



HAL
open science

Oxyamination d'alcoxyamines catalysée par le rhodium(iii) - Agrandissement de pyrrolidines en présence de sels d'argent

Julien Escudero

► **To cite this version:**

Julien Escudero. Oxyamination d'alcoxyamines catalysée par le rhodium(iii) - Agrandissement de pyrrolidines en présence de sels d'argent. Chimie organique. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2016. Français. NNT : 2016PA066429 . tel-01948673

HAL Id: tel-01948673

<https://theses.hal.science/tel-01948673>

Submitted on 8 Dec 2018

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

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

Université Pierre et Marie Curie

Ecole doctorale 406

Laboratoire de Chimie Organique – ESPCI Paris

Oxyamination d'alcoxyamines catalysée par le rhodium(III) – Agrandissement de pyrrolidines en présence de sels d'argent

Par Julien ESCUDERO

Thèse de doctorat de Chimie Organique

Présentée et soutenue publiquement le 06 Décembre 2016

Devant un jury composé de :

Dr. Kevin CARIOU	(Rapporteur)
Dr. Olivier DAVID	(Rapporteur)
Dr. Alejandro PEREZ-LUNA	(Examineur)
Pr. Emmanuelle SCHULZ	(Examineur)
Pr. Véronique BELLOSTA	(Examineur)
Pr. Janine COSSY	(Directeur de thèse)

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier le Pr Janine Cossy de m'avoir accueilli dans son laboratoire pour ma thèse. J'ai pu travailler dans un environnement agréable et dans de très bonnes conditions. Merci également pour votre confiance et tous les conseils que vous m'avez apportés tout au long de ces trois dernières années.

Je souhaite également remercier le Pr Véronique Bellosta qui m'a encadré pendant ma thèse. Un très grand merci pour votre bonne humeur quotidienne, votre disponibilité et votre patience. Votre soutien ainsi que vos conseils m'ont été très utiles pour surmonter les moments difficiles de ces trois ans très enrichissants passés à vos côtés.

Je voudrais remercier le Dr Kevin Cariou (ICSN), le Dr Oliver David (Institut Lavoisier de Versailles), le Dr Emmanuelle Schulz (Université Paris-Sud) et le Dr Alejandro Perez-Luna (UPMC) pour avoir accepté de juger mon travail en faisant partie de mon jury de thèse.

Je souhaite remercier également les différents membres permanents du laboratoire pour leur accueil, leurs conseils et leur bonne humeur ; merci à Christophe Meyer, à Amandine Guérinot, à Domingo Gomez-Pardo, à Stelios Arsenyadis et à Andrei Corbu. Merci également à Arthur Duprat de sa disponibilité, entre autres, pour les problèmes informatiques et à Thomas Aubineau, responsable de la RMN, pour sa disponibilité et son efficacité. Je remercie Isabelle et Hélène pour leur travail qui facilite beaucoup la vie au laboratoire.

Je souhaite maintenant remercier l'ensemble des membres du LCO (stagiaires, thésards, post-docs, ATER...) avec qui j'ai eu le plaisir de travailler tout au long de ma thèse. Merci à Elodie et Damien de m'avoir accueilli, montré le fonctionnement du labo et pour leurs conseils qui m'ont beaucoup appris. Je remercie chaleureusement « l'équipe du midi » composée, au fil des années, de Thomas, Alexandra, Andres, Cyril, Romain, Baba, Kevin, Etienne, David, Tatiana, Alexandre et les autres qui ne sont venus que quelques fois. Ça a été très agréable que déjeuner avec vous et de discuter sur des sujets aussi bien variés que passionnants, c'était génial de vous avoir ! Je souhaiterais remercier tous particulièrement les post-docs Pierrick, Cyril, Romain, Pierre-Antoine, Mélanie, Tatiana, Johan, Thibaud, Morgan, Thomas qui m'ont appris tellement de choses, que ce soit en chimie ou dans d'autres domaines, et avec qui j'ai également pu partager nombres d'idées et pensées. Je vous souhaite sincèrement le meilleur pour l'avenir. Merci également à tous les autres membres du labo pour l'ambiance très agréable que vous avez créée, je vous souhaite à tous bon courage pour la suite. Merci à l'équipe Meyers : Les deux Guillaume ; Florence ; Alexandre ; Jean-Philippe ; merci à l'équipe Domingo : Sarah ; Zeina ;

Gaël ; Alexandre, merci à l'équipe Arsenyadis : Amandine ; Morgan ; Marlon ; Tao, merci à l'équipe Andrei : Laurent, merci à l'équipe Guérinot : Baptiqte ; Johan ; Laurine ; Claire.

Je souhaite remercier à présent ma famille, en particulier mes parents et mes frères qui m'ont toujours soutenu et poussé. C'est grâce à eux et pour eux que j'en suis là aujourd'hui. Merci également à ma chérie Chloé qui me supporte et me soutient chaque jour dans les bons et moins bons moments.

Je terminerai en remerciant mes amis, qu'ils soient du collège, du lycée, de l'école d'ingé ou d'ailleurs, merci à tous pour votre soutien. Une pensée particulière pour les amis chimistes de Clermont : Romain, Alex, Jean, Thomas, Guillaume et Mathieu, merci les gars !

Sommaire

Remerciements	1
Liste des abréviations	7
Introduction générale	11
Chapitre 1 : Bibliographie : Etude de la réactivité des alcoxyamines insaturées	15
I. Introduction	17
II. Cyclisations électrophiles d'éthers insaturés d'hydroxylamines	18
II.1. Cyclisations électrophiles d'alcoxyamines O-alcénylées	18
II.1.1. Réactions d'halocyclisation	18
II.1.2. Réactions de séléno-cyclisation	21
II.1.3. Cyclisation électrophile catalysée par un complexe de fer(III)	23
II.2. Cyclisations électrophiles d'alcoxyamines O-allénylées	24
II.2.1. Cyclisation catalysée par des complexes d'or(I).....	24
II.2.2. Cyclisation à l'aide d'autres acides de Lewis ou de Brønsted	28
II.3. Cyclisations électrophiles d'alcoxyamines O-alcynylées	30
II.3.1. Réactions d'iodocyclisation et de séléno-cyclisation	30
II.3.2. Cyclisations catalysées par des complexes d'or, d'argent ou de cuivre... 31	
III. Cyclisations par des métaux de transition	34
III.1. Carboamination catalysée par des complexes de palladium(0)	34
III.2. Carboxyamination catalysée par des complexes de palladium(II)	36
III.3. Mécanisme des réactions de carbo- et carboxyamination	38
III.4. Amination oxydante catalysée par des complexes de palladium(II)	40
III.5. Oxyamination catalysée par des complexes de cuivre(II)	41
IV. Autres réactions de cyclisation et réarrangements d'alcoxyamines insaturées	42
IV.1. Cyclisation par addition conjuguée	42

IV.2. Cyclisation par ozonolyse	44
IV.3. Cyclisation par l'intermédiaire d'espèces radicalaires	45
IV.4. Réarrangements [2,3]-sigmatropiques	48
V. Conclusion	51
Chapitre 2 : Oxyamination d'alcoxyamines insaturées catalysée par des complexes de rhodium(III)	53
I. Rappels bibliographiques : Activation C–H catalysée par des complexes de rhodium(III)	55
I.1. Activation de liaisons Csp²–H.....	55
I.1.1. Formation de liaisons C–C	56
I.1.2. Formation de liaisons C–Y	62
I.2. Activation de liaisons Csp³–H.....	64
I.2.1. Activation de liaisons C–H allyliques	64
I.2.2. Activation de liaisons C–H benzyliques	66
I.2.3. Activation de liaisons Csp ³ –H non activées	67
II. Objectif du projet	69
II.1. Tests préliminaires	70
II.2. Rappels bibliographiques sur les réactions d'oxyamination cyclisantes de composés alcénylés.....	71
II.2.1. Oxyamination cyclisante à partir d'amines alcénylées	71
II.2.2. Oxyamination cyclisante à partir d'alcools alcénylés.....	73
II.2.3. Oxyamination intramoléculaire à partir d'alcoxyamines	76
III. Synthèse d'éthers insaturés d'alcoxyamines	78
III.1. Stratégie générale	78
III.2. Synthèse d'alcoxyamines insaturées contenant des substituants aliphatiques.....	79
III.2.1. Synthèse d' <i>O</i> -bis-homoallyloxyamines insaturées <i>N</i> -tosylées possédant une double liaison monosubstituée.....	79

III.2.2. Synthèse d' <i>O</i> -bis-homoallyloxyamines insaturées <i>N</i> -tosylées possédant une double liaison di- ou trisubstituée	82
III.2.3. Synthèse d' <i>O</i> -5-hexényloxyamines insaturées <i>N</i> -tosylées.....	86
III.2.4. Synthèse d' <i>O</i> -bis-homoallyloxyamines <i>N</i> -protégées	88
III.3. Synthèse d'alcoxyamines insaturées contenant des substituants possédant des hétéroatomes	89
III.3.1. Synthèse d'alcoxyamines bis-homoallyliques insaturées contenant un acétonide.....	89
III.3.2. Synthèse d'alcoxyamines bis-homoallyliques insaturées contenant un alcool ou un éther silylé	93
III.3.3. Synthèse d'alcoxyamines bis-homoallyliques insaturées contenant une amine protégée	97
IV. Optimisation des conditions réactionnelles	98
V. Champ d'application et limites	101
V.1. Influence de la nature des substituants	101
V.2. Influence de la substitution de la double liaison.	103
V.3. Formation de tétrahydropyranes	106
V.4. Influence du groupement protecteur de l'azote.....	108
V.5. Coupure du groupement tosyle.....	109
V.6. Valorisation de la méthode : accès à des dérivés bicycliques	110
VI. Etude du mécanisme	112
VI.1. Hypothèses.....	112
VI.2. Eléments pour appuyer les hypothèses mécanistiques	115
VI.3. Proposition de mécanisme	117
VII. Conclusion	118
Chapitre 3 : Agrandissements de pyrrolidines 2-iodométhylées	121
I. Introduction	123
II. Résultats préliminaires	124
II.1. Iodocyclisation d'<i>O</i>-bis-homoallyloxyamines.....	124
II.2. Fluoruration d'oxazinanones iodométhylés	125

III. Rappel bibliographiques sur l'agrandissement de pyrrolidines	129
III.1. Agrandissement de pyrrolidines sous contrôle thermodynamique	130
III.1.1. Cas des pyrrolidines 2-halométhylées.....	130
III.1.2. Agrandissement de prolinols.....	132
III.2. Agrandissement de pyrrolidines sous contrôle cinétique	136
III.2.1. A partir de pyrrolidines 2-halogénées.....	136
III.2.2. A partir de prolinols.....	140
IV. Comparaison avec notre résultat préliminaire	146
V. Résultats et discussion	147
V.1. Passage par un aziridinium	147
V.2. Agrandissement de pyrrolidines en deux temps	149
V.3. Champ d'application	153
V.3.1. Variation du nucléophile	153
V.3.2. Cas des énolates et alcoolates de sodium	156
V.3.3. Cas particulier d'AgBF ₄	159
VI. Conclusion	162
Conclusion générale	148
Annexe	169
Partie expérimentale	173
Rhodium(III)-catalysed intramolecular oxyamination of unsaturated alcoxyamines	177
Ring expansion of 2-iodomethylated pyrrolidines	305
Annexe	331

Liste des abréviations

Å	angström
Ac	acétyle
Alk	alkyle
Alloc	allyloxy-carbonyle
Am	amyle
app	apparent
APTS	acide <i>para</i> -toluènesulfonique
Ar	aromatique
atm	atmosphère
BINAP	2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle
Bn	benzyle
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyle
Bs	<i>para</i> -bromobenzènesulfonyle (brosyle)
Bu	butyle
Bz	benzoyle
Cbz	benzyloxy-carbonyle
CCM	chromatographie sur couche mince
coll	collidine
Cp*	1,2,3,4,5-pentaméthylcyclopentadiényle
CSA	Acide 10-camphresulfonique
Cy	cyclohexyle
Cycloalk	cycloalkyle
DAST	trifluorure de diéthylaminosoufre
dba	dibenzylidèneacétone
DBAB	diazodicarboxylate de <i>tert</i> -butyle
DIAD	diazodicarboxylate d'isopropyle
DIBAL-H	hydrure de diisobutylaluminium

DMAP	4-(<i>N,N</i> -diméthylamino)pyridine
DMF	diméthylformamide
DMSO	diméthylsulfoxyde
Δ	chauffage
EDCI	1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide
ee	excès énantiomérique
EI	impact électronique (electronic impact)
eh	2-éthylhexanoate
éq	équation
équiv	équivalent
esp	acide tétraméthyl- <i>mé</i> ta-benzènedipropanoïque
Et	éthyle
GD	groupement directeur
h	heure
hν	lumière
HetAr	hétéroaromatique
HRMS	spectrométrie de masse haute résolution (high resolution mass spectrometry)
Hz	hertz
IBX	acide 2-iodoxybenzoïque
IR	infrarouge (infrared)
<i>i</i> Pr	isopropyle
LDA	diisopropylamidure de lithium
<i>m</i>	<i>mé</i> ta
Me	méthyle
min	minute
MOM	méthoxyméthyle
Mp	point de fusion (melting point)
Ms	méthanésulfonyle (mésyle)
MS	spectrométrie de masse (mass spectrometry)
μw	micro-ondes

NBA	<i>N</i> -bromoacétamide
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimide
NMR	nuclear magnetic resonance
Ns	<i>para</i> -nitrobenzènesulfonyle (nosyle)
Nu	nucléophile
<i>o</i>	<i>ortho</i>
oct	octanoate
[Ox]	oxydation
<i>p</i>	<i>para</i>
PF ₆ ⁻	acide perfluoropropanoïque
Ph	phényle
Pht	phtalimide
Piv	pivaloyle
PMB	<i>para</i> -méthoxybenzyle
PNB	<i>para</i> -nitrobenzoyle
PNO	<i>N</i> -oxyde de pyridine
ppm	partie par million
PPTS	<i>para</i> -toluènesulfonate de pyridinium
Pr	propyle
PS	supporté sur résine polymérique
quant	quantitatif
rd	rapport diastéréoisomérique
Rdt	rendement
rt	room temperature
RMN	résonance magnétique nucléaire
SFC	chromatographie en phase supercritique
<i>t</i>	<i>tert</i>
temp.	température
t.a.	température ambiante

TBA	tétra- <i>n</i> -butylammonium
TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphénylesilyle
TBS	<i>tert</i> -butyldiméthylesilyle
Tces	sulfamate de trichloroéthyle
TEMPO	(2,2,6,6-tétraméthylpipéridin-1-yl)oxyl
TLC	thin layer chromatography
Tf	trifluorométhanesulfonyle
TFA	acide trifluoroacétique
TFAA	anhydride trifluoroacétique
THF	tétrahydrofurane
THP	tétrahydropyranyle
TIPS	triisopropylesilyle
TMG	1,1,3,3-tétraméthylguanidine
TMS	triméthylesilyle
Tr	triphénylméthyle (trityle)
<i>trig</i>	trigonal
Ts	<i>para</i> -toluènesulfonyle (tosyle)
XtalFluor-E	tétrafluoroborate de <i>N,N</i> -diéthyl- <i>S,S</i> -difluorosulfiliminium

Introduction générale

Les hétérocycles azotés ou oxygénés sont des motifs très largement répandus dans les composés naturels et biologiquement actifs et la préparation des hétérocycliques constitue un domaine à part entière de la synthèse organique.^{1,2} Les hétérocycles contenant à la fois un atome d'azote et un atome d'oxygène sont également des structures intéressantes et de nombreux travaux de recherche ont été consacrés à l'élaboration de ces composés.

Les alcoxyamines insaturées sont des précurseurs intéressants pour la synthèse d'hétérocycles azotés et/ou oxygénés car elles contiennent à la fois un atome d'azote et un atome d'oxygène au sein de leur structure et peuvent donc permettre l'accès à des hétérocycles azotés, oxygénés et aussi à des hétérocycles comportant à la fois un atome d'azote et un atome d'oxygène (Schéma 1).

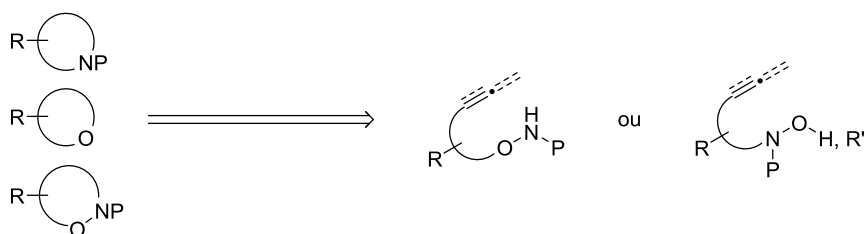


Schéma 1

Au cours de nos travaux, nous nous sommes intéressés au développement de nouvelles voies d'accès à des hétérocycles à partir d'éthers insaturés d'alcoxyamines.

Le premier Chapitre de ce manuscrit est consacré à l'étude bibliographique de la réactivité de ces alcoxyamines insaturées.

Dans un second Chapitre sont présentés nos résultats concernant le développement d'une méthode d'oxyamination intramoléculaire d'alcoxyamines *O*-alcénylées par traitement de celles-ci en conditions d'activation de liaison C–H en présence de rhodium(III).

Nous décrivons dans le troisième Chapitre comment l'iodocyclisation d'une alcoxyamine *O*-alcénylée nous a amenée à mettre au point une réaction d'agrandissement de cycle de *N*-tosylpyrrolidines 2-iodométhylées en présence de sels d'argent.

¹ Naito, T. *Chem. Pharm. Bull.* **2008**, *56*, 1367–1383.

² Cossy, J.; Guérinot, A. *Advances in Heterocyclic Chemistry* Scriven EFV., Ed.; Elsevier, Oxford, UK, **2016**, 107–142.

Avant-propos sur la numérotation des composés

Les composés présentés dans ce manuscrit seront numérotés de la façon suivante, selon leur ordre d'apparition dans le texte :

- Les numéros de molécules décrites dans le chapitre X seront précédés du chiffre **X**.
- Les numéros de molécules se rapportant à des résultats exposés dans la bibliographie seront précédés de la lettre **B**.
- Les numéros de molécules correspondant à une structure-type ou à une formule générale intervenant dans les schémas rétrosynthétiques seront précédés de la lettre **R**.
- Les composés synthétisés lors de nos travaux seront numérotés à partir de **1** dans chaque chapitre.
- Les numéros de molécules correspondant à des états de transitions seront précédés des lettres **ET**.
- Les numéros des molécules décrites dans l'annexe X seront précédés des lettres **AX**.

Chapitre 1 :

Bibliographie :

Etude de la réactivité des alcoxyamines insaturées

I. Introduction

Les alcoxyamines insaturées sont des structures intéressantes. Outre une insaturation, elles possèdent deux hétéroatomes : un atome d'azote et un atome d'oxygène liés entre eux par une liaison covalente simple. De par leur structure, les alcoxyamines insaturées permettent d'accéder à différents types d'hétérocycles, saturés ou insaturés, mono- ou bis-hétéroatomiques, et à des composés acycliques par formation d'une liaison carbone–azote ou d'une liaison carbone–oxygène intramoléculaire.

Sous la dénomination « alcoxyamines insaturées », il faut distinguer deux catégories de composés : les éthers insaturés d'hydroxylamines de formule générale **1.B1** et les amines insaturées *N*-hydroxylées ou *N*-alcoxylées de formule générale **1.B2** (Schéma 2).

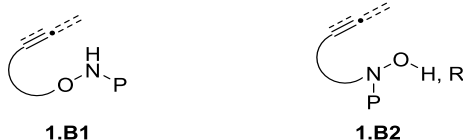


Schéma 2

Les composés utilisés par la suite dans cette thèse (Chapitres II et III) étant tous des alcoxyamines du type de **1.B1**, nous limiterons notre étude bibliographique à l'étude de la réactivité de ces composés. Nous nous concentrerons sur les réactions faisant intervenir à la fois l'insaturation (double liaison, allène ou triple liaison) et le motif alcoxyamine et conservant les deux hétéroatomes d'azote et d'oxygène dans la molécule finale.

II. Cyclisations électrophiles d'éthers insaturés d'hydroxylamines

De par leur structure, les alcoxyamines insaturées se prêtent particulièrement bien aux cyclisations induites par des espèces électrophiles. En effet, à l'aide d'espèces électrophiles telles que des sources d'halogène électrophile ou des acides de Lewis, il est possible d'activer l'insaturation présente dans les alcoxyamines pour permettre l'attaque nucléophile de l'atome d'azote ou de l'atome d'oxygène sur celle-ci. Dans le cas des alcoxyamines insaturées **1.B1**, c'est l'atome d'azote qui est impliqué dans la cyclisation conduisant à un hétérocycle par création d'une liaison carbone-azote. Ces réactions seront présentées selon la nature de l'insaturation présente dans le substrat.

II.1. Cyclisations électrophiles d'alcoxyamines O-alcénylées

II.1.1. Réactions d'halocyclisation

Le groupe de Studer³ a réalisé une étude générale de l'halocyclisation des éthers homoallyliques d'hydroxylamines (Schéma 3). Lors de cette étude, les auteurs ont observé que le traitement de l'alcoxyamine non protégée **1.B3** en présence de différents agents d'halogénéation électrophiles (*t*-BuOCl, NBS, NIS) ne permettait pas d'isoler les isoxazolidines attendues **1.B5** (X = Cl, Br, I) mais les 2-isoxazolines correspondantes **1.B4** résultant de l'oxydation *in situ* des isoxazolidines **1.B5** intermédiairement formées (Schéma 3). Cette étape d'oxydation, plus rapide que l'étape de cyclisation, met en jeu l'halogénéation de l'amine libre **1.B5**, donnant lieu à l'isoxazolidine *N*-halogénée **1.B6**, suivie d'une élimination de HX.

³ Janza, B.; Studer, A. *Synthesis* **2002**, 2117–2123.

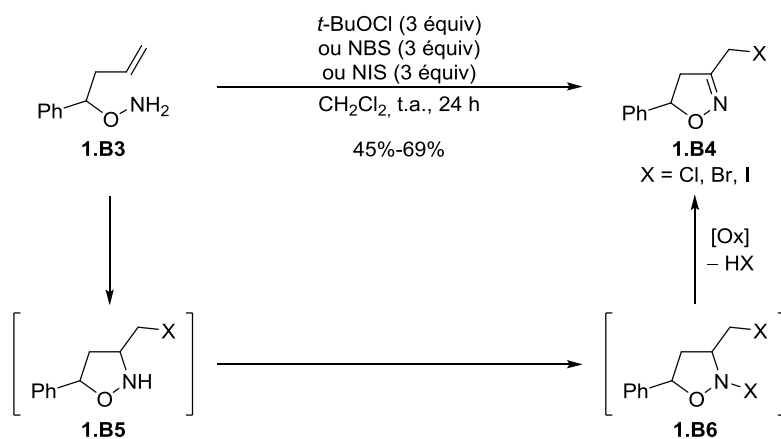


Schéma 3

Il est possible d'éviter cette réaction d'oxydation en travaillant avec des alcoxyamines *O*-homoallyliques *N*-protégées.³ Les auteurs sont parvenus à obtenir différentes isoxazolidines halométhylées **1.B8** avec des bons rendements et de bonnes diastéréosélectivités, en faveur des composés de configuration *cis*, en réalisant l'halocyclisation des *N*-sulfonyl et des *N*-acétyl alcoxyamines **1.B7** avec NaOCl , NBS , NIS ou I_2 (Schéma 4).

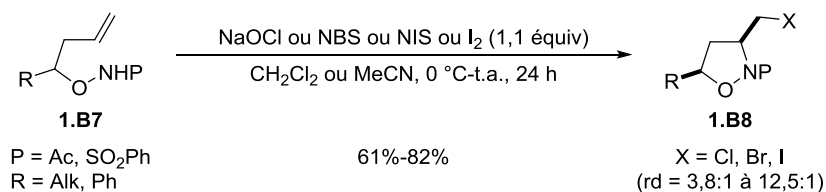


Schéma 4

Le groupe de Moriyama et Togo⁴ a mis au point des conditions de bromocyclisation 5-*exo* d'éthers homoallyliques de *N*-sulfonylhydroxylamines, à l'aide de bromure de potassium et d'oxone, permettant de libérer *in situ* des ions bromonium, sans générer de déchets organiques. Dans ces conditions, les *N*-tosyl-*O*-alcényloxyamines **1.B9** ont été transformées en isoxazolidines bromométhylées **1.B10** avec de très bons rendements et de bonnes diastéréosélectivités, indépendamment de la position des substituants placés sur l'insaturation (Schéma 5).

⁴ Moriyama, K.; Izumisawa, Y.; Togo, H. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 7249–7255.

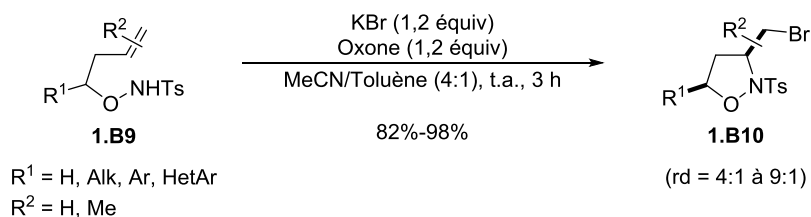


Schéma 5

Il est intéressant de signaler que la bromoamination d'alcoxyamines *O*-allyliques permet également d'accéder à des isoxazolidines selon un processus de cyclisation 5-*endo*. L'équipe de Czekelius⁵ a montré que le traitement des *N*-tosylalcoxyamines **1.B11** par le *N*-bromoacétamide (NBA) conduisait aux isoxazolidines **1.B12** contenant un atome de brome fixé sur l'hétérocycle (Schéma 6). Les isoxazolidines **1.B12** ont été isolées avec d'excellentes diastéréosélectivités liées au passage par l'état de transition **1.ET1** permettant de minimiser les interactions stériques. Il faut noter que la présence de substituants aromatiques attracteurs ou de certains groupements alkyles en position terminale de l'alcène peuvent conduire à l'inhibition totale de la réaction. La bromoamination peut permettre d'accéder à des composés bicycliques intéressants de type **1.B14**.

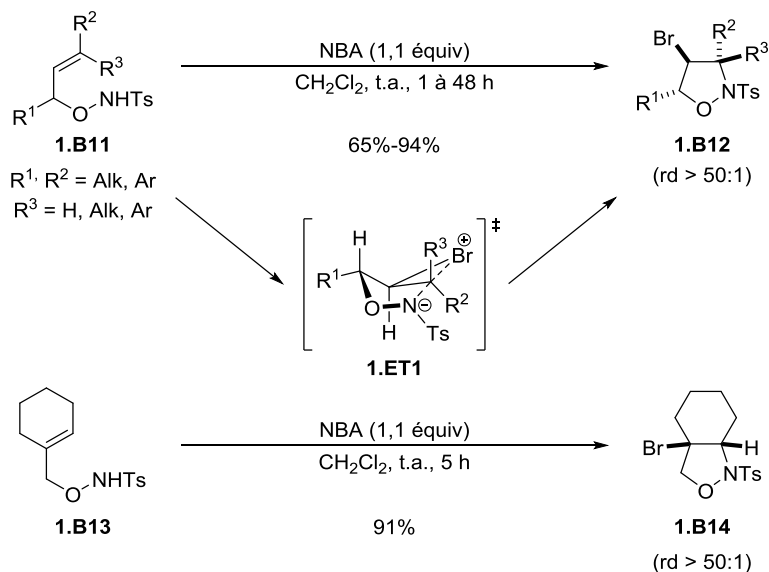


Schéma 6

Les groupes de Moriyama et Togo⁴ et de Czekelius⁵ ont mené des études mécanistiques pour tenter de comprendre le fonctionnement de la réaction de bromocyclisation des

⁵ Egart, B.; Lentz, D.; Czekelius, C. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 2490–2499.

alcoxyamines *O*-alcénylées. Deux hypothèses ont été proposées pour expliquer la formation des hétérocycles obtenus (Schéma 7). Selon la première hypothèse, le bromonium généré dans le milieu réactionnel réagirait directement avec la double liaison pour former l'intermédiaire ponté **1.B16**, puis une attaque nucléophile de l'azote permettrait d'obtenir l'isoxazolidine. Selon la deuxième hypothèse, l'atome d'azote attaquerait le bromonium pour donner l'espèce *N*-bromée **1.B17**, qui évoluerait spontanément vers l'intermédiaire **1.B18** puis vers la formation de l'isoxazolidine. Si les expériences de bromoamination compétitives réalisées par le groupe de Moriyama et Togo semblent confirmer la première hypothèse, les études RMN entreprises par Czekelius sont davantage en faveur de la deuxième hypothèse. Ces résultats suggèrent que les deux mécanismes proposés sont plausibles et pourraient être, soit dépendants du substrat, soit en compétition lors des réactions de bromocyclisation.

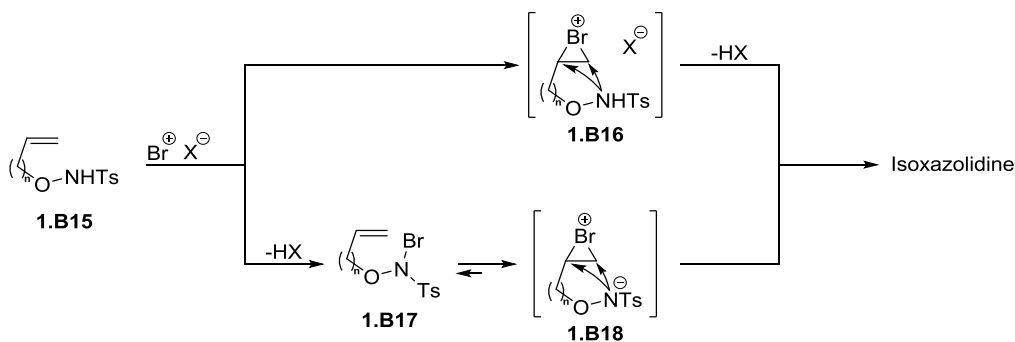
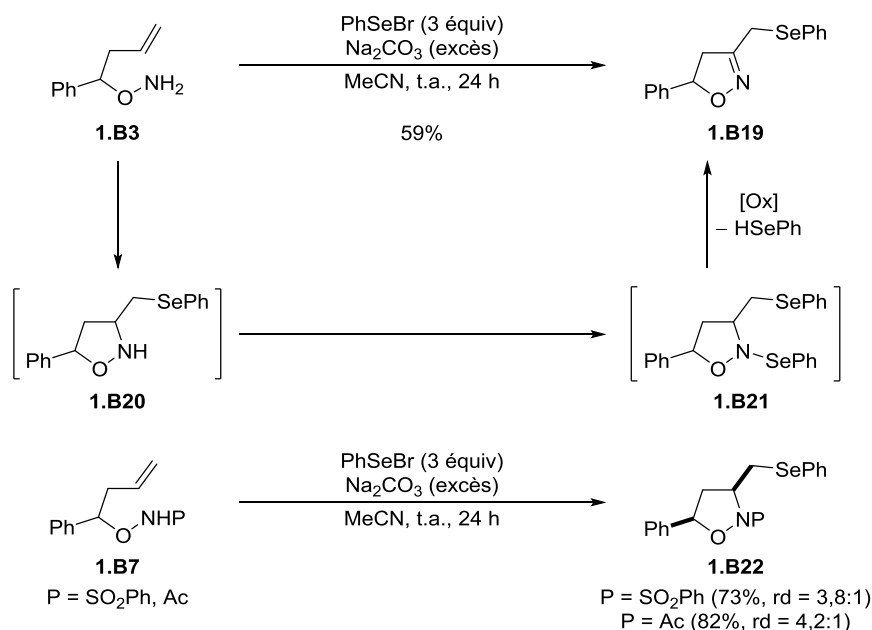


Schéma 7

Les réactions d'haloamination des *O*-alcényloxyamines permettent d'obtenir une diversité de 2-isoxazolines halométhylées ou d'isoxazolidines halogénées selon la longueur de la chaîne insaturée. Signalons que, de manière similaire, des réactions de sélénoacyclisation permettent de préparer des composés analogues dans lesquels l'halogène est remplacé par un atome de sélénium.

II.1.2. Réactions de sélénoacyclisation

Le groupe de Studer³ a montré que l'utilisation du bromure de phénylsélénium permettait de réaliser la sélénoacyclisation 5-*exo* d'alcoxyamines *O*-homoallyliques. Comme lors des réactions d'halocyclisation (cf. Schémas 2 et 3), l'alcoxyamine insaturée non protégée **1.B3** a conduit à la 2-isoxazoline sélénométhylée **1.B19** tandis que les alcoxyamines protégées **1.B7** ($\text{P} = \text{SO}_2\text{Ph}$ ou Ac) ont conduit aux isoxazolidines sélénométhylées attendues **1.B22** avec de bons rendements et de bonnes diastéréosélectivités en faveur des composés *cis* (Schéma 8).



Sch\u00e9ma 8

La pr\u00e9paration d'isoxazolidines par s\u00e9l\u00e9noamination 5-*endo* \u00e0 partir d'\u00e9thers allyliques d'hydroxylamines a \u00e9t\u00e9 d\u00e9velopp\u00e9e par l'\u00e9quipe de Tiecco (Sch\u00e9ma 9).⁶ La cyclisation des alcoxyamines **1.B23** a fourni les isoxazolidines s\u00e9l\u00e9ni\u00e9es **1.B24** avec de bons rendements et poss\u00e9dant une relation *trans* entre les groupes SePh et R r\u00e9sultant de l'ouverture *anti* de l'ion pont\u00e9 s\u00e9l\u00e9niranium **1.B25**. La m\u00eame relation st\u00e9r\u00e9ochimique *trans* a \u00e9t\u00e9 observ\u00e9e entre les groupements SePh et Ph au sein des isoxazolidines **1.B27** et **1.B29** issues respectivement des alcoxyamines **1.B26** et **1.B28** substitu\u00e9es par un groupement m\u00e9thyle en position allylique. En revanche, dans le cas de ces deux substrats, le contr\u00f4le de la st\u00e9r\u00e9ochimie relative entre les groupements SePh et Me d\u00e9pend de la nature du groupement protecteur de l'atome d'azote. Lorsque l'azote est *N*-alkyl\u00e9 (**1.B26**), aucun contr\u00f4le n'est observ\u00e9 (rd = 1:1) alors que l'alcoxyamine *N*-ac\u00e9tyl\u00e9e **1.B28** conduit majoritairement au st\u00e9r\u00e9oisom\u00e8re **1.B29** de configuration *trans/trans* avec une s\u00e9lectivit\u00e9 de 8:1.

⁶ (a) Tiecco, M.; Testaferri, L.; Tingoli, M.; Santi, C. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 163–166; (b) Tiecco, M.; Testaferri, L.; Tingoli, M.; Marini, F. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, *25*, 237–238.

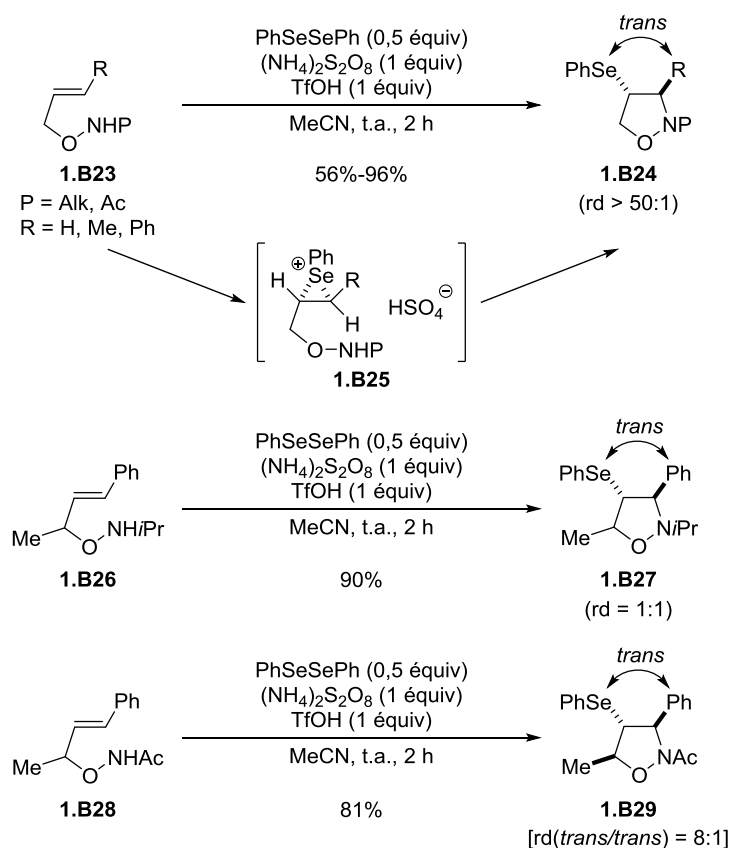


Schéma 9

La réaction de séléno-cyclisation d'alcénoxyamines vient en complément des réactions d'halocyclisation et donne accès à de nouvelles isoxazolines et isoxazolidines. Dans ces réactions, un inconvénient majeur est l'utilisation de quantités stœchiométriques de réactifs électrophiles (réactif d'halogénéation ou de sélénation). Des cyclisations électrophiles d'alcénoxyamines insaturées ont été développées dans des conditions catalytiques, en ayant recouru à des espèces acides ou métalliques.

II.1.3. Cyclisation électrophile catalysée par un complexe de fer(III)

Des travaux réalisés dans notre laboratoire⁷ ont montré que l'utilisation en quantité catalytique de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ permettait de réaliser l'amination allylique intramoléculaire d'*O*-homoallyloxyamines contenant un motif acétate allylique (**1.B30**) donnant ainsi accès aux isoxazolidines insaturées **1.B31** (Schéma 10). Le sel de Fe(III) provoquerait la formation du carbocation **1.B32** avec départ du groupement oxygéné $-\text{OR}^4$, ce qui permettrait à l'atome d'azote de réaliser une attaque nucléophile et de former l'hétérocycle. Les isoxazolidines

⁷ Cornil, J.; Guérinot, A.; Reymond, S.; Cossy, J. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10273–10287.

obtenues sont majoritairement de configuration *cis*. Il a été montré que cette méthode permettait également d'accéder à des 1,2-oxazinanés **1.B34** mais sans diastéréosélectivité.

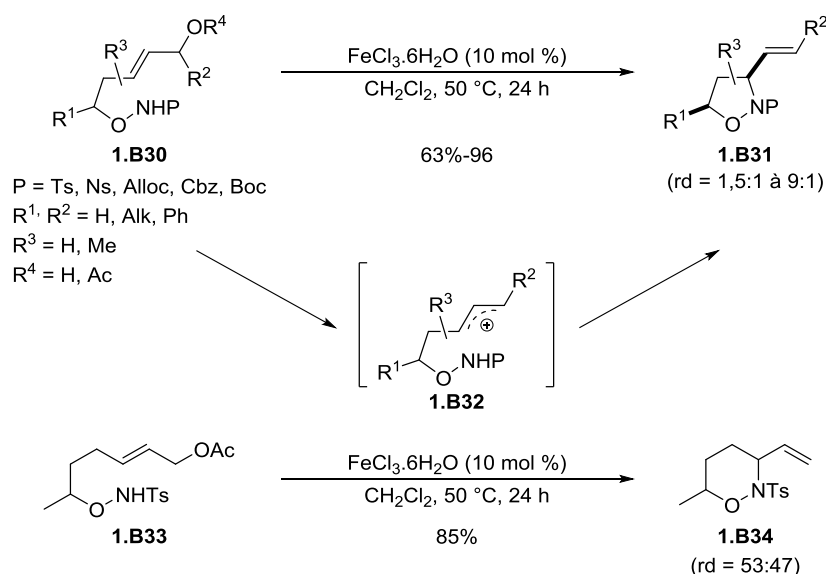


Schéma 10

Dans tous les exemples présentés jusqu'ici, l'insaturation mise en jeu lors de la cyclisation électrophile est une double liaison. Des exemples de cyclisations électrophiles d'éthers insaturés d'hydroxylamines ont été décrits avec des allènes ou des alcynes.

II.2. Cyclisations électrophiles d'alcoxyamines *O*-allénylées

II.2.1. Cyclisation catalysée par des complexes d'or(I)

Le groupe de Shi⁸ s'est intéressé à la réactivité des alcoxyamines *O*-homoalléniques contenant un motif cyclopropanediester vinylidène **1.B35** (Schéma 11). Lorsque ces composés ont été traités par un complexe d'or(I) cationique en présence d'un équivalent d'eau, l'isoxazolidine carbonylée **1.B36** a été obtenue. Les auteurs ont montré que la cétone **1.B36** résultait de l'hydratation de l'alcyne **1.B37** préalablement formé par une hydroamination 5-*exotrig* de l'allène activé par l'or suivie de l'ouverture du cyclopropane. En effet, lorsque l'*O*-allényloxyamine **1.B38** a été soumise au même complexe d'or(I) dans des conditions anhydres en présence de tamis moléculaire, c'est l'isoxazolidine acétylénique **1.B39** qui a été

⁸ Wu, L.; Shi, M. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13160–13165.

obtenue. Cette dernière a ensuite été soumise aux conditions de cyclisation en présence d'or(I) ce qui a conduit à l'isoxazolidine carbonylée **1.B36**.

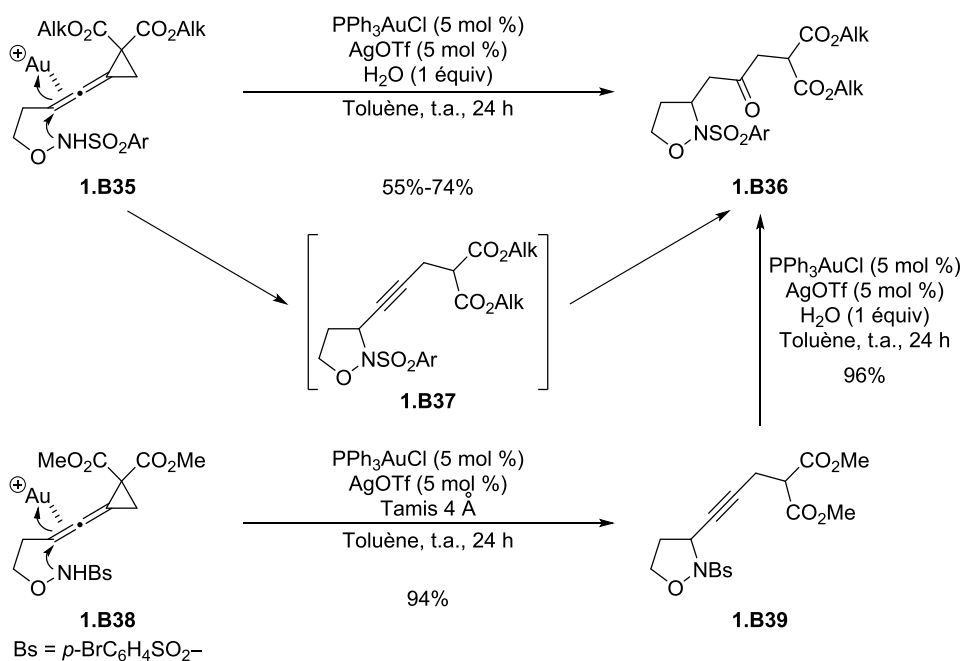


Schéma 11

L'hydroamination intramoléculaire 5-*exo* d'éthers homoalléniques d'hydroxylamines permet également d'accéder à des hétérocycles optiquement enrichis en utilisant des complexes d'or possédant des ligands chiraux. C'est ce qu'a démontré le groupe de Toste⁹ en réalisant la cyclisation électrophile des carbamates d'alcoxyamines **1.B40** et **1.B43** pour obtenir respectivement les isoxazolidines **1.B42** et les 1,2-oxazinanones **1.B44** optiquement actifs qui ont été isolés avec des excès énantiomériques allant jusqu'à 99% (Schéma 12). L'énantiosélectivité de la réaction est induite grâce à l'utilisation de différents complexes d'or(I) chiraux. Pour les exemples présentés dans le Schéma 12, c'est le complexe (*R*)-**1.B41** qui a donné les meilleurs résultats en termes d'énantiosélectivité. En revanche, si des modifications sont apportées au substrat **1.B40** au niveau du groupement protecteur de l'azote ou par ajout de substituants en α ou β du motif allénique, l'utilisation d'autres complexes d'or(I) chiraux s'avère nécessaire.

⁹ Lalonde, R. L.; Wang, Z. J.; Mba, M.; Lackner, A. D.; Dean Toste, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 598–601.

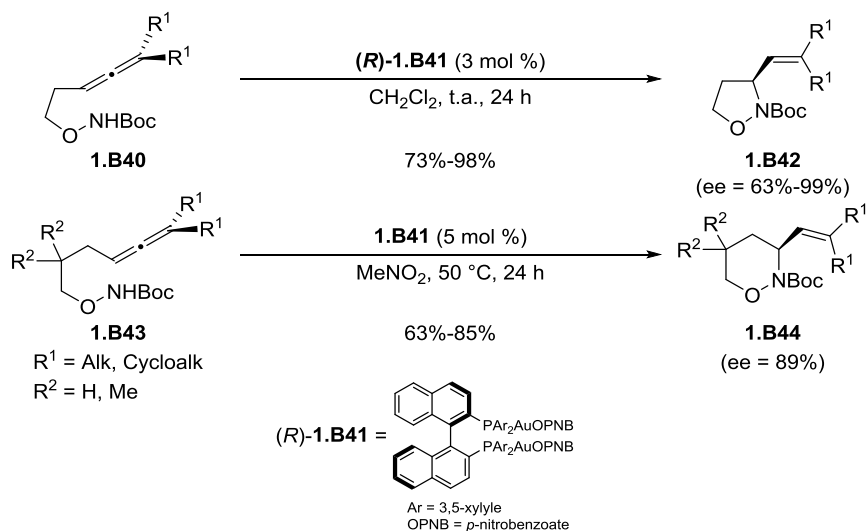


Schéma 12

Il est donc possible d'accéder à des hétérocycles saturés par cyclisation d'alloxyamines *O*-homoalléniques en présence d'or. En revanche, l'application de conditions similaires à des alloxyamines *O*-alléniques, c'est-à-dire possédant un carbone de moins sur la chaîne étherée, permet d'obtenir des hétérocycles insaturés. L'équipe de Krause¹⁰ a montré que les *O*-allényloxyamines non protégées **1.B45**, sous l'action du complexe d'or(I) cationique **1.B46**, se transformaient en 2-isoxazolines **1.B47** (Schéma 13). Les produits ont été obtenus avec d'excellentes diastéréosélectivités en faveur de la relation *cis* entre les substituants que les auteurs attribuent au mode de cyclisation 5-*endo* supposé, conduisant à l'énamine **1.B48** qui s'isomériserait spontanément en l'isoxazoline **1.B47**.

¹⁰ Winter, C.; Krause, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6339–6342.

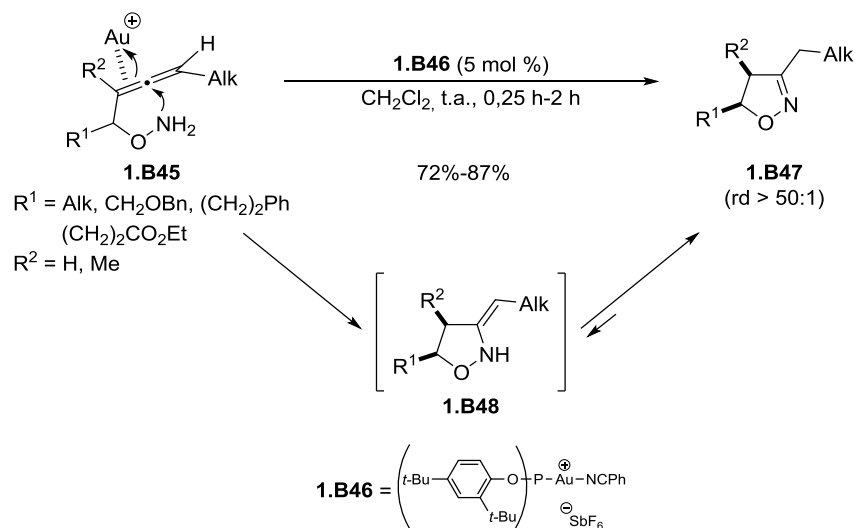


Schéma 13

Les mêmes auteurs ont montré que si l'atome d'azote des alcoxyamines *O*-alléniques était protégé sous la forme d'un carbamate de *tert*-butyle, c'était une hydroamination 6-*endo* qui se produisait en présence d'or(I), les composés **1.B49** conduisant aux 1,2-dihydrooxazines **1.B50** (Schéma 14).¹⁰ Dans ce cas, une attaque nucléophile de l'atome d'azote prend place sur l'atome de carbone terminal de l'allène et non pas sur le carbone central contrairement à l'exemple précédent. Les dihydrooxazines **1.B50** ont été isolées sous la forme d'un seul diastéréoisomère.

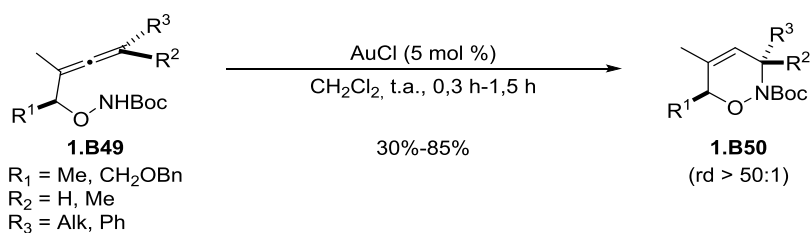


Schéma 14

Nous avons vu que la réaction d'hydroamination d'éthers alléniques d'hydroxylamines en présence de complexes d'or(I) donnait accès à des hétérocycles de différentes natures en fonction de la structure du substrat utilisé. Des composés de cyclisation similaires à ceux décrits précédemment sont accessibles en utilisant d'autres acides de Lewis ou de Brønsted.

II.2.2. Cyclisation à l'aide d'autres acides de Lewis ou de Brønsted

Le groupe de Shi,⁸ a montré que l'isoxazolidine acétylénique **1.B38**, qui avait été préparée à partir de **1.B37** par cyclisation catalysée par un complexe d'or(I) (cf. Schéma 10), pouvait également être obtenue avec des rendements supérieurs à 70% à l'aide de différents acides de Lewis tels que le triflate d'ytterbium(III), de bismuth(III), d'indium(III), de scandium(III) et d'argent(I) ou avec l'éthérate de trifluoroborane (Schéma 15). En revanche, l'isopropoxyde de titane(IV) et l'acide triflique ne permettent pas de réaliser cette transformation.

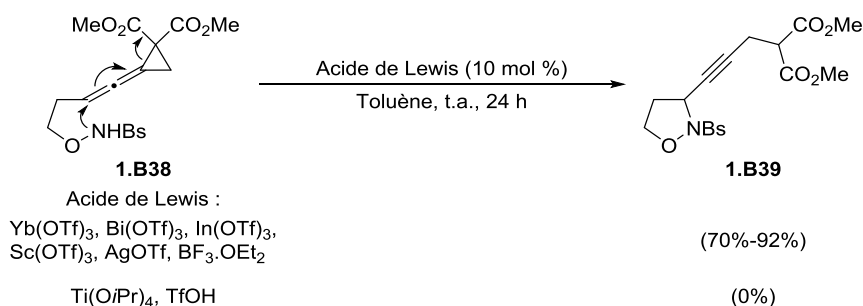


Schéma 15

Les sels d'argent, qui possèdent un caractère électrophile important, peuvent également être utilisés pour l'activation électrophile d'allènes. Le groupe de Bates¹¹ a montré que l'hydroamination intramoléculaire des carbamates d'alcoxyamines *O*-homoalléniques **1.B51**, en présence de nitrate d'argent ou de tétrafluoroborate d'argent, fournissait les isoxazolidines **1.B52** avec de bons rendements et de bonnes diastéréosélectivités en faveur du composé de configuration *cis* (Schéma 16). Cette transformation constitue l'étape clé qui a permis aux auteurs de réaliser la synthèse totale de la (+)-sédamine,^{11a} de la (-)-sédinine^{11b} et d'effectuer la synthèse formelle de la poranthéridine.^{11c} De plus, lors de la synthèse de deux alcaloïdes du nénuphar, il a également été montré que l'alcoxyamine **1.B53** possédant un groupement méthyle en position allénique conduisait, par réaction avec du triflate d'argent, à l'isoxazolidine **1.B54** avec une excellente diastéréosélectivité.^{11d}

¹¹ (a) Bates, R. W.; Nemeth, J. A.; Snell, R. H. *Synthesis* **2008**, 1033–1038 ; (b) Bates, R. W.; Lu, Y. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3938–3941 ; (c) Bates, R. W.; Lu, Y. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9460–9465 ; (d) Bates, R. W.; Lim, C. J. *Synlett* **2010**, 866–868.

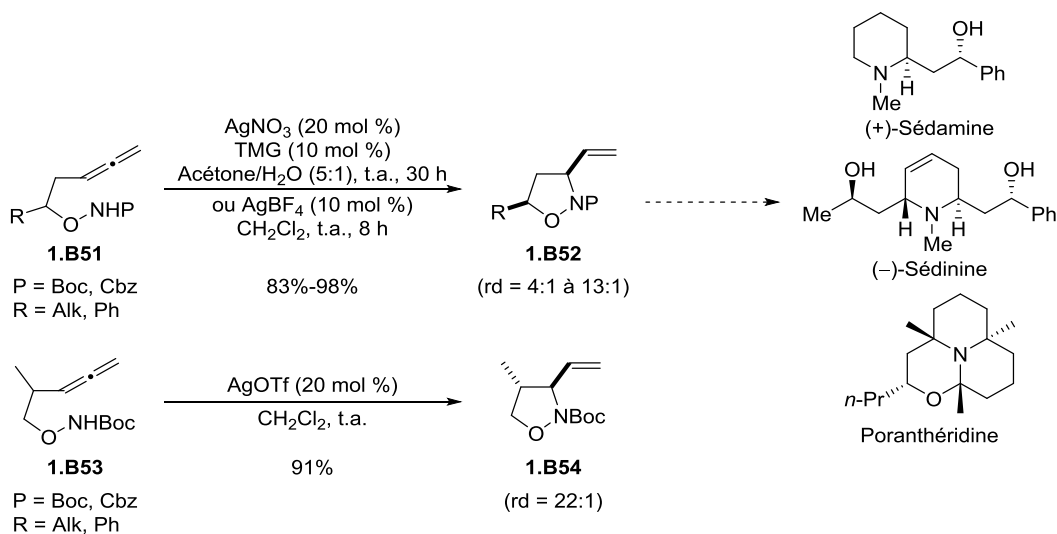


Schéma 16

Pour cycliser des alcoxyamines insaturées, il est également envisageable d'utiliser des composés possédant un caractère acide de Brønsted. L'équipe de Shapiro¹² a développé une méthode de cyclisation électrophile énantiosélective d'amines et d'alcoxyamines tosylées diéniques et alléniques catalysée par des acides dithiophosphoriques. Cette réaction, réalisée en présence de l'acide de Brønsted chiral **1.B56** et sans métal, a rendu possible l'hydroamination des *O*-homoallényloxyamines **1.B55** pour conduire aux isoxazolidines correspondantes **1.B57** qui ont été isolées avec de bons rendements et de bons excès énantiomériques (Schéma 17).

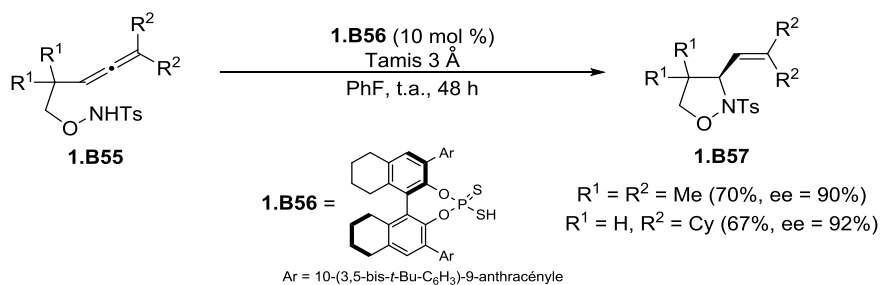


Schéma 17

Les différentes réactions de cyclisation électrophile des alcoxyamines alcénylées ou allénylées conduisent généralement à des hétérocycles saturés. Lorsque ces mêmes réactions sont appliquées à des dérivés alcynylés, ce sont des hétérocycles insaturés qui sont obtenus.

¹² Shapiro, N. D.; Rauniyar, V.; Hamilton, G. L.; Wu, J.; Toste, F. D. *Nature* **2011**, *470*, 245–249.

II.3. Cyclisations électrophiles d'alcoxyamines *O*-alcynylées

II.3.1. Réactions d'iodocyclisation et de sélénocyclisation

L'équipe de Knight¹³ a développé une méthode permettant d'obtenir les 3-isoxazolines iodées **1.B59** avec de bons rendements par iodocyclisation en milieu basique des *N*-sulfonyl alcoxyamines acétyléniques **1.B58** (Schéma 18). Les auteurs mettent en garde contre le caractère peu stable des hétérocycles **1.B59** qui se dégradent lors de leur purification ou lors de tentatives de fonctionnalisation dans des conditions de couplage par exemple, conduisant aux isoxazoles **1.B60** par élimination d'acide *p*-toluènesulfonique.

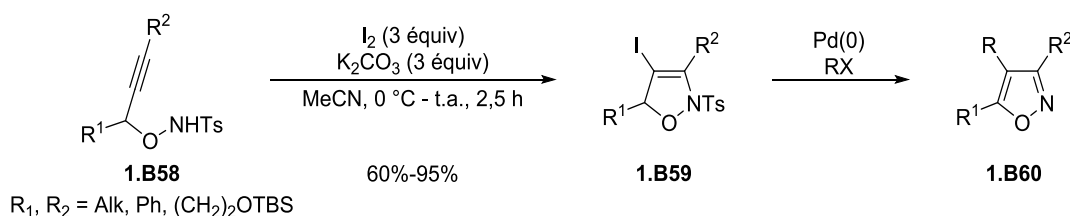


Schéma 18

Ce problème a été résolu par le groupe de Wada¹⁴ en changeant la nature du groupement protecteur de l'atome d'azote au sein des *O*-alcynyloxyamines et en utilisant d'autres sources d'iodonium. Les 3-isoxazolines, ou 2,5-dihydroisoxazoles, **1.B62** iodés en position C4 ont pu être obtenus en soumettant les alcoxyamines **1.B61**, protégées sous la forme de carbamates de *tert*-butyle, à l'action de l'hexafluorophosphate de bis(2,4,6-collidine)iodonium(I) $[\text{I}(\text{coll})_2\text{PF}_6]$. La réaction des carbamates isopropyliques d'*O*-alcynyloxyamines **1.B63** avec le *N*-iodosuccinimide (NIS) en présence d'éthérate de trifluoroborane ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) a en revanche exclusivement conduit aux 4-iodoisoxazoles **1.B64** (Schéma 19). Les auteurs ont émis l'hypothèse selon laquelle la formation des isoxazoles **1.B64** passerait par la formation intermédiaire de 3-isoxazolines du type de **1.B62**. Cette hypothèse a été confortée par le fait que les 3-isoxazolines **1.B62**, soumises à l'action de NIS et de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, conduisent aux isoxazoles **1.B64**.

¹³ Foot, O. F.; Knight, D. W.; Low, A. C. L.; Li, Y. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 647–650.

¹⁴ Okitsu, T.; Sato, K.; Potewar, T. M.; Wada, A. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3438–3449.

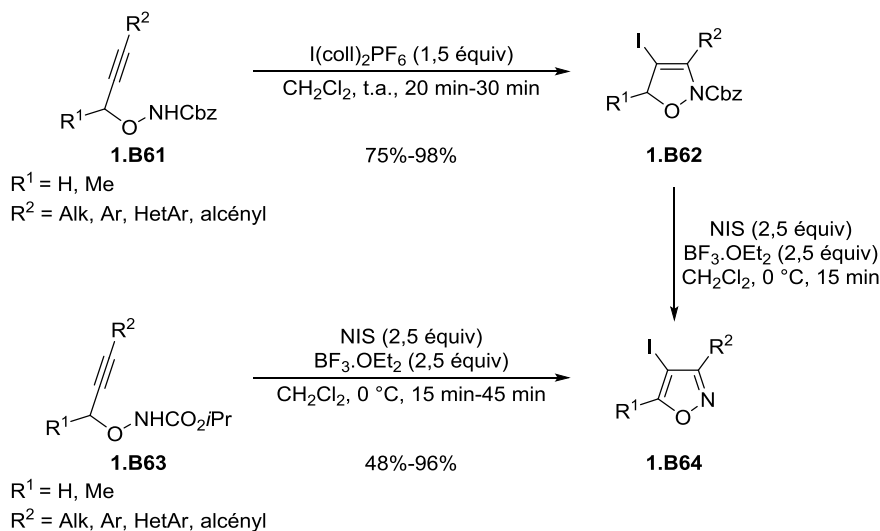


Schéma 19

Lors de leurs travaux sur l'iodocyclisation des alcoxyamines *O*-alcynylées **1.B58** (cf. Schéma 18), le groupe de Knight¹³ a également étudié la sélénocyclisation de ces composés. Le traitement du substrat **1.B65** par du chlorure de phénylsélénium a conduit au produit cyclique **1.B66** (observé par RMN ¹H), instable, qui a totalement été transformé en l'isoxazole **1.B67** lors de sa purification sur gel de silice (Schéma 20).

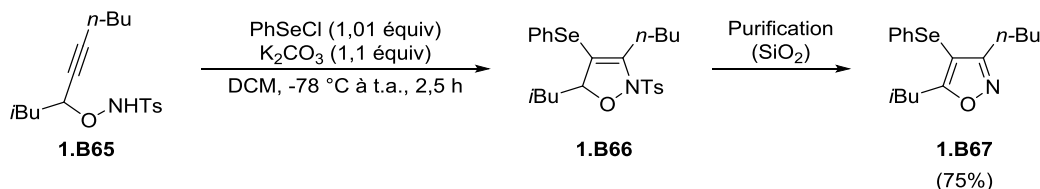


Schéma 20

Au même titre que les insaturations de type alléniques, les triples liaisons carbone-carbone présentes dans les alcoxyamines alcynylées peuvent être activées par des acides de Lewis afin d'induire une cyclisation électrophile.

II.3.2. Cyclisations catalysées par des complexes d'or, d'argent ou de cuivre

Le groupe de Shin¹⁵ a montré que des alcoxyamines *O*-acétyléniques pouvaient être cyclisées en utilisant la combinaison d'un complexe d'or(I) et d'un sel d'argent. En présence du

¹⁵ Yeom, H. S.; Lee, E. S.; Shin, S. *Synlett* **2007**, 2292–2294.

complexe d'or(I) cationique résultant, les alcoxyamines **1.B68**, protégées sous la forme de carbamates ou de sulfonamides, ont conduit aux 3-isoxazolines **1.B69** qui ont été isolées avec des rendements variables (Schéma 21). Les auteurs mentionnent que la réaction est plus efficace lorsque les alcoxyamines sont protégées par un groupement Boc. L'utilisation de tamis moléculaire est indispensable pour éviter l'ouverture par hydratation des énamines cycliques **1.B69**.

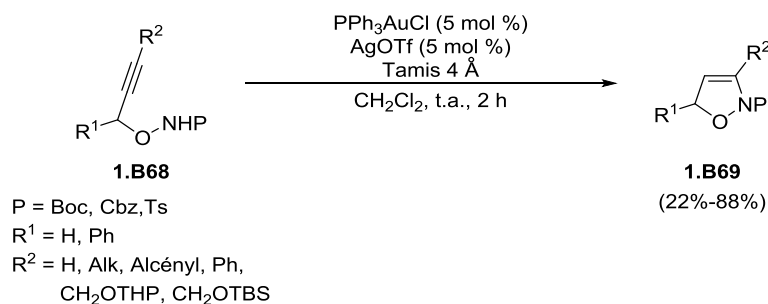


Schéma 21

Le groupe de Knight¹⁶ a développé des conditions réactionnelles faisant intervenir du nitrate d'argent supporté sur gel de silice afin de réaliser la cyclisation électrophile des *O*-alcynyloxyamines protégées ou non (Schéma 22). Dans ces conditions, il a été montré que des 2-isoxazolines ou des 3-isoxazolines pouvaient être obtenues en fonction de la nature du groupement azoté présent dans le substrat. Les alcoxyamines libres **1.B70** ont exclusivement conduit aux 2-isoxazolines **1.B71** alors que les carbamates d'alcoxyamines **1.B68** (P = CO₂Me ou CO₂Ph) ont uniquement donné les 3-isoxazolines *N*-protégées **1.B72**. Il a également été constaté que lorsqu'un groupement tosyle était présent sur l'atome l'azote, les deux types d'isoxazolines pouvaient être obtenus en fonction cette fois-ci de la nature du substituant R², le substituant aliphatique (R² = *n*-Bu, **1.B73**) menant à l'hétérocycle **1.B74** et le substituant aromatique (R² = Ph, **1.B75**) conduisant au produit **1.B76**.

¹⁶ Knight, D. W.; Proctor, A. J.; Clough, J. M. *Synlett* **2010**, 628–632.

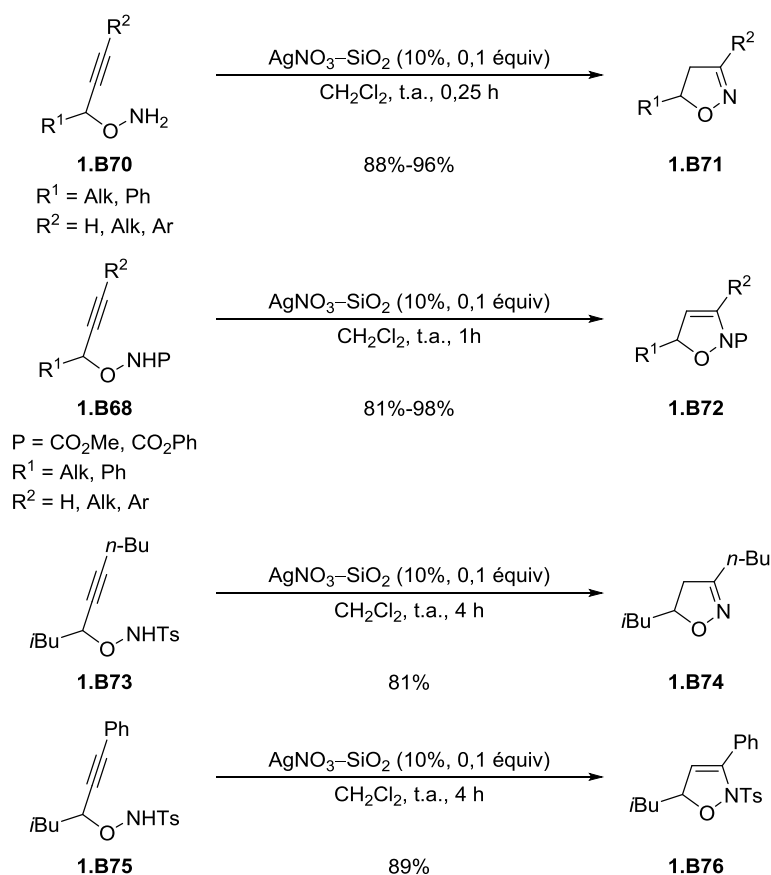


Schéma 22

Les propargylamines *N*-benzylées ou *N*-alkylées peuvent également être engagées dans des conditions de cyclisation électrophile. Cependant, le doublet de l'azote n'étant pas délocalisé sur le groupe protecteur, les 3-isoxazolines *N*-alkylées ou *N*-benzylées résultant de l'hydroamination intramoléculaire subissent facilement une ouverture de cycle électrocyclique thermoinduite. L'équipe de Nakamura¹⁷ a montré que le traitement des propargyloxyamines *N*-alkylées ou *N*-benzylées **1.B77** substituées en α de l'atome d'oxygène par un groupement aromatique constituait une voie de synthèse efficace des cétonitrones α,β -insaturées **1.B78** (Schéma 23). L'hypothèse du passage par une 3-isoxazoline de type **1.B79** a été confortée par l'obtention dans les conditions de la réaction de la 3-isoxazoline **1.B81**, avec un rendement de 83%, à partir de la *N*-benzyl propargyloxyamine **1.B80** substituée en position propargylique non plus par un groupement aromatique mais par un groupement cyclohexyle.

¹⁷ Nakamura, I.; Onuma, T.; Kanazawa, R.; Nishigai, Y.; Terada, M. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4198–4200.

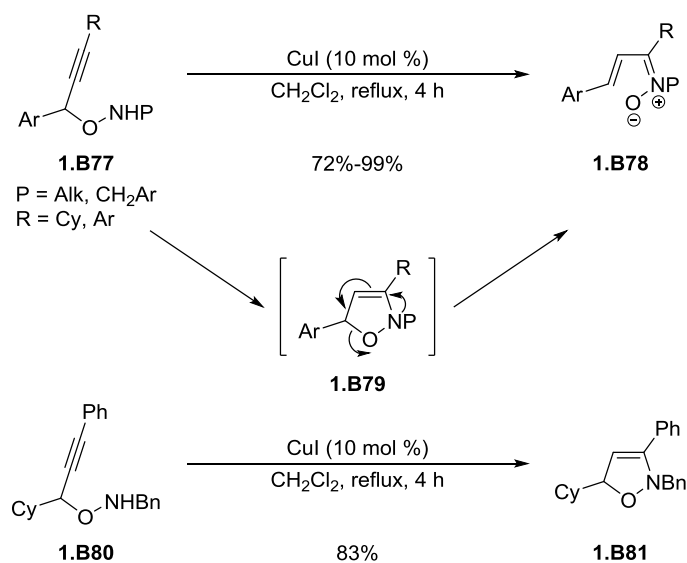


Schéma 23

Les cyclisations électrophiles d'alkoxyamines insaturées permettent donc d'accéder à une variété d'isoxazolidines, d'isoxazolines et d'isoxazoles contenant différents groupements fonctionnels. La cyclisation électrophile n'est pas le seul mécanisme qui peut être mis en œuvre pour cycliser des éthers insaturés d'hydroxylamines. Différents exemples de cyclisations métallo-catalysées ont été décrits dans la bibliographie et font l'objet du paragraphe suivant.

III. Cyclisations par des métaux de transition

Les réactions de cyclisation métallo-catalysée d'éthers insaturés d'hydroxylamines permettent d'accéder à des isoxazolidines et oxazinanes fonctionnalisés par formation simultanée d'une liaison carbone-azote intramoléculaire et d'une liaison carbone-métal exocyclique qui permet l'introduction ultérieure de différents groupements fonctionnels. Les réactions de ce type s'appliquent uniquement aux alkoxyamines alcénylées.

III.1. Carboamination catalysée par des complexes de palladium(0)

Le groupe de Chen a décrit une carboamination catalysée par du palladium dans des conditions permettant la double arylation des *O*-homoallyloxyamines libres **1.B82** pour conduire aux *N*-arylisoxazolidines arylméthylées **1.B83** de configuration *cis* avec une excellente diastéréosélectivité (Schéma 24).¹⁸ Cette réaction, catalysée par un complexe de palladium(0)

¹⁸ Peng, J.; Lin, W.; Yuan, S.; Chen, Y. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 3145–3148.

en présence de la phosphine bidentée Xantphos, nécessite l'utilisation d'une base forte (*t*-BuONa) et de deux équivalents d'un bromure d'aryle afin de fonctionnaliser l'atome d'azote ainsi que l'insaturation lors de la cyclisation. Cette réaction peut être réalisée de manière séquentielle en un seul pot ce qui rend possible la double arylation différenciée des alcoxyamines **1.B82** en isoxazolidines **1.B84**.¹⁹ La première étape consiste en la formation de l'intermédiaire *N*-arylé isolable **1.B85** par arylation sélective de l'atome d'azote en présence d'un équivalent du bromure d'aryle Ar¹Br et de la phosphine JohnPhos [2-(biphényl)di-*tert*-butylphosphine] qui ne permet pas à la cyclisation d'avoir lieu. Le ligand bidenté Xantphos est ensuite ajouté au milieu réactionnel, pour permettre à la cyclisation de prendre place et l'ajout d'un équivalent d'un autre bromure d'aryle Ar²Br conduit à l'obtention de **1.B84** avec une excellente diastéréosélectivité toujours en faveur du composé *cis*.

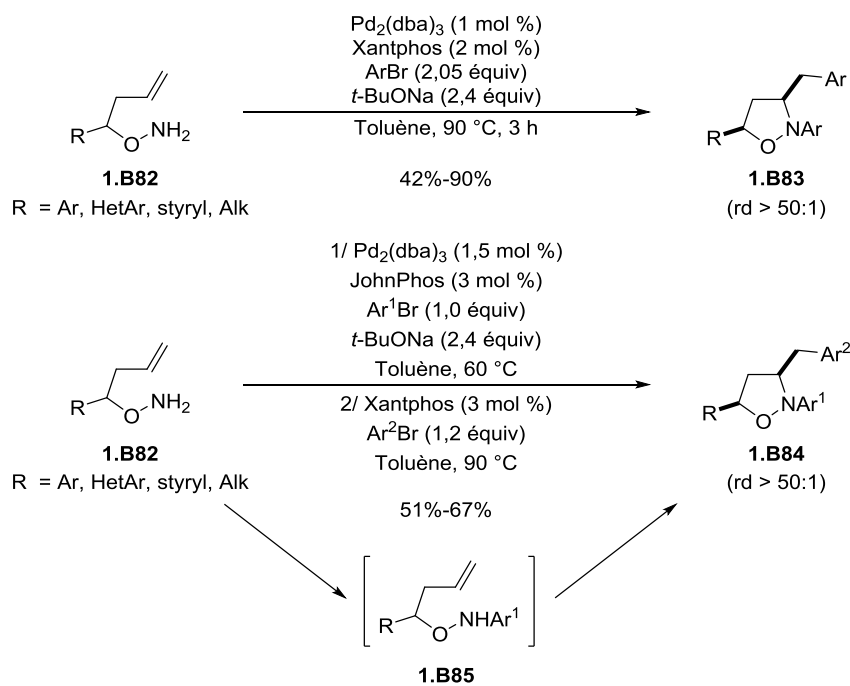


Schéma 24

Des conditions réactionnelles similaires ont été utilisées pour réaliser la carboamination d'alcoxyamines γ -oléfiniques *N*-protégées, avec des halogénures aryliques ou vinyliques, en présence de palladium(0). Les groupes de Dongol²⁰ et de Wolfe²¹ ont réalisé la transformation des alcoxyamines **1.B86** et **1.B88** en isoxazolidines **1.B87** et **1.B89** respectivement, avec de bons

¹⁹ Peng, J.; Jiang, D.; Lin, W.; Chen, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1391–1396.

²⁰ Dongol, K. G.; Tay, B. Y. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 927–930.

²¹ Lerner, G. S.; Giampietro, N. C.; Hay, M. B.; Wolfe, J. P. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2533–2540.

rendements et de bonnes diastéréosélectivités en faveur des diastéréoisomères 3,5-*cis* pour **1.B87** et 3,4-*trans* pour **1.B89** (Schéma 25). Parmi les groupes protecteurs utilisés (P = Boc, Ph ou Bn), c'est le groupement Boc qui a conduit aux meilleurs résultats. Les auteurs ont montré, à travers la transformation de **1.B90** en **1.B91**, que la réaction tolérait la présence d'un groupement méthyle sur la position non terminale de la double liaison ; en revanche, la présence d'un substituant en position terminale de la double liaison inhibe totalement la cyclisation.

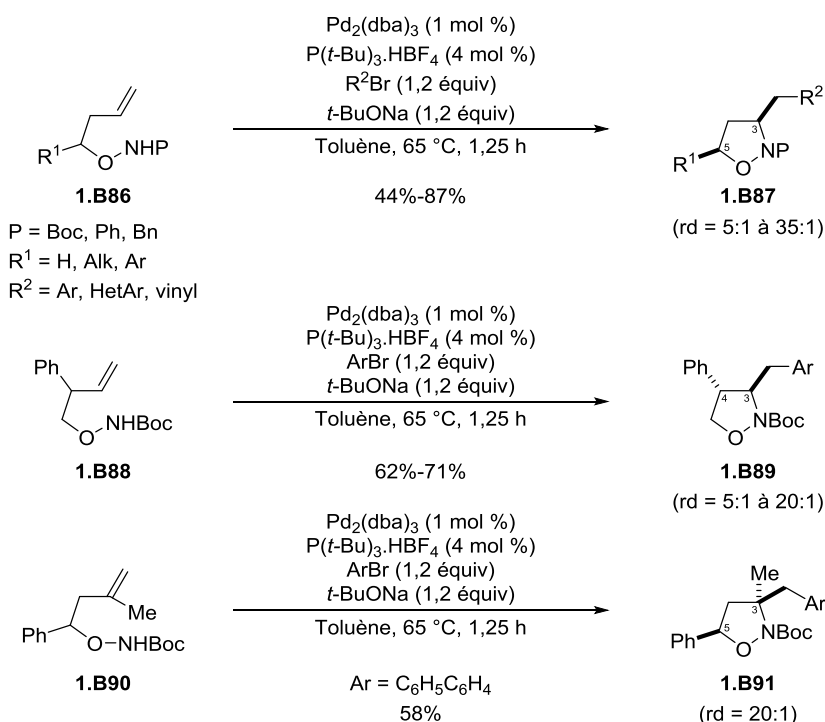


Schéma 25

Il est également possible d'introduire un ester lors de la cyclisation pallado-catalysée d'alcoxyamines alcénylées en réalisant une carboxyamination.

III.2. Carboxyamination catalysée par des complexes de palladium(II)

La carboxyamination d'alcoxyamines insaturées a été étudiée par les groupes de Bates²² et de Dongol²³ qui ont établi qu'en présence de palladium(II) et sous une atmosphère de monoxyde de carbone, il était possible de transformer les alcoxyamines **1.B92** en isoxazolidines **1.B93** fonctionnalisées par un groupement ester (Schéma 26). Les deux groupes ont constaté que l'utilisation d'une base organique, la 1,1,3,3-tétraméthylguanidine (TMG), ainsi que la

²² Bates, R. W.; Sa-Ei, K. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4225–4227.

²³ Tay, B. Y.; Xiang, K.; Thiemann, T.; Dongol, K. G. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 1247–1257.

combinaison de solvants acétonitrile/méthanol conduisait aux meilleurs résultats. En revanche, le choix du système permettant la réoxydation de l'espèce catalytique active de palladium(II), réduite lors du cycle catalytique par le monoxyde de carbone, est différent pour les deux équipes. Alors que Bates²² a utilisé un excès d'acétate de cuivre [Cu(OAc)₂] pour réaliser cette oxydation, Dongol²³ a montré qu'une quantité catalytique de Cu(OAc)₂ était suffisante si la réaction avait lieu sous une atmosphère de monoxyde de carbone contenant de l'oxygène en tant qu'oxydant comme dans le procédé Wacker. Le groupe de Dongol a également indiqué que l'addition d'hydrogénophosphate de sodium (Na₂HPO₄) permettait d'augmenter le rendement de la réaction en piégeant probablement l'acide formé. Cette carboxyamination d'alcoxyamines insaturées nécessite la présence d'un groupement protecteur électroattracteur sur l'atome d'azote et parmi les différents groupements testés, c'est le carbamate de *tert*-butyle qui a donné les meilleurs résultats. Les isoxazolidines **1.B93** ont été obtenues avec des rendements corrects et sous la forme d'un seul diastéréoisomère *cis*. Il faut signaler que cette réaction ne permet pas d'accéder à des oxazinanes mais uniquement à des isoxazolidines.

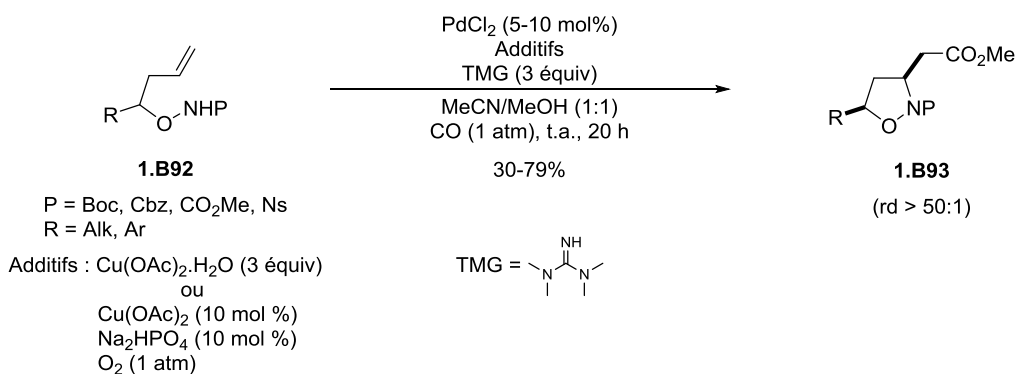


Schéma 26

Grâce aux efforts récents des groupes de Malkov et Kočovský,²⁴ les conditions pour réaliser la carboxyamination de carbamates d'alcoxyamines pallado-catalysée ont été simplifiées (Schéma 27). Les auteurs ont montré que l'utilisation d'une base n'était pas indispensable et que l'orthoacétate de méthyle pouvait être utilisé à la fois comme solvant et pour piéger l'acide. Les rendements obtenus à l'aide de ces conditions optimisées sont plus élevés que ceux décrits précédemment mais une légère baisse de la diastéréosélectivité a été observée.^{22, 23} Il est intéressant de noter que l'introduction d'un groupement méthyle en

²⁴ Malkov, A. V.; Barlõg, M.; Miller-Potucká, L.; Kabeshov, M. A.; Farrugia, L. J.; Kočovský, P. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 6873–6884.

position allylique entraîne une diminution de la diastéréosélectivité (surtout à partir du diastéréoisomère *syn*-**1.B96**) qui reste cependant toujours en faveur des composés 3,5-*cis*.

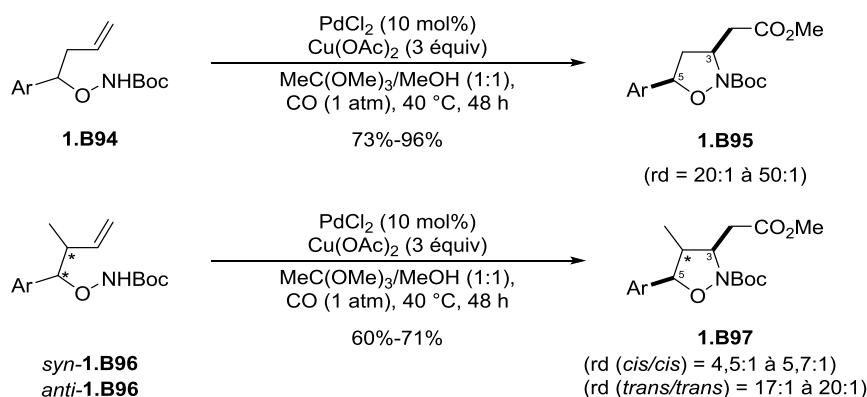


Schéma 27

Ces réactions de carboamination et carboxyamination d'alcoxyamines insaturées permettent d'accéder à des hétérocycles avec de très bonnes diastéréosélectivités, toujours en faveur de l'isomère de configuration 3,5-*cis*. Afin de comprendre l'origine de cette sélectivité, les groupes de Wolfe²¹ et de Malkov et Kočovský²⁴ ont réalisé respectivement l'étude mécanistique des réactions de carboamination et de carboxyamination.

III.3. Mécanisme des réactions de carbo- et carboxyamination

L'importance de deux étapes clés a été démontrée par chacun des deux groupes. La première étape clé est la coordination entre le carbamate et une espèce de palladium(II) permettant la formation des états de transitions **1.ET2** et **1.ET3** ayant une conformation bien définie dans laquelle le groupement Boc se place en position orthogonale par rapport au groupement oxygéné (Schéma 28). Cette conformation, dont résulte la stéréosélectivité de la cyclisation, minimise les interactions 1,3-diaxiales ainsi que les interactions potentielles dues à la conformation éclipsée entre les doublets non liants de l'azote ou de l'oxygène et les substituants de ces deux atomes.²⁵ Ces états de transitions donnent ensuite lieu aux complexes **1.B99** et **1.B102** lors d'une deuxième étape clé : l'addition *syn* du palladium et de l'azote sur la double liaison. Cette addition *syn* a été confirmée par les différents auteurs grâce à l'ajout d'un groupement méthyle ou d'un atome de deutérium sur la double liaison (**1.B98**, **1.B101**) ce qui a

²⁵ Riddell, F. G. *Tetrahedron* **1981**, 37, 849–858.

conduit respectivement aux composés **1.B100** et **1.B103** dont les configurations ont été clairement établies.

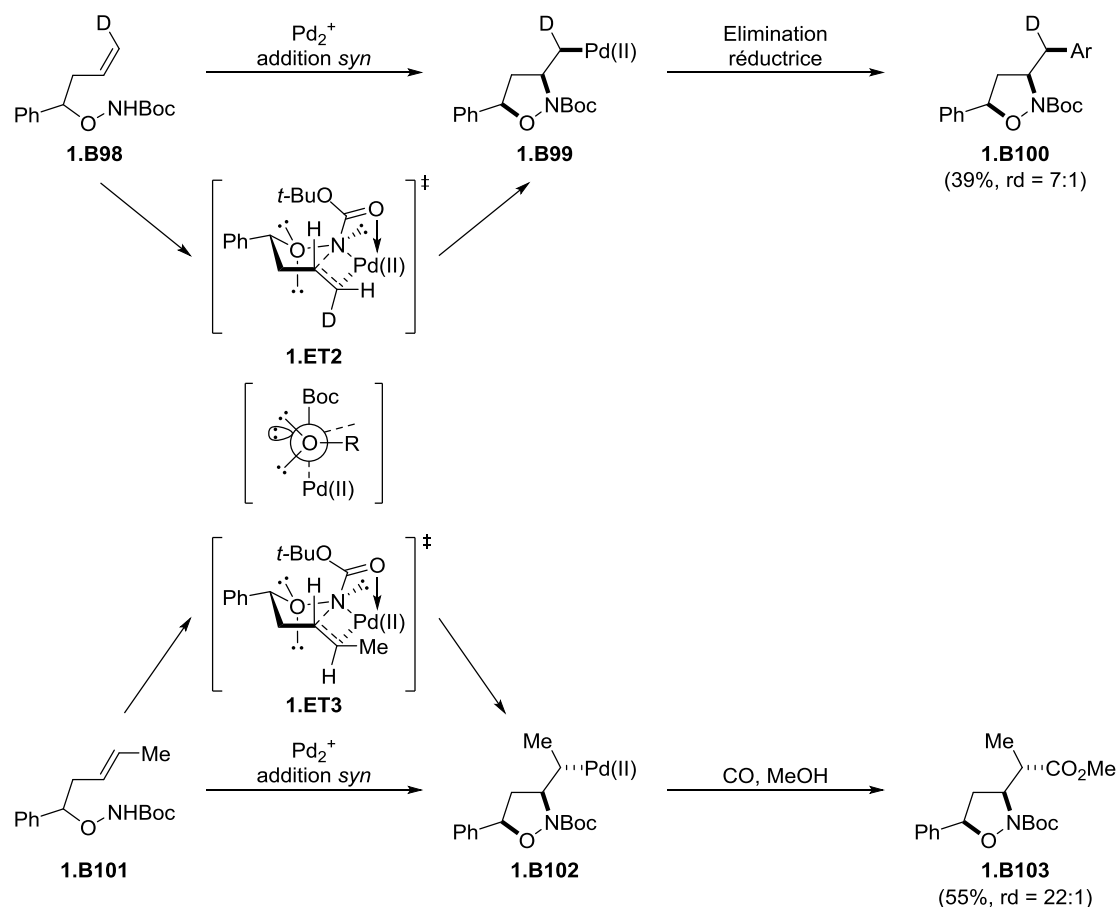


Schéma 28

Les mécanismes proposés par les deux équipes sont donc similaires et sont représentés sur le Schéma 29. Dans le cas de la carboamination de l'alcoxyamine **1.B104**, le dérivé bromé utilisé réaliserait tout d'abord une addition oxydante sur le palladium(0) pour conduire à une espèce de palladium(II) dont la coordination avec le substrat conduirait à l'état de transition **1.ET4**. Ce dernier évoluerait ensuite par addition *syn* du palladium et de l'azote sur la double liaison vers l'intermédiaire **1.B105** qui par élimination réductrice conduirait au produit **1.B106** en libérant l'espèce catalytique active de palladium(0). Dans le cas de la carboxyamination du composé **1.B104**, l'espèce de palladium(II) déjà présente dans le milieu donnerait immédiatement lieu à l'état de transition **1.ET4** puis à l'intermédiaire **1.B107** par addition *syn*. L'action du monoxyde de carbone et du méthanol permettrait ensuite la libération de l'isoxazolidine **1.B108** ainsi que la réduction du palladium(II) en palladium(0). Enfin, le

palladium(0) serait réoxydé en palladium(II) en réagissant avec l'oxydant présent, ici l'acétate de cuivre(II), pour boucler le cycle catalytique.

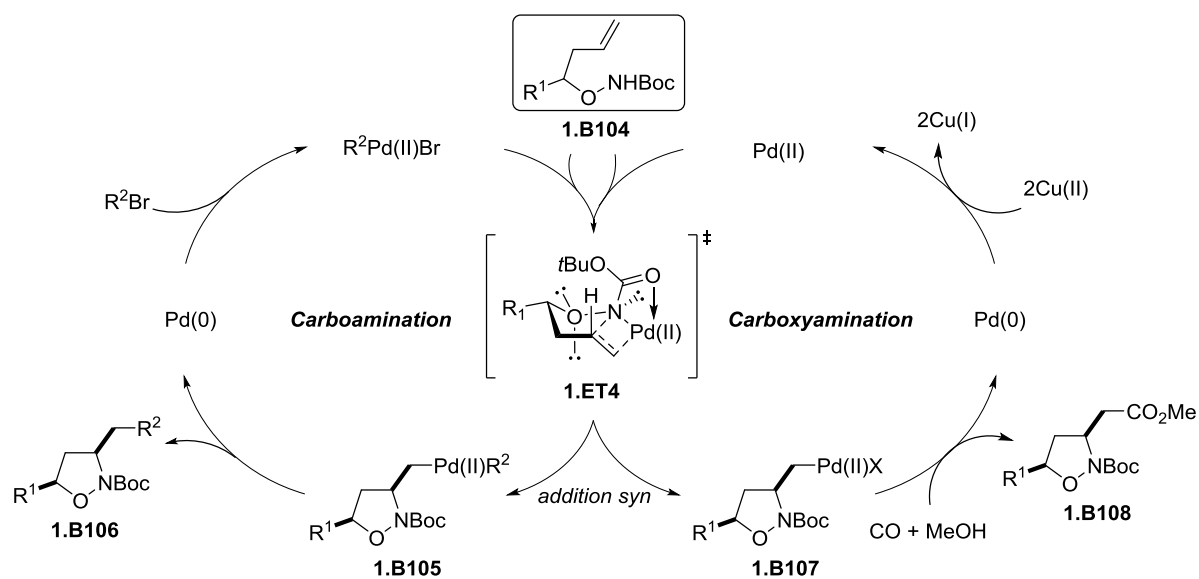


Schéma 29

Ces réactions de carboamination et carboxyamination pallado-catalysées permettent d'accéder facilement à une grande variété d'isoxazolidines fonctionnalisées. Ces réactions présentent cependant une limitation importante car elles ne s'appliquent pas à des substrats substitués en position terminale de la double liaison des alcoxyamines insaturées. Pour remédier à ce problème, une nouvelle méthode de cyclisation pallado-catalysée a récemment été développée.

III.4. Amination oxydante catalysée par des complexes de palladium(II).

Le groupe de Malkov et Kočovský a cherché à mettre au point des conditions pour cycliser des alcoxyamines insaturées du type de **1.B109** substituées en position terminale de la double liaison, les méthodes connues de cyclisations pallado-catalysées ne le permettant pas.²⁶ Les auteurs ont développé une réaction d'amination allylique oxydante intramoléculaire catalysée par des complexes de palladium(II). Le traitement des alcoxyamines insaturées **1.B109** par l'acétate de palladium, sous une atmosphère de dioxygène, permet d'accéder aux isoxazolidines **1.B110** issues de la cyclisation accompagnée de la migration de la double liaison (Schéma 30). Les hétérocycles **1.B110** ont été isolés avec de très bonnes diastéréosélectivités en

²⁶ Malkov, A. V.; Lee, D. S.; Bartóg, M.; Elsegood, M. R. J.; Kočovský, P. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 4901–4905.

faveur des composés *cis* et une configuration *E* pour la double liaison exocyclique. Il faut signaler que ces conditions offrent également la possibilité de préparer des oxazinanones tels que **1.B112** à partir d'une alcoxyamine du type de **1.B111**.

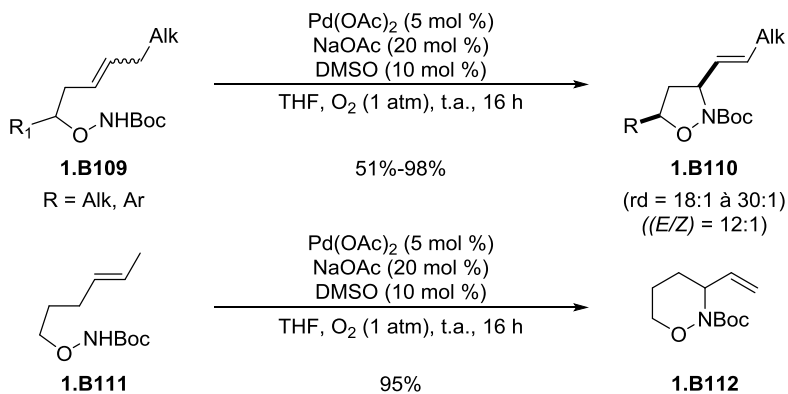


Schéma 30

III.5. Oxyamination catalysée par des complexes de cuivre(II)

Il est intéressant de noter que la formation d'isoxazolidines à partir d'alcoxyamines O-homoallyliques peut également être catalysée par des complexes de cuivre(II). Le groupe de Chemler²⁷ a développé une réaction d'oxyamination qui permet de transformer les alcoxyamines insaturées **1.B113** en isoxazolidines **1.B114**, en présence de TEMPO et d'une quantité catalytique d'un complexe de cuivre(II) (Schéma 31). D'après les auteurs, cette réaction obéirait à un mécanisme similaire à celui détaillé précédemment pour les réactions de carboamination et carboxyamination (cf. Schéma 29), avec une étape clé de *syn* aminocupration de l'insaturation réalisée à partir de l'état de transition **1.ET5** dont la conformation minimiserait les gênes stériques et induirait la stéréosélectivité observée. Une rupture homolytique de la liaison carbone-cuivre exocyclique entraînerait ensuite la formation d'une espèce radicalaire qui serait piégée par le (2,2,6,6-tétraméthylpipéridin-1-yl)oxyl (TEMPO).

²⁷ Karyakarte, S. D.; Smith, T. P.; Chemler, S. R. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7755–7760.

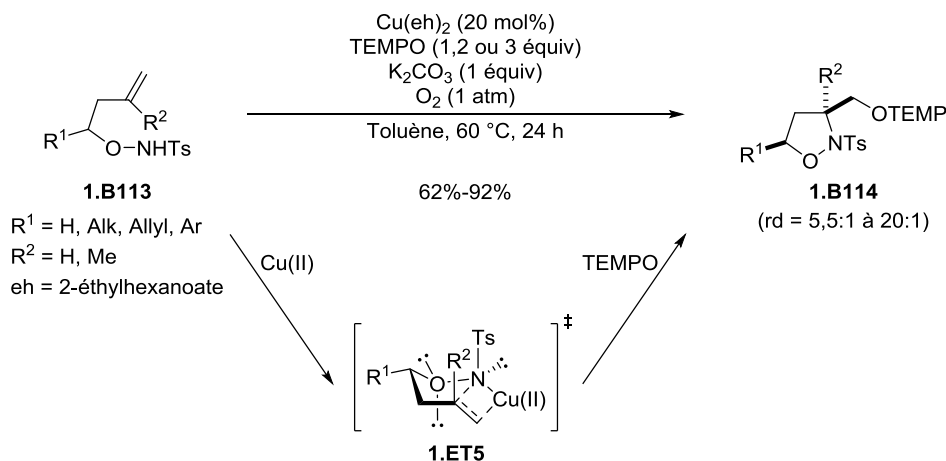


Schéma 31

Les réactions de cyclisation métallo-catalysée représentent un vaste champ de possibilités pour pouvoir cycliser des *O*-homoallyloxyamines et viennent en complément des cyclisations électrophiles pour donner accès à une grande variété d'isoxazolidines, isoxazolines, dihydrooxazines et oxazinanes fonctionnalisés. La section suivante traite des autres types de réactions que peuvent subir les éthers insaturés d'hydroxylamines, cette fois-ci en l'absence de métaux de transition.

IV. Autres réactions de cyclisation et réarrangements d'alcoxyamines insaturées

Les alcoxyamines insaturées peuvent être cyclisées en l'absence de métaux de transition en faisant appel à d'autres modes de cyclisation tels que des additions conjuguées ou des cyclisations radicalaires. Certaines alcoxyamines insaturées peuvent également subir des réactions de réarrangements.

IV.1. Cyclisation par addition conjuguée

Le premier exemple d'addition conjuguée intramoléculaire d'une alcoxyamine *O*-insaturée, pour former un hétérocycle saturé bis-hétéroatomique, a été décrit par De Risi et Pollini,²⁸ mais c'est le groupe Bates²⁹ qui a généralisé l'étude de cette transformation. Les travaux de Bates décrivent la réaction d'addition nucléophile intramoléculaire de type

²⁸ Barco, A.; Baricordi, N.; Benetti, S.; De Risi, C.; Pollini, G. P.; Zanirato, V. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4278–4283.

²⁹ Bates, R. W.; Snell, R. H.; Winbush, S. *Synlett* **2008**, 1042–1044.

aza-Michael d'*O*-alcényloxyphthalimides dans des conditions de déprotection de l'amine par l'action de l'hydrazine (Schéma 32). Cette réaction permet d'accéder aux oxazinanés **1.B116** à partir des alcoxyamines *O*-bis-homoallyliques **1.B115** avec d'excellents rendements et diastéréosélectivités en faveur des composés dans lesquels le groupement CH₂R² (R² = CO₂R, SO₂Ph) et le groupement phényle sont en relation *trans*, indépendamment de la configuration de la double liaison de départ. La réaction a été appliquée aux alcoxyamines *O*-homoallyliques **1.B117** et **1.B119** pour former les isoxazolidines **1.B118** et **1.B120** correspondantes mais celles-ci ont été obtenues avec de moins bonnes diastéréosélectivités. Les auteurs mentionnent que l'isoxazolidine **1.B118** a été obtenue avec une diastéréosélectivité de 2:1 mais ne précisent pas quel est l'isomère majoritairement formé. Dans le cas du produit **1.B120**, c'est l'isomère de configuration *trans* qui a été majoritairement obtenu avec un rapport diastéroisomérique de 4,5:1.

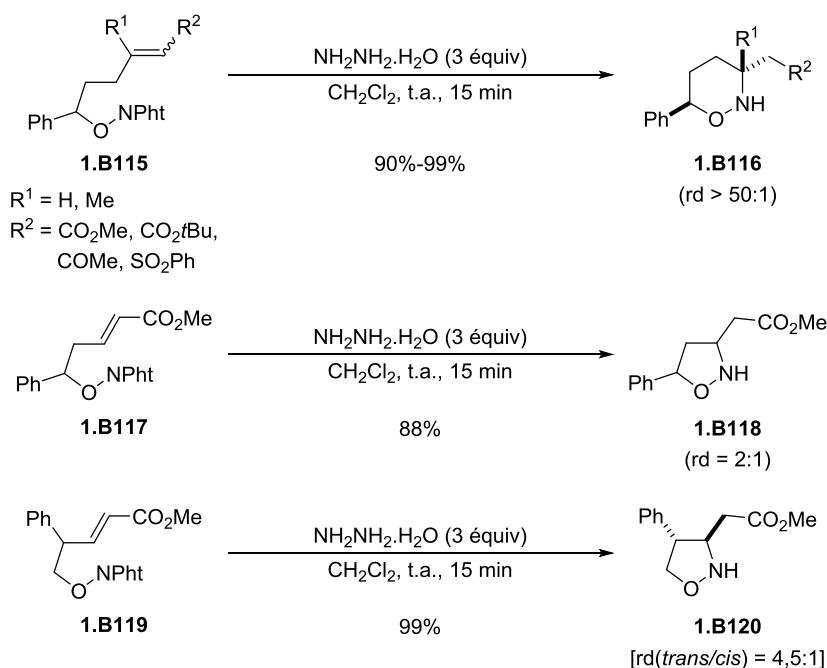


Schéma 32

L'équipe de Yu³⁰ a, par la suite, décrit une version asymétrique de cette réaction permettant de préparer des oxazinanés énantiomériquement enrichis. L'énantiosélectivité de la réaction est due à l'utilisation d'un sel chiral formé *in situ* à partir d'un dérivé de la quinine et d'acide perfluoropropanoïque (PFP). L'utilisation de la diamine dérivée de la quinine **1.B122** a permis l'obtention des oxazinanés **1.B123** avec des excès énantiomériques allant jusqu'à 96%

³⁰ Cheng, S.; Yu, S. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 8607–8610.

(Schéma 33). Les oxazinanes épimères de **1.B123** ont également pu être formés avec des excès énantiomériques similaires en utilisant la diamine **1.B124** dérivée de la quinidine.

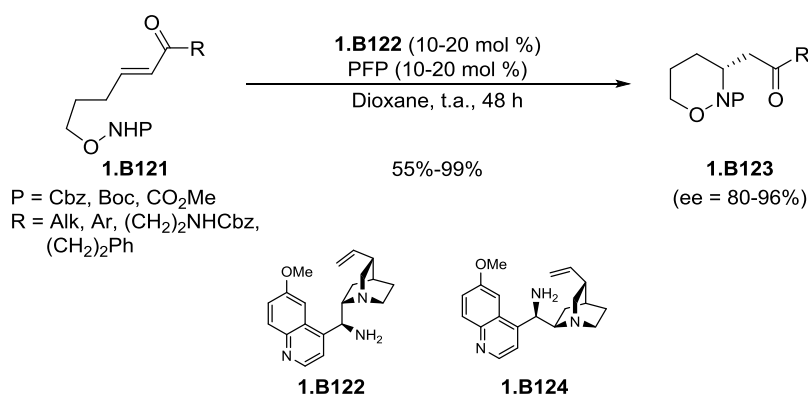


Schéma 33

Le caractère nucléophile de l'atome d'azote des alcoxyamines insaturées peut également être mis à profit lors de réactions d'ozonolyse.

IV.2. Cyclisation par ozonolyse

Lors de leurs travaux sur la formation d'hétérocycles contenant une liaison azote-oxygène, l'équipe de Bates s'est aperçue qu'en soumettant les *O*-homoallyloxyamines **1.B22** ou les *O*-bis-homoallyloxyamines **1.B126** à des conditions d'ozonolyse suivie d'un traitement réducteur, une cyclisation spontanée provoquait la formation des isoxazolidines **1.B125** et des oxazinanones **1.B127** respectivement (Schéma 34).³¹ Les isoxazolidines **1.B125** ont été obtenues avec des diastéréosélectivités correctes en faveur des composés *trans*. En revanche, seuls les isomères de configuration *cis* ont été obtenus dans le cas des oxazinanones **1.B127**.

³¹ Bates, R. W.; Tang, C. H.; Tan, Y.; Buang, S. N. B. *Synlett* **2012**, 2266–2268.

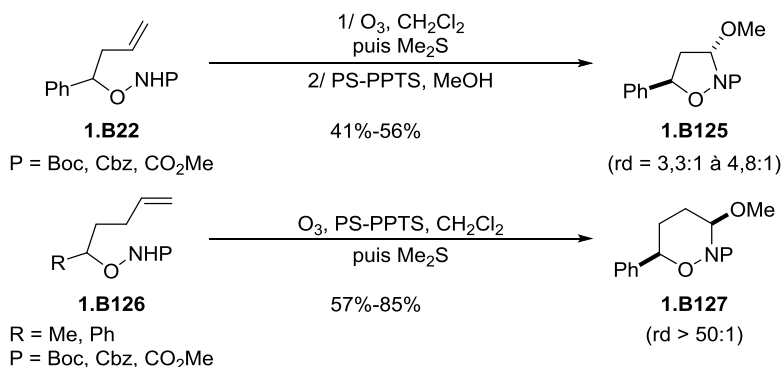


Schéma 34

Il est également possible d'obtenir des isoxazolidines et oxazinanones par des réactions de cyclisation procédant par voie radicalaire.

IV.3. Cyclisation par l'intermédiaire d'espèces radicalaires

Le groupe de Studer³² a montré qu'il était possible de générer les radicaux alcoxyaminyles **1.B130** à partir des *N*-acylcoxyamines *O*-alcénylées **1.B128** par traitement avec un oxydant tel que l'acide 2-iodoxybenzoïque (IBX). Ces radicaux peuvent ensuite réagir avec la double liaison et permettre la formation d'un hétérocycle. A l'aide de ce procédé, les auteurs ont été en mesure d'obtenir les 1,3-aminoalcools **1.B129**, **1.B133** et **1.B135** à partir des alcoxyamines **1.B128**, **1.B132** et **1.B134** respectivement, par l'intermédiaire d'isoxazolidines du type de **1.B131** qui n'ont pas été isolées mais directement transformées en aminoalcools par coupure de la liaison azote-oxygène en présence de samarium (Schéma 35). Les β -aminoalcools **1.B129** ont été obtenus avec de bonnes diastéréosélectivités en faveur des composés dans lesquels les groupements OH et NHAc sont en relation *syn*. Les composés **1.B133** et **1.B135** ont quant à eux été formés avec une totale diastéréosélectivité de même que pour les oxazinanones **1.B137** qui ont été isolés sans avoir subi la coupure de la liaison N–O.

³² Janza, B.; Studer, A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6991–6994.

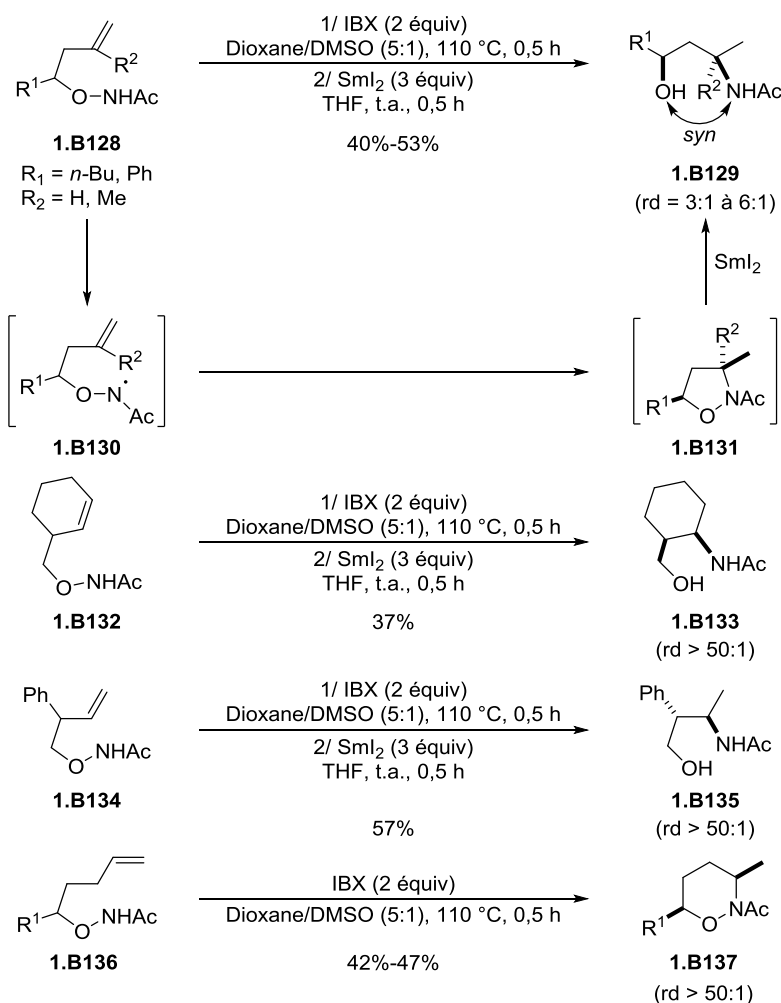


Schéma 35

Le même groupe³³ a mis en évidence la possibilité de former des espèces radicalaires par une rupture homolytique de la liaison carbone-oxygène au sein d' alcoxyamines insaturées dérivés du TEMPO ou d'autres nitroxydes. Les alcoxyamines *O*-alcénylées **1.B138** peuvent aussi être transformées en cyclopentanes **1.B139** et cyclohexanes **1.B140** dans lesquels la partie alcoxyamine du substrat de départ (ONR¹R²) se retrouve en position exocyclique (Schéma 36).^{33a} Les cyclopentanes **1.B139**, obtenus majoritairement dans chaque cas, ont été isolés avec des diastéréosélectivités modestes en faveur des composés de configuration *trans*. Les cyclohexanes **1.B140** n'ont été obtenus qu'en faibles quantités ne permettant pas aux auteurs de déterminer leur stéréochimie. Cette réaction obéirait au mécanisme selon lequel une rupture homolytique de la liaison carbone-oxygène de **1.B138** induirait la formation des radicaux libres

³³ (a) Molawi, K.; Schulte, T.; Siegenthaler, K. O.; Wetter, C.; Studer, A. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 2335–2350 ; (b) *The persistent radical effect*: Studer, A. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 267–273.

1.B141 et **1.B142**. L'espèce radicalaire **1.B141** se cycliserait spontanément pour donner l'intermédiaire radicalaire cyclique **1.B143** qui serait piégé par l'espèce **1.B142** pour conduire au produit **1.B139**. Les cyclohexanes **1.B140** serait formés de manière similaire. D'après les auteurs, l'excellente sélectivité observée dans l'évolution des différentes espèces radicalaires est expliquée par "l'effet radical persistant".^{33b}

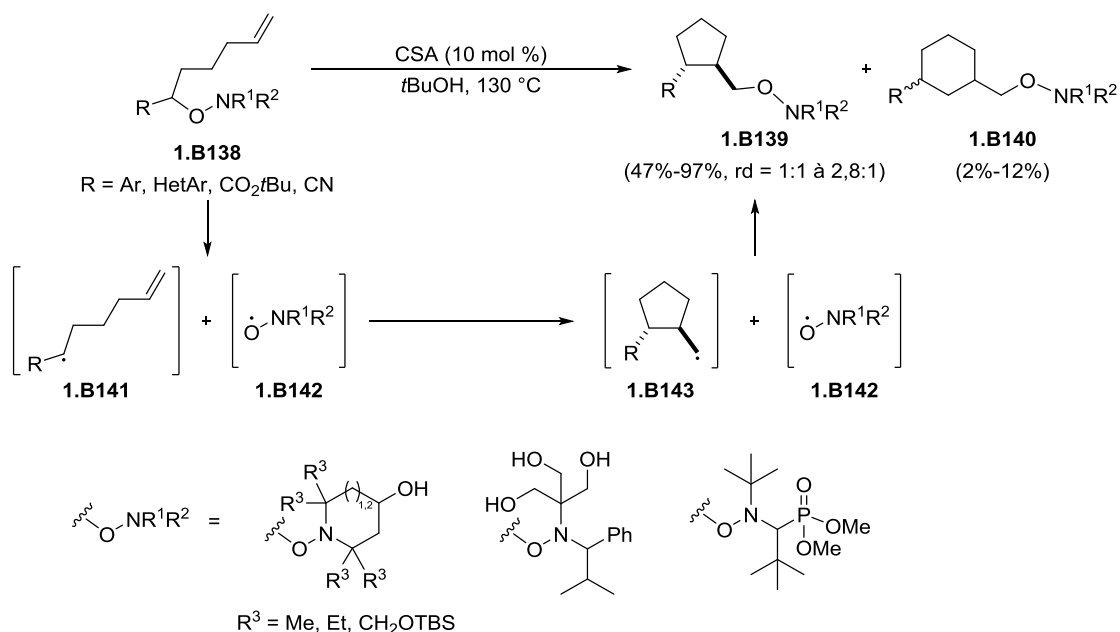


Schéma 36

Il faut signaler que les éthers insaturés d'hydroxylamines peuvent être engagés utilement dans un autre procédé de cyclisation radicalaire permettant d'accéder à des hétérocycles saturés oxygénés.³⁴ Il est en effet possible de réaliser la coupure homolytique de la liaison oxygène-azote d'alcoxyamines insaturées telles que **1.B144** dont l'atome d'azote est engagé dans un groupement activateur (NR^1R^2) facilitant cette coupure. Les radicaux alcénoxyyles **1.B147** ainsi engendrés conduisent aux tétrahydrofuranes **1.B145** ou aux tétrahydropyranes **1.B146** (Schéma 37). Nous ne détaillerons pas davantage cette transformation qui ne conserve pas les deux hétéroatomes d'azote et d'oxygène dans la molécule finale, condition que nous nous sommes fixée pour notre étude bibliographique.

