



HAL
open science

**PALLADIUM: REACTIVITE DE CARBONATES DE
DIENOLS ALLYLIQUES APPROCHE
SYNTHETIQUE DE LA (-)-PATEAMINE A**

Jérémy Fournier

► **To cite this version:**

Jérémy Fournier. PALLADIUM: REACTIVITE DE CARBONATES DE DIENOLS ALLYLIQUES APPROCHE SYNTHETIQUE DE LA (-)-PATEAMINE A. Chimie organique. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2013. Français. NNT: . pastel-00905915

HAL Id: pastel-00905915

<https://pastel.hal.science/pastel-00905915>

Submitted on 18 Nov 2013

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

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

THÈSE

PRÉSENTÉE A

L'UNIVERSITÉ PIERRE ET MARIE CURIE

ÉCOLE DOCTORALE : ED 406

Par **Jérémy FOURNIER**

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR

SPÉCIALITÉ : CHIMIE ORGANIQUE

PALLADIUM : REACTIVITE DE CARBONATES DE DIENOLS ALLYLIQUES

APPROCHE SYNTHETIQUE DE LA (-)-PATEAMINE A

Directeur de recherche : **Janine COSSY**

Soutenue le : 5 Novembre 2013

Devant la commission d'examen formée de :

Mme. Janine COSSY	ESPCI ParisTech	Directeur de thèse
Mme. Géraldine MASSON	ICSN	Rapporteur
M. Guillaume PRESTAT	Univ. Paris-Descartes	Rapporteur
M. Alejandro PEREZ-LUNA	UPMC	Examineur
M. Mouad ALAMI	Univ. Paris-Sud	Examineur
M. Stellios ARSENIYADIS	ESPCI ParisTech	Examineur

REMERCIEMENTS

Je tiens premièrement à remercier le Professeur Janine Cossy pour m'avoir permis d'intégrer le Laboratoire de Chimie Organique de l'ESPCI ParisTech, et d'avoir supervisé mes travaux pendant ces trois ans.

Je voudrais remercier le Docteur Stellios Arseniyadis pour m'avoir encadré pendant cette thèse. Merci d'avoir toujours été disponible quand j'en avais besoin, pour ta bonne humeur, tes nombreux conseils et pour avoir toujours été impliqué à fond dans les différents projets que j'ai eu à mener.

Je souhaite remercier le Pr. Guillaume Prestat, le Dr. Géraldine Masson, le Dr. Mouad Alami et le Dr. Alejandro Perez Luna d'avoir accepté de faire partie de mon jury.

Je tiens à remercier Eric Brohan et Céline Prevost de Sanofi-Aventis pour leur travail sur la séparation des deux énantiomères d'un des fragments de la patéamine A.

Je remercie également tous les permanents du laboratoire : Véronique Bellosta, Christophe Meyer, Domingo Gomez Pardo, Andrei Corbu, Amandine Guérinot et Sébastien Reymond. Merci d'avoir toujours été accessible et d'avoir pris le temps de répondre à mes questions.

Un grand merci à tous les étudiants que j'ai pu cotoyer durant cette thèse, en commençant par la SA Team. Merci à Tyffa pour sa bonne humeur et pour m'avoir accueilli chez lui, en Espagne, pour que j'assiste à sa soutenance. Merci aux post-doc, Raphaël et Laurent *alias* « superman » pour m'avoir intégré au laboratoire. Merci à Aude pour m'avoir accueilli dans son box. Merci à Bruno pour les nombreuses parties de tennis-ballon. Un grand merci aux membres actuels de la SA Team, Amandine pour sa gentillesse et pour nous avoir fait profiter de ses talents culinaires. Merci à Marine pour sa bonne humeur, pour m'avoir fait assister à ma première pièce de théâtre et pour reprendre mon projet (si un jour on te laisse revenir au rez de chaussée !!!). Merci à Erica, la dernière arrivée, pour son dynamisme et ses conseils. Enfin, merci aux différents masters /stagiaires du labo : Fanny, Sarah, Martin, Rhina et aussi Saran pour son implication dans le projet.

Merci aux différents post-doc que j'ai pu cotoyer : Simon, Julien, Thomas, Alexei, Bogdan, « catso » Paolo, Beatrice. Merci à William pour nous avoir donné envie de faire le rapport mensuel et d'avoir payé ton bar.

Je tiens à remercier les thésards de ma génération, Alexis, Adrien et Aurélie pour tous les bons moments que l'on a pu passer ensemble durant ces trois ans, que ce soit

dans le labo ou à l'extérieur. Merci à tous les autres thésards : Elodie, Damien, Jean-Philippe, Gaël, Laurent, Baba, Johan et Kevin. J'ai apprécié passer du temps avec vous.

Merci également aux anciens du labo : Thomas, Benoit, Anne, Anne, Charlelie, Béranger, Fred, Benjamin, Cyril, Gosia, Claude...et ceux que j'ai oublié.

Un grand merci également aux responsables de la RMN. Merci Claude pour m'avoir fait passer mes échantillons, Et merci Thomas pour avoir repris le flambeau et pour être toujours disponible pour réparer les appareils en panne.

Merci à Philibertine, Patricia, Lise, Isabelle et Francis pour avoir œuvré dans la gestion du labo.

Merci à mes amis « extérieurs » au laboratoire pour m'avoir permis d'oublier les moments difficiles que j'ai pu avoir pendant cette thèse. Je tiens en particulier à remercier Riad et Michael, pour les nombreuses soirées et vacances que l'on a pu passer ensemble.

Je finirai par remercier ma famille pour m'avoir toujours soutenu pendant ces trois ans. Merci mes parents, ma sœur, mes grands-parents, mes oncles et tantes, cousins/cousines pour avoir toujours été là pour moi.

SOMMAIRE

Liste des abbréviations.....	10
Introduction générale.....	13
I. Alkylation allylique pallado-catalysée.....	15
I.1 Introduction.....	17
I.2 Historique.....	17
I.3 Généralisation.....	19
I.3.1 Nucléophile de type énolate.....	19
I.3.2. Nucléophile de type sp^3	21
I.3.2.a Carbanions α -cyanylés.....	21
I.3.2.b Carbanions α -sulfonylés.....	23
I.3.3 Nucléophile de type sp^2	25
I.3.4 Nucléophile de type sp	26
I.4 Processus énantiosélectif.....	27
I.4.1 Historique.....	27
I.4.2 Induction asymétrique en α d'un carbonyle.....	30
I.4.3 Développements de ligands.....	34
I.5 Mécanisme.....	39
I.6 Applications à la synthèse totale de molécules bioactives.....	47
II. Resultats et discussions.....	53
II.1 Introduction.....	54

II.2 Essais préliminaires.....	55
II.3 Synthèse des substrats.....	56
II.4 Optimisations des conditions réactionnelles.....	60
II.5 Généralisation de la réaction.....	63
II.6 Explication de la sélectivité.....	64
II.7 Réarrangement de Cope.....	65
II.8 Application: synthèse de butyrolactones β,β-disubstituées.....	68
II.9 Etude mécanistique.....	70
II.10 Application en synthèse totale.....	71
II.11 Application de l'alkylation allylique asymétrique aux carbonates de diénol polysubstitués.....	75
II.11.1 Synthèse des carbonates de diénol α,γ-disubstitués.....	75
II.11.2 Alkylation allylique énantiosélective de carbonates de diénol α,γ-disubstitués.....	79
II.11.3 Alkylation allylique asymétrique de carbonates de diénol α,β-disubstitués.....	84
II.12 Application de l'alkylation allylique asymétrique aux carbonates de diénol substitués au niveau du groupement allyle.....	86
II.13 Application de l'alkylation allylique asymétrique aux carbonates de diénol exocycliques.....	91
II.14 Application de l'alkylation allylique asymétrique aux carbonates de diénol linéaires.....	92

II.15 Application de l'alkylation allylique asymétrique aux carbonates d'énols	94
II.16 Application de l'alkylation allylique asymétrique aux carbonates de diénol azotés	95
II.17 Synthèse monotope d'hétérocycles polysubstitués	106
II.18 Conclusion	111
II.19 Partie expérimentale	113
II.19.1 Généralités	113
II.19.2 Synthèse des composés	115
III. Approche synthétique de la (-)-patéamine A	227
III.1 Isolement, structure et propriétés biologiques	229
III.1.1 Isolement	229
III.1.2 Structure	229
III.1.3 Propriétés biologiques	230
III.2 Synthèses antérieures de la (-)-patéamine A	231
III.2.1 Synthèse par Romo <i>et al.</i>	231
III.2.2 Synthèse par Pattenden <i>et al.</i>	232
III.3 Résultats et discussion	233
III.3.1 Analyse rétrosynthétique de la (-)-patéamine A	233
III.3.2 Synthèse du fragment C1-C11 de la DMDA-Pat A	235
III.3.2.1 Analyse rétrosynthétique	235
III.3.2.2 Première approche : utilisation du fond chiral	236
III.3.2.3 Deuxième approche : dihydroxylation asymétrique	237

III.3.2.4 Troisième approche : résolution enzymatique.....	238
III.3.2.5 Quatrième approche : résolution d'époxyde.....	242
III.3.2.6 Synthèse du fragment C1-C11 de la DMDA-Pat A.....	243
III.3.3 Synthèse du fragment C18-C21.....	245
III.3.4 Synthèse du fragment C22-C24.....	246
III.3.5 Synthèse du macrocycle de la DMDA-Pat A.....	247
III.3.5.1 Analyse rétrosynthétique.....	247
III.3.5.2 Approche synthétique	248
III.3.6 Synthèse du fragment C12-C17.....	251
III.3.6.1 Analyse rétrosynthétique.....	251
III.3.6.2 Approche synthétique.	252
III.3.7 Synthèse du fragment C1-C11 de la patéamine A.....	253
III.3.7.1 Analyse rétrosynthétique.....	253
III.3.7.2 Approche synthétique.....	254
III.3.7.3 Réduction d'aldéhyde α,β -insaturé par transfert d'hydrogène énantiosélectif organocatalysé.....	255
III.3.7.4 Transfert d'hydrure énantiosélectif organocatalysé sur le composé III.44.....	257
III.4 Conclusion et perspectives.....	259
III.5 Partie expérimentale.....	263
III.5.1 Généralités.....	263
III.5.2 Synthèse des composés.....	265

Annexe I : Introduction à la synthèse de furanes polysubstitués.....	283
Conclusion générale.....	293
Références bibliographiques.....	295

Liste des abréviations

AAA : alkylation allylique asymétrique

Ac : acétyle

AIBN : azobisisobutyronitrile

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

Alk : alkyle

Ar : aryle

atm : atmosphère

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

Bn : benzyle

Boc : *tert*-butoxycarbonyle

bpy : 2,2'-bipyridine

Bu : butyle

Bz : benzoate

cat. : catalyseur

CCM : chromatographie sur couche mince

CSA : acide camphorsulfonique

Cy : cyclohexane

dba : dibenzylidène acétone

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

DCC : dicyclohexylcarbodiimide

DCE : dichloroéthane

DIAD : diisopropyle azodicarboxylate

DIBAL-*H* : hydrure de diisobutyle aluminum

DMAP : *N,N*-diméthyl-4-aminopyridine

dmdba : 3,5,3',5'-diméthoxydibenzylidène acétone

DME : diméthyléther

DMF : *N,N*-diméthylformamide

DMSO : diméthylsulfoxyde

dppe : 1,2-bis(diphénylphosphino)éthane

dppf : 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène

ee : excès énantiomérique

équiv. : équivalent
Et : éthyle
EtOH : éthanol
G-I : catalyseur de Grubbs de première génération
G-II : catalyseur de Grubbs de seconde génération
HRMS : spectrométrie de masse à haute résolution
HG-II : catalyseur d'Hoveyda-Grubbs de seconde génération
HWE : Horner Wadsworth Emmons
i-Pr : *iso*-propyle
IR : infra rouge
L : ligand
NaHMDS : bis(triméthylsilyl)amidure de potassium
m-CPBA : acide perbenzoïque de *mé*ta-chlorobenzène
Me : méthyle
Me-DUPHOS : 1,2-Bis[2,5-diméthylphospholano]benzene
MTBE : ether de méthyle *tert*-butyle
MW : micro-ondes
Na : sodium
NaHMDS : bis(triméthylsilyl)amidure de sodium
NMP : *N*-méthyle-2-pyrrolidone
Nu : nucléophile
Pd/C : palladium sur charbon
Pent : pentyle
Ph : phényle
PMB : *para*-méthoxybenzène
ppm : parties par million
PPTS : *para*-toluènesulfonate de pyridinium
Pr : propyle
quant : quantitatif
QUIN : quinoline
Rdt : rendement
RMN : résonance magnétique nucléaire
S-Phos : 2-dicyclohexylphosphino-2',6'-diméthoxybiphényle
SFC : chromatographie en phase supercritique

ta : température ambiante

TBAF : fluorure de tétrabutylammonium

TBAT : difluorotriphénylesilicate de tétrabutylammonium

TBDPS : *tert*-butylediphénylsilyle

TBS : *tert*-butylediméthylsilyle

TES : triéthylesilyle

t-Bu : *tert*-butyle

t-Bu-PHOX : 2-[2-[Bis(2-tolyl)phosphino]phényl]-4-*tert*-butyl-2-oxazoline

Tf : triflate

TFA : acide trifluoroacétique

THF : tétrahydrofurane

TMS : triméthylesilyle

Ts : tosyle

UV : ultra violet

Introduction générale

La catalyse organométallique s'est considérablement développée ces dernières années, pour devenir un outil de choix pour la formation de liaisons carbone-carbone. On peut notamment citer la réaction d'alkylation allylique asymétrique, plus connue sous le nom de réaction de Tsuji-Trost, qui permet de transformer des substrats racémiques ou prochiraux en produits optiquement actifs.

Dans la première partie de ce manuscrit, nous décrirons nos efforts concernant la mise au point d'une méthode permettant d'accéder à des buténolides chiraux diversement substitués en appliquant, pour la première fois, cette réaction d'alkylation allylique pallado-catalysée à des carbonates de diénols allyliques. Nous verrons également, comment cette réaction a été intégrée à différentes séquences réactionnelles pour accéder à une variété d'hétérocycles parmi lesquels des furanones et des γ -butyrolactones chirales, ainsi que des furanes et des pyrroles.

Dans la seconde partie de ce manuscrit, nous nous attacherons à décrire nos efforts concernant une approche synthétique de la (-)-patéamine A et de son analogue des-méthyle des-amino (DMDA-patéamine A), deux molécules possédant une activité cytotoxique importante (figure 1). Notre stratégie de synthèse a reposé sur quatre réactions clés ; une réaction de Wittig pour introduire la chaîne latérale et une métathèse cyclisante de type diène-ène pour générer le macrocycle et, dans le cas de la (-)-patéamine A, une réduction asymétrique organocatalysée par transfert d'hydrure pour contrôler le centre situé en position C5 et une addition conjuguée asymétrique d'acide hydrazoïque pour contrôler le centre situé en position C3.

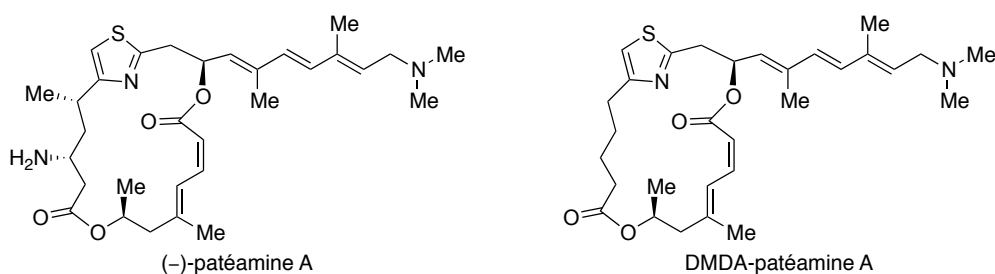


Figure 1. Structures de la (-)-patéamine A et de la DMDA-patéamine A

Chapitre I :

Alkylation allylique pallado-catalysée

I.1 Introduction

Le développement de réactions faisant intervenir des systèmes catalytiques efficaces est un objectif majeur en chimie organique afin d'accéder à des molécules naturelles ou synthétiques complexes possédant des propriétés biologiques intéressantes. Dans ce contexte, de nombreuses réactions de couplage faisant intervenir des métaux de transition ont été développées ces dernières années. Celles-ci, bien que très efficaces, ont comme défaut majeur de générer des sous produits en quantité stoechiométrique lors de l'étape de transmétallation et nécessite en général l'utilisation de réactifs chers voir toxiques. Par conséquent, il est important de développer de nouvelles méthodes de synthèse faisant intervenir des espèces organométalliques générées dans des conditions douces et provenant de substrats facilement accessibles et peu coûteux. L'alkylation allylique décarboxylante, aussi connue sous le nom de réaction de Tsuji-Trost, intègre ces principes.¹ Cette transformation a comme avantages de se faire dans des conditions douces et d'utiliser des dérivés d'acides carboxyliques commerciaux et peu coûteux. De plus, l'unique sous produit de la réaction est le dioxyde de carbone qui s'élimine très facilement du milieu réactionnel.

I.2 Historique

La première réaction d'alkylation allylique pallado-catalysée a été décrite par Tsuji *et al.* en 1965.² Ils y font réagir le diéthyle malonate **I.1** sur une quantité stoechiométrique du complexe π -allylique de palladium **I.2** pour former l'éthyle allylmalonate **I.3**, qui a été isolé avec un rendement de 42% (Schéma I.1).

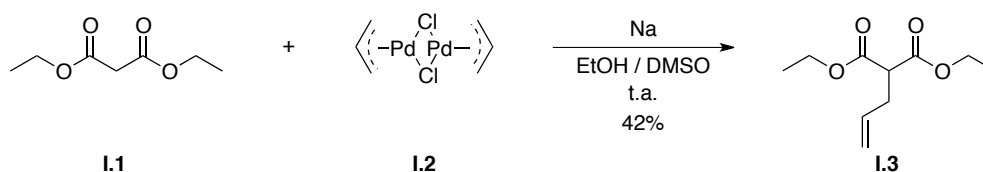


Schéma I.1. Premier exemple d'alkylation allylique

¹ B. M. Trost, D. L. Van Vranken, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395; J. T. Mohr, B. M. Stoltz, *Chem. Asian. J.* **2007**, *2*, 1476; J. D. Weaver, A. Recio III, A. J. Greening, J. A. Tunge, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1846; A. Y. Hong, B. M. Stoltz, *Eur. J. Org.* **2013**, *14*, 2745.

² J. Tsuji, H. Takahashi, M. Morikawa, *Tetrahedron Lett.* **1965**, *49*, 4387.

L'utilisation de palladium en quantité catalytique a par la suite été étudiée, notamment par Tsuji *et al.* dès le début des années 1980 où différents cétoesters allyliques ont été mis en réaction en présence de 5 mol % de palladium (Schéma I.2).³ Le mécanisme proposé par les auteurs fait intervenir une première étape d'addition oxydante d'une espèce de palladium(0), formée grâce à la réduction de l'acétate de palladium par la triphénylphosphine, sur l'ester allylique **I.4** pour former le complexe π -allylique **I.5**. Celui-ci subit une décarboxylation pour générer le complexe **I.6**. L'attaque nucléophile du carbanion de l'acétone sur le complexe π -allylique de palladium permet enfin la formation du produit **I.7** dans un rendement quantitatif.

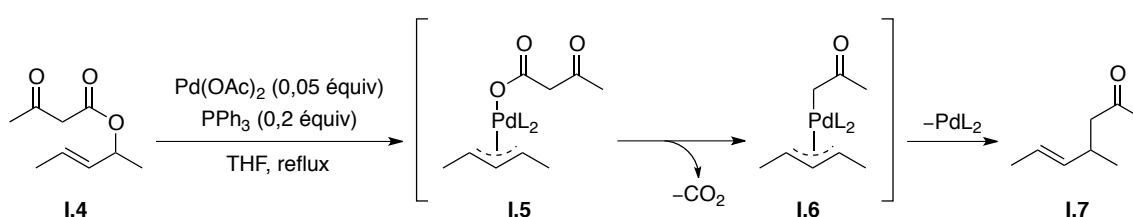


Schéma I.2. Mécanisme proposé par Tsuji *et al.*

La construction de carbones quaternaires est un des défis de la chimie organique et la réaction de Tsuji-Trost peut représenter une solution pour accéder à ce genre de motifs. Ainsi en 1980, Saegusa *et al.* ont synthétisé la cyclohexanone **I.9** possédant un carbone quaternaire en α du carbonyle grâce à une réaction d'alkylation allylique pallado-catalysée (Schéma I.3).⁴

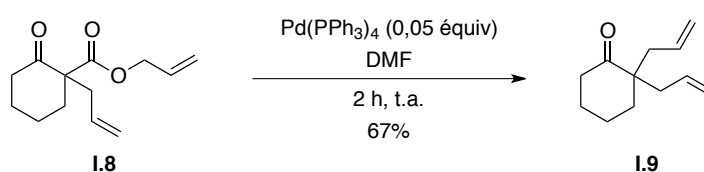


Schéma I.3. Formation de centres quaternaires par alkylation allylique pallado-catalysée

³ I. Shimizu, T. Yamada, J. Tsuji, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 3199.

⁴ T. Tsuda, Y. Chujo, S. I. Nishi, K. Tawara, T. Saegusa, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 6381.

I.3 Généralisation

Les conditions douces et neutres de l'alkylation allylique pallado-catalysée sont intéressantes car de nombreux groupements fonctionnels sont tolérés.

I.3.1 Nucléophile de type énolate

Depuis son introduction dans les années 60, l'alkylation allylique pallado-catalysée a été très largement étudiée, notamment concernant la nature du nucléophile pouvant être utilisé et il ressort que les nucléophiles de type énolates sont les plus couramment utilisés. Il existe différents types de précurseurs d'énolates facilement accessibles tel que les β -cétoesters allyliques (Schéma I.2)³ ou les carbonates d'énols allyliques (Schéma I.4).⁵ Ces deux types de composés permettent de réaliser l'alkylation allylique de manière intramoléculaire puisqu'ils comportent à la fois les groupements électrophiles et nucléophiles. Il est également possible de réaliser cette réaction de manière intermoléculaire en générant d'une part l'énolate libre à partir d'un éther d'énol silylé et d'autre part un complexe π -allylique de palladium à partir de carbonate de diallyle (Schéma I.4).⁶

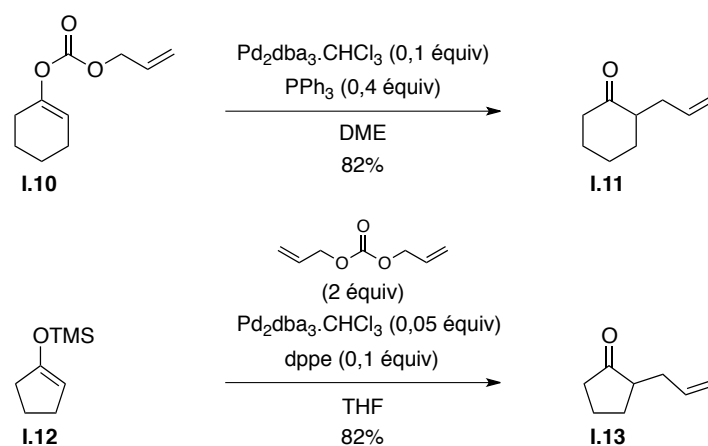


Schéma I.4. Nucléophile de type énolate

⁵ J. Tsuji, I. Minami, I. Shimizu, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 1793.

⁶ J. Tsuji, I. Minami, I. Shimizu, *Chemistry Letters.* **1983**, 1325.

Des systèmes de type diénolates ont également été évalués. Ces derniers possèdent deux sites nucléophiles, l'un en α et l'autre en γ du carbonyle, ce qui peut conduire potentiellement à la formation de deux produits. Peu d'exemples de diénolates ont été reportés dans la littérature mais il ressort que le contrôle de la régiosélectivité est gouverné par un facteur électronique et que le produit cinétique allylé en position α est le produit majoritaire. En effet, Tsuji *et al.* ont décrit en 1983 le système de carbonate diénique **I.14** pour lequel la régiosélectivité de l'allylation est totale et en faveur du produit cinétique **I.15** (Schéma I.5).⁵

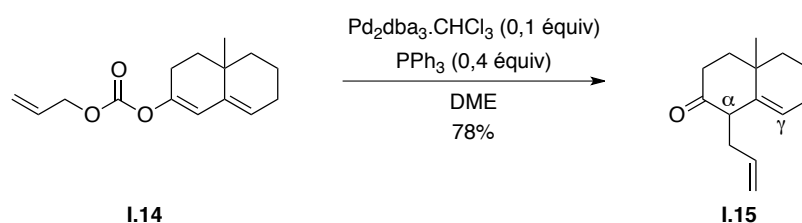


Schéma I.5. Alkylation allylique de carbonate diénique

Plus récemment Tunge *et al.* ont travaillé sur l'allylation de composés de type β -cétoesters vinyliques qui, après décarboxylation, génèrent un système diénique qui est allylé en position α malgré le fait que ce soit le carbone le plus substitué (Schéma I.6).⁷ Ce résultat confirme que la réaction est sous contrôle électronique et non stérique.

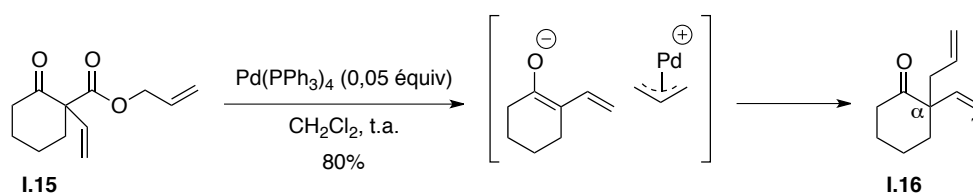


Schéma I.6. Régiosélectivité d'un diénolate lors de l'alkylation allylique

Le seul exemple où la régiosélectivité est différente a été reporté dans la synthèse de la trospectomycine par Hartley *et al.*⁸ Ce résultat peut être expliqué par la présence d'une unité pyrane dans le substrat **I.17** qui modifie les propriétés électronique du diénolate. Celui-ci est donc allylé en position γ pour former le produit **I.18** avec un rendement modeste (Schéma I.7). Deux sous produits, présents en faible quantité, sont également observés, le premier

⁷ S. R. Waetzig, D. K. Rayabarapu, J. D. Weaver, J. A. Tunge, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4977.

⁸ P. M. Herrinton, K. L. Klotz, W. M. Hartley, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 678.

provient de la protonation en position γ (**I.19**) et le second provient d'une double allylation (**I.20**).

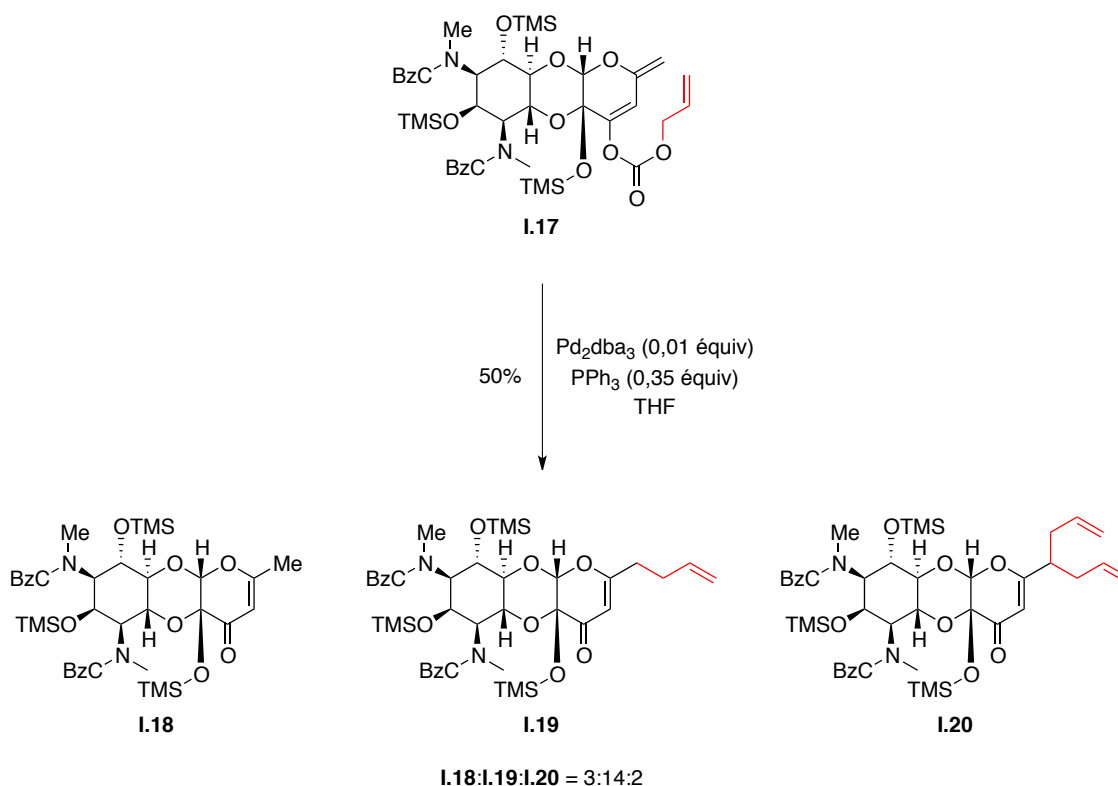


Schéma I.7. Synthèse de la trospromycine

I.3.2 Nucléophile de type sp^3

Bien que la plupart des efforts se soient concentrés sur l'allylation d'énolates, l'alkylation allylique décarboxylante s'est également avérée être une méthode de choix pour former des carbanions. En effet la génération de carbones nucléophiles par cette méthode s'est souvent montrée supérieure aux méthodes classiques car elle se fait dans des conditions douces et neutres. De plus, cette méthode catalytique permet d'avoir une faible quantité de carbones nucléophiles dans le milieu et par conséquent d'être en excès du partenaire électrophile. Cela explique que le couplage est souvent plus rapide que d'autres processus indésirables comme les transferts de protons.

I.3.2.a Carbanions α -cyanylés

Le premier exemple de carbanion stabilisé en α par un groupement nitrile, provenant d'une décarboxylation de **I.21** catalysée par un complexe de palladium, a été décrit en 1980 par Seagusa *et al.*⁴ L'allyl-2-cyanoacétate **I.21** subit une allylation décarboxylante en présence de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ pour donner le produit **I.22** avec un rendement de 69% (Schéma I.8).

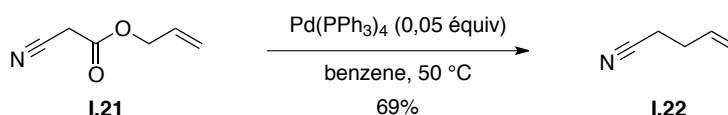


Schéma I.8. Alkylation allylique décarboxylante de l'allyl-2-cyanoacétate **I.21**

Par la suite, Tsuji *et al.*⁹ se sont également intéressés aux allyl-2-cyanoacétates. Ils ont notamment montré qu'il était possible de réaliser l'alkylation allylique décarboxylante de **I.23** pour conduire au composé **I.24** possédant un centre quaternaire en α du groupement nitrile (Schéma I.9).

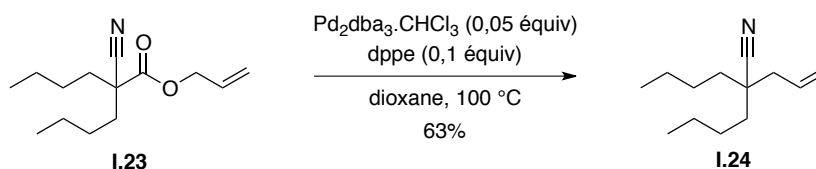


Schéma I.9. Synthèse de nitrile quaternaire

Plus récemment Tunge *et al.*¹⁰ ont optimisé le rendement de ce procédé en réalisant une étude sur l'influence du ligand utilisé afin de diminuer les réactions secondaires. Ils ont ainsi pu mettre en évidence que l'utilisation de BINAP racémique permettait de supprimer totalement la formation du produit issu de la protonation observé dans les exemples précédents. Ce nouveau système catalytique a ainsi pu être appliqué à une variété d'allyl-2-cyanoacétates leur permettant d'accéder à des nitriles quaternaires avec de bons rendements compris entre 71% et 85% (Schéma I.10).

⁹ J. Tsuji, T. Yamada, I. Minami, M. Yuhara, M. Nisar, I. Shimizu, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2988.

¹⁰ A. Recio III, J. A. Tunge, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5630.

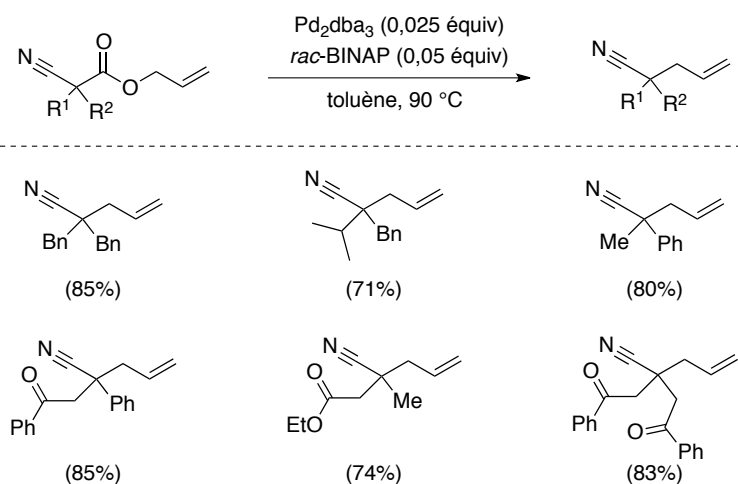


Schéma I.10. Généralisation de l'alkylation allylique d'allyl-cyanoacétate substitués

I.3.2.b Carbanions α -sulfonylés

D'autres carbanions stabilisés uniquement par un nitrile ont été générés à partir d'esters α -sulfonylés. L'avantage de ce type de substrats est que le groupement sulfone peut facilement être éliminé, ce qui revient à effectuer une alkylation allylique formelle d'un hydrocarbure non activé (Schéma I.11).

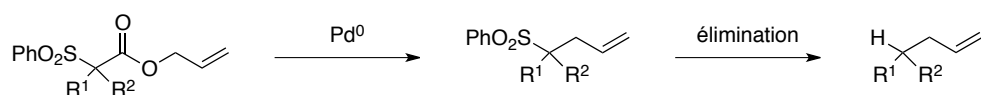


Schéma I.11. Alkylation allylique pallado-catalysée d'ester α -sulfonylé.

En 2008 Tunge *et al.* ont décrit l'allylation racémique d'esters α -sulfonyles conduisant à la formation de sulfones quaternaires.¹¹ Cependant une optimisation des conditions réactionnelles a été nécessaire pour diminuer la formation du sous produit issu de la protonation du carbanion (Tableau I.1). En effet lors des premiers essais faisant intervenir la triphénylphosphine comme ligand, les auteurs avaient pu observer la conversion complète du produit de départ **I.25** cependant le produit attendu **I.26** était en mélange équimolaire avec le sous produit **I.27** issu de la réduction. Les meilleurs résultats ont été obtenus en utilisant de la BINAP racémique, ce qui a permis d'obtenir les composés **I.26** et **I.27** dans un rapport 11:1 (Tableau I.1, entrée 4).

Tableau I.1. Influence du ligand sur l'alkylation allylique décarboxylante de **I.25**.

Entrée	Ligand	I.26/I.27 ^a
1	PPh ₃	1:1
2	dppf	3,5:1
3	Josiphos	4,5:1
4	Binap	11:1

^a Rapports déterminés par RMN ¹H du brut réactionnel.

Ce système catalytique a par la suite été utilisé sur une grande variété de substituants de type aromatiques, aliphatiques ou encore halogénés. Les sulfones quaternaires correspondantes issues de la réaction d'alkylation allylique décarboxylante ont ainsi été obtenus avec de bons rendements (Schéma I.12).

¹¹ J. D. Weaver, J. A. Tunge, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4657.

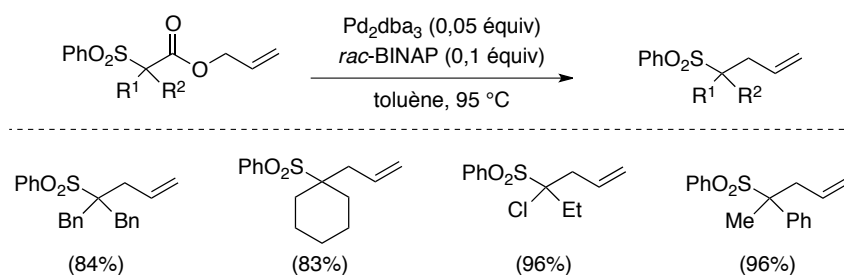


Schéma I.12. Synthèse de sulfones quaternaires

Il a également été démontré qu'en utilisant une sulfone énantiomériquement enrichie il était possible d'effectuer une allylation décarboxylante de manière totalement stéréospécifique et de conserver l'excès énantiomérique.¹² Ce résultat peut paraître surprenant à la vue des observations effectuées par Gais *et al.*¹³ qui avaient montré qu'un carbanion lithié α -sulfonylé racémisait très rapidement même à -100 °C. Or la réaction décrite par Tunge *et al.* a lieu à température ambiante voire à 95 °C. Cela démontre le fait que la formation de la liaison carbone-carbone est plus rapide que la racémisation du carbanion formé intermédiairement qui peut s'expliquer par la formation *in situ* et très proche des deux espèces réactives (Schéma I.13).

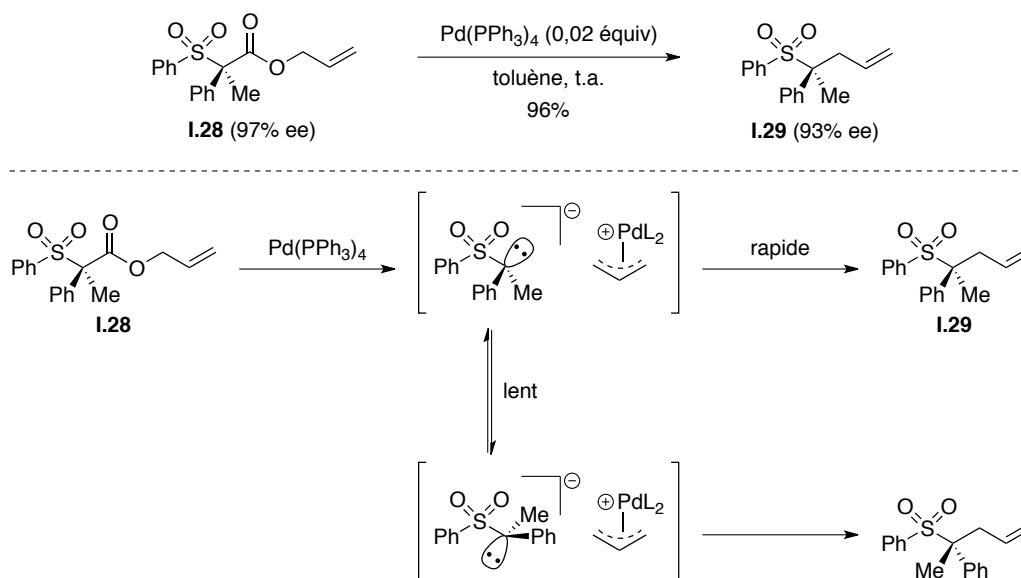


Schéma I.13. Explication de la conservation de l'excès énantiomérique

¹² J. D. Weaver, B. J. Ka, D. K. Morris, W. Thompson, J. A. Tunge, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12179.

¹³ a) H. J. Gais, G. Hellmann, H. Günther, F. Lopez, H. J. Lindner, S. Braun, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1989**, *28*, 1025. b) H. J. Gais, G. Hellmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4439.

I.3.3 Nucléophile de type sp^2

D'autres classes de nucléophiles, générés *in situ* par l'alkylation allylique décarboxylante, ont également été étudiés. Ainsi, Seagusa *et al.*⁴ ont montré qu'il était possible de former un carbone nucléophile d'hybridation sp^2 à partir d'un ester d'allyle α,β -insaturé α -cyanyle **I.30** en utilisant une source de palladium(0). Le produit de couplage **I.31**, où une liaison de type sp^2 - sp^3 a été formée, a ainsi été isolé avec un rendement de 63% (Schéma I.14).

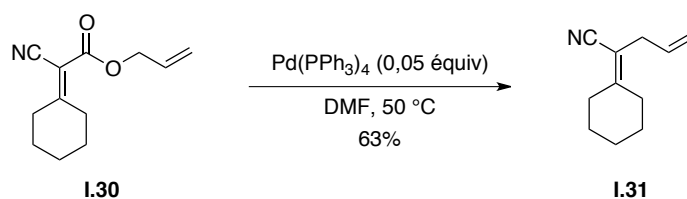


Schéma I.14. Alkylation allylique décarboxylante de **I.30**

Ce genre de carbanion de type sp^2 a également été générés par Tunge *et al.*¹⁴ lors de l'allylation décarboxylante de dérivés de type coumarine. Cette transformation s'effectue dans des conditions douces, et peut s'appliquer à une large variété de substrats possédant des groupements électroattracteurs, électrodonneurs ou encore des hétéroatomes. Il est important de noter que la réaction tolère aussi la présence d'un bromé aromatique, pourtant très réactif vis à vis du palladium (Schéma I.15).

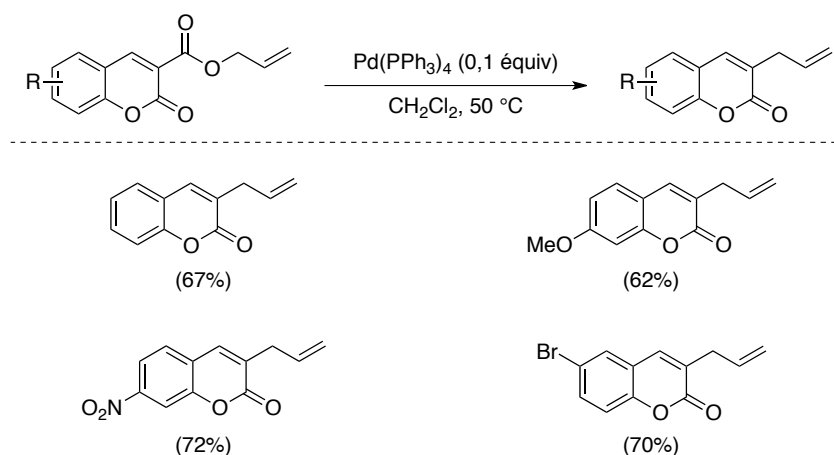


Schéma I.15. Synthèse de coumarines

¹⁴ R. Jana, R. Trivedi, J. A. Tunge, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3434.

I.3.4 Nucléophile de type sp

La majorité des couplages permettant la formation de liaisons carbone-carbone, tel que les couplages de Sonogashira ou de Stille, procèdent selon un mécanisme faisant intervenir une addition oxydante suivie d'une transmétallation et enfin une élimination réductrice pour aboutir au produit de couplage. Cependant, les réactifs nécessaires à l'étape de transmétallation sont souvent toxiques et produisent des quantités stoechiométriques de sous produits qui peuvent s'avérer être gênant lors de l'étape de purification. Afin de contourner cette étape de transmétallation, l'utilisation de l'alkylation allylique décarboxylante a été envisagée pour réaliser des couplages sp-sp³, et dans ce cas, le sous produit serait du CO₂. Seagusa *et al.* encore une fois furent parmi les premiers à effectuer cette réaction en faisant réagir l'allyl-3-phénylpropiolate **I.32** avec une source de palladium(0) ce qui leur a permis d'obtenir le produit de couplage **I.33** mais avec un faible rendement (Schéma I.16).⁴

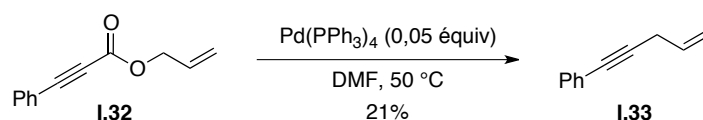


Schéma I.16. Alkylation allylique décarboxylante de **I.32**

Plus récemment, Tunge *et al.*¹⁵ ont appliqué cette alkylation allylique décarboxylante à des esters allyliques propargyliques. Il leur a ainsi été possible de fonctionnaliser aussi bien la partie allylique que la fonction alcyne par des groupements alkyles, aryles voir silyles. L'unique limite de cette réaction a été observée pour les alcynes vrais, à partir desquels un mélange complexe de produits a été obtenu sans observer l'alcyne attendu (Schéma I.17).

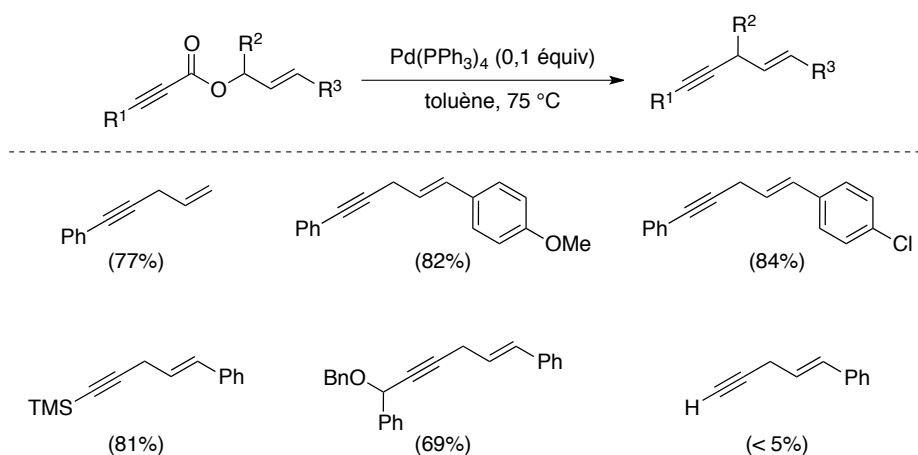


Schéma I.17. Synthèse d'alcynes par alkylation allylique pallado-catalysée

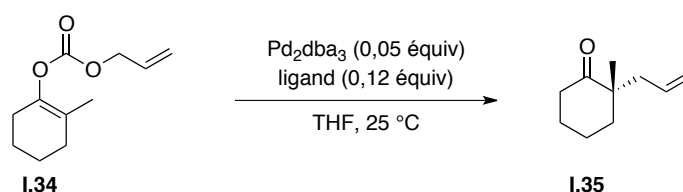
I.4 Processus énantiosélectif

I.4.1 Historique

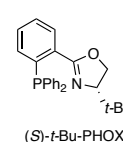
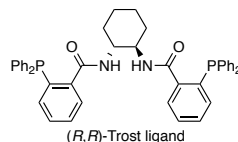
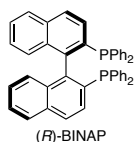
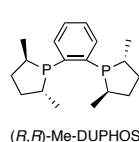
Paradoxalement, ce n'est qu'en 2004 que l'équipe du Professeur Stoltz a décrit les premiers exemples d'alkylations allyliques asymétriques pallado-catalysées. Les produits optiquement actifs ont été obtenus en faisant réagir le carbonate allylique **I.34** avec Pd₂dba₃ en présence d'un ligand chiral. Une dizaine de ligands ont ainsi été testés et les meilleurs résultats ont été obtenus avec le ligand (*S*)-*t*-Bu-PHOX développé par Pfaltz *et al.*¹⁶ avec lequel le produit **I.35** a été isolé avec 96% de rendement et avec un excès énantiomérique de 88% (Tableau I.2, entrée 4).

¹⁵ D. K. Rayabarapu, J. A. Tunge, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13510.

¹⁶ G. Helmchen, A. Pfaltz, *Acc ; Chem. Res.* **2000**, *33*, 336.

Tableau I.2. Influence du ligand sur l'alkylation allylique de **I.34**

Entrée	Ligand	Rendement (%)	ee (%)
1	(<i>R,R</i>)-Me-DUPHOS	66	0
2	(<i>R</i>)-BINAP	76	2
3	(<i>R,R</i>)-Troost ligand	92	64
4	(<i>S</i>)- <i>t</i> -Bu-PHOX	96	88



Les auteurs ont par la suite appliqué cette réaction d'allylation décarboxylante à différents carbonates d'énols cycliques en les faisant réagir avec 2,5 mol % de Pd_2dba_3 et 6,25 mol % de (*S*)-*t*-Bu-PHOX dans le THF, à température ambiante, pour conduire aux cétones cycliques correspondantes possédant un centre quaternaire en position α , avec de bons rendements et de bonnes énantiosélectivités. Une variante intermoléculaire a également été développée en faisant réagir des éthers d'énols silylés avec le complexe π -allylique du palladium généré *in situ* à partir du même système catalytique et de carbonate de diallyle (Tableau I.3, entrée 5).

Tableau I.3. Premiers exemples d'alkylation allylique asymétrique pallado-catalysée

Entrée	Substrat	Produit	Rendement (%)	ee (%)
1			96	85
2			91	89
3			87	91
4			81	87
5 ^a			95	87

^a la réaction est réalisée en présence de carbonate de diallyle (1.05 équiv.) et de TBAT (35 mol %).

L'équipe de Trost, quelques semaines plus tard, a publié ses premiers travaux dans le domaine de l'alkylation allylique énantiosélective.¹⁷ Ceux-ci sont assez proches de ceux décrit par Stoltz *et al.* En effet Trost *et al.* décrivent l'alkylation décarboxylante de carbonates d'énols cycliques, ce qui leur permet d'accéder à des cétones cycliques en contrôlant le centre tertiaire ou quaternaire généré en α de la cétone.

Peu de temps après, le groupe de Tunge a décrit une alkylation allylique asymétrique de β -cétoesters conduisant à des cétones homoallyliques de manière hautement énantiosélective.¹⁸ Contrairement aux exemples de Stoltz *et al.* et de Trost *et al.*, ce n'est pas sur la position α que le centre asymétrique est créé mais sur la position β . Pour ce faire, la partie allylique de leurs substrats est disubstituée de façon à produire des complexes π -allyliques substitués symétriques tandis que la position α n'est pas substituée. Les produits

¹⁷ B. M. Trost, J. Xu, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2846.

¹⁸ E. C. Burger, J. A. Tunge, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4113.

obtenus ont été isolés avec de bons rendements et de bonnes énantiosélectivités allant de 80% à 99%. Cependant, et comme précédemment, la substitution reste limitée à des groupements alkyles (Schéma I.18).

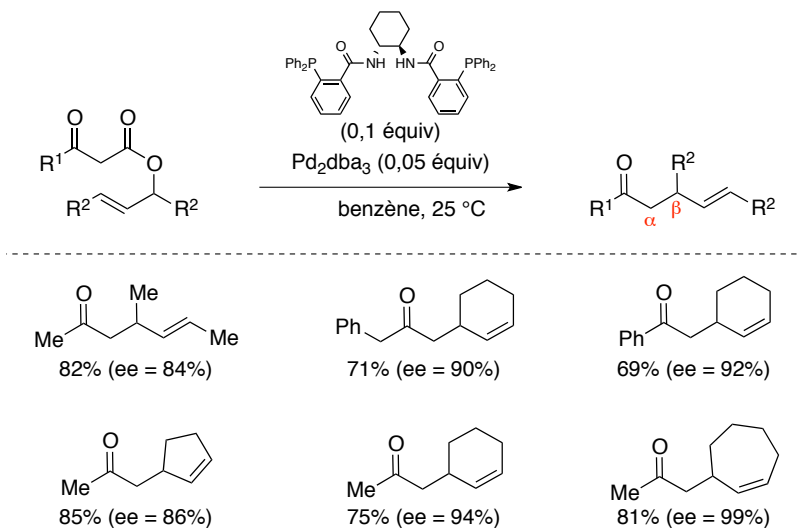


Schéma I.18. Induction de l'énantiosélectivité en position β

I.4.2 Induction asymétrique en α d'un carbonyle

De nombreux exemples d'alkylation allylique asymétrique pallado-catalysée ont par la suite été reportés dans la littérature. La grande majorité de ces exemples concerne la synthèse de produits possédant des centres quaternaires de manière hautement énantiosélective à partir de carbonates d'énols ou de β -cétosters allyliques. Malgré les travaux précurseurs de Tunge *et al.*¹⁸ sur l'introduction de l'asymétrie sur le carbone en β de la cétone, la plupart des travaux ont portés sur une induction en α du carbonyle. Contrairement aux premiers exemples, cette réaction peut désormais s'appliquer à une plus grande variété de substrats. Ainsi, Trost *et al.*¹⁹ ont pu adapter la réaction d'alkylation allylique asymétrique aux carbonates d'énols acycliques substitués par différents groupements de type aromatiques ou hétéroaromatiques (Schéma I.19). Il leur a ainsi été possible d'obtenir des cétones acycliques possédant un centre tertiaire en position α avec de très bons rendements et de bonnes énantiosélectivités.

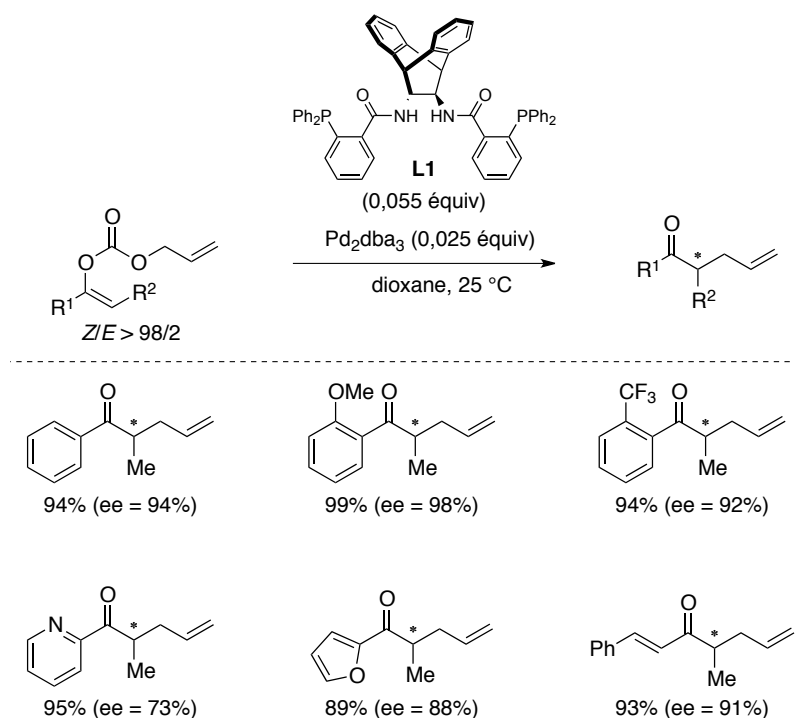


Schéma I.19. Synthèse énantiosélective de cétones acycliques

¹⁹ B. M. Trost, J. Xu, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17180.

Une des améliorations a été l'application de cette réaction à des substrats ayant des hétéroatomes en position α . Ceci a permis d'apporter plus de diversité structurale au niveau du carbone asymétrique formé et d'accéder potentiellement à des composés utiles pour la synthèse de produits d'intérêts biologiques. C'est dans ce contexte que Trost *et al.* ont pu accéder à des aldéhydes α -hydroxylés quaternaires **I.38** à partir de carbonates d'énols α -hydroxylés de type **I.36** ou encore à des cétones de type **I.39** hydroxylés en α , à partir de carbonates d'énols α -hydroxylés **I.37**.²⁰ On peut noter que quelque soit le produit de départ utilisé, **I.36** ou **I.37**, le même aldéhyde quaternaire **I.38** est formé majoritairement. Ce résultat peut s'expliquer par un équilibre entre les deux énolates formés intermédiairement conduisant à la formation du produit **I.38** (Schéma I.20).

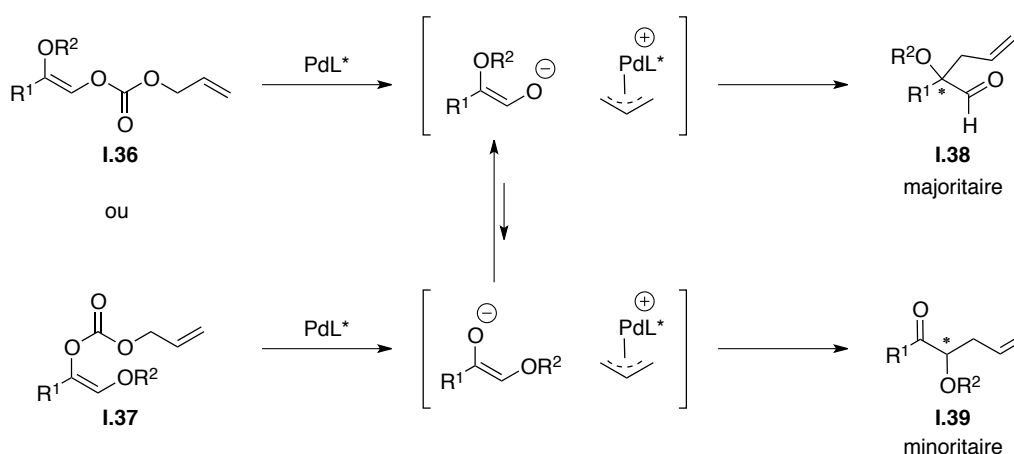
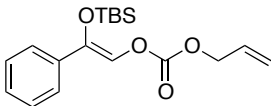
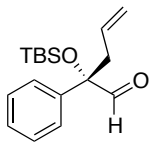
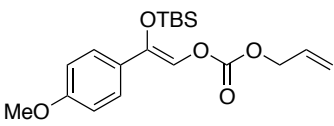
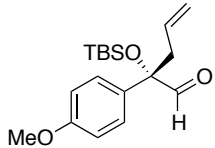
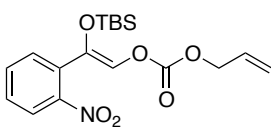
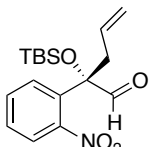
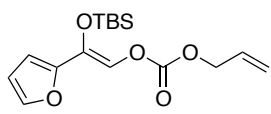
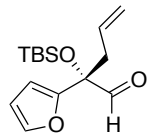
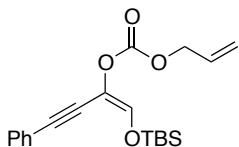
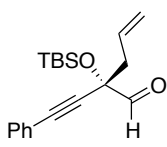
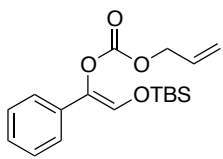
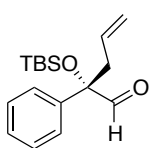


Schéma I.20. Mécanisme de l'alkylation allylique pallado-catalysée sur **I.36** et **I.37**

²⁰ B. M. Trost, J. Xu, M. Reichle, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 282.

L'optimisation des différents paramètres de la réaction, notamment au niveau du groupement protecteur de l'énol avec l'utilisation d'un groupement protecteur *t*-butyldiméthylsilyle ($R^2 = \text{TBS}$), a permis d'avoir une bonne sélectivité en faveur du produit **I.38** ainsi que de très bonnes énantiosélectivités. Les réactions sont effectuées dans le dioxane à température ambiante en présence de 2,5 mol % de $\text{Pd}_2\text{dba}_3 \cdot \text{CHCl}_3$ et de 5,5 mol % de ligand de Trost **L1**. Par ailleurs, il est important de noter que la sélectivité ne dépend pas du produit de départ utilisé. En effet, comme on peut le voir au niveau des entrées 1 et 6 du Tableau I.4. Synthèse d' α -acyloxycétones énantiosélective, il est possible d'accéder au même composé **I.38** à partir des substrats **I.36** et **I.37**.

Tableau I.4. Synthèse d' α -acyloxycétones énantiosélective

Entrée	Substrat	Produit I.38	Rendement (%)	ee (%)
1			93	92
2			94	92
3			69	72
4			81	93
5			95	99
6			89	91

L'alkylation allylique asymétrique a également été appliquée à des éthers d'énols silylés. Ainsi, en 2008 Stoltz *et al.* ont décrit l'allylation énantiosélective de dérivés de type dioxanones selon un procédé intermoléculaire pour accéder de manière hautement énantiosélective à des composés possédant un centre quaternaire.²¹ L'alkylation de dioxanones était un réel défi étant donné que dans les conditions standards d'alkylation (base, bromure d'allyle), des réactions indésirables se produisaient telles que la réduction de la cétone ou encore de la décomposition.²² Son allylation a été rendue possible grâce à l'alkylation allylique asymétrique décarboxylante ce qui démontre qu'un grand nombre de groupements fonctionnels sont tolérés dans ces conditions. Divers éthers d'énols silylés ont été mis en réaction avec une source d'ions fluorure, le Bu₄NPh₃SiF (TBAT), ce qui permet de générer l'énolate. Le carbonate de diallyle permet quant à lui la formation du complexe π -allylique de palladium et l'énolate réagit avec le complexe pour former le produit d'alkylation. Les conditions réactionnelles ont été appliquées à différents carbonates d'allyles substitués permettant d'accéder à des dioxanones possédant des groupements allyles substitués avec de bons rendements et de bonnes énantiosélectivités (Schéma I.21).

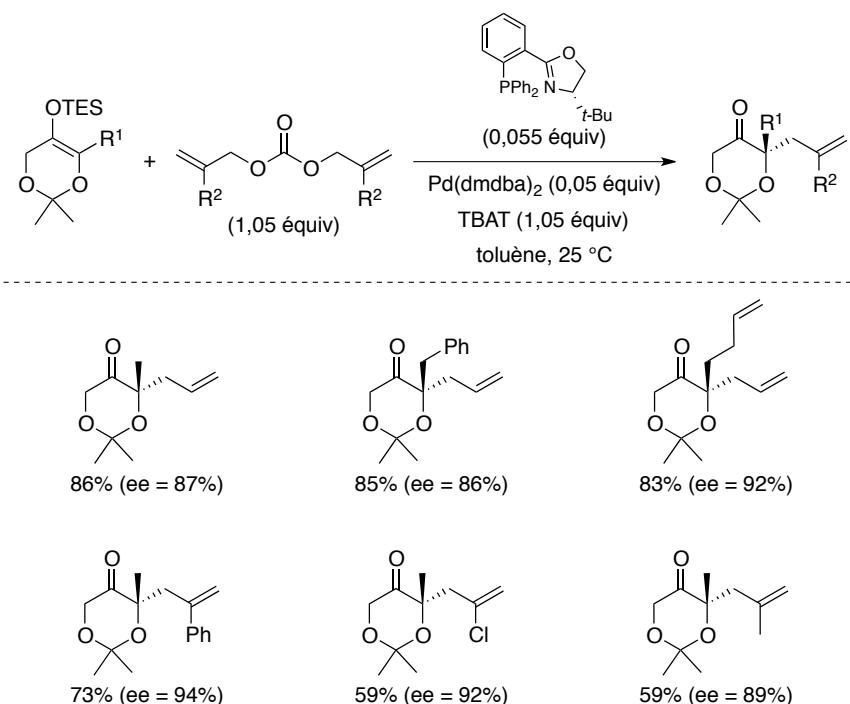


Schéma I.21. Synthèse énantiosélective de dioxanones substituées

²¹ M. Seto, J. L. Roizen, B. M. Stoltz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6873.

²² M. Majewski, D. M. Gleave, P. Nowak, *Can. J. Chem.* **1995**, *73*, 1616.

I.4.3 Développements de ligands

Comme pour chaque réaction énantiosélective, le développement de nouveaux systèmes catalytiques est primordial afin d'améliorer l'énantiosélectivité ou encore le rendement des réactions. Ainsi le fait de rendre un ligand plus ou moins riche en électrons peut jouer sur la stabilité du complexe π -allylique du palladium et par conséquent sur sa réactivité. De la même manière le fait de changer l'environnement stérique du ligand peut avoir une influence sur l'énantiosélectivité. Afin de mieux comprendre les différents paramètres structuraux qui régissent la sélectivité, Stoltz *et al.*²³ se sont attachés à préparer une série de ligand de type PHOX qu'ils ont appliqué aux substrats modèles **I.40** ou **I.41** (Tableau I.5).

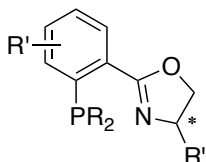


Figure I.1. Ligand de type PHOX

Dans un premier temps, les auteurs ont modifié la structure du ligand au niveau du carbone asymétrique. Ils ont ainsi réalisés la synthèse de ligands possédant des groupements alkyles et aryles plus ou moins encombrants (Tableau I.5). Comme on peut le voir, les substituants aliphatiques permettent d'obtenir de meilleurs excès énantiomérique que les substituants aromatiques (Tableau I.5, entrées 1 et 2). L'introduction de différents groupements alkyles a par la suite permis de mettre en évidence que l'encombrement stérique jouait un rôle important. Par exemple, le remplacement du groupement *t*-Bu (Tableau I.5, entrée 5) par un groupement CH₂-*t*-Bu (Tableau I.5, entrée 6) a fait chuter l'excès énantiomérique de 88% à 59%. Les deux ligands **L4** (R = C(Me)₂OBn) et **L5** (R = C(Me)₂OTBS) (Tableau I.5, entrées 3 et 4) ont donnés des résultats proches de ceux obtenus avec la (*S*)-*t*-Bu-PHOX, cependant ces ligands sont obtenus à partir de la (*R*)-*t*-Bu-leucine qui est relativement coûteuse. C'est donc l'encombrement stérique de la

²³ D. C. Behenna, J. T. Mohr, N. H. Sherden, S. C. Marinescu, A. M. Harned, K. Tani, M. Seto, S. Ma, Z. Novák, M. R. Krout, R. M. McFadden, J. L. Roizen, J. A. Enquist, D. E. White, S. R. Levine, K. V. Petrova, A. Iwashita, S. C. Virgil, B. M. Stoltz, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 14199.

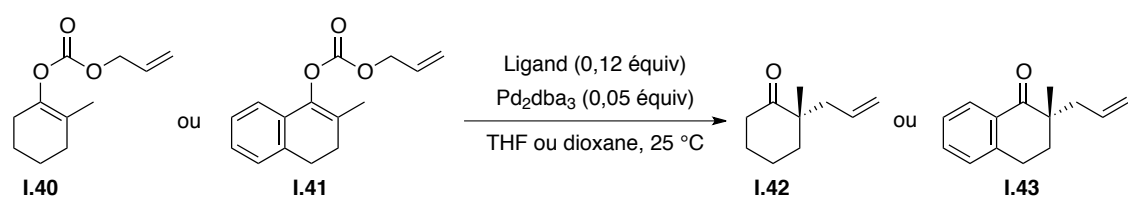
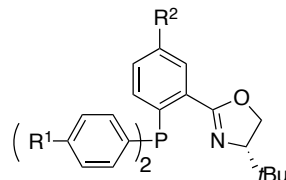
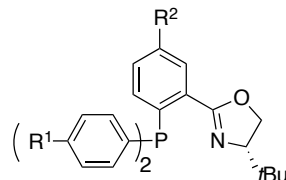
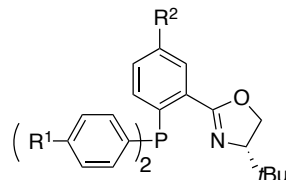
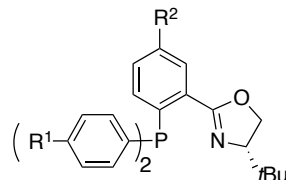
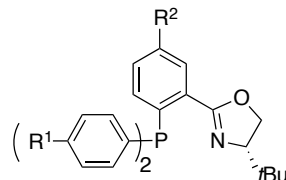
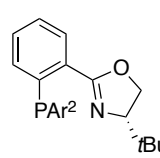
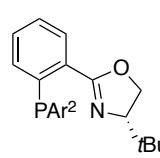
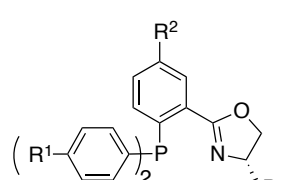
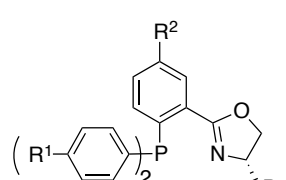
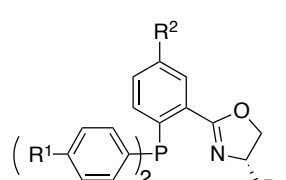
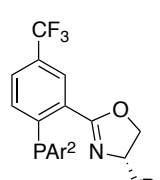
(*S*)-*t*-Bu-PHOX **L6** qui s'est révélé être optimal, elle a donc été utilisée pour l'étude des effets électroniques où la nature de la phosphine a été modifiée.

Tableau I.5. Influence de l'environnement stérique des ligands de type PHOX

Entrée	Ligand	Produit	ee (%)
1		L2 ; R = Ph	I.42 65 (<i>R</i>)
2		L3 ; R = <i>i</i> -Pr	I.42 83 (<i>R</i>)
3		L4 ; R = C(Me) ₂ OBn	I.43 85 (<i>R</i>)
4		L5 ; R = C(Me) ₂ OTBS	I.43 85 (<i>R</i>)
5		L6 ; R = <i>t</i> -Bu	I.42 88 (<i>S</i>)
6		L7 ; R = CH ₂ - <i>t</i> -Bu	I.43 59 (<i>S</i>)
7		L8 ; R = Bn	I.42 85 (<i>S</i>)

Il ressort de cette étude que le caractère plus ou moins riche de la phosphine n'a pas d'influence significative sur le rendement de la réaction bien que la présence de groupements électroattracteurs, en particulier CF₃, provoque une augmentation importante de la vitesse de réaction. L'énantiosélectivité ne semble pas être dépendante des substituants fixés sur l'atome de phosphore mais dépend du substrat. Par exemple l'étude sur la tétralone **I.41** a permis de mettre en évidence une augmentation de l'excès énantiomérique en présence de groupements électroattracteurs en position *para* du phényle (Tableau I.6, entrées 3 à 5). Cependant, on observe une légère baisse de l'énantiosélectivité lorsque l'on utilise des phosphines très pauvres en électrons (Tableau I.6, entrées 6 et 7). Paradoxalement, le carbonate dérivé de la cyclohexanone **I.40** semble être insensible aux variations de l'environnement électronique puisque les excès énantiomériques sont restés plus ou moins inchangés quel que soit le ligand utilisé (Tableau I.5, entrées 8 à 11).

Tableau I.6. Influence de l'environnement électronique des ligands de type PHOX

Entrée	Ligand	Produit	ee (%)
1		I.42 ou I.43	
2		L6 ; R ¹ = H ; R ² = H	I.43 65 (<i>S</i>)
3		L9 ; R ¹ = Me ; R ² = H	I.43 83 (<i>S</i>)
4		L10 ; R ¹ = F ; R ² = H	I.43 85 (<i>S</i>)
5		L11 ; R ¹ = CF ₃ ; R ² = H	I.43 85 (<i>S</i>)
6		L12 ; R ¹ = H ; R ² = NO ₂	I.43 85 (<i>S</i>)
7		L13 ; Ar = <i>m</i> -(CF ₃) ₂ C ₆ H ₃	I.43 83 (<i>S</i>)
8		L14 ; Ar = C ₆ F ₅	I.43 81 (<i>S</i>)
9		L6 ; R ¹ = H ; R ² = H	I.42 88 (<i>S</i>)
10		L15 ; R ¹ = H ; R ² = CF ₃	I.42 89 (<i>S</i>)
11		L16 ; R ¹ = H ; R ² = OMe	I.42 86 (<i>S</i>)
11		L17 ; Ar = <i>p</i> -(CF ₃)C ₆ H ₄	I.42 87 (<i>S</i>)

Après avoir évalué une série de ligands de type PHOX, Stoltz *et al.* les ont utilisés pour réaliser des allylations énantiosélectives de divers composés carbonatés. Par exemple, les hétérocycles azotés de type **I.45** possédant un centre quaternaire, ont été obtenus en utilisant comme ligands **L6** et **L17**.²⁴ Contrairement aux résultats obtenus précédemment les auteurs ont pu observer d'importantes variations au niveau de l'énantiosélectivité en fonction du solvant et du groupement protecteur de l'azote utilisé (Schéma I.22).

²⁴ D. C. Behenna, Y. Liu, J. Kim, D. E. White, S. C. Virgil, B. M. Stoltz, *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 130.

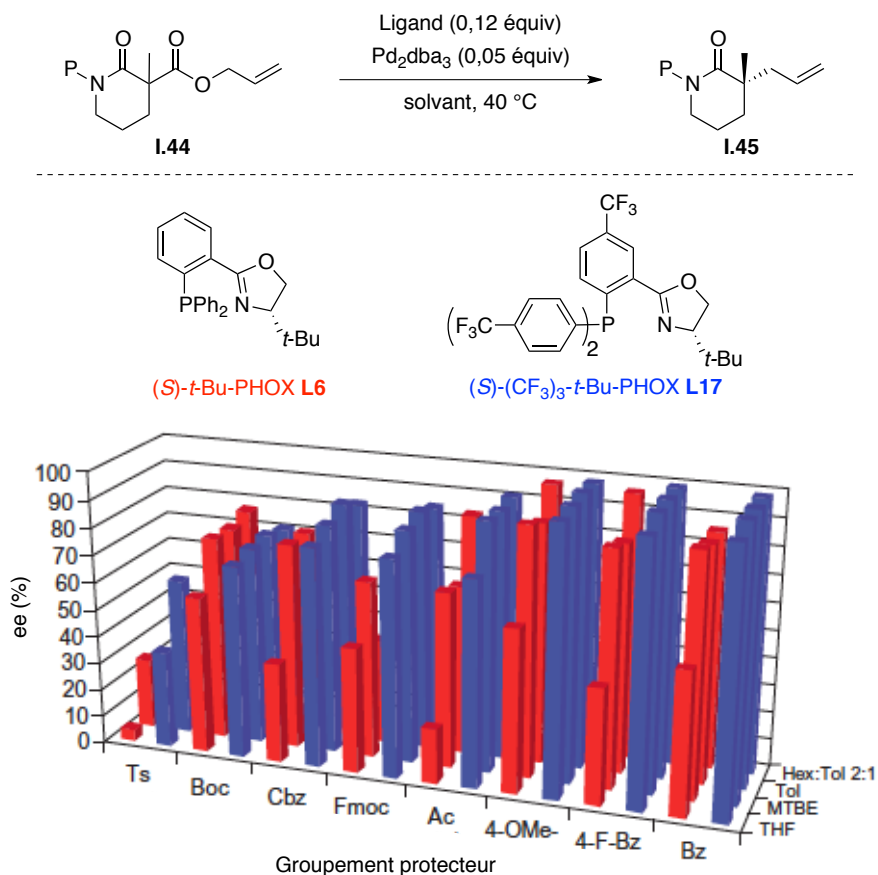


Schéma I.22. Influence du solvant, du ligand et du groupement protecteur

Au delà du fait que la nature du groupement protecteur a une influence sur l'énantiosélectivité, on peut noter que l'utilisation du ligand (S)-(CF₃)₃-*t*-Bu-PHOX **L17**, pauvre en électrons, donne des résultats très nettement supérieurs à ceux obtenus avec la (S)-*t*-Bu-PHOX **L6**. D'une manière générale, on observe une augmentation des excès énantiomériques lorsque des solvants apolaires, tel que le toluène, sont utilisés bien qu'avec le ligand **L17** ceux-ci soient constants et bons. En effet, ce ligand permet d'avoir un système catalytique performant quel que soit le solvant ou le groupement protecteur utilisé, notamment avec les groupements benzoates pour lesquels les excès énantiomériques sont toujours supérieurs à 95% (Schéma I.22).

L'utilisation du ligand **L17** a ensuite permis de synthétiser de manière hautement énantiosélective un grand nombre de lactames de différentes tailles ainsi que des dérivés de morpholine ou encore de glutarimides, possédant tous un centre quaternaire (Schéma I.23).

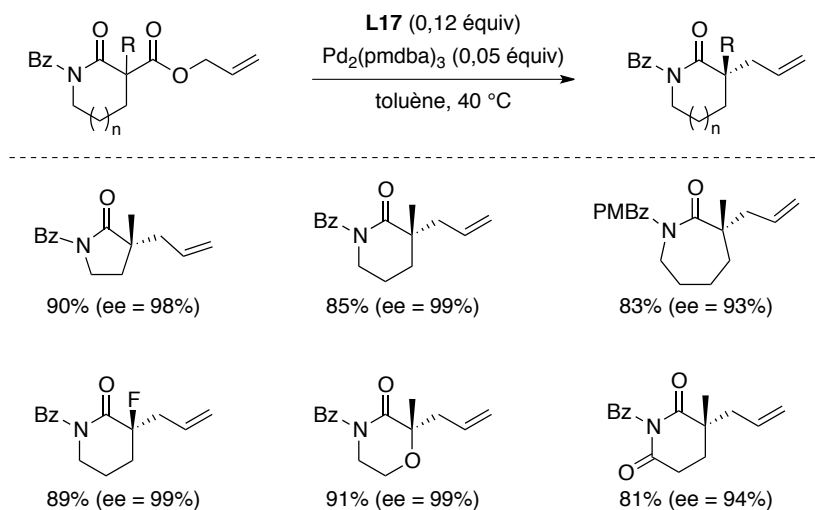


Schéma I.23. Alkylation allylique asymétrique de lactames

I.5 Mécanisme

Comme présenté précédemment, un mécanisme simplifié a été proposé pour justifier la réactivité de la réaction d'alkylation allylique (Schéma I.24). Celui-ci comporte une étape d'ionisation, une décarboxylation et une attaque du nucléophile sur le complexe π -allylique de palladium pour former le produit d'allylation. Il faut cependant noter qu'il existe différents mécanismes possibles pour rationaliser la formation des produits d'allylation plus ou moins complexes et que certaines zones d'ombres persistent. En effet, les espèces intermédiaires formées semblent varier en fonction du type de substrats ou des conditions réactionnelles utilisées.

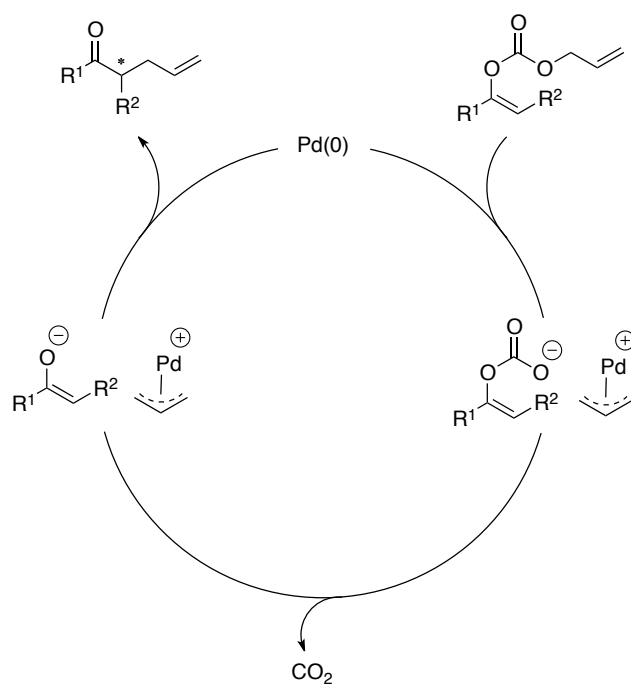


Schéma I.24. Cycle catalytique simplifié

Tous les mécanismes postulés ont, néanmoins comme point commun, de commencer par une ionisation du carboxylate d'allyle **I.46** ou du carbonate d'allyle pour former la paire d'ion **I.47**, composée du complexe π -allylique et du carboxylate, qui est en équilibre avec une forme neutre σ -allylique **I.48** (Schéma I.25). L'utilisation de ligands bidentates, comme dans la plupart des systèmes catalytiques asymétriques, requiert le passage du complexe π -allylique à un mode de liaison de type σ -allylique pour conserver une géométrie plan carré à 16 électrons autour du palladium. Par ailleurs, Stoltz *et al.* ont pu isoler et caractériser un complexe de type (σ -allyl)palladium- β -cétocarboxylate **I.48** et ainsi confirmer cette hypothèse.²⁵ Celui-ci est effectivement un complexe de type plan carré à 16 électrons dans lequel le groupement allyle est en *trans* de l'atome d'azote du ligand et où le β -carboxylate est en *trans* de l'atome de phosphore.

²⁵ N. H. Sherden, D. C. Behenna, S. C. Virgil, B. M. Stoltz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6840.

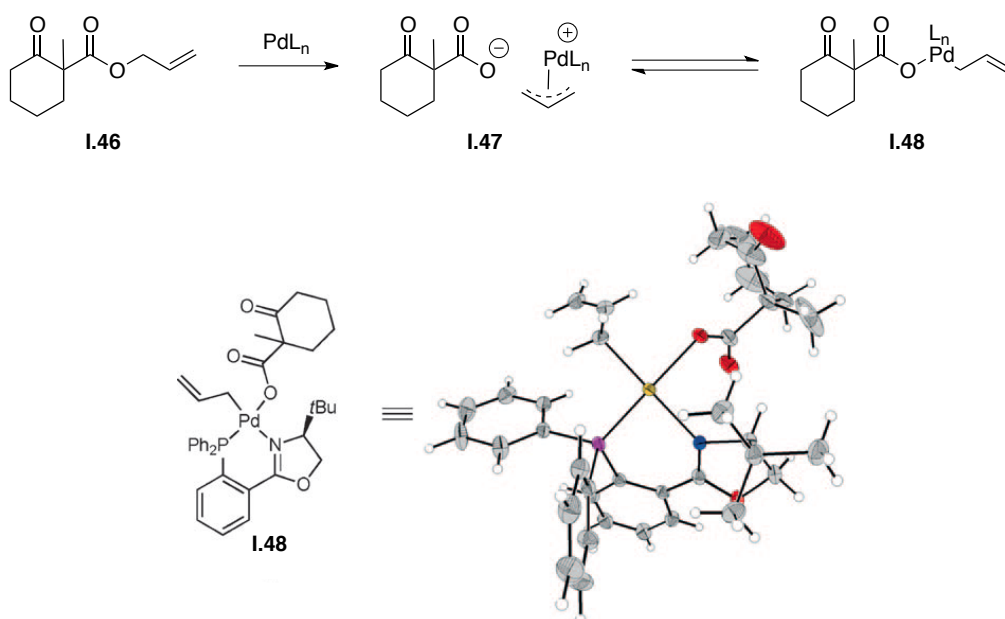


Schéma I.25. Structure par diffraction aux rayons X du complexe I.48

Ce résultat remet en question le mécanisme initial proposé en apportant une incertitude au niveau du mode de formation de la liaison carbone-carbone. En effet, il est possible de passer par un mécanisme dit « outer sphere » où peut avoir lieu une attaque nucléophile de l'énolate libre sur le complexe π -allylique de palladium. L'autre possibilité est de passer par un mécanisme dit « inner sphere » dans lequel la liaison carbone-carbone est formée par élimination réductrice au niveau d'un complexe de palladium sur lequel est lié l'énolate et le groupement allyle (Schéma I.26).

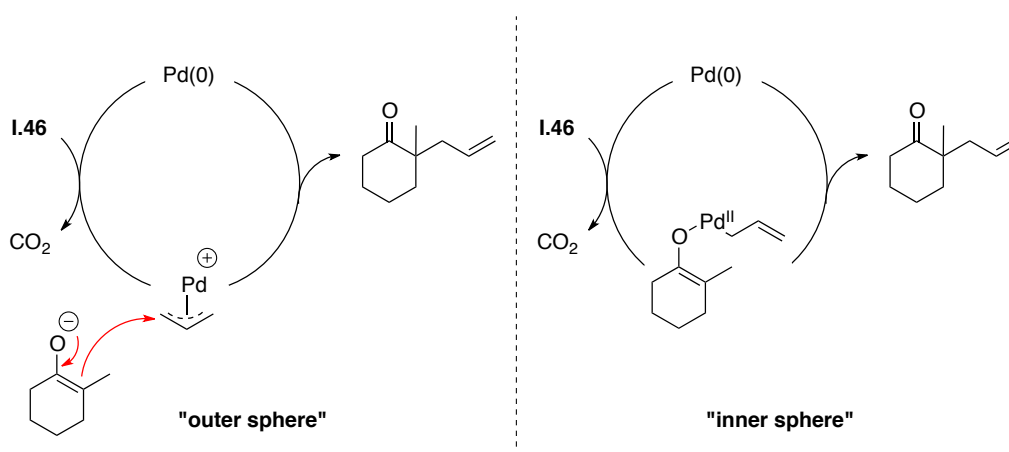
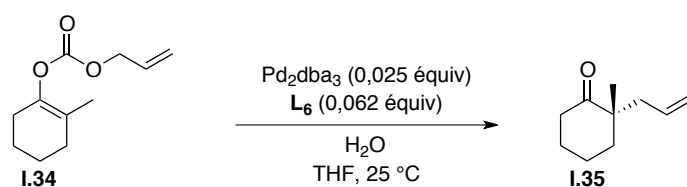


Schéma I.26. "Outer sphere" versus "inner sphere"

Afin d'élucider le mécanisme, suite à l'isolement du complexe **I.48** par l'équipe de Stoltz,²⁵ d'autres études mécanistiques ont été menées. Dans un premier temps, une série d'alkylations allyliques asymétriques à partir du carbonate allylique **I.34** en présence d'eau ont été réalisées.²³ Les premières observations montrent que la présence de 1.6 équivalents d'eau n'a presque pas d'influence sur le rendement et l'excès énantiomérique de **I.35** (Tableau I.7, entrée 3). Les auteurs ont également montré que le rendement de la réaction restait relativement bon lorsqu'un très large excès d'eau (33 équiv) était utilisé, ce qui permet à priori d'identifier un mécanisme de type « inner sphere » (Tableau I.7, entrée 5). En effet, on peut exclure la formation d'un énolate libre dans le milieu réactionnel puisque ce dernier serait spontanément protoné et l'allylation serait par conséquent impossible.

Tableau I.7. Effet de l'eau sur l'alkylation allylique asymétrique



Entrée	H ₂ O (équiv)	Rendement (%)	ee (%)
1	0	99	88
2	0,55	99	87
3	1,6	88	84
4	8,3	70	61
5	33	68	41

Afin de confirmer cette hypothèse Stoltz *et al.* ont réalisé des expériences croisées en faisant réagir un mélange équimolaire de deux carbonates d'allyle **I.49** et **I.50** marqués au deutérium avec une source de palladium(0) (Schéma I.27).²³ L'analyse par spectrométrie de masse du brut réactionnel a permis de mettre en évidence la formation d'un mélange statistique de six produits ayant des masses de 152, 154, 155 et 157 semblant indiquer que l'on passe par un mécanisme de type « outer sphere » dans lequel un énolate libre peut réagir avec un complexe π -allylique de palladium dont il n'est pas forcément à l'origine.

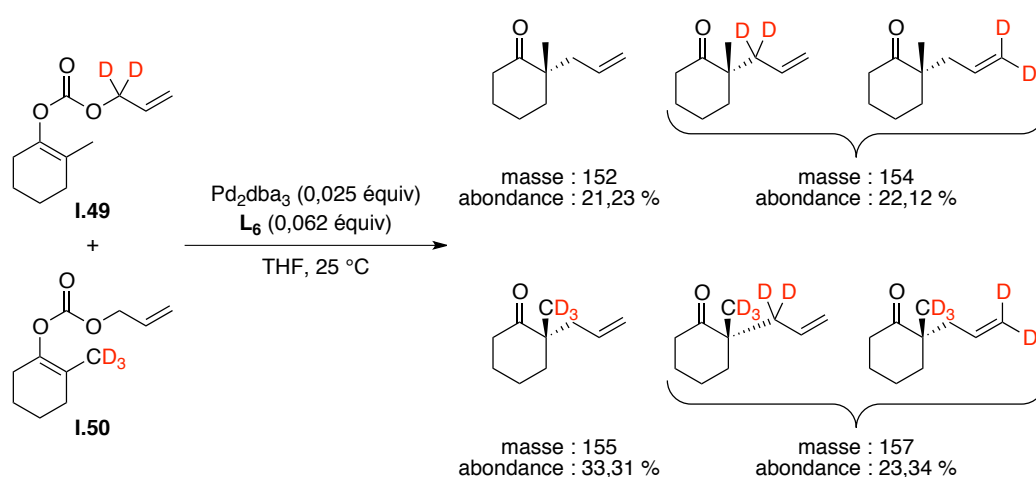


Schéma I.27. Expériences croisées

Ces premiers résultats, bien qu'à priori contradictoires, permettent de mettre en évidence la complexité du mécanisme de l'alkylation allylique pallado-catalysée. Par la suite l'équipe de Stoltz ont montré une relation linéaire de l'excès énantiomérique du produit formé **I.52** avec celui de la source chirale, le ligand (*S*)-*i*-Pr-PHOX. Cela implique que des phénomènes d'agrégations ne se produisent pas. Les auteurs ont donc comparé l'excès énantiomérique de la cétone **I.52** avec l'excès énantiomérique de la (*S*)-*i*-Pr-PHOX et ont pu observer un effet linéaire (Schéma I.28). Ce résultat permet de conclure que dans ces conditions réactionnelles, un seul ligand est lié au palladium et que l'étape énantiodéterminante implique la présence d'une seule espèce de palladium.

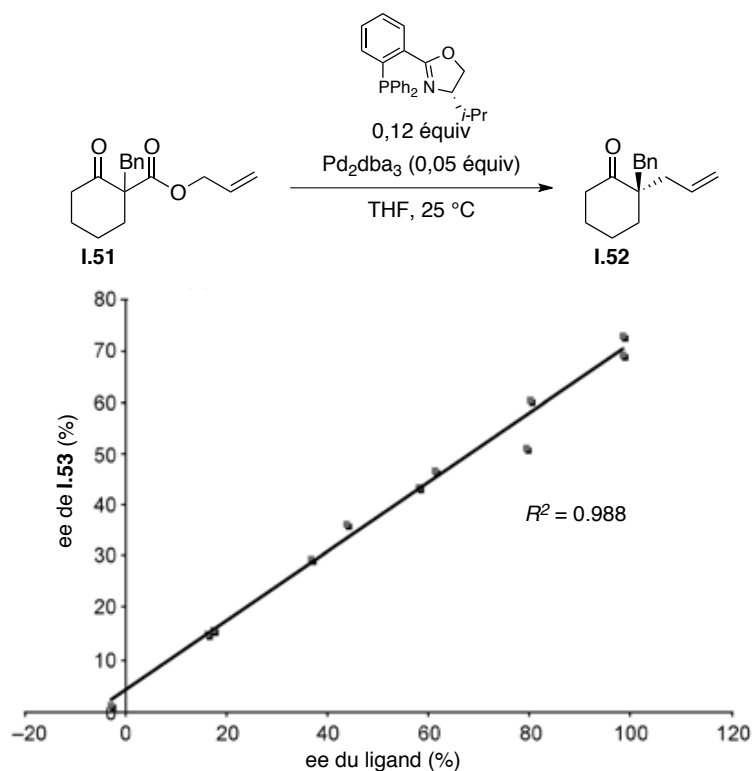


Schéma I.28. Effets linéaires

A partir de ces résultats, des calculs DFT ont été menés pour montrer qu'un mécanisme de type « outer sphere » avait lieu.²⁶ Ces calculs ont permis de déterminer un mécanisme où l'énolate **I.54** réalise une attaque nucléophile sur la position terminale du complexe π -allylique **I.53** en *trans* de l'atome de phosphore pour conduire aux complexes **I.55** puis **I.56**. Cependant, la simulation DFT a également montré qu'il n'y avait presque pas de différence d'énergie entre les deux faces d'approches du nucléophile sur le complexe π -allylique. Par conséquent, l'excès énantiomérique du produit formé selon ce mécanisme devrait être proche de zéro, ce qui est en contradiction avec le résultat expérimental, puisque le produit a été obtenu avec un excès énantiomérique de 87% (Schéma I.29).

²⁶ J. A. Keith, D. C. Behenna, J. T. Mohr, S. Ma, S. C. Marinescu, J. Oxgaard, B. M. Stoltz, W. A. Goddard III. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11876.

