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.83 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.74 (d, J = 7.0 Hz, 3H); HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{42}\text{H}_{64}\text{NaO}_6$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 687.45951, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 687.45756.

Acid **1.81**



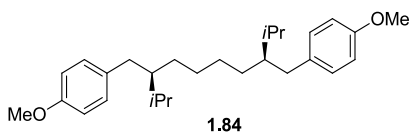
TFA (3 drops) was added to a solution of the crude dilactone **1.80** (4 mg, 0.006 mmol, 1 equiv) and triethylsilane (0.1 mL, 0.63 mmol, 100 equiv) in dichloromethane (1 mL). The solution was stirred at room temperature for 10 min. Volatiles were removed under vacuum with a rotary evaporator and the residue was purified by flash chromatography (silica gel, 1.5 cm × 20 cm, 100 mL of hexanes then 1:19 ethyl acetate:hexanes) to yield acid **1.81** (3 mg, 75%). $[\alpha]_D^{20} +16$ (c 0.3, CDCl_3); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 9.45 (s, 1H), 7.10 – 7.02 (m, 2H), 6.84 – 6.76 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.51 (dd, $J = 13.7, 6.7$ Hz, 1H), 2.35 (dd, $J = 13.7, 7.8$ Hz, 1H), 2.17 – 2.03 (m, 1H), 1.94 – 1.79 (m, 1H), 1.75 – 1.62 (m, 1H), 1.62 – 1.49 (m, 2H), 1.49 – 1.36 (m, 2H), 1.36 – 1.08 (m, 5H), 0.96 – 0.92 (m, 6H), 0.88 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.84 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (700 MHz, CDCl_3) δ 179.6, 157.7, 134.5, 130.1, 113.7, 55.4, 52.4, 46.1, 36.3, 30.6, 29.6, 29.5, 28.6, 28.4, 27.7, 20.6, 20.3, 19.3, 16.9; IR (neat) 2925, 2860, 1704, 1511, 1461, 1375, 1245, 1178, 1038 cm^{-1} ; HRMS (ESI_NEG) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{O}_3$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 333.24352, found $[\text{M}-\text{H}]^-$ 333.24396.

Acid **1.82**



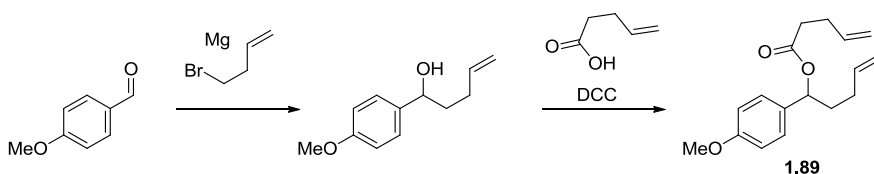
TFA (3 drops) was added to a solution of dilactone **1.78** (17 mg, 0.026 mmol, 1.0 equiv) and triethylsilane (0.10 mL, 0.63 mmol, 24 equiv) in dichloromethane (1 mL). The solution was stirred at room temperature for 10 min. Volatiles were removed under vacuum with a rotary evaporator and the residue was purified by flash chromatography (silica gel, 1.5 cm × 20 cm, 100 mL of hexanes then 1:19 ethyl acetate:hexanes) to yield acid **1.82** (12 mg, 71%). $R_f = 0.14$ (1:9 ethyl acetate:hexanes); $[\alpha]_D +27$ (c 1.0, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10.74 (s, 1H), 7.07 – 7.02 (m, 2H), 6.83 – 6.78 (m, 2H), 5.47 – 5.29 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.50 (dd, $J = 13.8, 6.6$ Hz, 1H), 2.36 (dd, $J = 13.8, 8.0$ Hz, 1H), 2.31 – 2.12 (m, 3H), 2.00 – 1.80 (m, 3H), 1.76 – 1.62 (m, 1H), 1.53 – 1.40 (m, 1H), 1.00 – 0.92 (m, 6H), 0.88 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.85 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 180.6, 157.7, 134.2, 132.0, 130.1, 128.3, 113.7, 55.4, 52.7, 46.4, 35.7, 33.0, 32.7, 30.1, 28.3, 20.4, 20.3, 19.3, 19.0; IR (neat) 2956, 2925, 2871, 1703, 1511, 1244, 1176, 1038 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 350.26897, found $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 350.26883 and calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 355.22437, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 355.22483.

Diaryl 1.84



Hoveyda-Grubbs' second generation catalyst (3 mg, 0.05 mmol, 0.05 equiv) was added to a solution of the ester **1.42** (30 mg, 0.084 mmol, 1.0 equiv) in dichloromethane or toluene (9 mL) and then the reaction was heated to reflux for 40 min. The reaction solution was concentrated with flowing air in the flask. The residue was washed by flash chromatography to remove catalyst and the resulting mixture was dissolved in a solution of methanol:ethyl acetate and Pd/C (cat) was added. The mixture was purged with H₂ and stirred 72 h (monitored by MS). The mixture was then filtered on Celite[®] and concentrated to afford a residue which was dissolved in dichloromethane (1 mL). Triethylsilane (0.1 mL, 1.3 mmol, 15 equiv) was added to the hydrogenated product solution followed by TFA (3 drops) and the solution was stirred at room temperature for 10-15 min. Volatiles were removed under vacuum with a rotary evaporator and the residue was purified by flash chromatography (silica gel, 1.5 cm × 20 cm, 100 mL of hexanes then 1:19 ethyl acetate:hexanes) to yield acid **1.84** (12 mg, 41% over 3 steps) and product **1.81** (7 mg, 43% over 3 steps) as oils. Acid **1.81** data are described above. Diaryl **1.84**: R_f = 0.64 (1:9 ethyl acetate:hexanes); [α]_D²⁰ +21 (c 1.0, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.07 – 7.01 (m, 4H), 6.84 – 6.77 (m, 4H), 3.78 (s, 6H), 2.56 – 2.43 (m, 2H), 2.43 – 2.30 (m, 2H), 2.09 – 1.79 (m, 2H), 1.79 – 1.61 (m, 2H), 1.53 – 1.28 (m, 4H), 1.23 – 1.02 (m, 4H), 0.92 – 0.79 (m, 12H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 157.68, 157.64, 134.54, 134.31, 130.81, 130.10, 130.05, 113.69, 113.66, 55.36, 46.60, 46.12, 36.29, 35.75, 33.16, 29.72, 28.47, 28.32, 28.02, 19.32, 19.28, 19.02, 18.82; IR (neat) 2924, 2861, 1512, 1246, 1055, 1464, 1033 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₂₈H₄₃O₂ [M+H]⁺ 411.32576, found [M+H]⁺ 411.32774.

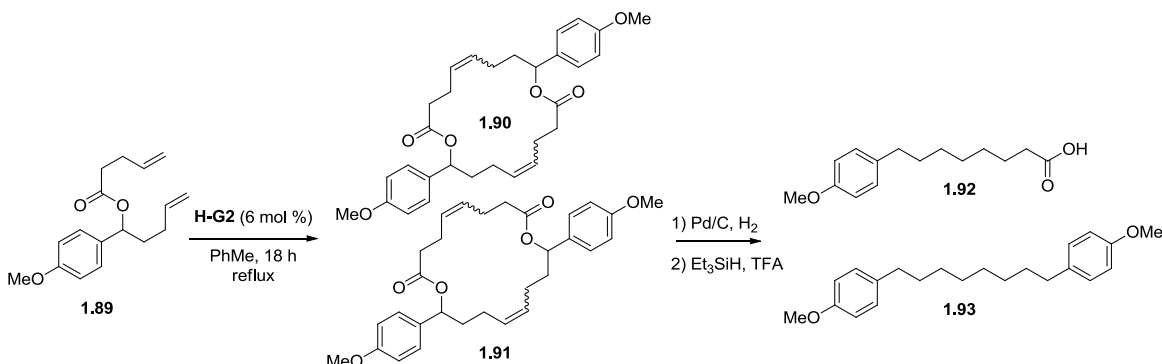
Ester 1.89



The freshly prepared 1-(4-methoxyphenyl)-pent-4-enol⁵ (0.50 g, 2.6 mmol, 1 equiv) was added to a solution of 4-pentenoic acid (0.27 mL, 2.7 mmol, 1.1 equiv), DCC (0.54 g, 2.6 mmol, 1.0 equiv), and DIPEA (0.36 mL, 2.1 mmol, 0.81 equiv) in dichloromethane (25 mL) at 0 °C. Finally, a chip of DMAP was added and the mixture was allowed to reach room temperature before being stirred overnight. Volatiles were removed under vacuum with a rotary evaporator and the residue was diluted in diethyl ether (20 mL) and the organic solution was washed with brine (3 × 10 mL), dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (silica gel, 3,0 cm × 30 cm, 1:19 ethyl acetate:hexanes) to yield the ester **1.89** (0.44 g, 62%) as a clear oil. R_f = 0.55 (1:9 ethyl acetate:hexanes); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.29 – 7.23 (m, 2H), 6.91 – 6.83 (m, 2H), 5.89 – 5.66 (m, 3H), 5.09 – 4.92 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 2.47 – 2.29 (m, 4H), 2.12 – 1.95 (m, 3H), 1.93 – 1.77 (m, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ

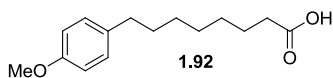
172.5, 159.4, 137.6, 136.8, 132.8, 128.1, 115.6, 115.3, 113.9, 75.4, 55.4, 35.4, 34.0, 29.9, 29.0; IR (neat) 3077, 2979, 2935, 2837, 1735, 1641, 1613, 1515, 1253, 1169, 1035 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 297.14612, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 297.14676.

Dilactones **1.90** and **1.91**



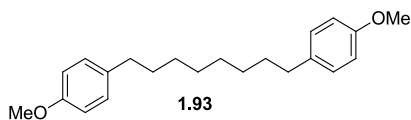
Hoveyda-Grubbs' second generation catalyst (3.5 mg, 0.06 mmol, 0.06 equiv) was added to a solution of the ester **1.89** (30 mg, 0.11 mmol, 1.0 equiv) in dichloromethane or toluene (11 mL) and then the reaction was heated to reflux (16 h with the reflux of dichloromethane and 2 h with the reflux of toluene). The reaction solution was concentrated with flowing air in the flask. The residue was washed by flash chromatography to remove catalyst and the resulting mixture was dissolved in a solution of methanol:ethyl acetate and Pd/C (cat) was added. The mixture was purged with H_2 and stirred 72 h (monitored by MS). The mixture was then filtered on Celite[®] and concentrated to afford a residue which was dissolved in dichloromethane (1 mL). Triethylsilane (0.17 mL, 1.1 mmol, 10 equiv) was added to the hydrogenated product solution followed by TFA (0.05 mL) and the solution was stirred at room temperature for 10-15 min. Volatiles were removed under vacuum with a rotary evaporator and the residue was purified by flash chromatography (silica gel, 1.5 cm \times 20 cm, 100 mL of hexanes then 1:19 ethyl acetate:hexanes) to yield acid **1.92** (12 mg, 44% over 3 steps) and product **1.93** (7 mg, 38% over 3 steps) as oils.

Acid **1.92**



R_f = 0.17 (1:4 ethyl acetate:hexanes); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.12 – 7.05 (m, 2H), 6.86 – 6.79 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.58 – 2.50 (m, 2H), 2.34 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.70 – 1.50 (m, 4H), 1.39 – 1.28 (m, 7H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 179.9, 157.7, 135.0, 129.4, 113.8, 55.4, 35.1, 34.1, 31.8, 29.2, 29.1, 29.1, 24.8; IR (neat) 2923, 2853, 1709, 1512, 1465, 1245, 1177, 1054, 1033 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 273.14612, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 273.14717.

Diaryl 1.93



$R_f = 0.68$ (1:4 ethyl acetate:hexanes); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.09 (d, $J = 8.4$ Hz, 4H), 6.82 (d, $J = 8.6$ Hz, 4H), 3.79 (s, 6H), 2.58 – 2.49 (m, 4H), 1.64 – 1.51 (m, 4H), 1.36 – 1.28 (m, 8H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 157.7, 135.2, 129.4, 113.8, 55.4, 35.2, 31.9, 29.6, 29.4; IR (neat) 2921, 2849, 1512, 1464, 1245, 1177, 1033 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 327.23186, found $[\text{M}+\text{H}]^+$ 327.23282.

References

-
- ¹ MacMillan, Beeson, T. D.; Mastracchio, A.; Hong, J.-B.; Ashton, K.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2007**, *316*, 582
- ² (a) Hodgson, D. M.; Foley, A. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 2911. (b) Hodgson, D. M.; Boulton, L. T.; Lovell, P. J.; Maw, G. M. *Synlett* **1999**, 744. (c) Paquette, L. A.; Guevel, R.; Sakamoto, S.; Kim, I. H.; Crawford, J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6096.
- ³ (a) Evans, D. A.; Britton, T. C.; Dorrow, R. L.; Dellaria, J. F. Jr. *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 5525. (b) Hodgson, D. M.; Foley, A. M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1999**, 2911. (c) Hodgson, D. M.; Boulton, L. T.; Lovell, P. J.; Maw, G. M. *Synlett* **1999**, 744. (d) Evans, D. A.; Gage, J. R. *Org. Synth., Coll. Vol. VIII* **1991**, 339. Other publications of interest for precursor **1.32**: (e) Chakraborty, T. K., Ghosh, A. *Synlett* **2002**, *12*, 2039. (f) Paquette, L. A.; Guevel, R.; Sakamoto, S.; Kim, I. H.; Crawford, J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6096. (g) Rüeger, H.; Stutz, S.; Göschke, R.; Spindler, F.; Maibaum, J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 10085. (h) Dominguez, B.; Dyke, A.; Hems, W.; Mathes, C.; O'Sullivan, A. C.; Sedelmeier, G. Novartis AG *WO08155338* [2008]. (i) Kidemet, D.; Zupet, R. KRKA *EP2062874* [2009]. Or methods using L-glutamic acid as a chiral, non-racemic starting material: (j) Hanessian, S.; Claridge, S.; Johnstone, S. *J. Org. Soc.* **2002**, *67*, 4261. (k) Hanessian, S., Abad-Grillo, T.; McNaughton-Smith, G. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 6281.
- ⁴ (a) Clasby, M. C.; Craig, D.; Jaxa-Chamiec, A. A.; Lai, J. Y. Q.; Marsh, A.; Slawin, A. M. X.; White, A. J. P.; Williams, D. J. *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 4769; (b) Dowling, M. S.; Vanderwal, C. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15090.
- ⁵ Schmidt, B. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7672

ANNEXE 2

TABLE OF CONTENTS

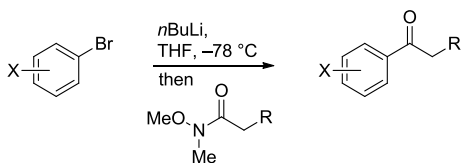
KETONES 2.10 TO 2.28 SYNTHESSES:	5
KETONE 2.10	5
KETONE 2.11	6
KETONE 2.12	6
KETONE 2.13	6
KETONE 2.14	7
KETONE 2.15	7
KETONE 2.16	8
KETONE 2.17	8
KETONE 2.18	9
KETONE 2.19	9
KETONE 2.20	9
KETONE 2.21	10
KETONE 2.22	11
KETONE 2.23	11
KETONE 2.24	11
KETONE 2.25	12
KETONE 2.26	13
KETONE 2.27	13
KETONE 2.28	14
GENERAL PROCEDURE FOR THE SYNTHESIS OF ALLYLENOLCARBONATES:	14
ALLYLENOLCARBONATE 2.3	15
ALLYLENOLCARBONATE 2.6	15
ALLYLENOLCARBONATE 2.29	16
ALLYLENOLCARBONATE 2.30	16
ALLYLENOLCARBONATE 2.31	16
ALLYLENOLCARBONATE 2.32	17
ALLYLENOLCARBONATE 2.33	17

ALLYLENOLCARBONATE 2.34	18
ALLYLENOLCARBONATE 2.35	18
ALLYLENOLCARBONATE 2.36	19
ALLYLENOLCARBONATE 2.37	19
ALLYLENOLCARBONATE 2.38	20
ALLYLENOLCARBONATE 2.39	20
ALLYLENOLCARBONATE 2.40	21
ALLYLENOLCARBONATE 2.41	21
ALLYLENOLCARBONATE 2.42	21
ALLYLENOLCARBONATE 2.43	22
ALLYLENOLCARBONATE 2.44	22
ALLYLENOLCARBONATE 2.45	23
GENERAL PROCEDURE FOR THE PALLADIUM-CATALYZED ASYMMETRIC ALLYLATION (PdAA):.....	23
KETONE 2.2	23
KETONE 2.6	24
KETONE 2.9	24
KETONE 2.46	25
KETONE 2.47	25
KETONE 2.48	26
KETONE 2.49	26
KETONE 2.50	27
KETONE 2.51	27
KETONE 2.52	28
KETONE 2.53	28
KETONE 2.54	29
KETONE 2.55	29
KETONE 2.56	30
KETONE 2.57	30
KETONE 2.58	31

KETONE 2.59	31
KETONE 2.60	32
KETONE 2.61	32
GENERAL PROCEDURE FOR OXIDATIVE CLEAVAGE.....	32
KETOALDEHYDE 2.75	33
KETOALDEHYDE 2.76	33
KETOALDEHYDE 2.77	33
KETOALDEHYDE 2.78	34
PROCEDURE FOR THE SYNTHESIS OF DIKETONES (WACKER OXIDATION).....	34
DIKETONE 2.71	34
DIKETONE 2.74	35
DIKETONE 2.79	35
DIKETONE 2.80	36
DIKETONE 2.81	36
DIKETONE 2.82	37
DIKETONE 2.83	37
SYNTHESIS SEQUENCE FOR THE PREPARATION OF INTERMEDIATE 1.24.....	38
OLEFIN 2.4 :	38
ESTER 1.35 :	39
INTERMEDIATE 1.24 :	39
PRODUCTS OF THE PROJECT EXTENSION.....	40
BIARYL 2.70	40
HECK PRODUCT 2.72	40
HECK PRODUCT 2.73	41
REFERENCES.....	41

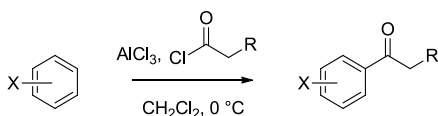
Ketones 2.10 to 2.28 syntheses:

Procedure A:



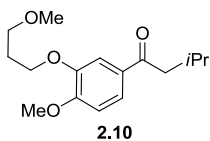
To a solution of aryl bromide (1.0 equiv) in tetrahydrofuran (0.2 M), at -78 °C, was added a solution of 1.6 M (or 2.5 M) *n*BuLi in hexanes (1.05 equiv). The solution was stirred for 45 minutes at -78 °C, and then the Weinreb amide **E** (1.2 equiv) was dissolved in a minimal amount of tetrahydrofuran, prior to be transferred to the aryl lithium solution. The solution was stirred at -78 °C, until no further conversion by TLC. The reaction was quenched with water at -78 °C, and allowed to reach room temperature. The resulting biphasic mixture was diluted with diethyl ether (2 fold) and the layers were separated. The organic phase was washed with an aqueous 3 N hydrochloric acid solution (2 × 2 fold), dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by flash chromatography.

Procedure B:



To a solution of an acyl chloride (1.0 equiv) in dichloromethane (0.4 M), at 0 °C, was added aluminium chloride (3.0 equiv), in a portionwise manner. The suspension was stirred for 10 minutes at 0 °C. Then a solution of aryl (1.0 equiv) in dichloromethane (0.4 M) was added in a dropwise manner, *via* an addition funnel, over an approximate period of 10 minutes. The reaction was monitored by TLC. The mixture was treated with a careful and slow addition of a 6 N NaOH aqueous solution, at 0 °C, until pH 14 was obtained. The layers were separated and the organic phase was washed with an aqueous solution saturated with sodium bicarbonate (2 × 2 fold), dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by flash chromatography.

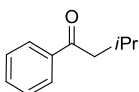
Ketone 2.10



Following procedure A: The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, 3 cm × 17 cm height; 0:1 to 3:17 diethyl ether:hexanes) to yield ketone **2.10** (0.8 g,

85%) as a colorless oil; $R_f = 0.25$ (1:4 ethyl acetate:hexanes); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.61 – 7.49 (m, 2H), 6.86 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.16 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.55 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.76 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.36 – 2.16 (m, 1H), 2.11 (p, $J = 6.3$ Hz, 2H), 0.97 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 199.0, 153.5, 148.5, 130.7, 122.8, 112.0, 110.3, 69.3, 66.2, 58.8, 56.1, 47.1, 29.5, 25.6, 22.9 (2C); IR (neat) 3079, 2957, 2932, 2872, 2839, 2811, 2602, 2037, 1674, 1594, 1585, 1514, 1464, 1441, 1425, 1386, 1365, 1336, 1295, 1263, 1242, 1193, 1172, 1148, 1120, 1097, 1044, 1022 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 281.17474, found $[\text{M}+\text{H}]^+$ 281.17517 and calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 303.15668, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 303.15735.

Ketone 2.11

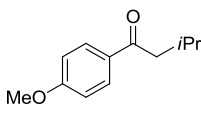


2.11

Following the procedure A, the commercially available ketone **2.11** (0.69 g, 67%) was obtained.

Also prepared from adding phenylmagnesium chloride (1.3 equiv) to a solution of isovaleraldehyde (2.0 mL, 18 mmol, 1.0 equiv) in THF, then PDC (8 g, 37 mmol, 2 equiv) oxidation yield ketone **2.11** (1.8 g, 62% over 2 steps).

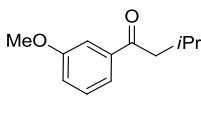
Ketone 2.12



2.12

Following procedure A: The residue was purified by flash chromatography (silica gel, 3 cm \times 30 cm) to yield ketone **2.12** (0.87 g, 84%) as a colorless oil; Procedure B gave ketone **2.12** (2.8 g, 81%); $R_f = 0.5$ (1:9 ethyl acetate:hexanes); The data correspond to previously reported analysis.¹

Ketone 2.13

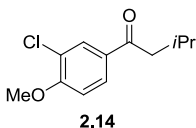


2.13

Following procedure A: The residue was purified by flash chromatography (silica gel, 3 cm \times 30 cm, 1:9 ethyl acetate:hexanes) to yield ketone **2.13** (0.83 g, 80%) as a colorless oil; $R_f = 0.55$ (1:4 ethyl acetate:hexanes); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.54 – 7.50 (m, 1H), 7.48 (dd, $J = 2.5, 1.6$ Hz, 1H), 7.39 – 7.32 (m, 1H), 7.09 (ddd, $J = 8.2, 2.7, 0.9$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.81 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.38 – 2.21 (m, 1H), 0.99 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H);

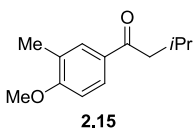
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 200.2, 159.9, 138.9, 129.6, 120.9, 119.4, 112.4, 55.5, 47.7, 25.3, 22.9 (2C); IR (neat) 3007, 2996, 2954, 2929, 2914, 2890, 2880, 2873, 2865, 2848, 1682, 1598, 1583, 1486, 1465, 1451, 1430, 1364, 1333, 1321, 1289, 1255, 1236, 1197, 1173, 1047, 1028 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 193.12231, found $[\text{M}+\text{H}]^+$ 193.12262

Ketone 2.14



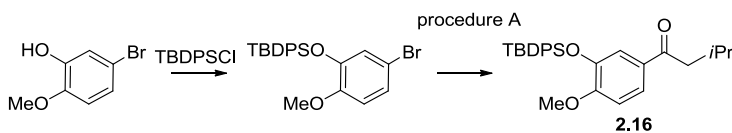
Following procedure A: The residue was purified via flash chromatography (silica gel, 2.5 cm \times 30 cm; 1:9 diethyl ether:hexanes) to yield ketone **2.14** (0.68 g, 88%) as a white solid. m.p.: 48 to 51 $^\circ\text{C}$; R_f = 0.26 (1:9 diethyl ether:hexanes); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.95 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.73 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.60 – 2.00 (m, 1H), 0.96 (d, J = 6.7 Hz, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 197.7, 158.5, 130.9, 130.3, 128.5, 122.7, 111.1, 56.3, 47.0, 25.2, 22.7; IR (neat) 3071, 3011, 2959, 2934, 2912, 2901, 2871, 2846, 1679, 1594, 1568, 1500, 1463, 1440, 1406, 1391, 1365, 1333, 1306, 1295, 1277, 1258, 1203, 1172, 1157, 1147, 1127, 1117, 1097, 1061, 1017 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}^{35}\text{ClO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 227.08333, found $[\text{M}+\text{H}]^+$ 227.08255 and calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}^{35}\text{ClNaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 249.06528, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 249.0645.

Ketone 2.15



Following procedure A: The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, 3 cm \times 20 cm; 1:9 ethyl acetate:hexanes) to yield ketone **2.1** (0.95 g, 93%) as a colorless oil; Protocol B yielded ketone **2.15** (0.18 g, 94%); R_f = 0.42 (1:9 ethyl acetate:hexanes); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.82 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 7.78 – 7.76 (m, 1H), 6.84 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.77 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.34 – 2.21 (m, 4H), 0.98 (d, J = 6.7 Hz, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 199.4, 161.7, 130.9, 130.1, 128.3, 126.8, 109.2, 55.6, 47.3, 25.6, 22.9 (2C), 16.4; IR (neat) 3009, 2998, 2954, 2938, 2925, 2910, 2906, 2897, 2890, 2881, 2870, 2842, 1671, 1601, 1580, 1503, 1464, 1457, 1441, 1412, 1384, 1364, 1334, 1317, 1297, 1255, 1232, 1189, 1167, 1143, 1118, 1026 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 207.13796, found $[\text{M}+\text{H}]^+$ 207.13748 and calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 229.1199, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 229.11946.

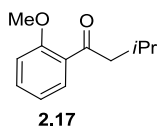
Ketone 2.16



TBDPSCI (0.77 mL, 3.1 mmol, 1.0 equiv) was added to a solution of 5-bromoguaiacol (0.90 g, 4.4 mmol, 1.4 equiv) in dry dimethylformamide (12 mL), followed by imidazole (0.25 g, 3.7 mmol, 1.2 equiv). The solution was stirred for 16 h at room temperature and then, partitioned between diethyl ether (30 mL) and brine (30 mL). The organic layer was washed with brine (5 × 15 mL), dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated. The residue was purified via flash chromatography (silica gel, 3 cm × 30 cm; 0 to 1:19, ethyl acetate:hexanes) to yield the corresponding protected bromophenol (1.8 g, 85%) as a clear oil. $R_f = 0.65$ (diethyl ether:hexanes, 1:9); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.68 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 4H), 7.44 – 7.29 (m, 6H), 6.93 (dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 1.11 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 150.1, 146.0, 135.4, 133.3, 129.9, 127.7, 124.4, 123.6, 113.4, 112.2, 55.4, 26.8, 20.0; IR (neat) 3079, 3059, 3008, 2967, 2939, 2902, 2865, 1589, 1501, 1271, 1229, 1117 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 458.11454, found $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 458.11497 and calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NaO}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 463.06994, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 463.07049.

Following procedure A: The residue was purified via flash chromatography (silica gel, 3 cm × 30 cm, 1:19 diethyl ether:hexanes) to yield ketone **2.16** (1.18 g, 60%) as a colorless oil. $R_f = 0.25$ (diethyl ether:hexanes, 1:9); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.77 – 7.62 (m, 4H), 7.51 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.47 – 7.31 (m, 6H), 7.26 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.43 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.20 – 1.85 (m, 1H), 1.14 (s, 9H), 0.85 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 199.1, 154.7, 144.7, 135.5, 133.4, 130.4, 129.9, 127.7, 122.8, 120.4, 111.2, 55.4, 47.2, 26.8, 25.5, 22.8, 19.9; IR (neat) 3072, 3051, 3029, 3016, 3000, 2957, 2932, 2896, 2859, 1679, 1594, 1579, 1514, 1488, 1471, 1463, 1441, 1427, 1391, 1362, 1330, 1318, 1296, 1278, 1233, 1197, 1174, 1147, 1133, 1115, 1022 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{O}_3\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 447.23500, found $[\text{M}+\text{H}]^+$ 447.23439 and calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{NaO}_3\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 469.21694, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 469.21651.

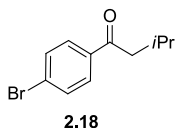
Ketone 2.17



Following procedure A: The residue was purified by flash chromatography (silica gel, 3 cm × 30 cm) to yield ketone **2.17** (0.26 g, 66%) as a colorless oil; $R_f = 0.46$ (1:9 diethyl ether:hexanes); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.61 (dd, $J = 7.6, 1.8$ Hz, 1H), 7.43 (ddd, $J = 8.3, 7.4, 1.8$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 7.5, 0.9$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.84 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.35 – 2.06 (m, 1H), 0.95 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (75

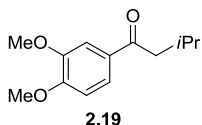
MHz, CDCl₃) δ 203.3, 158.3, 133.1, 130.2, 129.4, 120.8, 111.6, 55.6, 52.9, 25.2, 22.9; IR (neat) 3074, 3002, 2957, 2870, 2840, 1674, 1598, 1579, 1485, 1465, 1437, 1401, 1385, 1365, 1332, 1298, 1277, 1245, 1202, 1180, 1163, 1133, 1106, 1096, 1054, 1025 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₁₂H₁₇O₂ [M+H]⁺ 193.12231, found [M+H]⁺ 193.12200 and calcd for C₁₂H₁₆NaO₂ [M+Na]⁺ 215.10425, found [M+Na]⁺ 215.10417.

Ketone 2.18



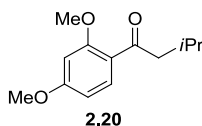
Following procedure A: The residue was purified via flash chromatography (silica gel, 3.5 cm × 10 cm; 1:50 to 1:19 diethyl ether:hexanes) to yield ketone **2.18** (0.28 g, 83%) as solid. m.p.: 42–43 °C; R_f = 0.59 (1:9 diethyl ether :hexanes); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (d, *J* = 8.53 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.51 Hz, 2H), 2.79 (d, *J* = 6.87 Hz, 2H), 2.40–2.14 (m, 1H), 0.99 (m, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 199.1, 136.0, 131.8, 129.6, 128.0, 47.4, 25.1, 22.7; IR (neat) 3083, 3059, 2980, 2958, 2929, 2889, 2872, 1686, 1583, 1482, 1466, 1401, 1395, 1383, 1366, 1274, 1210, 1175, 1097, 1071, 1005 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₁₁H₁₄⁷⁹BrO [M+H]⁺ 241.02225, found [M+H]⁺ 241.02182.

Ketone 2.19



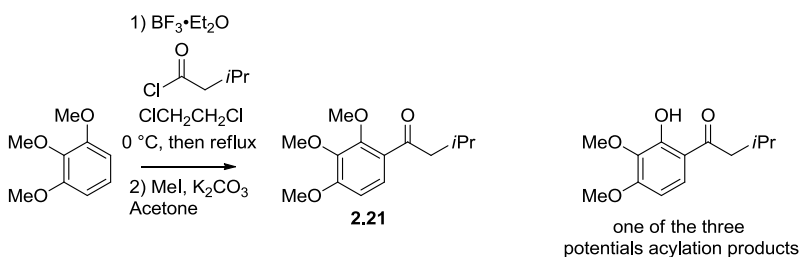
Following procedure B: The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, 4 cm × 17 cm; 0:1 to 3:17 diethyl ether:hexanes) to yield ketone **2.19** (4.8 g, 60%) as a colorless oil; R_f = 0.53 (1:4 ethyl acetate:hexanes); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (dd, *J* = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 2.75 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.33 – 2.17 (m, 1H), 0.96 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 198.9, 153.2, 149.1, 130.7, 122.8, 110.2, 110.0, 56.1, 56.0, 47.1, 25.6, 22.9; IR (neat) 3031, 3005, 3000, 2992, 2983, 2964, 2954, 2952, 2944, 2934, 2922, 2914, 2887, 2869, 2861, 2845, 2837, 1672, 1637, 1594, 1589, 1515, 1465, 1417, 1365, 1339, 1297, 1276, 1263, 1245, 1200, 1167, 1149, 1121, 1095, 1026 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₁₃H₁₈NaO₃ [M+Na]⁺ 223.13287, found [M+Na]⁺ 223.13239.

Ketone 2.20



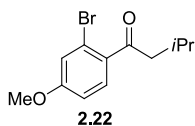
Following procedure B: The residue was purified via flash chromatography (silica gel, 3 cm × 30 cm; 1:9 ethyl acetate:hexanes) to yield ketone **2.20** (1.3 g, 39%) as a clear oil. $R_f = 0.25$ (ethyl acetate:hexanes, 1:9); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.75 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.52 (dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.81 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.31 – 2.09 (m, 1H), 0.94 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 200.9, 164.2, 160.6, 132.7, 105.1, 98.6, 55.7, 55.6, 25.3, 22.9; IR (neat) 3004, 2956, 2869, 2848, 2842, 1663, 1600, 1575, 1499, 1465, 1438, 1418, 1364, 1280, 1256, 1212, 1162, 1139, 1112, 1028 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{29}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 223.13287, found $[\text{M}+\text{H}]^+$ 223.13259 and calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{28}\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 245.11482, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 245.11416.

Ketone **2.21**



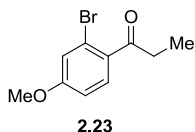
A solution of 1,2,3-trimethoxybenzene (1.0 g, 5.9 mmol, 1.0 equiv) in DCE (20 mL) was added to a mixture of $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (3.7 mL, 30 mmol, 5.1 equiv) and isovaleryl chloride (0.8 mL, 6.5 mmol, 1.1 equiv) in DCE (20 mL) at $0\text{ }^\circ\text{C}$. The ice-bath was removed and the mixture was heated to reflux for 24 h. The reaction mixture was cooled to room temperature, diluted with diethyl ether (40 mL), and washed with a saturated aqueous solution of NaHCO_3 (2×20 mL). The organic layer was dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (silica gel, 2 cm × 20 cm; 1:9 diethyl ether:hexanes) to yield a phenolic intermediate (631 mg of a product which is a dimethoxyphenolketone). MeI (0.1 mL, 1.6 mmol, 1.0 equiv) was added to a mixture of the so called phenolic intermediate (390 mg, 1.6 mmol, 1.0 equiv) and K_2CO_3 (0.44 g, 3.2 mmol, 2.0 equiv) in acetone (10 mL) and stirred at reflux for 16 h. Extra MeI (0.05 mL, 0.8 mmol, 0.5 equiv) was added and the mixture was stirred for 3 days at room temperature. Organic were removed under vacuum with a rotary evaporator and the residue was dissolved in diethyl ether (20 mL) and stirred with a 6N aqueous solution of NaOH (10 mL) for 1 h. The layers were separated and the organic layer was dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated. The residue was filtered on a silica gel pad to yield ketone **2.21** (0.37 g, estimated to be 40% over 2 steps) as a yellowish oil $R_f 0.5 =$ (1:4 ethyl acetate:hexanes); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.81 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.28 – 2.14 (m, 1H), 0.95 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 201.4, 157.1, 153.7, 142.2, 126.9, 125.3, 107.2, 61.6, 61.0, 56.2, 52.1, 25.1, 22.8; IR (neat) 2954, 2870, 2837, 1671, 1588, 1492, 1461, 1410, 1289, 1244, 1205, 1085, 1009 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 275.12538, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 275.12428.

Ketone 2.22



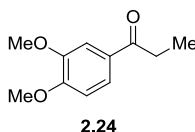
Following procedure B: The residue was purified via flash chromatography (silica gel, 2 cm × 30 cm; 1:9 diethyl ether:hexanes) to yield ketone **2.22** (0.86 g, 40%) as a clear oil. $R_f = 0.14$ (1:9 diethyl ether:hexanes); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.44 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.86 (dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.79 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.31 – 2.14 (m, 1H), 0.96 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 202.5, 161.6, 133.7, 130.8, 120.8, 119.5, 113.2, 55.8, 51.3, 25.5, 22.7; IR (neat) 2956, 2870, 2837, 1686, 1595, 1560, 1489, 1465, 1292, 1231, 1210, 1032 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}^{79}\text{BrNaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 293.01476, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 293.01514.

Ketone 2.23



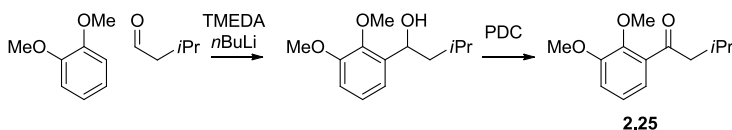
Following procedure B: The residue was purified via flash chromatography (silica gel, 2 cm × 30 cm; 1:9 diethyl ether:hexanes) to yield ketone **2.23** (0.94 g, 49%) as a white solid. m.p.: 27 to 28 °C; $R_f = 0.1$ (1:9 diethyl ether:hexanes); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.47 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.87 (dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.93 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.19 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 203.1, 161.7, 133.3, 130.8, 120.8, 119.5, 113.3, 55.8, 35.5, 8.6; IR (neat) 2974, 2936, 2838, 1690, 1592, 1557, 1485, 1457, 1295, 1228, 1029 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{11}^{79}\text{BrNaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 264.98346, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 264.98379.

Ketone 2.24



Following the procedure B, the commercially available ketone **2.24** (1.6 g, 54%) was obtained as a white solid.

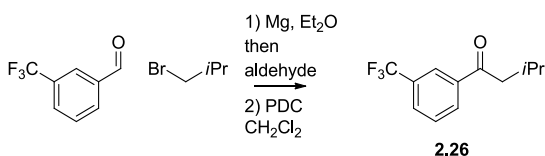
Ketone **2.25**



To a solution of veratrole (1.0 mL, 7.8 mmol, 1.0 equiv) and TMEDA (1.17 mL, 7.80 mmol, 1.0 equiv) in diethyl ether (43 mL), at 0 °C, was added a *n*BuLi solution in hexanes (3.7 mL, 7.8 mmol, 1.0 equiv) (The concentration of the *n*BuLi solution was titrated and a concentration of 2.1 M was found). The solution was allowed to reach room temperature and then was stirred for 1 h. The *ortho*-lithiated intermediate was cooled back to 0 °C, and then a solution of isovaleraldehyde (0.92 mL, 8.6 mmol, 1.0 equiv) in diethyl ether (5 mL) was added in one portion. The reaction was allowed to slowly reach room temperature. The reaction solution was treated with a saturated aqueous solution of ammonium chloride (6 mL). The organic layer was separated, washed with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate, dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (silica gel 3.5 cm × 20 cm; 1:19 to 3:20, ethyl acetate:hexanes) to yield the corresponding alcohol intermediate (0.69 g, 40%), as a colorless oil; $R_f = 0.31$ (1:4 ethyl acetate:hexanes); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.08 – 7.02 (m, 1H), 6.95 (dd, $J = 7.9, 1.3$ Hz, 1H), 6.84 (dd, $J = 8.1, 1.4$ Hz, 1H), 5.06 – 4.97 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.25 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 1.84 – 1.68 (m, 2H), 1.56 – 1.47 (m, 1H), 0.99 – 0.94 (m, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 152.7, 146.3, 138.7, 124.3, 118.7, 111.5, 68.6, 61.0, 55.9, 47.9, 25.1, 23.5, 22.3; IR (neat) 3377, 2953, 2934, 2920, 2914, 2903, 2867, 2834, 1586, 1480, 1467, 1366, 1300, 1274, 1220, 1169, 1083, 1073, 1056, 1010 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 247.13047, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 247.12943.

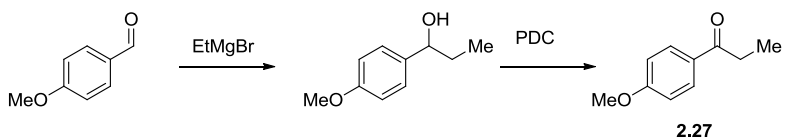
Pyridinium chlorochromate (1.99 g, 9.24 mmol, 3.0 equiv) was added to a solution of alcohol (0.690 g, 3.08 mmol, 1.0 equiv) in dichloromethane (10 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature and monitored by TLC. Once complete conversion was reached, silica gel was added. The mixture was diluted with diethyl ether (10 mL) and filtered on a short silica pad. The flask and silica pad were rinsed with diethyl ether and the filtrate was concentrated to yield ketone **2.25** (0.66 g, 97%) as colorless oil;² $R_f = 0.44$ (1:4 diethyl ether:hexanes); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.10 – 7.05 (m, 2H), 7.04 – 6.98 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.82 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.28 – 2.13 (m, 1H), 0.95 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 203.95, 153.04, 147.75, 135.07, 124.28, 120.56, 115.22, 61.71, 56.10, 52.59, 25.07, 22.76; IR (neat) 3030, 3008, 2993, 2982, 2965, 2955, 2944, 2938, 2870, 2847, 2826, 2810, 1680, 1652, 1596, 1582, 1515, 1478, 1447, 1427, 1407, 1384, 1365, 1336, 1311, 1265, 1234, 1192, 1181, 1169, 1152, 1069, 1021 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 223.13287, found $[\text{M}+\text{H}]^+$ 245.11482 and calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 223.13216 and $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 245.11392.

Ketone 2.26



To a suspension of magnesium turnings (0.14 g, 5.7 mmol, 1.1 equiv) in diethyl ether (2 mL), was added 1-bromo-2-methylpropane (0.68 mL, 6.3 mmol, 1.2 equiv). As bubbling started in the suspension (heat from the exothermic organomagnesium formation), the reaction flask was cooled to around $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$. The suspension was stirred for 20 minutes at $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$, and then, a solution of 3-(trifluoromethyl)benzaldehyde (0.69 mL, 5.2 mmol, 1.0 equiv) in diethyl ether (2 mL) was added drop wise to the suspension at a temperature around $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$. The reaction mixture was quenched with a saturated solution of ammonium chloride ($2 \times 10\text{ mL}$). The layers were separated and the organic phase was dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated. $R_f = 0.24$ (1:9 diethyl ether:hexanes). The residue was dissolved in dichloromethane (20 mL), and the solution was cooled to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. The crude solution was added of pyridinium chlorochromate (3.7 g, 17 mmol, 3.3 equiv) in a portionwise manner. The reaction mixture was allowed to reach room temperature and was stirred overnight at this temperature. To the reaction solution was poured silica gel. The mixture was diluted with diethyl ether (10 mL) and filtered on a short silica pad. The flask and silica pad was rinsed with diethyl ether. The organic was concentrated and the residue was purified by flash column chromatography (silica gel, 3 cm \times 20 cm; 1:19 diethyl ether:hexanes) to yield ketone **2.26** (0.47 g, 39% over 2 steps) as a colorless oil; $R_f = 0.5$ (1:9 diethyl ether:hexanes); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl₃) δ 8.19 (br s, 1H), 8.13 (d, $J = 7.8\text{ Hz}$, 1H), 7.81 (d, $J = 7.8\text{ Hz}$, 1H), 7.64–7.57 (m, 1H), 2.86 (d, $J = 6.8\text{ Hz}$, 2H), 2.38 – 2.24 (m, 1H), 1.01 (d, $J = 6.7\text{ Hz}$, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl₃) δ 198.8, 138.0, 131.4 (q, $J = 32.8\text{ Hz}$), 131.4 (poorly resolved q, $J = 0.9\text{ Hz}$), 129.5 – 129.4 (m, 2C), 125.1 (q, $J = 3.8\text{ Hz}$), 123.9 (q, $J = 272.5\text{ Hz}$), 47.7, 25.1, 22.9; $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl₃) δ -62.8 ; IR (neat) 3011, 2993, 2962, 2938, 2934, 2922, 2919, 2905, 2887, 2876, 2857, 1731, 1692, 1612, 1469, 1438, 1408, 1390, 1368, 1330, 1289, 1280, 1202, 1169, 1130, 1098, 1072 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for C₁₂H₁₄F₃O [M+H]⁺ 231.09913, found [M+H]⁺ 231.09952.

Ketone 2.27



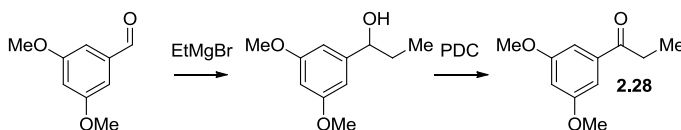
The commercially available ketone **2.27** was purchased and also prepared from the following two steps.

A solution of EtMgBr in Et₂O (1.5 equiv) was added to a solution of anisaldehyde (1 mL, 8 mmol, 1 equiv) in Et₂O (5 mL), at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. The solution was stirred 5 min and then quenched with a saturated aqueous solution of NH₄Cl (5 mL). The organic layer was separated and washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated

to yield the corresponding benzyl alcohol (1.2 g, 90%) $R_f = 0.22$ (1:4 ethyl acetate:hexanes).

In a 250 mL round-bottom flask, PDC (8.3 g, 22 mmol, 3.0 equiv) was added to a solution benzyl alcohol (1.2 g, 7.2 mmol, 1.0 equiv) in dichloromethane (40 mL) and vigorously stirred for 16 h. SiO_2 (fill out $\frac{1}{2}$ of the flask volume) was added followed by Et_2O (~40 mL). The mixture was poured on a silica pad (5 cm \times 3 cm) and rinse with Et_2O (5V) to yield ketone **2.27** (1.2 g, >95%) as clear oil. $R_f = 0.36$ (1:9 ethyl acetate:hexanes)

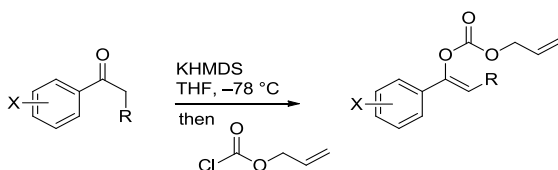
Ketone 2.28



A solution of EtMgBr in Et_2O (2.2 mL, 6.6 mmol, 1.1 equiv, 3 M) was added to a solution of 3,5-dimethoxybenzaldehyde (1.0 g, 6.0 mmol, 1 equiv) in Et_2O (30 mL), at 0 °C. The solution was stirred 5 min and then quenched with a saturated aqueous solution of NH_4Cl (2 \times 15 mL). The organic layer was washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated. The residue was quickly passed through a flash column (1.5 cm \times 15 cm height; 1:9 to 1:4 ethyl acetate:hexanes). The solvent were removed and the residue was directly used in the next step.

In a 250 mL round-bottom flask, PDC (3.9 g, 10 mmol, 1.7 equiv) was added to a solution the freshly prepared benzyl alcohol in dichloromethane (30 mL) and vigorously stirred for 16 h. SiO_2 (fill out $\frac{1}{2}$ of the flask volume) was added followed by Et_2O (~30 mL). The mixture was poured on a silica pad (5 cm \times 3 cm) and rinse with Et_2O (5V) to yield ketone **2.28** (0.82 g, 70%) as white solid. m.p.: 26 to 27 0 °C. $R_f = 0.4$ (1:9 ethyl acetate:hexanes); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.10 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H), 6.65 – 6.61 (m, 1H), 3.83 (s, 6H), 2.96 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.21 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 200.6, 161.0, 139.0, 106.0, 105.2, 55.7, 32.0, 8.5; IR (neat) 2972, 2941, 2840, 1690, 1592, 1458, 1426, 1354, 1292, 1205, 1154, 1066 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 195.10157, found $[\text{M}+\text{H}]^+$ 195.10208.

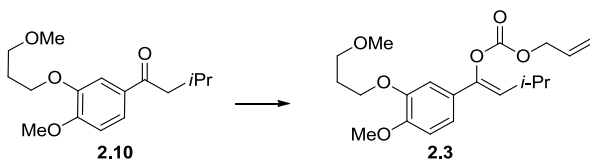
General procedure for the synthesis of allylenolcarbonates:



To a solution of aryl ketone (1.0 equiv) in tetrahydrofuran (0.2 M) was added a solution of 0.5 M KHMDS in toluene (1.2 equiv) at -78 °C. The solution was stirred for 60 minutes at -78 °C then allyl chloroformate (1.2 equiv) was added. The reaction solution

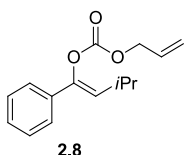
was allowed to slowly reach room temperature. The reaction solution was diluted in diethyl ether (2-3 folds) and a saturated aqueous solution of ammonium chloride (2 fold). The layers were separated and the organic phase was washed twice more with the saturated aqueous solution of ammonium chloride, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography. >20:1 ratio in favor of the Z-enol was observed from NMRs.

Allylenolcarbonate 2.3



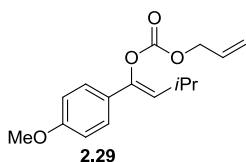
Followed the general procedure, then the residue was purified by flash chromatography (silica gel, 3 cm × 25 cm; 1:19 ethyl acetate:hexanes) to yield allylenolcarbonate **2.3** (1.9 g, >95%) as a colorless oil; $R_f = 0.32$ (1:4 ethyl acetate:hexanes); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.05 – 6.93 (m, 2H), 6.86 – 6.77 (m, 1H), 5.95 (ddt, $J = 17.0, 10.5, 5.7$ Hz, 1H), 5.47 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.38 (dtd, $J = 17.2, 1.4$ Hz, 1H), 5.29 (ddt, $J = 10.3, 1.1$ Hz, 1H), 4.70 – 4.60 (m, 2H), 4.12 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.56 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.81 – 2.60 (m, 1H), 2.10 (p, $J = 6.3$ Hz, 2H), 1.06 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 153.2, 149.7, 148.6, 144.7, 131.4, 128.0, 124.0, 119.3, 117.4, 111.6, 109.7, 69.4, 69.1, 66.2, 58.8, 56.1, 29.7, 26.0, 22.8 (2C); IR (neat) 3083, 2959, 2932, 2871, 2838, 2812, 2761, 1761, 1718, 1667, 1650, 1602, 1584, 1517, 1464, 1443, 1424, 1383, 1364, 1322, 1264, 1250, 1227, 1207, 1178, 1138, 1121, 1024 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{NO}_6$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 382.22241, found $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 382.22342 and calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{NaO}_6$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 387.17781, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 387.17624.

Allylenolcarbonate 2.6



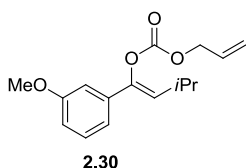
The residue was purified by flash chromatography (silica gel, 2.5 cm x 18 cm; 1:49, diethyl ether:hexanes) to yield allylenolcarbonate **2.8** (1.0 g, >95%) as a colorless oil; $R_f = 0.47$ (1:9 diethyl ether:hexanes); The rest of the data correspond to literature.¹

Allylenolcarbonate 2.29



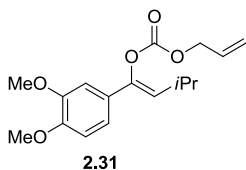
The residue was purified by flash chromatography (silica gel-silver nitrate, 3 cm × 15 cm; 1:9 diethyl ether:hexanes) to yield allylenolcarbonate **2.29** (1.1 g, >95%) as a colorless oil; $R_f = 0.36$ (1:4 dichloromethane:hexanes); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.41 – 7.31 (m), 6.91 – 6.80 (m), 5.95 (ddt, $J = 17.1, 10.5, 5.7$ Hz), 5.47 (d, $J = 9.6$ Hz), 5.38 (dtd, $J = 17.2, 1.4$ Hz, 1H), 5.29 (ddt, $J = 10.4, 1.1$ Hz, 1H), 4.70–4.60 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.81 – 2.61 (m, 1H), 1.06 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 159.8, 153.2, 144.8, 131.4, 127.7, 126.0, 123.8, 119.2, 114.1, 69.1, 55.4, 26.0, 22.8; IR (neat) 3079, 3039, 2960, 2936, 2839, 1760, 1667, 1650, 1609, 1577, 1513, 1463, 1444, 1418, 1382, 1364, 1342, 1304, 1283, 1234, 1178, 1145, 1114, 1102, 1076, 1034, 1011 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 299.12538, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 299.12509.

Allylenolcarbonate 2.30



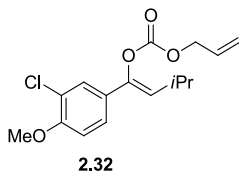
The residue was purified by flash chromatography (silica gel, 2.5 cm × 30 cm; 1:19 to 1:5, ethyl acetate:hexanes) to yield allylenolcarbonate **2.30** (1.06 g, 89%) as a colorless oil; $R_f = 0.32$ (1:9 ethyl acetate:hexanes); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.29 – 7.21 (m, 1H), 7.04 (ddd, $J = 7.8, 1.5, 0.9$ Hz, 1H), 7.00 – 6.95 (m, 1H), 6.83 (ddd, $J = 8.2, 2.5, 0.7$ Hz, 1H), 5.96 (ddt, $J = 17.0, 10.5, 5.7$ Hz, 1H), 5.62 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 5.39 (dtd, $J = 17.2, 1.4$ Hz, 1H), 5.30 (ddt, $J = 10.4, 1.1$ Hz, 1H), 4.72 – 4.64 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.86 – 2.64 (m, 1H), 1.08 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 159.8, 153.1, 144.7, 136.4, 131.4, 129.7, 125.8, 119.3, 117.1, 113.9, 110.2, 69.1, 55.4, 26.0, 22.6 (2C); IR (neat) 3082, 2960, 2936, 2870, 2837, 1762, 1667, 1650, 1600, 1581, 1488, 1465, 1433, 1382, 1364, 1342, 1289, 1267, 1230, 1211, 1181, 1170, 1140, 1100, 1077, 1051 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 299.12538, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 299.12493.

Allylenolcarbonate 2.31



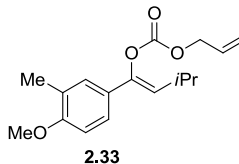
The residue was purified by flash chromatography (silica gel, 2.5 cm × 18 cm; 1:9 to 1:4 ethyl acetate:hexanes) to yield allylenolcarbonate **2.31** (0.26 g, 95%) as a colorless oil. $R_f = 0.35$ (1:4 ethyl acetate:hexanes); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.00 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.95 (ddt, $J = 17.0, 10.5, 5.7$ Hz, 1H), 5.48 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.39 (dtd, $J = 17.2, 1.4$ Hz, 1H), 5.29 (ddt, $J = 10.6, 1.1$ Hz, 1H), 4.72 – 4.64 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.72 (ddt, $J = 13.4, 9.6, 6.7$ Hz, 1H), 1.07 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, THF-d_8) δ 153.8, 151.2, 150.7, 146.2, 133.3, 129.0, 123.8, 118.7, 118.1, 112.6, 109.8, 69.5, 56.3, 56.2, 27.0, 23.1; IR (neat) 3084, 2999, 2960, 2936, 2909, 2870, 2837, 1760, 1667, 1650, 1603, 1585, 1517, 1464, 1445, 1415, 1364, 1340, 1324, 1299, 1265, 1252, 1228, 1211, 1173, 1140, 1101, 1078, 1026 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NaO}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 329.13594, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 329.13633

Allylenolcarbonate 2.32



The residue was purified via flash chromatography (silica gel, 3 cm × 30 cm; 3:97, ethyl acetate:hexanes) to yield allylenolcarbonate **2.32** (0.9 g, >95%) as a clear oil. $R_f = 0.2$ (1:19 ethyl acetate:hexanes); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.45 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J = 8.6, 2.3$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.95 (ddt, $J = 17.1, 10.5, 5.7$ Hz, 1H), 5.50 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 5.44 – 5.34 (m, 1H), 5.33 – 5.28 (m, 1H), 4.70 – 4.65 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.81 – 2.61 (m, 1H), 1.06 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 155.0, 153.1, 143.5, 131.3, 128.6, 126.7, 125.0, 124.1, 122.8, 119.4, 112.0, 69.2, 56.3, 26.1, 22.7; IR (neat) 3087, 2961, 2934, 2870, 2843, 1762, 1667, 1602, 1503, 1461, 1442, 1382, 1364, 1292, 1257, 1222, 1185, 1162, 1144, 1100, 1065, 1021 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}^{35}\text{ClNaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 333.08641, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 333.08625.

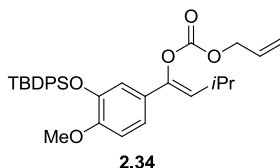
Allylenolcarbonate 2.33



The residue was purified by flash chromatography (silica gel, 2.5 cm × 30 cm, 1:25, ethyl acetate:hexanes) to yield allylenolcarbonate **2.33** (1.2 g, 84%) as a colorless oil; $R_f = 0.5$ (1:9 ethyl acetate:hexanes); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.35 – 7.13 (m, 2H), 6.85 – 6.73 (m, 1H), 5.99 (ddt, $J = 16.2, 10.5, 5.7$ Hz, 1H), 5.49 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.42 (dtd, $J = 17.2, 1.4$ Hz, 1H), 5.32 (ddt, $J = 10.5, 1.0$ Hz, 1H), 4.73 – 4.67 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.86 – 2.62 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.09 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 158.0, 153.2, 144.9, 131.5, 127.1, 127.1, 126.9, 123.5, 123.2, 119.2, 109.8, 69.0, 55.5, 26.0, 22.8 (2C), 16.5; IR (neat) 3006, 2983, 2958, 2952, 2933, 2917, 2903, 2868, 1759,

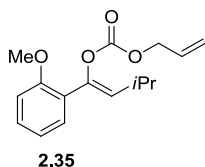
1668, 1649, 1609, 1505, 1465, 1443, 1384, 1363, 1280, 1248, 1224, 1191, 1173, 1146, 1133, 1032 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 313.14103, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 313.1425.

Allylenolcarbonate 2.34



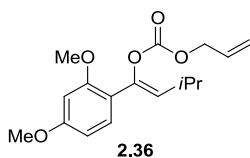
The residue was purified via flash chromatography (silica gel, 3 cm \times 28 cm height, 1:19 diethyl ether:hexanes) to yield ketone **2.34** (0.94 g, 68%) as a colorless oil. $R_f = 0.38$ (1:9 diethyl ether:hexanes); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.74 – 7.67 (m, 4H), 7.44 – 7.31 (m, 6H), 6.88 (dd, $J = 8.4, 2.3$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.90 (ddt, $J = 17.2, 10.5, 5.7$ Hz, 1H), 5.35 (dtd, $J = 17.2, 1.5, 1.5$ Hz, 1H), 5.26 (dtd, $J = 10.5, 1.2, 1.2$ Hz, 1H), 5.11 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.62 – 4.52 (m, H), 3.50 (s, 3H), 2.66 – 2.52 (m, 1H), 1.12 (s, 9H), 0.98 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 153.1, 150.7, 145.1, 144.4, 135.5, 133.8, 131.5, 129.7, 127.6, 127.6, 123.5, 119.1, 117.8, 116.8, 112.1, 69.0, 55.4, 26.9, 25.9, 22.7, 20.0; IR (neat) 3072, 3050, 3030, 3015, 2998, 2958, 2931, 2897, 2858, 1758, 1676, 1593, 1577, 1512, 1486, 1473, 1463, 1441, 1427, 1419, 1390, 1382, 1362, 1298, 1276, 1254, 1211, 1177, 1130, 1113, 1071, 1029 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{O}_5\text{Si}$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 548.28268, found $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 548.28168 and calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{O}_5\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 553.23807, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 553.23740.

Allylenolcarbonate 2.35



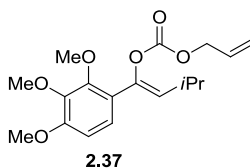
The residue was purified by flash chromatography (silica gel, 2.5 cm \times 20 cm; 1:9 diethyl ether:hexanes) to yield allylenolcarbonate **2.35** (0.36 g, >95%) as a colorless oil; $R_f = 0.6$ (1:9 diethyl ether:hexanes); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38 – 7.32 (m, 1H), 7.29 – 7.22 (m, 1H), 6.97 – 6.86 (m, 2H), 6.02 – 5.86 (m, 1H), 5.66 (dd, $J = 9.7, 1.0$ Hz, 1H), 5.42 – 5.33 (m, 1H), 5.31 – 5.24 (m, 1H), 4.68 – 4.62 (m, 2H), 3.86 – 3.82 (m, 3H), 2.83 – 2.70 (m, 1H), 1.13 – 1.04 (m, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 156.9, 153.1, 142.4, 131.6, 129.5, 129.3, 128.8, 124.2, 120.6, 118.9, 111.5, 68.8, 55.8, 26.0, 22.7; IR (neat) 3078, 2959, 2936, 2870, 2838, 1759, 1672, 1598, 1579, 1491, 1464, 1435, 1381, 1364, 1291, 1275, 1251, 1221, 1181, 1164, 1146, 1119, 1052, 1026 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 299.12538, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 299.12514.

Allylenolcarbonate 2.36



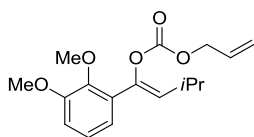
The residue was purified by flash chromatography (silica gel, 3 cm x 30 cm; 1:19 ethyl acetate:hexanes) to yield allylenolcarbonate **2.36** (1.2 g, 85%) as a colorless oil; $R_f = 0.56$ (1:9 ethyl acetate:hexanes) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.29 – 7.21 (m, 1H), 6.48 – 6.41 (m, 2H), 5.94 (ddt, $J = 21.9, 10.5, 5.7$ Hz, 1H), 5.55 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 5.36 (dtd, $J = 17.2, 1.5, 1.5$ Hz, 1H; app. dq), 5.26 (ddt, $J = 10.5, 1.2, 1.2$ Hz, 1H; app. dq), 4.64 (ddd, $J = 5.7, 2.0, 1.2$ Hz, 2H; app. dt), 3.81 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.81 – 2.67 (m, 1H), 1.07 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ 160.9, 158.1, 153.1, 142.3, 131.6, 129.6, 127.8, 118.8, 117.2, 104.4, 99.1, 68.7, 55.7, 55.4, 26.0, 22.8; IR (neat) 3087, 2959, 2938, 2870, 2839, 1759, 1609, 1578, 1505, 1465, 1295, 1280, 1264, 1222, 1161, 1130, 1077, 1032 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NaO}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 329.13594, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 329.13635

Allylenolcarbonate 2.37



Before extraction, sodium borohydride (80 mg, 2.1 mmol, 1.6 equiv) was added to remove unreacted starting ketone. The residue was purified via flash chromatography (silica gel, 3 cm x 20 cm; 1:4 diethyl ether:hexanes) to yield allylenolcarbonate **2.37** (0.37 g, 84%) as a colorless oil. $R_f = 0.31$ (1:4 diethyl ether:hexanes) $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.03 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.93 (ddt, $J = 17.2, 10.4, 5.7$ Hz, 1H), 5.61 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 5.36 (ddd, $J = 17.2, 2.9, 1.5$ Hz, 1H), 5.26 (ddd, $J = 10.5, 2.5, 1.2$ Hz, 1H), 4.70 – 4.59 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.90 – 2.60 (m, 1H), 1.06 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ 153.8, 153.2, 151.7, 142.8, 141.3, 131.5, 128.3, 122.8, 122.5, 119.0, 107.3, 68.9, 61.1, 60.6, 56.1, 26.0, 22.7; IR (neat) 3087, 2960, 2870, 2840, 1758, 1675, 1650, 1596, 1494, 1464, 1414, 1382, 1364, 1340, 1292, 1274, 1228, 1182, 1150, 1103, 1055, 1012 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{NaO}_6$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 354.19111, found $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 354.19162 and calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{NaO}_6$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 359.14651, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 359.14766.

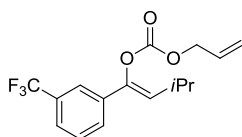
Allylenolcarbonate 2.38



2.38

Excess of starting material ketone was reacted with sodium borohydride to facilitate the purification. The residue was purified by flash chromatography (silica gel, 2.5 cm × 30 cm; 1:9 dichloromethane:hexanes) to yield allylenolcarbonate **2.38** (0.79 g, 91%) as a colorless oil; $R_f = 0.27$ (1:9 ethyl acetate:hexanes); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.04 – 6.98 (m, 1H), 6.95 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H), 6.85 (dd, $J = 8.0, 1.4$ Hz, 1H), 5.93 (ddt, $J = 17.0, 10.7, 5.7$ Hz, 1H), 5.73 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 5.36 (dd, $J = 17.2, 1.1$ Hz, 1H), 5.27 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.63 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.89 – 2.67 (m, 1H), 1.07 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 153.3, 153.2, 146.7, 141.2, 131.5, 129.7, 129.7, 124.1, 120.0, 119.0, 112.4, 68.9, 60.1, 56.0, 26.0, 22.6; IR (neat) 3079, 2960, 2937, 2870, 2836, 1759, 1577, 1474, 1426, 1363, 1313, 1265, 1225, 1174, 1152, 1090, 1079 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 324.18055, found $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 324.18129 and calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NaO}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 329.13594 and $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 329.13655.

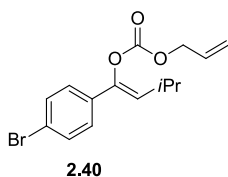
Allylenolcarbonate 2.39



2.39

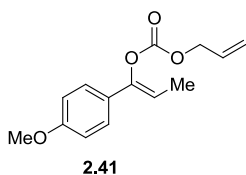
The residue was purified by flash chromatography (silica gel, 3 cm × 20 cm, 1:19 ethyl acetate:hexanes) to yield allylenolcarbonate **2.39** (0.54 g, 86%) as a colorless oil; $R_f = 0.41$ (1:9 diethyl ether:hexanes); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.68 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.49 – 7.42 (m, 1H), 5.96 (ddt, $J = 16.2, 10.6, 5.8$ Hz, 1H), 5.69 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 5.39 (dd, $J = 17.2, 1.3$ Hz, 1H), 5.31 (dd, $J = 10.4, 1.0$ Hz, 1H), 4.71 – 4.67 (m, 2H), 2.88 – 2.61 (m, 1H), 1.09 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 153.1, 143.7, 135.9, 131.2, 131.2 (q, $J = 32.4$ Hz), 129.23, 127.8 (poorly resolved q, $J = 1.2$ Hz), 127.3, 125.0 (q, $J = 3.7$ Hz), 124.1 (q, $J = 272.4$ Hz), 121.5 (q, $J = 3.9$ Hz), 119.6, 69.3, 26.2, 22.5; $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -62.8; IR (neat) 3020, 3008, 2991, 2961, 2943, 2934, 2925, 2918, 2897, 2871, 2850, 1763, 1463, 1447, 1384, 1365, 1335, 1301, 1277, 1244, 1222, 1168, 1129, 1098, 1074, 1027 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 332.14680, found $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 332.14632 and calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 337.10220, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 337.10243.