³⁴ Hartung, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 619–632.

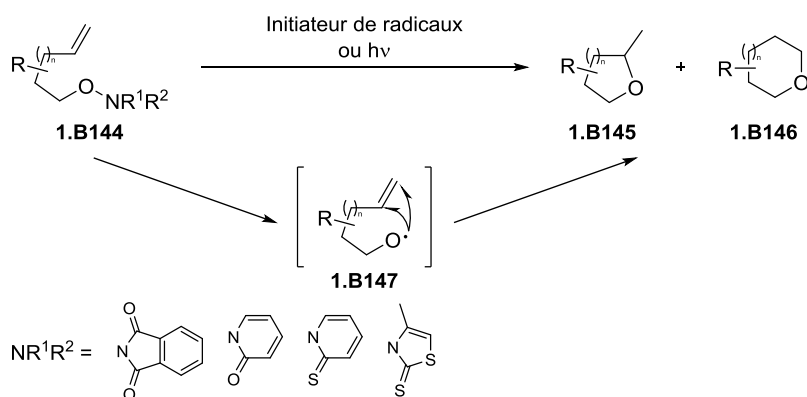


Schéma 37

Les alcoxyamines insaturées peuvent également subir des réarrangements sigmatropiques conduisant selon les cas à des composés cycliques ou acycliques.

IV.4. Réarrangements [2,3]-sigmatropiques

Le groupe de Davies³⁵ et celui d'Ishikawa et Saito³⁶ ont étudié le réarrangement sigmatropique des éthers allyliques d'hydroxylamines. D'après leurs travaux, le traitement par le *n*-butyllithium d'une alcoxyamine *O*-allylée *N*-benzylée du type de **1.B148** entraîne la déprotonation de l'amine et la formation de l'anion **1.B150** instable qui subit un réarrangement sigmatropique [2,3] pour conduire à l'alcoxyamine *N*-allylique **1.B149** (Schéma 38). Ce réarrangement présente certaines limites comme par exemple l'impossibilité d'avoir une double liaison trisubstituée ou conjuguée au sein du produit de départ ce qui peut entraîner la coupure de la liaison azote-oxygène. Ces éléments combinés avec le caractère relativement instable des hydroxylamines **1.B149** expliquent les rendements variables obtenus par les auteurs.

³⁵ (a) Davies, S. G.; Jones, S.; Sanz, M. A.; Teixeira, F. C.; Fox, J. F. *Chem. Commun.* **1998**, 7, 2235–2236 ; (b) Davies, S. G.; Fox, J. F.; Jones, S.; Price, A. J.; Sanz, M. A.; Sellers, T. G. R.; Smith, A. D.; Teixeira, F. C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2002**, 7, 1757–1765.

³⁶ Ishikawa, T.; Kawakami, M.; Fukui, M.; Yamashita, A.; Urano, J.; Saito, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 7734–7735.

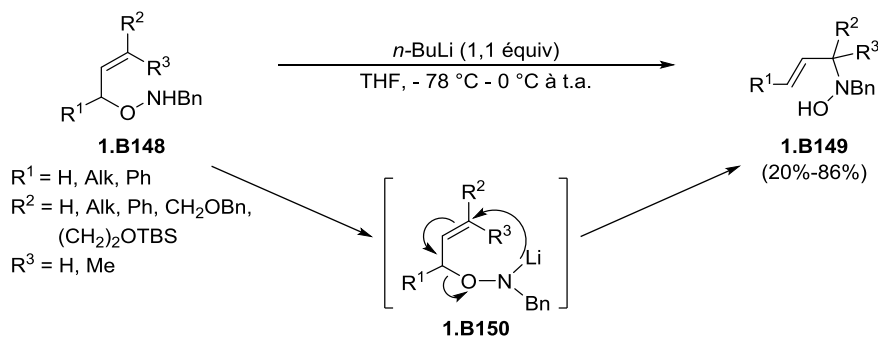


Schéma 38

Les deux groupes ont souhaité voir si le réarrangement pouvait s'avérer diastéréosélectif.^{36, 37} Une expérience menée à partir de l'*O*-allyloxyamine **1.B151**, contenant un centre asymétrique inchangé lors de la réaction, a fourni majoritairement l'un des deux diastéréoisomères de **1.B152** avec une sélectivité modeste (Schéma 39). Il est intéressant de noter que cette diastéréosélectivité peut être fortement augmentée si un atome d'oxygène est présent à proximité de ce centre stéréogène. Cette observation a été faite lorsque les alcoxyamines **1.B153** et **1.B155** ont été réarrangées pour donner respectivement les hydroxylamines **1.B154** et **1.B156** qui ont été isolées avec de très bonnes diastéréosélectivités en faveur du composé dans lequel le groupement oxygéné et l'atome d'azote sont en relation *syn*. Les auteurs expliquent ces résultats par des modèles faisant intervenir une chélation entre le lithium et l'atome d'oxygène présent dans les substrats comme illustré dans **1.B157**.

³⁷ (a) Bull, S. D.; Davies, S. G.; Jones, S.; Ouzman, J. V. A.; Price, A. J.; Watkin, D. J. *Chem. Commun.* **1999**, 55, 2079–2080; (b) Bull, S. D.; Davies, S. G.; Domínguez, S. H.; Jones, S.; Price, A. J.; Sellers, T. G. R.; Smith, A. D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2002**, 2141–2150.

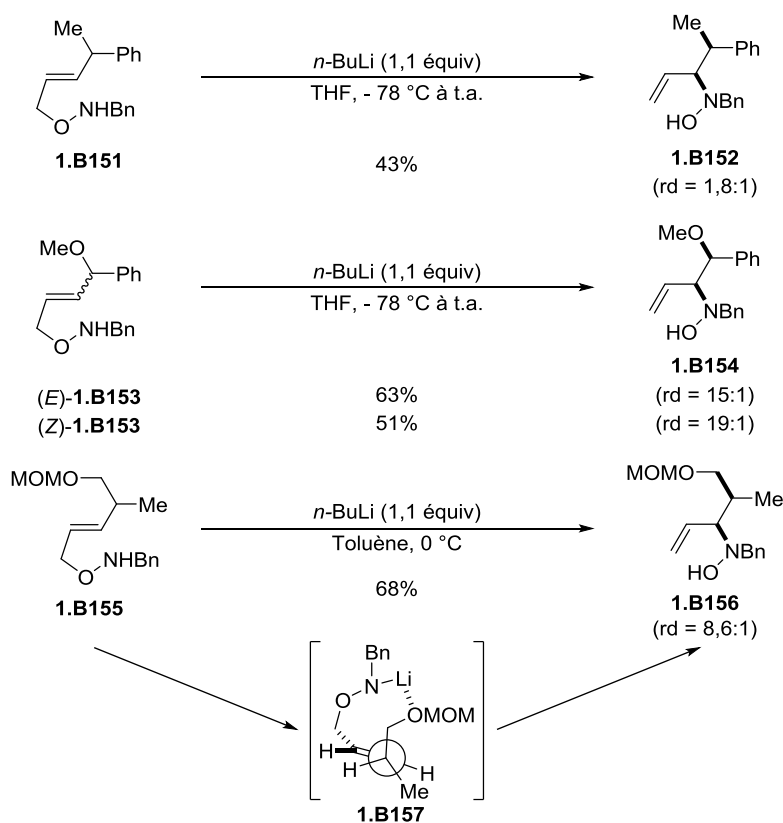


Schéma 39

Le groupe de Lindell³⁸ a développé une réaction de cyclisation d'hydroxyamines O-allyliques, protégées sous la forme d'hydrochlorures, selon un processus tandem de réarrangement/cyclisation (Schéma 40). Les sels d'hydroxyamines acétyléniques **1.B158** ont pu ainsi être transformés en 2-isoxazolines **1.B159** par un traitement basique dans le méthanol au reflux. Le mécanisme proposé par les auteurs s'inspire du réarrangement des hydroxyamines O-allyliques mentionné précédemment et ferait intervenir la N-allénylhydroxyamine **1.B160**, formée par un premier réarrangement sigmatropique [2,3] subi par le substrat **1.B158**, transformé en amine libre par réaction avec la base. L'allène formé **1.B160** conduirait par tautomérie à l'oxime α,β -insaturée **1.B161** qui se cycliserait ensuite pour conduire à la 3-isoxazoline **1.B162**, qui s'isomériserait finalement en la 2-isoxazoline **1.B159**.

³⁸ Pennicott, L.; Lindell, S. *Synlett* **2006**, 463–465.

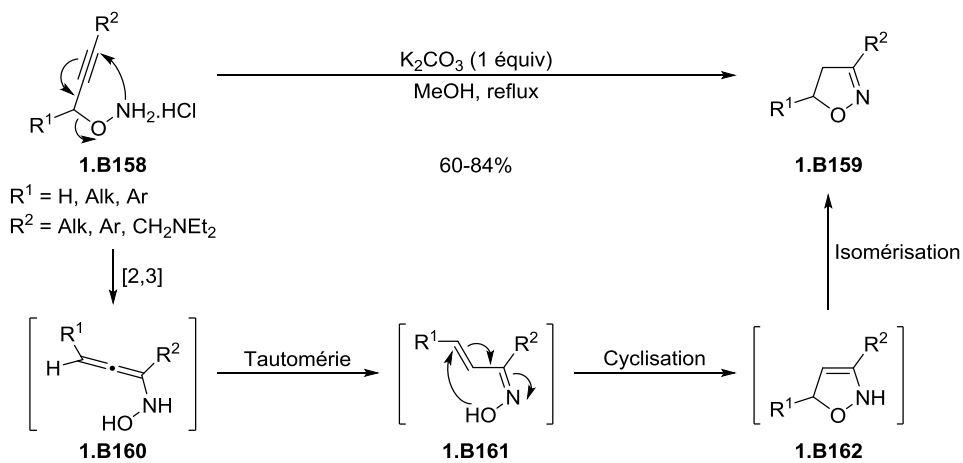
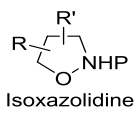
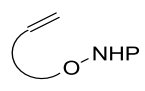
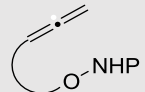
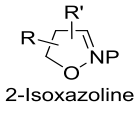
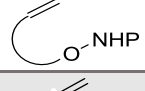
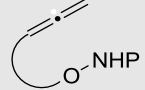
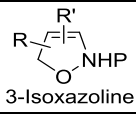
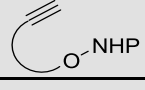
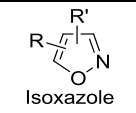
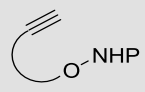
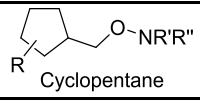
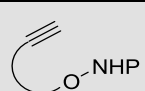
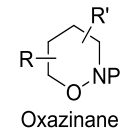
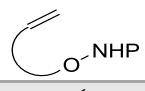
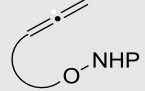
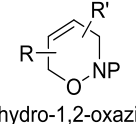
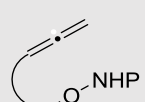
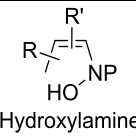
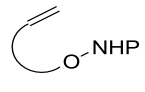
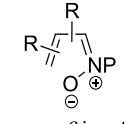
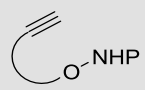


Schéma 40

V. Conclusion

Dans ce Chapitre, nous avons passé en revue l'ensemble des transformations d'alcoxyamines portant une chaîne insaturée fixée sur l'atome d'oxygène, mettant en jeu à la fois l'insaturation et le motif alcoxyamine pour permettre l'obtention de composés finaux ayant conservé les deux hétéroatomes d'oxygène et d'azote. Le Tableau ci-après se propose de résumer ces résultats en mettant l'accent sur les structures des produits finaux accessibles à partir d'éthers insaturés d'hydroxylamines, à l'aide des différentes réactions.

Produit	Type de substrat de départ	Réaction	Réf. citées
 Isoxazolidine		Halocyclisation	1, 2, 3
		Sélenocyclisation	1, 4
		Amination allylique	5, 24
		Carboamination	16, 17, 18, 19
		Carboxyamination	20, 21, 22
		Oxyamination	25
		Addition conjuguée	27
		Ozonolyse	29
	Cyclisation radicalaire	30	
		Cyclisation électrophile	6, 7, 9, 10
 2-Isoxazoline		Halocyclisation	1
	Sélenocyclisation	1	
		Cyclisation électrophile	8
 3-Isoxazoline		Cyclisation électrophile	14
		Réarrangement	36
 Isoxazole		Iodocyclisation	11, 12
		Cyclisation électrophile	13, 14
 Cyclopentane		Iodocyclisation	11
		Sélenocyclisation	12
 Oxazinanone		Amination allylique	5
		Addition conjuguée	26, 27, 28
		Cyclisation électrophile	7
 Dihydro-1,2-oxazine		Cyclisation électrophile	8
 Hydroxylamine		Réarrangement	33, 34
 Nitronium α,β -insaturée		Cyclisation électrophile/réarrangement	15

Chapitre 2 :

Oxyamination d'alcoxyamines insaturées catalysée par des complexes de rhodium(III)

I. Rappels bibliographiques : Activation C–H catalysée par des complexes de rhodium(III)

Le rhodium, élément chimique de numéro atomique 45, se situe sur la deuxième ligne des métaux de transition, en neuvième colonne du tableau périodique. Largement utilisé dans le domaine de la catalyse, notamment pour l'hydrogénation de doubles liaisons C=C, il fait partie avec le palladium et le ruthénium des métaux de transition qui ont contribué au développement de la fonctionnalisation directe de composés par activation de liaisons C–H. L'utilisation en particulier de complexes de rhodium(III) pour catalyser l'activation de liaisons C–H s'est largement développée depuis les années 2000 et a fait l'objet d'un très grand nombre de communications et de revues.^{39,40} Nous présenterons ici très brièvement quelques exemples d'activations de liaisons C–H catalysées par des complexes de rhodium(III) pour avoir une vue d'ensemble de cette chimie.

Il est possible de fonctionnaliser des liaisons Csp²–H et Csp³–H par activation de liaisons C–H en présence de quantités catalytiques de complexes de rhodium(III), suivie de la formation d'une liaison C–C ou C–Y (Y = N, S, Br, I, B). Les conditions réactionnelles mises en jeu impliquent en général l'utilisation d'un complexe de rhodium(III), souvent cationique, stabilisé par un groupement pentaméthylcyclopentadiényle ainsi que l'utilisation d'un oxydant [Cu(OAc)₂, AgOAc, Ag₂CO₃, Ag₂O, O₂, ...] dont la fonction est de compenser l'oxydation de la liaison C–H et de régénérer l'espèce catalytique active qui est réduite lors du processus, pour boucler le cycle catalytique.

I.1. Activation de liaisons Csp²–H

L'activation de liaisons Csp²–H par des complexes de rhodium(III) sur des substrats aromatiques ou insaturés du type de **2.B1** a été largement étudiée. Elle nécessite généralement la présence d'un groupement directeur (GD) situé à proximité de la liaison C–H que l'on souhaite fonctionnaliser (Schéma 41). Le groupement directeur peut être de nature variée (carboxylates, esters, carbonyles, alcools, amides, imines, amines, hydroxamates, hétérocycles ...) et doit contenir un hétéroatome qui va permettre la coordination du métal afin d'orienter la réaction vers une liaison C–H située à son voisinage. Après coordination du rhodium par le groupement

³⁹ (a) Wencel-Delord, J.; Patureau, F. W.; Glorius, F. *Top. Organomet. Chem.* **2016**, *55*, 1–27 ; (b) Kim, J. G.; Shin, K.; Chang, S. *Top. Organomet. Chem.* **2016**, *55*, 29–51.

⁴⁰ Song, G.; Wang, F.; Li, X. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3651–3678.

directeur (**2.B3**), la rupture de la liaison C–H, accompagnée de la formation d’une liaison C–Rh, donne lieu à la formation d’un rhodacycle intermédiaire **2.B2** qui peut être confronté à différents réactifs pour conduire à un produit fonctionnalisé.

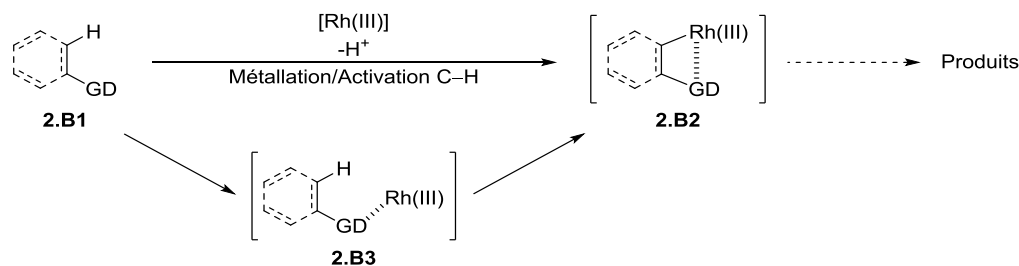


Schéma 41

I.1.1. Formation de liaisons C–C

Les groupes de Miura et Satoh,⁴¹ de Fagnou,⁴² de Li,⁴³ de Rovis⁴⁴ et de Glorius⁴⁵ ont montré que le rhodacycle **2.B2** pouvait être mis en réaction avec des alcynes qui s’insèrent dans la liaison C–Rh pour former l’intermédiaire **2.B5** (Schéma 42). Cet intermédiaire subit ensuite une élimination réductrice conduisant à des composés bicycliques du type de **2.B4**.

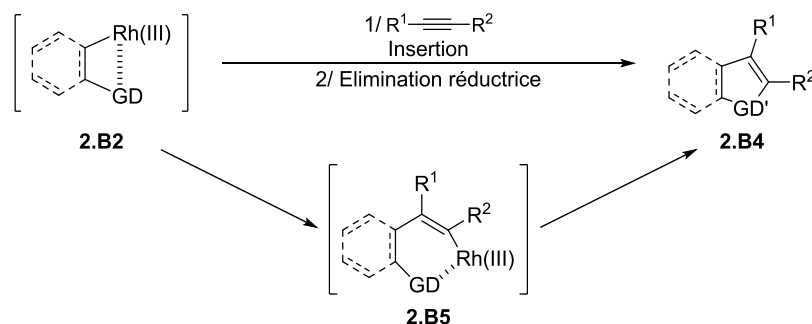


Schéma 42

Grâce à cette réaction dirigée d’activation C–H/insertion d’alcyne, il est possible d’accéder à des composés variés tels que des naphthalènes, des isocoumarines, des isoquinolones, des indoles ou des dérivés polycycliques.^{39a,40}

⁴¹ Ueura, K.; Satoh, T.; Miura, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1407–1409.

⁴² Stuart, D. R.; Bertrand-Laperle, M.; Burgess, K. M. N.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16474–16475.

⁴³ Su, Y.; Zhao, M.; Han, K.; Song, G.; Li, X. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5462–5465.

⁴⁴ Hyster, T. K.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10565–10569.

⁴⁵ Patureau, F. W.; Besset, T.; Kuhl, N.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2154–2156.

A titre d'exemple, l'une des méthodes développées par le groupe de Fagnou⁴² permet d'accéder à des indoles de type **2.B8** à partir des anilines acétylées **2.B6**, l'acétamide jouant le rôle de groupement directeur (Schéma 43). La réaction est catalysée par un complexe de rhodium(III) cationique formé *in situ* par arrachement des chlorures du pré-catalyseur $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ par le sel d'argent AgSbF_6 et l'oxydant utilisé est l'acétate de cuivre(II).

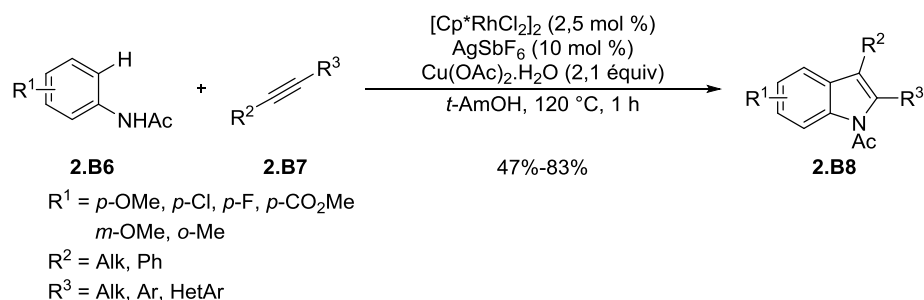


Schéma 43

Lorsque des conditions similaires ont été appliquées par le groupe de Miura et Satoh⁴⁶ aux acides acryliques **2.B9**, ce sont les pyrones **2.B10** qui ont été obtenues (Schéma 44). Pour mettre en œuvre cette réaction, le complexe $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ a été utilisé en présence de carbonate d'argent jouant le rôle de base et d'oxydant.

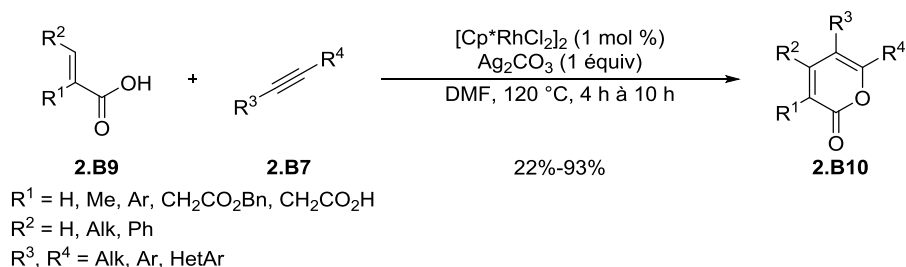


Schéma 44

L'équipe de Fagnou⁴⁷ a montré que l'espèce oxydante pouvait être intégrée au sein du groupement directeur sous la forme par exemple d'une liaison N–O. Les hydroxamates **2.B11** ont été transformés en amides cycliques **2.B12** en présence du complexe $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ et d'une quantité catalytique d'acétate de césium jouant ici le rôle d'une base (Schéma 45). Lors de la réaction, la liaison N–O présente dans le substrat **2.B11** a été réduite pour compenser l'oxydation de la liaison C–H fonctionnalisée. L'utilisation d'un oxydant interne permet d'éviter

⁴⁶ Mochida, S.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6295–6298.

⁴⁷ Guimond, N.; Gouliaras, C.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6908–6909.

l'utilisation de quantités stœchiométriques d'oxydant externe et de pouvoir travailler à des températures relativement basses (de la température ambiante à 60 °C) par rapport aux réactions effectuées en présence d'un oxydant externe (de 120 °C à 160 °C).

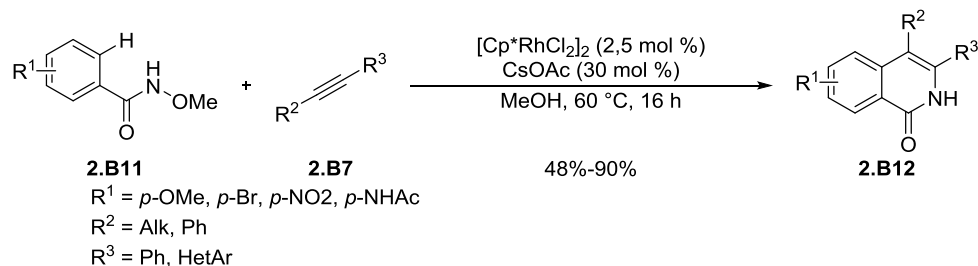


Schéma 45

Les groupes de Miura et Satoh,⁴¹ de Li,⁴⁸ de Chang,⁴⁹ et de Glorius⁵⁰ ont mis en réaction le rhodacycle **2.B2** avec des alcènes pour conduire aux composés **2.B13** issus d'une oléfination oxydante (Schéma 46).

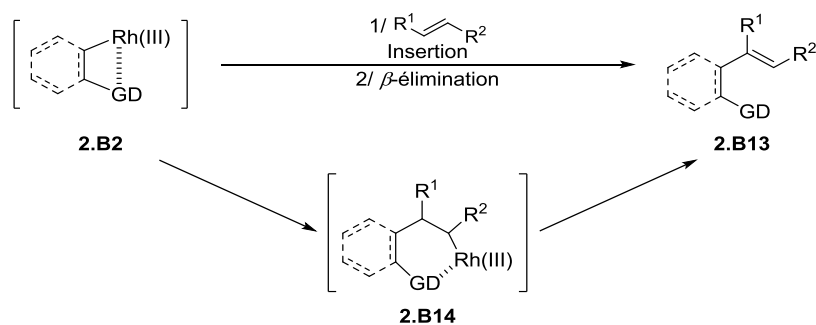


Schéma 46

Le groupe de Glorius⁵⁰ a montré que les acétophénones et benzamides **2.B15** étaient de bons candidats pour cette *ortho*-oléfination oxydante. Leur traitement par un complexe de rhodium(III) en présence d'acétate de cuivre a conduit aux composés **2.B17** (Schéma 47).

⁴⁸ Wang, F.; Song, G.; Li, X. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5430–5433.

⁴⁹ Park, S. H.; Kim, J. Y.; Chang, S. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2372–2375.

⁵⁰ Patureau, F. W.; Besset, T.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1064–1067.

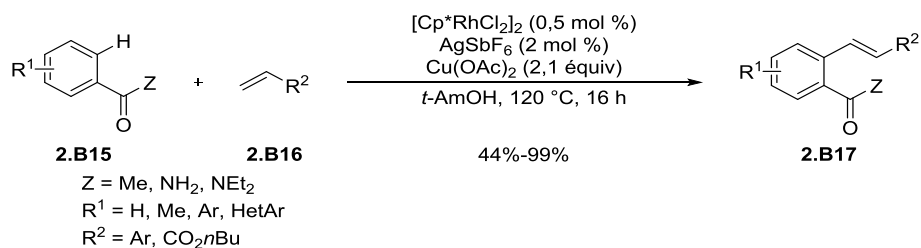


Schéma 47

Il faut noter que le rhodacycle **2.B2** peut également être engagé dans des réactions de carbom\u00e9tallation d'all\u00e8nes. La structure des compos\u00e9s obtenus d\u00e9pend fortement de l'encombrement st\u00e9rique de l'all\u00e8ne et de la nature de ses substituants.⁵¹

L'activation *ortho*-dirig\u00e9e de liaison Csp²-H peut \u00eatre mise \u00e0 profit pour acc\u00e9der \u00e0 des d\u00e9riv\u00e9s d'importance que sont les compos\u00e9s biaryles. Le groupe de Glorius⁵² a mis au point un couplage d\u00e9shydrog\u00e9nant entre les benzamides **2.B18** et des halog\u00e9noar\u00e8nes **2.B19**, catalys\u00e9 par le rhodium(III), qui permet d'acc\u00e9der aux biaryles **2.B20** (Sch\u00e9ma 48). Plus r\u00e9cemment, le groupe de Cheng⁵³ a publi\u00e9 des conditions d'*ortho*-arylation de pivalamides du type de **2.B21** par des iodures aromatiques.

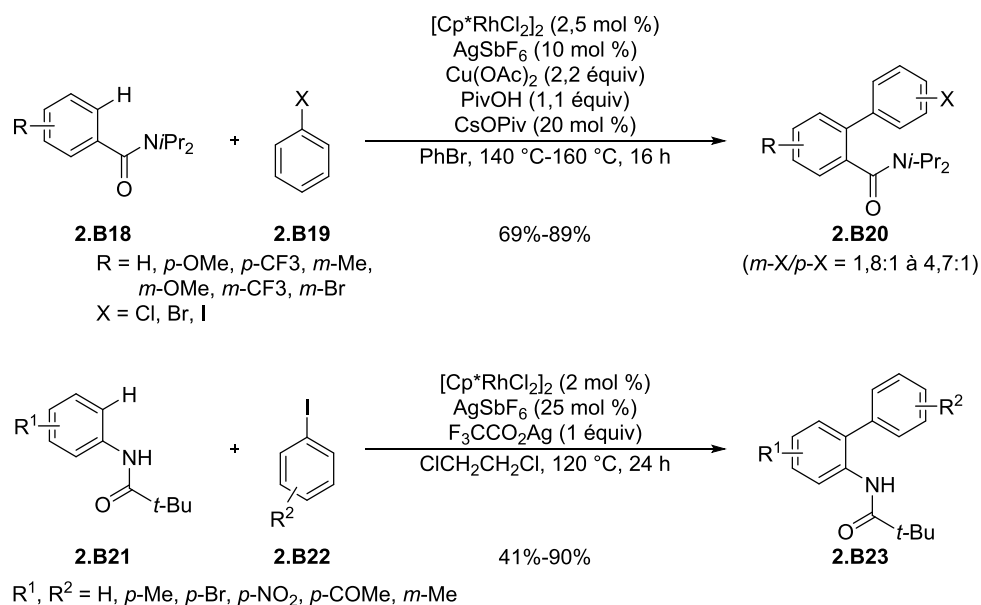


Schéma 48

⁵¹ (a) Wang, H.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7318–7322 ; (b) Zeng, R.; Fu, C.; Ma, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9597–9600 ; (c) Zeng, R.; Wu, S.; Fu, C.; Ma, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 18284–18287.

⁵² Wencel-Delord, J.; Nimphius, C.; Patureau, F. W.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2247–2251.

⁵³ Haridharan, R.; Muralirajan, K.; Cheng, C. H. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 366–370.

L'addition nucléophile du rhodacycle **2.B2** sur des aldéhydes ou des imines a été étudiée par les groupes de Shi,⁵⁴ de Bergman et Ellman⁵⁵ et de Li⁵⁶ et conduit aux alcools et amines correspondants **2.B24** (Schéma 49).

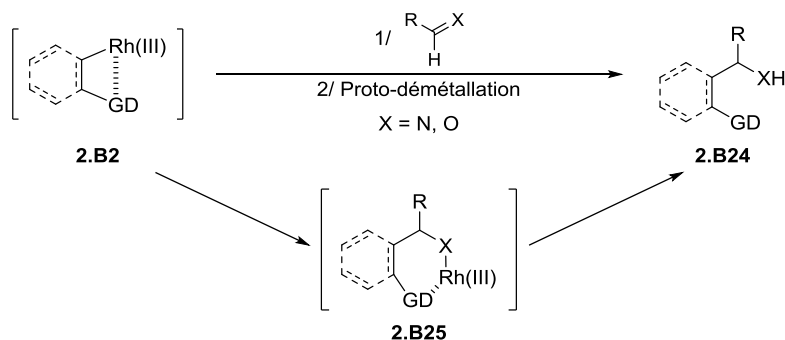


Schéma 49

A titre d'exemple, la synthèse des amines **2.B28** et **2.B30** a été réalisée à partir des 2-arylpyridines **2.B26** et des imines **2.B27** ou **2.B29** en présence du complexe de rhodium(III) cationique $[\text{Cp}^*\text{Rh}(\text{MeCN})_3](\text{SbF}_6)_2$ ^{54a} ou du pré-catalyseur $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ ^{55a} combiné avec un sel d'argent (Schéma 50). C'est ici l'atome d'azote du cycle pyridinique qui sert de groupe directeur. Signalons que l'utilisation d'un oxydant n'est pas nécessaire pour cette réaction.

⁵⁴ (a) Li, Y.; Li, B. J.; Wang, W. H.; Huang, W. P.; Zhang, X. S.; Chen, K.; Shi, Z. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2115–2119 ; (b) Li, Y.; Zhang, X. S.; Chen, K.; He, K. H.; Pan, F.; Li, B. J.; Shi, Z. J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 636–639.

⁵⁵ (a) Tsai, A. S.; Tauchert, M. E.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1248–1250 ; (b) Lian, Y.; Huber, T.; Hesp, K. D.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 629–633.

⁵⁶ Yu, S.; Li, X. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1220–1223.

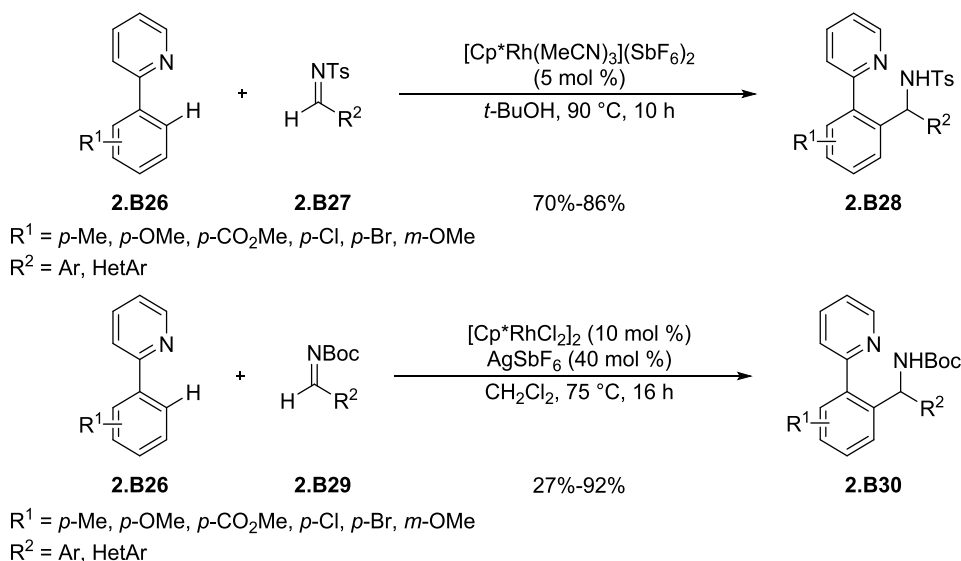


Schéma 50

Il est également possible de former des liaisons C–C en confrontant le rhodacycle **2.B2** à des composés tels que le monoxyde de carbone,⁵⁷ des cyclopropénones,⁵⁶ des isonitriles⁵⁸ ou encore des isocyanates⁵⁹ ce qui permet d'accéder à une variété de produits comme par exemple les phtalimides **2.B32** qui ont été obtenus par le groupe de Rovis⁵⁷ par activation C–H/carbonylation des amides **2.B31** (Schéma 51).

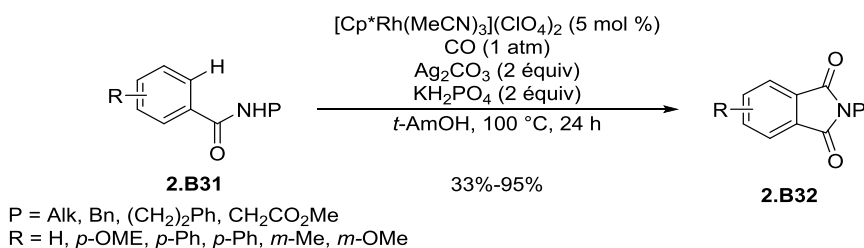


Schéma 51

Pour compléter cette vue d'ensemble des réactions de formation de liaison Csp²–H catalysées par le rhodium(III), il faut signaler la possibilité de fonctionnaliser des noyaux aromatiques ou hétéroaromatiques, en *ortho* d'un groupe directeur, par un groupement –CH(CO₂Me)₂ à l'aide de diazomalonate de diméthyle⁶⁰ (Schéma 52, éq. 1) ou encore par un groupement alcynyle à l'aide de dérivés d'iode hypervalent⁶¹ (Schéma 52, éq. 2).

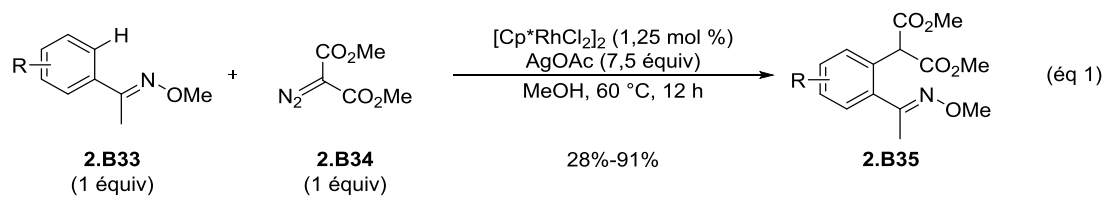
⁵⁷ Du, Y.; Hyster, T. K.; Rovis, T. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 12074–12076.

⁵⁸ Zhu, C.; Xie, W.; Falck, J. R. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 12591–12595.

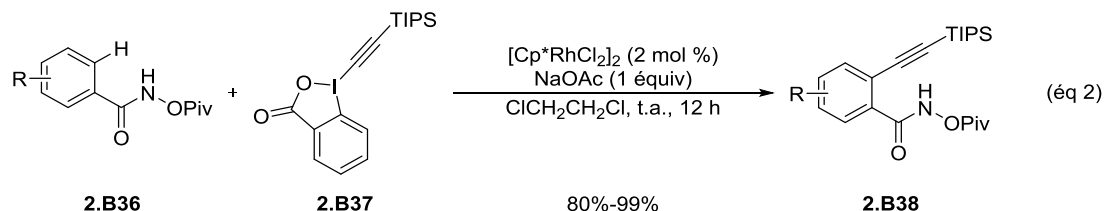
⁵⁹ Hesp, K. D.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 11430–11433.

⁶⁰ Chan, W. W.; Lo, S. F.; Zhou, Z.; Yu, W. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 13565–13568.

⁶¹ Feng, C.; Loh, T. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 2722–2726.



R = H, *p*-OMe, *p*-SMe, *p*-Ph, *p*-CF₃, *p*-SO₂Me, *m*-Me, *o*-Me, *o*-C(CO₂Me)₂



R = H, *p*-OMe, *p*-Ph, *m*-Me, *m*-OMe

Schéma 52

I.1.2. Formation de liaisons C–Y

Pour pouvoir réaliser la formation de liaison C–Y (Y = hétéroatome) par activation de liaisons C–H en position aryle en présence de complexes de rhodium(III), le rhodacycle **2.B2** doit être soumis à d'autres types de réactifs.^{39b}

Les groupes de Chang,⁶² Glorius,⁶³ Yu,⁶⁴ Zhang⁶⁵ et Li⁶⁶ ont montré qu'il était possible de former des liaisons C–N en traitant le rhodacycle **2.B2** par des réactifs d'amination tels que des azides, des *N*-chloroamines ou des *N*-alcoxyamines ce qui conduit à des anilines du type de **2.B39** (Schéma 53).

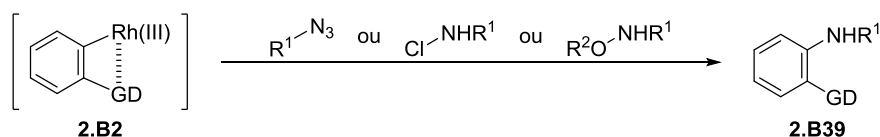


Schéma 53

A titre d'exemple, les anilines *N*-tosylées^{62a} **2.B40** et les phthalimides⁶⁶ **2.B41** ont été synthétisés à partir des 2-phénylpyridines **2.B26** en présence de $[Cp^*RhCl_2]_2$ et de TsN₃ ou de *N*-tosyloxyphthalimide en tant que source de composés azotés (Schéma 54).

⁶² (a) Kim, J. Y.; Park, S. H.; Ryu, J.; Cho, S. H.; Kim, S. H.; Chang, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9110–9113 ; (b) Ryu, J.; Shin, K.; Park, S. H.; Kim, J. Y.; Chang, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9904–9908.

⁶³ Grohmann, C.; Wang, H.; Glorius, F. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 656–659.

⁶⁴ Ng, K.-H.; Zhou, Z.; Yu, W.-Y. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 272–275.

⁶⁵ Wu, K.; Fan, Z.; Xue, Y.; Yao, Q.; Zhang, A. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 42–45.

⁶⁶ Yu, S.; Wan, B.; Li, X. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3706–3709.

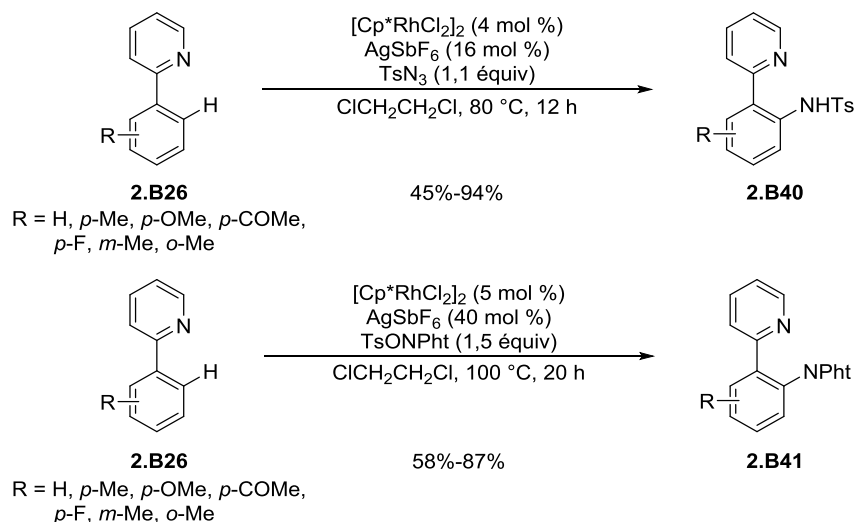


Schéma 54

Bien qu'un exemple de formation de liaison C–S ait été décrit par le groupe de Li⁶⁷ à l'aide de diphényldisulfure, à notre connaissance, il n'existe cependant à ce jour aucune méthode permettant la formation de liaison C–O par activation de liaison C–H catalysée par des complexes de rhodium(III).

L'halogénéation de liaisons C–H aromatiques a été développée par le groupe de Glorius⁶⁸ qui a par exemple réalisé l'*ortho*-bromation et l'*ortho*-iodation du composé **2.B18** par le *N*-bromosuccinimide (NBS) ou le *N*-iodosuccinimide (NIS) respectivement pour obtenir les produits correspondants **2.B42** avec d'excellents rendements (Schéma 55).

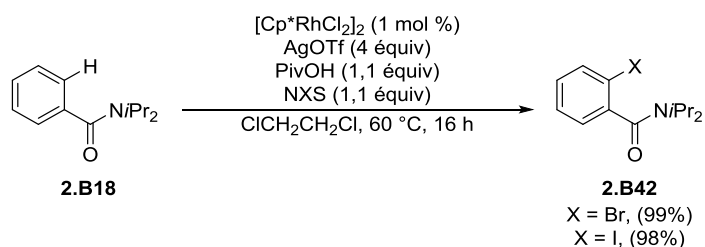


Schéma 55

Des réactions d'activation de liaisons Csp²–H catalysées par du rhodium(III) peuvent également permettre la formation de liaison C–B.⁶⁹

⁶⁷ Yang, Y.; Hou, W.; Qin, L.; Du, J.; Feng, H.; Zhou, B.; Li, Y. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 416–420.

⁶⁸ Schröder, N.; Wencel-Delord, J.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8298–8301.

⁶⁹ (a) Shimada, S.; Batsanov, A. S.; Howard, J. A. K.; Marder, T. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2168–2171 ; (b) Jiang, Q.; Duan-Mu, D.; Zhong, W.; Chen, H.; Yan, H. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 1903–1907.

I.2. Activation de liaisons Csp³-H

En comparaison avec l'activation de liaisons Csp²-H aryliques ou vinyliques, il existe une quantité beaucoup moins importante de travaux publiés concernant l'activation de liaisons Csp³-H catalysée par des complexes de rhodium(III).

I.2.1. Activation de liaisons C-H allyliques

Les premiers travaux publiés concernant l'activation de liaisons C-H allyliques sont ceux du groupe de Glorius⁷⁰ qui décrivent la synthèse de pyrroles par activation d'une liaison C-H allylique en présence de rhodium(III). Les *N*-acétylénamines **2.B43**, contenant un groupement carbonyle conjugué avec la fonction énamine, ont été transformés pour donner les pyrroles **2.B44** par activation de la liaison C-H allylique suivie de l'insertion de l'alcyne **2.B7** dans la liaison C-Rh résultante (Schéma 56).

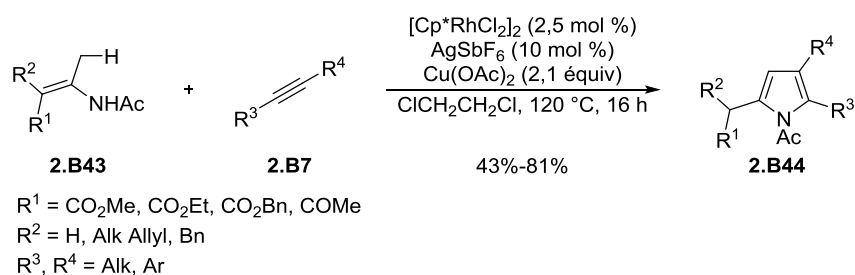


Schéma 56

L'équipe de Li⁷¹ a développé une méthode d'amidation de liaisons C-H allyliques. Cette méthode a été appliquée à l'éther d'oxime de la (-)-carvone **2.B45** qui a été fonctionnalisé à l'aide du réactif d'amidation **2.B46** ce qui a conduit aux dérivés **2.B47** (Schéma 57).

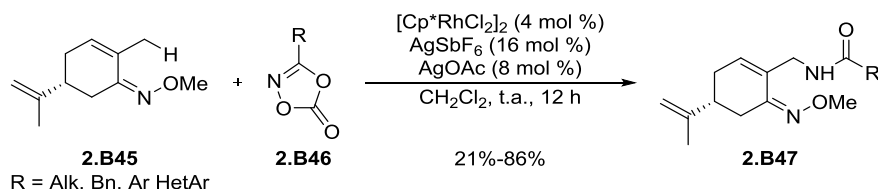


Schéma 57

⁷⁰ Rakshit, S.; Patureau, F. W.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9585–9587.

⁷¹ Wang, H.; Tang, G.; Li, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 13049–13052.

L'amination par activation de liaison C–H allylique a été développée par notre groupe⁷² et le groupe de Rovis.⁷³ Lorsque les sulfonamides **2.B48** ont été mises en réaction en présence d'un complexe de rhodium(III) cationique et d'acétate de cuivre(II), les pyrrolidines et pipéridines **2.B49** ont été formées (Schéma 58).⁷² En ajoutant un alcyne dans le milieu réactionnel, il est également possible d'obtenir les composés bicycliques **2.B50**.⁷³ Le passage par un complexe π -allylique intermédiaire de type **2.B51** permet d'expliquer la formation des différents produits obtenus par les deux groupes. Cette hypothèse a été confirmée par l'équipe de Tanaka⁷⁴ qui est parvenue à isoler et caractériser plusieurs complexes du type de **2.B51** avant de les transformer en amines cycliques **2.B49**.

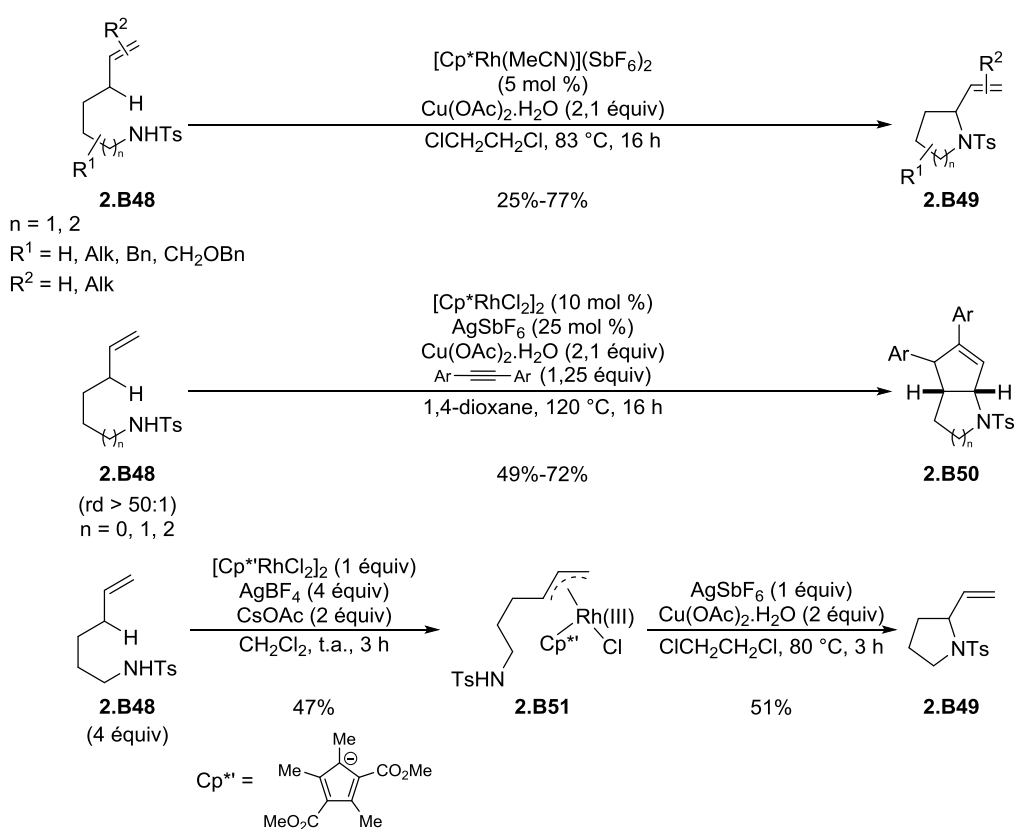


Schéma 58

Au même titre que les liaisons C–H de type allylique, les liaisons C–H de type benzylique peuvent également être fonctionnalisées en utilisant des complexes de rhodium(III).

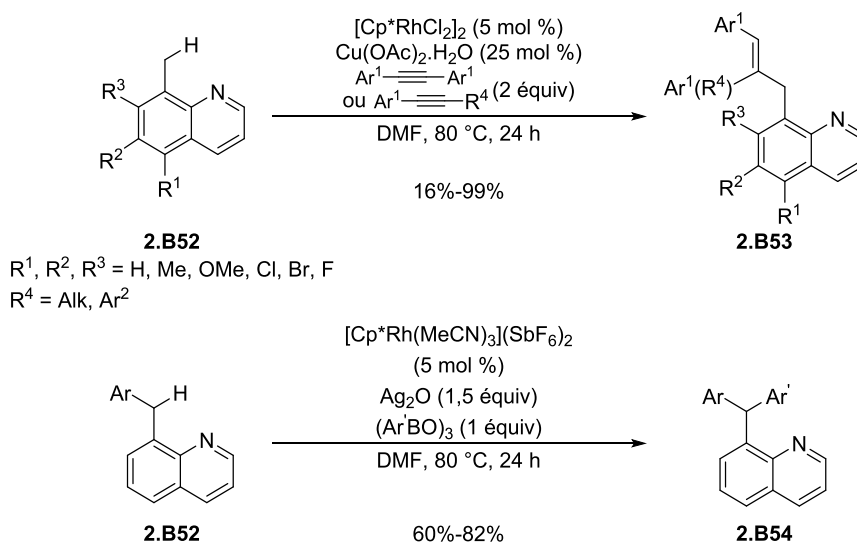
⁷² Cochet, T.; Bellosta, V.; Roche, D.; Ortholand, J.-Y.; Greiner, A.; Cossy, J. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 10745–10749.

⁷³ Archambeau, A.; Rovis, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 13337–13340.

⁷⁴ Shibata, Y.; Kudo, E.; Sugiyama, H.; Uekusa, H.; Tanaka, K. *Organometallics* **2016**, 35, 1547–1552.

I.2.2. Activation de liaisons C–H benzyliques

Les groupes de Wang⁷⁵ et de Glorius⁷⁶ ont montré qu'il était possible de fonctionnaliser la liaison C–H benzylique de dérivés de la 8-méthylquinoléine par création d'une liaison C–C. L'équipe de Wang a réalisé l'alcénylation des composés **2.B52** pour obtenir les composés insaturés **2.B53** en présence de rhodium(III) et d'un alcyne disubstitué (Schéma 59). L'équipe de Glorius a mis en jeu les composés **2.B52** dans des réactions d'arylation avec des triarylborexines qui ont conduit aux produits **2.B54**.



Sch\u00e9ma 59

Le groupe de Wang⁷⁷ ainsi que l'\u00e9quipe de Li⁷¹ ont \u00e9tudi\u00e9 l'amidation des d\u00e9riv\u00e9s de la 8-m\u00e9thylquinoléine **2.B52** par activation de la liaison C–H benzylique. Lorsque l'amidation de **2.B52** a \u00e9t\u00e9 r\u00e9alis\u00e9e \u00e0 l'aide d'azides, les sulfonamides **2.B54** ont \u00e9t\u00e9 obtenues.⁷⁷ L'amidation de **2.B52** a men\u00e9 aux *N*-acylamides **2.B55** lorsque les 1,4,2-dioxazol-5-ones substitu\u00e9es en C3 **2.B46** ont \u00e9t\u00e9 employ\u00e9es (Sch\u00e9ma 60).⁷¹

⁷⁵ Liu, B.; Zhou, T.; Li, B.; Xu, S.; Song, H.; Wang, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4191–4195.

⁷⁶ Wang, X.; Yu, D.-G.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 10280–10283.

⁷⁷ Wang, N.; Li, R.; Li, L.; Xu, S.; Song, H.; Wang, B. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 5379–5385.

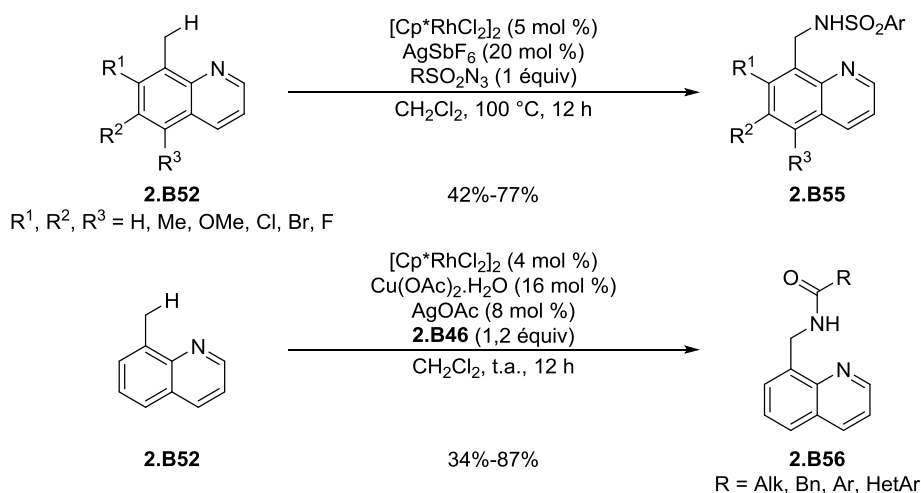


Schéma 60

Le rhodium(III) permet également de fonctionnaliser des liaisons Csp^3-H qui ne sont ni benzyliques ou allyliques.

I.2.3. Activation de liaisons Csp^3-H non activées

Les groupes de Cheng⁷⁸ et de Glorius⁷⁶ ont réalisé la fonctionnalisation de liaisons Csp^3-H non activées de 2-alkypyridines par formation d'une liaison C-C en présence de rhodium(III). La nouvelle liaison C-C formée peut être issue d'un alcyne ou d'un triarylboroxine. Les 2-alkypyridines **2.B57** ont été substituées en position homobenzylique ce qui a conduit aux produits **2.B58**⁷⁸ et **2.B59**⁷⁶ avec de bons rendements (Schéma 61).

⁷⁸ Luo, C. Z.; Gandeepan, P.; Wu, Y. C.; Tsai, C. H.; Cheng, C. H. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 4837-4841.

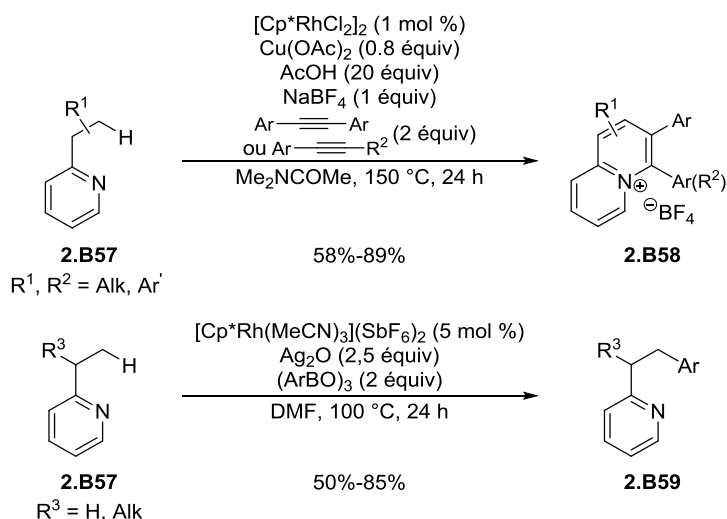


Schéma 61

L'amination et l'amidation de liaisons $\text{Csp}^3\text{-H}$ non activées ont été développées respectivement par les groupes de You⁷⁹ et de Li.⁷¹ Alors que l'équipe de You a réalisé l'amidation des 2-alkylpyridines **2.B57** en position homobenzylque, par des *N*-sulfonylamine ou par le trifluoroacétamide, conduisant aux composés **2.B61**, l'équipe de Li est parvenue à réaliser l'amidation des dérivés d'oxime **2.B62** par le réactif **2.B46** substitué par un thiophène pour obtenir les composés **2.B63** (Schéma 62).

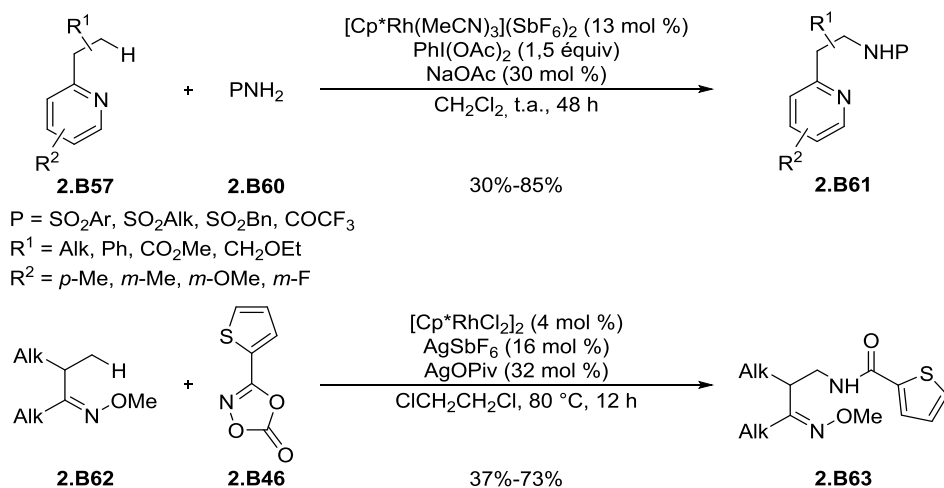


Schéma 62

⁷⁹ Huang, X.; Wang, Y.; Lan, J.; You, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 9404–9408.

En résumé, l'activation de liaisons Csp³-H catalysée par des complexes de rhodium(III) a été étudiée récemment et suscite de l'intérêt car elle permet de fonctionnaliser des liaisons C-H de type allylique, benzylique, ou encore non activées telles des liaisons homobenzyliques.

II. Objectif du projet

La méthode de cyclisation des sulfonamides *O*-alcénylés **2.B48** par activation d'une liaison C-H allylique développée au laboratoire (cf. Schéma 58) implique l'utilisation du complexe dicationique de rhodium(III) [Cp*Rh(MeCN)](SbF₆)₂. Elle permet, par l'intermédiaire du complexe π-allylique **2.B51**, d'accéder à des pyrrolidines et pipéridines **2.B49** avec des rendements corrects (Schéma 63).⁷² Cette réaction nécessite l'utilisation d'un oxydant, l'acétate de cuivre(II), et procède dans le dichloroéthane à une température de 83 °C.

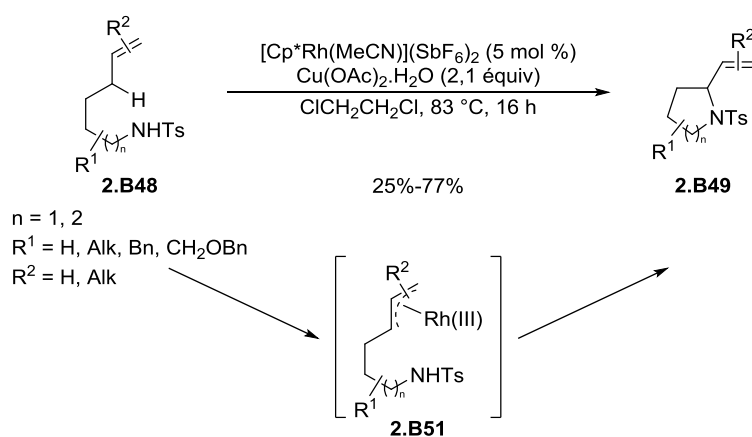


Schéma 63

En nous inspirant de cette réaction, nous nous sommes demandés si ces conditions réactionnelles pouvaient être employées pour réaliser la synthèse d'isoxazolidines du type de **2.R1** à partir des alcoxyamines *O*-alcénylés **2.R2** ce qui reviendrait à remplacer le groupe méthylène situé en α de l'azote dans **2.B48** par un atome d'oxygène (Schéma 64).

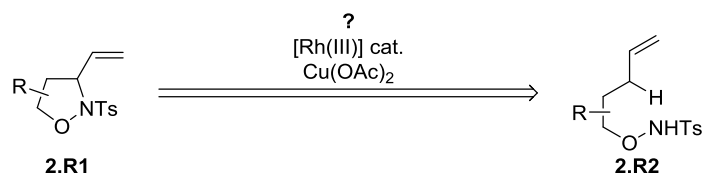


Schéma 64

Parmi les méthodes décrites dans la bibliographie permettant d'accéder à des isoxazolidines à partir d'alcoxyamines *O*-alcénylées (cf. Chapitre 1), à notre connaissance, aucune ne fait appel à un procédé d'activation de liaisons C–H. De plus, la réactivité des *O*-alcényloxyamines avec des complexes de rhodium(III) n'étant pas connue, nous avons décidé d'entreprendre des travaux de recherches basés sur l'hypothèse formulée dans le Schéma 64.

II.1. Tests préliminaires

Deux essais préliminaires avaient été réalisés au laboratoire avant le début de mes travaux.⁸⁰ Un premier essai de cyclisation en présence de rhodium(III) avait été réalisé à partir du substrat linéaire non substitué **2.1** qui avait été soumis aux conditions réactionnelles précédemment développées au laboratoire pour la synthèse de pyrrolidines et de pipéridines par activation de liaisons Csp³–H.⁷² L'alcoxyamine *N*-tosylée **2.1** avait été chauffée dans le dichloroéthane, à 95 °C pendant 2,5 h, en présence de 5 mol % de [Cp*Rh(MeCN)₃](SbF₆)₂ et de 2,1 équivalents de Cu(OAc)₂·H₂O. Cependant, cet essai n'avait conduit à aucune trace de l'isoxazolidine attendue **2.2** et seul un mélange complexe de produits issus de la dégradation de **2.1** avait été obtenu (Schéma 65). Notons que parmi les produits de dégradation, de faibles quantités de *para*-tosylamine avaient été observées indiquant que la rupture de la liaison N–O constituait l'une des voies de dégradation de l'alcoxyamine **2.1**.

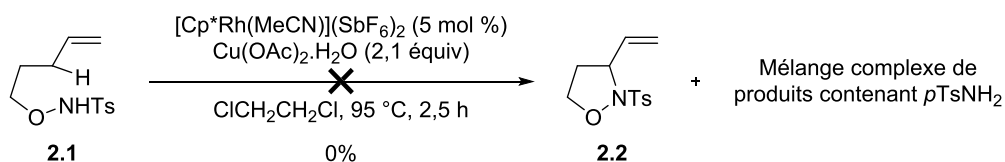


Schéma 65

Un deuxième essai avait été réalisé dans les mêmes conditions à partir du substrat **2.3** substitué par deux groupements méthyles en position homoallylique pour induire un effet Thorpe-Ingold qui pourrait aider la cyclisation. Cet essai n'avait pas non plus conduit à l'isoxazolidine souhaitée **2.4** (Schéma 66). Cependant, un autre produit avait été obtenu à l'issue de cette réaction : le tétrahydrofurane aminométhylé **2.5** qui avait été isolé avec un rendement de 60%.

⁸⁰ Projet de 3^{ème} année ESPCI, Thomas Coustham, mai-juillet 2013.

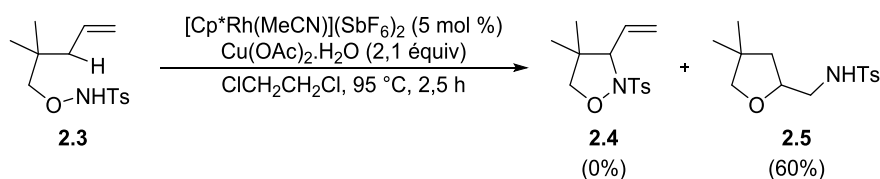


Schéma 66

La formation de l'hétérocycle **2.5** proviendrait d'une réaction d'oxyamination intramoléculaire de **2.3** pendant laquelle la liaison N–O serait rompue tandis qu'une liaison C–O et une liaison C–N seraient formées. L'atome d'oxygène viendrait se fixer sur la position substituée de l'insaturation et l'atome d'azote se retrouverait en position terminale de l'insaturation (Schéma 67).

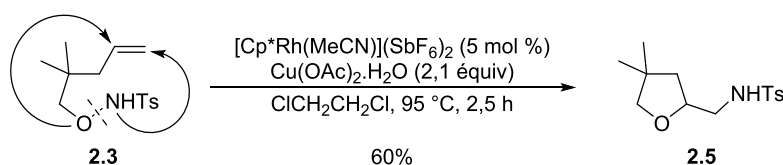


Schéma 67

La formation du produit cyclique **2.5** étant intéressante, il convenait de se demander si de telles réactions d'oxyamination cyclisantes avaient déjà été décrites. Le résultat de notre étude bibliographique est résumé dans le paragraphe suivant.

II.2. Rappels bibliographiques sur les réactions d'oxyamination cyclisantes de composés alcénylés

Le terme « oxyamination cyclisante » désignera les réactions pendant lesquelles l'oxyamination d'une insaturation ainsi qu'une cyclisation ont lieu simultanément. Ceci implique qu'au moins l'un des deux atomes d'azote ou d'oxygène engagés dans l'oxyamination soit présent au sein du produit de départ, celui-ci pouvant posséder une amine, un alcool ou encore une alcoxyamine.

II.2.1. Oxyamination cyclisante à partir d'amines alcénylées

Il existe différentes méthodes pour réaliser l'oxyamination cyclisante d'une amine insaturée. Le groupe de Donohoe⁸¹ a contribué au développement des réactions d'oxyamination

⁸¹ Donohoe, T. J.; Callens, C. K. A.; Flores, A.; Lacy, A. R.; Rathi, A. H. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 58–76.

en présence d'osmium, inspirées de l'oxyamination asymétrique de Sharpless. Ces réactions peuvent permettre d'accéder à des hétérocycles par formation simultanée d'une liaison C–N endocyclique et d'une liaison C–O exocyclique. Un exemple de l'utilisation de cette méthode est la transformation des sulfonamides et carbamates bis-homoallyliques **2.B64** en 2-hydroxyméthylpyrrolidines **2.B65**, en présence d'une quantité catalytique d'osmium(VI) et de *N*-oxyde de pyridine (PNO) jouant le rôle de réoxydant et de source d'oxygène (Schéma 68).⁸²

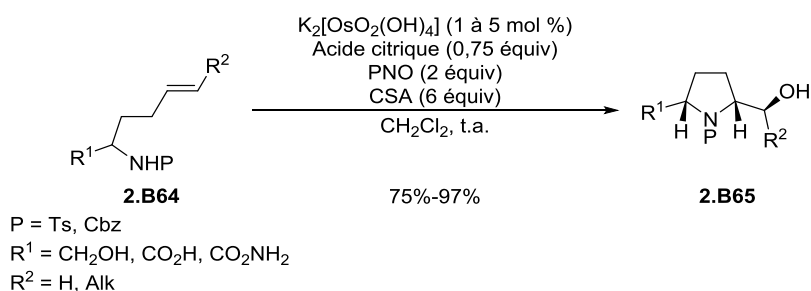


Schéma 68

L'équipe de Robertson⁸³ a développé une oxyamination cyclisante de carbamates allyliques, catalysée par le rhodium(II), en s'inspirant des conditions d'amination oxydante de liaisons C–H décrites par l'équipe de Du Bois,⁸⁴ appliquées à l'aziridination de doubles liaisons, et en les couplant à une ouverture des aziridines grâce à la présence d'ions acétate dans le milieu. Traités par une quantité catalytique du dimère de l'octanoate de rhodium(II) [Rh₂(oct)₄] en présence de diacétate d'iodobenzène [PhI(OAc)₂], qui joue le rôle d'oxydant et de source d'ions acétate, les hétérocycles **2.B67** ont pu être formés à partir des carbamates allyliques **2.B66** (Schéma 69).^{83a} Lorsque ces conditions ont été appliquées aux carbamates insaturés **2.B68** contenant une fonction hydroxylée, ce sont les composés d'oxyamination bis-hétérocycliques **2.B69** qui ont été obtenus.^{83b} Les auteurs mentionnent que les aziridines **2.B70** seraient formées dans un premier temps puis ouvertes par les atomes d'oxygène voisins immédiatement après leur formation pour conduire aux tétrahydrofuranes **2.B69**.

⁸² Donohoe, T. J.; Wheelhouse, K. M. P.; Lindsay-Scott, P. J.; Glossop, P. A.; Nash, I. A.; Parker, J. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2872–2875.

⁸³ (a) Unsworth, W. P.; Lamont, S. G.; Robertson, J. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 7388–7394 ; (b) Unsworth, W. P.; Clark, N.; Ronson, T. O.; Stevens, K.; Thompson, A. L.; Lamont, S. G.; Robertson, J. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 11393–11396.

⁸⁴ (a) Espino, C. G.; Du Bois, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 598–600 ; (b) Espino, C. G.; Wehn, P. M.; Chow, J.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6935–6936.

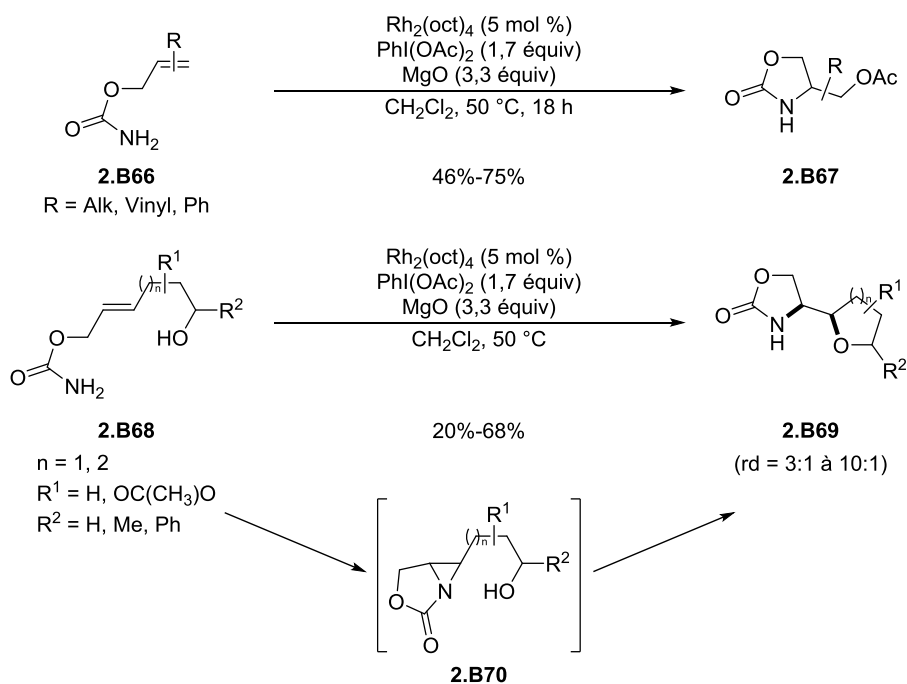


Schéma 69

Des réactions similaires ont également été développées à partir de carbamates ou de sulfonamides en utilisant d'autres métaux comme le cuivre,²⁷ le palladium,⁸⁵ l'or,⁸⁶ le platine⁸⁷ ou encore le ruthénium⁸⁸ ainsi que sans métaux en présence de composés d'iode hypervalent.⁸⁹

Si l'oxyamination des amines insaturées, permettant d'obtenir des hétérocycles azotés, a été très étudiée, la réaction analogue réalisée à partir d'alcovols insaturés et conduisant à des hétérocycles oxygénés contenant une liaison C–N exocyclique a fait l'objet d'un nombre limité de publications.

II.2.2. Oxyamination cyclisante à partir d'alcovols alcénylés

Le groupe de Sanford⁹⁰ a montré qu'il était possible de réaliser une oxyamination à partir d'alcovols homoallyliques du type de **2.B71** qui peuvent être mis en réaction avec le phtalimide **2.B72**, servant de source d'amine, en présence d'acétate de palladium(II), de triflate d'argent et de diacétate d'iodobenzène pour conduire aux tétrahydrofuranes **2.B73** avec de bons rendements et de bonnes diastéréosélectivités (Schéma 70).

⁸⁵ Alexanian, E. J.; Lee, C.; Sorensen, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7690–7691.

⁸⁶ De Haro, T.; Nevado, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 906–910.

⁸⁷ Muñiz, K.; Iglesias, A.; Fang, Y. *Chem. Commun.* **2009**, *41*, 5591–5593.

⁸⁸ An, J.; Zou, Y.-Q.; Yang, Q.-Q.; Wang, Q.; Xiao, W.-J. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1483–1489.

⁸⁹ Romero, R. M.; Wöste, T. H.; Muñiz, K. *Chem. Asian J.* **2014**, *9*, 972–983.

⁹⁰ Desai, L. V.; Sanford, M. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5737–5740.

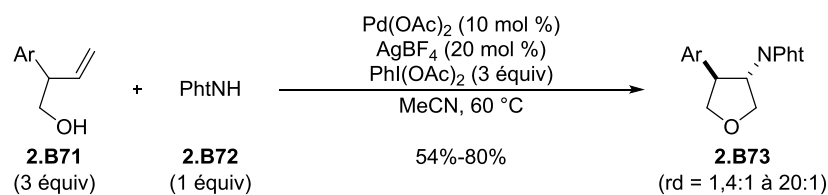


Schéma 70

L'équipe de Dauban a montré qu'il était possible de réaliser l'oxyamination d'indoles en présence de complexes de rhodium(II).⁹¹ Lorsque la réaction a été effectuée à partir des substrats **2.B74**, une oxyamination cyclisante a conduit aux composés **2.B75** qui ont été isolés avec de bons rendements et d'excellentes diastéréosélectivités (Schéma 71).

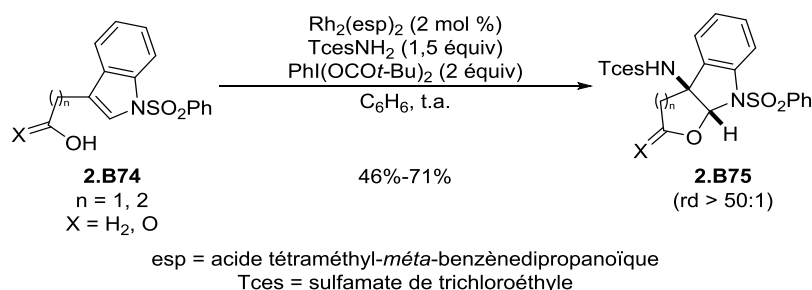


Schéma 71

L'oxyamination cyclisante d'alcools insaturés peut également être mise en œuvre en présence de cuivre comme l'a montré le groupe de Chemler⁹² en développant une voie d'accès aux morpholines **2.B77** à partir des dérivés insaturés **2.B76** (Schéma 72). La source de groupement azoté utilisée dans cette réaction peut être un amide ou un sulfonamide. Il est important de noter que deux équivalents de cuivre(II) sont nécessaires pour réaliser l'oxyamination/cyclisation avec de bons rendements. Notons que l'azoture de sodium peut également être utilisé comme source de groupement azoté.

⁹¹ Beaumont, S.; Pons, V.; Retailleau, P.; Dodd, R. H.; Dauban, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1634–1637.

⁹² Sequeira, F. C.; Chemler, S. R. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4482–4485.

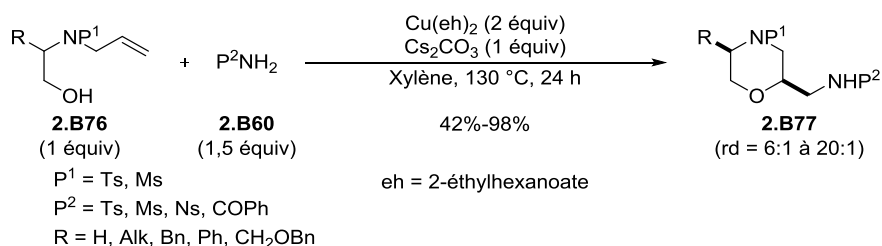


Schéma 72

Les auteurs ont appliqué cette méthode à la synthèse des tétrahydrofuranes aminométhylés **2.B79** et **2.B81** qui ont été formés à partir des alcools insaturés **2.B78** et **2.B80** respectivement (Schéma 73).

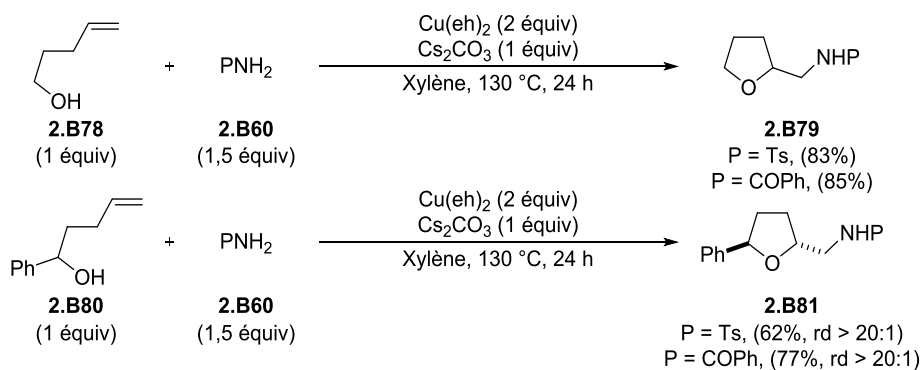


Schéma 73

Un cas particulier d'oxyamination cyclisante permettant la formation d'un hétérocycle, par création d'une liaison C–O, est celui de la synthèse des isoxazolidinones **2.B83** et des dérivés d'oxazines **2.B85** respectivement à partir des acides hydroxamiques **2.B82** et **2.B84**, par cyclisation d'un radical amidoxyle, développée par le groupe d'Alexanian.⁹³ Cette réaction est effectuée dans des conditions relativement douces en présence de 3 équivalents de DIAD dans le DMSO à 60 °C et permet d'obtenir des hétérocycles avec de bons rendements et d'excellentes diastéréosélectivités dans le cas des composés bicycliques **2.B83**.

⁹³ Schmidt, V. A.; Alexanian, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 11402–11405.

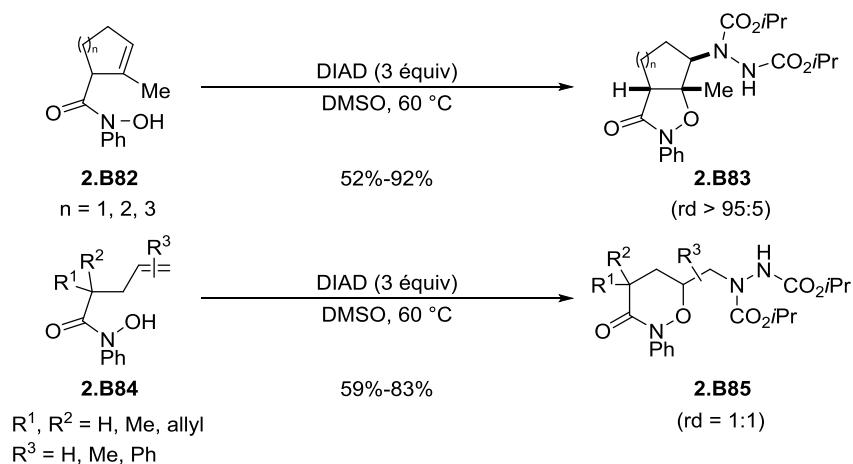


Schéma 74

Le dernier cas de figure à examiner est celui de l'oxyamination intramoléculaire réalisée à partir de substrats contenant les deux atomes d'azote et d'oxygène sous la forme d'une alcoxyamine.

II.2.3. Oxyamination intramoléculaire à partir d'alcoxyamines

Deux réactions d'oxyamination réalisées à partir d'alcoxyamines insaturées où les deux hétéroatomes de l'alcoxyamine participent à la réaction ont été reportées. Signalons que ces oxyaminations sont accompagnées de la rupture de la liaison N–O des alcoxyamines.

Le groupe de Göttlich⁹⁴ a développé des conditions réactionnelles permettant de cycliser les dérivés insaturés de *N*-benzoyloxyamines **2.B86**, dont l'atome d'azote est substitué par une chaîne insaturée, pour obtenir les alcoxyméthylpyrrolidines **2.B87** (Schéma 75). Cette réaction, catalysée par un complexe de cuivre(I), obéirait, d'après les auteurs, à un mécanisme radicalaire. L'utilisation d'un acide de Lewis permet d'accroître la réactivité de l'hydroxylamine par complexation du groupe benzoyle. A l'issue de ce processus, des hétérocycles ont été obtenus avec de bonnes diastéréosélectivités mais les auteurs ne précisent pas quel est l'isomère majoritairement formé.

⁹⁴ Noack, M.; Göttlich, R. *Chem. Commun.* **2002**, 32, 536–537.

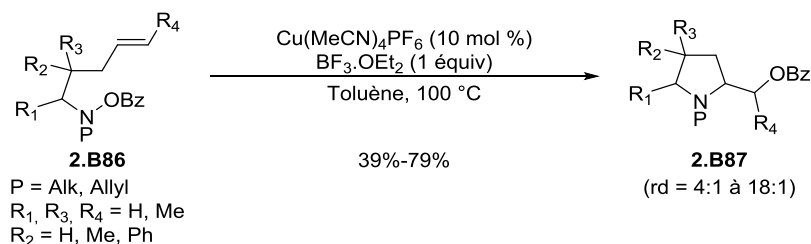


Schéma 75

Une autre possibilité pour réaliser l'oxyamination cyclisante d'alcénylamine a été décrite par le groupe de Xu.⁹⁵ Cette oxyamination cyclisante fait appel à une catalyse par des complexes de fer(II). Lorsque les dérivés d'alcénylamine **2.B88** ont été traités par le complexe de fer(II) [K₄Fe(CN)₆] en présence du ligand 1,10-phénantroline **2.B89**, la liaison N–O a été rompue et les produits d'oxyamination cycliques **2.B90** ont été isolés avec de bons rendements et avec des diastéréosélectivités variables en faveur des composés où les deux liaisons C–N et C–O nouvellement formées sont en relation *anti* (Schéma 76).^{95a} Les auteurs ont appliqué cette réaction à l'oxyamination intramolécule des indoles **2.B91** en utilisant le complexe de fer(II) [Fe(OAc)₂] ainsi que le ligand chiral **2.B92** ce qui a conduit aux produits **2.B93** avec de bons rendements, d'excellents rapports diastéréoisomériques et d'excellents excès énantiomériques.^{95b}

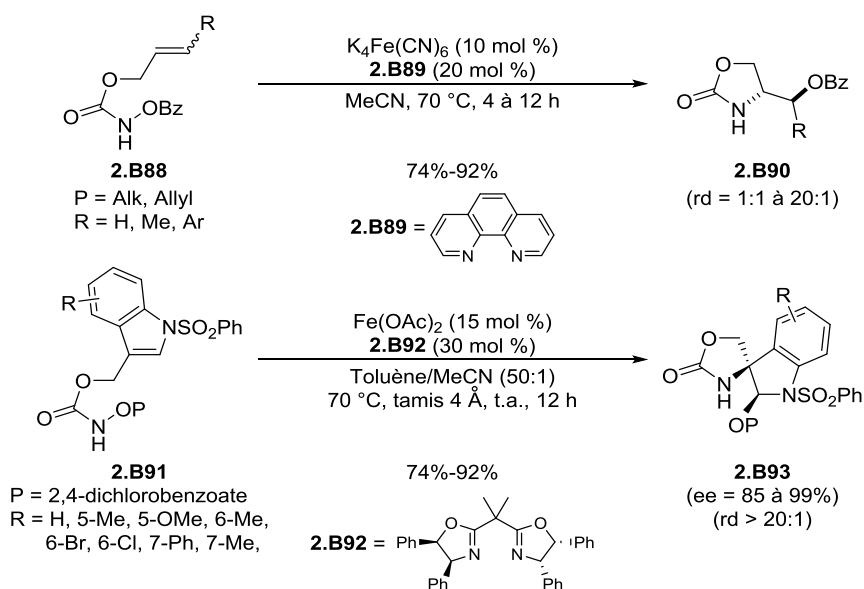


Schéma 76

⁹⁵ (a) Liu, G.-S.; Zhang, Y.-Q.; Yuan, Y.-A.; Xu, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 3343–3346 ; (b) Zhang, Y.-Q.; Yuan, Y.-A.; Liu, G.-S.; Xu, H. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3910–3913.

Il est important de remarquer qu'aucune oxyamination intramoléculaire réalisée à partir d'alcoxyamines, et permettant d'obtenir des hétérocycles oxygénés par formation d'une liaison C–O, n'a été décrite à notre connaissance. Par ailleurs, les exemples d'oxyamination cyclisante concernant la formation d'hétérocycles oxygénés et en particulier de tétrahydrofuranes aminométhylés similaires au composé **2.5**, que nous avons obtenu par oxyamination intramoléculaire de l'alcoxyamine **2.3** en présence de rhodium(III), sont peu nombreux. Nous avons donc souhaité réaliser l'étude de l'oxyamination des *O*-bis-homoallyloxyamines *N*-tosylées insaturées en présence de rhodium(III). La première étape de notre étude concerne la préparation d'alcoxyamines *O*-alcénylées.

III. Synthèse d'éthers insaturés d'alcoxyamines

III.1. Stratégie générale

Les substrats préparés dans le cadre du projet sont principalement des *N*-tosyl-*O*-bis-homoallyloxyamines. Nous avons choisi de réaliser la synthèse de substrats contenant des substituants aliphatiques ou hétéroatomiques en position allylique, homoallylique ou encore sur l'insaturation. Des *O*-bis-homoallyloxyamines protégées par d'autres groupements protecteurs que le groupe tosylé ont aussi été préparées et des *N*-tosyl-*O*-5-hexényloxyamines ont également été synthétisées.

Nous avons choisi de préparer les alcoxyamines insaturées *N*-tosylées **2.R3** par une méthode mettant en jeu trois étapes de synthèse à partir des alcools insaturés **2.R6** (Schéma 77). Les substrats souhaités **2.R3** seraient obtenus par *N*-tosylation des alcoxyamines libres **2.R4** qui pourraient provenir de la coupure des phthalimides **2.R5**. Les *N*-alcényloxyphthalimides **2.R5** pourraient résulter d'une réaction de Mitsunobu entre les alcools **2.R6** et le *N*-hydroxyphthalimide.

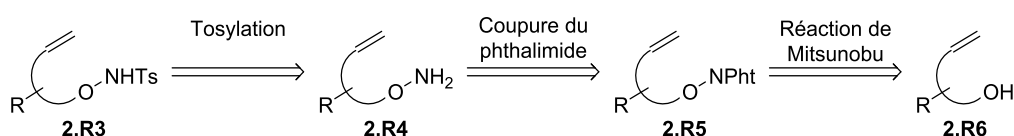
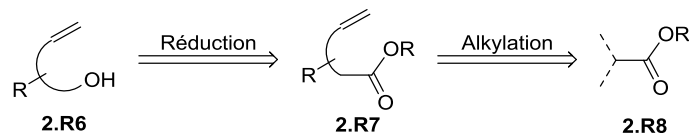


Schéma 77

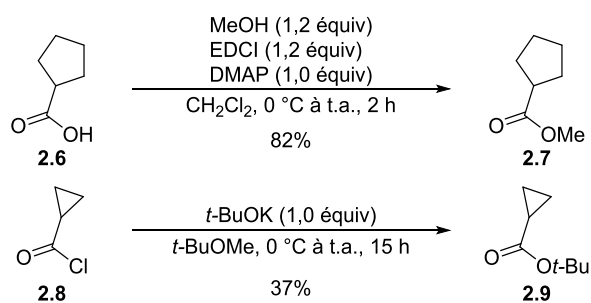
Cette stratégie ramène donc le problème à la synthèse des alcools insaturés **2.R6**. Leur synthèse a été envisagée, lorsque cela était possible, à partir des esters simples **2.R8** commerciaux ou synthétiques par une séquence alkylation/réduction (Schéma 78).



III.2. Synthèse d'alcoxyamines insaturées contenant des substituants aliphatiques

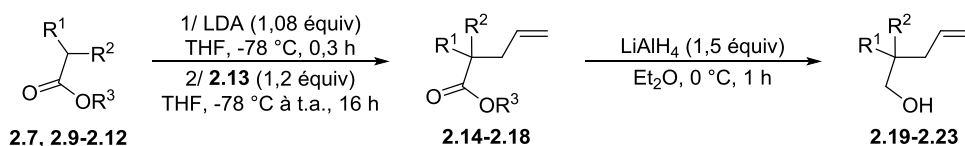
III.2.1. Synthèse d'O-bis-homoallyloxyamines insaturées N-tosylées possédant une double liaison monosubstituée

Avant d'utiliser la séquence alkylation/réduction pour obtenir les alcools insaturés **2.R8**, les esters non commerciaux **2.7** et **2.9** ont été préparés. Le cyclopentanecarboxylate de méthyle **2.7** a été synthétisé avec un rendement de 82% par estérification de l'acide correspondant **2.6** en présence de méthanol et de 1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide (EDCI) (Schéma 79). Nous avons choisi de synthétiser le cyclopropanecarboxylate de *tert*-butyle **2.9** car l'ester éthylique analogue, commercial, ne peut pas être transformé en dérivé insaturé par alkylation en milieu basique.⁹⁶ L'ester **2.9** a été préparé à partir du chlorure d'acyle **2.8**, en traitant ce dernier par du *tert*-butanolate de potassium, et a été isolé avec un rendement de 37%.



⁹⁶ La déprotonation de l'ester éthylique conduit rapidement à des produits d'auto-condensation. Voir : Pinnick, H. W.; Chang, Y.-H.; Foster, S. C.; Govindan, M. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4505–4507.

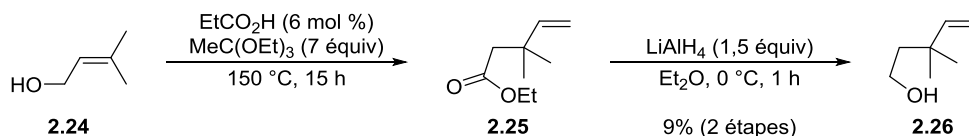
Les deux esters préparés **2.7** et **2.9** ainsi que les esters commerciaux **2.10-2.12** ont été déprotonés à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ dans le THF par le diisopropylamidure de lithium (LDA) puis alkylés par le bromure d'allyle (1,2 équiv). Les esters résultants **2.14-2.18** ont été réduits par le LiAlH_4 pour fournir les alcools insaturés **2.19-2.23**. Les résultats obtenus sont regroupés dans le Tableau 1.



Entrée	Ester de départ	Bromure d'allyle	Alkylation	Rdt	Réduction	Rdt
1	 2.10		 2.14	93%	 2.19	89%
2	 2.11		 2.15	72%	 2.20	92%
3	 2.12		 2.16	80%	 2.21	quant
4	 2.7		 2.17	61%	 2.22	quant
5	 2.9		 2.18	54%	 2.23	59%

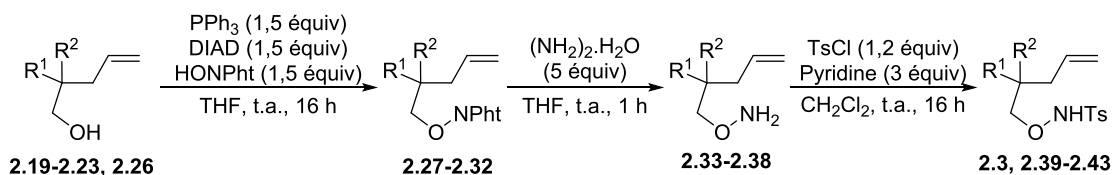
Tableau 1

En vue de préparer un substrat contenant deux groupements méthyles en position allylique, nous avons synthétisé l'alcool insaturé **2.26**. La méthode d'alkylation/réduction ne pouvant pas être utilisée pour obtenir ce substrat, une autre stratégie a été employée. La synthèse de **2.26** a débuté par un réarrangement de Johnson-Claisen appliqué à l'alcool allylique **2.24** ce qui a conduit à l'ester insaturé **2.25** qui n'a pas été isolé mais directement réduit par LiAlH_4 pour fournir l'alcool **2.26** souhaité qui a été isolé avec un rendement de 9% sur les deux étapes (Schéma 80).



Sch\u00e9ma 80

Les diff\u00e9rents alcools insatur\u00e9s **2.19-2.23** et **2.26** ont \u00e9t\u00e9 transform\u00e9s en *N*-tosyl alcoxyamines par la s\u00e9quence Mitsunobu/d\u00e9protection de l'amine/*N*-tosylation. Le traitement des alcools dans les conditions de la r\u00e9action de Mitsunobu [PPh₃ (1,5 \u00e9quiv), DIAD (1,5 \u00e9quiv), HONPht (1,5 \u00e9quiv)] a conduit aux *N*-alcoxyphthalimides **2.27-2.32** qui ont \u00e9t\u00e9 isol\u00e9s avec des rendements de 45% \u00e0 96%. La coupure des phthalimides par l'hydrazine⁹⁷ a ensuite men\u00e9 aux alcoxyamines libres **2.33-2.38** avec des rendements de 62% \u00e0 84%. Les substrats *N*-tosyl\u00e9s **2.3** et **2.39-2.43** ont \u00e9t\u00e9 obtenus apr\u00e8s traitement avec le chlorure de tosylo (1,2 \u00e9quiv), en pr\u00e9sence de pyridine (3 \u00e9quiv), et isol\u00e9s avec des rendements de 70% \u00e0 91%. Les r\u00e9sultats sont regroup\u00e9s dans le Tableau 2.



Entr\u00e9e	Alcool de d\u00e9part	Mitsunobu	Rdt	D\u00e9protection	Rdt	Tosylation	Rdt
1	2.19		78%		84%		72%
2	2.20		53%		77%		70%
3	2.21		45%		84%		79%
4	2.22		74%		66%		91%

⁹⁷ Ing, H. R.; Manske, R. H. F. *J. Chem. Soc.* **1926**, 129, 2348–2351.

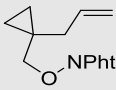
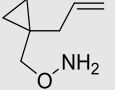
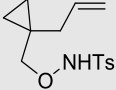
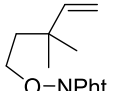
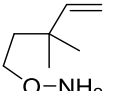
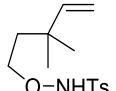
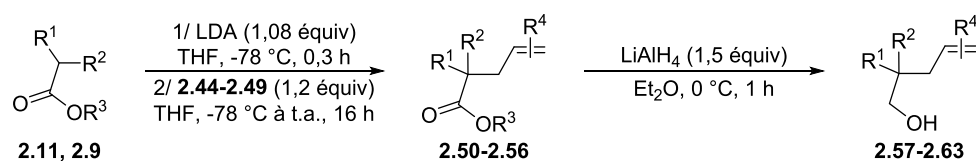
5	2.23	 2.31	87%	 2.37	73%	 2.42	87%
6	2.26	 2.32	96%	 2.38	62%	 2.43	85%

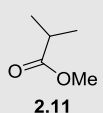
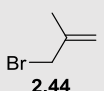
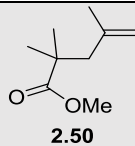
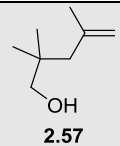
Tableau 2

Des *O*-bis-homoallyloxyamines dont l'insaturation est substituée ont également été préparées.

III.2.2. Synthèse d'*O*-bis-homoallyloxyamines insaturées *N*-tosylées possédant une double liaison di- ou trisubstituée

Pour préparer des substrats ayant une double liaison disubstituée, la séquence alkylation/réduction a été reprise en utilisant le réactif électrophile approprié lors de l'étape d'alkylation. L'ester **2.11** a été alkylé à l'aide de différents bromures ou iodures d'allyle substitués pour obtenir les composés insaturés correspondants **2.50-2.55** qui ont été isolés avec des rendements de 69% à 96% (Tableau 3, entrées 1 à 6). La réduction de ces esters a ensuite conduit aux alcools insaturés **2.57-2.62** avec des rendements de 76% à 96%. Le cyclopropanecarboxylate de *tert*-butyle **2.9** a été soumis à une séquence analogue utilisant le bromure de méthallyle **2.44** comme agent électrophile pour obtenir l'alcool bis-homoallylique **2.63** avec un bon rendement (Tableau 3, entrée 7).



Entrée	Ester de départ	Bromure d'allyle	Alkylation	Rdt	Réduction	Rdt
1	 2.11	 2.44	 2.50	69%	 2.57	76%

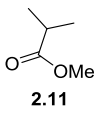
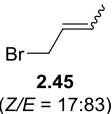
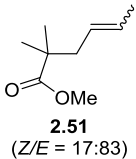
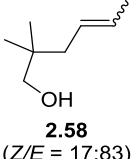
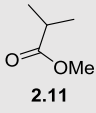
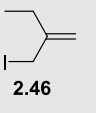
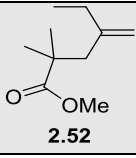
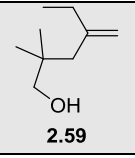
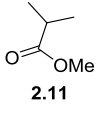
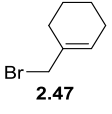
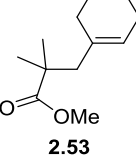
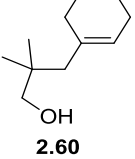
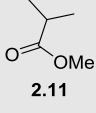
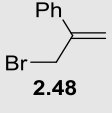
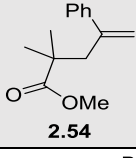
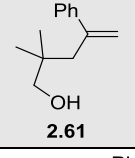
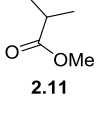
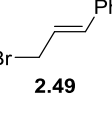
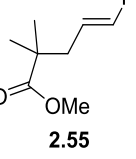
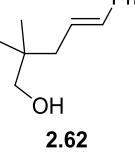
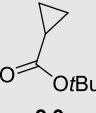
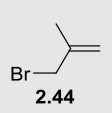
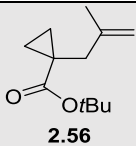
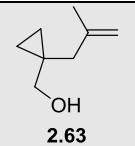
2	 2.11	 2.45 (Z/E = 17:83)	 2.51 (Z/E = 17:83)	81%	 2.58 (Z/E = 17:83)	93%
3	 2.11	 2.46	 2.52	85%	 2.59	78%
4	 2.11	 2.47	 2.53	87%	 2.60	96%
5	 2.11	 2.48	 2.54	76%	 2.61	89%
6	 2.11	 2.49	 2.55	96%	 2.62	96%
7	 2.9	 2.44	 2.56	60%	 2.63	70%

Tableau 3

Deux autres alcools insaturés, **2.65** et **2.67**, substitués en α de l'atome d'oxygène ont également été préparés (Schéma 81). Le composé **2.65** a été synthétisé à partir de l'alcool **2.57** qui a été oxydé en présence de SO_3 .Pyridine pour obtenir l'aldéhyde **2.64** qui a été isolé avec un rendement de 45% avant d'être alkylé à l'aide de bromure de méthylmagnésium pour conduire à l'alcool secondaire **2.65** avec un rendement de 80%. Le composé **2.67** contenant un motif cyclopentanol substitué par une chaîne carbonée insaturée a été obtenu avec un rendement de 85% et sous la forme d'un seul diastéréoisomère *trans* par ouverture de l'oxyde de cyclopentène **2.66** par le bromure de 2-méthylallylmagnésium.

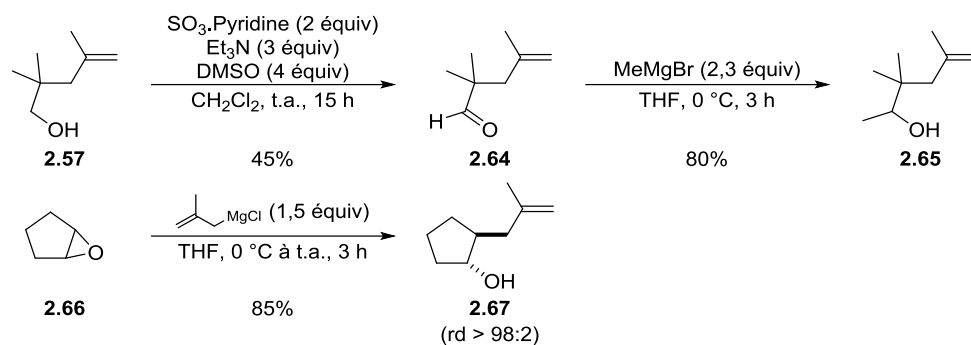
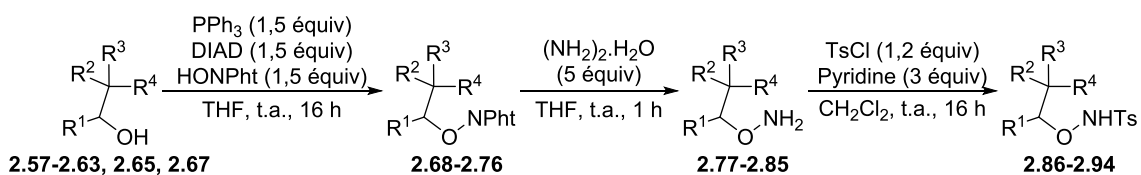


Schéma 81

Les différents alcools insaturés préparés **2.57-2.63**, **2.65** et **2.67** ont été transformés à leur tour en alcoxyamines *N*-tosylées par la séquence Mitsunobu/déprotection de l'amine/*N*-tosylation (Tableau 4). Les *N*-alcoxyphthalimides **2.68-2.73**, dérivés de l'ester **2.11**, ont été obtenus et isolés avec des rendements globaux de 32% à 72% (Tableau 4, entrées 1 à 6). La coupure de ces phthalimides à l'aide de l'hydrazine a conduit aux alcoxyamines libres **2.77-2.82** qui ont été isolées avec de bons rendements de 73% à 87% puis *N*-tosylées pour obtenir les substrats **2.86-2.91** avec des rendements de 25% à 96%. Signalons que la préparation du dérivé substitué par un cyclopropane **2.92** s'est faite avec de bons rendements pour les trois étapes (Tableau 4, entrée 7). L'alcool secondaire **2.65** n'a pas pu être converti en alcoxyphthalimide **2.75** probablement à cause d'une gêne stérique trop importante relative au motif néohexyle (Tableau 4, entrée 8). Son homologue cyclique **2.67** a en revanche conduit sans problème au substrat **2.94** qui a été isolé avec de bons rendements pour chacune des trois étapes et avec conservation de la diastéréosélectivité de l'alcool de départ (Tableau 4, entrée 9).



Entrée	Alcool de départ	Mitsunobu	Rdt	Ing-Manske	Rdt	Tosylation	Rdt
1	2.57		49%		80%		90%

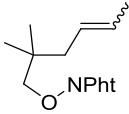
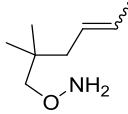
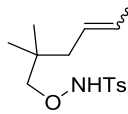
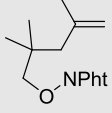
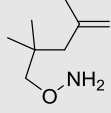
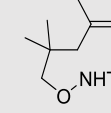
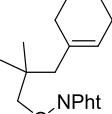
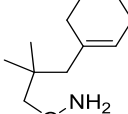
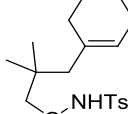
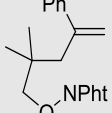
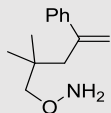
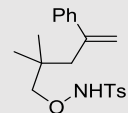
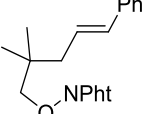
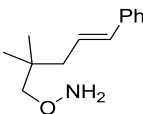
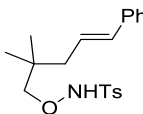
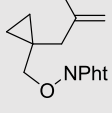
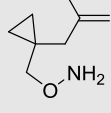
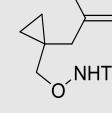
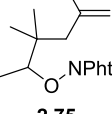
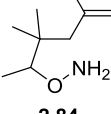
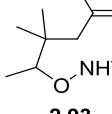
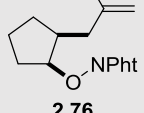
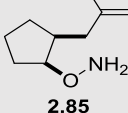
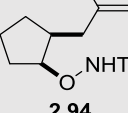
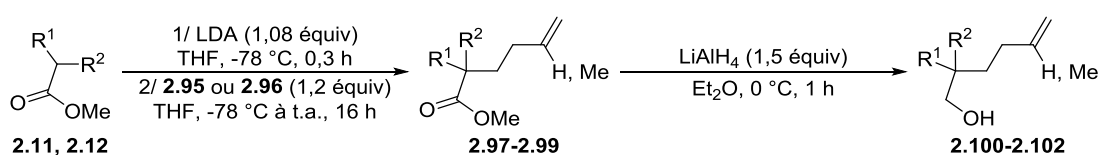
2	2.58	 2.69 (Z/E = 17:83)	48%	 2.78 (Z/E = 17:83)	87%	 2.87 (Z/E = 17:83)	96%
3	2.59	 2.70	32%	 2.79	73%	 2.88	25%
4	2.60	 2.71	47%	 2.80	81%	 2.89	95%
5	2.61	 2.72	34%	 2.81	82%	 2.90	91%
6	2.62	 2.73	72%	 2.82	79%	 2.91	80%
7	2.63	 2.74	96%	 2.83	67%	 2.92	66%
8	2.65	 2.75	0%	 2.84	-	 2.93	-
9	2.67 (rd > 98:2)	 2.76 (rd > 98:2)	70%	 2.85 (rd > 98:2)	83%	 2.94 (rd > 98:2)	89%

Tableau 4

Après avoir obtenu les différents éthers bis-homoallyliques d'hydroxylamines, la préparation d'O-5-hexényloxyamines analogues contenant un atome de carbone supplémentaire dans la chaîne insaturée a été entreprise.

III.2.3. Synthèse d'*O*-5-hexényloxyamines insaturées *N*-tosylées

Les substrats de type *O*-5-hexényloxyamine ont été préparés selon la stratégie précédemment décrite. Les alcools insaturés **2.100-2.102** ont été préparés par la séquence alkylation/réduction à partir des ester commerciaux **2.11** et **2.12** (Tableau 5). L'étape d'alkylation a été réalisée à l'aide du 4-bromohex-1-ène **2.95** ou du 2-méthyl-4-iodohex-1-ène **2.96** afin d'obtenir les composés **2.97-2.99** qui ont été isolés avec de bons rendements. Ceux-ci ont ensuite été réduits par LiAlH₄ pour former les alcools primaires **2.100-2.102** qui ont été isolés avec d'excellents rendements.



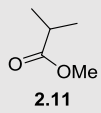
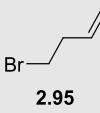
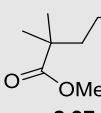
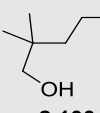
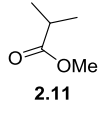
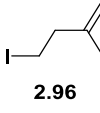
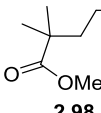
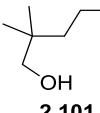
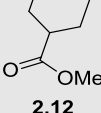
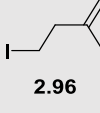
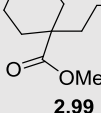
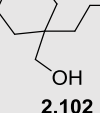
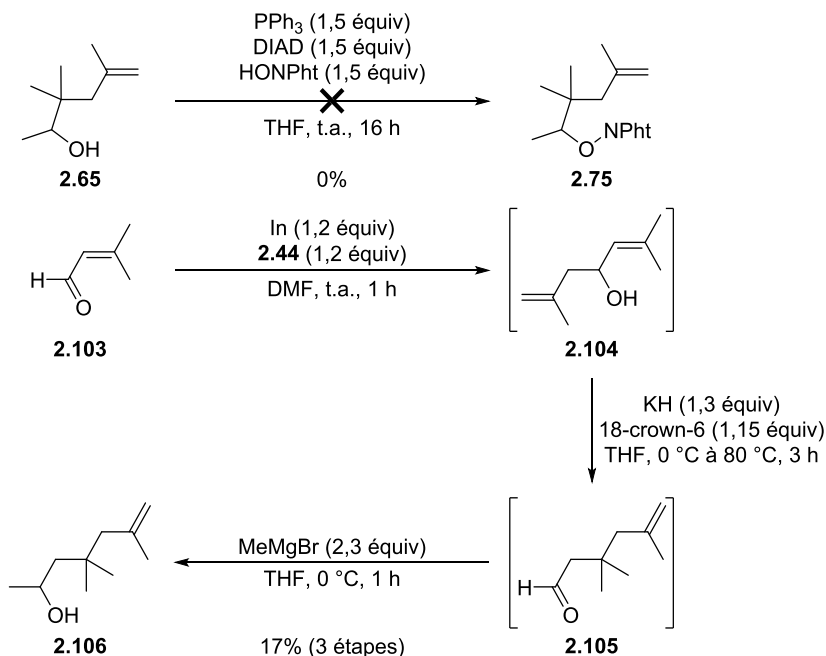
Entrée	Produit de départ	Agent d'alkylation	Alkylation	Rdt	Réduction	Rdt
1	 2.11	 2.95	 2.97	68%	 2.100	97%
2	 2.11	 2.96	 2.98	86%	 2.101	95%
3	 2.12	 2.96	 2.99	96%	 2.102	88%

Tableau 5

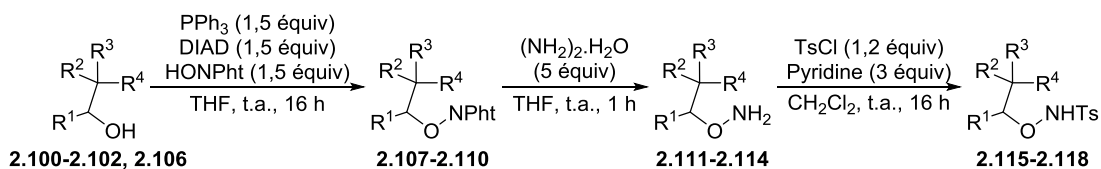
Comme l'alcool insaturé **2.65** n'a pas été converti en **2.75** dans les conditions de Mitsunobu (cf. Tableau 4, entrée 8), la synthèse du produit homologue d'un carbone **2.106**, dans lequel la gêne stérique devrait être diminuée a été réalisée. La synthèse de **2.106** a été réalisée en trois étapes à partir du 3,3-diméthylacryaldéhyde **2.103** qui a subi dans un premier temps une réaction d'alkylation dans les conditions de Barbier pour conduire à l'alcool diénique **2.104**. L'alcool **2.104** s'étant avéré instable lors de tentatives de purifications (par distillation ou par chromatographie sur colonne de gel de silice), il a directement été utilisé dans la deuxième étape, sans purification. Le réarrangement de type oxy-Cope anionique de **2.104** a conduit à

l'aldéhyde **2.105** qui a été immédiatement méthylyé par le bromure de méthylmagnésium pour fournir l'alcool secondaire souhaité **2.106**, isolé avec un rendement global de 17% à partir de **2.103**.