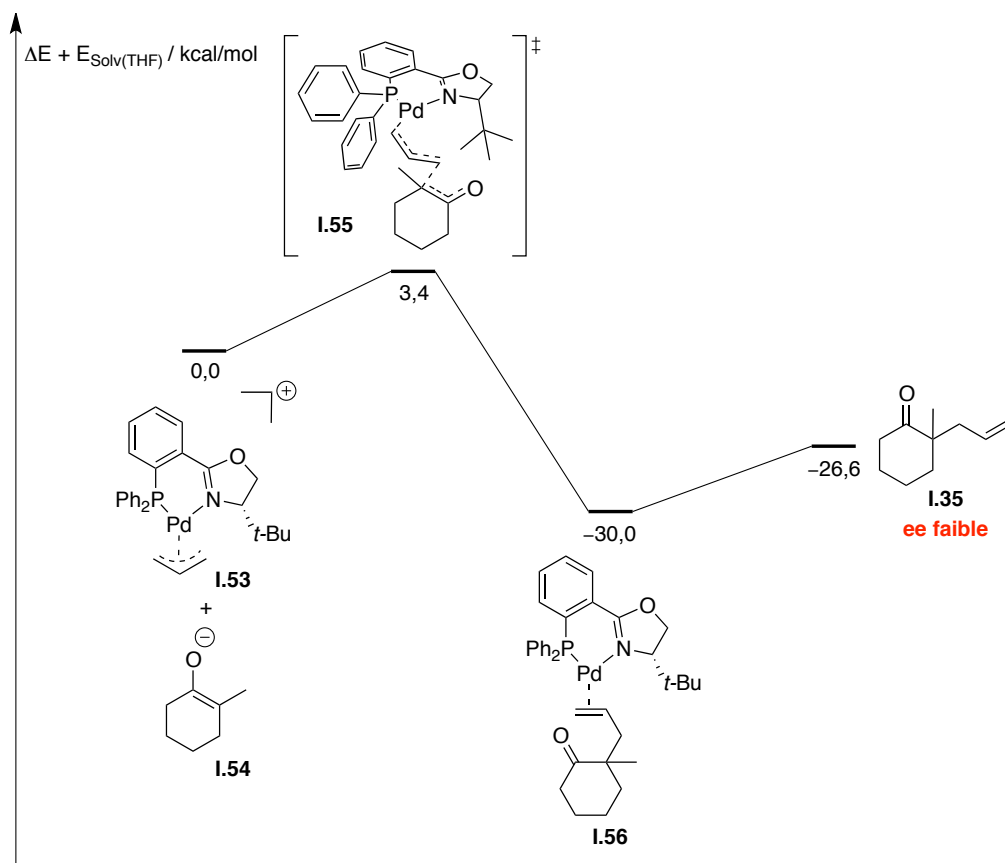


Schéma I.29. Simulation par DFT d'un mécanisme de type "outer sphere"

A la vue de ces résultats DFT, les auteurs ont logiquement effectué des calculs théoriques relatif à un mécanisme de type « inner sphere » à partir des mêmes intermédiaires **I.53** et **I.54** (Schéma I.30). Les calculs indiquent que cette paire d'ions est au même niveau d'énergie que le complexe **I.57** où l'énolate est lié au palladium en position apicale. A partir de cet intermédiaire, il a été déterminé qu'un réarrangement interne énantiosélectif se produisait impliquant l'isomérisation du ligand allyle d'un mode de liaison η -3 à η -1 ainsi que le passage de l'énolate en position équatoriale permettant d'obtenir un complexe **I.59** de type plan carré. Il a par ailleurs été montré que ce réarrangement avait une barrière énergétique plus faible de 1,9 kcal/mol comparé au mécanisme de type « outer sphere » faisant de ce processus le plus favorable. Le passage d'une liaison Pd-O à Pd-C suivi d'une élimination réductrice classique à trois centres en passant par le complexe **I.62** a été démontré comme étant très haut en énergie, ce qui rend cette voie peu probable. En revanche, le passage par une double élimination réductrice à sept chaînons permet d'avoir un niveau d'énergie beaucoup plus faible rendant le mécanisme de type « inner sphere » potentiellement concevable. Afin de réunir plus d'éléments permettant de confirmer ce mécanisme, des

calculs ont également été réalisés au niveau du réarrangement interne pour obtenir une prédiction de l'excès énantiomérique. Pour ce faire, la méthode *mPW1PW91*, un hybride de la méthode DFT, plus performante au niveau des interactions de Van der Waals, a été utilisée. Les calculs ont permis de mettre en évidence une différence d'énergie de 1,6 kcal/mol entre le réarrangement interne Pro-*R* et Pros-*S* ainsi que de prédire un excès énantiomérique de 88% qui s'est avéré être identique à celui obtenu en pratique.

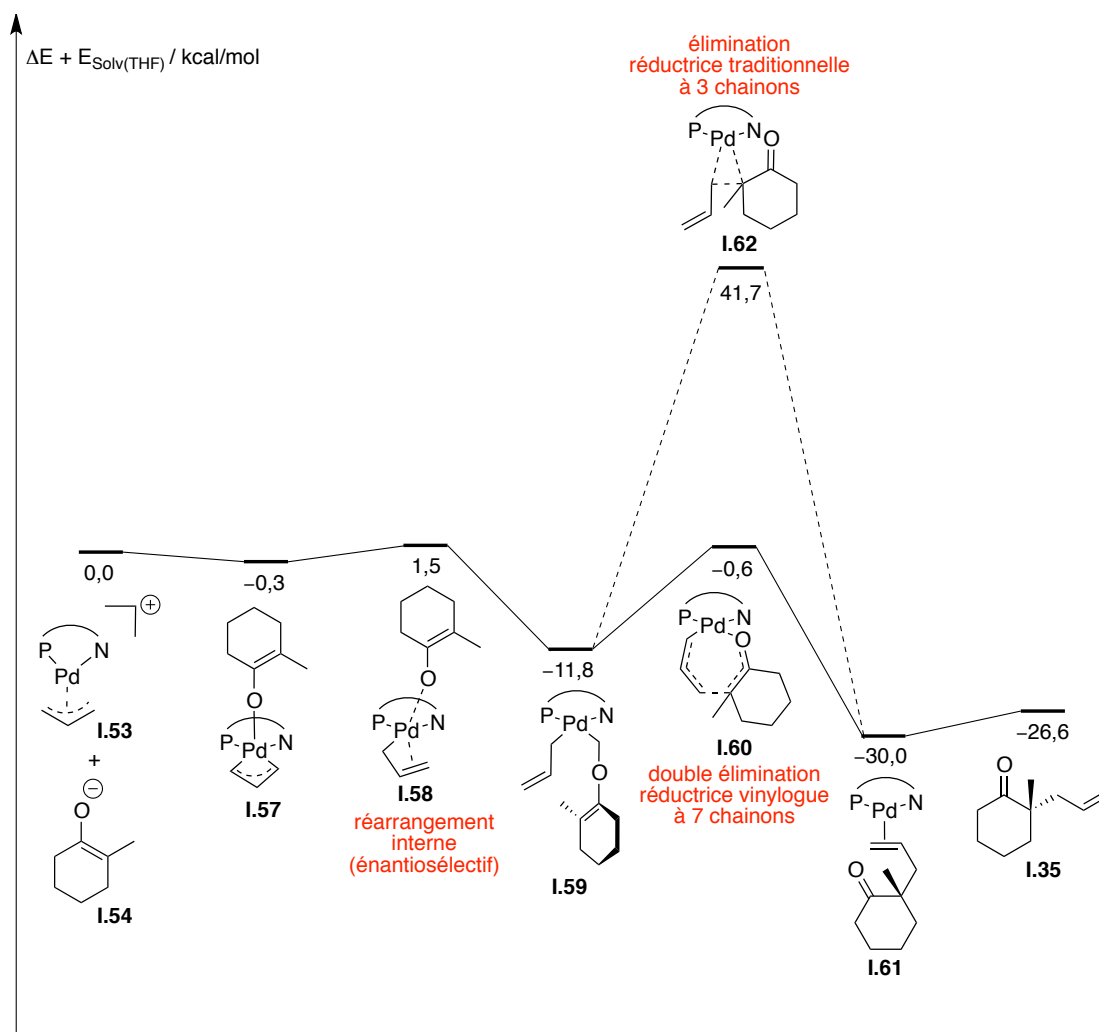


Schéma I.30. Simulation par DFT d'un mécanisme de type "inner sphere"

Avec ces différents résultats en main, il paraît difficile de confirmer avec certitude le mécanisme de la réaction d'alkylation allylique pallado-catalysée. En effet, les expériences croisées ou en milieu non anhydre suggère un mécanisme de type « outer sphere » tandis que les calculs théoriques mettent en évidence le passage par un mécanisme de type « inner sphere ».

I.6 Applications à la synthèse totale de molécules bioactives

La réaction d'alkylation allylique asymétrique est d'autant plus intéressante qu'elle a pu être appliquée avec succès à la synthèse de différents produits naturels et synthétiques bioactifs.

Ainsi, afin de réaliser la synthèse du cetiedil, utilisé dans le traitement de maladies vasculaires, Trost *et al.*²⁷ ont dans un premier temps mis au point la réaction d'alkylation allylique à des carbonates d'allyles dérivés d'acylimidazoles (Schéma I.31). L'utilisation du ligand de Trost **L1**, dans le dioxane à température ambiante, leur a permis d'accéder aux cétones correspondantes avec de bons rendements tout en contrôlant l'énantiosélectivité du centre tertiaire formé en α de la cétone.

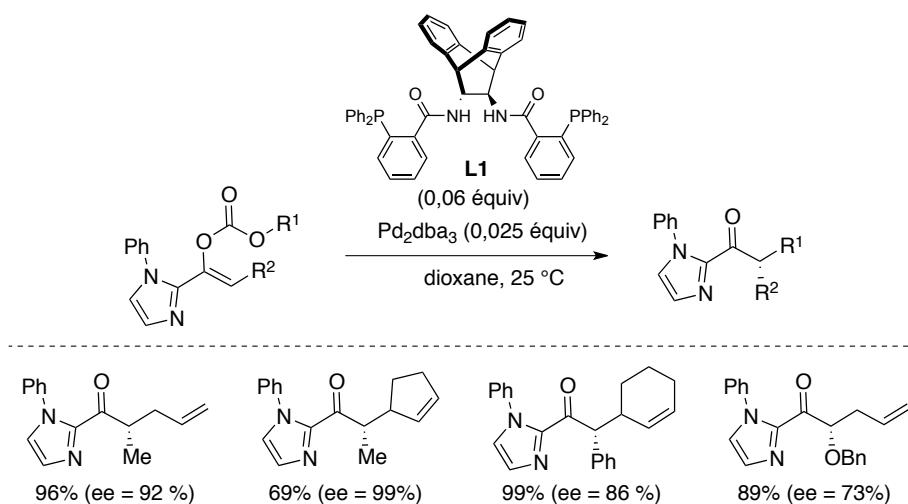


Schéma I.31. Alkylation allylique asymétrique pallado-catalysée d'acylimidazoles

Pour accéder au cetiedil, la 1-phénylimidazole a été transformée en carbonate allylique **I.63** qui a été engagé dans la réaction d'alkylation allylique énantiosélective pour former la cétone **I.64** avec un excellent rendement et un excès énantiomérique de 97% (Schéma I.32), ce qui leur a permis d'accéder à un intermédiaire avancé du cetiedil.

²⁷ B. M. Trost, K. Lehr, D. J. Michaelis, J. Xu, A. K. Buckl, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8915.

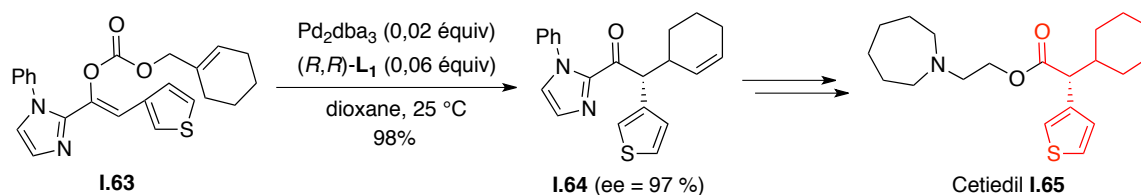


Schéma I.32. Synthèse totale du cetiedil

Stoltz *et al.* ont mis au point une stratégie permettant d'accéder à un grand nombre de produits naturels issus de la famille des chamigrenes. Plus de cent molécules de ce type ont été isolées et la plupart présentent des activités biologiques intéressantes. L'élatol, la chamigrene qui est la plus étudiée, a permis de mettre en évidence ses propriétés antifongiques, antibiotiques, antibactériennes ainsi qu'une cytotoxicité contre une lignée cellulaire de carcinomes humains.²⁸

Ainsi, après une série de transformations appliquée à la dimedone **I.66**, il a été possible d'isoler le carbonate allylique **I.67** qui a été engagé dans une alkylation allylique asymétrique permettant d'accéder au composé **I.68**, précurseur du bicyclic spiro[5,5]undecane caractéristique de la famille des chamigrenes (Schéma I.33). L'utilisation du ligand de type PHOX modifié a permis d'obtenir la cyclohexenone **I.68** avec un excès énantiomérique de 87%. Ils ont ensuite réalisé une métathèse cyclisante en présence de 5 mol % du catalyseur d'Hoveyda-Grubbs II ce qui leur a permis d'accéder au bicyclic **I.69**. Par ailleurs, il est important de préciser que c'est le premier exemple de métathèse permettant de générer une oléfine tétrasubstituée chlorée. L'addition de MeLi en présence de CeCl₃, suivi d'un traitement en milieu acide a conduit à un premier produit naturel, la (+)-laurencenone **I.70**, avec 89% de rendement. A partir de celle-ci, une double bromation suivie d'une réduction au DIBAL-H a permis d'accéder au (+)-elatol **I.71**.

²⁸ D. E. White, I. C. Stewart, R. H. Grubbs, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 810.

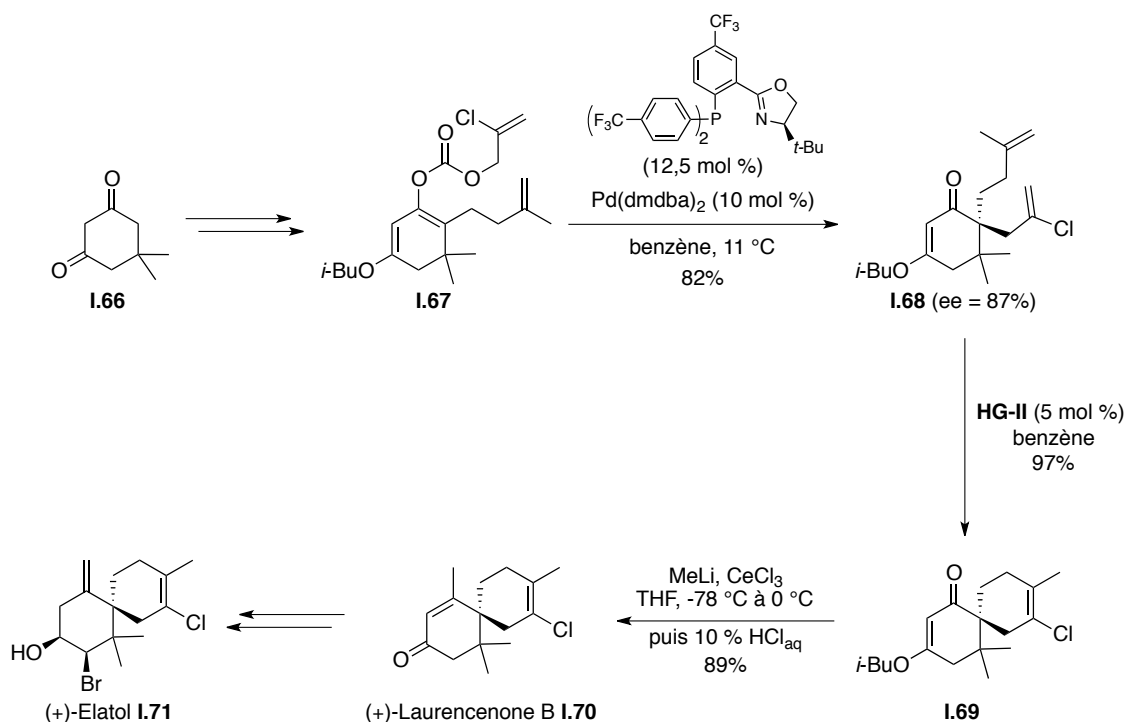


Schéma I.33. Synthèse totale de la laurencenone et de l'elatol

En 2008, Stoltz *et al.* ont décrit une synthèse très élégante de la cyanthiwigin F.²⁹ Cette molécule issue de la famille des cyathines possède un cœur tricyclique à 14 carbones ainsi que deux carbones quaternaires en jonction de cycle. Elle possède une activité cytotoxique contre des cellules tumorales humaines avec une IC_{50} de 3,1 $\mu\text{g}.\text{ml}$.

Afin de réaliser la synthèse de cette molécule naturelle, les auteurs ont imaginé effectuer une double alkylation allylique asymétrique à partir du di- β -cétoester **I.72** racémique, dérivé d'une cyclohexanedione, afin d'accéder à la dicétone **I.73** correspondante (Schéma I.34). Cette étape, d'un point de vue théorique, paraît difficile à mettre en œuvre puisque le produit de départ est utilisé sous forme d'un mélange 1:1 des deux énantiomères (*R,R*)-**I.72** et (*S,S*)-**I.72** ainsi que du composé *meso*-**I.72** ce qui peut potentiellement conduire à la formation de trois stéréoisomères. Il était donc indispensable d'avoir un système catalytique très efficace et sélectif pour obtenir le produit désiré (*R,R*)-**I.73**. L'utilisation du ligand (*S*)-*t*-Bu-PHOX en présence de $\text{Pd}(\text{dmdba})_2$ dans l'éther diéthylique a permis d'obtenir un mélange de produits bis-alkylés (*R,R*)-**I.73** et *meso*-**I.73** dans un rapport 4,4:1, le diastéréomère majoritaire étant obtenu avec un excès énantiomérique de 99%. Grâce à cette

²⁹ J. A. Enquist Jr, B. M. Stoltz, *Nature*. **2008**, 453, 1228.

double alkylation allylique asymétrique, les auteurs ont pu contrôler les centres quaternaires de manière hautement sélective.

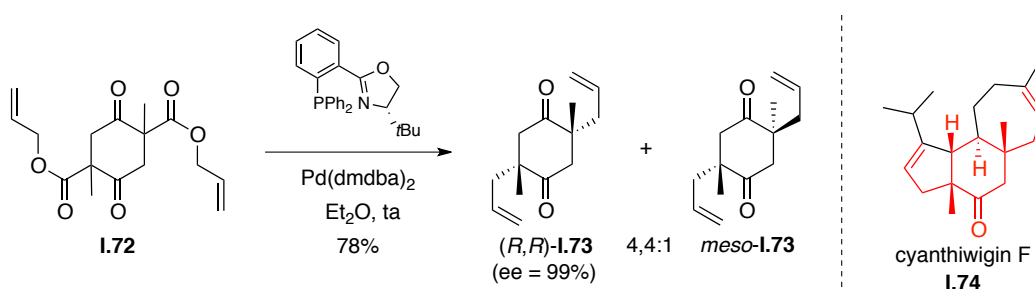


Schéma I.34. Synthèse de la dicétone **I.73** par alkylation allylique

Pour terminer la synthèse de la cyanthiwigin F à partir de (R,R) -**I.73**, les auteurs ont réalisés une mono-énolisation en présence de KHMDS suivi d'un piégeage de l'énolate de potassium intermédiaire par $\text{PhN}(\text{Tf})_2$. Un couplage de Negishi pallado-catalysé a permis d'introduire la chaîne latérale oléfinique et ainsi d'accéder à **I.75** avec 57% de rendement (Schéma I.35). En faisant réagir ce composé avec un boronate de vinyle et 10 mol % de catalyseur d'Hoveyda-Grubbs il a dans un premier été possible de réaliser une métathèse cyclisante pour former le cycle à sept chaînons et dans un deuxième temps de réaliser une métathèse croisée avec le deuxième groupement allylique pour introduire le boronate de vinyle. Le traitement par le perborate de sodium permet ensuite de transformer le boronate vinylique en aldéhyde **I.76**. Une cyclisation radicalaire intramoléculaire a ensuite été réalisée en présence de *t*-BuSH et d'azobis(isobutylnitrile) (AIBN) permettant d'accéder à la dicétone **I.77** avec la configuration désirée et un rendement de 57%. Après avoir terminer la synthèse du cœur tricyclique de la molécule, la formation sélective d'un triflate d'énol a été effectuée suivi d'un couplage pallado-catalysé avec un organocuprate dans le but d'introduire le groupement isopropyle. Celui-ci n'a pas été très efficace puisqu'il génère un sous-produit issu de la réduction de triflate en quantité relativement importante, mais il a quand même été possible d'isoler la cyanthiwigin F.

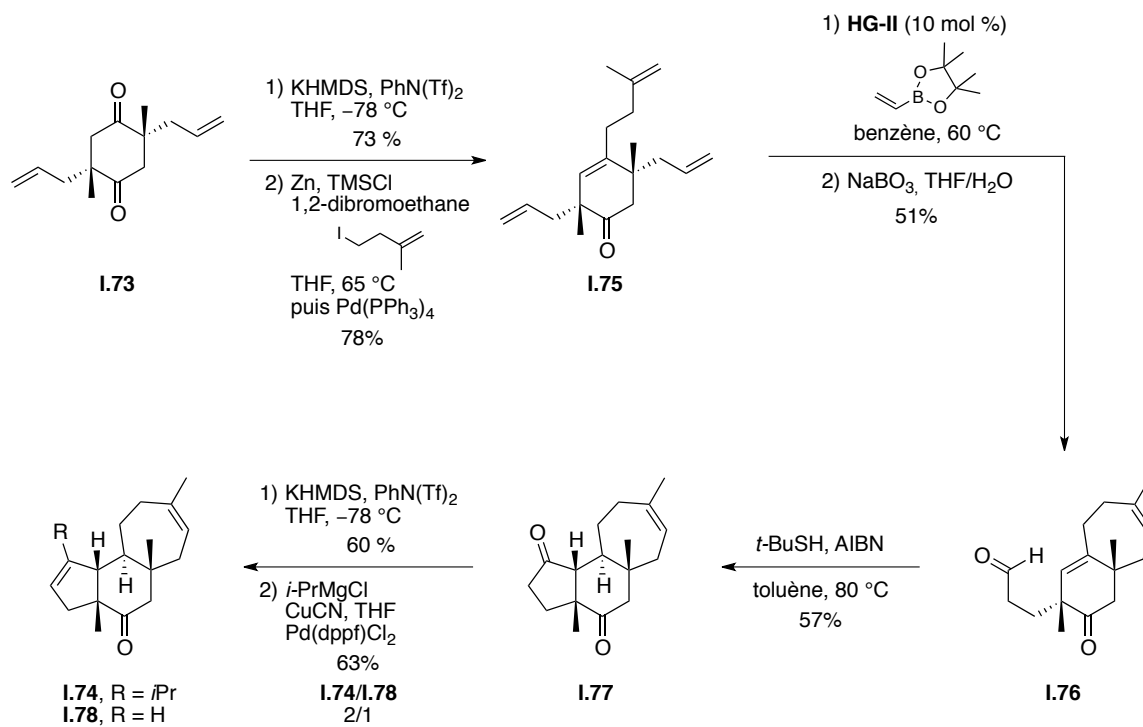


Schéma I.35. Synthèse totale de la cyanthiwigin F

Chapitre II :

Résultats et discussions

II.1 Introduction

L'alkylation allylique pallado-catalysée est devenue au cours de ces dernières années un outil très performant pour la construction de liaisons carbone-carbone. Elle permet de créer des centres stéréogènes tertiaires ou quaternaires, et les produits sont obtenus avec de très bonnes énantiosélectivités et d'excellents rendements dans des conditions douces et neutres.

Pour notre part, nous avons voulu appliquer cette réaction à des substrats particuliers, à savoir les carbonates de diénols allyliques **II.1**. Ces composés, en présence d'une source de palladium(0), devraient subir une étape de décarboxylation pour générer une espèce de type diénolate de palladium, qui serait suivie d'une étape d'allylation. Ce diénolate ayant la particularité de posséder deux centres nucléophiles, il serait donc possible d'accéder, à des buténolides α,α -disubstitués **II.2** possédant un centre quaternaire en position α et/ou à des furanones γ -substitués **II.3** possédant un centre tertiaire en position γ (Schéma II.1).

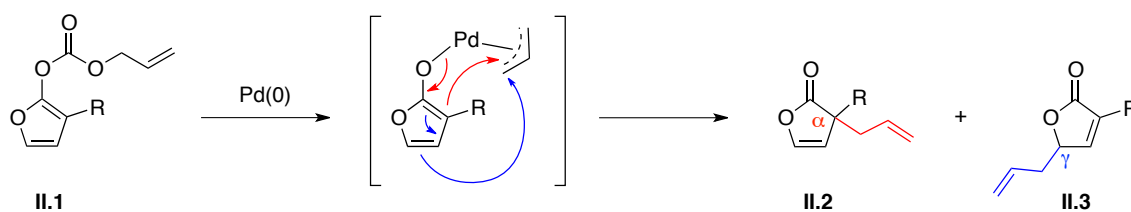


Schéma II.1. Hypothèse de travail

II.2 Essais préliminaires

Dans le but de valider cette hypothèse, nous avons testé la réaction sur le carbonate allylique **II.5** dérivé de la 3-méthyl-2(5H)-furanone **II.4** commerciale. Celui-ci a été préparé par simple déprotonation en présence d'un léger excès de NaHMDS dans le THF à $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$, suivi du piégeage du diénolate intermédiaire par du chloroformate d'allyle. Le carbonate **II.5**, a été isolé avec un rendement de 94% (Schéma II.2).

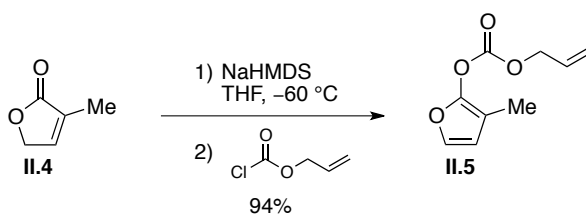


Schéma II.2. Synthèse du carbonate **II.5**

Afin de vérifier notre hypothèse de départ, le carbonate de diénol allylique **II.5** a été traité par une quantité catalytique de Pd(PPh₃)₄ dans différents solvants à température ambiante. Chacune des réactions a été menée dans un solvant deutérié afin de pouvoir déterminer précisément le rapport des deux régioisomères pouvant se former. Pour chacun des solvants utilisés, la formation des deux produits issus de l'alkylation allylique **II.6** et **II.7** a été observée, et ils ont été isolés avec un rendement global quantitatif (Tableau II.1). L'analyse du brut réactionnel par RMN ¹H nous a permis de mettre en évidence que le produit d' α -alkylation était toujours obtenu de majoritairement par rapport au produit de γ -alkylation avec des rapports allant de 3:1 à 10:1 quel que soit le solvant utilisé. Ceci est en accord avec les premières observations de Tsuji *et al.* qui, en 1983, avaient effectué une alkylation allylique, à partir d'un carbonate de diénol et avaient obtenu majoritairement, le produit cinétique d' α -alkylation.

Tableau II.1. Tests préliminaires

Entrée	Solvant	II.6:II.7 ^a
1	CDCl ₃	3:1
2	CDCl ₂	3:1
3	dioxane-d ₈	6:1
4	acétone-d ₆	8:1
5	DMSO-d ₆	10:1
6	C ₆ D ₆	10:1

^a Déterminé par RMN ¹H sur le brut réactionnel.

II.3 Synthèse des substrats

Après avoir montré la faisabilité de la réaction, nous avons essayé de mettre au point une stratégie de synthèse permettant d'accéder de manière efficace et modulable aux carbonates de diénols allyliques. La première approche a consisté à former l'ylure de

phosphore **II.9** à partir de l' α -bromo- γ -butyrolactone **II.8** commerciale et à effectuer une réaction d'oléfination de Wittig avec différents aldéhydes pour accéder aux lactones α,β -insaturées correspondantes possédant une double liaison exo-cyclique. Ces dernières ont par la suite été engagées dans une réaction d'isomérisation réalisée à l'aide de $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (5 mol %) au reflux de l'éthanol.³⁰ Les furanones correspondantes **II.10** et **II.11** ont ainsi pu être isolées avec 67% et 57% de rendement respectivement (Schéma II.3).

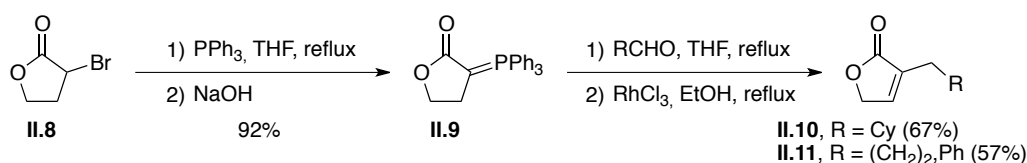



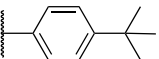
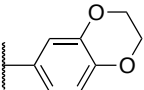
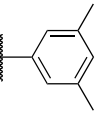
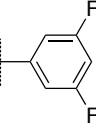

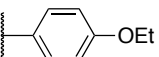

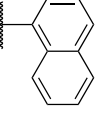
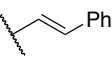

Schéma II.3. Première stratégie de synthèse

Cette stratégie de synthèse bien qu'efficace, a un inconvénient majeur, car elle ne permet d'accéder qu'à des furanones substituées par des groupements alkyles. Afin d'apporter plus de diversité structurale, une seconde stratégie a donc été envisagée. Celle-ci consiste à synthétiser l' α -bromofuranone **II.13** à partir de la 2-(5H)-furanone **II.12** commerciale et d'effectuer par la suite, un couplage de type Suzuki pour pouvoir fonctionnaliser à souhait la furanone.³¹ Des groupements aromatiques diversement substitués ont été introduits (Tableau II.2, entrées 1 à 9), mais également un groupement styrénique (Tableau II.2, entrée 10) ou encore un hétérocycle de type thiophène (Tableau II.2, entrée 11).

³⁰ C. P. Amonkar, S. G. Tilve, P. S. Parameswaran, *Synthesis*. **2005**, 14, 2341.

³¹ J. Mathews, J. Taylor, M. J. Tyte, P. A. Worthington, *Synlett*. **2005**, 3, 538.

Tableau II.2. Deuxième stratégie de synthèse

Entrée	Produit	R	Méthode	rdt (%)
1	II.14a		A	40
2	II.14b		A	68
3	II.14c		B	50
4	II.14d		A	80
5	II.14e		B	39
6	II.14f		B	43
7	II.14g		B	76
8	II.14h		B	64
9	II.14i		B	68
10	II.14j		A	57
11	II.14k		B	31

Méthode A : **II.12** (1 équiv), Pd(PPh₃)₄ (0,05 équiv), RB(OH)₂ (1,5 équiv), Na₂CO₃ (2 équiv), benzène/H₂O (3:1), 30 min (μW), 80 °C. Méthode B : **II.12** (1 équiv), PdCl₂(PPh₃)₂ (0,05 équiv), RB(OH)₂ (2 équiv), KF (3 équiv), AliquatTM 336 (0,05 équiv), toluène/H₂O (1:1), 30 min (μW), 110 °C.

Ces différentes furanones α -substituées ont ensuite été transformées en carbonates allyliques en utilisant la méthode décrite dans le Schéma II.2 avec des rendements allant de 35% à 94% (Tableau II.3).

Tableau II.3. Synthèse des carbonates de diénol allyliques

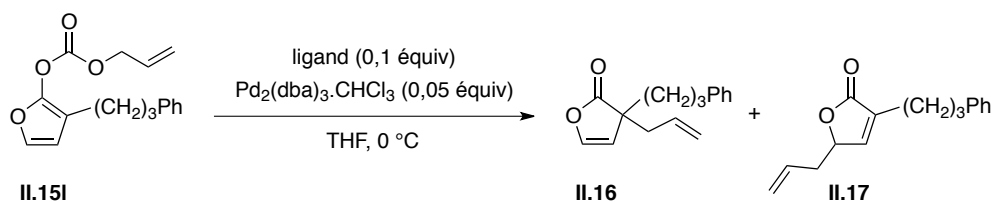
Entrée	produit	R	rdt (%)
1	II.15a		70
2	II.15b		64
3	II.15c		56
4	II.15d		49
5	II.15e		35
6	II.15f		53
7	II.15g		71
8	II.15h		74
9	II.15i		79
10	II.15j		53
11	II.15k		56
12	II.15l		70
13	II.15m		63

II.4 Optimisations des conditions réactionnelles

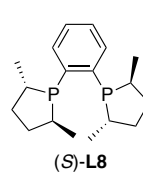
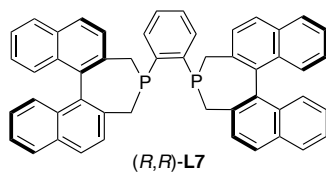
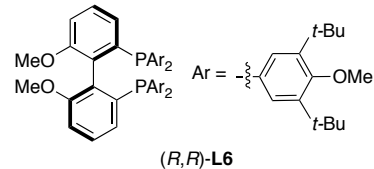
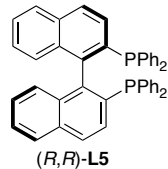
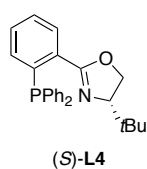
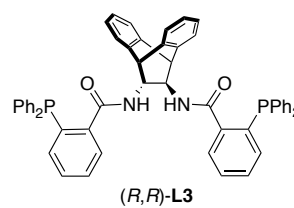
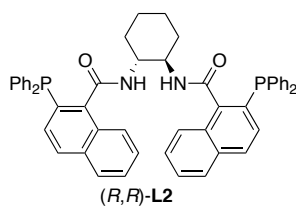
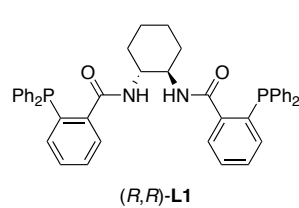
Après avoir réalisé la synthèse des produits de départ, il nous fallait trouver un système catalytique efficace aussi bien en terme d'énantiosélectivité que de régiosélectivité, pour transformer les carbonates de diénol allyliques en furanones α et/ou γ -substituées.

Dans un premier temps, l'étude de l'influence du ligand a été effectuée en réalisant différentes réactions sur le carbonate **II.15I**, substitué par un groupement alkyle. Celui-ci a été mis à réagir avec 5 mol % de Pd₂dba₃.CHCl₃ et 10 mol % d'un ligand chiral dans le THF à 0 °C. Dans tous les cas, les produits d' α et de γ -alkylation **II.16** et **II.17** ont été obtenus. D'une manière générale, on peut noter que la réaction conduit, avec de bons rendements au produit majoritaire **II.16**, quel que soit le ligand utilisé sauf avec la (*R*)-binaphane **L7** (Tableau II.3, entrée 7) où nous avons observé une faible conversion du produit de départ. Au niveau de l'énantiosélectivité, l'utilisation de diphosphines de symétrie C₂ tels que les ligands de Trost **L1**, **L2** et **L3** nous ont permis d'obtenir le composé **II.16** avec des excès énantiomériques compris entre 29% et 54% (Tableau II.3, entrées 1 à 3). Après avoir obtenus ces premiers résultats, d'autres diphosphines de symétrie C₂ ont été testées, parmi lesquelles la (*R*)-BINAP **L5** (Tableau II.3, entrée 5), le biphényle **L6** (Tableau II.3, entrée 6) ou encore la (*R,R*)-Me-DUPHOS **L8** (Tableau II.3, entrée 8). Malheureusement, les excès énantiomériques générés avec tous ces ligands se sont révélés être très faibles et donc inexploitable. Des ligands, plus communément utilisés pour cette réaction d'alkylation allylique asymétrique, ont été testés, comme la (*S*)-*t*-Bu-PHOX **L4**, ligand bidentate de type P/N, malheureusement, le produit **II.16** a été obtenu qu'avec 4% d'excès énantiomérique (Tableau II.3, entrée 4). Il est également important de noter que les excès énantiomériques du produit de γ -alkylation **II.17** sont en général supérieurs à ceux du produit de α -alkylation **II.16**. Les meilleurs résultats ont donc été obtenus avec le ligand de Trost **L1** avec lequel nous avons observé une régiosélectivité α/γ de 6:1 ainsi qu'un excès de 54% pour le composé **II.16**.

Tableau II.4. Etude sur l'influence du ligand



Entr\u00e9e	Ligand	II.16/II.17 ^a	Rdt II.16 (%)	ee II.16 (%) ^b	ee II.17 (%) ^b
1	(<i>R,R</i>)-L1	6:1	82	54	92
2	(<i>R,R</i>)-L2	15:1	95	41	-
3	(<i>R,R</i>)-L3	12:1	90	29	40
4	(<i>S</i>)-L4	12:1	82	4	10
5	(<i>R,R</i>)-L5	4:1	78	7	28
6	(<i>R,R</i>)-L6	7:1	88	4	2
7	(<i>R,R</i>)-L7	6:1	15	10	24
8	(<i>S</i>)-L8	15:1	80	1	-



^a D\u00e9termin\u00e9 par analyse RMN ¹H du brut r\u00e9actionnel. ^b D\u00e9termin\u00e9 par analyse SFC.

Ce ligand a été utilisé pour réaliser l'étude de l'influence du solvant sur la régio- et l'énantiosélectivité de la réaction. En effet, lors de l'utilisation de solvants apolaires tel que l'hexane ou le toluène, nous observons à la fois une faible régiosélectivité α/γ de 3:1 et une faible énantiosélectivité pour le produit **II.16** dont les excès énantiomériques vont de 16% à 40% (Tableau II.4, entrées 1 et 2). En augmentant légèrement la polarité du solvant, en utilisant par exemple du CHCl_3 , le rapport α/γ a été augmenté à 4:1 et l'excès énantiomérique du produit **II.16** est quant à lui passé à 58% (Tableau II.4, entrée 6). Au vu de ces résultats, nous avons ensuite décidé d'utiliser des solvants beaucoup plus polaires, tels que l'acétonitrile ou la *N*-méthylpyrrolidinone (NMP), ce qui nous a permis d'observer la formation quasi exclusive du produit d' α -alkylation **II.16** (Tableau II.4, entrées 9 et 12). C'est d'ailleurs dans la NMP que nous avons obtenu les meilleurs résultats puisque le composé **II.16** a été formé avec un excès énantiomérique de 77%. En abaissant la température à $-20\text{ }^\circ\text{C}$, il nous a été possible d'augmenter l'énantiosélectivité de la réaction jusqu'à 82% (Tableau II.4, entrée 13).

Tableau II.5. Etude sur l'influence du solvant et de la température

Entrée	Solvant	II.16/II.17 ^a	Rdt II.16 (%)	ee II.16 (%) ^b	ee II.17 (%) ^b
1	hexane	3:1	72	16	74
2	toluène	3:1	74	40	98
3	dioxane	4:1	84	51	-
4	AcOEt	7:1	85	51	95
5	THF	6:1	82	54	92
6	CHCl_3	4:1	78	58	90
7	CH_3NO_2	7:1	80	68	96
8	acétone	13:1	82	70	88
9	CH_3CN	16:1	88	72	-
10	DMSO	15:1	90	72	-
11	DMF	15:1	92	75	-
12	NMP	12:1	82	77	90
13	NMP ^c	15:1	84	82	-

^a Déterminé par analyse RMN ^1H du brut réactionnel. ^b Déterminé par analyse SFC. ^c La réaction a lieu à $-20\text{ }^\circ\text{C}$.

II.5 Généralisation de la réaction

Après avoir déterminé les conditions optimales pour l'allylation décarboxylative, à savoir l'utilisation de 5 mol % de Pd₂dba₃.CHCl₃ et de 10 mol % de ligand de Trost (*R,R*)-**L1** dans la NMP à -20 °C, celles-ci ont été appliquées aux différents carbonates de diénols allyliques synthétisés précédemment (Schéma II.4). Dans tous les cas, nous avons observé la conversion totale du carbonate de départ et les buténolides correspondants ont été isolés avec de bons rendements compris entre 70% et 90% indépendamment du type de substituants. Cependant, des rendements plus faibles, de l'ordre de 50%, ont été obtenus pour les composés **II.26** et **II.28**. Cela est dû à la faible régiosélectivité α/γ , d'environ 1,5:1, obtenu avec les groupements aromatiques substitués en position *ortho*. Au niveau des excès énantiomériques des buténolides, les résultats sont plus constants puisqu'ils oscillent tous entre 77% et 91%.

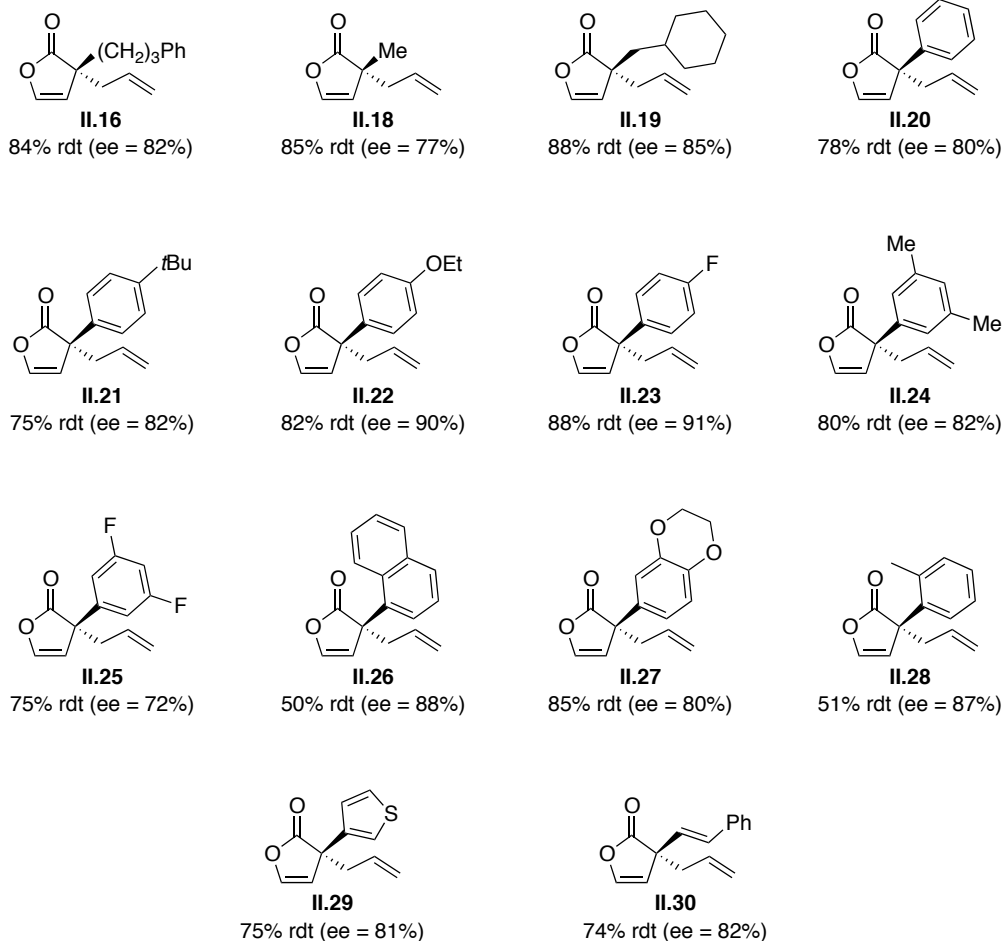
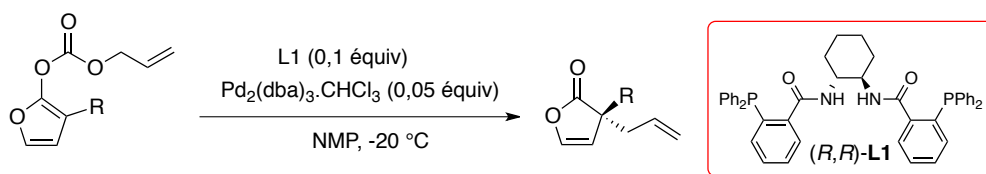


Schéma II.4. Généralisation de la réaction

II.6 Explication de la sélectivité

Afin de déterminer la configuration absolue du centre stéréogène formé au cours de l'alkylation allylique, le modèle de prédiction développé par Trost *et al.*³² a été utilisé. Celui-ci permet de représenter le complexe π -allylique du palladium **II.31** de manière simplifiée, les groupements phényles des phosphines étant représentés sous forme de clapets et de murs (Figure II.1).

³² B. M. Trost, M. R. Machacek, A. Aponick, *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 747.

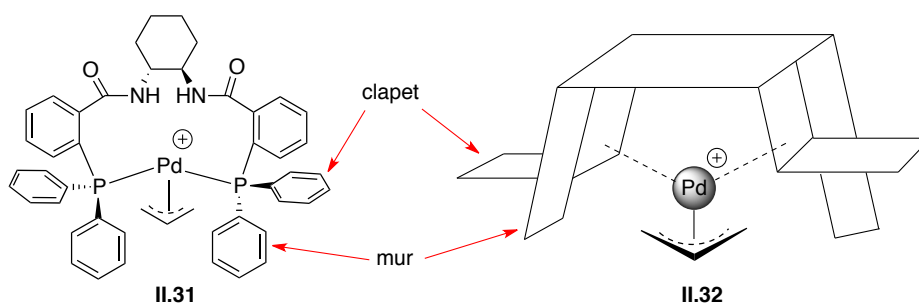


Figure II.1. Représentation du complexe **II.31**

En utilisant ce modèle correspondant au ligand de Trost (*R,R*)-**L1** et en plaçant le diénolate de façon à limiter les interactions stériques avec le ligand il a été possible de déterminer la face d'attaque du nucléophile et par conséquent, d'en déduire la configuration (*S*) de l'énantiomère majoritaire (Schéma II.5). Cette prédiction, a par ailleurs été confirmée par la suite.

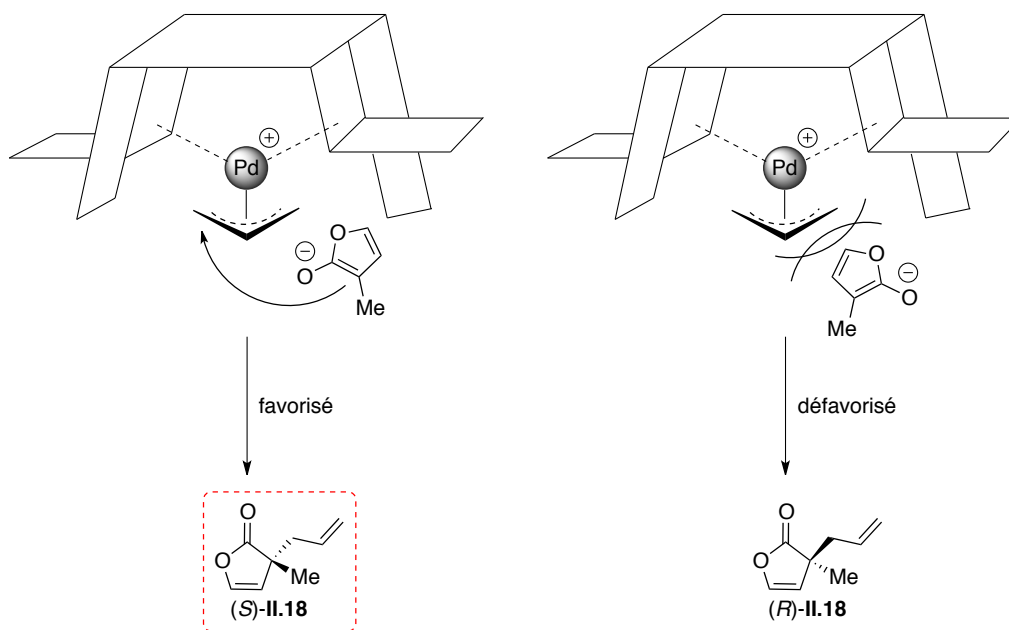


Schéma II.5. Prédiction de la stéréochimie de **II.18**

II.7 Réarrangement de Cope

Les composés, issus de l'alkylation allylique pallado-catalysée, synthétisés précédemment et possédant un système 1,5 diénique, sont susceptibles d'être engagés dans un réarrangement [3,3]-sigmatropique de type Cope. Il serait donc possible de transformer les buténolides α,α -disubstitués **II.2**, produits d' α -alkylation, en furanones γ -substituées **II.3**, produits de γ -alkylation, plus stable thermodynamiquement en raison de la conjugaison de la double liaison (Schéma II.6).

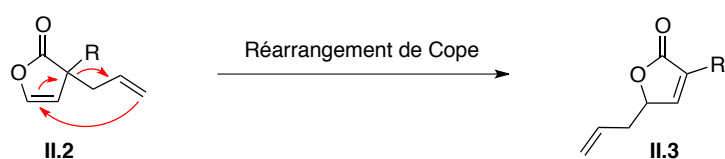


Schéma II.6. Réarrangement [3,3]-sigmatropique

Nous avons testés cette hypothèse sur le composé **II.16**, obtenu avec 82% d'excès énantiomérique, que nous avons chauffé à 200 °C sous irradiations micro-ondes dans l'acétonitrile. Après 1 h de réaction, la furanone correspondante **II.17** a été isolée quantitativement (Schéma II.7). Le réarrangement de Cope étant stéréospécifique, l'excès énantiomérique généré pendant l'étape d'alkylation allylique asymétrique est conservé.

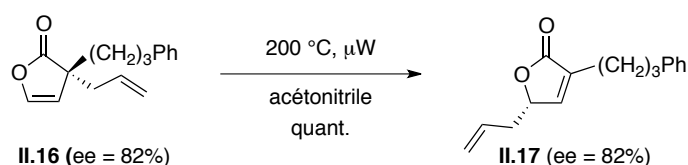


Schéma II.7. Réarrangement du composé **II.16**

Par la suite, nous avons engagés certains des buténolides synthétisés dans le réarrangement de Cope afin de généraliser cette transformation (Schéma II.8). Comme précédemment, les furanones α,β -insaturées ont été isolées quantitativement, avec un transfert total de l'excès énantiomérique des buténolides de départ.

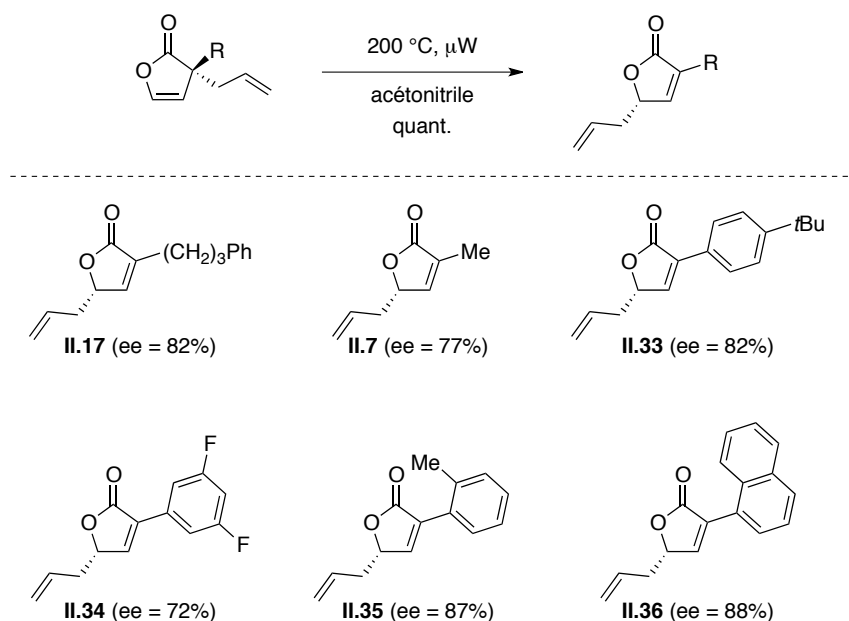


Schéma II.8. Généralisation du réarrangement de Cope

L'alkylation allylique énantiosélective et le réarrangement de Cope n'étant a priori pas incompatible, cette séquence devrait pouvoir être réalisée de manière monotopie. Nous avons donc engagé le carbonate de diénol **II.5** dans une alkylation allylique asymétrique dans les conditions optimisées puis nous avons chauffé le milieu réactionnel à 200 °C sous irradiations micro-ondes. La furanone **II.7** a ainsi été isolée avec un rendement de 82% mais avec un excès énantiomérique de seulement 54% (Schéma II.9). Une érosion de l'excès énantiomérique s'est donc produite au cours de cette séquence réactionnelle, car la furanone **II.7** aurait dû être isolée avec le même excès énantiomérique de 77%, que celui généré pendant l'alkylation allylique. Des études sont actuellement en cours pour déterminer la cause de cette perte d'excès énantiomérique.

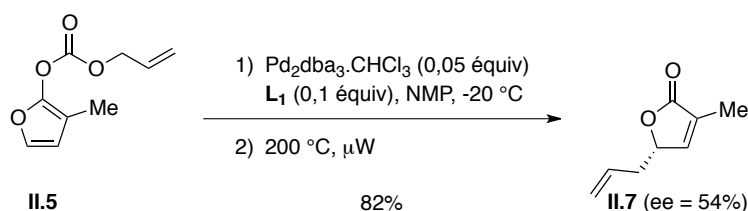


Schéma II.9. Séquence monotopie alkylation allylique/Cope

II.8 Application: synthèse de butyrolactones β,β -disubstituées

Après avoir montré que l'on était capable d'accéder à des buténolides α,α -disubstitués de manière efficace, nous avons voulu savoir s'il était possible d'accéder à des butyrolactones β,β -disubstituées à partir d'allyle diénols carbonates. Pour ce faire, une séquence de trois réactions a été envisagée pour accéder à ce type de composés. Après avoir réalisé une alkylation allylique énantiosélective, une double réduction au DIBAL-*H* nous permet d'obtenir, le lactol **II.37**. Celui-ci est ensuite oxydé en lactone **II.38** par du PCC, nous permettant ainsi d'accéder à la γ -butyrolactone β,β -disubstituée.

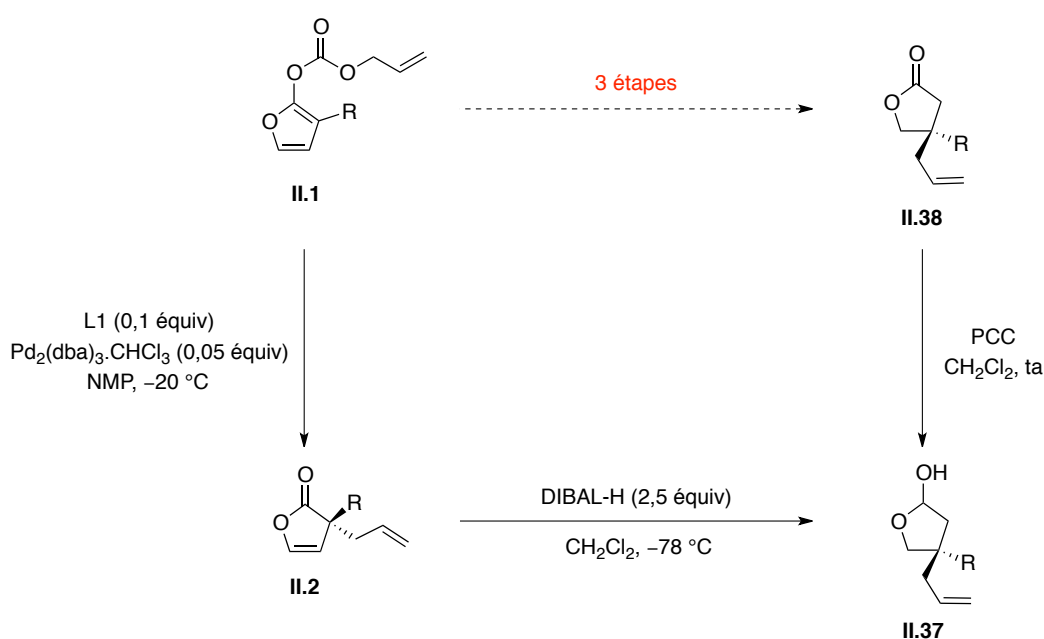


Schéma II.10. Synthèse de butyrolactones β,β -disubstituées

Le mécanisme de la double réduction au DIBAL-*H*, est le suivant. Le premier équivalent d'hydrure, réduit la lactone **II.2** en aluminate de lactol **II.39**, qui est en équilibre avec la forme ouverte **II.40**. Le deuxième équivalent d'hydrure réduit alors l'aldéhyde, générant ainsi l'énolate d'aluminium **II.41**. A la suite d'un traitement aqueux, cet énolate va générer un aldéhyde ainsi qu'un alcool secondaire qui cyclise spontanément pour former le lactol possédant un centre quaternaire en position β **II.38** (Schéma II.11). De plus, cette méthode permet de conserver l'excès énantiomérique obtenu lors de l'étape d'alkylation allylique asymétrique puisque aucune réaction d'épimérisation des intermédiaires issus de **II.2** ne peut avoir lieu.



Schéma II.11. Mécanisme de la double réduction au DIBAL-*H*

Cette séquence réactionnelle a été appliquée aux carbonates de diénols synthétisés précédemment ce qui nous a permis d'isoler des butyrolactones β,β -disubstituées avec de bons rendements quel que soit le type substituant R du buténolide de départ. Le produit **II.42**, substitué par un groupement alkyle, a été obtenu avec un rendement de 78% tandis que les butyrolactones substituées par des groupements aromatiques ont été obtenus avec des rendements allant de 52% à 88% (Schéma II.12). Cette séquence a également été appliquée de manière très efficace au buténolide substitué par un groupement styrène, le composé **II.49** ayant été isolé avec un très bon rendement de 89% et avec un excès énantiomérique de 82%.

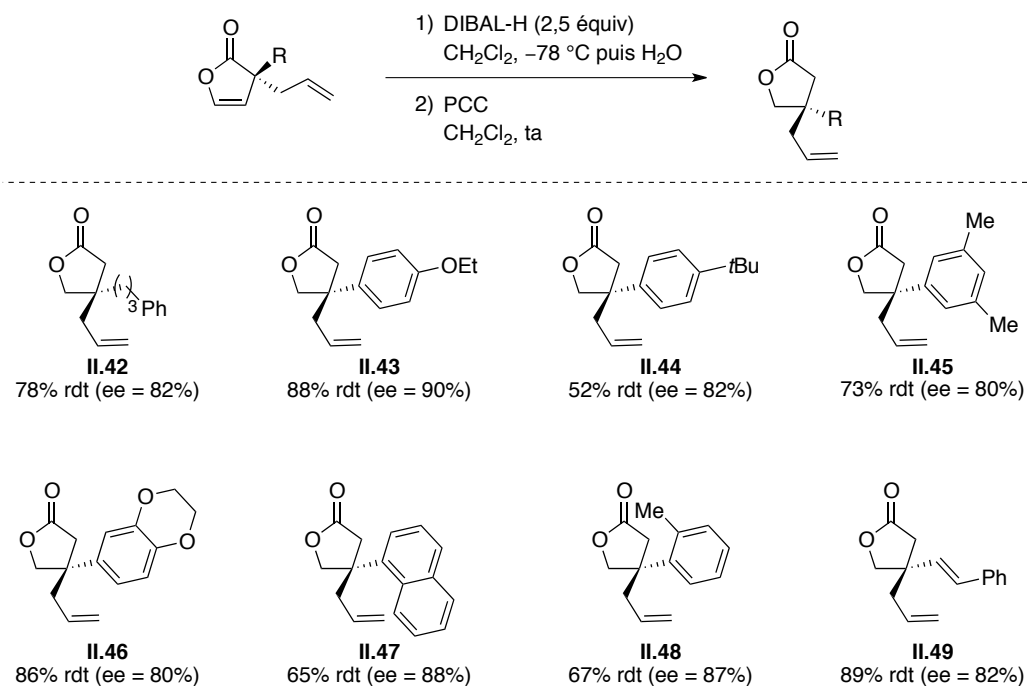


Schéma II.12. généralisation de la réaction

II.9 Etude mécanistique

Ayant montré qu'il était possible d'accéder aux furanones γ -substituées **II.3** à partir des buténolides α -disubstitués **II.2**, grâce au réarrangement de Cope, on peut se demander si la formation des furanones **II.3** est dûe à une compétition entre une alkylation allylique au niveau des carbones nucléophiles α et γ du diénolate intermédiairement formé, ou à un réarrangement de Cope qui se produirait *in situ*. Afin d'obtenir quelques éléments d'explication, nous avons réalisé une étude cinétique de la réaction par RMN ^1H sur le composé **II.15b**, où le rapport **II.21**:**II.33** a été mesuré en fonction de la conversion.

Le carbonate **II.15b** a été traité par 3 mol % de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ dans le THF-d_8 , malheureusement, aucune conclusion n'a pu être tirée de cette expérience. En effet, la première RMN ^1H réalisée après seulement 45 secondes a révélée que la réaction était déjà terminée, ce qui ne nous a pas permis de mesurer le rapport **II.21**/**II.33** en fonction du temps de réaction.

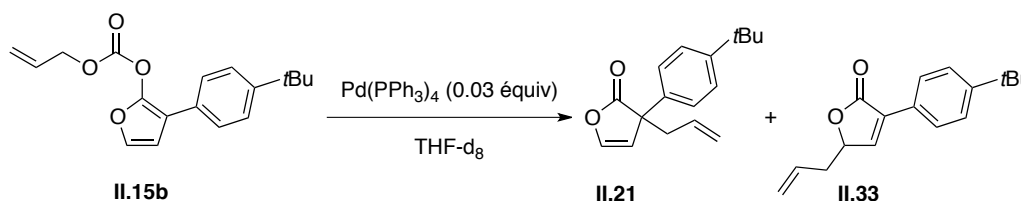


Schéma II.13. Etude cinétique

Il a donc été nécessaire de modifier légèrement les conditions réactionnelles dans le but de diminuer la cinétique de la réaction. La réaction a été réalisée dans le CDCl_3 en présence de seulement 2 mol % de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, et une quinzaine de spectres RMN ont été effectués entre $t = 0,75$ min et $t = 60$ min, ce qui nous a permis de constater que le rapport **II.21**/**II.33**, de 4:1, était constant au cours du temps. Afin de confirmer cette observation, nous avons également réalisé une RMN ^1H du milieu réactionnel après 12 h de réaction et nous avons pu constater qu'aucune modification du rapport entre ces deux composés n'était apparue. Ceci prouve que le produit de γ -alkylation **II.33** est formé lors du processus d'alkylation allylique et non grâce à un réarrangement de Cope à partir du composé **II.21**.

Cette affirmation peut également être confirmée par les résultats obtenus lors de l'optimisation des conditions réactionnelles, où nous avons mesurés des excès énantiomériques différents entre les produits d' α -alkylation et de γ -alkylation (Tableau II.5).

En effet, les excès de la furanone **II.17** étaient différents, et en général supérieurs, à ceux du buténolide **II.16**, ce qui montre que ces deux produits sont obtenus *via* deux processus différents d'alkylation allylique et que le produit de γ -alkylation ne provenait pas d'un réarrangement de Cope du produit d' α -alkylation.

II.10 Application en synthèse totale

Afin de démontrer l'utilité synthétique de cette réaction d'alkylation allylique énantiosélective pallado-catalysée, nous avons voulu l'utiliser pour synthétiser des molécules complexes et/ou naturelles. En effet, le motif lactone à cinq chaînons polysubstitué est présent dans un grand nombre de produits naturels parmi lesquels les acides néphrostérique et roccélarique, le stémoamide, la debilisone A ou encore la gobienine A (Figure II.2). La synthèse totale d'un de ces produits naturels permettra, par ailleurs, de confirmer ou non la configuration (*S*) du centre stéréogène généré lors de l'alkylation allylique énantiosélective.

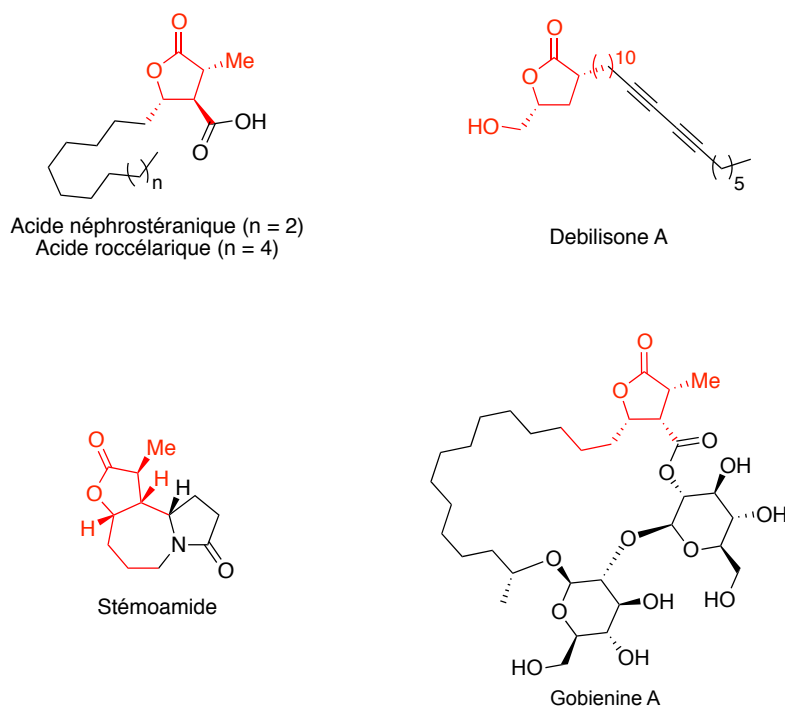


Figure II.2. Cibles potentielles

Nous avons donc décidé de réaliser la synthèse totale de deux molécules naturelles de la famille des acides paraconiques, les acides (-)-néphrostérique et (-)-roccélarique.³³ Ces molécules ont connu un regain d'intérêt à cause de leurs activités antibiotiques et antitumorales. Leurs rétrosynthèses ont été envisagées à partir de la lactone α,β -insaturée **II.50**, et le précurseur de l'acide carboxylique serait introduit par addition 1,4 alors que les chaînes aliphatiques correspondantes aux deux molécules naturelles seraient introduites par métathèse croisée à partir de la furanone **II.32** dont nous avons décrit la synthèse précédemment (Schéma II.14).

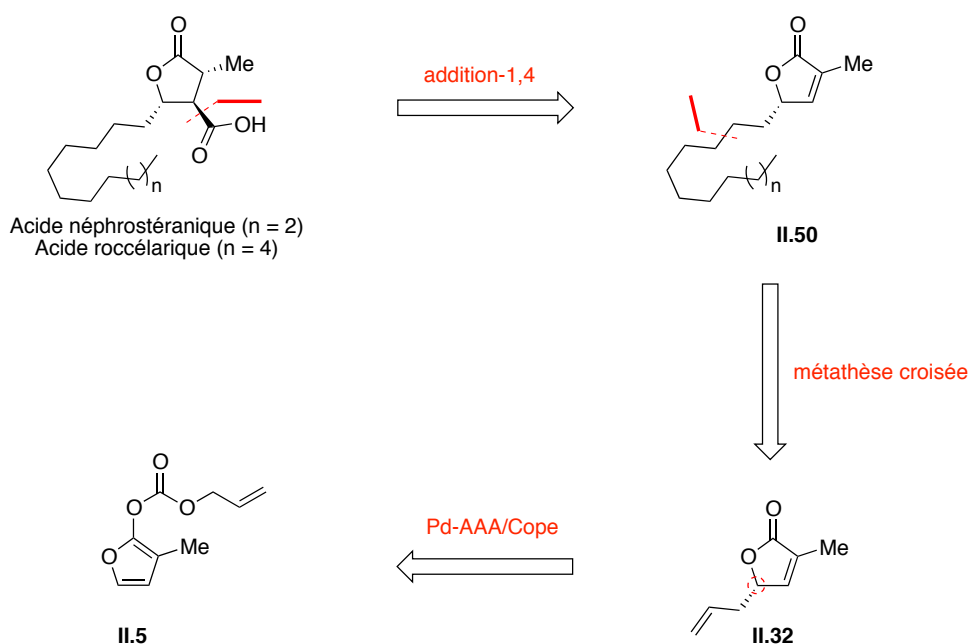


Schéma II.14. Analyse rétrosynthétique des acides (-)-néphrostérique et (-)-roccélarique

La synthèse des acides néphrostérique et roccélarique a débutée, par le traitement de la 3-méthyl-2(5*H*)-furanone commerciale **II.4** par du NaHMDS. Le diénolate ainsi formé a été piégé par du chloroformate d'allyle pour conduire au carbonate **II.5** avec un excellent rendement. En réalisant la séquence alkylation allylique énantiosélective suivi du réarrangement de Cope, dans les conditions optimisées décrites précédemment, il nous a été possible d'isoler la furanone **II.32** avec 80% de rendement et 77% d'excès énantiomérique (Schéma II.15).

³³ Exemples de synthèses totales: D. Blanc, J. Madec, F. Popowyck, T. Ayad, P. Phansavath, V. Ratovelomanana-Vidal, J. P. Genêt, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 943; R. B. Chhor, B. Nosse, S. Sörgel, C. Böhm, M. Seitz, O. Reiser, *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 260.

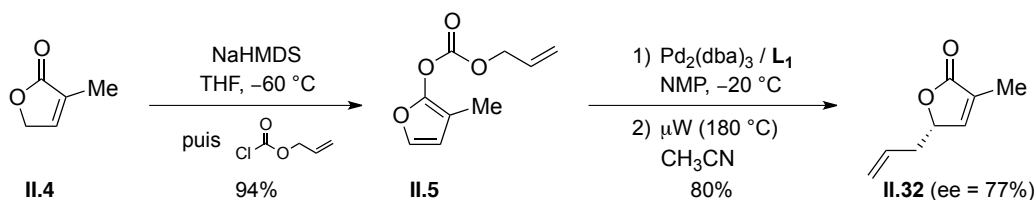


Schéma II.15. Synthèse de la furanone II.33

Afin d'introduire un précurseur de l'acide carboxylique, l'addition-1,4 du nitrométhane décrite par Pilli *et al.*³⁴ a été réalisée sur II.32, en milieu basique. Le composé II.51 a été isolé avec un rendement de l'ordre de 90% mais avec une diastéréosélectivité moyenne de 3:1. Dans le but d'augmenter cette diastéréosélectivité, l'épimérisation du centre en α du carbonyle a été réalisée, en traitant le composé II.51 par 2,5 équivalents de DBU, ce qui nous a permis d'augmenter le rapport diastéréoisomérique jusqu'à 13:1, avec cependant une perte importante de produit. Au final, un rendement de 40% en composé II.51, a été obtenu pour cette séquence addition-1,4/épimérisation (Schéma II.16). Une métathèse croisée, en présence du catalyseur d'Hoveyda-Grubbs II, a ensuite été réalisée entre II.51 et le 1-décène pour accéder à l'acide (-)-néphrostérique, et le 1-dodécène pour accéder à l'acide (-)-roccélarique. Une hydrogénation pallado-catalysée a ensuite permis de réduire l'oléfine, permettant ainsi d'introduire les chaînes aliphatiques présentes dans les deux produits naturels. Les lactones II.52 et II.53 ont été isolées avec respectivement, 47% et 44% de rendement. La dernière étape de la synthèse consiste en la transformation du groupement nitro en acide carboxylique suivant la méthode décrite par Mioskowski *et al.* en 1997.³⁵ Ainsi, en faisant réagir les composés II.52 et II.53 avec du NaNO₂ et de l'acide acétique dans le DMSO, à 45 °C, il nous a été possible d'isoler les acides (-)-néphrostérique et (-)-roccélarique avec respectivement 70% et 75% de rendement.

³⁴ G. B. Rosso, R. A. Pilli, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 185.

³⁵ C. Matt, A. Wagner, C. Mioskowski, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 234.

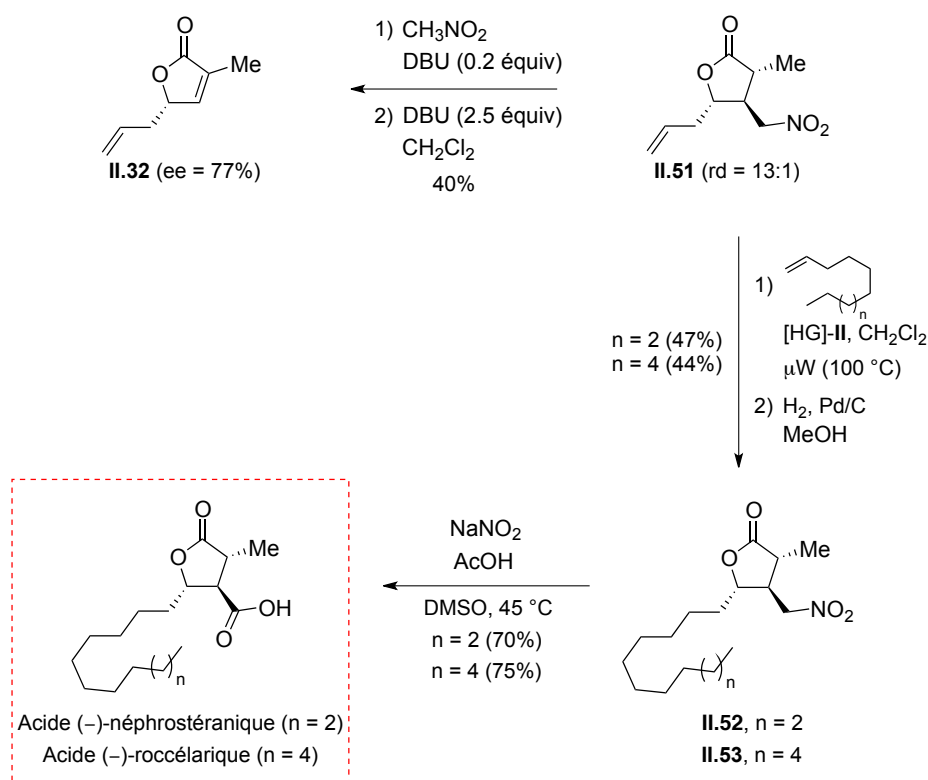


Schéma II.16. Synthèse totale des acides néphrosteranique et roccélarique

Afin de confirmer la configuration absolue du centre stéréogène formé durant l'alkylation allylique asymétrique, nous avons comparé les pouvoirs rotatoires des deux molécules naturelles synthétisées, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -13,8$ (c 0,5, CHCl_3) pour l'acide néphrosteranique et $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -14,9$ (c 0,45, CHCl_3) pour l'acide roccélarique, avec ceux décrits dans la littérature, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -27,7$ (c 0,9, CHCl_3) pour l'acide néphrosteranique et $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -26,0$ (c 0,5, CHCl_3) pour l'acide (-)-roccélarique. Ainsi, en connaissant la stéréochimie absolue de l'isomère synthétisé, il est alors possible de connaître la configuration du centre formé lors de l'étape d'alkylation allylique. Ainsi, nous avons pu confirmer que l'étape d'alkylation allylique énantiosélective permettait d'accéder au buténolide **II.18**, de configuration (*S*) (Schéma II.17). Par ailleurs, ce résultat est en accord avec celui obtenu lors de l'utilisation du modèle de prédiction (Schéma II.5).

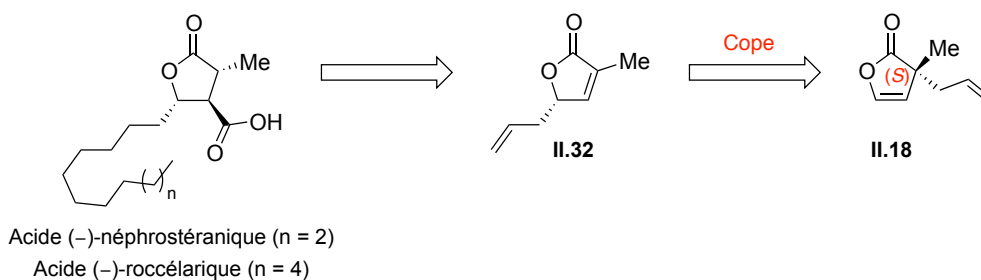


Schéma II.17. Confirmation de la configuration absolue de **II.18**

II.11 Application de l'alkylation allylique asymétrique aux carbonates de diénoles polysubstitués

Nous venons de montrer qu'en réalisant l'alkylation allylique énantiosélective pallado-catalysée de carbonates de diénols substitués en position α , il était possible d'accéder à des buténolides possédant un centre quaternaire avec de bons excès énantiomériques. L'utilisation du réarrangement de Cope a également permis de transférer la chiralité en position γ , cette réaction étant stéréospécifique. Dans le but d'obtenir une plus grande diversité structurale, nous avons imaginé introduire d'autres substituants sur les carbonates de diénols, en particulier sur la position γ . En effet, ce genre de substrat offre la possibilité, comme précédemment, d'accéder à des buténolides possédant un centre quaternaire en position α , mais également d'accéder à des furanones possédant un centre quaternaire en position γ , après réarrangement de Cope (Schéma II.18). Ce travail a été réalisé en collaboration avec Saravanan Thangavelu.

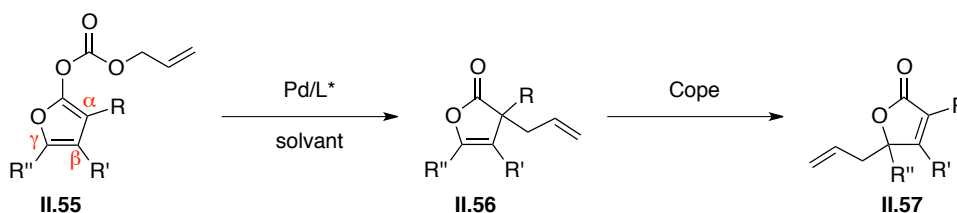


Schéma II.18. Synthèses de buténolides et de furanones polysubstitués

II.11.1 Synthèse des carbonates de diénoles α,γ -disubstitués

Afin de synthétiser les substrats de départ, plusieurs stratégies ont été envisagées en fonction de la nature des substituants à introduire.

Dans un premier temps, des lactones α -méthyle- γ -substituées ont été synthétisées à partir d'aldéhydes commerciaux que nous avons traités par le Grignard vinylique puis par le chlorure de méthacryloyle, ce qui a permis d'accéder aux composés **II.59** à **II.61** (Schéma II.19). Une métathèse cyclisante a ensuite été réalisée, en présence de 10 mol % du catalyseur de Grubbs de seconde génération, en chauffant le mélange réactionnel à 100 °C sous irradiations micro-ondes. Les lactones α,β -insaturées **II.62** à **II.64**, ainsi obtenues, ont été transformées en carbonates de diénoles dans les conditions décrites précédemment (Schéma II.2). Nous avons ainsi synthétisés, en quatre étapes, trois carbonates de diénoles substitués par des groupements aromatiques et alkyles en position γ avec des rendements globaux allant de 15% à 38%.

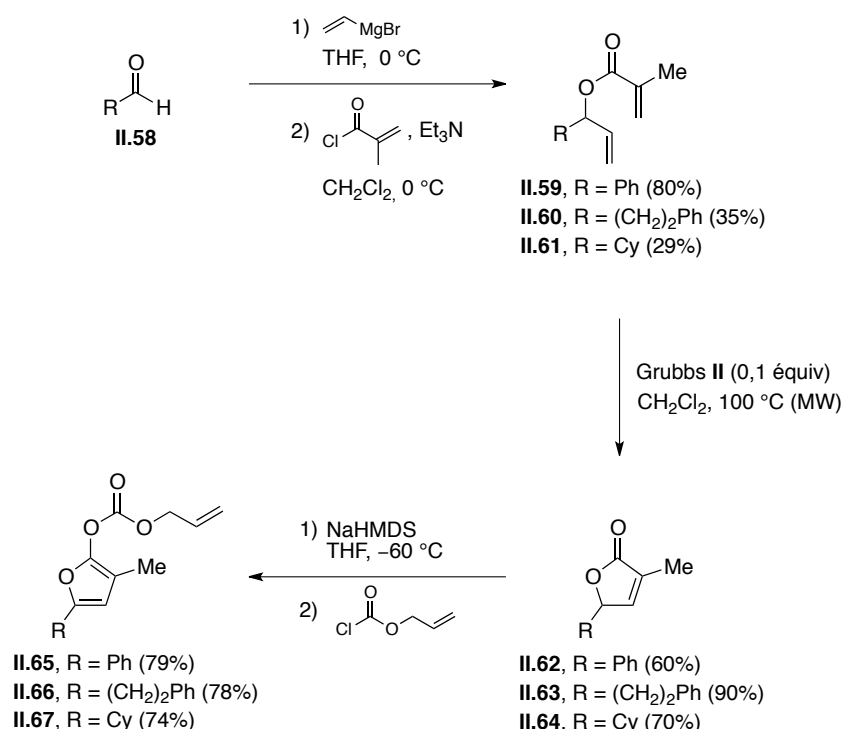


Schéma II.19. Synthèse des lactones α -méthyle- γ -substituées

Afin d'avoir une plus grande diversité de substituants en position α , nous avons synthétisé le carbonate **II.73**, possédant un groupement benzyle. La synthèse a débuté par une benzylation du malonate de diméthyle **II.68**, suivie d'une double saponification pour

obtenir le diacide **II.69** avec un rendement de 48% (Schéma II.20). Une condensation de Knoevenagel a été réalisée avec le formaldéhyde, dans des conditions décarboxylante, afin d'accéder à l'acide carboxylique α,β -insaturé **II.70**, qui a ensuite été acylé en présence de DCC et de DMAP pour former le composé **II.71**. Celui-ci a par la suite été engagé dans une réaction de métathèse cyclisante, dans les conditions décrites précédemment, pour former le produit **II.72**, précurseur du carbonate de diénol **II.73**, avec un rendement de 63%.

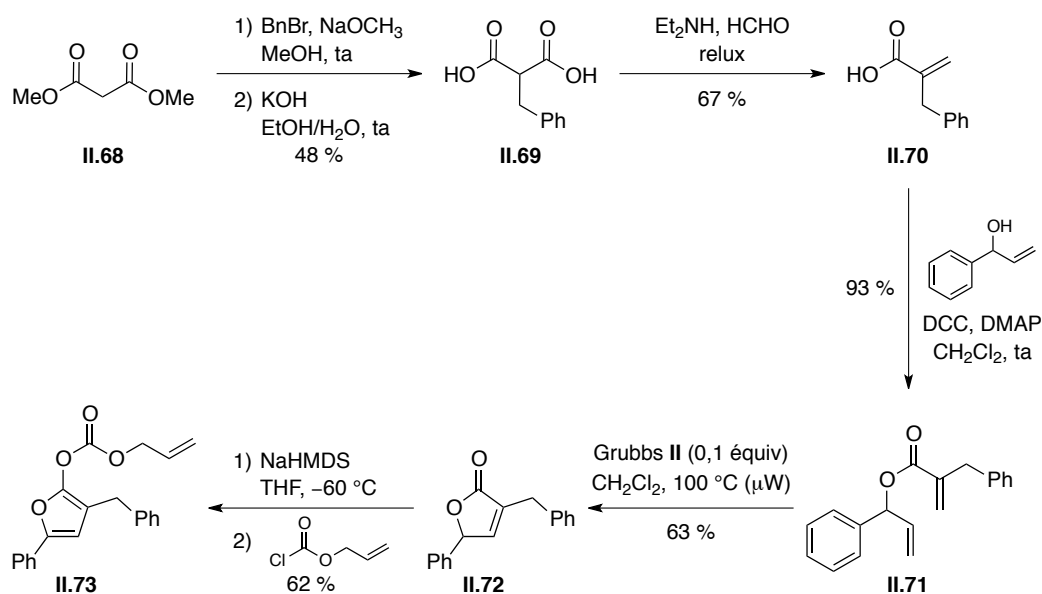


Schéma II.20. Synthèse du carbonate de diénol **II.73**

Dans un deuxième temps, nous avons synthétisés des lactones α -substituée- γ -méthylée à partir de la furanone **II.74**. Pour ce faire, la furanone **II.74** a été bromée en position α par dibromation suivie d'une élimination en milieu basique (Schéma II.21). La lactone α,β -insaturée- α -bromée **II.75** a été engagée dans différents couplages de Suzuki, dans le but d'introduire différents groupements aromatiques ainsi qu'un styrène, les lactones **II.76** à **II.79** ayant été isolée avec des rendements allant de 82% à 97%. Celles-ci ont ensuite été acylées, à l'aide de NaHMDS et d'allyle chloroformate, pour former les carbonates de diénols, **II.80** à **II.83**, correspondant avec des rendements compris entre 59% et 78%.

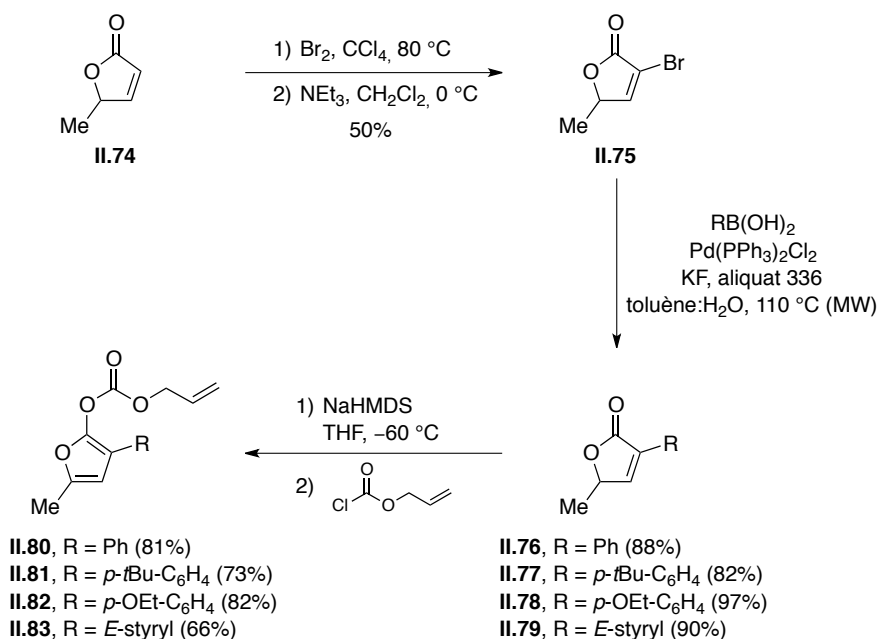


Schéma II.21. Synthèse des lactones α -substituée- γ -méthylée

L'introduction de groupements aromatiques en position α et γ a également été réalisée. Dans ce but, nous avons réalisé la synthèse de la lactone α,γ -diphényle **II.86**, précurseur du carbonate de diénol **II.87**. La synthèse a été réalisée à partir de la chalcone **II.84** sur laquelle nous avons réalisée l'addition conjuguée du nitrométhane, suivie de la transformation du groupement nitro en acide carboxylique pour conduire au cétoacide **II.85** avec un rendement de 62% (Schéma II.22). Ce composé a ensuite été mis en réaction avec de l'anhydride acétique en chauffant à 140 °C, afin d'effectuer une cyclisation intramoléculaire nous permettant d'accéder à la lactone **II.86** avec 74% de rendement.³⁶ Celle-ci a ensuite été acylée dans les conditions classiques, ce qui nous a permis d'isoler le carbonate de diénol **II.87** avec un rendement de 74%.

³⁶ H. A. Derbal, A-S. S. Hamed, W. A. Said, A. I. Hashem, *Phosphorus, Sulfur and Silicon*. **2001**, 175, 153.

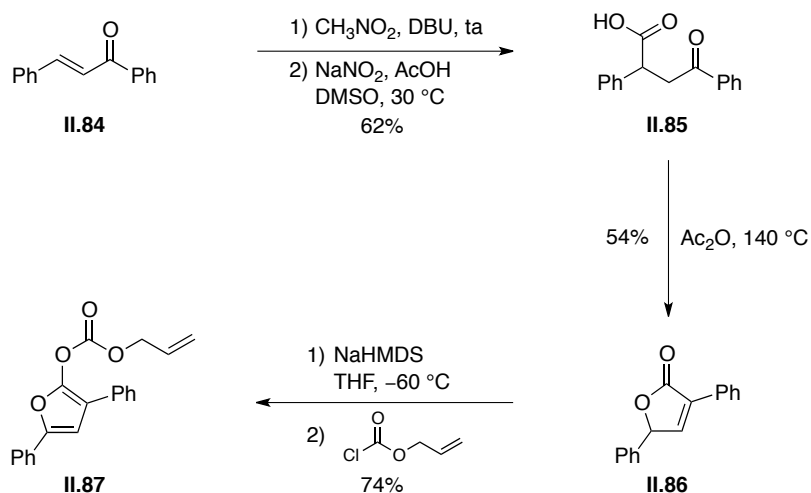


Schéma II.22. Synthèse du carbonate de diénol **II.87**

II.11.2 Alkylation allylique énantiosélective de carbonates de diénol α,γ -disubstitués

Après avoir synthétisé une série de carbonates de diénol allyliques α,γ -disubstitués, ceux-ci ont été traités dans les conditions optimisées, à savoir l'utilisation de 5 mol % de $\text{Pd}_2\text{dba}_3 \cdot \text{CHCl}_3$ et 10 mol % de ligand (*R,R*)-**L1** dans la NMP à -20°C . Comme les structures de ces carbonates de diénols α,γ -disubstitués sont relativement proche des substrats monosubstitués, des excès énantiomériques similaires à ceux obtenus pour les buténolides monosubstitués devraient être obtenus. Afin de vérifier cette hypothèse, nous avons tout d'abord testé le carbonate de diénol **II.82**, substitué par le groupement *p*-OEt- C_6H_4 en position α et par un méthyle en position γ . Le produit **II.88**, issu d'une alkylation allylique en position α a été isolé avec 82% de rendement et un excès énantiomérique de 72% (Schéma II.23). Ce premier résultat nous a permis de mettre en évidence l'influence négative d'un substituant en position γ , car nous avons obtenu un excès énantiomérique de 90% pour le buténolide monosubstitué **II.22**, possédant la même substitution en position α (Schéma II.4). Afin de confirmer ce résultat, le substrat de type α,γ -diphényle **II.87** a été examiné, et nous avons pu obtenir le buténolide **II.89** avec un bon rendement de 90%, mais avec un excès énantiomérique de seulement 54%. Ce résultat est en accord avec le précédent, puisque nous observons une diminution de 26% de l'excès énantiomérique, par rapport au buténolide monosubstitué **II.20**, possédant la même substitution en position α .

En utilisant un substrat de type α,γ -dialkyle, une baisse importante de l'énantiosélectivité est également observée. En effet nous avons mesuré un excès

énantiomérique de 44% pour le composé **II.90**, alors que l'excès énantiomérique pour le buténolide monosubstitué **II.18**, était de 77%. Signalons que c'est avec le substrat **II.63** de type α -alkyle- γ -aromatique que nous avons obtenu le plus mauvais résultat, le buténolide **II.91** ayant été obtenu avec un excès énantiomérique de 12%, soit une baisse de 65% par rapport au composé **II.18**, possédant la même substitution en position α .

En testant ces substrats, nous avons pu mettre en évidence que la présence d'un substituant en position γ , avait un effet plus ou moins négatif sur l'énantiosélectivité de la réaction. Même si les résultats obtenus en série α -aromatique- γ -alkyle semblent être exploitables, une optimisation des conditions réactionnelles a été réalisée, afin d'améliorer les résultats obtenus à partir des carbonates de diénols substitués en positions α et γ .

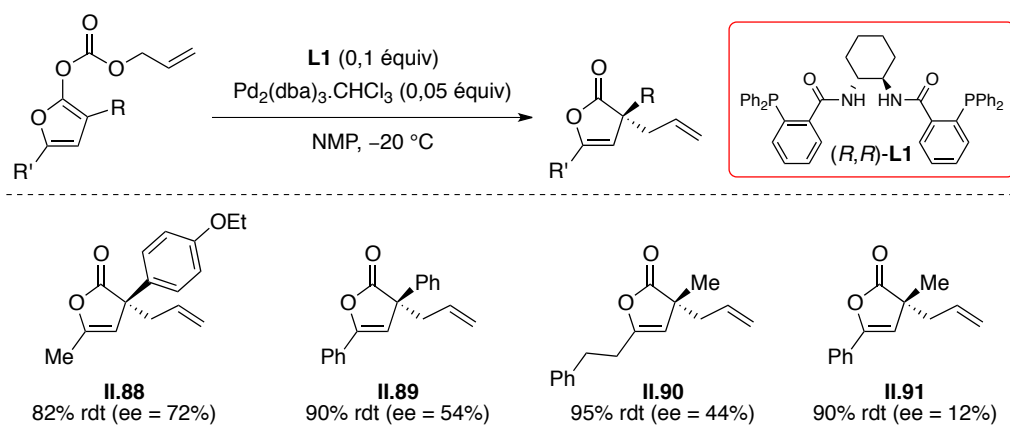


Schéma II.23. Synthèse énantiosélective de buténolides trisubstitués

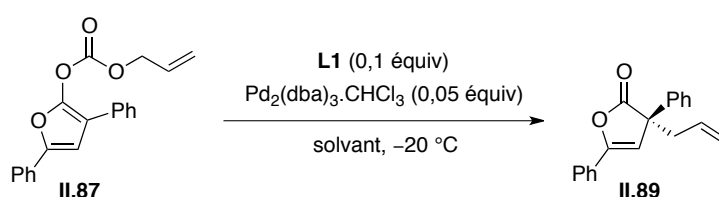
En se basant sur les résultats obtenus lors de l'optimisation des conditions réactionnelles pour les composés monosubstitués, nous avons pensé qu'il était judicieux d'étudier l'influence du solvant tout en conservant le ligand (R,R) -L1. Par conséquent, nous avons effectué cette optimisation sur le substrat α,γ -diphényle **II.87**, en conservant les 5 mol % de $\text{Pd}_2\text{dba}_3 \cdot \text{CHCl}_3$ et les 10 mol % de (R,R) -L1, et en faisant varier les solvants. Comme nous avons pu l'observer précédemment, la nature du solvant utilisé a une influence très importante sur la sélectivité de la réaction. En effet, l'excès énantiomérique du buténolide **II.89** est de 26% dans le CH_2Cl_2 , de 54% dans la NMP et de 56% dans le toluène (Tableau II.6, entrées 1, 4 et 5). L'analyse de ces premiers résultats ne nous a cependant pas permis d'observer la même corrélation, que précédemment, entre la polarité du solvant et l'excès énantiomérique du produit d'alkylation allylique (Tableau II.5). En effet, nous avons pu constater que les excès énantiomériques obtenus dans les solvants apolaires étaient beaucoup

plus faibles que dans les solvants polaires or, pour le composé **II.89**, nous avons des excès énantiomériques similaires dans le toluène et la NMP. Le meilleur résultat a été obtenu en réalisant la réaction dans l'acétonitrile, où le buténolide **II.89** a été isolé avec un rendement de 93% et un excès énantiomérique de 71% (Tableau II.6, entrée 8). L'intérêt de ce solvant est, par ailleurs, d'avoir un point de fusion ($-46\text{ }^{\circ}\text{C}$) plus faible que celui de la NMP, ce qui nous a permis d'effectuer une réaction à $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, dans l'espoir d'améliorer l'énantiosélectivité. Malheureusement, à basse température, une diminution de l'énantiosélectivité et du rendement a été constaté (Tableau II.6, entrée 9).

Après avoir déterminé que l'acétonitrile était le meilleur solvant, en terme de rendement et d'excès énantiomérique pour **II.89**, un autre ligand de Trost a été testé, le ligand (*R,R*)-**L3**, avec lequel le produit **II.89** a été isolé avec un rendement de 66% et seulement 17% d'excès énantiomérique.

Après cette étude nous avons donc établi que l'utilisation du ligand (*R,R*)-**L1** dans l'acétonitrile à $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, était les conditions optimales pour le substrat **II.87**.