Allylenolcarbonate 2.40



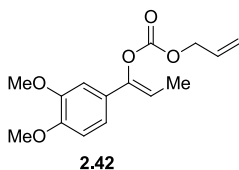
From 1.0 g (4.15 mmol) of the corresponding ketone: The residue was purified via flash column (silica gel-silver nitrate, 3 cm × 20 cm long; 1:19 diethyl ether:hexanes) to yield allylenolcarbonate **2.40** (1.0 g, 74%) as a colorless oil; $R_f = 0.52$ (1:9 diethyl ether:hexanes); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.49 – 7.43 (m, 2H), 7.32 – 7.27 (m, 2H), 5.95 (ddt, $J = 16.5, 11.1, 5.8$ Hz, 1H), 5.60 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 5.43 – 5.34 (m, 1H), 5.34 – 5.28 (m, 1H), 4.67 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.82 – 2.64 (m, 1H), 1.07 (m, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 153.1, 144.1, 134.0, 131.8, 131.2, 126.3, 126.2, 122.3, 119.5, 69.3, 26.1, 22.6; IR (neat) 3087, 3033, 2961, 2937, 2870, 1761, 1665, 1589, 1487, 1466, 1397, 1382, 1364, 1341, 1297, 1226, 1183, 1145, 1101, 1073 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}^{79}\text{BrNaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 347.02533, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 347.02406.

Allylenolcarbonate 2.41



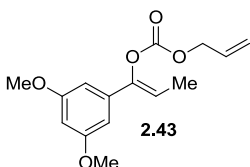
The residue was purified by flash chromatography (silica gel, 2.5 cm × 20 cm; 1:4 dichloromethane:hexanes) to yield allylenolcarbonate **2.41** (0.40 g, 83%) as a colorless oil; $R_f = 0.23$ (2:3 dichloromethane:hexanes); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.36 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 5.96 (ddt, $J = 17.1, 10.4, 5.7$ Hz, 1H), 5.72 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.39 (dtd, $J = 17.2, 1.5$ Hz, 1H), 5.30 (dtd, $J = 10.4, 1.2$ Hz, 1H), 4.69 (dt, $J = 5.7, 1.3$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 1.75 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , solvent internal reference was set at 77.03 ppm) δ 159.6, 152.8, 147.1, 131.3, 127.5, 125.7 (2C), 119.1, 113.9 (2C), 111.0, 68.9, 55.3, 11.2; IR (neat) 3043, 2955, 2936, 2917, 2860, 2839, 1760, 1673, 1649, 1610, 1576, 1512, 1462, 1444, 1381, 1365, 1284, 1227, 1177, 1113, 1077, 1034 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{NaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 271.09408, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 271.09348.

Allylenolcarbonate 2.42



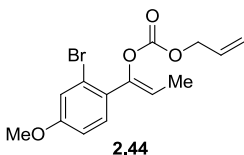
The residue was purified via flash column (silica gel, 2.5 cm × 23 cm height; 1:4 ethyl acetate:hexanes) to yield allylenolcarbonate **2.42** (1.5 g, 53%) as a colorless oil; $R_f = 0.54$ (1:4 ethyl acetate:hexanes) $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6.99 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.95 (ddt, $J = 17.1, 10.4, 5.7$ Hz, 1H), 5.73 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.39 (dtd, $J = 17.2, 1.4, 1.4$ Hz, 1H; app. dq), 5.29 (dtd, $J = 10.4, 1.2, 1.2$ Hz, 1H; app. dq), 4.72 – 4.64 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 1.76 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 152.9, 149.4, 149.1, 147.3, 131.4, 128.0, 119.3, 117.3, 111.6, 111.2, 107.8, 69.1, 56.0, 56.0, 11.3; IR (neat) 3083, 2998, 2938, 2861, 2837, 1759, 1672, 1649, 1604, 1585, 1517, 1464, 1416, 1380, 1364, 1334, 1293, 1230, 1172, 1145, 1115, 1078, 1025 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NaO}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 301.10464, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 301.10529.

Allylenolcarbonate 2.43



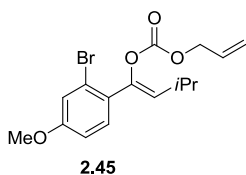
The residue was purified via flash column (silica gel, 2 cm × 15 cm; 1:19 ethyl acetate:hexanes) to yield allylenolcarbonate **2.43** (0.76 g, 84%) as a white solid; m.p.: 56 to 57 °C; $R_f = 0.29$ (1:9 ethyl acetate:hexanes); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 6.59 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H), 6.41 – 6.39 (m, 1H), 5.96 (ddt, $J = 16.2, 10.5, 5.7$ Hz, 1H), 5.85 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.42 – 5.37 (m, 1H), 5.32 – 5.28 (m, 1H), 4.70 – 4.68 (m, 2H), 3.78 (s, 6H), 1.77 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 161.0, 152.9, 147.3, 137.0, 131.4, 119.3, 113.6, 102.8, 100.6, 69.1, 55.5, 11.4; IR (neat) 3088, 2999, 2940, 2838, 1757, 1591, 1454, 1424, 1229, 1203, 1065; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 279.1227, found $[\text{M}+\text{H}]^+$ 279.12294.

Allylenolcarbonate 2.44



The residue was purified via flash column (silica gel, 3.5 cm × 20 cm long; 0:1 to 1:19 diethyl ether:hexanes) to yield allylenolcarbonate **2.44** (0.92 g, 92%) as a colorless oil; $R_f = 0.25$ (2 × 1:19 diethyl ether:hexanes); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.34 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.82 (dd, $J = 8.6, 2.6$ Hz, 1H), 5.92 (ddt, $J = 17.1, 10.5, 5.7$ Hz, 1H), 5.48 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.40 – 5.30 (m, 1H), 5.30 – 5.20 (m, 1H), 4.66 – 4.58 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 1.78 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 160.1, 152.7, 146.1, 132.2, 131.4, 129.2, 122.9, 119.2, 118.5, 117.5, 113.3, 69.0, 55.7, 11.4; IR (neat) 3085, 2942, 2861, 2838, 1758, 1600, 1492, 1291, 1224, 1035 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}^{79}\text{BrNaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 349.00459, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 349.00354.

Allylenolcarbonate 2.45



The residue was purified via flash column (silica gel, 3.5 cm × 20 cm long; 0:1 to 1:19 diethyl ether:hexanes) to yield allylenolcarbonate **2.45** (0.81 g, 90%) as a colorless oil; R_f = 0.34 (2 × 1:19 diethyl ether:hexanes); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.35 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 5.91 (ddt, J = 16.8, 10.5, 5.7 Hz, 1H), 5.42 – 5.29 (m, 1H), 5.28 – 5.23 (m, 1H), 5.24 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.65 – 4.55 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.88 – 2.68 (m, 1H), 1.08 (d, J = 6.7 Hz, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ 159.9, 152.7, 143.2, 132.0, 131.3, 129.7, 129.0, 122.9, 119.0, 118.3, 113.1, 68.8, 55.5, 25.8, 22.4; IR (neat) 3086, 3006, 2960, 2938, 2908, 2870, 2838, 1759, 1685, 1649, 1601, 1559, 1492, 1465, 1440, 1382, 1364, 1289, 1226, 1181, 1147, 1037 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{23}^{79}\text{BrNO}_4$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 372.0805, found $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 372.0815.

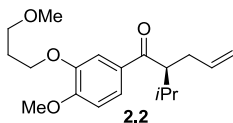
General procedure for the palladium-catalyzed asymmetric allylation (PdAA):

An oven dried flask cooled with an argon flow was charged with allylenolcarbonate (~0.14 mmol, 1.0 equiv) and the additive (~0.14 mmol, 1.0 equiv). The mixture was purged with argon for 15 minutes, and then dissolved in dry tetrahydrofuran (13 mL). The solution was cooled to 0 °C. A freshly prepared solution of the palladium-ligand solution (1 mL, which corresponds to $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (3.1 mg, 0.0034 mmol, 2.5 mol %) and (*S*) or (*R*)-*tert*-BuPHOX (3.3 mg, 0.0086 mmol, 6.3 mol %) was added ([SM] in tetrahydrofuran = 0.01 M). The reaction was monitored by TLC. The reaction solution was concentrated, at room temperature under reduced pressure.

Procedure for the preparation of the palladium-ligand solution:

A flask was charged with tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$) and (*S*) or (*R*)-*t*BuPHOX³ (ratio 1 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$: 2.5 Ligand). Solids were purged with an argon stream for 15 minutes, then dissolved in tetrahydrofuran ($[\text{Pd}_2(\text{dba})_3] = 0.0034$ M) under sonication, for a period of 15 minutes.

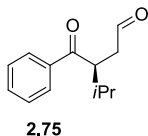
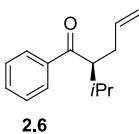
Ketone 2.2



Example of palladium-catalyzed asymmetric allylation with *t*BuOH as additive:

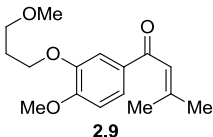
An oven dried flask cooled with an argon flow was charged with allyl aryl enol carbonate **4** (48 mg, 0.13 mmol, 1.0 equiv) and purged with argon for 15 minutes. *t*BuOH (48 mg, 0.65 mmol, 5.0 equiv) was added and the mixture was dissolved in dry tetrahydrofuran (12 mL). The solution was cooled to 0 °C. A freshly prepared solution of the palladium-ligand solution in tetrahydrofuran (1 mL, which corresponds to Pd₂(dba)₃ (3.4 mg, 0.0037 mmol, 2.9 mol %) and (*S*)-*t*BuPHOX (3.8 mg, 0.0095 mmol, 7.3 mol %) was added. The reaction was monitored by TLC. After 60 minutes, the solution was concentrated, at room temperature under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (silica gel, 1.5 cm × 15 cm height; 3:17 ethyl acetate:hexanes) to yield ketone **5** (41 mg, >95%) as a colorless oil; R_f = 0.35 (1:4 ethyl acetate:hexanes); [α]_D²⁰ +24 (c 1.2, CHCl₃, optical rotation was measured from a sample with 88% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.58 – 7.52 (m, 2H), 6.90 – 6.85 (m, 1H), 5.68 (ddt, *J* = 17.1, 10.1, 7.0 Hz, 1H), 4.99 (dtd, *J* = 17.3, 1.5 Hz, 1H), 4.88 (ddt, *J* = 10.0, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 4.17 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.56 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.28 (ddd, *J* = 10.2, 6.8, 3.9 Hz, 1H), 2.60 – 2.46 (m, 1H), 2.35 – 2.24 (m, 1H), 2.17 – 1.95 (m, 3H), 0.95 – 0.89 (m, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 202.4, 153.6, 148.6, 136.6, 131.6, 122.9, 116.3, 112.2, 110.3, 69.4, 66.2, 58.8, 56.2, 51.8, 33.6, 30.9, 29.6, 21.4, 19.8; IR (neat) 3026, 2997, 2966, 2955, 2943, 2937, 2926, 2909, 2878, 2842, 2810, 1670, 1641, 1594, 1594, 1583, 1514, 1469, 1462, 1440, 1433, 1426, 1387, 1370, 1307, 1264, 1244, 1218, 1193, 1170, 1148, 1123, 1094, 1023 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₁₉H₂₈NaO₄ [M+Na]⁺ 343.18798, found [M+Na]⁺ 343.18676. ee was determined by chiral HPLC. Separation condition: 2% *i*-PrOH/hexanes, Chiralpak AD, 1.0 mL/min, RT: 11.30 min and 13.52 min, ratio 95.45: 4.55.

Ketone 2.6



Using (*S*)-*t*BuPHOX as the ligand: The residue was purified by flash chromatography (silica gel-silver nitrate, 1.5 cm × 9 cm height; 1:9 diethyl ether:hexanes) to yield ketone **2.6** (21 mg, 88%) as a colorless oil; R_f = 0.63 (1:9 ethyl acetate:hexanes); [α]_D²⁰ +27.0 (c 0.45, CHCl₃, 84% ee). ee was determined using analytical chiral HPLC method with the corresponding ketoaldehyde **2.75**. The data correspond to literature.⁴

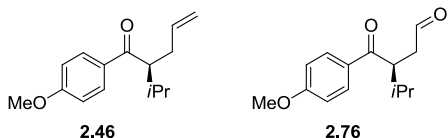
Ketone 2.9



Starting with allylenolcarbonate **2.3** (50 mg, 0.14 mmol, 1.0 equiv) and following the asymmetric allylation protocol with 2.5 mol % of Pd₂(dba)₃ and 3.75 mol % of (*S*)-*t*BuPHOX, were obtained the ketone **2.2** (13 mg, 30%) and the α,β-unsaturated ketone

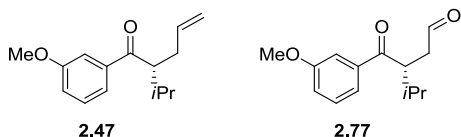
2.9 (10 mg, 26%) as a clear oil; $R_f = 0.3$ (1:4 ethyl acetate:hexanes); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.58 – 7.54 (m, 2H), 6.91 – 6.84 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.18 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.57 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.13 (p, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.01 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 190.4, 155.4, 153.3, 148.6, 132.5, 122.8, 121.2, 112.5, 110.4, 69.4, 66.3, 58.9, 56.2, 29.6, 28.1, 21.2; IR (neat) 2935, 2870, 1656, 1610, 1594, 1581, 1513, 1441, 1262, 1216, 1160, 1128, 1022 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 279.15909, found $[\text{M}+\text{H}]^+$ 279.15986 and calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 301.14103, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 301.14202.

Ketone 2.46



Using (S)-tBuPHOX as the ligand: The residue was purified by flash chromatography (silica gel-silver nitrate, 1.5 cm \times 17 cm height; 1:9 diethyl ether:hexanes) to yield ketone **2.46** (30 mg, 83%) as a colorless oil; $R_f = 0.47$ (1:4 ethyl acetate:hexanes); $[\alpha]_D^{20} +40$ (c 0.6, CDCl_3 , optical rotation was measured from a sample with 83% ee); ee determined by analytical chiral HPLC method with the corresponding ketoaldehyde **2.76**); (Also obtained from the Weinreb amide, see ketone **1.77**, chapter 1, annexe 1) $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.93 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.93 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.69 (ddt, $J = 17.0, 10.1, 7.0$ Hz, 1H), 4.99 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 4.89 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.29 (ddd, $J = 10.2, 6.8, 3.9$ Hz, 1H), 2.64 – 2.45 (m, 1H), 2.38 – 2.21 (m, 1H), 2.16 – 1.91 (m, $J = 6.7$ Hz, 1H), 0.98 – 0.88 (m, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 202.4, 163.4, 136.6, 131.5, 130.6 (2C), 116.3, 113.8 (2C), 55.6, 52.0, 33.4, 30.8, 21.4, 19.7; IR (neat) 3076, 2960, 2934, 2872, 2840, 1670, 1640, 1599, 1576, 1509, 1463, 1439, 1419, 1388, 1370, 1308, 1259, 1211, 1170, 1114, 1031 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 233.15361, found $[\text{M}+\text{H}]^+$ 233.15299 and calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 255.13555, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 255.13445.

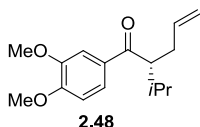
Ketone 2.47



Using (R)-tBuPHOX as the ligand: The residue was purified by flash chromatography (silica gel-silver nitrate, 1.5 cm \times 20 cm; 1:49, diethyl ether:hexanes) to yield ketone **2.47** (28 mg, 84%) as a colorless oil; $R_f = 0.43$ (1:19 diethyl ether:hexanes); $[\alpha]_D^{20} -24$ (c 1.0, CHCl_3 , 88% ee); ee was determined by analytical chiral HPLC method with the corresponding ketoaldehyde **2.77**; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.51 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.48 – 7.45 (m, 1H), 7.40 – 7.33 (m, 1H), 7.10 (dd, $J = 8.2, 2.5$ Hz, 1H), 5.70 (ddt, $J = 17.1, 10.1, 7.0$ Hz, 1H), 5.01 (dd, $J = 17.0, 1.2$ Hz, 1H), 4.91 (dd, $J = 10.1, 0.7$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.32 (ddd, $J = 10.1, 6.6, 3.9$ Hz, 1H), 2.68 – 2.42 (m, 1H), 2.42 – 2.22 (m,

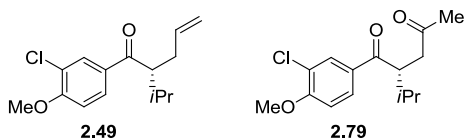
1H), 2.18 – 1.90 (m, 1H), 0.99 – 0.88 (m, 6H); NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 203.7, 160.0, 139.8, 136.4, 129.7, 120.9, 119.3, 116.5, 112.7, 55.6, 52.5, 33.2, 30.7, 21.4, 19.6; IR (neat) 3077, 2961, 2873, 2836, 1679, 1641, 1596, 1582, 1486, 1464, 1450, 1429, 1370, 1315, 1287, 1261, 1195, 1172, 1049, 1030 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₁₅H₂₁O₂ [M+H]⁺ 233.15361, found [M+H]⁺ 233.15318 and calcd for C₁₅H₂₀NaO₂ [M+Na]⁺ 255.13555, found [M+Na]⁺ 255.13471.

Ketone 2.48



Using (*R*)-*t*BuPHOX as the ligand: The residue was purified by flash chromatography (silica gel, 1.5 cm × 15 cm height; 1:9 diethyl ether:hexanes) to yield ketone **2.48** (36 mg, 95%) as a colorless oil; R_f = 0.4 (1:4 diethyl ether:hexanes); [α]_D²⁰ = -30 (c 1.2, CHCl₃, 92% ee); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.56 (dd, *J* = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.68 (ddt, *J* = 17.0, 10.0, 7.0 Hz, 1H), 5.00 (dd, *J* = 17.0, 1.2 Hz, 1H), 4.89 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 3.94 (s, 6H), 3.29 (ddd, *J* = 10.2, 6.8, 3.8 Hz, 1H), 2.60 – 2.48 (m, 1H), 2.35 – 2.25 (m, 1H), 2.11 – 1.97 (m, 1H), 0.96 – 0.89 (m, 6H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 202.5, 153.2, 149.2, 136.5, 131.6, 122.9, 116.3, 110.4, 109.9, 56.2, 56.0, 51.8, 33.6, 30.9, 21.4, 19.8; IR (neat) 3001, 2956, 2937, 2880, 2871, 2863, 2842, 2834, 1667, 1641, 1626, 1594, 1585, 1514, 1463, 1449, 1417, 1388, 1369, 1345, 1261, 1246, 1197, 1164, 1149, 1131, 1052, 1024 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₁₆H₂₃O₃ [M+H]⁺ 263.16417, found [M+H]⁺ 263.16331 and calcd for C₁₆H₂₂NaO₃ [M+Na]⁺ 285.14612, found [M+Na]⁺ 285.14512. ee was determined by chiral SFC. The enclosed SFC traces corresponds to the other enantiomer. Separation condition: 5% *i*-PrOH/CO₂, Chiralpak AD-H, 3.0 mL/min, BP = 200, RT: 6.35 min and 6.98 min, ratio 95.85: 4.15.

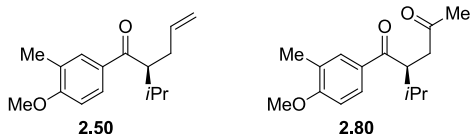
Ketone 2.49



(*R*)-*t*BuPHOX was used as the ligand. Purified via flash chromatography (silica gel, 1.5 cm × 20 cm; 1:9 diethyl ether:hexanes) to yield ketone **2.49** (39 mg, 89%) as a colorless oil; R_f = 0.23 (1:9 diethyl ether:hexanes); [α]_D²⁰ = -25 (c 0.8, CHCl₃, 70% ee); ee was determined using analytical chiral HPLC method on the corresponding diketone **2.79**; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J* = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.67 (ddt, *J* = 17.1, 10.1, 7.0 Hz, 1H), 4.99 (dtd, *J* = 17.0, 3.3, 1.5 Hz, 1H), 4.90 (ddt, *J* = 10.1, 2.0, 1.0 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.24 (ddd, *J* = 10.4, 6.8, 3.9 Hz, 1H), 2.60 – 2.47 (m, 1H), 2.36 – 2.25 (m, 1H), 2.12 – 1.95 (m, 1H), 0.96 – 0.90 (m, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 201.5, 158.7, 136.3, 132.0, 130.7, 128.8, 123.0, 116.6, 111.4, 56.5, 52.2, 33.4, 30.8, 21.4, 19.7; IR (neat) 3078, 2960, 2934, 2922, 2869, 2848, 1671, 1640, 1591, 1565, 1498, 1460, 1438, 1407, 1388, 1369, 1309, 1277, 1255, 1221,

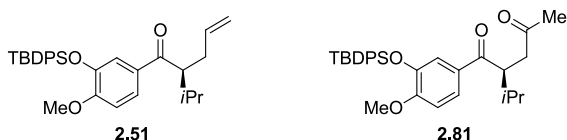
1198, 1165, 1147, 1059, 1016 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}^{35}\text{ClO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 267.11463, found $[\text{M}+\text{H}]^+$ 267.11471 and calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}^{35}\text{ClNaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 289.09658, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 289.09632.

Ketone 2.50



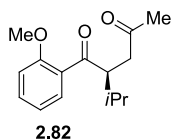
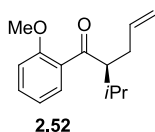
Using (S)-*t*BuPHOX as the ligand: The residue was purified by flash chromatography (silica gel-silver nitrate, 1.5 cm \times 15 cm height) to yield ketone **2.50** (31 mg, 82%) as a colorless oil; $R_f = 0.35$ (1:9 ethyl acetate:hexanes); $[\alpha]_D^{20} +50$ (*c* 0.7, CHCl_3 , optical rotation was measured from a sample with 84% ee); ee was determined by analytical chiral HPLC method with the corresponding diketone **2.80**; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.81 (dd, $J = 8.5, 2.2$ Hz, 1H), 7.78 – 7.74 (m, 1H), 6.84 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.70 (ddt, $J = 17.1, 10.1, 7.0$ Hz, 1H), 5.00 (dtd, $J = 17.0, 1.4$ Hz, 1H), 4.89 (ddt, $J = 10.1, 2.0, 1.0$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.29 (ddd, $J = 10.2, 6.8, 3.9$ Hz, 1H), 2.62 – 2.48 (m, 1H), 2.37 – 2.26 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.13 – 1.96 (m, 1H), 0.97 – 0.89 (m, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 202.7, 161.8, 136.7, 131.0, 128.5, 126.9, 116.2, 109.3, 55.6, 51.9, 33.5, 30.8, 21.4, 19.7, 16.5; IR (neat) 3322, 3076, 2958, 2872, 2836, 1667, 1641, 1600, 1504, 1463, 1455, 1441, 1416, 1387, 1369, 1315, 1256, 1126, 1028 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 247.16926, found $[\text{M}+\text{H}]^+$ 247.17012 and calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 269.15120, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 269.15238.

Ketone 2.51



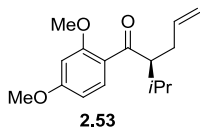
(R)-*t*BuPHOX was used as the ligand. Purified via flash chromatography (silica gel, 2 cm \times 20 cm; 1:39 to 1:19 diethyl ether:hexanes) to yield ketone **2.51** (63 mg, 94%) as a colorless gel; $R_f = 0.54$ (2 \times 1:20, diethyl ether:hexanes); $[\alpha]_D^{20} -17$ (*c* 1.7, CHCl_3 , 81% ee); ee was determined by analytical chiral HPLC method with the corresponding diketone **2.81**; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.70 (d, $J = 7.0$ Hz, 4H), 7.49 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.43 – 7.31 (m, 6H), 7.24 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.49 (ddt, $J = 17.0, 10.1, 6.9$ Hz, 1H), 4.88 – 4.82 (m, 1H), 4.79 – 4.75 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.79 (ddd, $J = 10.2, 6.9, 3.9$ Hz, 1H), 2.41 – 2.31 (m, 1H), 2.16 – 2.06 (m, 1H), 1.88 – 1.75 (m, 1H), 1.14 (s, 9H), 0.78 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.70 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 202.5, 154.7, 144.7, 136.5, 135.6, 133.3, 131.3, 129.9, 127.8, 122.9, 120.6, 116.0, 111.4, 55.5, 52.0, 33.4, 30.6, 26.8, 21.2, 19.9, 19.6; IR (neat) 3079, 3064, 3007, 2966, 2936, 2864, 1674, 1596, 1579, 1515, 1428, 1278, 1174, 1116 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{O}_3\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 487.26630, found $[\text{M}+\text{H}]^+$ 487.26745 and calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{NaO}_3\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 509.24824, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 509.24952;

Ketone **2.52**



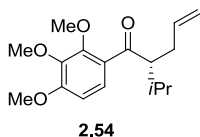
Using (*R*)-*t*BuPHOX as the ligand: The residue was purified by flash chromatography (silica gel-silver nitrate, 1.5 cm × 20 cm; 1:49, diethyl ether:hexanes) to yield ketone **2.52** (24 mg, 75%) as a colorless oil; $R_f = 0.44$ (1:9 diethyl ether:hexanes); $[\alpha]_D^{20} -25$ (c 1.3, CHCl₃, 82% ee); ee was determined by analytical chiral SFC method with the corresponding diketone **2.82**; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (dd, $J = 7.6, 1.8$ Hz, 1H), 7.41 (ddd, $J = 8.3, 7.4, 1.8$ Hz, 1H), 6.98 (td, $J = 7.5, 1.0$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.80 (ddt, $J = 17.1, 10.1, 6.9$ Hz, 1H), 5.03 (dtd, $J = 17.1, 2.0, 1.5$ Hz, 1H), 4.94 (ddt, $J = 10.1, 2.2, 1.1$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.42 (ddd, $J = 9.6, 5.7, 4.1$ Hz, 1H), 2.70 – 2.45 (m, 1H), 2.26 – 2.16 (m, 1H), 2.14 – 1.90 (m, 1H), 0.96 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.86 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 206.1, 158.0, 137.2, 132.8, 130.34, 130.30, 120.8, 115.8, 111.7, 56.6, 55.6, 32.0, 29.7, 21.4, 19.0; IR (neat) 3075, 3000, 2960, 2874, 2838, 1672, 1640, 1597, 1580, 1484, 1464, 1436, 1387, 1369, 1282, 1245, 1197, 1179, 1163, 1110, 1053, 1024 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₁₅H₂₁O₂ [M+H]⁺ 233.15361, found [M+H]⁺ 233.15257 and calcd for C₁₅H₂₀NaO₂ [M+Na]⁺ 255.13555, found [M+Na]⁺ 255.13483.

Ketone **2.53**



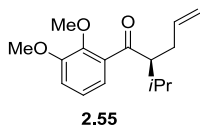
(*R*)-*t*BuPHOX was used as the ligand. Purified via flash chromatography (silica gel, 2.5 cm × 12 cm height; 1st 1:19 diethyl ether:hexanes, 2nd 1:4 hexanes: CH₂Cl₂) to yield ketone **2.53** (22 mg, 62%) as a colorless oil; $R_f = 0.70$ (CH₂Cl₂); $R_f = 0.38$ (1:9 ethyl acetate:hexanes); $[\alpha]_D^{20} -30$ (c 1.1, CHCl₃, 80% ee) ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.66 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.51 (dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.78 (ddt, $J = 17.0, 10.0, 6.9$ Hz, 1H), 5.01 (dtd, $J = 17.1, 3.5, 1.5$ Hz, 1H), 4.91 (ddt, $J = 10.1, 2.0, 1.1$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.46 (ddd, $J = 9.6, 5.8, 4.0$ Hz, 1H), 2.60 – 2.47 (m, 1H), 2.26 – 2.14 (m, 1H), 2.12 – 1.96 (m, 1H), 0.95 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.86 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 203.9, 164.0, 160.2, 137.5, 132.8, 122.9, 115.6, 105.2, 98.7, 56.0, 55.6, 55.6, 32.2, 30.0, 21.5, 19.0; IR (neat) 3086, 2966, 2941, 2879, 2847, 1663, 1601, 1577, 1466, 1254, 1213, 1164, 1123, 1028 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₁₆H₂₃O₃ [M+H]⁺ 263.16417, found [M+H]⁺ 263.16479 and calcd for C₁₆H₂₂NaO₃ [M+Na]⁺ 285.14612, found [M+Na]⁺ 285.1468. ee was determined by chiral HPLC. HPLC separation condition: 2% *i*-PrOH/hexanes, chiralcel OD, 1.0 mL/min, RT: 9.44 min and 10.40 min, ratio 10.13: 89.87.

Ketone 2.54



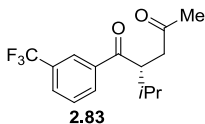
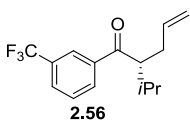
(R)-*t*BuPHOX was used as the ligand. The residue was purified via flash chromatography (silica gel, 1.5 cm × 20 cm; 1:19 ethyl acetate:hexanes) to yield ketone **2.54** (30 mg, 76%) as a colorless oil. $R_f = 0.58$ (1:4 ethyl acetate:hexanes); $[\alpha]_D^{20} -43$ (c 1.5, CHCl_3 , 83% ee); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.30 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.78 (ddt, $J = 17.1, 10.1, 7.0$ Hz, 1H), 5.03 (dtd, $J = 17.1, 3.4, 1.4$ Hz, 1H), 4.94 (ddt, $J = 10.2, 2.0, 1.0$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.37 (ddd, $J = 9.5, 5.8, 3.9$ Hz, 1H), 2.59 – 2.50 (m, 1H), 2.26 – 2.14 (m, 1H), 2.08 – 1.95 (m, 1H), 0.96 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.85 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ 204.5, 156.8, 153.3, 142.3, 137.1, 128.1, 125.3, 116.0, 107.2, 61.9, 61.0, 56.3, 56.2, 32.1, 29.9, 21.3, 19.1; IR (neat) 3076, 2961, 2942, 2873, 2841, 2582, 1669, 1640, 1589, 1492, 1462, 1409, 1387, 1369, 1290, 1257, 1204, 1171, 1099, 1077, 1057 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 293.17474, found $[\text{M}+\text{H}]^+$ 293.17416 and calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 315.15668, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 315.15649; ee was determined using chiral SFC. SFC separation condition: 5% *i*-PrOH/ CO_2 , (R-R) Whelk-O, flow: 3.0 mL/min, BP = 150, RT: 4.08 and 4.74 min, ratio 91.53: 8.47.

Ketone 2.55



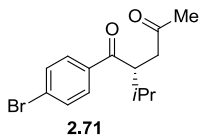
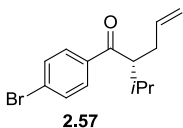
Using **(R)-*t*BuPHOX** as the ligand: The residue was purified by flash chromatography (silica gel, 1.5 cm × 15 cm height; 1:9 ethyl acetate:hexanes) to yield ketone **2.55** (34 mg, 94%, when no additive was present) as a colorless oil; $R_f = 0.57$ (1:4 ethyl acetate:hexanes); $[\alpha]_D^{20} -28$ (c 1.0, CDCl_3 , 81% ee); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.07 (dd, $J = 8.3, 7.4$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 5.6, 1.7$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J = 4.8, 1.8$ Hz, 1H), 5.80 (ddt, $J = 17.1, 10.1, 7.0$ Hz, 1H), 5.06 (dtd, $J = 17.1, 1.9, 1.5$ Hz, 1H), 4.97 (ddt, $J = 10.1, 2.1, 1.0$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.32 (ddd, $J = 9.3, 5.5, 3.9$ Hz, 1H), 2.61 – 2.49 (m, 1H), 2.23 – 2.14 (m, 1H), 2.09 – 1.96 (m, 1H), 0.97 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.84 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 206.2, 152.9, 147.3, 136.7, 136.0, 124.1, 120.5, 116.0, 114.7, 61.8, 57.0, 55.9, 31.1, 29.2, 21.1, 18.7; IR (neat) 3076, 2961, 2937, 2873, 2838, 1685, 1640, 1578, 1474, 1434, 1426, 1388, 1369, 1309, 1265, 1235, 1176, 1091, 1077, 1022, 1004 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 263.16417, found $[\text{M}+\text{H}]^+$ 263.16445 and calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 285.146120, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 285.14658; ee was determined by chiral SFC. Separation condition: 2% *i*-PrOH/ CO_2 , Chiralcel OK, 3.0 mL/min, T = 30 °C, BP = 200, RT: 3.05 min and 3.53 min, ratio 9.39: 90.61.

Ketone **2.56**



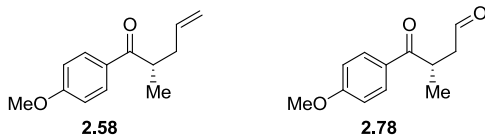
Using (*R*)-*t*BuPHOX as the ligand: The residue was purified by flash chromatography (silica gel-silver nitrate, 1.5 cm × 15 cm height) to yield ketone **2.56** (38 mg, 92%, when no additive) as a colorless oil; $R_f = 0.64$ (1:9 diethyl ether:hexanes); $[\alpha]_D^{20} -16$ (c 0.8, CHCl₃, 74% ee, optical rotation was measured from the product of the reaction with BHT); ee was determined by analytical chiral HPLC method with the corresponding diketone **2.83**; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.18 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.60 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.68 (ddt, $J = 17.1, 10.1, 7.0$ Hz, 1H), 5.01 (dtd, $J = 17.0, 1.5$ Hz, 1H), 4.92 (ddt, $J = 3.5, 1.9, 1.0$ Hz, 1H), 3.34 (ddd, $J = 10.2, 6.6, 3.9$ Hz, 1H), 2.62 – 2.52 (m, 1H), 2.38 – 2.30 (m, 1H), 2.14 – 2.01 (m, 1H), 0.98 – 0.92 (m, 6H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 202.6, 138.9, 135.9, 131.5, 131.4 (q, $J = 32.8$ Hz), 129.5 – 129.2 (m, 2C), 125.1 (q, $J = 3.8$ Hz), 123.9 (q, $J = 272.7$ Hz), 116.9, 52.7, 33.2, 30.6, 21.3, 19.5; ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ 62.8; IR (neat) 3081, 2993, 2962, 2941, 2936, 2924, 2892, 2878, 2874, 2856, 1684, 1641, 1610, 1466, 1437, 1389, 1372, 1328, 1310, 1287, 1268, 1220, 1196, 1168, 1126, 1097, 1072 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₁₅H₁₈F₃O [M+H]⁺ 271.13043, found [M+H]⁺ 271.12922.

Ketone **2.57**



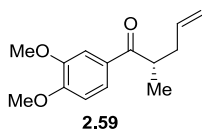
(*R*)-*t*BuPHOX was used as the ligand: The residue was purified via flash chromatography (silica gel-silver nitrate, 1.5 cm × 15 cm height; 1:9 diethyl ether:hexanes) to yield ketone **2.57** (30 mg, 72%) as a colorless oil; $R_f = 0.59$ (1:9 diethyl ether:hexanes); $[\alpha]_D^{20} -14$ (c 1.2, CHCl₃, optical rotation was obtained from as sample with 75% ee); ee was determined using analytical chiral HPLC method on the corresponding diketone **2.71**; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.84 – 7.74 (m, 2H), 7.63 – 7.55 (m, 2H), 5.67 (ddt, $J = 17.1, 10.1, 7.0$ Hz, 1H), 4.99 (dtd, $J = 17.0, 3.1, 1.5$ Hz, 1H), 4.90 (ddt, $J = 10.1, 1.9, 1.0$ Hz, 1H), 3.28 (ddd, $J = 10.2, 6.7, 3.9$ Hz, 1H), 2.60 – 2.49 (m, 1H), 2.35 – 2.26 (m, 1H), 2.10 – 1.95 (m, 1H), 0.96 – 0.90 (m, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 203.0, 137.1, 136.1, 132.1 (2C), 129.9 (2C), 128.1, 116.7, 52.5, 33.3, 30.7, 21.4, 19.6; IR (neat) 3078, 2961, 2928, 2872, 1679, 1640, 1584, 1465, 1438, 1396, 1370, 1248, 1205, 1176, 1071 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₁₄H₁₈⁷⁹BrO [M+H]⁺ 281.05355, found [M+H]⁺ 281.05384 and calcd for C₁₄H₁₇⁷⁹BrNaO [M+Na]⁺ 303.03550, found [M+Na]⁺ 303.03657.

Ketone 2.58



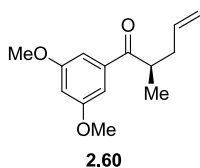
Using (R)-tBuPHOX as the ligand: The residue was purified by flash chromatography (silica gel, 1.5 cm × 15 cm height; 1:19 diethyl ether:hexanes) to yield ketone **2.58** (30 mg, 90%) as a colorless oil; $R_f = 0.55$ (1:9 diethyl ether:hexanes); $[\alpha]_D^{20} +32$ (c 0.9, CDCl_3 , optical rotation was measured from a sample with 83% ee); ee was determined by analytical chiral HPLC method with the corresponding ketoaldehyde **2.78**; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.95 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.78 (ddt, $J = 17.2$, 10.1, 7.0 Hz, 1H), 5.09 – 4.95 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.54 – 3.44 (m, 1H), 2.61 – 2.47 (m, 1H), 2.25 – 2.12 (m, 1H), 1.19 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 202.3, 163.5, 136.2, 130.7 (2C), 129.5, 116.7, 113.9 (2C), 55.6, 40.2, 37.9, 17.3; IR (neat) 3076, 3003, 2972, 2933, 2874, 2840, 1672, 1640, 1600, 1575, 1509, 1458, 1441, 1419, 1373, 1359, 1308, 1260, 1242, 1211, 1172, 1030 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 205.12231, found $[\text{M}+\text{H}]^+$ 205.12187 and calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 227.10425, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 227.10426.

Ketone 2.59



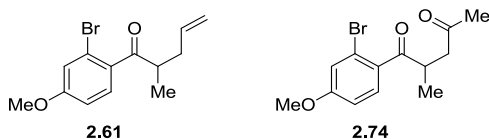
(R)-tBuPHOX was used as the ligand. The residue was purified via flash chromatography (silica gel, 2 cm × 15 cm height; 1:9 ethyl acetate:hexanes) to yield ketone **2.59** (27 mg, 84%) as a colorless oil; $R_f = 0.43$ (1:4 ethyl acetate:hexanes); $[\alpha]_D^{20} +37$ (c 1.3, CDCl_3 , 90% ee); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.59 (dd, $J = 8.4$, 2.0 Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.79 (ddt, $J = 17.0$, 10.0, 6.9 Hz, 1H), 5.05 (dtd, $J = 17.1$, 3.2, 1.5 Hz, 1H), 5.00 (ddt, $J = 10.1$, 1.9, 0.9 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.56 – 3.46 (m, 1H), 2.59 – 2.51 (m, 1H), 2.25 – 2.15 (m, 1H), 1.20 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ 202.4, 153.3, 149.3, 136.2, 129.8, 122.8, 116.7, 110.7, 110.1, 56.2, 56.1, 40.1, 38.1, 17.5; IR (neat) 3078, 2998, 2970, 2934, 2873, 2838, 2607, 1668, 1673, 1641, 1594, 1585, 1515, 1463, 1456, 1417, 1374, 1352, 1262, 1231, 1202, 1169, 1100, 1023 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 235.13287, found $[\text{M}+\text{H}]^+$ 235.13304 and calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 257.11482, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 257.11525; ee was determined by chiral HPLC. HPLC separation condition: 0.5% *i*-PrOH/hexanes, Chiralpak AS, 1.0 mL/min, RT: 14.84 and 17.49 min, ratio 94.86: 5.14.

Ketone **2.60**



The residue was purified via flash chromatography (silica gel, 1.5 cm × 20 cm; 1:19 ethyl acetate:hexanes) to yield ketone **2.60** (29 mg, 93%) as a colorless oil. $R_f = 0.63$ (1:4 ethyl acetate:hexanes); $[\alpha]_D^{20} -35$ (c 1.7, CHCl_3 , 88% ee); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.09 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H), 6.66 – 6.63 (m, 1H), 5.83 – 5.71 (m, 1H), 5.09 – 4.98 (m, 2H), 3.84 (s, 6H), 3.52 – 3.41 (m, 1H), 2.60 – 2.49 (m, 1H), 2.23 – 2.14 (m, 1H), 1.19 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 203.5, 161.1, 138.6, 135.9, 116.9, 106.3, 105.2, 55.7, 40.7, 37.8, 17.3; IR (neat) 3104, 3088, 3011, 2978, 2941, 2886, 2846, 1686, 1594, 1459, 1429, 1362, 1315, 1296, 1208, 1157, 1069, 1006 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 235.13287, found $[\text{M}+\text{H}]^+$ 235.13341 and calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 257.11482, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 257.11525. ee was determined by chiral HPLC. HPLC separation condition: 3% *i*-PrOH/hexanes, chiralcel OD-H, 1.0 mL/min, RT: minor 7.10 min and minor 7.73 min.

Ketone **2.61**



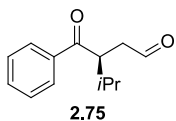
From product obtained with *R*-ligand: The residue was purified via flash chromatography (silica gel, 1.5 cm × 20 cm; 1:19 ethyl acetate:hexanes) to yield ketone **2.61** (26 mg, 67%) as a colorless oil. $R_f = 0.39$ (2 × 1:49, diethyl ether:hexanes); $[\alpha]_D^{20} +12$ (c 0.7, CDCl_3 , 80% ee); ee was determined on the corresponding diketone **2.74**; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.37 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.87 (dd, $J = 8.6, 2.5$ Hz, 1H), 5.81 – 5.69 (m, 1H), 5.09 – 4.99 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.43 – 3.34 (m, 1H), 2.55 – 2.47 (m, 1H), 2.20 – 2.10 (m, 1 Hz, 1H), 1.17 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ 206.1, 161.5, 135.8, 133.6, 130.6, 120.9, 119.3, 117.1, 113.3, 55.8, 44.5, 37.5, 16.2; IR (neat) 3088, 2985, 2947, 2849, 1696, 1600, 1300, 1237, 1036 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}^{79}\text{BrO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 283.03282, found $[\text{M}+\text{H}]^+$ 283.03294 and calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}^{79}\text{BrNaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 305.01476, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 305.01485.

General procedure for oxidative cleavage

To a mixture of olefin (1.0 equiv) and NaIO_4 (3.0 to 5.0 equiv) in ethyl acetate/water (1:1) was added a solution of 4 wt. % OsO_4 in water (0.05 equiv). The reaction was monitored by TLC. The reaction solution was diluted in ethyl acetate. Aqueous layer was separated. Organic layer was washed with an aqueous solution saturated with sodium bicarbonate (2 fold). The organic phase was dried over sodium sulfate, filtered, and

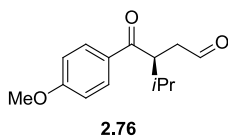
concentrated under reduced pressure on a rotary evaporator. The residue was purified by flash chromatography.

Ketoaldehyde 2.75



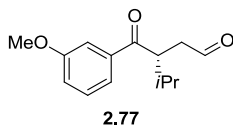
The residue was purified on Pasteur pipette as a column (small scale flash chromatography, silica gel, 1:9 ethyl acetate:hexanes) to yield ketoaldehyde **2.75** (11 mg, 84%) as a colorless oil; $R_f = 0.33$ (1:9 ethyl acetate:hexanes); $[\alpha]_D^{20} +58$ (c 0.6, CHCl_3 , measured from sample with 84% ee). The rest of the data correspond to literature.

Ketoaldehyde 2.76



The residue was purified by flash chromatography (silica gel, Pasteur pipette, 1:9 ethyl acetate:hexanes) to yield ketoaldehyde **2.76** (11 mg, 68%) as a colorless; $R_f = 0.13$ (1:9 ethyl acetate:hexanes); $[\alpha]_D^{20} +67$ (c 0.3, CHCl_3 , optical rotation was measured from a sample with 81% ee); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.80 (s, 1H), 8.16 – 7.82 (m, 2H), 7.07 – 6.83 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.81 (ddd, $J = 9.6, 4.8, 3.5$ Hz, 1H), 3.19 (dd, $J = 18.4, 10.1$ Hz, 1H), 2.58 (dd, $J = 18.4, 3.2$ Hz, 1H), 2.19 – 1.98 (m, 1H), 0.97 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.82 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 201.4, 200.9, 163.6, 130.9 (2C), 130.1, 113.9 (2C), 55.6, 45.6, 41.9, 30.2, 21.4, 18.6; IR (neat) 3426, 3318, 3065, 2962, 2933, 2874, 2841, 2727, 1721, 1669, 1600, 1574, 1510, 1464, 1419, 1388, 1336, 1312, 1249, 1201, 1172, 1142, 1115, 1028 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 235.13287, found $[\text{M}+\text{H}]^+$ 235.13233 and calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 257.11482, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 257.1138. ee was determined by chiral HPLC. The enclosed HPLC trace corresponds to the other enantiomer. Separation condition: 15% *i*-PrOH/hexanes, Chiralcel OC, 1 mL/min, RT: 13.08 min and 16.26 min, ratio 92.18: 7.82.

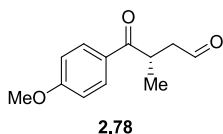
Ketoaldehyde 2.77



The residue was purified by flash chromatography (silica gel, 1.5 cm x 10 cm, 1:9 ethyl acetate:hexanes) to yield ketoaldehyde **2.77** (19 mg, 94%) as a colorless oil; $R_f = 0.6$

(1:4. ethyl acetate:hexanes); $[\alpha]_D^{20}$ -75 (c 1.1, CHCl₃, 88% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.81 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.51 – 7.47 (m, 1H), 7.39 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 3.89 – 3.76 (m, 4H), 3.21 (dd, *J* = 18.5, 10.2 Hz, 1H), 2.60 (dd, *J* = 18.5, 3.1 Hz, 1H), 2.20 – 2.02 (m, 1H), 0.98 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.81 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 202.24, 201.1, 160.0, 138.5, 129.8, 121.1, 119.5, 112.9, 55.6, 46.1, 41.7, 30.0, 21.4, 18.5; IR (neat) 3076, 2962, 2930, 2875, 2849, 2727, 1722, 1679, 1596, 1582, 1487, 1464, 1429, 1388, 1372, 1316, 1288, 1263, 1193, 1173, 1136, 1100, 1048 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₄H₁₉O₃ [M+H]⁺ 235.13287, found [M+H]⁺ 235.13252 and calcd for C₄H₁₈NaO₃ [M+Na]⁺ 257.11482, found [M+Na]⁺ 257.11555. ee was determined by chiral HPLC. Separation condition: 10% *i*-PrOH/hexanes, Chiralcel OC, 1 mL/min, RT: 13.03 min and 16.73 min, ratio 94.00: 6.00.

Ketoaldehyde 2.78

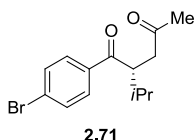


The residue was purified by flash chromatography (silica gel, 1.5 cm x 10 cm, 1:9 ethyl acetate:hexanes) to yield ketoaldehyde **2.78** (19 mg, 68%) as a colorless oil; *R*_f = 0.16 (1:4 ethyl acetate:hexanes); $[\alpha]_D^{20}$ +3 (c 1.0, CHCl₃, 87% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.80 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.02 – 3.88 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.13 (dd, *J* = 18.4, 8.0 Hz, 1H), 2.59 (dd, *J* = 18.4, 5.3 Hz, 1H), 1.23 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 201.1, 200.9, 163.7, 130.9 (2C), 128.7, 114.0 (2C), 55.6, 47.3, 34.9, 18.3; IR (neat) 3074, 2971, 2935, 2877, 2841, 2727, 1723, 1671, 1599, 1574, 1510, 1459, 1419, 1399, 1380, 1331, 1309, 1259, 1242, 1199, 1173, 1141, 1116, 1072, 1028, 1010 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₁₂H₁₅O₃ [M+H]⁺ 207.10157, found [M+H]⁺ 207.10059 and calcd for C₁₂H₁₄NaO₃ [M+Na]⁺ 229.08352, found [M+Na]⁺ 229.08252. ee was determined by chiral HPLC. Separation condition: 10% *i*-PrOH/hexanes, chiralcel OC, 1 mL/min, RT: 23.97 min and 27.89 min, ratio: 93.60: 6.40.

Procedure for the synthesis of diketones (Wacker oxidation)

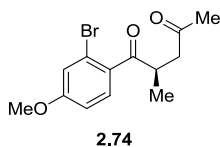
A mixture of olefin (1.0 equiv), PdCl₂ (10 mol %) and Cu(OAc)₂ (20 mol %) was dissolved in dimethyl acetamide: water (7:1, 0.1 M) solution. The reaction flask was purged with O₂ and the reaction mixture was stirred under O₂ (1 atm.) for 24-48 h (monitored by TLC). The mixture was diluted in diethyl ether and washed with water (3 fold) and brine. The organic layer was dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated.

Diketone 2.71



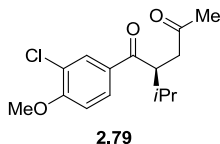
From (*R*)-*t*BuPHOX. The residue was purified via flash chromatography (silica gel, 1.5 cm × 20 cm; 1:4 diethyl ether:hexanes) to yield diketone (20 mg, 85%) as a colorless oil. $R_f = 0.12$ (1:4 diethyl ether:hexanes); $[\alpha]_D^{20} -69$ (c 1.0, CDCl_3 , 80% ee) $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.89 – 7.80 (m, 2H), 7.64 – 7.56 (m, 2H), 3.75 (ddd, $J = 10.6, 5.3, 3.1$ Hz, 1H), 3.19 (dd, $J = 18.0, 10.4$ Hz, 1H), 2.57 (dd, $J = 18.0, 3.0$ Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.08 – 1.91 (m, 1H), 0.94 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.81 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 207.7, 202.5, 136.5, 132.0, 130.1, 128.0, 47.2, 41.7, 30.2, 30.0, 21.4, 18.9; IR (neat) 3072, 3036, 2967, 2939, 2917, 2883, 1717, 1680, 1588, 1571, 1467, 1400, 1360, 1253, 1230, 1167, 1072, 1012 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}^{79}\text{BrO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 297.04847, found $[\text{M}+\text{H}]^+$ 297.04919 and calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{17}^{79}\text{BrNaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 319.03041, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 319.03103. ee was determined by chiral HPLC. HPLC separation condition: 3% *i*-PrOH/hexanes, Chiralpak AD, 1.0 mL/min, RT: 9.49 min and 12.05 min.

Diketone **2.74**



From (*S*)-*t*BuPHOX. The crude ketone **2.61** was submitted to Wacker oxidation condition. The residue was purified via flash chromatography (silica gel, 1.5 cm × 20 cm; 1:4 diethyl ether:hexanes) to yield diketone (20 mg, 61% over 2 steps) as a colorless oil. $R_f = 0.33$ (1:9 ethyl acetate:hexanes); $[\alpha]_D^{20} +4$ (c 1.0, CDCl_3 , 74% ee); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.66 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.89 (dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.80 – 3.68 (m, 1H), 3.12 (dd, $J = 17.9, 8.4$ Hz, 1H), 2.49 (dd, $J = 18.0, 5.0$ Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.12 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 207.4, 204.5, 161.7, 132.5, 130.9, 121.3, 119.6, 113.1, 55.8, 46.4, 40.2, 30.3, 16.7; IR (neat) 3001, 2965, 2841, 1713, 1696, 1595, 1559, 1508, 1488, 1297, 1235, 1031 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}^{79}\text{BrO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 299.02773, found $[\text{M}+\text{H}]^+$ 299.02892 and calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}^{79}\text{BrNaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 321.00968, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 321.01069. ee was determined by chiral HPLC. HPLC separation condition: 5% *i*-PrOH/hexanes, Chiralpak AD, 1.0 mL/min, RT: 12.21 min and 14.81 min, ratio 13.07:86.93.

Diketone **2.79**

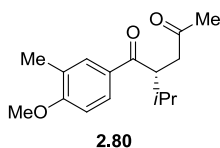


From (*S*)-*t*BuPHOX: 68% ee From (*R*)-*t*BuPHOX: 70% ee

The residue was purified via flash chromatography (silica gel, 1.5 cm × 15 cm; 1:9 ethyl acetate:hexanes) to yield diketone (20 mg, 81%) as a colorless oil. $R_f = 0.18$ (1:9 ethyl acetate:hexanes); $[\alpha]_D^{20} = +72$ (c 1.0, CDCl_3 , optical rotation was obtained from a sample with 68% ee); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.04 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.94 (dd, J

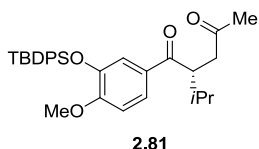
= 8.6, 2.1 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.75 (ddd, J = 10.4, 5.1, 3.2 Hz, 1H), 3.20 (dd, J = 18.0, 10.5 Hz, 1H), 2.57 (dd, J = 18.0, 3.1 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.12 – 1.92 (m, 1H), 0.97 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.84 (d, J = 6.8 Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 207.7, 200.7, 158.5, 131.0, 130.7, 128.9, 122.8, 111.2, 56.3, 46.7, 41.6, 30.1, 30.0, 21.2, 18.8; IR (neat) 3071, 2962, 2930, 2876, 2848, 1715, 1673, 1594, 1566, 1500, 1463, 1441, 1409, 1391, 1358, 1336, 1311, 1260, 1225, 1195, 1165, 1149, 1060, 1038, 1018 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}^{35}\text{ClO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 283.10955, found $[\text{M}+\text{H}]^+$ 283.10982 and calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}^{35}\text{ClO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 305.09149, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 305.09133. ee was determined by HPLC. HPLC separation condition: 4% *i*-PrOH/ CO_2 , Chiralcel OD-H (250 x 4.6 mm), flow: 3 mL/min., T = 30 $^\circ\text{C}$, BP = 149, λ = 220 nm, RT 5.01 min and 8.92 min; SFC ratio 90.79: 9.21.

Diketone **2.80**



From using (*R*)-ligand, the olefin was obtained and submitted to Wacker oxidation general condition. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, 1.5 cm x 10 cm; 1:9 ethyl acetate:hexanes) to yield diketone **37** (18 mg, 63%) as a colorless oil; R_f = 0.35 (1:4 ethyl acetate:hexanes); $[\alpha]_D^{20}$ -85 (*c* 0.9, CDCl_3 , 83% ee); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.80 – 7.78 (m, 1H), 6.85 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.80 (ddd, J = 10.2, 5.1, 3.3 Hz, 1H), 3.17 (dd, J = 17.8, 10.2 Hz, 1H), 2.51 (dd, J = 17.8, 3.3 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.10 – 1.97 (m, 1H), 0.95 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.80 (d, J = 6.8 Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 208.1, 202.0, 161.8, 131.2, 129.9, 128.7, 126.9, 109.3, 55.6, 46.8, 41.4, 30.4, 30.2, 21.4, 18.8, 16.5; IR (neat) 3011, 3001, 2997, 2984, 2960, 2951, 2942, 2937, 2929, 2921, 2907, 2895, 2878, 2862, 2852, 2842, 1714, 1667, 1601, 1579, 1504, 1464, 1455, 1441, 1418, 1396, 1391, 1370, 1357, 1335, 1316, 1288, 1256, 1235, 1161, 1143, 1126, 1027 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 263.16417, found $[\text{M}+\text{H}]^+$ 263.16441 and calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 285.14612, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 285.14629; ee was determined by SFC. SFC separation condition: 5% *i*-PrOH/ CO_2 , Chiralpak AS-H, 3.0 mL/min, T = 30 $^\circ\text{C}$, BP = 149, RT 2.01 min and 2.92 min, ratio 8.55: 91.45.

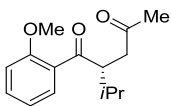
Diketone **2.81**



From using (*R*)-ligand, the olefin was obtained and submitted to Wacker oxidation general condition. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, 1.5 cm x 15 cm; 1:9 ethyl acetate:hexanes) to yield diketone **2.81** (22 mg, 76%) as a colorless oil; R_f = 0.13 (1:4 diethyl ether:hexanes); $[\alpha]_D^{20}$ -49 (*c* 1.1, CHCl_3 , 81% ee); ^1H

NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.75 – 7.65 (m, 4H), 7.55 (dd, *J* = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.44 – 7.30 (m, 7H), 6.75 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.47 (ddd, *J* = 10.2, 4.9, 3.3 Hz, 1H), 3.06 (dd, *J* = 17.7, 10.3 Hz, 1H), 2.38 (dd, *J* = 17.7, 3.2 Hz, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.87 – 1.75 (m, 1H), 1.13 (s, 9H), 0.75 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.67 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 207.7, 201.5, 154.7, 144.8, 135.5, 133.5, 130.3, 129.8, 129.8, 127.7, 127.6, 123.4, 120.6, 111.2, 55.3, 46.9, 41.1, 30.3, 30.0, 26.8, 21.2, 19.9, 18.6; IR (neat) 3071, 2958, 2930, 2857, 1715, 1669, 1593, 1576, 1552, 1390, 1279, 1113 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₃₁H₂₉O₄Si [M+H]⁺ 503.26121, found [M+H]⁺ 503.26368 and calcd for C₃₁H₂₈NaO₄Si [M+Na]⁺ 525.24316, found [M+Na]⁺ 525.24558. ee was determined by chiral HPLC. HPLC separation condition: 5% *i*-PrOH/hexanes, chiralcel OD-H, 1 mL/min, RT: 7.13 min and 8.39 min, ratio: 9.66: 90.34.

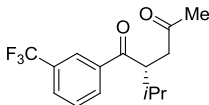
Diketone **2.82**



2.82

The residue was purified by flash chromatography (silica gel, 1 cm × 10 cm; 1:9 ethyl acetate:hexanes) to yield diketone **2.82** (19 mg, 68%) as a colorless oil; *R*_f = 0.15 (1:9 ethyl acetate:hexanes); [α]_D²⁰ -31 (c 0.8, CDCl₃, 82% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (dd, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.43 (ddd, *J* = 8.4, 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.05 – 6.90 (m, 2H), 3.94 (dt, *J* = 10.1, 3.6 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.10 (dd, *J* = 17.3, 10.1 Hz, 1H), 2.35 (dd, *J* = 17.3, 3.4 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.19 – 2.02 (m, 1H), 0.96 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.73 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 208.4, 204.3, 158.2, 133.1, 130.6, 128.7, 120.8, 111.8, 55.8, 52.1, 39.3, 30.6, 28.8, 21.5, 17.9; IR (neat) 3073, 2999, 2961, 2931, 2874, 2842, 1715, 1694, 1667, 1597, 1580, 1485, 1464, 1436, 1388, 1370, 1357, 1284, 1245, 1164, 1112, 1050, 1022 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₁₅H₂₁O₃ [M+H]⁺ 249.14852, found [M+H]⁺ 249.1491 and calcd for C₁₅H₂₀NaO₃ [M+Na]⁺ 271.13047, found [M+Na]⁺ 271.13122. ee was determined by chiral SFC. SFC separation condition: 4% *i*-PrOH/CO₂, Chiralcel OD-H, 3.0 mL/min, T = 30 °C, BP = 149, RT: 5.01 min and 8.92 min, ratio 90.79: 9.21.

Diketone **2.83**

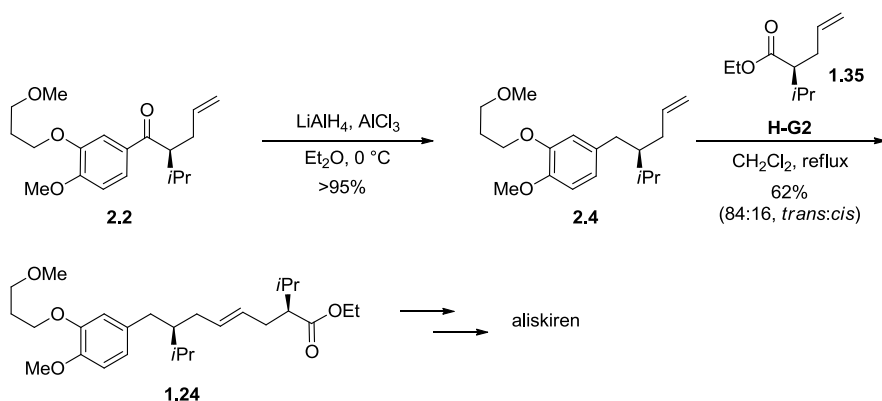


2.83

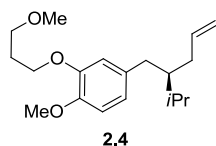
The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, 1.5 cm × 10 cm; 1:9 ethyl acetate:hexanes) to yield diketone **2.83** (20 mg, 93%) as a colorless oil (contains 10% of an inseparable side-product which is the corresponding aldehyde); *R*_f = 0.16 (1:4 diethyl ether:hexanes); [α]_D²⁰ -63 (c 1.0, CDCl₃, optical rotation was measured from a sample with 74% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.23 (br s, 1H), 8.18 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.61 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.80 (ddd, *J* = 10.7, 5.1, 3.0 Hz, 1H), 3.23 (dd, *J* = 18.2, 10.7 Hz, 1H), 2.62 (dd, *J* = 18.2, 3.0 Hz, 1H), 2.18 (s,

3H), 2.00 (dtd, $J = 13.6, 6.7, 5.2$ Hz, 1H), 0.96 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.83 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 207.6, 202.0, 138.1, 131.8 – 130.6 (m, 2C), 129.3 – 129.0 (m, 2C), 125.2 (q, $J = 3.8$ Hz), 123.8 (q, $J = 272.5$ Hz), 47.2, 41.7, 30.0, 29.8, 21.4, 18.8; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -63.2; IR (neat) 3017, 3002, 2971, 2964, 2958, 2951, 2942, 2935, 2918, 2910, 2898, 2879, 2871, 2859, 1716, 1686, 1611, 1465, 1436, 1392, 1373, 1360, 1330, 1314, 1289, 1248, 1227, 1191, 1166, 1129, 1096, 1072 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 287.12534, found $[\text{M}+\text{H}]^+$ 287.12516 and calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{NaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 309.10729, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 309.10799. ee was determined by chiral HPLC. HPLC separation condition: 5% *i*-PrOH/hexanes, Chiralcel OD-H, 1.0 mL/min, RT: 6.02 min and 7.19 min, ratio 15.31: 84.69.

Synthesis sequence for the preparation of intermediate **1.24**



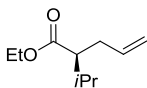
Olefin **2.4**:



A solution of aluminium chloride (0.501 g, 3.76 mmol, 4.0 equiv) in diethyl ether (8 mL) was added to a solution of lithium aluminium hydride (0.66 mL, 1.3 mmol, 1.4 equiv, 2.0 M solution in tetrahydrofuran), at $0\text{ }^\circ\text{C}$, followed by a solution of ketone **2.2** (0.30 g, 0.94 mmol, 1.0 equiv) in diethyl ether (12 mL). The reaction was stirred for 25 minutes and silica gel was added at $0\text{ }^\circ\text{C}$, until gas evolution ceased. The mixture was poured on a short silica pad (5 cm \times 2 cm) and was rinsed with diethyl ether (around 5 \times silica pad volume). The organic was concentrated to yield olefin **6** (0.29 g, $>95\%$), as a colorless oil; $R_f = 0.63$ (1:4, ethyl acetate:hexanes); $[\alpha]_D^{20} +30$ (c 1.1, CDCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.78 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.74 – 6.63 (m, 2H), 5.74 (dtd, $J = 14.2, 10.2, 7.0$ Hz, 1H), 5.00 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.10 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.58 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.52 (dd, $J = 13.6, 6.4$ Hz, 1H), 2.38 (dd, $J = 13.5, 8.1$ Hz, 1H), 2.16 – 1.99 (m, 3H), 1.98 – 1.89 (m, 1H), 1.79 – 1.69 (m, 1H), 1.66 – 1.49 (m, 1H), 0.91 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 148.3, 147.6, 138.3, 134.7, 121.4, 115.8, 114.6, 111.8, 69.6, 66.2, 58.8, 56.2, 46.0, 36.2, 34.5,

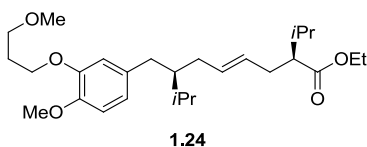
29.8, 28.4, 19.2, 19.0; IR (neat) 2950, 2942, 2931, 2923, 2904, 2886, 2876, 2865, 2855, 2835, 1587, 1514, 1479, 1463, 1449, 1441, 1424, 1401, 1393, 1387, 1295, 1262, 1237, 1193, 1157, 1140, 1130, 1121, 1117, 1098, 1093, 1049, 1032, 1018 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 329.20872, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 329.20747.