Sch\u00e9ma 82

Les alcools **2.100-2.102** et **2.106** ont \u00e9t\u00e9 engag\u00e9s dans la s\u00e9quence Mitsunobu/d\u00e9protection de l'amine/*N*-tosylation acc\u00e9der aux *O*-5-hex\u00e9nyloxyamines *N*-tosyl\u00e9es (Tableau 6). Les phtalimides **2.107-2.110** ont \u00e9t\u00e9 isol\u00e9s avec des rendements modestes de 39% \u00e0 52%. L'\u00e9tape de coupure du phtalimide a conduit, avec de bons rendements allant de 62% \u00e0 96%, aux alcoxyamines libres **2.111-2.114** puis la *N*-tosylation a fourni les substrats souhait\u00e9s **2.115-2.118** avec des rendements de 83% \u00e0 94%.



Entr\u00e9e	Alcool de d\u00e9part	Mitsunobu	Rdt	D\u00e9protection	Rdt	Tosylation	Rdt
1	2.100		52%		82%		94%

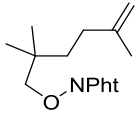
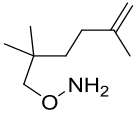
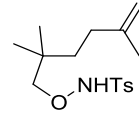
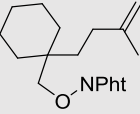
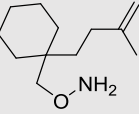
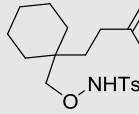
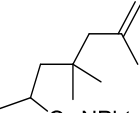
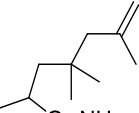
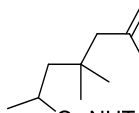
2	2.101	 2.108	42%	 2.112	96%	 2.116	73%
3	2.102	 2.109	39%	 2.113	62%	 2.117	83%
4	2.106	 2.110	49%	 2.114	89%	 2.118	87%

Tableau 6

Nous avons également voulu préparer des alkoxyamines protégées à l'aide d'autres groupements attracteurs que le groupe tosylo.

III.2.4. Synthèse d'*O*-bis-homoallyloxyamines *N*-protégées

Diverses *O*-bis-homoallyloxyamines protégées au niveau de l'atome d'azote par d'autres groupements que le groupe tosylo ont été obtenues à partir de l'alkoxyamine libre **2.77**. Le traitement de **2.77** par le chlorure de nosyle, en présence de pyridine a permis d'isoler l'alkoxyamine *N*-nosylée **2.119** (Schéma 83). Le traitement de **2.77** par l'anhydride trifluoroacétique en présence de triéthylamine a fourni l'alkoxyamine **2.120** protégée sous la forme de trifluoroacétamide avec un rendement de 55%. Le carbamate de *tert*-butyle **2.121** a été obtenu avec 97% de rendement par traitement de **2.77** par l'anhydride de dicarbonate de di-*tert*-butyle (Boc_2O), en présence de bicarbonate de sodium.

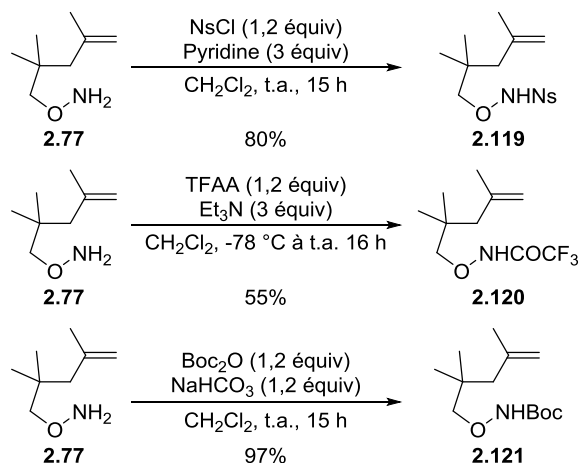


Schéma 83

Après avoir synthétisé des éthers insaturés d'hydroxylamines contenant des substituants aliphatiques, nous nous sommes tournés vers la préparation de substrats possédant des substituants hétéroatomiques tels qu'un acétonide, un éther silylé ou encore une amine protégée.

III.3. Synthèse d'alcoxyamines insaturées contenant des substituants possédant des hétéroatomes

III.3.1. Synthèse d'alcoxyamines bis-homoallyliques insaturées contenant un acétonide

La préparation d'un substrat contenant un substituant carbonyle protégé sous la forme d'acétonide **2.R9** a été envisagée à partir d'un alcool insaturé du type de **2.R10** qui pourrait être obtenu par protection de la cétone β,γ -insaturée **2.R11** (Schéma 84). Cet intermédiaire pourrait être issu de l'allylation de l'amide de Weinreb **2.R12** obtenue par amidation du glycolate d'éthyle protégé **2.R13**.

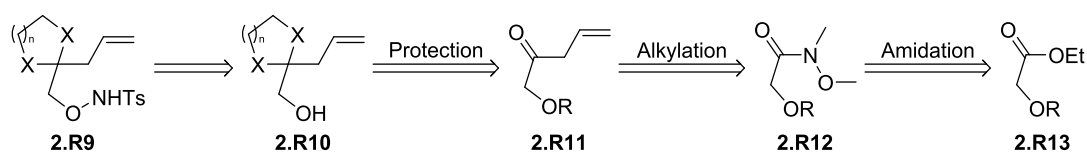


Schéma 84

La silylation du glycolate d'éthyle **2.122** a conduit de manière quantitative à l'éther silylé **2.123** (Schéma 85). L'ester **2.123** a ensuite été transformé quantitativement en l'amine de

Weinreb **2.124** par traitement avec le chlorhydrate de méthoxyméthylamine (5 équiv) en présence de chlorure d'isopropylmagnésium (10 équiv). La cétone β,γ -insaturée **2.125** a été obtenue par allylation de l'amine de Weinreb avec le chlorure d'allylmagnésium (2,3 équiv) mais n'a pas pu être isolée. Ce composé s'est révélé instable lors de tentatives de purification (par distillation ou par chromatographie sur gel de silice). Le dérivé carbonylé **2.125** a donc été directement engagé dans l'étape de protection de la fonction carbonyle.

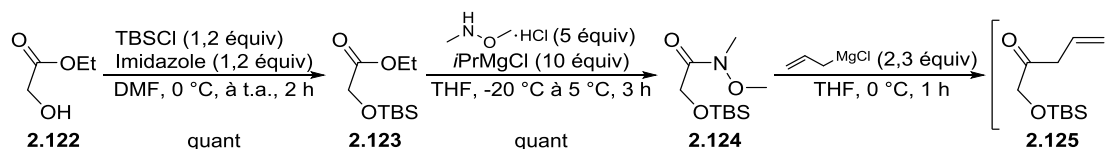


Schéma 85

Plusieurs conditions réactionnelles ont été évaluées pour tenter de transformer **2.125** en un acétonide du type de **2.126**. Lorsque la cétone **2.125** a été mise en réaction en présence d'éthylène glycol ou de propane-1,3-diol en milieu acide, nous avons obtenu un mélange inséparable du produit **2.127**, dans lequel le carbonyle a été protégé mais où l'alcool a subi une déprotection partielle, et du composé **2.128** ayant subi une migration de la double liaison (Tableau 7, entrée 1). L'utilisation d'une méthode plus douce, mettant en jeu des conditions aprotiques décrites par le groupe de Noyori⁹⁸ [utilisation de TMSO(CH₂)_nOTMS en présence de TMSOTf], a donné uniquement le composé **2.127** partiellement déprotégé au niveau de l'alcool mais avec une faible conversion du composé de départ (Tableau 7, entrée 2). Suite à ce résultat, nous nous sommes tournés vers la formation d'un dithioacétal impliquant l'utilisation du 1,3-propanedithiol en présence de BF₃.OEt₂. Cependant, dans ces conditions, le dithiane souhaité **2.129** n'a été observé qu'en faible quantité, accompagné d'un mélange complexe de produits (Tableau 7, entrée 3).

⁹⁸ Tsunoda, T.; Suzuki, M.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1357–1358.



Entrée	Conditions ^a	Produits obtenus
1	HO(CH ₂) _n OH (10-30 équiv) APTS (10 mol %) PhMe, Δ	 2.127 + 2.128
2	TMSO(CH ₂) _n OTMS (2,1 équiv) TMSOTf (10 mol %) CH ₂ Cl ₂ , -78 °C, 3 h puis t.a., 16 h	 2.127 Conversion faible
3	HS(CH ₂) ₃ SH (1,5 équiv) BF ₃ .OEt ₂ (20 mol %) CH ₂ Cl ₂ , t.a., 1 h	 2.129 + Mélange complexe

^a n = 1, 2

Tableau 7

Les composés de type 1,3-dithiane étant susceptibles d'être alkylés en position 2, nous nous sommes demandés si l'ester **2.130** pouvait être engagé dans une séquence allylation/réduction pour conduire à l'alcool fonctionnalisé insaturé correspondant **2.132**. Le dithiane **2.130** a été alkylé en présence de bromure d'allyle **2.13** et d'hydrure de sodium ce qui a conduit au dérivé insaturé **2.131** avec un rendement quantitatif. Le composé **2.131** a ensuite été réduit par LiAlH₄ pour fournir l'alcool bis-homoallylique **2.132** qui a été isolé avec un rendement de 89% (Schéma 86).

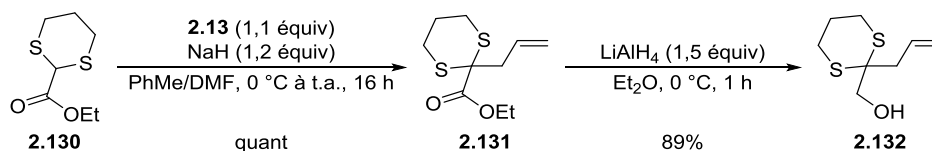


Schéma 86

Afin de pouvoir disposer d'un substrat contenant un motif 1,3-dioxane, nous avons choisi de préparer un composé contenant un motif diol protégé sous la forme d'un acétonide. Afin d'accéder à ce substrat, l'ester contenant un motif 1,3-dioxane **2.135** a été préparé à partir du malonate **2.133** puis engagé dans la séquence alkylation/réduction (Schéma 87). Le diol **2.133**, traité par le 2,2-diméthoxypropane en présence d'APTS, a été transformé en acétonide

2.134 qui a été décarboxylé dans les conditions de Krapcho (NaCl, H₂O, DMSO, reflux)⁹⁹ pour conduire à l'ester **2.135**.

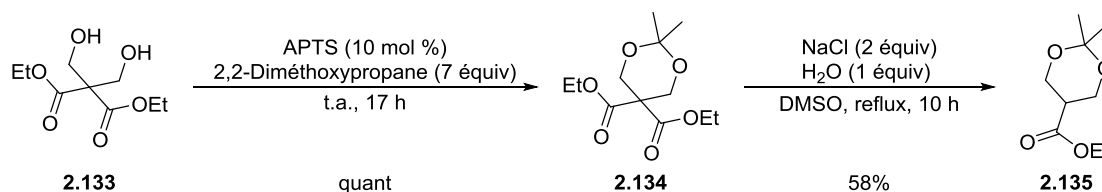
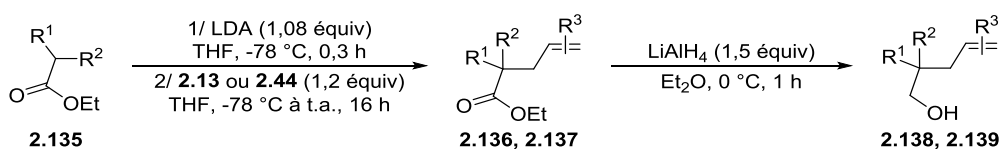


Schéma 87

L'ester **2.135** a ensuite été engagé dans la séquence alkylation/réduction ce qui nous a permis d'obtenir les alcools ω -insaturés **2.138** et **2.139** contenant un motif 1,3-dioxane avec de bons rendements (Tableau 8).



Entrée	Dérivé bromé	Alkylation	Rdt	Réduction	Rdt
1			76%		76%
2			67%		91%

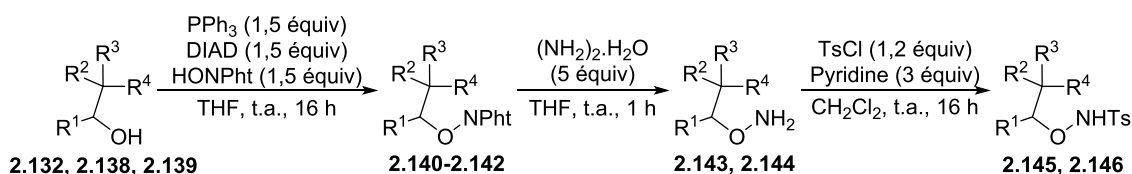
Tableau 8

Après avoir obtenu les alcools insaturés fonctionnalisés **2.132**, **2.138** et **2.139**, ceux-ci ont été engagés dans la séquence Mitsunobu/déprotection de l'amine/*N*-tosylation. Le 1,3-dithiane **2.132** n'a pas donné le composé attendu mais l'alcoxyphthalimide **2.140** issu d'un agrandissement de cycle ; une réactivité similaire avait déjà été observée par le groupe de Maycock (Tableau 9, entrée 1).¹⁰⁰ Les 1,3-dioxanes **2.138** et **2.139** ont été transformés en

⁹⁹ Krapcho, A. P.; Glynn, G. A.; Grenon, B. J. *Tetrahedron Lett.* **1967**, 3, 215–217.

¹⁰⁰ Afonso, C. A. M.; Barros, M. T.; Maycock, C. D. *Tetrahedron* **1999**, 55, 801–814.

alcoxyphthalimides **2.141** et **2.142** qui ont été isolés avec des rendements de 67% et 60% respectivement (Tableau 9, entrées 2 et 3). La coupure du phthalimide de ces deux composés a donné accès aux alcoxyamines libres **2.143** et **2.144** avec de bons rendements de 83% et 96%. La *N*-tosylation des amines a conduit aux alcoxyamines **2.145** et **2.146** qui ont été isolés avec des rendements de 71% et 85%.



Entrée	Alcool de départ	Mitsunobu	Rdt	Déprotection	Rdt	Tosylation	Rdt
1	2.132		29%	-	-	-	-
2	2.138		67%		83%		71%
3	2.139		60%		96%		85%

Tableau 9

Suite à l'obtention des substrats **2.145** et **2.1476** nous n'avons pas poursuivi les travaux pour tenter d'obtenir un substrat contenant un motif 1,3-dithiane. En revanche, nous avons réalisé la synthèse de différents substrats contenant une fonction alcool protégée sous la forme d'éthers silylés.

III.3.2. Synthèse d'alcoxyamines bis-homoallyliques insaturées contenant un alcool ou un éther silylé

Pour obtenir un substrat contenant un alcool tertiaire en position homoallylique, le diol insaturé **2.149** a été synthétisé à partir de l'amide de Weinreb **2.124**. Le traitement de l'amide **2.124** par le bromure de méthylmagnésium a permis d'obtenir la cétone **2.147** avec un rendement de 97% (Schéma 88). Une deuxième réaction d'alkylation a conduit à l'alcool tertiaire **2.148** qui a été isolé avec un rendement de 92%. L'alcool silylé de **2.148** a été déprotégé en

milieu acide pour donner le diol **2.149** qui sera ensuite engagé dans la séquence Mitsunobu/déprotection de l'amine/*N*-tosylation.

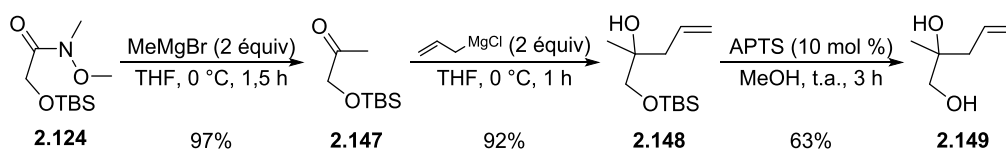


Schéma 88

La synthèse d'un autre alcool primaire contenant un groupement hydroxylé en position homoallylique a été réalisée à partir de l'alcool insaturé **2.153**. Ce composé a été obtenu à partir du malonate de diéthyle **2.150** qui a été bis-allylé par le bromure d'allyle (**2.13**, 3 équiv) en présence d'éthanolate de sodium pour donner quantitativement le produit **2.151** dont les fonctions esters ont été réduites par LiAlH₄ pour fournir le diol **2.152** qui a été isolé avec un rendement de 93% (Schéma 89). La monoprotection du diol **2.152** sous forme d'éther de *tert*-butyldiméthylsilyle a conduit au composé **2.153**, isolé avec un rendement de 67%.

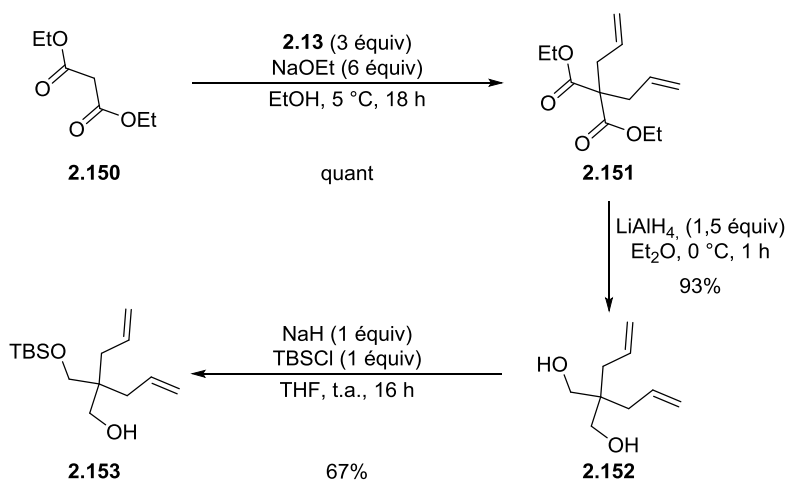
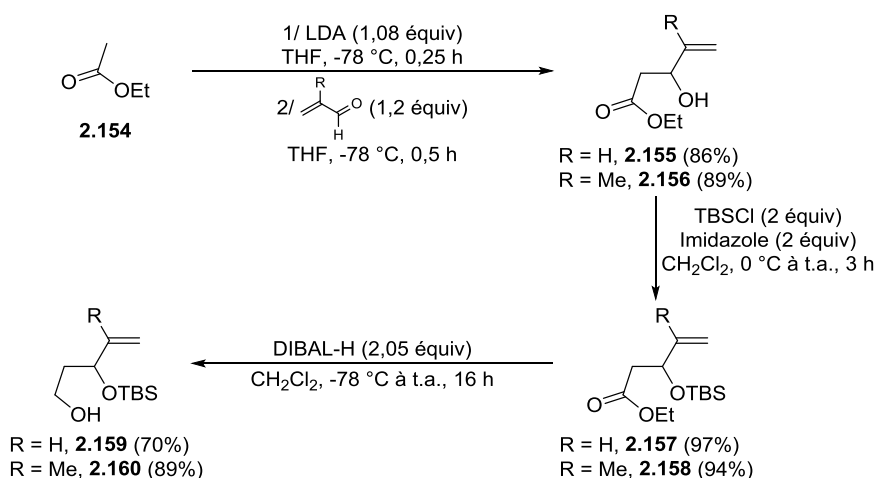


Schéma 89

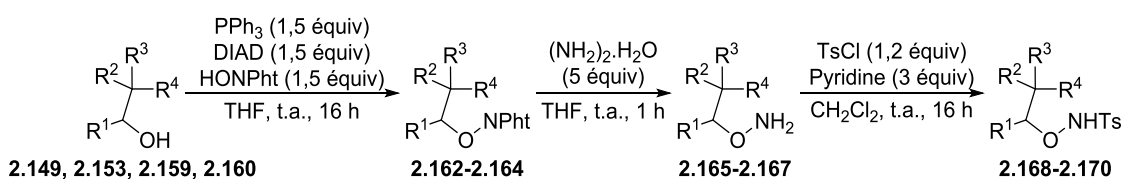
Les alcools ω -insaturés **2.159** et **2.160** contenant un éther silylé en position allylique ont également été préparés. Leur synthèse a été effectuée à partir de l'acétate d'éthyle **2.154** qui a été alkylé en α en utilisant le LDA comme base et l'acroléine ou la méthacroléine (1,2 équiv) comme électrophile ce qui a permis d'accéder aux β -hydroxyesters **2.155** et **2.156** avec de très bons rendements (Schéma 90). La protection des alcools sous la forme d'éthers de *tert*-butyldiméthylsilyle, a conduit avec d'excellents rendements aux composés **2.157** et **2.158**

qui ont été réduits par le DIBAL-H (2,05 équiv) afin d'obtenir les alcools primaires **2.159** et **2.160** qui ont été isolés avec des rendements respectifs de 70% et 89%.

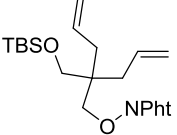
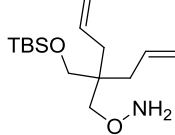
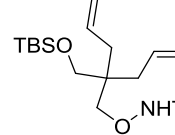
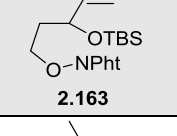
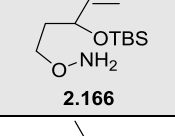
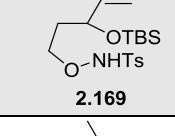
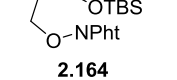
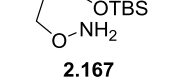
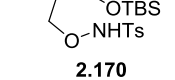


Sch\u00e9ma 90

Les diff\u00e9rents alcools insatur\u00e9s obtenus ont \u00e9t\u00e9 mis en jeu dans la s\u00e9quence Mitsunobu/d\u00e9protection de l'amine/*N*-tosylation (Tableau 10). Lorsque le diol **2.149** a \u00e9t\u00e9 engag\u00e9 dans la r\u00e9action de Mitsunobu, l'introduction de l'alcoyphtalimide a bien eu lieu mais a \u00e9t\u00e9 accompagn\u00e9e de l'\u00e9limination de l'alcool tertiaire, entra\u00eenant la formation du di\u00e8ne conjugu\u00e9 **2.161** (Tableau 10, entr\u00e9e 1). En revanche, le 1,4-diols monosilyl\u00e9 **2.153** a \u00e9t\u00e9 transform\u00e9 sans probl\u00e8me en l'alcoyphtalimide **2.162** puis en l'alcoxyamine libre **2.165** et enfin en l'alcoxyamine *N*-tosyl\u00e9e **2.168** avec de bons rendements (Tableau 10, entr\u00e9e 2). Les 1,3-diols **2.159** et **2.160** ont \u00e9galement fourni les substrats **2.169** et **2.170** avec d'excellents rendements (Tableau 10, entr\u00e9es 3 et 4).



Entr\u00e9e	Alcool de d\u00e9part	Mitsunobu	Rdt	D\u00e9protection	Rdt	Tosylation	Rdt
1	2.149		n.d. ^a	-	-	-	-

2	2.153	 2.162	73%	 2.165	68%	 2.168	68%
3	2.159	 2.163	92%	 2.166	96%	 2.169	94%
4	2.160	 2.164	96%	 2.167	93%	 2.170	96%

^a Non déterminé

Tableau 10

Suite à l'échec de la réaction de Mitsunobu réalisée à partir du diol **2.149**, une voie de synthèse alternative a été envisagée pour obtenir le substrat **2.177** contenant un alcool tertiaire. La préparation de **2.177** a débuté par une réaction de Mitsunobu réalisée à partir du glycolate d'éthyle **2.122** pour obtenir l'alcoyphthalimide **2.171** qui a été isolé avec un rendement de 83% avant d'être transformé avec un rendement de 75% en l'amide de Weinreb **2.172** (Schéma 91). La coupure du phtalimide **2.172** par l'hydrazine a conduit à l'alcoxyamine **2.173** qui n'a pas été isolée, en raison de sa solubilité importante dans l'eau et de son caractère volatil, mais directement *N*-tosylée pour donner le produit **2.174** avec un rendement de 68% à partir de **2.172**. Après une première alkylation de l'amide de Weinreb **2.174** par le bromure de méthylmagnésium, la cétone **2.175** a été obtenue et isolée avec un rendement de 76%. Une seconde alkylation par le bromure d'allylmagnésium a permis l'obtention de l'alcool tertiaire **2.176** avec un rendement de 80%. Le substrat souhaité **2.177** a finalement été obtenu par silylation de l'alcool **2.176** par le triflate de *tert*-butyldiméthylsilyle en présence de 2,6-lutidine et isolé avec un rendement de 27%.

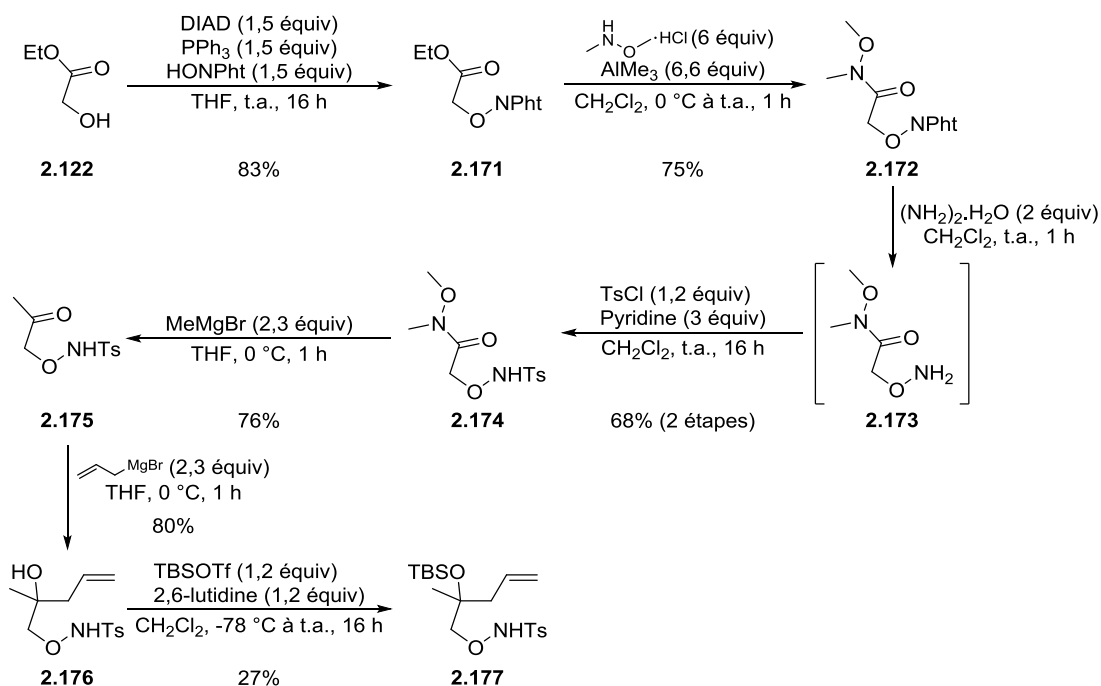


Schéma 91

La synthèse d'alcoxyamines contenant une fonction amine protégée sous la forme d'un carbamate ou d'un sulfonamide a ensuite été entreprise.

III.3.3. Synthèse d'alcoxyamines bis-homoallyliques insaturées contenant une amine protégée

Nous nous sommes inspirés de la structure du substrat **2.94** (cf. Tableau 4, entrée 9) pour préparer les alcoxyamines cycliques **2.182** et **2.183** contenant une amine protégée sous la forme d'un carbamate de *tert*-butyle ou d'un sulfonamide présent au sein d'un motif pyrrolidine. La synthèse de ces composés a été réalisée à partir de l'époxyde **2.178**, disponible au laboratoire, qui a été ouvert à l'aide de chlorure de 2-méthylallylmagnésium pour conduire à l'alcool **2.179** qui a été isolé avec un rendement de 46% et avec une excellente diastéréosélectivité (Schéma 92). Cet alcool a ensuite été engagé dans la séquence Mitsunobu/déprotection de l'amine/*N*-tosylation qui a permis d'obtenir dans un premier temps l'alcoyphthalimide **2.180** avec un rendement de 64%. La coupure du phthalimide a fourni l'amine libre **2.181** avec un rendement de 65%. L'alcoxyamine a été *N*-tosylée et le substrat **2.182** a été obtenu et isolé avec un rendement de 76%. La synthèse de l'alcoxyamine insaturée *N*-ditosylée **2.183** a été entreprise à partir du substrat **2.182** qui a été engagé dans une séquence de déprotection/protection pour permettre l'obtention **2.183** qui a été isolé avec un rendement de

69%. Signalons qu'un unique diastéréoisomère a été obtenu à l'issue de chaque étape de la préparation des substrat **2.182** et **2.183**.

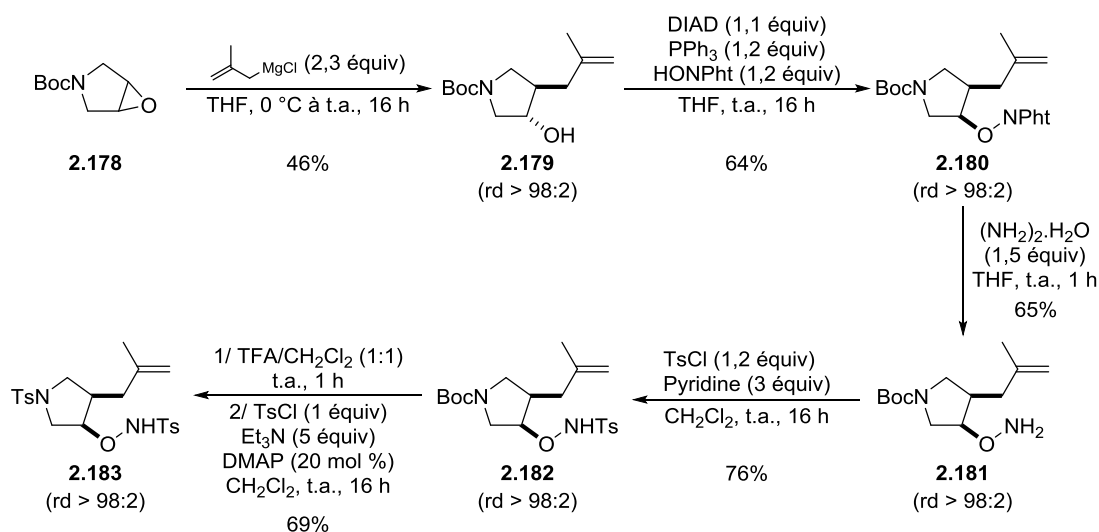


Schéma 92

Ayant à notre disposition toute une série d'éthers insaturés d'alcoxyamines, l'étude de leur réactivité en présence de rhodium(III) a été entreprise.

IV. Optimisation des conditions réactionnelles

Le premier essai de cyclisation de **2.3** en présence de complexe de rhodium(III) avait donné le produit cyclique **2.5** avec un rendement de 60% et une conversion totale de **2.3** avait été observée (Schéma 93).

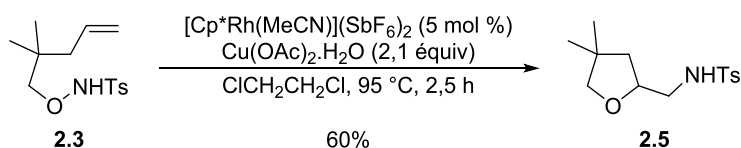
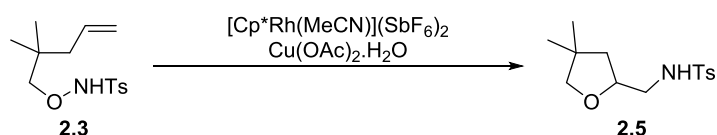


Schéma 93

Afin de tenter d'améliorer ce rendement, différents essais ont été entrepris en modifiant les paramètres de la réaction (Tableau 11). Dans un premier temps, le chauffage prolongé jusqu'à 175 °C du substrat **2.3** dans le DCE sans ajout de rhodium ni d'acétate de cuivre(II) a permis de vérifier que la réaction observée n'était pas une isomérisation thermique puisqu'aucune évolution de **2.3** n'a été constatée après un chauffage à 175 °C sur une durée

prolongée (Tableau 11, entrée 1). Une autre réaction test a été réalisée en traitant le substrat **2.3** par de d'acétate de cuivre(II) mais en l'absence de rhodium (Tableau 11, entrée 2). Dans ces conditions, après 14 h de chauffage à 95 °C, un mélange complexe de produits a été obtenu et seules des traces de tosylamine (*p*-TsNH₂) ont pu être identifiées. Cet essai montre que la présence de rhodium(III) est nécessaire à la formation du produit d'oxyamination **2.5**. Lorsque la réaction a été effectuée en présence de rhodium(III) et d'acétate de cuivre(II) en remplaçant le solvant par de l'alcool *tert*-amylique ou par du dioxane, aucune trace du tétrahydrofurane attendu **2.5** n'a été observée (Tableau 11, entrées 3 et 4). Les conditions initialement testées ont ensuite été reprises en remplaçant le chauffage thermique par un chauffage par micro-ondes à 95 °C, pendant 3 h (Tableau 11, entrée 5). Dans ces conditions, la conversion de **2.3** n'a été que de 50% et l'hétérocycle **2.5** n'a été isolé qu'avec un rendement de 25%. La conversion et le rendement sont donc bien plus faibles que ceux observés lors de l'essai réalisé avec un chauffage traditionnel (cf. Schéma 93).



Entrée	Charge Catalytique en "Rh"	Cu(OAc) ₂ .H ₂ O (équiv)	Solvant	Temp./Durée	Conv.	Rdt
1	0 mol %	0 équiv	DCE	175 °C/24 h	0%	0%
2	0 mol %	2,1 équiv	DCE	95 °C/24 h	n.d. ^a	0% ^b
3	5 mol %	2,1 équiv	<i>t</i> -amyOH	95 °C/2,5 h	67%	0%
4	5 mol %	2,1 équiv	Dioxane	95 °C/2,5 h	n.d. ^a	0%
5	5 mol %	2,1 équiv	DCE	95 °C (μw)/3 h	50%	25%

^a Non déterminé

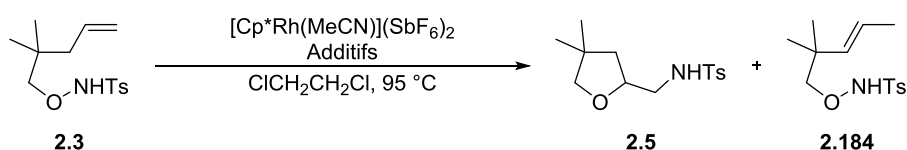
^b La formation de faibles quantités de *p*-TsNH₂ a été observée.

Tableau 11

Nous avons ensuite voulu étudier l'influence de l'additif utilisé sur le rendement de la réaction. Lorsqu'aucun additif n'a été ajouté au milieu réactionnel, malgré une conversion et un rendement faibles, la formation du produit d'oxyamination **2.5** a été observée et a été accompagnée de la formation du produit **2.184** issu de l'isomérisation de la double liaison de **2.3** (Tableau 12, entrée 1). Cet essai montre que l'oxyamination de **2.3** ne nécessite pas forcément l'utilisation d'un oxydant tel que l'acétate de cuivre(II), généralement utilisé en

combinaison avec les complexes de rhodium(III), mais que l'utilisation de cet oxydant augmente considérablement l'efficacité de la réaction en jouant probablement le rôle d'une base ainsi que d'un donneur de ligand acétate pour le rhodium. On peut alors se demander si d'autres sources d'ions acétate pourraient permettre d'améliorer le rendement de l'oxyamination. Le remplacement de l'acétate de cuivre par l'acétate de césium ou de sodium a entraîné une conversion importante de l'alcoxyamine de départ (74% et > 95% respectivement) mais le produit cyclisé **2.5** a été obtenu avec des rendements respectifs de 38% et 43% (Tableau 12, entrées 2 et 3). Dans le cas de l'utilisation de l'acétate de césium, le produit isomérisé **2.184** a également été isolé avec un rendement de 36%. Ces résultats montrent que la présence d'une source d'ions acétates est favorable à l'oxyamination de **2.3** et que l'acétate de cuivre(II) semble être le meilleur additif.

Nous avons ensuite voulu examiner l'influence de la présence d'eau dans le milieu réactionnel sur le cours de la réaction. Alors que l'acétate de cuivre(II) utilisé jusqu'alors était mono-hydraté, l'ajout d'un équivalent d'eau supplémentaire dans le milieu réactionnel a provoqué une chute du rendement de la réaction et provoqué la formation de tosylamine (Tableau 12, entrée 4). En revanche, lorsque la réaction a été effectuée en milieu anhydre [DCE distillé sur CaH₂ et avec de l'acétate de cuivre(II) anhydre], le rendement en hétérocycle **2.5** a été amélioré de 60% à 72% (Tableau 12, entrée 5). Ces conditions anhydres ont ensuite été reprises en diminuant la quantité de cuivre à 0,1 équivalents ce qui a provoqué une légère chute du rendement (57% *versus* 72%) en produit **2.5** (Tableau 12, entrée 6). Nous avons tenté de diviser par deux la charge catalytique en rhodium(III) mais cette diminution a également conduit à une chute du rendement en produit **2.5** à 37% et 6 h de réaction ont été nécessaires pour atteindre la conversion totale de **2.3** dans ces conditions (Tableau 12, entrée 7).



Entrée	Charge Catalytique en "Rh"	Additifs (équiv)	Durée	Conv.	Rdt en 2.5
1	5 mol %	-	2,5 h	43%	29% ^a
2	5 mol %	CsOAc (2,1 équiv)	2,5 h	74%	38% ^b
3	5 mol %	NaOAc (2,1 équiv)	2,5 h	>95%	43%

4	5 mol %	Cu(OAc) ₂ .H ₂ O (2,1 équiv), H ₂ O (1 équiv)	3 h	36%	15% ^c
5	5 mol %	Cu(OAc)₂ (2,1 équiv)	2 h	>95%	72%
6	5 mol %	Cu(OAc) ₂ (0,1 équiv)	2,5 h	>95%	57%
7	2,5 mol %	Cu(OAc) ₂ (2,1 équiv)	6 h	>95%	37%

^a Le produit secondaire **2.184** a été obtenu et isolé avec un rendement de 14%.

^b Le produit secondaire **2.184** a été obtenu et isolé avec un rendement de 36%.

^c La formation de faibles quantités de *p*-TsNH₂ a été observée.

Tableau 12

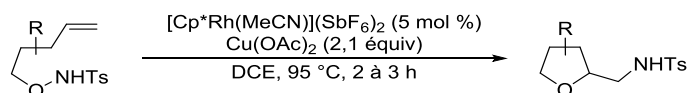
Les conditions optimales de la réaction d'oxyamination de **2.3** conduisant à **2.5** semblent donc être celles correspondant à l'entrée 5 du Tableau 12, à savoir 5 mol % de [Cp*Rh(MeCN)₃](SbF₆)₂, 2,1 équivalents de Cu(OAc)₂, 95 °C dans le dichloroéthane pendant 2 h. Ce sont ces conditions qui ont été retenues pour être appliquées à différents substrats afin d'établir le champ d'application et les limites de la réaction.

V. Champ d'application et limites

V.1. Influence de la nature des substituants

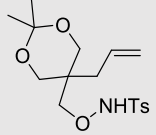
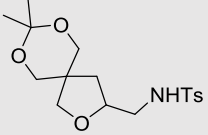
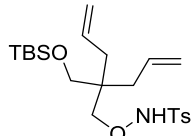
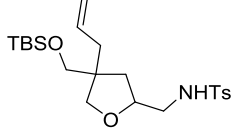
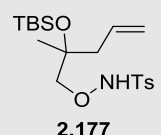
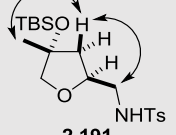
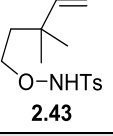
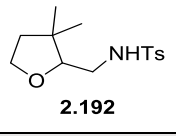
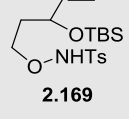
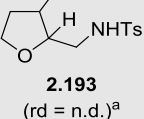
Nous avons souhaité étudier l'influence de la nature des substituants sur la réaction d'oxyamination intramoléculaire d'alcoxyamines insaturées. La nécessité d'avoir des substituants induisant un effet Thorpe-Ingold a été vérifiée en soumettant le substrat **2.39**, contenant uniquement un substituant isopropyle en position homoallylique, aux conditions optimisées de l'oxyamination (Tableau 13, entrée 1). Dans ce cas, le produit cyclisé **2.185** a été obtenu et isolé avec un rendement modeste de 22% qui peut être expliqué par le faible effet de repliement induit par le substituant isopropyle en comparaison avec les deux groupements méthyles présents sur le substrat **2.3**. Lorsque les deux méthyles ont été remplacés par des substituants cycliques tels qu'un cyclopentane (**2.41**) ou un cyclohexane (**2.40**) (Tableau 13, entrées 2 et 3), la réaction a fourni les produits **2.186** et **2.187** avec des rendements corrects de 51% et 63% respectivement. En revanche, la présence d'un groupement cyclopropane n'a conduit qu'à des traces du produit attendu **2.188** ainsi qu'à la formation majoritaire de tosylamine (*p*-TsNH₂), issue de la coupure la liaison N–O, dont le rendement n'a pas été déterminé (Tableau 13, entrée 4). Le substrat **2.145**, possédant un acétonide, a bien subi une oxyamination cyclisante mais le composé résultant **2.189** n'a été isolé qu'avec un rendement de

20% accompagné d'un mélange complexe de produit duquel seule la tosylamine *p*-TsNH₂ a pu être identifiée (Tableau 13, entrée 5). La réaction n'a pas été perturbée par la présence d'alcools protégés sous la forme d'éthers silylés puisque les substrats **2.168** et **2.177** ont conduit aux produits cyclisés **2.190** et **1.191** avec des rendements respectifs de 63% et 54% (Tableau 13, entrées 6 et 7). Dans le cas du produit **2.191**, une diastéréosélectivité de 2:1 en faveur du composé où l'alcool tertiaire protégé et l'amine sont en relation *trans* a été observée.¹⁰¹ Nous nous sommes ensuite demandés si la réaction tolérait la présence de substituants en position allylique. Lorsque le substrat **2.43** contenant deux groupements méthyles en position allylique a été engagé dans la réaction de cyclisation (Tableau 13, entrée 8), le produit attendu **2.192** a été isolé avec rendement de 70% similaire à celui qui avait été obtenu lorsque les deux méthyles sont en position homoallylique (Tableau 12, entrée 5). En revanche, le substrat **2.169** monosubstitué par un éther silylé en position allylique n'a fourni le composé **2.193** qu'avec un faible rendement de 13% et sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères dont le rapport n'a pas pu être déterminé à cause de la présence de plusieurs sous-produits tels que la tosylamine dans le brut réactionnel (Tableau 13, entrée 9).



Entrée	Alcoxyamine	Produit cyclisé	Rendement
1	 2.39	 2.185	22%
2	 2.41	 2.186	51%
3	 2.40	 2.187	63%
4	 2.42	 2.188	Traces ^b

¹⁰¹ La stéréochimie du diastéréoisomère majoritaire a été déterminée par NOESY.

5	 2.145	 2.189	20% ^c
6	 2.168	 2.190 (rd = 1:1)	63%
7	 2.177	 2.191 (rd = 2:1)	54%
8	 2.43	 2.192	70% ^c
9	 2.169	 2.193 (rd = n.d.) ^a	13% ^c

^a Non déterminé

^b La *p*-TsNH₂ a été le produit majoritairement formé.

^c La formation de faibles quantités de *p*-TsNH₂ a été observée.

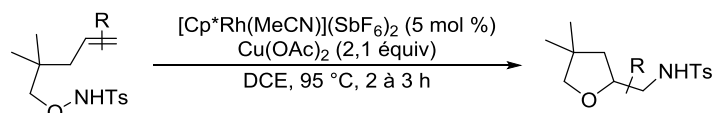
Tableau 13

Suite à ces résultats, nous avons voulu tenter de placer des substituants sur l'insaturation afin d'en étudier l'influence sur le rendement en produit de cyclisation.

V.2. Influence de la substitution de la double liaison.

Pour pouvoir déterminer si la présence de substituants sur l'insaturation des alcoxyamines pouvait affecter le rendement de l'oxyamination, nous avons tout d'abord ajouté un groupement méthyle sur la position C2 de la double liaison ce qui a conduit à une augmentation de l'efficacité de la réaction puisque le produit de cyclisation **2.194** a été isolé avec un rendement de 78%, légèrement plus élevé que le rendement de 72% obtenu pour le substrat analogue **2.3** sans ce groupement méthyle (Tableau 14, entrée 1). Ce résultat provient probablement de l'enrichissement en électrons de la double liaison par le groupement méthyle, la rendant plus réactive vis-à-vis du rhodium(III) électrophile. La présence d'un groupement éthyle sur la position C2 de la double liaison a cependant conduit à un rendement plus faible de

53% qui peut être expliqué par un encombrement stérique plus important qu'avec un groupement méthyle (Tableau 14, entrée 2). Lorsqu'un groupement méthyle a été placé cette fois-ci en position terminale de la double liaison, aucune trace de l'hétérocycle attendu **2.196** n'a été détectée et seule la dégradation du substrat a été observée avec la formation en particulier de faibles quantités de tosylamine (Tableau 14, entrée 3). Le substrat **2.89** substitué à la fois en position terminale et non terminale de la double liaison, qui aurait pu conduire au produit bicyclique **2.197**, a été totalement dégradé au cours du processus (Tableau 14, entrée 4). La substitution de la double liaison par un groupement phényle en position C2 ou terminale a uniquement conduit à la dégradation du produit de départ indiquant l'incompatibilité de cette fonctionnalité avec les conditions de la réaction (Tableau 14, entrée 5 et 6). Signalons que le substrat **2.90** a conduit à la formation de tosylamine avec un rendement de 17%.



Entrée	Alcoxyamine	Produit cyclisé	Rendement
1	 2.86	 2.194	78%
2	 2.88	 2.195	53%
3	 2.87 (Z/E = 17:83)	 2.196	0% ^a
4	 2.89	 2.197	0%
5	 2.90	 2.198	0% ^b
6	 2.91	 2.199	0%

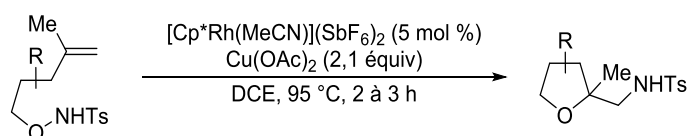
^a La formation de faibles quantités de *p*-TsNH₂ a été observée.

^b De la *p*-TsNH₂ a été obtenue et isolée avec un rendement de 17%.

Tableau 14

Ayant constaté que la présence d'un groupement méthyle en position non terminale de la double liaison conduisait à une amélioration du rendement en produit cyclisé, et étant donné que les substrats **2.42**, **2.145** et **2.169** avaient conduit à de faibles quantités de produit d'oxyamination, les substrats analogues **2.86**, **2.146** et **2.170**, possédant un méthyle en position C2 de la double liaison, ont été préparés. L'importance de ce groupement méthyle a été confirmée lorsque la réaction des alcoxyamines **2.86**, **2.146** et **2.170** en présence de rhodium(III) a fourni les composés **2.200-2.202** qui ont été isolés avec des rendements respectifs de 20%,

52% et 58%, bien supérieurs aux rendements précédemment obtenus avec les composés non méthylés **2.188**, **2.189** et **2.191** (Tableau 15). Signalons que comme pour **2.42**, le substrat **2.86** a conduit majoritairement à la formation de tosylamine. Il est important de remarquer que le produit **2.202** a été obtenu avec une diastéréosélectivité de 4:1 en faveur du produit dans lequel les groupements -OTBS et l'amine tosylée sont en relation *trans* (Tableau 15, entrée 3).¹⁰¹



Entrée	Alcoxyamine	Produit cyclisé	Rendement
1	 R = H, 2.42 R = Me, 2.86	 R = H, 2.188 R = Me, 2.200	R = H, traces ^a R = Me, 20% ^a
2	 R = H, 2.145 R = Me, 2.146	 R = H, 2.189 R = Me, 2.201	R = H, 20% R = Me, 52%
3	 R = H, 2.269 R = Me, 2.270	 R = H, 2.193 (rd = n.d.) R = Me, 2.202 (rd = 4:1)	R = H, 13% R = Me, 58%

^a La *p*-TsNH₂ a été le produit majoritairement formé.

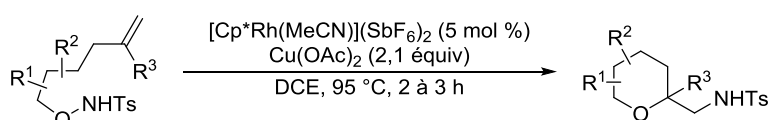
Tableau 15

La généralisation de l'oxyamination cyclisante à la synthèse de tétrahydropyranes à partir de dérivés du 5-hexén-1-ol a ensuite été étudiée.

V.3. Formation de tétrahydropyranes

Les conditions d'oxyamination cyclisante catalysée par le rhodium(III) en présence d'acétate de cuivre(II) que nous avons mises au point ont été appliquées aux *O*-5-hexényloxyamines **2.115-2.118** (Tableau 16). Le substrat **2.115**, contenant deux groupements méthyles en position bis-homoallylique, a bien fourni le produit de cyclisation attendu **2.203** mais avec un rendement modeste de 20% (Tableau 16, entrée 1). La présence

d'un groupement méthyle en position C2 de l'insaturation dans le composé **2.116**, analogue méthylé de **2.115**, a permis une augmentation significative du rendement (73%), montrant à nouveau le caractère bénéfique de ce méthyle sur l'oxyamination (Tableau 16, entrée 2). Le substrat **2.117** analogue de **2.118** contenant un substituant cyclohexane a également fourni le tétrahydropyrane attendu **2.205** qui a été isolé avec un bon rendement de 78% (Tableau 16, entrée 3). En revanche, l'alcoxyamine **2.118**, dérivée de l'alcool secondaire **2.106**, n'a pas mené au produit cyclique **2.206** mais uniquement à un mélange complexe de produits (Tableau 16, entrée 4). Notons que les substrats **2.115** et **2.118** ont tous deux conduits à la formation de traces de tosylamine.



Entrée	Alcoxyamine	Produit cyclisé	Rendement
1	 2.115	 2.203	20% ^a
2	 2.116	 2.204	73%
3	 2.117	 2.205	78%
4	 2.118	 2.206	0% ^a

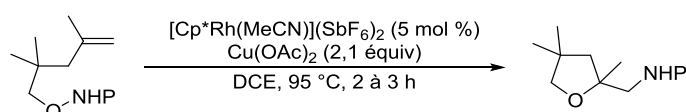
^a La formation de faibles quantités de *p*-TsNH₂ a été observée.

Tableau 16

Tous les substrats utilisés jusqu'à présent pour étudier le champ d'application de l'oxyamination étaient des alcoxyamines protégées par un groupement tosylé. Ce groupement protecteur pouvant se révéler difficile à enlever, nous avons voulu voir si les conditions que nous avons mises au point pour l'oxyamination de *N*-alcoxyamines protégées étaient compatibles avec d'autres groupes protecteurs.

V.4. Influence du groupement protecteur de l'azote

Pour pouvoir étudier l'influence du groupement protecteur de l'atome d'azote de nos alcoxyamines, les substrats **2.119**, **2.120** et **2.121**, protégés respectivement par un groupement nosyle, un carbamate de *tert*-butyle et un groupement trifluoroacétate, ont été soumis aux conditions de la réaction d'oxyamination. Le substrat *N*-nosylé **2.119** a conduit au tétrahydrofurane aminométhylé **2.207** qui a été isolé avec un bon rendement de 80% similaire à celui obtenu avec le substrat équivalent *N*-tosylé **2.86** (78%) (Tableau 17, entrée 1). En revanche, le carbamate **2.121** a bien conduit au tétrahydrofurane aminométhylé **2.208** mais avec faible rendement de 15% (Tableau 17, entrée 2). En revanche, aucune trace du produit de cyclisation attendu **2.209** n'a été observée dans le cas de l'oxyamination de l'alcoxyamine *N*-trifluoroacétylée **2.120** (Tableau 17, entrée 3). Ces résultats montrent que les amides ne semblent pas être tolérés par les conditions réactionnelles de l'oxyamination catalysées par du rhodium(III) et que les carbamates ne sont pas les groupes protecteurs les plus appropriés. Les sulfonamides apparaissent donc comme les groupements protecteurs les mieux adaptés à notre méthode.



Entrée	Alcoxyamine	Produit cyclisé	Rendement
1	 2.119	 2.207	80%
2	 2.121	 2.208	15%
3	 2.120	 2.209	0%

Tableau 17

Les groupements sulfonyles étant les groupes protecteurs ayant donné les meilleurs résultats, nous avons souhaité voir si la coupure du groupe tosyle présent dans les produits de cyclisation pouvait être réalisée dans des conditions simples.

V.5. Coupure du groupement tosyle

Les méthodes classiques de coupure des sulfonamides nécessitent généralement l'utilisation d'acides forts accompagnés d'un chauffage important du milieu réactionnel ou bien l'utilisation de métaux réducteurs, conditions incompatibles avec un grand nombre de groupements fonctionnels. Il existe malgré tout une méthode douce de coupure de sulfonamides par réaction avec du magnésium dans le méthanol sous ultrasons, décrite par le groupe de Ragnarsson.¹⁰² Nous avons appliqué ces conditions au produit cyclisé **2.5** pour tenter d'obtenir l'amine libre **2.210**, mais, dans ces conditions, aucune évolution n'a été observée (Schéma 94).

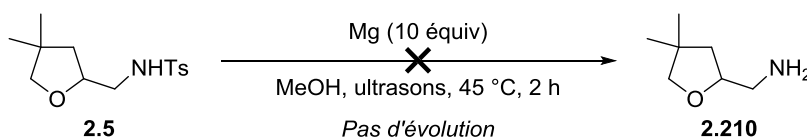


Schéma 94

Les exemples d'application de cette méthode de coupure de sulfonamide présents dans la bibliographie ayant tous été réalisés sur des sulfonylcarbammates substitués ou des sulfonamides disubstitués, nous avons souhaité tenter à nouveau cette coupure après avoir ajouté un groupement carbamate de *tert*-butoxycarbone sur l'atome d'azote de **2.5**. Traité par du magnésium (10 équiv), dans le méthanol à 45 °C sous activation ultrasonique pendant 2 h, le sulfonylcarbamate **2.211** a bien subi la coupure du groupement tosyle conduisant au carbamate **2.212**, avec un rendement de 82% (Schéma 95). Le groupement protecteur de **2.212** a pu être aisément hydrolysé pour conduire à l'amine libre **2.210** qui a été isolée avec un rendement de 83%.

¹⁰² Nyasse, B.; Grehn, L.; Ragnarsson, U. *Chem. Commun.* **1997**, *30*, 1017–1018.

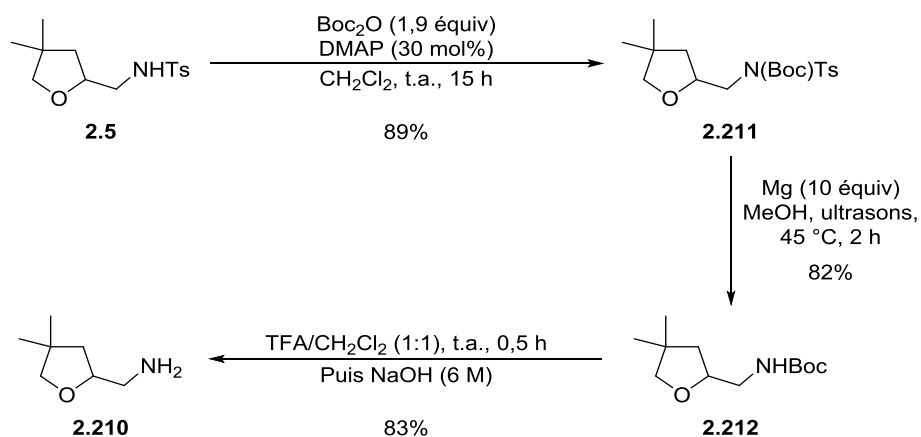


Schéma 95

Ayant montré qu'il était possible de couper le groupement tosyle présent dans les hétérocycles obtenus en vue d'une fonctionnalisation ultérieure, nous nous sommes intéressés au potentiel synthétique de notre oxyamination d'alcoxyamines insaturées par le rhodium(III).

V.6. Valorisation de la méthode : accès à des dérivés bicycliques

Le dérivé bicyclique **2.213** est un analogue du télaprévir, un inhibiteur de la protéase NS3/4A du virus de l'hépatite C (Figure 1).¹⁰³ Le composé **2.213** possède un motif bicyclique constitué d'une pyrrolidine fusionnée avec un tétrahydrofurane azidométhylé similaire aux hétérocycles que nous obtenons par oxyamination des alcoxyamines insaturées. Aucune méthode permettant d'accéder simplement à ce type de motif n'étant décrite dans la bibliographie à notre connaissance, nous avons souhaité voir si notre méthode pouvait permettre d'accéder à cette structure.

¹⁰³ Bennett, F.; Lovey, R. G.; Huang, Y.; Hendrata, S.; Saksena, A. K.; Bogen, S. L.; Liu, Y. T.; Njoroge, F. G.; Venkatraman, S.; Chen, K. X.; Sannigrahi, M.; Arasappan, A.; Girijavallabhan, V. M.; Velazquez, F. *U.S. Patent 0042968/A1*, **2007**.

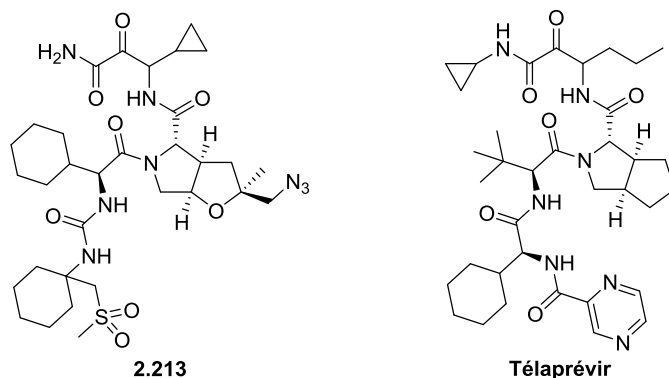


Figure 1

Afin de tester cette hypothèse, le substrat modèle **2.94** a été soumis aux conditions d'oxyamination par le rhodium(III) ce qui a conduit à la formation du produit bicyclique **2.214** qui a été isolé avec un excellent rendement de 95% et sous la forme d'un seul diastéréoisomère (Schéma 96).¹⁰¹ Notons que la stéréochimie du produit bis-hétérocyclique **2.214** est différente de celle présente dans le composé **2.213**.

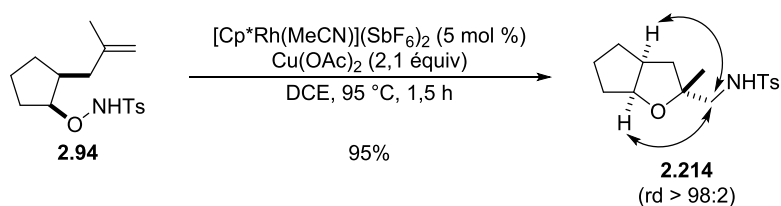


Schéma 96

Encouragés par ce résultat, nous avons voulu tester l'incidence de la présence d'un atome d'azote protégé sous la forme d'un carbamate de *tert*-butyle dans le substrat de départ. L'alcoxyamine **2.182** a été traitée dans les mêmes conditions d'oxyamination (Schéma 97). A l'issue de cette réaction, le produit hétérobicyclique **2.215** attendu a été obtenu et isolé avec un rendement de 30% et sous la forme d'un seul diastéréoisomère.¹⁰¹ Ce rendement modeste pouvant s'expliquer par la faible tolérance du groupement Boc dans les conditions réactionnelles (cf. Tableau 17), la réaction a été réalisée avec le composé **2.183** dans lequel le groupement Boc a été remplacé par un groupement tosylé. Le rendement de l'oxyamination cyclisante a été nettement amélioré et le composé **2.216** a été isolé avec un rendement de 63% et toujours sous la forme d'un seul diastéréoisomère.¹⁰¹

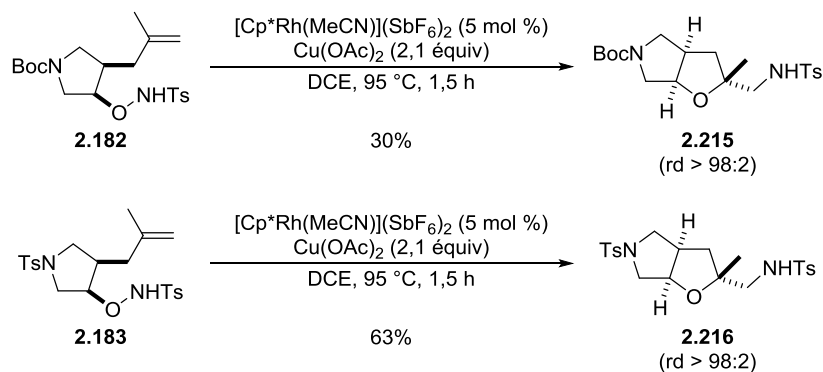


Schéma 97

Ces résultats montrent que la réaction d'oxyamination intramoléculaire d'alcoxyamines insaturées catalysée par un complexe de rhodium(III) permet d'accéder de manière efficace à des dérivés bicycliques et notamment à une plateforme de type 2-(aminométhyl)hexahydro-2H-furo[2,3-c]pyrrole présente dans un composé d'intérêt biologique. Ayant établi le champ d'application ainsi que les limites de la réaction d'oxyamination d'alcoxyamines insaturées catalysée par le rhodium(III), nous avons souhaité nous intéresser au mécanisme de cette transformation.

VI. Etude du mécanisme

VI.1. Hypothèses

Pour expliquer la formation du produit d'oxyamination **2.5** à partir de l'alcoxyamine **2.3**, nous avons envisagé plusieurs hypothèses mécanistiques. Signalons tout d'abord que l'hypothèse selon laquelle le rhodium(III) activerait la liaison C–H allylique de **2.3** et formerait le complexe π -allylique **2.217** est exclue car le substrat **2.43** contenant deux groupements méthyle en position allylique a bien été cyclisé dans les conditions de l'oxyamination conduisant au produit **2.192**.

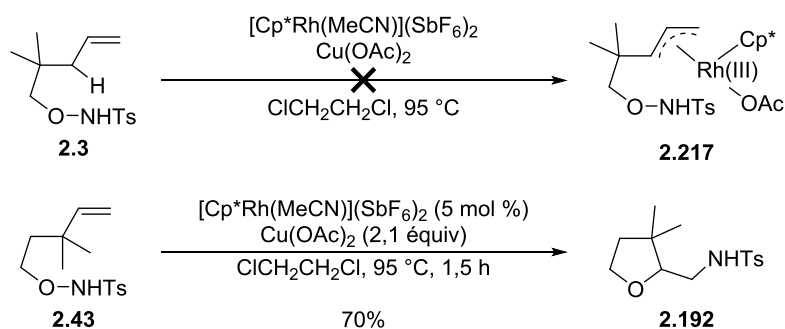


Schéma 98

Nous pouvons supposer que l'espèce de rhodium(III) dicationique **2.219**, qui pourrait être formée par un échange de ligand entre le complexe **2.218** et l'acétate de cuivre(II), serait l'espèce catalytique active du cycle catalytique (Schéma 99). Le complexe électrophile **2.219** réagirait avec le substrat **2.3** pour conduire à l'intermédiaire de rhodium(III) **2.220** après formation d'une liaison N–Rh par déplacement d'un des ligands acétate du rhodium(III) par l'atome d'azote ainsi que la coordination du rhodium par la double liaison.

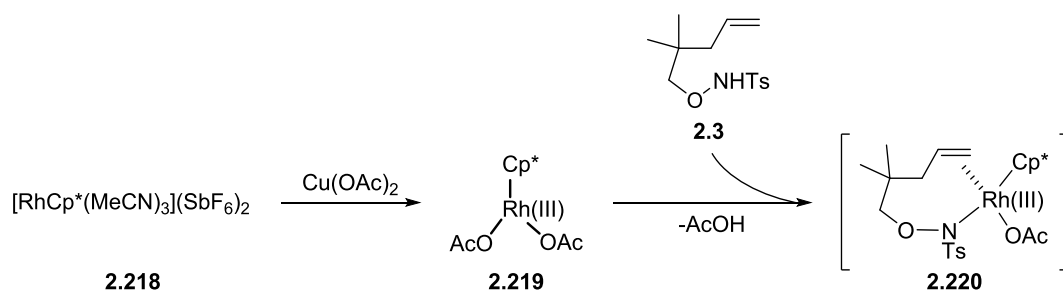


Schéma 99

Plusieurs chemins réactionnels ont été envisagés pour tenter d'expliquer l'évolution de l'intermédiaire **2.220**. Selon une première hypothèse, une attaque nucléophile de l'atome d'oxygène de l'alcoxyamine sur la double liaison, activée par le rhodium(III), pourrait permettre la formation d'une liaison C–O et d'une liaison C–Rh ce qui conduirait à la formation du rhodacycle **2.221** (Schéma 100). Le réarrangement de **2.221** pourrait induire la rupture de la liaison N–O de l'alcoxyamine et la formation d'une liaison C–N ce qui conduirait à l'intermédiaire **2.222** qui, par un échange de ligand, libérerait le produit **2.5** ainsi que l'espèce catalytique active **2.219**. La formation de *N*-tosylamine souvent observée lors des oxyaminations pourrait être expliquée par la dégradation du complexe **2.221**.

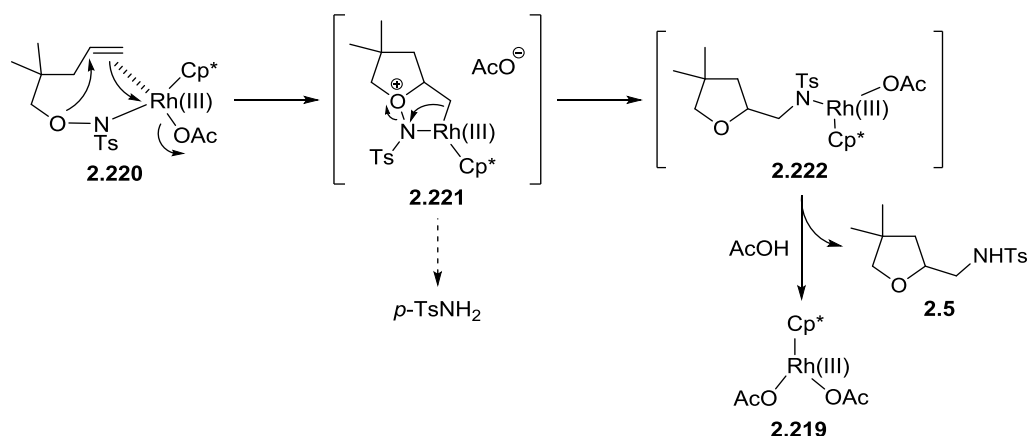


Schéma 100

Selon une deuxième hypothèse, l'attaque nucléophile de l'atome d'azote sur la double liaison pourrait induire la formation de l'intermédiaire **2.223** par formation d'une aziridine accompagnée de la rupture de la liaison N–O (Schéma 101). L'aziridine de **2.223** pourrait être ouverte par attaque nucléophile de l'atome d'oxygène ce qui conduirait, par formation d'une liaison C–O, à l'intermédiaire hétérocyclique **2.222**. Cet intermédiaire évoluerait, comme envisagé précédemment, vers la formation du produit **2.5** et la régénération de l'espèce catalytique active **2.219**.

Selon une troisième hypothèse, il est envisageable que la liaison N–O de l'alcoyamine réalise une addition oxydante sur le rhodium(III) ce qui conduirait au complexe **2.224** où le rhodium passerait à l'état d'oxydation 5 et serait lié à l'atome d'oxygène par une liaison simple ainsi qu'à l'atome d'azote sous la forme d'un nitrène de rhodium(V) (Schéma 101). Le nitrène pourrait ensuite réagir avec la double liaison pour former l'aziridine **2.223**. La libération de tosylamine observée lors que l'oxyamination de certains substrats pourrait être expliquée par la dégradation de l'intermédiaire **2.224**.

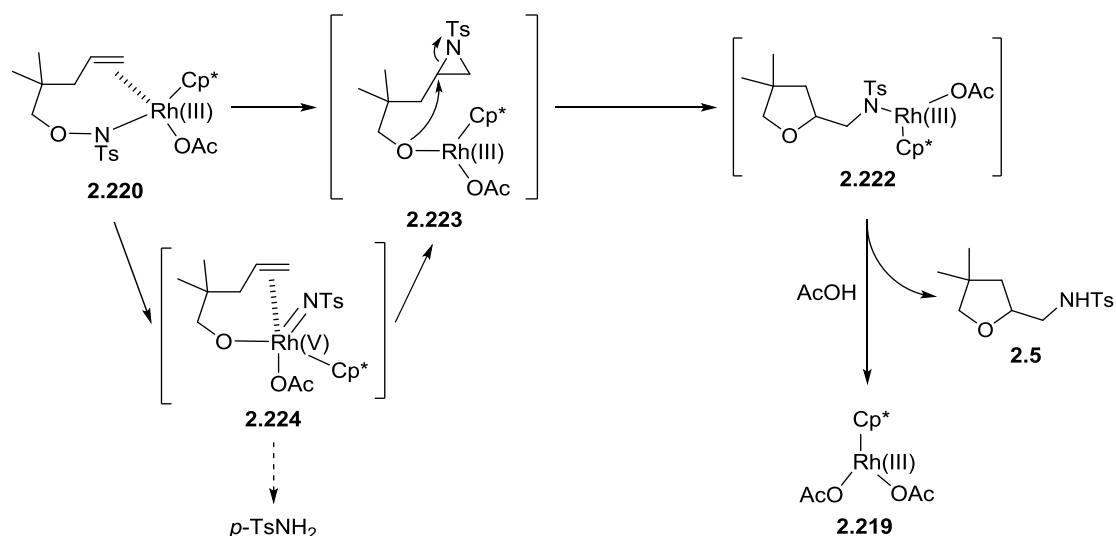


Schéma 101

Notons que plusieurs études mécanistiques par calculs de DFT de réactions d'activations de liaisons C–H catalysées par des complexes de rhodium(III) proposent le passage par des nitrènes de rhodium(V).¹⁰⁴ Par ailleurs, l'hypothèse selon laquelle des espèces radicalaires seraient formées n'est pas à exclure.

VI.2. Eléments pour appuyer les hypothèses mécanistiques

Pour tenter de piéger l'un des intermédiaires rhodacycliques ou nitrenoïdes supposés, nous avons étudié l'oxyamination de l'alcoxyamine **2.3** en présence d'additifs tels que du diphenylacétylène ou du styrène. Un essai de cyclisation en présence de cinq équivalents de diphenylacétylène a uniquement conduit au produit d'oxyamination ainsi qu'au composé **2.225** issu de la dimérisation de l'alcyne (Schéma 102, éq 1). L'ajout de styrène a également conduit au produit **2.5**, accompagné cette fois-ci de tosylamine **2.226**, mais aucun composé issu du piégeage d'une espèce de type nitrenium, qui aurait conduit à l'aziridine **2.227**, n'a été observée (Schéma 102, éq 2). Un essai réalisé en présence de TEMPO semble indiquer qu'aucune espèce radicalaire n'interviendrait dans la transformation de **2.3**, l'hétérocycle **2.5** étant l'unique produit formé lors de cet essai (Schéma 102, éq 3).

¹⁰⁴ (a) Xu, L.; Zhu, Q.; Huang, G.; Cheng, B.; Xia, Y. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3017–3024 ; (b) Yang, Y. F.; Houk, K. N.; Wu, Y. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 6861–6868 ; (c) Park, S. H.; Kwak, J.; Shin, K.; Ryu, J.; Park, Y.; Chang, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 2492–2502.

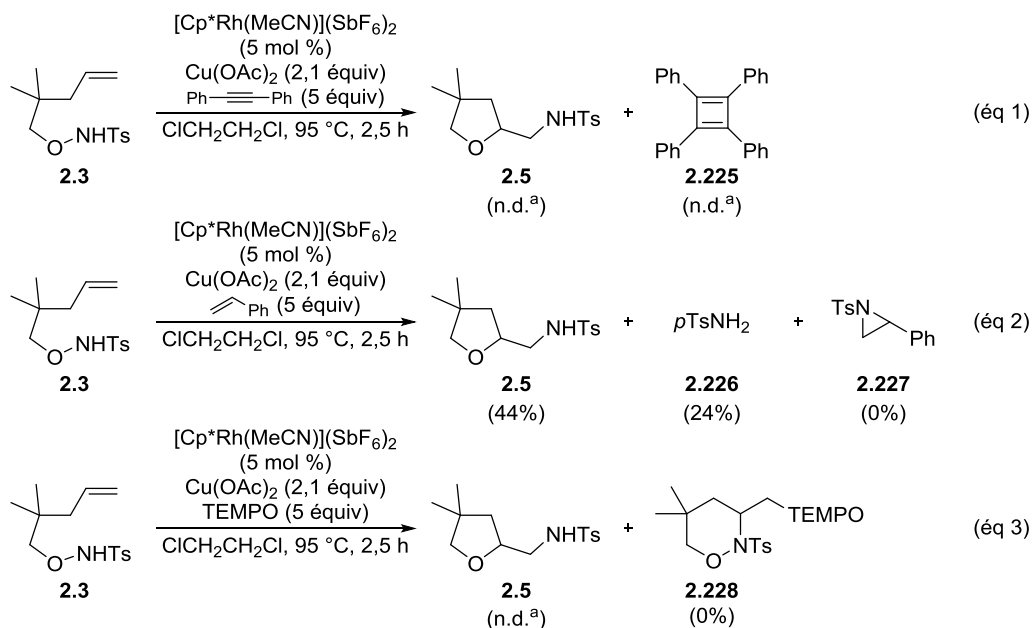


Schéma 102

Nous avons également souhaité vérifier si l'oxyamination cyclisante des alcoxyamines insaturées n'était pas le résultat d'une activation électrophile de la double liaison par le rhodium. Nous avons alors préparé l'alcoxyamine alcynylée **2.229**,¹⁰⁵ qui pourrait être transformée, par exemple, en l'oxazinane **2.230**, par activation électrophile de la triple liaison, et nous l'avons soumise aux conditions de l'oxyamination (Schéma 103). Cependant, la réaction de **2.229** avec le rhodium(III) a conduit à un mélange complexe de produits dans lequel aucun composé cyclisé n'a été observé.

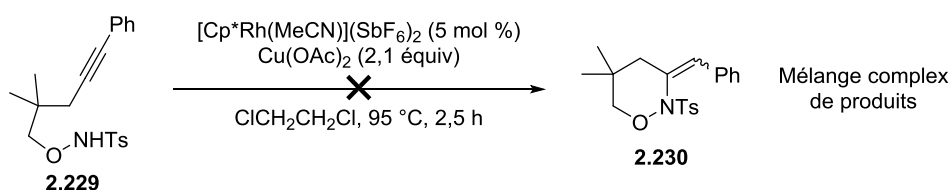
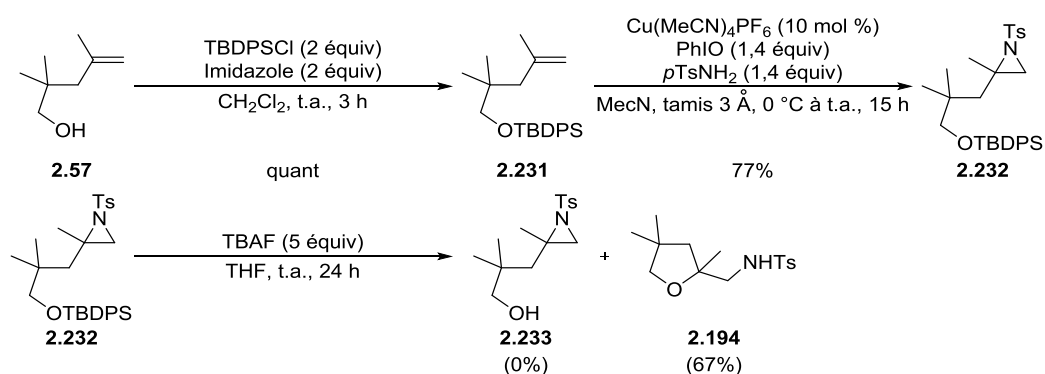


Schéma 103

N'ayant pas été en mesure de pouvoir isoler d'éventuels nitrènes pouvant être piégés par les additifs utilisés et compte tenu du résultat de la réaction de **2.229** en présence de rhodium(III), nous avons voulu vérifier la validité de l'hypothèse selon laquelle l'aziridine **2.223** serait un intermédiaire dans le mécanisme de l'oxyamination (cf. Schéma 101). Pour ce faire,

¹⁰⁵ Pour la préparation de **2.229**, voir annexe 1.

nous avons voulu préparer l'aziridine **2.233** afin de pouvoir étudier son évolution dans les conditions de l'oxyamination. La synthèse de **2.233** a été envisagée à partir de l'alcool **2.57** qui a été protégé sous la forme d'un éther silylé pour donner le produit **2.231** avec un rendement quantitatif. Le dérivé insaturé **2.231** a ensuite été soumis à des conditions d'aziridation en présence d'un complexe de cuivre(I) [Cu(MeCN)₄PF₆], d'iodosylbenzène (PhIO) et de tosylamine ce qui a conduit à l'aziridine **2.232** avec un rendement de 77%. L'éther silylé **2.232** a été traité par le fluorure de tétrabutylammonium (TBAF) pour libérer la fonction l'alcool mais, dans ces conditions, l'aziridine souhaitée **2.232** n'a pas été obtenue. En revanche, cette réaction a fourni le produit de cyclisation **2.194**, identique au produit obtenu lors de l'oxyamination de l'alcoxyamine correspondante **2.86** (cf. Tableau 14, entrée 1). Le composé **2.194** a été isolé avec un rendement de 67%. La déprotection de **2.232** a donc bien eu lieu mais l'alcoolate formé s'est cyclisé *in situ* pour former **2.194**.



VI.3. Proposition de mécanisme

La formation du produit cyclique **2.194** à partir de l'aziridine **2.233** montre que si l'intermédiaire **2.223** se formait lors de l'oxyamination des alcoxyamines en présence de rhodium(III), il évoluerait spontanément vers l'hétérocycle correspondant **2.5**. Ce résultat est en faveur de la formation de l'aziridine intermédiaire **2.223**. Ceci nous conduit à postuler le mécanisme réactionnel représenté dans le Schéma 105. L'espèce catalytique active **2.219**, formée par échange de ligands entre le complexe **2.218** et l'acétate de cuivre, réagirait avec le substrat **2.3** pour conduire à l'intermédiaire **2.220**. Celui-ci évoluerait ensuite vers la formation de l'aziridine **2.223** par addition électrophile de l'azote sur la double liaison ou par l'intermédiaire du nitrène de rhodium(V) **2.224**, issu de l'addition oxydante de la liaison N–O sur

le rhodium. L'aziridine **2.222** évoluerait ensuite spontanément vers le produit **2.5** et la régénération de l'espèce **2.219**.

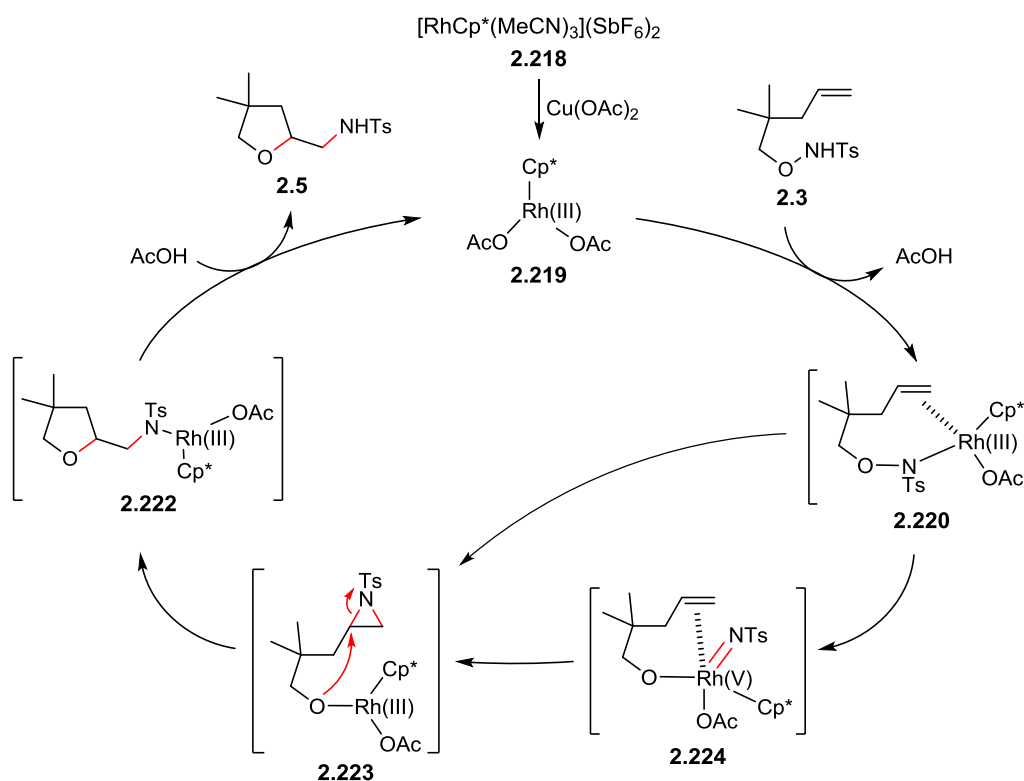


Schéma 105

VII. Conclusion

Une méthode d'oxyamination intramoléculaire d'éthers insaturés d'hydroxylamines *N*-tosylés **A** permettant d'accéder à des tétrahydrofuranes et tétrahydropyranes **B** catalysée par le complexe de rhodium(III) dicationique $[\text{Cp}^*\text{Rh}(\text{MeCN})_3](\text{SbF}_6)_2$ en présence d'acétate de cuivre(II) a été mise au point (Schéma 106). Cette réaction a permis d'accéder à une variété d'hétérocycles oxygénés 2-aminométhylés avec des rendements modestes à bons. Elle a été appliquée à la synthèse d'une plateforme bicyclique présente dans un analogue du télaprèvir et difficile d'accès par les méthodes classiques.

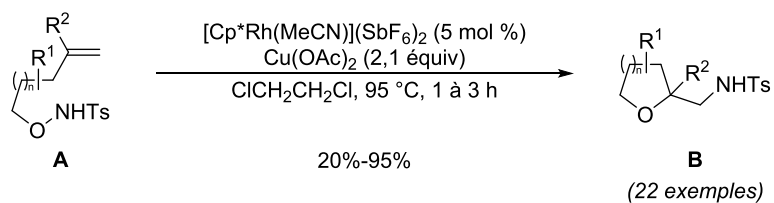


Schéma 106

Le mécanisme réactionnel proposé pour cette réaction fait intervenir une aziridine qui pourrait être formée par l'intermédiaire d'un nitrène de rhodium(V) issu de l'addition oxydante de la liaison N–O sur le rhodium(III).

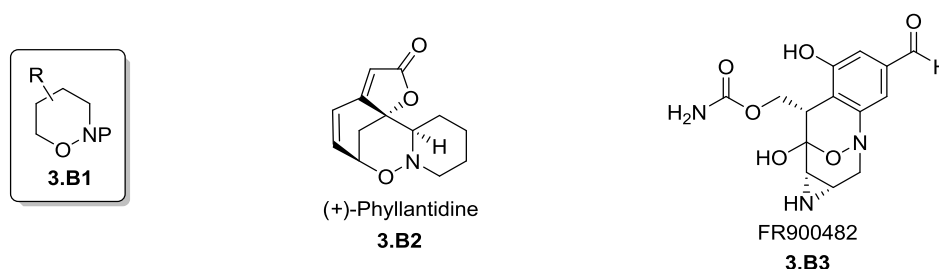
Par la suite, nous avons voulu tenter de réaliser la cyclisation/fonctionnalisation des alcoxyamines du type de **A** en employant d'autres méthodes que celles catalysées par le rhodium(III), à savoir l'iodocyclisation. Les résultats obtenus font l'objet du Chapitre 3 de ce manuscrit.

Chapitre 3 :

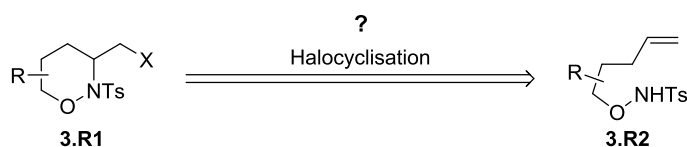
**Agrandissement de pyrrolidines
2-iodométhylées**

I. Introduction

Les 1,2-oxazinanones sont des hétérocycles saturés à six chaînons contenant une liaison N–O de formule générale **3.B1** (Schéma 107). Ce motif est présent dans de nombreux composés naturels comme par exemple la (+)-phyllantidine **3.B2**,¹⁰⁶ isolée des racines des espèces végétales *Phyllanthus discoïdes* et *Seurinega suffruticosa*, ou encore le composé FR900482 **3.B3**,¹⁰⁷ un agent cytotoxique isolé de cultures de *Streptomyces sandaensis*.



Disposant d'une série d'*O*-bis-homoallyloxyamines *N*-tosylées **3.R2**, nous avons envisagé de les traiter dans des conditions d'halocyclisation en vue d'accéder à des 3-halométhyl-1,2-oxazinanones **3.R1** (Schéma 108).



À notre connaissance, la synthèse d'oxazinanones par halocyclisation et en particulier par iodocyclisation d'alcoxyamines insaturées n'a pas été décrite à ce jour. Notons par ailleurs que le seul exemple de composé contenant un motif 1,2-oxazinanone 3-iodométhylé, mentionné à ce jour dans la bibliographie, est le produit **3.B6** qui a été obtenu par l'équipe de Dilman, à partir du *N*-oxyde 1,2-oxazinanone **3.B4**, via la formation intermédiaire du iodonitronane **3.B5** (Schéma 109).¹⁰⁸

¹⁰⁶ Horii, Z.; Imanishi, T.; Yamauchi, M.; Hanaoka, M.; Parello, J.; Munavalli, S. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 1877–1880.

¹⁰⁷ Masuda, K.; Nakamura, T.; Shimomura, K.; Shibata, T.; Terano, H.; Kohsaka, M. *J. Antibiot.* **1988**, *41*, 1497–1499.

¹⁰⁸ Mikhaylov, A. A.; Dilman, A. D.; Kunetsky, R. A.; Khomutova, Y. A.; Struchkova, M. I.; Korlyukov, A. A.; Ioffe, S. L.; Tartakovsky, V. A. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1038–1040.

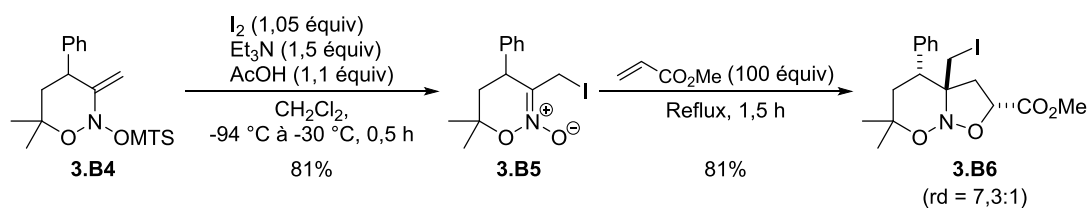


Schéma 109

Le motif 1,2-oxazinane 3-iodométhylé est intéressant car la présence de l'atome d'iode permet d'envisager des fonctionnalisations ultérieures notamment par substitution nucléophile.

II. Résultats préliminaires

II.1. Iodocyclisation d'*O*-bis-homoallyloxyamines

Pour tenter d'iodocycliser les *O*-bis-homoallyloxyamines, nous nous sommes inspirés des travaux du groupe de Studer³ qui a décrit l'iodoamination cyclisante des *O*-homoallyloxyamines **3.B7**, en présence de NIS ou d'I₂, pour obtenir les isoxazolidines iodométhylées **3.B8** avec de bons rendements et de bonnes diastéréosélectivités (cf. Chapitre 1) (Schéma 110).

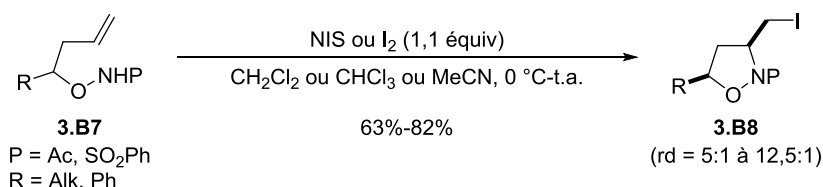
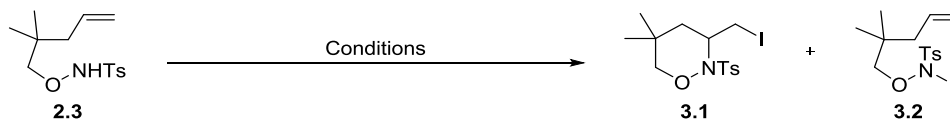


Schéma 110

Les conditions développées par le groupe de Studer ont été appliquées à l'alcoxyamine *O*-bis-homoallylique **2.3** afin d'obtenir l'oxazinane iodométhylé **3.1** (Tableau 18). La réaction de **2.3** avec le NIS (1,1 équiv) dans le dichlorométhane n'a fourni aucune trace du produit cyclisé **3.1** attendu mais le composé **3.2**, issu de l'iodation de l'atome d'azote de **2.3**, avec un rendement de 36% (Tableau 18, entrée 1). Le remplacement du dichlorométhane par l'acétonitrile a permis d'obtenir le produit souhaité **3.1**, accompagné du produit *N*-iodé **3.2**, tous deux isolés avec un rendement de 16% (Tableau 18 entrée 2). Lorsque le diiode (3 équiv)¹⁰⁹ a été utilisé comme source d'iode dans le dichlorométhane, l'oxazinane **3.1** a été obtenu et isolé avec un rendement

¹⁰⁹ L'ajout de 3 équivalents a été nécessaire pour atteindre la conversion complète de **2.3**.

plus satisfaisant de 45%, et aucune trace du produit acyclique **3.2** n'a été observée (Tableau 18, entrée 3). Un bon rendement de 84% en produit d'iodocyclisation **3.1** a été obtenu par traitement de **2.3** par le diiode (3 équiv) dans l'acétonitrile (Tableau 18, entrée 4).



Entrée	Source d'iode	Solvant, Temp., Durée	Rdt en 3.1	Rdt en 3.2
1	NIS (1,1 équiv)	CH ₂ Cl ₂ , t.a., 1 h	0%	36%
2	NIS (1,1 équiv)	MeCN, t.a., 1 h	16%	16%
3	I ₂ (3 équiv)	CH ₂ Cl ₂ , t.a., 1 h	45%	0%
4	I ₂ (3 équiv)	MeCN, t.a., 1 h	84%	0%

Tableau 18

Les meilleures conditions pour transformer l'alcoxyamine **2.3** en l'oxazinanone **3.1** semblent donc être l'utilisation de diiode (3 équiv) dans l'acétonitrile à température ambiante. Ces résultats viennent compléter ceux décrits par l'équipe de Studer en montrant que des conditions réactionnelles similaires permettent d'accéder à des isoxazolidines ou à des oxazinanones 3-iodométhylées par iodocyclisation des *O*-alcényloxyamines correspondantes.

Pour valoriser cette iodocyclisation, nous avons voulu étudier la substitution ultérieure de l'atome d'iode, présent dans le composé **3.1**, par un nucléophile et notamment par un atome de fluor.

II.2. Fluoration d'oxazinanones iodométhylées

Le fluor est un élément très utilisé en chimie médicinale¹¹⁰ et la recherche de méthodes efficaces pour introduire cet atome au sein de composés organiques est un domaine très important en chimie de synthèse, en vue d'applications biologiques.

Une des voies possibles pour introduire un atome de fluor dans un composé organique est la substitution nucléophile d'un groupe partant tel qu'un atome d'halogène par une source de fluor nucléophile. La substitution d'un atome d'halogène par un atome de fluor peut être

¹¹⁰ (a) Gillis, E. P.; Eastman, K. J.; Hill, M. D.; Donnelly, D. J.; Meanwell, N. A. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 8315–8359 ; (b) Zhou, Y.; Wang, J.; Gu, Z.; Wang, S.; Zhu, W.; Aceña, J. L.; Soloshonok, V. A.; Izawa, K.; Liu, H. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 422–518.

effectuée en utilisant par exemple du fluorure d'argent (AgF), très efficace en raison de l'affinité importante de l'argent pour les atomes d'halogène et de la précipitation de l'halogénure d'argent formé, celui-ci étant très peu soluble dans les solvants organiques généralement utilisés.¹¹¹

Pour tenter de transformer de l'oxazinane iodée **3.1** en oxazinane fluorée **3.3**, un premier essai a été réalisé avec du fluorure d'argent dans le THF (Schéma 111). Après plusieurs ajouts d'AgF (3 équiv au total) et en chauffant à 80 °C sur une durée prolongée (24 h), pour atteindre la conversion complète du substrat de départ **3.1**, seules des traces du composé fluorométhylé **3.3** ont été observées. Un autre produit a été obtenu à l'issue de cette réaction : le 4-fluoro-1,2-oxazépane **3.4**, isolé avec un rendement de 28%. La formation de l'oxazépane **3.4** proviendrait de l'agrandissement de cycle de **3.1**.

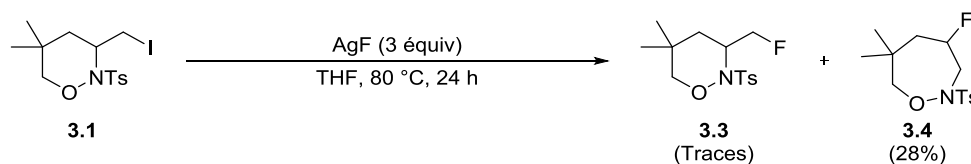


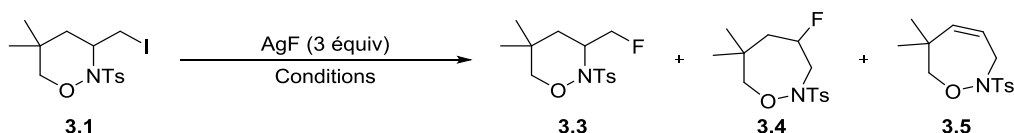
Schéma 111

La réaction a été réalisée dans différents solvants afin de voir si l'un des deux composés observés **3.3** ou **3.4** pouvait être obtenu sélectivement et avec un bon rendement. Les résultats sont présentés dans le Tableau 19.

Les premières conditions testées ont été reprises en introduisant dès le départ 3 équivalents d'AgF dans le THF et en chauffant le milieu réactionnel à 80 °C pendant 24 h (Tableau 19, entrée 1). Cette réaction a conduit à un mélange inséparable des composés de substitution de l'iode par un atome de fluor **3.3** et d'agrandissement de cycle **3.4** dans des proportions de 20:80 en faveur de **3.4** et avec un rendement global de 56%. Lorsque le THF a été remplacé par l'acétonitrile, le chloroforme, le diméthylformamide ou le diméthylsulfoxyde, les produits **3.3** et **3.4** n'ont pas été observés (Tableau 19, entrées 2 à 5). Le THF ayant donné le meilleur résultat, des essais ont été réalisés à l'aide d'autres solvants éthers. Le diméthoxyéthane a fourni, après 20 h de chauffage à 100 °C, un mélange inséparable des composés **3.3** et **3.4** accompagnés du produit d'agrandissement **3.5** ayant subi une élimination de HF (Tableau 19, entrée 6). Ces produits ont été isolés en mélange dans des proportions respectives de 10:80:10 et avec un

¹¹¹ Krow, G. R.; Lin, G.; Yu, F.; Sonnet, P. E. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2739–2741.

rendement global de 49%. Lorsque le dioxane a été utilisé, les produits **3.3**, **3.4** et **3.5** ont été obtenus dans les mêmes proportions que lors de l'essai précédent mais avec un meilleur rendement global de 59% et après seulement 2 h de chauffage à 100 °C (Tableau 19, entrée 7). Un autre essai réalisé dans le toluène a conduit, après 5 h de chauffage à 100 °C, à un mélange de produits **3.3** et **3.4** qui ont été isolés dans des proportions de 15:85 et avec un rendement global de 71% ; le composé **3.5** n'a pas été détecté (Tableau 19, entrée 8).



Entrée	Solvant	Temp. (°C)	Durée (h)	(3.3/3.4/3.5)	Rdt global isolé
1	THF	80 °C	24 h	80:20:00	56%
2	MeCN	80 °C	24 h	-	0%
3	CHCl ₃	80 °C	3 h	-	0%
4	DMF	80 °C	3 h	-	0%
5	DMSO	80 °C	2 h	-	0%
6	(CH ₃ OCH ₂) ₂	100 °C	20 h	10:80:10	49%
7	Dioxane	100 °C	2 h	10:80:10	59%
8	Toluène	100 °C	5 h	15:85:00	71%

Tableau 19

Le meilleur rendement en **3.4** a été obtenu en utilisant le toluène en tant que solvant. La réaction de l'oxazinanone **3.1** en présence d'AgF permet d'obtenir majoritairement le produit d'agrandissement de cycle fluoré **3.4**, contaminé par une faible quantité du produit de substitution **3.3**, avec un bon rendement.

Cette réaction étant intéressante, nous nous sommes demandés si elle pouvait permettre d'accéder à des 1,2-oxazinanones 4-fluorées du type de **3.R4** par agrandissement de cycle à partir des isoxazolidines 3-iodométhylées **3.R3** correspondantes et, de manière plus générale, aux pipéridines 3-fluorées **3.R6** par agrandissement de pyrrolidines 2-iodométhylées du type de **3.R5** (Schéma 112).

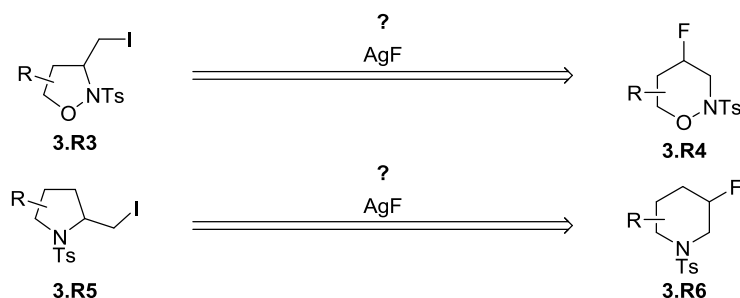


Schéma 112

Pour pouvoir tester cette hypothèse, la pyrrolidine 2-iodométhylée **3.8** a été préparée (Schéma 113). Le 4-pentén-1-ol **3.6** a été engagé dans une réaction de Mitsunobu en présence de triphénylphosphine (1,2 équiv), de diazodicarboxylate de *tert*-butyle (1,1 équiv) et de *N*-Boc-*N*-tosylamine (1,2 équiv) afin de fournir, après traitement par l'acide trifluoroacétique, le sulfonamide **3.7** avec un rendement de 95%. L'iodocyclisation de **3.7** en présence de diiode (3 équiv) a conduit à la pyrrolidine iodométhylée **3.8** qui a été isolée avec un rendement de 88%.

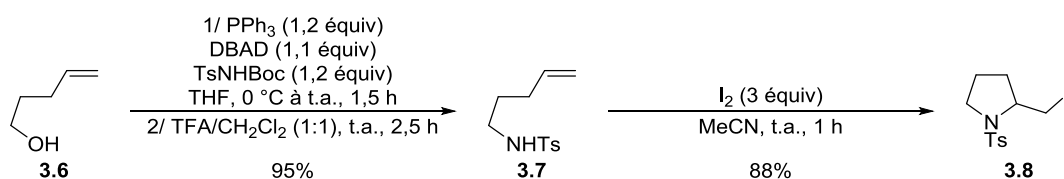


Schéma 113

La pyrrolidine 2-iodométhylée **3.8** a ensuite été soumise aux conditions optimisées d'agrandissement de cycle en présence d'AgF (Schéma 114). Dans ces conditions, la pipéridine fluorée attendue **3.9**, issue de l'agrandissement de cycle de **3.8**, a bien été sélectivement formée, accompagnée d'une faible quantité de la pyrrolidine **3.10** issue de la substitution de l'iode par un atome de fluor. Ces deux composés **3.9** et **3.10** inséparables, ont été obtenus dans des proportions de 90:10 en faveur du produit d'agrandissement **3.9** et avec un rendement global de 82%.

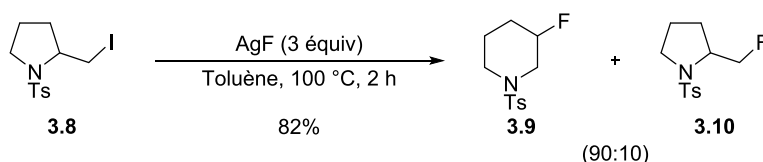


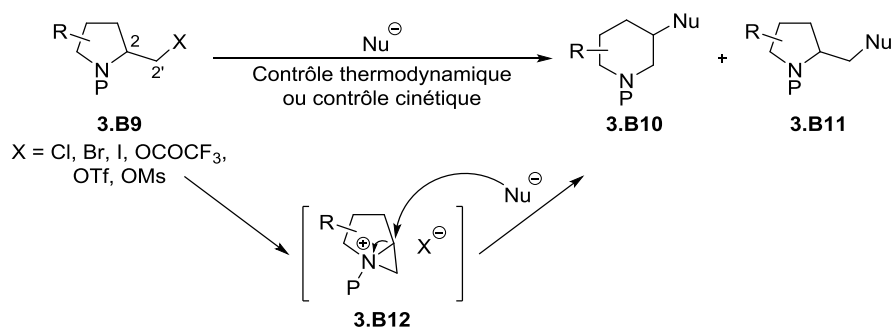
Schéma 114

Cet essai confirme que la réaction d'agrandissement de cycle en présence de sels d'argent est applicable aux hétéocycles azotés à 5 chaînons dont l'azote est substitué par un

groupement tosylé. Cette réaction d'agrandissement de cycle de pyrrolidines 2-iodométhylées pour obtenir des pyrrolidines 3-fluorées paraissant intéressante, il convenait de comparer ce résultat aux réactions d'agrandissement de pyrrolidines connues.

III. Rappel bibliographiques sur l'agrandissement de pyrrolidines

L'agrandissement de pyrrolidines constitue une voie d'accès importante à des pipéridines fonctionnalisées en position C3.¹¹² La préparation de pipéridines du type de **3.B10** par agrandissement de cycle peut être réalisée à partir de 2-halométhylpyrrolidines ou de 2-hydroxyméthylpyrrolidines (ou prolinols) **3.B9** (Schéma 115). Ces réactions passent par un aziridinium intermédiaire du type de **3.B12**, qui est formé par attaque de l'atome d'azote sur l'atome de carbone en C2' portant un groupement partant (Cl, Br, I, OCOCF₃, OTf, OMs, etc). Après attaque de l'aziridinium par une espèce nucléophile présente dans le milieu, un mélange de produit d'agrandissement **3.B10** et de produit de substitution **3.B11** est alors obtenu. La sélectivité de la réaction en faveur de l'un des deux produits peut être influencée par différents facteurs tels que la nature des substituants présents sur le substrat de départ ou celle du nucléophile utilisé. La réaction peut être sous contrôle thermodynamique ou sous contrôle cinétique.



¹¹² Gomez Pardo, D.; Cossy, J. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 4516–4525.

III.1. Agrandissement de pyrrolidines sous contrôle thermodynamique

III.1.1. Cas des pyrrolidines 2-halométhylées

Le groupe de Fuson¹¹³ a été le premier à mettre en évidence le réarrangement de *N*-alkylpyrrolidines 2-chlorométhylées peu stables du type de **3.B14**, en traitant les hydrochlorures correspondants **3.B13** par de la soude ou en les chauffant, ce qui a conduit aux 3-chloropipéridines **3.B15** thermodynamiquement plus stables (Schéma 116). Cet agrandissement de cycle a par la suite été observé par de nombreux groupes. L'équipe de Hammer¹¹⁴ a montré que cet agrandissement de cycle passait par l'aziridinium intermédiaire **3.B16**, formé par déplacement intramoléculaire de l'atome de chlore par l'azote nucléophile. Cet aziridinium réagit ensuite avec l'ion chlorure libéré dans le milieu ce qui conduit à la pyrrolidine de départ **3.B14** et à la pipéridine **3.B15**. Ces réactions sont réversibles grâce aux propriétés nucléofuge de l'atome de chlore et nucléophile de l'ion chlorure libéré dans le milieu. La pipéridine **3.B15** étant thermodynamiquement plus stable que la pyrrolidine isomère **3.B14**, l'équilibre est progressivement déplacé vers la pipéridine **3.B15**.

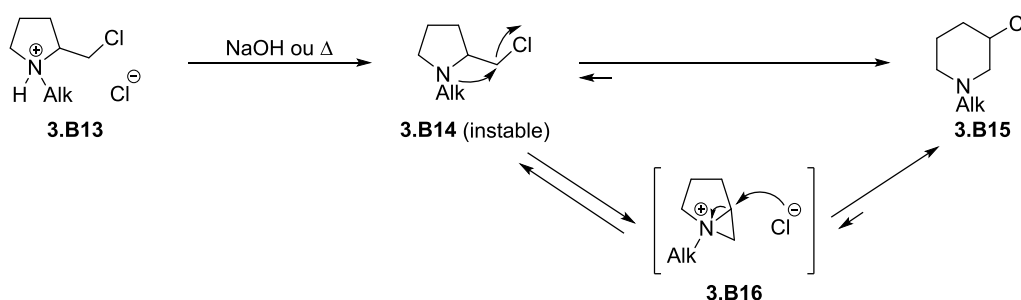


Schéma 116

Le passage par l'aziridinium **3.B16** implique une succession de substitutions nucléophiles ce qui permet de transmettre l'information chirale au cours du processus. Ceci a été montré par le groupe de Hammer¹¹⁴ qui a observé le caractère stéréosélectif de la réaction en réalisant une séquence réactionnelle représentée au Schéma 117. Le chlorhydrate de la *N*-éthyl-2-chlorométhylpyrrolidine (*S*)-**3.B13**, préparé à partir du prolinol (*S*)-**3.B17**, a été réarrangé par chauffage en (*R*)-**3.B18**, via l'aziridinium (*S*)-**3.B16**. Le traitement en milieu basique de la

¹¹³ Fuson, R. C.; Zirkle, L. J. *Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 2760–2762.

¹¹⁴ Hammer, C. F.; Weber, J. D. *Tetrahedron* **1981**, *37* (11), 2173–2180.

3-chloropipéridine (*R*)-**3.B15**, issue de la neutralisation de (*R*)-**3.B18**, a conduit au prolinol (*S*)-**3.B17** avec une totale conservation de l'activité optique.

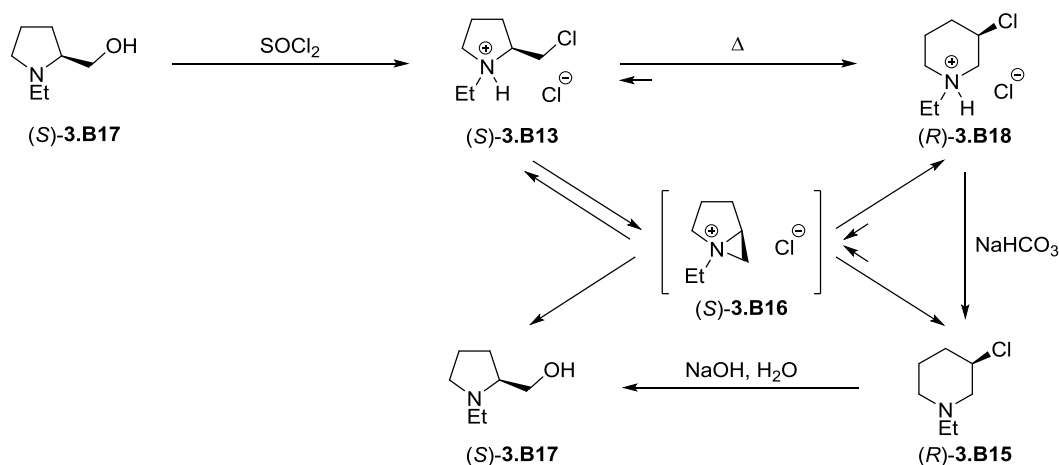


Schéma 117

Un agrandissement de cycle a également été observé par les groupes de Williams¹¹⁵ et de Van Boom¹¹⁶ à partir de composés iodés. Le traitement des *N*-alcoxyrrolidines 2-iodoalkylées **3.B19** dans un mélange acétonitrile/eau, en présence de triéthylamine à 55 °C a conduit aux produits d'agrandissement de cycle iodés **3.B20** mais ceux-ci sont minoritaires en raison de la formation concurrente des lactones **3.21** (Schéma 118).¹¹⁵ Lorsque l'indolizidine **3.B23** a été chauffée au reflux du dichlorométhane pendant 48 h, un mélange de **3.24** (issu de l'agrandissement de cycle) et de **3.25**, dans un rapport **3.24/3.25** = 66:33 correspondant à l'équilibre thermodynamique entre ces deux composés, a été obtenu.¹¹⁶

¹¹⁵ Williams, D. R.; Osterhout, M. H.; McGill, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1331–1334.

¹¹⁶ Verhelst, S. H. L.; Martinez, B. P.; Timmer, M. S. M.; Lodder, G.; Van Der Marel, G. A.; Overkleef, H. S.; Van Boom, J. H. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9598–9603.

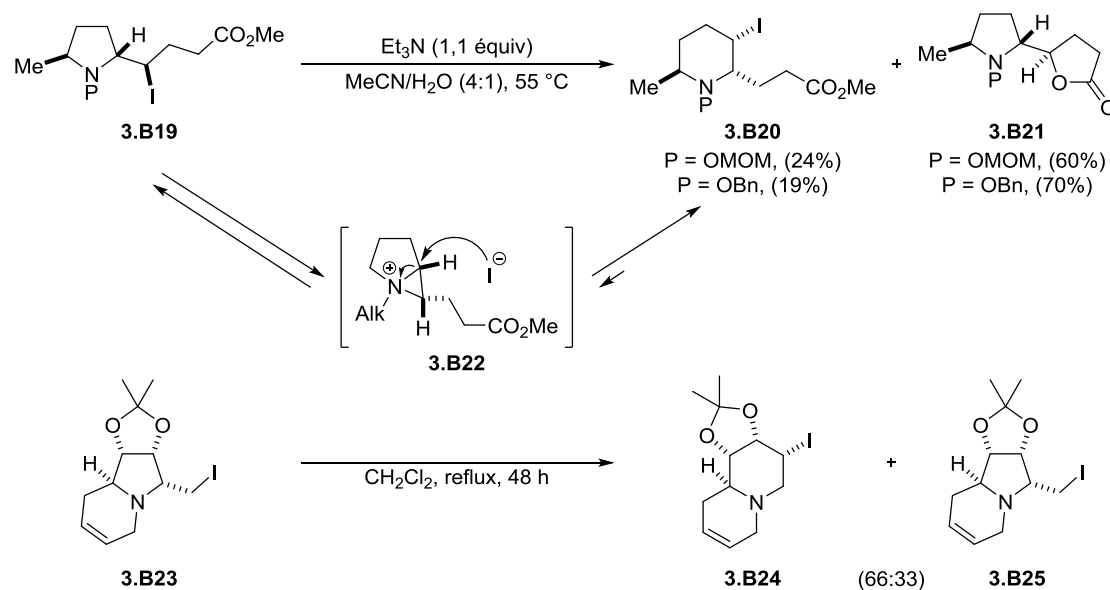


Schéma 118

Des réarrangements similaires, sous contrôle thermodynamique, sont possibles à partir de prolinols.