Tableau II.6. Etude sur l'influence du solvant



Entrée	Solvant	Rendement (%) ^a	ee (%) ^b
1	1,2-DCE	46	26
2	1,4-dioxane	87	39
3	CH ₂ Cl ₂	93	50
4	NMP	89	54
5	Toluène	78	56
6	THF	87	66
7	DME	90	67
8	CH ₃ CN	93	71
9	CH ₃ CN ($-40\text{ }^{\circ}\text{C}$)	81	69

^aRendement isolé. ^bDéterminé par analyse SFC.

Nous avons généralisé la réaction d'alkylation allylique aux carbonates de diénols α,γ -disubstitués synthétisés précédemment, dans la NMP ou l'acétonitrile, selon la nature des substituants. La réaction a tout d'abord été testée sur le carbonate de diénole **II.82**, substitué par le groupement *p*-OEt-C₆H₄ en position α et par un méthyle en position γ , pour lequel le buténolide **II.88** avait été obtenu un excès énantiomérique de 72% dans la NMP. Dans l'acétonitrile, le buténolide **II.88** a été isolé avec un bon rendement, mais avec un excès énantiomérique de 50%, plus faible que dans la NMP (Schéma II.24). Les carbonates de diénoles **II.80** et **II.81**, possédant un groupement aromatique en position α et un méthyle en position γ , ainsi que le composé **II.83** possédant un vinyle en α , ont été mis en réaction dans la NMP à -20 °C, ce qui nous a permis d'accéder aux buténolides **II.92**, **II.93** et **II.94** avec des rendements d'environ 90% et des énantiosélectivités comprises entre 63% et 71%.

Nous avons pu voir précédemment que les carbonates de diénoles substitués par un groupement alkyle en position α , donnaient de mauvais résultats dans la NMP en terme d'énantiosélectivité (Schéma II.23). Les carbonates **II.65** et **II.66**, ont donc été mis en réaction dans l'acétonitrile, afin d'essayer d'augmenter les excès énantiomériques. Ainsi le buténolide **II.90** a été isolé avec un bon rendement et un excès énantiomérique de 53%, soit une augmentation de 11% par rapport au résultat obtenu dans la NMP. De même, le produit **II.91** a été isolé avec un excès énantiomérique de 65%, alors que l'excès n'était que de 12% dans la NMP. Au vu de ces résultats, les deux carbonates de diénoles **II.67** et **II.73** ont été engagés dans la réaction d'alkylation allylique dans l'acétonitrile, ce qui a permis d'obtenir les buténolides **II.95** et **II.96** avec des rendements de 86% et 90%, et des excès énantiomériques de 66% et 43%.

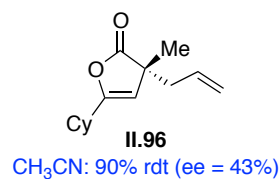
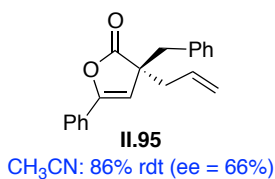
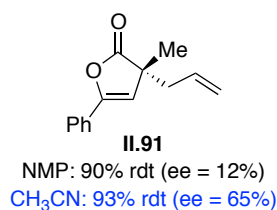
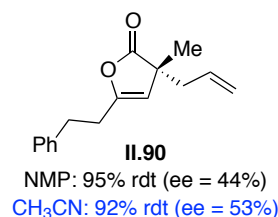
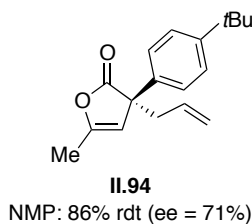
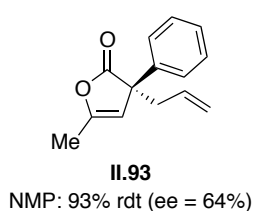
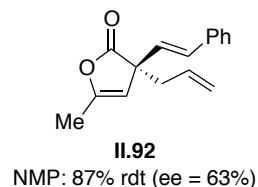
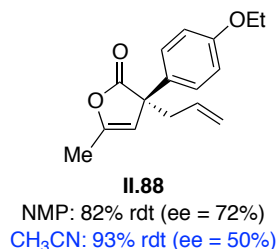
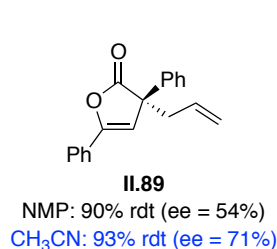
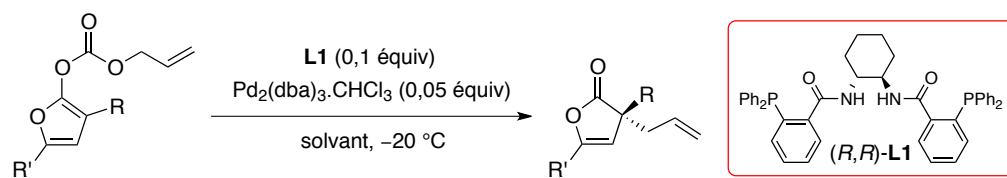


Schéma II.24. Généralisation de la réaction

Comme pour les buténolides α,α -disubstitués synthétisés précédemment, ces composés ont ensuite été engagés dans le réarrangement de Cope. Les furanones trisubstituées correspondantes, possédant cette fois-ci un centre quaternaire en position γ , ont été obtenues avec des rendements supérieurs à 90%, sans érosion de l'excès énantiomérique (Schéma II.25).

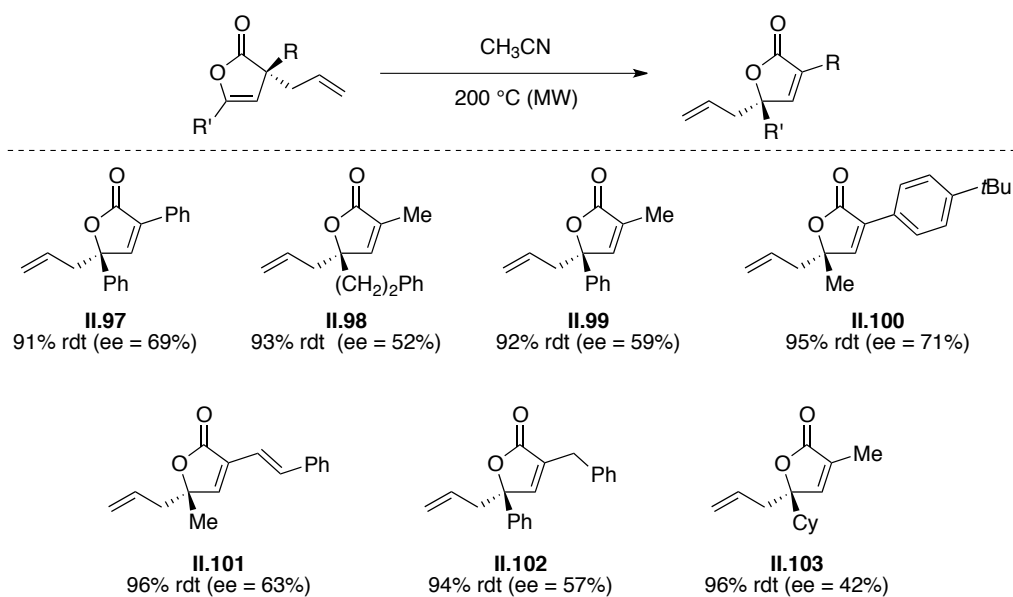


Schéma II.25. Généralisation du réarrangement de Cope

II.11.3 Alkylation allylique asymétrique de carbonates de diénoles α,β -disubstitués

Après avoir étudié l'influence d'un substituant en position γ du carbonate de diénoles allyliques, sur la sélectivité de la réaction, l'influence d'un substituant en position β a été évaluée. Le carbonate de diénoles **II.107**, substitué par deux groupements aromatiques en positions α et β , a ainsi été synthétisé, à partir de la 3,4-dibromo-2(5*H*)-furanone commerciale **II.104**. Dans un premier temps, la position β a été fonctionnalisée en réalisant un couplage pallado-catalysé de type Suzuki, à température ambiante, afin d'accéder à la furanone α -bromée- β -phényle **II.105** avec un rendement de 70% (Schéma II.26).³⁷ Dans un deuxième temps, la position α a été fonctionnalisée en réalisant un deuxième couplage de Suzuki, par chauffage à $110\text{ }^\circ\text{C}$ sous irradiations micro-ondes, ce qui a permis d'obtenir la furanone α,β -disubstituées **II.106**. Celle-ci a ensuite été transformée en carbonate de diénoles allyliques **II.107** avec un rendement de 44%.

³⁷ J. Zhang, P. G. Blazecka, D. Belmond, J. G. Davidson, *Org. Lett.* **2002**, 4, 4559.

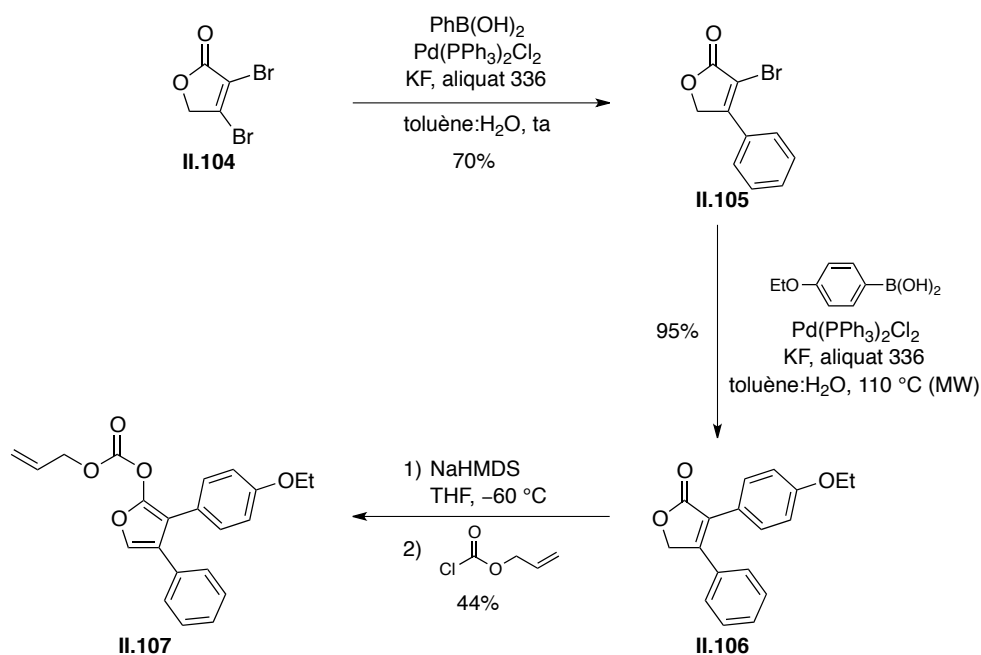
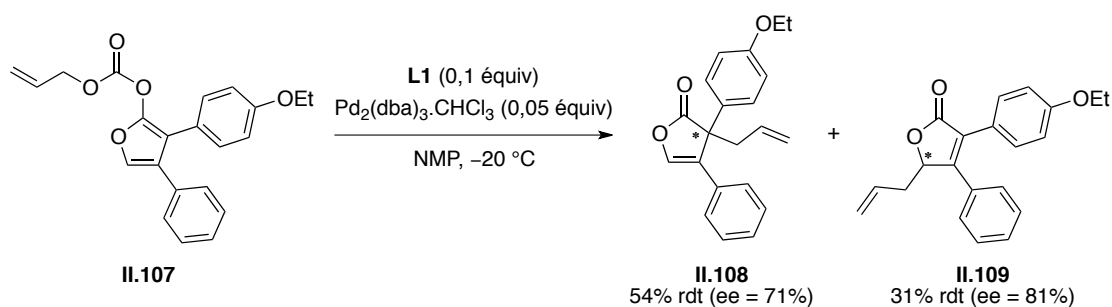


Schéma II.26. Synthèse du carbonate II.107

Le substrat **II.107** a été engagé dans la réaction d'alkylation allylique énantiosélective, en utilisant les conditions optimisées pour les substrats monosubstitués. Du point de vue de la réactivité, nous avons observé un résultat similaire à ceux obtenus précédemment, puisque nous avons isolés les produits d' α -alkylation **II.108** et de γ -alkylation **II.109** avec un rendement global de 85% (Schéma II.27). Cependant, une baisse assez importante de la régiosélectivité est observée, puisque le rapport **II.108/II.109** est de 2/1, comparé au rapport de 10:1 obtenu entre les produits d' α -alkylation et de γ -alkylation pour le substrat **II.15g**, possédant la même substitution en position α (Schéma II.4). En ce qui concerne l'énantiosélectivité, le produit d' α -alkylation **II.108** a été obtenu avec un excès énantiomérique de 71%. L'introduction du groupement phényle en position β a donc eu pour effet, de provoquer une diminution de l'excès énantiomérique de 19% par rapport à celui obtenu pour le composé **II.22** (ee = 90%). Signalons que le composé issu de la γ -alkylation **II.109** a été obtenu avec un excès énantiomérique de 81%.



Sch\u00e9ma II.27. Alkylation allylique asym\u00e9trique appliqu\u00e9e au carbonate **II.107**

En introduisant plus de diversit\u00e9 structurelle au niveau du carbonate de di\u00e9nol, il nous a \u00e9t\u00e9 possible d'acc\u00e9der \u00e0 des lactones poss\u00e9dant des centres quaternaires \u00e0 la fois en position α et en position γ . L'introduction de ces nouveaux substituants en position β et γ a cependant eu pour cons\u00e9quence de diminuer l'\u00e9nantios\u00e9lectivit\u00e9 de la r\u00e9action puisque nous avons synth\u00e9tis\u00e9 des produits avec des exc\u00e8s \u00e9nantiom\u00e9riques compris entre 42% et 81%.

II.12 Application de l'alkylation allylique asym\u00e9trique aux carbonates de di\u00e9nol substitu\u00e9s au niveau du groupement allyle

Afin de compl\u00e9ter notre \u00e9tude, nous nous sommes int\u00e9ress\u00e9s \u00e0 l'alkylation allylique \u00e9nantios\u00e9lective des carbonates de di\u00e9nol dont la partie allylique \u00e9tait substitu\u00e9e. Ainsi, \u00e0 partir du compos\u00e9 **II.110**, il devrait \u00eatre possible de former un di\u00e9nolate ainsi qu'un complexe π -allylique de palladium substitu\u00e9, qui pourrait subir une attaque nucl\u00e9ophile sur le carbone le moins encombr\u00e9, permettant d'acc\u00e9der au but\u00e9nolide **II.111** (Sch\u00e9ma II.28). Un r\u00e9arrangement de Cope appliqu\u00e9 \u00e0 **II.111**, devrait quant \u00e0 lui nous permettre d'acc\u00e9der \u00e0 la furanone **II.112** poss\u00e9dant deux centres st\u00e9r\u00e9og\u00e8nes contigus, dont la st\u00e9r\u00e9ochimie relative serait contr\u00f4l\u00e9e par la g\u00e9om\u00e9trie de la double liaison du compos\u00e9 **II.111**. Dans le cas d'une double liaison de g\u00e9om\u00e9trie *E*, les deux hydrog\u00e8nes de **II.112** situ\u00e9s sur les centres st\u00e9r\u00e9og\u00e8nes seraient en *anti*, tandis qu'avec une double liaison *Z*, les deux hydrog\u00e8nes seraient en *syn*.

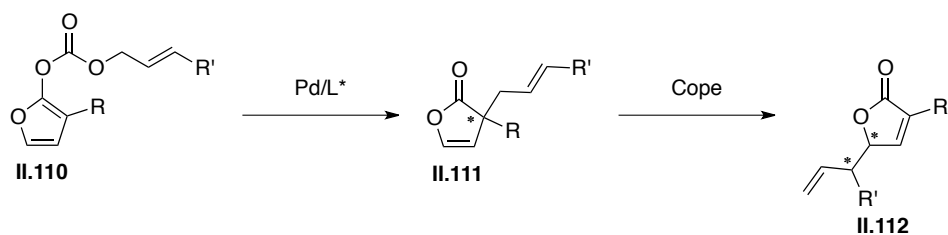


Schéma II.28. Séquence alkylation allylique/Cope sur des carbonates allyliques substitués

Afin de vérifier cette hypothèse, nous avons essayé de synthétiser un carbonate de diénol de type **II.110** en utilisant un dérivé d'acylimidazole à la place du chloroformate d'allyle.³⁸ Le dérivé d'acylimidazole **II.114** a été synthétisé avec un rendement de 90%, à partir de la carbonyldiimidazole **II.113** commerciale, que nous avons traitée par le 3-buten-2-ol dans le THF à 0 °C (Schéma II.29). Celui-ci a par la suite été utilisé dans la réaction d'acylation de la furanone **II.4**, mais nous le carbonate de diénol **II.115** n'a malheureusement pas pu être isolé.

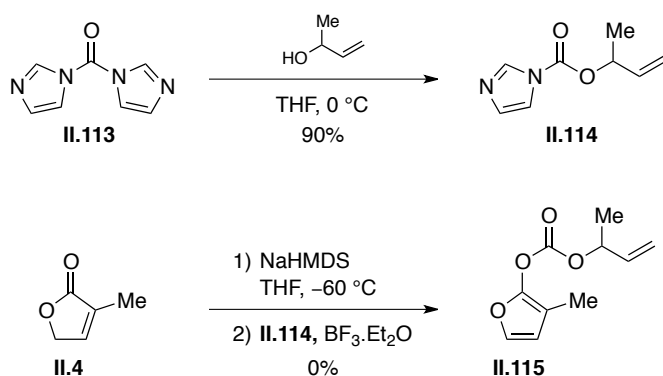


Schéma II.29. Stratégie de synthèse de **II.115**

Cette stratégie de synthèse n'ayant pas fonctionnée, la réalisation d'une métathèse croisée au niveau du carbonate de diénol a été envisagée, afin d'accéder aux composés de type **II.110**. Les différents catalyseurs de métathèses, disponibles au laboratoire, tels que le catalyseur de Grubbs de 1^{ère} génération ou de 2^{ème} génération ainsi que le catalyseur d'Hoveyda-Grubbs de 2^{ème} génération, ont été testés pour accéder aux substrats de type **II.110** (Figure II.3).

³⁸ B. M. Trost, J. Xu, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9372.

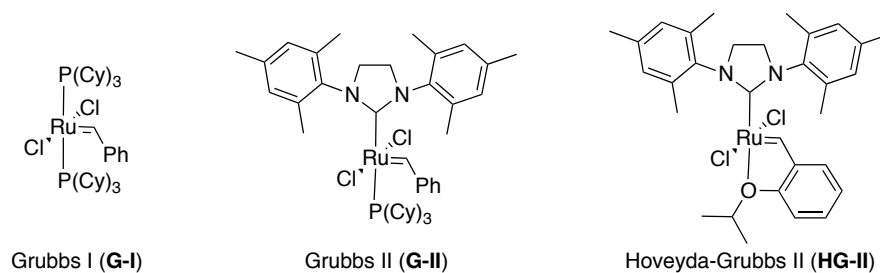


Figure II.3. Catalyseurs de métathèse

Un premier essai de métathèse croisée a été réalisé entre le carbonate de diénol allylique **II.5** et le trimethylsilane d'allyle, en présence de 5 mol % de catalyseur **HG-II**, dans le CH_2Cl_2 à 40 °C. L'analyse du brut réactionnel par RMN ^1H , nous a permis de constater la formation du produit attendu **II.111**, comme produit majoritaire de la réaction (Schéma II.30). Cependant, la présence du buténolide **II.6**, issu de l'alkylation allylique, a également été observée.

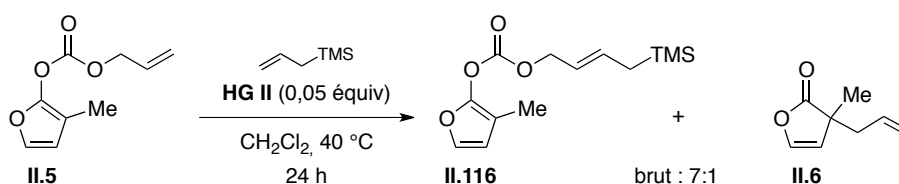


Schéma II.30. Essai de métathèse croisée

Ce résultat bien qu'inattendu n'est pas illogique au vu des quelques exemples d'alkylation allyliques catalysées par des complexes de ruthénium, décrits dans la littérature.³⁹ Par exemple, il a été démontré que le complexe organométallique formé entre le $[\text{Cp}^*\text{RuCl}]_4$ et la bipyridine, dans un rapport Ru/bpy de 1:1, était efficace pour l'alkylation allylique décarboxylante de **II.117**. En effet, lorsque celui-ci est traité par une quantité catalytique du complexe Ru/bpy, la cyclohexanone substituée en α de la cétone **II.118**, est obtenue avec un bon rendement de 85% et avec une faible diastéréosélectivité (Schéma II.31).

³⁹ M. Austeri, F. buron, S. Constant, J. Lacour, D. Linder, J. Muller, S. Tortoioli, *Pure. Appl. Chem.* **2008**, *80*, 967; E. C. Burger, J. A. Tunge, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2603.

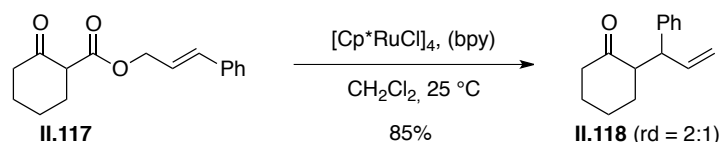
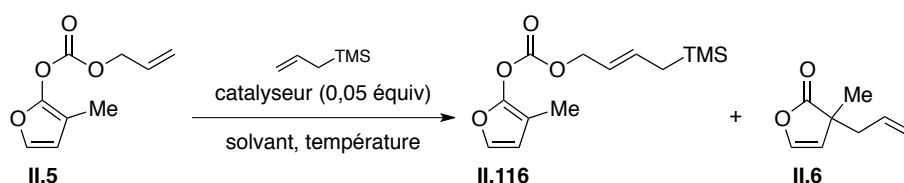


Schéma II.31. Alkylation allylique catalysée au ruthénium

Dans le but de limiter la formation de ce produit indésirable, différents catalyseurs de métathèse ont été testés dans le CH_2Cl_2 à $40\text{ }^\circ\text{C}$ ou dans le benzène à $80\text{ }^\circ\text{C}$ afin de trouver les conditions réactionnelles les plus efficaces pour accéder à **II.116**. Si l'utilisation du catalyseur de Grubbs de 1^{ère} génération (**G-I**) ne permettait que la formation du produit d'alkylation allylique **II.6** (Tableau II.7, entrées 1 et 2), en revanche l'utilisation du catalyseur de Grubbs de 2^{ème} génération (**G-II**) dans le CH_2Cl_2 nous a permis d'observer la formation du produit **II.116** en mélange avec le produit **II.6** dans un rapport 2:1 (Tableau II.7, entrée 3). Par contre, si nous réalisons la réaction dans le benzène à $80\text{ }^\circ\text{C}$, nous n'observons que le produit **II.6** (Tableau II.7, entrée 4). Le meilleur résultat s'est révélé être celui obtenu avec le catalyseur **HG-II**, où le rapport **II.116/II.6** était de 7:1 lorsque la réaction est réalisée dans le CH_2Cl_2 à $40\text{ }^\circ\text{C}$ (Tableau II.7, entrée 5).

Tableau II.7. Etude sur l'influence du catalyseur de métathèse



Entrée	Catalyseur	Solvant	Température	II.111:II.6 ^a
1	G-I	CH_2Cl_2	$40\text{ }^\circ\text{C}$	0:1 ^b
2	G-I	Benzène	$80\text{ }^\circ\text{C}$	0:1
3	G-II	CH_2Cl_2	$40\text{ }^\circ\text{C}$	2:1
4	G-II	Benzène	$80\text{ }^\circ\text{C}$	0:1
5	HG-II	CH_2Cl_2	$40\text{ }^\circ\text{C}$	7:1
6	HG-II	Benzène	$80\text{ }^\circ\text{C}$	1:1

^a Déterminé par analyse RMN ^1H du brut réactionnel. ^b 30% de conversion.

Pour des raisons de stabilité et notamment de purification du produit **II.116**, la métathèse a ensuite été réalisée avec du décène. Cela nous a permis d'isoler le produit **II.119** avec un rendement de 42% et un rapport *E:Z* de 9:1 (Schéma II.32).

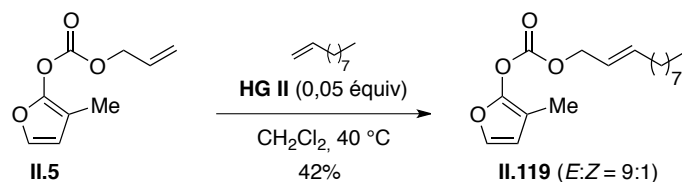


Schéma II.32. Synthèse du carbonate **II.119**

Après avoir montré qu'il était possible de synthétiser le carbonate de diénol **II.119**, dont le groupement allyle est substitué, celui-ci a été engagé dans la réaction d'alkylation allylique décarboxylante afin d'évaluer sa réactivité. Ainsi, le traitement de **II.119** par 5 mol % de Pd(PPh₃)₄ dans le CDCl₃ à température ambiante, a permis d'isoler les deux produits **II.120** et **II.121**, issus respectivement d'une alkylation en position α et γ , dont les doubles liaisons sont de configuration *E* (Schéma II.33).

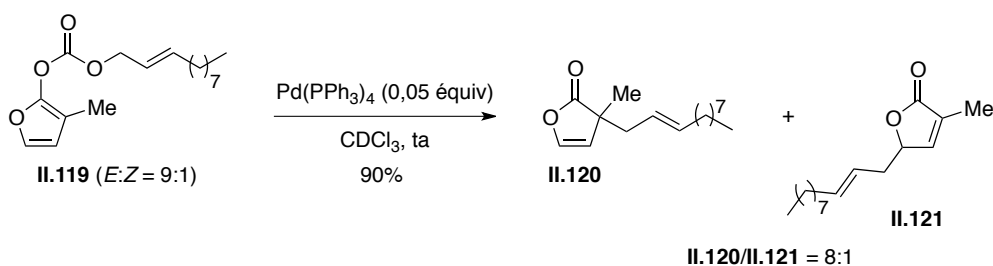


Schéma II.33. Alkylation allylique appliquée à **II.119**

Après avoir montré que la réaction était possible avec des carbonates substitués au niveau du groupement allylique, la réaction en version énantiosélective est envisagée, et des investigations sont actuellement en cours au laboratoire pour réaliser cette transformation.

II.13 Application de l'alkylation allylique asymétrique aux carbonates de diénoles exocycliques

Tous les substrats étudiés jusqu'à présent possèdent un système diénolate endocyclique, et nous avons voulu savoir quelle serait la réactivité d'un diénolate exocyclique. Ainsi, à partir d'un carbonate de type **II.122**, nous devrions pouvoir accéder aux deux produits **II.123** et **II.124** correspondants à une attaque nucléophile en position α et/ou γ (Schéma II.34).

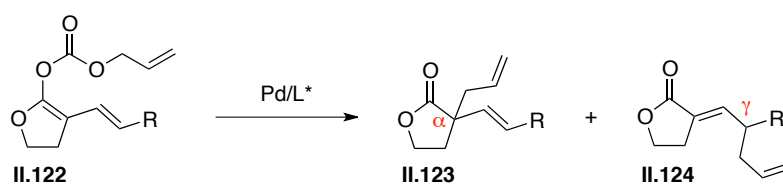


Schéma II.34. Réactivité des carbonates de diénoles exocycliques

La synthèse des carbonates de diénoles exocycliques a été envisagée à partir de la lactone **II.125**, sur laquelle une métathèse croisée, décrite au laboratoire, serait effectuée.⁴⁰ Celle-ci a été réalisée à l'aide du catalyseur de Grubbs **II** et de β -chlorocatecholborane, afin d'empêcher l'isomérisation de la double liaison exocyclique, ce qui a permis d'isoler la lactone **II.127** avec un rendement de 87%. Le carbonate de diénole **II.128**, de configuration *E*, a ensuite été obtenu, dans les conditions décrites précédemment, avec un rendement de 86% (Schéma II.35).

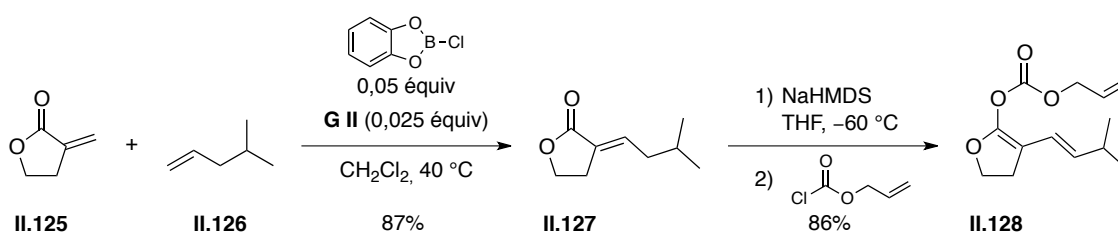


Schéma II.35. Synthèse du carbonate **II.128**

En traitant le substrat **II.128** dans les conditions optimisées d'alkylation allylique énantiosélective, nous avons pu observer une régiosélectivité totale en faveur du produit

⁴⁰ J. Moise, S. Arseniyadis, J. Cosy, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1695.

d' α -alkylation **II.129**, qui a été isolé avec un rendement de 70% et avec un excès énantiomérique de 57% (Schéma II.36). L'excès énantiomérique ainsi obtenu pour le produit d' α -alkylation **II.129** est plus faible que celui obtenu pour le buténolide **II.30**, dont la substitution est proche, et qui avait été obtenu avec un excès énantiomérique de 82% (Schéma II.4).

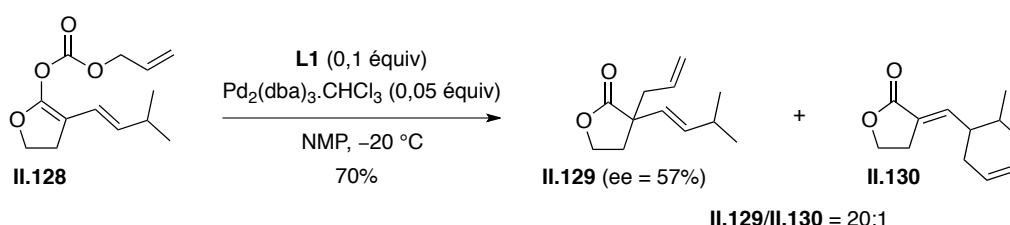


Schéma II.36. Alkylation allylique énantiosélective de **II.128**

II.14 Application de l'alkylation allylique asymétrique aux carbonates de diénoles linéaires

Après avoir étudié l'alkylation allylique énantiosélective de lactones à partir de carbonates de diénoles endocycliques et exocycliques, nous nous sommes intéressés au comportement des carbonates de diénoles allyliques linéaires en présence de palladium. En mettant en réaction un substrat de type **II.131** dans des conditions de Tsuji-Trost, nous devrions pouvoir accéder à l'aldéhyde **II.132** possédant un centre quaternaire, provenant d'une alkylation en position α du diénolate, et/ou à l'aldéhyde α,β -insaturé **II.133**, provenant d'une alkylation en position γ du diénolate (Schéma II.37).

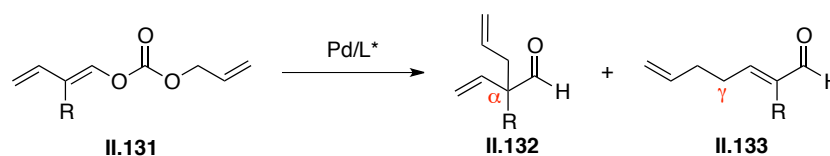


Schéma II.37. Réactivité des carbonates de diénols linéaires

Dans un premier temps, le carbonate de diénoles linéaire **II.137** substitué en position α par le groupement *p-t*-Bu-C₆H₄ a été synthétisé. La synthèse débute par la dibromation du crotonaldéhyde **II.134**, suivie d'une élimination en présence de triéthylamine afin d'accéder à l'aldéhyde α,β -insaturé α -bromé **II.135** avec un très bon rendement (Schéma II.38). La

fonctionnalisation de la position α grâce à un couplage de Suzuki a permis d'introduire le groupement *p-t*-Bu-C₆H₄, et le produit **II.136** ainsi obtenu a été transformé en carbonate de diénol **II.137**, dans les conditions habituelles, avec un rendement de 55%. La configuration *E,E* du diène a par ailleurs été déterminée grâce à la règle de Tobey, Pascual, Meyer et Simon.

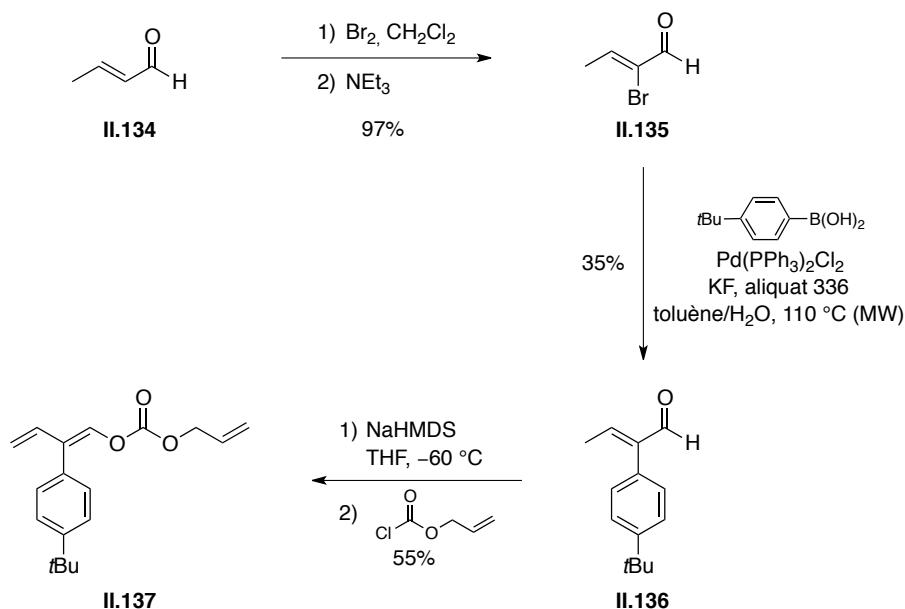


Schéma II.38. Synthèse du carbonate **II.137**

Le carbonate de diénol linéaire **II.137** a été engagé dans l'alkylation allylique énantiosélective dans les conditions optimisées pour les substrats cycliques. L'analyse du brut réactionnel par RMN ¹H a permis d'identifier l'aldéhyde **II.138**, issu d'une alkylation en position α , comme l'unique produit de la réaction. Celui-ci a été isolé avec un rendement de 80% et avec un excès énantiomérique de 23% (Schéma II.47). Nous observons encore une fois un résultat inférieur à celui obtenu dans la série carbonate de diénol cyclique, puisque le buténolide **II.21**, possédant la même substitution en position α , avait été obtenu avec un excès énantiomérique de 82% (Schéma II.4).

la même substitution que **II.145**, et qui avait été obtenu avec 82% d'excès énantiomérique (Schéma II.4).

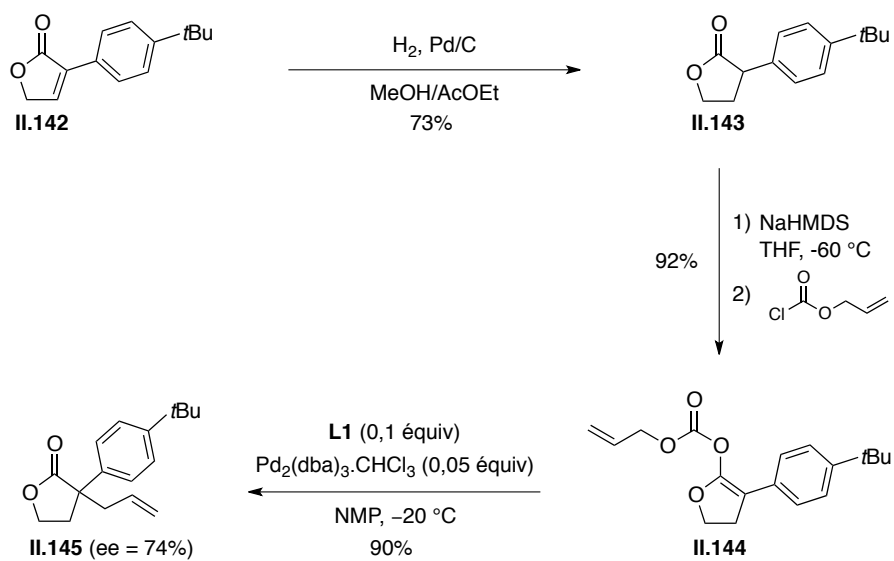


Schéma II.41. Synthèse énantiosélective de la lactone **II.145**

II.16 Application de l'alkylation allylique asymétrique aux carbonates de diénol azotés

Dans l'optique d'apporter encore plus de diversité structurale, l'alkylation allylique énantiosélective de carbonates de diénol azotés a été envisagée pour accéder à des pyrrolidinones diversement substituées, optiquement actives. Dans le même temps, en 2012, Stoltz *et al.*⁴¹ ont décrits la synthèse d'hétérocycles azotés de différentes tailles par alkylation allylique en partant de β -cétosters allyliques. Nous avons été particulièrement intéressés par leurs synthèses de pyrrolidinones, possédant un centre quaternaire en position α , qui ont été obtenus avec d'excellent excès énantiomériques en utilisant un ligand de type PHOX (Schéma II.42). En effet, ces motifs sont très proches des substrats que nous avons étudiés, ce qui nous a poussé à croire que nous pourrions obtenir des résultats similaires en appliquant ces conditions, à nos carbonates de diénol.

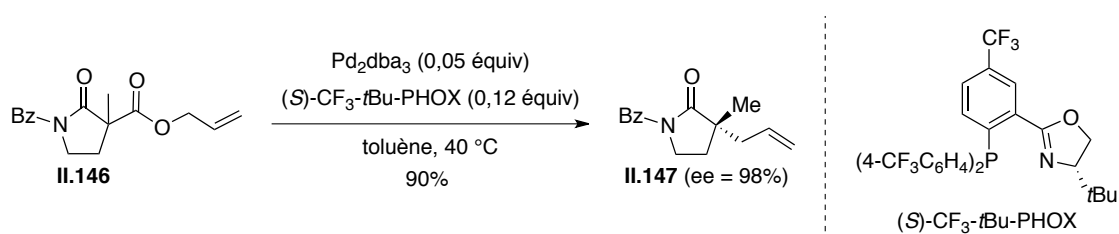


Schéma II.42. Synthèse de lactame énantiosélective par Stoltz *et al.*

Dans le but d'accéder à des lactames optiquement actifs, le carbonate de diénol **II.151** substitué par un groupement méthyle en position α a été synthétisé (Schéma II.43). La synthèse débute par la protection de la 3-méthyl-2-pyrrolidinone commerciale **II.148** par un groupement benzoate, comme l'avait fait Stoltz *et al.* L'introduction d'un groupement sélénium en α du carbonyle a été réalisée, après avoir générer l'énolate à l'aide de NaHMDS dans le THF à -78 °C. Ce composé a ensuite été traité dans des conditions oxydantes (H_2O_2 , AcOH, THF) afin d'obtenir la pyrrolidinone α,β -insaturée **II.150** avec un rendement de 37% sur les deux étapes. Le carbonate de diénol **II.151** a ensuite été formé, dans les conditions habituelles, avec un rendement de 75%.

⁴¹ D. C. Behenna, Y. Liu, T. Yurino, J. Kim, D. E. White, S. C. Virgil, B. M. Stoltz, *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 130.

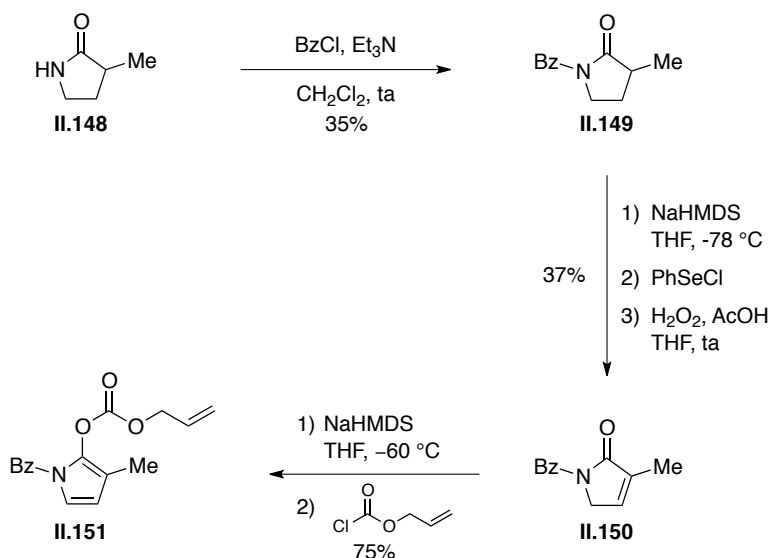


Schéma II.43. Synthèse du carbonate de diénol II.151

Le substrat II.151 a ensuite été engagé dans une alkylation allylique énantiosélective, en utilisant des conditions réactionnelles proches de celles décrites par Stoltz *et al.*, à savoir l'utilisation de 5 mol % de Pd₂dba₃.CHCl₃ et de 10 mol % de (*S*)-*t*-Bu-PHOX dans le toluène à 0 °C. Dans ces conditions, les produits d' α -alkylation II.152 et de γ -alkylation II.153 ont été obtenus dans un rapport 3:1 avec un excellent rendement global de 98% (Schéma II.44). Ce résultat est en accord avec celui obtenu par Stoltz qui avait isolé le composé II.147 avec 90% de rendement (Schéma II.42). En revanche nous avons eu la mauvaise surprise de mesurer des excès énantiomériques très faibles, de 3% pour II.152 et 10% pour II.153, ce qui peut paraître surprenant au vu de la structure très proche de celle du composé II.147.

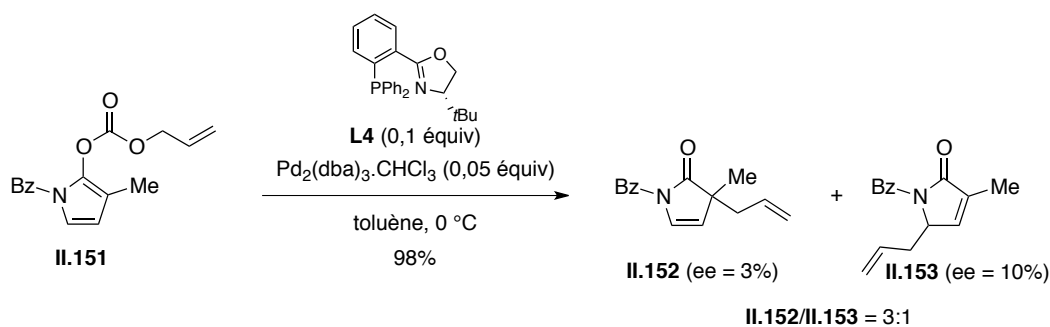


Schéma II.44. Alkylation allylique asymétrique appliquée à II.151

Afin de savoir si les faibles excès énantiomériques de **II.152** et **II.153** était inhérent au diénolate monosubstitué **II.151**, la synthèse du carbonate de diénol α,γ -disubstitué **II.157** a été envisagée. Celui-ci a été synthétisé à partir de la chalcone commerciale **II.154** sur laquelle une addition conjuguée du nitrométhane a été réalisée à l'aide de DBU (Schéma II.45). Le groupement nitro a ensuite été transformé en acide carboxylique, en utilisant les mêmes conditions que celles décrites pour la synthèse totale des acides néphrostéranique et roccélarique. Le composé **II.155** ainsi obtenu, a été engagé dans une réaction de cyclisation en présence de benzylamine et d'acide acétique décrite par Cossio *et al.*⁴² ce qui nous a permis d'isoler le lactame **II.156** avec un rendement de 60%. Le carbonate de diénol **II.157** a ensuite été obtenu, dans les conditions habituelles, avec un rendement de 85%.

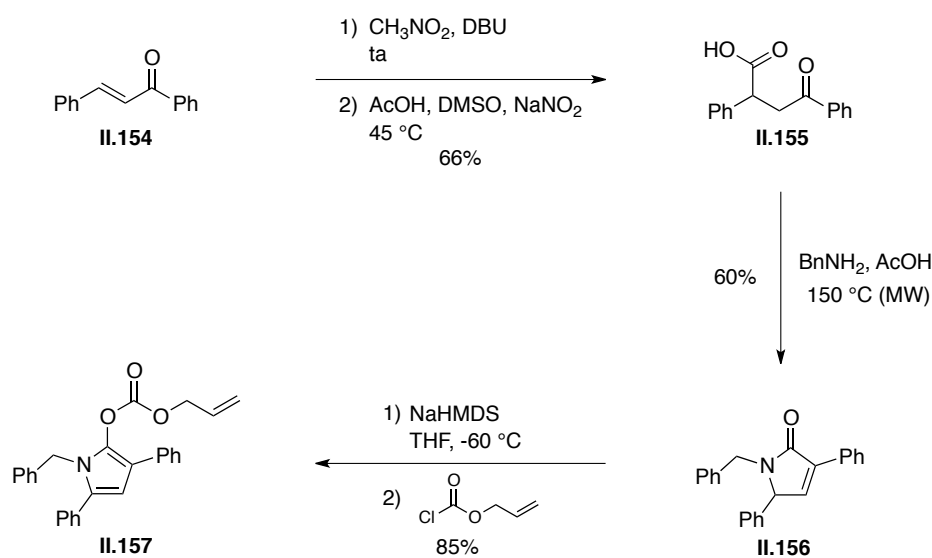


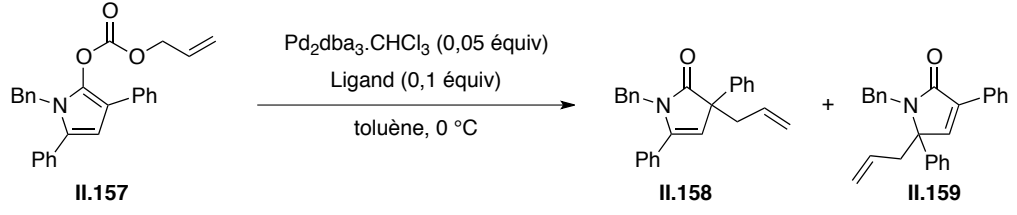
Schéma II.45. Synthèse du carbonate **II.157**

Ce substrat a dans un premier temps été testé dans les mêmes conditions que précédemment, à savoir 5 mol % de $\text{Pd}_2\text{dba}_3 \cdot \text{CHCl}_3$ et 10 mol % de (*S*)-*t*-Bu-PHOX **L4** dans le toluène à 0 °C. Cette fois ci nous avons pu observer une régiosélectivité totale en faveur du produit d' α -alkylation **II.158**, que nous avons isolé avec un excellent rendement mais avec un excès énantiomérique encore une fois presque nul (Tableau II.8, entrée 1). Au vu de ces résultats nous avons décidé de ne plus utiliser le ligand (*S*)-**L4**, et nous avons testé la réaction avec le ligand de Trost (*R,R*)-**L1** qui nous avait permis d'obtenir les buténolides α,α -disubstitués avec de bons excès énantiomériques (Schéma II.4). Malheureusement, même

⁴² M. Aginagalde, T. Bello, C. Masdeu, Y. Vara, A. Arrieta, F. P. Cossio, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 7435.

avec le ligand de Trost, l'excès énantiomérique du lactame **II.158** n'a pas été augmenté (Tableau II.8, entrée 2).

Tableau II.8. Influence du ligand sur l'alkylation allylique de **II.153**



Entrée	Ligand	II.158/II.159 ^a	Rdt (%)	ee ^b II.158 (%)
1	(<i>S</i>)- L4	20:1	93	< 5%
2	(<i>R,R</i>)- L1	20:1	91	< 5%

^aDéterminé par analyse RMN 1H du brut réactionnel. ^bDéterminé par analyse SFC.

Suite à ces résultats peu encourageants, au niveau des excès énantiomériques, une étude sur l'influence du groupement *N*-protecteur ainsi que sur l'influence du solvant, sur l'énantiosélectivité a été effectuée. Les ligands de Trost (*R,R*)-**L1** et (*R,R*)-**L3** ont dans un premier temps été testés, sur le substrat **II.151** protégé par un groupement benzoate. L'utilisation du ligand de Trost (*R,R*)-**L1** dans le toluène, le CH₂Cl₂, le THF et la NMP nous a permis d'obtenir de bonnes régiosélectivités ainsi que de bons rendements (Tableau II.9, entrées 1 à 4). Au niveau de l'énantiosélectivité, il a été possible d'atteindre 33% d'excès énantiomérique pour le composé **II.152** dans le CH₂Cl₂ (Tableau II.9, entrée 2). Quant à l'utilisation du ligand de Trost (*R,R*)-**L3**, nous avons pu obtenir un excès énantiomérique de 49%, encore une fois dans le CH₂Cl₂ (Tableau II.9, entrée 6). Il est également important de noter que les régiosélectivités sont moins bonnes avec le ligand (*R,R*)-**L3**, et notamment pour ce dernier exemple, où un rapport de 1,5:1 entre les produits **II.152** et **II.153** a été obtenu. Ces premiers résultats sont cependant très encourageants puisque nous n'avions observé qu'un excès énantiomérique de 3% lors de notre essai préliminaire (Schéma II.44).

Tableau II.9. Etude de l'influence du ligand et du solvant sur l'allylation

Entrée	ligand	Solvant	II.152/II.153 ^a	Rdt (%)	ee ^b II.152 (%)	ee ^b II.153 (%)
1	(<i>R,R</i>)-L1	Toluène	20:1	86	31	-
2	(<i>R,R</i>)-L1	CH ₂ Cl ₂	7:1	80	33	-
3	(<i>R,R</i>)-L1	THF	20:1	88	8	-
4	(<i>R,R</i>)-L1	NMP	20:1	91	16	-

5	(<i>R,R</i>)-L3	Toluène	4:1	73	9	56
6	(<i>R,R</i>)-L3	CH ₂ Cl ₂	1,5:1	98	49	33
7	(<i>R,R</i>)-L3	THF	12:1	89	5	-
8	(<i>R,R</i>)-L3	NMP	8:1	82	22	-

^aDéterminé par analyse RMN 1H du brut réactionnel. ^bDéterminé par analyse SFC.

Dans le but d'évaluer l'influence d'autres groupements *N*-protecteurs, une autre voie de synthèse a été envisagée pour nous permettre d'accéder à des carbonates de diénol diversement *N*-protégés. L'allylamine **II.160** a été acylée, par le chlorure de méthacryloyle ce qui nous a permis d'isoler l'amide **II.161** avec un rendement de 78% (Schéma II.46). Celui-ci a été diversement protégé, puis engagé dans une métathèse cyclisante à l'aide de 5 mol % de catalyseur de Grubbs **II**, pour former les lactames α,β -insaturés correspondants. Après une acylation dans les conditions classiques, les carbonates de diénols protégés par des groupements tosyloyle, benzyle et acétyloyle, ont été obtenus avec des rendements globaux compris entre 13% et 37% pour ces trois étapes. Ces derniers ont ensuite été engagés dans les réactions d'alkylation allylique énantiosélective afin de déterminer lequel de ces groupements protecteurs était le plus approprié pour obtenir de meilleures régio- et énantiosélectivités.

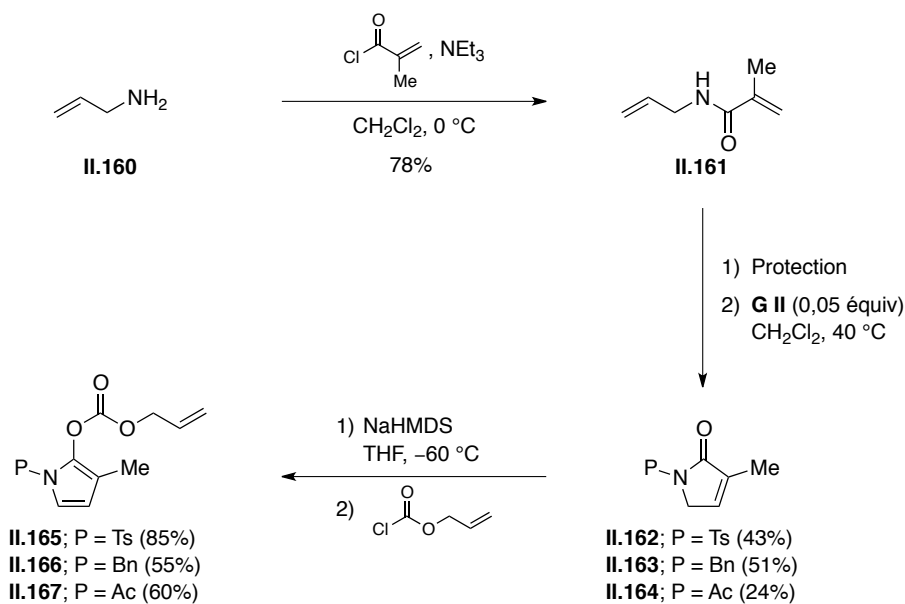
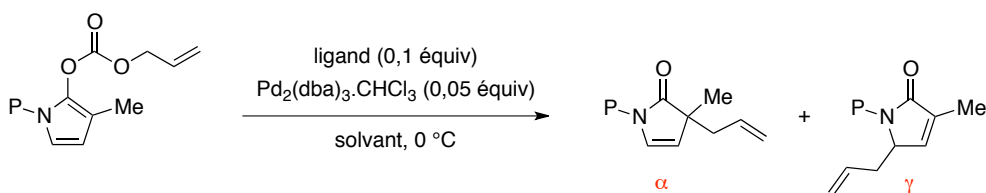


Schéma II.46. Synthèse de carbonates de diénols diversement *N*-protégés

Dans un premier temps, l'influence d'un groupement protecteur électroattracteur sur la réaction, a été étudiée. Le carbonate de diénol **II.165**, protégé par un tosylole, a donc été mis en réaction dans les mêmes conditions que celui protégé par le groupement benzoate **II.151**. D'une manière générale, nous avons observé une bonne régiosélectivité en faveur du produit d' α -alkylation **II.168**, qui a par ailleurs été isolé avec de très bons rendements (Tableau II.10, entrées 1 à 8). Nous avons cependant obtenus des excès énantiomériques plutôt faibles, le meilleur résultat étant obtenu avec le ligand (*R,R*)-**L1** dans le toluène, où un excès de 37% a été observé pour le lactame **II.168** (Tableau II.10, entrée 1). Le carbonate de diénol riche en électron **II.166**, protégé par un groupement benzyle, a ensuite été examiné. L'utilisation du ligand (*R,R*)-**L1** nous a permis d'avoir une régiosélectivité totale en faveur du produit **II.169**, quel que soit le solvant utilisé. Ce lactame a été obtenu, dans le meilleur des cas, avec un excès énantiomérique de 53% lorsque la réaction a été réalisée dans le CH_2Cl_2 (Tableau II.10, entrée 10). L'utilisation du ligand (*R,R*)-**L3** dans ce même solvant, ne nous a pas permis d'améliorer les excès énantiomériques puisque nous avons isolé le produit **II.169** avec un rendement de 82% mais un excès énantiomérique de seulement 41% (Tableau II.10, entrée 14).

Tableau II.10. Etude sur l'influence du ligand, du solvant et du groupement protecteur

Entrée	Produit	P	Ligand	Solvant	α/γ^a	Rdt α (%)	ee ^b α (%)
1	II.168	Ts	(<i>R,R</i>)-L1	Toluène	20:1	92	37
2	II.168	Ts	(<i>R,R</i>)-L1	CH ₂ Cl ₂	13:1	92	17
3	II.168	Ts	(<i>R,R</i>)-L1	THF	20:1	89	4
4	II.168	Ts	(<i>R,R</i>)-L1	NMP	20:1	95	34
5	II.168	Ts	(<i>R,R</i>)-L3	Toluène	9:1	92	6
6	II.168	Ts	(<i>R,R</i>)-L3	CH ₂ Cl ₂	5:1	81	8
7	II.168	Ts	(<i>R,R</i>)-L3	THF	12:1	92	24
8	II.168	Ts	(<i>R,R</i>)-L3	NMP	10:1	81	14
9	II.169	Bn	(<i>R,R</i>)-L1	Toluène	20:1	73	27
10	II.169	Bn	(<i>R,R</i>)-L1	CH ₂ Cl ₂	20:1	95	53
11	II.169	Bn	(<i>R,R</i>)-L1	THF	20:1	94	25
12	II.169	Bn	(<i>R,R</i>)-L1	NMP	20:1	87	45
13	II.169	Bn	(<i>R,R</i>)-L3	Toluène	20:1	94	5
14	II.169	Bn	(<i>R,R</i>)-L3	CH ₂ Cl ₂	10:1	82	41

^aDéterminé par analyse RMN 1H du brut réactionnel. ^bDéterminé par analyse SFC.

A la vue de ces résultats, il semblerait que le fait d'avoir des carbonates de diénols pauvres en électrons ne permettent pas d'obtenir de bonnes énantiosélectivités. Comme le meilleur résultat a été obtenu avec le carbonate *N*-alkylé riche en électrons **II.166**, l'utilisation d'un autre groupement alkyle a été envisagée. Nous avons ainsi synthétisé un carbonate protégé par un groupement *N*-méthyle, plus petit qu'un benzyle, ce qui nous permettra d'évaluer l'influence de l'encombrement stérique sur la sélectivité de la réaction. Le composé **II.173** a ainsi été synthétisé à partir de la *N*-méthylallylamine **II.170**, qui a été acylée par le chlorure de méthacryloyle, ce qui nous a permis d'isoler l'amide **II.171** avec un rendement de 76% (Schéma II.47). Après avoir réalisé une métathèse cyclisante, le carbonate de diénol **II.173** a été formé avec un rendement de 76% sur ces deux étapes.

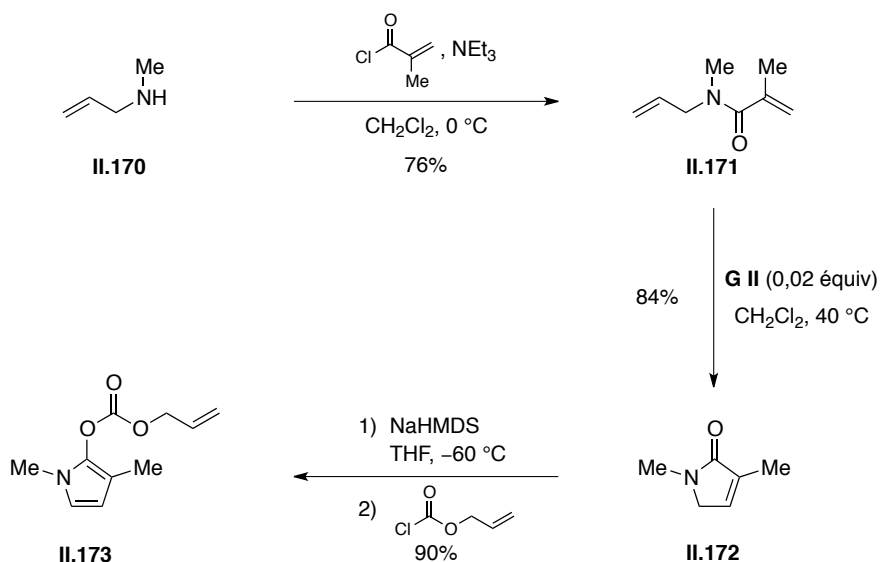
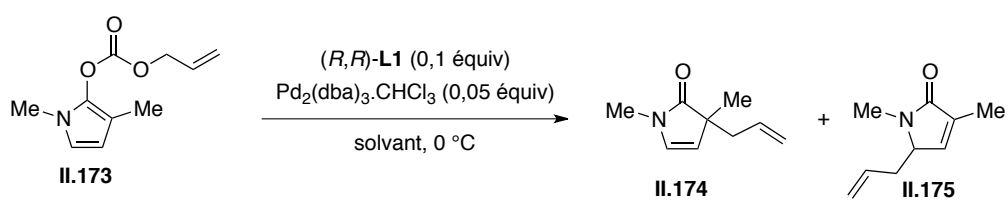


Schéma II.47. Synthèse du carbonate II.173

Le composé **II.173** a ensuite été engagé dans la réaction d'alkylation allylique énantiosélective en utilisant le ligand (*R,R*)-**L1**, qui avait donné les meilleurs résultats avec le groupement protecteur *N*-benzyle. Les réactions ont été réalisées dans le toluène, le CH₂Cl₂ et le THF, et une régiosélectivité totale en faveur du produit d' α -alkylation a encore une fois été observée (Tableau II.11, entrées 1 à 3). Nous avons également comparé les excès énantiomériques avec ceux obtenus avec le composé *N*-benzylé **II.169** (Tableau II.10, entrées 9 à 11), et il semblerait qu'un groupement moins encombrant est un impact positif sur l'énantiosélectivité de la réaction. En effet, dans le CH₂Cl₂, nous sommes passés d'un excès énantiomérique de 53%, pour le composé *N*-benzylé **II.169**, à un excès énantiomérique de 61% pour le composé *N*-méthylé **II.174** (Tableau II.11, entrée 2). De la même façon, une augmentation similaire de l'excès énantiomérique a été observée, lorsque la réaction a lieu dans le THF (Tableau II.11, entrée 3).

Tableau II.11. Etude de l'influence du solvant

Entrée	Solvant	II.174/II.175 ^a	Rdt II.174 (%)	ee ^b II.174 (%)
1	Toluène	20:1	95	27
2	CH ₂ Cl ₂	20:1	90	61
3	THF	20:1	95	37

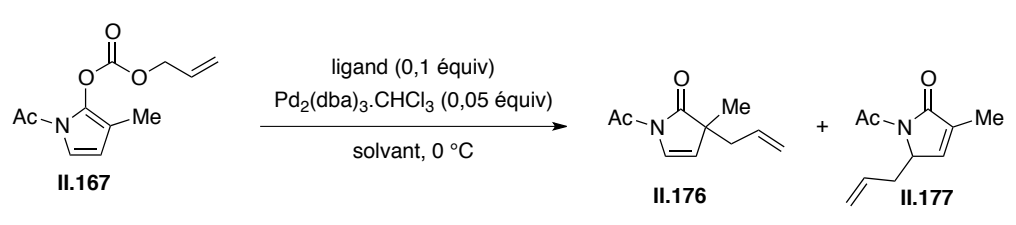
^a Déterminé par analyse RMN 1H du brut réactionnel. ^b Déterminé par analyse SFC.

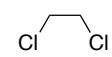
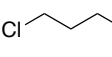
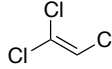
Jusqu'à présent, le meilleur excès énantiomérique a été obtenu en protégeant l'azote par un groupement *N*-méthyle peu encombrant. Il existe cependant un inconvénient à l'utilisation de ce groupement protecteur, puisqu'il n'est à priori pas possible de l'enlever après la réaction. En effet cela pourrait se révéler être un problème dans le cadre d'une application en synthèse totale de molécules naturelles et/ou dans une séquence de fonctionnalisation.

C'est pour cela que nous avons ensuite décidé d'étudier l'influence d'un autre groupement protecteur beaucoup plus compatible pour ce genre d'applications. A l'image des travaux de Stoltz *et al.*, nous nous sommes intéressés à l'utilisation de groupements protecteurs de type acyle. En effet, un excès énantiomérique de 49% a été obtenu en utilisant un benzoate comme groupement *N*-protecteur, en présence du ligand (*R,R*)-L3 dans le CH₂Cl₂ (Tableau II.12, entrée 6). Ainsi, en ce basant sur les résultats obtenus avec un groupement méthyle, au niveau de l'encombrement stérique, un groupement acyle plus petit que le benzoate a été testé, en examinant la réactivité du carbonate de diénol II.167 protégé par un acétate. L'utilisation du ligand (*R,R*)-L1 a donné des résultats peu satisfaisants en terme d'excès énantiomérique, puisqu'il est de 11% dans CH₂Cl₂ et de 2% dans le THF, pour le composé II.176 (Tableau II.12, entrée 1 et 2). En revanche, en utilisant le ligand (*R,R*)-L3 dans le CH₂Cl₂, nous avons pu isoler le produit II.176 avec 55% d'excès énantiomérique (Tableau II.12, entrée 3). Il est important de noter que les rendements moyens, en produit II.176, sont dus à la faible régiosélectivité observée ($\alpha/\gamma = 2,5:1$). Le meilleur excès énantiomérique ayant été obtenu dans le CH₂Cl₂, différents solvants chlorés ont été testés afin d'augmenter la régiosélectivité de la réaction et l'excès énantiomérique de II.176 (Tableau

II.12, entrée 5 à 8). Nous avons pu noter que quelque soit le solvant utilisé nous n'avons pas été en mesure d'améliorer la régiosélectivité, en revanche, l'énantiosélectivité de **II.176** a été augmentée jusqu'à 62% dans le DCE (Tableau II.12, entrée 6).

Tableau II.12. Etude de l'influence du ligand et du solvant



Entrée	Ligand	Solvant	II.176/II.177 ^a	Rdt II.176 (%)	ee ^b II.176 (%)
1	(<i>R,R</i>)-L1	CH ₂ Cl ₂	6:1	75	11
2	(<i>R,R</i>)-L1	THF	20:1	95	2
3	(<i>R,R</i>)-L3	CH ₂ Cl ₂	2,5:1	68	55
4	(<i>R,R</i>)-L3	THF	6:1	85	22
5	(<i>R,R</i>)-L3	CHCl ₃	1,5:1	55	48
6	(<i>R,R</i>)-L3		1,5:1	58	62
7	(<i>R,R</i>)-L3		1,5:1	52	55
8	(<i>R,R</i>)-L3		3:1	69	29

^a Déterminé par analyse RMN 1H du brut réactionnel. ^b Déterminé par analyse SFC.

A l'heure actuelle, nous n'avons pas été en mesure de trouver un système catalytique suffisamment efficace pour pouvoir généraliser cette réaction à d'autres types de carbonates de diénols, dérivé de lactames. En effet les meilleures substrats, à savoir l'utilisation de carbonates de diénols possédant un groupement protecteur *N*-acétyle, et du ligand (*R,R*)-L3 dans le DCE, ne nous ont permis d'obtenir qu'une faible régiosélectivité, et le produit majoritaire d' α -alkylation a été obtenu avec un excès énantiomérique 62%.

II.17 Synthèse monotope d'hétérocycles polysubstitués.

Les furanes sont présent dans de nombreux produits naturels, pharmaceutiques et agrochimiques, et ils peuvent se révéler être des synthons utiles pour réaliser la synthèse de molécules complexes. De nombreuses méthodes permettent d'accéder aux furanes

polysubstitués (annexe I) et pour notre part, nous avons envisagé d'accéder à des furanes diversement substitués à partir de carbonates de diénols allyliques. L'utilisation de la réaction d'alkylation allylique pallado-catalysée ainsi que du réarrangement de Cope suivis d'une réduction de la lactone puis d'une déshydratation devrait nous permettre d'accéder aux furanes.

Afin de vérifier cette hypothèse, le carbonate de diénol **II.15b** été mis en réaction avec 3 mol % de Pd(PPh₃)₄, ce qui nous a permis d'isoler les produits d' α -alkylation **II.21** et de γ -alkylation **II.33** avec respectivement, 76% et 18% de rendement (Schéma II.48.). Ces deux composés ont ensuite été chauffés à 180 °C, ce qui a permis d'accéder exclusivement au composé **II.33** avec un rendement de 92%. Celui-ci a été traité par 1,5 équivalent de DIBAL-*H* dans le CH₂Cl₂ à -78 °C, puis le milieu réactionnel a été traité par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique. Dans ces conditions, le furane 2,4-disubstitué **II.178** a pu être isolé avec un rendement de 70%. Au final, cette séquence de quatre réactions nous a permis d'isoler le furane **II.178**, à partir du carbonate **II.15b**, avec un rendement global de 60%.

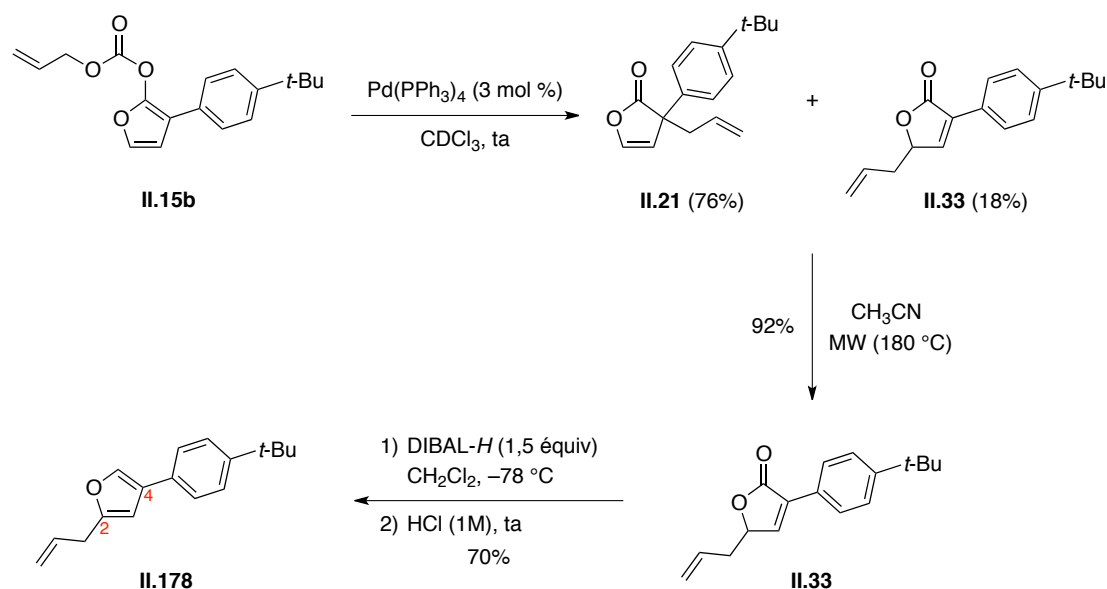


Schéma II.48. Synthèse séquentielle du furane **II.178**

Ayant validé la faisabilité de cette séquence réactionnelle, il était souhaitable de la réaliser de manière monotope. Cela devrait être possible car que les conditions réactionnelles liées aux différentes étapes de cette séquence ne sont, *a priori*, pas incompatibles. La séquence des quatre réactions a donc été effectuée dans un seul pot, ce qui nous a permis d'isoler le furane **II.178** avec 80% de rendement. Il est par ailleurs important de noter que le rendement de la réaction a été augmenté de 20% par rapport à la synthèse réalisée de manière

séquentielle. Par la suite, ces conditions réactionnelles ont été appliquées aux différents carbonates de diénols synthétisés précédemment, ce qui nous a permis d'accéder aux furanes 2,4-disubstitués correspondant avec de bons rendements. Les carbonates de diénols allyliques dont le groupement R est un aromatique, substitué en *ortho*, *méta* ou *para* par des groupements électrodonneurs ou électroattracteurs, ont été engagés dans la séquence monotope, et les furanes correspondant ont été isolés avec des rendements allant de 66% à 91% (Schéma II.49.). Lorsque des carbonates de diénols substitués par des groupements hétéroaromatique ou aliphatiques ont été utilisés, les rendements ont été similaires à ceux obtenus avec les groupements aromatiques. Le faible rendement de 47% observé pour le furane **II.187**, où le groupement R est un méthyle, peut être expliqué par le fait que le furane est volatil, ce qui rend son isolement difficile. L'autre limite de cette réaction s'est révélée être liée à l'utilisation d'un carbonate de diénol substitué par un groupement vinylique. En effet, le furane **II.189** substitué par un styrène n'a été obtenu qu'avec un rendement de 39%, ceci pouvant être expliqué par le fait que le produit obtenu durant le réarrangement de Cope possède un diène conjugué qui est susceptible de réagir avec le groupement allyle d'une autre molécule dans une réaction de Diels-Alder, provoquant ainsi une polymérisation partielle et par conséquent, une baisse non négligeable du rendement de la réaction.

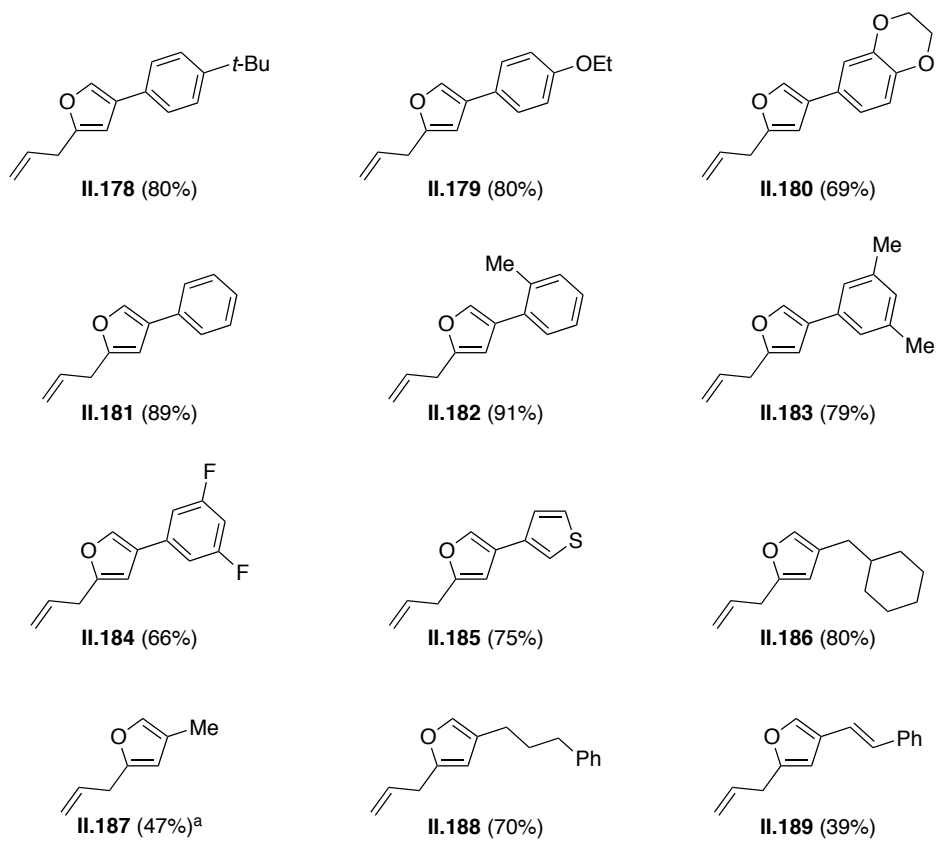
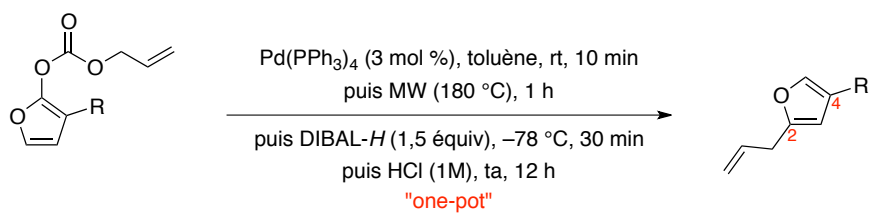


Schéma II.49. Synthèse monotope de furanes 2,4-disubstitués

Afin d'introduire plus de diversité structurale, la séquence réactionnelle a été légèrement modifiée, en remplaçant le DIBAL-*H* par une espèce organolithiée, ce qui nous a permis d'accéder aux des furanes 2,3,5-trisubstitués. L'utilisation d'un organolithien permet d'introduire un substituant là où le DIBAL-*H* introduisait un hydrogène. Le carbonate de diénol substitué par un groupement *p*-OEtC₆H₄ **II.15g**, a été engagé dans cette séquence modifiée, où des groupements aromatiques, aliphatiques, hétéroaromatiques et même alcynes ont été introduits en position 2 du furane, ce qui a permis d'accéder aux furanes 2,3,5-trisubstitués **II.190-194** avec des rendements compris entre 50% et 70% (Schéma II.50.). Lorsque le carbonate de diénol **II.5**, substitué par un méthyle, a été traité dans ces mêmes conditions, les furanes **II.195-198** ont pu être isolés avec des rendements compris entre 70% et 96%.

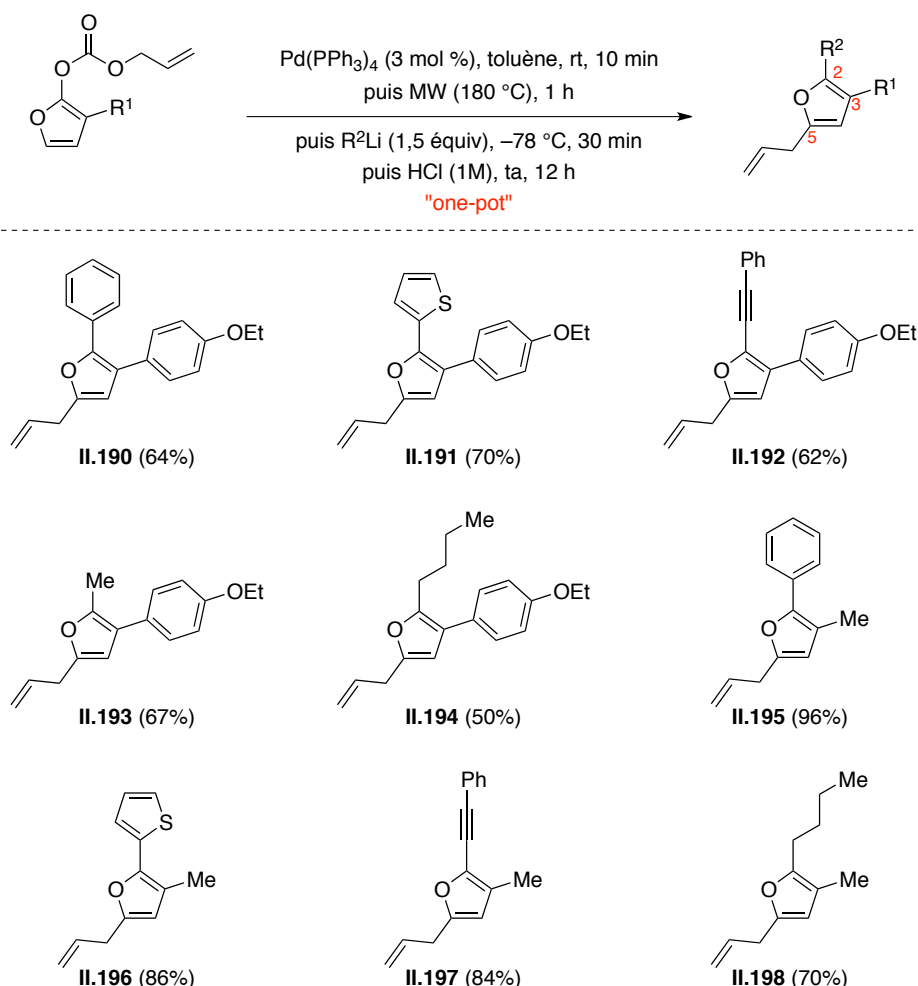


Schéma II.50. Synthèse monotope de furanes 2,3,5-trisubstitués

Après avoir synthétisé des furanes di- et trisubstitués, la séquence réactionnelle, mise au point précédemment, a été appliquée au carbonate de diénol α,β -disubstitué **II.107** dans le but d'accéder à des furanes 2,3,4,5-tetrasubstitués. En appliquant les mêmes conditions que précédemment au carbonate **II.107**, le furane 2,3,4-trisubstitué **II.199** a pu être isolé avec un rendement de 96%, lorsque nous avons utilisé du DIBAL-*H*. L'utilisation d'organolithiens a quant à elle permis d'accéder aux furanes 2,3,4,5-tetrasubstitués **II.200-202** avec des rendements compris entre 70% et 82% (Schéma II.51.).

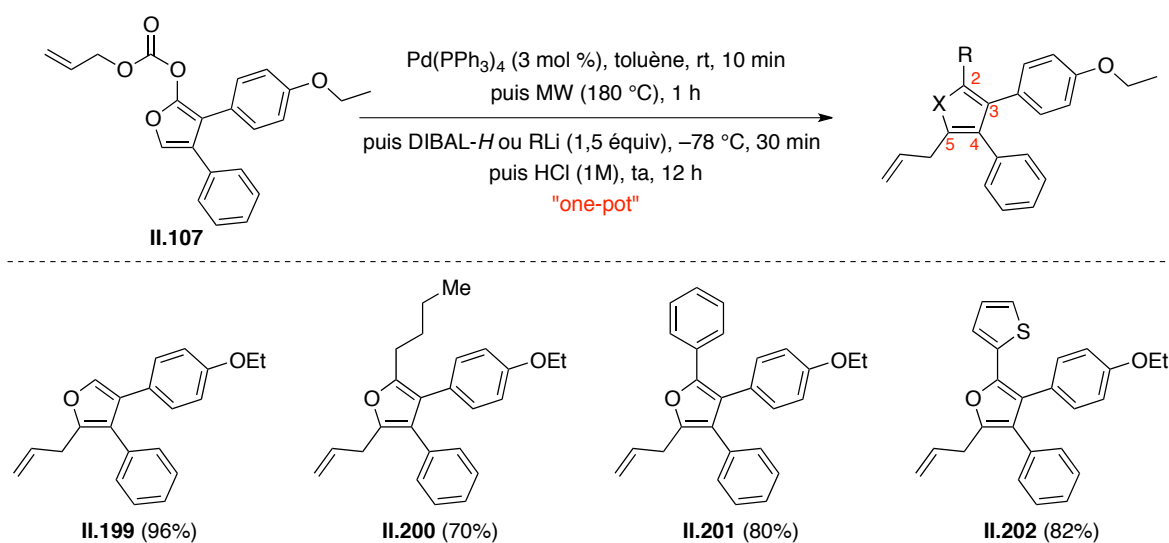


Schéma II.51. Synthèse de furanes 2,3,4,5-tetra substitués

Après avoir développé une méthode efficace pour la synthèse de furanes, permettant de contrôler très facilement le type de substitution, nous avons voulu réaliser cette réaction sur une plus grande échelle pour confirmer son efficacité. Nous avons donc engagé 1,0 g (5,5 mmol) du carbonate de diénol allylique **II.5** dans la séquence monotope de quatre réactions, en utilisant du phényllithium, ce qui nous a permis d'obtenir 910 mg (4,6 mmol) du furane 2,3,5-trisubstitué **II.195**, soit un rendement de 83%, nous permettant ainsi de valider le fait de pouvoir réaliser la synthèse furanes sur grande échelle (Schéma II.52).

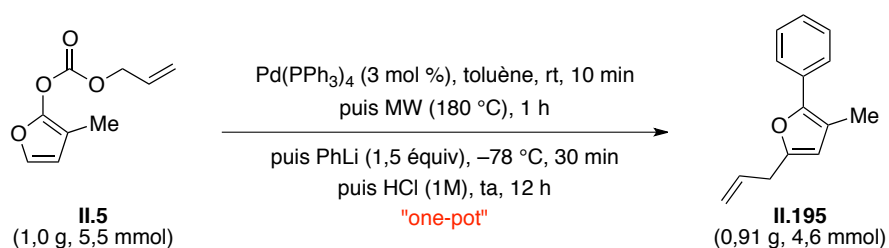


Schéma II.52. Synthèse du furane **II.195** sur grande échelle

Dans le but de rendre cette méthode encore plus complète, le carbonate de diénol **II.205** a été synthétisé à partir du lactame commercial **II.203**. Celui-ci a été *N*-protégé par un groupement tosyloxy, pour conduire au composé **II.204** avec un rendement de 68%, puis le carbonate de diénol allylique a été formé, dans les conditions habituelles, avec un rendement de 72%. L'utilisation de ce carbonate, permettra d'accéder à une série de pyrroles et ainsi introduire plus de diversité structurale (Schéma II.53.).

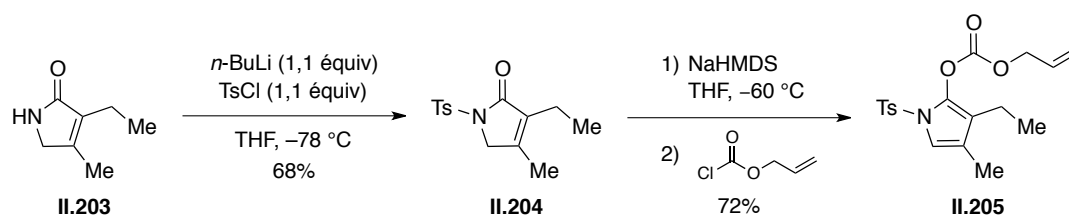


Schéma II.53. Synthèse du carbonate **II.205**

Le carbonate de diénol **II.205** a été engagé dans la séquence réactionnelle, et le pyrrole 2,3,4-trisubstitué **II.206** a été isolé avec un rendement de 90%, lorsque du DIBAL-*H* a été utilisé. Il a également été possible d'accéder aux pyrroles 2,3,4,5-tetrasubstitués **II.207-II.209** avec des rendements compris entre 46% et 70%, en utilisant un organolithien (Schéma II.54).

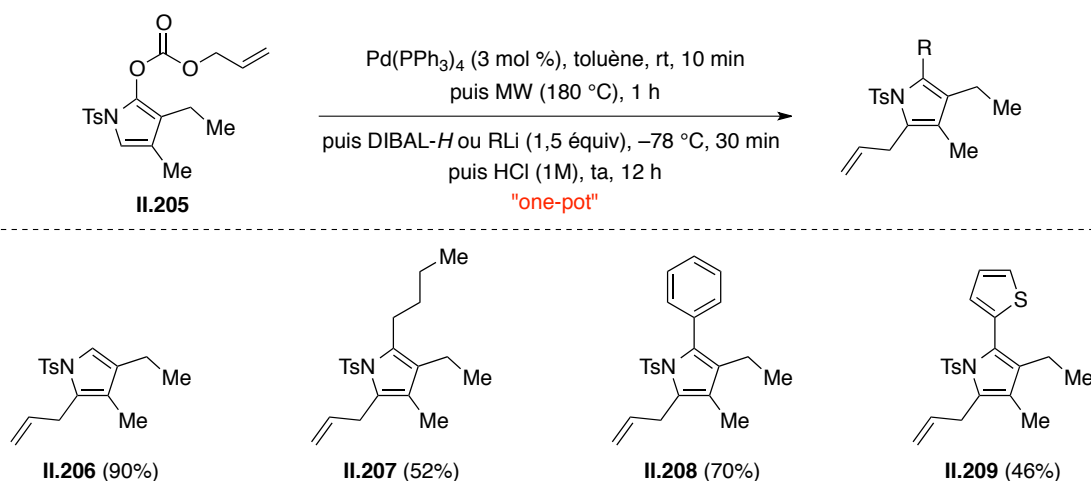


Schéma II.54. Synthèse de pyrroles tri- et tetrasubstitués

II.18 Conclusion

Nous avons été capables d'appliquer la réaction d'alkylation allylique pallado-catalysée à un type de substrat très peu étudié jusqu'à présent, à savoir les carbonates de diénols allyliques. Nous avons ainsi pu accéder à des buténolides diversement substitués possédant un centre quaternaire en position α de manière énantiosélective. Il a également été possible de transférer cette chiralité sur la position γ grâce au réarrangement [3,3]-sigmatropique de Cope et ainsi accéder à des furanones polysubstitués chirales. Nous avons été capable d'appliquer cette réaction à des carbonates de diénols azotés nous permettant d'obtenir des lactames diversement substitués, mais il sera cependant nécessaire d'effectuer une optimisation des conditions, pour obtenir un système plus sélectif. Enfin, la réaction d'alkylation allylique pallado-catalysée a été intégrée dans une séquence monotope de quatre réactions nous permettant d'accéder à des furanes 2,4-disubstitués, 2,3,4-trisubstitués, 2,3,5-trisubstitués et 2,3,4,5-tétrasubstitués de manière très efficace. Cette séquence nous a par ailleurs permis d'obtenir des pyrroles tri- et tétrasubstitués, démontrant ainsi son caractère flexible.

II.19 Partie expérimentale

II.19.1 Généralités

Les réactions conduites en milieu anhydre sont réalisées dans une verrerie séchée à l'étuve ou à la flamme et sous atmosphère d'argon.

L'éther éthylique (Et₂O) et le tétrahydrofurane (THF) sont distillés sur sodium/benzophénone. Le dichlorométhane (CH₂Cl₂), la triéthylamine (Et₃N), la *N,N*-diisopropyléthylamine (DIPEA) sont distillés sur CaH₂. En l'absence d'autres précisions, les produits commerciaux sont utilisés sans précautions particulières.

La nomenclature des composés organiques cités suit les règles préconisées par l'UIPAC. La numérotation des différents atomes ne correspond pas à la nomenclature et n'est utilisée que pour l'attribution des signaux de spectres RMN.

Les spectres RMN ont été enregistrés à l'aide d'un spectromètre Bruker AVANCE 400 respectivement à 400 MHz pour le proton (¹H) et 100 MHz pour le carbone 13 (¹³C). En l'absence d'autres spécifications, le solvant utilisé est le CDCl₃. Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en ppm, en utilisant pour le chloroforme une référence à 7,26 ppm pour le ¹H et 77,1 ppm pour le ¹³C. La multiplicité des signaux est indiquée comme suit : s pour singulet, d pour doublet, t pour triplet, q pour quadruplet, m pour multiplet, dd pour doublet dédoublé et td pour triplet dédoublé. Les constantes de couplage (J) sont exprimées en Hz. Les spectres ¹³C sont tracés découplés et la multiplicité des différents signaux a été déterminée par des expériences de DEPT.

Les spectres infra-rouge (IR-FT) ont été enregistrés sur un appareil Bruker Tensor 27 équipé d'un réfractomètre ATR-diamant, sous forme de dépôt direct sur le diamant sans autre précaution. Les nombres d'onde (ν) sont exprimés en cm⁻¹.

Les spectres de masse en impact électronique (SM-IE) ont été enregistrés sur un appareil tandem CPV-masse. La chromatographie en phase vapeur est un appareil Hewlett-Packard 5890A muni d'une colonne capillaire d'une longueur de 12 m. Le détecteur de masse est un Hewlett-Packard 5971 à impact électronique (70 eV). L'intensité relative des principaux signaux et du pic moléculaire, lorsque celui-ci est visible, sera indiquée entre parenthèse en prenant pour base le fragment le plus important.

Les spectres de masse haute résolution (HRMS) ont été effectués par le Groupe de Spectrométrie de Masse de l'Université Pierre et Marie Curie (Paris).

Les chromatographies analytiques sur couche mince (CCM) ont été réalisées sur des plaques de silice 60F₂₅₄ Merck. La visualisation est effectuée à l'aide d'une lampe UV (254 nm) et/ou par action d'une solution aqueuse de KMnO₄/K₂CO₃/AcOH ou de *p*-anisaldéhyde/H₂SO₄/acide acétique. Les purifications par chromatographies éclair ont été réalisées sur gel de silice SDS 60 (230-400 mesh). Les éluants utilisés sont des mélanges binaires à base de différents solvants comme l'éther de pétrole, l'acétate d'éthyle (EtOAc) ou le méthanol (MeOH).

Les points de fusion ont été mesurés sur banc Kofler.

Les pouvoirs rotatoires des composés optiquement actifs ont été mesurés à l'aide d'un polarimètre Perkin Elmer 343.

Les expériences sous irradiation micro-ondes ont été réalisées sur l'appareil InitiatorTM EXP (0-400 W, 2.45 GHz) de Biotage.

II.19.2 Synthèse des composés

A. General procedure for acylation. To a solution of anhydrous THF (9 mL) was added NaHMDS (1.2 mmol of a 1.0 M in THF, 1.2 equiv). The reaction mixture was cooled to $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ and a solution of furanone (1.0 mmol, 1 equiv) in 1 mL of anhydrous THF was added slowly. After stirring for 1 h at $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$, allyl chloroformate (3 mmol, 3 equiv) was added and the reaction mixture was stirred for an additional 20 min. NH_4Cl was then added and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The combined organic phases were dried over MgSO_4 , filtered and evaporated under reduced pressure to afford a crude residue, which was purified by flash chromatography over silica gel to afford the corresponding allyl dienol carbonate.

B. General procedure for racemic allylic alkylation. To a solution of allyl dienol carbonate (0.1 mmol, 1 equiv) in anhydrous THF (5 mL) was added $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.005 mmol, 0.05 equiv). The reaction mixture was stirred for 10 min at room temperature and the solvent was evaporated under reduced pressure to afford a crude residue, which was purified by flash chromatography over silica gel to afford the corresponding butenolide.

C. General procedure for the asymmetric allylic alkylation. To a solution of $\text{Pd}_2\text{dba}_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (0.01 mmol, 0.05 equiv.) in anhydrous NMP (1 mL) at room temperature was added chiral ligand (0.02 mmol, 0.1 equiv.) and the reaction mixture was stirred for 30 min. This solution was then cooled to $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ and transferred via canula to a flask containing a cooled solution ($-20\text{ }^{\circ}\text{C}$) of allyl dianol carbonate (0.2 mmol, 1 equiv.) in 1 mL of anhydrous NMP. The reaction mixture was then stirred at the same temperature until complete conversion of the starting material (reaction monitored by TLC). A saturated solution of brine (20 ml) was then added and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 2 ml). The combined organic phases were washed with brine (10 mL), dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and evaporated under reduced pressure. The crude residue was eventually purified by flash column chromatography over silica gel.

D. General procedure for the Cope rearrangement. A solution of α, α -disubstituted furanone (1.0 mmol, 1.0 equiv.) in CH_3CN (5 mL) is heated at $180\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 1 h under microwave irradiation. The solvent is then removed under reduce pressure to afford the

corresponding γ -substituted furanone.

