

Table des matières

ABREVIATIONS 1

INTRODUCTION GENERALE..... 5

CHAPITRE 1:

INTRODUCTION A LA CATALYSE HOMOGENE A L'OR 9

I.	<i>Introduction</i>	11
1.	L'or, un métal précieux	11
2.	L'or et la chimie	12
3.	L'or, un métal aux propriétés surprenantes	15
II.	<i>Des complexes plus ou moins complexes.....</i>	20
1.	Les complexes de l'or (III).....	20
2.	Les complexes d'or (I).....	22
III.	<i>Réactivité des complexes d'or (I)</i>	27
1.	L'or (I), un π -acide de Lewis carbophile.....	27
2.	Réactivité générale	29
3.	Addition nucléophile d'hétéroatomes.....	31
4.	Utilisation de nucléophiles ambidents	35
5.	Migration de groupements esters	37
6.	Réactions de cycloisomérisation	40
a.	Addition de nucléophiles « classiques »:	41
b.	Réactions de cycloisomérisation d'énynes:	42
7.	Etapes de démétallation originales	51
a.	Utilisation du Selectfluor	51
b.	Utilisation d'une source d'halogène électrophile	55
c.	Autres sources de déauration.....	56
8.	Autres types de réactivités.....	57
9.	Application en synthèse totale	59
<i>Conclusion.....</i>		63

CHAPITRE 2:
STRATEGIES DE FONCTIONNALISATION C-H: DE
L'ACTIVATION C-H AUX TRANSFERTS D'HYDRURES65

I. Principe de l'activation C-H	67
1. Activation C-H par des complexes de métaux de transition	68
2. Insertion d'un carbène ou d'un nitrène dans une liaison C-H	73
3. Fonctionnalisation C-H en présence d'un agent oxydant	76
4. Réactions de transfert d'hydrogènes.....	78
II. Processus d'oxydo-réduction intramoléculaires	81
1. Séquences de transfert d'hydrure / cyclisation sur des accepteurs 1,4.....	83
2. Séquences de transfert d'hydrure/cyclisation sur des accepteurs 1,2	87
3. Transfert 1,5 d'hydrure sur un alcyne.....	90
Conclusion.....	95

CHAPITRE 3:
SYNTHESE D'ALLENES PAR TRANSFERT D'HYDRURE 1,5
CATALYSE A L'OR (I)97

I. Les allènes	99
1. Un squelette carboné particulier	99
2. Synthèses d'allènes décrites dans la littérature	101
a. Réactions de réarrangement intramoléculaires:	101
b. Réactions d'homologation d'alcynes de type Crabbé:.....	108
Conclusion.....	111
II. Synthèse d'allènes par transfert d'hydrure 1,5 sur un alcyne activé par un complexe d'or (I)	113
1. Origine du projet.....	113
2. Détermination du système catalytique	114
3. Préparation d'allènes monosubstitués	116
4. Etude mécanistique de la réaction	118
5. Cas des allènes di- et tri-substitués.....	119
a. Adaptation du système catalytique.....	119
b. Cas particuliers	120
6. Expériences de compétition.....	121
7. Réactions de substitutions réductrices	123
8. Limitations	126

III.	Synthèse d'un allène à l'échelle du gramme:	129
1.	Choix du substrat.....	130
2.	Modification du système catalytique:.....	132
3.	Résultats.....	136
4.	Valorisation de l'allène	137
	Conclusion et perspectives.....	138

CHAPITRE 4: HYDROFONCTIONNALISATION D'ALLENES PAR TRANSFERT D'HYDRURE.....141

I.	Introduction	143
1.	Origine du projet.....	144
2.	Hydrofonctionnalisation des allènes.....	148
II.	Utilisation des cycloéthers comme donneurs d'hydrures	149
1.	Etude du système catalytique sur le substrat modèle	151
2.	Mécanisme	154
3.	Changement de la substitution de l'allène	156
4.	Transformations diastéréosélectives	158
5.	Changement du donneur d'hydrure	160
6.	Limitations de la réaction.....	162
	Conclusion et perspectives.....	162
III.	Utilisation des éthers benzyliques comme donneurs d'hydrure formel	165
1.	Recherche du système catalytique	166
2.	Mécanisme et diastéréosélectivité	167
3.	Etude de l'étendue de la réaction.....	168
4.	Limitations de la méthode	171
	Conclusion.....	172
IV.	Le hasard fait bien les choses!	173
1.	Transfert d'hydrure sur les diènes	175
2.	Proposition de mécanisme	179
3.	Transfert d'hydrure sur un alcène.....	181
	Conclusion.....	186
	Conclusion Générale.....	188

CHAPITRE 5:
SEQUENCES DE DOUBLES TRANSFERTS D'HYDRURES
CATALYSES A L'OR (I)189

<i>Introduction</i>	191
I. Utilisation des cycloéthers comme second donneur d'hydrure	192
1. Premier essai.....	193
2. Etendue de la réaction	196
3. Tentatives de diversification	200
II. Utilisation des éthers dibenzyliques	203
1. Des résultats semblables en tous points.....	204
2. Etude de la substitution des éthers benzyliques	206
a. Changement de la substitution du substrat	222
a. Changement de la substitution des positions 2 et 3.....	222
b. Changement de substitution de l'allène	224
c. Inversion de la substitution des allènes	231
<i>Conclusion</i>	237
CONCLUSION GENERALE	239

PARTIE EXPERIMENTALE.....241

<i>Généralités</i>	243
<i>Index of characterized compounds</i>	245
Chapter 3:	245
Chapter 4	247
Chapter 5	250
<i>General procedures</i>	255
<i>Analyses</i>	257
Chapter 3	257
Starting materials.....	257
Allenes	275
Gram scale synthesis and applications.....	290

Chapter 4	300
Cycloether starting materials.....	300
Cycloether Brønsted acid catalysis products.....	310
Cycloether gold (I) catalysis products	317
Benzyl ether starting materials.....	323
Benzyl ether Brønsted Acid catalysis products	333
Benzyl ether gold (I) catalysis products	340
 Chapter 5	349
Cycloether starting materials.....	349
Cycloether catalysis products	359
Dibenzylether starting materials	362
Dibenzyl ether series products	394
Exchange results.....	424

Abréviations

Unités

°C	Degré Celsius
g	Gramme
h	Heure
Hz	Hertz
M	Molarité
Min	Minute
mol	Mole
m/z	Rapport de la masse sur la charge élémentaire
ppm	Partie par millions

Groupements chimiques

Ac	Acétyle
Ad	Adamantyle
APTS	Acide <i>para</i> -toluène sulfonique
Ar	Aryle
Bn	Benzyle
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyle
Bz	Benzoyle
Cbz	Carboxybenzyle
Cp	Anion pentaméthylcyclopentadiényle
dba	Dibenzylidèneacétone
DCM	Dichlorométhane
DMAP	<i>N,N</i> -Dimethylaminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -Diméthylformamide
dppm	1,1-Bis(diphénylphosphino)méthane
dr	Ratio diastéréoisomérique
Et	Ethyle
EWG	Groupement électroattracteur
GP	Groupe protecteur
HMDS	Hexaméthyldisilazane
IAd	<i>N,N</i> '-Bis(admantayl)imidazol-2-ylidène
IMes	<i>N,N</i> '-Bis(2,4,6-triméthylphényl)imidazol-2-ylidène
IPr	<i>N,N</i> '-Bis(2,6-diisopropylphényl)imidazol-2-ylidène
JohnPhos	2-(Di- <i>tert</i> -butylphosphino)biphényle
L	Ligand
<i>m</i> -CPBA	Acide <i>méta</i> -chloroperbenzoïque
Ms	Méthanesulfonyle
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimide

NHC	Carbène <i>N</i> -hétérocyclique
NIS	<i>N</i> -Iodosuccinimide
Nu	Nucléophile
PE	Ether de Pétrole
Ph	Phényle
Piv	Pivaloyle
PMB	<i>para</i> -Méthoxybenzyle
Py	Pyridine
TBAI	Iodure de tétrabutylammonium
TBS	<i>tert</i> -Butyldiméthylsilyle
<i>t</i> BuXPhos	2-Dit <i>tert</i> -butylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphényle
TIPS	Triisopropylsilyle
TMS	Triméthylsilyle
THF	Tétrahydrofurane
Tf	Triflyle (Trifluorométhanesulfonyle)
Ts	<i>para</i> -Toluène sulfonyle
XPhos	2-Dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphényle

Autres abréviations

aq.	Aqueux
bs	Singulet large
cat.	Catalytique
d	Doublet
dr	Ratio diastéréoisomérique
E	Electrophile
ee	Excès énantiomérique
eq. (ou éq.)	Equivalent
HRMS	Spectroscopie de masse haute résolution
IR	Infrarouge
J	Constante de couplage
m	Multiplet
NMR	Résonance magnétique nucléaire
q	Quadruplet
ta (ou rt)	Température ambiante
s	Singulet
CCM (ou TLC)	Chromatographie sur Couche Mince
δ	Déplacement chimique
ν	Nombre d'onde

Introduction Générale

La formation de liaisons carbone-carbone catalysée par des métaux de transition est un des domaines les plus étudiés en chimie organique. Ces dix dernières années, un nombre croissant d'études sur l'utilisation des complexes d'or (I) et d'or (III) en catalyse homogène a été réalisé afin de mettre en avant leur potentiel synthétique.

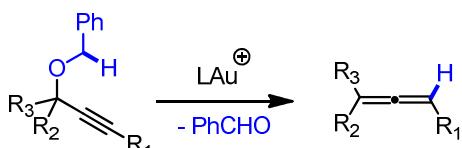
De nombreuses méthodologies de synthèse ont ainsi été développées. Elles permettent d'accéder, en particulier, à une grande diversité de composés cycliques azotés ou carbonés.

Alors qu'un nombre important de méthodologies a été rapporté pour effectuer des réactions d'addition de nucléophiles oxygénés, azotés ou carbonés sur des alcynes activés par un complexe d'or, seules quelques études ont été menées concernant la possibilité de transférer des atomes d'hydrogène sur des insaturations carbonées.

Ce manuscrit détaille les résultats obtenus durant cette thèse sur le développement de nouvelles réactions qui utilisent un atome d'hydrogène (comme hydrure formel) en tant que nucléophile intramoléculaire et qui permettent la fonctionnalisation de liaisons C-H.

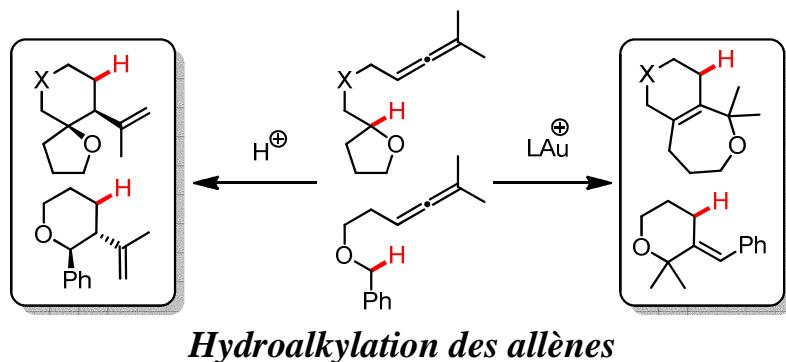
Il est divisé en cinq chapitres. Le **chapitre 1** présente une introduction sur la catalyse à l'or et les réactivités connues liées à l'activation électrophile d'insaturations carbonées par des complexes d'or (I) et d'or (III) en catalyse homogène. Le **chapitre 2** introduit les stratégies de fonctionnalisation de liaisons C-H, que ce soit par un processus d'activation par un complexe organométallique ou une séquence réactionnelle faisant intervenir un transfert 1,5 d'hydrure.

Les différentes méthodologies développées au laboratoire durant cette thèse sont ensuite exposées. La préparation d'allènes diversement substitués est détaillée dans le **chapitre 3**. Elle repose sur l'activation d'un éther propargylique et benzylique par un complexe d'or (I) électrophile, lequel promeut une séquence de transfert d'hydrure suivi d'une fragmentation produisant un allène. Cette réaction représente une découverte d'intérêt majeur dans le domaine de la catalyse homogène à l'or, et une nouvelle voie d'accès à des squelettes carbonés très recherchés en synthèse organique. Une extension de cette méthodologie à la synthèse d'un allène à l'échelle du gramme est finalement présentée.

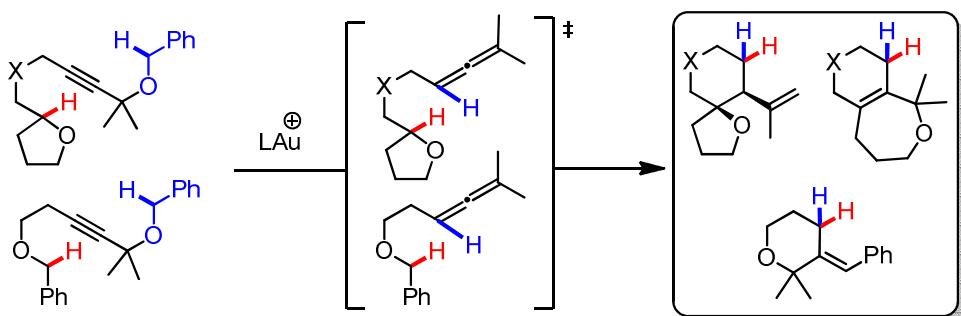


Préparation d'allènes par transfert d'hydrure

Ensuite, les réactions d'hydrofonctionnalisation d'allènes par transfert d'hydrure sont développées dans le **chapitre 4**. Ces nouvelles séquences réactionnelles reposent sur l'activation électrophile d'allènes par un complexe d'or (I) ou un acide de Brønsted. Le transfert d'hydrure qui en découle est suivi d'une étape de cyclisation qui rend la synthèse de nombreux hétérocycles oxygénés d'intérêt pharmaceutique évident possible. Les premiers résultats concernant l'activation électrophile d'alcènes pour promouvoir des réactions d'hydrofonctionnalisation par transfert d'hydrure sont également dévoilés.



Enfin, une combinaison des deux précédentes méthodologies est proposée dans le **chapitre 5**. Cette nouvelle approche synthétique permet de réaliser des réactions de transferts d'hydrures en cascade catalysés à l'or (I), tout en s'affranchissant d'un certain nombre d'étapes de synthèse. De nombreuses modifications ont été apportées à la séquence réactionnelle présentée dans le chapitre 4. Le changement de la substitution des allènes et des donneurs d'hydrures permet d'accéder à une famille plus étendue d'hétérocycles oxygénés diversement substitués et obtenus de manière diastéréosélective.



Chapitre 1:

Introduction à la catalyse homogène

à l'or

Cette introduction sera divisée en trois parties. Elle présentera tout d'abord les propriétés générales de l'atome d'or, et les raisons de son acidité de Lewis exceptionnelle. Les différents complexes d'or utilisés en catalyse homogène seront ensuite exposés. Enfin, la réactivité générale de ces complexes sera présentée. Cette dernière partie mettra en avant l'habileté des complexes d'or à activer sélectivement des insaturations carbonées pour promouvoir des additions de nucléophiles variés.

I. Introduction

1. L'or, un métal précieux

L'or est un métal précieux qui a toujours fasciné les hommes. Il a longtemps été exploité pour ses caractéristiques physiques remarquables, purement liées à son apparence. Sa couleur, sa brillance ainsi que sa malléabilité et son inertie chimique relative en ont fait un métal de choix pour façonnner des objets de grande valeur. Dans l'Histoire, on le retrouve principalement comme matière première des bijoux, des parures et des pièces de monnaie, preuve de la valeur qu'on lui attribue, principalement liée à sa relative rareté.

En 2010, on considère que 166 000 tonnes d'or ont été extraites à travers le monde depuis le début de l'extraction minière de ce métal. Cela correspond à un cube de seulement 20 mètres d'arête.

De nos jours, l'or est très fortement exploité dans divers domaines. Il reste le constituant principal des bijoux, sous forme d'alliages divers avec d'autres métaux de valeur comme l'argent, le cuivre, l'aluminium, le nickel ou le palladium, pour modifier sa couleur ou le rendre plus dur.

Jusqu'en 1971, date qui marque la fin des accords de Bretton Woods, l'or était la référence monétaire internationale. Depuis, les grandes puissances économiques conservent une réserve importante d'or, ce qui permet une relative stabilité monétaire.

C'est également un matériau de choix. On utilise en effet la faible conductivité thermique de l'or pour préparer des matériaux résistant à la chaleur, en particulier dans les industries aéronautique et aérospatiale. L'or est également un métal important en électronique. Son excellente conductivité électrique et sa résistance à la corrosion sont mises à profit dans de nombreux composants.

Quelques autres applications minoritaires existent également en médecine ou dans l'industrie alimentaire, par exemple.

2. L'or et la chimie

L'or a très longtemps souffert d'une mauvaise réputation en chimie, du fait de son inertie chimique à l'état d'oxydation (0) et des préjugés liés à sa relative rareté et son prix de plus en plus élevé.

La chimie de l'or a très longtemps été délaissée, au profit de celle des autres métaux de transition comme le palladium, le ruthénium, le rhodium, le platine ou l'iridium, pour ne citer que les plus courants. Pourtant, nombre de ces métaux sont d'une rareté et d'un prix comparables à ceux de l'or (Schéma 1, Schéma 2)! Dès lors, les arguments avancés contre l'utilisation de l'or ne sont plus recevables, et son utilisation en catalyse est envisageable.

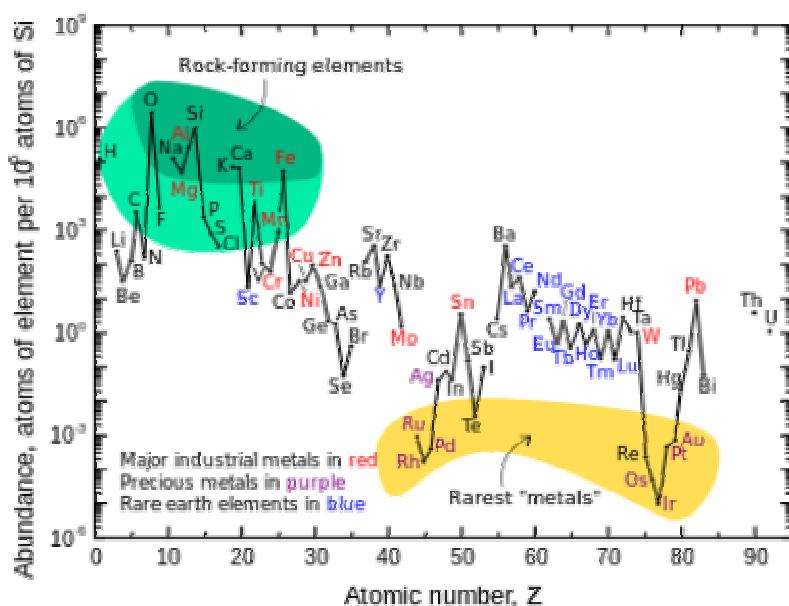


Schéma 1: Abondance relative des métaux précieux utilisé en catalyse¹

¹ Source : U.S. Geological Survey - Fact Sheet 087-02 - Rare Earth Elements - Critical Resources for High Technology
<http://pubs.usgs.gov/fs/2002/fs087-02/>

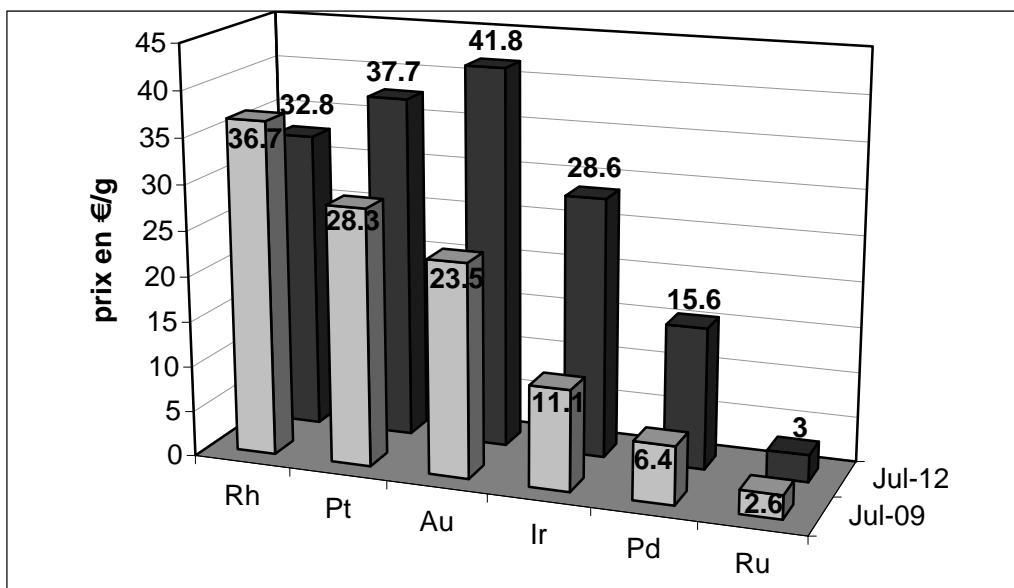


Schéma 2: Evolution du prix des métaux précieux entre juillet 2009 et juillet 2012²

S'il est vrai que l'or sous sa forme métallique est très stable, il est cependant possible de l'oxyder en or (III) en utilisant une solution de cyanures, de l'eau régale (un mélange d'acides chlorhydrique et nitrique capable d'oxyder quasiment tous les métaux en leurs chlorures métalliques), ou dans une moindre mesure, des ions triiodures très corrosifs.

Les propriétés particulières de l'or ont permis de développer des procédés de séparation et de purification simples tels que l'extraction par le mercure dans lequel il est soluble (sans y être réactif). De plus, il est stable dans les acides sulfurique, chlorhydrique et nitrique purs, ce qui n'est pas le cas de l'argent, par exemple.

Ce n'est que dans les années 1970 que commence l'essor de la chimie de l'or. L'utilisation industrielle de procédés de catalyse hétérogène pour l'oxydation du monoxyde de carbone en dioxyde de carbone ou encore la formation du chlorure de vinyle à partir de l'acétylène (très important en tant que monomère pour la synthèse du PVC) ont déclenché l'ascension fulgurante de la catalyse à l'or³ (Schéma 3).

² <http://www.taxfreegold.co.uk/preciousmetalspriceeuro.html>

³ Revue sur l'utilisation de l'or en catalyse hétérogène : Hutchings, G.J. *Chem Commun.* **2008**, 1148.

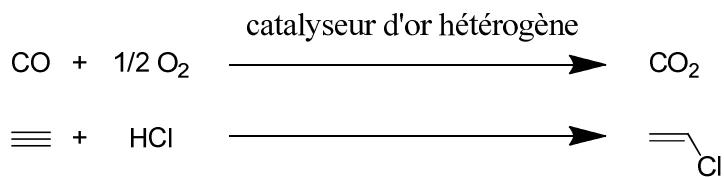


Schéma 3: Procédés qui utilisent la catalyse hétérogène à l'or³

Aujourd’hui encore, les nanoparticules d’or continuent de concurrencer les silicones dans le domaine de la catalyse hétérogène, tant en ce qui concerne les recherches qui sont menées⁴ que les applications.

Depuis les années 2000, c’est la catalyse homogène à l’or qui connaît une croissance importante, donnant lieu à un nombre impressionnant de publications qui constituent une avancée considérable sur la compréhension de l’activité de ce métal et des possibilités qu’il offre.⁵ Ces dix dernières années peuvent être qualifiées de deuxième *Ruée Vers l’Or*, tellement il est impossible de passer une semaine sans voir sortir un « hot paper » concernant la catalyse à l’or.

La catalyse homogène présente de nombreux avantages, par rapport à la catalyse hétérogène. Elle permet de s’affranchir des problèmes liés au processus d’adsorption/désorption en surface du catalyseur hétérogène. En effet, les propriétés de surface de tels catalyseurs (taille des particules, surface de contact, etc.) sont primordiales pour la reproductibilité des réactions. Les conditions de réaction utilisées sont plus douces (température, pression, etc...) et permettent d’obtenir d’excellentes sélectivités et tolérances vis-à-vis de nombreux groupements fonctionnels. Les catalyseurs à base d’or sont relativement non toxiques par rapport aux autres métaux et, fait très intéressant, ils sont diamagnétiques, ce qui permet de suivre les réactions de catalyse à l’or par résonance magnétique nucléaire (RMN).

⁴ Pour une revue sur la nanocatalyse à l’or, voir:

Grzelczak, M.; Perez-Juste, J.; Mulvaney, P.; Liz-Marzan, L.M. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 1783.

⁵ Hashmi, A.S.K.; Hutchings, G.H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 7896.

3. L'or, un métal aux propriétés surprenantes

L'or est un métal de symbole Au (du latin *aurum*), et de numéro atomique Z = 79. Sa configuration électronique est [Xe] 4f¹⁴ 5d¹⁰ 6s¹.

Ses états d'oxydation peuvent aller de -1 (dans le seul et unique cas extrême de CsAu) à +5 (dans le cas du complexe AuF₆⁻). Néanmoins, les degrés d'oxydation les plus fréquents sont +1 et +3. Ce sont ces deux états d'oxydation de l'or qui sont exploités en catalyse homogène.

La place de l'atome d'or dans le tableau périodique des éléments permet d'expliquer ses propriétés particulières. Il fait partie du groupe 11 avec le cuivre et l'argent, qui présentent aussi des propriétés électrophiles intéressantes. Il se situe également juste après le platine (groupe 10), et avant le mercure (groupe 12). Curieusement, l'or se retrouve classé en plein milieu de bon nombre de métaux dont les potentiels en catalyse ne sont plus à prouver et sont largement utilisés.

Cependant, certaines propriétés de l'or sont inattendues compte-tenu de celles de ses voisins. Son électronégativité est de 2,54 sur l'échelle de Pauling, ce qui est incroyablement élevé, tout comme l'est son premier potentiel d'oxydation (ce qui explique sa stabilité vis-à-vis d'agents de corrosion). L'atome d'or contient 32 électrons de plus que celui d'argent, et sa masse est presque doublée. Pourtant, son diamètre est légèrement inférieur.⁶

Les propriétés particulières de l'or ont été largement étudiées et rationalisées grâce à la théorie des orbitales frontières⁷ et aux effets relativistes observés pour les éléments de transition.⁸

⁶Pour une explication pédagogique de la nature et des conséquences des effets relativistes, voir :
Pour la Science, N° 342, Avril 2006, pp 84-89.

⁷ Pour une explication pédagogique de la théorie des orbitales frontières, voir :

a) Carey, F.A. ; Sundberg, R.J. ; *Advanced Organic Chemistry. Part A : structure and Mechanism*, Kluwer Academic/Plenum publishers, **2000**, 4th edition, chapitre 1, pp. 23-54.

Pour une discussion plus détaillée, voir :

b) Houk, K.N. *Acc. Chem. Res.* **1975**, *11*, 361;

c) Yan, L.; Evans, J.N.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7756;

d) Ess, D.H. ; Houk, K.N. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10187.

Ces effets peuvent être expliqués par la grande vitesse des électrons les plus proches du noyau, dans le cas des atomes lourds. En effet, cette vitesse n'est pas négligeable par rapport à celle de la lumière. Afin de conserver l'énergie mécanique liée à leur position dans les différentes couches électroniques du métal, les électrons se rapprochent du noyau. Cela semble augmenter leur masse, et permet donc de diminuer légèrement leur vitesse. Ces effets relativistes sont plus importants pour les électrons des orbitales *s* qui ont plus de chances de s'approcher du noyau que les électrons des orbitales *p*, *d* et *f*.

Pyykkö *et coll.* puis Toste *et coll.* ont mis en évidence la forte contraction des orbitales *6s* et *6p* de l'or. C'est une manifestation de ces forts effets relativistes observés dans le cas de l'or.⁹

L'orbitale *6s* de l'or (I) et de l'or (III) étant fortement contractée, son énergie est abaissée, ce qui la stabilise. De plus, il s'agit de la plus basse orbitale vacante (LUMO), à la fois dans le cas de l'or (I) et de l'or (III). L'abaissement en énergie de cette orbitale rend les complexes cationiques de l'or électrophiles, et explique les caractères d'acide de Lewis observés.

La contraction des orbitales de coeur *s* et *p* a pour conséquence directe d'écranter davantage les électrons des couches externes *4f* et *5d*.

D'un point de vue simplifié, tout se passe comme si les électrons de valence étaient moins attirés par le noyau parce que les électrons des couches intermédiaires masquent la charge positive du noyau. Ainsi, les orbitales *4f* et *5d* de l'or sont plus étendues qu'elles ne le devraient, en l'absence de ces effets relativistes. L'orbitale *5d* de l'or est l'orbitale de valence la plus haute occupée (HOMO). Elle est donc plus haute en énergie qu'elle ne le devrait. Ces électrons sont plus faciles à « extraire » de l'atome. L'or est donc susceptible de redonner de la densité électronique à un ligand. C'est ce qui explique la propension de

⁸ Pour des revues sur les effets relativistes, voir:

a) Gorin, D. J.; Toste, F. D. *Nature* **2007**, *446*, 395.
b) Pyykkö, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4412.

⁹ a) Pyykkö, P. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 563;
b) Pyykkö, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3573;
c) Schwarz, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4442.

certains complexes d'or à stabiliser des intermédiaires carbocationiques, voire à former des carbènes, par donation d'électrons en retour de l'or à un ligand.

La couleur de l'or sous sa forme métallique est d'ailleurs une démonstration flagrante de l'étendue anormale des orbitales $4f$ et $5d$ de l'or: si les autres métaux purs, solides ou liquide dans le cas du mercure, sont en général de couleur grise ou argentée, l'or, lui est de couleur jaune « métallique » avec de nombreux reflets. Cette couleur particulière est due à la réflexion de la lumière sur la couche externe très étendue du nuage électronique qui forme une sorte de « plasma ». Comme les niveaux d'énergie des orbitales de la $5d$ et de la $6s$ sont très proches, le premier état d'excitation de l'or est facilement accessible par simple irradiation à la lumière visible. La transition de l'état fondamental $5d^{10} 6s^1$ au premier état excité $5d^9 6s^2$ correspond, en terme d'énergie, à l'absorption de la lumière bleue ($\lambda = 420 - 488$ nm). Toutes les autres longueurs d'onde dans le domaine du visible sont réfléchies par les électrons du métal, ce qui donne sa couleur jaune, complémentaire du bleu en optique. Dans le cas des autres atomes, les énergies nécessaires pour atteindre le premier état d'excitation correspondent à des longueurs d'onde dans les UV, et non pas dans le spectre du visible (Schéma 4).

Lorsque l'on observe la lumière du Soleil à travers une très fine feuille d'or, les ondes lumineuses transmises à travers ce « plasma » permettent d'observer une lumière bleu-verte. Il s'agit de la lumière émise par l'or lors de la désexcitation radiative du premier état excité de l'or en son état fondamental ($\lambda'_{\max} = 536$ nm), par phosphorescence.

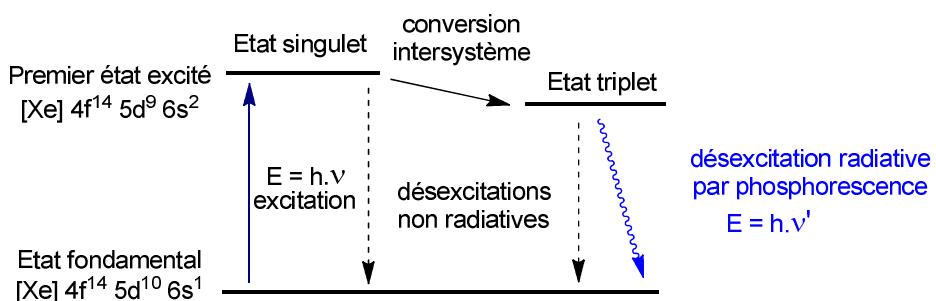


Schéma 4: Principe de l'excitation et de la désexcitation radiative de l'or

Des calculs effectués par Pyykö *et coll.* semblent indiquer que les effets relativistes atteignent un maximum dans le cas de l'or (Schéma 5). C'est effectivement ce que l'on

observe car les éléments de numéro atomique plus important ne possèdent pas des propriétés de métal électrophile aussi prononcées. Cela est probablement dû au fait que l'or se trouve à une limite de remplissage des orbitales. Les couches $4f$ (lanthanides) et $5d$ (troisième ligne des éléments de transition), pleines dans le cas de l'or, correspondent chacune à des contractions des orbitales s et p plus importantes que dans le cas des autres éléments. Ces résultats ont été confirmés par la suite par Toste *et coll.*

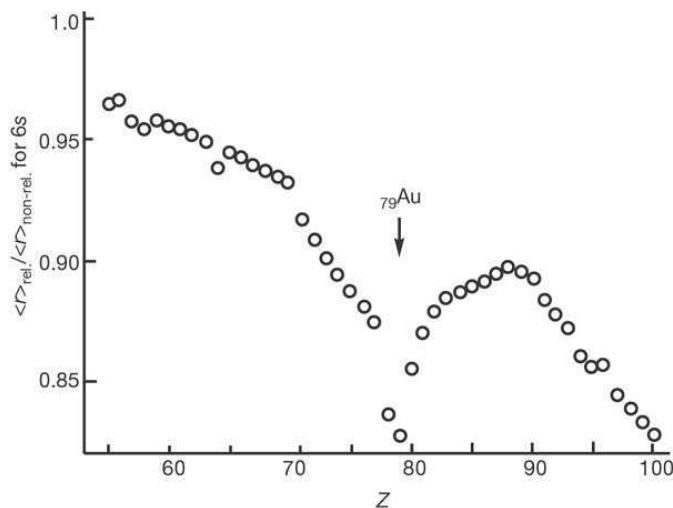


Schéma 5: Influence des effets relativistes sur des éléments de transition¹⁰

Après l'or, on commence à remplir de nouvelles couches électroniques de valence qui sont beaucoup moins contractées ($6p$), voire à nouveau plus étendues (cas des orbitales $5f$ et $6d$). La contraction des atomes très lourds ($Z > 100$) redevient importante, mais ces éléments sont hautement instables, à cause du trop grand nombre de protons et de neutrons dans leur noyau.