Ester 1.35:



To a solution of (*S*)-2-isopropylpent-4-enoic acid (0.1 g, 0.7 mmol, 1.0 equiv) in acetone: water (4.0 mL: 0.2 mL) was added potassium carbonate (0.24 g, 1.8 mmol, 2.6 equiv) and iodoethane (0.22 mL, 2.8 mmol, 4.0 equiv). The mixture was stirred at reflux for 16 h. The reaction solution was diluted in diethyl ether (20 mL) and water (10 mL). The organic phase was separated and aqueous was extracted with diethyl ether (3 \times 20 mL). The organic was dried over magnesium sulfate, filtered, and gently concentrated under vacuum, at a temperature of ~ 10 $^{\circ}\text{C}$, to yield ester **7** (0.10 g, 86%) as a yellowish oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +14$ (c 1.1, CDCl_3 , measured from sample with 88% ee); Chiral GC analysis was performed with Chiraldex G-TA (30 m \times 0.25 mm) column, isotherm 80 $^{\circ}\text{C}$, flow: 1.0 mL/min, RT: 21.46 min and 22.30 min (88% ee from MacMillan organocatalyst and 96% ee from Evans auxiliary). The rest of the data correspond to literature.⁵

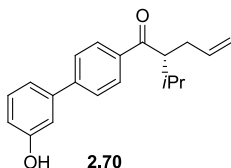
Intermediate 1.24:



Hoveyda-Grubbs second generation catalyst (3 mg, 0.005 mmol, 0.1 equiv) was added to a solution of olefin **2.4** (15 mg, 0.049 mmol, 1.0 equiv) and ester **1.35** (25 mg, 0.15 mmol, 3.0 equiv) in dry dichloromethane (2 mL). The reaction was allowed reflux for 48-72 h (0.1 equiv of catalysts was added after 24 h). The dichloromethane was gently removed under vacuum. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, 1.5 cm \times 20 cm; 1:9, ethyl acetate:hexanes) to yield intermediate **1.24** (13 mg, 60%) as an oil; $R_f = 0.35$ (1:4 ethyl acetate:hexanes); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +26$ (c 1.5, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ 6.86 – 6.80 (m, 1H), 6.74 (dd, $J = 8.1, 1.8$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.58 – 5.41 (m, 2H), 4.09 – 3.91 (m, 4H), 3.46 (s, 3H), 3.39 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.69 – 2.18 (m, 4H), 2.19 – 1.73 (m, 6H), 1.72 – 1.56 (m, 1H), 0.99 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.95 – 0.81 (m, 13H); ^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6) δ 174.5, 149.7, 148.7, 134.8, 131.8, 129.3, 121.7, 115.3, 112.8, 69.5, 66.2, 59.8, 58.4, 55.8, 53.2, 46.7, 36.7, 33.5, 33.4, 30.7, 30.4, 28.6, 20.4 (2C), 19.6, 19.0, 14.5; IR (neat) 3029, 3017, 2958, 2928, 2921, 2870, 2809, 1729, 1605, 1589, 1514, 1425, 1386, 1369, 1330, 1259, 1235, 1180, 1158, 1139, 1120, 1096, 1028, 1002 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{NaO}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 471.3081, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 471.30901. The *trans*:*cis* ratio was determined by reverse phase HPLC: 86:14.

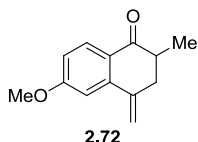
Products of the project extension

Biaryl **2.70**



An oven dried flask cooled with an argon flow was charged with allylenolcarbonate **2.40** (49 mg, 0.15 mmol, 1.0 equiv) and purged with argon for 15 minutes. BHT (30 mg, 0.14 mmol, 0.93 equiv) was added, the mixture was dissolved in dry tetrahydrofuran (13 mL) and, the solution was cooled to 0 °C. A freshly prepared solution of the palladium-ligand in tetrahydrofuran (1 mL, which corresponds to Pd₂(dba)₃ (3.1 mg, 0.0034 mmol, 2.3 mol %) and (*R*)-*t*BuPHOX (3.3 mg, 0.0086 mmol, 5.73 mol %) was added 0 °C and the reaction was stirred at this temperature for 2 h. Then, (3-hydroxyphenyl)boronic acid (21 mg, 0.15 mmol, 1.0 equiv), tripotassium phosphate (97 mg, 0.45 mmol, 3.0 equiv), and H₂O (0.2 mL) were added simultaneously. The mixture was heated for a week, where to help reaction progress, triphenylphosphine (8 mg) was added over the reaction course. The mixture was concentrated and the residue was purified by flash column chromatography (silica gel-silver nitrate, 1.5 cm × 5 cm; 1:19 to 3:7 diethyl ether:hexanes) to yield biaryl **2.70** (25 mg, 57%) as an oil. R_f = 0.15 (3:7 diethyl ether:hexanes); [α]_D²⁰ -21 (c 1.0, CDCl₃, 69% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.04 – 7.97 (m, 2H), 7.69 – 7.61 (m, 2H), 7.37 – 7.30 (m, 1H), 7.22 – 7.16 (m, 1H), 7.14 – 7.09 (m, 1H), 6.89 (ddd, *J* = 8.1, 2.4, 0.7 Hz, 1H), 5.72 (ddt, *J* = 17.1, 10.1, 6.9 Hz, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.02 (ddd, *J* = 16.8, 2.9, 1.4 Hz, 1H), 4.95 – 4.87 (m, 1H), 3.43 – 3.34 (m, 1H), 2.70 – 2.49 (m, 1H), 2.42 – 2.28 (m, 1H), 2.20 – 1.99 (m, 1H), 1.00 – 0.91 (m, 6H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 204.0, 156.4, 145.4, 141.7, 137.2, 136.32, 130.3, 129.0, 127.4, 119.9, 116.6, 115.4, 114.4, 52.5, 33.3, 30.8, 21.4, 19.7; IR (neat) 2286, 3072, 2962, 2935, 2873, 1657, 1599, 1588, 1450, 1406, 1306. 1214, 1192 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₂₀H₂₃O₂ [M+H]⁺ 295.16926, found [M+H]⁺ 295.17052 and calcd for C₂₀H₂₂NaO₂ [M+Na]⁺ 317.1512, found [M+Na]⁺ 317.1524. ee was determined by chiral SFC. SFC separation condition: 12% *i*-PrOH/CO₂, Chiralcel AD-H, 3.0 mL/min, T = 35 °C, BP = 150, RT: 30.08 min and 36.64 min, ratio 84.42: 15.58.

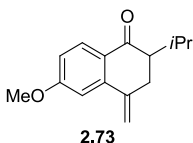
Heck product **2.72**



Pd(PPh₃)₄ (12 mg, 0.010 mmol, 0.053 equiv) was added to a solution of the allylenolcarbonate **2.44** (60 mg, 0.18 mmol, 1.0 equiv) and triphenyl phosphine (4.8 mg, 0.018, 0.10 equiv) in tetrahydrofuran (6 mL). The reaction solution was monitored by TLC and when SM was fully converted, (3-hydroxyphenyl)boronic acid (28 mg, 0.20 mmol, 1.1 equiv), tripotassium phosphate (0.13 g, 0.61 mmol, 3.3 equiv) and H₂O (0.3 mL) were added and the mixture was stirred overnight at reflux. Volatiles were removed

under vacuum with a rotary evaporator and the residue was purified by flash chromatography (silica gel, 1.5 cm × 20 cm; 3:97 to 1:19 diethyl ether:hexanes) to yield (+/-)-tetralone **2.72** (9 mg, 25%, 2 steps in one pot) as an oil. $R_f = 0.59$ (2 × 1:4 diethyl ether:hexanes); When the tetralone **2.72** was prepared from an enantioenriched ketone **2.61** (obtained with the ligand (*R*)-*t*BuPHOX and no additive), the Heck product **2.72** showed an optical rotation of $[\alpha]_D^{20} -9$ (c 0.3, CDCl_3 , 61% ee). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.92 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H), 5.59 (br s, 1H), 5.27 – 5.25 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.87 (dd, $J = 13.3, 4.8$ Hz, 1H), 2.76 – 2.66 (m, 1H), 2.63 – 2.55 (m, 1H), 1.25 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 199.5, 163.7, 142.9, 141.4, 130.0, 124.8, 115.2, 112.0, 108.3, 55.6, 42.8, 40.7, 15.8; IR (neat) 3086, 2962, 2932, 2838, 1673, 1593, 1563, 1313, 1238, 1053, 1028; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 203.10666, found $[\text{M}+\text{H}]^+$ 203.1062. ee was determined by chiral HPLC. HPLC separation condition: 100% hexanes, Chiralcel OD-H, 1.0 mL/min, RT: 20.04 min and 22.06 min, ratio 80.55: 19.45.

Heck product **2.73**



Starting with allenolcarbonate **2.45** (68 mg, 0.19 mmol, 1.0 equiv) and using the same protocol described for the preparation of the (+/-)-tetralone **2.72**, (+/-)-tetralone **2.73** (17 mg, 39%) was obtained. Contains an inseparable side-product which is thought to be the endo olefin isomer. More investigation is required to confirm the side-product identity. R_f of **2.73** = 0.67 (2 × 1:4 diethyl ether:hexanes); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.00 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.91 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 1H), 5.61 (br s, 1H), 5.28 – 5.26 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.85 – 2.80 (m, 1H), 2.77 – 2.71 (m, 1H), 2.37 (ddd, $J = 8.4, 6.3, 4.8$ Hz, 1H), 2.34 – 2.22 (m, 1H), 0.96 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.95 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 198.8, 163.7, 142.4, 141.4, 130.1, 125.4, 115.1, 111.9, 108.2, 55.6, 54.1, 34.3, 27.1, 20.9, 19.3; IR (neat) 2959, 2906, 2874, 2840, 1674, 1596, 1306, 1241, 1079, 1027; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 231.13796, found $[\text{M}+\text{H}]^+$ 231.13846.

References

- ¹ Ruan, J.; Saidi, O.; Iggo, J. A.; Xiao, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *132*, 10510.
- ² Awad, W. I.; El-Newehy, M. F.; Selim, S. F. *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 1333.
- ³ (a) Helmchen, G.; Pfaltz, A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 336 and references therein. (b) Williams, J. M. J. *Synlett* **1996**, 705. (*S*)-*t*BuPHOX is commercially available and can be prepared from *L*-*tert*-leucinol. (*R*)-*t*BuPHOX was prepared from *D*-*tert*-leucinol.
- ⁴ Trost, B. M.; Xu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17180.
- ⁵ (a) Clasby, M. C.; Craig, D.; Jaxa-Chamiec, A. A.; Lai, J. Y. Q.; Marsh, A.; Slawin, A. M. X.; White, A. J. P.; Williams, D. J. *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 4769; (b) Dowling, M. S.; Vanderwal, C. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15090.

Annexe 3

SYNTHESES OF ALKYLALCOHOLS	6
GENERAL PROCEDURE FOR THE SYNTHESIS OF ALKYLALCOHOLS	6
ALCOHOL 3.3	6
ALCOHOL 3.12A	6
ALCOHOL 3.12B	7
HYDROARYLATION PRODUCT 3.11	7
ACID CATALYZED ARYLATION OF ALKYLALCOHOLS	8
GENERAL PROTOCOL FOR THE ACID CATALYZED ARYLATION OF ALKYLALCOHOLS	8
DIARYL 3.4 :	8
<i>SYN</i> -DIARYL 3.4 :	9
<i>ANTI</i> -DIARYL 3.4 :	9
PRODUCT 3.6	10
PRODUCT 3.14	10
DIARYL 3.13	11
DIARYL 3.19	12
DIARYL 3.20	12
DIARYL 3.21	13
DIARYL 3.23	13
DIARYL 3.24	14
HENRY REACTION FOR THE SYNTHESIS OF NITROALCOHOLS.....	15
NITROALCOHOL 3.25	15
NITROALCOHOL 3.26 (1-(4-METHOXYPHENYL)-2-NITROETHANOL)	16
NITROALCOHOL 3.27	17
NITROALCOHOL 3.28	17
NITROALCOHOL 3.29A	18
NITROACETATE 3.29B	18
NITROALCOHOLS <i>SYN</i> - AND <i>ANTI</i> - 3.30A	19
NITROACETATES <i>SYN</i> - AND <i>ANTI</i> - 3.30B	20
LEWIS AND BRØNSTED ACID SCREENING FOR THE ACID CATALYZED ARYLATION REACTION:	21

GENERAL PROTOCOL FOR THE ACID CATALYZED ARYLATION OF NITROALCOHOLS	21
<i>SYN</i> -DIARYL 3.31	21
<i>SYN</i> -DIARYL 3.32	22
REPRESENTATIVE PROTOCOL FOR A ¹ H NMR MONITORING REACTION COURSE, WHEN PERFORMED FOR THE PREPARATION OF 3.32	22
<i>SYN</i> -DIARYL 3.33	25
<i>SYN</i> -DIARYL 3.34	25
<i>SYN</i> -DIARYL 3.35	26
<i>SYN</i> -DIARYL 3.36	26
<i>SYN</i> -DIARYL 3.37	27
<i>SYN</i> -DIARYL 3.38	28
<i>SYN</i> -DIARYL 3.39	28
<i>SYN</i> -DIARYL 3.40	29
<i>SYN</i> -DIARYL 3.41	29
<i>ANTI</i> -DIARYL 3.31	30
DIARYL 3.42	31
DIARYL 3.43	31
DIARYL 3.45	32
SYNTHESIS OF AZIDOALCOHOL DERIVATIVES	33
BROMOKETONE 3.50	33
BROMOKETONE 3.51	33
BROMOKETONE 3.52	34
BROMOKETONE 3.53	34
AZIDOKETONE 3.54	35
AZIDOKETONE 3.55	35
AZIDOKETONE 3.56	36
AZIDOKETONE 3.57	36
GENERAL PROTOCOL FOR THE PREPARATION OF AZIDOALCOHOLS	37
AZIDO DERIVATIVES 3.58A AND 3.58B	37
AZIDOALCOHOL 3.59	38

AZIDOALCOHOL 3.60	38
AZIDOALCOHOL 3.61	39
(+)-WEINREB AMIDE 3.63	39
AZIDO WEINREB AMIDE 3.65	41
SYNTHESIS OF AZIDOKETONES 3.66 AND (+)- 3.55	42
AZIDOALCOHOL 3.67	43
DIARYL 3.68	43
SYN-DIARYL 3.69	45
SYN-DIARYL 3.69	47
SYN-DIARYL 3.70	49
SYN-DIARYL 3.71	49
SYN-DIARYL 3.72	50
SYN-DIARYL 3.73	50
SYN-DIARYL 3.74	51
SYN-DIARYL 3.75	52
SYN-DIARYL 3.76	52
DIARYL 3.77	53
ETHER 3.78	54
GENERAL PROTOCOL FOR THE ACID CATALYZED ALKYLATION.....	54
ETHER 3.79	54
ETHER 3.80	55
ETHER 3.81	56
ETHER 3.82	56
ACETATE 3.83	57
ETHER 3.84	57
ETHER 3.85	58
AZIDOSULFONAMIDE 3.86	58
NITROALCANE 3.87	59
OLEFIN 3.88	59

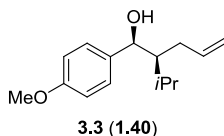
AZIDOALCANE 3.89	60
GRIGNARD COUPLING REACTION	60
BIARYL 3.90	61
ALCOHOL 3.91	61
¹H NMR TIME COURSE STUDIES	62
<i>SYN</i> -DIARYL 3.31 : AuCl ₃ IN CD ₃ NO ₂	62
<i>SYN</i> -DIARYL 3.31 : Bi(OTf) ₃ IN CD ₃ NO ₂	63
<i>SYN</i> -DIARYL 3.34 : AuCl ₃ IN CD ₂ Cl ₂	64
REFERENCES	65

Syntheses of alkylalcohols

General procedure for the synthesis of alkylalcohols

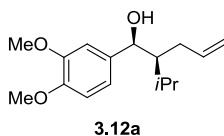
The general procedure for the synthesis of alkylalcohols is described with the preparation of alcohol **3.3**.

alcohol 3.3



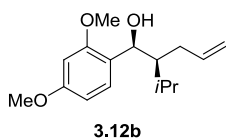
A solution of DIBAL-H in toluene (1.8 mL, 2.7 mmol, 1.5 equiv) was added over a 3 min period to a solution of ketone **2.46** (or **1.77**) (0.42 g, 1.8 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (10 mL), at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and under argon. The solution was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 3 h and then, allowed to slowly reach room temperature. The reaction was monitored by TLC. silica gel was added and then the mixture was poured on a silica pad (silica gel, 2.5 cm \times 4.0 cm; 5V diethyl ether, then 2V ethyl acetate) to yield alcohol **3.3** (**1.40**) (0.4 g, 95%, dr $>20:1$) of a colorless oil. $R_f = 0.5$ (1:4, ethyl acetate:hexanes); $[\alpha]_D -12$ (c 3.0, CDCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.28 – 7.23 (m, 2H), 6.89 – 6.85 (m, 2H), 5.53 (ddt, $J = 17.1, 10.1, 7.1$ Hz, 1H), 4.88 – 4.79 (m, 2H), 4.58 (dd, $J = 7.7, 3.3$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.16 – 2.04 (m, 1H), 2.04 – 1.95 (m, 1H), 1.92 – 1.83 (m, 1H), 1.74 – 1.68 (m, 1H), 1.67 (dd, $J = 3.4, 0.4$ Hz, 1H), 0.98 – 0.93 (m, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 159.2, 138.9, 136.5, 128.1, 115.1, 113.9, 75.9, 55.4, 50.6, 31.3, 27.2, 21.5, 18.4; IR (neat) 3454, 3005, 2962, 2940, 2880, 2845, 1615, 1515, 1468, 1248, 1177, 1038 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 257.1512, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 257.15157.

Alcohol 3.12a



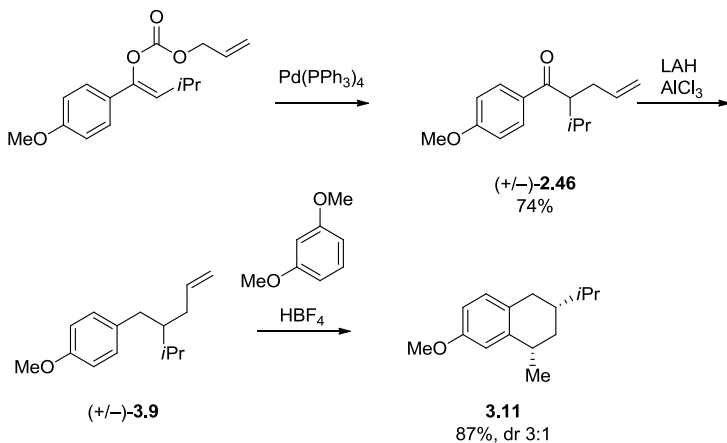
Followed the general procedure for alkylalcohols preparation: The mixture was filtered on silica pad (silica gel, 2.5 cm \times 4.0 cm; 4V diethyl ether, then 2V ethyl acetate) to yield alcohol **3.12a** (0.49 g, $>95\%$, dr $>20:1$) of a colorless oil. $R_f = 0.31$ (1:4, ethyl acetate:hexanes); $[\alpha]_D -19$ (c 1.8, CDCl_3); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.92 – 6.79 (m, 3H), 5.52 (ddt, $J = 17.1, 10.0, 7.0$ Hz, 1H), 4.88 – 4.78 (m, 2H), 4.55 (dd, $J = 7.7, 3.2$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.18 – 2.06 (m, 1H), 2.06 – 1.94 (m, 1H), 1.92 – 1.81 (m, 1H), 1.76 – 1.65 (m, 2H), 0.99 – 0.93 (m, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 149.3, 148.7, 138.9, 137.0, 119.3, 115.1, 111.1, 110.2, 8.2, 56.1, 50.6, 31.3, 27.2, 21.5, 18.3; IR (neat) 3028, 3083, 2962, 2941, 2880, 2842, 1642, 1611, 1597, 1515, 1467, 1422, 1262, 1236, 1159, 1141, 1030 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 287.16177, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 287.16277.

Alcohol **3.12b**



Followed the general procedure for ketones reduction: Filtered on silica pad (silica gel, 1.0 cm × 1.0 cm; 5V diethyl ether, then 2V ethyl acetate) to yield **3.12b** (38 mg, >95%, dr 9:1) as a colorless oil. $R_f = 0.14$ (1:4, diethyl ether:hexanes); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.17 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.50 – 6.42 (m, 2H), 5.97 – 5.83 (m, 0.1H), 5.46 (ddt, $J = 13.7, 10.0, 6.9$ Hz, 0.9H), 5.08 – 4.89 (m, 0.4H), 4.85 – 4.62 (m, 2.8H), 3.81 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.28 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 2.23 – 2.14 (m, 1H), 2.01 – 1.93 (m, 1H), 1.89 – 1.74 (m, 2H), 0.98 – 0.93 (m, 5.7H), 0.87 (d, $J = 6.8$ Hz, 0.6H); (major diastereomer) $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 159.9, 157.8, 139.1, 128.9, 124.3, 114.2, 103.9, 98.5, 72.8, 55.2, 55.1, 48.9, 31.1, 27.0, 21.1, 17.6; IR (neat) 3440, 3074, 2997, 2954, 2871, 2836, 1611, 1588, 1504, 1463, 1289, 1206, 1155, 1035 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 271.18800, found $[\text{M}+\text{H}]^+$ 271.18758.

Hydroarylation product **3.11**



$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (38mg, 0.033 mmol, 0.091 equiv) was added to a solution of allylenolcarbonate **2.29** (0.10 g, 0.36 mmol, 1.0 equiv) and triphenylphosphine (9 mg, 0.03 mmol, 0.09 equiv) in tetrahydrofuran (6 mL). The solution was stirred at room temperature, under argon atmosphere, for 24 h. The solution was concentrated then transferred on flash chromatography column (silica gel- AgNO_3 , 1.5 cm diameter × 20 cm height; 1:19 to 1:4 diethyl ether:hexanes) to yield the (+/-)-ketone **2.46** (62 mg, 74%). See ketone **1.77** for analytical details.

AlCl_3 (0.55 g, 4.1 mmol, 2.9 equiv) was added to a solution of (+/-)-ketone **2.46** (0.32 g, 1.4 mmol, 1.0 equiv) in diethyl ether (10 mL) at 0 °C, and the mixture was stirred 5 min at this temperature. A 2.0 M solution of LAH in tetrahydrofuran (0.97 mL, 1.9 mmol, 1.4 equiv) was added dropwise at 0 °C and the mixture was stirred 10 min. Silica gel was slowly added until the formation of gas ceased. The slurry was filtered on silica pad (2.0

cm × 2.0 cm, diethyl ether, 5 CV) and concentrated to leave 0.29 g of a residue. The crude (+/-)-olefin **3.9** was used for the next step.

A 54% solution of HBF₄ in diethyl ether (50 μL, 0.16 mmol, 2.7 equiv) was added to a solution of the crude (+/-)-olefin **3.9** (13 mg) and 1,3-dimethoxybenzene (0.04 mL, 0.3 mmol, 5 equiv) in dichloromethane (1 mL). The solution turned red as the acid was added, then the solution was stirred 10 min. (R_f of the product is the same as the SM. The reaction solution was diluted in diethyl ether (10 mL) and washed with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. A ¹H NMR of the residue showed full conversion. The residue was purified by flash chromatography (silica gel, 1.5 cm diameter × 20 cm height; 0:100 to 1:19 diethyl ether:hexanes) to yield the (+/-)-tetraline product **3.11** (12 mg, 87% 2 steps) as an oil. R_f = 0.30 (1:9 diethyl ether:hexanes); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.01 (dd, *J* = 8.7, 3.7 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.74 – 6.65 (m, 1H), 3.80 (s, 2.56H), 3.79 (s, 0.69H), 3.06 – 2.95 (m, 0.19H), 2.93 – 2.79 (m, 0.8H), 2.73 (ddd, *J* = 15.5, 3.9, 2.0 Hz, 1H), 2.52 – 2.36 (m, 1H), 2.01 – 1.91 (m, 0.83H), 1.70 – 1.46 (m, 2.6H), 1.34 (d, *J* = 6.8 Hz, 2.52H), 1.28 (d, *J* = 7.2 Hz, 0.69H), 1.17 – 1.03 (m, 1H), 1.01 – 0.93 (m, 6H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 157.8, 143.1, 130.0, 129.7, 112.3, 111.3, 55.4, 40.9, 37.1, 34.1, 33.3, 32.7, 21.9, 19.9, 19.6; IR (neat) 2963, 2938, 2877, 1617, 1507, 1467, 1288, 1261, 1237, 1046 cm⁻¹; HRMS (APCI) calcd for C₁₅H₂₃O [M+H]⁺ 219.17434, found [M+H]⁺ 219.17414.

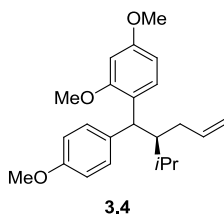
The reaction was repeated without 1,3-dimethoxybenzene: A 54% solution of HBF₄ in diethyl ether (0.10 mL, 0.33 mmol, 2.4 equiv) was added to a solution of the crude (+/-)-olefin **3.9** (30 mg, 0.14 mmol, 1.0 equiv) in dichloromethane (1 mL). The solution turned red as the acid was added, then the solution was stirred 10 min. The same purification protocol was applied to yield the (+/-)-tetraline product **3.11** (26 mg, 82% dr 3:1, 2 steps) as an oil.

Acid catalyzed arylation of alkylalcohols

General protocol for the acid catalyzed arylation of alkylalcohols

Acid (0.10 eq or 0.20 equiv) was added to a solution of benzyl alcohol (1.0 equiv) and aryl (5.0 equiv) in dichloromethane (~0.1M). The solution was stirred at room temperature and monitored by TLC.

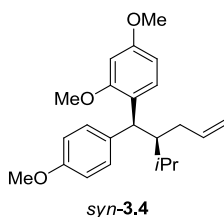
Diaryl 3.4:



A detailed procedure is described with the preparation of diaryl **3.4**:

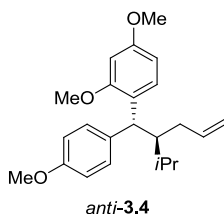
p-TsOH hydrate (8.0 mg, 0.042 mmol, 0.18 equiv) was added to a solution of alcohol **3.3** (or **1.40**) (54 mg, 0.23 mmol, 1.0 equiv) and 1,3-dimethoxybenzene (0.14 mL, 1.0 mmol, 4.3 equiv) in dichloromethane (1 mL). The solution was stirred at room temperature for 3 d and NaHCO₃ was added. The mixture was filtered on a silica pad, rinse with dichloromethane and concentrated. ¹H NMR of the crude mixture showed a dr of ~1.3:1. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, 1.5 cm × 20 cm; 1:9 diethyl ether:hexanes) to yield the diaryl product **3.4** (63 mg, 85%, dr 1.1:1) as a clear oil. R_f = 0.33 (1:9 diethyl ether:hexanes); SFC prep was used to separate isomers. Analytical separation condition: 8% *i*PrOH/CO₂, chiralcel OJ-H 25 cm, 3.0 mL/min, BP = 150, 35 °C, RT: 2.5 min and 3.0 min, ratio 1.1:1.

Syn-diaryl **3.4**:



Contaminated with the *anti*-product (dr 10:1); [α]_D²⁰ -15 (c 1.3, CDCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.26 – 7.17 (m, 3H), 6.81 – 6.72 (m, 2H), 6.45 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 0.9H), 6.42 – 6.33 (m, 1.1H), 5.74 – 5.46 (m, H), 4.81 – 4.69 (m, 2H), 4.26 (d, *J* = 11.9 Hz, 0.1H), 4.20 (d, *J* = 11.8 Hz, 0.8H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (s, 3.1H), 3.75 (s, 2.9H), 2.41 – 2.23 (m, 0.9H), 2.19 – 1.88 (m, 1.9H), 1.77 (dq, *J* = 13.9, 6.9, 2.6 Hz, 0.9H), 0.94 (d, *J* = 7.0 Hz, 3.1H), 0.82 – 0.73 (m, 3.1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 158.8, 157.9, 157.7, 140.3, 137.5, 129.7, 128.2, 126.1, 114.0, 113.6, 104.6, 98.9, 55.7, 55.34, 55.29, 46.6, 46.1, 33.1, 29.0, 22.3, 16.4; IR (neat) 3076, 3009, 2962, 2906, 2842, 1613, 1589, 1508, 1467, 1294, 1256, 1210, 1040 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₂₃H₃₁O₃ [M+H]⁺ 355.22677, found [M+H]⁺ 355.22612.

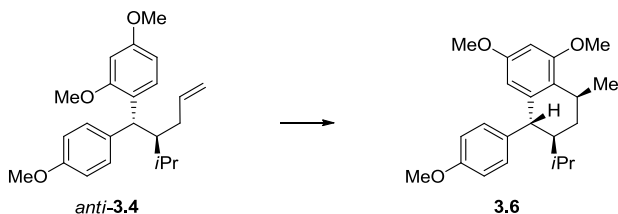
Anti-diaryl **3.4**:



dr 20:1; [α]_D²⁰ +35 (c 1.8, CDCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.25 – 7.19 (m, 3H), 6.81 – 6.74 (m, 2H), 6.43 (dd, *J* = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 6.37 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.73 – 5.57 (m, 1H), 4.79 – 4.70 (m, 2H), 4.26 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.37 – 2.25 (m, 1H), 2.15 – 2.01 (m, 1H), 2.01 – 1.89 (m, 1H), 1.82 – 1.65 (m, 1H), 0.94 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.79 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ

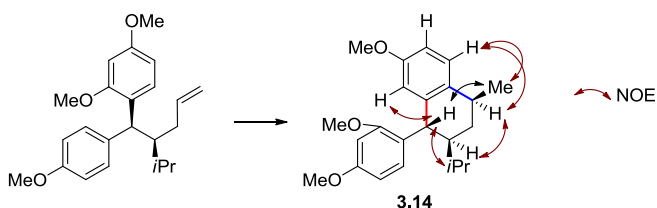
158.8, 158.1, 157.6, 140.4, 137.4, 129.3, 128.6, 126.3, 114.0, 113.7, 104.5, 98.7, 55.6, 55.4, 55.3, 46.6, 45.3, 32.7, 28.8, 22.3, 16.3; IR (neat) 3079, 3008, 2962, 2881, 2841, 1613, 1589, 1507, 1467, 1292, 1249, 1210, 1179, 1039 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 377.20872, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 377.21011.

Product 3.6



A 54% solution of HBF_4 in diethyl ether (0.14 mL, 0.076 mmol, 1.5 equiv) was added to a solution of the *anti*-diaryl **3.4** (18 mg, 0.05 mmol, 1.0 equiv) in dichloromethane (1 mL). The solution turned red as the acid was added, then the solution was stirred 10 min. The reaction solution was diluted in diethyl ether (10 mL) and washed with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. A ^1H NMR of the residue showed full conversion. The residue was purified by flash chromatography (silica gel, 1.0 cm diameter \times 10 cm height; 1:9 ethyl acetate:hexanes) to yield the tetraline product **3.6** (11 mg, 61%) as an oil. Recrystallized from methanol. m.p.: 98 to 104 $^\circ$; $[\alpha]_D^{20}$ -30 (c 1.0, CDCl_3); R_f = 0.54 (1:4 ethyl acetate:hexanes); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.01 – 6.93 (m, 2H), 6.88 – 6.78 (m, 2H), 6.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 2.4, 0.6 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.71 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.13 – 3.04 (m, 1H), 2.05 (ddd, J = 13.3, 7.3, 2.8 Hz, 1H), 1.71 – 1.64 (m, 1H), 1.49 (dtd, J = 13.8, 6.9, 3.1 Hz, 1H), 1.32 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.20 (ddd, J = 13.2, 12.0, 9.9 Hz, 1H), 0.87 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.77 (d, J = 6.9 Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 158.8, 158.0, 157.7, 144.6, 137.4, 130.4, 123.7, 113.8, 106.3, 96.4, 55.31, 55.26, 55.1, 50.3, 46.2, 32.0, 29.6, 27.5, 23.2, 21.7, 15.5; IR (neat) 3006, 2960, 2938, 2876, 2842, 1610, 1589, 1514, 1466, 1306, 1250, 1202, 1151, 1091, 1059, 1040 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 355.22677, found $[\text{M}+\text{H}]^+$ 355.22732.

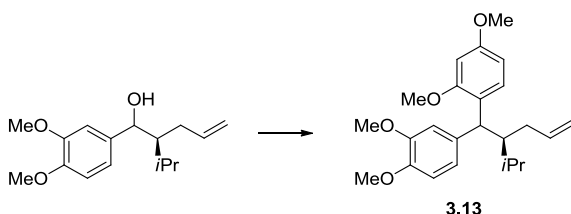
Product 3.14



A 54% solution of HBF_4 in diethyl ether (0.10 mL, 0.054 mmol, 1.5 equiv) was added to a solution of the *syn*-diaryl **3.4** (13 mg, 0.037 mmol, 1.5 equiv) in dichloromethane (1 mL). The solution turned red as the acid was added, then the solution was stirred 10 min. The reaction solution was diluted in diethyl ether (10 mL) and washed with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate, dried over magnesium sulfate, filtered and

concentrated. The residue was purified by flash chromatography (silica gel, 1.5 cm diameter × 20 cm height; 1:19 diethyl ether:hexanes) to yield the tetraline product **3.14** (5 mg, 37%) as an oil. $[\alpha]_D^{20} -35$ (c 0.5, CDCl_3); $R_f = 0.54$ (1:4 ethyl acetate:hexanes); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.20 (dd, $J = 8.6, 1.0$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.65 (ddd, $J = 8.6, 2.8, 0.7$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.41 (dd, $J = 8.4, 2.5$ Hz, 1H), 6.21 (dd, $J = 2.8, 1.0$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 2.99 – 2.87 (m, 1H), 1.97 – 1.83 (m, 2H), 1.58 – 1.47 (m, 1H), 1.36 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.25 – 1.16 (m, 1H), 0.86 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.80 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 159.1, 159.0, 157.4, 143.6, 134.8, 130.5, 127.4, 126.8, 115.2, 110.8, 105.1, 98.5, 55.7, 55.4, 55.2, 33.3, 32.9, 29.9, 28.1, 22.0, 21.8, 15.8; IR (neat) 2953, 2925, 2869, 2850, 1608, 1585, 1502, 1464, 1291, 1207, 1156, 1038 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 377.20872, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 377.21051.

Diaryl **3.13**

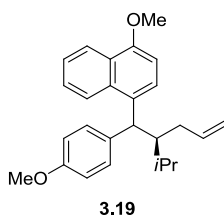


Following the general protocol for the acid catalyzed arylation of alkylalcohols: Using *p*-TsOH·H₂O (~20 mol %) and different solvents. Flash pipette (silica gel-AgNO₃, 1:9 ethyl acetate:hexanes).

B[MIM]BF₄ 4 mg, 57%, dr 1.5:1, B[MIM]PF₆ ~2 mg, ~34%, dr 1:1, B[MIM]NTf₂ 4 mg, 38%, dr 1:1

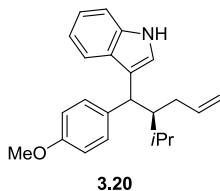
$R_f = 0.29$ (1:4 ethyl acetate:hexanes); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.22 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 6.90 – 6.82 (m, 2H), 6.73 (dd, $J = 8.7, 6.0$ Hz, 1H), 6.44 (ddd, $J = 9.6, 8.6, 2.5$ Hz, 1H), 6.38 (dd, $J = 6.1, 2.4$ Hz, 1H), 5.71 – 5.51 (m, 1H), 4.78 – 4.70 (m, 2H), 4.23 (d, $J = 11.8$ Hz, 0.58H), 4.16 (d, $J = 11.9$ Hz, 0.41H), 3.85 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.38 – 2.21 (m, 1H), 2.15 – 2.01 (m, 1H), 2.01 – 1.88 (m, 1H), 1.76 (dq, $J = 14.0, 7.1, 2.6$ Hz, 1H), 0.94 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.80 (d, $J = 6.9$ Hz, 1.8H), 0.75 (d, $J = 6.9$ Hz, 1.25H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 158.9, 158.8, 158.1, 157.9, 148.7, 148.6, 147.2, 147.1, 140.4, 140.3, 138.0, 137.9, 128.7, 128.2, 126.1, 125.9, 120.8, 120.3, 114.02, 113.99, 112.3, 112.0, 111.2, 111.1, 104.7, 104.5, 99.0, 98.8, 55.99, 55.96, 55.94, 55.91, 55.61, 55.58, 55.39, 55.36, 46.7, 46.6, 45.9, 33.0, 32.7, 29.9, 29.0, 28.9, 22.33, 22.28, 16.5, 16.4; IR (neat) 3069, 2953, 2931 2833, 1607, 1585, 1462, 1259, 1179, 1141, 1030 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 384.22951, found $[\text{M}+\text{H}]^+$ 384.23074 and calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{NaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 407.21928, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 407.22113.

Diaryl 3.19



Following the general protocol for the acid catalyzed arylation of alkylalcohols: *p*-TsOH hydrate (0.17 equiv) as the catalyst, 2 days. The residue was purified by flash chromatography (silica gel, 1.5 cm × 20.0 cm; 1:19, diethyl ether:hexanes) to yield diaryl **3.19** (20 mg, 67%, dr 1:1) as a colorless oil. $R_f = 0.43$ (1:9, diethyl ether:hexanes); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.28 (dd, $J = 8.3, 1.1$ Hz, 1H), 8.26 – 8.20 (m, 1H), 7.56 – 7.47 (m, 2H), 7.46 – 7.39 (m, 1H), 7.34 – 7.27 (m, 2H), 6.85 (d, $J = 8.1$ Hz, 0.5H), 6.82 (d, $J = 8.1$ Hz, 0.5H), 6.80 – 6.71 (m, 2H), 5.64 (ddt, $J = 17.1, 10.1, 7.1$ Hz, 0.5H), 5.56 – 5.39 (m, 0.5H), 4.83 – 4.58 (m, 2.5H), 4.54 (d, $J = 11.2$ Hz, 0.5H), 3.99 (s, 1.3H), 3.98 (s, 1.5H), 3.72 (s, 1.3H), 3.71 (s, 1.5H), 2.52 – 2.39 (m, 1H), 2.28 – 1.77 (m, 3H), 1.01 (d, $J = 7.1$ Hz, 1.4H), 0.98 (d, $J = 7.1$ Hz, 1.4H), 0.89 (d, $J = 6.9$ Hz, 1.6H), 0.75 (d, $J = 6.9$ Hz, 1.3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 157.9, 157.7, 153.93, 153.90, 140.12, 140.08, 137.0, 136.8, 133.2, 133.0, 132.9, 132.6, 129.7, 129.2, 126.6, 126.5, 126.2, 126.1, 124.70, 124.67, 124.5, 123.8, 123.2, 123.1, 122.81, 122.75, 114.3, 114.1, 113.8, 113.7, 103.64, 103.60, 55.54, 55.53, 55.29, 55.25, 48.2, 48.0, 47.9, 47.3, 33.2, 32.8, 29.9, 29.2, 29.0, 22.6, 22.3, 16.8, 16.6; IR (neat) 3078, 3009, 2961, 2937, 2926, 2879, 2842, 1614, 1601, 1588, 1513, 1465, 1465, 1390, 1250, 1096, 1036 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 375.23186, found $[\text{M}+\text{H}]^+$ 375.23124 and calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{NaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 397.2138, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 397.21333.

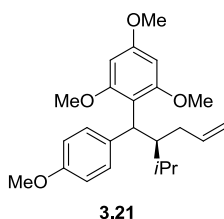
Diaryl 3.20



Following the general protocol for the acid catalyzed arylation of alkylalcohols: $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0.2 equiv) was used as the catalyst. The reaction was stirred 1 h. The residue was purified by flash chromatography (silica gel, 1.5 cm × 20.0 cm; 1:9, diethyl ether:hexanes) to yield (29 mg, 81%, dr 1.3:1) of a colorless oil; $R_f = 0.5$ (3:7, diethyl ether:hexanes); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.95 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 7.8$ Hz, 0.43H), 7.58 (d, $J = 7.9$ Hz, 0.56H), 7.35 – 7.22 (m, 3H), 7.19 – 7.03 (m, 3H), 6.83 – 6.74 (m, 2H), 5.80 – 5.65 (m, 0.57H), 5.55 (ddt, $J = 14.3, 9.5, 7.1$ Hz, 0.43H), 4.85 – 4.73 (m, 2H), 4.17 (d, $J = 9.6$ Hz, 0.6H), 4.12 (d, $J = 10.4$ Hz, 0.45H), 3.75 (s, 3H), 2.40 – 2.24 (m, 1H), 2.24 – 1.96 (m, 2.5H), 1.90 – 1.77 (m, 0.5H), 1.03 – 0.95 (m, 3.1H), 0.83 (d, $J = 6.9$ Hz, 1.4H), 0.79 (d, $J = 6.8$ Hz, 1.7H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 157.8, 157.7, 140.5, 140.2, 137.3, 137.2, 136.4, 136.2, 129.7, 129.2, 127.7, 127.3, 122.0, 121.1, 120.8, 120.4, 120.2, 119.5, 119.4, 119.34, 119.28, 114.3, 114.1, 113.7, 113.6, 111.2, 111.1, 55.30, 55.27, 48.4, 48.2, 46.0, 45.2, 33.4, 33.1, 29.6, 29.0, 22.4, 22.3, 17.2, 16.9; IR

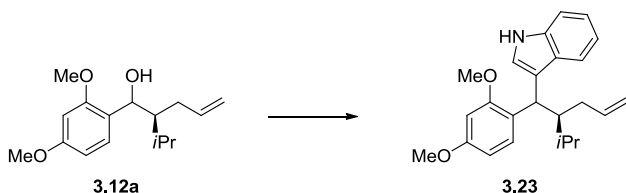
(neat) 3426, 3066, 2964, 2936, 2880, 2842, 1614, 1513, 1460, 1357, 1250, 1180, 1037 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 334.21654, found $[\text{M}+\text{H}]^+$ 334.21797 and calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NNaO}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 356.19849, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 356.1999.

Diaryl 3.21



Following the general protocol for the acid catalyzed arylation of alkylalcohols: *p*-TsOH hydrate (0.2 equiv) was used as the catalyst. The residue was purified by flash chromatography (silica gel, 1.5 cm \times 20.0 cm; 1:19, diethyl ether:hexanes) to yield diaryl (33 mg, >95%, dr 1.1:1) as a white solid. m.p.: 76 to 83 $^{\circ}\text{C}$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.43 – 7.38 (m, 1H), 7.38 – 7.32 (m, 1H), 6.78 – 6.68 (m, 2H), 6.19 – 5.92 (m, 2H), 5.76 – 5.57 (m, 1H), 4.81 – 4.64 (m, 2H), 4.50 (d, J = 11.9 Hz, 0.52H), 4.36 (d, J = 11.8 Hz, 0.47H), 3.91 – 3.63 (m, 12H), 2.90 – 2.72 (m, 1H), 2.16 – 1.90 (m, 1.48H), 1.90 – 1.73 (m, 1H), 1.72 – 1.61 (m, 0.5H), 0.98 – 0.91 (m, 3H), 0.78 (d, J = 6.9 Hz, 1.58H), 0.70 (d, J = 6.9 Hz, 1.49H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 159.4, 159.2, 157.5, 157.3, 141.0, 140.9, 137.7, 137.4, 130.1, 129.9, 114.5, 114.2, 113.6, 113.3, 113.2, 113.1, 91.3, 55.3, 55.28, 55.25, 55.2, 44.3, 43.9, 43.1, 42.6, 33.9, 33.2, 29.6, 28.9, 22.3, 16.23, 16.18; IR (neat) 3001, 2959, 2946, 2842, 1607, 1592, 1512, 1467, 1460, 1248, 1223, 1206, 1153, 1130, 1114, 1065, 1041 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 385.23734, found $[\text{M}+\text{H}]^+$ 385.2359 and calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{NaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 407.21928, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 407.2176.

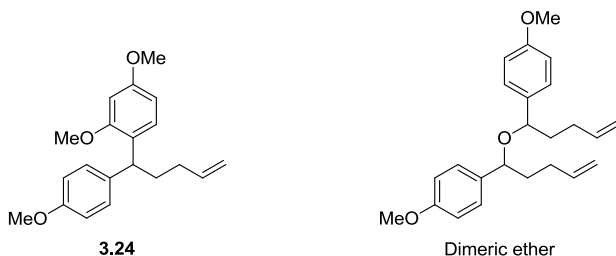
Diaryl 3.23



Using $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0.1 equiv) and following the general protocol, the residue showed a 2:1 dr by ^1H NMR and was purified by flash chromatography (silica gel, 1.5 cm \times 20.0 cm; 1:4, ethyl acetate:hexanes) to yield diaryl 3.23 (19 mg, 82%, dr 2:1) as an oil. R_f = 0.48 (3:7 ethyl acetate:hexanes); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.91 (s, 1H), 7.70 – 7.62 (m, 1H), 7.32 – 7.27 (m, 1H), 7.24 – 7.01 (m, 4H), 6.44 – 6.32 (m, 2H), 5.69 (dddd, J = 14.1, 12.8, 9.1, 7.0 Hz, 0.65H), 5.63 – 5.51 (m, 0.29H), 4.78 – 4.60 (m, 3H), 3.864 (s, 0.92H), 3.855 (s, 1.93H), 3.732 (s, with a shoulder at 3.730, overall 3H), 2.38 – 2.30 (m, 1H), 2.21 – 1.94 (m, 2.2H), 1.84 – 1.67 (m, 0.66H), 1.00 – 0.90 (m, 3H), 0.82 (d, J = 6.9 Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 158.8, 158.7, 158.1, 157.9, 141.0, 140.7, 136.2, 136.0, 129.8, 129.4, 128.2, 127.9, 126.2, 126.1, 121.79, 121.77, 121.4, 121.1, 120.6,

120.4, 119.7, 119.6, 119.2, 119.1, 113.7, 113.6, 111.0, 110.9, 104.5, 104.4, 98.6, 98.4, 55.6, 55.5, 55.4, 55.3, 48.0, 47.9, 37.5, 37.1, 33.5, 32.9, 29.59, 29.56, 22.34, 22.31, 17.0, 16.9; IR (neat) 3413, 3056, 2954, 2930, 2869, 2835, 1608, 1584, 1502, 1289, 1205, 1155, 1035 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 364.22711, found $[\text{M}+\text{H}]^+$ 364.22626 and calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NNaO}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 386.20905, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 386.20906.

Diaryl **3.24**



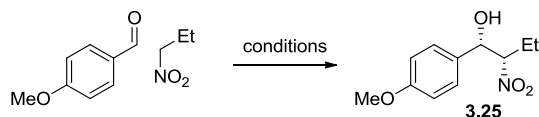
p-TsOH \cdot H₂O (0.1 equiv) was used as the catalyst, 2 days. The residue was purified by flash chromatography (silica gel, 1.5 cm \times 20.0 cm; 1:9, ethyl acetate:hexanes) to yield (56 mg, 68%) as a clear oil. R_f = 0.37 (1:9, ethyl acetate:hexanes); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.22 – 7.13 (m, 2H), 7.10 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.81 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 6.50 – 6.39 (m, 2H), 5.84 (ddt, J = 16.5, 10.4, 6.1 Hz, 1H), 5.04 – 4.89 (m, 2H), 4.30 – 4.22 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.10 – 1.94 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 158.8, 157.8, 157.4, 138.7, 137.2, 128.8, 127.7, 126.3, 114.2, 113.4, 103.9, 98.6, 55.3, 55.1, 55.0, 41.3, 34.3, 32.0; IR (neat) 3081, 3005, 2940, 2841, 1612, 1589, 1507, 1466, 1292, 1248, 1210, 1178, 1159, 1038 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 313.17982, found $[\text{M}+\text{H}]^+$ 313.18059 and calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 335.16177, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 335.16232.

Using (–)-CSA as the catalyst, the residue was purified by flash chromatography (silica gel, 1.5 cm \times 20.0 cm; 1:9 to 1:4 diethyl ether:hexanes) to yield diaryl **3.24** (26 mg, 32%) and the corresponding dimeric ether (6 mg, 13%) as an oil.

Dimeric ether: R_f = 0.33 (1:9 diethyl ether:hexanes); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.18 – 7.11 (m, 4H), 6.92 – 6.84 (m, 4H), 5.70 (ddt, J = 16.5, 10.4, 6.2 Hz, 2H), 4.94 – 4.78 (m, 4H), 3.97 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.83 (s, 6H), 2.18 – 2.00 (m, 2H), 1.95 – 1.77 (m, 4H), 1.68 – 1.55 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 159.1, 138.6, 134.8, 128.4, 114.5, 113.8, 77.4, 55.4, 37.7, 30.3; IR (neat) 3004, 2932, 2843, 1644, 1614, 1514, 1249, 1174, 1079, 1039 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 389.2087, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 389.2080.

Henry reaction for the synthesis of nitroalcohols

Nitroalcohol **3.25**¹



entry	conditions	time	yield, ^a dr ^b
1	TBAF in THF	24 h	0% ^c
2	KOH, neat	2 d	no conversion
3	<i>t</i> BuOK in THF	3 d	no conversion
4	Alumina, neat	5 d	17%, 3,3:1
5	Dowex 1 x 50-8, neat	3 d	no conversion
6	Amberlyst A21, neat	5 d	30%, 3,3:1
7	DIPEA ^d (1 eq), LiBr (0.2 eq) in THF ([ald]= 0.2 M) (ald 1 eq; nitropropane 2 eq)	3 d	24%, 4,0:1
8	DIPEA (1 eq), LiBr (0.1 eq) in THF ([ald]= 0.2 M) (ald 5 eq; nitropropane 1 eq)	3 d	40%, 3,1:1
9	DIPEA (1 eq), LiBr (0.2 eq) (ald 10 eq; nitropropane 1 eq) (neat)	4 d	45%, 4,0:1
10	DIPEA (2 eq), LiBr (0.2 eq) (ald 1 eq; nitropropane 5 eq) (neat)	3 d	52%, 3,3:1 ^e
11	DIPEA (2 eq), (ald 1 eq; nitropropane 5 eq) (neat)	5 d	33%, 3,6:1

a) isolated yield. b) dr was calculated by ¹H NMR in CDCl₃, after flash column purification of the diastereomeric mixture of nitroalcohol **1**. c) product was observed by TLC, but degraded over time under the reaction condition. d) DIPEA = *N,N*-diisopropylethylamine. e) ¹H NMR recorded in CD₂Cl₂.

References for Henry reaction condition screening using:

-TBAF: Hanessian, S.; Devasthale, P. V. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 987. Hanessian, S.; Devasthale, P. V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 2201.

-KOH: Ballini, R.; Bosica, G.; Parrini, M. *Chem. Lett.* **1999**, *28*, 1105.

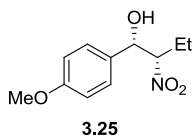
-*t*BuOK: Ballini, R.; Gabrielli, S.; Palmieri, A. *Synlett* **2007**, *2007*, 2430.

-Alumina: Rosini, G.; Ballini, R.; Sorrenti, P. *Synthesis* **1983**, *1983*, 1014.

-Amberlyst A21: Ballini, R.; Bosica, G.; Forconi, P. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1677.

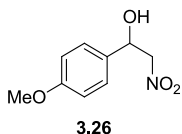
-LiBr: Gan, C.; Chen, X.; Lai, G.; Wang, Z. *Synlett* **2006**, *2006*, 0387.

For a review, see: Luzzio, F. A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 915.



N,N-diisopropylethylamine (8.5 mL, 0.049 mol, 2.0 equiv) and LiBr (0.42 g, 4.8 mmol, 0.20 equiv) were added sequentially to a solution of *p*-anisaldehyde (3.0 mL, 0.025 mol, 1.0 equiv) and 1-nitropropane (11 mL, 0.12 mol, 5.0 equiv). The mixture was stirred at room temperature for 3 days, then diluted with ethyl acetate (50 mL), and washed with a saturated aqueous solution of sodium thiosulfate (3 × 50 mL).² The organic layer was dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, 3.5 cm × 30 cm; 1:19 to 1:9 ethyl acetate:hexanes) to yield nitroalcohol **3.25** (2.9 g, 52%, dr 3 to 4:1) as a light yellow oil. $R_f = 0.31$ (1:4 ethyl acetate:hexanes); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.31 – 7.24 (m, 2H), 6.96 – 6.85 (m, 2H), 5.09 (d, $J = 5.4$ Hz, 0.2H), 4.98 (d, $J = 9.1$ Hz, 0.8H), 4.63 – 4.51 (m, 1H), 3.82 (s, 2.3H), 3.80 (s, 0.6H), 2.57 (br s, 0.2H), 2.40 (br s, 0.8H), 2.14 (ddq, $J = 14.6, 10.7, 7.3$ Hz, 0.2H), 2.04 – 1.72 (m, 1H), 1.40 (dq, $J = 14.8, 7.5, 3.5$ Hz, 0.84H), 0.94 (t, $J = 7.4$ Hz, 0.57H), 0.86 (t, $J = 7.4$ Hz, 2.43H); ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 7.35 – 7.23 (m, 2H), 6.99 – 6.85 (m, 2H), 5.06 (dd, $J = 5.7, 3.3$ Hz, 0.24H), 4.96 (dd, $J = 9.2, 3.8$ Hz, 0.78H), 4.57 (ddt, $J = 9.1, 7.1, 3.5$ Hz, 1H), 3.80 (s, 2.12H), 3.79 (s, 0.97H), 2.57 (d, $J = 3.3$ Hz, 0.22H), 2.44 (d, $J = 3.8$ Hz, 0.71H), 2.19 – 2.04 (m, 0.26H), 1.98 (ddd, $J = 14.8, 7.5, 3.4$ Hz, 0.28H), 1.80 (ddq, $J = 14.5, 10.9, 7.3$ Hz, 0.81H), 1.38 (dq, $J = 14.9, 7.5, 3.5$ Hz, 0.81H), 0.93 (t, $J = 7.4$ Hz, 0.73H), 0.84 (t, $J = 7.4$ Hz, 2.35H); ¹H NMR (500 MHz, CD₃NO₂) δ 7.42 – 7.37 (m, 1.55H), 7.35 (d, $J = 8.8$ Hz, 0.47H), 7.03 – 6.98 (m, 1.54H), 6.96 (d, $J = 8.8$ Hz, 0.47H), 5.06 (d, $J = 6.8$ Hz, 0.23H), 5.01 (d, $J = 9.3$ Hz, 0.78H), 4.69 (ddd, $J = 11.0, 9.4, 3.5$ Hz, 1H), 3.85 (s, 2.3H), 3.84 (s, 0.73H), 3.34 (br s, 1H), 2.14 – 2.05 (m, 0.5H), 1.84 (ddq, $J = 14.5, 11.0, 7.3$ Hz, 0.78H), 1.43 (dq, $J = 14.9, 7.5, 3.4$ Hz, 0.78H), 0.97 (t, $J = 7.4$ Hz, 0.73H), 0.85 (t, $J = 7.4$ Hz, 2.35H); Major diastereomer (*syn*) ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 160.3, 130.8, 128.3, 114.6, 95.5, 75.3, 55.5, 24.1, 10.2; Minor diastereomer (*anti*) ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 160.0, 130.8, 127.7, 114.3, 94.9, 74.2, 55.4, 21.9, 10.5; IR (neat) 3456, 2981, 2947, 2848, 1615, 1552, 1517, 1464, 1376, 1308, 1251, 1180, 1033 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₁₁H₁₅NNaO₄ [M+Na]⁺ 248.08933, found [M+Na]⁺ 248.08874.

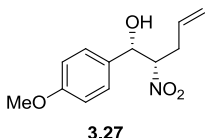
Nitroalcohol 3.26 (1-(4-methoxyphenyl)-2-nitroethanol)³



N,N-diisopropylethylamine (6.8 mL, 0.040 mmol, 4.9 equiv) was added to a solution of nitromethane (2.3 mL, 0.041 mmol, 5.1 equiv) and *p*-anisaldehyde (1.0 mL, 8.2 mmol, 1.0 equiv) in THF (40 mL). Then lithium bromide (72 mg, 0.83 mmol, 0.1 equiv) was added. The mixture was stirred at room temperature for 6 days, then diluted with ethyl acetate (50 mL), and washed with a saturated aqueous solution of sodium bisulfite (3 ×

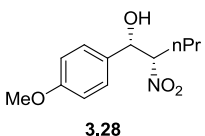
50 mL).⁴ The organic layer was dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, 3.0 cm × 27 cm; 1:9 to 3:7, ethyl acetate:hexanes) to yield the known nitroalcohol **3.26** (0.48 g, 30%) as a light yellow oil; $R_f = 0.38$ (3:7, ethyl acetate:hexanes); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.36 – 7.28 (m, 2H), 6.97 – 6.90 (m, 2H), 5.41 (ddd, $J = 9.3, 3.0$ Hz, 1H), 4.61 (dd, $J = 13.2, 9.4$ Hz, 1H), 4.48 (dd, $J = 13.2, 3.2$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.68 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H).

Nitroalcohol **3.27**



N,N-diisopropylethylamine (1.2 mL, 6.7 mmol, 2.0 equiv) and LiBr (57 mg, 0.66 mmol, 0.20 equiv) were added sequentially to a solution of *p*-anisaldehyde (0.40 mL, 3.3 mmol, 1.0 equiv) and 4-nitrobutene (1.0 g, 9.9 mmol, 3.0 equiv). The mixture was stirred at room temperature for 3 days, then diluted with ethyl acetate (50 mL), and washed with a saturated aqueous solution of sodium bisulfite (3 × 20 mL).⁴ The organic layer was dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, 2.5 cm × 20 cm; 1:19 to 1:9 ethyl acetate:hexanes) to yield nitroalcohol **3.27** (0.48 g, 61%, dr 2.8:1 *syn:anti*) as a light yellow oil; $R_f = 0.29$ (1:4 ethyl acetate:hexanes); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.33 – 7.28 (m, 2H), 6.95 – 6.89 (m, 2H), 5.70 (dddd, $J = 16.9, 10.2, 7.9, 6.1$ Hz, 0.28H), 5.65 – 5.55 (m, 0.73H), 5.19 – 4.97 (m, 3H), 4.77 – 4.63 (m, 1H), 3.82 (s, 2.14H), 3.81 (s, 0.74H), 2.88 – 2.81 (m, 0.28H), 2.70 – 2.62 (m, 0.28H), 2.56 – 2.46 (m, 1H), 2.38 – 2.36 (m, 0.71H), 2.20 – 2.13 (m, 0.76H); Major diastereomer: $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CD_3NO_2) δ 161.6, 133.3, 132.5, 129.8, 119.7, 115.4, 95.0, 76.3, 56.1, 36.1; Minor diastereomer: $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CD_3NO_2) δ 161.4, 134.0, 132.8, 129.3, 119.5, 115.1, 94.2, 75.3, 56.0, 34.9; IR (neat) 3445, 3013, 2962, 2942, 2851, 1615, 1550, 1517, 1374, 1308, 1251, 1179, 1035 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 255.13393, found $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 255.13336 and calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NNaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 260.08933, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 260.08859.

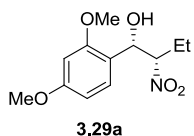
Nitroalcohol **3.28**



N,N-diisopropylethylamine (0.70 mL, 4.1 mmol, 1.0 equiv) and LiBr (57 mg, 0.66 mmol, 0.20 equiv) were added sequentially to a solution of *p*-anisaldehyde (0.50 mL, 4.1 mmol, 1.0 equiv) and 1-nitrobutane (2.3 mL, 22 mmol, 5.4 equiv). The mixture was stirred at room temperature for 7 days, then was diluted with ethyl acetate (50 mL), and washed with a saturated aqueous solution of sodium bisulfite (3 × 20 mL).⁴ The organic layer was dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, 2.5 cm × 20 cm; 1:19 to 1:9 ethyl acetate:hexanes) to yield nitroalcohol **3.28** (0.31 g, 32%, dr 3.2:1 *syn:anti*) as a light yellow oil; $R_f = 0.30$

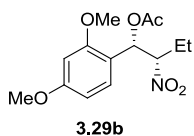
(1:4 ethyl acetate:hexanes); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.33 – 7.24 (m, 2H), 7.02 – 6.82 (m, 2H), 5.09 (d, $J = 5.3$ Hz, 0.2H), 4.97 (d, $J = 9.1$ Hz, 0.8H), 4.75 – 4.58 (m, 1H), 3.82 (s, 2.2H), 3.80 (s, 0.7H), 2.57 (br s, 0.2H), 2.41 (br s, 0.8H), 2.12 (dddd, $J = 14.7$, 11.0, 9.6, 5.0 Hz, 0.3H), 1.94 – 1.72 (m, 1.1H), 1.44 – 1.08 (m, 3.1H), 0.90 (t, $J = 7.3$ Hz, 0.7H), 0.82 (t, $J = 7.1$ Hz, 2.2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 160.3, 160.0, 130.9, 130.7, 128.3, 127.6, 114.6, 114.3, 93.8, 93.2, 75.5, 74.3, 55.5, 55.4, 32.5, 30.3, 19.3, 19.0, 13.5, 13.4; IR (neat) 3450, 2937, 2928, 2914, 2851, 1615, 1550, 1516, 1464, 1376, 1307, 1250, 1178, 1028 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NNaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 262.10498, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 262.10572.

Nitroalcohol 3.29a



N,N-diisopropylethylamine (2.0 mL, 12 mmol, 2.0 equiv) and LiBr (0.10 g, 1.2 mol, 0.20 equiv) were added sequentially to a solution of 2,4-dimethoxybenzaldehyde (1.0 g, 6.0 mmol, 1.0 equiv) and nitropropane (3.0 mL, 34 mol, 5.7 equiv). The mixture was stirred at room temperature for 3 days, then diluted with ethyl acetate (50 mL), and washed with a saturated aqueous solution of sodium bisulfite (3 × 50 mL).⁴ The organic was dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, 3.5 cm × 30 cm; 1:9 ethyl acetate:hexanes) to yield the *syn*-nitroalcohol **3.29a** (0.8 g, 53%, dr >20:1) as a light yellow oil. $R_f = 0.11$ (1:4 ethyl acetate:hexanes); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.15 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.55 – 6.41 (m, 2H), 5.10 – 5.02 (m, 1H), 4.80 (ddd, $J = 11.0, 9.2, 3.5$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.15 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 1.87 (ddq, $J = 14.5, 10.9, 7.2$ Hz, 1H), 1.40 (dq, $J = 14.8, 7.5, 3.6$ Hz, 1H), 0.85 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 161.4, 158.0, 129.8, 118.8, 104.8, 99.1, 94.8, 73.3, 55.6, 55.5, 24.2, 10.3; IR (neat) 3514, 3001, 2971, 2939, 2846, 1611, 1588, 1547, 1507, 1458, 1439, 1374, 1291, 1263, 1207, 1158, 1132, 1030 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 278.09989, found $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 278.1004.

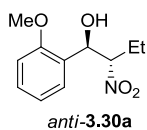
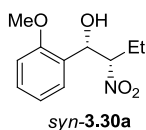
Nitroacetate 3.29b



Ac_2O (0.19 mL, 2.0 mmol, 5.0 equiv) was added to a solution of nitroalcohol **3.29a** (0.10 g, 0.39 mmol, 1.0 equiv, dr >20:1) in CH_2Cl_2 (2 mL), followed by triethylamine (0.16 mL, 1.2 mmol, 3.0 equiv) and DMAP (~5 mg). The solution was stirred for 5 min, then diluted with EtOAc (10 mL) and washed with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate (2 × 5 mL). The organic was dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, 1.5 cm × 25 cm; 1:4 ethyl acetate:hexanes) to yield the *syn*-nitroalcohol **3.29b** (0.11 g, >95%, dr >20:1) as a light yellow oil. $R_f = 0.29$ (1:4 ethyl acetate:hexanes); m.p.: 86 to

87 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.53 – 6.43 (m, 2H), 6.40 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.89 (td, J = 10.2, 3.4 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.89 (ddq, J = 14.0, 9.9, 7.0 Hz, 1H), 1.49 (dq, J = 14.8, 7.5, 3.5 Hz, 1H), 0.88 (t, J = 7.4 Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 169.3, 161.7, 158.5, 129.4, 116.3, 105.1, 99.0, 92.4, 71.3, 55.9, 55.5, 23.4, 21.0, 10.2; IR (neat) 2973, 2947, 2939, 2843, 1749, 1612, 1553, 1509, 1463, 1373, 1224, 1211, 1161, 1032 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NNaO}_6$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 320.11046, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 320.11069.

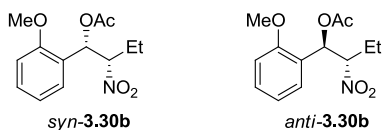
Nitroalcohols *syn*- and *anti*-3.30a⁴



N,N-diisopropylethylamine (1.4 mL, 8.3 mmol, 1.0 equiv) and LiBr (72 mg, 0.83 mmol, 0.1 equiv) were added sequentially to a solution of *o*-anisaldehyde (1.0 mL, 8.3 mol, 1.0 equiv) and nitropropane (3.7 mL, 41 mmol, 5.1 equiv) in THF (38 mL). The mixture was stirred at room temperature for 6 days, diluted with ethyl acetate (50 mL), and washed with a saturated aqueous solution of sodium bisulfite (3×50 mL).⁴ The organic layer was dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, 3.5 cm \times 30 cm; 1:19 ethyl acetate:hexanes) to yield the *syn*-nitroalcohol **3.30a** (1.0 g, 56%, dr >20:1) as a light yellow oil. R_f = 0.35 ($2 \times 1:9$ ethyl acetate:hexanes); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37 – 7.31 (m, 1H), 7.27 (dd, J = 7.1, 1.6 Hz, 1H), 7.02 – 6.97 (m, 1H), 6.93 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.17 – 5.11 (m, 1H), 4.84 (ddd, J = 10.8, 9.1, 3.6 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.24 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 1.92 (ddq, J = 14.5, 10.8, 7.2 Hz, 1H), 1.43 (dq, J = 14.8, 7.5, 3.7 Hz, 1H), 0.88 (t, J = 7.4 Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 156.9, 130.2, 129.1, 126.3, 121.4, 111.1, 94.6, 73.6, 55.6, 24.3, 10.4; IR (neat) 3546, 2981, 2949, 2850, 1606, 1593, 1552, 1496, 1466, 1443, 1377, 1345, 1246, 1053, 1035 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 243,13393, found $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 243,13389 and calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NNaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 248,08933, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 248,08927.

