



UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

## Reacciones directas y estereoselectivas de *N*-aciltioimidias quirales catalizadas por complejos de níquel(II). Síntesis de derivados de la anti $\beta$ -hidroxitirosina

Javier Fernández-Valparís Morán

**ADVERTIMENT.** La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) i a través del Dipòsit Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

**ADVERTENCIA.** La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) y a través del Repositorio Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

**WARNING.** On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) service and by the UB Digital Repository ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

**“Programa de Doctorat de Química Orgànica”**

**Reacciones directas y estereoselectivas de *N*-aciltoimidias  
quirales catalizadas por complejos de níquel(II). Síntesis de  
derivados de la *anti*  $\beta$ -hidroxitirosina.**

**Javier Fernández-Valparís Morán**

**Supervisada por**

**Dr. Pedro Romea García**

**Dr. Fèlix Urpí Tubella**

**Departament de Química Inorgànica i Orgànica**

**Secció de Química Orgànica**

**Facultat de Química**

**Universitat de Barcelona**



El trabajo experimental de esta Tesis se ha realizado íntegramente en el Departamento de Química Inorgánica y Orgánica, Sección de Química Orgánica de la Universitat de Barcelona desde febrero de 2014 hasta mayo de 2018, bajo la dirección de los Doctores Pedro Romea y Fèlix Urpí. Desde marzo de 2014 hasta marzo de 2017 se disfrutó de una beca predoctoral de "Ajut de Personal Investigador predoctoral en Formació (APIF)" del Institut de Biomedicina de la Universitat de Barcelona (IBUB).

En primer lugar, me gustaría agradecer a mis directores de Tesis, Fèlix y Pere, las horas dedicadas a mi formación. Gracias a ellos he podido ampliar la visión crítica sobre los resultados y cómo afrontar los problemas que se suelen derivar de ellos. Además, también me han permitido aprender cómo enfocar un proyecto y cómo poder tomar las decisiones adecuadas para que salga lo mejor posible.

En segundo lugar, agradecer a los profesores del Departamento que se han implicado tanto con su ayuda mientras era un joven e inexperto becario como con los consejos aportados en los seminarios de grupo.

También agradecer a todos mis amigos, ya sean compañeros de Departamento, amigos del Instituto o Universidad. Tanto unos como otros han permitido, con los buenos momentos y los apoyos, que los problemas y los bajones fueran mucho más asequibles y fáciles de llevar. Dentro de este grupo, me gustaría destacar a la gente con la que he pasado la mayor parte de la Tesis, los compañeros de Laboratorio. Hasta que haces una Tesis, no sabes lo mucho que influye este tema. No puedo ir agradeciendo uno a uno porque son muchas las personas que han ido pasando pequeños periodos de tiempo, pero sí que me gustaría poder remarcar el impacto de aquellos con los que he podido pasar más tiempo. JuanMa, que ha sido mi mentor; Stuart, que si bien no empezamos con buen pie, al final se ha convertido en el "hombre" del laboratorio en todos los sentidos; Marina, que es claramente mi ying con su felicidad y bondad y quiero pensar que algo de mi carácter gruñón y poco afable ha sido erradicado gracias a ella; y por último, Alejandro, que me ha acompañado durante todo este viaje y no ha sido para nada fácil, pues a veces soy demasiado intenso, pesado e irascible, pero que al fin y al cabo me ha demostrado que columnar con K-pop no es tan malo. Sólo él sabe lo importante que esto es.

Por último, agradecer a mi familia todo el apoyo y afecto aportado a lo largo de estos últimos años. A pesar de esos momentos de negatividad cuando las cosas no salían cómo quería, han ayudado que estos fueran menos difíciles con su presencia. Y, finalmente, decir a mis padres, que sin ellos, no sería quién soy ahora mismo ni podría estar aquí dónde me encuentro ahora.





# ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN GENERAL</b> .....	<b>1</b>
<b>CAPÍTULO 1: ALQUILACIONES ESTEREOSELECTIVAS DE N-ACILTIAZOLIDINTIONAS QUIRALES CATALIZADAS POR NÍQUEL(II)</b> .....	<b>19</b>
1. Introducción.....	23
2. Síntesis y acilación de la (S)-4-isopropil-1,3-tiazolidin-2-tiona .....	34
3. Optimización de la carga de catalizador y escalado.....	34
4. Estudio sobre el grupo saliente del electrófilo .....	36
5. Reacciones de diferentes tioimidias con <b>3</b> .....	36
6. Uso de otros electrófilos.....	40
7. Elucidación de la configuración absoluta.....	42
8. Hipótesis mecanística .....	43
9. Resumen y conclusiones .....	44
<b>CAPÍTULO 2: REACCIONES DE N-PROPANOILTIAZOLIDINTIONAS QUIRALES CON ACETALES CATALIZADAS POR COMPLEJOS DE NÍQUEL(II)</b> .....	<b>47</b>
1. Introducción.....	51
2. Optimización de la reacción .....	57
3. Otros acetales .....	59
4. Elucidación de la configuración absoluta.....	67
5. Hipótesis mecanística .....	68
6. Resumen y conclusiones .....	73
<b>CAPÍTULO 3: REACCIONES DE N-GLICINITIAZOLIDINTIONAS QUIRALES CON ACETALES CATALIZADAS POR COMPLEJOS DE NÍQUEL(II)</b> .....	<b>75</b>
1. Introducción.....	79
2. Búsqueda del grupo protector adecuado.....	88
3. Síntesis del material de partida y su escalado .....	93
4. Reacciones con acetales aromáticos .....	95
5. Reacciones con acetales $\alpha,\beta$ -insaturados .....	99
6. Reacciones con acetales propargílicos .....	100
7. Transformaciones de los aductos de aldehídos aromáticos.....	106
8. Transformaciones de los aductos de aldehídos propargílicos.....	108
9. Reacción de Pauson-Khand .....	111
10. Elucidación de la configuración absoluta.....	114
11. Hipótesis mecanística .....	115
12. Resumen y conclusiones .....	117

<b>CAPÍTULO 4: SÍNTESIS DE DERIVADOS DE LA ANTI <math>\beta</math>-HIDROXITIROCINA .....</b>	<b>119</b>
1. Introducción.....	123
2. Síntesis de derivados de $\beta$ -alcoxitirosina .....	130
3. Síntesis de dipéptidos .....	131
4. Síntesis de un análogo de la vancomicina.....	139
5. Resumen y conclusiones .....	140
<b>RESUMEN Y CONCLUSIONES .....</b>	<b>143</b>
<b>EXPERIMENTAL SECTION .....</b>	<b>149</b>
<b>ACRÓNIMOS .....</b>	<b>297</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>301</b>
<b>LISTA DE COMPUESTOS .....</b>	<b>309</b>

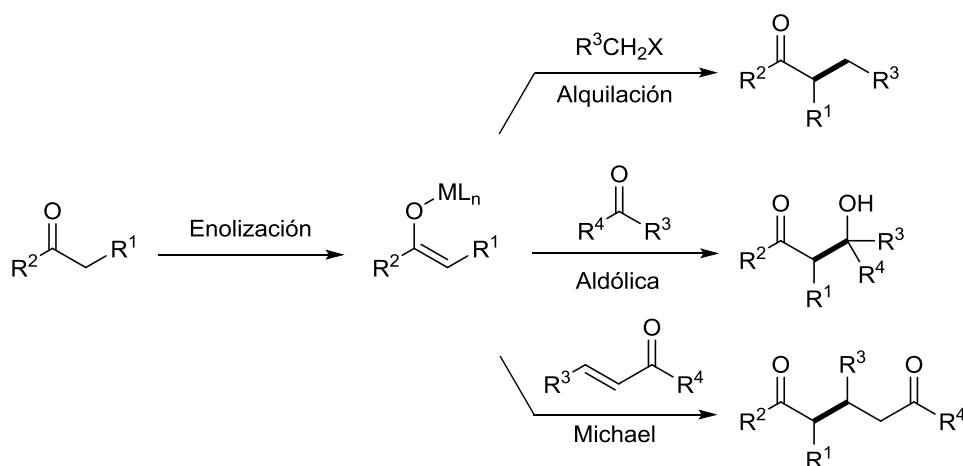
## **INTRODUCCIÓN GENERAL**

---



El control de la configuración de los elementos quirales de los compuestos químicos es uno de los campos de estudio más relevantes de la Síntesis Orgánica hoy en día. Esto se debe a la importancia que tiene la ordenación espacial de los átomos de una molécula cualquiera puesto que determina las propiedades físicas, químicas y, en el ámbito de los seres vivos, biológicas.<sup>1</sup> En particular, el reconocimiento molecular es de vital importancia para los seres vivos dado que la interacción del centro activo de un receptor con un substrato no solo depende de un esqueleto carbonado y unos grupos funcionales predeterminados, sino que también requiere una adecuada ordenación espacial de los átomos. Es preciso, pues, disponer de metodologías sintéticas que permitan controlar la organización espacial de los átomos de una molécula para poder alcanzar la síntesis asimétrica de compuestos orgánicos que traten de una manera más eficaz las enfermedades que afectan a los seres humanos.<sup>2-4</sup>

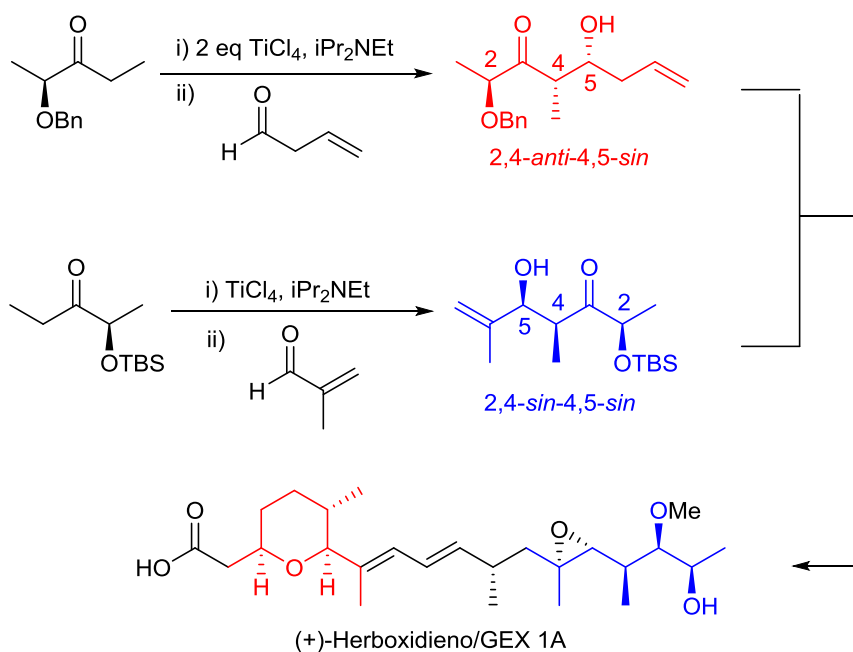
La construcción estereoselectiva de enlaces carbono-carbono constituye, por ende, un desafío de tremenda importancia al que se han destinado una cantidad considerable de esfuerzos.<sup>5,6</sup> Gracias a ellos, se ha podido establecer nuevas estrategias sintéticas, las cuales han ido mejorando su eficiencia progresivamente. En este contexto, los enolatos metálicos ocupan una posición importante gracias a su carácter nucleófilo y la posibilidad de reaccionar con un amplio conjunto de electrófilos en procesos de alquilación,<sup>7</sup> de tipo aldólica<sup>8</sup> o de Michael,<sup>9</sup> tal y como se muestra en el siguiente esquema.



Esquema 1

Todos estos procesos tienen en común la construcción de un nuevo enlace carbono-carbono y la generación, salvo casos muy concretos, de hasta dos nuevos estereocentros. Ante la necesidad de controlar la configuración de estos nuevos estereocentros, se han desarrollado estrategias basadas en control de sustrato<sup>10-12</sup> o en el uso de auxiliares quirales internos<sup>13,14</sup> o externos (tanto en cantidades estequiométricas como catalíticas).<sup>14-16</sup>

En las estrategias basadas en control de sustrato, la estructura de los reactivos y, en particular, la configuración de sus elementos quirales determinan el curso estereoquímico de la reacción. Su eficacia aumenta conforme las etapas sintéticas son más avanzadas o en aquellos casos en los que la incorporación y la manipulación de las funciones resultantes permiten completar la síntesis de una manera rápida y eficiente. La síntesis del herboxidieno descrita recientemente por nuestro grupo de investigación constituye un ejemplo de su uso.<sup>17,18</sup> Así, la elevada diastereoselectividad de las reacciones aldólicas en las que intervienen los enolatos de titanio de  $\alpha$ -hidroxicetonas quirales facilitó el control de la configuración de todos los estereocentros así como el aprovechamiento integral de su esqueleto carbonado, tal y como se muestra en el Esquema 2.

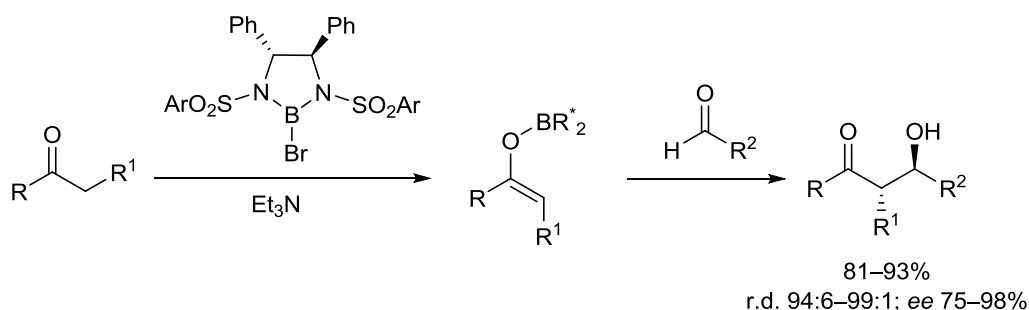


Esquema 2

A pesar de la innegable potencialidad de estas aproximaciones, su carácter específico limita el desarrollo de nuevas metodologías, siendo particularmente evidente cuando se intenta acceder a intermedios enantioméricamente puros en las etapas iniciales de una secuencia sintética. Es en este terreno donde los auxiliares quirales han demostrado tener una mayor eficacia. En efecto, el uso de auxiliares quirales es uno de los recursos más utilizados para controlar la configuración de nuevos estereocentros en reacciones en las que intervienen enolatos metálicos.

En un principio, la utilización de auxiliares quirales externos supondría una opción claramente preferible porque evita la necesidad de introducir y eliminar el propio auxiliar. Se reduce así el número de etapas sintéticas y, lo que es más importante, no se compromete la integridad del resto de la molécula cuando ésta contiene grupos funcionales o posiciones susceptibles de verse afectadas por las condiciones que exigen la introducción y la eliminación del auxiliar.

Los enolatos quirales de boro desarrollados por Corey representan un claro ejemplo de esta aproximación.<sup>19,20</sup> El uso de diazaborolidinas quirales como ácidos de Lewis permite obtener una amplia variedad de aldoles de configuración relativa *anti* con buenos rendimientos y estereocontrol (Esquema 3).



Esquema 3

Sin embargo, y a pesar de sus ventajas, los auxiliares quirales internos cuentan con una mayor aceptación. Esta aparente contradicción se puede entender si se considera que los auxiliares quirales internos facilitan la obtención, el aislamiento y la purificación del estereoisómero deseado. Así pues, la necesidad de disponer de intermedios enantioméricamente puros hace que las sultamas de Oppolzer,<sup>21</sup> las pseudoefedrinas de Myers,<sup>22–24</sup> las oxazolidinonas de Evans<sup>25–28</sup> y sus homólogos desarrollados por Crimmins<sup>29,30</sup> y Nagao<sup>29,31</sup> (Figura 1) sigan disfrutando de una posición privilegiada entre los métodos de construcción estereoselectiva de enlaces carbono-carbono.



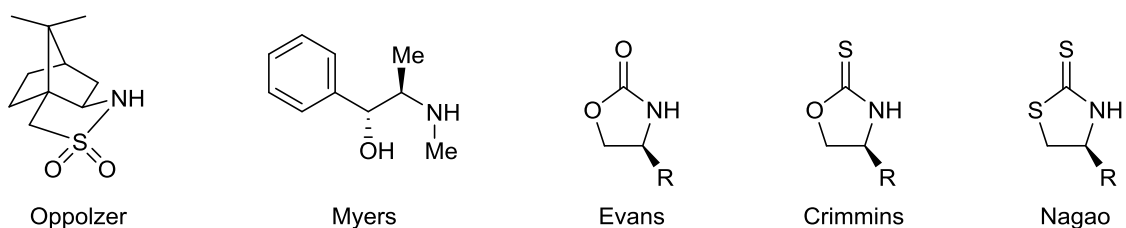
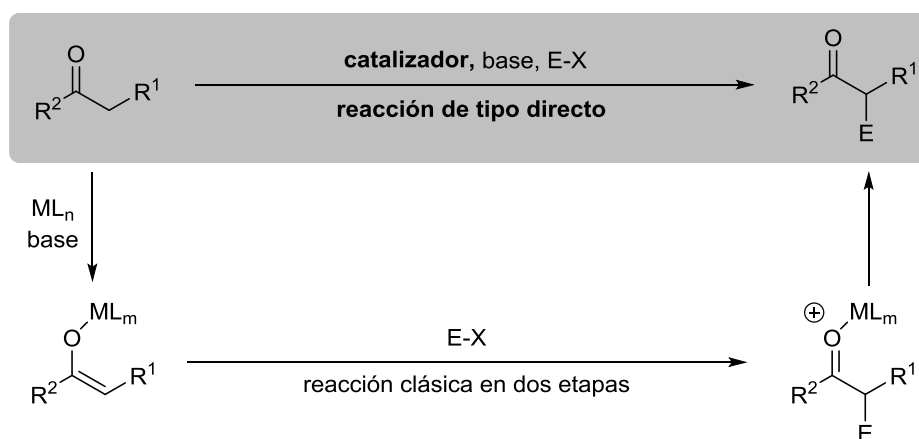


Figura 1

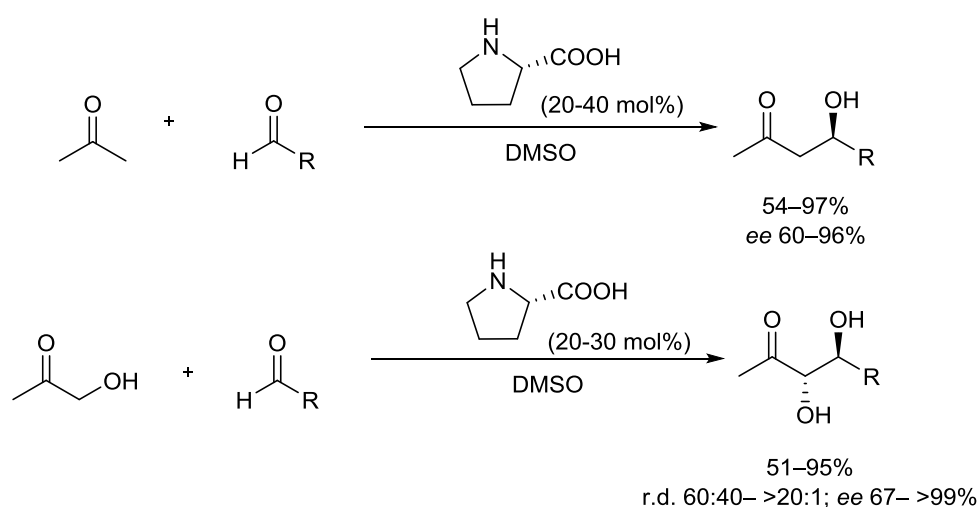
Independientemente del carácter interno o externo del auxiliar, estos procesos pivotan alrededor de dos etapas claramente diferenciadas. En la primera se genera el enolato mediante el tratamiento del material de partida con cantidades estequiométricas de una base fuerte o la combinación, también estequiométrica, de un ácido de Lewis con una amina terciaria (Esquema 4). En la segunda, tras la generación del enolato correspondiente, se adiciona el electrófilo que reacciona generando el enlace carbono-carbono deseado.

Con el planteamiento de la idea de "Atom Economy" por Trost<sup>32</sup> a principios de los años noventa y su posterior implementación a partir del año 2000, el concepto de estequiometría comenzó a perder fuerza en el ámbito de las metodologías estereoselectivas para dar paso al uso de catalizadores que permiten la realización de transformaciones directas en las que desaparece la frontera entre la etapa de enolización y la de construcción del enlace carbono-carbono. Así, se tiende a desarrollar procesos directos en los que se minimiza la utilización de reactivos que no se incorporan a la estructura del producto deseado y se simplifica el proceso experimental (Esquema 4).



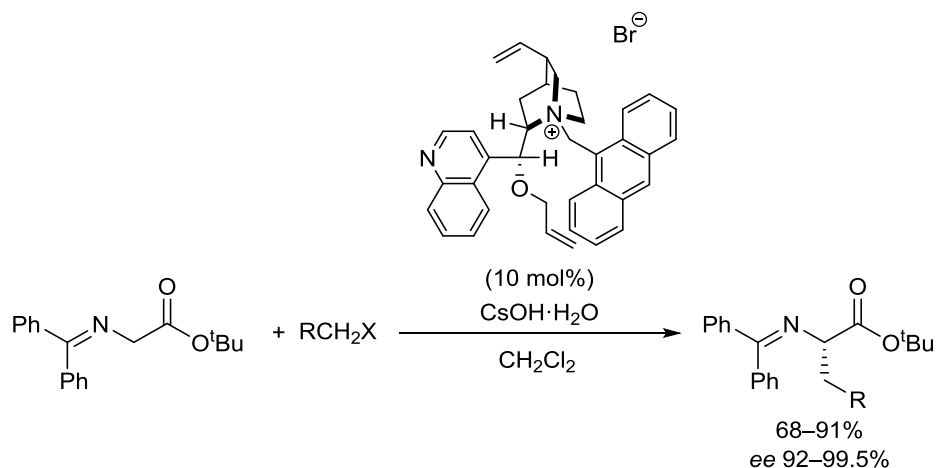
Esquema 4

La organocatálisis ha constituido una vía excelente para aplicar este concepto. Así, uno de los primeros ejemplos descritos por Barbas y List en el año 2000 se basa en la reacción aldólica catalizada por L-prolina.<sup>33,34</sup> Como se puede apreciar en el Esquema 5, tanto la acetona como la hidroxiacetona reaccionan con aldehídos en presencia de L-prolina en una reacción aldólica intermolecular. El control estereoquímico se basa en el uso de un agente quiral externo, un aminoácido proteinogénico, en este caso la L-prolina. Sin embargo, se necesitan cantidades importantes del catalizador y se alcanzan enantioselectividades a menudo moderadas.<sup>35,36</sup>



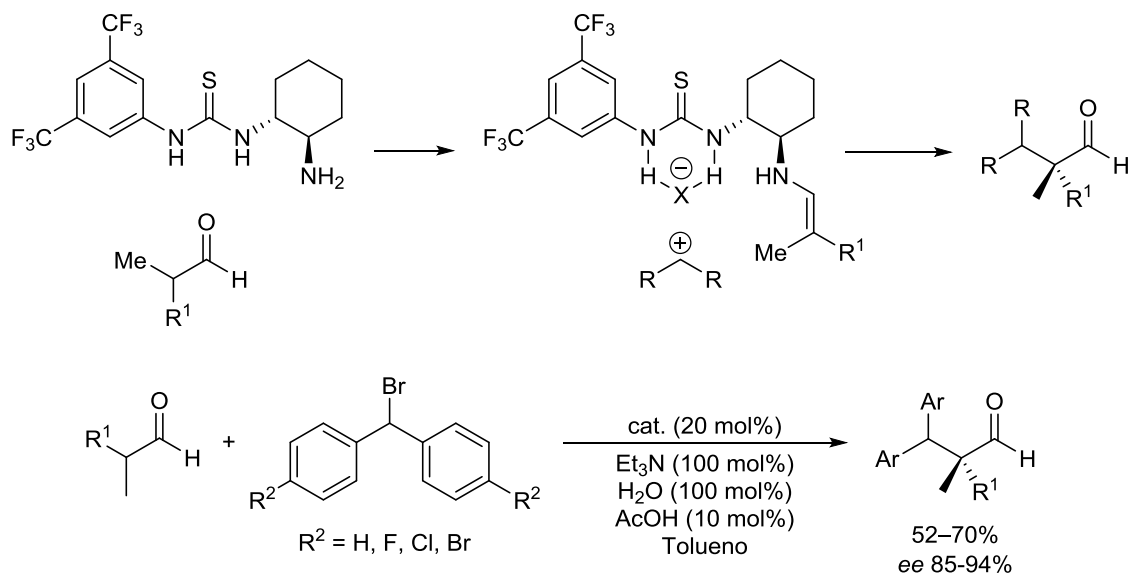
Esquema 5

De manera paralela, para llevar a cabo procesos catalíticos directos, se han desarrollado catalizadores de transferencia de fase (PTC).<sup>37–44</sup> Estos catalizadores quirales de tipo alcaloide o sales de amonio cuaternarias de simetría  $C_2$  permiten realizar reacciones de alquilación de tipo  $S_N2$  induciendo la quiralidad a través del contraión del enolato. Así, en la aproximación clásica de Corey,<sup>37</sup> ésteres de glicina *N*-protegidos (bases de Schiff) reaccionan con diferentes haluros de alquilo en presencia del correspondiente catalizador de transferencia de fase para dar lugar al producto de alquilación con excelentes rendimientos y enantioselectividades (Esquema 6).



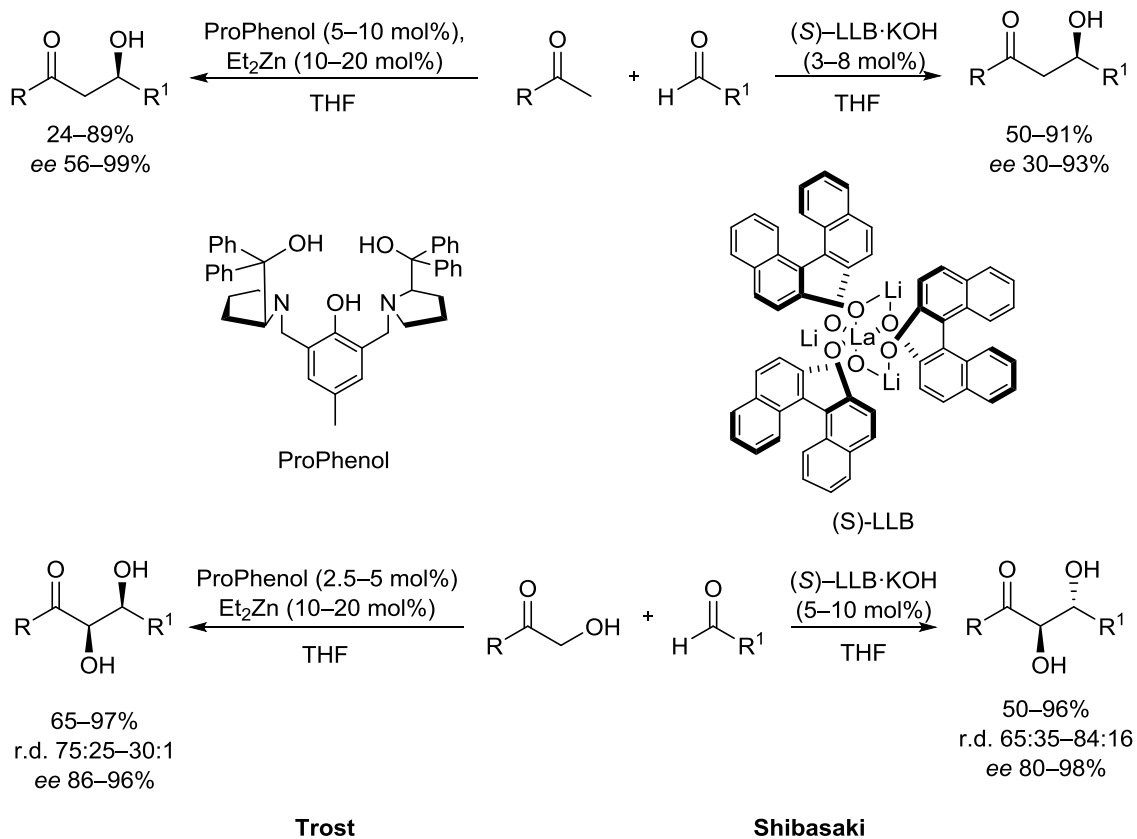
Esquema 6

Por otro lado, Jacobsen ha desarrollado una aproximación organocatalítica que se fundamenta en una actuación dual. Por un lado, se produce la activación de los haloderivados debido a la capacidad de ciertas tioureas quirales para establecer puentes de hidrógeno con aniones haluro mientras el catalizador, al mismo tiempo, forma una enamina del aldehído (el nucleófilo real). Los intermediarios catiónicos que se generan pueden participar en la construcción enantioselectiva de enlaces carbono-carbono.<sup>45,46</sup> Es de destacar que el proceso transcurre a través de un mecanismo S<sub>N</sub>1 con altos rendimientos y enantioselectividades (Esquema 7).



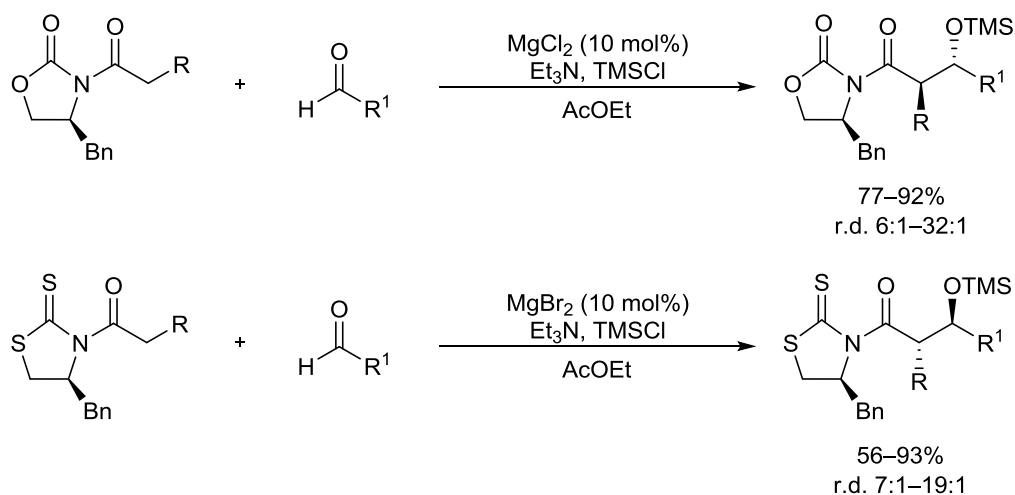
Esquema 7

Comparados con los anteriores, los ejemplos de reacciones directas, asimétricas y catalíticas en las que intervienen enolatos metálicos son más escasos. Así, a finales de los noventa, Shibasaki y Trost desarrollaron catalizadores bimetalicos de estructura compleja que permiten realizar reacciones aldólicas a partir de la acetona o  $\alpha$ -hidroxi cetonas con buenos rendimientos y un aceptable control estereoquímico (Esquema 8).<sup>47-54</sup>



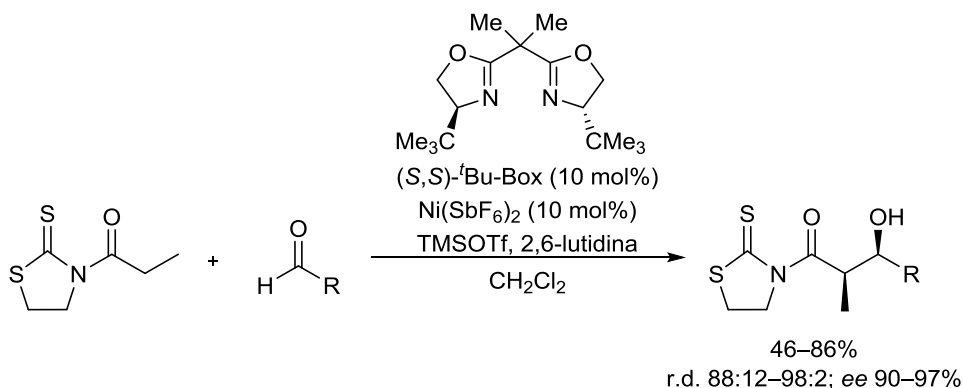
Esquema 8

Fue Evans, sin embargo, quien mejor explotó la potencialidad sintética de estas aproximaciones utilizando auxiliares quirales internos para controlar el curso estereoquímico de las reacciones aldólicas. Como se muestra en el Esquema 9, Evans utilizó haluros de magnesio como catalizadores en las reacciones de *N*-acil oxazolidinonas y tiazolidinonas quirales con aldehídos para obtener, dependiendo de la sal de magnesio y el auxiliar quiral, las dos posibles estructuras *anti* (Esquema 9).<sup>55,56</sup>



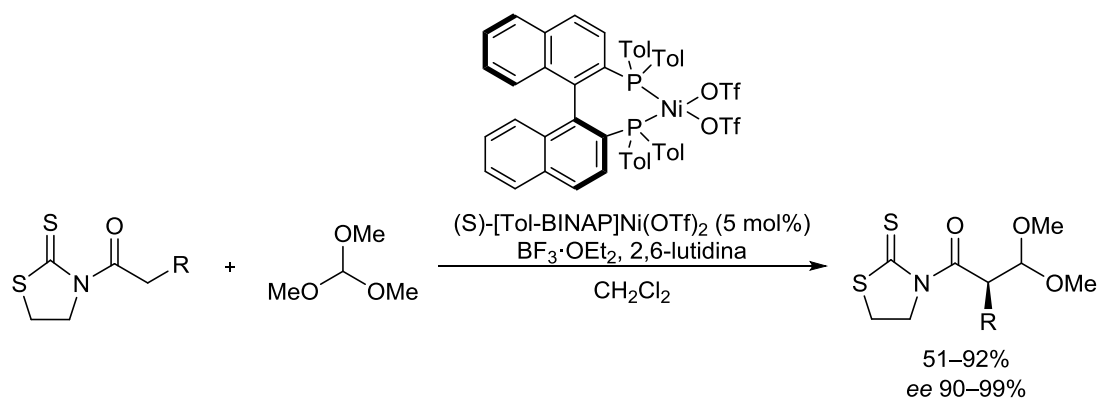
Esquema 9

Posteriormente, Evans amplió el marco de este tipo de procesos directos, estereoselectivos y catalíticos al describir la reacción aldólica directa de la *N*-propanoil-1,3-tiazolidin-2-tióna aquiral catalizada por una bisoxazolina de níquel(II) quiral en presencia de  $\text{TMSOTf}$  (Esquema 10).<sup>57</sup> Los resultados alcanzados fueron excelentes.



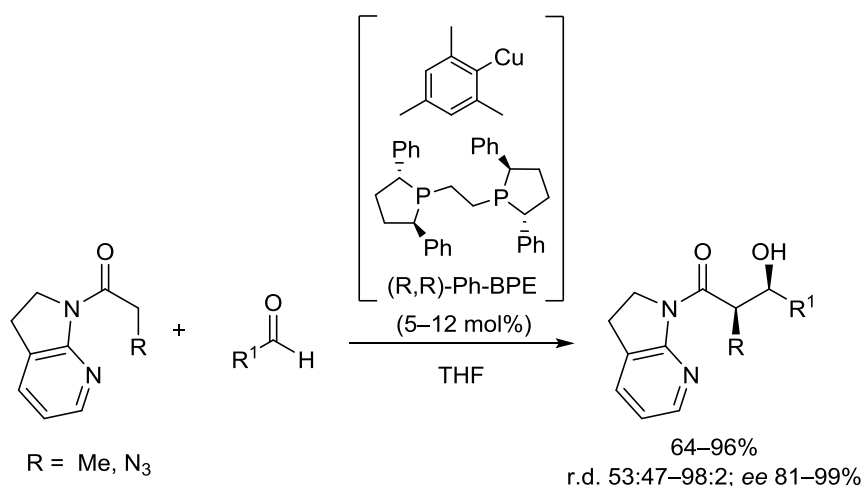
Esquema 10

Por otra parte, Evans también demostró que las mismas *N*-acil tiazolidintonas aquirales reaccionan con el ortoformiato de metilo activado con  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  en presencia de cantidades catalíticas de un complejo de níquel(II) quiral para dar lugar al producto de alquilación con elevados rendimientos y enantioselectividades (Esquema 11).<sup>58</sup>



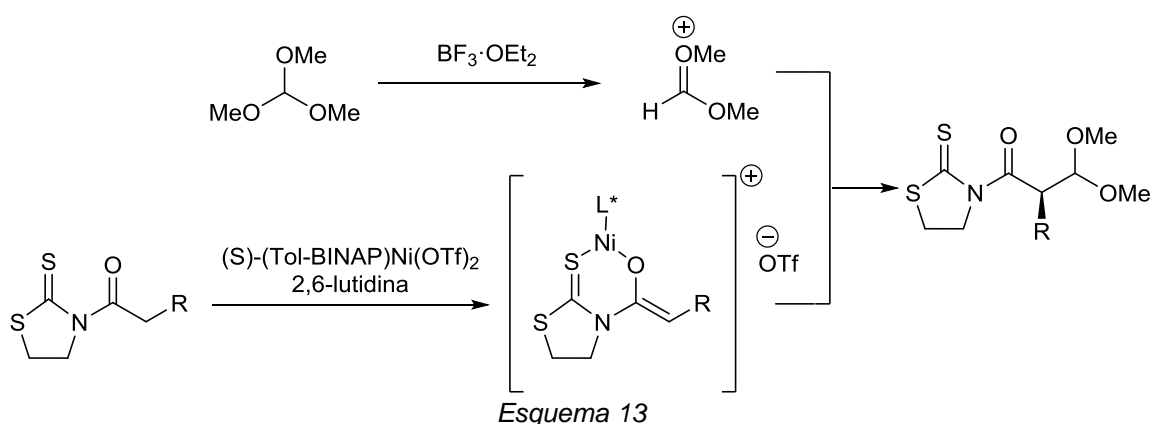
Esquema 11

A pesar de la novedad intrínseca de un proceso de esta naturaleza y de los excelentes resultados que se alcanzaban, la reacción apenas ha sido utilizada en la literatura. Esta limitada aplicación en parte es debida a la complicada preparación y manipulación del complejo de níquel(II) quiral. Sin embargo, abrió la puerta a la utilización de otros auxiliares aquirales internos (*scaffolds*), como las 7-azaindolininas descritas por Shibasaki y Kumagai en los últimos años (Esquema 12).<sup>59,60</sup> Estos auxiliares permiten el ataque de enolatos metálicos de cobre(I) sobre aldehídos aromáticos y propargílicos para generar los aldoles correspondientes con buenos rendimientos y, en la mayoría de los casos, buen control estereoquímico. Si bien se puede observar la eficacia en términos de resultados, lo cierto es que la metodología está limitada a aldehídos aromáticos y propargílicos.

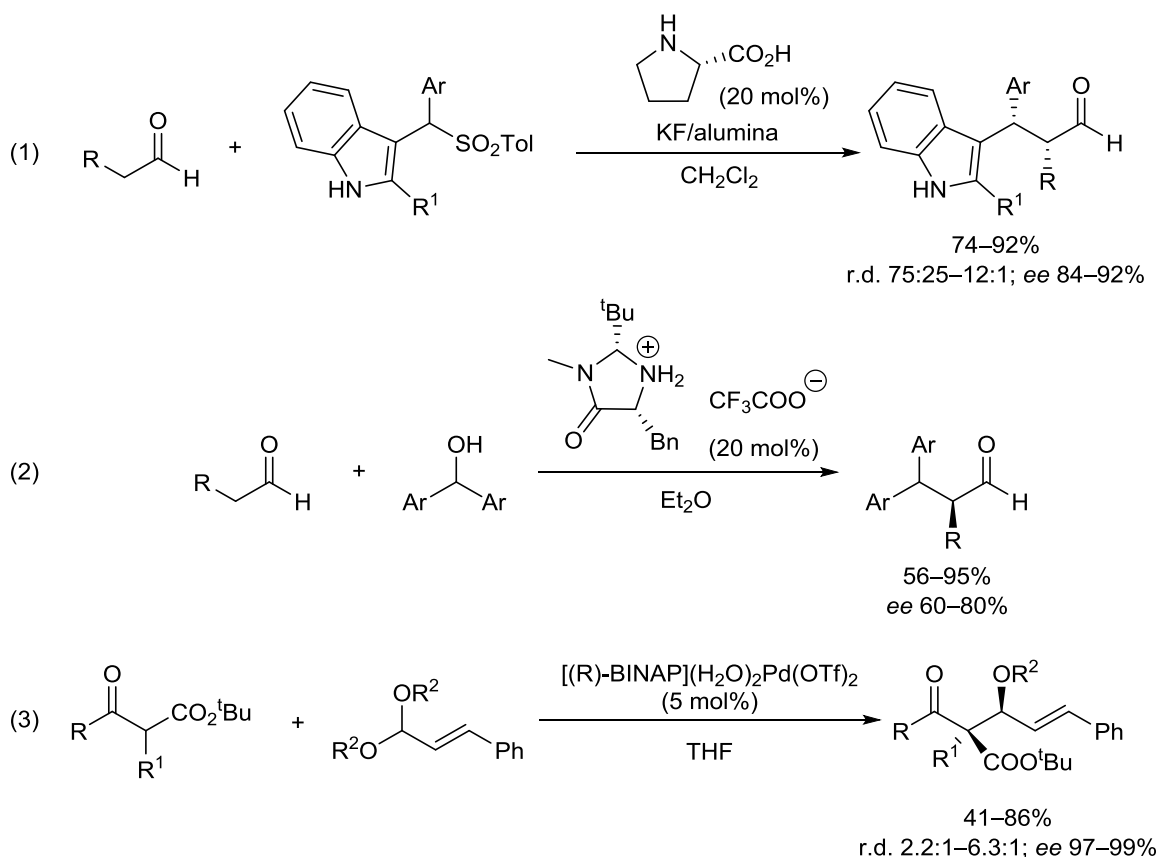


Esquema 12

Más allá de los resultados propiamente dichos, el proceso descrito en el Esquema 11 posee unas características mecanísticas que lo hacen ciertamente particular. En efecto, se basa en la adición de un catión oxocarbenio, generado *in situ* mediante la activación de un electrófilo (trimetil ortoformiato) con un ácido de Lewis ( $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ),<sup>58</sup> a un enolato de níquel(II) generado catalíticamente (Esquema 13). Se puede afirmar, pues, que la formación enantioselectiva del enlace carbono-carbono transcurre a través de un estado de transición abierto similar al que se utiliza para describir los procesos de sustitución nucleófila unimolecular ( $\text{S}_{\text{N}}1$ ) y con cierto parecido a los desarrollados por Jacobsen (ver también Esquema 7)



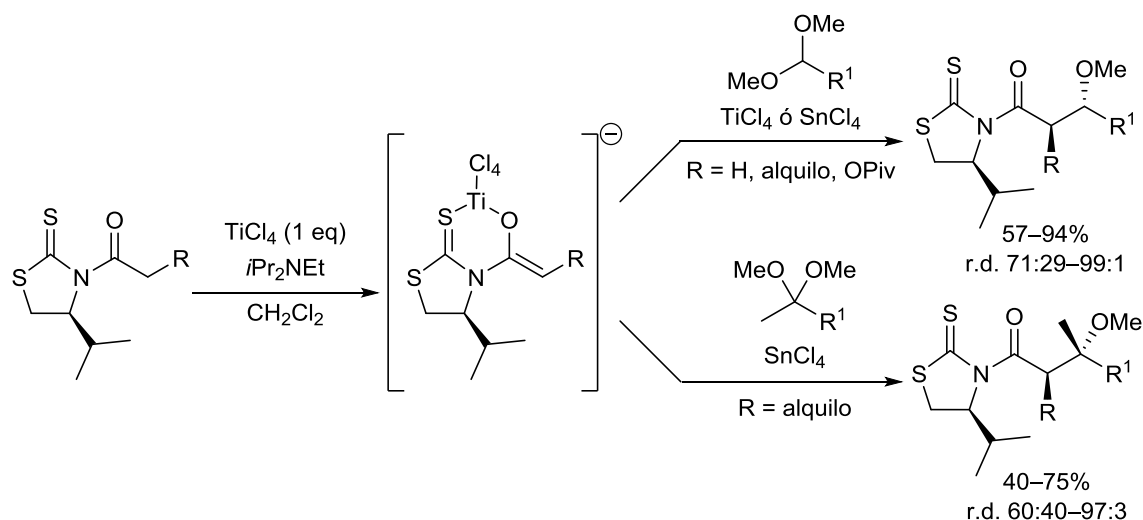
A lo largo de los últimos años, han aparecido en la literatura otros ejemplos de reacciones directas, estereoselectivas y catalíticas que transcurren a través de mecanismos de tipo  $\text{S}_{\text{N}}1$ . Uno de ellos es el publicado por Melchiorre en 2008 (ecuación 1 del Esquema 14).<sup>61</sup> En este caso se lleva a cabo una alquilación de aldehídos con indoles arilsulfonilos catalizada por L-prolina. Los resultados son excelentes tanto por su rendimiento como por su enantioselectividad aunque el control diastereomérico es más bien moderado. Otro ejemplo interesante se debe a Cozzi (ecuación 2 del Esquema 14),<sup>62</sup> en el que describe la alquilación enantioselectiva de aldehídos con alcoholes bencidrílicos catalizada por imidazolidinonas de segunda generación de MacMillan en la que se alcanzan rendimientos y enantioselectividades elevadas. Por último, en un contexto totalmente diferente, Sodeoka (ecuación 3 del Esquema 14) ha descrito la adición de acetales  $\alpha,\beta$ -insaturados sobre  $\beta$ -ceto ésteres en presencia de un catalizador de paladio(II) quiral.<sup>63</sup> En este caso, el catalizador metálico activa el carbonilo, formando el correspondiente enolato de paladio(II), y, a su vez, el electrófilo generando el intermedio catiónico que reacciona con el enolato de paladio(II) del  $\beta$ -cetoéster para dar lugar a los correspondientes aductos  $\beta$ -alcoxi carboxílicos con moderada diastereoselectividad pero excelente control enantiomérico.



Esquema 14

En este contexto, nuestro grupo de investigación había evaluado la formación estereoselectiva de enlaces carbono-carbono mediante la reacción de los enolatos de titanio(IV) quirales derivados de *N*-acil-4-isopropil-1,3-tiazolidin-2-tionas con un amplio abanico de intermedios oxocarbénicos derivados de acetales y cetales. Los resultados obtenidos demostraron la capacidad del auxiliar quiral para generar buenos rendimientos y elevadas diastereoselectividades de los aductos *anti* mayoritarios (Esquema 15).<sup>64-70</sup>

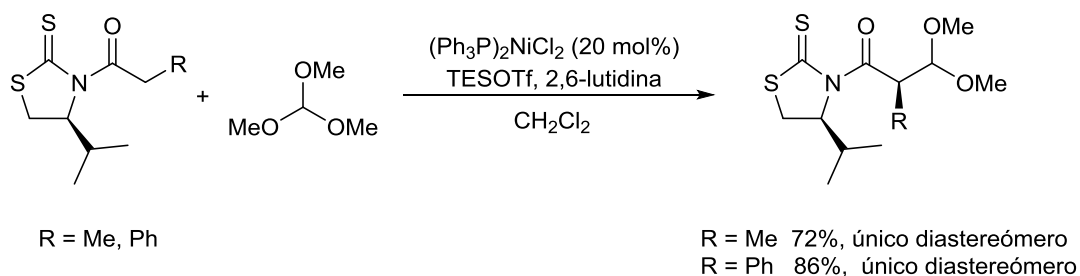




Esquema 15

Los ejemplos descritos en los anteriores esquemas sugerían, pues, que transformaciones como las representadas en el Esquema 15 tal vez podrían llevarse a cabo de manera directa, catalítica y enantioselectiva con mejores resultados, además de conseguir los beneficios de actuar bajo los términos de "Atom Economy".

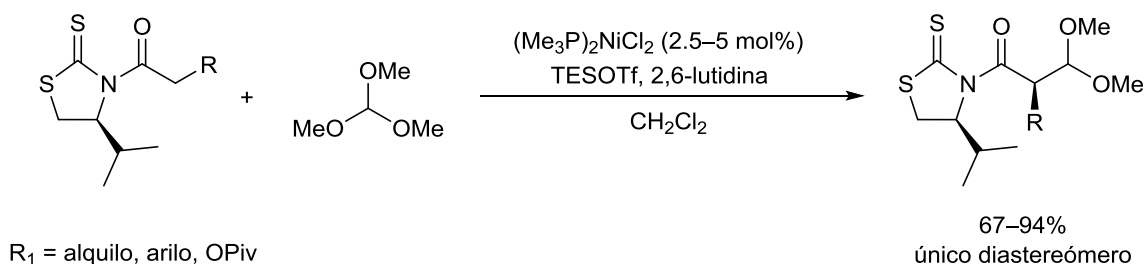
Inspirados por estos resultados y los trabajos de Evans,<sup>58</sup> Erik Gálvez demostró en su Tesis Doctoral<sup>71</sup> que la reacción de las (S)-N-propanoil y (S)-N-fenilacetil-4-isopropil-1,3-tiazolidin-2-tionas quirales con ortoformiato de metilo en presencia de cantidades subestequiométricas de  $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{NiCl}_2$ , un complejo de níquel(II) estructuralmente simple, comercial y fácil de manipular, proporcionaba un único diastereómero con buenos rendimientos (Esquema 16).



Esquema 16

Juan Manuel Romo tomó el testigo en su tesis doctoral y partiendo de estos excelentes resultados, llevó a cabo una exhaustiva optimización de la reacción.<sup>72</sup> Tras evaluar una gran cantidad de parámetros, estableció las condiciones experimentales de un método robusto y aplicable a un gran número de substratos.<sup>73</sup> En todos los casos se observaba la formación de un único diastereómero con muy buenos

rendimientos, alcanzando, pues, un control estereoquímico absoluto sobre la configuración del estereocentro en  $\alpha$  (Esquema 17).

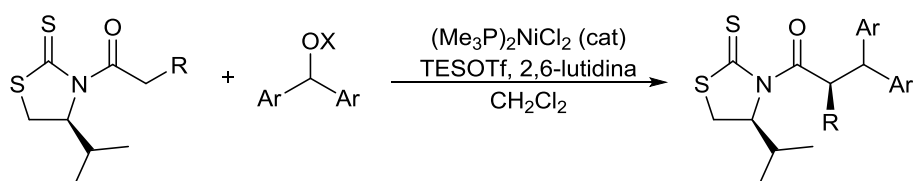


$\text{R}_1$  = alquilo, arilo, OPiv

Esquema 17

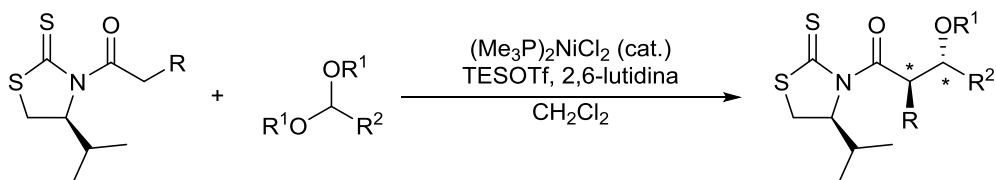
Teniendo en cuenta las posibilidades derivadas de este proceso, se planteó que esta Tesis tuviera como objetivo principal la expansión, optimización y aplicación de una metodología estereoselectiva de formación de enlaces carbono-carbono basada en la reacción de enolatos de níquel(II) de (*S*)-*N*-acil-1,3-tiazolidin-2-tionas quirales con intermedios oxocarbénicos y otros carbocationes estabilizados.

En el **Capítulo 1**, la metodología optimizada anteriormente por Juan Manuel Romo se aplica a un nuevo tipo de electrófilos, los éteres bencídricos metílicos, en procesos de alquilación con un amplio grupo de sustratos que suponen la creación de un único estereocentro. Además, se ensayan un conjunto de carbocationes, que pueden generar uno o dos estereocentros, con características variadas (Esquema 18).



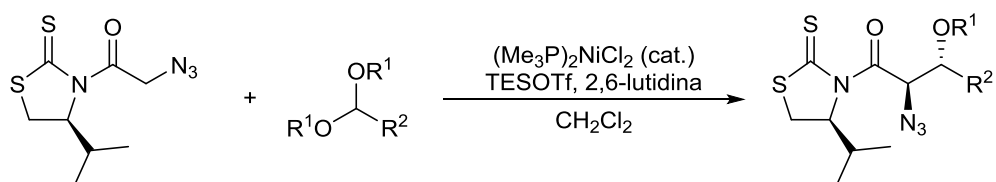
Esquema 18

En el **Capítulo 2**, se analizan reacciones en la que se generan dos nuevos estereocentros. En particular, se aborda el uso de acetales como electrófilos, prestando una especial atención al rendimiento y a la diastereoselectividad del proceso (Esquema 19).



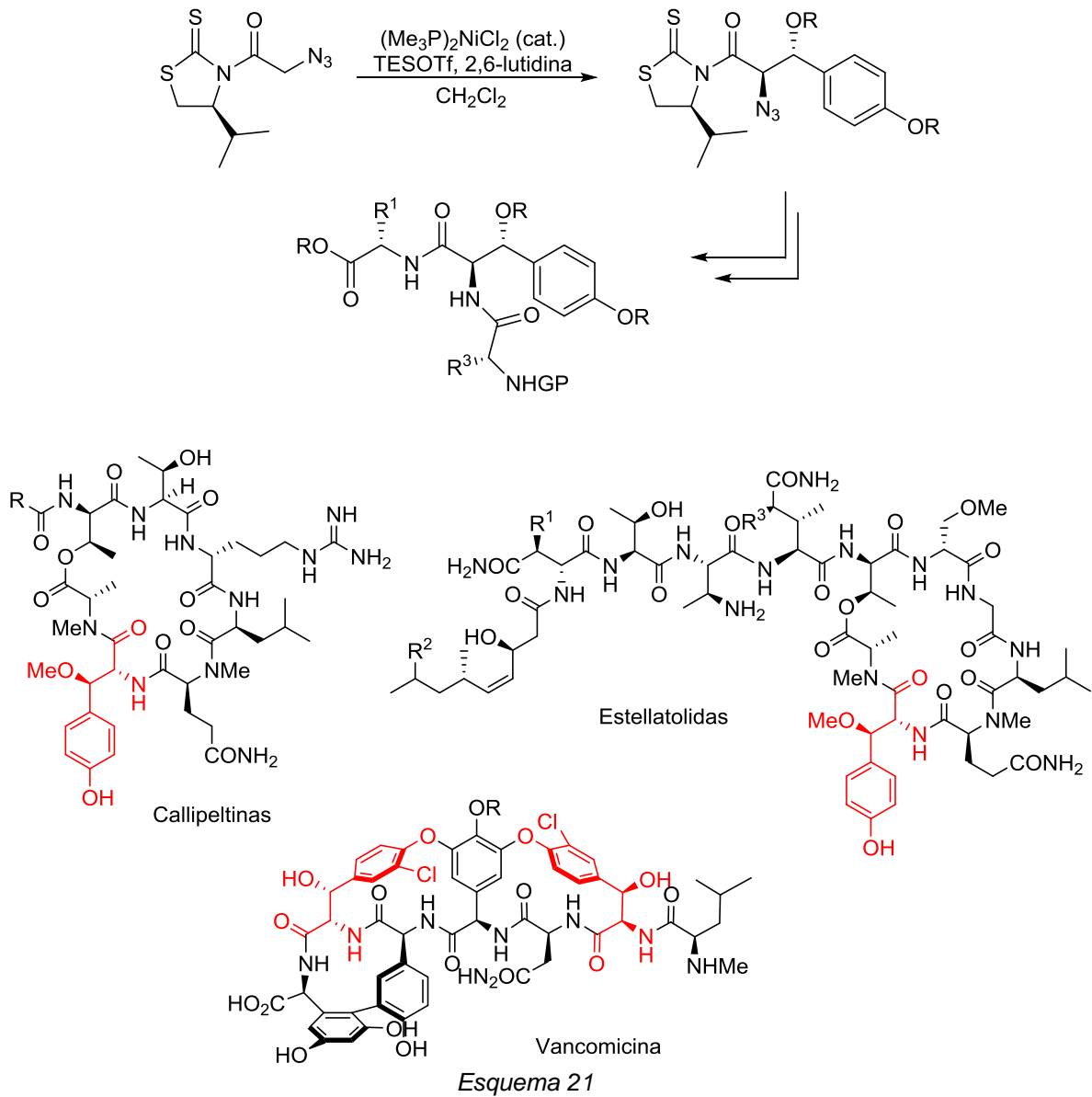
Esquema 19

El **Capítulo 3** centra la atención en la utilización de (*S*)-*N*-glicinil-4-isopropil-1,3-tiazolidin-2-iones, o equivalentes sintéticos como la *N*-azidoacetil tiazolidintona, para obtener estructuras  $\beta$ -alcoxi- $\alpha$ -aminocarboxílicas o  $\alpha$ -azidocarboxílicas de configuración relativa *anti* en condiciones de reacción suaves (Esquema 20).



Esquema 20

Por último, en el **Capítulo 4** se aplica el método desarrollado en el Capítulo 3 a la síntesis de tripéptidos que contienen una  $\beta$ -hidroxi tirosina en la posición central, similares a las que pueden encontrarse en moléculas tan relevantes como la vancomicina, las callipeltinas o las estellatolidas (Esquema 21).





## **CAPÍTULO 1**

---

### ALQUILACIONES ESTEREOSELECTIVAS DE *N*-ACILTIAZOLIDINTIONAS QUIRALES CATALIZADAS POR NÍQUEL(II)



<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>23</b>
1.1. C-Alquilación de enolatos .....	23
1.2. Alquilaciones catalíticas de tipo directo .....	25
1.3. Precedentes en el grupo de investigación .....	31
<b>2. SÍNTESIS Y ACILACIÓN DE LA (S)-4-ISOPROPIL-1,3-TIAZOLIDIN-2-TIONA .....</b>	<b>34</b>
<b>3. OPTIMIZACIÓN DE LA CARGA DE CATALIZADOR Y ESCALADO .....</b>	<b>34</b>
<b>4. ESTUDIO SOBRE EL GRUPO SALIENTE DEL ELECTRÓFILO .....</b>	<b>36</b>
<b>5. REACCIONES DE DIFERENTES TIOIMIDAS CON 3 .....</b>	<b>36</b>
<b>6. USO DE OTROS ELECTRÓFILOS .....</b>	<b>40</b>
6.1. Carbocationes propargílicos .....	40
6.2. Carbocationes con estructuras de ferroceno .....	41
6.3. Carbocationes con alilos conjugados .....	42
<b>7. ELUCIDACIÓN DE LA CONFIGURACIÓN ABSOLUTA .....</b>	<b>42</b>
<b>8. HIPÓTESIS MECANÍSTICA .....</b>	<b>43</b>
<b>9. RESUMEN Y CONCLUSIONES .....</b>	<b>44</b>

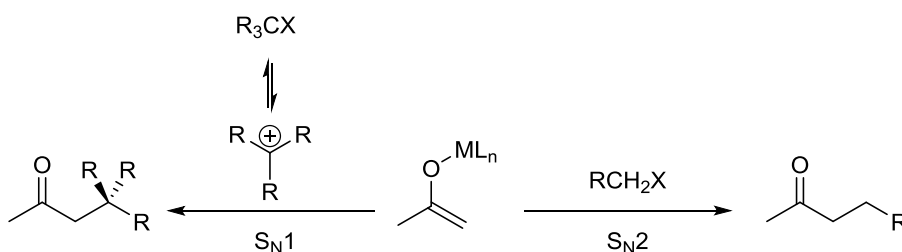




## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. C-Alquilación de enolatos

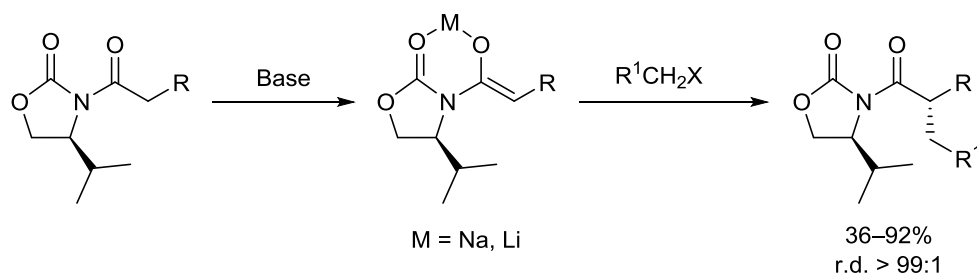
La C-alquilación de un enolato puede transcurrir mediante dos mecanismos de reacción,  $S_N1$  y  $S_N2$ , dependiendo del electrófilo utilizado. En un proceso de tipo  $S_N2$ , se emplean haluros de alquilo primarios o triflatos derivados de alcoholes primarios, en los cuales el centro electrofílico  $sp^3$  está poco impedido estéricamente (Esquema 22). En cambio, los electrófilos que intervienen en procesos  $S_N1$  disponen de un centro  $sp^2$  que suele generarse en el seno de la reacción (Esquema 22). Por ello, en el caso de los procesos  $S_N1$ , debe prestarse una especial atención a la formación del carbocatión desde un punto de vista termodinámico y cinético.



Esquema 22

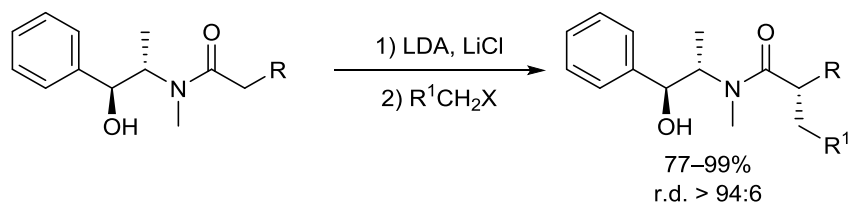
Los métodos de alquilación estereoselectiva más habituales utilizan auxiliares quirales internos en procesos de tipo  $S_N2$  para controlar la configuración del nuevo estereocentro. Entre ellos, las oxazolidinonas de Evans<sup>26,27</sup> y las pseudoefedrinas de Myers<sup>24</sup> (ver Figura 1) son los que gozan de un mayor reconocimiento, por lo que no resulta extraño verlos participar en secuencias que requieran de una etapa de alquilación estereoselectiva.

Como se puede observar en el Esquema 23, las *N*-aciloxazolidinonas descritas por Evans pueden formar el correspondiente enolato de litio o sodio y reaccionar con haluros de alquilo activados, generando un único diastereómero del aducto deseado.<sup>26</sup>



Esquema 23

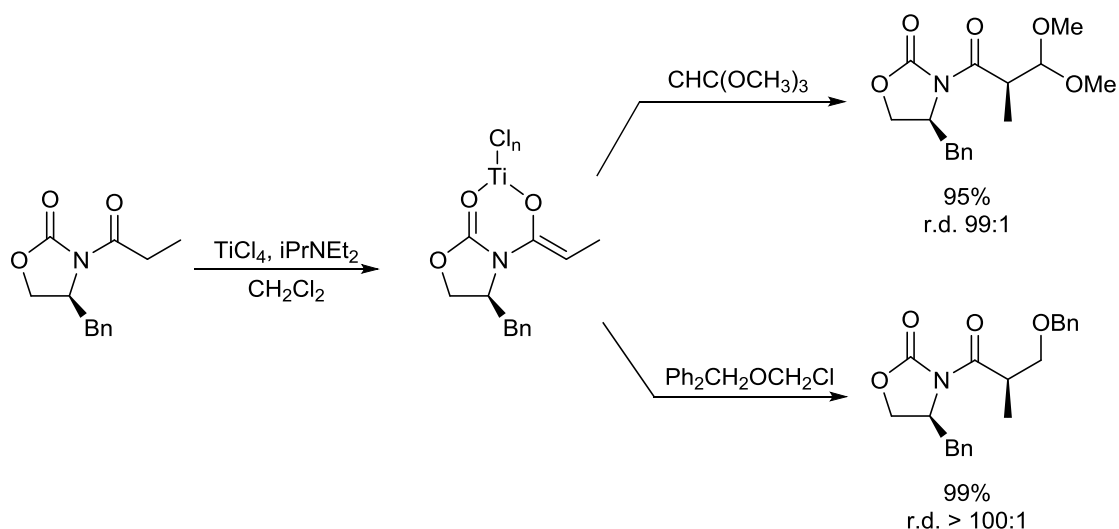
Por su lado, las *N*-acilpseudofedrinas de Myers<sup>74,75</sup> actúan de un modo similar aunque aceptan un abanico más amplio de electrófilos, siempre bajo el paradigma mecanístico de tipo S<sub>N</sub>2 (Esquema 24). Los rendimientos y las diastereoselectividades son, asimismo, excelentes.



Esquema 24

Se trata, pues, de dos aproximaciones altamente estereoselectivas de tipo indirecto, en las que en una primera etapa se genera el enolato utilizando cantidades estequiométricas de una base y a continuación el enolato resultante se trata con el electrófilo. A pesar de las limitaciones, su gran robustez y solvencia hacen que estas metodologías sigan siendo muy empleadas en la síntesis estereoselectiva de productos naturales.

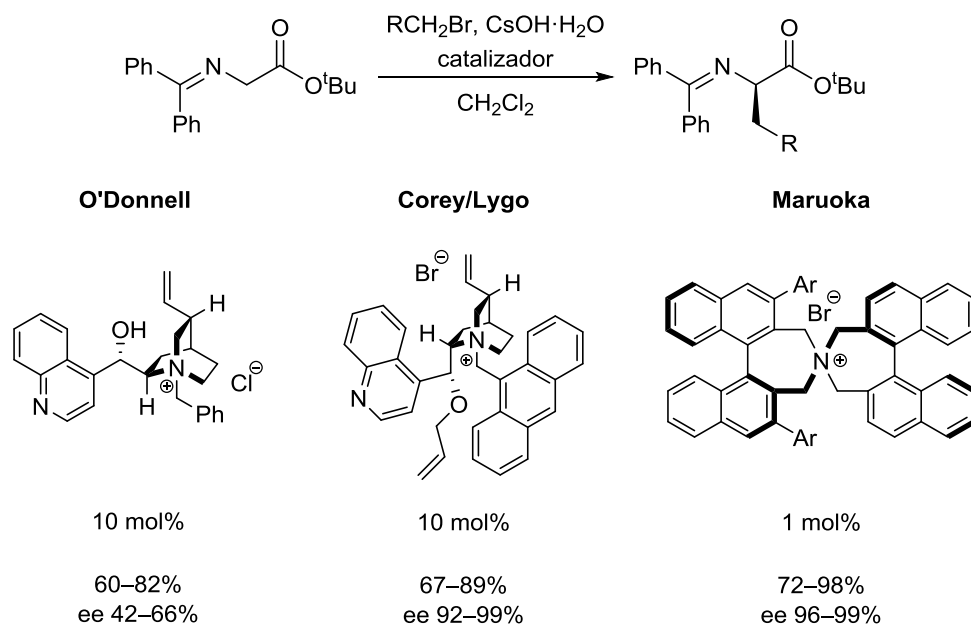
También podemos encontrar en la literatura procesos de alquilación que transcurren mediante mecanismos de tipo S<sub>N</sub>1. Dentro de este tipo de métodos, destaca el desarrollado por Evans<sup>76</sup> en el que se genera, en primer lugar, el enolato de titanio(IV) de las *N*-aciloxazolidinonas quirales para su posterior ataque a un conjunto variado de electrófilos (como, por ejemplo, ortoformiato de metilo y BOMCl) que se activan al interactuar con el átomo metálico (Esquema 25). Los aductos generados se obtienen con excelentes rendimientos y stereocontrol.



Esquema 25

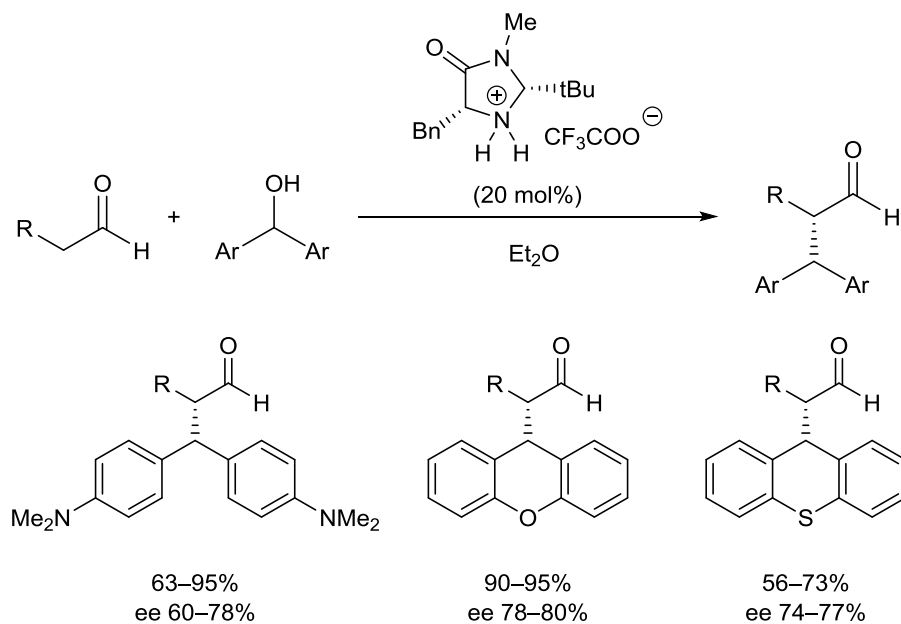
## 1.2. Alquilaciones catalíticas de tipo directo

Como ya se ha expuesto en la Introducción General, durante los últimos años se ha prestado una creciente atención al desarrollo de nuevos procesos de alquilación directos y catalíticos de la posición  $\text{C}\alpha$  de un carbonilo. Uno de los campos en los que más ha proliferado esta expansión ha sido la organocatálisis, dónde encontramos algunos ejemplos especialmente atractivos como el uso de catalizadores de transferencia de fase (PTC).<sup>77,78</sup> Esta metodología, como se ha comentado en la Introducción General, permite obtener  $\alpha$ -aminoácidos a partir de esteres de glicina protegida a través de un mecanismo de tipo  $\text{S}_{\text{N}}2$ . Se han desarrollado dos tipos de catalizadores para llevar a cabo estas transformaciones: los alcaloides derivados de la cincona descritos por O'Donnell,<sup>38,79</sup> Corey<sup>37</sup> y Lygo<sup>40-42</sup> y sales de amonio cuaternarias desarrolladas por Maruoka (Esquema 26).<sup>43,44</sup> Si bien los primeros resultados del catalizador de O'Donnell fueron modestos, las modificaciones introducidas por Corey y Lygo permitieron alcanzar excelentes resultados, muy similares a los obtenidos por Maruoka. Estos métodos sencillos y robustos consiguen un elevado control estereoquímico, aunque tienen un alcance limitado al poderse aplicar, únicamente, a electrófilos primarios.



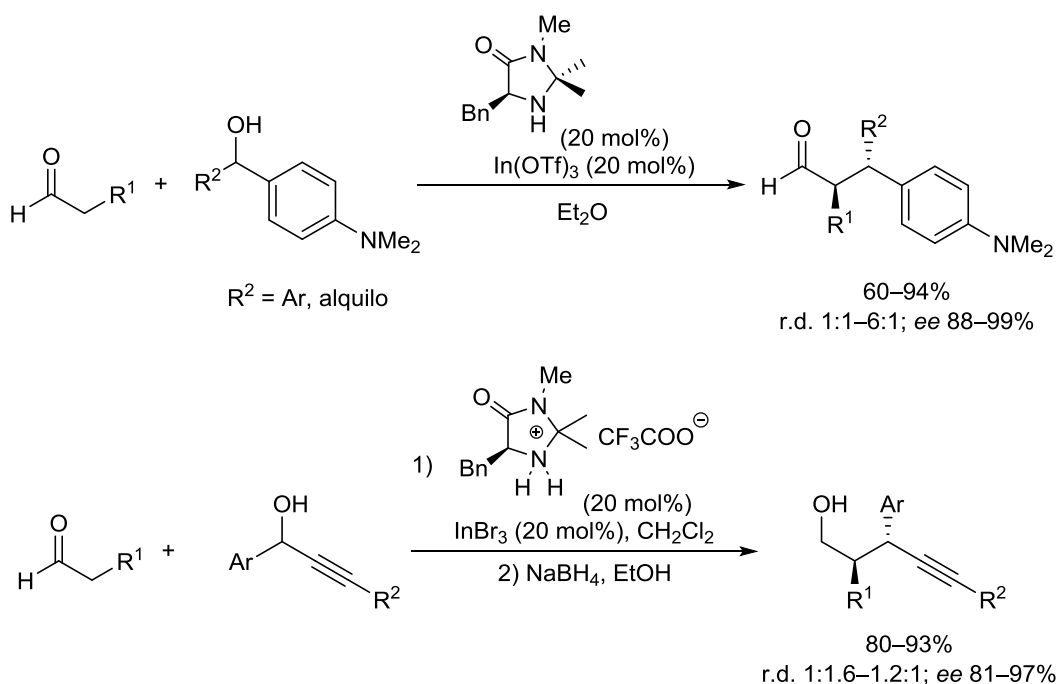
Esquema 26

Más recientemente, Cozzi ha desarrollado un proceso de alquilación de aldehídos utilizando cationes diarilcarbenio como electrófilos (Esquema 27).<sup>62</sup> La presencia de grupos electrodonadores en el anillo aromático es necesaria para facilitar la formación de los correspondientes carbocationes estabilizados que permitan obtener los productos de alquilación con buenos rendimientos y enantioselectividades.



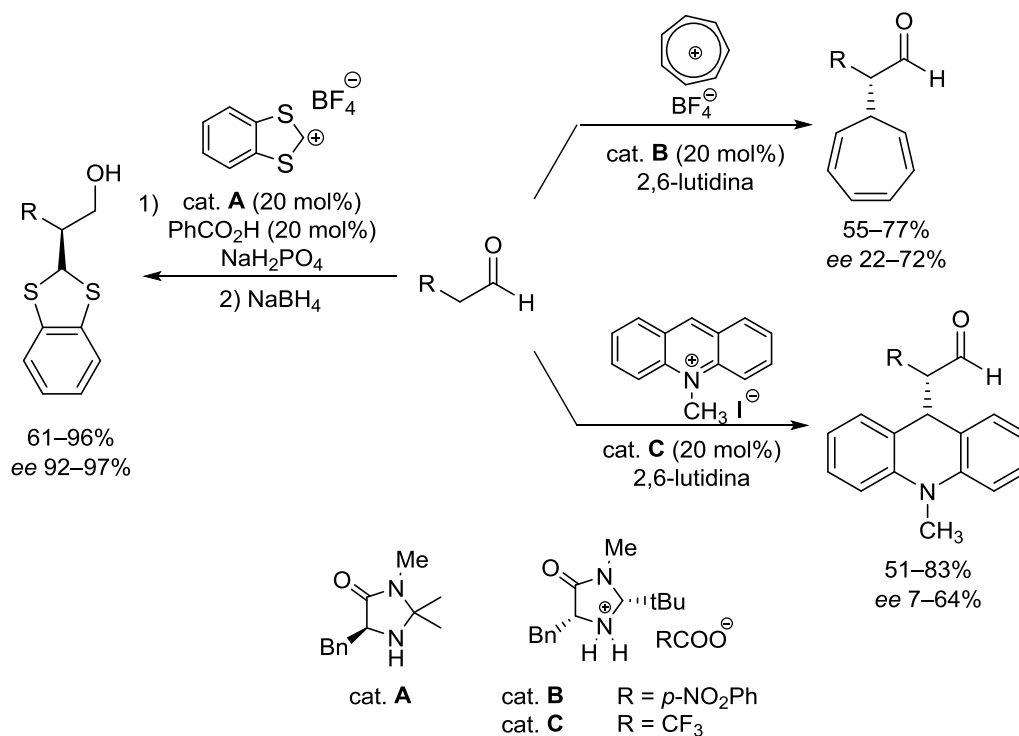
Esquema 27

Otros alcoholes bencílicos menos propensos a la generación de su correspondiente carbocatión requieren una activación más fuerte, como la que proporcionan las sales de indio (Esquema 28). Así, el uso de alcoholes proquirales produce los correspondientes aldehídos o alcoholes de estereoquímica relativa *anti* con modestas diastereoselectividades pero con un buen control enantiomérico.<sup>80,81</sup>



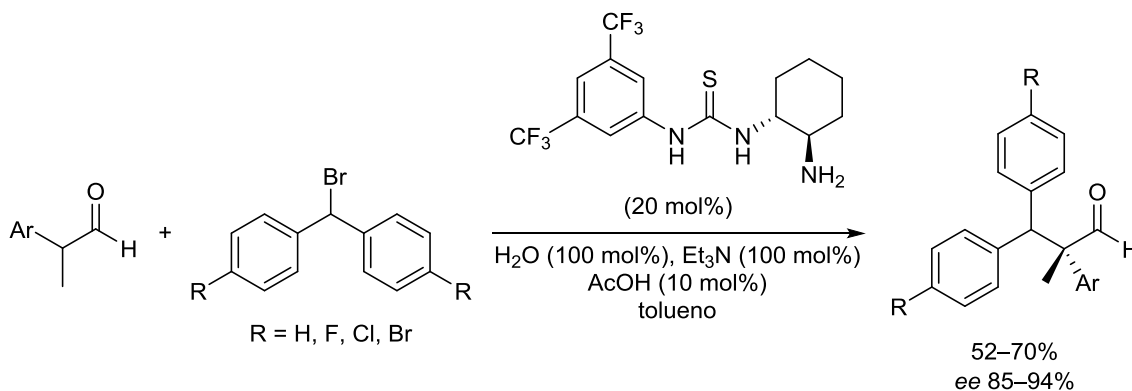
Esquema 28

Más recientemente, Cozzi ha descrito que los aldehídos pueden ser alquilados también con sales de carbocationes estables empleando los catalizadores de McMillan (Esquema 29).<sup>82,83</sup> Como se puede observar en el siguiente esquema, los electrófilos empleados son los cationes benzoditiolilo, tropilio y 10-metilacridino; obteniendo únicamente buenas enantioselectividades con el tetrafluoroborato de benzoditiolilo.



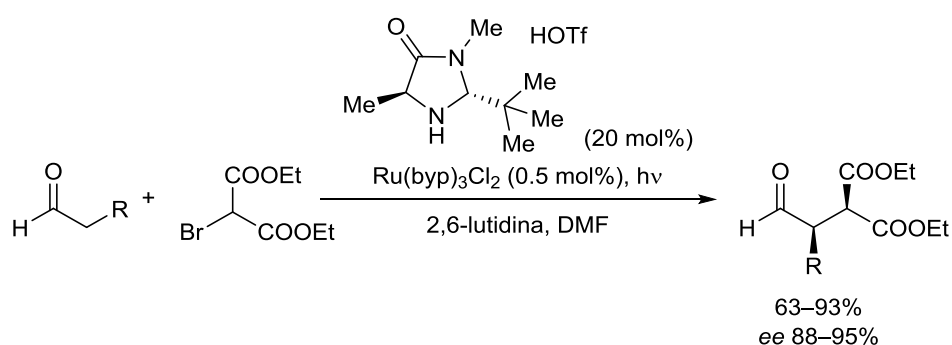
Esquema 29

Por otro lado, como ya se ha mencionado en la Introducción general, Jacobsen ha desarrollado procesos de alquilación basados en un nuevo método de activación catalítico en el que la generación de los carbocationes recae en tioureas quirales (Esquema 30).<sup>46</sup> Así, el grupo amino del catalizador reacciona con el carbonilo del aldehído y forma una enamina, a la vez que la tiourea establece puentes de hidrógeno con el bromuro del electrófilo, permitiendo la abstracción del átomo de bromo y la consiguiente generación del catión dibencílico. Este método funciona perfectamente con sustratos diarilcarbenios sustituidos con grupos electrodonadores como electroattractores, para los cuales, la aproximación de Cozzi, descrita en el Esquema 27, no era posible.<sup>62</sup>



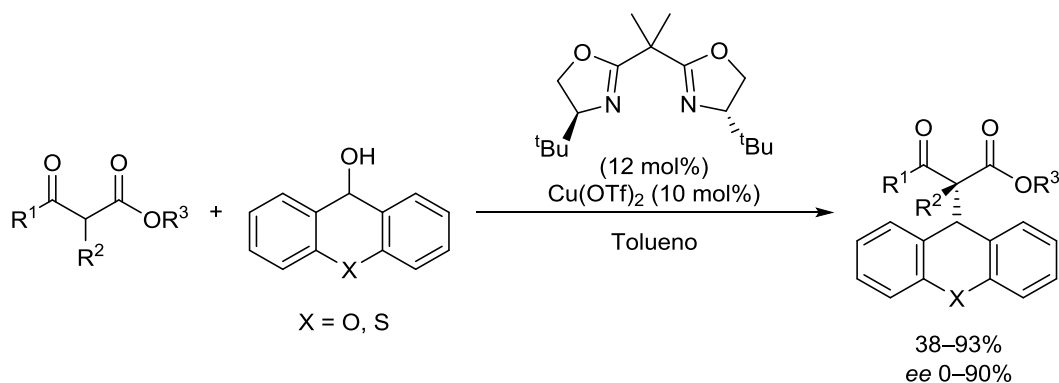
Esquema 30

Asimismo, MacMillan aprovechó los avances de la organocatálisis para implementarlos en el campo de la catálisis fotoredox y realizar alquilaciones radicalarias de aldehídos de manera estereoselectiva (Esquema 31) mediante el uso de una dupla de catalizadores.<sup>84</sup> Por un lado, utiliza una de sus aminas quirales para formar la enamina correspondiente y por otro lado emplea un catalizador de rutenio(II) que participa en un ciclo fotoquímico de formación del radical alquilo a partir de un haluro de alquilo. Esta metodología emplea unas condiciones de reacción suaves y permite obtener los aldehídos  $\alpha$ -alquilados con excelentes excesos enantioméricos y rendimientos entre moderados y excelentes.



Esquema 31

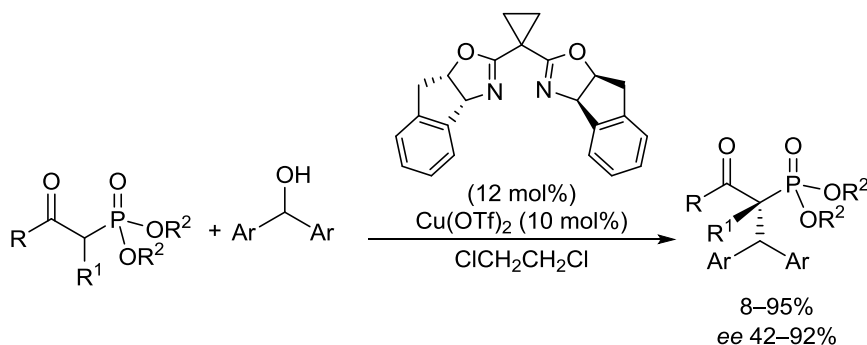
En contraposición a los métodos organocatalíticos, los ejemplos de reacciones de alquilación enantioselectiva mediante un mecanismo  $S_N1$  y que transcurren a través de enolatos metálicos son mucho más escasos. Además, los descritos hasta el momento se circunscriben a sistemas activados y fácilmente enolizables como son los compuestos 1,3-dicarbonílicos  $\alpha$ -sustituídos. Un ejemplo sería el planteado por Nájera que se muestra en el siguiente esquema y en el que lleva a cabo la alquilación de  $\beta$ -cetoésteres con xantidrol y tioxantidrol usando un complejo quiral de cobre(II).<sup>85</sup>



Esquema 32

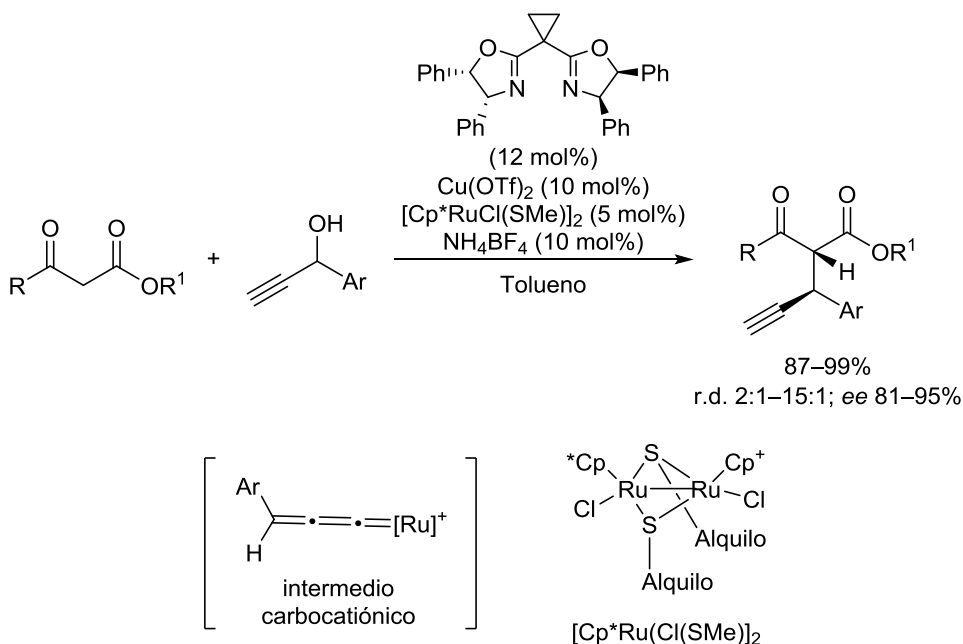


Una aproximación similar es la descrita por Nishibayashi,<sup>86</sup> en la que la alquilación de  $\beta$ -cetofosfonatos con alcoholes diarilmetílicos está catalizada por un complejo quiral de cobre(II) similar al de Nájera (Esquema 33). Hay que destacar que únicamente los carbocationes estabilizados con grupos electrodonadores permiten obtener los productos de alquilación deseados con buenos rendimientos.



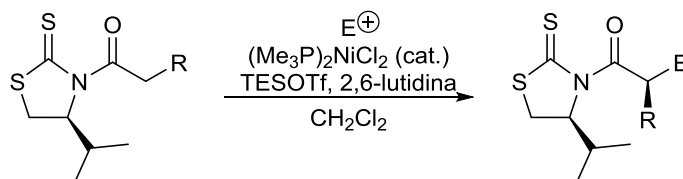
Esquema 33

Los alcoholes propargílicos pueden ser también buenos precursores de intermediarios carbocatiónicos basados en compuestos organometálicos de rutenio, que pueden actuar como agentes alquilantes de  $\beta$ -cetoésteres utilizando un complejo de  $Cu(II)$  (Esquema 34).<sup>87</sup> Los productos de alquilación se obtienen con excelentes rendimientos y enantioselectividades, mientras que la relación diastereomérica se mueve entre valores moderados.



Esquema 34

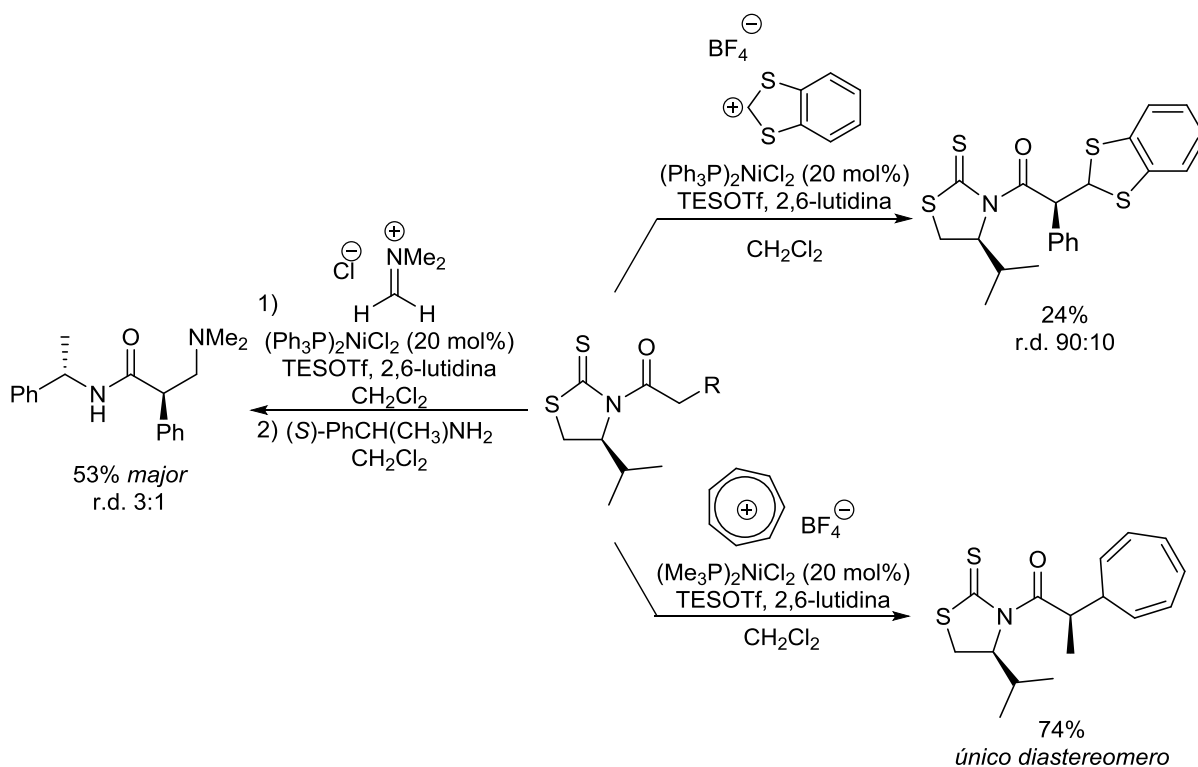
A la vista de los pocos ejemplos de reacciones de alquilación directas y catalíticas con enolatos metálicos y lo limitados que son sus resultados, nuestro grupo de investigación consideró oportuno aplicar la reacción catalizada con níquel(II) desarrollada previamente con el ortoformiato de metilo (Esquema 16 y 17) para llevar a cabo alquilaciones estereoselectivas (Esquema 35). Además, el uso de *N*-aciltiazolidintionas quirales permitiría ampliar el abanico de materiales de partida empleados y obtener productos enantioméricamente puros.



Esquema 35

### **1.3. Precedentes en el grupo de investigación**

Juan Manuel Romo, durante su tesis doctoral, exploró la alquilación de *N*-aciltiazolidintionas quirales con carbocationes estabilizados catalizada por complejos de níquel(II) (Esquema 36).<sup>72</sup> Así, tras una optimización exhaustiva de las condiciones de reacción pudo establecer la viabilidad de la reacción, demostrando que los enolatos de níquel(II), generados catalíticamente, eran perfectamente capaces de reaccionar con especies catiónicas como las que se incluyen en el siguiente esquema, y así, generar los productos de alquilación correspondientes.

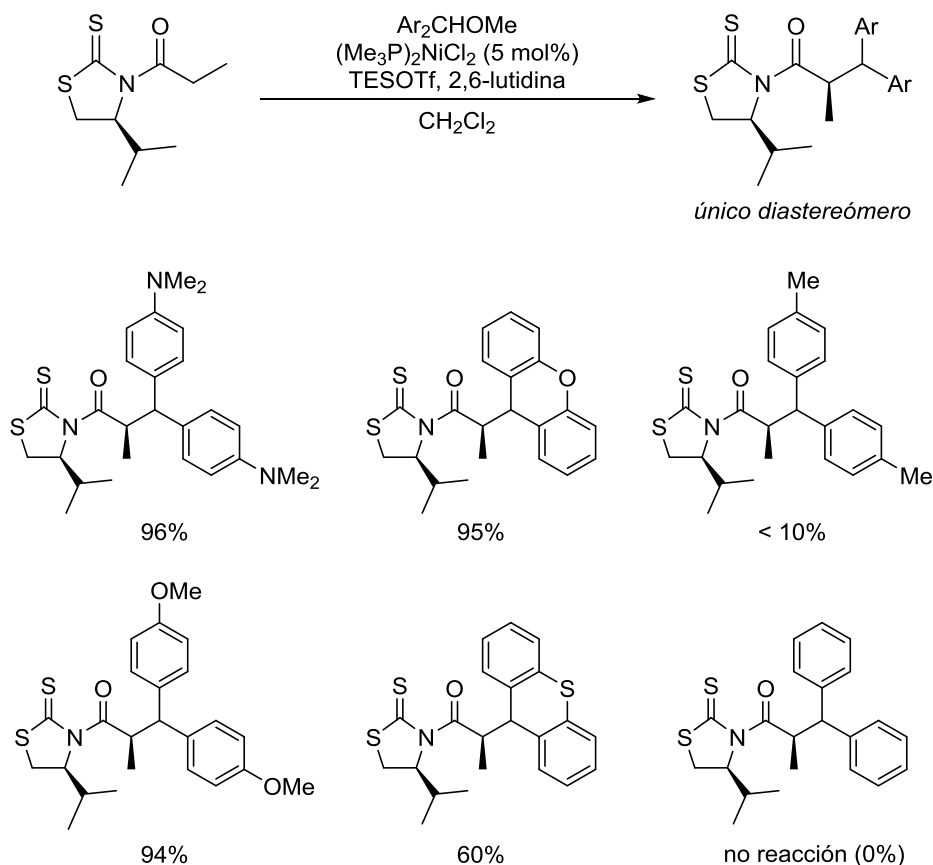


Esquema 36

Si bien se había comprobado la viabilidad del método, los rendimientos y el control estereoquímico no siempre eran los esperados. La utilización de *N*-fenilacetiltiazolidintionas quirales como material de partida pretendía favorecer la enolización. Sin embargo, el impedimento estérico generado por este grupo no facilitaba la aproximación de los carbocationes estabilizados y la epimerización del C $\alpha$  de los productos de alquilación dificultaba su aislamiento con buenos rendimientos y diastereoselectividades. Este hecho se pone de manifiesto en el Esquema 36, donde el electrófilo más simple y menos voluminoso, la sal de Eschenmoser, es el que se obtiene con un rendimiento aceptable, pero con una relación diastereomérica pobre. En el lado contrario, podemos ver que al emplear el catión tropilio con la *N*-propanoiltiazolidintionas se obtiene un único diastereómero con un buen rendimiento siempre que se utilizó como catalizador de níquel un 20 mol% de  $(\text{Me}_3\text{P})_2\text{NiCl}_2$ . Por ello, se decidió cambiar el material de partida a *N*-propanoiltiazolidintionas quirales y emplear como catalizador el  $(\text{Me}_3\text{P})_2\text{NiCl}_2$ .

Una vez aplicados estos cambios, los resultados fueron excelentes. En primer lugar, se pudo ampliar el abanico de electrófilos utilizado a los éteres diarílicos metílicos y, en segundo lugar, los resultados en cuanto a control estereoquímico superaron las expectativas ya que siempre se obtuvo un único diastereómero. Sin embargo, los rendimientos del método dependían del electrófilo. Como se puede

observar en el Esquema 37, la utilización de éteres diarílicos con grupos electrodonadores en los anillos aromáticos proporciona excelentes rendimientos, mientras que la falta de estos grupos conlleva una bajada del rendimiento hasta el punto de no observarse reacción en su ausencia.



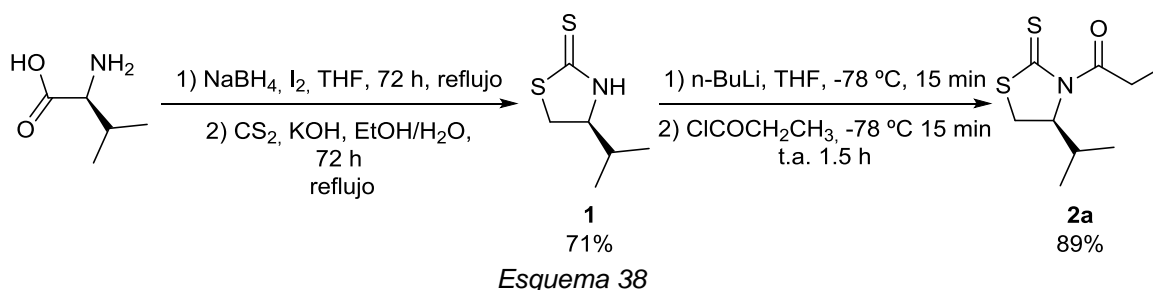
Esquema 37

Partiendo de estos excelentes resultados y con la intención de expandir al máximo la metodología, nos propusimos los siguientes objetivos:

- Optimizar la cantidad de catalizador
- Explorar otros grupos salientes para generar el carbocatión
- Escalar la reacción
- Expandir la metodología a otras *N*-aciltioimidias
- Expandir la metodología con nuevos electrófilos

## 2. SÍNTESIS Y ACILACIÓN DE LA (S)-4-ISOPROPIL-1,3-TIAZOLIDIN-2-TIONA

La síntesis de la tiazolidintiona **1** se llevó a cabo a escala multigramo por tratamiento del amino alcohol derivado de la L-valina con CS<sub>2</sub> en medio básico.<sup>88</sup> Se necesitan bases fuertes y tiempos de reacción largos para evitar la formación de la oxazolidintiona y conseguir un buen rendimiento de la (S)-4-isopropil-1,3-tiazolidin-2-tiona (**1**). En cuanto a la acilación de la tiazolidintiona **1**, se llevó a cabo mediante el tratamiento con BuLi para generar el correspondiente anión que reaccionó rápidamente con el cloruro de propanoilo permitiendo obtener la *N*-acetiltioimida **2a** con un buen rendimiento.<sup>88</sup>

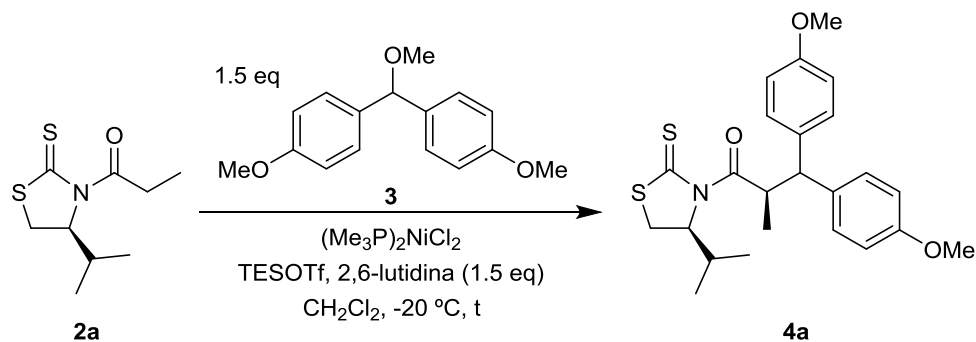


## 3. OPTIMIZACIÓN DE LA CARGA DE CATALIZADOR Y ESCALADO

Inicialmente, Juan Manuel Romo, en su tesis doctoral, había establecido que el uso de 5 mol% de (Me<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>NiCl<sub>2</sub> y un tiempo de 15 h permitían completar el proceso de alquilación.<sup>72</sup> Sin embargo, no se había explorado la utilización de menores cantidades de catalizador o tiempos de reacción más cortos. Para llevar a cabo dicha optimización, se escogió como modelo la *N*-acetiltioimida **2a** y el 4,4'-dimetoxibencilidril metil éter (**3**), un sustrato fácil de preparar y que se activaba completamente en las condiciones de reacciones previstas. Los resultados obtenidos en los distintos ensayos realizados se resumen en la Tabla 1.

Analizando los resultados obtenidos, se puede afirmar que la cantidad de catalizador puede reducirse de una manera notable, alcanzando muy buenos rendimientos del producto de alquilación **4a** con un 1 mol% de catalizador y 5 h de reacción (entradas 1-5 de la Tabla 1). Además, la reacción avanza incluso con una carga de catalizador muy pequeña, 0.5 mol%, sin embargo se necesitan tiempos de reacción largos, 48 horas, para obtener un 71% de producto alquilado **4a** (entrada 6 de la Tabla 1). Por último, se realizó un ensayo para confirmar la necesidad del catalizador en la reacción, llevando a cabo el procedimiento experimental de la manera

habitual pero sin añadir el catalizador (entrada 7 de la Tabla 1). Así, tras dejar que evolucionara un tiempo prudencial, tres días, comprobamos que no se detectaba el producto final y se recuperaban los materiales de partida **2a** y **3** inalterados.



Entrada	Escala (mmol)	$(\text{Me}_3\text{P})_2\text{NiCl}_2$ (mol%)	TESOTf (eq)	Tiempo (h)	<b>4a</b> (%) <sup>a</sup>
1	0.5	5	1.2	15	94
2	0.5	5	1.2	1	94
3	0.5	2.5	1.15	15	93
4	0.5	1	1.15	15	92
5	0.5	1	1.15	5	92
6	0.5	0.5	1.15	48	71 (25) <sup>b</sup>
7	0.5	0	1.15	72	n.r.
8	1.5	5	1.2	15	93 (0.6 g) <sup>c</sup>
9	5	5	1.2	15	92 (2.1 g) <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Rendimiento obtenido tras purificación por cromatografía en columna

<sup>b</sup> Cantidad de material de partida recuperada

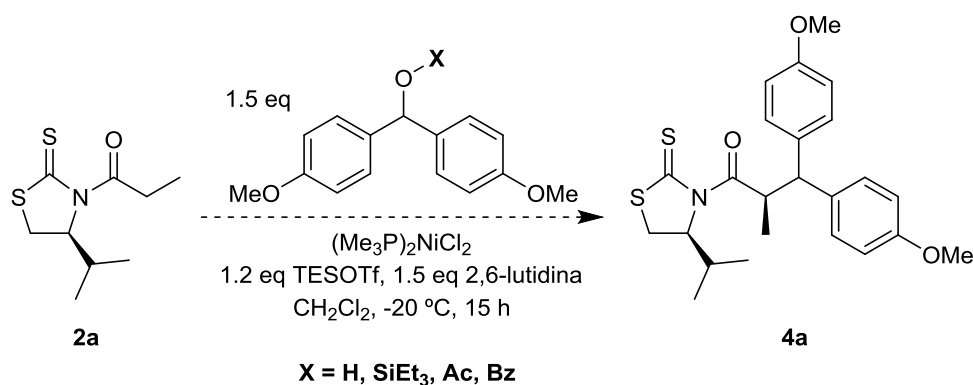
<sup>c</sup> Gramos obtenidos de **4a**

Tabla 1

También se evaluó el escalado de la reacción, ya que hasta ahora, siempre se había realizado la reacción a una escala pequeña (0.5 mmol, 109 mg). Para ello, se llevaron a cabo dos experimentos en los cuales la escala de reacción se aumentó progresivamente, comprobando que tanto el rendimiento como el control estereoquímico no se veían afectados. Así, se pudo concluir que el método permite obtener hasta más de dos gramos de único diastereómero (escala de 5 mmol) en una única transformación.

#### 4. ESTUDIO SOBRE EL GRUPO SALIENTE DEL ELECTRÓFILO

En la Introducción del Capítulo ya se ha indicado que no todos los éteres diaril metílicos pueden emplearse como electrófilos en la metodología que se acababa de optimizar en el apartado anterior debido a la dificultad de generar su carbocatión en algunos de los éteres diarílicos. Una propuesta para poder superar el reto de estos electrófilos conflictivos era cambiar el grupo saliente y así facilitar la activación del electrófilo y generar el catión diarílico más fácilmente. Para ello, se sintetizó un abanico de electrófilos derivados del 4,4'-dimetoxibencidrol que contaban con grupos funcionales muy comunes, como alcoholes, éteres de silicio o esteres (Esquema 39).



Esquema 39

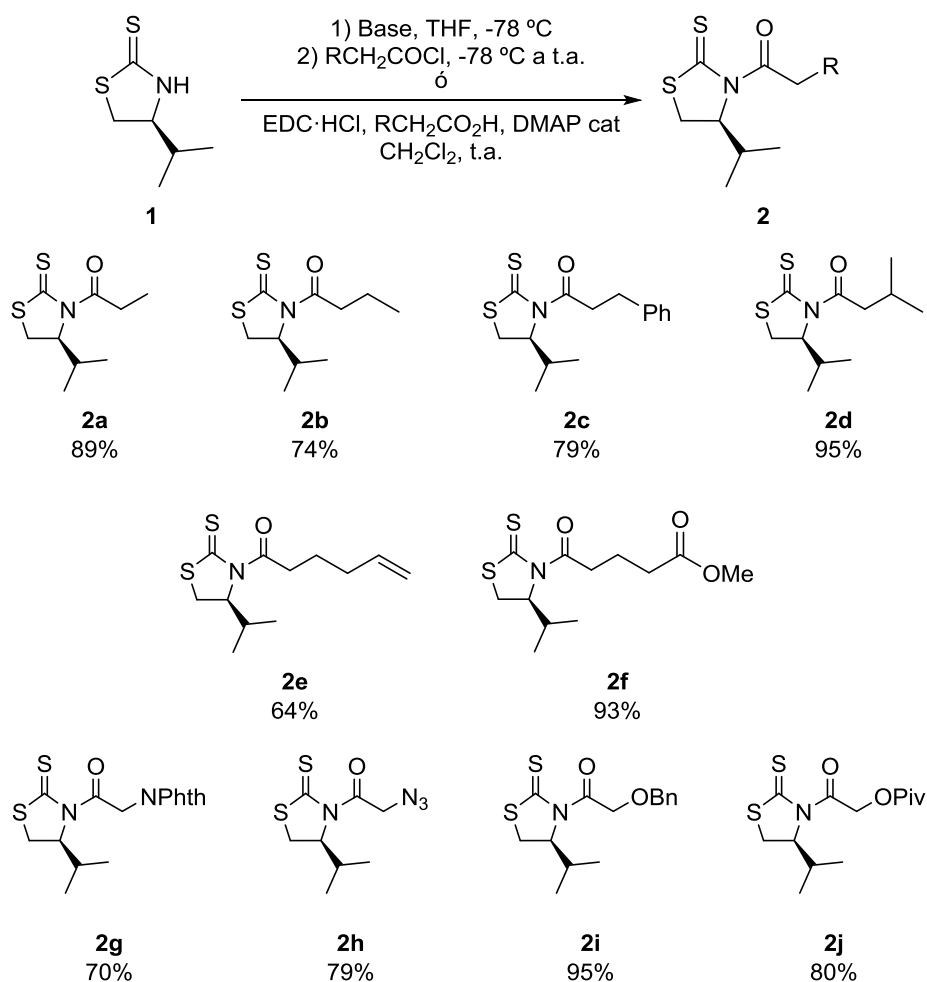
Sin embargo, ninguno de los ensayos realizados dio el producto de alquilación deseado **4a**. En el caso de la reacción con el éter de trietilsililo se aplicaron dos métodos diferentes, bien protegiendo el alcohol en el propio medio de reacción con un equivalente de la dupla TESOTf/2,6-lutidina, bien preparándolo previamente. Por lo tanto, se puede concluir que únicamente la utilización de un éter metílico permite la activación del electrófilo en las condiciones de reacción empleadas.

#### 5. REACCIONES DE DIFERENTES TIOIMIDAS CON **3**

Ya se ha indicado en la Introducción de este capítulo que la utilización de enolatos metálicos en reacciones de alquilación directas y catalíticas se ha limitado a compuestos 1,3-dicarbonílicos. Intentando romper esta premisa y ampliar el alcance de la reacción, se decidió utilizar diferentes materiales de partida que contuvieran distintas cadenas laterales. Para ello, se escogió otra vez el éter metílico **3** como

electrófilo modelo y se preparó un abanico de tioimidias quirales **2** que contenían todo tipo de grupos acilo.

La síntesis de las tioimidias se llevó a cabo, en la mayoría de los casos, mediante la desprotonación de la tiazolidintiona **1** con BuLi o Et<sub>3</sub>N y la posterior adición del cloruro de ácido correspondiente (Esquema 40).<sup>88</sup> Los cloruros de ácidos utilizados eran comerciales, salvo los de las tioimidias **2e** y **2h** que se prepararon previamente mediante reacción del correspondiente ácido carboxílico con cloruro de oxalilo y DMF como catalizador.<sup>89</sup> Por otro lado, las tioimidias **2g** y **2j** (Esquema 40) se sintetizaron por acoplamiento entre la tiazolidintiona quiral **1** y el correspondiente ácido carboxílico, en presencia de EDC·HCl y cantidades catalíticas de DMAP.



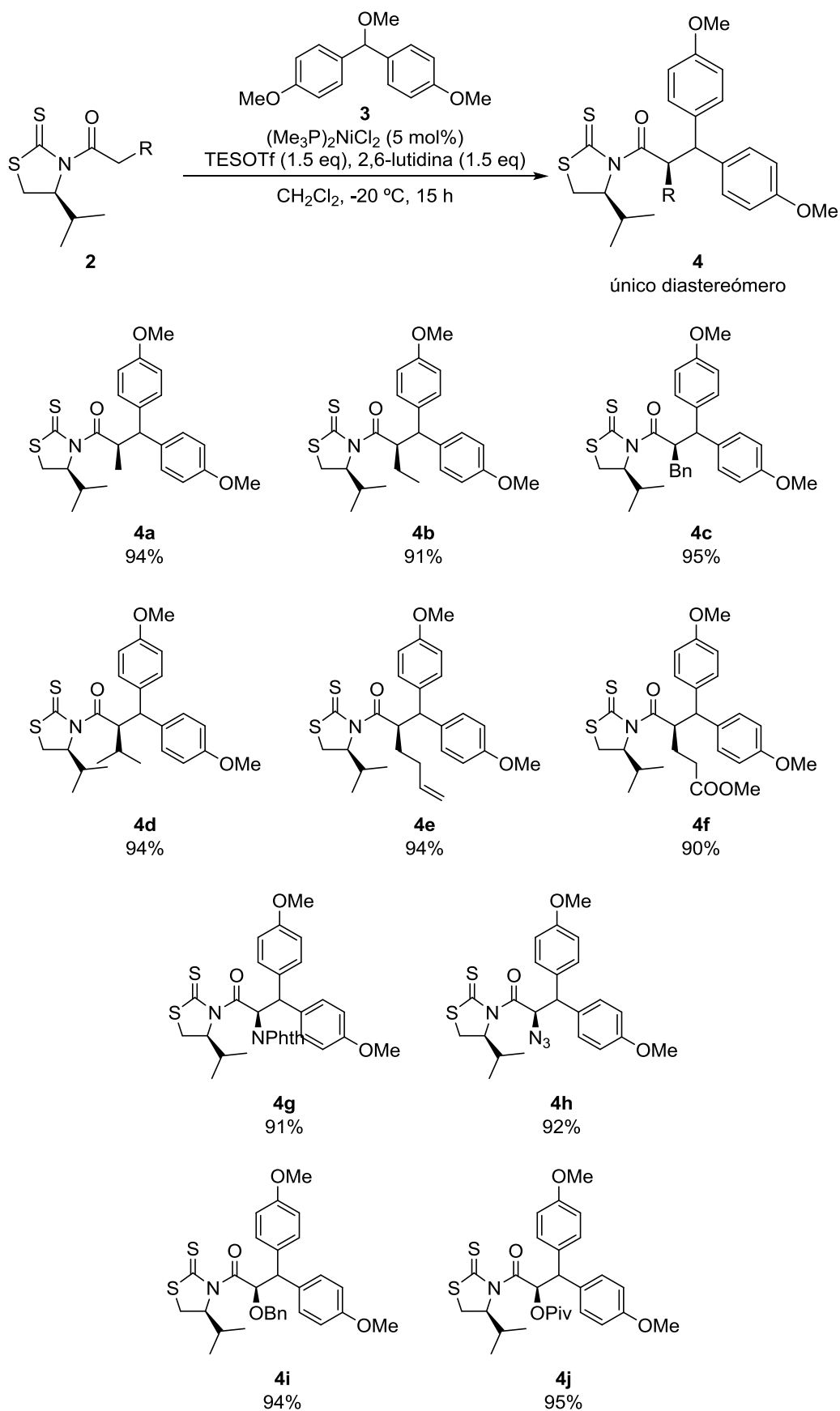
Esquema 40

En todos los casos, los rendimientos de las *N*-aciltioimidias **2** en las condiciones indicadas van de buenos a excelentes.



Los primeros experimentos con la *N*-butanoiltioimida **2b**, utilizando las condiciones empleadas con **2a** (5 mol% de  $(\text{Me}_3\text{P})_2\text{NiCl}_2$  y 15 h de reacción), permitieron obtener un 87% del diastereómero **4b** puro y la recuperación de un 5% de la tioimida **2b**. Aunque era un excelente resultado en términos de rendimiento, hasta ahora siempre se había obtenido una conversión completa y decidimos aumentar ligeramente la cantidad de TESOTf utilizada, pasando de 1.2 eq a 1.5 eq. En estas condiciones, se obtuvo un 91% del producto de alquilación **4b** como un único diastereómero (Esquema 41)

Gracias a este pequeño cambio, se repitieron los excelentes resultados que se habían conseguido con **2b**, obteniendo en todos los casos rendimientos superiores al 90% del producto de alquilación (Esquema 41). Además, la incorporación de diferentes cadenas laterales no afectó al control estereoquímico, ya que se obtuvo un único diastereómero en todos los ejemplos ensayados, incluso cuando se aumentaba el impedimento estérico del grupo R como es el caso de **4d** ( $\text{R} = i\text{-Pr}$ ). Por otro lado, se obtuvieron excelentes resultados con los sustratos que contienen heteroátomos en la posición  $\alpha$ . Este tipo de productos apenas ha sido utilizado en procesos de alquilación, por lo que abren un nuevo camino a la obtención de productos de gran importancia como son los  $\alpha$ -hidroxiácidos y los  $\alpha$ -aminoácidos mediante una aproximación catalítica y directa. En particular hay que destacar la formación de un enolato estable que contiene un grupo azida ya que su generación no es nada trivial.<sup>90</sup>



Esquema 41

## 6. USO DE OTROS ELECTRÓFILOS

Los buenos resultados obtenidos hasta el momento con éteres diarílicos metílicos como electrófilos, nos animó a buscar nuevos carbocationes que pudieran expandir la metodología. Tomando como ejemplo algunos de los electrófilos utilizados en la literatura, se seleccionó un conjunto de carbocationes que podían adaptarse a nuestro método y que se representan a continuación.