E. General procedure for the Wittig olefination. To a solution of aldehyde (10.0 mmol, 1 equiv) in 35 mL of anhydrous THF at room temperature was added the ylide (15.0 mmol, 1.5 equiv), and the reaction mixture was stirred for 15 h at reflux. After cooling to room temperature, hexane was added and the mixture was stirred for an additional 30 min. After filtration on Celite[®], the solvent was removed under reduce pressure and the crude residue was finally purified by flash column chromatography over silica gel.

F. General procedure for the isomerization of the double bond. In a sealed tube was added the α -alkylidene- γ -butyrolactone (1.0 mmol, 1 equiv), ethanol (3 mL) and RhCl₃·3H₂O (0.05 mmol, 0.05 equiv), and the reaction mixture was stirred for 12 h at reflux. After cooling to room temperature the mixture was filtered over Celite[®], the solvent was removed under reduce pressure and the crude residue was purified by flash column chromatography over silica gel to afford the corresponding isomerized product.

G. General procedure for the Suzuki coupling (Method A). To a solution of vinyl bromide (1.0 mmol, 1 equiv) in benzene (3 mL) was added the boronic acid (1.5 mmol, 1.5 equiv), Pd(PP₃)₄ (0.05 mmol, 0.05 equiv) and a solution of Na₂CO₃ (2.0 mmol, 2.0 equiv) in 1 mL of distilled H₂O. The reaction mixture was heated at 100 °C for 15 min under microwave irradiation (400 W). A saturated aqueous solution of brine was then added and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The combined organic layers were finally dried over MgSO₄, filtered and evaporated under reduced pressure to afford a crude residue, which was purified by flash column chromatography over silica gel.

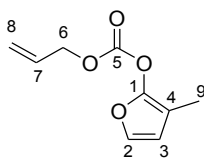
H. General procedure for the Suzuki coupling (Method B). To a solution of vinyl bromide (1.0 mmol, 1 equiv) in 1:1 mixture of toluene/H₂O (4 mL) was added boronic acid (2.0 mmol, 2.0 equiv), PdCl₂(PPh₃)₂ (0.05 mmol, 0.05 equiv), KF (3.0 mmol, 3.0 equiv) and aliquat 336 (0.05 mmol, 0.005 equiv). The reaction mixture was heated at 110 °C for 30 min under microwave irradiation (400 W). A saturated aqueous solution of brine was then added and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The combined organic layers were finally dried over MgSO₄, filtered and evaporated under reduced pressure to afford a crude residue, which was purified by flash column chromatography over silica gel.

I. General procedure for the synthesis of β,β -disubstituted butyrolactones. To a solution of dihydrofuranone (1.0 mmol, 1.0 equiv.) in anhydrous CH_2Cl_2 (10 mL) was added DIBAL-*H* (2.1 mmol of 1M solution in CH_2Cl_2 , 2.1 equiv.) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ and the reaction mixture was stirred for 1 h at the same temperature until complete conversion of the starting material (reaction monitored by TLC). In order to quench the reaction, EtOAc (40 mL) and sodium potassium tartrate were added and the mixture was stirred two hours at room temperature. The aqueous phase was then extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The combined organic phases were washed with brine (15 mL), dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and evaporated under reduced pressure. The crude residue was then dissolved in anhydrous CH_2Cl_2 (10 mL), PCC (1.2 mmol, 1.2 equiv.) was added and the reaction mixture was stirred for 12 h at room temperature. The mixture was then filtrated on celite to afford a crude residue, which was purified by flash column chromatography over silica gel.

J. General procedure for the cross metathesis. To a solution of **II.51** (95 mg, 0.48 mmol, 1.0 equiv.) in anhydrous CH_2Cl_2 (2.5 mL) at room temperature was added the prerequisite olefin (3.0 equiv.) followed by the Hoveyda-Grubbs II catalyst (45 mg, 0.07 mmol, 0.15 equiv.) and the reaction mixture was stirred for 1 h 30 min at $100\text{ }^\circ\text{C}$ under microwave irradiation. The solvent was then removed under reduced pressure and the residue was dissolved in degassed MeOH (10 mL). Pd/C 10% (102 mg, 0.05 equiv.) was added and the reaction mixture was stirred, under an H_2 atmosphere for 2 h at room temperature. The mixture was finally filtered over celite and the residue was purified by flash column chromatography over silica gel (EtOAc/PE = 10:90) to afford the desired coupled product.

K. General procedure for the oxidation of the nitromethane moiety to the corresponding carboxylic acid. To a solution of **II.52** or **II.53** (0.175 mmol, 1.0 equiv.) in DMSO (0.35 mL) at room temperature was added acetic acid (100 μL , 1.75 mmol, 10 equiv.) and NaNO_2 (36 mg, 0.53 mmol, 3.0 equiv.) and the reaction mixture was stirred for 12 h at $45\text{ }^\circ\text{C}$. After cooling to room temperature, a solution of 1M HCl (1 mL) was added. The aqueous phase was then extracted with EtOAc (3 x 3 mL) and the combined organic phases were washed with brine (2 mL), dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and evaporated under reduced pressure. The crude residue was finally purified by flash column chromatography over silica gel (acetone/MeOH: 100/0 to 98/2) to afford the corresponding carboxylic acid.

3-Methylfuran-2-yl prop-2-en-1-ylcarbonate (II.5)



MW (g/mol): 182.17

Molecular formula: C₉H₁₀O₄

Synthesized according general procedure A.

Yield: 92%.

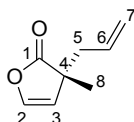
IR (neat): 1777, 1270, 1203, 1109, 940, 890 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.02 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, H₂), 6.25 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, H₃), 5.99 (ddt, *J* = 17.3, 10.4, 5.9 Hz, 1H, H₇), 5.45 (d_{app}, *J* = 17.3 Hz, 1H, H₈), 5.37 (d_{app}, *J* = 10.4 Hz, 1H, H₈), 4.76 (dd_{app}, *J* = 5.9, 1.3 Hz, 2H, H₆), 1.91 (s, 3H, H₉).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 152.0 (s, C₅), 147.0 (s, C₁), 135.6 (d, C₂), 130.6 (d, C₇), 120.0 (t, C₈), 113.7 (d, C₃), 102.1 (s, C₄), 69.9 (d, C₆), 8.3 (q, C₉).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for C₉H₁₀O₄Na [M+Na]⁺: 205.0471, found: 205.0473.

(3*R*)-3-Methyl-3-(prop-2-en-1-yl)-2,3-dihydrofuran-2-one (II.6).



MW (g/mol): 138.16

Molecular formula: C₈H₁₀O₂

Synthesized according general procedure C.

Yield: 85%.

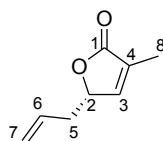
[α]²⁰_D -38.1 (*c* 0.75, Et₂O, 77% *ee*).

IR (neat): 2977, 1789, 1128, 1063, 1000, 725 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.78 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, H₂), 5.65 (m, 1H, H₆), 5.51 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, H₃), 5.14 (m, 1H, H₇), 5.10 (m, 1H, H₇), 2.45-2.32 (m, 2H, H₅), 1.32 (s, 3H, H₈).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 181.3 (s, C₁), 141.1 (d, C₂), 132.0 (d, C₆), 119.4 (t, C₇), 115.0 (d, C₃), 47.0 (s, C₄), 41.8 (t, C₅), 22.4 (q, C₈).

(5S)-3-Methyl-5-(prop-2-en-1-yl)-2,5-dihydrofuran-2-one (II.7).



MW (g/mol): 138.16

Molecular formula: C₈H₁₀O₂

Synthesized according general procedure D.

Yield: quant.

[α]²⁰_D +59.1 (*c* 0.87, Et₂O, 77% *ee*).

IR (neat): 2927, 1749, 1094, 1033, 923 cm⁻¹.

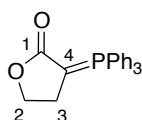
¹H MR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.05 (quint, *J* = 1.6 Hz, 1H, H₃), 5.76 (m, 1H, H₆), 5.20 (2m, 1H, H₇), 5.14 (m, 1H, H₇), 4.93 (m, 1H, H₂), 2.55-2.38 (m, 2H, H₅), 1.93 (t_{app}, *J* = 1.9 Hz, 3H, H₈).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 174.0 (s, C₁), 148.1 (d, C₃), 131.4 (d, C₆), 130.5 (s, C₄), 119.3 (t, C₇), 80.1 (d, C₂), 37.6 (t, C₅), 10.6 (q, C₈).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for C₈H₁₀O₂Na [M+Na]⁺ 161.0573 found 161.0571.

SFC: AD-H, Pressure = 100 bar, CO₂/MeOH = 96:4, Flow rate = 4 mL/min, UV = 254 nm, t_R = 1.54 min (minor) and t_R = 1.79 min (major).

3-(Triphenylphosphanylidene)oxolan-2-one (II.9)



MW (g/mol): 346.36

Molecular formula: C₂₂H₁₉O₂P

To a solution of α -bromo- γ -butyrolactone (10 g, 60.6 mmol) in anhydrous THF (25 mL) was added triphenylphosphine (15.9 g, 60.6 mmol) and the reaction mixture was stirred for 15 h at reflux. After cooling to room temperature, a 10% aqueous solution of NaOH (500 mL) was added followed by CHCl₃ until complete dissolution of the solid. The aqueous phase was then extracted with CHCl₃ (3 x 100 mL), and the combined organic phases were washed with a saturated aqueous solution of brine (100 mL), dried over anhydrous MgSO₄, filtered and

concentrated under reduced pressure. The crude residue was finally recrystallized in a mixture of hexanes/CHCl₃ to afford the desired product (18.6 g, 92%) as a yellow solid.

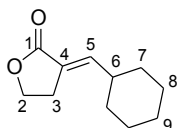
Melting point: 247 °C.

IR (neat): 2334, 1649, 1587, 1480, 1437, 753, 716, 692, 618 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.70-7.45 (m, 9H, H_{ar}), 7.45-7.35 (m, 6H, H_{ar}), 4.32 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H, H₂), 2.64 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H, H₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 176.0 (s, C₁), 133.4 (d, 6C, C_{Ar}), 132.1 (d, 3C, C_{Ar}), 131.9 (s, 3C, C_{ar}), 129.0 (d, 6C, C_{Ar}), 128.4 (s, C₄), 66.0 (t, C₂), 30.9 (t, C₃).

(3E)-3-(Cyclohexylmethylidene)oxolan-2-one



MW (g/mol): 180.25

Molecular formula: C₁₁H₁₆O₂

Synthesized according general procedure E.

Yield: 79%.

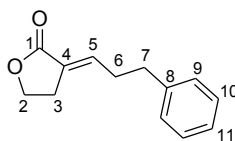
IR (neat): 2923, 2851, 1752, 1677, 1191, 1019, 964 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.60 (td, *J* = 9.8, 2.8 Hz, 1H, H₅), 4.36 (t_{app}, *J* = 7.5 Hz, 2H, H₂), 2.88 (td, *J* = 7.4, 2.8 Hz, 2H, H₃), 2.18 (m, 1H, H₆), 1.80-1.62 (2m, 5H, H_{Cy}), 1.36-1.14 (m, 5H, H_{Cy}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.8 (s, C₁), 145.7 (d, C₅), 123.2 (s, C₄), 65.4 (t, C₂), 39.5 (d, C₆), 31.4 (t, 2C, C_{Cy}), 25.7 (t, C₃ or C_{Cy}), 25.4 (t, 2C, C_{Cy}), 24.9 (t, C₃ or C_{Cy}).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for C₁₁H₁₆O₂Na [M+Na]⁺: 203.1043, found: 203.1040.

(3E)-3-(3-Phenylpropylidene)oxolan-2-one.



MW (g/mol): 202.25

Molecular formula: C₁₃H₁₄O₂

Synthesized according general procedure E.

Yield: 79%.

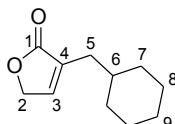
IR (neat): 1924, 1751, 1679, 1210, 1172, 1029 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33-7.27 (m, 2H, H_{Ar}), 7.24-7.16 (m, 3H, H_{Ar}), 6.79 (tt, *J* = 7.7, 2.9 Hz, 1H, H₅), 4.29 (t_{app}, *J* = 7.4 Hz, 2H, H₂), 2.81 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, H₇), 2.70-2.64 (m, 2H, H₆ or H₃), 2.52 (qt, *J* = 7.5, 1.6 Hz, 2H, H₆ or H₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.1 (s, C₁), 140.6 (s, C₈), 139.3 (d, C₅), 128.4 (d, 4C, C_{Ar}), 126.3 (d, C_{Ar}), 126.2 (s, C₄), 65.4 (t, C₂), 34.3 (t, C₇), 32.2 (t, C₃), 25.0 (t, C₆).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for C₁₃H₁₄O₂Na [M+Na]⁺: 225.0886, found: 225.0881.

3-(Cyclohexylmethyl)-2,5-dihydrofuran-2-one (II.10)



MW (g/mol): 180.25

Molecular formula: C₁₁H₁₆O₂

Synthesized according general procedure F.

Yield: 85%.

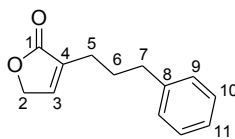
IR (neat): 2922, 2850, 1748, 1448, 1063, 1039 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.10 (quint, *J* = 1.6 Hz, 1H, H₃), 4.77 (q, *J* = 1.6 Hz, 2H, H₂), 2.18 (dq, *J* = 7.0, 1.6 Hz, 2H, H₅), 1.75-1.50 (m, 5H, H_{Cy}), 1.30-1.07 (m, 4H, H_{Cy}), 0.98-0.84 (m, 2H, H_{Cy}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 174.7 (s, C₁), 145.2 (d, C₃), 132.8 (s, C₄), 70.0 (t, C₂), 36.1 (d, C₆), 33.1 (t, 2C, C₇), 33.0 (t, C₅ or C₉), 26.3 (t, C₅ or C₉), 26.1 (t, 2C, C₈).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for C₁₁H₁₆O₂Na [M+Na]⁺: 203.1043, found: 203.1042.

3-(3-Phenylpropyl)-2,5-dihydrofuran-2-one (II.11).



MW (g/mol): 202.25

Molecular formula: C₁₃H₁₄O₂

Synthesized according general procedure F.

Yield: 72%.

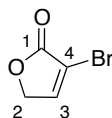
IR (neat): 2930, 1748, 1452, 1071, 1056, 700 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33-7.27 (m, 2H, H_{Ar}), 7.23-7.16 (m, 3H, H_{Ar}), 7.10 (quint, *J* = 1.8 Hz, 1H, H₃), 4.77 (q, *J* = 1.8 Hz, 2H, H₂), 2.69 (t_{app}, *J* = 7.5 Hz, 2H, H₇), 2.38-2.32 (m, 2H, H₅), 1.98-1.87 (m, 2H, H₆).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 174.3 (s, C₁), 144.3 (d, C₃), 141.5 (s, C₈), 134.2 (s, C₄), 128.4 (d, 4C, C_{Ar}), 126.0 (d, C_{Ar}), 70.2 (t, C₂), 35.4 (t, C₇), 29.0 (t, C₄ or C₅), 25.0 (t, C₄ or C₅).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for C₁₃H₁₄O₂Na [M+Na]⁺: 225.0886, found: 225.0883.

3-Bromo-2,5-dihydrofuran-2-one (II.13)⁴³



MW (g/mol): 162.97

Molecular formula: C₄H₃BrO₂

To a stirred solution of 2(5*H*)-furanone (4.2 g, 50 mmol) in Et₂O (40 mL) was slowly added a solution of bromine (3.0 mL, 30 mmol) in Et₂O (40 mL). The resulting reaction mixture was heated at reflux for 4 h, time after which excess bromine was removed by sparging the reaction mixture with nitrogen gas for 10 min. The resulting solution was cooled to 0 °C and treated, dropwise over 10 min, with a solution of triethylamine (8.3 mL, 60 mmol) in Et₂O (11 mL). Stirring was continued for an additional hour, time after which the temperature was allowed to reach room temperature. The ensuing mixture was then washed with water (3 x 40 mL) and brine (40 mL), dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated, under

⁴³ M. G. Banwell, M. T. Jones, D. T. J. Loong, D. W. Lupton, D. M. Pinkerton, J. K. Ray, A. C. Willis, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 9252-9262.

reduced pressure. The crude residue was finally purified by flash column chromatography over silica gel (PE/EtOAc: 60/40) to afford the desired product as tan-colored crystals (6.9 g, 85%). The spectroscopic and physical data of the product were identical with those reported in the literature.

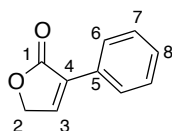
Yield: 85%.

IR (neat): 3101, 1763, 1604, 1452, 1345, 1153, 985, 827 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.64 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H, H_3), 4.86 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, H_2).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 169.0 (s, C_1), 149.4 (d, C_3), 113.1 (s, C_4), 71.7 (t, C_2).

3-Phenyl-2,5-dihydrofuran-2-one (II.14a)



MW (g/mol): 160.17

Molecular formula: $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_2$

Synthesized according general procedure G.

Yield: 40%.

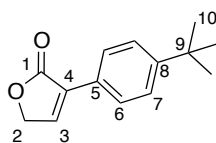
IR (neat): 2926, 1745, 1347, 1116, 1057, 792 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (m, 1H, H_{Ar}), 7.84 (m, 1H, H_{Ar}), 7.65 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H, H_3), 7.46-7.36 (m, 3H, H_{Ar}), 4.92 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H, H_2).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 172.3 (s, C_1), 144.5 (d, C_3), 131.6 (s, C_4), 129.5 (s, C_5), 129.3 (d, C_{Ar}), 128.7 (d, 2C, C_{Ar}), 127.0 (d, 2C, C_{Ar}), 69.6 (t, C_2).

HRMS (ESI) m/z : calculated for $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_2\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 183.0416, found: 183.0419.

3-(4-*tert*-Butylphenyl)-2,5-dihydrofuran-2-one (II.14b)



MW (g/mol): 216.27

Molecular formula: C₁₄H₁₆O₂

Synthesized according general procedure G.

Yield: 68%.

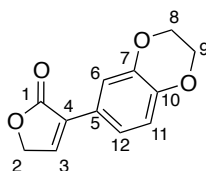
IR (neat): 2962, 1749, 1104, 1057, 962, 826 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (d_{app}, *J* = 8.6 Hz, 2H, H₆), 7.61 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H, H₃), 7.46 (d_{app}, *J* = 8.6 Hz, 2H, H₇), 4.93 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H, H₂), 1.34 (s, 9H, H₁₀).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 172.4 (s, C₁), 152.6 (s, C₈), 143.4 (d, C₃), 131.6 (s, C₄), 126.7 (d, 2C, C₆), 126.7 (s, C₅), 125.6 (d, 2C, C₇), 69.6 (t, C₂), 34.8 (s, C₉), 31.2 (q, 3C, C₁₀).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for C₁₄H₁₆O₂Na [M+Na]⁺: 239.1042, found: 239.1039.

3-(2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-2,5-dihydrofuran-2-one (II.14c)



MW (g/mol): 218.20

Molecular formula: C₁₂H₁₀O₄

Synthesized according general procedure H.

Yield: 50%.

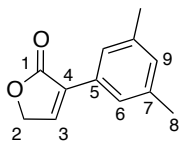
IR (neat): 2931, 2876, 1747, 1505, 1284, 1061, 891 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.51 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H, H₃), 7.42 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H₁₂), 7.37 (dd, *J* = 8.5, 2.1 Hz, 1H, H₁₁), 6.89 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H₆), 4.89 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H, H₂), 4.31-4.25 (m, 4H, H₈, H₉).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 172.3 (s, C₁), 144.7 (s, C₇ or C₁₀), 143.5 (s, C₇ or C₁₀), 142.6 (d, C₃), 130.8 (s, C₄), 123.0 (s, C₅), 120.4 (d, C₁₂), 117.5 (d, C₆), 116.0 (d, C₁₁), 69.4 (t, C₂), 64.5 (t, C₈ or C₉), 64.3 (t, C₈ or C₉).

HRMS (ESI) m/z : calculated for $C_{12}H_{10}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 241.0471, found: 241.0471.

3-(3,5-Dimethylphenyl)-2,5-dihydrofuran-2-one (II.14d)



MW (g/mol): 188.22

Molecular formula: $C_{12}H_{12}O_2$

Synthesized according general procedure G.

Yield: 80% (Method A).

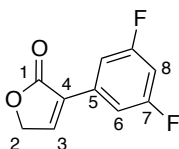
IR (neat): 2919, 1746, 1345, 1119, 1038, 824, 690 cm^{-1} .

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.56 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H, H_3), 7.45 (s, 2H, H_6), 7.04 (s, 1H, H_9), 4.80 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H, H_2), 2.34 (s, 6H, H_8).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 172.4 (s, C_1), 144.1 (d, C_3), 138.2 (s, 2C, C_7), 131.8 (s, C_4), 131.0 (d, C_9), 129.4 (s, C_5), 124.7 (d, 2C, C_6), 69.5 (t, C_2), 21.3 (q, 2C, C_8).

HRMS (ESI) m/z : calculated for $C_{12}H_{12}O_2Na$ $[M+Na]^+$: 211.0729, found: 211.0729.

3-(3,5-Difluorophenyl)-2,5-dihydrofuran-2-one (II.14e)



MW (g/mol): 196.15

Molecular formula: $C_{10}H_6F_2O_2$

Synthesized according general procedure H.

Yield: 39%.

IR (neat): 1750, 1504, 1097, 980 cm^{-1} .

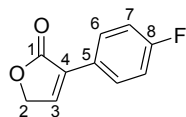
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (td, $J = 8.8, 6.5$ Hz, 1H, H_8), 7.89 (q, $J = 2.0$ Hz, 1H, H_3), 7.01-6.88 (m, 2H, H_6), 4.98 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H, H_2).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 172.1 (s, C_1), 163.0 (s, $J = 252.7, 12.8$ Hz, C_7), 161.0 (s, $J = 254.1, 12.0$ Hz, C_7), 148.1 (d, $J = 12.5$ Hz, C_3), 130.5 (d, $J = 9.6, 4.0$ Hz, C_6), 124.3 (s,

C₄), 114.0 (s, $J = 12.0, 4.0$ Hz, C₅), 111.6 (d, $J = 21.3, 4.0$ Hz, C₆), 104.3 (d, $J = 25.9$ Hz, C₈), 69.9 (t, C₂).

HRMS (ESI) m/z : calculated for C₁₀H₆F₂O₂Na [M+Na]⁺: 219.0228, found: 219.0228.

3-(4-Fluorophenyl)-2,5-dihydrofuran-2-one (II.14f)



MW (g/mol): 178.16

Molecular formula: C₁₀H₇FO₂

Synthesized according general procedure H.

Yield: 43%.

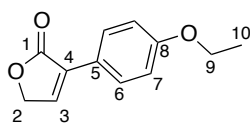
IR (neat) : 2924, 1747, 1508, 1228, 117, 1056, 825 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.91-7.83 (m, 2H, H₆), 7.62 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H, H₃), 7.16-7.07 (m, 2H, H₇), 4.94 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H, H₂).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ 172.2 (s, C₁), 163.3 (s, $J = 251.1$ Hz, C₈), 143.8 (d, C₃), 130.7 (s, C₄), 128.9 (d, 2C, C₆), 125.7 (s, C₅), 115.7 (d, $J = 22.4$ Hz, 2C, C₇), 69.5 (t, C₂).

HRMS (ESI) m/z : calculated for C₁₀H₇FO₂Na [M+Na]⁺ 201.0322 found 203.0322.

3-(4-Ethoxyphenyl)-2,5-dihydrofuran-2-one (II.14g)



MW (g/mol): 204.22

Molecular formula: C₁₂H₁₂O₃

Synthesized according general procedure H.

Yield: 76%.

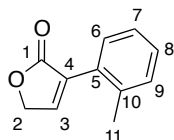
IR (neat): 3381, 2978, 2930, 1741, 1609, 1512, 1120, 1054 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (d_{app}, *J* = 8.9 Hz, 2H, H₆), 7.50 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H, H₃), 6.90 (d_{app}, *J* = 8.9 Hz, 2H, H₇), 4.86 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H, H₂), 4.04 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, H₉), 1.41 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, H₁₀).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 172.6 (s, C₁), 159.8 (s, C₈), 142.2 (d, C₃), 130.8 (s, C₄), 128.3 (d, 2C, C₆), 122.0 (s, C₅), 114.5 (d, 2C, C₇), 69.5 (t, C₂), 63.5 (t, C₉), 14.8 (q, C₁₀).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for C₁₂H₁₂O₃Na [M+Na]⁺: 227.0679, found: 227.0678.

3-(2-Methylphenyl)-2,5-dihydrofuran-2-one (II.14h)



MW (g/mol): 174.19

Molecular formula: C₁₁H₁₀O₂

Synthesized according general procedure H.

Yield: 64%.

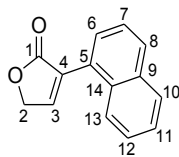
IR (neat): 1747, 1346, 1129, 1104, 1052, 958 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H, H₃), 7.37 (m, 1H, H_{Ar}), 7.33-7.21 (m, 3H, H_{Ar}), 4.98 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H, H₂), 2.35 (s, 3H, H₁₁).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 172.6 (s, C₁), 147.8 (d, C₃), 136.6 (s, C₄ or C₅ or C₁₀), 133.5 (s, C₄ or C₅ or C₁₀), 130.6 (d, C_{Ar}), 129.6 (s, C₄ or C₅ or C₁₀), 129.5 (d, C_{Ar}), 129.1 (d, C_{Ar}), 125.9 (d, C_{Ar}), 70.1 (t, C₂), 20.4 (q, C₁₁).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for C₁₁H₁₀O₂Na [M+Na]⁺: 197.0573, found: 197.057

3-(Naphthalen-1-yl)-2,5-dihydrofuran-2-one (II.14i)



MW (g/mol): 210.23

Molecular formula: C₁₄H₁₀O₂

Synthesized according general procedure H.

Yield: 68%.

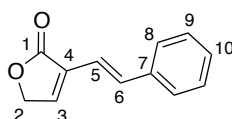
IR (neat): 1746, 1136, 1052, 779 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.94-7.87 (m, 3H, H_{Ar}), 7.64 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H, H₃), 7.59 (dd, *J* = 7.1, 1.2 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.55-7.50 (m, 3H, H_{Ar}), 5.05 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H, H₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 173.0 (s, C₁), 149.1 (d, C₃), 133.7 (s, C₄ or C₅ or C₉ or C₁₄), 132.2 (s, C₄ or C₅ or C₉ or C₁₄), 131.2 (s, C₄ or C₅ or C₉ or C₁₄), 129.6 (d, C_{Ar}), 128.7 (d, C_{Ar}), 127.5 (d, C_{Ar}), 127.5 (s, C₄ or C₅ or C₉ or C₁₄), 126.7 (d, C_{Ar}), 126.1 (d, C_{Ar}), 125.2 (d, C_{Ar}), 124.6 (d, C_{Ar}), 70.3 (t, C₂).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for C₁₄H₁₀O₂Na [M+Na]⁺: 233.0573, found: 233.0572.

3-[(*E*)-2-Phenylethenyl]-2,5-dihydrofuran-2-one (II.14j)



MW (g/mol): 186.20

Molecular formula: C₁₂H₁₀O₂

Synthesized according general procedure G.

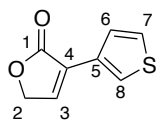
Yield: 57% (Method A).

IR (neat): 3026, 2922, 1743, 1345, 1081, 1043, 963, 742, 962 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.70 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, H₅), 7.51 (m, 2H, H₃, H_{Ar}), 7.40-7.28 (m, 4H, H_{Ar}), 6.85 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, H₆), 4.89 (s_{app}, 2H, H₂).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 172.3 (s, C_1), 143.9 (d, C_{Ar}), 136.4 (s, C_7), 134.8 (d, C_5), 129.4 (s, C_4), 128.8 (d, 2C, C_{Ar}), 128.7 (d, C_3), 126.9 (d, 2C, C_{Ar}), 116.6 (d, C_6), 69.9 (t, C_2).
HRMS (ESI) m/z : calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 209.0573, found: 209.0574.

3-(Thiophen-3-yl)-2,5-dihydrofuran-2-one (II.14k)



MW (g/mol): 166.19

Molecular formula: $\text{C}_8\text{H}_6\text{O}_2\text{S}$

Synthesized according general procedure H.

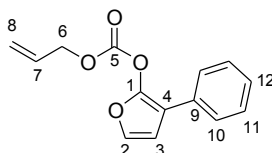
Yield: 31%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.15 (m, 1H, H_8), 7.50 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H, H_3), 7.40-7.34 (m, 2H, H_6 , H_7), 4.90 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H, H_2).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 172.4 (s, C_1), 142.0 (d, C_3), 130.3 (s, C_4 or C_5), 127.0 (s, C_4 or C_5), 126.2 (d, C_6 or C_7), 125.9 (s, C_6 or C_7), 125.1 (d, C_8), 69.9 (t, C_2).

HRMS (ESI) m/z : calculated for $\text{C}_8\text{H}_6\text{O}_2\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 188.9981, found: 188.9982.

3-Phenylfuran-2-yl prop-2-en-1-ylcarbonate (II.15a)



MW (g/mol): 244.24

Molecular formula: $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_4$

Synthesized according general procedure A.

Yield: 70%.

IR (neat): 1782, 1279, 1207, 1130, 939 cm^{-1} .

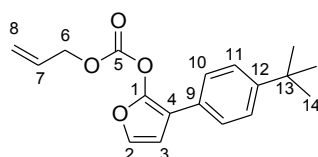
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.52-7.48 (m, 2H, H_{Ar}), 7.42-7.37 (m, 2H, H_{Ar}), 7.28 (m, 1H, H_{Ar}), 7.18 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, H_2), 6.68 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, H_3), 5.97 (ddt, $J = 17.3$, 10.5,

5.8 Hz, 1H, H₇), 5.43 (dq, $J = 17.3, 1.3$ Hz, 1H, H₈), 5.35 (dq, $J = 10.5, 1.1$ Hz, 1H, H₈), 4.77 (dt_{app}, $J = 5.9, 1.3$ Hz, 2H, H₆).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 151.7 (s, C₅), 146.3 (s, C₁), 136.5 (d, C₂), 130.7 (s, C₄ or C₉), 130.4 (d, C₇), 128.8 (d, 2C, C_{Ar}), 127.0 (d, C_{Ar}), 126.4 (d, 2C, C₁₀), 120.1 (t, C₈), 111.0 (d, C₃), 108.1 (s, C₄ or C₉), 70.2 (t, C₆).

HRMS (ESI) m/z : calculated for C₁₄H₁₂O₄Na [M+Na]⁺: 267.0628, found: 267.0631.

3-(4-Tert-butylphenyl)furan-2-yl prop-2-en-1-ylcarbonate (II.15b)



MW (g/mol): 300.35

Molecular formula: C₁₈H₂₀O₄

Synthesized according general procedure A.

Yield: 64%.

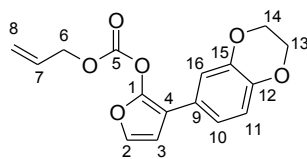
IR (neat): 2962, 1784, 1211 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46-7.39 (m, 4H, H₁₀ or H₁₁), 7.16 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, H₂), 6.67 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, H₃), 5.98 (ddt, $J = 17.1, 10.5, 5.9$ Hz, 1H, H₇), 5.43 (dq, $J = 17.1, 1.4$ Hz, 1H, H₈), 5.35 (dq, $J = 10.5, 1.1$ Hz, 1H, H₈), 4.76 (dt_{app}, $J = 5.9, 1.3$ Hz, 2H, H₆), 1.34 (s, 9H, H₁₄).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 151.8 (s, C₅), 150.0 (s, C₁₂), 146.1 (s, C₁), 136.3 (d, C₂), 130.5 (d, C₇), 127.8 (s, C₄ or C₉), 126.1 (d, 2C, C₁₀), 125.7 (d, 2C, C₁₁), 120.0 (t, C₈), 111.0 (d, C₃), 108.0 (s, C₄ or C₉), 70.2 (t, C₆), 34.5 (s, C₁₃), 31.3 (q, 3C, C₁₄).

HRMS (ESI) m/z : calculated for C₁₈H₂₀O₄Na [M+Na]⁺: 323.1254, found: 323.1254.

3-(2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)furan-2-ylprop-2-en-1-ylcarbonate (II.15c)



MW (g/mol): 302.28

Molecular formula: C₁₆H₁₄O₆

Synthesized according general procedure A.

Yield: 56%.

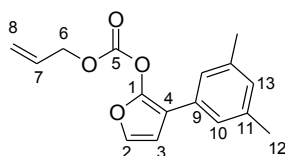
IR (neat): 2935, 1780, 1509, 1250, 1207, 1060 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.13 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H₂), 7.00 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H₁₆), 6.98 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1H, H₁₀), 6.88 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H₁₁), 6.60 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H₃), 5.98 (ddt, *J* = 17.1, 10.5, 5.8 Hz, 1H, H₇), 5.43 (dq, *J* = 17.1, 1.3 Hz, 1H, H₈), 5.35 (dq, *J* = 10.5, 1.1 Hz, 1H, H₈), 4.76 (t, *J* = 1.3 Hz, 1H, H₆), 4.75 (t, *J* = 1.3 Hz, 1H, H₆), 4.27 (s, 4H, H₁₃, H₁₄).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 151.8 (s, C₅), 145.8 (s, C₁), 143.7 (s, C₁₂ or C₁₅), 142.7 (s, C₁₂ or C₁₅), 136.3 (d, C₂), 130.5 (d, C₇), 124.2 (s, C₄ or C₉), 120.1 (t, C₈), 119.7 (d, C₁₀), 117.6 (d, C₁₁), 115.4 (d, C₁₆), 111.0 (d, C₃), 107.7 (s, C₄ or 9), 70.2 (t, C₆), 64.4 (t, 2C, C₁₃, C₁₄).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for C₁₆H₁₄O₆Na [M+Na]⁺: 325.0683, found: 325.0680.

3-(3,5-Dimethylphenyl)furan-2-yl prop-2-en-1-ylcarbonate (II.15d)



MW (g/mol): 272.29

Molecular formula: C₁₆H₁₆O₄

Synthesized according general procedure A.

Yield: 49%.

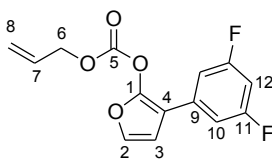
IR (neat): 1781, 1604, 1207, 940, 851 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.16 (m, 1H, H₂), 7.11 (s, 2H, H₁₀), 6.92 (s, 1H, H₁₃), 6.66 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H₃), 5.98 (m, 1H, H₇), 5.43 (dt, *J* = 17.4, 1.3 Hz, 1H, H₈), 5.35 (dt, *J* = 10.3, 1.2 Hz, 1H, H₈), 4.80-4.74 (m, 2H, H₆), 2.34 (s, 6H, H₁₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 151.8 (s, C₅), 146.2 (s, C₁), 138.2 (s, 2C, C₁₁) 136.3 (d, C₂), 130.5 (s, C₄ or C₉), 130.5 (d, C₇), 128.7 (d, C₁₃), 124.3 (d, 2C, C₁₀), 120.0 (t, C₈), 111.1 (d, C₃), 108.3 (s, C₄ or C₉), 70.1 (t, C₆), 21.4 (q, 2C, C₁₂).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for C₁₆H₁₆O₄Na [M+Na]⁺: 295.0941, found: 295.0944.

3-(3,5-Difluorophenyl)furan-2-yl prop-2-en-1-ylcarbonate (II.15e)



MW (g/mol): 280.22

Molecular formula: C₁₄H₁₀F₂O₄

Synthesized according general procedure A.

Yield: 35%.

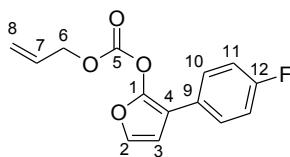
IR (neat): 1783, 1506, 1270, 1209 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41 (td, *J* = 8.3, 6.3 Hz, 1H, H₁₂), 7.20 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H₂), 6.94-6.85 (m, 2H, H₁₀), 6.66 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H, H₃), 5.96 (ddt, *J* = 17.1, 10.5, 5.9 Hz, 1H, H₇), 5.42 (dq, *J* = 17.1, 1.4 Hz, 1H, H₈), 5.35 (dq, *J* = 10.5, 1.2 Hz, 1H, H₈), 4.76 (dt, *J* = 5.9, 1.3 Hz, 2H, H₆).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 162.2 (s, *J* = 249.5, 12.0 Hz, C₁₁), 159.7 (dd, *J* = 250.8, 11.2 Hz, C₁₁), 151.6 (s, C₅), 146.8 (s, C₁), 136.5 (d, C₂), 130.4 (d, C₇), 130.2 (d, *J* = 9.7, 4.8 Hz, C₁₂), 120.1 (t, C₈), 115.0 (s, *J* = 14.4, 4.0 Hz, C₉), 112.4 (d, *J* = 4.8 Hz, C₃), 111.6 (d, *J* = 21.5, 4.0 Hz, C₁₀), 104.5 (d, *J* = 25.6 Hz, C₁₀), 102.2 (s, C₄), 70.3 (t, C₆).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for C₁₄H₁₀F₂O₄Na [M+Na]⁺: 303.0439, found: 303.0438.

3-(4-Fluorophenyl)furan-2-yl prop-2-en-1-yl carbonate (II.15f)



MW (g/mol): 262.23

Molecular formula: C₁₄H₁₁FO₄

Synthesized according general procedure A.

Yield: 53%.

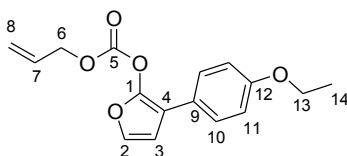
IR (neat) : 1780, 1510, 1207, 938, 838 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50-7.42 (m, 2H, H₁₀), 7.17 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H₂), 7.13-7.04 (m, 2H, H₇), 6.63 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H₃), 5.97 (ddt, *J* = 17.1, 10.4, 5.9 Hz, 1H, H₇), 5.43 (dq, *J* = 17.1, 1.4 Hz, 1H, H₈), 5.36 (dq, *J* = 10.4, 1.1 Hz, 1H, H_{8'}), 4.77 (dt_{app}, *J* = 1.3, 5.9 Hz, 2H, H₆).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ 161.9 (s, *J* = 247.2 Hz, C₁₂), 151.7 (s, C₅), 146.1 (s, C₁), 136.6 (d, C₂), 130.3 (d, C₇), 128.1 (d, 2C, C₁₀), 126.8 (s, C₄ or C₉), 120.2 (t, C₈), 115.7 (d, *J* = 21.6 Hz, 2C, C₁₁), 110.9 (d, C₃), 107.4 (s, C₄ or C₉), 70.3 (t, C₆).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for C₁₄H₁₁FO₄Na [M+Na]⁺ 285.0533 found 285.0534.

3-(4-Ethoxyphenyl)furan-2-yl prop-2-en-1-yl carbonate (II.15g)



MW (g/mol): 288.29

Molecular formula: C₁₆H₁₆O₅

Synthesized according general procedure A.

Yield: 71%.

IR (neat): 2981, 1782, 1514, 1247, 1207, 1044 cm⁻¹.

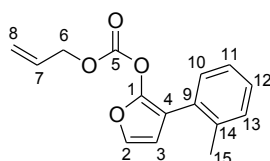
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40 (d_{app}, *J* = 8.8 Hz, 2H, H₁₀), 7.15 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H₂), 6.92 (d_{app}, *J* = 8.8 Hz, 2H, H₁₁), 6.62 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H₃), 5.97 (ddt, *J* = 17.3, 10.3, 5.8 Hz,

¹H, H₇), 5.43 (dq, *J* = 17.0, 1.4 Hz, 1H, H₈), 5.35 (dq, *J* = 10.3, 1.2 Hz, 1H, H₈), 4.76 (dt_{app}, *J* = 5.8, 1.4 Hz, 2H, H₆), 4.05 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, H₁₃), 1.43 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, H₁₄).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 158.0 (s, C₁₂), 151.8 (s, C₅), 145.7 (s, C₁), 136.3 (d, C₂), 130.5 (d, C₇), 127.6 (d, 2C, C₁₀), 123.1 (s, C₄ or C₉), 120.1 (t, C₈), 114.8 (d, 2C, C₁₁), 111.0 (d, C₃), 107.8 (s, C₄ or C₉), 70.2 (t, C₆), 63.5 (t, C₁₃), 14.8 (q, C₁₄).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for C₁₆H₁₆O₅Na [M+Na]⁺: 311.0890, found: 311.0895.

3-(2-Methylphenyl)furan-2-yl prop-2-en-1-ylcarbonate (II.15h)



MW (g/mol): 258.27

Molecular formula: C₁₅H₁₄O₄

Synthesized according general procedure A.

Yield: 74%.

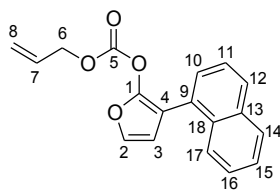
IR (neat): 1781, 1254, 1208 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.28-7.19 (m, 4H, H_{Ar}), 7.18 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H₂), 6.48 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H₃), 5.90 (ddt, *J* = 17.2, 10.4, 5.9 Hz, 1H, H₇), 5.35 (dq, *J* = 17.2, 1.3 Hz, 1H, H₈), 5.30 (dq, *J* = 10.4, 1.1 Hz, 1H, H₈), 4.68 (dt_{app}, *J* = 5.9, 1.3 Hz, 2H, H₆), 2.31 (s, 3H, H₁₅).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 151.8 (s, C₅), 146.4 (s, C₁), 136.8 (s, C₄ or C₉ or C₁₄), 135.9 (d, C₂), 130.4 (d, C₇), 130.3 (d, C_{Ar}), 129.9 (d, C_{Ar}), 127.8 (d, C_{Ar}), 125.8 (d, C_{Ar}), 119.8 (t, C₈), 113.6 (d, C₃), 108.2 (s, C₄ or C₉ or C₁₄), 70.0 (t, C₆), 20.2 (q, C₁₅). One of the quaternary carbons was not observed.

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for C₁₅H₁₄O₄Na [M+Na]⁺: 281.0784, found: 281.0785.

3-(Naphthalen-1-yl)furan-2-yl prop-2-en-1-yl carbonate (II.15i)



MW (g/mol): 294.30

Molecular formula: C₁₈H₁₄O₄

Synthesized according general procedure A.

Yield: 79%.

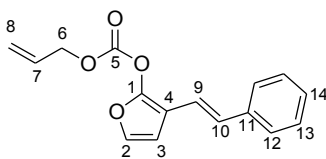
IR (neat): 1778, 1204, 946, 776 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (m, 1H, H_{Ar}), 7.94-7.84 (m, 2H, H_{Ar}), 7.56-7.46 (m, 4H, H_{Ar}), 7.30 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, H₂), 6.65 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H₃), 5.84 (ddt, *J* = 17.4, 10.5, 6.0 Hz, 1H, H₇), 5.30 (2m, 1H, H₈), 5.25 (2m, 1H, H₈), 4.63 (dt_{app}, *J* = 5.8, 1.3 Hz, 2H, H₆).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 151.8 (s, C₅), 147.1 (s, C₁), 136.2 (d, C₂), 133.8 (s, C₄ or C₉ or C₁₃ or C₁₈), 131.8 (s, C₄ or C₉ or C₁₃ or C₁₈), 130.3 (d, C₇), 128.5 (s, C₄ or C₉ or C₁₃ or C₁₈), 128.3 (d, C_{Ar}), 128.2 (d, C_{Ar}), 127.5 (d, C_{Ar}), 126.3 (d, C_{Ar}), 125.9 (d, C_{Ar}), 125.6 (d, C_{Ar}), 125.4 (d, C_{Ar}), 119.8 (t, C₈), 114.3 (d, C₃), 107.3 (s, C₄ or C₉ or C₁₃ or C₁₈), 70.0 (t, C₆).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for C₁₈H₁₄O₄Na [M+Na]⁺: 317.0784, found: 317.0784.

3-[(*E*)-2-Phenylethenyl]furan-2-yl prop-2-en-1-yl carbonate (II.15j)



MW (g/mol): 270.28

Molecular formula: C₁₆H₁₄O₄

Synthesized according general procedure A.

Yield: 53%.

IR (neat): 2928, 1783, 1521, 1248, 1209 cm⁻¹.

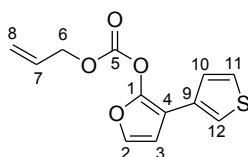
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (d_{app}, *J* = 7.8 Hz, 2H, H₁₂), 7.35 (t_{app}, *J* = 7.8 Hz, 2H, H₁₃), 7.26 (m, 1H, H₁₄), 7.12 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H₂), 6.79 (s, 2H, H₉ or H₁₀), 6.64 (d,

$J = 2.2$ Hz, 1H, H₃), 6.02 (ddt, $J = 17.3, 10.4, 5.9$ Hz, 1H, H₇), 5.48 (dq, $J = 17.3, 1.4$ Hz, 1H, H₈), 5.39 (dq, $J = 10.4, 1.1$ Hz, 1H, H₈), 4.81 (dt, $J = 1.3, 5.9$ Hz, 2H, H₆).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 151.7 (s, C₅), 147.4 (s, C₁), 137.1 (s, C₁₁), 137.0 (d, C₂), 130.4 (d, C₇), 129.0 (d, C₉ or C₁₀), 128.7 (d, 2C, C₁₂), 127.3 (d, C₁₄), 126.3 (d, 2C, C₁₃), 120.3 (t, C₈), 116.0 (d, 2C, C₉ or C₁₀), 109.0 (d, C₃), 107.1 (s, C₄), 70.3 (t, C₆).

HRMS (ESI) m/z : calculated for C₁₆H₁₄O₄Na [M+Na]⁺: 293.0784, found: 293.0788.

Prop-2-en-1-yl 3-(thiophen-3-yl)furan-2-ylcarbonate (II.15k)



MW (g/mol): 250.27

Molecular formula: C₁₂H₁₀O₄S

Synthesized according general procedure A.

Yield: 56%.

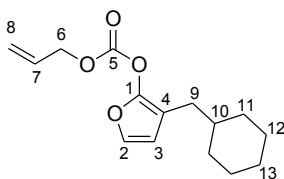
IR (neat): 1780, 1205, 1061, 939 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (dd, $J = 4.9, 2.9$ Hz, 1H, H₁₀ or H₁₁), 7.31 (dd, $J = 2.9, 1.3$ Hz, 1H, H₁₂), 7.25 (dd, $J = 4.9, 1.3$ Hz, 1H, H₁₀ or H₁₁), 7.14 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, H₂), 6.62 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, H₃), 5.99 (ddt, $J = 17.2, 10.4, 5.9$ Hz, 1H, H₇), 5.44 (dq, $J = 17.2, 1.3$ Hz, 1H, H₈), 5.36 (dq, $J = 10.4, 1.1$ Hz, 1H, H₈), 4.78 (dt, $J = 1.3, 5.9$ Hz, 2H, H₆).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 151.7 (s, C₅), 146.0 (s, C₁), 136.5 (d, C₂), 131.1 (s, C₉), 130.4 (d, C₇), 126.1 (d, C₁₀ or C₁₁), 125.9 (d, C₁₀ or C₁₁), 120.5 (d, C₁₂), 120.2 (t, C₈), 111.0 (d, C₃), 104.3 (s, C₄), 70.3 (t, C₆).

HRMS (ESI) m/z : calculated for C₁₂H₁₀O₄SNa [M+Na]⁺: 245.0243, found: 245.0244.

3-(Cyclohexylmethyl)furan-2-yl prop-2-en-1-ylcarbonate (II.15l)



MW (g/mol): 264.32

Molecular formula: C₁₅H₂₀O₄

Synthesized according general procedure A.

Yield: 70%.

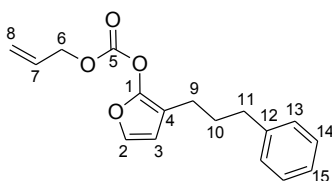
IR (neat): 2922, 1779, 1208, 940 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.04 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, H₂), 6.23 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, H₃), 5.99 (ddt, $J = 17.3, 10.4, 5.9$ Hz, 1H, H₇), 5.44 (dq, $J = 17.3, 1.4$ Hz, 1H, H₈), 5.35 (dq, $J = 10.5, 1.2$ Hz, 1H, H₈), 4.75 (dt, $J = 5.9, 1.3$ Hz, 2H, H₆), 2.18 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H, H₉), 1.75-1.59 (m, 5H, H_{Cy}), 1.44 (m, 1H, H₁₀), 1.28-1.07 (m, 3H, H_{Cy}), 0.97-0.82 (m, 2H, H_{Cy}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 152.2 (s, C₅), 147.2 (s, C₁), 135.6 (d, C₂), 130.6 (d, C₇), 119.9 (t, C₈), 113.0 (d, C₃), 105.7 (s, C₄), 69.9 (t, C₆), 38.0 (d, C₁₀), 33.0 (t, 2C, C₁₁ or C₁₂), 30.9 (t, C₉), 26.5 (t, C₁₃), 26.2 (t, 2C, C₁₁ or C₁₂).

HRMS (ESI) m/z : calculated for C₁₅H₂₀O₄Na [M+Na]⁺: 289.1410, found: 289.1416.

3-(3-Phenylpropyl)furan-2-yl prop-2-en-1-ylcarbonate (II.15m)



MW (g/mol): 286.32

Molecular formula: C₁₇H₁₈O₄

Synthesized according general procedure A.

Yield: 63%.

IR (neat): 2934, 1774, 1209, 938, 699 cm⁻¹.

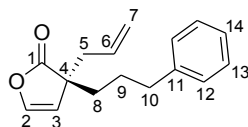
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.26 (m, 2H, H_{Ar}), 7.22-7.16 (m, 3H, H_{Ar}), 7.06 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, H₂), 6.28 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, H₃), 5.99 (ddt, $J = 17.3, 10.5, 5.9$ Hz, 1H, H₇),

5.44 (dd_{app}, $J = 17.2, 1.2$ Hz, 1H, H₈), 5.36 (dd_{app}, $J = 10.5, 1.2$ Hz, 1H, H₈), 4.75 (dt_{app}, $J = 5.8, 1.3$ Hz, 2H, H₆), 2.64 (t_{app}, $J = 7.8$ Hz, 2H, H₉ or H₁₁), 2.36 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, H₉ or H₁₁), 1.87 (quint, $J = 7.7$ Hz, 2H, H₁₀).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 152.2 (s, C₅), 146.8 (s, C₁), 142.0 (s, C₁₂), 135.9 (d, C₂), 130.6 (d, C₇), 128.5 (d, 2C, C_{Ar}), 128.3 (d, 2C, C_{Ar}), 125.8 (d, C_{Ar}), 120.0 (t, C₈), 112.4 (d, C₃), 106.7 (s, C₄), 70.0 (t, C₆), 35.3 (t, C₉ or C₁₁), 30.9 (t, C₁₀), 22.8 (t, C₉ or C₁₁).

HRMS (ESI) m/z : calculated for C₁₇H₁₈O₄Na [M+Na]⁺: 309.1097, found: 309.1085.

(3R)-3-(3-Phenylpropyl)-3-(prop-2-en-1-yl)-2,3-dihydrofuran-2-one (II.16)



MW (g/mol): 242.31

Molecular formula: C₁₆H₁₈O₂

Synthesized according general procedure C.

Yield: 80%.

$[\alpha]_D^{20} +7.1$ (c 0.325, CHCl₃, 82% *ee*).

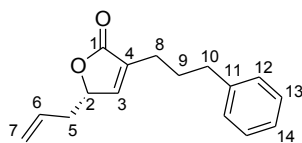
IR (neat): 2940, 1789, 1454, 1116, 1007, 700 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.25 (m, 2H, H_{Ar}), 7.20 (3m, 1H, H_{Ar}), 7.16-7.12 (m, 2H, H_{Ar}), 6.80 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H, H₂), 5.63 (m, 1H, H₆), 5.42 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H, H₃), 5.12 (2m, 1H, H₇), 5.10 (m, 1H, H₇), 2.68-2.51 (m, 2H, H₁₀), 2.46-2.33 (m, 2H, H₅), 1.84-1.42 (m, 4H, H₈ and H₉).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 180.7 (s, C₁), 141.6 (s, C₁₁), 141.6 (d, C₂), 131.9 (d, C₆), 128.4 (d, 2C, C_{Ar}), 128.3 (d, 2C, C_{Ar}), 126.0 (d, C_{Ar}), 119.4 (t, C₇), 113.1 (d, C₃), 51.8 (s, C₄), 41.2 (t, C₅), 35.8 (t, C₁₀), 35.8 (t, C₈ or C₉), 26.5 (t, C₈ or C₉).

HRMS (ESI) m/z : calculated for C₁₆H₁₈O₂Na [M+Na]⁺ 265.1199 found 265.1189.

(5S)-3-(3-Phenylpropyl)-5-(prop-2-en-1-yl)-2,5-dihydrofuran-2-one (II.17)



MW (g/mol): 242.31

Molecular formula: C₁₆H₁₈O₂

Synthesized according general procedure D.

Yield: quant.

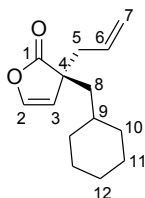
IR (neat): 2962, 1753, 1107 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33-7.26 (m, 2H, H_{Ar}), 7.23-7.16 (m, 3H, H_{Ar}), 7.01 (q, *J* = 1.5 Hz, 1H, H₃), 5.76 (m, 1H, H₆), 5.20 (2m, 1H, H₇), 5.16 (t_{app}, *J* = 1.3 Hz, 1H, H₇), 4.94 (m, 1H, H₂), 2.68 (t_{app}, *J* = 7.5 Hz, 2H, H₁₀), 2.55-2.39 (m, 2H, H₅), 2.37-2.30 (m, 2H, H₈), 1.90 (quint, *J* = 7.7 Hz, 2H, H₉).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 173.6 (s, C₁), 147.5 (d, C₃), 141.6 (s, C₄ or C₁₁), 134.8 (s, C₄ or C₁₁), 131.3 (d, C₆), 128.4 (d, 4C, C_{Ar}), 126.0 (d, C_{Ar}), 119.4 (t, C₇), 80.2 (d, C₂), 37.7 (t, C₅), 35.4 (t, C₁₀), 29.1 (t, C₉), 24.9 (t, C₈).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for C₁₆H₁₈O₂Na [M+Na]⁺ 265.1199 found 265.1195.

(3S)-3-(Cyclohexylmethyl)-3-(prop-2-en-1-yl)-2,3-dihydrofuran-2-one (II.19)



MW (g/mol): 220.31

Molecular formula: C₁₄H₂₀O₂

Synthesized according general procedure C.

Yield: 88%.

[α]_D²⁰ -27.7 (*c* 0.325, CHCl₃, 85% *ee*).

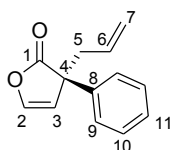
IR (neat): 2922, 2851, 1789, 1112, 975, 723 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.80 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, H₂), 5.62 (m, 1H, H₆), 5.48 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, H₃), 5.12 (s, 1H, H₇), 5.08 (m, 1H, H₇), 2.41-2.29 (m, 2H, H₅), 1.74-1.49 (m, 7H, H₈ and H₉ and H_{Cy}), 1.29-1.02 (m, 4H, H_{Cy}), 0.98-0.80 (m, 2H, H_{Cy}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 181.3 (s, C₁), 141.0 (d, C₂), 131.8 (d, C₆), 119.5 (t, C₇), 113.6 (d, C₃), 51.1 (s, C₄), 43.7 (t, C₈), 42.7 (t, C₅), 35.0 (d, C₉), 34.8 (t, C_{Cy}), 33.4 (t, C_{Cy}), 26.2 (t, C_{Cy}), 26.1 (t, 2C, C_{Cy}).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for C₁₄H₂₀O₂Na [M+Na]⁺ 243.1356 found 243.1355.

(3*R*)-3-Phenyl-3-(prop-2-en-1-yl)-2,3-dihydrofuran-2-one (II.20)



MW (g/mol): 200.23

Molecular formula: C₁₃H₁₂O₂

Synthesized according general procedure C.

Yield: 78%.

[α]_D²⁰ -23.0 (*c* 0.3, CHCl₃, 80% *ee*).

IR (neat): 2924, 1791, 1448, 1103, 1038 cm⁻¹.

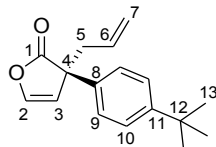
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.51-7.45 (m, 2H, H_{Ar}), 7.38 (m, 2H, H_{Ar}), 7.31 (3m, 1H, H_{Ar}), 6.93 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, H₂), 5.89 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, H₃), 5.61 (m, 1H, H₆), 5.15 (2m, 1H, H₇), 5.12 (2m, 1H, H₇), 2.88-2.76 (m, 2H, H₅).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 178.5 (s, C₁), 141.8 (d, C₂), 137.9 (s, C₈), 131.8 (d, C₆), 128.8 (d, 2C, C₉), 127.9 (d, C₁₁), 126.4 (d, 2C, C₁₀), 119.8 (t, C₇), 113.2 (d, C₃), 54.5 (s, C₄), 43.3 (t, C₅).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for C₁₃H₁₂O₂Na [M+Na]⁺ 223.0730 found 223.0729.

SFC: AD-H, Pressure = 150 bar, CO₂/MeOH = 95:5, Flow rate = 5 mL/min, UV = 254 nm, t_R = 1.57 min (minor) and t_R = 1.78 min (major).

(3R)-3-(4-Tert-butylphenyl)-3-(prop-2-en-1-yl)-2,3-dihydrofuran-2-one (II.21)



MW (g/mol): 256.34

Molecular formula: C₁₇H₂₀O₂

Synthesized according general procedure C.

Yield: 75%.

[α]²⁰_D +1.4 (*c* 0.175, CHCl₃, 82% *ee*).

IR (neat): 2963, 1793, 1512, 1102, 1040 cm⁻¹.

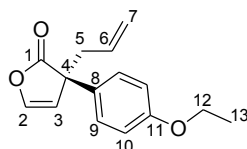
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39 (s, 4H, H₉ and H₁₀), 6.92 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, H₂), 5.87 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, H₃), 5.62 (m, 1H, H₆), 5.15 (2m, 1H, H₇), 5.12 (2m, 1H, H₇), 2.82 (d_{app}, *J* = 7.2 Hz, 2H, H₅) 1.32 (s, 9H, H₁₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 178.7 (s, C₁), 150.8 (s, C₁₁), 141.6 (d, C₂), 134.9 (s, C₈), 132.0 (d, C₆), 126.1 (d, 2C, C₉ or 10), 125.8 (d, 2C, C₉ or 10), 119.7 (t, C₇), 113.4 (d, C₃), 54.3 (s, C₄), 43.0 (t, C₅), 34.5 (s, C₁₂), 31.3 (t, 3C, C₁₃).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for C₁₇H₂₀O₂Na [M+Na]⁺ 279.1356 found 279.1357.

SFC: AD-H, Pressure = 150 bar, CO₂/MeOH = 95:5, Flow rate = 5 mL/min, UV = 254 nm, tR = 1.71 min (major) and tR = 1.92 min (minor).

(3R)-3-(4-Ethoxyphenyl)-3-(prop-2-en-1-yl)-2,3-dihydrofuran-2-one (II.22)



MW (g/mol): 244.29

Molecular formula: C₁₅H₁₆O₃

Synthesized according general procedure C.

Yield: 82%.

$[\alpha]_D^{20} -7.1$ (*c* 0.2, CHCl₃, 90% *ee*).

IR (neat): 2981, 1790, 1510, 1249, 1042, 923 cm⁻¹.

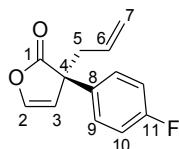
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37 (d_{app}, *J* = 8.9 Hz, 2H, H₉), 6.92 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, H₂), 6.88 (d_{app}, *J* = 8.9 Hz, 2H, H₇), 5.86 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, H₃), 5.60 (m, 1H, H₆), 5.14 (2m, 1H, H₇), 5.10 (2m, 1H, H₇), 4.03 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, H₁₂), 2.84-2.72 (m, 2H, H₅), 1.41 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, H₁₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 178.8 (s, C₁), 158.5 (s, C₁₁), 141.6 (d, C₂), 131.9 (d, C₆), 129.7 (s, C₈), 127.6 (d, 2C, C₉), 119.7 (t, C₇), 114.7 (d, 2C, C₁₀), 113.4 (d, C₃), 63.5 (t, C₁₂), 53.9 (s, C₄), 42.2 (t, C₅), 14.8 (q, C₁₃).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for C₁₅H₁₆O₃Na [M+Na]⁺ 267.0992 found 267.0991.

SFC: AD-H, Pressure = 150 bar, CO₂/MeOH = 97:3, Flow rate = 5 mL/min, UV = 254 nm, tR = 3.16 min (minor) and tR = 4.20 min (major).

(3*R*)-3-(4-Fluorophenyl)-3-(prop-2-en-1-yl)-2,3-dihydrofuran-2-one (II.23)



MW (g/mol): 218.22

Molecular formula: C₁₃H₁₁FO₂

Synthesized according general procedure C.

Yield : 88%.

$[\alpha]_D^{20} -14.3$ (*c* 0.35, CHCl₃, 91% *ee*).

IR (neat): 1791, 1509, 1235, 1105, 838 cm⁻¹.

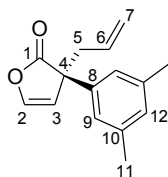
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.49-7.42 (m, 2H, H₉), 7.10-7.02 (m, 2H, H₁₀), 6.94 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, H₂), 5.88 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, H₃), 5.58 (m, 1H, H₆), 5.15 (2m, 1H, H₇), 5.12 (2m, 1H, H₇), 2.84-2.72 (m, 2H, H₅).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 178.4 (s, C₁), 162.3 (s, *J* = 246.7 Hz, C₁₁), 142.0 (d, C₂), 133.6 (s, C₈), 131.5 (d, C₆), 128.2 (d, 2C, C₉), 120.0 (t, C₇), 115.7 (d, *J* = 21.5 Hz, 2C, C₁₀), 112.9 (d, C₃), 53.9 (s, C₄), 43.5 (t, C₅).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for C₁₃H₁₁FO₂Na [M+Na]⁺ 241.0639 found 241.0635.

SFC: AD-H, Pressure = 100 bar, CO₂/MeOH = 96:4, Flow rate = 5 mL/min, UV = 254 nm, tR = 1.75 min (minor) and tR = 1.99 min (major).

(3R)-3-(3,5-Dimethylphenyl)-3-(prop-2-en-1-yl)-2,3-dihydrofuran-2-one (II.24)



MW (g/mol): 228.29

Molecular formula: C₁₅H₁₆O₂

Synthesized according general procedure C.

Yield: 82%.

$[\alpha]_D^{20}$ -2.7 (*c* 0.45, CHCl₃, 80% *ee*).

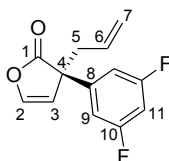
IR (neat): 2918, 1792, 1603, 1104, 1039, 734 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.07 (s, 2H, H₉), 6.94 (s, 1H, H₁₂), 6.91 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, H₂), 5.85 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, H₃), 5.61 (m, 1H, H₆), 5.15 (2m, 1H, H₇), 5.11 (2m, 1H, H₇), 2.86-2.74 (m, 2H, H₅), 2.33 (s, 6H, H₁₁).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 178.7 (s, C₁), 141.5 (d, C₂), 138.4 (s, 2C, C₁₀), 137.8 (s, C₈), 132.0 (d, C₁₂), 129.5 (d, C₆), 124.1 (d, 2C, C₉), 119.6 (t, C₇), 113.6 (d, C₃), 54.5 (s, C₄), 43.0 (t, C₅), 21.4 (q, C₁₁).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for C₁₅H₁₆O₂Na [M+Na]⁺ 251.1042 found 251.1036.

(3R)-3-(3,5-Difluorophenyl)-3-(prop-2-en-1-yl)-2,3-dihydrofuran-2-one (II.25)



MW (g/mol): 236.21

Molecular formula: C₁₃H₁₀F₂O₂

Synthesized according general procedure C.

Yield: 75%.

$[\alpha]_D^{20}$ -2.7 (*c* 0.45, CHCl₃, 72% *ee*).

IR (neat): 1793, 1504, 1144, 1094, 974 cm⁻¹.

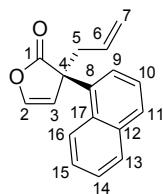
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (td, *J* = 8.3, 6.2 Hz, 1H, H₁₁), 6.93-6.79 (m, 3H, H₂ and H₉), 5.88 (t, *J* = 3.5 Hz, 1H, H₃), 5.66 (m, 1H, H₆), 5.18 (2m, 1H, H₇), 5.14 (m, 1H, H₇), 2.89 (dd, *J* = 13.5, 6.9 Hz, 1H, H₅), 2.74 (dd, *J* = 13.5, 7.8 Hz, 1H, H₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 177.6 (s, C₁), 162.4 (s, *J* = 250.1, 12.7 Hz, C₁₀), 162.4 (s, *J* = 250.1, 11.4 Hz, C₁₀), 141.9 (d, C₂), 130.9 (d, C₆), 128.6 (d, *J* = 9.7, 5.6 Hz, C₁₁), 121.1 (s, *J* = 12.0, 4.0 Hz, C₈), 120.5 (t, C₇), 112.8 (d, *J* = 5.7 Hz, C₃), 111.5 (d, *J* = 20.8, 3.9 Hz, C₉), 104.9 (d, *J* = 26.3 Hz, C₉), 52.4 (s, C₄), 41.3 (t, C₅).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for C₁₃H₁₀O₂F₂Na [M+Na]⁺ 259.0541 found 259.0542.

SFC: AD-H, Pressure = 100 bar, CO₂/*i*-PrOH = 97:3, Flow rate = 3 mL/min, UV = 254 nm, tR = 2.35 min (major) and tR = 3.31 min (minor).

(3R)-3-(Naphthalen-1-yl)-3-(prop-2-en-1-yl)-2,3-dihydrofuran-2-one (II.26)



MW (g/mol): 250.29

Molecular formula: C₁₇H₁₄O₂

Synthesized according general procedure C.

Yield: 50%.

[α]_D²⁰ +123.5 (*c* 0.55, CHCl₃, 88% *ee*).

IR (neat): 1789, 1141, 1104, 1037, 776 cm⁻¹.

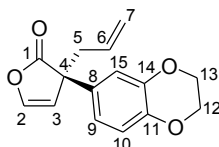
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.90 (m, 1H, H_{Ar}), 7.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.64 (dd, *J* = 7.4, 1.2 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.58-7.42 (m, 3H, H_{Ar}), 6.97 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, H₂), 6.06 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, H₃), 5.78 (m, 1H, H₆), 5.25 (2m, 1H, H₇), 5.21 (2m, 1H, H₇), 3.32 (dd, *J* = 13.6, 6.8 Hz, 1H, H₅), 3.03 (dd, *J* = 13.6, 7.8 Hz, 1H, H₅).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 178.8 (s, C₁), 141.6 (d, C₂), 134.8 (s, C₈ or C₁₂ or C₁₇), 133.1 (s, C₈ or C₁₂ or C₁₇), 131.5 (d, C₆), 131.0 (s, C₈ or C₁₂ or C₁₇), 129.7 (d, C_{Ar}), 129.4 (d, C_{Ar}), 126.3 (d, C_{Ar}), 125.6 (d, C_{Ar}), 125.3 (d, C_{Ar}), 125.0 (d, C_{Ar}), 124.0 (d, C_{Ar}), 120.3 (t, C₇), 114.7 (d, C₃), 56.0 (s, C₄), 41.7 (t, C₅).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for C₁₇H₁₄O₂Na [M+Na]⁺ 273.0886 found 273.0888.

SFC: OD-H, Pressure = 100 bar, CO₂/MeOH = 95:5, Flow rate = 5 mL/min, UV = 254 nm, tR = 5.40 min (minor) and tR = 6.10 min (major).

(3R)-3-(2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-3-(prop-2-en-1-yl)-2,3-dihydrofuran-2-one (II.27)



MW (g/mol): 258.27

Molecular formula: C₁₅H₁₄O₄

Synthesized according general procedure C.

Yield: 85%. [α]_D²⁰ -9.0 (c 0.2, CHCl₃, 80% ee).

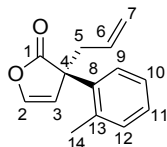
IR (neat): 2933, 1790, 1509, 1288, 1068 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.99 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H₂), 6.93 (dd_{app}, *J* = 2.4, 8.5 Hz, 1H, H₉), 6.91 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H, H₁₅), 6.85 (d_{app}, *J* = 8.5 Hz, 1H, H₁₀), 5.81 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, H₃), 5.60 (m, 1H, H₆), 5.14 (2m, 1H, H₇), 5.11 (2m, 1H, H₇), 4.26 (s, 4H, H₁₂ and H₁₃), 2.83-2.69 (m, 2H, H₅). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 178.6 (s, C₁), 143.6 (s, C₁₁ or C₁₄), 143.2 (s, C₁₁ or C₁₄), 141.7 (d, C₂), 131.9 (d, C₆), 130.9 (s, C₈), 119.8 (t, C₇), 119.4 (d, C_{Ar}), 117.5 (d, C_{Ar}), 115.6 (d, C_{Ar}), 113.3 (d, C₃), 64.4 (t, 2C, C₁₂ and C₁₃), 53.8 (s, C₄), 43.0 (t, C₅).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for C₁₆H₁₄O₆Na [M+Na]⁺ 281.0784 found 281.0783.

SFC: AD-H, Pressure = 150 bar, CO₂/*i*-PrOH = 92:8, Flow rate = 5 mL/min, UV = 254 nm, tR = 2.74 min (major) and tR = 3.01 min (minor).

(3R)-3-(2-Methylphenyl)-3-(prop-2-en-1-yl)-2,3-dihydrofuran-2-one (II.28)



MW (g/mol): 214.26

Molecular formula: C₁₄H₁₄O₂

Synthesized according general procedure C.

Yield: 51%.

$[\alpha]_D^{20} +87.6$ (*c* 0.60, CHCl₃, 87% *ee*).

IR (neat): 1790, 1139, 1093, 1038, 733 cm⁻¹.

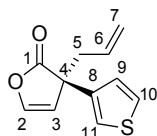
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (m, 1H, H_{Ar}), 7.25-7.21 (m, 2H, H_{Ar}), 7.17 (m, 1H, H_{Ar}), 6.92 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, H₂), 5.73 (m, 1H, H₆), 5.62 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, H₃), 5.26-5.18 (2m, 2H, H₇), 3.01 (dd, *J* = 13.3, 6.8 Hz, 1H, H₅), 2.90 (dd, *J* = 13.3, 7.7 Hz, 1H, H₅), 2.33 (s, 3H, H₁₄).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 178.9 (s, C₁), 141.5 (d, C₂), 137.0 (s, C₈ or C₁₃), 135.3 (s, C₈ or C₁₃), 132.5 (d, C_{Ar}), 131.3 (d, C₆), 128.0 (d, C_{Ar}), 126.8 (d, C_{Ar}), 126.4 (d, C_{Ar}), 120.5 (t, C₇), 113.2 (d, C₃), 55.1 (s, C₄), 41.0 (t, C₅), 20.3 (s, C₁₄).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for C₁₄H₁₄O₂Na [M+Na]⁺ 237.0886 found 237.0885.

SFC: AD-H, Pressure = 100 bar, CO₂/MeOH = 95:5, Flow rate = 5 mL/min, UV = 254 nm, tR = 1.85 min (minor) and tR = 2.08 min (major).

(3R)-3-(Prop-2-en-1-yl)-3-(thiophen-3-yl)-2,3-dihydrofuran-2-one (II.29)



MW (g/mol): 206.29

Molecular formula: C₁₁H₁₀O₂S

Synthesized according general procedure C.

Yield: 75%.

$[\alpha]_D^{20} +3.4$ (*c* 0.20, CHCl₃, 81% *ee*).

IR (neat): 1791, 1106, 1038, 851 cm⁻¹.

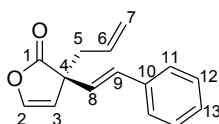
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35 (m, 1H, H_{Ar}), 7.23 (m, 1H, H_{Ar}), 7.18 (m, 1H, H_{Ar}), 6.92 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, H₂), 5.84 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, H₃), 5.62 (m, 1H, H₆), 5.19-5.09 (2m, 2H, H₇), 2.83-2.73 (m, 2H, H₅).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 178.3 (s, C₁), 142.3 (d, C₂), 138.6 (s, C₈), 131.9 (d, C₆), 126.8 (d, C_{Ar}), 126.1 (d, C_{Ar}), 122.0 (d, C_{Ar}), 120.1 (t, C₇), 113.5 (d, C₃), 52.7 (s, C₄), 43.1 (t, C₅).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for C₁₁H₁₀O₂SNa [M+Na]⁺ 229.0294 found 229.0293.

SFC: OD-H, Pressure = 100 bar, CO₂/MeOH = 99:1, Flow rate = 3 mL/min, UV = 254 nm, tR = 4.25 min (major) and tR = 4.59 min (minor).

(3S)-3-[(E)-2-Phenylethenyl]-3-(prop-2-en-1-yl)-2,3-dihydrofuran-2-one (II.30)



MW (g/mol): 226.27

Molecular formula: C₁₅H₁₄O₂

Synthesized according general procedure C.

Yield: 74%.

[α]²⁰_D +38.1 (*c* 0.2, CHCl₃, 82% *ee*).

IR (neat): 2925, 1791, 1522, 1121, 969, 728 cm⁻¹.

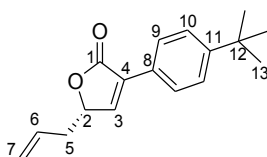
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.24 (m, 5H, H_{Ar}), 6.89 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, H₂), 6.50 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, H₉), 6.23 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, H₁₀), 5.76-5.64 (m, 2H, H₆ and H₃), 5.18 (2m, 1H, H₇), 5.16 (2m, 1H, H₇), 2.60 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, H₅).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 178.1 (s, C₁), 141.9 (d, C₂), 136.0 (s, C₁₀), 131.7 (d, C₆ or C₉), 131.5 (d, C₆ or C₉), 128.7 (d, 2C, C₁₂), 128.1 (d, C₈ or C₁₃), 127.1 (d, C₈ or C₁₃), 126.5 (d, 2C, C₁₁), 119.9 (t, C₇), 112.3 (d, C₃), 53.4 (s, C₄), 41.8 (t, C₅).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for C₁₅H₁₄O₂Na [M+Na]⁺ 249.0886 found 249.0888.

SFC: OD-H, Pressure = 100 bar, CO₂/MeOH = 98:2, Flow rate = 4 mL/min, UV = 254 nm, t_R = 4.13 min (minor) and t_R = 4.35 min (major).

(5S)-3-(4-*tert*-butylphenyl)-5-(prop-2-en-1-yl)-2,5-dihydrofuran-2-one (II.33)



MW (g/mol): 256.34

Molecular formula: C₁₇H₂₀O₂

Synthesized according general procedure D.

[α]²⁰_D +18.5 (*c* 0.075, CHCl₃).

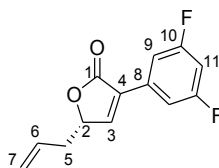
IR (neat): 2962, 1754, 1335, 1105, 968, 839 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (d_{app}, *J* = 8.8 Hz, 2H, H₉), 7.52 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H₃), 7.45 (d_{app}, *J* = 8.8 Hz, 2H, H₁₀), 5.82 (m, 1H, H₆), 5.24 (2m, 1H, H₇), 5.20 (2m, 1H, H₇), 5.09 (td, *J* = 6.4, 1.8 Hz, 1H, H₂), 2.66-2.49 (m, 2H, H₅), 1.34 (s, 9H, H₁₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.7 (s, C₁), 152.7 (s, C₁₁), 146.5 (d, C₃), 132.0 (s, C₄ or C₈), 131.3 (d, C₆), 126.8 (d, 2C, C₉), 126.7 (s, C₄ or C₈), 125.6 (d, 2C, C₁₀), 119.6 (t, C₇), 79.5 (d, C₂), 37.8 (t, C₅), 34.8 (s, C₁₂), 31.2 (q, 3C, C₁₃).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for C₁₇H₂₀O₂Na [M+Na]⁺ 279.1355 found 279.1356.

(5S)-3-(3,5-Difluorophenyl)-5-(prop-2-en-1-yl)-2,5-dihydrofuran-2-one (II.34)



MW (g/mol): 236.21

Molecular formula: C₁₃H₁₀F₂O₂

Synthesized according general procedure D.

[α]_D²⁰ +16.1 (*c* 0.20, CHCl₃).

IR (neat): 1753, 1505, 1099, 982 cm⁻¹.

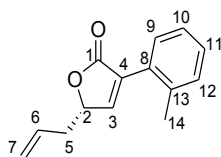
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.33 (td, *J* = 8.8, 6.6 Hz, 1H, H₁₁), 7.77 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H, H₃), 7.00-6.86 (6m, 2H, H₉), 5.82 (m, 1H, H₆), 5.28-5.19 (2m, 2H, H₇), 5.14 (td, *J* = 6.4, 1.7 Hz, 1H, H₂), 5.14 (td, 2H, H₅).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.4 (s, C₁), 163.0 (s, *J* = 252.1, 12.0 Hz, C₁₀), 161.0 (s, *J* = 255.0, 11.3 Hz, C₁₀), 151.1 (d, *J* = 11.8 Hz, C₃), 131.0 (d, C₆), 130.6 (s, *J* = 8.7 Hz, C₁₁), 124.7 (d, C₈), 119.8 (t, C₇), 113.9 (s, C₄), 111.6 (d, *J* = 21.1 Hz, C₉), 104.3 (d, *J* = 26.0 Hz, C₉), 80.0 (d, C₂), 37.5 (t, C₅).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for C₁₃H₁₀O₂F₂Na [M+Na]⁺ 259.0541 found 259.0544.

SFC: AD-H, Pressure = 100 bar, CO₂/MeOH = 95:5, Flow rate = 3 mL/min, UV = 254 nm, tR = 4.39 min (minor) and tR = 4.65 min (major).

(5S)-3-(2-Methylphenyl)-5-(prop-2-en-1-yl)-2,5-dihydrofuran-2-one (II.35)



MW (g/mol): 214.26

Molecular formula: C₁₄H₁₄O₂

Synthesized according general procedure D.

$[\alpha]_D^{20}$ +43.0 (*c* 0.175, CHCl₃).

IR (neat): 1752, 1132, 1107, 914 cm⁻¹.

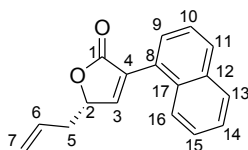
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.33 (m, 2H, H₃ and H_{Ar}), 7.31-7.21 (m, 3H, H_{Ar}), 5.83 (m, 1H, H₆), 5.29-5.20 (2m, 2H, H₇), 5.16 (td, *J* = 6.2, 1.7 Hz, 1H, H₂), 2.68-2.58 (m, 2H, H₅), 2.35 (s, 3H, H₁₄).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.9 (s, C₁), 150.8 (d, C₃), 136.5 (s, C₄ or C₈ or C₁₃), 134.0 (s, C₄ or C₈ or C₁₃), 131.0 (d, C₆), 130.6 (d, C_{Ar}), 129.5 (d, C_{Ar}), 129.5 (s, C₄ or C₈ or C₁₃), 129.1 (d, C_{Ar}), 125.9 (d, C_{Ar}), 119.8 (t, C₇), 80.0 (d, C₂), 37.6 (t, C₅), 20.4 (q, C₁₄).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for C₁₄H₁₄O₂Na [M+Na]⁺ 237.0886 found 237.0886.

SFC: OD-H, Pressure = 100 bar, CO₂/MeOH = 93:7, Flow rate = 5 mL/min, UV = 254 nm, t_R = 2.40 min (minor) and t_R = 2.54 min (major).

(5S)-3-(2-Methylphenyl)-5-(prop-2-en-1-yl)-2,5-dihydrofuran-2-one (II.36)



MW (g/mol): 250.29

Molecular formula: C₁₇H₁₄O₂

Synthesized according general procedure D.

$[\alpha]_D^{20}$ +18.8 (*c* 0.375, CHCl₃).

IR (neat): 1754, 1140, 1084, 777 cm⁻¹.

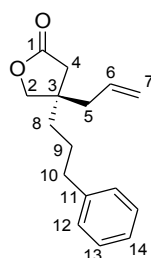
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.94-7.87 (m, 3H, H_{Ar}), 7.60 (m, 1H, H_{Ar}), 7.57 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, H₂), 7.55-7.50 (m, 3H, H_{Ar}), 5.91 (m, 1H, H₆), 5.34-5.26 (3m, 3H, H₂ and H₇), 2.78-2.55 (m, 2H, H₅).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 172.2 (s, C₁), 151.9 (d, C₃), 133.7 (s, C₄ or C₈ or C₁₂ or C₁₇), 132.8 (s, C₄ or C₈ or C₁₂ or C₁₇), 131.1 (s, C₄ or C₈ or C₁₂ or C₁₇), 131.1 (d, C₆), 129.6 (d, C_{Ar}), 128.7 (d, C_{Ar}), 127.6 (d, C_{Ar}), 127.4 (s, C₄ or C₈ or C₁₂ or C₁₇), 126.7 (d, C_{Ar}), 126.1 (d, C_{Ar}), 125.1 (d, C_{Ar}), 124.5 (d, C_{Ar}), 119.9 (t, C₇), 80.3 (d, C₂), 37.7 (t, C₅).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for C₁₇H₁₄O₂Na [M+Na]⁺ 273.0886 found 273.0888.

SFC: OD-H, Pressure = 100 bar, CO₂/MeOH = 90:10, Flow rate = 5 mL/min, UV = 254 nm, tR = 8.97 min (major) and tR = 12.29 min (minor).

(4R)-4-(3-Phenylpropyl)-4-(prop-2-en-1-yl)oxolan-2-one (II.42)



MW (g/mol): 244.33

Molecular formula: C₁₆H₂₀O₂

Synthesized according general procedure I.

Yield: 78%.

[α]²⁰_D +9.6 (*c* 0.05, CHCl₃, 81% *ee*).

IR (neat): 2927, 1776, 1173, 1024 cm⁻¹.

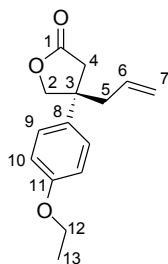
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33-7.28 (m, 2H, H_{Ar}), 7.24-7.13 (m, 3H, H_{Ar}), 5.68 (m, 1H, H₆), 5.18-5.09 (2m, 2H, H₇), 4.08 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, H₂), 3.98 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, H₂), 2.63 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, H₁₀), 2.39 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H, H₄), 2.30 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H, H₄), 2.22 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, H₅), 1.68-1.57 (m, 2H, H₉), 1.55-1.49 (m, 2H, H₈).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 176.7 (s, C₁), 141.5 (s, C₁₁), 132.4 (d, C₆), 128.5 (d, 2C, C_{Ar}), 128.3 (d, 2C, C_{Ar}), 126.1 (d, C_{Ar}), 119.6 (t, C₇), 76.6 (t, C₂), 42.6 (s, C₃), 40.7 (t, C₅), 39.6 (t, C₄), 36.5 (t, C₉), 36.1 (t, C₁₀), 26.0 (t, C₈).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for C₁₆H₂₀O₂Na [M+Na]⁺ 267.1355 found 267.1359.

SFC: AD-H, Pressure = 100 bar, CO₂/MeOH = 95:5, Flow rate = 5 mL/min, UV = 254 nm, tR = 6.25 min (minor) and tR = 7.93 min (major).

4*R*)-4-(4-Ethoxyphenyl)-4-(prop-2-en-1-yl)oxolan-2-one (II.43)



MW (g/mol): 246.30

Molecular formula: C₁₅H₁₈O₃

Synthesized according general procedure I.

Yield: 79%.

[α]²⁰_D +29.0 (*c* 0.225, CHCl₃, 86% *ee*).

IR (neat): 1778, 1516, 1248, 1171, 1028 cm⁻¹.

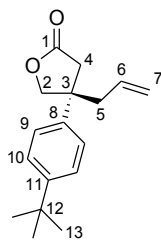
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.97 (d_{app}, *J* = 8.9 Hz, 2H, H₉), 6.87 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, H₁₀), 5.46 (m, 1H, H₆), 5.12-5.04 (2m, 2H, H₇), 4.52 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H₂), 4.36 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H₂), 4.02 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, H₁₂), 2.82 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H, H₄), 2.77 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H, H₄), 2.47 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, H₅), 1.41 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, H₁₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 176.2 (s, C₁), 158.0 (s, C₁₁), 134.4 (s, C₈), 132.5 (d, C₆), 126.9 (d, 2C, C₉), 119.9 (t, C₇), 114.7 (d, 2C, C₁₀), 76.5 (t, C₂), 63.5 (t, C₁₂), 46.8 (s, C₃), 45.1 (t, C₅), 39.6 (t, C₄), 14.8 (q, C₁₃).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for C₁₅H₁₈O₃Na [M+Na]⁺ 269.1148 found 269.1149.

SFC: AD-H, Pressure = 100 bar, CO₂/MeOH = 93:7, Flow rate = 5 mL/min, UV = 254 nm, t_R = 7.26 min (minor) and t_R = 20 min (major).

(4*R*)-4-(4-Tert-butylphenyl)-4-(prop-2-en-1-yl)oxolan-2-one (II.44)



MW (g/mol): 258.35

Molecular formula: C₁₇H₂₂O₂

Synthesized according general procedure I.

Yield: 81%.

[α]²⁰_D +9.4 (*c* 0.525, CHCl₃, 82% *ee*).

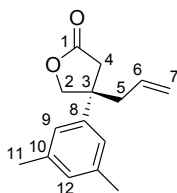
IR (neat): 2963, 1783, 1170, 1029, 832 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39 (d_{app}, *J* = 8.5 Hz, 2H, H₉), 7.01 (d_{app}, *J* = 8.5 Hz, 2H, H₁₀), 5.49 (m, 1H, H₆), 5.14 (s, 1H, H₇), 5.10 (2m, 1H, H₇), 4.56 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H₂), 4.40 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H₂), 2.86 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H, H₄), 2.81 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H, H₄), 2.50 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, H₅), 1.33 (s, 9H, H₁₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 176.2 (s, C₁), 150.2 (s, C₈ or C₁₁), 139.6 (s, C₈ or C₁₁), 132.5 (d, C₆), 125.7 (d, 2C, C₉ or C₁₀), 125.6 (d, 2C, C₉ or C₁₀), 119.8 (t, C₇), 76.4 (t, C₂), 47.0 (s, C₁₂), 45.1 (t, C₅), 39.4 (t, C₄), 34.5 (s, C₃), 31.3 (q, 3C, C₁₃).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for C₁₇H₂₂O₂Na [M+Na]⁺ 281.1512 found 281.1512.

(4R)-4-(3,5-Dimethylphenyl)-4-(prop-2-en-1-yl)oxolan-2-one (II.45)



MW (g/mol): 230.30

Molecular formula: C₁₅H₁₈O₂

Synthesized according general procedure I.

Yield: 73%.

[α]²⁰_D +17.7 (*c* 0.40, CHCl₃, 80% *ee*).

IR (neat): 1781, 1605, 1170, 1021 cm⁻¹.

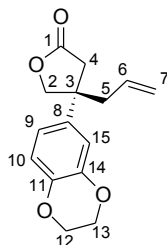
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.93 (s, 1H, H₁₂), 6.66 (s, 2H, H₉), 5.48 (m, 1H, H₆), 5.13 (s, 1H, H₇), 5.10 (2m, 1H, H₇), 4.55 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, H₂), 4.38 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, H₂), 2.84 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H, H₄), 2.78 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H, H₄), 2.48 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, H₅), 2.33 (s, 6H, H₁₁).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 176.3 (s, C₁), 142.6 (s, C₈), 138.4 (s, 2C, C₁₀), 132.5 (d, C₆), 128.9 (d, C₁₂), 123.7 (d, 2C, C₉), 119.8 (t, C₇), 76.3 (t, C₂), 47.2 (s, C₃), 45.2 (t, C₅), 39.3 (t, C₄), 21.4 (q, 2C, C₁₃).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for C₁₅H₁₈O₂Na [M+Na]⁺ 253.1199 found 253.1200.

SFC: OD-H, Pressure = 100 bar, CO₂/MeOH = 98:2, Flow rate = 4 mL/min, UV = 254 nm, t_R = 22.68 min (major) and t_R = 24.42 min (minor).

(4R)-4-(2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-4-(prop-2-en-1-yl)oxolan-2-one (II.46)



MW (g/mol): 260.28

Molecular formula: C₁₅H₁₆O₄

Synthesized according general procedure I.

Yield: 86%.

$[\alpha]_D^{20} +17.9$ (*c* 0.575, CHCl₃, 75% *ee*).

IR (neat): 1776, 1510, 1286, 1255, 1176, 1066, 1027 cm⁻¹.

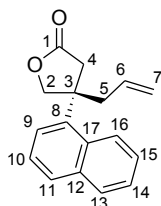
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H₁₀), 6.58 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H₁₅), 6.54 (dd, *J* = 8.4, 2.3 Hz, 1H, H₉), 5.48 (m, 1H, H₆), 5.15-5.06 (2m, 2H, H₇), 4.49 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H₂), 4.34 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H₂), 4.27 (s, 4H, H₁₂ and H₁₃), 2.80 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H, H₄), 2.74 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H, H₄), 2.46 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, H₅).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 176.1 (s, C₁), 143.6 (s, C₈ or C₁₁ or C₁₄), 142.7 (s, C₈ or C₁₁ or C₁₄), 135.9 (s, C₈ or C₁₁ or C₁₄), 132.4 (d, C₆), 119.9 (t, C₇), 118.8 (d, C₉), 117.5 (d, C₁₀), 114.9 (t, C₁₅), 76.3 (t, C₂), 64.4 (t, C₁₂), 64.3 (t, C₁₃), 46.8 (s, C₃), 45.0 (t, C₅), 39.5 (t, C₄).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for C₁₅H₁₆O₄Na [M+Na]⁺ 283.0941 found 283.0944.

SFC: OD-H, Pressure = 100 bar, CO₂/MeOH = 94:6, Flow rate = 5 mL/min, UV = 254 nm, tR = 6.63 min (major) and tR = 7.62 min (minor).

(4*R*)-4-(Naphthalen-1-yl)-4-(prop-2-en-1-yl)oxolan-2-one (II.47)



MW (g/mol): 252.31

Molecular formula: C₁₇H₁₆O₂

Synthesized according general procedure I.

Yield: 65%.

$[\alpha]_D^{20} +62.7$ (*c* 0.25, CHCl₃, 87% *ee*).

IR (neat): 1778, 1186, 1023, 777 cm⁻¹.

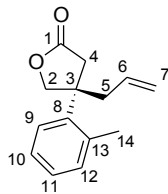
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.96-7.86 (m, 2H, H_{Ar}), 7.82 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.59-7.50 (m, 2H, H_{Ar}), 7.45 (dd, *J* = 8.3, 7.3 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.11 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, H_{Ar}), 5.42 (m, 1H, H₆), 5.15-5.07 (m, 2H, H₇), 5.03 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, H₂), 4.64 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, H₂), 3.20 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H, H₄), 3.11 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H, H₄), 2.84 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, H₅).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 175.9 (s, C₁), 138.5 (s, C_{Ar}), 134.8 (s, C_{Ar}), 132.5 (d, C₆), 130.8 (s, C_{Ar}), 129.9 (d, C_{Ar}), 128.8 (d, C_{Ar}), 126.3 (d, C_{Ar}), 125.7 (d, C_{Ar}), 125.4 (d, C_{Ar}), 125.1 (d, C_{Ar}), 124.3 (d, C_{Ar}), 119.9 (t, C₇), 76.7 (t, C₂), 48.5 (s, C₃), 43.3 (t, C₅), 41.1 (t, C₄).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for C₁₇H₁₆O₂Na [M+Na]⁺ 275.1043 found 275.1045.

SFC: OD-H, Pressure = 100 bar, CO₂/MeOH = 95:5, Flow rate = 5 mL/min, UV = 254 nm, t_R = 9.42 min (major) and t_R = 15.68 min (minor).

(4*R*)-4-(2-Methylphenyl)-4-(prop-2-en-1-yl)oxolan-2-one (II.48)



MW (g/mol): 216.28

Molecular formula: C₁₄H₁₆O₂

Synthesized according general procedure I.

Yield: 67%.

[α]²⁰_D +44.7 (*c* 0.2, CHCl₃, 87% *ee*).

IR (neat): 1782, 1181, 1033 cm⁻¹.

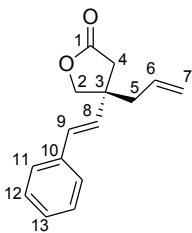
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.22-7.17 (m, 3H, H_{Ar}), 6.86 (m, 1H, H_{Ar}), 5.46 (m, 1H, H₆), 5.14 (m, 1H, H₇), 5.10 (m, 1H, H₇), 4.76 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H₂), 4.49 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H₂), 2.97 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H, H₄), 2.91 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H, H₄), 2.53 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H₅), 2.38 (s, 3H, H₁₄).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 176.0 (s, C₁), 140.5 (s, C₈ or C₁₃), 135.1 (s, C₈ or C₁₃), 132.6 (d, C₆), 132.4 (d, C_{Ar}), 127.5 (d, C_{Ar}), 127.4 (d, C_{Ar}), 126.3 (d, C_{Ar}), 120.0 (t, C₇), 76.4 (t, C₂), 48.3 (s, C₃), 42.7 (t, C₅), 40.6 (t, C₄), 21.8 (q, C₁₄).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for C₁₄H₁₆O₂Na [M+Na]⁺ 239.1043 found 239.1042.

SFC: OD-H, Pressure = 100 bar, CO₂/MeOH = 95:5, Flow rate = 5 mL/min, UV = 254 nm, t_R = 3.10 min (major) and t_R = 3.28 min (minor).