The *anti*-nitroalcohol **3.30a** (0.2 g, 11%, dr 1:>20) was obtained as a light yellow oil. R_f = 0.25 ($2 \times 1:9$ ethyl acetate:hexanes); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38 – 7.27 (m, 2H), 7.00 – 6.95 (m, 1H), 6.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.30 – 5.22 (m, 1H), 4.78 (ddd, J = 10.7, 4.9, 3.3 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.29 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 2.15 (ddq, J = 14.6, 10.8, 7.2 Hz, 1H), 1.93 (dq, J = 14.9, 7.5, 3.2 Hz, 1H), 0.94 (t, J = 7.4 Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 156.3, 129.8, 128.5, 126.1, 121.2, 110.8, 92.7, 72.3, 55.6, 21.9, 10.6; IR (neat) 3545, 2980, 2946, 2848, 1606, 1593, 1549, 1495, 1466, 1443, 1377, 1350, 1303, 1244, 1051, 1029 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NNaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 248,08933 found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 248,0882.

Nitroacetates *syn*- and *anti*-**3.30b**

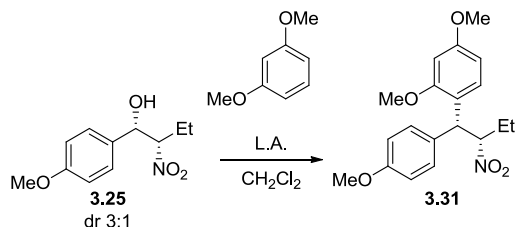


Syn-**3.30b**: Ac₂O (0.10 mL, 1.1 mmol, 5.0 equiv) was added to a solution of *syn*-**3.30a** (50 mg, 0.22 mmol, 1 equiv, dr >20:1 *syn:anti*) in CH₂Cl₂ (2 mL), followed by triethylamine (60 mL, 0.44 mmol, 2.0 equiv) and DMAP (~5 mg). The solution was stirred for 5 min, then diluted with EtOAc (10 mL) and washed with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate (2 × 5 mL). The organic layers was dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (1.5 cm × 20 cm; 1:9 ethyl acetate:hexanes) to yield the *syn*-nitroacetate-**15b** (56 mg, 95 %, dr >20:1) as a clear oil. R_f = 0.38 (1:4 ethyl acetate:hexanes); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 – 7.27 (m, 2H), 6.97 (dd, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.87 (ddd, *J* = 10.5, 9.6, 3.6 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.94 (ddq, *J* = 14.6, 10.7, 7.3 Hz, 1H), 1.49 (dq, *J* = 14.9, 7.5, 3.6 Hz, 1H), 0.89 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 169.3, 157.2, 130.5, 128.1, 124.0, 121.2, 111.3, 92.5, 70.9, 55.9, 23.3, 20.9, 10.2; IR (neat) 2972, 2941, 2842, 1752, 1553, 1495, 1464, 1373, 1252, 1223, 1026; HRMS (ESI) calcd for C₁₃H₂₁N₂O₅ [M+NH₄]⁺ 285,1445, found [M+NH₄]⁺ 285,1431 and calcd for C₁₃H₁₇NNaO₅ [M+Na]⁺ 290,09989, found [M+Na]⁺ 290,09854.

Starting from *anti*-**3.30a** (49 mg, 0.22 mmol, 1 equiv, dr 1:>20 *syn:anti*), using the above protocol for the preparation of the *syn*-nitroacetate **15b**, the *anti*-nitroacetate **3.30b** was obtained (55 mg, 94%, dr 1:>20 *syn:anti*) as a light yellow gel-solid. R_f = 0.40 (1:4 ethyl acetate:hexanes); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 – 7.28 (m, 1H), 7.28 – 7.23 (m, 1H), 6.96 (dd, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.86 – 4.81 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.20 – 2.06 (m, 4H), 1.74 (dq, *J* = 14.9, 7.5, 3.0 Hz, 1H), 0.91 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 169.4, 156.3, 130.2, 127.4, 123.8, 120.8, 110.9, 90.4, 70.3, 55.7, 21.0, 10.7; IR (neat) 2968, 2940, 2846, 1752, 1603, 1551, 1493, 1464, 1373, 1248, 1222, 1027; HRMS (ESI) calcd for C₁₃H₁₇NNaO₅ [M+Na]⁺ 290,09989 found [M+Na]⁺ 290,09854.

Lewis and Brønsted Acid screening for the acid catalyzed arylation reaction:

¹H NMR ratio of product **3.31** : starting material **3.25** from the acid catalyst screening



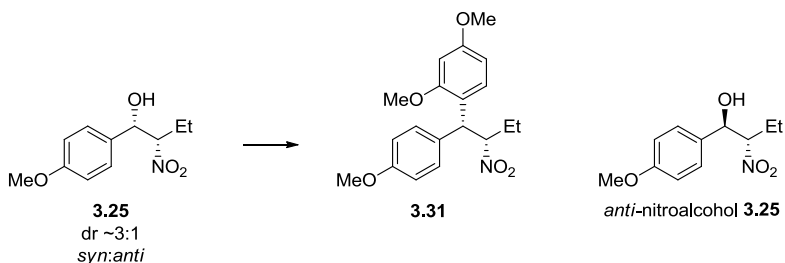
entry	L.A.	mol %	time	ratio 3.31:3.25
1	FeCl ₃ ·6 H ₂ O, rt	100	84 h	71:29
2	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O, rt	100	84 h	low conversion, ND
3	AlCl ₃ , -78 °C to rt	100	1 h	>95:5
4	HBF ₄ , -78 to -60 °C	200	1 h	81% ^a
5	PPh ₃ AuCl, rt	10	72 h	no conversion ^b
6	AgSbF ₆ , rt	10	72 h	90:10
7	AgSbF ₆ + PPh ₃ AuCl, rt	10 + 10	16 h	>95:5
8	Bi(OTf) ₃ , rt	10	48h	62:38
9	AuCl ₃ , rt	10	1 h	82:18

^aIsolated yield of **3.31**. ^bFrom TLC analysis. ND = ratio was not determined

General protocol for the acid catalyzed arylation of nitroalcohols

The general protocol is described with the procedure for the preparation of the *syn*-diaryl-**3.31**

Syn-diaryl **3.31**



Gold(III) chloride (3.0 mg, 0.010 mmol, 0.10 equiv) was added to a solution of nitroalcohol **3.25** (23 mg, 0.10 mmol, 1.0 equiv, dr 3.3:1 *syn:anti*) and 1,3-dimethoxybenzene (60 μ L, 5.0 mmol, 5.0 equiv) in dichloromethane (or CD₂Cl₂ when the reaction was performed in an NMR tube). The solution was stirred at room temperature for 29 h. An excess of potassium carbonate was added and the mixture was concentrated. ¹H NMR of the crude mixture showed a dr of >20:1 *syn:anti*. The residue

was purified by flash column chromatography (silica gel, 1.5 cm × 20 cm; 1:9 ethyl acetate:hexanes) to yield the *syn*-diaryl product **3.31** (32 mg, 93%, dr 20:1) as a light yellow oil. Refer to the ¹H NMR time course studies (*Schéma 3.18* from the thesis and p A3-62) to compare solvent effects.

By using 10 mol % of Bi(OTf)₃ as the catalyst and nitromethane as the solvent, the *syn*-diaryl **3.31** was obtained in >95% yield with a dr of >20:1 *syn:anti*. The reaction was complete within 30 min. (Refer to the ¹H NMR time course studies, p A3-63)

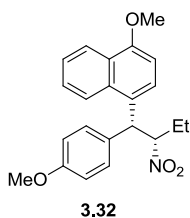
On a larger scale, using 5 mol % of the gold chloride catalyst: Gold(III) chloride (15 mg, 0.049 mmol, 0.049 equiv) was to a solution of nitroalcohol **3.25** (0.23 g, 1.0 mmol, 1.0 equiv, dr 3.3:1 *syn:anti*) and 1,3-dimethoxybenzene (0.65 mL, 5.0 mmol, 5.0 equiv) in dichloromethane. The solution was stirred at room temperature for 24 h. An excess of potassium carbonate was added and the mixture was concentrated. ¹H NMR of the crude mixture showed a dr of >20:1 *syn:anti*. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, 2.5 cm × 20 cm; 1:9 ethyl acetate:hexanes) to yield the *syn*-diaryl product **3.31** (0.32 g, 93%, dr 20:1) as a light yellow oil.

R_f = 0.35 (1:9 ethyl acetate:hexanes); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.29 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.24 – 7.21 (m, 2H), 6.84 – 6.79 (m, 2H), 6.44 (dd, *J* = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 6.37 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.29 (ddd, *J* = 11.5, 10.7, 3.1 Hz, 1H), 4.72 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 1.87 (ddq, *J* = 14.5, 10.6, 7.2 Hz, 1H), 1.71 (dq, *J* = 14.9, 7.5, 3.0 Hz, 1H), 0.92 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 160.0, 158.6, 158.0, 132.0, 129.6, 127.6, 121.3, 114.2, 104.5, 99.5, 92.6, 55.7, 55.4, 55.3, 47.9, 26.7, 10.6; IR (neat) 2968, 2940, 2845, 1613, 1590, 1552, 1511, 1466, 1306, 1257, 1211, 1182, 1137, 1036 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₁₉H₂₄NO₅ [M+H]⁺ 346.1649, found [M+H]⁺ 346.16333 and calcd for C₁₉H₂₃NNaO₅ [M+Na]⁺ 368.14684, found [M+Na]⁺ 368.14538;

The *anti*-isomer **3.25** (9 mg, 4%, dr 1:>20 *syn:anti*) was obtained as a clear oil: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33 – 7.27 (m, 2H), 6.93 – 6.87 (m, 2H), 5.10 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 4.55 (ddd, *J* = 10.7, 5.4, 3.2 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.51 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 2.15 (ddq, *J* = 14.6, 10.8, 7.3 Hz, 1H), 1.96 (dq, *J* = 15.1, 7.6, 3.2 Hz, 1H), 0.95 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 160.0, 130.7, 127.7, 114.3, 95.0, 74.2, 55.5, 21.9, 10.5; IR (neat) 3498, 2960, 2927, 2841, 1612, 1548, 1515, 1463, 1374, 1352, 1305, 1251, 1197, 1181, 1031; HRMS (ESI) calcd for C₁₁H₁₅NNaO₄ [M+Na]⁺ 248.08933, found [M+Na]⁺ 248.08992.

Syn-diaryl 3.32

Representative protocol for a ¹H NMR monitoring reaction course, when performed for the preparation of 3.32



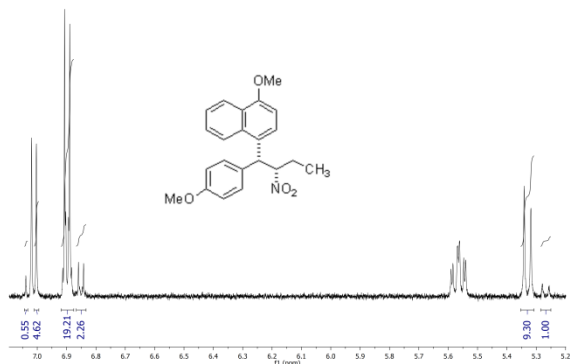
(See *Schéma 3.21*, from the thesis)

Nitroalcohol **3.25** (24 mg, 0.11 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in CD_3NO_2 (1 mL). Then, 1-methoxynaphthalene (79 mg, 0.50 mmol, 5.0 equiv) was added and a ^1H NMR trace was obtained for time 0. A series of ^1H NMR spectra were recorded in the presence of $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ (6.6 mg, 0.10 mmol, 0.10 equiv) every 5-10 min and the dr of the product was around 8:1 *syn:anti* from the beginning to end (refer to *Schéma 3.22*, from the thesis). The solution was poured on and purified by a flash column chromatography (silica gel, 1.5 cm \times 20 cm; 1:9 ethyl acetate:hexanes) to yield the diaryl product **3.32** (39 mg, >95%, dr 9.3:1 *syn:anti*) as a white solid (SFC showed a dr of 8.7:1 *syn:anti*, see p A3-24). The solid was dissolved in a minimal amount of diethyl ether, then a solution of hexanes was added until the solution became slightly cloudy. A few drops of diethyl ether were added to make the solution clear then it was left standing on the shelf until the appearance of crystals. The mother liquor was removed and crystals were rinsed with hexanes to give white needles of the *syn*-diaryl product **3.32** (dr >20:1). m.p.: 127 to 132 °C; R_f = 0.25 (1:9 ethyl acetate:hexanes); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.25 (dd, J = 8.3, 0.9 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.49 (ddd, J = 8.5, 6.8, 1.4 Hz, 1H), 7.42 (ddd, J = 8.0, 6.8, 1.0 Hz, 1H), 7.30 – 7.26 (m, 2H), 6.82 – 6.78 (m, 3H), 5.34 – 5.27 (m, 1H), 5.20 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 1.98 (ddq, J = 14.5, 10.4, 7.2 Hz, 1H), 1.78 (dq, J = 14.9, 7.5, 3.1 Hz, 1H), 0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 158.9, 155.1, 132.4, 131.5, 129.7, 127.9, 127.0, 126.5, 125.2, 122.93, 122.85, 122.7, 114.4, 103.1, 92.9, 55.6, 55.4, 48.8, 27.0, 10.6; IR (neat) 3009, 2980, 2971, 2943, 2846, 1614, 1590, 1551, 1515, 1466, 1394, 1376, 1307, 1285, 1255, 1181, 1163, 1097, 1035 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 366.16998, found $[\text{M}+\text{H}]^+$ 366.16917 and calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NNaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 383.19653, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 383.19623.

For the ^1H NMR reaction monitoring for the reaction performed in CD_2Cl_2 and using AuCl_3 as the catalyst, refer to *Schéma 3.19*, from the thesis).

Representative ^1H NMR window of diaryl **3.32** in CD_3NO_2 with a dr of 9.3:1, after flash column purification:

500 MHz, CD_3NO_2



SFC separation of diaryl **3.32** after flash column: 3% isopropanol: dr 8.7:1.

Location : Vial 23

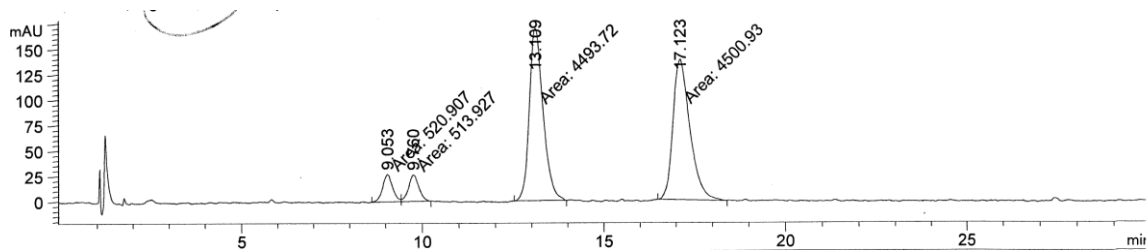
Solvent : 3 (IPA), start @ 5%

Col Temp : 35deg C 35deg C

BPR Press : 150 bar

Column : (R,R)-WHELK-O, 25cm, 5um

Inj Vol : 25uL into 20uL loop



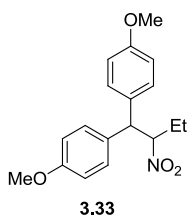
From UV spectra, 210 nm was determined to be the optimal wavelength for the SFC trace.

Signal 1: DAD1 A, Sig=210,4 Ref=off

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	9.053	MF	0.3238	520.90698	26.81500	5.1938
2	9.760	FM	0.3298	513.92731	25.96907	5.1242
3	13.109	MM	0.4424	4493.72266	169.31123	44.8051
4	17.123	MM	0.5423	4500.93262	138.31589	44.8770

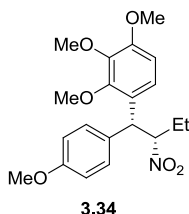
Totals : 1.00295e4 360.41119

Syn-diaryl **3.33**⁵



Following the general arylation protocol: nitroalcohol **3.25** (20 mg, 0.089 mmol) was used as starting material. After 16 h, an extra 0.1 equiv of gold(III) chloride was added and the conversion of the starting material was completed after an additional 3 h. The mixture was diluted with hexanes (1 mL) and then poured on a flash column chromatography (silica gel, 1.5 cm × 20 cm; 1:19 ethyl acetate:hexanes) and purified to yield the diaryl product **3.33** (29 mg, >95%) as a colorless oil. $R_f = 0.55$ (1:4 ethyl acetate:hexanes); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.26 – 7.09 (m, 4H), 6.89 – 6.76 (m, 4H), 5.18 – 5.07 (m, 1H), 4.32 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 1.89 (ddq, $J = 14.5, 10.5, 7.3$ Hz, 1H), 1.73 (dq, $J = 14.8, 7.5, 3.2$ Hz, 1H), 0.93 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 158.9, 158.8, 132.3, 132.1, 129.1, 128.5, 114.6, 114.4, 94.0, 55.4, 55.3, 54.1, 26.5, 10.5; IR (neat) 3011, 2981, 2966, 2941, 2868, 1613, 1552, 1514, 1466, 1377, 1306, 1253, 1181, 1035 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₁₈H₂₁NNaO₄ [M+Na]⁺ 338.13628, found [M+Na]⁺ 338.13595. Also followed by NMR, using only 0.1 eq of gold(III) chloride, standing in the NMR tube for 72 h and leading to a 94% isolated yield. (Refer to *Schéma* 3.20, from the thesis)

Syn-diaryl **3.34**

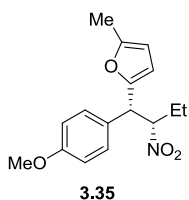


Following the general arylation protocol: nitroalcohol **3.25** (20 mg, 0.089 mmol) was used as starting material. After 16 h, the reaction mixture was diluted with diethyl ether (10 mL) and washed with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate (2 × 10 mL). The organic layer was dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated. ¹H NMR of the crude mixture showed a dr >20:1 *syn:anti* and traces of *p*-anisaldehyde (results from the starting material degradation via a retro-Henry reaction).¹ The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, 2.5 cm × 12 cm; 1:9 to 1:4 ethyl acetate:hexanes) to yield the *syn* diaryl product **3.34** (30 mg, 90%, dr >20:1) as a colorless gum. Crystallized from MeOH; m.p.: 112 to 113 °C; $R_f = 0.50$ (2 × 1:4 ethyl acetate:hexanes); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.25 – 7.18 (m, 2H), 7.11 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.87 – 6.79 (m, 2H), 6.62 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.19 (ddd, $J = 11.6, 10.7, 3.1$ Hz, 1H), 4.78 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 1.88 (ddq, $J = 14.5, 10.4, 7.2$ Hz, 1H), 1.72 (dq, $J = 14.8, 7.5, 3.1$ Hz, 1H), 0.93 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H);

¹ Retro-Henry reaction was noticed when nitroalcohols left standing in diethyl ether.

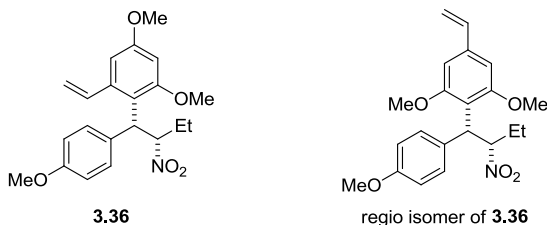
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 158.8, 153.1, 151.7, 142.6, 132.0, 129.6, 126.5, 120.8, 114.4, 107.2, 92.8, 60.9, 60.7, 56.0, 55.4, 47.5, 26.7, 10.5; IR (neat) 3041, 2977, 2946, 2844, 1605, 1551, 1515, 1498, 1466, 1421, 1377, 1342, 1305, 1250, 1182, 1094, 1038, 1017 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 393.20201, found $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 393.20263. (Refer to the ^1H NMR time course studies, p A3-64).

Syn-diaryl 3.35



Following the general arylation protocol: nitroalcohol **3.25** (20 mg, 0.089 mmol) was used as starting material. After 16 h, the reaction mixture was diluted with diethyl ether (10 mL) and washed with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate (2×10 mL). The organic layer was dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated. ^1H NMR of the crude mixture showed a dr estimated to 19:1 *syn:anti*. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, 1.5×20 cm; 1:9 to 15:85, ethyl acetate:hexanes) to yield the *syn* diaryl product **3.35** (20 mg, 78%, dr 20:1) + 7 mg of diaryl **3.35** contaminated with an unknown side product; $R_f = 0.67$ (1:4 ethyl acetate:hexanes); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.25 – 7.19 (m, 2H), 6.91 – 6.84 (m, 2H), 6.06 – 6.01 (m, 1H), 5.82 (dq, $J = 3.0, 1.9$ Hz, 1H), 4.97 (td, $J = 10.8, 3.2$ Hz, 1H), 4.41 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.21 (d, $J = 0.8$ Hz, 3H), 1.89 – 1.71 (m, 1H), 1.65 – 1.48 (m, 1H), 0.88 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 159.0, 151.8, 150.6, 129.4, 129.1, 114.2, 107.3, 106.0, 92.6, 55.1, 48.3, 25.6, 13.4, 10.1; IR (neat) 3011, 2976, 2952, 2863, 2846, 1614, 1555, 1517, 1464, 1375, 1307, 1254, 1182, 1032 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NNaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 312,12063 found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 312.12085.

Syn-diaryl 3.36

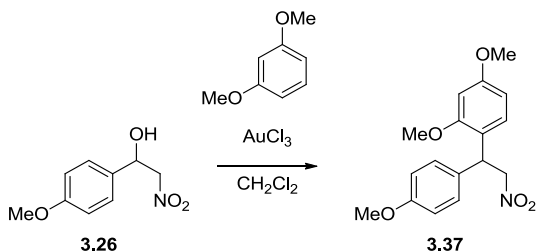


Following the general arylation protocol: nitroalcohol **3.25** (20 mg, 0.089 mmol) was used as starting material. After 24 h, the reaction mixture was diluted with diethyl ether (10 mL) and washed with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate (2×10 mL). The organic layer was dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated. ^1H NMR of the crude mixture showed a regioisomer ratio of 10:1, a dr $>20:1$ *syn:anti* and a product:SM ratio of about 10:1. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, 1.5×20 cm; 1:9 to 15:85, ethyl acetate:hexanes) to yield the

syn-diaryl product **3.36** (28 mg, 85%, dr >20:1); $R_f = 0.40$ (1:4 ethyl acetate:hexanes); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.36 – 7.28 (m, 2H), 7.21 (dd, $J = 17.2, 10.9$ Hz, 1H), 6.83 – 6.76 (m, 2H), 6.45 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.37 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 5.81 (ddd, $J = 11.3, 8.0, 5.7$ Hz, 1H), 5.53 (dd, $J = 17.2, 1.6$ Hz, 1H), 5.43 (dd, $J = 10.9, 1.6$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 1.92 – 1.77 (m, 2H), 0.94 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 159.6, 158.6, 158.5, 140.7, 136.6, 131.7, 129.9, 118.6, 118.4, 113.9, 104.8, 99.3, 91.5, 55.6, 55.34, 55.31, 48.4, 27.1, 10.6; IR (neat) 3011, 2975, 2943, 2843, 1604, 1580, 1551, 1515, 1463, 1317, 1252, 1182, 1153, 1036; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 372,18055, found $[\text{M}+\text{H}]^+$ 372.18142.

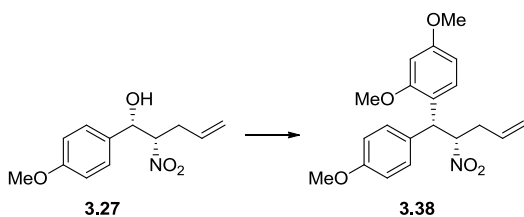
For the regioisomer of diaryl **3.36** (~3.0 mg, 10%, dr 20:1) $R_f = 0.47$ (1:4 ethyl acetate:hexanes); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.43 – 7.36 (m, 2H), 6.83 – 6.74 (m, 2H), 6.58 (dd, $J = 17.6, 10.9$ Hz, 1H), 6.53 (s, 2H), 5.81 (ddd, $J = 11.6, 10.0, 3.7$ Hz, 1H), 5.65 (dd, $J = 17.5, 0.7$ Hz, 1H), 5.20 (dd, $J = 10.8, 0.6$ Hz, 1H), 5.07 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.88 (s, 6H), 3.75 (s, 3H), 1.93 – 1.72 (m, 2H), 0.92 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 158.6, 158.2, 138.0, 137.0, 132.2, 130.1, 116.8, 114.1, 114.0, 103.0, 91.4, 56.1, 55.3, 44.8, 27.2, 10.6; IR (neat) 3002, 2968, 2936, 2838, 1602, 1573, 1547, 1510, 1459, 1406, 1371, 1307, 1248, 1129 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 372,18055, found $[\text{M}+\text{H}]^+$ 372.17967.

Syn-diaryl 3.37



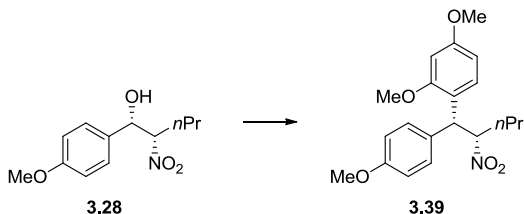
Following the general arylation protocol: 1-[4-methoxyphenyl]-2-nitroethan-1-ol (20 mg, 0.089 mmol) was used as starting material. The reaction was stirred for 48 h. The reaction mixture was directly transferred on flash column chromatography, without any work-up, (silica gel, 1.5 cm \times 20 cm; 1:9 to 1:4 ethyl acetate:hexanes) to yield the diaryl product **3.37** (31 mg, >95%) as a colorless oil. $R_f = 0.19$ (1:9 ethyl acetate:hexanes); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.22 – 7.14 (m, 2H), 6.94 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.88 – 6.81 (m, 2H), 6.45 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.41 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 5.12 (dd, $J = 9.3, 6.9$ Hz, 1H), 4.93 (ddd, $J = 22.0, 12.6, 8.1$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.77 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 160.4, 158.8, 157.9, 131.3, 129.1, 120.4, 114.2, 104.4, 99.2, 78.4, 55.6, 55.5, 55.4, 42.4; IR (neat) 3012, 2965, 2945, 2931, 2922, 2845, 1614, 1589, 1554, 1514, 1467, 1381, 1297, 1254, 1212, 1182, 1034 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 318,13360 found $[\text{M}+\text{H}]^+$ 318.13423.

Syn-diaryl 3.38



Following the general arylation protocol: Nitroalcohol **3.27** (19 mg, 0.080 mmol, 1 equiv, dr 2.8:1 *syn:anti*) was used as the starting material. After 16 h, the reaction mixture was diluted with diethyl ether (10 mL) and washed with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate (2 × 10 mL). The organic layer was dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, 1.5 × 17 cm; 1:9 ethyl acetate:hexanes) to yield the *syn* diaryl product **3.38** (19 mg, 66%, dr >20:1); Also obtained from reacting nitroalcohol **3.27** (24 mg, 0.10 mmol, 1.0 equiv) and 1,3-dimethoxybenzene (5.0 equiv) in CD₃NO₂ (1 mL) with Bi(OTf)₃ (6.6 mg, 0.010 mmol, 0.10 equiv). The course of the reaction was monitored by ¹H NMR (Refer to the ¹H NMR studies of reactions progress), the starting material conversion was completed within 2 h, and a dr of >20:1 *syn:anti* was observed. The mixture was poured on and purified by a flash column chromatography (silica gel, 1.5 × 20 cm; 1:19 to 1:9 ethyl acetate:hexanes) to yield the *syn* diaryl product **3.38** (33 mg, 92%, dr >20:1); R_f = 0.33 (1:4 ethyl acetate:hexanes); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.28 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.26 – 7.22 (m, 2H), 6.85 – 6.80 (m, 2H), 6.44 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.38 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.70 (dddd, *J* = 16.5, 10.2, 8.3, 5.9 Hz, 1H), 5.42 (ddd, *J* = 11.6, 10.5, 3.2 Hz, 1H), 5.11 – 5.02 (m, 2H), 4.73 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.62 – 2.50 (m, 1H), 2.46 – 2.39 (m, 1H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 160.1, 158.7, 157.9, 131.8, 131.6, 129.6, 127.7, 121.0, 119.5, 114.3, 104.5, 99.5, 90.7, 55.7, 55.39, 55.35, 47.8, 37.6; IR (neat) 3002, 2984, 2935, 2909, 2836, 1609, 1551, 1507, 1464, 1440, 1371, 1303, 1256, 1209, 1179, 1035 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₂₀H₂₄NO₅ [M+H]⁺ 358.1649, found [M+H]⁺ 358.16488 and calcd for C₂₀H₂₃NNaO₅ [M+Na]⁺ 380.14684, found [M+Na]⁺ 380.14656. (Refer to *Schéma* 3.23 in the thesis).

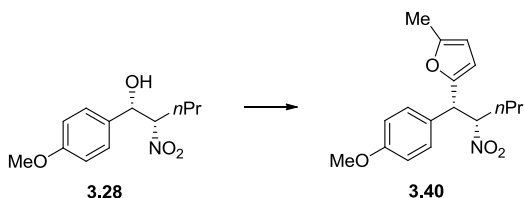
Syn-diaryl 3.39



Following the general arylation protocol: nitroalcohol **3.28** (30 mg, 0.13 mmol, 1 equiv, dr 3.2:1 *syn:anti*) was used as the starting material. After 2 h, an excess of potassium carbonate was added. ¹H NMR of the crude mixture showed a dr estimated to >20:1 *syn:anti*. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, 1.5 cm × 25 cm; 1:19 to 1:9 ethyl acetate:hexanes) to yield the *syn* diaryl product **3.39** (36 mg, 77%, dr >20:1); R_f = 0.33 (1:9 ethyl acetate:hexanes); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.25 – 7.16 (m, 2H), 6.85 – 6.78 (m, 2H), 6.43 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz,

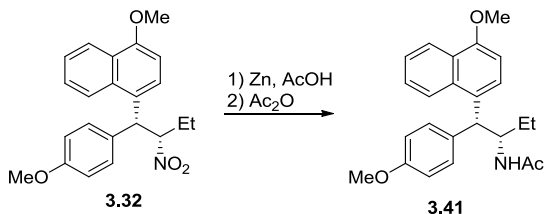
1H), 6.37 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.42 – 5.34 (m, 1H), 4.71 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 3.77 (d, $J = 3.4$ Hz, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 1.87 (dddd, $J = 14.5, 10.8, 9.2, 5.4$ Hz, 1H), 1.65 – 1.51 (m, 1H), 1.41 – 1.23 (m, 2H), 0.86 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 160.0, 158.6, 157.9, 132.0, 129.6, 127.7, 121.3, 114.2, 104.5, 99.5, 90.9, 55.7, 55.4, 55.3, 48.1, 35.2, 19.4, 13.4; IR (neat) 3010, 2970, 2945, 2883, 2844, 1613, 1591, 1551, 1510, 1467, 1303, 1252, 1211, 1182, 1136, 1035 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 360.18055, found $[\text{M}+\text{H}]^+$ 360.18198 and calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NNaO}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 382.16249, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 382.16401.

Syn-diaryl 3.40



Following the general arylation protocol: nitroalcohol **3.28** (30 mg, 0.13 mmol, 1 equiv, dr 3.2:1 *syn:anti*) was used as the starting material. The mixture was stirred 4 h at room temperature, then diluted with diethyl ether (10 mL) and washed with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate (2×10 mL). The organic layer was dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, 1.5 cm \times 25 cm; 1:19 ethyl acetate:hexanes) to yield the *syn* diaryl product **3.40** (23 mg, 60%, dr >20:1) as a colorless oil. $R_f = 0.6$ (1:4 ethyl acetate:hexanes); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.25 – 7.20 (m, 2H), 6.91 – 6.86 (m, 2H), 6.02 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 5.83 – 5.80 (m, 1H), 5.09 – 5.01 (m, 1H), 4.39 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.81 (dddd, $J = 14.3, 11.0, 9.6, 4.7$ Hz, 1H), 1.48 – 1.40 (m, 1H), 1.37 – 1.17 (m, 2H), 0.83 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 159.3, 152.1, 150.9, 129.7, 129.3, 114.5, 107.7, 106.3, 91.3, 55.4, 48.8, 34.3, 19.2, 13.7, 13.3; IR (neat) 3012, 2971, 2943, 2885, 2847, 1615, 1555, 1517, 1467, 1308, 1254, 1182, 1034 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 321.18088, found $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 321.18117 and calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{NaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 326.13628, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 326.13673.

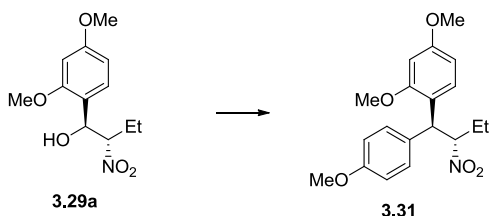
Syn-diaryl 3.41



A mixture of diaryl **3.32** (27 mg, 0.074 mmol, 1.1 equiv, dr 9.3:1) and Zn dust (66 mg, 1.0 mmol, 14 equiv) in acetic acid (1 mL) was stirred at room temperature for 16 h. More Zn dust (48 mg, 0.73 mmol, 10 equiv) was added and the mixture was stirred for an additional 2 days. The mixture was filtered through Celite[®] and the filtered solids were

rinsed with a minimal amount of acetic acid. The filtrate was concentrated to about 1/3 of its volume and water (2 mL) was added. The aqueous solution was basified to pH = 11 with concentrated ammonium hydroxide and extracted with dichloromethane (3 × 5 mL). The organic solvent was dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in dichloromethane (2 mL) and acetic anhydride (70 μL, 0.74 mmol, 10 equiv) was added. The starting material was consumed within the time required to prepare a TLC plate to monitor the reaction. The solution was diluted with ethyl acetate (10 mL) and washed with water (3 × 10 mL). The organic solvent was dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated. A dr of 12:1 *syn:anti* was approximated from a ¹H NMR analysis of the crude residue in CDCl₃. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel; 1.5 × 20 cm; 1:19 methanol:dichloromethane) to yield the diaryl product **3.41** (26 mg, 93%, dr 14:1 *syn:anti*, 2 steps) as a gum; R_f = 0.36 (1:19 methanol:dichloromethane); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.5 Hz, 0.95H), 8.00 (dd, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 0.07H), 7.60 (d, *J* = 8.1 Hz, 0.92H), 7.56 – 7.45 (m, 1.1H), 7.41 (ddd, *J* = 8.0, 7.0, 0.9 Hz, 1H), 7.30 – 7.19 (m, 2H), 6.84 (d, *J* = 8.1 Hz, 0.97H), 6.81 (d, *J* = 3.4 Hz, 0.07H), 6.80 – 6.73 (m, 2H), 5.17 (d, *J* = 10.0 Hz, 0.06H), 5.11 (d, *J* = 9.6 Hz, 0.89H), 4.89 – 4.76 (m, 1H), 4.64 (d, *J* = 7.7 Hz, 0.06H), 4.55 (d, *J* = 10.4 Hz, 0.93H), 3.97 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 1.78 – 1.62 (m, 4H), 1.48 – 1.16 (m, 2H), 0.93 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 170.0, 158.2, 154.4, 134.6, 132.9, 129.2, 129.5, 126.6, 126.2, 124.7, 124.6, 123.0, 122.9, 114.0, 103.7, 55.6, 55.3, 53.3, 50.0, 27.1, 23.5, 10.1; IR (neat) 3281, 3073, 2964, 2932, 2838, 1650, 1585, 1510, 1462, 1278, 1250, 1177, 1094, 1033 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₂₄H₂₆NO₃ [M+H]⁺ 378.20637, found [M+H]⁺ 378.20611 and calcd for C₂₄H₂₇NNaO₃ [M+Na]⁺ 400.18831, found [M+Na]⁺ 400.18919.

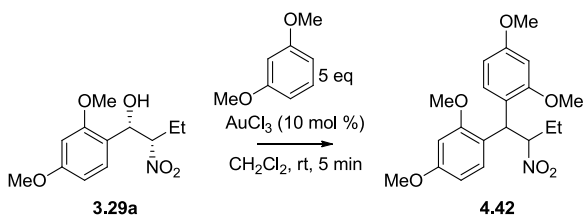
Anti-diaryl 3.31



Gold(III) chloride (2.7 mg, 0.0090 mmol, 0.10 equiv) was added to a solution of nitroalcohol **12** (23 mg, 0.090 mmol, 1.0 equiv, dr >20:1 *syn:anti*) and anisole (0.20 mL, 1.8 mmol, 20 equiv) in dichloromethane (1 mL). After 10 min, the reaction mixture was diluted with ethyl acetate (10 mL) and washed with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate (2 × 10 mL). The organic layer was dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, 1.5 cm × 20 cm; 1:4 ethyl acetate:hexanes) to yield the *anti* diaryl product **3.31** (8 mg, 31%, dr >20:1) as a light yellow oil and unidentified by-products. R_f = 0.5 (1:4 ethyl acetate:hexanes); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.29 – 7.20 (m, 2H), 7.14 – 7.06 (m, 1H), 6.79 – 6.74 (m, 2H), 6.47 – 6.41 (m, 2H), 5.31 (td, *J* = 11.2, 3.0 Hz, 1H), 4.77 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 1.89 (ddq, *J* = 14.5, 10.5, 7.2 Hz, 1H), 1.72 (dq, *J* = 14.9, 7.5, 3.0 Hz, 1H), 0.92 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 160.1, 158.6, 158.0, 132.5, 129.3, 128.9, 121.1, 114.1, 104.9, 99.3, 93.8, 55.6, 55.5, 55.3, 47.9, 26.2, 10.6; IR (neat) 3001, 2962, 2935, 2836, 1608, 1546, 1506, 1463, 1439, 1373, 1291, 1249, 1208, 1179, 1159, 1131; HRMS (ESI) calcd for

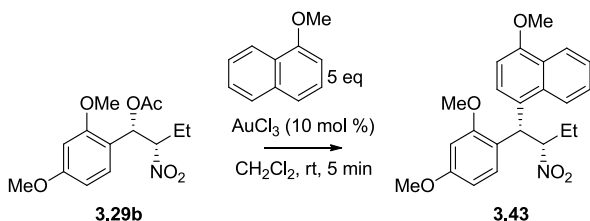
$C_{19}H_{24}NO_5$ $[M+H]^+$ 346.1649, found $[M+H]^+$ 346.16542, calcd for $C_{19}H_{27}N_2O_5$ $[M+NH_4]^+$ 363.19145, found $[M+NH_4]^+$ 363.19147 and calcd for $C_{19}H_{23}NNaO_5$ $[M+Na]^+$ 368.14684, found $[M+Na]^+$ 368.14717

Diaryl **3.42**



Following the general arylation protocol: nitroalcohol **3.29a** (25 mg, 0.10 mmol, 1.0 equiv) was used as the starting material. The mixture was stirred 15 min at room temperature, then the mixture was diluted with ethyl acetate (10 mL) and the organic solution was washed with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate (2×5 mL), dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, 1.5 cm \times 20 cm; 1:4 ethyl acetate:hexanes) to yield the diaryl product **3.42** (33 mg, 88%) as a clear gum. R_f = 0.44 (3:7, ethyl acetate:hexanes); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.24 – 7.19 (m, 1H), 6.43 – 6.39 (m, 3H), 6.35 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.51 (ddd, J = 11.4, 10.9, 3.1 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 1.88 (ddq, J = 14.5, 10.5, 7.2 Hz, 1H), 1.68 (dq, J = 14.9, 7.5, 3.1 Hz, 1H), 0.91 (t, J = 7.4 Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 159.9, 159.8, 158.4, 158.3, 130.6, 129.0, 120.9, 120.6, 104.6, 104.2, 99.2, 99.1, 92.3, 55.7, 55.6, 55.4, 55.3, 42.8, 26.3, 10.6; IR (neat) 2998, 2959, 2934, 2837, 1608, 1585, 1546, 1504, 1456, 1291, 1263, 1206, 1133, 1032 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $C_{20}H_{26}NO_6$ $[M+H]^+$ 376.17546, found $[M+H]^+$ 376.15714 and calcd for $C_{20}H_{25}NNaO_6$ $[M+Na]^+$ 398.15741, found $[M+Na]^+$ 398.15742.

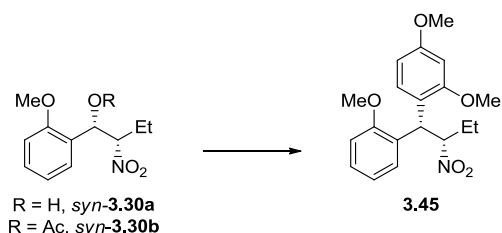
Diaryl **3.43**



Following the general arylation protocol: nitroalcohol **3.29b** (24 mg, 0.090 mmol, 1.0 equiv) was used as the starting material. The mixture was stirred 15 min at room temperature, then the mixture was diluted with ethyl acetate (10 mL) and the organic solution was washed with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate (2×5 mL), dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated. dr of the residue was determined by 1H NMR and estimated to be 4.3:1. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, 1.5 cm \times 20 cm; 1:9 ethyl acetate:hexanes) to yield the diaryl product **3.43** (25 mg, 70%, dr 4.9:1) as a clear gum. R_f = 0.29 (1:4, ethyl

acetate:hexanes); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.46 (d, J = 8.7 Hz, 0.17H), 8.30 (d, J = 8.4 Hz, 0.18H), 8.23 (d, J = 8.2 Hz, 0.81H), 8.13 (d, J = 8.5 Hz, 0.82H), 7.64 (d, J = 8.1 Hz, 0.85H), 7.60 (d, J = 7.3 Hz, 0.15H), 7.53 – 7.36 (m, 2H), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 0.17H), 7.02 (d, J = 8.5 Hz, 0.82H), 6.82 – 6.74 (m, 1H), 6.48 (d, J = 2.2 Hz, 0.80H), 6.45 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 0.19H), 6.37 – 6.29 (m, 1H), 5.81 (d, J = 11.4 Hz, 0.83H), 5.71 (d, J = 11.6 Hz, 0.17H), 5.42 – 5.23 (m, 1H), 4.00 (s, 2.43H), 3.97 (s, 3H), 3.73 (s, 0.56H), 3.72 (s, 2.94H), 2.08 (ddq, J = 14.4, 11.0, 7.3 Hz, 0.87H), 1.99 – 1.86 (m, 0.18H), 1.72 (dq, J = 14.8, 7.4, 3.0 Hz, 0.87H), 1.67 – 1.58 (m, estimated to be 0.13H), 0.96 (t, J = 7.4 Hz, 2.49H), 0.88 (t, J = 7.4 Hz, estimated to be 0.5H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 160.0, 157.8, 154.8, 132.8, 129.6, 128.6, 126.8, 126.3, 125.1, 123.3, 123.0, 122.5, 120.5, 105.1, 103.0, 98.8, 93.5, 55.8, 55.5, 55.3, 40.6, 25.8, 10.8; IR (neat) 2998, 2958, 2938, 2840, 1610, 1585, 1546, 1505, 1463, 1391, 1293, 1282, 125, 1208, 1158, 1119, 1094, 1032 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NNaO}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 418.16249, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 418.16295.

Diaryl **3.45**

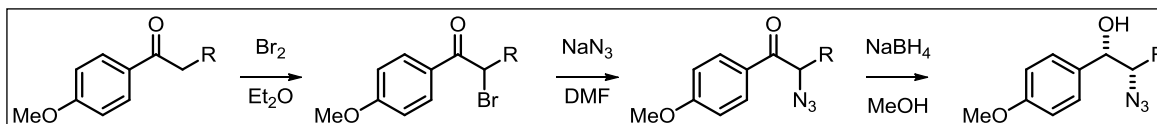


Following the general arylation protocol: *syn*-nitroalcohol **3.30a** (24 mg, 0.11 mmol, 1.0 equiv, dr >20:1 *syn:anti*) was used as the starting material. The mixture was stirred 24 h at room temperature, and then diluted with diethyl ether (10 mL) and washed with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate (2×10 mL). The organic layer was dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated. ^1H NMR of the crude residue was obtained and the dr was estimated to be 12:1. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, 1.5 cm \times 20 cm; 1:9 ethyl acetate:hexanes) to yield the diaryl product **3.45** (20 mg, 53%, dr 11:1 *syn:anti*) as a clear gum.

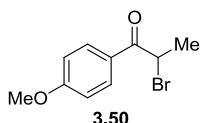
Following the general arylation protocol: *syn*-nitroalcohol **3.30b** (27 mg, 0.10 mmol, 1.0 equiv, dr >20:1 *syn:anti*) was used as the starting material. The mixture was stirred 16 h at room temperature, and then diluted with diethyl ether (10 mL) and washed with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate (2×10 mL). The organic layer was dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated. ^1H NMR of the crude residue was obtained and the dr was estimated to be 12:1. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, 1.5 cm \times 20 cm; 1:9 ethyl acetate:hexanes) to yield the diaryl product **3.45** (28 mg, 81%, dr 11:1 *syn:anti*) as a clear gum. R_f = 0.31 (1:4 ethyl acetate:hexanes); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.48 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 0.07H), 7.40 (d, J = 8.5 Hz, 0.94H), 7.32 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 0.94H), 7.23 (d, J = 9.1 Hz, 0.08H), 7.21 – 7.10 (m, 1H), 6.91 – 6.82 (m, 1.9H), 6.78 (d, J = 8.3 Hz, 0.08H), 6.45 – 6.38 (m, 1.05H), 6.35 (d, J = 2.4 Hz, 0.91H), 5.56 (ddd, J = 11.4, 10.8, 3.0 Hz, 1H), 5.17 (dd, J = 11.6, 8.1 Hz, 1H), 3.85 (s, 2.71H), 3.83 (s, 0.26H), 3.79 (s, 0.26H), 3.76 (s, 2.91H), 3.74 (s, 2.74H), 1.89 (ddq, J = 14.5, 10.5, 7.3 Hz, 1H), 1.67 (dq, J = 14.9, 7.5, 3.0 Hz, 1H), 0.91 (t, J = 7.4 Hz, 3H).; only major diastereomer by is described for ^{13}C : ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 159.9, 158.4, 157.5, 130.2, 129.2, 128.2, 128.1, 120.8, 120.5, 111.4,

104.3, 99.2, 92.2, 55.7, 55.6, 55.4, 43.3, 26.3, 10.6; IR (neat) 3012, 2977, 2945, 2845, 1615, 1591, 1551, 1510, 1496, 1467, 1267, 1248, 1211, 1137, 1033 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 346.1649, found $[\text{M}+\text{H}]^+$ 346.16432 and calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NNaO}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 368.14684, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 368.14622.

Synthesis of azidoalcohol derivatives

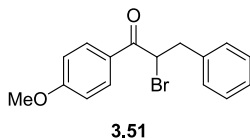


Bromoketone **3.50**^{6,7}



Bromine (0.95 mL, 18 mmol, 1.0 equiv) was added in a dropwise manner to a solution of 1-(4-methoxyphenyl)propanone (3.0 g, 18 mmol, 1.0 equiv) in diethyl ether (12 mL). The orange solution was stirred until a light yellow color remained. TLC analysis revealed traces of starting material. Extra bromine (0.1 ml, 1.9 mmol, 0.11 equiv) was added and the reaction was monitored by TLC until the starting material was fully converted. A saturated aqueous solution of sodium thiosulfate (10 mL) was added at 0 °C. The mixture was stirred for around 30 min. The layers were separated and the aqueous was back extracted with diethyl ether (10 mL). The organic layers were combined, washed with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate, dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated to yield the bromoketone **3.50** (4.4 g, >95%); $R_f = 0.42$ (1:1 dichloromethane:hexanes); $^1\text{H NMR}$ spectrum correspond to literature data;^{6,7} $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.05 – 7.97 (m, 2H), 6.99 – 6.91 (m, 2H), 5.26 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 1.89 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

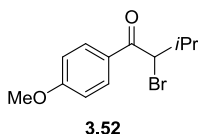
Bromoketone **3.51**⁸



Bromine (0.62 mL, 12 mmol, 1.0 equiv) was added in a dropwise manner To a solution of 1-(4-methoxyphenyl)-3-phenylpropanone (2.9 g, 12 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in diethyl ether (8 mL) was added. The orange solution was stirred until a light yellow color remained. TLC analysis revealed traces of starting material. Extra bromine (0.062 ml, 1.2 mmol, 0.10 equiv) was added and the reaction was monitored by TLC until the starting material was fully converted. A saturated aqueous solution of sodium thiosulfate (10 mL) was added at 0 °C. The mixture was stirred for around 30 min. The layers were

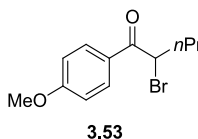
separated and the aqueous solution was back extracted with diethyl ether (10 mL). The organic solutions were combined, washed with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate, dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated to yield the bromoketone **3.51** (3.9 g, >95%) as an oil; $R_f = 0.33$ (1:1 dichloromethane:hexanes); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.98 – 7.91 (m, 2H), 7.32 – 7.17 (m, 5H), 6.95 – 6.87 (m, 2H), 5.27 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.65 (dd, $J = 14.2, 7.5$ Hz, 1H), 3.33 (dd, $J = 14.2, 7.1$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 191.5, 164.1, 137.8, 131.4, 129.6, 128.7, 127.4, 127.1, 114.1, 55.7, 46.8, 39.7; IR (neat) 3081, 3060, 3027, 3005, 2959, 2839, 1672, 1597, 1573, 1510, 1243, 1169, 1079, 1327; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}^{79}\text{BrO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 319.03282, found $[\text{M}+\text{H}]^+$ 319.03217 and calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}^{79}\text{BrNaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 341.01476, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 341.01408.

Bromoketone 3.52⁶



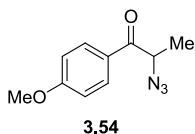
To a solution of 1-(4-methoxyphenyl)-3-methylbutanone (0.88 g, 4.6 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in diethyl ether (12 mL) and bromine (0.24 mL, 4.6 mmol, 1 equiv) was added in a dropwise manner. The orange solution was stirred until a light yellow color remained. A saturated aqueous solution of sodium thiosulfate (10 mL) was added at 0 °C. The mixture was stirred for around 30 min. The layers were separated and the aqueous was back extracted with diethyl ether (10 mL). The organic layers were combined, washed with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate, dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated to get 1.6 g of a white solid. The ^1H NMR of the solid showed a product:starting material ratio of around 10:1. Bromoketone **3.52** (1.1 g) was submitted to the next step (see azidoketone **3.56**). 60 mg of the crude mixture was purified by flash column chromatography (silica gel, 1.5 cm \times 20 cm, 1:1 dichloromethane:hexanes) for characterization purpose and gave 56 mg of the pure bromoketone **3.52** as a white solid; m.p.: 68 to 70 °C; $R_f = 0.29$ (1:1 dichloromethane:hexanes); ^1H NMR spectrum correspond to literature data.⁶ ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.03 – 7.95 (m, 2H), 6.99 – 6.91 (m, 2H), 4.90 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.54 – 2.39 (m, 1H), 1.21 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.01 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 192.4, 164.1, 131.3, 128.0, 114.1, 55.9, 55.7, 31.3, 21.0, 20.6; IR (neat) 3018, 2965, 2929, 2875, 2836, 1670, 1599, 1452, 1367, 1312, 1266, 1235, 1164, 1020, 1016; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}^{79}\text{BrO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 271.03282, found $[\text{M}+\text{H}]^+$ 271.03179.

Bromoketone 3.53⁶



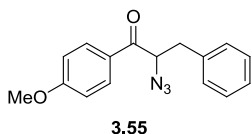
Bromine (94 μL , 1.8 mmol, 1.0 equiv) was added in a dropwise manner to a solution of 1-(4-methoxyphenyl)pentanone (0.34 g, 1.8 mmol, 1.0 equiv) in diethyl ether (5 mL). The solution was stirred at room temperature for 1 h (until a light yellow color remained). A saturated aqueous solution of sodium thiosulfate (10 mL) was added at 0 $^{\circ}\text{C}$ to the reaction solution. The mixture was stirred for around 30 min. The layers were separated and the aqueous was back extracted with diethyl ether (10 mL). The organic layers were combined, washed with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate, dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, 2.5 cm \times 25 cm, 1:3 to 3:2 dichloromethane:hexanes) to yield bromoketone **3.53** (0.39 g, 83%) as a clear oil. $R_f = 0.7$ (3:2 dichloromethane:hexanes); ^1H NMR spectrum correspond to literature data.⁶ ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.04 – 7.96 (m, 2H), 6.99 – 6.92 (m, 2H), 5.12 (dd, $J = 7.6, 6.7$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.24 – 2.01 (m, 2H), 1.65 – 1.31 (m, 3H), 0.98 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). IR (neat) 2956, 2861, 1677, 1602, 1578, 1253, 1177, 1161, 1029 cm^{-1} .

Azidoketone 3.54⁶



Sodium azide (1.6 g, 25 mmol, 3.0 equiv) was added to a solution of bromoketone **3.50** (2.0 g, 8.2 mmol, 1.0 equiv) in dry DMF (30 mL), at room temperature, and under argon atmosphere. The solution was stirred at this temperature for 2 h and then partitioned between diethyl ether (50 mL) and brine (30 mL). The organic layer was separated, washed with brine (5 \times 20 mL), dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, 3.5 \times 20 cm; 1:4 ethyl acetate:hexanes) to yield azidoketone **3.54** (1.49 g, 89%); $R_f = 0.43$ (1:4 ethyl acetate:hexanes); ^1H NMR spectrum correspond to literature data.⁶ ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.99 – 7.87 (m, 2H), 7.03 – 6.91 (m, 2H), 4.65 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 1.56 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); IR (neat) 2982, 2841, 2093, 1679, 1595, 1573, 1255, 1221, 1171, 1029 cm^{-1} .

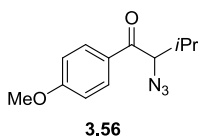
Azidoketone 3.55



Sodium azide (0.62 g, 9.5 mmol, 3.1 equiv) was added to a solution of bromoketone **3.51** (1.0 g, 3.1 mmol, 1.0 equiv) in dry DMF (20 mL), at room temperature and under argon atmosphere. The solution was stirred at this temperature for 2 h and then partitioned between diethyl ether (50 mL) and brine (30 mL). The organic layer was separated, washed with brine (5 \times 20 mL), dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, 3.5 cm \times 22 cm; 1:9 ethyl acetate:hexanes) to yield azidoketone **3.55** (0.64 g, 72%); $R_f =$

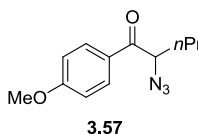
0.32 (1:4 ethyl acetate:hexanes); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.93 – 7.89 (m, 2H), 7.34 – 7.29 (m, 2H), 7.28 – 7.23 (m, 3H), 6.97 – 6.93 (m, 2H), 4.73 (dd, $J = 8.7, 5.4$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.26 (dd, $J = 14.2, 5.4$ Hz, 1H), 3.12 (dd, $J = 14.2, 8.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 194.5, 164.4, 136.7, 131.2, 129.3, 128.9, 127.8, 127.3, 114.3, 63.8, 55.7, 37.5; IR (neat) 3030, 3009, 2966, 2941, 2851, 2103, 1679, 1602, 1578, 1514, 1263, 1223, 1172, 1031 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 282.1237, found $[\text{M}+\text{H}]^+$ 282.12367 and calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{NaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 304.10565, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 304.1058.

Azidoketone 3.56



Sodium azide (0.52 mg, 8.0 mmol, 2.5 equiv) was added to a solution of bromoketone **3.52** (estimated to be 3.25 mmol, 1.0 equiv) in dry DMF (30 mL), under argon atmosphere. The solution was stirred for 2-3 h and then partitioned between diethyl ether (50 mL) and brine (30 mL). The organic layer was separated, washed with brine (5×20 mL), dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, 3.5 cm \times 30 cm, 1:19 ethyl acetate:hexanes) to yield azidoketone **3.56** (0.58 g, 76% over 2 steps) as clear oil; $R_f = 0.42$ (1:9 ethyl acetate:hexanes); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.95 – 7.89 (m, 2H), 6.98 – 6.93 (m, 2H), 4.33 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.37 – 2.26 (m, 1H), 1.03 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.98 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 195.3, 164.2, 131.1, 128.5, 114.2, 68.8, 55.7, 31.1, 20.0, 18.4; IR (neat) 2957, 2928, 2861, 2849, 2098, 1676, 1600, 1578, 1514, 1472, 1265, 1220, 1173, 1031 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 234.1237, found $[\text{M}+\text{H}]^+$ 234.122797 and calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{NaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 256.10565, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 256.10577.

Azidoketone 3.57⁶



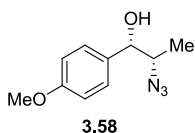
Sodium azide (0.15 g, 2.3 mmol, 3.0 equiv) was added to a solution of bromoketone **3.53** (0.20 g, 0.75 mmol, 1.0 equiv) in dry DMF (4 mL), under argon atmosphere. The mixture was stirred 2 h at room temperature and then partitioned between diethyl ether (50 mL) and brine (30 mL). The layers were separated and the organic solution was washed with brine (6×10 mL), dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, 1.5 cm \times 20 cm, 1:9 diethyl ether:hexanes) to yield azidoketone **3.57** (0.17 g, 94%) as clear oil; $R_f = 0.3$ (1:9 diethyl ether:hexanes); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.95 – 7.89 (m, 2H), 6.99 – 6.93 (m, 2H), 4.53 (dd, $J = 8.7, 5.2$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 1.92 – 1.78 (m, 2H), 1.61 – 1.42 (m, 2H), 0.98 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 195.4, 164.3, 131.1,

127.7, 114.3, 62.6, 55.7, 33.6, 19.7, 13.8; IR (neat) 2971, 2958, 2945, 2883, 2105, 1684, 1606, 1579, 1516, 1465, 1317, 1264, 1231, 1175, 1034 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 234.1237, found $[\text{M}+\text{H}]^+$ 234.12278 and calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{NaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 256.10565, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 256.10478.

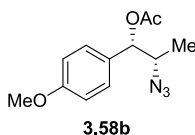
General protocol for the preparation of azidoalcohols

The preparation of azidoalcohols is described in the detailed protocol for the synthesis of alcohol **3.58** and **3.59**.

Azido derivatives **3.58a** and **3.58b**



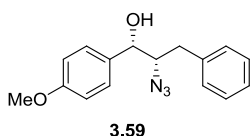
NaBH_4 (0.31 mg, 8.2 mmol, 1.1equiv) was added to a solution of azidoketone **3.54** (1.5 g, 7.3 mmol, 1 equiv) in MeOH (30 mL) at room temperature. The solution was stirred at room temperature for min. H_2O (30 mL) was slowly added and the methanol was removed under vacuum with a rotary evaporator. The aqueous mixture was extracted with diethyl ether (30 mL) then the layers were separated. The organic solution was washed with brine (2×15 mL), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated. The residue was filtered on a short pad (silica gel, 2.5 cm \times 2 cm, 5V diethyl ether) to yield azidoalcohol **3.58a** (1.5 g, 99%, dr 1.8:1 *syn:anti*) as an oil. R_f = 0.5 (3:7, ethyl acetate:hexanes); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.30 – 7.21 (m, 2H), 6.93 – 6.85 (m, 2H), 4.71 – 4.62 (m, 0.36H), 4.40 (dd, J = 7.6, 2.9 Hz, 0.64H), 3.80 (s, 3H), 3.74 – 3.57 (m, 1H), 2.42 (d, J = 2.9 Hz, 0.61H), 2.10 (d, J = 3.3 Hz, 0.34H), 1.18 (d, J = 6.7 Hz, 1.05H), 1.08 (d, J = 6.7 Hz, 1.95H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 159.8, 159.6, 132.5, 132.4, 128.1, 127.9, 114.1, 114.0, 77.9, 76.3, 63.8, 62.6, 55.4, 16.1, 14.0; IR (neat) 3409, 2963, 2935, 2902, 2839, 2101, 1611, 1586, 1552, 1512, 1463, 1443, 1246, 1175, 1032; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{NaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 230.09000, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 230.09088.



Ac_2O (0.23 mL, 2.4 mmol, 5.0 equiv) was added to a solution of the azidoalcohol **3.58a** (0.10 g, 0.48 mmol, 1.0 equiv, dr 1.8:1 *syn:anti*) in CH_2Cl_2 (2 mL), followed by Et_3N (0.13 mL, 0.96 mmol, 2.0 equiv) and DMAP (~5 mg). The solution was stirred for 5 min, then diluted with EtOAc (10 mL) and washed with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate (2×5 mL). The organic was dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (1.5 cm \times 25 cm; 1:9 ethyl acetate:hexanes) to yield the nitroacetate **3.58b** (115 mg, 96 %, dr 1.8:1 *syn:anti*) as a clear oil. R_f = 0.58 (1:4 ethyl acetate:hexanes); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31 – 7.23 (m, 2H), 6.94 – 6.83 (m, 2H), 5.70 (d, J = 5.0 Hz, 0.36H), 5.59 (d, J = 7.8 Hz, 0.63H), 3.85 – 3.73 (m, 4H), 2.12 (s, 1.07H), 2.11 (s, 1.91H), 1.20 (d, J = 6.7 Hz,

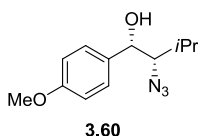
1.07H), 1.06 (d, $J = 6.7$ Hz, 1.94H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 170.0, 169.9, 160.0, 159.9, 129.4, 128.7, 128.6, 128.5, 114.2, 114.0, 78.8, 77.5, 60.9, 60.5, 55.4, 21.2, 16.3, 15.3; IR (neat) 2986, 2972, 2956, 2843, 2838, 2114, 1741, 1613, 1515, 1232, 1177, 1030 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{NaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 272.10056, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 272.10087.

Azidoalcohol 3.59



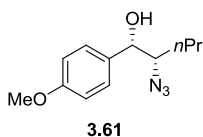
NaBH_4 (85 mg, 2.2 mmol, 1.0 equiv) was added to a solution of azidoketone **3.55** (0.63 g, 2.2 mmol, 1.0 equiv) in MeOH (10 mL) at room temperature. The solution was stirred at room temperature for 1 h. H_2O (1 mL) was slowly added. The solution was concentrated and the aqueous mixture was extracted with diethyl ether (2×10 mL). The diethyl ether was washed with brine (2×10 mL), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated to yield 0.66 g (dr 2.3:1 *syn:anti*) of crude azidoalcohol **3.59**; $R_f = 0.35$ (1:4 ethyl acetate:hexanes); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.41 – 7.13 (m, 7H), 7.01 – 6.84 (m, 2H), 4.74 (d, $J = 5.3$ Hz, 0.29H), 4.62 – 4.51 (m, 0.67H), 3.81 (m, 3.32H), 3.77 – 3.64 (m, 0.79H), 2.93 (dd, $J = 14.2, 3.5$ Hz, 0.29H), 2.81 (dd, $J = 13.9, 4.6$ Hz, 0.67H), 2.75 – 2.58 (m, 1H), 2.40 (d, $J = 3.1$ Hz, 0.6H), 2.20 (br s, 0.2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 159.80, 159.77, 138.0, 137.7, 132.8, 132.4, 129.5, 129.4, 128.8, 128.7, 128.1, 128.0, 126.9, 126.8, 114.3, 114.1, 75.94, 75.90, 70.1, 69.1, 55.4, 37.6, 36.2; IR (neat) 3424, 3038, 3011, 2925, 2844, 2108, 1614, 1515, 1458, 1306, 1249, 1177, 1033 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{NaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 306.1213, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 306.12201.

Azidoalcohol 3.60



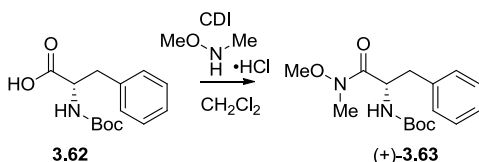
Following the general protocol for the preparation of azidoalcohols and starting with the azidoketone **3.56** (0.20 g, 0.86 mmol, 1.0 equiv), the residue was purified by flash column chromatography (silica gel, 2.5 cm x 9.0 cm, 1:9 ethyl acetate:hexanes) to yield azidoalcohol **3.60** (186 mg, 92%, dr 3.2:1 *syn:anti*); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40 – 7.31 (m, 1.5H), 7.30 – 7.24 (m, ~0.5H), 6.95 – 6.84 (m, 2H), 4.68 – 4.61 (m, 1H), 3.81 (s, 2.21H), 3.81 (s, 0.7H), 3.41 (dd, $J = 7.3, 4.9$ Hz, 0.74H), 3.33 (dd, $J = 7.3, 4.2$ Hz, 0.23H), 2.31 (s, 0.2H), 2.09 – 1.93 (m, 1.46H), 1.68 – 1.57 (m, 0.5H), 1.05 (d, $J = 6.8$ Hz, 2.29H), 0.99 (d, $J = 6.8$ Hz, 0.73H), 0.96 (d, $J = 6.7$ Hz, 0.23H), 0.91 (d, $J = 6.7$ Hz, 0.7H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 159.8, 159.7, 133.4, 133.3, 128.5, 127.9, 114.24, 114.15, 75.19, 75.16, 74.4, 74.1, 55.4, 29.4, 29.2, 21.1, 20.8, 17.0, 16.8; IR (neat) 3418, 2982, 2964, 2937, 2104, 1615, 1589, 1517, 1389, 1370, 1342, 1302, 1249, 1178, 1035 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{NaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 258.1213, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 258.12067.

Azidoalcohol **3.61**



Following the general protocol for the preparation of azidoalcohols and starting with the azidoketone **3.57** (0.20 g, 0.86 mmol, 1.0 equiv), the residue was purified by flash column chromatography (silica gel, 1.5 cm x 20 cm, 1:9 to 1:4 diethyl ether:hexanes) to yield azidoalcohol **3.61** (186 mg, 92%, dr 1.5:1 *syn:anti*); $R_f = 0.29$ (1:4, diethyl ether:hexanes); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.34 – 7.23 (m, 2H), 6.94 – 6.87 (m, 2H), 4.72 – 4.68 (m, 0.4H), 4.51 (dd, $J = 7.0, 1.8$ Hz, 0.6H), 3.82 (s, 3H), 3.58 – 3.50 (m, 0.4H), 3.49 – 3.40 (m, 0.6H), 2.36 (d, $J = 2.4$ Hz, 0.6H), 2.13 (d, $J = 2.0$ Hz, 0.4H), 1.57 – 1.23 (m, 4H), 0.95 – 0.82 (m, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 159.7, 159.6, 133.0, 132.6, 128.1, 128.0, 114.2, 114.0, 76.9, 76.3, 68.8, 67.7, 55.4, 33.1, 31.9, 19.7, 19.5, 14.0, 13.9; IR (neat) 3441, 2969, 2943, 2913, 2845, 2118, 1617, 1519, 1466, 1255, 1179, 1037 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{NaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 258.1213, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 258.12137.