Le cas particulier de l'élément non naturel Roentgenium (symbole Rg) confirme cette spécificité liée à l'atome d'or. En effet, il s'agit de l'élément qui serait placé en dessous de l'atome d'or ($Z = 111$), de configuration électronique $[\text{Rn}] 5f^{14} 6d^{10} 7s^1$. Cet élément a été créé dans un accélérateur de particules, mais s'est montré particulièrement instable (la demi-vie de l'isotope le plus stable ^{280}Rg est de 3,6 s). Néanmoins, des calculs théoriques faits sur cet élément ont déterminé que son rayon atomique devrait être plus petit que celui de l'atome de cuivre (3 lignes au dessus dans le tableau périodique)!

¹⁰ Pyykkö, P.; Desclaux, J.P. *Acc. Chem. Rev.* **1979**, 12, 276.

En raison de l'étendue importante de l'orbitale $6s$ vacante, l'interaction entre le centre métallique et le ligand est de nature orbitalaire. Les complexes d'or sont par conséquent considérés comme des acides de Lewis « mous », se complexant plus facilement à des ligands « mous » comme des systèmes π . Ils montrent une affinité toute particulière pour les insaturations carbonées comme les alcynes, les allènes ou les alcènes, préférentiellement à des fonctions carbonyles, par exemple. Ceci explique le fait que l'or est souvent décrit comme étant un π -acide de Lewis.

Un complexe d'or (I) (de type R_3PAu^+) est isolobal à un proton, mais également au cuivre (I), à l'argent (I) ou au mercure (II). Tous ces métaux ont un caractère d'acide de Lewis très prononcé. De plus, un complexe d'or (I) peut être considéré, en première approximation, comme un « gros proton chimiosélectif», ce qui permet d'expliquer simplement la réactivité de ces complexes. Un complexe d'or (III), quand à lui, est isolobal au platine (II).¹¹

Cette comparaison des complexes d'or (I) avec un proton n'est pas anodine. Des liaisons aurophiles ont été mises en évidence dans certains complexes d'or bimétalliques. Ces liaisons mettent en avant une interaction réciproque d'ions or (I) à une distance trop longue pour constituer une liaison Au-Au covalente, mais plus courte que pour les forces de Van der Waals. Ces liaisons sont comparables à des liaisons hydrogènes en termes d'interaction. Cela explique dans une certaine mesure l'analogie entre le proton et l'or (I).

De manière très intéressante, les complexes d'or se coordinent plus facilement à un alcène qu'à un alcyne, mais activeront de manière prioritaire les alcynes par rapport aux alcènes en raison d'une meilleure interaction orbitalaire entre le système π activé d'un alcyne et un nucléophile. Cela permet d'observer d'excellentes sélectivités de réaction pour la formation de nouvelles liaisons carbone-carbone ou carbone-hétéroatome, en particulier dans le cadre des réactions de cycloisomérisation d'énynes.

De plus, les intermédiaires aurés ont peu tendance à subir des β -éliminations d'hydrure, contrairement aux autres métaux de transition utilisés en catalyse électrophile,

¹¹ Hoffman, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1982**, 21, 711.

comme le palladium, le platine, le rhodium ou le ruthénium.¹² Le processus de protodéauration est quant à lui extrêmement rapide, ce qui donne un sérieux avantage à ce métal, vis-à-vis des sels de mercure qui eux, forment des intermédiaires organomercuriques stables. Ces derniers nécessitent l'emploi d'une quantité stoechiométrique de mercure toxique et une étape supplémentaire utilisant un agent réducteur comme NaBH₄ pour cliver la liaison carbone – métal.¹³ Par contre, du fait de leur haut potentiel d'oxydation, il est très difficile pour des complexes d'or de subir un processus d'addition oxydante ou d'élimination réductrice, ce qui empêche à l'heure actuelle l'utilisation de l'or pour réaliser des réactions de couplage croisé en l'absence d'un agent oxydant extérieur.

Les complexes d'or peuvent être utilisés pour activer des insaturations carbonées et faciliter des additions de nucléophiles. Les propriétés de ces complexes peuvent être modulées en employant des ligands et des contre-ions associés à l'atome d'or pour obtenir une activité catalytique « calibrée ».

II. Des complexes plus ou moins complexes

1. Les complexes de l'or (III)

Les complexes d'or (III) ont une configuration électronique [Xe] 4f⁴ 5d⁸ 6s⁰ et adoptent une géométrie plan carré. L'atome d'or est tétracoordiné dans la majorité des cas. Les composés de l'or (III) sont généralement stables. Les ions auriques sont en effet plus stables que les ions aureux, lorsque ceux-ci ne sont pas stabilisés par des ligands. Cependant, ces complexes sont moins souvent utilisés que les complexes d'or (I) à cause de leur moins bonne sélectivité et leur tendance à générer de nombreux sous-produits. Le haut

¹² La protodéauration des intermédiaires aurés est plus rapide que la β-élimination : Hashmi, A.S.K. *Catalysis Today* **2007**, 122, 211.

¹³ Pour des exemples d'addition de nucléophiles sur des alcènes par catalyse au mercure (II), voir:
a) Nishizawa, M.; Takenaka, H.; Hirotsu, K.; Higuchi, T.; Hayashi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 4290;
b) Nishizawa, M.; Takenaka, H.; Hayashi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 522;
c) Namba, K.; Yamamoto, H.; Sasaki, I.; Mori, K.; Imagawa, H.; Nishizawa, M. *Org. Lett.* **2008**, 109, 1767.

potentiel électrique de l'or (III) le rend également apte à réaliser des processus d'oxydation souvent indésirables.

Le catalyseur d'or (III) le plus couramment utilisé en catalyse est le sel AuCl_3 , commercial et directement actif en catalyse sans l'addition d'un ligand. Il s'agit d'un dimère de la forme Au_2Cl_6 possédant deux ligands $\mu\text{-Cl}$. D'autres halogénures d'or (III) comme AuBr_3 et AuI_3 existent également.

Les sels d'or (III) les plus facilement accessibles et les moins chers sont des dérivés de AuCl_4^- comme HAuCl_4 ou NaAuCl_4 , préparés par oxydation de l'or (0) par l'eau régale (Schéma 6). Ces composés sont utilisés pour générer des sels d'or (I) en présence d'agents réducteurs.

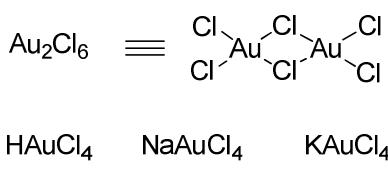


Schéma 6: Des sels d'or (III) commerciaux

L'activité des complexes d'or (III) peut être modulée grâce à l'emploi de ligands.¹⁴ Les plus utilisés sont les dérivés de pyridine. Certains dérivés de carbènes NHC peuvent également être employés (Schéma 7).

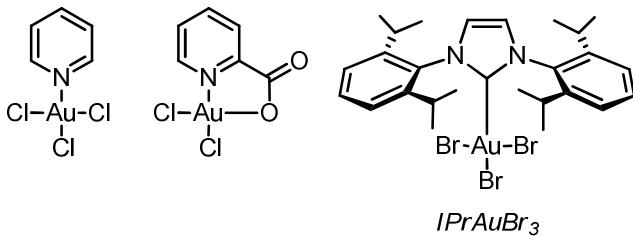


Schéma 7: Des complexes d'or (III) utilisés en catalyse homogène

L'utilisation de sels d'argent permet de remplacer les atomes de chlore par d'autres anions dérivés d'acides inorganiques forts tels que TfO^- , BF_4^- , PF_6^- , SbF_6^- , ou NTf_2^- .

¹⁴ a) Hashmi, A.S.K.; Weyrauch, J.P.; Rudolph, M.; Kurpejovic, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6545;
b) Hashmi, A.S.K.; Rudolph, M.; Bats, J.W.; Frey, W.; Rominger, F.; Oeser, T. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6672;
c) de Fremont, P.; Singh, R.; Stevens, E.D.; Petersen, J.L.; Nolan, S.P. *Organometallics* **2007**, *26*, 1376.

Cependant, Reetz *et coll.* ont montré que l'espèce catalytiquement active n'est plus clairement définie dans ce cas, dans la mesure où la réaction de AuCl_3 avec AgOTf fournit un mélange complexe de sels d'or (III), dans lequel Au(OTf)_3 n'a pas pu être détecté.¹⁵

2. Les complexes d'or (I)

Les complexes d'or (I) ont une configuration électronique $[\text{Xe}] \ 4f^{14} \ 5d^{10} \ 6s^0$ et adoptent une géométrie plane, linéaire. L'atome d'or est dicoordiné dans la majorité des cas.¹⁶ L'emploi de ligands est nécessaire pour stabiliser le centre métallique cationique, sans lesquels il se dismute facilement en or (0) et en or (III). L'approche d'un substrat nécessite au préalable la décoordination de l'un des deux ligands du métal. Pour cette raison, on utilise un ligand fortement coordinant (de type phosphine, phosphite ou NHC) et un ligand faiblement coordinant, tel qu'un thioéther ou un nitrile. Cela permet de synthétiser une grande variété de complexes qui sont pour la plupart stables à l'air et peu sensibles à l'eau.

Le sel d'or (I) le plus simple est AuCl . Il existe sous forme polymérique, les atomes de chlore jouant le rôle de ligand μ . L'ajout d'un ligand thioéther permet d'augmenter sa stabilité. C'est sous cette forme qu'il est commercialisé.

Ce thioéther peut être facilement déplacé par un autre ligand plus fortement coordinant pour générer des précatalyseurs de type LAuCl . Les principaux ligands fortement coordinants utilisés sont les suivants:

- Les ligands de type carbène comme les carbènes *N*-hétérocycliques d'Arduengo (NHC) (Schéma 8). Ils donnent au complexe d'or un caractère π -accepteur peu prononcé. Ces complexes sont donc peu électrophiles. Cependant, ils sont très σ -donneurs, et permettent donc la stabilisation de carbocations, voire la formation d'intermédiaires de type carbènes d'or.

¹⁵ Reetz, M.T.; Sommer, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3495.

¹⁶ a) Carvajal, M.A.; Novoa, J.J.; Alvarez, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 1465;
b) Scherdtsfeger, P.; Hermann, H.L.; Schmidbauer, H. *Inorg. Chem.* **2003**, 42, 1334.

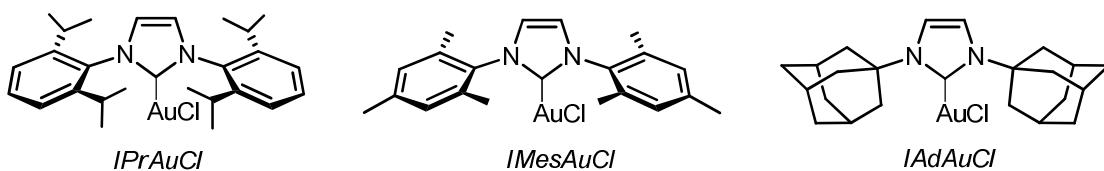


Schéma 8: Des précatalyseurs utilisant un ligand de type carbène d'Arduengo

- Les ligands phosphite et phosphoramidate (Schéma 9). Ils rendent le complexe d'or très électrophile par leur caractère π -accepteur important. D'un autre côté, le caractère σ -donneur est extrêmement limité, ce qui empêche la formation d'intermédiaires de type carbène d'or, ou la stabilisation de carbocations au pied du métal.

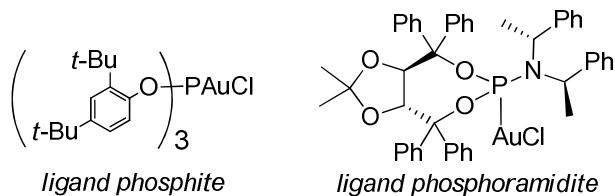


Schéma 9: Des précatalyseurs utilisant un ligand de type phosphite et phosphoramidite

- Les phosphines (Schéma 10). Elles offrent un bon compromis entre les ligands car elles combinent les caractères π -accepteur et σ -donneur des complexes. Il en existe de nombreuses. Changer les groupements présents sur l'atome de phosphore permet de moduler l'activité des complexes d'or, soit par effets électroniques, soit par effets stériques.

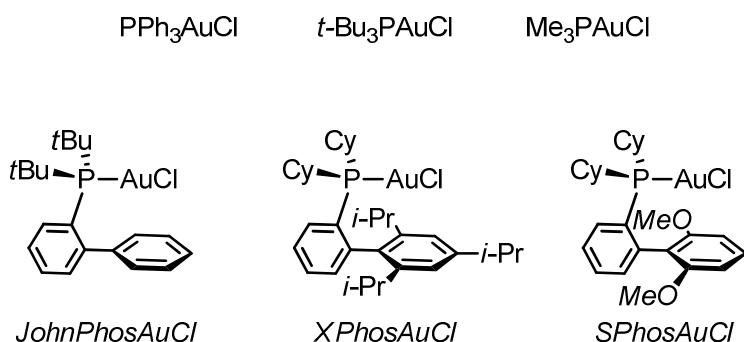


Schéma 10: Des précatalyseurs utilisant un ligand de type phosphine

Dans les cas des phosphines, phosphites ou phosphoramidites, la préparation des complexes d'or est simple. Le mélange du sel d'or (AuCl ou AuCl.SR₂) avec le ligand permet d'obtenir directement le complexe qui peut être cristallisé.

Les complexes de type carbène utilisant un ligand de type NHC sont plus facilement préparés par métathèse σ entre un complexe carbène d'argent (I) et un sel d'or adéquats. Le complexe carbène d'argent (I) doit être préalablement préparé en mélangeant l'oxyde d'argent et le sel d'imidazolium correspondants (Schéma 11).¹⁷

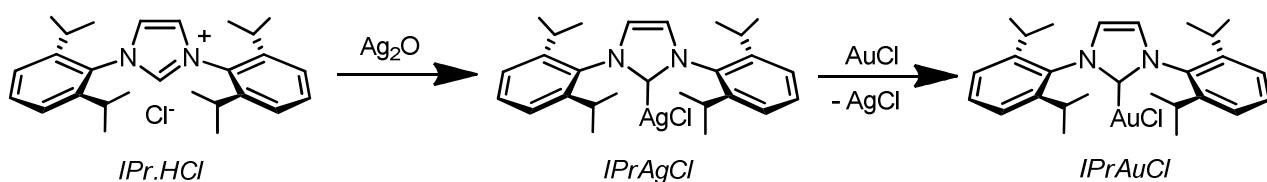


Schéma 11: Préparation des complexes carbènes utilisant un ligand NHC¹⁷

Ces espèces ne sont en général pas actives en catalyse car la présence du ligand diminue l'activité du catalyseur. L'atome de chlore doit être remplacé par un groupement faiblement coordinant, de manière à générer une espèce carbocationique plus active. Deux approches sont alors envisageables:

- Il est possible de former l'espèce catalytiquement active LAuX par l'ajout d'un sel d'argent AgX sur un complexe de type LAuCl. Un précipité de AgCl est alors formé. L'utilisation d'un acide fort HX sur un complexe de type LAuMe fournit également LAuX par dégagement de méthane. Dans ces cas, il est nécessaire d'ajouter au milieu réactionnel un sel d'argent ou un acide fort au précataylyseur. Malheureusement, l'espèce active est souvent incertaine et il est possible que la présence de l'argent ou de l'acide de Brønsted modifie l'activité catalytique du complexe ainsi formé, comme cela a été démontré dans le cas de l'utilisation de sels d'argent.¹⁸

¹⁷ De Frémont, P.; Scott, N.M.; Nolan, S.P. *Organometallics* **2005**, 24, 2411.

¹⁸ a) Weber, D.; Gagné, M.R. *Org. Lett.* **2009**, 11, 4962;

b) Hashmi, A.S.K.; Blanco, M.C.; Fisher, D.; Bats, J.W. *J. Org. Chem.* **2006**, 1387;

c) Wang, D.; Cai, R.; Sharma, S.; Jirak, J.; Thumanapelli, S.K.; Akhemedov, N.G.; Zhang, H.; Liu, X.; Peterson, J.L.; Shi, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 9012.

- Dans la majorité des cas, les complexes actifs peuvent être préparés séparément, puis conservés sous forme stable, cristalline. Un intérêt important à la préparation préalable des catalyseurs actifs est qu'elle élimine le risque d'introduire un des réactifs en excès, compte tenu du fait que les sels d'argent utilisés sont très hygroscopiques, et qu'ils sont introduits en quantités infimes. L'espèce catalytiquement active est alors parfaitement déterminée, sans risque d'interaction néfaste avec d'autres espèces potentiellement actives elles aussi. De nombreux catalyseurs ont ainsi pu être préparés.

Au sein de notre laboratoire, le Dr. Fabien Gagosz a développé une synthèse de complexes stables qui possèdent un contre-ion bis(trifluorométhylsulfonyl)imidate NTf_2^- faiblement coordinant.¹⁹ De nombreux catalyseurs ont pu être isolés, cristallisés et parfaitement caractérisés (Schéma 12).²⁰ Ces catalyseurs sont stables à l'air et faciles à préparer à partir du sel d'argent AgNTf_2 , lui-même préparé par simple mélange de carbonate d'argent avec une solution aqueuse de HNTf_2 .

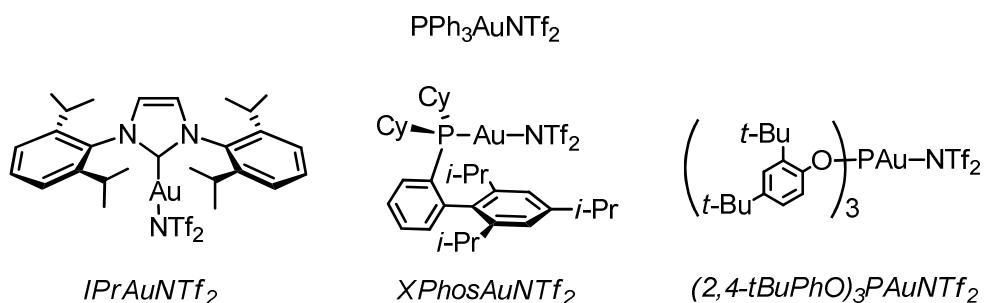


Schéma 12: Des catalyseurs de type LAuNTf_2

Echavarren *et coll.* ont développé une autre famille de complexes actifs utilisant le contre-ion hexafluoroantimonate SbF_6^- , faiblement coordonné et éloigné du centre métallique. L'utilisation d'un deuxième ligand faiblement coordinant est alors nécessaire pour stabiliser le complexe formé.²¹ Ces complexes peuvent être cristallisés et sont stables à l'air (Schéma 13).

¹⁹ Pour une revue sur l'utilisation de l'anion NTf_2^- en catalyse, voir:

Antoniotti, S.; Dalla, V.; Duñach, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7860.

²⁰ A) Mezailles, N.; Ricard, L.; Gagosz, F. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4133;

b) Ricard, L.; Gagosz, F. *Organometallics* **2007**, *26*, 4704.

²¹ a) de Fremont, P.; Stevens, E.D.; Fructos, M.R.; Diaz-Requejo, M.M.; Perez, P.J.; Nolan, S.P. *Chem. Commun.* **2006**, 2045;

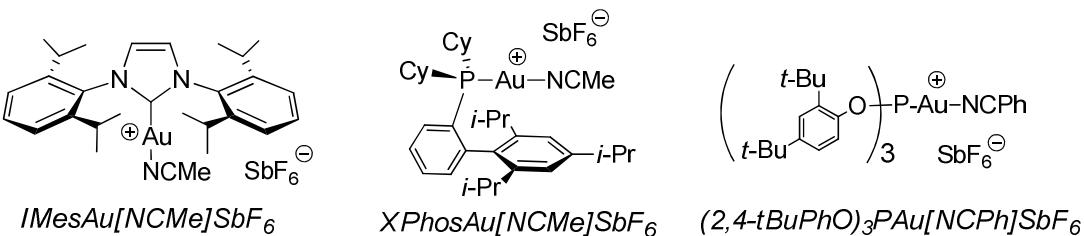


Schéma 13: Des catalyseurs de type LAu[NCR]SbF₆

La géométrie linéaire des complexes d'or (I) rend les réactions énantiométriques difficiles. En effet, l'induction chirale provenant d'un ligand ne peut être que faible, dans la mesure où la source de chiralité est éloignée du centre métallique. Toste *et coll.* ont suggéré une solution alternative utilisant un contre-ion chirale comme source de chiralité additionnelle, plus proche du site réactionnel, comme source d'induction. Hashmi *et coll.* ont quand à eux suggéré l'utilisation de complexes bimétalliques à base de ligands de type diphosphines chirales.²² Dans ce cas, la structure globale du catalyseur est générée par la chiralité du ligand, mais également par les liaisons aurophiles et ses contre-ions chiraux et/ou encombrants (Schéma 14).

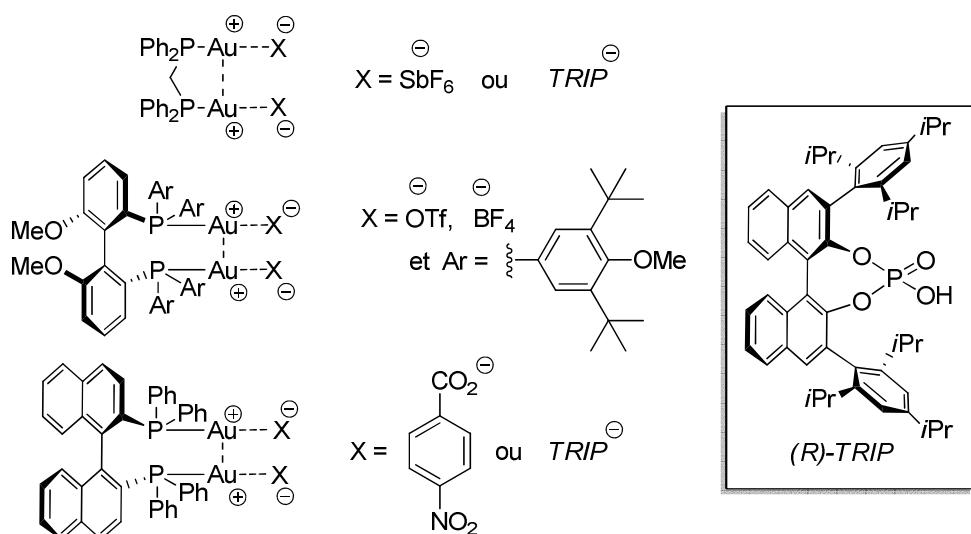


Schéma 14: Des exemples de complexes bimétalliques chiraux²²

b) Nieto-Oberhuber, C.; Lopez, S.; Muñoz, M.P.; Cárdenas, D.J.; Buñuel, E.; Nevado, C.; Echavarren, A.M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6146;

c) Nieto-Oberhuber, C.; Lopez, S.; Jimenez-Nuñez, E.; Echavarren, A.M. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5916;

d) Herrero-Gómez, E.; Nieto-Oberhuber, C.; Lopez, S.; Benet-Buchholz, J.; Echavarren, A.M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5455;

e) Nieto-Oberhuber, C.; Muñoz, M.P.; López, S.; Jiménez-Nuñez, E.; Nevado, C.; Herrero-Gómez, E.; Raducan, M.; Echavarren, A.M. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1677.

²² a) Hashmi, A.S.K. *Nature* **2007**, *449*, 292;

b) Gorin, D.J.; Davis, N.R.; Toste, F.D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11260;

c) Chao, C.-M.; Genin, E.; Toullec, P.Y.; Genêt, J.-P.; Michelet, V. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 538.

Quelques rares autres exemples polymétalliques cationiques ont également été décrits dans la littérature. Ils reposent sur la stabilisation du complexe par des liaisons aurophiles (Schéma 15).

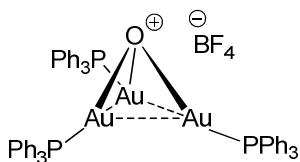


Schéma 15: Un complexe polynucléaire

III. Réactivité des complexes d'or (I)

1. L'or (I), un π -acide de Lewis carbophile

Les complexes de l'or (I) sont des π -acides de Lewis carbophiles car ils ont tendance à activer davantage les systèmes carbonés comme les alcènes, les allènes et les alcynes, plutôt que les fonctions carbonyles. Yamamoto ont montré cette tendance en calculant les énergies de complexation des différents métaux électrophiles des groupes 10 et 11 avec des insaturations carbonées, oxygénées ou azotées (Tableau 1).²³ Le cuivre (I), l'argent (I), et l'or (III) se complexent plus facilement aux systèmes oxygénés ou azotés qu'aux insaturations carbonées. Les sels d'or (I) et de platine (II) se coordinent préférentiellement aux systèmes π carbonés, par rapport à un aldéhyde. Toutefois, l'imine reste le meilleur ligand pour ces métaux, à cause de la forte basicité de Lewis de l'atome d'azote.

²³ Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 7817.

	CuCl	AgCl	AuCl	AuCl ₃	PtCl ₂	PPh ₃ AuCl	PPh ₃ AuOTf
	51.8	39.6	53.6	60.3	71.5	-	-
	37.4	26.4	33.1	35.9	46.9	-	-
	33.6	26.0	32.7	35.1	38.9	- 5.5	3.3
	33.1	22.6	34.7	32.5	49.4	- 4.9	0.5

Tableau 1: Energies de complexation calculées de différents complexes métalliques (kcal.mol-1)²³

Cette étude montre également que le ligand présent sur l'or a une forte importance. La coordination de PPh₃AuCl au styrène ou au phénylacétylène est endothermique, et donc généralement défavorisée. Cela explique la faible activité catalytique observée dans le cas où un précatalyseur de type LAuCl est utilisé. Il est nécessaire d'utiliser un contre-ion moins coordinant pour favoriser cette étape de complexation et obtenir une espèce catalytiquement active. Dans le cas de PPh₃AuOTf, la complexation devient légèrement exothermique.

Ces énergies montrent l'aptitude des catalyseurs d'or (I) à se coordiner aux alcènes, aux allènes et aux alcynes. Il s'agit de considérations purement thermodynamiques qui ne reflètent pas les énergies d'activation nécessaires pour réaliser des transformations métallocatalysées (Schéma 16).

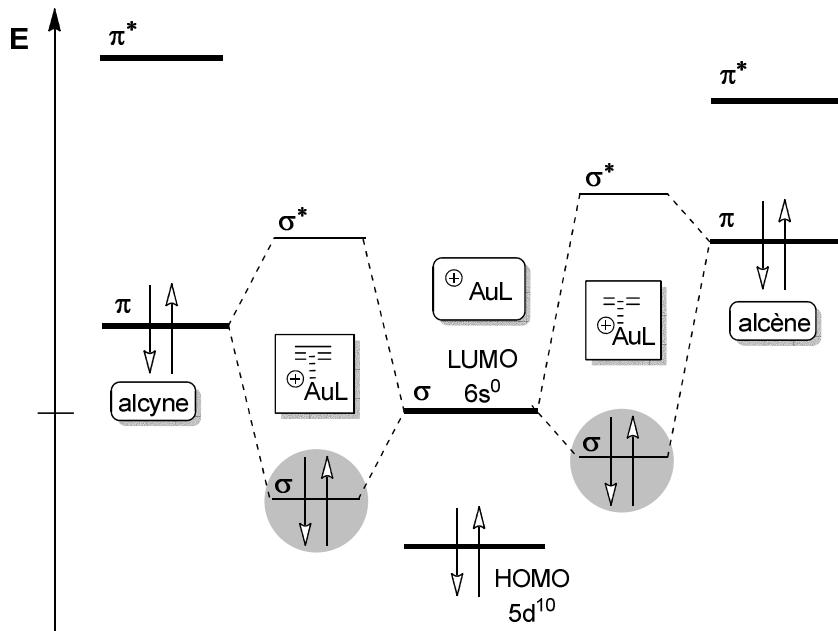


Schéma 16: Principe de l'activation électrophile des systèmes π par un complexe d'or

Expérimentalement, on observe une activation plus prononcée des alcynes que des alcènes vis-à-vis des attaques nucléophiles. Cela est dû au fait que l'énergie d'activation de la réaction d'addition nucléophile sur un alcène est plus importante que dans le cas d'un alcyne. Ce sont des considérations cinétiques dues à la géométrie différente des états de transition. La réactivité des allènes est intermédiaire. Ces propriétés sont exploitées pour développer de nouvelles transformations sélectives catalysées à l'or.

2. Réactivité générale

L'activation d'une insaturation carbonée par un catalyseur électrophile permet de diminuer la densité électronique du système π de cette insaturation. Elle devient ainsi plus électrophile. L'attaque d'un nucléophile sur cette insaturation est alors facilitée puisque l'énergie d'activation est également diminuée.

La réactivité générale des complexes d'or peut être résumée dans un mécanisme générique qui suit une grande partie des transformations catalysées par l'or (Schéma 17).²⁴

²⁴ Pour des revues sur la catalyse homogène à l'or, voir:

L'activation électrophile de l'insaturation carbonée initie l'addition d'un nucléophile en *trans* de l'atome d'or. L'intermédiaire vinyl ou alkyl or ainsi généré²⁵ peut ensuite être piégé par un électrophile. Le plus souvent, l'électrophile est un proton (protodéauration). Il est également possible d'utiliser d'autres types d'électrophiles, comme un halogène, par exemple.

Deux types de piégeages peuvent être envisagés :

- La démétallation directe par l'électrophile qui libère le catalyseur
- L'addition de l'électrophile sur le carbone en position β . Cette possibilité ne peut être envisagée que dans le cas d'un vinyl or résultant de l'addition d'un nucléophile sur un alcyne ou un allène. Elle donne naissance à un nouvel intermédiaire. On peut lui attribuer deux formes limites que sont le carbène d'or et le carbocation stabilisé. Sa nature exacte a été vivement discutée. Elle dépend fortement du catalyseur employé:

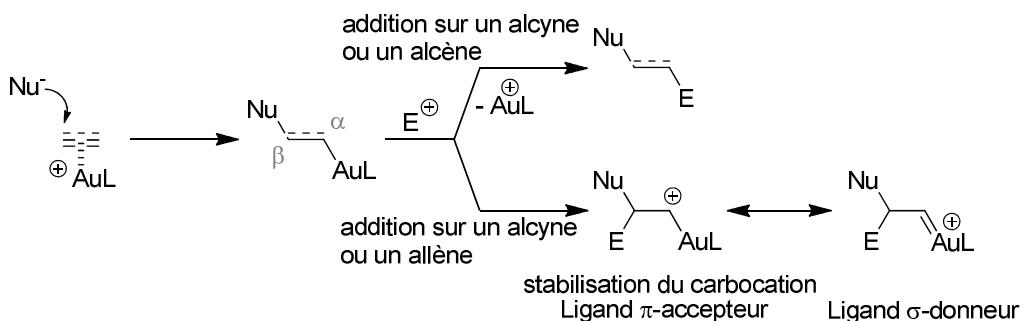


Schéma 17: Réactivité générale des complexes électrophiles d'or

-
- a) Fürstner, A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 3208;
 b) Michelet, V.; Toullec, P.Y.; Genêt, J.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 4268;
 c) Jiménez-Nuñez, E.; Echavarren, A.M. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3326;
 d) Li, Z.; Brouwer, C.; He, C. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3239;
 e) Arcadi, A. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3266;
 f) Gorin, D.J.; Toste, F.D. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3351;
 g) Jimenez-Nuñez, E.; Echavarren, A.M. *Chem. Commun.* **2007**, 333;
 h) Fürstner, A.; Davies, P.W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 3410;
 i) Zhang, L.; Sun, J.; Kozmin, S.A. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 2271;
 j) Hoffman-Roder, A.; Krausz, N. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 387.
 k) Hashmi, A.S.K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 6990;
 l) Echavarren, A.M.; Nevado, C. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, 33, 431;
 m) Hashmi, A.S.K. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 3180.
 n) Huang, H.; Zhou, Y.; Liu, H. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, 7, 897.
²⁵ Pour une revue récente sur la nature des intermédiaires caractérisés, voir:
 Hashmi, A.S.K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 7896.