(4*R*)-4-[(*E*)-2-Phenylethenyl]-4-(prop-2-en-1-yl)oxolan-2-one (II.49)



MW (g/mol): 228.29

Molecular formula: C₁₅H₁₆O₂

Synthesized according general procedure I.

Yield: 89%.

[α]²⁰_D -20.6 (*c* 0.125, CHCl₃, 83% *ee*).

IR (neat): 1779, 1172, 1020 cm⁻¹.

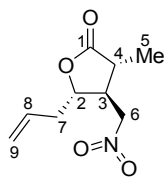
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.24 (m, 5H, H_{Ar}), 6.44 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, H₉), 6.21 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, H₈), 5.77 (m, 1H, H₆), 5.21 (m, 1H, H₇), 5.18 (m, 1H, H₇), 4.28-4.22 (m, 2H, H₂), 2.68 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H, H₄), 2.57 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H, H₄), 2.45 (d_{app}, *J* = 7.4 Hz, 2H, H₅).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 176.0 (s, C₁), 136.2 (s, C_{Ar}), 132.4 (d, C₆), 130.9 (d, C₈), 130.2 (d, C₉), 128.7 (d, 2C, C_{Ar}), 128.0 (d, C_{Ar}), 126.3 (d, 2C, C_{Ar}), 119.9 (t, C₇), 76.0 (t, C₂), 45.4 (s, C₃), 42.3 (t, C₅), 39.3 (t, C₄).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for C₁₅H₁₆O₂Na [M+Na]⁺ 251.1042 found 251.1044.

SFC: OD-H, Pressure = 100 bar, CO₂/MeOH = 95:5, Flow rate = 5 mL/min, UV = 254 nm, t_R = 11.12 min (major) and t_R = 15.71 min (minor).

(3*R*,4*S*,5*S*)-3-Methyl-4-(nitromethyl)-5-(prop-2-en-1-yl)oxolan-2-one (II.51)



MW (g/mol): 199.20

Molecular formula: C₉H₁₃NO₄

To a solution of **II.7** (1.68 mmol, 1.0 equiv.) in distilled CH₃NO₂ (87.4 mmol, 4.7 mL, 62 equiv.) was added distilled DBU (0.34 mmol, 50 μ L, 0.2 equiv.) at room temperature and the reaction mixture was stirred for 30 h at the same temperature. The solvent was removed under reduce pressure and the residue was purified by flash chromatography (SiO₂. EtOAc/PE: 15/85) to afford **6** (234 mg) as a yellow oil.

Yield: 40%.

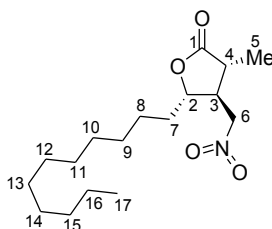
$[\alpha]_D^{20}$ +3.0 (*c* 0.11, CHCl₃).

IR (neat): 1769, 1552, 1381, 1178, 987, 925 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.81 (m, 1H, H₈), 5.25 (m, 1H, H₉), 5.22 (m, 1H, H₉), 4.60-4.49 (m, 2H, H₆), 4.30 (m, 1H, H₂), 2.66-2.41 (m, 4H, H₃, H₄ and H₇), 1.32 (dd, *J* = 6.7, 2.7 Hz, 3H, H₅).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 176.2 (s, C₁), 131.1 (d, C₈), 120.3 (t, C₉), 79.1 (d, C₂), 75.8 (t, C₆), 45.9 (d, C₃ or C₄), 39.3 (d, C₃ or C₄), 37.9 (t, C₇), 14.3 (q, C₅).

(3*R*,4*S*,5*S*)-3-Methyl-4-(nitromethyl)-5-undecyloxolan-2-one (II.52)



MW (g/mol): 313.43

Molecular formula: C₁₇H₃₁NO₄

Synthesized according general procedure J.

Yield: 47%.

$[\alpha]_D^{20}$ -18.8 (*c* 0.2, CHCl₃).

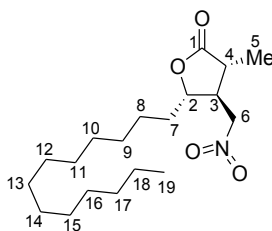
IR (neat): 2925, 2855, 1771, 1555, 1381, 1188 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.53 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H, H₆), 4.18 (m, 1H, H₂), 2.56-2.49 (m, 2H, H₃ and H₄), 1.76-1.48 (m, 4H, H_{chain}), 1.46-1.19 (m, 19H, H_{chain}), 0.88 (t_{app}, *J* = 6.8 Hz, 3H, H₁₇).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 176.5 (s, C₁), 80.3 (d, C₂), 76.0 (t, C₆), 47.1 (d, C₃ or C₄), 39.4 (d, C₃ or C₄), 34.3 (t, C_{chain}), 31.8 (t, C_{chain}), 29.6-29.0 (t, 6C, C_{chain}), 25.5 (t, C_{chain}), 22.7 (t, C_{chain}), 14.3 (q, C₅), 13.9 (q, C₁₇).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for C₁₇H₃₁NO₄Na [M+Na]⁺ 336.2147 found 336.2145.

(3*R*,4*S*,5*S*)-3-Methyl-4-(nitromethyl)-5-tridecyloxolan-2-one (II.53)



MW (g/mol): 341.48

Molecular formula: C₁₉H₃₅NO₄

Synthesized according general procedure J.

Yield: 44%.

[α]_D²⁰ -6.7 (*c* 0.67, CHCl₃).

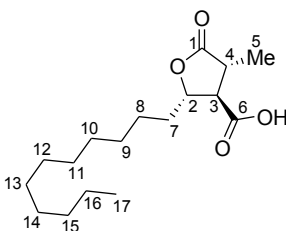
IR (neat): 2926, 2856, 1773, 1556, 1381, 1189 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.53 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H, H₆), 4.18 (m, 1H, H₂), 2.57-2.47 (m, 2H, H₃ and H₄), 1.77-1.48 (m, 5H, H_{chain}), 1.46-1.19 (m, 22H, H_{chain}), 0.88 (t_{app}, *J* = 6.8 Hz, 3H, H₁₇).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 176.4 (s, C₁), 80.3 (t, C₆), 75.9 (d, C₂), 47.1 (d, C₃ or C₄), 39.4 (d, C₃ or C₄), 34.4 (t, C_{chain}), 31.8 (t, C_{chain}), 29.6-29.0 (t, 8C, C_{chain}), 25.5 (t, C_{chain}), 22.7 (t, C_{chain}), 14.3 (q, C₅), 14.1 (q, C₁₉).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for C₁₉H₃₅NO₄Na [M+Na]⁺ 364.2458 found 364.2457.

(-)-Nephrosteranic acid



MW (g/mol): 298.42

Molecular formula: C₁₇H₃₀O₄

Synthesized according general procedure K.

Yield: 70%.

[α]²⁰_D -13.8 (*c* 0.50, CHCl₃).

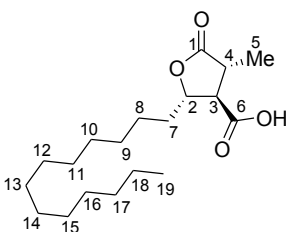
IR (neat): 2924, 2855, 1746, 1576, 1177 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.49 (td, *J* = 8.9, 3.9 Hz, 1H, H₂), 2.99 (dq, *J* = 11.3, 7.1 Hz, 1H, H₄), 2.71 (dd, *J* = 11.3, 9.5 Hz, 1H, H₃), 1.83 (m, 1H, H₇), 1.72 (m, 1H, H₇), 1.60-1.15 (m, 21H, H_{chain} and H₅), 0.89 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H, H₁₇).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 176.6 (s, C₁ or C₆), 175.0 (s, C₁ or C₆), 79.3 (d, C₂), 53.8 (d, C₃), 39.8 (d, C₄), 34.9 (t, C_{chain}), 31.9 (t, C_{chain}), 29.7-29.2 (t, 6C, C_{chain}), 25.3 (t, C_{chain}), 22.7 (t, C_{chain}), 14.5 (q, C₅), 14.1 (q, C₁₇).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for C₁₇H₃₀O₄Na [M+Na]⁺ 297.2060 found 297.2063.

(-)-Rocellaric acid



MW (g/mol): 326.47

Molecular formula: C₁₉H₃₄O₄

Synthesized according general procedure K.

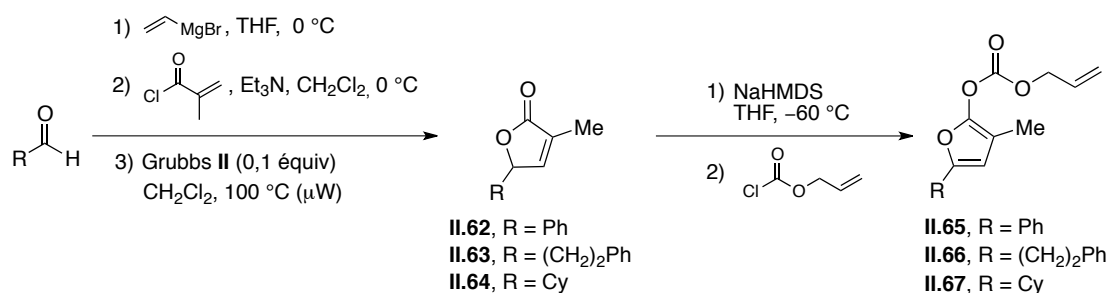
Yield: 75%.

[α]²⁰_D -14.9 (*c* 0.45, CHCl₃).

IR (neat): 2924, 2855, 1745, 1576, 1175 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.49 (m, 1H, H₂), 2.99 (m, 1H, H₄), 2.70 (m, 1H, H₃), 1.83 (m, 1H, H₇), 1.72 (m, 1H, H₇), 1.60-1.15 (m, 25H, H_{chain} and H₅), 0.89 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H, H₁₉).
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 176.6 (s, 2C, C₁ and C₆), 79.4 (d, C₂), 54.0 (d, C₃), 39.8 (d, C₄), 34.9 (t, C_{chain}), 31.9 (t, C_{chain}), 29.7-29.2 (t, 8C, C_{chain}), 25.3 (t, C_{chain}), 22.7 (t, C_{chain}), 14.5 (q, C₅), 14.1 (q, C₁₉).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for C₁₉H₃₃O₄Na [M+Na]⁺ 325.2373 found 325.2380.



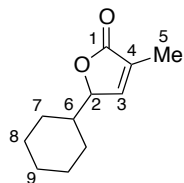
L. General procedure for addition of vinyl grignard. To a stirred solution of aldehyde (1 mmol, 1 equiv) in anhydrous THF (5 mL) at 0 °C was added vinyl grignard (1.3 mmol of a 1.0 M in THF, 1.3 equiv). The reaction mixture was stirred for 1 h at the same temperature and a saturated solution of NH₄Cl was then added and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 20 mL). The combined organic phases were dried over MgSO₄, filtered and evaporated under reduced pressure to afford a crude residue, which was purified by flash chromatography over silica gel to afford the corresponding allylic alcohol.

M. General procedure for acylation with méthacryloyle chloride. To a stirred solution of allylic alcohol (1 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (5 mL) at 0 °C were successively added DIPEA (3 mmol, 3 equiv) and méthacryloyle chloride (1.5 mmol, 1.5 equiv). The reaction mixture was stirred for 2 h at the same temperature and a saturated solution of NH₄Cl was then added and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). The combined organic phases were dried over MgSO₄, filtered and evaporated under reduced pressure to afford a crude residue, which was purified by flash chromatography over silica gel to afford the corresponding allylic ester.

N. General procedure for ring closing metathesis. To a solution of allylic ester (1 mmol, 1 equiv.) in anhydrous CH₂Cl₂ (10 mL) at room temperature was added Hoveyda-Grubbs II catalyst (0.05 mmol, 0.05 equiv.) and the reaction mixture was stirred for 12 h at 40 °C. The

solvent was then removed under reduced pressure and the residue was purified by flash column chromatography over silica gel to afford the desired lactone.

5-cyclohexyl-3-methyl-2,5-dihydrofuran-2-one (II.64)



MW (g/mol): 180.24

Molecular formula: C₁₁H₁₆O₂

Synthesized according general procedure L, M and N starting from cyclohexane carboxaldehyde.⁴⁴

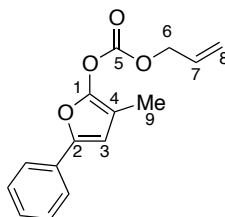
Yield: 15% (3 steps).

IR (neat): 2925, 1746, 1450 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.05 (t_{app}, *J* = 1.6 Hz, 1H, H₃), 4.67 (m, 1H, H₂), 1.91 (t, *J* = 1.6 Hz, 3H, H₅), 1.83-1.55 (m, 6H, H_{Cy}), 1.30-1.00 (m, 5H, H_{Cy}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 174.4 (s, C₁), 147.5 (d, C₃), 130.1 (s, C₄), 85.2 (d, C₂), 41.4 (d, C₆), 28.5 (t, C_{Cy}), 28.3 (t, C_{Cy}), 26.1 (t, C_{Cy}), 25.8 (t, C_{Cy}), 25.7 (t, C_{Cy}), 10.7 (q, C₅).

3-methyl-5-phenylfuran-2-yl prop-2-en-1-yl carbonate (II.65)



MW (g/mol): 258.27

Molecular formula: C₁₅H₁₄O₄

Synthesized according general procedure A, starting from II.62.⁴⁵

Yield: 79%.

IR (neat): 1777, 1205 925 cm⁻¹.

⁴⁴ D. Brandt, V. Bellosta, J. Cossy, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5594.

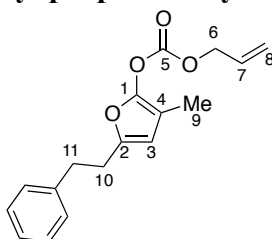
⁴⁵ E. Yoneda, S. W. Zhang, D. Y. Zhou, K. Onitsuka, S. Takahashi, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8571.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.60-7.56 (m, 2H, H_{Ar}), 7.39-7.33 (m, 2H, H_{Ar}), 7.24 (3m, 1H, H_{Ar}), 6.51 (s, 1H, H₃), 6.02 (ddt, *J* = 17.2, 10.4, 5.6 Hz, 1H, H₇), 5.46 (dq, *J* = 17.2, 1.4 Hz, 1H, H₈), 5.37 (dq, *J* = 10.4, 1.2 Hz, 1H, H₈'), 4.80 (dt_{app}, *J* = 5.6, 1.6, 1.4 Hz, 2H, H₆), 1.96 (s, 3H, H₉).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 152.0 (s, C₁ or C₂ or C₅), 146.7 (s, C₁ or C₂ or C₅), 146.5 (s, C₁ or C₂ or C₅), 130.5 (d, C₇), 130.2 (s, C_{Ar}), 128.6 (d, 2C, C_{Ar}), 127.2 (d, C_{Ar}), 123.3 (d, 2C, C_{Ar}), 120.0 (t, C₈), 108.5 (d, C₃), 104.4 (s, C₄), 70.0 (t, C₆), 8.4 (q, C₉).

HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C₁₄H₁₄O₂Na [M+Na]⁺: 281.0784 found: 281.0788.

3-methyl-5-(2-phenylethyl)furan-2-yl prop-2-en-1-yl carbonate (II.66)



MW (g/mol): 286.32

Molecular formula: C₁₇H₁₈O₄

Synthesized according general procedure A, starting from **II.63**.⁴⁶

Yield: 78%.

IR (neat): 2925, 1778, 1207 cm⁻¹.

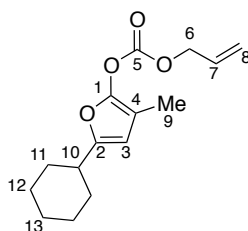
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33-7.27 (m, 2H, H_{Ar}), 7.24-7.17 (m, 3H, H_{Ar}), 6.00 (m, 1H, H₇), 5.83 (s, 1H, H₃), 5.46 (dq, *J* = 17.3, 1.4 Hz, 1H, H₈), 5.36 (d_{app}, *J* = 10.6 Hz, 1H, H₈'), 4.77 (d_{app}, *J* = 5.8 Hz, 2H, H₆), 2.96-2.89 (m, 2H, H₁₀ or H₁₁), 2.87-2.81 (m, 2H, H₁₀ or H₁₁), 1.86 (s, 3H, H₉).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 152.3 (s, C₅), 148.1 (s, C₂), 145.2 (s, C₁), 141.0 (s, C_{Ar}), 130.6 (d, C₇), 128.3 (d, 4C, C_{Ar}), 126.0 (d, C_{Ar}), 119.8 (t, C₈), 109.1 (d, C₃), 102.4 (s, C₄), 69.8 (t, C₆), 34.1 (t, C₁₀ or C₁₁), 29.9 (t, C₁₀ or C₁₁), 8.3 (q, C₉).

HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C₁₆H₁₈O₃Na [M+Na]⁺: 309.1097 found: 309.1099.

⁴⁶ Y. Tanabe, N. Ohno, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 1560.

5-cyclohexyl-3-methylfuran-2-yl prop-2-en-1-yl carbonate (II.67)



MW (g/mol): 264.32

Molecular formula: C₁₅H₂₀O₄

Synthesized according general procedure K.

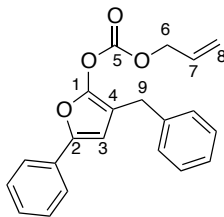
Yield: 74%.

IR (neat): 2928, 1778, 1200 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.99 (m, 1H, H₇), 5.79 (s, 1H, H₃), 5.43 (dq, *J* = 17.3, 1.5 Hz, 1H, H₈), 5.34 (dq, *J* = 10.3, 1.1 Hz, 1H, H_{8'}), 4.75 (dt, *J* = 5.8, 1.5 Hz, 2H, H₆), 2.51 (m, 1H, H₁₀), 2.04-1.93 (m, 2H, H_{Cy}), 1.87 (s, 3H, H₉), 1.83-1.73 (m, 2H, H_{Cy}), 1.69 (m, 1H, H_{Cy}), 1.37-1.15 (m, 5H, H_{Cy}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 153.6 (s, C₂ or C₅), 152.3 (s, C₂ or C₅), 144.9 (s, C₁), 130.7 (d, C₇), 119.8 (t, C₈), 106.5 (d, C₃), 102.0 (s, C₄), 69.8 (t, C₆), 36.9 (d, C₁₀), 31.1 (t, 2C, C_{Cy}), 26.1 (t, C_{Cy}), 25.8 (t, 2C, C_{Cy}), 8.4 (q, C₉).

3-benzyl-5-phenylfuran-2-yl prop-2-en-1-yl carbonate (II.73)



MW (g/mol): 334.37

Molecular formula: C₂₁H₁₈O₄

Synthesized according general procedure A, starting from II.72.⁴⁷

Yield: 62%.

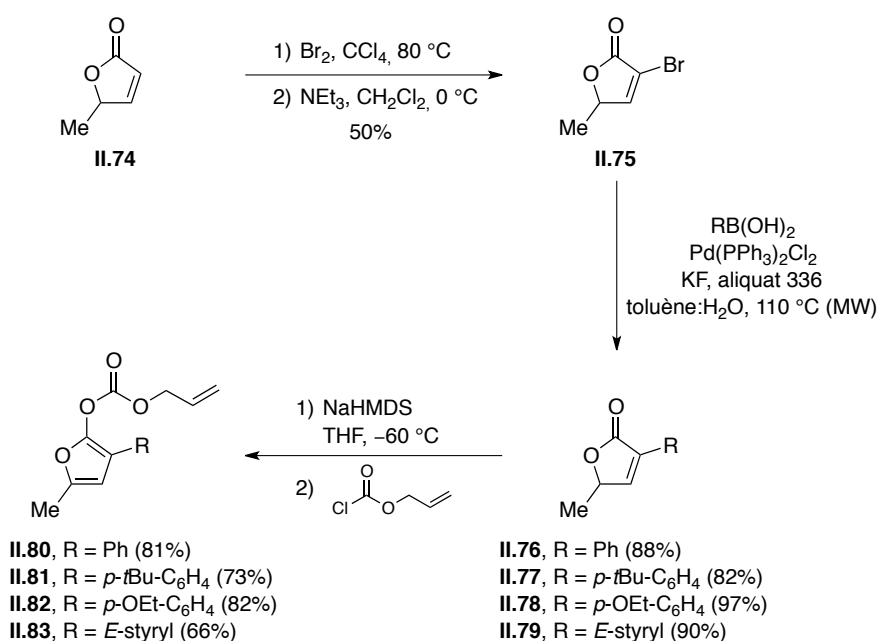
IR (neat): 17780, 1212 cm⁻¹.

⁴⁷ S. Li, B. Miao, W. Yuan, S. Ma, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 977.

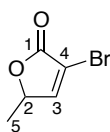
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.57-7.51 (m, 2H, H_{Ar}), 7.35-7.27 (m, 4H, H_{Ar}), 7.26-7.18 (m, 4H, H_{Ar}), 6.42 (s, 1H, H₃), 5.97 (ddt, *J* = 17.2, 10.4, 5.6 Hz, 1H, H₇), 5.43 (d_{app}, *J* = 17.2 Hz, 1H, H₈), 5.35 (d_{app}, *J* = 10.4 Hz, 1H, H_{8'}), 4.74 (d_{app}, *J* = 5.8 Hz, 2H, H₆), 3.70 (s, 2H, H₉).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 152.0 (s, C₁ or C₂ or C₅ or C_{Ar}), 147.2 (s, C₁ or C₂ or C₅ or C_{Ar}), 146.6 (s, C₁ or C₂ or C₅ or C_{Ar}), 139.2 (s, C₁ or C₂ or C₅ or C_{Ar}), 130.5 (d, C₇), 130.1 (s, C₁ or C₂ or C₅ or C_{Ar}), 128.7 (d, 2C, C_{Ar}), 128.6 (d, 2C, C_{Ar}), 128.5 (d, 2C, C_{Ar}), 127.3 (d, C_{Ar}), 126.4 (d, C_{Ar}), 123.3 (d, 2C, C_{Ar}), 120.1 (t, C₈), 108.4 (s, C₄), 107.6 (d, C₃), 70.1 (t, C₆), 29.7 (t, C₉).

HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C₂₀H₁₈O₂Na [M+Na]⁺: 357.1097 found: 357.1098.



3-bromo-2,5-dihydrofuran-2-one (II.74)



MW (g/mol): 177.00

Molecular formula: C₅H₅BrO₂

To a stirred solution of 5-methylfuran-2(5*H*)-one (1.3 g, 13.2 mmol, 1 equiv.) in CCl₄ (40 mL) was slowly added a solution of bromine (1.7 mL, 33 mmol, 2.5 equiv.). The resulting reaction mixture was heated at reflux for 4 h, time after which excess bromine was removed by sparging the reaction mixture with nitrogen gas for 10 min. The resulting solution was cooled to 0 °C and treated, dropwise over 10 min, with a solution of triethylamine (1.8 mL, 13.2 mmol, 1 equiv.) in CH₂Cl₂ (11 mL). Stirring was continued for an additional hour, time after which the temperature was allowed to reach room temperature. The ensuing mixture was then washed with water (3 x 40 mL) and brine (40 mL), dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated, under reduced pressure. The crude residue was finally purified by flash column chromatography over silica gel (PE/EtOAc: 60/40) to afford the desired product as tan-colored crystals (1.15 g, 50%). The spectroscopic and physical data of the product were identical with those reported in the literature.⁴⁸

Yield: 50%.

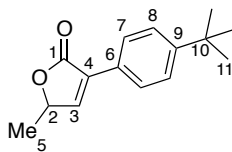
IR (neat): 1758, 1312, 1156, 1111, 990 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.51 (s, 1H, H₃), 5.10 (dq, *J* = 6.9, 1.7 Hz, 1H, H₂), 1.49 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H₅).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 168.3 (s, C₁), 153.7 (d, C₃), 113.2 (s, C₄), 79.2 (d, C₂), 18.8 (q, C₅).

⁴⁸ J. Boukouvalas, R. P. Loach, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 8109.

3-(4-*tert*-Butylphenyl)-5-methyl-2,5-dihydrofuran-2-one (II.77)



MW (g/mol): 230.30

Molecular formula: C₁₅H₁₈O₂

Synthesized according general procedure H.

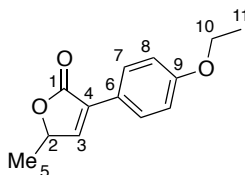
Yield: 82%.

IR (neat): 2963, 1753, 1320, 1105 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (d_{app}, J = 8.7 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.51 (d, J = 1.8 Hz, 1H, H₃), 7.45 (d_{app}, J = 8.7 Hz, 2H, H_{Ar}), 5.15 (dq, J = 6.8, 1.8 Hz, 1H, H₂), 1.51 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H₆), 1.34 (s, 9H, H₁₁).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.9 (s, C₁), 152.6 (s, C₉), 148.2 (d, C₃), 131.3 (s, C₄ or C₆), 126.8 (d, 2C, C_{Ar}), 126.7 (s, C₄ or C₆), 125.6 (d, 2C, C_{Ar}), 76.8 (d, C₂), 34.8 (s, C₁₀), 31.2 (q, 3C, C₁₁), 19.2 (q, C₅).

3-(4-ethoxyphenyl)-5-methyl-2,5-dihydrofuran-2-one (II.78)



MW (g/mol): 218.25

Molecular formula: C₁₃H₁₄O₃

Synthesized according general procedure H.

Yield: 95%.

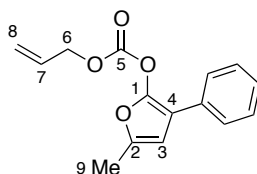
IR (neat): 1748, 1510, 1255, 1113 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (d_{app}, J = 8.6 Hz, 2H, H₇), 7.42 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H₃), 6.92 (d_{app}, J = 8.6 Hz, 2H, H₈), 5.13 (dq, J = 6.8, 2.0 Hz, 1H, H₂), 4.07 (q, J = 7.0 Hz, 2H, H₁₀), 1.50 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H₅), 1.43 (t, J = 7.0 Hz, 3H, H₁₁).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 172.0 (s, C_1), 159.8 (s, C_9), 146.6 (d, C_3), 130.8 (s, C_4), 128.4 (d, 2C, C_7), 121.9 (s, C_6), 114.6 (d, 2C, C_8), 76.6 (d, C_2), 63.5 (t, C_{10}), 19.3 (q, C_5), 14.8 (q, C_{11}).

HRMS (ESI) m/z : calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 241.0835, found: 241.0835.

5-methyl-3-phenylfuran-2-yl prop-2-en-1-yl carbonate (II.80)



MW (g/mol): 258.27

Molecular formula: $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_4$

Synthesized according general procedure A, starting from **II.76**.⁴⁹

Yield: 81%.

IR (neat): 1779, 1207, 1178, 939 cm^{-1} .

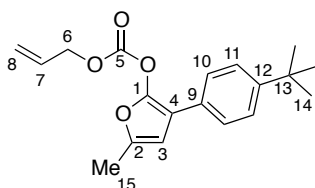
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.47-7.43 (m, 2H, H_{Ar}), 7.38-7.34 (m, 2H, H_{Ar}), 7.26-7.22 (m, 1H, H_{Ar}), 6.50 (s, 1H, H_3), 6.01 (ddt, $J = 17.2, 10.4, 5.6$ Hz, 1H, H_7), 5.42 (dq, $J = 17.2, 1.2$ Hz, 1H, H_8), 5.33 (dq, $J = 10.4, 1.2$ Hz, 1H, H_8'), 4.75 (ddd, $J = 5.6, 1.6, 1.2$ Hz, 2H, H_6), 2.30 (d, $J = 0.8$ Hz, 3H, H_{13}).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 152.0 (s, C_5), 146.0 (s, C_2), 144.4 (s, C_1), 131.1 (s, C_{Ar}), 130.5 (d, C_7), 128.6 (d, 2C, C_{Ar}), 126.7 (d, C_{Ar}), 126.3 (d, 2C, C_{Ar}), 119.9 (t, C_8), 108.5 (s, C_4), 106.5 (d, C_3), 70.1 (t, C_6), 13.5 (q, C_{13}).

HRMS (ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 281.0784 found: 281.0790.

⁴⁹ A. Cowell, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4193.

3-(4-*tert*-Butylphenyl)-5-methylfuran-2-yl prop-2-en-1-yl carbonate (II.81)



MW (g/mol): 314.37

Molecular formula: C₁₉H₂₂O₄

Synthesized according general procedure A.

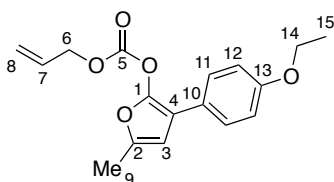
Yield: 73%.

IR (neat): 1781, 1209, 939 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40 (s, 4H, H_{Ar}), 6.26 (s, 1H, H₃), 5.98 (ddt, J = 16.3, 10.5, 5.8 Hz, 1H, H₇), 5.43 (dq, J = 17.3, 1.5 Hz, 1H, H₈), 5.35 (dq, J = 10.4, 1.1 Hz, 1H, H_{8'}), 4.77 (td_{app}, J = 5.8, 1.3 Hz, 2H, H₆), 2.30 (d, J = 1.1 Hz, 3H, H₁₅), 1.34 (s, 9H, H₁₄).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 152.1 (s, C₁ or C₂ or C₅ or C₁₂), 149.6 (s, C₁ or C₂ or C₅ or C₁₂), 145.9 (s, C₁ or C₂ or C₅ or C₁₂), 144.3 (s, C₁ or C₂ or C₅ or C₁₂), 130.6 (d, C₇), 128.2 (s, C₄ or C₉), 126.0 (d, 2C, C_{Ar}), 125.6 (d, 2C, C_{Ar}), 119.9 (t, C₈), 108.4 (s, C₄ or C₉), 106.6 (d, C₃), 70.1 (t, C₆), 34.5 (s, C₁₃), 31.4 (q, 3C, C₁₄), 13.6 (q, C₁₅).

3-(4-ethoxyphenyl)-5-methylfuran-2-yl prop-2-en-1-yl carbonate (II.82)



MW (g/mol): 258.31

Molecular formula: C₁₇H₁₈O₅

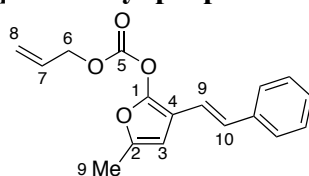
Synthesized according general procedure A.

Yield: 82%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.34 (m, 2H, H₁₁), 6.92-6.87 (m, 2H, H₁₂), 6.22 (q, J = 1.0 Hz, 1H, H₃), 5.97 (ddt, J = 17.0, 10.3, 5.8 Hz, 1H, H₇), 5.42 (dq, J = 17.0, 1.5 Hz, 1H, H₈), 5.42 (dq, J = 10.3, 1.5 Hz, 1H, H_{8'}), 4.75 (dt, J = 5.8, 1.5 Hz, 2H, H₆), 4.04 (q, J = 7.0 Hz, 2H, H₁₄), 2.28 (d, J = 1.0 Hz, 3H, H₉), 1.42 (t, J = 7.0 Hz, 3H, H₁₅).

HRMS (ESI) m/z : calculated for $C_{17}H_{18}O_5Na$ $[M+Na]^+$: 325.1046, found: 325.1047.

5-methyl-3-[(*E*)-2-phenylethenyl]furan-2-yl prop-2-en-1-yl carbonate (II.83)



MW (g/mol): 284.31

Molecular formula: $C_{17}H_{16}O_4$

Synthesized according general procedure A, starting from **II.79**.⁵⁰

Yield: 66%.

IR (neat): 1779, 1200, 937 cm^{-1} .

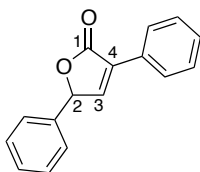
1H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 7.25-7.22 (m, 2H, H_{Ar}), 7.13-7.09 (m, 2H, H_{Ar}), 7.06-7.02 (m, 1H, H_{Ar}), 6.96, (d, $J = 16.4$ Hz, 1H, H_{10}), 6.71, (d, $J = 16.4$ Hz, 1H, H_9), 5.89 (m, 1H, H_3), 5.51(ddt, $J = 17.2, 10.4, 5.6$ Hz, 1H, H_7), 5.00 (dq, $J = 17.2, 1.2$ Hz, 1H, H_8), 4.86 (dq, $J = 10.4, 1.2$ Hz, 1H, H_8'), 4.26 (dt_{app}, $J = 5.6, 1.2$ Hz, 2H, H_6), 1.85 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H, H_{15}).

^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6) δ 152.4 (s, C_5), 146.8 (s, C_2), 146.7 (s, C_1), 137.7 (s, C_{Ar}), 130.8 (d, C_7), 129.0 (d, C_{10}), 128.8 (d, 2C, C_{Ar}), 127.6 (d, C_{Ar}), 126.6 (d, 2C, C_{Ar}), 119.4 (t, C_8), 116.8 (d, C_9), 108.3 (s, C_4), 105.0 (d, C_3), 69.9 (t, C_6), 13.2 (q, C_{15}).

HRMS (ESI) m/z : calcd for $C_{16}H_{16}O_2Na$ $[M+Na]^+$: 307.0941 found: 307.0940.

⁵⁰ V. Mathews, A. Viswabandya, S. Baidya, B. George, S. Nair, A. Srivastava, *Synlett*. **2005**, 31, 538.

3,5-Diphenyl-2,5-dihydrofuran-2-one (II.86)



MW (g/mol): 236.26

Molecular formula: C₁₆H₁₂O₂

Synthesized following the procedure described in *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, **2001**, 62, 234-235.

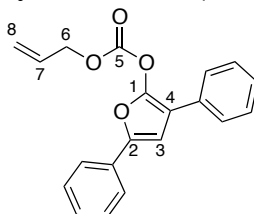
Yield: 54%.

IR (neat): 1753, 1116, 1054, 960, 692 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.94-7.89 (m, 2H, H_{Ar}), 7.64 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H₃), 7.48-7.38 (m, 6H, H_{Ar}), 7.37-7.32 (m, 2H, H_{Ar}), 6.04 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.8 (s, C₁), 147.4 (d, C₃), 134.8 (s, C₄ or C_{Ar}), 131.0 (s, C₄ or C_{Ar}), 129.6 (d, C_{Ar}), 129.3 (d, C_{Ar}), 129.3 (s, C₄ or C_{Ar}), 129.1 (d, 2C, C_{Ar}), 128.7 (d, 2C, C_{Ar}), 127.2 (d, 2C, C_{Ar}), 126.6 (d, 2C, C_{Ar}), 81.6 (d, C₂).

3,5-diphenylfuran-2-yl prop-2-en-1-yl carbonate (II.87)



MW (g/mol): 320.34

Molecular formula: C₂₀H₁₆O₄

Synthesized according general procedure A.

Yield: 74%.

IR (neat): 1761, 1193, 945, 693 cm⁻¹.

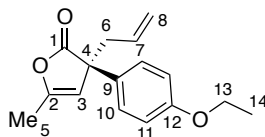
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.70-7.65 (m, 2H, H_{Ar}), 7.58-7.53 (m, 2H, H_{Ar}), 7.46-7.38 (m, 4H, H_{Ar}), 7.33-7.27 (m, 2H, H_{Ar}), 6.93 (s, 1H, H₃), 6.00 (ddt, $J = 16.3, 10.3, 5.8$ Hz, 1H, H₇), 5.45 (dq, $J = 17.1, 1.4$ Hz, 1H, H₈), 5.37 (dq, $J = 10.4, 1.1$ Hz, 1H, H_{8'}), 4.80 (td_{app}, $J = 5.8, 1.3$ Hz, 2H, H₆).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 151.7 (s, C₁ or C₂ or C₅), 147.6 (s, C₁ or C₂ or C₅), 145.7 (s,

C₁ or C₂ or C₅), 130.7 (s, C_{Ar}), 130.4 (d, C₇), 129.9 (s, C_{Ar}), 128.8 (d, 2C, C_{Ar}), 128.7 (d, 2C, C_{Ar}), 127.7 (d, C_{Ar}), 127.1 (d, C_{Ar}), 126.4 (d, 2C, C_{Ar}), 123.5 (d, 2C, C_{Ar}), 120.1 (t, C₈), 110.3 (s, C₄), 105.5 (d, C₃), 70.3 (t, C₆).

HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C₁₆H₁₈O₃Na [M+Na]⁺: 343.0941 found: 343.0940.

(3*R*)-3-(4-ethoxyphenyl)-5-methyl-3-(prop-2-en-1-yl)-2,3-dihydrofuran-2-one (II.88)



MW (g/mol): 258.31

Molecular formula: C₁₆H₁₈O₃

Synthesized according general procedure C.

Yield: 82%.

[α]²⁰_D -13.8 (*c* 1.1, CHCl₃, 72% *ee*).

IR (neat): 1791, 1510, 1248 cm⁻¹.

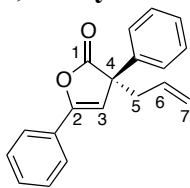
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37 (d_{app}, *J* = 9.0 Hz, 2H, H₁₀), 6.87 (d_{app}, *J* = 9.0 Hz, 2H, H₁₁), 5.59 (m, 1H, H₇), 5.45 (q, *J* = 1.4 Hz, 1H, H₃), 5.14-5.05 (3m, 2H, H₈), 4.02 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, H₁₃), 2.80-2.67 (m, 2H, H₆), 2.07 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H, H₅), 1.41 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, H₁₄).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 179.3 (s, C₁), 158.4 (s, C₁₂), 151.4 (s, C₂), 132.3 (d, C₇), 130.4 (s, C₉), 127.6 (d, 2C, C₁₀), 119.3 (t, C₈), 114.6 (d, 2C, C₁₁), 107.3 (d, C₃), 63.5 (t, C₁₃), 55.8 (s, C₄), 43.5 (t, C₆), 14.8 (q, C₁₄), 14.0 (q, C₅).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for C₁₆H₁₈O₃Na [M+Na]⁺: 281.1148, found: 281.1153.

SFC: AD-H, Pressure = 100 bar, CO₂/MeOH = 95:5, Flow rate = 5 mL/min, UV = 254 nm, t_R = 2.33 min (minor) and t_R = 2.61 min (major).

(3*R*)-3,5-diphenyl-3-(prop-2-en-1-yl)-2,3-dihydrofuran-2-one (II.89)



MW (g/mol): 276.33

Molecular formula: C₁₉H₁₆O₂

Synthesized according general procedure C.

Yield: 93%.

$[\alpha]_D^{20}$ -66.1 (*c* 1.1, CHCl₃, 69% *ee*).

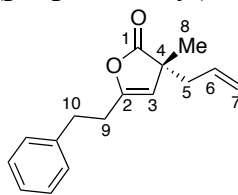
IR (neat): 1792, 1105, 998, 753, 691 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.73-7.68 (m, 2H, H_{Ar}), 7.58-7.52 (m, 2H, H_{Ar}), 7.48-7.36 (m, 4H, H_{Ar}), 7.32 (m, 1H, H_{Ar}), 6.16 (s, 1H, H₃), 5.68 (m, 1H, H₆), 5.18 (2m, 1H, H₇), 5.12 (2m, 1H, H₇), 3.00-2.86 (m, 2H, H₅).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 178.2 (s, C₁), 152.1 (s, C₂), 138.4 (s, C_{Ar}), 132.0 (d, C₆), 129.9 (d, C_{Ar}), 128.9 (d, 2C, C_{Ar}), 128.8 (d, 2C, C_{Ar}), 128.1 (s, C_{Ar}), 127.9 (d, C_{Ar}), 126.5 (s, 2C, C_{Ar}), 125.1 (d, 2C, C_{Ar}), 119.9 (t, C₇), 105.6 (d, C₃), 57.0 (s, C₄), 43.6 (t, C₅).

SFC: AD-H, Pressure = 100 bar, CO₂/MeOH = 90:10, Flow rate = 7 mL/min, UV = 254 nm, t_R = 2.06 min (minor) and t_R = 3.39 min (major).

(3R)-3-methyl-5-(2-phenylethyl)-3-(prop-2-en-1-yl)-2,3-dihydrofuran-2-one (II.90)



MW (g/mol): 242.31

Molecular formula: C₁₆H₁₈O₂

Synthesized according general procedure C.

Yield: 92%.

$[\alpha]_D^{20}$ -15.3 (*c* 1.5, CHCl₃, 53% *ee*).

IR (neat): 2927, 1791, 1454, 1050, 933 cm⁻¹.

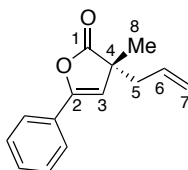
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33-7.27 (m, 2H, H_{Ar}), 7.25-7.17 (m, 3H, H_{Ar}), 5.55 (m, 1H, H₆), 5.08 (m, 1H, H₇), 5.04 (m, 1H, H₇), 5.01 (m, 1H, H₃), 2.87 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, H₉ or H₁₀), 2.62 (t_{app}, *J* = 7.6 Hz, 2H, H₉ or H₁₀), 2.37-2.23 (m, 2H, H₅), 1.24 (s, 3H, H₈).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 181.6 (s, C₁), 153.2 (s, C₂), 140.2 (s, C_{Ar}), 132.3 (d, C₆), 128.4 (d, 2C, C_{Ar}), 128.4 (d, 2C, C_{Ar}), 126.2 (d, C_{Ar}), 119.0 (t, C₇), 109.2 (d, C₃), 48.6 (s, C₄), 42.0 (t, C₅), 31.9 (t, C₉ or C₁₀), 29.8 (t, C₉ or C₁₀), 22.5 (q, C₈).

HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C₁₆H₁₈O₃Na [M+Na]⁺: 265.1199 found: 265.1202.

SFC: AD-H, Pressure = 100 bar, CO₂/*i*-PrOH = 97:3, Flow rate = 2 mL/min, UV = 254 nm, t_R = 5.43 min (minor) and t_R = 5.83 min (major).

(3R)-3-methyl-5-phenyl-3-(prop-2-en-1-yl)-2,3-dihydrofuran-2-one (II.91)



MW (g/mol): 214.26

Molecular formula: C₁₄H₁₄O₂

Synthesized according general procedure C.

Yield: 93%.

$[\alpha]_D^{20}$ -6.1 (*c* 1.4, CHCl₃, 65% *ee*).

IR (neat): 1794, 1450, 1288, 1007 cm⁻¹.

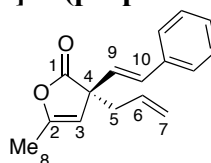
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.64-7.59 (m, 2H, H_{Ar}), 7.44-7.36 (m, 3H, H_{Ar}), 5.78 (s, 1H, H₃), 5.72 (m, 1H, H₆), 5.15 (2m, 1H, H₇), 5.11 (2m, 1H, H₇'), 2.55-2.41 (m, 2H, H₅), 1.40 (s, 3H, H₈).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 180.8 (s, C₁), 151.3 (s, C₂), 132.1 (d, C₆), 129.5 (s, C_{Ar}), 128.6 (d, 2C, C_{Ar}), 128.3 (d, C_{Ar}), 124.8 (d, 2C, C_{Ar}), 119.4 (t, C₇), 107.4 (d, C₃), 49.4 (s, C₄), 42.3 (t, C₅), 22.7 (q, C₈).

HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C₁₄H₁₄O₂Na [M+Na]⁺: 237.0886 found: 237.0887.

SFC: AD-H, Pressure = 100 bar, CO₂/*i*-PrOH = 95:5, Flow rate = 5 mL/min, UV = 254 nm, tR = 2.54 min (minor) and tR = 3.24 min (major).

(3*S*)-5-methyl-3-[(*E*)-2-phenylethenyl]-3-(prop-2-en-1-yl)-2,3-dihydrofuran-2-one (II.92)



MW (g/mol): 240.30

Molecular formula: C₁₆H₁₆O₂

Synthesized according general procedure C.

Yield: 87%.

[α]_D²⁰ +73.1 (*c* 1.3, CHCl₃, 63% *ee*).

IR (neat): 1794, 1684, 1111, 935 cm⁻¹.

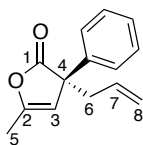
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.35 (m, 2H, H_{Ar}), 7.34-7.29 (m, 2H, H_{Ar}), 7.25 (m, 1H, H_{Ar}), 6.47 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, H₁₀), 6.23 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, H₉), 5.70 (m, 1H, H₆), 5.29 (m, 1H, H₃), 5.19-5.10 (2m, 2H, H₇), 2.57 (d_{app}, *J* = 7.2 Hz, 2H, H₅), 2.07 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H, H₈).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 178.5 (s, C₁), 151.7 (s, C₂), 136.2 (s, C_{Ar}), 131.9 (d, C₆), 131.3 (d, C₁₀), 128.6 (d, 2C, C_{Ar}), 127.9 (d, C₉), 127.9 (d, C_{Ar}), 126.5 (d, 2C, C_{Ar}), 119.4 (t, C₇), 106.1 (d, C₃), 55.2 (s, C₄), 41.9 (t, C₅), 14.0 (q, C₈).

HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C₁₆H₁₆O₂Na [M+Na]⁺: 263.1042 found: 263.1047

SFC: OD-H, Pressure = 100 bar, CO₂/MeOH = 98:2, Flow rate = 3 mL/min, UV = 254 nm, tR = 4.99 min (minor) and tR = 5.30 min (major).

(3R)-5-methyl-3-phenyl-3-(prop-2-en-1-yl)-2,3-dihydrofuran-2-one (II.93)



MW (g/mol): 214.26

Molecular formula: C₁₄H₁₄O₂

Synthesized according general procedure C.

Yield: 93%.

$[\alpha]_D^{20}$ -27.5 (*c* 0.63, CHCl₃, 64% *ee*).

IR (neat): 1790, 1102, 935 cm⁻¹.

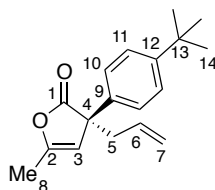
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.36 (m, 2H, H_{Ar}), 7.30-7.24 (m, 2H, H_{Ar}), 7.19 (m, 1H, H_{Ar}), 5.51 (m, 1H, H₇), 5.40 (s, 1H, H₃), 5.07-4.97 (3m, 2H, H₈), 2.75-2.63 (m, 2H, H₆), 1.98 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H, H₅).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 178.9 (s, C₁), 151.2 (s, C₂), 138.6 (s, C_{Ar}), 132.2 (d, C₇), 128.7 (d, 2C, C_{Ar}), 127.7 (d, C_{Ar}), 126.5 (d, 2C, C_{Ar}), 119.5 (t, C₈), 107.1 (d, C₃), 56.5 (s, C₄), 43.6 (t, C₆), 14.0 (q, C₅).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for C₁₄H₁₄O₂Na [M+Na]⁺: 237.0886, found: 237.0886.

SFC: AD-H, Pressure = 100 bar, CO₂/MeOH = 99:1, Flow rate = 5 mL/min, UV = 254 nm, tR = 2.67 min (minor) and tR = 3.07 min (major).

(3R)-3-(4-tert-butylphenyl)-5-phenyl-3-(prop-2-en-1-yl)-2,3-dihydrofuran-2-one (II.94)



MW (g/mol): 270.37

Molecular formula: C₁₈H₂₂O₂

Synthesized according general procedure C.

Yield: 86%.

$[\alpha]_D^{20}$ -4.3 (*c* 1.1, CHCl₃, 71% *ee*).

IR (neat): 2961, 1793, 1687, 1269, 1102, 937 cm⁻¹.

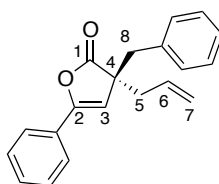
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.35 (m, 4H, H_{Ar}), 5.62 (m, 1H, H₆), 5.46 (q, *J* = 1.6 Hz, 1H, H₃), 5.17-5.06 (3m, 2H, H₇), 2.76 (d_{app}, *J* = 7.2 Hz, 2H, H₅), 2.06 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H, H₈), 1.30 (s, 9H, H₁₄).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 179.1 (s, C₁), 151.3 (s, C_{Ar}), 150.5 (s, C₂), 135.6 (s, C_{Ar}), 132.3 (d, C₆), 126.0 (d, 2C, C₁₀), 125.6 (d, 2C, C₁₁), 119.3 (t, C₇), 107.2 (d, C₃), 56.2 (s, C₄), 43.3 (t, C₅), 34.4 (s, C₈), 31.2 (q, 3C, C₁₄), 14.0 (q, C₈).

HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C₁₈H₂₂O₂Na [M+Na]⁺: 293.1512 found: 293.1516.

SFC: AD-H, Pressure = 100 bar, CO₂/MeOH = 96:4, Flow rate = 5 mL/min, UV = 254 nm, tR = 1.57 min (minor) and tR = 1.77 min (major).

(3*S*)-3-benzyl-5-phenyl-3-(prop-2-en-1-yl)-2,3-dihydrofuran-2-one (II.95)



MW (g/mol): 290.36

Molecular formula: C₂₀H₁₈O₂

Synthesized according general procedure C.

Yield: 86%.

[α]_D²⁰ -4.3 (*c* 0.9, CHCl₃, 66% *ee*).

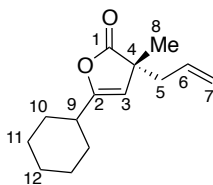
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.54-7.47 (m, 2H, H_{Ar}), 7.40-7.33 (m, 3H, H_{Ar}), 7.28-7.14 (m, 5H, H_{Ar}), 5.76-5.62 (m, 2H, H₃ and H₆), 5.17 (dq, *J* = 17.0, 1.5 Hz, 1H, H₇), 5.11 (2m, 1H, H₇), 3.11 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H, H₈), 3.02 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H, H₈), 2.62 (dd_{app}, *J* = 13.6, 7.6 Hz, 1H, H₈), 2.52 (dd_{app}, *J* = 13.6, 7.6 Hz, 1H, H₈).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 179.8 (s, C₁), 151.6 (s, C₂), 135.7 (s, C_{Ar}), 132.0 (d, C₆), 129.9 (d, 2C, C_{Ar}), 129.5 (d, C_{Ar}), 128.6 (d, 2C, C_{Ar}), 128.3 (d, 2C, C_{Ar}), 128.2 (s, C_{Ar}), 127.0 (d, C_{Ar}), 124.9 (d, 2C, C_{Ar}), 119.7 (t, C₇), 105.2 (d, C₃), 55.5 (s, C₄), 43.1 (t, C₅ or C₈), 41.2 (t, C₅ or C₈).

HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C₂₀H₁₈O₂Na [M+Na]⁺: 313.1199 found: 313.1198.

SFC: OJ-H, Pressure = 100 bar, CO₂/*i*-PrOH = 88:12, Flow rate = 2 mL/min, UV = 254 nm, tR = 5.20 min (minor) and tR = 5.57 min (major).

(3R)-5-cyclohexyl-3-methyl-3-(prop-2-en-1-yl)-2,3-dihydrofuran-2-one (II.96)



MW (g/mol): 220.31

Molecular formula: C₁₄H₂₀O₂

Synthesized according general procedure C.

Yield: 90%.

$[\alpha]_D^{20}$ -18.4 (*c* 1.6, CHCl₃, 43% *ee*).

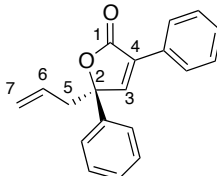
IR (neat): 2929, 1792, 1451, 999, 934 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.64 (m, 1H, H₆), 5.10 (2m, 1H, H₃), 5.07 (t_{app}, *J* = 1.2 Hz, 1H, H₇), 5.01 (d_{app}, *J* = 1.2 Hz, 1H, H_{7'}), 2.41-2.21 (m, 3H, H₅ and H_{Cy}), 1.96-1.86 (m, 2H, H_{Cy}), 1.83-1.73 (m, 2H, H_{Cy}), 1.69 (m, 1H, H_{Cy}), 1.37-1.16 (m, 8H, H₈ and H_{Cy}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 181.9 (s, C₁), 158.9 (s, C₂), 132.4 (d, C₆), 119.0 (d, C₃), 106.1 (t, C₇), 48.4 (s, C₄), 42.2 (t, C₅), 36.8 (d, C₉), 29.7 (t, C_{Cy}), 29.6 (t, C_{Cy}), 26.0 (t, C_{Cy}), 25.5 (t, 2C, C_{Cy}), 22.8 (q, C₈).

SFC: AD-H, Pressure = 100 bar, CO₂/MeOH = 95:5, Flow rate = 5 mL/min, UV = 254 nm, t_R = 1.06 min (major) and t_R = 1.17 min (minor).

(5S)-3,5-diphenyl-5-(prop-2-en-1-yl)-2,5-dihydrofuran-2-one (II.97)



MW (g/mol): 276.33

Molecular formula: C₁₉H₁₆O₂

Synthesized according general procedure D.

Yield: 91%.

$[\alpha]_D^{20}$ -27.2 (*c* 1.0, CHCl₃, 69% *ee*).

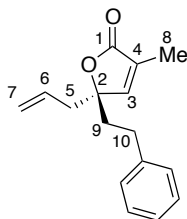
IR (neat): 1755, 1120, 971 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.88-7.83 (m, 2H, H_{Ar}), 7.76 (s, 1H, H₃), 7.50-7.31 (m, 8H, H_{Ar}), 5.67 (m, 1H, H₆), 5.16 (d_{app}, *J* = 7.8 Hz, 1H, H₇), 5.13 (s, 1H, H₇), 2.96 (dd_{app}, *J* = 14.3, 7.3 Hz, 1H, H₅), 2.88 (dd_{app}, *J* = 14.3, 7.1 Hz, 1H, H₅).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.8 (s, C₁), 150.9 (d, C₃), 139.0 (s, C₂), 130.8 (s, C_{Ar}), 130.6 (d, C₆), 129.4 (d, C_{Ar}), 129.3 (s, C_{Ar}), 128.8 (d, 2C, C_{Ar}), 128.7 (d, 2C, C_{Ar}), 128.3 (d, C_{Ar}), 127.2 (d, 2C, C_{Ar}), 125.2 (d, 2C, C_{Ar}), 120.5 (t, C₇), 87.6 (s, C₄), 44.4 (t, C₅).

SFC: AD-H, Pressure = 100 bar, CO₂/MeOH = 92:8, Flow rate = 7 mL/min, UV = 254 nm, tR = 3.15 min (minor) and tR = 7.57 min (major).

(5S)-3-methyl-5-(2-phenylethyl)-5-(prop-2-en-1-yl)-2,5-dihydrofuran-2-one (II.98)



MW (g/mol): 242.31

Molecular formula: C₁₆H₁₈O₂

Synthesized according general procedure D.

Yield: 93%.

[α]_D²⁰ -22.0 (*c* 1.3, CHCl₃, 52% *ee*).

IR (neat): 1752, 1034, 997 cm⁻¹.

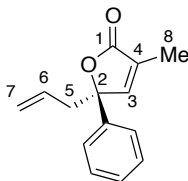
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31-7.24 (m, 2H, H_{Ar}), 7.19 (m, 1H, H_{Ar}), 7.15-7.10 (m, 2H, H_{Ar}), 6.90 (q, *J* = 1.6 Hz, 1H, H₃), 5.67 (m, 1H, H₆), 5.15 (m, 1H, H₇), 5.12 (2m, 1H, H₇), 2.60 (m, 1H, H₉ or H₁₀), 2.54-2.44 (m, 3H, H₉ or H₁₀), 2.13 (m, 1H, H₅), 1.98 (m, 1H, H₅), 1.91 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H, H₈).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 173.6 (s, C₁), 151.3 (d, C₃), 140.9 (s, C_{Ar}), 131.0 (d, C₆), 130.2 (s, C₄), 128.4 (d, 2C, C_{Ar}), 128.2 (d, 2C, C_{Ar}), 126.1 (d, C_{Ar}), 119.9 (t, C₇), 87.6 (s, C₂), 42.1 (t, C₅), 38.3 (t, C₉ or C₁₀), 29.6 (t, C₉ or C₁₀), 10.5 (q, C₈).

HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C₁₆H₁₈O₃Na [M+Na]⁺: 265.1199 found: 265.1199.

SFC: AD-H, Pressure = 100 bar, CO₂/MeOH = 95:5, Flow rate = 5 mL/min, UV = 254 nm, tR = 1.96 min (minor) and tR = 2.23 min (major).

(5S)-3-methyl-5-phenyl-5-(prop-2-en-1-yl)-2,5-dihydrofuran-2-one (II.99)



MW (g/mol): 214.26

Molecular formula: C₁₄H₁₄O₂

Synthesized according general procedure D.

Yield: 92%.

$[\alpha]_D^{20}$ -70.9 (*c* 1.3, CHCl₃, 59% *ee*).

IR (neat): 1754, 1032, 998 cm⁻¹.

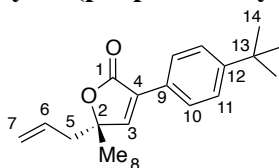
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.36 (m, 4H, H_{Ar}), 7.31 (m, 1H, H_{Ar}), 7.26 (q, *J* = 1.6 Hz, 1H, H₃), 5.60 (m, 1H, H₆), 5.12 (m, 1H, H₇), 5.08 (2m, 1H, H_{7'}), 2.84 (ddt_{app}, *J* = 14.3, 7.3, 1.2 Hz, 1H, H₅), 2.75 (ddt_{app}, *J* = 14.3, 7.3, 1.2 Hz, 1H, H_{5'}), 1.92 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H, H₈).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 173.2 (s, C₁), 151.2 (d, C₃), 139.3 (s, C_{Ar}), 130.7 (d, C₆), 129.1 (s, C₄), 128.6 (d, 2C, C_{Ar}), 128.0 (d, C_{Ar}), 125.1 (d, 2C, C_{Ar}), 120.1 (t, C₇), 88.2 (d, C₃), 44.3 (t, C₅), 10.5 (q, C₈).

HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C₁₄H₁₄O₂Na [M+Na]⁺: 237.0886 found: 237.0884.

SFC: AD-H, Pressure = 100 bar, CO₂/MeOH = 95:5, Flow rate = 5 mL/min, UV = 254 nm, t_R = 1.71 min (minor) and t_R = 2.48 min (major).

(5S)-3-(4-tert-butylphenyl)-5-methyl-5-(prop-2-en-1-yl)-2,5-dihydrofuran-2-one (II.100)



MW (g/mol): 270.37

Molecular formula: C₁₈H₂₂O₂

Synthesized according general procedure D.

Yield: 86%.

$[\alpha]_D^{20}$ -4.3 (*c* 1.1, CHCl₃, 71% *ee*).

IR (neat): 2963, 1753, 1106, 974 cm⁻¹.

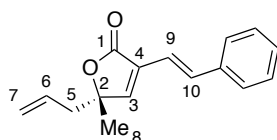
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.82-7.76 (m, 2H, H_{Ar}), 7.47-7.41 (m, 3H, H₃ and H_{Ar}), 5.73 (m, 1H, H₆), 5.18 (m, 1H, H₇), 5.15 (m, 1H, H₇), 2.57 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, H₅), 1.53 (s, 3H, H₈). 1.33 (s, 9H, H₁₄).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.2 (s, C₁), 152.5 (s, C₁₂), 150.9 (d, C₃), 131.2 (d, C₆), 130.9 (s, C₄ or C₉), 126.8 (d, 2C, C_{Ar}), 126.7 (s, C₄ or C₉), 125.5 (d, 2C, C_{Ar}), 120.0 (t, C₇), 84.9 (s, C₂), 43.4 (t, C₅), 34.7 (s, C₁₃), 31.1 (q, 3C, C₁₄), 23.9 (q, C₈).

HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C₁₈H₂₂O₂ [M+1]⁺: 271.1692 found: 271.16978.

SFC: AD-H, Pressure = 100 bar, CO₂/MeOH = 96:4, Flow rate = 5 mL/min, UV = 254 nm, tR = 1.57 min (minor) and tR = 1.77 min (major).

(5*S*)-5-methyl-3-[(*E*)-2-phenylethenyl]-5-(prop-2-en-1-yl)-2,5-dihydrofuran-2-one (II.101)



MW (g/mol): 240.30

Molecular formula: C₁₆H₁₆O₂

Synthesized according general procedure D.

Yield: 96%.

[α]_D²⁰ +3.5 (*c* 1.2, CHCl₃, 63% *ee*).

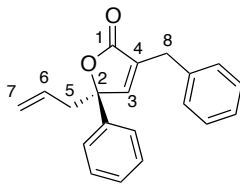
IR (neat): 1752, 1096, 974 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.69 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, H₉ or H₁₀), 7.52-7.46 (m, 2H, H_{Ar}), 7.39-7.32 (m, 2H, H_{Ar}), 7.29 (3m, 1H, H_{Ar}), 7.18 (s, 1H, H₃), 6.78 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, H₉ or H₁₀), 5.72 (m, 1H, H₆), 5.18 (m, 1H, H₇), 5.15 (2m, 1H, H₇), 2.53 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, H₅), 1.50 (s, 3H, H₈).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.0 (s, C₁), 151.3 (d, C₃), 136.4 (s, C₄), 134.9 (d, C₆), 131.2 (d, C₉ or C₁₀), 128.9 (s, C_{Ar}), 128.7 (d, 2C, C_{Ar}), 128.5 (d, C_{Ar}), 126.8 (d, 2C, C_{Ar}), 120.0 (t, C₇), 116.6 (d, C₉ or C₁₀), 85.5 (s, C₂), 43.3 (t, C₅), 23.8 (q, C₈).

HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C₁₆H₁₆O₂Na [M+Na]⁺: 263.1042 found: 263.1045.

(5*S*)-3-benzyl-5-phenyl-5-(prop-2-en-1-yl)-2,5-dihydrofuran-2-one (II.102)



MW (g/mol): 290.36

Molecular formula: C₂₀H₁₈O₂

Synthesized according general procedure D.

Yield: 94%.

[α]²⁰_D -14.0 (*c* 0.9, CHCl₃, 57% *ee*).

IR (neat): 1756, 1031, 699 cm⁻¹.

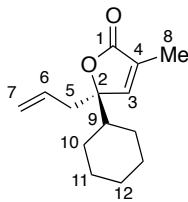
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.24 (m, 8H, H_{Ar}), 7.24-7.19 (m, 2H, H_{Ar}), 7.03 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H, H₃), 5.58 (m, 1H, H₆), 5.10 (2m, 1H, H₇), 5.07 (2m, 1H, H_{7'}), 3.65 (d_{app}, *J* = 16.8 Hz, 1H, H₈), 3.56 (d_{app}, *J* = 16.8 Hz, 1H, H_{8'}), 2.84 (dd_{app}, *J* = 14.2, 7.2 Hz, 1H, H₅), 2.72 (dd_{app}, *J* = 14.2, 7.2 Hz, 1H, H_{5'}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 172.4 (s, C₁), 151.8 (d, C₃), 139.2 (s, C₄ or C_{Ar}), 137.2 (s, C₄ or C_{Ar}), 133.6 (s, C₄ or C_{Ar}), 130.6 (d, C₆), 128.9 (d, 2C, C_{Ar}), 128.8 (d, 2C, C_{Ar}), 128.7 (d, 2C, C_{Ar}), 128.1 (d, C_{Ar}), 126.8 (d, C_{Ar}), 125.1 (d, 2C, C_{Ar}), 120.3 (t, C₇), 88.6 (s, C₂), 44.3 (t, C₅), 31.6 (t, C₈).

HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C₂₀H₁₈O₂Na [M+Na]⁺: 313.1199 found: 313.1198.

SFC: OJ-H, Pressure = 100 bar, CO₂/MeOH = 95:5, Flow rate = 5 mL/min, UV = 254 nm, t_R = 3.32 min (minor) and t_R = 4.38 min (major).

(5*R*)-5-cyclohexyl-3-methyl-5-(prop-2-en-1-yl)-2,5-dihydrofuran-2-one (II.103)



MW (g/mol): 220.31

Molecular formula: C₁₄H₂₀O₂

Synthesized according general procedure D.

Yield: 96%.

[α]²⁰_D -1.6 (*c* 1.5, CHCl₃, 42% *ee*).

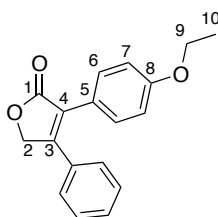
IR (neat): 2928, 1751 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.90 (q, *J* = 1.5 Hz, 1H, H₃), 5.90 (m, 1H, H₆), 5.09 (m, 1H, H₇), 5.06 (2m, 1H, H_{7'}), 2.54 (dd_{app}, *J* = 14.3, 7.5 Hz, 1H, H₅), 2.44 (dd_{app}, *J* = 14.3, 7.5 Hz, 1H, H_{5'}), 1.89 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H, H₈), 1.82-1.59 (m, 6H, H_{Cy}), 1.28-1.11 (m, 2H, H_{Cy}), 1.11-0.90 (m, 3H, H_{Cy}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 173.9 (s, C₁), 151.0 (d, C₃), 131.3 (d, C₆), 130.1 (s, C₄), 119.4 (t, C₇), 90.4 (s, C₂), 43.7 (d, C₉), 39.2 (t, C₅), 27.7 (t, C_{Cy}), 26.8 (t, C_{Cy}), 26.3 (t, C_{Cy}), 26.1 (t, 2C, C_{Cy}), 10.5 (q, C₈).

SFC: AD-H, Pressure = 100 bar, CO₂/MeOH = 95:5, Flow rate = 5 mL/min, UV = 254 nm, t_R = 1.50 min (minor) and t_R = 1.69 min (major).

3-(4-Ethoxyphenyl)-4-phenyl-2,5-dihydrofuran-2-one (II.106)



MW (g/mol): 280.32

Molecular formula: C₁₈H₁₆O₃

Synthesized according general procedure H, starting from **II.105**.⁵¹

Yield: 85%.

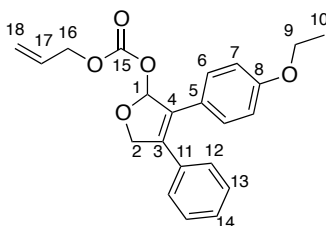
IR (neat): 1747, 1512, 1248, 1158, 1039 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.42-7.33 (m, 7H, H_{Ar}), 6.89 (d_{app}, J = 8.8 Hz, 2H, H₇), 5.15 (s, 2H, H₂), 4.06 (q, J = 7.0 Hz, 2H, H₉), 1.43 (t, J = 7.0 Hz, 3H, H₁₀).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 173.8 (s, C₁), 159.4 (s, C₈), 154.7 (s, C₃), 131.2 (s, C₄ or C₅ or C_{Ar}), 130.6 (d, 2C, C_{Ar}), 130.4 (d, C_{Ar}), 129.0 (d, 2C, C_{Ar}), 127.4 (d, 2C, C_{Ar}), 125.7 (s, C₄ or C₅ or C_{Ar}), 122.1 (s, C₄ or C₅ or C_{Ar}), 111.7 (d, 2C, C₇), 70.6 (t, C₂), 63.5 (t, C₉), 14.8 (q, C₁₀).

HRMS (ESI) m/z : calculated for C₁₈H₁₆O₃Na [M+Na]⁺ 303.0992 found 303.0992.

3-(4-Ethoxyphenyl)-4-phenylfuran-2-yl prop-2-en-1-yl carbonate (II.107)



MW (g/mol): 364.39

Molecular formula: C₂₂H₂₀O₅

Synthesized according general procedure A.

Yield: 44%.

IR (neat): 1781, 1512, 1231, 1199 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.31-7.26 (m, 4H, H₂, H_{Ar}), 7.28-7.19 (m, 2H, H_{Ar}), 7.16-7.09

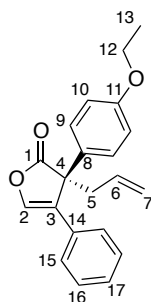
⁵¹ F. Bellina, C. Anselmi, S. Viel, L. Mannina, R. Rossi, *Tetrahedron*. **2001**, *57*, 9997.

(m, 2H, H_{Ar}), 6.87-6.81 (m, 2H, H₇), 5.97 (ddt, $J = 17.2, 10.3, 5.8$ Hz, 1H, H₁₇), 5.40 (2m, 1H, H₁₈), 5.33 (2m, 1H, H₁₈), 4.74 (tapp, $J = 1.3$ Hz, 1H, H₁₆), 4.72 (tapp, $J = 1.3$ Hz, 1H, H₁₆), 4.03 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H, H₉), 1.42 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, H₁₀).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 158.2 (s, C₈), 152.0 (s, C₁₅), 147.2 (s, C₁), 132.9 (d, C₂), 131.9 (s, C₃ or C₄ or C₅ or C₁₁), 130.4 (d, C₁₇), 130.4 (d, 2C, C_{Ar}), 128.4 (d, 2C, C_{Ar}), 128.2 (d, 2C, C_{Ar}), 127.4 (s, C₃ or C₄ or C₅ or C₁₁), 127.3 (d, C_{Ar}), 122.0 (s, C₃ or C₄ or C₅ or C₁₁), 120.0 (t, C₁₈), 114.4 (d, 2C, C₇), 108.2 (s, C₃ or C₄ or C₅ or C₁₁), 70.1 (t, C₁₆), 63.4 (t, C₉), 14.9 (q, C₁₀).

HRMS (ESI) m/z : calculated for C₂₂H₂₀O₅Na [M+Na]⁺ 387.1203 found 387.1206.

(3S)-3-(4-ethoxyphenyl)-4-phenyl-3-(prop-2-en-1-yl)-2,3-dihydrofuran-2-one (II.108)



MW (g/mol): 320.38

Molecular formula: C₂₁H₂₀O₃

Synthesized according general procedure C.

Yield: 54%.

$[\alpha]_D^{20} -87.8$ (c 1.05, CHCl₃, 71% *ee*).

IR (neat): 1798, 1510, 1252, 1078 cm⁻¹.

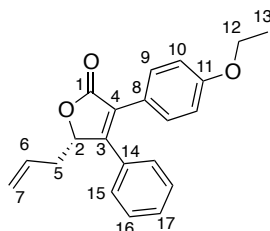
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45-7.31 (m, 3H, H₂ and H_{Ar}), 7.31-7.20 (m, 3H, H_{Ar}), 7.19-7.06 (m, 2H, H_{Ar}), 6.97-6.85 (m, 2H, H_{Ar}), 5.56 (m, 1H, H₆), 5.16-5.02 (m, 2H, H₇), 4.04 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H, H₁₂), 3.24 (dd, $J = 13.1, 7.8$ Hz, 1H, H₅), 2.95 (dd, $J = 13.1, 6.6$ Hz, 1H, H_{5'}), 1.42 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H, H₁₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 179.2 (s, C₁), 158.8 (s, C₁₁), 137.8 (d, C₂), 131.3 (d, C₆), 130.6 (s, C₃ or C_{Ar}), 129.2 (s, C₃ or C_{Ar}), 128.8 (d, 2C, C_{Ar}), 127.9 (d, C_{Ar}), 127.8 (d, 2C, C_{Ar}), 125.9 (s, C₃ or C_{Ar}), 125.8 (d, 2C, C_{Ar}), 120.1 (t, C₇), 115.1 (d, 2C, C_{Ar}), 63.5 (t, C₁₂), 56.7 (s, C₄), 38.0 (t, C₅), 14.8 (q, C₁₃).

HRMS (ESI) m/z : calculated for C₂₁H₂₀O₃Na [M+Na]⁺: 343.1305, found: 343.1311.

SFC: OD-H, Pressure = 100 bar, CO₂/MeOH = 95:5, Flow rate = 5 mL/min, UV = 254 nm, t_R = 6.84 min (major) and t_R = 7.63 min (minor).

(5S)-3-(4-ethoxyphenyl)-4-phenyl-5-(prop-2-en-1-yl)-2,5-dihydrofuran-2-one (II.109)



MW (g/mol): 320.38

Molecular formula: C₂₁H₂₀O₃

Synthesized according general procedure C.

Yield: 31%.

$[\alpha]_D^{20}$ +10.8 (*c* 0.25, CHCl₃, 81% *ee*).

IR (neat): 1749, 1513, 1249 cm⁻¹.

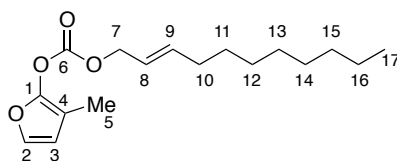
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.44-7.32 (m, 5H, H_{Ar}), 7.28-7.24 (m, 2H, H_{Ar}), 6.86-6.80 (m, 2H, H_{Ar}), 5.72 (m, 1H, H₆), 5.48 (dd, *J* = 6.5, 3.8 Hz, 1H, H₂), 5.11 (dd, *J* = 10.3, 1.0 Hz, 1H, H₇), 5.03 (dd, *J* = 17.0, 1.0 Hz, 1H, H₇), 4.03 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, H₁₂), 2.66 (m, 1H, H₅), 2.23 (m, 1H, H₅), 1.41 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, H₁₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 172.9 (s, C₁), 159.5 (s, C₁₁ or C₃), 158.3 (s, C₁₁ or C₃), 131.8 (s, C₃ or C_{Ar}), 131.1 (d, C₆), 130.9 (d, 2C, C_{Ar}), 130.1 (d, C_{Ar}), 129.9 (d, 2C, C_{Ar}), 128.4 (d, 2C, C_{Ar}), 127.0 (s, C₃ or C_{Ar}), 122.1 (s, C₃ or C_{Ar}), 119.7 (t, C₇), 114.7 (d, 2C, C_{Ar}), 80.9 (d, C₂), 63.7 (t, C₁₂), 36.8 (t, C₅), 15.5 (q, C₁₃).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for C₂₁H₂₀O₃Na [M+Na]⁺: 343.1305, found: 239.1039.

SFC: OD-H, Pressure = 100 bar, CO₂/MeOH = 94:6, Flow rate = 5 mL/min, UV = 254 nm, t_R = 7.21 min (major) and t_R = 8.74 min (minor).

3-methylfuran-2-yl (*E*)-undec-2-en-1-yl carbonate (**II.119**)



MW (g/mol): 294.39

Molecular formula: C₁₇H₂₆O₄

To a stirred solution of **II.5** (50 mg, 0.27 mmol, 1 equiv.) in anhydrous CH₂Cl₂ (1 mL) at room temperature was added Hoveyda-Grubbs II catalyst (8.6 mg, 0.014 mmol, 0.05 equiv.) and the reaction mixture was stirred for 24 h at room temperature. The solvent was then removed under reduced pressure and the residue was purified by flash column chromatography over silica gel to afford 3-methylfuran-2-yl (*E*)-undec-2-en-1-yl carbonate (**II.119**) (35 mg, 42%).

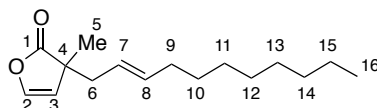
Yield: 42%.

IR (neat): 2926, 1779, 1205 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.02 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, H₂), 6.23 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, H₃), 5.90 (m, 1H, H₈ or H₉), 5.64 (m, 1H, H₈ or H₉), 4.70 (d_{app}, *J* = 6.7 Hz, 2H, H₇), 2.09 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H, H₁₀), 1.91 (s, 3H, H₅), 1.45-1.35 (m, 2H, H₁₁ to H₁₆), 1.35-1.25 (m, 10H, H₁₁ to H₁₆), 0.89 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H, H₁₇).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 152.1 (s, C₁ or C₆), 147.1 (s, C₁ or C₆), 139.0 (d, C₈ or C₉), 135.5 (d, C₂), 122.1 (d, C₈ or C₉), 113.6 (d, C₃), 102.1 (s, C₄), 70.3 (t, C₇), 32.3 (t, C₁₀), 31.9 (t, C₁₁ to C₁₆), 29.4 (t, C₁₁ to C₁₆), 29.3 (t, C₁₁ to C₁₆), 29.1 (t, C₁₁ to C₁₆), 28.7 (t, C₁₁ to C₁₆), 22.7 (t, C₁₁ or C₁₆), 14.1 (q, C₁₇), 8.3 (q, C₅).

3-methyl-3-[(2*E*)-undec-2-en-1-yl]-2,3-dihydrofuran-2-one (II.120)



MW (g/mol): 250.38

Molecular formula: C₁₆H₂₆O₂

Synthesized according general procedure B.

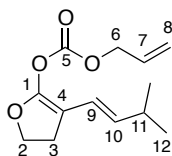
Yield: 90%.

IR (neat): 2924, 1792, 1128, 1063, 999 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.76 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, H₂), 5.56-5.44 (m, 2H, H₃ and H₇ or H₈), 5.24 (m, 1H, H₇ or H₈), 2.38-2.22 (m, 2H, H₆ or H₉), 1.97 (q_{app}, *J* = 6.8 Hz, 2H, H₆ or H₉), 1.38-1.18 (m, 15H, H₅ and H₁₀ to H₁₅), 0.88 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, H₁₆).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 181.5 (s, C₁), 140.9 (d, C₂), 135.9 (d, C₇ or C₈), 123.1 (d, C₇ or C₈), 115.2 (d, C₃), 47.4 (s, C₄), 40.8 (t, C₆ or C₉), 32.5 (t, C₆ or C₉), 31.9 (t, C₁₀ to C₁₅), 29.4 (t, C₁₀ to C₁₅), 29.3 (t, 2C, C₁₀ to C₁₅), 29.1 (t, C₁₀ to C₁₅), 22.7 (t, C₁₀ to C₁₅), 22.4 (q, C₅), 14.1 (q, C₁₆).

3-[(1*E*)-3-methylbut-1-en-1-yl]-4,5-dihydrofuran-2-yl prop-2-en-1-yl carbonate (II.128)



MW (g/mol): 238.28

Molecular formula: C₁₃H₁₈O₄

Synthesized according general procedure A, starting from II.127.⁴⁰

Yield: 86%.

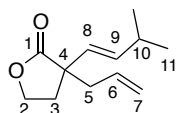
IR (neat): 2959, 1777, 1750, 1665, 1151, 1027 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.90 (m, 1H, H₇), 5.78 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, H₉), 5.68 (dd, *J* = 15.8, 6.5 Hz, 1H, H₁₀), 5.35 (d_{app}, *J* = 17.3 Hz, 1H, H₈), 5.26 (d_{app}, *J* = 10.7 Hz, 1H, H₈), 4.68 (d_{app}, *J* = 5.6 Hz, 2H, H₆), 4.40-4.26 (m, 2H, H₂), 2.91 (ddd, *J* = 12.7, 7.0, 5.6 Hz, 1H, H₃), 2.46-2.33 (m, 2H, H₃ and H₁₁), 1.02 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H, H₁₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 173.5 (s, C₁ or C₅), 168.7 (s, C₁ or C₅), 141.0 (d, C₁₀), 131.1 (d, C₇), 121.8 (d, C₉), 118.8 (t, C₈), 66.6 (t, C₂ or C₆), 66.0 (t, C₂ or C₆), 56.0 (s, C₄), 32.9 (t, C₃), 31.2 (d, C₁₁), 22.0 (q, 2C, C₁₂).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for C₁₃H₁₈O₄Na [M+Na]⁺: 261.1097, found: 261.1096.

3-[(1*E*)-3-methylbut-1-en-1-yl]-4,5-dihydrofuran-2-yl prop-2-en-1-yl carbonate (II.129)



MW (g/mol): 194.27

Molecular formula: C₁₂H₁₈O₂

Synthesized according general procedure C.

Yield: 70%.

[α]_D²⁰ +32.2 (*c* 0.28, CHCl₃, 57% *ee*).

IR (neat): 2960, 1770, 1167, 1026 cm⁻¹.

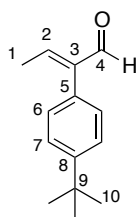
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.71 (m, 1H, H₆), 5.56 (dd, *J* = 15.8, 6.5 Hz, 1H, H₉), 5.41 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, H₈), 5.16-5.08 (m, 2H, H₇), 4.26 (dt_{app}, *J* = 8.9, 3.9 Hz, 1H, H₂), 4.18 (dt_{app}, *J* = 8.9, 6.8 Hz, 1H, H₂'), 2.40 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, H₅), 2.37-2.13 (m, 3H, H₃ and H₁₀), 0.99 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H, H₁₁).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 179.2 (s, C₁), 139.1 (d, C₉), 132.8 (d, C₆), 126.0 (d, C₈), 119.2 (t, C₇), 65.3 (t, C₂), 48.4 (s, C₄), 41.3 (t, C₅), 32.2 (t, C₃), 31.2 (d, C₁₀), 22.3 (q, 2C, C₁₁).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for C₁₂H₁₈O₂Na [M+Na]⁺: 217.1199, found: 217.1199.

SFC: AD-H, Pressure = 100 bar, CO₂/*i*-PrOH = 97:3, Flow rate = 3 mL/min, UV = 254 nm, tR = 2.40 min (major) and tR = 3.45 min (minor).

(2E)-2-(4-tert-butylphenyl)but-2-enal (II.136)



MW (g/mol): 202.29

Molecular formula: C₁₄H₁₈O

Synthesized according general procedure H, starting from **II.135**.⁵²

Yield: 35%.

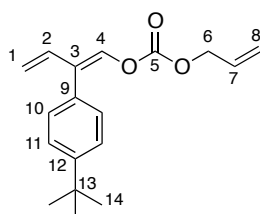
IR (neat): 2962, 1690, 1513, 1231 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.62 (s, 1H, H₄), 7.46-7.41 (m, 2H, H_{Ar}), 7.15-7.10 (m, 2H, H_{Ar}), 6.84 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H, H₂), 2.05 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, H₁), 1.35 (s, 9H, H₁₀).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 193.9 (s, C₄), 151.2 (d, C₂), 150.8 (s, C₈), 144.8 (s, C₃), 129.2 (d, 2C, C_{Ar}), 129.2 (s, C₅), 125.2 (d, 2C, C_{Ar}), 34.6 (s, C₉), 31.3 (q, 3C, C₁₀), 16.1 (q, C₁).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for C₁₄H₁₈ONa [M+Na]⁺: 225.1250, found: 225.1248.

(1Z)-2-(4-tert-butylphenyl)buta-1,3-dien-1-yl prop-2-en-1-yl carbonate (II.137)



MW (g/mol): 286.37

Molecular formula: C₁₈H₂₂O₃

Synthesized according general procedure A.

Yield: 55%.

IR (neat): 2962, 1757, 1230 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43-7.38 (m, 2H, H_{Ar}), 7.27 (m, 1H, H₄), 7.24-7.19 (m, 2H, H_{Ar}), 6.48 (dd, *J* = 17.2, 10.6 Hz, 1H, H₂), 5.92 (m, 1H, H₇), 5.35 (d_{app}, *J* = 17.2 Hz, 1H, H₈),

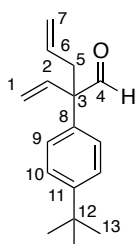
⁵² M. Yagoubi, A. C. F. Cruz, P. L. Nichols, R. L. Elliott, M. C. Willis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *122*, 8130.

5.29 (d_{app}, $J = 10.6$ Hz, 1H, H_{8'}), 5.16 (d_{app}, $J = 10.6$ Hz, 1H, H₁), 5.06 (d_{app}, $J = 17.2$ Hz, 1H, H_{1'}), 4.67 (d_{app}, $J = 6.1$ Hz, 2H, H₆), 1.35 (s, 9H, H₁₄).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 152.6 (s, C₅ or C₁₂), 150.4 (s, C₅ or C₁₂), 136.1 (d, C₄), 134.7 (d, C₂), 131.0 (d, C₇), 130.2 (s, C₃ or C₉), 129.2 (d, 2C, C_{Ar}), 126.6 (s, C₃ or C₉), 125.1 (d, 2C, C_{Ar}), 119.8 (d, C₈), 116.4 (d, C₁), 69.2 (t, C₆), 34.6 (s, C₁₃), 31.3 (q, 3C, C₁₄).

HRMS (ESI) m/z : calculated for C₁₈H₂₂O₃Na [M+Na]⁺: 309.1461, found: 309.1460.

2-(4-tert-butylphenyl)-2-ethenylpent-4-enal (II.138)



MW (g/mol): 242.36

Molecular formula: C₁₇H₂₂O

Synthesized according general procedure C.

Yield: 80%.

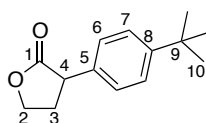
IR (neat): 2963, 1724, 920 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.55 (s, 1H, H₄), 7.44-7.36 (m, 2H, H_{Ar}), 7.21-7.13 (m, 2H, H_{Ar}), 6.16 (dd, $J = 17.1, 11.1$ Hz, 1H, H₂), 5.65 (m, 1H, H₆), 5.48 (d_{app}, $J = 11.1$ Hz, 1H, H₁), 5.16 (d_{app}, $J = 17.7$ Hz, 1H, H_{1'}), 5.11-5.00 (m, 2H, H₇), 2.83 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H, H₅), 1.33 (s, 9H, H₁₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 199.2 (d, C₄), 150.5 (s, C₁₁), 137.2 (d, C₂), 134.9 (s, C₈), 133.5 (d, C₆), 128.5 (d, 2C, C_{Ar}), 125.8 (d, 2C, C_{Ar}), 118.8 (t, C₁), 118.4 (t, C₇), 60.5 (s, C₃), 38.8 (t, C₅), 34.5 (s, C₁₂), 31.3 (q, 3C, C₁₃).

HRMS (ESI) m/z : calculated for C₁₇H₂₂O₂Na [M+Na]⁺: 265.1563, found: 265.1567.

3-(4-tert-butylphenyl)oxolan-2-one (II.143)



MW (g/mol): 218.29

Molecular formula: C₁₄H₁₈O₂

To a solution stirred of **II.15b** (132 mg, 0.61 mmol, 1.0 equiv.) in a solution of MeOH/EtOAc 1.5:1 (8 mL) at room temperature was added Pd/C 10% (65 mg, 0.1 equiv.) and the reaction mixture was stirred, under an H₂ atmosphere (1 atm) for 15 h at the same temperature. The mixture was finally filtered over celite® and the residue was purified by flash column chromatography over silica gel to afford the desired lactone (97 mg, 73%).

Yield: 73%.

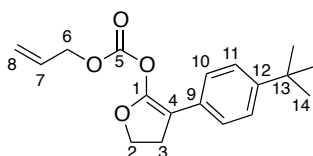
IR (neat): 2962, 1767, 1149, 1024 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40 (d_{app}, *J* = 8.1 Hz, 2H, H₇), 7.23 (d_{app}, *J* = 8.1 Hz, 2H, H₆), 4.48 (dt, *J* = 8.8, 3.3 Hz, 1H, H₂), 4.35 (dt, *J* = 8.8, 6.8 Hz, 1H, H_{2'}), 3.80 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H, H₄), 2.71 (m, 1H, H₃), 2.46 (m, 1H, H_{3'}), 1.32 (s, 9H, H₁₀).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 177.7 (s, C₁), 150.6 (s, C₈), 133.6 (s, C₅), 127.6 (d, 2C, C_{Ar}), 125.9 (d, 2C, C_{Ar}), 66.6 (t, C₂), 45.1 (d, C₄), 34.5 (s, C₉), 31.6 (t, C₃), 31.3 (q, 3C, C₁₀).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for C₁₄H₁₈O₂Na [M+Na]⁺: 241.1199, found: 241.1196.

3-(4-tert-butylphenyl)-4,5-dihydrofuran-2-yl prop-2-en-1-yl carbonate (II.144)



MW (g/mol): 302.36

Molecular formula: C₁₈H₂₂O₄

Synthesized according general procedure A.

Yield: 92%.

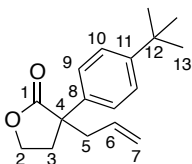
IR (neat): 2963, 1777, 1733, 1212, 1158, 1027 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42 (s, 4H, H_{Ar}), 5.88 (m, 1H, H₇), 5.28 (dq, *J* = 17.2, 1.5 Hz, 1H, H₈), 5.23 (dq, *J* = 10.5, 1.5 Hz, 1H, H_{8'}), 4.70 (d_{app}, *J* = 5.6 Hz, 2H, H₆), 4.39 (dt_{app}, *J* = 9.0, 6.8 Hz, 1H, H₂), 4.30 (ddd, *J* = 9.0, 7.2, 6.0 Hz, 1H, H_{2'}), 3.25 (ddd, *J* = 13.0, 7.2, 6.0 Hz, 1H, H₃), 2.74 (ddd, *J* = 13.0, 7.2, 6.0 Hz, 1H, H_{3'}), 1.33 (s, 9H, H₁₄).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 173.0 (s, C₁ or C₅), 168.7 (s, C₁ or C₅), 151.3 (s, C₁₂), 132.0 (s, C₉), 131.0 (d, C₇), 126.7 (d, 2C, C_{Ar}), 125.8 (d, 2C, C_{Ar}), 118.8 (t, C₈), 66.9 (t, C₆), 65.7 (t, C₂), 58.5 (s, C₄), 35.1 (t, C₃), 34.6 (s, C₁₃), 31.2 (q, 3C, C₁₄).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for C₁₈H₂₂O₄Na [M+Na]⁺: 325.1406, found: 325.1410.

3-(4-tert-butylphenyl)-3-(prop-2-en-1-yl)oxolan-2-one (II.145)



MW (g/mol): 258.36

Molecular formula: C₁₇H₂₂O₂

Synthesized according general procedure C.

Yield: 90%.

[α]_D²⁰ +63.9 (*c* 0.25, CHCl₃, 74% *ee*).

IR (neat): 2962, 1766, 1164, 1026 cm⁻¹.

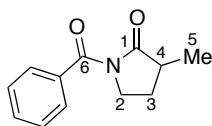
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38 (s, 4H, H_{Ar}), 5.66 (m, 1H, H₆), 5.14 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H, H₇), 5.11 (s, 1H, H_{7'}), 4.31 (dt, *J* = 8.4, 3.0 Hz, 1H, H₂), 4.12 (dt, *J* = 9.5, 6.6 Hz, 1H, H_{2'}), 2.68 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, H₅), 2.66-2.47 (m, 2H, H₃), 1.31 (s, 9H, H₁₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 178.9 (s, C₁), 150.5 (s, C₁₁), 135.9 (s, C₈), 133.2 (d, C₆), 126.0 (d, 2C, C_{Ar}), 125.7 (d, 2C, C_{Ar}), 119.4 (t, C₇), 65.3 (t, C₂), 50.6 (s, C₄), 43.4 (t, C₅), 34.4 (s, C₁₂), 33.2 (t, C₃), 31.3 (q, 3C, C₁₃).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for C₁₇H₂₂O₂Na [M+Na]⁺: 281.1512, found: 281.1514.

SFC: AD-H, Pressure = 100 bar, CO₂/MeOH = 95:5, Flow rate = 5 mL/min, UV = 254 nm, t_R = 2.67 min (minor) and t_R = 3.63 min (major).

1-benzoyl-3-methylpyrrolidin-2-one (II.149)



MW (g/mol): 203.24

Molecular formula: C₁₂H₁₃NO₂

To a stirred solution of 3-methylpyrrolidin-2-one (2.0 g, 20.2 mmol, 1.0 equiv.) in anhydrous CH₂Cl₂ (50 mL) at 0 °C was added Et₃N (3.0 mL, 22.2 mmol, 1.1 equiv.) followed by benzoyl chloride (2.35 mL, 20.2 mmol, 1.0 equiv.) and the reaction mixture was stirred for 15 h at room temperature. A saturated solution of NaHCO₃ was then added and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 50 mL). The combined organic phases were dried over MgSO₄, filtered and evaporated under reduced pressure to afford a crude residue, which was purified by flash chromatography over silica gel to afford 1-benzoyl-3-methylpyrrolidin-2-one **II.149** (1.45 g, 35%).

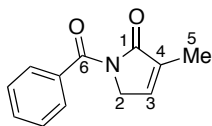
Yield: 35%.

IR (neat): 1742, 1666, 1307, 1240 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.61-7.54 (m, 2H, H_{Ar}), 7.50 (m, 1H, H_{Ar}), 7.45-7.36 (m, 2H, H_{Ar}), 3.99 (m, 1H, H₂), 3.80 (m, 1H, H₂), 2.68 (m, 1H, H₄), 2.35 (m, 1H, H₃), 1.77 (m, 1H, H₃), 1.26 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, H₅).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 177.0 (s, C₁ or C₆), 170.8 (s, C₁ or C₆), 134.5 (s, C_{Ar}), 131.8 (d, C_{Ar}), 128.8 (d, 2C, C_{Ar}), 127.8 (d, 2C, C_{Ar}), 44.3 (t, C₂), 39.1 (d, C₄), 26.4 (t, C₃), 15.5 (q, C₅).

1-benzoyl-3-methyl-2,5-dihydro-1H-pyrrol-2-one (II.150)



MW (g/mol): 201.22

Molecular formula: C₁₂H₁₁NO₂

To a stirred solution of **II.149** (500 mg, 2.46 mmol, 1 equiv.) in anhydrous THF (10 mL) at -78 °C was added NaHMDS (3.0 mL of a 1.0M solution in THF, 3.0 mmol, 1.2 equiv.). The reaction mixture was stirred at the same temperature for 1 h, then a solution of phenyl selenenyl chloride (566 mg, 2.96 mmol, 1.2 equiv.) in anhydrous THF (2 mL) was then added

and the reaction mixture was stirred for an additional 1. A saturated solution of NH_4Cl was then added and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 20 mL). The combined organic phases were dried over MgSO_4 , filtered and evaporated under reduced pressure to afford a crude residue, which was dissolved in THF (10 mL). AcOH (492 μL , 8.61 mmol, 3.5 equiv) and H_2O_2 (4.4 mL of a 35% wt. solution, 51.66 mmol, 21 equiv) were added and the reaction mixture was stirred for 30 min at room temperature. A saturated solution of NaHCO_3 was then added and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 20 mL). The combined organic phases were dried over MgSO_4 , filtered and evaporated under reduced pressure to afford a crude residue which was purified by flash chromatography over silica gel to afford 1-benzoyl-3-methyl-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-2-one (**II.150**) (183 mg, 37%).

Yield: 37% (2 steps).