(+)-Weinreb amide **3.63**⁹

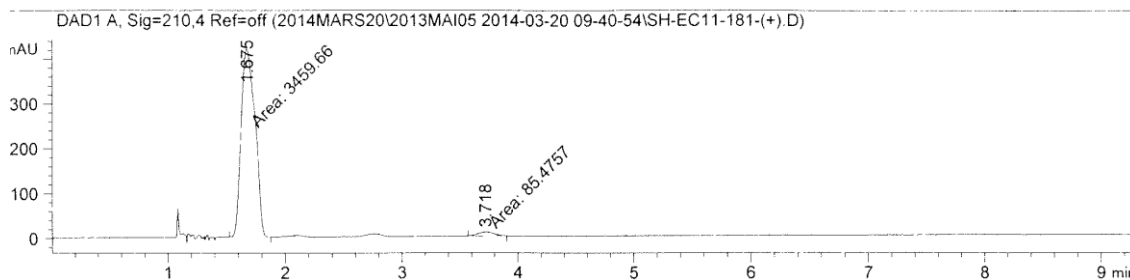


CDI (3.9 g, 24 mmol, 1.1 equiv) was added to a solution of *N*-Boc-L-Phe-OH (**3.62**) (5.8 g, 22 mmol, 1.0 equiv) in CH_2Cl_2 (50 mL) at 0 °C. The mixture was allowed to reach room temperature and stirred for 60 min, then *N,O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride (2.3 g, 24 mmol, 1.1 equiv) was added. The mixture was stirred at room temperature for 16 h, then diluted with ethyl acetate (100 mL). The organic was washed with a 1 *N* HCl aqueous solution (2 × 50 mL), a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate (2 × 50 mL), brine (2 × 50 mL), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated to yield 6.3 g of crude Weinreb amide **3.63** as a gel. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +21$ (c 1.0, CHCl_3) SFC separation showed little epimerization during the formation of the Weinreb amide product. It can also be observed from the SFC traces of enantiomeric *syn*- and *anti*-diaryl **3.31**.

SFC separation of (+)-Weinreb amide 3.63

Location : Vial 53
 Solvent : ???, start @ 10%
 Col Temp : 35deg C RT

BPR Press : 150 bar
 Column : AD-H 25cm (1)
 Inj Vol : 20uL into 20uL loop



Signal 1: DAD1 A, Sig=210,4 Ref=off

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	1.675	MM	0.1375	3459.65723	419.38232	97.5889
2	3.718	MM	0.1575	85.47575	9.04552	2.4111

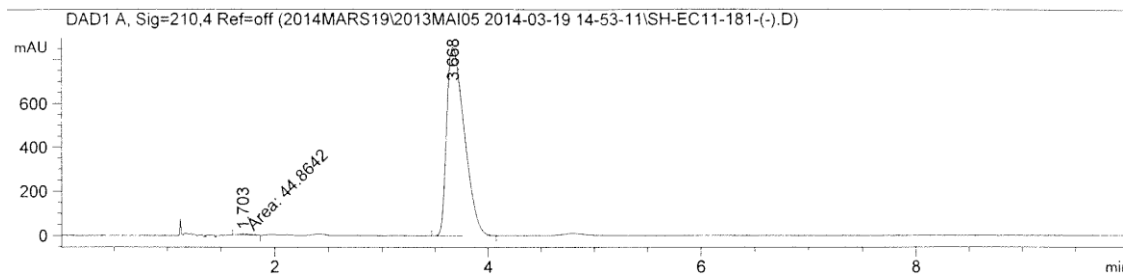
Totals : 3545.13297 428.42784

The Weinreb amide (-)-N-Boc-D-Phe (3.63) was also prepared with the same method.⁹
 $[\alpha]_D^{20} -21$ (c 1.0, CHCl₃)

(-)-Weinreb amide 3.63

Location : Vial 54
 Solvent : ???, start @ 10% *MeOH*
 Col Temp : 35deg C RT

BPR Press : 150 bar
 Column : AD-H 25cm (1)
 Inj Vol : 20uL into 20uL loop



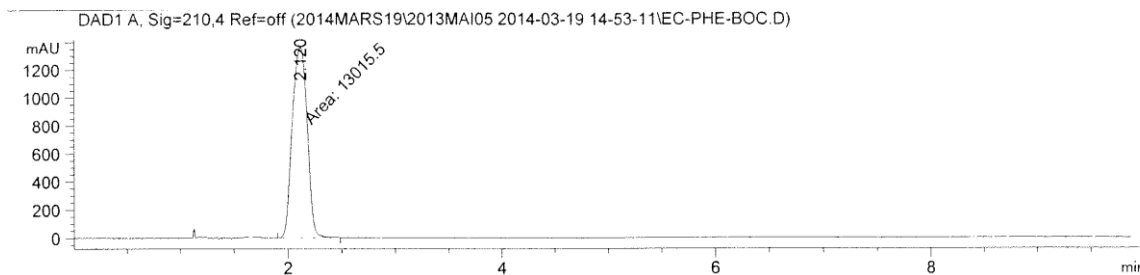
Signal 1: DAD1 A, Sig=210,4 Ref=off

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	1.703	MM	0.1314	44.86422	5.68886	0.4497
2	3.668	VV	0.1679	9931.42773	855.82507	99.5503

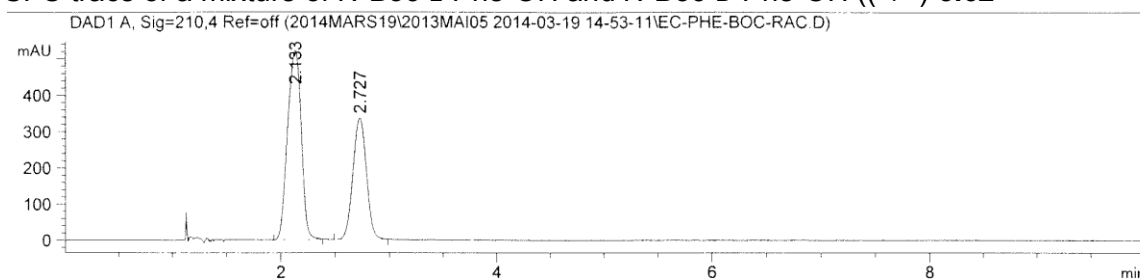
Totals : 9976.29195 861.51393

SFC trace of the *N*-Boc-L-Phe-OH (pure starting material **3.62** was used, as corroborated by the SFC trace)

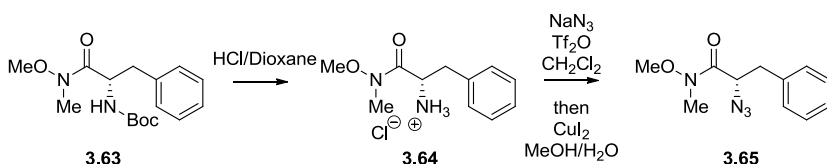
Location : Vial 55
 Solvent : ???, start @ 10% MeOH
 Col Temp : 35deg C RT
 BPR Press : 150 bar
 Column : AD-H 25cm (1)
 Inj Vol : 20uL into 20uL loop



SFC trace of a mixture of *N*-Boc-L-Phe-OH and *N*-Boc-D-Phe-OH ((+/-)-**3.62**)



Azido Weinreb amide **3.65**



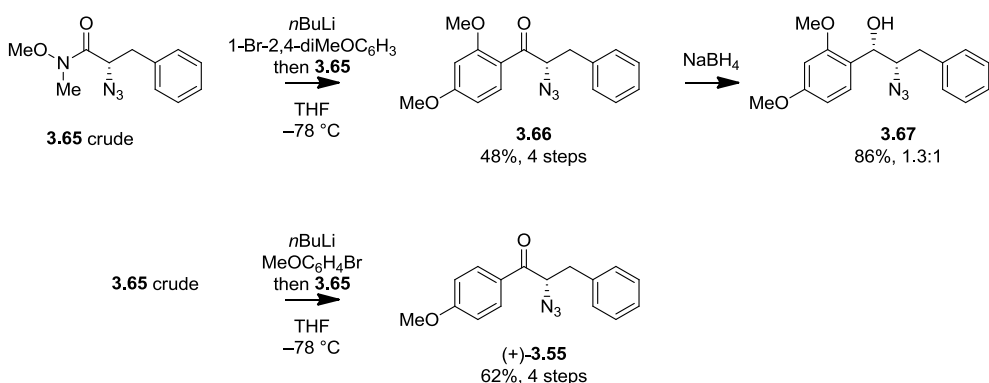
Triflic anhydride (2.1 mL, 12 mmol, 3.0 equiv) was added in a dropwise manner to a vigorously stirred biphasic solution of sodium azide (1.6 g, 24.9 mmol, 6 equiv) in CH_2Cl_2 (20 mL) and water (10 mL). The mixture was stirred at room temperature for 2 h. A saturated aqueous solution of sodium bicarbonate was added dropwise until the bubbling stopped. The layers were separated and the organic layer was washed with water (10 mL). The organic solution containing TfN_3 was added to a solution of crude Weinreb amide **3.64**⁹ (estimated to 4.15 mmol, 1 equiv) in methanol (10 mL) and water (8 mL).

Copper (II) sulfate (35 mg, 0.14 mmol, 0.03 equiv) was dissolved in water (1 mL) then methanol was added (1 mL) followed by triethylamine (1.5 mL). This last was added in one portion to the reaction mixture (Weinreb amide + TfN_3). The mixture was vigorously stirred at room temperature for 16 h. A large excess of sodium bicarbonate solid was added and the mixture was stirred for 10 min. The organic was removed under vacuum with rotary evaporator. The resulting aqueous mixture was added of ethyl acetate (20 mL). The layers were separated and the aqueous was back extracted with ethyl acetate (10 mL). The organic layer were combined, washed successively with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate (2 × 20 mL), with a 5% HCl aqueous solution (2

× 20 mL) and with brine (2 × 20 mL). The organic layer was dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated to give 1.1 g of crude **3.65**, as a yellow oil, which was used without purification. $[\alpha]_D^{20} +17$ (c 0.7, CDCl_3)

Also obtained from EDC•HCl coupling: EDC•HCl (0.11 g, 0.58, 1.1 equiv) was added to a solution of $\text{N}_3\text{-Phe-OH}$ (0.10 g, 0.52 mmol, 1.0 equiv) in dichloromethane (3 mL) at 0 °C, followed by triethylamine (0.22 mL, 1.6 mmol, 3.0 equiv). The mixture was stirred for a few min then *N,O*-Dimethylhydroxylamine hydrochloride (56 mg, 0.58 mmol, 1.1 equiv) was added followed by a catalytic amount of DMAP. The mixture was allowed to reach room temperature and stirred for 16 h. The mixture was diluted in ethyl acetate (10 mL) and washed with brine (2 × 10 mL). The organic layer was dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, 2.5 cm × 20 cm, 1:9 to 1:4 ethyl acetate:hexanes) to yield Weinreb amide **46** (17 mg, 14%) as a clear oil. $R_f = 0.13$ (1:9 ethyl acetate:hexanes); $[\alpha]_D^{20} +20$ (c 0.7, CDCl_3); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.36 – 7.29 (m, 2H), 7.25 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H), 4.30 – 4.23 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.27 – 3.15 (m, 4H), 3.07 (dd, $J = 13.6, 8.1$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 170.4, 136.6, 129.4, 128.8, 127.2, 61.7, 59.3, 37.2, 32.3; IR (neat) 3027, 2923, 2098, 1667, 1455, 1389, 1262, 1178 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 235.11895, found $[\text{M}+\text{H}]^+$ 235.11847 and calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{NaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 257.1009, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 257.10074.

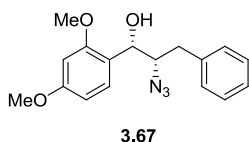
Synthesis of azidoketones **3.66** and (+)-**3.55**



A solution of $n\text{BuLi}$ 1.6M in hexanes (0.69 mL, 1.1 mmol, 1.1 equiv) was added to a solution of 4-methoxy-1-bromobenzene (0.16 mL, 1.3 mmol, 1.3 equiv) in tetrahydrofuran (2 mL) at -78 °C. The solution was stirred at -78 °C for 1 h then a solution of the crude Weinreb amide **3.65** (0.23 g, estimated 0.10 mmol, 1.0 equiv) in tetrahydrofuran (1 mL and rinse with 2 × 0.5 mL) was added at this temperature. The mixture was stirred at -78 °C for 2 h then quenched with a solution of 1 N HCl (10 mL). The mixture was allowed to reach room temperature and the mixture was extracted with diethyl ether (20 mL). The aqueous layer was then extracted with diethyl ether (10 mL) and the organic extracts were combined, washed with brine (10 mL), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, 2.5 cm × 20 cm, 1:9 ethyl acetate:hexanes) to yield azidoketone (+)-**3.55** (0.17 g, 62%, 4 steps) as clear oil; $[\alpha]_D^{20} +154$ (c 1.0, CHCl_3). See **3.55** for the rest of experimental data.

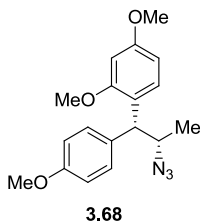
The same protocol starting with 1-bromo-2,4-dimethoxybenzene yielded the azidoketone **3.66** (150 mg, 49%, 4 steps) as a white solid. m.p.: 74 to 75 °C; $R_f = 0.2$ (1:19 ethyl acetate:hexanes); $[\alpha]_D^{20} +77$ (c 1.0, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.37 – 7.30 (m, 2H), 7.30 – 7.23 (m, 3H), 6.59 (dd, $J = 8.8, 2.2$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 5.02 (dd, $J = 9.9, 3.8$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.23 (dd, $J = 14.2, 3.8$ Hz, 1H), 2.90 (dd, $J = 14.2, 10.0$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 196.0, 165.5, 160.7, 137.6, 134.0, 129.2, 128.7, 127.0, 118.6, 106.2, 98.5, 68.4, 55.81, 55.79, 37.4; IR (neat) 3028, 3007, 2922, 2848, 2106, 1663, 1596, 1570, 1251, 1212, 1182, 1162, 1126, 1022 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 312.13427, found $[\text{M}+\text{H}]^+$ 312.13555.

Azidoalcohol **3.67**



Azidoketone **3.66** (150 mg, 0.48 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in a solution of methanol:diethyl ether (4 mL, 3:1) and cooled in a ice-water bath and sodium borohydride (18 mg, 0.48 mmol, 1.0 equiv) was added. The mixture was stirred at this temperature for 1 h. The reaction was quenched with water (1 mL) and stirred until the bubbling stopped. The mixture was added of diethyl ether (10 mL) and the layers were separated. The aqueous was back extracted with diethyl ether (5 mL) and the organic layers were combined, washed with brined (2×5 mL), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated. The residue was passed through a pad (silica gel, 1.0 cm \times 1.5 cm, 1:4 ethyl acetate:hexanes) to yield azidoalcohol **3.67** (130 mg, 86%, dr 1.3:1 *syn:anti*) as a clear oil. $R_f = 0.26$ (1:4 ethyl acetate:hexanes); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33 – 7.27 (m, 3H), 7.26 – 7.17 (m, 3H), 6.57 – 6.50 (m, 1H), 6.47 (dd, $J = 15.0, 2.3$ Hz, 1H), 4.94 – 4.89 (m, 0.42H), 4.88 – 4.83 (m, 0.58H), 3.94 – 3.84 (m, 2.26H), 3.82 (s, 1.31H), 3.82 (s, 1.7H), 3.80 (s, 1.74H), 3.04 (dd, $J = 14.4, 2.8$ Hz, 0.42H), 2.85 – 2.60 (m, 2.56H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 160.89, 160.86, 157.8, 157.6, 138.5, 138.2, 129.5, 129.34, 129.32, 128.60, 128.58, 126.7, 126.6, 121.4, 120.6, 104.6, 98.9, 98.8, 73.3, 72.5, 68.9, 67.9, 55.6, 55.5, 37.7, 36.0; IR (neat) 3424, 3028, 3003, 2938, 2837, 2105, 1613, 1588, 1506, 1455, 1289, 1263, 1208, 1157, 1035 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 336.13186, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 336.13145.

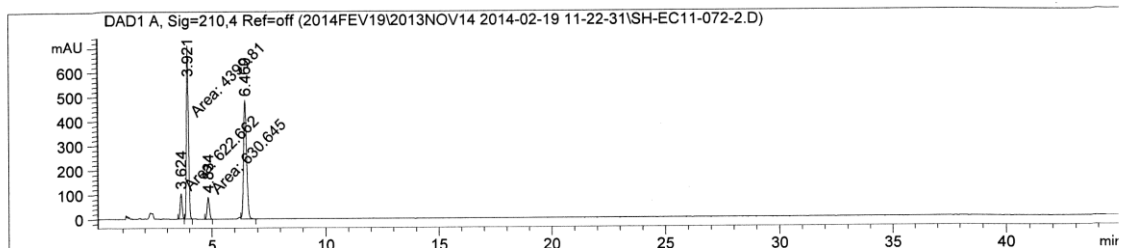
Diaryl **3.68**



Following the general arylation protocol: azidoalcohol **3.58a** (32 mg, 0.15 mmol, 1.0 equiv, dr 1.8:1 *syn:anti*) was used as the starting material. The mixture was stirred 30-45 min at room temperature (Refer to the ^1H NMR studies of reactions progress), then an excess of potassium carbonate was added and the mixture was concentrated. dr of the crude mixture was obtained from ^1H NMR analysis in C_6D_6 and was estimated to 6:1. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, 1.5 cm \times 25 cm; 1:19 to 1:9 diethyl ether:hexanes) to yield the diaryl product **3.68** (44 mg, 88%, dr 7:1 *syn:anti*) as a clear oil; R_f = 0.5 (1:9 ethyl acetate:hexanes); ^1H NMR (500 MHz, C_6D_6) δ 7.34 (d, J = 8.6 Hz, 0.23H), 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 0.88H), 7.14 (d, J = 8.6 Hz, 1.79H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 0.12H), 6.81 (d, J = 8.5 Hz, 0.23H), 6.73 (d, J = 8.5 Hz, 1.77H), 6.46 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 0.88H), 6.38 (d, J = 2.1 Hz, 0.85H), 6.35 (d, J = 7.2 Hz, 0.26H), 4.44 (d, J = 9.4 Hz, 0.12H), 4.39 (d, J = 9.9 Hz, 0.88H), 4.04 (dq, J = 9.6, 6.6 Hz, 0.12H), 3.97 (dq, J = 10.2, 6.4 Hz, 0.88H), 3.36 (s, 2.62H), 3.35 (s, 0.33H), 3.30 (s, 0.35H), 3.28 (s, 2.58H), 3.24 (s, 2.65H), 3.19 (s, 0.31H), 1.15 (d, J = 6.4 Hz, 0.35H), 1.10 (d, J = 6.4 Hz, 2.63H). ^{13}C NMR (126 MHz, C_6D_6) δ 160.12, 160.08, 158.9, 158.8, 158.6, 158.1, 134.9, 134.5, 130.1, 129.8, 129.4, 129.1, 123.9, 123.4, 114.2, 104.8, 104.7, 99.4, 99.3, 61.1, 60.5, 55.0, 54.93, 54.88, 54.7, 49.4, 18.9, 18.7; IR (neat) 2999, 2935, 2835, 2101, 1609, 1464, 1293, 1249, 1208, 1179, 1159, 1135, 1033 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 350.14751, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 350.14757. SFC traces which also gave a 7:1 diastereomeric ratio. (Refer to *Schéma* 3.29 in the thesis).

SFC separation of enantiomers and diastereomers of diaryl **3.68**

Location : Vial 52
 Solvent : 1 (MeOH), start @ 10%
 Col Temp : 35deg C 35deg C
 BPR Press : 150 bar
 Column : OJ-H, 25cm, 5um (2)
 Inj Vol : 25uL into 20uL loop

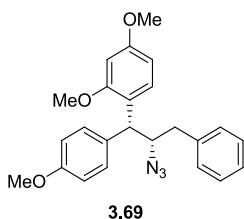


Signal 1: DAD1 A, Sig=210,4 Ref=off

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	3.624	MM	0.1014	622.66217	102.39169	6.1599
2	3.921	MM	0.1036	4399.81299	707.65332	43.5264
3	4.834	MM	0.1181	630.64478	88.96378	6.2388
4	6.460	VB	0.1434	4455.26221	483.85413	44.0749

Totals : 1.01084e4 1382.86292

Syn-diaryl 3.69



Following the general arylation protocol: azidoalcohol **3.59** (28 mg, 0.10 mmol, 1.0 equiv, dr 2.3:1 *syn:anti*) was used as the starting material. The mixture was stirred 20 min at room temperature, then an excess of potassium carbonate was added and the mixture was concentrated. dr of the crude mixture was obtained from ^1H NMR in C_6D_6 was estimated to be 7.3:1 *syn:anti*. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, 1.5 cm \times 20 cm; 1:19 to 1:9 ethyl acetate:hexanes) to yield the diaryl product **3.69** (35 mg, 88%, dr 7.3:1 *syn:anti*) as a clear oil. Same yield and dr was obtained with the azidoalcohol **3.59** prepared from L-Phe. (See the following SFC traces).

When 10 mol % of $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ was used as the catalyst in dichloromethane, the starting material was consumed in 45 min. A dr of 7.3:1 *syn:anti* was approximated from the ^1H NMR of the crude mixture. The crude mixture was purified as mentioned above to yield the diaryl product **3.69** (36 mg, 89%, dr 6.7:1 *syn:anti*) as a clear oil.

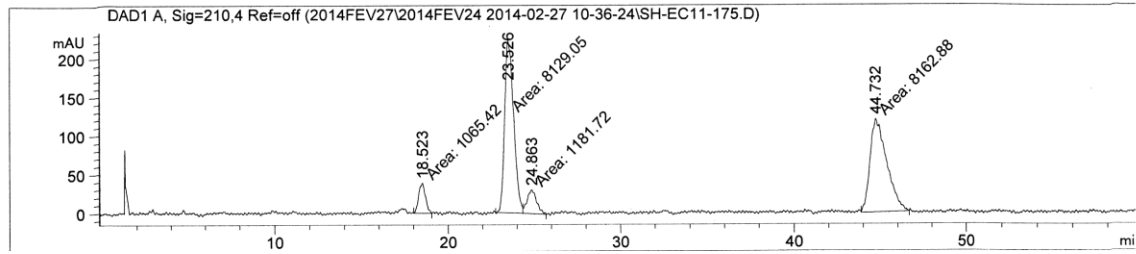
When 10 mol % of $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ was used as the catalyst in nitromethane, the starting material was consumed within 20 min. A dr of 7.3:1 *syn:anti* was approximated from the ^1H NMR of the crude mixture. The crude mixture was purified as mentioned above to yield the diaryl product **3.69** (34 mg, 85%, dr 9.5:1 *syn:anti*) as a clear oil.

R_f = 0.19 (1:9 ethyl acetate:hexanes); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.34 – 7.20 (m, 5H), 7.20 – 7.14 (m, 2H), 6.86 – 6.82 (m, 2H), 6.50 – 6.46 (m, 1H), 6.45 – 6.43 (m, 1H), 4.36 (d, J = 9.7 Hz, 0.88H), 4.34 – 4.23 (m, 1.12H), 3.82 (s, 0.36H), 3.79 – 3.77 (m, 8.46H), 2.93 – 2.84 (m, 1H), 2.71 – 2.60 (m, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 159.7, 158.4, 158.2, 138.7, 134.4, 129.5, 129.3, 129.1, 128.6, 126.7, 122.7, 114.1, 104.5, 99.1, 67.6, 55.6, 55.41, 55.35, 48.3, 40.0; ^1H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 7.41 – 7.36 (m, 0.23H), 7.34 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.28 – 7.22 (m, 1.82H), 7.20 – 7.12 (m, estimated to 4H), 7.12 – 7.05 (m, 1H), 6.85 – 6.81 (m, 0.24H), 6.81 – 6.76 (m, 1.77H), 6.46 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 0.89H), 6.41 – 6.35 (m, 1.11H), 4.60 – 4.54 (m, 1H), 4.38 – 4.25 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.32 – 3.28 (m, 3H), 3.23 (s, 2.68H), 3.19 (s, 0.37H), 2.93 (dd, J = 14.0, 3.1 Hz, 1H), 2.75 (dd, J = 14.0, 9.2 Hz, 0.12H), 2.66 (dd, J = 14.0, 9.7 Hz, 0.89H); IR (neat) 3028, 3002, 2934, 2902, 2835, 2102, 1609, 1585, 1506, 1464, 1455, 1301, 1290, 1252, 1208, 1178, 1158, 1120, 1033 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 404.19687, found $[\text{M}+\text{H}]^+$ 404.19546 and calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 426.17881, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 426.17769.

SFC separation of **3.69** from racemic route: dr 7.7:1:

Sample ID : sh-ec11-175
 Location : Vial 53
 Solvent : 3 (IPA), start @ 5%
 Col Temp : 35deg C 35deg C

Operator : Christophe
 BPR Press : 150 bar
 Column : OJ-H, 25cm, 5um (2)
 Inj Vol : 25uL into 20uL loop



Signal 1: DAD1 A, Sig=210,4 Ref=off

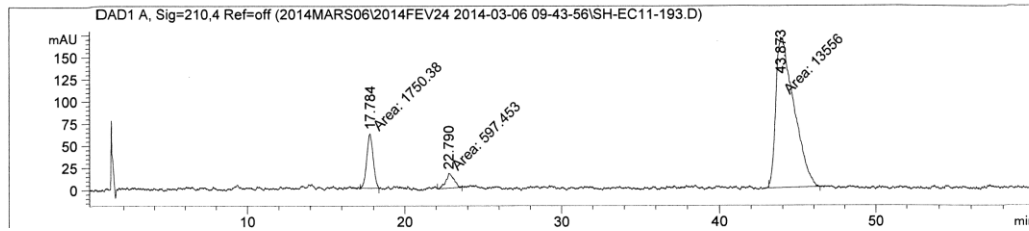
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	18.523	MM	0.4563	1065.42285	38.91378	5.7469
2	23.526	MF	0.6086	8129.05420	222.62537	43.8482
3	24.863	FM	0.6403	1181.72046	30.75930	6.3742
4	44.732	MM	1.1260	8162.88477	120.82059	44.0307

Totals : 1.85391e4 413.11903

SFC separation of **3.69** synthesized from L-Phe: dr 7.7:1, er 96.2:3.8

Sample ID : SH-EC11-193
 Location : Vial 97
 Solvent : 3 (IPA), start @ 5%
 Col Temp : 35deg C 35deg C

Operator : Christophe
 BPR Press : 150 bar
 Column : OJ-H, 25cm, 5um (2)
 Inj Vol : 25uL into 20uL loop

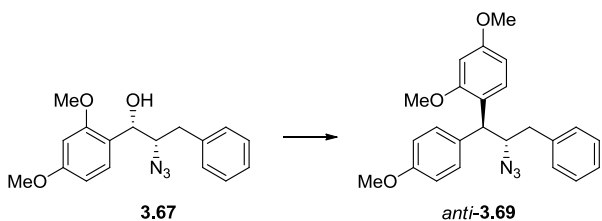


Signal 1: DAD1 A, Sig=210,4 Ref=off

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	17.784	MM	0.4735	1750.37683	61.61380	11.0060
2	22.790	MM	0.5926	597.45294	16.80390	3.7567
3	43.873	MM	1.3349	1.35560e4	169.24557	85.2373

Totals : 1.59038e4 247.66328

Syn-diaryl 3.69

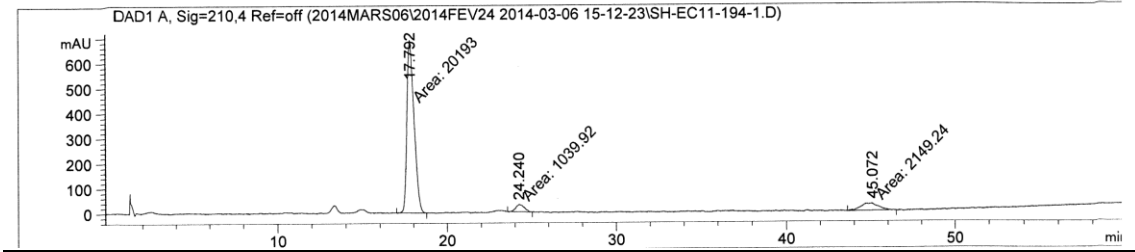


Following the general arylation protocol: azidoalcohol **3.67** (31 mg, 0.10 mmol, 1.0 equiv, dr 1.3:1 *syn:anti*) was used as the starting material. The mixture was stirred 30-45 min at room temperature, then an excess of potassium carbonate was added and the mixture was concentrated. dr of the crude mixture was obtained from ^1H NMR in C_6D_6 was estimated to be 6:1 *anti:syn*. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, 1.5 cm \times 25 cm; 1:19 to 1:9 diethyl ether:hexanes) to yield the diaryl product *anti-3.69* (5 mg, 13%, dr 10:1 *anti:syn*) as a clear oil. The same reaction with anisole (1 mL) as the solvent and nucleophile was performed and yielded the *anti*-diaryl **3.69** (13 mg, 33%, dr 10:1). R_f = 0.19 (1:9 ethyl acetate:hexanes); ^1H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 7.41 – 7.35 (m, 2H), 7.34 (d, J = 8.5 Hz, 0.1H), 7.27 – 7.22 (m, 0.17H), 7.19 – 7.13 (m, estimated to 3.6H), 7.13 – 7.05 (m, 1.2H), 6.86 – 6.80 (m, 1.81H), 6.80 – 6.76 (m, 0.17H), 6.46 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 0.08H), 6.42 – 6.34 (m, 1.94H), 4.60 – 4.53 (m, 1H), 4.38 – 4.25 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.29 (d, J = 2.4 Hz, 3H), 3.23 (s, 0.3H), 3.19 (s, 2.75H), 2.93 (dd, J = 14.0, 3.6 Hz, 1H), 2.74 (dd, J = 14.0, 9.2 Hz, 0.931H), 2.66 (dd, J = 14.1, 9.7 Hz, 0.09H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 159.8, 158.4, 157.8, 138.7, 133.8, 129.9, 129.4, 129.3, 128.6, 126.7, 123.2, 113.9, 104.7, 99.1, 67.6, 55.7, 55.5, 55.3, 48.3, 39.7; IR (neat) 3030, 3002, 2934, 2836, 2102, 1609, 1585, 1506, 1464, 1455, 1290, 1250, 1208, 1179, 1158, 1118, 1033 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 404.19687, found $[\text{M}+\text{H}]^+$ 404.19651 and calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 426.17881, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 426.179129.

SFC separation of *anti-3.69*: dr 9.4:1, er 95.6:4.4

Sample ID : SH-EC11-194
 Location : Vial 98
 Solvent : 3 (IPA), start @ 5%
 Col Temp : 35deg C 35deg C

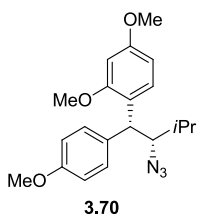
Operator : Christophe
 BPR Press : 150 bar
 Column : OJ-H, 25cm, 5um (2)
 Inj Vol : 25uL into 20uL loop



Signal 1 : DAD1 A, Sig=210,4 Ref=off

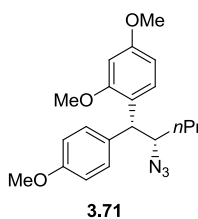
Peak #	Ret Time [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	17.792	MM	0.4900	2.01930e4	686.88812	86.3607
2	24.240	MM	0.5815	1039.91711	29.80648	4.4475
3	45.072	MM	1.2201	2149.24463	29.35911	9.1918
Totals :				2.33822e4	746.05371	

Syn-diaryl 3.70



Following the general arylation protocol: azidoalcohol **3.60** (30 mg, 0.13 mmol, 1.0 equiv, dr 3.2:1 *syn:anti*) was used as the starting material. The mixture was stirred 40 min at room temperature, then diluted with diethyl ether (10 mL) and washed with saturated aqueous solution of sodium bicarbonate (2 × 10 mL). ¹H NMR in C₆D₆ of the crude product showed an estimated dr of 6:1 *syn:anti*. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, 1.5 cm × 22 cm; 1:19 diethyl ether:hexanes) to yield the diaryl product **3.70** (37 mg, 80%, dr 7.1:1 *syn:anti*) as a colorless oil. R_f = 0.47 (1:9 ethyl acetate:hexanes); ¹H NMR (500 MHz, C₆D₆) δ 7.48 – 7.39 (m, 1.11H), 7.28 – 7.20 (m, 1.76H), 7.06 (d, *J* = 8.2 Hz, 0.12H), 6.87 – 6.80 (m, 0.23H), 6.78 – 6.74 (m, 1.78H), 6.50 (dd, *J* = 8.5, 2.4 Hz, 0.88H), 6.38 (d, *J* = 2.4 Hz, 0.86H), 6.37 – 6.34 (m, 0.26H), 4.74 (d, *J* = 10.2 Hz, 0.85H), 4.68 (d, *J* = 9.9 Hz, 0.13H), 4.02 (dd, *J* = 9.9, 3.8 Hz, 0.14H), 3.97 (dd, *J* = 9.8, 2.6 Hz, 0.82H), 3.36 (s, 2.67H), 3.34 (s, 0.33H), 3.29 (s, 0.45H), 3.28 (s, 2.50H), 3.26 – 3.22 (m, 2.68H), 3.21 (s, 0.35H), 1.94 – 1.86 (m, 0.12H), 1.86 – 1.77 (m, 0.88H), 1.03 – 0.91 (m, 6H); only major diastereomer is described for ¹³C: ¹³C NMR (126 MHz, C₆D₆) δ 160.2, 158.8, 158.6, 134.9, 129.7, 129.1, 128.4, 123.5, 114.3, 104.8, 99.5, 72.3, 55.0, 54.9, 54.8, 30.8, 21.3, 16.0; IR (neat) 2960, 2934, 2836, 2096, 1609, 1585, 1505, 1464, 1289, 1247, 1207, 1177, 1158, 1133, 1033 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₂₀H₂₇N₃O₃ [M+H]⁺ 356.19687, found [M+H]⁺ 356.1964 and calcd for C₂₀H₂₆N₃NaO₃ [M+Na]⁺ 378.17881, found [M+Na]⁺ 378.17788.

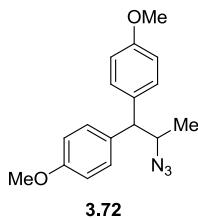
Syn-diaryl 3.71



Following the general arylation protocol: azidoalcohol **3.61** (29 mg, 0.12 mmol, 1.0 equiv, dr 1.5:1 *syn:anti*) was used as the starting material. The mixture was stirred 30 min at room temperature, then diluted with diethyl ether (10 mL) and washed with saturated aqueous solution of sodium bicarbonate (2 × 10 mL). The crude NMR in CDCl₃ showed an approximated dr of 6.7:1 *syn:anti*. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, 1.5 cm × 25 cm; 1:19 diethyl ether:hexanes) to yield the diaryl product **3.71** (39 mg, 91%, dr 6.6:1 *syn:anti*) as a colorless oil. R_f = 0.26 (1:9 diethyl ether:hexanes); (dr from ¹H NMR in C₆D₆ was 6.4:1 and in CDCl₃ was 6.6:1); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.33 – 7.27 (m, 1.16H), 7.24 – 7.17 (m, 1.77H), 7.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 0.13H), 6.86 – 6.82 (m, 0.28H), 6.82 – 6.78 (m, 1.76H), 6.49 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 0.87H), 6.45 – 6.42 (m, 1.10H), 4.31 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 4.06 – 3.99 (m, 1H), 3.80 (s,

0.43H), 3.79 (s, 2.48H), 3.78 (s, 2.50H), 3.78 (s, 0.84H), 3.76 (s, 2.53H), 1.64 – 1.33 (m, 4H), 0.92 – 0.85 (m, 3H); ^1H NMR (500 MHz, C_6D_6) δ 7.44 – 7.40 (m, 0.27H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 0.86H), 7.25 – 7.20 (m, 1.77H), 7.13 – 7.10 (m, estimated to 0.18H), 6.85 – 6.82 (m, 0.25H), 6.79 – 6.72 (m, 1.71H), 6.48 (dd, J = 8.4, 2.5 Hz, 0.88H), 6.40 (d, J = 2.4 Hz, 0.84H), 6.37 – 6.34 (m, 0.26H), 4.60 – 4.55 (m, 1H), 4.10 – 4.04 (m, 0.16H), 4.04 – 3.98 (m, 0.88H), 3.36 (s, 2.53H), 3.33 (s, 0.42H), 3.30 (s, 0.40H), 3.27 (s, 2.53H), 3.26 (s, 2.51H), 3.21 (s, 0.39H), 1.61 – 1.30 (m, 4H), 0.87 – 0.66 (m, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 159.5, 158.3, 158.20, 158.17, 157.8, 134.6, 134.1, 129.8, 129.4, 129.1, 128.9, 123.5, 123.1, 114.0, 113.8, 104.5, 104.4, 99.02, 98.96, 65.8, 65.6, 55.60, 55.56, 55.4, 55.3, 47.9, 47.8, 35.4, 35.2, 19.7, 14.0, 13.9; IR (neat) 3007, 2976, 2956, 2926, 2911, 2839, 2101 1613, 1588, 1468, 1296, 1248, 1210, 1180, 1160, 1128, 1036 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 378.17881, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 378.17894.

Syn-diaryl 3.72

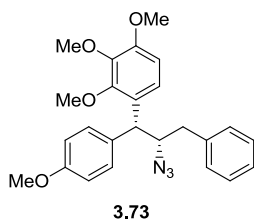


Following the general arylation protocol: azidoalcohol **3.58a** (22 mg, 0.11 mmol, 1.0 equiv, dr 1.8:1 *syn:anti*) was used as the starting material. After 5 min, an excess of potassium carbonate was added and the mixture was concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel; 1.5 × 20 cm; 1:9 diethyl ether:hexanes) to yield the diaryl product **3.72** (21 mg, 64%) as an oil;

Following the general arylation protocol and starting from the corresponding azidoacetate **3.58b** (28 mg, 0.11 mmol), diaryl **3.72** (30 mg, 92%) was obtained.

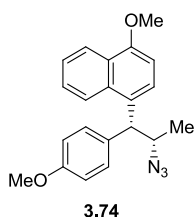
R_f = 0.44 (1:4, diethyl ether:hexanes); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.27 – 7.23 (m, 2H), 7.19 – 7.14 (m, 2H), 6.89 – 6.85 (m, 2H), 6.85 – 6.81 (m, 2H), 4.14 (dq, J = 9.5, 6.5 Hz, 1H), 3.80 – 3.75 (m, 7H), 1.26 (d, J = 6.5 Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 158.5, 158.4, 134.5, 134.1, 129.3, 129.1, 114.2, 114.1, 60.9, 56.3, 55.34, 55.32, 18.7; IR (neat) 2997, 2957, 2932, 2906, 2836, 2103, 1609, 1583, 1510, 1464, 1302, 1247, 1177, 1034 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{NaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 320.13695, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 320.13734.

Syn-diaryl 3.73



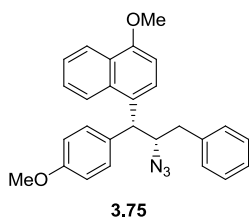
Following the general arylation protocol: azidoalcohol **3.59** (28 mg, 0.1 mmol, 1.0 equiv, dr 2.3:1 *syn:anti*) was used as the starting material. After 40 min, the reaction was quenched with an excess of potassium carbonate and concentrated. The residue showed a dr of ~16:1 by ^1H NMR and was purified by flash column chromatography (silica gel; 1.5×20 cm; 1:19 to 1:9 ethyl acetate:hexanes) to yield the diaryl product **3.73** (35 mg, 81%, dr 17:1 *syn:anti*) as an oil; $R_f = 0.21$ (1:9 ethyl acetate:hexanes); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.34 – 7.27 (m, 2H), 7.27 – 7.21 (m, 3H), 7.20 – 7.16 (m, 2H), 7.13 (d, $J = 8.7$ Hz, 0.96H), 7.02 (d, $J = 8.7$ Hz, 0.06H), 6.89 – 6.83 (m, 2H), 6.67 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.37 (d, $J = 9.9$ Hz, 0.95H), 4.34 (d, $J = 8.8$ Hz, 0.06H), 4.20 (td, $J = 9.8, 3.1$ Hz, 1H), 3.84 (s, 0.23H), 3.84 (s, 0.17H), 3.84 (s, 5.57H), 3.78 (s, 3H), 3.73 (s, 2.76H), 3.73 (s, 0.19H), 2.94 – 2.84 (m, 1H), 2.70 (dd, $J = 14.0, 9.4$ Hz, 0.05H), 2.64 (dd, $J = 14.1, 9.8$ Hz, 0.94H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 158.4, 152.6, 152.1, 142.5, 138.5, 134.3, 129.5, 129.3, 128.6, 128.0, 126.8, 122.4, 114.3, 107.3, 67.8, 61.0, 60.8, 56.0, 55.4, 48.1, 39.9; IR (neat) 3029, 2937, 2834, 2103, 1607, 1511, 1495, 1464, 1301, 1276, 1250, 1199, 1180, 1097, 1034 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{NaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 456.18938 found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 456.19068.

Syn-diaryl 3.74



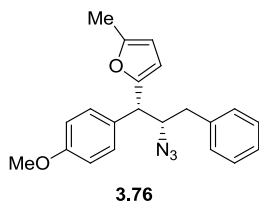
p-TsOH \cdot H $_2$ O (5.3 mg, 0.028 mmol, 0.17 equiv) was added to a solution of azidoalcohol **3.58a** (33 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv, dr 1.8:1 *syn:anti*) and 1-methoxynaphthalene (0.13 g, 0.82 mmol, 5.1 equiv) in dichloromethane (1 mL). The reaction was stirred for 48 h, at room temperature. The reaction mixture was diluted with diethyl ether (5 mL) and the organic solution was washed with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate. (2 \times 3 mL). The layers were separated and the organic was dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, 1.5 cm \times 25 cm, 1:9 diethyl ether:hexanes) to yield the diaryl product **3.74** (44 mg, 80%, dr 4.7:1 *syn:anti*) as a gum. $R_f = 0.24$ (3:17, diethyl ether:hexanes); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.35 – 8.27 (m, 1H), 8.09 (d, $J = 8.5$ Hz, 0.16H), 8.05 (d, $J = 8.5$ Hz, 0.81H), 7.60 (d, $J = 8.1$ Hz, 0.8H), 7.55 – 7.38 (m, 2.32H), 7.36 – 7.32 (m, 0.36H), 7.27 – 7.21 (m, 1.66H), 6.90 (d, $J = 8.1$ Hz, 0.8H), 6.87 – 6.77 (m, 2.17H), 4.62 – 4.56 (m, 1H), 4.32 (dq, $J = 12.8, 6.4$ Hz, 1H), 4.04 (s, 2.45H), 4.02 (s, 0.56H), 3.78 (s, 0.53H), 3.76 (s, 2.42H), 1.36 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 158.5, 154.6, 134.0, 133.0, 129.5, 129.2, 126.7, 126.3, 124.9, 124.3, 123.2, 122.8, 114.1, 103.2, 60.7, 55.6, 55.3, 51.0, 18.9; IR (neat) 3081, 3004, 2965, 2940, 2844, 2106, 1590, 1515, 1467, 1394, 1255, 1182, 1097, 1036 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 348.17065, found $[\text{M}+\text{H}]^+$ 348.17101.

Syn-diaryl 3.75



p-TsOH•H₂O (5.3 mg, 0.028 mmol, 0.25 equiv) was added to a solution of azidoalcohol **3.59** (30 mg, 0.11 mmol, 1.0 equiv, dr 2.3:1 *syn:anti*) and 1-methoxynaphthalene (0.13 g, 0.82 mmol, 7.5 equiv) in dichloromethane (1 mL). The reaction was stirred for 24 h, at room temperature. The reaction mixture was diluted with diethyl ether (5 mL) and the organic solution was washed with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate (2 × 3 mL). The layers were separated and the organic was dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, 1.5 cm × 20 cm, 1:19 diethyl ether:hexanes) to yield the diaryl product **3.75** (23 mg, 55%, dr 5.8:1 *syn:anti*) as a gum. When the reaction was performed with *p*-TsOH•H₂O in nitromethane, a 31% yield was obtained. R_f = 0.31 (1:9 diethyl ether:hexanes); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.36 – 8.25 (m, 1H), 8.05 – 7.98 (m, 0.83H), 7.98 – 7.94 (m, 0.15H), 7.66 (d, *J* = 8.1 Hz, 0.85H), 7.54 – 7.39 (m, 2.19H), 7.39 – 7.33 (m, 0.3H), 7.33 – 7.21 (m, 5H), 7.20 – 7.14 (m, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.85 – 6.79 (m, 2H), 4.74 (d, *J* = 9.0 Hz, 0.86H), 4.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 0.14H), 4.35 (qd, *J* = 9.7, 5.1 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.76 (s, 0.46H), 3.75 (s, 2.51H), 3.04 – 2.92 (m, 1H), 2.79 (dd, *J* = 14.0, 9.6 Hz, 1H); only major diastereomer by is described for ¹³C: ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 158.6, 154.7, 138.5, 134.0, 133.0, 129.5, 129.4, 129.0, 128.7, 126.9, 126.8, 126.4, 125.0, 124.7, 123.1, 122.8, 114.3, 103.2, 68.7, 55.6, 55.3, 49.4, 40.1; IR (neat) 3068, 3025, 3002, 2937, 2838, 2104, 1585, 1511, 1463, 1390, 1274, 1251, 1178, 1094, 1034 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₂₇H₂₉N₄O₂ [M+NH₄]⁺ 441.2285, found [M+NH₄]⁺ 441.23025.

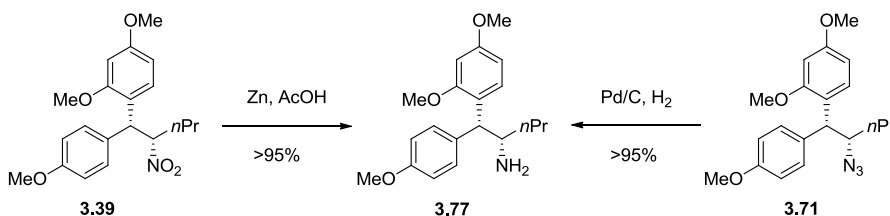
Syn-diaryl 3.76



p-TsOH•H₂O (4.5 mg, 0.024 mmol, 0.24 equiv) was added to a solution of azidoalcohol **3.59** (29 mg, 0.10 mmol, 1.0 equiv, dr 2.3:1 *syn:anti*) and 1-methylfuran (50 μL, 0.56 mmol, 5.6 equiv) in nitromethane (1 mL). The reaction was stirred at room temperature for 24 h. An excess of K₂CO₃ was added to the reaction and the mixture was concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, 1.5 cm × 20 cm, 1:19 diethyl ether:hexanes) to yield the diaryl product **3.76** (26 mg, 74%, dr 4.6:1 *syn:anti*) as a gum. R_f = 0.49 (1:9 diethyl ether:hexanes); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.34 – 7.27 (m, 4H), 7.26 – 7.19 (m, 1.34H), 7.16 (dd, *J* = 5.2, 3.2 Hz, 1.65H), 6.92 – 6.86 (m, 2H), 6.10 (d, *J* = 3.1 Hz, 0.81H), 5.97 (d, *J* = 3.1 Hz, 0.18H), 5.91 (ddd, *J*

= 3.0, 1.9, 0.9 Hz, 0.81H), 5.90 – 5.89 (m, 0.18H), 4.26 (ddd, $J = 9.1, 7.3, 4.2$ Hz, 0.18H), 4.12 (ddd, $J = 9.6, 8.5, 3.6$ Hz, 0.83H), 3.98 (d, $J = 7.4$ Hz, 0.18H), 3.95 (d, $J = 8.5$ Hz, 0.84H), 3.81 (s, 0.65H), 3.81 (s, 2.33H), 2.84 – 2.79 (m, 1H), 2.64 (dd, $J = 14.1, 9.2$ Hz, 0.18H), 2.59 (dd, $J = 14.0, 9.7$ Hz, 0.81H), 2.29 (d, $J = 0.7$ Hz, 0.62H), 2.28 (d, $J = 0.8$ Hz, 2.37H); only major diastereomer by is described for ^{13}C : ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 158.9, 152.5, 151.5, 138.3, 131.8, 129.6, 129.4, 128.6, 126.8, 114.3, 108.3, 106.4, 68.0, 55.4, 49.6, 39.2, 13.8; IR (neat) 3027, 3003, 2919, 2850, 2850, 2836, 2103, 1610, 1513, 1250, 1179, 1035 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{NaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 370.1526, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 370.15374.

Diaryl **3.77**

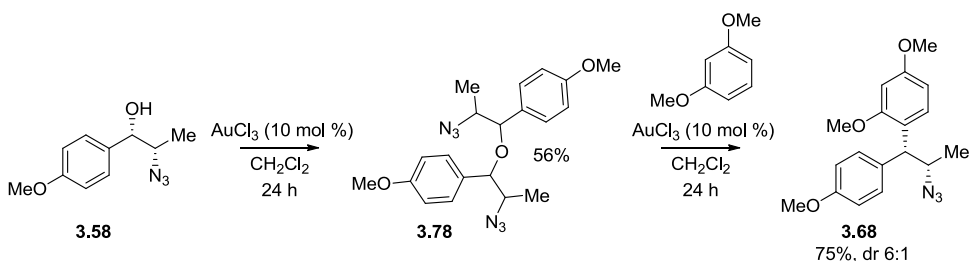


To the solution of diaryl **3.39** (36 mg, 0.10 mmol, 1 equiv, dr >20:1) in AcOH (1 mL) was added Zn dust (137 mg, 2.1 mmol, 20 equiv). The mixture was stirred at room temperature for 16 h. An extra 100 mg of Zn dust was added and the mixture was stirred for 24 h. The mixture was filtered through Celite[®] and the solid was rinsed with a minimal amount of acetic acid. The filtrate was concentrated to about 1/3 of its volume and water (5 mL) was added. The aqueous solution was basified to pH = 11 with concentrated ammonium hydroxide and extracted with dichloromethane (3×15 mL). The organic solvent was dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to yield the *syn* diaryl product **3.77** (32 mg, >95%, dr >20:1) as an oil;

Diaryl **3.71** (10 mg, 0.028 mmol, 1 equiv, dr 6.6:1) was dissolved in a methanol:ethyl acetate solution (1:1, 1 mL) and was added of a spatula tip Pd/C. The mixture was purged with H_2 and then stirred under H_2 atmosphere (1 atm) for 16 h. The mixture was filtered through Celite[®] and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, Pasteur pipette, 1:19, methanol:dichloromethane) to yield the diaryl product **3.77** (10 mg, >95%, dr was estimated to 5.7:1 *syn:anti*) as an oil;

$R_f = 0.1$ (1:49, methanol:dichloromethane); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.22 – 7.14 (m, 2H), 6.82 – 6.73 (m, 2H), 6.48 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 6.42 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.09 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 3.77 (s, 6H), 3.75 (s, 3H), 3.54 – 3.44 (m, 1H), 1.58 – 1.24 (m, 5H), 1.21 – 1.09 (m, 1H), 0.85 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 159.18, 158.63, 157.75, 136.10, 129.36, 128.08, 124.48, 113.72, 104.63, 99.03, 55.58, 55.39, 55.25, 53.61, 50.42, 37.82, 19.55, 14.30; ; IR (neat) 3001, 2954, 2933, 2869, 2835, 1608, 1584, 1505, 1463, 1292, 1246, 1207, 1157, 1177, 1035 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 330.20637, found $[\text{M}+\text{H}]^+$ 330.2067 and calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NNaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 352.18831, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 352.18764.

Ether **3.78**



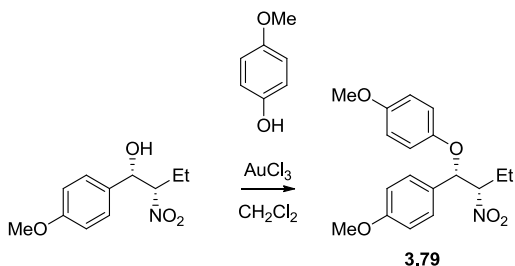
Gold(III) chloride (28 mg, 0.092 mmol, 0.092 equiv) was added to a solution of azidoalcohol **3.58** (0.21 g, 1.0 mmol, 1.0 equiv, dr 1.8:1 *syn:anti*) in dichloromethane (10 mL). The solution was stirred at room temperature for 24 h, then diluted in diethyl ether (20 mL). The organic solution was washed with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate (3 × 10 mL), dried over sodium sulfate and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, 2.0 cm × 20 cm, 1:19 ethyl acetate:hexanes) to yield a mixture of diastereomer of diazidoether **3.78** (0.11 g, 56%, dr 3.9 : 2.3 : 2.1 : 1 based on benzylic hydrogen signals) as a clear oil; $R_f = 0.5$ (1:4 ethyl acetate:hexanes); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.23 – 7.10 (m, 4H), 6.95 – 6.88 (m, 4H), 4.04 (d, $J = 5.5$ Hz, 0.21H), 4.02 (d, $J = 5.7$ Hz, 0.49H), 3.97 (d, $J = 7.9$ Hz, 0.44H), 3.92 (d, $J = 8.2$ Hz, 0.82H), 3.86 – 3.80 (m, 6H), 3.80 – 3.64 (m, 1.95H), 3.64 – 3.55 (m, 0.24H), 3.55 – 3.45 (m, 0.51H), 1.27 (d, $J = 6.7$ Hz, 1.52H), 1.22 (d, $J = 6.6$ Hz, 0.89H), 0.86 (d, $J = 6.8$ Hz, 1.35H), 0.79 (d, $J = 6.8$ Hz, 2.39H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 159.98, 159.95, 159.9, 159.8, 129.7, 129.6, 129.5, 129.4, 129.3, 129.23, 129.18, 114.3, 114.2, 114.14, 114.07, 82.69, 82.66, 80.9, 80.6, 62.4, 62.3, 61.9, 61.8, 55.4, 16.63, 16.56, 15.4, 15.0; IR (neat) 2995, 2935, 2901, 2836, 2085, 1611, 1510, 1247, 1247, 1173, 1065, 1032 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₂₀H₂₄N₆NaO₃ [M+Na]⁺ 419.18021, found [M+Na]⁺ 419.18134.

Ether **3.78** was submitted to the general protocol for arylation to yield 76% of the diaryl **3.68**.

General protocol for the acid catalyzed alkylation

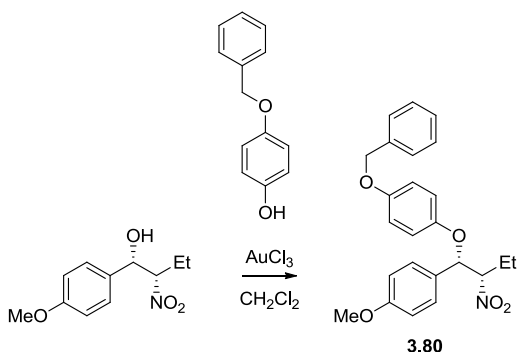
Acid (x equiv) was added to a solution of benzyl alcohol (1.0 equiv) and nucleophile (5.0 equiv) in dichloromethane (~0.1M). The solution was stirred at room temperature and monitored by TLC.

Ether **3.79**



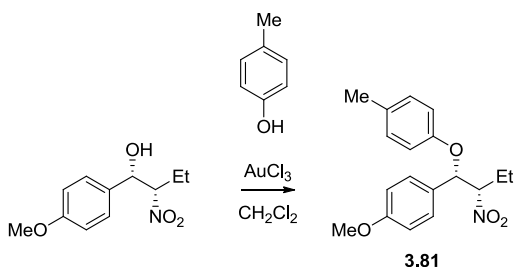
Following general protocol for alkylation, gold(III) chloride (0.1 equiv) was used as the catalyst. The solution was stirred at room temperature for 2 h. ^1H NMR of the crude mixture showed a ratio estimated to 7.3:1 (the nature (regio vs dr) of the product which is found in the ratio is undefined). The residue was purified by flash chromatography (silica gel, 1.5 cm diameter \times 20 cm height; 1:9 diethyl ether:hexanes) to yield ether **3.79** (20 mg, 62%, dr >20:1) of a colorless oil. $R_f = 0.19$ (2 \times 1:9 ethyl acetate:hexanes); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35 – 7.27 (m, 2H), 6.95 – 6.87 (m, 2H), 6.75 – 6.64 (m, 4H), 5.25 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.76 (td, $J = 11.0, 3.3$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 1.83 (ddq, $J = 14.4, 11.1, 7.2$ Hz, 1H), 1.42 (dq, $J = 14.9, 7.5, 3.4$ Hz, 1H), 0.89 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 160.4, 154.9, 151.3, 128.9, 128.2, 118.5, 114.6, 114.5, 94.4, 82.9, 55.7, 55.4, 23.8, 10.3; IR (neat) 3041, 2997, 2931, 2837, 1611, 1551, 1504, 1461, 1250, 1213, 1175, 1033; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NNaO}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 354.13119, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 354.13118.

Ether **3.80**



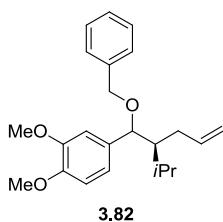
Using general protocol for alkylation, gold(III) chloride (0.1 equiv) was used as the catalyst. The solution was stirred at room temperature for 2 h. ^1H NMR of the crude mixture showed conversion estimated to 75% dr and a dr >20:1. The residue was purified by flash chromatography (silica gel, 1.5 cm diameter \times 20 cm height; 1:9 diethyl ether:hexanes) to yield ether **3.80** (24 mg, 67%, dr >20:1) of a colorless oil. $R_f = 0.2$ (3:17 diethyl ether:hexanes); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.47 – 7.27 (m, 7H), 6.96 – 6.86 (m, 2H), 6.80 – 6.65 (m, 4H), 5.26 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.76 (ddd, $J = 11.1, 9.8, 3.4$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.83 (ddq, $J = 14.6, 11.3, 7.4$ Hz, 1H), 1.42 (dq, $J = 14.9, 7.6, 3.3$ Hz, 1H), 0.89 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 160.1, 153.8, 151.2, 136.7, 128.6, 128.4, 127.9, 127.7, 127.3, 118.1, 115.3, 114.3, 94.1, 82.5, 70.3, 55.2, 23.5, 10.0 IR (neat) 3039, 3015, 2977, 2946, 2845, 1615, 1555, 1506, 1459, 1254, 1232, 1178, 1031 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 425.2071, found $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 425.20603 and calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{NNaO}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 430.16249, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 430.16158.

Ether 3.81



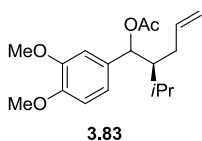
Using general protocol for alkylation, gold(III) chloride (0.1 equiv) was used as the catalyst. The solution was stirred at room temperature for 4 h. The residue was purified by flash chromatography (silica gel, 1.5 cm diameter × 20 cm height; 1:9 diethyl ether:hexanes) to yield ether **3.82** (16 mg, 57%, dr >20:1) of a colorless oil. $R_f = 0.52$ (1:4 diethyl ether:hexanes); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.36 – 7.29 (m, 2H), 6.97 – 6.92 (m, 2H), 6.92 – 6.87 (m, 2H), 6.75 – 6.61 (m, 2H), 5.34 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.76 (ddd, $J = 11.1, 9.6, 3.4$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.85 (ddq, $J = 14.4, 11.0, 7.2$ Hz, 1H), 1.43 (dq, $J = 14.7, 7.4, 3.4$ Hz, 1H), 0.89 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 160.3, 155.1, 131.4, 129.9, 128.8, 128.1, 116.8, 114.6, 94.4, 81.7, 55.4, 23.8, 20.6, 10.3; IR (neat) 2980, 2932, 2846, 1615, 1556, 1513, 1255, 1232, 1178, 1035 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 333.18088, found $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 333.18044 and calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NNaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 338.13628, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 338.13592.

Ether 3.82



Using general protocol for alkylation, *p*-TsOH hydrate (0.2 equiv) was used as the catalyst. The solution was stirred at room temperature for 3 h. $^1\text{H NMR}$ of the crude mixture showed a dr of 1.0:1. The residue was purified by flash chromatography (silica gel, 1.5 cm diameter × 20 cm height; 1:19 to 3:7, diethyl ether:hexanes) to yield ether **3.82** (29 mg, 93%, dr 1.0:1) of a colorless oil. $R_f = 0.6$ ($2 \times 3:7$, diethyl ether:hexanes); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.37 – 7.22 (m, 5H), 6.90 – 6.87 (m, 1H), 6.86 – 6.83 (m, 2H), 6.00 – 5.80 (m, 0.5H), 5.55 – 5.36 (m, 0.53H), 4.98 (ddt, $J = 17.1, 2.1, 1.6$ Hz, 0.49H), 4.91 (ddt, $J = 10.1, 2.3, 1.2$ Hz, 0.51H), 4.43 – 4.15 (m, 3H), 3.91 – 3.89 (m, 3H), 3.88 (s, 1.49H), 3.87 (s, 1.52H), 2.44 – 2.29 (m, 0.51H), 2.29 – 2.13 (m, 1H), 1.79 – 1.59 (m, 1.50H), 0.95 – 0.88 (m, 4.61H), 0.81 (d, $J = 6.7$ Hz, 1.45H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 149.4, 148.7, 148.5, 140.2, 139.1, 139.04, 139.02, 134.6, 134.3, 128.4, 127.9, 127.8, 127.51, 127.47, 120.6, 120.1, 114.8, 114.5, 111.0, 110.9, 110.7, 110.3, 83.24, 83.19, 70.7, 56.12, 56.07, 51.2, 50.6, 31.5, 31.2, 28.3, 27.2, 21.4, 21.1, 18.9, 18.1; IR (neat) 3064, 3030, 2953, 2931, 2871, 2836, 1604, 1593, 1512, 1463, 1259, 1236, 1137, 1066, 1028 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 377.20872, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 377.20732.

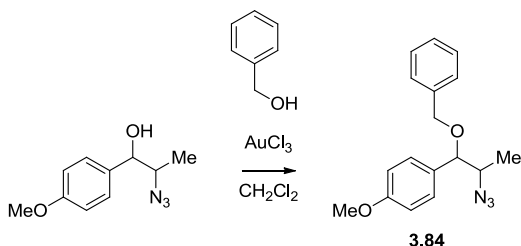
Acetate **3.83**



p-TsOH·H₂O (~0.2 equiv) was added to a solution of alkylalcohol **3.12a** (6 mg, 0.02 mmol, 1 equiv) and acetic acid (~5 equiv) in nitromethane (1 mL). The solution was stirred at room temperature for 5 min, then diluted in diethyl ether (5 mL), washed with a saturated aqueous solution of NaHCO₃, dried with magnesium sulfate, filtered, and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (pipette column, 1:19 ethyl acetate:hexanes) to yield acetate **3.83** (6 mg, 86%, dr 1.2:1) as clear oil. R_f = 0.30 (1:9 ethyl acetate:hexanes); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.91 – 6.84 (m, 1H), 6.84 – 6.78 (m, 2H), 5.83 (ddt, *J* = 17.1, 10.1, 7.0 Hz, 0.53H), 5.76 (d, *J* = 7.7 Hz, 0.54H), 5.64 (d, *J* = 8.2 Hz, 0.43H), 5.57 – 5.43 (m, 0.44H), 5.03 – 4.92 (m, 1.1H), 4.87 – 4.78 (m, 0.9H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.31 – 2.10 (m, 1.12H), 2.08 – 1.93 (m, 3.85H), 1.92 – 1.78 (m, 1.45H), 1.64 – 1.56 (m, 0.51H), 0.94 (dd, *J* = 7.0, 1.2 Hz, 2.7H), 0.89 (d, *J* = 7.0 Hz, 1.65H), 0.83 (d, *J* = 6.9 Hz, 1.67H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 170.4, 170.2, 149.0, 148.9, 148.73, 148.69, 139.3, 138.1, 133.0, 132.8, 120.0, 119.5, 115.6, 114.8, 111.0, 110.9, 110.6, 110.1, 77.8, 77.4, 56.1, 56.0, 49.1, 48.7, 31.5, 31.2, 28.0, 27.5, 21.53, 21.48, 21.1, 20.9, 18.3, 18.2; IR (neat) 3071, 2995, 2956, 2874, 2835, 1735, 1514, 1464, 1232, 1139, 1028 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₂₄H₂₇NNaO₃ [M+Na]⁺ 329.17233, found [M+Na]⁺ 329.17357.