Un catalyseur d'or qui possède un ligand L faiblement π -accepteur favorisera un intermédiaire de type carbène (cas des ligands NHC ou phosphines riches en électrons)

Un catalyseur qui possède un ligand L à fort caractère π -accepteur favorisera la forme carbocationique (cas des ligands phosphites ou phosphines pauvres en électrons)

Dans tous les cas, ce processus est favorisé lorsque la densité électronique du vinyl or est localisée sur le carbone en position β .

Cet intermédiaire peut ensuite évoluer de diverses manières, et subir d'autres transformations.

La suite de ce chapitre mettra en avant différents types de réactivités qui sont observées à partir de ces intermédiaires. Les différents chemins réactionnels envisageables ne sont différenciés que par de faibles différences énergétiques. C'est ce qui rend la chimie de l'or souvent imprévisible, mais également très riche. Des exemples caractéristiques seront exposés pour montrer l'incroyable diversité des réactions qui peuvent être envisagées grâce à l'utilisation de la catalyse homogène à l'or.

3. Addition nucléophile d'hétéroatomes

De très nombreuses réactions qui reposent sur l'addition d'un hétéroatome sur un système π activé par un complexe d'or (I) ont été décrites. Teles *et coll.* ont été les premiers à développer une réaction d'addition de l'eau sur un alcyne terminal activé pour la formation de méthyl cétones (Schéma 18).^{26,27} Cette réaction concurrence le procédé de Wacker qui utilise la catalyse au palladium dans des conditions oxydantes, à partir d'un alcène pour former les mêmes méthyl cétones.

²⁶ Teles, J.H.; Brode, M.; Chabanas, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1415.

²⁷ a) Mizushima, E.; Sato, K.; Hayashi, T.; Tanaka, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4563;
b) Marion, N.; Ramón, R.S.; Nolan, S.P. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 448.

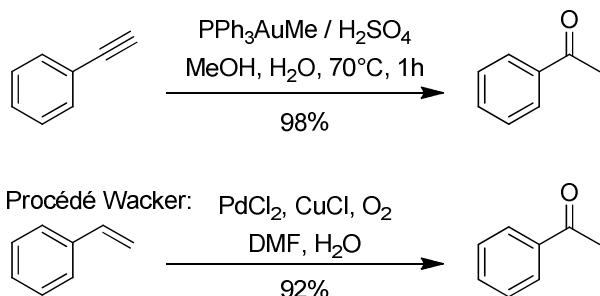


Schéma 18: Procédés industriels pour la synthèse de l'acétophénone^{27a}

Par la suite, de nombreuses autres réactions ont été reportées, mettant en jeu l'addition de nucléophiles variés sur des alcynes, des alcènes ou des allènes (Schéma 19).²⁸

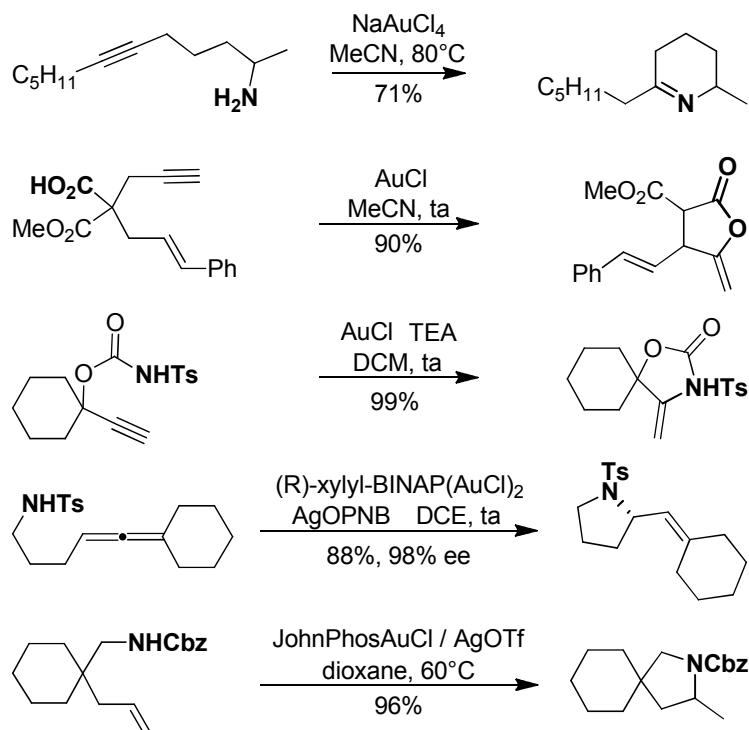


Schéma 19: Addition d'hétéroatomes sur une insaturation activée par un complexe d'or²⁸

²⁸ a) Antoniotti, S.; Genin, E.; Michelet, V.; Genêt, J.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9970;
b) Genin, E.; Toullec, P.Y.; Antniotti, S.; Brancour, C.; Genêt, J.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3112;
c) Mizushima, E.; Hayashi, T.; Tanaka, M. *Org Lett.* **2003**, *5*, 3349;
d) Han, X.; Widenhoefer, R.A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1747;
e) Morita, N.; Krause, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1897;
f) Lalonde, R.L.; Sherry, B.D.; Kang, E.J.; Toste, F.D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2452;
g) Nishina, N.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1799;
h) Rudolph, M.; Hashmi, A.S.K. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 6536.

L'utilisation de nucléophiles intermoléculaires est possible, et donne accès à des cétones, imines, éthers d'énols ou énamines, par exemple. Cependant, les processus les plus intéressants ont été développés en utilisant des nucléophiles internes au substrat, permettant ainsi la synthèse de nombreux hétérocycles.

L'addition initiale d'un hétéroatome peut également être suivie de nombreux réarrangements ou transformations ultérieurs permettant l'obtention de structures plus complexes (Schéma 20).²⁹

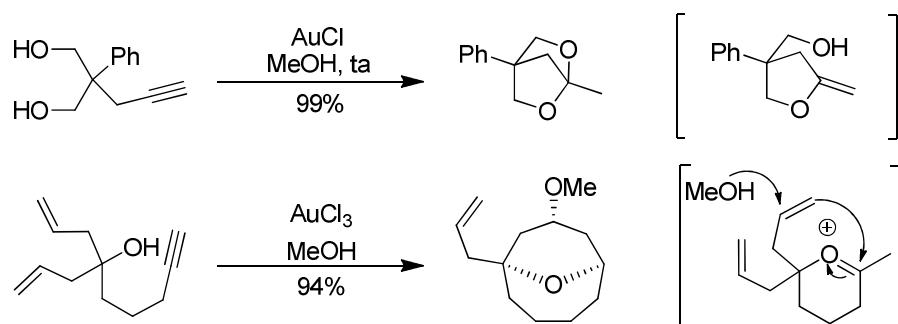


Schéma 20: Formation de polycycles par double addition de nucléophiles^{28,29}

Les fonctions carbonyles peuvent également être utilisées comme nucléophiles (Schéma 21). Dans le cas où la fonction carbonyle est énolisable, ces transformations permettent l'accès à des hétérocycles oxygénés comme des furanes ou des oxazoles.³⁰ Dans le cas particulier d'un aldéhyde non énolisable, une réaction d'hétéro Diels-Alder a pu être observée, conduisant à la formation d'un nouveau cycle aromatique.³¹

²⁹ a) Barluenga, J.; Diéguez, A.; Fernandez, F.; Fañadas, F.J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 2091;
b) Hashmi, A.S.K.; Bührle, M.; Wölfe, M.; Rudolph, M.; Wieteck, M.; Rominger, F.; Frey, W. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 9646..

³⁰ a) Hashmi, A.S.K.; Schwarz, L.; Choi, J.-H.; Frost, T.M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2285;
b) Zhou, C.-Y.; Chan, P.W.H.; Che, C.M. *Org. Lett.* **2005**, 8, 325;

c) Hashmi, A.S.K.; Weyrauch, J.P.; Frey, W.; Bats, J.W. *Org. Lett.* **2004**, 6, 4391.

³¹ Dube, P.; Toste, F.D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 12062.

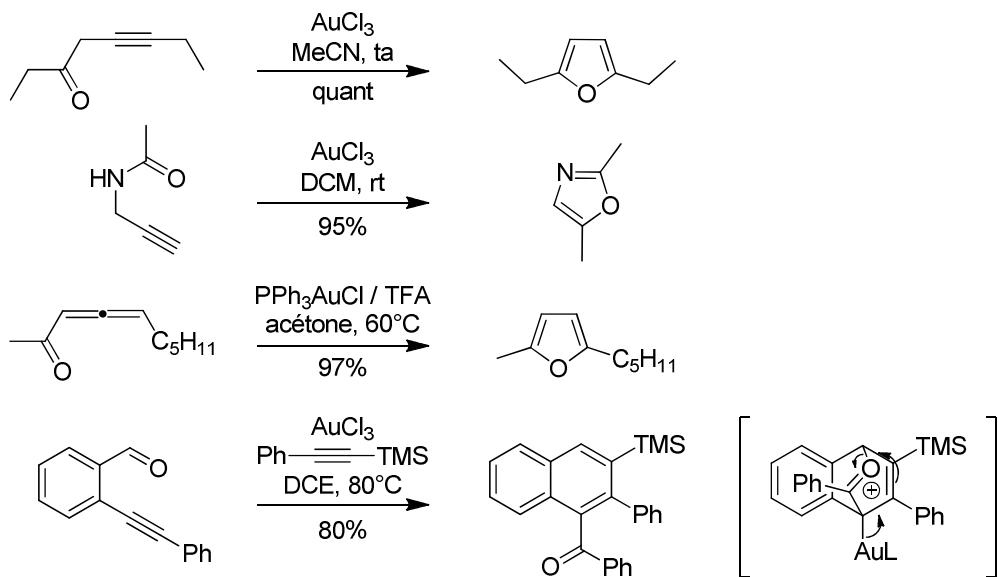


Schéma 21: Addition d'une fonction carbonyle nucléophile^{30,31}

Dans notre groupe, plusieurs stratégies utilisant les fonctions *tert*butoxycarbonate ou *tert*butoxycarbamate comme nucléophiles intramoléculaires ont été développées (Schéma 22).³² Après l'addition nucléophile de la fonction carbonyle sur un alcyne, l'intermédiaire carbocationique peut fragmenter pour conduire à la formation d'une molécule d'isobutène. Cette fragmentation est bien entendu irréversible. Après la démétallation du vinyl or ainsi obtenu, différents types de carbonates et carbamates cycliques ont pu être préparés³³.

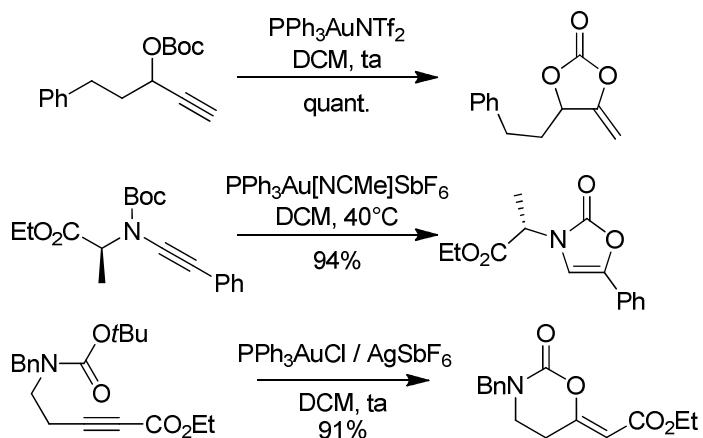


Schéma 22: Utilisation de la fonction *tert*butoxycarbonyle comme nucléophile intramoléculaire³³

³² a) Buzas, A.K.; Gagosz, F. *Org. Lett.* **2006**, 8, 515;

b) Buzas, A.K.; Istrate, F.M.; Gagosz, F. *Tetrahedron* **2009**, 65, 1889;

c) Istrate, F.M; Buzas, A.K.; Jurberg, I.D.; Odabachian, Y.; Gagosz, F. *Org. Lett.* **2008**, 10, 925;

d) Buzas, A.; Istrate, F.; Le Goff, X.F.; Odabachian, Y.; Gagosz, F. *J. Organomet. Chem.* **2009**, 694, 515.

³³ Robles-Machin, R.; Adrio, J.; Carretero, J.C. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 5023.

4. Utilisation de nucléophiles ambidents

L'utilisation de nucléophiles portant un groupement partant (GP) permet de générer un α -oxo carbène ou un α -imino carbène d'or stabilisés. Ces nucléophiles sont de la forme GP-O⁻ ou GP-N⁻ (Schéma 23). Ces carbènes d'or sont ensuite engagés dans de nouvelles transformations.³⁴

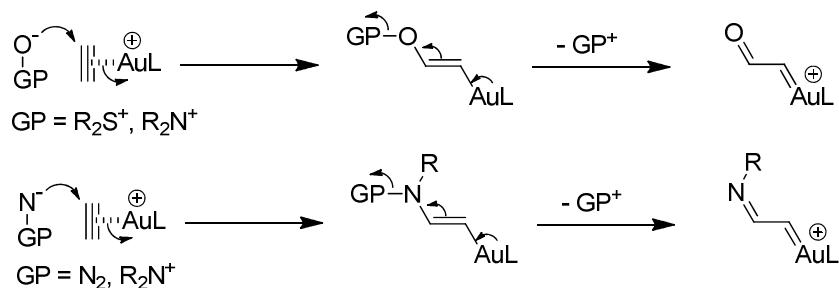


Schéma 23: Principe de la formation des oxo- et iminocarbènes d'or

Parmi les nucléophiles capables de générer ce type d'intermédiaires hautement réactifs se trouvent les azotures. Cette fonction a été utilisée, en particulier, pour la synthèse de pyrroles reportée par Toste *et al.* (Schéma 24).³⁵ L'attaque nucléophile de l'atome d'azote interne de la fonction azoture de **1.1** fournit le vinyl or **1.2**. La rétrodonation de l'or permet de fournir l' α -imino carbène **1.3** et libère une molécule de diazote, rendant la formation du carbène irréversible. Un transfert d'hydrure 1,2 génère le carbocation tertiaire **1.4**. L'élimination d'un proton suivie par la protodémétallation conduisent au pyrrole **1.5**.

³⁴ Pour une revue sur ces transformations, voir: Li, X. ; Xiao, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7226.

³⁵ Gorin, D.J.; Davis, N.R.; Toste, F.D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11260.

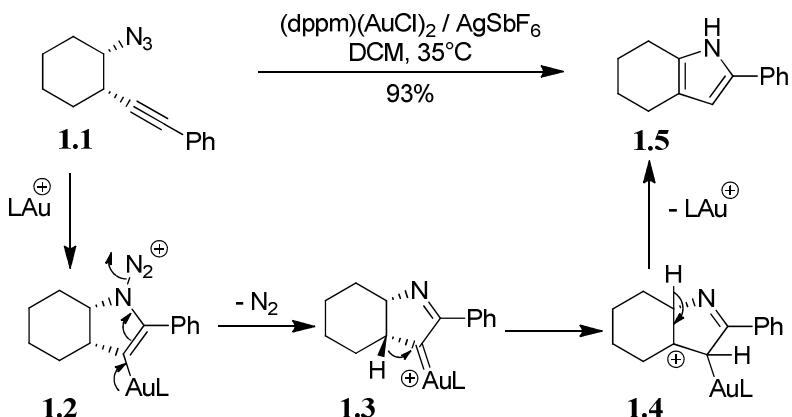


Schéma 24: Synthèse de pyrroles catalysée par l'or (I)³⁵

Lorsque le transfert 1,2 d'un groupe n'est pas possible, le carbène formé peut être piégé par un nucléophile de manière intermoléculaire. Cette stratégie a été utilisée dans notre groupe pour la synthèse d'indoles et d'indolinones.³⁶ L'utilisation d'un alcool allylique comme nucléophile permet de générer des indolinones, après un réarrangement de Claisen (Schéma 25).

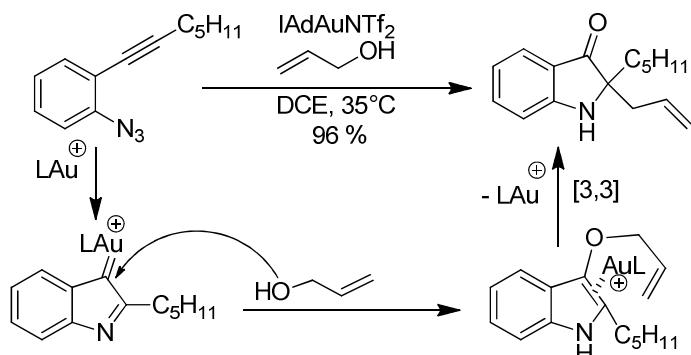


Schéma 25: Synthèse d'indolinones catalysée par l'or (I)^{36a}

Les sulfoxydes et les *N*-oxydes peuvent également être engagés dans ce type de transformation. Dans ces cas, l'oxygène joue le rôle de nucléophile, tandis que les groupes partants sont respectivement un thioéther et une pyridine (Schéma 26). L' α -oxo carbène d'or ainsi formé peut être piégé de manière intramoléculaire par un nucléophile, comme c'est le cas dans les exemples qui suivent. Finalement, le bilan réactionnel de ces transformations fait apparaître le rôle d'agent oxydant de ces nucléophiles.³⁷

³⁶ a) Wetzel, A.; Gagosz, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7354;

b) Lu, B.; Luo, Y.; Liu, L.; Ye, L.; Wang, Y.; Zhang, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8358.

³⁷ a) Shapiro, N.D.; Toste, F.D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4160;

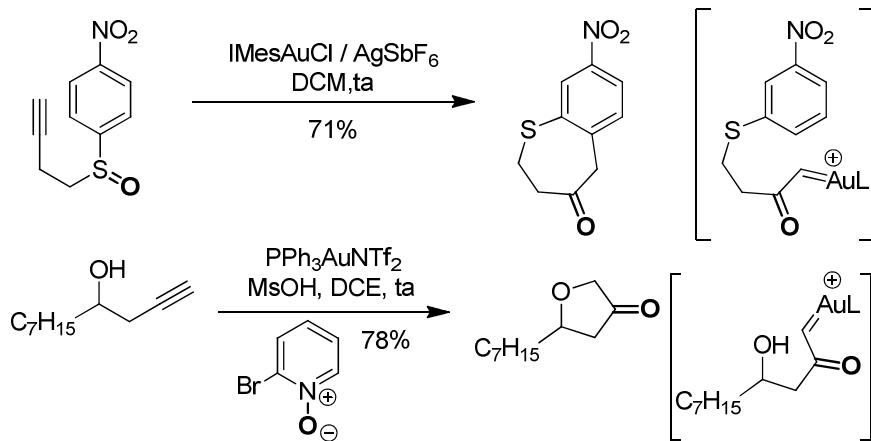


Schéma 26: Utilisation d'un sulfoxyde et d'une pyridine oxyde comme agent oxydant^{37a,b}

5. Migration de groupements esters

L'or peut également catalyser des sigmatropies d'esters propargyliques.³⁸ Deux types de réactivités sont observés lors de ces réactions (Schéma 27).

- La migration 1,2 de l'ester: l'addition de la fonction carbonyle en mode 5-exo génère un carbène d'or **1.7** qui peut être engagé dans diverses transformations, selon la nature du substrat et les conditions de réaction choisies.
- La migration 1,3 de l'ester: l'addition de cette même fonction en mode 6-*endo* génère un dérivé d'acétoxyallène **1.8** issu d'une sigmatropie [3,3].

Toutes ces sigmatropies sont réversibles et les intermédiaires sont en équilibre. La réactivité observée dépend grandement du substrat et de la nature du catalyseur utilisé.

b) Li, G.; Zhang, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5156;
c) Ye, L.; He, W.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8550;
d) Ye, L.; Cui, L.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3258;
e) Ye, L.; He, W.; Zhang, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3236.

³⁸ Pour des revues spécifiques des sigmatropies d'acétates propargyliques, voir:

a) Wang, S.; Zhang, G.; Zhang, L. *Synlett* **2010**, 692;
b) Marion, N.; Nolan, S.P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2750.

Pour une étude mécanistique de ces transformations, voir:

Correa, L.; Marion, N.; Fensterbank, L.; Malacria, M.; Nolan, S.P.; Cavallo, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 718.

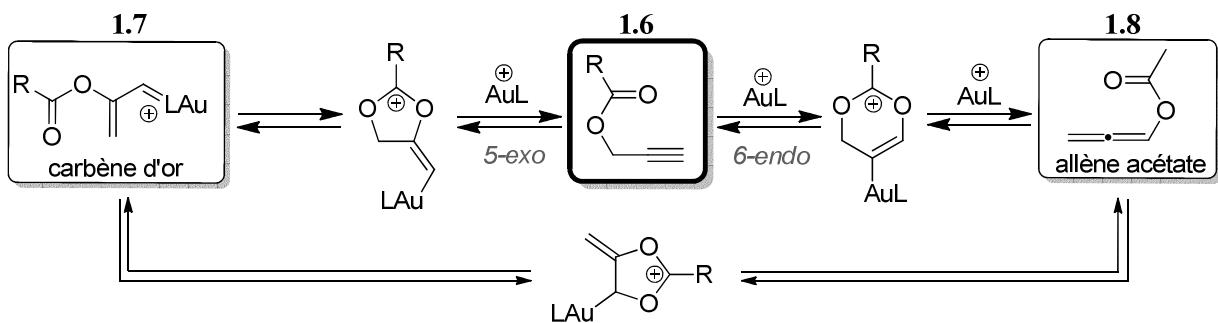


Schéma 27: Réactivité des dérivés d'acétate propargylique^{38a}

Dans le cas où un benzoate de propargyle est mis en réaction avec un alcène riche en électrons, la formation d'un cyclopropane est observée (Schéma 28).³⁹ En effet, le carbène d'or issu de la migration 1,2 de l'acétate est piégé par l'alcène. L'étape de cyclopropanation irréversible draine l'équilibre vers la formation du carbène.

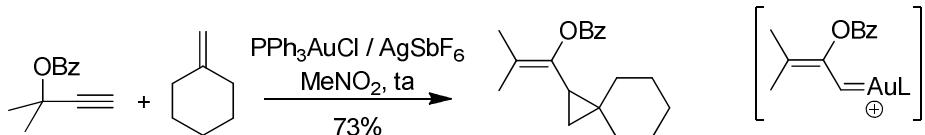


Schéma 28: Cyclopropanation d'un carbène d'or³⁹

Zhang *et coll.* a montré que l'utilisation d'un complexe neutre utilisant un ligand NHC permet d'obtenir un excellent contrôle sur la migration d'un groupement pivaloyle en position propargylique (Schéma 29).⁴⁰ La première étape de la réaction est la migration 1,2 de l'ester, suivie par une migration 1,2 d'un proton sur le carbène d'or **1.9**. L'élimination de l'or conduit à la formation de diènes pivalates. La configuration de ces diènes est parfaitement contrôlée dans la majorité des cas.

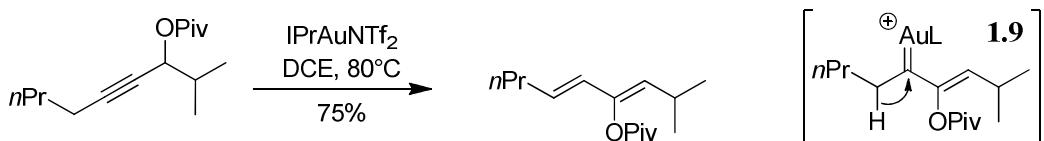


Schéma 29: Formation de diènes pivalates⁴⁰

³⁹ Johansson, M.J.; Gorin, D.J.; Staben, S.T.; Toste, F.D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18002.

⁴⁰ Li, G.; Zhang, G.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3740.

Les réactions qui mettent en jeu la sigmatropie [3,3] sont plus fréquentes. En effet, le dérivé d'acétoxyallène ainsi formé peut ensuite être réactivé de nombreuses façons différentes. Notre groupe s'est intéressé à un certain nombre de ces voies possibles.

Tout d'abord, il est possible d'observer ce genre de sigmatropie sur des allènes portant un groupement ester en position pseudo allylique.⁴¹ Comme dans le cas précédent, des dérivés de diènes acétates sont obtenus (Schéma 30)

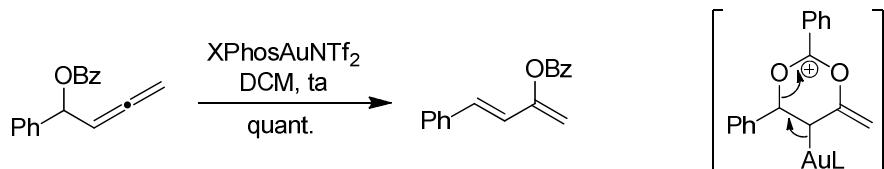


Schéma 30: Formation de diènes esters⁴¹

Lorsque l'alcyne qui porte un ester en position propargylique est conjugué à un alcène **1.10**, l'allène **1.11** généré par la migration 1,3 de l'ester peut être réactivé par l'or pour subir une attaque nucléophile de l'alcène (Schéma 31). Cette addition nucléophile conduit à la formation d'un carbocation et d'un vinyl or intermédiaire **1.12**. La rétrodonation de l'or permet la formation d'un carbène **1.13** par attaque du vinyl or sur le carbocation. La migration 1,2 d'un hydrogène suivie de la protodémétallation donne des bicyclo[3.1.0]hexènes **1.14**.⁴² Le traitement de ces produits par une base faible dans le méthanol fournit des cyclohexénones **1.15**.

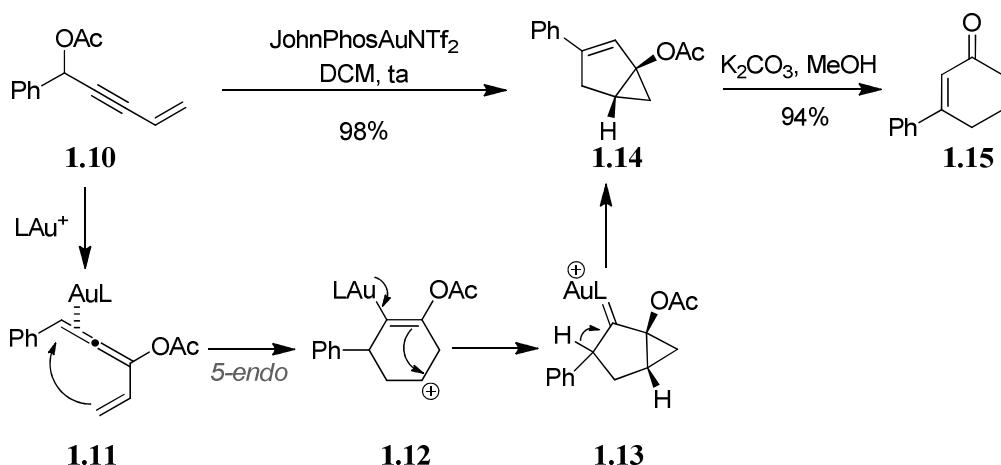


Schéma 31: Cycloisomérisation d'un allène acétate⁴²

⁴¹ Buzas, A.K.; Istrate, F.; Gagasz, F. *Org. Lett.* **2006**, 8, 1957.

⁴² Buzas, A.K.; Gagasz, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 9, 985.

Comme dans l'exemple précédent, le dérivé d'allène acétate formé peut être réactivé par le complexe d'or, et piégé de manière intramoléculaire par un nucléophile présent sur la molécule (Schéma 32). Dans le cas de l'utilisation d'un alcool propargylique ou homopropargylique comme nucléophile, des dihydrofuranes et des dihydropyranes ont pu être obtenus.⁴³

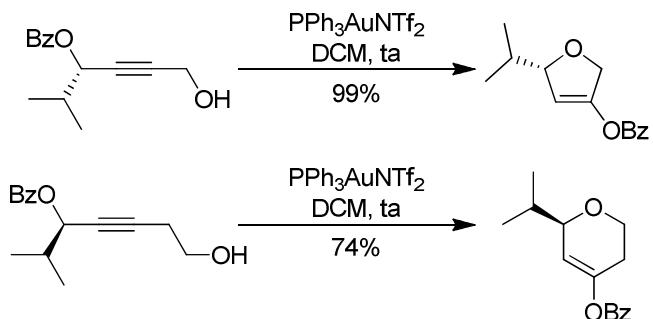


Schéma 32: Formation de dihydrofuranes et dihydropyranes⁴³

Toutes ces réactions ne représentent qu'une toute petite partie des possibilités qu'offre la catalyse à l'or. Un des plus gros potentiels de l'or réside dans sa capacité à catalyser des processus de cycloisomérisation. Le principe de ces réactions sera vu dans la prochaine partie.

6. Réactions de cycloisomérisation

Les réactions qui mettent en jeu des nucléophiles carbonés intramoléculaires sont appelées cycloisomérisations. On peut distinguer plusieurs types de nucléophiles carbonés pour réaliser ces transformations:

- les nucléophiles carbonés classiques comme des cycles aromatiques ou des dérivés d'éthers d'énols.
- Les alcènes (et les allènes). Dans ce cas, on précisera que les réactions sont des cycloisomérisations d'énynes (ou d'allénynes).

⁴³ Buzas, A.K.; Gagosz, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 12614.

a. Addition de nucléophiles « classiques »:

Les cycles aromatiques riches en électrons sont capables de jouer le rôle de nucléophiles en réalisant des réactions de type Friedel-Crafts sur des alcynes, des allènes ou des alcènes activés par l'or (Schéma 33).⁴⁴ Ces aromatiques sont également très utilisés pour piéger des carbènes d'or intermédiaires. Formellement, ces réactions sont des hydroarylations d'insaturations carbonées.

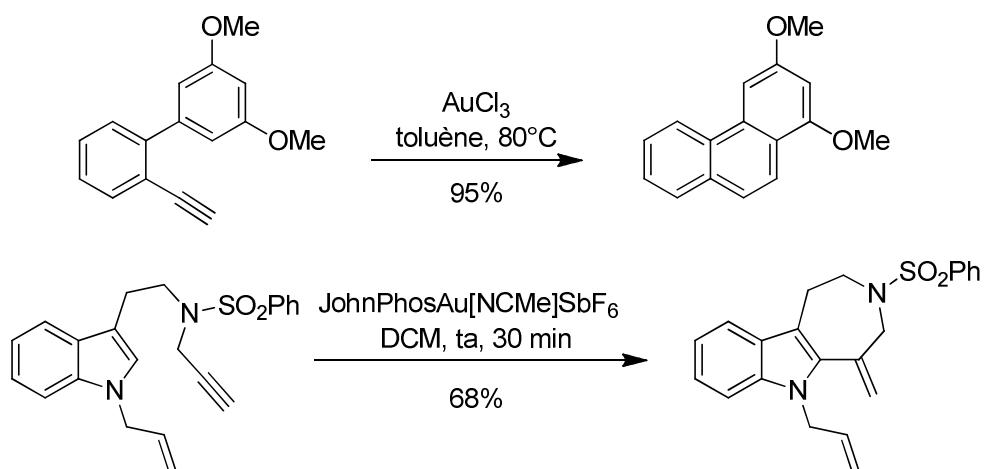


Schéma 33: Réactions d'hydroarylation d'alcynes⁴⁴

Très souvent, l'addition du nucléophile n'est que la première étape d'une cascade réactionnelle. Dans certains cas, l'alcyne porte un groupement partant en position propargylique. Une attaque nucléophile de type S_N2' est alors possible. Les oxiranes et aziridines en position propargylique peuvent jouer ce rôle de groupe partant, libérant un nucléophile oxygéné ou azoté (Schéma 34). Ce nucléophile peut alors cycliser sur l'allène intermédiairement formé. Dans l'exemple décrit ci-dessous reporté par Pale *et coll.*, un cycle aromatique est utilisé pour initier la cascade réactionnelle, ce qui permet d'obtenir des dérivés de spiro-dihydropyrrole.⁴⁵

⁴⁴ a) Mamane, V.; Hannen, P.; Fürstner, A. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4556;

b) Ferrer, C.; Echavarren, A.M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1105;

c) Tarselli, M.A.; Liu, A.; Gagné, M.R. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1785.