III.1.2. Agrandissement de prolinols

Pour réaliser des agrandissements de prolinols, il est nécessaire de transformer la fonction hydroxyle en groupe partant afin que l'atome d'azote puisse former un aziridinium. La présence dans le milieu de nucléophiles tels que des ions halogénures permet d'obtenir des pipéridines halogénées en position C3 comme dans les exemples cités au paragraphe précédent.

La transformation de l'alcool en mésylate a permis aux groupes de Langlois,¹¹⁷ de Hashimoto,¹¹⁸ et également à notre laboratoire¹¹⁹ de réaliser l'agrandissement de prolinols en 3-chloropipéridines. A titre d'exemple, le traitement du *N*-benzylprolinol (2*S*,6*R*)-**3.B24** en présence de chlorure de mésyle et de triéthylamine a permis à l'équipe de Langlois¹¹⁷ d'accéder à la pipéridine chlorée optiquement active **3.B27** de manière quantitative (Schéma 119). Lors de la réaction, l'aziridinium **3.B29** est formé par déplacement du mésylate présent dans **3.B28**. Les ions chlorures étant meilleurs nucléophiles que les ions mésylates, la pipéridine chlorée **3.B26** est alors formée par ouverture nucléophile de l'aziridinium par les ions chlorures.

¹¹⁷ Calvez, O.; Chiaroni, A.; Langlois, N. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9447–9450.

¹¹⁸ Hashimoto, M.; Setoi, H.; Takeno, H. *Heterocycles* **1986**, *24*, 1261.

¹¹⁹ Cossy, J.; Mirguet, O.; Gomez Pardo, D.; Desmurs, J.-R. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3543–3551.

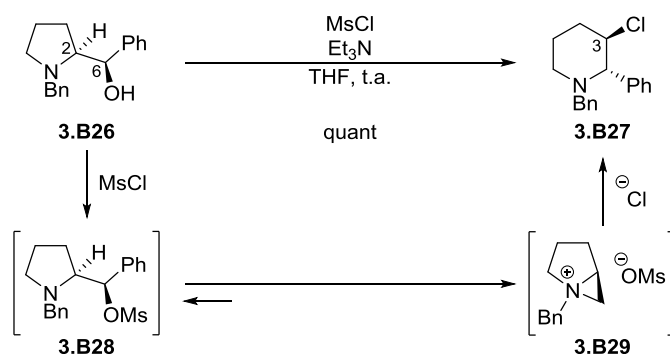


Schéma 119

Les groupes de Reddy¹²⁰ et de Jung¹²¹ ont utilisé des conditions d'halogénéation en présence d'halogénure de thionyle pour réaliser l'agrandissement de prolinols sous contrôle thermodynamique. Par exemple, le prolinol *N*-benzylé **3.B30** a été transformé, par action du bromure de thionyle, en la 3-bromopipéridine **3.B31** avec un rendement de 80% (Schéma 120).

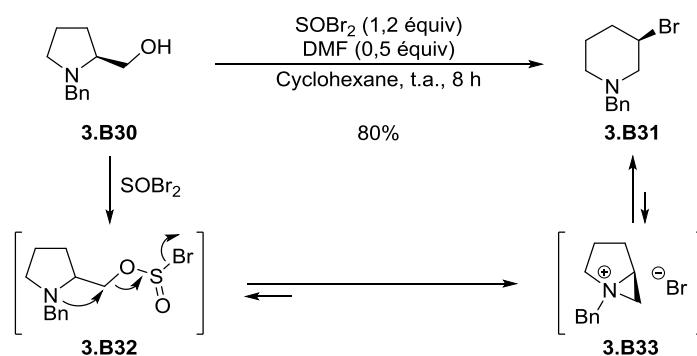


Schéma 120

L'utilisation de tétrachlorométhane (CCl₄) et de triphénylphosphine comme conditions de chloration a permis au groupe de Kogen¹²² d'induire le réarrangement stéréosélectif des 2-hydroxyméthylindolines non protégées **3.B34** pour accéder, avec de bons rendements et une excellente stéréosélectivité, aux tétrahydroquinoléines 2,2,3-trisubstituées **3.B35** issues de l'agrandissement de cycle (Schéma 121).

¹²⁰ Reddy, K. A.; Lohray, B. B.; Bhushan, V.; Reddy, A. S.; Mamidi, N. V. S. R.; Reddy, P. P.; Saibaba, V.; Reddy, N. J.; Suryaprakash, A.; Misra, P.; Vikramadithyan, R. K.; Rajagopalan, R. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 3265–3278.

¹²¹ Nagle, A. S.; Salvatore, R. N.; Chong, B.-D.; Jung, K. W. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3011–3014.

¹²²(a) Ori, M.; Toda, N.; Takami, K.; Tago, K.; Kogen, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2540–2543; (b) Ori, M.; Toda, N.; Takami, K.; Tago, K.; Kogen, H. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2075–2104.

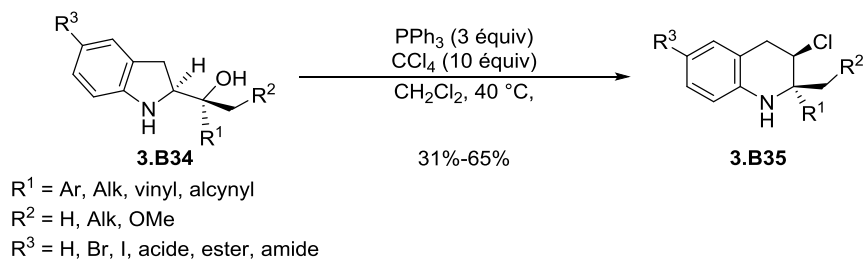


Schéma 121

Les groupes de Mino¹²³ et de Carroll¹²⁴ ont également réalisé des agrandissements de cycle de 2-hydroxyméthylpyrrolidines, sous contrôle thermodynamique, pour obtenir des composés chlorés, bromés et iodés. A titre d'exemple, il a été montré que le traitement des *N*-arylprolinols **3.B36** en conditions de bromation ($\text{CBr}_4/\text{PPh}_3$) ou d'iodation (I_2/PPh_3) conduisait exclusivement aux pipéridines 3-halogénées **3.B37** issues de l'agrandissement de cycle (Schéma 122).¹²³ En conditions de chloration ($\text{CCl}_4/\text{PPh}_3$ ou $\text{MsCl}/\text{Et}_3\text{N}$ ou $\text{SOCl}_2/\text{Et}_3\text{N}$), un mélange de produits d'agrandissement **3.B38** et de substitution **3.B39** a été obtenu, quelles que soient les conditions utilisées. Les auteurs ont également constaté que la pyrrolidine chlorée **3.B39** se réarrangeait en pipéridine chlorée **3.B38** par simple chauffage.

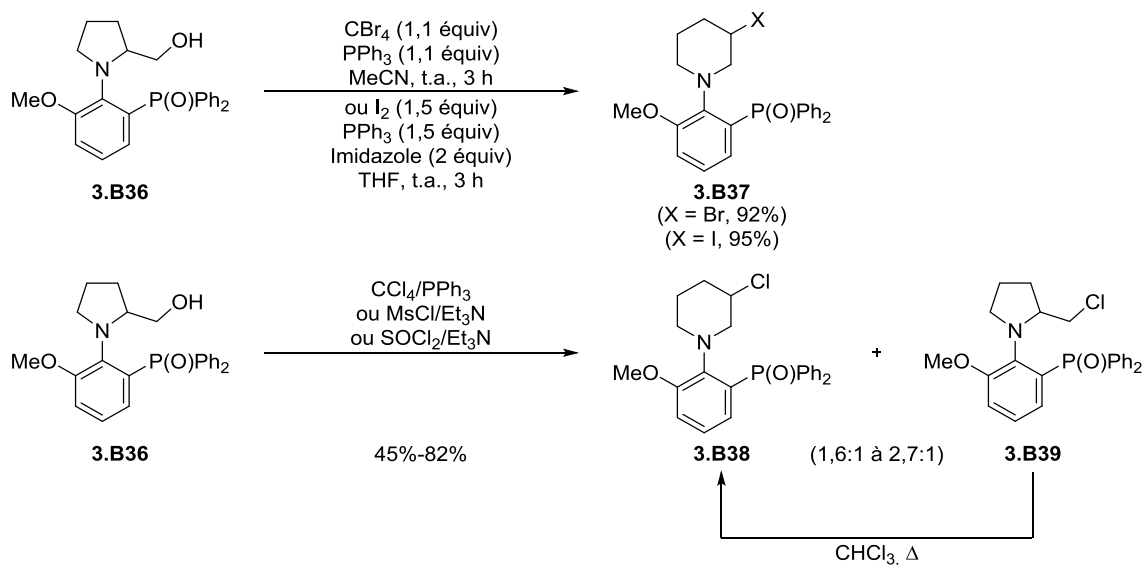


Schéma 122

¹²³ Mino, T.; Saito, A.; Tanaka, Y.; Hasegawa, S.; Sato, Y.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1937–1940.

¹²⁴ Blough, B. E.; Mascarella, S. W.; Rothman, R. B.; Carroll, F. I. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, *24*, 758.

Dans tous les exemples que nous avons présentés, l'agrandissement de cycle de prolinols en pipéridines sous contrôle thermodynamique donne uniquement accès à des pipéridines halogénées en position C3. Il faut signaler qu'il est également possible de réaliser la synthèse de pipéridines 3-hydroxylées optiquement actives par agrandissement de prolinols. Il a été montré au laboratoire¹²⁵ qu'en traitant les prolinols **3.B40** par de l'anhydride trifluoroacétique, puis de la triéthylamine et enfin par de la soude, il était possible d'accéder aux 3-hydroxypipéridines **3.B41**. Lors de cette réaction, l'anion trifluoroacétate, résultant de la cyclisation de **3.B42**, étant l'unique espèce nucléophile dans le milieu, celui-ci attaque l'aziridinium **3.B43** pour former, par équilibre, la pipéridine **3.B44**. Le traitement par la soude permet de saponifier l'ester **3.B44** et d'obtenir les 3-hydroxypipéridines **3.B41**.

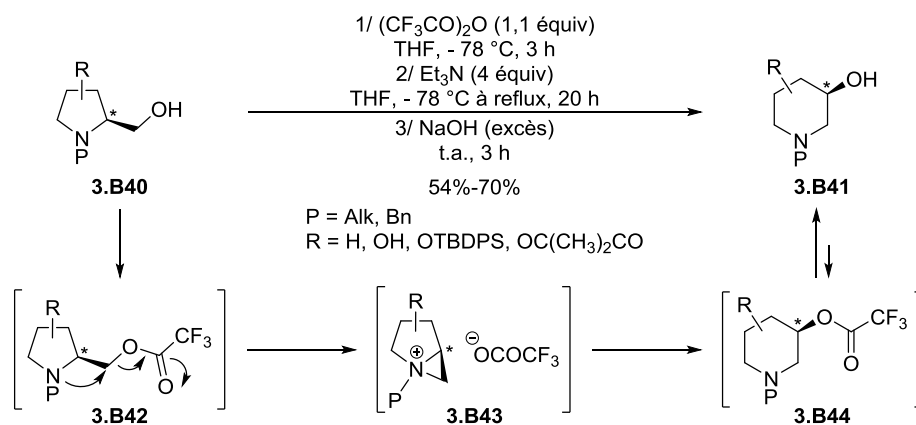


Schéma 123

Il est important de noter que la réaction d'agrandissement de pyrrolidines halogénométhylées ou hydroxyméthylées, sous contrôle thermodynamique, donne accès à des pipéridines toujours avec une très haute sélectivité. Cependant, de par la nature des nucléophiles utilisés, le champ d'application de cette chimie est restreint à l'obtention de pipéridines 3-halogénées ou 3-hydroxylées. Un moyen d'accéder à de nouveaux composés pipéridiniques fonctionnalisés est l'utilisation de nucléophiles sous contrôle cinétique.

¹²⁵ Cossy, J.; Dumas, C.; Gomez Pardo, D. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1693–1699.

III.2. Agrandissement de pyrrolidines sous contrôle cinétique

III.2.1. A partir de pyrrolidines 2-halogénées

L'aziridinium **3.B16** formé à partir des *N*-alkylpyrrolidines 2-chlorométhylées **3.B14** peut être piégé de manière irréversible par des espèces nucléophiles de natures variées, introduites dans le milieu réactionnel. Les deux atomes de carbone de l'aziridinium **3.B16** pouvant être attaqués par des nucléophiles, les produits d'agrandissement de cycle **3.B45** et de substitution nucléophile **3.B46** sont susceptibles d'être formés. Dans ces conditions, on parle de contrôle cinétique car les proportions des deux produits obtenus dépendent uniquement de la cinétique de l'attaque du nucléophile sur l'aziridinium et non pas de l'équilibre thermodynamique entre les composés **3.B14** et **3.B15**. Il est important de noter que le caractère instable des *N*-alkylpyrrolidines 2-chlorométhylées **3.B14** rend difficile leur utilisation. Les 3-chloropipéridines isomères **3.B15** sont en revanche stables et, étant également en équilibre avec la forme aziridinium **3.B16**, il est possible de les utiliser au même titre que les pyrrolidines *N*-alkylées 2-chlorométhylées **3.B14** pour engendrer l'aziridinium **3.B16** et le piéger par des espèces nucléophiles.

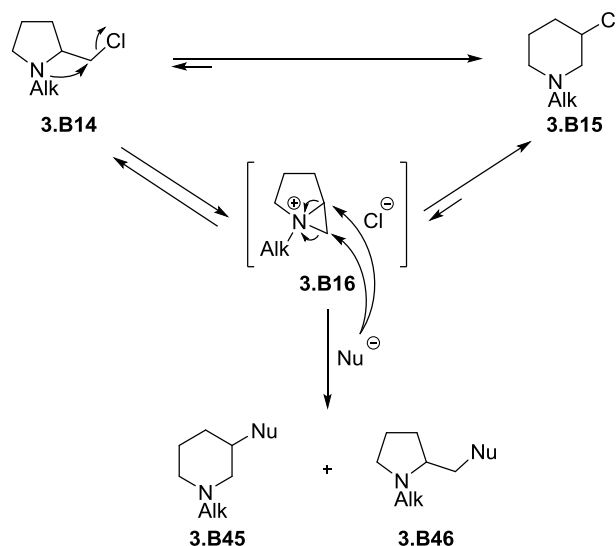


Schéma 124

Les groupes de Blicke,¹²⁶ Paul,¹²⁷ Brain,¹²⁸ Hammer¹²⁹ et Pallavicini¹³⁰ ont constaté que l'ouverture de l'aziridinium **3.B16** en présence de nucléophiles oxygénés (alcoolates, acétates, benzoates) conduisait aux piperidines **3.B47** et pyrrolidines **3.B48** avec des sélectivités variables mais toujours en faveur des pyrrolidines **3.B42** (Schéma 125).

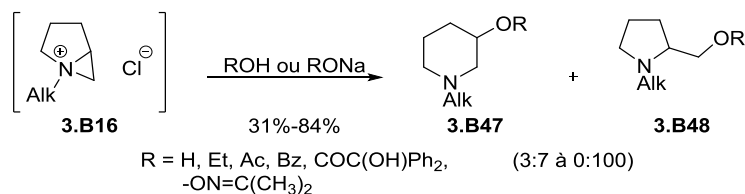


Schéma 125

Le groupe de Lin¹³¹ a obtenu un résultat similaire en traitant la pyrrolidine 2-iodométhylée **3.B49** par de la soude en présence d'iodure de tétrabutylammonium ce qui a conduit à la 3-hydroxypiperidine **3.B50** et à la 2-hydroxyméthylpyrrolidine **3.B51** qui ont été isolées dans les proportions de 1:4,3 en faveur de la pyrrolidine **3.B51** (Schéma 126). Notons que l'alcool **3.B50** possède une stéréochimie différente de celle attendue en comparaison avec les travaux déjà cités.¹¹⁴ Cependant, les auteurs n'apportent aucune explication à cette observation. Il est également important de signaler que cet exemple confirme que l'agrandissement de pyrrolidines 2-halométhylées sous contrôle cinétique en présence de nucléophiles oxygénés ne permet pas d'obtenir les 3-hydroxypiperidines souhaitée avec de bons rendements, les 3-hydroxypyrrolidines isomères étant majoritairement obtenues dans chaque cas.

¹²⁶ Blicke, F. F.; Lu, C.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 29–31.

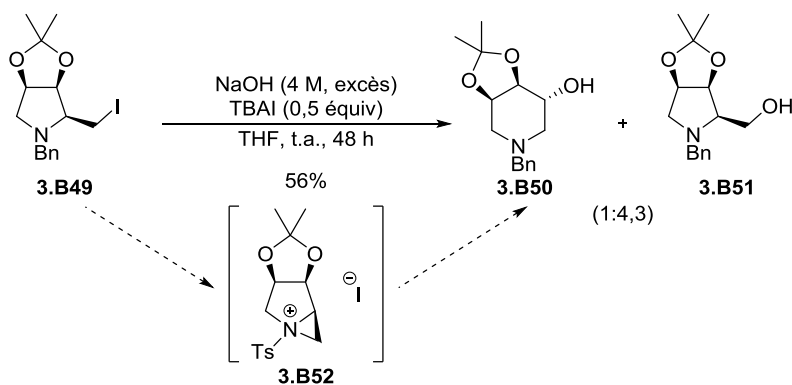
¹²⁷ Paul, R.; Tchelitcheff, S. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1958**, 736–741.

¹²⁸ Brain, E. G.; Doyle, F. P.; Mehta, M. D. *J. Chem. Soc.* **1961**, 633–639.

¹²⁹ Hammer, C. F.; Heller, S. R.; Craig, J. H. *Tetrahedron* **1972**, *28*, 239–253.

¹³⁰ Pallavicini, M.; Moroni, B.; Bolchi, C.; Clementi, F.; Fumagalli, L.; Gotti, C.; Vailati, S.; Valoti, E.; Villa, L. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 5827–5830.

¹³¹ Shi, Z. -C.; Zeng, C. -M.; Lin, G. -Q. *Heterocycles* **1995**, *41*, 277–287.



Sch\u00e9ma 126

Signalons qu'en revanche, l'\u00e9quipe de Biel¹³² a mentionn\u00e9 que ces m\u00eames conditions r\u00e9actionnelles menaient exclusivement aux pip\u00e9ridines **3.B47**. Une explication de la diff\u00e9rence de s\u00e9lectivit\u00e9 obtenue par les diff\u00e9rents groupes a \u00e9t\u00e9 donn\u00e9e par Brain.¹²⁸ Dans le cas de la synth\u00e8se d'esters, les esters de 2-hydroxym\u00e9thylpyrrolidines **3.B48**, form\u00e9s par l'ouverture de l'aziridinium **3.B53**, peuvent, lors de leur purification par distillation, se r\u00e9arranger et conduire aux esters de 3-hydroxypip\u00e9ridines **3.B47**, thermodynamiquement plus stables, par un m\u00e9canisme similaire \u00e0 celui du r\u00e9arrangement des pyrrolidines 2-chlorom\u00e9thyl\u00e9es **3.B14** (Sch\u00e9ma 127). Dans le cas de la synth\u00e8se de compos\u00e9s \u00e9th\u00e9r\u00e9s tels que **3.B54**, obtenu par l'\u00e9quipe de Biel^{132b} \u00e0 partir de la 3-chloropip\u00e9ridine **3.B15**, le groupe de Hammer¹²⁹ mentionne que la s\u00e9lectivit\u00e9 observ\u00e9e pourrait d\u00e9pendre de la force du nucl\u00e9ophile. Les nucl\u00e9ophiles peu r\u00e9actifs donneraient majoritairement les pip\u00e9ridines **3.B47** tandis que les nucl\u00e9ophiles tr\u00e8s r\u00e9actifs conduiraient pr\u00e9f\u00e9rentiellement aux pyrrolidines **3.B48**.

¹³² (a) Biel, J. H.; Friedman, H. L.; Leiser, H. A.; Sprengeler, E. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 1485–1488 ; (b) Biel, J. H. *US Patent 2830049*, **1958** ; (c) Biel, J. H.; Abood, L. G.; Hoya, W. K.; Leiser, H. A.; Nuhfer, P. A.; Kluchesky, E. F. *J. Org. Chem.* **1961**, *26* (10), 4096–4103.

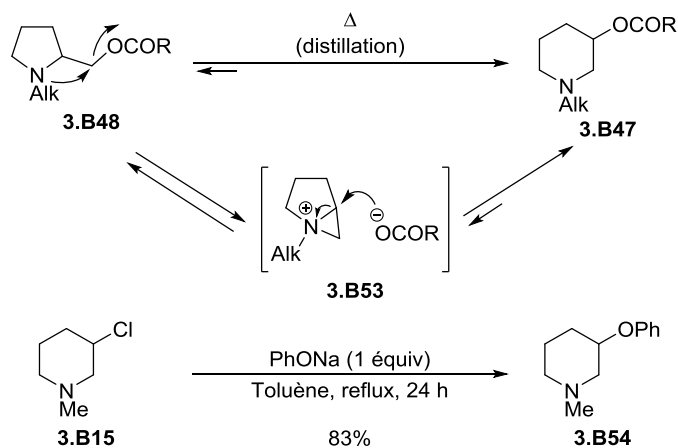


Schéma 127

Les groupes de Reitsema¹³³ et de Biel¹³⁴ ont montré que l'utilisation de nucléophiles azotés conduisait exclusivement aux pyrrolidines 2-aminométhylées **3.B55**.

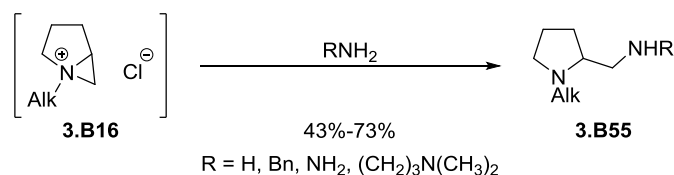


Schéma 128

L'aziridinium **3.B16** a été soumis à des nucléophiles carbonés par les groupes de Paul¹²⁷ et Thorberg¹³⁵ (Schéma 129). A titre d'exemple, l'action des ions cyanures conduit exclusivement à la pyrrolidine **3.B56**.¹²⁷ En revanche, la réaction de **3.B16** avec un réactif de Grignard fournit un mélange des hétérocycles **3.B57** et **3.B58** dans des proportions de 20:80 en faveur de la pyrrolidine **3.B58**.¹³⁵

¹³³ Reitsema, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 2041–2043.

¹³⁴ Biel, J.; Hoya, W.; Leiser, H. *J. Am. Chem.* **1959**, *81*, 2527–2532.

¹³⁵ Thorberg, S.-O.; Gawell, L.; Csöreg, I.; Nilsson, J. L. G. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 129–139.

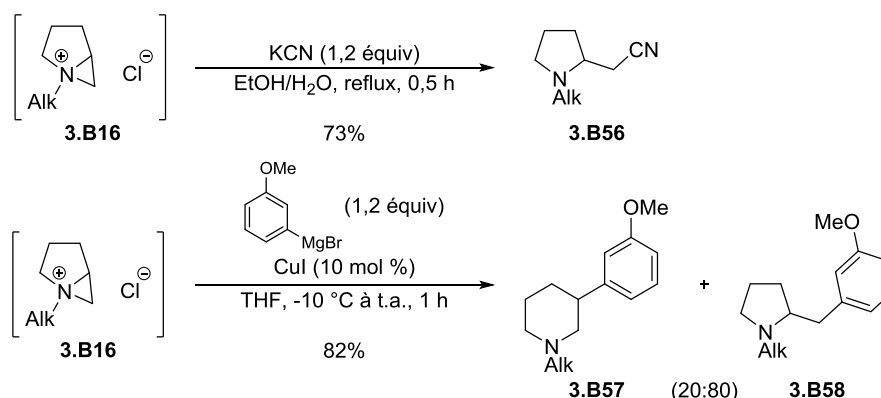


Schéma 129

Les prolins peuvent aussi être transformés en produits d'agrandissement de cycle lorsque la réaction est sous contrôle cinétique.

III.2.2. A partir de prolins

Des réactions similaires réalisées à partir de prolins ont également été développées par les groupes de Kim,¹³⁶ Lee,¹³⁷ Gmeiner¹³⁸ et Marra.¹³⁹ En particulier, l'équipe de Kim a étudié l'influence de différents types de nucléophiles sur l'agrandissement de cycle de la pyrrolidine 2-hydroxyméthylée *N*-benzylée **3.B59**. Les résultats montrent que les pipéridines issues de l'agrandissement de cycle sont cette fois-ci majoritairement obtenues, quelle que soit la nature du nucléophile utilisé. Cependant, la sélectivité de l'attaque reste modeste.

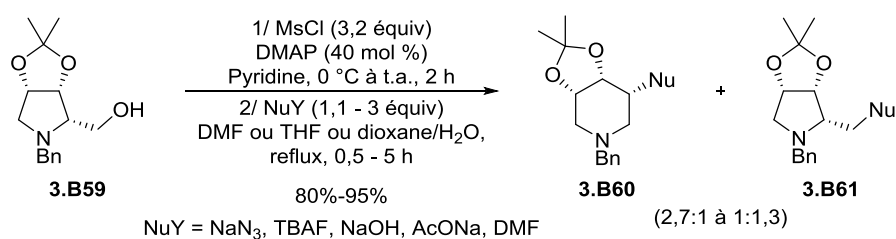


Schéma 130

L'agrandissement de prolins peut également être réalisé en utilisant des conditions réactionnelles permettant de pousser la formation de l'aziridinium.

¹³⁶ Kim, D.-K.; Kim, G.; Kim, Y.-W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1996**, 26, 803–808.

¹³⁷ Lee, J.; Hoang, T.; Lewis, S.; Weissman, S. A.; Askin, D.; Volante, R. P.; Reider, P. J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6223–6225.

¹³⁸ Heindl, C.; Hübner, H.; Gmeiner, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 3153–3172.

¹³⁹ Dondoni, A.; Richichi, B.; Marra, A.; Perrone, D. *Synlett* **2004**, 1711–1714.

Lors de leur étude mécanistique sur le réarrangement de 2-chlorométhylpyrrolidines, le groupe de Hammer¹¹⁴ est parvenu à synthétiser et à isoler l'aziridinium bicyclique **3.62** sous la forme de perchlorate d'ammonium. Ce perchlorate a été obtenu en soumettant la pipéridine *N*-alkylée 3-chlorée **3.B15** à l'action du perchlorate d'argent (AgClO₄). L'anion perchlorate n'étant pas nucléophile, l'aziridinium **3.B62** ne subit pas de réarrangement.

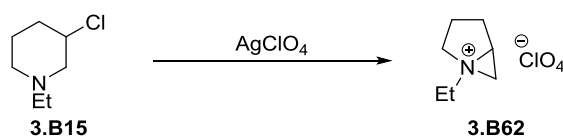


Schéma 131

L'obtention de ce sel permet d'envisager une stratégie selon laquelle cet aziridinium serait formé *in situ* de manière irréversible puis mis en réaction avec un nucléophile donné. Cette méthode a récemment été utilisée par les groupes de Davies¹⁴⁰ et de Van Boom¹¹⁶ pour transformer respectivement les dérivés de *N*-alkylpyrrolidines 2-iodométhylées **3.B63** et **3.B23** en formant un aziridinium *in situ* avant d'ajouter le réactif nucléophile (Schéma 132). La pyrrolidine polyhydroxylée *N*-benzylée **3.B63** a été mise en réaction avec du tétrafluoroborate d'argent (AgBF₄), pour former l'aziridinium **3.B66** qui, après traitement aqueux, a conduit à un mélange de composés **3.B64** et **3.B65**, dans des proportions de 90:10 en faveur du produit de substitution **3.B65**.¹⁴⁰ L'indolizidine **3.B23** a été traitée dans des conditions similaires avec AgClO₄, suivies de l'ajout au milieu réactionnel de différents nucléophiles (TBAI, NaSMe ou TBAOAc) pour conduire aux produits d'agrandissement de cycle **3.B67** et de substitution **3.B68** correspondants, dans des proportions 80:20 en faveur, cette fois, du produit d'agrandissement de cycle **3.B67**.

¹⁴⁰ Davies, S. G.; Figuccia, A. L. A.; Fletcher, A. M.; Roberts, P. M.; Thomson, J. E. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 3601–3607.

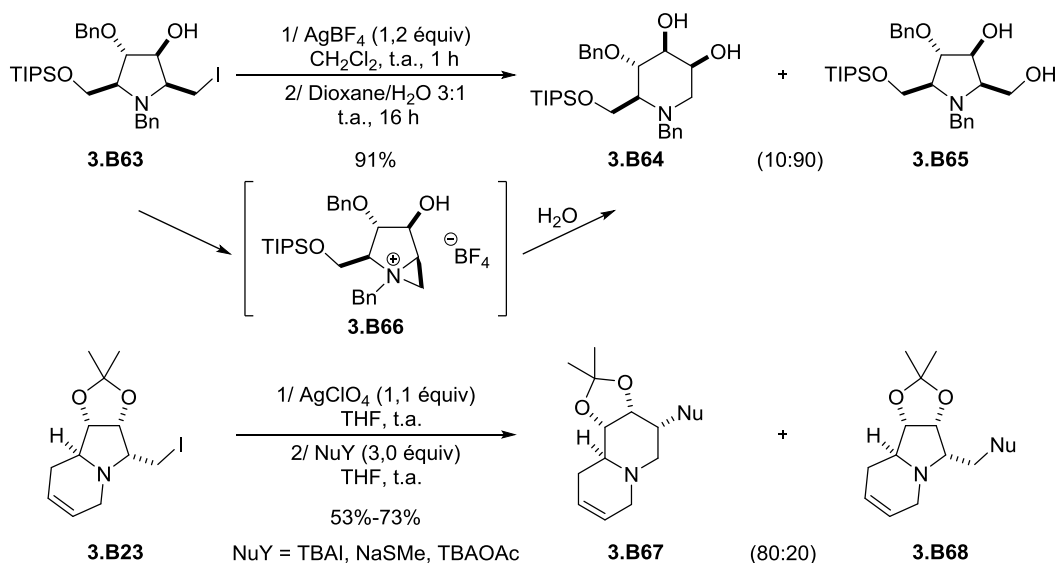


Schéma 132

Une méthode de synthèse de pipéridines 3-fluorées par agrandissement de cycle à partir de prolinols *N*-alkylés ou *N*-benzylés, en présence de trifluorodiéthylaminosulfure (DAST),¹⁴¹ a été développée dans notre laboratoire. Cette réaction permet de transformer les prolinols **3.B69** en pipéridines **3.B70** et les pyrrolidines **3.B71** fluorées optiquement actives avec de bons rendements globaux et des sélectivités allant jusqu'à 10:1 en faveur du produit d'agrandissement de cycle **3.B70** (Schéma 133). Notons que la formation du produit d'agrandissement de cycle est favorisée lorsque le substrat de départ possède des substituants encombrants. Lors de la réaction, le DAST réagit avec le prolinol **3.B69** pour former l'intermédiaire **3.B72** qui subit une attaque nucléophile intramoléculaire par l'atome d'azote pour conduire à l'aziridinium **3.B73**. L'aziridinium **3.B73** est ensuite ouvert par l'ion fluorure formé lors de la première étape. Il est important de noter l'aziridinium **3.B73** est formé préalablement grâce à la libération des espèces F_2SO et Et_2NH .

¹⁴¹ (a) Déchamps, I.; Gomez Pardo, D.; Cossy, J. *Synlett* **2007**, 263–267 ; (b) Déchamps, I.; Gomez Pardo, D.; Cossy, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 77, 4224–4234 ; (c) Anxionnat, B.; Robert, B.; George, P.; Ricci, G.; Perrin, M.-A.; Gomez Pardo, D.; Cossy, J. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 6087–6099 ; (d) Orliac, A.; Routier, J.; Burgat Charvillon, F.; Sauer, W. H. B.; Bombrun, A.; Kulkarni, S. S.; Gomez Pardo, D.; Cossy, J. *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 3813–3824.

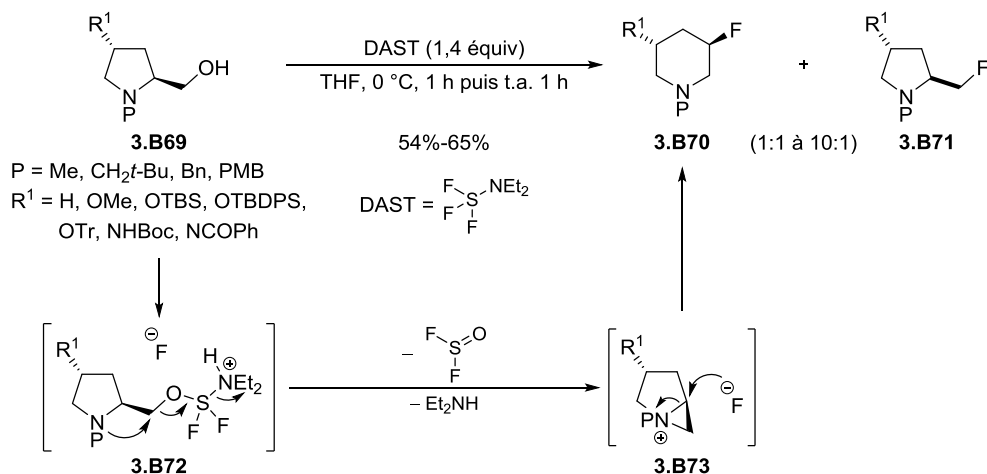


Schéma 133

Il a également été observé que cette réaction pouvait conduire exclusivement à des pipéridines fluorées lorsque le groupement protecteur de l'azote ou les substituants présents sur les prolinols de départ étaient bien choisis. Lorsque l'atome d'azote des prolinols est protégé par le groupement très encombrant trityle (-CPh₃) (Schéma 134, éq 1) ou lorsqu'un substituant a été placé en position C2 (Schéma 134, éq 2), seules les pipéridines **3.B75** et **3.B77** ont été obtenues.

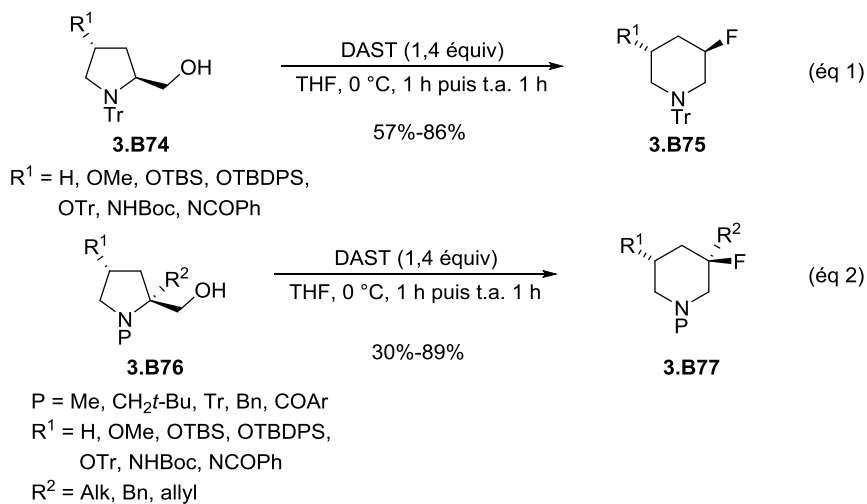


Schéma 134

Une réaction d'agrandissement de cycle permettant d'accéder à des pipéridines 3-azotées, en remplaçant les ions fluorures par des ions azotures, a également été développée

au laboratoire.¹⁴² Cette méthode a permis de réaliser la synthèse des azides optiquement actifs **3.B79** et **3.B80** à partir des prolinols **3.B78** avec de bons rendements et des sélectivités variables, en faveur du produit d'agrandissement de cycle (Schéma 135). La réaction passe par l'aziridinium **3.B82**, analogue de l'aziridinium **3.B73** (cf. Schéma 133). L'anion tétrafluoroborate (BF_4^-) n'étant pas nucléophile, les azotures présents dans le milieu réactionnel peuvent aisément réagir avec l'aziridinium **3.B82** pour donner les produits **3.B79** et **3.B80**. Remarquons qu'il est possible d'obtenir uniquement les pipéridines **3.B79** en partant des prolinols *N*-tritylés ou *N*-benzylés **3.B78** possédant des substituants encombrants (sélectivité **3.B79/3.B80** = 100:0 pour P = Tr, R = OTBDPS ; P = Bn, R = NBn_2 ou NHTr).

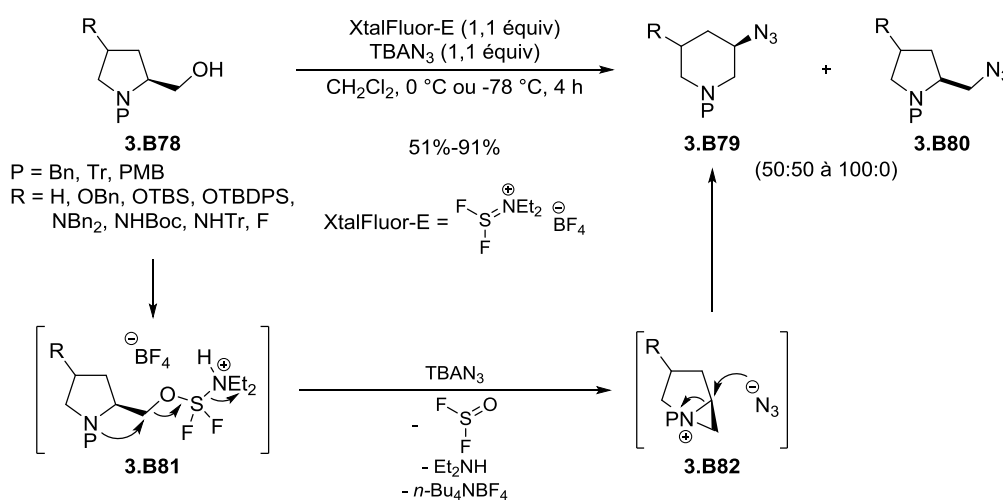


Schéma 135

Ces réactions d'agrandissement de cycle de prolinols sont intéressantes car elles permettent d'obtenir des pipéridines fonctionnalisées en position C3 sous contrôle cinétique, avec des sélectivités qui dépendent de l'encombrement stérique des substituants présents dans le prolinol de départ. Ces méthodes restent cependant limitées à l'obtention de pipéridines fluorées ou azotées.

Le groupe de Charette¹⁴³ a développé des conditions réactionnelles permettant d'accéder, par agrandissement de cycle de prolinols insaturés, à des pipéridines fonctionnalisées en position C3 par des groupements carbonés, azotés, oxygénés, soufrés ou par un deutérium. La réaction se déroule en deux temps : la réaction des prolinols **3.B83** avec l'anhydride triflique et le 1,8-bis(diméthylamino)naphthalène (éponge à proton) permet, dans un premier temps, de

¹⁴² (a) Cochi, A.; Gomez Pardo, D.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4442–4445 ; (b) Cochi, A.; Gomez Pardo, D.; Cossy, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2023–2040.

¹⁴³ Jarvis, S. B. D.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3830–3833.

forcer la formation des aziridiniums **3.B86** qui sont stables dans ces conditions grâce au caractère peu nucléophile des ions triflates et peuvent ensuite réagir avec un nucléophile. Il est important de constater que cette réaction conduit exclusivement aux pipéridines **3.B84**. Les auteurs mentionnent que cette sélectivité pourrait être due à l'activation de la position la plus substituée de l'aziridinium du fait de la présence de l'insaturation, qui jouerait un rôle de groupement directeur.

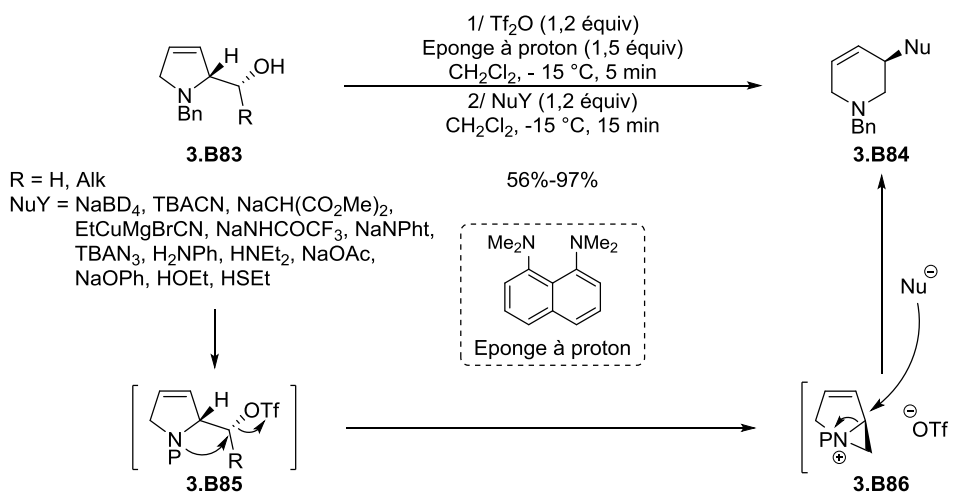


Schéma 136

Les conditions de cet agrandissement de cycle ont été reprises au laboratoire¹⁴⁴ et appliquées aux prolinols trifluorométhylés en positions C6, **3.B87**. Elles ont conduit avec de bons rendements aux 2-trifluoropipéridines 3-fonctionnalisées, **3.B88** (Schéma 137). Comme dans l'exemple précédent, l'aziridinium **3.B90** n'est pas attaqué par les ions triflates mais par un nucléophile externe. La sélectivité de la réaction s'explique par la présence du groupement trifluorométhyle, très électroattracteur, qui joue le rôle de groupement directeur en rendant très électrophile l'atome de carbone le plus substitué de l'aziridinium. Comme dans les cas étudiés précédemment, l'agrandissement des prolinols **3.B87** est totalement stéréosélectif. Il a ainsi été possible d'obtenir les pipéridines **3.B92**, diastéréoisomères des pipéridines **3.B88**, en réalisant l'agrandissement de cycle à partir des prolinols **3.B91**, diastéréoisomères de **3.B87**.

¹⁴⁴ Riota, S.; Orliac, A.; Antoun, Z.; Bidault, R.; Gomez Pardo, D.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2916–2919.

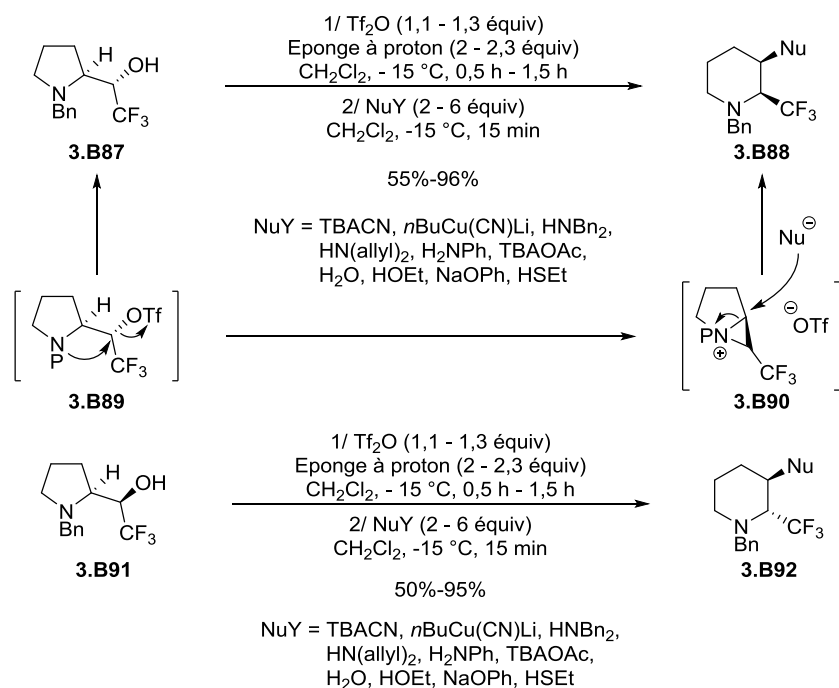


Schéma 137

En résumé, les agrandissements de pyrrolidines 2-halométhylées et de prolinols réalisés sous contrôle thermodynamique permettent d'accéder facilement et avec de bons rendements à des pipéridines 3-halogénées ou 3-hydroxylées. Les agrandissements réalisés sous contrôle cinétique donnent accès à une variété de pipéridines fonctionnalisées en position C3 mais celles-ci sont souvent obtenues en mélange avec la pyrrolidine substituée. Les proportions "produit d'agrandissement/produit de substitution" dépendent fortement de la nature du nucléophile employé. La sélectivité des agrandissements sous contrôle cinétique peut être améliorée en faveur du produit agrandi en utilisant des substrats contenant des substituants encombrants ou des fonctions jouant le rôle de groupement directeur.

IV. Comparaison avec notre résultat préliminaire

La réaction d'agrandissement de cycle que nous avons observée a été réalisée à partir de la *N*-tosyl-2-iodométhylpyrrolidine **3.8** et a fourni la *N*-tosyl-3-fluoropipéridine **3.9** ainsi que la *N*-tosyl-2-fluorométhylpyrrolidine **3.10** dans des proportions de 90:10 en faveur de la pipéridine **3.9** (Schéma 138). Nous pouvons supposer que la réaction entre **3.8** et le fluorure d'argent conduirait à la formation de l'aziridinium **3.11** qui serait ensuite piégé par un ion fluorure. Le fluor n'étant pas nucléofuge, il n'est pas possible d'envisager le retour en arrière

des composés **3.9** ou **3.10** vers la formation de l'aziridinium et la réaction serait donc sous contrôle cinétique. La formation de **3.11** peut cependant être mise en doute, la présence du groupement tosylo substitué sur l'atome d'azote pouvant diminuer considérablement le caractère nucléophile de celui-ci.

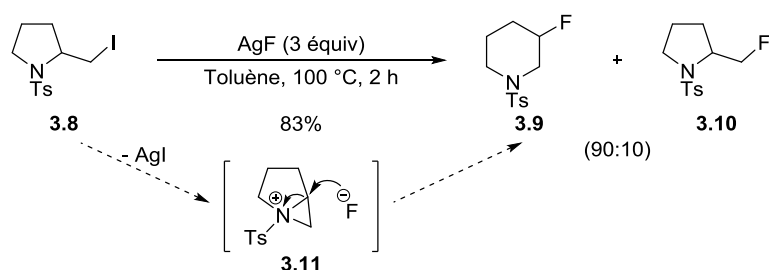


Schéma 138

Il est intéressant de remarquer que malgré l'absence de substituant sur la pyrrolidine **3.8**, le produit d'agrandissement **3.9** a été le produit majoritairement obtenu contrairement aux résultats reportés dans la bibliographie sur les agrandissements de cycle de pyrrolidines sous contrôle cinétique. La sélectivité de la réaction est probablement influencée par la présence du groupement tosylo. Notons par ailleurs qu'il n'existe à ce jour, à notre connaissance, aucune réaction d'agrandissement de cycle réalisée à partir de composés *N*-sulfonylés. C'est pourquoi nous avons souhaité explorer plus avant le potentiel de cette réaction d'agrandissement de cycle de pyrrolidines *N*-tosylées 2-iodométhylées.

V. Résultats et discussion

V.1. Passage par un aziridinium

Le passage par l'aziridinium **3.11** permettrait d'expliquer la formation de **3.9** à partir de **3.8**. Cependant, en raison du caractère peu nucléophile du sulfonamide présent dans **3.8**, un autre mécanisme faisant intervenir des espèces carbocationiques peut également être envisagé. La réaction entre le fluorure d'argent et l'atome d'iode de **3.8** pourrait conduire à la formation d'iodure d'argent (AgI) et du carbocation primaire **3.12**, qui se réarrangerait rapidement pour donner le carbocation secondaire **3.13** plus stable (Schéma 139). Le carbocation **3.13** serait ensuite piégé par l'ion fluorure pour conduire à la piperidine substituée en position C3 **3.9**.

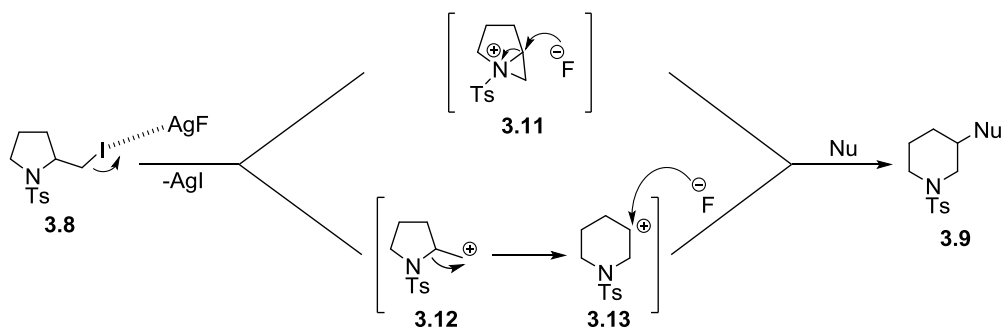


Schéma 139

Afin de vérifier si l'agrandissement de **3.8** en présence de fluorure d'argent passait effectivement par l'aziridinium intermédiaire **3.11** ou non, la *N*-tosyl-2-iodométhylpyrrolidine énantiomériquement enrichie (–)-**3.8** a été préparée. La synthèse de (–)-**3.8** a été réalisée à partir de l'énantiomère (*S*) du prolinol (+)-**3.14** qui a conduit après tosylation sélective au sulfonamide (–)-**3.15** avec un rendement de 60% (Schéma 140). L'iodation de (–)-**3.15** par le diiode, en présence de triphénylphosphine, a permis d'isoler la pyrrolidine souhaitée (–)-**3.8** avec un rendement de 72% et un excès énantiomérique supérieur à 99%.¹⁴⁵

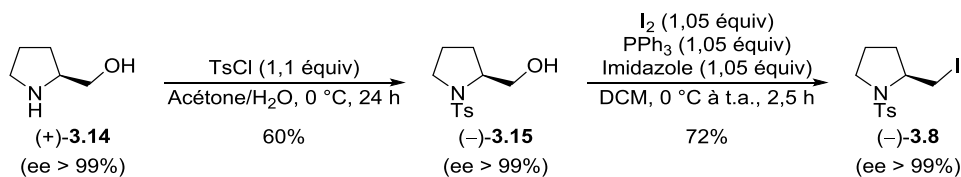


Schéma 140

La pyrrolidine (–)-**3.8** a été soumise aux conditions d'agrandissement de cycle en présence de fluorure d'argent. Dans ces conditions, la pipéridine 3-fluorée (+)-**3.9** a bien été obtenue et isolée, en mélange inséparable avec la pyrrolidine (–)-**3.10** dans des proportions 90:10 en faveur de (+)-**3.9**, avec un rendement global de 82% (Schéma 141). Des échantillons analytiques de (+)-**3.9** et de (–)-**3.10** ont pu être isolés ce qui a permis de vérifier qu'il n'y avait pas érosion de l'excès énantiomérique lors de la réaction.¹⁴⁵ Ce résultat montre que l'agrandissement de la pyrrolidine **3.8** passe effectivement par la formation de l'aziridinium intermédiaire **3.11**.

¹⁴⁵ Déterminé par SFC chirale. Conditions : colonne OD-H, CO₂ (supercritique)/*i*PrOH = 95:5, 100 bars, 3 mL/min.

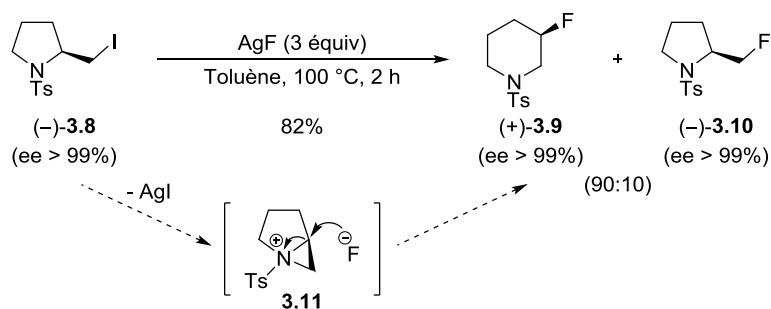


Schéma 141

La présence du groupement *N*-tosyle ne semble donc pas gêner la formation de l'aziridinium **3.11**. Ceci pourrait être expliqué par l'affinité importante des sels d'argent vis-à-vis des atomes d'halogène et en particulier de l'iode. Cette affinité pourrait rendre le carbone substitué par l'atome d'iode de **3.8** suffisamment électrophile pour permettre à l'azote, peu nucléophile, de réaliser une attaque nucléophile et de former l'aziridinium **3.11**. Notons, par ailleurs, que la formation d'aziridiniums *N*-tosylés par attaque nucléophile d'un sulfonamide a déjà été postulée.¹⁴⁶

V.2. Agrandissement de pyrrolidines en deux temps

Le passage par un aziridinium étant établi, nous avons souhaité voir si la pyrrolidine (–)-**3.8** pouvait être agrandie en pipéridine, sous contrôle cinétique, en présence de différents types de nucléophiles et avec la même sélectivité que celle observée lors de l'obtention de (+)-**3.9**. Dans cette optique, et en nous inspirant des travaux décrits sur les agrandissements de cycle,^{116,140,143,144} nous avons envisagé une réaction d'agrandissement en deux temps. Lors d'une première étape, la réaction de (–)-**3.8** avec un sel d'argent contenant un anion non nucléophile permettrait de former l'aziridinium **3.16**. Puis, dans un deuxième temps, l'ouverture dans des conditions cinétiques de **3.16** par un nucléophile permettrait d'obtenir le composé agrandi **3.17** et/ou le composé substitué **3.18**.

¹⁴⁶ (a) de Haro, T.; Nevado, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 906–910 ; (b) Kong, W.; Feige, P.; de Haro, T.; Nevado, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2469–2473.

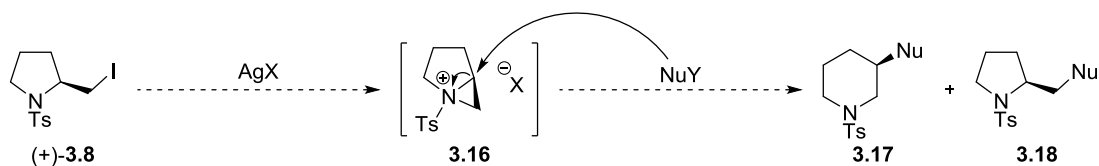


Schéma 142

Un premier essai a été réalisé en mettant en jeu l'hexafluoroantimonate d'argent (AgSbF_6) pour former l'aziridinium et en utilisant le méthanol (MeOH) comme nucléophile. Le substrat **3.8** a été mis en réaction avec 1,5 équivalents d' AgSbF_6 dans le toluène à -15°C . Le suivi par CCM de la disparition de **3.8** a montré que la conversion complète était atteinte après 2 h de réaction (Schéma 143). Le MeOH (2,5 équiv) a ensuite été ajouté au milieu réactionnel et la réaction a été poursuivie à température ambiante. Dans ces conditions, les produits attendus **3.19** et **3.20**, dans lesquels un groupement méthoxy a été introduit, ont été obtenus et isolés en mélange inséparable avec un rendement global modeste de 32% et une sélectivité intéressante de 90:10 en faveur du produit d'agrandissement **3.19**. Signalons que cette réaction a conduit à d'autres composés tels que les produits hydroxylés **3.21** et **3.15**, qui ont été obtenus en mélange inséparable dans des proportions similaires de 90:10 en faveur du produit agrandi et avec un rendement global de 9%, et également le dimère **3.22** (isolé avec un rendement de 5%) et le composé **3.23** (observé à l'état de traces).

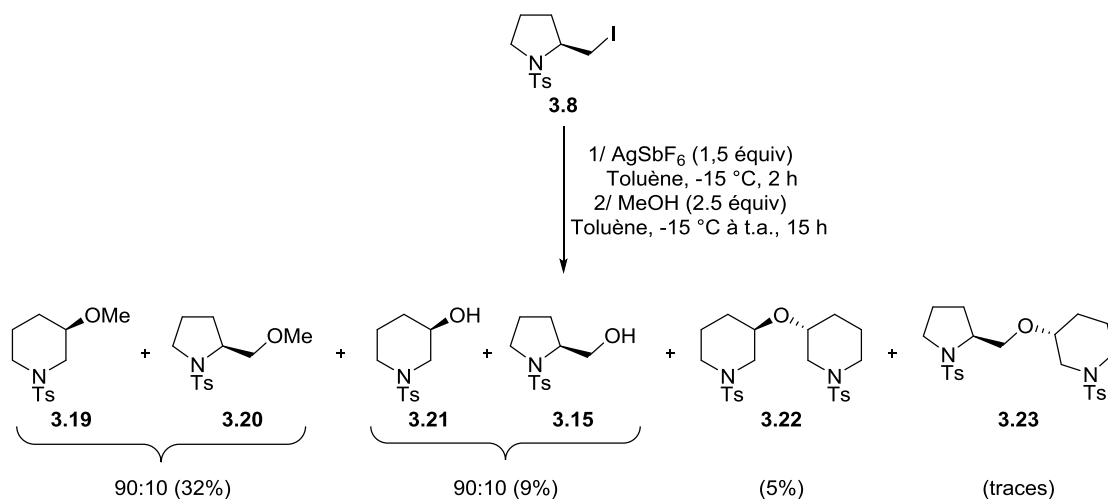


Schéma 143

La formation des produits **3.21** et **3.15** semble être due à l'ouverture de l'aziridinium **3.24** par de l'eau présente dans le milieu réactionnel. Il est intéressant de noter que cette réaction secondaire avec l'eau s'effectue avec une sélectivité en faveur du produit d'agrandissement de

cycle similaire à celle observée avec le méthanol. Les produits **3.22** et **3.23** proviennent vraisemblablement d'une réaction entre l'aziridinium **3.24** et l'alcool **3.21** préalablement formé.

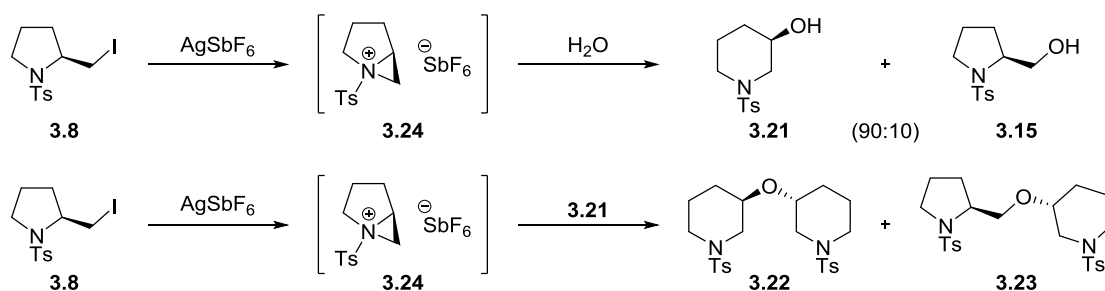


Schéma 144

La présence d'eau dans le milieu réactionnel pourrait provenir de l'utilisation de sels d'argent qui sont des entités très hygroscopiques. Cependant, dans des conditions les plus anhydres possibles (utilisation de toluène distillé sur CaH_2 , méthanol distillé sur magnésium, séchage sous vide d' AgSF_6), la formation des composés **3.21**, **3.15**, **3.22** et **3.23** n'a pas pu être évitée. Signalons qu'un essai a été réalisé en présence de tamis moléculaire 3 Å pour tenter de limiter la formation de ces produits, mais, dans ces conditions, la réaction a été totalement inhibée.

Un essai réalisé dans des conditions anhydres, en utilisant le dichlorométhane comme solvant à la place du toluène, a permis de réduire considérablement les temps de réaction. La formation de l'aziridinium **3.24** était complète après seulement 5 min de réaction à -15 °C et la réaction a été stoppée 15 min après l'ajout du méthanol (Schéma 145). Dans ces conditions, les produits **3.19-3.21**, **3.15**, **3.22** et **3.23** ont été obtenus, comme dans l'essai précédent, mais avec des rendements globaux plus importants. Les composés **3.19** et **3.20** ont été isolés en mélange, avec un rendement de 44% et toujours dans des proportions de 90:10 ; les composés hydroxylés **3.21** et **3.15** ont été isolés avec 35% de rendement et des proportions similaires de 90:10, le dimère **3.22** a été isolé avec un rendement de 11% et **3.23** a été observé à l'état de traces.

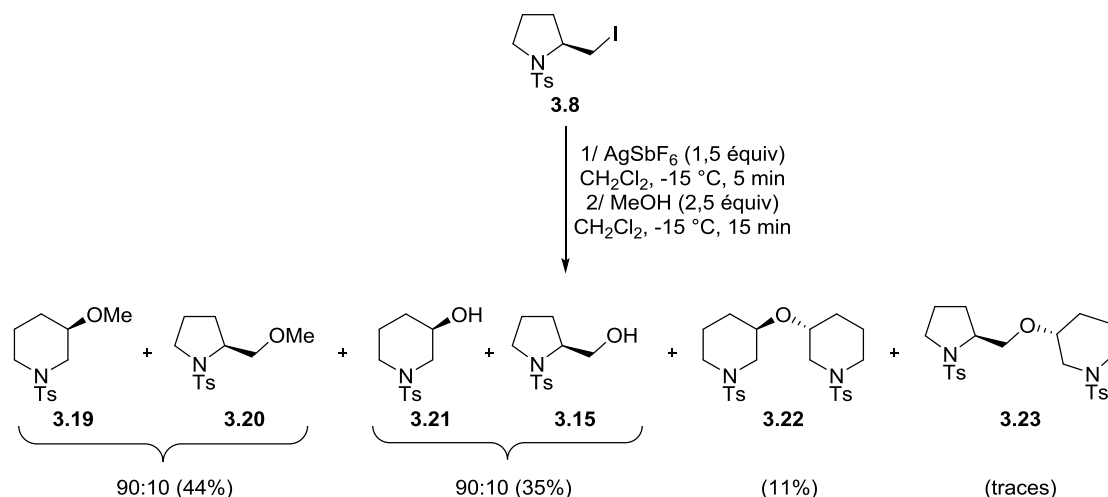
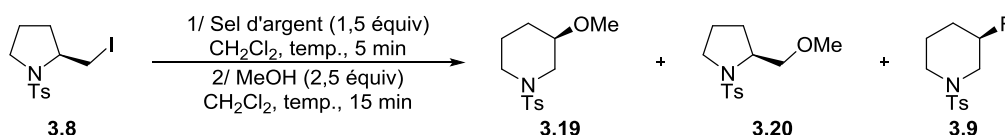


Schéma 145

Pour tenter d'améliorer le rendement en produits méthoxylés **3.19** et **3.20**, un screening de sels d'argent a été réalisé. Afin d'éviter la présence d'eau dans le milieu réactionnel, les différents sels d'argent utilisés ont été préalablement séchés sous vide. Les résultats obtenus sont résumés dans le Tableau 20.

L'entrée 1 du Tableau 20 rappelle le rendement de 44% obtenu avec l'hexafluoroantimonate d'argent. Lorsque le nitrate d'argent (AgNO_3) a été utilisé, aucune conversion de la pyrrolidine **3.8** n'a été observée (Tableau 20, entrée 2). Une nette amélioration a été observée lors d'un essai mettant en jeu l'hexafluorophosphate d'argent (AgPF_6) (Tableau 20, entrée 3). Dans ces conditions, les produits attendus **3.19** et **3.20** ont été obtenus avec un rendement global de 85% et seules des traces des différents sous-produits **3.21**, **3.15**, **3.22** et **3.23** ont été observées. Un essai réalisé en présence de tétrafluoroborate d'argent (AgBF_4) a également permis de réduire la formation des sous-produits **3.21**, **3.15**, **3.22** et **3.23** à l'état de traces mais une chute du rendement global en produits **3.19** et **3.20** à 45% a été constatée (Tableau 20, entrée 4). Ce faible rendement est dû à la formation d'un autre produit, la pipéridine fluorée **3.9**, qui a été isolée avec un rendement de 51%. Ce produit est vraisemblablement issu du transfert d'un ion fluorure provenant de l'anion BF_4^- vers l'aziridinium. Pour tenter d'inhiber cette réaction secondaire, la température a été abaissée à $-40 \text{ }^\circ\text{C}$ (Tableau 20, entrée 5). Dans ces conditions, la formation du produit **3.9** n'a pas été observée et les produits souhaités **3.19** et **3.20** ont été obtenus et isolés avec 84% de rendement. Il est important de remarquer que les proportions en produit **3.19** et **3.20**, obtenues à l'issue de ces différents essais, ne semblent pas avoir été influencées par la nature des sels d'argent employés.



Entrée	Sel d'argent	Température	Proportions 3.19/3.20	Rdt en 3.19 + 3.20
1	AgSbF ₆	-15 °C	90:10	44%
2	AgNO ₃	-15 °C	-	0%
3	AgPF ₆	-15 °C	90:10	85%
4	AgBF ₄	-15 °C	90:10	45% ^a
5	AgBF ₄	-40 °C	90:10	84%

^a Le composé **3.9** a été isolé avec un rendement de 51%.

Tableau 20

Deux ensembles de conditions réactionnelles se dégagent de ces différents essais : d'une part, l'utilisation d'AgPF₆ (1,5 équiv) à -15 °C (Conditions A) et d'autre part, l'emploi d'AgBF₄ (1,5 équiv) à -40 °C (Conditions B). Ces deux types de conditions réactionnelles ont été retenus pour étudier le champ d'application de l'agrandissement de cycle de **3.8** en présence de sel d'argent.

V.3. Champ d'application

V.3.1. Variation du nucléophile

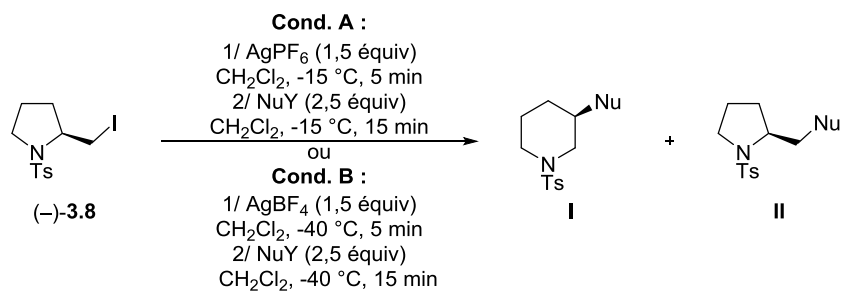
La pyrrolidine (–)-**3.8** a été engagée dans une série d'agrandissement de cycle sous contrôle cinétique en présence de différents nucléophiles. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le Tableau 21.

Pour confirmer la réactivité des nucléophiles hydroxylés, l'alcool benzylique a été mis en réaction avec (–)-**3.8**, en présence d'AgPF₆ (Conditions A), ce qui a conduit aux produits attendus **3.25** et **3.26** qui ont été isolés en mélange inséparable dans des proportions de 95:5 en faveur du produit d'agrandissement de cycle **3.25**, avec un rendement global de 85% (Tableau 21, entrée 1). Cet essai confirme que notre méthode permet d'accéder à des pipéridines éthérées en position C3.

Des nucléophiles azotés ont également été utilisés. Un essai en présence de dibenzylamine (Bn₂NH) a été réalisé dans les Conditions A (Tableau 21, entrée 2). Cet essai a

conduit aux produits d'agrandissement **3.27** et de substitution **3.28** attendus qui ont été isolés en mélange et avec des impuretés que nous ne sommes pas parvenus à séparer et identifier. Les composés **3.27** et **3.28** ont été obtenus dans des proportions de 65:35 en faveur de **3.27** avec un rendement global inférieur à 69% (présence d'impuretés). Cet essai a été repris avec AgBF₄ dans les Conditions B afin de voir si la formation d'impuretés pouvait être évitée (Tableau 21, entrée 2). Dans ces conditions, une sélectivité similaire en faveur de **3.27** est obtenue mais les mêmes impuretés sont toujours présentes. La morpholine **3.29** a également été utilisée comme nucléophile (Tableau 21, entrée 3). Dans les Conditions A, un mélange des produits attendus **3.30** et **3.31** a été obtenu et isolé avec un rendement global modeste de 35% et une sélectivité faible de 60:40 en faveur de **3.30**. Notons que, dans ces conditions, il y a également formation de morpholine *N*-tosylée **3.32**, isolée avec un rendement de 33%, ainsi que des produits hydroxylés **3.21** et **3.15**, obtenus en proportions 90:10 avec 25% de rendement. Etant donné que la réaction a été conduite en conditions anhydres (tous les solvants et réactifs ont été distillés ou séchés sous vide), la formation des produits **3.21** et **3.15** pourrait prendre place lors de l'hydrolyse du milieu réactionnel, par réaction de l'eau ajoutée sur l'aziridinium encore présent. Lorsque l'azoture de tétrabutylammonium (TBAN₃) a été employé dans les Conditions B, les produits attendus **3.33** et **3.34** ont été isolés dans des proportions de 80:20 en faveur de l'agrandissement de cycle et avec un rendement de 80% (Tableau 21, entrée 4).

Nous avons également souhaité voir s'il était possible de former des liaisons carbone-carbone lors de l'agrandissement de **3.8**. L'allyltriméthylsilane a été employé en tant que nucléophile dans un essai réalisé dans les Conditions A (Tableau 21, entrée 5). A l'issue de cet essai, les composés souhaités **3.36** et **3.37** inséparables ont été obtenus et isolés dans des proportions de 65:35, avec un rendement global de 35%. Les produits hydroxylés **3.21** et **3.15** ont été les produits majoritairement obtenus mais n'ont pas été isolés. Leur formation résulte là encore probablement de l'ajout d'eau lors du traitement de la réaction alors que l'aziridinium n'aurait pas totalement réagi avec l'allyltriméthylsilane. Cependant, un autre essai, réalisé dans les mêmes conditions mais en ajoutant davantage d'allyltriméthylsilane (3 équiv) et en prolongeant le temps de réaction (1 h à -15 °C) a donné un rendement moins important en composés **3.36** et **3.37** (26%). Par ailleurs, lorsque la réaction a été mise en œuvre dans les Conditions B, seules des traces des composés **3.36** et **3.37** ont été observées (Tableau 21, entrée 5).



Entrée	Nucléophile	Produits obtenus	Conditions, Proportions I/II (Rdt I + II)
1	BnOH	 3.25 3.26	Cond. A 95:5 (85%)
2	Bn ₂ NH	 3.27 3.28 + impuretés	Cond. A 65:35 (< 69%) Cond. B 65:35 (< 88%)
3	 3.29	 3.30 3.31 3.32 + 3.21 + 3.15	Cond. A 3.30/3.31 = 60:40 (35%) 3.32 (33%) 3.21/3.15 = 90:10 (25%)
4	TBAN ₃	 3.33 3.34	Cond. B 80:20 (80%)
5	 3.35	 3.36 3.37 + 3.21 + 3.15	Cond. A 3.36/3.37 = 65:35 (26%) 3.21/3.15 = Non déterminé Cond. B Traces

Tableau 21

Les résultats obtenus permettent de montrer que l'agrandissement de cycle de la pyrrolidine 2-iodométhylée *N*-tosylée **3.8** permet d'accéder à des pipéridines fonctionnalisées en position C3 par des groupements carbonés, azotés ou oxygénés avec des rendements modestes à très bons et de bonnes sélectivités.

V.3.2. Cas des énolates et alcoolates de sodium

Pour introduire d'autres fonctionnalités par création d'une liaison carbone-carbone lors de l'agrandissement de cycle de **3.8**, nous avons souhaité examiner la réactivité de l'énolate de sodium du malonate de diéthyle. Cet énolate a été préparé par déprotonation à l'aide de NaH dans le THF avant d'être ajouté en solution sur l'aziridinium **3.42** (Schéma 146). Dans ces conditions, ce ne sont pas les produits d'addition du malonate qui ont été obtenus mais les composés **3.40** et **3.41** qui ont été isolés avec 69% de rendement global et dans des proportions de 90:10 en faveur de la pipéridine **3.41**.

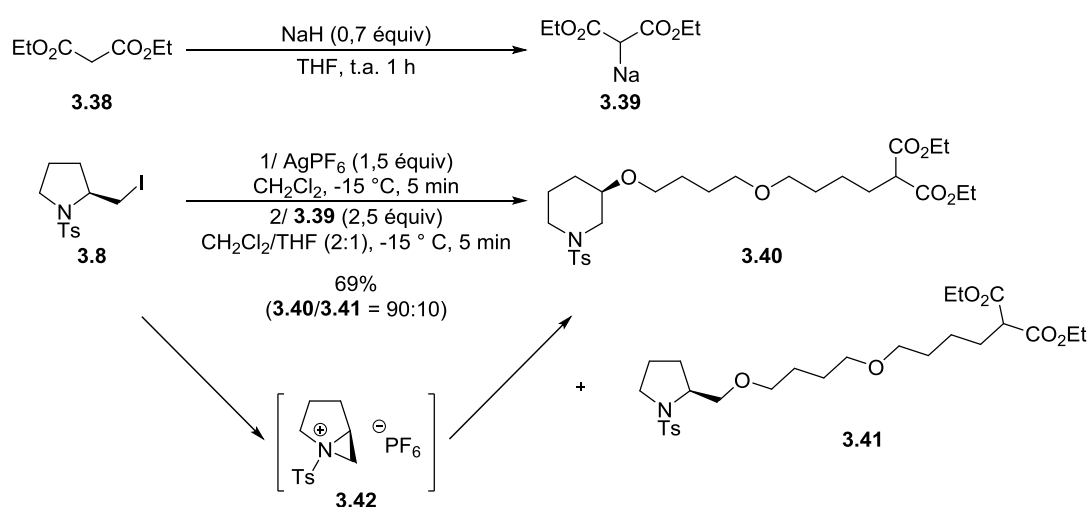


Schéma 146

Les composés **3.40** et **3.41** sont a priori issus d'une réaction à laquelle ont pris part l'aziridinium **3.42**, deux molécules de THF et l'énolate **3.39** ce qui semble montrer que l'aziridinium **3.42** est si électrophile qu'il est capable de réagir avec des espèces très peu nucléophiles comme le THF (Schéma 147). Une première molécule de THF ouvrirait l'aziridinium **3.42**, une seconde molécule de THF réaliserait l'ouverture de la première, et l'énolate viendrait piéger l'intermédiaire résultant en faisant l'ouverture de la deuxième unité de THF. Bien que cette hypothèse semble très vraisemblable, une autre hypothèse selon laquelle une activation du THF par les sels AgPF₆ et une réaction de l'énolate **3.39** sur ce dernier conduirait à l'alcoolate d'argent **3.43** qui pourrait ensuite réagir avec l'aziridinium, ne peut pas être exclue.

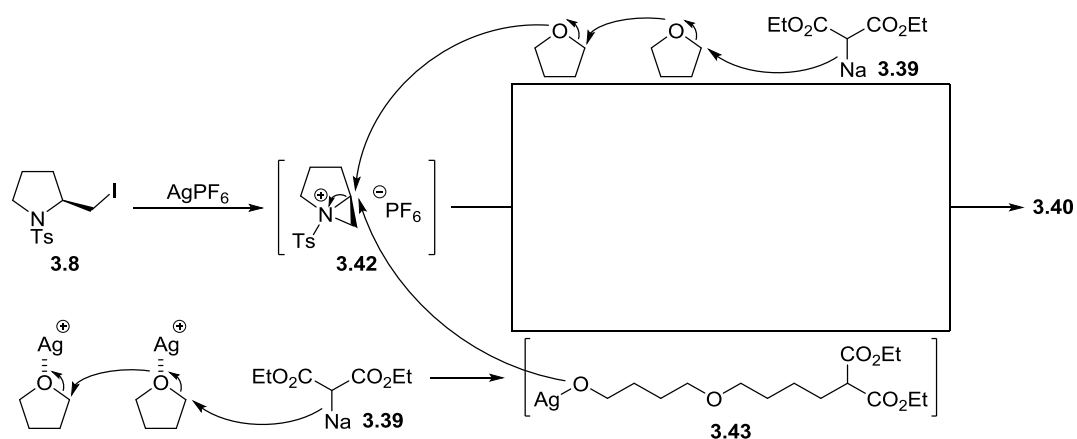


Schéma 147

Signalons que de manière surprenante, un résultat analogue a été obtenu lorsque le phénate de sodium **3.45**, préparé par déprotonation du phénol **3.44** dans le THF, a été mis en réaction avec l'aziridinium **3.42**. Les produits **3.46** et **3.47**, dans lesquels ont été introduites deux unités THF, ont été obtenus et isolés dans des proportions de 90:10 en faveur de la pipéridine **3.46** et avec un rendement global de 51%. La formation des produits **3.46** et **3.47** peut être expliquée par les mêmes hypothèses que celles formulées pour expliquer la formation des produits **3.40** et **3.41**.

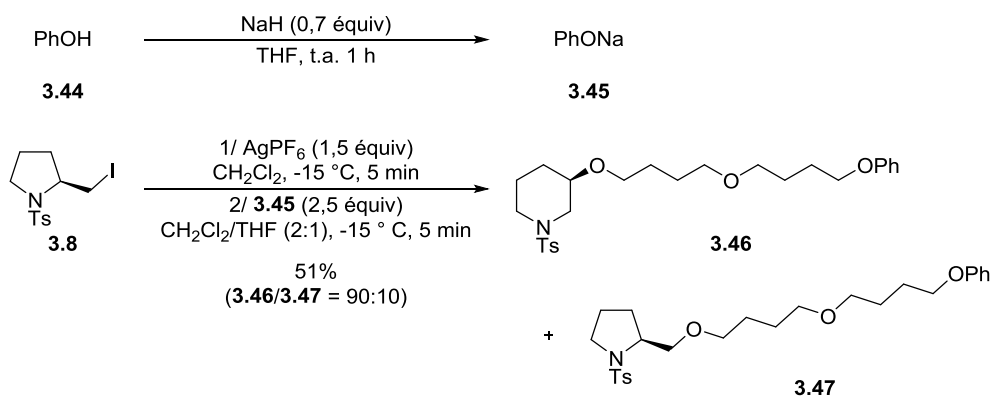


Schéma 148

Pour pouvoir réaliser l'agrandissement de cycle de **3.8** à l'aide de l'énolate **3.39** ou du phénate **3.45**, ces essais ont été repris en préparant les dérivés nucléophiles dans le toluène au lieu du THF. Cependant, la réaction d'agrandissement en présence de l'énolate **3.39**, préparé dans le toluène, n'a pas conduit aux composés attendus **3.48** et **3.49** et seule la formation des produits hydroxylés **3.21** et **3.15** a été observée (Schéma 149).

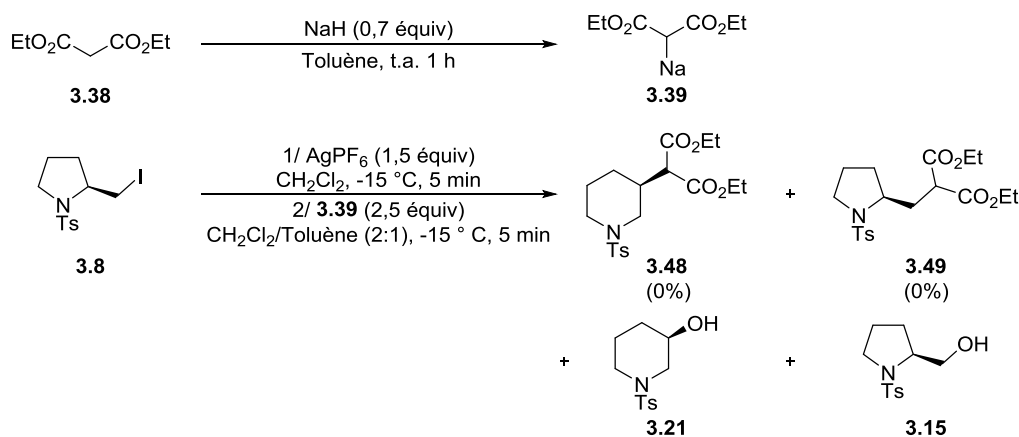


Schéma 149

Lorsque le phénate de sodium, préparé dans le toluène, a été utilisé dans les mêmes conditions, les produits attendus **3.50** et **3.51** ont été obtenus et isolés en mélange dans des proportions de 85:15 et avec un faible rendement global de 26%, les produits **3.21** et **3.15** étant les produits majoritairement obtenus (Schéma 150).

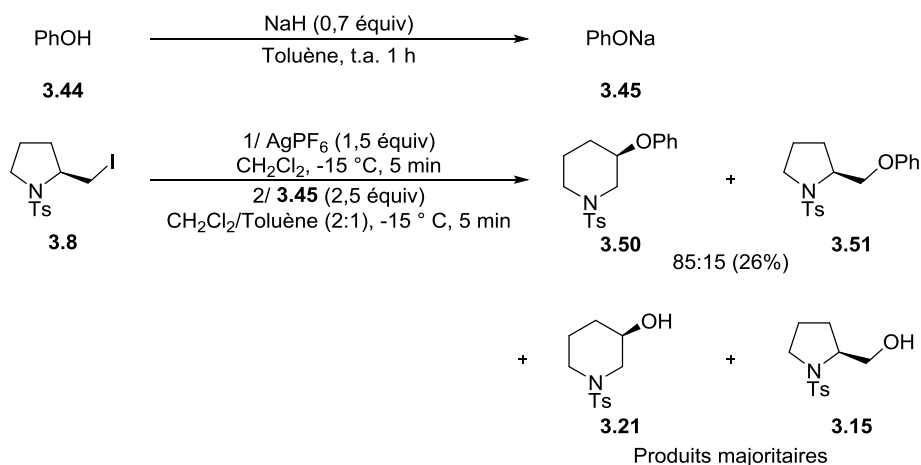


Schéma 150

Compte tenu des résultats observés avec l'anion sodé du malonate d'éthyle ou le phénate de sodium, préparés dans le toluène, nous avons émis l'hypothèse que les produits **3.50** et **3.51** pourraient être issus de l'ouverture de l'aziridinium, formé à partir de **3.8**, non pas par le phénate mais directement par le phénol, introduit en excès lors de la préparation de la solution de phénate de sodium utilisée. Afin de vérifier si le phénol était suffisamment nucléophile pour pouvoir réagir avec l'aziridinium lors de l'agrandissement de cycle de **3.8**, nous avons effectué un essai en employant directement le phénol comme nucléophile (Schéma 151). Dans ces conditions, les produits **3.50** et **3.51** ont bien été obtenus et ils ont été isolés en

mélange, dans les mêmes proportions que celles obtenues précédemment (85:15) et avec un rendement global de 52%. La formation des produits **3.21** et **3.15** n'a cependant pas pu être évitée lors de cet essai et ces composés ont été isolés avec un rendement global de 36% dans des proportions de 90:10.

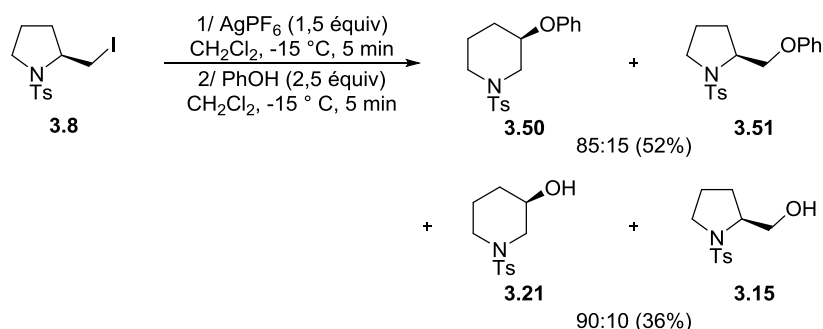


Schéma 151

Notons que ces résultats semblent montrer que les nucléophiles sous la forme de sels de sodium ne réagissent pas avec l'aziridinium formé à partir de la pyrrolidine **3.8**. En revanche, il convient de constater que des espèces peu nucléophiles telles que le THF et le phénol sont capables de réagir avec l'aziridinium pour conduire aux produits d'agrandissement de cycle de **3.8**, avec de bonnes sélectivités dans chaque cas et des rendements corrects.

V.3.3. Cas particulier d'AgBF₄

Il a été constaté (Tableau 20, entrée 4) que l'utilisation de tétrafluoroborate d'argent à -15 °C pour réaliser l'agrandissement de cycle de **3.8**, sous contrôle cinétique, en présence de méthanol conduisait à la pyrrolidine fluorée **3.9** en plus des composés **3.19** et **3.20** issus de l'ouverture de l'aziridinium par le méthanol (Schéma 152). Le produit **3.9** proviendrait *a priori* de l'ouverture de l'aziridinium formé à partir de **3.8** par un ion fluorure provenant de l'anion BF₄⁻ qui jouerait le rôle d'un nucléophile en compétition avec le méthanol.¹⁴⁷ Cependant, il est intéressant de noter que la pipéridine **3.9** a été le seul produit fluoré formé lors de cette réaction et qu'aucune trace de la pyrrolidine 2-fluorométhylée **3.10** n'a été observée.

¹⁴⁷ Le transfert d'un ion fluorure de l'anion BF₄⁻ à des espèces électrophiles a déjà été observé en présence de complexes métalliques très électrophiles. Voir : Reger, D. L.; Watson, R. P.; Gardinier, J. R.; Smith, M. D.; Pellechia, P. *J. Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 10088–10097.

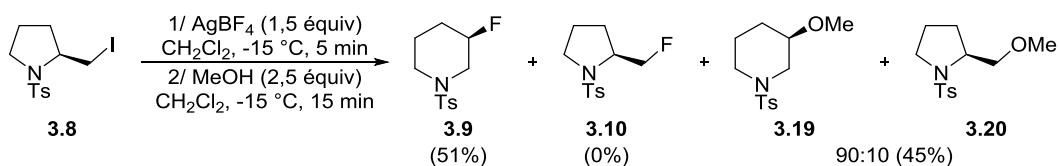


Schéma 152

La sélectivité de l'attaque de l'ion fluorure sur l'aziridinium semble nettement plus importante que celle des autres nucléophiles que nous avons utilisés jusqu'à présent. Pour tenter de tirer parti de cet avantage, nous avons souhaité optimiser les conditions pour augmenter le rendement en produit **3.9**. Une réaction d'agrandissement de **3.8** a été réalisée en présence d'AgBF₄ (1,5 équiv), dans le dichlorométhane sans ajout de nucléophile (Schéma 153). Dans ces conditions, après 1 h de réaction à -15 °C, la pipéridine **3.9** a été obtenue et isolée avec un rendement de 49% et, à nouveau, aucune trace de la pyrrolidine **3.10** n'a été détectée. Notons que cette réaction a fourni par ailleurs un mélange complexe de produits en plus du composé souhaité **3.9**.

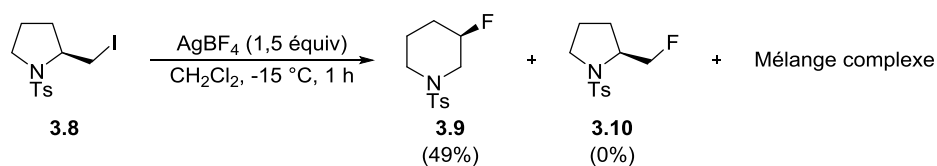


Schéma 153

L'obtention d'un mélange complexe de produits à l'issue du précédent essai pourrait expliquer le modeste rendement en produit **3.9** obtenu (49%). En effet, le transfert d'un ion fluorure de l'anion BF₄⁻ à l'aziridinium **3.52** pourrait induire la formation de trifluoroborane. Ce composé ayant un caractère acide de Lewis très fort, il est possible qu'il soit responsable de la dégradation du produit **3.9** (Schéma 154).

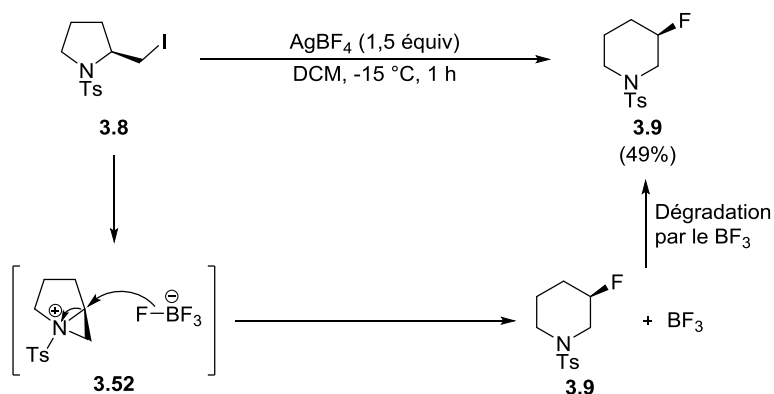


Schéma 154

Nous nous sommes demandés si l'ajout d'un additif tel que l'éther diéthylique (Et₂O), pouvant piéger le BF₃ potentiellement libéré lors de la formation de **3.9**, empêcherait la formation des produits secondaires. Pour tester cette hypothèse, un premier essai a été réalisé en utilisant l'Et₂O en tant que solvant (Schéma 155). Cependant, à l'issue de cette réaction, aucune trace du produit fluoré **3.9** n'a été observée et les produits **3.53** et **3.54** issus de la réaction de l'éther diéthylique sur l'aziridinium ont été obtenus. Ces produits ont été isolés sous la forme d'un mélange inséparable, dans des proportions respectives de 85:15 et avec un excellent rendement global de 98%. Lorsque la quantité d'éther diéthylique a été réduite à 1,5 équivalent, les mêmes produits **3.53** et **3.54** ont été isolés, accompagnés cette fois-ci d'une faible quantité de la pipéridine souhaitée **3.9** (20%).

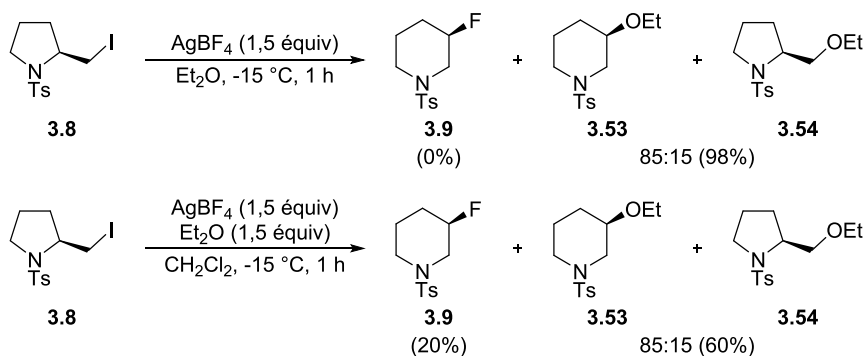


Schéma 155

Suite à ces observations, nous avons décidé de reprendre le premier essai réalisé sans additif (Schéma 153) en réduisant le temps de réaction, espérant ainsi obtenir la pipéridine fluorée **3.9** avec un bon rendement. C'est en réduisant le temps de contact entre la pyrrolidine **3.8** et le tétrafluoroborate d'argent à 0,25 h que la pipéridine 3-fluorée **3.9** a pu être obtenue avec un bon rendement de 83% (Schéma 156).

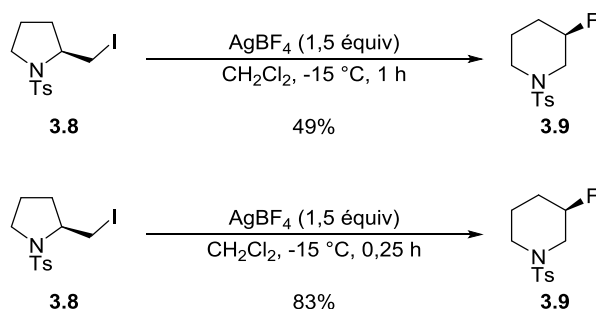


Schéma 156

Ces résultats montrent donc qu'il est possible d'obtenir la pipéridine 3-fluorée **3.9** par agrandissement de la pyrrolidine 2-iodométhylée **3.8** en présence de tétrafluoroborate d'argent avec une sélectivité totale et un bon rendement et que l'aziridinium formé à partir de **3.8** peut aisément réagir avec les éthers.

VI. Conclusion

L'agrandissement de cycle de pyrrolidines *N*-tosylées 2-iodométhylées en présence de sels d'argent permet d'accéder à des pipéridines fonctionnalisées en position C3 par formation d'une liaison carbone-oxygène, carbone-azote, carbone-fluor ou carbone-carbone avec de bonnes sélectivités en faveur du produit d'agrandissement de cycle (Schéma 157). Dans le cas particulier de l'utilisation du tétrafluoroborate d'argent, des pipéridines 3-fluorées ont été obtenues avec une sélectivité totale. A ce jour, 12 produits d'agrandissement de cycle ont été obtenus.

La conservation de l'excès énantiomérique du produit de départ au cours de la réaction nous a permis de montrer que l'agrandissement de cycle passait par un aziridinium intermédiaire. L'aziridinium obtenu à partir de la pyrrolidine *N*-tosylée 2-iodométhylée montre un caractère électrophile très fort qui lui permet de réagir avec des composés éthers ainsi qu'avec l'anion BF_4^- par transfert d'un ion fluorure.

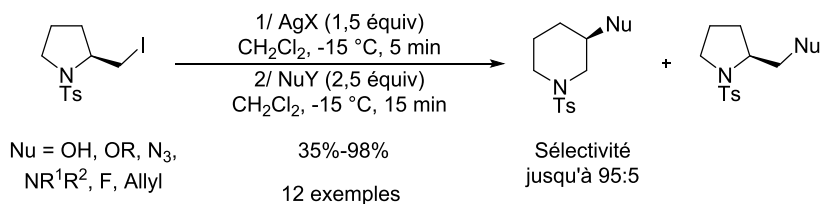


Schéma 157

En termes de perspectives, le champ d'application de la méthode pourrait être étendu en réalisant des agrandissements de cycle à l'aide d'autres nucléophiles tels que des thiols, des cyanures ou encore des composés organométalliques (RMgX, R₂CuLi).

Par ailleurs, nous avons déjà constaté que cette réaction fonctionnait à partir d'oxazinanones iodométhylées, Il serait intéressant de voir si la réaction est applicable à des hétérocycles de différentes tailles et de différentes natures tels que des pipéridines ou des isoxazolidinones iodométhylées.

Conclusion générale

Au cours de nos travaux, nous avons développé une méthode de synthèse d'hétérocycles saturés oxygénés 2-aminométhylés par oxyamination cyclisante de *N*-tosylalcoxyamines *O*-alcénylées catalysée par des complexes de rhodium(III). Cette réaction permet d'accéder à des tétrahydrofuranes et tétrahydropyranes α -aminométhylés ainsi qu'à des plateformes bicycliques intéressantes, présentes dans des composés d'intérêt biologique.

Nous avons également montré qu'il était possible d'accéder à des 3-iodo-1,2-oxazinanones par iodocyclisation des mêmes alcoxyamines insaturées.

Le traitement des oxazinanones ainsi obtenus par du fluorure d'argent nous a permis de mettre en évidence une réaction d'agrandissement de cycle stéréosélective. Suite à ce constat, nous avons développé des conditions réactionnelles permettant de réaliser l'agrandissement de cycle de *N*-tosyl-2-iodométhylpyrrolidines pour obtenir des pipéridines fonctionnalisées en position C3 par des groupements oxygénés, azotés, carbonés et fluorés avec de très bonnes sélectivités.

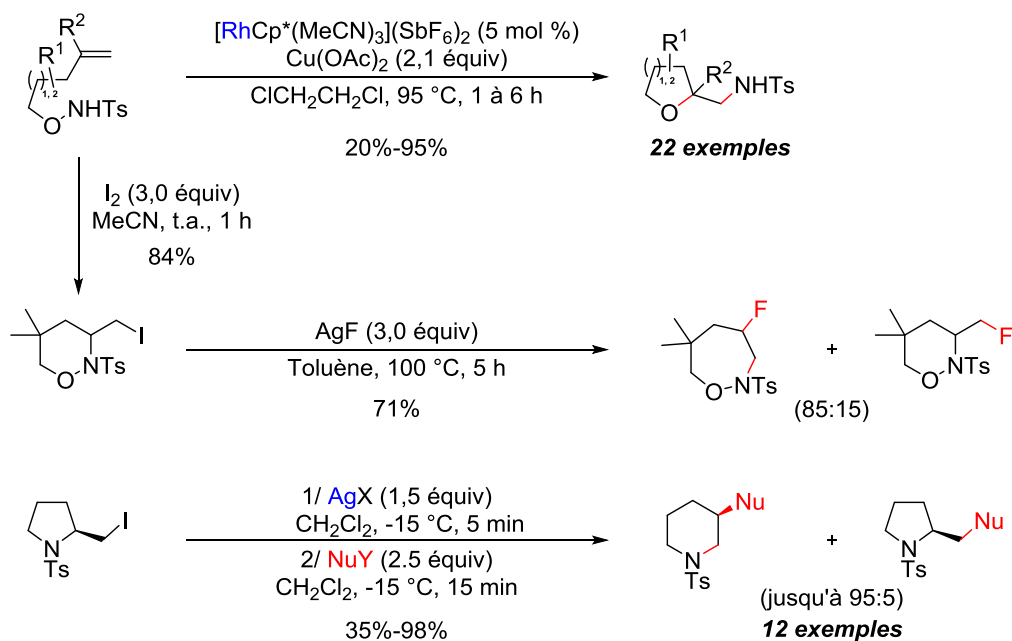


Schéma 158

Annexe

Annexe 1

Synthèse du composé 2.229 :

Le composé **2.229** a été synthétisé en appliquant la séquence alkylation/réduction suivie de la séquence Mitsunobu/déprotection de l'amine/*N*-tosylation à partir de l'isobutyrate de méthyle **2.11**. L'alkylation de **2.11** à l'aide de 3-chloroprop-1-yn-1-ylbenzene en présence de LDA a conduit avec un rendement de 97% à l'ester **A1.1** qui a ensuite été réduit par LiAlH₄ ce qui a mené à l'alcool bis-homopropargylique **A1.2** avec un rendement de 93%. La réaction de l'alcool **A1.2**, dans les conditions de Mitsunobu avec le *N*-hydroxyphtalimide, a permis d'obtenir l'alcoyphtalimide **A1.3** qui a été isolé avec un rendement de 25%. La coupure du phtalimide par l'hydrazine a ensuite conduit à l'alcoxyamine libre **A1.4** (84%) qui a été *N*-tosylée pour fournir le produit **2.229**, isolé avec un rendement de 72%.

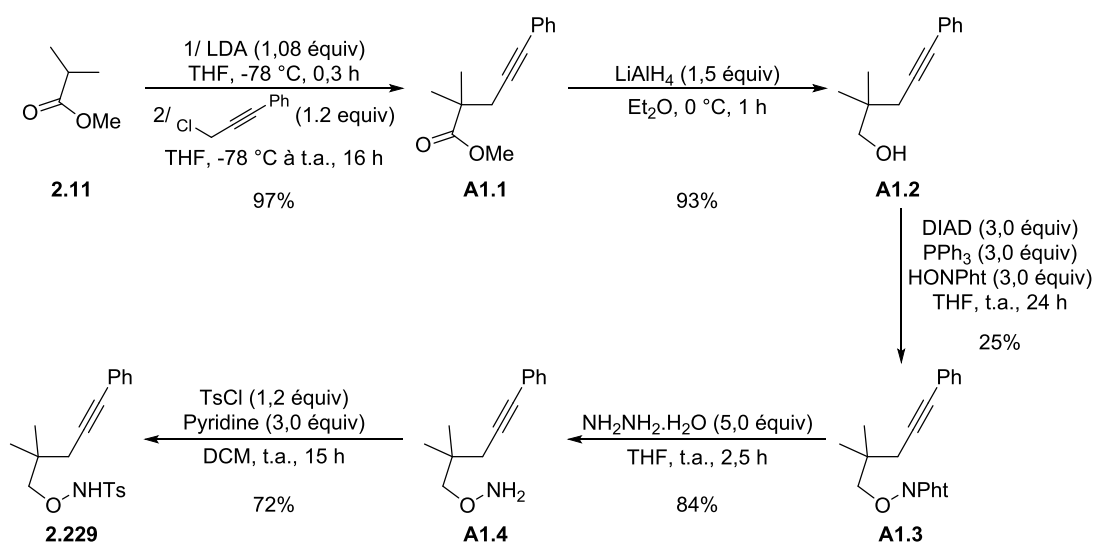


Schéma 159

Partie expérimentale

General experimental methods

The nomenclature of organic compounds follows the rules recommended by IUPAC. The numbering of the atoms does not correspond to the nomenclature and is only used for the attribution of the signals in the NMR spectra.

Reactions run under anhydrous conditions were realized using flame-dried glassware and under an atmosphere of argon. CH_2Cl_2 , $\text{Cl}(\text{CH}_2)_2\text{Cl}$, toluene and $i\text{Pr}_2\text{NH}$ were dried over CaH_2 and distilled and THF and Et_2O were distilled from Na/benzophenone before to use. Other reagents were used as received from commercial supplier.

Analytical thin layer chromatography (TLC) was performed on Merk 60F254 silica gel plates with UV and *p*-anisaldehyde or KMnO_4 stain visualization. Flash chromatography was performed on silica gel (230-400 mesh).

Melting points (Mp) were recorded using a Wagner & Munz Kofler bench or a Thomas-Hoover melting point apparatus in open capillaries. Optical rotations were measured with a Perkin Elmer model 343 polarimeter with a 1 dm path length. Infrared (IR) spectra were recorded on a Bruker TENSORTM 27 (IRFT) on an ATR plate, wave numbers are indicated in cm^{-1} . NMR was performed on a Bruker Avance-1 400 instrument. ^1H NMR spectra were recorded at 400 MHz in CDCl_3 or deuterated benzene C_6D_6 and data are reported as follows: chemical shift in ppm from tetramethylsilane or residual solvent signals (CHCl_3 : 7.26 ppm, $\text{C}_6\text{D}_5\text{H}$: 7.16 ppm) as an internal standard, multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, pent = pentuplet, sep = septet, m = multiplet or overlap of non-equivalent resonances, br = broad), coupling constant in Hz, integration, attribution. ^{13}C NMR spectra were recorded at 100 MHz in CDCl_3 or C_6D_6 and data are reported as follows: chemical shift in ppm with tetramethylsilane with the solvent as an internal indicator (CDCl_3 : 77.16 ppm, C_6D_6 : 128.06 ppm), multiplicity, with respect to proton (deduced from DEPT experiment, s = quaternary, d = CH, t = CH_2 , q = CH_3), attribution. Mass spectra (MS) were obtained with a Shimadzu (GCMS-QP2010S gas chromatograph-mass spectrometer. High resolution mass spectra (HRMS) were performed by the Groupe de Spectrométrie de Masse de l'Université Pierre et Marie Curie (Paris, France).

**Rhodium(III)-catalysed intramolecular
oxyamination of unsaturated alcoxyamines**

General procedures

General procedure for the alkylation of esters (A).

To a solution of *i*PrNH₂ (1.1 equiv) in THF (0.4 M) at -78 °C was added dropwise *n*-BuLi (2.5 M in hexanes, 1.08 equiv). After 0.25 h at -78 °C, the ester (1 equiv) was slowly added and stirring was continued at the same temperature. After 0.2 h, the alkylating agent (1.2 equiv) was added and the reaction mixture was allowed to warm to rt. After 16 h, a saturated aqueous solution of NH₄Cl was added. The two phases were separated and the aqueous layer was extracted with Et₂O. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel to obtain the desired alkylated ester.

General procedure for the reduction of esters (B)

To a suspension of LiAlH₄ (1.5 equiv) in Et₂O (0.4 M) at 0 °C was slowly added an Et₂O solution of the previously obtained ester (1 M, 1 equiv). The reaction mixture was stirred at 0 °C until complete conversion of the starting material was observed by TLC analysis (usually 1 h). Water was added very slowly until no more gas evolution was observed. Then, more water was added and stirring was pursued at rt until the reaction mixture became white. The reaction mixture was filtered on a pad of Celite® and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel to obtain the desired alcohol.

General procedure for the Mitsunobu reaction with *N*-hydroxyphthalimide (C)

To a solution of the alcohol (1 equiv) in THF (0.2 M) at rt were added PPh₃ (1.2-1.5 equiv) and *N*-hydroxyphthalimide (1.2-1.5 equiv). The reaction mixture was cooled down to 0 °C before DIAD (1.1-1.5 equiv) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at rt for 16 h or less if total conversion was indicated by TLC. The solvent was evaporated under reduced pressure and the product was purified by silica gel flash chromatography on silica gel to obtain the alcoxypthalimide.

General procedure for the Ing-Manske phthalimide cleavage (D)

To a solution of the phthalimide (1 equiv) in THF (0.4 M) was added hydrazine hydrate (67% in water, 5 equiv). The reaction mixture quickly became yellow before to fade and produce a white precipitate. The reaction mixture was stirred at rt until complete conversion of the starting material was observed by TLC analysis (usually 1 h). Et₂O and water were added, the two formed phases were separated and the aqueous layer was extracted with Et₂O. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography on Et₃N-neutralized silica gel to obtain the free alcoxyamine.

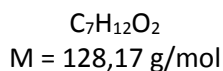
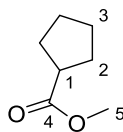
General procedure for the tosylation of the free alcoxyamine (E)

To a solution the free alcoxyamine (1 equiv) in CH₂Cl₂ at rt was added TsCl (1.2 equiv) followed by pyridine (3 equiv). The reaction mixture was stirred at rt until complete conversion of the starting material was observed by TLC analysis (typically 16 h). Water was added, the phases were separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layers were washed with 10% aqueous HCl and with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel to obtain the sulfonamide.

General procedure for the rhodium(III)-catalyzed intramolecular oxyamination of *N*-tosylalcoxyamines (F)

To a solution of the *N*-tosylalcoxyamine (1 equiv) in Cl(CH₂)₂Cl at rt in a microwave tube was added Cu(OAc)₂ (2.1 equiv) followed by [Cp*⁺Rh(MeCN)₃](SbF₆)₂ (5 mol %). The tube was sealed and heated to 95 °C in a sand bath until complete conversion of the starting material was observed by TLC analysis. The reaction mixture was filtered on a pad of celite® and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel to afford the cyclized product.

Methyl cyclopentanecarboxylate (**2.7**)



To a solution of cyclopentanecarboxylic acid **2.6** (1.05 g, 9.3 mmol, 1 equiv) and MeOH (380 mg, 11.2 mmol, 1,2 equiv) in CH_2Cl_2 at 0 °C was added EDCI (1.73 g, 11.2 mmol, 1.2 equiv) followed by DMAP (1.14 g, 9.3 mmol, 1 equiv). The reaction mixture was stirred at rt until complete conversion of the starting material was observed by TLC analysis (3 h). A saturated aqueous solution of NH_4Cl was added, the two formed phases were separated and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 . After the combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO_4 , filtration on silica gel and evaporation of the solvents afforded pure **2.7** (977.3 mg, 7.63 mmol, 82%) as a colorless liquid. The spectral data match those reported in the literature.¹⁴⁸

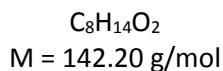
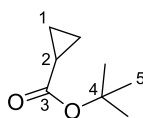
IR: ν 2953, 2872, 1732, 1435, 1362, 1311, 1265, 1196, 1158, 1041, 1008 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.66 (s, 3H, H_5), 2.72 (pent_{app}, $J = 8.0$ Hz, 1H, H_1), 1.92 – 1.51 (m, 8H, H_2, H_3).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 177.4 (s, C_4), 51.7 (q, C_5), 43.8 (d, C_1), 30.1 (t, 2C_2), 25.9 (t, 2C_3).

MS (EI) m/z : 128 (M^+ , 9), 100 (17), 97 (19), 87 (100), 69 (51), 68 (19), 67 (13), 55 (19).

tert-Butyl cyclopropanecarboxylate (**2.9**)



To a suspension of *t*-BuOK (6.70 g, 57.73 mmol, 1 equiv) in *t*-BuOMe (70 mL) at 0 °C was added dropwise cyclopropanecarbonyl chloride **2.8** (6.24 g, 59.73 mmol, 1 equiv). The reaction thick mixture was stirred at 0 °C until no more starting material was observed by IR analysis (3 h). A saturated aqueous solution of NaHCO_3 was added, the two formed phases were separated and the aqueous layer was extracted with Et_2O . The combined organic layers were washed with

¹⁴⁸ Davis, C. R.; Swenson, D. C.; Burton, D. J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6843–6850.

brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product were distilled under vacuum ($T = 35\text{ }^\circ\text{C}/P = 9\text{ Torr}$) to afford **2.9** (3.14 g, 22.10 mmol, 37%) as a colorless liquid. The spectral data match those reported in the literature.¹⁴⁹

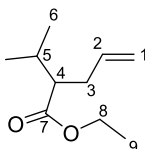
IR: ν 2976, 2935, 2864, 1725, 1448, 1388, 1367, 1284, 1257, 1211, 1154, 1120, 1085, 1028 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.50 (m, 1H, H_2), 1.44 (s, 9H, H_5), 0.92 – 0.88 (m, 2H, H_1), 0.79 – 0.74 (m, 2H, H_1).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 174.3 (s, C=O), 80.2 (s, $\text{C}_{t\text{-Bu}}$), 28.3 (q, 3C_5), 14.0 (d, C_2), 8.1 (t, 2C_1).

MS (EI) m/z : 87 (39), 69 [(M-Ot-Bu) $^+$, 73], 57 [(t-Bu) $^+$, 100], 56 (37).

Ethyl 2-isopropylpent-4-enoate (**2.14**)



$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_2$
M = 170.23 g/mol

Prepared from methyl isovalerate **2.10** (878.8 mg, 6.76 mmol) and allyl bromide **2.13** (981.3 mg, 8.11 mmol) following general alkylation procedure **A**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt = 95:5) yielded **2.14** (1.07 g, 6.29 mmol, 93%) as a colorless liquid. The spectral data match those reported in the literature.¹⁵⁰

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 5.78 – 5.68 (m, 1H, H_2), 5.07 – 5.01 (m, 1H, H_1), 4.97 (ddq, $J = 10.2$, 2.1, 1.1 Hz, 1H, H_1), 4.17 – 4.06 (m, 2H, H_8), 2.34 – 2.15 (m, 3H, H_3 and H_4), 1.87 (dsep, $J = 6.8$, 6.9 Hz, 1H, H_5), 1.24 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, H_9), 0.94 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, H_6), 0.91 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, H_6).

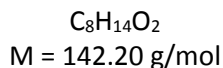
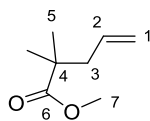
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 175.1 (s, C_7), 136.1 (d, C_2), 116.4 (t, C_1), 60.0 (t, C_8), 52.5 (d, C_4), 34.1 (t, C_3), 30.4 (d, C_5), 20.4 (q, C_6), 20.3 (q, C_6), 14.5 (q, C_9).

MS (EI) m/z : 155 [(M-Me) $^+$, 6], 129 [(M-allyl) $^+$, 6], 128 (46), 127 (67), 125 [(M-OEt) $^+$, 17], 101 (12), 100 (34), 99 (75), 97 [(M-CO₂Et) $^+$, 31], 83 (12), 82 (13), 81 (28), 69 (20), 56 (13), 55 (100), 54 (11), 53 (13).

¹⁴⁹ Yang, D.; Cwynar, V.; Donahue, M. G.; Hart, D. J.; Mbogo, G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8726–8732.

¹⁵⁰ Ayala, L.; Lucero, C. G.; Antoinette, J.; Romero, C.; Tabacco, S. A.; Woerpel, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15521–15528.

Methyl 2,2-dimethylpent-4-enoate (**2.15**)



Prepared from methyl isobutyrate **2.11** (3.00 g, 29.4 mmol) and allyl bromide **2.13** (4.27 g, 35.3 mmol) following general alkylation procedure **A**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 95:5) yielded **2.15** (3.02 g, 21.2 mmol, 72%) as a colorless liquid. The spectral data match those reported in the literature.¹⁵¹

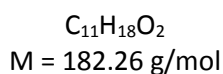
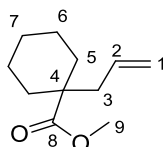
IR: ν 3080, 2977, 1732, 1641, 1471, 1435, 1388, 1367, 1304, 1253, 1206, 1147, 1089 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.72 (m, 1H, H₂), 5.05 – 5.01 (m, 2H, H₁), 3.66 (s, 3H, H₇), 2.27 (dt, J = 7.5, 1.2 Hz, 2H, H₃), 1.17 (s, 6H, H₅).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 178.0 (s, C₆), 134.2 (d, C₂), 117.8 (t, C₁), 51.7 (q, C₇), 44.7 (t, C₃), 42.3 (s, C₄), 24.8 (q, C₅).