Similar results were obtained when solvent was toluene, AcOH or dichloromethane

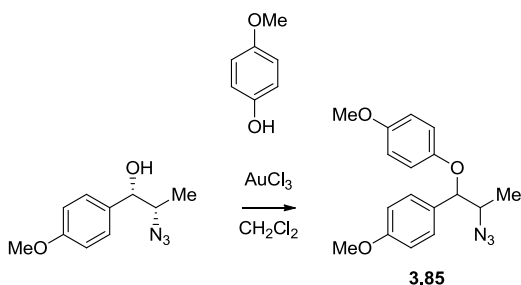
Ether **3.84**



Gold(III) chloride (5.3 mg, 0.017 mmol, 0.12 equiv) was added to a solution of azidoalcohol **3.58** (30 mg, 0.14 mmol, 1.0 equiv, dr 1.8:1 *syn:anti*) and benzyl alcohol (75 μL, 0.72 mmol, 5.2 equiv) in dichloromethane (1 mL). The solution was stirred at room temperature for 24 h. An excess of potassium carbonate was added and the mixture was concentrated. ¹H NMR of the crude mixture showed a dr of 1.5:1. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, 1.5 cm × 20 cm, 1:19 ethyl acetate:hexanes) to yield azidoether **3.84** (36 mg, 84%, dr 1.5:1) as clear oil; R_f = 0.44 (1:9 diethyl ether:hexanes); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33 – 7.13 (m, 7H), 6.93 – 6.78 (m, 2H), 4.49 – 4.37 (m, 1H), 4.28 – 4.18 (m, 1.4H), 4.11 (d, *J* = 7.5 Hz, 0.6H), 3.76 (s, 3H), 3.66 – 3.48 (m, 1H), 1.18 (d, *J* = 6.7 Hz, 1.3H), 0.89 (d, *J* = 6.8 Hz, 1.8H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 159.8, 159.7, 138.1, 138.1, 130.5, 130.2, 128.9, 128.5, 127.9, 127.8, 127.8, 127.7, 114.1, 114.0, 84.9, 83.5, 70.7, 70.5, 62.2, 61.9, 55.4, 16.6,

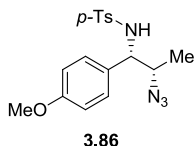
15.1; IR (neat) 3030, 2932, 2861, 2835, HRMS (ESI) calcd for $C_{17}H_{23}N_4O_2$ $[M+NH_4]^+$ 315.18155, found $[M+NH_4]^+$ 315.18159 and calcd for $C_{17}H_{19}N_3NaO_2$ $[M+Na]^+$ 320.13695, found $[M+Na]^+$ 320.13691.

Ether **3.85**



Using general protocol for alkylation, gold(III) chloride (0.1 equiv) was used as the catalyst. The reaction was monitored by TLC. From the 1H NMR spectrum of the crude mixture, the dr was estimated to 1.1:1. The residue was purified by flash chromatography (silica gel, 1.5 cm diameter \times 20 cm height; 1:9 diethyl ether:hexanes) to yield ether **3.85** (27 mg, 61%, dr 1.2:1) of a colorless oil. R_f = 0.4 (1:9 diethyl ether:hexanes); 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30 – 7.24 (m, 2H), 6.90 – 6.84 (m, 2H), 6.80 – 6.75 (m, 2H), 6.75 – 6.69 (m, 2H), 4.98 (d, J = 4.5 Hz, 0.46H), 4.81 (d, J = 7.0 Hz, 0.55H), 3.85 – 3.74 (m, 4H), 3.74 – 3.62 (m, 4H), 1.31 (d, J = 6.7 Hz, 1.38H), 1.08 (d, J = 6.8 Hz, 1.68 H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 159.7, 159.6, 154.3, 154.2, 152.0, 151.9, 130.4, 130.0, 128.4, 128.2, 117.3, 117.1, 114.7, 114.6, 114.2, 114.1, 85.0, 83.4, 62.3, 61.6, 55.8, 55.4, 16.3, 14.3; IR (neat) 2998, 2945, 2106, 1509, 1467, 1249, 1227, 1177, 1037 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $C_{23}H_{30}NaO_3$ $[M+Na]^+$ 336.13186, found $[M+Na]^+$ 336.13286.

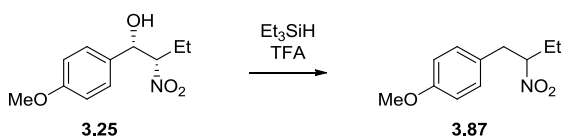
Azidosulfonamide **3.86**



p -TsOH \cdot H $_2$ O (6.5 mg, 0.034 mmol, 0.20 equiv) was added to a mixture of azidoalcohol **17** (36 mg, 0.17 mmol, 1.0 equiv, dr 1.8:1 *syn:anti*) and p -toluenesulfonamide (0.15 g, 0.85 mmol, 5.0 equiv) in CH_2Cl_2 (1 mL). The mixture was stirred for 3 days. The mixture was diluted with diethyl ether (10 mL) then washed with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate (2 \times 5 mL). The organic solution was dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated. The 1H NMR of the residue showed an approximate dr of 4.8:1. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, 1.5 cm \times 20 cm, 1:4 to 3:7 ethyl acetate:hexanes) to yield product **27** (26 mg, 74%, dr 4.6:1) as a white solid. m.p.: 98 to 100 $^{\circ}C$; R_f = 0.35 (3:7 ethyl acetate:hexanes); 1H NMR (300 MHz,

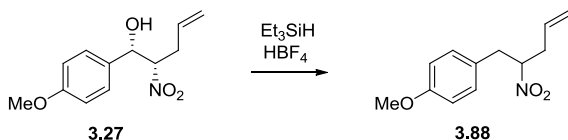
CDCl₃) δ 7.55 – 7.44 (m, 2H), 7.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.99 – 6.89 (m, 2H), 6.71 – 6.63 (m, 2H), 5.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 0.18H), 5.46 (d, *J* = 6.8 Hz, 0.81H), 4.23 (dd, *J* = 8.4, 4.8 Hz, 0.18H), 4.16 (dd, *J* = 6.3 Hz, 0.82H), 3.79 – 3.56 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 1.19 (d, *J* = 6.6 Hz, 2.5H), 1.10 (d, *J* = 6.7 Hz, 0.59H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 159.41, 159.36, 143.24, 143.18, 137.44, 137.42, 129.9, 129.8, 129.43, 129.37, 129.0, 128.4, 128.1, 127.2, 127.1, 113.9, 113.8, 62.1, 61.5, 61.2, 60.9, 55.4, 21.6, 16.7, 16.1; IR (neat) 3282, 2928, 2859, 2113, 1616, 1517, 1444, 1326, 1253, 1161, 1094, 1035 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₁₇H₂₀N₄NaO₃S [M+Na]⁺ 383.11483, found [M+Na]⁺ 383.11623.

Nitroalcane **3.87**



Trifluoroacetic acid (30 μL, 0.39 mmol, 2.8 equiv) was added to a mixture of nitroalcohol **3.25** (31 mg, 0.14 mmol, 1.0 equiv, dr 3:1 *syn:anti*) and triethylsilane (0.21 mL, 1.3 mmol, 9.3 equiv) in CH₂Cl₂ (1 mL). The mixture was stirred for 24 h. When extra trifluoroacetic acid or gold(III) chloride was added, no further progress was observed. The mixture was diluted with diethyl ether (10 mL) then washed with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate (2 × 5 mL). The organic solution was dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, 1.5 cm × 20 cm, 1:4 to 3:7 ethyl acetate:hexanes) to yield product **3.87** (22 mg, 76%) as an oil; R_f = 0.59 (1:9 ethyl acetate:hexanes); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.10 – 7.04 (m, 2H), 6.87 – 6.80 (m, 2H), 4.63 – 4.53 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.19 (dd, *J* = 14.3, 8.6 Hz, 1H), 2.97 (dd, *J* = 14.3, 5.8 Hz, 1H), 2.01 (ddq, *J* = 14.7, 8.8, 7.3 Hz, 1H), 1.83 (dq, *J* = 14.6, 7.4, 4.7 Hz, 1H), 0.98 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 159.0, 130.0, 127.8, 114.3, 91.8, 55.4, 39.11 26.9, 10.4; IR (neat) 2976, 2935, 2845, 1616, 1551, 1517, 1466, 1377, 1304, 1252, 1182, 1036 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₁₁H₁₅NNaO₃ [M+Na]⁺ 232.09441, found [M+Na]⁺ 232.09535.

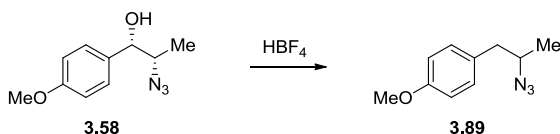
Olefin **3.88**



A solution of 54% of HBF₄ in diethyl ether (at least 0.1 mL, excess) was added to a mixture of nitroalcohol **3.27** (35 mg, 0.15 mmol, 1.0 equiv, dr 3:1 *syn:anti*) and triethylsilane (0.2 mL, 1.3 mmol, 8.7 equiv) in CH₂Cl₂ (1 mL). The mixture was stirred for 24 h. When extra trifluoroacetic acid or gold(III) chloride was used as catalyst, no reaction was observed. The mixture was diluted with diethyl ether (10 mL) then washed with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate (2 × 5 mL). The organic solution was dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, 1.5 cm × 20 cm, 1:19 to 1:9 diethyl ether:hexanes) to yield product **3.88** (24 mg, 76%) as an oil; R_f = 0.42 (3:17 diethyl

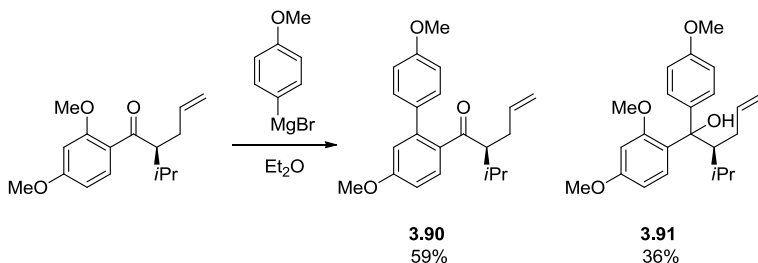
ether:hexanes); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.11 – 7.04 (m, 2H), 6.87 – 6.81 (m, 2H), 5.79 – 5.64 (m, 1H), 5.21 – 5.11 (m, 2H), 4.76 – 4.62 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.21 (dd, $J = 14.3, 8.6$ Hz, 1H), 3.00 (dd, $J = 14.3, 5.8$ Hz, 1H), 2.78 – 2.62 (m, 1H), 2.61 – 2.47 (m, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 159.1, 131.5, 130.1, 127.5, 119.9, 114.4, 89.6, 55.4, 38.8, 37.5; IR (neat) 3087, 3011, 2965, 2920, 2844, 1616, 1551, 1516, 1443, 1374, 1303, 1250, 1181, 1035 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NNaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 244.09441, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 244.09447.

Azidoalcohol **3.89**



A solution of 54% HBF_4 in Et_2O (0.2 mL, 1.2 mmol, 1.2 equiv) was added to a solution of alcohol **3.58** (0.21 g, 1.0 mmol, 1.0 equiv) and triethylsilane (1.6 mL, 10 mmol, 10 equiv) in dichloromethane (10 mL). The mixture was diluted with diethyl ether (10 mL) then washed with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate (2×5 mL). The organic solution was dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, 1.5 cm \times 20 cm, 1:19 to 1:9 diethyl ether:hexanes) to yield product **3.88** (24 mg, 76%) as an oil; $R_f = 0.42$ (3:17 diethyl ether:hexanes); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.14 – 7.08 (m, 2H), 6.88 – 6.82 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.71 – 3.58 (m, 1H), 2.77 (dd, $J = 13.8, 7.2$ Hz, 1H), 2.67 (dd, $J = 13.8, 6.5$ Hz, 1H), 1.25 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 158.6, 130.4, 129.9, 114.1, 59.4, 55.4, 41.8, 19.2; IR (neat) 2951, 2931, 2838, 2106, 1614, 1584, 1514, 1458, 1248, 1179, 1036 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{AgNO}$ $[\text{M}+\text{Ag}]^+$ 298.01041, found $[\text{M}+\text{Ag}]^+$ 298.01051.

Grignard coupling reaction



A solution of 4-methoxyphenylmagnesium bromide (0.6 mL, 0.3 mmol, 2 equiv, 0.5 M in THF) was added to a solution of ketone **2.53** (40 mg, 0.15 mmol, 1.0 equiv) in anhydrous ether (3 mL) under argon, at 0 °C. After 45 min of stirring at 0 °C, the reaction mixture was allowed to reach room temperature. The reaction mixture was quenched with a saturated solution of ammonium chloride and diluted in diethyl ether (10 mL). The organic layer was washed with a saturated solution of ammonium chloride (2×10 mL), dried over magnesium sulfate, filtrated and concentrated. The residue was purified by

flash column chromatography (silica gel, 1.5 x 15 cm; 1:9, ethyl acetate:hexanes) to yield the alcohol **3.91** (20 mg, 36 %) and biaryl **3.90** (30 mg, 59%) as oils.

Biaryl 3.90

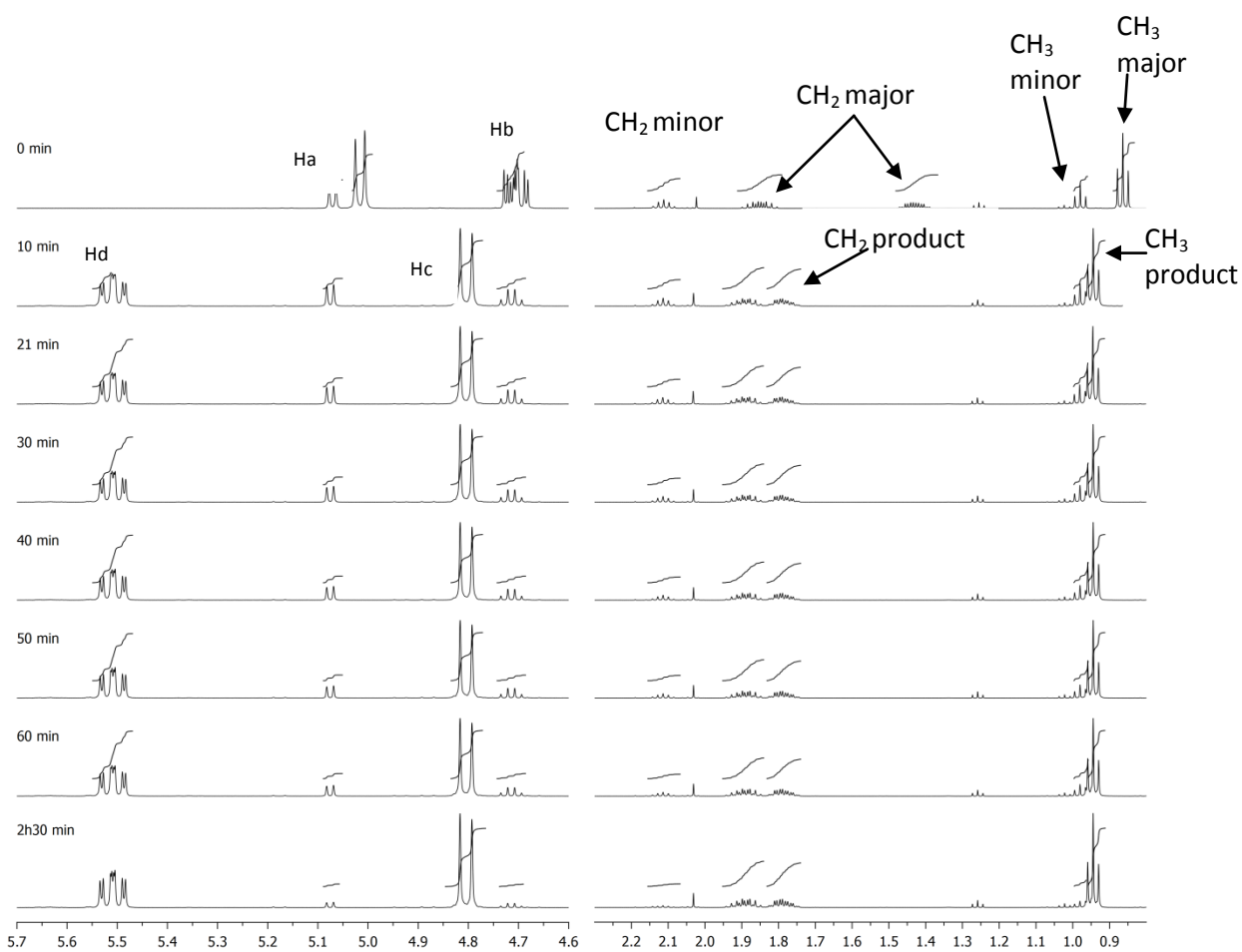
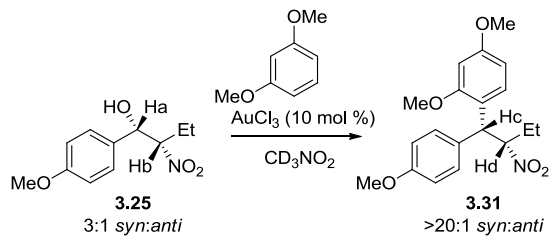
$[\alpha]_D^{20}$ -37 (c 1.5, CDCl_3); R_f = 0.38 (1:4 ethyl acetate:hexanes); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.49 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.24 – 7.18 (m, 2H), 6.96 – 6.91 (m, 2H), 6.89 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.45 (ddt, J = 17.1, 10.1, 7.1 Hz, 1H), 4.92 – 4.84 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.47 (dt, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 2.29 (ddd, J = 12.4, 9.6, 5.6 Hz, 1H), 2.01 – 1.92 (m, 1H), 1.82 – 1.72 (m, 1H), 0.74 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.63 (d, J = 6.9 Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 207.3, 161.0, 159.4, 142.6, 136.9, 133.8, 133.6, 130.8, 130.1, 115.9, 115.8, 114.0, 112.5, 55.42, 55.38, 55.4, 31.0, 29.2, 20.5, 18.7; IR 3074, 2959, 2936, 2837, 1673, 1599, 1578, 1515, 1499, 1440, 1247, 1175, 1024; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 339.19547 found $[\text{M} + \text{H}]^+$ 339.19558.

Alcohol 3.91

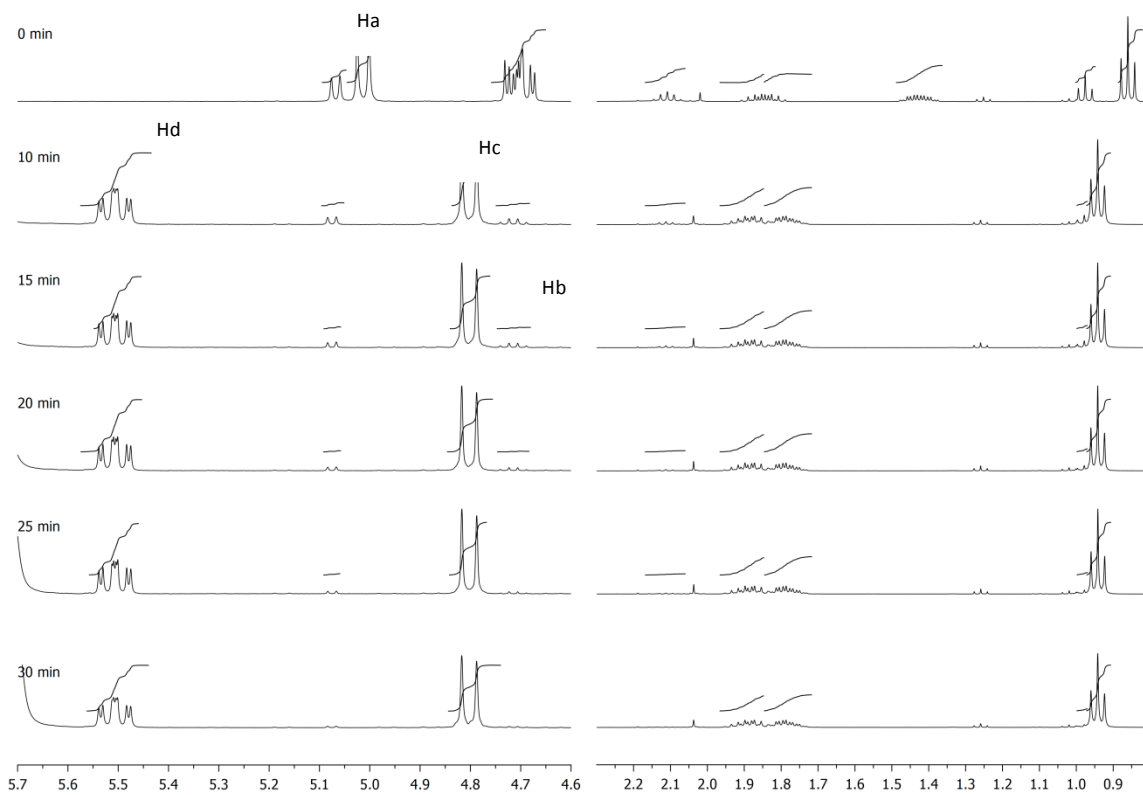
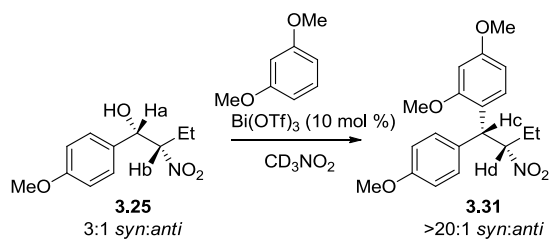
R_f = 0.2 (1:4 ethyl acetate:hexanes); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.74 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.54 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.36 (m, 1H), 4.81 – 4.62 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 2.37 (m, 1H), 2.20 – 2.13 (m, 1H), 2.00 (dt, J = 14.9, 5.4 Hz, 1H), 1.59 (brs, 1H), 1.04 (t, J = 6.7 Hz, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 159.5, 158.3, 157.7, 140.8, 140.3, 127.8, 127.4, 127.0, 113.7, 112.7, 104.2, 100.5, 83.0, 55.8, 55.3, 55.2, 50.6, 29.8, 29.0, 24.6, 18.5; IR 3521, 3071, 2954, 2871, 2836, 1609, 1582, 1505, 1463, 1249, 1208, 1173, 1036; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{NaO}_4$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 393.20363 found $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 393.2041.

^1H NMR time course studies

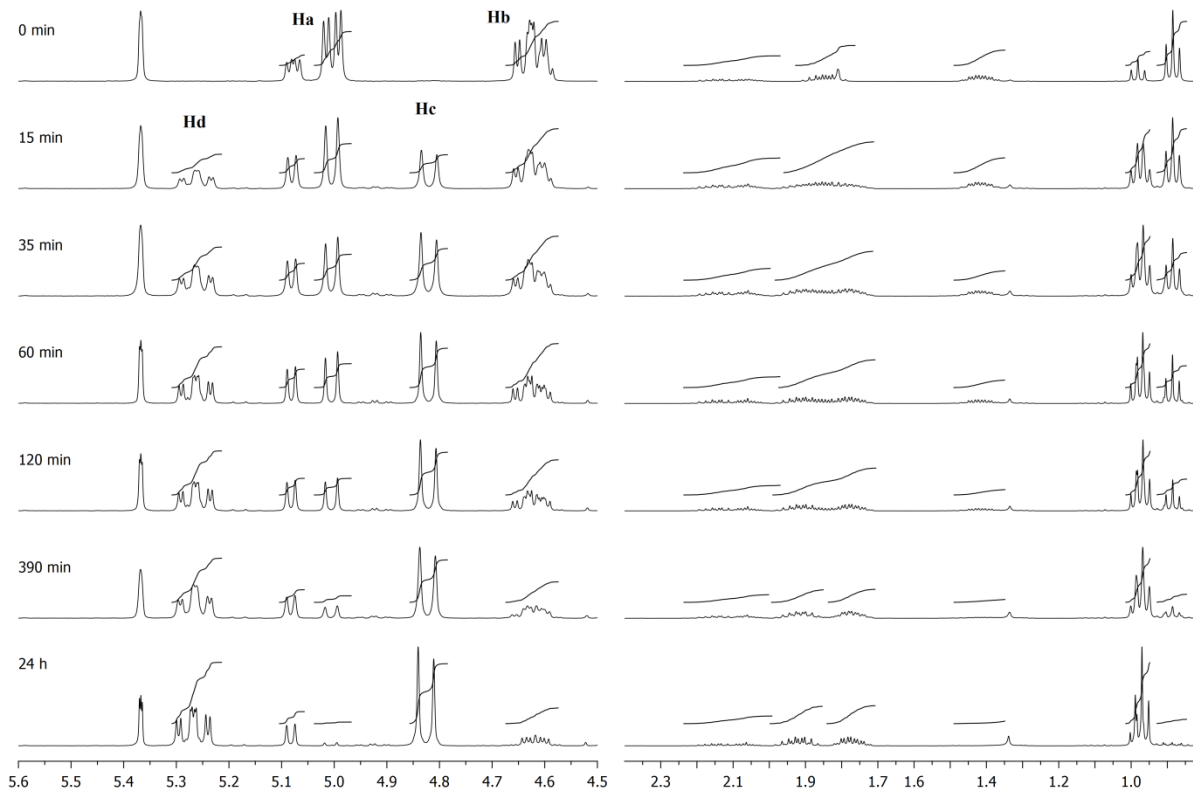
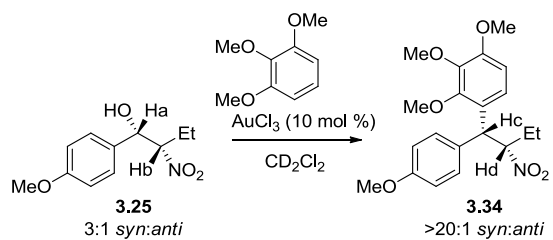
Syn-diaryl 3.31: AuCl_3 in CD_3NO_2



Syn-diaryl 3.31: Bi(OTf)₃ in CD₃NO₂



Syn-diaryl 3.34: AuCl₃ in CD₂Cl₂



References

- ¹ Seebach, D.; Beck, A. K.; Mukhopadhyay, T.; Thomas, E. *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 1101.
- ² Buntin, S. A.; Heck, R. F. *Org. Synth.* **1983**, *61*, 82.
- ³ Gan, C.; Chen, X.; Lai, G.; Wang, Z. *Synlett* **2006**, 387.
- ⁴ (a) Toussaint, A.; Pfaltz, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2008*, 4591; (b) Blay, G.; Domingo, L. R.; Hernández-Olmos, V.; Pedro, J. R. *Chem Eur. J.* **2008**, *14*, 4725. (c) Lang, K.; Park, J.; Hong, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1620.
- ⁵ Coats, J. R.; Williams, J. W.; Chang, C.; Lee, A.-H.; Metcalf, R. L. *Environ. Toxicol. Chem.* **1989**, *8*, 45.
- ⁶ Ghosh, U.; Ganessunker, D.; Sattigeri, V. J.; Carlson, K. E.; Mortensen, D. J.; Katzenellenbogen, B. S.; Katzenellenbogen, J. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 629. In this report, author misassigned the structure corresponding to our bromoketone **3.52** and azidoketone **3.56**, where in their cases, the isopropyl groups described should be corrected to an isobutyl groups.
- ⁷ Wiglenda, T.; Gust, R. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 1475.
- ⁸ Bromoketone **41** is known but no data were reported.
- ⁹ Weinreb amide **44** and **45** were prepared using the protocol described in the following report: Morwick, T.; Hrapchak, M.; DeTuri, M.; Campbell, S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2665. For intermediate data, see: Ko, E.; Liu, J.; Perez, L. M.; Lu, G.; Schaefer, A.; Burgess, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *133*, 462.

Annexe 4

Table des matières

Diol 1.56	3
<i>Syn</i> -Bromosulfonamide 1.62	20
Dilactone 1.78	31
Produit de réarrangement 3.6	46
<i>Syn</i> -Diaryl 3.32	56

Diol 1.56



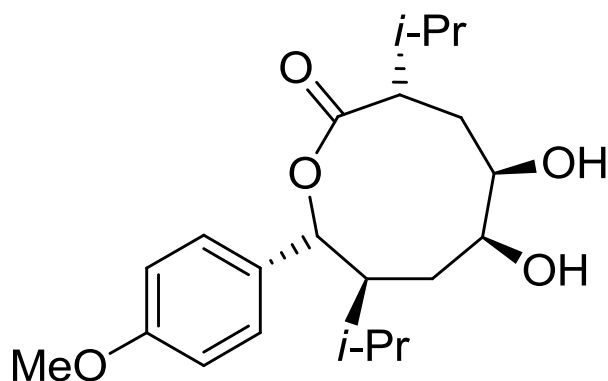
CRYSTAL AND MOLECULAR STRUCTURE OF

C21 H32 O5 COMPOUND (robe17)

Equipe Hanessian

Département de chimie, Université de Montréal,

C.P. 6128, Succ. Centre-Ville, Montréal, Québec, H3C 3J7 (Canada)



As Ether or Hexane Solvate (Solvent Squeezed Out)

Structure solved and refined in the laboratory of X-ray diffraction Université de Montréal by Robert D. Giacometti.

Table 1. Crystal data and structure refinement for C21 H32 O5.

Identification code	robel7
Empirical formula	C21 H32 O5 (after squeeze)
Formula weight	364.47 (after squeeze)
Temperature	150K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system	Trigonal
Space group	P32
Unit cell dimensions	a = 25.5016(5) Å $\alpha = 90^\circ$ b = 25.5016(5) Å $\beta = 90^\circ$ c = 5.8826(1) Å $\gamma = 120^\circ$
Volume	3313.10(11) Å ³
Z	6
Density (calculated)	1.096 g/cm ³ (after squeeze)
Absorption coefficient	0.621 mm ⁻¹ (after squeeze)
F(000)	1188 (after squeeze)
Crystal size	0.21 x 0.06 x 0.02 mm
Theta range for data collection	2.00 to 71.18°
Index ranges	-31 ≤ h ≤ 31, -30 ≤ k ≤ 29, -7 ≤ l ≤ 7
Reflections collected	44115
Independent reflections	8463 [R _{int} = 0.059]
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.9877 and 0.8428
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	8463 / 583 / 782
Goodness-of-fit on F ²	1.075
Final R indices [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0477, wR ₂ = 0.1379
R indices (all data)	R ₁ = 0.0512, wR ₂ = 0.1421
Absolute structure parameter	0.09(17)
Largest diff. peak and hole	0.241 and -0.151 e/Å ³

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C21 H32 O5.

U_{eq} is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	Occ.	x	y	z	U_{eq}
C(12)	1	8035(1)	7995(1)	2709(4)	51(1)
C(17)	1	9700(1)	7982(1)	2264(4)	43(1)
C(18)	1	9111(1)	7440(1)	3189(4)	44(1)
C(22)	1	3372(1)	4703(1)	6038(4)	51(1)
C(27)	1	5051(1)	6368(1)	5599(4)	44(1)
C(28)	1	5004(1)	5777(1)	6521(4)	43(1)
C(115)	1	7609(1)	7600(1)	811(4)	52(1)
C(116)	1	7117(1)	7005(1)	1790(6)	72(1)
C(117)	1	7335(2)	7924(2)	-491(6)	76(1)
C(118)	1	10259(1)	7955(1)	3137(4)	48(1)
C(119)	1	10833(1)	8404(1)	1870(5)	61(1)
C(120)	1	10352(1)	8064(2)	5688(5)	62(1)
C(215)	1	3342(1)	4275(1)	4142(4)	51(1)
C(216)	1	3440(2)	3783(1)	5121(6)	72(1)
C(217)	1	2743(2)	4003(2)	2853(6)	77(1)
C(218)	1	5636(1)	6927(1)	6469(4)	48(1)
C(219)	1	5764(1)	7499(1)	5196(5)	62(1)
C(220)	1	5623(1)	7020(1)	9022(5)	63(1)
O(11)	0.740(6)	8642(2)	7554(2)	2360(6)	33(1)
O(12)	0.740(6)	8297(2)	7535(2)	5914(5)	67(1)
O(13)	0.740(6)	8947(2)	8958(2)	-1975(7)	70(1)
O(14)	0.740(6)	9839(2)	9535(1)	1340(10)	65(1)
O(15)	0.740(6)	8786(2)	5214(2)	-11(8)	74(1)
O(21)	0.740(6)	4420(1)	5309(3)	5692(6)	34(1)
O(22)	0.740(6)	4096(2)	4961(2)	9247(5)	67(1)
O(23)	0.740(6)	3319(2)	5615(1)	1364(7)	69(1)
O(24)	0.740(6)	3638(2)	6507(2)	4696(9)	65(1)
O(25)	0.740(6)	6856(2)	5386(3)	3122(11)	89(2)
C(11)	0.740(6)	8333(2)	7678(2)	3926(6)	51(1)
C(13)	0.740(6)	8543(2)	8610(2)	1843(9)	57(1)
C(14)	0.740(6)	8968(2)	8627(2)	-22(8)	49(1)
C(15)	0.740(6)	9634(2)	8916(2)	711(8)	50(1)
C(16)	0.740(6)	9767(2)	8615(2)	2725(7)	45(1)
C(19)	0.740(6)	8998(1)	6846(2)	2366(7)	45(1)
C(110)	0.740(6)	8757(2)	6611(2)	243(9)	51(1)
C(111)	0.740(6)	8690(2)	6064(2)	-452(9)	55(1)
C(112)	0.740(6)	8861(2)	5740(2)	921(9)	55(1)
C(113)	0.740(6)	9087(3)	5955(2)	3022(9)	57(1)
C(114)	0.740(6)	9156(3)	6508(2)	3754(8)	54(1)
C(121)	0.740(6)	8986(3)	4877(2)	1256(12)	86(1)
C(21)	0.740(6)	3989(2)	5001(2)	7260(6)	52(1)
C(23)	0.740(6)	3263(2)	5207(2)	5177(9)	58(1)
C(24)	0.740(6)	3677(2)	5636(2)	3313(8)	49(1)
C(25)	0.740(6)	4049(2)	6298(2)	4065(9)	48(1)
C(26)	0.740(6)	4487(2)	6430(2)	6046(7)	46(1)
C(29)	0.740(6)	5482(1)	5642(1)	5643(8)	43(1)
C(210)	0.740(6)	5451(2)	5395(2)	3519(8)	45(1)
C(211)	0.740(6)	5915(2)	5310(3)	2762(9)	54(1)

C(212)	0.740(6)	6416(2)	5470(3)	4073(10)	61(1)
C(213)	0.740(6)	6452(2)	5705(3)	6203(10)	63(1)
C(214)	0.740(6)	5985(2)	5786(3)	6959(9)	55(1)
C(221)	0.740(6)	7404(3)	5585(4)	4351(14)	96(2)
O(31)	0.260(6)	8562(7)	7447(7)	2493(18)	58(5)
O(32)	0.260(6)	8470(5)	7857(5)	5785(13)	59(2)
O(33)	0.260(6)	9056(6)	9177(7)	-1320(20)	93(4)
O(34)	0.260(6)	9896(6)	9548(4)	2090(30)	71(4)
O(35)	0.260(6)	8583(6)	5147(4)	-570(20)	92(3)
O(41)	0.260(6)	4448(3)	5222(9)	5828(18)	54(6)
O(42)	0.260(6)	3945(4)	5133(5)	9116(13)	57(2)
O(43)	0.260(6)	3208(5)	5734(5)	2035(19)	91(4)
O(44)	0.260(6)	3682(6)	6573(6)	5450(30)	86(5)
O(45)	0.260(6)	6966(4)	5523(7)	3570(20)	69(2)
C(31)	0.260(6)	8338(5)	7722(5)	3810(13)	51(1)
C(33)	0.260(6)	8546(5)	8705(5)	2230(20)	54(2)
C(34)	0.260(6)	8989(4)	8745(4)	400(19)	63(4)
C(35)	0.260(6)	9628(4)	8935(4)	1279(18)	51(3)
C(36)	0.260(6)	9671(6)	8549(6)	3200(20)	48(2)
C(39)	0.260(6)	8978(3)	6794(3)	2320(17)	43(3)
C(310)	0.260(6)	8722(5)	6613(4)	177(18)	44(3)
C(311)	0.260(6)	8598(6)	6061(4)	-698(18)	55(4)
C(312)	0.260(6)	8726(5)	5678(4)	511(19)	63(4)
C(313)	0.260(6)	8972(7)	5843(5)	2620(20)	73(5)
C(314)	0.260(6)	9100(7)	6402(5)	3532(18)	50(3)
C(321)	0.260(6)	8722(9)	4739(6)	520(30)	92(4)
C(41)	0.260(6)	3950(3)	5005(5)	7135(13)	52(1)
C(43)	0.260(6)	3174(5)	5216(5)	5560(20)	54(2)
C(44)	0.260(6)	3582(4)	5667(4)	3739(19)	68(4)
C(45)	0.260(6)	4024(4)	6300(4)	4643(19)	67(5)
C(46)	0.260(6)	4455(5)	6344(7)	6530(20)	45(2)
C(49)	0.260(6)	5529(3)	5709(3)	5807(17)	41(3)
C(410)	0.260(6)	5530(4)	5475(6)	3686(19)	49(3)
C(411)	0.260(6)	6017(4)	5418(7)	3008(19)	56(4)
C(412)	0.260(6)	6504(4)	5589(6)	4407(19)	50(3)
C(413)	0.260(6)	6512(5)	5820(8)	6520(20)	54(3)
C(414)	0.260(6)	6024(5)	5876(7)	7194(18)	44(2)
C(421)	0.260(6)	7500(5)	5753(8)	4920(30)	76(3)

Table 3. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C21 H32 O5.

	Occ.	x	y	z	U_{eq}
H(12)	1	7791	8072	3850	62
H(17)	1	9692	7933	576	52
H(18)	1	9116	7446	4889	53
H(22)	1	3051	4458	7180	61
H(27)	1	5092	6359	3911	53
H(28)	1	5006	5781	8221	52
H(115)	1	7851	7507	-286	62
H(11A)	1	7303	6813	2661	108
H(11B)	1	6875	6737	550	108
H(11C)	1	6856	7082	2792	108
H(11D)	1	7118	8045	570	113
H(11E)	1	7052	7651	-1640	113
H(11F)	1	7659	8285	-1238	113
H(118)	1	10188	7539	2826	58
H(11G)	1	10923	8818	2190	92
H(11H)	1	10772	8327	232	92
H(11I)	1	11172	8354	2373	92
H(12A)	1	10722	8067	6147	93
H(12B)	1	10005	7741	6498	93
H(12C)	1	10387	8455	6061	93
H(215)	1	3676	4515	3041	61
H(21A)	1	3106	3530	6151	108
H(21B)	1	3823	3968	5963	108
H(21C)	1	3455	3533	3885	108
H(21D)	1	2407	3787	3920	115
H(21E)	1	2731	3719	1701	115
H(21F)	1	2706	4327	2111	115
H(218)	1	5980	6854	6157	58
H(21G)	1	5439	7589	5500	92
H(21H)	1	5784	7439	3560	92
H(21I)	1	6151	7839	5709	92
H(22A)	1	5999	7383	9484	94
H(22B)	1	5585	6667	9830	94
H(22C)	1	5277	7072	9394	94
H(13)	0.740(6)	9263	9300	-2017	106
H(14)	0.740(6)	10127	9768	490	98
H(23)	0.740(6)	3326	5946	1244	103
H(24)	0.740(6)	3680	6781	3798	97
H(13A)	0.740(6)	8351	8840	1287	69
H(13B)	0.740(6)	8796	8833	3167	69
H(14A)	0.740(6)	8827	8201	-507	59
H(15)	0.740(6)	9877	8916	-625	60
H(16A)	0.740(6)	9492	8572	3988	54
H(16B)	0.740(6)	10186	8891	3247	54
H(110)	0.740(6)	8638	6828	-739	61
H(111)	0.740(6)	8523	5908	-1907	66
H(113)	0.740(6)	9198	5729	3997	68
H(114)	0.740(6)	9315	6655	5226	64
H(12D)	0.740(6)	9416	5135	1626	129
H(12E)	0.740(6)	8931	4530	357	129

H(12F)	0.740(6)	8751	4734	2664	129
H(23A)	0.740(6)	3288	5458	6501	69
H(23B)	0.740(6)	2842	5013	4606	69
H(24A)	0.740(6)	3963	5496	2823	58
H(25)	0.740(6)	4290	6541	2728	58
H(26A)	0.740(6)	4256	6156	7313	55
H(26B)	0.740(6)	4628	6849	6570	55
H(210)	0.740(6)	5108	5283	2579	55
H(211)	0.740(6)	5886	5138	1304	65
H(213)	0.740(6)	6794	5810	7144	76
H(214)	0.740(6)	6010	5946	8439	66
H(22D)	0.740(6)	7585	6018	4694	144
H(22E)	0.740(6)	7686	5519	3433	144
H(22F)	0.740(6)	7317	5356	5773	144
H(33)	0.260(6)	9190	9520	-725	140
H(34)	0.260(6)	9739	9552	3342	107
H(43)	0.260(6)	3117	5991	2477	136
H(44)	0.260(6)	3335	6300	5846	129
H(33A)	0.260(6)	8343	8930	1726	65
H(33B)	0.260(6)	8769	8893	3650	65
H(34A)	0.260(6)	8820	8338	-334	75
H(35)	0.260(6)	9875	8929	-33	61
H(36A)	0.260(6)	9315	8407	4208	57
H(36B)	0.260(6)	10038	8804	4116	57
H(310)	0.260(6)	8631	6871	-694	53
H(311)	0.260(6)	8422	5943	-2165	66
H(313)	0.260(6)	9057	5579	3478	87
H(314)	0.260(6)	9273	6514	5006	60
H(12G)	0.260(6)	8382	4463	1484	138
H(12H)	0.260(6)	9086	4965	1453	138
H(12I)	0.260(6)	8796	4505	-631	138
H(43A)	0.260(6)	2747	5015	5054	65
H(43B)	0.260(6)	3208	5436	6991	65
H(44A)	0.260(6)	3820	5501	2988	81
H(45)	0.260(6)	4276	6548	3334	80
H(46A)	0.260(6)	4241	5990	7550	54
H(46B)	0.260(6)	4571	6712	7442	54
H(410)	0.260(6)	5194	5353	2695	59
H(411)	0.260(6)	6013	5257	1548	67
H(413)	0.260(6)	6848	5939	7507	64
H(414)	0.260(6)	6029	6036	8659	53
H(42D)	0.260(6)	7396	5561	6418	113
H(42E)	0.260(6)	7680	6192	5086	113
H(42F)	0.260(6)	7790	5664	4173	113

Table 4. Anisotropic parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C21 H32 O5.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C(12)	41(1)	55(1)	63(1)	-11(1)	4(1)	28(1)
C(17)	39(1)	49(1)	42(1)	-4(1)	-5(1)	22(1)
C(18)	44(1)	57(1)	36(1)	0(1)	-1(1)	29(1)
C(22)	40(1)	42(1)	61(1)	2(1)	14(1)	13(1)
C(27)	45(1)	40(1)	42(1)	-5(1)	-1(1)	17(1)
C(28)	43(1)	41(1)	36(1)	-1(1)	-1(1)	13(1)
C(115)	46(1)	53(1)	59(1)	-3(1)	-2(1)	27(1)
C(116)	54(1)	60(2)	88(2)	3(1)	-9(1)	17(1)
C(117)	64(2)	75(2)	91(2)	7(2)	-8(1)	38(1)
C(118)	42(1)	58(1)	48(1)	-9(1)	-7(1)	27(1)
C(119)	40(1)	78(2)	62(1)	-7(1)	-4(1)	26(1)
C(120)	55(1)	82(2)	50(1)	-9(1)	-12(1)	35(1)
C(215)	46(1)	45(1)	57(1)	-1(1)	2(1)	19(1)
C(216)	75(2)	53(1)	89(2)	-8(1)	-10(1)	33(1)
C(217)	63(2)	62(2)	92(2)	-6(1)	-15(2)	22(1)
C(218)	44(1)	43(1)	47(1)	-7(1)	4(1)	14(1)
C(219)	64(2)	41(1)	63(1)	-4(1)	4(1)	14(1)
C(220)	66(2)	57(1)	51(1)	-13(1)	-3(1)	21(1)
O(11)	29(1)	37(1)	35(2)	-4(1)	0(1)	17(1)
O(12)	78(2)	96(3)	44(1)	12(2)	17(1)	57(2)
O(13)	55(2)	58(2)	97(2)	30(2)	6(1)	27(1)
O(14)	63(2)	42(1)	85(4)	-1(1)	25(2)	21(1)
O(15)	83(3)	57(2)	99(2)	-5(1)	6(2)	47(2)
O(21)	32(2)	30(1)	36(2)	2(1)	4(1)	13(1)
O(22)	58(2)	80(2)	44(1)	18(1)	6(1)	21(2)
O(23)	58(2)	55(1)	95(2)	5(1)	-25(1)	29(1)
O(24)	61(2)	60(2)	87(3)	26(2)	27(2)	41(2)
O(25)	59(2)	100(4)	108(3)	12(2)	14(2)	40(2)
C(11)	45(1)	67(2)	44(1)	-9(1)	3(1)	30(1)
C(13)	46(1)	41(2)	93(3)	-14(2)	4(2)	28(1)
C(14)	47(2)	37(2)	66(2)	3(2)	10(1)	22(1)
C(15)	49(2)	45(2)	55(2)	3(1)	16(1)	23(1)
C(16)	32(2)	48(2)	48(2)	-2(1)	11(1)	14(1)
C(19)	38(2)	50(2)	46(2)	9(2)	4(2)	23(2)
C(110)	53(2)	51(2)	49(2)	3(2)	2(2)	27(2)
C(111)	59(2)	54(2)	56(2)	-3(2)	8(2)	30(2)
C(112)	48(2)	44(2)	78(3)	9(2)	13(2)	26(2)
C(113)	53(2)	53(2)	74(2)	16(2)	6(2)	34(2)
C(114)	56(2)	53(2)	54(2)	8(1)	1(2)	28(2)
C(121)	101(3)	71(2)	112(3)	1(2)	4(2)	62(2)
C(21)	52(1)	45(1)	45(1)	3(1)	13(1)	14(1)
C(23)	32(2)	45(1)	95(3)	4(2)	20(2)	19(1)
C(24)	37(2)	48(2)	66(2)	9(1)	5(2)	25(1)
C(25)	44(2)	48(2)	57(2)	14(1)	11(1)	27(2)
C(26)	50(1)	33(2)	48(2)	12(1)	14(1)	16(1)
C(29)	38(2)	35(2)	46(2)	5(1)	-4(1)	10(1)
C(210)	40(2)	48(2)	44(2)	0(1)	-1(1)	18(2)

C(211)	51(2)	52(2)	57(2)	8(2)	9(2)	24(2)
C(212)	39(2)	55(3)	84(3)	19(2)	14(2)	21(2)
C(213)	41(2)	54(3)	81(3)	7(2)	-14(2)	13(2)
C(214)	52(2)	47(2)	57(2)	-2(2)	-8(2)	17(2)
C(221)	68(2)	114(3)	113(3)	6(2)	3(2)	51(2)
O(31)	55(8)	66(9)	48(6)	15(5)	8(4)	27(6)
O(32)	66(5)	76(6)	38(4)	6(4)	9(3)	39(5)
O(33)	87(6)	85(6)	111(6)	1(4)	-7(4)	47(4)
O(34)	65(5)	63(5)	80(9)	1(4)	12(5)	28(4)
O(35)	92(6)	79(4)	107(5)	-4(4)	-1(5)	45(4)
O(41)	61(7)	51(8)	45(5)	5(4)	-5(4)	23(5)
O(42)	59(5)	70(5)	38(4)	9(3)	5(3)	28(4)
O(43)	82(5)	84(5)	108(6)	-11(4)	-4(4)	42(4)
O(44)	75(6)	74(6)	98(10)	10(5)	10(6)	31(5)
O(45)	38(3)	82(5)	101(5)	6(4)	8(3)	41(4)
C(31)	45(1)	67(2)	44(1)	-9(1)	3(1)	30(1)
C(33)	46(3)	35(3)	91(4)	-20(3)	6(3)	27(2)
C(34)	66(6)	30(5)	98(8)	-7(5)	-5(6)	28(4)
C(35)	42(3)	51(4)	65(5)	-2(4)	14(3)	28(3)
C(36)	31(3)	51(2)	50(3)	-3(2)	9(2)	12(2)
C(39)	37(4)	48(4)	49(4)	5(4)	15(4)	26(3)
C(310)	50(4)	49(4)	44(4)	-3(4)	8(4)	32(3)
C(311)	47(5)	62(6)	61(6)	7(5)	2(4)	30(4)
C(312)	46(6)	65(7)	75(7)	-8(5)	13(5)	27(5)
C(313)	55(7)	65(7)	96(9)	11(6)	7(6)	29(5)
C(314)	45(4)	59(5)	57(4)	11(4)	4(3)	35(4)
C(321)	94(5)	88(5)	99(5)	-2(3)	-1(3)	50(3)
C(41)	52(1)	45(1)	45(1)	3(1)	13(1)	14(1)
C(43)	30(2)	44(2)	94(3)	2(2)	23(2)	23(2)
C(44)	44(5)	66(6)	106(9)	-1(6)	12(5)	37(4)
C(45)	56(6)	46(6)	82(8)	10(5)	24(5)	13(5)
C(46)	52(2)	30(2)	50(3)	9(2)	14(2)	18(2)
C(49)	40(4)	35(4)	41(4)	-1(3)	1(4)	13(3)
C(410)	47(4)	46(4)	53(4)	1(4)	-5(4)	20(4)
C(411)	49(6)	53(6)	60(6)	2(5)	6(5)	22(5)
C(412)	35(5)	42(5)	68(6)	3(4)	-14(4)	16(4)
C(413)	37(4)	50(5)	70(4)	-5(4)	-15(3)	18(4)
C(414)	38(3)	48(4)	49(4)	-7(3)	-14(3)	23(3)
C(421)	67(4)	82(4)	84(4)	-3(3)	-2(3)	41(3)

Table 5. Bond lengths [Å] and angles [°] for C21 H32 O5

C(12)-C(31)	1.429(7)	C(23)-C(24)	1.536(5)
C(12)-C(115)	1.532(3)	C(24)-C(25)	1.531(5)
C(12)-C(11)	1.535(4)	C(25)-C(26)	1.529(5)
C(12)-C(13)	1.538(5)	C(29)-C(214)	1.381(4)
C(12)-C(33)	1.642(10)	C(29)-C(210)	1.383(4)
C(17)-C(18)	1.546(3)	C(210)-C(211)	1.380(4)
C(17)-C(118)	1.549(3)	C(211)-C(212)	1.369(6)
C(17)-C(16)	1.557(5)	C(212)-C(213)	1.372(7)
C(17)-C(36)	1.583(13)	C(213)-C(214)	1.381(5)
C(18)-O(11)	1.448(3)	O(31)-C(31)	1.346(3)
C(18)-O(31)	1.468(11)	O(32)-C(31)	1.211(4)
C(18)-C(19)	1.476(4)	O(33)-C(34)	1.444(4)
C(18)-C(39)	1.591(7)	O(34)-C(35)	1.441(5)
C(22)-C(41)	1.430(7)	O(35)-C(312)	1.369(5)
C(22)-C(23)	1.531(5)	O(35)-C(321)	1.411(6)
C(22)-C(215)	1.536(3)	O(41)-C(41)	1.344(3)
C(22)-C(21)	1.540(4)	O(42)-C(41)	1.213(4)
C(22)-C(43)	1.644(10)	O(43)-C(44)	1.452(4)
C(27)-C(218)	1.547(3)	O(44)-C(45)	1.441(5)
C(27)-C(28)	1.547(3)	O(45)-C(412)	1.362(5)
C(27)-C(26)	1.548(5)	O(45)-C(421)	1.425(7)
C(27)-C(46)	1.588(12)	C(33)-C(34)	1.527(6)
C(28)-O(21)	1.450(4)	C(34)-C(35)	1.537(5)
C(28)-O(41)	1.475(13)	C(35)-C(36)	1.538(5)
C(28)-C(49)	1.494(7)	C(39)-C(314)	1.384(4)
C(28)-C(29)	1.515(4)	C(39)-C(310)	1.389(4)
C(115)-C(116)	1.517(4)	C(310)-C(311)	1.380(4)
C(115)-C(117)	1.529(4)	C(311)-C(312)	1.372(6)
C(118)-C(120)	1.523(3)	C(312)-C(313)	1.358(7)
C(118)-C(119)	1.527(4)	C(313)-C(314)	1.400(6)
C(215)-C(216)	1.509(4)	C(43)-C(44)	1.536(5)
C(215)-C(217)	1.526(4)	C(44)-C(45)	1.530(5)
C(218)-C(220)	1.524(3)	C(45)-C(46)	1.528(5)
C(218)-C(219)	1.525(4)	C(49)-C(414)	1.380(4)
O(11)-C(11)	1.349(3)	C(49)-C(410)	1.383(4)
O(12)-C(11)	1.214(4)	C(410)-C(411)	1.380(4)
O(13)-C(14)	1.443(4)	C(411)-C(412)	1.368(6)
O(14)-C(15)	1.441(4)	C(412)-C(413)	1.372(7)
O(15)-C(112)	1.370(4)	C(413)-C(414)	1.381(5)
O(15)-C(121)	1.412(6)		
O(21)-C(21)	1.347(3)	C(31)-C(12)-C(115)	112.9(4)
O(22)-C(21)	1.216(4)	C(31)-C(12)-C(11)	2.6(6)
O(23)-C(24)	1.451(4)	C(115)-C(12)-C(11)	111.6(2)
O(24)-C(25)	1.442(4)	C(31)-C(12)-C(13)	105.2(6)
O(25)-C(212)	1.361(4)	C(115)-C(12)-C(13)	112.8(3)
O(25)-C(221)	1.422(7)	C(11)-C(12)-C(13)	107.8(3)
C(13)-C(14)	1.527(5)	C(31)-C(12)-C(33)	107.0(5)
C(14)-C(15)	1.538(4)	C(115)-C(12)-C(33)	120.7(6)
C(15)-C(16)	1.539(5)	C(11)-C(12)-C(33)	109.5(5)
C(19)-C(114)	1.385(4)	C(13)-C(12)-C(33)	11.3(5)
C(19)-C(110)	1.388(4)	C(18)-C(17)-C(118)	110.42(18)
C(110)-C(111)	1.380(4)	C(18)-C(17)-C(16)	114.8(2)
C(111)-C(112)	1.372(6)	C(118)-C(17)-C(16)	111.2(2)
C(112)-C(113)	1.358(7)	C(18)-C(17)-C(36)	103.1(6)
C(113)-C(114)	1.400(6)	C(118)-C(17)-C(36)	113.0(5)

C (16) -C (17) -C (36)	12.9 (5)	C (13) -C (14) -C (15)	114.2 (4)
O (11) -C (18) -O (31)	10.1 (8)	O (14) -C (15) -C (14)	107.8 (3)
O (11) -C (18) -C (19)	109.8 (2)	O (14) -C (15) -C (16)	107.4 (3)
O (31) -C (18) -C (19)	102.9 (6)	C (14) -C (15) -C (16)	116.3 (3)
O (11) -C (18) -C (17)	103.5 (3)	C (15) -C (16) -C (17)	116.4 (3)
		C (114) -C (19) -C (110)	117.7 (3)
O (31) -C (18) -C (17)	113.5 (7)	C (114) -C (19) -C (18)	118.5 (3)
C (19) -C (18) -C (17)	113.95 (18)	C (110) -C (19) -C (18)	123.8 (3)
O (11) -C (18) -C (39)	109.2 (4)	C (111) -C (110) -C (19)	120.5 (3)
O (31) -C (18) -C (39)	102.3 (5)	C (112) -C (111) -C (110)	121.2 (4)
C (19) -C (18) -C (39)	1.0 (3)	C (113) -C (112) -O (15)	125.6 (4)
C (17) -C (18) -C (39)	114.9 (2)	C (113) -C (112) -C (111)	119.4 (3)
C (41) -C (22) -C (23)	105.6 (6)	O (15) -C (112) -C (111)	115.0 (4)
C (41) -C (22) -C (215)	112.5 (4)	C (112) -C (113) -C (114)	120.1 (3)
C (23) -C (22) -C (215)	113.0 (3)	C (19) -C (114) -C (113)	121.1 (3)
C (41) -C (22) -C (21)	2.5 (6)	O (22) -C (21) -O (21)	123.7 (3)
C (23) -C (22) -C (21)	108.1 (3)	O (22) -C (21) -C (22)	128.6 (3)
C (215) -C (22) -C (21)	111.5 (2)	O (21) -C (21) -C (22)	107.6 (3)
C (41) -C (22) -C (43)	107.0 (5)	C (22) -C (23) -C (24)	119.0 (4)
C (23) -C (22) -C (43)	11.2 (5)	O (23) -C (24) -C (25)	107.5 (3)
C (215) -C (22) -C (43)	121.1 (6)	O (23) -C (24) -C (23)	109.9 (3)
C (21) -C (22) -C (43)	109.3 (5)	C (25) -C (24) -C (23)	113.9 (4)
C (218) -C (27) -C (28)	110.49 (18)	O (24) -C (25) -C (26)	107.8 (4)
C (218) -C (27) -C (26)	111.5 (2)	O (24) -C (25) -C (24)	108.5 (3)
C (28) -C (27) -C (26)	114.7 (2)	C (26) -C (25) -C (24)	116.4 (3)
C (218) -C (27) -C (46)	112.7 (5)	C (25) -C (26) -C (27)	117.4 (3)
C (28) -C (27) -C (46)	103.6 (6)	C (214) -C (29) -C (210)	117.6 (3)
C (26) -C (27) -C (46)	12.5 (6)	C (214) -C (29) -C (28)	119.7 (3)
O (21) -C (28) -O (41)	10.8 (10)	C (210) -C (29) -C (28)	122.8 (3)
O (21) -C (28) -C (49)	114.8 (5)	C (211) -C (210) -C (29)	120.2 (3)
O (41) -C (28) -C (49)	107.3 (7)	C (212) -C (211) -C (210)	121.3 (4)
O (21) -C (28) -C (29)	108.0 (3)	O (25) -C (212) -C (211)	116.2 (5)
O (41) -C (28) -C (29)	100.6 (7)	O (25) -C (212) -C (213)	124.3 (4)
C (49) -C (28) -C (29)	6.8 (5)	C (211) -C (212) -C (213)	119.5 (3)
O (21) -C (28) -C (27)	103.4 (3)	C (212) -C (213) -C (214)	119.0 (3)
O (41) -C (28) -C (27)	114.0 (8)	C (29) -C (214) -C (213)	122.4 (4)
C (49) -C (28) -C (27)	112.2 (3)	C (31) -O (31) -C (18)	120.0 (7)
C (29) -C (28) -C (27)	115.00 (18)	C (312) -O (35) -C (321)	118.5 (6)
C (116) -C (115) -C (117)	111.0 (2)	C (41) -O (41) -C (28)	119.6 (8)
C (116) -C (115) -C (12)	109.9 (2)	C (412) -O (45) -C (421)	116.9 (6)
C (117) -C (115) -C (12)	112.1 (2)	O (32) -C (31) -O (31)	124.9 (5)
C (120) -C (118) -C (119)	110.0 (2)	O (32) -C (31) -C (12)	115.8 (6)
C (120) -C (118) -C (17)	112.34 (18)	O (31) -C (31) -C (12)	117.7 (6)
C (119) -C (118) -C (17)	111.3 (2)	C (34) -C (33) -C (12)	110.3 (8)
C (216) -C (215) -C (217)	110.8 (2)	O (33) -C (34) -C (33)	110.2 (4)
C (216) -C (215) -C (22)	110.0 (2)	O (33) -C (34) -C (35)	107.1 (4)
C (217) -C (215) -C (22)	111.6 (2)	C (33) -C (34) -C (35)	114.7 (5)
C (220) -C (218) -C (219)	110.1 (2)	O (34) -C (35) -C (34)	107.9 (4)
C (220) -C (218) -C (27)	112.56 (19)	O (34) -C (35) -C (36)	107.6 (4)
C (219) -C (218) -C (27)	111.5 (2)	C (34) -C (35) -C (36)	116.7 (4)
C (11) -O (11) -C (18)	117.1 (2)	C (35) -C (36) -C (17)	112.3 (8)
C (112) -O (15) -C (121)	117.9 (4)	C (314) -C (39) -C (310)	117.7 (4)
C (21) -O (21) -C (28)	116.9 (2)	C (314) -C (39) -C (18)	125.1 (6)
C (212) -O (25) -C (221)	118.3 (5)	C (310) -C (39) -C (18)	117.2 (6)
O (12) -C (11) -O (11)	123.6 (3)	C (311) -C (310) -C (39)	120.5 (4)
O (12) -C (11) -C (12)	128.6 (3)	C (312) -C (311) -C (310)	121.3 (4)
O (11) -C (11) -C (12)	107.8 (3)	C (313) -C (312) -O (35)	125.8 (5)
C (14) -C (13) -C (12)	119.4 (4)	C (313) -C (312) -C (311)	119.3 (4)
O (13) -C (14) -C (13)	110.8 (3)	O (35) -C (312) -C (311)	114.9 (5)
O (13) -C (14) -C (15)	107.3 (3)	C (312) -C (313) -C (314)	120.1 (4)

C (39) -C (314) -C (313)	121.1 (4)	C (414) -C (49) -C (410)	118.0 (3)
O (42) -C (41) -O (41)	125.1 (5)	C (414) -C (49) -C (28)	122.1 (6)
O (42) -C (41) -C (22)	115.5 (6)	C (410) -C (49) -C (28)	119.9 (6)
O (41) -C (41) -C (22)	118.1 (5)	C (411) -C (410) -C (49)	120.1 (4)
C (44) -C (43) -C (22)	110.6 (8)	C (412) -C (411) -C (410)	121.0 (4)
O (43) -C (44) -C (45)	107.2 (4)	O (45) -C (412) -C (411)	116.4 (5)
O (43) -C (44) -C (43)	109.3 (4)	O (45) -C (412) -C (413)	123.7 (5)
C (45) -C (44) -C (43)	114.4 (5)	C (411) -C (412) -C (413)	119.9 (4)
O (44) -C (45) -C (46)	108.2 (5)	C (412) -C (413) -C (414)	119.0 (4)
O (44) -C (45) -C (44)	108.7 (4)	C (49) -C (414) -C (413)	122.1 (4)
C (46) -C (45) -C (44)	116.9 (4)		
C (45) -C (46) -C (27)	113.1 (8)		

Table 6. Torsion angles [$^{\circ}$] for C21 H32 O5.