⁴⁵ Kern, N.; Blanc, A.; Weibel, J.-M.; Pale, P. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 6665.

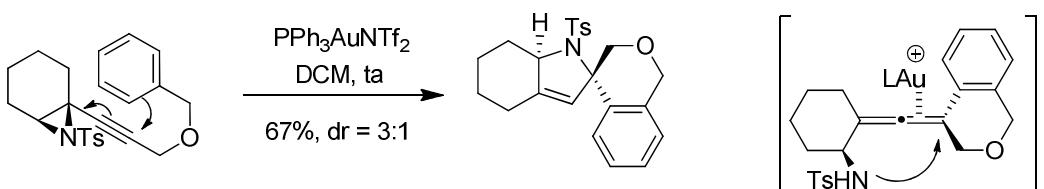


Schéma 34: Utilisation d'un groupement partant en position propargylique⁴⁵

Les 1,3-dicétones, 1,3-cétoesters, les malonates ainsi que les éthers d'énols silyleés sont également d'excellents nucléophiles vis-à-vis des alcynes activés par l'or (Schéma 35). Ils permettent l'accès rapide à des structures complexes par le biais de réactions de type Conia-Ene.⁴⁶

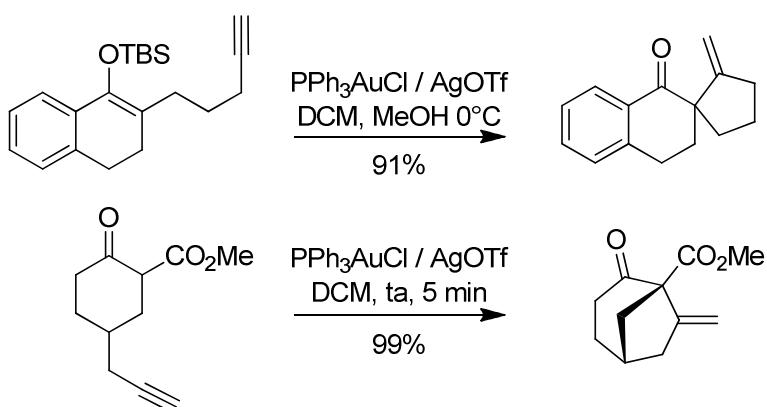


Schéma 35: Addition nucléophile de dérivés d'énolates⁴⁶

b. Réactions de cycloisomérisation d'énynes:

Les réactions de cycloisomérisation d'énynes sont de loin les réactions les plus répandues et les plus étudiées dans le domaine de la catalyse à l'or. Les réactivités observées y sont en effet les plus surprenantes et souvent les plus intéressantes. Ces réactions permettent l'accès rapide à des structures polycycliques complexes, à partir de composés linéaires simples.⁴⁷

⁴⁶ a) Kennedy-Smith, J.J.; Staben, S.T.; Toste, F.D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4526;

b) Staben, S.T.; Kennedy-Smith, J.J.; Huang, D.; Corkey, B.K.; Lalonde, R.L.; Toste, F.D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5991;

c) Brazeau, J.-F.; Zhang, S.; Colomer, I.; Corkey, B.K.; Toste, F.D. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2742.

⁴⁷ Pour des revues générales sur les cycloisomérisations d'énynes métallocatalysées, voir:

a) Marinetti, A.; Jullien, H.; Voituriez, A. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4884;

b) Michelet, V.; Toullec, P.Y.; Genêt, J.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4268.

Cependant, le sujet de ce manuscrit n'ayant pas de lien direct avec ce type de réactivité, cette partie ne sera pas développée à la mesure de l'étendue des réactions existantes. Seuls la théorie générale et quelques exemples caractéristiques seront exposés.

Les complexes d'or sont capables d'activer aussi bien les alcènes que les alcynes. Lorsque le substrat contient à la fois un alcène et un alcyne, seule l'activation de l'alcyne conduit à une réaction de cycloisomérisation.⁴⁸ L'addition nucléophile d'un alcène sur un alcyne activé par l'or est cinétiquement favorisée car l'énergie d'activation est plus faible que dans le cas inverse.

L'activation de l'alcyne par l'or initie l'attaque nucléophile de l'alcène et conduit à la formation d'un carbocation homoallylique intermédiaire possédant un motif vinyl or (Schéma 36). Il existe trois formes limites à cet intermédiaire, toutes en équilibre. L'évolution de cet intermédiaire dépend grandement de sa configuration spatiale et des conditions de réaction (catalyseur, solvant, température, présence de nucléophiles, etc.)

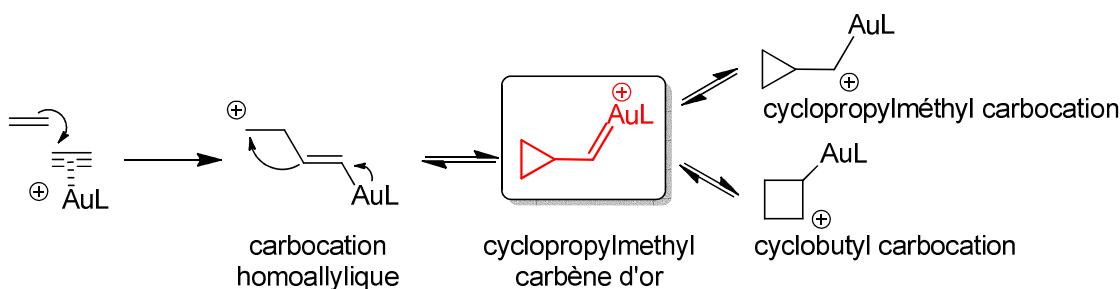


Schéma 36: Nature des intermédiaires des cycloisomérisations d'énynes

On peut différencier deux types d'attaques de l'alcène sur l'alcyne activé par l'or.

⁴⁸ Pour des revues récentes sur les cycloisomérisations catalysées à l'or, voir:

- a) Jimenez-Nuñez, E.; Echavarren, A.M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3326;
- b) Gorin, D.J.; Sherry, B.D.; Toste, F.D. *Chem Rev.* **2008**, *108*, 3351;
- c) Lee, S.I.; Chatani, N. *Chem. Commun.* **2009**, 371;
- d) Fürstner, A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3208;
- e) Nieto-Oberhuber, C.; Perez-Galan, P.; Herrero-Gomez, E.; Lauterbach, T.; Rodriguez, C.; Lopez, S.; Bour, C.; Rosellon, A.; Cardenas, D.J.; Echavarren, A.M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 269.

L'attaque endo de l'alcène génère un intermédiaire de type carbène intracyclique **1.16** alors que l'attaque exo de l'alcène génère un intermédiaire de type carbène exocyclique **1.17** (Schéma 37). Ces intermédiaires peuvent ensuite évoluer en se réarrangeant ou en subissant des attaques nucléophiles. Les produits obtenus, lorsqu'ils possèdent de nouveaux centres asymétriques, peuvent être formés de manière diastéréocontrôlée, grâce à la formation elle-même diastéréosélective de l'intermédiaire cyclopropylméthyl carbène d'or.

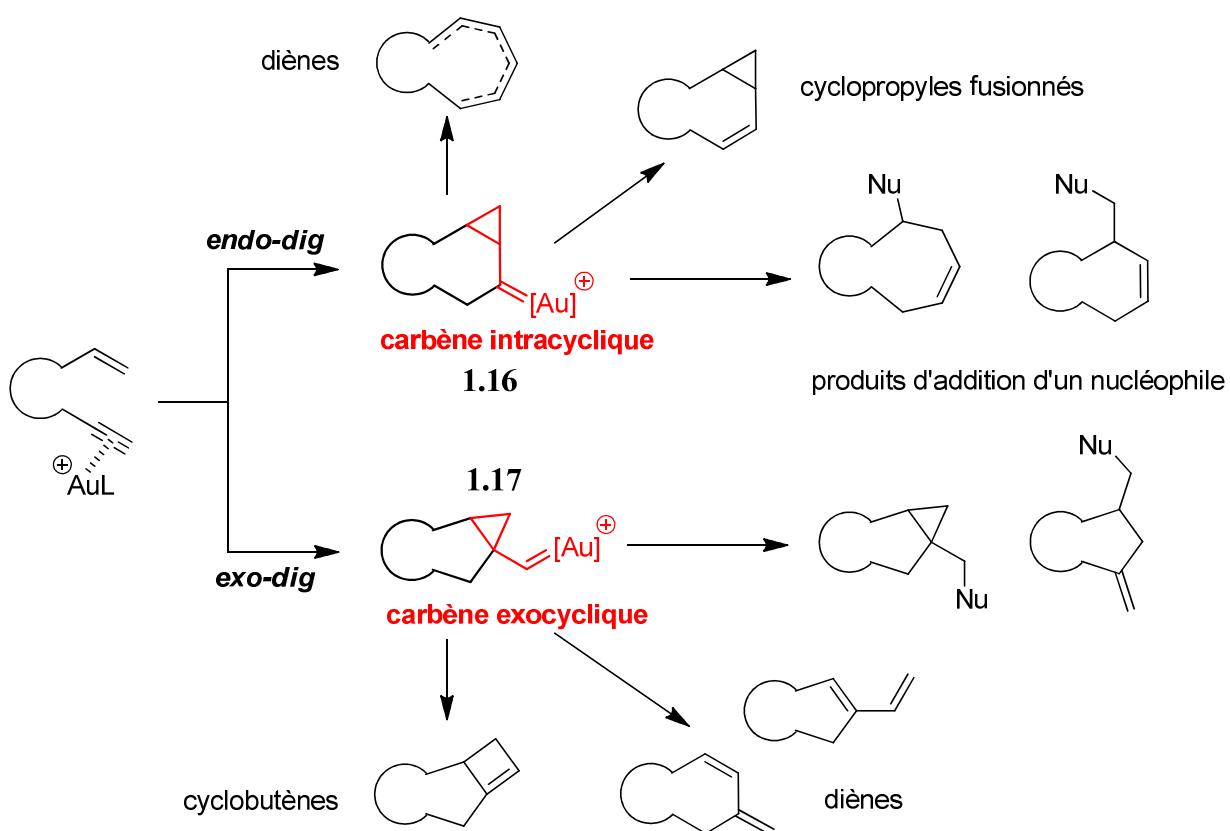


Schéma 37: Quelques évolutions possibles des cyclopropyl carbènes d'or lors des cycloisomérisations

Dans les exemples qui suivent, l'attaque de l'alcène se fait selon un mode *endo* et génère un cyclopropylméthyl carbène d'or endocyclique (Schéma 38). La migration 1,2 d'un hydrure ou la perte d'un proton accompagnée de l'ouverture du cycloproplye permettent la formation d'un vinyl or, lequel est ensuite protodémétallé. On observe ainsi la formation d'un bicyclette [3,1,0]⁴⁹ ou d'un cycle à 10 chaînons contenant deux insaturations

⁴⁹ a) Mamane, V.; Gress, T.; Krause, H.; Fürstner, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8654;

b) Gagosz, F. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4129;

c) Mezailles, N.; Ricard, L.; Gagosz, F. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4133.

non conjuguées.⁵⁰ Ce type de réaction peut également être fait en présence d'un catalyseur de platine (II).⁵¹ Dans ce cas, la réaction doit se faire au reflux du toluène, alors que dans le cas de l'or, la réaction se fait à température ambiante.

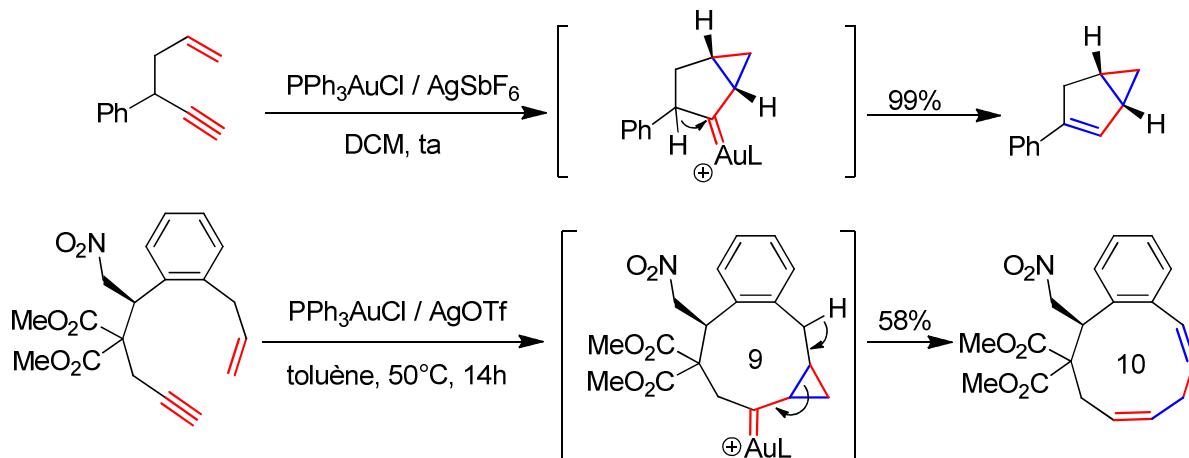


Schéma 38: Exemples de cycloisomérisations mettant en jeu un cyclopropylméthyl carbène d'or endocyclique^{49,50}

Lorsque l'attaque de l'alcène a lieu selon un mode *exo*, un cyclopropylméthyl carbène d'or exocyclique est obtenu. L'ouverture du motif cycloproplyle conduit à la formation de cyclobutènes⁵² (par agrandissement de cycle), ou de diènes (Schéma 39).⁵³ La formation de ces derniers peut être expliquée par deux mécanismes différents, mettant en jeu une ou deux fragmentations de l'intermédiaire cyclopropylméthyl carbène d'or.

⁵⁰ Comer, E.; Rohan, E.; Deng, L.; Porco, J.A. *Org. Lett.* **2007**, 9, 2123.

⁵¹ a) Harrak, Y.; Blaszykowski, C.; Bernard, M.; Cariou, K.; Marinetti, E.; Mouriès, V.; Dhimane, A.-L.; Fensterbank, L.; Malacria, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 8656;

b) Zriba, R.; Gandon, V.; Aubert, C.; Fensterbank, L.; Malacria, M. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 1482;

c) Nieto-Oberhuber, C.; Muñoz, M.P.; Buñuel, E.; Nevado, C.; Cárdenas, D.J.; Echavarren, A.M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2402.

⁵² a) Nieto-Oberhuber, C.; Lopez, S.; Muñoz, M.P.; Cárdenas, D.J.; Bunuel, E.; Nevado, C.; Echavarren, A.M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 6146;

b) Odabachian, Y.; Gagosz, F. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 379;

c) López-Carillo, V.; Echavarren, A.M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 9292.

⁵³ a) Nieto-Oberhuber, C.; Muñoz, M.P.; Bunuel, E.; Nevado, C.; Cárdenas, D.J.; Echavarren, A.M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2402;

b) Ochida, A.; Ito, H.; Sawamura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 16486;

c) Cabello, N.; Jimenez-Nuñez, E.; Bunuel, E.; Cárdenas, D.J.; Echavarren, A.M. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4217.

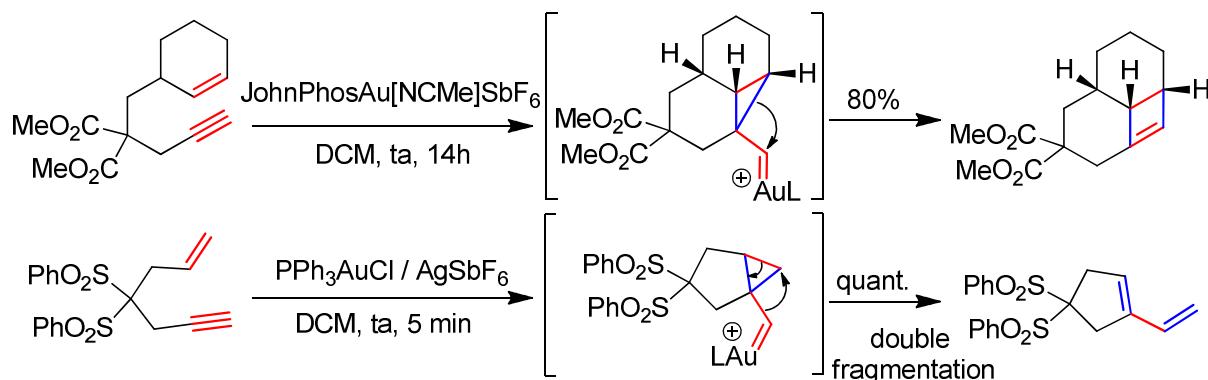


Schéma 39: Cycloisomérisations mettant en jeu un cyclopropylcarbène d'or exocyclique^{52,53}

L'addition d'un nucléophile au milieu réactionnel permet de piéger le cyclopropyl carbène d'or.⁵⁴ Ce processus peut également être réalisé de manière intramoléculaire (Schéma 40).⁵⁵ Dans le cas des carbènes d'or endocycliques, l'attaque nucléophile a généralement pour conséquence l'ouverture du motif cyclopropyle. Une des deux nouvelles liaisons carbone-carbone est alors rompue. Deux nouvelles liaisons sont ainsi créées pendant la réaction. La première provient de l'attaque de l'alcène sur l'alcyne activé par l'or. La seconde provient de l'attaque du nucléophile sur le cyclopropyl carbène d'or. Il s'agit généralement d'une liaison carbone-hétéroatome. L'utilisation de nucléophiles intramoléculaire permet la formation de produits bicycliques.

⁵⁴ Zhang, L.; Kozmin, S.A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6962.

⁵⁵ Exemples de nucléophiles utilisables:

- pour l'eau: Buzas, A.K.; Istrate, F.M.; Gagosz, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1141;
- pour un alcool: Toullec, P.Y.; Blarre, T.; Michelet, V. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2888;
- pour une oléfine: Böringer, S.; Gagosz, F. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 317;
- pour un aromatique: Amijs, C.H.M.; Lopez-Carrillo, V.; Raducan, M.; Pérez-Galán, P.; Ferrer, C.; Echavarren, A.M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7721.

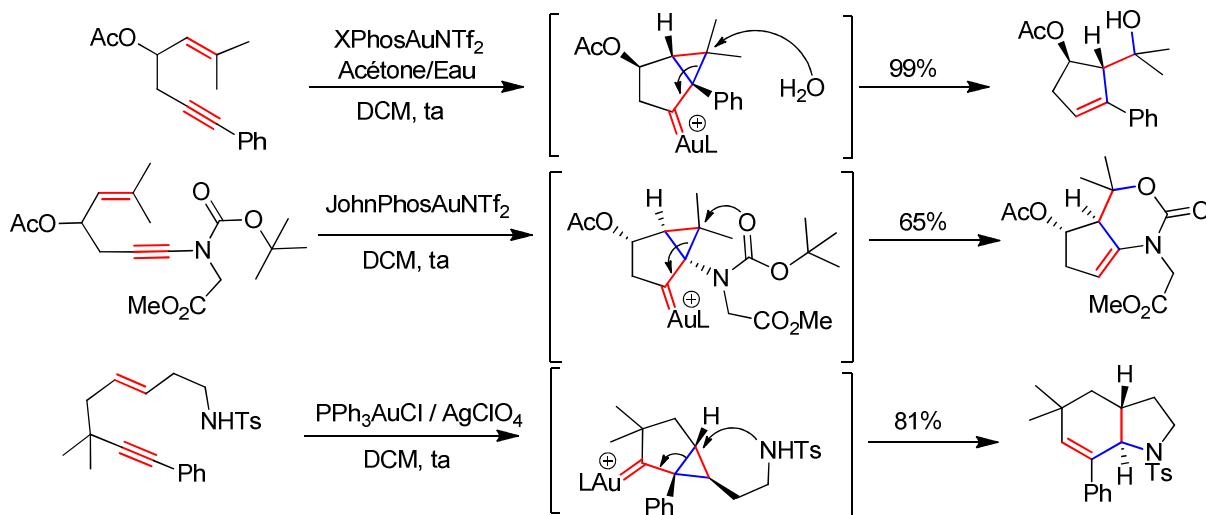


Schéma 40: Exemples de cycloisomérisations mettant en jeu un cyclopropylmethyl carbène d'or endocyclique en présence d'un nucléophile^{54,55a}

Les carbènes d'or exocycliques peuvent être piégés, de la même manière, par des nucléophiles. Les exemples suivants montrent l'utilisation de cycles aromatiques comme nucléophiles en version intramoléculaire ou intermoléculaire (Schéma 41).⁵⁶ Un nouvel alcène peut également piéger le carbène d'or pour former un nouveau motif cycloproplyque.⁵⁷ Enfin, le carbène d'or peut être directement piégé par un oxydant pour former un aldéhyde.⁵⁸

⁵⁶ a) Amjis, C.H.M.; Lopez-Carillo, V.; Raducan, M.; Perez-Galan, P.; Echavarren, A.M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7721; b) Toullec, P.Y.; Genin, E.; Leseurre, L.; Genêt, J.-P.; Michelet, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7247; c) Leseurre, L.; Toullec, P.Y.; Genêt, J.-P.; Michelet, V. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4049; d) Chao, C.-M.; Toullec, P.Y.; Michelet, V. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3719.

⁵⁷ Nieto-Onberhuber, C.; López, S.; Muñoz, M.P.; Limenez-Nuñez, E.; Buñuel, E.; Cárdenas, D.J.; Echavarren, A.M. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1694.

⁵⁸ Witham, C.A.; Mauleon, P.; Shapiro, N.D.; Sherry, B.D.; Toste, F.D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5838.

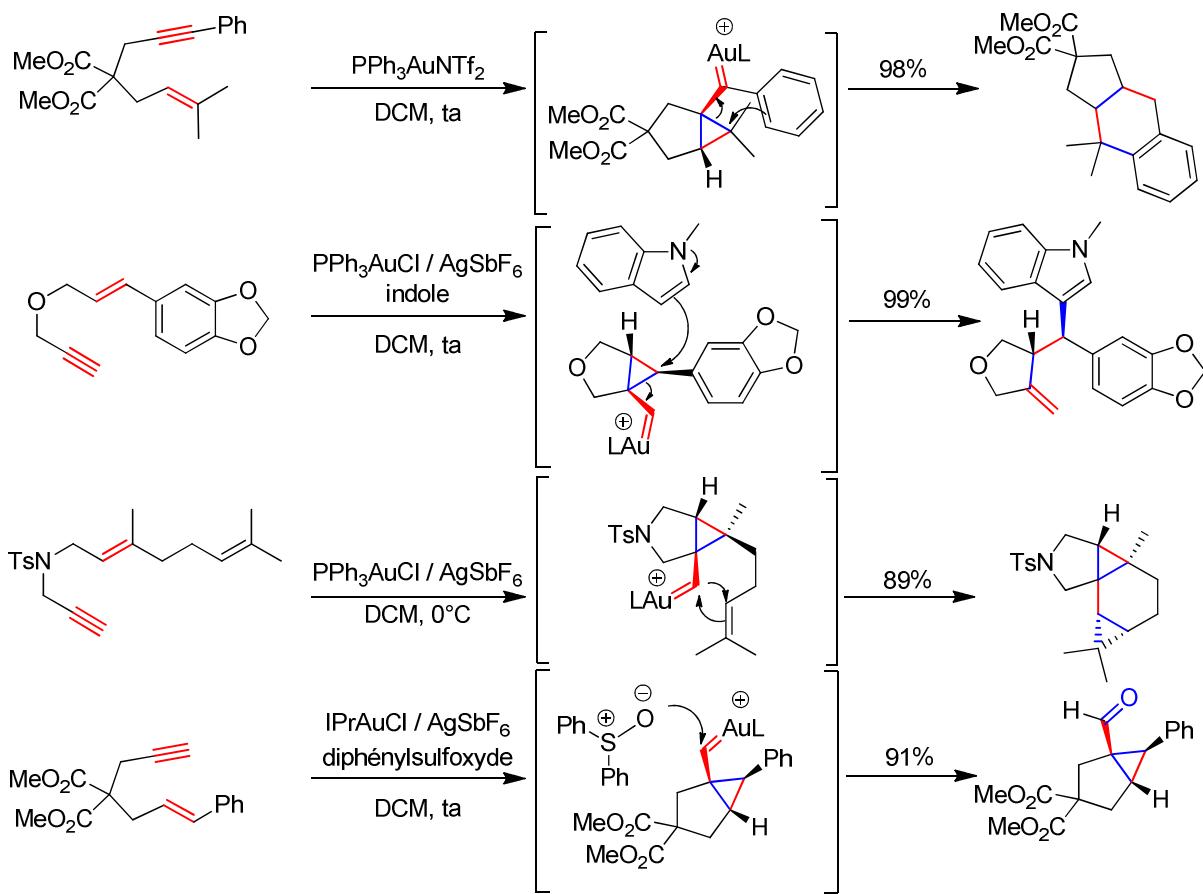


Schéma 41: Exemples de réactions de cyclisation en présence d'un nucléophile^{56,57,58}

Toste *et coll.* ont développé des réactions de cycloisomérisation hautement énantiométriques utilisant des complexes chiraux bimétalliques monocationiques.⁵⁹ En particulier, l'utilisation du ligand 3,5-(*t*Bu)₂-4-MeO-MeOBIPHEP a permis la formation de polycycles fusionnés, et la formation d'un centres quaternaires asymétriques, avec d'excellents excès énantiomériques (Schéma 42). Dans cette stratégie, le cyclopropylméthyl carbène d'or exocyclique formé intermédiairement est piégé par un nucléophile. L'exemple présenté ci-dessous illustre la possibilité de piéger en cascade le cyclopropyl carbène d'or généré lors de la première étape de la cycloisomérisation. Quatre nouveaux centres asymétriques sont créés, dont deux sont quaternaires. Le contrôle de ces nouveaux centres est rendu possible par l'état de transition chaise-chaise-chaise de la réaction.

⁵⁹ Sethofer, S.G.; Mayer, T.; Toste, F.D. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 8276.

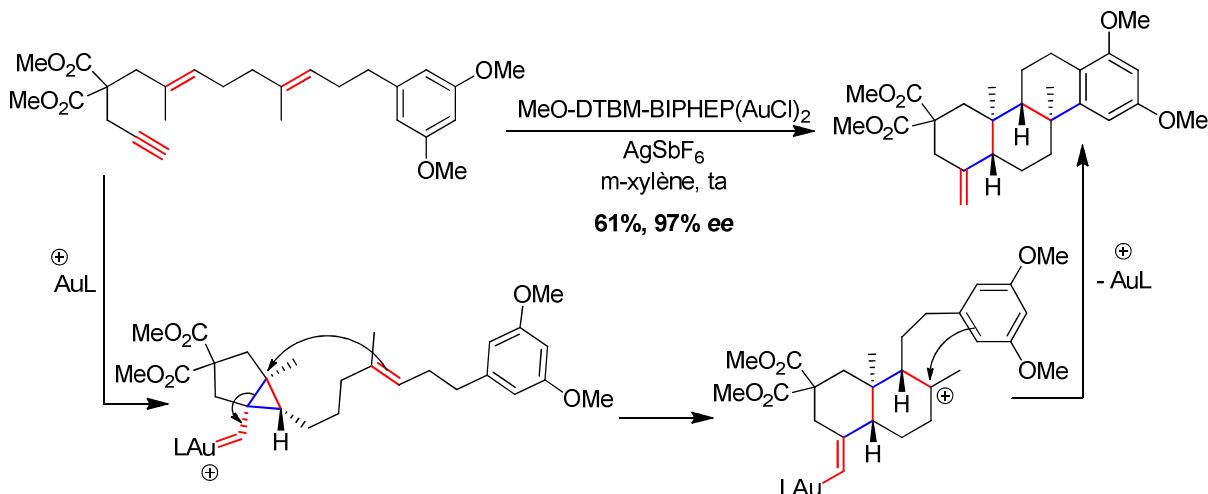


Schéma 42: Polycyclisation initiée par une cycloisomérisation d'ényne énantiométrique⁵⁹

Quelques autres exemples de cycloisomérisations moins classiques ont été décrits dans la littérature. En particulier, Cossy *et coll.* ont montré que des cyclopropènes peuvent être utilisés, comme équivalents synthétiques de vinyl carbènes, pour réaliser des réactions de cycloisomérisation avec des alcènes, et générer des dérivés de bicyclo[4.1.0]heptanes (Schéma 43).⁶⁰

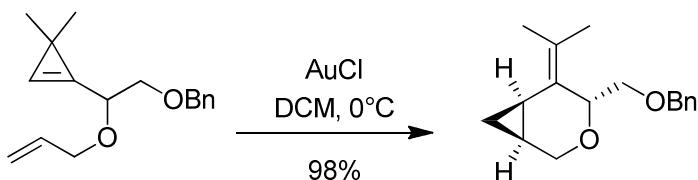


Schéma 43: Exemple de cycloisomérisation de cyclopropènes⁶⁰

Enfin, les réactions de cycloisomérisation impliquant un allène sont moins répandues, mais néanmoins particulièrement intéressantes. Elles permettent l'accès à un nombre encore plus conséquent de squelettes carbonés (Schéma 44). L'allène peut jouer le rôle de nucléophile, ou d'électrophile. Lorsque le partenaire réactionnel est un alcyne, l'allène est nécessairement le nucléophile.⁶¹ Par contre, face à un alcène riche en électrons, l'allène jouera le rôle d'électrophile. Certaines réactions de cycloisomérisation peuvent également

⁶⁰ a) Miege, F.; Meyer, C.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4144.

b) Miege, F.; Meyer, C.; Cossy, J. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 7810.

⁶¹ a) Luzung, M.R.; Mauleon, P.; Toste, F.D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12402;

b) Gonzales, A.Z.; Benitez, D.; Tkatchouk, E.; Goddard, W.A.G.; Toste, F.D. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5500.

être amorcées par une réaction de type « ène ».⁶² En présence de diènes, on observe la formation de produits de cycloisomérisation [4+2] ou [4+3]⁶³ via un mécanisme très probablement concerté. Ces réactions ont pu être réalisées en présence de ligands chiraux. Les énantioméries obtenues sont excellentes.⁶⁴

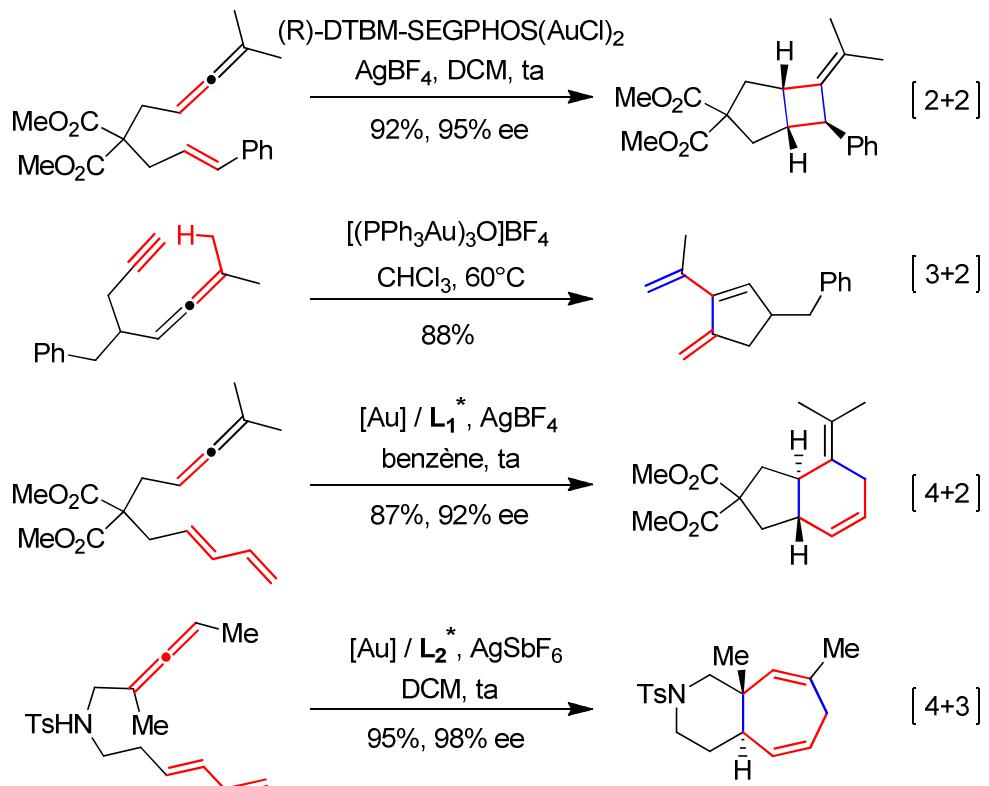


Schéma 44: Exemples de cycloisomérisations impliquant des allènes^{61,62,63,64}

Dans tous les cas, la substitution des différentes insaturations, leurs configurations relatives, ainsi que la nature des chaînes qui les relient sont essentielles pour le contrôle de la sélectivité des réactions. De nombreuses études sont donc menées pour mieux comprendre les facteurs qui favorisent tel ou tel chemin réactionnel.