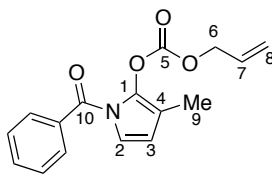
IR (neat): 1716, 1667, 1310, 1233, 1154 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.66-7.60 (m, 2H, H_{Ar}), 7.53 (m, 1H, H_{Ar}), 7.46-7.40 (m, 2H, H_{Ar}), 6.99 (sext, $J = 2.0$ Hz, 1H, H_3), 4.50 (quint, $J = 2.0$ Hz, 2H, H_2), 1.89 (q, $J = 2.0$ Hz, 3H, H_5).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 170.1 (s, C_1 or C_6), 169.5 (s, C_1 or C_6), 139.7 (d, C_3), 135.2 (s, C_4 or C_{Ar}), 134.3 (s, C_4 or C_{Ar}), 131.9 (d, C_{Ar}), 128.8 (d, 2C, C_{Ar}), 127.8 (d, 2C, C_{Ar}), 49.0 (t, C_2), 11.0 (q, C_5).

HRMS (ESI) m/z : calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 224.0682, found: 224.0680.

1-benzoyl-3-methyl-1*H*-pyrrol-2-yl prop-2-en-1-yl carbonate (II.151)



MW (g/mol): 285.29

Molecular formula: C₁₆H₁₅NO₄

Synthesized according general procedure A.

Yield: 75%.

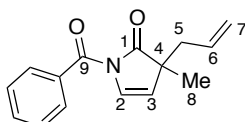
IR (neat): 1773, 1699, 1328, 1225, 1172 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.75-7.69 (m, 2H, H_{Ar}), 7.58 (m, 1H, H_{Ar}), 7.52-7.44 (m, 2H, H_{Ar}), 6.64 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, H₂), 6.03 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, H₃), 5.97 (m, 1H, H₇), 5.43 (dq, *J* = 17.3, 1.4 Hz, 1H, H₈), 5.32 (dq, *J* = 10.5, 1.4 Hz, 1H, H_{8'}), 4.74 (dt, *J* = 5.8, 1.4 Hz, 2H, H₆), 2.00 (s, 3H, H₉).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 167.2 (s, C₁₀), 152.7 (s, C₅), 134.2 (s, C₁ or C_{Ar}), 133.4 (s, C₁ or C_{Ar}), 132.5 (d, C_{Ar}), 130.9 (d, C₇), 129.6 (d, 2C, C_{Ar}), 128.4 (d, 2C, C_{Ar}), 119.5 (t, C₈), 117.8 (d, C₂), 111.6 (d, C₃), 111.2 (s, C₄), 69.8 (t, C₆), 9.1 (q, C₉).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for C₁₆H₁₅NO₄Na [M+Na]⁺: 308.0893, found: 308.0893.

1-benzoyl-3-methyl-3-(prop-2-en-1-yl)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrol-2-one (II.152)



MW (g/mol): 241.29

Molecular formula: C₁₅H₁₅NO₂

Synthesized according general procedure C.

Yield: 91%.

IR (neat): 1758, 1679, 1208 cm⁻¹.

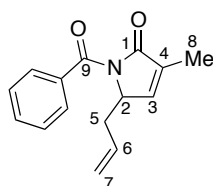
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66-7.61 (m, 2H, H_{Ar}), 7.55 (m, 1H, H_{Ar}), 7.46-7.41 (m, 2H, H_{Ar}), 7.28 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H, H₂), 5.72 (m, 1H, H₆), 5.56 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H, H₃), 5.18-5.11 (3m, 2H, H₇), 2.44 (dd_{app}, *J* = 13.5, 7.8 Hz, 1H, H₅), 2.36 (dd_{app}, *J* = 13.5, 6.8 Hz, 1H, H_{5'}), 1.30 (s, 3H, H₈).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 179.3 (s, C₁), 167.7 (s, C₉), 133.2 (s, C_{Ar}), 132.5 (d, C₂), 132.5 (d, C_{Ar}), 129.3 (d, 2C, C_{Ar}), 127.9 (d, C₆), 127.9 (d, 2C, C_{Ar}), 119.2 (t, C₇), 117.5 (d, C₃), 52.3 (s, C₄), 41.9 (t, C₅), 22.3 (q, C₈).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for C₁₅H₁₅NO₂Na [M+Na]⁺: 264.0995, found: 264.0998.

SFC: AD-H, Pressure = 100 bar, CO₂/MeOH = 96:4, Flow rate = 5 mL/min, UV = 254 nm, tR = 3.50 min and tR = 4.39 min.

1-benzoyl-3-methyl-5-(prop-2-en-1-yl)-2,5-dihydro-1H-pyrrol-2-one (II.153)



MW (g/mol): 241.29

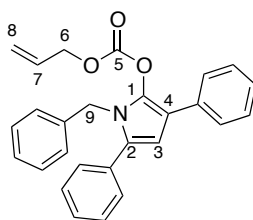
Molecular formula: C₁₅H₁₅NO₂

Synthesized according general procedure B.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.65-7.60 (m, 2H, H_{Ar}), 7.54 (3m, 1H, H_{Ar}), 7.46-7.40 (m, 2H, H_{Ar}), 6.95 (s_{app}, 1H, H₃), 5.72 (m, 1H, H₆), 5.18 (2m, 1H, H₇), 5.14 (2m, 1H, H₇'), 5.01 (m, 1H, H₂), 2.76 (m, 1H, H₅), 2.63 (m, 1H, H₅'), 1.30 (s, 3H, H₈).

SFC: AD-H, Pressure = 100 bar, CO₂/MeOH = 95:5, Flow rate = 8 mL/min, UV = 254 nm, tR = 2.02 min and tR = 2.14 min.

1-benzyl-3,5-diphenyl-1H-pyrrol-2-yl prop-2-en-1-yl carbonate (II.157)



MW (g/mol): 409.48

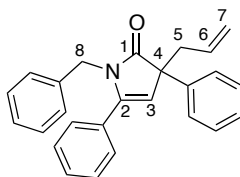
Molecular formula: C₂₇H₂₃NO₃

Synthesized according general procedure A, starting from XX.⁴⁹

Yield: 85%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.56-7.51 (m, 2H, H_{Ar}), 7.38-7.27 (m, 10H, H_{Ar}), 7.19 (m, 1H, H_{Ar}), 7.11-7.06 (m, 2H, H_{Ar}), 6.50 (s, 1H, H₃), 5.77 (m, 1H, H₇), 5.27 (2m, 1H, H₈), 5.23 (2m, 1H, H_{8'}), 5.09 (s, 2H, H₉), 4.51 (dt, $J = 5.8, 1.3$ Hz, 2H, H₆).

1-benzyl-3,5-diphenyl-3-(prop-2-en-1-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrrol-2-one (II.158)



MW (g/mol): 365.47

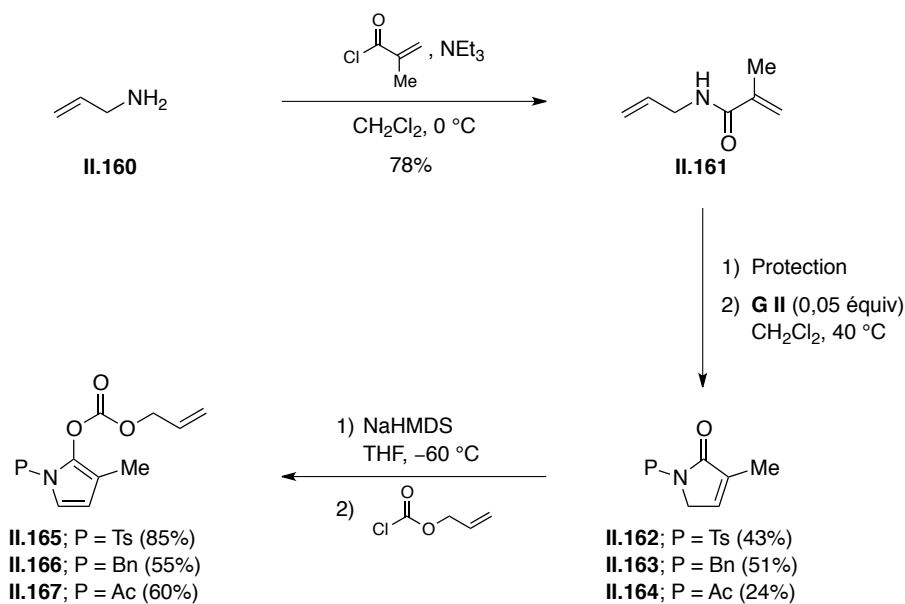
Molecular formula: C₂₆H₂₃NO

Synthesized according general procedure C.

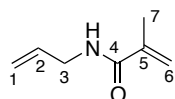
Yield: 93%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.53-7.47 (m, 2H, H_{Ar}), 7.31-7.12 (m, 8H, H_{Ar}), 7.11-7.65 (m, 3H, H_{Ar}), 6.88-6.82 (m, 2H, H_{Ar}), 6.65-6.49 (m, 2H, H₃ and H₆), 5.06 (d_{app}, $J = 16.8$ Hz, 1H, H₇), 4.94 (d_{app}, $J = 10.0$ Hz, 1H, H_{7'}), 4.57 (q_{app}, $J = 16.0$ Hz, 2H, H₈), 2.87-2.73 (m, 2H, H₅).

SFC: OD-H, Pressure = 100 bar, CO₂/MeOH = 95:5, Flow rate = 5 mL/min, UV = 254 nm, tR = 6.56 min and tR = 7.98 min.



2-methyl-N-(prop-2-en-1-yl)prop-2-enamide (II.161)



MW (g/mol): 125.17

Molecular formula: C₇H₁₁NO

To a solution of allyl amine (3.9 mL, 52.6 mmol, 1 equiv) in anhydrous THF (200 mL) at room temperature, was added triethylamine (14.2 mL, 105.2 mmol, 2 equiv). The reaction mixture was cooled to 0 °C and méthacryloyle chloride (7.6 mL, 78.9 mmol, 1.5 equiv) was added slowly. After stirring for 45 min at 0 °C, a saturated solution of NH₄Cl was added and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 200 mL). The combined organic phases were dried over MgSO₄, filtered and evaporated under reduced pressure to afford a crude residue, which was purified by flash chromatography over silica gel to afford the corresponding 2-methyl-N-(prop-2-en-1-yl)prop-2-enamide (II.161) (5.13 g, 78%).

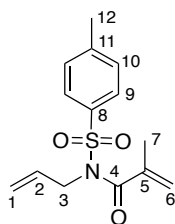
Yield: 78%.

IR (neat): 3311, 1656, 1615, 1529, 1216 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.19 (b, 1H, NH), 5.83 (m, 1H, H₂), 5.69 (s, 1H, H₆), 5.31 (s, 1H, H_{6'}), 5.16 (d_{app}, *J* = 17.3 Hz, 1H, H₁), 5.11 (d_{app}, *J* = 10.3 Hz, 1H, H_{1'}), 3.90 (s, 2H, H₃), 1.94 (s, 3H, H₇).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 168.3 (s, C₄), 139.9 (s, C₅), 134.2 (d, C₂), 119.5 (t, C₆), 116.4 (t, C₁), 42.0 (t, C₃), 18.7 (q, C₇).

2-methyl-*N*-[(4-methylbenzene)sulfonyl]-*N*-(prop-2-en-1-yl)prop-2-enamide



MW (g/mol): 279.35

Molecular formula: C₁₄H₁₇NO₃S

To a solution of amide **II.161** (441 mg, 3.50 mmol, 1 equiv) in anhydrous THF (20 mL) at 0 °C, was added NaHMDS (3.9 mL of a 1.0M solution in THF, 3.9 mmol, 1.1 equiv). The reaction mixture was stirred for 30 min at the same temperature and a solution of tosyl chloride (740 mg, 3.9 mmol, 1.1 equiv) in THF (2 mL) was slowly added. After stirring for 1 h at 0 °C, a saturated solution of NH₄Cl was added and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 20 mL). The combined organic phases were dried over MgSO₄, filtered and evaporated under reduced pressure to afford a crude residue, which was purified by flash chromatography over silica gel to afford the corresponding 2-methyl-*N*-[(4-methylbenzene)sulfonyl]-*N*-(prop-2-en-1-yl)prop-2-enamide (492 mg, 50%).

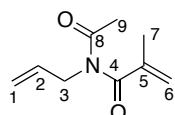
Yield: 50%.

IR (neat): 1687, 1353, 1166, 1086 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.83 (d_{app}, *J* = 8.5 Hz, 2H, H₉), 7.32 (d_{app}, *J* = 8.5 Hz, 2H, H₁₀), 5.84 (m, 1H, H₂), 5.28-5.18 (2m, 3H, H₁ and H₆), 5.09 (s, 1H, H_{6'}), 4.45 (dt, *J* = 5.6, 1.5 Hz, 2H, H₃), 2.44 (s, 3H, H₁₂), 1.91 (s, 3H, H₇).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 172.1 (s, C₄), 144.8 (s, C₅ or C_{Ar}), 140.3 (s, C₅ or C_{Ar}), 136.4 (s, C₅ or C_{Ar}), 133.0 (d, C₂), 129.5 (d, 2C, C₁₀), 128.5 (d, 2C, C₉), 119.0 (t, C₁ or C₆), 118.6 (t, C₁ or C₆), 49.4 (t, C₃), 21.7 (q, C₁₂), 19.7 (q, C₇).

N-(2-methylprop-2-enoyl)-*N*-(prop-2-en-1-yl)acetamide



MW (g/mol): 167.21

Molecular formula: C₉H₁₃NO₂

To a solution of amide **II.161** (100 mg, 0.80 mmol, 1 equiv) in anhydrous THF (5 mL) at 0 °C, was added NaHMDS (0.88 mL of a 1.0M solution in THF, 0.88 mmol, 1.1 equiv). The

reaction mixture was stirred for 30 min at the same temperature and acetyl chloride (85 μ L, 1.2 mmol, 1.5 equiv) was slowly added. After stirring for 1 h at room temperature, a saturated solution of NH_4Cl was added and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The combined organic phases were dried over MgSO_4 , filtered and evaporated under reduced pressure to afford a crude residue, which was purified by flash chromatography over silica gel to afford the corresponding *N*-(2-methylprop-2-enoyl)-*N*-(prop-2-en-1-yl)acetamide (40 mg, 30%).

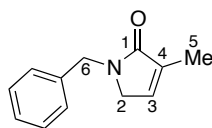
Yield: 30%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.83 (m, 1H, H_2), 5.44 (m, 1H, H_6), 5.40 (s, 1H, H_6'), 5.17 (m, 1H, H_1), 5.14 (dq, $J = 10.7, 1.3$ Hz, 1H, H_1'), 4.31 (dt, $J = 5.5, 1.5$ Hz, 2H, H_3), 2.32 (s, 3H, H_9), 2.02 (s, 3H, H_7).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 175.1 (s, C_4 or C_8), 172.1 (s, C_4 or C_8), 141.6 (s, C_5), 133.0 (d, C_2), 120.4 (t, C_1 or C_6), 117.4 (t, C_1 or C_6), 47.7 (t, C_3), 26.1 (q, C_9), 19.1 (q, C_7).

O. General procedure for ring closing metathesis for synthesis of lactams. To a solution of amide (1 mmol, 1 equiv.) in anhydrous CH_2Cl_2 (5 mL) at room temperature was added Grubbs II catalyst (0.05 mmol, 0.05 equiv.) and the reaction mixture was stirred for 12 h at 40 $^\circ\text{C}$. The solvent was then removed under reduced pressure and the residue was purified by flash column chromatography over silica gel to afford the desired lactam.

1-benzyl-3-methyl-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-2-one (II.163)



MW (g/mol): 187.24

Molecular formula: $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}$

Synthesized according general procedure O.

Yield: 89%.

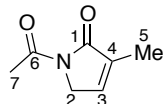
IR (neat): 2923, 1672, 1453, 1241 cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.22 (m, 5H, H_{Ar}), 6.65 (sext, $J = 2.0$ Hz, 1H, H_3), 4.65 (s, 2H, H_6), 3.73 (quint, $J = 2.0$ Hz, 2H, H_2), 1.96 (q, $J = 2.0$ Hz, 3H, H_5).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 172.0 (s, C_1), 137.5 (s, C_4 or C_{Ar}), 135.6 (s, C_4 or C_{Ar}), 135.3

(d, C₃), 128.7 (d, 2C, C_{Ar}), 128.1 (d, 2C, C_{Ar}), 127.5 (d, C_{Ar}), 50.1 (t, C₂), 46.4 (t, C₆), 11.4 (q, C₅).

1-acetyl-3-methyl-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-2-one (II.164)



MW (g/mol): 139.15

Molecular formula: C₇H₉NO₂

Synthesized according general procedure O.

Yield: 73%.

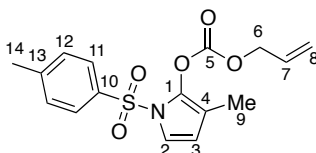
IR (neat): 1717, 1692, 1377, 1346, 1292, 1239, 1113 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.92 (sext, *J* = 2.1 Hz, 1H, H₃), 4.25 (quint, *J* = 2.1 Hz, 2H, H₂), 2.55 (s, 3H, H₇), 1.89 (q, *J* = 2.1 Hz, 3H, H₅).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.9 (s, C₁ or C₆), 170.3 (s, C₁ or C₆), 139.2 (d, C₃), 135.2 (s, C₄), 48.2 (t, C₂), 24.3 (q, C₇), 11.0 (q, C₅).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for C₇H₉NO₂Na [M+Na]⁺: 162.0525, found: 162.0524.

3-methyl-1-[(4-methylbenzene)sulfonyl]-1*H*-pyrrol-2-yl prop-2-en-1-yl carbonate (II.165)



MW (g/mol): 335.37

Molecular formula: C₁₆H₁₇NO₅S

Synthesized according general procedure A, starting from **II.162**.⁵³

Yield: 85%.

IR (neat): 1779, 1217, 1200, 1157 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (d_{app}, *J* = 8.5 Hz, 2H, H₁₁), 7.31 (d_{app}, *J* = 8.5 Hz, 2H, H₁₂), 6.91 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H, H₂), 6.08-5.96 (m, 2H, H₃ and H₇), 5.46 (d_{app}, *J* = 17.3 Hz, 1H,

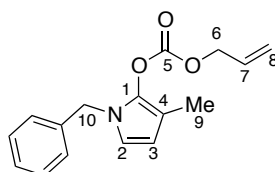
⁵³ S. B. Garber, J. S. Kingsbury, B. L. Gray, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8168.

H₈), 5.36 (d_{app}, $J = 10.5$ Hz, 1H, H₈'), 4.78 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H, H₆), 2.42 (s, 3H, H₁₄), 1.85 (s, 3H, H₉).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 152.1 (s, C₅), 145.2 (s, C₁), 135.6 (s, C_{Ar}), 132.5 (s, C_{Ar}), 130.8 (d, C₇), 129.9 (d, 2C, C₁₂), 127.4 (d, 2C, C₁₁), 119.2 (t, C₈), 116.1 (d, C₂), 112.4 (d, C₃), 111.0 (s, C₄), 70.0 (t, C₆), 21.7 (q, C₁₄), 9.3 (q, C₉).

HRMS (ESI) m/z : calculated for C₁₆H₁₇NO₅SNa [M+Na]⁺: 358.0720, found: 358.0722.

1-benzyl-3-methyl-1*H*-pyrrol-2-yl prop-2-en-1-yl carbonate (II.166)



MW (g/mol): 271.31

Molecular formula: C₁₆H₁₇NO₃

Synthesized according general procedure A, starting from II.163.⁵⁴

Yield: 55%.

IR (neat): 2924, 1770, 1223, 1207 cm⁻¹.

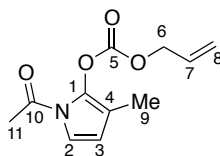
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.24 (m, 3H, H_{Ar}), 7.17-7.12 (m, 2H, H_{Ar}), 6.33 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H, H₂), 5.95 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H, H₃), 5.90 (m, 1H, H₇), 5.36 (dq, $J = 17.4, 1.5$ Hz, 1H, H₈), 5.30 (dq, $J = 10.3, 1.5$ Hz, 1H, H₈'), 4.90 (s, 2H, H₁₀), 4.62 (dt, $J = 5.6, 1.5$ Hz, 2H, H₆), 1.97 (s, 3H, H₉).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 152.5 (s, C₅), 137.3 (s, C₁ or C_{Ar}), 133.2 (s, C₁ or C_{Ar}), 130.8 (d, C₇), 128.6 (d, 2C, C_{Ar}), 127.6 (d, C_{Ar}), 127.2 (d, 2C, C_{Ar}), 119.6 (t, C₈), 114.8 (d, C₂), 107.8 (d, C₃), 104.7 (s, C₄), 69.5 (t, C₆), 49.3 (t, C₁₀), 9.7 (q, C₉).

HRMS (ESI) m/z : calculated for C₁₆H₁₇NO₃Na [M+Na]⁺: 294.1101, found: 294.1104.

⁵⁴ A. J. Clark, S. R. Coles, A. Collis, D. R. Fullaway, N. P. Murphy, P. Wilson, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6311.

1-acetyl-3-methyl-1*H*-pyrrol-2-yl prop-2-en-1-yl carbonate (II.167)



MW (g/mol): 223.23

Molecular formula: C₁₁H₁₃NO₄

Synthesized according general procedure A.

Yield: 60%.

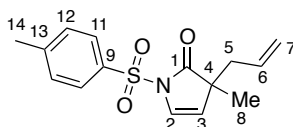
IR (neat): 1774, 1724, 1316, 1226 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.85 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H, H₂), 6.06-5.94 (m, 2H, H₃ and H₇), 5.45 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H, H₈), 5.34 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, H_{8'}), 4.77 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H, H₆), 2.46 (s, 3H, H₁₁), 1.94 (s, 3H, H₉).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 167.3 (s, C₁₀), 152.7 (s, C₅), 133.6 (s, C₁), 130.9 (d, C₇), 119.8 (t, C₈), 115.2 (d, C₂), 112.3 (d, C₃), 110.8 (s, C₄), 69.8 (t, C₆), 23.6 (q, C₁₁), 9.0 (q, C₉).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for C₁₁H₁₃NO₄Na [M+Na]⁺: 246.0737, found: 246.0736.

3-methyl-1-[(4-methylbenzene)sulfonyl]-3-(prop-2-en-1-yl)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrol-2-one (II.168)



MW (g/mol): 291.37

Molecular formula: C₁₅H₁₇NO₃S

Synthesized according general procedure C.

Yield: 95%.

IR (neat): 1746, 1369, 1171, 1129 cm⁻¹.

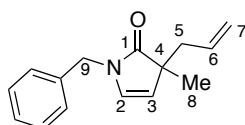
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (d_{app}, *J* = 8.2 Hz, 2H, H₁₀), 7.33 (d_{app}, *J* = 8.2 Hz, 2H, H₁₁), 6.94 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H, H₂), 5.36 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H, H₃), 5.25 (m, 1H, H₆), 4.84 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H, H₇), 4.74 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H, H_{7'}), 2.44 (s, 3H, H₁₃), 2.30-2.12 (m, 2H, H₅), 1.15 (s, 3H, H₈).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 178.4 (s, C₁), 145.3 (s, C_{Ar}), 134.9 (s, C_{Ar}), 131.7 (d, C₆), 129.6 (d, 2C, C₁₁), 128.4 (d, 2C, C₁₀), 126.8 (d, C₂), 119.0 (t, C₇), 116.4 (d, C₃), 51.8 (s, C₄), 41.6 (t, C₅), 21.8 (q, C₈ or C₁₃), 21.7 (q, C₈ or C₁₃).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for C₁₅H₁₇NO₃SNa [M+Na]⁺: 314.0821, found: 314.0821.

SFC: AS-H, Pressure = 100 bar, CO₂/*i*-PrOH = 95:5, Flow rate = 5 mL/min, UV = 254 nm, tR = 1.92 min and tR = 2.25 min.

1-benzyl-3-methyl-3-(prop-2-en-1-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrrol-2-one (II.169)



MW (g/mol): 227.30

Molecular formula: C₁₅H₁₇NO

Synthesized according general procedure C.

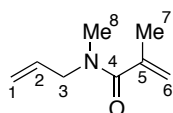
Yield: 94%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.27 (m, 3H, H_{Ar}), 7.24-7.19 (m, 2H, H_{Ar}), 6.29 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H, H₂), 5.64 (m, 1H, H₆), 5.30 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H, H₃), 5.09 (2m, 1H, H₇), 5.03 (2m, 1H, H₇), 4.67 (d_{app}, *J* = 15.3 Hz, 1H, H₉), 4.56 (d_{app}, *J* = 15.3 Hz, 1H, H₉), 2.43-2.29 (m, 2H, H₅), 1.24 (s, 3H, H₈).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for C₁₅H₁₇NONa [M+Na]⁺: 250.1202, found: 250.1203.

SFC: AD-H, Pressure = 100 bar, CO₂/MeOH = 95:5, Flow rate = 5 mL/min, UV = 254 nm, tR = 2.20 min (minor) and tR = 2.37 min (major).

***N*,2-dimethyl-*N*-(prop-2-en-1-yl)prop-2-enamide (I.171)**



MW (g/mol): 139.19

Molecular formula: C₈H₁₃NO

To a solution of *N*-allylmethylamine (200 mg, 2.82 mmol, 1 equiv) in anhydrous THF (30 mL) at room temperature, was added triethylamine (0.76 mL, 5.63 mmol, 2 equiv). The reaction mixture was cooled to 0 °C and méthacryloyl chloride (0.41 mL, 4.23 mmol, 1.5 equiv) was added slowly. After stirring for 45 min at 0 °C, a saturated solution of NH₄Cl was added and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 30 mL). The combined organic phases were dried over MgSO₄, filtered and evaporated under reduced pressure to afford a crude residue, which was purified by flash chromatography over silica gel to afford the corresponding 2-methyl-*N*-(prop-2-en-1-yl)prop-2-enamide (**II.171**) (298 mg, 76%).

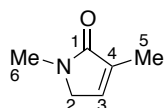
Yield: 76%.

IR (neat): 1649, 1620, 1397 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.77 (m, 1H, H₂), 5.29-5.10 (m, 3H, H₁ and H₆), 5.06 (s, 1H, H₁ or H₆), 4.06-3.93 (m, 2H, H₃), 2.93 (s, 3H, H₈), 1.97 (s, 3H, H₇).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for C₈H₁₃NONa [M+Na]⁺: 162.0884, found: 162.0888.

1,3-dimethyl-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-2-one (II.172)



MW (g/mol): 111.14

Molecular formula: C₆H₉NO

Synthesized according general procedure O.

Yield: 84%.

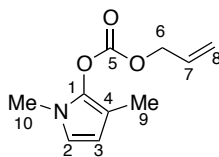
IR (neat): 1626, 1591, 1118, 989 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.61 (s, 1H, H₃), 3.78 (s, 2H, H₂), 3.01 (s, 3H, H₆), 1.86 (s, 3H, H₅).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 172.1 (s, C₁), 135.9 (s, C₄), 134.6 (d, C₃), 52.5 (t, C₂), 29.3 (q, C₆), 11.4 (q, C₅).

HRMS (ESI) m/z : calculated for $C_{16}H_{17}NO_3Na$ $[M+Na]^+$: 134.0576, found: 134.0578.

1,3-dimethyl-1*H*-pyrrol-2-yl prop-2-en-1-yl carbonate (II.173)



MW (g/mol): 195.22

Molecular formula: $C_{10}H_{13}NO_3$

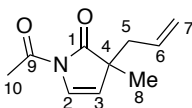
Synthesized according general procedure A.

Yield: 81%.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.29 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H, H₂), 6.01 (m, 1H, H₃), 5.89 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H, H₃), 5.45 (dq, $J = 17.3, 1.4$ Hz, 1H, H₈), 5.36 (d, $J = 10.3, 1.4$ Hz, 1H, H_{8'}), 4.77 (dt, $J = 6.0, 1.4$ Hz, 2H, H₆), 3.43 (s, 3H, H₁₀), 1.96 (s, 3H, H₉).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 153.0 (s, C₅), 133.4 (s, C₁), 130.9 (d, C₇), 119.7 (t, C₈), 115.4 (d, C₂), 107.1 (d, C₃), 104.1 (s, C₄), 69.9 (t, C₆), 32.0 (q, C₁₀), 9.6 (q, C₉).

1-acetyl-3-methyl-3-(prop-2-en-1-yl)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrol-2-one (II.176)



MW (g/mol): 179.22

Molecular formula: $C_{10}H_{13}NO_2$

Synthesized according general procedure A.

Yield: 95%.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H, H₂), 5.62 (m, 1H, H₆), 5.48 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H, H₃), 5.13-5.04 (3m, 2H, H₇), 2.52 (s, 3H, H₁₀), 2.43-2.29 (m, 2H, H₅), 1.27 (s, 3H, H₈).

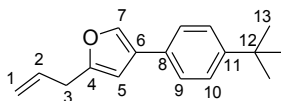
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 180.4 (s, C₁ or C₉), 168.5 (s, C₁ or C₉), 132.2 (d, C₆), 126.4 (d, C₂), 119.1 (t, C₇), 117.1 (d, C₃), 52.3 (s, C₄), 41.8 (t, C₅), 24.3 (q, C₁₀), 22.1 (q, C₈).

HRMS (ESI) m/z : calculated for $C_{15}H_{15}NO_2Na$ $[M+Na]^+$: 202.0839, found: 202.0838.

SFC: AD-H, Pressure = 100 bar, $CO_2/MeOH = 95:5$, Flow rate = 5 mL/min, UV = 254 nm, tR = 1.07 min and tR = 1.21 min.

P. General procedure for the one-pot four-step sequence. To a solution of allyl dienol carbonate (0.17 mmol, 1 equiv.) in toluene (1 mL) at room temperature was added Pd(PPh₃)₄ (5.8 mg, 0.005 mmol, 0.03 equiv.) and the resulting reaction mixture was stirred at the same temperature until complete conversion of the starting material, usually less than 10 min (reaction monitored by TLC analysis). The crude reaction mixture was then heated under microwave irradiation (closed vessel, 400 W, 180 °C) for 1 h, time after which we lowered the temperature to -78 °C and slowly added a solution of DIBAL-*H* (250 μL of a 1M solution in CH₂Cl₂, 0.25 mmol, 1.5 equiv.) or a solution of an organolithium compound. After complete conversion of the furanone intermediate, a 1M aqueous solution of HCl was added and stirring was continued for 12 h at room temperature. The organic layer was then separated and the aqueous phase was extracted twice with EtOAc (5 mL). The combined organic layers were eventually washed with brine (5 mL), dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford a crude residue which was purified by flash column chromatography over alumina.

4-(4-Tert-butylphenyl)-2-(prop-2-en-1-yl)furan (II.178)



MW (g/mol): 240.34

Molecular formula: C₁₇H₂₀O

Synthesized according general procedure P.

Yield: 80%.

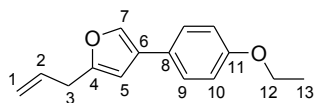
IR (neat): 2962, 2905, 2869, 1768, 1129, 918, 837 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.61 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H, H₇), 7.40 (d_{app}, *J* = 1.0 Hz, 4H, H₉, H₁₀), 6.35 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H, H₅), 5.99 (ddt, *J* = 16.8, 10.2, 6.7 Hz, 1H, H₂), 5.21 (m, 1H, H₁), 5.17 (m, 1H, H₁), 3.44 (dd_{app}, *J* = 6.7, 1.3 Hz, 2H, H₃), 1.35 (s, 9H, H₁₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 154.8 (s, C₄), 149.8 (s, C₁₁), 136.9 (d, C₇), 133.8 (d, C₂), 129.9 (s, C₈), 127.0 (s, C₆), 125.6 (d, 2C, C₉ or C₁₀), 125.5 (d, 2C, C₉ or C₁₀), 117.1 (t, C₁), 105.0 (d, C₅), 34.5 (s, C₁₂), 32.7 (t, C₃), 31.3 (q, 3C, C₁₃).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for C₁₈H₂₄O₂Na [M+Na+MeOH]⁺: 295.1305, found: 295.1307.

4-(4-Ethoxyphenyl)-2-(prop-2-en-1-yl)furan (II.179)



MW (g/mol): 228.29

Molecular formula: C₁₅H₁₆O₂

Synthesized according general procedure P.

Yield: 80%.

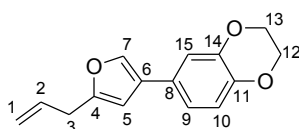
IR (neat): 2925, 1763, 1510, 1247, 1044 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 7.40 (d, J = 1.0 Hz, 1H, H₇), 7.26 (d_{app}, J = 8.9 Hz, 2H, H₉), 6.83 (d_{app}, J = 8.9 Hz, 1H, H₁₀), 6.21 (q_{app}, J = 1.0 Hz, 1H, H₅), 5.84 (ddt, J = 16.6, 10.1, 6.6 Hz, 1H, H₂), 5.05 (m, 1H, H₁), 5.01 (m, 1H, H₁), 3.61 (q, J = 7.0 Hz, 2H, H₁₂), 3.21 (dq, J = 6.6, 1.3 Hz, 2H, H₃), 1.13 (t, J = 7.0 Hz, 3H, H₁₃).

¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆) δ 157.3 (s, C₄ or C₁₁), 153.7 (s, C₄ or C₁₁), 135.3 (d, C₇), 132.8 (d, C₂), 126.1 (s, C₆ or C₈), 125.9 (d, 2C, C₉), 124.3 (s, C₆ or C₈), 115.6 (t, C₁), 113.7 (d, 2C, C₁₀), 104.1 (d, C₅), 61.9 (t, C₁₂), 31.6 (t, C₃), 13.5 (q, C₁₃).

HRMS (ESI) m/z : calculated for C₁₆H₂₀O₃Na [M+Na+MeOH]⁺: 283.0941, found: 283.0943.

6-[5-(Prop-2-en-1-yl)furan-3-yl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxine (II.180)



MW (g/mol): 242.27

Molecular formula: C₁₅H₁₄O₃

Synthesized according general procedure P.

Yield: 69%.

IR (neat): 2925, 1499, 1282, 1247, 1068 cm⁻¹.

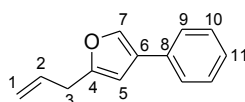
¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 7.32 (d, J = 1.0 Hz, 1H, H₇), 7.20 (d, J = 2.1 Hz, 1H, H₁₅), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H₁₀), 6.86 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H, H₉), 6.13 (q_{app}, J = 1.0 Hz, 1H, H₅),

5.79 (ddt, $J = 16.7, 10.1, 6.6$ Hz, 1H, H₂), 5.01 (dq_{app}, $J = 17.1, 1.7$ Hz, 1H, H₁), 4.98 (dq_{app}, $J = 10.3, 1.5$ Hz, 1H, H₁), 3.56 (s, 4H, H₁₂, H₁₃), 3.16 (dq, $J = 1.3, 6.6$ Hz, 2H, H₃).

¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆) δ 155.0 (s, C₄), 144.4 (s, C₁₁ or C₁₄), 143.3 (s, C₁₁ or C₁₄), 136.9 (d, C₇), 134.1 (d, C₂), 127.3 (s, C₆ or C₈), 126.9 (s, C₆ or C₈), 119.4 (d, C₉), 118.0 (d, C₁₀), 116.9 (t, C₁), 115.1 (d, C₁₅), 105.5 (d, C₅), 64.2 (t, 2C, C₁₂, C₁₃), 32.9 (t, C₃).

HRMS (ESI) m/z : calculated for C₁₆H₁₈O₄Na [M+Na+MeOH]⁺: 297.0733, found: 297.0737.

4-Phenyl-2-(prop-2-en-1-yl)furan (II.181)



MW (g/mol): 184.23

Molecular formula: C₁₃H₁₂O

Synthesized according general procedure P.

Yield: 89%.

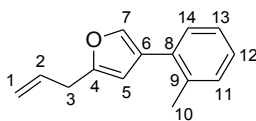
IR (neat): 2924, 1552, 1129, 922, 744 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 7.38 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H, H₇), 7.32-7.28 (m, 2H, H_{Ar}), 7.18-1.13 (m, 2H, H_{Ar}), 7.06 (m, 1H, H_{Ar}), 6.19 (q, $J = 1.0$ Hz, 1H, H₅), 5.81 (ddt, $J = 16.6, 10.1, 6.6$ Hz, 1H, H₂), 5.03 (m, 1H, H₁), 5.00 (m, 1H, H₁), 3.18 (dq, $J = 6.6, 1.3$ Hz, 2H, H₃).

¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆) δ 155.3 (s, C₄), 137.5 (d, C₇), 134.0 (d, C₂), 133.2 (s, C₈), 129.0 (d, 2C, C_{Ar}), 127.8 (s, C₆), 127.0 (d, C_{Ar}), 126.1 (d, 2C, C_{Ar}), 117.0 (t, C₁), 105.4 (d, C₅), 32.9 (t, C₃).

HRMS (ESI) m/z : calculated for C₁₄H₁₈O₂Na [M+Na+MeOH]⁺: 239.0679, found: 239.0678.

4-(2-Methylphenyl)-2-(prop-2-en-1-yl)furan (II.182)



MW (g/mol): 198.26

Molecular formula: C₁₄H₁₄O

Synthesized according general procedure P.

Yield: 91%.

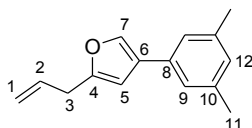
IR (neat): 2925, 1548, 1130, 921, 750 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 7.29 (m, 1H, H₁₄), 7.22 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H, H₇), 7.09-7.05 (m, 3H, H₁₀, H₁₁, H₁₂), 6.10 (m, 1H, H₅), 5.82 (ddt, *J* = 16.7, 10.1, 6.6 Hz, 1H, H₂), 5.03 (m, 1H, H₁), 4.99 (m, 1H, H₁), 3.20 (dq_{app}, *J* = 6.6, 1.3 Hz, 2H, H₃), 2.20 (s, 3H, H₁₀).

¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆) δ 154.1 (s, C₄), 139.0 (d, C₇), 135.8 (s, C₈ or C₉), 134.1 (d, C₂), 133.0 (s, C₈ or C₉), 130.9 (d, C_{Ar}), 129.5 (d, C₁₄), 127.3 (d, C_{Ar}), 126.9 (s, C₆), 126.3 (d, C_{Ar}), 117.0 (t, C₁), 107.9 (d, C₅), 32.8 (t, C₃), 21.3 (q, C₁₀).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for C₁₅H₁₈O₂Na [M+Na+MeOH]⁺: 237.0886, found: 237.0885.

4-(3,5-Dimethylphenyl)-2-(prop-2-en-1-yl)furan (II.183)



MW (g/mol): 212.29

Molecular formula: C₁₅H₁₆O

Synthesized according general procedure P.

Yield: 79%.

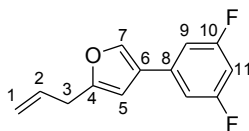
IR (neat): 2922, 1762, 1602, 1120, 850 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 7.45 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H, H₇), 7.08 (s, 2H, H₉), 6.75 (s, 1H, H₁₂), 6.25 (q_{app}, *J* = 1.0 Hz, 1H, H₅), 5.84 (ddt, *J* = 16.7, 10.1, 6.6 Hz, 1H, H₂), 5.05 (dq, *J* = 17.1, 1.7 Hz, 1H, H₁), 5.01 (dq, *J* = 10.1, 1.5 Hz, 1H, H₁), 3.21 (dq, *J* = 6.6, 1.4 Hz, 2H, H₃), 2.16 (s, 6H, H₁₁).

¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆) δ 155.1 (s, C₄), 138.2 (s, 2C, C₁₀), 137.4 (d, C₇), 134.1 (d, C₂), 133.1 (s, C₆ or C₈), 128.9 (d, C₁₂), 127.9 (s, C₆ or C₈), 124.1 (d, 2C, C₉), 117.0 (t, C₁), 105.6 (d, C₅), 32.9 (t, C₃), 21.3 (q, 2C, C₁₁).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for C₁₆H₂₀O₂Na [M+Na+MeOH]⁺: 267.0992, found: 267.0996.

4-(3,5-Difluorophenyl)-2-(prop-2-en-1-yl)furan (II.184)



MW (g/mol): 220.21

Molecular formula: C₁₆H₁₄F₂O

Synthesized according general procedure P.

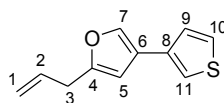
Yield: 66%.

IR (neat): 2925, 1626, 1591, 1118, 989, 817 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.08 (s, 1H, H₇), 6.70 (m, 2H, H₉), 6.40 (tt, *J* = 9.0, 2.3 Hz, 1H, H₁₁), 5.85 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H, H₅), 5.74 (m, 1H, H₂), 5.01 (m, 1H, H₁), 4.98 (m, 1H, H₁), 3.09 (d, *J* = 1.0 Hz, 2H, H₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 165.0 (*J* = 12.6 Hz, C₁₀), 162.5 (*J* = 13.5 Hz, C₁₀), 155.6 (C₄), 138.5 (C₂), 136.5 (*J* = 10.5 Hz, C₈), 133.6 (C₇), 128.7 (C₆), 117.2 (C₁), 108.7 (*J* = 7.2 Hz, C₉), 108.5 (*J* = 7.2 Hz, C₉), 104.9 (C₅), 102.1 (*J* = 25.6 Hz, C₁₁), 32.7 (C₃).

2-(Prop-2-en-1-yl)-4-(thiophen-3-yl)furan (II.185)



MW (g/mol): 190.26

Molecular formula: C₁₁H₁₀OS

Synthesized according general procedure P.

Yield: 75%.

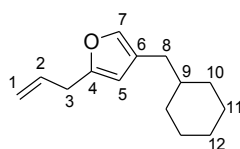
IR (neat): 1763, 1126, 851, 782 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 7.28 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H, H₇), 6.92-6.85 (m, 3H, H₉, H₁₀, H₁₁), 6.07 (m, 1H, H₅), 5.80 (ddt, *J* = 16.8, 10.1, 6.6 Hz, 1H, H₂), 5.03 (m, 1H, H₁), 4.99 (m, 1H, H₁), 3.16 (dq, *J* = 6.6, 1.3 Hz, 2H, H₃).

¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆) δ 155.0 (s, C₄), 137.4 (d, C₇), 134.1 (s, C₈), 134.0 (d, C₂), 126.1 (d, 2C, C₉, C₁₁), 123.1 (s, C₆), 119.4 (d, C₁₀), 117.0 (t, C₁), 105.8 (d, C₅), 32.8 (t, C₃).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for C₁₂H₁₄O₂SNa [M+Na+MeOH]⁺: 245.0243, found: 245.0242.

4-(Cyclohexylmethyl)-2-(prop-2-en-1-yl)furan (II.186)



MW (g/mol): 204.30

Molecular formula: C₁₄H₂₀O

Synthesized according general procedure P.

Yield: 80%.

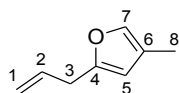
IR (neat): 2922, 2852, 1449, 1121, 916 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 6.99 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H, H₇), 5.89-5.78 (m, 2H, H₂, H₅), 5.02 (m, 1H, H₁), 4.98 (m, 1H, H₁), 3.21 (dq, *J* = 6.6, 1.3 Hz, 2H, H₃), 2.15 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H, H₈), 1.73-1.54 (m, 4H, H_{Cy}), 1.40-1.27 (m, 2H, H_{Cy}), 1.21-1.05 (m, 3H, H_{Cy}), 0.88-0.76 (m, 2H, H_{Cy}).

¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆) δ 154.1 (s, C₄), 138.4 (d, C₇), 134.4 (s, C₂), 124.6 (s, C₆), 116.7 (t, C₁), 108.1 (d, C₅), 38.7 (d, C₉), 33.4 (t, 2C, C_{Cy}), 33.1 (t, C₃), 33.1 (t, C₈), 26.9 (t, C_{Cy}), 26.6 (t, 2C, C_{Cy}).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for C₁₄H₂₁O [M+H]⁺: 205.1587, found: 205.1586.

4-Methyl-2-(prop-2-en-1-yl)furan (II.187)



MW (g/mol): 122.16

Molecular formula: C₈H₁₀O

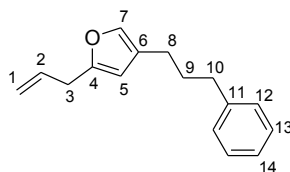
Synthesized according general procedure P.

Yield: 47%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.93 (s_{app}, 1H, H₇), 5.81 (ddt, *J* = 16.8, 10.1, 6.5 Hz, 1H, H₂), 5.75 (s, 1H, H₅), 5.00 (m, 1H, H₁), 4.97 (m, 1H, H₁), 3.18 (dq, *J* = 6.5, 1.2 Hz, 2H, H₃), 1.78 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H, H₈).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 154.2 (s, C₄), 138.2 (d, C₇), 134.4 (d, C₂), 120.7 (s, C₆), 116.6 (t, C₁), 108.7 (d, C₅), 32.9 (t, C₃), 9.8 (q, C₈).

4-(3-Phenylpropyl)-2-(prop-2-en-1-yl)furan (II.188)



MW (g/mol): 226.31

Molecular formula: C₁₆H₁₈O

Synthesized according general procedure P.

Yield: 70%.

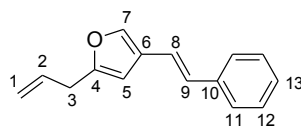
IR (neat): 2930, 2857, 1454, 1118, 953, 918 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 7.19-7.13 (m, 2H, H_{Ar}), 7.10-7.02 (m, 3H, H_{Ar}), 6.96 (m, 1H, H₇), 5.89-5.78 (m, 2H, H₂, H₅), 5.02 (m, 1H, H₁), 4.98 (m, 1H, H₁), 3.20 (dq, *J* = 6.6, 1.3 Hz, 2H, H₃), 2.47 (t_{app}, *J* = 7.7 Hz, 2H, H₁₀), 2.22 (t_{app}, *J* = 7.7 Hz, 2H, H₈), 1.72 (quint, *J* = 7.7 Hz, 2H, H₉).

¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆) δ 154.3 (s, C₄), 142.5 (s, C₁₁), 137.8 (d, C₇), 134.4 (d, C₂), 128.8 (d, 2C, C_{Ar}), 128.6 (d, 2C, C_{Ar}), 126.1 (d, C_{Ar}), 125.9 (s, C₆), 116.7 (t, C₁), 107.5 (d, C₅), 35.7 (t, C₁₀), 33.0 (t, C₃), 32.0 (t, C₉), 24.7 (t, C₈).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for C₁₇H₂₂O₂Na [M+Na+MeOH]⁺: 297.1461, found: 297.1464.

4-[(*E*)-2-Phenylethenyl]-2-(prop-2-en-1-yl)furan (II.189)



MW (g/mol): 210.27

Molecular formula: C₁₅H₁₄O

Synthesized according general procedure P.

Yield: 39%.

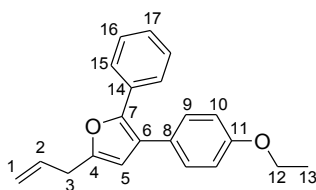
IR (neat): 2923, 1761, 1126, 957, 754, 692 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 7.33-7.30 (m, 2H, H₇, H_{Ar}), 7.20-7.12 (m, 3H, H_{Ar}), 7.07 (m, 1H, H_{Ar}), 6.79 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, H₈ or H₉), 6.72 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, H₈ or H₉), 6.14 (m, 1H, H₅), 5.81 (ddt, *J* = 16.7, 10.1, 6.6 Hz, 1H, H₂), 5.03 (m, 1H, H₁), 5.01 (m, 1H, H₁), 3.16 (dq, *J* = 6.6, 1.3 Hz, 2H, H₃).

¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆) δ 155.3 (s, C₄), 140.3 (d, C₇), 138.1 (s, C₁₀), 133.9 (d, C₂), 128.9 (d, 2C, C_{Ar}), 128.4 (d, C₈ or C₉), 127.5 (d, C_{Ar}), 126.5 (d, 2C, C_{Ar}), 125.9 (s, C₆), 119.3 (d, C₈ or C₉), 117.1 (t, C₁), 104.0 (d, C₅), 32.9 (t, C₃).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for C₁₆H₁₈O₂Na [M+Na+MeOH]⁺: 265.0835, found: 265.0837.

3-(4-Ethoxyphenyl)-2-phenyl-5-(prop-2-en-1-yl)furan (II.190)



MW (g/mol): 304.38

Molecular formula: C₂₁H₂₀O₂

Synthesized according general procedure P.

Yield: 64%.

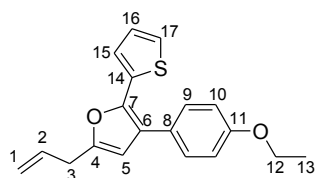
IR (neat): 2978, 1557, 1512, 1244, 1176, 1046 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 7.77-7.73 (m, 2H, H_{Ar}), 7.35 (d_{app}, *J* = 8.7 Hz, 2H, H₉), 7.10-7.05 (m, 2H, H_{Ar}), 6.96 (m, 1H, H_{Ar}), 6.79 (d_{app}, *J* = 8.7 Hz, 2H, H₁₀), 6.11 (t_{app}, *J* = 1.0 Hz, 1H, H₅), 8.87 (ddt, *J* = 16.7, 10.1, 6.6 Hz, 1H, H₂), 5.09 (dq, *J* = 17.0, 1.7 Hz, 1H, H₁), 5.02 (dq, *J* = 10.0, 1.5 Hz, 1H, H₁), 3.56 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, H₁₂), 3.25 (d_{app}, *J* = 6.6 Hz, 2H, H₃), 1.10 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, H₁₃).

¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆) δ 158.8 (s, C₁₁), 153.2 (s, C₄), 147.4 (s, C₇), 134.1 (d, C₂), 132.3 (s, C₈ or C₁₄), 130.2 (d, 2C, C₉), 128.7 (d, 2C, C_{Ar}), 127.3 (d, C₁₇), 127.2 (s, C₈ or C₁₄), 126.3 (d, 2C, C_{Ar}), 123.6 (s, C₆), 117.1 (t, C₁), 115.0 (d, 2C, C₁₀), 110.9 (d, C₅), 63.2 (t, C₁₂), 32.9 (t, C₃), 14.8 (q, C₁₃).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for C₂₁H₂₀O₂Na [M+Na]⁺: 343.1305, found: 343.1307.

3-(4-Ethoxyphenyl)-5-(prop-2-en-1-yl)-2-(thiophen-2-yl)furan (II.191)



MW (g/mol): 310.41

Molecular formula: C₁₉H₁₈O₂S

Synthesized according general procedure P.

Yield: 80%.

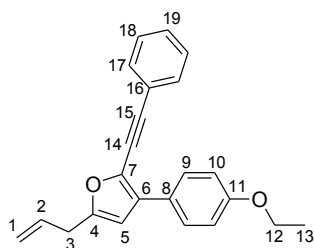
IR (neat): 2925, 1523, 1245, 1175, 1049 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 7.38 (d_{app}, *J* = 8.7 Hz, 2H, H₉), 7.25 (dd, *J* = 3.8, 1.0 Hz, 1H, H₁₇), 6.81 (d_{app}, *J* = 8.7 Hz, 2H, H₁₀), 6.72 (dd, *J* = 5.1, 1.0 Hz, 1H, H₁₅), 6.64 (dd, *J* = 5.1, 3.8 Hz, 1H, H₁₆), 6.05 (s, 1H, H₅), 5.81 (ddt, *J* = 16.8, 10.1, 6.6 Hz, 1H, H₂), 5.05 (dq, *J* = 17.0, 1.6 Hz, 1H, H₁), 4.99 (dq, *J* = 10.1, 1.5 Hz, 1H, H₁), 3.59 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, H₁₂), 3.18 (d_{app}, *J* = 6.6, 1.2 Hz, 2H, H₃), 1.11 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, H₁₃).

¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆) δ 159.0 (s, C₁₁), 153.1 (s, C₄), 143.5 (s, C₇), 134.2 (s, C₁₄), 133.8 (d, C₂), 130.4 (d, 2C, C₉), 127.4 (d, C₁₆), 126.4 (s, C₈), 124.3 (d, C₁₅), 123.8 (d, C₁₇), 123.4 (s, C₆), 117.2 (t, C₁), 114.9 (d, 2C, C₁₀), 110.6 (d, C₅), 63.3 (t, C₁₂), 32.8 (t, C₃), 14.8 (q, C₁₃).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for C₁₉H₁₈O₂S [M]⁺: 310.1022, found: 310.1025.

3-(4-Ethoxyphenyl)-2-(2-phenylethynyl)-5-(prop-2-en-1-yl)furan (II.192)



MW (g/mol): 328.40

Molecular formula: C₂₃H₂₀O₂

Synthesized according general procedure P.

Yield: 62%.

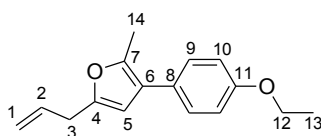
IR (neat): 2925, 1512, 1248, 754 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 7.87 (d_{app}, *J* = 8.8 Hz, 2H, H₉), 7.44-7.40 (m, 2H, H₁₇), 6.97-6.87 (m, 5H, H₁₀, H₁₈, H₁₉), 6.17 (s, 1H, H₅), 5.77 (ddt, *J* = 16.7, 10.1, 6.6 Hz, 1H, H₂), 5.02 (2m, 1H, H₁), 4.99 (2m, 1H, H₁), 3.59 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, H₁₂), 3.13 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H, H₃), 1.11 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, H₁₃).

¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆) δ 159.2 (s, C₁₁), 155.8 (s, C₄), 133.4 (d, C₂), 131.6 (s, C₆ or C₇ or C₈ or C₁₆), 131.5 (d, 2C, C_{Ar}), 131.3 (s, C₆ or C₇ or C₈ or C₁₆), 128.6 (d, 2C, C_{Ar}), 128.5 (d, 2C, C₉), 128.5 (d, C_{Ar}), 125.3 (s, C₆ or C₇ or C₈ or C₁₆), 123.4 (s, C₆ or C₇ or C₈ or C₁₆), 117.5 (t, C₁), 115.0 (d, 2C, C₁₀), 107.2 (d, C₅), 96.6 (s, C₁₅), 82.2 (s, C₁₄), 63.3 (t, C₁₂), 33.0 (t, C₃), 14.8 (q, C₁₃).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for C₂₃H₂₁O₂ [M+H]⁺: 329.1536, found: 329.1538.

3-(4-Ethoxyphenyl)-2-methyl-5-(prop-2-en-1-yl)furan (II.193)



MW (g/mol): 242.31

Molecular formula: C₁₆H₁₈O₂

Synthesized according general procedure P.

Yield: 67%.

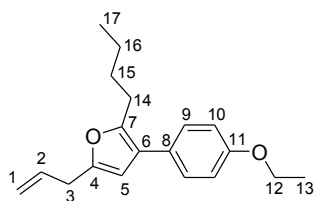
IR (neat): 2981, 1569, 1512, 1246, 1180, 1046 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 7.27 (d_{app}, *J* = 8.7 Hz, 2H, H₉), 6.87 (d_{app}, *J* = 8.7 Hz, 2H, H₁₀), 6.12 (s, 1H, H₅), 5.90 (ddt, *J* = 16.8, 10.0, 6.6 Hz, 1H, H₂), 5.09 (dq, *J* = 17.0, 1.7 Hz, 1H, H₁), 5.02 (dq, *J* = 10.1, 1.5 Hz, 1H, H₁), 3.63 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, H₁₂), 3.25 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H, H₃), 2.21 (s, 3H, H₁₄), 1.14 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, H₁₃).

¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆) δ 158.1 (s, C₁₁), 151.6 (s, C₄), 145.8 (s, C₇), 134.6 (d, C₂), 128.9 (d, 2C, C₉), 127.3 (s, C₈), 121.8 (s, C₆), 116.7 (t, C₁), 115.0 (d, 2C, C₁₀), 107.8 (d, C₅), 63.3 (t, C₁₂), 33.0 (t, C₃), 14.9 (q, C₁₃), 12.9 (q, C₁₄).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for C₁₇H₂₂O₃Na [M+Na+MeOH]⁺: 297.1097, found: 297.1101.

2-Butyl-3-(4-ethoxyphenyl)-5-(prop-2-en-1-yl)furan (II.194)



MW (g/mol): 284.39

Molecular formula: C₁₉H₂₄O₂

Synthesized according general procedure P.

Yield: 50%.

IR (neat): 2929, 1511, 1244, 1175, 1049 cm⁻¹.

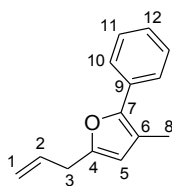
¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 7.35 (d_{app}, *J* = 8.7 Hz, 2H, H₉), 6.89 (d_{app}, *J* = 8.7 Hz, 2H, H₁₀), 6.14 (s, 1H, H₅), 5.91 (ddt, *J* = 16.8, 10.0, 6.6 Hz, 1H, H₂), 5.09 (dq, *J* = 17.0, 1.7 Hz, 1H,

H₁), 5.03 (dq, $J = 10.0, 1.5$ Hz, 1H, H₁), 3.63 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H, H₁₂), 3.27 (d_{app}, $J = 6.6$ Hz, 2H, H₃), 2.73 (t_{app}, $J = 7.6$ Hz, 2H, H₁₄), 1.67 (quint, $J = 7.6$ Hz, 2H, H₁₅), 1.25 (tq, $J = 7.6, 7.6$ Hz, 2H, H₁₆), 1.13 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, H₁₃), 0.78 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, H₁₇).

¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆) δ 158.3 (s, C₁₁), 151.7 (s, C₄), 150.3 (s, C₇), 134.6 (d, C₂), 129.2 (d, 2C, C₉), 127.5 (s, C₈), 121.8 (s, C₆), 116.7 (t, C₁), 115.0 (d, 2C, C₁₀), 108.0 (d, C₅), 63.3 (t, C₁₂), 33.0 (t, C₃), 31.2 (t, C₁₅), 29.9 (t, C₁₄), 27.0 (t, C₁₆), 14.9 (q, C₁₃), 14.0 (q, C₁₇).

HRMS (ESI) m/z : calculated for C₁₉H₂₅O₂ [M+H]⁺: 285.1849, found: 285.1855.

3-Methyl-2-phenyl-5-(prop-2-en-1-yl)furan (II.195)



MW (g/mol): 198.26

Molecular formula: C₁₄H₁₄O

Synthesized according general procedure P.

Yield: 96%.

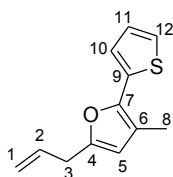
IR (neat): 1600, 1491, 993, 763, 695 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 7.67 (d_{app}, $J = 7.8$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.20 (t_{app}, $J = 7.8$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.03 (t_{app}, $J = 7.8$ Hz, 1H, H_{Ar}), 5.84 (ddt, $J = 16.8, 10.0, 6.6$ Hz, 1H, H₂), 5.79 (s, 1H, H₅), 5.05 (dq, $J = 17.1, 1.7$ Hz, 1H, H₁), 5.00 (dq, $J = 10.0, 1.5$ Hz, 1H, H₁), 3.21 (d_{app}, $J = 6.6$ Hz, 2H, H₃), 2.02 (s, 3H, H₈).

¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆) δ 152.4 (s, C₄), 148.0 (s, C₇), 134.3 (d, C₂), 132.6 (s, C₉), 128.8 (d, 2C, C_{Ar}), 126.6 (d, C_{Ar}), 125.5 (d, 2C, C_{Ar}), 117.4 (s, C₆), 116.8 (t, C₁), 111.9 (d, C₅), 32.9 (t, C₃), 11.9 (q, C₈).

HRMS (ESI) m/z : calculated for C₁₄H₁₄ONa [M+Na]⁺: 221.0937, found: 221.0934.

3-Methyl-5-(prop-2-en-1-yl)-2-(thiophen-2-yl)furan (II.196)



MW (g/mol): 204.29

Molecular formula: C₁₂H₁₂OS

Synthesized according general procedure P.

Yield: 86%.

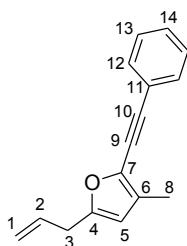
IR (neat): 2923, 1565, 1119, 992, 693 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 7.13 (dd, *J* = 3.5, 1.3 Hz, 1H, H₁₂), 6.81-6.75 (m, 2H, H₁₀, H₁₁), 5.78 (ddt, *J* = 16.8, 10.1, 6.6 Hz, 1H, H₂), 5.73 (s, 1H, H₅), 5.01 (2m, 1H, H₁), 4.97 (2m, 1H, H₁), 3.14 (dq, *J* = 6.6, 1.3 Hz, 2H, H₃), 2.0 (s, 3H, H₈).

¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆) δ 152.4 (s, C₄), 144.5 (s, C₇), 134.7 (s, C₉), 134.0 (d, C₂), 127.5 (d, C₁₀ or C₁₁), 127.5 (d, C₁₀ or C₁₁), 122.4 (d, C₁₂), 117.0 (s, C₆), 116.9 (t, C₁), 111.4 (d, C₅), 32.7 (t, C₃), 11.4 (q, C₈).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for C₁₂H₁₂OSNa [M+Na]⁺: 227.0501, found: 227.0500.

3-Methyl-2-(2-phenylethynyl)-5-(prop-2-en-1-yl)furan (II.197)



MW (g/mol): 222.28

Molecular formula: C₁₆H₁₄O

Synthesized according general procedure P.

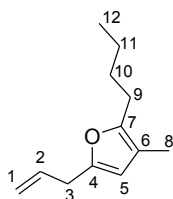
Yield: 84%.

IR (neat): 2923, 2200, 1662, 1488, 756, 690 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 7.43-7.39 (m, 2H, H₁₂), 6.97-6.90 (m, 3H, H₁₃, H₁₄), 5.73 (ddt, *J* = 16.8, 10.0, 6.6 Hz, 1H, H₂), 6.68 (s, 1H, H₅), 4.98 (2m, 1H, H₁), 4.95 (2m, 1H, H₁), 3.09 (dq, *J* = 6.6, 1.2 Hz, 2H, H₃), 2.02 (s, 3H, H₈).

¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆) δ 155.2 (s, C₄), 134.0 (s, C₇), 133.6 (d, C₂), 131.5 (d, 2C, C_{Ar}), 128.7 (d, C_{Ar}), 128.6 (d, 2C, C_{Ar}), 127.4 (s, C₆ or C₁₁), 123.5 (s, C₆ or C₁₁), 111.2 (t, C₁), 109.7 (d, C₅), 96.2 (s, C₁₀), 80.3 (s, C₉), 33.0 (t, C₃), 10.8 (q, C₈).

2-Butyl-3-methyl-5-(prop-2-en-1-yl)furan (II.198)



MW (g/mol): 178.27

Molecular formula: C₁₂H₁₈O

Synthesized according general procedure P.

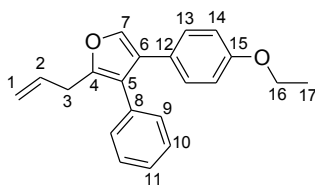
Yield: 70%.

IR (neat): 2958, 2928, 1465, 985, 915 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 5.88 (ddt, *J* = 16.7, 10.0, 6.6 Hz, 1H, H₂), 5.76 (s, 1H, H₅), 5.04 (dq, *J* = 17.1, 1.7 Hz, 1H, H₁), 4.99 (dq, *J* = 10.1, 1.5 Hz, 1H, H₁), 3.63 (d_{app}, *J* = 6.6 Hz, 2H, H₃), 2.46 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, H₉), 1.83 (s, 3H, H₈), 1.67-1.50 (m, 2H, H₁₀), 1.31-1.18 (m, 2H, H₁₁), 0.82 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H₁₂).

¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆) δ 151.0 (s, C₄), 150.2 (s, C₇), 134.8 (d, C₂), 116.4 (t, C₁), 114.5 (s, C₆), 109.2 (d, C₅), 33.0 (t, C₃), 31.2 (t, C₁₀), 25.9 (t, C₉), 22.5 (t, C₁₁), 14.0 (q, C₁₂), 10.0 (q, C₈).

4-(4-Ethoxyphenyl)-3-phenyl-2-(prop-2-en-1-yl)furan (II.199)



MW (g/mol): 304.38

Molecular formula: C₂₁H₂₀O₂

Synthesized according general procedure P.

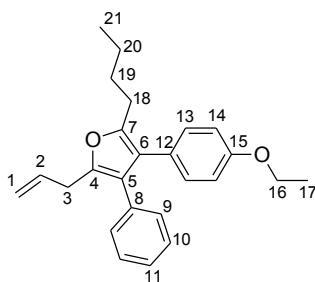
Yield: 96%. **IR** (neat): 2924, 1759, 1605, 1513, 1253, 1176 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 7.33 (s, 1H, H₇), 7.27-7.23 (m, 2H, H_{Ar}), 7.14-7.09 (m, 4H, H_{Ar}), 7.05 (m, 1H, H_{Ar}), 6.67 (d_{app}, J = 8.8 Hz, 2H, H₁₀), 5.89 (ddt, J = 16.8, 10.1, 6.2 Hz, 1H, H₂), 5.06 (dq, J = 17.1, 1.7 Hz, 1H, H₁), 5.00 (dq, J = 10.1, 1.5 Hz, 1H, H₁), 3.50 (q, J = 7.0 Hz, 2H, H₁₆), 3.29 (dt, J = 6.2, 1.6 Hz, 2H, H₃), 1.06 (t, J = 7.0 Hz, 3H, H₁₇).

¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆) δ 158.6 (s, C₁₅), 151.0 (s, C₄), 138.1 (d, C₇), 134.9 (d, C₂), 133.8 (s, C₈), 130.3 (d, 2C, C_{Ar}), 129.8 (d, 2C, C_{Ar}), 128.6 (d, 2C, C_{Ar}), 127.2 (s, C₅ or C₆ or C₁₂), 127.1 (d, C_{Ar}), 125.1 (s, C₅ or C₆ or C₁₂), 121.8 (s, C₅ or C₆ or C₁₂), 116.5 (t, C₁), 114.7 (d, 2C, C₁₀), 63.12 (t, C₁₆), 31.3 (t, C₃), 14.8 (q, C₁₇).

HRMS (ESI) m/z : calculated for C₂₁H₂₁O₂ [M+H]⁺: 305.1536, found: 305.15367.

2-Butyl-3-(4-ethoxyphenyl)-4-phenyl-5-(prop-2-en-1-yl)furan (II.200)



MW (g/mol): 360.49

Molecular formula: C₂₅H₂₈O₂

Synthesized according general procedure P.

Yield: 70%.

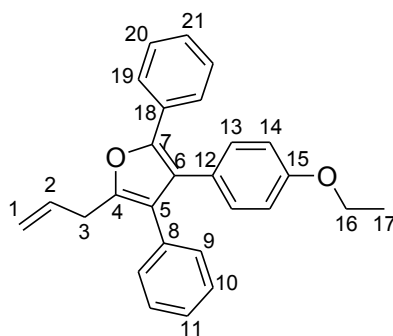
IR (neat): 2929, 1604, 1510, 1244, 1176 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 7.32-7.24 (m, 2H, H₁₃), 7.14-7.08 (m, 4H, H_{Ar}), 7.02 (m, 1H, H_{Ar}), 6.73 (d_{app}, *J* = 8.8 Hz, 2H, H₁₄), 5.99 (ddt, *J* = 17.1, 10.1, 6.1 Hz, 1H, H₂), 5.13 (dq, *J* = 17.1, 1.7 Hz, 1H, H₁), 5.04 (dq, *J* = 10.1, 1.5 Hz, 1H, H₁), 3.51 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, H₁₆), 3.40 (d_{app}, 2H, H₃), 2.71 (t_{app}, *J* = 7.6 Hz, 2H, H₁₈), 1.69 (quint, *J* = 7.6 Hz, 2H, H₁₉), 1.25 (sext, *J* = 7.6 Hz, 2H, H₂₀), 1.06 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, H₁₇), 0.79 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, H₂₁).

¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆) δ 158.3 (s, C₁₅), 151.0 (s, C₇), 147.9 (s, C₄), 135.4 (d, C₂), 134.2 (s, C₈), 131.3 (d, 2C, C_{Ar}), 130.1 (d, 2C, C₁₃), 128.5 (d, 2C, C_{Ar}), 126.7 (d, C_{Ar}), 126.2 (s, C₁₂), 122.9 (s, C₅ or C₆), 121.8 (s, C₅ or C₆), 116.3 (t, C₁), 114.6 (d, 2C, C₁₄), 63.1 (t, C₁₆), 31.5 (t, C₃), 31.3 (t, C₁₉), 26.7 (t, C₁₈), 22.7 (t, C₂₀), 14.8 (q, C₁₇), 14.0 (q, C₂₁).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for C₂₅H₂₉O₂ [M+H]⁺: 361.2162, found: 361.2162.

3-(4-Ethoxyphenyl)-2,4-diphenyl-5-(prop-2-en-1-yl)furan (II.201)



MW (g/mol): 380.48

Molecular formula: C₂₇H₂₄O₂

Synthesized according general procedure P.

Yield: 80%.

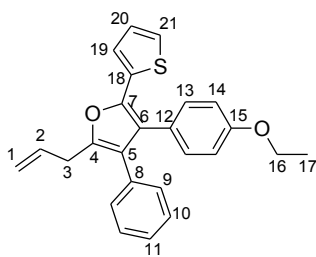
IR (neat): 1512, 1244, 699 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 7.78-7.72 (m, 2H, H₁₃), 7.75 (dd_{app}, J = 8.3, 1.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.14-6.93 (m, 8H, H_{Ar}), 6.67 (d_{app}, J = 8.8 Hz, 2H, H₁₄), 5.96 (ddt, J = 17.1, 10.1, 6.2 Hz, 1H, H₂), 5.14 (dq, J = 17.1, 1.7 Hz, 1H, H₁), 5.03 (dq, J = 10.1, 1.5 Hz, 1H, H₁), 3.44 (q, J = 7.0 Hz, 2H, H₁₆), 3.39 (dt, J = 6.2, 1.6 Hz, 2H, H₃), 1.03 (t, J = 7.0 Hz, 3H, H₁₇).

¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆) δ 158.8 (s, C₁₅), 149.2 (s, C₇), 148.0 (s, C₄), 134.9 (d, C₂), 133.6 (s, C₅ or C₆ or C₈ or C₁₂ or C₁₈), 132.0 (s, C₅ or C₆ or C₈ or C₁₂ or C_{18r}), 131.9 (d, 2C, C_{Ar}), 130.2 (d, 2C, C_{Ar}), 128.7 (d, 2C, C_{Ar}), 128.5 (d, 2C, C_{Ar}), 127.3 (d, C_{Ar}), 126.9 (d, C_{Ar}), 126.2 (d, 2C, C₁₃), 125.9 (s, C₅ or C₆ or C₈ or C₁₂ or C₁₈), 125.2 (s, C₅ or C₆ or C₈ or C₁₂ or C₁₈), 123.3 (s, C₅ or C₆ or C₈ or C₁₂ or C₁₈), 116.6 (t, C₁), 114.9 (d, 2C, C₁₄), 63.0 (t, C₁₆), 31.5 (t, C₃), 14.8 (q, C₁₇).

HRMS (ESI) m/z : calculated for C₂₇H₂₄O₂Na [M+Na]⁺: 403.1668, found: 403.1669.

3-(4-Ethoxyphenyl)-4-phenyl-5-(prop-2-en-1-yl)-2-(thiophen-2-yl)furan (II.201)



MW (g/mol): 386.5060

Molecular formula: C₂₅H₂₂O₂S

Synthesized according general procedure P.

Yield: 82%.

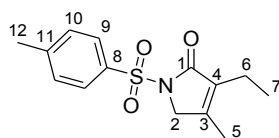
IR (neat): 2926, 1605, 1511, 1245, 1176 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 7.25-7.15 (3m, 5H, H_{Ar}, H₂₁), 7.07 (t_{app}, J = 7.4 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.99 (m, 1H, H_{Ar}), 6.73-6.68 (m, 3H, H₁₄, H₁₉), 6.63 (dd, J = 5.0, 3.7 Hz, 1H, H₂₀), 5.93 (ddt, J = 17.0, 10.1, 6.1 Hz, 1H, H₂), 5.11 (dq, J = 17.0, 1.7 Hz, 1H, H₁), 5.02 (dq, J = 10.1, 1.5 Hz, 1H, H₁), 3.46 (q, J = 7.0 Hz, 2H, H₁₆), 3.34 (dt, J = 6.1, 1.5 Hz, 2H, H₃), 1.05 (t, J = 7.0 Hz, 3H, H₁₇).

¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆) δ 159.1 (s, C₁₅), 149.0 (s, C₄), 144.7 (s, C₇), 134.8 (d, C₂), 134.1 (s, C₈ or C₁₈), 133.3 (s, C₈ or C₁₈), 132.1 (d, 2C, C_{Ar}), 130.0 (d, 2C, C_{Ar}), 128.7 (s, C₅ or C₆ or C₁₂), 128.5 (d, 2C, C_{Ar}), 127.4 (d, C_{Ar} or C₂₁), 127.0 (d, C₂₀), 125.1 (s, C₅ or C₆ or C₁₂), 124.3 (d, C₁₉), 123.6 (d, C_{Ar} or C₂₁), 122.7 (s, C₅ or C₆ or C₁₂), 116.7 (t, C₁), 114.9 (d, 2C, C₁₄), 63.0 (t, C₁₆), 31.5 (t, C₃), 14.8 (q, C₁₇).

HRMS (ESI) m/z : calculated for C₂₅H₂₃SO₂ [M+H]⁺: 387.1413, found: 387.1412.

3-Ethyl-4-methyl-1-[(4-methylbenzene)sulfonyl]-2,5-dihydro-1H-pyrrol-2-one (II.204)



MW (g/mol): 279.35

Molecular formula: C₁₄H₁₇NO₃S

To a stirred solution of 3-ethyl-4-methyl-3-pyrrolin-2-one (500 mg, 4.0 mmol) in anhydrous THF (15 mL) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ was slowly added a solution of *n*-BuLi (2.0 mL of a 2.2M solution in hexanes, 4.4 mmol). The resulting reaction mixture was stirred for 15 minutes at the same temperature, time after which a solution of TsCl (838 mg, 4.4 mmol) was added and stirring was continued at room temperature overnight. H₂O was eventually added, and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 20 mL). The combined organic phases were then washed with a saturated aqueous solution of brine (40 mL), dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated, under reduced pressure. The crude residue was finally purified by flash column chromatography over silica gel (CH₂Cl₂/EtOAc: 98/2) to afford the desired product (667 mg, 68%).

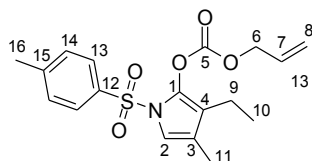
IR (neat): 1711, 1360, 1173, 1090, 907 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 7.95 (d_{app}, $J = 8.5$ Hz, 2H, H₉), 7.32 (d_{app}, $J = 8.5$ Hz, 2H, H₁₀), 4.23 (s_{app}, 2H, H₂), 2.42 (s, 3H, H₁₂), 2.18 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H, H₆), 1.99 (s, 3H, H₅), 1.00 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, H₇).

¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆) δ 169.4 (s, C₁), 150.6 (s, C₃), 144.9 (s, C₁₁), 135.7 (s, C₄ or C₈), 133.9 (s, C₄ or C₈), 129.7 (d, 2C, C₁₀), 127.9 (d, 2C, C₉), 53.3 (t, C₂), 21.7 (q, C₁₂), 16.7 (t, C₆), 13.4 (q, C₅), 12.5 (q, C₇).

HRMS (ESI) m/z : calculated for C₁₄H₁₇O₃NSNa [M+Na]⁺: 302.0821, found: 302.0818.

**3-Ethyl-4-methyl-1-[(4-methylbenzene)sulfonyl]-1H-pyrrol-2-yl prop-2-en-1-ylcarbonate
(II.205)**



MW (g/mol): 363.43

Molecular formula: C₁₈H₂₁NO₅S

Synthesized according general procedure A.

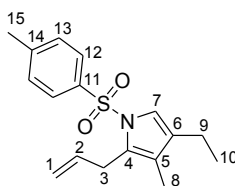
Yield: 72%.

IR (neat): 1781, 1372, 1217, 1172, 1138 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (d_{app}, *J* = 8.5 Hz, 2H, H₁₃), 7.29 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H₁₄), 6.69 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H, H₂), 6.02 (ddt, *J* = 17.1, 10.4, 5.8 Hz, 1H, H₇), 5.46 (dq, *J* = 17.1, 1.4 Hz, 1H, H₈), 5.36 (dq, *J* = 10.5, 1.2 Hz, 1H, H₈), 4.78 (dt, *J* = 5.8, 1.4 Hz, 2H, H₆), 2.41 (s, 3H, H₁₆), 2.23 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H, H₉), 1.95 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H, H₁₁), 1.02 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, H₁₀).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 152.5 (s, C₅), 144.9 (s, C₁₅), 135.9 (s, C₁₂), 130.9 (d, C₇), 130.1 (s, C₁ or C₃ or C₄), 129.9 (d, 2C, C₁₄), 127.3 (d, 2C, C₁₃), 120.9 (s, C₁ or C₃ or C₄), 119.6 (t, C₈), 117.2 (s, C₁ or C₃ or C₄), 113.5 (d, C₂), 70.0 (t, C₆), 21.7 (q, C₁₆), 16.4 (t, C₉), 13.4 (q, C₁₀), 10.9 (q, C₁₁).

4-Ethyl-3-methyl-1-[(4-methylbenzene)sulfonyl]-2-(prop-2-en-1-yl)-1H-pyrrole (II.206)



MW (g/mol): 303.42

Molecular formula: C₁₇H₂₁NO₂S

Synthesized according general procedure P.

Yield: 90%.

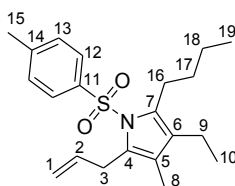
IR (neat): 2923, 1363, 1175, 1092 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 7.58 (d_{app}, *J* = 8.5 Hz, 2H, H₁₂), 7.27 (s, 1H, H₇), 6.57 (d_{app}, *J* = 8.5 Hz, 2H, H₁₃), 5.83 (ddt, *J* = 17.0, 10.1, 6.0 Hz, 1H, H₂), 4.88 (2m, 1H, H₁), 4.85 (2m, 1H, H₁), 3.54 (dt, *J* = 6.0, 1.5 Hz, 2H, H₃), 2.12 (dq, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 2H, H₉), 1.71 (s, 3H, H₁₅), 1.62 (s, 3H, H₈), 1.00 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, H₁₀).

¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆) δ 143.9 (s, C₁₄), 138.0 (s, C₄ or C₅ or C₆ or C₁₁), 135.6 (d, C₂), 129.7 (d, 2C, C₁₃), 129.5 (s, C₄ or C₅ or C₆ or C₁₁), 126.9 (d, 2C, C₁₂), 122.6 (s, C₄ or C₅ or C₆ or C₁₁), 118.2 (d, C₇), 115.1 (t, C₁), 29.7 (t, C₃), 21.0 (q, C₁₅), 18.9 (t, C₉), 13.6 (q, C₁₀), 9.1 (q, C₈). One of the quaternary carbons could not be observed.

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for C₁₇H₂₁O₂NSNa [M+Na]⁺: 326.1185, found: 326.1184.

2-Butyl-3-ethyl-4-methyl-1-[(4-methylbenzene)sulfonyl]-5-(prop-2-en-1-yl)-1H-pyrrole (II.207)



MW (g/mol): 359.52

Molecular formula: C₂₁H₂₉NO₂S

Synthesized according general procedure P.

Yield: 52%.

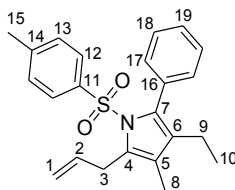
IR (neat): 2960, 2929, 1361, 1170, 1092 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 7.45 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H₁₂), 6.57 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H₁₃), 6.06 (ddt, *J* = 16.3, 10.1, 6.0 Hz, 1H, H₂), 5.02 (dd_{app}, *J* = 17.0, 1.6 Hz, 1H, H₁), 4.94 (dd_{app}, *J* = 10.1, 1.4 Hz, 1H, H₁), 3.69 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H, H₃), 2.92 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 2H, H₁₆), 2.21 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H, H₉), 1.82-1.67 (m, 8H, H₈, H₁₅, H₁₇), 1.41 (sext, *J* = 7.3 Hz, 2H, H₁₆), 1.01-0.88 (m, 6H, H₁₀, H₁₉).

¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆) δ 143.5 (s, C₁₄), 139.1 (s, C₁₁), 136.7 (d, C₂), 132.9 (s, C₄ or C₅ or C₆ or C₇), 126.7 (d, 2C, C₁₃), 126.7 (s, C₄ or C₅ or C₆ or C₇), 127.7 (s, C₄ or C₅ or C₆ or C₇), 125.9 (d, 2C, C₁₂), 121.7 (s, C₄ or C₅ or C₆ or C₇), 115.0 (t, C₁), 34.4 (t, C₁₇), 31.0 (t, C₃), 26.9 (t, C₁₆), 23.2 (t, C₁₈), 21.0 (q, C₁₅), 18.1 (t, C₉), 15.4 (q, C₁₀ or C₁₉), 14.1 (q, C₁₀ or C₁₉), 9.4 (q, C₈).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for C₂₁H₂₉O₂NSNa [M+Na]⁺: 382.1811, found: 382.1814.

3-Ethyl-4-methyl-1-[(4-methylbenzene)sulfonyl]-2-phenyl-5-(prop-2-en-1-yl)-1H-pyrrole (II.208)



MW (g/mol): 379.51

Molecular formula: C₂₃H₂₅NO₂S

Synthesized according general procedure P.

Yield: 70%.

IR (neat): 1365, 1171, 1093, 810 cm⁻¹.

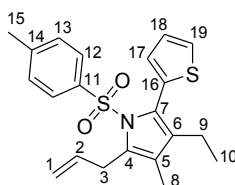
¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 7.35 (d_{app}, *J* = 8.3 Hz, 2H, H₁₂), 7.31-7.28 (m, 2H, H_{Ar}), 7.18-7.10 (m, 3H, H_{Ar}), 6.52 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H₁₃), 6.24 (ddt, *J* = 17.0, 10.0, 6.0 Hz, 1H, H₂), 5.17 (dq, *J* = 17.0, 1.5 Hz, 1H, H₁), 5.08 (dq, *J* = 10.0, 1.5 Hz, 1H, H₁), 3.86 (d_{app}, *J* = 6.0 Hz, 2H, H₃), 2.07 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H, H₉) 1.74 (s, 3H, H₈), 1.72 (s, 3H, H₁₅), 0.81 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, H₁₀).

¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆) δ 143.3 (s, C₁₄), 137.7 (s, C₄ or C₅ or C₆ or C₇ or C₁₁ or C₁₆), 136.6 (d, C₂), 133.0 (s, C₄ or C₅ or C₆ or C₇ or C₁₁ or C₁₆), 132.3 (s, C₄ or C₅ or C₆ or C₇ or C₁₁ or C₁₆), 131.9 (d, 2C, C_{Ar}), 130.9 (s, C₄ or C₅ or C₆ or C₇ or C₁₁ or C₁₆), 130.1 (s, C₄ or C₅ or C₆ or C₇ or C₁₁ or C₁₆), 129.0 (d, 2C, C₁₃), 127.2 (d, 2C, C_{Ar}) 126.6 (d, 2C, C₁₂), 122.0 (s, C₄ or

C₅ or C₆ or C₇ or C₁₁ or C₁₆), 115.1 (t, C₁), 31.1 (t, C₃), 20.8 (q, C₁₅), 17.9 (t, C₉), 15.0 (q, C₁₀), 9.2 (q, C₈). One of the aromatic carbons was not observed.

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for C₂₃H₂₅O₂NSNa [M+Na]⁺: 402.1498, found: 402.1503.

3-ethyl-4-methyl-1-[(4-methylbenzene)sulfonyl]-5-(prop-2-en-1-yl)-2-(thiophen-2-yl)-1H-pyrrole (II.209)



MW (g/mol): 385.54

Molecular formula: C₂₁H₂₃NO₂S₂

Synthesized according general procedure P.

Yield: 46%.

IR (neat): 2966, 1367, 1171, 1093 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 7.40 (d_{app}, *J* = 8.3 Hz, 2H, H₁₂), 6.95 (dd, *J* = 3.5, 1.0 Hz, 1H, H₁₇ or H₁₉), 6.93 (dd, *J* = 5.3, 1.2 Hz, 1H, H₁₇ or H₁₉), 6.74 (dd, *J* = 5.3, 3.5 Hz, 1H, H₁₈), 6.55 (d_{app}, *J* = 8.3 Hz, 2H, H₁₃), 6.18 (ddt, *J* = 17.0, 10.0, 6.1 Hz, 1H, H₂), 5.13 (dq, *J* = 17.0, 1.7 Hz, 1H, H₁), 5.04 (dq, *J* = 10.1, 1.5 Hz, 1H, H₁), 3.83 (dt, *J* = 6.1, 1.5 Hz, 2H, H₃), 2.15 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H, H₉), 1.73 (s, 6H, H₈, H₁₅), 0.87 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, H₁₀).

¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆) δ 143.6 (s, C₁₄), 138.2 (s, C₄ or C₇ or C₁₁ or C₁₆), 136.6 (d, C₂), 133.0 (s, C₄ or C₇ or C₁₁ or C₁₆), 132.7 (s, C₄ or C₇ or C₁₁ or C₁₆), 132.3 (s, C₄ or C₇ or C₁₁ or C₁₆), 131.4 (d, C₁₇ or C₁₉), 129.4 (d, 2C, C₁₃), 127.4 (d, C₁₇ or C₁₉), 127.0 (d, 2C, C₁₂), 126.4 (d, C₁₈), 123.4 (s, C₅ or C₆), 121.5 (s, C₅ or C₆), 115.4 (t, C₁), 31.2 (t, C₃), 21.0 (q, C₁₅), 18.5 (t, C₉), 15.3 (q, C₁₀), 9.3 (q, C₈).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for C₂₁H₂₃O₂NS₂Na [M+Na]⁺: 408.1062, found: 408.1065.

Chapitre III :

Approche Synthétique de la (-)-patéamine A

III.1 Isolement, structure et propriétés biologiques

III.1.1 Isolement

La (-)-patéamine A est un produit naturel d'origine marine isolé en 1991 au large de la Nouvelle-Zélande par Northcote *et al.*⁵⁵ Ce composé, extrait en faible quantité, est un métabolite d'une éponge marine de l'espèce *Mycale* (Figure III.1).

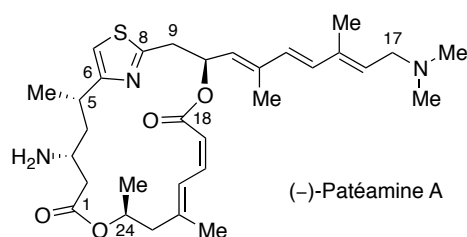


Figure III.1. Structure de la (-)-patéamine A

III.1.2 Structure.

La masse molaire de la (-)-patéamine A a pu être déterminée par spectroscopie de masse haute résolution (HRFAB). Ainsi, l'ion MH^+ a été identifié à $m/z = 556.3199$, ce qui est cohérent avec la formule brute proposée du composé, à savoir $C_{31}H_{45}N_3O_4S$. L'analyse du produit naturel par RMN 2D a permis d'identifier 43 protons reliés à 31 carbones, les deux protons restants étant identifiés comme étant échangeables. La présence d'un atome de soufre a pu être mise en évidence par la présence d'un pic $(M+2)^+$ de haute intensité ainsi que par une analyse de spectrométrie de fluorescence X.

Une étude plus exhaustive par RMN a permis aux auteurs de diviser la molécule en trois sous-unités. La première, identifiée comme étant le fragment C9-C17, comporte treize atomes de carbone dont un groupement *N,N*-diméthyle terminal. Celui-ci a pu être mis en évidence par un changement de déplacement chimique caractéristique des deux méthyles ainsi que des protons allyliques H17 lors du traitement par l'acide trifluoroacétique qui conduit au sel d'ammonium. De la même manière, un second fragment, C18-C24, de neuf carbones a pu être identifié, et les analyses par RMN ont permis de démontrer la présence d'un diène trisubstitué conjugué à un carbonyle. La présence de l'unité thiazole a été suggérée par les

⁵⁵ P. T. Northcote, J. W. Blunt, M. H. G. Munro, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6411.

déplacements chimiques correspondant au proton H7 et au carbone C7 (δ 6,72 ppm et δ 112,4 ppm) ainsi qu'à leurs corrélations avec les deux carbones quaternaires C6 et C8, dont les déplacements chimiques à 161,2 ppm et 165,5 ppm sont cohérent avec un thiazole 2,4-disubstitué. Le dernier fragment C1-C6 a été identifié grâce une expérience COSY qui a permis de mettre en évidence une chaîne alkyle substituée par un méthyle en position C5 et par une amine primaire en position C3 correspondants aux deux protons échangeables de la molécule.

III.1.3 Propriétés biologiques.

La (-)-patéamine A présente une activité biologique intéressante. Alors qu'elle est faiblement cytotoxique, elle possède une activité immunosuppressive importante [$IC_{50} = 2,6$ nM (MLR, *mixed lymphocyte reaction*)] alors que son rapport LCV (*lymphocyte viability assay*)/MLR est supérieur à 1000.⁵⁶ Avec un poids moléculaire et une complexité structurale moins importante que l'immunosuppresseur FK506, la rapamycine ou la cyclosporine A (Figure III.2.), la (-)-patéamine A inhibe également la transduction de l'interleukine IL-2 induite par les lymphocytes T.⁵⁷

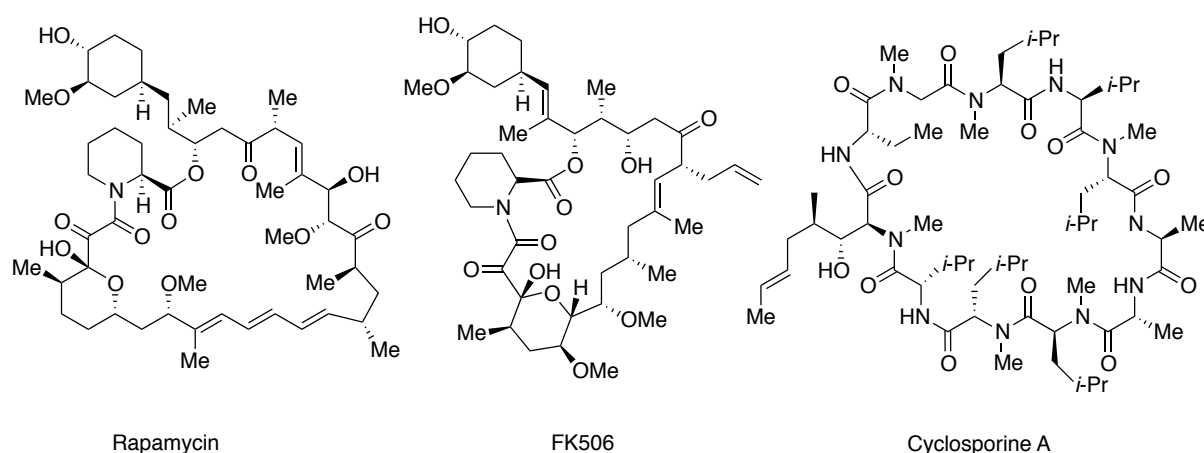


Figure III.2. Cibles Potentielles

⁵⁶ D. Romo, N. S. Choi, S. Li, I. Buchler, Z. Shi, J. O. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10582.

⁵⁷ D. Romo, R. M. Rzasa, H. A. Shea, K. Park, J. Langhenham, L. Sun, A. Akhiezer, J. O. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12237.

III.2 Synthèses antérieures de la (-)-patéamine A

III.2.1 Synthèse par Romo *et al.*

A ce jour, il existe deux synthèses totales de la (-)-patéamine A. La première, réalisée par Romo *et al.*⁵⁸ en 1998, repose sur trois étapes clé: une macrocyclisation par ouverture d'un β -lactame, une réaction de Mitsunobu pour joindre les fragments **A** et **C** et un couplage de Stille pour introduire la chaîne latérale **B** (Schéma III.1). Par ailleurs, il est également important de noter que le centre asymétrique situé en position C10 a été contrôlé à l'aide d'une aldolisation de type Nagao tandis que l'unité thiazole a été introduite grâce à une réaction de Hantzsch. Au final, Romo *et al.* ont décrit une synthèse convergente de la (-)-patéamine A en 24 étapes avec un rendement global de 3%. Ils ont également réalisé la synthèse d'un analogue simplifié de la (-)-patéamine A, dont l'amine primaire en position 3 ainsi que le méthyle en position 5 ont été supprimés. Il a par ailleurs été montré que cet analogue possédait une activité biologique égale voir plus importante que le produit naturel.

⁵⁸ R. M. Rzasa, H. A. Shea, D. Romo, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 591.