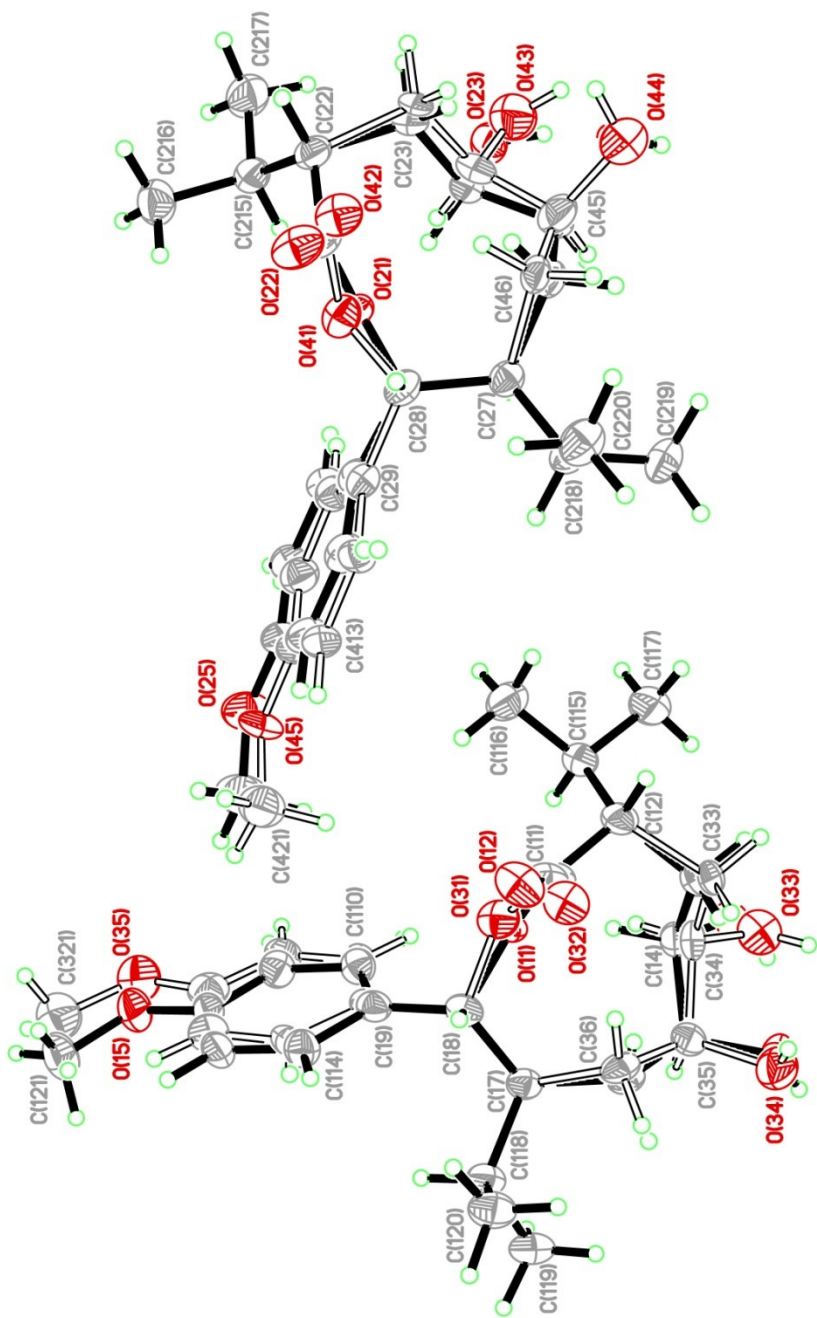
C(118)-C(17)-C(18)-O(11)	176.24(18)	C(39)-C(18)-O(11)-C(11)	123.6(5)
C(16)-C(17)-C(18)-O(11)	49.6(3)	O(41)-C(28)-O(21)-C(21)	77(2)
C(36)-C(17)-C(18)-O(11)	55.3(4)	C(49)-C(28)-O(21)-C(21)	124.0(6)
C(118)-C(17)-C(18)-O(31)	178.0(4)	C(29)-C(28)-O(21)-C(21)	124.2(5)
C(16)-C(17)-C(18)-O(31)	51.4(5)	C(27)-C(28)-O(21)-C(21)	-113.5(5)
C(36)-C(17)-C(18)-O(31)	57.1(6)	C(18)-O(11)-C(11)-O(12)	-21.7(7)
C(118)-C(17)-C(18)-C(19)	-64.6(3)	C(18)-O(11)-C(11)-C(12)	160.3(4)
C(16)-C(17)-C(18)-C(19)	168.8(3)	C(31)-C(12)-C(11)-O(12)	122(10)
C(36)-C(17)-C(18)-C(19)	174.5(4)	C(115)-C(12)-C(11)-O(12)	-119.1(5)
C(118)-C(17)-C(18)-C(39)	-64.7(5)	C(13)-C(12)-C(11)-O(12)	116.5(6)
C(16)-C(17)-C(18)-C(39)	168.6(5)	C(33)-C(12)-C(11)-O(12)	104.7(8)
C(36)-C(17)-C(18)-C(39)	174.3(6)	C(31)-C(12)-C(11)-O(11)	-60(9)
C(218)-C(27)-C(28)-O(21)	176.18(19)	C(115)-C(12)-C(11)-O(11)	58.8(4)
C(26)-C(27)-C(28)-O(21)	49.1(3)	C(13)-C(12)-C(11)-O(11)	-65.6(5)
C(46)-C(27)-C(28)-O(21)	55.3(4)	C(33)-C(12)-C(11)-O(11)	-77.4(6)
C(218)-C(27)-C(28)-O(41)	178.2(4)	C(31)-C(12)-C(13)-C(14)	66.3(5)
C(26)-C(27)-C(28)-O(41)	51.1(5)	C(115)-C(12)-C(13)-C(14)	-57.2(4)
C(46)-C(27)-C(28)-O(41)	57.4(6)	C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	66.5(4)
C(218)-C(27)-C(28)-C(49)	-59.6(5)	C(33)-C(12)-C(13)-C(14)	167(3)
C(26)-C(27)-C(28)-C(49)	173.3(5)	C(12)-C(13)-C(14)-O(13)	121.7(4)
C(46)-C(27)-C(28)-C(49)	179.5(6)	C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	-116.9(4)
C(218)-C(27)-C(28)-C(29)	-66.3(3)	O(13)-C(14)-C(15)-O(14)	61.9(5)
C(26)-C(27)-C(28)-C(29)	166.6(3)	C(13)-C(14)-C(15)-O(14)	-61.4(4)
C(46)-C(27)-C(28)-C(29)	172.8(4)	O(13)-C(14)-C(15)-C(16)	-177.5(4)
C(31)-C(12)-C(115)-C(116)	61.5(5)	C(13)-C(14)-C(15)-C(16)	59.2(5)
C(11)-C(12)-C(115)-C(116)	59.0(3)	O(14)-C(15)-C(16)-C(17)	-168.5(3)
C(13)-C(12)-C(115)-C(116)	-179.4(3)	C(14)-C(15)-C(16)-C(17)	70.7(4)
C(33)-C(12)-C(115)-C(116)	-170.3(5)	C(18)-C(17)-C(16)-C(15)	-102.2(3)
C(31)-C(12)-C(115)-C(117)	-174.6(5)	C(118)-C(17)-C(16)-C(15)	131.5(2)
C(11)-C(12)-C(115)-C(117)	-177.1(3)	C(36)-C(17)-C(16)-C(15)	-128(2)
C(13)-C(12)-C(115)-C(117)	-55.6(3)	O(11)-C(18)-C(19)-C(114)	-146.3(4)
C(33)-C(12)-C(115)-C(117)	-46.4(5)	O(31)-C(18)-C(19)-C(114)	-138.6(6)
C(18)-C(17)-C(118)-C(120)	-68.1(3)	C(17)-C(18)-C(19)-C(114)	98.2(3)
C(16)-C(17)-C(118)-C(120)	60.5(3)	C(39)-C(18)-C(19)-C(114)	-90(32)
C(36)-C(17)-C(118)-C(120)	46.7(6)	O(11)-C(18)-C(19)-C(110)	35.7(4)
C(18)-C(17)-C(118)-C(119)	168.06(19)	O(31)-C(18)-C(19)-C(110)	43.4(7)
C(16)-C(17)-C(118)-C(119)	-63.3(3)	C(17)-C(18)-C(19)-C(110)	-79.9(3)
C(36)-C(17)-C(118)-C(119)	-77.1(6)	C(39)-C(18)-C(19)-C(110)	91(32)
C(41)-C(22)-C(215)-C(216)	61.8(5)	C(114)-C(19)-C(110)-C(111)	-1.0(2)
C(23)-C(22)-C(215)-C(216)	-178.8(2)	C(18)-C(19)-C(110)-C(111)	177.0(2)
C(21)-C(22)-C(215)-C(216)	59.3(3)	C(19)-C(110)-C(111)-C(112)	-0.3(2)
C(43)-C(22)-C(215)-C(216)	-170.0(5)	C(121)-O(15)-C(112)-C(113)	-3.3(6)
C(41)-C(22)-C(215)-C(217)	-174.8(5)	C(121)-O(15)-C(112)-C(111)	176.3(4)
C(23)-C(22)-C(215)-C(217)	-55.3(3)	C(110)-C(111)-C(112)-C(113)	1.5(5)
C(21)-C(22)-C(215)-C(217)	-177.2(3)	C(110)-C(111)-C(112)-O(15)	-178.1(2)
C(43)-C(22)-C(215)-C(217)	-46.6(5)	O(15)-C(112)-C(113)-C(114)	178.2(4)
C(28)-C(27)-C(218)-C(220)	-68.0(3)	C(111)-C(112)-C(113)-C(114)	-1.4(6)
C(26)-C(27)-C(218)-C(220)	60.8(3)	C(110)-C(112)-C(114)-C(113)	1.2(4)
C(46)-C(27)-C(218)-C(220)	47.3(6)	C(18)-C(19)-C(114)-C(113)	-177.0(3)
C(28)-C(27)-C(218)-C(219)	167.66(19)	C(112)-C(113)-C(114)-C(19)	0.0(6)
C(26)-C(27)-C(218)-C(219)	-63.5(3)	C(28)-O(21)-C(21)-O(22)	-22.3(8)
C(46)-C(27)-C(218)-C(219)	-77.0(6)	C(28)-O(21)-C(21)-C(22)	160.4(5)
O(31)-C(18)-O(11)-C(11)	76(2)	C(41)-C(22)-C(21)-O(22)	128(11)
C(19)-C(18)-O(11)-C(11)	124.4(4)	C(23)-C(22)-C(21)-O(22)	117.1(6)
C(17)-C(18)-O(11)-C(11)	-113.6(4)	C(215)-C(22)-C(21)-O(22)	-118.2(5)

C(43)-C(22)-C(21)-O(22)	105.3(8)	C(11)-C(12)-C(33)-C(34)	70.3(7)
C(41)-C(22)-C(21)-O(21)	-55(10)	C(13)-C(12)-C(33)-C(34)	-13(2)
C(23)-C(22)-C(21)-O(21)	-65.8(5)	C(12)-C(33)-C(34)-O(33)	130.3(9)
C(215)-C(22)-C(21)-O(21)	58.9(4)	C(12)-C(33)-C(34)-C(35)	-108.9(8)
C(43)-C(22)-C(21)-O(21)	-77.5(7)	O(33)-C(34)-C(35)-O(34)	56.9(9)
C(41)-C(22)-C(23)-C(24)	65.5(5)	C(33)-C(34)-C(35)-O(34)	-65.7(9)
C(215)-C(22)-C(23)-C(24)	-57.8(4)	O(33)-C(34)-C(35)-C(36)	178.1(9)
C(21)-C(22)-C(23)-C(24)	66.0(4)	C(33)-C(34)-C(35)-C(36)	55.6(9)
C(43)-C(22)-C(23)-C(24)	164(3)	O(34)-C(35)-C(36)-C(17)	-152.0(9)
C(22)-C(23)-C(24)-O(23)	122.5(4)	C(34)-C(35)-C(36)-C(17)	86.6(10)
C(22)-C(23)-C(24)-C(25)	-116.8(4)	C(18)-C(17)-C(36)-C(35)	-116.0(6)
O(23)-C(24)-C(25)-O(24)	60.9(5)	C(118)-C(17)-C(36)-C(35)	124.8(5)
C(23)-C(24)-C(25)-O(24)	-61.1(5)	C(16)-C(17)-C(36)-C(35)	40(2)
O(23)-C(24)-C(25)-C(26)	-177.3(4)	O(11)-C(18)-C(39)-C(314)	-145.3(7)
C(23)-C(24)-C(25)-C(26)	60.7(5)	O(31)-C(18)-C(39)-C(314)	-137.6(9)
O(24)-C(25)-C(26)-C(27)	-167.9(3)	C(19)-C(18)-C(39)-C(314)	90(32)
C(24)-C(25)-C(26)-C(27)	69.9(5)	C(17)-C(18)-C(39)-C(314)	99.0(7)
C(218)-C(27)-C(26)-C(25)	131.5(3)	O(11)-C(18)-C(39)-C(310)	35.0(7)
C(28)-C(27)-C(26)-C(25)	-101.9(3)	O(31)-C(18)-C(39)-C(310)	42.6(8)
C(46)-C(27)-C(26)-C(25)	-131(3)	C(19)-C(18)-C(39)-C(310)	-89(32)
O(21)-C(28)-C(29)-C(214)	-146.4(4)	C(17)-C(18)-C(39)-C(310)	-80.8(7)
O(41)-C(28)-C(29)-C(214)	-138.3(7)	C(314)-C(39)-C(310)-C(311)	-0.3(3)
C(49)-C(28)-C(29)-C(214)	32(3)	C(18)-C(39)-C(310)-C(311)	179.4(3)
C(27)-C(28)-C(29)-C(214)	98.7(3)	C(39)-C(310)-C(311)-C(312)	-0.3(3)
O(21)-C(28)-C(29)-C(210)	35.7(4)	C(321)-O(35)-C(312)-C(313)	-3.1(16)
O(41)-C(28)-C(29)-C(210)	43.8(7)	C(321)-O(35)-C(312)-C(311)	177.5(13)
C(49)-C(28)-C(29)-C(210)	-146(4)	C(310)-C(311)-C(312)-C(313)	0.8(7)
C(27)-C(28)-C(29)-C(210)	-79.2(3)	C(310)-C(311)-C(312)-O(35)	-179.7(4)
C(214)-C(29)-C(210)-C(211)	-1.3(2)	O(35)-C(312)-C(313)-C(314)	179.7(6)
C(28)-C(29)-C(210)-C(211)	176.7(2)	C(311)-C(312)-C(313)-C(314)	-0.8(9)
C(29)-C(210)-C(211)-C(212)	-0.3(2)	C(310)-C(39)-C(314)-C(313)	0.3(7)
C(221)-O(25)-C(212)-C(211)	175.6(6)	C(18)-C(39)-C(314)-C(313)	-179.4(5)
C(221)-O(25)-C(212)-C(213)	-3.7(8)	C(312)-C(313)-C(314)-C(39)	0.3(9)
C(210)-C(211)-C(212)-O(25)	-177.7(3)	C(28)-O(41)-C(41)-O(42)	-18.8(19)
C(210)-C(211)-C(212)-C(213)	1.6(5)	C(28)-O(41)-C(41)-C(22)	147.4(13)
O(25)-C(212)-C(213)-C(214)	178.0(4)	C(23)-C(22)-C(41)-O(42)	86.3(10)
C(211)-C(212)-C(213)-C(214)	-1.2(6)	C(215)-C(22)-C(41)-O(42)	-150.0(8)
C(210)-C(29)-C(214)-C(213)	1.7(4)	C(21)-C(22)-C(41)-O(42)	-83(10)
C(28)-C(29)-C(214)-C(213)	-176.3(3)	C(43)-C(22)-C(41)-O(42)	74.8(11)
C(212)-C(213)-C(214)-C(29)	-0.4(6)	C(23)-C(22)-C(41)-O(41)	-81.1(11)
O(11)-C(18)-O(31)-C(31)	-81(3)	C(215)-C(22)-C(41)-O(41)	42.6(11)
C(19)-C(18)-O(31)-C(31)	145.4(11)	C(21)-C(22)-C(41)-O(41)	109(11)
C(17)-C(18)-O(31)-C(31)	-91.0(11)	C(43)-C(22)-C(41)-O(41)	-92.7(12)
C(39)-C(18)-O(31)-C(31)	144.6(10)	C(41)-C(22)-C(43)-C(44)	69.0(7)
O(21)-C(28)-O(41)-C(41)	-79(3)	C(23)-C(22)-C(43)-C(44)	-16(2)
C(49)-C(28)-O(41)-C(41)	145.3(12)	C(215)-C(22)-C(43)-C(44)	-61.5(7)
C(29)-C(28)-O(41)-C(41)	146.5(13)	C(21)-C(22)-C(43)-C(44)	70.0(7)
C(27)-C(28)-O(41)-C(41)	-89.9(13)	C(22)-C(43)-C(44)-O(43)	130.6(9)
C(18)-O(31)-C(31)-O(32)	-16.8(17)	C(22)-C(43)-C(44)-C(45)	-109.1(8)
C(18)-O(31)-C(31)-C(12)	148.3(11)	O(43)-C(44)-C(45)-O(44)	55.2(9)
C(115)-C(12)-C(31)-O(32)	-150.5(8)	C(43)-C(44)-C(45)-O(44)	-66.2(9)
C(11)-C(12)-C(31)-O(32)	-88(10)	O(43)-C(44)-C(45)-C(46)	178.0(9)
C(13)-C(12)-C(31)-O(32)	86.1(9)	C(43)-C(44)-C(45)-C(46)	56.6(9)
C(33)-C(12)-C(31)-O(32)	74.5(10)	O(44)-C(45)-C(46)-C(27)	-152.0(9)
C(115)-C(12)-C(31)-O(31)	43.0(10)	C(44)-C(45)-C(46)-C(27)	84.9(10)
C(11)-C(12)-C(31)-O(31)	105(10)	C(218)-C(27)-C(46)-C(45)	124.8(5)
C(13)-C(12)-C(31)-O(31)	-80.4(10)	C(28)-C(27)-C(46)-C(45)	-115.8(6)
C(33)-C(12)-C(31)-O(31)	-92.0(11)	C(26)-C(27)-C(46)-C(45)	37(2)
C(31)-C(12)-C(33)-C(34)	69.5(8)	O(21)-C(28)-C(49)-C(414)	-145.6(8)
C(115)-C(12)-C(33)-C(34)	-61.2(7)	O(41)-C(28)-C(49)-C(414)	-137.3(10)

C(29)-C(28)-C(49)-C(414) -147(4)
C(27)-C(28)-C(49)-C(414) 96.7(8)
O(21)-C(28)-C(49)-C(410) 34.8(8)
O(41)-C(28)-C(49)-C(410) 43.1(10)
C(29)-C(28)-C(49)-C(410) 33(3)
C(27)-C(28)-C(49)-C(410) -82.8(7)
C(414)-C(49)-C(410)-C(411) -0.4(3)
C(28)-C(49)-C(410)-C(411) 179.2(3)
C(49)-C(410)-C(411)-C(412) 0.1(3)
C(421)-O(45)-C(412)-C(411) 174.2(14)
C(421)-O(45)-C(412)-C(413) -5.1(16)
C(410)-C(411)-C(412)-O(45) -179.1(4)
C(410)-C(411)-C(412)-C(413) 0.2(7)
O(45)-C(412)-C(413)-C(414) 179.0(6)
C(411)-C(412)-C(413)-C(414) -0.2(9)
C(410)-C(49)-C(414)-C(413) 0.4(7)
C(28)-C(49)-C(414)-C(413) -179.2(5)
C(412)-C(413)-C(414)-C(49) -0.1(10)

Table 7. Bond lengths [\AA] and angles [$^\circ$] related to the hydrogen bonding for C21 H32 O5.

D-H	..A	d(D-H)	d(H..A)	d(D..A)	<DHA
O(13)-H(13)	O(14)	0.84	2.35	2.792(6)	113.1
O(23)-H(23)	O(24)	0.84	2.38	2.797(6)	111.4
O(33)-H(33)	O(34)	0.84	2.42	2.739(12)	103.1
O(43)-H(43)	O(44)	0.84	2.28	2.738(12)	114.5



ORTEP view of the C₂₁ H₃₂ O₅ compound with the numbering scheme adopted. Ellipsoids drawn at 30% probability level. Hydrogen atoms are represented by sphere of arbitrary size.

REFERENCES

Flack, H.D. (1983). *Acta Cryst.* A39, 876-881.

Flack, H.D. and Schwarzenbach, D. (1988). *Acta Cryst.* A44, 499-506.

SAINT (2006) Release 7.34A; Integration Software for Single Crystal Data. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

Sheldrick, G.M. (2008). SADABS, Bruker Area Detector Absorption Corrections. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

Sheldrick, G.M. (2008). *Acta Cryst.* A64, 112-122.

SHELXTL (2001) version 6.12; Bruker Analytical X-ray Systems Inc., Madison, WI 53719-1173.

APEX2 (2008) ; Bruker Molecular Analysis Research Tool. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

Spek, A.L. (2008). PLATON, A Multipurpose Crystallographic Tool, Utrecht University, Utrecht, The Netherlands.

Maris, T. (2004). UdmX, University of Montréal, Montréal, QC, Canada.

XPREP (2008) Version 2008/2; X-ray data Preparation and Reciprocal space Exploration Program. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

Syn-Bromosulfonamide 1.62

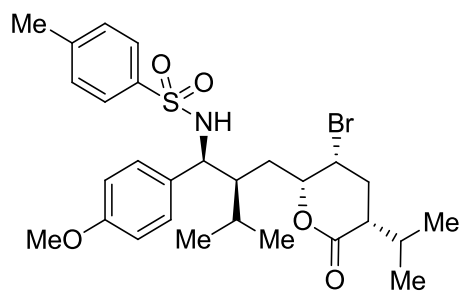


CRYSTAL AND MOLECULAR STRUCTURE OF
C28 H38 Br N O5 S COMPOUND (rober7)

Equipe Hanessian

Département de chimie, Université de Montréal,

C.P. 6128, Succ. Centre-Ville, Montréal, Québec, H3C 3J7 (Canada)



Structure solved and refined in the laboratory of X-ray diffraction Université de Montréal by Robert D. Giacometti.

Table 1. Crystal data and structure refinement for C₂₈ H₃₈ Br N O₅ S.

Identification code	rober7
Empirical formula	C ₂₈ H ₃₈ Br N O ₅ S
Formula weight	580.56
Temperature	150K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system	Orthorhombic
Space group	P212121
Unit cell dimensions	a = 8.2272(4) Å $\alpha = 90^\circ$ b = 18.3055(8) Å $\beta = 90^\circ$ c = 18.5334(9) Å $\gamma = 90^\circ$
Volume	2791.2(2) Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.382 g/cm ³
Absorption coefficient	3.010 mm ⁻¹
F(000)	1216
Crystal size	0.20 x 0.05 x 0.05 mm
Theta range for data collection	3.39 to 69.75°
Index ranges	-9 ≤ h ≤ 9, -22 ≤ k ≤ 20, -22 ≤ l ≤ 22
Reflections collected	56291
Independent reflections	5227 [R _{int} = 0.049]
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.8603 and 0.6653
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	5227 / 0 / 332
Goodness-of-fit on F ²	1.041
Final R indices [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0276, wR ₂ = 0.0743
R indices (all data)	R ₁ = 0.0281, wR ₂ = 0.0747

Absolute structure parameter	-0.023(12)
Extinction coefficient	0.00119(11)
Largest diff. peak and hole	0.386 and -0.317 e/Å ³

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C28 H38 Br N O5 S.

U_{eq} is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U_{eq}
Br(1)	3977(1)	2598(1)	9671(1)	49(1)
S(1)	10004(1)	5154(1)	7447(1)	29(1)
O(1)	2396(2)	4064(1)	9050(1)	29(1)
O(2)	-53(2)	4069(1)	9483(1)	34(1)
O(3)	9317(2)	5001(1)	6754(1)	37(1)
O(4)	11707(2)	5032(1)	7571(1)	37(1)
O(5)	4739(2)	6831(1)	10008(1)	41(1)
N(1)	9057(2)	4677(1)	8042(1)	28(1)
C(1)	1396(2)	4049(1)	9617(1)	27(1)
C(2)	2017(2)	3998(1)	10381(1)	31(1)
C(3)	3880(3)	3945(1)	10447(1)	38(1)
C(4)	4651(3)	3625(1)	9779(1)	35(1)
C(5)	4157(2)	4078(1)	9134(1)	26(1)
C(6)	4832(2)	3866(1)	8403(1)	26(1)
C(7)	6703(2)	3903(1)	8336(1)	24(1)
C(8)	7270(2)	4675(1)	8097(1)	25(1)
C(9)	6637(2)	5281(1)	8586(1)	26(1)
C(10)	5435(3)	5750(1)	8351(1)	31(1)
C(11)	4765(3)	6281(1)	8807(1)	35(1)
C(12)	5316(3)	6334(1)	9510(1)	31(1)
C(13)	6530(3)	5867(1)	9757(1)	32(1)
C(14)	7184(3)	5348(1)	9297(1)	29(1)
C(15)	3356(4)	7247(2)	9813(2)	63(1)
C(16)	1345(3)	4621(2)	10858(1)	46(1)
C(17)	1525(4)	5366(2)	10496(2)	67(1)
C(18)	-400(3)	4485(2)	11102(2)	59(1)
C(19)	7375(3)	3303(1)	7828(1)	29(1)
C(20)	7135(3)	2537(1)	8137(1)	41(1)
C(21)	6704(3)	3346(1)	7064(1)	42(1)
C(22)	9577(2)	6081(1)	7631(1)	29(1)
C(23)	8698(3)	6493(1)	7146(1)	33(1)
C(24)	8354(3)	7223(1)	7306(1)	35(1)
C(25)	8873(3)	7531(1)	7950(1)	33(1)
C(26)	9768(3)	7102(1)	8428(1)	34(1)
C(27)	10126(3)	6381(1)	8274(1)	34(1)
C(28)	8465(3)	8309(1)	8139(2)	45(1)

Table 3. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C28 H38 Br N O5 S.

	x	y	z	U_{eq}
H(1)	9624	4408	8344	34
H(2)	1572	3533	10584	37
H(3A)	4331	4439	10532	46
H(3B)	4157	3637	10868	46
H(4)	5860	3645	9831	42
H(5)	4485	4595	9231	32
H(6A)	4351	4192	8033	31
H(6B)	4478	3362	8292	31
H(7)	7164	3811	8827	29
H(8)	6826	4765	7603	30
H(10)	5053	5711	7869	37
H(11)	3942	6601	8635	42
H(13)	6910	5905	10239	38
H(14)	8017	5033	9467	35
H(15A)	2484	6918	9657	94
H(15B)	3638	7578	9417	94
H(15C)	2988	7532	10229	94
H(16)	2029	4634	11304	55
H(17A)	835	5385	10065	100
H(17B)	2662	5441	10356	100
H(17C)	1194	5751	10833	100
H(18A)	-460	4017	11357	89
H(18B)	-1117	4472	10680	89
H(18C)	-744	4879	11427	89
H(19)	8575	3384	7792	35
H(20A)	7690	2181	7829	61
H(20B)	5972	2424	8155	61
H(20C)	7590	2516	8625	61
H(21A)	5517	3301	7078	63
H(21B)	7159	2948	6774	63
H(21C)	7002	3816	6848	63
H(23)	8328	6283	6708	40
H(24)	7761	7511	6970	42
H(26)	10139	7309	8869	41
H(27)	10739	6095	8603	40
H(28A)	7504	8318	8452	67
H(28B)	8238	8584	7697	67
H(28C)	9385	8532	8392	67

Table 4. Anisotropic parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C28 H38 Br N O5 S.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
Br (1)	56 (1)	36 (1)	56 (1)	15 (1)	21 (1)	14 (1)
S (1)	31 (1)	25 (1)	32 (1)	1 (1)	5 (1)	-1 (1)
O (1)	23 (1)	37 (1)	27 (1)	5 (1)	0 (1)	3 (1)
O (2)	24 (1)	42 (1)	35 (1)	0 (1)	0 (1)	5 (1)
O (3)	48 (1)	34 (1)	31 (1)	0 (1)	4 (1)	-4 (1)
O (4)	29 (1)	32 (1)	49 (1)	3 (1)	8 (1)	1 (1)
O (5)	48 (1)	38 (1)	38 (1)	-11 (1)	-4 (1)	17 (1)
N (1)	27 (1)	26 (1)	33 (1)	5 (1)	3 (1)	0 (1)
C (1)	28 (1)	23 (1)	30 (1)	0 (1)	2 (1)	1 (1)
C (2)	28 (1)	37 (1)	27 (1)	0 (1)	1 (1)	-3 (1)
C (3)	29 (1)	59 (1)	27 (1)	-2 (1)	-1 (1)	-5 (1)
C (4)	26 (1)	50 (1)	30 (1)	6 (1)	-1 (1)	3 (1)
C (5)	20 (1)	32 (1)	27 (1)	0 (1)	0 (1)	-1 (1)
C (6)	23 (1)	27 (1)	27 (1)	-2 (1)	1 (1)	-3 (1)
C (7)	25 (1)	22 (1)	26 (1)	1 (1)	2 (1)	-4 (1)
C (8)	26 (1)	23 (1)	28 (1)	1 (1)	1 (1)	-1 (1)
C (9)	28 (1)	21 (1)	29 (1)	1 (1)	1 (1)	-3 (1)
C (10)	35 (1)	29 (1)	29 (1)	0 (1)	-1 (1)	3 (1)
C (11)	39 (1)	31 (1)	35 (1)	0 (1)	-3 (1)	11 (1)
C (12)	35 (1)	25 (1)	34 (1)	-4 (1)	1 (1)	4 (1)
C (13)	33 (1)	30 (1)	33 (1)	-5 (1)	-6 (1)	1 (1)
C (14)	28 (1)	27 (1)	33 (1)	-2 (1)	-3 (1)	2 (1)
C (15)	75 (2)	65 (2)	48 (2)	-18 (1)	-14 (1)	46 (2)
C (16)	40 (1)	59 (2)	37 (1)	-18 (1)	5 (1)	-1 (1)
C (17)	74 (2)	40 (1)	86 (2)	-28 (2)	6 (2)	-6 (1)
C (18)	45 (2)	90 (2)	44 (1)	-14 (2)	10 (1)	9 (1)
C (19)	30 (1)	23 (1)	35 (1)	-2 (1)	6 (1)	0 (1)
C (20)	46 (1)	24 (1)	52 (1)	1 (1)	12 (1)	0 (1)
C (21)	52 (1)	41 (1)	34 (1)	-9 (1)	2 (1)	5 (1)
C (22)	28 (1)	22 (1)	36 (1)	2 (1)	5 (1)	-3 (1)
C (23)	31 (1)	34 (1)	34 (1)	-2 (1)	0 (1)	-2 (1)
C (24)	33 (1)	29 (1)	44 (1)	4 (1)	-1 (1)	5 (1)
C (25)	31 (1)	26 (1)	44 (1)	0 (1)	5 (1)	0 (1)
C (26)	37 (1)	30 (1)	37 (1)	-2 (1)	2 (1)	-4 (1)
C (27)	39 (1)	28 (1)	34 (1)	4 (1)	0 (1)	1 (1)
C (28)	45 (1)	29 (1)	60 (2)	-5 (1)	4 (1)	4 (1)

Table 5. Bond lengths [Å] and angles [°] for C28 H38 Br N O5 S

Br(1)-C(4)	1.969(2)	O(2)-C(1)-O(1)	116.23(18)
S(1)-O(3)	1.4306(16)	O(2)-C(1)-C(2)	121.66(18)
S(1)-O(4)	1.4370(16)	O(1)-C(1)-C(2)	122.11(17)
S(1)-N(1)	1.6080(16)	C(1)-C(2)-C(3)	114.58(18)
S(1)-C(22)	1.766(2)	C(1)-C(2)-C(16)	111.78(19)
O(1)-C(1)	1.336(2)	C(3)-C(2)-C(16)	110.91(19)
O(1)-C(5)	1.457(2)	C(4)-C(3)-C(2)	112.18(18)
O(2)-C(1)	1.218(3)	C(3)-C(4)-C(5)	108.78(18)
O(5)-C(12)	1.380(3)	C(3)-C(4)-BR1	109.61(16)
O(5)-C(15)	1.416(3)	C(5)-C(4)-BR1	111.60(15)
N(1)-C(8)	1.473(3)	O(1)-C(5)-C(4)	110.02(16)
		O(1)-C(5)-C(6)	105.34(15)
C(1)-C(2)	1.508(3)	C(4)-C(5)-C(6)	117.88(17)
C(2)-C(3)	1.540(3)	C(5)-C(6)-C(7)	115.22(16)
C(2)-C(16)	1.546(3)	C(6)-C(7)-C(19)	111.98(16)
C(3)-C(4)	1.510(3)	C(6)-C(7)-C(8)	111.22(16)
C(4)-C(5)	1.512(3)	C(19)-C(7)-C(8)	111.42(16)
C(5)-C(6)	1.515(3)	N(1)-C(8)-C(9)	112.41(16)
C(6)-C(7)	1.545(3)	N(1)-C(8)-C(7)	108.77(15)
C(7)-C(19)	1.547(3)	C(9)-C(8)-C(7)	112.98(16)
C(7)-C(8)	1.553(3)	C(10)-C(9)-C(14)	118.24(19)
C(8)-C(9)	1.523(3)	C(10)-C(9)-C(8)	120.68(19)
C(9)-C(10)	1.380(3)	C(14)-C(9)-C(8)	120.96(18)
C(9)-C(14)	1.398(3)	C(9)-C(10)-C(11)	121.6(2)
C(10)-C(11)	1.402(3)	C(12)-C(11)-C(10)	119.1(2)
C(11)-C(12)	1.383(3)	O(5)-C(12)-C(11)	124.26(19)
C(12)-C(13)	1.391(3)	O(5)-C(12)-C(13)	115.59(18)
C(13)-C(14)	1.386(3)	C(11)-C(12)-C(13)	120.16(19)
C(16)-C(18)	1.526(4)	C(14)-C(13)-C(12)	119.8(2)
C(16)-C(17)	1.527(4)	C(13)-C(14)-C(9)	121.02(19)
C(19)-C(21)	1.523(3)	C(18)-C(16)-C(17)	111.6(3)
C(19)-C(20)	1.527(3)	C(18)-C(16)-C(2)	112.7(2)
C(22)-C(23)	1.378(3)	C(17)-C(16)-C(2)	111.8(2)
C(22)-C(27)	1.388(3)	C(21)-C(19)-C(20)	110.41(19)
C(23)-C(24)	1.397(3)	C(21)-C(19)-C(7)	113.52(18)
C(24)-C(25)	1.387(3)	C(20)-C(19)-C(7)	112.17(17)
C(25)-C(26)	1.395(3)		
C(25)-C(28)	1.505(3)	C(23)-C(22)-C(27)	120.91(19)
C(26)-C(27)	1.381(3)	C(23)-C(22)-S(1)	120.32(17)
		C(27)-C(22)-S(1)	118.77(16)
O(3)-S(1)-O(4)	119.86(10)	C(22)-C(23)-C(24)	119.5(2)
O(3)-S(1)-N(1)	108.50(9)	C(25)-C(24)-C(23)	120.5(2)
O(4)-S(1)-N(1)	106.20(10)	C(24)-C(25)-C(26)	118.72(19)
O(3)-S(1)-C(22)	106.39(10)	C(24)-C(25)-C(28)	121.1(2)
O(4)-S(1)-C(22)	108.24(10)	C(26)-C(25)-C(28)	120.2(2)
N(1)-S(1)-C(22)	107.06(9)	C(27)-C(26)-C(25)	121.2(2)
C(1)-O(1)-C(5)	121.92(16)	C(26)-C(27)-C(22)	119.1(2)
C(12)-O(5)-C(15)	117.40(18)		
C(8)-N(1)-S(1)	122.19(14)		

Table 6. Torsion angles [$^{\circ}$] for C28 H38 Br N O5 S.

O(3)-S(1)-N(1)-C(8)	-51.38(18)	O(3)-S(1)-C(22)-C(23)	1.4(2)
O(4)-S(1)-N(1)-C(8)	178.54(15)	O(4)-S(1)-C(22)-C(23)	131.46(17)
C(22)-S(1)-N(1)-C(8)	63.06(18)	N(1)-S(1)-C(22)-C(23)	-114.44(18)
C(5)-O(1)-C(1)-O(2)	176.98(18)	O(3)-S(1)-C(22)-C(27)	-179.33(17)
C(5)-O(1)-C(1)-C(2)	-3.8(3)	O(4)-S(1)-C(22)-C(27)	-49.3(2)
O(2)-C(1)-C(2)-C(3)	177.5(2)	N(1)-S(1)-C(22)-C(27)	64.81(19)
O(1)-C(1)-C(2)-C(3)	-1.6(3)	C(27)-C(22)-C(23)-C(24)	0.0(3)
O(2)-C(1)-C(2)-C(16)	-55.2(3)	S(1)-C(22)-C(23)-C(24)	179.19(16)
O(1)-C(1)-C(2)-C(16)	125.6(2)	C(22)-C(23)-C(24)-C(25)	-0.8(3)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-25.4(3)	C(23)-C(24)-C(25)-C(26)	1.2(3)
C(16)-C(2)-C(3)-C(4)	-153.1(2)	C(23)-C(24)-C(25)-C(28)	-178.0(2)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	56.3(3)	C(24)-C(25)-C(26)-C(27)	-0.7(3)
C(2)-C(3)-C(4)-BR1	-66.0(2)	C(28)-C(25)-C(26)-C(27)	178.5(2)
C(1)-O(1)-C(5)-C(4)	35.5(2)	C(25)-C(26)-C(27)-C(22)	-0.2(3)
C(1)-O(1)-C(5)-C(6)	163.49(17)	C(23)-C(22)-C(27)-C(26)	0.6(3)
C(3)-C(4)-C(5)-O(1)	-60.8(2)	S(1)-C(22)-C(27)-C(26)	-178.70(17)
BR1-C(4)-C(5)-O(1)	60.22(19)		
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	178.42(18)		
BR1-C(4)-C(5)-C(6)	-60.5(2)		
O(1)-C(5)-C(6)-C(7)	175.22(16)		
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	-61.6(2)		
C(5)-C(6)-C(7)-C(19)	146.17(17)		
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	-88.4(2)		
S(1)-N(1)-C(8)-C(9)	-88.15(19)		
S(1)-N(1)-C(8)-C(7)	145.97(14)		
C(6)-C(7)-C(8)-N(1)	-179.92(16)		
C(19)-C(7)-C(8)-N(1)	-54.2(2)		
C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	54.5(2)		
C(19)-C(7)-C(8)-C(9)	-179.78(17)		
N(1)-C(8)-C(9)-C(10)	128.7(2)		
C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	-107.7(2)		
N(1)-C(8)-C(9)-C(14)	-55.3(2)		
C(7)-C(8)-C(9)-C(14)	68.3(2)		
C(14)-C(9)-C(10)-C(11)	-0.2(3)		
C(8)-C(9)-C(10)-C(11)	176.0(2)		
C(9)-C(10)-C(11)-C(12)	-0.4(3)		
C(15)-O(5)-C(12)-C(11)	8.6(4)		
C(15)-O(5)-C(12)-C(13)	-171.5(2)		
C(10)-C(11)-C(12)-O(5)	-179.6(2)		
C(10)-C(11)-C(12)-C(13)	0.6(3)		
O(5)-C(12)-C(13)-C(14)	179.9(2)		
C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	-0.2(3)		
C(12)-C(13)-C(14)-C(9)	-0.4(3)		
C(10)-C(9)-C(14)-C(13)	0.5(3)		
C(8)-C(9)-C(14)-C(13)	-175.61(19)		
C(1)-C(2)-C(16)-C(18)	78.3(3)		
C(3)-C(2)-C(16)-C(18)	-152.5(2)		
C(1)-C(2)-C(16)-C(17)	-48.4(3)		
C(3)-C(2)-C(16)-C(17)	80.8(3)		
C(6)-C(7)-C(19)-C(21)	59.3(2)		
C(8)-C(7)-C(19)-C(21)	-65.9(2)		
C(6)-C(7)-C(19)-C(20)	-66.7(2)		
C(8)-C(7)-C(19)-C(20)	168.05(18)		

Table 7. Bond lengths [\AA] and angles [$^\circ$] related to the hydrogen bonding for C28 H38 Br N O5 S.

D-H	..A	d(D-H)	d(H..A)	d(D..A)	<DHA
N(1)-H(1)	O(2)#1	0.88	2.22	2.985(2)	145.8

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1 x+1,y,z

REFERENCES

Flack, H.D. (1983). *Acta Cryst.* A39, 876-881.

Flack, H.D. and Schwarzenbach, D. (1988). *Acta Cryst.* A44, 499-506.

SAINT (2006) Release 7.34A; Integration Software for Single Crystal Data. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

Sheldrick, G.M. (2008). SADABS, Bruker Area Detector Absorption Corrections. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

Sheldrick, G.M. (2008). *Acta Cryst.* A64, 112-122.

SHELXTL (2001) version 6.12; Bruker Analytical X-ray Systems Inc., Madison, WI 53719-1173.

APEX2 (2009) ; Bruker Molecular Analysis Research Tool. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

Spek, A.L. (2008). PLATON, A Multipurpose Crystallographic Tool, Utrecht University, Utrecht, The Netherlands.

Maris, T. (2004). UdmX, University of Montréal, Montréal, QC, Canada.

XPREP (2008) Version 2008/2; X-ray data Preparation and Reciprocal space Exploration Program. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

Dilactone 1.78



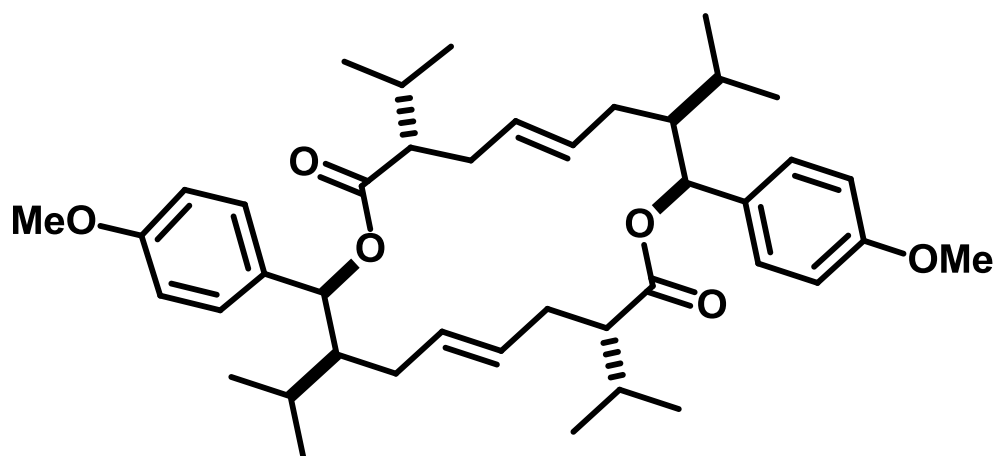
CRYSTAL AND MOLECULAR STRUCTURE OF

C₄₂ H₆₀ O₆ COMPOUND (bent69)

Equipe Hanessian

Département de chimie, Université de Montréal,

C.P. 6128, Succ. Centre-Ville, Montréal, Québec, H3C 3J7 (Canada)



Structure solved and refined in the laboratory of X-ray diffraction Université de Montréal by Benoît Deschênes Simard.

Table 1. Crystal data and structure refinement for C42 H60 O6.

Identification code	bent69
Empirical formula	C42 H60 O6
Formula weight	660.90
Temperature	200K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system	Orthorhombic
Space group	P212121
Unit cell dimensions	a = 8.2377(2) Å $\alpha = 90^\circ$ b = 12.7351(4) Å $\beta = 90^\circ$ c = 38.5075(10) Å $\gamma = 90^\circ$
Volume	4039.74(19) Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.087 g/cm ³
Absorption coefficient	0.558 mm ⁻¹
F(000)	1440
Crystal size	0.18 x 0.16 x 0.07 mm
Theta range for data collection	2.29 to 56.09°
Index ranges	-8 ≤ h ≤ 8, -13 ≤ k ≤ 13, -40 ≤ l ≤ 41
Reflections collected	53912
Independent reflections	5254 [R _{int} = 0.056]
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.9617 and 0.7039
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	5254 / 126 / 531
Goodness-of-fit on F ²	0.913
Final R indices [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0455, wR ₂ = 0.1130
R indices (all data)	R ₁ = 0.0849, wR ₂ = 0.1238
Absolute structure parameter	0.0(3)

Largest diff. peak and hole 0.170 and -0.158 e/Å³

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C42 H60 O6.

U_{eq} is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	Occ.	x	y	z	U_{eq}
O(12)	1	7863(3)	1278(2)	8220(1)	79(1)
O(13)	1	8990(4)	7183(2)	10672(1)	111(1)
O(11)	0.683(4)	6127(8)	2294(5)	8521(2)	108(2)
C(11)	0.683(4)	6908(10)	1503(6)	8495(2)	87(2)
C(12)	0.683(4)	6871(11)	624(6)	8757(2)	85(1)
C(13)	0.683(4)	7183(8)	1064(4)	9126(2)	89(2)
C(14)	0.683(4)	8838(8)	1518(4)	9168(1)	88(2)
C(15)	0.683(4)	9153(9)	2542(4)	9167(2)	78(2)
C(16)	0.683(4)	10858(9)	2960(8)	9202(4)	84(1)
C(17)	0.683(4)	11073(10)	3702(5)	9514(3)	77(1)
C(115)	0.683(4)	5285(15)	-18(9)	8741(2)	94(2)
C(116)	0.683(4)	5110(20)	-543(14)	8393(3)	116(4)
C(117)	0.683(4)	3765(16)	595(19)	8830(5)	115(5)
C(118)	0.683(4)	12873(10)	3930(9)	9587(3)	82(2)
C(119)	0.683(4)	13641(18)	3037(13)	9783(3)	105(4)
C(120)	0.683(4)	13851(15)	4172(17)	9264(4)	103(4)
C(22)	0.683(4)	10046(11)	6345(5)	8687(2)	76(1)
C(23)	0.683(4)	9560(20)	5831(7)	8345(2)	96(2)
C(24)	0.683(4)	10398(7)	4815(5)	8289(2)	89(2)
C(25)	0.683(4)	9625(7)	3899(5)	8285(2)	92(2)
C(26)	0.683(4)	10450(11)	2838(5)	8205(3)	93(2)
C(27)	0.683(4)	9743(5)	2339(6)	7872(2)	86(1)
C(215)	0.683(4)	9391(18)	7477(5)	8710(3)	97(2)
C(216)	0.683(4)	9910(30)	8011(10)	9046(3)	125(5)
C(217)	0.683(4)	9889(13)	8127(9)	8400(4)	131(5)
C(218)	0.683(4)	10831(8)	1517(5)	7705(3)	83(2)
C(219)	0.683(4)	12365(10)	1983(6)	7554(3)	117(3)
C(220)	0.683(4)	11245(19)	596(10)	7930(4)	113(3)
O(31)	0.317(4)	5659(18)	2106(12)	8379(4)	108(2)
C(31)	0.317(4)	6648(19)	1448(12)	8451(3)	87(2)
C(32)	0.317(4)	6770(20)	794(11)	8778(3)	85(1)
C(33)	0.317(4)	7009(17)	1575(11)	9082(3)	89(2)
C(34)	0.317(4)	8436(13)	2281(10)	9032(3)	88(2)
C(35)	0.317(4)	9704(19)	2257(11)	9245(5)	78(2)
C(36)	0.317(4)	11123(19)	3002(17)	9227(8)	84(1)
C(37)	0.317(4)	11155(19)	3764(10)	9537(5)	77(1)
C(315)	0.317(4)	5280(40)	80(20)	8826(5)	94(2)
C(316)	0.317(4)	5010(50)	-580(30)	8510(9)	116(4)
C(317)	0.317(4)	3740(30)	640(40)	8935(15)	115(5)
C(318)	0.317(4)	12880(20)	4041(19)	9654(8)	82(2)
C(319)	0.317(4)	13590(40)	3200(30)	9880(10)	105(4)
C(320)	0.317(4)	14030(30)	4290(40)	9359(11)	103(4)
C(42)	0.317(4)	10060(20)	6250(11)	8668(4)	76(1)
C(43)	0.317(4)	9470(50)	5682(14)	8343(4)	96(2)
C(44)	0.317(4)	9660(20)	4518(12)	8365(4)	89(2)
C(45)	0.317(4)	10483(15)	3987(10)	8125(4)	92(2)
C(46)	0.317(4)	10660(20)	2782(11)	8146(7)	93(2)

C(47)	0.317(4)	9783(7)	2177(11)	7857(4)	86(1)
C(415)	0.317(4)	9510(40)	7408(10)	8689(6)	97(2)
C(416)	0.317(4)	9610(90)	7790(20)	9066(7)	125(5)
C(417)	0.317(4)	10520(40)	8110(20)	8460(10)	131(5)
C(418)	0.317(4)	10691(19)	1182(13)	7743(6)	83(2)
C(419)	0.317(4)	12280(20)	1444(14)	7566(7)	117(3)
C(420)	0.317(4)	10950(50)	390(20)	8025(11)	113(3)
C(18)	1	9950(5)	4654(3)	9477(1)	77(1)
C(19)	1	9754(5)	5371(3)	9786(1)	72(1)
C(110)	1	8500(5)	5175(3)	10015(1)	83(1)
C(111)	1	8287(5)	5802(3)	10308(1)	94(1)
C(112)	1	9314(6)	6620(3)	10372(1)	87(1)
C(113)	1	10569(5)	6842(3)	10146(1)	91(1)
C(114)	1	10766(5)	6211(3)	9855(1)	89(1)
C(121)	1	10122(6)	7986(3)	10766(1)	122(2)
O(21)	1	7932(4)	5565(2)	9024(1)	94(1)
O(22)	1	10521(3)	5271(2)	9179(1)	72(1)
O(23)	1	5111(3)	629(2)	6677(1)	105(1)
C(21)	1	9390(6)	5682(3)	8973(1)	74(1)
C(28)	1	7975(4)	2017(3)	7931(1)	77(1)
C(29)	1	7134(4)	1586(3)	7618(1)	68(1)
C(210)	1	6725(5)	2285(3)	7353(1)	87(1)
C(211)	1	6067(5)	1952(4)	7053(1)	96(1)
C(212)	1	5787(4)	902(4)	7000(1)	80(1)
C(213)	1	6111(4)	164(3)	7255(1)	81(1)
C(214)	1	6811(4)	539(3)	7565(1)	80(1)
C(221)	1	4821(5)	-452(3)	6621(1)	118(2)

Table 3. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C42 H60 O6.

	Occ.	x	y	z	U_{eq}
H(12D)	0.683(4)	7785	136	8701	102
H(13A)	0.683(4)	6368	1614	9177	106
H(13B)	0.683(4)	7037	493	9298	106
H(14A)	0.683(4)	9723	1048	9196	106
H(15A)	0.683(4)	8279	3025	9145	93
H(16A)	0.683(4)	11149	3340	8986	101
H(16B)	0.683(4)	11616	2361	9226	101
H(17A)	0.683(4)	10667	3305	9720	92
H(11A)	0.683(4)	5384	-590	8918	112
H(11B)	0.683(4)	6090	-952	8343	174
H(11C)	0.683(4)	4959	-8	8213	174
H(11D)	0.683(4)	4166	-1011	8397	174
H(11E)	0.683(4)	2831	118	8834	172
H(11F)	0.683(4)	3589	1141	8655	172
H(11G)	0.683(4)	3892	921	9059	172
H(11H)	0.683(4)	12921	4564	9740	98
H(11I)	0.683(4)	13074	2937	10004	157
H(11J)	0.683(4)	14785	3199	9828	157
H(11K)	0.683(4)	13565	2393	9645	157
H(12E)	0.683(4)	14940	4406	9331	155
H(12F)	0.683(4)	13310	4729	9132	155
H(12G)	0.683(4)	13934	3539	9121	155
H(22D)	0.683(4)	11257	6361	8704	91
H(23A)	0.683(4)	8368	5713	8344	115
H(23B)	0.683(4)	9818	6312	8151	115
H(24A)	0.683(4)	11539	4819	8254	107
H(25A)	0.683(4)	8496	3897	8335	110
H(26A)	0.683(4)	11631	2948	8175	112
H(26B)	0.683(4)	10289	2353	8403	112
H(27A)	0.683(4)	9692	2926	7700	103
H(21A)	0.683(4)	8179	7437	8711	117
H(21B)	0.683(4)	9510	8735	9049	188
H(21C)	0.683(4)	11100	8014	9062	188
H(21D)	0.683(4)	9462	7627	9245	188
H(21E)	0.683(4)	9413	8830	8419	197
H(21F)	0.683(4)	9503	7789	8187	197
H(21G)	0.683(4)	11075	8184	8393	197
H(21H)	0.683(4)	10206	1228	7504	99
H(21I)	0.683(4)	12833	1492	7385	175
H(21J)	0.683(4)	13148	2111	7741	175
H(21K)	0.683(4)	12108	2647	7438	175
H(22E)	0.683(4)	12035	149	7810	170
H(22F)	0.683(4)	10259	191	7978	170
H(22G)	0.683(4)	11712	846	8149	170
H(32A)	0.317(4)	7760	341	8761	102
H(33A)	0.317(4)	6018	2008	9106	106
H(33B)	0.317(4)	7153	1174	9300	106
H(34A)	0.317(4)	8438	2760	8842	106
H(35A)	0.317(4)	9717	1734	9421	93
H(36A)	0.317(4)	11058	3411	9008	101

H(36B)	0.317(4)	12145	2593	9222	101
H(37A)	0.317(4)	10689	3352	9735	92
H(31A)	0.317(4)	5554	-415	9019	112
H(31B)	0.317(4)	5973	-1021	8469	174
H(31C)	0.317(4)	4828	-129	8309	174
H(31D)	0.317(4)	4064	-1034	8546	174
H(31E)	0.317(4)	3903	966	9163	172
H(31F)	0.317(4)	2844	139	8947	172
H(31G)	0.317(4)	3481	1189	8764	172
H(31H)	0.317(4)	12800	4690	9800	98
H(31I)	0.317(4)	14245	3518	10064	157
H(31J)	0.317(4)	14281	2736	9739	157
H(31K)	0.317(4)	12714	2783	9985	157
H(32B)	0.317(4)	15013	4620	9451	155
H(32C)	0.317(4)	13501	4761	9194	155
H(32D)	0.317(4)	14329	3633	9240	155
H(42A)	0.317(4)	11270	6220	8676	91
H(43A)	0.317(4)	8309	5849	8305	115
H(43B)	0.317(4)	10084	5945	8140	115
H(44A)	0.317(4)	9194	4150	8554	107
H(45A)	0.317(4)	10965	4355	7936	110
H(46A)	0.317(4)	11833	2604	8138	112
H(46B)	0.317(4)	10240	2543	8374	112
H(47A)	0.317(4)	9820	2653	7650	103
H(41A)	0.317(4)	8355	7453	8611	117
H(41B)	0.317(4)	9038	8465	9087	188
H(41C)	0.317(4)	10752	7889	9131	188
H(41D)	0.317(4)	9109	7275	9220	188
H(41E)	0.317(4)	10506	7839	8222	197
H(41F)	0.317(4)	11641	8121	8546	197
H(41G)	0.317(4)	10074	8821	8464	197
H(41H)	0.317(4)	9995	835	7564	99
H(41I)	0.317(4)	12792	796	7482	175
H(41J)	0.317(4)	13011	1789	7732	175
H(41K)	0.317(4)	12081	1915	7369	175
H(42B)	0.317(4)	9894	174	8120	170
H(42C)	0.317(4)	11605	702	8211	170
H(42D)	0.317(4)	11511	-224	7930	170
H(18)	1	8847	4381	9417	92
H(110)	1	7778	4608	9973	100
H(111)	1	7421	5659	10463	112
H(113)	1	11281	7415	10188	109
H(114)	1	11626	6361	9699	107
H(12A)	1	10061	8561	10598	184
H(12B)	1	11223	7694	10767	184
H(12C)	1	9857	8252	10998	184
H(28)	1	7372	2664	8001	92
H(210)	1	6918	3014	7385	105
H(211)	1	5795	2445	6878	115
H(213)	1	5874	-559	7222	97
H(214)	1	7068	52	7744	95
H(22A)	1	4300	-754	6827	177
H(22B)	1	5854	-812	6578	177
H(22C)	1	4108	-541	6420	177

Table 4. Anisotropic parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C42 H60 O6.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(12)	84(2)	70(2)	82(2)	-9(2)	9(2)	6(1)
O(13)	111(2)	107(2)	114(2)	-38(2)	-3(2)	6(2)
O(11)	137(4)	64(3)	124(6)	-7(3)	49(4)	10(3)
C(11)	95(4)	52(3)	114(4)	-17(3)	18(3)	-6(3)
C(12)	93(3)	71(3)	90(3)	-8(3)	9(2)	-4(3)
C(13)	136(4)	48(5)	82(4)	1(4)	9(3)	-20(4)
C(14)	113(5)	78(3)	74(4)	3(3)	-15(3)	-20(4)
C(15)	82(6)	85(4)	67(5)	-11(3)	-18(4)	-2(4)
C(16)	99(4)	73(2)	80(3)	-14(2)	0(4)	-18(3)
C(17)	104(4)	57(2)	69(3)	0(2)	0(2)	-8(2)
C(115)	108(3)	75(4)	98(5)	-8(4)	18(4)	-12(3)
C(116)	117(4)	97(3)	134(10)	-33(7)	29(7)	-33(3)
C(117)	122(4)	123(4)	99(14)	-10(8)	25(5)	-10(4)
C(118)	95(3)	67(3)	84(5)	-10(3)	-17(3)	6(3)
C(119)	136(4)	101(6)	77(9)	-1(6)	-20(5)	28(4)
C(120)	85(4)	97(6)	129(11)	19(8)	-21(5)	-6(4)
C(22)	70(2)	67(3)	90(3)	2(2)	2(2)	-6(2)
C(23)	112(4)	82(4)	94(3)	13(3)	4(3)	15(4)
C(24)	77(6)	94(5)	95(5)	-4(4)	3(4)	1(4)
C(25)	58(5)	92(4)	126(6)	4(4)	-16(4)	-7(4)
C(26)	90(4)	84(3)	106(5)	-17(3)	-13(4)	-4(3)
C(27)	79(3)	78(3)	102(3)	-5(3)	-7(2)	-11(2)
C(215)	107(4)	57(2)	127(4)	13(3)	2(3)	7(2)
C(216)	135(12)	69(6)	173(5)	-31(4)	-42(5)	-2(8)
C(217)	102(12)	107(4)	185(8)	37(4)	28(8)	8(5)
C(218)	58(3)	83(5)	108(4)	-1(4)	10(3)	-18(3)
C(219)	76(4)	119(8)	155(5)	14(8)	19(3)	-22(6)
C(220)	117(7)	94(6)	129(11)	26(5)	47(5)	35(6)
O(31)	137(4)	64(3)	124(6)	-7(3)	49(4)	10(3)
C(31)	95(4)	52(3)	114(4)	-17(3)	18(3)	-6(3)
C(32)	93(3)	71(3)	90(3)	-8(3)	9(2)	-4(3)
C(33)	136(4)	48(5)	82(4)	1(4)	9(3)	-20(4)
C(34)	113(5)	78(3)	74(4)	3(3)	-15(3)	-20(4)
C(35)	82(6)	85(4)	67(5)	-11(3)	-18(4)	-2(4)
C(36)	99(4)	73(2)	80(3)	-14(2)	0(4)	-18(3)
C(37)	104(4)	57(2)	69(3)	0(2)	0(2)	-8(2)
C(315)	108(3)	75(4)	98(5)	-8(4)	18(4)	-12(3)
C(316)	117(4)	97(3)	134(10)	-33(7)	29(7)	-33(3)
C(317)	122(4)	123(4)	99(14)	-10(8)	25(5)	-10(4)
C(318)	95(3)	67(3)	84(5)	-10(3)	-17(3)	6(3)
C(319)	136(4)	101(6)	77(9)	-1(6)	-20(5)	28(4)
C(320)	85(4)	97(6)	129(11)	19(8)	-21(5)	-6(4)
C(42)	70(2)	67(3)	90(3)	2(2)	2(2)	-6(2)
C(43)	112(4)	82(4)	94(3)	13(3)	4(3)	15(4)
C(44)	77(6)	94(5)	95(5)	-4(4)	3(4)	1(4)
C(45)	58(5)	92(4)	126(6)	4(4)	-16(4)	-7(4)
C(46)	90(4)	84(3)	106(5)	-17(3)	-13(4)	-4(3)

C(47)	79(3)	78(3)	102(3)	-5(3)	-7(2)	-11(2)
C(415)	107(4)	57(2)	127(4)	13(3)	2(3)	7(2)
C(416)	135(12)	69(6)	173(5)	-31(4)	-42(5)	-2(8)
C(417)	102(12)	107(4)	185(8)	37(4)	28(8)	8(5)
C(418)	58(3)	83(5)	108(4)	-1(4)	10(3)	-18(3)
C(419)	76(4)	119(8)	155(5)	14(8)	19(3)	-22(6)
C(420)	117(7)	94(6)	129(11)	26(5)	47(5)	35(6)
C(18)	85(3)	68(2)	78(3)	-4(2)	-7(2)	-5(2)
C(19)	73(3)	64(2)	79(3)	0(2)	-4(2)	-2(2)
C(110)	91(3)	75(2)	83(3)	-6(2)	1(3)	-11(2)
C(111)	94(3)	94(3)	93(3)	-10(3)	11(2)	-5(3)
C(112)	96(4)	77(3)	86(3)	-13(3)	-6(3)	4(3)
C(113)	87(3)	75(3)	111(3)	-10(3)	-2(3)	-11(2)
C(114)	88(3)	87(3)	91(3)	-20(2)	5(2)	-16(3)
C(121)	129(4)	95(3)	143(4)	-44(3)	-27(3)	0(3)
O(21)	72(2)	101(2)	108(2)	10(2)	-5(2)	-1(2)
O(22)	68(2)	73(2)	76(2)	8(1)	-7(1)	-4(1)
O(23)	102(2)	101(2)	113(2)	9(2)	-10(2)	-7(2)
C(21)	65(3)	70(2)	89(3)	-12(2)	-1(3)	1(2)
C(28)	69(3)	65(2)	95(3)	-6(2)	15(2)	-3(2)
C(29)	57(2)	64(3)	85(3)	-1(2)	5(2)	6(2)
C(210)	76(3)	82(3)	105(3)	1(3)	-5(2)	-11(2)
C(211)	78(3)	93(3)	116(4)	16(3)	-7(3)	-8(3)
C(212)	60(2)	87(3)	93(3)	-1(3)	7(2)	-1(2)
C(213)	70(2)	64(2)	107(3)	-12(3)	16(2)	1(2)
C(214)	72(3)	73(3)	94(3)	-15(2)	6(2)	16(2)
C(221)	84(3)	96(2)	175(4)	-34(3)	-6(3)	1(2)

Table 5. Bond lengths [Å] and angles [°] for C42 H60 O6

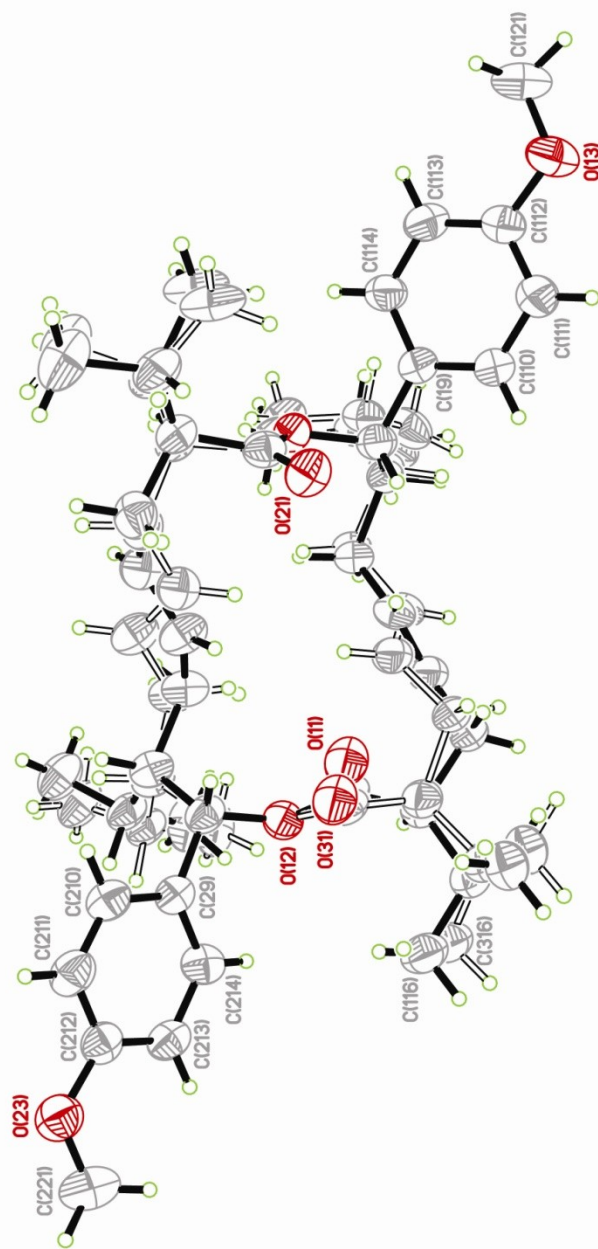
O(12)-C(11)	1.349(6)	C(47)-C(418)	1.535(9)
O(12)-C(31)	1.357(11)	C(415)-C(417)	1.504(11)
O(12)-C(28)	1.461(4)		
O(13)-C(112)	1.385(4)	C(415)-C(416)	1.535(9)
O(13)-C(121)	1.431(5)	C(418)-C(420)	1.499(10)
O(11)-C(11)	1.199(6)	C(418)-C(419)	1.517(10)
C(11)-C(12)	1.510(6)	C(18)-O(22)	1.470(4)
C(12)-C(115)	1.542(6)	C(18)-C(19)	1.508(5)
C(12)-C(13)	1.548(6)	C(19)-C(110)	1.381(5)
C(13)-C(14)	1.489(7)	C(19)-C(114)	1.382(5)
C(14)-C(15)	1.3299(8)	C(110)-C(111)	1.390(5)
C(15)-C(16)	1.507(7)	C(111)-C(112)	1.365(5)
C(16)-C(17)	1.540(5)	C(112)-C(113)	1.381(5)
C(17)-C(18)	1.531(7)	C(113)-C(114)	1.387(5)
C(17)-C(118)	1.537(6)	O(21)-C(21)	1.226(4)
C(115)-C(116)	1.505(6)	O(22)-C(21)	1.330(4)
C(115)-C(117)	1.514(7)	O(23)-C(212)	1.408(4)
C(118)-C(119)	1.504(6)	O(23)-C(221)	1.413(5)
C(118)-C(120)	1.514(6)	C(28)-C(29)	1.494(5)
C(22)-C(21)	1.489(6)	C(29)-C(214)	1.374(5)
C(22)-C(23)	1.528(6)	C(29)-C(210)	1.396(5)
C(22)-C(215)	1.541(6)	C(210)-C(211)	1.342(5)
C(23)-C(24)	1.484(8)	C(211)-C(212)	1.373(5)
C(24)-C(25)	1.3284(8)	C(212)-C(213)	1.384(5)
C(25)-C(26)	1.544(7)	C(213)-C(214)	1.410(5)
C(26)-C(27)	1.544(6)		
C(27)-C(218)	1.521(6)	C(11)-O(12)-C(31)	11.9(11)
C(27)-C(28)	1.530(5)	C(11)-O(12)-C(28)	119.8(4)
C(215)-C(217)	1.509(7)	C(31)-O(12)-C(28)	116.3(6)
C(215)-C(216)	1.526(8)	C(112)-O(13)-C(121)	117.1(4)
C(218)-C(220)	1.497(7)	O(11)-C(11)-O(12)	123.9(5)
C(218)-C(219)	1.512(6)	O(11)-C(11)-C(12)	123.8(6)
O(31)-C(31)	1.200(9)	O(12)-C(11)-C(12)	112.3(5)
C(31)-C(32)	1.513(8)	C(11)-C(12)-C(115)	112.5(5)
C(32)-C(315)	1.540(9)	C(11)-C(12)-C(13)	110.0(5)
C(32)-C(33)	1.548(8)	C(115)-C(12)-C(13)	111.7(5)
C(33)-C(34)	1.493(9)	C(14)-C(13)-C(12)	113.0(5)
C(34)-C(35)	1.3296(8)	C(15)-C(14)-C(13)	124.0(5)
C(35)-C(36)	1.507(9)	C(14)-C(15)-C(16)	121.8(7)
C(36)-C(37)	1.540(8)	C(15)-C(16)-C(17)	113.1(5)
C(37)-C(18)	1.525(11)	C(18)-C(17)-C(118)	116.8(5)
C(37)-C(318)	1.532(9)	C(18)-C(17)-C(16)	110.2(6)
C(315)-C(316)	1.496(9)	C(118)-C(17)-C(16)	111.8(5)
C(315)-C(317)	1.516(9)	C(116)-C(115)-C(117)	110.5(6)
C(318)-C(319)	1.503(9)	C(116)-C(115)-C(12)	110.6(5)
C(318)-C(320)	1.514(9)	C(117)-C(115)-C(12)	114.8(6)
C(42)-C(21)	1.485(10)	C(119)-C(118)-C(120)	110.0(6)
C(42)-C(43)	1.525(8)	C(119)-C(118)-C(17)	110.8(6)
C(42)-C(415)	1.544(9)	C(120)-C(118)-C(17)	113.6(5)
C(43)-C(44)	1.493(10)	C(21)-C(22)-C(23)	107.4(6)
C(44)-C(45)	1.3294(8)	C(21)-C(22)-C(215)	111.2(5)
C(45)-C(46)	1.544(9)	C(23)-C(22)-C(215)	110.9(5)
C(46)-C(47)	1.538(8)	C(24)-C(23)-C(22)	112.1(7)
C(47)-C(28)	1.530(5)	C(25)-C(24)-C(23)	122.9(10)
		C(24)-C(25)-C(26)	124.0(7)

C (27) -C (26) -C (25)	111.2 (5)	C (419) -C (418) -C (47)	111.7 (11)
C (218) -C (27) -C (28)	116.0 (5)	O (22) -C (18) -C (19)	109.1 (3)
C (218) -C (27) -C (26)	114.3 (5)	O (22) -C (18) -C (37)	107.9 (8)
C (28) -C (27) -C (26)	110.3 (5)	C (19) -C (18) -C (37)	113.6 (7)
C (217) -C (215) -C (216)	110.5 (6)	O (22) -C (18) -C (17)	107.5 (5)
C (217) -C (215) -C (22)	111.9 (6)	C (19) -C (18) -C (17)	118.2 (4)
C (216) -C (215) -C (22)	111.5 (6)	C (37) -C (18) -C (17)	5.2 (9)
C (220) -C (218) -C (219)	109.8 (6)	C (110) -C (19) -C (114)	117.9 (4)
C (220) -C (218) -C (27)	115.3 (5)	C (110) -C (19) -C (18)	118.3 (3)
C (219) -C (218) -C (27)	112.7 (5)	C (114) -C (19) -C (18)	123.8 (4)
O (31) -C (31) -O (12)	117.5 (10)	C (19) -C (110) -C (111)	120.5 (4)
O (31) -C (31) -C (32)	128.5 (12)	C (112) -C (111) -C (110)	120.4 (4)
O (12) -C (31) -C (32)	114.0 (10)	C (111) -C (112) -C (113)	120.4 (4)
C (31) -C (32) -C (315)	111.8 (10)	C (111) -C (112) -O (13)	115.3 (4)
C (31) -C (32) -C (33)	106.5 (9)	C (113) -C (112) -O (13)	124.4 (4)
C (315) -C (32) -C (33)	112.9 (10)	C (112) -C (113) -C (114)	118.5 (4)
C (34) -C (33) -C (32)	112.9 (10)	C (19) -C (114) -C (113)	122.2 (4)
C (35) -C (34) -C (33)	121.7 (11)	C (21) -O (22) -C (18)	116.9 (3)
C (34) -C (35) -C (36)	124.5 (15)	C (212) -O (23) -C (221)	116.2 (3)
C (35) -C (36) -C (37)	112.0 (11)	O (21) -C (21) -O (22)	122.9 (4)
C (18) -C (37) -C (318)	118.5 (10)	O (21) -C (21) -C (42)	123.2 (8)
C (18) -C (37) -C (36)	109.8 (11)	O (22) -C (21) -C (42)	113.8 (8)
C (318) -C (37) -C (36)	112.9 (10)	O (21) -C (21) -C (22)	122.8 (5)
C (316) -C (315) -C (317)	111.7 (12)	O (22) -C (21) -C (22)	114.2 (5)
C (316) -C (315) -C (32)	110.7 (11)	C (42) -C (21) -C (22)	5.5 (9)
C (317) -C (315) -C (32)	114.9 (12)	O (12) -C (28) -C (29)	110.4 (3)
C (319) -C (318) -C (320)	109.8 (12)	O (12) -C (28) -C (27)	110.2 (4)
C (319) -C (318) -C (37)	111.5 (12)	C (29) -C (28) -C (27)	114.9 (4)
C (320) -C (318) -C (37)	114.1 (12)	O (12) -C (28) -C (47)	106.8 (7)
C (21) -C (42) -C (43)	107.5 (11)	C (29) -C (28) -C (47)	110.5 (6)
C (21) -C (42) -C (415)	108.4 (10)	C (27) -C (28) -C (47)	8.2 (7)
C (43) -C (42) -C (415)	113.8 (10)	C (214) -C (29) -C (210)	117.6 (4)
C (44) -C (43) -C (42)	112.9 (10)	C (214) -C (29) -C (28)	124.4 (4)
C (45) -C (44) -C (43)	121.3 (15)	C (210) -C (29) -C (28)	117.9 (4)
C (44) -C (45) -C (46)	121.1 (13)	C (211) -C (210) -C (29)	121.7 (4)
C (47) -C (46) -C (45)	114.4 (11)	C (210) -C (211) -C (212)	120.2 (4)
C (28) -C (47) -C (418)	114.7 (9)	C (211) -C (212) -C (213)	121.5 (4)
C (28) -C (47) -C (46)	113.0 (10)	C (211) -C (212) -O (23)	116.0 (4)
C (418) -C (47) -C (46)	113.0 (9)	C (213) -C (212) -O (23)	122.4 (4)
C (417) -C (415) -C (416)	109.4 (12)	C (212) -C (213) -C (214)	116.7 (4)
C (417) -C (415) -C (42)	112.0 (12)	C (29) -C (214) -C (213)	122.2 (4)
C (416) -C (415) -C (42)	109.9 (11)		
C (420) -C (418) -C (419)	110.6 (11)		
C (420) -C (418) -C (47)	114.7 (12)		

Table 6. Torsion angles [$^{\circ}$] for C42 H60 O6.