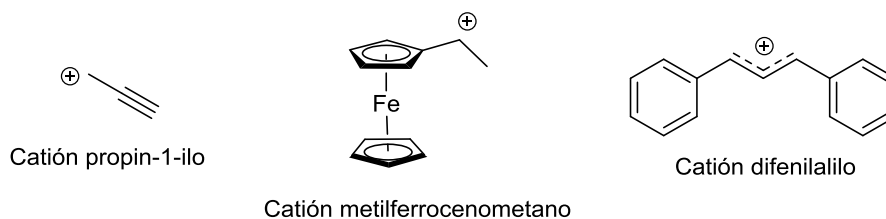
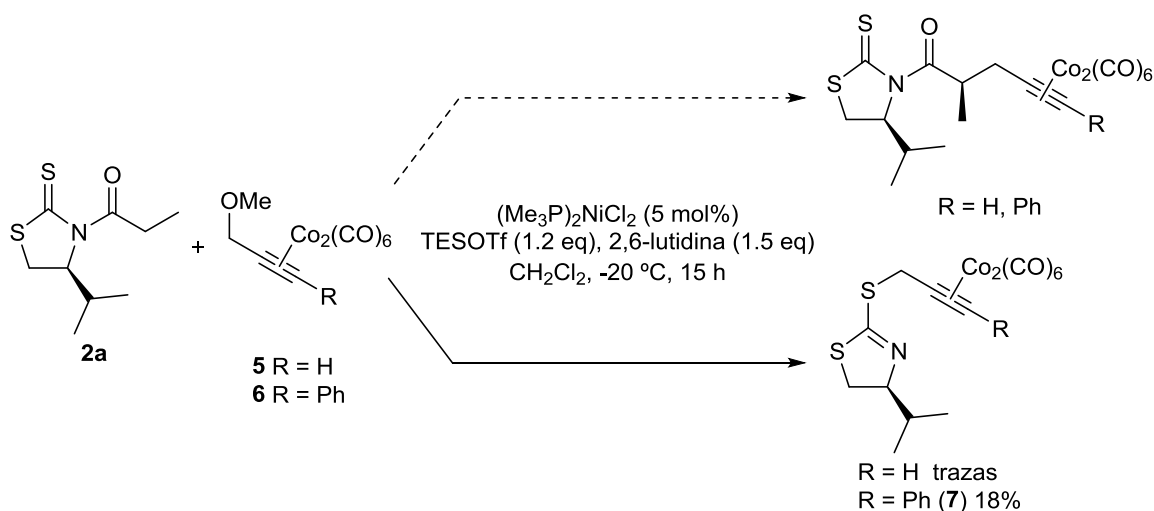


Figura 2

### 6.1. Carbocationes propargílicos

En la Introducción de este capítulo se han mostrado varios ejemplos en los que se utilizan cationes propargílicos como agentes alquilantes. Por lo tanto, eran candidatos idóneos para nuestro método y se eligió el 3-metoxi-1-propino como electrófilo para las primeras pruebas. Sin embargo, aún ensayando diferentes condiciones para la reacción de alquilación, únicamente se pudo recuperar la *N*-aciltiazolidintiona **2a** y el 3-metoxi-1-propino inalterados. Buscando soluciones para esta falta de reactividad, evaluamos la utilización de un producto similar que ya ha sido usado en otras reacciones de alquilación.<sup>91</sup> Este nuevo electrófilo difería únicamente en la cobaltación del triple enlace y podría ser la solución a la posible falta de reactividad del 3-metoxi-1-propino. Sin embargo, al igual que en el caso del no cobaltado, cuando se ensayó la reacción en las condiciones habituales (R = H, Esquema 42) se recuperó tanto la tioimida **2a** como el electrófilo **5** inalterado. Aún así, un examen exhaustivo del RMN de <sup>1</sup>H del crudo de reacción, reveló la formación de trazas de un posible producto de alquilación que no pudo ser aislado.

Cuando se substituyó el electrófilo **5** por el complejo cobaltado del 1-fenil-3-metoxi-1-propino **6** se obtuvieron resultados similares, recuperando otra vez la tioimida **2a** y el éter metílico **6** inalterado, pero en esta ocasión se pudo aislar una pequeña cantidad (17%) de un producto de alquilación secundario. La caracterización de este producto nos permitió identificarlo como el producto **7**, resultante de un ataque del azufre exocíclico sobre el electrófilo (Esquema 42).



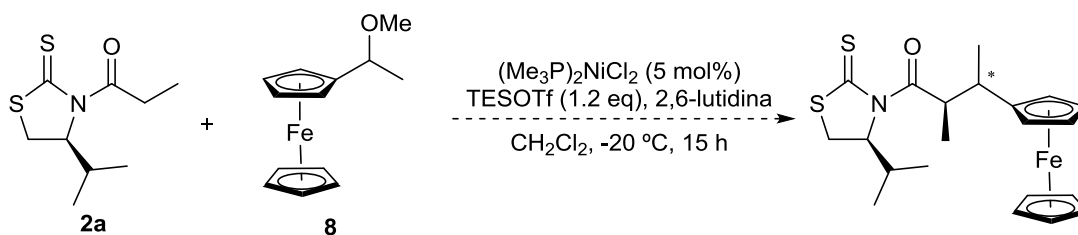
Esquema 42

Los resultados obtenidos indican que estos éteres propargílicos no se activan satisfactoriamente con TESOTf y no forman el carbocatión deseado ya que los recuperábamos mayoritariamente inalterados. Podría ocurrir que también tuvieran más predisposición a seguir un mecanismo de reacción del tipo  $\text{S}_{\text{N}}2$  en el que no es necesario la formación de un carbocatión de manera que el producto *S*-alquilado se podría generar por coordinación del grupo  $\text{Et}_3\text{Si}^+$  con el oxígeno del metil éter y posterior desplazamiento por el azufre exocíclico.

## 6.2. Carbocationes con estructuras de ferroceno

El éter **8** (Esquema 43) representaba un nuevo reto porque contiene un grupo ferroceno en su estructura. Esta estructura organometálica es poco habitual en la química orgánica y la demostración que un electrófilo que contiene una estructura tan delicada pudiera reaccionar con el enolato de níquel(II) generado catalíticamente incrementaría la versatilidad de nuestro método.

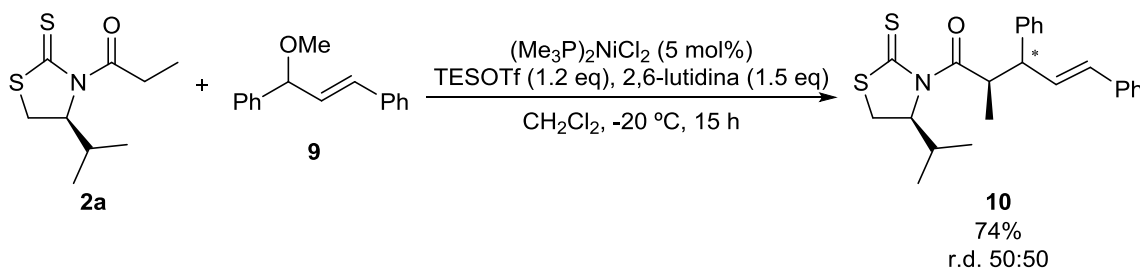
Como se resume en el Esquema 43, cuando ensayamos la reacción de alquilación, el análisis del crudo mediante RMN de  $^1\text{H}$  no permitió apreciar la formación del producto esperado, observando la recuperación de la tioimida **2a** y del éter **8** inalterados. Desgraciadamente, el resultado indicaba que este éter metílico tampoco se activaba en las condiciones de reacción tal y como pasaba con los éteres propargílicos **5** y **6**. Posiblemente, el grupo ferroceno no es el más indicado para deslocalizar la carga positiva generada y, debido a ello, el carbocatión no era lo suficientemente estable para generarse.



Esquema 43

### 6.3. Carbocationes con alilos conjugados

El éter **9** responde a nuestro interés por incorporar simultáneamente dos nuevos estereocentros (Esquema 44). El primero de ellos debía ser controlado por el auxiliar quiral, como se ha comprobado en los anteriores ejemplos, mientras que el control del segundo era más incierto. Tal y como esperábamos, la reacción transcurrió con un buen rendimiento, pero no se pudo controlar la configuración del segundo estereocentro, obteniéndose una mezcla equimolar de dos diastereómeros con un 74% de rendimiento (Esquema 44).



Esquema 44

## 7. ELUCIDACIÓN DE LA CONFIGURACIÓN ABSOLUTA

El análisis de rayos X del aducto **4b** permitió determinar la configuración absoluta del nuevo centro quiral. Tal y como se esperaba, el nuevo estereocentro tenía la configuración *R*. Además, un estudio más detallado de esta estructura revela la existencia de dos enlaces de puente de hidrógeno entre el azufre exocíclico y el hidrógeno del  $\text{C}_\alpha$  ( $\text{C}=\text{S}\cdots\text{H}-\text{C}_\alpha$ ,  $d = 2.425 \text{ \AA}$ ) y, por otra parte, el enlace entre el carbonilo y el  $\text{H}_4$  del heterociclo ( $\text{C}=\text{O}\cdots\text{H}-\text{C}-\text{N}$ ,  $d = 2.273 \text{ \AA}$ ).<sup>92</sup> Estas interacciones que se observan en el cristal son las responsables de que el  $\text{C}_\alpha\text{-H}$  en el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  aparezca a campos más bajos de los esperado ( $\delta = 5.37 \text{ ppm}$ ).

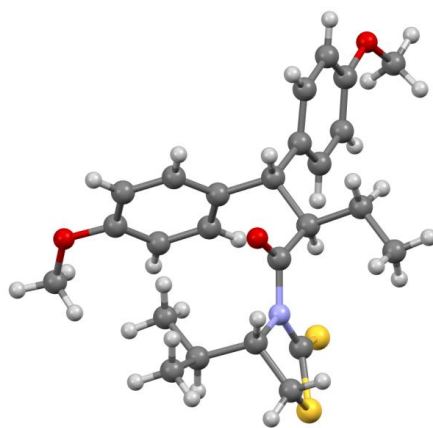
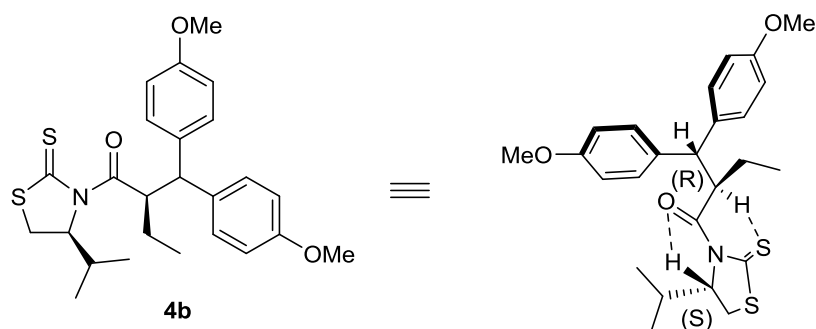
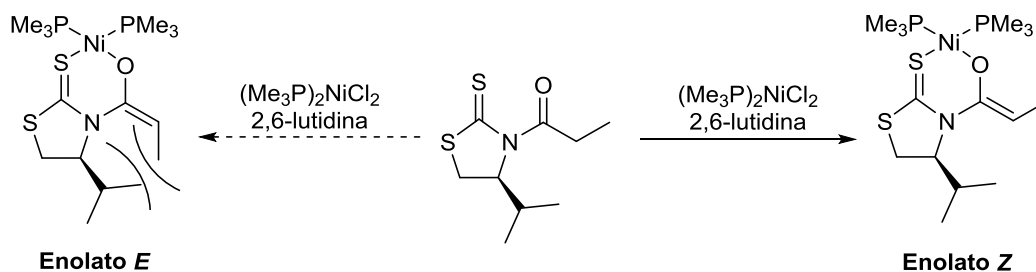


Figura 3

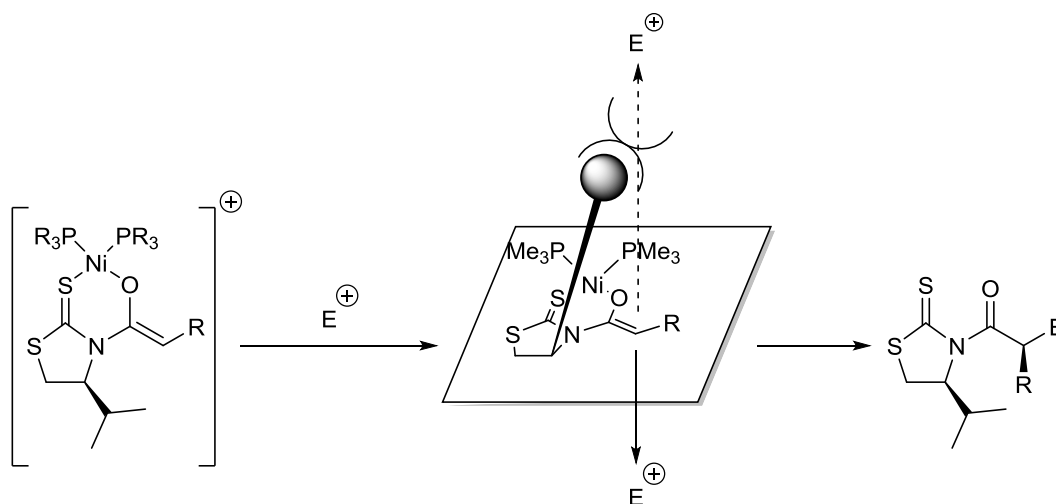
## 8. HIPÓTESIS MECANÍSTICA

La excelente diastereoselectividad obtenida en todos los casos apunta a la generación única del enolato *Z*, ya que la formación del enolato *E* introduciría fuertes impedimentos estéricos debido a las interacciones 1,3-dialílicas A(1,3) entre la cadena lateral y la tiazolidintiona quiral (Esquema 45).



Esquema 45

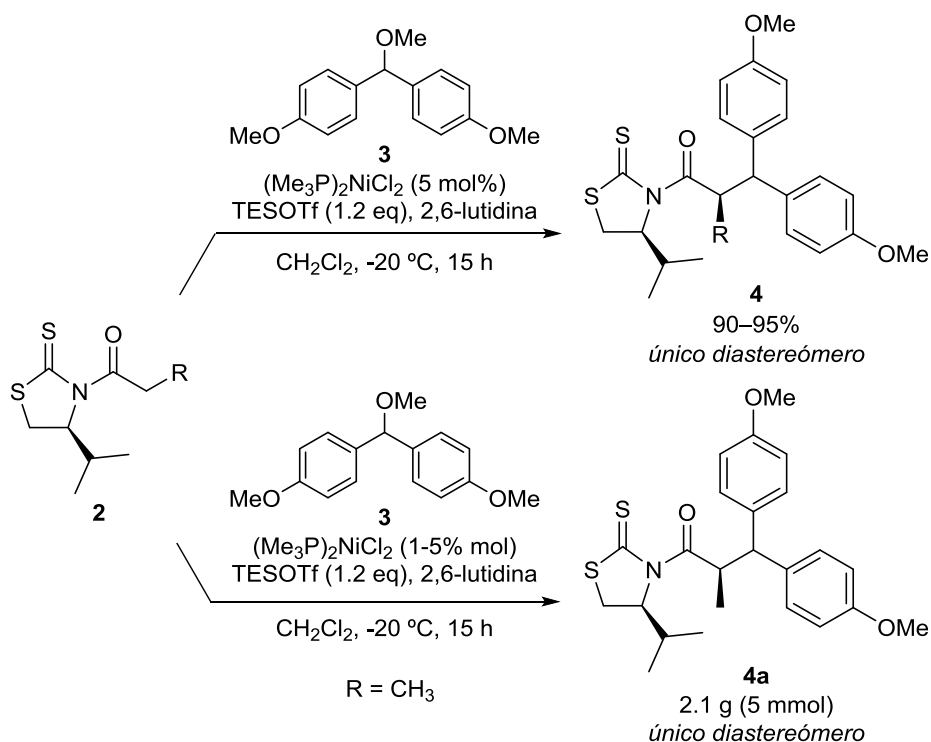
De esta manera y asumiendo que el enolato metálico es un quelato de níquel(II), presumiblemente con una estructura casi planocuadrada propia de los metales con una configuración  $d^8$ , el grupo isopropilo de la tiazolidintiona es el responsable de controlar la aproximación del electrófilo, como se aprecia en el Esquema 46. Así, el grupo isopropilo bloquea la cara *Re* del enolato y solamente permite el ataque por la cara contraria generando un único diastereómero como producto final de la reacción.



Esquema 46

## 9. RESUMEN Y CONCLUSIONES

En este Capítulo 1 se ha aplicado la metodología de alquilación de *N*-aciltiazolidintionas quirales catalizada por complejos de níquel(II) previamente desarrollada en el grupo de investigación a un gran número de cadenas laterales con diferentes grupos funcionales. A su vez, se ha escalado el proceso y se ha determinado que las cantidades adecuadas de catalizador para este sistema varían entre 1–5 mol% de  $(Me_3P)_2NiCl_2$ .



Esquema 47

Además, se ha explorado la aplicación de este proceso a otros potenciales electrófilos. Por un lado, los intentos de emplear diferentes grupos salientes en los diaril metil alcoholes no ha resultado fructífero, revelando que un éter metílico es el más adecuado para conseguir la generación del catión carbenio. Por otro lado, se han evaluado nuevos electrófilos para ampliar el abanico de carbocationes utilizados. Los resultados han sido moderados, ya que el uso de éteres propargílicos cobaltados y éteres que contiene la estructura ferroceno no han conducido a los productos esperados. Sin embargo, se ha constatado la posibilidad de utilizar carbocationes alílicos que pueden generar dos nuevos estereocentros aunque no se ha podido controlar la configuración del segundo.





## **CAPÍTULO 2**

---

REACCIONES DE *N*-PROPANOILTIAZOLIDINTIONAS  
QUIRALES CON ACETALES CATALIZADAS POR COMPLEJOS  
DE NÍQUEL(II)

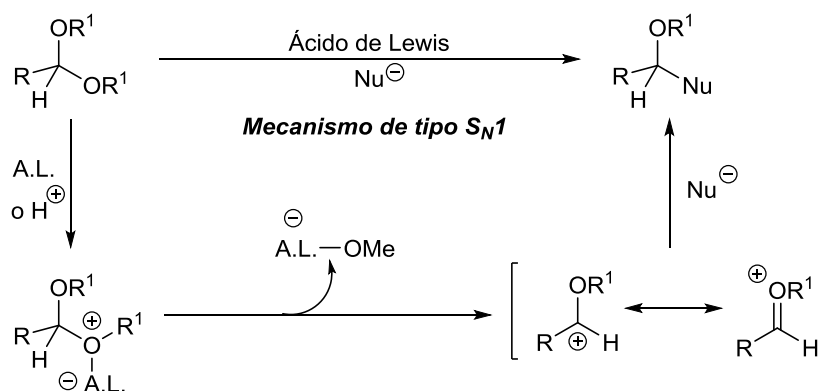


<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>51</b>
1.1. Precedentes en el grupo de investigación .....	55
<b>2. OPTIMIZACIÓN DE LA REACCIÓN .....</b>	<b>57</b>
2.1. Influencia del tiempo y la concentración .....	57
2.2. Influencia del auxiliar quiral.....	58
<b>3. OTROS ACETALES.....</b>	<b>59</b>
3.1. Acetales aromáticos.....	59
3.2. Acetales propargílicos.....	66
<b>4. ELUCIDACIÓN DE LA CONFIGURACIÓN ABSOLUTA .....</b>	<b>67</b>
<b>5. HIPÓTESIS MECANÍSTICA .....</b>	<b>68</b>
<b>6. RESUMEN Y CONCLUSIONES.....</b>	<b>73</b>



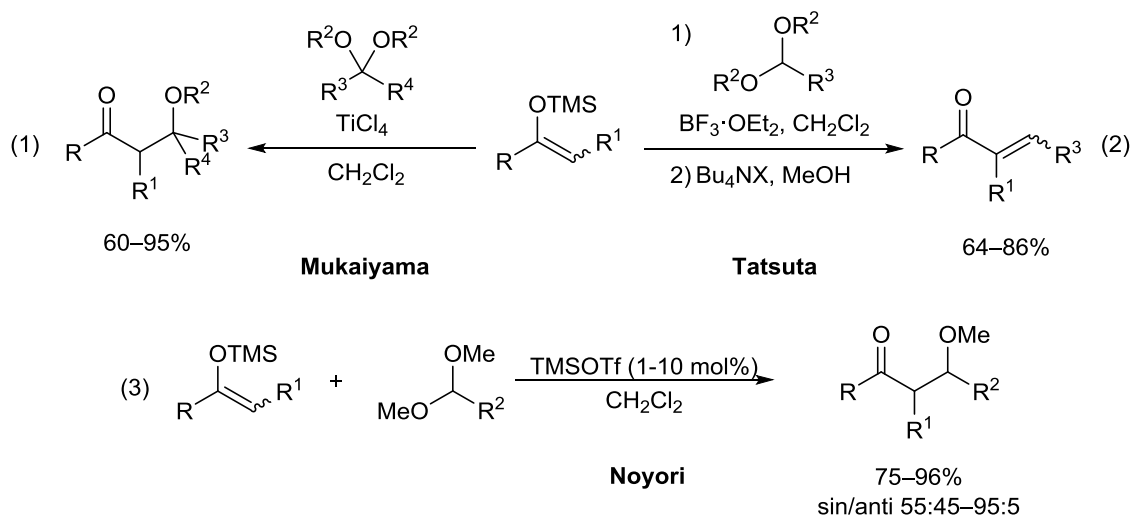
## 1. INTRODUCCIÓN

Tradicionalmente, los acetales se han utilizado como grupos protectores de alcoholes y dioles. Sin embargo, pueden ser reactivos muy útiles para la construcción de enlaces carbono-carbono. En efecto, el tratamiento de acetales con ácidos de Lewis genera un ión oxocarbenio que puede participar en adiciones de tipo  $S_N1$  y dar lugar a un nuevo enlace carbono-carbono (Esquema 48). A pesar del gran potencial que encierra esta aproximación, los ejemplos en los que se emplean iones oxocarbenio como electrófilos en reacciones estereoselectivas de tipo  $S_N1$  son escasos.



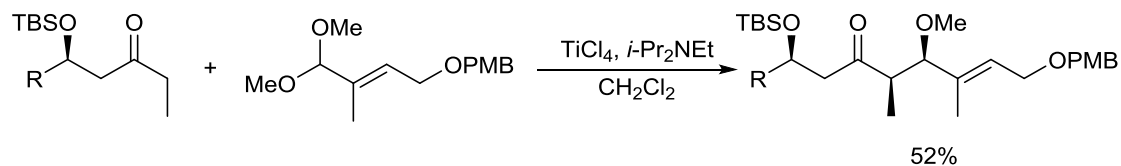
Esquema 48

Los primeros ejemplos del uso de cationes oxocarbenio en procesos de construcción de enlaces carbono-carbono datan de los años setenta. Mukaiyama describió, en 1974, la reacción de silil enol éteres con acetales activados con  $TiCl_4$  que conduce a estructuras  $\beta$ -alcoxicarbonílicas (ecuación 1 del Esquema 49).<sup>93</sup> Años más tarde, Tatsuta desarrolló una metodología similar empleando  $BF_3 \cdot OEt_2$  como ácido de Lewis.<sup>94</sup> En este caso, el tratamiento de los  $\beta$ -alcoxi carbonilos resultantes con sales de amonio acabó convirtiéndolos en los correspondientes sistemas  $\alpha,\beta$ -insaturados (ecuación 2 del Esquema 49). Por último, Noyori describió la activación de dimetil acetales con TMSOTf de manera catalítica y la posterior adición de los cationes resultantes a silil éteres (ecuación 3 del Esquema 49).<sup>95,96</sup>



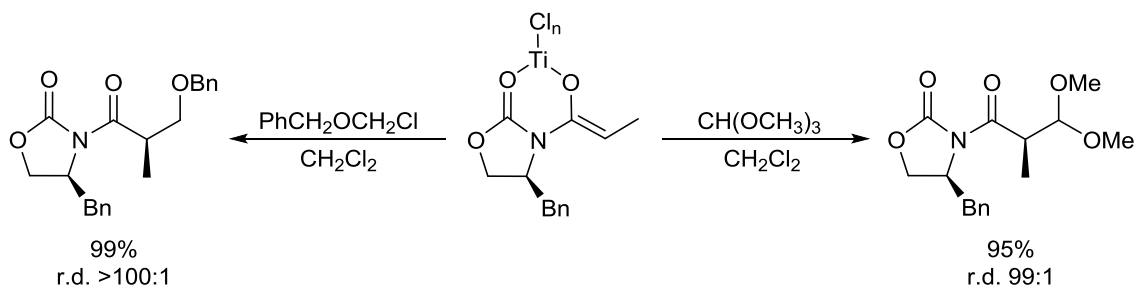
Esquema 49

Sin embargo, al no introducir ningún elemento quiral, estos ejemplos apenas podían controlar la configuración relativa de los productos resultantes. Por ello, en años sucesivos, se comenzaron a aplicar diferentes estrategias para controlar la configuración de los nuevos estereocentros. Como ya comentamos en la Introducción General, el control por sustrato es una estrategia que puede resultar muy útil en este contexto. Gracias a la quiralidad que contiene la molécula de partida se puede controlar la evolución estereoquímica del proceso.<sup>97</sup> Un claro ejemplo es el descrito por Keck en la síntesis de la Rizoxina D en la que aprovecha la adición de un acetal  $\alpha,\beta$ -insaturado a un enolato de titanio(IV) de una cetona quiral, cuyo único estereocentro controla completamente la configuración de los dos nuevos estereocentros formados (Esquema 50).<sup>98</sup>



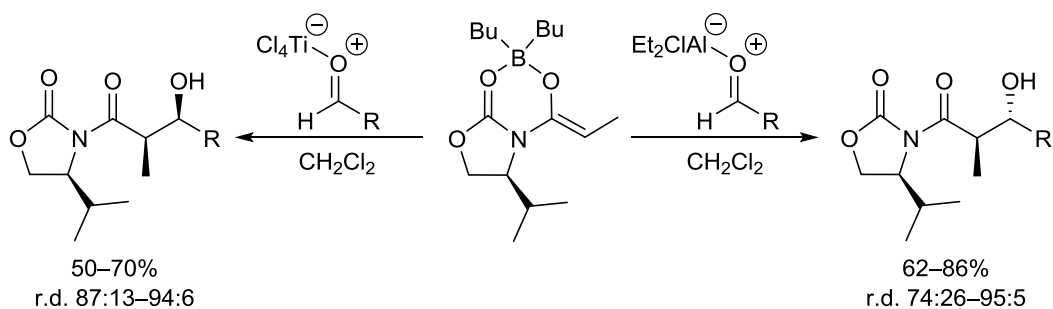
Esquema 50

Más comunes en el control estereoquímico son las aproximaciones basadas en auxiliares quirales internos. En uno de los primeros ejemplos descritos por Evans en reacciones estereoselectivas de tipo  $S_N1$ , los enolatos de titanio(IV) de la (4*S*)-benzil-*N*-propanoil-1,3-oxazolidin-2-ona reaccionan con trimetil ortoformiato o BOMCl para generar, con excelentes rendimientos, un único diastereómero del producto de alquilación (Esquema 51).<sup>76</sup>



Esquema 51

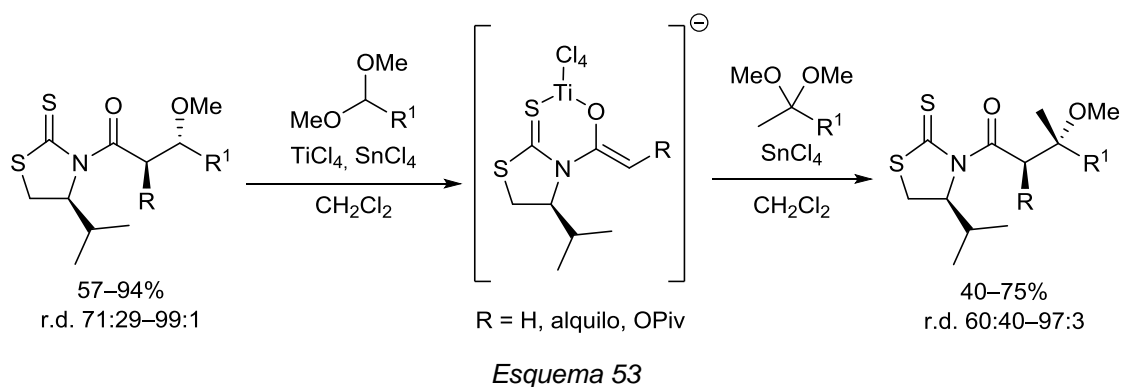
Por otro lado, Heathcock desarrolló una versión estereoselectiva de la reacción aldólica en la que aldehídos coordinados a diferentes ácidos de Lewis, intermedios que pueden considerarse especies similares a los iones oxocarbenio, reaccionaban con los enolatos de boro de oxazolidinonas quirales (Esquema 52).<sup>99</sup> El control de la diastereoselectividad es muy bueno, obteniendo tanto el diastereómero *syn* como el diastereómero *anti* en función del ácido de Lewis utilizado.



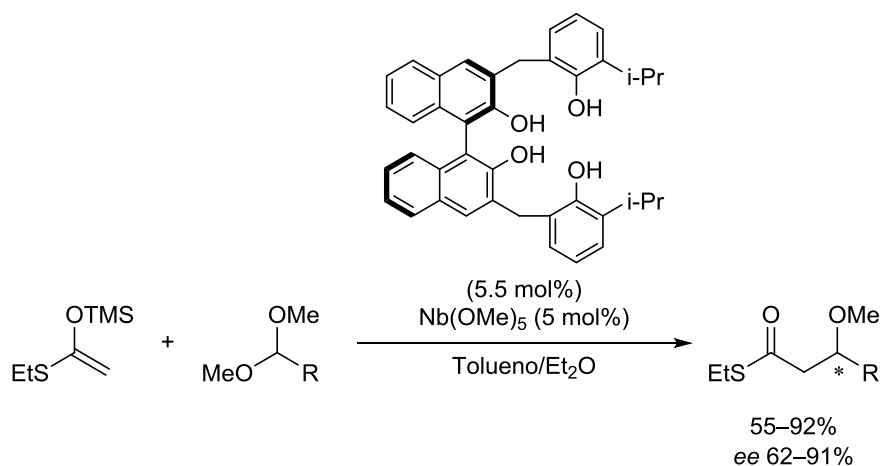
Esquema 52

Más recientemente, nuestro grupo de investigación, como ya se ha comentado en la Introducción General, también ha trabajado en este área, habiendo establecido un método por el cual los enolatos de titanio(IV) de *N*-acil-1,3-tiazolidin-2-tionas quirales reaccionan con un amplio abanico de acetales y cetales para dar los correspondientes aductos con buenos rendimientos y excelentes diastereoselectividades (Esquema 53).<sup>64–70</sup>



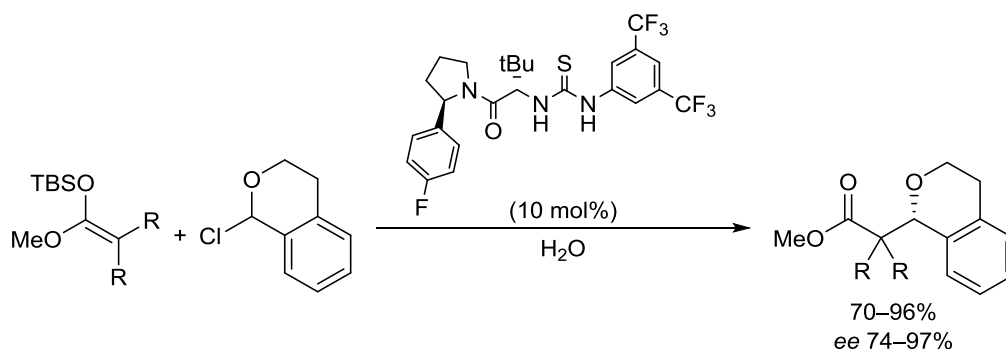


Por otro lado, se han descrito algunas adiciones de tipo Mukaiyama enantioselectivas y catalíticas sobre cationes oxocarbenio. Así por ejemplo, Kobayashi utilizó un complejo quiral de niobio(V) para catalizar la adición a dimetil acetales y así obtener β-metoxioésteres con enantioselectividades que varían entre moderadas y excelentes (Esquema 54).<sup>100</sup>

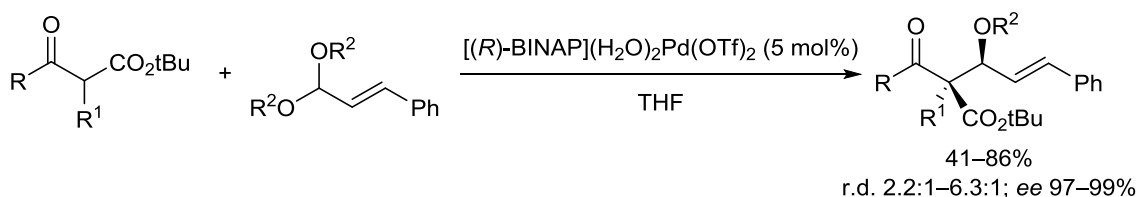


*Esquema 54*

En un contexto completamente diferente, Jacobsen desarrolló un nuevo método de activación en el que tioureas quirales catalizan una adición estereoselectiva tipo Mukaiyama sobre cationes oxocarbenio bencílicos cíclicos que transcurre con buenos rendimientos y enantioselectividades (Esquema 55).<sup>45</sup>

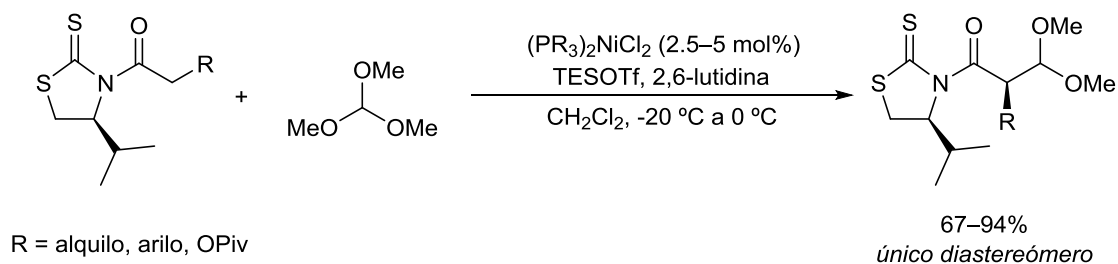


Por último, Sodeoka ha descrito la generación catalítica de enolatos de paladio(II) de β-cetoésteres con complejos quirales de paladio(II). Estas especies nucleófilas permiten el ataque sobre acetales α,β-insaturados activados por el mismo complejo dando lugar a compuestos de tipo *syn* α-(*tert*-butoxicarbonil)-β-alcoxi carbonilos (Esquema 56).<sup>63</sup> Los resultados son notables pero los sustratos que pueden participar en este tipo de procesos son relativamente limitados.



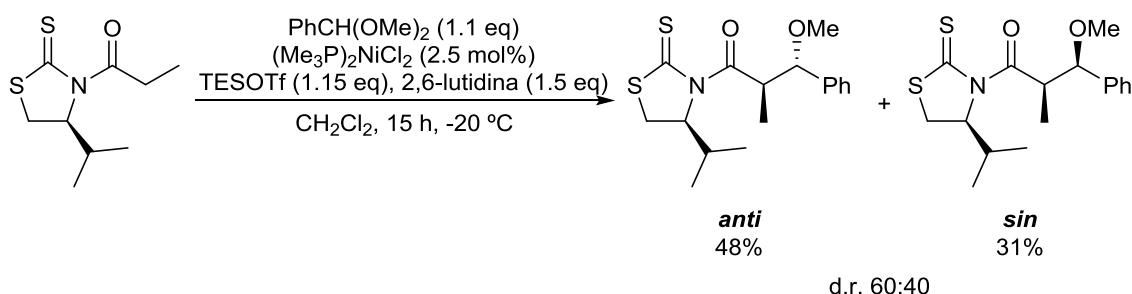
### 1.1. Precedentes en el grupo de investigación

En el momento de iniciar esta Tesis, nuestro grupo de investigación había desarrollado un método de formilación de *N*-acil-1,3-tiazolidin-2-tionas quirales catalizada por complejos de níquel(II) comercialmente asequibles y fáciles de manipular en el que se obtenía un único diastereómero de los aductos 3,3'-dimetoxi carboxílicos con excelentes rendimientos (Esquema 57).<sup>71-73</sup>



R = alquilo, arilo, OPiv

Además, Juan Manuel Romo en su Tesis Doctoral inició el estudio de reacciones similares aplicadas a acetales en las que se generan dos nuevos estereocentros.<sup>72</sup> Un trabajo exploratorio con el acetal dimetílico del benzaldehído permitió concluir que la reacción tenía lugar y proporcionaba los correspondientes aductos *anti* y *sin* con buenos rendimientos pero modestas diastereoselectividades (Esquema 58). Además, estos primeros ensayos demostraron dos hechos de gran importancia. Por un lado, se pudo concluir que para obtener estos buenos rendimientos era necesaria únicamente una cantidad de catalizador muy pequeña (2.5 mol%) mientras que, por otro lado, se podía disminuir la cantidad de acetal empleada a cantidades equimolares.



Esquema 58

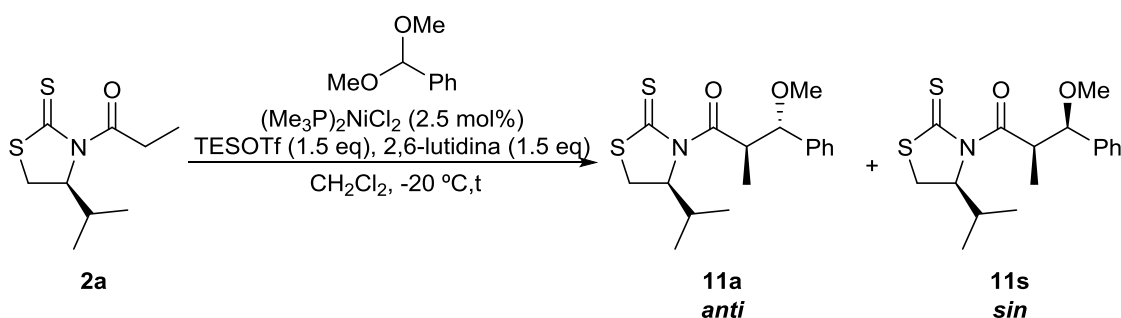
Por ello, en la presente tesis nos propusimos los siguiente objetivos:

- Optimizar esta reacción de adición a acetales
- Evaluar la influencia del auxiliar quiral
- Aplicar la metodología a otros acetales

## 2. OPTIMIZACIÓN DE LA REACCIÓN

### 2.1. Influencia del tiempo y la concentración

Con el fin de conocer la evolución de la reacción, se hicieron varias pruebas que se resumen en la Tabla 2. Así, se controló la formación de los productos a diferentes tiempos, pudiendo determinar de esta manera el tiempo necesario para obtener una conversión completa. Para llevar a cabo este estudio, se empleó la *N*-propanoiltiazolidintiona quiral **2a** y el dimetil acetal del benzaldehído.



Entrada	Tiempo (h)	( <b>11a</b> : <b>11s</b> ) <sup>a</sup>	Rendimiento global (%) <sup>b</sup>
1	1.5	60:40	21
2	3	60:40	76
3	15	60:40	89
4 <sup>c</sup>	15	60:40	86

<sup>a</sup> Establecido mediante análisis de RMN de <sup>1</sup>H del crudo de reacción

<sup>b</sup> Rendimiento obtenido tras purificación cromatográfica en columna

<sup>c</sup> Reacción llevada a cabo con una concentración de 0.05 M

Tabla 2

Estos resultados permitían extraer varias conclusiones. En primer lugar, se confirmó que el tiempo de reacción no influye en la diastereoselectividad del proceso. En segundo lugar, se constató que la reacción es relativamente lenta y que se necesitan tiempos de reacción largos para asegurar un rendimiento óptimo (entrada 3 de la Tabla 2), aunque ya se encuentra en un estado avanzado a tiempos de reacción más cortos, (entrada 2 de la Tabla 2). Además, la purificación cromatográfica en columna permitió separar fácilmente los dos diastereómeros. También se quiso comprobar el efecto de la concentración en la reacción ya que hasta ahora siempre se había llevado a cabo en una concentración de 0.5 M. De esta manera, se realizó una prueba con una concentración de 0.05 M, es decir, 10 veces más diluida (entrada 4 de

la Tabla 2). El resultado del experimento indicó que ni la diastereoselectividad ni el rendimiento de la reacción se veían afectados por este factor.

## 2.2. Influencia del auxiliar quiral

Hasta ahora, la optimización del método llevada a cabo había recaído únicamente en las condiciones de reacción pero no se había evaluado la influencia de la estructura del nucleófilo. Así, en un intento de aumentar la formación mayoritaria del diastereómero *anti*, se realizó un estudio sobre la influencia del sustituyente en la posición 4 de la tiazolidintiona quiral, para lo cual fue necesario sintetizar un conjunto de *N*-propanoil-1,3-tiazolidin-2-tionas (**12–15**).

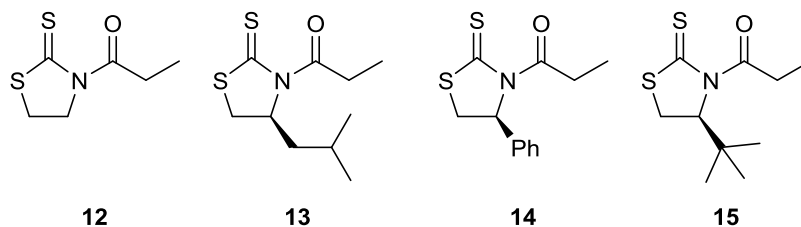
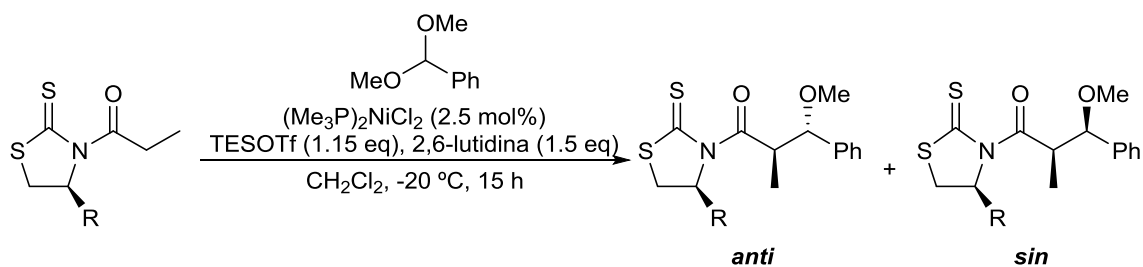


Figura 4

Los resultados resumidos en la Tabla 3 ponen de manifiesto el impacto del grupo en C4 sobre la diastereoselectividad. Así, el grupo *t*-Bu de **15**, el más voluminoso de los ensayados, proporciona la más alta relación *anti:sin* con un rendimiento global del 91% (entrada 5 en la Tabla 3) mientras que la tiazolidintiona aquiral **12** genera el resultado más pobre tanto en diastereoselectividad (53:47) como en rendimiento global, 52% (entrada 1 en la Tabla 3). Aún así el impacto de este aspecto en el control estereoquímico de la reacción es moderado, ya que la diferencia entre R = H (**12**) y tener un grupo muy voluminoso, R = *t*Bu (**15**), es inferior a 10 puntos. Por ello, cambiar el auxiliar quiral empleado hasta ahora no reporta una mejora significativa en cuanto a la diastereoselectividad del proceso (comparar entradas 4 y 5 de la Tabla 3).

Así pues, la reacción con el dimetil acetal del benzaldehído debía llevarse a cabo con el auxiliar derivado de la valina, 1.1 eq del acetal correspondiente, 1.15 eq de TESOTf, 1.5 eq de 2.6-lutidina a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante tiempos suficientemente largos para asegurar una conversión completa.



Entrada	Substrato	R	Aducto	r.d. <sup>a</sup>	<i>anti</i> (%) <sup>b</sup>	<i>sin</i> (%) <sup>b</sup>
1 <sup>c</sup>	<b>12</b>	H	<b>16</b>	53:47	26	26
2 <sup>d</sup>	<b>13</b>	<i>i</i> -Bu	<b>17</b>	58:42	47	28
3 <sup>d</sup>	<b>14</b>	Ph	<b>18</b>	58:42	51	36
4	<b>2a</b>	<i>i</i> -Pr	<b>11</b>	60:40	47	32
5 <sup>c</sup>	<b>15</b>	<i>t</i> -Bu	<b>19</b>	62:38	56	35

<sup>a</sup> Establecido mediante análisis de RMN de <sup>1</sup>H del crudo de reacción

<sup>b</sup> Rendimiento obtenido tras purificación cromatográfica en columna

<sup>c</sup> Llevados a cabo por Juan Manuel Romo.<sup>72</sup>

<sup>d</sup> Uso de 1.5 eq de TESOTf.

Tabla 3

### 3. OTROS ACETALES

Una vez establecidas las condiciones óptimas de reacción se procedió a aplicarlas a otros acetales para evaluar su alcance.

#### 3.1. Acetales aromáticos

Inicialmente, evaluamos la adición de la (*S*)-4-isopropil-1,3-tiazolidintiona quiral (**2a**) a un conjunto de acetales aromáticos **20** que o bien son comerciales o bien pueden prepararse fácilmente a partir de los correspondientes aldehídos (Ver la Parte Experimental).

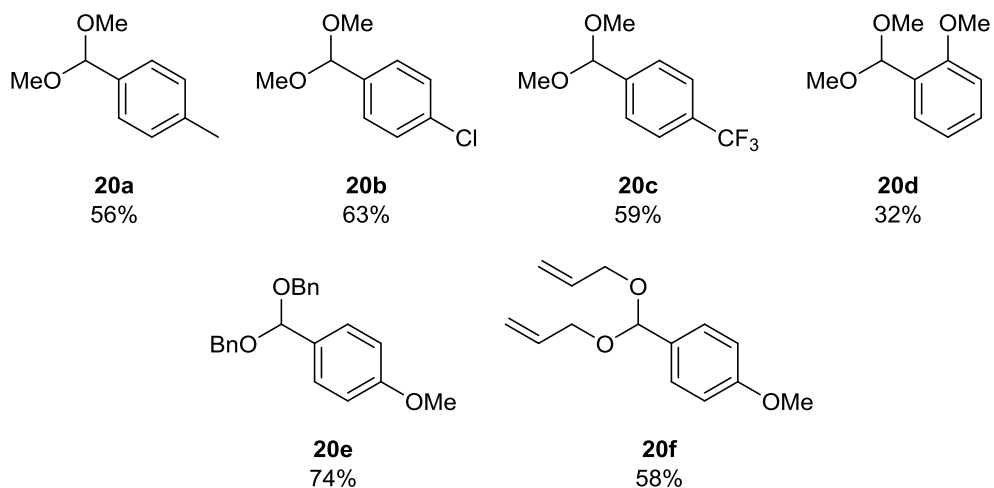
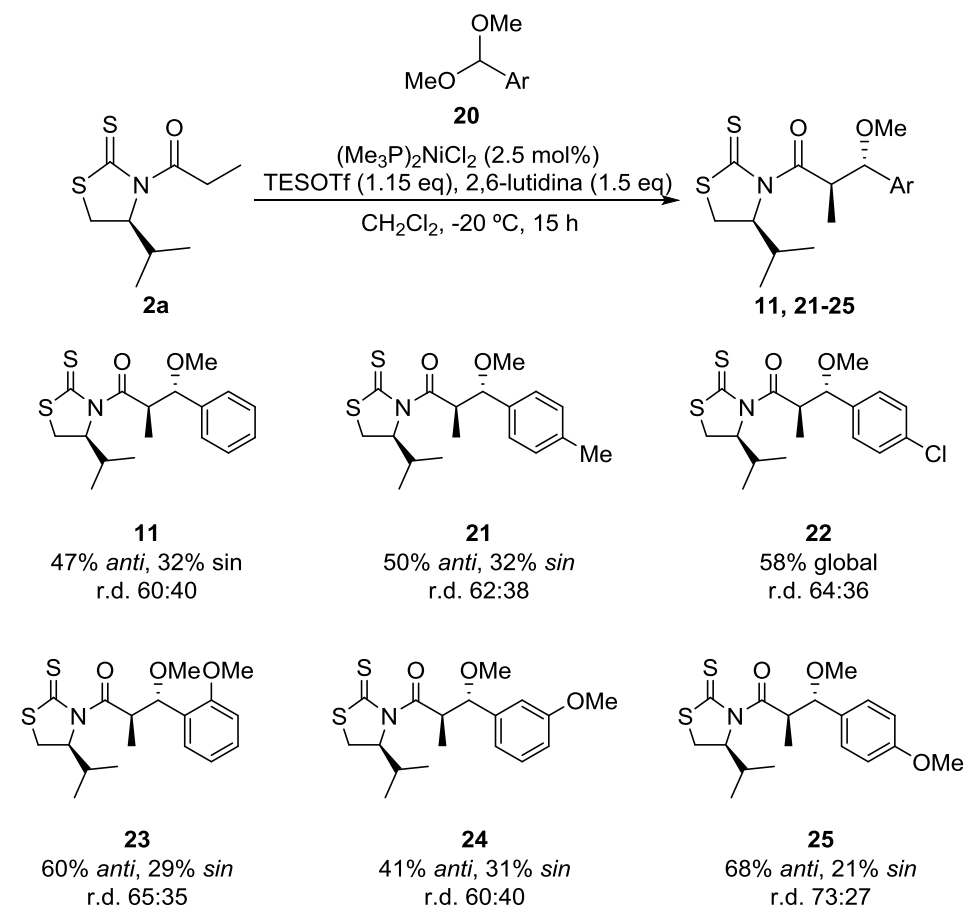


Figura 5

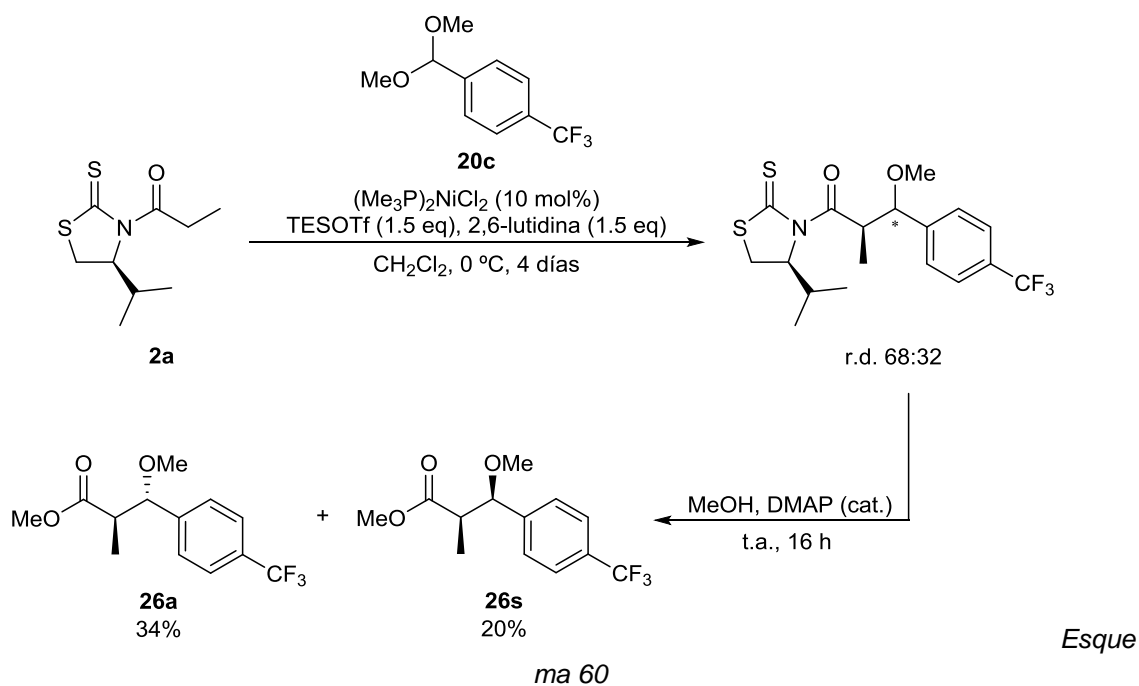
Los resultados resumido en el Esquema 59 demuestran que las condiciones optimizadas para el dimetil acetal del benzaldehído son las adecuadas. Así, los aductos **11** y **21-25** se obtienen con buenos rendimientos globales (70-80%) y diastereoselectividades moderadas (*anti/sin* entre 60:40 a 73:27). Afortunadamente, ambos diastereómeros se pueden separar fácilmente salvo en el caso del aducto **25** que deriva del acetal dimetílico del 4-clorobenzaldehído.



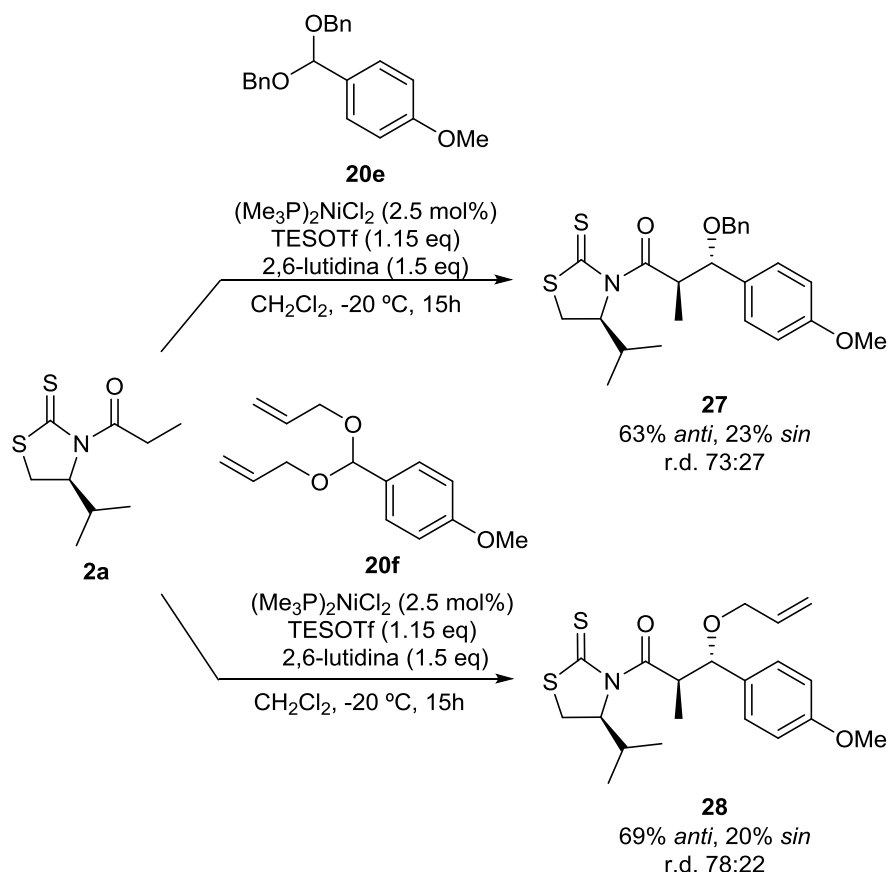
Esquema 59

Un caso particular es el del acetal dimetílico del 4-trifluorometilbenzaldehído (**20c**) con el que las mismas condiciones de reacción que los otros acetales dimetílicos apenas proporcionan trazas del producto deseado. Por ello, tuvimos que forzar las condiciones utilizando 10 mol% de catalizador, 1.5 eq de TESOTf, 0 °C y 4 días de reacción para obtener una cierta conversión. Además, la imposibilidad de separar los diastereómeros derivó en la necesidad de transformarlos en los correspondientes esteres metílicos en el mismo seno de la reacción y conseguir, así, su separación por cromatografía en columna (Esquema 60).





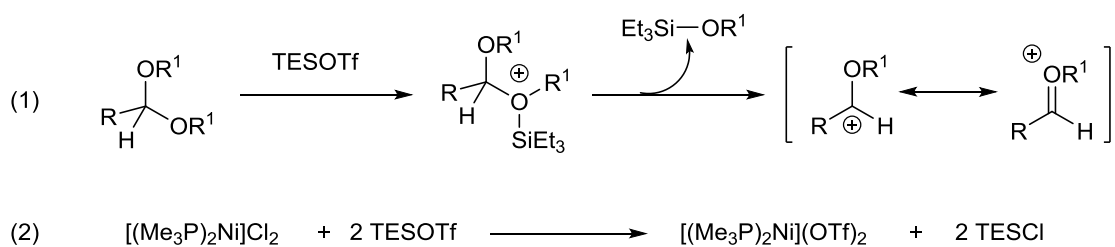
Por último, la aplicación de la metodología a los acetales dibencílicos y dialílicos **20e** y **20f** también fue altamente satisfactoria (Esquema 61). Si bien el uso del dibencil acetal **20e** reportó la misma diastereoselectividad que el correspondiente dimetil acetal (73:27), el dialil acetal **20f** experimentó un ligero aumento (78:22). Además, en los dos casos se obtienen rendimientos excelentes y permiten obtener aductos de gran valor sintético gracias a la facilidad de desprotección de los grupos alilo y bencilo. Así, la metodología de níquel(II) es también una alternativa para obtener aldoles *anti* protegidos, que son generalmente difíciles de obtener.



Esquema 61

A pesar de los buenos rendimientos obtenidos en la mayoría de los casos, los acetales menos activados (como por ejemplo los acetales dimetílicos del benzaldehído y del *p*-clorobenzaldehído) no conseguían conversiones completas y se recuperaban pequeñas cantidades la *N*-propanoiltioimida **2a**. Para intentar subsanar este problema, se decidió evaluar la influencia de la cantidad de TESOTf empleada.

El uso de TESOTf en nuestra reacción tiene una doble función. En primer lugar actúa como ácido de Lewis para activar los acetales y generar así el ión oxocarbenio (ecuación 1 del Esquema 62); en segundo lugar, activa el precatalizador,  $(\text{Me}_3\text{P})_2\text{NiCl}_2$ , en el seno de reacción para generar el verdadero catalizador,  $(\text{Me}_3\text{P})_2\text{Ni}(\text{OTf})_2$ , como apunta Sodeoka (ecuación 2 del Esquema 62).<sup>63</sup> Este hecho consigue evitar el uso de complejos de níquel(II) difíciles de manipular, como es el  $(\text{Me}_3\text{P})_2\text{Ni}(\text{OTf})_2$ , ya que al generarse *in situ* no es necesaria su manipulación para la que se requeriría condiciones experimentales especiales.<sup>58</sup>



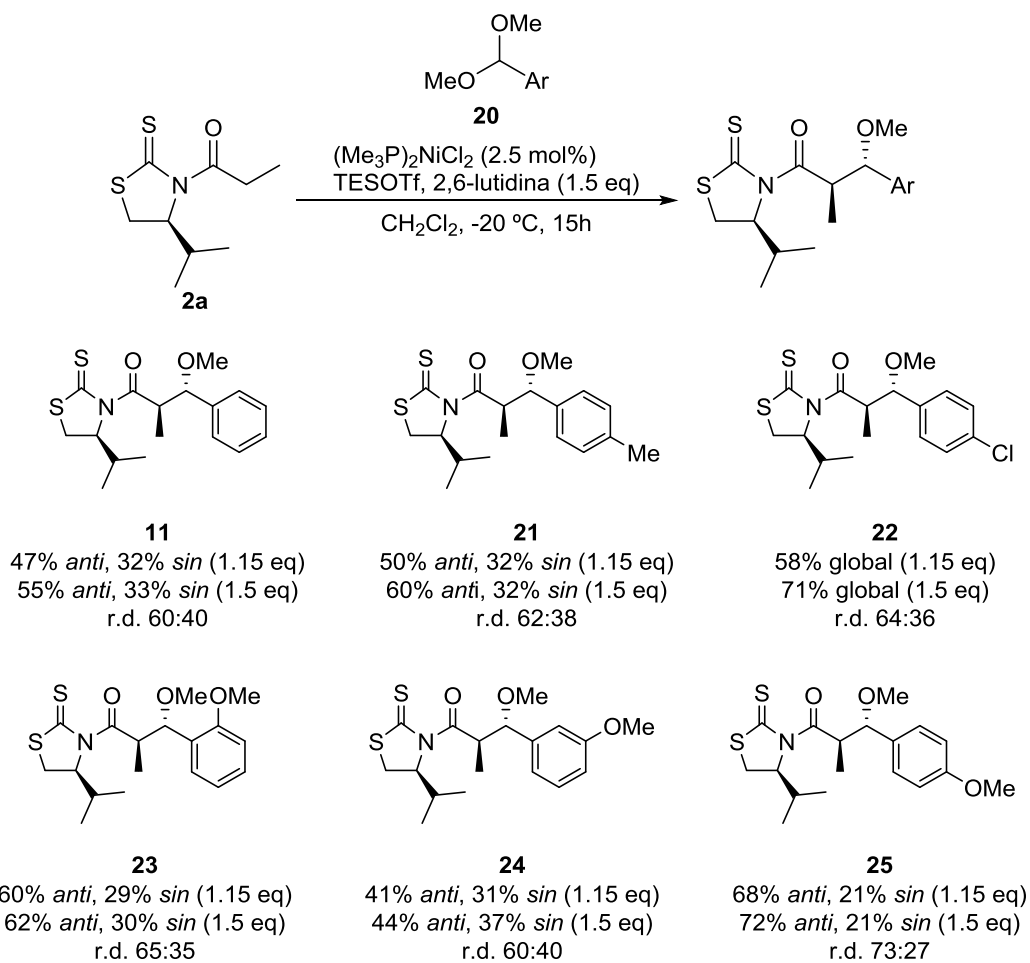
Esquema 62

Con esta doble función, durante el desarrollo de nuestro método se estableció que la cantidad de equivalentes de TESOTf en la reacción seguiría la siguiente fórmula

$$\text{Equivalentes de TESOTf} = (\text{mol\% de catalizador} \times 2) + 1.1 \text{ equivalentes}$$

Gracias a ella, tendríamos una cantidad equimolar para activar el acetal y generar el ión oxocarbenio a la vez que se disponía de los equivalentes suficientes para poder obtener el catalizador activo *in situ*.

De esta manera, se decidió repetir los mismos experimentos llevados a cabo anteriormente con los acetales aromáticos, ver Esquema 59, aumentando únicamente la cantidad de equivalentes de TESOTf a 1.5 eq. Los resultados se resumen en el Esquema 63.

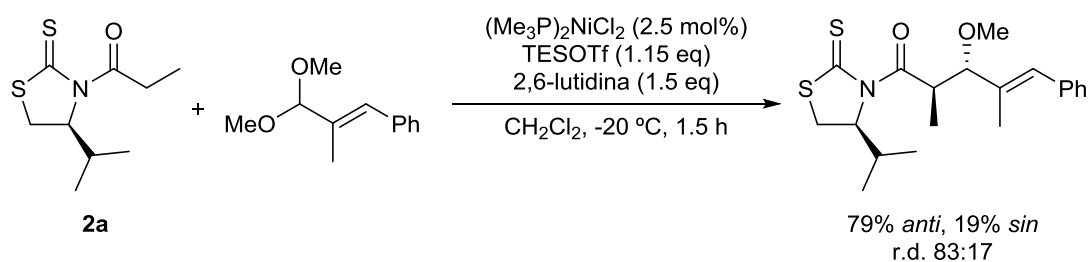


Esquema 63

Como se desprende de un análisis de los resultados del Esquema 63, los casos en los cuales no se habían obtenido conversiones completas, **11** y **22**, experimentan un significativo incremento del rendimiento. El resto de productos se aislaban con rendimientos similares a los anteriores, en los que se empleaban 1.15 eq de ácido de Lewis. Por otra parte, la diastereoselectividad observada no variaba con el incremento de equivalentes de TESOTf, demostrando que este aumento no influye en el control estereoquímico de la reacción. Finalmente, podemos afirmar que aquellos electrófilos que no consiguen consumir todo el material de partida, pueden conseguir un aumento de rendimiento si se aumenta la cantidad de TESOTf sin afectar al control estereoquímico de la reacción.

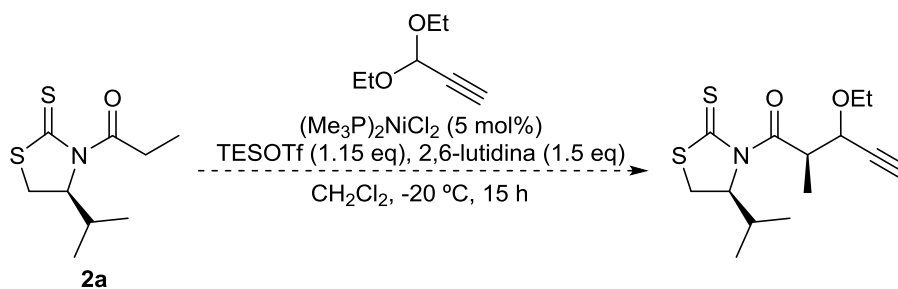
### 3.2. Acetales propargílicos

Los excelentes resultados obtenidos por Juan Manuel Romo con el dimetil acetal del (*E*)- $\alpha$ -metilcinamaldehído tanto en rendimiento como en control estereoquímico, 79% *anti* y r.d. = 83:17 (Esquema 64),<sup>72</sup> nos animó a estudiar otros tipos de acetales similares.



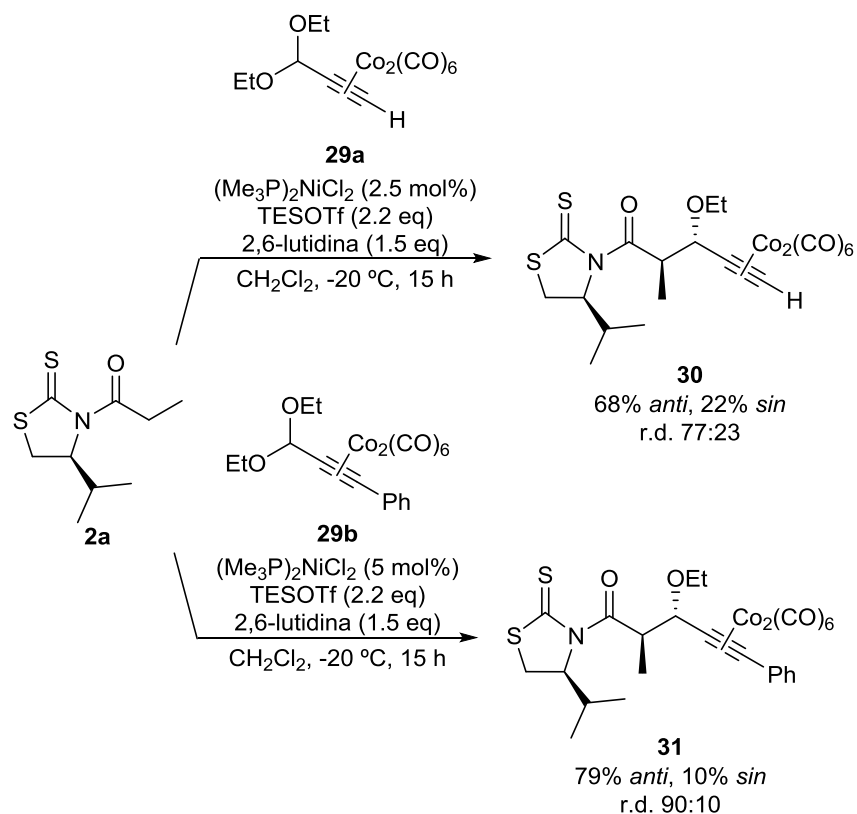
Esquema 64

Los acetales propargílicos se presentaban, así, como una buena alternativa para expandir el uso a otros acetales con nuestro método. Por ello, se llevó a cabo la reacción entre el 3,3-dietoxipropino y **2a** (Esquema 65), pero a pesar de los esfuerzos por conseguir el producto deseado, el análisis del crudo de reacción por RMN de  $^1\text{H}$  confirmaba la recuperación inalterada tanto del electrófilo como de la *N*-aciltioimida **2a**.



Esquema 65

En contrapartida, el uso de los acetales propargílicos cobaltados, **29a** y **29b**, fue altamente satisfactoria, alcanzando las diastereoselectividades más altas obtenidas en este tipo de reacciones (Esquema 66). Para poder llevar a cabo la reacción con este tipo de acetales, es necesario aumentar tanto la cantidad de equivalentes de TESOTf (2.2 eq) como del acetal (2.2 eq) para conseguir el diastereómero mayoritario *anti* con excelentes rendimientos.



Esquema 66

#### 4. ELUCIDACIÓN DE LA CONFIGURACIÓN ABSOLUTA

Una difracción de rayos X del aducto **28a** permitió determinar la configuración absoluta de los nuevos centros quirales. Tal y como era de esperar, la configuración relativa es *anti* y la configuración absoluta de los nuevos estereocentros es *2R,3S*. Al igual que en el aducto **4b** (Figura 3), se puede observar la existencia de puentes de hidrógeno entre el azufre exocíclico y el protón en C $\alpha$  ( $d = 2.384 \text{ \AA}$ ) por una parte y entre el carbonilo y el H $_4$  del heterocíclico ( $d = 2.346 \text{ \AA}$ ) por otra.<sup>92</sup> Además, el desplazamiento químico del protón que se encuentra en C $\alpha$  vuelve a ser mayor del esqueleto ( $\delta = 6.25 \text{ ppm}$ ).

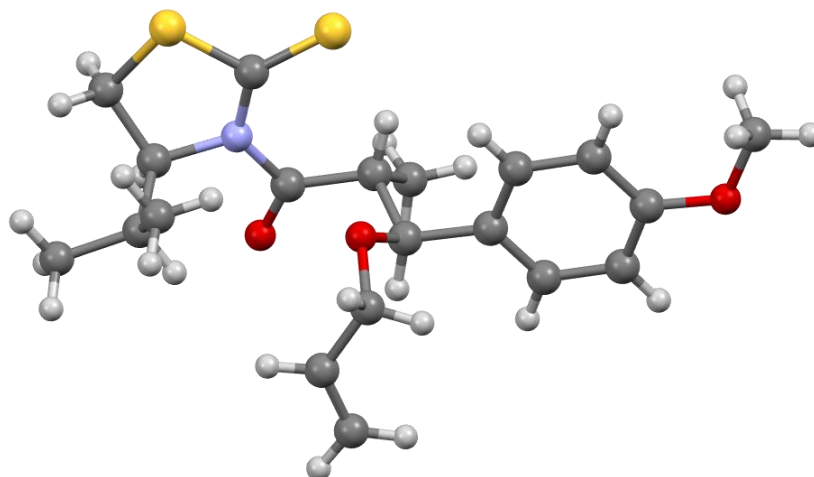
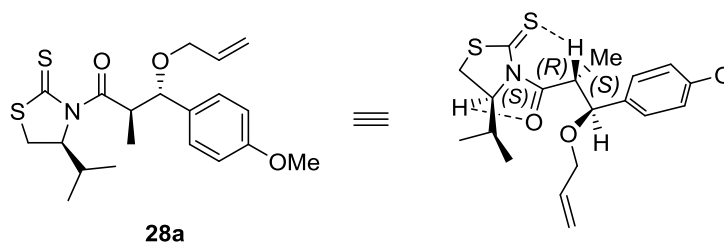


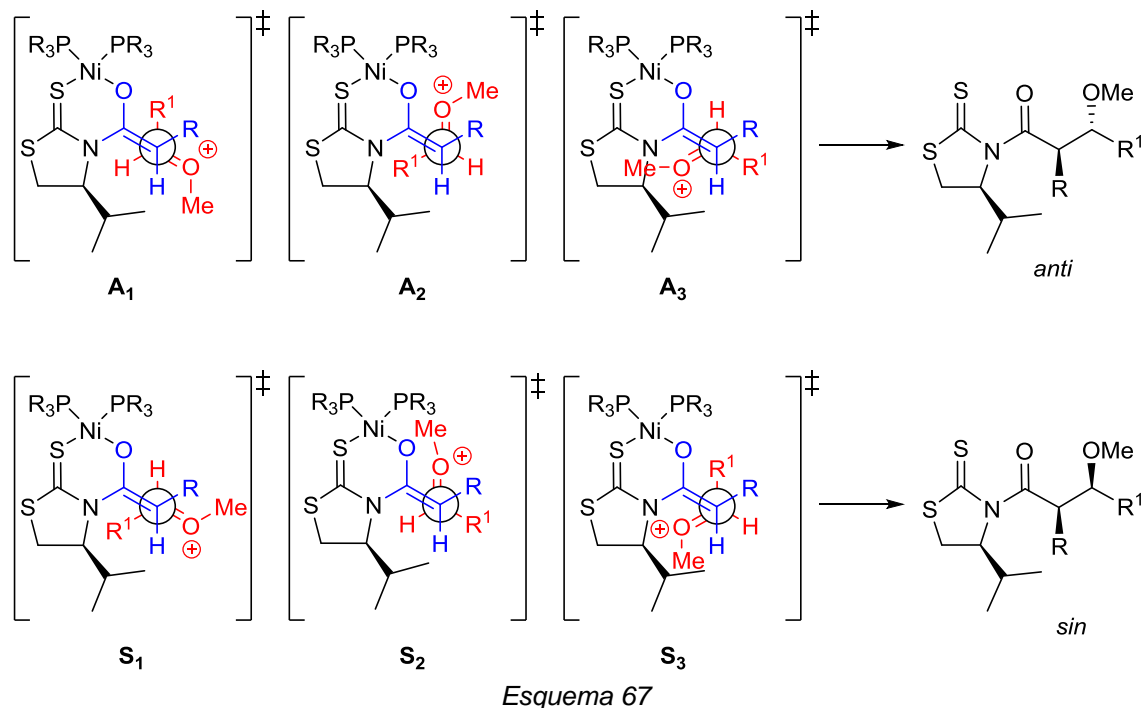
Figura 6

## 5. HIPÓTESIS MECANÍSTICA

Como se ha comentado en el anterior capítulo, es razonable pensar que nuestra reacción transcurre vía un enolato de níquel(II) de geometría *Z* en la que el níquel adopta una estructura planocuadrada ligeramente distorsionada. Así, el control absoluto sobre la configuración de  $C\alpha$  que se observa se debería, pues, al impedimento estérico que ejerce el grupo isopropilo en  $C4$ , dificultando la aproximación del electrófilo por la cara *Re* del enolato.

Sin embargo, para poder racionalizar el control obtenido en el centro en  $\beta$ , es preciso evaluar con detenimiento el estado de transición. Tomando como punto de partida todo el conocimiento acumulado a lo largo del estudio de la adición de enolatos de titanio(IV) de *N*-aciltiazolidintionas quirales a cationes oxocarbenio, la idea de un estado de transición abierto en el que el catión oxocarbenio se acerque a nuestro enolato metálico por la cara menos impedida (cara *Si*) podría explicar el estereocontrol observado.

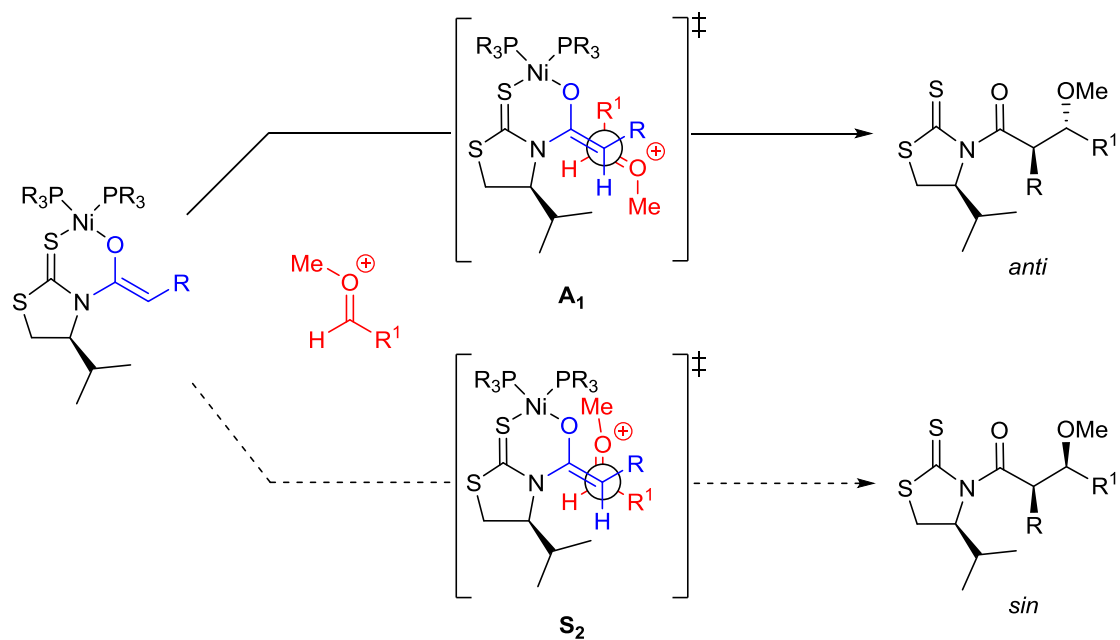
De esta forma, si asumimos que el enolato metálico es lo suficientemente nucleofílico para atacar por las dos caras  $\pi$  al intermedio oxocarbénico, se pueden plantear hasta seis estados de transición diferentes (Esquema 67). De estos estados de transición, tres de ellos ( $A_1$ ,  $A_2$ ,  $A_3$ ) generan el diastereómero *anti* mientras que los otros tres restantes ( $S_1$ ,  $S_2$ ,  $S_3$ ) conducen al diastereómero *sin*.



Si nos fijamos en los estados  $A_2$ ,  $A_3$ ,  $S_1$  y  $S_3$ , podemos observar como en todos y cada uno de ellos, uno de los grupos más voluminosos, el grupo metóxido o el grupo  $R^1$ , se orientan hacia la tiazolidintiona. Así, estos cuatro estados de transición serán menos favorables debido a los impedimentos estéricos, permitiendo que los estados  $A_1$  y  $S_2$  sean los de menor energía ya que disponen del átomo de hidrógeno, que genera menor impedimento estérico, bajo la tiazolidintiona.

Dejando de lado que los estados  $A_1$  y  $S_2$  tienen la misma interacción *gauche* entre el sustituyente  $R$  y el sustituyente  $R^1$ ; la principal diferencia entre ellos radica en la posición del enlace  $C=O$  (Esquema 68). Esta diferencia es de suma importancia puesto que la disposición antiperiplanar del enlace  $C=O$  permite al estado de transición  $A_1$  reducir tanto las repulsiones estéricas como las interacciones dipolares con el enlace  $C-O$  del enolato. El conjunto de estos factores, por lo tanto, muestra una mayor estabilidad del estado de transición  $A_1$  y a su vez, la generación mayoritaria del diastereómero *anti* en nuestra metodología.





Esquema 68

Sin embargo, aunque la formación del diastereómero *anti* está favorecida sobre el diastereómero *sin*, la diastereoselectividad observada con los diferentes acetales varía dependiendo de cual se utiliza. Como se ha mencionado con anterioridad en este capítulo, la diastereoselectividad más elevada se produce en el caso del acetal propargílico cobaltado **29b** (90:10); en cambio, la diastereoselectividad más baja corresponde al acetal del benzaldehído (60:40). Tras un vistazo al orden de diastereoselectividades, podemos observar cómo están correlacionadas con la estabilidad del carbocatión oxocarbenio (Figura 7). Así, cuando el acetal tiene posibilidad de estabilizar la carga del carbocatión, la estabilidad del intermedio oxocarbenio es mayor y, a su vez, también es mayor la diastereoselectividad.

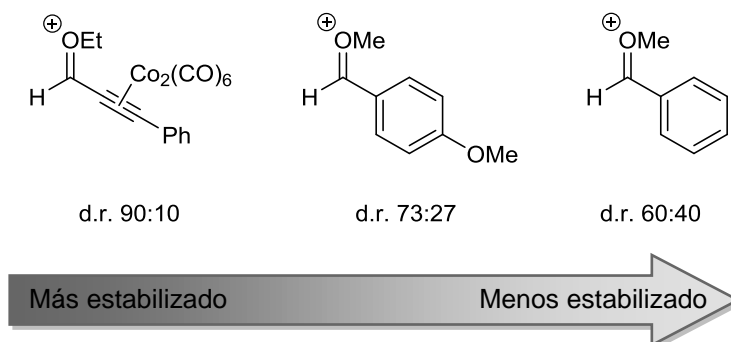
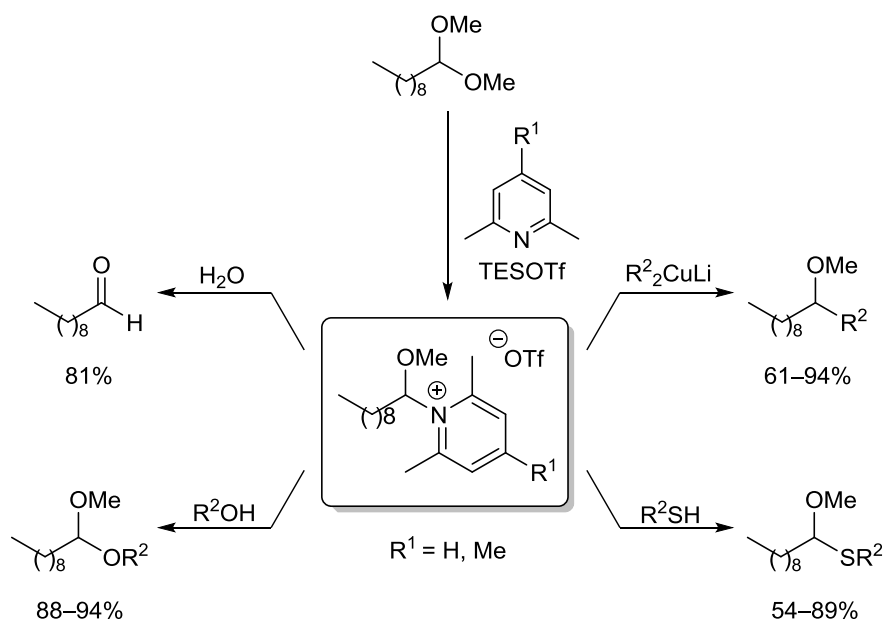


Figura 7

Por otro lado, aunque la diferenciación de las caras del intermedio oxocarbénico permite determinar el diastereómero mayoritario, la moderada diastereoselectividad ofrecida por algunos de los acetales invita a pensar en la posibilidad de otros mecanismos. Una de ellas es la competencia entre mecanismos de tipo  $S_N1$  y  $S_N2$  que puede afectar a la diastereoselectividad de la reacción en cuanto a la formación del centro en posición  $\beta$ .

Los estudios realizados por Fujioka y Kita arrojan algo de luz a este problema (Esquema 69).<sup>101-104</sup> En estos estudios, se demuestra la formación de un intermedio catiónico estable cuando se mezclan un acetal dimetilíco, TESOTf y una base impedida como la 2,6-lutidina o la 2,4,6-colidina. Este intermedio, que puede ser aislado y caracterizado, reacciona con diferentes nucleófilos para generar aldehídos, éteres, heteroacetales y O,S-acetales.

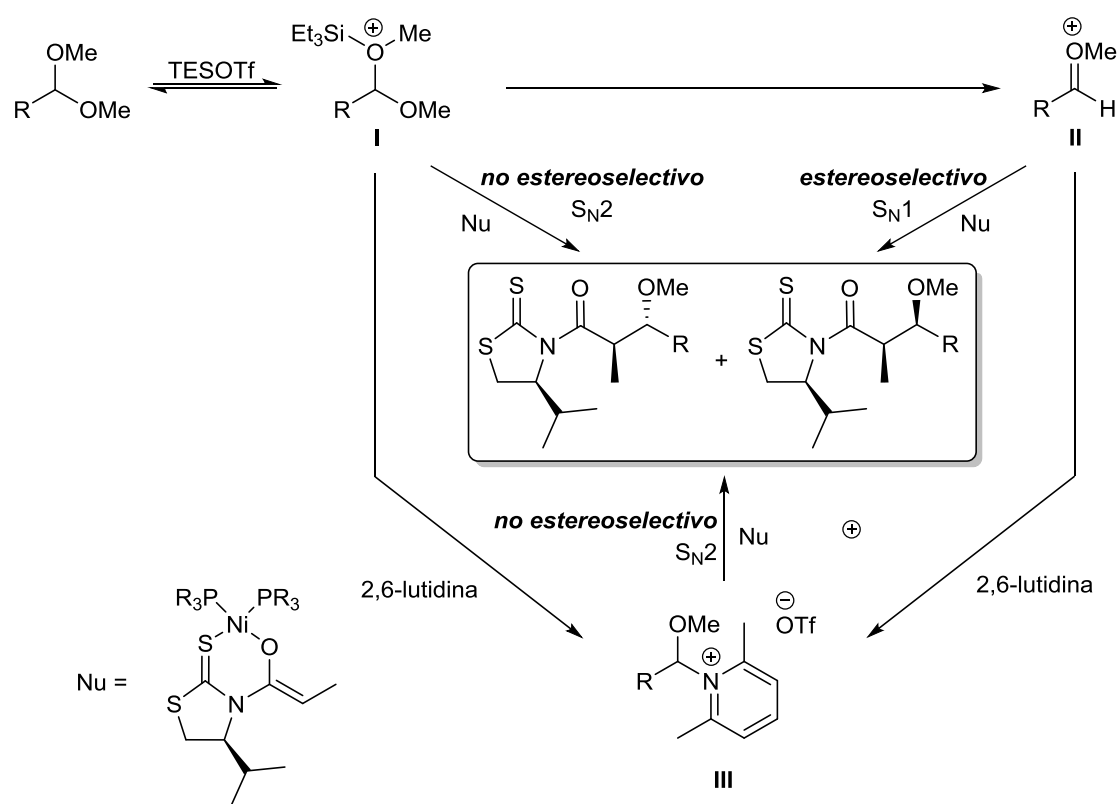


Esquema 69

En las condiciones de reacción de las reacciones catalizadas por el níquel(II) es bien posible la formación de estos intermedios carbocatiónicos a partir de las sales de 2,6-lutidinio. Estas sales de lutidinio se podría formar si el ácido de Lewis empleado para activar el acetal es demasiado débil y si las reacciones con los enolatos de níquel(II) son muy lentas.

La formación de la sal de lutidina **III** (Esquema 70) puede tener lugar por dos vías diferentes. A partir del ataque de la 2,6-lutidina sobre el intermedio **I**, que implica el acetal activado por el ácido de Lewis o por el ataque de la lutidina sobre el intermedio carbocatiónico **II** ya generado. Este nuevo intermedio de reacción puede

ser atacado por el enolato a través de un mecanismo de tipo  $S_N2$  generando el aducto deseado, pero sin ningún control en el centro  $\beta$ . A su vez, como se ha comentado, la lenta activación de ciertos acetales permitiría que el enolato pudiera atacar también al intermedio **I** mediante un mecanismo de tipo  $S_N2$ . Todos estos procesos secundarios pueden competir entre ellos provocando que no haya un solo camino estereoselectivo para la formación de nuestro producto (Esquema 70). Por ello, se puede asumir que el uso de acetales que generen cationes oxocarbenio con más dificultad favorecerán estos mecanismos secundarios. Ello implica que la activación del acetal sea crucial para obtener una buena diastereoselectividad en la metodología de Ni(II) desarrollada en este capítulo.



Esquema 70





## **CAPÍTULO 3**

---

REACCIONES DE *N*-GLICINILTIAZOLIDINTIONAS QUIRALES  
CATALIZADAS POR COMPLEJOS DE NÍQUEL(II)



<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>79</b>
1.1. $\alpha$ -Amino- $\beta$ -hidroxiácidos .....	79
1.2. Estrategias no constructivas .....	80
1.3. Estrategias constructivas .....	83
<b>2. BÚSQUEDA DEL GRUPO PROTECTOR ADECUADO .....</b>	<b>88</b>
<b>3. SÍNTESIS DEL MATERIAL DE PARTIDA Y SU ESCALADO.....</b>	<b>93</b>
<b>4. REACCIONES CON ACETALES AROMÁTICOS.....</b>	<b>95</b>
4.1. Optimización con el dimetil acetal del 4-metoxibenzaldehído .....	96
4.2. Optimización con el dimetil acetal del benzaldehído .....	97
4.3. Reacción con otros acetales aromáticos .....	97
<b>5. REACCIONES CON ACETALES A,B-INSATURADOS .....</b>	<b>99</b>
<b>6. REACCIONES CON ACETALES PROPARGÍLICOS .....</b>	<b>100</b>
6.1. Síntesis de acetales propargílicos cobaltados.....	101
6.2. Reacción de acetales propargílicos con <b>2h</b> .....	104
<b>7. TRANSFORMACIONES DE LOS ADUCTOS DE ALDEHÍDOS AROMÁTICOS.....</b>	<b>106</b>
<b>8. TRANSFORMACIONES DE LOS ADUCTOS DE ALDEHÍDOS PROPARGÍLICOS .....</b>	<b>108</b>
8.1. Transformaciones de <b>49</b> .....	108
8.2. Transformaciones de <b>60</b> .....	109
<b>9. REACCIÓN DE PAUSON-KHAND .....</b>	<b>111</b>
<b>10. ELUCIDACIÓN DE LA CONFIGURACIÓN ABSOLUTA .....</b>	<b>114</b>
<b>11. HIPÓTESIS MECANÍSTICA.....</b>	<b>115</b>
<b>12. RESUMEN Y CONCLUSIONES.....</b>	<b>117</b>





## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. $\alpha$ -Amino- $\beta$ -hidroxiácidos

Los aminoácidos han atraído la atención de los químicos orgánicos ya que su estructura resulta muy útil para la síntesis asimétrica y pueden utilizarse como sintones versátiles en la síntesis de productos naturales.<sup>105</sup> Aunque hay una gran cantidad de aminoácidos en la naturaleza, únicamente un reducido grupo de éstos, conocidos como aminoácidos proteinogénicos, forman parte de las estructuras proteicas y son codificados por el material genético. De entre todos ellos, únicamente dos son  $\alpha$ -amino- $\beta$ -hidroxiácidos, la serina y la treonina.

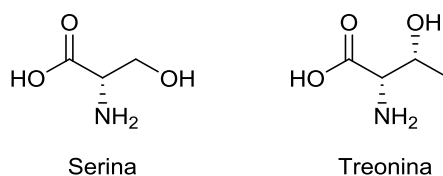


Figura 8

Sin embargo, existe también un amplio abanico de  $\alpha$ -amino- $\beta$ -hidroxiácidos que forman parte de moléculas con una importante actividad biológica que pueden tener estructuras relativamente sencillas como los ácidos 3-aciltetrámicos,<sup>106,107</sup> la esfingosina,<sup>108</sup> o, alternativamente, formar parte de ciclopéptidos y depsipéptidos mucho más complejos<sup>109</sup> (Figura 9). Dada su importancia, el desarrollo de nuevos métodos para la síntesis estereoselectiva de este tipo de estructuras ha supuesto un gran reto para los químicos sintéticos.<sup>110</sup>

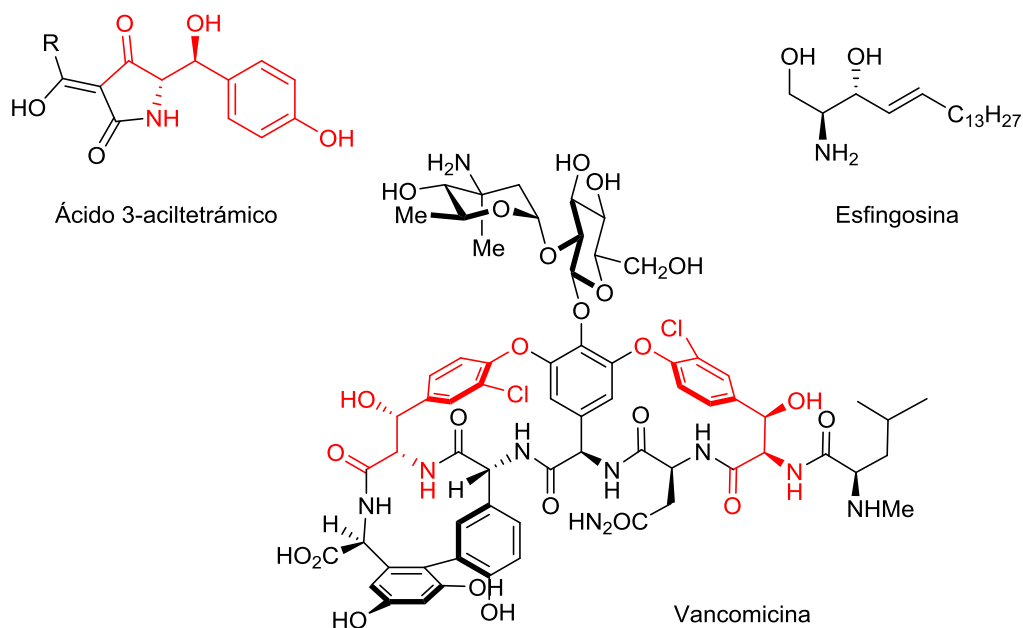
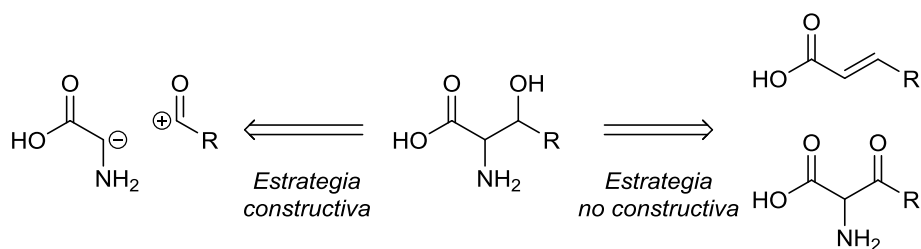


Figura 9

El análisis retrosintético de estos  $\alpha$ -amino- $\beta$ -hidroxiácidos revela dos posibles alternativas básicas: una primera basada en la transformación de los grupos funcionales partiendo de una estructura carbonada previa (*estrategias no constructivas*) y una segunda que recurre a la formación de un enlace carbono-carbono (*estrategias constructivas*).<sup>111</sup>

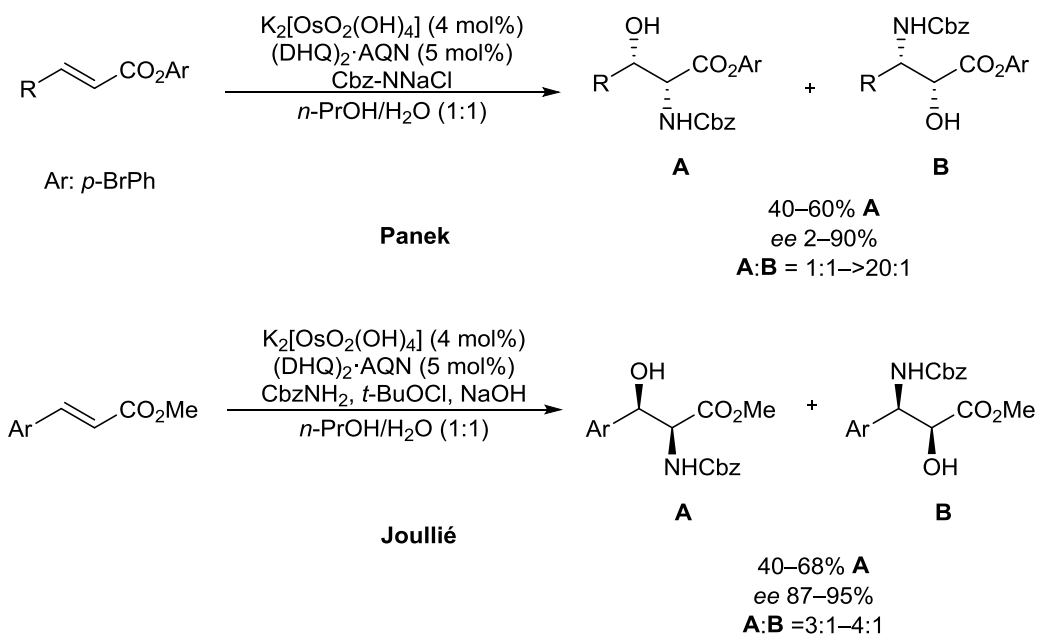


Esquema 72

## 1.2. Estrategias no constructivas

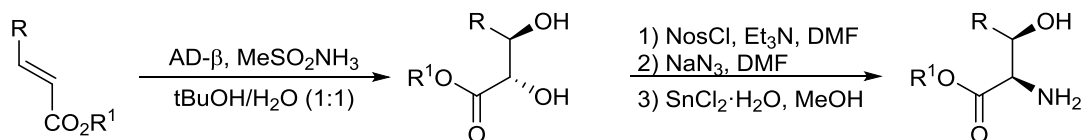
Dentro de las estrategias no constructivas, podemos encontrar el uso de la aminohidroxilación asimétrica de olefinas descrito por Sharpless,<sup>112-114</sup> mediante la cual se incorpora simultáneamente tanto el grupo amino como el hidroxilo en una única etapa. Esta aproximación permite acceder a las estructuras deseadas de una manera directa y sencilla, pero a pesar de haberse aplicado en algunos casos (Esquema 73), las bajas regioselectividades obtenidas junto a la poca flexibilidad que

ofrece el método en cuanto a las cadenas laterales han hecho que esta metodología no haya sido ampliamente utilizada.<sup>115–117</sup>



Esquema 73

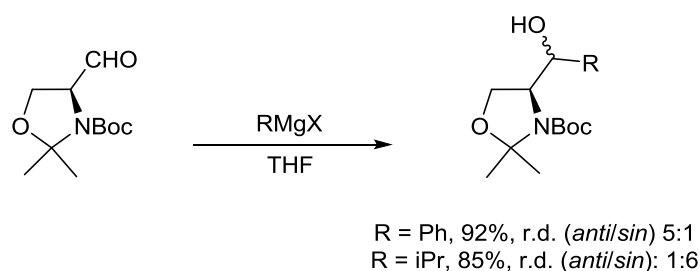
En cambio, la dihidroxilación asimétrica de Sharpless se ha empleado en numerosas síntesis de productos naturales<sup>118–120</sup> ya que soslaya el problema de la regioselectividad. Sin embargo, no puede evitar que la ruta sintética se alargue hasta cuatro etapas. Así, tras la dihidroxilación correspondiente, es necesario activar el alcohol en C2 selectivamente, sustituirlo generalmente por un grupo azida y por último transformarlo en la correspondiente amina (Esquema 74).



Esquema 74

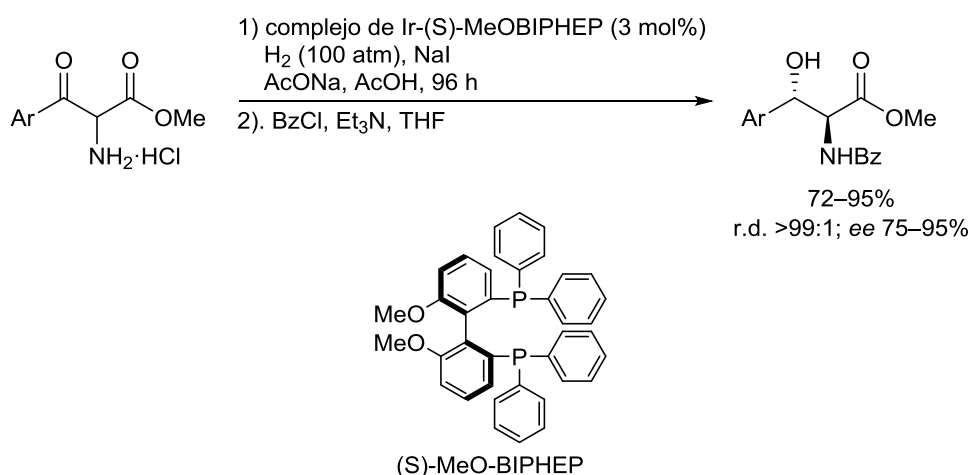
Dejando a un lado las estructuras carbonílicas  $\alpha,\beta$ -insaturadas, en la literatura también encontramos el uso del aldehído de Garner como precursor de los productos deseados (Esquema 75). Este tipo de aldehídos, que derivan de la L-serina, son susceptibles de ser atacados por compuestos organometálicos y generar, así, alcoholes con una configuración *anti* o *sin* dependiendo de la cadena del compuesto

organometálico. Estos alcoholes, a su vez, han de ser transformados mediante una secuencia sintética de cuatro pasos para obtener las estructuras  $\alpha$ -amino- $\beta$ -hidroxiácidas correspondientes.<sup>121–123</sup> Debido al pobre control estereoquímico que presenta la reacción y las diferentes etapas necesarias para generar el  $\alpha$ -amino- $\beta$ -hidroxiácido, el uso de esta metodología ha sido limitado.



Esquema 75

Por último, la hidrogenación asimétrica vía resolución cinética dinámica (DKR) de  $\alpha$ -amino- $\beta$ -cetoésteres también permite la síntesis de los productos deseados. Así, por ejemplo, la reducción estereoselectiva del grupo carbonilo de un  $\beta$ -cetoéster utilizando catalizadores quirales, proporciona *anti*  $\alpha$ -amino- $\beta$ -hidroxiácidos como un único diastereómero con un gran enantiocontrol (Esquema 76).<sup>124,125</sup> A pesar de los buenos resultados que proporciona este método, las condiciones de reacción necesarias, largos tiempos de reacción y elevadas presiones, han impedido un mayor uso de esta metodología.



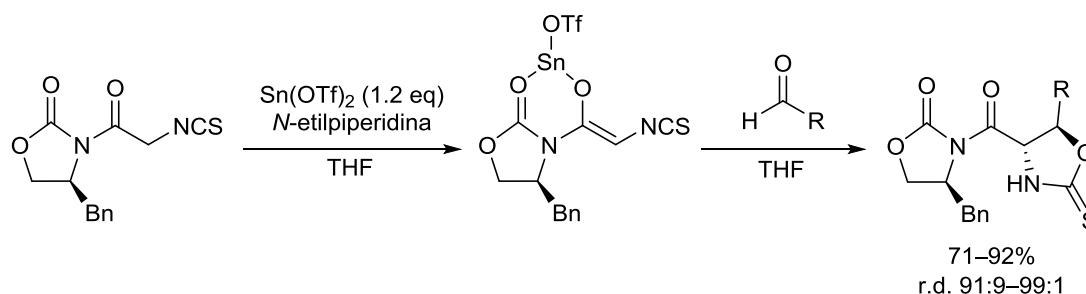
Esquema 76

En resumen, el uso de las *estrategias no constructivas* cuenta con serias limitaciones que no permiten su utilización de manera general. Además, el uso de *estrategias constructivas* tiene la ventaja de poder elegir entre diferentes sintones para generar el nuevo enlace carbono-carbono y no estar limitado a un esqueleto carbonatado pregenerado, lo que las convierte en procesos más eficaces y versátiles.

### 1.3. Estrategias constructivas

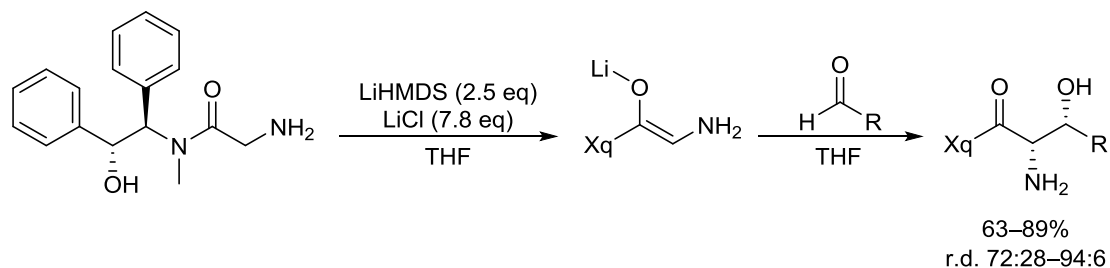
Como hemos comentado en el análisis retrosintético de los  $\alpha$ -amino- $\beta$ -hidroxiácidos (Esquema 72), la construcción del enlace carbono-carbono podría realizarse mediante el ataque de un enolato de glicina a un aldehído en una reacción de tipo aldólica. Aunque la reacción aldólica ha sido ampliamente estudiada, una de las grandes dificultades que presenta esta aproximación es la introducción del grupo amina en el enolato sin interferir en el curso habitual de esta clase de transformaciones por lo que es preciso recurrir al uso de grupos protectores o bien de otras funciones nitrogenadas, como pueden ser los isotiocianatos o las azidas.

En este contexto, Evans fue una de los pioneros que desarrolló una metodología de adición aldólica estereoselectiva de *N*-aciloxazolidinonas quirales que contienen un grupo isotiocianato en  $C\alpha$  sobre aldehídos (Esquema 77).<sup>126</sup> Esta aproximación proporciona muy buenos resultados en cuanto a rendimiento y control estereoquímico, pero los  $\alpha$ -amino- $\beta$ -hidroxiderivados se obtienen en forma de oxazolidintiona tras una reacción intramolecular entre el alcohol generado y el grupo isotiocianato. Este heterociclo puede actuar, de hecho, como un grupo protector del grupo amina e hidroxilo del aldol, pero requiere un camino sintético de 3 etapas para obtener el aminoácido deseado.



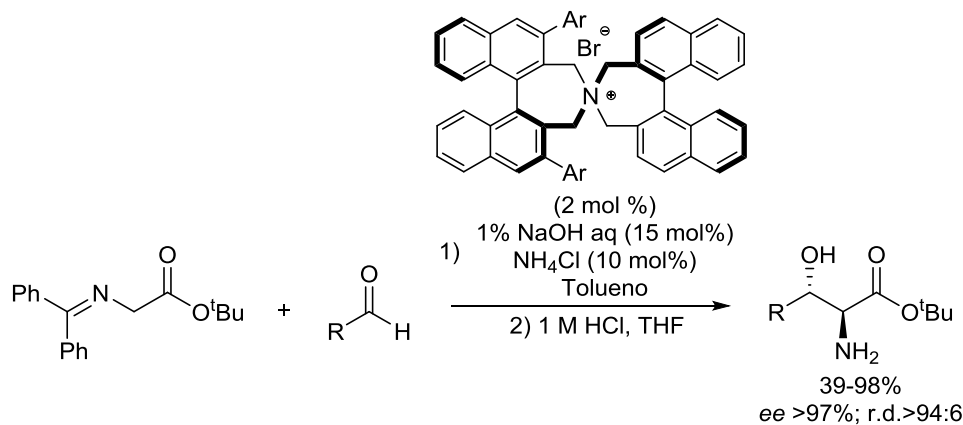
Esquema 77

Los aductos de estereoquímica relativa *sin* también pueden obtenerse a partir de las pseudoefedrinas de Myers en reacciones estequiométricas de tipo aldólica a través de los correspondientes enolatos de litio (Esquema 78).<sup>111</sup> Los rendimientos van de moderados a excelentes, al igual que el control estereoquímico de la reacción.



Esquema 78

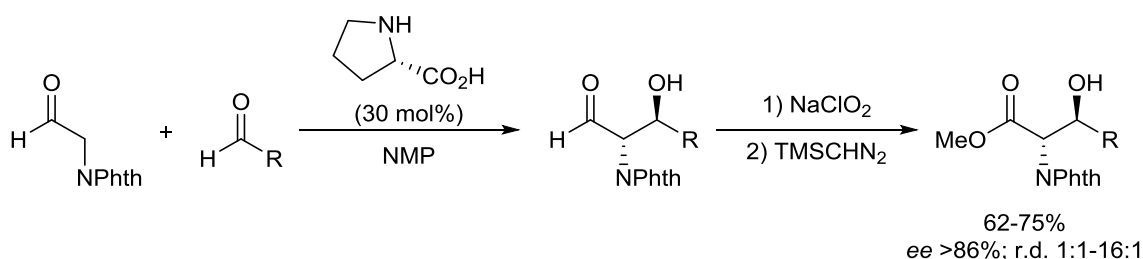
En el ámbito de los procesos catalíticos, se ha descrito el uso de catalizadores de transferencia de fase quirales (PTC) aplicados a reacciones de tipo aldólico (Esquema 79).<sup>127,128</sup> De entre estas, destaca el método desarrollado por Maruoka en el que sales de amonio quirales catalizan reacciones aldólicas enantioselectivas de bases de Schiff derivadas de la glicina.<sup>127</sup> El control estereoquímico es excelente pero los aldehídos aromáticos suelen proporcionar rendimientos moderados.



Esquema 79

Una opción organocatalítica es la descrita por Barbas en la que el tratamiento del aldehído ftalimido acetaldehído con L-prolina permite obtener los aldoles *anti* correspondientes (Esquema 80).<sup>129</sup> La oxidación y posterior esterificación de estos aldoles proporcionan  $\alpha$ -amino- $\beta$ -hidroxiésteres con buenos rendimientos y control

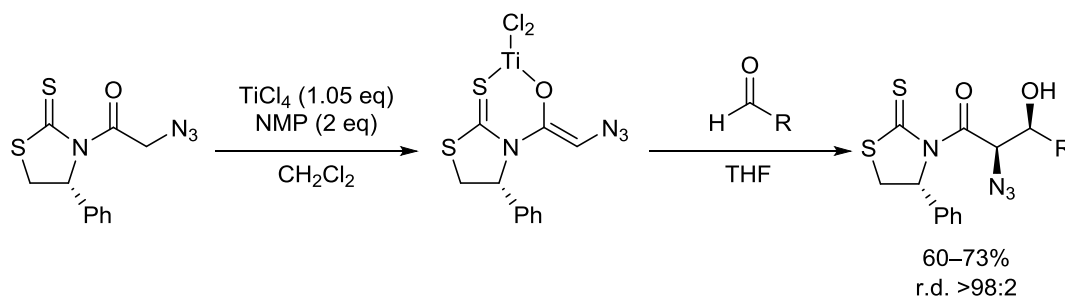
estereoquímico. No obstante, únicamente los aldehídos ramificados en C $\alpha$  son adecuados para obtener estos resultados.



Esquema 80

Como hemos comentado anteriormente, los enolatos de  $\alpha$ -azidoácidos son una alternativa a los de la glicina. Sería necesario, eso sí, reducir el grupo azida para obtener los correspondientes  $\alpha$ -amino- $\beta$ -hidroxiácidos. A pesar de las ventajas que esta aproximación parece ofrecer, la generación de los enolatos de  $\alpha$ -azidoácidos es mucho más compleja de lo que podría preverse debido a la posibilidad de que se produzca una eliminación que genere la correspondiente  $\alpha$ -imina y su posterior descomposición.<sup>130</sup> Por ello, es necesario generar estos enolatos en condiciones de reacción muy concretas para asegurar su estabilidad y, por ende, para que sean capaces de completar la adición aldólica.

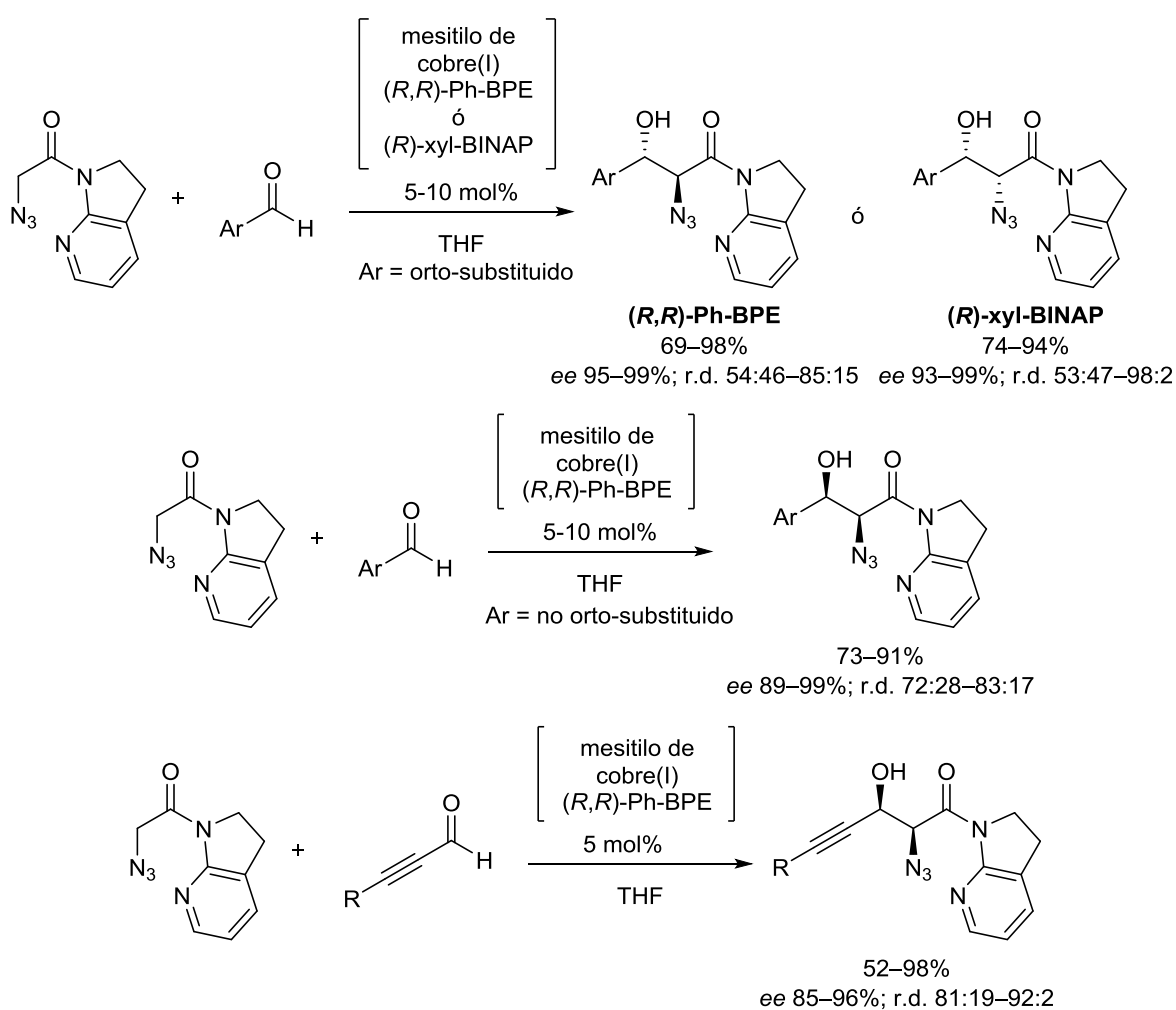
Franck fue el primero en generar estequiométricamente los enolatos de titanio de *N*-azidoacetil tiazolidintionas quirales a baja temperatura ( $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ).<sup>90</sup> Estos enolatos reaccionan con diferentes aldehídos y producen los correspondientes precursores de  $\alpha$ -amino- $\beta$ -hidroxiácidos *sin* con buenos rendimientos y excelentes diastereoselectividades (Esquema 81).



Esquema 81

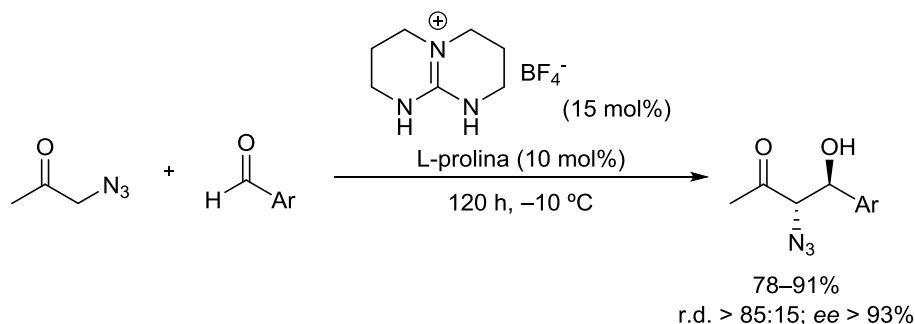


En cuanto a la generación catalítica de enolatos metálicos de  $\alpha$ -azidoamidas, Kumagai y Shibashaki han desarrollado una reacción aldólica enantioselectiva a partir de *N*-azidoacetil derivados de 7-azaindolininas (Esquema 82).<sup>131</sup> Empleando 7-azaindolininas a modo de *scaffold* y cantidades catalíticas de diferentes catalizadores quirales de metilcobre(I), se obtienen tanto aldoles *anti* o *syn*, dependiendo del catalizador empleado, con aldehídos aromáticos sustituidos en posición orto como aldoles *syn* a partir de aldehídos aromáticos sin sustitución en orto. Además, los aldehídos propargílicos generan los correspondientes aldoles *syn* con excelentes rendimientos y control estereoquímico.