⁶² Cheong, P.H.-Y.; Morganelli, P.; Luzung, M.R.; Houk, K.N.; Toste, F.D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 4517.

⁶³ a) Alonso, I.; Trillo, B.; López, F.; Montserrat, S.; Ujaque, G.; Castedo, L.; Lledós, A.; Lascañás, J.L. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13020;

b) Mauleón, P.; Zeldin, R.M.; Gonzalez, A.Z.; Toste, F.D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6348;

c) Gonzales, A.Z.; Toste, F.D. *Org. Lett.* **2010**, *50*, 11496;

d) Alonso, I.; Faustino, H.; López, F.; Mascareñas, J.L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11496.

⁶⁴ Pour d'autres types de cycloisomérisations mettant en jeu des allènes, voir par exemple:

a) Zriba, R.; Gandon, V.; Aubert, C.; Fensterbank, L.; Malacria, M. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 1482;

b) Yang, C.-Y.; Lin, G.-Y.; Liao, H.-Y.; Datta, S.; Liu, R.-R. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4907.

7. Etapes de démétallation originales

La protodémétallation n'est pas la seule voie possible permettant de régénérer le catalyseur. Il est également possible de piéger les composés aurés obtenus par d'autres électrophiles qu'un simple proton, ou de transmétaller l'espèce aurée pour réaliser d'autres types de transformations, comme un couplage croisé palladocatalysé, par exemple. Pour cela, il est nécessaire de contrôler le processus de démétallation, car la protodéauration est extrêmement rapide.⁶⁵

Les calculs effectués par Blum *et coll.* tendent à montrer que la protodémétallation est plus rapide sur les vinyls or que sur les alkyls or. De plus, l'utilisation d'un ligand de type NHC ralentit fortement ce processus par rapport à l'utilisation de la triphénylphosphine.

- Utiliser un ligand NHC facilitera le piégeage des intermédiaires aurés par d'autres sortes d'électrophiles que le proton.
- Utiliser un ligand phosphine facilitera des processus d'oxydation de l'or (I) en or (III) et de transmétallation.

La protodémétallation d'intermédiaires de type vinyls or portant un groupement attracteur est également ralentie, par rapport à celle d'intermédiaires analogues riches en électrons, à tel point que certains composés aurés ont pu être isolés.⁶⁶

a. Utilisation du Selectfluor

La première grande famille de démétallation qui existe tire profit des propriétés du SelectFluor®. En effet, celui-ci est un agent oxydant puissant, donneur de fluor électrophile. Il permet d'oxyder l'or (I) en or (III), et de générer un intermédiaire équivalent à celui obtenu lors d'une étape d'addition oxydante dans une liaison BF₄-F Schéma 45).

⁶⁵ Pour une revue concernant la basicité des intermédiaires aurés, et leur vitesse de protodémétallation, voir: Roth, K.; Blum, S.A. *Organometallics* **2010**, *29*, 1712.

⁶⁶ Liu, L.-P.; Xu, B.; Mashuta, M.S; Hammond, G.G. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17642.

Cet intermédiaire peut évoluer selon plusieurs voies, qui dépendent fortement du substrat, mais aussi des conditions de la réaction. Il peut subir un couplage croisé avec un acide boronique, une élimination réductrice ou l'addition d'un nucléophile, par exemple.

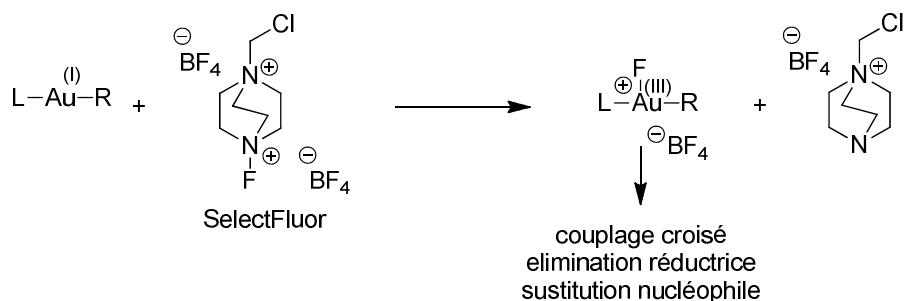


Schéma 45: Concept de l'utilisation du SelectFluor pour la catalyse à l'or

Cette stratégie a pu être utilisée dans le cas de réactions d'aminocyclisations ou d'alkoxycyclisations d'alcènes (Schéma 46).^{67,68} L'addition d'un atome d'azote ou d'oxygène sur un alcène génère un intermédiaire alkyl or (I). Cette étape est réversible et la protodémétallation est très lente. La réaction est donc généralement défavorisée. L'addition de SelectFluor[®] permet de déplacer l'équilibre vers la formation d'un alkyl or (III) **1.18**. Celui-ci ne réalisant pas de β -élimination d'hydrure facilement, il peut alors subir une réaction de couplage croisé en présence d'un acide boronique ou d'un aryl silane.⁶⁹ L'étude récente de Toste *et coll.*⁷⁰ a montré que le catalyseur d'or (I) est préalablement oxydé en or (III) avant de réaliser l'étape d'addition du nucléophile sur l'insaturation carbonée. L'intermédiaire de type alkyl or (III) ne subirait alors pas de transmétallation, mais directement une élimination réductrice bimétallique sur l'intermédiaire **1.19**.

⁶⁷ a) Zhang, G.; Cui, L.; Wang, Y.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1471;

b) Brenzovitch, W.E.; Benitez, D.; Lackner, A.D.; Shunatona, H.P.; Tkatchouk, E.; Goddard, W.A.; Toste, F.D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5519.

⁶⁸ Pour des réactions initiées par l'addition intermoléculaire d'un nucléophile, voir :

a) Melhado, A.D.; Brenzovitch, W.E.; Lackner, A.D.; Toste, F.D. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8885;

b) de Haro, T.; Nevado, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *123*, 936.

⁶⁹ Brenzovitch, W.E.; Brazeau, J.F.; Toste, F.D. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4728.

⁷⁰ Tkatchouk, E.; Mankad, N.P.; Benitez, D.; Goddard, W.A.; Toste, F.D. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14293.

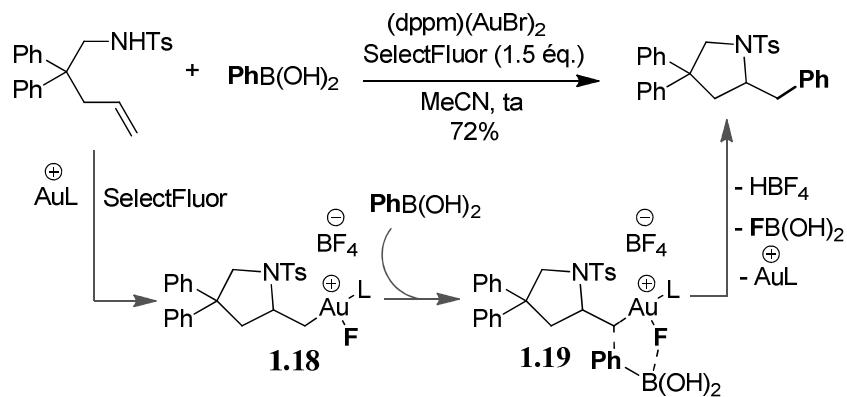


Schéma 46: Couplage oxydant entre un alkyl or et un acide boronique⁶⁷

Les intermédiaires alkyls or ne sont pas les seuls à pouvoir subir ce type de transformation. Les vinyls or issus de la migration d'acétates sont pauvres en électrons, et l'étape de protodémétallation de tels intermédiaires est suffisamment ralentie pour subir une oxydation par le SelectFluor®. Plusieurs types de réactivités concernant ces intermédiaires ont été reportés à ce jour.

Lorsqu'un acétate de propargyle **1.20** subit une sigmatropie [3,3] catalysée par l'or (I), l'allène acétate peut être réactivé et hydrolysé en présence d'eau pour conduire à la formation d'un vinyl or stabilisé **1.21** (peu sensible à la protodémétallation) et d'acide acétique (Schéma 47).⁷¹ Cet intermédiaire peut donc subir une oxydation par le SelectFluor®. En présence d'un acide boronique, on observe la formation d'une énone provenant d'une réaction de couplage croisé. L'élimination réductrice régénère le catalyseur d'or (I).

⁷¹ Zhang, G.; Peng, Y.; Cui, L.; Zhang, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 3112.

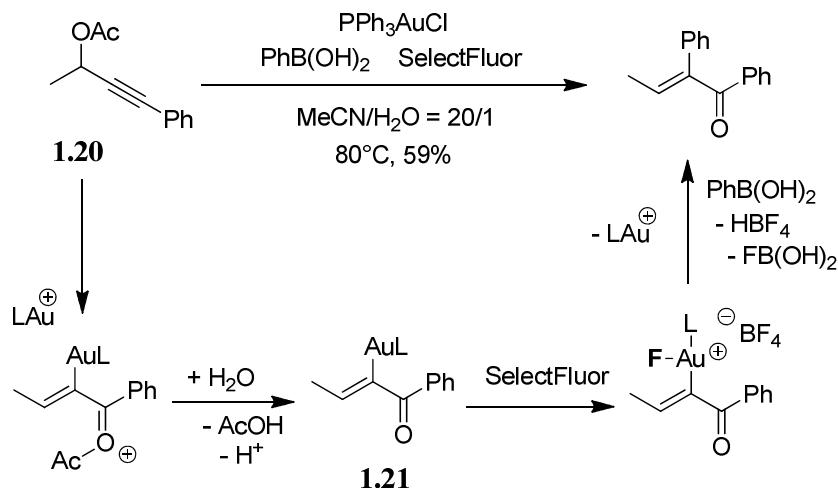


Schéma 47: Couplage oxydant sur vinyl or stabilisé⁷¹

Lorsque cette réaction est conduite en l'absence d'un acide boronique, le dérivé d'acéate **1.22** (ici un benzoate) joue le rôle de nucléophile intramoléculaire sur le vinyl or (III) **1.23**. Une élimination réductrice fournit l'éther d'énol **1.24** correspondant (Schéma 48).⁷²

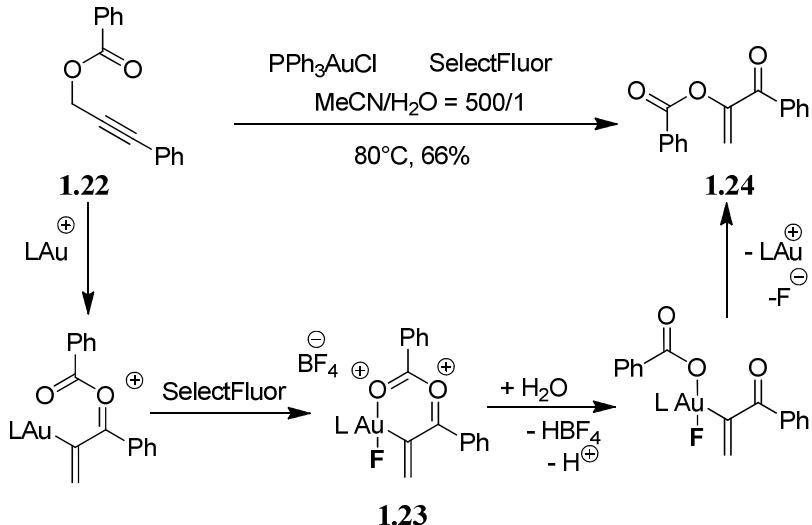


Schéma 48: Transfert de benzoate oxydant en présence de SelectFluor⁷²

⁷² Peng, Y.; Cui, L.; Zhang, G.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5062.

Enfin, lorsque la réaction est conduite en milieu basique et en présence d'un catalyseur d'or (I) portant un ligand de type NHC, l'élimination réductrice devient plus rapide, et la formation du produit de fluorodéauration est observée (Schéma 49).⁷³

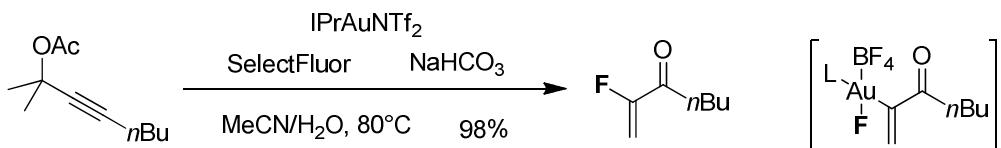


Schéma 49: Elimination réductrice d'un vinyl or (III) menant à une fluoro-oléfine⁷³

b. Utilisation d'une source d'halogène électrophile

De nombreux groupes ont montré que l'utilisation de *N*-iodo-succinimide (NIS) au milieu réactionnel permet de piéger un vinyl or en vinyl iodé. L'addition d'un nucléophile sur un alcyne activé par l'or s'effectuant en *trans*, la configuration du vinyl iodé obtenu est contrôlée (Schéma 50).

Dans le cas de la cyclisation d'une fonction tertbutoxycarbonate sur un alcyne, le contrôle sur la configuration de l'alcène obtenu a pu être mis en évidence.⁷⁴ De la même manière, un vinyl or intermédiaire provenant de l'addition intramoléculaire d'un alcool sur un allène, peut être piégé par du NIS pour donner des dihydropyranes iodés.⁷⁵ Enfin, le vinyl or stabilisé obtenu par l'hydrolyse de l'allène acétate (issu d'une sigmatropie [3,3] d'un propargyl acétate), peut également être utilisé pour générer un vinyl iodé.⁷⁶ Dans ce dernier cas, c'est l'étape d'hydrolyse de l'allène acétate en cétone α,β-insaturée qui contrôle la configuration de l'alcène obtenu.

⁷³ De Haro, T.; Nevado, C. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 248.

⁷⁴ Buzas, A.; Gagosz, F. *Org. Lett.* **2006**, 8, 515.

⁷⁵ a) Poonoth, M.; Krause, N. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 117;

b) Gockel, B.; Krause, N. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 311.

⁷⁶ a) Yu, M.; Zhang, G.; Zhang, L. *Org. Lett.* **2007**, 9, 2147;

b) Yu, M.; Zhang, G.; Zhang, L. *Tetrahedron* **2009**, 65, 1846.

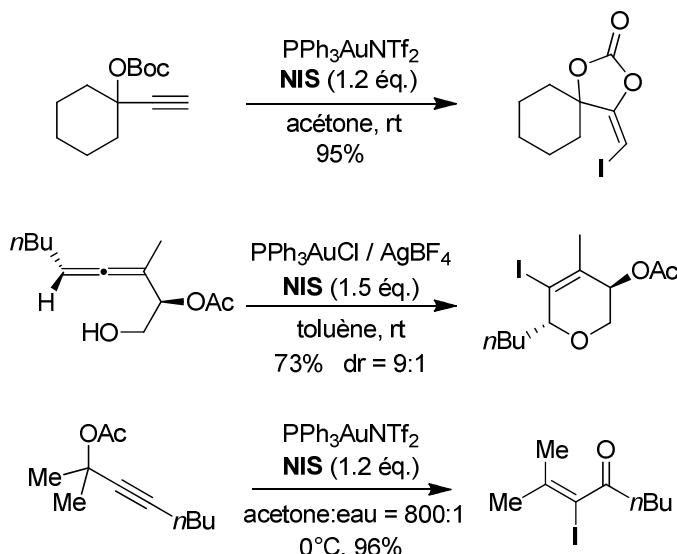


Schéma 50: Utilisation du *N*-iodosuccinimide pour la iododémétallation de vinyls or^{74,75,76}

c. Autres sources de déauration

Une des dernières stratégies de déauration décrites dans la littérature est la transmétallation. C'est pour l'instant la stratégie la moins répandue. Pourtant, son fort potentiel promet un développement important dans les prochaines années.

L'utilisation d'un réactif organométallique correctement choisi permet par exemple de transmétaller un aryl or en aryl stannane, lequel peut ensuite servir pour réaliser une réaction de couplage croisé au palladium (Schéma 51). Dans le cas présenté ci-dessous, le tributylfurylstannane permet de transférer l'atome d'étain sur l'aryl or intermédiaire.⁷⁷ Le furyl or qui en résulte est rapidement protodémétallé, ce qui permet la régénération du catalyseur.

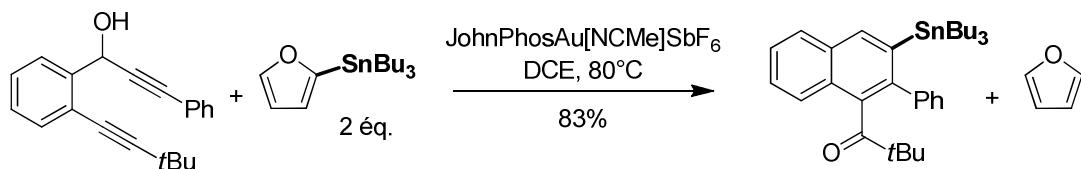


Schéma 51: Stratégie originale de transmétallation d'un aryl or en aryl stannane⁷⁷

⁷⁷ Chen, Y.; Chen, M.; Liu, Y. *Angew. Chem. Int Ed.* **2012**, *51*, 6181.

Enfin, Hashmi *et coll.*, par exemple, ont montré qu'il était possible d'utiliser certains esters allyliques ou benzyliques comme source intramoléculaire d'allylation ou benzylation électrophile d'un vinyl or⁷⁸, et ce, en l'absence de source de palladium (II) (Schéma 52).

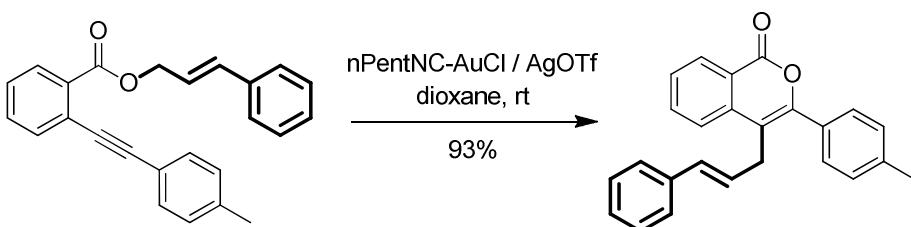


Schéma 52: Allylation d'un intermédiaire vinyl or⁷⁸

8. Autres types de réactivités

Il existe quelques rares exemples dans la littérature qui ne suivent pas le mécanisme général proposé en section III.2. Quatre d'entre eux sont particulièrement intéressants, compte tenu des sujets qui seront abordés dans la suite de ce manuscrit.

De nombreuses réactions catalysées à l'or ont été développées pour réaliser des réarrangements de Meyer-Schuster (Schéma 53).⁷⁹ Il s'agit d'une méthode rapide, efficace et économique en atomes pour former des cétones α,β -insaturées à partir d'alcools propargyliques. L'activation de l'alcyne par un acide de Lewis tel que l'or (I) ou l'or (III) permet de stabiliser le carbocation en position propargylique. L'addition d'eau par un mécanisme de type S_N2' sur l'alcyne activé forme intermédiairement un allènol. Son hydrolyse fournit la cétone α,β -insaturée. Il est important de noter que cette réaction est catalytique en eau, puisque l'attaque d'une molécule d'eau sur le substrat en génère une nouvelle (provenant de l'alcool propargylique). La formation de cette cétone α,β -insaturée est irréversible.

⁷⁸ Hashmi, A.S.K.; Lothschütz, C.; Döpp, R.; Ackermann, M.; De Buck Becker, J.; Rudolph, M.; Scholz, C.; Rominger, F. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 133.

⁷⁹ a) Meyer, K.H.; Schuster, K. *Chem. Ber.* **1922**, 55, 819;
b) Lee, S.; Baek, J.Y.; Sim, S.H.; Chung, Y.K. *Synthesis* **2007**, 2107;
c) Ramón, R.S.; Marion, N.; Nolan, S.P. *Tetrahedron* **2009**, 65, 1767.

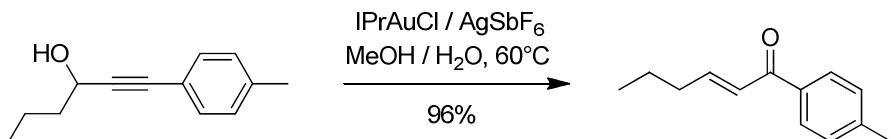


Schéma 53: Réarrangement de Meyer-Schuster^{79c}

La formation d'un carbocation propargylique résultant de la double complexation de l'alcyne et de l'alcool propargylique par un sel d'or (III) peut aussi être accompagnée d'une attaque d'un nucléophile extérieur. Campagne *et coll.* ont montré qu'il est possible d'effectuer une substitution nucléophile directe d'un alcool propargylique en présence d'un sel d'or (III) (Schéma 54).⁸⁰

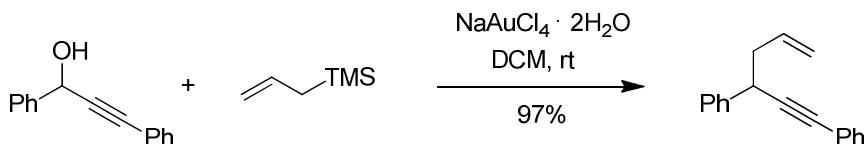


Schéma 54: Substitution nucléophile d'un alcool propargylique catalysée par l'or (III)^{80b}

Lorsque le groupement partant en position propargylique n'est pas issu d'un alcool mais d'un éther cyclique, la formation du carbocation propargylique stabilisé s'accompagne de la génération d'un nucléophile intramoléculaire. C'est le cas, par exemple, des propargyl oxiranes et aziridines (Schéma 55).⁸¹ Ce nucléophile peut ensuite s'additionner sur l'alcyne et générer un hétérocycle oxygéné ou azoté tel qu'un furane ou un pyrrole.

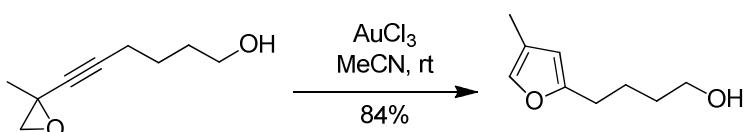


Schéma 55: Synthèse de furane par ouverture d'époxyde propargylique catalysé à l'or (III)⁸¹

Enfin, l'or (III) a pu être utilisé pour promouvoir des additions nucléophiles d'alcynes terminaux sur des iminiums conduisant à la formation de propargylamines

⁸⁰ a) Georgy, M.; Boucard, V.; Campagne, J.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14180;

b) Georgy, M.; Boucard, V.; Debleds, O.; Dal Zotto, C.; Campagne, J.-M. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1758.

⁸¹ Hashmi, A.S.K.; Sinha, P. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 432.

(Schéma 56).⁸² La condensation d'un aldéhyde et du prolinol conduit à la formation d'un iminium asymétrique. L'alcynure d'or (III) encombré (par le complexe de Salen) permet l'addition nucléophile sur l'iminium de manière hautement diastéréosélective. La préparation de ces propargylamines peut être conduite en milieu aqueux, de manière douce et efficace.

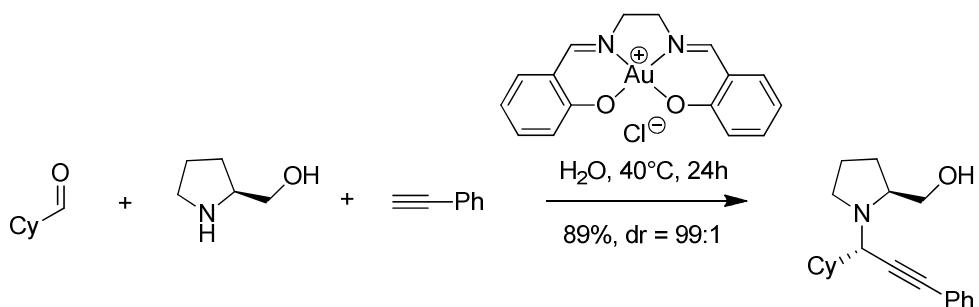


Schéma 56: Synthèse énantiosélective de propargylamines⁸²

9. Application en synthèse totale

Bien qu'encore très peu utilisée pour la synthèse totale de produits naturels, la catalyse à l'or permet la préparation rapide et efficace de structures complexes. De plus, les réactions catalysées par l'or se sont montrées incroyablement tolérantes vis-à-vis de nombreux groupements fonctionnels. Malheureusement, beaucoup d'entre elles sont très substrat-dépendantes. La moindre modification dans la structure du produit de départ peut modifier complètement la sélectivité de la réaction. Ceci peut représenter un frein à l'application de la catalyse à l'or en synthèse totale.

Pourtant, quelques exemples ambitieux d'applications de la catalyse à l'or en synthèse totale ont été reportés dans la littérature. Deux exemples récents sont particulièrement significatifs.

Ma *et coll.* ont récemment publié une synthèse totale de l'Englerin A utilisant comme étape clé une cycloisomérisation d'ényne 1,6, conduisant à la formation du squelette

⁸² Lo, V.K.-Y.; Liu, Y.; Wong, M.-K.; Che, C.-M. *Org. Lett.* **2006**, 8, 1529.

tricyclique de la molécule.⁸³ Le substrat utilisé pour cette réaction possède deux centres asymétriques qui contrôlent la formation de trois nouveaux centres (Schéma 57).

Le mécanisme de cette transformation est le suivant : L'alcène **1.25** s'additionne sur l'alcyne activé par l'or en mode *5 exo dig*, et génère un cyclopropylméthyl carbène d'or exocyclique **1.26**. La cétone joue le rôle de nucléophile intramoléculaire et ouvre le motif cyclopropyle selon une attaque *5-exo-trig*. L'attaque du vinyl or **1.27** sur l'oxonium ainsi formé conduit à la formation de **1.28** qui possède le squelette de l'Englerin A.

A ce stade de la synthèse, la molécule contient déjà cinq des sept centres asymétriques du produit naturel. Un seul diastéréoisomère est obtenu avec un bon rendement, compte tenu de la complexité introduite lors de cette étape.

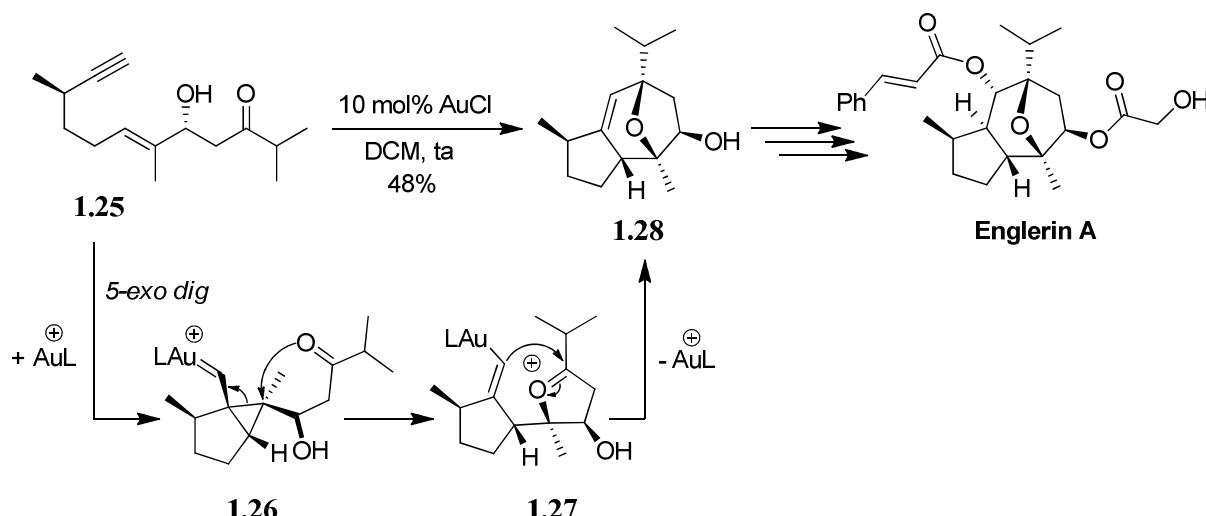


Schéma 57: Etape clé de la synthèse de l'Englerin A reportée par Ma et coll.⁸³

⁸³ Zhou, Q.; Chen, X.; Ma, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3513.

Synthèse totale analogue à celle de Ma et coll.: Molawi, K.; Delpont, N.; Echavarren, A.M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3517.

Cette synthèse illustre le potentiel des réactions de cycloisomérisation catalysées à l'or pour la synthèse de molécules naturelles.⁸⁴ En effet, les diastéréosélectivités observées lors de telles réactions sont idéales pour la préparation de polycycles complexes et la création de nouveaux centres asymétriques diastéréocontrôlés.

Un autre exemple plus récent montre l'incroyable chimiosélectivité des réactions catalysées à l'or. Pour la synthèse du Neurymenolide A, Fürstner *et coll.* ont choisi une séquence réactionnelle mettant en jeu la cyclisation catalysée à l'or d'un β -cétoester sur un alcyne hautement fonctionnalisé par de nombreuses autres insaturations (Schéma 58).⁸⁵ La réaction a lieu de manière parfaitement sélective, sans altérer les autres alcynes et alcènes de configuration Z et E présents sur la molécule. Elle conduit à la formation de la 4-hydroxypyrrone **1.29** qui est engagée dans une réaction de métathèse cyclisante de diynes, grâce à un catalyseur au molybdène développé par le propre groupe de Fürstner. Le macrocycloalcyne **1.30** obtenu est finalement sélectivement hydrogéné en utilisant du palladium de Lindlar, et désacétylé pour obtenir le Neurymenolide A.

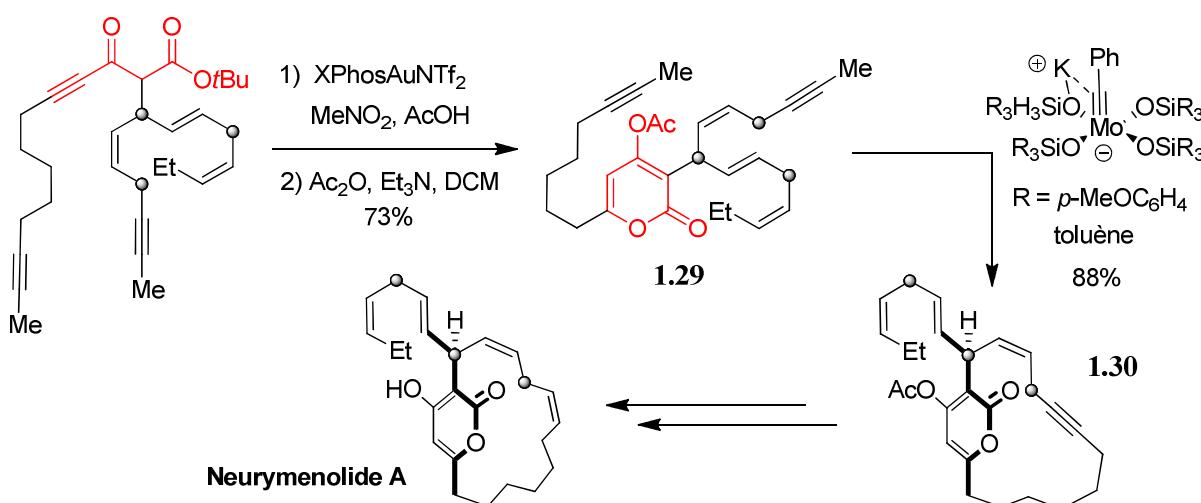


Schéma 58: Etape clé de la synthèse du Neurymenolide A reportée par Fürstner et coll.⁸⁵

⁸⁴ Revue sur l'utilisation de la catalyse à l'or en synthèse totale : Hashmi, A.S.K.; Rudolph, M. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 1766.

⁸⁵ Chaladaj, W.; Corbet, M.; Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 6929

De manière très surprenante, les conditions de la réaction catalysée à l'or permettent d'éviter toute réaction de cycloisomérisation d'ényne. Les motifs de type diènes-1,4 et enyne ne sont pas non plus isomérisés en systèmes conjugués.