C(31)-O(12)-C(11)-O(11)	-77(3)	C(31)-C(32)-C(315)-C(317)	-73(3)
C(28)-O(12)-C(11)-O(11)	-0.6(11)	C(33)-C(32)-C(315)-C(317)	47(3)
C(31)-O(12)-C(11)-C(12)	101(4)	C(18)-C(37)-C(318)-C(319)	149(2)
C(28)-O(12)-C(11)-C(12)	176.7(4)	C(36)-C(37)-C(318)-C(319)	-81(3)
O(11)-C(11)-C(12)-C(115)	73.4(10)	C(18)-C(37)-C(318)-C(320)	-86(2)
O(12)-C(11)-C(12)-C(115)	-103.9(7)	C(36)-C(37)-C(318)-C(320)	44(3)
O(11)-C(11)-C(12)-C(13)	-51.8(10)	C(21)-C(42)-C(43)-C(44)	-46(3)
O(12)-C(11)-C(12)-C(13)	130.9(7)	C(415)-C(42)-C(43)-C(44)	-166(2)
C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	-64.8(8)	C(42)-C(43)-C(44)-C(45)	-125(3)
C(115)-C(12)-C(13)-C(14)	169.5(7)	C(43)-C(44)-C(45)-C(46)	-179.3(18)
C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	102.7(8)	C(44)-C(45)-C(46)-C(47)	113(2)
C(13)-C(14)-C(15)-C(16)	-178.5(7)	C(45)-C(46)-C(47)-C(28)	-82(2)
C(14)-C(15)-C(16)-C(17)	-122.3(10)	C(45)-C(46)-C(47)-C(418)	145.4(15)
C(15)-C(16)-C(17)-C(18)	-60.3(11)	C(21)-C(42)-C(415)-C(417)	162(2)
C(15)-C(16)-C(17)-C(118)	168.1(9)	C(43)-C(42)-C(415)-C(417)	-78(3)
C(11)-C(12)-C(115)-C(116)	62.4(11)	C(21)-C(42)-C(415)-C(416)	40(2)
C(13)-C(12)-C(115)-C(116)	-173.3(10)	C(43)-C(42)-C(415)-C(416)	160(3)
C(11)-C(12)-C(115)-C(117)	-63.4(11)	C(28)-C(47)-C(418)-C(420)	-72(2)
C(13)-C(12)-C(115)-C(117)	60.9(10)	C(46)-C(47)-C(418)-C(420)	60(2)
C(18)-C(17)-C(118)-C(119)	152.2(9)	C(28)-C(47)-C(418)-C(419)	161.6(18)
C(16)-C(17)-C(118)-C(119)	-79.6(11)	C(46)-C(47)-C(418)-C(419)	-67(2)
C(18)-C(17)-C(118)-C(120)	-83.3(11)	C(318)-C(37)-C(18)-O(22)	66.2(14)
C(16)-C(17)-C(118)-C(120)	44.9(12)	C(36)-C(37)-C(18)-O(22)	-65.6(13)
C(21)-C(22)-C(23)-C(24)	-68.0(13)	C(318)-C(37)-C(18)-C(19)	-54.9(14)
C(215)-C(22)-C(23)-C(24)	170.2(11)	C(36)-C(37)-C(18)-C(19)	173.3(10)
C(22)-C(23)-C(24)-C(25)	113.3(11)	C(318)-C(37)-C(18)-C(17)	153(13)
C(23)-C(24)-C(25)-C(26)	175.9(7)	C(36)-C(37)-C(18)-C(17)	21(12)
C(24)-C(25)-C(26)-C(27)	-116.8(8)	C(118)-C(17)-C(18)-O(22)	61.9(7)
C(25)-C(26)-C(27)-C(218)	159.9(7)	C(16)-C(17)-C(18)-O(22)	-67.0(7)
C(25)-C(26)-C(27)-C(28)	-67.2(9)	C(118)-C(17)-C(18)-C(19)	-62.0(7)
C(21)-C(22)-C(215)-C(217)	-173.5(9)	C(16)-C(17)-C(18)-C(19)	169.0(5)
C(23)-C(22)-C(215)-C(217)	-54.0(13)	C(118)-C(17)-C(18)-C(37)	-33(13)
C(21)-C(22)-C(215)-C(216)	62.1(10)	C(16)-C(17)-C(18)-C(37)	-162(13)
C(23)-C(22)-C(215)-C(216)	-178.4(11)	O(22)-C(18)-C(19)-C(110)	144.8(3)
C(28)-C(27)-C(218)-C(220)	-70.9(10)	C(37)-C(18)-C(19)-C(110)	-94.7(8)
C(26)-C(27)-C(218)-C(220)	59.3(10)	C(17)-C(18)-C(19)-C(110)	-92.0(5)
C(28)-C(27)-C(218)-C(219)	161.9(8)	O(22)-C(18)-C(19)-C(114)	-35.7(4)
C(26)-C(27)-C(218)-C(219)	-67.9(10)	C(37)-C(18)-C(19)-C(114)	84.8(9)
C(11)-O(12)-C(31)-O(31)	119(5)	C(17)-C(18)-C(19)-C(114)	87.5(6)
C(28)-O(12)-C(31)-O(31)	8.5(19)	C(114)-C(19)-C(110)-C(111)	-0.8(5)
C(11)-O(12)-C(31)-C(32)	-59(3)	C(18)-C(19)-C(110)-C(111)	178.8(3)
C(28)-O(12)-C(31)-C(32)	-169.2(8)	C(19)-C(110)-C(111)-C(112)	0.1(6)
O(31)-C(31)-C(32)-C(315)	63(2)	C(110)-C(111)-C(112)-C(113)	0.6(6)
O(12)-C(31)-C(32)-C(315)	-119.8(15)	C(110)-C(111)-C(112)-O(13)	-179.5(3)
O(31)-C(31)-C(32)-C(33)	-61(2)	C(121)-O(13)-C(112)-C(111)	174.4(3)
O(12)-C(31)-C(32)-C(33)	116.4(14)	C(121)-O(13)-C(112)-C(113)	-5.7(6)
C(31)-C(32)-C(33)-C(34)	-55.8(16)	C(111)-C(112)-C(113)-C(114)	-0.6(6)
C(315)-C(32)-C(33)-C(34)	-178.8(15)	O(13)-C(112)-C(113)-C(114)	179.6(3)
C(32)-C(33)-C(34)-C(35)	-116.3(18)	C(110)-C(19)-C(114)-C(113)	0.8(5)
C(33)-C(34)-C(35)-C(36)	-175.0(13)	C(18)-C(19)-C(114)-C(113)	-178.7(3)
C(34)-C(35)-C(36)-C(37)	110(2)	C(112)-C(113)-C(114)-C(19)	-0.1(6)
C(35)-C(36)-C(37)-C(18)	-80(2)	C(19)-C(18)-O(22)-C(21)	-90.6(3)
C(35)-C(36)-C(37)-C(318)	145.7(19)	C(37)-C(18)-O(22)-C(21)	145.5(7)
C(31)-C(32)-C(315)-C(316)	54(3)	C(17)-C(18)-O(22)-C(21)	140.1(4)
C(33)-C(32)-C(315)-C(316)	174(2)	C(18)-O(22)-C(21)-O(21)	0.0(5)

C(18)-O(22)-C(21)-C(42) -177.2(7)
C(18)-O(22)-C(21)-C(22) 176.8(4)
C(43)-C(42)-C(21)-O(21) -59.6(17)
C(415)-C(42)-C(21)-O(21) 63.8(15)
C(43)-C(42)-C(21)-O(22) 117.5(12)
C(415)-C(42)-C(21)-O(22) -119.1(12)
C(43)-C(42)-C(21)-C(22) -147(11)
C(415)-C(42)-C(21)-C(22) -24(11)
C(23)-C(22)-C(21)-O(21) -65.3(9)
C(215)-C(22)-C(21)-O(21) 56.3(8)
C(23)-C(22)-C(21)-O(22) 117.9(6)
C(215)-C(22)-C(21)-O(22) -120.5(6)
C(23)-C(22)-C(21)-C(42) 30(11)
C(215)-C(22)-C(21)-C(42) 152(11)
C(11)-O(12)-C(28)-C(29) -109.1(5)
C(31)-O(12)-C(28)-C(29) -96.1(9)
C(11)-O(12)-C(28)-C(27) 122.9(6)
C(31)-O(12)-C(28)-C(27) 135.8(10)
C(11)-O(12)-C(28)-C(47) 130.7(7)
C(31)-O(12)-C(28)-C(47) 143.7(10)
C(218)-C(27)-C(28)-O(12) 73.9(6)
C(26)-C(27)-C(28)-O(12) -58.2(6)
C(218)-C(27)-C(28)-C(29) -51.6(7)
C(26)-C(27)-C(28)-C(29) 176.3(4)
C(218)-C(27)-C(28)-C(47) 7(6)
C(26)-C(27)-C(28)-C(47) -125(7)
C(418)-C(47)-C(28)-O(12) 62.4(11)
C(46)-C(47)-C(28)-O(12) -69.1(11)
C(418)-C(47)-C(28)-C(29) -57.8(12)
C(46)-C(47)-C(28)-C(29) 170.7(9)
C(418)-C(47)-C(28)-C(27) 178(10)
C(46)-C(47)-C(28)-C(27) 47(6)
O(12)-C(28)-C(29)-C(214) -21.1(5)
C(27)-C(28)-C(29)-C(214) 104.2(5)
C(47)-C(28)-C(29)-C(214) 96.8(7)
O(12)-C(28)-C(29)-C(210) 162.5(3)
C(27)-C(28)-C(29)-C(210) -72.1(5)
C(47)-C(28)-C(29)-C(210) -79.6(7)
C(214)-C(29)-C(210)-C(211) -1.2(6)
C(28)-C(29)-C(210)-C(211) 175.5(3)
C(29)-C(210)-C(211)-C(212) -0.4(6)
C(210)-C(211)-C(212)-C(213) 2.5(6)
C(210)-C(211)-C(212)-O(23) -179.3(3)
C(221)-O(23)-C(212)-C(211) -180.0(4)
C(221)-O(23)-C(212)-C(213) -1.7(5)
C(211)-C(212)-C(213)-C(214) -2.8(5)
O(23)-C(212)-C(213)-C(214) 179.1(3)
C(210)-C(29)-C(214)-C(213) 0.7(5)
C(28)-C(29)-C(214)-C(213) -175.6(3)
C(212)-C(213)-C(214)-C(29) 1.2(5)



ORTEP view of the C₄₂ H₆₀ O₆ compound with the numbering scheme adopted. Ellipsoids drawn at 30% probability level. Hydrogen atoms are represented by sphere of arbitrary size.

REFERENCES

Flack, H.D. (1983). *Acta Cryst.* A39, 876-881.

Flack, H.D. and Schwarzenbach, D. (1988). *Acta Cryst.* A44, 499-506.

SAINT (2006) Release 7.34A; Integration Software for Single Crystal Data. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

Sheldrick, G.M. (1996). SADABS, Bruker Area Detector Absorption Corrections. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

Sheldrick, G.M. (2008). *Acta Cryst.* A64, 112-122.

SHELXTL (2001) version 6.12; Bruker Analytical X-ray Systems Inc., Madison, WI 53719-1173.

APEX2 (2008) ; Bruker Molecular Analysis Research Tool. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

Spek, A.L. (2008). PLATON, A Multipurpose Crystallographic Tool, Utrecht University, Utrecht, The Netherlands.

Maris, T. (2004). UdmX, University of Montréal, Montréal, QC, Canada.

XPREP (2008) Version 2008/2; X-ray data Preparation and Reciprocal space Exploration Program. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

Produit de réarrangement 3.6



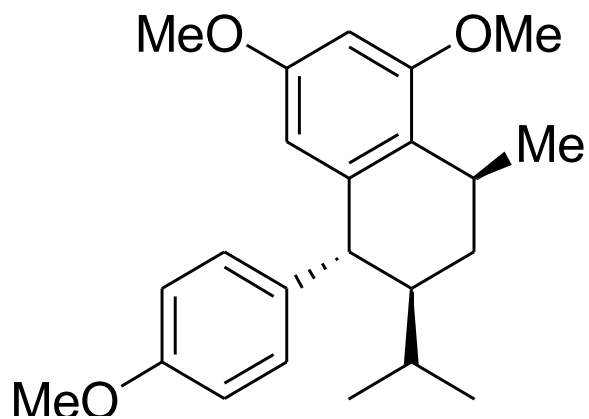
CRYSTAL AND MOLECULAR STRUCTURE OF

C₂₃ H₃₀ O₃ COMPOUND (bent78)

Equipe Hanessian

Département de chimie, Université de Montréal,

C.P. 6128, Succ. Centre-Ville, Montréal, Québec, H3C 3J7 (Canada)



Structure solved and refined in the laboratory of X-ray diffraction Université de Montréal by Benoît Deschênes Simard.

Table 1. Crystal data and structure refinement for C23 H30 O3.

Identification code	bent78
Empirical formula	C23 H30 O3
Formula weight	354.47
Temperature	175K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system	Orthorhombic
Space group	P212121
Unit cell dimensions	a = 6.2280(3) Å $\alpha = 90^\circ$ b = 8.6943(4) Å $\beta = 90^\circ$ c = 37.4137(15) Å $\gamma = 90^\circ$
Volume	2025.88(16) Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.162 g/cm ³
Absorption coefficient	0.592 mm ⁻¹
F(000)	768
Crystal size	0.32 x 0.12 x 0.11 mm
Theta range for data collection	2.36 to 72.47°
Index ranges	-7 ≤ h ≤ 6, -10 ≤ k ≤ 10, -45 ≤ l ≤ 46
Reflections collected	26516
Independent reflections	3928 [R _{int} = 0.065]
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.9370 and 0.4340
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	3928 / 0 / 241
Goodness-of-fit on F ²	0.976
Final R indices [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0568, wR ₂ = 0.1512
R indices (all data)	R ₁ = 0.0681, wR ₂ = 0.1594
Absolute structure parameter	0.0(4)

Largest diff. peak and hole 0.205 and -0.189 e/Å³

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C23 H30 O3.

U_{eq} is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U_{eq}
O(1)	68(4)	1234(2)	371(1)	69(1)
O(2)	-2736(4)	591(2)	1541(1)	74(1)
O(3)	5030(3)	8637(2)	363(1)	66(1)
C(1)	1850(4)	2785(3)	1243(1)	52(1)
C(2)	1766(4)	2544(3)	873(1)	54(1)
C(3)	230(4)	1581(3)	727(1)	56(1)
C(4)	-1325(4)	920(3)	945(1)	60(1)
C(5)	-1229(5)	1154(3)	1310(1)	59(1)
C(6)	422(4)	2042(3)	1470(1)	55(1)
C(7)	589(5)	2104(3)	1876(1)	60(1)
C(8)	2404(5)	3160(3)	1998(1)	65(1)
C(9)	2714(4)	4560(3)	1757(1)	55(1)
C(10)	3478(4)	3939(3)	1390(1)	53(1)
C(11)	3957(4)	5203(3)	1123(1)	51(1)
C(12)	2445(4)	6340(3)	1044(1)	53(1)
C(13)	2838(4)	7463(3)	791(1)	56(1)
C(14)	4790(5)	7472(3)	606(1)	56(1)
C(15)	6312(4)	6368(3)	681(1)	58(1)
C(16)	5901(4)	5248(3)	939(1)	55(1)
C(17)	903(6)	508(4)	2042(1)	79(1)
C(18)	4166(5)	5823(4)	1909(1)	62(1)
C(19)	3258(6)	6537(4)	2252(1)	74(1)
C(20)	6497(5)	5316(5)	1968(1)	80(1)
C(21)	1754(5)	1736(4)	143(1)	67(1)
C(22)	-4307(6)	-433(4)	1396(1)	84(1)
C(23)	6756(6)	8480(4)	113(1)	77(1)

Table 3. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C23 H30 O3.

	x	y	z	U_{eq}
H(2)	2771	3045	722	65
H(4)	-2442	315	844	72
H(7)	-789	2534	1970	72
H(8A)	3758	2565	2005	78
H(8B)	2097	3518	2244	78
H(9)	1265	5028	1719	66
H(10)	4849	3367	1432	63
H(12)	1111	6341	1167	64
H(13)	1786	8227	744	67
H(15)	7644	6369	557	70
H(16)	6969	4500	991	66
H(17A)	-278	-167	1969	118
H(17B)	920	596	2303	118
H(17C)	2269	73	1960	118
H(18)	4206	6664	1727	75
H(19A)	1747	6810	2215	112
H(19B)	4077	7463	2313	112
H(19C)	3367	5793	2448	112
H(20A)	6543	4511	2151	120
H(20B)	7354	6199	2047	120
H(20C)	7085	4914	1744	120
H(21A)	1792	2863	139	101
H(21B)	1503	1349	-100	101
H(21C)	3128	1342	232	101
H(22A)	-5145	105	1212	127
H(22B)	-5266	-784	1587	127
H(22C)	-3585	-1321	1288	127
H(23A)	8128	8626	236	115
H(23B)	6606	9255	-76	115
H(23C)	6715	7450	6	115

Table 4. Anisotropic parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C23 H30 O3.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$$

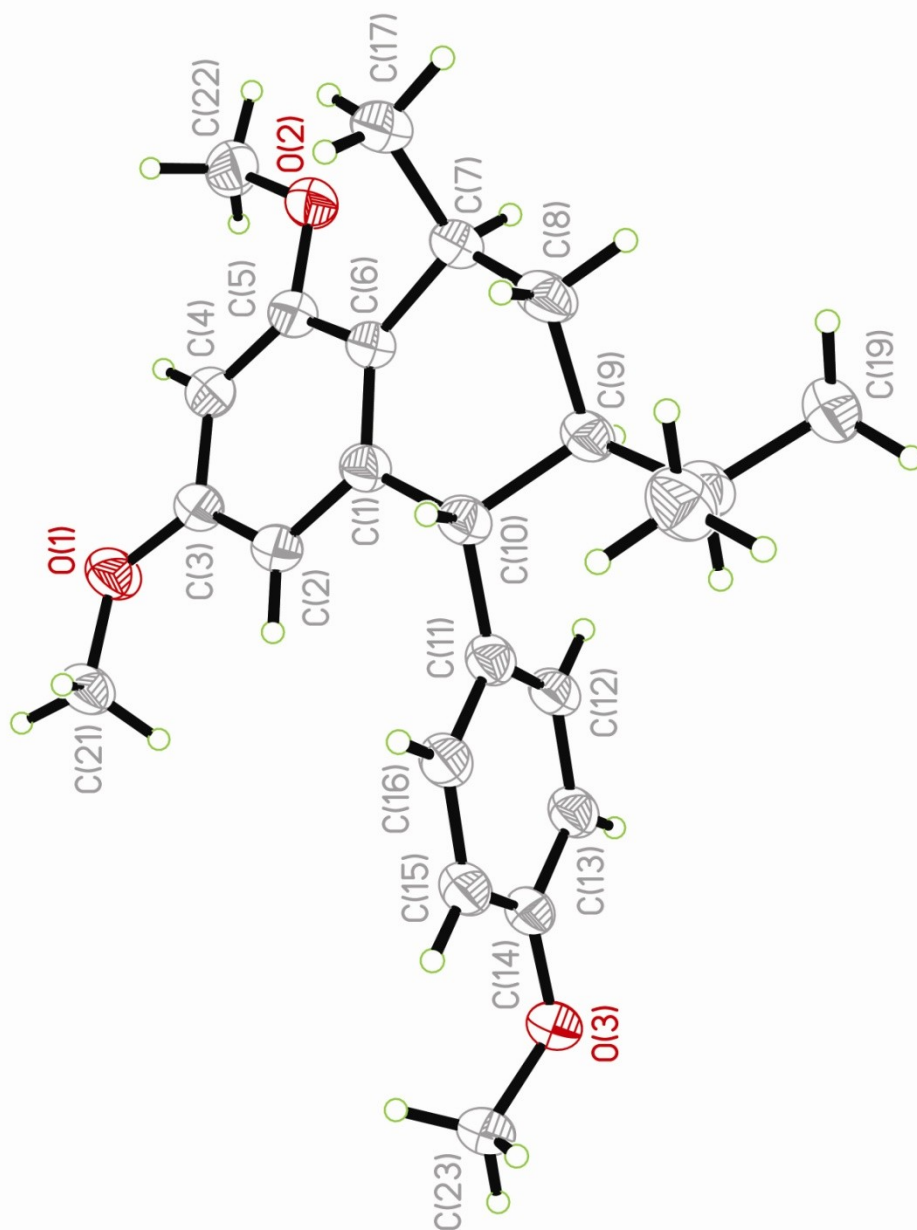
	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(1)	80(1)	81(1)	47(1)	-6(1)	3(1)	-15(1)
O(2)	89(1)	66(1)	68(1)	-6(1)	26(1)	-17(1)
O(3)	82(1)	65(1)	50(1)	4(1)	12(1)	-7(1)
C(1)	58(1)	51(1)	47(1)	4(1)	2(1)	3(1)
C(2)	63(2)	53(1)	46(1)	4(1)	2(1)	-2(1)
C(3)	67(2)	55(1)	46(1)	0(1)	2(1)	-3(1)
C(4)	64(2)	55(1)	60(1)	-3(1)	5(1)	-6(1)
C(5)	68(2)	53(1)	57(1)	1(1)	14(1)	-2(1)
C(6)	67(2)	49(1)	48(1)	3(1)	8(1)	1(1)
C(7)	75(2)	60(1)	46(1)	3(1)	11(1)	1(1)
C(8)	79(2)	78(2)	39(1)	8(1)	-1(1)	1(2)
C(9)	63(2)	61(1)	40(1)	1(1)	-2(1)	-2(1)
C(10)	56(1)	60(1)	42(1)	2(1)	-1(1)	-1(1)
C(11)	55(1)	56(1)	42(1)	-3(1)	-1(1)	-3(1)
C(12)	56(1)	64(1)	40(1)	-1(1)	3(1)	-3(1)
C(13)	63(2)	61(1)	44(1)	-1(1)	1(1)	3(1)
C(14)	70(2)	59(1)	38(1)	-2(1)	4(1)	-9(1)
C(15)	64(2)	64(2)	47(1)	-7(1)	7(1)	-6(1)
C(16)	56(1)	59(1)	50(1)	-4(1)	3(1)	-1(1)
C(17)	112(2)	71(2)	54(1)	11(1)	16(1)	9(2)
C(18)	68(2)	76(2)	43(1)	1(1)	-7(1)	-7(1)
C(19)	87(2)	81(2)	56(1)	-10(1)	0(1)	-4(2)
C(20)	70(2)	106(3)	63(2)	-9(2)	-9(1)	-5(2)
C(21)	82(2)	77(2)	43(1)	-3(1)	5(1)	-10(2)
C(22)	91(2)	67(2)	95(2)	-15(2)	32(2)	-24(2)
C(23)	101(2)	74(2)	55(1)	0(1)	25(1)	-20(2)

Table 5. Bond lengths [Å] and angles [°] for C23 H30 O3

O(1)-C(3)	1.367(2)	O(1)-C(3)-C(2)	124.7(2)
O(1)-C(21)	1.422(3)	O(1)-C(3)-C(4)	115.4(2)
O(2)-C(5)	1.368(3)	C(2)-C(3)-C(4)	119.9(2)
O(2)-C(22)	1.431(4)	C(5)-C(4)-C(3)	119.3(2)
O(3)-C(14)	1.370(3)	O(2)-C(5)-C(4)	122.9(2)
O(3)-C(23)	1.432(3)	O(2)-C(5)-C(6)	115.1(2)
C(1)-C(6)	1.389(3)	C(4)-C(5)-C(6)	121.9(2)
C(1)-C(2)	1.401(3)	C(1)-C(6)-C(5)	117.4(2)
C(1)-C(10)	1.529(3)	C(1)-C(6)-C(7)	123.3(2)
C(2)-C(3)	1.385(4)	C(5)-C(6)-C(7)	119.3(2)
C(3)-C(4)	1.391(3)	C(6)-C(7)-C(8)	111.7(2)
C(4)-C(5)	1.382(3)	C(6)-C(7)-C(17)	112.3(2)
C(5)-C(6)	1.418(4)	C(8)-C(7)-C(17)	109.3(2)
C(6)-C(7)	1.525(3)	C(7)-C(8)-C(9)	113.4(2)
C(7)-C(8)	1.526(4)	C(8)-C(9)-C(18)	115.15(19)
C(7)-C(17)	1.532(4)	C(8)-C(9)-C(10)	106.5(2)
C(8)-C(9)	1.528(3)	C(18)-C(9)-C(10)	113.5(2)
C(9)-C(18)	1.533(4)	C(11)-C(10)-C(1)	111.57(17)
C(9)-C(10)	1.548(3)	C(11)-C(10)-C(9)	113.1(2)
C(10)-C(11)	1.517(3)	C(1)-C(10)-C(9)	110.1(2)
C(11)-C(16)	1.392(3)	C(16)-C(11)-C(12)	117.5(2)
C(11)-C(12)	1.397(4)	C(16)-C(11)-C(10)	121.1(2)
C(12)-C(13)	1.379(3)	C(12)-C(11)-C(10)	121.4(2)
C(13)-C(14)	1.400(4)	C(13)-C(12)-C(11)	121.7(2)
C(14)-C(15)	1.379(4)	C(12)-C(13)-C(14)	119.8(3)
C(15)-C(16)	1.394(3)	O(3)-C(14)-C(15)	125.2(2)
C(18)-C(20)	1.533(4)		
C(18)-C(19)	1.533(4)	O(3)-C(14)-C(13)	115.4(3)
		C(15)-C(14)-C(13)	119.5(2)
C(3)-O(1)-C(21)	117.5(2)	C(14)-C(15)-C(16)	120.1(2)
C(5)-O(2)-C(22)	116.8(2)	C(11)-C(16)-C(15)	121.4(2)
C(14)-O(3)-C(23)	116.5(2)	C(9)-C(18)-C(20)	113.9(3)
C(6)-C(1)-C(2)	120.7(2)	C(9)-C(18)-C(19)	112.6(2)
C(6)-C(1)-C(10)	120.7(2)	C(20)-C(18)-C(19)	110.2(2)
C(2)-C(1)-C(10)	118.6(2)		
C(3)-C(2)-C(1)	120.5(2)		

Table 6. Torsion angles [$^{\circ}$] for C23 H30 O3.

C(6)-C(1)-C(2)-C(3)	1.2(4)	C(10)-C(9)-C(18)-C(20)	-59.4(3)
C(10)-C(1)-C(2)-C(3)	-176.1(2)	C(8)-C(9)-C(18)-C(19)	-62.8(3)
C(21)-O(1)-C(3)-C(2)	8.5(4)	C(10)-C(9)-C(18)-C(19)	174.1(2)
C(21)-O(1)-C(3)-C(4)	-173.1(2)		
C(1)-C(2)-C(3)-O(1)	-177.7(2)		
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	4.0(4)		
O(1)-C(3)-C(4)-C(5)	177.2(2)		
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-4.3(4)		
C(22)-O(2)-C(5)-C(4)	7.7(4)		
C(22)-O(2)-C(5)-C(6)	-174.0(3)		
C(3)-C(4)-C(5)-O(2)	177.6(3)		
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	-0.5(4)		
C(2)-C(1)-C(6)-C(5)	-5.7(4)		
C(10)-C(1)-C(6)-C(5)	171.5(2)		
C(2)-C(1)-C(6)-C(7)	172.6(2)		
C(10)-C(1)-C(6)-C(7)	-10.2(4)		
O(2)-C(5)-C(6)-C(1)	-172.8(2)		
C(4)-C(5)-C(6)-C(1)	5.4(4)		
O(2)-C(5)-C(6)-C(7)	8.8(4)		
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	-173.0(2)		
C(1)-C(6)-C(7)-C(8)	3.9(4)		
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	-177.8(2)		
C(1)-C(6)-C(7)-C(17)	-119.3(3)		
C(5)-C(6)-C(7)-C(17)	59.0(4)		
C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	34.9(3)		
C(17)-C(7)-C(8)-C(9)	159.8(2)		
C(7)-C(8)-C(9)-C(18)	167.4(2)		
C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	-65.9(3)		
C(6)-C(1)-C(10)-C(11)	-148.1(2)		
C(2)-C(1)-C(10)-C(11)	29.2(3)		
C(6)-C(1)-C(10)-C(9)	-21.7(3)		
C(2)-C(1)-C(10)-C(9)	155.6(2)		
C(8)-C(9)-C(10)-C(11)	-177.5(2)		
C(18)-C(9)-C(10)-C(11)	-49.7(3)		
C(8)-C(9)-C(10)-C(1)	56.9(3)		
C(18)-C(9)-C(10)-C(1)	-175.3(2)		
C(1)-C(10)-C(11)-C(16)	-106.6(3)		
C(9)-C(10)-C(11)-C(16)	128.6(2)		
C(1)-C(10)-C(11)-C(12)	71.6(3)		
C(9)-C(10)-C(11)-C(12)	-53.2(3)		
C(16)-C(11)-C(12)-C(13)	0.6(3)		
C(10)-C(11)-C(12)-C(13)	-177.7(2)		
C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	0.4(3)		
C(23)-O(3)-C(14)-C(15)	15.4(3)		
C(23)-O(3)-C(14)-C(13)	-165.9(2)		
C(12)-C(13)-C(14)-O(3)	-179.7(2)		
C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	-0.9(4)		
O(3)-C(14)-C(15)-C(16)	179.0(2)		
C(13)-C(14)-C(15)-C(16)	0.3(3)		
C(12)-C(11)-C(16)-C(15)	-1.1(3)		
C(10)-C(11)-C(16)-C(15)	177.1(2)		
C(14)-C(15)-C(16)-C(11)	0.7(3)		
C(8)-C(9)-C(18)-C(20)	63.7(3)		



ORTEP view of the C₂₃ H₃₀ O₃ compound with the numbering scheme adopted. Ellipsoids drawn at 30% probability level. Hydrogen atoms are represented by sphere of arbitrary size.

REFERENCES

Flack, H.D. (1983). *Acta Cryst.* A39, 876-881.

Flack, H.D. and Schwarzenbach, D. (1988). *Acta Cryst.* A44, 499-506.

SAINT (2006) Release 7.34A; Integration Software for Single Crystal Data. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

Sheldrick, G.M. (1996). SADABS, Bruker Area Detector Absorption Corrections. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

Sheldrick, G.M. (2008). *Acta Cryst.* A64, 112-122.

SHELXTL (2001) version 6.12; Bruker Analytical X-ray Systems Inc., Madison, WI 53719-1173.

APEX2 (2008) ; Bruker Molecular Analysis Research Tool. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

Spek, A.L. (2008). PLATON, A Multipurpose Crystallographic Tool, Utrecht University, Utrecht, The Netherlands.

Maris, T. (2004). UdmX, University of Montréal, Montréal, QC, Canada.

XPREP (2008) Version 2008/2; X-ray data Preparation and Reciprocal space Exploration Program. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

Syn-Diaryl 3.32



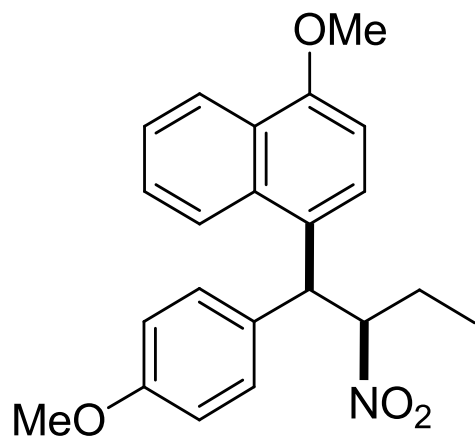
CRYSTAL AND MOLECULAR STRUCTURE OF

C₂₂ H₂₃ N O₄ COMPOUND (ROBE23)

Equipe Hanessian

Département de chimie, Université de Montréal,

C.P. 6128, Succ. Centre-Ville, Montréal, Québec, H3C 3J7 (Canada)



Structure solved and refined in the laboratory of X-ray diffraction
Université de Montréal by Robert D. Giacometti.

Table 1. Crystal data and structure refinement for C22 H23 N O4.

Identification code	ROBE23
Empirical formula	C22 H23 N O4
Formula weight	365.41
Temperature	100K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system	Triclinic
Space group	P-1
Unit cell dimensions	a = 10.8942(1) Å α = 95.464(1)° b = 13.1866(2) Å β = 98.887(1)° c = 13.7843(2) Å γ = 96.073(1)°
Volume	1932.88(4) Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.256 g/cm ³
Absorption coefficient	0.700 mm ⁻¹
F(000)	776
Crystal size	0.24 x 0.12 x 0.08 mm
Theta range for data collection	3.266 to 71.159°
Index ranges	-13 ≤ h ≤ 13, -16 ≤ k ≤ 16, -16 ≤ l ≤ 16
Reflections collected	76419
Independent reflections	7233 [R _{int} = 0.024]
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.7534 and 0.6686
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	7233 / 132 / 493
Goodness-of-fit on F ²	1.040
Final R indices [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0457, wR ₂ = 0.1181
R indices (all data)	R ₁ = 0.0474, wR ₂ = 0.1197
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. peak and hole	0.412 and -0.384 e/Å ³

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C22 H23 N O4.

U_{eq} is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U_{eq}
C (101)	1273 (2)	4125 (1)	-787 (1)	36 (1)
O (103)	1256 (1)	-1047 (1)	3100 (1)	31 (1)
O (101)	3296 (1)	2551 (1)	358 (1)	38 (1)
O (102)	1684 (1)	1692 (1)	-583 (1)	36 (1)
O (204)	7929 (1)	11236 (1)	3881 (1)	32 (1)
O (203)	5003 (1)	4183 (1)	2966 (1)	36 (1)
N (101)	2166 (1)	2350 (1)	97 (1)	26 (1)
C (105)	1582 (1)	1831 (1)	2035 (1)	22 (1)
C (114)	2206 (1)	1682 (1)	3004 (1)	21 (1)
C (107)	751 (1)	10 (1)	1782 (1)	26 (1)
C (116)	782 (1)	3529 (1)	2282 (1)	23 (1)
N (201)	2913 (1)	7315 (1)	195 (1)	34 (1)
C (113)	2945 (1)	2491 (1)	3658 (1)	23 (1)
O (201)	1901 (1)	7294 (1)	481 (1)	43 (1)
C (103)	1317 (1)	2975 (1)	615 (1)	24 (1)
C (104)	1634 (1)	2917 (1)	1737 (1)	22 (1)
C (112)	3525 (1)	2330 (1)	4577 (1)	26 (1)
C (213)	3511 (1)	7409 (1)	3617 (1)	29 (1)
C (108)	1330 (1)	-138 (1)	2703 (1)	23 (1)
C (217)	6488 (1)	8824 (1)	2360 (1)	26 (1)
C (110)	2685 (1)	553 (1)	4294 (1)	25 (1)
C (214)	4079 (1)	6767 (1)	2979 (1)	26 (1)
C (109)	2074 (1)	695 (1)	3339 (1)	22 (1)
C (204)	4180 (1)	8114 (1)	1779 (1)	28 (1)
O (202)	3131 (1)	6701 (1)	-462 (1)	49 (1)
C (121)	1139 (1)	4550 (1)	2652 (1)	26 (1)
C (106)	882 (1)	1002 (1)	1465 (1)	26 (1)
C (205)	4419 (1)	7067 (1)	2073 (1)	26 (1)
C (218)	7420 (1)	9573 (1)	2871 (1)	26 (1)
C (209)	4304 (1)	5787 (1)	3264 (1)	27 (1)
O (104)	-1516 (1)	5074 (1)	3904 (1)	55 (1)
C (219)	7098 (1)	10461 (1)	3340 (1)	25 (1)
C (206)	4970 (1)	6382 (1)	1509 (1)	32 (1)
C (111)	3397 (1)	1351 (1)	4899 (1)	27 (1)
C (120)	400 (2)	5102 (1)	3192 (1)	31 (1)
C (216)	5226 (1)	8945 (1)	2298 (1)	26 (1)
C (118)	-1092 (2)	3599 (1)	3011 (1)	38 (1)
C (117)	-357 (1)	3066 (1)	2468 (1)	30 (1)
C (102)	1514 (2)	4064 (1)	325 (1)	29 (1)
C (221)	4926 (1)	9848 (1)	2762 (1)	30 (1)
C (220)	5837 (1)	10595 (1)	3279 (1)	30 (1)
C (208)	4862 (1)	5110 (1)	2638 (1)	30 (1)
C (207)	5199 (2)	5404 (1)	1777 (1)	32 (1)
C (119)	-723 (2)	4623 (1)	3369 (1)	36 (1)
C (211)	3393 (2)	6125 (1)	4740 (1)	33 (1)
C (212)	3172 (1)	7099 (1)	4469 (1)	32 (1)
C (210)	3944 (1)	5478 (1)	4153 (1)	30 (1)
C (202)	3521 (2)	9169 (1)	369 (1)	39 (1)
C (115)	535 (2)	-1914 (1)	2499 (1)	32 (1)
C (203)	3941 (1)	8165 (1)	657 (1)	32 (1)
C (215)	5539 (2)	3463 (1)	2366 (1)	42 (1)
C (222)	9218 (2)	11079 (1)	4039 (1)	39 (1)
C (201)	3101 (2)	9195 (2)	-728 (1)	55 (1)
C (122)	-1152 (2)	6116 (2)	4321 (2)	62 (1)

Table 3. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C22 H23 N O4.

	x	y	z	U_{eq}
H(10A)	1859	3742	-1101	55
H(10B)	1393	4845	-914	55
H(10C)	412	3827	-1061	55
H(107)	264	-547	1359	31
H(113)	3041	3159	3454	28
H(103)	426	2678	375	29
H(104)	2511	3255	1961	27
H(112)	4017	2886	5000	31
H(213)	3361	8073	3449	35
H(217)	6718	8216	2047	32
H(110)	2597	-107	4516	30
H(204)	3399	8275	2025	33
H(121)	1911	4882	2535	31
H(106)	466	1094	827	31
H(218)	8276	9476	2898	32
H(206)	5207	6579	912	38
H(111)	3804	1244	5535	32
H(120)	664	5802	3436	37
H(118)	-1856	3264	3140	45
H(117)	-631	2369	2216	36
H(10D)	951	4486	638	35
H(10E)	2386	4365	593	35
H(221)	4071	9953	2723	36
H(220)	5604	11201	3593	35
H(207)	5581	4955	1368	39
H(211)	3159	5915	5333	40
H(212)	2786	7544	4878	38
H(210)	4087	4820	4338	36
H(20A)	4220	9723	603	47
H(20B)	2821	9321	717	47
H(11A)	-340	-1785	2350	48
H(11B)	586	-2523	2852	48
H(11C)	866	-2029	1881	48
H(203)	4723	8053	386	39
H(21A)	5003	3298	1718	63
H(21B)	5607	2835	2687	63
H(21C)	6373	3761	2281	63
H(22A)	9316	10457	4365	58
H(22B)	9710	11671	4459	58
H(22C)	9512	11003	3402	58
H(20C)	3777	9026	-1086	82
H(20D)	2895	9883	-848	82
H(20E)	2360	8692	-960	82
H(12A)	-306	6183	4705	92
H(12B)	-1738	6318	4755	92
H(12C)	-1162	6560	3790	92

Table 4. Anisotropic parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C22 H23 N O4.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C(101)	50(1)	33(1)	27(1)	12(1)	3(1)	3(1)
O(103)	38(1)	22(1)	31(1)	7(1)	-1(1)	1(1)
O(101)	25(1)	55(1)	33(1)	2(1)	7(1)	5(1)
O(102)	42(1)	37(1)	27(1)	-2(1)	5(1)	2(1)
O(204)	28(1)	32(1)	38(1)	1(1)	8(1)	2(1)
O(203)	41(1)	29(1)	39(1)	4(1)	8(1)	2(1)
N(101)	28(1)	30(1)	21(1)	7(1)	4(1)	4(1)
C(105)	22(1)	25(1)	21(1)	5(1)	5(1)	4(1)
C(114)	20(1)	24(1)	20(1)	4(1)	6(1)	4(1)
C(107)	28(1)	24(1)	24(1)	1(1)	2(1)	2(1)
C(116)	22(1)	26(1)	19(1)	6(1)	0(1)	3(1)
N(201)	31(1)	47(1)	24(1)	11(1)	1(1)	-3(1)
C(113)	22(1)	24(1)	23(1)	5(1)	5(1)	2(1)
O(201)	28(1)	64(1)	34(1)	8(1)	5(1)	-5(1)
C(103)	25(1)	28(1)	21(1)	6(1)	4(1)	5(1)
C(104)	21(1)	25(1)	20(1)	5(1)	1(1)	1(1)
C(112)	24(1)	30(1)	22(1)	2(1)	3(1)	0(1)
C(213)	24(1)	38(1)	24(1)	4(1)	2(1)	2(1)
C(108)	25(1)	22(1)	26(1)	5(1)	7(1)	5(1)
C(217)	34(1)	28(1)	21(1)	6(1)	8(1)	10(1)
C(110)	27(1)	27(1)	23(1)	9(1)	6(1)	5(1)
C(214)	21(1)	33(1)	21(1)	5(1)	1(1)	-2(1)
C(109)	20(1)	25(1)	22(1)	4(1)	7(1)	5(1)
C(204)	27(1)	37(1)	21(1)	9(1)	5(1)	5(1)
O(202)	51(1)	62(1)	32(1)	-2(1)	8(1)	-2(1)
C(121)	24(1)	26(1)	26(1)	7(1)	3(1)	1(1)
C(106)	29(1)	28(1)	20(1)	5(1)	1(1)	4(1)
C(205)	22(1)	34(1)	21(1)	8(1)	3(1)	0(1)
C(218)	26(1)	32(1)	25(1)	9(1)	9(1)	10(1)
C(209)	24(1)	28(1)	26(1)	5(1)	-3(1)	-4(1)
O(104)	64(1)	48(1)	67(1)	12(1)	42(1)	18(1)
C(219)	28(1)	28(1)	22(1)	7(1)	7(1)	4(1)
C(206)	31(1)	40(1)	24(1)	7(1)	6(1)	0(1)
C(111)	27(1)	35(1)	20(1)	8(1)	3(1)	4(1)
C(120)	41(1)	25(1)	28(1)	6(1)	6(1)	8(1)
C(216)	29(1)	31(1)	19(1)	10(1)	4(1)	6(1)
C(118)	30(1)	38(1)	51(1)	15(1)	16(1)	6(1)
C(117)	25(1)	28(1)	36(1)	6(1)	4(1)	0(1)
C(102)	36(1)	27(1)	25(1)	7(1)	4(1)	1(1)
C(221)	25(1)	34(1)	32(1)	8(1)	6(1)	10(1)
C(220)	31(1)	29(1)	32(1)	4(1)	10(1)	10(1)
C(208)	26(1)	33(1)	28(1)	4(1)	0(1)	-4(1)
C(207)	31(1)	36(1)	29(1)	0(1)	7(1)	3(1)
C(119)	41(1)	37(1)	38(1)	15(1)	19(1)	16(1)
C(211)	32(1)	43(1)	24(1)	8(1)	4(1)	-6(1)
C(212)	28(1)	42(1)	25(1)	3(1)	6(1)	2(1)
C(210)	30(1)	35(1)	24(1)	6(1)	0(1)	-3(1)
C(202)	38(1)	46(1)	32(1)	19(1)	-2(1)	1(1)
C(115)	36(1)	22(1)	37(1)	6(1)	3(1)	1(1)
C(203)	27(1)	44(1)	25(1)	12(1)	1(1)	-3(1)
C(215)	43(1)	35(1)	46(1)	1(1)	3(1)	9(1)
C(222)	27(1)	40(1)	49(1)	5(1)	4(1)	1(1)
C(201)	57(1)	63(1)	38(1)	28(1)	-12(1)	-11(1)
C(122)	80(1)	48(1)	70(1)	8(1)	43(1)	21(1)

Table 5. Bond lengths [Å] and angles [°] for C22 H23 N O4

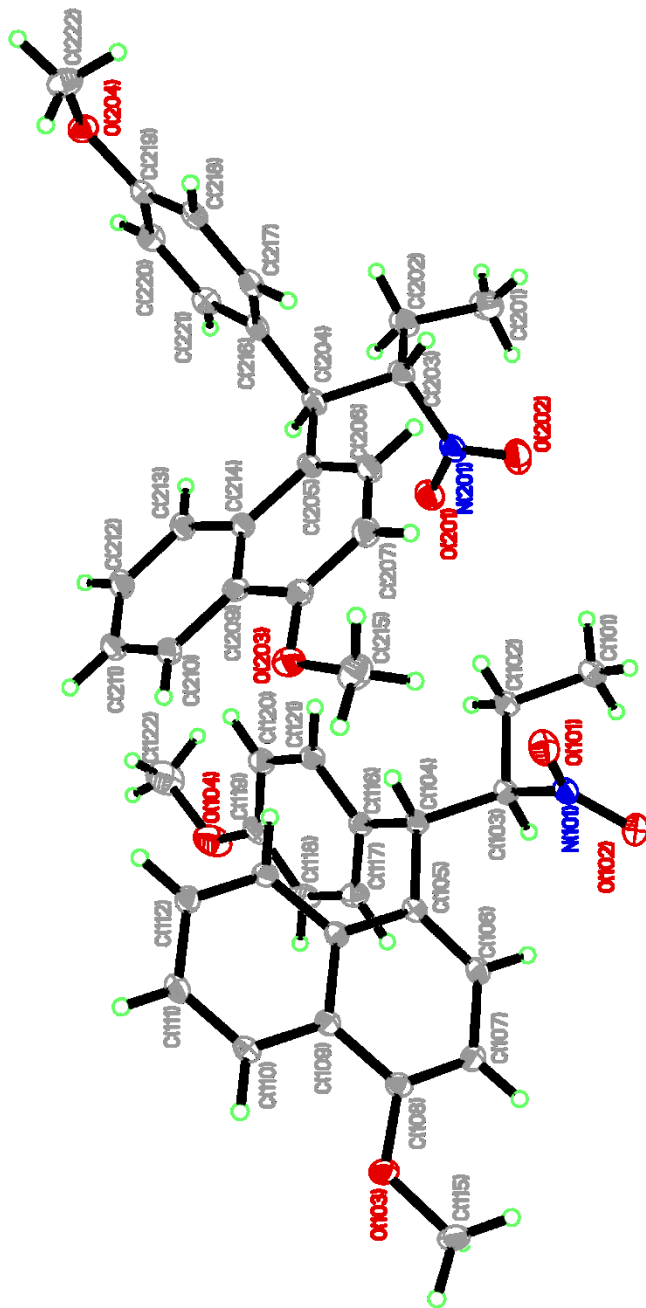
C(101)-C(102)	1.527(2)	C(114)-C(105)-C(104)	118.53(12)
O(103)-C(108)	1.3643(16)	C(113)-C(114)-C(109)	117.60(12)
O(103)-C(115)	1.4281(18)	C(113)-C(114)-C(105)	122.64(12)
O(101)-N(101)	1.2213(16)	C(109)-C(114)-C(105)	119.75(12)
O(102)-N(101)	1.2264(16)	C(108)-C(107)-C(106)	119.53(13)
O(204)-C(219)	1.3674(18)	C(121)-C(116)-C(117)	117.54(13)
O(204)-C(222)	1.4268(19)	C(121)-C(116)-C(104)	121.30(12)
O(203)-C(208)	1.3581(19)	C(117)-C(116)-C(104)	121.08(13)
O(203)-C(215)	1.430(2)	O(202)-N(201)-O(201)	123.58(14)
N(101)-C(103)	1.5151(18)	O(202)-N(201)-C(203)	118.07(13)
C(105)-C(106)	1.367(2)	O(201)-N(201)-C(203)	118.33(14)
C(105)-C(114)	1.4427(18)	C(112)-C(113)-C(114)	121.51(13)
C(105)-C(104)	1.5252(18)	N(101)-C(103)-C(102)	106.93(11)
C(114)-C(113)	1.4166(19)	N(101)-C(103)-C(104)	108.73(11)
C(114)-C(109)	1.4229(19)	C(102)-C(103)-C(104)	113.70(11)
C(107)-C(108)	1.369(2)	C(105)-C(104)-C(116)	109.92(11)
C(107)-C(106)	1.418(2)	C(105)-C(104)-C(103)	114.72(11)
C(116)-C(121)	1.385(2)	C(116)-C(104)-C(103)	110.10(11)
C(116)-C(117)	1.396(2)	C(113)-C(112)-C(111)	120.51(13)
C(116)-C(104)	1.5289(19)	C(212)-C(213)-C(214)	121.80(14)
N(201)-O(202)	1.2250(19)	O(103)-C(108)-C(107)	125.08(13)
N(201)-O(201)	1.2254(18)	O(103)-C(108)-C(109)	114.43(12)
N(201)-C(203)	1.514(2)	C(107)-C(108)-C(109)	120.48(12)
C(113)-C(112)	1.3723(19)	C(216)-C(217)-C(218)	121.52(13)
C(103)-C(102)	1.5288(19)	C(111)-C(110)-C(109)	120.97(13)
C(103)-C(104)	1.5428(18)	C(213)-C(214)-C(209)	117.36(13)
C(112)-C(111)	1.405(2)	C(213)-C(214)-C(205)	122.82(13)
C(213)-C(212)	1.370(2)	C(209)-C(214)-C(205)	119.81(13)
C(213)-C(214)	1.418(2)	C(110)-C(109)-C(114)	119.61(12)
C(108)-C(109)	1.4278(19)	C(110)-C(109)-C(108)	121.16(12)
C(217)-C(216)	1.391(2)	C(114)-C(109)-C(108)	119.23(12)
C(217)-C(218)	1.392(2)	C(205)-C(204)-C(216)	111.25(11)
C(110)-C(111)	1.366(2)	C(205)-C(204)-C(203)	114.27(13)
C(110)-C(109)	1.4192(19)	C(216)-C(204)-C(203)	111.17(12)
C(214)-C(209)	1.422(2)	C(116)-C(121)-C(120)	121.89(14)
C(214)-C(205)	1.4346(19)	C(105)-C(106)-C(107)	122.92(12)
C(204)-C(205)	1.513(2)	C(206)-C(205)-C(214)	118.00(13)
C(204)-C(216)	1.531(2)	C(206)-C(205)-C(204)	122.61(12)
C(204)-C(203)	1.5374(19)	C(214)-C(205)-C(204)	119.39(13)
C(121)-C(120)	1.392(2)	C(219)-C(218)-C(217)	119.93(13)
C(205)-C(206)	1.381(2)	C(214)-C(209)-C(210)	119.97(14)
C(218)-C(219)	1.388(2)	C(214)-C(209)-C(208)	119.28(13)
C(209)-C(210)	1.425(2)	C(210)-C(209)-C(208)	120.73(14)
C(209)-C(208)	1.429(2)	C(119)-O(104)-C(122)	117.54(15)
O(104)-C(119)	1.3671(19)	O(204)-C(219)-C(218)	125.08(13)
O(104)-C(122)	1.427(3)	O(204)-C(219)-C(220)	115.79(13)
C(219)-C(220)	1.395(2)	C(218)-C(219)-C(220)	119.13(14)
C(206)-C(207)	1.412(2)	C(205)-C(206)-C(207)	123.08(14)
C(120)-C(119)	1.384(2)	C(110)-C(111)-C(112)	119.81(12)
C(216)-C(221)	1.391(2)	C(119)-C(120)-C(121)	119.41(14)
C(118)-C(117)	1.378(2)	C(221)-C(216)-C(217)	117.53(14)
C(118)-C(119)	1.387(2)	C(221)-C(216)-C(204)	119.88(13)
C(221)-C(220)	1.379(2)	C(217)-C(216)-C(204)	122.55(13)
C(208)-C(207)	1.373(2)	C(117)-C(118)-C(119)	120.38(15)
C(211)-C(210)	1.367(2)	C(118)-C(117)-C(116)	121.23(14)
C(211)-C(212)	1.406(2)	C(101)-C(102)-C(103)	114.20(12)
C(202)-C(203)	1.513(2)	C(220)-C(221)-C(216)	121.76(14)
		C(221)-C(220)-C(219)	120.12(13)
C(202)-C(201)	1.515(2)	O(203)-C(208)-C(207)	124.82(14)
		O(203)-C(208)-C(209)	114.45(13)
C(108)-O(103)-C(115)	117.26(11)	C(207)-C(208)-C(209)	120.72(14)
C(219)-O(204)-C(222)	117.20(12)	C(208)-C(207)-C(206)	119.10(14)
C(208)-O(203)-C(215)	117.32(13)	O(104)-C(119)-C(120)	124.93(16)
O(101)-N(101)-O(102)	123.45(13)	O(104)-C(119)-C(118)	115.50(15)
O(101)-N(101)-C(103)	118.18(12)	C(120)-C(119)-C(118)	119.54(14)
O(102)-N(101)-C(103)	118.32(12)	C(210)-C(211)-C(212)	120.21(14)
C(106)-C(105)-C(114)	118.07(12)	C(213)-C(212)-C(211)	120.30(14)
C(106)-C(105)-C(104)	123.15(12)	C(211)-C(210)-C(209)	120.35(14)
		C(203)-C(202)-C(201)	115.23(16)

C (202) -C (203) -N (201)	107.57 (12)
C (202) -C (203) -C (204)	113.70 (14)
N (201) -C (203) -C (204)	108.10 (12)

Table 6. Torsion angles [°] for C22 H23 N O4.

C(106)-C(105)-C(114)-C(113)	-179.52(13)
C(104)-C(105)-C(114)-C(113)	-5.11(19)
C(106)-C(105)-C(114)-C(109)	-0.35(19)
C(104)-C(105)-C(114)-C(109)	174.06(11)
C(109)-C(114)-C(113)-C(112)	0.56(19)
C(105)-C(114)-C(113)-C(112)	179.75(13)
O(101)-N(101)-C(103)-C(102)	67.97(15)
O(102)-N(101)-C(103)-C(102)	-109.68(14)
O(101)-N(101)-C(103)-C(104)	-55.18(16)
O(102)-N(101)-C(103)-C(104)	127.17(13)
C(106)-C(105)-C(104)-C(116)	100.70(15)
C(114)-C(105)-C(104)-C(116)	-73.41(15)
C(106)-C(105)-C(104)-C(103)	-24.00(19)
C(114)-C(105)-C(104)-C(103)	161.89(12)
C(121)-C(116)-C(104)-C(105)	140.06(13)
C(117)-C(116)-C(104)-C(105)	-36.66(17)
C(121)-C(116)-C(104)-C(103)	-92.62(15)
C(117)-C(116)-C(104)-C(103)	90.66(15)
N(101)-C(103)-C(104)-C(105)	-54.69(15)
C(102)-C(103)-C(104)-C(105)	-173.68(12)
N(101)-C(103)-C(104)-C(116)	-179.29(11)
C(102)-C(103)-C(104)-C(116)	61.72(15)
C(114)-C(113)-C(112)-C(111)	-0.2(2)
C(115)-O(103)-C(108)-C(107)	1.2(2)
C(115)-O(103)-C(108)-C(109)	-179.40(12)
C(106)-C(107)-C(108)-O(103)	178.68(13)
C(106)-C(107)-C(108)-C(109)	-0.7(2)
C(212)-C(213)-C(214)-C(209)	-0.9(2)
C(212)-C(213)-C(214)-C(205)	178.69(14)
C(111)-C(110)-C(109)-C(114)	0.1(2)
C(111)-C(110)-C(109)-C(108)	179.90(13)
C(113)-C(114)-C(109)-C(110)	-0.51(18)
C(105)-C(114)-C(109)-C(110)	-179.72(12)
C(113)-C(114)-C(109)-C(108)	179.64(12)
C(105)-C(114)-C(109)-C(108)	0.43(19)
O(103)-C(108)-C(109)-C(110)	0.83(18)
C(107)-C(108)-C(109)-C(110)	-179.77(13)
O(103)-C(108)-C(109)-C(114)	-179.32(11)
C(107)-C(108)-C(109)-C(114)	0.1(2)
C(117)-C(116)-C(121)-C(120)	0.0(2)
C(104)-C(116)-C(121)-C(120)	-176.80(12)
C(114)-C(105)-C(106)-C(107)	-0.2(2)
C(104)-C(105)-C(106)-C(107)	-174.38(13)
C(108)-C(107)-C(106)-C(105)	0.8(2)
C(213)-C(214)-C(205)-C(206)	179.83(13)
C(209)-C(214)-C(205)-C(206)	-0.6(2)
C(213)-C(214)-C(205)-C(204)	0.7(2)
C(209)-C(214)-C(205)-C(204)	-179.74(13)
C(216)-C(204)-C(205)-C(206)	-96.80(16)
C(203)-C(204)-C(205)-C(206)	30.1(2)
C(216)-C(204)-C(205)-C(214)	82.30(16)
C(203)-C(204)-C(205)-C(214)	-150.80(13)
C(216)-C(217)-C(218)-C(219)	0.6(2)
C(213)-C(214)-C(209)-C(210)	0.9(2)
C(205)-C(214)-C(209)-C(210)	-178.68(13)
C(213)-C(214)-C(209)-C(208)	179.34(13)
C(205)-C(214)-C(209)-C(208)	-0.3(2)
C(222)-O(204)-C(219)-C(218)	-5.2(2)
C(222)-O(204)-C(219)-C(220)	174.07(13)
C(217)-C(218)-C(219)-O(204)	178.37(12)
C(217)-C(218)-C(219)-C(220)	-0.9(2)
C(214)-C(205)-C(206)-C(207)	0.8(2)
C(204)-C(205)-C(206)-C(207)	179.88(14)
C(109)-C(110)-C(111)-C(112)	0.4(2)
C(113)-C(112)-C(111)-C(110)	-0.3(2)
C(116)-C(121)-C(120)-C(119)	0.2(2)

C(218)-C(217)-C(216)-C(221)	0.3(2)
C(218)-C(217)-C(216)-C(204)	-177.34(12)
C(205)-C(204)-C(216)-C(221)	-131.94(14)
C(203)-C(204)-C(216)-C(221)	99.48(16)
C(205)-C(204)-C(216)-C(217)	45.65(17)
C(203)-C(204)-C(216)-C(217)	-82.93(16)
C(119)-C(118)-C(117)-C(116)	1.3(2)
C(121)-C(116)-C(117)-C(118)	-0.8(2)
C(104)-C(116)-C(117)-C(118)	176.04(13)
N(101)-C(103)-C(102)-C(101)	156.79(16)
C(104)-C(103)-C(102)-C(101)	176.80(13)
C(217)-C(216)-C(221)-C(220)	-0.9(2)
C(204)-C(216)-C(221)-C(220)	176.85(13)
C(216)-C(221)-C(220)-C(219)	0.5(2)
O(204)-C(219)-C(220)-C(221)	-178.98(13)
C(218)-C(219)-C(220)-C(221)	0.4(2)
C(215)-O(203)-C(208)-C(207)	-0.2(2)
C(215)-O(203)-C(208)-C(209)	179.04(13)
C(214)-C(209)-C(208)-O(203)	-178.24(12)
C(210)-C(209)-C(208)-O(203)	0.16(19)
C(214)-C(209)-C(208)-C(207)	1.0(2)
C(210)-C(209)-C(208)-C(207)	179.41(14)
O(203)-C(208)-C(207)-C(206)	178.31(14)
C(209)-C(208)-C(207)-C(206)	-0.9(2)
C(205)-C(206)-C(207)-C(208)	0.0(2)
C(122)-O(104)-C(119)-C(120)	-0.7(3)
C(122)-O(104)-C(119)-C(118)	177.59(18)
C(121)-C(120)-C(119)-O(104)	178.52(15)
C(121)-C(120)-C(119)-C(118)	0.3(2)
C(117)-C(118)-C(119)-O(104)	-179.44(15)
C(117)-C(118)-C(119)-C(120)	-1.1(3)
C(214)-C(213)-C(212)-C(211)	0.6(2)
C(210)-C(211)-C(212)-C(213)	-0.3(2)
C(212)-C(211)-C(210)-C(209)	0.3(2)
C(214)-C(209)-C(210)-C(211)	-0.6(2)
C(208)-C(209)-C(210)-C(211)	-179.04(14)
C(201)-C(202)-C(203)-N(201)	-52.12(19)
C(201)-C(202)-C(203)-C(204)	-171.78(15)
O(202)-N(201)-C(203)-C(202)	112.46(16)
O(201)-N(201)-C(203)-C(202)	-65.69(17)
O(202)-N(201)-C(203)-C(204)	-124.38(15)
O(201)-N(201)-C(203)-C(204)	57.47(18)
C(205)-C(204)-C(203)-C(202)	171.64(13)
C(216)-C(204)-C(203)-C(202)	-61.42(17)
C(205)-C(204)-C(203)-N(201)	52.28(17)
C(216)-C(204)-C(203)-N(201)	179.22(12)



ORTEP view of the C₂₂ H₂₃ N₂ O₄ compound with the numbering scheme adopted. Ellipsoids drawn at 30% probability level. Hydrogen atoms are represented by sphere of arbitrary size.

X-RAY REPORT REFERENCES

APEX2 (2008), Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

SAINT (2008) V7.60A, Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

Sheldrick, G. M. (2008). SADABS-2008/1, Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

Sheldrick, G.M. (2008). Acta Cryst. A64, 112-122.

Spek, A.L. (2009). Acta Cryst. D65, 148.

Maris, T. (2004). UdMX, University of Montréal, Montréal, QC, Canada.

XP (1998) Version 5.1, Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

XPREP (2013); X-ray data Preparation and Reciprocal space
Exploration Program. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.