MS (EI) m/z : 142 (M⁺, 2), 127 [(M-Me)⁺, 15], 111 [(M-OMe)⁺, 7], 110 (9), 101 [(M-allyl)⁺, 8], 95 (9), 84 (7), 83 [(M-CO₂Me)⁺, 100], 82 (20), 73 (35), 70 (6), 69 (16), 67 (22), 59 (20), 56 (6), 55 (76), 53 (6).

Methyl 1-allylcyclohexane-1-carboxylate (**2.16**)



Prepared from methyl cyclohexanecarboxylate **2.12** (500 mg, 3.5 mmol) and allyl bromide **2.13** (510.5 mg, 4.2 mmol) following general alkylation procedure **A**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 95:5) yielded **2.16** (612.0 mg, 3.36 mmol, 80%) as a colorless liquid. The spectral data match those reported in the literature.¹⁵²

¹⁵¹ Keck, G. E.; Poudel, Y. B.; Cummins, T. J.; Rudra, A.; Covell, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 744–747.

¹⁵² Tsuji, J.; Yamada, T.; Minami, I.; Yuhara, M.; Nisar, M.; Shimizu, I. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2988–2995.

IR: ν 3078, 2934, 2856, 1731, 1640, 1453, 1434, 1357, 1328, 1384, 1211, 1157, 1135, 1039 cm^{-1} .

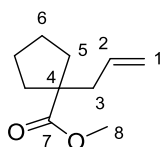
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 5.68 (ddt, $J = 16.4, 10.6, 7.4$ Hz, 1H, H_2), 5.03 – 4.97 (m, 2H, H_1), 3.66 (s, 3H, H_9), 2.22 (dt_{app} , $J = 7.5, 1.2$ Hz, 2H, H_3), 2.06 – 2.02 (m, 2H, H_5 or H_6 or H_7), 1.61 – 1.50 (m, 3H, H_5 and/or H_6 and/or H_7), 1.38 – 1.17 (m, 5H, H_5 and/or H_6 and/or H_7).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 176.9 (s, C=O), 133.8 (d, C_2), 117.7 (t, C_1), 51.5 (q, C_9), 47.5 (s, C_4), 44.8 (t, C_3), 33.9 (t, 2C_5 or 2C_6), 25.9 (t, C_7), 23.3 (t, 2C_5 or 2C_6).

MS (EI) m/z : 182 ($\text{M}^{+\bullet}$, 3), 167 [(M-Me) $^+$, 1], 140 (8), 123 [(M-CO₂Me) $^+$, 26], 122 (13), 109 (12), 81 (100), 79 (17), 67 (27), 59 (10), 55 (17), 53 (12).

HRMS (ESI): Calculated for $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{Na}$ [M+Na] $^+$: 205.1199, Found : 205.1199.

Methyl 1-allylcyclopentane-1-carboxylate (**2.17**)



$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2$
M = 168,24 g/mol

Prepared from **2.7** (956.3 g, 7.47 mmol) and allyl bromide **2.13** (3.2 g, 26.47 mmol) following general alkylation procedure **A**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 40:1) yielded **2.17** (766.6 mg, 4.56 mmol, 61%) as a colorless liquid.

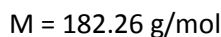
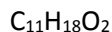
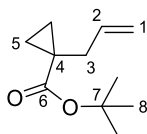
IR: ν 3078, 2952, 2873, 1730, 1641, 1435, 1336, 1275, 1196, 1162 cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 5.70 (ddt, $J = 16.8, 10.4, 7.2$ Hz, 1H, H_2), 5.05 – 4.99 (m, 2H, H_1), 3.66 (s, 3H, H_8), 2.35 (dt, $J = 7.2, 1.2$ Hz, 2H, H_3), 2.10 – 2.04 (m, 2H, H_5), 1.66 – 1.50 (m, 6H, H_5 and H_6).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 178.1 (s, C_7), 135.1 (d, C_2), 117.4 (t, C_1), 53.9 (s, C_4), 51.9 (q, C_8), 43.1 (t, C_3), 35.7 (t, 2C_5), 25.1 (t, 2C_6).

MS (EI) m/z : 153 [(M-Me) $^+$, 2], 137 [(M-OMe) $^+$, 3], 136 (8), 127 (7), 126 (6), 110 (6), 109 (69), 108 (19), 95 (16), 93 (10), 79 (11), 67 (100), 59 (11), 55 (13).

tert-Butyl 1-allylcyclopropane-1-carboxylate (2.18)



Prepared from **2.9** (3.13 g, 22.06 mmol) and allyl bromide **2.13** (3.2 g, 26.47 mmol) following general alkylation procedure **A**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 40:1) yielded **2.18** (2.17 g, 11.91 mmol, 54%) as a colorless liquid. The spectral data match those reported in the literature.¹⁵³

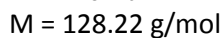
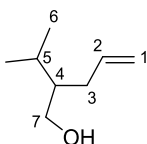
IR: ν 3078, 3006, 2978, 2931, 1718, 1640, 1420, 1392, 1367, 1353, 1227, 1151, 1027 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.85 (ddt, 1H, H₂), 5.05 – 4.98 (m, 2H, H₁), 2.27 (dd, $J = 6.7, 1.4$ Hz, 2H, H₃), 1.42 (s, 9H, H₈), 1.12 (dd, $J = 6.8, 4.0$ Hz, 2H, H₅), 0.66 – 0.63 (m, 2H, H₅).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 174.3 (s, C=O), 136.2 (d, C₂), 116.1 (t, C₁), 80.2 (s, C₇), 37.7 (t, C₃), 28.2 (q, 3C₈), 23.6 (s, C₄), 14.8 (t, 2C₅).

MS (EI) m/z : 126 (37), 111 (13), 109 [(M-Ot-Bu)⁺, 17], 83 (12), 81 [(M-CO₂t-Bu)⁺, 51], 80 (18), 79 (21), 67 (10), 57 (t-Bu⁺, 100), 56 (16), 53 (14).

2-Isopropylpent-4-en-1-ol (2.19)



Prepared from **2.14** (1.05 g, 6.17 mmol) following general reduction procedure **B**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt = 9:1) yielded **2.19** (703.3 g, 5.49 mmol, 89%) as a colorless liquid. The spectral data match those reported in the literature.¹⁵⁴

IR: ν 3333, 3077, 2958, 2929, 2874, 1640, 1467, 1440, 1416, 1387, 1368, 1211, 1178, 1130, 1041 cm⁻¹.

¹⁵³ Häner, R.; Maetzke, T.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 1655–1665.

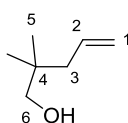
¹⁵⁴ Kraft, P.; Denizot, N. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2013, 49–58.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.84 (m, 1H, H₂), 5.04 – 5.09 (m, 1H, H₁), 5.02 – 4.99 (m, 1H, H₁), 3.64 – 3.56 (m, 2H, H₇), 2.21 – 2.14 (m, 1H, H₃), 2.08 – 2.00 (m, 1H, H₃), 1.86 – 1.76 (m, 1H, H₅), 1.50 – 1.40 (m, 2H, OH and H₄), 0.92 (d, *J* = 3.6 Hz, 3H, H₆), 0.90 (d, *J* = 3.6 Hz, 3H, H₆).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 138.3 (d, C₂), 116.0 (t, C₁), 63.9 (t, C₇), 46.6 (d, C₄), 33.1 (t, C₃), 28.1 (d, C₅), 20.1 (q, C₆), 19.5 (q, C₆).

MS (EI) *m/z*: 110 [(M-H₂O)⁺• 6], 97 (14), 96 (8), 95 (81), 86 (20), 82 (18), 81 (25), 71 (51), 69 (74), 68 (42), 67 (55), 57 (30), 56 (43), 55 (100), 54 (38), 53 (17).

2,2-Dimethylpent-4-en-1-ol (2.20)



C₇H₁₄O
M = 114.19 g/mol

Prepared from **2.15** (2.98 g, 21.0 mmol) following general alkylation procedure **B**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt = 8:2) yielded **2.20** (2.20 g, 19.3 mmol, 92%) as a colorless liquid. The spectral data match those reported in the literature.¹⁵⁵

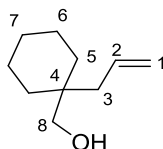
IR: ν 3347, 3076, 2958, 2930, 2871, 1831, 1640, 1605, 1472, 1439, 1415, 1388, 1365, 1293, 1260, 1165, 1039 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.85 (m, 1H, H₂), 5.08 – 5.02 (m, 2H, H₁), 3.33 (s, 2H, H₆), 2.02 (dt, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 2H, H₃), 1.44 (br s, 1H, OH), 0.89 (s, 6H, H₅).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 135.3 (d, C₂), 117.1 (t, C₁), 71.7 (t, C₆), 43.4 (t, C₃), 35.5 (s, C₄), 23.8 (q, 2C₅).

MS (EI) *m/z*: 95 (9), 83 (14), 81 (13), 73 [(M-allyl)⁺, 66], 72 (13), 55 (100).

(1-Allylcyclohexyl)methanol (2.21)



C₁₀H₁₈O
M = 154.25 g/mol

¹⁵⁵ Jeong, Y.; Kim, D.-Y.; Choi, Y.; Ryu, J.-S. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 374–378.

Prepared from **2.16** (500 mg, 2.75 mmol) following reduction procedure **B**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt = 8:2) yielded **2.21** (423.9 mg, 2.75 mmol, quant) as a colorless liquid. The spectral data match those reported in the literature.¹⁵⁶

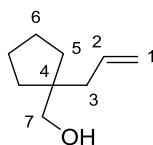
IR: ν 3344, 3074, 3003, 2923, 2852, 1825, 1638, 1453, 1414, 1291, 1269, 1234, 1173, 1129, 1028 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 5.86 (ddt, $J = 17.0, 10.1, 7.6$ Hz, 1H, H_2), 5.10 – 5.03 (m, 2H, H_1), 3.42 (s, 2H, H_8), 2.12 (dt_{app} , $J = 7.6, 1.2$ Hz, 2H, H_3), 1.46 – 1.30 (m, 11H, $\text{H}_5, \text{H}_6, \text{H}_7, \text{OH}$).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 135.5 (d, C_2), 117.2 (t, C_1), 68.9 (t, C_8), 40.1 (t, C_3), 37.9 (s, C_4), 32.4 (t, 2C_5 or 2C_6), 26.5 (t, C_7), 21.6 (t, 2C_5 or 2C_6).

MS (EI) m/z : 136 [(M- H_2O) $^+$, 2], 113 [(M-allyl) $^+$, 15], 112 (8), 96 (9), 95 (100), 81 (34), 79 (16), 69 (17), 67 (49), 55 (31), 53 (13).

(1-Allylcyclopentyl)methanol (2.22)



$\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}$
 $M = 140,23$ g/mol

Prepared from **2.17** (752.9 mg, 4.48 mmol) following general reduction procedure **B**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/ Et_2O = 8:2) yielded **2.22** (626.3 mg, 4.47 mmol, 59%) as a colorless liquid. The spectral data match those reported in the literature.¹⁵⁷

IR: ν 3347, 3075, 2948, 2866, 1829, 1638, 1439, 1415, 1327, 1231, 1036 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 5.85 (ddt, $J = 17.0, 10.1, 7.4$ Hz, 1H, H_2), 5.11 – 5.02 (m, 2H, H_1), 3.39 (s, 2H, H_7), 2.15 (dt_{app} , $J = 7.4, 1.2$ Hz, 2H, H_3), 1.62 – 1.37 (m, 9H, $\text{H}_5, \text{H}_6, \text{OH}$).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 136.3 (d, C_2), 117.1 (t, C_1), 69.1 (t, C_7), 47.3 (s, C_4), 42.1 (t, C_3), 34.2 (t, 2C_5), 25.3 (t, 2C_6).

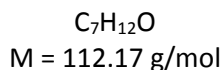
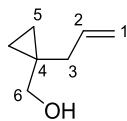
MS (EI) m/z : 140 (M^+ , 1), 122 [(M- H_2O) $^+$, 3], 109 (9), 99 (15), 98 (14), 81 (100), 79 (26), 67 (52), 57 (10), 55 (27), 53 (12).

HRMS (ESI): Calculated for $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{ONa}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 163.1093, Found : 163.1094.

¹⁵⁶ Fujita, S.; Abe, M.; Shibuya, M.; Yamamoto, Y. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3822–3825.

¹⁵⁷ Bovino, M. T.; Liwosz, T. W.; Kendel, N. E.; Miller, Y.; Tyminska, N.; Zurek, E.; Chemler, S. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 6383–6387.

(1-Allylcyclopropyl)methanol (**2.23**)



Prepared from **2.18** (2.16 g, 11.88 mmol) following general reduction procedure **B**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 8:2) yielded **2.23** (785.3 g, 7.01 mmol, 59%) as a colorless liquid. The spectral data match those reported in the literature.¹⁵³

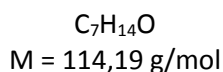
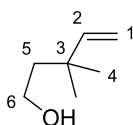
IR: ν 3330, 3076, 3002, 2977, 2911, 2872, 1834, 1640, 1429, 1383, 1365, 1319, 1279, 1239, 1205, 1110, 1029 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.84 (ddt, $J = 17.2, 10.1, 7.1$ Hz, 1H, H₂), 5.10 (ddt, $J = 17.1, 2.1, 1.4$, Hz, 1H, H₁), 5.04 (ddt, $J = 10.1, 2.1, 1.0$ Hz, 1H, H₁), 3.42 (s, 2H, H₆), 2.17 (dt_{app}, $J = 7.1, 1.2$ Hz, 2H, H₃), 1.51 (br s, 1H, OH), 0.41 (s, 4H, H₅).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 136.3 (d, C₂), 116.7 (t, C₁), 69.0 (t, C₆), 38.6 (t, C₃), 22.2 (s, C₄), 9.5 (t, 2C₅).

MS (EI) m/z : 94 [(M-H₂O)⁺, 6], 91 (5), 84 (34), 83 (54), 81 (23), 79 (75), 77 (18), 71 [(M-allyl)⁺, 11], 70 (12), 69 (20), 68 (13), 67 (32), 66 (20), 65 (14), 57 (19), 56 (44), 55 (100), 54 (16), 53 (38), 51 (14).

3,3-Dimethylpent-4-en-1-ol (**2.26**)



To a solution of 3-methylbut-2-en-1-ol **2.24** (5 g, 58.1 mmol, 1 equiv) in MeC(OEt)₃ (67.5 g, 406.4 mmol, 7 equiv) at rt was added propionic acid (257.8 mg, 3.48 mmol, 6 mol %). The reaction mixture was stirred at 150 °C for 21 h before to be cooled down to rt and poured onto a mixture of ice (100 g) and sulfuric acid (5 mL). The resulting opaque mixture was stirred at rt for 20 h after what it became clear. Et₂O was added, the two formed phases were separated and the aqueous layer was extracted with Et₂O. The combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ and with brine, dried over MgSO₄, filtered and

concentrated under reduced pressure. The crude product was distilled under vacuum (42.3 °C, 9 Torr) to afford impure ethyl 3,3-dimethylpent-4-enoate **2.25** (2.38 g) as colorless liquid which was immediately used in the next step. Compound **2.25** was treated following general reduction procedure **B**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 7:3) yielded **2.26** [596.7 g, 5.23 mmol, 9% (2 steps)] as a colorless liquid. The spectral data match those reported in the literature.¹⁵⁸

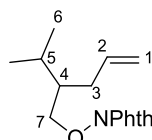
IR: ν 3322, 3083, 2961, 2931, 2361, 1641, 1461, 1212, 1380, 1363, 1264, 1158, 1052, 1002 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.83 (dd, J = 17.3, 10.8 Hz, 1H, H₂), 4.97 – 4.92 (m, 2H, H₁), 3.64 (t, J = 7.2 Hz, 2H, H₆), 1.61 (t, J = 7.2 Hz, 2H, H₅), 1.52 (m, 1H, OH), 1.02 (s, 6H, H₄).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 148.3 (d, C₂), 110.9 (t, C₁), 60.2 (t, C₆), 45.2 (t, C₅), 35.9 (s, C₃), 27.2 (q, 2C₄).

MS (EI) m/z : 96 [(M-H₂O)⁺, 17), 83 (15), 82 (7), 81 (100), 79 (16), 71 (12), 70 (47), 69 (99), 68 (11), 67 (22), 56 (11), 55 (79), 53 (25).

2-[(2-Isopropylpent-4-en-1-yl)oxy]isoindoline-1,3-dione (**2.27**)



C₁₆H₁₉NO₃
M = 273.34 g/mol

Prepared from **2.19** (624.2 mg, 4.95 mmol) following general Mitsunobu procedure **C**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt = 95:5) yielded **2.27** (1.05 g, 3.84 mmol, 78%) as a colorless oil.

IR: ν 2959, 1789, 1728, 1640, 1610, 1467, 1392, 1370, 1291, 1187, 1159, 1128, 1082, 1065, 1017 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.84 – 7.80 (m, 2H, H_{Ar}), 7.76 – 7.71 (m, 2H, H_{Ar}), 5.86 (ddt, J = 17.2, 10.1, 7.1 Hz, 1H, H₂), 5.11 (ddd_{app}, J = 17.1, 3.5, 1.5 Hz, 1H, H₁), 5.04 (ddt, J = 10.1, 2.1, 1.1 Hz, 1H, H₁), 4.17 (dd_{ABsyst}, J = 8.4, 5.9 Hz, 1H, H₇), 4.12 (dd_{ABsyst}, J = 8.5, 5.8 Hz, 1H, H₇), 2.31 – 2.18 (m, 2H, H₃), 1.98 (m, 1H, H₅), 1.76 (m, 1H, H₄), 0.99 (d, J = 6.9 Hz, 6H, H₆).

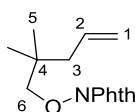
¹⁵⁸ Wei, C.-Q.; Jiang, X.-R.; Ding, Y. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 12623–12630.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 163.6 (s, 2C=O), 137.0 (d, C₂), 134.5 (d, 2CH_{Ar}), 129.2 (s, 2Cq_{Ar}), 123.5 (d, 2CH_{Ar}), 116.7 (t, C₁), 79.2 (t, C₇), 43.3 (d, C₄), 32.6 (t, C₃), 28.0 (d, C₅), 19.7 (q, C₆), 19.5 (q, C₆).

MS (EI) *m/z*: 164 (5), 163 [(HONPhth)⁺•, 8], 111 [(M-ONPhth)⁺, 21], 110 (24), 104 (10), 95 (14), 69 (100), 67 (10), 57 (12), 55 (51).

HRMS (ESI): Calculated for C₁₆H₁₉NO₃Na [M+Na]⁺ : 296.1257, Found : 296.1253.

2-[(2,2-Dimethylpent-4-en-1-yl)oxy]isoindoline-1,3-dione (2.28)



C₁₅H₁₇NO₃
M = 259.31 g/mol

Prepared from **2.20** (2.11 g, 18.5 mmol) following general Mitsunobu procedure **C**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt = 9:1) yielded **2.28** (2.54 g, 9.8 mmol, 53%) as a colorless oil.

IR: ν 3507, 3075, 2962, 2877, 1789, 1729, 1639, 1609, 1468, 1397, 1381, 1367, 1291, 1265, 1188, 1172, 1160, 1131, 1082, 1065, 1018 cm⁻¹.

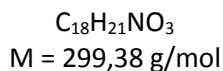
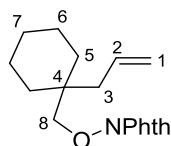
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.82 (dd, *J* = 5.4, 3.1 Hz, 2H, 2H_{Ar}), 7.73 (dd, *J* = 5.4, 3.1 Hz, 2H, 2H_{Ar}), 5.92 (ddt, *J* = 16.9, 10.2, 7.5 Hz, 1H, H₂), 5.14 – 5.08 (m, 2H, H₁), 3.90 (s, 2H, H₆), 2.19 (dt_{app}, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 2H, H₃), 1.06 (s, 6H, H₅).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 163.4 (s, 2C=O), 134.40 (d, C₂ or 2CH_{Ar}), 134.37 (d, C₂ or 2CH_{Ar}), 129.0 (s, 2Cq_{Ar}), 123.4 (d, 2CH_{Ar}), 118.0 (t, C₁), 85.8 (t, C₆), 43.3 (t, C₃), 34.7 (s, C₄), 24.1 (q, 2C₅).

MS (EI) *m/z*: 218 [(M-allyl)⁺, 1], 148 (6), 130 (11), 104 (10), 97 [(M-ONPhth)⁺, 33], 96 (39), 90 (7), 81 (24), 76 (12), 69 (7), 67 (6), 56 (6), 55 (100).

HRMS (ESI): Calculated for C₁₅H₁₈NO₃Na [M+Na]⁺ : 260.1281, Found : 260.1285.

2-[(1-Allylcyclohexyl)methoxy]isoindoline-1,3-dione (2.29)



Prepared from **2.21** (415.7 mg, 2.7 mmol) following general Mitsunobu procedure **C**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt = 95:5) yielded **2.29** (363.5 mg, 1.22 mmol, 45%) as a white solid.

Mp: 59 °C.

IR: ν 3074, 2926, 2854, 1789, 1729, 1638, 1609, 1466, 1454, 1303, 1368, 1293, 1188, 1127, 1082, 1017 cm^{-1} .

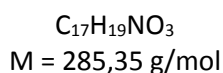
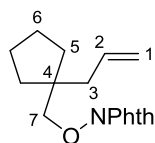
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.84 – 7.79 (m, 2H, H_{Ar}), 7.75 – 7.70 (m, 2H, H_{Ar}), 5.98 (ddt, J = 17.1, 10.1, 7.6 Hz, 1H, H_2), 5.20 – 5.10 (m, 2H, H_1), 4.00 (s, 2H, H_8), 2.28 (dt_{app}, J = 7.5, 1.1 Hz, 2H, H_3), 1.59 – 1.37 (m, 10H, H_5 , H_6 , H_7).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 163.6 (s, 2C=O), 134.5 (d, 2 CH_{Ar}), 134.4 (d, C_2), 129.2 (s, 2 C_{qAr}), 123.5 (d, 2 CH_{Ar}), 118.2 (t, C_1), 82.7 (t, C_8), 40.0 (s, C_4), 37.4 (t, C_3), 32.5 (t, 2 C_5 or 2 C_6), 26.2 (t, C_7), 21.5 (t, 2 C_5 or 2 C_6).

MS (EI) m/z : 164 (18), 137 [(M-ONPhth)⁺, 21], 136 (32), 95 (100), 81 (70), 79 (11), 69 (14), 67 (34), 55 (28).

HRMS (ESI): Calcd for $C_{18}H_{21}NO_3Na$ [M+Na]⁺ : 322.1414, Found : 322.1417.

2-[(1-Allylcyclopentyl)methoxy]isoindoline-1,3-dione (**2.30**)



Prepared from **2.22** (601.4 mg, 4.29 mmol) following general Mitsunobu procedure **C**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt = 9:1 to 8:2) yielded **2.30** (905.2 mg, 3.17 mmol, 74%) as a white solid.

Mp: 56 °C.

IR: ν 3074, 2950, 2868, 1789, 1728, 1639, 1609, 1467, 1390, 1367, 1291, 1187, 1129, 1082, 1017 cm^{-1} .

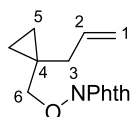
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.85 – 7.80 (m, 2H, H_{Ar}), 7.76 – 7.71 (m, 2H, H_{Ar}), 5.96 (ddt, $J = 17.5$, 10.1, 7.5 Hz, 1H, H_2), 5.20 – 5.10 (m, 2H, H_1), 3.99 (s, 2H, H_7), 2.30 (d, $J = 7.5$, 2H, H_3), 1.74 – 1.50 (m, 8H, H_5 , H_6).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 163.6 (s, 2C=O), 135.2 (d, C_2), 134.5 (d, 2 CH_{Ar}), 129.2 (s, 2 C_{qAr}), 123.5 (d, 2 CH_{Ar}), 118.0 (t, C_1), 83.7 (t, C_7), 45.9 (s, C_4), 41.6 (t, C_3), 34.6 (t, 2 C_5), 25.4 (t, 2 C_6).

MS (EI) m/z : 164 (8), 123 [(M-ONPhth) $^+$, 25], 122 (31), 81 (100), 79 (16), 69 (10), 67 (42), 55 (14).

HRMS (ESI): Calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{Na}$ [M+Na] $^+$: 308.1257, Found : 308.1259.

2-[(1-Allylcyclopropyl)methoxy]isoindoline-1,3-dione (**2.31**)



$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_3$
M = 257.30 g/mol

Prepared from **2.23** (778.4 mg, 6.94 mmol) following general Mitsunobu procedure **C**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt = 9:1 to 8:2) yielded **2.31** (1.55 g, 6.03 mmol, 87%) as a yellowish oil.

IR: ν 3077, 3002, 1789, 1727, 1640, 1611, 1467, 1429, 1397, 1372, 1290, 1187, 1132, 1083, 1019 cm^{-1} .

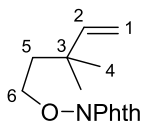
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.84 – 7.79 (m, 2H, H_{Ar}), 7.76 – 7.71 (m, 2H, H_{Ar}), 5.86 (ddt, $J = 17.2$, 10.1, 7.2 Hz, 1H, H_2), 5.20 (ddt, $J = 17.1$, 2.1, 1.4 Hz, 1H, H_1), 5.09 (ddt, $J = 10.1$, 2.1, 1.0 Hz, 1H, H_1), 4.00 (s, 2H, H_6), 2.36 (d, $J = 7.2$, Hz, 2H, H_3), 0.57 – 0.50 (m, 4H, H_5).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 163.6 (s, 2C=O), 135.4 (d, C_2), 134.5 (d, 2 CH_{Ar}), 129.1 (s, 2 C_{qAr}), 123.5 (d, 2 CH_{Ar}), 117.5 (t, C_1), 83.9 (t, C_6), 38.0 (t, C_3), 19.1 (s, C_4), 9.7 (t, 2 C_5).

MS (EI) m/z : 163 [(HONPhth) $^+$, 7], 105 (8), 104 (24), 95 [(M-ONPhth) $^+$, 95], 94 (39), 93 (16), 90 (10), 79 (54), 77 (22), 76 (31), 67 (100), 66 (14), 65 (14), 55 (38), 53 (23), 50 (17).

HRMS (ESI): Calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{Na}$ [M+Na] $^+$: 280.0944, Found : 280.0946.

2-[(3,3-Dimethylpent-4-en-1-yl)oxy]isoindoline-1,3-dione (2.32)



$C_{15}H_{17}NO_3$
M = 259,31 g/mol

Prepared from **2.26** (588.7 mg, 5.16 mmol) following general Mitsunobu procedure **C**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt = 95:5 to 9:1) yielded **2.32** (1.28 g, 4.95 mmol, 96%) as a colorless oil.

IR: ν 2962, 2360, 1789, 1731, 1641, 1467, 1396, 1367, 1187, 1128, 1082, 1016 cm^{-1} .

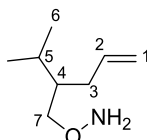
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.84 – 7.82 (m, 2H, H_{Ar}), 7.75 – 7.73 (m, 2H, H_{Ar}), 5.79 (m, 1H, H_2), 4.98 – 4.94 (m, 2H, H_1), 4.21 – 4.17 (m, 2H, H_6), 1.87 – 1.83 (m, 2H, H_5), 1.08 (s, 6H, H_4).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 163.8 (s, 2C=O), 147.2 (d, C_2), 134.6 (d, 2 CH_{Ar}), 129.1 (s, 2 C_{qAr}), 123.6 (d, 2 CH_{Ar}), 111.5 (t, C_1), 76.3 (t, C_6), 39.8 (t, C_5), 35.7 (s, C_3), 27.2 (q, 2 C_4).

MS (EI) m/z : 147 (6), 104 (16), 97 (34), 96 (32), 90 (8), 872 (6), 81 (28), 79 (6), 77 (5), 76 (22), 70 (13), 69 (72), 68 (5), 67 (13), 56 (8), 55 (100), 53 (12), 50 (12).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{15}H_{17}NO_3Na$ [$M+Na$] $^+$: 282.1101, Found : 282.1104.

O-(2-Isopropylpent-4-en-1-yl)hydroxylamine (2.33)



$C_8H_{17}NO$
M = 143.23 g/mol

Prepared from **2.27** (1.02 g, 3.75 mmol) following general phthalimide cleavage procedure **D**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt = 9:1) yielded **2.33** (451.8 mg, 3.16 mmol, 84%) as a colorless liquid.

IR: ν 3315, 3076, 2958, 2926, 2873, 1726, 1639, 1587, 1466, 1441, 1387, 1369, 1187, 1025 cm^{-1} .

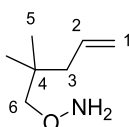
1H NMR (400 MHz, C_6D_6): δ 5.79 (ddt, J = 17.1, 10.1, 7.1 Hz, 1H, H_2), 5.08 – 4.99 (m, 2H, H_1), 4.74 (s, 2H, NH_2), 3.63 (dd $_{AB}$ $_{syst}$, J = 9.9, 6.0 Hz, 1H, H_7), 3.57 (dd $_{AB}$ $_{syst}$, J = 9.8, 6.0 Hz, 1H, H_7), 2.12 –

2.00 (m, 2H, H₃), 1.78 (heptd, $J = 6.8, 4.8$ Hz, 1H, H₅), 1.62 (m, 1H, H₄), 0.86 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H₆), 0.85 (d, $J = 5.8$ Hz, 3H, H₆).

¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆): δ 138.3 (d, C₂), 115.7 (t, C₁), 76.7 (t, C₇), 43.3 (d, C₄), 33.5 (t, C₃), 28.5 (d, C₅), 19.8 (q, C₆), 19.6 (q, C₆).

MS (EI) m/z : 96 (5), 95 (6), 81 (10), 70 (14), 69 (100), 67 (11), 57 (19), 55 (81).

O-(2,2-Dimethylpent-4-en-1-yl)hydroxylamine (2.34)



C₇H₁₅NO

M = 129,20 g/mol

Prepared from **2.28** (2.51 g, 9.68 mmol) following general phthalimide cleavage procedure **D**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt = 8:2) yielded **2.34** (963.2 g, 7.46, 77%) as a colorless liquid.

IR: ν 3314, 3076, 2959, 2905, 2871, 1719, 1639, 1588, 1474, 1389, 1365, 1190, 1020 cm⁻¹.

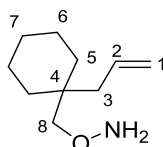
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.80 (ddt, $J = 16.6, 10.5, 7.5$ Hz, 1H, H₂), 5.37 (s, 2H, NH₂), 5.05 – 4.98 (m, 2H, H₁), 3.40 (s, 2H, H₆), 2.00 (dt_{app}, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 2H, H₃), 0.88 (s, 6H, H₅).

¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆): δ 135.6 (d, C₂), 117.2 (t, C₁), 84.8 (t, C₆), 44.2 (t, C₃), 34.7 (s, C₄), 24.8 (q, 2C₅).

MS (EI) m/z : 114 [(M-Me)⁺, 3], 97 [(M-ONH₂)⁺, 20], 69 (7), 67 (6), 56 (9), 55 (100).

HRMS (ESI): Calculated for C₇H₁₆NOH [M+H]⁺ : 130.1226, Found : 130.1226.

O-[(1-allylcyclohexyl)methyl]hydroxylamine (2.35)



C₁₀H₁₉NO

M = 169,27 g/mol

Prepared from **2.29** (351.1 mg, 1.17 mmol) following general phthalimide cleavage procedure **D**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 7:3) yielded **2.35** as a colorless liquid (165.8 mg, 0.98 mmol, 84%).

IR: ν 3313, 3240, 3074, 3003, 2975, 2925, 2852, 2665, 1827, 1728, 1638, 1586, 1453, 1414, 1375, 1296, 1271, 1187, 1001 cm^{-1} .

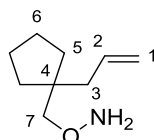
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 5.80 (m, 1H, H_2), 5.34 (br s, 2H, NH_2), 5.0048 – 4.99 (m, 2H, H_1), 3.48 (s, 2H, H_8), 2.08 (dt_{app}, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 2H, H_3), 1.47 – 1.24 (m, 10H, $\text{H}_5, \text{H}_6, \text{H}_7$).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 135.2 (d, C_2), 117.1 (t, C_1), 82.2 (t, C_8), 40.3 (t, C_3), 37.1 (s, C_4), 32.9 (t, 2 C_5 or 2 C_6), 26.4 (t, C_7), 21.6 (t, 2 C_5 or 2 C_6).

MS (EI) m/z : 154 [(M-Me)⁺, 7], 137 [(M-ONH₂)⁺, 7], 110 (7), 96 (10), 95 (93), 83 (15), 81 (100), 79 (20), 69 (26), 67 (49), 55 (69), 53 (11).

HRMS (ESI): Calculated for $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NOH}$ [M+H]⁺ : 170.1539, Found : 170.1538.

O-[(1-Allylcyclopentyl)methyl]hydroxylamine (2.36)



$\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}$

$M = 155,24$ g/mol

Prepared from **2.30** (880.5 g, 3.09 mmol) following general phthalimide cleavage procedure **D**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 7:3) yielded **2.36** (316.5 mg, 2.04 mmol, 66%) as a colorless liquid.

IR: ν 3312, 3074, 2950, 2865, 1638, 1586, 1470, 1439, 1369, 1188, 1023 cm^{-1} .

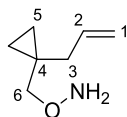
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 5.80 (m, 1H, H_2), 5.36 (s, 2H, NH_2), 5.05 – 4.99 (m, 2H, H_1), 3.46 (s, 2H, H_7), 2.10 (dt_{app}, $J = 7.4, 1.2$ Hz, 2H, H_3), 1.58 – 1.52 (m, 4H, H_5 and/or H_6), 1.47 – 1.34 (m, 4H, H_5 and/or H_6).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 136.0 (d, C_2), 117.0 (t, C_1), 82.8 (t, C_7), 45.8 (s, C_4), 42.1 (t, C_3), 34.7 (t, 2 C_5), 25.3 (t, 2 C_6).

MS (EI) m/z : 140 [(M-Me)⁺, 1], 123 [(M-ONH₂)⁺, 7], 93 (5), 82 (9), 81 (100), 79 (24), 69 (18), 67 (63), 55 (33), 53 (15).

HRMS (ESI): Calculated for $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NOH}$ [M+H]⁺ : 156.1383, Found : 156.1380.

O-[(1-Allylcyclopropyl)methyl]hydroxylamine (2.37)



C₇H₁₃NO

M = 127.19 g/mol

Prepared from **2.31** (1.12 g, 4.35 mmol) following general phthalimide cleavage procedure **D**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 7:3) yielded **2.37** (404.18 mg, 3.18 mmol, 73%) as a colorless liquid.

IR: ν 3314, 3244, 3155, 3076, 3002, 2978, 2904, 2860, 2068, 1835, 1639, 1586, 1472, 1438, 1427, 1376, 1280, 1189, 1017 cm⁻¹.

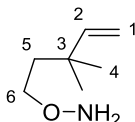
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.79 (ddt, $J = 17.2, 10.1, 7.1$ Hz, 1H, H₂), 5.37 (br s, 2H, NH₂), 5.07 – 4.99 (m, 2H, H₁), 3.47 (s, 2H, H₆), 2.11 (dt_{app}, $J = 7.1, 1.3$ Hz, 2H, H₃), 0.44 – 0.37 (m, 4H, H₅).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 136.1 (d, C₂), 116.5 (t, C₁), 81.8 (t, C₆), 38.7 (t, C₃), 19.1 (s, C₄), 9.5 (t, 2C₅).

MS (EI) m/z : 96 (6), 95 [(M-ONH₂)⁺, 71], 94 (5), 93 (14), 91 (6), 79 (17), 77 (14), 67 (100), 65 (17), 55 (51), 53 (33).

HRMS (ESI): Calculated for C₇H₁₃NONa [M+Na]⁺ : 150.0889, Found : 150.0887.

O-(3,3-Dimethylpent-4-en-1-yl)hydroxylamine (2.38)



C₇H₁₅NO

M = 129.20 g/mol

Prepared from **2.32** (1.25 g, 4.82 mmol) following general phthalimide cleavage procedure **D**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 7:3) yielded **2.38** (386.1 mg, 2.99 mmol, 62%) as a colorless liquid.

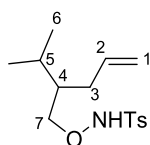
IR: ν 3315, 3083, 2960, 2929, 2870, 1640, 1587, 1473, 1415, 1379, 1364, 1186 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.78 (dd, $J = 17.9, 10.5$ Hz, 1H, H₂), 5.06 (s, 2H, NH₂), 4.94 – 4.89 (m, 2H, H₁), 3.65 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, H₆), 1.58 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, H₅), 1.01 (s, 6H, H₄).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 147.9 (d, H_2), 110.7 (t, C_1), 73.5 (t, C_6), 40.3 (t, C_5), 35.7 (s, C_3), 27.2 (q, 2C_4).

HRMS (ESI): Calculated for $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{NOH}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 130.1226, Found : 130.1225.

N-[(2-Isopropylpent-4-en-1-yl)oxy]-4-methylbenzenesulfonamide (**2.39**)



$\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{S}$
 $M = 297.41$ g/mol

Prepared from **2.33** (447.3 mg, 3.13 mmol) following general tosylation procedure **E**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt = 9:1) yielded **2.39** (668.6 mg, 2.25 mmol, 72%) as a colorless yellowish oil.

IR: ν 3221, 3074, 2959, 2929, 2874, 1640, 1598, 1494, 1466, 1443, 1388, 1370, 1334, 1307, 1292, 1213, 1186, 1164, 1120, 1092, 1037, 1019 cm^{-1} .

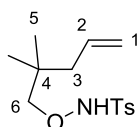
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.81 – 7.78 (m, 2H, H_{Ar}), 7.34 – 7.32 (m, 2H, H_{Ar}), 7.09 (s, 1H, NH), 5.72 (ddt, $J = 17.2, 10.2, 7.1$ Hz, 1H, H_2), 5.02 – 4.96 (m, 2H, H_1), 3.97 (dd $_{\text{ABsystem}}$, $J = 9.7, 5.9$ Hz, 1H, H_7), 3.89 (dd $_{\text{ABsystem}}$, $J = 9.7, 6.3$ Hz, 1H, H_7), 2.44 (s, 3H, ArCH_3), 2.07 (m, 1H, H_3), 1.94 (m, 1H, H_3), 1.70 (m, 1H, H_5), 1.56 (m, 1H, H_4), 0.86 (d, 6.9 Hz, 3H, H_6), 0.84 (d, 6.9 Hz, 3H, H_6).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 144.9 (s, $\text{C}_{\text{qArSO}_2}$), 137.3 (d, C_2), 133.9 (s, C_{qArMe}), 129.8 (d, 2CH_{Ar}), 128.7 (d, 2CH_{Ar}), 116.2 (t, C_1), 78.4 (t, C_7), 42.9 (d, C_4), 32.8 (t, C_3), 27.9 (d, C_5), 21.8 (q, ArCH_3), 19.5 (q, C_6), 19.4 (q, C_6).

MS (EI) m/z : 155 [(Ts) $^+$, 6], 111 [(M-ONHTs) $^+$, 15], 91 [(PhCH $_2$) $^+$, 31], 69 (100), 65 (17), 57 (20), 55 (66).

HRMS (ESI): Calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{SNa}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 320.1291, Found : 320.1287.

N-[(2,2-Dimethylpent-4-en-1-yl)oxy]-4-methylbenzenesulfonamide (**2.3**)



$\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$
 $M = 283.39$ g/mol

Prepared from **2.34** (952.3 g, 7.38 mmol) following general tosylation procedure **E**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt = 9:1) yielded **2.3** (1.47 g, 5.18 mmol, 70%) as a colorless liquid.

IR: ν 3220, 3074, 2961, 2875, 1639, 1598, 1494, 1473, 1390, 1366, 1333, 1307, 1292, 1212, 1186, 1163, 1120, 1092, 1041, 1020 cm^{-1} .

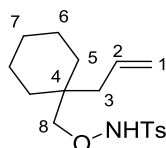
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.80 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, 2H_{Ar}), 7.34 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, 2H_{Ar}), 6.98 (s, 1H, NHTs), 5.77 (ddt, $J = 16.9, 10.2, 7.5$ Hz, 1H, H_2), 5.05 – 4.96 (m, 2H, H_1), 3.75 (s, 2H, H_6), 2.45 (s, 3H, ArCH_3), 1.95 (dt_{app}, $J = 7.4, 1.2$ Hz, 2H, H_3), 0.85 (s, 6H, H_5).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 144.8 (d, $\text{C}_{\text{qArSO}_2}$), 134.5 (d, C_2), 133.7 (d, C_{qArMe}), 129.6 (d, 2CH_{Ar}), 128.6 (d, 2CH_{Ar}), 117.5 (t, C_1), 85.5 (t, C_6), 43.5 (t, C_3), 34.4 (s, C_4), 24.3 (q, 2C_5), 21.7 (q, ArCH_3).

MS (EI) m/z : 268 [(M-Me)⁺, 1], 97 [(M-ONHTs)⁺, 6], 91 (19), 91 [(PhCH₂)⁺, 7], 65 (10), 55 (100).

HRMS (ESI): Calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{SNa}$ [M+Na]⁺ : 306.1134, Found : 306.1138.

***N*-[(1-Allylcyclohexyl)methoxy]-4-methylbenzenesulfonamide (**2.40**)**



$\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{S}$
M = 323,45 g/mol

Prepared from **2.35** (148.6 mg, 0.88 mmol) following general tosylation procedure **E**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 8:2) yielded **2.40** as a white solid (226.2 mg, 0.70 mmol, 79%).

Mp: 67 °C.

IR: ν 3220, 2927, 2855, 1638, 1598, 1453, 1401, 1380, 1335, 1212, 1166, 1092, 1038 cm^{-1} .

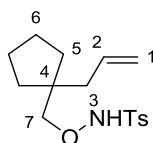
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.81 – 7.78 (m, 2H, H_{Ar}), 7.35 – 7.32 (m, 2H, H_{Ar}), 7.02 (s, 1H, NH), 5.78 (ddt, $J = 16.9, 10.2, 7.5$ Hz, 1H, H_2), 5.04 – 4.96 (m, 2H, H_1), 3.86 (s, 2H, H_8), 2.45 (s, 3H, ArCH_3), 2.00 (dt_{app}, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 2H, H_3), 1.46 – 1.19 (m, 10H, $\text{H}_5, \text{H}_6, \text{H}_7$).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 144.9 (s, $\text{C}_{\text{qArSO}_2}$), 134.5 (d, C_2), 133.9 (s, C_{qArMe}), 129.8 (d, 2CH_{Ar}), 128.7 (d, 2CH_{Ar}), 117.5 (t, C_1), 82.4 (t, C_8), 40.1 (t, C_3), 37.0 (s, C_4), 32.7 (t, 2C_5 or 2C_6), 26.2 (t, 2C_7), 21.8 (q, ArCH_3), 21.4 (t, 2C_5 or 2C_6).

MS (EI) m/z : 308 [(M-Me)⁺, 1], 155 [(Ts)⁺, 5], 137 [(M-ONHTs)⁺, 9], 136 (5), 106 (6), 96 (10), 95 (100), 91 [(PhCH₂)⁺, 31], 83 (12), 81 (85), 79 (16), 69 (20), 67 (40), 65 (18), 55 (43), 53 (10).

HRMS (ESI): Calculated for C₁₇H₂₅NO₃SNa [M+Na]⁺ : 346.1447, Found : 346.1443.

***N*-[(1-Allylcyclopentyl)methoxy]-4-methylbenzenesulfonamide (2.41)**



C₁₆H₂₃NO₃S
M = 309,42 g/mol

Prepared from **2.36** (299.6 mg, 1.93 mmol) following general tosylation procedure **E**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt = 8:2) yielded **2.41** as a yellowish oil (544.1 mg, 1.76 mmol, 91%).

IR: ν 3219, 3073, 2951, 2869, 2258, 1639, 1598, 1494, 1469, 1451, 1376, 1333, 1307, 1293, 1212, 1186, 1165, 1092, 1035 cm⁻¹.

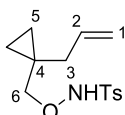
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.32 – 7.30 (m, 3H, H_{Ar}, NH), 5.76 (ddt, J = 16.8, 10.3, 7.4 Hz, 1H, H₂), 5.02 – 4.95 (m, 2H, H₁), 3.80 (s, 2H, H₇), 2.42 (s, 3H, ArCH₃), 2.01 (dt_{app}, J = 7.4, 1.2 Hz, 2H, H₃), 1.56 – 1.44 (m, 4H, H₅ and/or H₆), 1.49 – 1.30 (m, 4H, H₅ and/or H₆).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 144.7 (s, C_{qAr}SO₂), 135.3 (d, C₂), 133.8 (s, C_{qAr}Me), 129.6 (d, 2CH_{Ar}), 128.6 (d, 2CH_{Ar}), 117.3 (t, C₁), 83.2 (t, C₇), 45.5 (s, C₄), 41.6 (t, C₃), 34.5 (t, 2C₅), 25.1 (t, 2C₆), 21.7 (q, ArCH₃).

MS (EI) m/z : 155 [(Ts)⁺, 4], 123 (26), 122 (11), 91 [(PhCH₂)⁺, 15], 81 (100), 79 (12), 69 (10), 67 (39), 55 (13).

HRMS (ESI): Calculated for C₁₆H₂₃NO₃SNa [M+ Na]⁺ : 332.1291, Found : 332.1285.

***N*-[(1-Allylcyclopropyl)methoxy]-4-methylbenzenesulfonamide (2.42)**



C₁₄H₁₉NO₃S
M = 281.37 g/mol

Prepared from **2.37** (398.6 mg, 3.14 mmol) following general tosylation procedure **E**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/ACOEt = 8:2) yielded **2.42** (767.4 mg, 2.73 mmol, 87%) as a colorless yellowish oil.

IR: ν 3222, 3076, 3002, 2925, 1919, 1713, 1640, 1598, 1494, 1429, 1384, 1333, 1306, 1292, 1212, 1186, 1165, 1120, 1092, 1028 cm^{-1} .

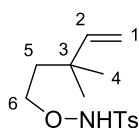
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.83 – 7.80 (m, 2H, H_{Ar}), 7.36 – 7.34 (m, 2H, H_{Ar}), 6.99 (s, 1H, NH), 5.75 (ddt, $J = 16.7, 10.5, 7.1$ Hz, 1H, H_2), 5.07 – 4.97 (m, 2H, H_1), 3.80 (s, 2H, H_6), 2.45 (s, 3H, ArCH_3), 2.06 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H, H_3), 0.49 – 0.39 (m, 4H, H_5).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 144.9 (s, $\text{C}_{\text{qArSO}_2}$), 135.7 (d, C_2), 133.9 (s, C_{qArMe}), 129.8 (d, 2CH_{Ar}), 128.7 (d, 2CH_{Ar}), 116.9 (t, C_1), 83.3 (t, C_6), 38.5 (t, C_3), 21.8 (ArCH_3), 19.0 (s, C_4), 9.9 (t, 2C_5).

MS (EI) m/z : 155 [(Ts) $^+$, 6], 95 [(M-ONHTs) $^+$, 100], 94 (14), 93 (15), 91 [(PhCH $_2$) $^+$, 44], 79 (28), 77 (15), 67 (83), 65 (31), 55 (31), 53 (19).

HRMS (ESI): Calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{SNa}$ [M+Na] $^+$: 304.0978, Found : 304.0974.

***N*-[(3,3-Dimethylpent-4-en-1-yl)oxy]-4-methylbenzenesulfonamide (2.43)**



$\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$
M = 283,39 g/mol

Prepared from **2.38** (374.9 mg, 2.9 mmol) following general tosylation procedure **E**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et $_2$ O = 9:1 to 8:2) yielded **2.43** oil (696.5 mg, 2.46 mmol, 85%) as a yellowish oil.

IR: ν 3221, 2961, 1640, 1598, 1494, 1456, 1381, 1364, 1333, 1307, 1292, 1186, 1163, 1120, 2092, 1019, 1003 cm^{-1} .

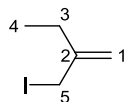
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.78 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.31 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.2 (br s, 1H, NH), 5.74 – 5.67 (m, 1H, H_2), 4.90 – 4.86 (m, 2H, H_1), 3.94 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, H_6), 2.42 (s, 3H, ArCH_3), 1.56 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, H_5), 0.96 (s, 6H, H_4).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 147.4 (d, C_2), 144.8 (s, $\text{C}_{\text{qArSO}_2}$), 133.8 (s, C_{qArMe}), 129.7 (d, 2CH_{Ar}), 128.6 (d, 2CH_{Ar}), 110.9 (t, C_1), 74.8 (t, C_6), 39.8 (t, C_5), 35.5 (s, C_3), 27.0 (q, 2C_4), 21.7 (t, C_9).

MS (EI) m/z : 155 [(Ts) $^+$, 12], 128 [(M-Ts) $^+$, 7], 114 (23), 97 (43), 91 (40), 81 (14), 79 (5), 69 (81), 65 (15), 55 (100).

HRMS (ESI): Calculated for C₇H₁₅NOH [M+H]⁺ : 306.1134, Found : 306.1136.

2-(iodomethyl)but-1-ene (2.46)



M = 196,03 g/mol

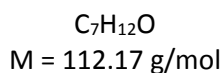
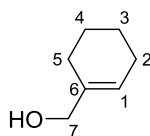
To a suspension of propargyl alcohol (3.36 g, 60 mmol, 1 equiv) and CuI (1.14 g, 6.0 mmol, 0.1 equiv) in Et₂O (100 mL) at -15 °C was added dropwise EtMgBr (3 M in Et₂O, 40 mL, 120 mmol, 2 equiv). The resulting brown suspension was stirred at -15 °C for 1,5 h before a saturated aqueous solution of NH₄Cl (60 mL) was added. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O. The combined organic layers were washed with water and with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure afford impure 2-methylenebutan-1-ol (2.34 g) which was directly used in the next step. To a solution of PPh₃ (7.5 g, 28.6 mmol, 1.05 equiv) and imidazole (1.94 g, 28.6 mmol, 1.05 equiv) in CH₂Cl₂ (70 mL) at 0 °C was slowly added I₂ (7.26 g, 28.6 mmol, 1.05 equiv). After 15 min at 0 °C, the former alcohol (1.17 g) was added and the reaction mixture was stirred at rt for 3 h. The solvent was almost completely evaporated *in vacuo*. Pentane (100 mL) was added and the mixture was stirred at rt for 10 minutes before the precipitate was filtered on a pad of Celite®. The filtrate was concentrated under reduced pressure and filtered again with pentane if precipitates appeared to get a colorless liquid. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (100% pentane) to afford **2.46** [1.18 g, 6.0 mmol, 10% (2 steps)] as a colorless liquid. The spectral data match those reported in the literature.¹⁵⁹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.23 (h, *J* = 0.9 Hz, 1H, H₁), 4.93 (q, *J* = 1.2 Hz, 1H, H₁), 3.96 (s, 2H, H₅), 2.29 (tq, *J* = 7.4, 1.2 Hz, 2H, H₃), 1.09 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H₄).

MS (EI) *m/z*: 196 (M⁺, 13), 127 (5), 69 [(M-I)⁺, 100], 67 (7), 54 (8), 53 (13).

¹⁵⁹ Allen, P. R.; Brimble, M. A.; Prabakaran, H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 49, 379–389.

Cyclohex-1-en-1-ylmethanol



Prepared from methyl 1-cyclohexene-1-carboxylate (2.00 g, 14.3 mmol) following general reduction procedure **B**. Purification by flash chromatography on silica gel ($CH_2Cl_2/Et_2O = 9:1$) yielded the title compound (1.15 g, 10.3 mmol, 72%) as a colorless liquid. The spectral data match those reported in the literature.¹⁶⁰

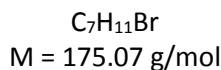
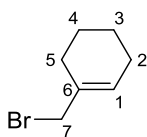
IR: ν 3313, 2998, 2924, 2857, 2835, 1670, 1437, 1337, 1306, 1269, 1220, 1161, 1136, 1083, 1052, 1039, 1005 cm^{-1} .

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.67 (s, 1H, H_1), 3.97 (s, 2H, H_7), 2.00 (s, 4H, H_2 and H_5), 1.67 – 1.55 (m, 4H, H_3 and H_4), 1.48 (br s, 1H, OH).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 137.6 (s, C_6), 123.1 (d, C_1), 67.7 (t, C_7), 25.7 (t, C_2 or C_5), 25.0 (t, C_2 or C_5), 22.6 (t, C_3 or C_4), 22.5 (t, C_3 or C_4).

MS (EI) m/z : 112 ($M^{+\bullet}$, 48), 97 [($M-Me$) $^+$, 14], 94 [($M-H_2O$) $^{+\bullet}$, 26], 83 (25), 82 (10), 81 (90), 80 (15), 79 (100), 77 (19), 70 (18), 69 (12), 68 (21), 67 (30), 66 (11), 65 (10), 57 (20), 56 (10), 55 (39), 54 (10), 53 (28), 51 (10).

1-(Bromomethyl)cyclohex-1-ene (2.47)



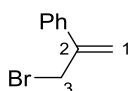
To a solution of cyclohex-1-en-1-ylmethanol (1.11 g, 9.90 mmol, 1 equiv) and PPh_3 (2.86 g, 10.9 mmol, 1.1 equiv) in CH_2Cl_2 (40 mL) at 0 °C was added NBS (2.12 g, 11.9 mmol, 1.2 equiv). The reaction mixture was stirred at rt for 16 h. The solvent was almost completely evaporated *in vacuo*. Pentane (150 mL) was added and the mixture was stirred at rt for 10 min before the precipitate was filtered on a pad of Celite®. The filtrate was concentrated under reduced

¹⁶⁰ Fox, R. J.; Lalic, G.; Bergman, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14144–14145.

pressure and filtered again with pentane if precipitates appeared to get a colorless liquid. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (PE 100%) to afford **2.47** (1.66 g, 9.48 mmol, 96%) as a yellow viscous oil. The spectral data match those reported in the literature.¹⁶¹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.87 (m, 1H, H₁), 3.93 (s, 2H, H₇), 2.14 – 2.00 (m, 4H, H₂ and H₅), 1.70 – 1.53 (m, 4H, H₃ and H₄).

(3-Bromoprop-1-en-2-yl)benzene (2.48)

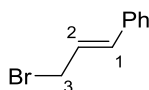


C₉H₉Br
M = 197.08 g/mol

To a solution of α -methylstyrene (1.36 g, 11.5 mmol, 1 equiv) in THF (38 mL) at rt were added APTS (218.7 mg, 1.15 mmol, 10 mol %) and NBS (2.15 g, 12.1 mmol, 1.05 equiv). The reaction mixture was stirred at 100 °C for 24 h. PE (150 mL) was added and the organic phase was washed with water and with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (PE 100%) to afford **2.48** (1.2 g, 6.12 mmol, 53%) as a colorless liquid. The spectral data match those reported in the literature.¹⁶²

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.52 – 7.49 (m, 2H, H_{Ar}), 7.41 – 7.32 (m, 3H, H_{Ar}), 5.57 (s, 1H, H₁), 5.50 (q, *J* = 0.8 Hz, 1H, H₁), 4.40 (d, *J* = 0.9 Hz, 2H, H₃).

Cinnamyl bromide (2.49)



C₉H₉Br
M = 197.08 g/mol

HBr (48%, 100 mL) was added at 0 °C to cinnamyl alcohol (6.0 g, 44.7 mmol). The reaction mixture was stirred at rt for 3 h. A saturated aqueous solution of NaHCO₃ was slowly added to neutralize the reaction mixture. The organic layer was separated, washed with brine, dried over

¹⁶¹ Faulkner, A.; Scott, J. S.; Bower, J. F. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 1521–1523.

¹⁶² Miyamura, H.; Akiyama, R.; Ishida, T.; Matsubara, R.; Takeuchi, M.; Kobayashi, S. *Tetrahedron* **2005**, 61, 12177–12185.

MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford **2.49** (5.36 g, 27.2 mmol, 61%) as a brown oil. The spectral data match those reported in the literature.¹⁶³

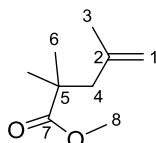
IR: ν 3082, 3059, 3027, 2962, 2250, 1949, 1879, 1805, 1677, 1645, 1597, 1577, 1495, 1449, 1433, 1302, 1282, 1200, 1157, 1134, 1027 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.41 – 7.39 (m, 2H, H_{Ar}), 7.36 – 7.32 (m, 2H, H_{Ar}), 7.30 – 7.26 (m, 1H, H_{Ar}), 6.66 (d_{ABsyst}, J = 15.6 Hz, 1H, H₁), 6.41 (dt_{ABsyst}, J = 15.6, 7.8 Hz, 1H, H₂), 4.17 (dd, J = 7.8, 1.0 Hz, 2H, H₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 135.9 (s, C_{qAr}), 134.7 (d, C₁), 128.8 (d, 2CH_{Ar}), 128.5 (d, CH_{Ar}), 126.9 (d, 2CH_{Ar}), 125.3 (d, C₂), 33.6 (t, C₃).

MS (EI) m/z : 198 [(M+2)⁺, 2], 196 (M⁺, 2), 118 (10), 117 [(M-Br)⁺, 100], 116 (15), 115 (48), 91 (23), 63 (10), 57 (15), 51 (12).

Methyl 2,2,4-trimethylpent-4-enoate (**2.50**)



C₉H₁₆O₂
M = 156.23 g/mol

Prepared from methyl isobutyrate **2.11** (4.46 g, 43.7 mmol, 1 equiv) and 2-methylallyl bromide **2.44** (7.07 g, 52.4 mmol, 1.2 equiv) following general alkylation procedure **A**. Purification by flash chromatography on silica gel (Pentane/Et₂O = 40:1) yielded **2.50** (4.71 g, 30.2 mmol, 69%) as a colorless liquid.

IR: ν 3077, 2972, 2360, 1733, 1644, 1471, 1435, 1388, 1376, 1312, 1194, 1129, 1018 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.79 (dq, J = 2.3, 1.5 Hz, 1H, H₁), 4.64 (dq, J = 2.3, 0.9 Hz, 1H, H₁), 3.66 (s, 3H, H₈), 2.30 (s, 2H, H₄), 1.64 (dd, J = 1.5, 0.9 Hz, 3H, H₃), 1.18 (s, 6H, H₆).

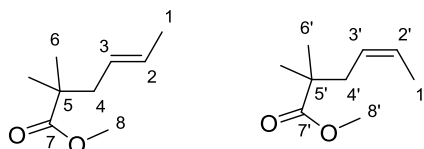
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 178.6 (s, C₇), 142.6 (s, C₂), 114.3 (t, C₁), 51.8 (q, C₈), 58.7 (t, C₄), 42.2 (s, C₅), 25.7 (q, 2C₆), 23.6 (q, C₃).

MS (EI) m/z : 156 (M⁺, 3), 141 [(M-Me)⁺, 7], 125 [(M-OMe)⁺, 2], 97 [(M-CO₂Me)⁺, 100], 81 (12), 73 (17), 69 (18), 59 [(CO₂Me)⁺, 11], 56 (23), 55 [(C₄H₇)⁺, 67].

¹⁶³ Mirjafari, A.; Mohammadpoor-Baltork, I.; Moghadam, M.; Tangestaninejad, S.; Mirkhani, V.; Khosropour, A. R. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3274–3276.

HRMS (ESI): Calculated for C₉H₁₆O₂Na [M+ Na]⁺ : 179.1043, Found : 179.1042.

(E) and (Z)-Methyl 2,2-dimethylhex-4-enoates (2.51)



(83:17)

C₉H₁₆O₂

M = 156,23 g/mol

Prepared from **2.11** (1.02 g, 10.0 mmol) and (*E*)-1-bromo-2-butene **2.45** (1.62 g, 12.0 mmol) following general alkylation procedure **A**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 40:1) yielded **2.51** (1.27 g, 8.13 mmol, 81%) as a colorless liquid. The spectral data match those reported in the literature.¹⁶⁴

IR: ν 3027, 2974, 1734, 1473, 1451, 1437, 1389, 1368, 1293, 1249, 1198, 1142, 1093, 1020 cm⁻¹.

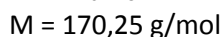
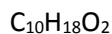
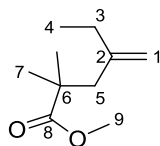
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (*E* major isomer) 5.49 – 5.40 (m, 1H, H₂), 5.36 – 5.28 (m, 1H, H₃), 3.64 (s, 3H, H₈), 2.18 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, H₄), 1.63 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, H₁), 1.13 (d, *J* = 1.8 Hz, 6H, H₆), (*Z* minor isomer) δ 5.60 – 5.51 (m, 1H, H_{2'}), 5.36 – 5.28 (m, 1H, H_{3'}), 3.65 (s, 3H, H_{8'}), 2.27 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, H_{4'}), 1.59 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H_{1'}), 1.16 (d, *J* = 1.8 Hz, 6H, H_{6'}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (*E* major isomer) 178.3 (s, C₇), 128.6 (d, C₃), 126.7 (d, C₂), 51.8 (q, C₈), 43.7 (t, C₄), 42.7 (s, C₅), 24.9 (q, 2C₆), 18.1 (q, C₁), (*Z* minor isomer) 178.3 (s, C_{7'}), 126.7 (d, C_{3'}), 125.8 (d, C_{2'}), 51.7 (q, C_{8'}), 42.8 (s, C_{5'}), 37.5 (t, C_{4'}), 24.9 (q, 2C_{6'}), 13.0 (q, C_{1'}).

MS (EI) *m/z*: (*E* major isomer) 156 (M⁺, 6), 109 (5), 103 (6), 102 (100), 97 [(M-CO₂Me)⁺, 45], 96 (15), 87 (24), 81 (14), 73 (12), 70 (12), 69 (16), 59 [(CO₂Me)⁺, 12], 55 [(C₄H₇)⁺, 92], (*Z* minor isomer) 102 (70), 97 [(M-CO₂Me)⁺, 33], 96 (12), 87 (23), 81 (13), 69 (12), 59 [(CO₂Me)⁺, 11], 56 (10), 55 [(C₄H₇)⁺, 100].

¹⁶⁴ Yang, G.; Zhang, W. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 268–271.

Methyl 2,2-dimethyl-4-methylenehexanoate (**2.52**)



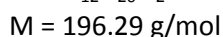
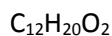
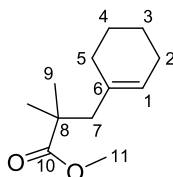
Prepared from methyl isobutyrate **2.11** (500 mg, 4.9 mmol) and **2.46** (1.15 g, 5.88 mmol) following general alkylation procedure **A**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt 9:1) yielded **2.52** (850.7 mg, 5.0 mmol, 85%) as a colorless liquid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.80 (q, $J = 1.7$ Hz, 1H, H₁), 4.66 (p, $J = 1.0$ Hz, 1H, H₁), 3.65 (s, 3H, H₉), 2.31 (s, 2H, H₅), 1.91 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H, H₃), 1.17 (s, 6H, H₇), 0.98 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, H₄).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 178.6 (s, C₈), 148.2 (s, C₂), 111.7 (t, C₁), 52.8 (q, C₉), 47.1 (t, C₅), 42.4 (s, C₆), 29.6 (t, C₃), 25.8 (q, 2C₇), 12.5 (q, C₄).

MS (EI) m/z : 170 (M⁺, 1), 155 [(M-Me)⁺, 1], 139 [(M-OMe)⁺, 3], 111 [(M-CO₂Me)⁺, 39], 102 (74), 95 (15), 87 (11), 73 (16), 70 (24), 69 [(C₅H₉)⁺, 100], 67 (13), 59 (13), 55 (53), 53 (11).

Methyl 3-(cyclohex-1-en-1-yl)-2,2-dimethylpropanoate (**2.53**)



Prepared from methyl isobutyrate **2.11** (890.0 mg, 8.71 mmol, 1 equiv) and 1-(bromomethyl)cyclohex-1-ene **2.47** (1.60 g, 9.15 mmol, 1.05 equiv) following general alkylation procedure **A**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 7:3) yielded **2.53** (1.49 g, 7.58 mmol, 87%) as a colorless liquid.

IR: ν 2973, 2928, 2860, 2840, 1733, 1472, 1449, 1437, 1389, 1367, 1324, 1298, 1253, 1201, 1175, 1138, 1123, 1079, 1050, 1020 cm⁻¹.

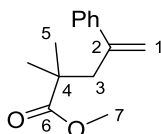
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.35 (s, 1H, H₁), 3.63 (s, 3H, H₁₁), 2.19 (s, 2H, H₇), 1.96 (br s, 2H, H₂ or H₅), 1.80 (br s, 2H, H₂ or H₅), 1.56 – 1.49 (m, 4H, H₃ and H₄), 1.13 (s, 6H, H₉).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 178.8 (s, C₁₀), 134.7 (s, C₆), 125.3 (d, C₁), 51.7 (q, C₁₁), 49.4 (t, C₇), 42.4 (s, C₈), 29.5 (t, C₂), 25.7 (q, 2C₉), 25.5 (t, C₅), 23.1 (t, C₃), 22.3 (t, C₄).

MS (EI) *m/z*: 196 (M⁺, 5), 165 [(M-OMe)⁺, 3], 164 (10), 137 [(M-CO₂Me)⁺, 19], 136 (16), 121 (18), 102 (94), 95 [(C₇H₁₁)⁺, 100], 94 (10), 93 (14), 87 (25), 81 (25), 79 (17), 77 (10), 69 (16), 67 (38), 55 (16), 53 (10)

HRMS (ESI): Calculated for C₁₂H₂₀O₂H [M+H]⁺ : 197.1536, Found : 197.1539.

Methyl 2,2-dimethyl-4-phenylpent-4-enoate (2.54)



C₁₄H₁₈O₂
M = 218,30 g/mol

Prepared from **2.11** (500 mg, 4.90 mmol) and allyl bromide **2.48** (1.15 g, 5.88 mmol) following general alkylation procedure **A**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 40:1) yielded **2.54** (811.4 g, 3.72 mmol, 76%) as a colorless liquid.

IR: ν 3082, 2974, 2949, 2360, 2255, 1729, 1625, 1600, 1574, 1493, 1471, 1447, 1434, 1388, 1366, 1315, 1250, 1198, 1137, 1098, 1073, 1022 cm⁻¹.

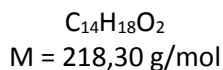
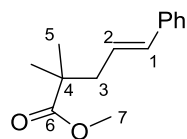
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.33 – 7.20 (m, 5H, H_{Ar}), 5.22 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H₁), 5.04 (dt, *J* = 1.9, 1.0 Hz, 1H, H₁), 3.28 (s, 3H, H₇), 2.78 (d, *J* = 1.0 Hz, 2H, H₃), 1.12 (s, 6H, H₅).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 177.7 (s, C₆), 146.2 (s, C₂), 142.3 (s, C_{qAr}), 128.2 (d, 2CH_{Ar}), 127.4 (d, CH_{Ar}), 126.9 (d, 2CH_{Ar}), 117.1 (t, C₁), 51.4 (q, C₇), 46.2 (d, C₃), 42.6 (s, C₄), 25.6 (q, 2C₅).

MS (EI) *m/z*: 218 (M⁺, 18), 203 [(M-Me)⁺, 5], 160 (11), 159 [(M-CO₂Me)⁺, 85], 158 (15), 143 (23), 129 (13), 128 (15), 119 (10), 118 (96), 117 [(PhC(CH₂)₂)⁺, 100], 115 (43), 105 (18), 103 (33), 102 (12), 91 (36), 78 (18), 77 (43), 73 (20), 70 (17), 65 (11), 59 (14), 51 (21).

HRMS (ESI): Calculated for C₁₄H₁₈O₂Na [M+Na]⁺ : 241.1199, Found : 241.1198.

Methyl (E)-2,2-dimethyl-5-phenylpent-4-enoate (2.55)



Prepared from **2.11** (1.33 g, 13.0 mmol) and **2.49** (2.8 g, 14.3 mmol) following general alkylation procedure **A**. Purification by flash chromatography on silica gel (pentane/Et₂O = 95:5) yielded **2.55** (2.73 g, 12.5 mmol, 96%) as a colorless liquid.

IR: ν 3059, 3027, 2974, 2950, 2842, 1729, 1599, 1578, 1495, 1470, 1448, 1434, 1387, 1366, 1300, 1275, 1245, 1193, 1132, 1065, 1018 cm⁻¹.

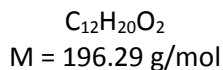
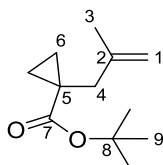
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.36 – 7.27 (m, 4H, H_{Ar}), 7.21 (m, 1H, H_{Ar}), 6.41 (d_{AB_{Syst}}, 1H, H₁), 6.14 (dt_{AB_{Syst}}, $J = 15.7, 7.5$ Hz, 1H, H₂), 3.69 (s, 3H, H₇), 2.44 (dd, $J = 7.5, 1.3$ Hz, 2H, H₃), 1.24 (s, 6H, H₅).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 178.1 (s, C₆), 137.6 (s, Cq_{Ar}), 133.2 (d, C₁), 128.6 (d, 2CH_{Ar}), 127.3 (d, CH_{Ar}), 126.3 (d, 2CH_{Ar}), 126.1 (d, C₂), 51.9 (q, C₇), 43.9 (t, C₃), 43.0 (s, C₄), 25.1 (q, 2C₅).

MS (EI) m/z : 218 (M⁺, 6), 159 [(M-CO₂Me)⁺, 4], 118 (10), 117 [(PhCHCHCH₂)⁺, 100], 115 (25), 91 (15).

HRMS (ESI): Calculated for C₁₄H₁₈O₂Na [M+Na]⁺ : 241.1199, Found : 241.1199.

tert-Butyl 1-(2-methylallyl)cyclopropane-1-carboxylate (2.56)



Prepared from **2.9** (1.85 g, 13.0 mmol) and **2.44** (1.84 g, 13.7 mmol) following general alkylation procedure **A**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt = 95:5 to 9:1) yielded **2.56** (1.53 g, 7.8 mmol, 60%) as a colorless liquid.

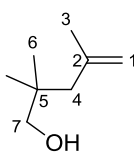
IR: ν 3083, 3006, 2976, 2934, 1716, 1691, 1453, 1362, 1367, 1352, 1292, 1251, 1220, 1141, 1064, 1028 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.75 – 4.71 (m, 2H, H₁), 2.24 (s, 2H, H₄), 1.72 (d, *J* = 0.6 Hz, 3H, H₃), 1.40 (s, 9H, H₉), 1.18 (dd, *J* = 6.7, 3.9 Hz, 2H, H₆), 0.65 (dd, *J* = 6.7, 3.9 Hz, 2H, H₆).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 174.3 (s, C₇), 144.1 (s, C₂), 110.6 (t, C₁), 80.1 (s, C₈), 41.2 (t, C₄), 28.1 (q, 3C₉), 23.4 (q, C₃), 22.7 (s, C₅), 15.3 (t, 2C₆).

MS (EI) *m/z*: 141 [(M-C₄H₇)⁺, 5], 140 (41), 125 (42), 123 [(M-O*t*-Bu)⁺, 20], 97 (64), 95 [(M-CO₂*t*Bu)⁺, 66], 94 (14), 81 (23), 79 (47), 77 (11), 67 (31), 57 [(*t*-Bu)⁺, 100], 56 (21), 55 [(C₄H₇)⁺, 35], 54 (14), 53 (23).

2,2,4-Trimethylpent-4-en-1-ol (**2.57**)



C₈H₁₆O
M = 128.22 g/mol

Prepared from **2.50** (4.65 g, 29.8 mmol) following general reduction procedure **B**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 8:2) yielded **2.57** (2.90 g, 22.65 mmol, 76%) as a colorless liquid. The spectral data match those reported in the literature.¹⁶⁵

IR: ν 3348, 3074, 2957, 2871, 2360, 1641, 1473, 1375, 1273, 1198, 1044 cm⁻¹.

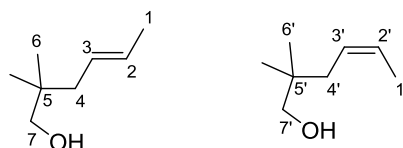
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.82 (m, 1H, H₁), 4.65 (m, 1H, H₁), 3.30 (s, 2H, H₇), 2.25 (br s, 1H, OH), 1.97 (s, 2H, H₄), 1.76 (dd, *J* = 1.6, 0.8 Hz, 3H, H₃), 0.88 (s, 6H, H₆).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 143.7 (s, C₂), 114.2 (t, C₁), 71.9 (t, C₇), 46.5 (t, C₄), 36.3 (s, C₅), 25.3 (q, C₃), 24.6 (q, 2C₆).

MS (EI) *m/z*: 113 [(M-Me)⁺, 11], 110 [(M-H₂O)⁺, 1], 97 (12), 73 [(M-C₄H₇)⁺, 26], 72 (58), 69 (10), 57 (21), 56 (40), 55 [(C₄H₇)⁺, 100].

¹⁶⁵ Andersen, N. H.; Hadley, S. W.; Kelly, J. D.; Bacon, E. R. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4538–4545.

(E) and (Z)-2,2-Dimethylhex-4-en-1-ols (2.58)



(83:17)

C₈H₁₆O

M = 128,22 g/mol

Prepared from **2.51** (1.24 g, 7.94 mmol) following general reduction procedure **B**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 8:2) yielded **2.58** (945.5 mg, 7.38 mmol, 93%) as a colorless liquid. The spectral data match those reported in the literature.¹⁶⁶

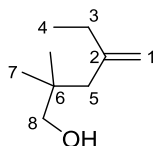
IR: ν 3347, 3023, 2957, 2918, 2871, 1471, 1451, 1379, 1364, 1182, 1038 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (*E* major isomer) 5.50 – 5.40 (m, 2H, H₂ and H₃), 3.30 (s, 2H, H₇), 1.93 – 1.92 (m, 2H, H₄), 1.66 – 1.65 (m, 3H, H₁), 1.55 (br s, 1H, OH), 0.85 (s, 6H, H₆), (*Z* minor isomer) δ 5.57 (m, 1H, H₂'), 5.45 (m, 1H, H₃'), 3.33 (s, 2H, H₇'), 2.00 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, H₄'), 1.62 – 1.60 (m, 3H, H₁'), 1.55 (br s, 1H, OH'), 0.88 (s, 6H, H₆').

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (*E* major isomer) 127.7 (d, C₂ and C₃), 71.9 (t, C₇), 42.2 (t, C₄), 35.7 (s, C₅), 24.0 (q, 2C₆), 18.1 (q, C₁), (*Z* minor isomer) 126.8 (d, C₂' or C₃'), 126.0 (d, C₂' or C₃'), 72.0 (t, C₇'), 36.2 (s, C₅'), 35.8 (t, C₄'), 23.9 (q, 2C₆'), 13.0 (q, C₁').

MS (EI) *m/z*: (*E* major isomer) 110 [(M-H₂O)⁺•, 9], 97 [(M-CH₂OH)⁺, 13], 95 (20), 73 [(M-C₄H₇)⁺, 47], 72 (28), 69 (12), 57 (12), 56 (36), 55 [(C₄H₇)⁺, 100], (*Z* minor isomer) 110 [(M-H₂O)⁺•, 5], 97 [(M-CH₂OH)⁺, 9], 95 (17), 73 [(M-C₄H₇)⁺, 31], 72 (16), 57 (11), 56 (38), 55 [(C₄H₇)⁺, 100].

2,2-Dimethyl-4-methylenehexan-1-ol (2.59)



C₉H₁₈O

M = 142.24 g/mol

Prepared from **2.52** (836.4 g, 4.91 mmol) following general reduction procedure **B**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt = 8:2) yielded **2.59** (544.4 g, 3.83 mmol, 78%) as a colorless liquid.

¹⁶⁶ Adrio, L. A.; Quek, L. S.; Taylor, J. G.; Hii, K. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10334–10338.

IR: ν 3353, 3082, 2964, 2933, 2872, 1790, 1639, 1464, 1382, 1363, 1259, 1229, 1197, 1135, 1040 cm^{-1} .

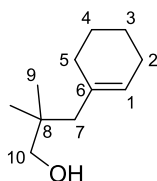
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 4.87 (q, $J = 1.7$ Hz, 1H, H_1), 4.73 (p, $J = 0.9$ Hz, 1H, H_1), 3.34 (d, $J = 3.2$ Hz, 2H, H_8), 2.07 (tq, $J = 7.4, 1.0$ Hz, 2H, H_3), 2.01 (s, 2H, H_5), 1.02 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, H_4), 0.90 (s, 6H, H_7).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 149.4 (s, C_2), 111.9 (t, C_1), 72.1 (t, C_8), 45.0 (t, C_5), 36.3 (s, C_6), 30.9 (t, C_3), 24.7 (q, 2C_7), 12.8 (q, C_4).

MS (EI) m/z : 127 ($\text{M}^{+\bullet}$, 1), 124 [$(\text{M}-\text{H}_2\text{O})^{+\bullet}$, 1], 113 [$(\text{M}-\text{Et})^+$, 12], 111 (6), 109 (6), 95 (8), 81 (6), 73 [$(\text{M}-\text{C}_5\text{H}_9)^+$, 37], 72 (81), 71 (11), 70 (45), 69 [$(\text{C}_5\text{H}_9)^+$, 45], 67 (15), 57 (22), 55 (100), 53 (11).

HRMS (ESI): Calculated for $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{OH}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 143.1430, Found : 143.1429.

3-(Cyclohex-1-en-1-yl)-2,2-dimethylpropan-1-ol (**2.60**)



$\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}$
 $M = 168.28$ g/mol

Prepared from **2.53** (1.42 g, 7.23 mmol) following general reduction procedure **B**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt = 8:2) yielded **2.60** (1.17 g, 6.94 mmol, 96%) as a colorless liquid.

IR: ν 3363, 2926, 2871, 2857, 2837, 1732, 1660, 1472, 1447, 1382, 1363, 1269, 1187, 1134, 1040 cm^{-1} .

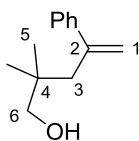
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 5.38 (s, 1H, H_1), 3.51 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H, OH), 3.22 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H, H_{10}), 2.01 – 1.98 (m, 4H, H_2 and H_5), 1.89 (s, 2H, H_7), 1.60 – 1.50 (m, 4H, H_3 and H_4), 0.84 (s, 6H, H_9).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 136.4 (s, C_6), 125.2 (d, C_1), 71.2 (t, C_{10}), 47.3 (t, C_7), 36.9 (s, C_8), 32.1 (t, C_2 or C_5), 26.0 (t, C_2 or C_5), 25.1 (q, 2C_9), 24.0 (t, C_3 or C_4), 23.1 (t, C_3 or C_4).

MS (EI) m/z : 168 ($\text{M}^{+\bullet}$, 1), 137 (10), 135 (7), 121 (12), 97 (10), 96 (17), 95 [$(\text{M}-\text{C}_7\text{H}_{11})^+$, 19], 81 (70), 79 (18), 73 [$(\text{M}-\text{C}_7\text{H}_{11})^+$, 22], 72 (100), 68 (12), 67 (24), 55 (49).

HRMS (ESI): Calculated for $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{OH}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 169.1587, Found : 169.1586.

2,2-Dimethyl-4-phenylpent-4-en-1-ol (2.61)



$C_{13}H_{18}O$
M = 190,29 g/mol

Prepared from **2.54** (786.5 g, 3.61 mmol) following general reduction procedure **B**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 8:2) yielded **2.61** (612.2 g, 7.01 mmol, 89%) as a colorless liquid. The spectral data match those reported in the literature.

IR: ν 3358, 3080, 2957, 2962, 1805, 1622, 1599, 1573, 1493, 1471, 1445, 1390, 1364, 1326, 1181, 1098, 1040 cm^{-1} .

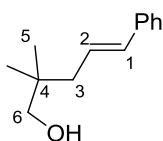
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.70 – 7.37 (m, 2H, H_{Ar}), 7.33 – 7.23 (m, 3H, H_{Ar}), 5.26 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H₁), 5.07 (dt, J = 1.9, 1.0 Hz, 1H, H₁), 3.17 (s, 2H, H₆), 2.53 (d, J = 1.0 Hz, 2H, H₃), 0.79 (s, 6H, H₅).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 147.0 (s, C₂), 143.5 (s, Cq_{Ar}), 128.5 (d, 2CH_{Ar}), 127.4 (d, CH_{Ar}), 126.5 (d, 2CH_{Ar}), 117.0 (t, C₁), 71.4 (t, C₃), 43.8 (t, C₆), 36.6 (s, C₄), 24.8 (q, 2C₅).

MS (EI) m/z : 176 (7), 175 [(M-Me)⁺, 53], 121 (10), 119 (38), 118 (30), 117 [(PhC(CH₂)₂)⁺, 24], 115 (15), 105 (100), 103 (18), 91 (23), 78 (16), 77 (36), 72 (39), 70 (10), 55 (37), 51 (15).

HRMS (ESI): Calculated for C₁₃H₁₈ONa [M+Na]⁺ : 213.1250, Found : 213.1250.

(E)-2,2-Dimethyl-5-phenylpent-4-en-1-ol (2.62)



$C_{13}H_{18}O$
M = 190,19 g/mol

Prepared from **2.55** (2.69 g, 12.3 mmol) following general reduction procedure **B**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt = 8:2) yielded **2.62** (2.24 g, 11.8 mmol, 96%) as a colorless liquid.

IR: ν 3357, 3028, 2958, 2871, 1600, 1497, 1473, 1451, 1390, 1366, 1180, 1038 cm^{-1} .

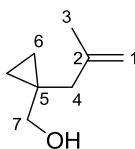
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.38 – 7.29 (m, 4H, H_{Ar}), 7.22 (m, 1H, H_{Ar}), 6.43 (d_{ABsyst}, *J* = 15.7, 1H, H₁), 6.27 (dt_{ABsyst}, *J* = 15.7, 7.5 Hz, 1H, H₂), 3.38 (s, 2H, H₆), 2.19 (dd, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 2H, H₃), 0.96 (s, 6H, H₅).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 137.8 (s, C_{qAr}), 132.5 (d, C₁), 128.6 (d, 2CH_{Ar}), 127.2 (d, CH_{Ar}), 127.1 (d, C₂), 126.1 (d, 2CH_{Ar}), 71.8 (t, C₆), 42.5 (t, C₃), 36.3 (s, C₄), 24.1 (q, 2C₅).

MS (EI) *m/z*: 190 (M⁺, 13), 129 (14), 128 (10), 118 (71), 117 [(PhCHCHCH₂)⁺, 100], 116 (10), 115 (40), 104 (19), 91 (38), 77 (11), 73 (29), 72 (14), 65 (10), 55 (57), 51 (10).

HRMS (ESI): Calculated for C₁₃H₁₈OH [M+H]⁺ : 191.1430, Found : 191.1432.

[1-(2-Methylallyl)cyclopropyl]methanol (**2.63**)



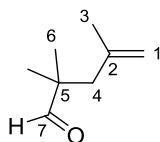
C₈H₁₄O
M = 126.20 g/mol

Prepared from **2.56** (1.43 g, 7.29 mmol) following general reduction procedure **B**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 7:3) yielded **2.63** (643.1 mg, 5.10 mmol, 70%) as a colorless liquid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.83 – 4.79 (m, 2H, H₁), 3.40 (s, 2H, H₇), 2.11 (s, 2H, H₄), 1.78 (t, *J* = 1.2 Hz, 3H, H₃), 0.54 (s, 1H, OH), 0.48 – 0.40 (m, 4H, H₆).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 144.9 (s, C₂), 112.3 (t, C₁), 68.7 (t, C₇), 42.9 (t, C₄), 23.1 (q, C₃), 20.9 (s, C₅), 10.2 (t, 2C₆).

2,2,4-Trimethylpent-4-enal (**2.64**)



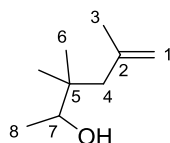
C₈H₁₄O
M = 126.20 g/mol

To a solution of alcohol **2.57** (1.50 g, 11.7 mmol, 1 equiv), Et₃N (3.55 g, 35.1 mmol, 3 equiv) and DMSO (3.66 g, 46.8 mmol, 4 equiv) in CH₂Cl₂ (60 mL) at rt was added pyridine sulfur trioxide (3.8 g, 23.4 mmol, 2 equiv). The reaction mixture was stirred at rt for 15 h. Water (50 mL) was added,

the phases were separated and the organic layer was washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (Pentane: Et_2O 40:1) to afford **2.64** (665.1 mg, 5.27 mmol, 45%) as a colorless liquid.¹⁶⁷

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.54 (s, 1H, H_7), 4.83 (dq, $J = 2.0, 1.5$ Hz, 1H, H_1), 4.66 (dt, $J = 2.0, 1.0$ Hz, 1H, H_1), 2.25 (d, $J = 1.0$ Hz, 2H, H_4), 1.65 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H, H_3), 1.06 (s, 6H, H_6).

3,3,5-Trimethylhex-5-en-2-ol (2.65)



$\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}$
 $M = 142.24$ g/mol

To a solution of **2.64** (610.3 mg, 4.84 mmol, 1 equiv) in THF (25 mL) at 0 °C was added dropwise MeMgBr (3 M in Et_2O , 3.7 mL, 11.1 mmol, 2.3 equiv). The reaction mixture was stirred at 0 °C for 3 h. A saturated aqueous solution of NH_4Cl was added (20 mL), the phases were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O (2 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (Pentane/ Et_2O 8:2) to afford **2.65** (550.5 mg, 3.87 mmol, 80%) as a colorless liquid. The spectral data match those reported in the literature.¹⁶⁷

IR: ν 3395, 3074, 2968, 2943, 2875, 1726, 1641, 1452, 1374, 1269, 1251, 1185, 1136, 1093, 1072, 1043, 1012 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 4.87 (dq, $J = 2.5, 1.5$ Hz, 1H, H_1), 4.70 (dq, $J = 2.5, 0.8$ Hz, 1H, H_1), 3.56 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H, H_7), 2.09 (dd_{ABsys} , $J = 13.1, 0.8$ Hz, 1H, H_4), 1.96 (dd_{ABsys} , $J = 13.1, 0.8$ Hz, 1H, H_4), 1.80 (m, 2H), 1.13 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, H_8), 0.90 (s, 3H, H_6), 0.88 (s, 3H, H_6).

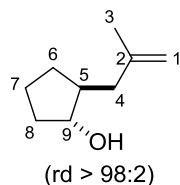
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 144.2 (s, C_2), 114.6 (t, C_1), 74.8 (d, C_7), 46.6 (t, C_4), 38.6 (s, C_5), 25.5 (q, C_3), 24.0 (q, C_6), 22.7 (q, C_6), 17.8 (q, C_8).

MS (EI) m/z : 109 (12), 97 [(M- CH_3CHOH)⁺, 12], 87 [(M- C_4H_7)⁺, 46], 86 (73), 83 (43), 81 (14), 71 (15), 69 (62), 67 (11), 57 (14), 56 (26), 55 [(C_4H_7)⁺, 100].

¹⁶⁷ Kent, C. B. *US Patent 2947786A*, 1960.

HRMS (ESI): Calculated for $C_8H_{14}OH$ $[M+H]^+$: 143.1430, Found : 143.1428.

***trans*-2-(2-Methylallyl)cyclopentan-1-ol (2.67)**



M = 140,23 g/mol

To a solution of cyclopentene oxide **2.66** (482.0 mg, 5.73 mmol, 1 equiv) in THF (14 mL) at 0 °C was added dropwise 2-methylallylmagnesium chloride (0.5 M in THF, 17.2 mL, 8.60 mmol, 1.5 equiv). The reaction mixture was stirred at rt for 3 h. A saturated aqueous solution of NH_4Cl was added (10 mL), the phases were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O (2 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt 85:15) to afford **2.67** (682.9 mg, 4.87 mmol, 85%) as a colorless liquid.

IR: ν 3333, 3073, 2956, 2873, 1650, 1445, 1375, 1346, 1293, 1170, 1139, 1074, 1048, 1019 cm^{-1} .

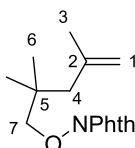
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.72 – 4.75 (m, 2H, H_1), 3.83 (q_{app}, J = 5.4 Hz, 1H, H_9), 2.17 – 2.10 (m, 1H, H_4), 1.98– 1.84 (m, 4H, $1H_4$ and $1H_5$ and $1H_6$ and/or $1H_7$ and/or $1H_8$), 1.75 (t, J = 1.1 Hz, 3H, H_3), 1.71 (m, 1H, H_6 or H_7 or H_8), 1.66 (br s, 1H, OH), 1.63 – 1.51 (m, 2H, $1H_6$ and/or $1H_7$ and/or $1H_8$), 1.25 – 1.14 (m, 1H, H_6 or H_7 or H_8).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 145.6 (s, C_2), 111.3 (t, C_1), 79.3 (d, C_9), 45.8 (d, C_5), 42.6 (t, C_4), 34.2 (d, H_6 or H_7 or H_8), 30.1 (d, H_6 or H_7 or H_8), 22.5 (q, C_3), 21.6 (d, H_6 or H_7 or H_8).

MS (EI) m/z : 107 (7), 97 (4), 93 (7), 85 $[(M-C_4H_7)^+$, 6], 84 (100), 83 (38), 79 (12), 67 (23), 57 (11), 56 (15), 55 $[(C_4H_7)^+$, 23].

HRMS (ESI): Calculated for $C_9H_{16}OH$ $[M+H]^+$: 141.1274, Found : 141.1273.

2-[(2,2,4-Trimethylpent-4-en-1-yl)oxy]isoindoline-1,3-dione (2.68)



$C_{16}H_{19}NO_3$
M = 273.33 g/mol

Prepared from **2.57** (2.81 g, 21.9 mmol) following general Mitsunobu procedure **C**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt = 9:1 to 8:2) yielded **2.68** (2.92 g, 10.7 mmol, 49%) as a yellowish oil.

IR: ν 2964, 1789, 1729, 1641, 1468, 1397, 1367, 1251, 1188, 1126, 1082, 1017 cm^{-1} .

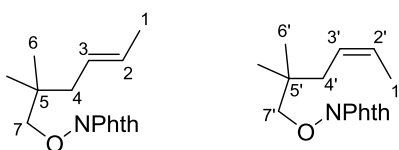
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.81 – 7.78 (m, 2H, H_{Ar}), 7.73 – 7.70 (m, 2H, H_{Ar}), 4.90 (dq, J = 2.5, 1.5 Hz, 1H, H_1), 4.79 (dq, J = 2.5, 0.9 Hz, 1H, H_1), 3.91 (s, 2H, H_7), 2.14 (s, 2H, H_4), 1.81 (dd, J = 1.5, 0.9 Hz, 3H, H_3), 1.08 (s, 6H, H_6).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 163.4 (s, 2C=O), 142.4 (s, C_2), 134.4 (d, 2 CH_{Ar}), 129.1 (s, 2 Cq_{Ar}), 123.4 (d, 2 CH_{Ar}), 115.1 (t, C_1), 86.1 (t, C_7), 46.1 (t, C_4), 35.3 (s, C_5), 25.4 (q, C_3), 24.9 (q, 2 C_6).

MS (EI) m/z : 163 [(HONPhth) $^+$, 2], 148 (9), 130 (16), 111 [(M-ONPhth) $^+$, 53], 104 (12), 97 (24), 95 (26), 76 (12), 70 (14), 69 (100), 67 (12), 55 [(C_4H_7) $^+$, 85].

HRMS (ESI): Calculated for $C_{16}H_{19}NO_3Na$ [M+Na] $^+$: 296.1257, Found : 296.1262.

(*E*) and (*Z*)-2-[(2,2-Dimethylhex-4-en-1-yl)oxy]isoindoline-1,3-diones (2.69)



(83:17)

$C_{16}H_{19}NO_3$
M = 273.34 g/mol

Prepared from **2.58** (752.3 mg, 5.87 mmol) following general Mitsunobu procedure **C**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt = 9:1) yielded **2.69** (770.3 mg, 2.82 mmol, 48%) as a colorless oil.

IR: ν 2962, 1789, 1731, 1609, 1468, 1397, 1380, 1367, 1289, 1188, 1127, 1082, 1018 cm^{-1} .

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (*E* major isomer) 7.82 (m, 2H, H_{Ar}), 7.73 (m, 2H, H_{Ar}), 5.58 – 5.46 (m, 2H, H_2 and H_3), 3.88 (s, 2H, H_7), 2.10 – 2.08 (m, 2H, H_4), 1.69 – 1.68 (m, 3H, H_1), 1.04 (s, 6H, H_6).

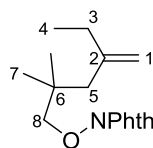
(Z minor isomer) δ 7.82 (m, 2H, H_{Ar'}), 7.73 (m, 2H, H_{Ar'}), 5.62 (m, 1H, H_{2'}), 5.51 (m, 1H, H_{3'}), 3.92 (s, 2H, H_{7'}), 2.18 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H, H_{4'}), 1.64 – 1.63 (m, 3H, H_{1'}), 1.08 (s, 6H, H_{6'}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (E major isomer) 163.5 (s, 2C=O), 134.5 (d, 2CH_{Ar}), 129.2 (s, 2Cq_{Ar}), 128.6 (d, C₂ or C₃), 126.7 (d, C₂ or C₃), 123.5 (d, 2CH_{Ar}), 86.1 (t, C₇), 42.2 (t, C₄), 35.1 (s, C₅), 24.3 (q, 2C₆), 18.2 (q, C₁), (Z minor isomer) 163.5 (s, 2C=O), 134.5 (d, 2CH_{Ar}), 129.2 (s, 2Cq_{Ar}), 126.6 (d, C_{2'} or C_{3'}), 126.0 (d, C_{2'} or C_{3'}), 123.5 (d, 2CH_{Ar'}), 86.3 (t, C_{7'}), 35.9 (t, C_{4'}), 35.6 (s, C_{5'}), 24.2 (q, 2C_{6'}), 13.1 (q, C_{1'}).

MS (EI) m/z : (E major isomer) 199 (8), 162 (5), 148 (11), 130 (23), 111 [(M-ONPhth)⁺, 11], 110 (13), 104 (12), 96 (61), 95 (28), 81 (11), 76 (12), 69 (73), 55 [(C₄H₇)⁺, 100], (Z minor isomer) 148 (11), 130 (22), 110 (14), 104 (14), 96 (60), 95 (30), 81 (13), 76 (14), 69 (75), 56 (10), 55 [(C₄H₇)⁺, 100].

HRMS (ESI): Calculated for C₁₆H₁₉NO₃Na [M+Na]⁺ : 296.1257, Found : 296.1258.

2-[(2,2-Dimethyl-4-methylenehexyl)oxy]isoindoline-1,3-dione (2.70)



C₁₇H₂₁NO₃
M = 287,23 g/mol

Prepared from **2.59** (532.3 mg, 3.74 mmol) following general Mitsunobu procedure **C**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt = 9:1 to 8:2) yielded **2.70** (344.6 mg, 1.20 mmol, 32%) as a yellowish oil.

IR: ν 3508, 3080, 2964, 2934, 2876, 1790, 1730, 1639, 1616, 1467, 1397, 1380, 1366, 1289, 1266, 1188, 1171, 1159, 1126, 1082, 1063, 1017 cm⁻¹.

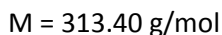
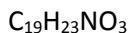
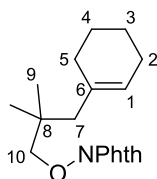
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.80 – 7.78 (m, 2H, H_{Ar}), 7.72 – 7.70 (m, 2H, H_{Ar}), 4.89 (q, $J = 1.7$ Hz, 1H, H₁), 4.84 (dt, $J = 2.0, 1.0$ Hz, 1H, H₁), 3.89 (s, 2H, H₈), 2.14 (s, 2H, H₅), 2.08 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H, H₃), 1.06 (s, 6H, H₇), 1.01 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, H₄).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 163.6 (s, 2C=O), 148.1 (s, C₂), 134.5 (d, 2CH_{Ar}), 129.2 (s, 2Cq_{Ar}), 123.5 (d, 2CH_{Ar}), 112.7 (t, C₁), 86.3 (t, C₈), 44.7 (t, C₅), 35.5 (s, C₆), 31.1 (t, C₃), 24.9 (q, 2C₇), 12.9 (q, C₄).

MS (EI) m/z : 148 (11), 130 (19), 125 [(M-ONPhth)⁺, 20], 111 (18), 110 (14), 109 (11), 104 (15), 95 (13), 90 (10), 83 (23), 76 (14), 70 (15), 69 [(C₅H₉)⁺, 100], 67 (12), 57 (10), 55 (73).

HRMS (ESI): Calculated for C₁₇H₂₁NO₃Na [M+Na]⁺ : 310.1414, Found : 310.1415.

2-[3-(Cyclohex-1-en-1-yl)-2,2-dimethylpropoxy]isoindoline-1,3-dione (**2.71**)



Prepared from **2.60** (1.12 g, 6.66 mmol) following general Mitsunobu procedure **C**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt = 95:5 to 9:1) yielded **2.71** (980.9 mg, 3.13 mmol, 47%) as a yellowish oil.

IR: ν 2929, 2839, 1791, 1733, 1610, 1470, 1399, 1368, 1271, 1190, 1127, 1084, 1019 cm^{-1} .

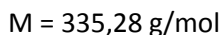
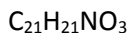
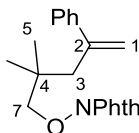
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.82 – 7.80 (m, 2H, H_{Ar}), 7.73 – 7.71 (m, 2H, H_{Ar}), 5.51 (s, 1H, H_1), 3.90 (s, 2H, H_{10}), 2.04 – 2.00 (m, 6H, H_2 and H_5 and H_7), 1.62 – 1.51 (m, 4H, H_3 and H_4), 1.07 (s, 6H, H_9).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 163.2 (s, $2\text{C}=\text{O}$), 134.8 (s, C_6), 133.7 (d, 2CH_{Ar}), 129.5 (s, 2C_{qAr}), 126.2 (d, C_1), 123.0 (d, 2CH_{Ar}), 86.3 (t, C_{10}), 47.1 (t, C_7), 35.8 (s, C_8), 31.8 (t, C_2 or C_5), 25.9 (t, C_2 and C_5), 25.2 (q, 2C_9), 23.7 (t, C_3 or C_4), 22.8 (t, C_3 or C_4).

MS (EI) m/z : 163 [(HONPhth $^+$, 4], 151 [(M-ONPhth) $^+$, 18], 148 (27), 138 (52), 137 (20), 136 (39), 135 (15), 130 (34), 121 (28), 111 (13), 109 (14), 107 (10), 104 (18), 97 (27), 96 (15), 95 [(C_7H_{11}) $^+$, 100], 94 (27), 93 (22), 90 (11), 81 (44), 79 (35), 77 (13), 76 (13), 70 (17), 69 (32), 67 (43), 55 (63), 53 (13).

HRMS (ESI): Calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{H}$ [M+H] $^+$: 314.1751, Found : 314.1752.

2-[(2,2-dimethyl-4-phenylpent-4-en-1-yl)oxy]isoindoline-1,3-dione (**2.72**)



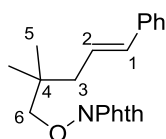
Prepared from **2.61** (586.7 mg, 3.09 mmol) following general Mitsunobu procedure **C**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt = 9:1 to 8:2) yielded **2.72** (351.9 mg, 1.05 mmol, 34%) as a yellowish oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.84 – 7.82 (m, 2H, H_{Ph_t}), 7.75 – 7.73 (m, 2H, H_{Ph_t}), 7.43 – 7.40 (m, 2H, H_{Ph}), 7.32 – 7.21 (m, 3H, H_{Ph}), 5.36 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H₁), 5.26 (m, 1H, H₁), 3.89 (s, 2H, H₇), 2.74 (s, 2H, H₃), 0.93 (s, 6H, H₅).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 163.6 (s, 2C=O), 145.9 (s, C₂), 143.5 (s, C_{qPh}), 134.5 (d, 2CH_{Ph_t}), 129.2 (s, 2C_{qPh_t}), 128.4 (d, 2CH_{Ph}), 127.3 (d, CH_{Ph}), 126.6 (d, 2CH_{Ph}), 123.5 (d, 2CH_{Ph_t}), 117.8 (t, C₁), 86.2 (t, C₇), 43.5 (t, C₃), 35.9 (s, C₄), 24.9 (q, 2C₅).

HRMS (ESI): Calculated for C₂₁H₂₁NO₃Na [M+Na]⁺ : 358.1414, Found : 358.1414.

(*E*)-2-(2,2-Dimethyl-5-phenylpent-4-en-1-yl)oxyisoindoline-1,3-dione (2.73)



C₂₁H₂₁NO₃
M = 335,28 g/mol

Prepared from **2.62** (2.20 mg, 11.6 mmol) following general Mitsunobu procedure **C**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/CH₂Cl₂ = 7:3) yielded **2.73** (2.80 g, 8.35 mmol, 72%) as a yellowish oil.

IR: ν 3026, 2961, 1788, 1729, 1598, 1494, 1468, 1397, 1380, 1367, 1290, 1187, 1125, 1081, 1017 cm⁻¹.

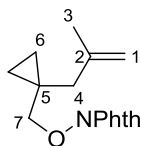
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.83 (dd, *J* = 5.4, 3.1 Hz, 2H, H_{ArPh_t}), 7.72 (dd, *J* = 5.4, 3.1 Hz, 2H, H_{ArPh_t}), 7.42 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, H_{ArPh}), 7.31 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, H_{ArPh}), 7.21 (t, *J* = 7.3, 1H, H_{ArPh}), 6.52 (d_{AB_{syst}}, *J* = 15.8 Hz, 1H, H₁), 6.41 (dt_{AB_{syst}}, *J* = 15.8, 7.4 Hz, 1H, H₂), 3.96 (s, 2H, H₆), 2.36 (dd, *J* = 7.4, 1.0 Hz, 2H, H₃), 1.13 (s, 6H, H₅).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 163.4 (s, 2C=O), 137.7 (s, C_{qArPh}), 134.4 (d, 2CH_{ArPh_t}), 133.2 (d, C₁), 129.0 (s, 2C_{qArPh_t}), 128.5 (d, 2CH_{ArPh}), 127.0 (d, CH_{ArPh}), 126.3 (d, C₂), 126.2 (d, 2CH_{ArPh}), 123.4 (d, 2CH_{ArPh_t}), 85.6 (t, C₆), 42.3 (t, C₃), 35.4 (s, C₄), 24.4 (q, 2C₅).

MS (EI) *m/z*: 262 (11), 249 (18), 158 (31), 148 (17), 143 (30), 132 (15), 131 (11), 130 (32), 129 (28), 128 (10), 118 (14), 117 [(PhCHCHCH₂)⁺, 100], 116 (13), 115 (45), 104 (25), 91 (46), 90 (12), 76 (17), 55 (37).

HRMS (ESI): Calculated for C₂₁H₂₁NO₃Na [M+Na]⁺ : 358.1414, Found : 358.1413.

2-[[1-(2-Methylallyl)cyclopropyl]methoxy]isoindoline-1,3-dione (2.74)



$C_{16}H_{17}NO_3$
M = 271,32 g/mol

Prepared from **2.63** (625.6 mg, 4.96 mmol) following general Mitsunobu procedure **C**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt = 9:1 to 8:2) yielded **2.74** (1.29 g, 4.76 mmol, 96%) as a yellowish oil.

IR: ν 3078, 2941, 2256, 1789, 1728, 1650, 1610, 1467, 1397, 1373, 1291, 1187, 1128, 1082, 1063, 1023 cm^{-1} .

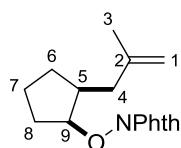
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.84 – 7.79 (m, 2H, H_{Ar}), 7.75 – 7.71 (m, 2H, H_{Ar}), 4.94 (m, 1H, H_1), 4.86 (m, 1H, H_1), 4.00 (s, 2H, H_7), 2.30 (s, 2H, H_4), 1.78 (s, 3H, H_3), 0.65 – 0.62 (m, 2H, H_6), 0.53 (dd, J = 3.8, 2.5 Hz, 2H, H_6).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 163.7 (s, 2C=O), 143.3 (s, C_2), 134.5 (d, 2 CH_{Ar}), 129.1 (s, 2 C_{qAr}), 123.5 (d, 2 CH_{Ar}), 113.1 (t, C_1), 83.5 (t, C_7), 41.8 (t, C_4), 23.4 (q, C_3), 17.9 (s, C_5), 10.4 (t, 2 C_6).

MS (EI) m/z : 110 (7), 109 [(M-ONPhth) $^+$, 76], 108 (18), 104 (14), 93 (29), (81 (28), 79 (20), 77 (12), 76 (15), 67 (100), 55 (39), 53 (14).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{16}H_{17}NO_3Na$ [$M+Na$] $^+$: 294.1101, Found : 294.1103.

cis-2-[[2-(2-Methylallyl)cyclopentyl]oxy]isoindoline-1,3-dione (2.76)



(rd > 98:2)

$C_{17}H_{19}NO_3$
M = 285.34 g/mol

Prepared from **2.67** (578.8 mg, 4.13 mmol) following general Mitsunobu procedure **C**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/ CH_2Cl_2 = 7:3) yielded **2.76** (824.6 mg, 2.89 mmol, 70%) as a yellowish oil.

IR: ν 3074, 2960, 1790, 1728, 1650, 1612, 1467, 1447, 1374, 1290, 1188, 1172, 1127, 1082, 1015 cm^{-1} .

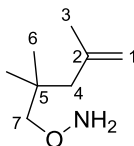
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.83 – 7.80 (m, 2H, H_{Ar}), 7.74 – 7.72 (m, 2H, H_{Ar}), 4.81 – 4.78 (m, 2H, H₁), 4.73 (m, 1H, H₉), 2.62 (dd_{ABsystem}, *J* = 14.2, 5.5 Hz, 1H, H₄), 2.24 (dd_{ABsystem}, *J* = 14.2, 9.2 Hz, 1H, H₄), 2.27 – 1.98 (m, 3H, H₅ and H₆ and/or H₇ and/or H₈), 1.84 (m, 1H, H₆ or H₇ or H₈), 1.79 (s, 3H, H₃), 1.72 – 1.60 (m, 3H, H₆ and/or H₇ and/or H₈).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 164.5 (s, 2C=O), 145.0 (s, 2Cq_{Ar}), 134.5 (d, 2CH_{Ar}), 129.2 (s, C₂), 123.5 (d, 2CH_{Ar}), 111.0 (t, C₁), 91.2 (d, C₉), 43.3 (d, C₅), 36.8 (t, C₄), 30.9 (t, C₆ or C₇ or C₈), 28.9 (t, C₆ or C₇ or C₈), 22.9 (q, C₃), 21.7 (t, C₆ or C₇ or C₈).

MS (EI) *m/z*: 164 (5), 124 (8), 123 [(M-ONPhth)⁺, 83], 122 (33), 107 (24), 103 (10), 93 (13), 81 (96), 79 (19), 76 (11), 67 (100), 55 [(C₄H₇)⁺, 34].

HRMS (ESI): Calculated for C₁₇H₁₉NO₃H [M+H]⁺ : 286.1438, Found : 286.1440.

O-(2,2,4-Trimethylpent-4-en-1-yl)hydroxylamine (2.77)



C₈H₁₇NO
M = 143.23 g/mol

Prepared from **2.68** (2.85 g, 10.4 mmol) following general phthalimide cleavage procedure **D**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 7:3) yielded **2.77** (1.19 g, 8.32 mmol, 80%) as a colorless liquid.

IR: ν 3314, 3074, 2958, 2915, 2870, 1732, 1641, 1586, 1474, 1389, 1374, 1364, 1329, 1186, 1120, 1022, 1005 cm⁻¹.

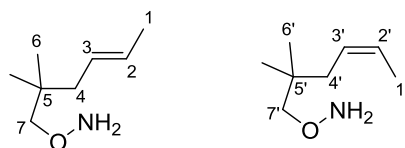
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.36 (s, 2H, NH₂), 4.85 (dq, *J* = 2.9, 1.5 Hz, 1H, H₁), 4.65 (dq, *J* = 2.9, 0.9 Hz, 1H, H₁), 3.40 (s, 2H, H₇), 1.98 (s, 2H, H₄), 1.76 (dd, *J* = 1.5, 0.9 Hz, 3H, H₃), 0.91 (s, 6H, H₆).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 143.3 (s, C₂), 114.2 (t, C₁), 85.4 (t, C₇), 46.8 (t, C₄), 35.1 (s, C₅), 25.38 (q, C₃), 24.35 (q, 2C₆).

MS (EI) *m/z*: 128 [(M-Me)⁺, 17], 111 [(M-ONH₂)⁺, 6] 69 (97), 57 (10), 56 (12), 55 [(C₄H₇)⁺, 100], 53 (11).

HRMS (ESI): Calculated for C₈H₁₇NOH [M+H]⁺ : 144.1383, Found : 144.1381.

(E) and (Z)-O-(2,2-Dimethylhex-4-en-1-yl)hydroxylamines (2.78)



(83:17)

$C_8H_{17}NO$

$M = 143,23 \text{ g/mol}$

Prepared from **2.69** (712.5 mg, 2.61 mmol) following general phthalimide cleavage procedure **D**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 7:3) yielded **2.78** (324.9 mg, 2.27 mmol, 87%) as a colorless liquid.

IR: ν 3313, 3024, 2958, 2908, 2870, 1726, 1586, 1473, 1450, 1389, 1364, 1187, 1072, 1020 cm^{-1} .

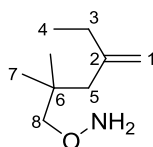
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (*E* major isomer) 5.45 – 5.38 (m, 2H, H₂ and H₃), 5.35 (br s, 2H, NH₂), 3.36 (s, 2H, H₇), 1.90 – 1.88 (m, 2H, H₄), 1.65 – 1.63 (m, 3H, H₁), 0.84 (s, 6H, H₆). (*Z* minor isomer) δ 5.54 (m, 1H, H_{2'}), 5.42 (m, 1H, H_{3'}), 5.35 (br s, 2H, NH₂), 3.38 (s, 2H, H_{7'}), 1.97 (d, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 2H, H_{4'}), 1.60 – 1.57 (m, 3H, H_{1'}), 0.87 (s, 6H, H_{6'}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (*E* major isomer) 127.6 (d, C₂ or C₃), 127.4 (d, C₂ or C₃), 85.4 (t, C₇), 42.6 (t, C₄), 34.8 (s, C₅), 24.6 (q, 2C₆), 18.1 (q, C₁), (*Z* minor isomer) 126.7 (d, C_{2'} or C_{3'}), 125.9 (d, C_{2'} or C_{3'}), 85.2 (t, C_{7'}), 36.2 (t, C_{4'}), 35.4 (s, C_{5'}), 24.6 (q, 2C_{6'}), 13.0 (q, C_{1'}).

MS (EI) m/z : (*E* major isomer) 111 [(M-OH₂)⁺, 3], 96 (15), 69 (70), 56 (12), 55 [(C₄H₇)⁺, 100], (*Z* minor isomer) 111 [(M-OH₂)⁺, 2], 96 (10), 69 (52), 56 (12), 55 [(C₄H₇)⁺, 100].

HRMS (ESI): Calculated for C₈H₁₇NOH [M+H]⁺ : 144.1383, Found : 144.1383.

O-(2,2-Dimethyl-4-methylenehexyl)hydroxylamine (2.79)



$C_9H_{19}NO$

$M = 157.26 \text{ g/mol}$

Prepared from **2.70** (310.2 g, 1.08 mmol) following general phthalimide cleavage procedure **D**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 7:3) yielded **2.79** (124.1 mg, 0.79 mmol, 73%) as a colorless liquid.