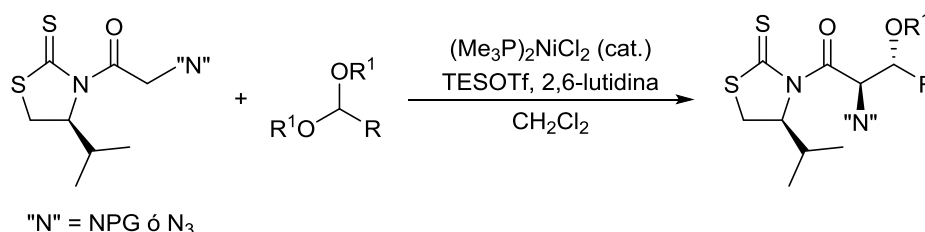
Esquema 82

Por último, cabe añadir que Concellón y del Amo han descrito una interesante reacción aldólica en ausencia de disolvente entre la azidoacetona y aldehídos aromáticos catalizada por L-prolina y una sal de guanidinio que conduce a los correspondientes aldoles *anti* con rendimientos elevados, buenas diastereoselectividades y excelentes enantioselectividades, tras, eso sí, tiempos de reacción muy prolongados (Esquema 83).<sup>132</sup>



Esquema 83

A la vista de las limitaciones que presentaban las metodologías catalíticas para acceder a estructuras  $\alpha$ -amino- $\beta$ -alcoxi carboxílicas de estereoquímica *anti* y teniendo en cuenta que en el Capítulo 2 habíamos desarrollado un método para la generación estereoselectiva de estructuras  $\alpha$ -metil- $\beta$ -alcoxicarboxílicas y habiendo comprobado en el Capítulo 1 la posibilidad de generar catalíticamente enolatos de níquel(II) estables con grupos azido y NPhth en la posición  $\alpha$ , consideramos oportuno estudiar la reacción de *N*-gliciniltiazolidintionas quirales con acetales. Así, se podrían preparar  $\alpha$ -amino- $\beta$ -metoxiácidos, presentes en un gran número de productos naturales, por reacción de acetales dimetilicos y también  $\alpha$ -amino- $\beta$ -hidroxiácidos utilizando acetales dialílicos y dibencílicos.



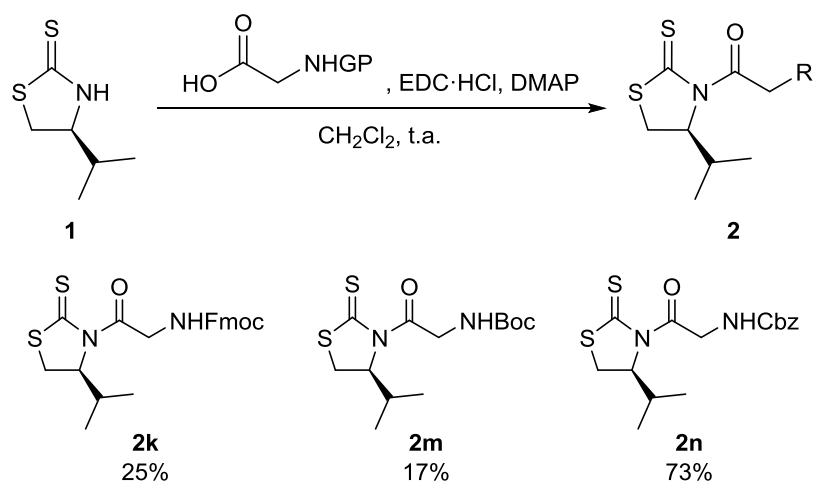
Esquema 84

Así pues, los objetivos que nos marcamos para este Capítulo consistieron en:

- Explorar el grupo nitrogenado que generase los correspondientes aductos  $\alpha$ -amino- $\beta$ -hidroxilados con buenos rendimientos y control estereoquímico.
- Optimizar las condiciones de reacción de la metodología desarrollada y aplicarla a un amplio grupo de electrófilos
- Determinar la configuración absoluta de los nuevos estereocentros
- Derivatizar las estructuras obtenidas

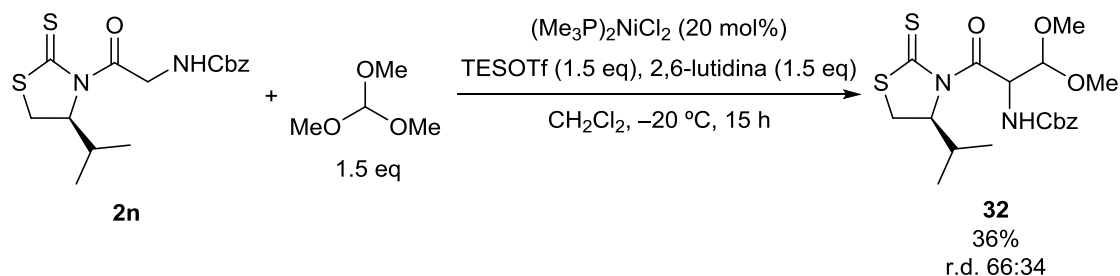
## 2. BÚSQUEDA DEL GRUPO PROTECTOR ADECUADO

El primer paso para desarrollar nuestro método consistió en buscar el grupo protector de la función nitrogenada adecuada. Si bien sabíamos que un grupo NPhth o una azida podía proporcionar buenos resultados, quisimos explorar si cabía la posibilidad de utilizar grupos protectores como los carbamatos, ampliamente empleados en la química de péptidos. Con este propósito, se sintetizaron *N*-glicinitioimidazoles con los grupos protectores Fmoc, Boc y Cbz mediante el acoplamiento de la tiazolidintiona quiral **1** y la glicina debidamente protegida. Como se puede apreciar en el Esquema 85, la síntesis de los materiales de partida no fue tan sencilla como se esperaba. El uso de los grupos Fmoc y Boc generó las tioimidazoles **2k** y **2m** con pobres rendimientos, a la vez que su purificación resultó muy complicada. Debido a ello, únicamente la tioimidazole **2n** con el grupo protector Cbz fue ensayada en una prueba preliminar.



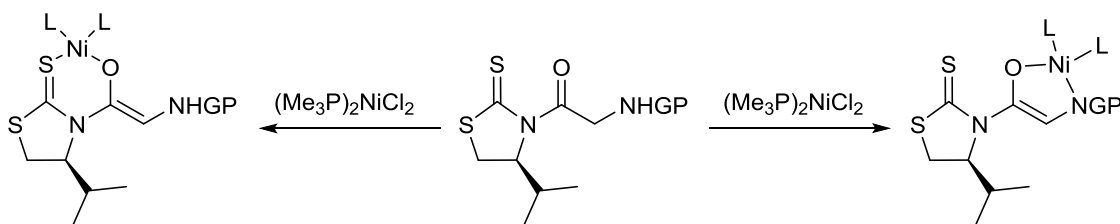
Esquema 85

Inicialmente decidimos ensayar la reacción con el ortoformiato de metilo en la que teníamos mucha experiencia como ya hemos comentado en la Introducción General.<sup>73</sup> La reacción de **2n** con ortoformiato de metilo en las condiciones previamente optimizadas en nuestro grupo produjo una mezcla de diastereómeros con bajo rendimiento (Esquema 86).



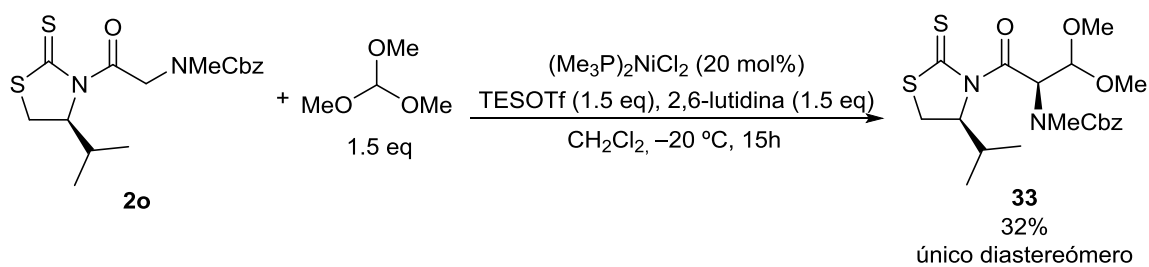
Esquema 86

La falta de control estereoquímico en la reacción era notable, ya que en todas las reacciones en las que se había utilizado como electrófilo el trimetil ortoformiato, el control sobre el nuevo estereocentro era total, cosa que no sucedía en este caso. Una posible hipótesis que puede justificar esta pérdida de control estereoquímico apunta a la coordinación del grupo NHCbz con el metal del catalizador, impidiendo así la formación del quelato entre el grupo C=S del auxiliar quiral y el oxígeno del enolato. Así se evitaría el bloqueo ejercido por el grupo isopropilo en la posición C4 de nuestro auxiliar (Esquema 87). De esta manera, se podría perder el control estereoquímico durante la formación del nuevo enlace carbono-carbono y como consecuencia se obtendrían bajas diastereoselectividades.



Esquema 87

Intentando subsanar este problema, se sintetizó la tioimida **2o** siguiendo la misma reacción aplicada para las tioimidias **2k**, **2m** y **2n** (Esquema 85). Esta tioimida contenía el grupo Cbz además de un grupo metilo, lo cual debería impedir la formación de este complejo con el níquel y permitiría recuperar las excelentes diastereoselectividades a las que nos tenía acostumbrados el ortoformiato de metilo.



Esquema 88

Cuando ensayamos esta reacción, el análisis del crudo por RMN de  $^1\text{H}$  mostró una relación 74:26 entre dos conjuntos de señales similares. Si bien podía ser debido a dos diastereómeros, cabía la posibilidad de que fueran causados por dos rotámeros propios de las amidas y carbamatos *N,N*-disustituidos. Para clarificar esta disyuntiva, se llevaron a cabo experimentos de RMN de  $^1\text{H}$  a temperatura variable. La teoría establece que cuando se presentan dos rotámeros, un aumento de la temperatura a la que se registra el espectro facilita la rotación de los enlaces y por lo tanto, provoca la coalescencia de las dos señales en una.<sup>133</sup> En el caso de los diastereómeros, al ser productos diferentes, no se apreciaría ningún cambio. Los resultados obtenidos utilizando esta técnica no fueron concluyentes ya que a  $25\text{ }^\circ\text{C}$  no se observó ningún cambio y un aumento de la temperatura hasta  $55\text{ }^\circ\text{C}$  produjo la degradación del compuesto.

Tras una búsqueda bibliográfica, encontramos un experimento de NOE unidimensional que permitía identificar la naturaleza de los dos isómeros en una mezcla.<sup>134</sup> El experimento consistió en saturar una de las señales a estudiar para invertir su signo y comprobar la respuesta de la señal relacionada. Tendríamos rotámeros si la señal relacionada variaba también, ya que al ser la misma molécula repercutiría en ella. En el caso contrario, si la señal relacionada se mantenía sin cambios, tendríamos diastereómeros, ya que al ser moléculas diferentes, un cambio en una no afecta a la otra.

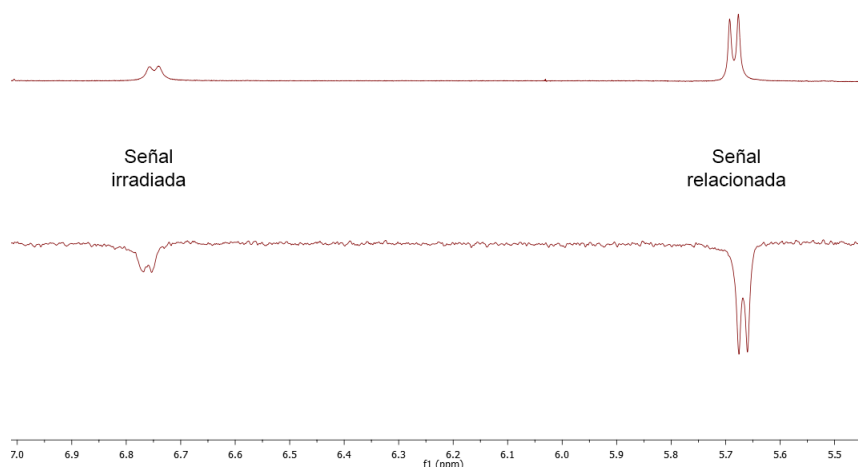


Figura 10

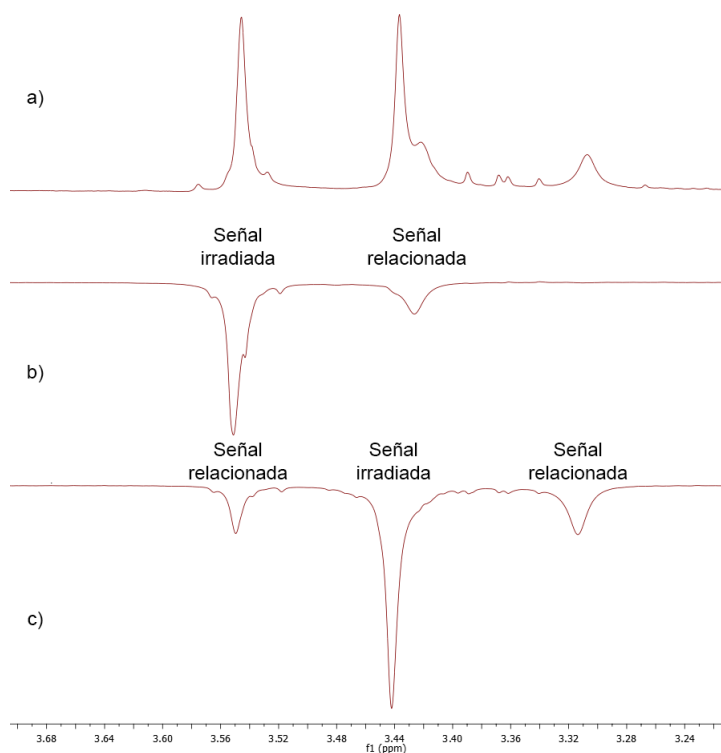
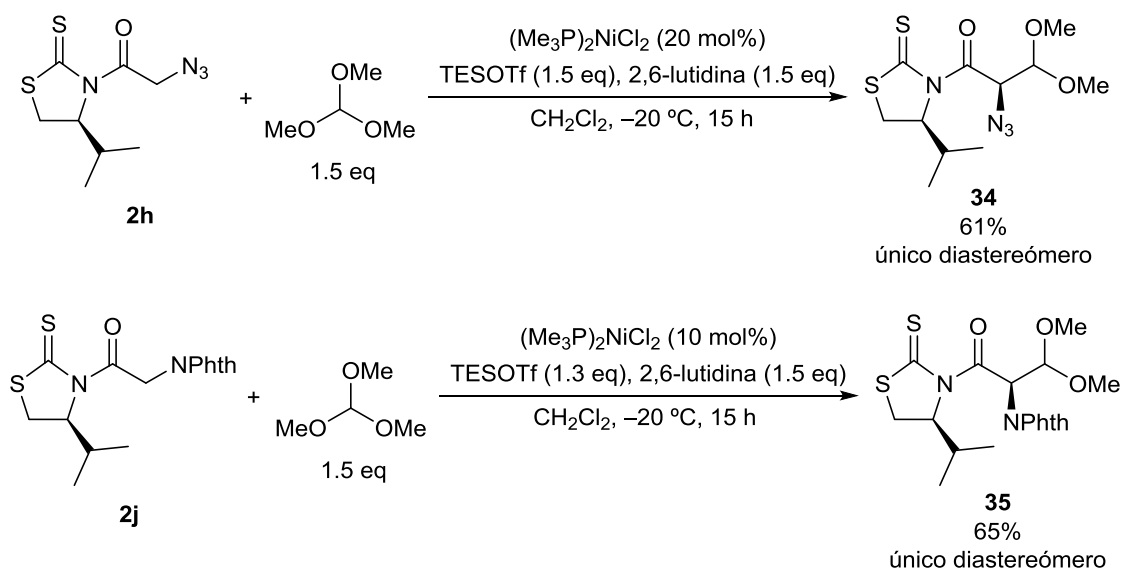


Figura 11

Las Figuras 10 y 11 recogen los resultados experimentales obtenidos de tres señales diferentes. Como se puede apreciar en los tres casos, las señales relacionadas invierten su signo, demostrando que están bajo efectos de intercambio químico. Esto confirma la teoría de que el producto obtenido corresponde a un único diastereómero con dos formas rotaméricas. Hay que destacar que en la Figura 11c, podemos observar como hay dos señales relacionadas mientras que sólo hay una

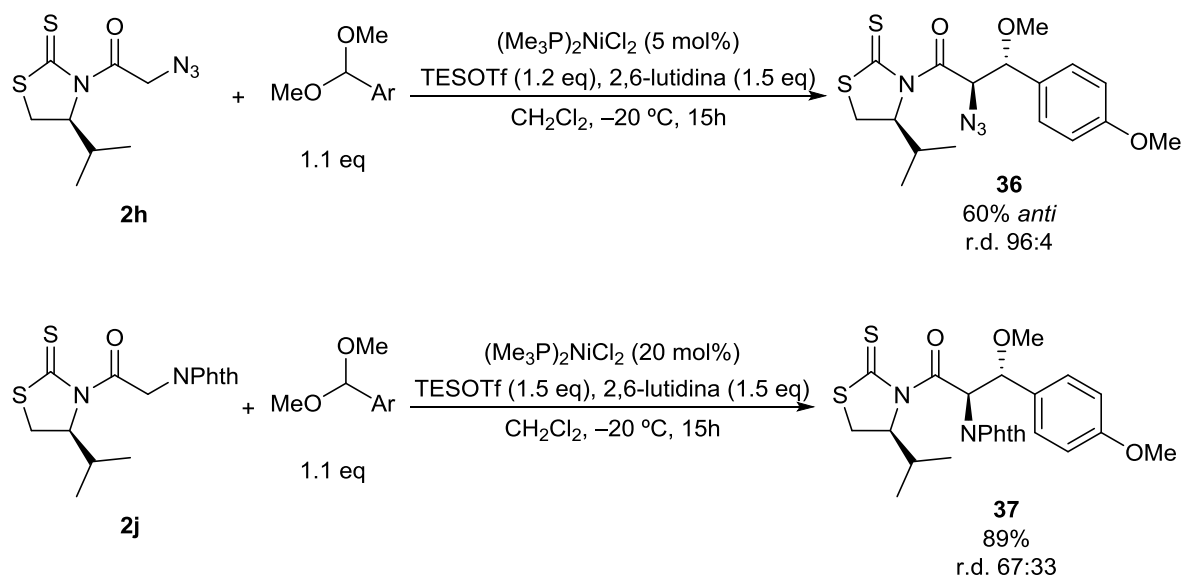
irradiada. Este fenómeno se observa porque al irradiar una señal tan cercana a la otra, no se tiene la sensibilidad necesaria para distinguir las y se saturan las dos, afectando, por ende, a su correspondiente señal relacionada.

Los pobres resultados obtenidos con los grupos carbamato hicieron que se dejarán de lado y se continuara la exploración con los grupos que previamente habían dado resultados positivos en las reacciones de alquilación del Capítulo 1. Así, las tioimidias **2h** y **2j** utilizadas previamente, se ensayaron con ortoformiato de metilo (Esquema 89).



Esquema 89

Los resultados obtenidos tanto con el grupo azido como con el grupo ftlamida fueron buenos. Sin embargo, el verdadero reto consistía en aplicar la metodología a acetales y comprobar el control sobre la configuración de dos nuevos estereocentros simultáneamente. Para ello se eligió como electrófilo el acetal dimetílico del 4-metoxibenzaldehído debido a que presentaba una de las diastereoselectividades más altas hasta la fecha con las *N*-propanoiltiazolidintionas quirales.



Esquema 90

Como se puede apreciar en el Esquema 90, el grupo azido proporcionaba un control estereoquímico muy superior al grupo ftalamida. Además, este último hacía sumamente difícil la purificación cromatográfica de los dos diastereómeros, cosa que no ocurría con el grupo azida. Por ello, viendo la excelente diastereoselectividad obtenida con el grupo azida se concluyó que la tioimida **2h** era la más indicada para utilizarse en nuestra reacción de níquel(II).

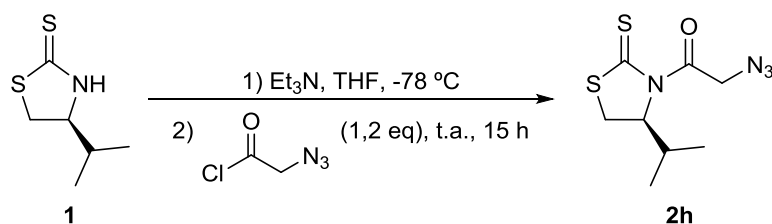
Hay que remarcar, además, la generación catalítica de un enolato estable de una *N*- $\alpha$ -azido tioimida, una cuestión que como ya se ha comentado en la introducción a este capítulo resulta muy delicada. Además, en nuestro caso, el enolato se preparaba a temperaturas relativamente altas ( $-20\text{ }^\circ\text{C}$ ), muy superiores a las temperaturas empleadas por Franck y Shibasaki ( $-78\text{ }^\circ\text{C}$ ).

### 3. SÍNTESIS DEL MATERIAL DE PARTIDA Y SU ESCALADO

Hasta el momento, la *N*-azidoacetil-4-isopropil-1,3-tiazolidin-2-tiona se preparaba a pequeña escala mediante el acoplamiento entre la tiazolidintiona quiral **1** y el ácido 2-azidoacético empleando EDC·HCl como agente de acoplamiento. Sin embargo, para poder llevarla a cabo a escala multigramo, se decidió aplicar la misma metodología empleada para el resto de tiazolidintionas quirales, **2**, que hacía necesario la síntesis del ácido 2-azidoacético y su posterior transformación en el correspondiente cloruro de ácido (Esquema 91). Es importante destacar, que se debe tener extremada precaución durante la síntesis del cloruro de ácido debido a la







Entrada	Et <sub>3</sub> N (eq)	Escala (mmol)	<b>2h</b> (%) <sup>a</sup>
1	2	1	(0) <sup>b</sup>
2	1.2	1	(59) <sup>b</sup>
3	1.1	1	(67) <sup>b</sup>
4	1	1	76
5	1	3	78
6	1	6	77

<sup>a</sup>Rendimiento obtenido tras purificación cromatográfica en columna

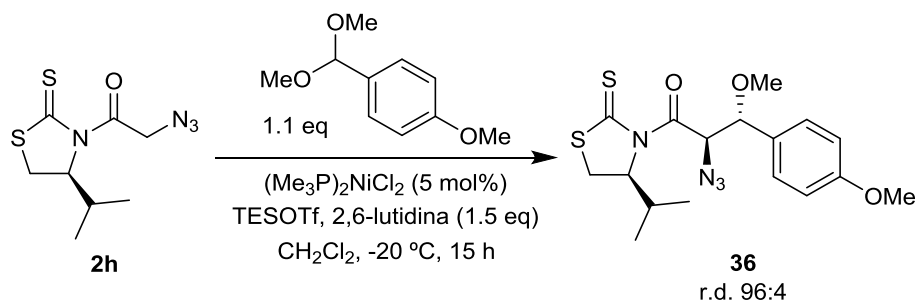
<sup>b</sup>Entre paréntesis, conversión establecida mediante análisis por RMN de <sup>1</sup>H del crudo de reacción

Tabla 4

#### 4. REACCIONES CON ACETALES AROMÁTICOS

Tras establecer una vía eficiente para preparar la *N*-azidoacetimidamida **2h**, evaluamos las condiciones de reacción con un acetal aromático partiendo de los resultados obtenidos en el Capítulo 2. Por ello, sabiendo las diferencias que hay entre acetales activados y no activados, decidimos estudiar el comportamiento de los acetales dimetílicos derivados del 4-metoxibenzaldehído y del benzaldehído.

En primer lugar, ensayamos la reacción con el acetal dimetílico del 4-metoxibenzaldehído con el que ya habíamos realizado un ensayo preliminar (véase el Esquema 90 de este capítulo) en el que se había obtenido un 60% de aducto *anti* con una r.d. del 96:4.

**4.1. Optimización con el dimetil acetal del 4-metoxibenzaldehído**

Entrada	TESOTf (eq)	<b>36</b> (%) <sup>a</sup>	<b>2h</b> (%) <sup>b</sup>
1	1.2	60	22
2 <sup>c</sup>	1.5	86	0
3 <sup>c</sup>	2.2	84	0

<sup>a</sup>Rendimiento obtenido tras purificación cromatográfica en columna

<sup>b</sup>Material de partida recuperado

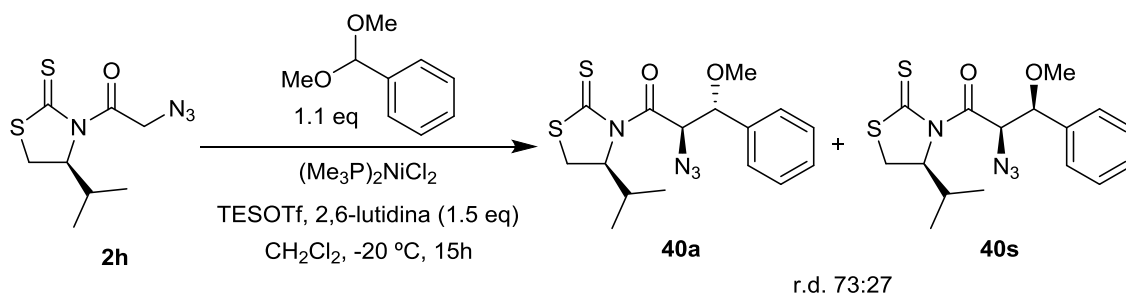
<sup>c</sup>Filtración con sílica durante el *work-up*

Tabla 5

Partiendo del resultado obtenido previamente (entrada 1 de la Tabla 5), se aumentaron los equivalentes de TESOTf para mejorar el rendimiento de la reacción. Además, se incorporó una pequeña modificación en el tratamiento del crudo de reacción. En efecto, cuando se ensayó por primera vez la reacción, se observó la aparición de un producto de color oscuro que quedaba retenido en la columna cromatográfica. Este producto, que no conseguíamos eluir ni con el uso de una fase móvil muy polar, no había aparecido en ninguna de las reacciones de níquel(II) llevadas a cabo en el laboratorio hasta la fecha. Pensando que podría interactuar con nuestro producto y reducir el rendimiento de la reacción, se decidió realizar una filtración con un pequeño *pad* de sílica para separarlo y eliminarlo de nuestro crudo de reacción lo antes posible. La aplicación conjunta de estos cambios puso de manifiesto que únicamente era necesario aumentar la cantidad de equivalentes de TESOTf hasta 1.5 (comparar las entradas 2 y 3 de la Tabla 5), obteniendo así un excelente 86% de rendimiento del aducto **36** con un 5 mol% de catalizador y sin pérdida de control estereoquímico. Conviene reseñar que hay que tener cuidado con la conservación de este producto ya que tiende a descomponer en el caso de que se deje en solución o al aire. Por ello se debe almacenar a  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  y bajo atmósfera de nitrógeno para evitar su descomposición.

## 4.2. Optimización con el dimetil acetal del benzaldehído

A continuación, se ensayó la reacción con el acetal dimetílico del benzaldehído. Los primeros intentos utilizando condiciones similares al acetal activado del 4-metoxibenzaldehído, generaron bajas conversiones (entradas 1 y 2 de la Tabla 6). Debido a esto, se forzaron las condiciones utilizando un exceso de TESOTf (2.2 equivalentes) y una mayor carga de catalizador (comparar las entradas 3, 4 y 5 de la Tabla 6), observando una mejora sustancial en términos de rendimiento. Sin embargo, pudimos apreciar como a partir de un 10 mol% de catalizador, el rendimiento de la reacción se mantenía igual (comparar las entradas 4 y 5 de la Tabla 6). Así, las mejores condiciones implicaron un 10 mol% de catalizador y 2.2 equivalentes de TESOTf (entrada 4 de la Tabla 6). Respecto al control estereoquímico, en todos los casos se obtuvo una relación diastereomérica de 73:27.



Entrada	Cat. (mol%)	TESOTf (eq)	<b>40a</b> (%) <sup>a</sup>	<b>40s</b> (%) <sup>a</sup>	<b>2h</b> (%) <sup>a</sup>
1	10	1.3	(21) <sup>b</sup>	(8) <sup>b</sup>	(71) <sup>b</sup>
2	10	1.5	(34) <sup>b</sup>	(12) <sup>b</sup>	(54) <sup>b</sup>
3	5	2.2	40	10	18
4	10	2.2	56	18	14
5	15	2.2	50	18	13

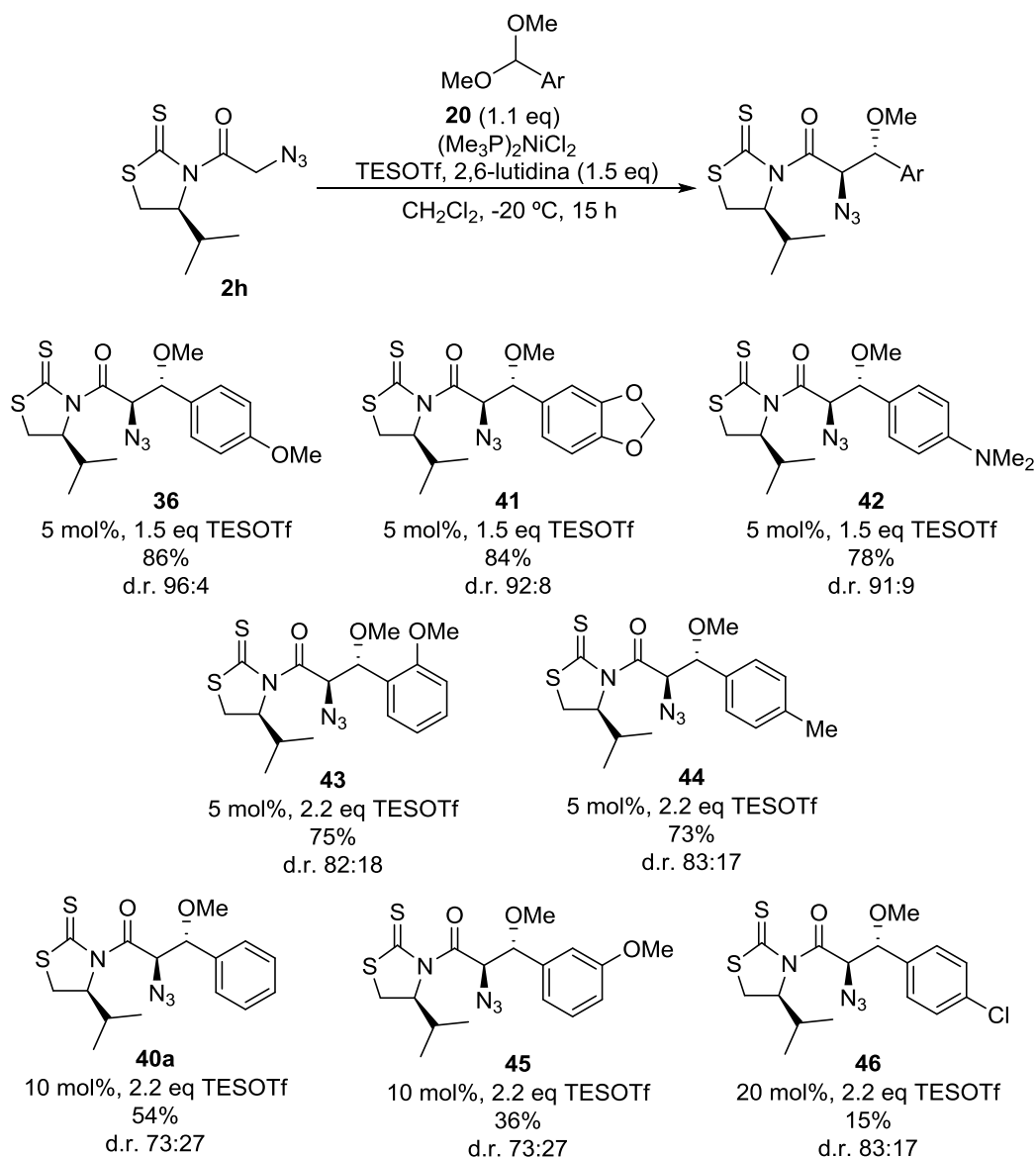
<sup>a</sup> Rendimiento obtenido tras purificación con cromatografía en columna

<sup>b</sup> Entre paréntesis, conversión determinada mediante análisis de RMN de  $^1\text{H}$  del crudo de reacción

Tabla 6

## 4.3. Reacción con otros acetales aromáticos

Tras la optimización llevada a cabo con los dos modelos, se aplicaron las condiciones obtenidas a los acetales dimetílicos derivados de aldehídos aromáticos **20** ya empleados en las reacciones de la *N*-propanoiltioimida **2a** en el Capítulo 2. Los resultados obtenidos en las reacciones se resumen en el Esquema 92.

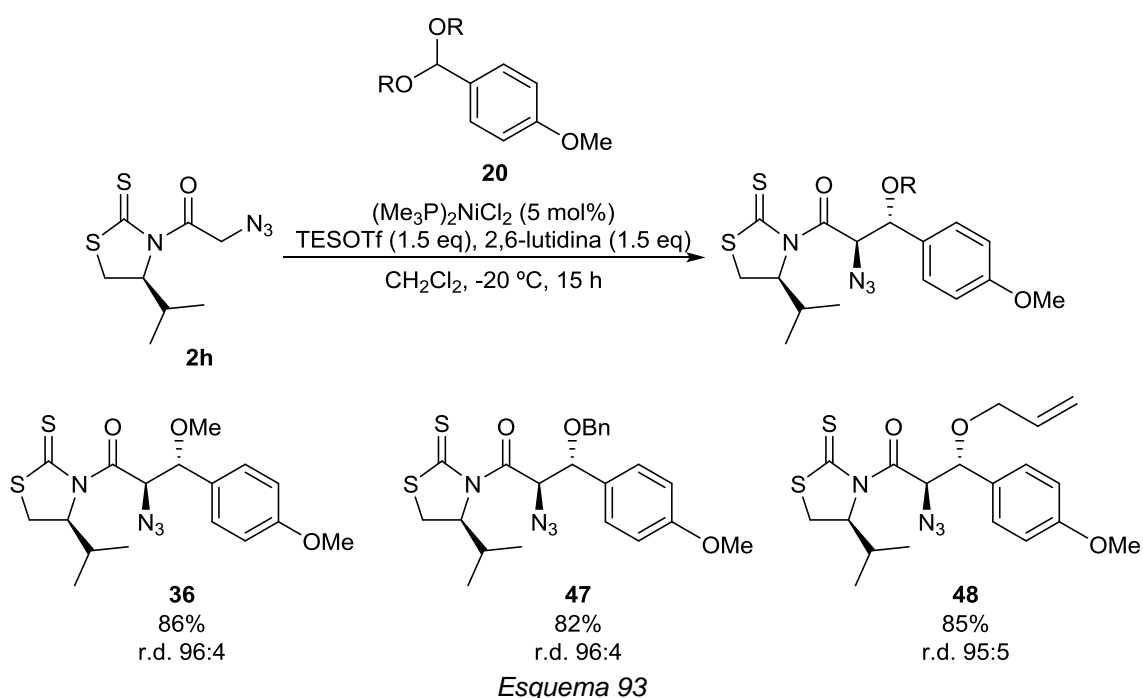


Esquema 92

El análisis de los resultados del Esquema 92, revela muchas similitudes con los resultados obtenidos en el Capítulo 2. En primer lugar observamos cómo el uso de un acetal activado genera los mejores resultados tanto en términos de diastereoselectividad como de rendimiento. Así, los aductos **36**, **41** y **42**, de manera idéntica a lo que ocurría en la *N*-propanoiltioimida **2a**, dan lugar a los mejores resultados aunque conviene destacar que las diastereoselectividades son muy superiores ya que no bajan del 91:9. En segundo lugar, el uso de acetales menos activos que conducen a los aductos **43** y **44** también se obtienen con una notable subida de diastereoselectividad (82:18–83:17), manteniendo rendimientos muy buenos de sus aductos, aunque sea necesario forzar ligeramente las condiciones de reacción. En último lugar, los acetales no activados también mejoran ligeramente la

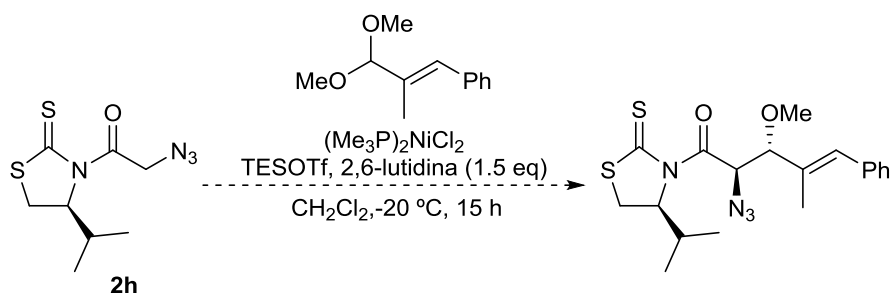
diastereoselectividad a costa de un ligero descenso en los rendimientos, como se obtuvo con los aductos **40a** y **45**. Un caso límite es el del acetal dimetílico del 4-clorobenzaldehído (**20b**), con el que únicamente se obtuvieran trazas del aducto deseado si aplicamos las condiciones optimizadas anteriores y fue necesaria la utilización de una carga superior de catalizador, 20 mol%, para poder obtener cantidades moderadas (15% de rendimiento) del aducto **46 anti**.

Para finalizar, también se ensayaron los acetales dibencílicos y dialílicos del 4-metoxibenzaldehído, **20e** y **20f**, (Esquema 93). Como se comentó anteriormente, estos acetales presentan la ventaja que darían lugar a los aldoles protegidos como éteres más lábiles y fáciles de desproteger que un grupo metilo y permiten la obtención de los correspondientes  $\alpha$ -amino- $\beta$ -hidroxi ácidos tras su desprotección. Los resultados volvieron a ser excelentes ya que tanto el rendimiento (82–85%) como la diastereoselectividad (95:5–96:4) de los productos **47** y **48** son excelentes.



## 5. REACCIONES CON ACETALES $\alpha,\beta$ -INSATURADOS

Los excelentes resultados obtenidos con acetales aromáticos nos impulsaron a expandir el alcance de la metodología a otros acetales. Los estudios previos con acetales  $\alpha,\beta$ -insaturados sugerían que se mantendrían estos excelentes resultados con la *N*-azidoacetiltiazolidintionas **2h**. Por ello, examinamos la reacción de **2h** con el acetal dimetílico del (*E*)-3-fenil-2-metilpropenal (Esquema 94).

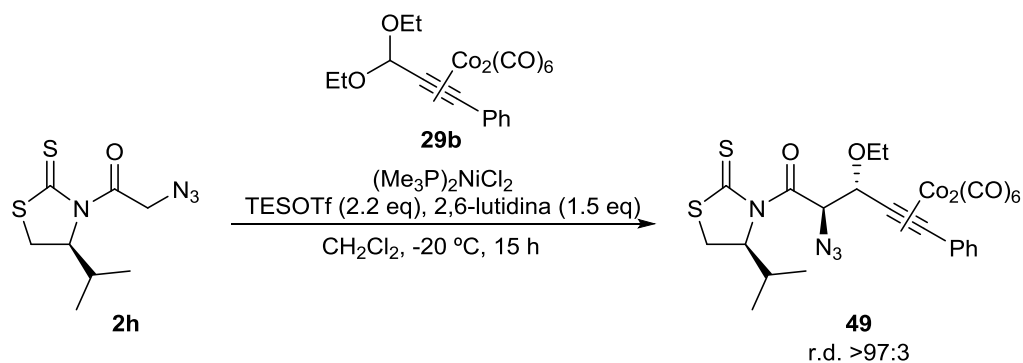


Esquema 94

Sin embargo, y a pesar de numerosos intentos por obtener el producto deseado, sólo se obtuvieron mezclas complejas. Tanto las condiciones establecidas para el acetal dimetílico del 4-metoxibenzaldehído como las del acetal dimetílico del benzaldehído e incluso las del acetal dimetílico del 4-clorobenzaldehído no fueron efectivas con este tipo de acetales.

## 6. REACCIONES CON ACETALES PROPARGÍLICOS

Tras los decepcionantes resultados obtenidos con el acetal  $\alpha,\beta$ -insaturado, se pensó en los acetales propargílicos cobaltados que ya se habían utilizado con la *N*-propanoiltioimida **2a** (ver el Esquema 66). Una prueba preliminar con el acetal **29b** demostró que la reacción se podía llevar a cabo con este tipo de electrófilos por lo que procedimos a optimizar la reacción con el acetal dietílico del 3-fenilpropanal convenientemente cobaltado (**29b**). Los resultados obtenidos se resumen en la Tabla 7.



Entrada	$(\text{Me}_3\text{P})_2\text{NiCl}_2$ (mol%)	<b>29b</b> (eq)	<b>49</b> (%) <sup>a</sup>
1	5	1.1	49
2	10	1.1	48
3	5	2.2	65
4	10	2.2	73

<sup>a</sup> Rendimiento obtenidos tras purificación por cromatografía en columna

Tabla 7

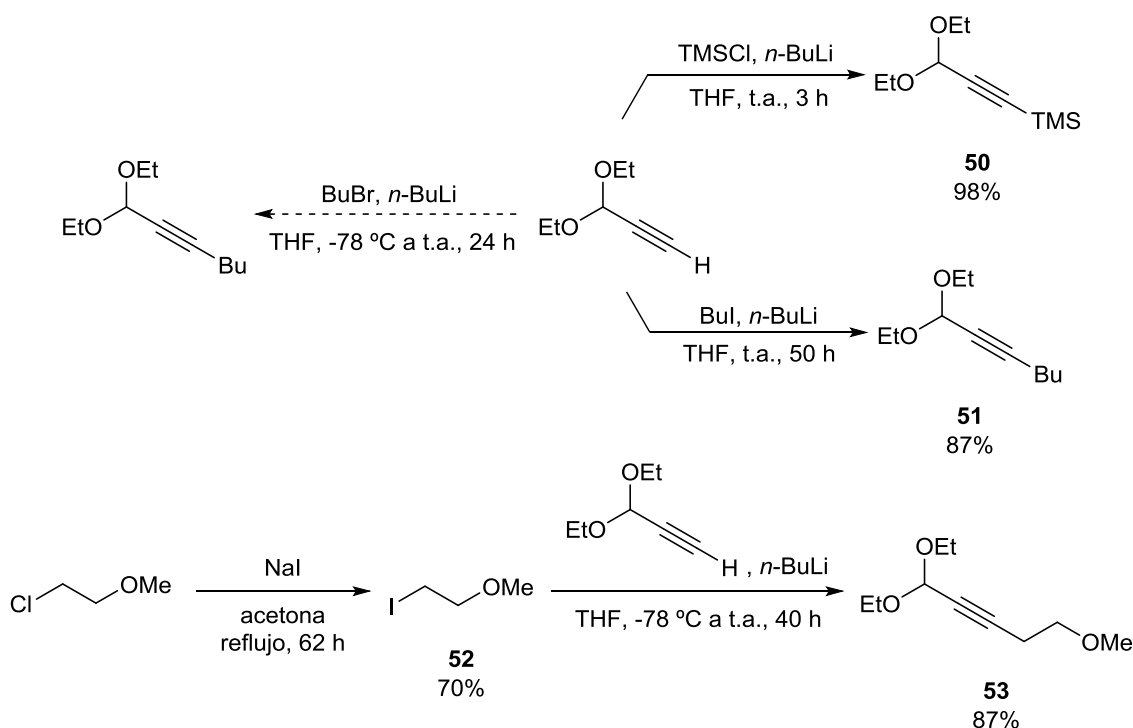
Como se observa en la Tabla 7, la reacción es relativamente independiente a la cantidad de catalizador utilizada (comparar las entradas 1 y 2; y 3 y 4 en la Tabla 7). No fue hasta duplicar la cantidad de acetal que se apreció un aumento considerable del rendimiento de la reacción tanto con un 5 mol% como un 10 mol% de catalizador (comparar las entradas 1 y 3; y 2 y 4 de la Tabla 7). Respecto al control estereoquímico los resultados fueron excepcionales, ya que se controló la generación de dos estereocentros de manera completa al obtener un único diastereómero. Este excelente resultado nos animó a buscar nuevos acetales propargílicos que pudieran seguir la misma tendencia.

### **6.1. Síntesis de acetales propargílicos cobaltados**

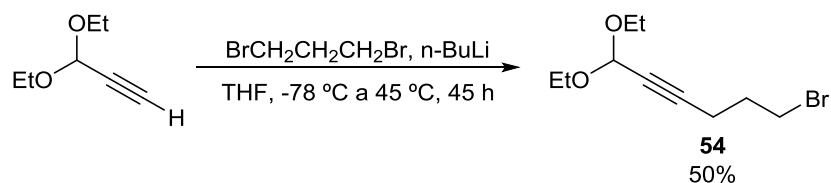
Los acetales propargílicos utilizados hasta el momento eran productos comerciales que se habían cobaltado posteriormente. Sin embargo, al necesitar acetales propargílicos que contuvieran diferentes cadenas terminales, era imperativo sintetizarlos en el laboratorio. Partiendo del 3,3'-dietoxi-1-propino y utilizando BuLi para desprotonar el alquino terminal, se obtuvo un amplio abanico de acetales propargílicos.



La incorporación de un grupo TMS se llevó a cabo de manera sencilla utilizando TMSCl y *n*-BuLi, obteniendo el acetal dietílico **50** con un rendimiento excelente (Esquema 95). En contra partida, el intento de introducir un grupo butilo con 1-bromobutilo y *n*-BuLi no fue posible y solamente se recuperaron los materiales de partida inalterados. La solución a este problema se obtuvo al utilizar un yoduro de butilo, un agente alquilante con un mejor grupo saliente, siempre y cuando se aumentara el tiempo de reacción de manera notable (Esquema 95). De esta manera, se aisló el acetal **51** con un 87% de rendimiento. Esto mismo ocurrió con el 1-cloro-2-metoxietano, para el cual fue necesario obtener el iododerivado **52** que dio lugar al acetal **53** con un rendimiento, también, muy bueno (Esquema 95).

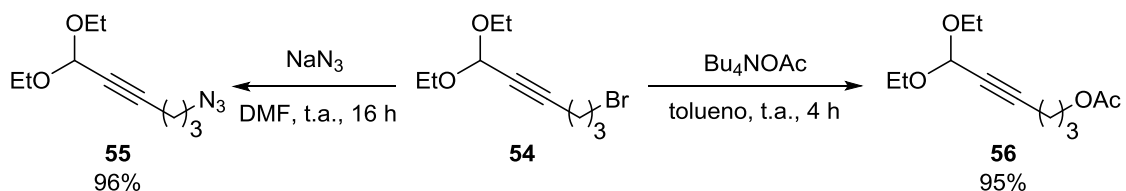


Con la intención de introducir varios grupos funcionales en la posición terminal del alquino, se desarrolló una aproximación general al acetal **54** (Esquema 96) a partir del 1,3-dibromopropano. El bromo de la posición terminal del producto resultante podría ser substituido fácilmente para obtener los productos derivados. Empleando condiciones similares a las ensayadas antes, el bromoderivado **54** se obtuvo como habíamos previsto, con un rendimiento aceptable.



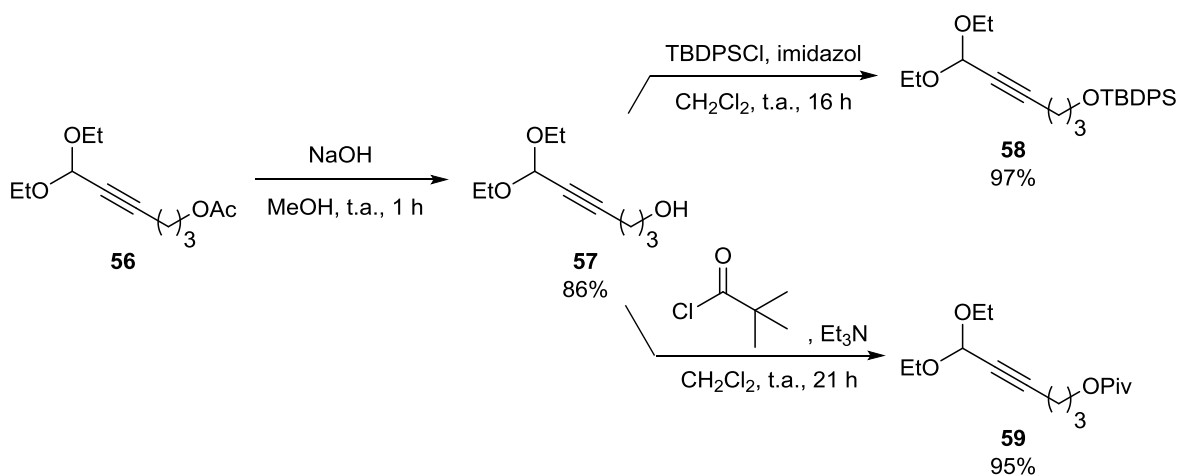
Esquema 96

Partiendo del acetal dietílico **54**, introducimos un grupo azida siguiendo la metodología aplicada anteriormente para sintetizar el ácido 2-azidoacético. Sin embargo, fue necesario el cambio de disolvente a DMF para poder solubilizar el acetal y obtener el producto deseado **55** con un excelente rendimiento (Esquema 97). Por otro lado, se introdujo un grupo acetato con  $\text{Bu}_4\text{NOAc}$  en unas condiciones descritas en la literatura (Esquema 97).<sup>135</sup>



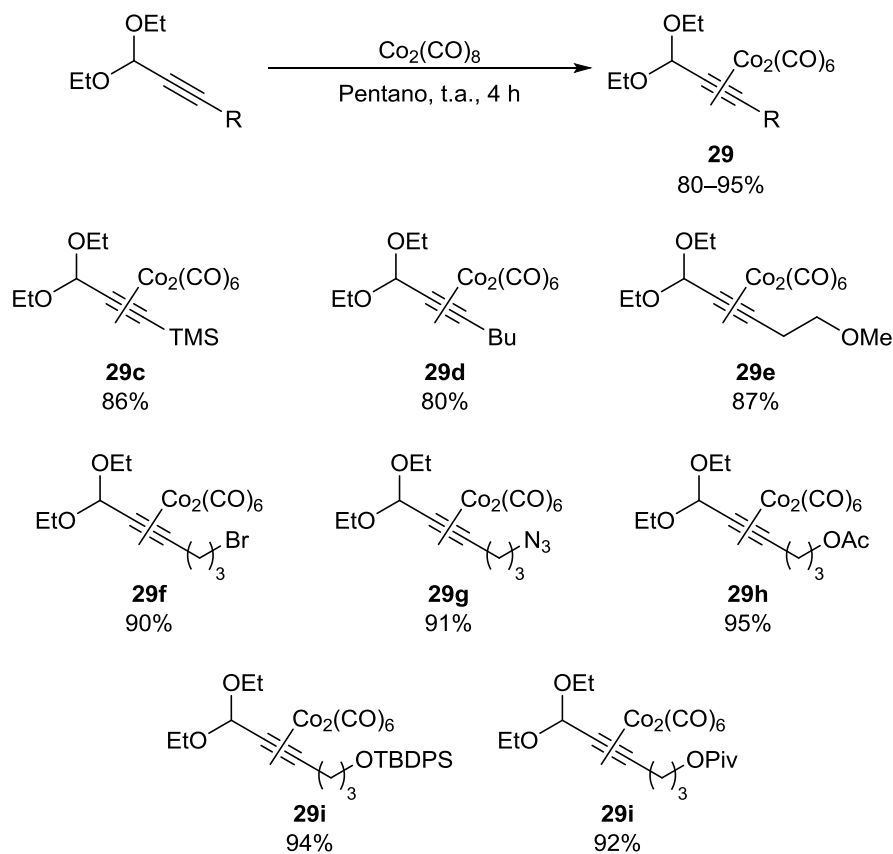
Esquema 97

Nuestro interés por obtener diferentes grupos oxigenados desembocó en la saponificación del acetal **56** para su posterior protección en forma de silil éter y de éster piválico (Esquema 98).



Esquema 98

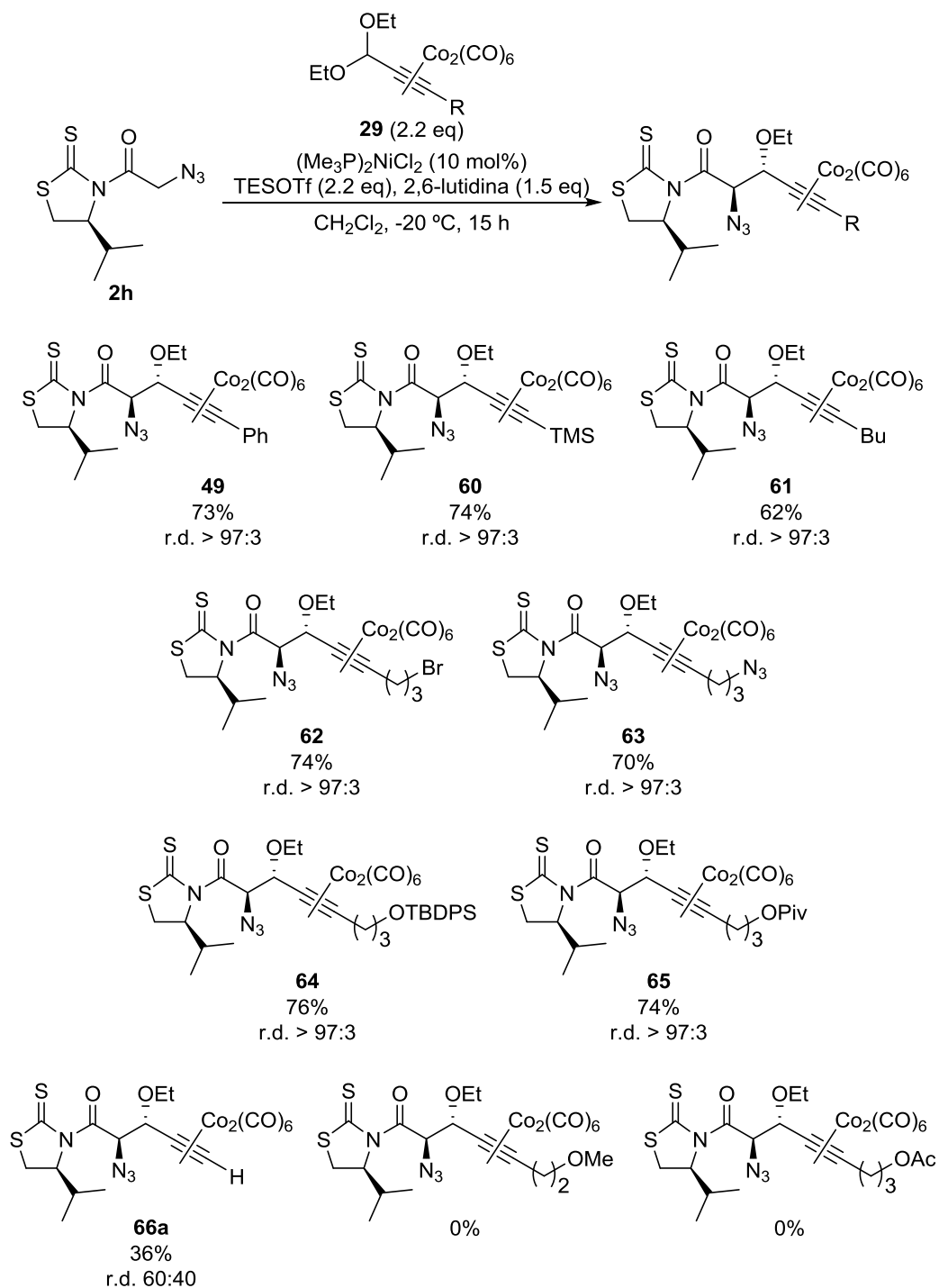
Por último, todos los acetales obtenidos, excepto **57**, se cobaltaron mediante la metodología utilizada con anterioridad, obteniendo los acetales cobaltados deseados con excelentes rendimientos (Esquema 99).



Esquema 99

## 6.2. Reacción de acetales propargílicos con **2h**

La aplicación de las condiciones de reacción optimizadas para **29b** a los nuevos acetales, proporcionó unos resultados excelentes, que se resumen en el Esquema 100.



Esquema 100

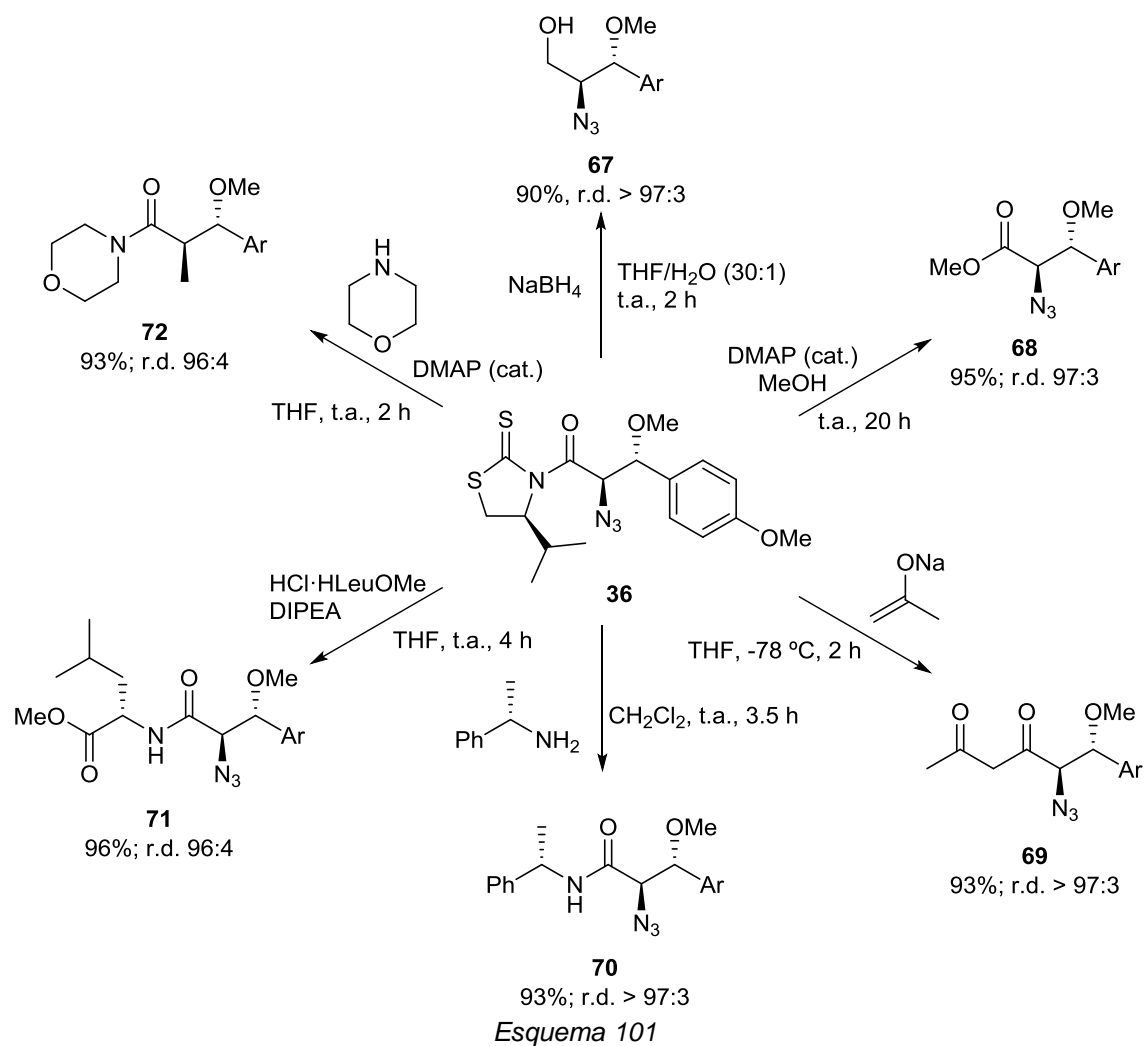
Como se puede apreciar, los aductos **60-65** se obtuvieron como un único diastereómero y con buenos rendimientos. Gracias a la variedad de acetales utilizados, estos resultados abren las puertas a numerosas estructuras de gran interés sintético. En efecto, tras la descobaltación correspondiente, los triples enlaces obtenidos son precursores de alquenos y alcanos, dos estructuras muy presentes en

productos naturales y que amplía el número de estructuras de elevado interés sintético que se pueden obtener aplicando metodología desarrollada en esta tesis.

Sin embargo, es preciso comentar que tres de los acetales ensayados no rindieron estos excelentes resultados. El acetal **29a** con un alquino terminal condujo al aducto **66a** con un rendimiento pobre y, lo que es peor, como una mezcla 60:40 de dos diastereómeros. Si bien la única diferencia es el uso de un triple enlace terminal y no interno, no acertamos a explicar un descenso de la diastereoselectividad tan importante. Por otro lado, los acetales **29e** y **29h**, pese a los esfuerzos empleados, no dieron el aducto correspondiente. En contraposición con el éter de sililo y el éster piválico con los que sí se obtienen excelentes rendimientos y diastereoselectividad, la presencia de un éter metílico o un acetato interfiere de alguna manera en la reacción. En el caso del acetal **29e**, que contiene un éter metílico, podría coordinarse con el catalizador, impidiendo así la activación del carbonilo y la consecuente generación del enolato. En contraposición, la no coordinación del éter de sililo del acetal **29i** podría ser debida precisamente a la presencia del grupo sililo.<sup>136</sup> En el caso del acetal **29h**, que contiene un grupo acetato, su falta de reactividad sería la competencia en la generación de enolatos, ya que hay dos posiciones susceptibles de enolización, el carbonilo de nuestro producto y el carbonilo que contiene el propio grupo acetato. Por ello, el grupo piválico sí que reacciona ya que la generación de este enolato no es posible por la falta de protones en C $\alpha$ .

## 7. TRANSFORMACIONES DE LOS ADUCTOS DE ALDEHÍDOS AROMÁTICOS

La eliminación del auxiliar quiral tras ejercer su función y la obtención de intermedios sintéticos enantioméricamente puros es uno de los puntos claves de las estrategias de síntesis estereoselectiva basadas en la utilización de auxiliares quirales internos. En este sentido, exploramos la transformación del aducto **36** en el correspondiente alcohol, éster metílico, 1,3-dicetona, y un amplio abanico de amidas que se muestran en el siguiente Esquema.



Los resultados alcanzados demuestran que la obtención de los compuestos antes mencionados se ha conseguido de una manera plenamente satisfactoria. Únicamente el intento de formación del tioéster, en la cual se obtuvo una mezcla compleja, no rindió el resultado esperado. El resto de casos presentan excelentes rendimientos para la formación de alcoholes (**67**), ésteres (**68**), acetoacetatos (**69**) y amidas (**70**, **71** y **72**). Además, los tratamientos efectuados casi no afectaron la pureza de los productos ya que la relación diastereomérica fue igual o superior a 96:4.

De todos los resultados obtenidos hay que destacar la síntesis de la amida **71**. Este producto presenta un gran interés sintético ya que se ha obtenido un dipéptido sin el uso de un agente de acoplamiento. La presencia del auxiliar quiral en el material de partida permite que el aducto se pueda considerar un éster activo, en que el auxiliar actúa de grupo saliente. Por tanto, un aminoácido debidamente protegido puede atacar y generar el correspondiente enlace amida en condiciones de reacción muy suaves. En cierto modo, este proceso abre una puerta hacia la síntesis de péptidos a

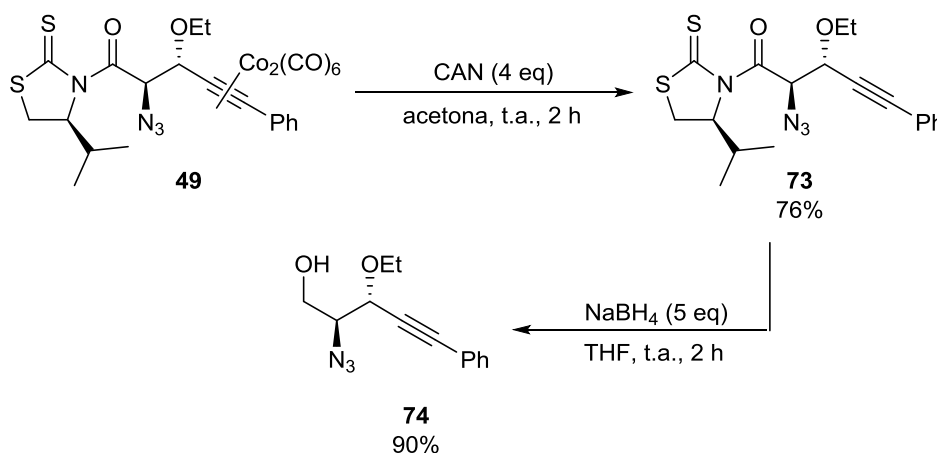
partir de los aductos de tipo aldólico que obtenemos de la metodología de níquel(II) desarrollada en esta tesis.

## 8. TRANSFORMACIONES DE LOS ADUCTOS DE ALDEHÍDOS PROPARGÍLICOS

Como se ha comentado anteriormente, los productos obtenidos con acetales propargílicos podrían ser precursores de los que obtendrían a partir de acetales alifáticos y  $\alpha,\beta$ -insaturados tras su correspondiente descobaltación e hidrogenación. Con este propósito, estudiamos las transformaciones necesarias para obtener estos productos.

### 8.1. Transformaciones de 49

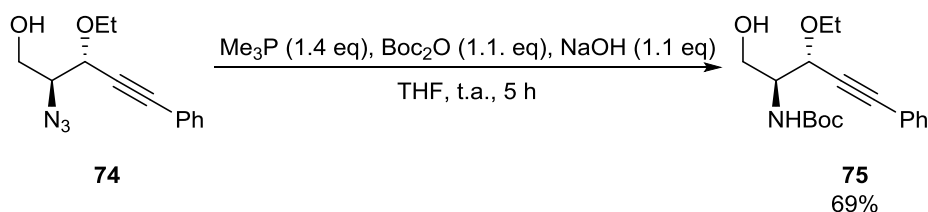
Tomando como modelo el aducto **49**, realizamos, en un primer lugar, la descobaltación del triple enlace con  $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$  (CAN). El resultado fue bueno y aislamos el producto descobaltado **73** con un 76% de rendimiento. A continuación, el tratamiento de **73** con  $\text{NaBH}_4$ , permitió eliminar el auxiliar quiral y produjo el azido alcohol **74** con un rendimiento excelente (Esquema 102).



Esquema 102

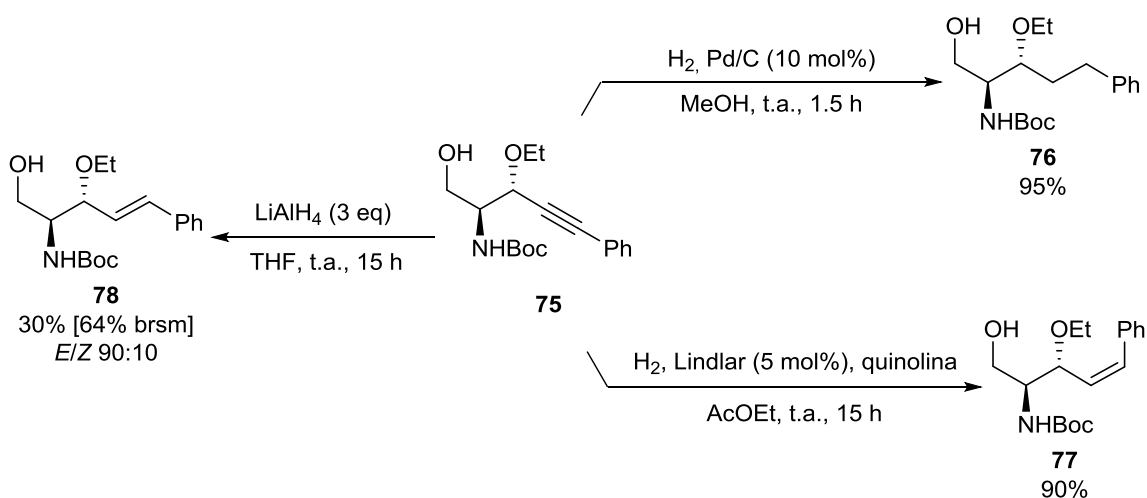
Tras la obtención del azido alcohol **74** en un 62% de rendimiento tras dos pasos, decidimos transformar el grupo azida en una amina protegida. Esta decisión quería evitar interferencias en la reacción de hidrogenación que íbamos a llevar a cabo a continuación evitando de esta manera reacciones secundarias o hidrogenaciones parciales. Así, la reacción de la azida con  $\text{Me}_3\text{P}$  y  $\text{Boc}_2\text{O}$  en THF y medio básico

(NaOH) a temperatura ambiente produjo el Boc-amino alcohol **75** con un 69% de rendimiento (Esquema 103).<sup>137</sup>



Esquema 103

Finalmente, se ensayó la hidrogenación del triple enlace. Tanto el alcano como del alqueno de geometría *Z* se obtuvieron con excelentes rendimientos y de una manera muy sencilla (Esquema 104). Sin embargo, la generación del alqueno de geometría *E* fue más problemática. Los intentos por llevar a cabo esta transformación con Na/NH<sub>3</sub> o mediante catálisis de rutenio<sup>138,139</sup> no fueron fructíferos y no fue hasta que se utilizó LiAlH<sub>4</sub>,<sup>140</sup> que se pudo aislar el producto deseado con un rendimiento discreto (Esquema 104).

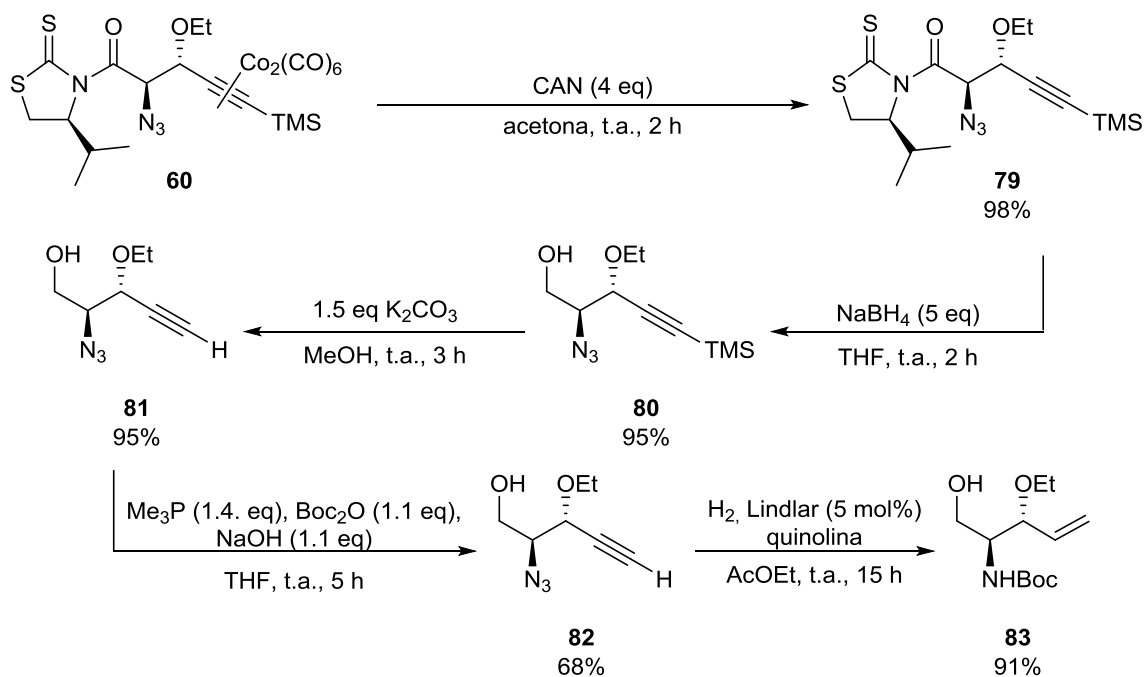


Esquema 104

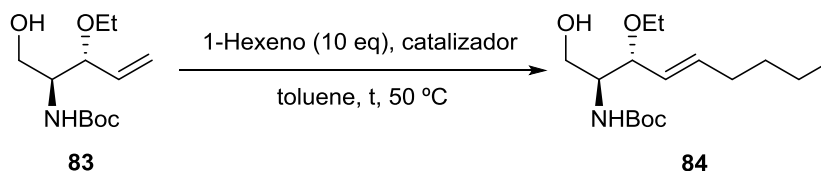
## 8.2. Transformaciones de **60**

Con la intención de aprovechar el doble enlace en una reacción de metátesis, se decidió seguir la misma ruta sintética planteada en el punto anterior pero utilizando el aducto **60** ya que era el idóneo para obtener un alquino terminal tras la desprotección del grupo TMS (Esquema 105).<sup>141</sup>





La obtención de **83** en un 56% de rendimiento tras cinco etapas permitió llevar a cabo la optimización de la reacción de metátesis. Se escogió el 1-hexeno como alqueno modelo ya que el exceso de hexeno se podría eliminar fácilmente con una evaporación al final del *work-up*. Los resultados obtenidos se resumen en la Tabla 8.



Entrada	Catalizador (mol%)	Tiempo (h)	<b>84</b> (%) (brsm) <sup>a</sup>	<b>83</b> (%) <sup>a</sup>
1	Hoveyda-Grubbs 2 <sup>a</sup> Gen. (10)	24	46 (56)	13
2	Grubbs 2 <sup>a</sup> Gen. (10)	24	54 (65)	17
3	Hoveyda-Grubbs 2 <sup>a</sup> Gen. (10)	48	50 (65)	26
4	Hoveyda-Grubbs 2 <sup>a</sup> Gen. (5+5)	4	61 (77)	22
5	Grubbs 2 <sup>a</sup> Gen. (5+5)	8	50 (69)	28
6	Grubbs 2 <sup>a</sup> Gen. (5+5)	24	57 (74)	21

<sup>a</sup> Rendimiento obtenidos tras purificación por cromatografía en columna

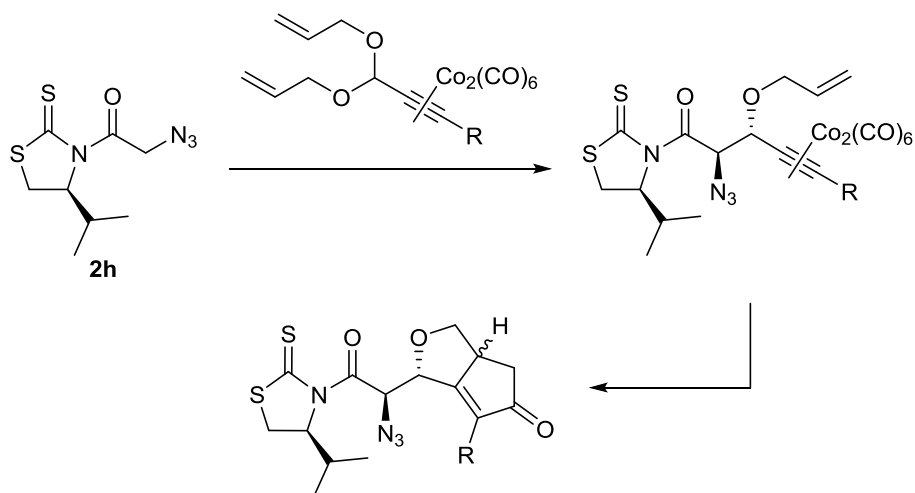
**Tabla 8**

Los primeros ensayos en los que se introducía toda la carga de catalizador desde el inicio demostraron que el catalizador de Grubbs de segunda generación generaba un mayor rendimiento (comparar las entradas 1 y 2 de la Tabla 8). Sin embargo, el catalizador de Hoveyda-Grubbs proporcionó resultados muy similares cuando se alargó el tiempo de reacción (entrada 3 de la Tabla 8). La experiencia previa que teníamos con este tipo de reacciones durante la síntesis del herboxidieno,<sup>17,18</sup> de la amfidinolina X<sup>142,143</sup> y de la fluvinicina B<sub>2</sub><sup>144,145</sup> y la información obtenida tras consultar la literatura,<sup>146</sup> inducía a pensar que la mejor manera de llevar a cabo la reacción era ir introduciendo pequeñas cargas de catalizador a lo largo del tiempo de reacción (comparar las entradas 4, 5 y 6 de la Tabla 8). Con este cambio experimental se obtuvieron mejores rendimientos, determinando que las mejores condiciones de reacción corresponden a la utilización de dos cargas de 5 mol% del catalizador de Hoveyda-Grubbs cada 2 h y un tiempo total de 4 h.

En resumen, pues, la adecuada manipulación de los aductos obtenidos a partir de acetales propargílicos protegidos con cobalto permite tener acceso a intermedios que formalmente proceden de acetales alquílicos o  $\alpha,\beta$ -insaturados.

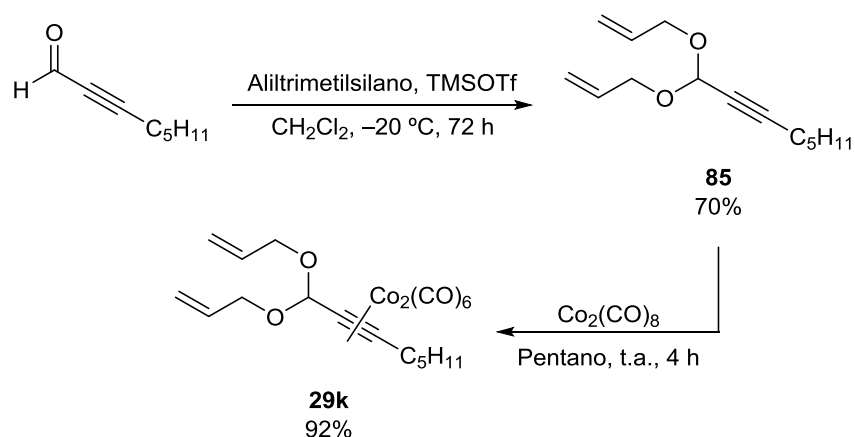
## 9. REACCIÓN DE PAUSON-KHAND

Las estructuras obtenidas gracias a la reacción con los acetales propargílicos cobaltados ofrecían la posibilidad de llevar a cabo una reacción de Pauson-Khand. Esta reacción de cicloadición [2+2+1] implica la reacción de un alqueno, un alquino y CO en presencia de Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub> para generar una  $\alpha,\beta$ -ciclopentenona.<sup>147,148</sup> En nuestro caso, pensamos que podríamos intentar llevar a cabo una reacción de Pauson-Khand con un aducto derivado de la reacción del enolato de níquel(II) de **2h** con un acetal dialílico de un aldehído propargílico cobaltado, tal y como se resume en el siguiente Esquema. Obviamente, un punto importante sería el control estereoquímico del nuevo centro que se creaba en la reacción.



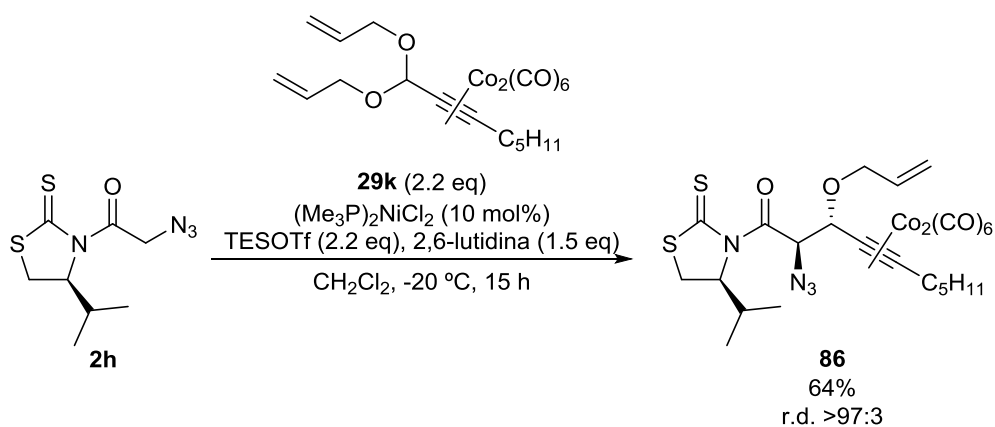
Esquema 106

Así, decidimos sintetizar como modelo el acetal dialílico propargílico cobaltado **29k** (Esquema 107) para poder utilizarlo posteriormente en la reacción de níquel(II) desarrollada en este Capítulo.



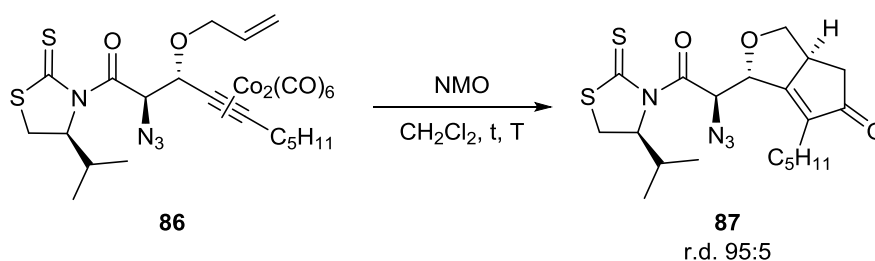
Esquema 107

Aplicando las mismas condiciones que con el resto de acetales propargílicos, se obtuvo, tal y como esperábamos, el aducto **86** como único diastereómero (Esquema 108). Esta reacción, además, demuestra como al igual que con los acetales dimetilicos derivados de aldehídos aromáticos, se pueden utilizar acetales dialílicos en vez de acetales dietílicos sin alterar el curso de la reacción en términos de rendimiento ni de control estereoquímico.



Esquema 108

Para llevar a cabo la reacción Pauson-Khand, decidimos utilizar el *N*-óxido de la *N*-metilmorfolina (NMO) para promover la cicloadición en condiciones experimentales suaves que no pusieran en peligro la integridad estructural del aducto.<sup>149,150</sup> Con estas premisas, optimizamos la reacción evaluando el número de equivalente de NMO, el tiempo y la temperatura de reacción. Los resultados obtenidos se resumen en la siguiente Tabla.



Entrada	NMO (eq)	Tiempo (h)	Temperatura (°C)	<b>87</b> (%) <sup>a</sup>	<b>86</b> (%) <sup>a</sup>
1	2	4	-20	27	32
2	3	16	-20	42	18
3	6	1	-20	52	12
4	6	2.5	-20	51	9
5	9	1	-20	57	0
6	9	1	-40	33	3

<sup>a</sup> Rendimiento obtenidos tras purificación por cromatografía en columna

Tabla 9

La reacción funcionó satisfactoriamente, observándose cómo un aumento en los equivalentes de NMO repercutía positivamente en el rendimiento de la reacción. Además, se demostró que la reacción era muy rápida puesto que el rendimiento no variaba con un aumento del tiempo de reacción (comparar las entradas 3 y 4 de la Tabla 9). Incluso a una temperatura inferior se consumía prácticamente todo el material de partida a pesar de que sólo se aisló el producto con un moderado 33% de rendimiento del aducto **87** (entrada 6 de Tabla 9). Por último, comprobamos que se obtenía una excelente diastereoselectividad (r.d. 95:5). La asignación de este nuevo estereocentro se llevó a cabo mediante estudios de NOESY de RMN de  $^1\text{H}$ .

## 10. ELUCIDACIÓN DE LA CONFIGURACIÓN ABSOLUTA

La realización de un análisis de rayos X de la amida **70**, permitió establecer sin ningún género de dudas la configuración absoluta de los nuevos centros quirales. Tal y como habíamos sospechado, la configuración relativa es *anti* y la configuración absoluta de los nuevos estereocentros es  $2R,3R$ .

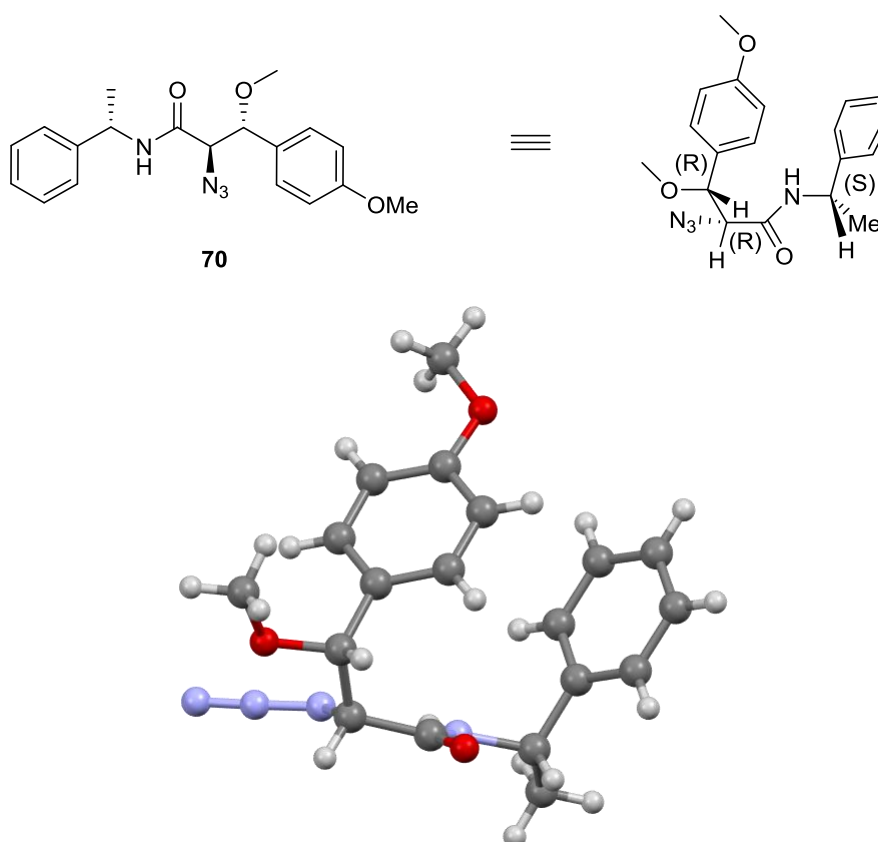
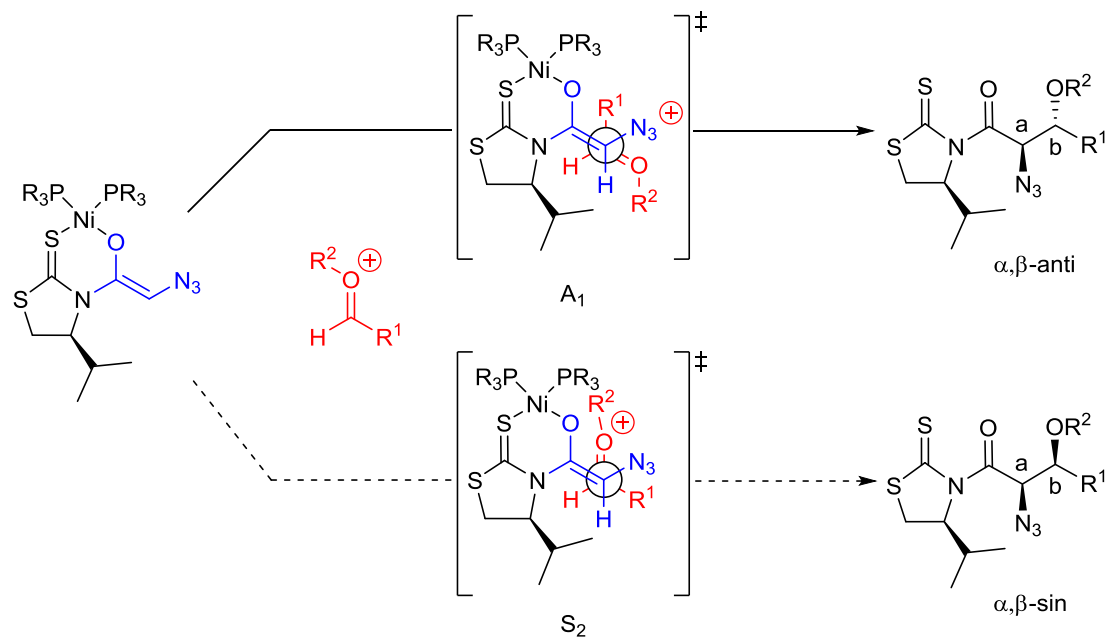


Figura 12

## 11. HIPÓTESIS MECANÍSTICA

El mecanismo de reacción propuesto para la reacción catalítica del enolato de níquel(II) de la *N*-azidoacetiltiazolidintiona quiral con los diferentes electrófilos es muy similar al propuesto en el Capítulo 2. En un primer lugar, un enolato de tipo *Z* se genera por coordinación del catalizador de Ni(II) y la posterior desprotonación de la base. El ataque del enolato al catión oxocarbenio se lleva a cabo intentando minimizar el impedimento estérico, que genera la interacción del auxiliar quiral con el catión oxocarbenio, favoreciendo dos estados de transición de los seis posibles. De entre estos dos, el que lleva a la generación del diastereómero *anti* se ve más favorecido que el que conduce al diastereómero *sin* gracias a que cuenta con menores interacciones dipolares (Esquema 109).



Esquema 109

Sin embargo, la variabilidad vista tanto en rendimientos como en diastereoselectividades dependiendo del electrófilo utilizado, hace pensar que no únicamente intervienen en el mecanismo estos estados de transición, si no que otros factores puedan jugar un papel fundamental en el curso de la reacción.

Al igual que se comentó en el Capítulo 2, la facilidad con la que se puede formar el catión oxocarbenio parece ser una de las claves en cuanto a rendimiento del proceso. Un buen ejemplo es la gradación observada entre los acetales dimetílicos del 4-metoxibenzaldehído, del benzaldehído y del 4-clorobenzaldehído. Como se puede

observar en la Figura 13, a medida que se necesita una cantidad mayor de TESOTf y una carga catalítica más elevada, el rendimiento obtenido disminuye, lo cual sugiere activación del acetal es un paso clave en el mecanismo de la reacción.

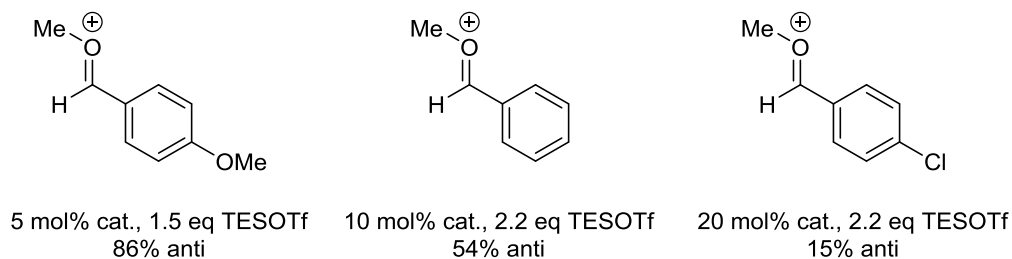
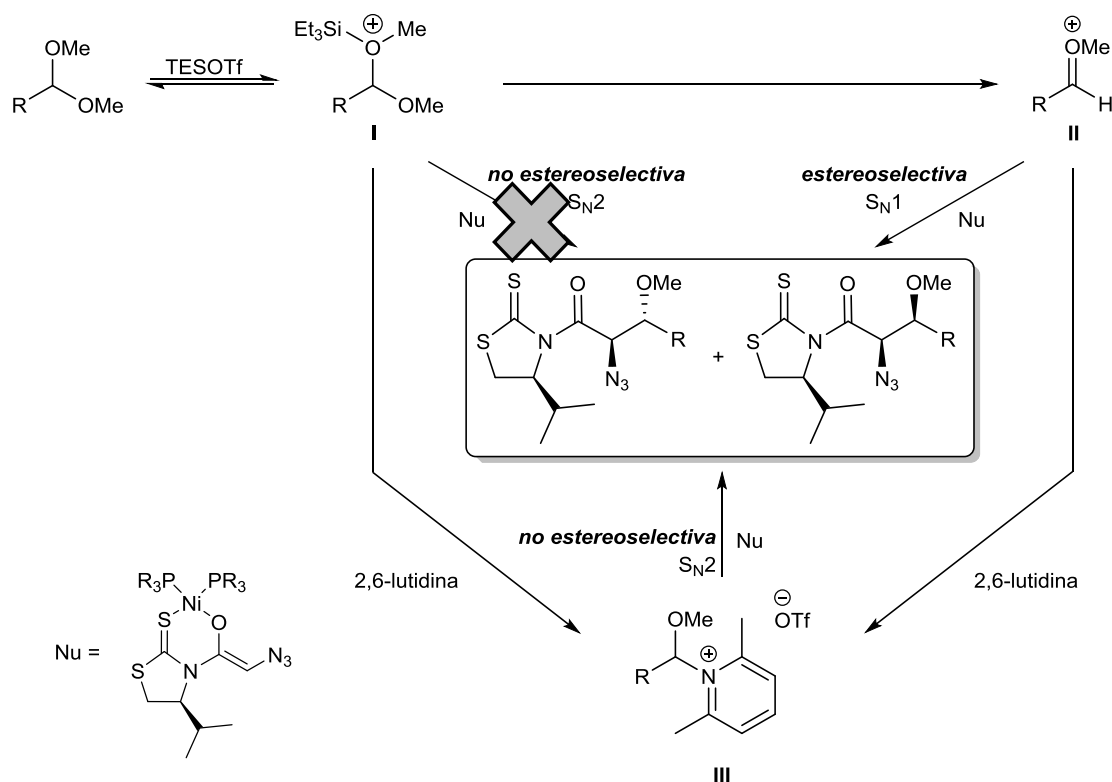


Figura 13

Sin embargo, si comparamos los datos obtenidos para las *N*-azidoacetiltiazolidintionas y las *N*-propanoiltiazolidintionas, podemos observar que en todos los casos en los que se compara el mismo acetal, se consigue una mayor relación diastereomérica con las primeras. Y a su vez, también podemos observar que las primeras tienden a reaccionar más lentas que las segundas debido a la necesidad de utilizar una mayor cantidad de reactivos. Si hipotetizamos que esto es debido a una reacción más lenta de nuestro enolato, esto permitiría diferenciar mucho mejor los dos estados de transición y por tanto, obtener ese incremento en la diastereoselectividad.

Posiblemente, la diferencia de rapidez entre las dos reacciones se deba a una menor nucleofilia experimentada por nuestro enolato permitiendo que otros procesos de la reacción tengan el tiempo suficiente para llevarse a cabo de manera correcta. Un caso de estos, sería la activación del acetal, que gracias a esta menor reactividad, podría generarse el correspondiente ión oxonio de manera eficiente y así evitar algunas reacciones secundarias.



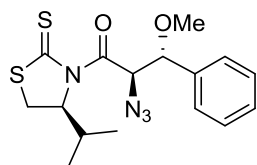
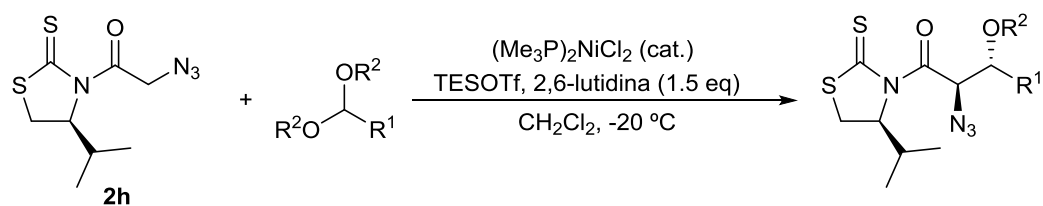
Esquema 110

## 12. RESUMEN Y CONCLUSIONES

En este capítulo se ha desarrollado una nueva metodología estereoselectiva que implica la generación de catalítica de enolatos de Ni(II) de *N*-azidoacetiltiazolidintionas quirales y su posterior ataque a cationes oxocarbenio derivados de acetales, que producen estructuras  $\alpha$ -amino- $\beta$ -metoxicarboxílicas de estereoquímica *anti* con buenos rendimientos y excelentes diastereoselectividades.

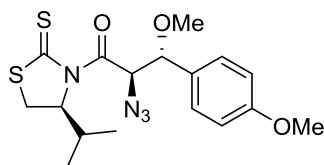
Dependiendo de la facilidad de activación del electrófilo se han utilizado unas condiciones u otras. Así, acetales como el acetal dimetílico del 4-metoxibenzaldehído, requieren de unas condiciones de reacción similares a las del Capítulo 2 (5 mol% cat. y 1.5 eq TESOTf). Otros acetales como el acetal dimetílico del benzaldehído, necesitan aumentar la carga catalítica (10 mol%) y los equivalentes de TESOTf (2.2 eq). Finalmente, los acetales propargílicos cobaltados exigen los cambios antes mencionados y, además, un incremento de la cantidad de acetal (2.2 eq) tal y como se resume en el Esquema 111.





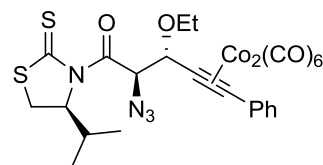
**40a**

1.1 eq. acetal  
 10 mol% cat.  
 2.2 eq TESOTf  
 54% anti  
 d.r. 77:23



**36**

1.1 eq. acetal  
 5 mol% cat.  
 1.5 eq TESOTf  
 86% anti  
 r.d. 96:4



**49**

2.2 eq. acetal  
 10 mol% cat.  
 2.2 eq TESOTf  
 73% anti  
 r.d. >97:3

*Esque*

ma 111

Por último, comentar que la eliminación del auxiliar quiral permite obtener una gran variedad de compuesto enantioméricamente puros con excelentes rendimientos. Asimismo, se ha aprovechado la estructura de un aducto que proviene del dialil acetal de un aldehído propargílico cobaltado para completar una cicloadición de Pauson-Khand altamente estereoselectiva.

## **CAPÍTULO 4**

---

### **SÍNTESIS DE DERIVADOS DE LA *ANTI* $\beta$ -HIDROXITIROSONA**



<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>123</b>
1.1. $\beta$ -Hidroxitirosina .....	123
1.2. Acoplamiento de aminoácidos .....	125
<b>2. SÍNTESIS DE DERIVADOS DE B-ALCOXI TIROSINA.....</b>	<b>130</b>
<b>3. SÍNTESIS DE DIPÉPTIDOS .....</b>	<b>131</b>
3.1. Uso de aminoácidos con aminas primarias .....	131
3.2. Uso de aminoácidos con aminas secundarias .....	132
<b>4. SÍNTESIS DE UN ANÁLOGO DE LA VANCOMICINA.....</b>	<b>139</b>
<b>5. RESUMEN Y CONCLUSIONES .....</b>	<b>140</b>



## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. $\beta$ -Hidroxitirosina

La  $\beta$ -hidroxitirosina es un aminoácido no proteínogénico que poseen un gran número de péptidos cíclicos y depsipéptidos con actividad biológica destacada, como pueden ser la vancomicina, las estellatolidas o las callipeltinas (Figura 14).<sup>119,151,152</sup>

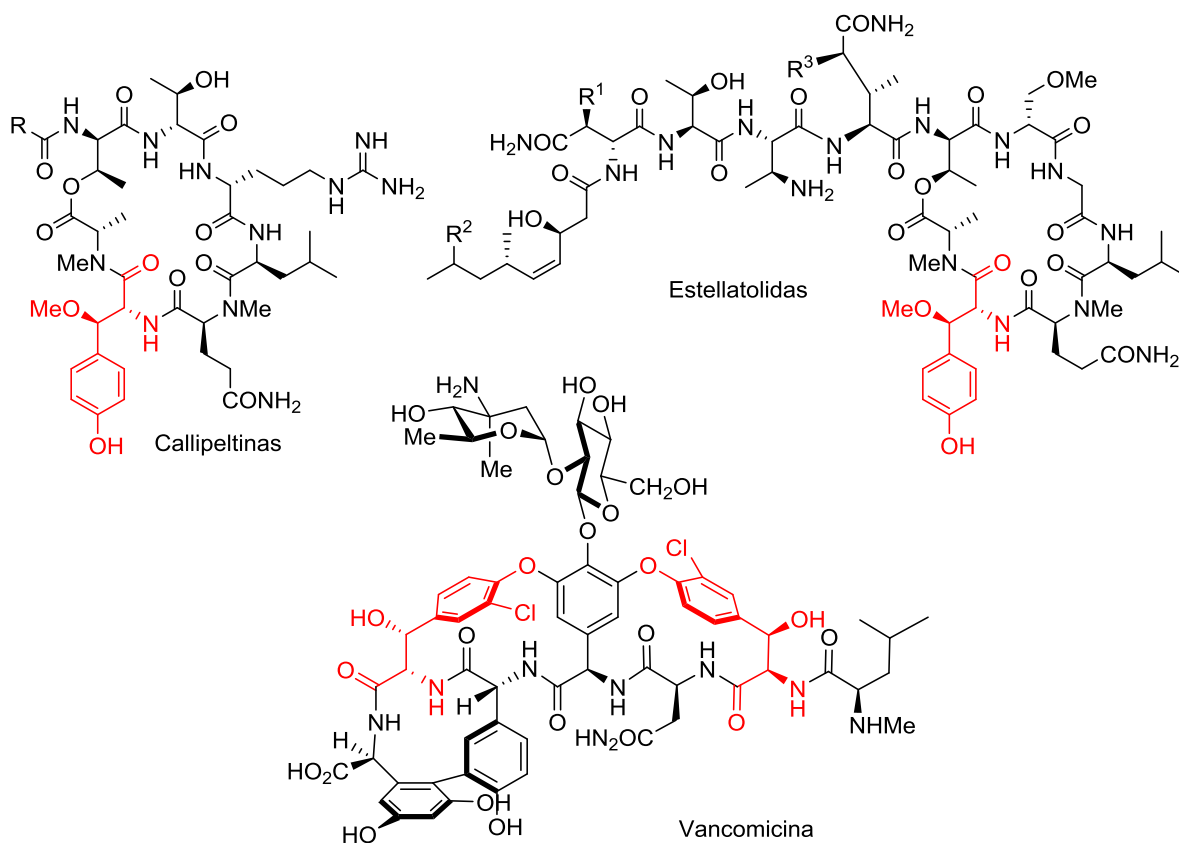
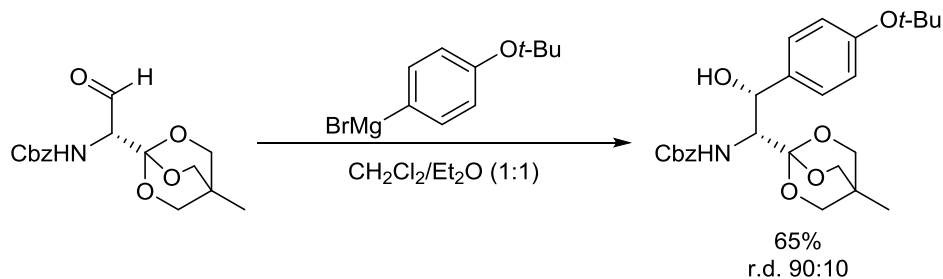


Figura 14

En consecuencia, la síntesis de este aminoácido, ya sea con el hidroxilo libre o metilado, ha suscitado un considerable interés durante los últimos años. En la introducción del Capítulo anterior se expuso una variedad de métodos que permiten obtener estructuras  $\alpha$ -amino- $\beta$ -hidroxiácidas, pero también se han desarrollado algunos más específicos para la síntesis de este aminoácido en concreto que conviene comentar.

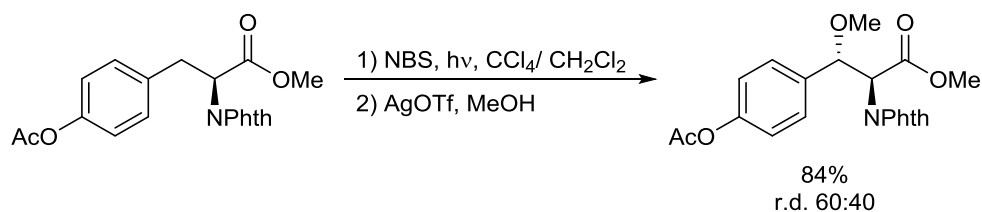
Uno de estos ejemplos es el descrito por Joullié,<sup>153</sup> que partiendo de un aldehído quiral derivado de la L-serina o la D-serina descrito previamente por Lajoie,<sup>154</sup> lo hace reaccionar con un organomagnesiano para obtener el correspondiente  $\alpha$ -amino- $\beta$ -hidroxiácido (Esquema 112). Aunque esta metodología permite obtener con

buen control estereoquímico los cuatro diastereómeros dependiendo de la configuración de la serina, los rendimientos son moderados y las mezclas diastereoméricas obtenidas no son separables.



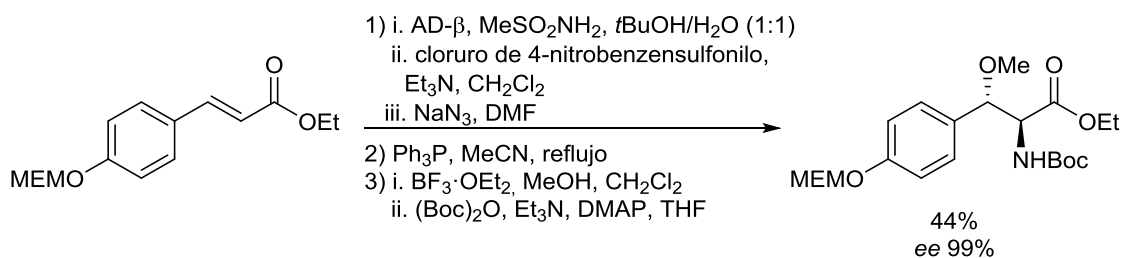
Esquema 112

Por otro lado, D'Auria propuso una aproximación diferente que parte de un derivado de la propia L-tirosina (Esquema 113). Su tratamiento con NBS conduce al correspondiente 3-bromoderivado cuya posterior tratamiento con el metanol, empleando AgOTf como catalizador conduce al correspondiente aminoácido con un buen rendimiento pero una diastereoselectividad moderada (Esquema 113).<sup>155</sup>



Esquema 113

Por último, Konno utiliza la dihidroxilación y la aminohidroxilación de Sharpless para acceder a la β-metoxitirosina (Esquema 114).<sup>156</sup> Para la formación del diastereómero *sin*, emplea directamente la aminohidroxilación seguida de una metilación del alcohol, mientras que para acceder al diastereómero *anti* necesita de una secuencia sintética mucho más larga a partir del producto de dihidroxilación. que se resumen en el Esquema 114. En esta aproximación, el control estereoquímico es excelente pero el rendimiento moderado.



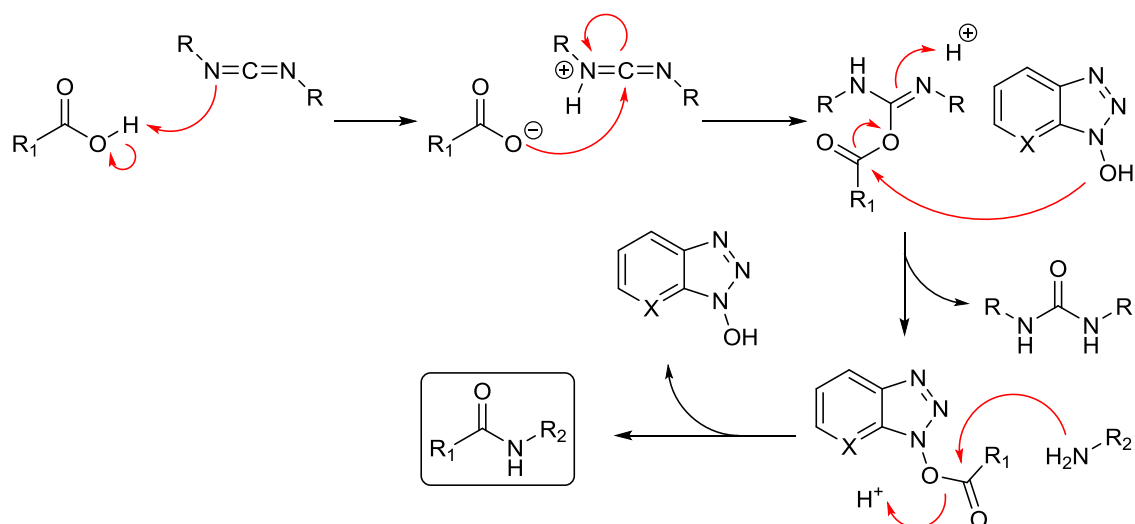
Esquema 114

## 1.2. Acoplamiento de aminoácidos

Si bien la generación estereoselectiva de la β-hidroxi tirosina es un elemento capital en la síntesis de los muchos péptidos y depsipéptidos como los indicados en la Figura 13, su acoplamiento con los otros aminoácidos de la cadena peptídica también es de vital importancia. Para llevarlo a cabo, se utilizan agentes de acoplamiento, que hacen posible la formación del enlace amida por la reacción entre la amina y el ácido carboxílico en condiciones experimentales muy suaves.

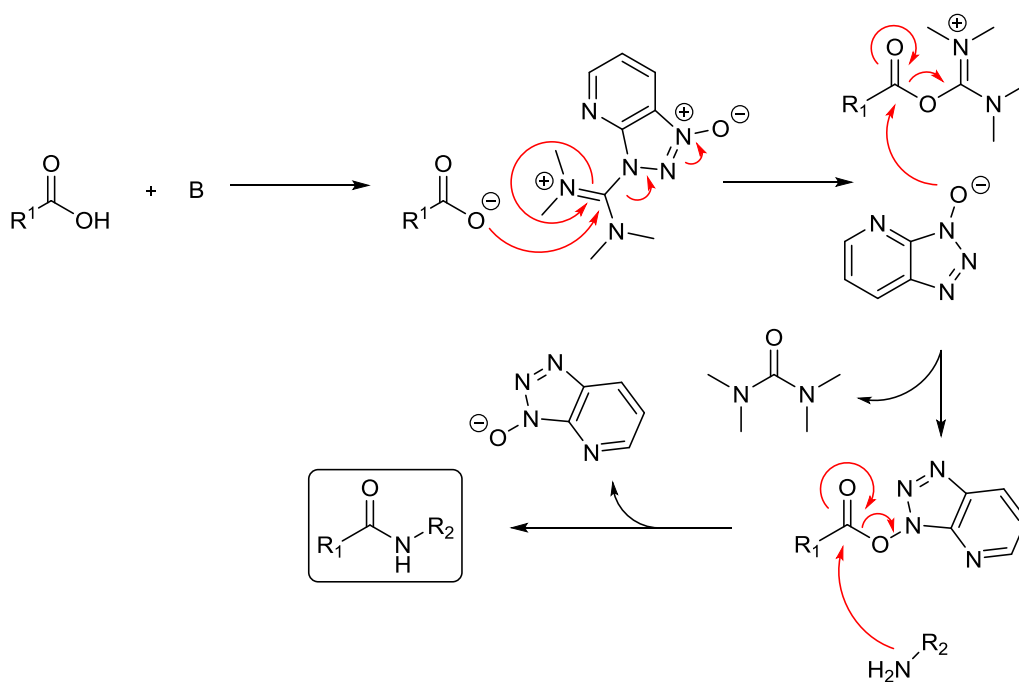
A lo largo de las últimas décadas, se han ido desarrollando numerosos agentes de acoplamiento que han ido mejorando progresivamente esta etapa de acoplamiento.<sup>157,158</sup> Las carbodiimidas, como pueden ser la *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDC) o *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (DCC), se han convertido en un elemento clave puesto que convierten el grupo OH del ácido carboxílico en un buen grupo saliente, facilitando así el ataque nucleófilo de la amina.<sup>157,159</sup> A pesar de su eficacia, algunos acoplamientos pueden presentar rendimientos bajos y epimerización del C<sub>α</sub>, por lo que es necesario la adición de aditivos del tipo benzotriazol como el hidroxibenzo triazol (HOBt) y 1-hidroxibenzo triazol (HOAt) para minimizar la epimerización y obtener un mejor rendimiento (Esquema 115).<sup>157,160</sup>





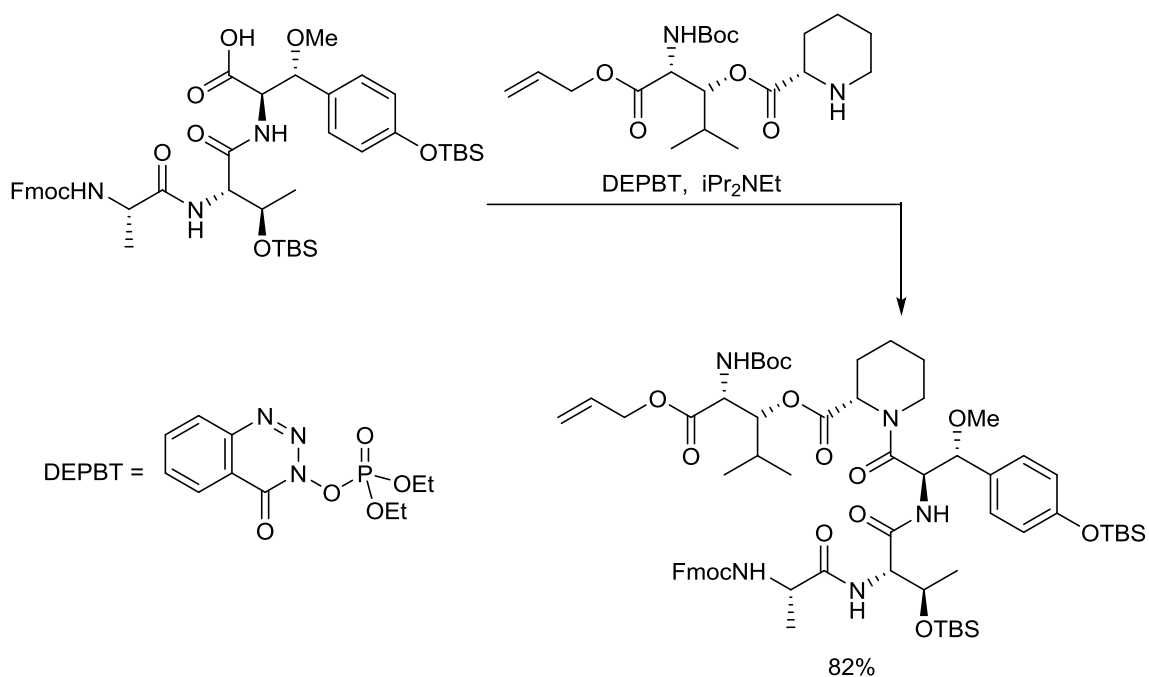
Esquema 115

Las sales de uronio como el 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazol[4,5-*b*]piridinio-3-óxido hexafluorofosfato (HATU), también han sido muy empleadas en el acoplamiento de aminoácidos porque incrementan las velocidades de reacción respecto a las carbodiimidas, proporcionan mejores rendimientos y disminuyen la epimerización de C $\alpha$ .<sup>161</sup> Estas sales son atacadas por el ácido carboxílico desprotonado en el centro electrófilo activando el ácido carboxílico a la vez que se desprende una molécula de HOAt. Seguidamente, esta molécula vuelve a atacar al ácido activado para generar una estructura aún más lábil que, finalmente, reacciona con la amina, generando el enlace amida correspondiente (Esquema 116).