Peu de synthèses totales utilisant une étape importante catalysée à l'or ont été reportées à ce jour. D'un autre côté, celles qui existent utilisent des stratégies extrêmement ambitieuses et surprenantes. Il ne fait aucun doute que de nombreuses autres synthèses totales utilisant l'or seront prochainement reportées, permettant à la catalyse à l'or de gagner sa place au sein de la « discipline reine » de la chimie organique.

Conclusion

Bien que l'or ait très longtemps été laissé de côté, la catalyse homogène à l'or a finalement fini par trouver sa place. C'est même devenu l'un des domaines dans lequel la recherche est la plus intensive. Une évolution aussi rapide et importante liée à l'étude de la réactivité des composés de l'or a malheureusement aussi créé une concurrence féroce entre de nombreux groupes à travers le monde.

Les effets relativistes accrus observés dans le cas de l'or ont montré des différences de propriétés fondamentales par rapport à nombre d'autres métaux de transition utilisés en catalyse, ce qui permet d'observer des réactivités différentes. Les propriétés électroniques de l'or font de lui un très bon π -acide de Lewis. Ses complexes ont montré leur capacité à catalyser des transformations de manière efficace et incroyablement sélective, comme la formation de nombreuses liaisons carbone-carbone ou carbone-hétéroatome.

Un des enjeux majeurs d'aujourd'hui concerne la compréhension des facteurs favorisant la formation d'un produit par rapport à un autre, notamment dans le cas des réactions de cycloisomérisation.

Beaucoup de recherches sont actuellement menées pour tenter d'améliorer l'induction de chiralité des complexes d'or et pouvoir réaliser des transformations hautement stéréosélectives. Ces dernières années, quelques groupes ont cherché à faire intervenir une étape clé catalysée à l'or dans la synthèse totale de molécules naturelles.

Les chapitre suivant adordera un autre aspect important du travail qui a été effectué durant cette thèse : les stratégies de fonctionnalisation de liaisons C-H.

Chapitre 2:

Stratégies de fonctionnalisation de liaisons C-H: De l'activation de liaisons C-H aux transferts d'hydrures

Ce chapitre présentera les stratégies représentatives de fonctionnalisation C-H développées au cours des dernières années. Dans un premier temps, les stratégies utilisant des complexes métalliques, des agents d'oxydation ou des transferts d'hydrures seront exposées. Dans une deuxième partie, une attention particulière sera portée aux processus d'oxydo-réduction intramoléculaires mettant en jeu un transfert 1,5 d'hydrure formel.

I. Principe de l'activation de liaisons C-H

La formation de liaisons carbone-carbone est une classe de transformations fondamentale en chimie organique. Des efforts considérables ont été réalisés pour développer des réactions métallo-catalysées de formation de telles liaisons, telles que les réactions de couplages croisés pallado-catalysées ou la réaction de métathèse des oléfines. Ces réactions nécessitent l'utilisation de réactifs possédant des groupes fonctionnels préexistants, et l'installation de ces derniers nécessite souvent plusieurs étapes de synthèse. Ainsi, de nombreuses recherches sur la création de liaisons carbone-carbone, directement à partir de liaisons C-H, ont été développées.⁸⁶

La fonctionnalisation de liaisons C-H (sp^3) fortes est un enjeu majeur de la chimie organique. La possibilité de fonctionnaliser de manière efficace et sélective des liaisons C-H permet d'entrevoir de nouvelles approches moins chassiques en synthèse organique. Les méthodologies reportées jusqu'à présent permettent, en particulier, de s'affranchir de l'utilisation de nombreux groupes protecteurs ou d'étapes de synthèse (Schéma 59).⁸⁷ Par conséquent, elles permettent, par exemple, d'envisager des stratégies de synthèse différentes de certains produits naturels.⁸⁸ Les processus d'activation C-H permettent également de réaliser des économies d'atomes et d'étapes.⁸⁹ C'est la raison pour laquelle ils ont connu un développement très important depuis les années 1980.⁹⁰

⁸⁶ a) Ritteng, V.; Sirlin,C.; Pfeffer, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1731;

b) Jia, C.; Kitamura, T.; Fujiwara, Y. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 633;

c) Li, C.-J. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 335;

d) Alberico, D.; Scott, M.E. *Lautens, M. Chem. Rev.* **2007**, *107*, 174.

⁸⁷ a) White, C.; Chen, M.S. *Science* **2007**, *318*, 783;

b) Chen, M.S.; White, M.C. *Science* **2010**, *327*, 566;

c) Chen, K.; Eschenmosser, A.; Baran, P.S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9705;

d) Phipps, R.J.; Gaunt, M.J. *Science* **2009**, *323*, 1593.

⁸⁸ Synthèses totales mettant à profit la fonctionnalisation de liaisons C-H:

a) Stang, E.M.; White, M.C. *Nature* **2009**, *1*, 547;

b) Chen, B.; Baran, P. *Nature* **2009**, *459*, 824;

c) Hinman, A.; Du Bois, J.H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11510;

d) Fischer, D.F.; Sarpong, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5926;

e) Beck, E.M.; Hatley, R.; Gaunt, M.J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *120*, 3046.

⁸⁹ a) Wender, P.A.; Verma, V.A.; Paxton, T.J.; Pillow, T.H. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 40;

b) Trost, B.M. *Science*, **1991**, *254*, 1471; Trost, B.M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 259.

⁹⁰ Pour des revues récentes sur la fonctionnalisation de liaisons C-H, voir:

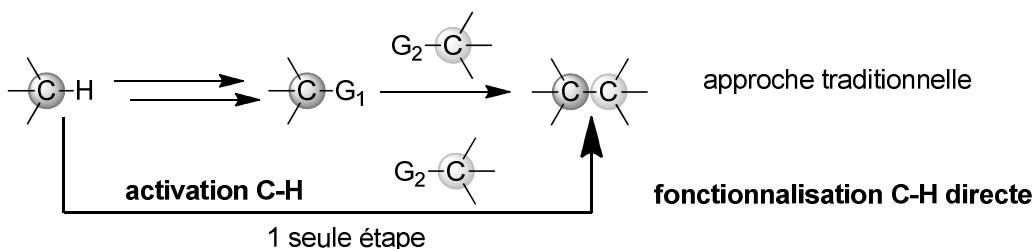
a) Tome spécial de Chemical Society Review à ce sujet: *Chem. Soc. Rev.* **2001**, 1845-2040;

b) Diaz-Raquejo, M.; Pérez, P.J. *Chem. Rev.* **2008**, 3379;

c) Davies, H.M.L.; Mannings, J.R. *Nature* **2008**, *451*, 417;

d) Lewis, J.C.; Bergman, R.G.; Ellman, J.A. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1013;

e) Lyons, T.W.; Sanford, M.S. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147;

**Schéma 59: Intérêt de la C-H activation par rapport à une approche classique**

Du fait de l'engouement général des chimistes pour ce domaine, de nombreux articles détournent le sens originel du terme « activation C-H », espérant rendre leurs recherches plus attractives.

L'utilisation d'une base pour déprotonner une position acide d'un substrat ne peut en aucun cas être apparentée à un processus d'activation C-H! De la même manière, bien qu'elle puisse être vue comme une étape de fonctionnalisation de liaison C-H aromatique, une réaction de type Friedel-Crafts n'est pas issue d'une activation de liaison C-H. Les termes d'activation C-H et fonctionnalisation C-H doivent donc être utilisés avec prudence.

Alexander Shilov a défini le terme d' « activation C-H » comme une transformation pour laquelle une liaison σ carbone-métal est créée.⁹¹ Il en résulte souvent une réaction de fonctionnalisation de cette liaison.

Une fonctionnalisation C-H est une transformation durant laquelle un atome d'hydrogène est remplacé par un hétéroatome (O, N, S, B, Si, etc...) ou un atome de carbone. C'est donc un terme beaucoup plus général qui n'inclut pas de restriction liée au mécanisme de la réaction.

1. Activation C-H par des complexes de métaux de transition

f) Newhouse, T.; Baran, P.S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3362;

g) Chen, X.; Engle, K.M.; Wang, D.-H.; Yu, J.-Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5094;

h) Jazzar, R.; Hitce, J.; Renaudat, A.; Sofack-Kreutzer, J.; Baudoin, O. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2654;

i) Kakiuchi, F.; Chatani, N. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 1077.

⁹¹ Shilov, A. E.; Shul'pin, G. B. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2879-2932.

La plupart des processus d'activation C-H utilisent des complexes métalliques. Ces réactions peuvent mettre en jeu plusieurs types de mécanismes (Schéma 60):⁹²

(a) Une addition oxydante dans la liaison C-H qui utilise des métaux de transition tardifs (Re, Fe, Ru, Os, Rh, Ir, Pt, Pd). Dans ce cas, l'insertion du métal dans la liaison C-H crée une liaison carbone-métal et une liaison métal-hydrique.

(b) Une métathèse σ , dans le cas de métaux de transition de configuration électronique d^0 . Il s'agit alors d'une étape d'échange de groupement alkyle sur le centre métallique

(c) Une insertion 1,2 de la liaison C-H dans une double liaison métal=hétéroatome

(d) Une activation radicalaire, laquelle crée deux fragments carbone-métal et métal-hydride

(e) Une activation électrophile, pour laquelle l'atome d'hydrogène peut être directement remplacé par un halogène ou une molécule de solvant telle que l'eau.

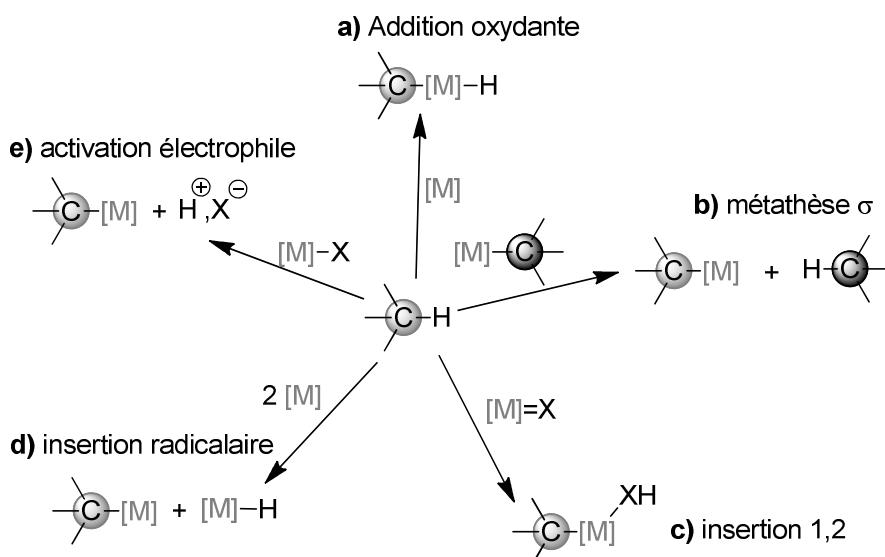


Schéma 60: Mécanismes possibles de l'insertion d'un métal dans une liaison C-H⁹²

L'insertion d'un métal dans la liaison C-H génère un complexe organométallique qui peut ensuite être utilisé dans diverses réactions pour la formation de nouvelles liaisons stratégiques. Ces processus sont utilisés, entre autres, pour la fonctionnalisation de liaisons C-H (sp^3) non réactives d' alcanes (Schéma 61). Les réactions suivantes montrent le potentiel de telles transformations pour la valorisation d'hydrocarbures.⁹³

⁹² Labinger, J.A.; Bercaw, J.E. *Nature* **2002**, 417, 507.

⁹³ a) Bergman, R.G. *Nature* **2007**, 446, 391;

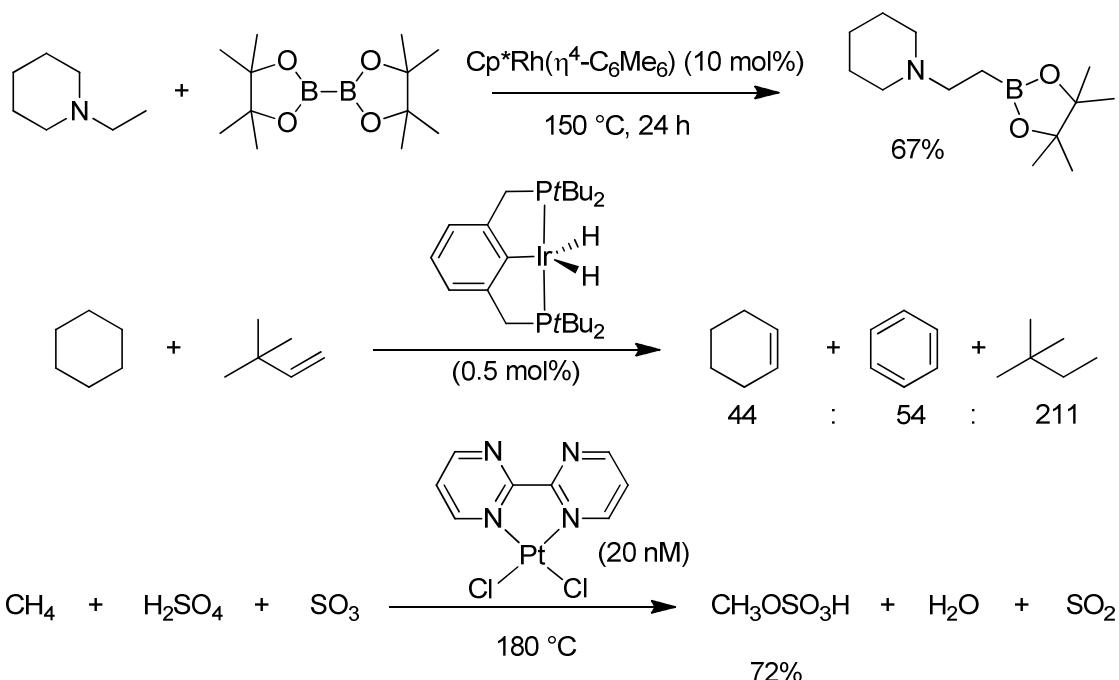


Schéma 61: Valorisation d'alcanes non réactifs par fonctionnalisation C-H⁹³

L'un des problèmes majeurs concernant l'utilisation de tels processus en synthèse est lié à leur régiosélectivité. Il est également nécessaire de contrôler la réactivité relative du produit de départ vis-à-vis du ou des produits de réaction.

Un groupement directeur peut être utilisé pour contrôler la régiosélectivité. En particulier, l'utilisation d'un hétéroatome ou une insaturation carbonée à proximité de la liaison C-H ciblée peut permettre ce contrôle (Schéma 62).⁹⁴ Une base de Lewis adaptée peut diriger cette insertion de façon intramoléculaire et permettre d'obtenir des régiosélectivités importantes.

b) M Khalid, I.A.I.; Barnard, J.H.; Marder, T.B.; Murphy, J.M.; Hartwig, J.F. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 890;

c) Chen, H.; Schlecht, S.; Semple, T.C.; Hartwig, J.F. *Science* **2000**, *287*, 1995.

⁹⁴ a) Godula, K.; Sames, D. *Science* **2006**, *312*, 67;

b) Pastine, S.J.; Gribkov, D.V.; Sames, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14220.

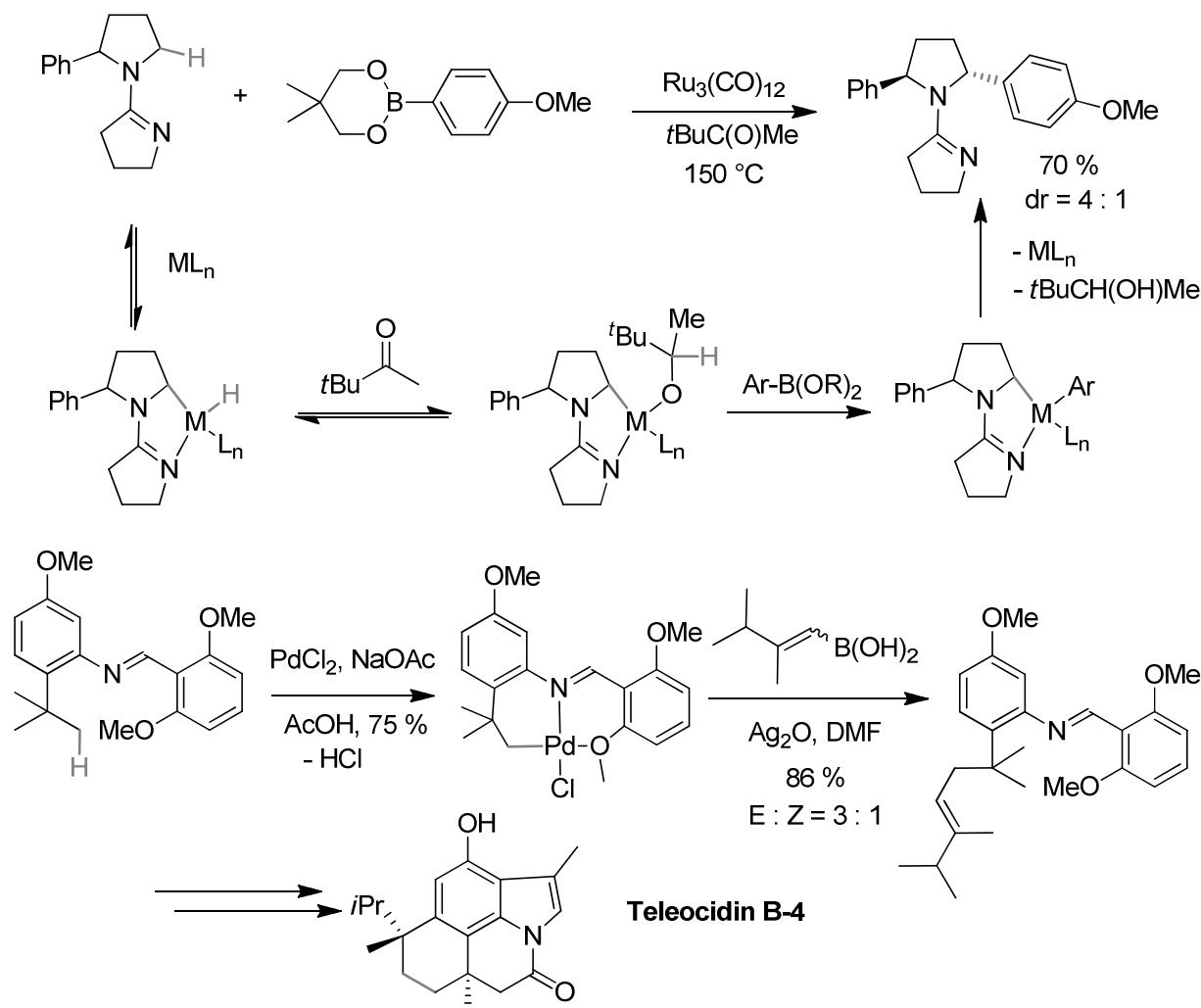


Schéma 62: Exemples d'activations de liaisons C-H (sp^3) dirigées par des imines^{94a}

La présence d'une insaturation carbonée a également pu être utilisée pour activer des liaisons C-H (sp^2). Bergman et Ellman ont rapporté une réaction de cyclisation énantiomérisante catalysée par un complexe chiral de rhodium, via l'activation C-H d'un proton aromatique dirigée en présence d'une imine (Schéma 63).⁹⁵ Il s'en suit une réaction d'hydrométallation asymétrique de la double liaison, puis une élimination réductrice donnant accès à un dihydropyrroloindole, avec un bon rendement et un bon excès énantiomérique. Cette méthodologie a pu être appliquée à la synthèse d'un inhibiteur de la protéine kinase C (PKC) possédant ce noyau tricyclique.⁹⁶

⁹⁵ Harada, H.; Thalji, R.K.; Bergman, R.G.; Ellman, J.A. *J. Org. Chem.* **2006**, 73, 6772.

⁹⁶ Wilson, R.M.; Thalji, R.K.; Bergman, R.G.; Ellman, J.A. *Org. Lett.* **2006**, 8, 1745.

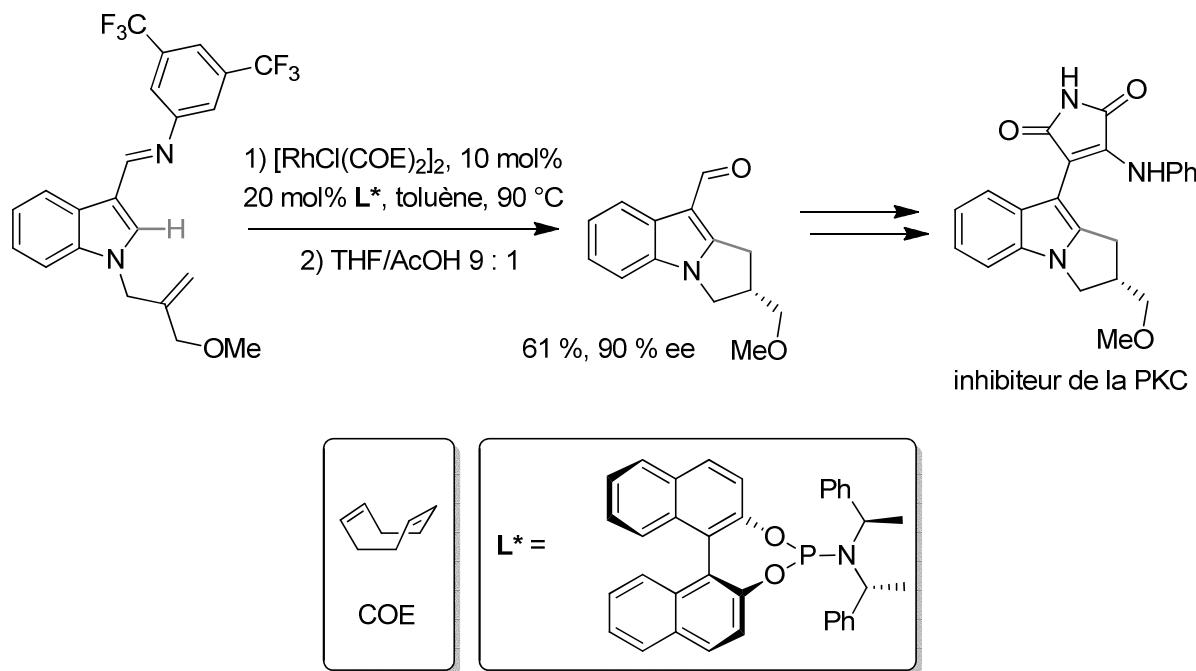


Schéma 63: Activation énantiomérisante d'une liaison C-H (sp^2) dirigée par une imine⁹⁶

L'insertion directe de métaux de transition dans une liaison C-H d'un hétérocycle aromatique azoté est également possible, sans la présence d'un groupement directeur. Cela permet d'introduire de manière simple et efficace des substituants sur ce genre d'hétérocycles aromatiques (Schéma 64). L'utilisation de cette réactivité permet de former un nouveau cycle dans le cas où un alcène est présent sur le substrat.⁹⁷ La fonctionnalisation C-H d'oxazolines en présence d'alcènes diversément substitués est également possible,⁹⁸ permettant ainsi la formation en deux étapes d'acides carboxyliques.⁹⁹

⁹⁷ Wiedemann, S.H.; Ellman, J.A.; Bergman, R.G. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 1969.

⁹⁸ Wiedemann, S.H.; Bergman, R.G.; Ellman, J.A. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1685.

⁹⁹ Gant, T.G.; Meters, A.I. *Tetrahedron* **1994**, 50, 2297.

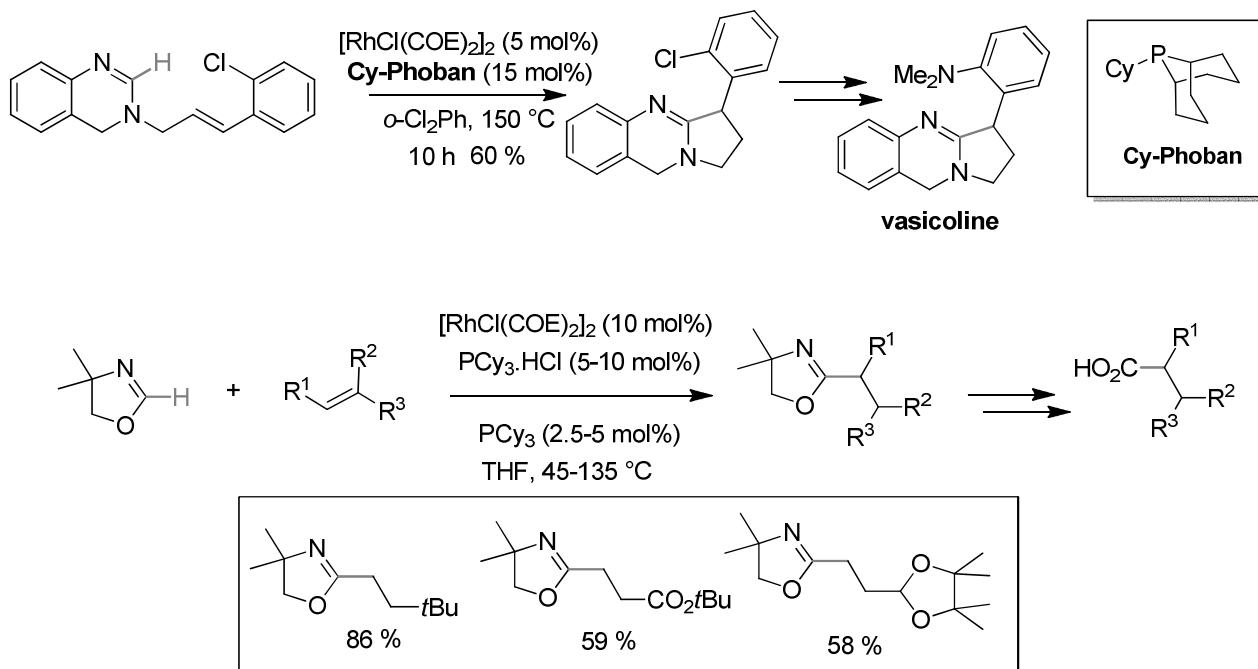


Schéma 64: Activation de liaisons C-H (sp^2) aromatiques au rhodium^{97,98}

Bien que très développées dans la famille des réactions issues d'une activation C-H, les insertions de métaux de transition ne sont pas les seules stratégies utilisables. Elles nécessitent le plus souvent l'emploi d'un groupement fonctionnel directeur pour obtenir des régiosélectivités suffisantes pour l'application en synthèse. Les processus de fonctionnalisation C-H par une insertion d'un carbène métallique offrent donc une alternative non négligeable.

2. Insertion d'un carbène ou d'un nitrène dans une liaison C-H

L'insertion d'un carbène métallique dans une liaison C-H est un outil puissant pour la fonctionnalisation de liaisons C-H non activées.¹⁰⁰

Les réactions intramoléculaires utilisant ce type d'activation sont les plus répandues. Elles utilisent en général des espèces carbénoïdes issues de composés diazo stabilisés, et permettent la formation de cétones cycliques, lactones ou lactames (Schéma 65).¹⁰¹ La

¹⁰⁰ a) Davies, H.M.L.; Beckwith, R.E.J. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2861;

b) Davies, H.M.L.; Manning, J.R. *Nature* **2008**, *451*, 417;

c) Davies, H.M.L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6422;

d) Doyle, M.P.; Forbes, D.C. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 911.

¹⁰¹ a) Doyle, M.P.; Protopopova, M.N.; Zhou, Q.-L.; Bode, J.W.; Simonsen, S.H.; Lynch, V. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6654; b) Doyle, M.P.; Hu, W. *Chirality* **2002**, *14*, 169.

régiosélectivité observée est due à l'insertion 1,5 de la liaison C-H permettant la formation de cycles à 5 chaînons.

Les complexes de rhodium sont de bons catalyseurs pour ces transformations, et peuvent induire de bonnes énantioméries ou diastéréosélectivités grâce à l'utilisation de ligands chiraux adaptés.

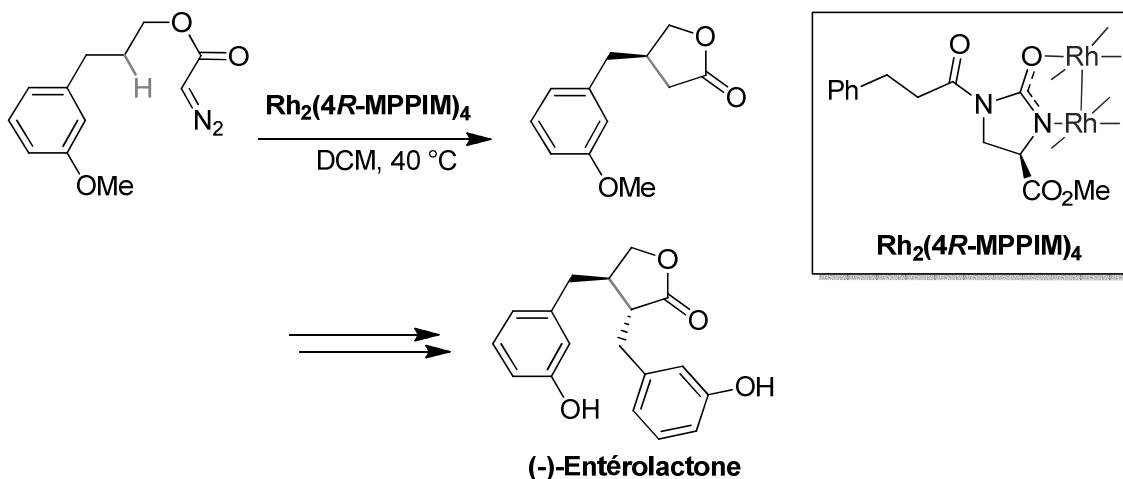


Schéma 65: Insertion 1,5 d'une liaison C-H dans un carbène de rhodium¹⁰¹

La synthèse totale de la (-)-Tétrodotoxine reportée par Du Bois¹⁰² utilise une stratégie ambitieuse faisant appel à deux insertions C-H consécutives dans un carbène puis un nitrène générés à l'aide d'un complexe de rhodium (Schéma 66). Cette synthèse totale montre bien le potentiel synthétique de ces transformations sur des substrats hautement fonctionnalisés.

¹⁰² Hinman, A.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11510.

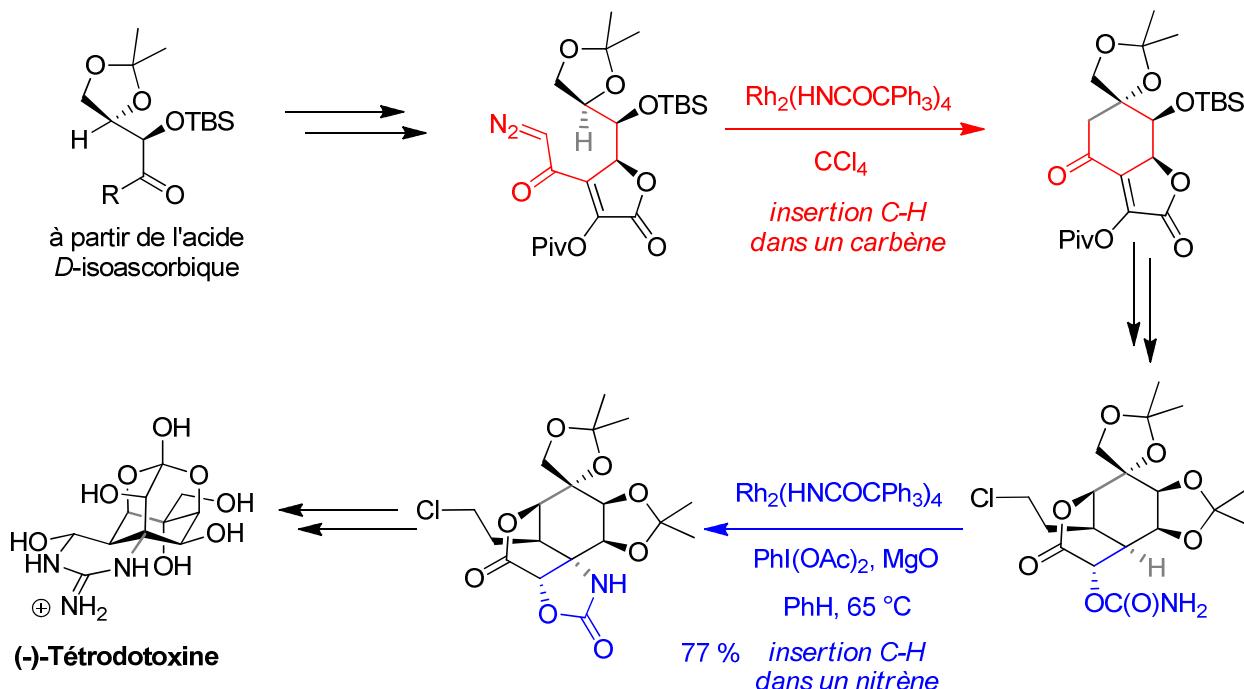


Schéma 66: Synthèse totale de la (-)-Tétrodotoxine utilisant deux insertions C-H dans un carbène puis dans un nitrène¹⁰²

Récemment, White *et coll.* ont montré qu'il était possible d'activer sélectivement, de manière intramoléculaire, des liaisons C-H allyliques, benzyliques, ou simplement tertiaires, pour effectuer des aminations diastéréosélectives à l'aide de ponts sulfamates (Schéma 67), lesquels sont utilisés pour former des nitrènes.¹⁰³ Cette méthodologie est très intéressante dans la mesure où elle permet de fonctionnaliser une liaison C-H de manière parfaitement régiosélective sur un substrat complexe et pourrait donc être utilisée dans les toutes dernières étapes d'une synthèse totale.