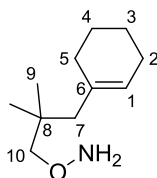
IR: ν 3314, 3242, 3154, 3080, 2963, 2928, 2872, 1789, 1726, 1639, 1586, 1463, 1414, 1389, 1363, 1265, 1186, 1074, 1024 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 5.31 (br s, 2H, NH_2), 4.85 (q, $J = 1.7$ Hz, 1H, H_1), 4.69 – 4.68 (m, 1H, H_1), 3.38 (s, 2H, H_8), 2.02 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H, H_3), 1.98 (s, 2H, H_5), 1.00 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, H_4), 0.88 (s, 6H, H_7).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 148.8 (s, C_2), 112.0 (t, C_1), 85.3 (t, C_8), 45.1 (t, C_5), 35.3 (s, C_6), 30.9 (t, C_3), 25.3 (q, 2C_7), 12.8 (q, C_4).

HRMS (ESI): Calculated for $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{NOH}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 158.1540, Found : 158.1540.

O-[3-(Cyclohex-1-en-1-yl)-2,2-dimethylpropyl]hydroxylamine (2.80)



$\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{NO}$
 $M = 183.30$ g/mol

Prepared from **2.71** (961.2 g, 3.07 mmol) following general phthalimide cleavage procedure **D**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/ $\text{Et}_2\text{O} = 7:3$) yielded **2.80** (456.4 mg, 2.49 mmol, 81%) as a colorless liquid.

IR: ν 3312, 3041, 2925, 2856, 2837, 1660, 1585, 1474, 1447, 1388, 1362, 1313, 1269, 1188, 1134, 1078, 1023 cm^{-1} .

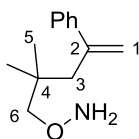
^1H NMR (400 MHz, C_6D_6): δ 5.45 (s, 1H, H_1), 4.80 (s, 2H, NH_2), 3.43 (s, 2H, H_{10}), 2.01 – 1.96 (m, 6H, H_2 and H_5 and H_7), 1.57 – 1.46 (m, 4H, H_3 and H_4), 0.97 (s, 6H, H_9).

^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6): δ 135.5 (s, C_6), 125.4 (d, C_1), 85.1 (t, C_{10}), 47.8 (t, C_7), 35.7 (s, C_8), 31.8 (t, C_2 or C_5), 25.8 (t, C_2 or C_5), 25.7 (q, 2C_9), 23.7 (t, C_3 and C_4), 22.8 (t, C_3 and C_4).

MS (EI) m/z : 183 (M^+ , 3), 151 [$(\text{M}-\text{ONH}_2)^+$, 3], 138 (13), 111 (10), 109 (17), 97 (13), 96 (11), 95 [$(\text{C}_7\text{H}_{11})^+$, 100], 93 (14), 87 (11), 81 (40), 79 (19), 69 (22), 67 (45), 55 (31), 53 (11).

HRMS: Calculated for $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{NOH}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 184.1696, Found : 184.1694.

O-(2,2-Dimethyl-4-phenylpent-4-en-1-yl)hydroxylamine (2.81)



$C_{13}H_{19}NO$
M = 205,30 g/mol

Prepared from **2.72** (331.6 mg, 0.99 mmol) following general phthalimide cleavage procedure **D**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 7:3) yielded **2.81** (166.2 mg, 0.81 mmol, 82%) as a colorless liquid.

IR: ν 3313, 3080, 3056, 2958, 2926, 2868, 1805, 1623, 1582, 1493, 1473, 1446, 1390, 1364, 1326, 1269, 1188, 1100, 1074 cm⁻¹.

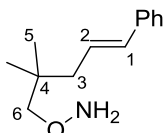
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.37 – 7.34 (m, 2H, H_{Ar}), 7.28 – 7.17 (m, 3H, H_{Ar}), 5.21 (d, J = 2.1, 1H, H₁), 5.00 (m, 1H, H₁), 4.67 (br s, 2H, NH₂), 3.14 (s, 2H, H₇), 2.47 (s, 2H, H₃), 0.76 (s, 6H, H₅).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 146.9 (s, C₂), 143.6 (s, C_{qAr}), 128.2 (d, 2CH_{Ar}), 127.2 (d, CH_{Ar}), 126.7 (d, 2CH_{Ar}), 117.1 (t, C₁), 84.2 (t, C₆), 44.0 (t, C₃), 35.5 (s, C₄), 25.5 (q, 2C₅).

MS (EI) m/z : 190 [(M-Me)⁺, 10], 175 (24), 159 (20), 157 (24), 143 (47), 142 (15), 141 (12), 132 (13), 131 (42), 130 (13), 128 (40), 128 (37), 119 (18), 118 (30), 117 [(PhC(CH₂)₂)⁺, 69], 116 (19), 115 (64), 105 (81), 104 (20), 103 (60), 102 (14), 95 (13), 91 (100), 89 (10), 87 (61), 79 (13), 78 (21), 77 (76), 76 (10), 72 (14), 70 (27), 69 (55), 65 (18), 63 (13), 58 (20), 57 (14), 56 (15), 55 (41), 53 (16), 52 (10), 51 (38), 50 (11).

HRMS (ESI): Calculated for C₁₃H₁₉NOH [M+H]⁺ : 206.1539, Found : 206.1540.

(E)-O-(2,2-Dimethyl-5-phenylpent-4-en-1-yl)hydroxylamine (2.82)



$C_{13}H_{19}NO$
M = 205,30 g/mol

Prepared from **2.73** (2.72 g, 8.12 mmol) following general phthalimide cleavage procedure **D**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 7:3) yielded **2.82** (1.32 g, 6.41 mmol, 79%) as a colorless liquid.

IR: ν 3312, 3242, 3152, 3081, 3059, 3026, 2857, 2927, 2904, 2869, 1947, 1878, 1804, 1725, 1650, 1597, 1584, 1495, 1472, 1449, 1389, 1365, 1269, 1189, 1068, 1026 cm^{-1} .

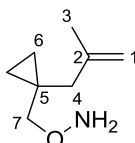
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.37 – 7.28 (m, 4H, H_{Ar}), 7.20 (m, 1H, H_{Ar}), 6.39 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, H_1), 6.24 (dt, $J = 15.7, 7.5$ Hz, 1H, H_2), 5.40 (br s, 2H, NH_2), 3.46 (s, 2H, H_6), 2.17 (dd, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 2H, H_3), 0.95 (s, 6H, H_5).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 137.9 (s, C_{qAr}), 132.5 (d, C_1), 128.6 (d, 2CH_{Ar}), 127.2 (d, CH_{Ar} or C_2), 127.1 (d, CH_{Ar} or C_2), 126.1 (d, 2C_{Ar}), 85.3 (t, C_6), 43.0 (t, C_3), 35.4 (s, C_4), 24.8 (q, 2C_5).

MS (EI) m/z : 190 (M^+ , 1), 173 [$(\text{M}-\text{ONH}_2)^+$, 1], 158 (9), 143 (27), 132 (19), 131 (13), 129 (16), 128 (13), 119 (82), 118 (20), 117 [$(\text{PhCHCHCH}_2)^+$, 100], 116 (14), 115 (58), 104 (12), 91 (60), 77 (16), 69 (11), 65 (13), 58 (18), 55 (18), 51 (14).

HRMS (ESI): Calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NOH}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 206.1539, Found : 206.1539.

O-[[1-(2-methylallyl)cyclopropyl]methyl]hydroxylamine (2.83)



$\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}$

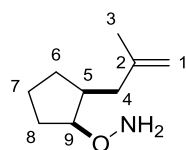
$M = 141,21$ g/mol

Prepared from **2.74** (1.21 g, 4.46 mmol) following general phthalimide cleavage procedure **D**. Purification by flash chromatography on silica gel (pentane/ $\text{Et}_2\text{O} = 8:2$ to $7:3$) yielded **2.83** (421.9 mg, 2.99 mmol, 67%) as a colorless liquid.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 4.80 – 4.77 (m, 4H, NH_2 and H_1), 3.48 (s, 2H, H_7), 2.06 (s, 2H, H_4), 1.75 – 1.74 (m, 3H, H_3), 0.51 – 0.49 (m, 2H, H_6), 0.42 – 0.39 (m, 2H, H_6).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 144.1 (s, C_2), 112.3 (t, C_1), 81.4 (t, C_7), 42.6 (t, C_4), 23.2 (q, C_3), 17.8 (s, C_5), 10.2 (t, 2C_6).

***cis*-O-[2-(2-Methylallyl)cyclopentyl]hydroxylamine (2.85)**



(rd > 98:2)

C₉H₁₇NO

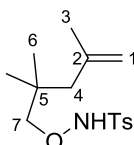
M = 155.24 g/mol

Prepared from **2.76** (801.3 mg, 2.81 mmol) following general phthalimide cleavage procedure **D**. Purification by flash chromatography on silica gel (Pentane/Et₂O = 7:3) yielded **2.85** (361.7 mg, 2.33 mmol, 83%) as a colorless liquid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.91 (br s, 2H, NH₂), 4.72 (m, 2H, H₁), 3.99 (td_{app}, *J* = 4.7, 2.5 Hz, 1H, H₉), 2.29 (m, 1H, H₄), 2.05 – 1.95 (m, 2H, 1H₄ and 1H₅), 1.90 (m, 1H, H₆ or H₇ or H₈), 1.75 – 1.64 (m, 6H, H₃ and H₆ and/or H₇ and/or H₈), 1.54 (m, 1H, H₆ or H₇ or H₈), 1.45 – 1.33 (m, 1H, H₆ or H₇ or H₈).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 143.6 (s, C₂), 110.6 (t, C₁), 87.6 (d, C₉), 42.4 (d, C₅), 37.1 (t, C₄), 30.3 (t, C₆ or C₇ or C₈), 29.4 (t, C₆ or C₇ or C₈), 22.7 (q, C₃), 21.7 (t, C₆ or C₇ or C₈).

4-Methyl-*N*-[(2,2,4-trimethylpent-4-en-1-yl)oxy]benzenesulfonamide (2.86)



C₁₅H₂₃NO₃S

M = 297.41 g/mol

Prepared from **2.77** (587.2 mg, 4.10 mmol) following general tosylation procedure **E**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 7:3) yielded **2.86** (1.10 g, 3.69 mmol, 90%) as a colorless oil.

IR: ν 3220, 2963, 1641, 1598, 1473, 1390, 1333, 1307, 1186, 1164, 1120, 1092, 1044 cm⁻¹.

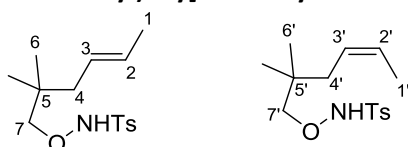
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.82 – 7.79 (m, 2H, H_{Ar}), 7.36 – 7.33 (m, 2H, H_{Ar}), 7.03 (s, 1H, NH), 4.84 (dq, *J* = 2.4, 1.4 Hz, 1H, H₁), 4.61 (dq, *J* = 2.4, 0.8 Hz, 1H, H₁), 3.77 (s, 2H, H₇), 2.45 (s, 3H, ArCH₃), 1.92 (s, 2H, H₄), 1.73 (dd, *J* = 1.5, 0.8 Hz, 3H, H₃), 0.89 (s, 6H, H₆).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 144.9 (s, C_qArSO₂), 142.7 (s, C₂), 133.9 (s, C_qArMe), 129.7 (d, 2CH_{Ar}), 128.8 (d, 2CH_{Ar}), 114.8 (t, C₁), 86.1 (t, C₇), 46.7 (t, C₄), 35.2 (s, C₅), 25.4 (q, C₃), 25.1 (q, 2C₆), 21.8 (q, ArCH₃).

MS (EI) *m/z*: 282 [(M-Me)⁺, 6], 155 [(Ts)⁺, 7] 142 [(M-Ts)⁺, 14], 111 [(M-ONHTs)⁺, 20], 95 (11), 91 [(PhCH₂)⁺, 26], 70 (10), 69 (100), 65 (11), 55 [(C₄H₇)⁺, 54].

HRMS (ESI): Calculated for C₁₅H₂₃NO₃SNa [M+Na]⁺ : 320.1291, Found : 320.1290.

***N*-[(2,2-Dimethylhex-4-en-1-yl)oxy]-4-methylbenzenesulfonamide (2.87)**



(83:17)

C₁₅H₂₃NO₃S

M = 297,41 g/mol

Prepared from **2.78** (291.6 mg, 2.04 mmol) following general tosylation procedure E. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt = 9:1 to 8:2) yielded **2.87** as a yellowish oil (582.4 mg, 1.96 mmol, 96%).

IR: ν 3221, 3025, 2961, 2931, 2877, 1598, 1493, 1473, 1450, 1390, 1365, 1335, 1307, 1292, 1186, 1166, 1120, 1092, 1041 cm⁻¹.

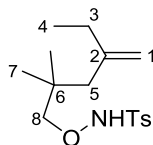
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (*E* major isomer) 7.81 (m, 2H, H_{Ar}), 7.34 (m, 2H, H_{Ar}), 6.98 (s, 1H, NH), 5.54 – 5.33 (m, 2H, H₂ and H₃), 3.73 (s, 2H, H₇), 2.45 (s, 3H, ArCH₃), 1.85 – 1.86 (m, 2H, H₄), 1.66 – 1.64 (m, 3H, H₁), 0.83 (s, 6H, H₆), (*Z* minor isomer) δ 7.81 (m, 2H, H_{Ar}'), 7.34 (m, 2H, H_{Ar}'), 6.98 (s, 1H, NH), 5.56 (m, 1H, H₂'), 5.38 (m, 1H, H₃'), 3.76 (s, 2H, H₇'), 2.45 (s, 3H, ArCH₃), 1.93 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, H₄'), 1.57 – 1.54 (m, 3H, H₁'), 0.86 (s, 6H, H₆').

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (*E* major isomer) 144.9 (s, C_qArSO₂), 133.9 (s, C_qArMe), 129.8 (d, 2CH_{Ar}), 128.7 (d, 2CH_{Ar}), 128.1 (d, C₂ or C₃), 126.9 (d, C₂ or C₃), 85.8 (t, C₇), 42.3 (t, C₄), 34.7 (s, C₅), 24.4 (q, 2C₆), 21.8 (q, ArCH₃), 18.1 (q, C₁), (*Z* minor isomer) 144.9 (s, C_qArSO₂), 133.9 (s, C_qArMe), 129.8 (d, 2CH_{Ar}'), 128.7 (d, 2CH_{Ar}'), 126.3 (d, C₂' or C₃'), 126.2 (d, C₂' or C₃'), 85.7 (t, C₇'), 36.0 (t, C₄'), 35.3 (s, C₅'), 24.4 (q, 2C₆'), 21.8 (q, ArCH₃'), 13.0 (q, C₁').

MS (EI) *m/z*: (*E* major isomer) 157 [(Ts)⁺, 7], 142 [(M-Ts)⁺, 4], 111 (32), 110 (12), 96 (11), 95 (10), 91 (23), 69 (100), 55 [(C₄H₇)⁺, 86], (*Z* minor isomer) 157 [(Ts)⁺, 8], 142 [(M-Ts)⁺, 3], 111 (28), 110 (11), 96 (11), 95 (10), 91 (26), 69 (100), 65 (10), 55 [(C₄H₇)⁺, 77].

HRMS (ESI): Calculated for $C_{15}H_{23}NO_3SH$ $[M+H]^+$: 298.1471, Found : 298.1471.

***N*-[(2,2-Dimethyl-4-methylenehexyl)oxy]-4-methylbenzenesulfonamide (2.88)**



$C_{16}H_{25}NO_3S$
M = 311,44 g/mol

Prepared from **2.79** (109.6 mg, 0.70 mmol) following general tosylation procedure **E**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt = 8:2) yielded **2.88** as a colorless yellowish oil (56.0 mg, 0.18 mmol, 25%).

IR: ν 3220, 2963, 2929, 2875, 1639, 1598, 1463, 1390, 1365, 1335, 1307, 1292, 1186, 1165, 1120, 1092, 1042 cm^{-1} .

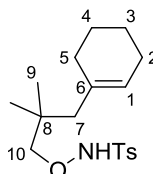
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.83 – 7.80 (m, 2H, H_{Ar}), 7.36 – 7.33 (m, 2H, H_{Ar}), 6.99 (s, 1H, NH), 4.85 (q, J = 1.7 Hz, 1H, H_1), 4.66 (p, J = 1.9 Hz, 1H, H_1), 3.76 (s, 2H, H_8), 2.45 (s, 3H, $ArCH_3$), 1.98 (tq, J = 7.4, 1.2 Hz, 2H, H_3), 1.93 (s, 2H, H_5), 0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3H, H_4), 0.88 (s, 6H, H_7).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 148.3 (s, C_2), 144.9 (s, $C_{qAr}SO_2$), 133.9 (s, $C_{qAr}Me$), 129.8 (d, $2CH_{Ar}$), 128.7 (d, $2CH_{Ar}$), 112.4 (t, C_1), 86.1 (t, C_8), 45.0 (t, C_5), 35.3 (s, C_6), 31.0 (t, C_3), 25.0 (q, $2C_7$), 21.8 (q, $ArCH_3$), 12.8 (q, C_4).

MS (EI) m/z : 282 $[(M-Et)^+$, 4], 156 $[(M-Ts)^+$, 7], 155 $[(Ts)^+$, 5], 125 (5), 106 (8), 95 (5), 91 (21), 83 (29), 69 $[(C_5H_9)^+$, 100], 65 (11), 57 (12), 55 (49).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{16}H_{25}NO_3SNa$ $[M+Na]^+$: 334.1447, Found : 334.1447.

***N*-[3-(Cyclohex-1-en-1-yl)-2,2-dimethylpropoxy]-4-methylbenzenesulfonamide (2.89)**



$C_{18}H_{27}NO_3S$
M = 337.48 g/mol

Prepared from **2.80** (412.6 mg, 2.25 mmol) following general tosylation procedure **E**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt = 8:2) yielded **2.89** as a yellowish oil (722.2 mg, 2.14 mmol, 95%).

IR: ν 3220, 2926, 2837, 1598, 1494, 1473, 1447, 1389, 1364, 1334, 1307, 1292, 1186, 1165, 1120, 1092, 1040 cm^{-1} .

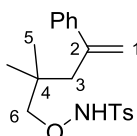
^1H NMR (400 MHz, C_6D_6): δ 7.86 – 7.83 (m, 2H, H_{Ar}), 6.79 – 6.76 (m, 2H, H_{Ar}), 6.72 (s, 1H, NH), 5.36 (s, 1H, H_1), 3.81 (s, 2H, H_{10}), 1.96 (br s, 2H, H_7), 1.85 – 1.84 (m, 7H, H_2 and H_5 and ArCH_3), 1.52 – 1.42 (m, 4H, H_3 and H_4), 0.86 (s, 6H, H_9).

^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6): δ 144.2 (s, $\text{C}_{\text{qArSO}_2}$), 135.2 (s, C_6), 134.9 (s, C_{qArMe}), 129.6 (d, 2CH_{Ar}), 129.0 (d, 2CH_{Ar}), 125.8 (d, C_1), 86.2 (t, C_{10}), 47.5 (t, C_7), 35.5 (s, C_8), 31.7 (t, C_5), 25.8 (t, C_2), 25.2 (q, 2C_9), 23.6 (t, C_3 or C_4), 22.7 (t, C_3 or C_4), 21.2 (q, ArCH_3).

MS (EI) m/z : 182 [(M-Ts) $^+$, 25], 155 [(Ts) $^+$, 6], 151 [(M-ONHTs) $^+$, 8], 109 (16), 106 (11), 96 (10), 95 [(C_7H_{11}) $^+$, 100], 94 (10), 93 (11), 91 (28), 81 (35), 79 (18), 69 (21), 67 (28), 65 (11), 55 (23).

HRMS (ESI): Calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{SH}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 338.1784, Found : 338.1788.

***N*-[(2,2-dimethyl-4-phenylpent-4-en-1-yl)oxy]-4-methylbenzenesulfonamide (2.90)**



$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{S}$
 $M = 359.48 \text{ g/mol}$

Prepared from **2.81** (145.2 mg, 0.71 mmol) following general tosylation procedure **E**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt = 8:2) yielded **2.90** as a yellowish oil (233.5 mg, 0.65 mmol, 91%).

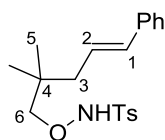
IR: ν 3283, 3030, 2958, 2926, 2869, 1733, 1668, 1645, 1598, 1495, 1447, 1335, 1185, 1163, 1093, 1068, 1031, 1020 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.79 – 7.76 (m, 2H, H_{ArTs}), 7.37 – 7.33 (m, 2H, H_{ArTs}), 7.29 – 7.23 (m, 5H, H_{ArPh}), 6.36 (s, 1H, NH), 5.24 (d, $J = 1.9 \text{ Hz}$, 1H, H_1), 5.00 (m, 1H, H_1), 3.55 (s, 2H, H_6), 2.47 (s, 3H, ArCH_3), 2.43 (s, 2H, C_3), 0.78 (s, 6H, H_5).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 146.3 (s, C_{qArPh} or $\text{C}_{\text{qArTsSO}_2}$ or C_2), 146.0 (s, C_{qArPh} or $\text{C}_{\text{qArTsSO}_2}$ or C_2), 144.9 (s, C_{qArPh} or $\text{C}_{\text{qArTsSO}_2}$ or C_2), 133.9 (s, $\text{C}_{\text{qArTsMe}}$), 129.7 (d, 2CH_{ArPh} or 2CH_{ArTs}), 128.7 (d,

2CH_{ArPh} or 2CH_{ArTs}), 128.2 (d, 2CH_{ArPh} or 2CH_{ArTs}), 127.3 (d, CH_{ArPh}), 126.7 (d, 2CH_{ArPh} or 2CH_{ArTs}), 117.3 (t, C₁), 84.7 (t, C₆), 44.0 (t, C₃), 35.5 (s, C₄), 25.2 (q, 2C₅), 21.9 (q, ArCH₃).

(E)-N-[(2,2-dimethyl-5-phenylpent-4-en-1-yl)oxy]-4-methylbenzenesulfonamide (2.91)



C₂₀H₂₅NO₃S
M = 359,48 g/mol

Prepared from **2.82** (1.23 g, 6.00 mmol) following general tosylation procedure **D**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt = 9:1) yielded **2.91** (1.72 g, 4.8 mmol, 80%) as a colorless oil.

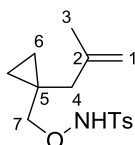
IR: ν 3221, 3027, 2960, 2874, 1598, 1494, 1472, 1449, 1390, 1366, 1334, 1307, 1292, 1211, 1186, 1165, 1119, 1092, 1040, 1020 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.09 – 8.06 (m, 2H, H_{ArPhth}), 7.60 – 7.52 (m, 6H, H_{ArPhth} and H_{ArPh}), 7.46 (m, 1H, H_{ArPh}), 6.61 (d_{ABsystem}, J = 15.7 Hz, 1H, H₁), 6.46 (dt, J = 15.7, 7.5 Hz, 1H, H₂), 4.06 (s, 2H, H₆), 2.69 (s, 3H, ArCH₃), 2.36 (dd, J = 7.5, 1.2 Hz, 2H, H₃), 1.16 (s, 6H, H₅).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 144.9 (s, C_{qArSO2}), 137.7 (s, C_{qArPh}), 133.9 (s, C_{qArMe}), 132.8 (d, C₁), 129.8 (d, 2CH_{ArPh} or 2CH_{ArTs}), 128.6 (d, 2CH_{ArPh} or 2CH_{ArTs}), 128.4 (d, 2CH_{ArPh} or 2CH_{ArTs}), 127.2 (d, CH_{ArPh} or C₂), 126.7 (d, CH_{ArPh} or C₂), 126.2 (d, 2CH_{ArPh} or 2CH_{ArTs}), 85.7 (t, C₆), 42.8 (t, C₃), 35.3 (s, C₄), 24.7 (q, 2C₅), 21.8 (q, ArCH₃).

HRMS (ESI): Calculated for C₂₀H₂₅NO₃SNa [M+Na]⁺ : 382.1447, Found : 382.1450.

4-Methyl-N-[[1-(2-methylallyl)cyclopropyl]methoxy]benzenesulfonamide (2.92)



C₁₅H₂₁NO₃S
M = 295,40 g/mol

Prepared from **2.83** (406.7 mg, 2.88 mmol) following general tosylation procedure **E**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt = 9:1 to 8:2) yielded **2.92** as a colorless oil (560.7 mg, 1.90 mmol, 66%).

IR: ν 3768, 2971, 2926, 2867, 2361, 1599, 1495, 1449, 1382, 1330, 1094, 1021 cm^{-1} .

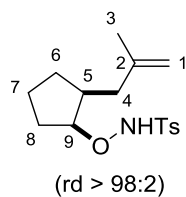
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.82 – 7.80 (m, 2H, H_{Ar}), 7.35 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.94 (s, 1H, NH), 4.77 – 4.71 (m, 2H, H_1), 3.79 (s, 2H, H_7), 2.45 (s, 3H, ArCH_3), 2.00 (s, 2H, H_4), 1.69 (s, 3H, H_3), 0.54 (dd, $J = 6.1, 4.5$ Hz, 2H, H_6), 1.43 – 1.40 (m, 2H, H_6).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 144.9 (s, $\text{C}_{\text{qArSO}_2}$), 143.6 (s, C_2), 133.9 (s, C_{qArMe}), 129.8 (d, 2CH_{Ar}), 128.7 (d, 2CH_{Ar}), 112.5 (t, C_1), 82.9 (t, C_7), 42.4 (t, C_4), 23.2 (q, C_3), 21.8 (q, ArCH_3), 17.7 (s, C_5), 10.6 (t, 2C_6).

MS (EI) m/z : 155 [$(\text{Ts})^+$, 5], 112 (8), 111 (100), 91 (28), 65 (13).

HRMS (ESI): Calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{SNa}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$: 318.1134, Found : 318.1133.

***cis*-4-Methyl-*N*-{[2-(2-methylallyl)cyclopentyl]oxy}benzenesulfonamide (**2.94**)**



$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{S}$
 $M = 309.42$ g/mol

Prepared from **2.85** (339.6 mg, 2.19 mmol) following general tosylation procedure **E**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt = 95:5 to 9:1) yielded **2.94** as a yellowish oil (603.4 mg, 1.95 mmol, 89%).

IR: ν 3218, 3071, 2959, 2873, 1650, 1598, 1494, 1446, 1401, 1330, 1307, 1291, 1212, 1186, 1164, 1119, 1091, 1019 cm^{-1} .

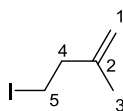
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.81 – 7.78 (m, 2H, H_{Ar}), 7.34 – 7.31 (m, 2H, H_{Ar}), 6.91 (s, 1H, NH), 4.70 (m, 1H, H_1), 4.62 (m, 1H, H_1), 4.45 (td_{app}, $J = 4.7, 2.1$ Hz, 1H, H_9), 2.44 (s, 3H, ArCH_3), 2.27 (dd_{ABsyst}, $J = 14.1, 5.0$ Hz, 1H, H_4), 2.06 – 1.96 (m, 2H, 1H_5 and 1H_8), 1.89 (dd_{ABsyst}, $J = 14.1, 9.6$ Hz, 1H, H_4), 1.77 – 1.61 (m, 3H, H_8 and H_6 and/or H_7), 1.70 (s, 3H, H_3), 1.52 (m, 1H, H_6 or H_7), 1.23 (m, 1H, H_6 or H_7).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 145.1 (s, C_2), 144.8 (s, $\text{C}_{\text{qArSO}_2}$), 134.0 (s, C_{qArMe}), 129.7 (d, 2CH_{Ar}), 128.7 (d, 2CH_{Ar}), 110.7 (t, C_1), 90.0 (d, C_9), 42.3 (d, C_5), 37.3 (t, C_4), 30.5 (t, C_8), 29.1 (t, C_6 or C_7), 22.7 (q, C_3), 21.8 (q, ArCH_3), 21.5 (t, C_6 or C_7).

MS (EI) m/z : 294 $[(\text{M}-\text{Me})^+, 2]$, 155 $[(\text{Ts})^+, 4]$, 154 $[(\text{M}-\text{Ts})^+, 10]$, 123 (61), 122 (12), 91 (19), 81 (100), 79 (12), 67 (90), 65 (10), 55 $[(\text{C}_4\text{H}_9)^+, 26]$.

HRMS (ESI): Calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{SH}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 310.1472, Found : 310.1474.

4-Iodo-2-methylbut-1-ene (2.96)



$\text{C}_5\text{H}_9\text{I}$

$M = 196,03 \text{ g/mol}$

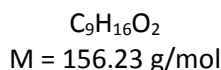
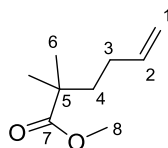
To a solution of PPh_3 (21.8 g, 83 mmol, 1.05 equiv) and imidazole (5.65 g, 83 mmol, 1.05 equiv) in CH_2Cl_2 (200 mL) at 0°C was added I_2 (21.1 g, 83 mmol, 1.05 equiv) in three portions. After 15 minutes at 0°C , 3-methylbut-3-en-1-ol (6.8 g, 79 mmol, 1 equiv) was added and the reaction mixture was stirred at rt for 4 h. The solvent was almost completely evaporated *in vacuo*. Pentane (400 mL) was added and the mixture was stirred at rt for 10 min before the precipitate was filtered on a pad of Celite[®]. The filtrate was concentrated under reduced pressure and filtered again with pentane if precipitates appeared to get a colorless liquid. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (100% pentane) to afford **2.91** (7.79 g, 39.8 mmol, 50%) as a colorless liquid. The spectral data match those reported in the literature.¹⁶⁸

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 4.86 (m, 1H, H_1), 4.75 (m, 1H, H_1), 3.26 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 2H, H_4), 2.58 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 2H, H_5), 1.74 – 1.73 (m, 3H, H_3).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 144.0 (s, C_2), 112.4 (t, C_1), 42.0 (t, C_4), 21.8 (q, C_3), 3.7 (t, C_5).

¹⁶⁸ Helmboldt, H.; Köhler, D.; Hiersemann, M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1573–1576.

Methyl 2,2-dimethylhex-5-enoate (**2.97**)



Prepared from methyl isobutyrate **2.11** (1.34 g, 13.1 mmol, 1 equiv) and 4-bromobut-1-ene **2.95** (2.12 g, 15.7 mmol, 1.2 equiv) following general alkylation procedure **A**. Purification by flash chromatography on silica gel (Pentane/Et₂O = 95:5) yielded **2.97** (1.39 g, 8.91 mmol, 68%) as a colorless liquid.

IR: ν 3079, 2977, 2949, 2874, 1731, 1642, 1474, 1452, 1434, 1389, 1397, 1322, 1281, 1265, 1200, 1145, 1087 cm⁻¹.

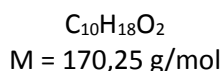
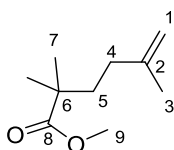
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.77 (ddt, J = 17.2, 10.2, 6.6 Hz, 1H, H₂), 4.99 (dtd, J = 17.2, 1.9, 1.6 Hz, 1H, H₁), 4.93 (dtd, J = 10.2, 1.9, 1.2 Hz, 1H, H₁), 3.65 (s, 3H, H₈), 2.01 – 1.94 (m, 2H, H₃), 1.63 – 1.59 (m, 2H, H₄), 1.18 (s, 6H, H₆).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 178.4 (s, C₇), 138.6 (d, C₂), 114.6 (t, C₁), 51.8 (q, C₈), 42.2 (t, C₄), 40.0 (s, C₅), 29.5 (t, C₃), 25.3 (q, 2C₆).

MS (EI) m/z : 125 [(M-OMe)⁺, 3], 115 [(M-allyl)⁺, 1], 102 (96), 97 [(M-CO₂Me)⁺, 20], 87 (32), 81 (12), 70 (16), 69 (10), 57 (17), 56 (11), 55 (100).

HRMS (ESI): Calculated for C₁₀H₁₈O₂Na [M+Na]⁺ : 179.1043, Found : 179.1043.

Methyl 2,2,5-trimethylhex-5-enoate (**2.98**)



Prepared from methyl isobutyrate **2.11** (1.34 g, 13.1 mmol) and **2.96** (3.08 g, 15.7 mmol) following procedure **A**. Purification by flash chromatography on silica gel (Pentane/Et₂O = 95:5) yielded **2.93** as a colorless liquid (1.92 g, 11.3 mmol, 86%).

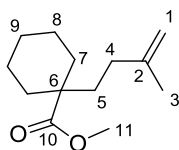
IR: ν 3075, 2968, 2874, 1734, 1651, 1453, 1388, 1367, 1258, 1194, 1133, 1043 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.65 (m, 2H, H₁), 3.64 (s, 3H, H₉), 1.89 (m, 2H, H₄), 1.69 (m, 3H, H₃), 1.64 (m, 2H, H₅), 1.17 (s, 6H, H₇).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 178.3 (s, C=O), 145.8 (s, C₂), 109.8 (t, C₁), 51.7 (q, C₉), 42.2 (s, C₆), 38.9 (t, C₅), 33.2 (t, C₄), 25.2 (q, 2C₇), 22.7 (q, C₃).

MS (EI) *m/z*: 170 (M⁺, 1), 155 [(M-Me)⁺, 1], 139 [(M-OMe)⁺, 2], 111 (10), 110 (6), 103 (6), 102 (100), 95 (10), 87 (69), 70 (17), 69 (54), 59 (12), 55 (32).

Methyl 1-(3-methylbut-3-en-1-yl)cyclohexane-1-carboxylate (2.99)



C₁₃H₂₂O₂
M = 210.32 g/mol

Prepared from methyl cyclohexanecarboxylate **2.12** (1.96 g, 13.8 mmol, 1 equiv) and 4-Iodo-2-methylbut-1-ene **2.96** (3.30 g, 16.6 mmol, 1.2 equiv) following general alkylation procedure **A**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 40:1) yielded **2.99** (2.78 g, 13.2 mmol, 96%) as a colorless liquid.

IR: ν 3074, 2933, 2855, 1729, 1650, 1453, 1433, 1375, 1331, 1276, 1226, 1192, 1170, 1132, 1103, 1000 cm⁻¹.

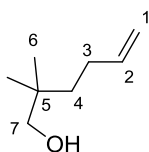
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.68 (s, 1H, H₁), 4.64 (s, 1H, H₁), 3.68 (s, 3H, H₁₁), 2.08 (m, 2H, H₇ and/or H₈ and/or H₉), 1.89 – 1.85 (m, 2H, H₄), 1.70 (s, 3H, H₃), 1.63 – 1.54 (m, 5H, H₅ and H₇ and/or H₈ and/or H₉), 1.39 – 1.19 (m, 5H, H₇ and/or H₈ and/or H₉).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 177.3 (s, C₁₀), 146.0 (s, C₂), 109.8 (t, C₁), 51.6 (q, C₁₁), 47.0 (s, C₆), 38.8 (t, C₅), 34.3 (t, 2C₇ or 2C₈), 32.3 (t, C₄), 26.1 (t, C₉), 23.4 (t, 2C₇ or 2C₈), 22.8 (q, C₃).

MS (EI) *m/z*: 210 (M⁺, 1), 179 [(M-OMe)⁺, 1], 155 [(C₄H₇)⁺, 1], 151 [(M-CO₂Me)⁺, 4], 150 (8), 143 (8), 142 (100), 113 (17), 95 (24), 87 (12), 82 (10), 81 (23), 79 (11), 74 (15), 69 (27), 67 (26), 55 [(C₄H₇)⁺, 25], 53 (12).

HRMS (ESI): Calculated for C₁₃H₂₂O₂Na [M+Na]⁺ : 233.1512, Found : 233.1513.

2,2-Dimethylhex-5-en-1-ol (2.100)



$C_8H_{16}O$
M = 128.22 g/mol

Prepared from **2.97** (1.36 g, 8.71 mmol) following general reduction procedure **B**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt = 8:2) yielded **2.100** (1.08 g, 8.45 mmol, 97%) as a colorless liquid. The spectral data match those reported in the literature.¹⁶⁹

IR: ν 3348, 3080, 2958, 2936, 2873, 1823, 1643, 1475, 1436, 1418, 1392, 1366, 1272, 1195, 1040 cm^{-1} .

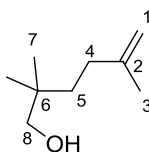
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.82 (ddt, $J = 17.1, 10.1, 6.5$ Hz, 1H, H_2), 5.01 (ddt, $J = 17.1, 2.1, 1.6$ Hz, 1H, H_1), 4.93 (ddt, $J = 10.1, 2.1, 1.3$ Hz, 1H, H_1), 3.32 (s, 2H, H_7), 2.05 – 1.99 (m, 2H, H_3), 1.45 (s, 1H, OH), 1.35 – 1.31 (m, 2H, H_4), 0.88 (s, 6H, H_6).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 139.6 (d, C_2), 114.2 (t, C_1), 71.9 (t, C_7), 37.9 (t, C_4), 35.2 (s, C_5), 28.5 (t, C_3), 23.9 (q, $2C_6$).

MS (EI) m/z : 10 [(M-H₂O)⁺, 2], 97 (15), 95 (13), 81 (16), 69 (11), 56 (14), 55 (100).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{12}H_{22}OH$ [M+H]⁺ : 183.1743, Found : 183.1745.

2,2,5-Trimethylhex-5-en-1-ol (2.101)



$C_9H_{18}O$
M = 142.24 g/mol

Prepared from **2.98** (1.84 g, 10.8 mmol) following general reduction procedure **B**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt = 8:2) yielded **2.101** (1.46 g, 10.3 mmol, 95%) as a colorless liquid. The spectral data match those reported in the literature.¹⁷⁰

¹⁶⁹ Christensen, S. H.; Holm, T.; Madsen, R. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 4942–4946.

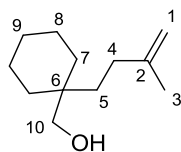
¹⁷⁰ Little, R. D.; Muller, G. W.; Venegas, M. G.; Carroll, G. L.; Bukhari, A.; Patton, L.; Stone, K. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 4371–4383.

IR: ν 3349, 3076, 2957, 2941, 2873, 2368, 1780, 1651, 1475, 1452, 1376, 1367, 1311, 1277, 1233, 1203, 1054, 1037 cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 4.68 (s, 2H, H_1), 3.33 (s, 2H, H_8), 1.98 – 1.94 (m, 2H, H_4), 1.73 (s, 3H, H_3), 1.48 (br s, 1H, OH), 1.40 – 1.36 (m, 2H, H_5), 0.89 (s, 6H, H_7).

MS (EI) m/z : 127 (10), 124 (6), 111 (7), 109 (19), 95 (17), 81 (6), 73 (13), 72 (26), 71 (14), 70 (42), 69 (93), 68 (15), 67 (25), 59 (16), 57 (23), 56 (37), 55 (100), 53 (15),

[1-(3-Methylbut-3-en-1-yl)cyclohexyle]methanol (2.102)



$\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}$
 $M = 182.31 \text{ g/mol}$

Prepared from **2.99** (2.71 g, 12.9 mmol) following general reduction procedure **B**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt = 9:1) yielded **2.102** (2.08 g, 11.4 mmol, 88%) as a colorless liquid.

IR: ν 3344, 3073, 2924, 2852, 2360, 1649, 1452, 1374, 1304, 1229, 1166, 1136, 1114, 1033 cm^{-1} .

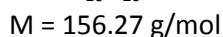
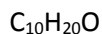
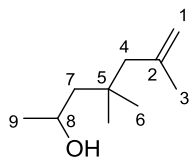
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 4.69 (s, 2H, H_1), 3.42 (d, $J = 4.5 \text{ Hz}$, 2H, H_{10}), 1.95 – 1.91 (m, 2H, H_4), 1.74 (s, 3H, H_3), 1.51 – 1.27 (m, 13H, H_5 and H_7 and H_8 and H_9 and OH).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 147.0 (s, C_2), 109.5 (t, C_1), 68.5 (t, C_{10}), 37.1 (s, C_6), 32.9 (t, C_5), 32.6 (t, 2 C_7 or 2 C_8), 31.4 (t, C_4), 26.5 (t, C_9), 22.9 (q, C_3), 21.7 (t, 2 C_7 or 2 C_8).

MS (EI) m/z : 182 ($\text{M}^{+\bullet}$, 1), 167 [(M-Me) $^+$, 7], 164 [($\text{M-H}_2\text{O}$) $^+$, 4], 112 (21), 109 (14), 96 (13), 95 (100), 94 (11), 93 (15), 83 (11), 82 (11), 81 (42), 79 (20), 70 (38), 69 (25), 68 (15), 67 (57), 55 [(C_4H_7) $^+$, 48], 53 (14).

HRMS (ESI): Calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{OH}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 183.1743, Found : 183.1745.

4,4,6-Trimethylhept-6-en-2-ol (2.106)



To a solution of 3-methyl-2-butenal **2.103** (366.0 mg, 4.36 mmol, 1 equiv) and 2-methylallyl bromide **2.44** (727.3 mg, 5.23 mmol, 1.2 equiv) in DMF (9 mL) at rt was added indium (600.0 mg, 5.23 mmol, 1.2 equiv). The reaction mixture was stirred at rt for 1 h. A saturated aqueous solution of NH_4Cl was added (10 mL), the phases were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O (2 x 10 mL). The combined organic layers were washed with water (2 x 10 mL) and with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to afford 2,6-dimethylhepta-1,5-dien-4-ol **2.104** as a colorless liquid which was directly used in the next step.

To a suspension of KH (50% oil suspension, 454.1 mg, 5.67 mmol, 1.3 equiv) in THF (1.2 mL) at 0 °C in a sealed tube was added dropwise a solution of previously obtained **2.104** (1 equiv) and 18-crown-6 (1.32 g, 5.01 mmol, 1.15 equiv) in THF (6 mL). The resulting orange suspension was stirred at 0 °C for 0.5 h before the tube was sealed and heated at 80 °C. After 3 h, the deep blue reaction mixture was allowed to cool to rt and a saturated solution of NH_4Cl (10 mL) was added. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O (2 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to afford 3,3,5-trimethylhex-5-enal **2.105** as a colorless liquid which was directly used in the next step.

To a solution of **2.105** (1 equiv) in THF (22 mL) at 0 °C was added dropwise MeMgBr (3 M in Et_2O , 3.34 mL, 10.0 mmol, 2.3 equiv). The reaction mixture was stirred at 0 °C for 1 h. A saturated aqueous solution of NH_4Cl was added (15 mL), the phases were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O (2 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (PE/ Et_2O 8:2 to 7:3) to afford **2.106** (115.6 mg, 0.74 mmol, 17%) as a colorless oil.

IR: ν 3354, 3076, 2966, 2920, 1642, 1470, 1457, 1375, 1326, 1265, 1179, 1141, 1122, 1056, 1017 cm^{-1} .

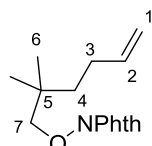
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.85 (dq, *J* = 2.5, 1.5 Hz, 1H, H₁), 4.64 (dq, *J* = 2.5, 0.9 Hz, 1H, H₁), 4.00 (dq, *J* = 7.2, 6.1, 3.6 Hz, 1H, H₈), 2.00 (s, 2H, H₄), 1.77 (dd, *J* = 1.5, 0.9 Hz, 3H, H₃), 1.42 (d_{ABsyst}, *J* = 7.2 Hz, 1H, H₇), 1.40 (d_{ABsyst}, *J* = 3.6 Hz, 1H, H₇), 1.19 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, H₉), 0.98 (s, 3H, H₆), 0.97 (s, 3H, H₆).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 143.8 (s, C₂), 114.5 (t, C₁), 65.7 (d, C₈), 51.8 (t, C₇), 50.8 (t, C₄), 33.9 (s, C₅), 28.3 (q, C₆), 28.1 (q, C₆), 26.2 (q, C₉), 25.7 (q, C₃).

MS (EI) *m/z*: 141 [(M-Me)⁺, 1], 101 [(M-C₄H₇)⁺, 6], 99 (21), 97 (10), 83 (19), 57 (100), 56 (26), 55 [(C₄H₇)⁺, 29].

HRMS (ESI): Calculated for C₁₀H₂₀OH [M+H]⁺ : 157.1587, Found : 157.1586.

2-[(2,2-dimethylhex-5-en-1-yl)oxy]isoindoline-1,3-dione (**2.107**)



C₁₆H₁₉NO₃
M = 273.33 g/mol

Prepared from **2.100** (986.5 mg, 7.69 mmol) following general Mitsunobu procedure **C**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt = 9:1) yielded **2.107** (1.09 g, 4.00 mmol, 52%) as a yellowish oil.

IR: ν 3076, 2962, 1789, 1730, 1640, 1609, 1468, 1399, 1381, 1367, 1288, 1188, 1126, 1082, 1018 cm⁻¹.

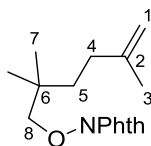
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.84 – 7.79 (m, 2H, H_{Ar}), 7.75 – 7.71 (m, 2H, H_{Ar}), 5.86 (ddtd, *J* = 16.8, 10.2, 6.5, 1.6 Hz, 1H, H₂), 5.06 (dq_{app}, *J* = 16.8, 1.7 Hz, 1H, H₁), 4.95 (m, 1H, H₁), 3.92 (s, 2H, H₇), 2.17 – 2.11 (m, 2H, H₃), 1.53 – 1.49 (m, 2H, H₄), 1.07 (s, 6H, H₆).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 163.5 (s, 2C=O), 139.4 (d, C₂), 134.5 (d, 2CH_{Ar}), 129.2 (s, 2C_{qAr}), 123.5 (d, 2CH_{Ar}), 114.3 (t, C₁), 86.2 (t, C₇), 38.3 (t, C₄), 34.7 (s, C₅), 28.5 (t, C₃), 24.5 (q, 2C₆).

MS (EI) *m/z*: 111 [(M-ONPhth)⁺, 14], 104 (10), 96 (13), 95 (10), 81 (10), 76 (12), 69 (100), 57 (13), 55 (72).

HRMS (ESI): Calculated for C₁₆H₁₉NO₃Na [M+Na]⁺ : 296.1257, Found : 296.1260.

2-[(2,2,5-Trimethylhex-5-en-1-yl)oxy]isoindoline-1,3-dione (2.108)



$C_{17}H_{21}NO_3$
M = 287,36 g/mol

Prepared from **2.101** (1.33 g, 9.36 mmol) following general Mitsunobu procedure **C**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt = 9:1 to 8:2) yielded **2.108** (1.13 g, 3.93 mmol, 42%) as a yellowish oil.

IR: ν 3073, 2962, 1789, 1730, 1649, 1608, 1468, 1398, 1368, 1288, 1188, 1171, 1126, 1082, 1063, 1017 cm^{-1} .

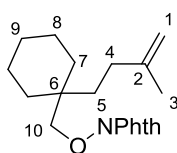
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.84 – 7.80 (m, 2H, H_{Ar}), 7.75 – 7.71 (m, 2H, H_{Ar}), 4.74 – 4.70 (m, 2H, H_1), 3.92 (s, 2H, H_8), 2.09 (m, 2H, H_4), 1.77 (s, 3H, H_3), 1.56 (m, 2H, H_5), 1.08 (s, 6H, H_7).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 163.5 (s, C=O), 146.6 (s, C_2), 134.5 (d, 2 CH_{Ar}), 129.2 (s, 2 C_{qAr}), 123.5 (d, 2 CH_{Ar}), 109.7 (t, C_1), 86.1 (t, C_8), 37.3 (t, C_4), 34.6 (s, C_6), 32.2 (t, C_5), 24.5 (q, 2 C_7), 22.8 (q, C_3).

MS (EI) m/z : 214 (7), 130 (8), 124 (7), 111 (5), 110 (44), 109 (14), 104 (11), 95 (10), 83 (11), 76 (10), 69 (100), 67 (10), 55 (47).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{17}H_{21}NO_3Na$ [$M+Na$] $^+$: 310.1414, Found : 310.1410.

2-[[1-(3-Methylbut-3-en-1-yl)cyclohexyle]methoxy]isoindoline-1,3-dione (2.109)



$C_{20}H_{25}NO_3$
M = 327.42 g/mol

Prepared from **2.102** (1.99 g, 10.9 mmol) following general Mitsunobu procedure **C**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/ CH_2Cl_2 = 7:3 to 6:4) yielded **2.109** (1.39 g, 4.25 mmol, 39%) as a colorless oil.

IR: ν 3072, 2928, 2853, 2255, 1789, 1730, 1648, 1609, 1466, 1454, 1394, 1370, 1187, 1171, 1128, 1082, 1017 cm^{-1} .

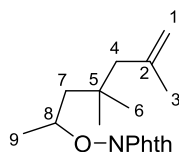
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.79 (dd, *J* = 5.5, 3.1 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.71 (dd, *J* = 5.5, 3.1 Hz, 2H, H_{Ar}), 4.75 (s, 1H, H₁), 4.69 (s, 1H, H₁), 4.01 (s, 2H, H₁₀), 2.15 – 2.10 (m, 2H, H₄), 1.78 (s, 3H, H₃), 1.63 – 1.36 (m, 12H, H₅ and H₇ and H₈ and H₉).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 163.4 (s, 2C=O), 146.9 (s, C₂), 134.4 (d, 2CH_{Ar}), 129.1 (s, 2Cq_{Ar}), 123.4 (d, 2CH_{Ar}), 109.6 (t, C₁), 82.6 (t, C₁₀), 36.7 (s, C₆), 34.4 (t, C₅), 32.9 (t, C₇ or C₈), 31.4 (t, C₄), 26.3 (t, C₉), 22.7 (q, C₃), 21.5 (t, C₇ or C₈).

MS (EI) *m/z*: 214 (24), 164 (35), 150 (71), 109 (37), 104 (21), 95 (100), 94 (11), 93 (13), 90 (12), 83 (23), 82 (16), 81 (32), 79 (18), 77 (10), 76 (15), 69 (60), 68 (10), 67 (63), 55 [(C₄H₇)⁺, 58], 53 (13).

HRMS (ESI): Calculated for C₂₀H₂₅NO₃Na [M+Na]⁺ : 350.1727, Found : 350.1724.

2-[(4,4,6-Trimethylhept-6-en-2-yl)oxy]isoindoline-1,3-dione (**2.110**)



C₁₈H₂₃NO₃
M = 301.39 g/mol

Prepared from **2.106** (103.6 mg, 0.66 mmol) following general Mitsunobu procedure **C**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/CH₂Cl₂ = 7:3) yielded **2.110** (96.4 mg, 0.32 mmol, 49%) as a yellowish oil.

IR: ν 2966, 1790, 1731, 1640, 1467, 1375, 1189, 1123, 1082, 1052, 1015 cm⁻¹.

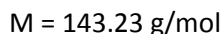
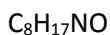
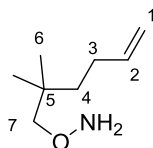
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.83 – 7.81 (m, 2H, H_{Ar}), 7.75 – 7.73 (m, 2H, H_{Ar}), 4.86 (dq, *J* = 2.5, 1.4 Hz, 1H, H₁), 4.67 (dq, *J* = 2.5, 0.8 Hz, 1H, H₁), 4.61 (dq, *J* = 7.3, 6.2, 3.2 Hz, 1H, H₈), 2.14 (d_{ABsyst}, *J* = 13.2 Hz, 1H, H₄), 2.07 (d_{ABsyst}, *J* = 13.2 Hz, 1H, H₄), 1.87 (dd_{ABsyst}, *J* = 15.1, 7.3 Hz, 1H, H₇), 1.80 (dd, *J* = 1.4, 0.8 Hz, 3H, H₃), 1.49 (dd_{ABsyst}, *J* = 15.1, 3.2 Hz, 1H, H₇), 1.30 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, H₉), 1.07 (s, 3H, H₆), 1.06 (s, 3H, H₆).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 164.6 (s, 2C=O), 143.6 (s, C₂), 134.5 (d, 2CH_{Ar}), 129.1 (s, 2Cq_{Ar}), 123.5 (d, 2CH_{Ar}), 114.6 (t, C₁), 81.7 (d, C₈), 50.5 (t, C₄), 47.8 (t, C₇), 33.7 (s, C₅), 28.0 (q, C₆), 27.9 (q, C₆), 25.6 (q, C₃), 21.2 (q, C₉).

MS (EI) *m/z*: 246 [(M-C₄H₇)⁺, 2], 163 [(HONPhth)⁺, 3], 139 [(M-ONPhth)⁺, 11], 123 (13), 97 (18), 83 (100), 69 (27), 57 (10), 55 [(C₄H₇)⁺, 41].

HRMS (ESI): Calculated for C₁₈H₂₃NO₃Na [M+Na]⁺ : 324.1570, Found : 324.1570.

O-(2,2-Dimethylhex-5-en-1-yl)hydroxylamine (2.111)



Prepared from **2.107** (989.9 g, 3.62 mmol) following general phthalimide cleavage procedure **D**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 7:3) yielded **2.111** (425.4 mg, 2.97 mmol, 82%) as a colorless liquid.

IR: ν 3314, 3078, 2958, 2934, 2869, 1640, 1586, 1474, 1416, 1390, 1364, 1298, 1271, 1188 cm^{-1} .

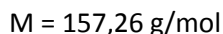
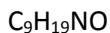
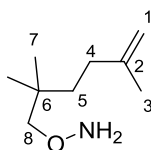
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.80 (ddt, J = 16.8, 10.1, 6.5 Hz, 1H, H₂), 5.37 (s, 2H, NH₂), 5.05 – 4.94 (m, 1H, H₁), 4.90 (ddt, J = 10.1, 2.1, 1.3 Hz, 1H, H₁), 3.40 (s, 2H, H₇), 2.06 – 1.94 (m, 2H, H₃), 1.40 – 1.27 (m, 2H, H₄), 0.88 (s, 6H, H₆).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO): δ 139.7 (d, C₂), 114.0 (t, C₁), 85.4 (t, C₇), 38.7 (t, C₄), 34.4 (s, C₅), 28.5 (t, C₃), 24.7 (q, 2C₆).

MS (EI) m/z : 111 [(M-OH₂)⁺, 4], 69 (100), 57 (18), 56 (12), 55 (89).

HRMS (ESI): Calculated for C₈H₁₇NOH [M+H]⁺ : 144.1383, Found : 144.1379.

O-(2,2,5-Trimethylhex-5-en-1-yl)hydroxylamine (2.112)



Prepared from **2.108** (1.02 g, 3.55 mmol) following general phthalimide cleavage procedure **D**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 8:2 to 7:3) yielded **2.112** (535.9 mg, 3.41 mmol, 96%) as a colorless liquid.

IR: ν 3314, 3241, 3159, 3074, 2958, 2857, 2724, 2217, 1779, 1736, 1649, 1586, 1474, 1450, 1390, 1374, 1365, 1308, 1189, 1050, 1017 cm^{-1} .

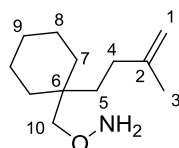
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.37 (br s, 2H, NH₂), 4.67 (m, 2H, H₁), 3.41 (s, 2H, H₈), 1.95 (m, 2H, H₄), 1.72 (s, 3H, H₃), 1.37 (m, 2H, H₅), 0.89 (s, 6H, H₇).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 146.9 (s, C_2), 109.4 (t, C_1), 85.5 (t, C_8), 37.6 (t, C_4), 34.3 (s, C_6), 32.3 (t, C_5), 24.7 (q, 2C_7), 22.8 (q, C_3).

MS (EI) m/z : 142 [(M-Me) $^+$, 1], 95 (5), 83 (13), 71 (6), 70 (8), 69 (100), 67 (11), 58 (8), 57 (13), 56 (10), 55 (58).

HRMS (ESI): Calculated for $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{NOH}$ [M+H] $^+$: 158.1539, Found : 158.1537.

O-[[1-(3-methylbut-3-en-1-yl)cyclohexyl]methyl]hydroxylamine (2.113)



$\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{NO}$
M = 197.32 g/mol

Prepared from **2.109** (1.35 g, 4.12 mmol) following general phthalimide cleavage procedure **D**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt = 9:1) yielded **2.113** (503.2 mg, 2.55 mmol, 62%) as a colorless liquid.

IR: ν 3279, 2926, 2856, 1653, 1599, 1495, 1452, 1401, 1378, 1332, 1230, 1162, 1122, 1093, 1065, 1020 cm^{-1} .

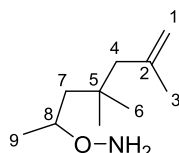
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 5.35 (s, 2H, NH_2), 4.68 (q, $J = 1.1$ Hz, 2H, H_1), 3.51 (s, 2H, H_{10}), 1.96 – 1.91 (m, 2H, H_4), 1.73 (t_{app} , $J = 1.1$ Hz, 3H, H_3), 1.46 – 1.25 (m, 12H, H_5 and H_7 and H_8 and H_9).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO): δ 146.4 (s, C_2), 109.4 (t, C_1), 80.7 (t, C_{10}), 35.9 (s, C_6), 33.8 (t, C_5), 32.8 (t, 2C_7 or 2C_8), 30.9 (t, C_4), 26.0 (t, C_9), 22.6 (q, C_3), 21.1 (t, 2C_7 or 2C_8).

MS (EI) m/z : 182 [(M-Me) $^+$, 1], 165 [(M- ONH_2) $^+$, 2], 109 (63), 97 (10), 95 (64), 83 (43), 81 (44), 79 (17), 69 (44), 68 (11), 67 (91), 58 (11), 55 [(C_4H_7) $^+$, 100], 53 (16).

HRMS (ESI): Calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{NOH}$ [M+H] $^+$: 198.1852, Found : 198.1851.

O-(4,4,6-Trimethylhept-6-en-2-yl)hydroxylamine (2.114)



$\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{NO}$
M = 171.28 g/mol

Prepared from **2.110** (81.2 g, 0.27 mmol) following general phthalimide cleavage procedure **D**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 7:3) yielded **2.114** (41.1 mg, 0.24 mmol, 89%) as a colorless liquid.

IR: ν 3318, 3248, 3074, 2964, 2926, 2872, 1735, 1640, 1587, 1467, 1369, 1344, 1261, 1180, 1120, 1083, 1054, 1015 cm⁻¹.

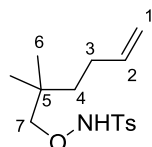
¹H NMR (400 MHz, C₆D₆): δ 4.95 (dq, J = 2.6, 1.5 Hz, 1H, H₁), 4.77 (dq, J = 2.6, 0.9 Hz, 1H, H₁), 4.57 (br s, 2H, NH₂), 3.82 (dq, J = 8.0, 6.1, 2.9 Hz, 1H, H₈), 2.01 (s, 2H, H₄), 1.74 (m, 3H, H₃), 1.65 (dd_{AB}sys, J = 14.6, 8.0 Hz, 1H, H₇), 1.19 (d, J = 6.1 Hz, 3H, H₉), 1.17 (dd_{AB}sys, J = 14.6, 2.9 Hz, 1H, H₇), 1.00 (s, 3H, H₆), 0.97 (s, 3H, H₆).

¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆): δ 143.8 (s, C₂), 114.8 (t, C₁), 77.2 (d, C₈), 50.8 (t, C₄), 48.0 (t, C₇), 33.7 (s, C₅), 28.2 (q, C₆), 28.1 (q, C₆), 25.7 (q, C₃), 21.1 (q, C₉).

MS (EI) m/z : 156 [(M-Me)⁺, 1], 139 [(M-ONH₂)⁺, 2], 116 [(M-C₄H₇)⁺, 5], 97 (23), 83 (100), 69 (48), 60 (43), 57 (27), 56 (11), 55 [(C₄H₇)⁺, 99].

HRMS (ESI): Calculated for C₁₀H₂₁NOH [M+H]⁺ : 172.1696, Found : 172.1698.

***N*-[(2,2-Dimethylhex-5-en-1-yl)oxy]-4-methylbenzenesulfonamide (**2.115**)**



C₁₅H₂₃NO₃S
M = 297.41 g/mol

Prepared from **2.111** (402.5 mg, 2.81 mmol) following general tosylation procedure **E**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt = 9:1 to 8:2) yielded **2.115** (785.2 mg, 2.64 mmol, 94%) as a yellowish oil.

IR: ν 3222, 3074, 2961, 2933, 2875, 1640, 1598, 1493, 1474, 1453, 1392, 1366, 1334, 1307, 1293, 1212, 1186, 1166, 1120, 1092, 1039 cm⁻¹.

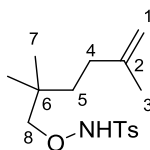
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.81 – 7.78 (m, 2H, H_{Ar}), 7.32 – 7.35 (m, 2H, H_{Ar}), 7.00 (s, 1H, NH), 5.79 (ddt, J = 17.0, 10.2, 6.4 Hz, 1H, H₂), 5.00 (dq_{app}, J = 17.0, 1.7 Hz, 1H, H₁), 4.93 (ddt, J = 10.2, 2.0, 1.3 Hz, 1H, H₁), 3.76 (s, 2H, H₇), 2.45 (s, 3H, ArCH₃), 2.03 – 1.97 (m, 2H, H₃), 1.30 – 1.25 (m, 2H, H₄), 0.86 (s, 6H, H₆).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 144.9 (s, C_qArSO₂), 139.4 (d, C₂), 133.9 (s, C_qArMe), 129.8 (d, 2CH_{Ar}), 128.7 (d, 2CH_{Ar}), 114.2 (t, C₁), 85.7 (t, C₇), 38.3 (t, C₄), 34.3 (s, C₅), 28.3 (t, C₃), 24.7 (q, 2C₆), 21.8 (q, ArCH₃).

MS (EI) *m/z*: 155 [(Ts)⁺, 4], 142 [(M-Ts)⁺, 1], 111 [(M-ONHTs)⁺, 20], 91 [(PhCH₂)⁺, 21], 69 (100), 65 (11), 57 (13), 55 (57).

HRMS (ESI): Calculated for C₁₅H₂₃NO₃SNa [M+Na]⁺ : 320.1291, Found : 320.1286.

4-Methyl-*N*-[(2,2,5-trimethylhex-5-en-1-yl)oxy]benzenesulfonamide (**2.116**)



C₁₆H₂₅NO₃S
M = 311,44 g/mol

Prepared from **2.112** (511.4 mg, 3.25 mmol) following general tosylation procedure **E**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt = 8:2) yielded **2.116** as a yellowish oil (738.2 mg, 2.37 mmol, 73%).

IR: ν 3221, 3072, 2962, 1649, 1598, 1494, 1474, 1450, 1391, 1334, 1307, 1212, 1186, 1166, 1120, 1092, 1036 cm⁻¹.

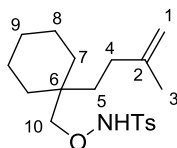
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.81 – 7.78 (m, 2H, H_{Ar}), 7.34 – 7.31 (m, 2H, H_{Ar}), 7.00 (s, 1H, NH), 4.70 – 4.65 (m, 2H, H₁), 3.77 (s, 2H, H₈), 2.45 (s, 3H, ArCH₃), 1.94 (m, 2H, H₄), 1.71 (s, 3H, H₃), 1.33 (m, 2H, H₅), 0.87 (s, 6H, H₇).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 146.6 (s, C₂), 144.9 (s, C_qArSO₂), 133.8 (s, C_qArMe), 129.8 (d, 2CH_{Ar}), 128.7 (d, 2CH_{Ar}), 109.4 (t, C₁), 85.7 (t, C₈), 37.1 (t, C₅), 34.2 (s, C₆), 31.9 (t, C₄), 24.6 (q, 2C₇), 22.9 (q, C₃), 21.8 (ArCH₃).

MS (EI) *m/z*: 296 [(M-Me)⁺, 1], 156 (5), 125 (6), 110 (7), 91 (14), 83 (15), 70 (8), 69 (100), 67 (5), 65 (7), 57 (10), 56 (5), 55 (25).

HRMS (ESI): Calculated for C₁₆H₂₅NO₃SNa [M+Na]⁺ : 334.1447, Found : 334.1443.

4-Methyl-*N*-{[1-(3-methylbut-3-en-1-yl)cyclohexyle]methoxy}benzenesulfonamide (**2.117**)



$C_{19}H_{29}NO_3S$
M = 351.51 g/mol

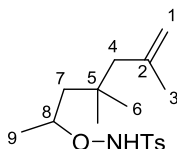
Prepared from **2.113** (482.3 mg, 2.44 mmol) following general tosylation procedure **E**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt = 95:5 to 9:1) yielded **2.117** (713.6 mg, 2.03 mmol, 83%) as a yellowish oil.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.79 – 7.76 (m, 2H, H_{Ar}), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.00 (s, 1H, NH), 4.70 (s, 1H, H_1), 4.67 (s, 1H, H_1), 3.89 (s, 2H, H_{10}), 2.44 (s, 3H, $ArCH_3$), 1.96 – 1.92 (m, 2H, H_4), 1.72 (s, 3H, H_3), 1.44 – 1.21 (m, 12H, H_5 and H_7 and H_8 and H_9).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO): δ 147.2 (s, $C_{qAr}SO_2$ or C_2), 145.2 (s, $C_{qAr}SO_2$ or C_2), 134.4 ($C_{qAr}Me$), 129.6 (d, $2CH_{Ar}$), 128.7 (d, $2CH_{Ar}$), 109.2 (t, C_1), 85.2 (t, C_{10}), 37.9 (s, C_6), 31.0 (t, $2C_7$ or $2C_8$ or C_9), 26.4 (t, $2C_7$ or $2C_8$ or C_9), 23.0 (q, C_3), 21.8 (t, $2C_7$ or $2C_8$ or C_9), 21.6 ($ArCH_3$).

MS (EI) m/z : 196 [(M-Ts) $^+$, 10], 165 [(M-ONHTs) $^+$, 10], 150 (14), 109 (96), 97 (15), 96 (13), 95 (100), 93 (10), 91 (43), 83 (68), 81 (51), 79 (20), 77 (10), 70 (10), 69 (75), 68 (12), 67 (92), 65 (20), 55 [(C_4H_7) $^+$, 92], 53 (13).

4-Methyl-*N*-[(4,4,6-trimethylhept-6-en-2-yl)oxy]benzenesulfonamide (**2.118**)



$C_{17}H_{27}NO_3S$
M = 325.47 g/mol

Prepared from **2.114** (29.3 mg, 0.17 mmol) following general tosylation procedure **E**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt = 9:1) yielded **2.118** (48.8 mg, 0.15 mmol, 87%) as a colorless oil.

IR: ν 3222, 2965, 1640, 1598, 1450, 1373, 1332, 1186, 1164, 1120, 1092, 1055, 1018 cm^{-1} .

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.81 – 7.78 (m, 2H, H_{Ar}), 7.33 – 7.30 (m, 2H, H_{Ar}), 7.07 (s, 1H, NH), 4.83 (dq, J = 2.6, 1.5 Hz, 1H, H_1), 4.60 (dq, J = 2.6, 0.9 Hz, 1H, H_1), 4.23 (pentd_{app}, J = 6.2, 4.1 Hz, 1H, H_8), 2.42 (s, 3H, $ArCH_3$), 1.95 (d_{ABsyst}, J = 13.1 Hz, 1H, H_4), 1.89 (d_{ABsyst}, J = 13.1 Hz, 1H, H_4), 1.73

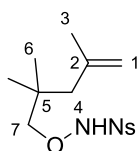
(dd, $J = 1.5, 0.9$ Hz, 3H, H₃), 1.50 (dd_{AB}system, $J = 14.9, 6.2$ Hz, 1H, H₇), 1.26 (dd_{AB}system, $J = 14.9, 4.1$ Hz, 1H, H₇), 1.22 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, H₉), 0.91 (s, 3H, H₆), 0.89 (s, 3H, H₆).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 144.7 (s, C₂), 143.4 (s, C_{qAr}SO₂), 134.2 (s, C_{qAr}Me), 129.7 (d, 2CH_{Ar}), 128.6 (d, 2CH_{Ar}), 114.5 (t, C₁), 80.4 (d, C₈), 50.5 (t, C₄), 47.9 (t, C₇), 33.5 (s, C₅), 27.8 (q, C₆), 27.7 (q, C₆), 25.5 (q, C₃), 21.7 (q, ArCH₃), 21.2 (q, C₉).

MS (EI) m/z : 170 [(M-Ts)⁺, 7], 155 [(Ts)⁺, 5], 139 (10), 97 (21), 91 [(PhCH₂)⁺, 11], 83 (100), 69 (35), 57 (19), 56 (11), 55 [(C₄H₇)⁺, 44].

HRMS (ESI): Calculated for C₁₇H₂₇NO₃SH [M+H]⁺ : 326.1784, Found : 326.1787.

4-Nitro-*N*-[(2,2,4-trimethylpent-4-en-1-yl)oxy]benzenesulfonamide (**2.119**)



C₁₄H₂₀N₂O₅S
M = 328.38 g/mol

To a solution of free alcoxyamine **2.77** (100 mg, 0.70 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (7 mL) at rt were added TsCl (191.4 mg, 0.84 mmol, 1.2 equiv) followed by pyridine (166.0 mg, 2.10 mmol, 3 equiv). The reaction mixture was stirred at rt for 16 h. Water (5 mL) was added, the phases were separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (2 x 5 mL). The combined organic layers were washed with 10% aqueous HCl (10 mL) and with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt 9:1) to afford **2.119** (182.9 mg, 0.56 mmol, 80%) as a white solid.

IR: ν 3227, 3107, 3075, 2965, 2876, 1730, 1641, 1607, 1531, 1475, 1405, 1391, 1348, 1312, 1171, 1127, 1108, 1090, 1071, 1043, 1014 cm⁻¹.

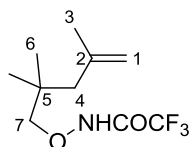
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.43 – 8.39 (m, 2H, H_{Ar}), 8.15 – 8.11 (m, 2H, H_{Ar}), 7.18 (s, 1H, NH), 4.86 (dq, $J = 2.9, 1.5$ Hz, 1H, H₁), 4.62 (dq, $J = 2.9, 0.9$ Hz, 1H, H₁), 3.84 (s, 2H, H₇), 1.93 (s, 2H, H₄), 1.73 (dd, $J = 1.5, 0.8$ Hz, 3H, H₃), 0.91 (s, 6H, H₆).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 151.0 (s, C₂), 142.6 (s, C_{qAr}SO₂ or C_{qAr}NO₂), 142.4 (s, C_{qAr}SO₂ or C_{qAr}NO₂), 130.1 (d, 2CH_{Ar}), 124.4 (d, 2CH_{Ar}), 115.1 (t, C₁), 86.7 (t, C₇), 46.7 (t, C₄), 35.2 (s, C₅), 25.4 (q, C₃), 25.1 (q, 2C₆).

MS (EI) m/z : 313 [(M-Me)⁺, 5], 186 [(Ns)⁺, 3], 142 [(M-Ns)⁺, 14], 97 (11), 69 (100), 55 [(C₄H₇)⁺, 69].

HRMS (ESI): Calculated for $C_{14}H_{20}N_2O_5SNa$ $[M+Na]^+$: 351.0985, Found : 351.0987.

2,2,2-Trifluoro-N-[(2,2,4-trimethylpent-4-en-1-yl)oxy]acetamide (2.120)



$C_{10}H_{16}F_3NO_2$
M = 239.24 g/mol

To a solution of free alcoxyamine **2.77** (100 mg, 0.70 mmol, 1 equiv) and Et_3N (212.0 mg, 2.20 mmol, 3 equiv) in CH_2Cl_2 (7 mL) at -78 °C was added TFAA (177.7 mg, 0.84 mmol, 1.2 equiv). The reaction mixture was stirred at rt for 16 h. Water (5 mL) was added, the phases were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (2 x 5 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (PE/ Et_2O 8:2) to afford **2.220** (91.5 mg, 0.38 mmol, 55%) as a colorless oil.

IR: ν 3200, 3077, 3022, 2969, 2877, 1712, 1643, 1525, 1474, 1394, 1369, 1338, 1214, 1189, 1167, 1043, 1002 cm^{-1} .

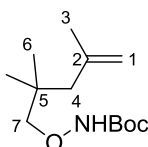
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.04 (s, 1H, NH), 4.88 (dq, J = 2.9, 1.5 Hz, 1H, H_1), 4.69 (dq, J = 2.9, 0.9 Hz, 1H, H_1), 3.72 (s, 2H, H_7), 2.04 (s, 2H, H_4), 1.77 (dd, J = 1.5, 0.9 Hz, 3H, H_3), 0.99 (s, 6H, H_6).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 154.9 (s, $J_{C,F}$ = 37.1 Hz, C=O), 142.5 (s, C_2), 115.8 (s, $J_{C,F}$ = 287.6 Hz, \underline{C}_F), 115.1 (t, C_1), 85.6 (t, C_7), 46.4 (t, C_4), 35.2 (s, C_5), 25.3 (q, C_3), 24.8 (q, $2C_6$).

MS (EI) m/z : 224 $[(M-Me)^+$, 1], 183 (6), 111 $[(M-ONHCOCF_3)^+$, 5], 97 (82), 95 (15), 69 $[(CF_3)^+$, 67], 59 (14), 56 (17), 55 $[(C_4H_7)^+$, 100].

HRMS (ESI): Calculated for $C_{10}H_{16}F_3NO_2H$ $[M+H]^+$: 240.1206, Found : 240.1206.

tert-Butyl [(2,2,4-trimethylpent-4-en-1-yl)oxy]carbamate (2.121)



$C_{13}H_{25}NO_3$
M = 243.35 g/mol

To a mixture of free alcoxyamine **2.77** (200.0 mg, 1.40 mmol, 1 equiv) and NaHCO₃ (141.1 mg, 1.68 mmol, 1.2 equiv) in CH₂Cl₂ (6 mL) at 0 °C was added Boc₂O (366.7 mg, 1.68 mmol, 1.2 equiv). The reaction mixture was stirred at rt for 15 h. Water (5 mL) was added, the phases were separated and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (2 x 5 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O 9:1) to afford **2.121** (331.0 mg, 1.36 mmol, 97%) as a colorless oil.

IR: ν 3298, 3077, 2977, 2875, 1722, 1700, 1643, 1476, 1458, 1393, 1369, 1249, 1168, 1111, 1046, 1013 cm⁻¹.

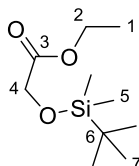
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.14 (s, 1H, NH), 4.86 (dq, J = 3.0, 1.5 Hz, 1H, H₁), 4.67 (dq, J = 3.0, 0.8 Hz, 1H, H₁), 3.60 (s, 2H, H₇), 2.03 (s, 2H, H₄), 1.77 (dd, J = 1.5, 0.8 Hz, 3H, H₃), 1.47 (s, 9H, H_{Boc}), 0.96 (s, 6H, H₆).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 157.0 (s, C=O), 142.9 (s, C₂), 114.7 (t, C₁), 85.6 (t, C₇), 81.6 (s, C_{t-Bu}), 46.6 (t, C₄), 35.1 (s, C₅), 28.4 (q, 3CH_{3Boc}), 25.5 (q, C₃), 25.1 (q, 2C₆).

MS (EI) m/z : 142 [(M-CO₂tBu)⁺, 1], 128 (10), 111 [(M-ONHBoc)⁺, 8], 69 (34), 57 [(t-Bu)⁺, 100], 55 [(C₄H₇)⁺, 26].

HRMS (ESI): Calculated for C₁₃H₂₅NO₃Na [M+Na]⁺ : 266.1727, Found : 266.1729.

Ethyl 2-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]acetate (**2.123**)



C₁₀H₂₂O₃Si
M = 218.37 g/mol

To a solution of ethyl glycolate **2.122** (500.0 mg, 4.8 mmol, 1 equiv) and imidazole (392.0 mg, 5.76 mmol, 1.2 equiv) in DMF (5 mL) at 0 °C was added TBSCl (868.0 mg, 5.76 mmol, 1.2 equiv). The reaction mixture was stirred at rt for 1.5 h. Water (10 mL) and Et₂O (10 mL) were added, the phases were separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel

(PE/AcOEt 95:5) to afford **2.123** (1.05 g, 4.8 mmol, quant) as a colorless liquid. The spectral data match those reported in the literature.¹⁷¹

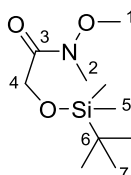
IR: ν 2930, 2858, 1760, 1736, 1473, 1381, 1254, 1204, 1142, 1032 cm^{-1} .

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 4.23 (s, 2H, H₄), 4.20 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, H₂), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H₁), 0.92 (s, 9H, H₇), 0.10 (s, 6H, H₅).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 171.9 (s, C₃), 62.0 (t, C₄), 60.9 (t, C₂), 25.9 (q, 3C₇), 18.6 (s, C₆), 14.3 (q, C₁), -5.0 (q, C₅), -5.3 (q, C₅).

MS (EI) m/z : 203 [(M-Me)⁺, 1], 161 [(M-*t*-Bu)⁺, 49], 134 (11), 133 (100), 105 (51), 103 [(M-TBS)⁺, 30], 91 (11), 89 (40), 75 (93), 73 [(CO₂Et)⁺, 37], 59 (14), 58 (14).

2-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-*N*-methoxy-*N*-methylacetamide (**2.124**)



$\text{C}_{10}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{Si}$
 $M = 233.38 \text{ g/mol}$

To a solution of **2.123** (725.6 mg, 3.32 mmol, 1 equiv) and *N,O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride (1.62 g, 16.6 mmol, 5 equiv) in THF (25 mL) at -20 °C was added *i*PrMgCl (2 M in THF, 16.6 mL, 33.2 mmol, 10 equiv) in a period of 20 min. The reaction mixture was stirred at -20 °C for 2 h and at rt for 1 h. A saturated aqueous solution of NH_4Cl (20 mL) was added, the phases were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O (2 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MsSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt 9:1) to afford **2.124** (774.8 mg, 3.32, quant) as a colorless oil. The spectral data match those reported in the literature.¹⁷¹

IR: ν 2930, 2856, 1693, 1463, 1389, 1361, 1329, 1252, 1157, 1087 cm^{-1} .

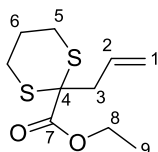
¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 4.43 (s, 2H, H₄), 3.67 (s, 3H, H₂), 3.18 (s, 3H, H₁), 0.92 (s, 9H, H₇), 0.12 (s, 6H, H₅).

¹⁷¹ Trost, B. M.; Xu, J.; Reichle, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 282–283.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 62.0 (t, C_4), 61.5 (q, C_1), 32.6 (q, C_2), 26.0 (q, 3C_7), 18.7 (s, C_6), -5.2 (q, 2C_5).

MS (EI) m/z : 177 (12), 176 (100), 145 (27), 130 (20), 89 (50), 88 (37), 75 (24), 73 (54), 59 (23), 58 (23).

Ethyl 2-allyl-1,3-dithiane-2-carboxylate (**2.131**)



$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{S}_2$
M = 232.36 g/mol

To a suspension of NaH (60% oil suspension, 124.8 mg, 3.12 mmol, 1.2 equiv) in toluene (1 mL) at 0 °C was added dropwise a solution of ethyl 1,3-dithiane-2-carboxylate **2.130** (500.0 mg, 2.6 mmol, 1 equiv) and allyl bromide **2.13** (346.0 mg, 2.86 mmol, 1.2 equiv) in DMF (4 mL). The reaction mixture was stirred at rt for 16 h. Water (5 mL) and Et_2O (5 mL) were added, the phases were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O (2 x 5 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt 9:1) to afford **2.131** (725.0 mg, 3.12 mmol, quant) as a colorless liquid. The spectral data match those reported in the literature.¹⁷²

IR: ν 2924, 1719, 1639, 1424, 1364, 1279, 1262, 1201, 1125, 1094, 1075, 1025 cm^{-1} .

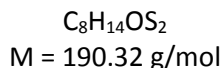
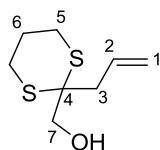
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 5.85 (ddt, $J = 17.1, 10.1, 7.1$ Hz, 1H, H_2), 5.21 – 5.14 (m, 2H, H_1), 4.25 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, H_8), 3.31 (td, $J = 13.4, 2.6$ Hz, 1H), 2.76 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H, H_3), 2.65 (dt, $J = 14.3, 4.2$ Hz, 1H), 2.15 (dt, $J = 14.3, 4.2, 2.6$ Hz, 1H, H_5), 1.84 (m, 1H, H_5), 1.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H_9).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 170.8 (s, C_7), 131.7 (d, C_2), 119.7 (t, C_1), 62.0 (t, C_8), 51.3 (s, C_4), 43.1 (t, C_3), 27.9 (t, 2C_5), 24.6 (t, C_6), 14.3 (q, C_9).

MS (EI) m/z : 232 ($\text{M}^{+\bullet}$, 15), 191 [(M-allyl) $^+$, 66], 163 (21), 161 (10), 160 (10), 159 [(M- CO_2Et), 100], 105 (12), 85 (65), 73 [(CO_2Et_2), 17].

¹⁷² Bell, M. G.; Doti, R. A.; Genin, M. J.; Lander, Peter, A.; Ma, T.; Manninen, Peter, R.; Ochoada, Jason, M.; Qu, F.; Stelzer, L. S.; Stites, Ryan, E.; Warshawsky, A. M. *Patent 140183/A1*, **2007**.

(2-Allyl-1,3-dithian-2-yl)methanol (2.132)



Prepared from **2.131** (706.8 g, 3.04 mmol) following general reduction procedure **B**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 8:2) yielded **2.132** (515.8 g, 2.71 mmol, 89%) as a colorless liquid.

IR: ν 3442, 3075, 2931, 2361, 1638, 1461, 1423, 1379, 1277, 1240, 1206, 1139, 1104, 1053 cm^{-1} .

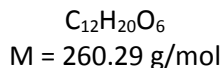
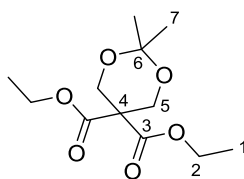
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.89 (m, 1H, H₂), 5.19 – 5.14 (m, 2H H₁), 3.74 (d, J = 6.6 Hz, 2H, H₇), 2.95 – 2.88 (m, 2H, H₅), 2.60 (ddd, J = 13.8, 4.6, 3.2 Hz, 2H, H₅), 2.51 (dt_{app}, J = 7.3, 1.3 Hz, 2H, H₃), 2.12 – 2.05 (m, 2H, H₆ and OH), 1.83 (dtt, J = 13.8, 12.3, 3.2 Hz, 1H, H₆).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 131.7 (d, C₂), 119.5 (t, C₁), 63.2 (t, C₇), 53.8 (s, C₄), 42.1 (t, C₃), 25.9 (t, 2C₅), 24.8 (t, C₆).

MS (EI) m/z : 190 (M⁺•, 10), 161 (10), 159 [(M-CH₂OH)⁺, 100], 149 [(M-allyl)⁺, 64], 107 (15), 105 (16), 85 (67), 75 (13), 73 (24), 61 (26).

HRMS (ESI): Calculated for C₈H₁₄OS₂Na [M+Na]⁺ : 213.0378, Found : 213.0378.

Diethyl 2,2-dimethyl-1,3-dioxane-5,5-dicarboxylate (2.134)



To a solution of diethyl 2,2-bis(hydroxymethyl)malonate **2.133** (3.00 g, 13.6 mmol, 1 equiv) in 2,2-dimethoxypropane (9.92 g, 95.2 mmol, 7 equiv) at rt was added APTS monohydrate (258.7 mg, 1.36 mmol, 10 mol %). The reaction mixture was stirred at rt for 17 h. A saturated solution of NaHCO₃ (20 mL) was added, the two formed phases were separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O (2 x 20 mL). The combined organic layers were wash with brine, dried

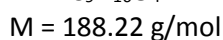
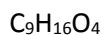
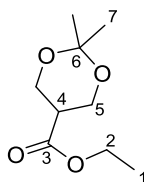
over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel to afford **2.134** (3.54 g, 13.6 mmol, quant) as a colorless liquid. The spectral data match those reported in the literature.¹⁷³

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.47 (s, 4H, H₅), 3.93 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H, H₂), 1.30 (s, 6H, H₇), 0.87 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H, H₁).

¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆): δ 168.1 (s, 2C₃), 98.6 (s, C₆), 62.8 (t, 2C₅), 61.7 (t, 2C₂), 54.3 (s, C₄), 23.7 (q, 2C₇), 13.9 (q, 2C₁).

MS (EI) *m/z*: 245 [(M-Me)⁺, 85], 215 [(M-OEt)⁺, 10], 173 (64), 145 (10), 128 (10), 127 (100), 99 (32), 85 (10), 83 (11), 59 (81), 55 (11).

Ethyl 2,2-dimethyl-1,3-dioxane-5-carboxylate (**2.135**)



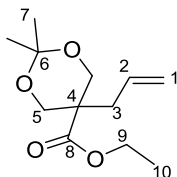
To a solution of **2.134** (3.42 g, 13.1 mmol, 1 equiv) in DMSO (30 mL) at rt were added NaCl (1.53 g, 58.4 mmol, 2 equiv) and water (236.1 mg, 13.1 mmol, 1 equiv). The reaction mixture was stirred at reflux until no more starting material was observed by GC analysis (10 h). A saturated solution of NaHCO₃ (20 mL) was added, the two formed phases were separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O (2x 15 mL). The combined organic layers were wash with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel to afford **2.135** (1.43 g, 7.60 mmol, 58%) as a colorless liquid. The spectral data match those reported in the literature.¹⁷³

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.09 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H₂), 3.96 (d, *J* = 1.7 Hz, 2H, H₅), 3.95 (s, 4H, H₅), 2.69 (m, 1H, H₄), 1.31 (d, *J* = 2.2 Hz, 6H, H₇), 1.19 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H₁).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO): δ 170.6 (s, C₃), 97.4 (s, C₆), 60.2 (t, C₂), 59.6 (t, 2C₅), 39.2 (d, C₄), 24.9 (q, C₇), 22.6 (q, C₇), 14.0 (q, C₁).

¹⁷³ Yoshida, S.; Obitsu, K.; Hayashi, Y.; Shibazaki, M.; Kimura, T.; Takahashi, T.; Asano, T.; Kubota, H.; Mukuta, T. *Org. Proc. Res. Dev.* **2012**, *16*, 1527–1537.

Ethyl 5-allyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxane-5-carboxylate (**2.136**)



$C_{12}H_{20}O_4$
M = 228.29 g/mol

Prepared from **2.135** (1.38 g, 7.33 mmol, 1 equiv) and allyl bromide **2.13** (1.06 g, 8.80 mmol, 1.2 equiv) following general alkylation procedure **A**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 9:1) yielded **2.136** (1.27 g, 5.57 mmol, 76%) as a colorless liquid.

IR: ν 3080, 2989, 2940, 2870, 1728, 1642, 1445, 1386, 1371, 1350, 1300, 1281, 1262, 1251, 1217, 1198, 1158, 1114, 1092, 1037 cm⁻¹.

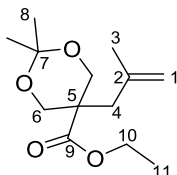
¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 5.62 (ddt, $J = 17.6, 9.5, 7.5$ Hz, 1H, H₂), 5.03 – 5.08 (m, 2H, H₁), 4.10 (q, $J = 7.1$ Hz, 3H, H₉), 4.02 (d_{ABsystem}, $J = 11.8$ Hz, 2H, H₅), 3.67 (d_{ABsystem}, $J = 11.8$ Hz, 2H, H₅), 2.29 (d, $J = 7.5$, 2H, H₃), 1.34 (s, 3H, H₇), 1.26 (s, 3H, H₇), 1.18 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H₁₀).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO): δ 172.2 (s, C₈), 132.4 (d, C₂), 118.6 (t, C₁), 97.6 (s, C₆), 63.6 (t, 2C₅), 60.2 (t, C₉), 44.7 (s, C₄), 36.4 (t, C₃), 24.7 (q, C₇), 22.6 (q, C₇), 14.1 (q, C₁₀).

MS (EI) m/z : 214 (11), 213 [(M-Me)⁺, 85], 183 (10), 170 (10), 141 (15), 125 (32), 113 (17), 112 (39), 111 (13), 107 (13), 97 (33), 96 (15), 95 (27), 94 (16), 83 (16), 81 (44), 80 (12), 79 (100), 69 (14), 67 (69), 66 (20), 65 (12), 59 (45), 55 (17).

HRMS (ESI): Calculated for C₁₂H₂₀O₄Na [M+Na]⁺ : 251.1254, Found : 251.1255.

Ethyl 2,2-dimethyl-5-(2-methylallyl)-1,3-dioxane-5-carboxylate (**2.137**)



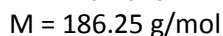
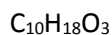
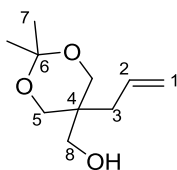
$C_{13}H_{22}O_4$
M = 242.32 g/mol

Prepared from **2.135** (1.34 g, 7.12 mmol, 1 equiv) and 3-bromo-2-methylprop-1-ene **2.44** (1.15 g, 8.54 mmol, 1.2 equiv) following general alkylation procedure **A**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt = 9:1) yielded **2.137** (1.16 g, 4.77 mmol, 67%) as a colorless liquid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.85 (m, 1H, H₁), 4.72 (m, 1H, H₁), 4.18 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, H₁₀), 4.15 (d_{ABsystem}, *J* = 11.9 Hz, 2H, H₆), 3.74 (d_{ABsystem}, *J* = 11.9 Hz, 2H, H₆), 2.41 (s, 2H, H₄), 1.67 (dd, *J* = 1.5, 0.8 Hz, 3H, H₃), 1.42 (s, 3H, H₈), 3.38 (s, 3H, H₈), 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H₁₁).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO): δ 173.6 (s, C₉), 140.7 (s, C₇), 115.3 (t, C₁), 98.3 (s, C₂), 64.9 (t, 2C₆), 61.0 (t, C₁₀), 45.1 (s, C₅), 40.7 (t, C₄), 23.9 (q, C₈), 23.72 (q, C₈), 23.70 (q, C₃), 14.3 (q, C₁₁).

(5-Allyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-5-yl)methanol (2.138)



Prepared from **2.136** (1.15 g, 5.04 mmol) following general reduction procedure **B**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt = 8:2 to 7:3) yielded **2.138** (713.4 g, 3.83 mmol, 76%) as a colorless liquid.

IR: ν 3445, 3076, 2992, 2940, 2869, 1639, 1453, 1372, 1349, 1254, 1199, 1152, 1091, 1037, 1001 cm⁻¹.

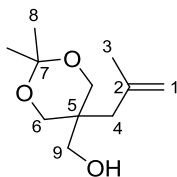
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.79 (ddt, *J* = 16.3, 10.8, 7.5 Hz, 1H, H₂), 5.07 – 5.02 (m, 2H, H₁), 4.61 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H, OH), 3.52 (dd_{ABsystem}, *J* = 17.2, 11.3 Hz, 4H, H₅), 3.35 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H, H₈), 2.02 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H₃), 1.32 (s, 3H, H₇), 1.27 (s, 3H, H₇).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO): δ 133.8 (d, C₂), 117.8 (t, C₁), 97.2 (s, C₆), 63.9 (t, 2C₅), 61.1 (t, C₈), 36.8 (s, C₄), 35.0 (t, C₃), 25.5 (q, C₇), 22.1 (q, C₇).

MS (EI) *m/z*: 172 (10), 171 (100), 93 (51), 91 (17), 83 (16), 81 (26), 80 (18), 79 (43), 77 (15), 69 (18), 67 (40), 59 (77), 57 (35), 55 (37).

HRMS (ESI): Calculated for C₁₀H₁₈O₃Na [M+Na]⁺ : 209.1148, Found : 209.1149.

[2,2-Dimethyl-5-(2-methylallyl)-1,3-dioxan-5-yl]methanol (2.139)



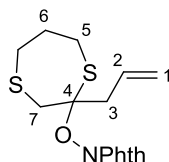
$C_{11}H_{20}O_3$
M = 200.28 g/mol

Prepared from **2.137** (1.08 g, 4.46 mmol) following general reduction procedure **B**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt = 7:3) yielded **2.139** as a colorless oil (813.1 mg, 4.06 mmol, 91%).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.85 (dq, $J = 3.0, 1.5$ Hz, 1H, H_1), 4.69 (m, 1H, H_1), 4.60 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H, OH), 3.54 (d, $J = 2.5$ Hz, 4H, H_6), 3.40 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H, H_9), 1.98 (s, 2H, H_4), 1.73 (dd, $J = 1.5, 0.8$ Hz, 3H, H_3), 1.33 (s, 3H, H_7), 1.28 (s, 3H, H_7).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO): δ 141.7 (s, C_7), 114.6 (t, C_1), 97.2 (s, C_2), 64.3 (t, $2C_6$), 60.8 (t, C_9), 37.6 (s, C_5), 37.3 (t, C_4), 25.7 (q, C_8), 25.0 (q, C_3), 22.0 (q, C_8).

2-[(2-Allyl-1,4-dithiepan-2-yl)oxy]isoindoline-1,3-dione (2.140)



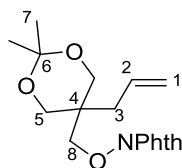
$C_{16}H_{17}NO_3S_2$
M = 335.44 g/mol

Obtained from **2.132** (503.4 mg, 2.65 mmol) following general Mitsunobu procedure **C**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt = 95:5 to 9:1) yielded **2.140** (258.3 g, 0.77 mmol, 29%) as a yellow oil.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.85 – 7.83 (m, 2H), 7.77 – 7.75 (m, 2H), 6.14 (dddd, $J = 17.0, 10.4, 7.6, 6.7$ Hz, 1H, H_2), 5.22 – 5.15 (m, 2H, H_1), 3.40 (dd_{AB}yst, $J = 15.4, 0.8$ Hz, 1H, H_7), 3.31 (ddd, $J = 16.0, 12.4, 2.1$ Hz, 1H, H_5), 3.21 (dd_{AB}yst, $J = 15.4, 0.9$ Hz, 1H, H_7), 2.92 – 2.70 (m, 4H, H_3 and H_5), 2.62 (dddd, $J = 16.0, 5.0, 2.5, 1.0$ Hz, 1H, H_5), 2.34 (m, 1H, H_6), 1.95 (m, 1H, H_6).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 165.1 (s, $2C=O$), 134.7 (d, $2CH_{Ar}$), 132.5 (d, C_2), 129.2 (s, $2C_{qAr}$), 123.7 (d, $2CH_{Ar}$), 119.8 (t, C_1), 106.6 (s, C_4), 44.2 (t, C_5), 43.1 (t, C_7), 36.0 (t, C_3), 33.8 (t, C_6), 24.0 (t, C_5).

2-[(5-Allyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-5-yl)methoxy]isoindoline-1,3-dione (2.141)



$C_{18}H_{21}NO_5$
M = 331.37 g/mol

Prepared from **2.138** (698.3 mg, 3.75 mmol) following general Mitsunobu procedure **C**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt = 9:1 to 8:2) yielded **2.141** (831.7 mg, 2.51 mmol, 67%) as a yellowish oil.

IR: ν 3076, 2991, 2941, 2869, 1789, 1732, 1639, 1609, 1468, 1372, 1227, 1189, 1153, 1126, 1102, 1083, 1037, 1018 cm^{-1} .

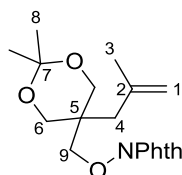
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.38 (dd, $J = 5.4, 3.1$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.91 (dd, $J = 5.4, 3.1$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.09 (ddt, $J = 17.0, 10.1, 7.6$ Hz, 1H, H_2), 5.29 (ddt, $J = 17.0, 2.5, 1.4$ Hz, 1H, H_1), 5.20 (m, 1H, H_1), 4.31 (s, 2H, H_8), 4.01 (d_{ABsyst} , $J = 12.1$ Hz, 2H, H_5), 3.68 (d_{ABsyst} , $J = 12.1$ Hz, 2H, H_5), 2.36 (dd, $J = 7.6, 1.1$ Hz, 2H, H_3), 1.51 (s, 3H, H_7), 1.41 (s, 3H, H_7).

^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6): δ 163.0 (s, 2C=O), 133.8 (d, 2 CH_{Ar}), 133.1 (d, C_2), 129.4 (s, 2 C_{qAr}), 123.1 (d, 2 CH_{Ar}), 119.2 (t, C_1), 98.4 (s, C_6), 78.9 (t, C_8), 64.8 (t, 2 C_5), 37.5 (s, C_4), 35.7 (t, C_3), 14.6 (q, C_7), 11.7 (q, C_7).

MS (EI) m/z : 317 (18), 316 [(M-Me) $^+$, 100], 164 (22), 163 (15), 160 (46), 149 (10), 148 (20), 130 (16), 111 (23), 110 (18), 105 (10), 104 (18), 97 (11), 93 (49), 91 (14), 90 (12), 82 (11), 81 (98), 80 (21), 79 (69), 77 (18), 76 (16), 69 (10), 67 (31), 59 (41), 55 (26), 53 (20).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{18}H_{21}NO_5Na$ [M+Na] $^+$: 354.1312, Found : 354.1295.

2-[[2,2-Dimethyl-5-(2-methylallyl)-1,3-dioxan-5-yl]methoxy]isoindoline-1,3-dione (2.142)



$C_{19}H_{23}NO_5$
M = 345.40 g/mol

Prepared from **2.139** (793.6 mg, 3.96 mmol) following general Mitsunobu procedure **C**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt = 9:1 to 8:2) yielded **2.142** (820.7 mg, 2.38 mmol, 60%) as a yellowish oil.

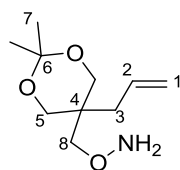
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.85 (s, 4H, H_{Ar}), 4.95 (dd, *J* = 2.5, 1.5 Hz, 1H, H₁), 4.91 (m, 1H, H₁), 4.21 (s, 2H, H₉), 3.76 (d_{ABsystem}, *J* = 11.8 Hz, 2H, H₆), 3.66 (d_{ABsystem}, *J* = 11.8 Hz, 2H, H₆), 2.21 (s, 2H, H₄), 1.83 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H, H₃), 1.36 (s, 3H, H₈), 1.31 (s, 3H, H₈).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO): δ 163.0 (s, 2C=O), 140.7 (s, C₇), 134.8 (d, 2CH_{Ar}), 128.6 (s, 2Cq_{Ar}), 123.8 (d, 2CH_{Ar}), 115.7 (t, C₁), 97.6 (s, C₂), 77.7 (t, C₉), 63.9 (t, 2C₆), 37.1 (t, C₄), 37.0 (s, C₅), 25.2 (q, C₈), 25.0 (q, C₃), 22.4 (q, C₈).

MS (EI) *m/z*: 330 [(M-Me)⁺, 7], 164 (13), 163 [(HONPhth)⁺, 13], 160 (12), 147 (16), 127 (59), 107 (76), 106 (20), 105 (28), 104 (40), 95 (96), 93 (32), 91 (47), 81 (38), 79 (74), 77 (34), 76 (45), 69 (33), 67 (66), 59 (43), 58 (41), 56 (45), 55 [(C₄H₇)⁺, 100], 53 (35), 50 (34).

HRMS (ESI): Calculated for C₁₉H₂₃NO₅Na [M+Na]⁺ : 368.1468, Found : 368.1472.

O-[(5-Allyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-5-yl)methyl]hydroxylamine (2.143)



C₁₀H₁₉NO₃
M = 201.27 g/mol

Prepared from **2.141** (815.6 mg, 2.46 mmol) following general phthalimide cleavage procedure **D**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 7:3) yielded **2.143** (410.6 mg, 2.04 mmol, 83%) as a colorless liquid.

IR: ν 3313, 3076, 2992, 2939, 2865, 1639, 1591, 1477, 1453, 1371, 1350, 1253, 1227, 1198, 1153, 1094, 1032 cm⁻¹.

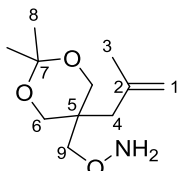
¹H NMR (400 MHz, C₆D₆): δ 5.73 (ddt, *J* = 17.5, 10.0, 7.5 Hz, 1H, H₂), 5.06 – 4.99 (m, 2H, H₁), 4.79 (br s, 2H, NH₂), 3.69 (s, 2H, H₈), 3.69 (d_{ABsystem}, *J* = 11.7 Hz, 2H, H₅), 3.51 (d_{ABsystem}, *J* = 11.7 Hz, 2H, H₅), 2.09 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H₃), 1.41 (s, 3H, H₇), 1.34 (s, 3H, H₇).

¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆): δ 133.8 (d, C₂), 118.1 (t, C₁), 98.2 (s, C₆), 76.7 (t, C₈), 65.3 (t, 2C₅), 37.2 (s, C₄), 36.4 (t, C₃), 25.5 (q, C₇), 22.6 (q, C₇).

MS (EI) *m/z*: 186 (18), 171 (38), 169 (13), 144 (19), 111 (11), 101 (12), 98 (13), 97 (14), 96 (25), 95 (15), 93 (38), 91 (20), 84 (15), 83 (19), 82 (33), 81 (87), 80 (25), 79 (100), 77 (24), 69 (24), 68 (15), 67 (54), 65 (12), 59 (94), 58 (11), 57 (34), 56 (15), 55 (56), 54 (12), 53 (33).

HRMS (ESI): Calculated for C₁₀H₁₉NO₃H [M+H]⁺ : 202.1436, Found : 202.1437.

O-{[2,2-dimethyl-5-(2-methylallyl)-1,3-dioxan-5-yl]methyl}hydroxylamine (2.144)



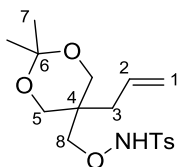
C₁₁H₂₁NO₃
M = 215.29 g/mol

Prepared from **2.142** (802.7 mg, 2.32 mmol) following general phthalimide cleavage procedure **D**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 7:3 to 6:4) yielded **2.144** (479.5 mg, 2.23 mmol, 96%) as a colorless liquid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.01 (s, 2H, NH₂), 4.88 (dq, *J* = 3.0, 1.5 Hz, 1H, H₁), 4.69 (m, 1H, H₁), 3.57 (d_{AB}_{system}, *J* = 11.5 Hz, 2H, H₆), 3.53 (s, 2H, H₉), 3.52 (d_{AB}_{system}, *J* = 11.5 Hz, 2H, H₆), 2.01 (s, 2H, H₄), 1.73 (dd, *J* = 1.5, 0.8 Hz, 3H, H₃), 1.32 (s, 3H, H₈), 1.29 (s, 3H, H₈).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO): δ 141.4 (s, C₇), 114.8 (t, C₁), 97.3 (s, C₂), 75.4 (t, C₉), 64.6 (t, 2C₆), 37.9 (t, C₄), 36.8 (s, C₅), 25.1 (q, C₈), 24.9 (q, C₃), 22.6 (q, C₈).

N-[(5-Allyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-5-yl)methoxy]-4-methylbenzenesulfonamide (2.145)



C₁₇H₂₅NO₅S
M = 355.45 g/mol

Prepared from **2.143** (398.6 mg, 1.98 mmol) following general tosylation procedure **E**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt = 9:1 to 7:3) yielded **2.145** as a colorless oil (501.2 mg, 1.41 mmol, 71%).

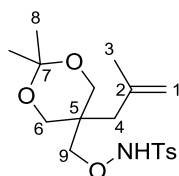
IR: ν 3142, 2992, 2871, 1639, 1598, 1453, 1373, 1340, 1306, 1264, 1201, 1165, 1092, 1038 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 10.45 (s, 1H, NH), 7.73 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.44 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H_{Ar}), 5.78 (ddd, $J = 16.4, 10.6, 8.1$ Hz, 1H, H₂), 5.08 – 5.03 (m, 2H, H₁), 3.93 (s, 2H, H₈), 3.49 (s, 4H, H₅), 2.40 (s, 3H, ArCH₃), 2.00 – 1.98 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, H₃), 1.31 (s, 3H, H₇), 1.27 (s, 3H, H₇).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO): δ 144.1 (s, C_{qAr}SO₂), 143.3 (s, C_{qAr}Me), 132.9 (d, C₂), 129.6 (d, 2CH_{Ar}), 128.0 (d, 2CH_{Ar}), 118.5 (t, C₁), 97.5 (s, C₆), 76.4 (t, C₈), 63.8 (t, 2C₅), 36.3 (s, C₄), 34.9 (t, C₃), 25.4 (q, C₇), 21.9 (q, C₇), 21.1 (q, ArCH₃).

HRMS (ESI): Calculated for C₁₇H₂₅NO₅Na [M+Na]⁺ : 378.1346, Found : 378.1345.

N-{[2,2-Dimethyl-5-(2-methylallyl)-1,3-dioxan-5-yl]methoxy}-4-methylbenzenesulfonamide (2.146)



C₁₈H₂₇NO₅S
M = 369.48 g/mol

Prepared from **2.144** (446.8 mg, 2.08 mmol) following general Mitsunobu procedure **C**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt = 8:2 to 7:3) yielded **2.146** (654.0 mg, 1.77 mmol, 85%) as a colorless oil.

IR: ν 3511, 3213, 3142, 2991, 2941, 2872, 2280, 1643, 1598, 1452, 1374, 1340, 1307, 1292, 1266, 1226, 1199, 1188, 1166, 1119, 1080, 1039 cm⁻¹.

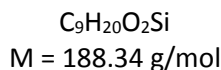
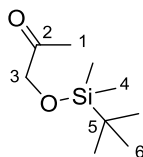
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.90 – 7.87 (m, 2H, H_{Ar}), 7.17 (s, 1H, NH), 6.83 – 6.81 (m, 2H, H_{Ar}), 4.88 (dd, $J = 2.3, 1.4$ Hz, 1H, H₁), 4.75 (m, 1H, H₁), 4.17 (s, 2H, H₉), 3.62 (d_{AB}sy_{st}, $J = 11.7$ Hz, 2H, H₆), 3.51 (d_{AB}sy_{st}, $J = 11.7$ Hz, 2H, H₆), 1.98 (s, 2H, H₄), 1.88 (s, 3H, ArCH₃), 1.63 (dd, $J = 1.4, 0.9$ Hz, 3H, H₃), 1.39 (s, 3H, H₈), 1.32 (s, 3H, H₈).

¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆): δ 144.4 (s, C_{qAr}SO₂), 141.2 (s, C₂), 135.0 (s, C_{qAr}Me), 129.7 (d, 2CH_{Ar}), 129.0 (d, 2CH_{Ar}), 115.9 (t, C₁), 98.3 (s, C₇), 77.8 (t, C₉), 65.0 (t, 2C₆), 38.7 (t, C₄), 37.0 (s, C₅), 25.6 (q, C₈), 25.3 (q, C₃), 22.5 (q, C₈), 21.2 (q, ArCH₃).

MS (EI) m/z : 345 (4), 185 (5), 171 (12), 156 (15), 155 (29), 139 (11), 127 (26), 122 (13), 113 (18), 108 (18), 107 (34), 97 (16), 96 (16), 95 (54), 93 (31), 92 (15), 91 [(PhCH₂)⁺, 100], 83 (16), 81 (36), 79 (53), 77 (17), 69 (21), 67 (41), 65 (28), 59 (39), 56 (15), 55 [(C₄H₇)⁺, 63].

HRMS (ESI): Calculated for C₁₈H₂₇NO₅Na [M+Na]⁺ : 392.1502, Found : 392.1503.

1-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]propan-2-one (**2.147**)



To a solution of **2.124** (743.6 mg, 3.19 mmol, 1 equiv) in THF (30 mL) at 0 °C was added dropwise MeMgBr (3 M in Et₂O, 2.13 mL, 6.38 mmol, 2 equiv). The reaction mixture was stirred at 0 °C for 1.5 h. A saturated aqueous solution of NH₄Cl was added (20 mL), the phases were separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O (2 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford pure **2.147** (582.0 mg, 3.09 mmol, 97%) as a colorless oil. The spectral data match those reported in the literature.¹⁷⁴

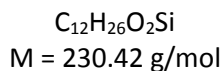
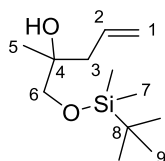
IR: ν 2955, 2931, 2858, 1720, 1473, 1437, 1355, 1254, 1116, 1007 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.14 (s, 2H, H₃), 2.16 (s, 3H, H₁), 0.91 (s, 9H, H₆), 0.08 (s, 6H, H₄).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 209.4 (s, C=O), 69.7 (t, C₃), 26.1 (q, C₁), 25.9 (q, 3C₆), 18.4 (s, C₅), -5.4 (q, 2C₄).

MS (EI) *m/z*: 173 [(M-Me)⁺, 2], 132 (11), 131 [(M-*t*-Bu)⁺, 100], 103 (21), 75 (33), 73 [(M-TBS)⁺, 31], 59 (20).

1-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-2-methylpent-4-en-2-ol (**2.148**)



To a solution of **2.147** (513.9 mg, 2.73 mmol, 1 equiv) in THF (30 mL) at 0 °C was added dropwise allylmagnesium bromide (1 M in THF, 5.46 mL, 5.46 mmol, 2 equiv). The reaction mixture was stirred at 0 °C for 5.5 h. A saturated aqueous solution of NH₄Cl was added (20 mL), the phases were separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O (2 x 20 mL). The combined

¹⁷⁴ Kozikowski, A. P.; Okita, M.; Kobayashi, M.; Floss, H. G. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 863–869.

organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford pure **2.148** (578.4 mg, 2.51 mmol, 92%) as a yellowish oil.

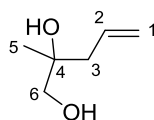
IR: ν 2955, 2930, 2858, 1641, 1464, 1362, 1253, 1093, 1005 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.84 (dddd, J = 16.1, 11.1, 7.8, 7.0 Hz, 1H, H₂), 5.10 (m, 1H, H₁), 5.07 (m, 1H, H₁), 3.43 (d_{ABsyst}, J = 9.5 Hz, 1H, H₆), 3.36 (d_{ABsyst}, J = 9.5 Hz, 1H, H₆), 2.40 (s, 1H, OH), 2.24 (qdt_{app}, J = 13.7, 7.8, 1.2 Hz, 2H, H₃), 1.11 (s, 3H, H₅), 0.91 (s, 9H, H₉), 0.07 (s, 6H, H₇).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 134.3 (d, C₂), 118.1 (t, C₁), 72.2 (s, C₄), 69.8 (t, C₆), 43.4 (t, C₃), 26.0 (q, 3C₉), 23.3 (q, C₅), 18.4 (s, C₈), -5.3 (q, 2C₇).

MS (EI) m/z : 189 [(M-allyl)⁺, 4], 173 [(M-*t*-Bu)⁺, 20], 105 (37), 89 (14), 81 (37), 75 (100), 73 [(O*t*-Bu)⁺, 41].

2-Methylpent-4-ene-1,2-diol (**2.149**)



C₆H₁₂O₂Si
M = 116.16 g/mol

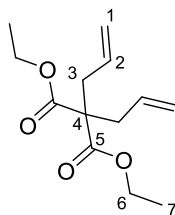
To a solution of **2.147** (541.2, 2.35 mmol, 1 equiv) in MeOH (30 mL) at rt was added APTS.H₂O (45.7 mg, 0.24 mmol, 10 mol %). The reaction mixture was stirred at rt for 3 h. A saturated solution of NaHCO₃ (20 mL) was added, the formed phases were separated and the aqueous layer was extracted with AcOEt (5 x 10 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product were purified by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt 5:5) to afford **2.149** (171.9 mg, 1.48 mmol, 63%) as a colorless oil.

IR: ν 3358, 3077, 2976, 2926, 1724, 1641, 1433, 1377, 1309, 1265, 1236, 1128, 1042 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.85 (ddt, J = 16.4, 10.8, 7.5 Hz, 1H, H₂), 5.16 – 5.10 (m, 2H, H₁), 3.46 (d_{ABsyst}, J = 11.1 Hz, 1H, H₆), 3.40 (d_{ABsyst}, J = 11.1 Hz, 1H, H₆), 2.51 (br s, 1H, OH), 2.38 (br s, 1H, OH), 2.32 – 2.21 (m, 2H, H₃), 1.16 (s, 3H, H₅).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 133.6 (d, C₂), 119.0 (t, C₁), 72.6 (s, C₄), 69.6 (t, C₆), 43.3 (t, C₃), 23.5 (q, C₅).