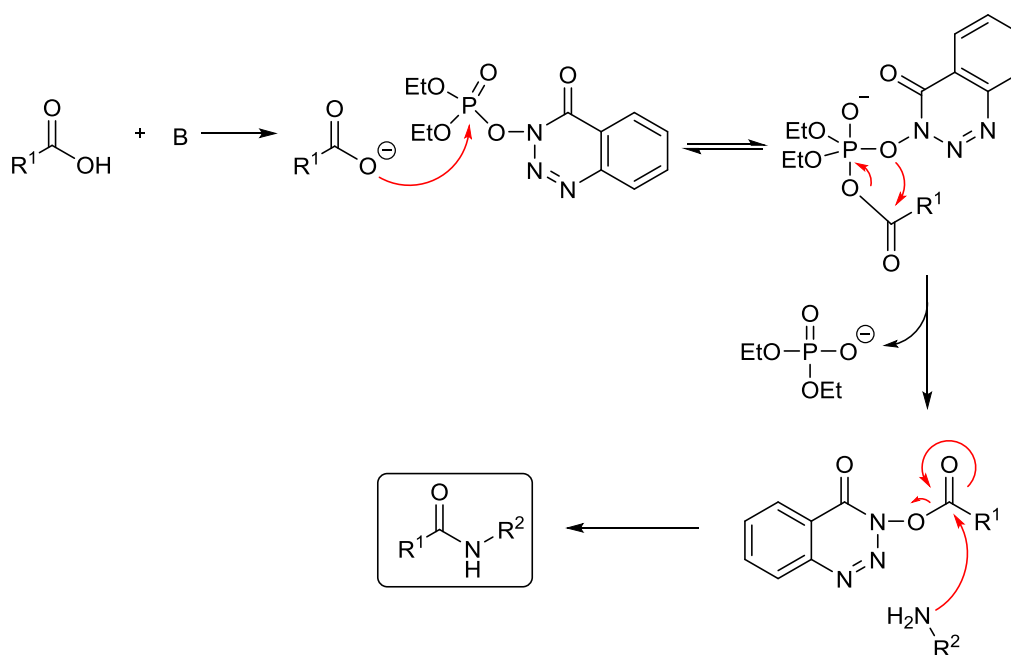
Esquema 116

A pesar del indudable éxito de estos reactivos, en ciertas ocasiones siguen sin ser capaces de proporcionar los resultados deseados debido a problemas de rendimiento o epimerización.<sup>161</sup> Un ejemplo concreto se encuentra en la síntesis de la papuamida llevada a cabo por Ma,<sup>120</sup> en la que el uso de las metodologías de EDC/HOAt y HATU/HOAt no permiten obtener el producto con buenos rendimientos. Es preciso recurrir a un nuevo agente de acoplamiento, el DEPBT,<sup>162</sup> para reducir la epimerización del C $\alpha$  de la *p*-metoxi tirosina y mejorar el rendimiento de la reacción (Esquema 117).



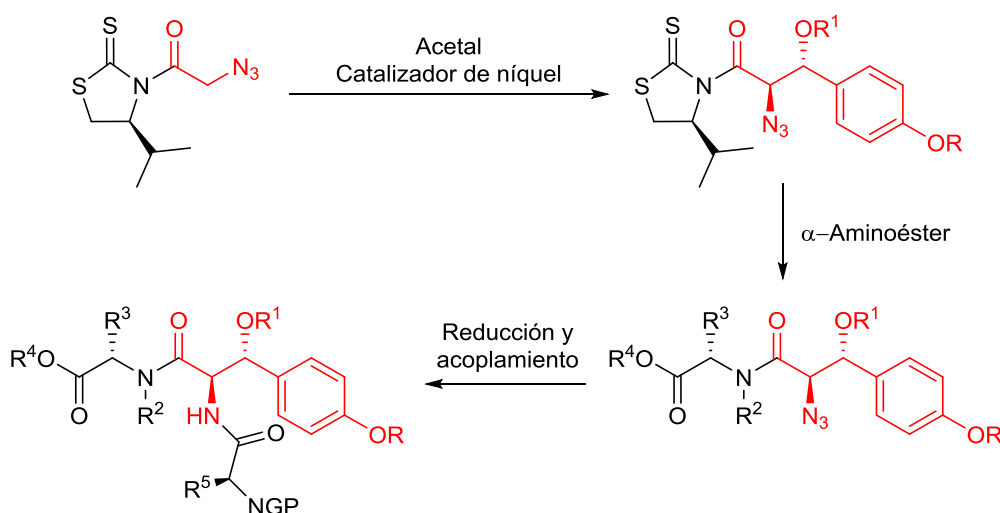
Esquema 117

El mecanismo de este acoplamiento, desarrollado en el Esquema 118, comienza con la generación del carboxilato del aminoácido mediante el uso de una base, el cual ataca al fósforo central del DEPBT. El intermedio resultante se reordena con la pérdida de un fosfito dietílico para formar el éster correspondiente. Este éster fuertemente activado es atacado por la amina para generar la amida deseada.



Esquema 118

Tomando como punto de partida estas dos premisas, resultaba obvio que cualquier metodología que permita la síntesis estereoselectiva de la β-hidroxitirosina y su posterior acoplamiento con otros aminoácidos de una manera sencilla y evitando la epimerización del Cα sería muy eficaz. Por ello, consideramos interesante explorar la aplicación de la metodología de níquel(II) desarrollada en el Capítulo 3 para obtener tanto la *anti* β-metoxitirosina empleando acetales dimetilicos y la *anti* β-hidroxitirosina empleando acetales dialílicos o dibencílicos y proceder a la posterior eliminación del auxiliar quiral con un aminoácido adecuadamente protegido (Esquema 119). El auxiliar quiral que actúa como elemento para controlar el transcurso estereoquímico de la reacción, también podría hacer la función de éster activo y, por ello, la simple adición del α-aminoéster podría rendir el dipéptido deseado sin el uso de agentes de acoplamiento. Por último, tras la reducción del grupo azido a amina, se podría llevar a cabo un segundo acoplamiento que generaría un tripéptido con el aminoácido *anti* β-hidroxitirosina en la posición central. (Esquema 119).



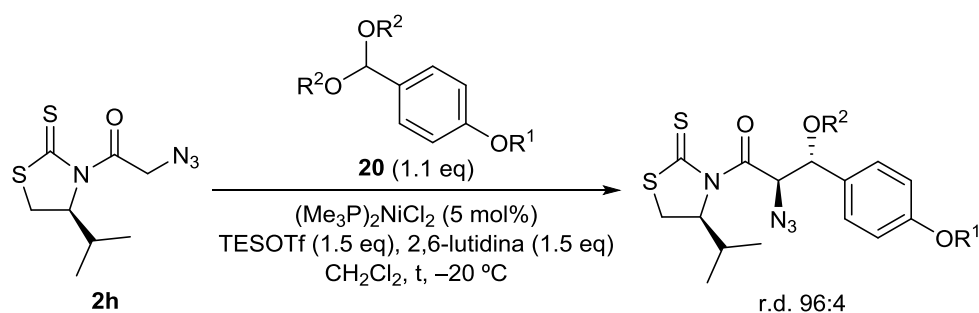
Esquema 119

A la vista de todo ello, los objetivos que nos propusimos para este capítulo fueron los siguientes:

- Síntesis de derivados del aminoácido β-alcoxitirosina
- Optimización del proceso de acoplamiento con otros aminoácidos
- Síntesis de un tripéptido análogo de la vancomicina

## 2. SÍNTESIS DE DERIVADOS DE β-ALCOXITIROSIONA

Con vistas a emplear estructuras de tipo β-alcoxi tirosina en la síntesis de péptidos y depsipéptidos, se aplicó la metodología de níquel(II) desarrollada en el Capítulo 3 a diversos acetales dialquílicos derivados del 4-alcoxi benzaldehído (ver Tabla 10). Estos acetales están activados por el grupo alcoxi en posición para por lo que era de prever que se obtuvieran excelentes rendimientos y diastereoselectividades. Por otro lado, la presencia de grupos alilo y bencilo en el grupo alcoxi del aducto resultante permitiría también acceder al grupo hidroxilo, es decir a la β-hidroxitirosina. Además, también decidimos emplear grupos protectores ortogonales en el acetal **20j** con la finalidad de poder desprotegerlos, si era necesario, en diferentes etapas sintéticas. Los resultados obtenidos se resumen en la siguiente Tabla.



Entrada	Acetal	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Escala (mmol)	Tiempo (h)	Aducto	Rendimiento (%) <sup>a</sup>
1		Me	Me	0.5	15	<b>36</b>	86
2		Me	Me	0.5	3	<b>36</b>	84
3	<b>20i</b>	Bn	Me	0.5	15	<b>88</b>	83
4	<b>20i</b>	Bn	Me	0.5	3	<b>88</b>	82
5	<b>20i</b>	Bn	Me	3	3	<b>88</b>	81
6	<b>20i</b>	Bn	Me	6	3	<b>88</b>	82
7	<b>20j</b>	Bn	Alilo	0.5	15	<b>89</b>	74
8	<b>20j</b>	Bn	Alilo	0.5	3	<b>89</b>	77
9	<b>20j</b>	Bn	Alilo	1	3	<b>89</b>	76

<sup>a</sup> Rendimiento obtenidos tras purificación por cromatografía en columna

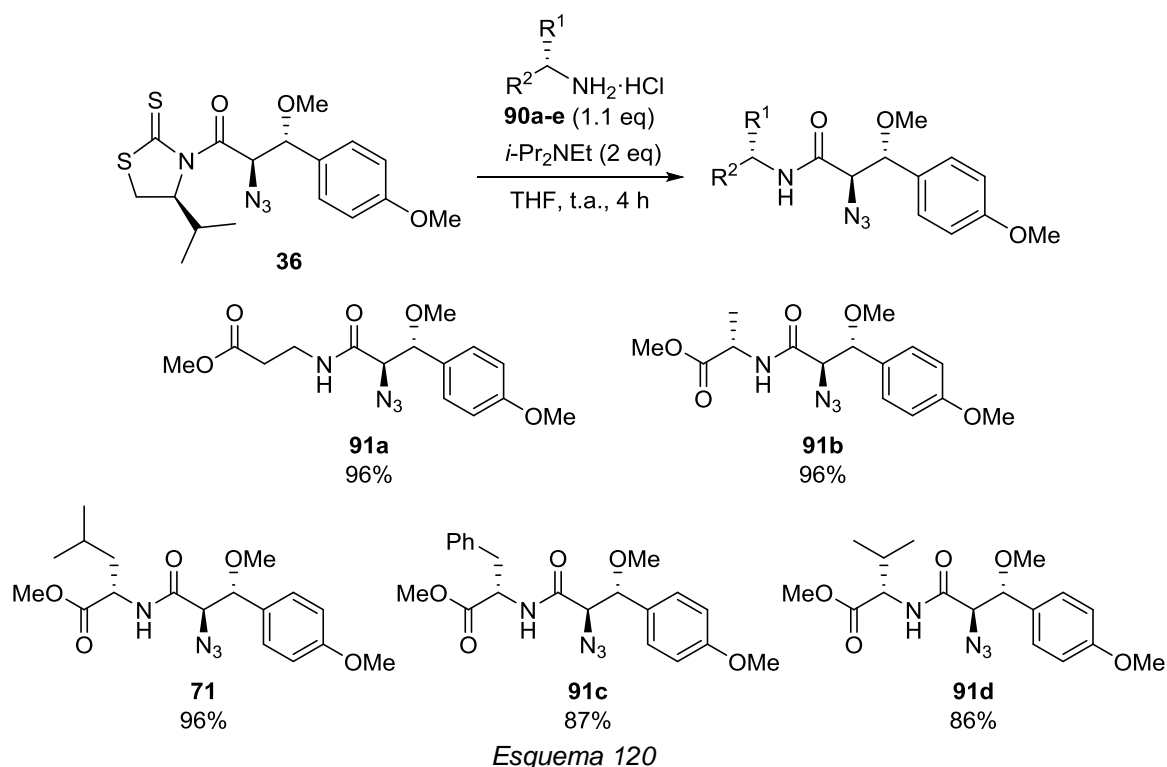
Tabla 10

Un estudio detallado de las condiciones de reacción con el acetal dimetílico del 4-metoxibenzaldehído ( $R^1 = R^2 = \text{Me}$ ) permitió establecer que el tiempo de reacción podía disminuir de 15 h a únicamente 3 h usando las mismas condiciones de reacción (ver las entradas 1 y 2 de la Tabla 10) con unas diastereoselectividad excelente (r.d. 96:4). Por otro lado, confirmamos que los nuevos acetales **20i** y **20j** son excelentes sustratos para este tipo de proceso y permitieron aislar los correspondientes aductos, **88** y **89**, con excelentes rendimientos y diastereoselectividades (r.d. 96:4). Por último, cabe mencionar que la reacción con el acetal **20i** se llevó a cabo a diferentes escalas, dando en todos los casos rendimientos similares y proporcionando a una escala de 6 mmol, prácticamente 2 g del aducto **88** (entrada 6 de la Tabla 10).

### 3. SÍNTESIS DE DIPÉPTIDOS

#### 3.1. Uso de aminoácidos con aminas primarias

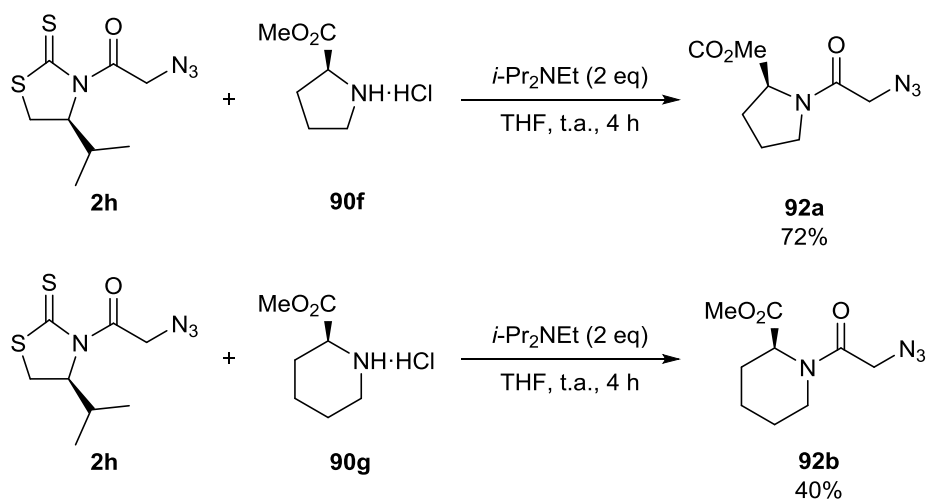
Como ya habíamos comprobado en el capítulo anterior, podíamos desplazar el auxiliar quiral y generar un dipéptido gracias a la capacidad que tiene el auxiliar quiral de actuar como un éster activo. Este resultado abría la puerta a la síntesis de dipéptidos a partir de los aductos de tipo aldólico obtenidos con nuestra metodología de níquel(II). Por ello, decidimos ensayar esta reacción con un conjunto de aminoésteres de metilo con aminas primarias **90** y así comprobar el alcance de la reacción. Los resultados obtenidos se resumen a continuación.



Como se observa en el Esquema anterior, el uso de las condiciones de reacción con el aminoéster **90a** para sintetizar **71** (Esquema 101), es decir el tratamiento del aducto **36** con 1.1 eq de hidrocloreto del aminoéster **90a** y 2 eq de *i*-Pr<sub>2</sub>NEt durante 4 h a temperatura ambiente, permitieron obtener todos los dipéptidos con excelentes rendimientos y sin detectar epimerización visible (r.d. 96:4). Únicamente se aprecia una ligera disminución del rendimiento cuando se emplean aminoésteres de metilo con un cierto impedimento estérico en la cadena lateral como el hidrocloreto del fenilalaninato de metilo, **90d**, y el hidrocloreto del valinato de metilo, **90e**, que conducen a los dipéptidos **91c** y **91d** respectivamente.

### 3.2. Uso de aminoácidos con aminas secundarias

A la vista de los excelentes resultados obtenidos con aminoésteres con aminas primarias, decidimos expandir el alcance del método utilizando aminoésteres con aminas secundarias. Sin embargo, siendo conscientes de su menor nucleofilia decidimos ensayar en primer lugar la reacción con la *N*-azidoacetiltiazolidintona **2h** que presenta menos impedimentos β estéricos y dos aminoésteres derivados de la L-prolina **90f** y del ácido piperídico **90g** (Esquema 121). De esta manera, podríamos comprobar si su menor capacidad nucleófila no impedía el desplazamiento del auxiliar quiral. Los resultados se muestran en el siguiente Esquema

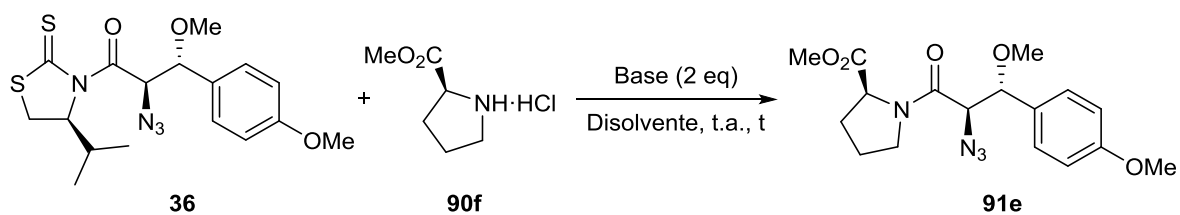


Esquema 121

El uso del hidrocloreuro del prolinato de metilo (**90f**) fue plenamente satisfactorio y dio una conversión completa aplicando las mismas condiciones que los aminoácidos estudiados previamente, aislándose la amida **92a** con un 72% de rendimiento. Es necesario advertir que la amida se obtuvo como una mezcla 4:1 de rotámeros. En cambio, el hidrocloreuro del éster metílico del ácido piperólico (**90g**) resultó mucho menos nucleófilo; en este caso, la conversión no fue completa y únicamente se pudo aislar un 40% de la amida **92b**, que también presentaba una relación rotamérica de 4:1, recuperándose un 42% de la *N*-azidoacetilimidamida, **2h**.

Una vez habíamos comprobado la viabilidad del acoplamiento con el éster metílico de la L-prolina, evaluamos la reacción del aducto **36** con el hidrocloreuro del aminoéster **90f** en las mismas condiciones de reacción ensayadas hasta el momento. El desplazamiento del auxiliar quiral resultó ser ahora mucho más problemático, y el dipéptido deseado se obtuvo con un rendimiento muy moderado (entrada 1 de la Tabla 11). Un aumento en el tiempo de reacción dio mejores rendimientos, pero tiempos de reacción excesivamente largos no produjeron mejoras significativas (entradas 2 y 3 de la Tabla 11). El uso de diferentes bases tampoco mejoró el rendimiento de la reacción (entradas 4 y 5 de la Tabla 11). Por lo que respecta al disolvente, el uso de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  permitió obtener rendimientos similares a los obtenidos con THF, mientras que el acetonitrilo reportaba peores resultados (entrada 6 y 7 de la Tabla 11).



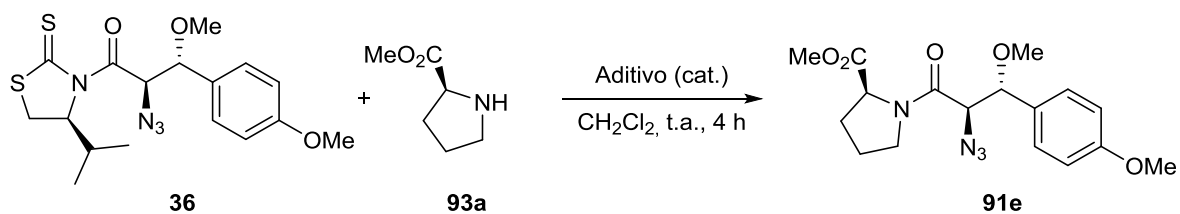


Entrada	Disolvente	Base	Tiempo (h)	<b>91e</b> (%) <sup>a</sup>
1	THF	<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NEt	4	33
2	THF	<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NEt	16	68
3	THF	<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NEt	64	65
4	THF	Et <sub>3</sub> N	16	40
5	THF	2,6-lutidina	16	32
6	CH <sub>3</sub> CN	<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NEt	16	30
7	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NEt	15	60

<sup>a</sup>Rendimiento obtenidos tras purificación cromatográfica en columna

Tabla 11

Por último, la utilización del aminoéster **93a** y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como disolvente dio los mejores rendimientos con un tiempo de reacción de 4 h, bien se utilizara 2.1 eq del aminoéster de metilo **93a** como 1.1 eq de **93a** y un 5 mol% de DMAP como catalizador (ver Tabla 12).

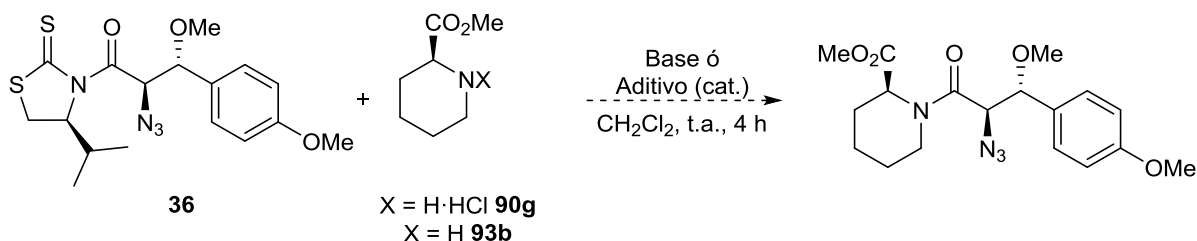


Entrada	Eq. <b>93a</b>	Aditivo	<b>91e</b> (%) <sup>a</sup>
1	2.1	-	72
2	1.1	DMAP (5 mol%)	69

<sup>a</sup>Rendimiento obtenidos tras purificación cromatográfica en columna

Tabla 12

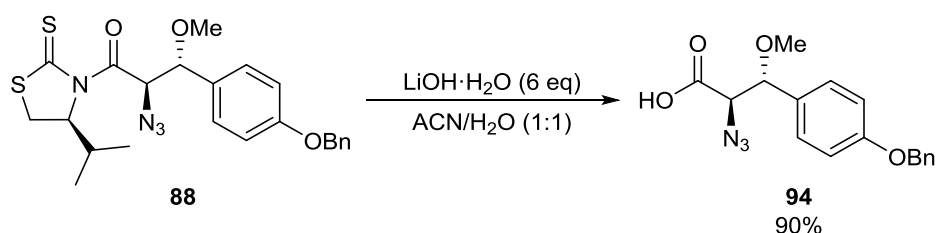
Lamentablemente, los intentos por obtener un dipéptido similar tanto con el hidrocloreuro del aminoéster derivado del ácido piperólico **90g** como el aminoéster **93b** fueron en vano ya que no se pudo obtener en ninguna de las reacciones llevadas a cabo (Esquema 122).



Esquema 122

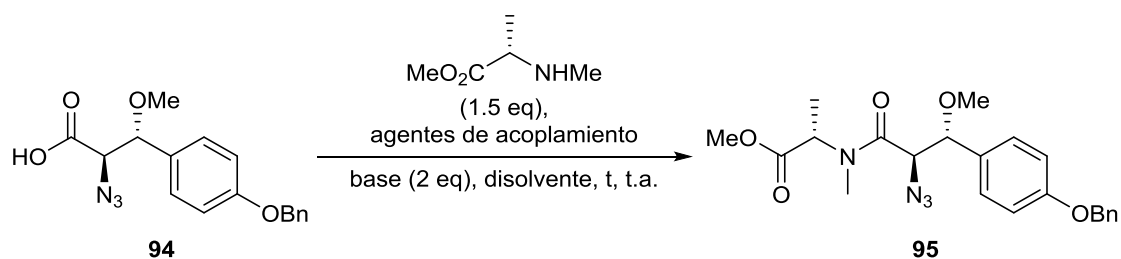
Viendo la dificultad de acoplar aminoácidos con aminas secundarias utilizando el auxiliar quiral como éster activo, decidimos intentar este paso con agentes de acoplamiento. Para ello, en un primer lugar debíamos eliminar el auxiliar quiral para obtener el correspondiente ácido carboxílico y luego ensayar la reacción con el aminoácido deseado en presencia de un agente de acoplamiento.

La eliminación del auxiliar quiral del aducto **88** permitió obtener el ácido carboxílico **94** con un excelente 90% de rendimiento tal y como era de esperar. Además, la reacción se podía llevar a cabo a escala multigramo obteniendo casi 1.5 g de α-azido-β-metoxiácido **94** (escala 5.0 mmol) de una manera muy sencilla (Esquema 123).



Esquema 123

Para el acoplamiento, se eligió un aminoácido *N*-metilado *N*-Me-Ala-OMe (**93c**) debido a su mayor sencillez que nos debería permitir analizar fácilmente la evolución de la reacción. Se aplicaron dos estrategias de acoplamiento diferentes, EDC/HOBt y HATU/HOAt, para ver como afectaban la posible epimerización del dipéptido. Los resultados obtenidos se resumen en la siguiente Tabla.



Entrada	Agentes de Acoplamiento	Base	Disolvente	Tiempo (h)	r.d. <sup>a</sup>	<b>95</b> (%) <sup>b</sup>
1	EDC·HCl/HOBt	-	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	20	45:55	65
2	EDC·HCl/HOBt	<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NEt	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	20	40:60	61
3	HATU/HOAt	<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NEt <sup>c</sup>	DMF	1	75:25	79
4	HATU/HOAt	<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NEt	DMF	1	75:25	85

<sup>a</sup>Establecido por análisis de RMN de <sup>1</sup>H del crudo de reacción.

<sup>b</sup>Rendimiento obtenidos tras purificación por cromatografía en columna

<sup>c</sup>Se utiliza 1 eq de base.

**Tabla 13**

Como puede observarse, el EDC y HOBt dio unos resultados por debajo de nuestras expectativas, tanto a nivel de rendimiento como de control diastereomérico (entrada 1 de la Tabla 13) demostrando una notable epimerización en el Cα del carbonilo de la amida. Incluso la adición de base para intentar acelerar la reacción fue negativa, obteniendo rendimientos y relaciones diastereoméricas ligeramente inferiores (entrada 2 de la Tabla 13). No fue hasta cambiar los agentes de acoplamiento por HATU y HOAt que el rendimiento mejoró hasta obtener un 80%, pero se detectó una mediocre relación diastereomérica de 75:25 (entradas 3 y 4 de la Tabla 13).

Comentar que al igual que había ocurrido al utilizar una amina disubstituida en el Capítulo 3, los espectros de RMN de <sup>1</sup>H del producto denotaban la presencia de rotámeros. En este caso nos encontrábamos ante cuatro grupos de señales diferentes ya que se obtuvieron dos diastereómeros y cada uno de ellos tenía su forma rotamérica. Para confirmar este hecho y descubrir las parejas de rotámeros, volvimos a realizar un espectro NOESY 1D con irradiaciones selectivas.

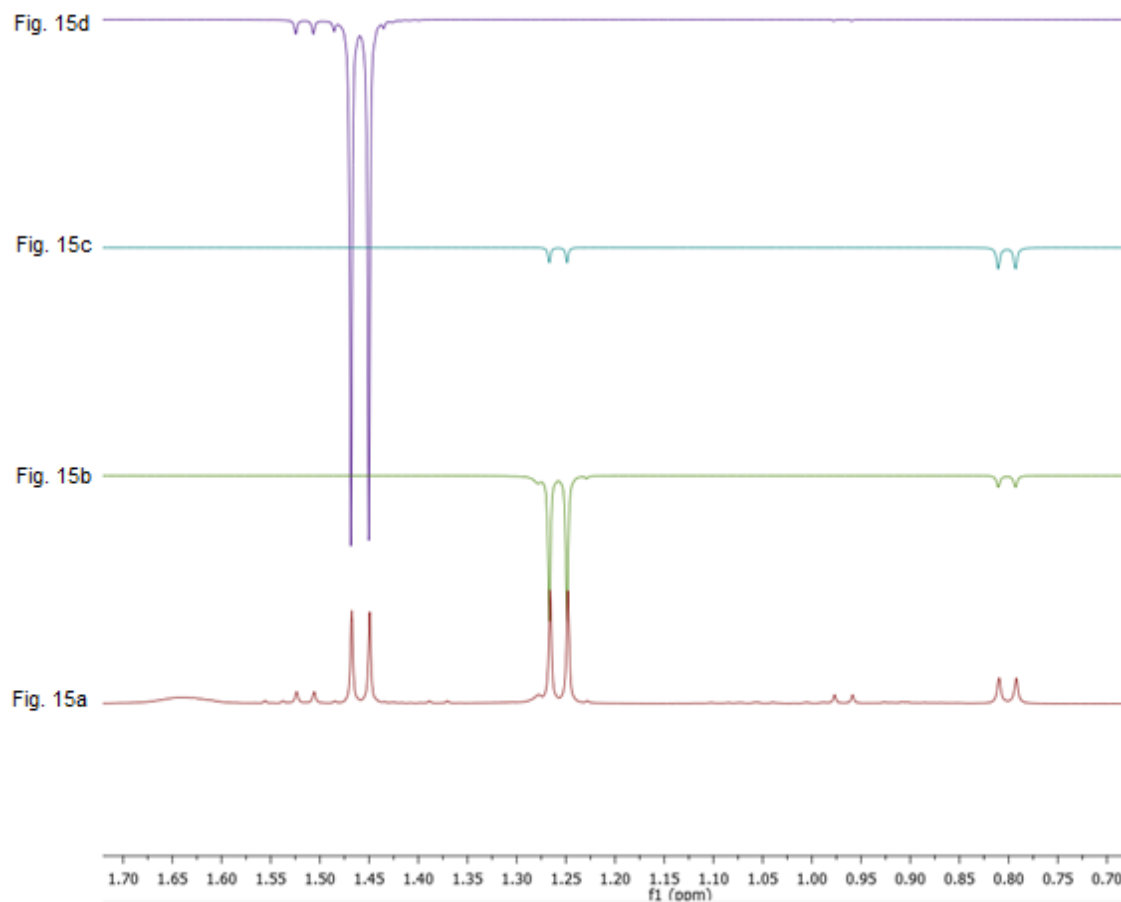
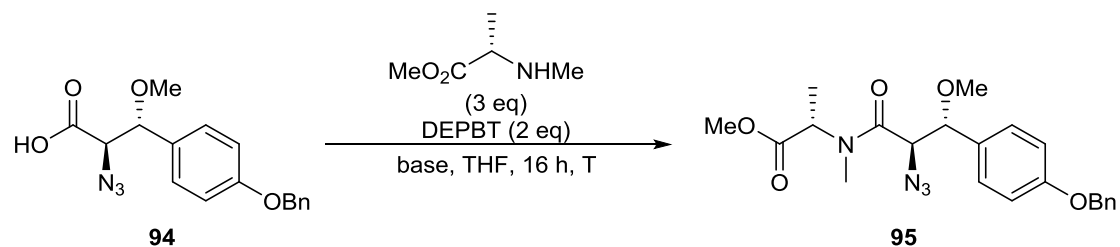


Figura 15

En la línea inferior roja (Figura 15a), se muestran los protones correspondientes al metilo de la cadena lateral de la alanina. La irradiación de la señal a 1.25 ppm (espectro de color verde, Figura 15b) revela que la señal a 0.80 ppm corresponde al rotámero de ese diastereómero al invertirse también la señal. Al irradiar la señal a 0.80 ppm (espectro de color azul, Figura 15c) podemos ver la correspondencia y como se ve afectada en ese caso la señal a 1.25 ppm, confirmado la rotamería en este diastereómero. Por último, al irradiar la señal a 1.45 ppm (espectro de color morado, Figura 15d), la señal a 1.50 ppm contigua también se invierte constatando que corresponde al otro rotámero de este diastereómero. De esta manera, los rotámeros y los diastereómeros pudieron ser asignados sin ninguna ambigüedad.

Los resultados obtenidos con agentes de acoplamiento convencionales no eran, pues, los esperados. Por ello, se buscaron otros agentes de acoplamiento que minimizaran la epimerización observada. Uno de los agentes que suele utilizarse cuando se dan este tipo de problemas y que ya se comentó en la Introducción de este Capítulo, es el DEPBT.<sup>162</sup> La aplicación de este agente de acoplamiento permite

reducir la epimerización en una gran cantidad de casos descritos en la literatura,<sup>162</sup> lo que sugería que podía ser de gran ayuda ante nuestro problema. Los resultados obtenidos se describen a continuación.



Entrada	Base	Temperatura (°C)	r.d.	95 (%) <sup>a</sup>
1	i-Pr <sub>2</sub> NEt (2 eq)	t.a.	88:12 <sup>b</sup>	75
2	2,6-lutidina (2 eq)	t.a.	90:10 <sup>b</sup>	74
3	-	t.a.	90:10 <sup>b</sup>	74
4	2,6-lutidina (2 eq)	t.a.	87:13 <sup>c</sup>	79
5	2,6-lutidina (2 eq)	0	89:11 <sup>c</sup>	49
6	2,6-lutidina (2 eq)	-20	93:7 <sup>c</sup>	33

<sup>a</sup> Rendimiento obtenidos por purificación con cromatografía en columna

<sup>b</sup> Establecido por análisis de RMN de <sup>1</sup>H del crudo de reacción.

<sup>c</sup> Establecido por análisis de HPLC del crudo de reacción.

Tabla 14

Su aplicación proporcionó unos rendimientos similares a los obtenidos con HATU/HOAt pero se obtenía una relación diastereomérica superior del 88:12, mucho mejor que las obtenidas anteriormente (entrada 1 de Tabla 14). Dado que en alguna ocasión se ha descrito que otras bases, como la 2,6-lutidina, podía ayudar a evitar aún más los problemas de epimerización,<sup>163</sup> se decidió hacer este ligero cambio a la metodología obteniendo resultados ligeramente superiores al alcanzar una diastereoselectividad del 90:10 (entrada 2 de la Tabla 14). Intentando evitar al máximo la introducción de productos que pudieran favorecer la racemización, llevamos a cabo una prueba sin adición de base, pero los resultados seguían siendo los mismos (entrada 3 de la Tabla 14). Finalmente, los intentos de llevar a cabo la reacción a menor temperatura para evitar la epimerización permitieron obtener, a cambio de perder rendimiento, pequeños incrementos en el control estereoquímico de la reacción (comparar entradas 4-6 de la Tabla 14).

Así pues, desgraciadamente, los esfuerzos empleados en obtener dipéptidos con aminoácidos de aminas secundarias no alcanzaron los objetivos deseados, puesto que aún obteniendo unos rendimientos buenos, la epimerización del C $\alpha$  no permitía obtener el producto deseado con niveles de epimerización suficientemente bajos.

#### 4. SÍNTESIS DE UN ANÁLOGO DE LA VANCOMICINA

Aprovechando los buenos resultados que habíamos obtenido en la síntesis de dipéptidos con aminoácidos primarios, decidimos embarcarnos en la síntesis de un fragmento similar al del hemisferio este de la vancomicina.<sup>151</sup> Este análogo consistiría en un tripéptido que contuviera en su parte central el aminoácido  $\beta$ -hidroxitirosina.

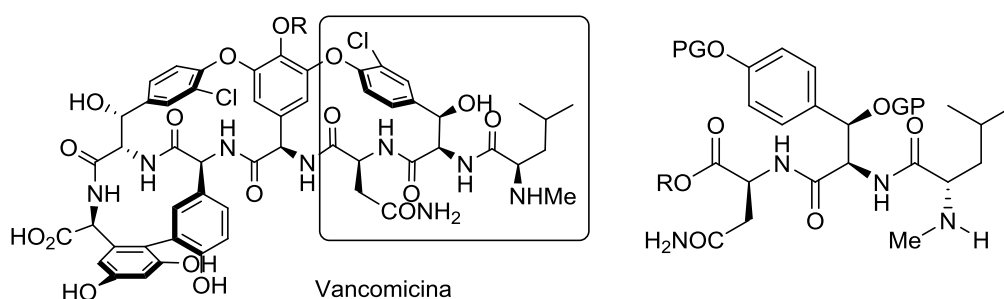
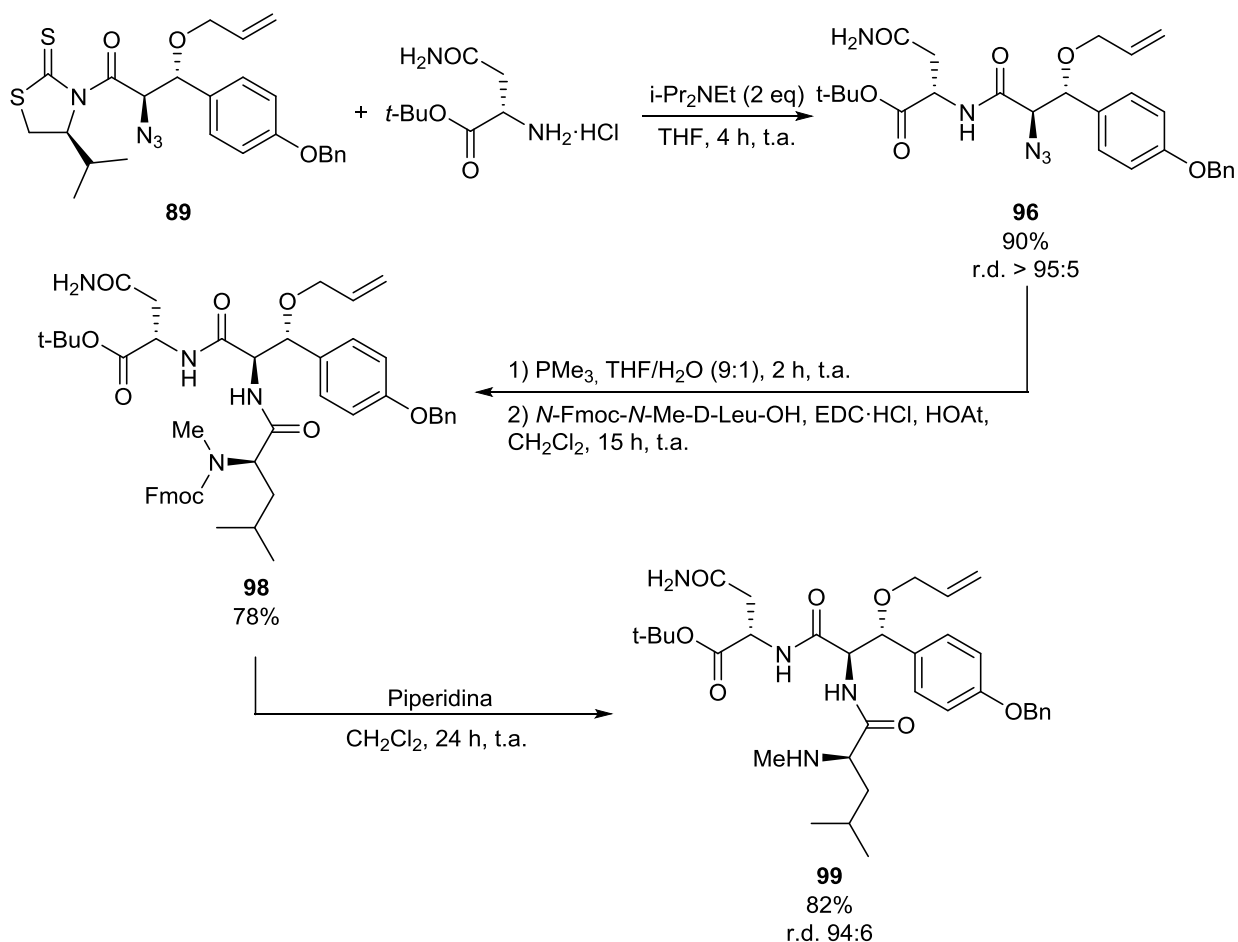


Figura 16

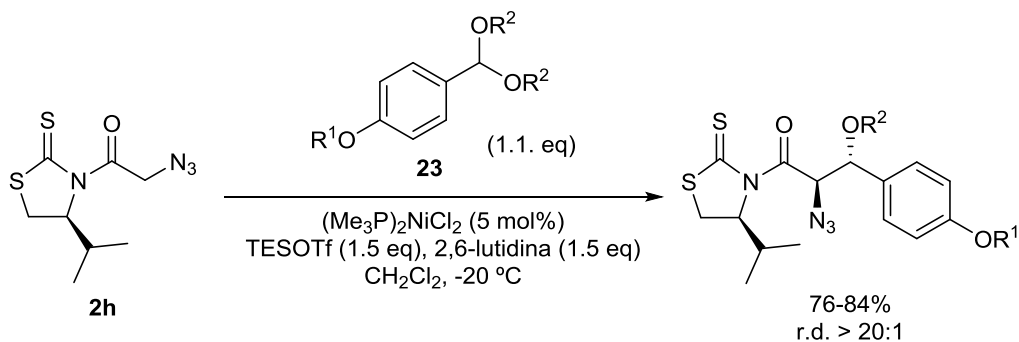
Según se resume en el Esquema 124, el tratamiento del aducto **89**, sintetizado mediante la reacción de la *N*-azidoacetiltiazolidintiona **2h** con el acetal dialílico del 4-benziloxibenzaldehído (**20j**) catalizada con níquel(II) (Tabla 10), con el hidrocloreto del L-asparaginato de *tert*-butilo en las condiciones optimizadas previamente permitió aislar el dipéptido **96** con un excelente rendimiento (90%) y diastereoselectividad (r.d. > 95:5). A continuación, la reducción del grupo azida del dipéptido **96** con PMe<sub>3</sub> en THF/H<sub>2</sub>O condujo a la correspondiente amina que se hizo reaccionar con *N*-Fmoc-*N*-metil-D-leucina usando HOAt y EDC·HCl como agentes de acoplamiento. De esta manera se obtuvo el tripéptido **98** con un rendimiento del 78%. Por último, la desprotección del grupo Fmoc con piperidina en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> permitió aislar el tripéptido **99** con un rendimiento del 82% y una diastereoselectividad de 94:6. Por lo tanto, el tripéptido deseado se había preparado en tan solo cinco etapas a partir de la *N*-azidoacetiltiazolidintiona quiral, **2h**, con un 44% de rendimiento global (Esquema 124).



Esquema 124

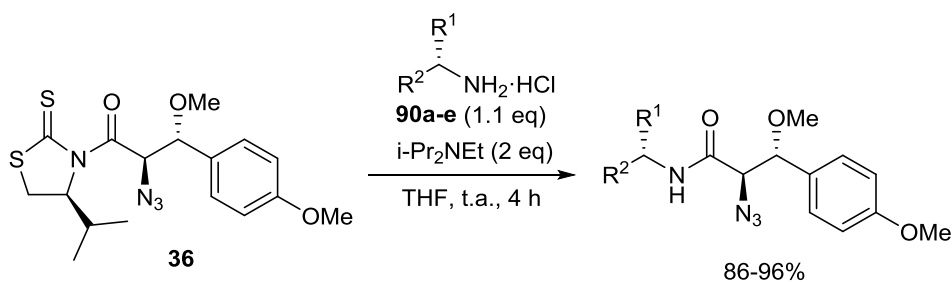
## 5. RESUMEN Y CONCLUSIONES

Se han preparado derivados de la β-alcoxi tirosina mediante la metodología de níquel(II) desarrollada en el Capítulo 3, obteniendo excelentes resultados tanto en términos de rendimiento como de control estereoquímico. Además, se ha podido constatar la posibilidad de realizar la reacción a escala multigramo.



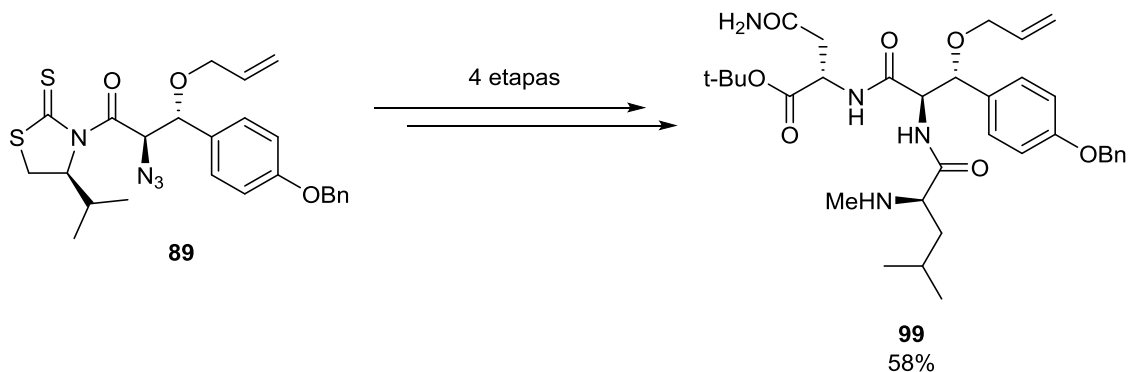
Esquema 125

A su vez, el auxiliar quiral puede desplazarse de una manera sencilla y en condiciones de reacción suaves para poder acoplar un aminoácido y obtener un dipéptido. En el caso de emplear aminoácidos con una amina primaria la reacción tiene lugar con elevados rendimientos y sin epimerización. En cambio, la utilización de aminoácidos con una amina secundaria es mucho más problemática y solo se ha podido completar satisfactoriamente con la L-prolina.



Esquema 126

Por último, la formación estereoselectiva de un enlace carbono-carbono por reacción de **2h** con el acetal dialílico derivado del 4-benzilbenzaldehído (**20i**) seguida del desplazamiento de la tiazolidintona quiral, ha permitido obtener un análogo correspondiente al fragmento del hemisferio este de la vancomicina, demostrando su eficacia en la síntesis de tripéptidos que contienen β-alcoxitirosinas.



Esquema 127





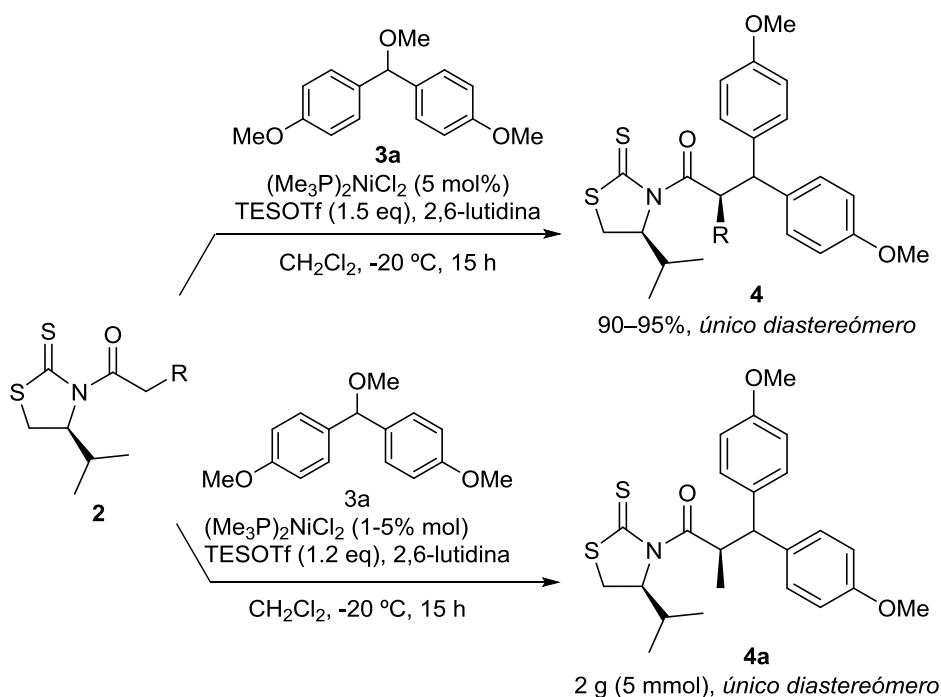
## **RESUMEN Y CONCLUSIONES**

---



En la presente tesis doctoral se ha desarrollado y expandido la metodología estereoselectiva, catalítica y de tipo directa en la cual enolatos de níquel(II) de *N*-aciltiazolidintionas quirales reaccionan con un amplio grupo de electrófilos para generar estructuras de alto interés sintético.

En el Capítulo 1, la mencionada metodología de níquel(II) se aplicó, en un primer lugar, a electrófilos que generaban un único estereocentro, como son los diarilmetil éteres. Los resultados fueron excelentes ya que aún utilizando un gran número de cadenas en las *N*-aciltioimidias quirales, con grupos muy voluminosos e incluso heteroátomos, se obtenían elevados rendimientos, 90-95%, y un único diastereómero. A su vez, se comprobó la posibilidad de utilizar cantidades inferiores de catalizador, hasta un 1 mol% de catalizador, y la opción de realizar el método desarrollado a escala multigramo sin afectar al rendimiento ni al control estereoquímico.

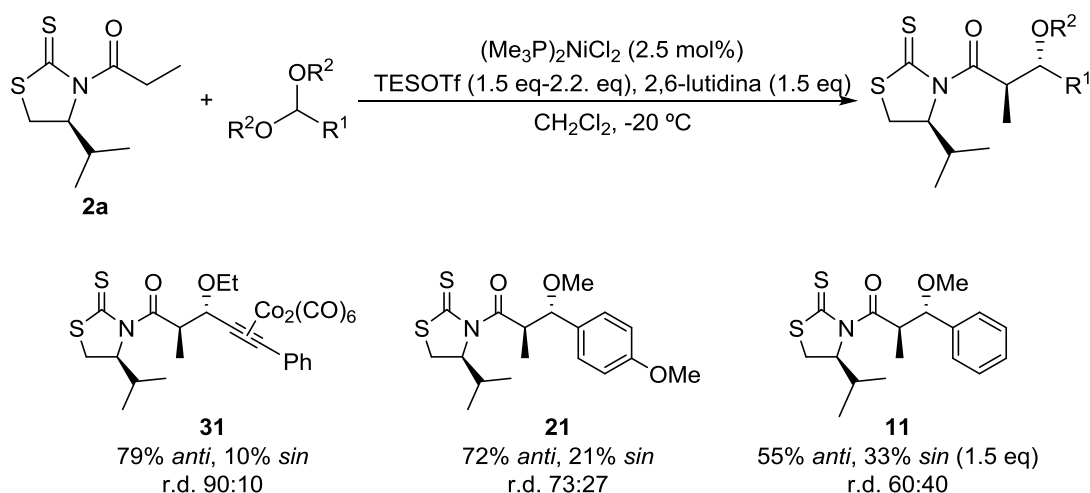


Esquema 128

También se ha intentado ampliar el tipo de electrófilos que pueden reaccionar con nuestro método. Los resultados obtenidos han sido moderados, pero se ha comprobado la viabilidad de cationes alílicos aunque se necesita seguir estudiando el control estereoquímico del segundo estereocentro.

La gran mayoría de los resultados obtenidos en este Capítulo se han publicado en el siguiente artículo: "*Stereoselective Alkylation of (S)-N-Acyl-4-isopropyl-1,3-thiazolidine-2-thiones Catalyzed by (Me<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>NiCl<sub>2</sub>*", Fernández-Valparís, J.; Romo, J. M.; Romea, P.; Urpí, F.; Kowalski, H.; Font-Bardía, M. *Org. Lett.*, **2015**, *17*, 3540.

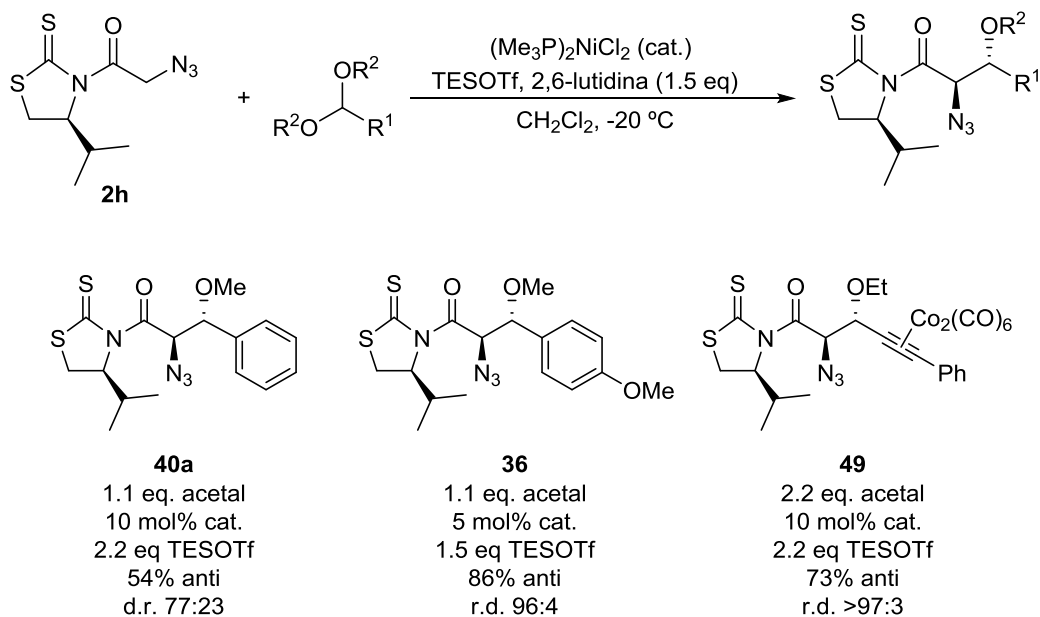
En el Capítulo 2, el sistema catalítico se aplicó a diferentes acetales, generando de esta manera dos nuevos estereocentros en el transcurso de la reacción. Se ha conseguido aplicar esta metodología a un gran abanico de acetales yendo desde acetales dimetílicos, dialílicos o dibencílicos de aldehídos aromáticos a acetales dietílicos de aldehídos propargílicos cobaltados. Los diastereómeros *anti*, el mayoritario en este proceso, se obtienen con rendimientos entre moderados y buenos. El control estereoquímico viene determinado por las propiedades electrónicas del acetal, siendo las más influyentes la facilidad de activación para generar el catión oxocarbenio y la estabilidad del carbocatión generado, obteniendo valores que varían entre 60:40 y 90:10. Por último, se estudió el efecto de los equivalentes de TESOTf en la reacción demostrando que permiten aumentar la conversión y el rendimiento de la reacción cuando empleamos acetales poco activados sin repercutir en la diastereoselectividad del método.



Esquema 129

En el Capítulo 3, se estudió, en un primer lugar, el uso de diferentes tiazolidintionas quirales que contenían un grupo amino protegido o precursor de amina en la posición C $\alpha$  para la generación de estructuras  $\alpha$ -amino- $\beta$ -metoxicarboxílicas, siendo la *N*-azidoacetiltiazolidintiona la que generaba mejores resultados. El uso de acetales aromáticos y propargílicos cobaltados permitió obtener rendimientos de

buenos a excelentes del diastereómero *anti*, que volvía a ser el mayoritario en la metodología desarrollada. Sin embargo, en términos de diastereoselectividad, los valores obtenidos eran muy superiores a los obtenidos en el Capítulo 2, consiguiendo controlar completamente la generación de los dos estereocentros al emplear acetales propargílicos cobaltados. Como ya se había visto en el Capítulo 2, la utilización de acetales poco activados necesitaba aumentar los equivalentes de ácido de Lewis respecto a los acetales activados.



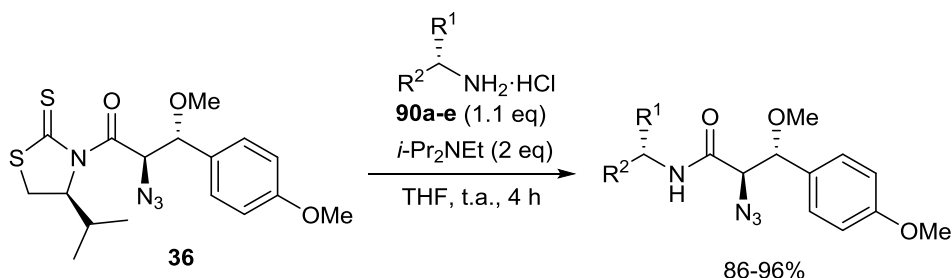
Esquema 130

Por otro lado, la eliminación del auxiliar quiral se pudo llevar a cabo en condiciones muy suaves con excelentes rendimientos y baja (o nula) epimerización. A su vez, las estructuras propargílicas también pudieron ser transformadas previa descobaltación para la generación de alcanos, alquenos y biciclos de gran interés sintético.

Todos estos resultados fueron publicados en el siguiente artículo: "Stereoselective and Catalytic Synthesis of *anti*- $\beta$ -alkoxy- $\alpha$ -azido Carboxylic Derivatives", Fernández-Valparís, J.; Romea, P.; Urpí, F.; Font-Bardía, M. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 6400.

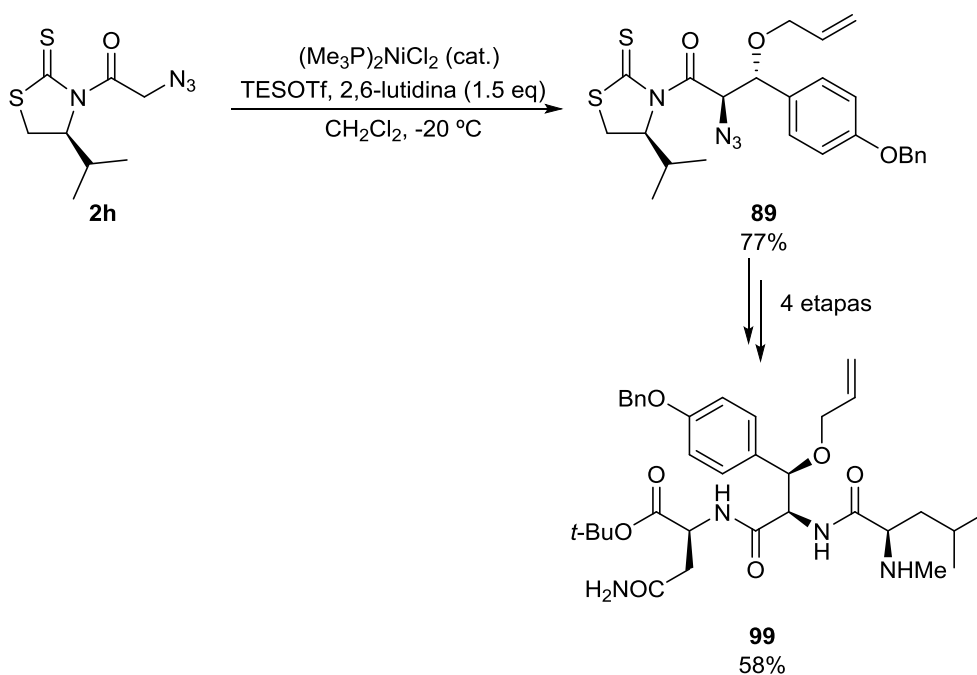
Para finalizar, en el Capítulo 4, se sintetizaron estructuras de tipo *anti*  $\beta$ -hidroxitirosina, las cuales se encuentran en una gran variedad de productos naturales. Tomando como ejemplo el desplazamiento del auxiliar con un aminoácido llevado a cabo en el capítulo anterior, pudimos sintetizar una batería de dipéptidos en

condiciones suaves de reacción y sin el uso de agentes de acoplamiento. La generación de estos dipéptidos se llevaba a cabo con excelentes rendimientos cuando utilizábamos aminoácidos que tenían una amina primaria. Sin embargo, el uso de aminoácidos con aminas secundarias es más problemático.



Esquema 131

Por otro lado, se sintetizó un análogo de un fragmento del hemisferio este de la vancomicina utilizando la metodología de níquel(II) y el posterior acoplamiento de aminoácidos en tan sólo 5 etapas con un rendimiento global del 44%.



Esquema 132

Los resultados obtenidos en este Capítulo se publicaron en el reciente artículo: "Stereoselective Synthesis of Protected Peptides Containing an anti  $\beta$ -Hydroxy Tyrosine", Fernández-Valparís, J.; Romea, P.; Urpí, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 2745.

## **EXPERIMENTAL SECTION**

---





-Unless otherwise noted, reactions were conducted in oven-dried glassware under inert atmosphere of N<sub>2</sub> with anhydrous solvents. The solvents and reagents were dried and purified when necessary according to standard procedures.<sup>164</sup> Commercially available reagents were used as received.

-Analytical thin-layer chromatography (TLC) was carried out on Merck silica gel 60 F254 plates and analyzed by UV (254 nm) and stained with *p*-anisaldehyde and phosphomolybdic acid.

-Column chromatography was carried out under low pressure (*flash*) conditions and performed on SDS silica gel 60 (35–70 μm). Eluents are indicated in brackets in each case. R<sub>f</sub> values are approximate.

-HPLC analyses were conducted on a Shimadzu LC-20 HPLC system, using a C4 reverse phase column at a flow rate of 1 mL min<sup>-1</sup> and detected at 220 nm.

-Melting points (mp) were determined with a Stuart SMP10 apparatus and are uncorrected.

-Specific rotations ([α]<sub>D</sub>) were determined at 20 °C on a Perkin-Elmer 241 MC polarimeter equipped with a sodium lamp (λ 589 nm, D-line).

-IR spectra (Attenuated Total Reflectance, ATR) were recorded on a Nicolet 6700FT-IR Thermo Scientific spectrometer and only the more representative frequencies (ν) are reported in cm<sup>-1</sup>.

-<sup>1</sup>H NMR (400 MHz) and <sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz) spectra were recorded at r.t. on a Varian Mercury 400 or a Bruker 400. Chemical shifts (δ) are quoted in ppm and referenced to internal TMS (δ = 0.00 ppm for <sup>1</sup>H NMR) and CDCl<sub>3</sub> (δ = 77.0 ppm for <sup>13</sup>C NMR) or CD<sub>3</sub>OD (δ = 3.34 for <sup>1</sup>H NMR or δ = 49.9 for <sup>13</sup>C NMR). Data are reported as follows: chemical shift (multiplicity, coupling constant(s), number of protons); multiplicity is reported as follows: s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, multiplet (and their corresponding combinations); coupling constants (*J*) are quoted in Hz. Where necessary, 2D techniques (NOESY, COSY, HSQC) were also used to assist on structure elucidation.

-High resolution mass spectra (HRMS) were obtained with an Agilent 1100 spectrometer by the Unitat d'Espectrometria de Masses, Universitat de Barcelona.



---

**1. STEREOSELECTIVE ALKYLATION REACTIONS OF  
CHIRAL *N*-ACYL THIAZOLIDINETHIONES CATALYZED BY  
NICKEL(II)**



<b>1.1 STARTING MATERIALS .....</b>	<b>157</b>
1.1.1. (S)-2-Amino-3-methyl-1-butanol .....	157
1.1.2. (S)-4-Isopropyl-1,3-thiazolidine-2-thione ( <b>1</b> ) .....	157
1.1.3. General procedure for the synthesis of (S)-N-acyl-4-isopropyl-1,3-thiazolidine-2-thiones.....	158
1.1.3.1 (S)-4-Isopropyl-N-propanoyl-1,3-thiazolidine-2-thione ( <b>2a</b> ).....	158
1.1.3.2. (S)-N-Butanoyl-4-isopropyl-1,3-thiazolidine-2-thione ( <b>2b</b> ).....	159
1.1.3.3. (S)-4-Isopropyl-N-(3-phenylpropanoyl)-1,3-thiazolidine-2-thione ( <b>2c</b> ).....	159
1.1.3.4. (S)-4-Isopropyl-N-(3-methylbutanoyl)-1,3-thiazolidine-2-thione ( <b>2d</b> ).....	160
1.1.3.5. 5-Hexenoyl chloride .....	161
1.1.3.6. (S)-N-(5-Hexenoyl)-4-isopropyl-1,3-thiazolidine-2-thione ( <b>2e</b> ) .....	161
1.1.3.7. (S)-4-Isopropyl-N-[5-methoxy-5-oxopentanoyl]-1,3-thiazolidine-2-thione ( <b>2f</b> ).....	162
1.1.3.8. (S)-N-(2-Amino-(N,N-phtaloyl)acetyl)-4-isopropyl-1,3-thiazolidine-2-thione ( <b>2g</b> ) .....	162
1.1.3.9. 2-Azidoacetic acid ( <b>38</b> ) .....	163
1.1.3.10. 2-Azidoacetyl chloride ( <b>39</b> ).....	163
1.1.3.11. (S)-N-(Azidoacetyl)-4-isopropyl-1,3-thiazolidine-2-thione ( <b>2h</b> ) .....	164
1.1.3.12. (S)-N-(2-Benzyloxyacetyl)-4-isopropyl-1,3-thiazolidine-2-thione ( <b>2i</b> ).....	164
1.1.3.13. (S)-4-Isopropyl-N-(2-pivaloyloxyacetyl)-1,3-thiazolidine-2-thione ( <b>2j</b> ) .....	165
1.1.4. Synthesis of electrophiles .....	166
1.1.4.1. 4,4'-Dimethoxybenzhydryl methyl ether ( <b>3</b> ).....	166
1.1.4.2. 4,4'-Dimethoxybenzhydryl acetate .....	166
1.1.4.3. 4,4'-Dimethoxybenzhydryl benzoate .....	167
1.1.4.4. Hexacarbonyl $\mu$ -[ $\eta^4$ -(3-methoxy-1-propyne)dicobalt ( <b>5</b> ) .....	167
1.1.4.5. 1-Methoxy-3-phenyl-2-propyne .....	167
1.1.4.6. Hexacarbonyl $\mu$ -[ $\eta^4$ -(1-methoxy-3-phenyl-2-propyne)dicobalt ( <b>6</b> ) .....	168
1.1.4.7. $\alpha$ -Methylferrocene methyl ether ( <b>8</b> ).....	168
1.1.4.8. (E)-1-Methoxy-1,3-diphenyl-2-propene ( <b>9</b> ).....	169
<b>1.2. OPTIMIZATION AND SCALE-UP OF THE REACTION .....</b>	<b>169</b>
1.2.1. General Procedure.....	169
1.2.2. Alkylation with 4,4'-dimethoxybenzhydryl derivatives .....	170
1.2.3. Effect of the catalyst.....	171
1.2.4. Multigram scale process .....	172
<b>1.3. SCOPE OF THE REACTION.....</b>	<b>172</b>
1.3.1. From (S)-N-Butanoyl-4-isopropyl-1,3-thiazolidine-2-thione ( <b>2b</b> ).....	172
1.3.2. From (S)-4-isopropyl-N-(3-phenylpropanoyl)-1,3-thiazolidine-2-thione ( <b>2c</b> ).....	174
1.3.3. From (S)-4-isopropyl-N-(3-methylbutanoyl)-1,3-thiazolidine-2-thione ( <b>2d</b> ).....	174
1.3.4. From (S)-N-(5-hexenoyl)-4-isopropyl-1,3-thiazolidine-2-thione ( <b>2e</b> ).....	175
1.3.5. From (S)-4-isopropyl-N-[5-methoxy-5-oxopentanoyl]-1,3-thiazolidine-2-thione ( <b>2f</b> ) .....	176

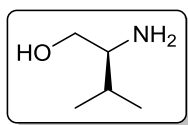
1.3.6. From (S)-4-isopropyl- <i>N</i> -( <i>N,N</i> -phthaloyl-2-aminoacetyl)-1,3-thiazolidine-2-thione ( <b>2g</b> )	177
1.3.7. From (S)- <i>N</i> -(2-azidoacetyl)-4-isopropyl-1,3-thiazolidine-2-thione ( <b>2h</b> )	177
1.3.8. From (S)- <i>N</i> -(2-benzyloxyacetyl)-4-isopropyl-1,3-thiazolidine-2-thione ( <b>2i</b> )	178
1.3.9. From (S)-4-isopropyl- <i>N</i> -(2-pivaloyloxyacetyl)-1,3-thiazolidine-2-thione ( <b>2j</b> )	179
<b>1.4. OTHER ELECTROPHILES</b>	<b>179</b>
1.4.1. 3-Methoxyprop-1-yne	179
1.4.2. Hexacarbonyl $\mu$ -[ $\eta^4$ -(3-methoxyprop-1-yne)dicobalt ( <b>5</b> )	180
1.4.3. Hexacarbonyl $\mu$ -[ $\eta^4$ -((3-methoxyprop-1-ynyl)benzene)dicobalt ( <b>6</b> )	180
1.4.4. $\alpha$ -Methylferrocene methyl ether ( <b>8</b> )	181
1.4.5. ( <i>E</i> )-1,3-Diphenylallyl methyl ether ( <b>9</b> )	181

## 1.1 STARTING MATERIALS

### 1.1.1. (S)-2-Amino-3-methyl-1-butanol

A 500 mL single-necked round-bottomed flask equipped with a magnetic stir bar was charged with L-valine (10.0 g, 85 mmol) and NaBH<sub>4</sub> (7.7 g, 204 mmol). It was flushed with N<sub>2</sub> and then it was charged with THF (200 mL). A dropping funnel with pressure equalizing tube was with a solution of iodine (21.6 g, 92 mmol) in THF (100 mL) was adapted to the flask. The solution was added dropwise at 0 °C. When the addition was finished, the dropping funnel was substituted by a Graham condenser and the reaction mixture was stirred and heated at reflux overnight.

After cooling, MeOH was added until H<sub>2</sub> emission was not observed. The volatiles were removed with a rotatory evaporator and a solution of 20% KOH (165 mL, 33 g) was added. The resulting solution was stirred at room temperature for 4 h and it was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 150 mL). The combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub> and then filtered. Concentration of the filtrate with a rotatory evaporator afforded 7.99 g (75 mmol, 91% yield) of (S)-2-amino-3-methyl-1-butanol, which was used in the next step without further purification.



Colourless oil. IR (ATR)  $\nu$  3362, 3289, 2936, 1593, 1468, 1388 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  3.64 (1H, dd,  $J$  = 10.4, 4.1 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>OH), 3.28 (1H, dd,  $J$  = 10.4, 8.9 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>OH), 2.55 (1H, ddd,  $J$  = 8.8, 6.4, 4.0 Hz, CHNH<sub>2</sub>), 1.71 (3H, br, OH, NH<sub>2</sub>), 1.56 (1H, dsept,  $J$  = 13.5, 6.8 Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.93 (3H, d,  $J$  = 6.8 Hz, CH<sub>3</sub>) 0.92 (3H, d,  $J$  = 6.8 Hz, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 Hz)  $\delta$  64.6, 58.5, 31.1, 19.4, 18.4.

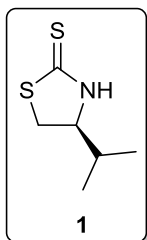
### 1.1.2. (S)-4-Isopropyl-1,3-thiazolidine-2-thione (1)

Carbon disulfide (12.5 mL, 207 mmol) was added to a solution of (S)-2-amino-3-methyl-1-butanol (7.99 g, 75 mmol) in absolute EtOH (30 mL) under N<sub>2</sub>. To the yellow mixture, a solution of 2.25 M KOH (12.1 g, 216 mmol) in (50:50) EtOH/H<sub>2</sub>O (100 mL) was then added dropwise with a dropping funnel with pressure equalizing tube at room temperature over 20 min, turning to a red solution. Then, the reaction mixture was stirred and heated at reflux for 72 h.

After cooling, the volatiles were removed and the resulting liquid was acidified with 0.5 M HCl (440 mL), which triggered the formation of a yellow solid. The suspension was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 100 mL), and the combined organic



extracts were dried over  $\text{MgSO}_4$  and filtered. The solvent was removed in vacuum and the resulting yellow oil was purified by column chromatography ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) to afford 9.43 g (58.5 mmol, 78% yield) of (*S*)-4-isopropyl-1,3-thiazolidine-2-thione (**1**).



Yellow solid. **mp** = 66–68 °C [lit.<sup>88</sup> **mp** = 68–69 °C]. **R<sub>f</sub>** = 0.30 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). **[ $\alpha$ ]<sub>D</sub>** = –34.9 (*c* 1.14,  $\text{CHCl}_3$ ) [lit.<sup>88</sup> **[ $\alpha$ ]<sub>D</sub>** = –34.8 (*c* 1.10,  $\text{CHCl}_3$ )]. **IR** (ATR):  $\nu$  3190, 2965, 1500, 1410, 1385, 1030  $\text{cm}^{-1}$ . **<sup>1</sup>H NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7.99 (1H, s bs, NH), 4.06 (1H, td, *J* = 8.3, 6.7 Hz, NCH), 3.51 (1H, dd, *J* = 11.1, 8.3 Hz, SCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 3.33 (1H, dd, *J* = 11.1, 2.1 Hz, SCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 1.91–2.06 (1H, m, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.04 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.01 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz)  $\delta$  201.2, 70.1, 36.0, 32.1, 18.9, 18.3. **HRMS** (+ESI): *m/z* calcd for  $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NS}_2$  [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup>: 162.0406, found: 162.0402.

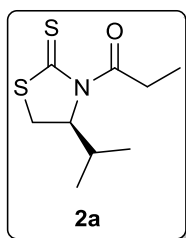
### **1.1.3. General procedure for the synthesis of (*S*)-*N*-acyl-4-isopropyl-1,3-thiazolidine-2-thiones**

A 1.6 M solution of *n*-BuLi in hexanes (1.8 mL, 1.1 mmol) was added dropwise to **1** (1 mmol) in THF (10 mL) at –78 °C under  $\text{N}_2$ . The reaction mixture was stirred for 15 min and the corresponding acyl chloride (1.3 eq) was carefully added. The resulting clear solution was stirred for 5 min at –78 °C and the solution was allowed to warm to room temperature and stirred for 1.5 h.

The reaction mixture was cooled with an ice bath and quenched with a saturated solution of  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (2.4 mL) and water (5 mL). This mixture was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 × 20 mL), the combined organic extracts were dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated. The resultant oil was purified through column chromatography to afford the corresponding (*S*)-*N*-acyl-4-isopropyl-1,3-thiazolidine-2-thione.

#### **1.1.3.1 (*S*)-4-Isopropyl-*N*-propanoyl-1,3-thiazolidine-2-thione (**2a**)**

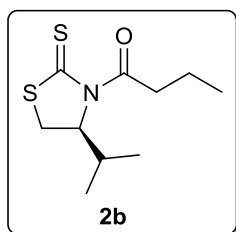
The reaction was carried out according to the General Procedure described in Section 1.1.3. from the thiazolidinethione **1** (1.61 g, 10.0 mmol) and propanoyl chloride (1.15 mL, 13.0 mmol). Purification of the residue by column chromatography ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Hexanes 50:50) afforded 1.93 g (8.9 mmol, 89% yield) of (*S*)-4-isopropyl-*N*-propanoyl-1,3-thiazolidine-2-thione (**2a**).



Yellow oil.  $R_f = 0.45$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hexanes } 50:50$ ).  $[\alpha]_D = +434.5$  ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ ) [lit.<sup>88</sup>  $[\alpha]_D = +420.8$  ( $c$  1.01,  $\text{CHCl}_3$ )]. **IR** (ATR):  $\nu$  2962, 2874, 1692, 1460, 1345, 1257, 1240  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  5.17 (1H, ddd,  $J = 8.0, 6.1, 1.2$  Hz,  $\text{NCH}$ ), 3.51 (1H, dd,  $J = 11.5, 8.0$  Hz,  $\text{SCH}_a\text{H}_b$ ), 3.36 (1H, dq,  $J = 18.0, 7.2$  Hz,  $\text{COCH}_a\text{H}_b$ ), 3.16 (1H, dq,  $J = 18.0, 7.2$  Hz,  $\text{COCH}_a\text{H}_b$ ), 3.02 (1H, dd,  $J = 11.5, 1.2$  Hz,  $\text{SCH}_a\text{H}_b$ ), 2.43–2.30 (1H, m,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.17 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{COCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.06 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz,  $\text{CHCH}_3$ ), 0.97 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz,  $\text{CHCH}_3$ ).  **$^{13}\text{C NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz)  $\delta$  202.6, 174.8, 71.6, 32.0, 30.7, 30.3, 19.0, 17.6, 8.9. **HRMS** (+ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NNaOS}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 240.0487, found: 240.0486.

### 1.1.3.2. (S)-N-Butanoyl-4-isopropyl-1,3-thiazolidine-2-thione (**2b**)

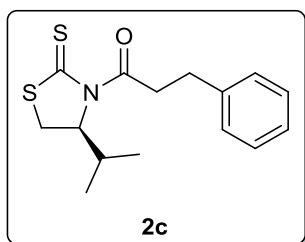
The reaction was carried out according to the General Procedure described in section 1.1.3. from **1** (484 mg, 3.0 mmol) and butanoyl chloride (405  $\mu\text{L}$ , 3.9 mmol). Purification of the crude by column chromatography (Hexanes/EtOAc 90:10) afforded 512 mg (2.2 mmol, 74% yield) of (S)-N-butanoyl-4-isopropyl-1,3-thiazolidine-2-thione (**2b**).



Yellow oil.  $R_f = 0.30$  (Hexanes/EtOAc 90:10).  $[\alpha]_D = +407.0$  ( $c$  1.10,  $\text{CHCl}_3$ ). **IR** (ATR):  $\nu$  2957, 2927, 2867, 1690, 1460, 1360, 1300, 1252  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  5.17 (1H, ddd,  $J = 8.0, 6.1, 1.3$  Hz,  $\text{NCH}$ ), 3.50 (1H, dd,  $J = 11.5, 8.0$  Hz,  $\text{SCH}_a\text{H}_b$ ), 3.33 (1H, ddd,  $J = 17.0, 8.4, 6.1$  Hz,  $\text{COCH}_a\text{H}_b$ ), 3.11 (1H, ddd,  $J = 17.0, 8.4, 6.5$  Hz,  $\text{COCH}_a\text{H}_b$ ), 3.01 (1H, dd,  $J = 11.5, 1.3$  Hz,  $\text{SCH}_a\text{H}_b$ ), 2.44–2.28 (1H, m,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.83–1.58 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.06 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 0.97 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 0.97 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).  **$^{13}\text{C NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz)  $\delta$  202.6 (C), 173.9 (C), 71.6 (CH), 40.0 ( $\text{CH}_2$ ), 30.8 (CH), 30.4 ( $\text{CH}_2$ ), 19.0 ( $\text{CH}_3$ ), 18.3 ( $\text{CH}_2$ ), 17.7 ( $\text{CH}_3$ ), 13.6 ( $\text{CH}_3$ ). **HRMS** (+ESI):  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NNaOS}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 254.0644; found: 254.0643.

### 1.1.3.3. (S)-4-Isopropyl-N-(3-phenylpropanoyl)-1,3-thiazolidine-2-thione (**2c**)

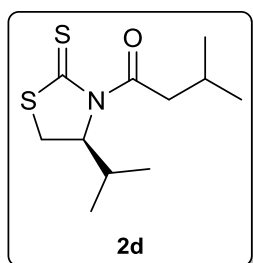
The reaction was carried out according to the General Procedure described in section 1.1.3. from **1** (484 mg, 3.0 mmol) and 3-phenylpropanoyl chloride (579  $\mu\text{L}$ , 3.9 mmol). Purification of the crude by column chromatography ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hexanes } 80:20$ ) afforded 687 mg (2.4 mmol, 79% yield) of (S)-4-isopropyl-N-(3-phenylpropanoyl)-1,3-thiazolidine-2-thione (**2c**).



Yellow oil.  $R_f = 0.65$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hexanes } 80:20$ ).  $\text{mp} = 84\text{--}85$  °C.  $[\alpha]_D = +321.6$  ( $c$  0.95,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (ATR):  $\nu$  3052, 3022, 2957, 2920, 2867, 1698, 1360, 1255, 1234  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.31–7.18 (5H, m, ArH), 5.11 (1H, ddd,  $J = 8.0, 6.2, 1.2$  Hz, NCH), 3.67 (1H, ddd,  $J = 17.1, 9.0, 5.9$  Hz,  $\text{COCH}_a\text{H}_b$ ), 3.52 (1H, ddd,  $J = 17.1, 8.9, 6.6$  Hz,  $\text{COCH}_a\text{H}_b$ ), 3.45 (1H, dd,  $J = 11.5, 8.0$  Hz,  $\text{SCH}_a\text{H}_b$ ), 3.10–2.93 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 2.99 (1H, dd,  $J = 11.5, 1.2$  Hz,  $\text{SCH}_a\text{H}_b$ ), 2.40–2.28 (1H, m,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.04 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 0.96 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz)  $\delta$  202.7 (C), 173.1 (C), 140.5 (C), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 126.2 (CH), 71.6 (CH), 39.6 ( $\text{CH}_2$ ), 30.9 ( $\text{CH}_2$ ), 30.7 (CH), 30.4 ( $\text{CH}_2$ ), 19.0 ( $\text{CH}_3$ ), 17.7 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS (+ESI):  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NOS}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 294.0981; found: 294.0974.

#### 1.1.3.4. (S)-4-Isopropyl-N-(3-methylbutanoyl)-1,3-thiazolidine-2-thione (**2d**)

The reaction was carried out according to the General Procedure described in section 1.1.3. from **1** (484 mg, 3.0 mmol) and 3-methylbutanoyl chloride (475  $\mu\text{L}$ , 3.9 mmol). Purification of the crude by column chromatography (Hexanes/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  50:50) afforded 697 mg (2.8 mmol, 95% yield) of (S)-4-isopropyl-N-(3-methylbutanoyl)-1,3-thiazolidine-2-thione (**2d**).

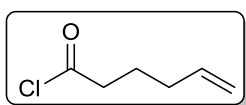


Yellow oil.  $R_f = 0.40$  (Hexanes/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  50:50).  $[\alpha]_D = +382.9$  ( $c$  1.05,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (ATR):  $\nu$  2955, 2930, 2870, 1688, 1464, 1359, 1293, 1255, 1154, 1086, 1033  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  5.17 (1H, ddd,  $J = 8.0, 6.2, 1.2$  Hz, NCH), 3.49 (1H, dd,  $J = 11.5, 8.0$  Hz,  $\text{SCH}_a\text{H}_b$ ), 3.23 (1H, dd,  $J = 16.5, 6.1$  Hz,  $\text{COCH}_a\text{H}_b$ ), 3.06 (1H, dd,  $J = 16.5, 7.4$  Hz,  $\text{COCH}_a\text{H}_b$ ), 3.01 (1H, dd,  $J = 11.5, 1.2$  Hz,  $\text{SCH}_a\text{H}_b$ ), 2.43–2.31 (1H, m, NCHCH), 2.27–2.16 (1H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}$ ), 1.06 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz,  $\text{CHCHCH}_3$ ), 0.99 (3H, d,  $J = 6.5$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CHCH}_3$ ), 0.97 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz,  $\text{CHCHCH}_3$ ), 0.96 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CHCH}_3$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz)  $\delta$  202.7 (C), 173.2 (C), 71.6 (CH), 46.5 ( $\text{CH}_2$ ), 30.8 (CH), 30.4 ( $\text{CH}_2$ ), 25.4 (CH), 22.5 ( $\text{CH}_3$ ), 22.2 ( $\text{CH}_3$ ), 19.1 ( $\text{CH}_3$ ), 17.7 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS (+ESI):  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{NOS}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 246.0981; found: 246.0982.

### 1.1.3.5. 5-Hexenoyl chloride

Oxalyl chloride (309  $\mu\text{L}$ , 3.6 mmol) was added dropwise to a solution of 5-hexenoic acid (441  $\mu\text{L}$ , 3.0 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) under  $\text{N}_2$  at 0  $^\circ\text{C}$ . A catalytic amount of DMF was added and the mixture was warmed to room temperature and stirred overnight.

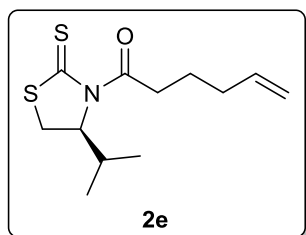
The solvent was removed by rotatory evaporation to afford 398 mg (3.0 mmol, 100% yield) of 5-hexenoyl chloride which was used in the next step without further purification.



Light yellow oil.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  5.75 (1H, ddt,  $J$  = 17.0, 10.2, 6.7 Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.08–5.03 (2H, m,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 2.90 (2H, t,  $J$  = 7.3 Hz,  $\text{COCH}_2$ ), 2.16–2.10 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 1.82 (2H, p,  $J$  = 7.3 Hz,  $\text{COCH}_2\text{CH}_2$ ).

### 1.1.3.6. (*S*)-*N*-(5-Hexenoyl)-4-isopropyl-1,3-thiazolidine-2-thione (**2e**)

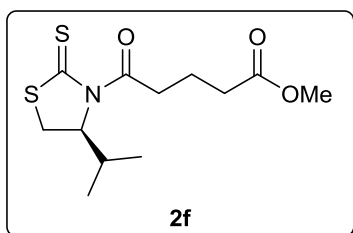
The reaction was carried out according to the General Procedure described in section 1.1.3. from **1** (419 mg, 2.6 mmol) and 5-hexenoyl chloride (398 mg, 3.0 mmol). Purification of the crude by column chromatography (Hexanes/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  50:50) afforded 429 mg (1.7 mmol, 64% yield) of (*S*)-*N*-(5-hexenoyl)-4-isopropyl-1,3-thiazolidine-2-thione (**2e**).



Yellow oil.  $R_f$  = 0.50 (Hexanes/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  50:50).  $[\alpha]_D^{25}$  = +379.2 ( $c$  0.92,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (ATR):  $\nu$  3074, 2960, 2872, 1691, 1638, 1466, 1363, 1256, 1150  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  5.80 (1H, ddt,  $J$  = 17.0, 10.2, 6.7 Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.16 (1H, ddd,  $J$  = 8.0, 6.2, 1.2 Hz,  $\text{NCH}$ ), 5.03 (1H, dtd,  $J$  = 17.0, 3.5, 1.6 Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_a\text{H}_b$ ), 4.98 (1H, dtd,  $J$  = 10.2, 2.2, 1.6 Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_a\text{H}_b$ ), 3.50 (1H, dd,  $J$  = 11.5, 8.0 Hz,  $\text{SCH}_a\text{H}_b$ ), 3.36 (1H, ddd,  $J$  = 17.2, 8.8, 5.9 Hz,  $\text{COCH}_a\text{H}_b$ ), 3.15 (1H, ddd,  $J$  = 17.2, 8.8, 6.2 Hz,  $\text{COCH}_a\text{H}_b$ ), 3.01 (1H, dd,  $J$  = 11.5, 1.2 Hz,  $\text{SCH}_a\text{H}_b$ ), 2.40–2.30 (1H, m,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.16–2.08 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 1.87–1.70 (2H, m,  $\text{COCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.06 (3H, d,  $J$  = 6.8 Hz,  $\text{CHCH}_3$ ), 0.97 (3H, d,  $J$  = 6.9 Hz,  $\text{CHCH}_3$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz)  $\delta$  202.6 (C), 173.9 (C), 137.8 (CH), 115.2 ( $\text{CH}_2$ ), 71.6 (CH), 37.5 ( $\text{CH}_2$ ), 32.9 ( $\text{CH}_2$ ), 30.8 (CH), 30.4 ( $\text{CH}_2$ ), 24.1 ( $\text{CH}_2$ ), 19.0 ( $\text{CH}_3$ ), 17.7 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS (+ESI):  $m/z$  calcd. for  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{NOS}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 258.0981; found: 258.0991.

1.1.3.7. (S)-4-Isopropyl-N-[5-methoxy-5-oxopentanoyl]-1,3-thiazolidine-2-thione (2f)

The reaction was carried out according to the General Procedure described in section 1.1.3. from **1** (806 mg, 5.0 mmol) and methyl 5-chloro-5-oxopentanoate (760  $\mu$ L, 5.5 mmol). Purification of the crude by column chromatography (Hexanes/EtOAc 70:30) afforded 1.35 g (4.7 mmol, 93% yield) of (S)-4-isopropyl-N-[5-methoxy-5-oxopentanoyl]-1,3-thiazolidine-2-thione (**2f**).

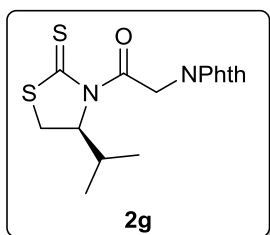


Yellow oil.  $R_f$  = 0.45 (Hexanes/EtOAc 70:30).  $[\alpha]_D^{25}$  = +305.4 ( $c$  1.05,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (ATR):  $\nu$  2957, 2872, 1732, 1690, 1434, 1363, 1307, 1252, 1139, 1088, 1030  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  5.16 (1H, ddd,  $J$  = 8.0, 6.2, 1.1 Hz, NCH), 3.68 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.51 (1H, dd,  $J$  = 11.5, 8.0 Hz, SCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 3.42 (1H, ddd,  $J$  = 17.6, 7.9, 6.5 Hz, NCOCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 3.20 (1H, ddd,  $J$  = 17.6, 7.8, 6.7 Hz, NCOCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 3.02 (1H, dt,  $J$  = 11.5, 1.1 Hz, SCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 2.44–2.30 (1H, m, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.41 (2H, t,  $J$  = 7.3 Hz, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 2.12–1.90 (2H, m, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.06 (3H, d,  $J$  = 6.8 Hz, CH<sub>3</sub>), 0.97 (3H, d,  $J$  = 6.9 Hz, CH<sub>3</sub>).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz)  $\delta$  202.7 (C), 173.4 (C), 173.1 (C), 71.5 (CH), 51.5 (CH<sub>3</sub>), 37.4 (CH<sub>2</sub>), 32.9 (CH<sub>2</sub>), 30.8 (CH), 30.4 (CH<sub>2</sub>), 20.1 (CH<sub>2</sub>), 19.0 (CH<sub>3</sub>), 17.7 (CH<sub>3</sub>). HRMS (+ESI):  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{S}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 290.0879; found: 290.0880.

1.1.3.8. (S)-N-(2-Amino-(N,N-phtaloyl)acetyl)-4-isopropyl-1,3-thiazolidine-2-thione (2g)

Neat EDC·HCl (1.150 g, 6.0 mmol) was added to a solution of **1** (647 mg, 4.0 mmol), *N,N*-phtaloylglicine (983 mg, 4.8 mmol) and DMAP (22 mg, 0.2 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) at 0 °C under  $\text{N}_2$ . The resultant mixture was stirred for 96 h at room temperature.

The yellow solution was diluted with ether (10 mL) and extracted with 0.5 M HCl (3  $\times$  20 mL), 0.5 M NaOH (3  $\times$  30 mL), and brine (1  $\times$  40 mL). The organic layer was dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered, and concentrated. The resultant oil was purified through column chromatography ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Hexanes 90:10) to afford 976 mg (2.8 mmol, 70% yield) of (S)-N-(2-amino-(*N,N*-phtaloyl)acetyl)-4-isopropyl-1,3-thiazolidine-2-thione (**2g**).

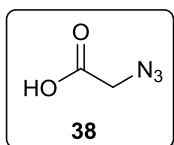


Yellow oil.  $R_f = 0.35$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hexanes } 90:10$ ).  $[\alpha]_D^{25} = +264.4$  ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ ). **IR** (ATR):  $\nu$  2953, 1771, 1715, 1704, 1699, 1468, 1409, 1235, 1177, 1117  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.90–7.88 (2H, m, ArH), 7.76–7.74 (2H, m, ArH), 5.51 (1H, d,  $J = 17.9$  Hz,  $\text{COCH}_2\text{H}_b$ ), 5.17 (1H, d,  $J = 17.9$  Hz,  $\text{COCH}_2\text{H}_a$ ), 5.12 (1H, ddd,  $J = 8.0, 5.8, 0.9$  Hz, NCH), 3.65 (1H, dd,  $J = 11.1, 8.0$  Hz,  $\text{SCH}_2\text{H}_b$ ), 3.10 (1H, dd,  $J = 11.1, 0.9$  Hz,  $\text{SCH}_2\text{H}_a$ ), 2.42–2.30 (1H, m,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.07 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 0.96 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz,  $\text{CH}_3$ ).  **$^{13}\text{C NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz)  $\delta$  202.7, 167.6, 167.1 ( $\times 2$ ), 134.1 ( $\times 2$ ), 132.1 ( $\times 2$ ), 123.5 ( $\times 2$ ), 71.7, 44.0, 31.1, 30.8, 19.0, 17.6. **HRMS** (+ESI):  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{NaO}_3\text{S}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 371.0495; found: 371.0503.

#### 1.1.3.9. 2-Azidoacetic acid (**38**)

A solution of bromoacetic acid (2.09 g, 15.0 mmol) in  $\text{H}_2\text{O}$  (5 mL) was added dropwise to a solution of sodium azide (1.96 g, 30.0 mmol) in  $\text{H}_2\text{O}$  and was stirred for 16 h at room temperature.

The solution was acidified with 2 M HCl until  $\text{pH} = 1$  and extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (3  $\times$  25 mL). The organic layer was dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under vacuum to afford 1.37 g (13.0 mmol, 90% yield) of 2-azidoacetic acid (**38**) which was used in the following step without further purification.

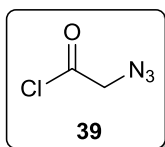


Colourless oil. **IR** (ATR):  $\nu$  3046, 2104, 1716, 1187  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  6.99 (1H, bs, COOH), 3.98 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{N}_3$ ).

#### 1.1.3.10. 2-Azidoacetyl chloride (**39**)

Oxalyl chloride (1.6 mL, 18.8 mmol) was added dropwise to a solution of **38** (1.52 g, 15.0 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL) under  $\text{N}_2$  at 0  $^\circ\text{C}$ . A catalytic amount of DMF was added and the mixture was warmed to room temperature and stirred overnight.

The solvent was removed by rotatory evaporation to afford 2-azidoacetyl chloride (**39**) (1.67 g, 93% yield), which was used in the next step without further purification.

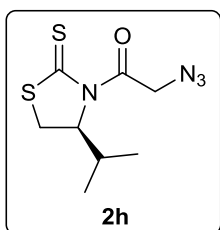


Colourless oil. **IR** (ATR):  $\nu$  3048, 2100, 1788, 1723, 1406, 1269  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  4.29 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{N}_3$ ).

#### 1.1.3.11. (*S*)-*N*-(Azidoacetyl)-4-isopropyl-1,3-thiazolidine-2-thione (**2h**)

Neat  $\text{Et}_3\text{N}$  (1.10 mL, 7.6 mmol) was added dropwise to a solution of **1** (1.23 g, 7.6 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL) at room temperature under  $\text{N}_2$ . The reaction mixture was stirred for 15 min and **39** (1.09 g, 9.1 mmol) was carefully added via cannula (5 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) at 0  $^\circ\text{C}$ . After stirring for 5 min, the resulting clear solution was allowed to warm to room temperature and stirred overnight.

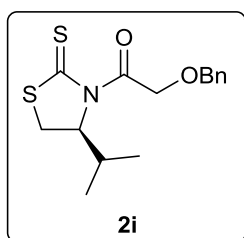
The reaction was diluted in  $\text{Et}_2\text{O}$  (50 mL) and this mixture was extracted with  $\text{H}_2\text{O}$  (3  $\times$  30 mL). The combined organic layers were dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated. The resultant oil was purified through column chromatography ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Hexanes 70:30) to afford (1.47 g, 6.0 mmol, 79% yield) of (*S*)-*N*-(azidoacetyl)-4-isopropyl-1,3-thiazolidine-2-thione (**2h**).



Yellow oil.  $R_f$  = 0.50 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Hexanes 70:30).  $[\alpha]_D^{25} = +239.9$  ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ ). **IR** (ATR):  $\nu$  2961, 2097, 1692, 1467, 1304, 1168, 1037  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  5.22–5.17 (1H, m,  $\text{NCH}$ ), 4.92 (1H, d,  $J$  = 18.3 Hz,  $\text{COCH}_a\text{H}_b$ ), 4.73 (1H, d,  $J$  = 18.3 Hz,  $\text{COCH}_a\text{H}_b$ ), 3.62 (1H, dd,  $J$  = 11.6, 8.1 Hz,  $\text{SCH}_a\text{H}_b$ ), 3.10 (1H, dd,  $J$  = 11.6, 1.0 Hz,  $\text{SCH}_a\text{H}_b$ ), 2.40–2.30 (1H, m,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.08 (3H, d,  $J$  = 6.9 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 0.96 (3H, d,  $J$  = 6.9 Hz,  $\text{CH}_3$ ).  **$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz)  $\delta$  202.5, 168.7, 71.6, 55.0, 31.1, 30.7, 19.0, 17.5. **HRMS** (+ESI):  $m/z$  calcd. for  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}_4\text{OS}_2$ : 245.0525, found: 245.0530.

#### 1.1.3.12. (*S*)-*N*-(2-Benzyloxyacetyl)-4-isopropyl-1,3-thiazolidine-2-thione (**2i**)

The reaction was carried out according to the General Procedure described in section 1.1.3. from **1** (484 mg, 3.0 mmol) and 2-benzyloxyacetyl chloride (615  $\mu\text{L}$ , 3.9 mmol). Purification of the crude by column chromatography (Hexanes/ $\text{EtOAc}$  70:30) afforded 881 mg (2.9 mmol, 95% yield) of (*S*)-4-isopropyl-*N*-(2-benzyloxyacetyl)-1,3-thiazolidine-2-thione (**2i**).



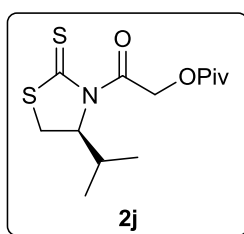
Yellow oil.  $R_f = 0.60$  (Hexanes/EtOAc 70:30).  $[\alpha]_D = +233.6$  ( $c$  1.10,  $\text{CHCl}_3$ ). **IR** (ATR):  $\nu$  3059, 3025, 2959, 2872, 1701, 1463, 1363, 1307, 1260  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.42–7.28 (5H, m, ArH), 5.18 (1H, ddd,  $J = 8.1, 6.4, 1.0$  Hz, NCH), 5.05 (1H, d,  $J = 17.7$  Hz, COCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 4.97 (1H, d,  $J = 17.7$  Hz, COCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 4.67 (1H, d,  $J = 11.6$  Hz, OCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>Ph), 4.63 (1H, d,  $J = 11.6$  Hz, OCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>Ph), 3.59 (1H, dd,  $J = 11.5, 8.1$  Hz, SCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 3.08 (1H, dd,  $J = 11.5, 1.0$  Hz, SCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 2.45–2.32 (1H, m, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.07 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz, CH<sub>3</sub>), 0.99 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz, CH<sub>3</sub>).  **$^{13}\text{C NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz)  $\delta$  202.1 (C), 171.0 (C), 137.2 (C), 128.4 (CH), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 73.4 (CH<sub>2</sub>), 72.0 (CH<sub>2</sub>), 71.3 (CH), 31.4 (CH<sub>2</sub>), 30.7 (CH), 19.0 (CH<sub>3</sub>), 17.6 (CH<sub>3</sub>). **HRMS** (+ESI):  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NO}_2\text{S}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 310.0930; found: 310.0930.

#### 1.1.3.13. (S)-4-Isopropyl-N-(2-pivaloyloxyacetyl)-1,3-thiazolidine-2-thione (**2j**)

A mixture of pivaloyl chloride (4.4 mL, 36 mmol) and glycolic acid (1.52 g, 20 mmol) was stirred for 60 h at room temperature under  $\text{N}_2$ . Then, the volatiles were eliminated under vacuum and the product, 2-pivaloyloxy acetic acid, was used in the next step without further purification.

A solution of 2-pivaloxy acetic acid, **1** (2.74 g, 17 mmol), EDC·HCl (4.89 g, 25 mmol), and DMAP (104 mg, 0.85 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (27 mL) was stirred at 0 °C for 15 min and at room temperature for 16 h under  $\text{N}_2$ .

The resulting yellow mixture was diluted in  $\text{Et}_2\text{O}$  (50 mL) and washed with 0.5 M HCl (3 × 40 mL), 0.5 M NaOH (3 × 40 mL), and brine (50 mL). The organic layer was dried over  $\text{MgSO}_4$  and filtered. The solvent was removed and the crude product was purified by column chromatography (Hexanes/EtOAc 90:10) to give 4.11 g (13.5 mmol, 80% yield) of (S)-4-isopropyl-N-(2-pivaloyloxyacetyl)-1,3-thiazolidine-2-thione (**2j**).



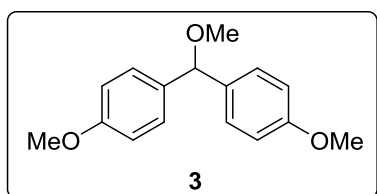
Thick yellow oil.  $R_f = 0.50$  (Hexanes/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  70:30).  $[\alpha]_D = +232.8$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ). **IR** (ATR):  $\nu$  2965, 2874, 1740, 1714, 1141  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  5.44 (2H, s, COCH<sub>2</sub>), 5.11 (1H, ddd,  $J = 8.1, 5.9, 1.1$  Hz, NCH), 3.63 (1H, dd,  $J = 11.5, 8.1$  Hz, SCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 3.09 (1H, dd,  $J = 11.5, 1.1$  Hz, SCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 2.43–2.32 (1H, m, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.27 (9H, s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.06 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz, CH<sub>3</sub>), 0.98 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz, CH<sub>3</sub>).  **$^{13}\text{C NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz)  $\delta$  202.5 (C), 177.9 (C), 168.1 (C), 71.4 (CH), 65.0 (CH<sub>2</sub>), 38.7 (C), 31.4 (CH), 30.7 (CH<sub>2</sub>), 27.1 (CH<sub>3</sub>), 19.0 (CH<sub>3</sub>), 17.5 (CH<sub>3</sub>). **HRMS** (+ESI):  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{NO}_3\text{S}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 304.1036; found: 304.1037.



**1.1.4. Synthesis of electrophiles****1.1.4.1. 4,4'-Dimethoxybenzhydryl methyl ether (3)**

A mixture of 4,4'-bis(dimethoxy)benzhydrol (733 mg, 3.0 mmol) and catalytic amounts of Amberlyst-15 ion-exchange resin in trimethyl orthoformate (1.2 mL, 11.1 mmol) and MeOH (0.75 mL, 18.6 mmol) was stirred for 15 h at room temperature under N<sub>2</sub>.

Then, the reaction mixture was filtered and the solid was washed with MeOH. The solid was dried under reduced pressure to afford 702 mg (2.7 mmol, 91% yield) of 4,4'-dimethoxybenzhydryl methyl ether (**3**), which was pure by <sup>1</sup>H NMR.

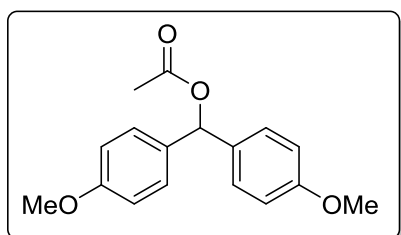


White solid. **mp** = 33–35 °C. **IR** (ATR):  $\nu$  3004, 2985, 2936, 2896, 2829, 1601, 1583, 1505, 1464, 1301, 1234, 1161, 1086, 1027 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7.25–7.23 (4H, m, ArH), 6.86–6.84 (4H, m, ArH), 5.16 (1H, s, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 3.78 (6H, s, ArOCH<sub>3</sub>), 3.34 (3H, s, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz)  $\delta$  158.8, 134.4, 128.0, 113.6, 84.4, 56.6, 55.1.

**1.1.4.2. 4,4'-Dimethoxybenzhydryl acetate**

Acetic anhydride (284  $\mu$ L, 3.0 mmol) and Et<sub>3</sub>N (418  $\mu$ L, 3.0 mmol) were added to a solution of 4,4'-bis(dimethoxy)benzhydrol (366 mg, 1.5 mmol) and DMAP (18 mg, 0.15 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7.5 mL) under N<sub>2</sub> and the resultant mixture was stirred during 45 min at room temperature.

The solvents were removed *in vacuo* to obtain an oil which was purified by column chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) to afford 425 mg (1.5 mmol, 99% yield) of 4,4'-dimethoxybenzhydryl acetate.

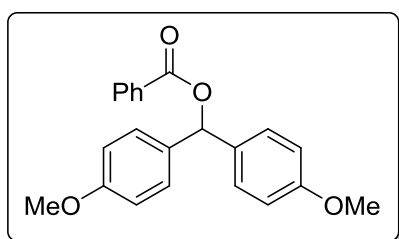


Colourless oil. **R<sub>f</sub>** = 0.35 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7.30–7.22 (4H, m, ArH), 6.89–6.84 (4H, m, ArH), 6.81 (1H, s, CH<sub>2</sub>OAc), 3.79 (6H, s, ArOCH<sub>3</sub>), 2.13 (3H, s, CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>).

#### 1.1.4.3. 4,4'-Dimethoxybenzhydryl benzoate

Benzoyl chloride (418  $\mu\text{L}$ , 3.6 mmol) and  $\text{Et}_3\text{N}$  (627  $\mu\text{L}$ , 4.5 mmol) were added to a solution of 4,4'-bis(dimethoxy)benzhydrol (733 mg, 3.0 mmol) and DMAP (18 mg, 0.15 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) under  $\text{N}_2$  and then, the resulting mixture was stirred 45 min at room temperature.

The volatiles were removed *in vacuo* to obtain an oil, which was purified by column chromatography (Hexanes/EtOAc 85:15) to afford 769 mg (2.20 mmol, 73% yield) of 4,4'-dimethoxybenzhydryl benzoate.

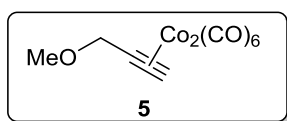


Colourless oil.  $R_f = 0.38$  (Hexanes/EtOAc 85:15).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8.14–8.10 (2H, m, ArH), 7.58–7.53 (1H, m, ArH), 7.47–7.42 (2H, m, ArH), 7.37–7.31 (4H, m, ArH), 7.06 (1H, s, CHOBz), 6.90–6.85 (4H, m, ArH), 3.79 (6H, s,  $\text{ArOCH}_3$ ).

#### 1.1.4.4. Hexacarbonyl $\mu$ - $[\eta^4$ -(3-methoxy-1-propyne)dicobalt (**5**)

Neat 3-methoxy-1-propyne (253  $\mu\text{L}$ , 3.0 mmol) was added to a solution of  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  (1.18 g, 3.5 mmol) in pentane (16 mL) at room temperature under  $\text{N}_2$ . The resulting mixture was stirred for 3 h at room temperature.

The solution was bubbled with a  $\text{N}_2$  flux until the volume of was reduced by half. The resulting solution was purified by flash column chromatography (Hexanes/ $\text{Et}_2\text{O}$  from 98:2 to 95:5) to afford 856 mg (2.4 mmol, 80% yield) of hexacarbonyl  $\mu$ - $[\eta^4$ -(3-methoxy-1-propyne)dicobalt (**5**).

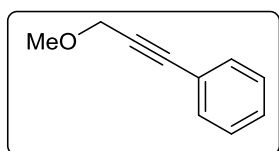


Black oil.  $R_f = 0.50$  (Hexanes/ $\text{Et}_2\text{O}$  95:5).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  6.06 (1H, s,  $\text{C}[\text{Co}_2(\text{CO})_6]\text{CH}$ ), 4.60 (2H, s,  $\text{CH}_3\text{OCH}_2$ ), 3.49 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{OCH}_2$ ).

#### 1.1.4.5. 1-Methoxy-3-phenyl-2-propyne

Neat iodomethane (1.76 mL, 28 mmol) was added to a suspension of NaH (60% dispersion in mineral oil) (1.13 g, 28 mmol) in THF (14 mL) and 1-hydroxy-3-phenyl-2-propyne (1.87 g, 14 mmol), at 0  $^\circ\text{C}$  for 5 min. Once the addition was completed, the stirring was continued for 16 h at room temperature.

The reaction was quenched with MeOH (2 mL), saturated NH<sub>4</sub>Cl (5 mL) and water (10 mL). The mixture was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 × 20 mL). The organic extracts were washed with water (3 × 20 mL) and brine (30 mL), dried over MgSO<sub>4</sub> and filtered. The filtrate was evaporated, and the residual material was purified by column chromatography (Hexanes/EtOAc 20:1) to afford 1.38 g (9.4 mmol, 67% yield) of 1-methoxy-3-phenyl-2-propyne.

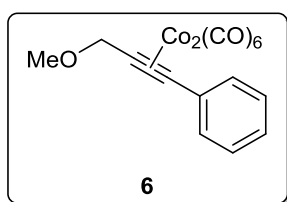


Dark oil.  $R_f = 0.38$  (Hexanes/EtOAc 20:1).  $^1\text{H NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7.47–7.42 (2H, m, ArH), 7.33–7.29 (3H, m, ArH), 4.33 (2H, s, CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>), 3.46 (3H, s, OCH<sub>3</sub>).

#### 1.1.4.6. Hexacarbonyl $\mu$ -[ $\eta^4$ -(1-methoxy-3-phenyl-2-propyne)]dicobalt (**6**)

A solution of 1-methoxy-3-phenyl-2-propyne (700 mg, 4.8 mmol) in pentane (6 mL) was added via cannula to a solution of Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub> (1.89 g, 5.5 mmol) in pentane (24 mL) at room temperature under N<sub>2</sub>. The reaction mixture was stirred for 3 h at room temperature.

The solution was bubbled with a N<sub>2</sub> flux until the volume of solvent was reduced by half. The resulting solution was purified by column chromatography (Hexanes/Et<sub>2</sub>O 95:5) to afford 1.93 g (4.5 mmol, 93% yield) of hexacarbonyl  $\mu$ -[ $\eta^4$ -(1-methoxy-3-phenyl-2-propyne)]dicobalt (**6**).

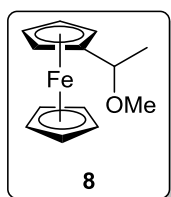


Black oil.  $R_f = 0.50$  (Hexanes/Et<sub>2</sub>O 95:5).  $^1\text{H NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7.56–7.51 (2H, m, ArH), 7.38–7.28 (3H, m, ArH), 4.80 (2H, s, CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>), 3.57 (3H, s, CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>).

#### 1.1.4.7. $\alpha$ -Methylferrocene methyl ether (**8**)

Neat Iodomethane (125  $\mu$ L, 2.0 mmol) was added to a suspension of NaH (60% dispersion in mineral oil) (80 mg, 2.0 mmol) and  $\alpha$ -methylferrocenemethanol (230 mg, 1.0 mmol) in THF (1 mL) at 0 °C for 5 min under N<sub>2</sub>. Once the addition was completed, the stirring was continued for 24 h at room temperature.

The reaction was quenched with MeOH (1 mL), saturated NH<sub>4</sub>Cl (2 mL) and water (5 mL). The solution was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 × 10 mL). The organic layer was washed with water (3 × 10 mL) and brine (20 mL), dried over MgSO<sub>4</sub> and filtered. The filtrate was evaporated, and the residual material was purified by column chromatography (Hexanes/EtOAc 80:20) to afford 179 mg (0.73 mmol, 73% yield) of  $\alpha$ -methylferrocene methyl ether (**8**).

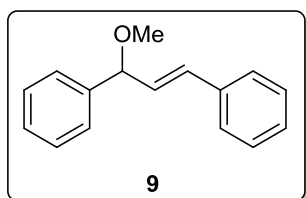


Yellowish oil.  $R_f = 0.55$  (Hexanes/EtOAc 80:20). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  4.23–4.12 (11H, m, ArH, CHOMe), 3.26 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 1.54 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz, CHCH<sub>3</sub>).

#### 1.1.4.8. (*E*)-1-Methoxy-1,3-diphenyl-2-propene (**9**)

A suspension of (*E*)-1,3-diphenyl-2-propen-1-ol (631 mg, 3.0 mmol) and catalytic amounts of Amberlyst-15 ion-exchange resin in trimethyl orthoformate (1.2 mL) and MeOH (0.75 mL) was stirred for 15 h at room temperature under N<sub>2</sub>.

Then, the reaction mixture was filtered and the solid was washed with MeOH. The solid was dried under reduced pressure to afford 642 mg (2.9 mmol, 95% yield) of (*E*)-1-methoxy-1,3-diphenyl-2-propene (**9**), which was pure by <sup>1</sup>H NMR.



Colourless oil. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7.43–7.18 (10H, m, ArH), 6.63 (1H, d,  $J = 15.9$  Hz, CH=CHAr), 6.28 (1H, dd,  $J = 15.9, 7.0$  Hz, CH=CHAr) 4.80 (1H, d,  $J = 7.0$  Hz, CHOCH<sub>3</sub>), 3.38 (3H, s, OCH<sub>3</sub>).

## 1.2. OPTIMIZATION AND SCALE-UP OF THE REACTION

### 1.2.1. General Procedure

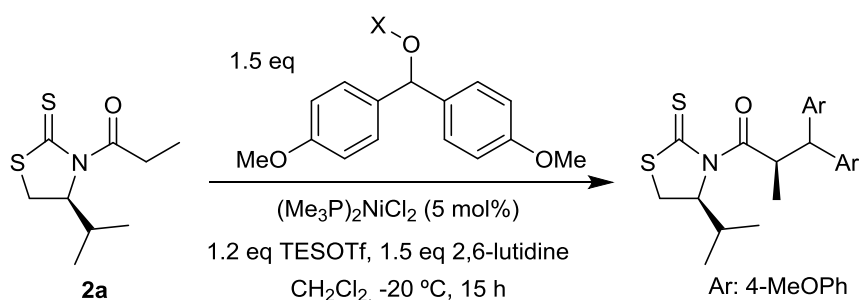
Solid NiCl<sub>2</sub>(PMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub> was added to a solution of (*S*)-4-isopropyl-*N*-acyl-1,3-thiazolidine-2-thione (**2**) (0.5 mmol) and the corresponding electrophile (0.75 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) at room temperature under N<sub>2</sub>. This mixture was cooled at –20 °C. Then, TESOTf and 2,6-lutidine were added dropwise after 3 and 7 min respectively. The resultant mixture was stirred at –20 °C for a certain time.

The reaction was quenched by addition of saturated  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (1.2 mL) and the mixture was stirred vigorously for five minutes at room temperature. It was partitioned with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) and water (20 mL). The aqueous layer was further extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2 \times 20$  mL) and the combined organic extracts were washed with brine (30 mL), dried ( $\text{MgSO}_4$ ), filtered, and concentrated. The residue was purified by column chromatography to afford the desired adduct.