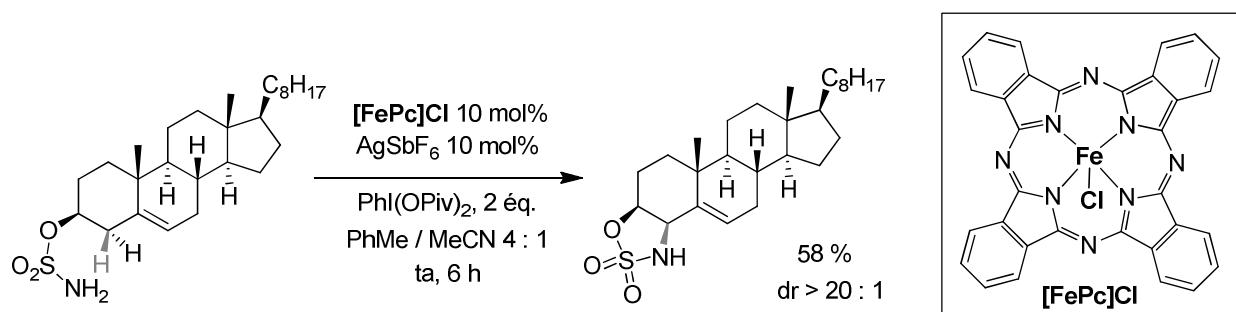


Schéma 67: Activation diastéréosélective d'une liaison C-H (sp³) en position allylique¹⁰³

¹⁰³ Paradine, S.M.; White, M.C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 2036.

Par contre, les réactions intermoléculaires utilisant cette stratégie sont plus difficiles à contrôler, en particulier à cause de problèmes liés à la régiosélectivité. De plus, les carbènes issus de dérivés de diazoacétates sont suffisamment réactifs pour favoriser des réactions de dimérisation lorsque la réaction intermoléculaire est trop lente.

Dans ces cas, l'utilisation d'un groupement aromatique ou vinylique comme substituant électrodonneur sur le carbénoïde permet de diminuer sa réactivité et des réactions intermoléculaires sont alors possibles, avec de bonnes sélectivités sur des substrats simples (Schéma 68).¹⁰⁴

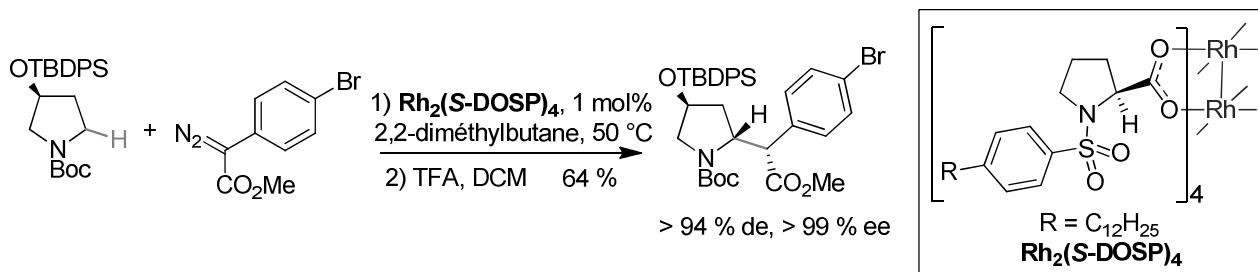


Schéma 68: Insertion C-H intermoléculaire dans un carbène de rhodium¹⁰⁴

3. Fonctionnalisation C-H en présence d'un agent oxydant

Certains agents oxydants peuvent être utilisés pour activer une liaison C-H en position α d'un hétéroatome ou d'une insaturation et réaliser des coupages croisés déshydrogénants.¹⁰⁵ L'oxydation de cette liaison par un transfert mono-électronique permet la formation d'un carbocation stabilisé. Celui-ci peut alors réagir avec un nucléophile présent dans le milieu, ce qui permet de fonctionnaliser cette position. Les agents oxydants les plus souvent utilisés sont le 2,3-dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone, l'hydroperoxyde de *tert*-butyle, le peroxyde de *ditert*-butyle, le N-bromo-succinimide ou simplement l'oxygène (Schéma 69).

¹⁰⁴a) Davies, H.M.L.; Stattford, D.G.; Hansen, T. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 233;
 b) Davies, H.M.L.; Hansen, T.; Churchill, M.R. *J. Am Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3063;
 c) Davies H.M.L.; Gregg, T.M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4951;

a) Li, C.-J. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 335;
b) Scheuermann, C.J. *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 436.
c) Davies, H.M.L.; Venkataramani, C.; Hansen, T.; Hopper, D.W. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *125*, 6462;
d) Davies, H.M.L.; Beckwith, R.E.J.; Antoulakis, E.G.; Jin, Q. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6126.
e) Davies, H.M.L.; Venkataramani, C.; Hansen, T.; Hopper, D.W. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *125*, 6462;

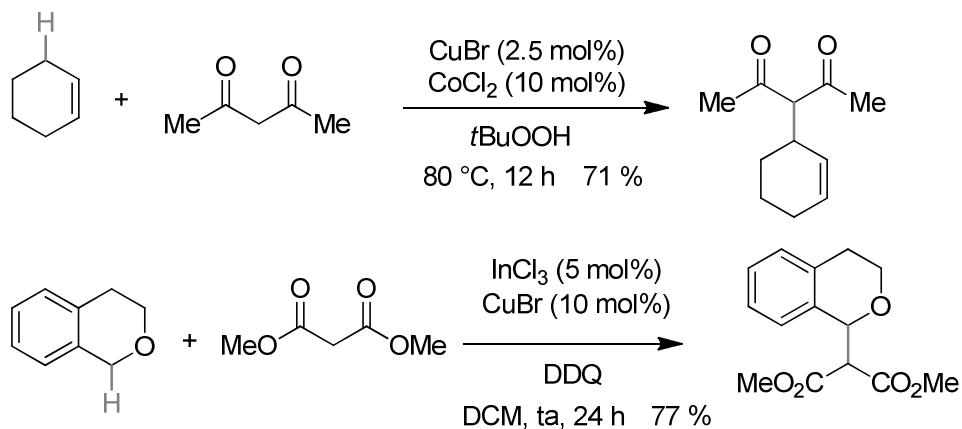


Schéma 69: Couplages croisés désoxygénants^{105a}

Dans la plupart de ces réactions, des métaux sont utilisés en quantités catalytiques pour « aider » le piégeage des cations stabilisés par des nucléophiles. L'emploi de ligands chiraux adaptés pour ces métaux peut rendre ces transformations énantiosélectives ou diastéréosélectives.

L'utilisation de groupements directeurs permet de fonctionnaliser sélectivement des liaisons C-H. Baran *et coll.* ont d'ailleurs montré qu'il était possible d'oxyder sélectivement deux positions du dihydrojunénol pour obtenir de manière efficace et rapide¹⁰⁶ un groupe de terpènes polyhydroxylés de la famille des Eudesmanes (Schéma 70). Chen et White avaient précédemment montré que les liaisons C-H équatoriales des cyclohexanes pouvaient être oxydées sélectivement par activation C-H avec un complexe de fer (III) phtalocyanine (PcFeX). Ainsi, l'introduction du groupement trifluoroéthyl carbamate sur l'alcool secondaire du Dihydrojunénol permet d'orienter l'oxydation sélective des liaisons C-H_a ou C-H_d équatoriales tertiaires, sans oxyder les liaisons C-H_b ou C-H_c axiales.

L'utilisation du méthyl(trifluorométhyl)dioxirane (TFDO) permet l'oxydation de la position **a**. L'hydrolyse du groupement directeur en milieu basique permet d'obtenir le 4-Epiajanol avec un excellent rendement.

L'irradiation du carbamate du dihydrojunénol en présence d'hypobromite d'acétyle permet de bromer sélectivement la position **d**. En présence de carbonate d'argent, l'atome de brome est déplacé par un acétate. L'hydrolyse basique de l'acétate et du carbamate donne

¹⁰⁶ Chen, K; Baran, P.S. *Nature* **2009**, 459, 824.

accès au Dihydroxyeudesmane avec un rendement correct, vu l'intérêt synthétique de cette méthode, et le fait que le produit de départ peut être recyclé. La combinaison des deux approches permet d'obtenir le Pygmol et l'Eudesmantétraol.

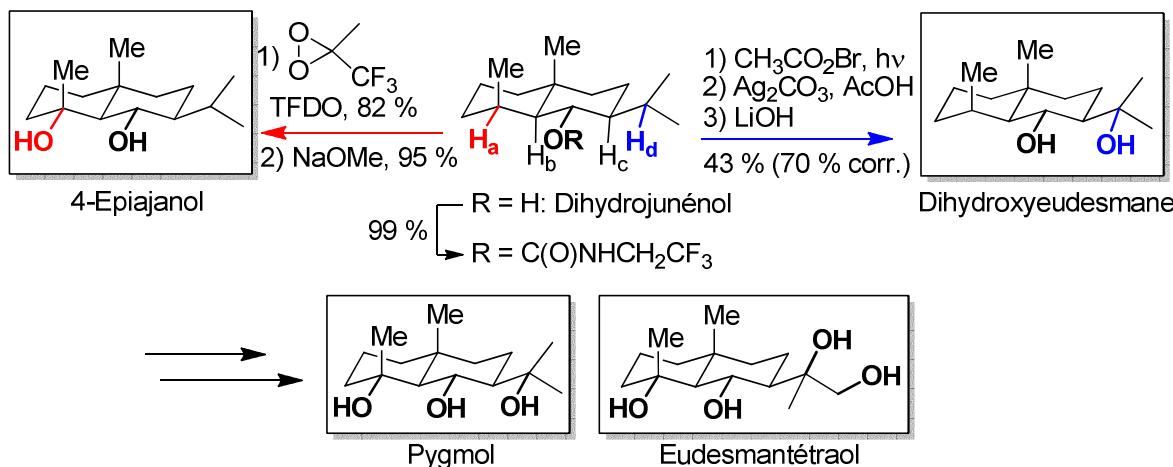
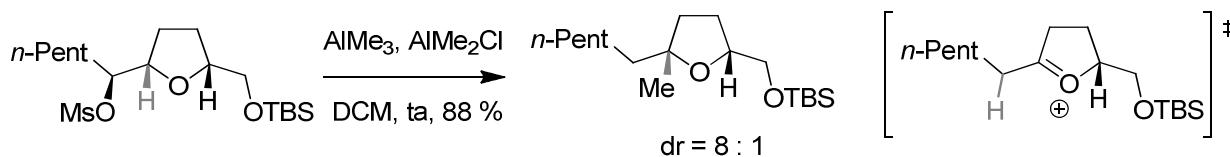


Schéma 70: Oxydations sélectives contrôlées de liaisons C-H tertiaires du dihydrojunénol¹⁰⁶

4. Réactions de transfert d'hydrogènes

Les réactions de fonctionnalisation de liaisons C-H peuvent parfois être le fruit d'un réarrangement intramoléculaire thermodynamiquement favorisé. Par exemple, la formation d'un carbocation primaire peut engendrer une migration d'hydrure ou d'un groupement alkyle générant un carbocation plus stable. L'addition d'un nucléophile sur cette nouvelle position électrophile permet d'observer une réaction de fonctionnalisation C-H (dans le cas d'un transfert d'hydrure) accompagnée de la défonctionnalisation d'une autre position. Cette stratégie est parfois utilisée en synthèse, dans le cas des réactions d'alkylation de Friedel-Crafts par exemple. Des réactions de plus en plus répandues tirent parti de la formation d'un carbocation stabilisé en position α d'un hétéroatome possédant un fort effet mésomère donneur, généré par un transfert intramoléculaire 1,2 ou 1,3 d'hydrogène (Schéma 71).¹⁰⁷

¹⁰⁷ Donohoe, T.J.; Williams, O.; Churchill, G.H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 2869.

Schéma 71: Réarrangement de carbocation par transfert 1,2 d'hydrure¹⁰⁷

De la même manière, le transfert 1,5 d'un atome d'hydrogène par voie radicalaire peut permettre la fonctionnalisation d'une liaison C-H non activée (Schéma 72).¹⁰⁸ Il s'agit d'une réaction que les chimistes souhaitent en général éviter, car elle peut drastiquement faire chuter les rendements de réactions radicalaires non contrôlées. Les conditions peuvent cependant être optimisées pour rendre ce chemin réactionnel prépondérant.

Sous irradiation, l'hexabutyl distannane génère un radical centré sur l'étain. Celui-ci va alors arracher l'atome d'iode du propargyl malonate iodé **2.1**, générant alors le radical électrophile **2.2**. L'attaque de ce radical sur une oléfine conduit à la formation d'un radical adduit **2.3**. Ce dernier peut cycliser sur l'alcyne en mode *5-exo-dig*, et générer le radical vinylique **2.4** haut en énergie. A ce stade, l'abstraction 1,5 d'un atome d'hydrogène de la chaîne butyle déplace l'équilibre de la cyclisation radicalaire vers la formation d'un nouveau radical secondaire alkyle **2.5**. Enfin, le transfert d'un atome d'iode permet de fonctionnaliser cette liaison C-H de l'hexène de départ pour former le produit **2.6**. Le malonate iodé **2.1** utilisé comme réactif étant une très bonne source d'iode pour l'étape de propagation radicalaire, celui-ci doit être dilué au maximum afin de limiter toutes réaction d'iodation précoce des radicaux intermédiaires.

¹⁰⁸ Chen, M.-H., Ph.D. Thesis, University of Pittsburgh, **1987**.

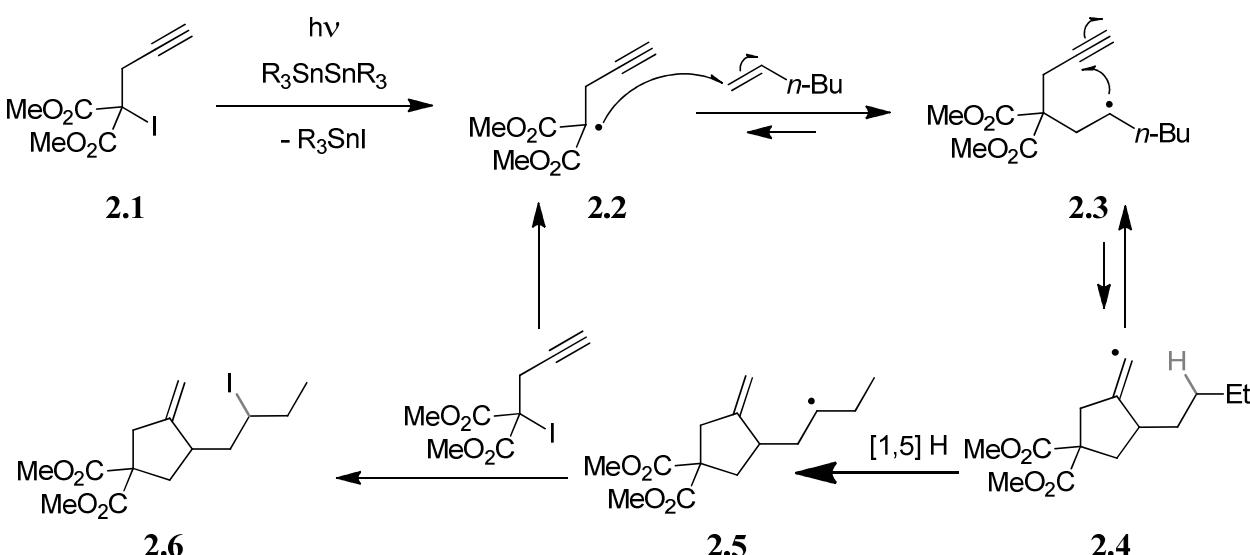


Schéma 72: Abstraction 1,5 d'hydrogène suivie d'une fonctionnalisation par voie radicalaire¹⁰⁸

Les réactions de Cannizzaro, de Tishchenko, ou encore de Meerwein-Ponndorf-Verley / Oppenauer sont des exemples typiques mettant en jeu des transferts d'hydrures permettant de changer le degré d'oxydation d'aldéhydes. L'utilisation de transferts d'hydrures intramoléculaires permet de procéder à des réactions d'oxydoréduction menant à la formation de produits thermodynamiquement plus stables. Dans le cas présenté ci-dessous (Schéma 73), le transfert 1,5 de l'hydrogène (formellement, sous la forme d'un hydrure), permet de générer une cétone par catalyse avec l'acide polyphosphorique, thermodynamiquement plus stable que l'alcool δ,ε -insaturé. Ce transfert d'hydrogène se fait de manière stéréosélective avec transfert de chiralité, par l'intermédiaire d'un état de transition chaise.¹⁰⁹

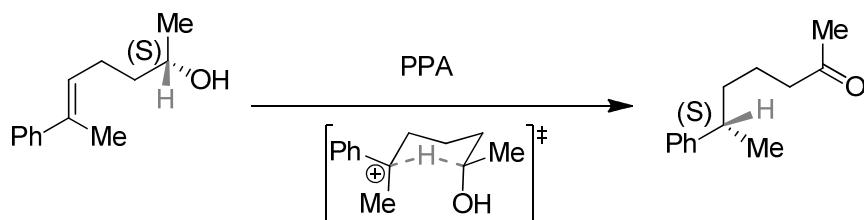


Schéma 73: Transfert de chiralité par transfert 1,5 d'hydrure¹⁰⁹

Finalement, ces réactions promues par un transfert intramoléculaire 1,5 d'hydrure permettent l'accès à des structures complexes comme des spirocétals. Cette application n'est

¹⁰⁹ Hill, R.K.; Carson, R.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 2772.

d'ailleurs pas récente puisque c'est Woodward qui a montré en 1958 que l'isomérisation des sapogénines au niveau du carbone 25 a lieu *via* un mécanisme d'oxydo-réduction intramoléculaire en présence d'acide chlorhydrique concentré au reflux de l'éthanol.¹¹⁰ La préparation directe de tels spirocétals est possible à partir de l'aldéhyde ci dissous en présence d'un acide de Lewis tel que l'éthérate de trifluoroborane (Schéma 74). L'activation de l'aldéhyde par l'acide de Lewis permet le transfert 1,5 d'hydrure. L'oxocarbénium qui en résulte, peut alors être piégé par l'alcool nouvellement formé.

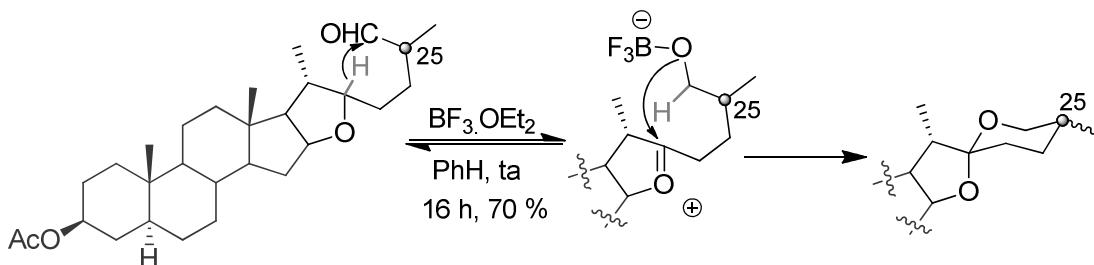


Schéma 74: Séquence d'oxydoréduction intramoléculaire – Application en synthèse¹¹⁰

La suite de ce chapitre mettra en avant les réactions d'oxydoréduction intramoléculaires issues d'un transfert 1,5 d'hydrure sur une insaturation, et conduisant à la formation d'hétérocycles à partir de substrats linéaires.

II. Processus d'oxydo-réduction intramoléculaires

Le transfert d'hydrure intramoléculaire est une stratégie importante pour la fonctionnalisation de liaisons C-H (sp^3). De nombreuses réactions basées sur une séquence de transfert intramoléculaire 1,5 d'hydrure formel, suivies d'une cyclisation, ont été développées ces dernières années (Schéma 75). Une grande partie de ces réactions tirent profit de l' « effet *tert*-amino ».

¹¹⁰ Woodward, R.B.; Sondheimer, F.; Mazur, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 6693.

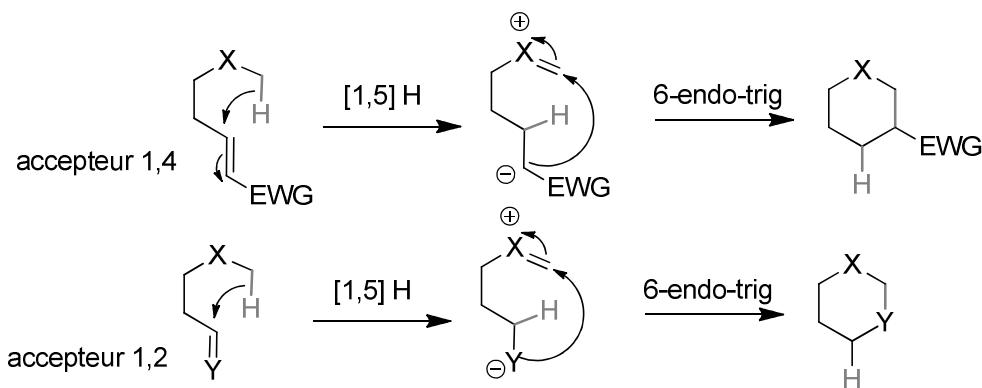


Schéma 75: Principe des réactions d'oxydoréduction par transfert d'hydrure

Le terme d' « effet *tert*-amino » a été introduit par Meth-Cohn et Suschitzky¹¹¹ dans les années 1970 pour décrire la famille des cyclisations intramoléculaires thermiques des *N,N*-dialkylanilines ortho substituées par des double-accepteurs de Michael (Schéma 76).¹¹² Ces réactions mettent en jeu un transfert 1,5 d'hydrure sur un alcène activé, suivi de la cyclisation du dérivé de malonate qui en résulte sur l'iminium ainsi formé. Il en résulte la formation d'équivalents de tétrahydroquinoléines ou d'indolines. Ces réactions ont été fortement exploitées en industrie pour la préparation de nombreux hétérocycles azotés.

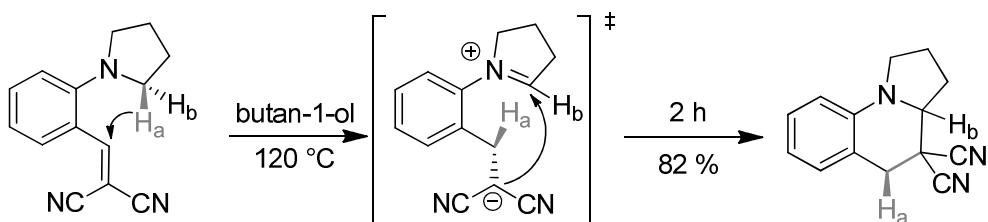


Schéma 76: Utilisation de l'effet *tert*-amino pour la préparation d'hétérocycles azotés¹¹³

Depuis les années 2000, ces réactions ont été modifiées de manière à élargir le champ d'applications de ces transformations. Il est désormais possible de réaliser ce genre de séquence réactionnelle sur une gamme de substrats beaucoup plus étendue, et dans des

¹¹¹ Meth-Cohn, O.; Suschitzky, H. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1972**, *14*, 211.

¹¹² a) Verboom, W.; Reinhoudt, D.N.; Visser, R.; Harkema, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *49*, 269.

b) Orlemans, E.O.M.; Lammerink, H.H.M.; van Veggel, F.C.J.M.; Verboom, W.; Harkema, S.; Reinhoudt, D.N. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2278;

c) Matyus, P.; Elias, O.; Tapolcsany, P.; Polonka-Balint, A.; Halask-Dajika, B. *Synthesis* **2006**, 2625.

¹¹³ Nijhuis, W.H.N.; Verboom, W.; El-Fadl, A.A.; Harkema, S.; Reinhoudt, D.N. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 199.

conditions plus douces. La nature du donneur d'hydrure a pu être modifiée, tout comme celle de l'accepteur d'hydrure.

Dans un premier temps, les réactions sur les accepteurs 1,4 d'hydrure seront présentées, suivis des transferts sur les accepteurs 1,2. Enfin les derniers résultats concernant les transferts d'hydrures sur des alcynes seront exposés.

1. Séquences de transfert d'hydrure / cyclisation sur des accepteurs 1,4

L'utilisation d'acides de Lewis permet d'augmenter l'électrophilie des accepteurs de Michael. Les réactions peuvent alors être réalisées dans des conditions plus douces.

Dans le cas où l'amine tertiaire utilisée n'est pas symétrique, ces conditions permettent également une meilleure sélectivité pour la fonctionnalisation de la position la plus substituée, favorisant la formation de l'iminium intermédiaire le plus stable (Schéma 77).¹¹⁴

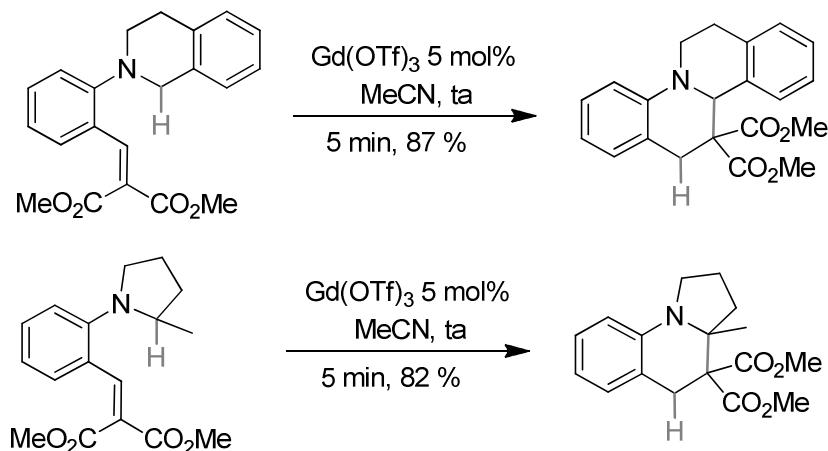


Schéma 77: Utilisation d'un acide de Lewis¹¹⁴

D'autres sources d'hydrures ont également pu être utilisées. L'effet *tert*-amino n'est plus nécessaire. Les hydrures proviennent d'atomes de carbone en position benzylique, ou en position α d'un hétéroatome. Sames *et coll.* ont développé un certain nombre de ces réactions utilisant toutes sortes d'éthers qui se sont révélés être de très bons donneurs d'hydrures.

¹¹⁴ a) Murarka, S.; Zhang, C.; Konieczynska, M.D.; Seidel, D. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 129;
b) Mori, K.; Kawasaki, T.; Sueoka, S.; Akiyama, T. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1732.

L'activation électrophile par des acides de Lewis permet l'utilisation d'accepteurs de Michael plus variés. Ainsi, de nombreux squelettes carbonés peuvent être préparés grâce à l'utilisation de ces réactions d'oxydoréduction, catalysées par toutes sortes d'acides de Lewis (Schéma 78).¹¹⁵

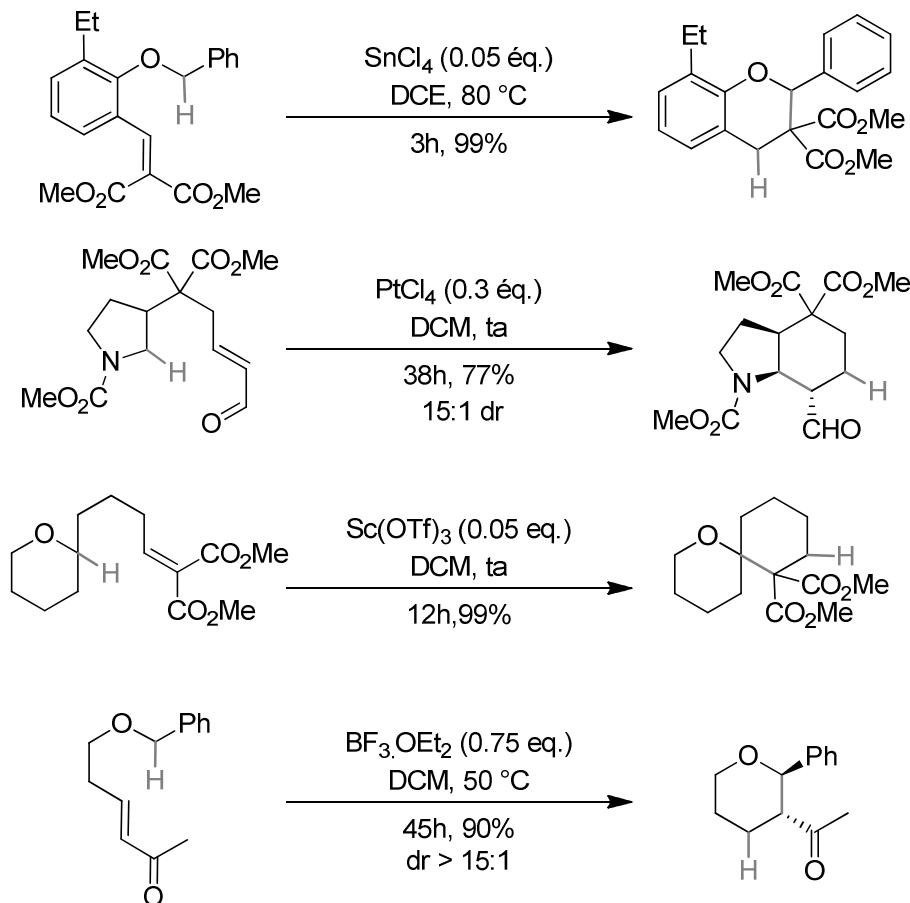


Schéma 78: Changement des donneurs et accepteurs d'hydrures¹¹⁵

Les aldéhydes α,β -insaturés masqués sous forme de dioxolanes peuvent être activés par de l'éthérate de trifluoroborane (Schéma 79). Le transfert 1,5 d'hydrure déclenche l'ouverture de l'acétal cyclique. L'oxonium est finalement piégé par l'éther d'enol **2.7** et le dioxolane est régénéré. La réactivité de ces composés, par rapport à celle des aldéhydes correspondants, est accrue, dans les mêmes conditions réactionnelles.¹¹⁶

¹¹⁵ a) Pastine, S.J.; McQuaid, K.M.; Sames, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12180;

b) McQuaid, K.M.; Long, J.Z.; Sames, D. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2792;

c) Mori, K.; Kawasaki, T.; Sueoka, S.; Akiyama, T. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1732;

d) Haibach, M.C.; Deb, I.; Kanta De, C.; Seidel, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2100.

¹¹⁶ McQuaid, K.M.; Sames, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 402.