Diethyl 2,2-diallylmalonate (**2.151**)



$C_{13}H_{20}O_4$
M = 240,30 g/mol

To a mixture of diethyl malonate **2.150** (1.33 g, 8.30 mmol, 1 equiv) and allyl bromide **2.13** (3.00 g, 24.9 mmol, 3 equiv) at 10 °C was added dropwise a solution of EtONa (2.60 g, 49.8 mmol, 6 equiv) in EtOH (10 mL). The resulting orange suspension was stirred at 10 °C for 1 h and at rt for 18 h. The solvent was evaporated under reduced pressure. Water (20 mL) and AcOEt (20 mL) were added, the phases were separated and the aqueous phase was extracted with AcOEt (2 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt 95:5) to afford **2.151** (1.99 g, 8.29 mmol, quant) as a colorless liquid. The spectral data match those reported in the literature.¹⁷⁵

IR: ν 3080, 2982, 2936, 2559, 1731, 1642, 1466, 1444, 1390, 1367, 1325, 1285, 1256, 1214, 1193, 1141, 1096, 1035 cm^{-1} .

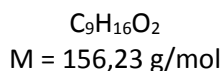
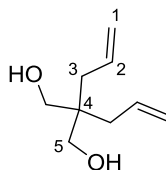
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.69 – 5.58 (m, 2H, H_2), 5.11 – 5.07 (m, 4H, H_1), 4.17 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H, H_6), 2.62 (d, $J = 7.2$ Hz, 4H, H_3), 1.23 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, H_7).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 170.9 (s, C=O), 132.4 (d, C_2), 119.3 (t, C_1), 61.4 (t, C_6), 57.4 (s, C_4), 36.8 (t, C_3), 14.2 (q, C_7).

MS (EI) m/z : 199 [(M-allyl)⁺, 11], 167 (12), 166 (15), 160 (13), 153 (67), 149 (13), 148 (13), 125 (37), 123 (12), 121 (22), 108 (10), 97 (13), 95 (16), 94 (12), 93 (100), 92 (19), 91 (36), 88 (22), 85 (10), 81 (21), 80 (31), 79 (50), 77 (35), 67 (35), 66 (13), 65 (17), 57 (16), 55 (27), 53 (35).

¹⁷⁵ Ranu, B. C.; Chattopadhyay, K.; Adak, L. *Org. Lett.* **2007**, 9, 4595–4598.

2,2-Diallylpropane-1,3-diol (2.152)



Prepared from **2.151** (1.92 g, 7.99 mmol) following general reduction procedure **B**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt = 5:5) yielded **2.152** (1.16 g, 7.43 mmol, 93%) as a colorless oil. The spectral data match those reported in the literature.¹⁷⁶

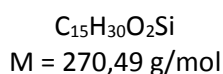
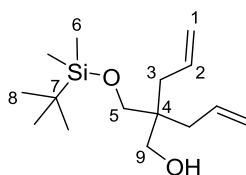
IR: ν 3344, 3076, 3006, 2978, 2925, 1836, 1639, 1465, 1440, 1416, 1333, 1223, 1147, 1023 cm^{-1} .

¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.83 (m, 2H, H_2), 5.12 – 5.07 (m, 4H, H_1), 3.55 (s, 4H, H_5), 2.75 (s, 2H, OH), 2.07 (m, 4H, H_3).

¹³C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 134.0 (d, 2 C_2), 118.3 (t, 2 C_1), 68.2 (t, 2 C_5), 42.2 (s, C_4), 36.1 (t, 2 C_3).

MS (EI) m/z : 125 [(M- CH_2OH)⁺, 31], 107 (14), 105 (13), 97 (10), 96 (16), 95 (17), 93 (21), 92 (16), 91 (27), 84 (18), 83 (33), 81 (17), 80 (19), 79 (74), 78 (10), 77 (25), 69 (42), 68 (17), 67 (100), 66 (17), 65 (23), 57 (34), 56 (15), 55 (97), 54 (12), 53 (28).

2-Allyl-2-[[*tert*-butyldimethylsilyloxy]methyl]pent-4-en-1-ol (2.153)



To a suspension of NaH (60% oil suspension, 279.2 mg, 6.98 mmol, 1 equiv) in THF (15 mL) at rt was added dropwise a solution of **2.152** (1.09 g, 6.98 mmol, 1 equiv) in THF (2 mL). After 45 min at rt, a solution of TBSCl (1.05 g, 6.98 mmol, 1 equiv) in THF (2 mL) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at rt for 14 h. A saturated aqueous solution of Na_2CO_3 (15 mL) was added, the phases were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O (2 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography

¹⁷⁶ Dzudza, A.; Marks, T. J. *Chem. - A Eur. J.* **2010**, *16*, 3403–3422.

on silica gel (PE/AcOEt 98:2 to 9:1) to afford **2.153** (697.9 mg, 2.58 mmol, 37%) as a colorless. The spectral data match those reported in the literature.¹⁷⁷

IR: ν 3453, 3076, 2954, 2929, 2858, 1639, 1471, 1440, 1414, 1389, 1361, 1253, 1091 cm^{-1} .

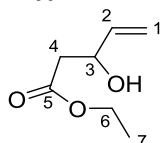
¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 5.81 (m, 2H, H₂), 5.10 – 5.05 (m, 4H, H₁), 3.53 (d, J = 5.9 Hz, 2H, H₉), 3.51 (s, 2H, H₅), 2.70 (t, J = 5.9 Hz, 1H, OH), 2.12 – 2.00 (m, 4H, H₃), 0.90 (s, 9H, H₈), 0.06 (s, 6H, H₆).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 134.1 (d, 2C₂), 118.1 (t, 2C₁), 69.1 (t, C₉), 68.8 (t, C₅), 42.0 (s, C₄), 36.1 (t, 2C₃), 26.0 (q, 3C₈), 18.3 (s, C₇), -5.5 (q, 2C₆).

MS (EI) m/z : 213 [(M-*t*-Bu)⁺, 2], 171 (6), 131 [(OTBS)⁺, 6], 121 (8), 105 (25), 93 (24), 79 (28), 73 (24), 67 (19), 55 (10).

HRMS (ESI): Calculated for C₁₅H₃₀O₂SiH [M+H]⁺ : 271.2089, Found : 271.2091.

Ethyl 3-hydroxypent-4-enoate (**2.155**)



C₇H₁₂O₃
M = 144.17 g/mol

To a solution of *i*PrNH₂ (1.25 g, 12.4 mmol, 1.1 equiv) in THF (28 mL) at -78 °C was added dropwise *n*-BuLi (2.5 M in hexanes, 4.9 mL, 12.2 mmol, 1.08 equiv). After 0.25 h at -78 °C, ethyl acetate **2.154** (1.0 g, 11.3 mmol, 1 equiv) was slowly added and stirring was continued at the same temperature. After 0.2 h, the acrolein (762.4 mg, 13.6 mmol, 1.2 equiv) was added and stirring was continued at -78 °C. After 0.25 h, a saturated aqueous solution of NH₄Cl (20 ml) was added. The two phases were separated and the aqueous layer was extracted with Et₂O (2 x 15 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt 8:2 to 7:3) to obtain **2.151** (1.40 g, 9.72 mmol, 86%) as a colorless liquid. The spectral data match those reported in the literature.¹⁷⁸

IR: ν 3436, 2984, 1719, 1646, 1372, 1270, 1176, 1121, 1023 cm^{-1} .

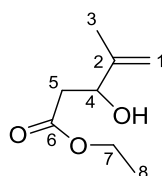
¹⁷⁷ Kubota, K.; Yamamoto, E.; Ito, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2635–2640.

¹⁷⁸ Fang, X.; Yang, X.; Yang, X.; Zhao, M.; Chen, G.; Wu, F. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8231–8234.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.88 (ddd, *J* = 17.2, 10.5, 5.5 Hz, 1H, H₂), 5.31 (dt_{app}, *J* = 17.2, 1.5 Hz, 1H, H₁), 5.15 (dt_{app}, *J* = 10.5, 1.4 Hz, 1H, H₁), 4.53 (m, 1H, H₃), 4.17 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H₆), 3.03 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H, OH), 2.58 (dd_{ABsyst}, *J* = 16.3, 4.1 Hz, 1H, H₄), 2.50 (dd_{ABsyst}, *J* = 16.2, 8.2 Hz, 1H, H₄), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H₇).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 172.4 (s, C=O), 138.9 (d, C₂), 115.5 (t, C₁), 69.1 (d, C₃), 60.9 (t, C₆), 41.3 (t, C₄), 14.3 (q, C₇).

Ethyl 3-hydroxy-4-methylpent-4-enoate (**2.156**)



C₈H₁₄O₃
M = 158,20 g/mol

To a solution of *i*PrNH₂ (1.25 g, 12.4 mmol, 1.1 equiv) in THF (28 mL) at -78 °C was added dropwise *n*-BuLi (2.5 M in hexanes, 4.9 mL, 12.2 mmol, 1.08 equiv). After 0.25 h at -78 °C, ethyl acetate **2.154** (1.0 g, 11.3 mmol, 1 equiv) was slowly added and stirring was continued at the same temperature. After 0.2 h, the methacrolein (953.2 mg, 13.6 mmol, 1.2 equiv) was added and stirring was continued at -78 °C. After 0.25 h, a saturated aqueous solution of NH₄Cl (20 ml) was added. The two phases were separated and the aqueous layer was extracted with Et₂O (2 x 15 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt 8:2 to 7:3) to obtain **2.156** (1.59 g, 10.1 mmol, 89%) as a colorless liquid. The spectral data match those reported in the literature.¹⁷⁹

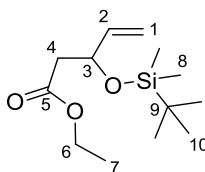
IR: ν 3460, 3078, 2882, 1718, 1652, 1446, 1371, 1272, 1237, 1159, 1019 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.02 (m, 1H, H₁), 4.87 (m, 1H, H₁), 4.46 (dd, *J* = 8.2, 5.0 Hz, 1H, H₄), 4.17 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H₇), 2.79 (br s, 1H, OH), 2.61 – 2.50 (m, 2H, H₅), 1.75 (s, 3H, H₃), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H₈).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 172.7 (s, C=O), 145.6 (s, C₂), 111.6 (t, C₁), 71.6 (d, C₄), 60.9 (t, C₇), 40.2 (t, C₅), 18.4 (q, C₃), 14.3 (q, C₈).

¹⁷⁹ Wang, Y.-G.; Kobayashi, Y. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4615–4618.

Ethyl 3-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]pent-4-enoate (**2.157**)



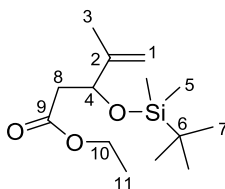
$C_{13}H_{26}O_3Si$
M = 258.43 g/mol

To a solution of **2.155** (1.26 g, 8.74 mmol, 1 equiv) and imidazole (1.19 g, 17.5 mmol, 2 equiv) in CH_2Cl_2 (40 mL) at 0 °C was added TBSCl (2.64 g, 17.5 mmol, 2 equiv) was added in one portion. The reaction mixture was stirred at rt for 6 h before a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ (20 mL) was added. The two phases were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (2 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (100% PE) to afford **2.157** (2.19 g, 8.48 mmol, 97%) as a colorless oil. The spectral data match those reported in the literature.¹⁸⁰

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.84 (ddd, $J = 17.2, 10.3, 6.2$ Hz, 1H, H_2), 5.22 (dt_{app}, $J = 17.2, 1.5$ Hz, 1H, H_1), 5.06 (ddd, $J = 10.3, 1.6, 1.1$ Hz, 1H, H_3), 4.58 (m, 1H, H_3), 4.18 – 4.06 (m, 2H, H_6), 2.52 (dd_{ABsyst}, $J = 14.5, 8.1$ Hz, 1H, H_4), 2.42 (dd_{ABsyst}, $J = 14.5, 5.2$ Hz, 1H, H_4), 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, H_7), 0.87 (s, 9H, H_{10}), 0.05 (s, 3H, H_8), 0.04 (s, 3H, H_8).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 171.3 (s, C=O), 140.4 (d, C_2), 114.8 (t, C_1), 71.0 (d, C_3), 60.6 (t C_6), 43.9 (t, C_4), 25.9 (q, 3 C_{10}), 18.2 (s, C_9), 14.4 (q, C_7), -4.3 (q, C_8), -5.0 (q, C_8).

Ethyl 3-[(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-4-methylpent-4-enoate (**2.158**)



$C_{14}H_{28}O_3Si$
M = 272.46 g/mol

¹⁸⁰ Hekking, K. F. W.; Waalboer, D. C. J.; Moelands, M. A. H.; Van Delft, F. L.; Rutjes, F. P. J. T. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 95–106.

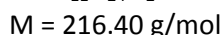
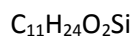
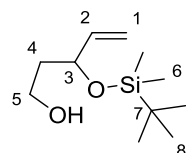
To a solution of **2.156** (1.58 g, 9.36 mmol, 1 equiv) and imidazole (1.27 g, 18.7 mmol, 2 equiv) in CH₂Cl₂ (50 mL) at 0 °C was added TBSCl (2.82 g, 18.7 mmol, 2 equiv) was added in one portion. The reaction mixture was stirred at rt for 6 h before a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (20 mL) was added. The two phases were separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (2 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (100% PE) to afford **2.158** (2.40 g, 8.80 mmol, 94%) as a colorless oil. The spectral data match those reported in the literature.¹⁸¹

IR: ν 2956, 2930, 2858, 1738, 1651, 1463, 1371, 1340, 1251, 1165, 1083, 1063, 1022, 1006 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.95 (pent_{app}, J = 0.9 Hz, 1H, H₁), 4.79 (pent_{app}, J = 1.6 Hz, 1H, H₁), 4.55 (dd, J = 8.9, 4.4 Hz, 1H, H₄), 4.17 – 4.06 (m, 2H, H₁₀), 2.53 (dd_{ABsyst}, J = 14.2, 8.9 Hz, 1H, H₈), 2.40 (dd_{ABsyst}, J = 14.2, 4.4 Hz, 1H, H₈), 1.70 (dd, J = 1.5, 0.9 Hz, 3H, H₃), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H₁₁), 0.86 (s, 9H, H₇), 0.04 (s, 3H, H₅), 0.01 (s, 3H, H₅).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 171.6 (s, C=O), 146.8 (s, C₂), 111.7 (t, C₁), 74.0 (d, C₄), 60.5 (t, C₁₀), 42.7 (t, C₈), 25.8 (q, 3C₇), 18.2 (s, C₆), 17.1 (q, C₃), 14.3 (q, C₁₁), -4.7 (q, C₅), -5.2 (q, C₅).

3-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]pent-4-en-1-ol (**2.159**)



To a solution of **2.157** (2.04 g, 7.89 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (30 mL) at -78 °C was added dropwise DIBAL-H (1 M in hexenes, 16.2 mL, 16.2 mmol, 2.05 equiv). The reaction mixture was stirred at -78 °C for 0.5 h and at rt for 16 h. The reaction was quenched by adding AcOEt (1 mL) and a saturated aqueous solution of Rochelle salt (15 mL). After 5 h of stirring at rt, the two formed phases were separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (2 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography on

¹⁸¹ Andrew Mitchell, T.; Romo, D. J. *Org. Chem.* **2007**, *72*, 9053–9059.

silica gel (PE/AcOEt = 8:2) to afford **2.159** (1.19 g, 5.52 mmol, 70%) as a colorless oil. The spectral data match those reported in the literature¹⁸²

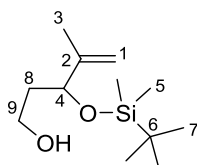
IR: ν 3341, 2955, 2930, 2886, 2858, 1645, 1472, 1421, 1389, 1362, 1253, 1132, 1084, 1023, 1006 cm^{-1} .

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 5.85 (ddd, $J = 17.2, 10.4, 5.8$ Hz, 1H, H_2), 5.22 (dt_{app} , $J = 17.2, 1.6$ Hz, 1H, H_1), 5.10 (dt_{app} , $J = 10.4, 1.5$ Hz, 1H, H_1), 4.42 (m, 1H, H_3), 3.82 (ddd_{ABsyst}, $J = 11.0, 8.1, 3.9$ Hz, 1H, H_5), 3.71 (ddd_{ABsyst}, $J = 10.9, 6.1, 4.4$ Hz, 1H, H_5), 2.23 (br s, 1H, OH), 1.85 (ddt_{ABsyst}, $J = 14.3, 8.1, 4.4$ Hz, 1H, H_4), 1.71 (ddt_{ABsyst}, $J = 14.3, 6.2, 3.9$ Hz, 1H, H_4), 0.90 (s, 9H, H_8), 0.09 (s, 3H, H_6), 0.06 (s, 3H, H_6).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 140.7 (d, C_2), 114.6 (t, C_1), 73.4 (d, C_3), 60.3 (t, C_5), 39.2 (t, C_4), 26.0 (q, 3C_8), 18.3 (s, C_7), -4.3 (q, C_6), -4.9 (q, C_6).

MS (EI) m/z : 159 [(M-*t*-Bu)⁺, 7], 131 (20), 101 (5), 77 (5), 76 (7), 75 (100), 73 (15).

3-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-4-methylpent-4-en-1-ol (**2.160**)



$\text{C}_{12}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Si}$
M = 230,42 g/mol

To a solution of **2.158** (2.29 g, 8.40 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (30 mL) at -78 °C was added dropwise DIBAL-H (1 M in hexenes, 17.2 mL, 17.2 mmol, 2.05 equiv). The reaction mixture was stirred at -78 °C for 0.5 h and at rt for 16 h. The reaction was quenched by adding AcOEt (1 mL) and a saturated aqueous solution of Rochelle salt (15 mL). After 5 h of stirring at rt, the two formed phases were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (2 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (PE/AcOEt = 8:2) to afford **2.160** (1.72 g, 7.48 mmol, 89%) as a colorless oil. The spectral data match those reported in the literature.¹⁸¹

IR: ν 3356, 3076, 2956, 2932, 2888, 2860, 2246, 1784, 1653, 1474, 1465, 1410, 1391, 1374, 1363, 1254, 1189, 1083, 1065, 1006 cm^{-1} .

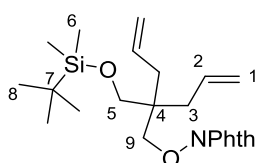
¹⁸² Choe, J. I.; Park, S. J.; Cho, C. H.; Kim, C. B.; Park, K.-Y. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2010**, *31*, 2175–2179.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.98 (pent, *J* = 1.0 Hz, 1H, H₁), 4.84 (m, 1H, H₁), 4.29 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H, H₄), 3.80 – 3.71 (m, 2H, H₉), 2.26 (br s, 1H, OH), 1.85 – 1.75 (m, 2H, H₈), 1.69 (m, 3H, H₃), 0.90 (s, 9H, H₇), 0.08 (s, 3H, H₅), 0.03 (s, 3H, H₅).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 147.0 (s, C₂), 111.2 (t, C₁), 75.9 (d, C₄), 60.5 (t, C₉), 37.7 (t, C₈), 25.9 (s, 3C₇), 18.3 (s, C₆), 18.1 (q, C₃), -4.7 (q, C₅), -5.2 (q, C₅).

MS (EI) *m/z*: 173 (19), 155 (7), 145 (21), 75 (100), 73 (22).

2-[[2-Allyl-2-(tert-butyltrimethylsilyloxymethyl)pent-4-en-1-yl]oxy]isoindoline-1,3-dione (2.162)



C₂₃H₃₃NO₄Si
M = 415,61 g/mol

Prepared from **2.153** (681.4 mg, 2.52 mmol) following general Mitsunobu procedure **C**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt = 9:1 to 7:3) yielded **2.162** (760.6 mg, 1.83 mmol, 73%) as a colorless oil.

IR: ν 3078, 2955, 2931, 2858, 1793, 1734, 1641, 1470, 1442, 1391, 1362, 1253, 1190, 1173, 1100, 1019 cm⁻¹.

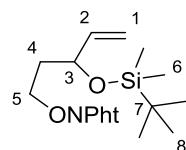
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.82 (dd_{app}, *J* = 5.4, 3.1 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.73 (dd_{app}, *J* = 5.4, 3.1 Hz, 2H, H_{Ar}), 5.97 (m, 2H, H₂), 5.18 – 5.11 (m, 4H, H₁), 4.04 (s, 2H, H₅ or H₉), 3.52 (s, 2H, H₅ or H₉), 2.20 – 2.17 (m, 4H, H₃), 0.90 (s, 9H, H₈), 0.07 (s, 6H, H₆).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 163.4 (s, 2C=O), 134.5 (d, 2CH_{Ar}), 133.8 (d, 2C₂), 129.2 (s, 2Cq_{Ar}), 123.5 (d, 2CH_{Ar}), 118.6 (t, 2C₁), 79.8 (t, C₅ or C₉), 64.1 (t, C₅ or C₉), 42.8 (s, C₄), 35.8 (t, C₃), 26.0 (q, 3C₈), 18.4 (s, C₇), -5.5 (q, 2C₆).

MS (EI) *m/z*: 358 [(M-*t*-Bu)⁺, 18], 220 (16), 219 (100), 146 (11), 79 (7), 75 (12), 73 (20).

HRMS (ESI): Calculated for C₂₃H₃₃NO₄SiNa [M+Na]⁺ : 438.2071, Found : 438.2064.

2-{{3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)pent-4-en-1-yl}oxy}isoindoline-1,3-dione (2.163)



$C_{19}H_{27}NO_4Si$
 $M = 361.52 \text{ g/mol}$

Prepared from **2.159** (1.03 g, 4.76 mmol) following general Mitsunobu procedure **C**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt = 9:1 to 8:2) yielded **2.163** (1.41 g, 3.9 mmol, 92%) as a white solid.

Mp = 52 °C.

IR: ν 2955, 2929, 2888, 2856, 1791, 1732, 1610, 1468, 1389, 1362, 1252, 1187, 1127, 1082, 1018 cm^{-1} .

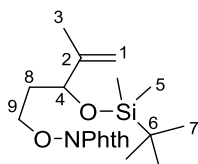
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.84 – 7.82 (m, 2H, H_{Ar}), 7.75 – 7.73 (m, 2H, H_{Ar}), 5.83 (ddd, $J = 17.2, 10.3, 6.3 \text{ Hz}$, 1H, H_2), 5.25 (dt_{app}, $J = 17.2, 1.8 \text{ Hz}$, 1H, H_1), 5.07 (m, 1H, H_1), 4.48 (m, 1H, H_3), 4.34 (dt_{ABsyst}, $J = 9.5, 6.8 \text{ Hz}$, 1H, H_5), 4.22 (dt_{ABsyst}, $J = 9.5, 6.2 \text{ Hz}$, 1H, H_5), 1.97 – 1.92 (m, 2H, H_4), 0.88 (s, 9H, H_8), 0.10 (s, 3H, H_6), 0.05 (s, 3H, H_6).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 163.8 (s, C=O), 141.0 (d, C_2), 134.6 (d, 2 CH_{Ar}), 129.1 (s, 2 C_{qAr}), 123.6 (d, 2 CH_{Ar}), 114.7 (t, C_1), 75.2 (t, C_5), 70.5 (d, C_3), 36.6 (t, C_4), 26.0 (q, 3 C_8), 18.3 (s, C_7), -4.2 (q, C_6), -4.8 (q, C_6).

MS (EI) m/z : 305 (9), 304 [(*M-t*-Bu)⁺, 37], 222 (10), 221 (17), 220 (100), 171 (10), 146 (17), 104 (12), 101 (20), 90 (10), 76 (23), 75 (93), 73 (52), 67 (45), 59 (19), 57 (12).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{19}H_{27}NO_4SiNa$ [$M+Na$]⁺ : 384.1602, Found : 384.1606.

2-{{3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-4-methylpent-4-en-1-yl}oxy}isoindoline-1,3-dione (2.164)



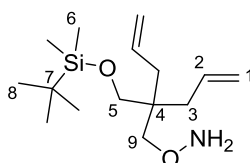
$C_{20}H_{29}NO_4Si$
 $M = 275.54 \text{ g/mol}$

Prepared from **2.160** (1.66 g, 7.20 mmol) following general Mitsunobu procedure **C**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt = 9:1) yielded **2.164** (1.90 g, 6.91 mmol, 96%) as a colorless liquid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.83 (dd, *J* = 5.6, 3.0 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.74 (dd, *J* = 5.6, 5.7 Hz, 2H, H_{Ar}), 4.99 (t, *J* = 1.0 Hz, 1H, H₁), 4.81 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H, H₁), 4.41 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H, H₄), 4.32 (dt_{ABsyst}, *J* = 9.6, 6.9 Hz, 1H, H₉), 4.20 (dt_{ABsyst}, *J* = 9.6, 6.1 Hz, 1H, H₉), 1.97 (dd_{ABsyst}, *J* = 6.7, 1.8 Hz, 1H, H₈), 1.93 (dd_{ABsyst}, *J* = 6.7, 1.6 Hz, 1H, H₈), 1.70 (s, 3H, H₃), 0.89 (s, 9H, H₇), 0.10 (s, 3H, H₅), 0.03 (s, 3H, H₅).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 163.9 (s, 2C=O), 147.1 (s, C₂), 134.6 (d, 2CH_{Ar}), 129.1 (s, Cq_{Ar}), 123.6 (d, 2CH_{Ar}), 111.6 (t, C₁), 75.6 (t, C₉), 73.1 (d, C₄), 35.0 (t, C₈), 26.0 (q, 3C₇), 18.3 (s, C₆), 17.2 (q, C₃), -4.6 (q, C₅), -5.0 (q, C₅).

O-{2-Allyl-2-[(tert-butyl)dimethylsilyloxy]methyl}pent-4-en-1-yl}hydroxylamine (2.165**)**



C₁₅H₃₁NO₂Si
M = 285,50 g/mol

Prepared from **2.162** (743.6 g, 1.79 mmol) following general phthalimide cleavage procedure **D**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt = 9:1 to 8:2) yielded **2.165** (348.3 mg, 1.22 mmol, 68%) as a colorless liquid.

IR: ν 3317, 3078, 2956, 2931, 2859, 1641, 1587, 1473, 1442, 1415, 1391, 1363, 1254, 1188, 1099, 1006 cm⁻¹.

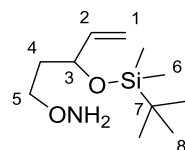
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.91 (m, 2H, H₂), 5.15 – 5.07 (m, 4H, H₁), 4.77 (br s, 2H, NH₂), 3.58 (s, 2H, H₅ or H₉), 3.46 (s, 2H, H₅ or H₉), 2.16 (d, *J* = 7.3 Hz, 4H, H₃), 0.97 (s, 9H, H₈), 0.05 (s, 6H, H₆).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 135.1 (d, 2C₂), 117.9 (t, 2C₁), 78.4 (t, C₅ or C₉), 65.5 (t, C₅ or C₉), 42.9 (s, C₄), 37.0 (t, 2C₃), 26.4 (q, 3C₈), 18.8 (s, C₇), -5.2 (q, 2C₆).

MS (EI) *m/z*: 228 [(M-t-Bu)⁺, 11], 121 (10), 105 (17), 99 (5), 93 (32), 91 (17), 90 (100), 89 (13), 79 (38), 77 (11), 75 (97), 73 (57), 67 (24), 60 (13), 59 (14), 55 (10).

HRMS (ESI): Calculated for C₁₅H₃₁NO₂SiH [M+H]⁺ : 286.2197, Found : 286.2197.

O-[3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)pent-4-en-1-yl]hydroxylamine (2.166)



$C_{11}H_{25}NO_2Si$
M = 231.41 g/mol

Prepared from **2.163** (1.31 g, 3.63 mmol) following general phthalimide cleavage procedure **D**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt = 8:2 to 7:3) yielded **2.166** (805.3 mg, 3.48 mmol, 96%) as a colorless liquid.

IR: ν 3317, 2955, 2930, 2886, 2857, 2360, 1645, 1586, 1473, 1463, 1421, 1362, 1252, 1186, 1140, 1086, 1123, 1005 cm^{-1} .

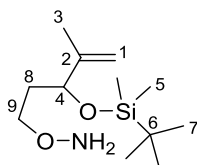
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.80 (ddd, $J = 17.2, 10.4, 6.1$ Hz, 1H, H₂), 5.32 (br s, 2H, NH₂), 5.15 (m, 1H, H₁), 5.03 (m, 1H, H₁), 4.22 (m, 1H, H₃), 3.78 – 3.67 (m, 2H, H₅), 1.81 – 1.68 (m, 2H, H₄), 0.89 (s, 9H, H₈), 0.06 (s, 3H, H₆), 0.03 (s, 3H, H₆).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 141.6 (d, C₂), 113.9 (t, C₁), 72.5 (t, C₅), 70.9 (d, C₃), 36.8 (t, C₄), 26.0 (q, 3C₈), 18.4 (s, C₇), -4.3 (q, C₆), -4.8 (q, C₆).

MS (EI) m/z : 174 [(M-*t*-Bu)⁺, 14], 146 (6), 141 (6), 101 (13), 99 (14), 90 (55), 75 (100), 73 (32), 71 (11), 67 (21), 60 (10), 59 (14), 57 (13), 56 (11), 55 (11).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{11}H_{25}NO_2SiNa$ [M+Na]⁺ : 254.1547, Found : 254.1548.

O-{3-[(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-4-methylpent-4-en-1-yl]}hydroxylamine (2.167)



$C_{12}H_{27}NO_2Si$
M = 245.44 g/mol

Prepared from **2.164** (1.85 g, 6.71 mmol) following general phthalimide cleavage procedure **D**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt = 7:3) yielded **2.167** (1.53 g, 6.24 mmol, 93%) as a colorless liquid.

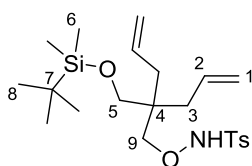
IR: ν 3316, 3073, 2954, 2929, 2886, 2857, 1650, 1586, 1472, 1463, 1407, 1372, 1361, 1251, 1184, 1087, 1005 cm^{-1} .

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.17 (br s, 2H, NH₂), 4.88 (m, 1H, H₁), 4.76 (m, 1H, H₁), 4.16 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H, H₄), 3.76 – 3.64 (m, 2H, H₉), 1.77 – 1.72 (m, 2H, H₈), 1.68 – 1.67 (m, 3H, H₃), 0.88 (s, 9H, H₇), 0.05 (s, 3H, H₅), 0.00 (s, 3H, H₅).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 147.7 (s, C₂), 110.8 (t, C₁), 73.6 (d, C₄), 72.9 (t, C₉), 35.2 (t, C₈), 26.0 (q, 3C₇), 18.3 (s, C₆), 17.2 (q, C₃), -4.6 (s, C₅), -5.0 (s, C₅).

HRMS (ESI): Calculated for C₁₂H₂₇NO₂SiH [M+H]⁺ : 246.1884, Found : 246.1885.

***N*-{2-allyl-2-[(*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl)pent-4-en-1-yl]oxy}-4-methylbenzenesulfonamide (2.168)**



C₂₂H₃₇NO₄SSi
M = 439,69 g/mol

Prepared from **2.165** (398.6 mg, 1.40 mmol) following general tosylation procedure **E**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt = 8:2) yielded **2.168** (417.7 mg, 0.95 mmol, 68%) as a colorless oil.

IR: ν 3222, 3075, 2953, 2929, 2896, 2857, 1639, 1598, 1494, 1471, 1440, 1388, 1360, 1336, 1307, 1292, 1252, 1212, 1186, 1166, 1098, 1040, 1004 cm⁻¹.

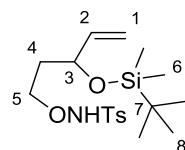
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.82 – 7.79 (m, 2H, H_{Ar}), 7.35 – 7.31 (m, 2H, H_{Ar}), 7.13 (s, 1H, NH), 5.79 (ddt, *J* = 16.8, 10.2, 7.5 Hz, 2H, H₂), 5.07 – 5.00 (m, 4H, H₁), 3.87 (s, 2H, H₅ or H₉), 3.29 (s, 2H, H₅ or H₉), 2.44 (s, 3H, ArCH₃), 1.98 (d, *J* = 7.5 Hz, 4H, H₃), 0.88 (s, 9H, H₈), 0.00 (s, 6H, H₆).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 144.8 (s, C_{qAr}SO₂), 134.0 (s, C_{qAr}Me), 133.9 (d, 2C₂), 129.8 (d, 2CH_{Ar}), 128.6 (d, 2CH_{Ar}), 118.1 (t, 2C₁), 79.6 (t, C₅ or C₉), 64.6 (t, C₅ or C₉), 42.4 (s, C₄), 36.2 (t, 2C₃), 25.9 (q, 3C₈), 21.8 (q, ArCH₃), 18.3 (s, C₇), -5.5 (q, 2C₆).

MS (EI) *m/z*: 382 [(M-*t*-Bu)⁺, 11], 284 [(M-Ts)⁺, 1], 249 (9), 244 (17), 243 (100), 212 (12), 149 (41), 141 (6), 139 (5), 121 (11), 106 (15), 105 (10), 93 (19), 91 (33), 89 (18), 79 (26), 77 (10), 75 (67), 73 (60), 67 (14), 59 (11).

HRMS (ESI): Calculated for C₁₅H₃₁NO₂SiNa [M+Na]⁺ : 462.2105 Found : 462.2101.

***N*-{[3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)pent-4-en-1-yl]oxy}-4-methylbenzenesulfonamide (2.169)**



$C_{18}H_{31}NO_4SSi$
M = 385.59 g/mol

Prepared from **2.166** (786.3 mg, 3.40 mmol) following general tosylation procedure **E**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt = 7:3) yielded **2.169** as a yellowish oil (1.23 mg, 3.20 mmol, 94%).

IR: ν 3222, 2955, 2929, 2888, 2857, 2360, 1599, 1472, 1463, 1403, 1388, 1337, 1307, 1292, 1253, 1213, 1186, 1167, 1091, 1025, 1005 cm^{-1} .

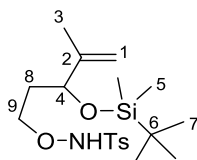
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.81 (d, J = 8.3 Hz, 2H, $2H_{Ar}$), 7.35 – 7.33 (m, 2H, $2H_{Ar}$), 6.90 (s, 1H, NH), 5.77 (ddd, J = 17.2, 10.4, 6.1 Hz, 1H, H_2), 5.15 (dt_{app}, J = 17.2, 1.5 Hz, 1H, H_1), 5.03 (m, 1H, H_1), 4.17 (m, 1H, H_3), 4.07 – 3.99 (m, 2H, H_5), 2.45 (s, 3H, $ArCH_3$), 1.85 – 1.71 (m, 2H, H_4), 0.87 (s, 9H, H_8), 0.01 (s, 3H, H_6), 0.00 (s, 3H, H_7).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 145.0 (s, $C_{qAr}SO_2$), 141.1 (d, C_2), 133.8 (s, $C_{qAr}Me$), 129.8 (d, $2CH_{Ar}$), 128.7 (d, $2CH_{Ar}$), 114.4 (t, C_1), 74.1 (t, C_5), 70.8 (d, C_3), 36.5 (t, C_4), 26.0 (q, $3C_8$), 21.8 (q, $ArCH_3$), 18.3 (s, C_7), -4.3 (q, C_6), -4.8 (q, C_6).

MS (EI) m/z : 157 (29), 127 (12), 103 (13), 101 (92), 82 (10), 75 (100), 73 (23), 59 (37), 53 (17).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{18}H_{31}NO_4SSiNa$ $[M+Na]^+$: 408.1635, Found : 408.1643.

***N*-{[3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-4-methylpent-4-en-1-yl]oxy}-4-methylbenzenesulfonamide (2.170)**



$C_{19}H_{33}NO_4SSi$
M = 399.62 g/mol

Prepared from **2.167** (1.21 mg, 4.93 mmol) following general tosylation procedure **E**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt = 8:2 to 7:3) yielded **2.170** as a colorless oil (1.89 mg, 4.73 mmol, 96%).

IR: ν 3222, 2955, 2929, 2888, 2857, 1651, 1599, 1472, 1387, 1337, 1252, 1187, 1167, 1091, 1006 cm^{-1} .

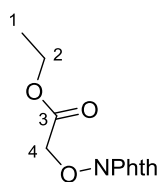
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.82 – 7.79 (m, 2H, H_{Ar}), 7.36 – 7.32 (m, 2H, H_{Ar}), 6.92 (s, 1H, NH), 4.86 (m, 1H, H_1), 4.76 (m, 1H, H_1), 4.09 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H, H_4), 3.99 (dt_{app}, $J = 6.9, 3.4$ Hz, 2H, H_9), 2.45 (s, 3H, ArCH_3), 1.80 – 1.75 (m, 2H, H_8), 1.65 – 1.64 (m, 3H, H_3), 0.86 (s, 9H, H_7), 0.00 (s, 3H, H_5), -0.03 (s, 3H, H_5).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 147.2 (s, C_2), 145.0 (s, $\text{C}_{\text{qArSO}_2}$), 133.8 (s, C_{qArMe}), 129.8 (d, 2CH_{Ar}), 128.7 (d, 2CH_{Ar}), 111.2 (t, C_1), 74.5 (t, C_9), 73.5 (d, C_4), 34.7 (t, C_8), 25.9 (q, 3C_7), 21.8 (q, ArCH_3), 18.3 (s, C_6), 17.2 (q, C_3), -4.6 (q, C_5), -5.1 (q, C_5).

MS (EI) m/z : 342 (6), 341 (29), 243 (18), 185 (13), 173 (20), 171 (22), 155 (49), 149 (28), 145 (12), 129 (10), 113 (12), 112 (73), 107 (12), 106 (87), 101 (26), 91 (41), 81 (30), 79 (14), 77 (12), 76 (10), 75 (100), 74 (10), 73 (65), 65 (13), 59 (19).

HRMS (ESI): Calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{33}\text{NO}_4\text{SSiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 422.1792, Found : 422.1791.

Ethyl 2-[(1,3-dioxoisindolin-2-yl)oxy]acetate (**2.171**)



$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_5$
 $M = 249.22$ g/mol

Prepared from ethyl glycolate **2.122** (5.00 g, 48.0 mmol) following general Mitsunobu procedure **C**. Purification by flash chromatography on silica gel (CH_2Cl_2 100%) yielded **2.171** (9.92 g, 39.8 mmol, 83%) as a white solid. The spectral data match those reported in the literature.¹⁸³

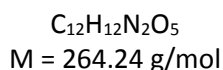
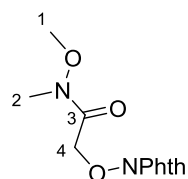
IR: ν 2985, 2257, 1794, 1733, 1611, 1468, 1372, 1296, 1216, 1186, 1160, 1130, 1081, 1053, 1025 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.82 – 7.77 (m, 2H, H_{Ar}), 7.75 – 7.70 (m, 2H, H_{Ar}), 4.76 (s, 2H, H_4), 4.21 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, H_2), 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, H_1).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 166.9 (s, C_3), 162.9 (s, $2\text{C}=\text{O}$), 134.7 (d, 2CH_{Ar}), 128.7 (s, 2C_{qAr}), 123.7 (d, 2CH_{Ar}), 73.1 (t, C_4), 61.7 (t, C_2), 14.1 (q, C_1).

¹⁸³ Sharma, G. V. M.; Manohar, V.; Dutta, S. K.; Subash, V.; Kunwar, A. C. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3689–3698.

2-[(1,3-Dioxoisindolin-2-yl)oxy]-*N*-methoxy-*N*-methylacetamide (**2.172**)



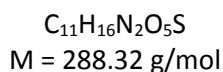
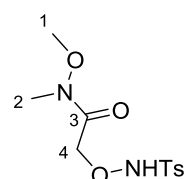
To a solution of **2.171** (5.0 g, 20.1 mmol, 1 equiv) and *N,O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride (11.7 g, 120.0 mmol, 6 equiv) in CH_2Cl_2 (200 mL) at 0 °C was added dropwise AlMe_3 (2 M in heptane, 66.0 mL, 132.0 mmol, 6.6 equiv). The reaction mixture was stirred at rt for 3 h. Water (100 mL) was added, the two formed phases were separated and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (100 mL). The organic layer was washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt 5:5) to afford **2.172** (3.96 g, 15.0 mmol, 75%) as a white solid.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.86 – 7.81 (m, 2H, H_{Ar}), 7.76 – 7.72 (m, 2H, H_{Ar}), 4.98 (s, 2H, H_4), 3.77 (s, 3H, H_1), 3.24 – 3.22 (m, 3H, H_2).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 167.3 (s, C_3), 163.2 (s, $2\text{C}=\text{O}$), 134.7 (d, 2CH_{Ar}), 129.0 (s, 2C_{qAr}), 123.8 (d, 2CH_{Ar}), 73.4 (t, C_4), 61.9 (q, C_1), 32.2 (q, C_2).

HRMS (ESI): Calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 287.0638, Found : 287.0634.

N-Methoxy-*N*-methyl-2-[(4-methylphenyl)sulfonamide]oxy}acetamide (**2.174**)



To a solution of **2.172** (2.56 g, 9.7 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (30 mL) at rt was added hydrazine hydrate (67% in water, 0.97 g, 19.4 mmol, 2 equiv). The reaction mixture was stirred at rt for 1.5 h. Water (20 mL) was added, the phases were separated and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (6 x 10 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 and filtered. To the resulting solution CH_2Cl_2 solution of **2.173** at rt were added TsCl (2.22 g, 11.6 mmol, 1.2 equiv)

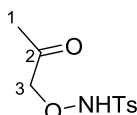
and pyridine (2.3 g, 29.1 mmol, 3 equiv). The reaction mixture was stirred at rt for 16 h. Water was added, the phases were separated and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (2 x 50 mL). The combined organic layers were washed with 10% aqueous HCl (50 mL) and with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt 5:5 to 2:8) to afford **2.174** [1.90 g, 6.60 mmol, 68% from **2.172** (2 steps)] as a white solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.01 (s, 1H, NH), 7.82 – 7.79 (m, 2H, H_{Ar}), 7.34 – 7.32 (m, 2H, H_{Ar}), 4.72 (s, 2H, H₄), 3.68 (s, 3H, H₂), 3.18 (s, 3H, H₁), 2.44 (s, 3H, ArCH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 171.8 (s, C₃), 145.0 (s, C_{qAr}SO₂), 133.7 (s, C_{qAr}Me), 129.8 (d, 2CH_{Ar}), 128.7 (d, 2CH_{Ar}), 73.7 (t, C₄), 61.6 (q, C₁), 32.3 (q, C₂), 21.8 (q, ArCH₃).

HRMS (ESI): Calculated for C₁₁H₁₆N₂O₅SNa [M+Na]⁺ : 311.0672, Found : 311.0679.

4-Methyl-*N*-(2-oxopropoxy)benzenesulfonamide (**2.175**)



C₁₀H₁₃NO₄S
M = 243.28 g/mol

To a solution of **2.174** (500.0 mg, 1.73 mmol, 1 equiv) in THF (17 mL) at 0 °C was added dropwise MeMgBr (3 M in Et₂O, 1.33 mL, 3.98 mmol, 2.3 equiv). The reaction mixture was stirred at 0 °C for 3 h. A saturated aqueous solution of NH₄Cl was added (15 mL), the phases were separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O (2 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt 6:4 to 5:5) to afford **2.175** (318.7 mg, 1.31 mmol, 76%) as a white solid.

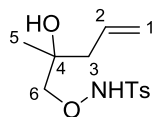
IR: ν 3211, 2923, 1726, 1598, 1494, 1399, 1337, 1308, 1293, 1259, 1213, 1185, 1164, 1121, 1084, 1065, 1019 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.02 (br s, 1H, NH), 7.80 – 7.77 (m, 2H, H_{Ar}), 7.32 – 7.30 (m, 2H, H_{Ar}), 4.57 (s, 2H, H₃), 2.42 (s, 3H, ArCH₃), 2.08 (s, 3H, H₁).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 204.3 (s, C₂), 145.1 (s, C_{qAr}SO₂), 133.3 (s, C_{qAr}Me), 129.8 (d, 2CH_{Ar}), 128.7 (d, 2CH_{Ar}), 80.7 (t, C₃), 26.2 (q, C₁), 21.7 (q, ArCH₃).

HRMS (ESI): Calculated for C₁₀H₁₃NO₄SNa [M+Na]⁺ : 266.0458, Found : 266.0459.

***N*-[(2-Hydroxy-2-methylpent-4-en-1-yl)oxy]-4-methylbenzenesulfonamide (2.176)**



$C_{13}H_{19}NO_4S$
M = 285,36 g/mol

To a solution of **2.175** (301.3 mg, 1.24 mmol, 1 equiv) in THF (13 mL) at 0 °C was added dropwise allylmagnésium bromide (1 M in Et₂O, 1.6 mL, 1.6 mmol, 2.3 equiv). The reaction mixture was stirred at 0 °C for 3 h. A saturated aqueous solution of NH₄Cl was added (10 mL), the phases were separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O (2 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (CH₂Cl₂/Et₂O 95:5 to 9:1) to afford **2.176** (282.5 mg, 0.99 mmol, 80%) as a white solid.

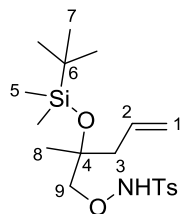
IR: ν 3504, 3212, 3076, 2978, 2935, 2256, 1641, 1598, 1494, 1437, 1381, 1333, 1307, 1293, 1237, 1212, 1186, 1163, 1091, 1045, 1019 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.80 – 7.76 (m, 3H, NH and 2H_{Ar}), 7.33 – 7.30 (m, 2H, H_{Ar}), 5.78 (ddt, $J = 16.9, 10.2, 7.4$ Hz, 1H, H₂), 5.12 – 5.04 (m, 2H, H₁), 3.89 (d_{ABSystem}, $J = 10.2$ Hz, 1H, H₆), 3.85 (d_{ABSystem}, $J = 10.2$ Hz, 1H, H₆), 2.43 (s, 4H, OH and ArCH₃), 2.18 (m, 2H, H₃), 1.10 (s, 3H, H₅).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 145.0 (s, Cq_{Ar}SO₂), 133.6 (s, Cq_{Ar}Me), 133.0 (d, C₂), 129.8 (d, 2CH_{Ar}), 128.7 (d, 2CH_{Ar}), 119.2 (t, C₁), 83.5 (t, C₆), 72.0 (s, C₄), 43.6 (t, C₃), 23.9 (q, C₅), 21.8 (q, ArCH₃).

HRMS (ESI): Calculated for C₁₃H₁₉NO₄SNa [M+Na]⁺ : 308.0927, Found : 308.0925.

4-Methyl-*N*-{[2-methyl-2-(2,3,3-trimethylbutan-2-yloxy)pent-4-en-1-yl]oxy}benzenesulfonamide (2.177)



$C_{19}H_{33}NO_4SSi$
M = 399.62 g/mol

To a solution of **2.176** (268.7 mg, 0.94 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (3 mL) at -78 °C was added 2,6-lutidine (121.1 mg, 1.13 mmol, 1.2 equiv) followed by TBSOTf (298.7 mg 1.13 mmol, 1.2 equiv). The reaction mixture was stirred at rt for 16 h. A saturated aqueous solution of NH₄Cl was added

(10 mL), the phases were separated and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (2 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt 9:1 to 5:5) to afford **2.177** (99.9 mg, 0.25 mmol, 27%) as a white solid.

IR: ν 3219, 3076, 2955, 2930, 2888, 2856, 1641, 1598, 1494, 1472, 1462, 1380, 1337, 1307, 1292, 1253, 1186, 1167, 1091, 1046, 1005 cm⁻¹.

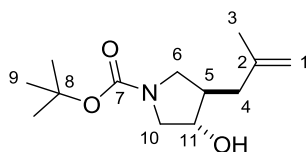
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.83 – 7.79 (m, 2H, H_{Ar}), 7.36 – 7.33 (m, 2H, H_{Ar}), 7.05 (s, 1H, NH), 5.81 (ddt, J = 17.4, 10.2, 7.2 Hz, 1H, H₂), 5.07 – 4.98 (m, 2H, H₁), 3.85 (dd_{AB}system, J = 18.0, 9.6 Hz, 2H, H₉), 2.45 (s, 3H, ArCH₃), 2.22 – 2.13 (m, 2H, H₃), 1.15 (s, 3H, H₈), 0.81 (s, 9H, H₇), 0.00 (s, 3H, H₅), -0.02 (s, 3H, H₅).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 145.0 (s, C_{qAr}SO₂), 134.1 (d, C₂), 133.9 (s, C_{qAr}Me), 129.8 (d, 2CH_{Ar}), 128.7 (d, 2CH_{Ar}), 118.0 (t, C₁), 83.9 (t, C₉), 74.5 (s, C₄), 44.9 (t, C₃), 25.9 (q, 3C₇), 25.1 (q, C₈), 21.8 (q, ArCH₃), 18.3 (s, C₆), -2.0 (q, C₅), -2.1 (q, C₅).

MS (EI) m/z : 358 [(M-allyl)⁺, 3], 342 [(M-*t*-Bu)⁺, 10], 244 [(M-Ts)⁺, 5], 199 (16), 155 [(Ts)⁺, 11], 149 (13), 141 (12), 131 (30), 115 (20), 106 (62), 99 (10), 91 (33), 81 (15), 75 (78), 74 (17), 73 (100), 65 (12), 59 (14).

HRMS (ESI): Calculated for C₁₉H₃₃NO₄SSiNa [M+Na]⁺ : 422.1792, Found : 422.1791.

***trans*-*tert*-Butyl 3-hydroxy-4-(2-methylallyl)pyrrolidine-1-carboxylate (2.179)**



(rd > 98:2)

C₁₃H₂₃NO₃
M = 241.33 g/mol

To a solution of *tert*-butyl 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylate¹⁸⁴ **2.178** (836.1 mg, 4.50 mmol, 1 equiv) in THF (15 mL) at 0 °C was added dropwise 2-methylallylmagnesium chloride (0.5 M in THF, 20.8 mL, 10.4 mmol, 2.3 equiv). The reaction mixture was stirred at 0 °C for 1 h. A saturated aqueous solution of NH₄Cl was added (10 mL), the phases were separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O (2 x 10 mL). The combined organic layers were washed

¹⁸⁴ Longshaw, A. I.; Adanitsch, F.; Gutierrez, J. A.; Evans, G. B.; Tyler, P. C.; Schramm, V. L. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 6730–6746.

with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt 7:3 to 6:4) to afford **2.179** (499.6 mg, 2.07 mmol, 46%) as a yellowish liquid.

IR: ν 3412, 2975, 2933, 1697, 1670, 1478, 1415, 1366, 1253, 1164, 1116 cm⁻¹.

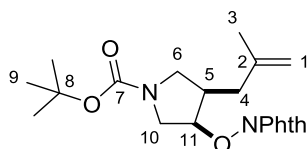
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.80 (s, 1H, H₁), 4.73 (s, 1H, H₁), 4.04 (m, 1H, H₁₁), 3.62 (m, 2H, H₆ and H₁₀), 3.24 (d, J = 11.4 Hz, 1H, H₁₀), 3.06 (dd, J = 11.0, 5.5 Hz, 1H, H₆), 2.25 (m, 1H, H₅), 2.14 (dd, J = 13.7, 7.0 Hz, 1H, H₄), 1.97 (m, 1H, H₄), 1.75 (s, 3H, H₃), 1.45 (s, 10H, H₉ and OH).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (mixture of rotamers) 154.8 (s, C₇ and C_{7'}), 143.6 (s, C₂ and C_{2'}), 112.4 (t, C₁ and C_{1'}), 79.6 (s, C₈ and C_{8'}), 75.5, 74.8 (d, C₁₁ and C_{11'}), 52.7, 52.4 (t, C₁₀ and C_{10'}), 49.3 and 49.1 (t, C₆ and C_{6'}), 44.0, 43.4 (d, C₅ and C_{5'}), 40.1 (t, C₄ and C_{4'}), 28.6 (q, 3C₉ and 3C_{9'}), 22.4 (q, C₃ and C_{3'}).

MS (EI) m/z : 186 [(M-C₄H₇)⁺, 1], 185 (10), 168 [(M-Ot-Bu)⁺, 6] 129 (39), 85 (22), 68 (15), 57 [(t-Bu)⁺, 100].

HRMS (ESI): Calculated for C₁₃H₂₃NO₃Na [M+Na]⁺ : 264.1570, Found : 264.1572.

cis-tert-Butyl 3-[(1,3-dioxoisindolin-2-yl)oxy]-4-(2-methylallyl)pyrrolidine-1-carboxylate
(2.180)



(rd > 98:2)

C₂₁H₂₆N₂O₅
M = 386.45 g/mol

Prepared from **2.179** (464.6 mg, 1.93 mmol) following general Mitsunobu procedure **C**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt = 8:2 to 6:4) yielded **2.180** (479.2 mg, 1.24 mmol, 64%) as a yellowish oil.

IR: ν 2974, 2932, 2875, 1791, 1733, 1692, 1467, 1403, 1365, 1290, 1256, 1187, 1168, 1122, 1081, 1063, 1016 cm⁻¹.

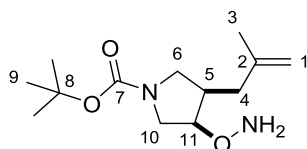
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (mixture of rotamers) 7.84 – 7.79 (m, 4H, H_{Ar} and H_{Ar'}), 7.77 – 7.72 (m, 4H, H_{Ar} and H_{Ar'}), 4.83 (s, 2H, H₁ and/or H_{1'}), 4.81 (s, 2H, H₁ and/or H_{1'}), 4.73 (t, J = 3.7 Hz, 2H, H₁₁ and H_{11'}), 3.82 (d_{ABsyst}, J = 13.4 Hz, 2H, H₁₀ and H_{10'}), 3.65 (dd_{ABsyst}, J = 10.4, 8.0 Hz, 1H, H₆), 3.56 (dd_{ABsyst}, J = 10.4, 8.0 Hz, 1H, H_{6'}), 3.41 (t_{app}, J = 3.9 Hz, 1H, H₁₀), 3.38 (t_{app}, J = 3.9 Hz, 1H,

H_{10'}), 3.31 (t_{app}, *J* = 10.4 Hz, 2H, 1H₆ and 1H_{6'}), 2.59 – 2.65 (m, 2H, H₄ and H_{4'}), 2.50 (m, 2H, H₅ and H_{5'}), 2.37 – 2.29 (m, 2H, H₄ and H_{4'}), 1.79 (s, 3H, H₃), 1.78 (s, 3H, H_{3'}), 1.48 (s, 9H, H₉), 1.46 (s, 9H, H_{9'}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (mixture of rotamers) 163.98, 163.95 (s, 2C=O and 2C'=O), 154.7, 154.6 (s, C₇ and C_{7'}) 143.1 (s, C₂ and C_{2'}), 134.7, 134.6 (d, 2CH_{Ar} and 2CH_{Ar'}), 129.0 (s, 2Cq_{Ar} and 2Cq_{Ar'}), 123.98, 123.95 (d, 2CH_{Ar} and 2CH_{Ar'}), 111.98, 111.95 (t, C₁ and C_{1'}), 87.9, 86.4 (d, C₁₁ and C_{11'}), 79.6 (s, C₈ and C_{8'}), 51.4, 50.5 (t, C₁₀ and C_{10'}), 49.1, 48.8 (t, C₆ and C_{6'}), 41.9, 41.1 (d, C₅ and C_{5'}), 34.5, 34.4 (t, C₄ and C_{4'}), 28.63, 28.57 (q, 3C₉ and 3C_{9'}), 22.72, 22.68 (q, C₃ and C_{3'}).

HRMS (ESI): Calculated for C₂₁H₂₆N₂O₅Na [M+Na]⁺ : 409.1734, Found : 409.1737.

***cis-tert*-Butyl 3-(aminooxy)-4-(2-methylallyl)pyrrolidine-1-carboxylate (2.181)**



(rd > 98:2)

C₁₃H₂₄N₂O₃
M = 256.35 g/mol

Prepared from **2.180** (464.5 g, 1.20 mmol) following general phthalimide cleavage procedure **D**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt = 7:3 to 5:5) yielded **2.181** (200.0 mg, 0.78 mmol, 65%) as a colorless oil.

IR: ν 3316, 3075, 2974, 2934, 2876, 1723, 1688, 1597, 1458, 1406, 1365, 1347, 1254, 1216, 1167, 1125, 1102, 1069 cm⁻¹.

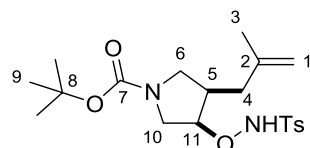
¹H NMR (400 MHz, C₆D₆): δ (mixture of rotamers) 4.77 – 4.74 (m, 4H, H₁ and H_{1'}), 4.49 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H, H₁₁), 4.45 (t_{app}, *J* = 4.0 Hz, 1H, H_{11'}), 4.19 (d_{ABsyst}, *J* = 12.4 Hz, 1H, H_{10'}), 3.99 (d_{ABsyst}, *J* = 12.4 Hz, 1H, H₁₀), 3.81 (dd_{ABsyst}, *J* = 10.4, 7.8 Hz, 1H, H₆), 3.56 (dd_{ABsyst}, *J* = 10.4, 7.8 Hz, 1H, H_{6'}), 3.48 (dd_{ABsyst}, *J* = 12.4, 4.0 Hz, 1H, H_{10'}), 3.40 – 3.27 (m, 3H, H₁₀ and H₆ and H_{6'}), 2.33 – 2.25 (m, 2H, 1H₄ and 1H_{4'}), 2.14 – 1.95 (m, 4H, 1H₄ and 1H_{4'} and 1H₅ and 1H_{5'}), 1.57 (s, 3H, H₃ or H_{3'}), 1.55 (s, 3H, H₃ or H_{3'}), 1.50 – 1.46 (m, 22H, H₉ and H_{9'} and NH₂ and NH'₂).

¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆): δ (mixture of rotamers) 154.7, 154.6 (s, C₇ and C_{7'}), 143.9, 143.8 (s, C₂ and C_{2'}), 111.8 (t, C₁ and C_{1'}), 82.3, 81.3 (d, C₁₁ and C_{11'}), 78.6 (s, C₈ and C_{8'}), 52.6, 52.5 (t, C₁₀ and C_{10'}), 50.3, 50.2 (t, C₆ and C_{6'}), 41.5, 40.8 (d, C₅ and C_{5'}), 35.5, 35.3 (t, C₄ and C_{4'}), 28.7, 28.6 (q, 3C₉ and 3C_{9'}), 22.6 (q, C₃ and C_{3'}).

MS (EI) m/z : 185 (9), 129 (29), 112 (11), 85 (14), 68 (21), 57 [(*t*-Bu)⁺, 100].

HRMS (ESI): Calculated for C₁₃H₂₄N₂O₃Na [M+Na]⁺ : 279.1679, Found : 279.1681.

***cis-tert*-Butyl 3-(2-methylallyl)-4-[[4-(4-methylphenyl)sulfonamide]oxy]pyrrolidine-1-carboxylate (2.182)**



(rd > 98:2)

C₂₀H₃₀N₂O₅S
M = 410.53 g/mol

Prepared from **2.181** (182.4 mg, 0.71 mmol) following general tosylation procedure **E**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt = 8:2) yielded **2.182** (221.7 mg, 0.54 mmol, 76%) as a colorless oil.

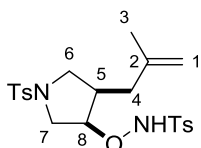
IR: ν 3074, 2975, 1668, 1599, 1478, 1423, 1366, 1340, 1307, 1291, 1255, 1231, 1167, 1132, 1093, 1070, 1020 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (mixture of rotamers) 8.73 (s, 1H, NH), 8.59 (s, 1H, NH'), 7.82 – 7.78 (m, 4H, H_{Ar} and H_{Ar'}), 7.29 (d, J = 8.2 Hz, 4H, H_{Ar} and H_{Ar'}), 4.76 – 7.54 (m, 6H, 2H₁ and 2H_{1'} and H₁₁ and H_{11'}), 3.78 – 3.66 (m, 2H, H₁₀ and H_{10'}), 3.40 – 3.27 (m, 3H, H₁₀ or H_{10'} and H₆ and H_{6'}), 3.17 (d, J = 13.3 Hz, 1H, H₁₀ or H_{10'}), 2.80 – 2.74 (m, 2H, H₆ and H_{6'}), 2.43 (s, 6H, ArCH₃ and ArCH'₃), 2.36 – 2.25 (m, 4H, H₅ and H_{5'} and H₄ and H_{4'}), 1.97 (dd_{ABsystem}, J = 15.2, 9.9 Hz, 1H, H_{4'}), 1.87 (dd_{ABsystem}, J = 15.2, 9.9 Hz, 1H, H₄), 1.74 (s, 3H, H_{3'}), 1.68 (s, 3H, H₃), 1.42 (s, 9H, H₉) 1.38 (s, 9H, H_{9'}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (mixture of rotamers) 155.0, 154.6 (s, C₇ and C_{7'}), 144.4 (s, C_{qAr}SO₂ and C_{qAr'SO}2), 143.3, 143.0 (s, C₂ and C_{2'}), 134.3 (s, C_{qAr}Me and C_{qAr'Me}), 129.5 (d, 2CH_{Ar} and 2CH_{Ar'}), 128.6 (d, 2CH_{Ar} and 2CH_{Ar'}), 111.4 (t, C₁ and C_{1'}), 85.8, 85.6 (d, C₁₁ and C_{11'}), 79.8 (s, C₈ and C_{8'}), 51.0, 50.8 (t, C₁₀ and C_{10'}), 49.3, 49.1 (t, C₆ and C_{6'}), 40.8, 40.2 (d, C₅ and C_{5'}), 35.1, 34.9 (t, C₄ and C_{4'}), 28.5 (q, 3C₉ and 3C_{9'}), 22.5 (q, ArCH₃ and ArCH'₃), 21.7 (q, C₃ and C_{3'}).

HRMS (ESI): Calculated for C₂₀H₃₀N₂O₅SNa [M+Na]⁺ : 433.1768, Found : 433.1771.

***cis*-4-Methyl-*N*-{[-4-(2-methylallyl)-1-tosylpyrrolidin-3-yl]oxy}benzenesulfonamide (2.183)**



(rd > 98:2)

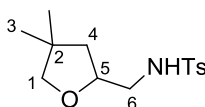
C₂₂H₂₈N₂O₅S₂
M = 464.60 g/mol

To a solution of **2.182** (100 mg, 0.24 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (1.5 mL) at rt was added TFA (1.5 mL). The reaction mixture was stirred at rt for 1 h. The solvents were evaporated *in vacuo* and the resulting residue was dissolved in CH₂Cl₂ (1.5 mL). To that solution at rt were added Et₃N (123.2 mg, 1.22 mmol, 5 equiv) followed by TsCl (46.9 mg, 0.24 mmol, 1 equiv) and DMAP (5.95 mg, 0.049 mmol, 20 mol %). The reaction mixture was stirred at rt for 1.5 h. Water (5 mL) was added, the phases were separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (2 x 5 mL). The combined organic layers were washed with 10% aqueous HCl (10 mL) and with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt 8:2 to 6:4) to afford **2.183** (78.5 mg, 0.169 mmol, 69%) as a white solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.71 – 7.64 (m, 4H, H_{Ar}), 7.34 – 7.28 (m, 4H, H_{Ar}), 6.25 (s, 1H, NH), 4.75 (s, 1H, H₁), 4.61 (s, 1H, H₁), 4.47 (t_{app}, J = 3.5 Hz, 1H, H₈), 3.72 (d_{ABsystem}, J = 12.7 Hz, 1H, H₇), 3.44 (dd_{ABsystem}, J = 9.7, 7.9 Hz, 1H, H₆), 3.30 (dd_{ABsystem}, J = 12.7, 3.5 Hz, 1H, H₇), 2.87 (dd_{ABsystem}, J = 10.6, 9.7 Hz, 1H, H₆), 2.46 (s, 3H, ArCH₃), 2.43 (s, 3H, ArCH₃), 2.31 – 2.19 (m, 2H, 1H₄ and 1H₅), 1.89 (dd_{ABsystem}, J = 14.3, 9.1 Hz, 1H, H₄), 1.67 (s, 3H, H₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 145.3 (s, C_{qAr}SO₂ or C₂), 143.7 (s, C_{qAr}SO₂ or C₂), 142.7 (s, C_{qAr}SO₂ or C₂), 134.5 (s, C_{qAr}Me), 133.5 (s, C_{qAr}Me), 129.9 (d, 2CH_{Ar}), 129.8 (d, 2CH_{Ar}), 128.5 (d, 2CH_{Ar}), 127.7 (d, 2CH_{Ar}), 111.9 (t, C₁), 85.7 (d, C₈), 52.2 (t, C₇), 51.2 (t, C₆), 40.9 (d, C₅), 34.6 (t, C₄), 22.5 (q, C₃), 21.9 (q, ArCH₃), 21.7 (q, ArCH₃).

***N*-[(4,4-dimethyltetrahydrofuran-2-yl)methyl]-4-methylbenzenesulfonamide (2.5)**



$C_{14}H_{21}NO_3S$
 $M = 283,39 \text{ g/mol}$

Prepared from **2.3** (50.2 mg, 0.177 mmol) following general rhodium(III)-catalyzed oxyamination procedure **F**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt = 9:1 to 7:3) yielded **2.5** as a yellowish oil (36.8 mg, 0.13 mmol, 72%).

IR: ν 3275, 2958, 2925, 2870, 1735, 1599, 1495, 1454, 1369, 1330, 1289, 1161, 1095, 1071, 1020 cm^{-1} .

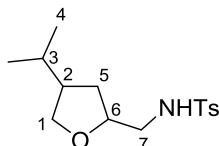
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.75 – 7.72 (m, 2H, H_{Ar}), 7.31 (d, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 2H, H_{Ar}), 4.73 (d, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 1H, NH), 4.08 (dtd, $J = 8.9, 6.7, 3.5 \text{ Hz}$, 1H, H_5), 3.41 (s, 2H, H_1), 3.11 (ddd_{ABsyst}, $J = 12.6, 6.7, 3.5 \text{ Hz}$, 1H, H_6), 2.90 (ddd_{ABsyst}, $J = 12.6, 6.7, 5.3 \text{ Hz}$, 1H, H_6), 2.43 (s, 3H, ArCH_3), 1.70 (dd_{ABsyst}, $J = 12.6, 6.7 \text{ Hz}$, 1H, H_4), 1.45 (dd_{ABsyst}, $J = 12.6, 8.9 \text{ Hz}$, 1H, H_4), 1.06 (s, 3H, H_3), 1.06 (s, 3H, H_3).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 143.5 (s, $\text{Cq}_{\text{ArSO}_2}$), 137.0 (s, Cq_{ArMe}), 129.8 (d, 2CH_{Ar}), 127.2 (d, 2CH_{Ar}), 80.2 (t, C_1), 77.4 (d, C_5), 47.1 (t, C_6), 43.4 (t, C_4), 40.0 (s, C_2), 26.6 (q, C_3), 26.2 (q, C_3), 21.7 (q, ArCH_3).

MS (EI) m/z : 155 [$(\text{Ts})^+$, 5], 112 (5), 100 (7), 99 [$(\text{M}-\text{CH}_2\text{NHTs})^+$, 100], 98 (5), 91 [$(\text{M}-\text{CH}_2\text{Ph})^+$, 24], 81 (22), 65 (11), 55 (12).

HRMS (ESI): Calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{SNa}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 306.1134, Found : 306.1135.

***cis* and *trans* *N*-[(-4-Isopropyltetrahydrofuran-2-yl)methyl]-4-methylbenzenesulfonamide (2.185)**



2.185 α /2.185 β = (1:1)

$C_{15}H_{23}NO_3S$
 $M = 297.41 \text{ g/mol}$

Prepared from **2.39** (49.9 mg, 0.168 mmol) following general rhodium(III)-catalyzed oxyamination procedure **F**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt = 9:1 to

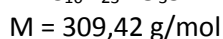
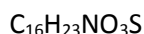
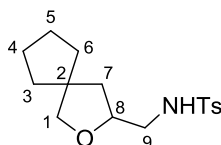
7:3) yielded **2.185** as a colorless oil (11.0 mg, 0.037 mmol, 22%). A 1:1 mixture of diastereoisomers was obtained.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (mixture of diastereomers) 7.74 – 7.71 (m, 4H, H_{Arα} and H_{Arβ}), 7.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 4H, H_{Arα} and H_{Arβ}), 4.77 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H, NH_α and NH_β), 4.03 – 3.85 (m, 4H, H_{6α} and H_{6β} and H_{1α} and H_{1β}), 3.36 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H, H_{1α} or H_{1β}), 3.30 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H, H_{1α} or H_{1β}), 3.12 (ddd, *J* = 12.5, 6.7, 3.6 Hz, 1H, H_{7α} or H_{7β}), 3.04 (ddd, *J* = 12.5, 6.7, 3.6 Hz, 1H, H_{7α} or H_{7β}), 2.95 – 2.83 (m, 2H, H_{7α} and H_{7β}), 2.42 (s, 6H, ArCH_{3α} and ArCH_{3β}), 2.02 – 1.83 (m, 2H, H_{2α} and H_{2β}), 2.81 – 1.73 (m, 2H, H_{5α} and H_{5β}), 1.66 – 1.58 (m, 2H, H_{5α} and H_{5β}), 1.45 – 1.38 (m, 2H, H_{3α} and H_{3β}), 0.89 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H, H_{4α} and/or H_{4β}), 0.84 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H, H_{4α} and/or H_{4β}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (mixture of diastereomers) 143.5 (s, C_{qArα}SO₂ and C_{qArβ}SO₂), 137.0 (s, C_{qArα}Me and C_{qArβ}Me), 129.8 (d, 2CH_{Arα} and 2CH_{Arβ}), 127.2 (d, 2CH_{Arα} and 2CH_{Arβ}), 78.1 (d, C_{6α} or C_{6β}), 77.2 (d, C_{6α} or C_{6β}), 73.0 (t, C_{1α} or C_{1β}), 72.4 (t, C_{1α} or C_{1β}), 47.8 (d, C_{2α} or C_{2β}), 47.3 (t, C_{7α} or C_{7β}), 46.9 (d, C_{2α} or C_{2β}), 46.8 (t, C_{7α} or C_{7β}), 34.2 (t, C_{5α} or C_{5β}), 33.5 (t, C_{5α} or C_{5β}), 32.0 (d, C_{3α} or C_{3β}), 31.8 (d, C_{3α} or C_{3β}), 21.73 (q, C_{4α} or C_{4β}), 21.67 (q, ArCH_{3α} and ArCH_{3β}), 21.65 (q, C_{4α} or C_{4β}), 21.62 (q, C_{4α} or C_{4β}), 21.5 (q, C_{4α} or C_{4β}).

HRMS (ESI): Calculated for C₁₅H₂₃NO₃SNa [M+Na]⁺ : 320.1291, Found : 320.1290.

***N*-[(2-oxaspiro[4.4]nonan-3-yl)methyl]-4-methylbenzenesulfonamide (2.186)**



Prepared from **2.41** (50.1 mg, 0.162 mmol) following general rhodium(III)-catalyzed oxyamination procedure **F**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt = 8:2) yielded **2.186** as a yellowish oil (25.7 mg, 0.083 mmol, 51%).

IR: ν 3272, 2949, 2863, 1726, 1599, 1495, 1448, 1328, 1160, 1093, 1067, 1002 cm⁻¹.

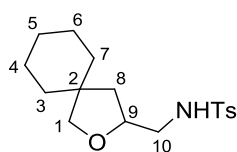
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.75 – 7.71 (m, 2H, H_{Ar}), 7.31 – 7.28 (m, 2H, H_{Ar}), 4.88 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H, NH), 4.03 (dtd, *J* = 8.8, 6.5, 3.6 Hz, 1H, H₈), 3.53 – 3.48 (m, 2H, H₁), 3.11 (ddd_{ABsyst}, *J* = 12.6, 6.9, 3.6 Hz, 1H, H₉), 2.91 (ddd_{ABsyst}, *J* = 12.4, 6.4, 5.7 Hz, 1H, H₉), 2.42 (s, 3H, ArCH₃), 1.80 (dd_{ABsyst}, *J* = 12.3, 6.6 Hz, 1H, H₇), 1.65 – 1.47 (m, 9H, H₃ and H₄ and H₅ and H₆ and H₇).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 143.5 (s, C_qArSO₂), 137.0 (s, C_qArMe), 129.8 (d, 2CH_{Ar}), 127.2 (d, 2CH_{Ar}), 78.8 (t, C₁), 77.4 (d, C₈), 51.1 (t, C₉), 47.0 (t, C₇), 41.9 (s, C₂), 37.6 (t, C₃ or C₄ or C₅ or C₆), 36.4 (t, C₃ or C₄ or C₅ or C₆), 24.9 (t, C₃ or C₄ or C₅ or C₆), 24.8 (t, C₃ or C₄ or C₅ or C₆), 21.6 (q, ArCH₃).

MS (EI) *m/z*: 155 [(Ts)⁺, 5], 138 (5), 126 (9), 125 [(M-CH₂NHTs)⁺, 100], 124 (8), 107 (38), 91 (31), 82 (10), 81 (88), 79 (25), 65 (12), 55 (12).

HRMS (ESI): Calculated for C₁₆H₂₃NO₃SNa [M+Na]⁺ : 332.1291, Found : 332.1285.

***N*-[(2-Oxaspiro[4.5]decan-3-yl)methyl]-4-methylbenzenesulfonamide (2.187)**



C₁₇H₂₅NO₃S
M = 323,45 g/mol

Prepared from **2.40** (50.2 mg, 0.155 mmol) following general rhodium(III)-catalyzed oxyamination procedure F. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt = 9:1 7:3) yielded **2.187** as a yellowish oil (31.7 mg, 0.098 mmol, 63%).

IR: ν 3272, 2923, 2851, 1726, 1598, 1495, 1449, 1327, 1266, 1158, 1093, 1060 cm⁻¹.

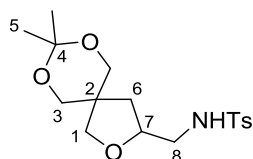
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.75 – 7.71 (m, 2H, H_{Ar}), 7.31 – 7.28 (m, 2H, H_{Ar}), 4.90 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H, NH), 4.00 (dtd, *J* = 8.9, 6.6, 3.5 Hz, 1H, H₉), 3.50 – 3.45 (m, 2H, H₁), 3.10 (ddd_{ABSystem}, *J* = 12.7, 6.9, 3.5 Hz, 1H, H₁₀), 2.89 (m, 1H, H₁₀), 2.42 (s, 3H, ArCH₃), 1.77 (dd, *J* = 12.5, 6.7 Hz, 1H, H₈), 1.42 – 1.33 (m, 11H, H₃ and H₄ and H₅ and H₆ and H₇ and H₈).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 143.5 (s, C_qArSO₂), 137.0 (s, C_qArMe), 129.8 (d, 2CH_{Ar}), 127.2 (d, 2CH_{Ar}), 78.5 (t, C₁), 76.9 (d, C₉), 47.0 (t, C₁₀), 44.1 (s, C₂), 41.0 (t, C₈), 36.6 (t, C₃ or C₄ or C₅ or C₆ or C₇), 35.5 (t, C₃ or C₄ or C₅ or C₆ or C₇), 26.0 (t, C₃ or C₄ or C₅ or C₆ or C₇), 24.1 (t, C₃ or C₄ or C₅ or C₆ or C₇), 23.5 (t, C₃ or C₄ or C₅ or C₆ or C₇), 21.6 (q, ArCH₃).

MS (EI) *m/z*: 168 [(M-Ts)⁺, 1], 155 [(Ts)⁺, 3], 140 (10), 139 [(M-CH₂NHTs)⁺, 100], 138 (6), 121 (33), 95 (52), 93 (16), 91 (24), 81 (5), 79 (11), 69 (5), 67 (12), 65 (8), 55 (10).

HRMS (ESI): Calculated for C₁₇H₂₅NO₃SNa [M+Na]⁺ : 346.1447, Found : 346.1445.

***N*-[(8,8-Dimethyl-2,7,9-trioxaspiro[4.5]decan-3-yl)methyl]-4-methylbenzenesulfonamide (2.189)**



$C_{17}H_{25}NO_5S$
 $M = 355,45 \text{ g/mol}$

Prepared from **2.145** (50.4 mg, 0.142 mmol) following general rhodium(III)-catalyzed oxyamination procedure F. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt = 8:2 to 5:5) yielded **2.189** as a yellow oil (10.0 mg, 0.028 mmol, 20%).

IR: ν 3261, 2993, 2928, 2868, 1736, 1600, 1456, 1387, 1375, 1332, 1250, 1203, 1162, 1090, 1067, 1042 cm^{-1} .

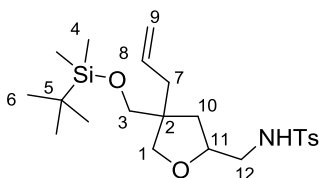
^1H NMR (400 MHz, C_6D_6): δ 7.74 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 2H, H_{Ar}), 6.80 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 2H, H_{Ar}), 4.90 (t, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 1H, NH), 3.79 (d_{ABsyst}, $J = 9.1 \text{ Hz}$, 1H, H_1), 3.58 – 3.48 (m, 2H, H_1 and H_7), 3.41 – 3.29 (m, 4H, H_3), 2.95 (ddd_{ABsyst}, $J = 12.9, 7.0, 3.7 \text{ Hz}$, 1H, H_8), 2.71 (dt_{appABsyst}, $J = 12.6, 6.0 \text{ Hz}$, 1H, H_8), 1.90 (s, 3H, ArCH₃), 1.34 (s, 3H, H_5), 1.25 (s, 3H, H_5), 1.09 (dd_{ABsyst}, $J = 13.1, 7.0 \text{ Hz}$, 1H, H_6), 0.91 (dd_{ABsyst}, $J = 13.4, 8.2 \text{ Hz}$, 1H, H_6).

^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6): δ 142.8 (s, $C_{Ar}SO_2$), 138.6 (s, $C_{Ar}Me$), 129.7 (d, 2 C_{Ar}), 127.4 (d, 2 C_{Ar}), 97.9 (s, C_4), 77.0 (t, C_1), 74.9 (d, C_7), 67.1 (t, C_3), 66.9 (t, C_3), 46.8 (t, C_8), 43.2 (s, C_2), 35.1 (t, C_6), 26.9 (q, C_5), 21.1 (q, ArCH₃), 20.9 (q, C_5).

MS (EI) m/z : 340 [(M-Me)⁺, 7], 200 [(M-Ts)⁺, 4], 172 (5), 171 [(M-CH₂NHTs)⁺, 50], 154 (11), 114 (7), 113 (100), 95 (5), 91 (34), 83 (42), 82 (14), 81 (5), 69 (17), 67 (13), 65 (10), 56 (6), 57 (8), 55 (18).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{17}H_{25}NO_5SNa$ [M+Na]⁺ : 378.1346, Found : 378.1347.

***Cis* and *trans* N-[-(4-Allyl-4-*tert*-butyldimethylsilyloxymethyltetrahydrofuran-2-yl)methyl]-4-methylbenzenesulfonamide (**2.190**)**



2.190 α /2.190 β = (1:1)

$C_{22}H_{37}NO_4SSi$
 $M = 439,69 \text{ g/mol}$

Prepared from **2.168** (51.1 mg, 0.116 mmol) following general rhodium(III)-catalyzed oxyamination procedure F. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt = 8:2 to 6:4) yielded **2.190** as a yellowish oil (32.1 mg, 0.073 mmol, 63%). A 1:1 mixture of diastereoisomers was obtained.

IR: ν 3273, 2953, 2928, 2856, 1725, 1640, 1599, 1462, 1440, 1387, 1361, 1330, 1252, 1160, 1093, 1006 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.74 – 7.71 (m, 4H, $\text{H}_{\text{Ar}\alpha}$ and $\text{H}_{\text{Ar}\beta}$), 7.31 – 7.28 (m, 4H, $\text{H}_{\text{Ar}\alpha}$ and $\text{H}_{\text{Ar}\beta}$), 5.77 – 5.62 (m, 2H, $\text{H}_{8\alpha}$ and $\text{H}_{8\beta}$), 5.07 – 5.01 (m, 4H, $\text{H}_{9\alpha}$ and $\text{H}_{9\beta}$), 4.88 (t_{app} , $J = 5.9$ Hz, 1H, NH_α or NH_β), 4.86 (t_{app} , $J = 5.9$ Hz, 2H, NH_α or NH_β), 3.96 (dtdd, $J = 8.5, 7.0, 3.4, 1.7$ Hz, 2H, $\text{H}_{11\alpha}$ and $\text{H}_{11\beta}$), 3.66 (d_{ABsyst} , $J = 8.8$ Hz, 1H, $\text{H}_{1\alpha}$ or $\text{H}_{1\beta}$ or $\text{H}_{3\alpha}$ or $\text{H}_{3\beta}$), 3.58 (d_{ABsyst} , $J = 8.8$ Hz, 1H, $\text{H}_{1\alpha}$ or $\text{H}_{1\beta}$ or $\text{H}_{3\alpha}$ or $\text{H}_{3\beta}$), 3.46 (d_{ABsyst} , $J = 8.8$ Hz, 1H, $\text{H}_{1\alpha}$ or $\text{H}_{1\beta}$ or $\text{H}_{3\alpha}$ or $\text{H}_{3\beta}$), 3.40 (s, 0.5 x 1H, $\text{H}_{1\alpha}$ or $\text{H}_{1\beta}$ or $\text{H}_{3\alpha}$ or $\text{H}_{3\beta}$), 3.38 (s, 2.5 x 1H, $\text{H}_{1\alpha}$ and/or $\text{H}_{1\beta}$ and/or $\text{H}_{3\alpha}$ and/or $\text{H}_{3\beta}$), 3.35 (s, 2H, $\text{H}_{1\alpha}$ or $\text{H}_{1\beta}$ or $\text{H}_{3\alpha}$ or $\text{H}_{3\beta}$), 3.10 (dddd, $J = 12.7, 7.2, 3.5, 1.2$ Hz, 2H, $\text{H}_{12\alpha}$ and/or $\text{H}_{12\beta}$), 2.88 (dddd, $J = 12.4, 9.6, 6.8, 5.3$ Hz, 2H, $\text{H}_{12\alpha}$ and/or $\text{H}_{12\beta}$), 2.41 (s, 6H, $\text{ArCH}_{3\alpha}$ and $\text{ArCH}_{3\beta}$), 2.25 – 2.10 (m, 4H, $\text{H}_{7\alpha}$ and $\text{H}_{7\beta}$), 1.78 – 1.68 (m, 2H, $\text{H}_{10\alpha}$ and/or $\text{H}_{10\beta}$), 1.43 – 1.32 (m, 2H, $\text{H}_{10\alpha}$ and/or $\text{H}_{10\beta}$), 0.86 (d, $J = 4.3$ Hz, 18H, $\text{H}_{6\alpha}$ and $\text{H}_{6\beta}$), 0.01 (dd, $J = 3.4, 1.5$ Hz, 12H, $\text{H}_{4\alpha}$ and $\text{H}_{4\beta}$).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 143.5 (s, $\text{Cq}_{\text{Ar}\alpha}\text{SO}_2$, $\text{Cq}_{\text{Ar}\beta}\text{SO}_2$), 137.0 (s, $\text{Cq}_{\text{Ar}\alpha}\text{Me}$, $\text{Cq}_{\text{Ar}\beta}\text{Me}$), 134.5 (d, $\text{C}_{8\alpha}$, $\text{C}_{8\beta}$), 129.8 (d, $2\text{CH}_{\text{Ar}\alpha}$, $2\text{CH}_{\text{Ar}\beta}$), 127.2 (d, $2\text{CH}_{\text{Ar}\alpha}$, $2\text{CH}_{\text{Ar}\beta}$), 118.14 (t, $\text{C}_{9\alpha}$ or $\text{C}_{9\beta}$), 118.10 (t, $\text{C}_{9\alpha}$ or $\text{C}_{9\beta}$), 77.4 (d, $\text{C}_{11\alpha}$ or $\text{C}_{11\beta}$), 77.3 (d, $\text{C}_{11\alpha}$ or $\text{C}_{11\beta}$), 74.9 (t, $\text{C}_{1\alpha}$ or $\text{C}_{3\alpha}$ or $\text{C}_{1\beta}$ or $\text{C}_{3\beta}$), 74.5 (t, $\text{C}_{1\alpha}$ or $\text{C}_{3\alpha}$ or $\text{C}_{1\beta}$ or $\text{C}_{3\beta}$), 66.6 (t, $\text{C}_{1\alpha}$ or $\text{C}_{3\alpha}$ or $\text{C}_{1\beta}$ or $\text{C}_{3\beta}$), 65.9 (t, $\text{C}_{1\alpha}$ or $\text{C}_{3\alpha}$ or $\text{C}_{1\beta}$ or $\text{C}_{3\beta}$), 48.9 (s, $\text{C}_{2\alpha}$ or $\text{C}_{2\beta}$), 48.8 (s, $\text{C}_{2\alpha}$ or $\text{C}_{2\beta}$), 46.9 (t, $\text{C}_{12\alpha}$ or $\text{C}_{12\beta}$), 46.8 (t, $\text{C}_{12\alpha}$ or $\text{C}_{12\beta}$), 39.5 (t, $\text{C}_{7\alpha}$ or $\text{C}_{7\beta}$), 39.1 (t, $\text{C}_{7\alpha}$ or $\text{C}_{7\beta}$), 36.5 (t, $\text{C}_{10\alpha}$ or $\text{C}_{10\beta}$), 36.1 (t, $\text{C}_{10\alpha}$ or $\text{C}_{10\beta}$), 25.9 (q, $3\text{C}_{6\alpha}$, $3\text{C}_{6\beta}$), 21.6 (q, $\text{ArC}_{\text{Ar}\alpha}\text{H}_3$, $\text{ArC}_{\text{Ar}\beta}\text{H}_3$), 18.3 (s, $\text{C}_{5\alpha}$, $\text{C}_{5\beta}$), -5.5 (q, $2\text{C}_{4\alpha}$, $2\text{C}_{4\beta}$).

MS (EI) m/z : (α isomer) 382 [$(\text{M}-t\text{-Bu})^+$, 21], 255 [$(\text{M}-\text{CH}_2\text{NHTs})^+$, 21], 184 (18), 155 [$(\text{Ts})^+$, 46], 152 (11), 139 (12), 125 (10), 123 (94), 122 (11), 119 (25), 109 (11), 107 (16), 105 (32), 101 (10), 95 (31), 93 (26), 92 (12), 91 (98), 89 (20), 81 (49), 80 (10), 79 (69), 77 (16), 75 (100), 73 (65), 69 (74), 67 (74), 65 (20), 59 (23), 57 (21), 56 (10), 55 (18); (β isomer) 382 [$(\text{M}-t\text{-Bu})^+$, 17], 255 [$(\text{M}-\text{CH}_2\text{NHTs})^+$, 23], 211 (11), 184 (17), 155 [$(\text{Ts})^+$, 41], 139 (10), 124 (11), 123 (100), 122 (10), 119 (24), 107 (14), 105 (30), 95 (33), 93 (26), 92 (11), 91 (84), 89 (19), 81 (46), 79 (66), 77 (13), 75 (83), 73 (58), 69 (13), 67 (75), 65 (16), 59 (21), 57 (17), 56 (13), 55 (17).

HRMS (ESI): Calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{37}\text{NO}_4\text{SiH}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 440.2285, Found : 440.2282.

Cis and trans N-[-4-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-4-methyltetrahydrofuran-2-yl]methyl]-4-methylbenzenesulfonamide (2.191)

C₁₉H₃₃NO₄SSi
M = 399,62 g/mol

Prepared from **2.177** (50.3 mg, 0.126 mmol) following general rhodium(III)-catalyzed oxyamination procedure F. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt = 8:2 to 6:4) yielded **2.191** as an orange oil (26.8 mg, 0.067 mmol, 54%). A 2:1 mixture of diastéréoisomers was obtained, the structure of the major isomer was elucidated by NOESY experiment.

IR: ν (major isomer) 3278, 2956, 2930, 2887, 2858, 1753, 1601, 1497, 1463, 1379, 1362, 1332, 1290, 1256, 1162, 1097, 1044, 1008 cm⁻¹.

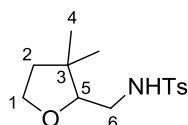
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (major isomer) δ 7.74 – 7.72 (m, 2H, H_{Ar}), 7.31 – 7.29 (m, 2H, H_{Ar}), 4.79 (t, J = 6.3 Hz, 1H, NH), 4.19 (dtd, J = 10.2, 5.6, 3.5 Hz, 1H, H₈), 3.67 (dd_{ABsyst}, J = 8.9, 1.1 Hz, 1H, H₁), 3.55 (d_{ABsyst}, J = 8.8 Hz, 1H, H₁), 3.15 (ddd_{ABsyst}, J = 12.7, 6.2, 3.6 Hz, 1H, H₉), 2.95 (ddd_{ABsyst}, J = 12.8, 6.5, 5.6 Hz, 1H, H₉), 2.42 (s, 3H, ArCH₃), 1.91 (ddd_{ABsyst}, J = 12.6, 5.8, 1.1 Hz, 1H, H₇), 1.63 (dd_{ABsyst}, J = 12.6, 10.1 Hz, 1H, H₇), 1.35 (s, 3H, H₃), 0.83 (d, J = 1.1 Hz, 9H, H₆), 0.06 (s, 6H, H₄).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): (major isomer) δ 143.5 (s, C_{qAr}SO₂), 137.0 (s, C_{qAr}Me), 129.9 (d, 2CH_{Ar}), 127.2 (d, 2CH_{Ar}), 81.1 (s, C₂), 80.5 (d, C₈), 77.3 (t, C₁), 46.5 (t, C₉), 44.6 (t, C₇), 25.7 (q, 3C₆), 25.3 (q, C₃), 21.7 (q, ArCH₃), 18.0 (s, C₅), -2.4 (q, C₄), -2.6 (q, C₄).

MS (EI) m/z : (major isomer) 342 [(M-*t*-Bu)⁺, 4], 215 [(M-CH₂NHTs)⁺, 6], 155 [(Ts)⁺, 10], 132 (11), 131 (100), 91 (28), 83 (20), 75 (53), 73 (47).

HRMS (ESI): (major isomer) Calculated for C₁₉H₃₃NO₄SSiNa [M+Na]⁺ : 422.1792, Found : 422.1794.

N-[(3,3-dimethyltetrahydrofuran-2-yl)methyl]-4-methylbenzenesulfonamide (2.192)



C₁₄H₂₁NO₃S
M = 283,39 g/mol

Prepared from **2.43** (50.4 mg, 0.178 mmol) following general rhodium(III)-catalyzed oxyamination procedure **F**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt = 9:1 to 7:3) yielded **2.192** as a yellowish oil (34.5 mg, 0.125 mmol, 70%).

IR: ν 3272, 2958, 2930, 2873, 1599, 1495, 1466, 1370, 1328, 1290, 1157, 1075, 1018, 1001 cm⁻¹.

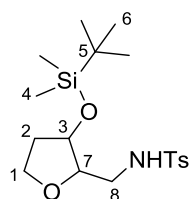
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.75 – 7.72 (m, 2H, H_{Ar}), 7.32 – 7.28 (m, 2H, H_{Ar}), 4.84 (dd, J = 9.1, 2.8 Hz, 1H, NH), 3.80 – 3.72 (m, 2H, H₁), 3.40 (dd, J = 9.4, 2.9 Hz, 1H, H₅), 3.08 (ddd, J = 12.1, 9.1, 2.9 Hz, 1H, H₆), 2.74 (ddd, J = 12.2, 9.4, 2.8 Hz, 1H, H₆), 2.42 (s, 3H, ArCH₃), 1.75 – 1.62 (m, 2H, H₂), 1.03 (s, 3H, H₄), 0.88 (s, 3H, H₄).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 143.4 (s, C_{qAr}SO₂), 136.9 (s, C_{qAr}Me), 129.8 (d, 2CH_{Ar}), 127.2 (d, 2CH_{Ar}), 84.9 (t, C₁), 66.0 (d, C₅), 44.2 (t, C₆), 41.0 (t, C₂), 40.3 (s, C₃), 26.1 (q, C₄), 21.7 (q, C₄), 21.6 (q, ArCH₃).

MS (EI) m/z : 155 [(Ts)⁺, 4], 100 (7), 99 [(M-CH₂NHTs)⁺, 100], 91 (19), 65 (10), 55 (10).

HRMS (ESI): Calculated for C₁₄H₂₁NO₃SNa [M+Na]⁺ : 306.1134, Found : 306.1131.

***N*-{[-3-*tert*-Butyldimethylsilyloxytetrahydrofuran-2-yl]methyl}-4-methylbenzenesulfonamide
(**2.193**)**



C₁₈H₃₁NO₄SSi
M = 385.59 g/mol

Prepared from **2.169** (50.8 mg, 0.132 mmol) following general rhodium(III)-catalyzed oxyamination procedure **F**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 9:1 to

6:4) yielded **2.193** as a colorless oil (6.56 mg, 0.017 mmol, 13%). A mixture of diastereoisomers were obtained. The proportions of the two diastereoisomers and the stereochemistry of the major product could not be determined.

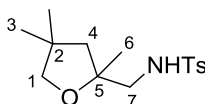
IR: ν (mixture of diastereoisomers) 3268, 2954, 2928, 2857, 1717, 1599, 1495, 1462, 1331, 1257, 1186, 1161, 1094, 1054, 1019 cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (major isomer) 7.74 – 7.72 (m, 2H, H_{Ar}), 7.30 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, H_{Ar}), 4.67 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H, NH), 4.13 (m, 1H, H_7), 3.86 (m, 2H, H_1), 3.63 (m, 1H, H_3), 3.07 (m, 1H, H_8), 2.97 (m, 1H, H_8), 2.42 (s, 3H, ArCH_3), 2.04 – 1.95 (m, 1H, H_2), 1.82 – 1.75 (m, 1H, H_2), 0.86 (s, 9H, H_6), 0.04 (s, 6H, H_4).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ (major isomer) 143.6 (s, $\text{C}_{\text{qArSO}_2}$), 136.7 (C_{qArMe}), 129.9 (d, 2CH_{Ar}), 127.3 (d, 2CH_{Ar}), 84.1 (d, C_7), 76.0 (d, C_3), 37.4 (t, C_1), 44.6 (t, C_8), 35.9 (t, C_2), 25.9 (q, 3C_6), 21.7 (q, ArCH_3), 18.0 (s, C_5), -4.5 (q, C_4), -4.7 (q, C_4).

MS (EI) m/z : (major isomer) 370 [(M-Me) $^+$, 1], 329 (12), 328 [(M-*t*-Bu) $^+$, 54], 230 [(M-Ts) $^+$, 10], 184 (12), 157 (18), 155 [(Ts) $^+$, 36], 149 (14), 145 (11), 139 (10), 131 [(OTBS) $^+$, 39], 115 [(TBS) $^+$, 23], 101 (11), 91 (70), 89 (11), 77 (10), 75 (100), 74 (11), 73 (99), 70 (23), 65 (18), 59 (19), 57 (12).

4-Methyl-*N*-[(2,4,4-trimethyltetrahydrofuran-2-yl)methyl]benzenesulfonamide (**2.194**)



$\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{S}$
 $M = 297,41$ g/mol

Prepared from **2.86** (50.2 mg, 0.167 mmol) following general rhodium(III)-catalyzed oxyamination procedure F. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt = 9:1 to 7:3) yielded **2.194** as a yellowish oil (38.7 mg, 0.130 mmol, 78%).

IR: ν 3275, 2958, 2870, 2256, 1599, 1495, 1451, 1381, 1329, 1159, 1091, 1040 cm^{-1} .

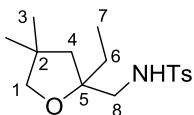
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.75 – 7.72 (m, 2H, H_{Ar}), 7.31 – 7.28 (m, 2H, H_{Ar}), 5.28 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H, NH), 3.48 (d_{ABsyst} , $J = 8.5$ Hz, 1H, H_1), 3.37 (d_{ABsyst} , $J = 8.5$ Hz, 1H, H_1), 2.93 – 2.84 (m, 2H, H_7), 2.41 (s, 3H, ArCH_3), 1.72 (d_{ABsyst} , $J = 12.8$ Hz, 1H, H_4), 1.53 (d_{ABsyst} , $J = 12.8$ Hz, 1H, H_4), 1.23 (s, 3H, H_6), 1.11 (s, 3H, H_3), 1.23 (s, 3H, H_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 143.2 (s, $\text{C}_{\text{qArSO}_2}$), 137.1 (s, C_{qArMe}), 129.6 (d, 2CH_{Ar}), 127.0 (d, 2CH_{Ar}), 82.6 (s, C_5), 79.3 (t, C_1), 51.1 (t, C_7), 49.5 (t, C_4), 40.3 (s, C_2), 27.7 (q, C_3), 27.1 (q, C_3), 25.1 (q, C_6), 21.5 (q, ArCH_3).

MS (EI) m/z : 155 [(Ts)⁺, 3], 114 (8), 113 [(M-CH₂NHTs)⁺, 100], 91 (20), 65 (9), 55 (5)

HRMS (ESI): Calculated for C₁₅H₂₃NO₃SNa [M+Na]⁺ : 320.1291, Found : 320.1286.

***N*-[(2-Ethyl-4,4-dimethyltetrahydrofuran-2-yl)methyl]-4-methylbenzenesulfonamide (2.195)**



C₁₆H₂₅NO₃S
M = 311,44 g/mol

Prepared from **2.88** (50.3 mg, 0.162 mmol) following general rhodium(III)-catalyzed oxyamination procedure F. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt = 9:1 to 7:3) yielded **2.195** as a yellow oil (26.8 mg, 0.086 mmol, 53%).

IR: ν 3278, 2960, 2929, 2871, 1733, 1601, 1497, 1462, 1333, 1308, 1292, 1187, 1162, 1094, 1051, 1022 cm⁻¹.

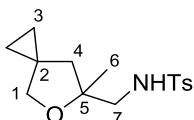
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.75 – 7.72 (m, 2H, H_{Ar}), 7.31 – 7.29 (m, 2H, H_{Ar}), 4.71 (dd, J = 7.6, 5.0 Hz, 1H, NH), 3.44 (d_{ABsyst}, J = 8.6 Hz, 1H, H₁), 3.33 (d_{ABsyst}, J = 8.6 Hz, 1H, H₁), 2.92 (dd_{ABsyst}, J = 12.2, 7.5 Hz, 1H, H₈), 2.85 (dd_{ABsyst}, J = 12.1, 5.0 Hz, 1H, H₈), 2.42 (s, 3H, ArCH₃), 1.70 – 1.47 (m, 4H, H₄ and H₆), 1.08 (s, 3H, H₃), 1.02 (s, 3H, H₃), 0.78 (t, J = 7.5 Hz, 3H, H₇).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 143.4 (s, C_{qAr}SO₂), 136.9 (s, C_{qAr}Me), 129.8 (d, 2CH_{Ar}), 127.2 (d, 2CH_{Ar}), 85.5 (s, C₅), 79.2 (t, C₁), 47.9 (t, C₈), 47.4 (t, C₄), 40.2 (s, C₂), 30.0 (t, C₆), 28.1 (s, C₃), 27.5 (s, C₃), 21.7 (q, ArCH₃), 8.7 (q, C₇).

MS (EI) m/z : 155 [(Ts)⁺, 2], 128 (6), 127 [(M-CH₂NHTs)⁺, 76], 91 (17), 65 (7), 57 (100).

HRMS (ESI): Calculated for C₁₆H₂₅NO₃SNa [M+Na]⁺ : 334.1447, Found : 334.1442.

4-Methyl-*N*-[(6-methyl-5-oxaspiro[2.4]heptan-6-yl)methyl]benzenesulfonamide (2.200)



C₁₅H₂₁NO₃S
M = 295.40 g/mol

Prepared from **2.86** (50.5 mg, 0.171 mmol) following general rhodium(III)-catalyzed oxyamination procedure F. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt = 9:1 to 7:3) yielded **2.200** as a colorless oil (10.0 mg, 0.034 mmol, 20%).

IR: ν 3276, 2923, 2854, 1735, 1599, 1495, 1450, 1379, 1329, 1261, 1160, 1092, 1027 cm^{-1} .

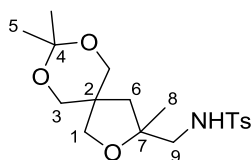
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.75 – 7.72 (m, 2H, H_{Ar}), 7.32 – 7.29 (m, 2H, H_{Ar}), 4.77 (t_{app}, $J = 6.3$ Hz, 1H, NH), 3.67 (d_{ABsyst}, $J = 8.0$ Hz, 1H, H_1), 3.58 (d_{ABsyst}, $J = 8.0$ Hz, 1H, H_1), 3.04 (dd_{ABsyst}, $J = 12.1$, 7.0 Hz, 1H, H_7), 2.91 (dd_{ABsyst}, $J = 12.1$, 5.6 Hz, 1H, H_7), 2.43 (s, 3H, ArCH_3), 2.02 (d_{ABsyst}, $J = 12.4$ Hz, 1H, H_4), 1.63 (d_{ABsyst}, $J = 12.4$ Hz, 1H, H_4), 1.26 (s, 3H, H_6), 0.48 – 0.67 (m, 4H, H_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 143.5 (s, $\text{C}_{\text{qArSO}_2}$), 137.0 (s, C_{qArMe}), 129.8 (d, 2 CH_{Ar}), 127.2 (d, 2 CH_{Ar}), 82.8 (s, C_5), 75.0 (t, C_1), 50.9 (t, C_7), 43.5 (t, C_4), 29.8 (q, ArCH_3), 22.7 (s, C_2), 21.7 (q, C_6), 11.1 (t, C_3), 10.5 (t, C_3).

MS (EI) m/z : 155 [(Ts)⁺, 5], 111 [(M-CH₂NHTs)⁺, 100], 91 [(PhCH₂)⁺, 17].

HRMS (ESI): Calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{SH}$ [M+H]⁺ : 296.1315, Found : 296.1313.

4-Methyl-*N*-[(3,8,8-trimethyl-2,7,9-trioxaspiro[4.5]decan-3-yl)methyl]benzenesulfonamide (**2.201**)



$\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_5\text{S}$
M = 369,48 g/mol

Prepared from **2.146** (50.3 mg, 0.136 mmol) following general rhodium(III)-catalyzed oxyamination procedure F. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt = 8:2 to 5:5) yielded **2.201** as a colorless oil (26.2 mg, 0.071 mmol, 52%).

IR: ν 3259, 2927, 2865, 1599, 1453, 1384, 1373, 1328, 1290, 1264, 1201, 1158, 1092, 1069, 1031 cm^{-1} .

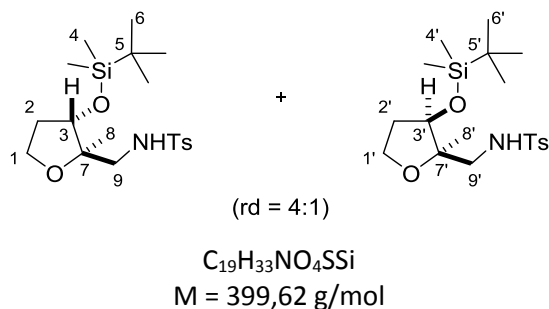
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, C_6D_6): δ 7.83 – 7.80 (m, 2H, H_{Ar}), 6.86 – 6.83 (m, 2H, H_{Ar}), 5.71 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H, NH), 3.91 (d_{ABsyst}, $J = 9.1$ Hz, 1H, H_1), 3.78 (dd_{appABsyst}, $J = 9.2$, 1.1 Hz, 1H, H_1), 3.60 (dd_{appABsyst}, $J = 11.5$, 2.0 Hz, 1H, H_3), 3.53 – 3.49 (m, 2H, H_3), 3.45 (dd_{appABsyst}, $J = 11.3$, 2.0 Hz, 1H, H_3), 2.88 – 2.78 (m, 2H, H_9), 1.92 (s, 3H, ArCH_3), 1.53 (d_{ABsyst}, $J = 13.5$ Hz, 1H, H_6), 1.37 (d_{app}, $J = 0.7$ Hz, 3H, H_5), 1.25 (d_{aap}, $J = 0.7$ Hz, 3H, H_5), 0.96 – 0.92 (m, 4H, 1 H_6 and 3 H_8).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, C_6D_6): δ 142.7 (s, $\text{C}_{\text{qArSO}_2}$), 138.9 (s, C_{qArMe}), 129.8 (d, 2 CH_{Ar}), 127.4 (d, 2 CH_{Ar}), 97.9 (s, C_4), 81.9 (s, C_7), 74.0 (t, C_1), 67.6 (t, C_3), 67.0 (t, C_3), 51.1 (t, C_9), 43.9 (s, C_2), 40.9 (t, C_6), 27.9 (q, C_5), 24.8 (q, ArCH_3), 21.1 (q, C_8), 20.0 (q, C_5).

MS (EI) m/z : 154 [(M-Me)⁺, 4], 199 (10), 186 (10), 185 [(M-CH₂NHTs)⁺, 88], 127 (100), 97 (32), 91 (21), 67 (10).

HRMS (ESI): Calculated for C₁₈H₂₇NO₅Na [M+Na]⁺ : 392.1502, Found : 392.1503.

***Cis* and *trans* N-{-3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-methyltetrahydrofuran-2-yl}methyl}-4-methylbenzenesulfonamide (**2.202**)**



Prepared from **2.170** (50.8 mg, 0.127 mmol) following general rhodium(III)-catalyzed oxyamination procedure F. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt = 9:1 to 6:4) yielded **2.202** as a yellowish oil (29.6 mg, 0.074 mmol, 58%).

IR: ν (mixture of two diastereoisomers) 3276, 2954, 2929, 2885, 2857, 1599, 1495, 1461, 1407, 1331, 1289, 1253, 1160, 1118, 1093, 1059, 1036, 1007 cm⁻¹.

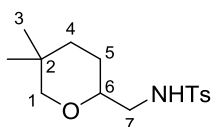
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (major isomer) 7.73 – 7.70 (m, 2H, H_{Ar}), 7.31 – 7.27 (m, 2H, H_{Ar}), 4.66 (m, 1H, NH), 4.21 (t_{app}, J = 6.6 Hz, 1H, H₃), 3.87 (td_{app}, J = 8.3, 5.9 Hz, 1H, H₁), 3.72 (m, 1H, H₁), 2.93 (m, 1H, H₉), 2.77 (dd_{app}AB_{system}, J = 12.0, 4.6 Hz, 1H, H₉), 2.42 (s, 3H, ArCH₃), 2.11 (m, 1H, H₂), 1.84 (ddt_{app}, J = 12.6, 8.1, 6.5 Hz, 1H, H₂), 1.04 (s, 3H, H₈), 0.87 (s, 9H, H₆), 0.07 (s, 3H, H₄), 0.06 (s, 3H, H₄), (minor isomer) 7.73 – 7.70 (m, 2H, H_{Ar'}), 7.31 – 7.27 (m, 2H, H_{Ar'}), 4.82 (t, J = 6.5 Hz, 1H, NH'), 4.02 (dd, J = 6.6, 5.4 Hz, 1H, H_{3'}), 3.72 (m, 2H, H_{1'}), 2.97 – 2.90 (m, 2H, H_{9'}), 2.42 (s, 3H, ArCH_{3'}), 2.11 (m, 1H, H_{2'}), 1.75 (m, 1H, H_{2'}), 1.18 (s, 3H, H_{8'}), 0.84 (s, 9H, H_{6'}), 0.05 (s, 3H, H_{4'}), 0.04 (s, 3H, H_{4'}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (major isomer) 143.5 (s, C_{qAr}SO₂), 136.7 (s, C_{qAr}Me), 129.9 (d, 2CH_{Ar}), 127.2 (d, 2CH_{Ar}), 83.1 (s, C₇), 73.9 (d, C₃), 65.0 (t, C₁), 49.4 (t, C₉), 34.8 (t, C₂), 25.8 (q, 3C₆), 21.7 (q, ArCH₃), 19.0 (q, C₈), 18.0 (s, C₅), -4.6 (q, C₄), -4.9 (q, C₄), (minor isomer) 143.3 (s, C_{qAr}SO₂), 137.1 (s, C_{qAr}Me), 129.7 (d, 2CH_{Ar'}), 127.2 (d, 2CH_{Ar'}), 82.5 (s, C_{7'}), 79.1 (d, C_{3'}), 65.1 (t, C_{1'}), 47.7 (t, C_{9'}), 35.2 (t, C_{2'}), 25.8 (q, 3C_{6'}), 23.2 (q, C_{8'}), 21.7 (q, ArCH_{3'}), 18.0 (s, C_{5'}), -4.5 (q, C_{4'}), -5.0 (q, C_{4'}).

MS (EI) m/z : 342 (19), 228 (6), 216 (8), 215 [(M-CH₂NHTs)⁺, 53], 155 (21), 131 [(OTBS)⁺, 12], 115 [(TBS)⁺, 29], 91 (50), 83 (32), 75 (64), 74 (10), 73 (100), 65 (14), 59 (18), 57 (12).

HRMS (ESI): Calculated for C₂₀H₃₅NO₄SSiNa [M+Na]⁺ : 400.1972, Found : 400.1974.

***N*-[(5,5-dimethyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)methyl]-4-methylbenzenesulfonamide (2.203)**



C₁₅H₂₃NO₃S
M = 297,41 g/mol

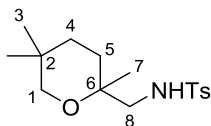
Prepared from **2.115** (50.4 mg, 0.169 mmol) following general rhodium(III)-catalyzed oxyamination procedure F. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt = 9:1 to 8:2) yielded **2.203** as a yellowish oil (10.1 mg, 0.034 mmol, 20%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.71 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.31 – 7.29 (m, 2H, H_{Ar}), 4.87 (dd, J = 8.1, 3.7 Hz, 1H, NH), 3.37 (dd_{ABsystem}, J = 11.1, 2.4 Hz, 1H, H₁), 3.26 (m, 1H, H₆), 3.13 – 3.03 (m, 2H, H₁ and H₇), 2.81 (m, 1H, H₇), 2.42 (s, 3H, ArCH₃), 1.50 – 1.40 (m, 2H, H₄ and/or H₅), 1.36 – 1.22 (m, 2H, H₄ and/or H₅), 0.93 (s, 3H, H₃), 0.78 (s, 3H, H₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 143.4 (s, C_{qAr}SO₂), 137.0 (s, C_{qAr}Me), 129.8 (d, 2CH_{Ar}), 127.2 (d, 2CH_{Ar}), 78.1 (t, C₁), 76.0 (d, C₆), 47.8 (t, C₇), 36.1 (t, C₄), 30.1 (s, C₂), 27.1 (q, C₃), 25.3 (t, C₅), 23.4 (q, C₃), 21.7 (q, ArCH₃).

HRMS (ESI): Calculated for C₁₅H₂₃NO₃SNa [M+Na]⁺ : 320.1291, Found : 320.1287.

4-Methyl-*N*-[(2,5,5-trimethyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)methyl]benzenesulfonamide (2.204)



C₁₆H₂₅NO₃S
M = 311,44 g/mol

Prepared from **2.116** (50.1 mg, 0.161 mmol) following general rhodium(III)-catalyzed oxyamination procedure F. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt = 9:1 to 8:2) yielded **2.204** as a colorless oil (36.7 mg, 0.118 mmol, 73%).

IR: ν 3283, 2949, 2865, 1599, 1495, 1454, 1392, 1328, 1289, 1216, 1183, 1160, 1091, 1062, 1002 cm^{-1} .

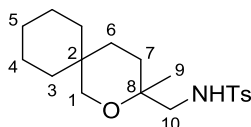
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.75 – 7.72 (m, 2H, H_{Ar}), 7.32 – 7.29 (m, 2H, H_{Ar}), 4.77 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H, NH), 3.23 (d_{ABsyst} , $J = 11.5$ Hz, 1H, H_1), 3.01 – 2.94 (m, 2H, H_1 and H_8), 2.78 (d_{ABsyst} , $J = 11.8, 8.0$ Hz, 1H, H_8), 2.42 (s, 3H, ArCH_3), 1.73 (ddd, $J = 13.5, 10.9, 4.4$ Hz, 1H, H_5), 1.43 (m, 1H, H_4), 1.35 – 1.23 (m, 2H, H_4 and H_5), 1.12 (s, 3H, H_7), 0.88 (s, 3H, H_3), 0.83 (s, 3H, H_3).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 143.4 (s, $\text{C}_{\text{qArSO}_2}$), 137.0 (s, C_{qArMe}), 129.8 (d, 2CH_{Ar}), 127.2 (d, 2CH_{Ar}), 72.1 (s, C_6), 71.6 (t, C_1), 51.3 (t, C_8), 32.5 (t, C_4), 29.6 (s, C_2), 28.4 (t, C_5), 26.3 (q, C_3), 24.3 (q, C_3), 21.6 (q, ArCH_3), 20.6 (q, C_7).