### 1.2.2. Alkylation with 4,4'-dimethoxybenzhydryl derivatives

The reactions were carried out according to the General Procedure described in section 1.2.1. from **2a** (109 mg, 0.5 mmol),  $\text{NiCl}_2(\text{PMe}_3)_2$  (7.0 mg, 25  $\mu\text{mol}$ ), the corresponding electrophile (0.75 mmol), TESOTf (136  $\mu\text{L}$ , 0.6 mmol), 2,6-lutidine (87  $\mu\text{L}$ , 1.5 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL) at  $-20$  °C for 15 h.

After the work-up described in General Procedure in section 1.2.1., the crudes were analyzed by  $^1\text{H}$  NMR without further purification. The results are shown in Table 15.



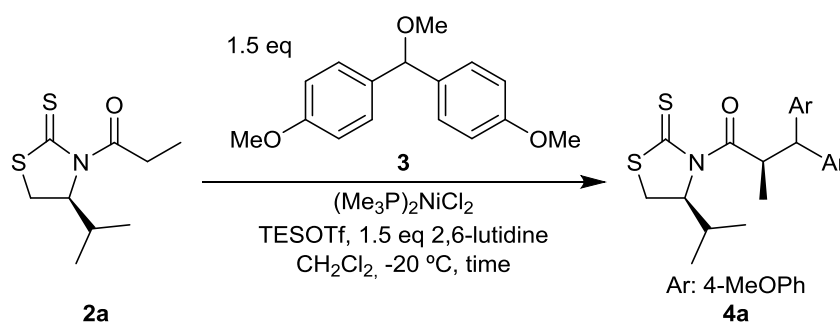
Entry	X	Yield (%) <sup>a</sup>
1	H	n.r.
2	TES	n.r.
3	Ac	n.r.
4	Bz	n.r.
5	Me	94

<sup>a</sup> Established by  $^1\text{H}$  NMR analysis of the crude  
 Table 15

### 1.2.3. Effect of the catalyst

The reactions were carried out according to the General Procedure described in section 1.2.1. from **2a** (109 mg, 0.5 mmol), **3** (194 mg, 0.75 mmol), 2,6-lutidine (87  $\mu$ L, 1.5 mmol) and different quantities of  $\text{NiCl}_2(\text{PMe}_3)_2$  and TESOTf in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL) at  $-20$   $^\circ\text{C}$  for a certain time.

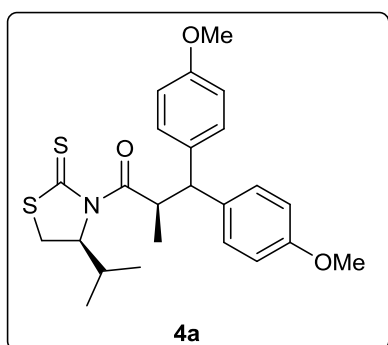
After the usual reaction work-up described in section 2.1.1, the crudes were purified by column chromatography (Hexanes/EtOAc 85:15) to afford the pure adduct. The results are summarized in Table 16.



Entry	$(\text{Me}_3\text{P})_2\text{NiCl}_2$ (mol %)	TESOTf (eq)	Time (h)	<b>3a</b> (%) <sup>a</sup>
1	5	1.2	15	94
2	5	1.2	1	94
3	2.5	1.15	15	93
4	1	1.15	15	92
5	1	1.15	5	92
6	0.5	1.15	48	71
7	0	1.15	72	n.r.

<sup>a</sup> Isolated yield after chromatographic purification

Table 16



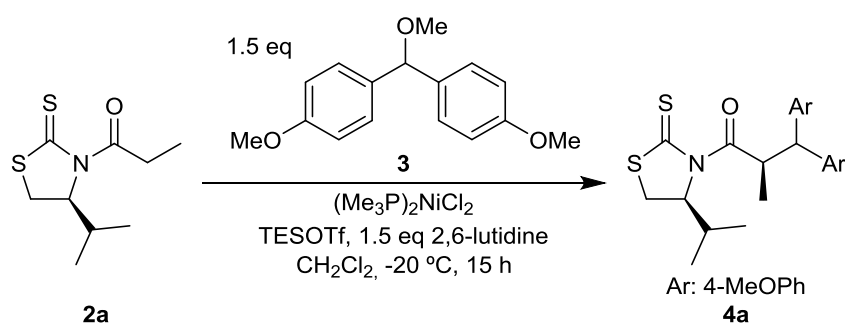
Yellow solid. **mp** = 175–176  $^\circ\text{C}$ . **R<sub>f</sub>** = 0.30 (Hexanes/EtOAc 85:15). **[ $\alpha$ ]<sub>D</sub>** = +316.7 (*c* 1.00,  $\text{CHCl}_3$ ). **IR** (ATR):  $\nu$  2959, 2925, 2829, 1683, 1601, 1501, 1464, 1360, 1238, 1145, 1030  $\text{cm}^{-1}$ . **<sup>1</sup>H NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.32–7.18 (4H, m, ArH), 6.83–6.73 (4H, m, ArH), 6.07 (1H, dq, *J* = 11.5, 6.8 Hz, COCH), 5.18 (1H, ddd, *J* = 8.5, 5.2, 1.1 Hz, NCH), 4.19 (1H, d, *J* = 11.5 Hz, COCHCH), 3.74 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.71 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.36 (1H, dd, *J* = 11.5, 8.5 Hz, SCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 2.84 (1H, dd, *J* = 11.5, 1.1 Hz, SCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 1.69–1.61 (1H, m, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.07

(3H, d,  $J = 6.8$  Hz, COCHCH<sub>3</sub>), 0.78 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz, CH<sub>3</sub>), 0.64 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz)  $\delta$  203.2 (C), 176.9 (C), 158.1 (C), 157.9 (C), 136.5 (C), 135.1 (C), 129.0 (CH), 128.8 (CH), 114.0 (CH), 113.9 (CH), 71.5 (CH), 55.2 (CH<sub>3</sub>), 55.2 (CH<sub>3</sub>), 54.2 (CH), 42.0 (CH), 30.7 (CH), 28.3 (CH<sub>2</sub>), 18.7 (CH<sub>3</sub>), 17.2 (CH<sub>3</sub>), 17.1 (CH<sub>3</sub>). HRMS (+ESI):  $m/z$  calcd. for C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>3</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 444.1662; found: 444.1672.

#### 1.2.4. Multigram scale process

The reactions were carried out according to the General Procedure described in section 1.2.1. from **2a**, NiCl<sub>2</sub>(PMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (5 mol%), **3** (1.5 eq), TESOTf (1.2 eq), 2,6-lutidine (1.5 eq) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.5 M) at -20 °C for 15 h.

After the usual reaction work-up, the crudes were purified by flash column chromatography (Hexane/EtOAc 85:15) to afford the pure adduct. The results are shown in the following Table 17.



Entry	<b>2a</b> (mmol)	<b>4a</b> (mg)	<b>4a</b> (%) <sup>a</sup>
1	0.5	209	94
2	1.5	617	93
3	5	2051	92

<sup>a</sup> Isolated yield after chromatographic purification

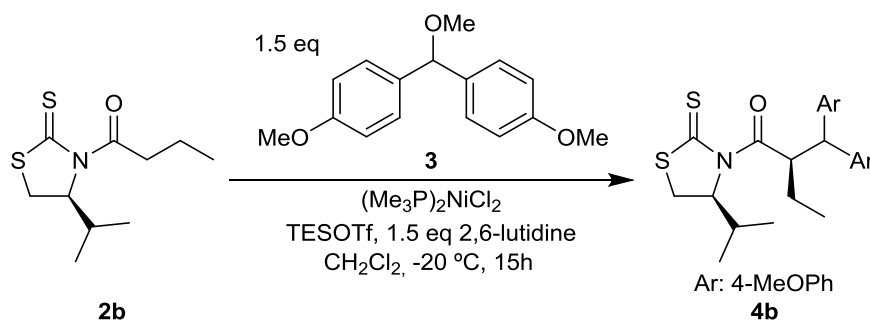
Table 17

### 1.3. SCOPE OF THE REACTION

#### 1.3.1. From (S)-N-Butanoyl-4-isopropyl-1,3-thiazolidine-2-thione (**2b**)

The reactions were carried out according to the General Procedure described in section 1.2.1. from **2b** (116 mg, 0.5 mmol), NiCl<sub>2</sub>(PMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (7 mg, 25  $\mu$ mol), **3** (194 mg, 0.75 mmol), TESOTf (see Table 4), and 2,6-lutidine (88  $\mu$ L, 0.75 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL).

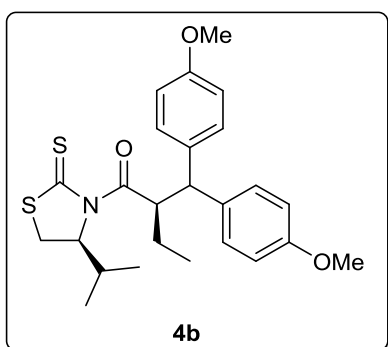
A further purification by column chromatography (from Hexanes/EtOAc 90:10 to 85:15) afforded (*S*)-*N*-[(*R*)-3,3-di(4-methoxyphenyl)-2-ethylpropanoyl]-4-isopropyl-1,3-thiazolidine-2-thione (**4b**). The results are summarized in Table 18.



Entry	TESOTf (eq)	<b>4b</b> (%) <sup>a</sup>	<b>2a</b> <sup>a</sup>
1	1.2	87	5
2	1.5	91	0

<sup>a</sup> Isolated yield after chromatographic purification

Table 18



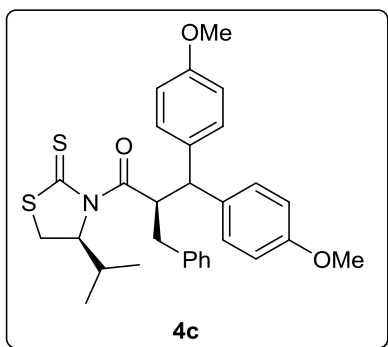
Yellow solid. **mp** = 183–185 °C.  $[\alpha]_D^{25} = +292.1$  (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>). **R<sub>f</sub>** = 0.30 (Hexanes/EtOAc 85:15). **IR** (ATR):  $\nu$  2957, 2832, 1691, 1505, 1241, 1146 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7.40–7.35 (2H, m, ArH), 7.25–7.21 (2H, m, ArH), 6.84–6.80 (2H, m, ArH), 6.76–6.71 (2H, m, ArH), 6.25 (1H, ddd, *J* = 11.5, 8.5, 4.1 Hz, COCH), 5.21 (1H, ddd, *J* = 8.2, 5.7, 0.8 Hz, NCH), 4.18 (1H, d, *J* = 11.5 Hz, CHAr<sub>2</sub>), 3.75 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.71 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.35 (1H, dd, *J* = 11.5, 8.2 Hz, SCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 2.86 (1H, dd, *J* = 11.5, 0.8 Hz, SCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 1.79–1.67 (1H, m, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.65–1.46 (2H, m, COCHCH<sub>2</sub>), 0.85 (3H, t, *J* = 7.5 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.77 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, CHCH<sub>3</sub>), 0.61 (3H, d, *J* = 6.9 Hz, CHCH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz)  $\delta$  203.6 (C), 175.9 (C), 158.1 (C), 157.9 (C), 136.3 (C), 135.3 (C), 129.2 (CH), 128.9 (CH), 114.1 (CH), 113.8 (CH), 71.6 (CH), 55.2 (CH<sub>3</sub>), 55.1 (CH<sub>3</sub>), 53.4 (CH), 46.8 (CH), 30.7 (CH), 28.9 (CH<sub>2</sub>), 25.5 (CH<sub>2</sub>), 18.6 (CH<sub>3</sub>), 17.4 (CH<sub>3</sub>), 10.3 (CH<sub>3</sub>). **HRMS** (+ESI): *m/z* calcd. for C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>3</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 458.1818; found: 458.1831.



**1.3.2. From (S)-4-isopropyl-N-(3-phenylpropanoyl)-1,3-thiazolidine-2-thione (2c)**

The reaction was carried out according to the General Procedure described in section 1.2.1. from **2c** (147 mg, 0.5 mmol), NiCl<sub>2</sub>(PMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (7 mg, 25 μmol), **3** (194 mg, 0.75 mmol), TESOTf (170 μL, 0.75 mmol) and 2,6-lutidine (88 μL, 0.75 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL).

A further purification by column chromatography (from Hexanes/EtOAc 90:10 to 85:15) afforded 249 mg (0.48 mmol, 95% yield) of (S)-N-[(R)-2-benzyl-3,3-di(4-methoxyphenyl)propanoyl]-4-isopropyl-1,3-thiazolidine-2-thione (**4c**).

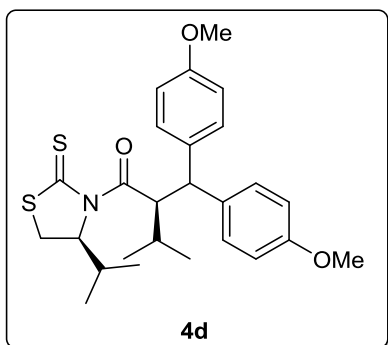


Yellow solid. **mp** = 142–144 °C. **R<sub>f</sub>** = 0.30 (Hexanes/EtOAc 85:15). **[α]<sub>D</sub>** = +291.2 (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>). **IR** (ATR): ν 2957, 2872, 1687, 1605, 1508, 1370, 1243, 1145 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.49–7.43 (2H, m, ArH), 7.41–7.36 (2H, m, ArH), 7.25–7.09 (5H, m, ArH), 6.92–6.87 (2H, m, ArH), 6.74–6.69 (2H, m, ArH), 6.45 (1H, td, *J* = 11.1, 5.0, Hz, COCH), 4.70 (1H, ddd, *J* = 7.2, 5.4, 2.9 Hz, NCH), 4.25 (1H, d, *J* = 11.1 Hz, CHAr<sub>2</sub>), 3.79 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.69 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 2.90 (1H, dd, *J* = 12.8, 5.0 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>Ph), 2.62 (1H, dd, *J* = 12.8, 11.1 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>Ph), 2.58–2.50 (2H, m, SCH<sub>2</sub>), 1.84–1.73 (1H, m, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.74 (3H, d, *J* = 6.7 Hz, CHCH<sub>3</sub>), 0.42 (3H, d, *J* = 6.9 Hz, CHCH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz) δ 203.8 (C), 175.3 (C), 158.2 (C), 157.9 (C), 137.8 (C), 135.6 (C), 135.2 (C), 129.7 (CH), 129.0 (CH), 128.9 (CH), 128.2 (CH), 126.6 (CH), 114.3 (CH), 113.6 (CH), 71.3 (CH), 55.2 (2 × CH<sub>3</sub>), 54.9 (CH), 47.2 (CH), 41.0 (CH<sub>2</sub>), 30.2 (CH<sub>2</sub> & CH), 18.3 (CH<sub>3</sub>), 18.2 (CH<sub>3</sub>). **HRMS** (+ESI): *m/z* calcd. for C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>NNaO<sub>3</sub>S<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 542.1794; found: 542.1794.

**1.3.3. From (S)-4-isopropyl-N-(3-methylbutanoyl)-1,3-thiazolidine-2-thione (2d)**

The reaction was carried out according to the General Procedure described in section 1.2.1. from **2d** (123 mg, 0.5 mmol), NiCl<sub>2</sub>(PMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (7 mg, 25 μmol), **3** (194 mg, 0.75 mmol), TESOTf (170 μL, 0.75 mmol), 2,6-lutidine (88 μL, 0.75 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL).

A further purification by column chromatography (from Hexanes/EtOAc 90:10 to 85:15) afforded 228 mg (0.47 mmol, 94%) of (S)-N-[(R)-3,3-di(4-methoxyphenyl)-2-isopropylpropanoyl]-4-isopropyl-1,3-thiazolidine-2-thione (**4d**)

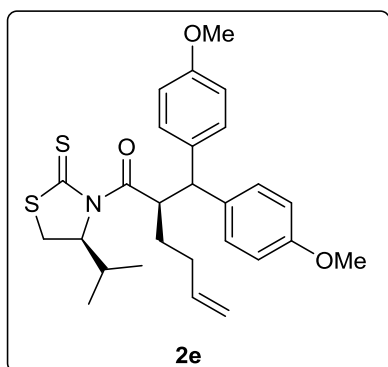


Yellow solid. **mp** = 147–149 °C. **R<sub>f</sub>** = 0.38 (Hexanes/EtOAc 85:15). **[α]<sub>D</sub>** = +283.0 (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>). **IR** (ATR):  $\nu$  2954, 2830, 1685, 1604, 1505, 1240, 1141 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7.46–7.41 (2H, m, ArH), 7.31–7.26 (2H, m, ArH), 6.85–6.80 (2H, m, ArH), 6.74–6.70 (2H, m, ArH), 6.37 (1H, dd, *J* = 11.6, 4.1 Hz, COCH), 5.16 (1H, ddd, *J* = 8.2, 5.9, 1.0 Hz, NCH), 4.27 (1H, d, *J* = 11.6 Hz, CHAr<sub>2</sub>), 3.75 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.70 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.34 (1H, dd, *J* = 11.5, 8.2 Hz, SCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 2.86 (1H, dd, *J* = 11.5, 1.0 Hz, SCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 1.91–1.73 (2H, m, 2 × CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.96 (3H, t, *J* = 7.0 Hz, COCHCHCH<sub>3</sub>), 0.90 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, CHCH<sub>3</sub>), 0.77 (3H, d, *J* = 6.9 Hz, CHCH<sub>3</sub>), 0.55 (3H, t, *J* = 7.0 Hz, COCHCHCH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz)  $\delta$  204.1 (C), 173.8 (C), 158.1 (C), 157.8 (C), 136.4 (C), 135.4 (C), 129.5 (CH), 128.8 (CH), 114.1 (CH), 113.7 (CH), 71.7 (CH), 55.2 (2 × CH<sub>3</sub>), 52.0 (CH), 49.5 (CH), 30.6 (CH), 29.7 (CH), 29.4 (CH<sub>2</sub>), 20.5 (CH<sub>3</sub>), 18.5 (CH<sub>3</sub>), 17.7 (CH<sub>3</sub>), 17.5 (CH<sub>3</sub>). **HRMS** (+ESI): *m/z* calcd. for C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>NO<sub>3</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 472.1975; found: 472.1971.

#### 1.3.4. From (S)-N-(5-hexenoyl)-4-isopropyl-1,3-thiazolidine-2-thione (2e)

The reaction was carried out according to the General Procedure described in section 1.2.1. from **2e** (129 mg, 0.5 mmol), NiCl<sub>2</sub>(PMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (7 mg, 25 μmol), **3** (194 mg, 0.75 mmol), TESOTf (170 μL, 0.75 mmol) and 2,6-lutidine (88 μL, 0.75 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL).

A further purification by column chromatography (from Hexanes/EtOAc 90:10 to 85:15) afforded 228 mg (0.47 mmol, 94% yield) of (S)-N-[(R)-2-(3-butenyl)-3,3-di(4-methoxyphenyl)propanoyl]-4-isopropyl-1,3-thiazolidine-2-thione (**2e**).



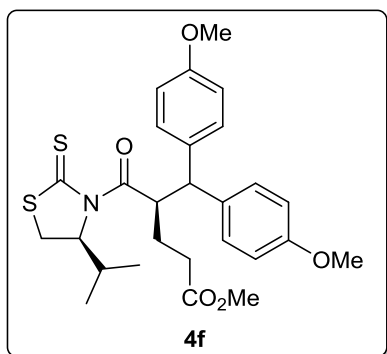
Yellow solid. **mp** = 189–191 °C. **R<sub>f</sub>** = 0.35 (Hexanes/EtOAc 85:15). **[α]<sub>D</sub>** = +251.1 (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>); **IR** (ATR):  $\nu$  2929, 2839, 1686, 1604, 1505, 1242, 1144 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7.39–7.34 (2H, m, ArH), 7.27–7.22 (2H, m, ArH), 6.85–6.80 (2H, m, ArH), 6.75–6.71 (2H, m, ArH), 6.30 (1H, ddd, *J* = 11.3, 7.8, 5.3 Hz, COCH), 5.64 (1H, ddt, *J* = 17.0, 10.2, 6.5 Hz, CH=CH<sub>2</sub>), 5.22–5.18 (1H, m, NCH), 4.93 (1H, dq, *J* = 17.0, 1.7 Hz, CH=CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 4.87 (1H, dq, *J* = 10.2, 1.7 Hz, CH=CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 4.15 (1H, d, *J* = 11.3 Hz, CHAr<sub>2</sub>), 3.75 (3H, s, ArOCH<sub>3</sub>), 3.70 (3H, s, ArOCH<sub>3</sub>), 3.32 (1H, dd,

$J = 11.5, 8.4$  Hz,  $\text{SCH}_a\text{H}_b$ ), 2.83 (1H, dd,  $J = 11.5, 0.7$  Hz,  $\text{SCH}_a\text{H}_b$ ), 2.12–1.96 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 1.72–1.58 (3H, m,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{COCHCH}_2$ ), 0.72 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz,  $\text{CHCH}_3$ ), 0.62 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{CHCH}_3$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz)  $\delta$  203.6 (C), 176.0 (C), 158.1 (C), 157.9 (C), 138.0 (CH), 135.8 (C), 135.2 (C), 129.3 (CH), 128.9 (CH), 114.8 ( $\text{CH}_2$ ), 114.1 (CH), 113.8 (CH), 71.6 (CH), 55.2 ( $2 \times \text{CH}_3$ ), 54.4 (CH), 45.7 (CH), 32.2 ( $\text{CH}_2$ ), 30.8 (CH), 30.5 ( $\text{CH}_2$ ), 28.4 ( $\text{CH}_2$ ), 18.6 ( $\text{CH}_3$ ), 17.1 ( $\text{CH}_3$ ). **HRMS** (+ESI):  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{NNaO}_3\text{S}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 506.1794; found: 506.1798.

### 1.3.5. From (S)-4-isopropyl-N-[5-methoxy-5-oxopentanoyl]-1,3-thiazolidine-2-thione (2f)

The reaction was carried out according to the General Procedure described in section 1.2.1. from **2f** (145 mg, 0.5 mmol),  $\text{NiCl}_2(\text{PMe}_3)_2$  (7 mg, 25  $\mu\text{mol}$ ), **3** (194 mg, 0.75 mmol), TESOTf (170  $\mu\text{L}$ , 0.75 mmol) and 2,6-lutidine (88  $\mu\text{L}$ , 0.75 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL).

A further purification by column chromatography (from Hexanes/EtOAc 85:15 to 65:35) afforded 232 mg (0.45 mmol, 90% yield) of (S)-N-[(R)-3,3-di(4-methoxyphenyl)-2-(3-methoxy-3-oxopropyl)propanoyl]-4-isopropyl-1,3-thiazolidine-2-thione (**4f**).

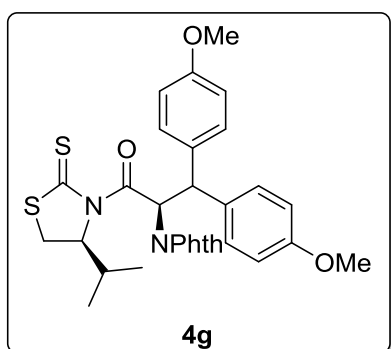


Yellow solid. **mp** = 151–153 °C.  $R_f = 0.15$  (Hexanes/EtOAc 85:15).  $[\alpha]_D^{25} = +263.9$  ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ ). **IR** (ATR):  $\nu$  2949, 2833, 1738, 1686, 1604, 1506, 1241, 1144  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.37–7.33 (2H, m,  $\text{ArH}$ ), 7.27–7.23 (2H, m,  $\text{ArH}$ ), 6.85–6.81 (2H, m,  $\text{ArH}$ ), 6.76–6.71 (2H, m,  $\text{ArH}$ ), 6.36 (1H, ddd,  $J = 11.6, 8.2, 3.8$  Hz,  $\text{COCH}$ ), 5.18–5.13 (1H, m,  $\text{NCH}$ ), 4.18 (1H, d,  $J = 11.6$  Hz,  $\text{CHAr}_2$ ), 3.75 (3H, s,  $\text{ArOCH}_3$ ), 3.70 (3H, s,  $\text{ArOCH}_3$ ), 3.61 (3H, s,  $\text{COOCH}_3$ ), 3.43 (1H, dd,  $J = 11.4, 8.4$  Hz,  $\text{SCH}_a\text{H}_b$ ), 2.84 (1H, dd,  $J = 11.5, 0.8$  Hz,  $\text{SCH}_a\text{H}_b$ ), 2.41–2.22 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ ), 2.02–1.91 (1H, m,  $\text{COCHCH}_a\text{H}_b$ ), 1.86–1.75 (1H, m,  $\text{COCHCH}_a\text{H}_b$ ), 1.72–1.62 (1H, m,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.73 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz,  $\text{CHCH}_3$ ), 0.60 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{CHCH}_3$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz)  $\delta$  203.8 (C), 175.3 (C), 173.3 (C), 158.2 (C), 158.0 (C), 135.7 (C), 134.7 (C), 129.2 (CH), 128.9 (CH), 114.2 (CH), 113.8 (CH), 71.7 (CH), 55.2 ( $2 \times \text{CH}_3$ ), 53.4 (CH), 51.6 ( $\text{CH}_3$ ), 44.9 (CH), 30.7 (CH), 30.3 ( $\text{CH}_2$ ), 28.6 ( $\text{CH}_2$ ), 26.7 ( $\text{CH}_2$ ), 18.6 ( $\text{CH}_3$ ), 17.2 ( $\text{CH}_3$ ). **HRMS** (+ESI):  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{NNaO}_5\text{S}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 538.1692; found: 538.1694.

### 1.3.6. From (S)-4-isopropyl-N-(N,N-phthaloyl-2-aminoacetyl)-1,3-thiazolidine-2-thione (2g)

The reaction was carried out according to the General Procedure described in section 1.2.1. from **2g** (174 mg, 0.5 mmol), NiCl<sub>2</sub>(PMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (7 mg, 25 μmol), **3** (194 mg, 0.75 mmol), TESOTf (170 μL, 0.75 mmol) and 2,6-lutidine (88 μL, 0.75 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL).

A further purification by column chromatography (from Hexanes/EtOAc 70:30 to 60:40) afforded 262 mg (0.46 mmol, 91% yield) of (S)-N-[(R)-3,3-di(4-methoxyphenyl)-N-phthaloyl-2-aminopropanoyl]-4-isopropyl-1,3-thiazolidine-2-thione (**4g**)

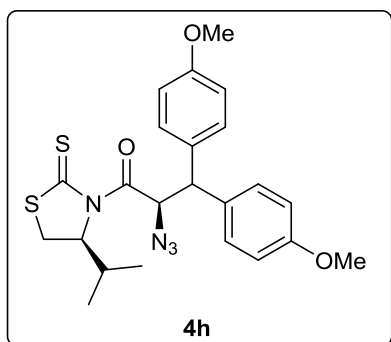


Yellow solid. **mp** = 203–205 °C. **R<sub>f</sub>** = 0.10 (hexanes/EtOAc 80:20). **[α]<sub>D</sub>** = +525.7 (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>). **IR** (ATR):  $\nu$  2964, 2836, 1774, 1715, 1687, 1510, 1383, 1247, 1177 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7.71–7.62 (4H, m, ArH), 7.44–7.39 (2H, m, ArH), 7.24 (1H, d, *J* = 11.0 Hz, COCH), 7.04–6.98 (2H, m, ArH), 6.92–6.86 (2H, m, ArH), 6.56–6.51 (2H, m, ArH), 5.11 (1H, d, *J* = 11.0 Hz, CHAr<sub>2</sub>), 4.79 (1H, ddd, *J* = 7.6, 5.9, 0.8 Hz, NCH), 3.79 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.59 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.30 (1H, dd, *J* = 11.3, 7.6 Hz, SCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 2.93 (1H, dd, *J* = 11.3, 0.8 Hz, SCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 2.41–2.30 (1H, m, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.94 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, CHCH<sub>3</sub>), 0.89 (3H, d, *J* = 7.0 Hz, CHCH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz)  $\delta$  201.6 (C), 169.5 (C), 158.2 (2 × C), 134.1 (CH), 133.3 (C), 132.3 (C), 130.9 (C), 130.1 (CH), 129.1 (CH), 123.2 (CH), 114.1 (CH), 113.4 (CH), 73.8 (CH), 55.5 (CH), 55.2 (CH<sub>3</sub>), 55.1 (CH<sub>3</sub>), 49.6 (CH), 31.5 (CH<sub>2</sub>), 31.2 (CH), 19.0 (CH<sub>3</sub>), 17.6 (CH<sub>3</sub>). **HRMS** (+ESI): *m/z* calcd. for C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>5</sub>S<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 597.1488; found: 597.1487.

### 1.3.7. From (S)-N-(2-azidoacetyl)-4-isopropyl-1,3-thiazolidine-2-thione (2h)

The reaction was carried out according to the General Procedure described in section 1.2.1. from **2h** (122 mg, 0.5 mmol), NiCl<sub>2</sub>(PMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (7 mg, 25 μmol), **3** (194 mg, 0.75 mmol), TESOTf (170 μL, 0.75 mmol) and 2,6-lutidine (88 μL, 0.75 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL).

A further purification by column chromatography (from Hexanes/EtOAc 85:15 to 80:20) afforded 216 mg (0.46 mmol, 92% yield) of the (S)-N-[(R)-2-azido-3,3-di(4-methoxyphenyl)propanoyl]-4-isopropyl-1,3-thiazolidine-2-thione (**4h**)

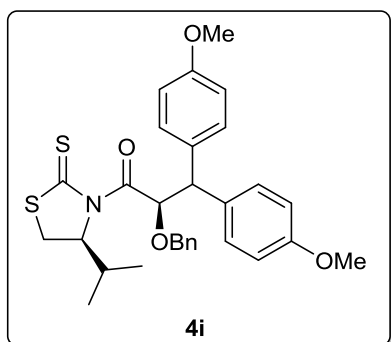


Yellow solid. **mp** = 133–135 °C. **R<sub>f</sub>** = 0.25 (hexanes/EtOAc 85:15). **[α]<sub>D</sub>** = +129.7 (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>). **IR** (ATR):  $\nu$  2958, 2833, 2101, 1697, 1506, 1462, 1361, 1244, 1160 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7.33–7.27 (5H, m, ArH, COCH), 6.90–6.85 (2H, m, ArH), 6.80–6.75 (2H, m, ArH), 5.22 (1H, ddd, *J* = 8.6, 5.4, 1.1 Hz, NCH), 4.57 (1H, d, *J* = 10.8 Hz, CHAr<sub>2</sub>), 3.78 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.73 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.46 (1H, dd, *J* = 11.6, 8.6 Hz, SCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 2.91 (1H, dd, *J* = 11.6, 1.1 Hz, SCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 1.77–1.68 (1H, m, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.72 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, CHCH<sub>3</sub>), 0.66 (3H, d, *J* = 7.0 Hz, CHCH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz)  $\delta$  203.4 (C), 169.4 (C), 158.7 (C), 158.6 (C), 132.3 (C), 132.2 (C), 129.6 (CH), 129.2 (CH), 114.2 (CH), 114.0 (CH), 71.5 (CH), 60.8 (CH), 55.2 (2 × CH<sub>3</sub>), 51.9 (CH), 30.6 (CH), 28.9 (CH<sub>2</sub>), 18.6 (CH<sub>3</sub>), 17.0 (CH<sub>3</sub>). **HRMS** (+ESI): *m/z* calcd. for C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>KN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> [M+K]<sup>+</sup>: 509.1078; found: 509.1082.

### 1.3.8. From (S)-N-(2-benzyloxyacetyl)-4-isopropyl-1,3-thiazolidine-2-thione (2i)

The reaction was carried out according to the General Procedure described in section 1.2.1. from **2i** (162 mg, 0.5 mmol), NiCl<sub>2</sub>(PMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (7 mg, 25 μmol), **3** (194 mg, 0.75 mmol), TESOTf (170 μL, 0.75 mmol) and 2,6-lutidine (88 μL, 0.75 mmol) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL).

A further purification by column chromatography (Hexanes/EtOAc 80:20) afforded 251 mg (0.47 mmol, 94% yield) of (S)-N-[(R)-2-benzyloxy-3,3-di(4-methoxyphenyl)propanoyl]-4-isopropyl-1,3-thiazolidine-2-thione (**4i**)



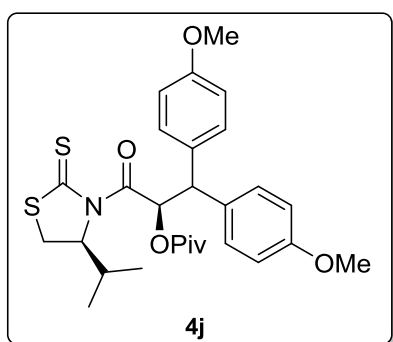
Yellow solid. **mp** = 136–138 °C. **R<sub>f</sub>** = 0.30 (Hexanes/EtOAc 80:20). **[α]<sub>D</sub>** = +160.3 (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>). **IR** (ATR):  $\nu$  2955, 2834, 1697, 1604, 1505, 1363, 1243, 1157 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7.40–7.35 (2H, m, ArH), 7.31–7.27 (2H, m, ArH), 7.27–7.23 (3H, m, ArH), 7.19–7.14 (2H, m, ArH), 7.02 (1H, d, *J* = 7.4 Hz, COCH), 6.86–6.81 (2H, m, ArH), 6.76–6.71 (2H, m, ArH), 4.97 (1H, ddd, *J* = 8.7, 4.6, 1.1 Hz, NCH), 4.65 (1H, d, *J* = 7.4 Hz, CHAr<sub>2</sub>), 4.50 (1H, d, *J* = 12.1 Hz, OCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>Ph), 4.46 (1H, d, *J* = 12.1 Hz, OCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>Ph), 3.78 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.73 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.15 (1H, dd, *J* = 11.4, 8.1 Hz, SCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 2.79 (1H, dd, *J* = 11.4, 1.2 Hz, SCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 1.63–1.53 (1H, m, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.67 (3H, d, *J* = 7.1 Hz, CHCH<sub>3</sub>), 0.65 (3H, d, *J* = 7.2 Hz, CHCH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6

MHz)  $\delta$  202.7 (C), 172.3 (C), 158.3 (C), 158.2 (C), 137.7 (C), 132.9 (C), 132.8 (C), 130.2 (CH), 130.1 (CH), 128.0 (3  $\times$  CH), 127.6 (C), 113.7 (CH), 113.6 (CH), 79.0 (CH), 73.4 (CH<sub>2</sub>), 71.6 (CH), 55.2 (2  $\times$  CH<sub>3</sub>), 53.0 (CH), 30.5 (CH), 28.8 (CH<sub>2</sub>), 18.7 (CH<sub>3</sub>), 16.6 (CH<sub>3</sub>). **HRMS** (+ESI):  $m/z$  calcd. for C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>NNaO<sub>4</sub>S<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 558.1743; found: 558.1745.

### 1.3.9. From (S)-4-isopropyl-N-(2-pivaloyloxycetyl)-1,3-thiazolidine-2-thione (2j)

The reaction was carried out according to the General Procedure described in section 1.2.1. from **2j** (152 mg, 0.5 mmol), NiCl<sub>2</sub>(PMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (7 mg, 25  $\mu$ mol), **3** (194 mg, 0.75 mmol), TESOTf (170  $\mu$ L, 0.75 mmol) and 2,6-lutidine (88  $\mu$ L, 0.75 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL).

A further purification by column chromatography (from Hexanes/EtOAc 85:15 to 80:20) afforded 250 mg (0.47 mmol, 95% yield) of (S)-N-[(R)-3,3-di(4-methoxyphenyl)-2-pivaloxypropanoyl]-4-isopropyl-1,3-thiazolidine-2-thione (**4j**)



Yellow solid. **mp** = 75–77 °C. **R<sub>f</sub>** = 0.25 (Hexanes/EtOAc 85:15). **[ $\alpha$ ]<sub>D</sub>** = +150.4 (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>). **IR** (ATR):  $\nu$  2959, 2835, 1728, 1704, 1508, 1244, 1140 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7.35–7.30 (3H, m, COCH<sub>2</sub>, ArH), 7.25–7.20 (2H, m, ArH), 6.86–6.81 (2H, m, ArH), 6.79–6.75 (2H, m, ArH), 5.20 (1H, ddd,  $J$  = 9.0, 4.6, 1.4 Hz, NCH), 5.07 (1H, d,  $J$  = 5.5 Hz, CHAr<sub>2</sub>), 3.78 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.75 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.53 (1H, dd,  $J$  = 11.5, 9.0 Hz, SCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 2.93 (1H, dd,  $J$  = 11.5, 1.4 Hz, SCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 1.70–1.59 (1H, m, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.15 (9H, s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.84 (3H, d,  $J$  = 6.8 Hz, CHCH<sub>3</sub>), 0.76 (3H, d,  $J$  = 7.0 Hz, CHCH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz)  $\delta$  202.4 (C), 178.0 (C), 169.1 (C), 158.6 (C), 158.2 (C), 132.5 (C), 131.0 (CH), 130.7 (C), 129.5 (CH), 113.5 (CH), 113.4 (CH), 74.9 (CH), 71.6 (CH), 55.2 (2  $\times$  CH<sub>3</sub>), 49.7 (CH), 38.5 (C), 30.6 (CH), 29.2 (CH<sub>2</sub>), 26.9 (CH<sub>3</sub>), 18.9 (CH<sub>3</sub>), 16.7 (CH<sub>3</sub>). **HRMS** (+ESI):  $m/z$  calcd. for C<sub>28</sub>H<sub>36</sub>NO<sub>5</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 530.2029; found: 530.2045.

## 1.4. OTHER ELECTROPHILES

### 1.4.1. 3-Methoxyprop-1-yne

The reaction was carried out according to the General Procedure described in section 1.2.1. from **2a** (109 mg, 0.5 mmol), NiCl<sub>2</sub>(PMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (7 mg, 25  $\mu$ mol), 3-

methoxyprop-1-yne (63  $\mu\text{L}$ , 0.75 mmol), TESOTf (170  $\mu\text{L}$ , 0.75 mmol) and 2,6-lutidine (88  $\mu\text{L}$ , 0.75 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL).

After the usual reaction mixture treatment,  $^1\text{H}$  NMR analysis of the crude product showed the presence of the starting material and the electrophile. No traces of the expected product were observed.

#### **1.4.2. Hexacarbonyl $\mu$ -[ $\eta^4$ -(3-methoxyprop-1-yne)dicobalt (5)**

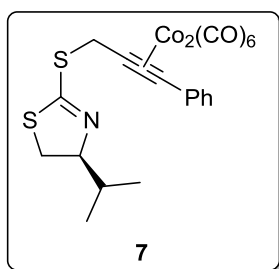
The reaction was carried out according to the General Procedure described in section 2.2.1. from **2a** (109 mg, 0.5 mmol),  $\text{NiCl}_2(\text{PMe}_3)_2$  (7 mg, 25  $\mu\text{mol}$ ), **5** (267 mg, 0.75 mmol), TESOTf (170  $\mu\text{L}$ , 0.75 mmol) and 2,6-lutidine (88  $\mu\text{L}$ , 0.75 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL).

After the usual reaction mixture treatment,  $^1\text{H}$  NMR analysis of the crude product showed the presence of the starting material, the electrophile, and traces of *S*-alkylated product.

#### **1.4.3. Hexacarbonyl $\mu$ -[ $\eta^4$ -((3-methoxyprop-1-ynyl)benzene)dicobalt (6)**

The reaction was carried out according to the General Procedure described in section 1.2.1. from **2a** (109 mg, 0.5 mmol),  $\text{NiCl}_2(\text{PMe}_3)_2$  (7 mg, 25  $\mu\text{mol}$ ), **6** (475 mg, 0.75 mmol), TESOTf (249  $\mu\text{L}$ , 1.1 mmol) and 2,6-lutidine (88  $\mu\text{L}$ , 0.75 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL).

Purification by column chromatography of the resultant mixture (Hexanes/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  80:20 to  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) afforded 80 mg (0.37 mmol, 74% yield) of (*S*)-*N*-propanoyl-1,3-thiazolidine-2-thione (**2a**), 365 mg (0.84 mmol, 76% yield) of the electrophile **6** and 50 mg (0.09 mmol, 18% yield) of the *S*-alkylated product **7**.



Dark oil.  $R_f = 0.18$  (hexanes/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  80:20). IR (ATR):  $\nu$  2959, 2839, 2089, 2043, 2007, 1569, 1481, 1221  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.57–7.51 (2H, m, ArH), 7.38–7.30 (3H, m, ArH), 5.00 (1H, d,  $J = 14.8$  Hz,  $\text{SCH}_a\text{H}_b\text{C}[\text{Co}_2(\text{CO})_6]$ ), 4.75 (1H, d,  $J = 14.8$  Hz,  $\text{SCH}_a\text{H}_b\text{C}[\text{Co}_2(\text{CO})_6]$ ), 4.15–4.05 (1H, m, NCH), 3.41 (1H, dd,  $J = 10.7, 8.1$  Hz,  $\text{SCH}_a\text{H}_b$ ), 2.90 (1H, dd,  $J = 10.7, 9.9$  Hz,  $\text{SCH}_a\text{H}_b$ ), 2.00–1.89 (1H, m,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.06 (3H, d,  $J = 6.7$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 0.96 (3H, d,  $J = 6.7$  Hz,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz)  $\delta$  199.0, 162.1, 137.65, 129.4, 128.8, 127.9, 93.4, 91.7, 83.0, 37.9, 37.1, 33.1, 20.0, 19.1 HRMS (+ESI):  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{15}\text{H}_7\text{Co}_2\text{O}_6$  [ $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}[\text{Co}_2(\text{CO})_6]\text{Ph}]^+$ : 440.8901; found: 400.8888.

**1.4.4.  $\alpha$ -Methylferrocene methyl ether (8)**

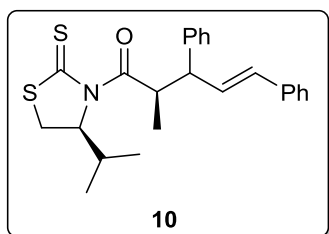
The reaction was carried out according to the General Procedure described in section 1.2.1. from **2a** (109 mg, 0.5 mmol), NiCl<sub>2</sub>(PMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (7 mg, 25  $\mu$ mol), **8** (183 mg, 0.75 mmol), TESOTf (136  $\mu$ L, 0.6 mmol) and 2,6-lutidine (88  $\mu$ L, 0.75 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL).

After the usual reaction mixture treatment, <sup>1</sup>H NMR analysis of the crude product showed the presence of the starting material **2a** and the electrophile **8**. No traces of the expected products were observed.

**1.4.5. (*E*)-1,3-Diphenylallyl methyl ether (9)**

The reaction was carried out according to the General Procedure described in section 1.2.1. from **2a** (109 mg, 0.5 mmol), NiCl<sub>2</sub>(PMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (7 mg, 25  $\mu$ mol), **9** (168 mg, 0.75 mmol), TESOTf (136  $\mu$ L, 0.6 mmol) and 2,6-lutidine (88  $\mu$ L, 0.75 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL).

Purification by column chromatography of the resultant crude mixture (Hexanes/EtOAc 95:5) afforded 151 mg (0.37 mmol, 74% yield) of an unseparable 50:50 mixture of *syn/anti* diastereomers **10**.



Yellow oil.  $R_f$  = 0.30 (Hexanes/EtOAc 95:5). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7.37–7.11 (20H, m, (ArH)<sub>x,y</sub>), 6.55 (1H, dd,  $J$  = 15.8, 8.9 Hz, (CH=CHPh)<sub>x</sub>), 6.49 (1H, d,  $J$  = 15.7 Hz, (CH=CHPh)<sub>y</sub>), 6.42 (1H, d,  $J$  = 15.8 Hz, (CH=CHPh)<sub>x</sub>), 6.25 (1H, dd,  $J$  = 15.7, 9.7 Hz, (CH=CHPh)<sub>y</sub>), 5.67–5.58 (2H, m, (COCH)<sub>x,y</sub>), 5.23 (1H, ddd,  $J$  = 8.2, 5.5, 0.5 Hz, (NCH)<sub>x</sub>), 5.23 (1H, ddd,  $J$  = 8.5, 5.3, 0.9 Hz, (NCH)<sub>y</sub>), 3.88 (1H, t,  $J$  = 9.7 Hz, (PhCH)<sub>y</sub>), 3.88 (1H, d,  $J$  = 10.6, 8.9 Hz, (PhCH)<sub>x</sub>), 3.42 (1H, dd,  $J$  = 11.4, 8.2 Hz, (SCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>)<sub>x</sub>), 3.36 (1H, dd,  $J$  = 11.5, 8.5 Hz, (SCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>)<sub>y</sub>), 2.91 (1H, dd,  $J$  = 11.4, 0.5 Hz, (SCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>)<sub>x</sub>), 2.82 (1H, dd,  $J$  = 11.5, 0.9 Hz, (SCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>)<sub>y</sub>), 2.20–2.10 (1H, m, (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>x</sub>), 1.60–1.49 (1H, m, (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>y</sub>), 1.27 (3H, d,  $J$  = 6.8 Hz, (COCHCH<sub>3</sub>)<sub>x</sub>), 0.99 (3H, d,  $J$  = 6.7 Hz, (COCHCH<sub>3</sub>)<sub>y</sub>), 0.79 (3H, d,  $J$  = 7.0 Hz, (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>x</sub>), 0.73 (3H, d,  $J$  = 7.1 Hz, (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>y</sub>), 0.71 (3H, d,  $J$  = 7.1 Hz, (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>y</sub>), 0.58 (3H, d,  $J$  = 7.0 Hz, (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>x</sub>).





---

**2. REACTIONS OF CHIRAL *N*-PROPANOYL  
THIAZOLIDINETHIONES WITH ACETALS CATALYZED BY  
NICKEL(II) COMPLEXES**



<b>2.1. STARTING MATERIALS</b> .....	<b>187</b>
2.1.1. General procedure for the synthesis of (S)-N-propanoyl-1,3-thiazolidine-2-thiones .....	187
2.1.1.1. (S)-4-Isobutyl-N-propanoyl-1,3-thiazolidine-2-thione ( <b>13</b> ) .....	187
2.1.1.2. (S)-4-Phenyl-N-propanoyl-1,3-thiazolidine-2-thione ( <b>14</b> ) .....	188
2.1.2. Synthesis of acetals .....	188
2.1.2.1. 4-Methylbenzaldehyde dimethyl acetal ( <b>20a</b> ).....	188
2.1.2.2. 4-Chlorobenzaldehyde dimethyl acetal ( <b>20b</b> ).....	189
2.1.2.3. 2-Anisaldehyde .....	189
2.1.2.4. 2-Anisaldehyde dimethyl acetal ( <b>20c</b> ) .....	189
2.1.2.5. 4-Trifluoromethylbenzaldehyde dimethyl acetal ( <b>20d</b> ) .....	190
2.1.2.6. 4-Anisaldehyde dibenzyl acetal ( <b>20e</b> ) .....	190
2.1.2.7. Allyltrimethylsilane .....	191
2.1.2.8. 4-Anisaldehyde diallyl acetal ( <b>20f</b> ) .....	191
2.1.2.9. Hexacarbonyl $\mu$ - $[\eta^4$ -(1,1-diethoxypropyne)dicobalt ( <b>29a</b> ).....	192
2.1.2.10. Hexacarbonyl $\mu$ - $[\eta^4$ -(1,1-diethoxy-3-phenylpropyne)dicobalt ( <b>29b</b> ).....	192
<b>2.2. PRELIMINARY STUDIES</b> .....	<b>193</b>
2.2.1. Procedure for the optimization .....	193
2.2.2. Effect of the concentration .....	193
2.2.3. Kinetic study .....	193
2.2.4. Effect of the auxiliary .....	195
2.2.4.1. Use of (S)-4-isobutyl-N-propanoyl-1,3-thiazolidine-2-thione ( <b>13</b> ).....	195
2.2.4.2. Use of (S)-4-phenyl-N-propanoyl-1,3-thiazolidine-2-thione ( <b>14</b> ).....	196
<b>2.3. REACTION WITH OTHER ACETALS</b> .....	<b>197</b>
2.3.1. Aromatic acetals.....	197
2.3.1.1. Reaction of <b>2a</b> with 4-methylbenzaldehyde dimethyl acetal and 1.15 eq of TESOTf.....	197
2.3.1.2. Reaction of <b>2a</b> with 4-chlorobenzaldehyde dimethyl acetal and 1.15 eq of TESOTf.....	198
2.3.1.3. Reaction of <b>2a</b> with 2-methoxybenzaldehyde dimethyl acetal and 1.15 eq of TESOTf..	199
2.3.1.4. Reaction of <b>2a</b> and 3-methoxybenzaldehyde dimethyl acetal and 1.15 eq of TESOTf ..	200
2.3.1.5. Reaction of <b>2a</b> with 4-methoxybenzaldehyde dimethyl acetal and 1.15 eq of TESOTf..	201
2.3.1.6. Reaction of <b>2a</b> with 4-(trifluoromethyl)benzaldehyde dimethyl acetal .....	202
2.3.1.7. Reaction of <b>2a</b> with 4-methoxybenzaldehyde dibenzyl acetal and 1.15 eq of TESOTf ..	203
2.3.1.8. Reaction of <b>2a</b> with 4-methoxybenzaldehyde diallyl acetal and 1.15 eq of TESOTf .....	204
2.3.1.9. Reaction of <b>2a</b> with benzaldehyde dimethyl acetal and 1.5 eq of TESOTf.....	206
2.3.1.10. Reaction of <b>2a</b> with 4-methylbenzaldehyde dimethyl acetal and 1.5 eq of TESOTf.....	206
2.3.1.11. Reaction of <b>2a</b> with 4-chlorobenzaldehyde dimethyl acetal and 1.5 eq of TESOTf.....	206
2.3.1.12. Reaction of <b>2a</b> with 2-methoxybenzaldehyde dimethyl acetal and 1.5 eq of TESOTf..	207
2.3.1.13. Reaction of <b>2a</b> with 3-methoxybenzaldehyde dimethyl acetal and 1.5 eq of TESOTf..	207
2.3.1.14. Reaction of <b>2a</b> with 4-methoxybenzaldehyde dimethyl acetal and 1.5 eq of TESOTf..	207
2.3.2. Cobalted propargylic acetals.....	208

2.3.2.1. 1,1-Diethoxypropyne .....	208
2.3.2.2. Hexacarbonyl $\mu$ -[ $\eta^4$ -(1,1-diethoxypropyne)]dicobalt ( <b>29a</b> ).....	208
2.3.2.3. Hexacarbonyl $\mu$ -[ $\eta^4$ -(1,1-diethoxy-3-phenylpropyne)]dicobalt ( <b>29b</b> ).....	209

## 2.1. STARTING MATERIALS

### 2.1.1. General procedure for the synthesis of (S)-N-propanoyl-1,3-thiazolidine-2-thiones

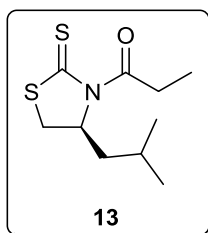
A solution of *n*-BuLi in hexanes (1.1 eq) was added dropwise to a solution of 1,3-thiazolidine-2-thiones (1 eq) in THF (10 mL) at  $-78$  °C under  $N_2$ . The reaction mixture was stirred for 15 min and the corresponding acyl chloride (1.3 eq) was carefully added. The resulting clear solution was stirred for 5 min at  $-78$  °C and the solution was allowed to warm to room temperature and stirred for 1.5 h.

The reaction mixture was cooled with an ice bath and quenched with a saturated solution of  $NH_4Cl$  (2.4 mL) and water (5 mL). This mixture was extracted with  $CH_2Cl_2$  (3  $\times$  20 mL), the combined organic extracts were dried over  $MgSO_4$ , filtered and concentrated. The resultant oil was purified through column chromatography to afford the corresponding (S)-N-propanoyl-1,3-thiazolidine-2-thione.

#### 2.1.1.1. (S)-4-Isobutyl-N-propanoyl-1,3-thiazolidine-2-thione (13)

The reaction was carried out according to the General Procedure described in Section 2.1.1. from (S)-4-isobutyl-1,3-thiazolidine-2-thione (877 mg, 5.0 mmol) and propanoyl chloride (0.59 mL, 6.5 mmol).

Purification of the residue by column chromatography ( $CH_2Cl_2$ /Hexanes 50:50) afforded 993 mg (4.3 mmol, 86% yield) of (S)-4-isobutyl-N-propanoyl-1,3-thiazolidine-2-thione (**13**).

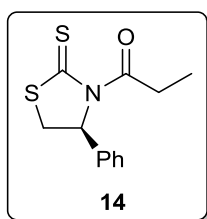


Yellow oil.  $R_f = 0.40$  ( $CH_2Cl_2$ /Hexanes 50:50).  $[\alpha]_D^{25} = +269.8$  ( $c$  1.05,  $CHCl_3$ ). IR (ATR):  $\nu$  2959, 1701, 1460, 1341, 1269, 1161, 1099, 961  $cm^{-1}$ .  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  5.29 (1H, ddd,  $J = 10.4, 7.2, 3.5$  Hz,  $NCH$ ), 3.55 (1H, ddd,  $J = 11.2, 7.2, 0.7$  Hz,  $SCH_aH_b$ ), 3.36 (1H, dq,  $J = 18.1, 7.2$  Hz,  $COCH_aH_bCH_3$ ), 3.10 (1H, dq,  $J = 18.1, 7.2$  Hz,  $COCH_aH_bCH_3$ ), 2.91 (1H, dd,  $J = 11.2, 0.7$  Hz,  $SCH_aH_b$ ), 1.93 (1H, ddd,  $J = 13.2, 10.3, 4.1$  Hz,  $CH_aH_bCH(CH_3)_2$ ), 1.71–1.51 (2H, m,  $CH_aH_bCH(CH_3)_2$ ), 1.17 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz,  $COCH_2CH_3$ ), 1.01 (3H, d,  $J = 6.2$  Hz,  $CHCH_3$ ), 1.00 (3H, d,  $J = 6.2$  Hz,  $CHCH_3$ ).  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 75.4 MHz)  $\delta$  201.4, 174.7, 66.1, 39.6, 33.0, 32.2, 25.4, 23.5, 21.2, 8.8.

2.1.1.2. (S)-4-Phenyl-N-propanoyl-1,3-thiazolidine-2-thione (14)

The reaction was carried out according to the General Procedure described in Section 2.1.1. from (S)-4-phenyl-1,3-thiazolidine-2-thione (977 mg, 5.0 mmol) and propanoyl chloride (0.59 mL, 6.5 mmol).

Purification of the residue by column chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexanes 70:30) afforded 1.11 g (4.4 mmol, 87% yield) of (S)-4-phenyl-N-propanoyl-1,3-thiazolidine-2-thione (**14**).

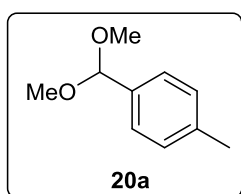


Yellow solid. **mp** = 115–117 °C. **R<sub>f</sub>** = 0.40 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexanes 70:30). **[α]<sub>D</sub>** = +301.3 (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>). **IR** (ATR):  $\nu$  2977, 1692, 1320, 1400, 1233, 1164 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7.40–7.30 (5H, m, ArH), 6.24 (1H, dd, *J* = 8.2, 1.6 Hz, NCH), 3.93 (1H, dd, *J* = 11.3, 8.2 Hz, SCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 3.38 (1H, dq, *J* = 18.1, 7.3 Hz, COCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>CH<sub>3</sub>), 3.20 (1H, dq, *J* = 18.1, 7.3 Hz, COCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>CH<sub>3</sub>), 3.07 (1H, dd, *J* = 11.3, 1.6 Hz, SCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 1.13 (3H, t, *J* = 7.3 Hz, COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75.4 MHz)  $\delta$  202.1, 174.8, 139.3, 129.0, 128.4, 125.4, 69.8, 36.6, 32.5, 8.7.

2.1.2. Synthesis of acetals2.1.2.1. 4-Methylbenzaldehyde dimethyl acetal (20a)

A mixture of 4-methylbenzaldehyde (1.2 mL, 10.0 mmol), camphorsulfonic acid (348 mg, 1.5 mmol), anhydrous methanol (202 mL, 500 mmol) and anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (12 mL) was stirred for 72 h at room temperature under N<sub>2</sub>.

The mixture was washed with sat NaHCO<sub>3</sub> (50 mL) and the aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 30 mL). The combined organic extracts were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. The resultant oil was purified through column chromatography of deactivated silica gel (Hexanes/EtOAc 10:1) to afford 935 mg (5.6 mmol, 56% yield) of 4-methylbenzaldehyde dimethyl acetal (**20a**).

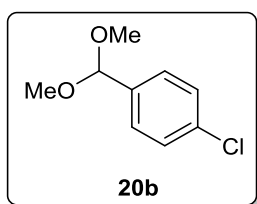


Colourless oil. **R<sub>f</sub>** = 0.50 (Hexanes/EtOAc 10:1). **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7.35–7.32 (2H, m, ArH), 7.18–7.15 (2H, m, ArH), 5.36 (1H, s, CH(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.32 (6H, s, CH(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.35 (3H, s, ArCH<sub>3</sub>).

2.1.2.2. 4-Chlorobenzaldehyde dimethyl acetal (20b)

A mixture of 4-chlorobenzaldehyde (5.05 g, 36 mmol), trimethyl orthoformate (4.75 mL, 43 mmol), anhydrous methanol (0.3 mL, 7.2 mmol) and Amberlyst-15 ion-exchange resin was stirred for 72 h at room temperature under N<sub>2</sub>.

Thereafter, the mixture was filtered to remove the Amberlyst-15 resin and the solvent was removed under reduced pressure. The crude mixture was then purified by distillation under reduced pressure to afford 4.21 g (23 mmol, 63% yield) of 4-chlorobenzaldehyde dimethyl acetal (**20b**).

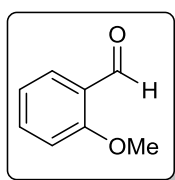


Colourless oil. **bp** = 115–118 °C (20 mmHg). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.41–7.31 (4H, m, ArH), 5.37 (1H, s, CH(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.31 (6H, s, CH(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

2.1.2.3. 2-Anisaldehyde

Over a suspension of NaH (480 mg, 20.0 mmol) and 2-hydroxybenzaldehyde (2.44 g, 20 mmol) in dry 80:20 DMF/THF (30 mL), iodomethane (2.5 mL, 40 mmol) in THF (20 mL) was added from a dropping funnel with pressure equalizing tube at 0 °C during 5 min. After a completed addition, the stirring was continued for 3 h at room temperature under N<sub>2</sub>.

The mixture was diluted with Et<sub>2</sub>O (30 mL) and washed with water (3 × 10 mL). The organic layer was dried over MgSO<sub>4</sub> and filtered. The volatiles were removed, and the residual material was purified by column chromatography (Hexanes/EtOAc 90:10) to afford 1.04 g (7.6 mmol, 38% yield) of 2-anisaldehyde.



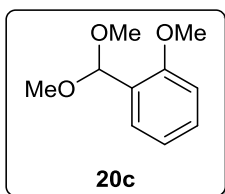
Colourless oil. **R<sub>f</sub>** = 0.50 (Hexanes/EtOAc 90:10). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 10.48 (1H, s, ArCHO), 7.85–7.84 (1H, m, ArH), 7.55–7.53 (1H, m, ArH), 7.10–7.06 (2H, m, ArH), 3.94 (3H, s, ArOCH<sub>3</sub>).

2.1.2.4. 2-Anisaldehyde dimethyl acetal (20c)

A mixture of 2-anisaldehyde (1.04 g, 7.6 mmol), trimethyl orthoformate (0.9 mL, 8.2 mmol), anhydrous methanol (0.3 mL, 7.6 mmol) and Amberlyst-15 ion-exchange resin was stirred for 24 h at room temperature under N<sub>2</sub>.



Thereafter, the mixture was filtered to remove the Amberlyst-15 resin and volatiles were removed under reduced pressure. The residue was then purified by distillation under reduced pressure to afford 442 mg (2.4 mmol, 32% yield) of 2-anisaldehyde dimethyl acetal (**20c**).

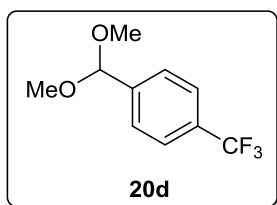


Colourless liquid. **bp** = 129–131 °C (15 mmHg). **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.54–7.51 (1H, m, ArH), 7.34–7.29 (1H, m, ArH), 6.98–6.96 (1H, m, ArH), 6.79–6.76 (1H, m, ArH), 5.68 (1H, s, CH(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.85 (3H, s, ArOCH<sub>3</sub>), 3.36 (6H, s, CH(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

#### 2.1.2.5. 4-Trifluoromethylbenzaldehyde dimethyl acetal (**20d**)

A solution of 4-trifluoromethylbenzaldehyde (2.0 mL, 15 mmol), trimethyl orthoformate (2.0 mL, 18 mmol), anhydrous methanol (0.25 mL, 6 mmol) and Amberlyst-15 ion-exchange resin was stirred for a week at room temperature under N<sub>2</sub>.

Thereafter, the mixture was filtered to remove the Amberlyst-15 resin and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was then purified by column chromatography with deactivated silica gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexanes 40:60) to afford 1.94 g (8.8 mmol, 59% yield) of 4-trifluoromethylbenzaldehyde dimethyl acetal (**20d**).

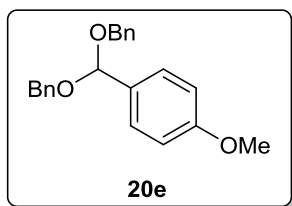


Colourless oil. **R<sub>f</sub>** = 0.30 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexanes 40:60). **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.66–7.62 (2H, m, ArH), 7.56–7.53 (2H, m, ArH), 5.44 (1H, s, CH(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.33 (6H, s, CH(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

#### 2.1.2.6. 4-Anisaldehyde dibenzyl acetal (**20e**)

In a 100 mL rounded bottom flask, camphorsulfonic acid (116 mg, 0.5 mmol), benzyl alcohol (2.1 mL, 20 mmol) and 4-anisaldehyde dimethyl acetal (1.7 mL, 10.0 mmol) were added. After the addition of 50 mL of cyclohexane, a Dean Stark apparatus and a Graham condenser were placed. The reaction was stirred and heated at reflux for 1.5 h under N<sub>2</sub>.

After cooling, the mixture was diluted with Et<sub>2</sub>O (25 mL) and it was washed with 0.5 M NaOH (3 × 30 mL) and brine (30 mL). The organic layer was dried over MgSO<sub>4</sub> and filtered. The solvent was removed in vacuum and the oil was purified by column chromatography with deactivated silica gel (Hexanes/EtOAc 90:10) to afford 2.47 g (7.4 mmol, 74% yield) of 4-anisaldehyde dibenzyl acetal (**20e**).

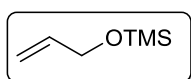


Colourless oil.  $R_f = 0.45$  (Hexanes/EtOAc 90:10).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.51–7.48 (2H, m, ArH), 7.37–7.25 (10H, m, ArH), 6.94–6.90 (2H, m, ArH), 5.73 (1H, s,  $\text{CH}(\text{OBn})_2$ ), 4.59 (4H, s,  $\text{CH}(\text{OCH}_2\text{Ph})_2$ ), 3.82 (3H, s,  $\text{ArOCH}_3$ ).

#### 2.1.2.7. Allyltrimethylsilane

A mixture of TMSCl (12.7 mL, 0.1 mol) and *N,N*-dimethylaniline (12.7 mL, 0.1 mol) in  $\text{Et}_2\text{O}$  (27 mL) was stirred at 0 °C under  $\text{N}_2$  for 10 min. Then, allyl alcohol (6.8 mL, 0.1 mol) was added and the resultant mixture was stirred for 3 h at room temperature under  $\text{N}_2$ .

After cooling, the mixture was filtered and washed with  $\text{Et}_2\text{O}$ . After the addition of a small quantity of Na, the filtrate was distilled at atmospheric pressure to afford 6.83 g (52 mmol, 53% yield) of allyltrimethylsilane.

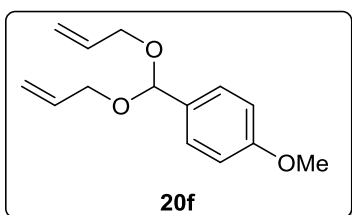


Colourless oil.  $\text{bp} = 95$  °C (760 mmHg).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  5.98–5.88 (1H, m,  $\text{CH}_2=\text{CH}$ ), 5.29–5.22 (1H, m,  $\text{CH}_a\text{H}_b=\text{CH}$ ), 5.12–5.08 (1H, m,  $\text{CH}_a\text{H}_b=\text{CH}$ ), 4.15–4.13 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{OTMS}$ ), 0.13 (9H, s,  $\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$ ).

#### 2.1.2.8. 4-Anisaldehyde diallyl acetal (**20f**)

A mixture of 4-anisaldehyde (0.97 mL, 8.0 mmol), allyltrimethylsilane (2.08 g, 16 mmol) and TMSOTf (50  $\mu\text{L}$ , 0.28 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) was stirred at –78 °C for 15 min and at –20 °C over weekend under  $\text{N}_2$ .

The reaction mixture was quenched with anhydrous pyridine (0.5 mL) and diluted with saturated  $\text{NaHCO}_3$  (30 mL). The aqueous layer was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (3  $\times$  30 mL) and the combined organic extracts were washed with brine (40 mL), dried over  $\text{MgSO}_4$  and filtered. The solvent was removed *in vacuum* and the residue was purified by column chromatography of deactivated silica gel (Hexanes/ $\text{Et}_2\text{O}$  90:10 with 5% of  $\text{Et}_3\text{N}$ ) to afford 1.08 g (4.98 mmol, 58% yield) of 4-anisaldehyde diallyl acetal (**20f**).



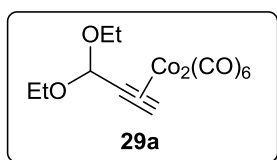
Colourless oil.  $R_f = 0.45$  (Hexanes/ $\text{Et}_2\text{O}$  90:10).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.44–7.38 (2H, m, ArH), 6.92–6.87 (2H, m, ArH), 5.93 (2H, ddt,  $J = 17.2, 10.6, 5.5$  Hz,  $(\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2)_2$ ), 5.59 (1H, s,  $\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2)_2$ ), 5.30 (2H, dq,  $J = 17.2, 1.7$  Hz,  $(\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_c\text{H}_c)_2$ ), 5.19–5.15

(2H, m, (CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>i</sub>H<sub>c</sub>)<sub>2</sub>), 4.05 (4H, dt, *J* = 5.5, 1.5 Hz, (CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>i</sub>H<sub>c</sub>)<sub>2</sub>), 3.81 (3H, s, ArOCH<sub>3</sub>).

#### 2.1.2.9. Hexacarbonyl $\mu$ -[ $\eta^4$ -(1,1-diethoxypropyne)dicobalt (**29a**)

A solution of propionaldehyde diethyl acetal (0.8 mL, 5.6 mmol) in pentane (3.0 mL) was added via cannula to a solution of Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub> (2.01 g, 5.9 mmol) in pentane (27 mL) at room temperature under N<sub>2</sub>. The reaction was stirred for 3 h at room temperature under N<sub>2</sub>.

The solution was bubbled with a N<sub>2</sub> flux until the volume of solvent was reduced by half. The resulting solution was purified by column chromatography (Hexanes/Et<sub>2</sub>O 95:5) to afford 1.48 g (3.6 mmol, 64% yield) of hexacarbonyl  $\mu$ -[ $\eta^4$ -(1,1-diethoxypropyne)dicobalt (**29a**).

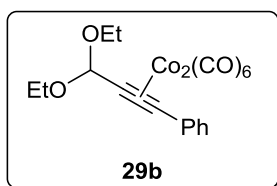


Black oil. *R<sub>f</sub>* = 0.75 (Hexanes/Et<sub>2</sub>O 90:10). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  6.01 (1H, s, C[Co<sub>2</sub>(CO)<sub>6</sub>]CH), 5.47 (1H, s, CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.82–3.59 (4H, m, CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.25 (6H, t, *J* = 7.0 Hz, CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

#### 2.1.2.10. Hexacarbonyl $\mu$ -[ $\eta^4$ -(1,1-diethoxy-3-phenylpropyne)dicobalt (**29b**)

A solution of phenylpropionaldehyde diethyl acetal (0.80 mL, 3.9 mmol) in pentane (2 mL) was added *via cannula* to a solution of Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub> (1.40 g, 4.1 mmol) in pentane (19 mL) at r.t. under N<sub>2</sub>. The reaction mixture was stirred for 3 h at room temperature under N<sub>2</sub>.

The solution was bubbled with a N<sub>2</sub> flux until the volume of solvent was reduced by half. The resulting solution was purified by column chromatography (Hexanes/Et<sub>2</sub>O from 98:2 to 94:6) to afford 1.82 g (3.71 mmol, 95% yield) of hexacarbonyl  $\mu$ -[ $\eta^4$ -(1,1-diethoxy-3-phenylpropyne)dicobalt (**29b**).



Black oil. *R<sub>f</sub>* = 0.55 (Hexanes/Et<sub>2</sub>O 95:5). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7.65–7.58 (2H, m, ArH), 7.38–7.28 (3H, m, ArH), 5.73 (1H, s, CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.87–3.69 (4H, m, CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.26 (6H, t, *J* = 7.0 Hz, CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

## 2.2. PRELIMINARY STUDIES

### 2.2.1. Procedure for the optimization

Solid  $\text{NiCl}_2(\text{PMe}_3)_2$  was added to a solution of the *N*-propanoil thiazolidinthione (1.0 mmol) and the corresponding acetal (1.1 eq) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) under  $\text{N}_2$  at r.t. The resulting red solution was purged with  $\text{N}_2$  and then cooled to  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ . Neat TESOTf (1.5 eq) and 2,6-lutidine (1.5 eq) were added dropwise after 3 and 7 min respectively. The resultant solution was stirred at  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  for a certain time.

The reaction mixture was quenched with saturated  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (2.2 mL) and then diluted in  $\text{H}_2\text{O}$  (30 mL). The aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 30\text{ mL}$ ). The combined organic extracts were washed with brine (30 mL), dried over  $\text{MgSO}_4$  and filtered. The solvent was removed in vacuo and the crude product was purified by column chromatography ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) to afford the desired product.

### 2.2.2. Effect of the concentration

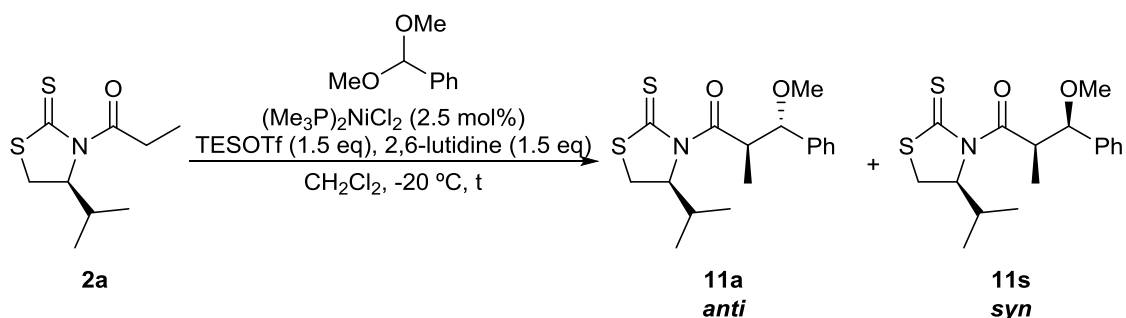
The reactions were carried out according to the Procedure described in Section 2.2.1. using the **2a** (217 mg, 1.0 mmol),  $\text{NiCl}_2(\text{PMe}_3)_2$  (7 mg, 0.025 mmol, 2.5 mol%), benzaldehyde dimethyl acetal (165  $\mu\text{L}$ , 1.1 mmol), TESOTf (339  $\mu\text{L}$ , 1.5 mmol) and 2,6-lutidine (174  $\mu\text{L}$ , 1.5 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL). The reaction was stirred at  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  during 15 h.

After carrying out the work-up, the  $^1\text{H-NMR}$  spectrum of the crude revealed an 89 % conversion and a 60:40 mixture of diastereomers **11**. A parallel reaction with 20 mL of  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  provided a conversion of 86% and a diastereomeric ratio of 60:40.

### 2.2.3. Kinetic study

The kinetic study was done according to the Procedure described in Section 2.2.1. using **2a** (217 mg, 1.0 mmol),  $\text{NiCl}_2(\text{PMe}_3)_2$  (7 mg, 0.025 mmol, 2.5 mol%), benzaldehyde dimethyl acetal (165  $\mu\text{L}$ , 1.1 mmol), TESOTf (339  $\mu\text{L}$ , 1.5 mmol) and 2,6-lutidine (174  $\mu\text{L}$ , 1.5 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL).

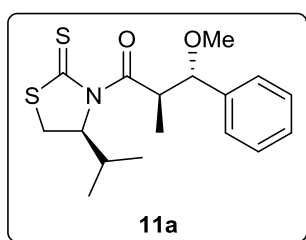
After carrying out the work-up, the  $^1\text{H-NMR}$  spectrum of the crude revealed a 60:40 mixture of diastereomers. Purification of this mixture by column chromatography ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) afforded the desired product. The results are shown in Table 19.



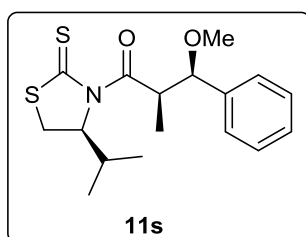
Entry	Time (h)	( <b>11a</b> : <b>11s</b> ) <sup>a</sup>	Overall Yield (%) <sup>b</sup>
1	1.5	60:40	21
2	3	60:40	76
3	15	60:40	89
4 <sup>c</sup>	15	60:40	86

<sup>a</sup> Established by <sup>1</sup>H NMR analysis of the crude  
<sup>b</sup> Overall isolated yield after chromatographic purification

Table 19



(*S*)-4-Isopropyl-*N*-[(2*R*,3*S*)-3-methoxy-2-methyl-3-phenylpropanoyl]-1,3-thiazolidine-2-thione. Yellow solid. **mp** = 82–83 °C. **R<sub>f</sub>** = 0.60 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). [**α**]<sub>D</sub> = +120.0 (*c* 1.90, CHCl<sub>3</sub>). **IR** (ATR):  $\nu$  2927, 1670, 1458, 1363, 1250, 1154 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7.39–7.29 (5H, m, ArH), 5.36 (1H, ddd,  $J$  = 8.7, 5.5, 2.0 Hz, NCH), 5.26 (1H, dq,  $J$  = 9.8, 7.0 Hz, COCHCH<sub>3</sub>), 4.35 (1H, d,  $J$  = 9.8 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.46 (1H, dd,  $J$  = 11.4, 8.7 Hz, SCH<sub>2</sub>H<sub>b</sub>), 3.08 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.01 (1H, dd,  $J$  = 11.4, 2.0 Hz, SCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 2.45–2.34 (1H, m, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.11 (3H, d,  $J$  = 6.8 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.03 (3H, d,  $J$  = 6.8 Hz, CH<sub>3</sub>), 0.86 (3H, d,  $J$  = 7.0 Hz, COCHCH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75.4 MHz)  $\delta$  202.6 (C), 177.7 (C), 139.1 (C), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 128.1 (CH), 87.7 (CH), 71.9 (CH), 56.4 (CH<sub>3</sub>), 45.1 (CH), 30.4 (CH), 28.8 (CH<sub>2</sub>), 19.0 (CH<sub>3</sub>), 17.0 (CH<sub>3</sub>), 14.3 (CH<sub>3</sub>). **HRMS** (+FAB):  $m/z$  calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>2</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 338.1243, found: 338.1251.

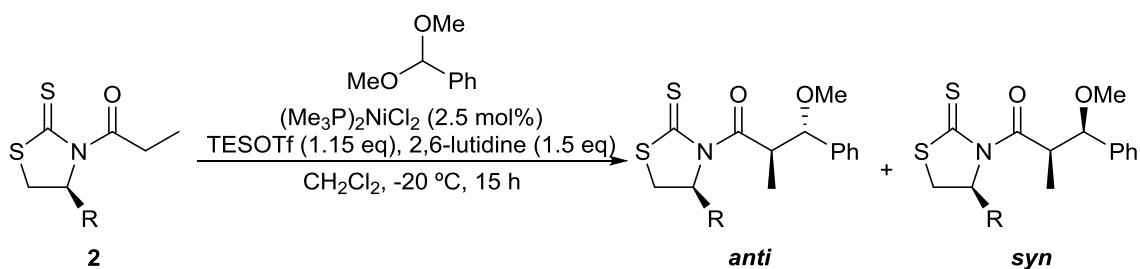


(*S*)-4-Isopropyl-*N*-[(2*R*,3*R*)-3-methoxy-2-methyl-3-phenylpropanoyl]-1,3-thiazolidine-2-thione. Yellow solid. **mp** = 61–63 °C. **R<sub>f</sub>** = 0.45 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). [**α**]<sub>D</sub> = +302.1 (*c* 2.30, CHCl<sub>3</sub>). **IR** (KBr):  $\nu$  2966, 1696, 1457, 1364, 1259, 1156 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7.41–7.22 (5H, m, ArH), 5.27 (1H, dq,  $J$  = 6.9, 6.8 Hz, COCHCH<sub>3</sub>), 5.24 (1H, ddd,  $J$  = 8.7, 5.2, 1.5 Hz, NCH), 4.64 (1H, d,  $J$  = 6.9 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.39 (1H, dd,  $J$  = 11.5, 8.7 Hz, SCH<sub>2</sub>H<sub>b</sub>), 3.20 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 2.88

(1H, dd,  $J = 11.5, 1.5$  Hz, SCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 1.88–1.81 (1H, m, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.25 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz, COCHCH<sub>3</sub>), 0.81 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz, CH<sub>3</sub>), 0.72 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz)  $\delta$  202.3 (C), 175.0 (C), 139.3 (C), 128.1 (CH), 127.8 (CH), 127.7 (CH), 84.1 (CH), 71.4 (CH), 56.7 (CH<sub>3</sub>), 45.3 (CH), 30.6 (CH), 28.5 (CH<sub>2</sub>), 18.6 (CH<sub>3</sub>), 16.9 (CH<sub>3</sub>), 13.3 (CH<sub>3</sub>). HRMS (+ESI):  $m/z$  calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>2</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 338.1243, found: 338.1233.

#### 2.2.4. Effect of the auxiliary

The effect of the auxiliary was tested according to the General Procedure described in Section 2.2.1. using the corresponding *N*-acylated thiazolidinethione (1.0 mmol), NiCl<sub>2</sub>(PMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (7 mg, 0.025 mmol, 2.5 mol%), benzaldehyde dimethyl acetal (165  $\mu$ L, 1.1 mmol), TESOTf (260  $\mu$ L, 1.15 mmol) and 2,6-lutidine (174  $\mu$ L, 1.5 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL). The results are shown in Table 20.



Entry	Substrate	R	Adduct	d.r. <sup>a</sup>	<i>Anti</i> (%) <sup>b</sup>	<i>Syn</i> (%) <sup>b</sup>
1	<b>13</b>	<i>i</i> -Bu	<b>17</b>	58:42	47	28
2	<b>14</b>	Ph	<b>18</b>	58:42	51	36
3	<b>2a</b>	<i>i</i> -Pr	<b>11</b>	60:40	47	32

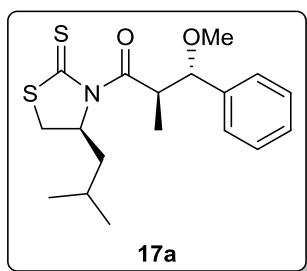
<sup>a</sup> Established by <sup>1</sup>H NMR analysis of the crude

<sup>b</sup> Isolated yield after chromatographic purification

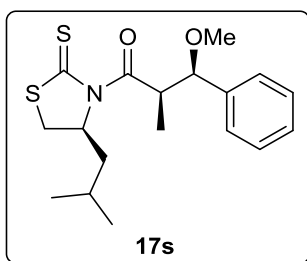
Table 20

##### 2.2.4.1. Use of (*S*)-4-isobutyl-*N*-propanoyl-1,3-thiazolidine-2-thione (**13**)

After the corresponding work-up, the crude mixture was purified by column chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexanes 70:30) to obtain the desired products.



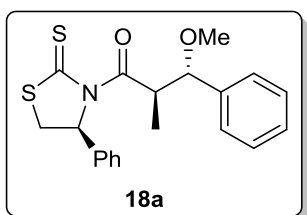
(*S*)-4-isobutyl-*N*-[(2*R*,3*S*)-3-methoxy-2-methyl-3-phenylpropanoyl]-1,3-thiazolidine-2-thione. Yellow solid. **mp** = 92–94 °C. **R<sub>f</sub>** = 0.45 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexanes 70:30). **IR** (ATR):  $\nu$  2955, 1703, 1453, 1366, 1288, 1215 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7.39–7.29 (5H, m, ArH), 5.39 (1H, ddt,  $J$  = 10.3, 7.5, 2.8 Hz, NCH), 5.08 (1H, dq,  $J$  = 9.9, 6.9 Hz, COCHCH<sub>3</sub>), 4.36 (1H, d,  $J$  = 9.9 Hz, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 3.53 (1H, ddd,  $J$  = 11.2, 7.5, 0.5 Hz, SCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 3.10 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 2.93 (1H, dd,  $J$  = 11.2, 2.6 Hz, SCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 1.93–1.84 (1H, m, CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.74–1.63 (2H, m, CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.02 (3H, d,  $J$  = 6.1 Hz, CHCH<sub>3</sub>), 1.01 (3H, d,  $J$  = 6.2 Hz, CHCH<sub>3</sub>), 0.88 (3H, d,  $J$  = 6.9 Hz, COCHCH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz)  $\delta$  201.5, 171.9, 139.0, 128.4, 128.2, 128.0, 87.7, 66.5, 56.5, 45.5, 40.7, 33.0, 25.3, 23.6, 21.3, 14.4.



(*S*)-4-isobutyl-*N*-[(2*R*,3*R*)-3-methoxy-2-methyl-3-phenylpropanoyl]-1,3-thiazolidine-2-thione. Yellow solid. **mp** = 97–99 °C; **R<sub>f</sub>** = 0.35 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexanes 70:30). **IR** (ATR):  $\nu$  2956, 1691, 1452, 1336, 1289, 1251 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7.40–7.20 (5H, m, ArH), 5.35–5.25 (1H, m, NCH), 5.19 (1H, p,  $J$  = 7.0 Hz, COCHCH<sub>3</sub>), 4.58 (1H, d,  $J$  = 7.0 Hz, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 3.45 (1H, ddd,  $J$  = 11.2, 7.6, 1.0 Hz, SCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 3.20 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 2.78 (1H, dd,  $J$  = 11.2, 1.8 Hz, SCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 2.00–1.60 (3H, m, CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.25 (3H, d,  $J$  = 6.7 Hz, COCHCH<sub>3</sub>), 0.86 (3H, d,  $J$  = 6.6 Hz, CHCH<sub>3</sub>), 0.86 (3H, d,  $J$  = 7.0 Hz, CH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz)  $\delta$  201.0, 175.3, 139.4, 128.2, 127.8, 84.1, 65.9, 56.8, 45.7, 40.0, 32.4, 25.1, 23.5, 21.1, 13.2.

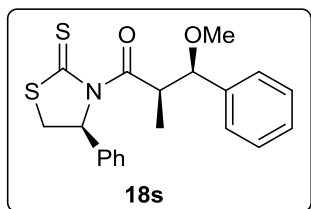
#### 2.2.4.2. Use of (*S*)-4-phenyl-*N*-propanoyl-1,3-thiazolidine-2-thione (**14**)

After the corresponding work-up, the crude mixture was purified by column chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexanes 70:30) to obtain the desired products.



(*S*)-*N*-[(2*R*,3*S*)-3-methoxy-2-methyl-3-phenylpropanoyl]-4-phenyl-1,3-thiazolidine-2-thione. Yellow oil. **R<sub>f</sub>** = 0.25 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexanes 60:40). **IR** (film):  $\nu$  2933, 1670, 1595, 1455, 1300, 1254, 1151 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7.50–7.20 (10H, m, ArH), 6.34 (1H, dd,  $J$  = 8.2, 3.3 Hz, NCH), 5.09 (1H, dq,  $J$  = 9.8, 6.9 Hz, COCHCH<sub>3</sub>), 4.19 (1H, d,  $J$  = 9.8 Hz, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 3.84 (1H, dd,  $J$  = 11.2, 8.2 Hz, SCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 3.14 (1H, dd,  $J$  = 11.2, 3.3 Hz, SCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 2.86 (3H, s, OCH<sub>3</sub>),

0.85 (1H, d,  $J = 6.9$  Hz, COCHCH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz)  $\delta$  203.3, 177.3, 139.0, 138.9, 128.7, 128.4, 128.2, 128.0, 126.0, 87.7, 70.3, 56.5, 45.5, 36.2, 14.4.



(*S*)-*N*-[(2*R*,3*R*)-3-Methoxy-2-methyl-3-phenylpropanoyl]-4-phenyl-1,3-thiazolidine-2-thione. Yellow oil.  $R_f = 0.20$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexanes 60:40). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7.35–7.20 (8H, m, ArH), 7.10–7.03 (2H, m, ArH), 6.24 (1H, dd,  $J = 8.2, 2.1$  Hz, NCH), 5.22 (1H, p,  $J = 6.6$  Hz, COCHCH<sub>3</sub>), 4.54 (1H, d,  $J = 6.6$  Hz, CHOCH<sub>3</sub>), 3.80 (1H, dd,  $J = 11.3, 8.3$  Hz, SCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 3.03 (1H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.01–2.97 (1H, m, SCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 1.23 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz, COCHCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz)  $\delta$  201.8, 174.9, 139.3, 138.7, 128.8, 128.1, 128.1, 127.7, 127.6, 125.4, 83.3, 69.7, 56.7, 45.8, 35.8, 13.2.

## 2.3. REACTION WITH OTHER ACETALS

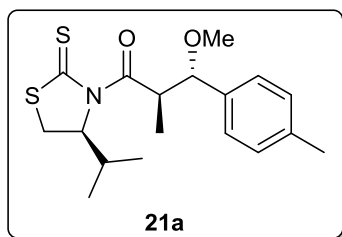
### 2.3.1. Aromatic acetals

#### 2.3.1.1. Reaction of **2a** with 4-methylbenzaldehyde dimethyl acetal and 1.15 eq of TESOTf

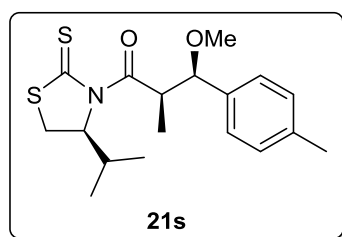
The reaction was carried out according to the General Procedure described in Section 2.2.1. using **2a** (217 mg, 1.0 mmol), **20a** (183 mg, 1.1 mmol), NiCl<sub>2</sub>(PMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (7 mg, 0.025 mmol, 2.5 mol%), TESOTf (260  $\mu$ L, 1.15 mmol) and 2,6-lutidine (174  $\mu$ L, 1.5 mmol) at  $-20$  °C for 15 h.

A 62:38 *anti/syn* diastereomeric ratio was established by <sup>1</sup>H NMR analysis of the crude product. Purification of the crude product by column chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexanes 60:40) afforded 214 mg (0.60 mmol, 60% yield) of the pure *anti* diastereomer (*S*)-4-isopropyl-*N*-[(2*R*,3*S*)-3-methoxy-3-(4-methylphenyl)-3-methylpropanoyl]-1,3-thiazolidine-2-thione (**21a**) and 113 mg (0.32 mmol, 32% yield) of the pure *syn* diastereomer (*S*)-4-isopropyl-*N*-[(2*R*,3*R*)-3-methoxy-3-(4-methylphenyl)-3-methylpropanoyl]-1,3-thiazolidine-2-thione (**21s**).





Yellow oil.  $R_f = 0.50$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hexanes}$  60:40).  $[\alpha]_D^{25} = +123.6$  ( $c$  1.1,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (film):  $\nu$  2962, 1692, 1513, 1240, 1148  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.27–7.20 (2H, m, ArH), 7.21–7.16 (2H, m, ArH), 5.36 (1H, ddd,  $J = 8.7, 5.5, 2.0$  Hz, NCH), 5.23 (1H, dq,  $J = 9.8, 6.9$  Hz, COCH $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 4.31 (1H, d,  $J = 9.9$  Hz, CH $\underline{\text{O}}\text{CH}_3$ ), 3.45 (1H, dd,  $J = 11.4, 8.7$  Hz, SCH $\underline{\text{a}}\text{H}_b$ ), 3.07 (3H, s, CHOCH $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ) 3.00 (1H, dd,  $J = 11.4, 2.0$  Hz, SCH $\underline{\text{a}}\text{H}_b$ ), 2.47–2.36 (1H, m, CH $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 2.35 (3H, s, ArCH $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 1.11 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz, CH $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 1.03 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz, CH $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 0.85 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz, COCH $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz)  $\delta$  202.5, 177.8, 137.9, 136.0, 129.1, 128.0, 87.5, 71.9, 56.3, 45.0, 30.4, 28.8, 21.2, 19.0, 17.0, 14.4. HRMS (+ESI):  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NOS}_2$  [M–OMe] $^+$ : 320.1137, found: 320.1144.

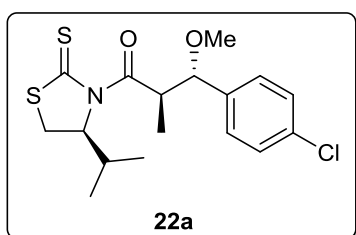


Yellow oil.  $R_f = 0.35$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hexanes}$  60:40).  $[\alpha]_D^{25} = +303.1$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (film):  $\nu$  2961, 1691, 1512, 1242, 1147  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.30–7.25 (2H, m, ArH), 7.17–7.10 (2H, m, ArH), 5.36–5.19 (2H, m, NCH), COCH $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 4.59 (1H, d,  $J = 7.0$  Hz, CH $\underline{\text{O}}\text{CH}_3$ ), 3.39 (1H, dd,  $J = 11.5, 8.8$  Hz, SCH $\underline{\text{a}}\text{H}_b$ ), 3.18 (3H, s, CHOCH $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ) 2.87 (1H, dd,  $J = 11.5, 1.5$  Hz, SCH $\underline{\text{a}}\text{H}_b$ ), 2.32 (3H, s, ArCH $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 1.86–1.79 (1H, m, CH $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.24 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz, COCH $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 0.80 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz, CH $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 0.73 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz, CH $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz)  $\delta$  202.2, 175.1, 137.4, 136.2, 128.8, 127.8, 84.0, 71.4, 56.6, 45.4, 30.7, 28.4, 21.1, 18.7, 16.8, 13.3.

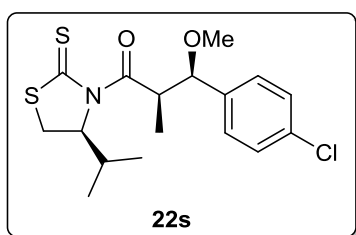
### 2.3.1.2. Reaction of **2a** with 4-chlorobenzaldehyde dimethyl acetal and 1.15 eq of TESOTf

The reaction was carried out according to the General Procedure described in Section 2.2.1. using **2a** (217 mg, 1.0 mmol), **20b** (205 mg, 1.1 mmol),  $\text{NiCl}_2(\text{PMe}_3)_2$  (7 mg, 25  $\mu\text{mol}$ , 2.5 mol%), TESOTf (260  $\mu\text{L}$ , 1.15 mmol) and 2,6-lutidine (174  $\mu\text{L}$ , 1.5 mmol) at  $-20$   $^\circ\text{C}$  for 15 h.

A 64:36 *anti/syn* diastereomeric ratio was established by  $^1\text{H NMR}$  analysis of the crude product. Purification of the crude product by column chromatography ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hexanes}$  60:40) afforded 231 mg of an unseparable mixture of the *anti* diastereomer (S)-N-[(2R,3S)-3-(4-chlorophenyl)-3-methoxy-2-methylpropanoyl]-4-isopropyl-1,3-thiazolidine-2-thione (**22a**) (167 mg, 0.45 mmol, 45% yield) and *syn* diastereomer (S)-N-[(2R,3R)-3-(4-chlorophenyl)-3-methoxy-2-methylpropanoyl]-4-isopropyl-1,3-thiazolidine-2-thione (**22s**) (98 mg, 0.26 mmol, 26% yield).



Yellow oil.  $R_f = 0.40$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hexanes } 70:30$ ).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.40–7.23 (4H, m, ArH), 5.35 (1H, ddd,  $J = 8.6, 5.6, 2.0$  Hz, NCH), 5.25 (1H, dq,  $J = 9.8, 6.9$  Hz, COCHCH<sub>3</sub>), 4.34 (1H, d,  $J = 9.8$  Hz, CH<sub>2</sub>OMe), 3.50 (1H, dd,  $J = 11.5, 8.0$  Hz, SCH<sub>2</sub>H<sub>b</sub>), 3.08 (3H, s, CHOCH<sub>3</sub>), 3.02 (1H, dd,  $J = 11.5, 1.3$  Hz, SCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 2.45–2.30 (1H, m, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.10 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz, CH<sub>3</sub>), 1.03 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz, CH<sub>3</sub>), 0.85 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz, COCHCH<sub>3</sub>).

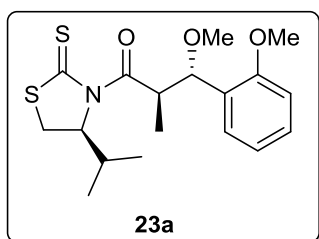


Yellow oil.  $R_f = 0.40$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hexanes } 70:30$ ).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.35–7.25 (4H, m, ArH), 5.30–5.20 (2H, m, NCH, COCHCH<sub>3</sub>), 4.59 (1H, d,  $J = 7.1$  Hz, CH<sub>2</sub>OMe), 3.40 (1H, dd,  $J = 11.5, 8.6$  Hz, SCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 3.18 (3H, s, CHOCH<sub>3</sub>), 2.89 (1H, dd,  $J = 11.5, 1.4$  Hz, SCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 1.92–1.78 (1H, m, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.24 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz, COCHCH<sub>3</sub>), 0.83 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz, CH<sub>3</sub>), 0.73 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz, CH<sub>3</sub>).

### 2.3.1.3. Reaction of **2a** with 2-methoxybenzaldehyde dimethyl acetal and 1.15 eq of TESOTf

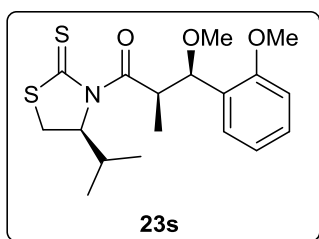
The reaction was carried out according to the General Procedure described in Section 2.2.1. using **2a** (217 mg, 1.0 mmol), **20c** (200 mg, 1.1 mmol),  $\text{NiCl}_2(\text{PMe}_3)_2$  (7 mg, 0.025 mmol, 2.5 mol%), TESOTf (260  $\mu\text{L}$ , 1.15 mmol) and 2,6-lutidine (174  $\mu\text{L}$ , 1.5 mmol) at  $-20$  °C for 15 h.

A 65:35 *anti/syn* diastereomeric ratio was established by  $^1\text{H NMR}$  analysis of the crude product. Purification of the crude product by column chromatography ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hexanes } 70:30$ ) afforded 228 mg (0.62 mmol, 62% yield) of the pure *anti* diastereomer (S)-4-isopropyl-N-[(2R,3S)-3-methoxy-3-(2-methoxyphenyl)-2-methylpropanoyl]-1,3-thiazolidine-2-thione (**23a**) and 111 mg (0.30 mmol, 30% yield) of the pure *syn* diastereomer (S)-4-isopropyl-N-[(2R,3R)-3-methoxy-3-(2-methoxyphenyl)-2-methylpropanoyl]-1,3-thiazolidine-2-thione (**23s**).



Yellow oil.  $R_f = 0.35$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hexanes } 70:30$ ).  $[\alpha]_D^{25} = +121.0$  (c 2.2,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (film):  $\nu$  2964, 1700, 1374, 1245, 1154  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.40 (1H, dd,  $J = 7.6, 1.7$  Hz, ArH), 7.32–7.24 (1H, m, ArH), 6.99 (1H, td,  $J = 7.6, 1.0$

Hz, ArH), 6.88 (1H, dd,  $J = 8.4, 1.0$  Hz, ArH), 5.35 (1H, ddd,  $J = 8.6, 5.6, 2.0$  Hz, NCH), 5.24 (1H, dq,  $J = 9.6, 6.9$  Hz, COCHCH<sub>3</sub>), 5.01 (1H, d,  $J = 9.8$  Hz, CHOCH<sub>3</sub>), 3.82 (3H, s, ArOCH<sub>3</sub>), 3.45 (1H, dd,  $J = 11.4, 8.7$  Hz, SCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 3.08 (3H, s, CHOCH<sub>3</sub>) 3.00 (1H, dd,  $J = 11.4, 2.0$  Hz, SCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 2.48–2.30 (1H, m, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.10 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz, CH<sub>3</sub>), 1.02 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz, CH<sub>3</sub>), 0.89 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz, COCHCH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz) δ 202.4, 177.8, 158.3, 128.9, 128.4, 127.6, 120.9, 110.4, 80.1, 72.0, 56.5, 55.4, 45.1, 30.5, 28.9, 19.1, 17.0, 13.7. HRMS (+FAB):  $m/z$  calcd for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>3</sub>S<sub>2</sub>: 368.1354, found: 368.1362.

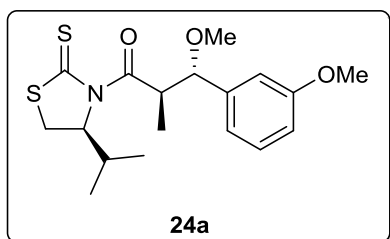


Yellow oil.  $R_f = 0.20$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexanes 70:30).  $[\alpha]_D^{25} = +324.2$  (c 1.5, CHCl<sub>3</sub>). IR (film):  $\nu$  2964, 1700, 1364, 1245, 1154 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.37 (1H, dd,  $J = 7.5, 1.7$  Hz, ArH), 7.23 (1H, ddd,  $J = 8.2, 7.5, 1.7$  Hz, ArH), 6.94 (1H, td,  $J = 7.5, 0.9$  Hz, ArH), 6.86 (1H, dd,  $J = 8.2, 0.9$  Hz, ArH), 5.32 (1H, p,  $J = 6.9$  Hz, COCHCH<sub>3</sub>), 5.12 (1H, ddd,  $J = 8.5, 5.4, 1.6$  Hz, NCH), 4.94 (1H, d,  $J = 6.8$  Hz, CHOCH<sub>3</sub>), 3.83 (3H, s, ArOCH<sub>3</sub>), 3.38 (1H, dd,  $J = 11.4, 8.5$  Hz, SCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 3.24 (3H, s, CHOCH<sub>3</sub>), 2.89 (1H, dd,  $J = 11.4, 1.6$  Hz, SCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 1.93–1.84 (1H, m, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.25 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz, COCHCH<sub>3</sub>), 0.86 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz, CH<sub>3</sub>), 0.73 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz) δ 202.4, 175.8, 157.6, 128.7, 128.5, 127.7, 120.4, 110.6, 78.2, 71.6, 56.7, 55.5, 43.6, 30.6, 28.8, 18.7, 17.0, 13.4.

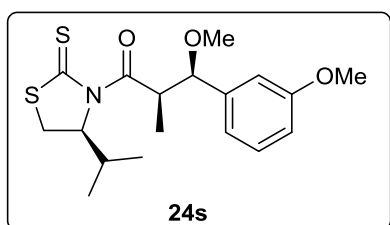
#### 2.3.1.4. Reaction of **2a** and 3-methoxybenzaldehyde dimethyl acetal and 1.15 eq of TESOTf

The reaction was carried out according to the General Procedure described in Section 2.2.1. using **2a** (217 mg, 1.0 mmol), 3-methoxybenzaldehyde dimethyl acetal (200 mg, 1.1 mmol), NiCl<sub>2</sub>(PMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (7 mg, 0.025 mmol, 2.5 mol%), TESOTf (260 μL, 1.15 mmol) and 2,6-lutidine (174 μL, 1.5 mmol) at –20 °C for 15 h.

A 60:40 *anti/syn* diastereomeric ratio was established by <sup>1</sup>H NMR analysis of the crude product. Purification of the crude product by column chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexanes 70:30) afforded 210 mg (163 mg, 0.44 mmol, 44% yield) of *anti* diastereomer (S)-4-isopropyl-N-[(2R,3S)-3-methoxy-3-(3-methoxyphenyl)-3-methylpropanoyl]-1,3-thiazolidine-2-thione (**24a**) and 137 mg (0.37 mmol, 37% yield) of the *syn* diastereomer (S)-4-isopropyl-N-[(2R,3R)-3-methoxy-3-(3-methoxyphenyl)-3-methylpropanoyl]-1,3-thiazolidine-2-thione (**24s**).



Yellow oil.  $R_f = 0.35$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hexanes } 70:30$ ).  $[\alpha]_D = +118.7$  ( $c$  1.9,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (film):  $\nu$  2966, 1698, 1372, 1258, 1156  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.27 (1H, t,  $J = 8.0$  Hz, ArH), 6.98–6.89 (2H, m, ArH), 6.85 (1H, ddd,  $J = 8.2, 2.6, 1.0$  Hz, ArH), 5.36 (1H, ddd,  $J = 8.6, 5.6, 2.0$  Hz, NCH), 5.26 (1H, dq,  $J = 9.8, 6.9$  Hz, COCHCH<sub>3</sub>), 4.32 (1H, d,  $J = 9.8$  Hz, CHOCH<sub>3</sub>), 3.82 (3H, s, ArOCH<sub>3</sub>), 3.46 (1H, dd,  $J = 11.4, 8.6$  Hz, SCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 3.09 (3H, s, CHOCH<sub>3</sub>), 3.00 (1H, dd,  $J = 11.4, 2.0$  Hz, SCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 2.48–2.30 (1H, m, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.11 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz, CH<sub>3</sub>), 1.03 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz, CH<sub>3</sub>), 0.87 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz, COCHCH<sub>3</sub>).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz)  $\delta$  202.6, 177.6, 159.8, 140.8, 129.3, 120.6, 113.8, 113.1, 87.6, 71.9, 56.5, 55.2, 45.0, 30.4, 28.9, 19.0, 17.0, 14.4. HRMS (+FAB):  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{NO}_3\text{S}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 368.1354, found: 368.1338.



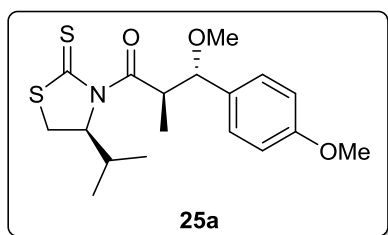
Yellow oil.  $R_f = 0.25$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hexanes } 70:30$ ).  $[\alpha]_D = +292.1$  ( $c$  1.1,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (film):  $\nu$  2961, 1691, 1352, 1250, 1147  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.22 (1H, t,  $J = 8.0$  Hz, ArH), 7.06–6.89 (2H, m, ArH), 6.80 (1H, ddd,  $J = 8.2, 2.6, 1.0$  Hz, ArH), 5.30 (1H, quintet,  $J = 6.9$  Hz, COCHCH<sub>3</sub>), 5.25 (1H, ddd,  $J = 8.7, 5.3, 1.4$  Hz, NCH), 4.60 (1H, d,  $J = 6.9$  Hz, CHOCH<sub>3</sub>), 3.79 (3H, s, ArOCH<sub>3</sub>), 3.39 (1H, dd,  $J = 11.5, 8.7$  Hz, SCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 3.21 (3H, s, CHOCH<sub>3</sub>), 2.88 (1H, dd,  $J = 11.5, 1.5$  Hz, SCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 1.89–1.78 (1H, m, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.24 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz, COCHCH<sub>3</sub>), 0.82 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz, CH<sub>3</sub>), 0.73 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz, CH<sub>3</sub>).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz)  $\delta$  202.3, 179.0, 159.6, 141.0, 129.1, 120.4, 113.8, 112.5, 84.1, 71.4, 56.8, 55.2, 45.2, 30.7, 28.5, 18.7, 16.9, 13.4.

### 2.3.1.5. Reaction of **2a** with 4-methoxybenzaldehyde dimethyl acetal and 1.15 eq of TESOTf

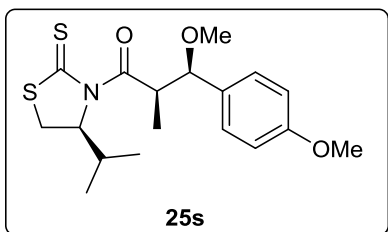
The reaction was carried out according to the General Procedure described in Section 2.2.1. using **2a** (217 mg, 1.0 mmol), 4-methoxybenzaldehyde dimethyl acetal (187  $\mu\text{L}$ , 1.1 mmol),  $\text{NiCl}_2(\text{PMe}_3)_2$  (7 mg, 0.025 mmol, 2.5 mol%), TESOTf (260  $\mu\text{L}$ , 1.15 mmol) and 2,6-lutidine (174  $\mu\text{L}$ , 1.5 mmol) at  $-20$   $^\circ\text{C}$  for 15 h.

A 73:27 *anti/syn* diastereomeric ratio was established by  $^1\text{H NMR}$  analysis of the crude product. Purification of the crude product by column chromatography ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hexanes } 70:30$ ) afforded 266 mg (0.72 mmol, 72% yield) of the pure *anti* diastereomer (S)-4-isopropyl-N-[(2R,3S)-3-methoxy-3-(4-methoxyphenyl)-3-methylpropanoyl]-1,3-thiazolidine-2-thione (**25a**) and 77 mg (0.21 mmol, 21% yield) of the

pure *syn* diastereomer (*S*)-4-isopropyl-*N*[(2*R*,3*R*)-3-methoxy-3-(4-methoxyphenyl)-3-methyl propanoyl]-1,3-thiazolidine-2-thione (**25s**).



Yellow oil.  $R_f = 0.25$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hexanes } 70:30$ ).  $[\alpha]_D = +79.3$  ( $c 1.2, \text{CHCl}_3$ ). **IR** (film):  $\nu$  2964, 1698, 1513, 1252, 1156  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.29–7.23 (2H, m, ArH), 6.95–6.87 (2H, m, ArH), 5.36 (1H, ddd,  $J = 8.6, 5.5, 2.0$  Hz, NCH), 5.24 (1H, dq,  $J = 9.9, 6.9$  Hz, COCH $\text{CH}_3$ ), 4.30 (1H, d,  $J = 9.9$  Hz, CH $\text{OCH}_3$ ), 3.83 (3H, s, ArOCH $\text{CH}_3$ ), 3.45 (1H, dd,  $J = 11.4, 8.7$  Hz, SCH $\text{CH}_b$ ), 3.06 (3H, s, CHOCH $\text{CH}_3$ ), 3.00 (1H, dd,  $J = 11.4, 2.0$  Hz, SCH $\text{CH}_b$ ), 2.45–2.30 (1H, m, CH(CH $\text{CH}_3$ )), 1.11 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz, CHCH $\text{CH}_3$ ), 1.03 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz, CHCH $\text{CH}_3$ ), 0.85 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz, COCHCH $\text{CH}_3$ ).  **$^{13}\text{C NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz)  $\delta$  202.6, 177.8, 159.5, 131.2, 129.3, 113.8, 87.3, 71.9, 56.2, 55.2, 45.1, 30.4, 28.8, 19.1, 17.0, 14.4. **HRMS** (+ESI):  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{NO}_3\text{S}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 368.1354, found: 368.1360.



Yellow oil.  $R_f = 0.20$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hexanes } 70:30$ ).  $[\alpha]_D = +282.7$  ( $c 0.8, \text{CHCl}_3$ ). **IR** (film):  $\nu$  2964, 1696, 1513, 1364, 1248, 1154  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.34–7.28 (2H, m, ArH), 6.88–6.81 (2H, m, ArH), 5.30–5.20 (2H, m, NCH, CH $\text{OCH}_3$ ), 4.56 (1H, d,  $J = 7.2$  Hz, CH $\text{OCH}_3$ ), 3.79 (1H, s, ArOCH $\text{CH}_3$ ), 3.39 (1H, dd,  $J = 11.5, 8.7$  Hz, SCH $\text{CH}_b$ ), 3.17 (3H, s, CHOCH $\text{CH}_3$ ), 2.87 (1H, dd,  $J = 11.5, 1.5$  Hz, SCH $\text{CH}_b$ ), 1.91–1.73 (1H, m, CH(CH $\text{CH}_3$ )), 1.25 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz, COCHCH $\text{CH}_3$ ), 0.80 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz, CHCH $\text{CH}_3$ ), 0.72 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz, CHCH $\text{CH}_3$ ).  **$^{13}\text{C NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz)  $\delta$  202.4, 175.1, 159.2, 131.4, 129.0, 113.5, 83.8, 71.3, 56.5, 55.2, 45.4, 30.6, 28.5, 18.7, 16.9, 13.5.

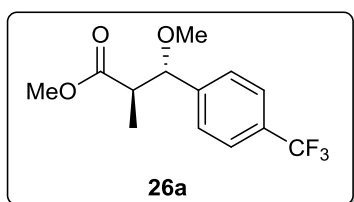
#### 2.3.1.6. Reaction of **2a** with 4-(trifluoromethyl)benzaldehyde dimethyl acetal

The reaction was carried out according to the General Procedure described in Section 2.2.1. using **2a** (217 mg, 1.0 mmol), **20d** (242 mg, 1.1 mmol),  $\text{NiCl}_2(\text{PMe}_3)_2$  (28.2 mg, 0.1 mmol, 10 mol%), TESOTf (339  $\mu\text{L}$ , 1.5 mmol) and 2,6-lutidine (174  $\mu\text{L}$ , 1.5 mmol) at 0  $^\circ\text{C}$  for 4 days. A 66:34 *anti/syn* diastereomeric mixture was established by  $^1\text{H NMR}$  of the crude product.

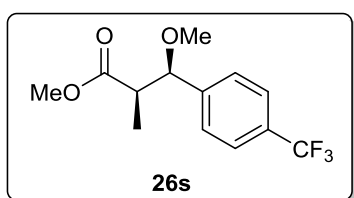
That crude was converted into a methyl ester due to the difficulty to separate both diastereomers. The procedure consists on adding DMAP (24 mg, 0.2 mmol) and

MeOH (25 mL, 0.6 mol) to crude. The reaction was stirred for 16 h at room temperature.

The crude mixture was diluted in Et<sub>2</sub>O (20 mL) and washed with 1 M NaOH (3 × 30 mL), water (30 mL) and brine (30 mL). The organic layer was dried over MgSO<sub>4</sub> and filtered. The solvents were removed *in vacuo* and the resulting crude product was purified by column chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexanes 60:40) to afford 93 mg (0.34 mmol, 34% yield) of the pure *anti* diastereomer methyl (2*R*,3*S*)-3-methoxy-2-methyl-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)propanoate (**26a**) and 56 mg (0.20 mmol, 20% yield) of the pure *syn* diastereomer methyl (2*R*,3*R*)-3-methoxy-2-methyl-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)propanoate (**26s**).



Colourless oil.  $R_f = 0.30$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexanes 60:40).  $[\alpha]_D = -57.3$  (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>). IR (film):  $\nu$  2940, 1737, 1620, 1322, 1064 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7.66–7.61 (2H, m, ArH), 7.48–7.40 (2H, m, ArH), 4.33 (1H, d,  $J = 9.6$  Hz, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 3.76 (3H, s, COOCH<sub>3</sub>), 3.17 (3H, s, CHOCH<sub>3</sub>), 2.76 (1H, dq,  $J = 9.6, 7.1$  Hz, COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.88 (3H, d,  $J = 7.1$  Hz, COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz)  $\delta$  175.3, 143.3, 130.5 (q,  $J = 32.4$  Hz, CCF<sub>3</sub>), 127.9, 125.4 (q,  $J = 3.8$  Hz, CHCCF<sub>3</sub>), 124.0 (q,  $J = 272.1$  Hz, CF<sub>3</sub>), 85.2, 57.1, 51.0, 46.8, 13.8. HRMS (+ESI):  $m/z$  calcd. for C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M-F]<sup>+</sup>: 257.0984, found: 257.0988.

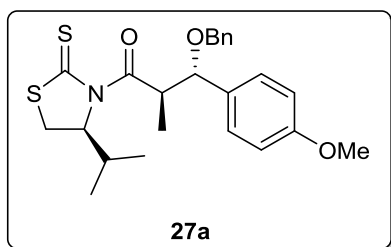


Colourless oil.  $R_f = 0.25$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexanes 60:40).  $[\alpha]_D = +27.9$  (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>). IR (film):  $\nu$  2940, 1736, 1619, 1323, 1065 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7.68–7.60 (2H, m, ArH), 7.45–7.37 (2H, m, ArH), 4.51 (1H, d,  $J = 9.6$  Hz, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 3.57 (3H, s, COOCH<sub>3</sub>), 3.24 (3H, s, CHOCH<sub>3</sub>), 2.73 (1H, p,  $J = 7.0$  Hz, COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.21 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz, COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz)  $\delta$  174.1, 144.0, 130.0 (q,  $J = 32.3$  Hz, CCF<sub>3</sub>), 127.3, 125.3 (q,  $J = 3.8$  Hz, CHCCF<sub>3</sub>), 124.1 (q,  $J = 272.0$  Hz, CF<sub>3</sub>), 83.7, 57.4, 51.7, 47.2, 12.2.

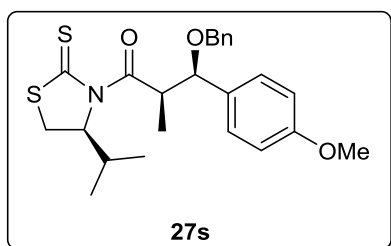
#### 2.3.1.7. Reaction of **2a** with 4-methoxybenzaldehyde dibenzyl acetal and 1.15 eq of TESOTf

The reaction was carried out according to the General Procedure described in Section 2.2.1. using **2a** (217 mg, 1.0 mmol), **20e** (367 mg, 1.1 mmol), NiCl<sub>2</sub>(PMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (7 mg, 0.025 mmol, 2.5 mol%), TESOTf (260  $\mu$ L, 1.15 mmol) and 2,6-lutidine (174  $\mu$ L, 1.5 mmol) at –20 °C for 15 h.

A 73:27 *anti/syn* diastereomeric ratio was established by  $^1\text{H NMR}$  analysis of the crude product. Purification of the crude product by column chromatography ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hexanes}$  60:40) afforded 384 mg of a unseparable mixture of the *anti* diastereomer (S)-4-isopropyl-N-[(2*R*,3*S*)-3-benzyloxy-3-(4-methoxyphenyl)-3-methylpropanoyl]-1,3-thiazolidine-2-thione (**27a**) (281 mg, 0.63 mmol, 63% yield) and *syn* diastereomer (S)-4-isopropyl-N-[(2*R*,3*R*)-3-benzyloxy-3-(4-methoxyphenyl)-3-methylpropanoyl]-1,3-thiazolidine-2-thione (**27s**) (103 mg, 0.23 mmol, 23% yield).