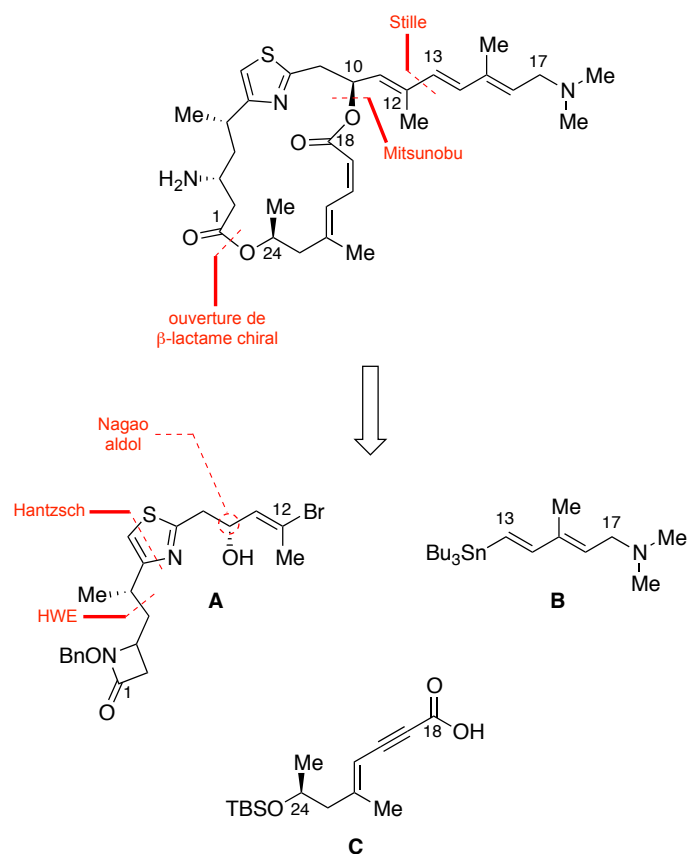


Schéma III.1. Approche rétrosynthétique par Romo *et al.*

III.2.2 Synthèse par Pattenden *et al.*

La deuxième synthèse totale a été décrite par Pattenden *et al.*⁵⁹ en 2004. Leur stratégie est basée sur l'introduction de la chaîne latérale par une séquence réactionnelle comprenant une oléfination de Wittig suivie d'un couplage pallado-catalysé de Stille (Schéma III.2). Le macrocycle a été obtenu en effectuant un couplage de Stille intramoléculaire entre un iodure vinylique de configuration (*E*) et un vinyle stannique de configuration (*Z*), permettant ainsi de créer la liaison C20-C21. Le précurseur de la macrocyclisation a été obtenu à partir de trois fragments qui ont été couplés entre eux grâce à une estérification de **E** par **D** et par une attaque nucléophile d'un énolate de **F** sur la sulfinimine chirale de **D**, permettant ainsi de contrôler le centre asymétrique en position C3. Il est également important de noter que, comme dans la synthèse de Romo *et al.*, l'unité thiazole a été introduite à l'aide d'une réaction de Hantzsch. Au final, Pattenden *et al.* ont décrit une synthèse totale de la (-)-patéamine A en 29 étapes avec un rendement de 0,09%.

⁵⁹ G. Pattenden, D. J. Critcher, M. Remuinàn, *Can. J. Chem.* **2004**, 82, 353.

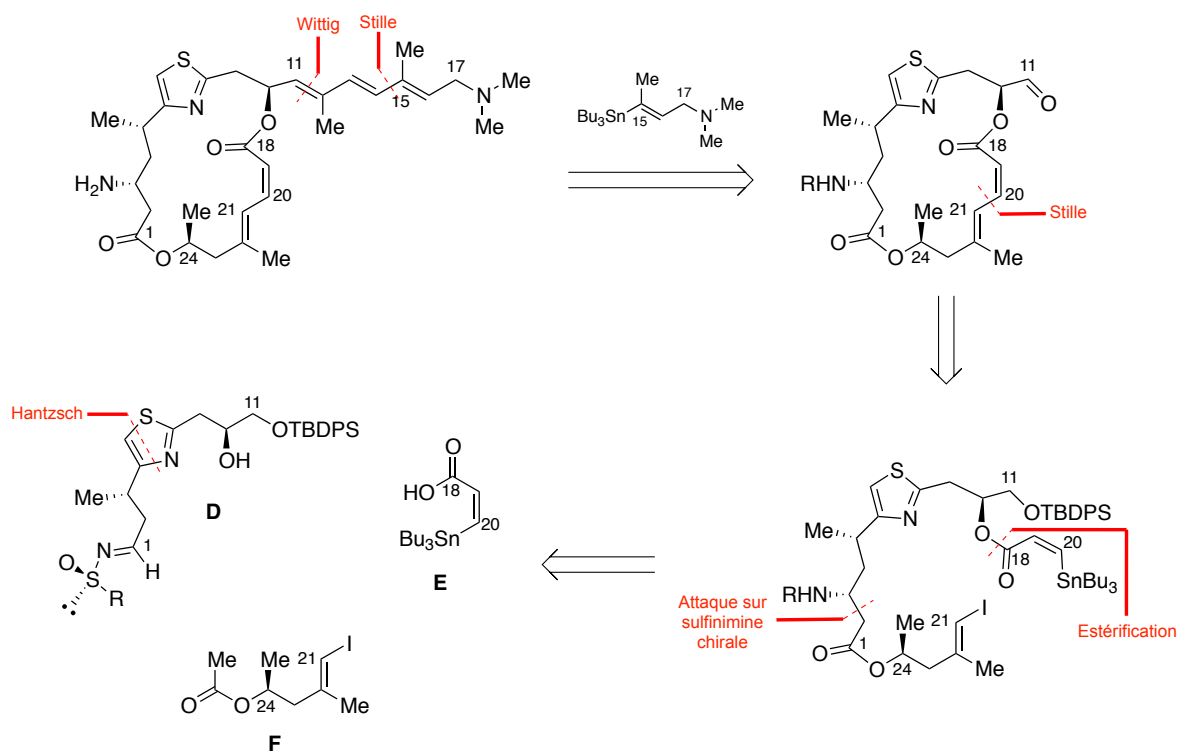


Schéma III.2. Approche rétrosynthétique par Pattenden *et al.*

III.3 Résultats et discussion

III.3.1 Analyse rétrosynthétique de la (-)-patéamine A

Pour notre part, nous avons envisagé de synthétiser la (-)-patéamine A suivant une stratégie convergente faisant intervenir différentes étapes clés parmi lesquelles une oléfination entre le macrocycle aldéhydique **G** et l'ylure de phosphore triénique **H**, et une métathèse cyclisante de type diène-ène pour générer la liaison C21-C22 (Schéma III.3). Afin d'accéder au précurseur de métathèse, les fragments **J**, **K** et **L**, doivent être synthétisés et leur raccordement sera réalisé par deux estérifications successives. Le centre asymétrique situé en position C5 serait contrôlé par une réduction asymétrique organocatalysée développée au laboratoire tandis que l'amine située en C3 serait introduite à l'aide d'une addition conjuguée asymétrique d'acide hydrazoïque. L'ylure de phosphore triénique **H** serait obtenu à partir du géraniol dans des conditions permettant d'obtenir une oléfine de configuration (*E*). Il est également important de noter que le macrocycle aldéhydique **G** est un intermédiaire identique à celui décrit par Pattenden *et al.*, ce qui nous permettrait d'avoir à ce stade une synthèse formelle de la (-)-patéamine A (Schéma III.2.).

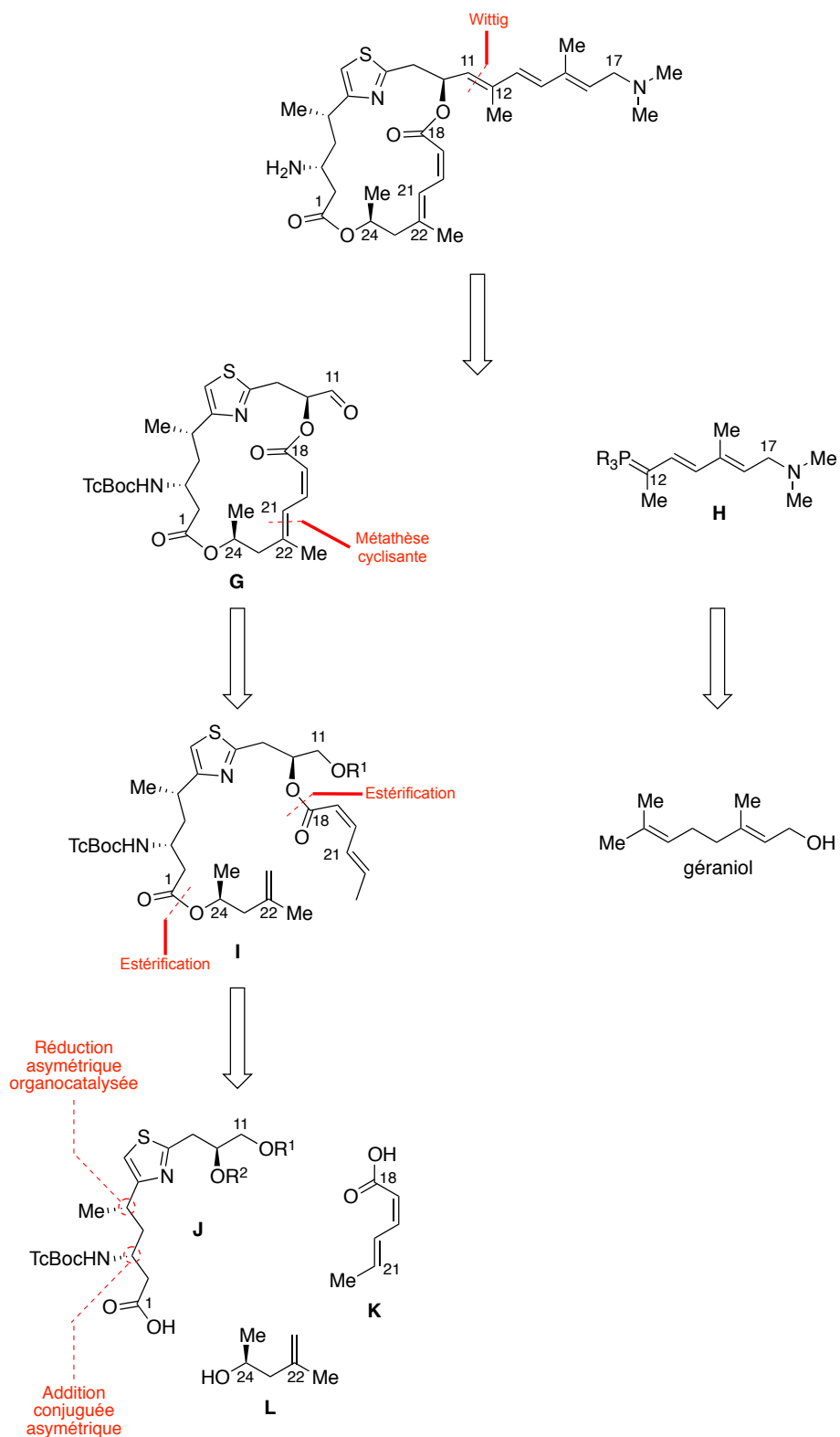


Schéma III.3. Analyse rétrosynthétique

Avant de nous lancer dans la synthèse de la (-)-patéamine, nous nous sommes dans un premier temps intéressés à la synthèse de la des-méthyle-des-amino patéamine A. En effet,

non seulement cette molécule présente des activités *in vitro* supérieure à celles de la (-)-patéamine A, mais elle présente également une structure simplifiée qui nous permettrait d'accéder à un substrat modèle qui pourrait être utilisé pour tester les réactions clés de la synthèse, et plus particulièrement la métathèse cyclisante diène-ène (Figure III.3). Nous utiliserons la même stratégie de synthèse que celle exposée pour la patéamine A sans avoir à nous soucier du contrôle des centres stéréogènes en position C3 et C5.

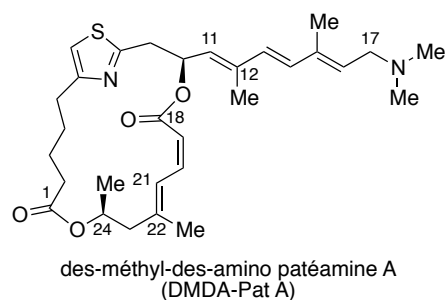


Figure III.3. Structure de la DMDA-Pat A

III.3.2 Synthèse du fragment C1-C11 de la DMDA-Pat A

III.3.2.1 Analyse rétrosynthétique

Dans le cadre de la synthèse du fragment C1-C11, nous nous sommes dans un premier temps intéressés à la formation de l'unité C6-C11 commune à la (-)-patéamine A et à son analogue DMDA-pat A et contenant le motif thiazole ainsi que l'alcool secondaire en C10. Afin de contrôler le centre en C10, nous avons envisagé plusieurs stratégies parmi lesquelles l'ouverture d'un époxyde énantiomériquement pur, une dihydroxylation asymétrique de type Sharpless sur une oléfine terminale, une résolution enzymatique sur un diol racémique, une réduction enzymatique de cétone ou encore la résolution cinétique d'un époxyde racémique développée par le groupe de Jacobsen⁶⁰ (Schéma III.4).

⁶⁰ S. E. Schaus, B. D. Brandes, J. F. Larrow, M. Tokunaga, K. B. Hansen, A. E. Gould, M. E. Furrow, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *124*, 1307.

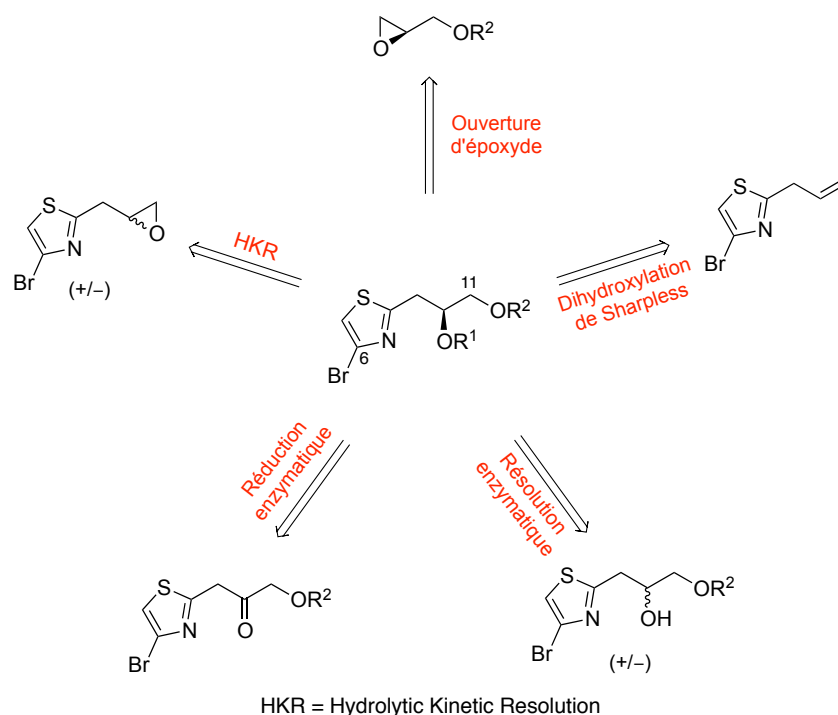


Schéma III.4. Analyse rétrosynthétique du fragment C6-C11

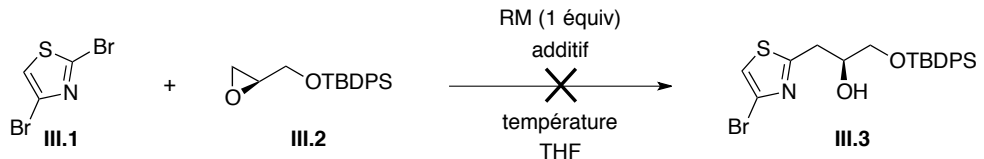
III.3.2.2 Première approche : utilisation du fond chiral

Dans le but d'accéder au fragment C6-C11 de la patéamine A, nous avons étudié l'ouverture d'un époxyde chiral par un dérivé organométallique du 2,4-dibromothiazole **III.1**. Cette ouverture d'époxyde fait intervenir un échange halogène-métal au niveau de la position la plus réactive de l'hétérocyle à savoir la position 2, suivi d'une attaque nucléophile sur le carbone le moins encombré de l'époxyde. Pour ce faire, nous avons choisi d'effectuer l'ouverture de **III.2**, un dérivé de (*R*)-glycidol, par des espèces organolithiées, des réactifs de Grignard et des organocuprates.⁶¹ Ainsi, nous avons réalisé l'échange du brome par le lithium en utilisant le *n*-BuLi, puis nous avons fait réagir l'espèce organométallique générée avec l'époxyde **III.2** en présence de BF₃.OEt₂. Malheureusement, nous n'avons pas observé la formation du produit attendu (Tableau III.1, entrée 1). Par ailleurs l'utilisation de TiCl₄ comme acide de Lewis ne nous a pas non plus permis d'obtenir le produit attendu. Devant le manque de réactivité de l'espèce organolithiée nous avons par la suite testé le réactif de Grignard (Tableau III.1, entrée 3 à 6), mais là encore, il ne nous a pas été possible d'isoler le

⁶¹ a) M. D. Swift, A. Donaldson, A. Sutherland, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 2341; b) H. M. Ko, C. W. Lee, H. K. Kwon, H. S. Chung, S. Y. Choi, Y. K. Chung, E. Lee, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 2364; c) A. Krasovskiy, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 3333.

produit **III.3** quel que soit l'additif utilisé. A défaut, nous avons pu observer la formation de la chlorhydrine correspondante, résultante de l'attaque d'un ion chlorure sur la position terminale de l'époxyde, que ce soit lors de l'utilisation de *n*-BuLi en présence de TiCl₄ ou d'*i*-PrMgCl.LiCl. L'utilisation d'un organocuprate généré *in situ* à partir du réactif de Grignard en le faisant réagir avec de l'iodure de cuivre n'a malheureusement pas donné de résultat positif non plus (Tableau III.1, entrée 7).

Tableau III.1. Réactions d'ouverture d'époxyde



Entrée	RM	Additif	Température	Méthode
1	<i>n</i> -BuLi	BF ₃ .OEt ₂ (1 équiv)	-78 °C	A
2		TiCl ₄ (1 équiv)	-78 °C	A
3		-	-40 °C à ta	A
4		BF ₃ .OEt ₂ (1 équiv)	0 °C	B
5	<i>i</i> -PrMgCl.LiCl	BF ₃ .OEt ₂ (1 équiv)	0 °C	C
6		TiCl ₄ (1 équiv)	0 °C	C
7		CuI (5 mol %)	-40 °C	D

Méthode A : 1) Ajout de RM sur **III.1**; 2) ajout de **III.2**; 3) ajout de l'additif.

Méthode B : 1) Ajout de RM sur **III.1**; 2) ajout de l'additif; 3) ajout de **III.2**.

Méthode C : 1) Ajout de RM sur **III.1**; 2) canulation sur un mélange **III.2** + additif.

Méthode D : 1) Ajout de RM sur **III.1**; 2) canulation sur une suspension de CuI; 3) ajout de **III.2**.

III.3.2.3 Deuxième approche : dihydroxylation asymétrique

La première stratégie consistant à utiliser le fond chiral s'étant avérée infructueuse, nous avons envisagé de contrôler le centre stéréogène en C10 par une dihydroxylation asymétrique de Sharpless. Dans ce but, nous avons commencé par synthétiser le 2-allyl-4-bromothiazole **III.4** en réalisant une allylation sélective en position 2 du thiazole. Pour réaliser cette allylation, nous avons utilisé comme précédemment un échange halogène-métal puis une attaque cupro-catalysée sur le bromure d'allyle, ce qui nous a permis d'isoler le produit **III.4** avec un rendement de 85% (Schéma III.5).

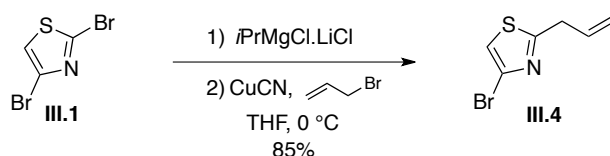
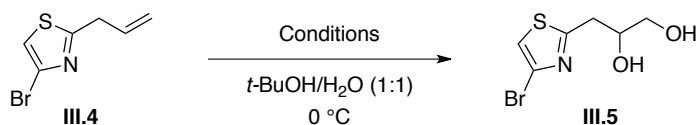


Schéma III.5. Synthèse de **III.4**

Ce substrat a par la suite été engagé dans les conditions de dihydroxylation asymétrique développées par Sharpless.⁶² Ainsi, l'utilisation de l'AD-mix α ou de l'AD-mix β dans un mélange *t*-BuOH/H₂O à 0 °C nous a permis d'isoler le diol **III.5** avec des rendements de 50% et 64% respectivement, cependant les excès énantiomériques sont inférieurs à 5% (Tableau III.2, entrées 1 et 2). Nous avons également testé la réaction en présence de méthanesulfonamide supposée augmenter la cinétique de la réaction ce qui nous permis d'augmenter le rendement jusqu'à 80% mais avec, malheureusement, le même excès énantiomérique (Tableau III.2, entrée 3).

Tableau III.2. Dihydroxylation asymétrique de **III.4**



Entrée	Conditions	Temps (h)	Rendement (%)	ee (%)
1	AD-mix α	48	50	< 5
2	AD-mix β	48	64	< 5
3	AD-mix α , MeSO ₂ NH ₂	40	80	< 5

III.3.2.4 Troisième approche : résolution enzymatique

Suite à ces échecs, nous nous sommes tournés vers une troisième approche faisant intervenir une résolution enzymatique de l'alcool secondaire en C10. Nous avons synthétisé le diol racémique **III.5** à partir du 2-allyl-4-bromothiazole **III.4** en présence d'une quantité catalytique d'OsO₄ dans un mélange THF/*t*-BuOH/H₂O (4:4:1) avec 91% de rendement (Schéma III.6). Nous avons ensuite protégé sélectivement l'alcool primaire sous forme d'un

⁶² E. N. Jacobsen, I. Marko, W. S. Mungall, G. Schröder, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1968.

éther silylé en le faisant réagir avec un équivalent de TBDPSCI en présence d'imidazole dans le dichlorométhane, ce qui nous a permis d'isoler le composé **III.6** avec 95 % de rendement.

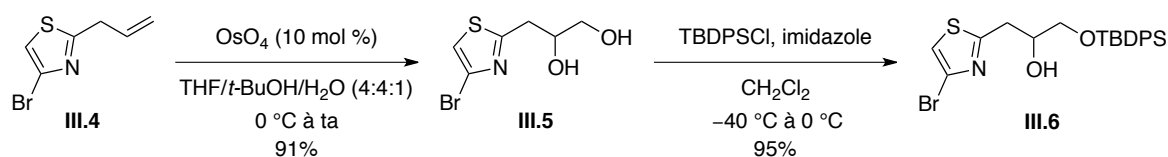


Schéma III.6. Synthèse de **III.6**

Le diol mono-protégé **III.6** a ensuite été engagé dans différentes réactions de résolution enzymatique dans le but d'accéder à l'énantiomère (*S*) nécessaire à la synthèse de la (-)-patéamine A. Nous avons pour cela effectué une série d'essais préliminaires d'acétylation en testant huit enzymes dans trois solvants : l'acétate de vinyle, le méthyl *t*-butyl éther (MTBE) et l'hexane. D'une manière générale, nous avons observé une très faible conversion du produit de départ ainsi que de très faibles excès énantiomériques pour le composé **III.6** (Tableau III.3). Les meilleurs résultats ont été obtenus avec l'enzyme *Candida Antartica lipase B immob.* **E7** avec laquelle nous avons observé une conversion de **III.6** allant jusqu'à 26% ainsi qu'un excès énantiomérique de 28% (Tableau III.3, entrée 21). Nous avons donc retenu cette enzyme et nous avons fait varier la source d'acyle, la concentration ainsi que la stoechiométrie des différents partenaires afin d'améliorer les rendements et les excès énantiomériques de **III.7** et **III.6** (Tableau III.4). Une nette amélioration de la sélectivité a été observée avec le benzoate de vinyle puisque le composé **III.7** a été obtenu optiquement pur (ee = 100%) (Tableau III.4, entrée 2). Par ailleurs, pour cet agent d'acylation, nous avons également observé une augmentation de la conversion de **III.6** d'un facteur 5 par rapport à la réaction d'acétylation. Remarquons également que dans tous les cas, c'est *le même* énantiomère du mélange racémique qui a été benzoylé de manière majoritaire. En revanche lorsque la réaction a été menée en présence de l'enzyme **E7** et de benzoate de vinyle, aucune conversion n'a été observée (Tableau III.4, entrée 4).

Tableau III.3. Résolution enzymatique du diol **III.6**

BrC1=NC=C(S1)CC(O)COC(=O)C (+/-)-**III.6**
 $\xrightarrow[\text{solvant, 5 jours, ta}]{\text{vinyle-OAc (1 \u00e9quiv), lipase}}$
BrC1=NC=C(S1)CC(OAc)COC(=O)C **III.7** + BrC1=NC=C(S1)CC(O)COC(=O)C **III.6**

Entr\u00e9e	Enzyme	Solvant	Conversion (%) ^a	ee III.6 (%) ^a
1		ac\u00e9tate de vinyle	1	1
2	E1	MTBE	1	-2
3		hexane	3	-2

4		ac\u00e9tate de vinyle	-	-
5	E2	MTBE	1	0
6		hexane	1	-1

7		ac\u00e9tate de vinyle	1	0
8	E3	MTBE	-	-
9		hexane	-	-

10		ac\u00e9tate de vinyle	-	-
11	E4	MTBE	-	-
12		hexane	-	-

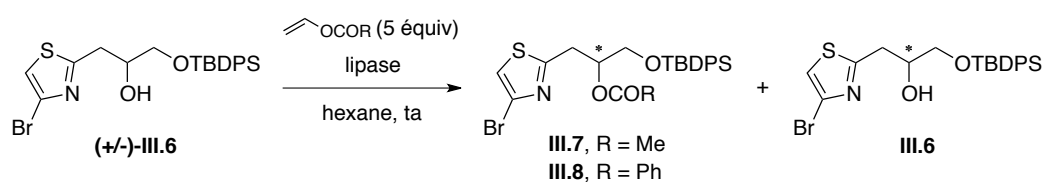
13		ac\u00e9tate de vinyle	1	0
14	E5	MTBE	1	0
15		hexane	1	2

16		ac\u00e9tate de vinyle	-	-
17	E6	MTBE	-	-
18		hexane	-	-

19		ac\u00e9tate de vinyle	12	-7
20	E7	MTBE	8	-4
21		hexane	26	-28

22		ac\u00e9tate de vinyle	-	-
23	E8	MTBE	-	-
24		hexane	3	-3

^a d\u00e9termin\u00e9 par SFC. **E1** (*Candida cylindracea* lipase C1); **E2** (*Candida cylindracea* lipase C2); **E3** (*Alcaligenes spp.* lipase C1); **E4** (*Pseudomonas fluorescens* lipase); **E5** (*Candida Antartica* lipase B); **E6** (*Candida Antartica* lipase B); **E7** (*Candida Antartica* lipase B immob.); **E8** (*Candida rugosa* lipase).

Tableau III.4. Influence du donneur d'acyle sur la résolution enzymatique

Entrée	Enzyme	R	C (M)	t (h)	Conv (%)	ee III.7 ou III.8	ee III.6
1	E1	Me	0,03	120	6	> 90 ^b	-6
2		Ph	0,03	96	31	100	-74
3	E7	Me	0,03	120	31	74	-34
4		Ph	0,03	96	0	-	-

Réactions menées sur 10 mg de substrat sauf mention contraire. ^a estimation calculée à partir de la conversion et de l'ee de l'alcool. ^b mesuré par SFC à partir du brut réactionnel. ^c mesuré par SFC à partir du produit isolé. ^d échelle : 100 mg de substrat. ^e 10 équivalents de benzoate de vinyle. ^f échelle : 578 mg de substrat

La configuration absolue du centre stéréogène a été déterminée en réalisant l'estérification de l'alcool énantiopurifié **III.6** par les deux énantiomères de l'acide mandélique. L'analyse par RMN ¹H nous a alors permis d'attribuer la configuration (*S*) à l'alcool **III.6** et par conséquent la configuration (*R*) aux carbonates **III.7** et **III.8**. Ce résultat s'est donc avéré être décevant puisque les carbonates obtenus énantiomériquement purs correspondent au mauvais énantiomère et que l'alcool n'est obtenu qu'avec un excès énantiomérique de 74%.

En résumé, cette étude de résolution enzymatique nous a permis d'obtenir le carbonate (*R*)-**III.8** de manière énantiopure avec 38% de rendement en présence de l'enzyme **E8**, et l'alcool (*S*)-**III.6**, nécessaire à la synthèse de la patéamine A, avec 60% de rendement et 74% d'excès énantiomérique en présence de l'enzyme **E1** (Schéma III.7.). Malheureusement malgré tous nos efforts, nous n'avons pas pu pousser la réaction jusqu'à 50% de conversion afin d'obtenir l'alcool **III.6** optiquement pur également.

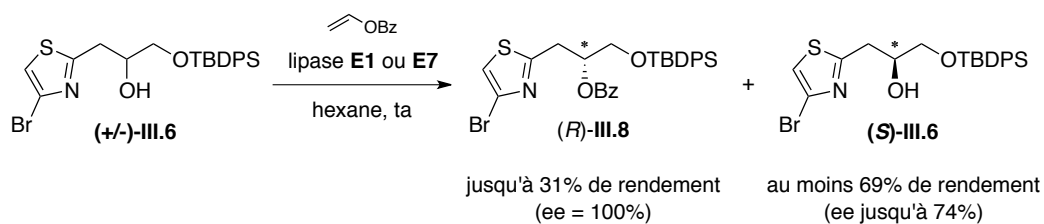


Schéma III.7. Résumé de la résolution enzymatique de **III.6**

Dans le but d'obtenir l'énantiomère (*S*)-**III.6** avec un meilleur excès énantiomérique, la déprotection du groupement benzoate du composé (*R*)-**III.8**, obtenu énantiomériquement pur, a été envisagée et l'alcool libre ainsi obtenu, serait ensuite engagée dans une réaction de Mitsunobu afin d'effectuer une inversion du centre stéréogène. Le composé (*R*)-**III.8** a donc été saponifié en présence de NaOH ce qui nous a permis d'isoler le composé (*R*)-**III.6** avec un bon rendement mais nous n'avons malheureusement pas pu inverser la configuration du centre stéréogène par réaction de Mitsunobu. En effet, lors de l'analyse du brut réactionnel par RMN ¹H, seule la formation du produit d'élimination **III.9** a été observée (Schéma III.8).

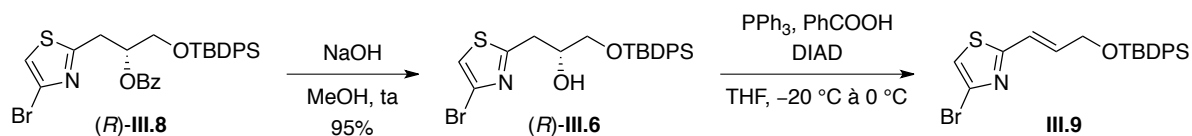


Schéma III.8. Essai d'inversion du centre asymétrique de (*R*)-**III.8**

III.3.2.5 Quatrième approche : résolution d'époxyde

Suite à ces échecs, nous avons envisagé d'utiliser la méthode de résolution cinétique d'époxydes racémiques développée par Jacobsen.⁶⁰ Celle-ci consiste à faire réagir un époxyde racémique avec un complexe de cobalt de type **M** en présence de 0,5 équivalent d'eau pour conduire à la formation du diol énantio-enrichi correspondant et, par conséquent, à l'époxyde également énantio-enrichi (Schéma III.9).

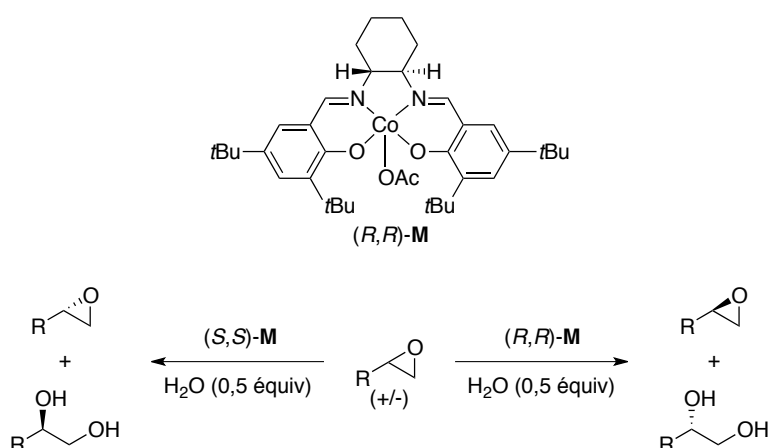


Schéma III.9. Résolution d'époxyde développée par Jacobsen *et al.*

Afin de tester cette réaction, la synthèse du substrat de départ a été effectuée en réalisant l'époxydation du 2-allyl-4-bromothiazole **III.4** en présence de *m*-CPBA ce qui a permis d'isoler l'époxyde **III.10** avec 64% de rendement (Schéma III.10). Celui-ci a ensuite été engagé dans la réaction de résolution cinétique en le faisant réagir avec le complexe (R,R) -**M** dans le THF, en présence de 0,5 équivalent d'eau. L'analyse du brut réactionnel par RMN ¹H nous permis de déterminer une conversion de 35%, le diol (S) -**III.5** étant ensuite isolé avec 20% de rendement et 87% d'excès énantiomérique. A ce jour, c'est le meilleur excès obtenu mais des optimisations seront néanmoins nécessaires pour améliorer à la fois le rendement et l'énantiosélectivité de cette résolution. Afin de pouvoir avancer dans la synthèse, les différentes fractions de diols obtenues, durant ces études, ont été rassemblées et une séparation des énantiomères par SFC préparative a été réalisée en collaboration avec Sanofi-Aventis, ce qui nous a permis d'obtenir le diol (S) -**III.5** énantiomériquement pur.

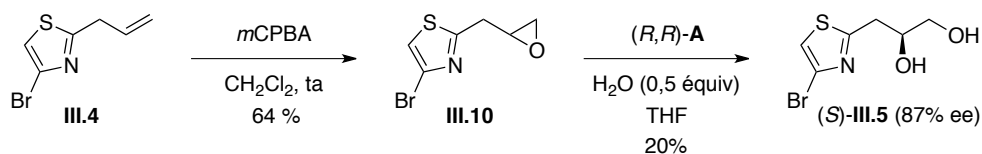
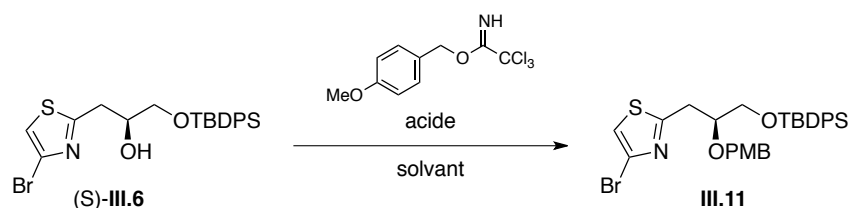


Schéma III.10. synthèse de (S)-III.5

III.3.2.6 Synthèse du fragment C1-C11 de la DMDA-Pat A

Après avoir accédé au fragment C6-C11, la synthèse du fragment C1-C11 de l'analogue des-méthyl-des-amino de la patéamine A (DMDA-pat A) a été entreprise. Pour ce faire, l'alcool primaire a été protégé sous forme d'un éther de TBDPS comme décrit précédemment (Schéma III.6). Afin d'accéder à un intermédiaire proche de celui décrit dans la synthèse de Pattenden,⁵⁹ l'alcool secondaire a quant à lui été protégé sous forme d'un éther de *para*-méthoxybenzyle (PMB). A cet effet, cette protection a été tentée en présence de deux équivalents de 4-méthoxybenzyl-2,2,2-trichloroacétimide et d'une quantité catalytique d'acide triflique dans l'éther diéthylique mais le produit attendu n'a pu être isolé (Tableau III.5, entrée 1). Nous avons ensuite utilisé du triflate de lanthane pour catalyser la réaction mais nous n'avons, encore une fois, pas observé de conversion du produit de départ. En revanche, en utilisant l'acide camphorsulfonique dans le dichlorométhane, le produit III.11 désiré, a été isolé avec un rendement faible de 10% (Tableau III.5, entrée 3).

Tableau III.5. Protection de l'alcool secondaire de (S)-III.6



Entrée	Conditions	Rendement (%)
1	TfOH (0,05 équiv), Et ₂ O, ta	0
2	La(OTf) ₃ (0,05 équiv), toluène, ta	0
3	CSA (0,2 équiv), CH ₂ Cl ₂ , ta	10

Ces réactions ne permettant pas d'obtenir suffisamment de **III.11** nous avons décidé de protéger l'alcool (*S*)-**III.6** à l'aide d'un autre groupement protecteur. Celui-ci doit être suffisamment robuste pour résister aux différentes réactions à venir et il doit être possible de le déprotéger de manière sélective afin de permettre le couplage des fragments C1-C11 et C18-C21. Pour ce faire, l'alcool a été protégé sous forme d'éther silylé de type TES plus labile qu'un groupement TBDPS. La protection de (*S*)-**III.6**, effectuée en présence de TESI et d'imidazole dans le dichlorométhane, a permis d'obtenir le produit désiré **III.12** avec un rendement quasi quantitatif (Schéma III.11). Ce dernier a ensuite été engagé dans un couplage pallado-catalysé de Stille afin d'introduire un groupement vinyle en position 4 du thiazole avec, encore une fois, un excellent rendement.

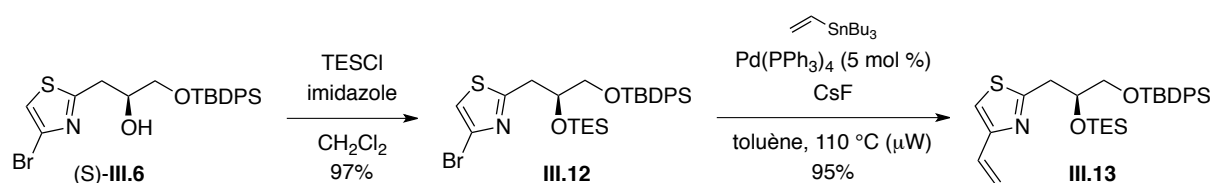


Schéma III.11. Synthèse de **III.13**

Le composé **III.13** a été engagé dans une réaction de métathèse croisée avec l'acide hexénoïque en présence de 10 mol % du catalyseur d'Hoveyda-Grubbs II, suivie d'une hydrogénation afin de réduire la double liaison. Malheureusement, dans ces conditions, la déprotection de l'alcool secondaire a été observée, et il a dû être reprotégé en utilisant les mêmes conditions que précédemment (TESI, imidazole, CH₂Cl₂) (Schéma III.12). De cette manière, le fragment C1-C11 de la DMDA-pat A **III.15** a été isolé avec un rendement 22% sur 3 étapes.

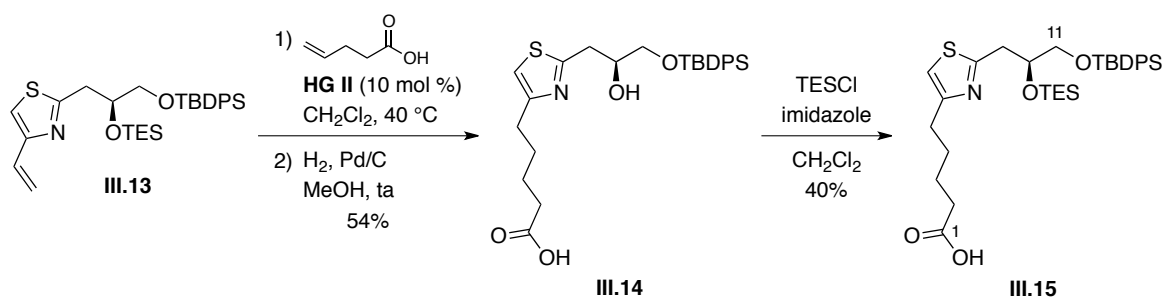


Schéma III.12. Synthèse du fragment C1-C11 de la DMDA-patéamine A

III.3.3 Synthèse du fragment C18-C21

Le fragment C18-C21, qui constitue l'unité diénique du macrocycle, a été synthétisé selon un procédé décrit dans la littérature, dont la première étape consiste à réaliser une condensation de Knoevenagel entre l'acide malonique et le crotonaldéhyde **III.16** en présence de pyridine pour former le diacide **III.17** (Schéma III.13).⁶³ Ce composé a ensuite été engagé dans une réaction de décarboxylation sélective afin d'accéder au fragment C18-C21 désiré avec un bon rendement, en contrôlant parfaitement la configuration (2*Z*,4*E*) du diène conjugué.

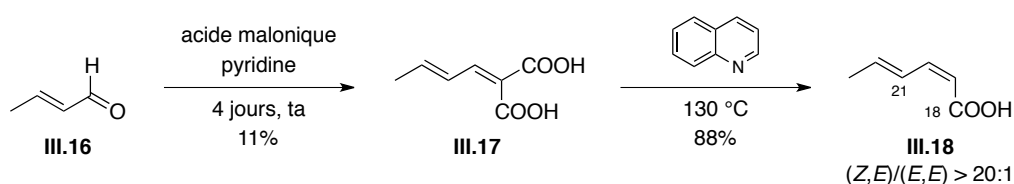


Schéma III.13. Synthèse du fragment C21-C18

Pour expliquer la sélectivité (2*Z*,4*E*), Crombie et Crombie⁶³ ont proposé un mécanisme où, un ion quinolidinium (Quin/H⁺) provoquerait une protonation du composé **III.17** pour conduire à la formation du carbocation **III.19** (Schéma III.14). Ce carbocation subirait ensuite une lactonisation intramoléculaire pour former le produit **III.20** et régénérer le catalyseur Quin/H⁺ qui s'additionne sur l'énone pour former le composé **III.21**. Ce dernier subit une décarboxylation irréversible pour conduire au composé **III.22**, pour finir par une *trans*-élimination provoquée par une molécule de quinolidine, ce qui permet d'accéder au diène (*Z,E*)-**III.18**.

⁶³ L. Crombie, M. L. Crombie, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* **1994**, 1267.

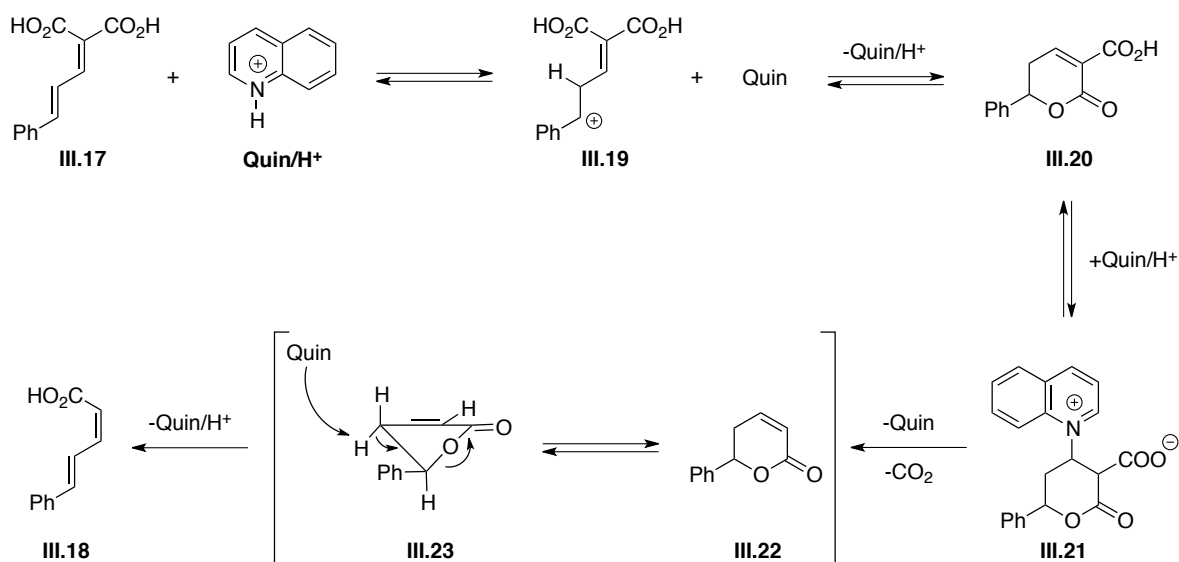


Schéma III.14. Sélectivité de la décarboxylation de III.17

III.3.4 Synthèse du fragment C22-C24

Après avoir réalisé la synthèse des fragments C1-C11 et C18-C21, il ne nous restait plus qu'à réaliser la synthèse du fragment C22-C24 pour accéder aux trois fragments nécessaires à la formation du macrocycle. La synthèse de ce fragment a été réalisée en une étape par ouverture de l'époxyde III.24 par le bromure d'isopropénylmagnésium en présence d'une quantité catalytique de CuBr dans le THF.⁶⁴ Le fragment C22-C24 III.25 a été isolé avec un rendement de 72% (Schéma III.15).

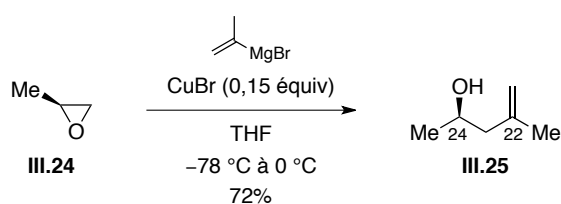


Schéma III.15. Synthèse du fragment C22-C24

⁶⁴ C. Huynh, F. Derguini-Boumechal, G. Linstrumelle, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 1503.

III.3.5 Synthèse du macrocycle de la DMDA-Pat A

III.3.5.1 Analyse rétrosynthétique

Comme nous l'avons indiqué initialement, notre stratégie de synthèse repose sur deux estérifications successives et une macrocyclisation par métathèse (Schéma III.16).

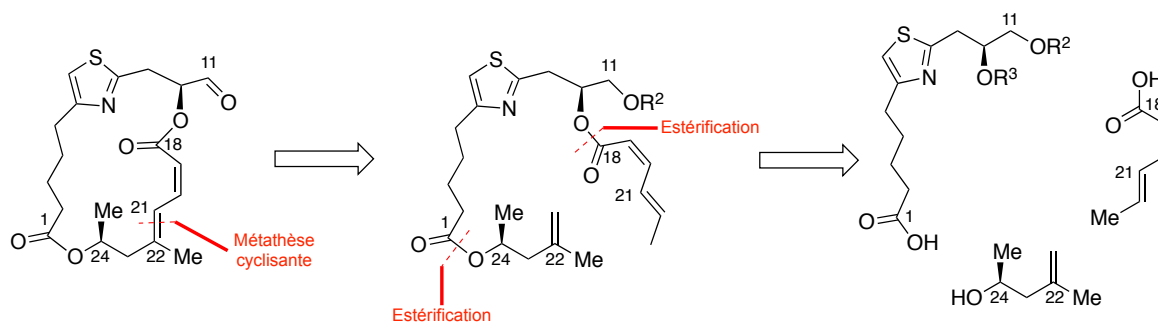


Schéma III.16. Analyse rétrosynthétique du macrocycle

III.3.5.2 Approche synthétique.

Le couplage entre les fragments C22-C24 et C1-C11 a été réalisé par estérification de l'acide **III.15** par l'alcool **III.25** dans les conditions de Yamaguchi. Les composés **III.15** et **III.25** ont été mis en réaction avec la diméthylamino-pyridine (DMAP), la triéthylamine et le chlorure de 2,4,6-trichlorobenzoyle dans le toluène, ce qui a permis d'isoler le composé **III.26** avec 60% de rendement (Schéma III.17). Ce produit a ensuite été déprotégé sélectivement lorsqu'il a été traité par du PPTS dans un mélange MeOH/CH₂Cl₂ ce qui nous a permis d'obtenir l'alcool secondaire **III.27** avec un rendement de 80%. Celui-ci a ensuite été estérifié dans les mêmes conditions que précédemment par l'acide **III.18**, ce qui a permis d'accéder au précurseur de métathèse **III.28** de manière quantitative. Il est cependant important de noter que nous avons observé une isomérisation partielle du diène conjugué au cours de cette estérification. En effet, la réaction réalisée à partir de l'acide **III.18** dont la configuration était 100% (*Z,E*) a conduit à un mélange des produit (*Z,E*)-**III.28** et (*E,E*)-**III.28** dans un rapport équimolaire.

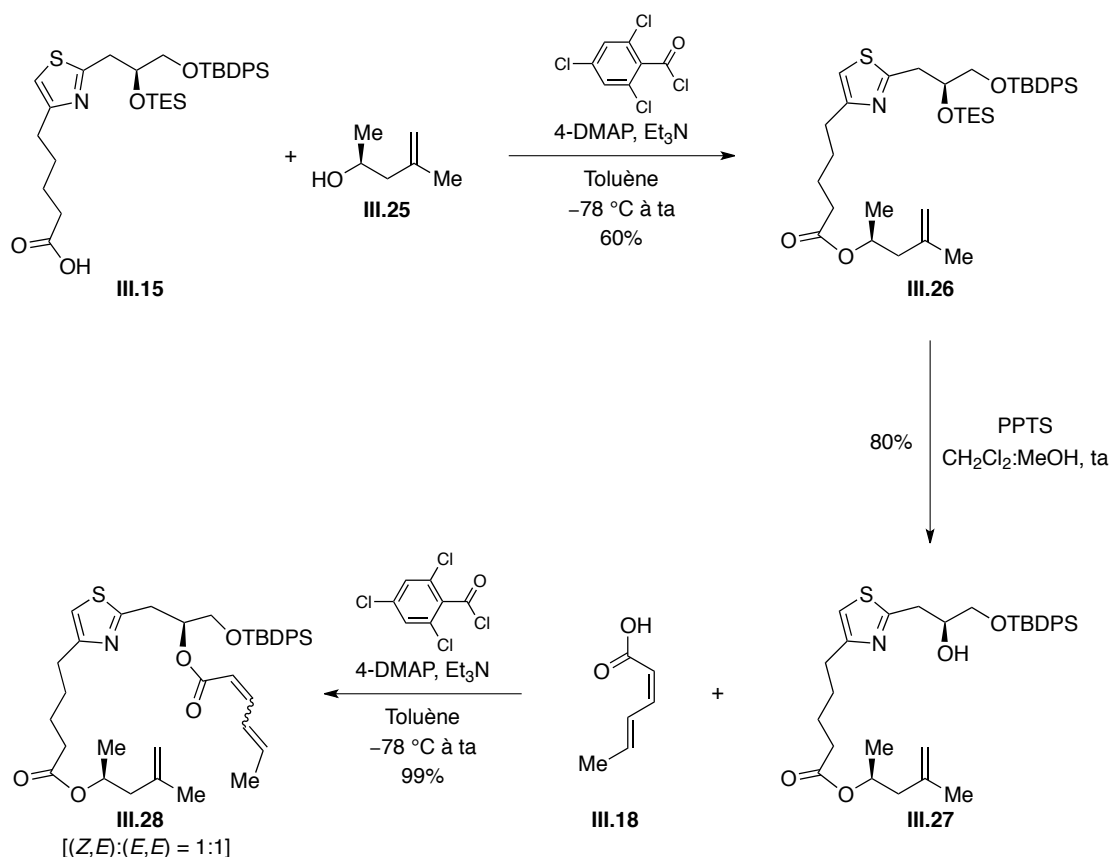


Schéma III.17. Synthèse du précurseur de métathèse diène-ène

Cette isomérisation avait déjà été observée par Roush *et al.*⁶⁵ ou encore par Curran *et al.*⁶⁶ et serait due à un processus d'addition/élimination de la DMAP. Nous avons donc décidé de légèrement modifier notre stratégie en remplaçant cette réaction d'estérification par une réaction d'acylation plus conventionnelle à l'aide du chlorure d'acide correspondant. Ce dernier a été préparé en faisant réagir l'acide carboxylique **III.18** avec du *n*-BuLi et du chlorure d'oxalyle dans le THF à $-78\text{ }^\circ\text{C}$. La solution du chlorure d'acide a ensuite été utilisée directement dans l'acylation de l'alcool qui a été préalablement déprotoné à l'aide de NaHMDS. Ce procédé nous a ainsi permis d'isoler le composé **III.28** avec un faible rendement de 34% mais avec une conservation totale de la configuration des doubles liaisons (Schéma III.18). Le composé **III.28** en main, celui-ci devrait pouvoir être transformé en macrocycle diénique grâce à une réaction de métathèse diène-ène.

⁶⁵ W. R. Roush, T. A. Blizzard, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1772.

⁶⁶ W. Zhu, M. Jiménez, W. H. Jung, D. P. Camarco, R. Balachandran, A. Vogt, B. W. Day, D. P. Curran, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9175.

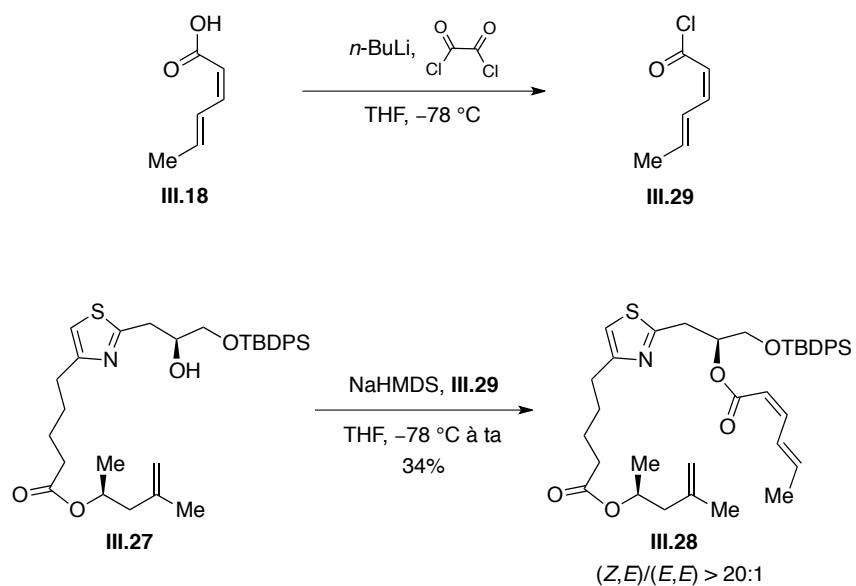


Schéma III.18. Synthèse de **III.28**

Il existe quelques exemples de métathèses diène-ène décrites dans la littérature. Par exemple Curran *et al.*⁶⁷ ont décrit la synthèse d'ester (2Z,4E)-diénique par métathèse croisée en faisant réagir l'ester diénique **N** avec l'oléfine terminale **M** en présence de 5 mol % du catalyseur de Grubbs de 2^{ème} génération afin de générer le diène conjugué correspondant **O** avec 58% de rendement (Schéma III.19).

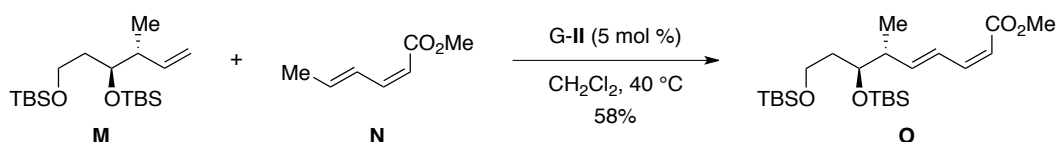


Schéma III.19. Métathèse croisée diène-ène par Curran *et al.*

⁶⁷ G. Moura-Letts, D. P. Curran, *Org. Lett.* **2007**, 9, 5.

Le groupe de Nolan a également décrit un exemple de métathèse diène-ène afin de former un macrocycle.⁶⁸ En faisant réagir le composé **P**, possédant une unité diène conjugué et une oléfine terminale, avec une quantité catalytique du complexe d'Hoveyda-Grubbs de 2^{ème} génération (5 mol %), ils ont été capable d'isoler le macrocycle diénique à 22 chaînons **Q** avec un rendement de 62% (Schéma III.20).

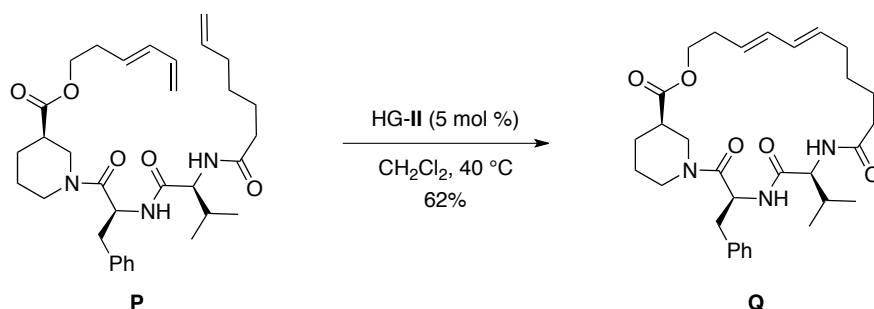
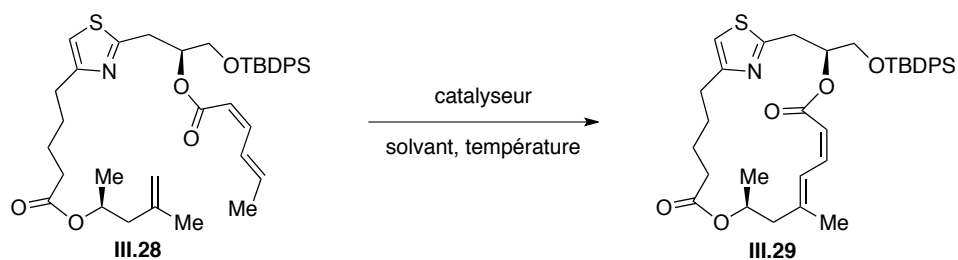


Schéma III.20. Métathèse cyclisante diène-ène par Nolan *et al.*

Afin d'accéder au macrocyclique de la patéamine A, les catalyseurs de Grubbs de 1^{ère} (G-I) et 2^{ème} génération (G-II) ainsi que celui d'Hoveyda-Grubbs de 2^{ème} génération (HG-II) ont été testés dans le dichlorométhane à 40 °C (Tableau III.6, entrée 1 à 3). Cependant, quelles que soient les catalyseurs utilisés, aucune conversion du produit de départ n'a été observée. A ce stade, nous avons donc décidé de durcir les conditions réactionnelles en faisant réagir le composé **III.28** avec 20 mol % de HG-II dans le toluène à 100 °C, sous irradiation micro-onde (Tableau III.6, entrée 4). L'analyse du brut réactionnel par RMN ¹H nous a alors permis d'observer une conversion totale du produit de départ. Après purification, il nous a été possible d'isoler un produit en très faible quantité (2 mg) qui s'est avéré correspondre avec le produit de cyclisation attendu au niveau de la RMN ¹H. De plus, l'analyse de ce produit par HRMS a permis d'observer une masse molaire correspondant au macrocycle **III.29**. Au regard de ces éléments, nous avons *a priori* démontré la faisabilité de la macrocyclisation par métathèse diène-ène et des études sont actuellement en cours au laboratoire pour tenter de confirmer ce résultat.

⁶⁸ J. Wagner, L. M. Martin Cabrejas, C. E. Grossmith, C. Papageorgiou, F. Senia, D. Wagner, J. France, S. P. Nolan, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9255.

Tableau III.6. Essais de macrocyclisation par métathèse diène-ène



Entrée	Catalyseur	Solvant	Température	Conversion (%)	Rendement (%) ^a
1	G-I (10 mol %)	CH ₂ Cl ₂	40 °C	0	0
2	G-II (10 mol %)	CH ₂ Cl ₂	40 °C	0	0
3	HG-II (10 mol %)	CH ₂ Cl ₂	40 °C	0	0
4	HG-II (20 mol %)	Toluène	100 °C (MW)	100	a.d. ^b

^a rendement isolé. ^b à définir.

III.3.6 Synthèse du fragment C12-C17

III.3.6.1 Analyse rétrosynthétique

La synthèse du fragment C12-C17, commun à la patéamine A et à la DMDA-Pat A, a été envisagé à partir d'un substrat abondant et peu coûteux, le géranol (Schéma III.21).

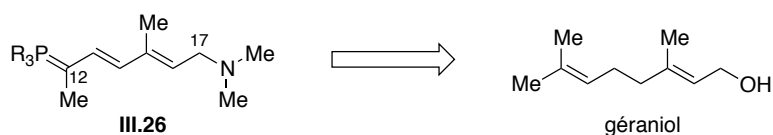


Schéma III.21. Analyse rétrosynthétique du fragment C12-C17

III.3.6.2 Approche synthétique.

La synthèse du fragment C12-C17 a donc débuté avec la protection de l'alcool primaire du géraniol sous forme d'éther de TBDPS, nous permettant ainsi d'accéder au composé **III.30** avec un rendement quantitatif (Schéma III.22). Ce composé a ensuite été engagé dans une réaction de dihydroxylation régiosélective en présence d'AD-mix β pour former de manière exclusive le diol **III.31**. Cette régiosélectivité peut être expliquée par l'encombrement stérique induit par le groupement silylé.⁶⁹ Le brut réactionnel a ensuite été engagé directement dans une réaction de coupure oxydante en présence de NaIO₄ dans un mélange acétone/H₂O et l'aldéhyde **III.32** a été isolé avec 62% de rendement sur les deux étapes.⁷⁰ Afin d'introduire une insaturation en α de l'aldéhyde nouvellement formé, l'énamine **III.33** a été préparée puis sélénée par PhSeCl dans le THF à -78 °C, et un traitement en milieu aqueux nous a permis d'obtenir le composé **III.34**. Le sélénium a ensuite été éliminé dans des conditions oxydantes (NaIO₄, MeOH/THF/H₂O) et l'aldéhyde diénique **III.35** a été engagé dans une réaction d'alkylation sélective.⁷¹ Ainsi, le traitement de ce composé par un équivalent de MeMgBr dans le THF à -78 °C nous a permis d'accéder à l'alcool tertiaire **III.36** correspondant avec un rendement de 42% sur les quatre dernières étapes. L'alcool **III.37**, précurseur du fragment C12-C17, a ainsi été synthétisé en sept étapes avec un rendement global de 26% à partir du géraniol commercial.

⁶⁹ F. X. Felpin, C. Lory, H. Sow, S. Acherar, *Tetrahedron*. **2007**, *63*, 3010.

⁷⁰ M. T. Dinh, S. Bouzbouz, J. L. Péglion, J. Cossy, *Tetrahedron*. **2008**, *64*, 5703.

⁷¹ W. R. Roush, D. A. Barda, C. Limberakis, R. K. Kunz, *Tetrahedron*. **2002**, *58*, 6433.

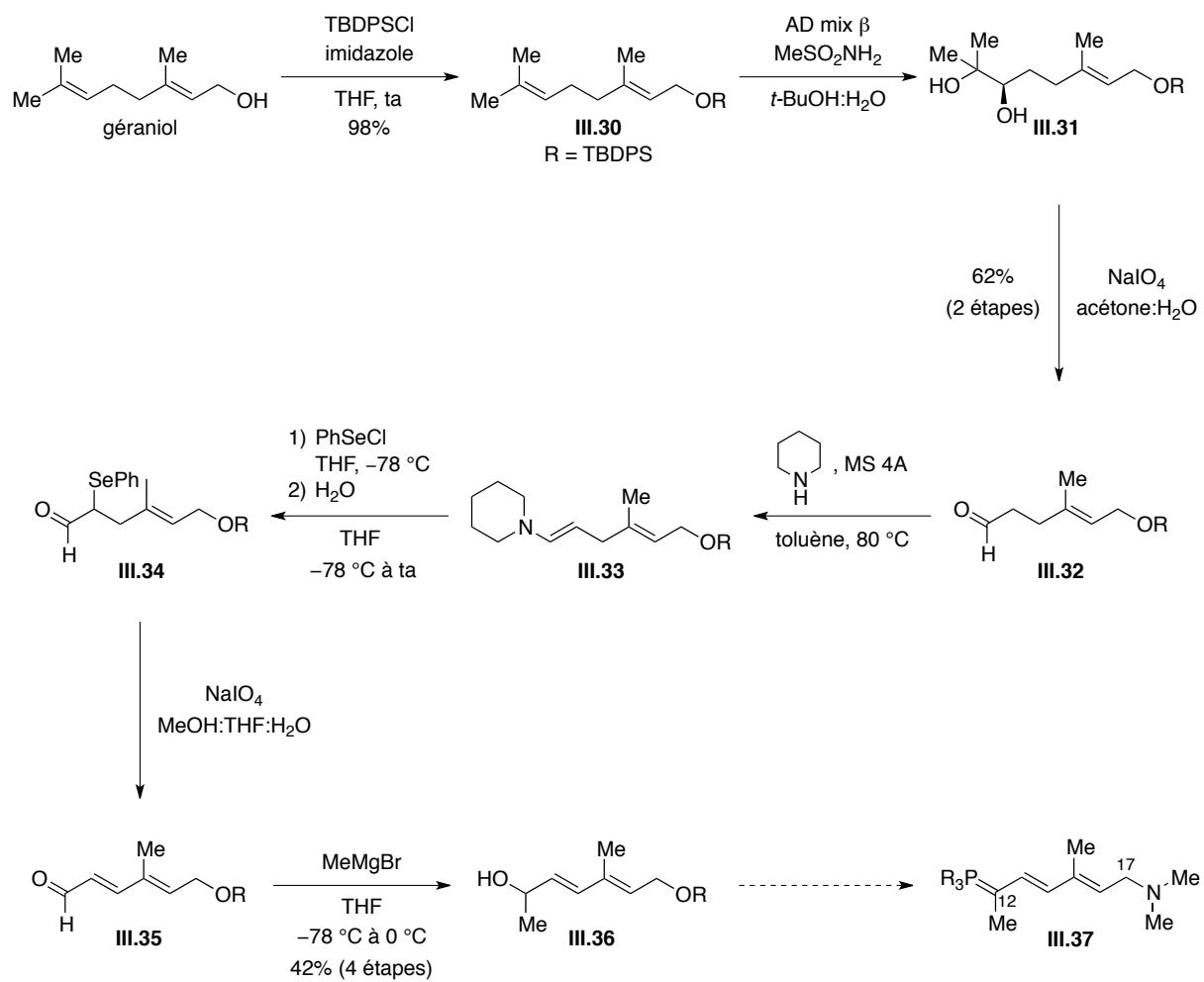


Schéma III.22. Approche synthétique du fragment C12-C17

III.3.7 Synthèse du fragment C1-C11 de la patéamine A

Parallèlement à la synthèse de l'analogue DMDA-Pat A, nous avons également travaillé sur la synthèse du fragment C1-C11 de la patéamine A (Schéma III.11).

III.3.7.1 Analyse rétrosynthétique

Dans notre analyse rétrosynthétique du fragment C1-C11 **III.38**, l'amine en C3 serait introduite grâce à une addition conjuguée asymétrique d'azoture sur le composé **III.39**, réaction développée par Jacobsen *et al.*⁷² Le centre stéréogène en C5 pourrait être contrôlé *via* une réaction de réduction asymétrique organocatalysée⁷³ de l'aldéhyde α,β -insaturé **III.40** qui pourrait être obtenu par un couplage de Stille sur le composé **III.12** dont la synthèse a été décrite précédemment (Schéma III.23).

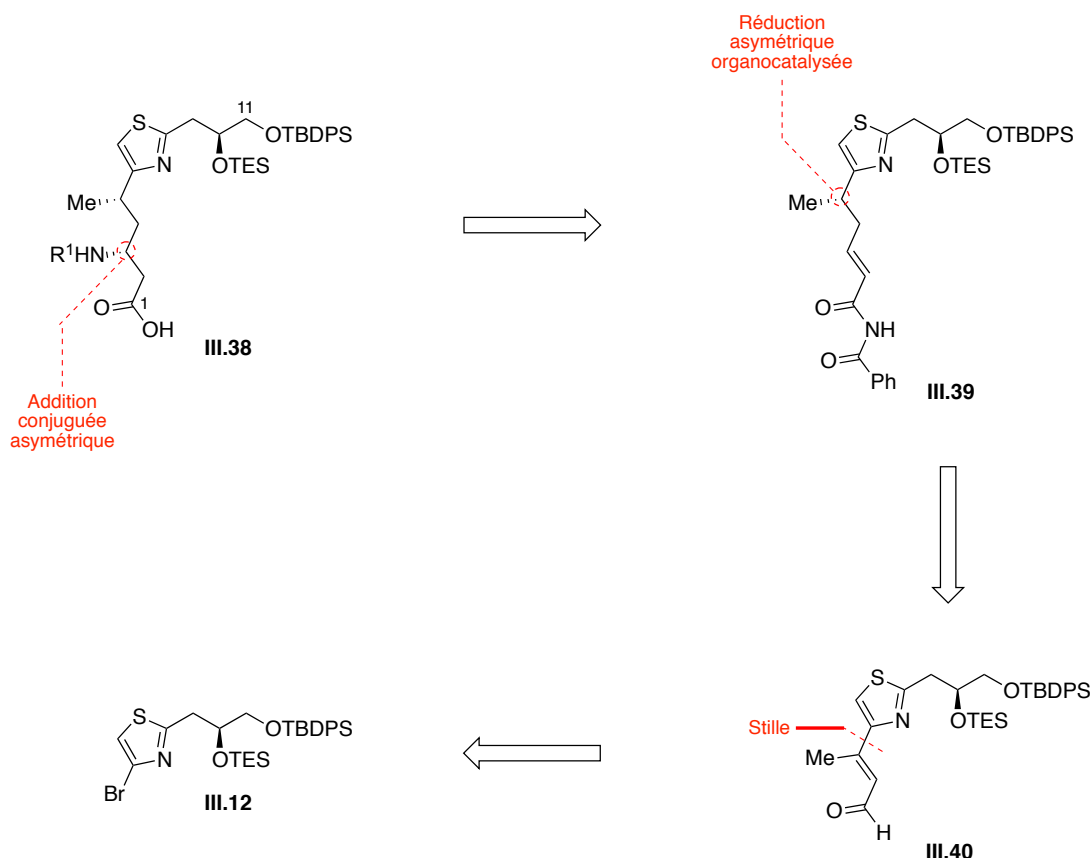


Schéma III.23. Analyse rétrosynthétique du fragment C1-C11 de la patéamine A

⁷² J. K. Myers, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8959.

⁷³ T. J. Hoffman, J. Dash, J. H. Rigby, S. Arseniyadis, J. Cossy, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2756.

III.3.7.2 Approche synthétique

Le stannane **III.42** a été synthétisé en suivant un procédé décrit par Pancrazi *et al.*⁷⁴ où le 2-butyn-1-ol **III.41**, traité par $(\text{Bu}_3\text{Sn})_2\text{CuCNLi}_2$ dans un mélange THF/MeOH, nous a permis de réaliser une hydrostannylation régiosélective et d'obtenir ainsi le composé **III.42** avec 86% de rendement (Schéma III.24).

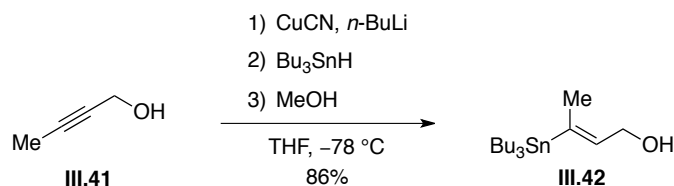


Schéma III.24. Synthèse du dérivé stannylé **III.42**

Un couplage pallado-catalysé de Stille a ensuite été réalisé entre le stannane **III.42** et le bromothiazole **III.12** pour conduire au composé **III.43** avec 64% de rendement (Schéma III.25). Ce composé a ensuite été engagé dans une réaction d'oxydation allylique en présence de MnO_2 pour fournir l'aldéhyde α,β -insaturé correspondant **III.44** avec un rendement de 74%.

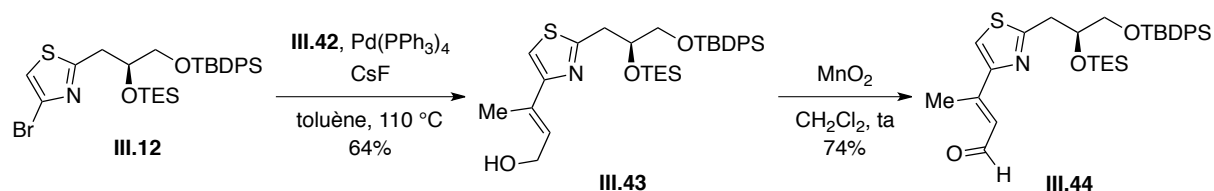


Schéma III.25. Synthèse de l'aldéhyde α,β -insaturé **III.44**

⁷⁴ J. F. Betzer, F. Delalogue, B. Muller, A. Pancrazi, J. Prunet, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7768.

III.3.7.3 Réduction d'aldéhyde α,β -insaturé par transfert d'hydrogène énantiosélectif organocatalysé

Les méthodes d'hydrogénations énantiosélectives ont connues un essor considérable ces dernières années, notamment grâce à l'utilisation de métaux de transition comme le ruthénium ou le rhodium en combinaison avec des ligands chiraux. Cependant, ces méthodes nécessitent l'utilisation d'hydrogène gazeux, parfois de hautes pressions et surtout des quantités non négligeables de métaux et de ligands. En s'inspirant de procédés biologiques faisant intervenir des métallo-enzymes utilisant des co-facteurs dérivés de dihydropyridines comme la NADH, plusieurs groupes sont parvenus à mettre au point des réactions de réduction énantiosélectives organocatalysées.

Ainsi en 2004, List *et al.* ont mis au point la première réduction d'aldéhydes α,β -insaturés en utilisant un transfert d'hydrure organocatalysé (Schéma III.26).⁷⁵ En traitant un énal par l'ester de Hantzsch **R**, en présence d'une quantité catalytique de trifluoroacétate de dibenzylamine, ils ont pu isoler l'aldéhyde correspondant avec de bons rendements.

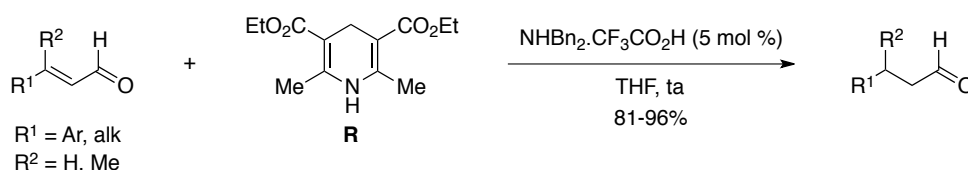


Schéma III.26. Réduction organocatalysée d'aldéhydes α,β -insaturés

Après avoir réalisé ces premiers transferts d'hydrogène de manière racémique, List *et al.* sont ensuite parvenus à les effectuer de manière énantiosélective. Ils ont notamment été capables de transformer des énaux aromatiques en aldéhydes, possédant un centre tertiaire en β avec de très bonnes énantiosélectivités.⁷⁶ Par exemple, l'énal **S** a été réduit lorsqu'il a été traité par l'ester de Hantzsch **T** et une quantité catalytique d'un sel d'ammonium d'un acide phosphorique chiral. L'aldéhyde **U** a été isolé avec un rendement de 87% ainsi qu'avec une excellente énantiosélectivité (Schéma III.27).

⁷⁵ J. W. Yang, M. T. Hechavarria Fonseca, N. Vignola, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6660.

⁷⁶ S. Mayer, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4193.

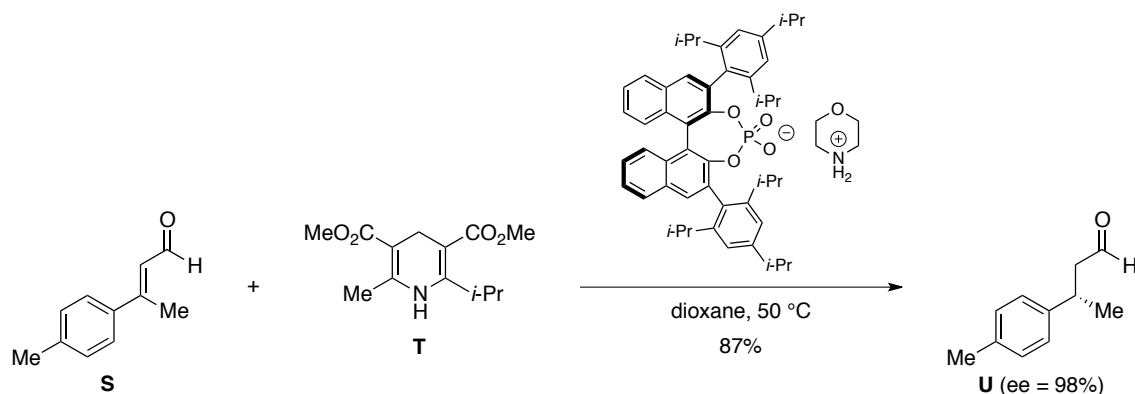


Schéma III.27. Réduction asymétrique organocatalysée de l'aldéhyde α,β -insaturé **U**

En 2009, notre groupe a également mis au point une réduction d'aldéhydes α,β -insaturés, substitués en β par des hétérocycles de type thiazole et oxazole, en utilisant un transfert d'hydruure énantiosélectif organocatalysé (Schéma III.28).⁷⁷ En présence de l'ester de Hantzsch **V** et d'imidazolidinones chirales telles que **W** ou **X**, différents énals ont pu être réduits avec des excès énantiomériques allant jusqu'à 94%.

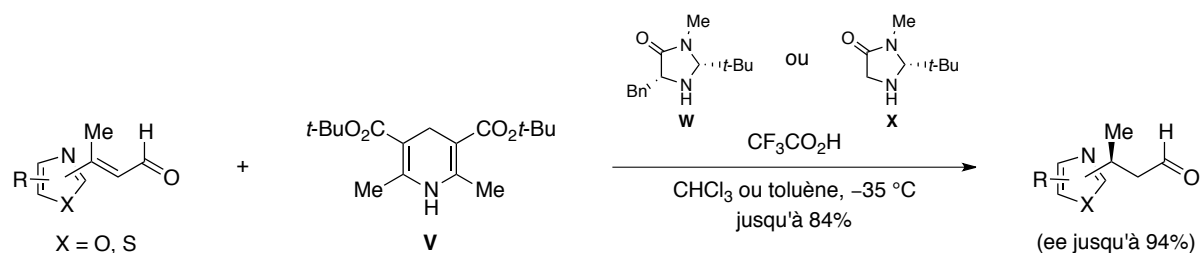


Schéma III.28. Transfert d'hydruure énantiosélectif organocatalysé par Cossy *et al.*

Parmi tous les substrats testés, un composé paraissait avoir une structure relativement proche du composé que nous souhaitions tester dans le cadre de notre synthèse, à savoir le composé thiazole **Y** fonctionnalisé en C4 du thiazole par un aldéhyde α,β -insaturé. Celui-ci a pu être engagé dans la réaction de transfert d'hydrogène, et l'aldéhyde correspondant **Z** a été isolé avec, certes un rendement moyen, mais un excès énantiomérique de 76% (Schéma III.29).

⁷⁷ T. J. Hoffman, J. Dash, S. Arseniyadis, J. Cossy, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2756.

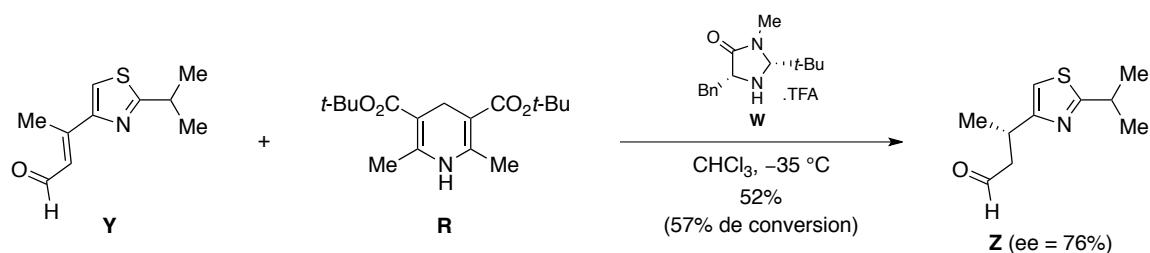


Schéma III.29. Réduction asymétrique organocatalysée de **Z**

III.3.7.4 Transfert d'hydrure énantiosélectif organocatalysé sur le composé III.44

Afin d'appliquer le transfert d'hydrure énantiosélectif à notre substrat, nous avons dans un premier temps préparé le composé racémique afin de mettre au point les conditions de séparation des énantiomères par SFC. Le composé **III.44** a été engagé dans une réaction d'hydrogénation en présence d'une quantité catalytique de palladium sur charbon sous atmosphère d'hydrogène (1 atm) (Schéma III.30). Dans ces conditions, nous avons eu la surprise d'observer la formation des deux diastéréoisomères dans un rapport de 3:1 au lieu d'un rapport équimolaire.

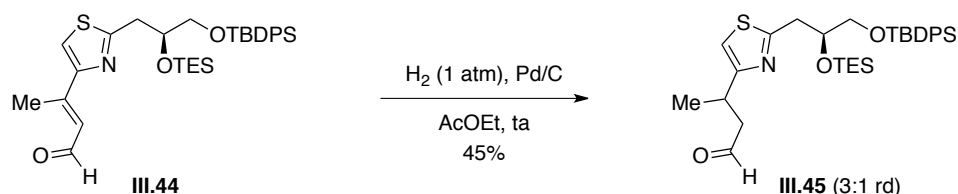


Schéma III.30. Réduction de l'énal **III.44** par hydrogénation

Il semblerait donc que l'alcool situé en C10 ait un impact sur la stéréosélectivité de l'hydrogénation et des effets match/mismatch devraient être observés lorsque nous utiliserons les catalyseurs chiraux. Malheureusement, le groupement -OTES encombrant la face supérieure de l'aldéhyde, a priori l'hydrogénation se fait sur la face inférieure pour former majoritairement le composé possédant le groupement méthyle en *syn* par rapport groupement -OTES, alors que nous avons besoin de l'autre diastéréoisomère pour la synthèse de la (-)-patéamine A.

Dans un premier temps, nous avons décidé d'utiliser le système catalytique développé par List *et al.* pour réaliser notre premier essai de réduction asymétrique, car celui-ci a la

particularité d'être très sélectif tout en offrant une bonne réactivité. Le catalyseur **III.48** a donc été synthétisé à partir de l'acide phosphorique chiral **III.46** et de la morpholine avec un rendement quantitatif (Schéma III.31). Le composé **III.44** a ensuite été engagé dans la réaction réduction en présence d'une quantité catalytique de ce sel d'ammonium et de l'ester de Hantzsch **R**, dans le dioxane. Le milieu réactionnel a été chauffé à 50 °C pendant trois jours et l'analyse du brut réactionnel par RMN ¹H a révélée une conversion de 70%. Nous avons pu isoler le composé **III.45** avec 65% de rendement et un rapport diastéréoisomérique de 3:1 inchangé par rapport à celui obtenu lors de l'hydrogénation catalytiques. Des études, sont actuellement en cours au laboratoire pour tenter d'inverser la stéréosélectivité de la réaction et continuer la synthèse du produit naturel. Les différents paramètres régissant cette réaction seront évalués, en particulier la source d'hydrure, le catalyseur mais également le groupement protecteur au niveau de l'alcool secondaire.

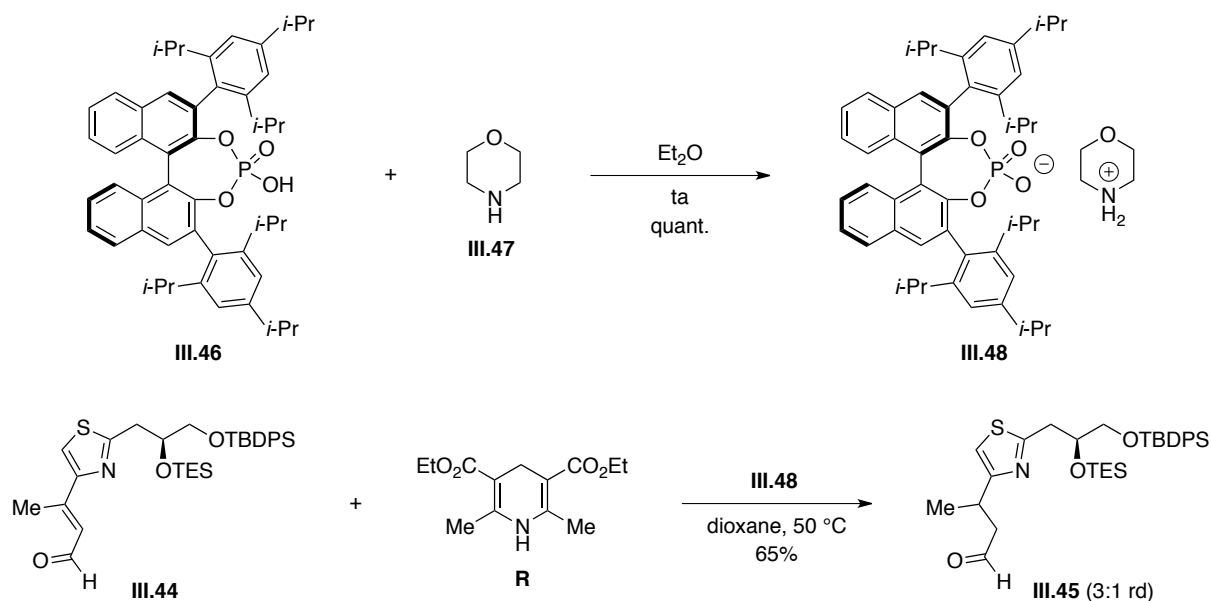


Schéma III.31. Essai de transfert d'hydrure diastéréosélectif organocatalysé sur l'énal **III.44**

III.4 Conclusion et perspectives

Nous avons été capable de réaliser la synthèse des trois fragments composant le macrocycle de l'analogue des-méthyl-des-amino de la patéamine A. Le fragment C1-C11 **III.15** a été synthétisé en 9 étapes avec un rendement global de 2% à partir du 2,4-dibromothiazole, le fragment C18-C21 **III.18** a été synthétisé en 2 étapes avec 10% de rendement à partir du crotonaldéhyde, et le fragment C22-C24 **III.25** a quant à lui été obtenu en une étape à partir de l'oxyde de propylène avec 72% de rendement (Schéma III.32.). Nous

avons été en mesure de réaliser le couplage de ces trois fragments par estérification et nous sommes en train d'étudier la réaction de métathèse cyclisante diène-ène qui nous permettrait d'accéder au macrocycle. Nous avons également synthétisé le composé **III.36**, précurseur de la chaîne latérale, en 7 étapes à partir du géraniol (42% de rendement global).

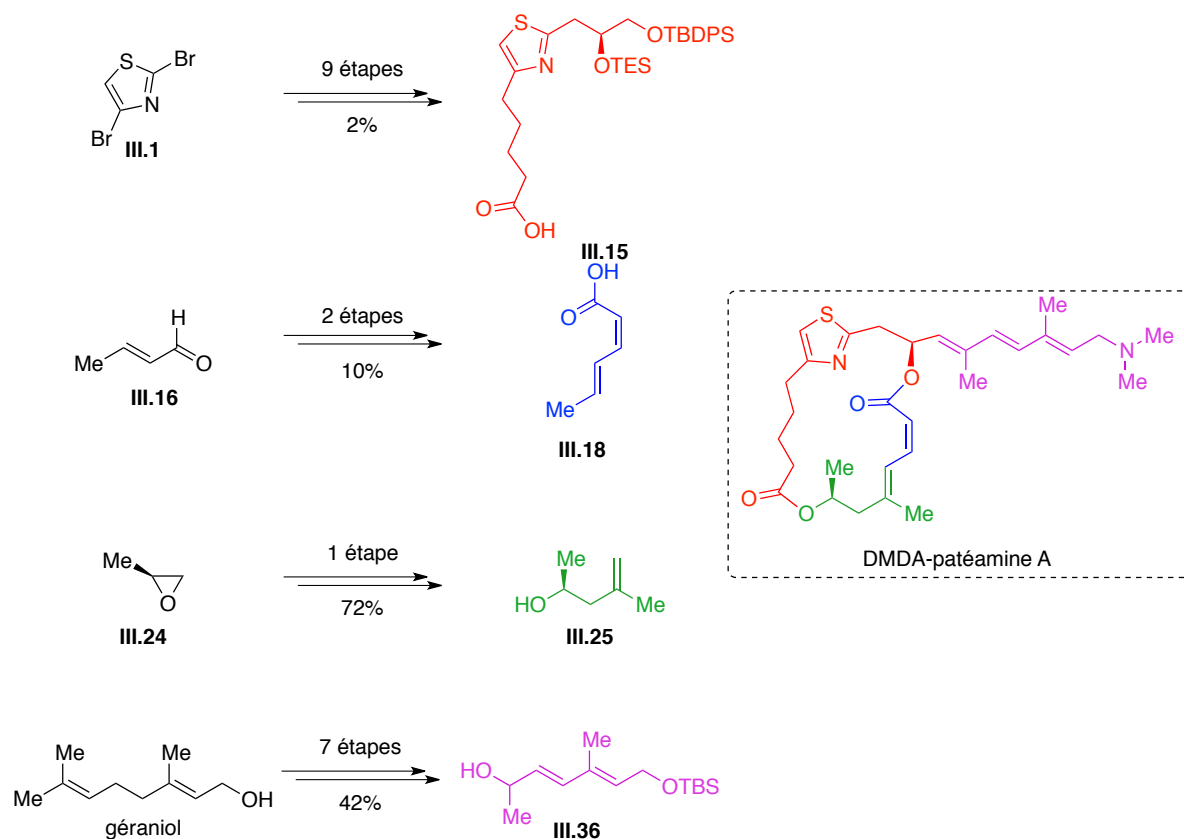


Schéma III.32. Résumé de synthèse des différents fragments de la DMDA-patéamine A

En ce qui concerne la synthèse de la molécule naturelle, dont seul le fragment C1-C11 diffère par rapport à la DMDA-pat A, nous avons synthétiser l'énal **III.44** en 7 étapes avec 5% de rendement à partir du 2,4-dibromothiazole et nous sommes actuellement en train d'étudier la réaction de transfert d'hydrure énantiosélectif organocatalysée pour accéder au composé **III.45** (Schéma III.33.).

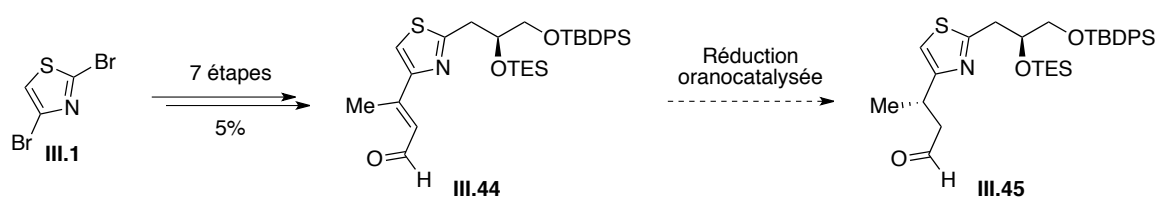


Schéma III.33. Avancées de la synthèse du fragment C1-C11 de la patéamine A

Dans l'hypothèse où nous serions en possession du bon diastéréoisomère après la réduction organocatalysée, nous réaliserons une réaction d'addition conjuguée énantiosélective d'un azoture développée par Jacobsen *et al.*⁷⁸ En effet, les auteurs ont pu montrer qu'en faisant réagir le composé **III.49** avec une quantité catalytique du complexe (*S,S*)-**III.50** et du HN₃, dans un mélange toluène/dichlorométhane, il était possible d'accéder au composé **III.51** avec un excellent rendement et 96% d'excès énantiomérique (Schéma III.34).

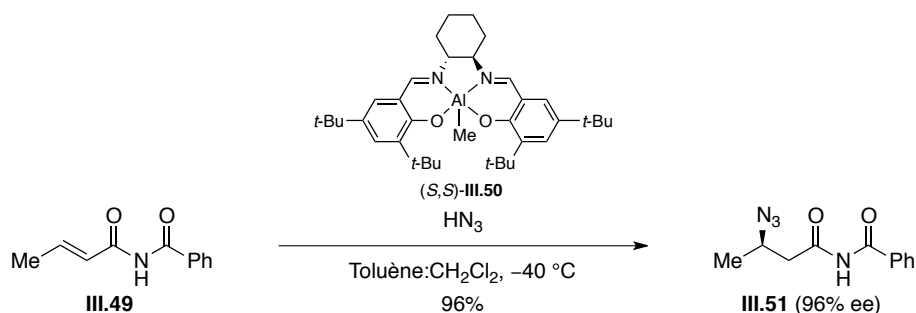


Schéma III.34. Addition conjuguée énantiosélective d'azoture par Jacobsen *et al.*

Dans notre cas, nous devrions être capable d'effectuer une réaction d'oléfination sur le substrat **III.45** dans le but d'accéder au composé **III.61**. Celui-ci sera ensuite engagé dans la réaction d'addition conjuguée énantiosélective décrite précédemment pour conduire à la formation de l'azoture **III.62** (Schéma III.35). Celui-ci sera ensuite réduit par hydrogénation et l'amine primaire résultante sera protégée sous forme de carbamate. Nous effectuerons une saponification afin d'obtenir le fragment C1-C11 de la patéamine A. Une fois le fragment C1-C11 en main, nous utiliserons la même stratégie que celle utilisée pour réaliser la synthèse de la DMDA-Pat A afin d'accéder au produit naturel.

⁷⁸ J. K. Myers, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8959.