MS (EI) m/z : 155 [$(\text{Ts})^+$, 4], 128 (9), 127 [$(\text{M}-\text{CH}_2\text{NHTs})^+$, 100], 109 (52), 91 (28), 69 (29), 65 (11).

HRMS (ESI): Calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{SNa}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 334.1447, Found : 334.1441.

4-Methyl-*N*-[(3-methyl-2-oxaspiro[5.5]undecan-3-yl)methyl]benzenesulfonamide (**2.205**)



$\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{NO}_3\text{S}$
 $M = 351,51$ g/mol

Prepared from **2.117** (50.2 mg, 0.143 mmol) following general rhodium(III)-catalyzed oxyamination procedure F. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt = 9:1 to 7:3) yielded **2.205** as a colorless oil (39.4 mg, 0.112 mmol, 78%).

IR: ν 3282, 2925, 2855, 2256, 1744, 1599, 1495, 1452, 1403, 1378, 1328, 1288, 1235, 1184, 1160, 1093, 1064, 1020 cm^{-1} .

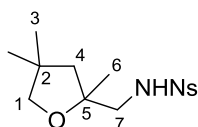
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.73 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.29 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H_{Ar}), 4.79 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H, NH), 3.24 (d_{ABsyst} , $J = 11.7$ Hz, 1H, H_1), 3.16 (dd_{ABsyst} , $J = 11.7, 1.7$ Hz, 1H, H_1), 2.95 (dd_{ABsyst} , $J = 11.9, 6.1$ Hz, 1H, H_{10}), 2.76 (dd_{ABsyst} , $J = 11.9, 6.0$ Hz, 1H, H_{10}), 2.41 (s, 3H, ArCH_3), 1.69 (ddd, $J = 13.6, 11.0, 4.7$ Hz, 1H, H_7), 1.47 (m, 1H, H_6), 1.40 – 1.31 (m, 9H, H_6 and H_3 and/or H_4 and/or H_5), 1.26 – 1.15 (m, 3H, H_7 and H_3 and/or H_4 and/or H_5), 1.10 (s, 3H, H_9).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 143.3 (s, $\text{C}_{\text{qArSO}_2}$), 136.9 (s, C_{qArMe}), 129.7 (d, 2CH_{Ar}), 127.2 (d, 2CH_{Ar}), 72.6 (s, C_8), 70.0 (t, C_1), 51.2 (t, C_{10}), 35.2 (t, C_3 or C_4 or C_5), 32.4 (t, C_6), 31.8 (s, C_2), 29.7 (t, C_3 or C_4 or C_5), 27.6 (t, C_7), 26.8 (t, C_3 or C_4 or C_5), 21.6 (q, ArCH_3), 21.49 (t, C_3 or C_4 or C_5), 21.46 (t, C_3 or C_4 or C_5), 20.8 (q, C_9).

MS (EI) m/z : 168 (12), 167 [(M-CH₂NHTs)⁺, 100], 149 (57), 109 (21), 107 (10), 93 (13), 91 (35), 81 (19), 79 (17), 71 (16), 67 (38), 65 (11), 55 (17).

HRMS (ESI): Calculated for C₁₉H₂₉NO₃SNa [M+Na]⁺ : 374.1760, Found : 374.1761.

4-Nitro-*N*-[(2,4,4-trimethyltetrahydrofuran-2-yl)methyl]benzenesulfonamide (2.207)



C₁₄H₂₀N₂O₅S
M = 328,38 g/mol

Prepared from **2.119** (50.4 mg, 0.153 mmol) following general rhodium(III)-catalyzed oxyamination procedure F. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt = 9:1 to 7:3) yielded **2.207** as a yellowish oil (40.1 mg, 0.122 mmol, 80%).

IR: ν 3285, 3179, 3109, 2962, 2872, 2260, 1608, 1531, 1453, 1405, 1370, 1349, 1312, 1229, 1165, 1131, 1093, 1040 cm⁻¹.

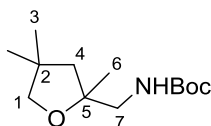
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.37 – 8.33 (m, 2H, H_{Ar}), 8.05 – 8.02 (m, 2H, H_{Ar}), 5.39 (t, J = 6.1 Hz, 1H, NH), 3.48 (d_{ABsyst}, J = 8.6 Hz, 1H, H₁), 3.36 (d_{ABsyst}, J = 8.6 Hz, 1H, H₁), 3.01 – 2.92 (m, 2H, H₇), 1.66 (d_{ABsyst}, J = 13.0 Hz, 1H, H₄), 1.57 (d_{ABsyst}, J = 12.9 Hz, 1H, H₄), 1.22 (s, 3H, H₆), 1.11 (s, 3H, H₃), 1.03 (s, 3H, H₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 150.1 (s, C_{qAr}NO₂), 146.2 (s, C_{qAr}SO₂), 128.3 (d, 2CH_{Ar}), 124.5 (d, 2CH_{Ar}), 82.5 (s, C₅), 79.3 (t, C₁), 51.3 (t, C₇), 49.7 (t, C₄), 40.5 (s, C₂), 27.7 (q, C₃), 27.3 (q, C₃), 25.0 (q, C₆).

MS (EI) m/z : 114 (8), 113 [(M-CH₂NHNS)⁺, 100], 55 (8).

HRMS (ESI): Calculated for C₁₄H₂₀N₂O₅SNa [M+Na]⁺ : 351.0985, Found : 351.0988.

***tert*-Butyl [(2,4,4-trimethyltetrahydrofuran-2-yl)methyl]carbamate (2.208)**



C₁₃H₂₅NO₃
M = 243,35 g/mol

Prepared from **2.121** (50.3 mg, 0.207 mmol) following general rhodium(III)-catalyzed oxyamination procedure F. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt = 9:1 to 7:3) yielded **2.208** as a orange oil (7.5 mg, 0.031 mmol, 15%).

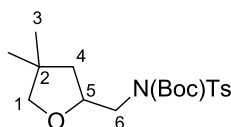
IR: ν 3340, 2964, 2928, 2870, 1714, 1509, 1455, 1391, 1366, 1246, 1168, 1048 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 4.88 (s, 1H, NH), 3.52 (d_{ABsyst} , $J = 8.6$ Hz, 1H, H_1), 3.46 (d_{ABsyst} , $J = 8.6$ Hz, 1H, H_1), 3.15 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H, H_7), 1.65 – 1.52 (m, 2H, H_4), 1.43 (s, 9H, H_{Boc}) 1.22 (s, 3H, H_6), 1.12 (s, 3H, H_3), 1.07 (s, 3H, H_3).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 156.4 (s, C=O), 83.4 (s, C_5 or C_{Boc}), 77.4 (s, C_5 or C_{Boc}), 79.2 (t, C_1), 49.7 (t, C_4), 48.8 (t, C_7), 40.5 (s, C_2), 28.5 (q, $3\text{CH}_{3\text{Boc}}$), 27.9 (q, C_3), 27.4 (q, C_3), 24.9 (q, C_6).

HRMS (ESI): Calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 266.1727, Found : 266.1726.

***tert*-Butyl [(4,4-dimethyltetrahydrofuran-2-yl)methyl](tosyl)carbamate (**2.211**)**



$\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{NO}_5\text{S}$
 $M = 383.50$ g/mol

To a solution of **2.5** (113.4 mg, 0.40 mmol, 1 equiv) and DMAP (14.7 mg, 0.12 mmol, 30 mol %) in MeCN (1.6 mL) at rt was added Boc_2O (169.3 mg, 0.76 mmol, 1.9 equiv). The reaction mixture was stirred at rt for 15 h. The solvent was evaporated *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt 9:1) to afford **2.211** (138.1 mg, 0.36, 89%) as a yellow oil.

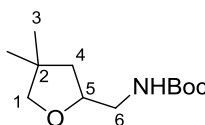
IR: ν 2959, 2870, 1725, 1598, 1456, 1352, 1307, 1284, 1257, 1154, 1088, 1041, 1022 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.88 – 7.86 (m, 2H, H_{Ar}), 7.29 – 7.27 (m, 2H, H_{Ar}), 4.38 (tdd_{app}, $J = 8.1, 7.2, 4.2$ Hz, 1H, H_5), 4.06 (dd_{ABsyst} , $J = 14.5, 8.1$ Hz, 1H, H_6), 3.77 (dd_{ABsyst} , $J = 14.5, 4.2$ Hz, 1H, H_6), 3.56 (d_{ABsyst} , $J = 8.1$ Hz, 1H, H_1), 3.49 (dd_{ABsyst} , $J = 8.1, 0.8$ Hz, 1H, H_1), 2.42 (s, 3H, ArCH_3), 1.84 (ddd_{ABsyst} , $J = 12.5, 7.2, 0.8$ Hz, 1H, H_4), 1.44 (d_{ABsyst} , $J = 12.5, 8.1$ Hz, 1H, H_4), 1.30 (s, 9H, H_{Boc}), 1.12 (s, 3H, H_3), 1.09 (s, 3H, H_3).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 151.2 (s, C=O), 144.0 (s, $\text{C}_{\text{qAr}}\text{SO}_2$), 137.8 (s, $\text{C}_{\text{qAr}}\text{Me}$), 129.3 (d, 2CH_{Ar}), 128.2 (d, 2CH_{Ar}), 84.3 (s, $\text{C}_{\text{q-}t\text{-Bu}}$), 79.6 (t, C_1), 77.3 (d, C_5), 50.2 (t, C_6), 44.3 (t, C_4), 40.0 (s, C_2), 28.0 (q, $3\text{CH}_{3\text{Boc}}$), 26.8 (q, C_3), 26.1 (q, C_3), 21.7 (q, ArCH_3).

HRMS (ESI): Calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{NO}_5\text{SNa}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 406.1659, Found : 406.1662.

tert-Butyl [(4,4-dimethyltetrahydrofuran-2-yl)methyl]carbamate (2.212)



$C_{12}H_{23}NO_3$
M = 229.30 g/mol

To a solution of **2.211** (101.4 mg, 0.26 mmol, 1 equiv) in MeOH (2.6 mL) at rt, in a round bottom flask without a stir bar, was added Mg (63.2 mg, 2.6 mmol, 10 equiv). The reaction mixture was placed in water bath under ultrasounds for 2 h. During that time, the temperature of the bath increased from rt to 45 °C. A saturated aqueous solution of NH_4Cl (5 mL) and Et_2O (5 mL) were added. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O (2 x 5 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt (9:1 to 8:2) to afford **2.212** (48.2 mg, 0.21, 82%) as a colorless oil.

IR: ν 3339, 2959, 2928, 2970, 1714, 1509, 1455, 1391, 1366, 1269, 1249, 1171, 1072 cm^{-1} .

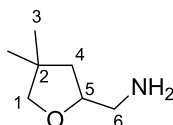
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.90 (s, 1H, NH), 4.09 (m, 1H, H_5), 3.48 ($d_{AB_{Syst}}$, $J = 8.1$ Hz, 1H, H_1), 3.45 ($d_{AB_{Syst}}$, $J = 8.1$ Hz, 1H, H_1), 3.37 (m, 1H, H_6), 3.06 (dt, $J = 13.4, 6.2$ Hz, 1H, H_6), 1.74 ($dd_{AB_{Syst}}$, $J = 12.4, 6.8$ Hz, 1H, H_4), 1.43 (s, 9H, H_{Boc}), 1.38 ($dd_{AB_{Syst}}$, $J = 12.4, 9.4$ Hz, 1H, H_4), 1.08 (s, 6H, H_3).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 156.3 (s, C=O), 80.2 (t, C_1), 79.3 (d, C_5), 78.5 (s, C_{t-Bu}), 44.9 (t, C_6), 43.7 (t, C_4), 39.9 (s, C_2), 28.5 (q, $3CH_3_{Boc}$), 26.6 (q, C_3), 26.5 (q, C_3).

MS (EI) m/z : 172 [(M-t-Bu) $^+$, 2], 156 [(M-Ot-Bu) $^+$, 5], 128 [(M-CO $_2$ t-Bu) $^+$, 1], 113 [(M-NHBoc) $^+$, 3], 112 [(M-BocNH $_2$) $^+$, 30], 99 [(M-CH $_2$ NHBoc) $^+$, 100], 83 (12), 81 (35), 58 (20), 57 [(t-Bu) $^+$, 62], 56 (12), 55 (22).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{12}H_{23}NO_3Na$ [M+Na] $^+$: 252.1570, Found : 252.1571.

(4,4-Dimethyltetrahydrofuran-2-yl)methanamine (2.210)



$C_7H_{15}NO$
M = 129.20 g/mol

To a solution of **2.212** (33.1 mg, 0.14 mmol) in CH₂Cl₂ (0.12 mL) at rt was added TFA (0.12 mL). The reaction mixture was stirred at rt for 0.5 h. The solvents were evaporated *in vacuo*. An aqueous solution of NaOH (6 M, 6 mL) was added dropwise under stirring. The resulting aqueous solution was extracted with Et₂O (3 x 5 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to obtain pure **2.210** (15.4 mg, 0.12 mmol, 83%) as a colorless liquid.

IR: ν 3303, 2957, 2925, 2854, 2280, 1676, 1618, 1465, 1388, 1368, 1330, 1201, 1164, 1131, 1061 cm⁻¹.

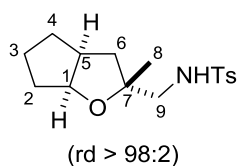
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.02 (m, 1H, H₅), 3.46 (s, 2H, H₁), 2.73 (br s, 2H, H₆), 2.30 (br s, 2H, NH₂), 1.72 (dd_{ABsyst}, $J = 12.2, 6.7$ Hz, 1H, H₄), 1.35 (dd_{ABsyst}, $J = 12.2, 8.8$ Hz, 1H, H₄), 1.08 (s, 3H, H₃), 1.07 (s, 3H, H₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 80.5 (d, C₅), 80.0 (t, C₁), 46.6 (t, C₆), 43.9 (t, C₄), 39.8 (s, C₂), 26.6 (q, C₃), 26.5 (q, C₃).

MS (EI) m/z : 130 [(M+1)⁺, 1], 112 [(M-NH₃)⁺, 2], 99 [(M-ONH₂)⁺, 100], 98 (13), 83 (12), 81 (62), 71 (10), 58 (71), 57 (10), 56 (24), 55 (51).

HRMS (ESI): Calculated for C₇H₁₅NOH [M+H]⁺ : 130.1226, Found : 130.1223.

4-Methyl-N-[[[(2R*,3aS*,6aS*)-2-methylhexahydro-2H-cyclopenta[b]furan-2-yl]methyl]benzenesulfonamide (2.214)



C₁₆H₂₃NO₃S
M = 309,42 g/mol

Prepared from **2.94** (50.3 mg, 0.163 mmol) following general rhodium(III)-catalyzed oxyamination procedure F. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt = 8:2 to 6:4) yielded **2.214** as a colorless oil (48.0 mg, 0.155 mmol, 95%).

IR: ν 3280, 2950, 2867, 2255, 1599, 1495, 1449, 1381, 1328, 1158, 1092, 1068, 1049, 1033 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.74 – 7.71 (m, 2H, H_{Ar}), 7.30 – 7.28 (m, 2H, H_{Ar}), 4.77 (dd, $J = 8.3, 3.8$ Hz, 1H, NH), 4.18 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H, H₁), 2.84 (dd_{ABsyst}, $J = 12.0, 3.8$ Hz, 1H, H₉), 2.77 (dd_{ABsyst}, J

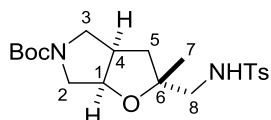
= 12.0, 8.2 Hz, 1H, H₉), 2.62 (m, 1H, H₅), 2.41 (s, 3H, ArCH₃), 2.06 (dd_{ABSystem}, *J* = 13.0, 9.5 Hz, 1H, H₆), 1.73 – 1.68 (m, 1H, H₂ or H₃ or H₄), 1.62 – 1.47 (m, 3H, H₂ and/or H₃ and/or H₄), 1.45 – 1.31 (m, 2H, H₂ and/or H₃ and/or H₄), 1.28 (dd_{ABSystem}, *J* = 13.0, 7.0 Hz, 1H, H₆), 1.19 (s, 3H, H₈).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 143.4 (s, C_qArSO₂), 136.9 (s, C_qArMe), 129.7 (d, 2CH_{Ar}), 127.2 (d, 2CH_{Ar}), 84.5 (d, C₁), 82.8 (s, C₇), 48.9 (t, C₉), 43.9 (t, C₆), 43.3 (d, C₅), 34.2 (t, C₂), 33.4 (t, C₄), 24.0 (q, C₈), 23.3 (t, C₃), 21.6 (q, ArCH₃).

MS (EI) *m/z*: 154 [(M-Ts)⁺, 2], 126 (9), 125 [(M-CH₂NHTs)⁺, 100], 91 (13), 67 (82), 65 (5).

HRMS (ESI): Calculated for C₁₆H₂₃NO₃SNa [M+Na]⁺ : 332.1291, Found : 332.1286.

***tert*-Butyl (2*R**,3*aR**,6*aR**)-2-methyl-2-[[[(4-methylphenyl)sulfonamide]methyl]hexahydro-5H-furo[2,3-*c*]pyrrole-5-carboxylate (2.215)**



(rd > 98:2)

C₂₀H₃₀N₂O₅S
M = 410,53 g/mol

Prepared from **2.182** (50.1 mg, 0.122 mmol) following general rhodium(III)-catalyzed oxyamination procedure F. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt = 8:2 to 4:6) yielded **2.215** as a yellowish oil (15.2 mg, 0.037 mmol, 30%).

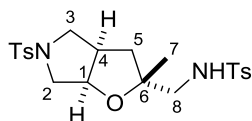
IR: ν 3271, 2975, 2930, 2878, 2250, 1692, 1677, 1599, 1478, 1453, 1408, 1366, 1330, 1290, 1240, 1160, 1118, 1093, 1077, 1020 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.72 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.30 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 4.79 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H, NH), 4.40 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H, H₁), 3.54 – 3.46 (m, 2H, 1H₂ and 1H₃), 3.32 (br s, 2H, 1H₂ and 1H₃), 2.90 – 2.78 (m, 3H, H₄ and 2H₈), 2.42 (s, 3H, ArCH₃), 2.20 (m, 1H, H₅), 1.65 (m, 1H, H₅), 1.43 (s, 9H, H_{Boc}), 1.25 (s, 3H, H₇).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 154.6 (s, C=O), 143.6 (s, C_{Ar}SO₂), 136.9 (s, C_{Ar}Me), 129.9 (d, 2C_{Ar}), 127.1 (d, 2C_{Ar}), 84.5 (s, C₆ or C_{Boc}), 83.5 (d, C₁), 79.7 (s, C₆ or C_{Boc}), 52.8 (t, C₂ or C₃), 51.5 (t, C₂ or C₃), 50.7 (t, C₈), 42.9 (d, C₄), 41.2 (t, C₅), 28.6 (q, 3CH₃_{Boc}), 25.7 (q, C₇), 21.7 (q, ArCH₃).

HRMS (ESI): Calculated for C₂₀H₃₀N₂O₅SNa [M+Na]⁺ : 433.1768, Found : 433.1758.

4-Methyl-*N*-[[[(2*R,3*aR**,6*aR**)-2-methyl-5-tosylhexahydro-2H-furo[2,3-*c*]pyrrol-2-yl]methyl]benzenesulfonamide (2.216)**



(rd > 98:2)

$C_{22}H_{28}N_2O_5S_2$

M = 464,60 g/mol

Prepared from **2.182** (50.6 mg, 0.109 mmol) following general rhodium(III)-catalyzed oxyamination procedure F. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt = 8:2 to 4:6) yielded **2.215** as a yellowish oil (32.1 mg, 0.069 mmol, 63%).

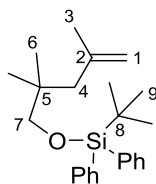
IR: ν 3283, 2975, 2927, 2865, 2256, 1598, 1494, 1450, 1402, 1383, 1333, 1306, 1290, 1185, 1158, 1090, 1026, 1014 cm^{-1} .

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.71 – 7.65 (m, 4H, H_{Ar}), 7.34 – 7.27 (m, 4H, H_{Ar}), 4.64 (t, J = 6.4 Hz, 1H, NH), 4.37 (t_{app} , J = 5.6 Hz, 1H, H_1), 3.41 (d_{ABsyst} , J = 10.9 Hz, 1H, H_3), 3.22 (m, 1H, H_2), 2.90 – 2.73 (m, 5H, H_2 and H_3 and H_4 and H_8), 2.43 (s, 3H, $ArCH_3$), 2.41 (s, 3H, $ArCH_3$), 2.24 (dd_{ABsyst} , J = 13.1, 8.9 Hz, 1H, H_5), 1.63 (dd_{ABsyst} , J = 13.0, 5.3 Hz, 1H, H_5), 1.21 (s, 3H, H_7).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 144.0 (s, $C_{qAr}SO_2$), 143.7 (s, $C_{qAr}SO_2$), 136.9 (s, $C_{qAr}Me$), 132.1 (s, $C_{qAr}Me$), 129.9 (d, $2CH_{Ar}$), 129.8 (d, $2CH_{Ar}$), 128.1 (d, $2CH_{Ar}$), 127.1 (d, $2CH_{Ar}$), 84.9 (s, C_6), 82.6 (d, C_1), 55.2 (t, C_3), 53.9 (t, C_2), 50.3 (t, C_8), 43.5 (d, C_4), 41.4 (t, C_5), 25.0 (q, C_7), 21.67 (q, $ArCH_3$), 21.66 (q, $ArCH_3$).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{22}H_{28}N_2O_5S_2Na$ [$M+Na$] $^+$: 487.1332, Found : 487.1327.

***tert*-Butyldiphenyl[(2,2,4-trimethylpent-4-en-1-yl)oxy]silane (2.231)**



$C_{24}H_{34}OSi$

M = 366,62 g/mol

To a solution of **2.57** (200.0 mg, 1.56 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (8 mL) at rt were added imidazole (209.3 mg, 3.12 mmol, 2 equiv) and TBDPSCI (857.6 mg, 3.12 mmol, 2 equiv). The reaction mixture was stirred at rt for 3 h. A saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ (5 mL) was added, the phases were separated and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (2 x 5 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated

under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (Pentane/Et₂O 98:2) to afford **2.231** (573.7 mg, 1.56 mmol, quant) as a colorless oil.

IR: ν 3072, 3051, 2959, 2931, 2895, 2857, 1957, 1889, 1822, 1641, 1590, 1473, 1428, 1391, 1374, 1361, 1330, 1304, 1261, 1189, 1108, 1087, 1030, 1007 cm⁻¹.

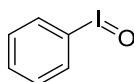
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.69 – 7.66 (m, 4H, H_{Ar}), 7.45 – 7.36 (m, 6H, H_{Ar}), 4.83 (m, 1H, H₁), 4.66 (m, 1H, H₁), 3.34 (s, 2H, H₇), 2.06 (d, J = 0.8 Hz, 2H, H₄), 1.76 (dd, J = 1.5, 0.8 Hz, 3H, H₃), 1.09 (s, 9H, H₉), 0.91 (s, 6H, H₆).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 143.7 (s, C₂), 135.9 (d, 4C_{Ar}), 134.1 (s, 2C_{qAr}), 129.6 (d, 2CH_{Ar}), 127.7 (d, 4CH_{Ar}), 114.1 (t, C₁), 72.6 (t, C₇), 46.3 (t, C₄), 36.7 (s, C₅), 27.1 (q, 3C₉), 25.5 (q, C₃), 24.8 (q, 2C₆), 19.6 (s, C₈).

MS (EI) m/z : 310 (15), 309 [(M-*t*-Bu)⁺, 55], 268 (8), 267 (34), 237 (12), 231 (17), 200 (19), 199 (100), 197 (13), 189 (24), 183 (16), 181 (21), 159 (14), 135 (25), 121 (13), 105 (15), 77 (21), 57 (13), 55 (19).

HRMS (ESI): Calculated for C₂₄H₃₄OSiNa [M+Na]⁺ : 389.2271, Found : 389.2271.

Iodosylbenzene¹⁸⁵



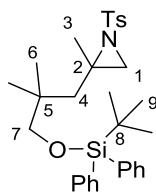
C₆H₅IO
M = 220,01 g/mol

To (diacetoxyiodo)benzene (8.05 g, 25.0 mmol, 1 equiv) was added an aqueous solution of NaOH (3 M, 45 mL, 135.0 mmol, 5.4 equiv) over a period of 10 min. The resulting yellow suspension was stirred at rt for 1.5 h. Water (40 mL) was added and the suspension was vigorously stirred over 1 h. The reaction mixture was filtrated on a Büchner funnel and the obtained solid was washed with water (2 x 100 mL) and with CHCl₃ (100 mL) to afford iodosylbenzene (4.42 g, 20.1 mmol, 80%) as a white solid.

Mp: 210 °C.

2-{3-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]-2,2-dimethylpropyl}-2-methyl-*N*-tosylaziridine (2.232)

¹⁸⁵ Dauban, P.; Saniere, L.; Tarrade, A.; Dodd, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7707–7708.



$C_{31}H_{41}NO_3Si$
 $M = 535,26 \text{ g/mol}$

To a solution of 2.231 (550.2 mg, 1.50 mmol, 1 equiv), p-TsNH₂ (359.5 mg, 2.10 mmol, 1.4 equiv) and Cu(MeCN)₄PF₆ (55.9 mg, 0.15 mmol, 0.1 equiv) in MeCN (3.5 mL), in the presence of 3 Å molecular sieves (1.5 g), at 0 °C, was added iodosylbenzene (462.0 mg, 2.1 mmol, 1.4 equiv). The reaction mixture was stirred from 0 °C to rt for 15 h. The reaction mixture was filtered on a pad of Celite® and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt 9:1) to afford 2.232 (620.9 mg, 1.16 mmol, 77%) as a white solid.

IR: ν 3070, 2957, 2931, 2893, 2857, 1599, 1472, 1428, 1391, 1361, 1321, 1304, 1291, 1184, 1159, 1110, 1089 cm^{-1} .

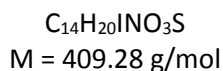
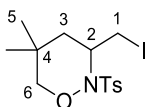
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.87 – 7.84 (m, 2H, H_{ArTs}), 7.74 – 7.70 (m, 4H, H_{ArPh}), 7.49 – 7.40 (m, 6H, H_{ArPh}), 7.32 – 7.30 (m, 2H, H_{ArTs}), 3.48 (d_{ABSystem}, $J = 9.6 \text{ Hz}$, 1H, H₇), 3.40 (d_{ABSystem}, $J = 9.7 \text{ Hz}$, 1H, H₈), 2.59 (s, 1H, H₁), 2.44 (s, 3H, ArCH₃), 2.27 (s, 1H, H₁), 1.87 (d_{ABSystem}, $J = 14.4 \text{ Hz}$, 1H, H₄), 1.79 (s, 3H, H₅), 1.66 (d_{ABSystem}, $J = 14.4 \text{ Hz}$, 1H, H₄), 1.15 (s, 9H, H₉), 1.11 (s, 6H, H₆).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 143.6 (s, C_{qArSO2}), 138.4 (s, C_{qArMe}), 135.7 (d, CH_{Ar}), 133.6 (s, 2C_{qArSi}), 129.7 (d, CH_{Ar}), 129.6 (d, CH_{Ar}), 129.4 (d, CH_{Ar}), 127.7 (d, CH_{Ar}), 127.6 (d, CH_{Ar}), 127.3 (d, CH_{Ar}), 73.0 (t, C₇), 49.9 (s, C₂), 46.4 (t, C₄), 42.5 (t, C₁), 36.6 (s, C₅), 27.0 (q, 3C₉), 25.1 (q, C₆), 24.8 (q, C₆), 21.6 (q, ArCH₃), 21.0 (q, C₃), 19.4 (s, C₈).

HRMS (ESI): Calculated for C₃₁H₄₁NO₃SSiNa [M+Na]⁺ : 558.2469, Found : 558.2457.

Ring expansion of 2-iodomethylated pyrrolidines

3-(Iodomethyl)-5,5-dimethyl-2-tosyl-1,2-oxazinane (3.1)



To a solution of **2.3** (500.0 mg, 1.76 mmol, 1 equiv) in MeCN (17 mL) at rt was added I_2 (1.35 g, 5.29 mmol, 3 equiv). The brown reaction mixture was stirred at rt for 1 h. A saturated aqueous solution of $Na_2S_2O_3$ (20 mL) was added and the resulting aqueous solution was extracted with AcOEt (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with a saturated solution of $Na_2S_2O_3$ (20 mL) and with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (PE/AcOEt 9:1) to afford **3.1** (605.7 mg, 1.48 mmol, 84%) as a white solid.

Mp: 110 °C.

IR: ν 2956, 2871, 1597, 1493, 1456, 1392, 1361, 1340, 1323, 1305, 1293, 1186, 1162, 1117, 1091, 1042, 1012 cm^{-1} .

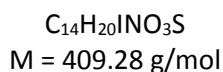
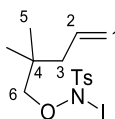
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.84 – 7.81 (m, 2H, H_{Ar}), 7.36 – 7.33 (m, 2H, H_{Ar}), 3.77 (dd_{ABsyst}, J = 10.1, 4.1 Hz, 1H, H_1), 3.61 (dd_{ABsyst}, J = 11.5, 1.0 Hz, 1H, H_6), 3.57 (m, 1H, H_2), 3.55 (d_{ABsyst}, J = 11.5 Hz, 1H, H_6), 3.46 (dd_{ABsyst}, J = 10.1, 9.1 Hz, 1H, H_1), 2.45 (s, 3H, $ArCH_3$), 1.85 (ddd_{ABsyst}, J = 13.8, 4.5, 1.0 Hz, 1H, H_3), 1.79 (dd_{ABsyst}, J = 13.8, 7.0 Hz, 1H, H_3), 0.99 (s, 3H, H_5), 0.87 (s, 3H, H_5).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 144.9 (s, $C_{qAr}SO_2$), 133.2 (s, $C_{qAr}Me$), 129.7 (d, $2CH_{Ar}$), 129.0 (d, $2CH_{Ar}$), 80.7 (t, C_6), 56.2 (d, C_2), 42.1 (t, C_3), 30.4 (s, C_4), 26.2 (q, C_5), 25.9 (q, C_5), 20.8 (q, $ArCH_3$), 7.5 (t, C_1).

MS (EI) m/z : 409 ($M^{+\bullet}$, 6), 282 [$(M-I)^+$, 3], 269 (15), 268 [$(M-CH_2I)^+$, 100], 155 [$(Ts)^+$, 57], 127 [$(I^+$, 31], 96 (20), 91 [$(PhCH_2)^+$, 66], 65 (14), 55 (23).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{14}H_{20}INO_3SNa$ [$M+Na$] $^+$: 432.0101, Found : 432.0099.

N-[(2,2-Dimethylpent-4-en-1-yl)oxy]-*N*-iodo-4-methylbenzenesulfonamide (3.2)



To a solution of **2.3** (100.0 mg, 0.35 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (3.5 mL) at rt was added NIS (87.7 mg, 0.39 mmol, 1.1 equiv). The reaction mixture was stirred at rt for 1 h. A saturated aqueous solution of Na₂S₂O₃ (5 mL) was added, the phases were separated and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (2 x 5 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (PE/AcOEt 9:1) to afford **3.2** (53.2 mg, 0.13 mmol, 36%) as a colorless oil.

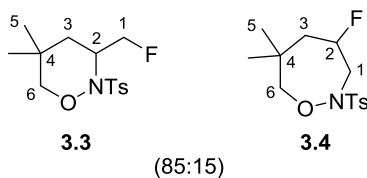
IR: ν 3077, 2967, 2932, 2877, 1730, 1642, 1601, 1497, 1474, 1397, 1361, 1309, 1293, 1213, 1191, 1178, 1122, 1100, 1022 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.80 – 7.77 (m, 2H, H_{Ar}), 7.36 – 7.33 (m, 2H, H_{Ar}), 5.65 (ddt, J = 16.9, 10.2, 7.5 Hz, 1H, H₂), 5.02 – 4.94 (m, 2H, H₁), 3.67 (s, 2H, H₆), 2.45 (s, 3H, ArCH₃), 1.98 (dt_{app}, J = 7.5, 1.1 Hz, 2H, H₃), 0.87 (s, 6H, H₅).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 144.8 (s, C_{qAr}SO₂), 133.7 (d, C₂), 133.1 (s, C_{qAr}Me), 129.9 (d, 2CH_{Ar}), 128.1 (d, 2CH_{Ar}), 118.4 (t, C₁), 77.8 (t, C₆), 42.9 (t, C₃), 34.5 (s, C₄), 23.9 (q, 2C₅), 21.8 (q, ArCH₃).

HRMS (ESI): Calculated for C₁₄H₂₀INO₃SNa [M+Na]⁺ : 432.0101, Found : 432.0102.

3-(Fluoromethyl)-5,5-dimethyl-2-tosyl-1,2-oxazinane (**3.3**) and 4-fluoro-6,6-dimethyl-2-tosyl-1,2-oxazepane (**3.4**)



(85:15)

C₁₄H₂₀FNO₃S
M = 301.38 g/mol

To a solution of **3.1** (50.1 mg, 0.122 mmol, 1 equiv) in toluene in a microwave vial at rt was added vacuum dried AgF (46.4 mg, 0.366 mmol, 3 equiv). The vial was sealed and the reaction mixture was heated and stirred at 100 °C for 5 h. The reaction mixture was allowed to cool down to rt before to be filtrated on a pad of Celite®. The filtrate was concentrated *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt 9:1) to afford a 85:15 mixture of **3.3** and **3.4**, as indicated by ¹H NMR analysis, (26.6 mg, 0.087 mmol, global yield: 71%) as a white solid. Analytical samples of **3.3** and **3.4** could be isolated and characterized.

Characterization of **3.3**:

Mp: 95 °C.

IR: ν 2958, 2924, 1598, 1493, 1460, 1393, 1361, 1307, 1292, 1250, 1187, 1171, 1090, 1017 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.84 – 7.81 (m, 2H, H_{Ar}), 7.35 – 7.33 (m, 2H, H_{Ar}), 4.81 (dddd_{ABSystem}, $J_{\text{H-F}} = 47.2$ Hz, $J = 9.8, 5.7, 1.8$ Hz, 1H, H_1), 4.51 (dddd_{ABSystem}, $J_{\text{H-F}} = 47.2$ Hz, $J = 9.8, 5.9, 1.8$ Hz, 1H, H_1), 3.68 (dd_{ABSystem}, $J = 11.5, 1.2$ Hz, 1H, H_6), 3.67 (m, 1H, H_2), 3.62 (dd_{ABSystem}, $J = 11.5, 1.5$ Hz, 1H, H_6), 2.45 (s, 3H, ArCH_3), 1.73 (m, 1H, H_3), 1.65 (ddd_{ABSystem}, $J = 13.8, 8.1, 1.8$ Hz, 1H, H_3), 0.91 (d, $J_{\text{H-F}} = 1.8$ Hz, 3H, H_5), 0.91 (d, $J_{\text{H-F}} = 1.8$ Hz, 3H, H_5).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 144.8 (s, $\text{Cq}_{\text{Ar}}\text{SO}_2$), 132.9 (s, $\text{Cq}_{\text{Ar}}\text{Me}$), 229.6 (d, 2CH_{Ar}), 129.1 (d, 2CH_{Ar}), 82.5 (t, $J_{\text{C-F}} = 172.2$ Hz, C_1), 81.0 (t, C_6), 55.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 22.1$ Hz, C_2), 38.8 (t, $J_{\text{C-F}} = 5.8$ Hz, C_3), 29.9 (s, C_4), 26.3 (q, C_5), 25.3 (q, C_5), 21.8 (q, ArCH_3).

MS (EI) m/z : 301 ($\text{M}^{+\bullet}$, 7), 268 [($\text{M}-\text{CH}_2$) $^+$, 11], 267 (75), 155 [(Ts) $^+$, 65], 146 [($\text{M}-\text{Ts}$) $^+$, 26], 129 (10), 96 (32), 92 (13), 91 [(PhCH_2) $^+$, 100], 90 (21), 69 (15), 65 (25), 62 (11), 55 (20).

HRMS (ESI): Calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{FNO}_3\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 324.1040, Found : 324.1035.

Characterization of **3.4**:

Mp: 90 °C.

IR: ν 2960, 2927, 2873, 1597, 1494, 1454, 1396, 1358, 1306, 1214, 1186, 1167, 1131, 1091, 1020, 1009 cm^{-1} .

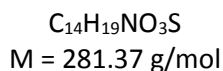
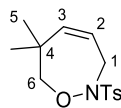
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.77 – 7.75 (m, 2H, H_{Ar}), 7.36 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, H_{Ar}), 5.90 (dm, $J_{\text{H-F}} = 48.3$ Hz, 1H, H_2), 3.79 (d_{ABSystem}, $J = 12.2$ Hz, 1H, H_6), 3.64 (d_{ABSystem}, $J = 12.2$ Hz, 1H, H_6), 3.53 – 3.43 (m, 2H, H_1), 2.45 (m, 3H, ArCH_3), 2.26 (m, 1H, H_3), 1.81 (dddd_{ABSystem}, $J_{\text{H-F}} = 21.0$ Hz, $J = 13.5, 3.2, 1.5$ Hz, 1H, H_3), 0.97 (s, 3H, H_5), 0.93 (s, 3H, H_5).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 145.1 (s, $\text{Cq}_{\text{Ar}}\text{SO}_2$), 130.5 (s, $\text{Cq}_{\text{Ar}}\text{Me}$), 129.8 (d, 2CH_{Ar}), 129.6 (d, 2CH_{Ar}), 88.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 169.3$ Hz, C_2), 86.7 (t, C_6), 56.2 (t, $J_{\text{C-F}} = 34.0$ Hz, C_1), 43.9 (t, $J_{\text{C-F}} = 19.4$ Hz, C_3), 34.4 (s, $J_{\text{C-F}} = 11.2$ Hz, C_4), 27.6 (q, C_5), 25.7 (q, C_5), 21.8 (q, ArCH_3).

MS (EI) m/z : 301 ($\text{M}^{+\bullet}$, 15), 200 (16), 157 (31), 155 [(Ts) $^+$, 89], 146 [($\text{M}-\text{Ts}$) $^+$, 26], 139 (16), 130 (12), 126 (10), 118 (25), 96 (29), 95 (71), 92 (14), 91 [(PhCH_2) $^+$, 100], 81 (12), 73 (19), 65 (25), 55 (27).

HRMS (ESI): Calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{FNO}_3\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 324.1040, Found : 324.1033.

6,6-Dimethyl-2-tosyl-2,3,6,7-tetrahydro-1,2-oxazepine (3.5)



The reaction of **3.1** (1 equiv) with AgF (3 equiv) in dioxane under the conditions described above yielded a 10:90:10 mixture of **3.3**, **3.4** and **3.5** (59%). An analytical sample of **3.5** could be isolated and characterized.

Characterization of **3.5**:

IR: ν 2960, 2927, 2871, 1597, 1494, 1469, 1429, 1407, 1358, 1306, 1291, 1212, 1185, 1168, 1093, 1040, 1016 cm^{-1} .

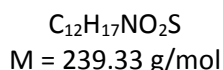
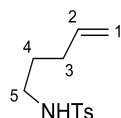
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.80 – 7.77 (m, 2H, H_{Ar}), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H, H_{Ar}), 5.50 – 5.42 (m, 2H, H_2 and H_3), 3.86 (s, 2H, H_6), 3.74 (d, J = 2.7 Hz, 2H, H_1), 2.45 (s, 3H, $ArCH_3$), 0.97 (s, 6H, H_6).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 144.8 (s, $C_{qAr}SO_2$), 140.5 (d, C_2), 131.1 (s, $C_{qAr}Me$), 129.6 (d, $2CH_{Ar}$), 129.5 (d, $2CH_{Ar}$), 120.8 (d, C_3), 85.5 (t, C_6), 51.9 (t, C_1), 39.4 (s, C_4), 26.9 (q, $2C_5$), 21.8 (q, $ArCH_3$).

MS (EI) m/z : 281 ($M^{+\bullet}$, 21), 155 [(Ts) $^+$, 49], 126 [(M-Ts) $^+$, 57], 96 (47), 95 (50), 10 (94), 92 (12), 91 (100), 82 (20), 81 (53), 79 (13), 67 (21), 65 (26), 55 (10), 53 (10).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{14}H_{19}NO_3SNa$ [$M+Na$] $^+$: 304.0978, Found : 304.0972.

4-Methyl-N-(pent-4-en-1-yl)benzenesulfonamide (3.7)



To a solution of pent-4-en-1-ol **3.6** (412.0 mg, 4.79 mmol, 1 equiv), PPh_3 (1.51 g, 5.75 mmol, 1.2 equiv) and *tert*-butyl *N*-[(4-methylphenyl)sulfonyl]carbamate (1.56 g, 5.75 mmol, 1.2 equiv) in THF (20 mL) at 0°C was added dropwise DBAD (1.21 g, 5.27 mmol, 1.1 equiv). The reaction mixture was stirred at 0 °C for 0.5 h and at rt for 1 h. The solvent was evaporated *in vacuo* and the resulting colorless oil was redissolved in CH_2Cl_2 (10 mL). To this solution at rt was added TFA (10 mL). The reaction mixture was stirred at rt for 2.5 h. The solvents were evaporated *in vacuo*

and the resulting colorless oil was redissolved again in CH₂Cl₂ (10 mL). Saturated aqueous NaHCO₃ was slowly added until the pH of the aqueous phase became basic. The phases were separated and the organic phase was extracted with CH₂Cl₂ (10 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt 9:1 to 8:2) to afford **3.7** (1.09 g, 4.55 mmol, 95%) as a colorless oil. The spectral data match those reported in the literature.¹⁸⁶

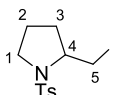
IR: ν 3283, 3078, 2937, 2872, 1643, 1601, 1497, 1428, 1325, 1308, 1187, 1159, 1122, 1096, 1022 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.76 – 7.73 (m, 2H, H_{Ar}), 7.32 – 7.28 (m, 2H, H_{Ar}), 5.69 (ddt, J = 17.0, 10.2, 6.7 Hz, 1H, H₂), 4.98 – 4.92 (m, 2H, H₁), 4.75 (t, J = 6.2 Hz, 1H, NH), 2.93 (td, J = 7.0, 6.2 Hz, 2H, H₅), 2.42 (s, 3H, ArCH₃), 2.06 – 2.00 (td_{app}, J = 7.0, 6.7, 1.5 Hz, 2H, H₃), 1.55 (pent_{app}, J = 7.0 Hz, 2H, H₄).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 143.5 (s, C_{qAr}SO₂), 137.4 (d, C₂), 137.1 (s, C_{qAr}Me), 129.8 (d, 2CH_{Ar}), 127.2 (d, 2CH_{Ar}), 115.6 (t, C₁), 42.7 (t, C₅), 30.8 (t, C₃), 28.8 (t, C₄), 21.6 (q, ArCH₃).

MS (EI) m/z : 184 (25), 155 [(Ts)⁺, 75], 92 (11), 91 [(PhCH₂)⁺, 100], 84 [(M-Ts)⁺, 21], 70 (40), 68 (11), 65 (26),

2-(Iodomethyl)-1-tosylpyrrolidine (**3.8**)



C₁₂H₁₆INO₂S
M = 365.23 g/mol

To a solution of **3.7** (986.5 mg, 4.12 mmol, 1 equiv) in MeCN (35 mL) at rt was added I₂ (3.15 g, 12.4 mmol, 3 equiv). The brown reaction mixture was stirred at rt for 1 h. A saturated aqueous solution of Na₂S₂O₃ (30 mL) was added and the resulting aqueous solution was extracted with AcOEt (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with a saturated solution of Na₂S₂O₃ (30 mL) and with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (PE/CH₂Cl₂ 5:5) to afford **3.8**

¹⁸⁶ White, P. B.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 18594–18597.

(1.33 g, 3.63 mmol, 88%) as a white solid. The spectral data match those reported in the literature.¹⁸⁷

Mp: 110 °C (lit.¹⁸⁷ Mp = 104-106 °C).

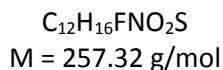
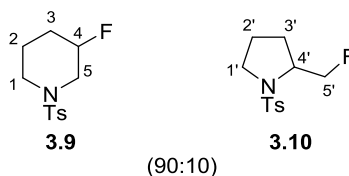
IR: ν 2973, 2872, 1597, 1493, 1448, 1345, 1306, 1290, 1249, 1198, 1158, 1092, 1052 cm^{-1} .

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.74 – 7.71 (m, 2H, H_{Ar}), 7.35 – 7.31 (m, 2H, H_{Ar}), 3.76 – 3.70 (m, 1H, H_4), 3.61 (ddd, $J = 9.7, 3.1, 0.6$ Hz, 1H, H_5), 3.48 (m, 1H, H_1), 3.21 (t_{app} , $J = 9.8$ Hz, 1H, H_5), 3.18 (m, 1H, H_1), 2.43 (s, 3H, ArCH_3), 1.90 – 1.76 (m, 1H, H_2 and 2H_3), 1.57 – 1.48 (m, 1H, H_2).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 143.9 (s, $\text{C}_{\text{qArSO}_2}$), 134.3 (s, C_{qArMe}), 129.9 (d, 2CH_{Ar}), 127.6 (d, 2CH_{Ar}), 60.8 (d, C_4), 50.2 (t, C_1), 32.1 (t, C_3), 224.0 (t, C_2), 21.7 (q, ArCH_3), 11.7 (t, C_5).

MS (EI) m/z : 238 $[(\text{M}-\text{I})^+, 5]$, 225 (13), 224 $[(\text{M}-\text{CH}_2\text{I})^+, 100]$, 155 $[(\text{Ts})^+, 46]$, 91 (76), 65 (16), 55 (11).

3-Fluoro-1-tosylpiperidine (**3.9**) and 2-(fluoromethyl)-1-tosylpyrrolidine (**3.10**)



To a solution of **3.8** (50.0 mg, 0.137 mmol, 1 equiv) in toluene in a microwave vial at rt was added vacuum dried AgF (52.1 mg, 0.411 mmol, 3 equiv). The vial was sealed and the reaction mixture was heated and stirred at 100 °C for 2 h. The reaction mixture was allowed to cool down to rt before to be filtrated on a pad of Celite®. The filtrate was concentrated *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt 9:1 to 8:2) to afford a 90:10 mixture of **3.9** and **3.10**, as indicated by ¹H NMR analysis, (28.8 mg, 0.112 mmol, global yield: 82%) as a white solid. An analytical sample of the major product **3.9** could be isolated and characterized and the spectral data match those reported in the literature.¹⁸⁸ The presence of the minor product **3.10** was assumed on the basis of ¹H NMR signals and MS data from the mixture.

¹⁸⁷ Tseng, C.; Terashima, S.; Yamada, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1977**, *25*, 29–40.

¹⁸⁸ Hugenberg, V.; Fröhlich, R.; Haufe, G. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 5682–5691.

IR: ν (mixture of **3.9** and **3.10**) 2952, 2849, 1598, 1494, 1444, 1342, 1328, 1269, 1227, 1198, 1163, 1135, 1114, 1092, 1060, 1040, 1018 cm^{-1} .

Major product **3.9**:

Mp: 104 °C (lit.¹⁸⁸ Mp = 110 °C).

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.75 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.33 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, H_{Ar}), 4.66 (dt_{app}, $J_{\text{H-F}} = 47.4$ Hz, $J = 7.2, 3.5$ Hz, 1H, H_4), 3.37 (ddd_{ABSystem}, $J_{\text{H-F}} = 18.7$ Hz, $J = 11.8, 3.5$ Hz, 1H, H_5), 3.11 (m, 1H, H_1), 2.99 (dt_{app,ABSystem}, $J_{\text{H-F}} = 7.2$ Hz, $J = 11.8, 7.2$ Hz, 1H, H_5), 2.88 (m, 1H, H_1), 2.43 (s, 3H, ArCH_3), 1.92 – 1.76 (m, 2H, H_2 and H_3), 1.69 – 1.54 (m, 2H, H_2 and H_3).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 143.8 (s, $\text{C}_{\text{qArSO}_2}$), 133.5 (s, C_{qArMe}), 129.9 (d, 2CH_{Ar}), 127.8 (d, 2CH_{Ar}), 86.2 (d, $J_{\text{C-F}} = 176.5$ Hz, C_4), 49.8 (t, $J_{\text{C-F}} = 26.7$ Hz, C_5), 45.9 (t, C_1), 29.5 (t, $J_{\text{C-F}} = 20.0$ Hz, C_3), 21.7 (q, ArCH_3), 21.3 (t, $J_{\text{C-F}} = 6.8$ Hz, C_2).

MS (EI) m/z : 257 ($\text{M}^{+\bullet}$, 23), 155 [$(\text{Ts})^+$, 18], 102 [$(\text{M-Ts})^+$, 100], 92 (11), 91 [$(\text{PhCH}_2)^+$, 51], 65 (16), 55 (22).

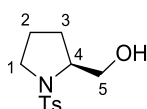
Minor product **3.10**:

Only the following ¹H NMR data could be assigned unambiguously.

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.72 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, H_{Ar}), 4.38 (ddd_{ABSystem}, $J_{\text{H-F}} = 47.6$ Hz, $J = 9.1, 6.9$ Hz, 1H, H_5), 3.80 (m, 1H, H_1).

MS (EI) m/z : 257 ($\text{M}^{+\bullet}$, 1), 225 (12), 224 [$(\text{M-CH}_2\text{F})^+$, 85], 155 [$(\text{Ts})^+$, 63], 91 [$(\text{PhCH}_2)^+$, 100], 65 (21).

(S)-(1-Tosylpyrrolidin-2-yl)methanol [(-)-3.15]



$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}$
M = 255.33 g/mol

To a solution of TsCl (2.08 g, 10.8 mmol, 1.1 equiv) in acetone (25 mL) and water (25 mL) at 0 °C was added dropwise (+)-prolinol (+)-**3.14** (1.03 g, 10.20 mmol, 1 equiv). The reaction mixture was stirred at 0 ° for 15 min and at rt for 24 h. The acetone was evaporated *in vacuo* and the resulting aqueous solution was extracted with AcOEt (3 x 20 mL). The combined organic layers

were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt 8:2 to 5:5) to afford (–)-**3.15** (1.56 g, 6.12 mmol, 60%) as a colorless oil. The spectral data match those reported in the literature.¹⁸⁹

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 87.7$ (c 0.40, CHCl₃) [lit.¹⁹⁰ $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -92.0$ (c 1.00, CHCl₃)].

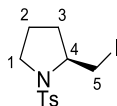
IR: ν 3519, 2955, 2879, 1599, 1496, 1453, 1402, 1340, 1308, 1292, 1201, 1158, 1094, 1046 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.74 – 7.71 (m, 2H, H_{Ar}), 7.34 – 7.31 (m, 2H, H_{Ar}), 3.71 – 3.59 (m, 3H, H₅ and OH), 3.45 (ddd_{ABSystem}, $J = 10.5, 6.6, 5.9$ Hz, 1H, H₁), 3.25 (dt_{app,ABSystem}, $J = 10.5, 7.0$ Hz, 1H, H₁), 2.84 (m, 1H, H₄), 2.43 (s, 3H, ArCH₃), 1.78 (ddt_{ABSystem}, $J = 11.7, 8.3, 6.6$ Hz, 1H, H₂), 1.76 – 1.59 (m, 2H, H₃), 1.44 (m, 1H, H₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 143.9 (s, C_{qAr}SO₂), 134.0 (s, C_{qAr}Me), 129.9 (d, 2CH_{Ar}), 127.7 (d, 2CH_{Ar}), 65.9 (t, C₅), 61.9 (d, C₄), 50.1 (t, C₁), 29.0 (t, C₃), 24.3 (t, C₂), 21.7 (q, ArCH₃).

MS (EI) m/z : 225 (11), 224 [(M-CH₂OH)⁺, 84], 155 [(Ts)⁺, 59], 91 [(PhCH₂)⁺, 100], 65 (19).

(S)-2-(Iodomethyl)-1-tosylpyrrolidine [(–)-**3.8**]



C₁₂H₁₆INO₂S
M = 365.23 g/mol

To a solution of PPh₃ (1.66 g, 6.33 mmol, 1.05 equiv) and imidazole (430.9 mg, 6.33 mmol, 1.05 equiv) in CH₂Cl₂ (15 mL) at 0 °C was slowly added I₂ (1.61 g, 6.33 mmol, 1.05 equiv). After 15 min at 0 °C, a solution of (–)-**3.15** (1.54 g, 6.03 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (3 mL) was added dropwise and the reaction mixture was stirred at rt for 2.5 h. The solvent was almost completely evaporated *in vacuo*. Pentane (100 mL) was added and the mixture was stirred at rt for 10 min before the precipitate was filtered on a pad of Celite®. The filtrate was concentrated under reduced pressure and filtered again with pentane if precipitates appeared to get a yellow oil after concentration. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (PE/AcOEt 8:2 to 5:5) to afford (–)-**3.8** (1.59 g, 4.35 mmol, ee > 99%, 72%) as a white solid.

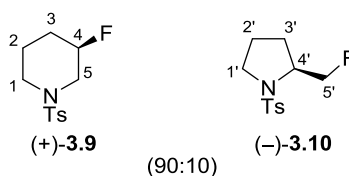
¹⁸⁹ Fuller, P. H.; Kim, J.-W.; Chemler, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17638–17639.

¹⁹⁰ Busson, R.; Vanderhaeghe, H. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4438–4441.

The enantiomeric excess was measured by chiral SFC [OD-H column, CO₂ (supercritical)/MeOH = 97:3, 100 bar, 4 mL/min] with comparison with racemic **3.8**.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 153.2$ (*c* 0.46, CHCl₃) [lit.¹⁸⁷ $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = - 148.0$ (*c* 2.00, benzene)].

(R)-3-Fluoro-1-tosylpiperidine [(+)-3.9] and (S)-2-(fluoromethyl)-1-tosylpyrrolidine [(–)-3.10]



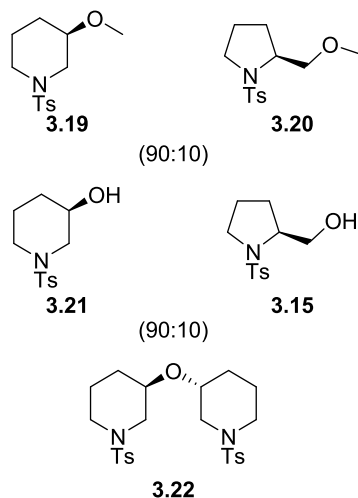
C₁₂H₁₆FNO₂S
M = 257.32 g/mol

To a solution of (–)-**3.8** (50.0 mg, 0.137 mmol, 1 equiv) in toluene in a microwave vial at rt was added vacuum dried AgF (52.1 mg, 0.411 mmol, 3 equiv). The vial was sealed and the reaction mixture was heated and stirred at 100 °C for 2 h. The reaction mixture was allowed to cool down to rt before to be filtrated on a pad of Celite[®]. The filtrate was concentrated *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt 9:1 to 8:2) to afford a 90:10 mixture of (+)-**3.9** (ee > 99%) and (–)-**3.10** (ee > 99%), as indicated by ¹H NMR analysis, (28.8 mg, 0.112 mmol, global yield: 82%) as a white solid. The spectral data were identical of those previously obtained from racemic mixture of **3.9** and **3.10**. Enantiomeric excess of both (+)-**3.9** and (–)-**3.10** were determined by chiral SFC [OD-H column, CO₂ (supercritical)/*i*PrOH = 95:5, 100 bar, 3 mL/min] with comparison with mixture of racemic **3.8** and **3.10**. An analytical sample of (+)-**3.9** was isolated.

Compound (+)-**3.9**:

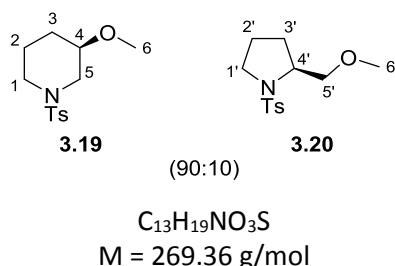
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 11.5$ (*c* 0.27, CHCl₃). [lit.¹⁸⁸ $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 12.6$ (*c* 0.96, CHCl₃)].

(R)-3-Methoxy-1-tosylpiperidine (3.19) and (S)-2-(methoxymethyl)-1-tosylpyrrolidine (3.20)
(R)-1-tosylpiperidin-3-ol (3.21) and (S)-(1-tosylpyrrolidin-2-yl)methanol (3.15)
(3R,3'R)-3,3'-oxybis(1-tosylpiperidine) (3.22)



To a solution of vacuum dried AgSbF_6 (71.8 mg, 0.209 mmol, 1.5 equiv) in CH_2Cl_2 (0.7 mL) at -15°C was added dropwise a solution (–)**3.8** (50.8 mg, 0.139 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (0.1 mL). A white precipitate was immediately formed. After 5 min at -15°C , MeOH (11.1 mg, 0.348 mmol, 2.5 equiv) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at -15°C for 15 min. Water (5 mL) was added, the phases were separated and the aqueous phase was extracted with AcOEt (2 x 5 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt 8:2 to 5:5) to afford a 90:10 mixture of **3.19** and **3.20**, as indicated by ^1H NMR analysis, (16.4 mg, 0.061 mmol, 44%) as a colorless oil, a mixture of **3.21** and **3.15**, as indicated by ^1H NMR analysis, (12.5 mg, 0.049 mmol, 35%) as a colorless oil and **3.22** (7.5 mg, 0.015 mmol, 11%) as a white solid. The major products **3.19**, **3.21** and **3.22** could be fully characterized. The presence of **3.20** and **3.15** are assumed on the basis of ^1H NMR signals and MS analysis from the mixtures.

(R)-3-Methoxy-1-tosylpiperidine (3.19) and (S)-2-(methoxymethyl)-1-tosylpyrrolidine (3.20)



Major product **3.19**:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.64 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.31 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, H_{Ar}), 3.64 (m, 1H, H_5), 3.37 (s, 3H, H_6), 3.42 – 3.30 (m, 2H, H_1 and H_4), 2.44 (m, 1H, H_1), 2.43 (s, 3H, ArCH_3), 1.91 (dd $_{\text{ABsyst}}$, $J = 11.1, 8.6$ Hz, 1H, H_5), 1.90 (dq $_{\text{app}}$, $J = 13.6, 4.6$ Hz, 1H, H_3), 1.79 (dpent $_{\text{app}}$, $J = 13.2, 4.3$ Hz, 1H, H_2), 1.58 (m, 1H, H_2), 1.20 (m, 1H, H_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 143.6 (s, $\text{C}_{\text{qArSO}_2}$), 133.3 (s, C_{qArMe}), 129.7 (d, 2CH_{Ar}), 127.7 (d, 2CH_{Ar}), 74.9 (d, C_4), 56.5 (q, C_6), 49.5 (t, C_5), 46.3 (t, C_1), 29.6 (t, C_3), 22.6 (t, C_2), 21.6 (q, ArCH_3).

MS (EI) m/z : 269 ($\text{M}^{+\bullet}$, 2), 238 [(M-OMe) $^+$, 1], 155 [(Ts) $^+$, 17], 114 [(M-Ts) $^+$, 100], 91 (38), 85 (68), 84 (67), 82 (24), 65 (17), 55 (64).

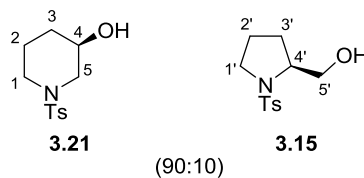
Minor product **3.20**:

Only the following $^1\text{H NMR}$ data could be assigned unambiguously.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.72 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, H_{Ar}), 3.75 – 3.69 (m, 1H), 3.12 – 3.06 (m, 1H).

MS (EI) m/z : 225 (13), 224 [(M-CH $_2$ OMe) $^+$, 94], 155 [(Ts) $^+$, 63], 91 [(PhCH $_2$) $^+$, 100], 65 (18).

(R)-1-Tosylpiperidin-3-ol (3.21) and (S)-(1-tosylpyrrolidin-2-yl)methanol (3.15)



$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}$
 $M = 255.33$ g/mol

Major product **3.21**: the spectral data match those reported in the literature.¹⁹¹

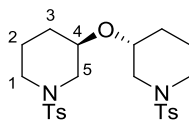
IR: ν 3510, 2928, 2851, 1598, 1494, 1449, 1338, 1218, 1163, 1091 cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.64 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.32 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, H_{Ar}), 3.86 (tt $_{\text{app}}$, $J = 7.4, 3.6$ Hz, 1H, H_4), 3.30 (dd $_{\text{ABsyst}}$, $J = 11.3, 3.4$ Hz, 1H, H_5), 3.10 (ddd $_{\text{ABsyst}}$, $J = 11.3, 6.6, 3.8$ Hz, 1H, H_1), 2.79 (ddd $_{\text{ABsyst}}$, $J = 11.6, 8.3, 3.4$ Hz, 1H, H_1), 2.71 (dd $_{\text{ABsyst}}$, $J = 11.3, 7.3$ Hz, 1H, H_5), 2.43 (s, 3H, ArCH_3), 1.99 (br s, 1H, OH), 1.84 (m, 1H, H_2), 1.73 (m, 1H, H_3), 1.61 (m, 1H, H_2), 1.40 (m, 1H, H_3).

¹⁹¹ Lacheretz, R.; Pardo, D. G.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1245–1248.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 143.8 (s, $\text{Cq}_{\text{Ar}}\text{SO}_2$), 133.2 (s, $\text{Cq}_{\text{Ar}}\text{Me}$), 129.8 (d, 2CH_{Ar}), 127.8 (d, 2CH_{Ar}), 65.9 (d, C_4), 82.7 (t, C_5), 46.3 (t, C_1), 31.8 (t, C_3), 21.9 (t, C_2), 21.7 (q, ArCH_3).

(3*R*,3'*R*)-3,3'-Oxybis(1-tosylpiperidine) (3.22)



$\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2$
 $M = 492.65 \text{ g/mol}$

IR: ν 2946, 2858, 2256, 1598, 1494, 1467, 1448, 1338, 1306, 1268, 1157, 1090, 1009 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.65 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 2H, H_{Ar}), 7.62 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 2H, H_{Ar}), 7.33 (d, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 2H, H_{Ar}), 7.31 (d, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 2H, H_{Ar}), 3.68 (m, 1H, 1H_5), 3.57 – 3.48 (m, 4H, 1H_1 and 2H_4 and 1H_5), 3.38 (m, 1H, 1H_1), 2.43 (s, 3H, ArCH_3), 2.42 (s, 3H, ArCH_3), 2.42 (m, 1H, 1H_1), 2.37 – 2.28 (m, 2H, 1H_1 and 1H_5), 2.20 (m, 1H, 1H_5), 1.88 – 1.74 (m, 4H, 2H_2 and 2H_3), 1.62 – 1.52 (m, 2H, 2H_2), 1.29 – 1.09 (m, 2H, 2H_3).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 143.7 (s, $\text{Cq}_{\text{Ar}}\text{SO}_2$), 143.6 (s, $\text{Cq}_{\text{Ar}}\text{SO}_2$), 133.30 (s, $\text{Cq}_{\text{Ar}}\text{Me}$), 133.25 (s, $\text{Cq}_{\text{Ar}}\text{Me}$), 129.83 (d, 2CH_{Ar}), 129.80 (d, 2CH_{Ar}), 127.82 (d, 2CH_{Ar}), 127.75 (d, 2CH_{Ar}), 71.9, 71.4 (d, 2C_4), 50.6, 50.5 (t, 2C_5), 46.3 (t, 2C_1), 30.61, 30.58 (s, 2C_3), 22.9, 22.7 (t, 2C_2), 21.7 (q, 2ArCH_3).

HRMS (ESI): Calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 515.1645, Found : 515.1646.

General procedures for the ring expansion of (-)-**3.8** (G)

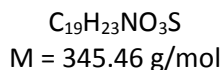
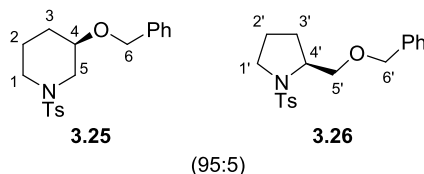
Conditions A

To a solution of vacuum dried AgPF_6 (1.5 equiv), in CH_2Cl_2 (0.2 M) at $-15\text{ }^\circ\text{C}$, was added dropwise a solution of (-)-**3.8** (1 equiv) in CH_2Cl_2 (1 M). A white precipitate of AgI was immediately formed. After 5 min at $-15\text{ }^\circ\text{C}$, the nucleophile (pure if liquid or dissolved in CH_2Cl_2 (1 M) if solid, 2.5 equiv) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at $-15\text{ }^\circ\text{C}$ for 15 min. Water was added, the phases were separated and the aqueous phase was extracted with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel to afford the ring expansion product.

Conditions B

To a solution of vacuum dried AgBF_4 (1.5 equiv), in CH_2Cl_2 (0.2 M) at $-40\text{ }^\circ\text{C}$, was added dropwise a solution of (-)-**3.8** (1 equiv) in CH_2Cl_2 (1 M). A white precipitate of AgI was immediately formed. After 5 min at $-40\text{ }^\circ\text{C}$, the nucleophile (pure if liquid or dissolved in CH_2Cl_2 (1 M) if solid, 2.5 equiv) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at $-40\text{ }^\circ\text{C}$ for 15 min. Water was added, the phases were separated and the aqueous phase was extracted with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel to afford the ring expansion product.

(R)-3-(Benzyloxy)-1-tosylpiperidine (3.25) and (S)-2-[(benzyloxy)methyl]-1-tosylpyrrolidine (3.26)



Obtained from (–)-**3.8** (50.4 mg, 0.138 mmol, 1 equiv) and BnOH (37.6 mg, 0.348 mmol, 2.5 equiv) following general ring expansion procedure **G** with **Conditions A**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt 9:1 to 7:3) yielded a 95:5 mixture of **3.25** and **3.26**, as indicated by 1H NMR analysis, (40.4 mg, 0.117 mmol, 85%) as a white solid. The major products **3.25** could be fully characterized. The presence of **3.26** is assumed on the basis of 1H NMR signals and MS analysis from the mixture.

IR: ν (mixture of **3.25** and **3.26**) 3063, 3031, 2926, 2857, 1598, 1495, 1466, 1454, 1399, 1340, 1306, 1271, 1224, 1198, 1166, 1091, 1054, 1028, 1019 cm^{-1} .

Major product **3.25**:

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.63 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, H_{ArTs}), 7.37 – 7.27 (m, 5H, H_{ArPh}), 7.30 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, H_{ArTs}), 4.60 (d_{ABsyst} , $J = 11.9$ Hz, 1H, H_6), 4.54 (d_{ABsyst} , $J = 11.9$ Hz, 1H, H_6), 3.72 (dd_{ABsyst} , $J = 11.2, 4.1$ Hz, 1H, H_5), 3.55 (tt_{app} , $J = 8.5, 4.1$ Hz, 1H, H_4), 3.40 (dt_{app} , $J = 11.4, 4.0$ Hz, 1H, H_1), 2.42 (s, 3H, $ArCH_3$), 2.45 – 2.37 (m, 2H, $1H_1$ and $1H_5$), 1.95 (dq_{app} , $J = 13.1, 4.1$ Hz, 1H, H_3), 1.80 (tdd , $J = 8.4, 5.8, 3.8$ Hz, 1H, H_2), 1.59 (m, 1H, H_2), 1.27 (m, 1H, H_3).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 143.6 (s, $C_{qArTsSO_2}$), 138.3 (s, $C_{qArTsMe}$), 133.4 (s, C_{qArPh}), 129.7 (d, $2CH_{ArTs}$), 128.6 (d, $2CH_{ArTs}$), 127.9 (d, CH_{ArPh}), 127.78 (d, $2CH_{ArPh}$), 127.75 (d, $2CH_{ArPh}$), 73.1 (d, C_4), 70.8 (t, C_6), 50.0 (t, C_5), 46.3 (t, C_1), 30.1 (t, C_3), 22.8 (t, C_2), 21.6 (q, $ArCH_3$).

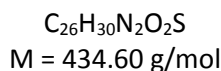
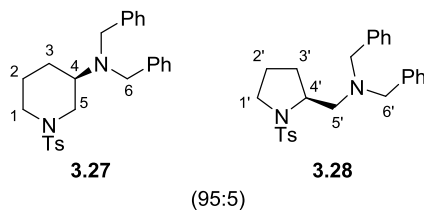
MS (EI) m/z : 190 [(M-Ts) $^+$, 4], 155 [(Ts) $^+$, 23], 91 [(PhCH $_2$) $^+$, 100], 84 (40), 70 (27), 65 (11).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{19}H_{23}NO_3SNa$ [M+Na] $^+$: 368.1291, Found : 368.1291.

Minor product **3.26**:

MS (EI) m/z : 225 (13), 224 [(M-CH $_2$ OBn) $^+$, 100], 155 [(Ts) $^+$, 49], 91 [(PhCH $_2$) $^+$, 100], 65 (17).

(R)-N,N-Dibenzyl-1-tosylpiperidin-3-amine (3.27) and (S)-N,N-dibenzyl-1-(1-tosylpyrrolidin-2-yl)methanamine (3.28)



Obtained from (–)-**3.8** (50.5 mg, 0.138 mmol, 1 equiv) and Bn_2NH (68.7 mg, 0.348 mmol, 2.5 equiv) following general ring expansion procedure **G** with **Conditions A**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt 9:1 to 8:2) yielded a 65:35 mixture of **3.27** and **3.28**, as indicated by 1H NMR analysis, (41.3 mg, 0.095 mmol, < 69%) as a white solid. The major product **3.27** could be fully characterized. The presence of **3.28** is assumed on the basis of the 1H NMR signals from the mixture.

IR: ν (mixture of **3.27** and **3.28**) 3062, 3028, 2924, 2849, 2255, 1598, 1494, 1452, 1342, 1305, 1289, 1247, 1197, 1157, 1091, 1042, 1028, 1017 cm^{-1} .

Major product **3.27**:

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.56 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, $2H_{ArTs}$), 7.38 – 7.22 (m, 12H, $2H_{ArTs}$ and $10H_{ArPh}$), 3.80 (d_{ABsyst}, $J = 13.5$ Hz, 2H, H_6), 3.58 (m, 1H, H_4), 3.47 (d_{ABsyst}, $J = 13.5$ Hz, 2H, H_6), 3.25 (dt_{app,ABsyst}, $J = 10.3, 5.1$ Hz, 1H, H_1), 2.92 (dt_{app,ABsyst}, $J = 10.3, 7.8$ Hz, 1H, H_1), 2.78 (dd_{ABsyst}, $J = 13.0, 3.9$ Hz, 1H, H_5), 2.47 (dd_{ABsyst}, $J = 13.0, 10.7$ Hz, 1H, H_5), 3.49 (s, 3H, $ArCH_3$), 1.37 – 1.22 (m, 4H, H_2 and H_3).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 143.3 (s, Cq_{ArTsSO_2}), 139.8 (s, $2Cq_{ArPh}$), 134.4 (s, Cq_{ArTsMe}), 129.7 (d, $2CH_{ArPh}$), 129.1 (d, $4CH_{ArTs}$), 128.3 (d, $2CH_{ArTs}$), 127.5 (d, $4CH_{ArPh}$), 127.0 (d, $2CH_{ArPh}$), 59.9 (t, $2C_6$), 58.7 (d, C_4), 58.6 (t, C_5), 49.0 (t, C_1), 29.0 (t, C_3), 23.5 (t, C_2), 21.6 (q, $ArCH_3$).

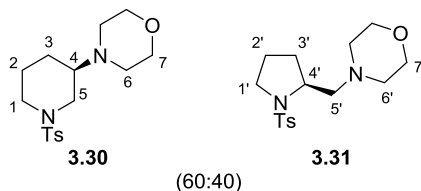
HRMS (ESI): Calculated for $C_{26}H_{30}N_2O_2SH$ $[M+H]^+$: 435.2101, Found : 435.2097.

Minor product **3.28**:

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.55 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, $H_{ArTs'}$), 7.38 – 7.22 (m, 12H, $2H_{ArTs'}$ and $10H_{ArPh'}$), 3.93 (m, 1H, $H_{1'}$ or $H_{5'}$), 3.67 (m, 1H, $H_{1'}$ or $H_{5'}$), 3.62 (s, 4H, H_6'), 2.81 (m, 1H, H_4'), 2.41

(s, 3H, ArCH₃), 2.17 (t_{app}, *J* = 11.0 Hz, 1H, H_{1'} or H_{5'}), 2.09 (td_{app}, *J* = 12.0, 2.7 Hz, 1H, H_{1'} or H_{5'}), 1.78 – 1.66 (m, 2H, H_{2'} or H_{3'}), 1.37 – 1.22 (m, 2H, H_{2'} or H_{3'}).

(*R*)-4-(1-Tosylpiperidin-3-yl)morpholine (3.30) and (*S*)-4-[(1-tosylpyrrolidin-2-yl)methyl]morpholine (3.31)



$C_{16}H_{24}N_2O_3S$
M = 324.44 g/mol

Obtained from (–)-**3.8** (50.2 mg, 0.137 mmol, 1 equiv) and morpholine **3.29** (29.9 mg, 0.343 mmol, 2.5 equiv) following general ring expansion procedure **G** with **Conditions A**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt 8:2 to 5:5) yielded a 60:40 mixture of **3.30** and **3.31**, as indicated by ¹H NMR analysis, (15.6 mg, 0.048 mmol, 35%) as a white solid, 4-tosylmorpholine **3.32** (10.9 mg, 0.045 mmol, 33%) as a white solid and a 90:10 mixture of **3.21** and **3.15**, as indicated by ¹H NMR analysis (8.7 mg, 0.034 mmol, 25%) as a white solid. Both products **3.30** and **3.31** could be identified.

IR: ν (mixture of **3.30** and **3.31**) 2954, 2854, 1735, 1598, 1494, 1452, 1399, 1339, 1306, 1290, 1257, 1157, 1115, 1091, 1068, 1035, 1017 cm⁻¹.

Major product **3.30**:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.65 – 7.62 (m, 2H, H_{Ar}), 7.32 – 7.30 (m, 2H, H_{Ar}), 3.83 (ddt, *J* = 11.0, 3.7, 1.7 Hz, 1H, H₅), 3.77 – 3.61 (m, 5H, 1H₁ and 4H₇), 2.63 – 2.38 (m, 5H, H₄ and 4H₆), 2.43 (s, 3H, ArCH₃), 2.23 – 2.13 (m, 2H, 1H₁ and 1H₅), 1.90 – 1.77 (m, 2H, 1H₂ and 1H₃), 1.59 (m, 1H, H₂), 1.14 (m, 1H, H₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 143.6 (s, C_{qAr}SO₂), 133.4 (s, C_{qAr}Me), 129.8 (d, 2CH_{Ar}), 127.8 (d, 2CH_{Ar}), 67.4 (t, 2C₇), 60.5 (d, C₄), 50.2 (t, 2C₆), 48.5 (t, C₅), 46.7 (t, C₁), 26.8 (t, C₃), 23.9 (t, C₂), 21.7 (q, ArCH₃).

MS (EI) *m/z*: 169 [(M-Ts)⁺, 19], 140 (19), 100 (12), 84 (100), 55 (10).

HRMS (ESI): Calculated for C₁₆H₂₄N₂O₃SH [M+H]⁺ : 325.1580, Found : 325.1579.

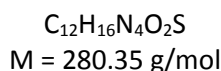
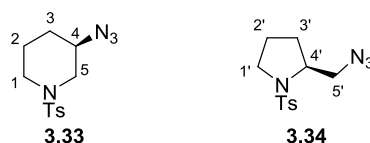
Minor product **3.31**:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.73 – 7.70 (m, 2H, H_{Ar'}), 7.32 – 7.30 (m, 2H, H_{Ar'}), 3.77 – 3.61 (m, 5H, 1H_{4'} and 4H_{7'}), 3.39 (m, 1H, H_{1'}), 3.12 (m, 1H, H_{1'}), 2.68 (dd_{ABsystem}, *J* = 12.6, 4.1 Hz, 1H, H_{5'}), 2.63 – 2.38 (m, 5H, 1H_{5'} and 4H_{6'}), 2.43 (s, 3H, ArCH₃), 1.90 – 1.77 (m, 2H, 1H_{2'} and 1H_{3'}), 1.66 – 1.52 (m, 2H, 1H_{2'} and 1H_{3'}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 143.6 (s, Cq'_{Ar}SO₂), 134.7 (s, Cq'_{Ar}Me), 129.8 (q, 2CH'_{Ar}), 127.7 (d, 2CH'_{Ar}), 37.0 (t, 2C_{7'}), 63.6 (t, C_{5'}), 57.8 (d, C_{4'}), 54.5 (t, 2C_{6'}), 49.2 (t, C_{1'}), 29.8 (t, C_{3'}), 24.1 (t, C_{2'}), 21.7 (q, ArCH₃).

MS (EI) *m/z*: 169 [(M-Ts)⁺, 1], 224 [(M-CH₂morpholine)⁺, 1], 100 [(CH₂morpholine)⁺, 100].

(*R*)-3-Azido-1-tosylpiperidine (3.33) and (*S*)-2-(azidomethyl)-1-tosylpyrrolidine (3.34)



Obtained from (–)-**3.8** (50.4 mg, 0.138 mmol, 1 equiv) and TBAN₃ **3.29** (98.1 mg, 0.345 mmol, 2.5 equiv) following general ring expansion procedure **G** with **Conditions B**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt 8:2 to 5:5) yielded a 80:20 mixture of **3.33** and **3.34**, as indicated by ¹H NMR analysis, (30.8 mg, 0.11 mmol, 80%) as a white solid. The major products **3.33** could be fully characterized. The presence of **3.34** is assumed on the basis of ¹H NMR signals and MS analysis from the mixture.

IR: ν (mixture of **3.33** and **3.34**) 2930, 2856, 2103, 1598, 1494, 1466, 1445, 1400, 1341, 1306, 1272, 1223, 1196, 1164, 1132, 1109, 1091, 1056, 1016 cm⁻¹.

Major product **3.33**:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.63 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.32 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 3.64 – 3.49 (m, 2H, H₄ and 1H₅), 3.44 (dt, *J* = 9.5, 3.0 Hz, 1H, H₁), 2.49 – 2.36 (m, 2H, 1H₁ and 1H₅), 2.43 (s, 3H, ArCH₃), 2.94 (m, 1H, H₃), 1.83 (m, 1H, H₂), 1.65 (m, 1H, H₂), 1.30 (m, 1H, H₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 143.9 (s, Cq_{Ar}SO₂), 133.2 (s, Cq_{Ar}Me), 129.9 (d, 2CH_{Ar}), 127.6 (d, 2CH_{Ar}), 56.3 (d, C₄), 49.9 (t, C₅), 45.9 (t, C₁), 29.0 (t, C₃), 22.8 (t, C₂), 21.6 (q, ArCH₃).

MS (EI) m/z : 252 [(M-N₂)⁺, 4], 224 (43), 155 [(Ts)⁺, 29], 97 (70), 96 (11), 92 (23), 91 [(PhCH₂)⁺, 100], 80 (11), 70 (82), 69 (17), 68 (32), 65 (35).

HRMS (ESI): Calculated for C₁₂H₁₆N₄O₂Na [M+Na]⁺ : 303.0886, Found : 303.0883.

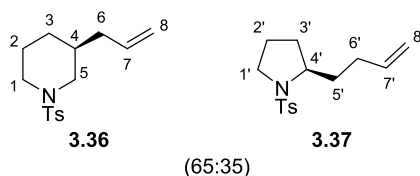
Minor product **3.34**:

Only the following ¹H NMR data could be assigned unambiguously.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 3.31 (m, 2H), 1.55 (m, 2H).

MS (EI) m/z : 225 (13), 224 [(M-CH₂N₃)⁺, 100], 155 [(Ts)⁺, 57], 91 [(PhCH₂)⁺, 100], 65 (22).

(S)-3-Allyl-1-tosylpiperidine (3.36) and (R)-2-(but-3-en-1-yl)-1-tosylpyrrolidine (3.37)



C₁₅H₂₁NO₂S
M = 279.40 g/mol

Obtained from (–)-**3.8** (50.6 mg, 0.139 mmol, 1 equiv) and allyltriméthylsilane **3.35** (39.8 mg, 0.348 mmol, 2.5 equiv) following general ring expansion procedure **G** with **Conditions A**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt 9:1) yielded a 65:35 mixture of **3.36** and **3.37**, as indicated by ¹H NMR analysis, (10.1 mg, 0.036 mmol, 26%) as a yellow oil. Both products **3.36** and **3.37** could be identified.

Major product **3.36**:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.64 – 7.61 (m, 2H, H_{Ar}), 7.33 – 7.30 (m, 2H, H_{Ar}), 5.73 (ddt, J = 16.4, 10.6, 7.1 Hz, 1H, H₇), 5.03 – 4.97 (m, 2H, H₈), 3.60 (m, 2H, 1H₁ and 1H₅), 2.43 (s, 3H, ArCH₃), 2.28 (m, 1H, H₁), 2.00 – 1.93 (m, 3H, 1H₅ and 2H₉), 1.75 – 1.67 (m, 3H, 1H₂ and 1H₃ and 1H₄), 1.59 (m, 1H, H₂ or H₃), 0.86 (m, 1H, H₂ or H₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 143.4 (s, C_{qAr}SO₂), 135.8 (d, C₇), 133.5 (s, C_{qAr}Me), 129.7 (d, 2CH_{Ar}), 127.8 (d, 2CH_{Ar}), 116.8 (t, C₈), 51.6 (t, C₅), 46.9 (t, C₁), 38.2 (t, C₆), 35.5 (d, C₄), 29.9 (t, C₂ or C₃), 24.6 (t, C₂ or C₃), 21.6 (q, ArC_uH₃).

MS (EI) m/z : 279 ($M^{+\bullet}$, 11), 250 (53), 238 [(M-allyl) $^+$, 11], 237 (67), 215 (15), 198 (11), 155 [(Ts) $^+$, 53], 124 [(M-Ts) $^+$, 54], 92 (12), 91 [(PhCH₂) $^+$, 100], 83 (12), 82 (60), 81 (12), 70 (16), 68 (12), 67 (19), 65 (27), 55 (54).

HRMS (ESI): Calculated for C₁₂H₁₆N₄O₂SNa [M+Na] $^+$: 302.1185, Found : 302.1179.

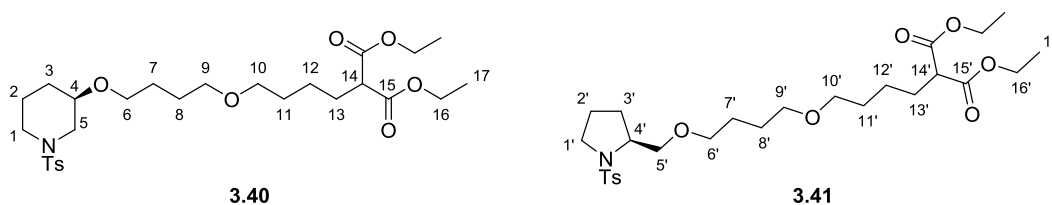
Minor product **3.37**:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.72 – 7.69 (m, 2H, H_{Ar'}), 7.30 – 7.28 (m, 2H, H_{Ar'}), 5.71 (m, 1H, H_{7'}), 5.07 – 4.97 (m, 2H, H_{8'}), 4.09 (m, 1H, H_{4'}), 3.75 (m, 1H, H_{1'}), 2.97 (ddd_{ABsyst}, $J = 14.0, 13.1, 2.7$ Hz, 1H, H₁), 2.41 (s, 3H, ArCH₃), 2.32 – 2.25 (m, 2H, H_{6'}), 1.75 – 1.67 (m, 2H, 1H_{2'} and/or 1H_{3'} and/or 1H_{5'}), 1.63 – 1.56 (m, 2H, 1H_{2'} and/or 1H_{3'} and/or 1H_{5'}) 1.51 – 1.46 (m, 2H, 1H_{2'} and/or 1H_{3'} and/or 1H_{5'}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 142.9 (s, Cq'_{Ar}SO₂), 138.9 (s, Cq'_{Ar}Me), 135.1 (d, C_{7'}), 127.7 (d, 2CH'_{Ar}), 127.1 (d, 2CH'_{Ar}), 117.3 (t, C_{8'}), 52.6 (d, C_{4'}), 40.9 (t, C_{6'}), 34.1 (t, C_{2'} or C_{3'} or C_{5'} or C_{6'}), 26.7 (t, C_{2'} or C_{3'} or C_{5'} or C_{6'}), 24.7 (t, C_{2'} or C_{3'} or C_{5'} or C_{6'}), 18.3 (t, C_{2'} or C_{3'} or C_{5'} or C_{6'}).

MS (EI) m/z : 225 (14), 224 [(M-homoallyl) $^+$, 100], 155 [(Ts) $^+$, 63], 124 [(M-Ts) $^+$, 12], 110 (15), 91 [(PhCH₂) $^+$, 83], 70 (12), 65 (15).

Diethyl (*R*)-2-{4-[4-(1-tosylpiperidin-3-yloxy)butoxy]butyl}malonate (3.40**) and diethyl (*S*)-2-{4-[4-(1-tosylpyrrolidin-2-ylmethoxy)butoxy]butyl}malonate (**3.41**)**



(90:10)

C₂₇H₄₃NO₈S
M = 541.70 g/mol

Sodium enolate of diethyl malonate **3.39** was formed by adding dropwise diethyl malonate **3.38** (84.6 mg, 0.528 mmol, 3.8 equiv) to a suspension of NaH (60% oil suspension, 13.9 mg, 0.348 mmol, 2.5 equiv) in THF (0.35 mL) at rt and stirring the reaction mixture at rt for 1 h.

Compounds **3.40** and **3.41** were obtained from (–)-**3.8** (50.9 mg, 0.139 mmol, 1 equiv) and the THF solution of enolate **3.39** previously prepared, following general ring expansion procedure **G** with **Conditions A**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt 9:1 to 7:3)

yielded a 90:10 mixture of **3.40** and **3.41**, as indicated by ^1H NMR analysis, (52.0 mg, 0.096 mmol, 69%) as a white solid. The major products **3.40** could be fully characterized. The presence of **3.41** is assumed on the basis of ^1H NMR signals from the mixture.

IR: ν (mixture of **3.40** and **3.41**) 2938, 2861, 1747, 1730, 1598, 1465, 1446, 1368, 1341, 1304, 1268, 1239, 1216, 1166, 1092, 1057, 1029 cm^{-1} .

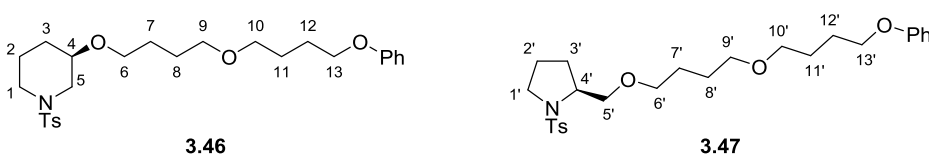
Major product **3.40**:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.64 – 7.61 (m, 2H, H_{Ar}), 7.32 – 7.29 (m, 2H, H_{Ar}), 4.18 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, H_{16}), 4.17 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, H_{16}), 3.68 (ddt_{app}, $J = 11.1, 3.2, 1.5$ Hz, 1H, H_5), 3.53 – 3.36 (m, 8H, 1 H_1 and 1 H_4 and 2 H_6 and 2 H_9 and 2 H_{10}), 3.31 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{14}), 2.42 (s, 3H, ArCH_3), 2.34 (td_{app}, $J = 11.1, 3.1$ Hz, 1H, H_1), 2.24 (dd_{ABsyst}, $J = 11.1, 8.9$ Hz, 1H, H_5), 1.93 – 1.87 (m, 3H, 1 H_3 and H_{13}), 1.77 (m, 1H, H_2), 1.63 – 1.52 (m, 7H, 1 H_2 and 2 H_7 and 2 H_8 and 2 H_{11}), 1.43 – 1.33 (m, 2H, H_{12}), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H, H_{17}), 1.15 (m, 1H, 1 H_3).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 169.6 (s, 2 C_{15}), 143.6 (s, $\text{C}_{\text{qAr}}\text{SO}_2$), 133.3 (s, $\text{C}_{\text{qAr}}\text{Me}$), 129.7 (d, 2 CH_{Ar}), 127.8 (d, 2 CH_{Ar}), 73.6 (d, C_4), 70.7 (t, C_6 or C_9 or C_{10}), 70.6 (t, C_6 or C_9 or C_{10}), 68.7 (t, C_6 or C_9 or C_{10}), 61.4 (t, 2 C_{16}), 52.1 (d, C_{14}), 50.1 (t, C_5), 46.3 (t, C_1), 31.0 (t, C_3), 30.2 (t, C_7 or C_8 or C_{11}), 29.5 (t, C_{13}), 28.8 (t, C_7 or C_8 or C_{11}), 28.7 (t, C_7 or C_8 or C_{11}), 26.8 (t, C_{12}), 22.8 (t, C_2), 21.6 (q, ArCH_3), 14.2 (q, 2 C_{17}).

HRMS (ESI): Calculated for $\text{C}_{27}\text{H}_{43}\text{NO}_8\text{SNa}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 564.2602, Found : 564.2589.

(R)-3-[4-(4-Phenoxybutoxy)butoxy]-1-tosylpiperidine (3.46) and (S)-2-[[4-(4-phenoxybutoxy)butoxy]methyl]-1-tosylpyrrolidine (3.47)



$\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{NO}_5\text{S}$
 $M = 475.64$ g/mol

Sodium phenate **3.45** was formed by adding dropwise a solution of phenol **3.44** (49.0 mg, 0.521 mmol, 3.8 equiv) in THF (0.25 mL) to a suspension of NaH (60% oil suspension, 13.9 mg, 0.348 mmol, 2.5 equiv) in THF (0.1 mL) at rt and stirring the reaction mixture at rt for 1 h.

Compounds **3.46** and **3.47** were obtained from (–)-**3.8** (50.1 mg, 0.137 mmol, 1 equiv) and the THF solution of phenate **3.45** previously prepared following general ring expansion procedure **G**

with **Conditions A**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt 95:5 to 8:2) yielded a 90:10 mixture of **3.46** and **3.47**, as indicated by ^1H NMR analysis, (33.3 mg, 0.070 mmol, 51%) as a white solid. The major products **3.46** could be fully characterized. The presence of **3.47** is assumed on the basis of ^1H NMR signals from the mixture.

IR: ν (mixture of **3.46** and **3.47**) 2943, 2860, 1599, 1587, 1496, 1470, 1448, 1342, 1304, 1270, 1245, 1167, 1107, 1092, 1056, 1034, 1018 cm^{-1} .

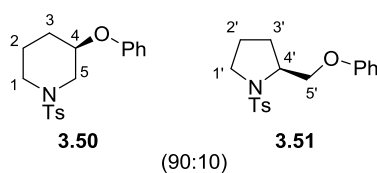
Major product **3.46**:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.65 – 7.62 (m, 2H, H_{ArTs}), 7.33 – 7.29 (m, 2H, H_{ArTs}), 7.29 – 7.24 (m, 2H, H_{ArPh}), 6.94 – 6.87 (m, 3H, H_{ArPh}), 3.98 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, H_{13}), 3.70 (m, 1H, H_5), 3.55 – 3.37 (m, 8H, 1H_1 and 1H_4 and 2H_6 and 2H_9 and 2H_{10}), 2.42 (s, 3H, ArCH_3), 2.35 (td_{app}, $J = 11.1, 3.1$ Hz, 1H, H_1), 2.26 (dd_{ABsyst}, $J = 11.1, 8.9$ Hz, 1H, H_5), 1.95 – 1.81 (m, 3H, 1H_3 and 2H_{12}), 1.80 – 1.71 (m, 3H, 1H_2 and 2H_{11}), 1.64 – 1.52 (m, 5H, 1H_2 and 2H_7 and 2H_8), 1.16 (m, 1H, 1H_3).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 159.2 (s, C_{qArPhO}), 143.6 (s, $\text{C}_{\text{qArTsSO}_2}$), 133.4 (s, $\text{C}_{\text{qArTsMe}}$), 129.8 (d, 2CH_{ArTs} or 2CH_{ArPh}), 129.5 (d, 2CH_{ArTs} or 2CH_{ArPh}), 127.8 (d, 2CH_{ArTs}), 120.6 (d, CH_{ArPh}), 114.6 (d, 2CH_{ArPh}), 73.7 (d, C_4), 70.7 (t, C_6 or C_9 or C_{10}), 70.6 (t, C_6 or C_9 or C_{10}), 68.7 (t, C_6 or C_9 or C_{10}), 67.7 (t, C_{13}), 50.1 (t, C_5), 46.4 (t, C_1), 30.2 (t, C_3), 26.9 (t, C_7 or C_8 or C_{11} or C_{12}), 26.6 (t, C_7 or C_8 or C_{11} or C_{12}), 26.5 (t, C_7 or C_8 or C_{11} or C_{12}), 26.4 (t, C_7 or C_8 or C_{11} or C_{12}), 22.9 (q, ArCH_3), 21.6 (t, C_2).

HRMS (ESI): Calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{NO}_5\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 498.2285, Found : 498.2271.

(R)-3-Phenoxy-1-tosylpiperidine (3.50) and (S)-2-(phenoxyethyl)-1-tosylpyrrolidine (3.51)



$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$
 $M = 331.43$ g/mol

Obtained from (–)-**3.8** (50.3 mg, 0.138 mmol, 1 equiv) and phenol **3.44** (32.5 mg, 0.345 mmol, 2.5 equiv) following general ring expansion procedure **G** with **Conditions A**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt 95:5 to 9:1) yielded a 85:15 mixture of **3.50** and **3.51**, as indicated by ^1H NMR analysis, (23.9 mg, 0.072 mmol, 52%) as a white solid. The major products **3.50** could be fully characterized. The presence of **3.51** is assumed on the basis of ^1H NMR signals and MS data from the mixture.

Major product **3.50**:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.66 – 7.63 (m, 2H, H_{ArTs}), 7.34 – 7.20 (m, 4H, 2H_{ArTs} and 2H_{ArPh}), 6.99 – 6.82 (m, 3H, 3H_{ArPh}), 4.35 (tt_{app}, $J = 8.7, 4.1$ Hz, 1H, H_4), 3.84 (m, 1H, H_5), 3.53 (m, 1H, H_1), 2.54 – 2.47 (m, 2H, 1H_1 and 1H_5), 2.43 (s, 3H, ArCH_3), 2.05 (m, 1H, H_2 or H_3), 1.87 (m, 1H, H_2 or H_3), 1.69 (m, 1H, H_2 or H_3), 1.64 (m, 1H, H_2 or H_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 157.1 (s, C_{qArPhO}), 143.7 (s, $\text{C}_{\text{qArTsSO}_2}$), 133.5 (s, $\text{C}_{\text{qArTsMe}}$), 129.81 (d, 2CH_{ArPh}), 129.79 (d, 2CH_{ArTs}), 127.8 (s, 2CH_{ArTs}), 121.6 (d, CH_{ArPh}), 116.1 (d, 2CH_{ArPh}), 71.8 (d, C_4), 49.8 (t, C_5), 46.2 (t, C_1), 29.8 (t, C_3), 22.8 (t, C_2), 21.6 (q, ArCH_3).

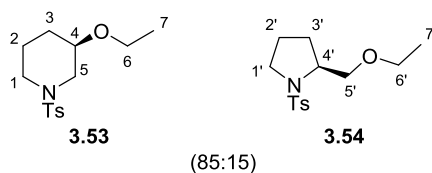
MS (EI) m/z : 331 (M^+ , 3), 239 (13), 238 [$(\text{M}-\text{OPh})^+$, 92], 184 (31), 155 [$(\text{Ts})^+$, 56], 91 [$(\text{PhCH}_2)^+$, 100], 82 (18), 77 (12), 65 (15), 55 (26).

HRMS (ESI): Calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{SNa}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 354.1134, Found : 354.1135.

Minor product **3.51**:

MS (EI) m/z : 331 (M^+ , 2), 225 (13), 224 [$(\text{M}-\text{CH}_2\text{OPh})^+$, 100], 155 [$(\text{Ts})^+$, 50], 91 [$(\text{PhCH}_2)^+$, 70], 77 (13), 65 (13).

(R)-3-Ethoxy-1-tosylpiperidine (3.53) and (S)-2-(ethoxymethyl)-1-tosylpyrrolidine (3.54)



$\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$
 $M = 283.39$ g/mol

To a solution of vacuum dried AgBF_4 (42.3 mg, 0.207 mmol, 1.5 equiv) in Et_2O (0.6 mL) at -15 °C was added dropwise a solution (–)-**3.8** (50.3 mg, 0.138 mmol, 1 equiv) in Et_2O (0.1 mL). A white precipitate of AgI was immediately formed. The reaction mixture was stirred at -15 °C for 1 h. Water (5 mL) was added, the phases were separated and the aqueous phase was extracted with AcOEt (2 x 5 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt 9:1 to 8:2) to afford a 85:15 mixture of **3.53** and **3.54**, as indicated by $^1\text{H NMR}$ analysis, (38.3 mg, 0.135 mmol, 98%) as a colorless oil. The major product **3.53** could be fully characterized. The presence of **3.54** is assumed on the basis of $^1\text{H NMR}$ signals and MS analysis from the mixture.

IR: ν (mixture of **3.53** and **3.54**) 2974, 2929, 2864, 1598, 1493, 1444, 1401, 1340, 1306, 1270, 1158, 1105, 1092, 1055, 1018 cm^{-1} .

Major product **3.53**:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.63 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.30 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, H_{Ar}), 3.73 – 3.69 (m, 1H, H_5), 3.60 – 3.38 (m, 4H, 1H_1 and 1H_4 and 2H_6), 2.41 (s, 3H, ArCH_3), 2.32 ($\text{td}_{\text{app,ABSyst}}$, $J = 11.1, 3.0$ Hz, 1H, H_1), 2.23 ($\text{dd}_{\text{ABSyst}}$, $J = 11.0, 8.9$ Hz, 1H, H_5), 1.92 (m, 1H, H_3), 1.75 (m, 1H, H_2), 1.67 (m, 1H, H_2), 1.16 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H_7), 1.15 (m, 1H, H_3).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 143.6 (s, $\text{Cq}_{\text{Ar}}\text{SO}_2$), 133.3 (s, $\text{Cq}_{\text{Ar}}\text{Me}$), 129.7 (d, 2CH_{Ar}), 127.7 (d, 2CH_{Ar}), 73.5 (d, C_4), 65.2 (t, C_6), 50.1 (t, C_5), 46.3 (t, C_1), 30.3 (t, C_3), 22.9 (t, C_2), 21.6 (q, ArCH_3), 15.6 (q, C_7).

MS (EI) m/z : 283 ($\text{M}^{+\bullet}$, 1), 239 [$(\text{M}-\text{EtOH})^{+\bullet}$, 8], 238 [$(\text{M}-\text{OEt})^+$, 2], 198 (16), 155 [$(\text{Ts})^+$, 24], 128 [$(\text{M}-\text{Ts})^+$, 63], 99 (15), 91 [$(\text{PhCH}_2)^+$, 47], 84 (100), 82 (19), 71 (42), 70 (22), 65 (16), 55 (24).

HRMS (ESI): Calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{SNa}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 306.1134, Found : 306.1133.

Minor product **3.54**:

Only the following ^1H NMR and ^{13}C NMR data could be assigned unambiguously.

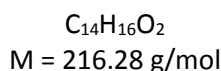
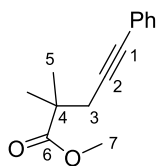
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.71 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, H_{Ar}), 3.33 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.06 (m, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 143.5 (s, $\text{Cq}'_{\text{Ar}}\text{SO}_2$), 134.4 (s, $\text{Cq}'_{\text{Ar}}\text{Me}$), 127.8 (d, $2\text{CH}'_{\text{Ar}}$), 73.1 (t, C_5'), 66.8 (t, C_6'), 59.1 (d, C_4'), 49.3 (t, C_1'), 28.8 (t, C_2' or C_3'), 24.0 (t, C_2' or C_3'), 15.3 (q, C_7').

MS (EI) m/z : 225 (13), 224 [$(\text{M}-\text{CH}_2\text{OEt})^+$, 100], 155 [$(\text{Ts})^+$, 60], 91 [$(\text{PhCH}_2)^+$, 79], 65 (14).

Annexe

Methyl 2,2-dimethyl-5-phenylpent-4-ynoate (A1.1)



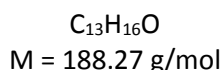
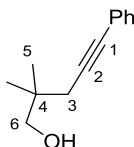
Prepared from methyl isobutyrate **2.11** (1.34 g, 13.1 mmol, 1 equiv) and 3-chloroprop-1-yn-1-ylbenzene (2.36 g, 15.7 mmol, 1.2 equiv) following general alkylation procedure **A**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt = 9:1) yielded **A1.1** (2.75 g, 12.7 mmol, 97%) as a colorless liquid. The spectral data match those reported in the literature.¹⁹²

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.32 – 7.30 (m, 2H, H_{Ar}), 7.22 – 7.18 (m, 3H, H_{Ar}), 3.64 (s, 3H, H₇), 2.59 (s, 2H, H₃), 1.27 (s, 6H, H₅).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 177.4 (s, C₆), 131.7 (d, 2CH_{Ar}), 128.3 (d, 2CH_{Ar}), 127.9 (d, CH_{Ar}), 123.8 (Cq_{Ar}), 86.7 (s, C₂), 82.9 (s, C₁), 52.2 (q, C₇), 42.7 (s, C₄), 30.7 (t, C₃), 24.8 (q, 2C₅).

MS (EI) *m/z*: 216 (M⁺, 9), 201 [(M-Me)⁺, 43], 188 (30), 173 (13), 157 [(M-CO₂Me)⁺, 17], 142 (17), 141 (19), 129 (11), 116 (12), 115 [(PhC≡CCH₂)⁺, 100], 91 (10), 89 (13).

2,2-Dimethyl-5-phenylpent-4-yn-1-ol (A1.2)



Prepared from **A1.1** (2.61 g, 12.1 mmol) following general reduction procedure **B**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt = 8:2) yielded **A1.2** (2.13 g, 11.3 mmol, 93%) as a colorless liquid. The spectral data match those reported in the literature.¹⁹³

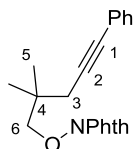
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.40 – 7.38 (m, 2H, H_{Ar}), 7.29 – 7.25 (m, 3H, H_{Ar}), 3.48 (s, 2H, H₆), 2.37 (s, 2H, H₃), 1.68 (br s, 1H, OH), 1.03 (s, 6H, H₅).

¹⁹² Imamura, K.; Yoshikawa, E.; Gevorgyan, V.; Sudo, T.; Asao, N.; Yamamoto, Y. *Can. J. Chem.* **2001**, *79*, 1624–1631.

¹⁹³ Legault, M. C. B.; McKay, C. S.; Moran, J.; Lafreniere, M. A.; Pezacki, J. P. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 5663–5666.

MS (EI) m/z : 188 ($M^{+\bullet}$, 15), 173 [$(M-Me)^+$, 30], 155 (14), 145 (12), 142 (14), 141 (15), 129 (13), 128 (11), 118 (10), 117 (24), 116 (57), 115 [$(PhC\equiv CCH_2)^+$, 100], 105 (10), 104 (27), 91 (17), 89 (13), 73 [$(M-PhC\equiv CCH_2)^+$, 23], 63 (10), 55 (54).

2-[(2,2-Dimethyl-5-phenylpent-4-yn-1-yl)oxy]isoindoline-1,3-dione (A1.3)



$C_{21}H_{19}NO_3$
 $M = 333.39$ g/mol

Prepared from **A1.2** (2.01 g, 10.7 mmol) following general Mitsunobu procedure **C**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt = 95:5 to 9:1) yielded **A1.3** (893.5 mg, 2.68 mmol, 25%) as a white solid.

Mp: 80 °C.

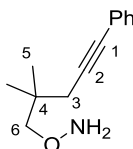
IR: ν 3060, 2964, 2930, 2878, 2221, 1789, 1732, 1599, 1490, 1468, 1443, 1398, 1381, 1368, 1263, 1188, 1127, 1082, 1018 cm^{-1} .

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.84 – 7.82 (m, 2H, H_{ArPhth}), 7.74 – 7.72 (m, 2H, H_{ArPhth}), 7.42 – 7.40 (m, 2H, H_{ArPh}), 7.29 – 7.25 (m, 3H, H_{ArPh}), 4.09 (s, 2H, H_6), 2.59 (s, 2H, H_3), 1.23 (s, 6H, H_5).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 163.5 (s, 2C=O), 134.5 (d, 2 CH_{ArPhth}), 131.8 (d, 2 CH_{ArPh}), 129.1 (s, 2 Cq_{ArPhth}), 128.3 (d, 2 CH_{ArPh}), 127.7 (d, CH_{ArPh}), 124.0 (s, Cq_{ArPh}), 123.6 (d, 2 CH_{ArPhth}), 87.2 (s, C_2), 85.6 (t, C_6), 82.9 (s, C_1), 35.5 (s, C_4), 29.8 (t, C_3), 24.2 (q, 2 C_5).

MS (EI) m/z : 288 (19), 187 [$(M-NPhth)^+$, 17], 171 [$(M-ONPhth)^+$, 10], 157 (14), 156 (87), 155 (26), 143 (17), 142 (14), 141 (26), 130 (32), 129 (33), 128 (24), 117 (10), 116 (13), 115 [$(PhC\equiv CCH_2)^+$, 100], 105 (24), 104 (20), 102 (10), 91 (46), 90 (14), 89 (13), 77 (14), 76 (20), 63 (10), 55 (36).

O-(2,2-Dimethyl-5-phenylpent-4-yn-1-yl)hydroxylamine (A1.4)



$C_{13}H_{17}NO$
 $M = 203.29$ g/mol

Prepared from **A1.3** (839.6 mg, 2.52 mmol) following general phthalimide cleavage procedure **D**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt = 8:2) yielded **A1.4** (431.0 mg, 2.12 mmol, 84%) as a colorless liquid.

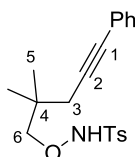
IR: ν 3314, 3057, 2960, 2901, 2870, 2220, 1661, 1597, 1490, 1472, 1443, 1426, 1390, 1365, 1320, 1263, 1189, 1070, 1026 cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, C_6D_6): δ 7.42 – 7.38 (m, 2H, H_{Ar}), 7.30 – 7.25 (m, 3H, H_{Ar}), 5.41 (br s, 2H, NH_2), 3.55 (s, 2H, H_6), 2.36 (s, 2H, H_3), 1.04 (s, 6H, H_5).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, C_6D_6): δ 131.7 (d, 2CH_{Ar}), 128.3 (d, 2CH_{Ar}), 127.7 (d, CH_{Ar}), 124.1 (s, Cq_{Ar}), 88.0 (s, C_2), 84.4 (t, C_6), 82.5 (s, C_1), 35.3 (s, C_4), 29.9 (t, C_3), 24.6 (q, 2C_5).

MS (EI) m/z : 188 [(M-Me) $^+$, 4], 171 [(M-ONH $_2$) $^+$, 9], 156 (11), 155 (10), 143 (12), 142 (12), 141 (20), 129 (21), 128 (23), 119 (30), 117 (28), 116 (24), 115 [(PhC \equiv CCH $_2$) $^+$, 100], 105 (10), 104 (20), 102 (12), 91 (27), 89 (15), 77 (12), 63 (12), 55 (19).

***N*-[(2,2-Dimethyl-5-phenylpent-4-yn-1-yl)oxy]-4-methylbenzenesulfonamide (2.229)**



$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{S}$
 $M = 357.47 \text{ g/mol}$

Prepared from **A1.4** (405.5 mg, 1.99 mmol) following general tosylation procedure **E**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt = 9:1 to 7:3) yielded **2.229** (511.2 mg, 1.43 mmol, 72%) as a colorless yellowish oil.

IR: ν 3221, 3064, 2963, 2877, 2249, 1598, 1490, 1472, 1443, 1391, 1367, 1335, 1307, 1292, 1186, 1166, 1120, 1092, 1045 cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.85 – 7.82 (m, 2H, H_{ArTs}), 7.43 – 7.39 (m, 2H, H_{ArPh}), 7.34 – 7.31 (m, 2H, H_{ArTs}), 7.30 – 7.27 (m, 3H, H_{ArPh}), 7.10 (s, 1H, NH), 3.92 (s, 2H, H_6), 2.43 (s, 3H, ArCH_3), 2.30 (s, 2H, H_3), 1.02 (s, 6H, H_5).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 144.9 (s, $\text{Cq}_{\text{ArTsSO}_2}$), 133.8 (s, $\text{Cq}_{\text{ArTsMe}}$), 131.7 (d, 2CH_{ArPh}), 129.8 (d, 2CH_{ArTs}), 128.7 (d, 2CH_{ArPh}), 128.3 (d, 2CH_{ArTs}), 127.8 (d, CH_{ArPh}), 123.9 (s, Cq_{ArPh}), 87.3 (s, C_2), 84.6 (t, C_6), 82.8 (s, C_1), 35.1 (s, C_4), 29.7 (t, C_3), 24.5 (q, 2C_5), 21.8 (q, ArCH_3).

HRMS (ESI): Calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{SNa}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 380.1291, Found : 380.1289.

Résumé

La préparation d'hétérocycles azotés et/ou oxygénés constitue un domaine majeur de la chimie de synthèse. Les alcoxyamines insaturées sont d'intéressants précurseurs pour accéder à ces hétérocycles car elles contiennent à la fois un atome d'azote et un atome d'oxygène au sein de leur structure. La mise en réaction d'alcoxyamines *O*-insaturées en conditions d'activation de liaison C-H allylique, en présence de rhodium(III), nous a permis de mettre en évidence une réaction d'oxyamination cyclisante originale menant à des hétérocycles oxygénés. Nous décrivons dans ce manuscrit le développement de cette réaction d'oxyamination intramoléculaire d'alcoxyamines *O*-insaturées *N*-tosylées, catalysée par des complexes de rhodium(III), permettant d'accéder à des tétrahydrofuranes et tétrahydropyranes aminométhylés, motifs présents au sein de composés d'intérêt biologique. Par ailleurs, nous avons développé une nouvelle méthode d'agrandissement de cycle de pyrrolidines 2-iodométhylées *N*-tosylées, en présence de sels d'argent, permettant d'accéder à des pipéridines fonctionnalisées en position C3 avec de bonnes sélectivités.

Mots-clés : Alcoxyamines, oxyamination, rhodium(III), agrandissement de cycle, pipéridines, sels d'argent.

Abstract

The preparation of nitrogen and/or oxygen containing heterocycles is a very important field of synthetic chemistry. Unsaturated alkoxyamines are interesting precursors for the synthesis of those heterocycles as they contain both nitrogen and oxygen atoms in their structure. The reaction of unsaturated alkoxyamines under allylic C-H bond activation conditions in the presence of rhodium(III) allowed us to discover an original cyclizing oxyamination reaction leading to oxygenated heterocycles. We describe in this manuscript the development of this rhodium(III)-catalyzed *O*-unsaturated *N*-tosylated alkoxyamine intramolecular oxyamination reaction allowing access to aminomethylated tetrahydrofuranes and tetrahydropyranes, which are found in biologically interesting compounds. Otherwise, we have developed a new silver mediated 2-iodomethylated *N*-tosylated pyrrolidine ring expansion reaction leading to C3-functionalized piperidines with good selectivities.

Key-words: Alkoxyamines, oxyamination, rhodium(III), ring expansion, piperidines, silver salts.