Yellow oil.  $R_f = 0.2$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hexanes}$  60:40).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.32–7.18 (7H, m, ArH), 6.97–6.88 (2H, m, ArH), 5.33 (1H, ddd,  $J = 8.8, 5.2, 1.6$  Hz, NCH), 5.23 (1H, dq,  $J = 9.9, 6.9$  Hz, COCHCH $_3$ ), 4.59 (1H, d,  $J = 9.9$  Hz, CHOBn), 4.28 (1H, d,  $J = 11.2$  Hz, OCH $_a$ H $_b$ Ph), 4.16 (1H, d,  $J = 11.2$  Hz, OCH $_a$ H $_b$ Ph), 3.83 (3H, s, ArOCH $_3$ ), 3.41 (1H, dd,  $J = 11.4, 8.8$  Hz, SCH $_a$ H $_b$ ), 2.92 (1H, dd,  $J = 11.4, 1.6$  Hz, SCH $_a$ H $_b$ ), 2.31–2.19 (1H, m, CH(CH $_3$ ) $_3$ ), 0.89 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz, CH $_3$ ), 0.88 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz, COCHCH $_3$ ), 0.83 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz, CH $_3$ ).

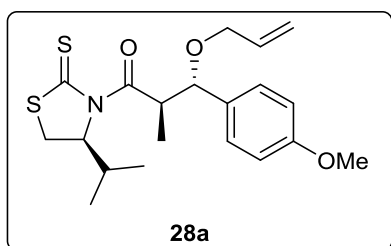


Yellow solid.  $R_f = 0.2$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hexanes}$  60:40).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.32–7.18 (7H, m, ArH), 6.97–6.88 (2H, m, ArH), 5.40 (1H, dq,  $J = 8.1, 6.7$  Hz, COCHCH $_3$ ), 5.14 (1H, ddd,  $J = 8.6, 5.3, 1.3$  Hz, NCH), 4.65 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz, CHOBn), 4.40 (1H, d,  $J = 11.8$  Hz, OCH $_a$ H $_b$ Ph), 4.21 (1H, d,  $J = 11.8$  Hz, OCH $_a$ H $_b$ Ph), 3.80 (3H, s, ArOCH $_3$ ), 3.34 (1H, dd,  $J = 11.5, 8.6$  Hz, SCH $_a$ H $_b$ ), 2.81 (1H, dd,  $J = 11.5, 1.3$  Hz, SCH $_a$ H $_b$ ), 1.72–1.61 (1H, m, CH(CH $_3$ ) $_3$ ), 1.35 (3H, d,  $J = 6.7$  Hz, COCHCH $_3$ ), 0.69 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz, CH $_3$ ), 0.61 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz, CH $_3$ ).

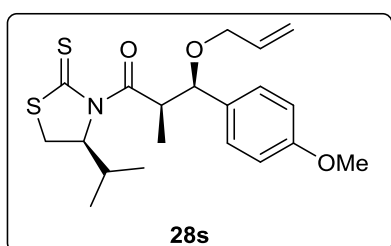
#### 2.3.1.8. Reaction of **2a** with 4-methoxybenzaldehyde diallyl acetal and 1.15 eq of TESOTf

The reaction was carried out according to the General Procedure described in Section 2.2.1. using **2a** (217 mg, 1.0 mmol), **20f** (367 mg, 1.1 mmol),  $\text{NiCl}_2(\text{PMe}_3)_2$  (7 mg, 0.025 mmol, 2.5 mol%), TESOTf (260  $\mu\text{L}$ , 1.15 mmol) and 2,6-lutidine (174  $\mu\text{L}$ , 1.5 mmol) at  $-20$   $^\circ\text{C}$  for 15 h.

A 78:22 *anti/syn* diastereomeric was established by  $^1\text{H}$  NMR analysis of the crude product. Purification of the crude product by column chromatography ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hexanes}$  60:40) afforded 264 mg (0.69 mmol, 69% yield) of the pure *anti* diastereomer (4*S*)-*N*-[(2*R*,3*S*)-3-allyloxy-3-(4-methoxyphenyl)-3-methylpropanoyl]-4-isopropyl-1,3-thiazolidine-2-thione (**28a**) and 79 mg (0.20 mmol, 20% yield) of the pure *syn* diastereomer (4*S*)-*N*-[(2*R*,3*R*)-3-allyloxy-3-(4-methoxyphenyl)-3-methylpropanoyl]-4-isopropyl-1,3-thiazolidine-2-thione (**28s**).



Yellow solid. **mp** = 65–67 °C. **R<sub>f</sub>** = 0.35 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hexanes}$  60:40). **[ $\alpha$ ]<sub>D</sub>** = +99.4 (*c* 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ). **IR** (ATR):  $\nu$  2923, 2856, 1696, 1606, 1509, 1359, 1240, 1150  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.30–7.24 (2H, m, ArH), 6.93–6.86 (2H, m, ArH), 5.80–5.71 (1H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.37 (1H, ddd, *J* = 8.6, 5.5, 1.7 Hz, NCH), 5.24 (1H, dq, *J* = 9.9, 6.9 Hz,  $\text{COCHCH}_3$ ), 5.13 (1H, ddd, *J* = 17.3, 3.4, 1.5 Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_c$ ), 5.05 (1H, ddd, *J* = 10.4, 3.4, 1.5 Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_b$ ), 4.51 (1H, d, *J* = 9.9 Hz,  $\text{CHOAllyl}$ ), 3.81 (3H, s,  $\text{ArOCH}_3$ ), 3.77 (1H, ddt, *J* = 12.7, 5.0, 1.5 Hz,  $\text{OCH}_a\text{H}_b\text{CH}$ ), 3.66 (1H, ddt, *J* = 12.7, 6.3, 1.5 Hz,  $\text{OCH}_a\text{H}_b\text{CH}$ ), 3.46 (1H, dd, *J* = 11.4, 8.6 Hz,  $\text{SCH}_a\text{H}_b$ ), 2.98 (1H, dd, *J* = 11.4, 1.7 Hz,  $\text{SCH}_a\text{H}_b$ ), 2.45–2.30 (1H, m,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.08 (3H, d, *J* = 6.8 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.01 (3H, d, *J* = 7.0 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 0.85 (3H, d, *J* = 6.9 Hz,  $\text{COCHCH}_3$ ).  **$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz)  $\delta$  202.5, 177.4, 159.5, 134.9, 131.3, 129.3, 116.3, 113.7, 84.4, 71.8, 69.3, 55.2, 45.0, 30.5, 28.8, 19.2, 17.2, 14.5. **HRMS** (+ESI): *m/z* calcd. for  $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NNaO}_3\text{S}_2$  [*M*+*Na*]<sup>+</sup>: 416.1325, found: 416.1324.



Yellow solid. **mp** = 74–76 °C. **R<sub>f</sub>** = 0.20 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{Hexanes}$  60:40). **[ $\alpha$ ]<sub>D</sub>** = +257.1 (*c* 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ). **IR** (ATR):  $\nu$  2957, 2929, 1708, 1607, 1509, 1359, 1271, 1171  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.37–7.28 (2H, m, ArH), 6.90–6.81 (2H, m, ArH), 5.85 (1H, dddd, *J* = 17.1, 10.6, 6.0, 5.1 Hz  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.33 (1H, dq, *J* = 7.9, 6.7 Hz,  $\text{COCHCH}_3$ ), 5.26–5.14 (3H, m, NCH,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 4.65 (1H, d, *J* = 7.9 Hz,  $\text{CHOAllyl}$ ), 3.90–3.83 (1H, m,  $\text{OCH}_a\text{H}_b\text{CH}$ ), 3.81 (3H, s,  $\text{ArOCH}_3$ ), 3.69 (1H, ddt, *J* = 12.8, 6.0, 1.4 Hz,  $\text{OCH}_a\text{H}_b\text{CH}$ ), 3.36 (1H, dd, *J* = 11.5, 8.7 Hz,  $\text{SCH}_a\text{H}_b$ ), 2.84 (1H, dd, *J* = 11.5, 1.4 Hz,  $\text{SCH}_a\text{H}_b$ ), 1.78–1.69 (1H, m,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.31 (3H, d, *J* = 6.7 Hz,  $\text{COCHCH}_3$ ), 0.75 (3H, d, *J* = 6.8 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 0.67 (3H, d, *J* = 7.0 Hz,  $\text{CH}_3$ ).  **$^{13}\text{C}$**



**NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz)  $\delta$  202.2, 175.2, 159.2, 134.7, 131.8, 129.3, 116.6, 113.5, 81.8, 71.3, 69.3, 55.2, 45.3, 30.6, 28.4, 18.7, 16.8, 14.2.

#### 2.3.1.9. Reaction of **2a** with benzaldehyde dimethyl acetal and 1.5 eq of TESOTf

The reaction was carried out according to the General Procedure described in Section 2.2.1. using **2a** (109 mg, 0.5 mmol), benzaldehyde dimethyl acetal (84  $\mu$ L, 0.55 mmol), NiCl<sub>2</sub>(PMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (3.5 mg, 12.5  $\mu$ mol, 2.5 mol%), TESOTf (170  $\mu$ L, 0.75 mmol) and 2,6-lutidine (87  $\mu$ L, 0.75 mmol) at –20 °C for 15 h.

A 60:40 *anti/syn* diastereomeric ratio was established by <sup>1</sup>H NMR analysis of the crude product. Purification of the crude product by column chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) afforded 81 mg (0.24 mmol, 47% yield) of the pure *anti* diastereomer **11a** and 54 mg (0.16 mmol, 32% yield) of the pure *syn* diastereomer **11s**.

#### 2.3.1.10. Reaction of **2a** with 4-methylbenzaldehyde dimethyl acetal and 1.5 eq of TESOTf

The reaction was carried out according to the General Procedure described in Section 2.2.1. using **2a** (109 mg, 0.5 mmol), **20a** (92 mg, 0.55 mmol), NiCl<sub>2</sub>(PMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (3.5 mg, 12.5  $\mu$ mol, 2.5 mol%), TESOTf (170  $\mu$ L, 0.75 mmol) and 2,6-lutidine (87  $\mu$ L, 0.75 mmol) at –20 °C for 15 h.

A 62:38 *anti/syn* diastereomeric ratio was established by <sup>1</sup>H NMR analysis of the crude product. Purification of the crude product by column chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexanes 60:40) afforded 88 mg (0.25 mmol, 50% yield) of the pure *anti* diastereomer **21a** and 56 mg (0.16 mmol, 32% yield) of the pure *syn* diastereomer **21s**.

#### 2.3.1.11. Reaction of **2a** with 4-chlorobenzaldehyde dimethyl acetal and 1.5 eq of TESOTf

The reaction was carried out according to the General Procedure described in Section 2.2.1. using **2a** (109 mg, 0.5 mmol), **20b** (103 mg, 0.55 mmol), NiCl<sub>2</sub>(PMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (3.5 mg, 12.5  $\mu$ mol, 2.5 mol%), TESOTf (170  $\mu$ L, 0.75 mmol) and 2,6-lutidine (87  $\mu$ L, 0.75 mmol) at –20 °C for 15 h.

A 64:36 *anti/syn* diastereomeric ratio was established by <sup>1</sup>H NMR analysis of the crude product. Purification of the crude product by column chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexanes 60:40) afforded 108 mg of an unseparable mixture of *anti* diastereomer **22a** (71 mg, 0.19 mmol, 37% yield) and the *syn* diastereomer **22s** (37 mg, 0.10 mmol, 21% yield).

#### 2.3.1.12. Reaction of **2a** with 2-methoxybenzaldehyde dimethyl acetal and 1.5 eq of TESOTf

The reaction was carried out according to the General Procedure described in Section 2.2.1. using **2a** (109 mg, 0.5 mmol), **20c** (101 mg, 0.55 mmol), NiCl<sub>2</sub>(PMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (3.5 mg, 12.5 μmol, 2.5 mol%), TESOTf (170 μL, 0.75 mmol) and 2,6-lutidine (87 μL, 0.75 mmol) at –20 °C for 15 h.

A 65:35 *anti/syn* diastereomeric ratio was established by <sup>1</sup>H NMR analysis of the crude product. Purification of the crude product by column chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexanes 70:30) afforded 110 mg (0.30 mmol, 60% yield) of the pure *anti* diastereomer **23a** and 53 mg (0.14 mmol, 29% yield) of the pure *syn* diastereomer **23s**

#### 2.3.1.13. Reaction of **2a** with 3-methoxybenzaldehyde dimethyl acetal and 1.5 eq of TESOTf

The reaction was carried out according to the General Procedure described in Section 2.2.1. using **2a** (109 mg, 0.5 mmol), 3-methoxybenzaldehyde dimethyl acetal (101 mg, 0.55 mmol), NiCl<sub>2</sub>(PMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (3.5 mg, 12.5 μmol, 2.5 mol%), TESOTf (170 μL, 0.75 mmol) and 2,6-lutidine (87 μL, 0.75 mmol) at –20 °C for 15 h.

A 60:40 *anti/syn* diastereomeric ratio was established by <sup>1</sup>H NMR analysis of the crude product. Purification of the crude product by column chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexanes 70:30) afforded 75 mg (0.21 mmol, 41% yield) of the pure *anti* diastereomer **24a** and 58 mg (0.16 mmol, 31% yield) of the pure *syn* diastereomer **24s**.

#### 2.3.1.14. Reaction of **2a** with 4-methoxybenzaldehyde dimethyl acetal and 1.5 eq of TESOTf

The reaction was carried out according to the General Procedure described in Section 2.2.1. using **2a** (109 mg, 0.5 mmol), 4-methoxybenzaldehyde dimethyl acetal (94 μL, 0.55 mmol), NiCl<sub>2</sub>(PMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (3.5 mg, 12.5 μmol), TESOTf (170 μL, 0.75 mmol) and 2,6-lutidine (87 μL, 0.75 mmol) at –20 °C for 15 h. A 73:27 *anti/syn* diastereomeric ratio was established by <sup>1</sup>H NMR analysis of the crude product. Purification of the crude product by column chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexanes 70:30) afforded 125 mg (0.34 mmol, 68% yield) of the pure *anti* diastereomer (**25a**) and 37 mg (0.10 mmol,

### 2.3.2. Cobalted propargylic acetals

#### 2.3.2.1. 1,1-Diethoxypropyne

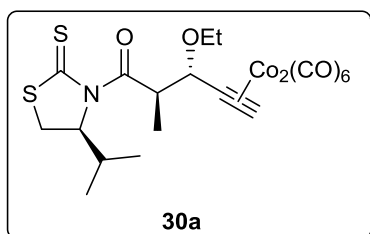
The reaction was carried out according to the General Procedure described in Section 2.2.1. using **2a** (109 mg, 0.5 mmol), 1,1-diethoxypropyne (79  $\mu$ L, 0.55 mmol),  $\text{NiCl}_2(\text{PMe}_3)_2$  (7 mg, 25  $\mu$ mol, 5 mol%), TESOTf (249  $\mu$ L, 1.1 mmol) and 2,6-lutidine (87  $\mu$ L, 0.75 mmol) at  $-20^\circ\text{C}$  for 15 h.

After the usual reaction mixture treatment,  $^1\text{H}$  NMR analysis of the crude product showed the presence of the starting material **2a** and 1,1-diethoxypropyne. No traces of the expected product were observed.

#### 2.3.2.2. Hexacarbonyl $\mu$ - $[\eta^4$ -(1,1-diethoxypropyne)]dicobalt (**29a**)

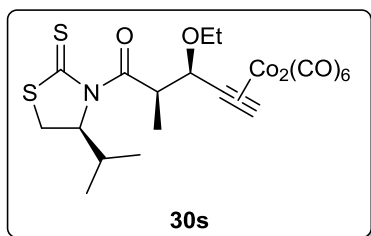
The reaction was carried out according to the General Procedure described in Section 2.2.1. using **2a** (109 mg, 0.5 mmol), **29a** (228 mg, 0.55 mmol),  $\text{NiCl}_2(\text{PMe}_3)_2$  (7 mg, 25  $\mu$ mol, 5 mol%), TESOTf (249  $\mu$ L, 1.1 mmol) and 2,6-lutidine (87  $\mu$ L, 0.75 mmol) at  $-20^\circ\text{C}$  for 15 h.

A 77:23 *anti/syn* diastereomeric ratio was established by  $^1\text{H}$  NMR analysis of the crude product. Purification of the crude product by column chromatography (from  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Hexanes 40:60 to 50:50) afforded 153 mg (0.26 mmol, 52% yield) of the pure *anti* diastereomer (*S*)-*N*-[(2*R*,3*S*)-hexacarbonyl $\{\mu$ - $[\eta^4$ -(3-ethoxy-2-methyl-4-pentynoyl)]dicobalt(*Co-Co*)}-4-isopropyl-1,3-thiazolidine-2-thione (**30a**) and 102 mg of a mixture of aldehyde (16 mg), *anti* diastereomer (*S*)-*N*-[(2*R*,3*S*)-hexacarbonyl $\{\mu$ - $[\eta^4$ -(3-ethoxy-2-methyl-4-pentynoyl)]dicobalt(*Co-Co*)}-4-isopropyl-1,3-thiazolidine-2-thione (**30a**) (44 mg, 0.08 mmol, 16% yield) and *syn* diastereomer (*S*)-*N*-[(2*R*,3*R*)-hexacarbonyl $\{\mu$ - $[\eta^4$ -(3-ethoxy-2-methyl-4-pentynoyl)]dicobalt(*Co-Co*)}-4-isopropyl-1,3-thiazolidine-2-thione (**30s**) (69 mg, 0.12 mmol, 22% yield).



Dark oil.  $R_f = 0.35$  (Hexanes/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  50:50).  $[\alpha]_D = +849.0$  (c 0.01,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). IR (film):  $\nu$  2920, 2070, 2030, 2000, 1680, 1340, 1240, 1140  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  6.05 (1H, s (bs),  $\text{C}[\text{Co}_2(\text{CO})_6]\text{H}$ ), 5.31 (1H, ddd,  $J = 8.5, 6.0, 1.2$  Hz,  $\text{NCH}$ ), 5.03 (1H, dq,  $J = 9.8, 6.9$  Hz,  $\text{COCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.67 (1H, d,  $J = 9.8$  Hz,  $\text{CHOCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.82 (1H, p,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{H}_b\text{CH}_3$ ), 3.61 (1H, p,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{OCH}_a\text{H}_b\text{CH}_3$ ), 3.47 (1H, dd,  $J = 11.5, 8.5$  Hz,  $\text{SCH}_a\text{H}_b$ ), 2.98 (1H, dd,  $J = 11.5, 1.2$  Hz,  $\text{SCH}_a\text{H}_b$ ), 2.42–2.30 (1H, m,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.22

(3H, d,  $J = 6.9$  Hz, COCHCH<sub>3</sub>), 1.12 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.09 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz, CH<sub>3</sub>), 1.02 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz)  $\delta$  202.4, 199.5, 175.7, 93.4, 82.3, 73.0, 71.6, 66.6, 45.7, 30.6, 29.0, 19.1, 17.3, 14.9, 14.7. HRMS (+FAB):  $m/z$  calcd. for C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>S<sub>2</sub>Co<sub>2</sub> [M-6CO]<sup>+</sup>: 472.7576, found: 472.9565.

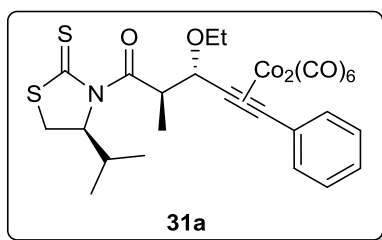


Dark oil.  $R_f = 0.30$  (Hexanes/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 50:50). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  5.88 (1H, br s, C[Co<sub>2</sub>(CO)<sub>6</sub>]H), 5.16 (1H, ddd,  $J = 8.2, 5.7, 1.0$  Hz, NCH), 4.95–4.86 (2H, m, COCHCH), 3.88 (1H, dq,  $J = 13.9, 7.0$  Hz, OCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>CH<sub>3</sub>), 3.63 (1H, dq,  $J = 13.9, 7.0$  Hz, OCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>CH<sub>3</sub>), 3.49 (1H, dd,  $J = 11.5, 8.2$  Hz, SCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 3.02 (1H, dd,  $J = 11.5, 1.0$  Hz, SCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 2.44–2.31 (1H, m, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.33 (3H, d,  $J = 6.3$  Hz, COCHCH<sub>3</sub>), 1.23 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.10 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz, CH<sub>3</sub>), 1.04 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz, CH<sub>3</sub>).

### 2.3.2.3. Hexacarbonyl $\mu$ -[ $\eta^4$ -(1,1-diethoxy-3-phenylpropyne)dicobalt (**29b**)

The reaction was carried out according to the General Procedure described in Section 2.2.1. using **2a** (109 mg, 0.5 mmol), **29b** (270 mg, 0.55 mmol), NiCl<sub>2</sub>(PMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (3.5 mg, 12.5  $\mu$ mol, 5 mol%), TESOTf (249  $\mu$ L, 1.1 mmol) and 2,6-lutidine (87  $\mu$ L, 0.75 mmol) at  $-20$  °C for 15 h. A 90:10 *anti/syn* diastereomeric ratio was established by <sup>1</sup>H NMR analysis of the crude product.

Purification of the crude product by column chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexane from 40:60 to 50:50) afforded 296 mg (0.45 mmol, 89% yield) of a mixture of the *anti* and *syn* diastereomers and permitted the separation of the aldehyde that did not react. Further purification of that mixture by column chromatography (Hexanes/EtOAc 95:5) afforded 262 mg (0.40 mmol, 79% yield) of the pure *anti* diastereomer (*S*)-*N*-[(2*R*,3*S*)-hexacarbonyl{ $\mu$ -[ $\eta^4$ -(3-ethoxy-2-methyl-5-phenyl-4-pentynoyl)]dicobalt(Co-Co)}-4-isopropyl-1,3-thiazolidine-2-thione (**31a**) and 34 mg (0.05 mmol, 10% yield) of the *syn* diastereomer (*S*)-*N*-[(2*R*,3*R*)-hexacarbonyl{ $\mu$ -[ $\eta^4$ -(3-ethoxy-2-methyl-5-phenyl-4-pentynoyl)]dicobalt(Co-Co)}-4-isopropyl-1,3-thiazolidine-2-thione (**31a**).



Red oil.  $R_f = 0.40$  (Hexanes/EtOAc 90:10). IR (film):  $\nu$  2918, 2088, 2047, 2008, 1689, 1441, 1240, 1155 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7.57–7.52 (2H, m, ArH), 7.34–7.27 (3H, m, ArH), 5.29 (1H, d,  $J = 4.0$  Hz, CHOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.09 (1H, ddd,  $J = 8.5, 5.1, 1.0$  Hz, NCH), 4.89 (1H, qd,  $J = 6.9, 4.0$  Hz, COCHCH<sub>3</sub>), 3.81–3.65 (2H, m, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.46

(1H, dd,  $J = 11.5, 8.3$  Hz, SCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 2.99 (1H, dd,  $J = 11.5, 1.1$  Hz, SCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 2.24–2.14 (1H, m, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.28 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz, COCHCH<sub>3</sub>), 1.20 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.01 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz, CH<sub>3</sub>), 0.95 (3H, d,  $J = 7.9$  Hz, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz)  $\delta$  202.6, 199.4, 175.0, 137.8, 129.8, 128.5, 127.51, 96.9, 92.8, 79.7, 72.5, 67.7, 46.1, 31.1, 29.4, 19.2, 17.1, 15.0, 13.2. **HRMS** (+ESI):  $m/z$  calcd for C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>7</sub>S<sub>2</sub>Co<sub>2</sub> [M–OEt]<sup>+</sup>: 615.9340, found: 615.9348.

---

**3. REACTIONS OF CHIRAL *N*-GLYCINYL  
THIAZOLIDINETHIONES CATALYZED NICKEL(II)  
COMPLEXES**



<b>3.1. STARTING MATERIALS</b> .....	<b>217</b>
3.1.1. (S)-N-[2-(Fluorenylmethyloxycarbonylamino)acetyl]-4-isopropyl-1,3-thiazolidine-2-thione ( <b>2k</b> ) .....	217
3.1.2. (S)-N-[2-( <i>tert</i> -Butyloxycarbonylamino)acetyl]-4-isopropyl-1,3-thiazolidine-2-thione ( <b>2m</b> ).....	217
3.1.3. (S)-N-[2-(Carboxybenzylamino)acetyl]-4-isopropyl-1,3-thiazolidine-2-thione ( <b>2n</b> )	218
3.1.4. (S)-N-[2-( <i>N</i> -Carboxybenzyl- <i>N</i> -methylamino)acetyl]-4-isopropyl-1,3-thiazolidine-2-thione ( <b>2o</b> ) .....	219
3.1.5. Optimization of (S)-N-(azidoacetyl)-4-isopropyl-1,3-thiazolidine-2-thione ( <b>2h</b> ) ....	219
3.1.6. Synthesis of acetals .....	220
3.1.6.1. Piperonal dimethyl acetal ( <b>20g</b> ) .....	220
3.1.6.2. 4-( <i>N,N</i> -Dimethylamino)benzaldehyde dimethyl acetal ( <b>20h</b> ).....	221
3.1.6.3. 1,1-Diethoxy-3-(trimethylsilane)propyne ( <b>50</b> ) .....	221
3.1.6.4. Hexacarbonyl $\mu$ -[ $\eta^4$ -(1,1-diethoxy-3-(trimethylsilane)propyne)dicobalt ( <b>29c</b> ) .....	222
3.1.6.5. 1,1-Diethoxy-2-heptyne ( <b>51</b> ) .....	222
3.1.6.6. Hexacarbonyl $\mu$ -[ $\eta^4$ -(1,1-diethoxy-2-heptyne)dicobalt ( <b>29d</b> ) .....	223
3.1.6.7. 1,1-Diethoxy-5-methoxy-2-pentyne ( <b>53</b> ) .....	224
3.1.6.8. Hexacarbonyl $\mu$ -[ $\eta^4$ -(1,1-diethoxy-5-methoxy-2-pentyne)dicobalt ( <b>29e</b> ).....	225
3.1.6.9. 5-Bromo-1,1-diethoxy-2-hexyne ( <b>54</b> ) .....	225
3.1.6.10. Hexacarbonyl $\mu$ -[ $\eta^4$ -(6-bromo-1,1-diethoxy-2-hexyne)dicobalt ( <b>29f</b> ) .....	226
3.1.6.11. 5-Azido-1,1-Diethoxy-2-hexyne ( <b>55</b> ) .....	226
3.1.6.12. Hexacarbonyl $\mu$ -[ $\eta^4$ -(6-azido-1,1-diethoxy-2-hexyne)dicobalt ( <b>29g</b> ).....	227
3.1.6.13. 6,6-Diethoxy-4-hexyn-1-yl acetate ( <b>56</b> ).....	227
3.1.6.14. Hexacarbonyl $\mu$ -[ $\eta^4$ -(6-acetyloxy-1,1-diethoxy-2-hexyne)dicobalt ( <b>29h</b> ) .....	228
3.1.6.15. 1,1-Diethoxy-5-hydroxy-2-hexyne ( <b>57</b> ).....	228
3.1.6.16. 5- <i>tert</i> -Butyldiphenylsilyloxy-1,1-diethoxy-2-hexyne ( <b>58</b> ).....	229
3.1.6.17. Hexacarbonyl $\mu$ -[ $\eta^4$ -(6- <i>tert</i> -butyldiphenylsilyloxy-1,1-diethoxy-2-hexyne) dicobalt ( <b>29i</b> ) .....	229
3.1.6.18. 6,6-Diethoxy-4-hexyn-1-yl-2,2-dimethylpropionate ( <b>59</b> ) .....	230
3.1.6.19. Hexacarbonyl $\mu$ -[ $\eta^4$ -(1,1-diethoxy-6-pivaloyloxy-2-hexyne)dicobalt ( <b>29j</b> ).....	230
3.1.6.20. 1,1-Diallyloxy-2-octyne ( <b>85</b> ) .....	231
3.1.6.21. Hexacarbonyl $\mu$ -[ $\eta^4$ -(1,1-diallyloxy-2-octyne)dicobalt ( <b>29k</b> ).....	231
<b>3.2. PRELIMINARY EXPERIMENTS WITH TRIMETHYL ORTHOFORMATE</b> .....	<b>232</b>
3.2.1. Reaction of <b>2n</b> with trimethyl orthoformate .....	232
3.2.2. Reaction of <b>2o</b> with trimethyl orthoformate .....	233
3.2.3. Reaction of <b>2h</b> with trimethyl orthoformate .....	233
3.2.4. Reaction of <b>2g</b> with trimethyl orthoformate .....	234
<b>3.3. PRELIMINARY EXPERIMENTS WITH 4-METHOXYBENZALDEHYDE DIMETHYL ACETAL</b> .....	<b>235</b>
3.3.1. Reaction of <b>2h</b> with 4-methoxybenzaldehyde dimethyl acetal.....	235
3.3.2. Reaction of <b>2g</b> with 4-methoxybenzaldehyde dimethyl acetal.....	236



<b>3.4. USE OF AROMATIC ACETALS WITH 2h.....</b>	<b>237</b>
3.4.1. Procedure for optimization .....	237
3.4.2. Optimization with aromatic acetals .....	237
3.4.2.1. Optimization with 4-methoxybenzaldehyde dimethyl acetal .....	237
3.4.2.2. Optimization with benzaldehyde dimethyl acetal.....	238
3.4.3. General Procedure for aromatic acetals .....	240
3.4.3.1. Reaction of <b>2h</b> with piperonal dimethyl acetal ( <b>20g</b> ) .....	240
3.4.3.2. Reaction of <b>2h</b> with 4-( <i>N,N</i> -dimethylamino)benzaldehyde dimethyl acetal ( <b>20h</b> ).....	241
3.4.3.3. Reaction of <b>2h</b> with 2-methoxybenzaldehyde dimethyl acetal ( <b>20c</b> ) .....	241
3.4.3.4. Reaction of <b>2h</b> with 4-methylbenzaldehyde dimethyl acetal ( <b>20a</b> ) .....	242
3.4.3.5. Reaction of <b>2h</b> with 3-methoxybenzaldehyde dimethyl acetal .....	243
3.4.3.6. Reaction of <b>2h</b> with 4-chlorobenzaldehyde dimethyl acetal ( <b>20b</b> ).....	244
3.4.3.7. Reaction of <b>2h</b> with 4-methoxybenzaldehyde dibenzyl acetal ( <b>20e</b> ) .....	244
3.4.3.8. Reaction of <b>2h</b> with 4-methoxybenzaldehyde diallyl acetal ( <b>20f</b> ) .....	245
<b>3.5. USE OF A,B-INSATURATED ACETALS WITH 2h.....</b>	<b>246</b>
<b>3.6. USE OF COBALTED PROPARGILIC ACETALS WITH 2h .....</b>	<b>247</b>
3.6.1. Optimization of the reaction with acetal <b>29b</b> .....	247
3.6.2. Hexacarbonyl $\mu$ -[ $\eta^4$ -(1,1-diethoxy-3-(trimethylsilane)propyne)dicobalt ( <b>29c</b> ) .....	249
3.6.3. Hexacarbonyl $\mu$ -[ $\eta^4$ -(1,1-diethoxy-2-heptyne)dicobalt ( <b>29d</b> ) .....	249
3.6.4. Hexacarbonyl $\mu$ -[ $\eta^4$ -(1,1-diethoxy-6-bromo-2-hexyne)dicobalt ( <b>29e</b> ) .....	250
3.6.5. Hexacarbonyl $\mu$ -[ $\eta^4$ -(6-azido-1,1-diethoxy-2-hexyne)dicobalt ( <b>29f</b> ) .....	251
3.6.6. Hexacarbonyl $\mu$ -[ $\eta^4$ -(6- <i>tert</i> -butyldiphenylsilyloxy-1,1-diethoxy-2-hexyne) dicobalt ( <b>29g</b> ).....	251
3.6.7. Hexacarbonyl $\mu$ -[ $\eta^4$ -(1,1-diethoxy-6-pivaloxy-2-hexyne)dicobalt ( <b>29h</b> ) .....	252
3.6.8. Hexacarbonyl $\mu$ -[ $\eta^4$ -(1,1-diethoxypropyne)dicobalt ( <b>29a</b> ) .....	253
3.6.9. Hexacarbonyl $\mu$ -[ $\eta^4$ -(1,1-diethoxy-5-methoxy-2-pentyne)dicobalt ( <b>29i</b> ).....	254
3.6.10. Hexacarbonyl $\mu$ -[ $\eta^4$ -(1,1-diethoxy-5-acetoxy-2-pentyne)dicobalt ( <b>29j</b> ) .....	254
<b>3.7. REMOVAL OF THE CHIRAL AUXILIARY OF ADDUCT 36 .....</b>	<b>255</b>
3.7.1. Reaction with NaBH <sub>4</sub> .....	255
3.7.2. Reaction with MeOH .....	255
3.7.3. Reaction with a thioester.....	256
3.7.4. Reaction with EtOAc and NaHMDS.....	256
3.7.5. Reaction with ( <i>S</i> )-(-)- $\alpha$ -methylbenzylamine.....	257
3.7.6. Reaction with methyl L-Leucinate hydrochloride .....	258
3.7.7. Reaction with morpholine.....	258
<b>3.8. TRANSFORMATIONS OF THE COBALTED PROPARGYLIC ADDUCTS.....</b>	<b>259</b>
3.8.1. From adduct <b>49</b> .....	259
3.8.1.1. Decobaltation of <b>49</b> .....	259
3.8.1.2. Removal of the chiral auxiliary of <b>73</b> with NaBH <sub>4</sub> .....	260

3.8.1.3. Transformation of <b>74</b> into a Boc-protected amine .....	260
3.8.1.4. Hydrogenation of <b>75</b> with H <sub>2</sub> and Pd/C .....	261
3.8.1.5. Hydrogenation of <b>75</b> with H <sub>2</sub> and Lindlar catalyst.....	261
3.8.1.6. Hydrogenation of <b>75</b> with (EtO) <sub>3</sub> SiH and Cp <sup>+</sup> Ru(CH <sub>3</sub> CN) <sub>3</sub> PF <sub>6</sub> .....	262
3.8.1.7. Hydrogenation of <b>75</b> with LiAlH <sub>4</sub> .....	262
<b>3.8.2. From adduct <b>60</b> .....</b>	<b>263</b>
3.8.2.1. Decobaltation of <b>60</b> .....	263
3.8.2.2. Removal of the chiral auxiliary of <b>79</b> with NaBH <sub>4</sub> .....	264
3.8.2.3. Removal of the TMS group of <b>80</b> .....	264
3.8.2.4. Transformation of <b>81</b> into a Boc-protected amine .....	265
3.8.2.5. Hydrogenation of <b>82</b> with H <sub>2</sub> and Lindlar catalyst.....	266
3.8.2.6. Methathesis reaction with <b>83</b> .....	266
<b>3.9. PAUSON-KHAND REACTION .....</b>	<b>268</b>
3.9.1. Synthesis of hexacarbonyl $\mu$ -[ $\eta^4$ -(1,1-bis(allyloxy)-2-octyne)dicobalt ( <b>86</b> ).....	268
3.9.2. Optimization of the Pauson-Khand reaction .....	268

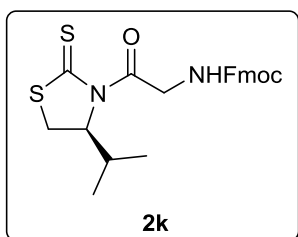


### 3.1. STARTING MATERIALS

#### 3.1.1. (S)-N-[2-(Fluorenylmethyloxycarbonylamino)acetyl]-4-isopropyl-1,3-thiazolidine-2-thione (2k)

Neat EDC·HCl (575 mg, 3.0 mmol) was added to a solution of **1** (322 mg, 2.0 mmol), Fmoc-Gly-OH (1.040 g, 3.5 mmol) and DMAP (12 mg, 0.1 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) at 0 °C under N<sub>2</sub>. The resultant mixture was stirred overnight at room temperature.

The yellow solution was diluted with ether (10 mL) and extracted with 0.5 M HCl (3 × 20 mL), and brine (1 × 40 mL). The organic layer was dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated. The resultant oil was purified through column chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexanes from 20:80 to 80:20) to afford 224 mg (0.5 mmol, 25% yield) of (S)-N-[2-(fluorenylmethyloxycarbonylamino)acetyl]-4-isopropyl-1,3-thiazolidine-2-thione (**2k**) impurified with thiazolidinthione **1** (9%).

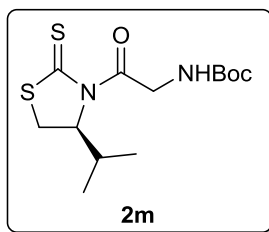


Yellow oil.  $R_f = 0.15$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexanes 80:20). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7.79–7.75 (2H, m, ArH), 7.63–7.59 (2H, m, ArH), 7.43–7.37 (2H, m, ArH), 7.35–7.29 (2H, m, ArH), 5.49 (1H, bs, NH), 5.16 (1H, ddd,  $J = 7.7, 6.2, 0.9$  Hz, NCH), 4.95 (1H, dd,  $J = 19.1, 5.0$  Hz, COCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>NH), 4.85 (1H, dd,  $J = 19.1, 5.8$  Hz, COCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>NH), 4.40 (2H, d,  $J = 7.1$  Hz, COOCH<sub>2</sub>CH), 4.24 (1H, t,  $J = 7.1$  Hz, COOCH<sub>2</sub>CH), 3.60 (1H, dd,  $J = 11.3, 8.3$  Hz, SCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 3.08 (1H, dd,  $J = 11.6, 1.0$  Hz, SCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 2.42–2.31 (1H, m, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.07 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz, CH<sub>3</sub>), 0.99 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz, CH<sub>3</sub>).

#### 3.1.2. (S)-N-[2-(tert-Butyloxycarbonylamino)acetyl]-4-isopropyl-1,3-thiazolidine-2-thione (2m)

Neat EDC·HCl (431 mg, 2.25 mmol) was added to a solution of **1** (242 mg, 1.5 mmol), Boc-Gly-OH (460 mg, 3.5 mmol) and DMAP (9 mg, 75  $\mu$ mol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) at 0 °C under N<sub>2</sub>. The resultant mixture was stirred for overnight at room temperature.

The yellow solution was diluted with ether (10 mL) and extracted with 0.5 M NaOH (3 × 20 mL), and brine (1 × 40 mL). The organic layer was dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated. The resultant oil was purified through column chromatography with deactivated silica gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) to afford 79 mg (0.25 mmol, 17% yield) of (S)-N-[2-(tert-butyloxycarbonylamino)acetyl]-4-isopropyl-1,3-thiazolidine-2-thione (**2m**) impurified with thiazolidinthione **1** (6%).

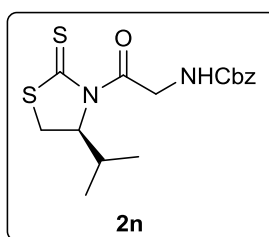


Yellow oil.  $R_f = 0.15$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  5.20 (1H, bs,  $\text{NH}$ ), 5.18–5.12 (1H, m,  $\text{NCH}$ ), 4.85 (1H, dd,  $J = 19.3, 4.9$  Hz,  $\text{COCH}_a\text{H}_b\text{NH}$ ), 4.77 (1H, dd,  $J = 19.3, 5.9$  Hz,  $\text{COCH}_a\text{H}_b\text{NH}$ ), 3.59 (1H, dd,  $J = 11.5, 8.1$  Hz,  $\text{SCH}_a\text{H}_b$ ), 3.07 (1H, dd,  $J = 11.5, 1.0$  Hz,  $\text{SCH}_a\text{H}_b$ ), 2.42–2.30 (1H, m,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.46 (9H, s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.07 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 0.98 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{CH}_3$ ).

### **3.1.3. (S)-N-[2-(Carboxybenzylamino)acetyl]-4-isopropyl-1,3-thiazolidine-2-thione (2n)**

Neat EDC·HCl (575 mg, 3.0 mmol) was added to a solution of **1** (323 mg, 2.0 mmol), Cbz-Gly-OH (502 mg, 2.4 mmol) and DMAP (12 mg, 0.1 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) at 0 °C under  $\text{N}_2$ . The resultant mixture was stirred for five days at room temperature.

The yellow solution was diluted with ether (10 mL) and extracted with 0.5 M HCl (3 × 20 mL), 0.5 M NaOH (3 × 20 mL), and brine (1 × 40 mL). The organic layer was dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered, and concentrated. The resultant oil was purified through column chromatography with deactivated silica gel (Hexanes/EtOAc 75:25) to afford 512 mg (1.45 mmol, 73% yield) of (S)-N-[2-(carboxybenzylamino)acetyl]-4-isopropyl-1,3-thiazolidine-2-thione (**2n**).

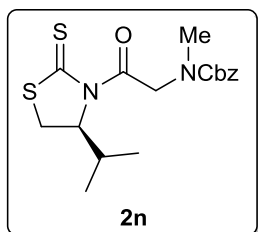


Yellow oil.  $R_f = 0.15$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.39–7.29 (5H, m,  $\text{ArH}$ ), 5.46 (1H, bs,  $\text{NH}$ ), 5.16–5.10 (1H, m,  $\text{NCH}$ ), 5.15 (2H, s,  $\text{COOCH}_2\text{Ar}$ ), 4.92 (1H, dd,  $J = 19.1, 5.1$  Hz,  $\text{COCH}_a\text{H}_b\text{NH}$ ), 4.83 (1H, dd,  $J = 19.1, 5.9$  Hz,  $\text{COCH}_a\text{H}_b\text{NH}$ ), 3.58 (1H, dd,  $J = 11.5, 8.2$  Hz,  $\text{SCH}_a\text{H}_b$ ), 3.07 (1H, dd,  $J = 11.5, 0.8$  Hz,  $\text{SCH}_a\text{H}_b$ ), 2.40–2.26 (1H, m,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.06 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 0.97 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz,  $\text{CH}_3$ ).

### 3.1.4. (S)-N-[2-(N-Carboxybenzyl-N-methylamino)acetyl]-4-isopropyl-1,3-thiazolidine-2-thione (2o)

Neat EDC·HCl (322 mg, 1.7 mmol) was added to a solution of **1** (179 mg, 1.25 mmol), Cbz(Me)-Gly-OH (250 mg, 1.1 mmol) and DMAP (7 mg, 50  $\mu$ mol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL) at 0 °C under N<sub>2</sub>. The resultant mixture was stirred for five days at room temperature.

The yellow solution was diluted with ether (10 mL) and extracted with 0.5 M HCl (3  $\times$  20 mL), 0.5 M NaOH (3  $\times$  20 mL), and brine (1  $\times$  40 mL). The organic layer was dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated to afford 397 mg (1.08 mmol, 97% yield) of (S)-N-[2-(N-carboxybenzyl-N-methylamino)acetyl]-4-isopropyl-1,3-thiazolidine-2-thione (**2n**) with a rotameric ratio of 54:46 which was used in the following step without further purification.



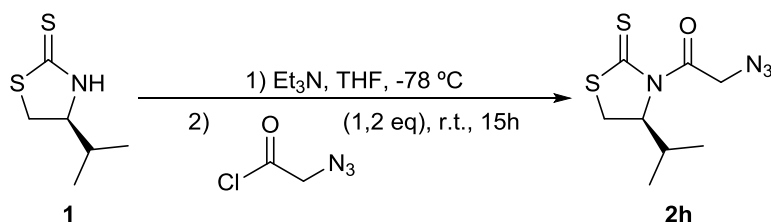
Yellow oil.  $R_f$  = 0.28 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexanes 90:10). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7.39–7.28 (10H, m, ArH<sub>a</sub>, ArH<sub>b</sub>), 5.16–5.10 (1H, m, NCH<sub>a</sub>), 5.15 (2H, s, (COOCH<sub>2</sub>Ar)<sub>a</sub>), 5.13 (1H, d,  $J$  = 12.4 Hz, (COOCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>Ar)<sub>b</sub>), 5.13 (1H, d,  $J$  = 12.4 Hz, (COOCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>Ar)<sub>b</sub>), 5.01–4.97 (1H, m, NCH<sub>b</sub>), 4.94 (1H, d,  $J$  = 18.3 Hz, (COCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>N)<sub>a</sub>), 4.92 (1H, d,  $J$  = 17.9 Hz, (COCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>N)<sub>b</sub>), 4.88 (1H, d,  $J$  = 17.9 Hz, (COCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>N)<sub>b</sub>), 4.82 (1H, d,  $J$  = 18.3 Hz, (COCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>N)<sub>a</sub>), 3.61 (1H, dd,  $J$  = 11.5, 8.2 Hz, (SCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>)<sub>a</sub>), 3.39 (1H, dd,  $J$  = 11.5, 8.1 Hz, (SCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>)<sub>b</sub>), 3.07 (1H, dd,  $J$  = 11.5, 1.0 Hz, (SCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>)<sub>a</sub>), 3.01–2.98 (1H, m, (SCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>)<sub>b</sub>), 3.01 (6H, s, (NCH<sub>3</sub>)<sub>a</sub>, (NCH<sub>3</sub>)<sub>b</sub>), 2.43–2.34 (1H, m, (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>a</sub>), 2.30–2.22 (1H, m, (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>b</sub>), 1.07 (3H, d,  $J$  = 6.8 Hz, (CHCH<sub>3</sub>)<sub>a</sub>), 1.00 (3H, d,  $J$  = 6.8 Hz, (CHCH<sub>3</sub>)<sub>b</sub>), 0.99 (3H, d,  $J$  = 7.0 Hz, (CHCH<sub>3</sub>)<sub>a</sub>), 0.90 (3H, d,  $J$  = 6.9 Hz, (CHCH<sub>3</sub>)<sub>b</sub>).

### 3.1.5. Optimization of (S)-N-(azidoacetyl)-4-isopropyl-1,3-thiazolidine-2-thione (2h)

Neat Et<sub>3</sub>N (1 eq) was added dropwise to a solution of **1** (1 eq) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.1 M) at room temperature under N<sub>2</sub>. The reaction mixture was stirred for 15 min and **39** (1.2 eq) was carefully added via cannula (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) at 0 °C. After stirring for 5 min, the resulting clear solution was allowed to warm to room temperature and stirred overnight.

The reaction was diluted in Et<sub>2</sub>O (50 mL) and this mixture was extracted with H<sub>2</sub>O (3  $\times$  30 mL). The combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. The resultant oil was purified through column chromatography

(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexanes 70:30) to afford (*S*)-*N*-(azidoacetyl)-4-isopropyl-1,3-thiazolidine-2-thione (**2h**). The results are shown in the following Table 21.

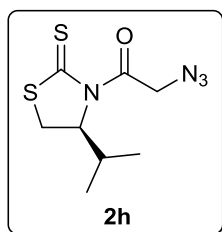


Entry	Et <sub>3</sub> N (eq)	Scale (mmol)	<b>2h</b> (%) <sup>a</sup>
1	2	1	(0) <sup>b</sup>
2	1.2	1	(59) <sup>b</sup>
3	1.1	1	(67) <sup>b</sup>
4	1	1	76
5	1	3	78
6	1	6	77

<sup>a</sup> Isolated yield after chromatographic purification

<sup>b</sup> In brackets, conversion determined by analysis of the <sup>1</sup>H NMR crude

Table 21



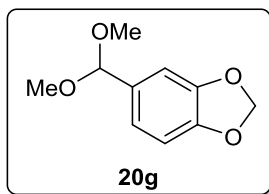
Yellow oil.  $R_f = 0.50$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexanes 70:30).  $[\alpha]_D = +239.9$  (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>). IR (ATR):  $\nu$  2961, 2097, 1692, 1467, 1304, 1168, 1037 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  5.22–5.17 (1H, m, NCH), 4.92 (1H, d,  $J = 18.3$  Hz, COCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 4.73 (1H, d,  $J = 18.3$  Hz, COCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 3.62 (1H, dd,  $J = 11.6, 8.1$  Hz, SCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 3.10 (1H, dd,  $J = 11.6, 1.0$  Hz, SCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 2.40–2.30 (1H, m, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.08 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz, CH<sub>3</sub>), 0.96 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz)  $\delta$  202.5, 168.7, 71.6, 55.0, 31.1, 30.7, 19.0, 17.5. HRMS (+ESI):  $m/z$  calcd for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>N<sub>4</sub>OS<sub>2</sub>: 245.0525, found: 245.0530.

### 3.1.6. Synthesis of acetals

#### 3.1.6.1. Piperonal dimethyl acetal (**20g**)

Trimethyl orthoformate (4.8 mL, 43.8 mmol) and anhydrous MeOH (0.3 mL, 7.3 mmol) were added to a mixture of piperonal (5.5 g, 36.5 mmol) and Amberlyst-15 ion-exchange was stirred for 70 h at room temperature.

The mixture was filtered, and the solvent was removed *in vacuum*. The residue was purified by column chromatography (Hexanes/EtOAc 90:10) to give 3.90 g (20 mmol, 55% yield) of piperonal dimethyl acetal (**20g**).

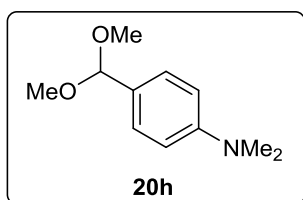


Colourless oil.  $R_f = 0.50$  (Hexanes/EtOAc 90:10).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  6.95 (1H, d,  $J = 1.7$  Hz, ArH), 6.92 (1H, dd,  $J = 8.0, 1.7$  Hz, ArH), 6.79 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz, ArH), 5.96 (2H, s,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 5.29 (1H, s,  $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ), 3.31 (6H, s,  $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ).

### 3.1.6.2. 4-(*N,N*-Dimethylamino)benzaldehyde dimethyl acetal (**20h**)

A mixture of 4-(*N,N*-dimethylamino)benzaldehyde (4.5 g, 30 mmol), trimethyl orthoformate (4.0 mL, 36 mmol), anhydrous MeOH (0.25 mL, 6 mmol) and Amberlyst-15 ion-exchange was stirred for five days at room temperature.

The mixture was filtered, and the solvent was removed *in vacuum*. The residue was purified by flash column chromatography on deactivated silica gel (Hexanes/EtOAc 90:10) to give 2.0 g (10.5 mmol, 35%) of 4-(*N,N*-dimethylamino)benzaldehyde dimethyl acetal (**20h**).



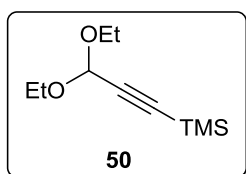
Colourless oil.  $R_f = 0.50$  (Hexanes/EtOAc 90:10).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.31–7.29 (2H, m, ArH), 6.73–6.70 (2H, m, ArH), 5.32 (1H, s,  $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ), 3.31 (6H, s,  $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ).

### 3.1.6.3. 1,1-Diethoxy-3-(trimethylsilane)propyne (**50**)

A 1.6 M solution of *n*-BuLi in hexanes (1.63 mL, 2.6 mmol) was added dropwise to a solution of propionaldehyde diethyl acetal (430  $\mu\text{L}$ , 3.0 mmol) in THF (10 mL) at  $-78$  °C under  $\text{N}_2$ . The reaction mixture was stirred for 15 min and chlorotrimethylsilane (331  $\mu\text{L}$ , 2.61 mmol) was carefully added. The resulting clear solution was stirred for 5 min and the solution was allowed to warm to room temperature and stirred for 3 h.

The reaction mixture was cooled with an ice bath and quenched with water (2 mL). This mixture was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $3 \times 20$  mL). The combined extracts were washed with brine (25 mL), dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated. The resultant oil was purified through column chromatography (Hexanes/ $\text{Et}_2\text{O}$  90:10) to give 515 mg (2.57 mmol, 98% yield) of 1,1-diethoxy-3-(trimethylsilane)propyne (**50**).





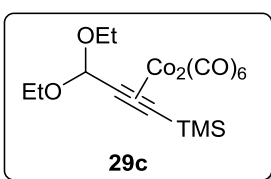
(9H, s, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

Colourless oil.  $R_f = 0.5$  (Hexanes/Et<sub>2</sub>O 90:10). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  5.24 (1H, s, CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.74 (2H, dq,  $J = 9.5$ , 7.1 Hz, 2  $\times$  OCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>CH<sub>3</sub>), 3.59 (2H, dq,  $J = 9.5$  Hz,  $J = 7.1$  Hz, 2  $\times$  OCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>CH<sub>3</sub>), 1.24 (6H, t,  $J = 7.1$  Hz, CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.19

#### 3.1.6.4. Hexacarbonyl $\mu$ -[ $\eta^4$ -(1,1-diethoxy-3-(trimethylsilyl)propyne)]dicobalt (**29c**)

A solution of **50** (515 mg, 2.6 mmol) in pentane (2 mL) was added via cannula to a solution of Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub> (1.01 g, 3.0 mmol) in pentane (12 mL) at room temperature. under N<sub>2</sub> and stirred for 3 h.

The solution was bubbled with a N<sub>2</sub> flux until the volume of solvent was reduced by half. The resulting solution was purified by column chromatography (Hexanes/Et<sub>2</sub>O 95:5) to afford 1.07 g (2.21 mmol, 86% yield) of hexacarbonyl  $\mu$ -[ $\eta^4$ -(1,1-diethoxy-3-(trimethylsilyl)propyne)]dicobalt (**29c**).



(9H, s, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

Black oil.  $R_f = 0.40$  (Hexanes/Et<sub>2</sub>O 95:5). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 5.48 (1H, s, CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.82 (2H, dq,  $J = 9.0$ , 7.0 Hz, 2  $\times$  OCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>CH<sub>3</sub>), 3.67 (2H, dq,  $J = 9.0$ , 7.0 Hz, 2  $\times$  OCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>CH<sub>3</sub>), 1.25 (6H, t,  $J = 7.0$  Hz, CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.30

#### 3.1.6.5. 1,1-Diethoxy-2-heptyne (**51**)

##### a) Via 1-bromobutane

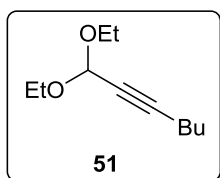
A 2.3 M solution of *n*-BuLi in hexanes (2.2 mL, 3.5 mmol) was added dropwise to a solution of propionaldehyde diethyl acetal (430  $\mu$ L, 3.0 mmol) in THF (30 mL) at  $-78$  °C under N<sub>2</sub>. The reaction mixture was stirred for 30 min and 1-bromobutane (1.30 mL, 12 mmol) was carefully added. The resulting clear solution was stirred for 15 min and the solution was allowed to warm to room temperature and stirred for 24 h.

The reaction mixture was cooled with an ice bath and quenched with saturated NH<sub>4</sub>Cl (5 mL). This mixture was extracted with Et<sub>2</sub>O (3  $\times$  30 mL), the combined organic extracts were washed with water (40 mL) and brine (40 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. <sup>1</sup>H NMR analysis of the crude product showed the only presence of the starting material and 1-bromobutane. No traces of the expected product were observed.

### b) Via 1-iodobutane

A 2.3 M solution of *n*-BuLi in hexanes (4 mL, 9.2 mmol) was added dropwise to a solution of propionaldehyde diethyl acetal (1.15 mL, 8.0 mmol) in THF (80 mL) at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  under  $\text{N}_2$ . The reaction mixture was stirred for 30 min and 1-iodobutane (3.65 mL, 32 mmol) was carefully added. The resulting clear solution was stirred for 15 min and the solution was allowed to warm to room temperature and stirred for two days.

The reaction mixture was cooled with an ice bath and quenched with saturated  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL). This mixture was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $3 \times 60\text{ mL}$ ), the combined organic extracts were washed with water (80 mL) and brine (80 mL), dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated. The resultant oil was purified through column chromatography (from Hexanes to Hexanes/ $\text{Et}_2\text{O}$  95:5) to afford 1.28 g (6.9 mmol, 87% yield) of 1,1-diethoxy-2-heptyne (**51**).

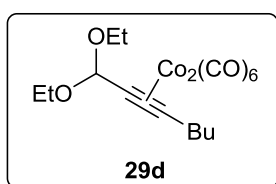


Colourless oil.  $R_f = 0.35$  (Hexanes/ $\text{Et}_2\text{O}$  95:5).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  5.26 (1H, t,  $J = 1.6\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ ), 3.74 (2H, dq,  $J = 9.5, 7.1\text{ Hz}$ ,  $2 \times \text{OCH}_a\text{H}_b\text{CH}_3$ ), 3.57 (2H, dq,  $J = 9.5, 7.1\text{ Hz}$ ,  $2 \times \text{OCH}_a\text{H}_b\text{CH}_3$ ), 2.25 (6H, td,  $J = 7.1, 1.6\text{ Hz}$ ,  $\text{C}\equiv\text{CCH}_2$ ), 1.55–1.48 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.46–1.36 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.23 (6H, t,  $J = 7.1\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ ), 0.91 (3H, s,  $J = 7.3\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

#### 3.1.6.6. Hexacarbonyl $\mu$ - $[\eta^4$ -(1,1-diethoxy-2-heptyne)dicobalt (**29d**)

A solution of **51** (1.28 g, 7.0 mmol) in pentane (7 mL) was added *via cannula* to a solution of  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  (2.49 g, 7.3 mmol) in pentane (40 mL) at room temperature under  $\text{N}_2$  and was stirred for 3 h.

The solution was bubbled with a  $\text{N}_2$  flux until the volume of solvent was reduced by half. The resulting solution was purified by column chromatography (Hexanes/ $\text{Et}_2\text{O}$  98:2) to afford 2.62 g (5.57 mmol, 80% yield) of hexacarbonyl  $\mu$ - $[\eta^4$ -(1,1-diethoxy-2-heptyne)dicobalt (**29d**).



Black oil.  $R_f = 0.6$  (Hexanes/ $\text{Et}_2\text{O}$  95:5).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  5.48 (1H, s,  $\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ ), 3.80 (2H, dq,  $J = 9.0, 7.0\text{ Hz}$ ,  $2 \times \text{OCH}_a\text{H}_b\text{CH}_3$ ), 3.67 (2H, dq,  $J = 9.0, 7.0\text{ Hz}$ ,  $2 \times \text{OCH}_a\text{H}_b\text{CH}_3$ ), 2.82 (2H, t,  $J = 9.0\text{ Hz}$ ,  $\text{C}\equiv\text{CCH}_2$ ), 1.68–1.60 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.53–1.43 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.20 (6H, t,  $J = 7.0\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ ), 0.97 (3H, t,  $J = 7.3\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

3.1.6.7. 1,1-Diethoxy-5-methoxy-2-pentyne (53)a) Via 1-chloro-2-methoxyethane

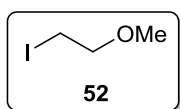
A 2.5 M solution of *n*-BuLi in hexanes (2.3 mL, 5.8 mmol) was added dropwise to a solution of propionaldehyde diethyl acetal (717  $\mu$ L, 5.0 mmol) in THF (50 mL) at  $-78$  °C under  $N_2$ . The reaction mixture was stirred for 30 min and 1-chloro-2-methoxyethane (1.83 mL, 20 mmol) was carefully added *via cannula*. The resulting clear solution was stirred for 15 min and the solution was allowed to warm to room temperature and stirred for 50 h.

The reaction mixture was cooled with an ice bath and quenched with saturated  $NH_4Cl$  (10 mL). This mixture was extracted with  $Et_2O$  (3  $\times$  50 mL). The combined organic extracts were washed with water (70 mL) and brine (70 mL), dried over  $MgSO_4$ , filtered and concentrated.  $^1H$  NMR analysis of the crude product showed the only presence of propionaldehyde diethyl acetal. No traces of the expected product were observed.

b) Via 1-iodo-2-methoxyethane

A solution of 1-chloro-2-methoxyethane (2.7 mL, 30 mmol) and NaI (9.0 g, 60 mmol) in acetone (65 mL) was refluxed for 62 h at room temperature under  $N_2$ .

The mixture was poured into ice water and extracted with  $Et_2O$  (4  $\times$  60 mL). The organic layer was washed with aqueous sodium thiosulfate (2  $\times$  80 mL), water (100 mL) and brine (100 mL), dried over  $MgSO_4$ , filtered and concentrated to afford 3.91 g (21 mmol, 70% yield) of 1-iodo-2-methoxyethane (**52**).

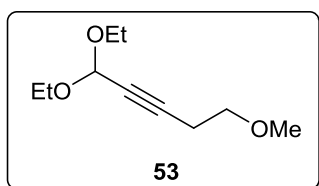


Colourless oil.  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  3.66 (2H, d,  $J = 6.6$  Hz,  $CH_2OCH_3$ ), 3.40 (3H, s,  $CH_2OCH_3$ ), 3.26 (2H, d,  $J = 6.6$  Hz,  $ICH_2CH_2$ ).

A 1.6 M solution of *n*-BuLi in hexanes (3.2 mL, 8.1 mmol) was added dropwise to a solution of propionaldehyde diethyl acetal (1.0 mL, 7.0 mmol) in THF (70 mL) at  $-78$  °C under  $N_2$ . The reaction mixture was stirred for 30 min and **52** (3.90 g, 21 mmol) was carefully added *via cannula*. The resulting clear solution was stirred for 15 min and the solution was allowed to warm to room temperature and stirred for 40 h.

The reaction mixture was cooled with an ice bath and quenched with saturated  $NH_4Cl$  (10 mL). This mixture was extracted with  $Et_2O$  (3  $\times$  50 mL). The combined organic extracts were washed with water (70 mL) and brine (70 mL), dried over  $MgSO_4$ , filtered and concentrated. The resultant oil was purified through column

chromatography (Hexanes/AcOEt from 95:5 to 80:20) to afford 1.13 g (6.1 mmol, 87% yield) of 1,1-diethoxy-5-methoxy-2-pentyne (**53**).

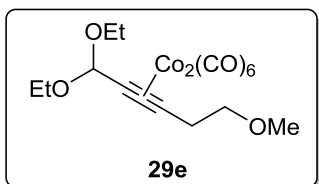


Colourless oil.  $R_f = 0.25$  (Hexanes/Et<sub>2</sub>O 90:10). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  5.26 (1H, t,  $J = 1.6$  Hz, CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.74 (2H, dq,  $J = 9.5, 7.1$  Hz, 2  $\times$  OCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>CH<sub>3</sub>), 3.57 (2H, dq,  $J = 9.5, 7.1$  Hz, 2  $\times$  OCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>CH<sub>3</sub>), 3.52 (2H, t,  $J = 7.1$  Hz, CH<sub>2</sub>OMe), 3.36 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 2.53 (2H, td,  $J = 7.1, 1.6$  Hz, C $\equiv$ CCH<sub>2</sub>), 1.23 (6H, t,  $J = 7.1$  Hz, CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

#### 3.1.6.8. Hexacarbonyl $\mu$ -[ $\eta^4$ -(1,1-diethoxy-5-methoxy-2-pentyne)dicobalt (**29e**)

A solution of **53** (1.13 g, 6.1 mmol) in pentane (6 mL) was added via cannula to a solution of Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub> (2.23 g, 6.4 mmol) in pentane (25 mL) at room temperature and was stirred for 3 h.

The solution was bubbled with a N<sub>2</sub> flux until the volume of solvent was reduced by half. The resulting solution was purified by column chromatography (Hexanes/Et<sub>2</sub>O from 98:2 to 90:10) to afford 2.61 g (5.5 mmol, 90% yield) of hexacarbonyl  $\mu$ -[ $\eta^4$ -(1,1-diethoxy-5-methoxy-2-pentyne)dicobalt (**29e**).



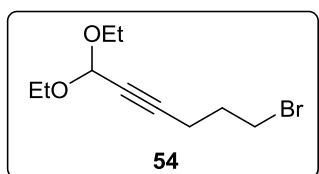
Black oil.  $R_f = 0.30$  (Hexanes/Et<sub>2</sub>O 90:10). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  5.48 (1H, s, CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.81 (2H, dq,  $J = 9.1, 7.0$  Hz, 2  $\times$  OCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>CH<sub>3</sub>), 3.71–3.61 (4H, m, 2  $\times$  OCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OMe), 3.37 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.08 (2H, t,  $J = 6.4$  Hz, C $\equiv$ CCH<sub>2</sub>), 1.25 (6H, t,  $J = 7.0$  Hz, 2  $\times$  OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

#### 3.1.6.9. 5-Bromo-1,1-diethoxy-2-hexyne (**54**)

A 2.5 M solution of *n*-BuLi in hexanes (4.4 mL, 11 mmol) was added dropwise to a solution of propionaldehyde diethyl acetal (1.40 mL, 10 mmol) in THF (9 mL) at  $-78$  °C under N<sub>2</sub>. The reaction mixture was stirred for 30 min and 1,3-dibromopropane (1.2 mL, 11.5 mmol) was carefully added. The resulting yellow solution was stirred for 15 min and was allowed to warm to room temperature and heated at 45°C for 46 h.

The reaction mixture was cooled with an ice bath and quenched with saturated NH<sub>4</sub>Cl (5 mL). This mixture was extracted with Et<sub>2</sub>O (3  $\times$  25 mL). The combined organic extracts were washed with water (30 mL) and brine (30 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. The resultant oil was purified through column chromatography

(Hexanes/EtO<sub>2</sub> from 95:5 to 80:20) to afford 1.26 g (5.0 mmol, 50% yield) of 5-bromo-1,1-diethoxy-2-hexyne (**54**).

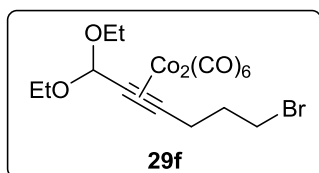


Colourless oil.  $R_f = 0.20$  (Hexanes/EtO<sub>2</sub> 95:5). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  5.25 (1H, t,  $J = 1.7$  Hz,  $\text{CH}(\text{OCH}_2)_2$ ), 3.73 (2H, dq,  $J = 9.5, 7.1$  Hz,  $2 \times \text{OCH}_a\text{H}_b\text{CH}_3$ ), 3.57 (2H, dq,  $J = 9.5, 7.1$  Hz,  $2 \times \text{OCH}_a\text{H}_b\text{CH}_3$ ), 3.51 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ ), 2.45 (2H, td,  $J = 6.6, 1.7$  Hz,  $\text{C}\equiv\text{CCH}_2$ ), 2.07 (2H, p,  $J = 6.6$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ ), 1.24 (6H, t,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

#### 3.1.6.10. Hexacarbonyl $\mu$ -[ $\eta^4$ -(6-bromo-1,1-diethoxy-2-hexyne)dicobalt (**29f**)

A solution of **54** (747 mg, 3.0 mmol) in pentane (10 mL) was added *via cannula* to a solution of Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub> (1.13 g, 3.3 mmol) in pentane (6 mL) at room temperature under N<sub>2</sub> and was stirred for 4 h.

The solution was bubbled with a N<sub>2</sub> flux until the volume of solvent was reduced by half. The resulting solution was purified by column chromatography (Hexanes/Et<sub>2</sub>O 95:5) to afford 1.44 g (2.7 mmol, 90% yield) of hexacarbonyl  $\mu$ -[ $\eta^4$ -(6-bromo-1,1-diethoxy-2-hexyne)dicobalt (**29f**).



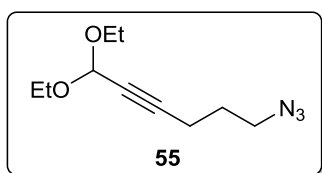
Dark oil.  $R_f = 0.45$  (Hexanes/Et<sub>2</sub>O 95:5). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  5.49 (1H, s,  $\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ ), 3.81 (2H, dq,  $J = 9.1, 7.0$  Hz,  $2 \times \text{OCH}_a\text{H}_b\text{CH}_3$ ), 3.68 (2H, dq,  $J = 9.1, 7.0$  Hz,  $2 \times \text{OCH}_a\text{H}_b\text{CH}_3$ ), 3.57 (2H, t,  $J = 6.4$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ ), 3.03–2.99 (2H, m,  $\text{C}\equiv\text{CCH}_2$ ), 2.25–2.18 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ ), 1.26 (6H, t,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

#### 3.1.6.11. 5-Azido-1,1-Diethoxy-2-hexyne (**55**)

A solution of **54** (870 mg, 3.5 mmol) in DMF (2 mL) was added to a solution of NaN<sub>3</sub> (454 mg, 7 mmol) in DMF (1.5 mL) at 0°C. The resulting clear solution was stirred for 15 min and the solution was allowed to warm to room temperature and stirred for 16 h.

The reaction mixture was extracted with Et<sub>2</sub>O (3  $\times$  10 mL). The combined organic extracts were washed with water (20 mL) and brine (20 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. The resultant oil was purified through column

chromatography (Hexanes/EtO<sub>2</sub> 90:10) to afford 710 mg (3.36 mmol, 96% yield) of 5-azido-1,1-diethoxy-2-hexyne (**55**).

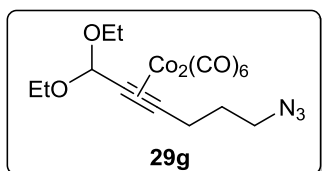


Colourless oil.  $R_f = 0.30$  (Hexanes/EtO<sub>2</sub> 90:10). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  5.26 (1H, t,  $J = 1.6$  Hz,  $\text{CH}(\text{OCH}_2)_2$ ), 3.73 (2H, dq,  $J = 9.5, 7.1$  Hz,  $2 \times \text{OCH}_a\text{H}_b\text{CH}_3$ ), 3.57 (2H, dq,  $J = 9.5, 7.1$  Hz,  $2 \times \text{OCH}_a\text{H}_b\text{CH}_3$ ), 3.41 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$ ), 2.37 (2H, td,  $J = 6.8, 1.6$  Hz,  $\text{C}\equiv\text{CCH}_2$ ), 1.80 (2H, p,  $J = 6.8$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$ ), 1.24 (6H, t,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

#### 3.1.6.12. Hexacarbonyl $\mu$ -[ $\eta^4$ -(6-azido-1,1-diethoxy-2-hexyne)dicobalt (**29g**)

A solution of **55** (660 mg, 3.1 mmol) in pentane (10 mL) was added via cannula to a solution of Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub> (1.18 g, 3.4 mmol) in pentane (8 mL) at room temperature under N<sub>2</sub> and was stirred for 4 h.

The solution was bubbled with a N<sub>2</sub> flux until the volume of solvent was reduced by half. The resulting solution was purified by column chromatography (Hexanes/Et<sub>2</sub>O 90:10) to afford 1.40 g (2.8 mmol, 91%) of hexacarbonyl  $\mu$ -[ $\eta^4$ -(6-azido-1,1-diethoxy-2-hexyne)dicobalt (**29g**).

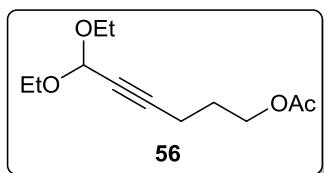


Dark oil.  $R_f = 0.60$  (Hexanes/Et<sub>2</sub>O 90:10). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  5.49 (1H, s,  $\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ ), 3.80 (2H, dq,  $J = 9.0, 6.9$  Hz,  $\text{OCH}_a\text{H}_b\text{CH}_3$ ), 3.67 (2H, dq,  $J = 9.0, 6.9$  Hz,  $\text{OCH}_a\text{H}_b\text{CH}_3$ ), 3.47 (2H, t,  $J = 6.5$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$ ), 2.94–2.90 (2H, m,  $\text{C}\equiv\text{CCH}_2$ ), 1.98–1.91 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$ ), 1.25 (6H, t,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

#### 3.1.6.13. 6,6-Diethoxy-4-hexyn-1-yl acetate (**56**)

A solution of **54** (747 mg, 3.0 mmol) in toluene (16 mL) was added to solution of Bu<sub>4</sub>NOAc (181 mg, 6.0 mmol) in toluene (10 mL). The resulting clear solution was heated at 45 °C for 2 h.

The reaction mixture was diluted with hexane (30 mL) and the solution was washed with H<sub>2</sub>O (3  $\times$  40 mL) and brine (50 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. The resultant oil was purified through column chromatography Hexanes/EtO<sub>2</sub> 90:10) to afford 650 mg (2.9 mmol, 95% yield) of 6,6-diethoxy-4-hexyn-1-yl acetate (**56**).

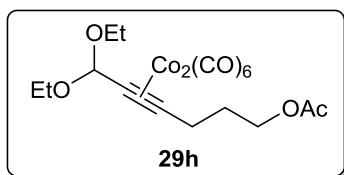


Colourless oil.  $R_f = 0.15$  (Hexanes/EtO<sub>2</sub> 90:10). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  5.25 (1H, t,  $J = 1.6$  Hz, CH(OCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 4.15 (2H, t,  $J = 6.7$  Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OAc), 3.73 (2H, dq,  $J = 9.5$ , 7.1 Hz, 2  $\times$  OCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>CH<sub>3</sub>), 3.57 (2H, dq,  $J = 9.5$ , 7.1 Hz, 2  $\times$  OCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>CH<sub>3</sub>), 2.36 (2H, td,  $J = 6.7$ , 1.6 Hz, C $\equiv$ CCH<sub>2</sub>), 2.05 (3H, s, OCOCH<sub>3</sub>), 1.87 (2H, p,  $J = 6.7$  Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>), 1.23 (6H, t,  $J = 7.1$  Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

#### 3.1.6.14. Hexacarbonyl $\mu$ -[ $\eta^4$ -(6-acetyloxy-1,1-diethoxy-2-hexyne)dicobalt (**29h**)

A solution of **56** (600 mg, 2.6 mmol) in pentane (9 mL) was added via cannula to a solution of Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub> (988 mg, 2.9 mmol) in pentane (6 mL) at room temperature under N<sub>2</sub> and was stirred for 4 h.

The solution was bubbled with a N<sub>2</sub> flux until the volume of solvent was reduced by half. The resulting solution was purified by column chromatography (Hexanes/Et<sub>2</sub>O from 90:10 to 80:20) to afford 1.28 g (2.5 mmol, 95% yield) of hexacarbonyl  $\mu$ -[ $\eta^4$ -(6-acetyloxy-1,1-diethoxy-2-hexyne)dicobalt (**29h**).

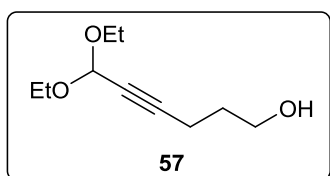


Dark oil.  $R_f = 0.45$  (Hexanes/Et<sub>2</sub>O 95:5). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  5.49 (1H, s, CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 4.21 (2H, t,  $J = 6.3$  Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OAc), 3.81 (2H, dq,  $J = 9.0$ , 7.0 Hz, 2  $\times$  OCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>CH<sub>3</sub>), 3.67 (2H, dq,  $J = 9.1$ , 7.0 Hz, 2  $\times$  OCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>CH<sub>3</sub>), 2.92–2.88 (2H, m, C $\equiv$ CCH<sub>2</sub>), 2.08 (3H, s, OCOCH<sub>3</sub>), 2.03–1.96 (2H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OAc), 1.25 (6H, t,  $J = 7.0$  Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

#### 3.1.6.15. 1,1-Diethoxy-5-hydroxy-2-hexyne (**57**)

A solution of **56** (811 mg, 3.6 mmol) in MeOH (20 mL) was added to solution of NaOH (568 mg, 14.2 mmol) in MeOH (16 mL). The resulting clear solution was stirred at room temperature for 1 h.

It was then extracted with Et<sub>2</sub>O (3  $\times$  30 mL) and the combined organic extracts were washed with brine (50 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated to afford 577 mg (3.1 mmol, 86% yield) of 1,1-diethoxy-5-hydroxy-2-hexyne (**57**) which was used in the following step without further purification.

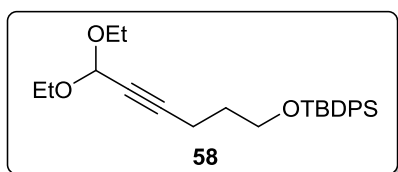


Colourless oil.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  5.25 (1H, t,  $J = 1.5$  Hz,  $\text{CH}(\text{OCH}_2)_2$ ), 3.77–3.70 (4H, m,  $2 \times \text{OCH}_a\text{H}_b\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.57 (2H, dq,  $J = 9.5, 7.1$  Hz,  $2 \times \text{OCH}_a\text{H}_b\text{CH}_3$ ), 2.38 (2H, td,  $J = 6.6, 1.5$  Hz,  $\text{C}\equiv\text{CCH}_2$ ), 1.79 (2H, p,  $J = 6.6$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$ ), 1.23 (6H, t,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

### 3.1.6.16. 5-*tert*-Butyldiphenylsilyloxy-1,1-diethoxy-2-hexyne (**58**)

Neat TBDPSCI (1.1 mL, 4.0 mmol) was added dropwise to a solution of **57** (577 mg, 3.1 mmol) and imidazole (274 mg, 4.0 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (17 mL) for 10 min at  $0^\circ\text{C}$  under  $\text{N}_2$ . The resulting solution was stirred for 16 h at room temperature.

The reaction mixture was diluted with  $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL) and was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 20$  mL). The extracts were dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated *in vacuo*. Purification of the crude mixture was carried out performing a column chromatography ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) to afford 1.30 g (3.0 mmol, 97% yield) of 5-*tert*-butyldiphenylsilyloxy-1,1-diethoxy-2-hexyne (**58**).



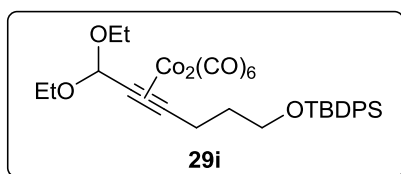
Colourless oil.  $R_f = 0.70$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.67–7.64 (4H, m,  $\text{ArH}$ ), 7.43–7.35 (6H, m,  $\text{ArH}$ ), 5.23 (1H, t,  $J = 1.6$  Hz,  $\text{CH}(\text{OCH}_2)_2$ ), 3.75–3.67 (4H, m,  $2 \times \text{OCH}_a\text{H}_b\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{OTBDPS}$ ), 3.55 (2H, dq,  $J = 9.5, 7.1$  Hz,  $2 \times \text{OCH}_a\text{H}_b\text{CH}_3$ ), 2.40 (2H, td,  $J = 6.6, 1.6$  Hz,  $\text{C}\equiv\text{CCH}_2$ ), 1.81–1.75 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTBDPS}$ ), 1.22 (6H, t,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.04 (9H, s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

### 3.1.6.17. Hexacarbonyl $\mu$ - $[\eta^4$ -(6-*tert*-butyldiphenylsilyloxy-1,1-diethoxy-2-hexyne)dicobalt (**29i**)

A solution of **58** (1.30 g, 3.1 mmol) in pentane (10 mL) was added via cannula to a solution of  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  (1.17 mg, 3.4 mmol) in pentane (8 mL) at room temperature under  $\text{N}_2$  and was stirred for 4 h.

The solution was bubbled with a  $\text{N}_2$  flux until the volume of solvent was reduced by half. The resulting solution was purified by column chromatography (Hexanes/ $\text{Et}_2\text{O}$  95:5) to afford 2.07 g (2.9 mmol, 94% yield) of hexacarbonyl  $\mu$ - $[\eta^4$ -(6-*tert*-butyldiphenylsilyloxy-1,1-diethoxy-2-hexyne)dicobalt (**29i**).



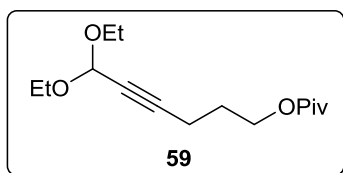


Dark oil.  $R_f = 0.60$  (Hexanes/Et<sub>2</sub>O 95:5). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7.68–7.65 (4H, m, ArH), 7.45–7.36 (6H, m, ArH), 5.47 (1H, s, CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.82–3.75 (4H, m, 2 × OCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OTBDPS), 3.69–3.61 (1H, dq,  $J = 9.1, 7.0$  Hz, 2 × OCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>CH<sub>3</sub>), 2.95–2.91 (2H, m, C≡CCH<sub>2</sub>), 1.92–1.85 (2H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OAc), 1.23 (6H, t,  $J = 7.0$  Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.06 (9H, s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

### 3.1.6.18. 6,6-Diethoxy-4-hexyn-1-yl-2,2-dimethylpropionate (**59**)

Pivaloyl chloride (505  $\mu$ L, 4.1 mmol) and freshly distilled Et<sub>3</sub>N (815  $\mu$ L, 5.8 mmol) were added dropwise to a solution of **57** (428 mg, 2.3 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) for 10 min at 0 °C under N<sub>2</sub>. The resulting solution was stirred for 21 h at room temperature.

It was washed with H<sub>2</sub>O (3 × 20 mL) and brine (20 mL). The organic layer was dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated *in vacuo*. Purification of the crude mixture was carried out performing a column chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) to afford 507 mg (1.9 mmol, 93% yield) of 6,6-diethoxy-4-hexyn-1-yl-2,2-dimethylpropionate (**59**).

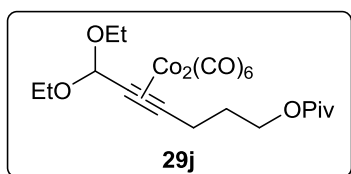


Colourless oil.  $R_f = 0.25$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  5.25 (1H, t,  $J = 1.6$  Hz, CH(OCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 4.13 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz, CH<sub>2</sub>OPiv), 3.73 (2H, dq,  $J = 9.5, 7.1$  Hz, 2 × OCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>CH<sub>3</sub>), 3.57 (2H, dq,  $J = 9.5, 7.1$  Hz, 2 × OCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>CH<sub>3</sub>), 2.35 (2H, td,  $J = 6.6, 1.6$  Hz, C≡CCH<sub>2</sub>), 1.91–1.84 (2H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OPiv), 1.23 (6H, t,  $J = 7.1$  Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.19 (9H, s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

### 3.1.6.19. Hexacarbonyl $\mu$ -[ $\eta^4$ -(1,1-diethoxy-6-pivaloyloxy-2-hexyne)dicobalt (**29j**)

A solution of **59** (507 mg, 1.9 mmol) in pentane (7 mL) was added via cannula to a solution of Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub> (708 mg, 2.1 mmol) in pentane (4 mL) at room temperature under N<sub>2</sub> and was stirred for 4 h.

The solution was bubbled with a N<sub>2</sub> flux until the volume of solvent was reduced by half. The resulting solution was purified by column chromatography (Hexanes/Et<sub>2</sub>O from 95:5 to 80:20) to afford 916 mg (1.65 mmol, 89% yield) of hexacarbonyl  $\mu$ -[ $\eta^4$ -(1,1-diethoxy-6-pivaloyloxy-2-hexyne)dicobalt (**29j**).

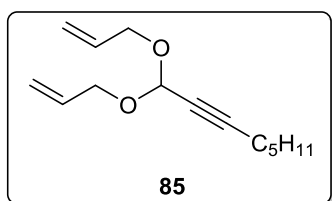


Dark oil.  $R_f = 0.20$  (Hexanes/Et<sub>2</sub>O 95:5). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  5.49 (1H, s, CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 4.22 (2H, t,  $J = 6.7$  Hz, CH<sub>2</sub>OPiv), 3.81 (2H, dq,  $J = 9.2, 7.0$  Hz, 2  $\times$  OCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>CH<sub>3</sub>), 3.67 (2H, dq,  $J = 9.1, 7.0$  Hz, 2  $\times$  OCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>CH<sub>3</sub>), 2.92–2.88 (2H, m, C $\equiv$ CCH<sub>2</sub>), 2.03–1.96 (2H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OPiv), 1.25 (6H, t,  $J = 7.0$  Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.21 (9H, s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

### 3.1.6.20. 1,1-Diallyloxy-2-octyne (**85**)

A solution of 2-octynal (913  $\mu$ L, 6.4 mmol), allyltrimethylsilane (1.84 g, 14.2 mmol) and TMSOTf (50  $\mu$ L, 0.28 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (16 mL) was stirred at  $-78$  °C for 15 min and at  $-20$  °C over weekend under N<sub>2</sub>.

The reaction mixture was quenched with anhydrous pyridine (0.5 mL) and diluted with saturated NaHCO<sub>3</sub> (30 mL). The aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (3  $\times$  30 mL). The resulting organic layer was washed with brine (40 mL), dried over MgSO<sub>4</sub> and filtered. The solvent was removed in vacuum and the crude product was purified by column chromatography of deactivated silica gel (Hexanes/EtOAc 95:5 with 5% of Et<sub>3</sub>N) to afford 994 mg (4.5 mmol, 70% yield) of 1,1-diallyloxy-2-octyne (**85**).

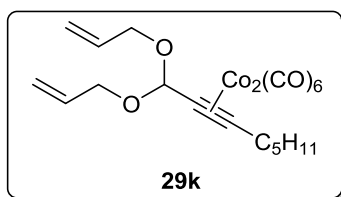


Colourless oil.  $R_f = 0.60$  (Hexanes/Et<sub>2</sub>O 90:10). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  5.99–5.89 (2H, m, (CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 5.59 (1H, t,  $J = 1.7$  Hz, CH(OCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 5.31 (2H, dq,  $J = 17.2, 1.7$  Hz, 2  $\times$  CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>i</sub>H<sub>c</sub>), 5.20–5.15 (2H, m, 2  $\times$  CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>i</sub>H<sub>c</sub>), 4.21 (2H, ddt,  $J = 12.6, 5.5, 1.5$  Hz, 2  $\times$  CH<sub>a</sub>CH<sub>b</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 4.08 (2H, ddt,  $J = 12.6, 6.0, 1.4$  Hz, 2  $\times$  CH<sub>a</sub>CH<sub>b</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 2.24 (2H, td,  $J = 7.2, 1.7$  Hz, C $\equiv$ CCH<sub>2</sub>), 1.58–1.49 (2H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.42–1.25 (4H, m, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.89 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

### 3.1.6.21. Hexacarbonyl $\mu$ -[ $\eta^4$ -(1,1-diallyloxy-2-octyne)]dicobalt (**29k**)

A solution of **85** (1.86 g, 8.3 mmol) in pentane (11 mL) was added *via* cannula to a solution of Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub> (2.97 g, 8.7 mmol) in pentane (31 mL) at room temperature under N<sub>2</sub> and was stirred for 4 h.

The solution was bubbled with a N<sub>2</sub> flux until the volume of solvent was reduced by half. The resulting solution was purified by column chromatography (Hexanes/Et<sub>2</sub>O from 98:2 to 95:5) to afford 3.88 g (7.6 mmol, 92% yield) of hexacarbonyl  $\mu$ -[ $\eta^4$ -(diallyloxy-2-octyne)]dicobalt (**29k**).



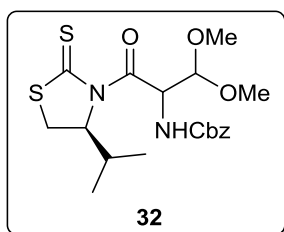
Dark oil.  $R_f = 0.55$  (Hexanes/Et<sub>2</sub>O 95:5). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  5.99–5.89 (2H, ddt,  $J = 17.2, 10.5, 5.6$  Hz, 2  $\times$  CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 5.61 (1H, s, CH(OCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 5.32 (2H, dq,  $J = 17.2, 1.5$  Hz, 2  $\times$  CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>H<sub>c</sub>), 5.22 (2H, dq,  $J = 10.4, 1.5$  Hz, 2  $\times$  CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>H<sub>c</sub>), 4.25 (2H, ddt,  $J = 12.6, 5.6, 1.5$  Hz, 2  $\times$  CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 4.19 (2H, ddt,  $J = 12.6, 5.6, 1.5$  Hz, 2  $\times$  CH<sub>a</sub>CH<sub>b</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 2.85–2.79 (2H, m, C $\equiv$ CCH<sub>2</sub>), 1.71–1.62 (2H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.48–1.32 (4H, m, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.93 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

## 3.2. PRELIMINARY EXPERIMENTS WITH TRIMETHYL ORTHOFORMATE

### 3.2.1. Reaction of **2n** with trimethyl orthoformate

Solid (Me<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>NiCl<sub>2</sub> (28.2 mg, 100  $\mu$ mol) was added to a solution of **2n** (176 mg, 0.5 mmol) and trimethyl orthoformate (82  $\mu$ L, 0.53 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) under N<sub>2</sub> at room temperature. The resulting solution was cooled at –20 °C and after 3 min, TESOTf (170  $\mu$ L, 0.75 mmol) was added dropwise and followed, 4 min later, by 2,6-lutidine (87  $\mu$ L, 0.75 mmol). The resultant mixture was stirred for 15 h at –20 °C

The reaction was quenched with saturated NH<sub>4</sub>Cl (1.2 mL) and diluted with H<sub>2</sub>O (20 mL). The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3  $\times$  20 mL). The combined extracts were washed with brine (50 mL), dried over MgSO<sub>4</sub> and filtered. The solvent was removed *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography (Hexanes/EtOAc 70:30) to afford 76 mg (0.18 mmol, 36% yield) of an inseparable 66:34 mixture of two diastereomers of (*S*)-*N*-[2-amino-*N*-carboxybenzyloxyl-3,3-dimethoxypropanoyl]-4-isopropyl-1,3-thiazolidine-2-thione (**32**)

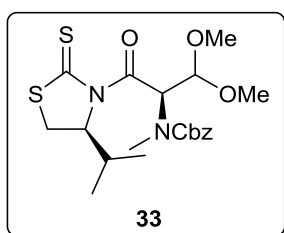


Yellow oil.  $R_f = 0.40$  (Hexanes/EtOAc 70:30). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7.37–7.29 (10H, m, ArH), 5.95 (1H, s, (NH)<sub>x</sub>), 5.81 (1H, s, (NH)<sub>y</sub>), 5.22–5.10 (5H, m, (OCH<sub>2</sub>Ph)<sub>x</sub>, (OCH<sub>2</sub>Ph)<sub>y</sub>, (NCH)<sub>x</sub>), 4.99–4.91 (3H, m, (CH(OMe)<sub>2</sub>)<sub>x</sub>, (CH(OMe)<sub>2</sub>)<sub>y</sub>, (NCH)<sub>y</sub>), 4.79–4.74 (2H, m, (COCHNH)<sub>x</sub>, (COCHNH)<sub>y</sub>), 3.61 (1H, dd,  $J = 11.2, 8.3$  Hz, (SCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>)<sub>x</sub>), 3.42 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.40 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.35–3.30 (1H, m, (SCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>)<sub>y</sub>), 3.35 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.33 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.05 (1H, d,  $J = 11.2$  Hz, (SCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>)<sub>x</sub>), 2.95 (1H, d,  $J = 11.5$  Hz, (SCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>)<sub>y</sub>), 2.43–2.36 (1H, m, (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>x</sub>), 2.28–2.18 (1H, m, (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>y</sub>), 1.07 (3H, d,  $J = 6.7$  Hz, (CHCH<sub>3</sub>)<sub>x</sub>), 0.97 (6H, d,  $J = 6.8$  Hz, (CHCH<sub>3</sub>)<sub>y</sub>, (CHCH<sub>3</sub>)<sub>x</sub>), 0.88 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz, (CHCH<sub>3</sub>)<sub>y</sub>).

### 3.2.2. Reaction of **2o** with trimethyl orthoformate

Solid  $(\text{Me}_3\text{P})_2\text{NiCl}_2$  (17.0 mg, 60  $\mu\text{mol}$ ) was added to a solution of **2o** (110 mg, 0.3 mmol) and trimethyl orthoformate (49  $\mu\text{L}$ , 0.45 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL) under  $\text{N}_2$  at room temperature. The resulting solution was cooled at  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  and after 3 min, TESOTf (102  $\mu\text{L}$ , 0.45 mmol) was added dropwise and followed, 4 min later, by 2,6-lutidine (52  $\mu\text{L}$ , 0.45 mmol). The resultant mixture was stirred for 15 h at  $-20\text{ }^\circ\text{C}$

The reaction was quenched with saturated  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (1.2 mL) and diluted with  $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL). The aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3  $\times$  20 mL). The combined extracts were washed with brine (50 mL), dried over  $\text{MgSO}_4$  and filtered. The solvent was removed *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography (from Hexanes/EtOAc 85:15 to 70:30) to afford 42 mg (0.11 mmol, 32% yield) of a pure diastereomer (S)-N-[(R)-2-amino-N-carboxybenzyloxyl-3,3-dimethoxy-N-methylpropanoyl]-4-isopropyl-1,3-thiazolidine-2-thione (**33**) (rotamers ratio 74:26).

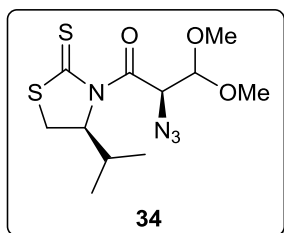


Yellow oil.  $R_f = 0.35$  (Hexanes/EtOAc 70:30).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.38–7.28 (5H, m, ArH), 5.64 (1H, d  $J = 6.5$  Hz,  $\text{CH}(\text{OMe})_2$ ), 5.19 (1H, d,  $J = 12.7$  Hz,  $\text{OCH}_a\text{H}_b\text{Ph}$ ), 5.07 (1H, d,  $J = 12.7$  Hz,  $\text{OCH}_a\text{H}_b\text{Ph}$ ), 4.74–4.71 (1H, m, NCH), 4.02 (1H, d,  $J = 6.5$  Hz,  $\text{COCH}_a\text{NMeCbz}$ ), 3.53 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.42 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.08 (3H, s,  $\text{NCH}_3$ ), 2.93 (1H, dd,  $J = 11.3, 7.6$  Hz,  $\text{SCH}_a\text{H}_b$ ), 2.79 (1H, d,  $J = 11.3$  Hz,  $\text{SCH}_a\text{H}_b$ ), 2.43–2.36 (1H, m,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.45–2.34 (1H, m,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.01 (6H, d,  $J = 6.8$  Hz,  $\text{CHCH}_3$ ).

### 3.2.3. Reaction of **2h** with trimethyl orthoformate

Solid  $(\text{Me}_3\text{P})_2\text{NiCl}_2$  (32.4 mg, 100  $\mu\text{mol}$ , 20 mol%) was added to a solution of **2h** (122 mg, 0.50 mmol) and trimethyl orthoformate (82  $\mu\text{L}$ , 0.75 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL) under  $\text{N}_2$  at room temperature. The resulting solution was cooled at  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  and after 3 min, TESOTf (170  $\mu\text{L}$ , 0.75 mmol) was added dropwise and followed, 4 min later, by 2,6-lutidine (88  $\mu\text{L}$ , 0.75 mmol). The resultant mixture was stirred for 15 h at  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ .

The reaction was quenched with saturated  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (1.2 mL) and diluted with  $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL). The aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3  $\times$  20 mL). The combined extracts were washed with brine (50 mL), dried over  $\text{MgSO}_4$  and filtered. The solvent was removed *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography (from  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Hexanes 80:20 to  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) to afford 99 mg (0.31 mmol, 61% yield) of (S)-N-[(R)-2-azido-3,3-dimethoxypropanoyl]-4-isopropyl-1,3-thiazolidine-2-thione (**34**).

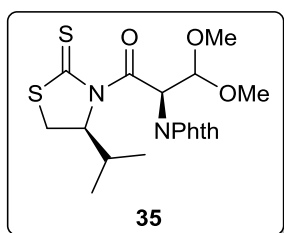


Yellow oil.  $R_f = 0.23$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hexanes } 70:30$ ).  $[\alpha]_D = +148.6$  ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (ATR):  $\nu$  2961, 2834, 2106, 1696, 1363, 1243, 1164  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  6.39 (1H, d,  $J = 6.2$  Hz,  $\text{COCH}$ ), 5.29 (1H, ddd,  $J = 8.4, 5.8, 1.6$  Hz,  $\text{NCH}$ ), 4.88 (1H, d,  $J = 6.2$  Hz,  $\text{CH}(\text{OMe})_2$ ), 3.54 (1H, dd,  $J = 11.5, 8.4$  Hz,  $\text{SCH}_a\text{H}_b$ ), 3.47 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.46 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.04 (1H, dd,  $J = 11.5, 1.6$  Hz,  $\text{SCH}_a\text{H}_b$ ), 2.36–2.24 (1H, m,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.06 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz,  $\text{CHCH}_3$ ), 0.99 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{CHCH}_3$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz)  $\delta$  203.0 (C), 168.3 (C), 104.2 (CH), 71.6 (CH), 60.2 ( $\text{CH}_3$ ), 56.2 ( $\text{CH}_3$ ), 54.5 (CH), 30.5 ( $\text{CH}_2$ ), 29.7 (CH), 18.9 ( $\text{CH}_3$ ), 17.2 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS (+ESI):  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$   $[\text{M}-\text{OMe}]^+$ : 287.0631; found: 287.0625.

### 3.2.4. Reaction of **2g** with trimethyl orthoformate

Solid  $(\text{Me}_3\text{P})_2\text{NiCl}_2$  (14.1 mg, 50  $\mu\text{mol}$ ) was added to a solution of **2g** (174 mg, 0.50 mmol) and trimethylorthoformate (82  $\mu\text{L}$ , 0.75 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL) under  $\text{N}_2$  at room temperature. The resulting solution was cooled at  $-20$   $^\circ\text{C}$  and after 3 min, TESOTf (147  $\mu\text{L}$ , 0.65 mmol) was added dropwise and followed, 4 min later, by 2,6-lutidine (88  $\mu\text{L}$ , 0.75 mmol). The resultant mixture was stirred for 15 h at  $-20$   $^\circ\text{C}$ .

The reaction was quenched with saturated  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (1.2 mL) and diluted with  $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL). The aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3  $\times$  20 mL). The combined extracts were washed with brine (50 mL), dried over  $\text{MgSO}_4$  and filtered. The solvent was removed *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hexanes } 80:20$ ) to afford 137 mg (0.33 mmol, 65% yield) of (*S*)-*N*-[(*R*)-2-amino-3,3-dimethoxy-*N*-phthaloyl-propanoyl]-4-isopropyl-1,3-thiazolidine-2-thione (**35**).



Yellow oil.  $R_f = 0.10$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hexanes } 80:20$ ).  $[\alpha]_D = +156.0$  ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (ATR):  $\nu$  2959, 2835, 1777, 1713, 1383, 1252, 1170  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.85–7.82 (2H, m,  $\text{ArH}$ ), 7.75–7.73 (2H, m,  $\text{ArH}$ ), 6.35 (1H, d,  $J = 5.7$  Hz,  $\text{COCH}$ ), 5.17 (1H, d,  $J = 5.7$  Hz,  $\text{CH}(\text{OMe})_2$ ), 4.88 (1H, ddd,  $J = 7.5, 3.7, 0.9$  Hz,  $\text{NCH}$ ), 3.55 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.42 (1H, dd,  $J = 11.2, 7.5$  Hz,  $\text{SCH}_a\text{H}_b$ ), 3.37 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 2.99 (1H, dd,  $J = 11.2, 0.9$  Hz,  $\text{SCH}_a\text{H}_b$ ), 2.51–2.40 (1H, m,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.06 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz,  $\text{CHCH}_3$ ), 1.04 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{CHCH}_3$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz)  $\delta$  201.7 (C), 168.2 (C), 167.1 (C), 134.2 (CH), 131.3 (C), 123.5 (CH), 102.3 (CH), 73.7 (CH), 56.0 ( $\text{CH}_3$ ), 55.4 ( $\text{CH}_3$ ), 54.2 (CH), 31.9 ( $\text{CH}_2$ ), 31.0 (CH),

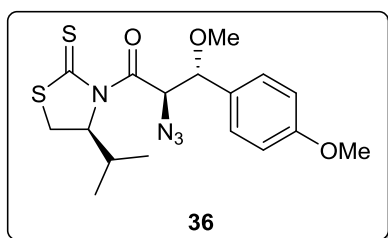
19.1 (CH<sub>3</sub>), 17.9 (CH<sub>3</sub>). **HRMS** (+ESI): *m/z* calcd. for C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> [M-OMe]<sup>+</sup>: 391.0781; found: 391.0774.

### 3.3. PRELIMINARY EXPERIMENTS WITH 4-METHOXYBENZALDEHYDE DIMETHYL ACETAL

#### 3.3.1. Reaction of **2h** with 4-methoxybenzaldehyde dimethyl acetal

Solid (Me<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>NiCl<sub>2</sub> (7.0 mg, 25 μmol) was added to a solution of **2h** (122 mg, 0.50 mmol) and 4-methoxybenzaldehyde dimethyl acetal (94 μL, 0.55 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) under N<sub>2</sub> at room temperature. The resulting solution was cooled at -20 °C and after 3 min, TESOTf (136 μL, 0.60 mmol) was added dropwise and followed, 4 min later, by 2,6-lutidine (88 μL, 0.75 mmol). The resultant mixture was stirred for 15 h at -20 °C.

The reaction was quenched with saturated NH<sub>4</sub>Cl (1.2 mL) and diluted with H<sub>2</sub>O (20 mL). The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 20 mL). The combined extracts were washed with brine (50 mL), dried over MgSO<sub>4</sub> and filtered. The solvent was removed *in vacuo* and a 96:4 diastereomeric ratio for the *anti/syn* was established by <sup>1</sup>H NMR of the crude. Further purification of the crude mixture by column chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexanes 80:20) afforded 118 mg (0.30 mmol, 60% yield) of the *anti* diastereomer (4*S*)-*N*-[(2*R*,3*R*)-2-azido-3-methoxy-3-(4-methoxyphenyl)propanoyl]-4-isopropyl-1,3-thiazolidine-2-thione (**36**).

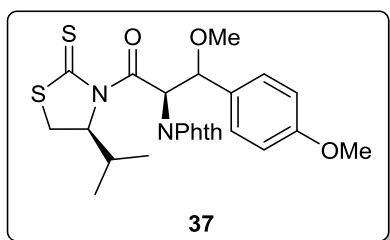


Yellow oil. *R*<sub>f</sub> = 0.50 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexanes 80:20). [*α*]<sub>D</sub> = +90.4 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>). **IR** (ATR): ν 2960, 2824, 2095, 1686, 1610, 1360, 1240, 1162 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.40–7.36 (2H, m, ArH), 6.96–6.93 (2H, m, ArH), 6.50 (1H, d, *J* = 9.0 Hz, CHN<sub>3</sub>), 5.33 (1H, ddd, *J* = 8.4, 5.9, 1.6 Hz, NCH), 4.53 (1H, d, *J* = 9.0 Hz, CHOMe), 3.83 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.54 (1H, dd, *J* = 11.5, 8.4 Hz, SCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 3.15 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.05 (1H, dd, *J* = 11.5, 1.6 Hz, SCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 2.42–2.31 (1H, m, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.10 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, CHCH<sub>3</sub>), 1.03 (3H, d, *J* = 6.9 Hz, CHCH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz) δ 203.1 (C), 170.5 (C), 160.2 (C), 129.2 (CH), 129.1 (C), 114.1 (CH), 83.8 (CH), 71.8 (CH), 62.5 (CH), 56.5 (CH<sub>3</sub>), 55.3 (CH<sub>3</sub>), 30.4 (CH<sub>2</sub>), 29.8 (CH), 18.9 (CH<sub>3</sub>), 17.3 (CH<sub>3</sub>). **HRMS** (+ESI): *m/z* calcd. for C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> [M-OMe]<sup>+</sup>: 363.0944; found: 363.0952.

**3.3.2. Reaction of 2g with 4-methoxybenzaldehyde dimethyl acetal**

Solid  $(\text{Me}_3\text{P})_2\text{NiCl}_2$  (28.2 mg, 100  $\mu\text{mol}$ ) was added to a solution of **2g** (174 mg, 0.50 mmol) and 4-methoxybenzaldehyde dimethyl acetal (94  $\mu\text{L}$ , 0.55 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL) under  $\text{N}_2$  at room temperature. The resulting solution was cooled at  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  and after 3 min, TESOTf (170  $\mu\text{L}$ , 0.75 mmol) was added dropwise and followed, 4 min later, by 2,6-lutidine (88  $\mu\text{L}$ , 0.75 mmol). The resultant mixture was stirred for 15 h at  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ .

The reaction was quenched with saturated  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (1.2 mL) and diluted with  $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL). The aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3  $\times$  20 mL). The combined extracts were washed with brine (50 mL), dried over  $\text{MgSO}_4$  and filtered. The solvent was removed *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hexanes}$  80:20) to afford 222 mg (0.45 mmol, 89% yield) of an unseparable 67:33 mixture of two diastereomers of (*S*)-*N*-[(2*R*)-3-methoxy-3-(4-methoxyphenyl)-*N*-phthaloylpropanoyl]-4-isopropyl-1,3-thiazolidine-2-thione (**37**).



Yellow oil.  $R_f = 0.25$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.88–7.83 (4H, m, ArH), 7.76–7.72 (4H, m, ArH), 7.69–7.63 (2H, m, ArH), 7.48–7.44 (2H, m, ArH), 7.24–7.20 (2H, m, ArH), 6.93–6.89 (2H, m, ArH), 6.69–6.66 (2H, m, ArH), 6.61 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz, (COCH)<sub>y</sub>), 6.46 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz, (COCH)<sub>x</sub>), 5.19 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz, (CHOMe)<sub>y</sub>), 4.97 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz, (CHOMe)<sub>x</sub>), 4.92 (1H, dd,  $J = 7.6, 3.6$  Hz, (NCH)<sub>y</sub>), 4.92 (1H, ddd,  $J = 7.6, 3.8$  Hz, (NCH)<sub>x</sub>), 3.81 (3H, s, (OCH<sub>3</sub>)<sub>x</sub>), 3.68 (3H, s, (OCH<sub>3</sub>)<sub>y</sub>), 3.40 (1H, dd,  $J = 11.2, 7.6$  Hz, (SCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>)<sub>x</sub>), 3.35 (1H, dd,  $J = 11.2, 7.6$  Hz, (SCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>)<sub>y</sub>), 3.31 (3H, s, (OCH<sub>3</sub>)<sub>y</sub>), 3.03 (3H, s, (OCH<sub>3</sub>)<sub>x</sub>), 2.97 (1H, dd,  $J = 11.2$  Hz, (SCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>)<sub>y</sub>), 2.96 (1H, dd,  $J = 11.2$  Hz, (SCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>)<sub>x</sub>), 2.54–2.46 (1H, m, (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>y</sub>), 2.43–2.34 (1H, m, (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>y</sub>), 1.07 (3H, d,  $J = 6.7$  Hz, (CHCH<sub>3</sub>)<sub>y</sub>), 1.06 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz, (CHCH<sub>3</sub>)<sub>y</sub>), 0.97 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz, (CHCH<sub>3</sub>)<sub>x</sub>), 0.93 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz, (CHCH<sub>3</sub>)<sub>x</sub>).

### 3.4. USE OF AROMATIC ACETALS WITH **2h**.

#### 3.4.1. Procedure for optimization

Solid  $(\text{Me}_3\text{P})_2\text{NiCl}_2$  was added to a solution of **2h** (122 mg, 0.5 mmol) and the corresponding dialkyl acetal (0.55 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 mL) under  $\text{N}_2$  at room temperature. The resulting solution was cooled at  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ . Then, TESOTf and 2,6-lutidine (87  $\mu\text{L}$ , 0.75 mmol) were added dropwise after 3 and 7 min respectively and the reaction mixture was stirred at  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  for 15 h.

The reaction mixture was quenched with saturated  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (1.2 mL) and then diluted in  $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL). The aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3  $\times$  20 mL). The combined organic extracts were washed with brine (50 mL), dried ( $\text{MgSO}_4$ ), and filtered. Then, were concentrated and filtered through a pad of silica gel ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); the solvent was removed *in vacuo* and the resultant oil was purified by column chromatography to afford the desired product.

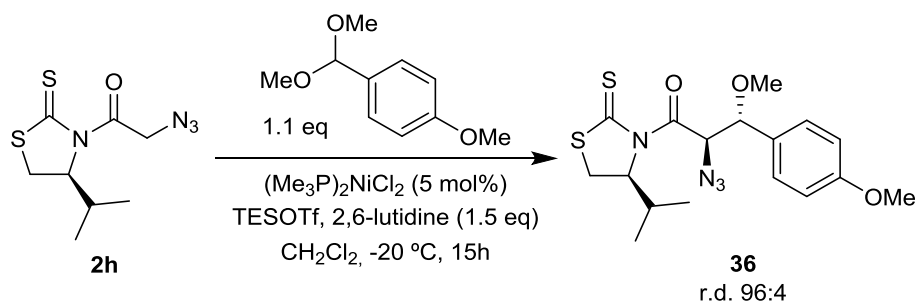
#### 3.4.2. Optimization with aromatic acetals

##### 3.4.2.1. Optimization with 4-methoxybenzaldehyde dimethyl acetal

Solid  $(\text{Me}_3\text{P})_2\text{NiCl}_2$  was added to a solution of **2h** (122 mg, 0.50 mmol) and 4-methoxybenzaldehyde dimethyl acetal (94  $\mu\text{L}$ , 0.55 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL) under  $\text{N}_2$  at room temperature. The resulting solution was cooled at  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  and after 3 min, TESOTf was added dropwise and followed, 4 min later, by 2,6-lutidine (88  $\mu\text{L}$ , 0.75 mmol). The resultant mixture was stirred for 15 h at  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ .

The reaction was quenched with saturated  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (1.2 mL) and diluted with  $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL). The aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3  $\times$  20 mL). The combined extracts were washed with brine (50 mL), dried over  $\text{MgSO}_4$  and filtered. The solvent was removed *in vacuo* and a 96:4 diastereomeric ratio for the *anti/syn* was established by  $^1\text{H}$  NMR of the crude. Further purification of the crude mixture by column chromatography ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Hexanes 80:20) afforded the *anti* diastereomer (4*S*)-*N*-[(2*R*,3*R*)-2-azido-3-methoxy-3-(4-methoxyphenyl)propanoyl]-4-isopropyl-1,3-thiazolidine-2-thione (**36**).

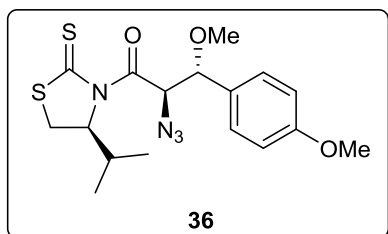




Entry	TESOTf (eq)	<b>36</b> (%) <sup>a</sup>	<b>2h</b> (%) <sup>a</sup>
1	1.2	60	22
2	1.5	86	0
3	2.2	84	0

<sup>a</sup> Isolated yield after column chromatography.

Table 22



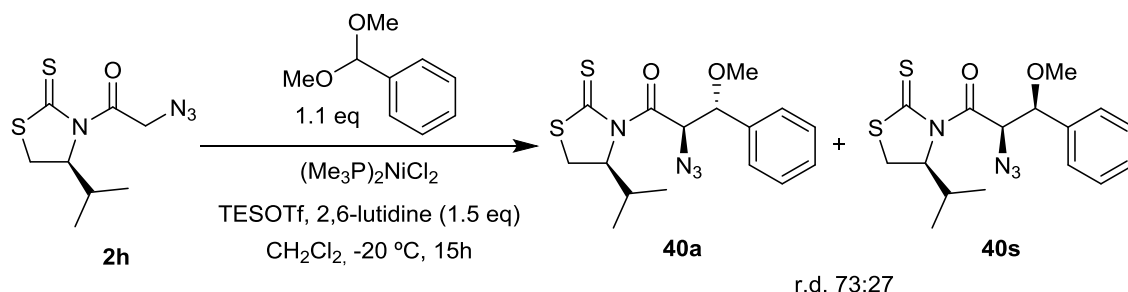
Yellow oil.  $R_f = 0.50$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hexanes}$  80:20).  $[\alpha]_D^{25} = +90.4$  (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (ATR):  $\nu$  2960, 2824, 2095, 1686, 1610, 1360, 1240, 1162  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.40–7.36 (2H, m, ArH), 6.96–6.93 (2H, m, ArH), 6.50 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz, CHN<sub>3</sub>), 5.33 (1H, ddd,  $J = 8.4, 5.9, 1.6$  Hz, NCH), 4.53 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz, CHOMe), 3.83 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.54 (1H, dd,  $J = 11.5, 8.4$  Hz, SCH<sub>2</sub>H<sub>b</sub>), 3.15 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.05 (1H, dd,  $J = 11.5, 1.6$  Hz, SCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 2.42–2.31 (1H, m, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.10 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz, CHCH<sub>3</sub>), 1.03 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz, CHCH<sub>3</sub>).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz)  $\delta$  203.1 (C), 170.5 (C), 160.2 (C), 129.2 (CH), 129.1 (C), 114.1 (CH), 83.8 (CH), 71.8 (CH), 62.5 (CH), 56.5 (CH<sub>3</sub>), 55.3 (CH<sub>3</sub>), 30.4 (CH<sub>2</sub>), 29.8 (CH), 18.9 (CH<sub>3</sub>), 17.3 (CH<sub>3</sub>). HRMS (+ESI):  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$  [M–OMe]<sup>+</sup>: 363.0944; found: 363.0952.

#### 3.4.2.2. Optimization with benzaldehyde dimethyl acetal

Solid  $(\text{Me}_3\text{P})_2\text{NiCl}_2$  was added to a solution of **2h** (122 mg, 0.50 mmol) and benzaldehyde dimethyl acetal (83  $\mu\text{L}$ , 0.55 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL) under  $\text{N}_2$  at room temperature. The resulting solution was cooled at  $-20$  °C and after 3 min, TESOTf was added dropwise and followed, 4 min later, by 2,6-lutidine (88  $\mu\text{L}$ , 0.75 mmol). The resultant mixture was stirred for 15 h at  $-20$  °C.

The reaction was quenched with saturated  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (1.2 mL) and diluted with  $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL). The aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3  $\times$  20 mL). The combined extracts were washed with brine (50 mL), dried over  $\text{MgSO}_4$  and filtered. The solvent was removed *in vacuo* and a 73:27 diastereomeric ratio for the *anti/syn* was

established by  $^1\text{H}$  NMR of the crude. Further purification of the crude mixture by column chromatography ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hexanes}$  70:30) afforded the *anti* diastereomer (4*S*)-*N*-[(2*R*,3*R*)-2-azido-3-methoxy-3-phenylpropanoyl]-4-isopropyl-1,3-thiazolidine-2-thione (**40a**) and the *syn* diastereomer (**40s**)

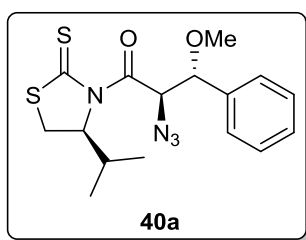


Entry	Cat. (mol%)	TESOTf (eq)	<b>40a</b> (%) <sup>a</sup>	<b>40s</b> (%) <sup>a</sup>	<b>2h</b> (%) <sup>a</sup>
1	10	1.3	(21) <sup>b</sup>	(8) <sup>b</sup>	(71) <sup>b</sup>
2	10	1.5	(34) <sup>b</sup>	(12) <sup>b</sup>	(54) <sup>b</sup>
3	5	2.2	40	10	18
4	10	2.2	56	18	14
5	15	2.2	50	18	13

<sup>a</sup> Isolated yield after column chromatography.