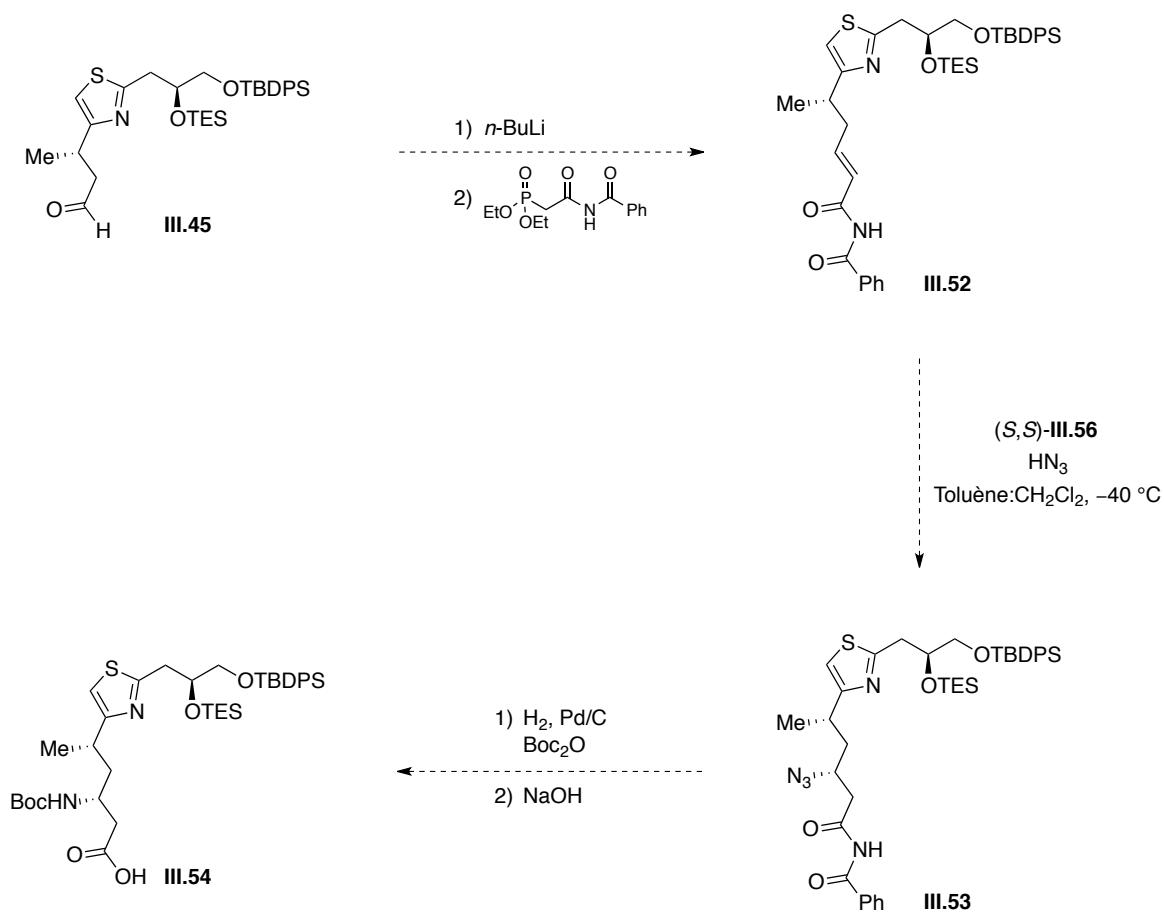


Schéma III.35. Stratégie pour la synthèse du fragment C1-C11 de la (-)-patéamine A

III.5. Partie expérimentale

III.5.1. Généralités

Les réactions conduites en milieu anhydre sont réalisées dans une verrerie séchée à l'étuve ou à la flamme et sous atmosphère d'argon.

L'éther éthylique (Et₂O) et le tétrahydrofurane (THF) sont distillés sur sodium/benzophénone. Le dichlorométhane (CH₂Cl₂), la triéthylamine (Et₃N), la *N,N*-diisopropyléthylamine (DIPEA) sont distillés sur CaH₂. En l'absence d'autres précisions, les produits commerciaux sont utilisés sans précautions particulières.

La nomenclature des composés organiques cités suit les règles préconisées par l'UIPAC. La numérotation des différents atomes ne correspond pas à la nomenclature et n'est utilisée que pour l'attribution des signaux de spectres RMN.

Les spectres RMN ont été enregistrés à l'aide d'un spectromètre Bruker AVANCE 400 respectivement à 400 MHz pour le proton (¹H) et 100 MHz pour le carbone 13 (¹³C). En l'absence d'autres spécifications, le solvant utilisé est le CDCl₃. Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en ppm, en utilisant pour le chloroforme une référence à 7,26 ppm pour le ¹H et 77,1 ppm pour le ¹³C. La multiplicité des signaux est indiquée comme suit : s pour singulet, d pour doublet, t pour triplet, q pour quadruplet, m pour multiplet, dd pour doublet dédoublé et td pour triplet dédoublé. Les constantes de couplage (J) sont exprimées en Hz. Les spectres ¹³C sont tracés découplés et la multiplicité des différents signaux a été déterminée par des expériences de DEPT.

Les spectres infra-rouge (IR-FT) ont été enregistrés sur un appareil Bruker Tensor 27 équipé d'un réfractomètre ATR-diamant, sous forme de dépôt direct sur le diamant sans autre précaution. Les nombres d'onde (ν) sont exprimés en cm⁻¹.

Les spectres de masse en impact électronique (SM-IE) ont été enregistrés sur un appareil tandem CPV-masse. La chromatographie en phase vapeur est un appareil Hewlett-Packard 5890A muni d'une colonne capillaire d'une longueur de 12 m. Le détecteur de masse est un Hewlett-Packard 5971 à impact électronique (70 eV). L'intensité relative des principaux signaux et du pic moléculaire, lorsque celui-ci est visible, sera indiquée entre parenthèse en prenant pour base le fragment le plus important.

Les spectres de masse haute résolution (HRMS) ont été effectués par le Groupe de Spectrométrie de Masse de l'Université Pierre et Marie Curie (Paris).

Les chromatographies analytiques sur couche mince (CCM) ont été réalisées sur des plaques de silice 60F₂₅₄ Merck. La visualisation est effectuée à l'aide d'une lampe UV (254 nm) et/ou par action d'une solution aqueuse de KMnO₄/K₂CO₃/AcOH ou de *p*-anisaldéhyde/H₂SO₄/acide acétique. Les purifications par chromatographies éclair ont été réalisées sur gel de silice SDS 60 (230-400 mesh). Les éluants utilisés sont des mélanges binaires à base de différents solvants comme l'éther de pétrole, l'acétate d'éthyle (EtOAc) ou le méthanol (MeOH).

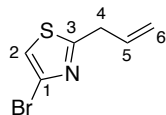
Les points de fusion ont été mesurés sur banc Kofler.

Les pouvoirs rotatoires des composés optiquement actifs ont été mesurés à l'aide d'un polarimètre Perkin Elmer 343.

Les expériences sous irradiation micro-ondes ont été réalisées sur l'appareil InitiatorTM EXP (0-400 W, 2.45 GHz) de Biotage.

III.5.2. Synthèse des composés

4-bromo-2-(prop-2-en-1-yl)-1,3-thiazole (III.4)



MW (g/mol): 204.09

Molecular formula: C₆H₆BrNS

To a stirred solution of 2,4-dibromothiazole (5.0 g, 20.6 mmol) in anhydrous THF (140 mL) at 0 °C was slowly added a solution of *i*-PrMgCl.LiCl (19.0 mL of a 1.3M solution in THF, 24.7 mmol, 1.2 equiv). After 1 h of stirring at 0 °C was added allyl bromide (2.1 mL, 24.2 mmol, 1.2 equiv) and CuCN (33mg, 0.41 mmol, 0.02 equiv) and the reaction mixture was stirring for an additional 3 h. NaHCO₃ was then added and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 100 mL). The combined organic phases were dried over MgSO₄, filtered and evaporated under reduced pressure to afford a crude residue, which was purified by flash chromatography over silica gel to afford 4-bromo-2-(prop-2-en-1-yl)-1,3-thiazole **III.4** (3.57 g, 85%).

Yield: 85%.

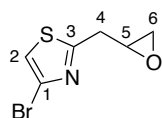
IR (neat): 1477, 1251, 1076, 990, 922, 885, 834, 727 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.12 (s, 1H, H₂), 6.01 (ddt, *J* = 17, 10.0, 7 Hz, 1H, H₅), 5.28 (ddt, *J* = 17, 1.5, 1.3 Hz, 1H, H₆), 5.22 (ddt, *J* = 10.0, 1.5, 1.3 Hz, 1H, H_{6'}), 3.76 (dt, *J* = 7, 1.5 Hz, 2H, H₄).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.6 (s, C₃), 132.9 (d, C₅), 124.5 (s, C₁), 119.3 (t, C₆), 116.5 (d, C₂), 37.8 (t, C₄).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for C₆H₆BrNSH [M+H]⁺: 203.9477 found 203.9478.

4-bromo-2-(oxiran-2-ylmethyl)-1,3-thiazole (III.10)



MW (g/mol): 220.09

Molecular formula: C₆H₆BrNOS

To a stirred solution of **III.4** (1.0 g, 4.9 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (25 mL) at 0 °C was added *m*-CPBA (2.54 g, 14.7 mmol, 3 equiv). After 48 h of stirring at room temperature was added NaOH and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 50 mL). The combined organic phases were dried over MgSO₄, filtered and evaporated under reduced pressure to afford a crude residue, which was purified by flash chromatography over silica gel to afford 4-bromo-2-(oxiran-2-ylmethyl)-1,3-thiazole **III.10** (688 mg, 64%).

Yield: 64%.

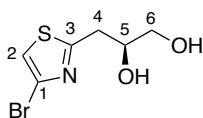
IR (neat): 1478, 1256, 1089 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.17 (s, 1H, H₂), 3.36-3.28 (m, 2H, H₄ and H₅), 3.20 (m, 1H, H₄), 2.89 (t_{app}, *J* = 4.5 Hz, 1H, H₆), 2.64 (dd, *J* = 4.5, 2.4 Hz, 1H, H₆).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 166.8 (s, C₃), 124.6 (s, C₁), 117.1 (d, C₂), 50.4 (d, C₅), 47.1 (t, C₆), 36.6 (t, C₄).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for C₆H₆BrNOSNa [M+Na]⁺: 241.9246 found 241.9245.

(2*S*)-3-(4-bromo-1,3-thiazol-2-yl)propane-1,2-diol [(*S*)-III.5]



MW (g/mol): 238.10

Molecular formula: C₆H₈BrNO₂S

To a stirred solution of complex (*R,R*)-**M** (1.4 mg, 0.0023 mmol, 0.005 equiv) in toluene (0.1 mL) at room temperature was added AcOH (0.5 μL, 0.018 mmol, 0.04 equiv). After 30 min of stirring under air, the solvent was removed and 4-bromo-2-(oxiran-2-ylmethyl)-1,3-thiazole **III.10** (100 mg, 0.45 mmol, 1 equiv) and THF (0.3 mL) were added. After cooling to 0 °C, water (4.1 μL, 0.22 mmol, 0.5 equiv) was added and the reaction mixture was stirring for 17 h at room temperature. Solvent was removed to afford a crude residue, which was

purified by flash chromatography over silica gel to afford diol (*S*)-**III.5** (7 mg, 20% based on recovery material) and starting material (64 mg).

Yield: 20%.

$[\alpha]_D^{20}$ -27.5 (*c* 0.5, DMSO).

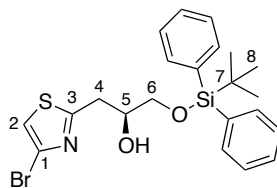
IR (neat): 3318, 1477, 1254, 1074, 1029 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.13 (s, 1H, H_2), 4.20-4.10 (m, 1H, H_5), 3.73 (dd, $J = 11.3$, 3.5 Hz, 1H, H_6), 3.59 (dd, $J = 11.3$, 6.0 Hz, 1H, H_6'), 3.24 (b, 2H, OH), 3.17 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H, H_4).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 168.9 (s, C_3), 124.2 (s, C_1), 116.8 (d, C_2), 70.9 (d, C_5), 65.6 (t, C_6), 36.7 (t, C_4).

HRMS (ESI) m/z : calculated for $\text{C}_6\text{H}_8\text{BrNO}_2\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 259.9351 found 259.9357.

(2*S*)-1-(4-bromo-1,3-thiazol-2-yl)-3-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy]propan-2-ol (III.6**)**



MW (g/mol): 476.50

Molecular formula: $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{BrNO}_2\text{SSi}$

To a stirred solution of diol **III.5** (740 mg, 3.11 mmol, 1 equiv) in anhydrous CH_2Cl_2 (16 mL) at -40 °C were added TBDPSCl (0.89 mL, 3.42 mmol, 1.1 equiv) and imidazole (423 mg, 6.22 mmol, 2 equiv). After 1 h of stirring at -40 °C and 2 h at 0 °C, NH_4Cl was added and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 30 mL). The combined organic phases were dried over MgSO_4 , filtered and evaporated under reduced pressure to afford a crude residue, which was purified by flash chromatography over silica gel to afford (2*S*)-1-(4-bromo-1,3-thiazol-2-yl)-3-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy]propan-2-ol **III.6** (1.45 g, 98%).

Yield: 98%.

$[\alpha]_D^{20}$ -11.0 (*c* 1.35, CHCl_3).

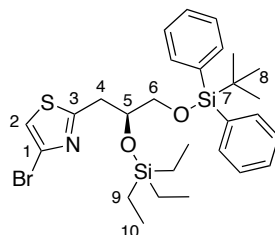
IR (neat): 3375, 2930, 1427, 1113 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.67-7.63 (m, 4H, H_{Ar}), 7.47-7.37 (m, 6H, H_{Ar}), 7.12 (s, 1H, H_2), 4.18-4.12 (m, 1H, H_5), 3.71 (dd, $J = 10.3$, 4.8 Hz, 1H, H_6), 3.66 (dd, $J = 10.3$, 5.7 Hz, 1H, H_6'), 3.24 (dd, $J = 15.3$, 4.0 Hz, 1H, H_4), 3.14 (dd, $J = 15.3$, 8.0 Hz, 1H, H_4'), 1.07 (s, 9H,

H₈). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 168.6 (s, C₃), 135.5 (d, 4C, C_{Ar}), 132.9 (s, 2C, C_{Ar}), 129.9 (d, 2C, C_{Ar}), 127.9 (d, 4C, C_{Ar}), 124.2 (s, C₁), 116.7 (d, C₂), 71.0 (d, C₅), 66.7 (t, C₆), 37.0 (t, C₄), 26.9 (q, 3C, C₈), 19.3 (s, C₇).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for C₂₂H₂₆BrNO₂SSiH [M+H]⁺: 476.0710 found 476.0710.

4-bromo-2-[(2*S*)-3-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy]-2-[(triethylsilyl)oxy]propyl]-1,3-thiazole (III.12)



MW (g/mol): 590.76

Molecular formula: C₂₈H₄₀BrNO₂SSi₂

To a stirred solution of alcohol **III.6** (3.85 g, 8.07 mmol, 1 equiv) in anhydrous CH₂Cl₂ (40 mL) at 0 °C were added TESCl (2.03 mL, 12.1 mmol, 1.5 equiv) and imidazole (1.1 mg, 16.1 mmol, 2 equiv). After 3 h of stirring at 0 °C, NH₄Cl was added and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 50 mL). The combined organic phases were dried over MgSO₄, filtered and evaporated under reduced pressure to afford a crude residue, which was purified by flash chromatography over silica gel to afford 4-bromo-2-[(2*S*)-3-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy]-2-[(triethylsilyl)oxy]propyl]-1,3-thiazole **III.12** (4.63 g, 97%).

Yield: 97%.

[α]_D²⁰ -15.9 (*c* 1.1, CHCl₃).

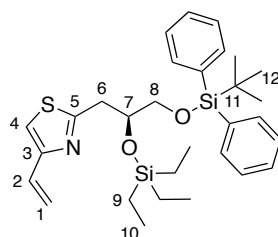
IR (neat): 2954, 1427, 1110 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.63-7.68 (m, 4H, H_{Ar}), 7.34-7.46 (m, 6H, H_{Ar}), 7.09 (s, 1H, H₂), 4.18-4.11 (m, 1H, H₅), 3.61 (dd, *J* = 10.2, 4.5 Hz, 1H, H₆), 3.48 (dd, *J* = 10.2, 7.3 Hz, 1H, H_{6'}), 3.45 (dd, *J* = 14.7, 4.1 Hz, 1H, H₄), 3.17 (dd, *J* = 14.7, 7.3 Hz, 1H, H_{4'}), 1.05 (s, 9H, H₈), 0.81 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H, H₁₀), 0.42 (q, *J* = 7.9 Hz, 6H, H₉).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 168.8 (s, C₃), 135.5 (d, 4C, C_{Ar}), 133.2 (s, 2C, C_{Ar}), 129.7 (d, 2C, C_{Ar}), 127.7 (d, 4C, C_{Ar}), 124.1 (s, C₁), 116.6 (d, C₂), 71.9 (d, C₅), 66.9 (t, C₆), 38.6 (t, C₄), 26.8 (q, 3C, C₈), 19.3 (s, C₇), 6.6 (q, 3C, C₁₀), 4.7 (t, 3C, C₉).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for C₂₈H₄₀BrNO₂SSi₂Na [M+Na]⁺: 614.1377 found 614.1365.

2-[(2*S*)-3-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy]-2-[(triethylsilyl)oxy]propyl]-4-ethenyl-1,3-thiazole (III.13)



MW (g/mol): 537.90

Molecular formula: C₃₀H₄₃NO₂SSi₂

In a sealed tube was added, compound **II.12** (200 mg, 0.34 mmol, 1 equiv), Pd(PPh₃)₄ (39 mg, 0.034 mmol, 0.1 equiv), CsF (114 mg, 0.75 mmol, 2.2 equiv), tributyl(vinyl)tin (345 μ L, 1.19 mmol, 3.5 equiv) and anhydrous toluene (1.5 mL). The reaction mixture was then heated under microwave irradiation at 110 °C for 3 h. An aqueous solution of KF was then added and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 20 mL). The combined organic phases were dried over MgSO₄, filtered and evaporated under reduced pressure to afford a crude residue, which was purified by flash chromatography over silica gel to afford 2-[(2*S*)-3-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy]-2-[(triethylsilyl)oxy]propyl]-4-ethenyl-1,3-thiazole **III.13** (173 mg, 95%).

Yield: 95%.

$[\alpha]_D^{20}$ -16.0 (*c* 0.3, CHCl₃).

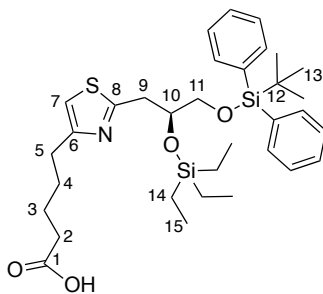
IR (neat): 2955, 1427, 1112, 701 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.71-7.65 (m, 4H, H_{Ar}), 7.46-7.34 (m, 6H, H_{Ar}), 6.98 (s, 1H, H₄), 6.72 (dd, *J* = 17.3, 11.0 Hz, 1H, H₂), 6.06 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H, H₁), 5.35 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, H_{1'}), 4.20 (m, 1H, H₇), 3.65 (dd, *J* = 10.0, 4.5 Hz, 1H, H₈), 3.55 (dd, *J* = 10.0, 7.0 Hz, 1H, H_{8'}), 3.44 (dd, *J* = 15.5, 4.5 Hz, 1H, H₆), 3.20 (dd, *J* = 14.5, 7.2 Hz, 1H, H_{6'}), 1.07 (s, 9H, H₁₂), 0.82 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H, H₁₀), 0.44 (q, *J* = 7.9 Hz, 6H, H₉).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 167.5 (s, C₅), 135.6 (d, 3C, C_{Ar}), 133.5 (s, C₃), 133.3 (s, 2C, C_{Ar}), 129.9 (d, C₂), 129.6 (d, 2C, C_{Ar}), 127.7 (d, 5C, C_{Ar}), 116.1 (t, C₁), 115.1 (d, C₄), 72.2 (d, C₇), 67.1 (t, C₈), 38.5 (t, C₆), 26.5 (q, 3C, C₁₂), 19.2 (s, C₁₁), 6.7 (q, 3C, C₁₀), 4.7 (t, 3C, C₉).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for C₃₀H₄₃NO₂SSi₂H [M+H]⁺: 538.2527 found: 538.2522.

5-2-[(2*S*)-3-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy]-2-[(triethylsilyl)oxy]propyl]-1,3-thiazol-4-yl pentanoic acid (III.15**)**



MW (g/mol): 611.98

Molecular formula: C₃₃H₄₉NO₄SSi₂

To a stirred solution of compound **III.13** (369 mg, 0.69 mmol, 1 equiv) in anhydrous CH₂Cl₂ (30 mL) at 40 °C was added HG-II (43 mg, 0.069 mmol, 0.1 equiv) and 5-hexenoic acid (144 μL, 2.06 mmol, 3 equiv). After 3 days of stirring at 40 °C, solvent was removed and the crude residue was dissolved in EtOAc (7 mL). Pd/C (73 mg of a 10% wt catalyst, 0.069 mmol, 0.1 equiv) was then added and the flask was flushed with H₂. The reaction mixture was stirred for 15 h at room temperature. After filtration on Celite©, the solvent was removed under reduced pressure. The crude residue was dissolved in anhydrous CH₂Cl₂ (4 mL) and TEA (174 μL, 1.03 mmol, 1.5 equiv) and imidazole (94 mg, 1.38 mmol, 2 equiv) were added at 0 °C. After 3 h of stirring at 0 °C was added NH₄Cl and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). The combined organic phases were dried over MgSO₄, filtered and evaporated under reduced pressure to afford a crude residue, which was purified by flash chromatography over silica gel to afford 5-2-[(2*S*)-3-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy]-2-[(triethylsilyl)oxy]propyl]-1,3-thiazol-4-yl pentanoic acid **III.15** (93 mg, 22%).

Yield: 22% (3 steps).

$[\alpha]_D^{20}$ -14.2 (*c* 0.35, CHCl₃).

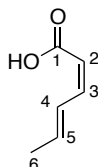
IR (neat): 2932, 1710, 1112 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.70-7.64 (m, 4H, H_{Ar}), 7.46-7.33 (m, 6H, H_{Ar}), 6.76 (s, 1H, H₇), 4.15 (m, 1H, H₁₀), 3.64 (dd, *J* = 10.1, 4.8 Hz, 1H, H₁₁), 3.54 (m, 1H, H_{11'}), 3.43 (dd, *J* = 14.7, 4.1 Hz, 1H, H₉), 3.15 (m, 1H, H_{9'}), 2.89-2.73 (m, 2H, H₅), 2.39 (t_{app}, *J* = 7.2 Hz, 2H, H₂), 1.83-1.67 (m, 4H, H₃ and H₄), 1.06 (s, 9H, H₁₅), 0.80 (t, *J* = 8.0 Hz, 9H, H₁₃), 0.40 (m, 6H, H₁₄).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 177.9 (s, C₁), 170.9 (s, C₈), 143.8 (s, C₆), 135.6 (d, 4C, C_{Ar}), 133.5 (s, 2C, C_{Ar}), 129.6 (d, 2C, C_{Ar}), 127.7 (d, 4C, C_{Ar}), 112.8 (d, C₇), 72.5 (d, C₁₀), 67.4 (t,

C₁₁), 38.4 (t, C₉), 33.7 (t, C₂), 31.0 (t, C₅), 28.7 (t, C₃ or C₄), 26.8 (q, 3C, C₁₃), 24.3 (t, C₃ or C₄), 19.2 (s, C₁₂), 6.7 (q, 3C, C₁₀), 4.7 (t, 3C, C₁₂). **HRMS (ESI) *m/z***: calculated for C₃₃H₄₉NO₄SSi₂H [M+H]⁺: 612.2994 found: 612.2987.

(2*Z*,4*E*)-hexa-2,4-dienoic acid (III.18)



MW (g/mol): 112.13

Molecular formula: C₆H₈O₂

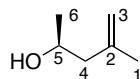
(2*Z*,4*E*)-hexa-2,4-dienoic acid **III.18** was prepared accordingly to a procedure described in the literature.⁶³

Yield: 88%. **IR** (neat): 3359, 2919, 1735 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35 (m, 1H, H₄), 6.65 (t_{app}, *J* = 11.5 Hz, 1H, H₃), 6.14 (m, 1H, H₅), 5.58 (d_{app}, *J* = 11.5 Hz, 1H, H₂), 1.90 (dd, *J* = 7.1, 1.5 Hz, 3H, H₆).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.7 (s, C₁), 147.7 (d, C₃), 141.9 (d, C₅), 128.4 (d, C₄), 114.3 (d, C₂), 18.8 (q, C₆).

(2*S*)-4-methylpent-4-en-2-ol (III.25)



MW (g/mol): 100.16

Molecular formula: C₆H₁₂O

CuBr (37 mg, 0.25 mmol, 0.15 equiv) was flamed under vacuum and suspended in anhydrous THF (1 mL) and the reaction mixture was stirred at -78 °C. *i*-PrMgBr (5.1 ml of a 0.5M solution in THF, 2.5 mmol, 1.5 equiv) was then slowly added and after 5 min, (*S*)-(-)-propylene oxide (121 μL, 1.7 mmol, 1.5 equiv) was added. The reaction mixture was stirred for an additional 2 h and a saturated solution of NH₄Cl was added and the aqueous phase was then extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The combined organic phases were dried over MgSO₄, filtered and evaporated under reduced pressure to afford a crude residue, which was purified by flash chromatography over silica gel to afford (2*S*)-4-methylpent-4-en-2-ol **III.25** (207 mg, 72%).

Yield: 72%.

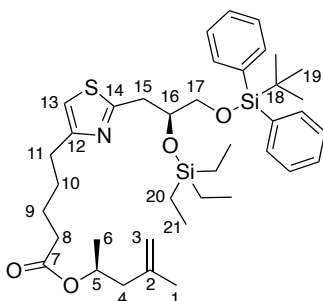
IR (neat): 33353, 2930, 1453, 1374 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.81 (m, 1H, H_3), 4.73 (m, 1H, H_3), 3.91-3.82 (m, 1H, H_5), 2.15-2.02 (m, 2H, H_4), 1.69 (s, 3H, H_1), 1.15 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, H_6).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 142.8 (s, C_2), 113.4 (t, C_3), 65.0 (d, C_5), 48.0 (t, C_4), 22.9 (q, C_6), 22.4 (q, C_1).

HRMS (ESI) m/z : calculated for $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{ONa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 123,0780 found 123,0776.

(2S)-4-methylpent-4-en-2-yl 5-2-[(2S)-3-[(tert-butyldiphenylsilyl)oxy]-2-[(triethylsilyl)oxy]propyl]-1,3-thiazol-4-yl pentanoate (III.26)



MW (g/mol): 694.13

Molecular formula: $\text{C}_{39}\text{H}_{59}\text{NO}_4\text{SSi}_2$

To a stirred solution of compound **III.15** (42 mg, 0.067 mmol, 1 equiv) in anhydrous toluene (1 mL) were added alcohol **III.25** (8.2 mg, 0.082 mmol, 1.2 equiv) and DMAP (16.3 mg, 0.13 mmol, 2 equiv). After cooling at -78 °C were added NEt_3 (37 μL , 0.27 mmol, 4 equiv) and 2,4,6-trichlorobenzoyl chloride (31 μL , 0.20 mmol, 3 equiv). The reaction mixture was stirred for an additional 45 min at room temperature and then NaHCO_3 was added and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). The combined organic phases were dried over MgSO_4 , filtered and evaporated under reduced pressure to afford a crude residue, which was purified by flash chromatography over silica gel to afford (2S)-4-methylpent-4-en-2-yl 5-2-[(2S)-3-[(tert-butyldiphenylsilyl)oxy]-2-[(triethylsilyl)oxy]propyl]-1,3-thiazol-4-yl pentanoate **III.26** (28 mg, 60%).

Yield: 60%.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -16.2 (c 0.4, CHCl_3).

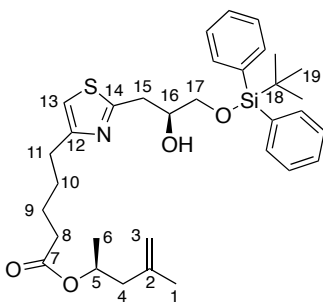
IR (neat): 2932, 1731, 1112, 703 cm^{-1} .

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.69-7.64 (m, 4H, H_{Ar}), 7.46-7.35 (m, 6H, H_{Ar}), 6.75 (s, 1H, H₁₃), 5.11 (m, 1H, H₅), 4.78 (s, 1H, H₃), 4.72 (s, 1H, H_{3'}), 4.15 (m, 1H, H₁₆), 3.64 (dd, *J* = 10.1, 4.8 Hz, 1H, H₁₇), 3.55 (dd, *J* = 10.1, 6.7 Hz, 1H, H_{17'}), 3.42 (dd, *J* = 14.2, 3.8 Hz, 1H, H₁₅), 3.10 (dd, *J* = 14.2, 7.6 Hz, 1H, H_{15'}), 2.76 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, H₁₁), 2.37-2.29 (m, 3H, H₈ and H₄), 2.16 (m, 1H, H_{4'}), 1.74 (s, 3H, H₁), 1.72-1.66 (m, 4H, H₉ and H₁₀), 1.22 (d_{app}, *J* = 6.2 Hz, 3H, H₆), 1.06 (s, 9H, H₁₉), 0.80 (t, *J* = 8.0 Hz, 9H, H₂₁), 0.40 (q_{app}, *J* = 8.0 Hz, 6H, H₂₀).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 173.1 (s, C₇ or C₁₄), 158.8 (s, C₇ or C₁₄), 152.1 (s, C₁₂), 141.8 (s, C₂), 135.6 (d, 3C, C_{Ar}), 133.2 (s, 2C, C_{Ar}), 129.6 (d, 2C, C_{Ar}), 127.7 (d, 5C, C_{Ar}), 113.0 (t, C₃), 113.0 (d, C₁₃), 75.5 (d, C₁₆), 68.7 (d, C₅), 67.4 (t, C₁₇), 44.5 (t, C₄), 38.5 (t, C₁₅), 34.4 (t, C₈), 31.2 (t, C₁₁), 28.6 (t, C₉ or C₁₀), 26.9 (q, 3C, C₁₉), 24.7 (t, C₉ or C₁₀), 22.5 (q, C₁), 19.9 (q, C₆), 19.2 (s, C₁₈), 6.7 (q, 3C, C₂₁), 4.7 (t, 3C, C₂₀).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for C₃₉H₅₉NO₄SSi₂H [M+H]⁺: 694.3776 found: 694.3778.

(2*S*)-4-methylpent-4-en-2-yl 5-2-[(2*S*)-3-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy]-2-hydroxypropyl]-1,3-thiazol-4-yl pentanoate (III.27)



MW (g/mol): 579.87

Molecular formula: C₃₃H₄₅NO₄SSi

To a stirred solution of compound **III.26** (24 mg, 0.035 mmol, 1 equiv) in anhydrous CH₂Cl₂ (0.4 mL) and MeOH (0.4 mL) was added PPTS (4.4 mg, 0.018 mmol, 0.5 equiv). The reaction mixture was stirred for 10 h at room temperature then the solvent was removed to afford a crude residue, which was purified by flash chromatography over silica gel to afford (2*S*)-4-methylpent-4-en-2-yl 5-2-[(2*S*)-3-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy]-2-hydroxypropyl]-1,3-thiazol-4-yl pentanoate **III.27** (16 mg, 80%).

Yield: 80%.

$[\alpha]_D^{20}$ -7.9 (*c* 0.9, CHCl₃).

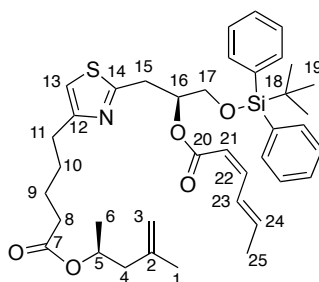
IR (neat): 2930, 1729, 1112, 702 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.71-7.62 (m, 4H, H_{Ar}), 7.48-7.35 (m, 6H, H_{Ar}), 6.77 (s, 1H, H₁₃), 5.10 (sext, *J* = 6.3, 1H, H₅), 4.78 (s, 1H, H₃), 4.72 (s, 1H, H_{3'}), 4.15 (m, 1H, H₁₆), 3.82 (b, 1H, OH), 3.69 (dq_{app}, *J* = 10.2, 5.6 Hz, 2H, H₁₇), 3.24 (dd, *J* = 15.4, 4.0 Hz, 1H, H₁₅), 3.13 (dd, *J* = 15.4, 8.0 Hz, 1H, H_{15'}), 2.74 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, H₁₁), 2.37-2.26 (m, 3H, H₈ and H₄), 2.15 (m, 1H, H_{4'}), 1.76-1.61 (m, 7H, H₁ and H₉ and H₁₀), 1.22 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, H₆), 1.08 (s, 9H, H₁₉).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 173.1 (s, C₇ or C₁₄), 167.0 (s, C₇ or C₁₄), 156.5 (s, C₁₂), 141.7 (s, C₂), 135.6 (d, 4C, C_{Ar}), 133.1 (s, 2C, C_{Ar}), 129.8 (d, 2C, C_{Ar}), 127.8 (d, 4C, C_{Ar}), 113.2 (t, C₃), 112.4 (d, C₁₃), 71.2 (d, C₁₆), 68.8 (d, C₅), 66.8 (t, C₁₇), 44.5 (t, C₄), 36.4 (t, C₁₅), 34.4 (t, C₈), 31.1 (t, C₁₁), 28.5 (t, C₉ or C₁₀), 26.9 (q, 3C, C₁₉), 24.6 (t, C₉ or C₁₀), 22.5 (q, C₁), 19.9 (q, C₆), 19.3 (s, C₁₈).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for C₃₃H₄₅NO₄SSiNa [M+Na]⁺: 602.2731 found: 602.2716.

(2S)-1-[(tert-butyl-diphenylsilyl)oxy]-3-[4-(5-[(2S)-4-methylpent-4-en-2-yl]oxy-5-oxopentyl)-1,3-thiazol-2-yl]propan-2-yl (2Z,4E)-hexa-2,4-dienoate (III.28)



MW (g/mol): 673.98

Molecular formula: C₃₉H₅₁NO₅SSi

Preparation of **III.29**: To a stirred solution of acid **III.18** (17 mg, 0.15 mmol, 4.4 equiv) in anhydrous THF (1.5 mL) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ were added *n*-BuLi (72 μL of a 2.3M solution in hexane, 0.017 mmol, 4.8 equiv) and oxalyl chloride (14 μL , 0.17 mmol, 4.8 equiv). The reaction mixture was stirred for an additional 45 min at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ and the solution was used directly.

To a stirred solution of compound **III.27** (20 mg, 0.034 mmol, 1 equiv) in anhydrous THF (1.5 mL) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ was added NaHMDS (36 μL of a 1.0M solution in THF, 0.036 mmol, 1.05 equiv). The reaction mixture was stirred for 20 min at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. The solution of **III.29** was added and the reaction mixture was stirred for an additional 4 h at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. A saturated solution of NH₄Cl was then added and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The combined organic phases were dried over MgSO₄, filtered and evaporated under reduced pressure to afford a crude residue, which was purified by flash chromatography over silica gel to afford (2S)-1-[(tert-butyl-diphenylsilyl)oxy]-3-[4-(5-[(2S)-4-methylpent-4-en-2-yl]oxy-5-oxopentyl)-1,3-thiazol-2-yl]propan-2-yl (2Z,4E)-hexa-2,4-dienoate **III.28** (8 mg, 34%).

Yield: 34%.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -16.8 (*c* 0.35, CHCl₃).

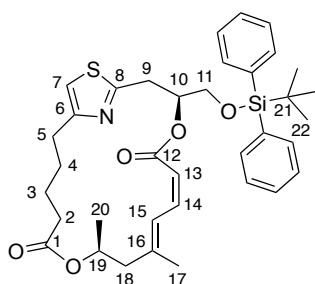
IR (neat): 2931, 1727, 1175, 1113, 703 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.69-7.61 (m, 4H, H_{Ar}), 7.47-7.29 (m, 7H, H₂₂ and H_{Ar}), 6.76 (s, 1H, H₁₃), 6.57 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H, H₂₃), 6.10 (m, 1H, H₂₄), 5.57 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, H₂₁), 5.36 (m, 1H, H₁₆), 5.10 (sext_{app}, *J* = 6.4 Hz, 1H, H₅), 4.78 (s, 1H, H₃), 4.72 (s, 1H, H_{3'}), 3.87-3.78 (m, 2H, H₁₇), 3.50-3.34 (m, 2H, H₁₅), 2.79-2.69 (m, 2H, H₁₁), 2.38-2.26 (m, 3H, H₈ and H₄), 2.15 (dd, *J* = 14.3, 6.3 Hz, 1H, H_{4'}), 1.87 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, H₂₅), 1.71 (s, 3H, H₁),

1.72-1.59 (m, 4H, H₉ and H₁₀), 1.21 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, H₆), 1.05 (s, 9H, H₁₉).
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 173.2 (s, C₇), 165.6 (s, C₁₄ or C₂₀), 165.4 (s, C₁₄ or C₂₀), 156.6 (s, C₁₂), 145.7 (d, C₂₃), 141.7 (s, C₂), 140.5 (d, C₂₄), 135.6 (d, 4C, C_{Ar}), 133.1 (s, 2C, C_{Ar}), 129.8 (d, 2C, C_{Ar}), 128.5 (d, C₂₂), 127.7 (d, 4C, C_{Ar}), 115.1 (d, C₂₁), 113.2 (t, C₃), 112.9 (d, C₁₃), 72.8 (d, C₁₆), 68.7 (d, C₅), 66.3 (t, C₁₇), 44.5 (t, C₄), 34.6 (t, C₈ or C₁₅), 34.4 (t, C₈ or C₁₅), 31.1 (t, C₁₁), 28.6 (t, C₉ or C₁₀), 26.8 (q, 3C, C₁₉), 24.6 (t, C₉ or C₁₀), 22.5 (q, C₁), 19.9 (q, C₆), 19.3 (s, C₁₈), 18.7 (q, C₂₅).

HRMS (ESI) m/z : calculated for C₃₉H₅₁NO₅SSiNa [M+Na]⁺: 696.3149 found: 696.3140.

(3*S*,6*Z*,8*E*,11*S*)-3-[[*tert*-butyldiphenylsilyl]oxy]methyl}-9,11-dimethyl-4,12-dioxa-20-thia-21-azabicyclo[16.2.1]henicosa-1(21),6,8,18-tetraene-5,13-dione (III.29)



MW (g/mol): 631.90

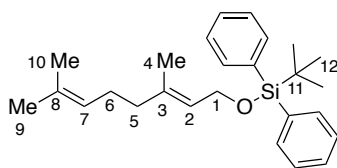
Molecular formula: C₃₆H₄₅NO₅SSi

To a stirred solution of compound **III.28** (6 mg, 0.0089 mmol, 1 equiv) in anhydrous toluene (5 mL) at room temperature was added HG-II (1.1 mg, 0.0018 mmol, 0.2 equiv) and the reaction mixture was stirred for 2 h at 110 °C under microwave irradiations. The solvent was removed to afford a crude residue, which was purified by flash chromatography over silica gel to afford (3*S*,6*Z*,8*E*,11*S*)-3-[[*tert*-butyldiphenylsilyl]oxy]methyl}-9,11-dimethyl-4,12-dioxa-20-thia-21-azabicyclo[16.2.1]henicosa-1(21),6,8,18-tetraene-5,13-dione **III.29**.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72-7.66 (m, 4H, H_{Ar}), 7.47-7.35 (m, 6H, H_{Ar}), 7.24 (dd, $J = 15.1, 11.5$ Hz, 1H, H₁₄), 6.74 (m, 1H, H₇), 5.89 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, H₁₃), 5.89 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H, H₁₅), 5.44-5.28 (m, 2H, H₁₀ and H₁₉), 3.91-3.80 (m, 2H, H₁₁), 3.47-3.40 (m, 2H, H₉), 2.70-2.54 (m, 2H, H₂ or H₅ or H₁₈), 2.40 (m, 1H, H₂ or H₅ or H₁₈), 2.33-2.23 (m, 2H, H₂ or H₅ or H₁₈), 2.11 (m, 1H, H₂ or H₅ or H₁₈), 1.83 (s, 3H, H₁₇), 1.30-1.23 (m, 7H, H₃ and H₄ and H₂₀), 1.09 (s, 9H, H₂₂).

HRMS (ESI) m/z : calculated for C₃₆H₄₅NO₅SSiNa [M+Na]⁺: 654.2680 found: 654.2668.

2,2-dimethyl-1-[(2*E*)-7-methylocta-2,6-dien-1-yl]oxy-1-phenylpropyl)benzene (III.30)



MW (g/mol): 392.65

Molecular formula: C₂₆H₃₆OSi

To a stirred solution of geraniol (500 mg, 3.18 mmol, 1 equiv) in anhydrous THF (7 mL) at 0 °C were added imidazole (327 mg, 4.76 mmol, 1.5 equiv) and TBDPSCl (1.34 g, 4.76 mmol, 1.5 equiv). The reaction mixture was stirred for 10 h at room temperature then NH₄Cl was added and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 20 mL). The combined organic phases were dried over MgSO₄, filtered and evaporated under reduced pressure to afford a crude residue, which was purified by flash chromatography over silica gel to afford 2,2-dimethyl-1-[(2*E*)-7-methylocta-2,6-dien-1-yl]oxy-1-phenylpropyl)benzene **III.30** (1.27 g, quant.).

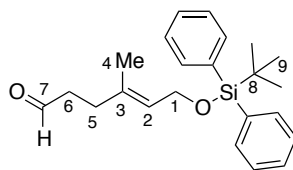
Yield: quant.

IR (neat): 2856, 1428, 1110, 1056 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72-7.67 (m, 4H, H_{Ar}), 7.44-7.34 (m, 6H, H_{Ar}), 5.41-5.35 (m, 1H, H₂), 5.13-5.06 (m, 1H, H₇), 4.22 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H, H₁), 2.06 (m, 2H, H₆), 1.98 (m, 2H, H₅), 1.68 (s, 3H, H₉), 1.61 (s, 3H, H₁₀), 1.44 (s, 3H, H₄), 1.05 (s, 9H, H₁₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 137.0 (s, C₈), 135.6 (d, 4C, C_{Ar}), 134.1 (s, 2C, C_{Ar}), 131.5 (s, C₃), 129.5 (d, 2C, C_{Ar}), 127.6 (d, 4C, C_{Ar}), 124.1 (d, C₇), 124.0 (d, C₂), 61.2 (t, C₁), 39.5 (t, C₅), 26.7 (q, 3C, C₁₂), 26.4 (t, C₆), 25.7 (q, C₉), 19.2 (s, C₁₁), 17.7 (q, C₁₀), 16.3 (q, C₄).

(4E)-6-(2,2-dimethyl-1,1-diphenylpropoxy)hex-4-enal (III.32)



MW (g/mol): 366.57

Molecular formula: C₂₃H₃₀O₂Si

To a stirred solution of AD-mix β (3.57 g) and methanesulfonamide (248 mg, 2.55 mmol, 1.5 equiv) in acetone (12 mL) and *t*-BuOH (12 mL) at 0 °C was added compound **III.32** (654 mg, 1.67 mmol, 1 equiv). The reaction mixture was stirred for 40 h at 0 °C and then Na₂S₂O₃·5H₂O (5 g) was added and the reaction mixture was stirred for an additional 1 h at room temperature. The aqueous phase was then extracted with CH₂Cl₂ (3 x 50 mL) and the combined organic phases were dried over MgSO₄, filtered and evaporated under reduced pressure to afford a crude residue which was dissolved in acetone (35 mL) and water (14 mL). Sodium periodate (1.5 g, 7.0 mmol, 4.2 equiv) was then added and the reaction mixture was stirred for 4 h at room temperature and filtered on Celite®. The aqueous phase was then extracted with EtOAc (3 x 50 mL) and the combined organic phases were dried over MgSO₄, filtered and evaporated under reduced pressure to afford a crude residue, which was purified by flash chromatography over silica gel to afford (4E)-6-(2,2-dimethyl-1,1-diphenylpropoxy)hex-4-enal **III.32** (382 mg, 62%).

Yield: 62% (2 steps).

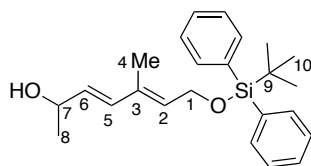
IR (neat): 2856, 1725, 1427, 1110 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.76 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H, H₇), 7.71-7.66 (m, 4H, H_{Ar}), 7.44-7.36 (m, 6H, H_{Ar}), 5.38 (tq, *J* = 6.2, 1.3 Hz, 1H, H₂), 4.22 (dq, *J* = 6.3, 0.8 Hz, 2H, H₁), 2.53-2.48 (m, 2H, H₆), 2.30 (t, *J* = 2.9 Hz, 2H, H₅), 1.45 (s, 3H, H₄), 1.05 (s, 9H, H₉).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 202.2 (d, C₇), 135.6 (d, 4C, C_{Ar}), 135.0 (s, C₃), 133.9 (s, 2C, C_{Ar}), 129.6 (d, 2C, C_{Ar}), 127.6 (d, 4C, C_{Ar}), 125.0 (d, C₂), 61.0 (t, C₁), 41.9 (t, C₆), 31.5 (t, C₅), 26.8 (q, 3C, C₉), 19.2 (s, C₈), 16.4 (q, C₄).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for C₂₃H₃₀O₂SiNa [M+Na]⁺: 389.1907 found 389.1913.

(3E,5E)-7-(2,2-dimethyl-1,1-diphenylpropoxy)hepta-3,5-dien-2-ol (III.36)



MW (g/mol): 380.60

Molecular formula: C₂₄H₃₂O₂Si

To a stirred solution of aldehyde **III.32** (100 mg, 0.27 mmol, 1 equiv) in anhydrous toluene (2 mL) at room temperature were added piperidine (32 μ L, 0.33 mmol, 1.2 equiv) and molecular sieve (205 mg). The reaction mixture was stirred for 10 h at 80 °C then filtered on Celite® and solvent was evaporated under reduced pressure to afford a crude residue which was dissolved in anhydrous THF (2 mL). The reaction mixture was then stirred at -78 °C and a solution of PhSeBr (79 mg, 0.33, 1.2 equiv) in anhydrous THF (0.3 mL) was added and the reaction mixture was then stirred for 30 min at the same temperature. Water (1 mL) was added follow by Et₂O (8 mL) and the reaction mixture stirred for an additional 3 h at room temperature. A 3:1 solution of Et₂O:brine was added and the aqueous phase was then extracted with Et₂O (3 x 20 mL) and the combined organic phases were washed with NaHCO₃, dried over MgSO₄, filtered and evaporated under reduced pressure to afford a crude residue which was dissolved in THF (2.5 mL), water (2.5 mL) and MeOH (5mL). NaIO₄ (238 mg, 0.82 mmol, 3 equiv) was then added and the reaction mixture was stirred at 0 °C for 3 h, then aqueous Na₂S₂O₃ was added and the aqueous phase was then extracted with EtOAc (3 x 10 mL) and the combined organic phases were dried over MgSO₄, filtered and evaporated under reduced pressure to afford a crude residue which was dissolved in anhydrous THF (1.3 mL) at -78 °C. MeMgBr (87 μ L of a 3M solution in Et₂O, 0.26 mmol, 1 equiv) was then slowly added and the reaction mixture was stirred for 1 h at 0 °C. NH₄Cl was added and the aqueous phase was then extracted with EtOAc (3 x 10 mL) and the combined organic phases were dried over MgSO₄, filtered and evaporated under reduced pressure to afford a crude residue, which was purified by flash chromatography over silica gel to afford (3E,5E)-7-(2,2-dimethyl-1,1-diphenylpropoxy)hepta-3,5-dien-2-ol **III.36** (44 mg, 42%).

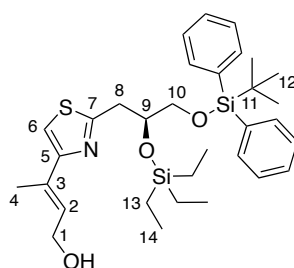
Yield: 42% (4 steps).

IR (neat): 3347, 2930, 1428, 1110 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72-7.62 (m, 4H, H_{Ar}), 7.46-7.34 (m, 6H, H_{Ar}), 6.23 (d, 1H, *J* = 15.8 Hz, H₅), 5.71-5.61 (m, 2H, H₂ and H₆), 4.42-4.31 (m, 3H, H₁ and H₇), 1.58 (s, 3H, H₄), 1.31 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, H₈), 1.07 (s, 9H, H₁₀).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 135.6 (d, 4C, C_{Ar}), 134.0 (d, C₅), 133.8 (s, 2C, C_{Ar}), 133.5 (s, C₃), 132.0 (d, C₂), 131.7 (d, C₆), 129.6 (d, 2C, C_{Ar}), 127.7 (d, 4C, C_{Ar}), 69.0 (d, C₇), 61.1 (t, C₁), 26.8 (q, 3C, C₁₀), 23.5 (q, C₈), 19.2 (s, C₉), 12.6 (q, C₄). **HRMS (ESI)** *m/z*: waiting for results.

(2*E*)-3-2-[(2*S*)-3-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy]-2-[(triethylsilyl)oxy]propyl]-1,3-thiazol-4-ylbut-2-en-1-ol (III.43)



MW (g/mol): 581.96

Molecular formula: C₃₂H₄₇NO₃SSi₂

In a sealed tube was added, compound **III.12** (600 mg, 1.01 mmol, 1 equiv), Pd(PPh₃)₄ (116 mg, 0.10 mmol, 0.1 equiv), CsF (338 mg, 2.22 mmol, 2.2 equiv), stannane **III.42**⁷³ (733 mg, 2.03 mmol, 2.0 equiv) and anhydrous toluene (7 mL). The reaction mixture was then heated under microwave irradiation at 110 °C for 3 h. An aqueous solution of KF was then added and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 30 mL). The combined organic phases were dried over MgSO₄, filtered and evaporated under reduced pressure to afford a crude residue, which was purified by flash chromatography over silica gel to afford (2*E*)-3-2-[(2*S*)-3-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy]-2-[(triethylsilyl)oxy]propyl]-1,3-thiazol-4-ylbut-2-en-1-ol **XX** (375 mg, 64%).

Yield: 64%.

[α]_D²⁰ -7.5 (*c* 0.25, CHCl₃).

IR (neat): 2955, 1428, 1112 cm⁻¹.

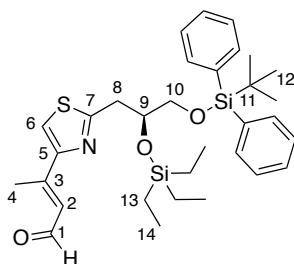
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.70-7.65 (m, 4H, H_{Ar}), 7.47-7.34 (m, 6H, H_{Ar}), 7.00 (s, 1H, H₆), 6.72 (t_{app}, *J* = 7.0 Hz, 1H, H₂), 4.40 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H, H₁), 4.19 (m, 1H, H₉), 3.64 (dd, *J* = 10.2, 4.7 Hz, 1H, H₁₀), 3.55 (dd, *J* = 10.2, 7.0 Hz, 1H, H₁₀), 3.43 (dd, *J* = 14.5, 4.3 Hz,

1H, H₈), 3.17 (dd, *J* = 14.5, 7.0 Hz, 1H, H₈'), 2.08 (s, 3H, H₄), 1.07 (s, 9H, H₁₂), 0.82 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H, H₁₄), 0.42 (q, *J* = 7.9 Hz, 6H, H₁₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 166.7 (s, C₇), 156.5 (s, C₅), 135.6 (d, 4C, C_{Ar}), 133.5 (s, C₃ or C_{Ar}), 133.3 (s, C₃ or C_{Ar}), 131.4 (s, C₃ or C_{Ar}), 129.7 (d, 2C, C_{Ar}), 127.7 (d, 4C, C_{Ar}), 127.2 (d, C₂), 113.0 (d, C₆), 72.3 (d, C₉), 67.0 (t, C₁₀), 59.7 (t, C₁), 35.6 (t, C₈), 26.8 (q, 3C, C₁₂), 19.2 (s, C₁₁), 14.6 (q, C₄), 6.8 (q, 3C, C₁₄), 4.7 (t, 3C, C₁₃).

HRMS (ESI) *m/z*: calculated for C₃₂H₄₇NO₃SSi₂Na [M+Na]⁺: 604.2707 found 604.2705.

(2*E*)-3-2-[(2*S*)-3-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy]-2-[(triethylsilyl)oxy]propyl]-1,3-thiazol-4-yl}but-2-enal (III.44)



MW (g/mol): 579.94

Molecular formula: C₃₂H₄₅NO₃SSi₂

To a stirred solution of **III.43** (900 mg, 1.55 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (25 mL) at room temperature was added MnO₂ (1.21 g, 13.9 mmol, 9 equiv). After 72 h of stirring at room temperature the reaction mixture was filtrated on Celite© and the solvent was removed under reduced pressure to afford a crude residue, which was purified by flash chromatography over silica gel to afford (2*E*)-3-2-[(2*S*)-3-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy]-2-[(triethylsilyl)oxy]propyl]-1,3-thiazol-4-yl}but-2-enal **III.44** (660 mg, 74%).

Yield: 74%.

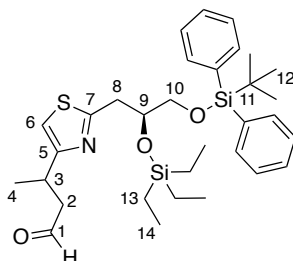
IR (neat): 2932, 1633, 1112 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.24 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H₁), 7.70-7.65 (m, 4H, H_{Ar}), 7.48 (s, 1H, H₆), 7.48-7.34 (m, 6H, H_{Ar}), 7.05 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H₂), 4.18 (m, 1H, H₉), 3.63 (dd, *J* = 10.2, 4.4 Hz, 1H, H₁₀), 3.53 (dd, *J* = 10.2, 7.5 Hz, 1H, H₁₀'), 3.44 (dd, *J* = 14.6, 4.4 Hz, 1H, H₈), 3.20 (dd, *J* = 14.6, 6.7 Hz, 1H, H₈'), 2.55 (s, 3H, H₄), 1.07 (s, 9H, H₁₂), 0.80 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H, H₁₄), 0.42 (q, *J* = 7.9 Hz, 6H, H₁₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 191.8 (d, C₁), 167.6 (s, C₇), 155.0 (s, C₃), 149.0 (s, C₅), 135.6 (d, 4C, C_{Ar}), 133.4 (s, C_{Ar}), 133.2 (s, C_{Ar}), 129.7 (d, 2C, C_{Ar}), 127.7 (d, 4C, C_{Ar}), 126.8 (d,

C₂), 119.3 (d, C₆), 72.0 (d, C₉), 66.8 (t, C₁₀), 38.6 (t, C₈), 26.8 (q, 3C, C₁₂), 19.2 (s, C₁₁), 14.9 (q, C₄), 6.7 (q, 3C, C₁₄), 4.7 (t, 3C, C₁₃).

3-{2-[(2S)-3-[(tert-butyl-diphenylsilyl)oxy]-2-[(triethylsilyl)oxy]propyl]-1,3-thiazol-4-yl}butanal (III.45)



MW (g/mol): 581.96

Molecular formula: C₃₂H₄₇NO₃SSi₂

To a stirred solution of **III.44** (20 mg, 0.034 mmol, 1 equiv.) in EtOAc (1 mL) was added Pd/C (7.2 mg at 10% wt.). The resulting reaction mixture was stirred under a hydrogen atmosphere (1 atm) at room temperature until complete conversion of the starting material. After 15 h, the crude reaction mixture was then filtered over Celite[®], the solvent was removed under reduced pressure to afford a crude residue, which was purified by flash chromatography over silica gel to afford 3-{2-[(2S)-3-[(tert-butyl-diphenylsilyl)oxy]-2-[(triethylsilyl)oxy]propyl]-1,3-thiazol-4-yl}butanal **III.45** (9 mg, 45%).

Yield: 45%.

IR (neat): 2955, 1726, 1111, 1076 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.77 (s, 1H, H₁), 7.70-7.64 (m, 4H, H_{Ar}), 7.47-7.35 (m, 6H, H_{Ar}), 6.80 (s, 1H, H₆), 4.13 (m, 1H, H₉), 3.64 (dd, *J* = 10.0, 4.7 Hz, 1H, H₃ or H₁₀), 3.58-3.50 (m, 2H, H₃ or H₁₀), 3.40 (dd, *J* = 14.5, 4.0 Hz, 1H, H₂ or H₈), 3.11 (m, 1H, H₂ or H₈), 2.92 (dd, *J* = 16.9, 6.3 Hz, 1H, H₂ or H₈), 2.62 (dd, *J* = 16.9, 7.4 Hz, 1H, H₂ or H₈), 1.36 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, H₄), 1.07 (s, 9H, H₁₂), 0.80 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H, H₁₄), 0.40 (q, *J* = 7.9 Hz, 6H, H₁₃).

SFC: OD-H, Pressure = 100 bar, CO₂/MeOH = 97:3, Flow rate = 8 mL/min, UV = 254 nm, t_R = 7.85 min (major) and t_R = 8.64 min (minor).

Annexe I :

Introduction à la synthèse de furanes polysubstitués

Les furanes, sont présents dans de nombreux produits naturels, pharmaceutiques ou encore agrochimiques.⁷⁹ Ces composés peuvent également se révéler très utiles pour la synthèse de molécules complexes du fait de leurs grandes réactivités.⁸⁰ De nombreuses méthodes permettant d'accéder à ce genre de composés ont par conséquent été développées. La plus utilisée est probablement la synthèse de Paal-Knorr, consistant à réaliser la cyclocondensation d'un composé 1,4-dicarbonylé en milieu acide pour conduire à la formation du furane correspondant (Schéma 1).⁸¹

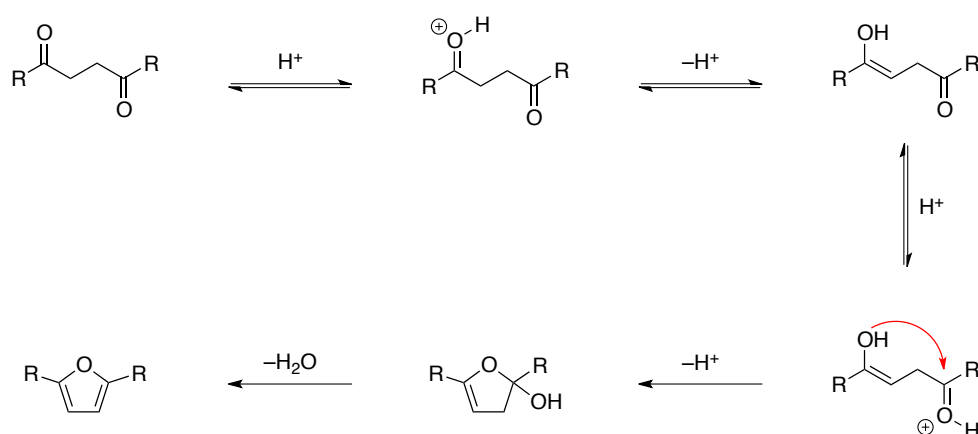


Schéma 1. Mécanisme de la réaction de Paal-Knorr

Par exemple, en 2005, Taddei *et al.*⁸² ont décrit la synthèse de furanes trisubstitués grâce à une réaction de Paal-Knorr. Ainsi, en faisant réagir des composés 1,4-dicarbonylés, en présence d'acide chlorhydrique, à 100 °C sous irradiations micro-ondes, ils ont été capable d'isoler des furanes trisubstitués avec de bons rendements (Schéma 2).

⁷⁹ Pour une sélection de revues voir: a) B. A. Keay, J. M. Hopkins, P. W. Dibble in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, Vol. 3* (Eds.: G. Jones, C. A. Ramsden), Elsevier, Amsterdam, **2008**, 571-623; b) M. d'Ischia, A. Napolitano, A. Pezzella in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, Vol. 3* (Eds.: G. Jones, C. A. Ramsden), Elsevier, Amsterdam, **2008**, 353-388; c) B. H. Lipshutz, *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 795.

⁸⁰ H. N. C. Wong, K.-S. Yeung, Z. Yang in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, Vol. 3* (Eds.: A. R. Katritzky, C. A. Ramsden, E. F. V. Scriven, R. J. K. Taylor), Elsevier, Oxford, **2008**, 407-496.

⁸¹ V. Amarnath, K. Amarnath, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 301.

⁸² G. Minetto, L. F. Raveglia, A. Segà, M. Taddei, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 5277.

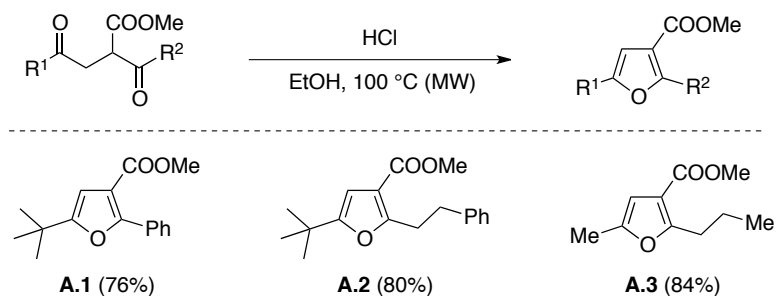


Schéma 2. Synthèse de furanes trisubstitués par réaction de Paal-Knorr

Ces dernières années, de nombreuses méthodes pour accéder à des hétérocycles, faisant intervenir une catalyse organométallique, ont été développées. En 2007, Liang *et al.*⁸³ ont décrit la synthèse de furanes 2,5-disubstitués à partir de substrats possédant des fonctions alcynes et époxydes, catalysée par un complexe d'or. Celui-ci va dans un premier temps activer la triple liaison pour conduire à l'intermédiaire **A.5**. Une séquence cyclisation/attaque nucléophile va quant à elle permettre d'accéder au composé **A.8** qui va subir une protonation permettant ainsi la régénération du catalyseur et la formation du composé **A.9** qui va se réarranger en furane 2,5-disubstitué **A.10** par déshydratation (Schéma 3).

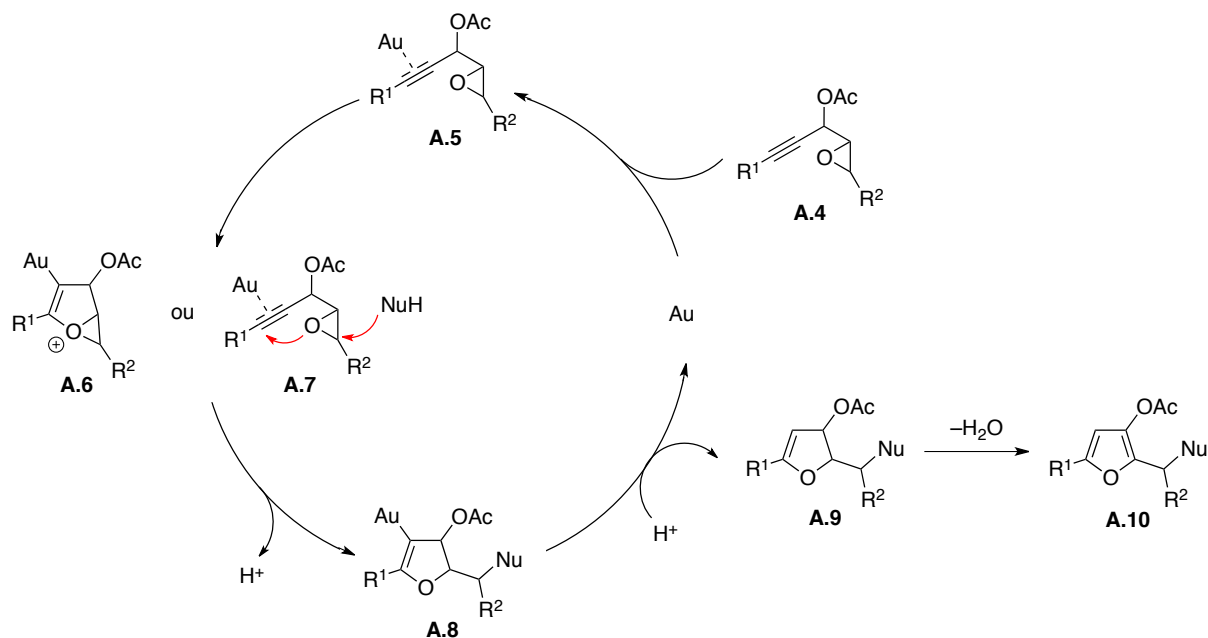


Schéma 3. Mécanisme de la formation de furanes à partir du composé **A.4**

⁸³ X. Z. Shu, X. Y. Liu, H. Q. Xiao, K. G. Ji, L. N. Guo, C. Z. Qi, Y. M. Liang, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 2493.

Grâce à cette méthode, les auteurs ont synthétisés différents types de furanes substitués par des groupements aromatiques, aliphatiques ou encore hétéroaromatiques avec des rendements allant de 57% à 93% (Tableau 1). Ils ont également été capables d'obtenir plus de diversité structurale en faisant varier la nature du nucléophile. Il a ainsi été possible d'introduire des alcools primaires, secondaires et même allyliques.

Tableau 1. Synthèse de furanes polysubstitué par Liang *et al.*

Entrée	R ¹	R ²	NuH	Rendement (%)
1	Ph	Ph	MeOH	93
2	Ph	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	MeOH	70
3	<i>p</i> -CH ₃ O-C ₆ H ₄	Ph	MeOH	96
4	2-thienyl	Ph	MeOH	80
5	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	Ph	MeOH	57
6	Ph	H	<i>i</i> -PrOH	62
7	Ph	H		60

D'autres méthodes faisant intervenir une catalyse à l'or ont été décrites dans la littérature. On peut citer Skrydstrup *et al.*⁸⁴ qui ont réalisé la synthèse de furanes 2,5-disubstitués à partir de dialcynes. En effet, en présence d'un complexe d'or et de 10 équivalents d'eau, le dialcyne subit une monohydratation pour conduire à la formation de l'intermédiaire **A.12** dont l'alcyne va être activée par le complexe d'or pour conduire, après élimination, au furane **A.13** (Schéma 4).

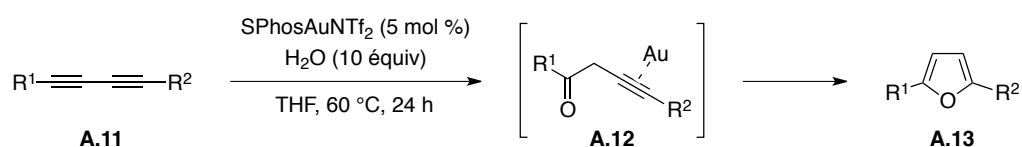


Schéma 4. Synthèse de furanes par Skrydstrup *et al.*

⁸⁴ S. Kramer, J. L. H. Madsen, M. Rottländer, T. Skrydstrup, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2758.

Ainsi, en faisant réagir des alcynes symétriques ou non, substitués par des groupements aromatiques riches ou pauvres en électrons et des groupements aliphatiques, les auteurs ont pu isoler les furanes 2,5-disubstitués suivant avec des rendements allant de 59% à 84% (Tableau 2).

Tableau 2. Généralisation de la réaction

Entrée	substrat	produit	Rendement (%)
1			73
2			84
3			82
4			59
5			68

L'utilisation de complexes de mercure ont également permis la synthèse de furanes polysubstitués. Par exemple, Nishizawa *et al.*⁸⁵ ont décrits la synthèse de furanes di- et trisubstitués à partir de cétones alcyamiques en présence de triflate de mercure. Au niveau mécanistique, il y aura dans un premier temps une π -complexation entre l'alcyne et le complexe de mercure suivie d'une cyclisation provoquée par l'attaque du carbonyle pour conduire à l'oxonium **A.15** (Schéma 5). Une déprotonation conduira à la formation de l'intermédiaire **A.16** et d'un équivalent d'acide triflique qui va ensuite protoner le vinyle de mercure pour former l'oxonium **A.17**. Celui-ci va ensuite subir une démercuration pour conduire au composé **A.18** permettant ainsi de régénérer le catalyseur qui va également catalyser l'isomérisation de la double liaison exo-cyclique pour former le furane **A.19**.

⁸⁵ H. Imagawa, T. Takahiro, M. Nishizawa, *Org. Lett.* **2004**, 6, 3679.

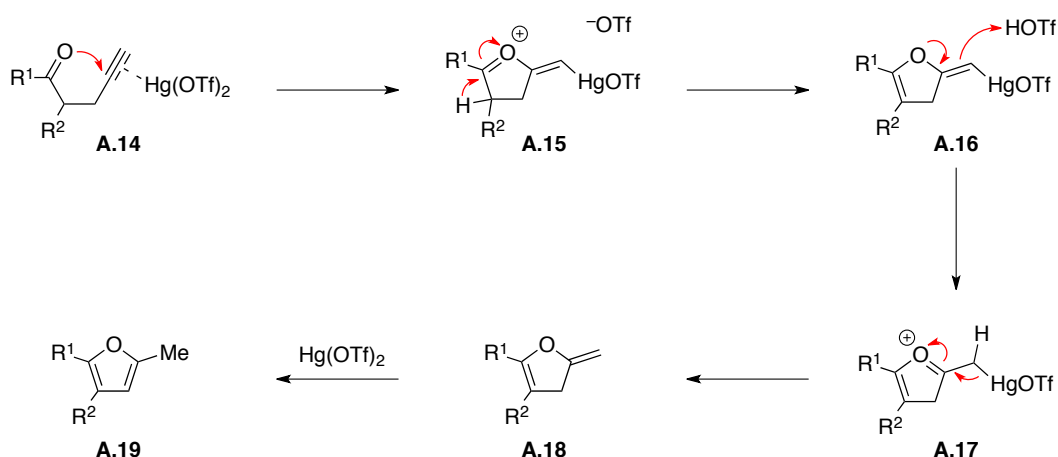


Schéma 5. Mécanisme de la formation de furane à partir de **A.14**

Ainsi, en faisant réagir différents types de cétones alcyniques en présence d'une quantité catalytique de triflate de mercure dans le benzène à température ambiante, il a été possible d'observer la formation des furanes 2,5-disubstitués et 2,3,5-trisubstitués suivant avec de très bons rendements (Tableau 3).

Tableau 3. Synthèse de furanes par Nishizawa *et al.*

entrée	Hg(OTf) ₂	substrat	produit	Rendement (%) ^a
1	5 mol %			70
2	1 mol %			98
3	1 mol %			99
4	1 mol %			99

^a Rendement RMN.

Récemment, Connell *et al.*⁸⁶ ont décrit la synthèse de furanes 2,3,5-trisubstitués à partir d'époxydes α,β -acétyléniques en présence de 5 mol % de chlorure d'indium. Ainsi en faisant réagir le composé **A.20** avec l'acide de Lewis, celui-ci va se complexer à l'époxyde qui va être ouvert par la triple liaison pour former l'intermédiaire **A.22**. Celui-ci va ensuite être engagé dans une migration 1,3 d'hydrure pour générer le cation benzylique **A.23** qui va subir une attaque nucléophile de l'oxygène permettant ainsi la formation de la liaison C-O ainsi que du furane **A.24** dans un rendement quantitatif (Schéma 6).

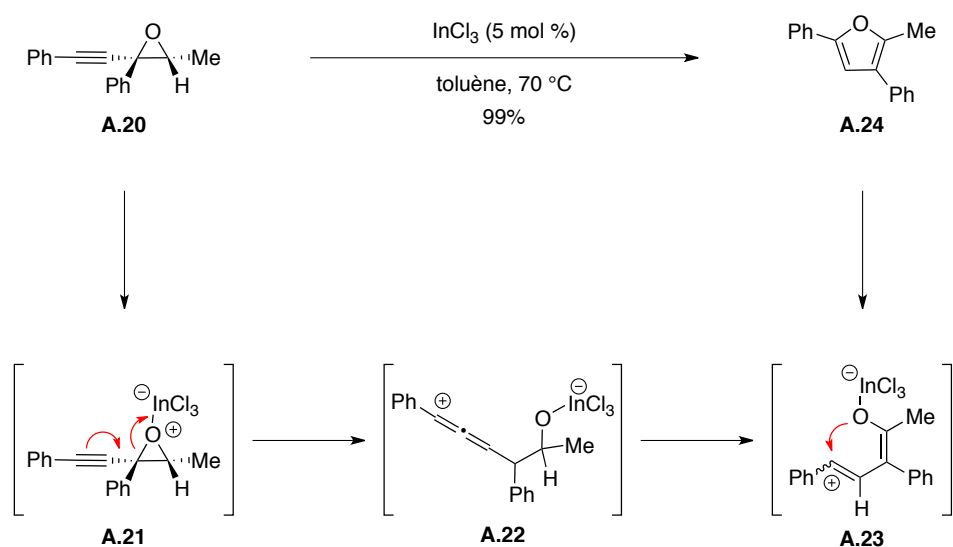
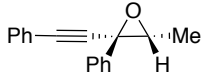
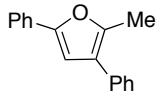
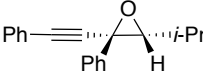
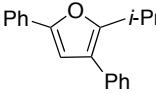
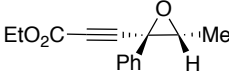
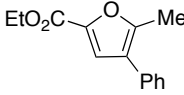
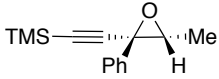
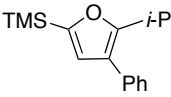
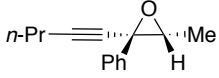
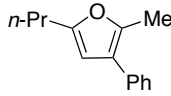


Schéma 6. Mécanisme de la formation de furane à partir de **A.20**

Grâce à cette méthode, les auteurs ont pu accéder à des furanes 2,3,5-trisubstitués possédant des groupements aromatiques, aliphatiques carbonyles et même silyles avec d'excellent rendements (Tableau 4).

⁸⁶ J. Y. Kang, B. T. Connell, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 2379.

Tableau 4. Synthèse de furanes par Connell *et al.*

Entrée	substrat	produit	Rendement (%)
1			99
2			84
3			90
4			99
5			99

Le groupe du Professeur Ma a quant à lui développé une méthode permettant la synthèse de furanes 2,3,5-trisubstitués à partir de cyclopropènes.⁸⁷ En effet, en faisant réagir un cyclopropène de type **A.25** avec une quantité catalytique de $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$, une chlorométilation aura lieu, avec l'attaque de l'anion chlorure sur le carbone sp^2 le moins encombré du cyclopropène, conduisant à l'intermédiaire **A.26** (Schéma 7). Celui-ci va ensuite être engagé dans une ouverture de cycle pour former le carbène **A.27** qui va ensuite subir une attaque nucléophile du carbonyle pour conduire à l'intermédiaire cyclique **A.28** qui se réarrange spontanément pour former le furane trisubstitué **A.29**.

⁸⁷ J. Chen, S. Ma, *Chem. Asian. J.* **2010**, *5*, 2415.

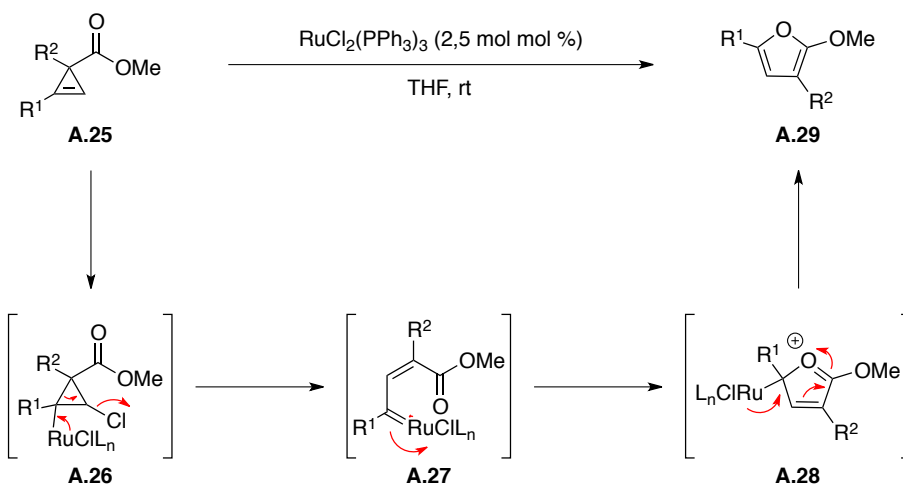


Schéma 7. Mécanisme de la formation de furanes à partir de **A.25**

Les auteurs ont ainsi synthétisés une série de furanes substitués en positions 3 par des groupements électroattracteurs (esters et sulfones) et en position 5 par des groupements alkyles, aromatiques ou encore vinyliques avec des rendements allant de 76% à 95% (Tableau 5).

Tableau 5. Synthèse de furanes par Ma *et al.*

Entrée	R ¹	R ²	Rendement (%)
1	<i>n</i> -C ₄ H ₉	CO ₂ Me	95
2	TBSO(CH ₂) ₃	CO ₂ Me	93
3	Ph	CO ₂ Me	89
4	<i>p</i> -MeO ₂ CC ₆ H ₄	CO ₂ Me	81
5	H ₂ C=CH	CO ₂ Me	83
6	<i>n</i> -C ₄ H ₉	SO ₂ Ph	76
7	Ph	SO ₂ Ph	78

Conclusion générale

Dans la première partie, nous avons étudié la réaction d'alkylation allylique pallado-catalysée, appliquée aux carbonates de diénols. Une optimisation des conditions réactionnelles nous a permis d'accéder à des buténolides α,α -disubstitués de manière énantiosélective. Ces buténolides se sont révélés être des synthons très intéressants car facilement convertibles en furanones γ -substituées suivant un réarrangement de Cope totalement stéréospécifique. Il a également été possible de les engager dans une séquence réduction/oxydation pour obtenir les γ -butyrolactones β,β -disubstituées correspondantes. L'utilité synthétique de cette méthode a aussi été démontrée, en l'appliquant à la synthèse totale de deux produits naturels : les acides (-)-néphrostérique et (-)-roccélarique. Dans le but d'avoir une méthode plus générale, la synthèse énantiosélective de lactames par alkylation allylique a également été étudiée, mais les sélectivités se sont avérées moins satisfaisantes que pour les lactones. Cette réaction d'alkylation allylique appliquée aux carbonates de diénol a également été intégrée dans une séquence réactionnelle monotopie composée d'un réarrangement de Cope et d'une addition nucléophile pour accéder à une série de furanes et de pyrroles polysubstitués de manière très efficace (Schéma 1).

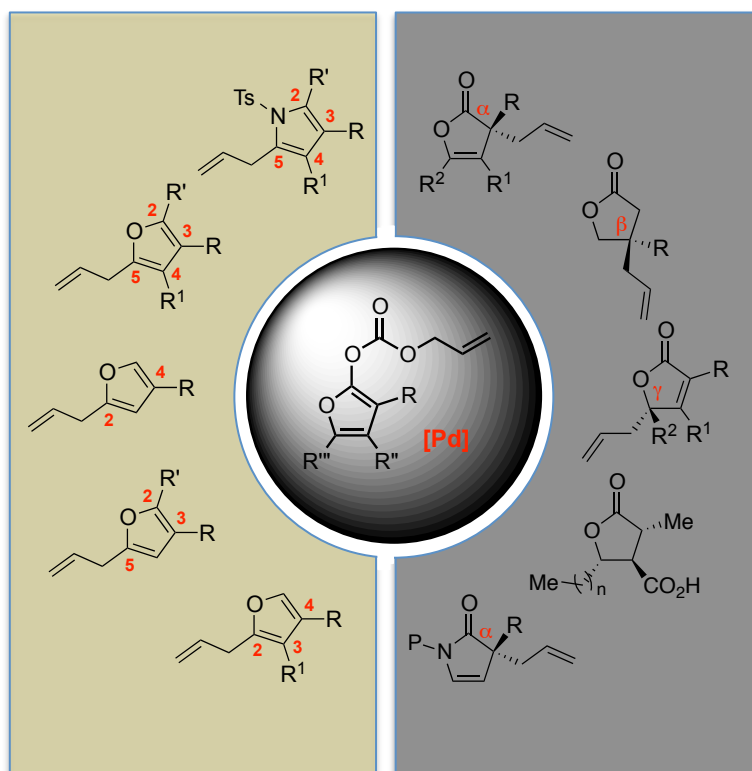


Schéma 1. Alkylation allylique pallado-catalysée: applications synthétiques

Dans la seconde partie, une approche synthétique de la (-)-patéamine A et de son analogue des-méthyle-des-amino-patéamine A (DMDA-patéamine A), a été étudiée. Nous sommes parvenus à synthétiser, et à coupler par estérification, les trois fragments nécessaires à la formation du macrocycle de la DMDA-patéamine A. L'étape clé de la synthèse, consistant à réaliser une réaction de métathèse cyclisante diène-ène a ensuite été testée, ce qui a permis d'obtenir le macrocycle. Enfin, un intermédiaire avancé de la chaîne latérale a été synthétisé, à partir du géraniol (Schéma 2).

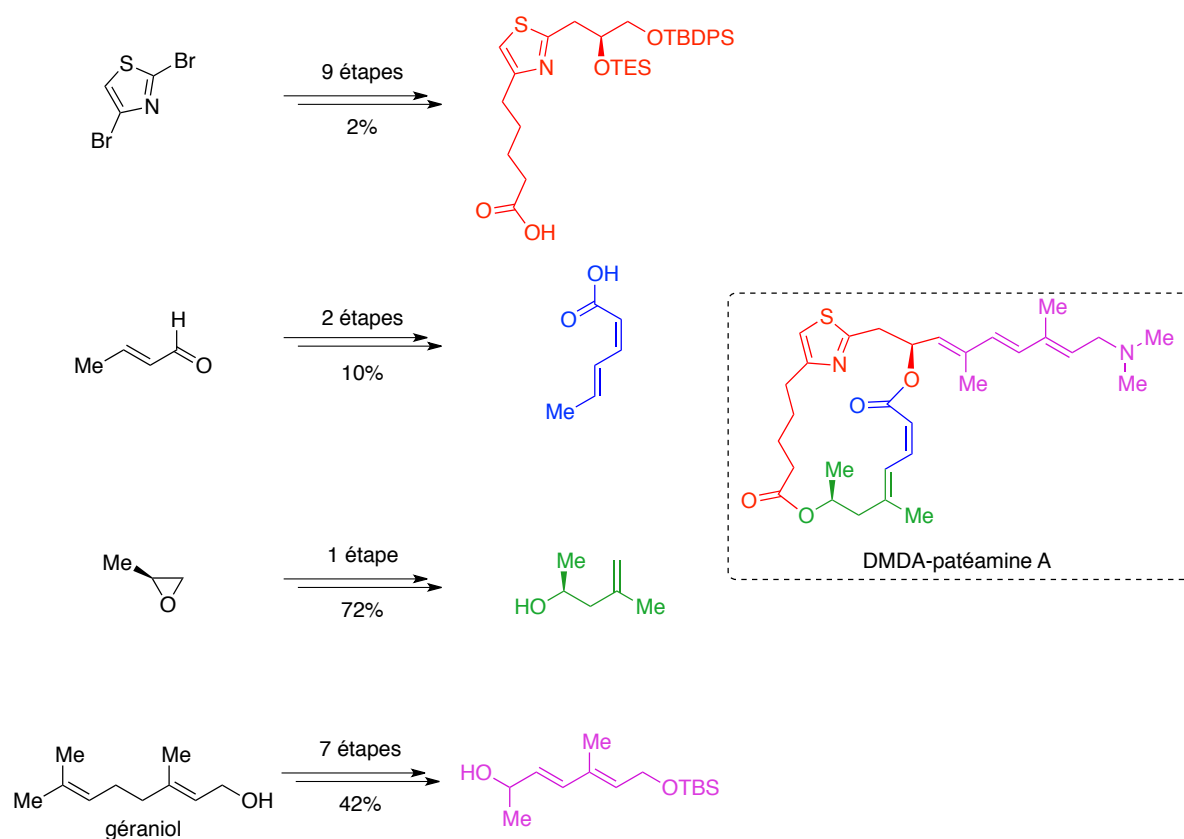


Schéma 2. Approche synthétique de la DMDA-patéamine A

Références bibliographiques

- (1) B. M. Trost, D. L. Van Vranken, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395; J. T. Mohr, B. M. Stoltz, *Chem. Asian. J.* **2007**, *2*, 1476; J. D. Weaver, A. Recio III, A. J. Greening, J. A. Tunge, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1846; A. Y. Hong, B. M. Stoltz, *Eur. J. Org.* **2013**, *14*, 2745.
- (2) J. Tsuji, H. Takahashi, M. Morikawa, *Tetrahedron Lett.* 1965, *49*, 4387.
- (3) I. Shimizu, T. Yamada, J. Tsuji, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3199.
- (4) T. Tsuda, Y. Chujo, S. I. Nishi, K. Tawara, T. Seagusa, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6381.
- (5) J. Tsuji, I. Minami, I. Shimizu, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1793.
- (6) J. Tsuji, I. Minami, I. Shimizu, *Chemistry Letters.* **1983**, 1325.
- (7) S. R. Waetzig, D. K. Rayabarapu, J. D. Weaver, J. A. Tunge, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4977.
- (8) P. M. Herrinton, K. L. Klotz, W. M. Hartley, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 678.
- (9) J. Tsuji, T. Yamada, I. Minami, M. Yuhara, M. Nisar, I. Shimizu, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2988.
- (10) A. Recio III, J. A. Tunge, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5630.
- (11) J. D. Weaver, J. A. Tunge, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4657.
- (12) J. D. Weaver, B. J. Ka, D. K. Morris, W. Thompson, J. A. Tunge, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12179.
- (13) a) H. J. Gais, G. Hellmann, H. Günther, F. Lopez, H. J. Lindner, S. Braun, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1989**, *28*, 1025. b) H. J. Gais, G. Hellmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4439.
- (14) R. Jana, R. Trivedi, J. A. Tunge, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3434.
- (15) D. K. Rayabarapu, J. A. Tunge, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13510.
- (16) G. Helmchen, A. Pfaltz, *Acc ; Chem. Res.* **2000**, *33*, 336.
- (17) B. M. Trost, J. Xu, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2846.
- (18) E. C. Burger, J. A. Tunge, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4113.
- (19) B. M. Trost, J. Xu, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17180.

- (20) B. M. Trost, J. Xu, M. Reichle, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 282.
- (21) M. Seto, J. L. Roizen, B. M. Stoltz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6873.
- (22) M. Majewski, D. M. Gleave, P. Nowak, *Can. J. Chem.* **1995**, *73*, 1616.
- (23) D. C. Behenna, J. T. Mohr, N. H. Sherden, S. C. Marinescu, A. M. Harned, K. Tani, M. Seto, S. Ma, Z. Novák, M. R. Krout, R. M. McFadden, J. L. Roizen, J. A. Enquist, D. E. White, S. R. Levine, K. V. Petrova, A. Iwashita, S. C. Virgil, B. M. Stoltz, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 14199.
- (24) D. C. Behenna, Y. Liu, J. Kim, D. E. White, S. C. Virgil, B. M. Stoltz, *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 130.
- (25) N. H. Sherden, D. C. Behenna, S. C. Virgil, B. M. Stoltz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6840.
- (26) J. A. Keith, D. C. Behenna, J. T. Mohr, S. Ma, S. C. Marinescu, J. Oxgaard, B. M. Stoltz, W. A. Goddard III. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11876.
- (27) B. M. Trost, K. Lehr, D. J. Michaelis, J. Xu, A. K. Buckl, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8915.
- (28) D. E. White, I. C. Stewart, R. H. Grubbs, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 810.
- (29) J. A. Enquist Jr, B. M. Stoltz, *Nature*. **2008**, *453*, 1228.
- (30) C. P. Amonkar, S. G. Tilve, P. S. Parameswaran, *Synthesis*. **2005**, *14*, 2341.
- (31) J. Mathews, J. Taylor, M. J. Tyte, P. A. Worthington, *Synlett*. **2005**, *3*, 538.
- (32) B. M. Trost, M. R. Machacek, A. Aponick, *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 747.
- (33) Exemples de synthèses totales: D. Blanc, J. Madec, F. Popowyck, T. Ayad, P. Phansavath, V. Ratovelomanana-Vidal, J. P. Genêt, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 943; R. B. Chhor, B. Nosse, S. Sörgel, C. Böhm, M. Seitz, O. Reiser, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 260.
- (34) G. B. Rosso, R. A. Pilli, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 185.
- (35) C. Matt, A. Wagner, C. Mioskowski, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 234.
- (36) H. A. Derbal, A-S. S. Hamed, W. A. Said, A. I. Hashem, *Phosphorus, Sulfur and Silicon*. **2001**, *175*, 153.
- (37) J. Zhang, P. G. Blazewka, D. Belmont, J. G. Davidson, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4559.

- (38) B. M. Trost, J. Xu, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9372.
- (39) M. Austeri, F. buron, S. Constant, J. Lacour, D. Linder, J. Muller, S. Tortoioli, *Pure. Appl. Chem.* **2008**, *80*, 967; E. C. Burger, J. A. Tunge, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2603.
- (40) J. Moise, S. Arseniyadis, J. Cossy, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1695.
- (41) D. C. Behenna, Y. Liu, T. Yurino, J. Kim, D. E. White, S. C. Virgil, B. M. Stoltz, *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 130.
- (42) M. Aginagalde, T. Bello, C. Masdeu, Y. Vara, A. Arrieta, F. P. Cossio, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7435.
- (43) M. G. Banwell, M. T. Jones, D. T. J. Loong, D. W. Lupton, D. M. Pinkerton, J. K. Ray, A. C. Willis, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 9252-9262.
- (44) D. Brandt, V. Bellosta, J. Cossy, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5594.
- (45) E. Yoneda, S. W. Zhang, D. Y. Zhou, K. Onitsuka, S. Takahashi, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8571.
- (46) Y. Tanabe, N. Ohno, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1560.
- (47) S. Li, B. Miao, W. Yuan, S. Ma, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 977.
- (48) J. Boukouvalas, R. P. Loach, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8109.
- (49) A. Cowell, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4193.
- (50) V. Mathews, A. Viswabandya, S. Baidya, B. George, S. Nair, A. Srivastava, *Synlett.* **2005**, *31*, 538.
- (51) F. Bellina, C. Anselmi, S. Viel, L. Mannina, R. Rossi, *Tetrahedron.* **2001**, *57*, 9997.
- (52) M. Yagoubi, A. C. F. Cruz, P. L. Nichols, R. L. Elliott, M. C. Willis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *122*, 8130.
- (53) S. B. Garber, J. S. Kingsbury, B. L. Gray, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8168.
- (54) A. J. Clark, S. R. Coles, A. Collis, D. R. Fullaway, N. P. Murphy, P. Wilson, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6311.
- (55) P. T. Northcote, J. W. Blunt, M. H. G. Munro, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6411.

- (56) D. Romo, N. S. Choi, S. Li, I. Buchler, Z. Shi, J. O. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10582.
- (57) D. Romo, R. M. Rzasa, H. A. Shea, K. Park, J. Langhenham, L. Sun, A. Akhiezer, J. O. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12237.
- (58) R. M. Rzasa, H. A. Shea, D. Romo, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 591.
- (59) G. Pattenden, D. J. Critcher, M. Remuinàn, *Can. J. Chem.* **2004**, *82*, 353.
- (60) S. E. Schaus, B. D. Brandes, J. F. Larrow, M. Tokunaga, K. B. Hansen, A. E. Gould, M. E. Furrow, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *124*, 1307.
- (61) a) M. D. Swift, A. Donaldson, A. Sutherland, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2341; b) H. M. Ko, C. W. Lee, H. K. Kwon, H. S. Chung, S. Y. Choi, Y. K. Chung, E. Lee, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2364; c) A. Krasovskiy, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3333.
- (62) E. N. Jacobsen, I. Marko, W. S. Mungall, G. Schröder, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1968.
- (63) L. Crombie, M. L. Crombie, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* **1994**, 1267.
- (64) C. Huynh, F. Derguini-Boumechal, G. Linstrumelle, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 1503.
- (65) W. R. Roush, T. A. Blizzard, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1772.
- (66) W. Zhu, M. Jiménez, W. H. Jung, D. P. Camarco, R. Balachandran, A. Vogt, B. W. Day, D. P. Curran, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9175.
- (67) G. Moura-Letts, D. P. Curran, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5.
- (68) J. Wagner, L. M. Martin Cabrejas, C. E. Grossmith, C. Papageorgiou, F. Senia, D. Wagner, J. France, S. P. Nolan, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9255.
- (69) F. X. Felpin, C. Lory, H. Sow, S. Acherar, *Tetrahedron.* **2007**, *63*, 3010.
- (70) M. T. Dinh, S. Bouzbouz, J. L. Péglion, J. Cossy, *Tetrahedron.* **2008**, *64*, 5703.
- (71) W. R. Roush, D. A. Barda, C. Limberakis, R. K. Kunz, *Tetrahedron.* **2002**, *58*, 6433.
- (72) J. K. Myers, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8959.
- (73) T. J. Hoffman, J. Dash, J. H. Rigby, S. Arseniyadis, J. Cossy, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2756.
- (74) J. F. Betzer, F. Delalogue, B. Muller, A. Pancrazi, J. Prunet, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7768.

- (75) J. W. Yang, M. T. Hechavarria Fonseca, N. Vignola, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6660.
- (76) S. Mayer, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4193.
- (77) T. J. Hoffman, J. Dash, S. Arseniyadis, J. Cossy, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2756.
- (78) J. K. Myers, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8959.
- (79) Pour une selection de revues voir: a) B. A. Keay, J. M. Hopkins, P. W. Dibble in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, Vol. 3* (Eds.: G. Jones, C. A. Ramsden), Elsevier, Amsterdam, **2008**, 571-623; b) M. d'Ischia, A. Napolitano, A. Pezzella in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, Vol. 3* (Eds.: G. Jones, C. A. Ramsden), Elsevier, Amsterdam, **2008**, 353-388; c) B. H. Lipshutz, *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 795.
- (80) H. N. C. Wong, K.-S. Yeung, Z. Yang in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, Vol. 3* (Eds.: A. R. Katritzky, C. A. Ramsden, E. F. V. Scriven, R. J. K. Taylor), Elsevier, Oxford, **2008**, 407-496.
- (81) V. Amarnath, K. Amarnath, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 301.
- (82) G. Minetto, L. F. Raveglia, A. Segà, M. Taddei, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 5277.
- (83) X. Z. Shu, X. Y. Liu, H. Q. Xiao, K. G. Ji, L. N. Guo, C. Z. Qi, Y. M. Liang, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2493.
- (84) S. Kramer, J. L. H. Madsen, M. Rottländer, T. Skrydstrup, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2758.
- (85) H. Imagawa, T. Takahiro, M. Nishizawa, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3679.
- (86) J. Y. Kang, B. T. Connell, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2379.
- (87) J. Chen, S. Ma, *Chem. Asian. J.* **2010**, *5*, 2415.