<sup>b</sup> In brackets, conversion determined by analysis of the  $^1\text{H}$  NMR crude

Table 23



Yellow oil.  $R_f$  = 0.50 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hexanes}$  70:30).  $[\alpha]_D^{25} = +116.1$  (c 1.05,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (ATR):  $\nu$  2964, 2827, 2106, 1689, 1362, 1241, 1166  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.48–7.37 (5H, m, ArH), 6.52 (1H, d,  $J = 9.1$  Hz, COCH), 5.33 (1H, ddd,  $J = 8.2, 6.0, 1.6$  Hz, NCH), 4.58 (1H, d,  $J = 9.1$  Hz, CHOMe), 3.54 (1H, dd,  $J = 11.5, 8.2$  Hz, SCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 3.17 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.06 (1H, dd,  $J = 11.5, 1.6$  Hz, SCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 2.43–2.31 (1H, m, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.11 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz, CHCH<sub>3</sub>), 1.04 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz, CHCH<sub>3</sub>).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz)  $\delta$  203.1 (C), 170.3 (C), 137.2 (C), 129.0 (C), 128.7 (CH), 128.1 (CH), 84.2 (CH), 71.8 (CH), 62.4 (CH), 56.8 (CH<sub>3</sub>), 30.4 (CH<sub>2</sub>), 29.8 (CH), 18.9 (CH<sub>3</sub>), 17.3 (CH<sub>3</sub>). HRMS (+ESI):  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 365.1100; found: 365.1099.

### 3.4.3. General Procedure for aromatic acetals

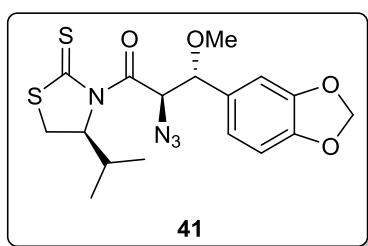
Solid  $(\text{Me}_3\text{P})_2\text{NiCl}_2$  was added to a solution of **2h** (122 mg, 0.5 mmol) and the corresponding dialkyl acetal (0.55 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 mL) under  $\text{N}_2$  at room temperature. The resulting solution was cooled at  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ . Then, TESOTf and 2,6-lutidine (87  $\mu\text{L}$ , 0.75 mmol) were added dropwise after 3 and 7 min respectively and the reaction mixture was stirred at  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  for 15 h.

The reaction mixture was quenched with saturated  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (1.2 mL) and then diluted in  $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL). The aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3  $\times$  20 mL). The combined organic extracts were washed with brine (50 mL), dried ( $\text{MgSO}_4$ ), and filtered. Then, were concentrated and filtered through a pad of silica gel ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); the solvent was removed *in vacuo* and the resultant oil was purified by column chromatography to afford the desired product.

#### 3.4.3.1. Reaction of **2h** with piperonal dimethyl acetal (**20g**)

The reaction was carried out according to the General Procedure in section 3.4.3. from **2h** (122 mg, 0.50 mmol),  $(\text{Me}_3\text{P})_2\text{NiCl}_2$  (7.0 mg, 25  $\mu\text{mol}$ , 5 mol%), **20g** (108 mg, 0.55 mmol), TESOTf (170  $\mu\text{L}$ , 0.75 mmol) and 2,6-lutidine (88  $\mu\text{L}$ , 0.75 mmol) and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 mL) at  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  for 15 h.

A 92:8 diastereomeric ratio of the *anti/syn* was established by  $^1\text{H}$  NMR of the crude product. Purification of the crude by column chromatography ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Hexanes 65:35) afforded 173 mg (0.42 mmol, 84% yield) of the pure *anti* diastereomer (4*S*)-*N*-[(2*R*,3*R*)-2-azido-3-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)-3-methoxypropanoyl]-4-isopropyl-1,3-thiazolidine-2-thione (**41**) and 13 mg (32  $\mu\text{mol}$ , 6% yield) of the pure *syn* diastereomer.



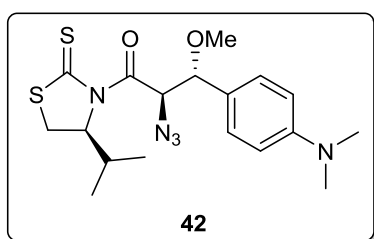
Yellow oil.  $R_f = 0.28$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Hexanes 70:30).  $[\alpha]_D^{25} = +124.5$  (c 1.00,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (ATR):  $\nu$  2962, 2875, 2095, 1686, 1485, 1359, 1241, 1162  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  6.98–6.97 (1H, m, ArH), 6.92–6.90 (1H, m, ArH), 6.84–6.82 (1H, m, ArH), 6.47 (1H, d,  $J = 9.1$  Hz, CHN<sub>3</sub>), 6.00 (1H, d,  $J = 5.2$  Hz, OCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>O), 5.99 (1H, d,  $J = 5.2$  Hz, OCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>O), 5.33 (1H, ddd,  $J = 8.4, 6.0, 1.6$  Hz, NCH), 4.49 (1H, d,  $J = 9.1$  Hz, CHOMe), 3.54 (1H, dd,  $J = 11.5, 8.4$  Hz, SCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 3.16 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.05 (1H, dd,  $J = 11.5, 1.6$  Hz, SCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 2.42–2.30 (1H, m, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.10 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz, CHCH<sub>3</sub>), 1.03 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz, CHCH<sub>3</sub>).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz)  $\delta$  203.1 (C), 170.3 (C), 148.2 (2  $\times$  C), 131.0 (C), 122.1 (CH), 108.3 (CH), 107.7 (CH), 101.2 (CH<sub>2</sub>), 84.0 (CH), 71.8 (CH), 62.4 (CH),

56.6 (CH<sub>3</sub>), 30.4 (CH), 29.8 (CH<sub>2</sub>), 18.9 (CH<sub>3</sub>), 17.3 (CH<sub>3</sub>). **HRMS** (+ESI): *m/z* calcd. for C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> [M–OMe]<sup>+</sup>: 377.0737; found: 377.0742.

#### 3.4.3.2. Reaction of **2h** with 4-(*N,N*-dimethylamino)benzaldehyde dimethyl acetal (**20h**)

The reaction was carried out according to the General Procedure in section 3.4.3. from **2h** (122 mg, 0.50 mmol), (Me<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>NiCl<sub>2</sub> (7.0 mg, 25 μmol, 5 mol%), **20h** (107 mg, 0.55 mmol), TESOTf (170 μL, 0.75 mmol) and 2,6-lutidine (88 μL, 0.75 mmol) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.0 mL) at –20 °C for 15 h.

A 91:9 diastereomeric ratio of the *anti/syn* was established by <sup>1</sup>H NMR of the crude product. Purification of the crude by column chromatography (from Hexanes/EtOAc 90:10 to 80:20) afforded 159 mg (0.39 mmol, 78% yield) of the pure *anti* diastereomer (4*S*)-*N*-[(2*R*,3*R*)-2-azido-3-(4-dimethylaminophenyl)-3-methoxypropanoyl]-4-isopropyl-1,3-thiazolidine-2-thione (**42**) and 11 mg (27 μmol, 5% yield) of *syn* diastereomer.

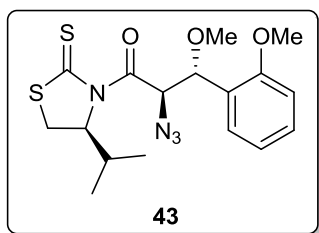


Orange oil. *R*<sub>f</sub> = 0.24 (Hexanes/EtOAc 90:10). [α]<sub>D</sub> = +95.4 (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>). **IR** (ATR): ν 2961, 2874, 2093, 1686, 1610, 1521, 1347, 1241, 1159 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.33–7.29 (2H, m, ArH), 6.76–6.73 (2H, m, ArH), 6.49 (1H, d, *J* = 9.1 Hz, CHN<sub>3</sub>), 5.34 (1H, ddd, *J* = 8.3, 5.9, 1.6 Hz, NCH), 4.48 (1H, d, *J* = 9.1 Hz, CHOMe), 3.52 (1H, dd, *J* = 11.5, 8.3 Hz, SCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 3.13 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.04 (1H, dd, *J* = 11.5, 1.6 Hz, SCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 2.97 (6H, s, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.43–2.31 (1H, m, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.10 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, CHCH<sub>3</sub>), 1.03 (3H, d, *J* = 7.0 Hz, CHCH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz) δ 203.0 (C), 170.9 (C), 150.1 (C), 128.9 (CH), 124.1 (C), 112.2 (CH), 84.1 (CH), 71.8 (CH), 62.4 (CH), 56.3 (CH<sub>3</sub>), 40.4 (CH<sub>3</sub>), 30.4 (CH), 29.7 (CH<sub>2</sub>), 18.9 (CH<sub>3</sub>), 17.3 (CH<sub>3</sub>). **HRMS** (+ESI): *m/z* calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>5</sub>OS<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 376.1271, found: 376.1260.

#### 3.4.3.3. Reaction of **2h** with 2-methoxybenzaldehyde dimethyl acetal (**20c**)

The reaction was carried out according to the General Procedure in section 3.4.3. from **2h** (122 mg, 0.50 mmol), (Me<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>NiCl<sub>2</sub> (7.0 mg, 25 μmol, 5 mol%), **20c** (100 mg, 0.55 mmol), TESOTf (249 μL, 1.10 mmol) and 2,6-lutidine (88 μL, 0.75 mmol) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.0 mL) at –20 °C for 15 h.

A 82:18 diastereomeric ratio of the *anti/syn* was established by  $^1\text{H}$  NMR of the crude product. Purification of the crude by column chromatography (from  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hexanes}$  55:45 to  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) afforded 147 mg (0.373 mmol, 75% yield) of the pure *anti* diastereomer (4*S*)-*N*-[(2*R*,3*R*)-2-azido-3-methoxy-3-(2-methoxyphenyl)propanoyl]-4-isopropyl-1,3-thiazolidine-2-thione (**43**) and 27 mg (68  $\mu\text{mol}$ , 14% yield) of the *syn* diastereomer.

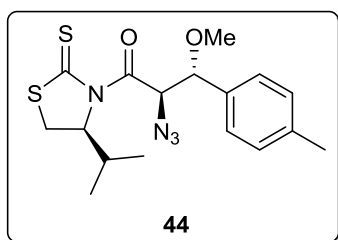


Yellow oil.  $R_f = 0.25$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hexanes}$  60:40).  $[\alpha]_D^{25} = +135.9$  ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (ATR):  $\nu$  2961, 2828, 2097, 1685, 1600, 1360, 1240, 1159  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.50–7.48 (1H, m, ArH), 7.35–7.31 (1H, m, ArH), 7.04–7.00 (1H, m, ArH), 6.93–6.91 (1H, m, ArH), 6.43 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz, CHN<sub>3</sub>), 5.32 (1H, ddd,  $J = 8.3, 5.8, 1.4$  Hz, NCH), 5.20 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz, CHOMe), 3.87 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.53 (1H, dd,  $J = 11.5, 8.3$  Hz, SCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 3.18 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.05 (1H, dd,  $J = 11.5, 1.4$  Hz, SCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 2.43–2.31 (1H, m, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.09 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz, CHCH<sub>3</sub>), 1.03 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz, CHCH<sub>3</sub>).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz)  $\delta$  202.9 (C), 170.6 (C), 158.4 (C), 129.9 (CH), 128.8 (CH), 125.3 (C), 121.0 (CH), 110.5 (CH), 77.7 (CH), 71.8 (CH), 61.5 (CH), 56.9 (CH<sub>3</sub>), 55.5 (CH<sub>3</sub>), 30.5 (CH), 29.8 (CH<sub>2</sub>), 18.9 (CH<sub>3</sub>), 17.4 (CH<sub>3</sub>). HRMS (+ESI):  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$  [M–OMe]<sup>+</sup>: 363.0944, found: 363.0946.

#### 3.4.3.4 Reaction of **2h** with 4-methylbenzaldehyde dimethyl acetal (**20a**)

The reaction was carried out according to the General Procedure in section 3.4.3. from **2h** (122 mg, 0.50 mmol),  $(\text{Me}_3\text{P})_2\text{NiCl}_2$  (7.0 mg, 25  $\mu\text{mol}$ , 5 mol%), **20a** (91 mg, 0.55 mmol), TESOTf (249  $\mu\text{L}$ , 1.10 mmol) and 2,6-lutidine (88  $\mu\text{L}$ , 0.75 mmol) and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 mL) at  $-20$  °C for 15 h.

A 83:17 diastereomeric ratio of the *anti/syn* was established by  $^1\text{H}$  NMR of the crude product. Purification of the crude by column chromatography ( $\text{Hexanes}/\text{EtOAc}$  95:5) afforded 138 mg (0.365 mmol, 73% yield) of the pure *anti* diastereomer (4*S*)-*N*-[(2*R*,3*R*)-2-azido-3-methoxy-3-(4-methylphenyl) propanoyl]-4-isopropyl-1,3-thiazolidine-2-thione (**44**) and 30 mg (80  $\mu\text{mol}$ , 16% yield) of the *syn* diastereomer.

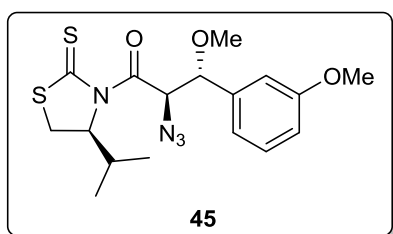


Yellow oil.  $R_f = 0.25$  (Hexanes/EtOAc 95:5).  $[\alpha]_D = +120.4$  (c 1.00,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (ATR):  $\nu$  2962, 2824, 2094, 1686, 1359, 1239, 1161  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.36–7.34 (2H, m, ArH), 7.23–7.21 (2H, m, ArH), 6.50 (1H, d,  $J = 9.1$  Hz,  $\text{CHN}_3$ ), 5.33 (1H, ddd,  $J = 8.4, 5.9, 1.7$  Hz,  $\text{NCH}$ ), 4.54 (1H, d,  $J = 9.1$  Hz,  $\text{CHOMe}$ ), 3.54 (1H, dd,  $J = 11.5, 8.4$  Hz,  $\text{SCH}_a\text{H}_b$ ), 3.16 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.05 (1H, dd,  $J = 11.5, 1.7$  Hz,  $\text{SCH}_a\text{H}_b$ ), 2.38 (3H, s,  $\text{ArCH}_3$ ), 2.43–2.31 (1H, m,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.09 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz,  $\text{CHCH}_3$ ), 1.03 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{CHCH}_3$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz)  $\delta$  203.1 (C), 170.5 (C), 138.9 (C), 134.1 (C), 129.4 (CH), 127.9 (CH), 84.0 (CH), 71.8 (CH), 62.4 (CH), 56.6 ( $\text{CH}_3$ ), 30.4 (CH), 29.8 ( $\text{CH}_2$ ), 21.3 ( $\text{CH}_3$ ), 18.9 ( $\text{CH}_3$ ), 17.3 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS (+ESI):  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 379.1257, found: 379.1258.

#### 3.4.3.5. Reaction of **2h** with 3-methoxybenzaldehyde dimethyl acetal

The reaction was carried out according to the General Procedure in section 3.4.3. from **2h** (122 mg, 0.50 mmol),  $(\text{Me}_3\text{P})_2\text{NiCl}_2$  (14.1 mg, 50  $\mu\text{mol}$ , 10 mol%), 3-methoxybenzaldehyde dimethyl acetal (100 mg, 0.55 mmol), TESOTf (249  $\mu\text{L}$ , 1.10 mmol) and 2,6-lutidine (88  $\mu\text{L}$ , 0.75 mmol) and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 mL) at  $-20$   $^\circ\text{C}$  for 15 h.

A 73:27 diastereomeric ratio of the *anti*/*syn* was established by  $^1\text{H NMR}$  of the crude product. Purification of the crude by column chromatography ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Hexanes 80:20) afforded 22 mg (56  $\mu\text{mol}$ , 11% yield) of the pure *syn* diastereomer and 98 mg of a mixture of the *anti* diastereomer and 3-methoxybenzaldehyde. Further purification of such a mixture by column chromatography (Hexanes/EtOAc 90:10) afforded 70 mg (0.177 mmol, 36% yield) of the pure *anti* diastereomer (4*S*)-*N*-[(2*R*,3*R*)-2-azido-3-methoxy-3-(3-methoxyphenyl)propanoyl]-4-isopropyl-1,3-thiazolidine-2-thione (**45**).



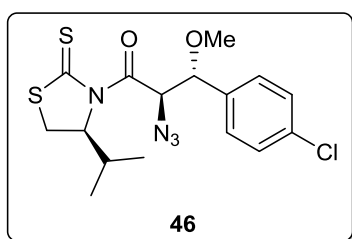
Yellow oil.  $R_f = 0.30$  (Hexanes/EtOAc 90:10).  $[\alpha]_D = +127.1$  (c 1.00,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (ATR):  $\nu$  2961, 2826, 2095, 1686, 1599, 1359, 1253, 1159  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.35–7.31 (1H, m, ArH), 7.05–7.03 (2H, m, ArH), 6.93–6.91 (1H, m, ArH), 6.51 (1H, d,  $J = 9.1$  Hz,  $\text{CHN}_3$ ), 5.33 (1H, ddd,  $J = 8.3, 6.0, 1.6$  Hz,  $\text{NCH}$ ), 4.55 (1H, d,  $J = 9.1$  Hz,  $\text{CHOMe}$ ), 3.84 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.54 (1H, dd,  $J = 11.5, 8.3$  Hz,  $\text{SCH}_a\text{H}_b$ ), 3.18 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.05 (1H, dd,  $J = 11.5, 1.6$  Hz,  $\text{SCH}_a\text{H}_b$ ), 2.43–2.31 (1H, m,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.10 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz,  $\text{CHCH}_3$ ), 1.03 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{CHCH}_3$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz)  $\delta$  203.2 (C), 170.3 (C), 160.0 (C), 138.9 (C), 129.8 (CH), 120.4 (CH), 114.7 (CH), 113.0 (CH),

84.1 (CH), 71.9 (CH), 62.3 (CH), 56.8 (CH<sub>3</sub>), 55.3 (CH<sub>3</sub>), 30.5 (CH), 29.8 (CH<sub>2</sub>), 18.9 (CH<sub>3</sub>), 17.3 (CH<sub>3</sub>). **HRMS** (+ESI): *m/z* calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>NaO<sub>3</sub>S<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 417.1026, found: 417.1036.

#### 3.4.3.6. Reaction of **2h** with 4-chlorobenzaldehyde dimethyl acetal (**20b**)

The reaction was carried out according to the General Procedure in section 3.4.3. from **2h** (122 mg, 0.50 mmol), (Me<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>NiCl<sub>2</sub> (28.2 mg, 100 μmol, 20 mol%), **20b** (103 mg, 0.55 mmol), TESOTf (249 μL, 1.10 mmol) and 2,6-lutidine (88 μL, 0.75 mmol) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.0 mL) at -20 °C for 15 h.

A 83:17 diastereomeric ratio of the *anti/syn* was established by <sup>1</sup>H NMR of the crude product. Purification of the crude by column chromatography (from Hexanes/EtOAc 95:5 to 90:10) afforded 31 mg (78 μmol, 15% yield) of the *anti* diastereomer (4*S*)-*N*-[(2*R*,3*R*)-2-azido-3-(4-chlorophenyl)-3-methoxypropanoyl]-4-isopropyl-1,3-thiazolidine-2-thione (**46**).

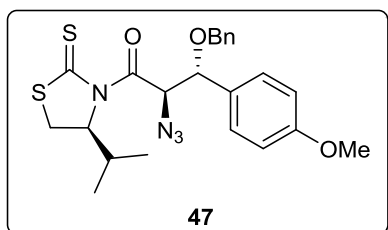


Yellow oil. *R*<sub>f</sub> = 0.25 (Hexanes/EtOAc 95:5). [α]<sub>D</sub> = +123.6 (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>). **IR** (ATR): ν 2961, 2101, 1689, 1358, 1240, 1163 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.40 (4H, s, ArH), 6.49 (1H, d, *J* = 8.9 Hz, CHN<sub>3</sub>), 5.31 (1H, ddd, *J* = 8.3, 6.0, 1.6 Hz, NCH), 4.56 (1H, d, *J* = 8.9 Hz, CHOMe), 3.54 (1H, dd, *J* = 11.5, 8.3 Hz, SCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 3.17 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.06 (1H, dd, *J* = 11.5, 1.6 Hz, SCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 2.40–2.32 (1H, m, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.10 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, CHCH<sub>3</sub>), 1.03 (3H, d, *J* = 7.0 Hz, CHCH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz) δ 203.4 (C), 170.1 (C), 135.9 (C), 135.1 (C), 129.5 (CH), 129.1 (CH), 83.6 (CH), 72.0 (CH), 62.5 (CH), 57.1 (CH<sub>3</sub>), 30.6 (CH), 30.1 (CH<sub>2</sub>), 19.1 (CH<sub>3</sub>), 17.5 (CH<sub>3</sub>). **HRMS** (+ESI): *m/z* calcd. for C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 399.0711; found: 399.0706.

#### 3.4.3.7. Reaction of **2h** with 4-methoxybenzaldehyde dibenzyl acetal (**20e**)

The reaction was carried out according to the General Procedure in section 3.4.3. from **2h** (122 mg, 0.50 mmol), (Me<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>NiCl<sub>2</sub> (7.0 mg, 25 μmol, 5 mol%), **20e** (184 mg, 0.55 mmol), TESOTf (170 μL, 0.75 mmol) and 2,6-lutidine (88 μL, 0.75 mmol) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.0 mL) at -20 °C for 15 h.

A 95:5 diastereomeric ratio of the *anti/syn* was established by  $^1\text{H}$  NMR of the crude product. Purification of the crude by column chromatography (Hexanes/EtOAc 90:10) afforded 193 mg (0.41 mmol, 82% yield) of the pure *anti* diastereomer (4*S*)-*N*-[(2*R*,3*R*)-2-azido-3-benzyloxy-3-(4-methoxyphenyl)propanoyl]-4-isopropyl-1,3-thiazolidine-2-thione (**47**) and 8 mg (17  $\mu\text{mol}$ , 3% yield) of the *syn* diastereomer.



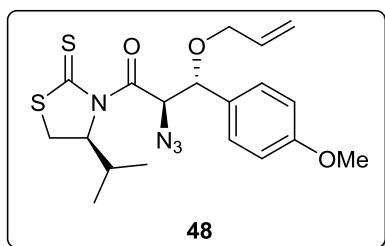
Yellow oil.  $R_f = 0.18$  (Hexanes/EtOAc 90:10).  $[\alpha]_D = +95.4$  ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (ATR):  $\nu$  2961, 2871, 2095, 1684, 1609, 1510, 1361, 1243, 1163  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.46–7.42 (2H, m, ArH), 7.30–7.19 (5H, m, ArH), 6.98–6.94 (2H, m, ArH), 6.50 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz, COCH), 5.28 (1H, ddd,  $J = 8.3, 5.8, 1.3$  Hz, NCH), 4.81 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz, CHOBn), 4.41 (1H, d,  $J = 11.3$  Hz, OCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>Ar), 4.24 (1H, d,  $J = 11.3$  Hz, OCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>Ar), 3.84 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.51 (1H, dd,  $J = 11.5, 8.3$  Hz, SCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 2.99 (1H, dd,  $J = 11.5, 1.3$  Hz, SCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 2.29–2.17 (1H, m, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.90 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz, CHCH<sub>3</sub>), 0.88 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz, CHCH<sub>3</sub>).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz)  $\delta$  203.0 (C), 169.9 (C), 160.2 (C), 137.6 (C), 129.4 (CH), 129.1 (C), 128.1 (CH), 127.7 (CH), 127.5 (CH), 114.2 (CH), 81.6 (CH), 71.8 (CH), 70.7 (CH<sub>2</sub>), 62.6 (CH), 55.3 (CH<sub>3</sub>), 30.6 (CH), 29.6 (CH<sub>2</sub>), 19.0 (CH<sub>3</sub>), 17.0 (CH<sub>3</sub>). HRMS (+ESI):  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 363.0944, found: 363.0941.

#### 3.4.3.8. Reaction of **2h** with 4-methoxybenzaldehyde diallyl acetal (**20f**)

The reaction was carried out according to the General Procedure in section 3.4.1. from **2h** (122 mg, 0.50 mmol),  $(\text{Me}_3\text{P})_2\text{NiCl}_2$  (7.0 mg, 25  $\mu\text{mol}$ , 5 mol%), **20f** (184 mg, 0.55 mmol), TESOTf (170  $\mu\text{L}$ , 0.75 mmol) and 2,6-lutidine (88  $\mu\text{L}$ , 0.75 mmol) and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 mL) at  $-20$   $^\circ\text{C}$  for 15 h.

A 96:4 diastereomeric ratio of the *anti/syn* was established by  $^1\text{H}$  NMR of the crude product. Purification of the crude by column chromatography ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Hexanes 60:40) afforded 180 mg (0.43 mmol, 85% yield) of the pure *anti* diastereomer (4*S*)-*N*-[(2*R*,3*R*)-3-allyloxy-2-azido-3-(4-methoxyphenyl)propanoyl]-4-isopropyl-1,3-thiazolidine-2-thione (**48**) and 7 mg (20  $\mu\text{mol}$ , 4% yield) of the *syn* diastereomer.



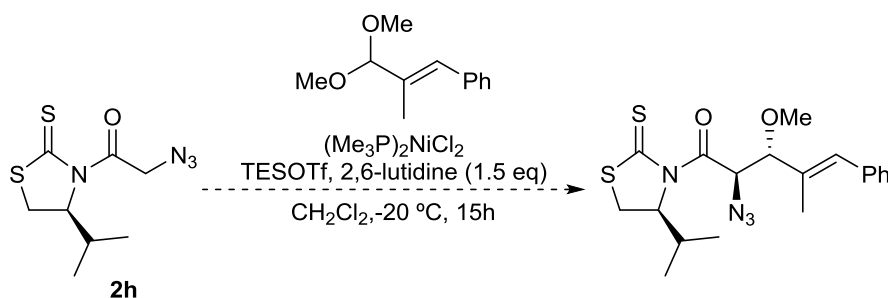


Yellow solid. **mp** = 81–83 °C. **R<sub>f</sub>** = 0.30 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexanes 60:40). **[α]<sub>D</sub>** = +129.9 (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>). **IR** (ATR): ν 3008, 2958, 2099, 1684, 1682, 1609, 1510, 1358, 1272, 1165 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.42–7.36 (2H, m, ArH), 6.96–6.92 (2H, m, ArH), 6.49 (1H, d, *J* = 9.0 Hz, CHN<sub>3</sub>), 5.81–5.66 (1H, m, OCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 5.33–5.28 (1H, m, NCH), 5.17 (1H, dq, *J* = 17.2, 1.5 Hz, OCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>t</sub>H<sub>c</sub>), 5.10 (1H, dq, *J* = 10.4, 1.5 Hz, OCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>i</sub>H<sub>c</sub>), 4.74 (1H, d, *J* = 9.1 Hz, CHOAllyl), 3.87 (1H, ddt, *J* = 6.3, 4.6, 1.5 Hz, OCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 3.83 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.74 (1H, ddt, *J* = 12.7, 6.3, 1.5 Hz, OCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 3.54 (1H, dd, *J* = 11.5, 8.4 Hz, SCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 3.04 (1H, dd, *J* = 11.5, 1.2 Hz, SCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 2.42–2.29 (1H, m, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.08 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, CHCH<sub>3</sub>), 1.01 (3H, d, *J* = 6.9 Hz, CHCH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz) δ 203.2 (C), 170.3 (C), 160.3 (C), 134.2 (CH), 129.4 (CH, C), 117, 2 (CH<sub>2</sub>), 114.3 (CH), 81.2 (CH), 72.0 (CH), 69.6 (CH<sub>2</sub>), 62.6 (CH), 55.4 (CH<sub>3</sub>), 30.7 (CH), 30.0 (CH<sub>2</sub>), 19.2 (CH<sub>3</sub>), 17.7 (CH<sub>3</sub>). **HRMS** (+ESI): *m/z* calcd. for C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>NaO<sub>3</sub>S<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 443.1182; found: 443.1188.

### 3.5. USE OF α,β-INSATURATED ACETALS WITH **2h**

Solid (Me<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>NiCl<sub>2</sub> was added to a solution of **2h** (122 mg, 0.5 mmol) and (*E*)-3-phenyl-2-methylpropenal dimethyl acetal in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.0 mL) under N<sub>2</sub> at room temperature. The resulting solution was cooled at –20 °C. Then, TESOTf and 2,6-lutidine (87 μL, 0.75 mmol) were added dropwise after 3 and 7 min respectively and the reaction mixture was stirred at –20 °C for 15 h.

The reaction mixture was quenched with saturated NH<sub>4</sub>Cl (1.2 mL) and then diluted in H<sub>2</sub>O (20 mL). The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 20 mL). The combined organic extracts were washed with brine (50 mL), dried (MgSO<sub>4</sub>), and filtered. Then, were concentrated and filtered through a pad of silica gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) and the solvent was removed *in vacuo*. <sup>1</sup>H NMR analysis of the crude product revealed a complex mixture.



Entry	$(\text{Me}_3\text{P})_2\text{NiCl}_2$ (mol%)	TESOTf (eq)	Acetal (eq)	Yield (%) <sup>a</sup>
1	5	1.5	1.1	Complex mixture
2	5	2.2	1.1	Complex mixture
3	20	2.2	2.2	Complex mixture

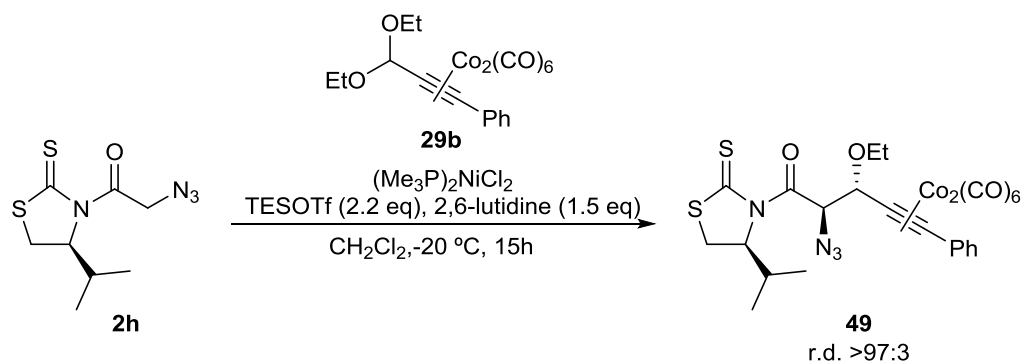
<sup>a</sup> Established by <sup>1</sup>H NMR analysis of the crude  
*Table 24*

### 3.6. USE OF COBALTED PROPARGILIC ACETALS WITH 2H

#### 3.6.1. Optimization of the reaction with acetal 29b

Solid  $(\text{Me}_3\text{P})_2\text{NiCl}_2$  was added to a solution of **2h** (122 mg, 0.5 mmol) and the acetal **29b** in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 mL) under  $\text{N}_2$  at room temperature. The resulting solution was cooled at  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ . Then, TESOTf and 2,6-lutidine (87  $\mu\text{L}$ , 0.75 mmol) were added dropwise after 3 and 7 min respectively and the reaction mixture was stirred at  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  for 15 h.

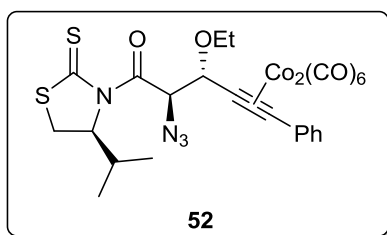
The reaction mixture was quenched with saturated  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (1.2 mL) and then diluted in  $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL). The aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3  $\times$  20 mL). The combined organic extracts were washed with brine (50 mL), dried ( $\text{MgSO}_4$ ), and filtered. Then, were concentrated and filtered through a pad of silica gel ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) and the solvent was removed *in vacuo*. Further purification of the crude mixture by column chromatography (Hexanes//EtOAc 95:5) afforded the *anti* diastereomer (4*S*)-*N*-(4*S*)-*N*-[(2*R*,3*S*)-hexacarbonyl $\{\mu$ -[ $\eta^4$ -(2-azido-3-ethoxy-5-phenyl-4-pentynoyl)]dicobalt(Co-Co)}-4-isopropyl-1,3-thiazolidine-2-thione (**49**).



Entry	(Me <sub>3</sub> P) <sub>2</sub> NiCl <sub>2</sub> (mol%)	<b>29b</b> (eq)	<b>49</b> (%) <sup>a</sup>
1	5	1.1	49
2	10	1.1	48
3	5	2.2	65
4	10	2.2	73

<sup>a</sup> Isolated yield after column chromatography.

Table 25



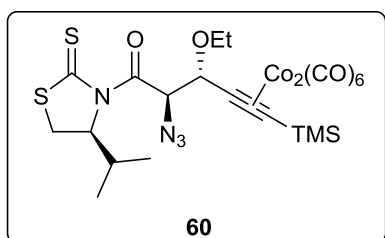
Dark oil.  $R_f = 0.25$  (Hexanes/EtOAc 95:5). IR (ATR):  $\nu$  2963, 2089, 2049, 2010, 1694, 1440, 1341, 1240, 1164  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.52–7.50 (2H, m, ArH), 7.36–7.27 (3H, m, ArH), 5.66 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz,  $\text{CHN}_3$ ), 5.61 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz,  $\text{CHOEt}$ ), 5.31 (1H, ddd,  $J = 9.0, 5.5, 1.1$  Hz,  $\text{NCH}$ ), 3.71–3.59 (2H, m,  $\text{OCH}_a\text{H}_b$ ,  $\text{SCH}_a\text{H}_b$ ), 3.51–3.44 (1H, m,  $\text{OCH}_a\text{H}_b$ ), 3.10 (1H, dd,  $J = 11.6, 1.1$  Hz,  $\text{SCH}_a\text{H}_b$ ), 2.39–2.28 (1H, m,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.16 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.08 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz,  $\text{CHCH}_3$ ), 1.03 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{CHCH}_3$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz)  $\delta$  202.9 (C), 199.1 (C), 169.0 (C), 138.1 (C), 129.3 (CH), 128.7 (CH), 127.6 (CH), 93.6 (C), 93.1 (C), 80.8 (CH), 72.2 (CH), 68.0 ( $\text{CH}_2$ ), 64.1 (CH), 30.8 (CH), 30.4 ( $\text{CH}_2$ ), 19.0 ( $\text{CH}_3$ ), 17.3 ( $\text{CH}_3$ ), 14.9 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS (+ESI):  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{Co}_2\text{N}_4\text{O}_7\text{S}_2$   $[\text{M}-\text{OEt}]^+$ : 642.9197, found: 642.9195

The  $[\alpha]_D$  of this kind of products can not be measured due to the opacity that the solution has with standard concentrations,  $c = 1$ , and diluted solutions that let the light cross presents values near 0 because the concentration is too small.

### 3.6.2. Hexacarbonyl $\mu$ - $[\eta^4$ -(1,1-diethoxy-3-(trimethylsilane)propyne)dicobalt (29c)

The reaction was carried out according to the General Procedure in section 3.6.1. from **2h** (122 mg, 0.50 mmol),  $(\text{Me}_3\text{P})_2\text{NiCl}_2$  (14.1 mg, 50  $\mu\text{mol}$ , 10 mol%), **29c** (535 mg, 1.1 mmol), TESOTf (249  $\mu\text{L}$ , 1.1 mmol) and 2,6-lutidine (88  $\mu\text{L}$ , 0.75 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 mL) at  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  for 15 h.

A >97:3 diastereomeric ratio of the *anti/syn* was established by  $^1\text{H}$  NMR of the crude product. Purification of the residue by column chromatography (from Hexanes/EtOAc 95:5 to 80:20) afforded 243 mg (0.37 mmol, 74% yield) of the pure *anti* diastereomer (4*S*)-*N*-[(2*R*,3*S*)-hexacarbonyl $\{\mu$ - $[\eta^4$ -(2-azido-3-ethoxy-5-trimethylsilyl-4-pentynoyl)]dicobalt(Co-Co)-4-isopropyl-1,3-thiazolidine-2-thione (**60**).

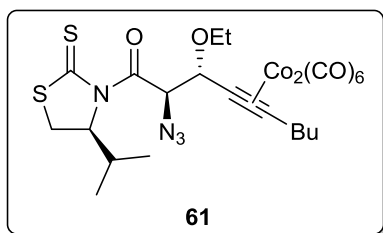


Dark oil.  $R_f = 0.20$  (Hexanes/EtOAc 95:5). IR (ATR):  $\nu$  2964, 2085, 2008, 1698, 1338, 1241, 1169  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  5.53 (1H, d,  $J = 1.9$  Hz,  $\text{CHN}_3$ ), 5.34 (1H, d,  $J = 1.9$  Hz,  $\text{CHOEt}$ ), 5.29 (1H, ddd,  $J = 8.4, 5.4, 1.0$  Hz,  $\text{NCH}$ ), 3.83 (1H, dq,  $J = 14.0, 6.9$  Hz,  $\text{OCH}_a\text{H}_b\text{CH}_3$ ), 3.64 (1H, dd,  $J = 11.6, 8.4$  Hz,  $\text{SCH}_a\text{H}_b$ ), 3.54 (1H, dq,  $J = 14.0, 6.9$  Hz,  $\text{OCH}_a\text{H}_b\text{CH}_3$ ), 3.12 (1H, dd,  $J = 11.6, 1.0$  Hz,  $\text{SCH}_a\text{H}_b$ ), 2.45–2.35 (1H, m,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.23 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.11 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz,  $\text{CHCH}_3$ ), 1.06 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz,  $\text{CHCH}_3$ ), 0.35 (9H, s,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz)  $\delta$  202.9 (C), 200.1 (CO), 169.2 (C), 105.6 (C), 81.8 (CH), 79.2 (C), 72.4 (CH), 68.1 ( $\text{CH}_2$ ), 63.9 (CH), 30.8 (CH), 30.5 ( $\text{CH}_2$ ), 19.1 ( $\text{CH}_3$ ), 17.2 ( $\text{CH}_3$ ), 14.9 ( $\text{CH}_3$ ), 1.1 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS (+ESI):  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{Co}_2\text{N}_4\text{O}_7\text{S}_2\text{Si}$   $[\text{M}-\text{OEt}]^+$ : 638.9279; found: 638.9306.

### 3.6.3. Hexacarbonyl $\mu$ - $[\eta^4$ -(1,1-diethoxy-2-heptyne)dicobalt (29d)

The reaction was carried out according to the General Procedure in section 3.6.1. from **2h** (122 mg, 0.50 mmol),  $(\text{Me}_3\text{P})_2\text{NiCl}_2$  (14.1 mg, 50  $\mu\text{mol}$ , 10 mol%), **29d** (517 mg, 1.1 mmol), TESOTf (249  $\mu\text{L}$ , 1.1 mmol) and 2,6-lutidine (88  $\mu\text{L}$ , 0.75 mmol) and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 mL) at  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  for 15 h.

A >97:3 diastereomeric ratio of the *anti/syn* was established by  $^1\text{H}$  NMR of the crude product. Purification of the residue by column chromatography (from Hexanes/EtOAc 95:5 to 80:20) afforded 208 mg (0.31 mmol, 62% yield) of the pure *anti* diastereomer (4*S*)-*N*-[(2*R*,3*S*)-hexacarbonyl $\{\mu$ - $[\eta^4$ -(2-azido-3-ethoxy-4-nonynoyl)]dicobalt(Co-Co)-4-isopropyl-1,3-thiazolidine-2-thione (**61**).

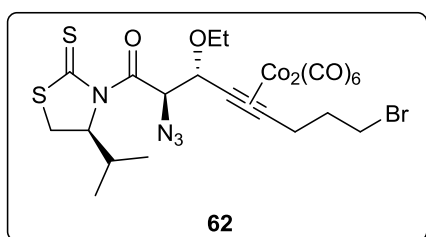


Dark oil.  $R_f = 0.30$  (Hexanes/EtOAc 90:10). IR (ATR):  $\nu$  2961, 2088, 2001, 1694, 1344, 1241, 1165  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  5.48 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz,  $\text{CHN}_3$ ), 5.43 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz,  $\text{CHOEt}$ ), 5.29 (1H, ddd,  $J = 8.2, 5.7, 1.3$  Hz,  $\text{NCH}$ ), 3.81 (1H, dq,  $J = 8.3, 6.9$  Hz,  $\text{OCH}_a\text{H}_b\text{CH}_3$ ), 3.65–3.52 (2H, m,  $\text{OCH}_a\text{H}_b\text{CH}_3$ ,  $\text{SCH}_a\text{H}_b$ ), 3.11 (1H, dd,  $J = 11.6, 1.0$  Hz,  $\text{SCH}_a\text{H}_b$ ), 2.81 (2H, t,  $J = 8.2$  Hz,  $\text{C}\equiv\text{CCH}_2$ ), 2.44–2.34 (1H, m,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.72–1.58 (2H, m,  $\text{CCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.54–1.42 (2H, m,  $\text{CCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.23 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.11 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz,  $\text{CHCH}_3$ ), 1.05 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz,  $\text{CHCH}_3$ ), 0.98 (3H, d,  $J = 7.3$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz)  $\delta$  203.0 (C), 199.8 (CO), 169.1 (C), 100.1 (C), 92.4 (C), 81.4 (CH), 72.3 (CH), 68.0 ( $\text{CH}_2$ ), 63.4 (CH), 34.1 ( $\text{CH}_2$ ), 33.2 ( $\text{CH}_2$ ), 30.9 (CH), 30.5 ( $\text{CH}_2$ ), 22.7 ( $\text{CH}_2$ ), 19.0 ( $\text{CH}_3$ ), 17.3 ( $\text{CH}_3$ ), 15.0 ( $\text{CH}_3$ ), 13.9 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS (+ESI):  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{Co}_2\text{N}_4\text{O}_7\text{S}_2$  [ $\text{M}-\text{OEt}$ ] $^+$ : 622.9510; found: 622.9505.

#### 3.6.4. Hexacarbonyl $\mu$ - $[\eta^4$ -(1,1-diethoxy-6-bromo-2-hexyne)dicobalt (29e)

The reaction was carried out according to the General Procedure in section 3.6.1. from **2h** (122 mg, 0.50 mmol),  $(\text{Me}_3\text{P})_2\text{NiCl}_2$  (14.1 mg, 50  $\mu\text{mol}$ , 10 mol%), **29e** (589 mg, 1.1 mmol), TESOTf (249  $\mu\text{L}$ , 1.1 mmol) and 2,6-lutidine (88  $\mu\text{L}$ , 0.75 mmol) and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 mL) at  $-20$   $^\circ\text{C}$  for 15 h.

A  $>97:3$  diastereomeric ratio of the *anti/syn* was established by  $^1\text{H NMR}$  analysis of the crude product. Purification of the crude by column chromatography (from Hexanes/EtOAc 90:10 to 80:20) afforded 272 mg (0.37 mmol, 74% yield) of the pure *anti* diastereomer (4*S*)-*N*-[(2*R*,3*S*)-hexacarbonyl $\{\mu$ - $[\eta^4$ -(2-azido-8-bromo-3-ethoxy-4-octynoyl)]dicobalt(Co-Co)}-4-isopropyl-1,3-thiazolidine-2-thione (**62**).



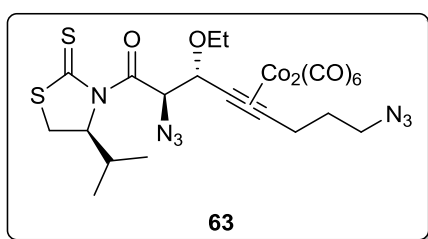
Dark oil.  $R_f = 0.25$  (Hexanes/EtOAc 90:10). IR (ATR):  $\nu$  2964, 2089, 2002, 1693, 1468, 1344, 1165  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  5.48 (1H, d,  $J = 2.5$  Hz,  $\text{CHN}_3$ ), 5.43 (1H, d,  $J = 2.5$  Hz,  $\text{EtOCH}$ ), 5.31–5.27 (1H, m,  $\text{NCH}$ ), 3.85–3.78 (1H, m,  $\text{OCH}_a\text{H}_b\text{CH}_3$ ), 3.66–3.55 (4H, m,  $\text{SCH}_a\text{H}_b$ ,  $\text{OCH}_a\text{H}_b\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Br}$ ), 3.12 (1H, dd,  $J = 11.6, 1.2$  Hz,  $\text{SCH}_a\text{H}_b$ ), 3.00 (2H, t,  $J = 8.1$  Hz,  $\text{C}\equiv\text{CCH}_2$ ), 2.42–2.36 (1H, m,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.30–2.17 (2H, m,  $\text{CHCH}_2\text{Br}$ ), 1.24 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.11 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz,  $\text{CHCH}_3$ ), 1.06 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz,  $\text{CHCH}_3$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz)  $\delta$  203.3 (C), 199.6 (CO), 169.1 (C), 97.8 (C), 92.9 (C), 81.6 (CH), 72.4 (CH), 68.4 ( $\text{CH}_2$ ), 63.5 (CH),

34.7 (CH<sub>2</sub>), 32.9 (CH<sub>2</sub>), 32.3 (CH<sub>2</sub>), 31.0 (CH), 30.7 (CH<sub>2</sub>), 19.2 (CH<sub>3</sub>), 17.4 (CH<sub>3</sub>), 15.2 (CH<sub>3</sub>). **HRMS** (+ESI): *m/z* calcd for C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>BrCo<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub> [M–OEt]<sup>+</sup>: 686.8459; found: 686.8454.

### 3.6.5. Hexacarbonyl $\mu$ -[ $\eta^4$ -(6-azido-1,1-diethoxy-2-hexyne)]dicobalt (**29f**)

The reaction was carried out according to the General Procedure in section 3.6.1. from **2h** (122 mg, 0.50 mmol), (Me<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>NiCl<sub>2</sub> (14.1 mg, 50  $\mu$ mol, 10 mol%), **29f** (547 mg, 1.1 mmol), TESOTf (249  $\mu$ L, 1.1 mmol) and 2,6-lutidine (88  $\mu$ L, 0.75 mmol) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.0 mL) at –20 °C for 15 h.

A >97:3 diastereomeric ratio of the *anti/syn* was established by <sup>1</sup>H NMR analysis of the crude product. Purification of the crude by column chromatography (from Hexanes/EtOAc 90:10 to 80:20) afforded 272 mg (0.35 mmol, 70% yield) of the pure *anti* diastereomer (4*S*)-*N*-[(2*R*,3*S*)-hexacarbonyl{ $\mu$ -[ $\eta^4$ -(2,8-diazido-3-ethoxy-4-octynyl)]dicobalt(Co-Co)}-4-isopropyl-1,3-thiazolidine-2-thione (**63**).

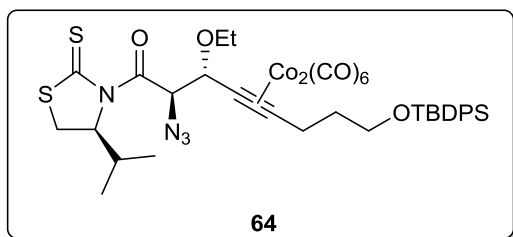


Dark oil. *R<sub>f</sub>* = 0.15 (hexanes/EtOAc 90:10). **IR** (ATR):  $\nu$  2964, 2088, 1997, 1693, 1345, 1240, 1164 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  5.46 (1H, d, *J* = 2.4 Hz, CHN<sub>3</sub>), 5.44 (1H, d, *J* = 2.4 Hz, EtOCH), 5.29 (1H, ddd, *J* = 8.2, 5.6, 1.0 Hz, NCH), 3.81 (1H, dq, *J* = 8.5, 6.9 Hz, OCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>CH<sub>3</sub>), 3.66–3.54 (2H, m, SCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>, OCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>CH<sub>3</sub>), 3.48 (2H, t, *J* = 6.5 Hz, CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>), 3.12 (1H, dd, *J* = 11.5, 0.9 Hz, SCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 2.91 (2H, t, *J* = 8.2 Hz, C $\equiv$ CCH<sub>2</sub>), 2.42–2.35 (1H, m, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.03–1.90 (2H, m, CHCH<sub>2</sub>), 1.23 (3H, t, *J* = 7.0 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.11 (3H, d, *J* = 6.9 Hz, CHCH<sub>3</sub>), 1.06 (3H, d, *J* = 6.9 Hz, CHCH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz)  $\delta$  203.4 (C), 199.7 (CO), 169.1 (C), 98.2 (C), 92.8 (C), 81.7 (CH), 72.5 (CH), 68.4 (CH<sub>2</sub>), 63.5 (CH), 51.4 (CH<sub>2</sub>), 31.3 (CH<sub>2</sub>), 31.03 (CH<sub>2</sub>), 30.98 (CH), 30.7 (CH<sub>2</sub>), 19.2 (CH<sub>3</sub>), 17.4 (CH<sub>3</sub>), 15.2 (CH<sub>3</sub>). **HRMS** (+ESI): *m/z* calcd. for C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>Co<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub> [M–OEt]<sup>+</sup>: 649.9368; found: 649.9368.

### 3.6.6. Hexacarbonyl $\mu$ -[ $\eta^4$ -(6-*tert*-butyldiphenylsilyloxy-1,1-diethoxy-2-hexyne)]dicobalt (**29g**)

The reaction was carried out according to the General Procedure in section 3.6.1. from **2h** (122 mg, 0.50 mmol), (Me<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>NiCl<sub>2</sub> (14.1 mg, 50  $\mu$ mol, 10 mol%), **29g** (782 mg, 1.1 mmol), TESOTf (249  $\mu$ L, 1.1 mmol) and 2,6-lutidine (88  $\mu$ L, 0.75 mmol) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.0 mL) at –20 °C for 15 h.

A >97:3 diastereomeric ratio of the *anti/syn* was established by  $^1\text{H}$  NMR analysis of the crude product. Purification of the crude by column chromatography (from Hexanes/EtOAc 90:10 to 80:20) afforded 344 mg (0.38 mmol, 76% yield) of the pure *anti* diastereomer (4*S*)-*N*-[(2*R*,3*S*)-hexacarbonyl{ $\mu$ -[ $\eta^4$ -(2-azido-8-tert-butyl diphenylsilyloxy-3-ethoxy-4-octynoyl)]dicobalt(Co-Co)}-4-isopropyl-1,3-thiazolidine-2-thione (**64**).



Dark oil.  $R_f$  = 0.25 (Hexanes/EtOAc 90:10).

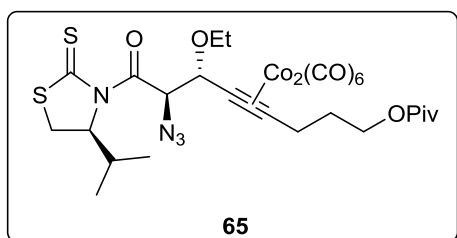
**IR** (ATR):  $\nu$  2930, 2088, 2010, 1964, 1427, 1344, 1240  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.68–7.66 (4H, m, ArH), 7.44–7.36 (6H, m, ArH), 5.46 (2H, s,  $\text{CHN}_3$ ,  $\text{EtOCH}$ ), 5.32–5.28

(1H, m,  $\text{NCH}$ ), 3.84–3.77 (3H, m,  $\text{CH}_2\text{OTBDPS}$ ,  $\text{OCH}_a\text{H}_b\text{CH}_3$ ), 3.63 (2H, dd,  $J$  = 11.6, 8.3 Hz,  $\text{SCH}_a\text{H}_b$ ), 3.58–3.51 (1H, m,  $\text{OCH}_a\text{H}_b\text{CH}_3$ ), 3.11 (1H, dd,  $J$  = 11.6, 0.9 Hz,  $\text{SCH}_a\text{H}_b$ ), 2.97–2.93 (2H, m,  $\text{C}\equiv\text{CCH}_2$ ), 2.43–2.35 (1H, m,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.97–1.86 (2H, m,  $\text{CHCH}_2$ ), 1.21 (3H, t,  $J$  = 7.0 Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.10 (3H, d,  $J$  = 6.8 Hz,  $\text{CHCH}_3$ ), 1.06–1.04 (12H, m,  $\text{CHCH}_3$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).  **$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz)  $\delta$  203.1 (C), 199.8 (CO), 169.3 (C), 135.7 (CH), 134.0 (C), 129.8 (CH), 127.8 (CH), 100.2 (C), 92.6 (C), 81.6 (CH), 72.4 (CH), 68.2 ( $\text{CH}_2$ ), 63.6 (CH), 63.4 ( $\text{CH}_2$ ), 35.1 ( $\text{CH}_2$ ), 31.0 (CH), 30.7 ( $\text{CH}_2$ ), 30.3 ( $\text{CH}_2$ ), 27.0 ( $\text{CH}_3$ ), 19.4 (C), 19.2 ( $\text{CH}_3$ ), 17.5 ( $\text{CH}_3$ ), 15.2 ( $\text{CH}_3$ ). **HRMS** (+ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{38}\text{H}_{46}\text{Co}_2\text{N}_5\text{O}_9\text{S}_2\text{Si}$  [ $\text{M}+\text{NH}_4$ ] $^+$  926.1165, found: 926.1157.

### 3.6.7. Hexacarbonyl $\mu$ -[ $\eta^4$ -(1,1-diethoxy-6-pivaloxy-2-hexyne)]dicobalt (**29h**)

The reaction was carried out according to the General Procedure in section 3.6.1. from **2h** (122 mg, 0.50 mmol),  $(\text{Me}_3\text{P})_2\text{NiCl}_2$  (14.1 mg, 50  $\mu\text{mol}$ , 10 mol%), **29h** (612 mg, 1.1 mmol), TESOTf (249  $\mu\text{L}$ , 1.1 mmol) and 2,6-lutidine (88  $\mu\text{L}$ , 0.75 mmol) and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 mL) at  $-20$   $^\circ\text{C}$  for 15 h.

A >97:3 diastereomeric ratio of the *anti/syn* was established by  $^1\text{H}$  NMR analysis of the crude product. Purification of the crude by column chromatography (from Hexanes/EtOAc 90:10 to 80:20) afforded 280 mg (0.37 mmol, 74% yield) of the pure *anti* diastereomer (4*S*)-*N*-[(2*R*,3*S*)-hexacarbonyl{ $\mu$ -[ $\eta^4$ -(2-azido-3-ethoxy-8-pivaloyloxy-4-octynoyl)]dicobalt(Co-Co)}-4-isopropyl-1,3-thiazolidine-2-thione (**65**).

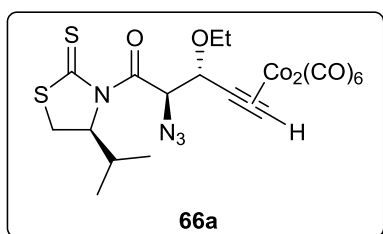


Dark oil.  $R_f = 0.25$  (Hexanes/EtOAc 90:10). **IR** (ATR):  $\nu$  2965, 2089, 2006, 1725, 1694, 1479, 1345, 1155  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  5.45 (2H, s,  $\text{CHN}_3$ ,  $\text{EtOCH}$ ), 5.31–5.27 (1H, m,  $\text{NCH}$ ), 4.22 (2H, td,  $J = 6.0, 1.3$  Hz,  $\text{CH}_2\text{OPiv}$ ), 3.80 (1H, dq,  $J = 8.3, 7.0$  Hz,  $\text{OCH}_a\text{H}_b\text{CH}_3$ ), 3.66–3.53 (2H, m,  $\text{SCH}_a\text{H}_b$ ,  $\text{OCH}_a\text{H}_b\text{CH}_3$ ), 3.12 (1H, dd,  $J = 11.6, 1.0$  Hz,  $\text{SCH}_a\text{H}_b$ ), 2.93–2.89 (2H, m,  $\text{C}\equiv\text{CCH}_2$ ), 2.45–2.35 (1H, m,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.08–1.96 (2H, m,  $\text{CHCH}_2$ ), 1.24–1.21 (12H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.11 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz,  $\text{CHCH}_3$ ), 1.06 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz,  $\text{CHCH}_3$ ).  **$^{13}\text{C NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz)  $\delta$  203.3 (C), 199.7 (C), 178.6 (C), 169.2 (C), 98.8 (C), 92.8 (C), 81.7 (CH), 72.5 (CH), 68.3 ( $\text{CH}_2$ ), 63.6 ( $\text{CH}_2$ ), 63.4 (CH), 38.9 (C), 31.2 ( $\text{CH}_2$ ), 31.0 (CH), 30.7 ( $\text{CH}_2$ ), 30.2 ( $\text{CH}_2$ ), 27.3 ( $\text{CH}_3$ ), 19.2 ( $\text{CH}_3$ ), 17.4 ( $\text{CH}_3$ ), 15.2 ( $\text{CH}_3$ ). **HRMS** (+ESI):  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{Co}_2\text{N}_5\text{O}_{10}\text{S}_2$   $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ : 772.0562, found; 772.0568.

### 3.6.8. Hexacarbonyl $\mu$ - $[\eta^4$ -(1,1-diethoxypropyne)]dicobalt (**29a**)

The reaction was carried out according to the General Procedure in section 3.6.1. from **2h** (122 mg, 0.50 mmol),  $(\text{Me}_3\text{P})_2\text{NiCl}_2$  (14.1 mg, 50  $\mu\text{mol}$ , 10 mol%), **29a** (456 mg, 1.1 mmol), TESOTf (249  $\mu\text{L}$ , 1.1 mmol) and 2,6-lutidine (88  $\mu\text{L}$ , 0.75 mmol) and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 mL) at  $-20$   $^\circ\text{C}$  for 15 h.

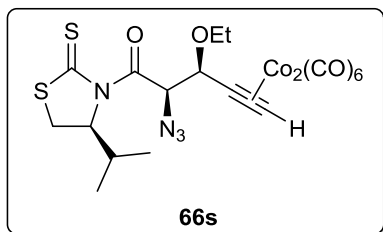
A 60:40 diastereomeric ratio of the *anti*/*syn* was established by  $^1\text{H NMR}$  of the crude product. Purification of the crude by column chromatography (from Hexanes/EtOAc 95:5 to 80:20) afforded 149 mg (0.24 mmol, 49% yield) of the pure *anti* diastereomer (4*S*)-*N*-[(2*R*,3*S*)-hexacarbonyl $\{\mu$ - $[\eta^4$ -(2-azido-3-ethoxy-4-pentynoyl)]dicobalt(Co-Co)-4-isopropyl-1,3-thiazolidine-2-thione (**66a**) and 84 mg (0.14 mmol, 28% yield) of the pure *syn* diastereomer (4*S*)-*N*-[(2*R*,3*R*)-hexacarbonyl $\{\mu$ - $[\eta^4$ -(2-azido-3-ethoxy-4-pentynoyl)]dicobalt(Co-Co)-4-isopropyl-1,3-thiazolidine-2-thione (**66s**).



Dark oil.  $R_f = 0.30$  (Hexanes/EtOAc 90:10). **IR** (ATR):  $\nu$  2965, 2093, 2005, 1964, 1342, 1162  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  6.05 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 5.60 (1H, d,  $J = 2.9$  Hz,  $\text{CHN}_3$ ), 5.35–5.29 (2H, m,  $\text{NCH}$ ,  $\text{CHOEt}$ ), 3.84 (1H, dq,  $J = 8.5, 7.0$  Hz,  $\text{OCH}_a\text{H}_b\text{CH}_3$ ), 3.62 (1H, dd,  $J = 11.6, 8.4$  Hz,  $\text{SCH}_a\text{H}_b$ ), 3.53 (1H, dq,  $J = 8.5, 7.0$  Hz,  $\text{OCH}_a\text{H}_b\text{CH}_3$ ), 3.10 (1H, dd,  $J = 11.6, 1.2$  Hz,  $\text{SCH}_a\text{H}_b$ ), 2.42–2.31 (1H, m,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.23 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.10 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz,  $\text{CHCH}_3$ ), 1.04 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz,  $\text{CHCH}_3$ ).  **$^{13}\text{C NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz)  $\delta$  203.0 (C), 199.2 (CO), 169.3 (C), 90.2



(C), 79.5 (CH), 73.7 (CH), 72.2 (CH), 67.2 (CH<sub>2</sub>), 64.4 (CH), 31.0 (CH), 30.6 (CH<sub>2</sub>), 19.2 (CH<sub>3</sub>), 17.5 (CH<sub>3</sub>), 15.1 (CH<sub>3</sub>). **HRMS** (+ESI): *m/z* calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>Co<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub> [M-OEt]<sup>+</sup>: 566.8884; found: 566.8887.



Dark oil. *R<sub>f</sub>* = 0.40 (Hexanes/EtOAc 90:10). **IR** (ATR)  $\nu$  2965, 2093, 2004, 1682, 1347, 1163 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  6.29 (1H, d, *J* = 8.8 Hz, CHN<sub>3</sub>), 6.15 (1H, d, *J* = 0.7 Hz, C≡CH), 5.28 (1H, ddd, *J* = 8.1, 6.2, 1.2 Hz, NCH), 4.91 (1H, dd, *J* = 8.8, 0.7 Hz, CHOEt), 3.84 (1H, dq, *J* = 8.8, 7.1 Hz, OCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>CH<sub>3</sub>), 3.66–3.53 (2H, m, SCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>, OCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>CH<sub>3</sub>), 3.06 (1H, dd, *J* = 11.5, 1.0 Hz, SCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 2.42–2.31 (1H, m, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.15 (3H, t, *J* = 7.0 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.09 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, CHCH<sub>3</sub>), 1.03 (3H, d, *J* = 6.9 Hz, CHCH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz)  $\delta$  203.1 (C), 199.4 (CO), 169.5 (C), 90.4 (C), 79.6 (CH), 73.9 (CH), 71.9 (CH), 66.7 (CH<sub>2</sub>), 61.8 (CH), 30.8 (CH), 30.4 (CH<sub>2</sub>), 19.2 (CH<sub>3</sub>), 17.9 (CH<sub>3</sub>), 14.9 (CH<sub>3</sub>).

### **3.6.9. Hexacarbonyl $\mu$ -[ $\eta^4$ -(1,1-diethoxy-5-methoxy-2-pentyne)dicobalt (29i)]**

The reaction was carried out according to the General Procedure in section 3.6.1. from **2h** (122 mg, 0.50 mmol), (Me<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>NiCl<sub>2</sub> (14.1 mg, 50  $\mu$ mol, 10 mol%), **29i** (519 mg, 1.1 mmol), TESOTf (249  $\mu$ L, 1.1 mmol) and 2,6-lutidine (88  $\mu$ L, 0.75 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.0 mL) at -20 °C for 15 h.

After the usual reaction mixture treatment indicated in the General Procedure in Section 3.4.1. <sup>1</sup>H NMR analysis of the crude product showed the presence of **2h** and the corresponding aldehyde.

### **3.6.10. Hexacarbonyl $\mu$ -[ $\eta^4$ -(1,1-diethoxy-5-acetoxy-2-pentyne)dicobalt (29j)]**

The reaction was carried out according to the General Procedure in section 3.6.1. from **2h** (122 mg, 0.50 mmol), (Me<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>NiCl<sub>2</sub> (14.1 mg, 50  $\mu$ mol, 10 mol%), **29j** (566 mg, 1.1 mmol), TESOTf (249  $\mu$ L, 1.1 mmol) and 2,6-lutidine (88  $\mu$ L, 0.75 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.0 mL) at -20 °C for 15 h.

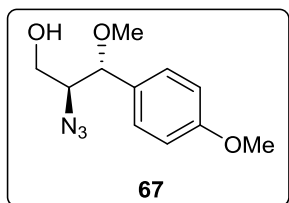
After the usual reaction mixture treatment indicated in the General Procedure in Section 3.4.1. <sup>1</sup>H NMR analysis of the crude product showed the presence of **2h** and the corresponding aldehyde.

### 3.7. REMOVAL OF THE CHIRAL AUXILIARY OF ADDUCT **36**

#### 3.7.1. Reaction with NaBH<sub>4</sub>

A solution of **36** (50 mg, 0.13 mmol) in THF (2 mL) was added via cannula to a solution of NaBH<sub>4</sub> (25 mg, 0.65 mmol) in 30:1 THF/H<sub>2</sub>O (3 mL) at 0 °C under N<sub>2</sub>. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 30 min and then at room temperature for 1.5 h.

The reaction was quenched with saturated NH<sub>4</sub>Cl (5 mL) and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 20 mL). The organic layer was washed with saturated NaHCO<sub>3</sub> (2 × 30 mL) and brine (40 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. The crude mixture was purified by column chromatography (from CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> to CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc 90:10) to afford 28 mg (0.12 mmol, 90% yield) of (2*S*,3*R*)-2-azido-3-methoxy-3-(4-methoxyphenyl)-1-propanol (**67**).

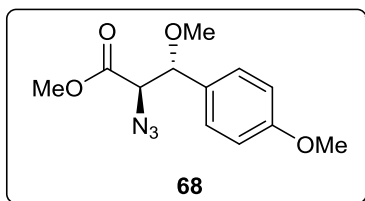


Yellowish oil.  $R_f = 0.43$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc 90:10).  $[\alpha]_D = -117.7$  (*c* 1.35, CHCl<sub>3</sub>). IR (ATR):  $\nu$  3412, 2933, 2105, 1610, 1510, 1244, 1173 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7.30–7.24 (2H, m, ArH), 6.96–6.91 (2H, m, ArH), 4.25 (1H, d, *J* = 6.8 Hz, CHOMe), 3.85–3.72 (2H, m, OHCH<sub>2</sub>), 3.83 (3H, s, ArOCH<sub>3</sub>), 3.61–3.54 (1H, m, CHN<sub>3</sub>), 3.24 (3H, s, CHOCH<sub>3</sub>) 2.25 (1H, t, *J* = 6.1 Hz, OH). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz)  $\delta$  159.8 (C), 129.6 (C), 128.6 (CH), 114.1 (CH), 83.9 (CH), 67.2 (CH), 62.7 (CH<sub>2</sub>), 56.8 (CH<sub>3</sub>), 55.3 (CH<sub>3</sub>). HRMS (+ESI): *m/z* calculated for C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: 255.1452; found: 255.1453.

#### 3.7.2. Reaction with MeOH

A solution of **36** (52 mg, 0.13 mmol) and DMAP (130  $\mu$ L of a solution 0.05 M in MeOH, 6.5  $\mu$ mol) in MeOH (5 mL) was stirred for 20 h at room temperature under N<sub>2</sub>.

The reaction mixture was diluted in Et<sub>2</sub>O (10 mL), the organic layer was washed with 0.5 M NaOH (3 × 20 mL), 0.5 M HCl (3 × 20 mL) and brine (40 mL) and then dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and the solvent was evaporated. The crude mixture was purified by column chromatography (Hexanes/EtOAc 85:15) to afford 32 mg (0.12 mmol, 95% yield) of methyl (2*R*,3*R*)-2-azido-3-methoxy-3-(4-methoxyphenyl) propanoate (**68**) with 3% of epimerization established by <sup>1</sup>H NMR.



Yellowish oil.  $R_f = 0.33$  (hexanes/EtOAc 85:15).  $[\alpha]_D = -43.7$  ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ ). **IR** (ATR):  $\nu$  2951, 2105, 1736, 1609, 1510, 1356, 1167  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.31–7.25 (2H, m, ArH), 6.95–6.90 (2H, m, ArH), 4.49 (1H, d,  $J = 7.4$  Hz,  $\text{CHOMe}$ ), 4.02 (1H, d,  $J = 7.4$  Hz,  $\text{CHN}_3$ ), 3.82 (3H, s,  $\text{ArOCH}_3$ ), 3.79 (3H, s,  $\text{COOCH}_3$ ), 3.24 (3H, s,  $\text{CHOCH}_3$ ).  **$^{13}\text{C NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz)  $\delta$  169.1 (C), 160.0 (C), 128.7 (CH), 128.4 (C), 114.1 (CH), 82.6 (CH), 66.3 (CH), 56.9 ( $\text{CH}_3$ ), 55.2 ( $\text{CH}_3$ ), 52.6 ( $\text{CH}_3$ ). **HRMS** (+ESI):  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ : 283.1401; found: 283.1399.

### **3.7.3. Reaction with a thioester**

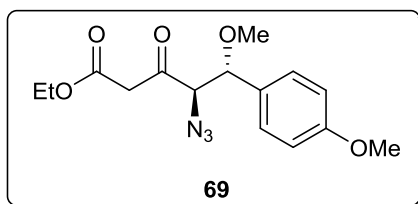
A 2.5 M *n*-BuLi solution (16  $\mu\text{L}$ , 0.04 mmol) was added to a solution of dodecanthiol (93  $\mu\text{L}$ , 0.39 mmol) in THF (1.5 mL) at 0  $^\circ\text{C}$  under  $\text{N}_2$ . The reaction was stirred for 15 min at 0  $^\circ\text{C}$ . Then, **36** (50 mg, 0.13 mmol) was added via cannula (THF 0.3 mL) and the reaction mixture was stirred for 4.5 h at 0  $^\circ\text{C}$ .

It was diluted in water (5 mL) and brine (5 mL). The aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3  $\times$  20 mL). The combined organic extracts were dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated.  $^1\text{H NMR}$  analysis of the crude product revealed a complex mixture.

### **3.7.4. Reaction with EtOAc and NaHMDS**

Distilled EtOAc (37  $\mu\text{L}$ , 0.38 mmol) was added to a solution of 1 M NaHMDS (375  $\mu\text{L}$ , 0.38 mmol) in THF (1 mL) at  $-78$   $^\circ\text{C}$  under  $\text{N}_2$ . The reaction was stirred for 1 h at  $-78$   $^\circ\text{C}$ . Then, a solution of **36** (58 mg, 0.14 mmol) in THF (1 mL) was added via cannula and the reaction was stirred for 2 h at  $-78$   $^\circ\text{C}$ .

Saturated  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (2 mL) was added to quench the reaction. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3  $\times$  10 mL) and the organic layer was dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated. The crude mixture was purified by column chromatography ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$  80:20) to afford 30 mg (0.09 mmol, 63% yield) of ethyl (4*R*,5*R*)-4-azido-5-methoxy-5-(4-methoxyphenyl)-3-oxopentanoate (**69**), observing by  $^1\text{H NMR}$  an approximate relation keto/enol form of 85:15 established by  $^1\text{H NMR}$ .



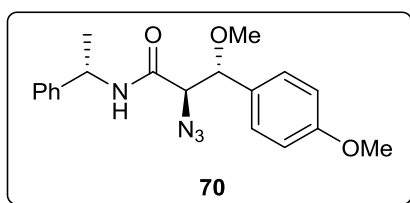
Yellowish oil.  $R_f = 0.45$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$  80:20).  $[\alpha]_D^{25} = -218.9$  ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ ). **IR** (ATR):  $\nu$  2935, 2104, 1744, 1719 1512, 1247, 1093  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.29–7.24 (2H, m, ArH), 6.95–6.90 (2H, m, ArH), 4.44 (1H, d,  $J = 7.1$  Hz, CHOMe), 4.28 (1H, d,  $J = 7.1$  Hz, CHN<sub>3</sub>), 4.19 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.83 (3H, s, ArOCH<sub>3</sub>), 3.51 (1H, d,  $J = 16.1$  Hz, COCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>CO), 3.37 (1H, d,  $J = 16.1$  Hz, COCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>CO), 3.21 (3H, s, CHOCH<sub>3</sub>), 1.28 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz, COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).  **$^{13}\text{C NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz)  $\delta$  199.6 (C), 166.6 (C), 160.0 (C), 128.9 (C), 128.8 (CH), 114.1 (CH), 83.4 (CH), 70.9 (CH), 61.5 (CH<sub>2</sub>), 56.6 (CH<sub>3</sub>), 55.2 (CH<sub>3</sub>), 48.2 (CH<sub>2</sub>), 14.1 (CH<sub>3</sub>). **HRMS** (+ESI):  $m/z$  calculated for  $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_5$   $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ : 339.1663; found: 339.1661.

**Enolic Form:**  **$^1\text{H NMR}$**   $\delta$  12.15 (1H, s, COH), 5.13 (1H, s, C=CH), 4.51 (1H, d,  $J = 7.1$  Hz, CHOMe), 4.05 (1H, d,  $J = 7.1$  Hz, COCH), 3.82 (3H, s, ArOCH<sub>3</sub>), 3.24 (3H, s, CHOCH<sub>3</sub>).

### 3.7.5. Reaction with (S)-(-)- $\alpha$ -methylbenzylamine

Neat (S)-(-)- $\alpha$ -methylbenzylamine (37  $\mu\text{L}$ , 0.29 mmol) was added to a solution of **36** (51 mg, 0.13 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.7 mL) at room temperature under  $\text{N}_2$ . The reaction was stirred for 2.5 h at room temperature.

The volatiles were evaporated and the crude mixture was purified by column chromatography (from  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  to  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$  90:10) to afford 42 mg (0.13 mmol, 93% yield) of (2R,3R)-2-azido-3-methoxy-3-(4-methoxyphenyl)-N-[(S)-1-phenylethyl]propanamide (**70**).

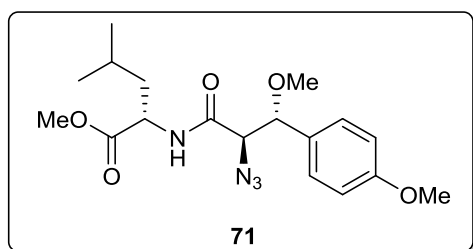


Yellowish solid. **mp** = 108–110  $^\circ\text{C}$ .  $R_f = 0.20$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  $[\alpha]_D^{25} = -218.9$  ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ ). **IR** (ATR):  $\nu$  3332, 2930, 2122, 1651 1510, 1248, 1132  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.21–7.13 (5H, m, ArH), 6.84–6.80 (2H, m, ArH), 6.77–6.72 (2H, m, ArH), 6.31 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz, NH), 5.01–4.92 (1H, m, PhCHN), 4.84 (1H, d,  $J = 3.7$  Hz, CHOMe), 4.54 (1H, d,  $J = 3.7$  Hz, CHN<sub>3</sub>), 3.79 (3H, s, ArOCH<sub>3</sub>), 3.30 (3H, s, CHOCH<sub>3</sub>), 1.40 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz, PhCHCH<sub>3</sub>).  **$^{13}\text{C NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz)  $\delta$  165.4 (C), 159.6 (C), 142.1 (C), 129.1 (CH), 128.3 (CH), 127.4 (C), 127.1 (CH), 125.9 (CH), 113.6 (CH), 83.6 (CH), 67.7 (CH), 56.8 (CH<sub>3</sub>), 55.1 (CH<sub>3</sub>), 48.1 (CH), 21.5 (CH<sub>3</sub>). **HRMS** (+ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 355.1765; found: 355.1762.

**3.7.6. Reaction with methyl L-Leucinate hydrochloride**

Neat *i*-PrEtN<sub>3</sub> (49  $\mu$ L, 0.28 mmol) was added to a solution of **36** (57 mg, 0.14 mmol) and methyl *L*-leucinate hydrochloride (28 mg, 0.15 mmol) in THF (1 mL) at 0 °C under N<sub>2</sub>. The reaction was stirred 30 min at 0 °C and 4 h at room temperature.

The volatiles were removed. The crude was diluted in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) and washed with 1 M NaOH (3  $\times$  10 mL). The organic layer was dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. The resulting mixture was purified by column chromatography (from Hexanes/EtOAc 85:15 to 50:50) to afford 51 mg (0.13 mmol, 96% yield) of a 96:4 diastereomeric mixture (established by HPLC) of methyl ((2*R*,3*R*)-2-azido-3-methoxy-3-(4-methoxyphenyl) propanoyl)-*L*-leucinate (**71**).



Yellowish oil.  $R_f$  = 0.20 (Hexanes/EtOAc 50:50).

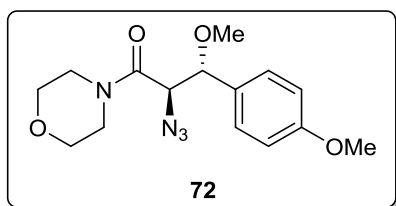
**HPLC** (C4 reverse phase column, from 30% to 35% of ACN in H<sub>2</sub>O, 1 mL/min, 220 nm),  $t_R$  = 9.62 min.  $[\alpha]_D^{25}$  = -97.8 (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>). **IR** (ATR):  $\nu$  3308, 2954, 2104, 1743, 1660 1511, 1246,

1173 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7.26–7.22 (2H, m, ArH), 6.89–6.85 (2H, m, ArH), 6.42 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, NH), 4.73 (1H, d, *J* = 4.7 Hz, CHOMe), 4.51 (1H, td, *J* = 8.7, 5.1 Hz, CHNH), 4.36 (1H, d, *J* = 4.7 Hz, CHN<sub>3</sub>), 3.81 (3H, s, ArOCH<sub>3</sub>), 3.61 (3H, s, COOCH<sub>3</sub>), 3.30 (3H, s, CHOCH<sub>3</sub>), 1.62–1.45 (3H, m, CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.92 (3H, d, *J* = 6.1 Hz, CHCH<sub>3</sub>), 0.91 (3H, d, *J* = 6.2 Hz, CHCH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz)  $\delta$  172.2 (C), 166.7 (C), 159.9 (C), 129.0 (CH), 127.9 (C), 113.8 (CH), 83.6 (CH), 67.6 (CH), 57.0 (CH<sub>3</sub>), 55.3 (CH<sub>3</sub>), 52.3 (CH<sub>3</sub>), 50.7 (CH), 41.7 (CH<sub>2</sub>), 24.8 (CH), 22.9 (CH<sub>3</sub>), 22.0 (CH<sub>3</sub>). **HRMS** (+ESI): *m/z* calcd. for C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 379.1976, found: 379.1973.

**3.7.7. Reaction with morpholine**

Morpholine (49  $\mu$ L, 0.56 mmol) was added to a solution of **36** (55 mg, 0.14 mmol) and DMAP (140  $\mu$ L of a 0.05 M solution in THF, 7  $\mu$ mol) in THF (1.5 mL) at 0 °C under N<sub>2</sub>. The reaction was stirred 30 min at 0 °C and 2 h at room temperature.

The volatiles were removed and the crude mixture was purified by column chromatography (from CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> to CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc 80:20) to afford 42 mg (0.13 mmol, 93% yield) of *N*-[(2*R*,3*R*)-2-azido-3-methoxy-3-(4-methoxyphenyl)propanoyl]morpholine (**72**) with 4% of epimerization established by <sup>1</sup>H NMR.



Yellowish oil.  $R_f = 0.28$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$  90:10).  $[\alpha]_D = -64.5$  ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (ATR)  $\nu$  2920, 2849, 2100, 1644, 1513, 1253, 1175  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.35–7.30 (2H, m, ArH), 6.98–6.93 (2H, m, ArH), 4.54 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz, CHOMe), 3.94 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz, CHN<sub>3</sub>), 3.84 (3H, s, ArOCH<sub>3</sub>), 3.76–3.44 (8H, m, (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N)<sub>2</sub>), 3.19 (3H, s, CHOCH<sub>3</sub>).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz)  $\delta$  167.8 (C), 160.1 (C), 129.4 (C), 128.5 (CH), 114.2 (CH), 82.8 (CH), 66.8 (CH<sub>2</sub>), 66.7 (CH<sub>2</sub>), 61.3 (CH), 56.8 (CH<sub>3</sub>), 55.2 (CH<sub>3</sub>), 46.4 (CH<sub>2</sub>), 42.7 (CH<sub>2</sub>). HRMS (+ESI):  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 321.1557, found: 321.1546.

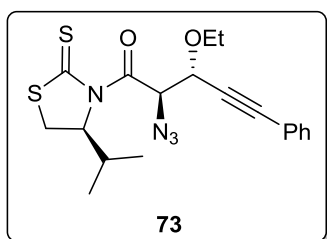
### 3.8. TRANSFORMATIONS OF THE COBALTED PROPARGYLIC ADDUCTS

#### 3.8.1. From adduct 49

##### 3.8.1.1. Decobaltation of 49

A solution of **49** (768 mg, 1.1 mmol) and CAN (2.5 g, 4.5 mmol) in acetone (30 mL) was stirred at  $-78$  °C for 30 min and at room temperature for 1.5 h under  $\text{N}_2$ .

The solution was partitioned in  $\text{Et}_2\text{O}$  (30 mL) and brine (50 mL) and the aqueous layer was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $3 \times 30$  mL). The organic extracts were dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated. The resulting yellow oil was purified by column chromatography (Hexanes/ $\text{EtOAc}$  90:10) to afford 342 mg (0.85 mmol, 76% yield) of (4*S*)-*N*[[2*R*,3*S*]-2-azido-3-ethoxy-5-phenyl-4-pentynoyl]-4-isopropyl-1,3-thiazolidine-2-thione (**73**).



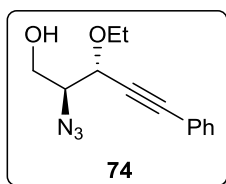
Yellowish oil.  $R_f = 0.38$  (Hexanes/ $\text{EtOAc}$  90:10).  $[\alpha]_D = +245.5$  ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (ATR):  $\nu$  2965, 2111, 1698, 1489, 1240, 1164  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.45–7.43 (2H, m, ArH), 7.33–7.28 (3H, m, ArH), 6.31 (1H, d,  $J = 6.0$  Hz, CHN<sub>3</sub>), 5.31 (1H, ddd,  $J = 8.3, 5.9, 1.3$  Hz, NCH), 5.03 (1H, d,  $J = 6.0$  Hz, CH<sub>2</sub>OEt), 3.94 (1H, dq,  $J = 9.1, 7.0$  Hz, OCH<sub>2</sub>H<sub>b</sub>), 3.59–3.52 (2H, m, OCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>, SCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 3.04 (1H, dd,  $J = 11.6, 1.3$  Hz, SCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 2.34–2.26 (1H, m, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.27 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.98 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz, CHCH<sub>3</sub>), 0.95 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz, CHCH<sub>3</sub>).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz)  $\delta$  202.9 (C), 167.9 (C), 132.1 (CH), 128.9 (C), 128.4 (CH), 122.1 (C), 88.4 (C), 84.0 (C), 71.9 (CH), 71.2 (CH), 65.2

(CH<sub>2</sub>), 63.4 (CH), 30.9 (CH), 30.3 (CH<sub>2</sub>), 19.1 (CH<sub>3</sub>), 17.6 (CH<sub>3</sub>), 15.2 (CH<sub>3</sub>). **HRMS** (+ESI): *m/z* calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>4</sub>OS<sub>2</sub> [M-OEt]<sup>+</sup>: 357.0838; found: 357.0843.

### 3.8.1.2. Removal of the chiral auxiliary of **73** with NaBH<sub>4</sub>

A solution of **73** (342 mg, 0.9 mmol) and NaBH<sub>4</sub> (161 mg, 4.3 mmol) in 30:1 THF/H<sub>2</sub>O (25 mL) was stirred at 0 °C for 30 min and at room temperature for 1.5 h.

The reaction was quenched with saturated NH<sub>4</sub>Cl (15 mL) and was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 30 mL). The organic extracts were washed with 1 M NaOH (2 × 30 mL) and brine (40 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. The residue was purified by column chromatography (from CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> to CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc 90:10) to afford 168 mg (0.77 mmol, 90% yield) of (2*S*,3*R*)-2-azido-3-ethoxy-5-phenyl-4-pentyn-1-ol (**74**).

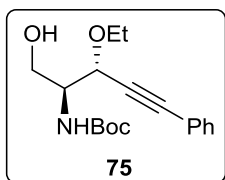


Yellowish oil. *R<sub>f</sub>* = 0.28 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). [α]<sub>D</sub> = -101.6 (*c* 1.10, CHCl<sub>3</sub>). **IR** (ATR): ν 3388, 2975, 2094, 1489, 1258, 1091 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.47–7.44 (2H, m, ArH), 7.34–7.32 (3H, m, ArH), 4.46 (1H, d, *J* = 6.9 Hz, CHOEt), 3.97–3.92 (2H, m, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>OH, CHN<sub>3</sub>), 3.82–3.75 (2H, m, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>OH, OCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 3.58 (1H, dq, *J* = 9.1, 6.7 Hz, OCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 1.96 (1H, t, *J* = 6.3 Hz, CH<sub>2</sub>OH), 1.30 (1H, *J* = 7.0 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz) δ 131.8 (CH), 128.8 (C), 128.3 (CH), 121.9 (C), 88.1 (C), 84.3 (C), 71.1 (CH), 65.9 (CH), 65.3 (CH<sub>2</sub>), 62.3 (CH<sub>2</sub>), 15.0 (CH<sub>3</sub>). **HRMS** (+ESI): *m/z* calcd. for C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: 263.1503; found: 263.1500

### 3.8.1.3. Transformation of **74** into a Boc-protected amine

A 1 M solution of PMe<sub>3</sub> in THF (1.1 mL, 1.1 mmol) was added to a solution of **74** (168 mg, 0.77 mmol) and a degassed solution of 1 M NaOH (0.85 mL, 0.85 mmol) in THF (2.5 mL) at room temperature under N<sub>2</sub>. Such an addition produced the formation of bubbles immediately. When the bubbles stopped appearing (approximately 5 min), Boc<sub>2</sub>O (185 mg, 0.8 mmol) was added via cannula (2 mL) and the resultant mixture was stirred at room temperature for 4 h.

The reaction was quenched with a pH 7 buffer solution of phosphate (5 mL) and was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 10 mL). The organic extracts were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and the volatiles were evaporated. The residue was purified by column chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc 90:10, then CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 90:10) to afford 170 mg (0.53 mmol, 69% yield) of (2*S*,3*R*)-2-amino-*N*-*tert*-butyloxycarbonyl-3-ethoxy-5-phenyl-4-pentyn-1-ol (**75**).

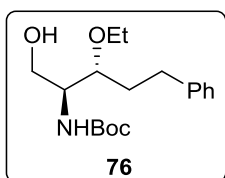


Yellowish oil.  $R_f = 0.38$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$  90:10).  $[\alpha]_D = -3.1$  ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (ATR):  $\nu$  3436 (br), 2975, 2097, 1692, 1489, 1248, 1162  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$ , 400 MHz)  $\delta$  7.46–7.43 (2H, m, ArH), 7.35–7.33 (3H, m, ArH), 4.73 (1H, d,  $J = 4.4$  Hz,  $\text{CHOEt}$ ), 3.93–3.85 (2H, m,  $\text{OCH}_2\text{H}_b\text{CH}_3$ ,  $\text{CHNH}_2\text{Boc}$ ), 3.75 (1H, dd,  $J = 11.1, 6.2$  Hz,  $\text{CH}_a\text{H}_b\text{OH}$ ), 3.67 (1H, dd,  $J = 11.1, 6.5$  Hz,  $\text{CH}_a\text{H}_b\text{OH}$ ), 3.59–3.51 (1H, m,  $\text{OCH}_2\text{H}_b\text{CH}_3$ ), 1.46 (9H, s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.26 (3H, t,  $J = 6.5$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$ , 100.6 MHz)  $\delta$  158.2 (C), 132.7 (CH), 129.6 (CH), 129.4 (CH), 123.9 (C), 87.4 (C), 87.1 (C), 80.4 (C), 70.3 (CH), 65.9 ( $\text{CH}_2$ ), 62.0 ( $\text{CH}_2$ ), 57.4 (CH), 28.8 ( $\text{CH}_3$ ), 15.4 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS (+ESI):  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{NO}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 320.1856; found: 320.1858.

#### 3.8.1.4. Hydrogenation of **75** with $\text{H}_2$ and Pd/C

A mixture of **75** (40 mg, 0.13 mmol) and 10% Pd/C (6.9 mg) in MeOH (0.3 mL) was stirred at room temperature under  $\text{H}_2$  atmosphere (balloon) for 2 h.

The reaction mixture was filtered through a pad of Celite® using EtOAc as eluent and the volatiles were evaporated *in vacuo*. Purification of the crude mixture by column chromatography ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$  90:10) afforded 39 mg (0.12 mmol, 95% yield) of (2*S*,3*R*)-2-amino-*N*-tert-butyl-3-ethoxy-5-phenyl-1-pentanol (**76**).



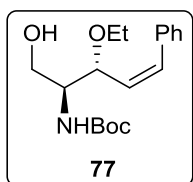
Colourless oil.  $R_f = 0.20$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$  90:10).  $[\alpha]_D = +21.1$  ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (ATR):  $\nu$  3443 (br), 2973, 1685, 1410, 1365, 1162  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$ , 400 MHz)  $\delta$  7.28–7.14 (5H, m, ArH), 3.78 (1H, dt,  $J = 6.6, 2.5$  Hz,  $\text{CHOEt}$ ), 3.66–3.50 (5H, m,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{CHNH}_2\text{Boc}$ ,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 2.72–2.64 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 1.85–1.73 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 1.46 (9H, s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.19 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$ , 100.6 MHz)  $\delta$  158.3 (C), 143.4 (C), 129.4 ( $2 \times \text{CH}$ ), 126.8 (CH), 80.2 (C), 78.7 (CH), 67.0 ( $\text{CH}_2$ ), 62.4 ( $\text{CH}_2$ ), 55.5 (CH), 34.1 ( $\text{CH}_2$ ), 33.0 ( $\text{CH}_2$ ), 28.8 ( $\text{CH}_3$ ), 16.0 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS (+ESI):  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{NO}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 324.2169; found: 324.2170.

#### 3.8.1.5. Hydrogenation of **75** with $\text{H}_2$ and Lindlar catalyst

A mixture of **75** (30 mg, 94  $\mu\text{mol}$ ), 5% Lindlar catalyst (10 mg) and quinoline (13  $\mu\text{L}$ , 0.11 mmol) in EtOAc (1 mL) was stirred at room temperature under  $\text{H}_2$  atmosphere (balloon) for 18 h.



The reaction mixture was filtered through a pad of Celite® using CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> as eluent and the volatiles were evaporated *in vacuum*. Purification of the crude mixture by column chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc 90:10) afforded 27 mg (84 μmol, 90% yield) of (2*S*,3*R*,4*Z*)-2-amino-*N*-*tert*-butyloxycarbonyl-3-ethoxy-5-phenyl-4-penten-1-ol (**77**).



Colourless oil.  $R_f = 0.70$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc 90:10).  $[\alpha]_D^{25} = +248.0$  (*c* 1.20, CHCl<sub>3</sub>). IR (ATR):  $\nu$  3444 (br), 2974, 1689, 1493, 1365, 1162 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD-d<sub>4</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7.35–7.23 (5H, m, ArH), 6.74 (1H, d, *J* = 11.9 Hz, CH=CHPh), 5.65–5.59 (1H, m, CH=CHPh), 4.58 (1H, dd, *J* = 9.9, 2.6 Hz, CH<sub>2</sub>OEt), 3.81–3.77 (1H, m, CHNHBoc), 3.67 (1H, dd, *J* = 10.8, 7.1 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>OH), 3.55 (1H, dd, *J* = 10.8, 6.1 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>OH), 3.52–3.44 (1H, m, OCH<sub>2</sub>H<sub>b</sub>CH<sub>3</sub>), 3.21–3.14 (1H, m, OCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>CH<sub>3</sub>), 1.44 (9H, s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.06 (3H, t, *J* = 7.0 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>OD-d<sub>4</sub>, 100.6 MHz)  $\delta$  158.2 (C), 138.0 (C), 134.5 (CH), 131.3 (CH), 129.9 (CH), 129.3 (CH), 128.3 (CH), 80.3 (C), 73.8 (CH), 64.9 (CH<sub>2</sub>), 62.2 (CH<sub>2</sub>), 57.5 (CH), 28.8 (CH<sub>3</sub>), 15.5 (CH<sub>3</sub>). HRMS (+ESI): *m/z* calcd. for C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 322.2013; found: 322.2010.

#### 3.8.1.6. Hydrogenation of **75** with (EtO)<sub>3</sub>SiH and Cp<sup>\*</sup>Ru(CH<sub>3</sub>CN)<sub>3</sub>PF<sub>6</sub>

A Cp<sup>\*</sup>Ru(CH<sub>3</sub>CN)<sub>3</sub>PF<sub>6</sub> solution (62 μL of a 7 M solution in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0.85 μmol) freshly prepared at 0 °C was added to a solution of **75** (27 mg, 85 μmol) and (EtO)<sub>3</sub>SiH (24 μL, 128 μmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL). The reaction was allowed to warm until room temperature and stirred for 3 h. Then, a solution of CsF (16 mg, 102 μmol) in EtOH (1 mL) was added via cannula at 0 °C and stirred at room temperature for 18 h.

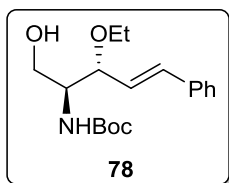
The crude was filtered through a pad of Celite® using CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> as eluent and the volatiles were evaporated *in vacuum* recovering 26 mg (82 μmol, 97%) of the starting material **75**.

#### 3.8.1.7. Hydrogenation of **75** with LiAlH<sub>4</sub>

A mixture of **75** (23 mg, 72 μmol) and LiAlH<sub>4</sub> (8 mg, 0.22 mmol) in THF (1 mL) was stirred at room temperature for 15 h under N<sub>2</sub>.

The reaction mixture was cooled at 0 °C and quenched with EtOAc (1 mL) and the resultant mixture was stirred at 0 °C for 5 min. Then, 1 M aqueous solution of sodium and potassium tartrate (1.5 mL) was added and stirred at room temperature for 1 h. The mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 5 mL) and the combined organic extracts were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. Purification of the crude

mixture by column chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc 80:20) afforded 7 mg (22 μmol, *EZ* 90:10, 30% yield) of (2*S*,3*R*,4*E*)-2-amino-*N*-*tert*-butyloxycarbonyl-3-ethoxy-5-phenyl-4-penten-1-ol (**78**) and 12 mg (38 μmol, 53% yield) of **75**.



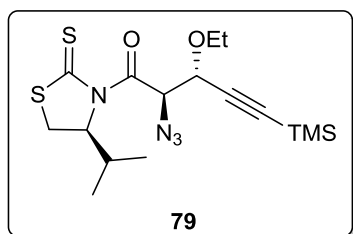
Yellowish oil.  $[\alpha]_D^{25} = +24.7$  (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>). IR (ATR)  $\nu$  3440 (br), 2974, 1686, 1495, 1366, 1162 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD-d<sub>4</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7.41–7.22 (5H, m, ArH), 6.62 (1H, d, *J* = 16.0 Hz, CH=CHPh), 6.14 (1H, dd, *J* = 16.0, 7.4 Hz, CH=CHPh), 4.12 (1H, dd, *J* = 7.4, 2.9 Hz, CH<sub>2</sub>OH), 3.70–3.54 (4H, m, CH<sub>2</sub>NHBoc, CH<sub>2</sub>OH, OCH<sub>2</sub>H<sub>b</sub>CH<sub>3</sub>), 3.43 (1H, dq, *J* = 9.5, 7.1 Hz, OCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>CH<sub>3</sub>), 1.40 (9H, s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.21 (3H, t, *J* = 7.0 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>OD-d<sub>4</sub>, 100.6 MHz)  $\delta$  158.3 (C), 138.1 (C), 133.8 (CH), 129.6 (CH), 128.7 (CH), 128.7 (CH), 127.6 (CH), 80.2 (C), 80.0 (CH), 65.6 (CH<sub>2</sub>), 62.4 (CH<sub>2</sub>), 57.4 (CH), 28.7 (CH<sub>3</sub>), 15.6 (CH<sub>3</sub>). HRMS (+ESI): *m/z* calcd. for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>4</sub>: 322.2013, found: 322.2022.

### 3.8.2. From adduct 60

#### 3.8.2.1. Decobaltation of 60

A solution of **60** (920 mg, 1.4 mmol) and CAN (3.1 g, 5.6 mmol) in acetone (30 mL) was stirred at –78 °C for 30 min and at room temperature for 1.5 h under N<sub>2</sub>.

It was partitioned in Et<sub>2</sub>O (30 mL) and brine (50 mL) and the aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (2 × 30 mL). The organic extracts were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and the volatiles were evaporated to obtain 547 mg (1.37 mmol, 98% yield) of (4*S*)-*N*-[(2*R*,3*S*)-2-azido-3-ethoxy-5-trimethylsilyl-4-pentynoyl]-4-isopropyl-1,3-thiazolidine-2-thione (**79**) which was used in the next step without further purification.



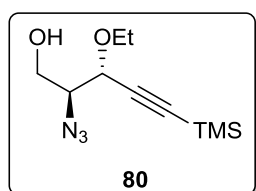
Yellowish oil. *R*<sub>f</sub> = 0.33 (Hexanes/EtOAc 90:10).  $[\alpha]_D^{25} = +239.1$  (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>). IR (ATR):  $\nu$  2962, 2111, 1700, 1468, 1248, 1165 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  6.19 (1H, d, *J* = 6.1 Hz, CH<sub>2</sub>OH), 5.29–5.25 (1H, m, NCH), 4.78 (1H, d, *J* = 6.1 Hz, CHN<sub>3</sub>), 3.86 (1H, dq, *J* = 9.1, 7.0 Hz, OCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 3.57 (1H, dd, *J* = 11.5, 8.2 Hz, SCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 3.48 (1H, dq, *J* = 9.1, 7.0 Hz, OCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 3.05 (1H, dd, *J* = 11.5, 1.3 Hz, SCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 2.36–2.28 (1H, m, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.23 (3H, t, *J* = 7.0 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.06 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, CHCH<sub>3</sub>), 0.99 (3H, d, *J* = 6.9 Hz, CHCH<sub>3</sub>), 0.17 (9H, s, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz)  $\delta$  202.8 (C), 167.6 (C), 100.0 (C), 94.0 (C), 71.9 (CH), 70.8 (CH), 65.0 (CH<sub>2</sub>), 63.3 (CH), 30.8 (CH), 30.5

(CH<sub>2</sub>), 19.2 (CH<sub>3</sub>), 17.8 (CH<sub>3</sub>), 15.1 (CH<sub>3</sub>), -0.1 (CH<sub>3</sub>). **HRMS** (+ESI): *m/z* calcd. for C<sub>16</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>Si [M-OEt]<sup>+</sup>: 371.1278; found: 371.1279.

### 3.8.2.2. Removal of the chiral auxiliary of **79** with NaBH<sub>4</sub>

A solution of **79** (518 mg, 1.3 mmol) and NaBH<sub>4</sub> (246 mg, 6.5 mmol) in 30:1 THF/H<sub>2</sub>O (30 mL) was stirred at 0 °C for 30 min and at room temperature for 1.5 h under N<sub>2</sub>.

The reaction was quenched with saturated NH<sub>4</sub>Cl (20 mL) and was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 20 mL). The combined organic extracts were washed with 1 M NaOH (2 × 30 mL) and brine (40 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated to afford 297 mg (1.23 mmol, 95% yield) of (2*S*,3*R*)-2-azido-3-ethoxy-5-trimethylsilyl-4-pentyn-1-ol (**80**), which was used in the following step without further purification.

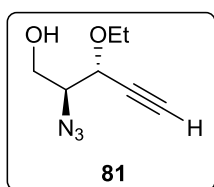


Yellowish oil. *R*<sub>f</sub> = 0.18 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). [α]<sub>D</sub> = +65.4 (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>). **IR** (ATR): ν 3379, 2968, 2095, 1479, 1240, 1089 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 4.20 (1H, d, *J* = 7.2 Hz, CH<sub>2</sub>OEt), 3.88–3.84 (2H, m, CH<sub>2</sub>H<sub>b</sub>OH, OCH<sub>2</sub>H<sub>b</sub>), 3.72 (1H, dt, *J* = 11.7, 6.5 Hz, OCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 3.64 (1H, ddd, *J* = 7.2, 6.0, 4.0 Hz, CHN<sub>3</sub>), 3.49 (1H, dq, *J* = 9.2, 7.0 Hz, OCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 1.92 (1H, t, *J* = 6.5 Hz, CH<sub>2</sub>OH), 1.26 (1H, *J* = 7.0 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.19 (9H, s, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz) δ 100.8 (C), 93.9 (C), 71.1 (CH), 65.9 (CH), 65.3 (CH<sub>2</sub>), 62.4 (CH<sub>2</sub>), 15.1 (CH<sub>3</sub>), -0.1 (CH<sub>3</sub>). **HRMS** (+ESI): *m/z* calcd. for C<sub>10</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Si [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: 259.1585; found: 259.1584.

### 3.8.2.3. Removal of the TMS group of **80**

A mixture of **80** (262 mg, 1.1 mmol) and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (227 mg, 1.64 mmol) in MeOH (4 mL) was stirred at room temperature for 3 h under N<sub>2</sub>.

The reaction was quenched with saturated NH<sub>4</sub>Cl (3 mL), diluted in H<sub>2</sub>O (5 mL) and extracted with EtO<sub>2</sub> (3 × 10 mL). The combined organic extracts were washed with brine (40 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and the volatiles were evaporated to afford 175 mg (1.03 mmol, 95% yield) of (2*S*,3*R*)-2-azido-3-ethoxy-5-pentyn-1-ol (**81**), which was used in the next step without further purification.

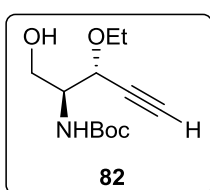


Yellowish oil.  $R_f = 0.13$  (Hexanes/EtOAc 90:10).  $[\alpha]_D^{25} = +52.1$  ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (ATR):  $\nu$  3926 (br), 2977, 2094, 1256, 1094  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  4.24 (1H, dd,  $J = 7.2, 2.1$  Hz,  $\text{CHOEt}$ ), 3.92–3.84 (2H, m,  $\text{CH}_a\text{H}_b\text{OH}$ ,  $\text{OCH}_a\text{H}_b$ ), 3.78–3.74 (1H, m,  $\text{OCH}_a\text{H}_b$ ), 3.67 (1H, ddd,  $J = 7.2, 5.7, 4.0$  Hz,  $\text{CHN}_3$ ), 3.51 (1H, dq,  $J = 9.1, 7.0$  Hz,  $\text{OCH}_a\text{H}_b$ ), 2.57 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ) 1.88 (1H, br s,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 1.27 (1H,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz)  $\delta$  79.3 (C), 76.3 (CH), 70.4 (CH), 65.6 (CH), 65.3 ( $\text{CH}_2$ ), 62.1 ( $\text{CH}_2$ ), 15.0 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS (+ESI):  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ : 187.1190; found: 187.1189.

#### 3.8.2.4. Transformation of **81** into a Boc-protected amine

A 1 M solution of  $\text{PMe}_3$  in THF (1.32 mL, 1.32 mmol) was added to a solution of **81** (159 mg, 0.94 mmol) and a degassed 1 M solution of NaOH (1.0 mL, 1.0 mmol) in THF (3.5 mL) at room temperature under  $\text{N}_2$ . Such an addition produced the formation of bubbles immediately. When the bubbles stopped appearing (approximately 5 min), a solution of  $\text{Boc}_2\text{O}$  (225 mg, 1.0 mmol) in THF (2 mL) was added via cannula and the resultant mixture was stirred at room temperature for 4 h.

The reaction was quenched with a pH 7 buffer solution of phosphates (5 mL) and the mixture was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 10$  mL). The organic extracts were dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered, and concentrated. The crude mixture was purified by column chromatography ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$  90:10, then  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95:5) to afford 156 mg (0.64 mmol, 68% yield) of (2*S*,3*R*)-2-amino-*N*-*tert*-butyloxycarbonyl-3-ethoxy-4-pentyn-1-ol (**82**).

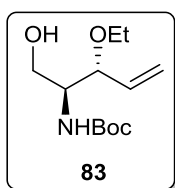


Yellowish oil.  $R_f = 0.25$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$  90:10).  $[\alpha]_D^{25} = +6.3$  ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (ATR):  $\nu$  3291 (br), 2976, 1685, 1410, 1163  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$ , 400 MHz)  $\delta$  4.28 (1H, dd,  $J = 4.6, 2.0$  Hz,  $\text{CHOEt}$ ), 3.86–3.77 (2H, m,  $\text{CHNH}_2$ ,  $\text{OCH}_a\text{H}_b$ ), 3.70 (1H, dd,  $J = 11.1, 5.9$  Hz,  $\text{HOCH}_a\text{H}_b$ ), 3.63 (1H, dd,  $J = 11.1, 6.5$  Hz,  $\text{HOCH}_a\text{H}_b$ ), 3.48 (1H, dq,  $J = 9.2, 7.0$  Hz,  $\text{OCH}_a\text{H}_b$ ), 2.88–2.87 (1H, m,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 1.47 (9H, s,  $\text{COC}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.22 (1H,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$ , 100.6 MHz)  $\delta$  158.2 (C), 81.6 (C), 80.3 (C), 76.2 (C), 69.6 (CH), 65.8 ( $\text{CH}_2$ ), 61.7 ( $\text{CH}_2$ ), 57.1 (CH), 28.7 ( $\text{CH}_3$ ), 15.3 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS (+ESI):  $m/z$  calcd. for  $[\text{M}-\text{Boc}]^+ \text{C}_7\text{H}_{14}\text{NO}_2$ : 144.1019, found: 144.1018.

### 3.8.2.5. Hydrogenation of **82** with H<sub>2</sub> and Lindlar catalyst

A mixture of **82** (75 mg, 0.31 mmol), 5% Lindlar catalyst (33.9 mg) and quinoline (44  $\mu$ L, 0.37 mmol) in EtOAc (3 mL) was stirred under H<sub>2</sub> (balloon) at room temperature for 18 h.

The reaction mixture was filtered through a pad of Celite® using CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> as eluent and the volatiles were evaporated *in vacuum*. Purification of the crude mixture by column chromatography (Et<sub>2</sub>O/EtOAc 90:10) afforded 69 mg (0.28 mmol, 91% yield) of (2*S*,3*R*)-2-amino-*N*-*tert*-butyloxycarbonyl-3-ethoxy-4-penten-1-ol (**83**).



Colourless oil.  $R_f$  = 0.73 (EtO<sub>2</sub>/EtOAc 90:10).  $[\alpha]_D^{25}$  = +18.5 (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>). IR (ATR):  $\nu$  3448 (br), 2975, 1690, 1612, 1499, 1361, 1166 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD-d<sub>4</sub>, 400 MHz)  $\delta$  5.78 (1H, ddd, *J* = 17.4, 10.4, 7.1 Hz, CH=CH<sub>2</sub>), 5.32–5.25 (2H, m, CH=CH<sub>2</sub>), 3.95 (1H, dd, *J* = 6,8 3.0 Hz, CH<sub>2</sub>OH), 3.66–3.51 (3H, m, CHNHBoc, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>OH, OCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>CH<sub>3</sub>), 3.55–3.49 (1H, m, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>OH), 3.39 (1H, dq, *J* = 9.3, 7.0 Hz OCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>CH<sub>3</sub>), 1.46 (9H, s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.19 (3H, t, *J* = 7.0 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>OD-d<sub>4</sub>, 100.6 MHz)  $\delta$  158.2 (C), 137.4 (CH), 118.1 (CH<sub>2</sub>), 80.2 (C, CH), 65.4 (CH<sub>2</sub>), 62.2 (CH<sub>2</sub>), 57.1 (CH), 28.7 (CH<sub>3</sub>), 15.5 (CH<sub>3</sub>). HRMS (+ESI): *m/z* calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 246.1700, found: 246.1702

### 3.8.2.6. Methathesis reaction with **83**

#### a) Using all catalyst at the beginning

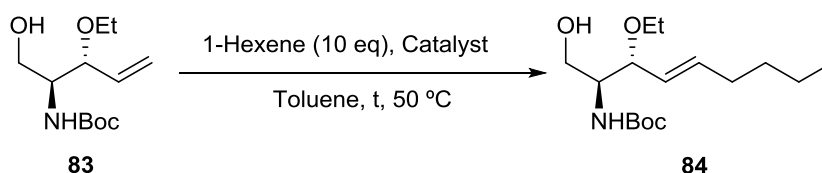
A mixture of **83** (1 eq), 1-hexene (10 eq) and the corresponding catalyst in toluene (1 M) was stirred for a certain time at 50 °C under N<sub>2</sub>.

It was filtered through a pad of Celite® using CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> as eluent and the volatiles were evaporated *in vacuum*. Purification of the crude mixture by column chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc 90:10) afforded the corresponding product.

#### b) Using the catalyst in two loads

A mixture of **83** (1 eq), 1-hexene (10 eq) and the first load of the catalyst (5 mol%) in toluene (1 M) was stirred for a half the time at 50 °C under N<sub>2</sub>. After half of the time, the second load of catalyst (5 mol%) was added and the reaction was stirred at 50 °C for the rest of the time.

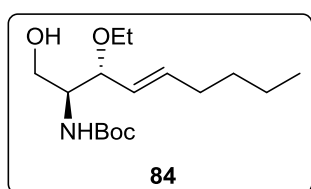
It was filtered through a pad of Celite® using CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> as eluent and the volatiles were evaporated *in vacuum*. Purification of the crude mixture by column chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc 90:10) afforded the corresponding product.



Entrada	Catalizador (mol%)	Tiempo (h)	<b>84</b> (%) (brsm) <sup>a</sup>	<b>83</b> (%) <sup>a</sup>
1	Hoveyda-Grubbs 2 <sup>a</sup> Gen. (10)	24	46 (56)	13
2	Grubbs 2 <sup>a</sup> Gen. (10)	24	54 (65)	17
3	Hoveyda-Grubbs 2 <sup>a</sup> Gen. (10)	48	50 (65)	26
4	Hoveyda-Grubbs 2 <sup>a</sup> Gen. (5+5)	4	61 (77)	22
5	Grubbs 2 <sup>a</sup> Gen. (5+5)	8	50 (69)	28
6	Grubbs 2 <sup>a</sup> Gen. (5+5)	24	57 (74)	21

<sup>a</sup> Isolated yield after chromatographic purification

Table 26



Colourless oil.  $R_f = 0.18$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$  90:10).  $[\alpha]_D^{25} = +21.9$  ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (ATR):  $\nu$  3439 (br), 2973, 1684, 1406, 1365, 1161  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$ , 400 MHz)  $\delta$  5.78 (1H, dt,  $J = 15.3, 6.8$ ,  $\text{CH}=\text{CHCH}_2$ ), 5.37 (2H,  $J = 15.3, 7.8$  Hz,  $\text{CHCH}=\text{CH}$ ), 3.89 (1H, dd,  $J = 7.8, 3.4$  Hz,  $\text{CHOEt}$ ), 3.64–3.46 (4H, m,  $\text{CHNHBoc}$ ,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{OCH}_2\text{H}_b\text{CH}_3$ ), 3.42–3.36 (1H, m,  $\text{CH}_a\text{H}_b\text{OH}$ ), 2.12–2.07 (2H, m,  $\text{CH}=\text{CHCH}_2$ ), 1.46 (9H, s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.46–1.31 (4H, m,  $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ ), 1.18 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.94 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz,  $(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$ , 100.6 MHz)  $\delta$  156.8 (C), 134.6 (CH), 127.5 (CH), 78.7 (C), 78.4 (CH), 63.6 ( $\text{CH}_2$ ), 60.9 ( $\text{CH}_2$ ), 56.0 (CH), 31.6 ( $\text{CH}_2$ ), 31.0 ( $\text{CH}_2$ ), 27.3 ( $\text{CH}_3$ ), 21.8 ( $\text{CH}_2$ ), 14.1 ( $\text{CH}_3$ ), 12.8 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS (+ESI):  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{NO}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 302.2353; found: 302.2360.

### Final Protocol

A mixture of **83** (23 mg, 94  $\mu\text{mol}$ ), 1-hexene (117  $\mu\text{L}$ , 0.94 mmol), and Hoveyda-Grubbs 2nd Generation catalyst (2.9 mg, 0.37  $\mu\text{mol}$ , 5 mol%) in toluene (0.5 mL) was stirred at room temperature for 2 h under  $\text{N}_2$ . Then, more catalyst (2.9 mg, 0.37  $\mu\text{mol}$ , 5 mol%) was added in one portion and the reaction was further stirred for 2 h.

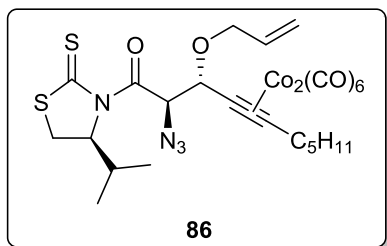
It was filtered through a pad of Celite® using  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  as eluent and the volatiles were evaporated in vacuo. Purification of the crude mixture by column chromatography ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$  90:10) gave 5 mg (0.20 mmol, 22%) of starting material **83** and afforded 17 mg (0.56 mmol, 61% yield, 77% brsm) of (2S,3R,4E)-2-amino-N-tert-butylloxycarbonyl-3-ethoxy-4-nonen-1-ol **84**.

### 3.9. PAUSON-KHAND REACTION

#### 3.9.1. Synthesis of hexacarbonyl $\mu$ - $\eta^4$ -(1,1-bis(allyloxy)-2-octyne)dicobalt (**86**)

The reaction was carried out according to the General Procedure in section 3.4.1. from **2h** (244 mg, 1.0 mmol),  $(\text{Me}_3\text{P})_2\text{NiCl}_2$  (28.2 mg, 0.1 mmol, 10 mol%), **29k** (1.12 g, 2.2 mmol), TESOTf (0.5 mL, 2.2 mmol) and 2,6-lutidine (0.18 mL, 1.5 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.0 mL) at  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  for 15 h.

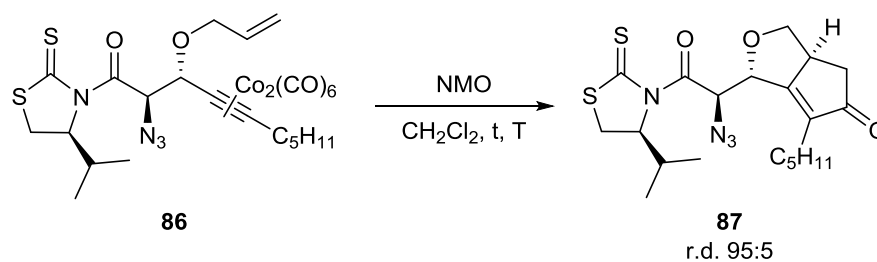
A >97:3 diastereomeric ratio of the *anti/syn* was established by  $^1\text{H}$  NMR analysis of the crude product. Purification of the crude by column chromatography (from Hexanes/EtOAc 95:5 to 80:20) afforded 443 mg (0.64 mmol, 64% yield) of the pure *anti* diastereomer (4*S*)-*N*-[(2*R*,3*S*)-hexacarbonyl $\{\mu$ - $[\eta^4$ -(3-allyloxy-2-azido-4-decyne)]dicobalt(*Co-Co*)-4-isopropyl-1,3-thiazolidine-2-thione (**86**).



Dark oil.  $R_f = 0.43$  (Hexanes/EtOAc 90:10). IR (ATR):  $\nu$  3008, 2959, 2087, 2004, 1997, 1693, 1466, 1342, 1239, 1165  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  5.88 (1H, ddt,  $J = 17.2, 10.6, 5.4$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.52 (2H, s,  $\text{CHN}_3$ ,  $\text{CHOAllyl}$ ), 5.38–5.27 (2H, m,  $\text{NCH}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_a\text{H}_b$ ), 5.18 (1H, dq,  $J = 10.5, 1.3$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_a\text{H}_b$ ), 4.30 (1H, ddt,  $J = 12.2, 5.4, 1.3$  Hz,  $\text{CH}_a\text{H}_b\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 4.06 (1H, ddt,  $J = 12.2, 5.4, 1.3$  Hz,  $\text{CH}_a\text{H}_b\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 3.62 (1H, dd,  $J = 11.6, 8.4$  Hz,  $\text{SCH}_a\text{H}_b$ ), 3.11 (1H, dd,  $J = 11.6, 1.1$  Hz,  $\text{SCH}_a\text{H}_b$ ), 2.80 (1H, t,  $J = 8.5$  Hz,  $\text{C}\equiv\text{CCH}_2$ ), 2.44–2.34 (1H, m,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.76–1.60 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.49–1.34 (4H, m,  $(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.10 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz,  $\text{CHCH}_3$ ), 1.04 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{CHCH}_3$ ), 0.93 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz)  $\delta$  203.2 (C), 199.9 (CO), 169.1 (C), 133.4 (CH), 117.7 ( $\text{CH}_2$ ), 100.5 (C), 91.8 (C), 80.8 (CH), 72.9 ( $\text{CH}_2$ ), 72.5 (CH), 63.8 (CH), 33.6 ( $\text{CH}_2$ ), 31.87 ( $\text{CH}_2$ ), 31.84 ( $\text{CH}_2$ ), 31.1 (CH), 30.5 ( $\text{CH}_2$ ), 22.6 ( $\text{CH}_2$ ), 19.2 ( $\text{CH}_3$ ), 17.3 ( $\text{CH}_3$ ), 14.1 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS (+ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{Co}_2\text{N}_4\text{O}_7\text{S}_2$  [ $\text{M-OAllyl}$ ] $^+$ : 636.9667, found: 636.9672.

#### 3.9.2. Optimization of the Pauson-Khand reaction

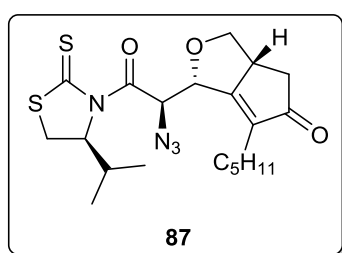
A solution of **86** (1 eq) and NMO in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.5 M) was stirred at a certain temperature for a certain time under  $\text{N}_2$ . Direct purification of the mixture by column chromatography ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) afforded the corresponding product. The results of the optimization are shown in the following Table 27.



Entry	NMO (eq)	Time (h)	Temperature (°C)	<b>87</b> (%) <sup>a</sup>	<b>86</b> (%) <sup>a</sup>
1	2	4	-20	27	32
2	3	16	-20	42	18
3	6	1	-20	52	12
4	6	2.5	-20	51	9
5	9	1	-20	57	0
6	9	1	-40	33	3

<sup>a</sup> Isolated yield after chromatographic purification

Table 27



Colourless oil.  $R_f = 0.18$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$  90:10).  $[\alpha]_D^{25} = +156.7$  ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (ATR):  $\nu$  2958, 2113, 1706, 1670 1466, 1365, 1163  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  6.13 (1H, d,  $J = 2.7$  Hz,  $\text{CHN}_3$ ), 5.50 (1H, br s,  $\text{CHOCH}_2$ ), 5.44–5.40 (1H, m,  $\text{NCH}$ ), 4.45 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz,  $\text{OCH}_a\text{H}_b\text{CH}$ ), 3.61 (1H, dd,  $J = 11.6, 8.9$  Hz,  $\text{SCH}_a\text{H}_b$ ), 3.41–3.34 (1H, m,  $\text{CH}_2\text{CHCH}_2$ ), 3.24 (1H, dd,  $J = 11.1, 7.9$  Hz,  $\text{OCH}_a\text{H}_b\text{CH}$ ) 3.13 (1H, dd,  $J = 11.6, 1.9$  Hz,  $\text{SCH}_a\text{H}_b$ ), 2.72 (1H, dd,  $J = 17.8, 7.2$  Hz,  $\text{CH}_a\text{H}_b\text{CO}$ ), 2.44–2.35 (1H, m,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.31 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz,  $\text{C}=\text{CCH}_2$ ), 2.11 (1H, dd,  $J = 17.8, 3.5$  Hz,  $\text{CH}_a\text{H}_b\text{CO}$ ), 1.38–1.24 (6H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.06 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz,  $\text{CHCH}_3$ ), 1.02 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{CHCH}_3$ ), 0.88 (3H, t,  $J = 6.7$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz)  $\delta$  208.6 (C), 203.1 (C), 173.2 (C), 168.7 (C), 139.9 (C), 76.3 (CH), 72.6 (CH), 72.4 ( $\text{CH}_2$ ), 62.9 (CH), 42.7 (CH), 39.7 ( $\text{CH}_2$ ), 32.1 ( $\text{CH}_2$ ), 30.8 (CH), 30.0 ( $\text{CH}_2$ ), 28.4 ( $\text{CH}_2$ ), 24.7 ( $\text{CH}_2$ ), 22.7 ( $\text{CH}_2$ ), 19.1 ( $\text{CH}_3$ ), 17.0 ( $\text{CH}_3$ ), 14.2 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS (+ESI):  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 437.1676; found: 437.1678.



Final Protocol

A solution of **86** (33 mg, 47  $\mu\text{mol}$ ) and NMO (50 mg, 0.43 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL) was stirred at  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  for 1 h under  $\text{N}_2$ .

Direct purification of the mixture by column chromatography ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) afforded 12 mg (27  $\mu\text{mol}$ , 57% yield) of a 95:5 diastereomeric mixture (established by  $^1\text{H}$  NMR) of the cyclic adduct **87**.

---

#### **4. SYNTHESIS OF *ANTI* $\beta$ -HIDROXY TYROSINE DERIVATES**



<b>4.1. SYNTHESIS OF STARTING MATERIALS.....</b>	<b>275</b>
4.1.1. General procedure for the synthesis of protected hydrochloride amino acids.....	275
4.1.1.1. Methyl $\beta$ -alaninate hydrochloride ( <b>90b</b> ).....	275
4.1.1.2. Methyl L-alaninate hydrochloride ( <b>90c</b> ).....	275
4.1.1.3. Methyl L-phenylalaninate hydrochloride ( <b>90d</b> ).....	276
4.1.1.4. Methyl L-valinate hydrochloride ( <b>90e</b> ).....	276
4.1.1.5. Methyl L-prolinate hydrochloride ( <b>90f</b> ).....	276
4.1.1.6. Methyl L-pipecolate hydrochloride ( <b>90g</b> ).....	277
4.1.2. General procedure for the synthesis of amino esters.....	277
4.2.1.1. Methyl L-prolinate ( <b>93a</b> ).....	277
4.2.1.2. Methyl L-pipecolate ( <b>93b</b> ).....	278
4.2.1.3. Methyl <i>N</i> -methyl-L-alaninate ( <b>93c</b> ).....	278
4.1.3. Synthesis of acetals.....	279
4.1.3.1. 4-Benzyloxybenzaldehyde dimethyl acetal ( <b>20i</b> ).....	279
4.1.3.2. 4-Benzyloxybenzaldehyde diallyl acetal ( <b>20j</b> ).....	279
<b>4.2. REACTION OF 2H WITH ACETALS.....</b>	<b>280</b>
4.2.1. (4 <i>S</i> )- <i>N</i> -[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-2-azido-3-(4-benzyloxyphenyl)-3-methoxypropanoyl]-4-isopropyl-1,3-thiazolidine-2-thione ( <b>88</b> ).....	280
4.2.2. (4 <i>S</i> )- <i>N</i> -[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-3-allyloxy-2-azido-3-(4-benzyloxyphenyl)propanoyl]-4-isopropyl-1,3-thiazolidine-2-thione ( <b>89</b> ).....	281
<b>4.3. REMOVAL OF THE CHIRAL AUXILIARY WITH AMINO ESTERS.....</b>	<b>283</b>
4.3.1. General procedure for the removal of the chiral auxiliary with primary amino esters.....	283
4.3.1.1. Reaction with methyl $\beta$ -alaninate hydrochloride ( <b>90b</b> ).....	283
4.3.1.2. Reaction with methyl L-alaninate hydrochloride ( <b>90b</b> ).....	284
4.3.1.3. Reaction with methyl L-phenylalaninate hydrochloride ( <b>90d</b> ).....	285
4.3.1.4. Reaction with methyl L-valinate hydrochloride ( <b>90e</b> ).....	285
4.3.2. Removal of the chiral auxiliary with amino esters containing secondary amines.....	286
4.3.2.1. Reaction of methyl L-prolinate hydrochloride ( <b>90f</b> ) with <b>2h</b> .....	286
4.3.2.2. Reaction of methyl L-pipecolate hydrochloride ( <b>90g</b> ) with <b>2h</b> .....	287
4.3.2.3. Reaction of methyl L-prolinate hydrochloride ( <b>90f</b> ) and methyl L-prolinate ( <b>93a</b> ) with <b>36</b> .....	287
4.3.2.4. Reaction of methyl L-pipecolate hydrochloride ( <b>90g</b> ) and <b>36</b> .....	289
4.3.2.5. Reaction of methyl L-pipecolate ( <b>93b</b> ) and <b>36</b> .....	290
<b>4.4. SYNTHESIS OF DIPEPTIDES VIA CARBOXYLIC ACID.....</b>	<b>290</b>
4.4.1. (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-2-Azido-3-(4-benzyloxyphenyl)-3-methoxypropanoic acid ( <b>94</b> ).....	290
4.4.2. Using HOBt and EDC as coupling agents.....	291
4.4.3. Using HOAt and HATU as coupling agents.....	292
4.4.4. With DEPBT as coupling agent.....	292

<b>4.5. SYNTHESIS OF AN ANALOG TRIPEPTID OF THE VANCOMYCIN.....</b>	<b>293</b>
4.5.1. <i>tert</i> -Butyl <i>N</i> -[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-3-allyloxy-2-azido-3-(4-benzyloxyphenyl)propanoyl]-L-asparaginate ( <b>96</b> ) .....	293
4.5.2. <i>tert</i> -Butyl <i>N</i> -[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-3-allyloxy-2-amino-3-(4-benzyloxyphenyl)propanoyl]-L-asparaginate ( <b>97</b> ) .....	294
4.5.3. Fmoc- <i>N</i> -Me-Leu- $\beta$ -OAllyl-Tyr(Bn)-Asp(O <i>t</i> Bu) ( <b>98</b> ) .....	295
4.5.4. H- <i>N</i> -Me-Leu- $\beta$ -OAllyl-Tyr(Bn)-Asp(O <i>t</i> Bu) ( <b>99</b> ).....	296

## 4.1. SYNTHESIS OF STARTING MATERIALS

### 4.1.1. General procedure for the synthesis of protected hydrochloride amino acids

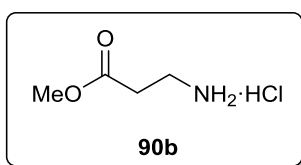
Neat TMSCl (5.5 eq) was added to a 0.5 M solution of the corresponding  $\alpha$ -amino acid (1 eq) in anhydrous methanol at r.t. under  $N_2$  and the resulting mixture was stirred for 3 h at reflux.

After cooling the reaction mixture, the solvent was evaporated. The residue was precipitated with  $Et_2O$  (10-15 mL) to obtain the corresponding hydrochloride methyl ester.

#### 4.1.1.1. Methyl $\beta$ -alaninate hydrochloride (90b)

The reaction was carried out according to the General Procedure in section 4.1.1. from  $\beta$ -alanine (445 mg, 5.0 mmol), TMSCl (3.5 mL, 27.5 mmol) and anhydrous methanol (10 mL, 0.5 M).

The reaction afforded 687 g (4.9 mmol, 98% yield) of methyl  $\beta$ -alaninate hydrochloride (**90b**).

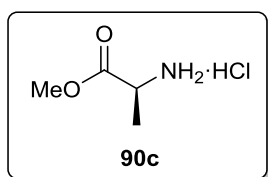


White solid. **mp** = 88–90 °C [lit.<sup>165</sup> **mp** = 94–95 °C]. <sup>1</sup>H NMR ( $D_2O$ , 400 MHz)  $\delta$  3.77 (3H, s,  $OCH_3$ ), 3.31 (2H, t,  $J$  = 6.5 Hz,  $CH_2NH_2HCl$ ), 2.84 (2H, t,  $J$  = 6.5 Hz,  $CH_2CO_2Me$ ).

#### 4.1.1.2. Methyl L-alaninate hydrochloride (90c)

The reaction was carried out according to the General Procedure in section 4.1.1. from L-alanine (445 mg, 5.0 mmol), TMSCl (3.5 mL, 27.5 mmol) and anhydrous methanol (10 mL, 0.5 M).

The reaction afforded 692 g (4.9 mmol, 99% yield) of methyl L-alaninate hydrochloride (**90c**).

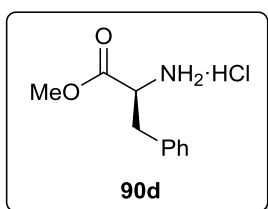


White solid. **mp** = 106–108 °C [lit.<sup>166</sup> **mp** = 108 °C]. <sup>1</sup>H NMR ( $D_2O$ , 400 MHz)  $\delta$  4.24 (1H, q,  $J$  = 7.3 Hz,  $NH_2CH$ ), 3.87 (3H, s,  $OCH_3$ ), 1.59 (3H, d,  $J$  = 7.3 Hz,  $CHCH_3$ ).

4.1.1.3. Methyl L-phenylalaninate hydrochloride (90d)

The reaction was carried out according to the General Procedure in section 4.1.1. from L-phenylalanine (826 mg, 5.0 mmol), TMSCl (3 mL, 27.5 mmol) and anhydrous methanol (10 mL, 0.5 M).

The reaction afforded 998 mg (4.6 mmol, 92% yield) of methyl L-phenylalaninate hydrochloride (**90d**).

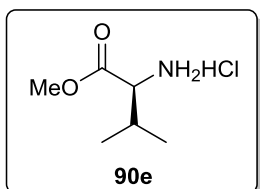


White solid. **mp** = 156–158 °C [lit.<sup>166</sup> **mp** = 158–162 °C]. <sup>1</sup>H **NMR** (MeOD-d<sub>4</sub>, 400 MHz) δ 7.40–7.25 (5H, m, ArH), 4.32 (H, t, *J* = 6.8 Hz, COCH), 3.81 (3H, s, CH<sub>3</sub>O), 3.27 (1H, dd, *J* = 14.4, 6.8 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>Ph), 3.12 (1H, dd, *J* = 14.4, 6.8 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>Ph).

4.1.1.4. Methyl L-valinate hydrochloride (90e)

The reaction was carried out according to the General Procedure in section 4.1.1. from L-valine (351 mg, 3.0 mmol), TMSCl (2.1 mL, 16.5 mmol) and anhydrous methanol (6 mL, 0.5 M).

The reaction afforded 493 mg (2.9 mmol, 98% yield) of methyl L-valinate hydrochloride (**90e**).

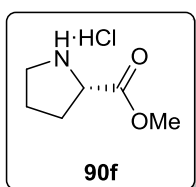


White solid. **mp** = 170–171 °C [lit.<sup>166</sup> **mp** = 171–173 °C]. <sup>1</sup>H **NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8.84 (3H, br s, NH<sub>2</sub>·HCl), 3.98–3.93 (1H, m, COCH), 3.83 (3H, s, CH<sub>3</sub>O), 2.53–2.42 (1H, m, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.16 (3H, d, *J* = 6.2 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.14 (3H, d, *J* = 6.2 Hz, CH<sub>3</sub>).

4.1.1.5. Methyl L-prolinate hydrochloride (90f)

The reaction was carried out according to the General Procedure in section 4.1.1. from L-proline (1.15 g, 10 mmol), TMSCl (7 mL, 55 mmol) and anhydrous methanol (20 mL, 0.5 M).

The reaction afforded 1.56 g (9.4 mmol, 94% yield) of methyl L-prolinate hydrochloride (**90f**).

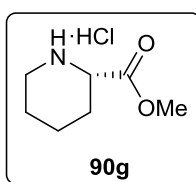


White solid. **mp** = 67–69 °C.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  10.87 (1H, br s,  $\underline{\text{HCl}}$ ), 9.05 (1H, br s,  $\underline{\text{NH}}$ ), 4.53–4.46 (1H, m,  $\text{COCH}\underline{\text{H}}$ ), 3.85 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.63–3.51 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 2.49–2.40 (1H, m,  $\text{COCHCH}_a\text{H}_b$ ), 2.23–2.03 (3H, m,  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{COCHCH}_a\text{H}_b$ ).

#### 4.1.1.6. Methyl L-pipecolate hydrochloride (**90g**)

The reaction was carried out according to the General Procedure in section 4.1.1. from L-pipecolic acid (646 mg, 5.0 mmol), TMSCl (3.5 mL, 27.5 mmol) and anhydrous methanol (10 mL, 0.5 M).

The reaction afforded 846 mg (4.7 mmol, 94% yield) of methyl L-pipecolate hydrochloride (**90g**).



White solid. **mp** = 171–173 °C.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  10.11 (1H, br s,  $\underline{\text{HCl}}$ ), 9.74 (1H, br s,  $\underline{\text{NH}}$ ), 3.98–3.92 (1H, m,  $\text{COCH}\underline{\text{H}}$ ), 3.84 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.68–3.62 (1H, m,  $\text{CH}_a\text{H}_b\text{NH}$ ), 3.16–3.08 (1H, m,  $\text{CH}_a\text{H}_b\text{NH}$ ), 2.31–2.24 (1H, m,  $\text{COCHCH}_a\text{H}_b$ ), 2.15–1.98 (2H, m,  $\text{COCHCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.93–1.79 (3H, m,  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{COCHCH}_a\text{H}_b$ ).

#### 4.1.2. General procedure for the synthesis of amino esters

Neat TMSCl (5.5 eq) was added to a 0.5 M solution of the corresponding  $\alpha$ -amino acid (1 eq) in anhydrous methanol at r.t. under  $\text{N}_2$  and the resulting mixture was stirred for 3 h at reflux.

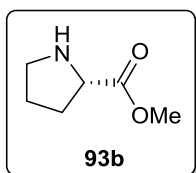
After cooling the reaction, the solvent was evaporated and then crude was treated with a 50% (w/w) solution of  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (15 mL) for 20 min. The resulting solution was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $3 \times 15$  mL) and the combined organic extracts were dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated at 15 °C to yield the corresponding amino ester.

##### 4.2.1.1. Methyl L-prolinate (**93a**)

The reaction was carried out according to the General Procedure in section 4.1.2. from L-proline (331 mg, 2.0 mmol), TMSCl (1.4 mL, 11 mmol) and anhydrous methanol (4 mL, 0.5 M).

The reaction afforded 168 mg (1.3 mmol, 65% yield) of methyl L-prolinate (**93a**).



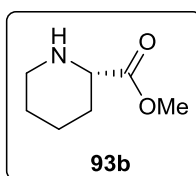


Colourless oil.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  3.80–3.77 (1H, m,  $\text{COCH}$ ), 3.73 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.13–3.07 (1H, m,  $\text{CH}_a\text{H}_b\text{NH}$ ), 2.96–2.89 (1H, m,  $\text{CH}_a\text{H}_b\text{NH}$ ), 2.16–2.09 (1H, m,  $\text{COCHCH}_a\text{H}_b$ ), 1.90–1.74 (4H, m,  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{COCHCH}_a\text{H}_b$ ,  $\text{NH}$ ).

#### 4.2.1.2. Methyl L-pipecolate (**93b**)

The reaction was carried out according to the General Procedure in section 4.1.2. from L-pipecolic acid (904 mg, 7.0 mmol), TMSCl (4.9 mL, 38 mmol) and anhydrous methanol (14 mL, 0.5 M).

The reaction afforded 787 mg (5.5 mmol, 79% yield) of methyl L-pipecolate (**93b**).

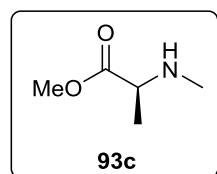


Colourless oil.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  3.72 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.37 (1H, dd,  $J = 9.9, 3.2$  Hz,  $\text{COCH}$ ), 3.08 (1H, dt,  $J = 12.2, 3.9$  Hz,  $\text{NHCH}_a\text{H}_b$ ), 2.66 (1H, ddd,  $J = 13.4, 10.5, 3.9$  Hz,  $\text{NHCH}_a\text{H}_b$ ), 1.99–1.94 (1H, m,  $\text{COCHCH}_a\text{H}_b$ ), 1.82–1.78 (2H, m,  $\text{COCHCH}_a\text{H}_b$ ,  $\text{NH}$ ), 1.58–1.42 (4H, m,  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ).

#### 4.2.1.3. Methyl N-methyl-L-alaninate (**93c**)

The reaction was carried out according to the General Procedure in section 4.1.2. from N-methyl-L-alanine (1.03 g, 10.0 mmol), TMSCl (7 mL, 55 mmol) and anhydrous methanol (20 mL, 0.5 M).

The reaction afforded 810 mg (6.9 mmol, 69% yield) of methyl N-methyl L-alaninate (**93c**).



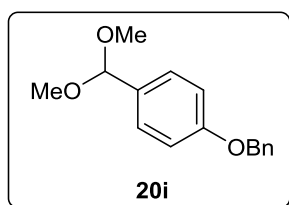
Colourless oil.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  3.74 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.27 (1H, q,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{COCH}$ ), 2.38 (3H, s,  $\text{NCH}_3$ ), 1.30 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{COCHCH}_3$ ).

### 4.1.3. Synthesis of acetals

#### 4.1.3.1. 4-Benzyloxybenzaldehyde dimethyl acetal (**20i**)

A mixture of 4-benzyloxybenzaldehyde (2.12 g, 10.0 mmol), trimethyl orthoformate (5 mL, 46 mmol), anhydrous methanol (5 mL, 124 mmol) and Amberlyst-15 ion-exchange resin was stirred for 16 h at room temperature.

Thereafter, the mixture was filtered to remove the Amberlyst-15 resin and the solvent was removed under reduced pressure. The resulting orange oil (2.49 g, 9.6 mmol, 96% yield) of 4-benzyloxybenzaldehyde dimethyl acetal (**20i**) was used in the next step without further purification.

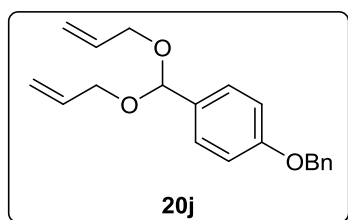


Orange oil.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.44–7.30 (7H, m, ArH), 6.99–6.95 (2H, m, ArH), 5.35 (1H, s,  $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ), 5.07 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{OBn}$ ), 3.31 (6H, s,  $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ).

#### 4.1.3.2. 4-Benzyloxybenzaldehyde diallyl acetal (**20j**)

A mixture of 4-benzyloxybenzaldehyde (2.12 g, 10.0 mmol), allyltrimethylsilane (2.6 g, 20 mmol) and TMSOTf (62.5  $\mu\text{L}$ , 0.35 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) was stirred at  $-78^\circ\text{C}$  for 1 h and overnight at  $-20^\circ\text{C}$ .

The reaction mixture was quenched with anhydrous pyridine (0.5 mL) and diluted with saturated  $\text{NaHCO}_3$  (30 mL). The aqueous layer was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (3  $\times$  30 mL) and the combined extracts were washed with brine (40 mL), dried over  $\text{MgSO}_4$  and filtered. The solvent was removed *in vacuo* and the crude was purified by column chromatography of deactivated silica gel (Hexanes/ $\text{Et}_2\text{O}$  90:10 with 5% of  $\text{Et}_3\text{N}$ ) to afford 1.60 g (5.4 mmol, 54% yield) of 4-benzyloxybenzaldehyde diallyl acetal (**20j**).



Colourless oil.  $R_f = 0.45$  (Hexanes/ $\text{Et}_2\text{O}$  90:10).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.96–7.86 (7H, m, ArH), 7.01–6.89 (2H, m, ArH), 5.98–5.88 (2H, m,  $(\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2)_2$ ), 5.59 (1H, s,  $\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2)_2$ ), 5.30 (2H, dq,  $J = 17.2, 1.5$  Hz,  $(\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$ ), 5.17 (2H, dq,  $J = 10.2, 1.5$  Hz,  $(\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$ ), 5.07 (2H, s,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.09–4.02 (4H, m,  $(\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2)_2$ ).

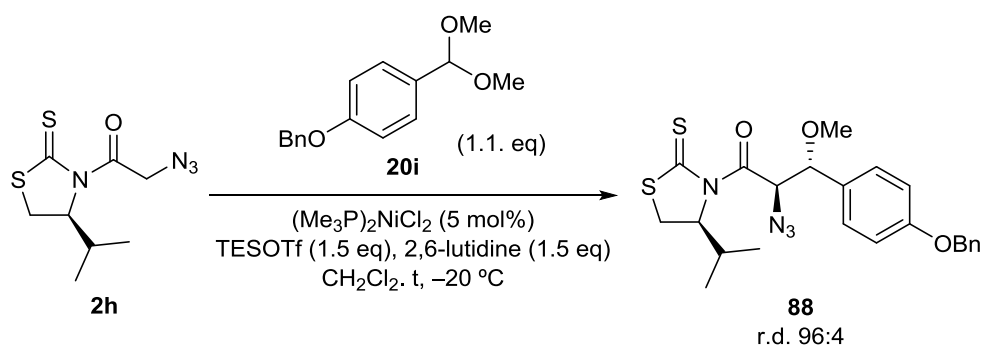
## 4.2. REACTION OF 2h WITH ACETALS

4.2.1. (4S)-N-[(2R,3R)-2-azido-3-(4-benzyloxyphenyl)-3-methoxypropanoyl]-4-isopropyl-1,3-thiazolidine-2-thione (88)

The reactions were carried out according to the General Procedure in section 3.4.3. from **2h** (1 eq),  $(\text{Me}_3\text{P})_2\text{NiCl}_2$  (5 mol%), **20i** (1.1 eq), TESOTf (1.5 eq) and 2,6-lutidine (1.5 eq) and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.5 M) at  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  for a certain time.

A 96:4 diastereomeric ratio of the *anti/syn* was established by  $^1\text{H}$  NMR of the crude product. Purification of the crude by column chromatography (from Hexanes/EtOAc 90:10 to 80:20) afforded the corresponding adduct.

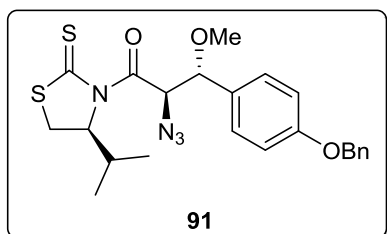
The results of the reaction are summarized in the following Table 28.



Entry	Scale (mmol)	Time (h)	<b>88</b> (%) <sup>a</sup>
1	0.5	15	83
2	0.5	3	82
3	3	3	81
4	6	3	82

<sup>a</sup> Isolated yield after chromatographic purification

Table 28



Yellow oil.  $R_f = 0.30$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hexanes}$  50:50).  $[\alpha]_D = +91.4$  (c 2.0,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (ATR):  $\nu$  2961, 2097, 1689, 1606, 1508, 1359, 1239, 1160  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.45–7.31 (7H, m, ArH), 7.04–7.00 (2H, m, ArH), 6.50 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz, CHN<sub>3</sub>), 5.33 (1H, ddd,  $J = 8.0, 6.0, 1.6$  Hz, NCH), 5.08 (2H, s, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.53 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz, CHOMe), 3.54 (1H, dd,  $J = 11.5, 8.0$  Hz, SCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 3.15 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.05 (1H, dd,  $J = 11.5, 1.6$  Hz, SCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 2.41–2.32 (1H, m, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.10 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz,

CHCH<sub>3</sub>), 1.03 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz, CHCH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz)  $\delta$  203.1 (C), 170.5 (C), 159.4 (C), 136.8 (C), 129.4 (C), 129.3 (CH), 128.6 (CH), 128.0 (CH), 127.5 (CH), 115.0 (CH), 83.8 (CH), 71.8 (CH), 70.0 (CH<sub>2</sub>), 62.5 (CH), 56.6 (CH<sub>3</sub>), 30.4 (CH), 29.8 (CH<sub>2</sub>), 18.9 (CH<sub>3</sub>), 17.3 (CH<sub>3</sub>). HRMS (+ESI):  $m/z$  calcd. for C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> [M-OMe]<sup>+</sup>: 439.1257; found: 439.1253.

#### Final Protocol

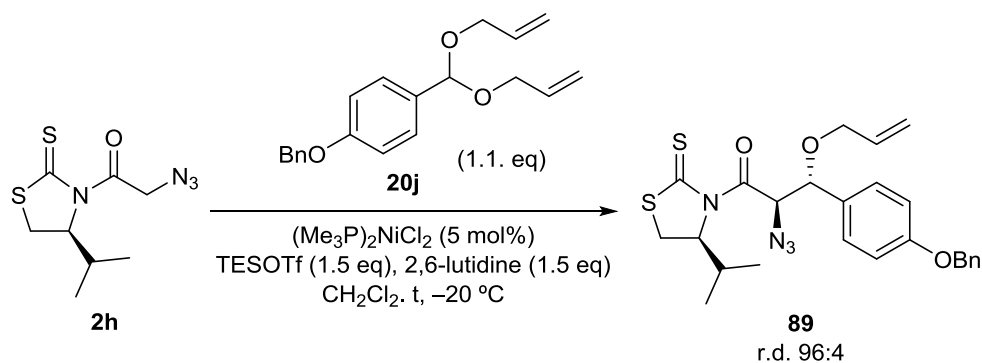
A solution of **2h** (1.47 g, 6.0 mmol), (Me<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>NiCl<sub>2</sub> (84.4 mg, 0.3 mmol, 5 mol%), and **20i** (1.70 g, 6.6 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (12 mL) under N<sub>2</sub> at r.t. The resulting solution was cooled to -20 °C. Then, TESOTf (2.0 mL, 9.0 mmol) and 2,6-lutidine (1.0 mL, 9.0 mmol) were added dropwise after 3 and 7 min respectively and the reaction mixture was stirred at -20 °C for 3 h.

The reaction mixture was quenched with saturated NH<sub>4</sub>Cl (1.2 mL) and then diluted in H<sub>2</sub>O (20 mL). The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 20 mL). The combined organic extracts were washed with brine (50 mL), dried (MgSO<sub>4</sub>), and filtered. Then, were concentrated and filtered through a pad of silica gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); the solvent was removed *in vacuo* and the resultant oil was purified by column chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexanes 50:50) gave 2.30 g (4.9 mmol, 82 % yield) of **88**.

#### 4.2.2. (4S)-N-[(2R,3R)-3-allyloxy-2-azido-3-(4-benzyloxyphenyl)propanoyl]-4-isopropyl-1,3-thiazolidine-2-thione (89)

The reactions were carried out according to the General Procedure in section 3.4.3. from **2h** (1 eq), (Me<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>NiCl<sub>2</sub> (5 mol%), **20j** (1.1 eq), TESOTf (1.5 eq) and 2,6-lutidine (1.5 eq) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.5M) at -20 °C for a certain time.

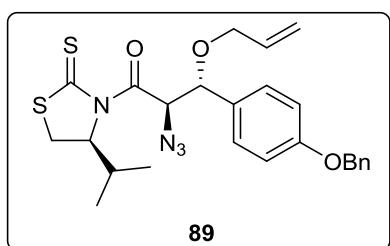
A 96:4 diastereomeric ratio of the *anti/syn* was established by <sup>1</sup>H NMR of the crude product. Purification of the crude by column chromatography (from CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexanes 60:40 to 70:30) afforded the corresponding adduct. The results are summarised in the following Table 29.



Entry	Scale (mmol)	Time (h)	<b>89</b> (%) <sup>a</sup>
1	0.5	15	74
2	0.5	3	77
3	1	3	76

<sup>a</sup> Isolated yield after chromatographic purification

Table 29



Yellow oil.  $R_f = 0.30$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hexanes}$  60:40).  $[\alpha]_D = +123.0$  (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (ATR):  $\nu$  2962, 2872, 2105, 1692, 1608, 1509, 1362, 1242, 1163  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.45–7.32 (7H, m, ArH), 7.03–7.00 (2H, m, ArH), 6.49 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz,  $\text{CHN}_3$ ), 5.80–5.70 (1H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.32 (1H, ddd,  $J = 8.3, 6.0, 1.3$  Hz,  $\text{NCH}$ ), 5.18 (1H, dq,  $J = 17.2, 1.7$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_c\text{H}_c$ ), 5.11–5.08 (1H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_c\text{H}_c$ ), 5.08 (2H, s,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.74 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz,  $\text{CHOMe}$ ), 3.88 (1H, ddt,  $J = 12.7, 4.9, 1.7$  Hz,  $\text{CH}_a\text{H}_b\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 3.74 (1H, ddt,  $J = 12.7, 6.2, 1.7$  Hz,  $\text{CH}_a\text{H}_b\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 3.54 (1H, dd,  $J = 11.5, 8.3$  Hz,  $\text{SCH}_a\text{H}_b$ ), 3.04 (1H, dd,  $J = 11.5, 1.3$  Hz,  $\text{SCH}_a\text{H}_b$ ), 2.41–2.31 (1H, m,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.08 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz,  $\text{CHCH}_3$ ), 1.01 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz,  $\text{CHCH}_3$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz)  $\delta$  203.0 (C), 170.1 (C), 159.4 (C), 136.8 (C), 134.0 (CH), 129.6 (C), 129.3 (CH), 128.6 (CH), 128.0 (CH), 127.5 (CH), 117.1 ( $\text{CH}_2$ ), 115.0 (CH), 81.0 (CH), 71.8 (CH), 70.0 ( $\text{CH}_2$ ), 69.5 ( $\text{CH}_2$ ), 62.4 (CH), 30.5 (CH), 29.8 ( $\text{CH}_2$ ), 19.1 ( $\text{CH}_3$ ), 17.5 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS (+ESI):  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$   $[\text{M}-\text{OAllyl}]^+$ : 439.1257; found: 439.1271.

### Final Protocol

A solution of **2h** (244 mg, 1.0 mmol),  $(\text{Me}_3\text{P})_2\text{NiCl}_2$  (14.1 mg, 50  $\mu\text{mol}$ , 5 mol%), and **20j** (341 mg, 1.1 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) under  $\text{N}_2$  at r.t. The resulting solution was cooled to  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ . Then, TESOTf (340  $\mu\text{L}$ , 1.5 mmol) and 2,6-lutidine (177  $\mu\text{L}$ , 1.5 mmol) were added dropwise after 3 and 7 min respectively and the reaction mixture was stirred at  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  for 3 h.

The reaction mixture was quenched with saturated  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (1.2 mL) and then diluted in  $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL). The aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3  $\times$  20 mL). The combined organic extracts were washed with brine (50 mL), dried ( $\text{MgSO}_4$ ), and filtered. Then, were concentrated and filtered through a pad of silica gel ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); the solvent was removed *in vacuo* and the resultant oil was purified by column chromatography ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Hexanes from 60:40 to 70:30) gave 337 mg (0.76 mmol, 76 % yield) of **89**.

## 4.3. REMOVAL OF THE CHIRAL AUXILIARY WITH AMINO ESTERS

### 4.3.1. General procedure for the removal of the chiral auxiliary with primary amino esters

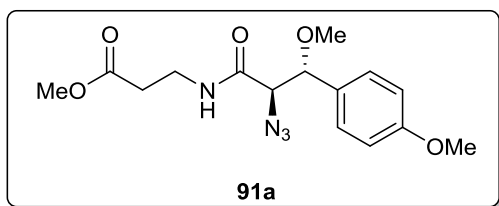
Distilled  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (2 eq) was added to a mixture of the corresponding hydrochloride amino acid (1.1 eq) and **36** (1 eq) in THF (0.15 M) at  $0\text{ }^\circ\text{C}$  under  $\text{N}_2$ . The reaction was stirred 30 min at  $0\text{ }^\circ\text{C}$  and 4 h at room temperature.

The volatiles were evaporated. The crude mixture was diluted in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) and washed with 1 M NaOH (3  $\times$  15 mL). The organic layer was dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated. The resulting mixture was purified by column chromatography to afford the corresponding product.

#### 4.3.1.1. Reaction with methyl $\beta$ -alaninate hydrochloride (**90b**)

The reaction was carried out according to the General Procedure in section 4.3.1. from **90b** (20 mg, 140  $\mu\text{mol}$ ), **36** (50 mg, 127  $\mu\text{mol}$ ) and  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (44  $\mu\text{L}$ , 254  $\mu\text{mol}$ ).

The purification of the crude mixture by column chromatography (from Hexanes/EtOAc 80:20 to 60:40) afforded 41 mg (121  $\mu\text{mol}$ , 96% yield) of a 96:4 diastereomeric mixture (established by HPLC) of methyl *N*-[(2*R*,3*R*)-2-azido-3-methoxy-3-(4-methoxyphenyl) propanoyl]- $\beta$ -alaninate (**91a**)

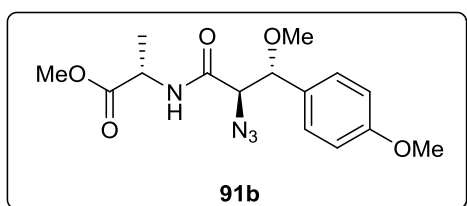


Yellowish oil.  $R_f = 0.10$  (Hexanes/EtOAc 80:20). **HPLC** (C4 reverse phase column, from 15% to 25% of ACN in  $H_2O$ , 1 mL/min, 220 nm),  $t_R = 10.75$  min.  $[\alpha]_D = -188.1$  ( $c$  1.00,  $CHCl_3$ ). **IR** (ATR):  $\nu$  3330, 2950, 2106, 1732, 1663, 1511, 1246, 1172  $cm^{-1}$ .  **$^1H$  NMR** ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.24–7.22 (2H, m, ArH), 6.87–6.84 (2H, m, ArH), 6.57 (1H, t (bs),  $J = 5.5$  Hz, NH), 4.79 (1H, d,  $J = 4.1$  Hz, CHOMe), 4.32 (1H, d,  $J = 4.1$  Hz, CHN<sub>3</sub>), 3.80 (3H, s, ArOCH<sub>3</sub>), 3.61 (3H, s, COOCH<sub>3</sub>), 3.47–3.39 (1H, m, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>NH), 3.30 (3H, s, CHOCH<sub>3</sub>), 3.27–3.21 (1H, m, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>NH), 2.37 (1H, ddd,  $J = 17.4, 6.3, 4.6$  Hz, MeOCOCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 2.19 (1H, ddd,  $J = 17.4, 8.5, 4.9$  Hz, MeOCOCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>).  **$^{13}C$  NMR** ( $CDCl_3$ , 100.6 MHz)  $\delta$  172.3 (C), 166.6 (C), 159.7 (C), 129.0 (CH), 127.6 (C), 113.5 (CH), 83.6 (CH), 67.5 (CH), 56.8 (CH<sub>3</sub>), 55.1 (CH<sub>3</sub>), 51.7 (CH<sub>3</sub>), 34.3 (CH<sub>2</sub>), 33.4 (CH<sub>2</sub>). **HRMS** (+ESI):  $m/z$  calcd. for  $C_{15}H_{20}N_4NaO_5$   $[M+Na]^+$ : 359.1326; found: 359.1323.

#### 4.3.1.2. Reaction with methyl L-alaninate hydrochloride (**90b**)

The reaction was carried out according to the General Procedure in section 4.3.1. from **90c** (20 mg, 140  $\mu$ mol), **36** (50 mg, 127  $\mu$ mol) and  $iPr_2NEt$  (44  $\mu$ L, 254  $\mu$ mol).

The purification of the crude mixture by column chromatography (from Hexanes/EtOAc 80:20 to 60:40) afforded 41 mg (121  $\mu$ mol, 96% yield) of a 96:4 diastereomeric mixture (established by HPLC) of methyl *N*-[(2*R*,3*R*)-2-azido-3-methoxy-3-(4-methoxyphenyl)propanoyl]-L-alaninate (**91b**).

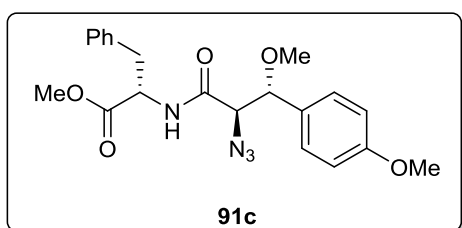


Yellowish oil.  $R_f = 0.10$  (Hexanes/EtOAc 80:20). **HPLC** (C4 reverse phase column, from 15% to 25% of ACN in  $H_2O$ , 1 mL/min, 220 nm),  $t_R = 12.27$  min.  $[\alpha]_D = -149.1$  ( $c$  1.00,  $CHCl_3$ ). **IR** (ATR):  $\nu$  3309, 2937, 2104, 1740, 1661 1511, 1247, 1096  $cm^{-1}$ .  **$^1H$  NMR** ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.26–7.23 (2H, m, ArH), 6.89–6.85 (2H, m, ArH), 6.62 (1H, d (bs),  $J = 7.3$  Hz, NH), 4.75 (1H, d,  $J = 4.5$  Hz, CHOMe), 4.43 (1H, quintet,  $J = 7.3$  Hz, CHNH), 4.37 (1H, d,  $J = 4.5$  Hz, CHN<sub>3</sub>), 3.81 (3H, s, ArOCH<sub>3</sub>), 3.65 (3H, s, COOCH<sub>3</sub>), 3.31 (3H, s, CHOCH<sub>3</sub>), 1.35 (3H, d,  $J = 7.3$  Hz, CHCH<sub>3</sub>).  **$^{13}C$  NMR** ( $CDCl_3$ , 100.6 MHz)  $\delta$  172.4 (C), 166.5 (C), 159.9 (C), 129.0 (CH), 127.7 (C), 113.8 (CH), 83.6 (CH), 67.6 (CH), 57.0 (CH<sub>3</sub>), 55.4 (CH<sub>3</sub>), 52.5 (CH<sub>3</sub>), 48.1 (CH), 18.5 (CH<sub>3</sub>). **HRMS** (+ESI):  $m/z$  calcd. for  $C_{15}H_{20}N_4NaO_5$   $[M+Na]^+$ : 359.1326; found: 359.1315

#### 4.3.1.3. Reaction with methyl L-phenylalaninate hydrochloride (**90d**)

The reaction was carried out according to the General Procedure in section 4.3.1. from **90d** (30 mg, 140  $\mu\text{mol}$ ), **36** (50 mg, 127  $\mu\text{mol}$ ) and *i*Pr<sub>2</sub>NEt (44  $\mu\text{L}$ , 254  $\mu\text{mol}$ ).

The purification of the crude mixture by column chromatography (from Hexanes/EtOAc 80:20 to 60:40) afforded 45 mg (109  $\mu\text{mol}$ , 87% yield) of a 96:4 diastereomeric mixture (established by HPLC) of methyl *N*-[(2*R*,3*R*)-2-azido-3-methoxy-3-(4-methoxyphenyl) propanoyl]-L-phenylalaninate (**91c**).



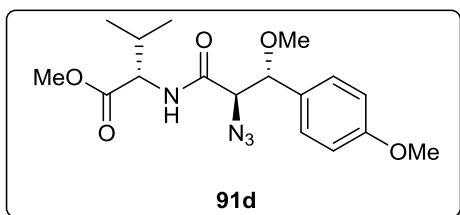
Yellowish solid. **mp** = 103–105 °C. **R<sub>f</sub>** = 0.10 (Hexanes/EtOAc 80:20). **HPLC** (C4 reverse phase column, from 30% to 40% of ACN in H<sub>2</sub>O, 1 mL/min, 220 nm), *t<sub>R</sub>* = 10.38 min. **[ $\alpha$ ]<sub>D</sub>** = –85.8 (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>). **IR** (ATR):  $\nu$  3337, 2936, 2102, 1736, 1648, 1509, 1249, 1100 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7.30–7.20 (5H, m, ArH), 7.09–7.05 (2H, m, ArH), 6.86–6.84 (2H, m, ArH), 6.58 (1H, d, *J* = 7.9 Hz, NH), 4.73 (1H, dt, *J* = 7.9, 6.0 Hz, CHNH), 4.67 (1H, d, *J* = 4.9 Hz, CHOMe), 4.30 (1H, d, *J* = 4.9 Hz, CHN<sub>3</sub>), 3.79 (3H, s, ArOCH<sub>3</sub>), 3.60 (3H, s, COOCH<sub>3</sub>), 3.24 (3H, s, CHOCH<sub>3</sub>), 3.10 (1H, dd, *J* = 13.9, 6.0 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>Ph), 3.01 (1H, dd, *J* = 13.9, 6.0 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>Ph). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz)  $\delta$  170.8 (C), 166.6 (C), 159.7 (C), 135.6 (C), 129.2 (CH), 128.8 (CH), 128.5 (CH), 127.7 (C), 127.1 (CH), 113.6 (CH), 83.2 (CH), 67.4 (CH), 56.8 (CH<sub>3</sub>), 55.2 (CH<sub>3</sub>), 53.1 (CH), 52.2 (CH<sub>3</sub>), 37.9 (CH<sub>2</sub>). **HRMS** (+ESI): *m/z* calcd. for C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>NaO<sub>5</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 435.1639; found: 435.1637.

#### 4.3.1.4. Reaction with methyl L-valinate hydrochloride (**90e**)

The reaction was carried out according to the General Procedure in section 4.3.1. from **90e** (28 mg, 171  $\mu\text{mol}$ ), **36** (59 mg, 156  $\mu\text{mol}$ ) and *i*Pr<sub>2</sub>NEt (52  $\mu\text{L}$ , 32  $\mu\text{mol}$ ).

The purification of the crude mixture by column chromatography (from Hexanes/EtOAc 85:15 to 70:30) afforded 47 mg (130  $\mu\text{mol}$ , 86% yield) of a 96:4 diastereomeric mixture (established by HPLC) of methyl *N*-[(2*R*,3*R*)-2-azido-3-methoxy-3-(4-methoxyphenyl) propanoyl]-L-valinate (**91d**).





Yellowish oil.  $R_f = 0.15$  (Hexanes/EtOAc 85:15).

**HPLC** (C4 reverse phase column, from 25% to 30% of ACN in H<sub>2</sub>O, 1 mL/min, 220 nm),  $t_R = 11.82$  min.  $[\alpha]_D = -130.4$  ( $c$  1.00, CHCl<sub>3</sub>). **IR**

(ATR):  $\nu$  3325, 2960, 2102, 1703, 1663, 1511,

1208, 1098 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7.26–7.19 (2H, m, ArH), 6.89–6.86 (2H, m, ArH), 6.51 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz, NH), 4.70 (1H, d,  $J = 5.0$  Hz, CHOMe), 4.40 (1H, dd,  $J = 8.8, 5.3$  Hz, CHNH), 4.36 (1H, d,  $J = 5.0$  Hz, CHN<sub>3</sub>), 3.81 (3H, s, ArOCH<sub>3</sub>), 3.62 (3H, s, COOCH<sub>3</sub>), 3.30 (3H, s, CHOCH<sub>3</sub>), 2.12–2.04 (1H, m, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.90 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz, CHCH<sub>3</sub>), 0.86 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz, CHCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz)  $\delta$  171.3 (C), 167.0 (C), 159.9 (C), 128.9 (CH), 127.9 (C), 113.8 (CH), 83.6 (CH), 67.6 (CH), 57.2 (CH), 57.0 (CH<sub>3</sub>), 55.3 (CH<sub>3</sub>), 52.1 (CH<sub>3</sub>), 31.6 (CH), 19.0 (CH<sub>3</sub>), 17.9 (CH<sub>3</sub>).

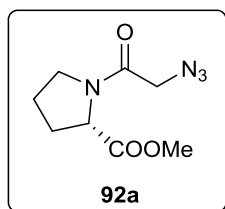
**HRMS** (+ESI):  $m/z$  calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 365.1819, found: 365.1820.

#### 4.3.2. Removal of the chiral auxiliary with amino esters containing secondary amines

##### 4.3.2.1. Reaction of methyl L-prolinate hydrochloride (90f) with 2h

A mixture of **2h** (122 mg, 0.5 mmol), **90f** (91 mg, 0.55 mmol), and *i*-Pr<sub>2</sub>NEt (174  $\mu$ L, 1.0 mmol) in THF (2.5 mL) was stirred for 30 min at 0 °C and 4 h at room temperature under N<sub>2</sub>.

The volatiles were evaporated, and the crude mixture was diluted in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) and washed with 1 M NaOH (3  $\times$  30 mL). The organic layer was dried (MgSO<sub>4</sub>), filtered, and concentrated. The resulting mixture was purified by column chromatography (from CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> to CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc 90:10) to afford 79 mg (0.37 mmol, 75% yield) of methyl *N*-(2-azidoacetyl)-L-prolinate (**92a**) as a 5:1 mixture of rotamers established by <sup>1</sup>H NMR.



Colourless oil.  $R_f = 0.10$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).  $[\alpha]_D = -114.2$  ( $c$  1.00, CHCl<sub>3</sub>). **IR**

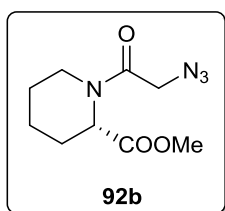
(ATR):  $\nu$  2954, 2881, 2100, 1737, 1651, 1436, 1170 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  4.56 (dd,  $J = 8.6, 3.7$  Hz, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.61–3.57 (m, 1H), 3.48–3.42 (m, 1H), 2.28–2.00 (m, 4H).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz)  $\delta$  172.2 (C), 166.1 (C), 59.0 (CH), 52.4 (CH<sub>3</sub>), 50.9 (CH<sub>2</sub>), 46.3 (CH<sub>2</sub>), 29.0 (CH<sub>2</sub>), 24.8 (CH<sub>2</sub>). **HRMS** (+ESI):  $m/z$  calcd. for C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 213.0979, found: 213.0982.

#### 4.3.2.2. Reaction of methyl L-pipecolate hydrochloride (**90g**) with **2h**

A mixture of **2h** (122 mg, 0.5 mmol), **90g** (99 mg, 0.55 mmol), and *i*-Pr<sub>2</sub>NEt (174 μL, 1.0 mmol) in THF (2.5 mL) was stirred for 30 min at 0 °C and 4 h at room temperature under N<sub>2</sub>.

The volatiles were evaporated, and the crude mixture was diluted in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) and washed with 1 M NaOH (3 × 30 mL). The organic layer was dried (MgSO<sub>4</sub>), filtered, and concentrated. The resulting mixture was purified by column chromatography (from CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> to CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc 90:10) to afford 51 mg (0.21 mmol, 42% yield) of starting material **2h** and 45 mg (0.20 mmol, 40% yield) of methyl *N*-(2-azidoacetyl)-L-pipecolate (**92b**) as a 5:1 mixture of rotamers established by <sup>1</sup>H NMR.



Colourless oil.  $R_f = 0.10$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).  $[\alpha]_D = -77.7$  (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>). IR (ATR):  $\nu$  2946, 2102, 1735, 1651, 1445, 1204, 1020 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  5.34 (1H, d, *J* = 5.6 Hz, CHCOOMe), 3.99 (2H, s, COCH<sub>2</sub>), 3.75 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.56–3.52 (1H, m, NCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 3.29 (1H, td, *J* = 13.0, 3.0 Hz, NCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 3.33–3.27 (1H, m, PipH), 1.77–1.64 (3H, m, PipH), 1.50–1.32 (2H, m, PipH). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz)  $\delta$  171.4 (C), 167.4 (C), 52.5 (CH<sub>3</sub>), 52.4 (CH), 50.9 (CH<sub>2</sub>), 43.1 (CH<sub>2</sub>), 26.7 (CH<sub>2</sub>), 25.2 (CH<sub>2</sub>), 20.9 (CH<sub>2</sub>). HRMS (+ESI): *m/z* calcd. for C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 227.1139; found: 227.1146.

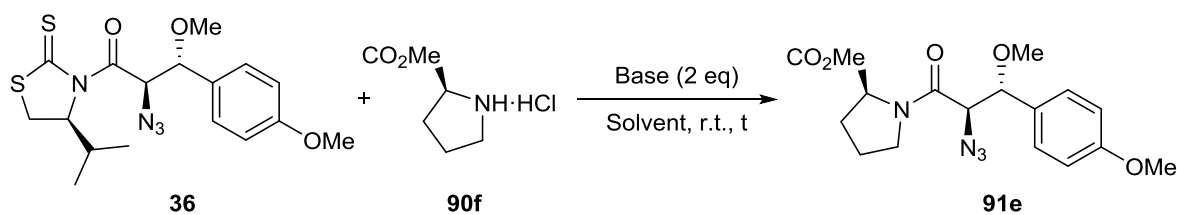
#### 4.3.2.3. Reaction of methyl L-prolinate hydrochloride (**90f**) and methyl L-prolinate (**93a**) with **36**

##### a) Protocol 1

A base (2 eq) was added to a solution of **90f** (1.1 eq) and **36** (1 eq) in the corresponding solvent at 0 °C under N<sub>2</sub>. The reaction was stirred for a certain time at room temperature.

The solvents of the reaction mixture were evaporated. The crude mixture was diluted in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) and washed with 1 M NaOH (3 × 15 mL). The organic layer was dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. The resulting mixture was purified by column chromatography (Hexanes/EtOAc 80:20) to afford a 93:7 diastereomeric mixture (established by HPLC) of methyl *N*-[(2R,3R)-2-azido-3-methoxy-3-(4-methoxyphenyl)propanoyl]-L-prolinate (**91e**).

The results are shown in the following Table 30.



Entry	Solvent	Base	Time (h)	<b>91e</b> (%) <sup>a</sup>
1	THF	<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NEt	4	33
2	THF	<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NEt	16	68
3	THF	<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NEt	64	65
4	THF	Et <sub>3</sub> N	16	40
5	THF	2,6-lutidine	16	32
6	CH <sub>3</sub> CN	<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NEt	16	30
7	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NEt	15	60

<sup>a</sup> Isolated yield after chromatographic purification

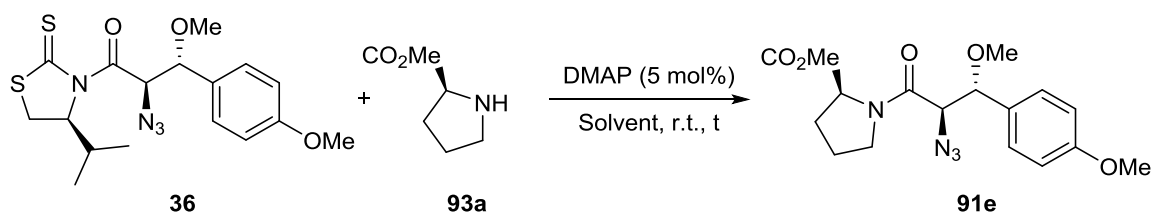
Table 30

### b) Protocol 2

DMAP (5 mol%) was added to a solution of **90f** (1.1 eq) and **36** (1 eq) in the corresponding solvent at 0 °C under N<sub>2</sub>. The reaction was stirred for 4 h at r.t.

The solvents of the reaction mixture were evaporated. The crude mixture was diluted in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) and washed with 1 M NaOH (3 × 15 mL). The organic layer was dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. The resulting mixture was purified by column chromatography (Hexanes/EtOAc 80:20) to afford a 93:7 diastereomeric mixture (established by HPLC) of methyl *N*-[(2*R*,3*R*)-2-azido-3-methoxy-3-(4-methoxyphenyl)propanoyl]-L-prolinate (**91e**).

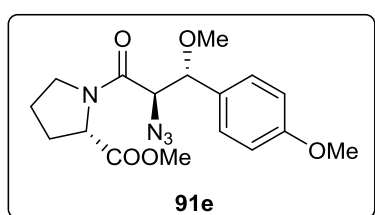
The results are shown in the following Table 31.



Entry	Additive	<b>91e</b> (%) <sup>a</sup>
1	-	72
2	DMAP	69

<sup>a</sup> Isolated yield after chromatographic purification

Table 31



Yellowish oil.  $R_f = 0.10$  (Hexanes/EtOAc 80:20). **HPLC** (C4 reverse phase column, from 15% to 25% of ACN in H<sub>2</sub>O, 1 mL/min, 220 nm),  $t_R = 17.62$  min.  $[\alpha]_D^{25} = -45.0$  (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>). **IR** (ATR):  $\nu$  2952, 2100, 1741, 1650, 1511, 1433, 1247, 1172 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7.34–7.30 (2H, m, ArH), 6.96–6.92 (2H, m, ArH), 4.59 (1H, dd,  $J = 8.4, 4.0$  Hz, CHCOOMe), 4.54 (1H, d,  $J = 9.3$  Hz, CHOMe), 3.83 (1H, d,  $J = 9.3$  Hz, CHN<sub>3</sub>), 3.83 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.75 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.72–3.68 (2H, m, NCH<sub>2</sub>), 3.18 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 2.26–2.20 (1H, m, NCHCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 2.13–1.97 (3H, m, NCHCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz)  $\delta$  172.3 (C), 167.5 (C), 160.2 (C), 129.7 (C), 128.8 (CH), 114.3 (CH), 82.5 (CH), 63.8 (CH), 59.3 (CH), 57.0 (CH<sub>3</sub>), 55.4 (CH<sub>3</sub>), 52.5 (CH<sub>3</sub>), 47.2 (CH<sub>2</sub>), 29.3 (CH<sub>2</sub>), 24.9 (CH<sub>2</sub>). **HRMS** (+ESI):  $m/z$  calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 363.1663, found: 363.1664.

#### 4.3.2.4. Reaction of methyl L-pipecolate hydrochloride (**90g**) and **36**

Neat *i*Pr<sub>2</sub>NEt (26  $\mu$ L, 148  $\mu$ mol) was added to a solution of **90g** (15 mg, 81  $\mu$ mol) and **36** (35 mg, 74  $\mu$ mol) in THF (0.4 mL) at 0 °C under N<sub>2</sub>. The reaction was stirred for 18 h at room temperature.

The volatiles were evaporated. The crude mixture was diluted in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) and washed with 1M NaOH (3  $\times$  10 mL). The organic layer was dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. <sup>1</sup>H NMR analysis of the crude product showed the presence of the starting material **36**. No traces of the expected product was observed.

#### 4.3.2.5. Reaction of methyl L-pipecolate (**93b**) and **36**

A 0.05 M solution of DMAP in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> was added to a solution of **93b** (2.1 eq) and **36** (1 eq) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> at 0 °C under N<sub>2</sub>. The reaction was stirred for 24 h at room temperature.

The volatiles were evaporated. The crude mixture was diluted in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) and washed with 1 M NaOH (3 × 10 mL). The organic layer was dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. <sup>1</sup>H NMR analysis of the crude product showed the presence of a complex mixture.

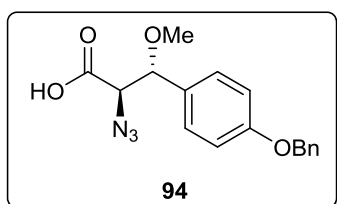
### 4.4. SYNTHESIS OF DIPEPTIDES VIA CARBOXYLIC ACID

#### 4.4.1. (2*R*,3*R*)-2-Azido-3-(4-benzyloxyphenyl)-3-methoxypropanoic acid (**94**)

A solution of **88** (2.35 g, 5.0 mmol) in acetonitrile (62 mL) was added via cannula to a solution of LiOH·H<sub>2</sub>O (1.26 g, 30 mmol) in H<sub>2</sub>O (62 mL) at 0 °C under N<sub>2</sub>. The reaction was heavily stirred for 4 h at room temperature.

The crude mixture is diluted in H<sub>2</sub>O (50 mL) and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 50 mL). The organic extracts were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated to obtain 765 mg (4.7 mmol, 94% yield) of **1**.

The aqueous layer is acidified with 2 M HCl until pH = 1. The acidified layer is extracted with EtOAc (3 × 70 mL) and the organic extracts are dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and the volatiles evaporated to obtain 1.39 g (4.5 mmol, 90% yield) of (2*R*,3*R*)-2-azido-3-(4-benzyloxyphenyl)-3-methoxypropanoic acid (**94**).



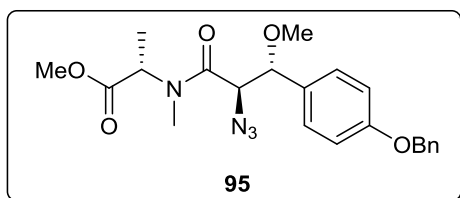
Yellow solid. **mp** = 110–112 °C. **[α]<sub>D</sub>** = –38.3 (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>). **IR** (ATR): ν 2933 (br), 2098, 1716, 1608, 1466, 1216, 1063 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.44–7.29 (7H, m, ArH), 7.03–7.00 (2H, m, ArH), 5.07 (2H, s, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.52 (1H, d, *J* = 7.3 Hz, CH<sub>2</sub>OMe), 4.12 (1H, d, *J* = 7.3 Hz, CHN<sub>3</sub>), 3.28 (3H, s, OCH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz) δ 172.6 (C), 159.6 (C), 136.9 (C), 129.0 (CH), 128.8 (CH), 128.3 (C), 128.2 (CH), 127.7 (CH), 115.2 (CH), 82.7 (CH), 70.2 (CH<sub>2</sub>), 66.4 (CH), 57.1 (CH<sub>3</sub>). **HRMS** (+ESI): *m/z* calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> [M–H]<sup>-</sup>: 326.1146; found: 326.1149.

#### 4.4.2. Using HOBt and EDC as coupling agents

A solution of **93c** (18 mg, 150  $\mu$ mol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.5 mL) was added via cannula to a solution of **94** (33 mg, 100  $\mu$ mol), HOBt· $\text{H}_2\text{O}$  (27 mg, 200  $\mu$ mol) and EDC·HCl (38 mg, 200  $\mu$ mol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.5 mL) under  $\text{N}_2$  at r.t. The solution was cooled at 0  $^\circ\text{C}$  and neat *i*- $\text{Pr}_2\text{NEt}$  was added dropwise. The reaction was stirred for 20 h at room temperature.

The reaction was quenched with sat.  $\text{NaHCO}_3$  (1 mL) and stirred vigorously for 15 min. Then, it was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 10$  mL). The organic extracts were washed with brine (30 mL) and then dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered, and evaporated. Purification of the residue by column chromatography ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$  90:10) afforded 28 mg (65  $\mu$ mol, 65% yield) of a 45:55 diastereomeric mixture (established by HPLC) of methyl *N*-[(2*S*,3*R*)-2-azido-3-(4-benzyloxyphenyl)-3-methoxypropanoyl]-*N*-methyl-L-alaninate (**95**).

The reaction was repeated with 2 eq of *i*- $\text{Pr}_2\text{NEt}$ . In this case, a 40:60 diastereomeric mixture (established by HPLC) was isolated with a 61% yield of methyl *N*-[(2*S*,3*R*)-2-azido-3-(4-benzyloxyphenyl)-3-methoxypropanoyl]-*N*-methyl-L-alaninate (**95**).



Yellow oil.  $R_f = 0.60$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$  90:10). **HPLC** (C4 reverse phase column, from 50% to 100% of ACN in  $\text{H}_2\text{O}$ , 1 mL/min, 220 nm),  $t_R = 10.63$  min. **IR** (ATR):  $\nu$  2937, 2100, 1738, 1647, 1508, 1222, 1097  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 400

MHz)  $\delta$  7.45–7.32 (7H, m, ArH), 7.04–7.02 (2H, m, ArH), 5.35 (1H, q,  $J = 7.3$  Hz,  $\text{CHCOOMe}$ ), 5.09 (2H, s,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.56 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz,  $\text{CHOMe}$ ), 3.95 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz,  $\text{CHN}_3$ ), 3.74 (3H, s,  $\text{COOCH}_3$ ), 3.19 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 2.99 (3H, s,  $\text{NCH}_3$ ), 1.94 (3H, d,  $J = 7.3$  Hz,  $\text{NCHCH}_3$ ).  **$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz)  $\delta$  171.9 (C), 169.4 (C), 159.3 (C), 136.8 (C), 129.9 (C), 128.6 (CH), 128.6 (CH), 128.0 (CH), 127.5 (CH), 115.1 (CH), 82.9 (CH), 70.1 ( $\text{CH}_2$ ), 61.7 (CH), 56.9 ( $\text{CH}_3$ ), 52.6 (CH), 52.3 ( $\text{CH}_3$ ), 31.6 ( $\text{CH}_3$ ), 14.2 ( $\text{CH}_3$ ). **HRMS** (+ESI):  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_5$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 449.1795, found: 449.1796.

#### **4.4.3. Using HOAt and HATU as coupling agents**

A solution of **93c** (18 mg, 150  $\mu$ mol) in DMF (0.3 mL) was added via cannula to a solution of **94** (33 mg, 100  $\mu$ mol), HATU (57 mg, 150  $\mu$ mol), and HOAt (20 mg, 150  $\mu$ mol) in DMF (0.2 mL) under N<sub>2</sub> at room temperature. The solution was cooled at 0 °C and neat *i*-Pr<sub>2</sub>NEt (1 eq) was added dropwise. The reaction was stirred for 1 h at room temperature.

The mixture was diluted with H<sub>2</sub>O (5 mL) and EtOAc (5 mL) and extracted with EtOAc (3  $\times$  10 mL). The organic extracts were washed with brine (30 mL) and then dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and evaporated. Purification of the residue by column chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc 90:10) afforded 34 mg (79  $\mu$ mol, 79% yield) of a 75:25 diastereomeric mixture (established by HPLC) of methyl *N*-[(2*R*,3*R*)-2-azido-3-(4-benzyloxyphenyl)-3-methoxypropanoyl]-*N*-methyl-L-alaninate (**95**).

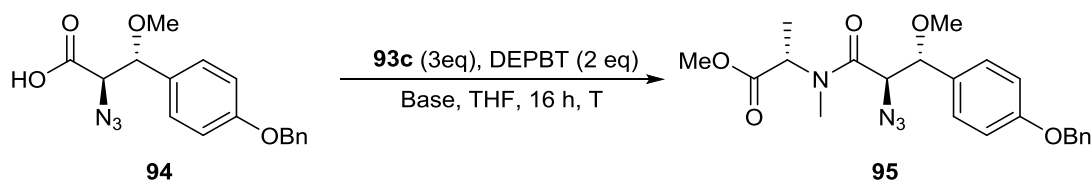
The reaction was also carried out with 2 equivalents of neat *i*-Pr<sub>2</sub>NEt with a yield of 84% of a 75:25 diastereomeric mixture of methyl *N*-[(2*R*,3*R*)-2-azido-3-(4-benzyloxyphenyl)-3-methoxypropanoyl]-*N*-methyl-L-alaninate (**95**).

#### **4.4.4. With DEPBT as coupling agent**

A solution of **93c** (3 eq) in THF (0.5 mL) was added via cannula to a solution of **94** (33 mg, 100  $\mu$ mol), and DEPBT (60 mg, 200  $\mu$ mol) in THF (0.5 mL) under N<sub>2</sub> at room temperature. The solution is cooled at a 0 °C and the corresponding base was added dropwise. The reaction was stirred for 16 h at a certain temperature.

The mixture was diluted with EtOAc (5 mL) and washed with sat. NaHCO<sub>3</sub> (3  $\times$  10 mL). The organic extracts were washed with brine (30 mL) and then dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and evaporated. Purification of the residue by column chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc 90:10) afforded methyl *N*-[(2*R*,3*R*)-2-azido-3-(4-benzyloxyphenyl)-3-methoxypropanoyl]-*N*-methyl-L-alaninate (**95**).

The results are shown in Table 32.



Entry	Base	Temperature (°C)	d.r.	95 (%) <sup>a</sup>
1	<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NEt (2 eq)	r.t.	88:12 <sup>b</sup>	75
2	2,6-lutidine (2 eq)	r.t.	90:10 <sup>b</sup>	74
3	-	r.t.	90:10 <sup>b</sup>	74
4	2,6-lutidine (2 eq)	r.t.	87:13 <sup>c</sup>	79
5	2,6-lutidine (2 eq)	0	89:11 <sup>c</sup>	49
6	2,6-lutidine (2 eq)	-20	93:7 <sup>c</sup>	33

<sup>a</sup> Isolated yield after chromatographic purification

<sup>b</sup> Established by analysis of <sup>1</sup>H NMR's crude mixture

<sup>c</sup> Established by analysis of HPLC's purified **95**

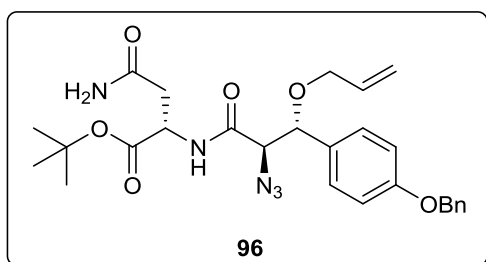
Table 32

## 4.5. SYNTHESIS OF AN ANALOG TRIPEPTID OF THE VANCOMYCIN

### 4.5.1. *tert*-Butyl *N*-[(2*R*,3*R*)-3-allyloxy-2-azido-3-(4-benzyloxyphenyl)propanoyl]-*L*-asparaginate (**96**)

Neat *i*Pr<sub>2</sub>NEt (75  $\mu$ L, 430  $\mu$ mol) was added to a solution of *tert*-butyl *L*-asparaginate hydrochloride (53 mg, 237  $\mu$ mol) and **89** (107 mg, 215  $\mu$ mol) in THF (1.5 mL) at 0 °C under N<sub>2</sub>, and the resulting mixture was stirred 4 h at room temperature.

The volatiles were evaporated. The residue was diluted in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) and washed with 1 M NaOH (3  $\times$  10 mL). The organic layer was dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated. Purification of the crude mixture by column chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc 90:10 and then CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5) afforded 102 mg (195  $\mu$ mol, 90% yield) of a 99:1 diastereomeric mixture (establish by HPLC) of *tert*-butyl *N*-[(2*R*,3*R*)-3-allyloxy-2-azido-3-(4-benzyloxyphenyl)propanoyl]-*L*-asparaginate (**96**).



Yellow solid. **mp** = 53–55 °C. **R<sub>f</sub>** = 0.30 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5). **HPLC** (C4 reverse phase column, from 30% to 40% of ACN in H<sub>2</sub>O, 1 mL/min, 220 nm), *t<sub>R</sub>* = 16.68 min. **[ $\alpha$ ]<sub>D</sub>** = -81.6 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>). **IR** (ATR):  $\nu$  3343 (bs), 2978, 2829, 2107, 1731, 1688, 1510, 1243, 1156 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7.44–7.31 (5H, m, ArH), 7.29–7.25 (2H, m,

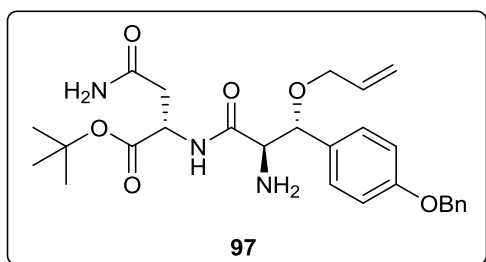


ArH), 7.21 (1H, bd,  $J = 7.5$  Hz, NH), 6.97–6.93 (2H, m, ArH), 5.92–5.82 (1H, m, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 5.71 (1H, bs, CONH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 5.45 (1H, bs, CONH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 5.25 (1H, dq,  $J = 17.3, 1.7$  Hz, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>t</sub>H<sub>c</sub>), 5.16 (1H, dq,  $J = 10.5, 1.7$  Hz, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>t</sub>H<sub>c</sub>), 5.04 (2H, s, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.88 (1H, d,  $J = 5.3$  Hz, CH<sub>2</sub>OMe), 4.49 (1H, dt,  $J = 7.5, 4.9$  Hz, CH<sub>2</sub>COO<sup>t</sup>Bu), 4.30 (1H, d,  $J = 5.3$  Hz, CHN<sub>3</sub>), 3.98 (1H, ddt,  $J = 12.9, 4.7, 1.7$  Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 3.84 (1H, ddt,  $J = 12.9, 6.9, 1.7$  Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 2.75 (2H, d,  $J = 4.9$  Hz, NH<sub>2</sub>COCH<sub>2</sub>), 1.40 (9H, s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz) δ 171.6 (C), 168.9 (C), 167.0 (C), 159.1 (C), 136.8 (C), 134.0 (CH), 129.0 (CH), 128.6 (CH), 128.4 (C), 128.0 (CH), 127.5 (CH), 117.0 (CH<sub>2</sub>), 114.6 (CH), 82.6 (C), 80.8 (CH), 70.0 (CH<sub>2</sub>), 69.5 (CH<sub>2</sub>), 67.4 (CH), 49.7 (CH), 37.4 (CH<sub>2</sub>), 27.8 (CH<sub>3</sub>). HRMS (+ESI):  $m/z$  calcd. for C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>NaO<sub>6</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 546.2323; found: 546.2332.

#### 4.5.2. *tert*-Butyl *N*-[(2*R*,3*R*)-3-allyloxy-2-amino-3-(4-benzyloxyphenyl)propanoyl]-*L*-asparaginate (**97**)

A 1 M solution of PMe<sub>3</sub> in THF (367 μL, 367 μmol) was added to a solution of **96** (175 mg, 334 μmol) in 90:10 THF/H<sub>2</sub>O (2.6 mL) under N<sub>2</sub> at room temperature and the resulting mixture was stirred for 2 h.

It was diluted in EtOAc (10 mL) and washed with H<sub>2</sub>O (3 × 15 mL). The organic layer was dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated to afford 154 mg (309 μmol, 93% yield) of dipeptid **97**, which was used in the next step without further purification.



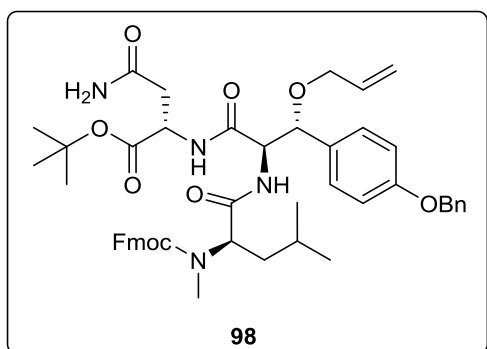
Colourless solid. **mp** = 51–53 °C.  $[\alpha]_D^{25} = +1.4$  (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>). IR (ATR): ν 3316 (bs), 2976, 2928, 1727, 1661, 1508, 1220, 1153 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.79 (1H, d (bs),  $J = 7.5$  Hz, NH), 7.44–7.31 (5H, m, ArH), 7.25–7.22 (2H, m, ArH), 6.97–6.93 (2H, m, ArH),

6.01 (1H, bs, NH), 5.93–5.83 (1H, m, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 5.48 (1H, bs, NH), 5.22 (1H, dq,  $J = 17.2, 1.7$  Hz, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>t</sub>H<sub>c</sub>), 5.15 (1H, dq,  $J = 10.4, 1.7$  Hz, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>t</sub>H<sub>c</sub>), 5.04 (2H, s, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.74 (1H, d,  $J = 5.8$  Hz, CH<sub>2</sub>OMe), 4.59 (1H, dt,  $J = 7.5, 5.1$  Hz, CH<sub>2</sub>COO<sup>t</sup>Bu), 3.69 (1H, d,  $J = 5.8$  Hz, CHN<sub>3</sub>), 3.98 (1H, ddt,  $J = 12.7, 5.1, 1.7$  Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 3.84 (1H, ddt,  $J = 12.7, 6.1, 1.7$  Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 2.77 (2H, d,  $J = 5.1$  Hz, CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>), 1.42 (9H, s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz) δ 172.5 (C), 171.8 (C), 169.5 (C), 158.8 (C), 136.9 (C), 134.4 (CH), 129.4 (C), 128.9 (CH), 128.6 (CH), 128.0 (CH), 127.5 (CH), 117.1 (CH<sub>2</sub>), 114.7 (CH), 82.4 (C), 81.3 (CH), 70.0 (CH<sub>2</sub>), 69.6 (CH<sub>2</sub>), 59.9 (CH), 49.5 (CH), 37.9 (CH<sub>2</sub>), 27.8 (CH<sub>3</sub>).

### 4.5.3. Fmoc-N-Me-Leu- $\beta$ -Oallyl-Tyr(Bn)-Asp(OtBu) (98)

A solution of *N*-Fmoc-*N*-methyl-D-leucine (55 mg, 150  $\mu$ mol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.5 mL) was added via cannula to a solution of **97** (51 mg, 100  $\mu$ mol), HOAt (45 mg, 330  $\mu$ mol), and EDC-HCl (58 mg, 300  $\mu$ mol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.5 mL) under  $\text{N}_2$  at 0  $^\circ\text{C}$ . The resultant mixture was stirred for 1 h at 0  $^\circ\text{C}$  and 15 h at room temperature.

The reaction was quenched with sat.  $\text{NaHCO}_3$  (1 mL) and vigorously stirred for 15 min and extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3  $\times$  10 mL). The organic extracts were washed with brine (30 mL) and then dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered, and evaporated. Purification of the crude mixture by column chromatography (Hexanes/EtOAc 30:70, then  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95:5) afforded 71 mg (84  $\mu$ mol, 84% yield) of protected tripeptide **98** as 5:1 mixture of rotamers established by  $^1\text{H}$  NMR.

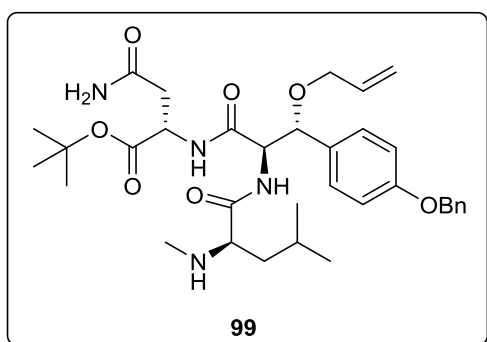


Colourless solid. **mp** = 75–77  $^\circ\text{C}$ . **R<sub>f</sub>** = 0.32 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95:5). **[ $\alpha$ ]<sub>D</sub>** = –32.0 (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ). **IR** (ATR)  $\nu$  3303, 2928, 1735, 1658 (bs), 1610, 1510, 1154  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.77–7.75 (2H, m, ArH), 7.60–7.57 (2H, m, ArH), 7.41–7.21 (13H, m, ArH, 2  $\times$  NH), 6.93–6.91 (2H, m, ArH), 5.98–5.80 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ , CONH), 5.41 (1H, bs, CONH), 5.21–5.16 (1H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_c$ ), 5.14–5.11 (1H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_c$ ), 4.96 (2H, s,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.71–4.52 (4H, m,  $\text{CH}_2\text{OME}$ ,  $\text{CH}_2\text{N}_3$ ,  $\text{MeNCH}$ ,  $t\text{BuOCOCH}$ ), 4.45–4.36 (2H, m,  $\text{CHCH}_2\text{OCONMe}$ ), 4.30–4.22 (1H, m,  $\text{CHCH}_2\text{OCONMe}$ ), 3.95–3.87 (1H, m,  $\text{CH}_a\text{H}_b\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 3.81–3.73 (1H, m,  $\text{CH}_a\text{H}_b\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 2.78 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{N}$ ), 2.76–2.72 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{COCH}_2$ ), 1.49–1.37 (1H, m,  $\text{CH}_a\text{H}_b\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.42 (9H, s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.31–1.22 (2H, m,  $\text{CH}_a\text{H}_b\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.87–0.83 (6H, m,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ).  **$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz)  $\delta$  171.6 (C), 170.6 (2  $\times$  C), 169.2 (C), 159.0 (C), 157.1 (C), 143.8 (C), 141.3 (C), 136.8 (C), 134.0 (CH), 129.2 (C), 128.7 (CH), 128.5 (CH), 128.0 (CH), 127.7 (CH), 127.5 (CH), 127.1 (CH), 125.0 (CH), 120.0 (CH), 117.6 ( $\text{CH}_2$ ), 114.7 (CH), 82.5 (C), 80.1 (CH), 69.9 ( $\text{CH}_2$ ), 69.8 ( $\text{CH}_2$ ), 67.9 ( $\text{CH}_2$ ), 57.4 (CH), 57.2 (CH), 49.9 (CH), 47.2 (CH), 37.7 ( $\text{CH}_2$ ), 36.6 ( $\text{CH}_2$ ), 30.2 ( $\text{CH}_3$ ), 27.8 ( $\text{CH}_3$ ), 24.6 (CH), 23.0 ( $\text{CH}_3$ ), 21.9 ( $\text{CH}_3$ ). **HRMS** (+ESI):  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{46}\text{H}_{53}\text{N}_4\text{O}_8$  [ $\text{M}-\text{Oallyl}$ ] $^+$ : 789.3858; found: 789.3853.

**4.5.4. H-N-Me-Leu-β-OAllyl-Tyr(Bn)-Asp(O<sup>t</sup>Bu) (99)**

A solution 10% (v/v) of piperidine in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (103 μL, 104 μmol) was added to a solution of **98** (30 mg, 35 μmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.4 mL) at 0 °C under N<sub>2</sub> and the resulting mixture was stirred for one day at room temperature.

The volatiles were evaporated. Purification of the residue by column chromatography (from CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5 to 90:10) afforded 19 mg (30 μmol, 82% yield) of a 94:6 diastereomeric mixture (established by HPLC) of tripeptid **99**.



Colourless solid. **mp** = 180–182 °C. **R<sub>f</sub>** = 0.13 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5). **HPLC** (C4 reverse phase column, from 30% to 40% of ACN in H<sub>2</sub>O, 1 mL/min, 220 nm), *t<sub>R</sub>* = 7.02 min. **[α]<sub>D</sub>** = –16.1 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>). **IR** (ATR): ν 3286, 2924, 2853, 1733, 1656 (bs), 1510, 1242, 1157 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.62 (1H, (bs), NH), 7.43–7.22 (8H, m, ArH, NH), 6.96–6.93

(2H, m, ArH), 6.06 (1H, bs, CONH<sub>2</sub>), 5.90–5.81 (1H, m, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 5.51 (1H, bs, CONH<sub>2</sub>), 5.22 (1H, dd, *J* = 17.2, 1.6 Hz, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>i</sub>H<sub>c</sub>), 5.15 (1H, dq, *J* = 10.4, 1.6 Hz, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>c</sub>H<sub>c</sub>), 5.04 (2H, s, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.75–4.71 (2H, m, CH<sub>2</sub>OMe, CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>), 4.67–4.62 (1H, m, CH<sub>2</sub>COO<sup>t</sup>Bu), 3.93 (1H, dd, *J* = 12.8, 5.1 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 3.81 (1H, ddt, *J* = 12.8, 6.5 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 2.88–2.84 (1H, m, MeNHCH), 2.77 (2H, d, *J* = 4.5 Hz, NH<sub>2</sub>COCH<sub>2</sub>), 2.12 (3H, s, CH<sub>3</sub>NH), 1.49–1.37 (1H, m, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.45 (9H, s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.31–1.22 (2H, m, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.86 (3H, d, *J* = 9.2 Hz, CHCH<sub>3</sub>), 0.84 (3H, d, *J* = 9.1 Hz, CHCH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz) δ 171.7 (C), 169.6 (2 × C), 169.2 (C), 159.0 (C), 136.8 (C), 134.2 (CH), 129.4 (C), 128.9 (CH), 128.6 (CH), 128.0 (CH), 127.5 (CH), 117.4 (CH<sub>2</sub>), 114.8 (CH), 82.6 (C), 79.9 (CH), 70.0 (CH<sub>2</sub>), 69.7 (CH<sub>2</sub>), 63.1 (CH), 57.1 (CH), 49.8 (CH), 42.4 (CH<sub>2</sub>), 37.9 (CH<sub>2</sub>), 35.0 (CH<sub>3</sub>), 27.9 (CH<sub>3</sub>), 25.0 (CH), 23.0 (CH<sub>3</sub>), 21.9 (CH<sub>3</sub>). **HRMS (+ESI)**: *m/z* calcd. for C<sub>34</sub>H<sub>49</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 625.3596; found: 625.3591.

## **ACRÓNIMOS**

---



---

<b>[<math>\alpha</math>]<sub>D</sub></b>	Rotación específica
<b><math>\delta</math></b>	Desplazamiento químico
<b>Ac</b>	Acetilo
<b>anh</b>	Anhidro
<b>BINAP</b>	2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
<b>Bn</b>	Bencilo
<b>Boc</b>	<i>tert</i> -Butoxicarbonilo
<b>bp</b>	Punto de ebullición
<b>brsm</b>	Rendimiento en base al material de partida recuperado
<b>Bz</b>	Benzoilo
<b>calc.</b>	Calculado
<b>CAN</b>	Nitrato de amonio cerio(IV)
<b>cat.</b>	Catalizador
<b>Cbz</b>	Benziloxicarbonilo
<b>Conv</b>	Conversión
<b>CSA</b>	Ácido canforsulfónico
<b>DBU</b>	1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno
<b>DIBALH</b>	Hidruro de di(isobutilo)aluminio
<b>DIPEA</b>	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina
<b>DMAP</b>	4- <i>N,N</i> -(Dimetilamino)piridina
<b>d.r./r.d.</b>	Relación diastereomérica
<b>EDC</b>	<i>N</i> -(3-Dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida
<b>ee</b>	Exceso enantiomérico
<b>EI</b>	Ionización electrónica
<b>ent</b>	Enantiómero
<b>eq</b>	Equivalentes
<b>ESI</b>	Ionización por electrospray
<b>FAB</b>	Bombardeo atómico rápido
<b>Fmoc</b>	Fluorenilometiloxicarbonilo
<b>HPLC</b>	Cromatografía líquida de alta resolución
<b>HRMS</b>	Espectroscopía de masas de alta resolución
<b>IR</b>	Espectroscopía de infrarojos
<b>L.A.</b>	Ácido de Lewis
<b>lit.</b>	Literatura
<b>L</b>	Ligando
<b>LG</b>	Grupo saliente
<b>MS</b>	Espectroscopía de masas

<b>mp/pf</b>	Punto de fusión
<b>NMO</b>	<i>N</i> -Óxido de <i>N</i> -metilmorfolina
<b>NMR/RMN</b>	Resonancia magnética nuclear
<b>Nu</b>	Nucleófilo
<b>OTf</b>	Triflato o Trifluorometansulfonato
<b>PG/GP</b>	Grupo protector
<b>Phth</b>	Ftalamil
<b>Piv</b>	Pivaloilo o dimetilpropanoilo
<b>r.t./t.a.</b>	Temperatura ambiente
<b>sat.</b>	Saturado
<b>TBDPS</b>	<i>tert</i> -Butildifenilsililo
<b>TBS</b>	<i>tert</i> -Butildimetilsililo
<b>TES</b>	Trietilsililo
<b>THF</b>	Tetrahidrofurano
<b>TIPS</b>	Triisopropilsilano
<b>TLC</b>	Cromatografía en capa fina
<b>TMS</b>	Trimetilsililo

## **BIBLIOGRAFÍA**

---





- <sup>1</sup> Eliel, E. L.; Wilen, S. H.; Mander, L. N. *Stereochemistry of Organic Compound*; Wiley-Interscience: New York, **1994**.
- <sup>2</sup> Crossley, R. *Chirality and the Biological Activity of Drugs*; CRC Press: Boca Raton, **1995**.
- <sup>3</sup> Mannschreck, A.; Kiesswetter, R.; von Angerer, E. *J. Chem. Educ.* **2007**, *84*, 2012.
- <sup>4</sup> Hoeger, C. A.; Peterson, V. E. *Fundamentals of General, Organic and Biological Chemistry*, 7th ed.; Pearson: New York, **2013**.
- <sup>5</sup> Trost, B. M.; Fleming, I. *Comprehensive Organic Synthesis: Carbon-Carbon  $\sigma$ -Bond Formation*; Pergamon: Oxford, **1991**.
- <sup>6</sup> Nicolaou, K. C.; Chen, J. S. *Classic in Total Synthesis III*; Wiley-VCH: Weinheim, **2011**.
- <sup>7</sup> Cano, R.; Zakarian, A.; McGlacken, G. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 9278.
- <sup>8</sup> Palomo, C.; Oiarbide, M.; García, J. M. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 65.
- <sup>9</sup> Krause, N.; Hoffmann-Röder, A. *Synthesis.* **2001**, *2*, 171.
- <sup>10</sup> Ariza, X.; Garcia, J.; Romea, P.; Urpí, F. *Synthesis* **2011**, *14*, 2175.
- <sup>11</sup> Romea, P.; Urpí, F. *Modern Methods in Stereoselective Aldol Reactions, Cap 1*, Wiley-VCH; **2013**.
- <sup>12</sup> Hoveyda, A. H.; Evans, D. A.; Fu, G. C. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1307.
- <sup>13</sup> Gnas, Y.; Glorius, F. *Synthesis.* **2006** *12*, 1899.
- <sup>14</sup> Seyden-Penne, J. *Chiral Auxiliaries and Ligands in Asymmetric Synthesis*, Wiley & Sons: New York, **1995**.
- <sup>15</sup> Mukherjee, S.; Yang, J. W.; Hoffmann, S.; List, B. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471.
- <sup>16</sup> Carreira, E. M. In *Comprehensive Asymmetric Catalysis III*; Cap 29.1. Jacobsen, E. N., Pfaltz, A., Yamamoto, H., Eds.; Springer-Verlag: Heidelberg, **1999**, 997.
- <sup>17</sup> Gómez-Palomino, A.; Pellicena, M.; Krämer, K.; Romea, P.; Urpí, F.; Aullón, G.; Padrón, J. M. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 1842.
- <sup>18</sup> Pellicena, M.; Krämer, K.; Romea, P.; Urpí, F. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5350.
- <sup>19</sup> Corey, E. J.; Soo Kim, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4976.
- <sup>20</sup> Corey, E. J.; Imwinkelried, R.; Pikul, S.; Xiang, Y. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5493.
- <sup>21</sup> Oppolzer, W.. *Pure & Appl. Chem.* **1990**, *62*, 1241.
- <sup>22</sup> Cruz, A.; Padilla-Martínez, I.; Bautista-Ramírez, M. E. *Curr. Org. Synth.* **2018**, *15*, 38.
- <sup>23</sup> Morales, M. R.; Mellem, K. T.; Myers, A. G. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2012**, *51*, 4568.
- <sup>24</sup> Myers, A. G.; Charest, M. G. Pseudophedrine. *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; **2003**.
- <sup>25</sup> Evans, D. A. *Aldrichim. Acta* **1982**, *15*, 23.
- <sup>26</sup> Evans, D. A.; Ennis, M. D.; Mathre, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1737.
- <sup>27</sup> Evans, D. A.; Bartroli, J.; Shih, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127.
- <sup>28</sup> Evans, D. A.; Takacks, J. M.; McGee, L. R.; Ennis, M. D.; Mathre, D. J.; Bartroli, J. *Pure & Appl. Chem.* **1981**, *53*, 1109.
- <sup>29</sup> Crimmins, M. T. *Modern Methods in Stereoselective Aldol Reactions*, Wiley-VCH; **2013**.
- <sup>30</sup> Crimmins, M. T.; King, B. W.; Tabet, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7883.
- <sup>31</sup> Nagao, Y.; Hagiwara, Y.; Kumagai, T.; Ochiai, M.; Inoue, T.; Hashimoto, K.; Fujita, E. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2391.
- <sup>32</sup> Trost, B. M. *Science.* **1991**, *254*, 1471.
- <sup>33</sup> List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395.

- <sup>34</sup> Notz, W.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7386.
- <sup>35</sup> Moyano, A.; Rios, R. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4703.
- <sup>36</sup> Trost, B. M.; Brindle, C. S. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1600.
- <sup>37</sup> Corey, E. J.; Xu, F.; Noe, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12414.
- <sup>38</sup> O'Donnell, M. J. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 506.
- <sup>39</sup> O'Donnell, M. J.; Bennett, W. D.; Wu, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2353.
- <sup>40</sup> Lygo, B.; Andrews, B. I. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 518.
- <sup>41</sup> Lygo, B. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1389.
- <sup>42</sup> Lygo, B.; Crosby, J.; Peterson, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1385.
- <sup>43</sup> Ooi, T.; Kameda, M.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5139.
- <sup>44</sup> Maruoka, K.; Ooi, T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3013.
- <sup>45</sup> Reisman, S. E.; Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7198.
- <sup>46</sup> Brown, A. R.; Kuo, W.-H.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9286.
- <sup>47</sup> Shibasaki, M.; Yoshikawa, N. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2187.
- <sup>48</sup> Yoshikawa, N.; Yamada, Y. M. A.; Das, J.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4168.
- <sup>49</sup> Yoshikawa, N.; Suzuki, T.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2556.
- <sup>50</sup> Trost, B. M.; Ito, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12003.
- <sup>51</sup> Trost, B. M.; Ito, H.; Silcoff, E. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3367.
- <sup>52</sup> Trost, B. M.; Fettes, A.; Shireman, B. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2660.
- <sup>53</sup> Trost, B. M.; Shin, S.; Sclafani, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8602.
- <sup>54</sup> Trost, B. M.; Bartlett, M. J. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 688.
- <sup>55</sup> Evans, D. A.; Tedrow, J. S.; Shaw, J. T.; Downey, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 392.
- <sup>56</sup> Evans, D. A.; Downey, C. W.; Shaw, J. T.; Tedrow, J. S. *Org. Lett.* **2002**, *5*, 2127.
- <sup>57</sup> Evans, D. A.; Downey, C. W.; Hubbs, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8706.
- <sup>58</sup> Evans, D. A.; Thomson, B. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10506.
- <sup>59</sup> Liu, Z.; Takeuchi, T.; Pluta, R.; Arteaga Arteaga, F.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 710.
- <sup>60</sup> Weidner, K.; Sun, Z.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6236..
- <sup>61</sup> Shaikh, R. R.; Mazzanti, A.; Petrini, M.; Bartoli, G.; Melchiorre, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8707.
- <sup>62</sup> Cozzi, P.; Benfatti, F.; Zoli, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1313.
- <sup>63</sup> Umebayashi, N.; Hamashima, Y.; Hashizume, D.; Sodeoka, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4196.
- <sup>64</sup> Cosp, A.; Romea, P.; Talavera, P.; Urpí, F.; Vilarrasa, J.; Font-Bardia, M.; Solans, X. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 615.
- <sup>65</sup> Cosp, A.; Romea, P.; Urpí, F.; Vilarrasa, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4629.
- <sup>66</sup> Baiget, J.; Cosp, A.; Gálvez, E.; Gómez-Pinal, L.; Romea, P.; Urpí, F. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5637.
- <sup>67</sup> Checa, B.; Gálvez, E.; Parelló, R.; Sau, M.; Romea, P.; Urpí, F.; Font-Bardia, M.; Solans, X. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2193.
- <sup>68</sup> Baiget, J.; Caba, M.; Gálvez, E.; Romea, P.; Urpí, F.; Font-Bardia, M. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8809.

- <sup>69</sup> Cosp, A.; Larrosa, I.; Vilasís, I.; Romea, P.; Urpí, F.; Vilarrasa, J. *Synlett* **2003**, 8, 1109.
- <sup>70</sup> Gálvez, E.; Parelló, R.; Romea, P.; Urpí, F. *Synlett* **2008**, 19, 2951.
- <sup>71</sup> Gálvez, E. Tesis Doctoral, Universitat de Barcelona, **2011**.
- <sup>72</sup> Romo, J. M. Tesis Doctoral, Universitat de Barcelona, **2015**.
- <sup>73</sup> Romo, J. M.; Gálvez, E.; Nubiola, I.; Romea, P.; Urpí, F.; Kindred, M. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 2781.
- <sup>74</sup> Myers, A. G.; Yang, B. H.; Chen, H.; Gleason, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 9361.
- <sup>75</sup> Myers, A. G.; Yang, B. H.; Chen, H.; McKinstry, L.; Kopecky, D. J.; Gleason, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 6496.
- <sup>76</sup> Evans, D. A.; Urpí, F.; Somers, T. C.; Clark, J. S.; Bilodeau, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 8215.
- <sup>77</sup> Ooi, T.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 4222.
- <sup>78</sup> Shirakawa, S.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 4312.
- <sup>79</sup> O'Donnell, M. J.; Bennett, W. D.; Wu, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 2353.
- <sup>80</sup> Capdevila, M. G.; Emer, E.; Benfatti, F.; Gualandi, A.; Wilson, C. M.; Cozzi, P. G. *Asian J. Org. Chem.* **2012**, 1, 38.
- <sup>81</sup> Motoyama, K.; Ikeda, M.; Miyake, Y.; Nishibayashi, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 12, 2239.
- <sup>82</sup> Benfatti, F.; Benedetto, E.; Cozzi, P. G. *Chem. Asian J.* **2010**, 5, 2047.
- <sup>83</sup> Gualandi, A.; Emer, E.; Capdevila, M. G.; Cozzi, P. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 7842.
- <sup>84</sup> Nicewicz, D. A.; Macmillan, D. W. C. *Science* **2008**, 322, 77.
- <sup>85</sup> Trillo, P.; Baeza, A.; Nájera, C. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 2815.
- <sup>86</sup> Shibata, M.; Ikeda, M.; Motoyama, K.; Miyake, Y.; Nishibayashi, Y. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 9528.
- <sup>87</sup> Ikeda, M.; Miyake, Y.; Nishibayashi, Y. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 3321.
- <sup>88</sup> Gálvez, E.; Romea, P.; Urpí, F. *Org. Synth.* **2009**, 86, 70.
- <sup>89</sup> Haridas, V.; Sharma, Y. K.; Sahu, S.; Verma, R. P.; Sadanandan, S.; Kacheshwar, B. G. *Tetrahedron* **2011**, 67, 1873.
- <sup>90</sup> Franck, X.; Patel, J.; Clavé, G.; Renard, P.-Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 4224.
- <sup>91</sup> Mayr, H.; Kempf, B.; Ofial, A. R. *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 66.
- <sup>92</sup> Cosp, A.; Larrosa, I.; Anglada, J. M.; Bofill, J. M.; Romea, P.; Urpí, F. *Org. Lett.* **2003**, 5, 2809.
- <sup>93</sup> Mukaiyama, T.; Hayashi, M. *Chem. Lett.* **1974**, 1, 15.
- <sup>94</sup> Tatsuta, K.; Tanaka, A.; Fujimoto, K.; Kinoshita, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 5827.
- <sup>95</sup> Murata, S.; Suzuki, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 3248.
- <sup>96</sup> Murata, S.; Suzuki, M.; Noyori, R. *Tetrahedron* **1988**, 44, 4259.
- <sup>97</sup> Lefranc, H.; Szymoniak, J.; Delas, C.; Moïse, C. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1123.
- <sup>98</sup> Keck, G. E.; Wager, C. A.; Wager, T. T.; Savin, K. A.; Covell, J. A.; McLaws, M. D.; Krishnamurthy, D.; Cee, V. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 231.
- <sup>99</sup> Walker, M. A.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5747.
- <sup>100</sup> Kobayashi, S.; Arai, K.; Yamakawa, T.; Chen, Y. J.; Salter, M. M.; Yamashita, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 1927.
- <sup>101</sup> Fujioka, H.; Sawama, Y.; Murata, N.; Okitsu, T.; Kubo, O.; Matsuda, S.; Kita, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 11800.

- <sup>102</sup> Fujioka, H.; Okitsu, T.; Sawama, Y.; Murata, N.; Li, R.; Kita, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5930.
- <sup>103</sup> Fujioka, H.; Okitsu, T.; Ohnaka, T.; Sawama, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 636.
- <sup>104</sup> Fujioka, H.; Okitsu, T.; Ohnaka, T.; Li, R.; Kubo, O.; Okamoto, K.; Sawama, Y.; Kita, Y. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7898.
- <sup>105</sup> Coppola, G. M.; Schuster, H. F. *Asymmetric Synthesis: Construction of Chiral Molecules Using Amino Acids*; Wiley: New York, **1987**.
- <sup>106</sup> Mo, X.; Qinglian, L.; Ju, J. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 50566.
- <sup>107</sup> Bruckner, S.; Haase, R. G.; Schobert, R. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 5692.
- <sup>108</sup> Koskinen, P. M.; Koskinen, A. M. P. *Synthesis.* **1998**, *8*, 1075.
- <sup>109</sup> Okano, A.; Isley, N. A.; Boger, D. L. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 11952.
- <sup>110</sup> Nájera, C.; Sansano, J. M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4584.
- <sup>111</sup> Seiple, I. B.; Mercer, J. A. M.; Sussman, R. J.; Zhang, Z.; Myers, A. G.. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4642.
- <sup>112</sup> Tao, B.; Schlingloff, G.; Sharpless, K. B. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2507.
- <sup>113</sup> Bodkin, J. A.; Mcleod, M. D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **2002**, *24*, 2733.
- <sup>114</sup> Nilov, D.; Reiser, O. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 1169.
- <sup>115</sup> Morgan, A. J.; Masse, C. E.; Panek, J. S. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1949.
- <sup>116</sup> Park, H.; Cao, B.; Joullie, M. M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7223.
- <sup>117</sup> Nicolaou, K. C.; Natarajan, S.; Li, H.; Jain, N. F.; Hughes, R.; Solomon, M. E.; Ramanjulu, J. M.; Boddy, C. N. C.; Takayanagi, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2708.
- <sup>118</sup> Nicolaou, K. C.; Jain, N. F.; Natarajan, S.; Hughes, R.; Solomon, M. E.; Li, H.; Ramanjulu, J. M.; Takayanagi, M.; Koumbis, A. E.; Bando, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2714.
- <sup>119</sup> Martín, M. J.; Rodríguez-Acebes, R.; García-Ramos, Y.; Martínez, V.; Murcia, C.; Digón, I.; Marco, I.; Pelay-Gimeno, M.; Fernández, R.; Reyes, F.; Francesch, A. M.; Munt, S.; Tulla-Puche, J.; Albericio, F.; Cuevas, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 6754.
- <sup>120</sup> Xie, W.; Ding, D.; Zi, W.; Li, G.; Ma, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2844.
- <sup>121</sup> Williams, L.; Zhang, Z.; Shao, F.; Carroll, P. J.; Joullie, M. M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 11673.
- <sup>122</sup> Avenoza, A.; Cativiela, C.; Corzana, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 2195.
- <sup>123</sup> Okamoto, N.; Hara, O.; Makino, K.; Hamada, Y. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 9210.
- <sup>124</sup> Makino, K.; Hiroki, Y.; Hamada, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5784.
- <sup>125</sup> Seashore-Ludlow, B.; Villo, P.; Ha, C.; Somfai, P. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2004.
- <sup>126</sup> Evans, D. A.; Weber, A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6757.
- <sup>127</sup> Ooi, T.; Kameda, M.; Taniguchi, M.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9685.
- <sup>128</sup> Mettath, S.; Srikanth, G. S. C.; Dangerfield, B. S.; Castle, S. L. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6489.
- <sup>129</sup> Thayumanavan, R.; Tanaka, F.; Barbas, C. F. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3541.
- <sup>130</sup> Patonay, T.; Hoffman, R. V. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2368.
- <sup>131</sup> Weidner, K.; Sun, Z.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 6236.
- <sup>132</sup> Martínez-Castañeda, Á.; Kedziora, K.; Lavandera, I.; Rodríguez-Solla, H.; Concellón, C.; Del Amo, V. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 2598.
- <sup>133</sup> Kessler, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1970**, *9*, 219.
- <sup>134</sup> Hu, D. X.; Grice, P.; Ley, S. V. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5198.

- <sup>135</sup> Hanessian, S.; Tremblay, M.; Petersen, J. F. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6064.
- <sup>136</sup> Pahl, J.; Elsen, H.; Friedrich, A.; Harder, S. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 7846.
- <sup>137</sup> Ariza, X.; Pineda, O.; Urpí, F.; Vilarrasa, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4995.
- <sup>138</sup> Trost, B. M.; Ball, Z. T.; Jöge, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7922.
- <sup>139</sup> Trost, B. M.; Hung, C. I. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 15940.
- <sup>140</sup> He, L.; Byun, H. S.; Bittman, R. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7627.
- <sup>141</sup> Zhao, Y.; Slepov, A. D.; Akoto, C. O.; McDonald, R.; Hegmann, F. A.; Tykwinski, R. R. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 321.
- <sup>142</sup> Rodríguez Escrich, C. Tesis Doctoral, Universitat de Barcelona, 2008.
- <sup>143</sup> Rodríguez-Escrich, C.; Urpí, F.; Vilarrasa, J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5191.
- <sup>144</sup> Llàcer Nicolás, E. Tesis Doctoral, Universitat de Barcelona, 2015.
- <sup>145</sup> Llàcer, E.; Urpí, F.; Vilarrasa, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3198.
- <sup>146</sup> Hasegawa, H.; Yamamoto, T.; Hatano, S.; Hakogi, T.; Æ, S. K. *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 12.
- <sup>147</sup> Ricker, J. . D.; Geary, L. M. *Top. Catal.* **2017**, *60*, 609.
- <sup>148</sup> Shi, L.; Yang, Z. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 2356.
- <sup>149</sup> Shambayati, S.; Crewel, W. E.; Schreiber, S. L. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 528.
- <sup>150</sup> Hay, A. M.; Kerr, W. J.; Kirk, G. G.; Middlemiss, D. *Organometallics* **1995**, *14*, 4986.
- <sup>151</sup> Foldes, M.; Munro, R.; Sorrell, T. C.; Shanker, S.; Toohey, M. *Antimicrob. Chemother.* **1983**, *11*, 21.
- <sup>152</sup> D'Auria, M. V.; Zampella, A.; Paloma, L. G.; Minale, L.; Debitus, C.; Roussakis, C.; Le Bert, V. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 9589.
- <sup>153</sup> Hansen, D. B.; Wan, X.; Carroll, P. J.; Joullié, M. M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3120.
- <sup>154</sup> Blaskovich, M. A.; Lajoie, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5021.
- <sup>155</sup> Zampella, A.; D'Orsi, R.; Sepe, V.; Casapullo, A.; Monti, M. C.; D'Auria, M. V. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3585.
- <sup>156</sup> Konno, H.; Aoyama, S.; Nosaka, K.; Akaji, K. *Synthesis* **2007**, *7*, 3666.
- <sup>157</sup> Valeur, E.; Bradley, M. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 606.
- <sup>158</sup> Al-Warhi, T. I.; Al-Hazimi, H. M. A.; El-Faham, A. *J. Saudi Chem. Soc.* **2012**, *16*, 97.
- <sup>159</sup> Sheehan, J. C.; Hess, G. P. *J. Saudi Chem. Soc.* **1955**, *77*, 1067.
- <sup>160</sup> König, W.; Geiger, R. *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 788.
- <sup>161</sup> Carpino, L. A.; El-Faham, A.; Albericio, F. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2279.
- <sup>162</sup> Li, H.; Jiang, X.; Ye, Y.; Fan, C.; Romoff, T.; Goodman, M. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 91.
- <sup>163</sup> Liang, C.; Behnam, M. A. M.; Sundermann, T. R.; Klein, C. D. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 2325.
- <sup>164</sup> Juaristi, E.; Quintana, D.; Lamatsch, B.; Seebach, D. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2554.
- <sup>165</sup> White, B. D.; Mallen, J.; Arnold, K. A.; Fronczek, F. R.; Gandour, R. D.; Gehrig, L. B.; Gokel, G. W. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 937.

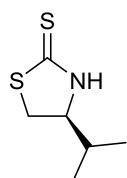


## **LISTA DE COMPUESTOS**

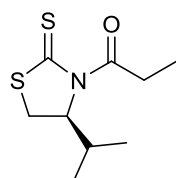
---



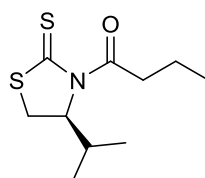




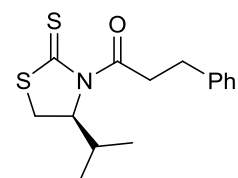
1



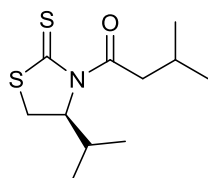
2a



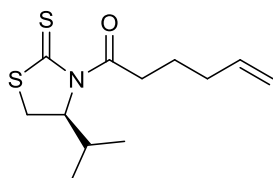
2b



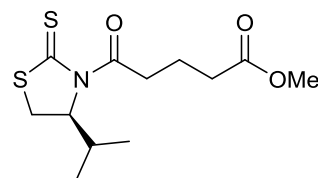
2c



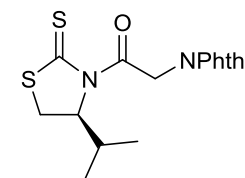
2d



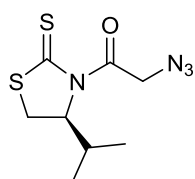
2e



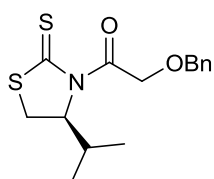
2f



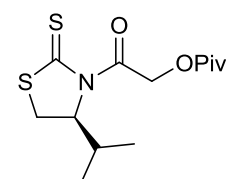
2g



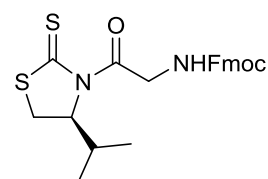
2h



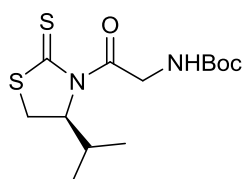
2i



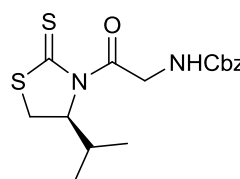
2j



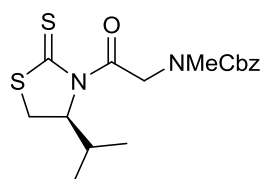
2k



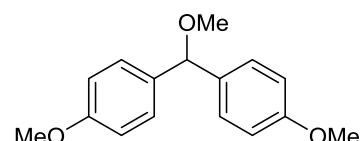
2m



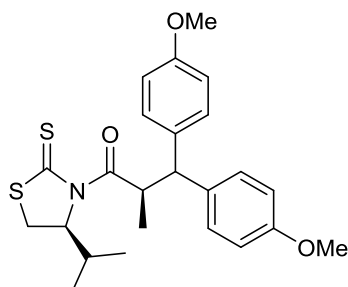
2n



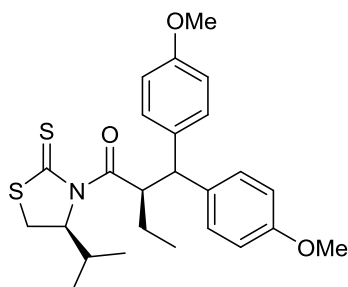
2o



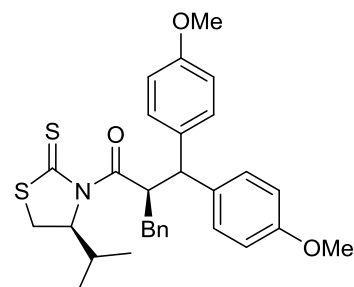
3



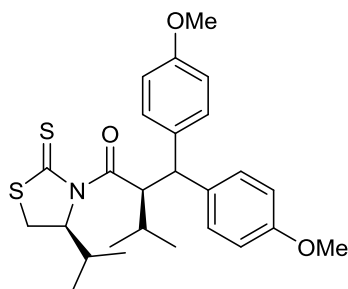
4a



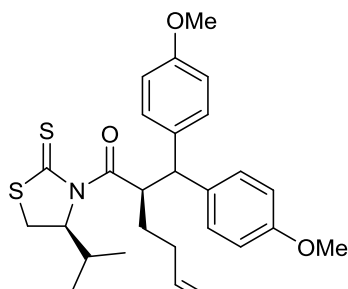
4b



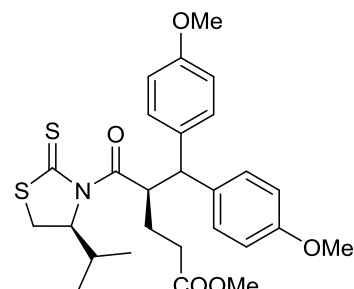
4c



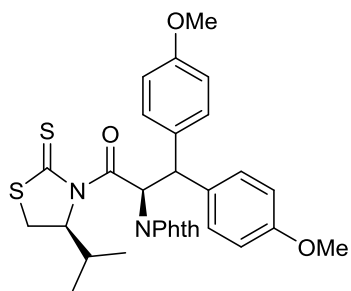
4d



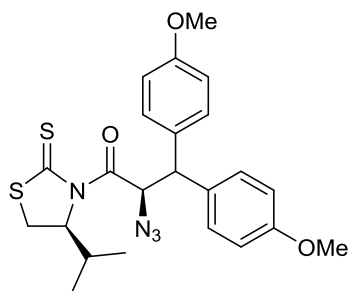
4e



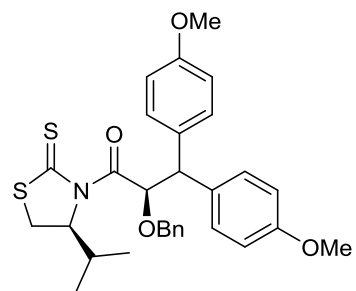
4f



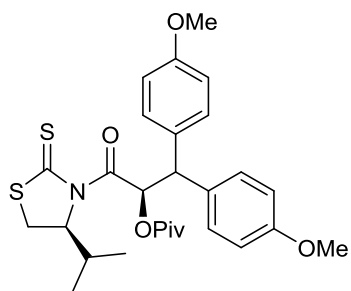
4g



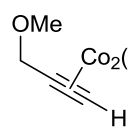
4h



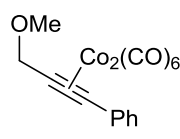
4i



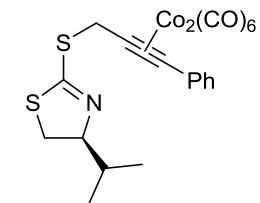
4j



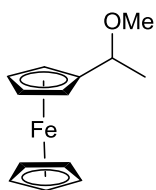
5



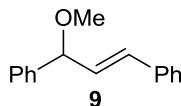
6



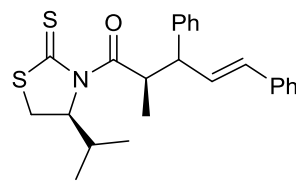
7



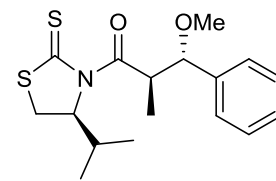
8



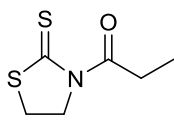
9



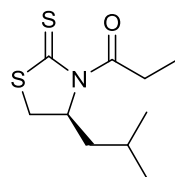
10



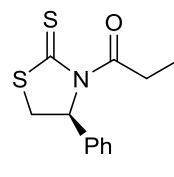
11



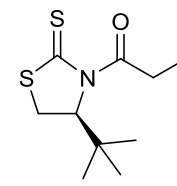
12



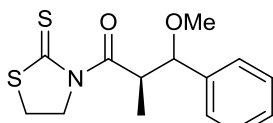
13



14



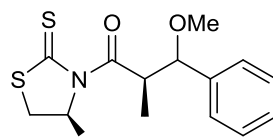
15



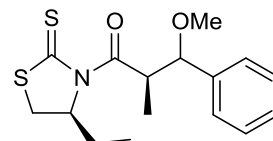
16



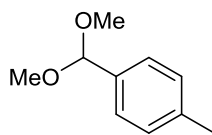
17



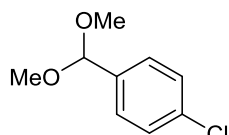
18



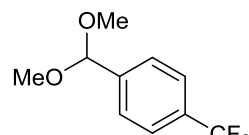
19



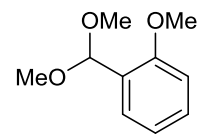
20a



20b



20c



20d