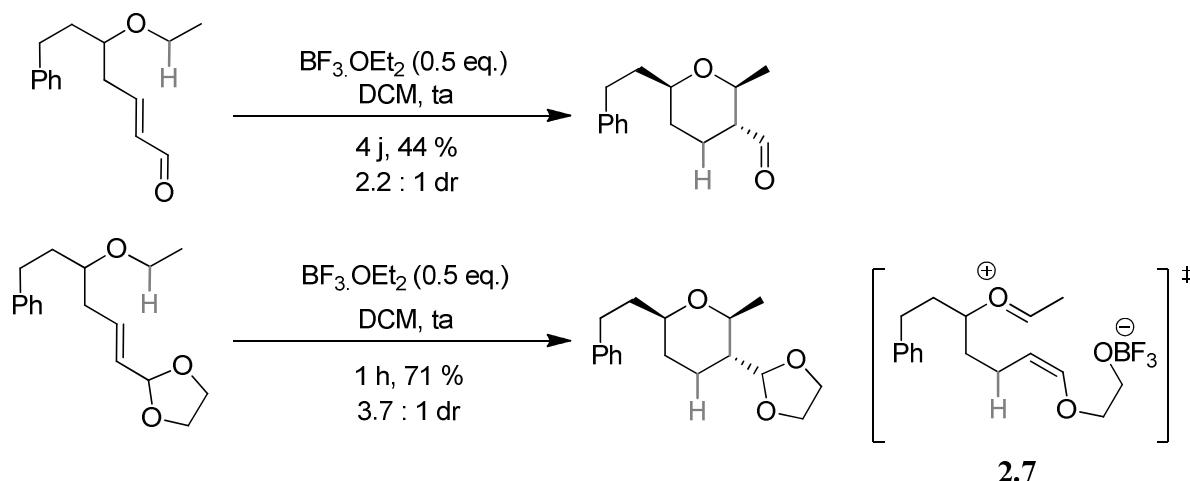


Schéma 79: Effet de l'activation des dioxolanes par un acide de Lewis¹¹⁶

Des donneurs d'hydrures plus improbables ont pu être utilisés, tels que de simples C-H (sp^3) benzyliques¹¹⁷ ou C-H (sp^3) tertiaires¹¹⁸ (Schéma 80) ainsi que des carbocations générés par des transformations antérieures (Schéma 81). Les yrones 1,3 peuvent, en présence d'un catalyseur d'or(I) carbophile, générer un carbocation pseudo-benzylique **2.8**, porté par un carbone au pied d'un furane. La formation assistée de ce carbocation permet le transfert d'un hydrure intramoléculaire extrêmement rapide. Cette cascade réactionnelle a été développée par Zhang *et coll.* avec une approche racémique,¹¹⁹ en utilisant un ligand NHC, ou énantiométrique,¹²⁰ en utilisant un complexe d'or bimétallique à base d'une diphosphine chirale.

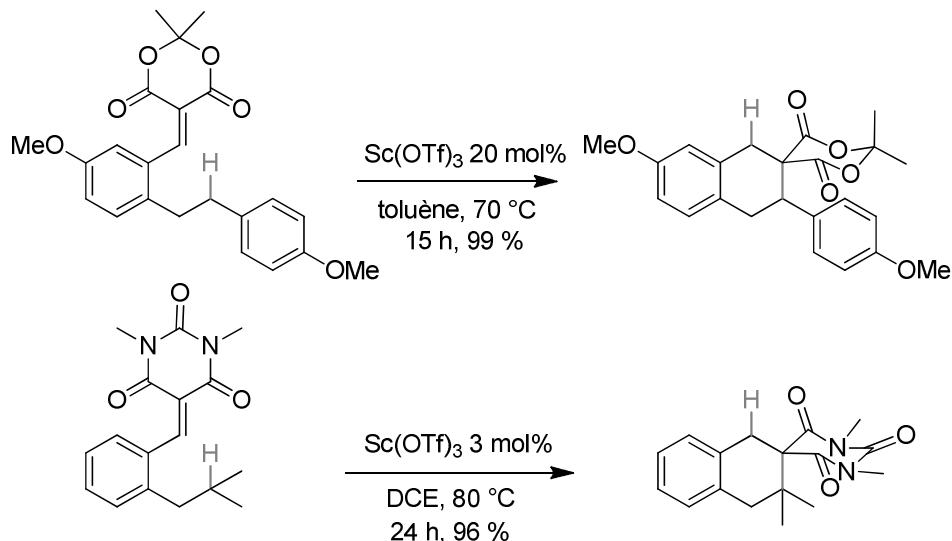


Schéma 80: Utilisation de liaisons C-H (sp^3) benzyliques ou tertiaires comme donneurs d'hydrure^{117,118}

¹¹⁷ Mahoney, S.J.; Moon, D.T.; Hollinger, J.; Fillion, E. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4706.

¹¹⁸ Mori, K.; Sueoka, S.; Akiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2424.

¹¹⁹ Zhou, G.; Zhang, J. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 6593.

¹²⁰ Zhou, G.; Liu, F.; Zhang, J. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 3101.

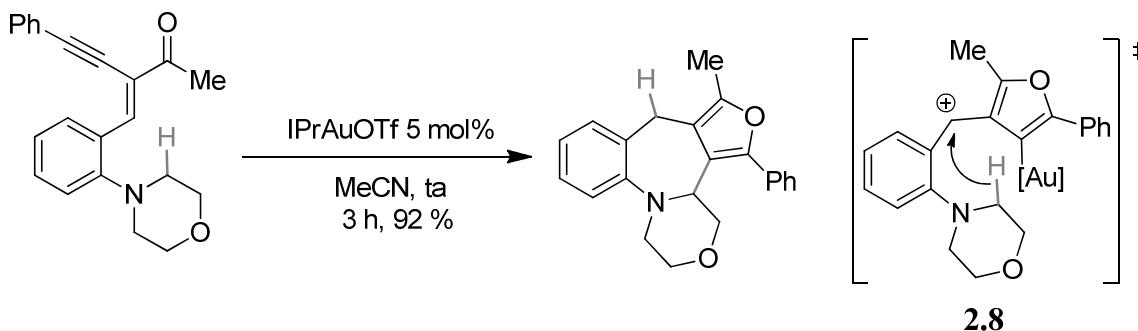


Schéma 81: Transfert d'hydrure intramoléculaire sur un carbocation¹¹⁹

Finalement, l'utilisation d'acides de Lewis chiraux permet d'effectuer ces réactions de manière énantiomérisélective ou diastéréosélective (Schéma 82).

- Il est possible d'utiliser un complexe métallique utilisant un ligand chiral comme acide de Lewis. Ainsi, l'activation d'un imide par du magnésium (II) différencie les faces de l'énolate résultant du transfert d'hydrure. La cyclisation de cet énolate sur l'iminium intermédiaire se fait de manière diastéréosélective.¹²¹
- Les dérivés d'acides phosphoriques chiraux ont montré leur efficacité à catalyser ce type de réactions de manière énantiomérisélective, en différenciant les deux atomes d'hydrogène énantiotopes du donneur d'hydrure. Le transfert d'hydrure peut donc être effectué de manière énantiomérisélective.¹²²
- L'utilisation de copules chirales permet de réaliser ces transformations par catalyse organique.¹²³ La condensation d'un éther silylé dérivé de prolinol sur un aldéhyde α,β -insaturé en présence d'une quantité catalytique d'acide permet de l'activer. La cyclisation de l'énamine chirale sur l'iminium est alors diastéréosélective.

¹²¹ Murarka, S.; Deb, I.; Zhang, C; Seidel, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13226.

¹²² Mori, K.; Ehara, K.; Kurihara, K.; Akiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6166.

¹²³ a) Jiao, Z.-W.; Zhang, S.-Y.; He, C.; Tu, Y.-Q.; Wang, S.-H.; Zhang, F.-M.; Zhang, Y.-Q.; Li, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*: DOI: 10.1002/anie.201204274;

b) Kang, Y.K.; Kim, S.M.; Kim, D.Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11847.

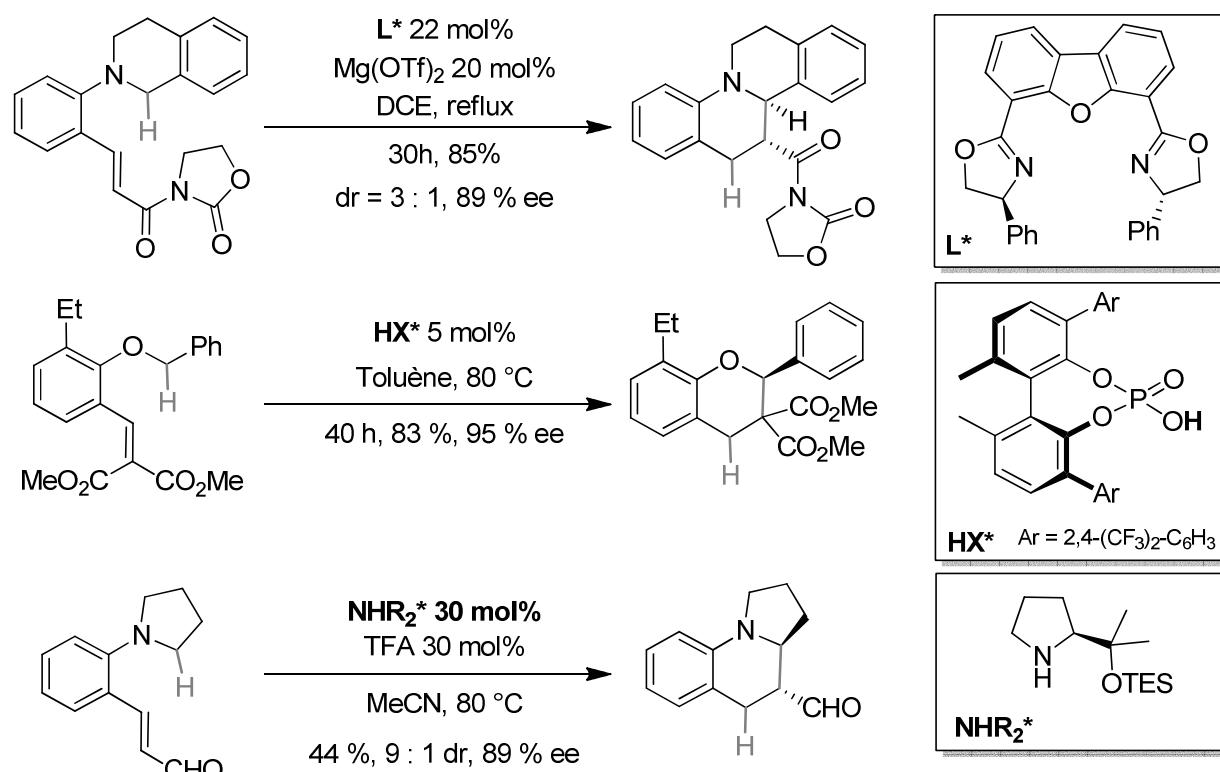


Schéma 82: Utilisation de systèmes catalytiques asymétriques^{121,122,123}

Ces exemples illustrent la possibilité d'effectuer des séquences réactionnelles de transfert 1,5 d'hydrure suivies d'une cyclisation sur un accepteur 1,4 pour fonctionnaliser des liaisons C-H. Il est également possible d'utiliser des accepteurs 1,2 d'hydrures qui donnent accès à d'autres types d'hétérocycles.

2. Séquences de transfert d'hydrure/cyclisation sur des accepteurs 1,2

Sames *et coll.* ont montré que l'activation d'un aldéhyde par le $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ permet le transfert 1,5 d'hydrure d'un éther cyclique ou d'une amine cyclique (protégée par un groupement carbamate de méthyle).¹²⁴ La cyclisation de l'alcoolate intermédiaire sur l'oxonium ou l'iminium résultant donne accès à des cétals ou des aminals (Schéma 83).

¹²⁴ Pastine, J.S.; Sames, D. *Org. Lett.* **2005**, 7, 5429.

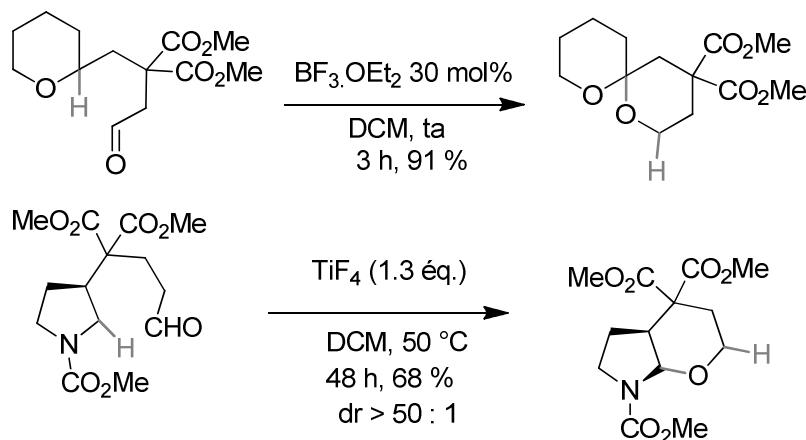


Schéma 83: Formation d'acétals et d'aminals par transfert d'hydrure 1,5 sur un aldéhyde¹²⁴

D'un autre côté, Seidel *et coll.* ont montré que les ortho-aminobenzaldéhydes peuvent subir le même genre de transformation par condensation d'une amine primaire en présence d'une quantité catalytique d'acide (Schéma 84).¹²⁵ La séquence caractéristique de l'effet *tert*-amino est alors observée. La condensation de l'aniline sur l'aldéhyde aromatique génère un iminium. Celui est piégé par transfert 1,5 d'hydrure. On forme alors un nouvel iminium qui peut être attaqué par la nouvelle amine benzylique pour former un aminal. La réaction est effectuée au reflux de l'éthanol.

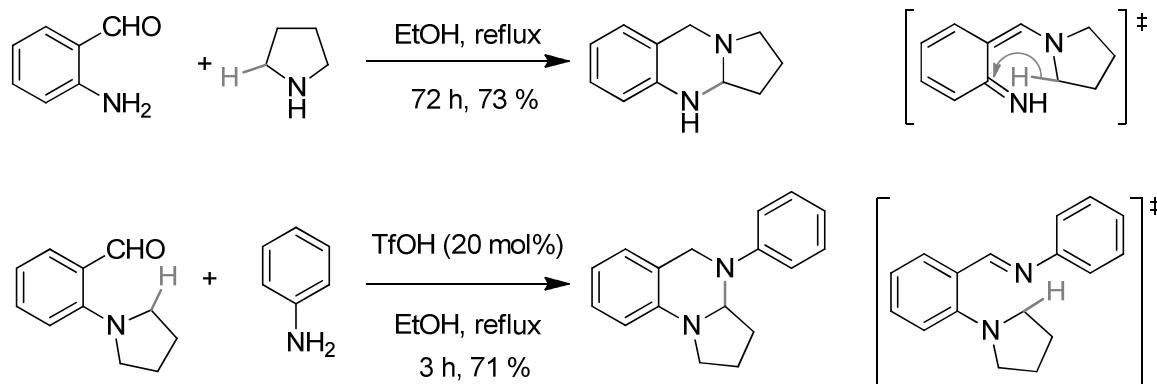


Schéma 84: Préparation de diaminals par oxydoréduction intramoléculaire¹²⁵

Sames *et coll.* ont montré que l'activation par l'éthérate de trifluoroborane d'une sulfonimine formée *in situ* par condensation au reflux du 1,2-dichloroéthane d'un aldéhyde avec le paratoluènesulfonamide est suffisante pour induire le transfert 1,5 d'hydrure d'un

¹²⁵ a) Zhang, C.; De, K.C. Mal, R.; Seidel, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 416;
b) Zhang, C.; Murarka, S.; Seidel, D. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 419.

C(sp³) benzylique (Schéma 85). L'attaque en retour de l'amine formée sur le carbocation benzylique donne accès à des 2-aryl pipéridines.¹²⁶

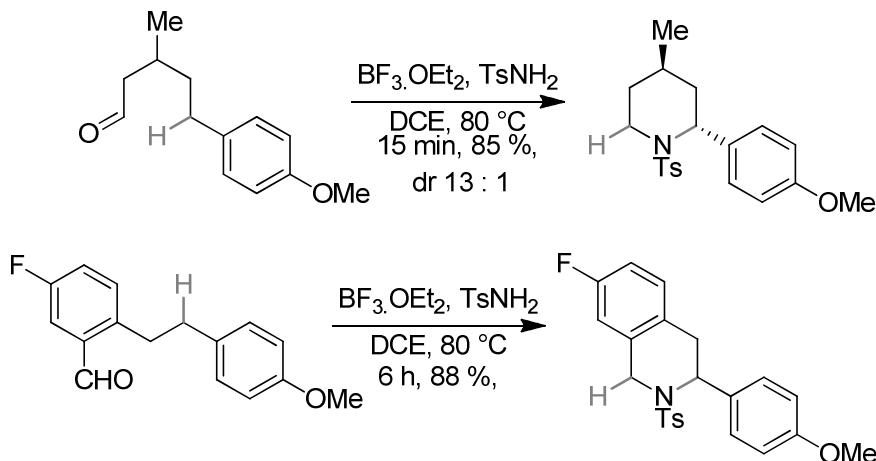


Schéma 85: Synthèse de pipéridines par réaction d'oxydoréduction intramoléculaire¹²⁶

Cette stratégie a tout récemment été reportée par Maulide *et coll.* pour la préparation de pyrrolidines diversement alkylées en position 2 (Schéma 86).¹²⁷ Le 2-pyrrolidino para-anisaldéhyde peut être utilisé pour préparer des aminocétals par catalyse avec du triflate de scandium (III) au reflux du 1,2-dichloroéthane. L'attaque d'un organomagnésien sur cet aminal fournit des N-aryl pyrroles substitués en position 2. Cet aromatique peut être sélectivement clivé par réaction avec du CAN (nitrate d'ammonium et de cérium (IV), de par sa ressemblance avec le groupement protecteur PMP (paraméthoxyphényle). On obtient ainsi des pyrrolidines libres.

¹²⁶ Vadola, P.A.; Carrera, I.; Sames, D. *J. Org. Chem.* **2012**: DOI: 10.1021/jo300635m.

¹²⁷ Jurberg, I.D.; Peng, B.; Wöstefeld, E.; Wasserloos, M.; Maulide, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 1950.

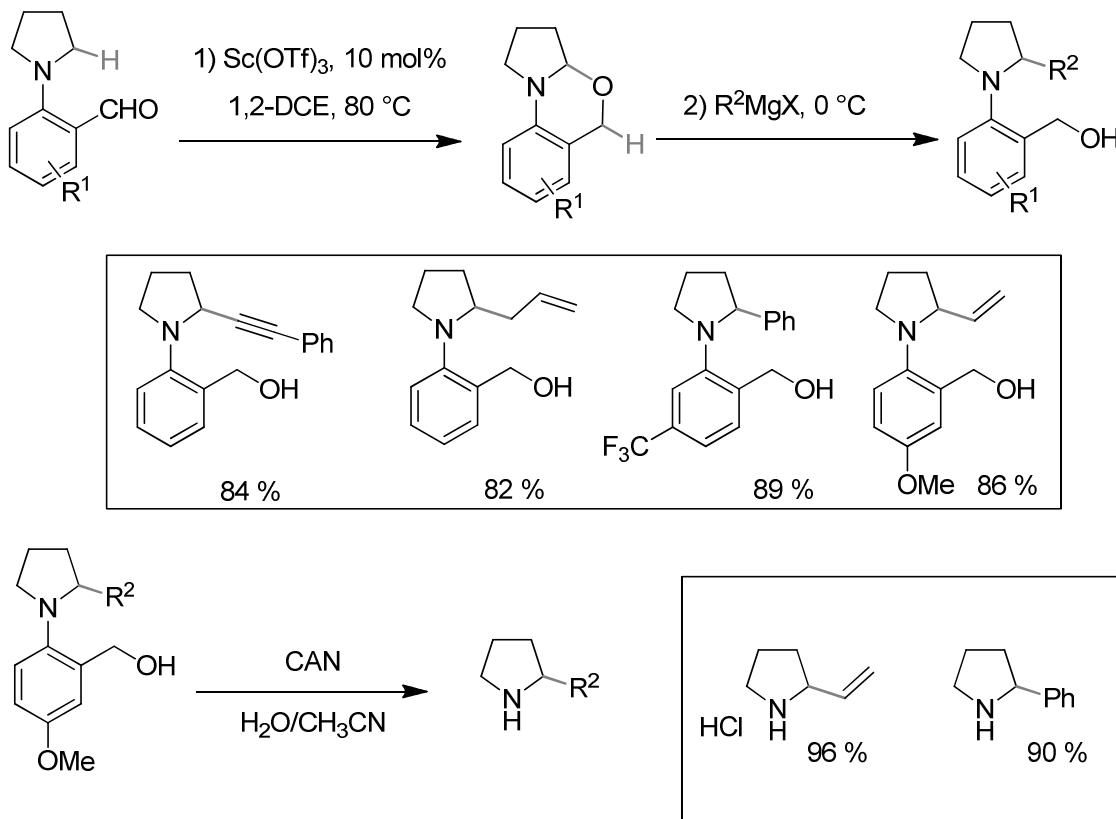


Schéma 86: Stratégie de substitution des pyrrolidines en position 2¹²⁷

Les réactions d'oxydoréduction intramoléculaires sur des accepteurs 1,2 et 1,4 permettent l'accès à de nombreux hétérocycles d'intérêt. Ceux-ci doivent, dans la plupart des cas, être activés par un acide de Lewis. Il est également possible d'utiliser la catalyse électrophile pour activer des systèmes π carbonés pour promouvoir ce genre de transformation et ainsi procéder à des réactions d'hydrofonctionnalisation d'insaturations carbonées.

3. Transfert 1,5 d'hydrure sur un alcyne

Il est possible d'utiliser des alcynes comme accepteurs d'hydrures intramoléculaires. Dans ces cas, l'utilisation de métaux électrophiles est nécessaire afin d'activer l'insaturation carbonée.

L'équipe de Barluenga a montré qu'un carbène de Fisher directement connecté à un alcyne permet une activation suffisante pour induire un transfert 1,5 d'hydrure thermique.¹²⁸ Ce carbène joue le rôle de groupement attracteur possédant un centre métallique directement sur le substrat. L'alcyne **2.9** devient alors un excellent accepteur de Michael (Schéma 87). Le transfert 1,5 d'hydrure est favorisé par l'utilisation d'une benzylamine aromatique sujette à l'effet *tert*-amino.

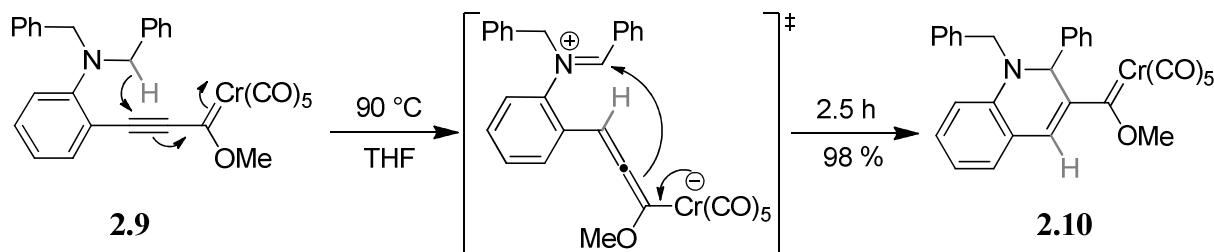


Schéma 87: Activation d'un alcyne par un carbène de Fisher¹²⁸

Le nouveau carbène de Fisher **2.10** ainsi formé peut être engagé dans de nouvelles transformations.

L'activation de l'alcyne peut également être effectuée grâce à la combinaison d'un groupement électro-attracteur sur l'alcyne et d'un catalyseur électrophile. Urabe *et coll.* ont décrit un procédé d'oxydoréduction utilisant un catalyseur au rhodium, sur des alcynes portant un groupement sulfone (Schéma 88).¹²⁹ Le donneur d'hydrure intramoléculaire est un éther benzylique. Les conditions nécessaires sont relativement dures mais permettent le transfert d'hydrure de manière efficace. Par contre, la présence d'eau dans le milieu réactionnel empêche la cyclisation du vinyl rhodium intermédiaire **2.11**, ce qui conduit à la formation de céto-alcènes, par hydrolyse de l'oxonium.

¹²⁸ Barluenga, J.; Fañanas-Mastral, M.; Aznar, F.; Valdés, C. *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6696.

¹²⁹ Shikanai, D.; Murase, H.; Hata, T.; Urabe, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3166.

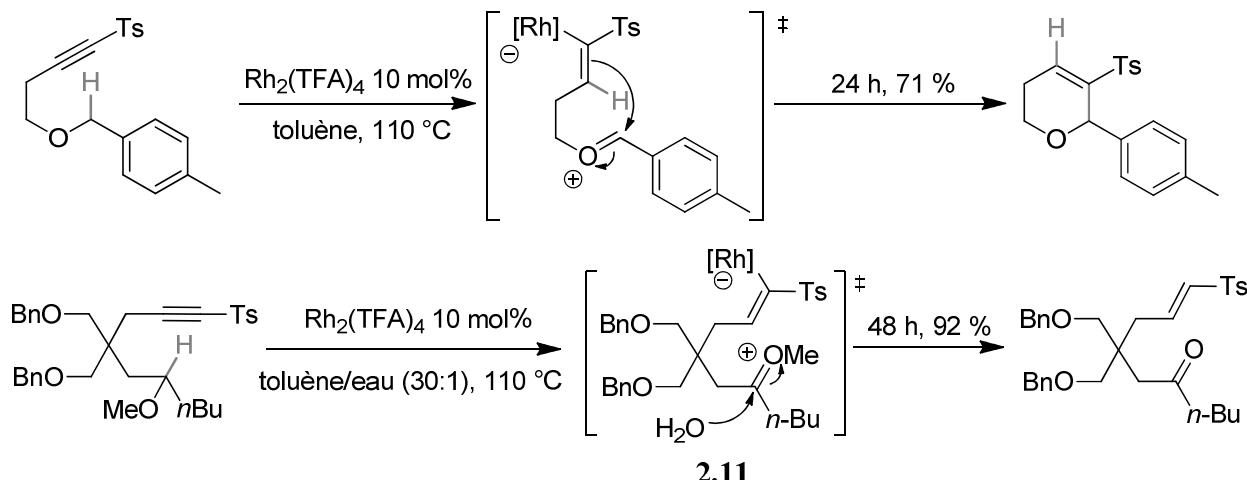


Schéma 88: Double activation d'un alcyne par un métal et un groupement électroattracteur¹²⁹

L'utilisation d'alcynes ne possédant pas de groupement attracteur lui donnant un caractère d'accepteur 1,4 a également été reportée, dans des cas très particuliers.¹³⁰ Les dérivés du phénylacétylène substitués en position ortho par une chaîne alkyle, peuvent subir des réactions d'oxydoréduction intramoléculaires menant à des indènes (Schéma 89).¹³¹ Le ligand du ruthénium utilisé dans le premier exemple est le tris(pyrazolyl) borate (Tp).

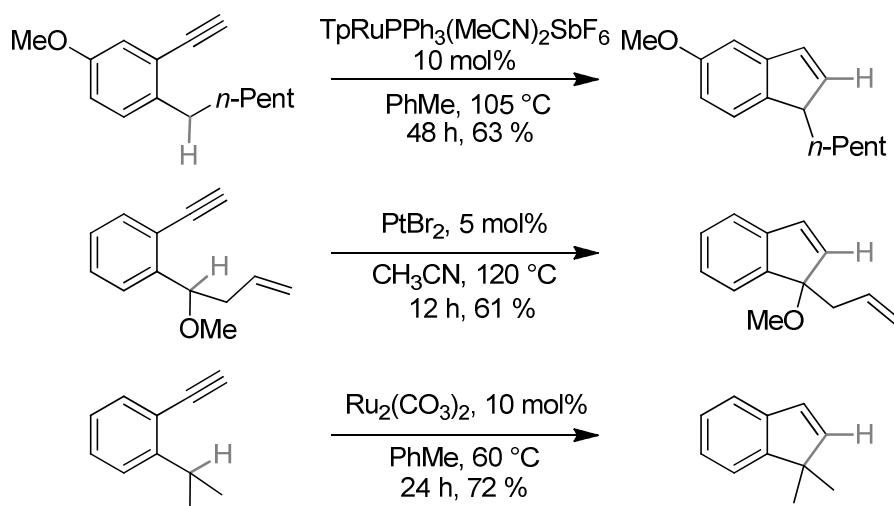


Schéma 89: Formation d'indènes à partir de dérivés de phénylacétylène¹³¹

¹³⁰ a) Horino, Y.; Yamamoto, T.; Ueda, K.; Kuroda, S.; Toste, F.D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2809;
b) Ye, L.; Wang, Y.; Aue, D.H.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 31.

¹³¹ a) Odedra, A. ; Datta, S.; Liu, R.-S.; *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3289;
b) Bajracharya, G.B.; Pahadi, N.K.; Gridnev, I.D.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6204;
c) Tobisu, M.; Nakai, H.; Chatani, N. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5471;
d) Yang, S.; Li, Z.; Jian, X.; He, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3999.

L'activation de la fonction alcyne terminal des dérivés du phénylacétylène **2.12** conduit à la formation d'un vinylidène métal **2.13**. Cet intermédiaire réactif peut évoluer de deux manières différentes (Schéma 90):

- Il peut être vu comme un carbène métallique susceptible de subir une insertion directe intramoléculaire d'une liaison C-H activée (benzylique, en position 1,5).
- Ce vinylidène métal **2.13** peut également subir un transfert 1,5 d'hydrure qui, après réarrangement, conduit à la formation d'un carbène conjugué **2.14**.

Voie A: Une électrocyclisation permet de régénérer l'aromaticité du benzène et produit un métallacycle **2.15**. Celui-ci peut alors subir une élimination réductrice pour générer l'indène **2.16**.

Voie B: L'attaque de la double liaison exocyclique sur le carbène peut également créer directement la nouvelle liaison carbone-carbone de l'indène et former un intermédiaire **2.17** de type allyl métal. L'élimination du métal permet alors de régénérer l'aromaticité et conduit au même indène **2.16**.

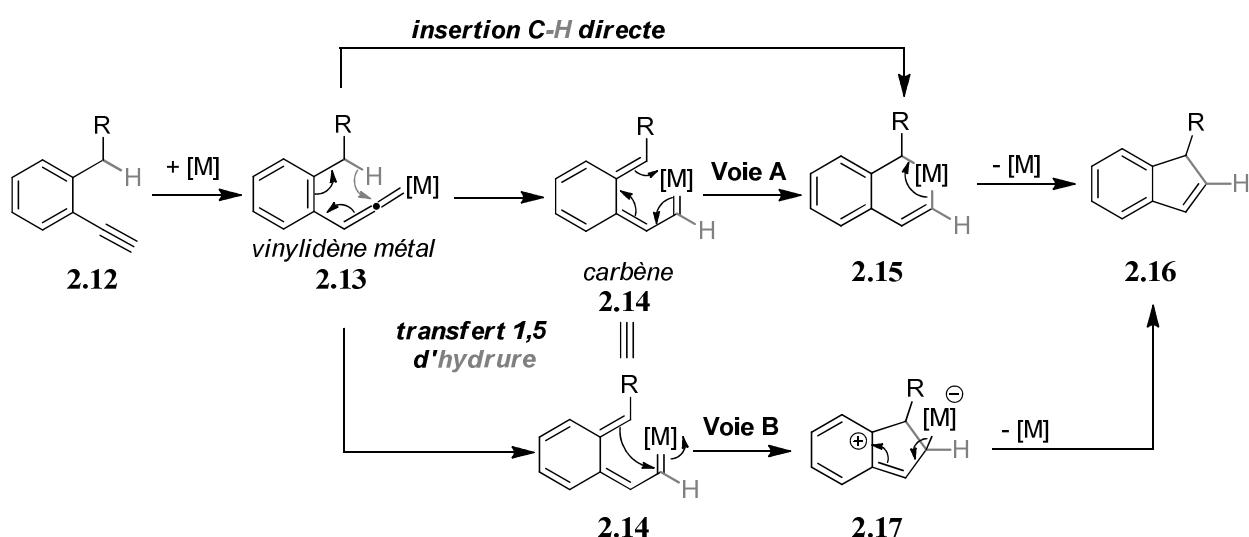


Schéma 90: Mécanismes envisageables pour la formation des indènes par oxydoréduction¹³¹

Enfin Sames *et coll.* ont rapporté un processus d'hydro-alkylation d'alcynes terminaux non activés catalysé au platine (IV).¹³² Ils utilisent en tant que donneurs d'hydrures des éthers cycliques ou des amines cycliques protégées par des groupements électro-attracteurs. Les substrats utilisés sont identiques à ceux décrits dans les méthodologies précédentes du

¹³² Vadola, P.A.; Sames, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16525.

groupe de Sames concernant la fonctionnalisation C-H par transfert 1,5 d'hydrure sur des accepteurs de Michael (Schéma 91).

L'espèce de platine utilisée est le tétraiodure de platine (IV) qui est extrêmement électrophile. Les conditions de la réaction sont très dures puisqu'elle est réalisée dans l'acétonitrile anhydre, à 120 °C, en tube scellé. L'activation de l'alcyne terminal par le platine permet le transfert 1,5 d'hydrure. Le vinyl platine intermédiaire **2.18** peut ensuite recycliser sur l'oxonium ou l'iminium cyclique en mode *5-endo-trig* pour conduire à des hétérocycles fusionnés ou spiraniques. Bien que le mécanisme de la transformation n'ait pas été démontré, les auteurs postulent le transfert 1,2 d'hydrure sur un carbène de platine **2.19** pour expliquer la formation de ces hétérocycles. En effet, une expérience de deutération montre que le groupe exométhylène du produit final **2.20** porte l'hydrogène issu du transfert d'hydrure.

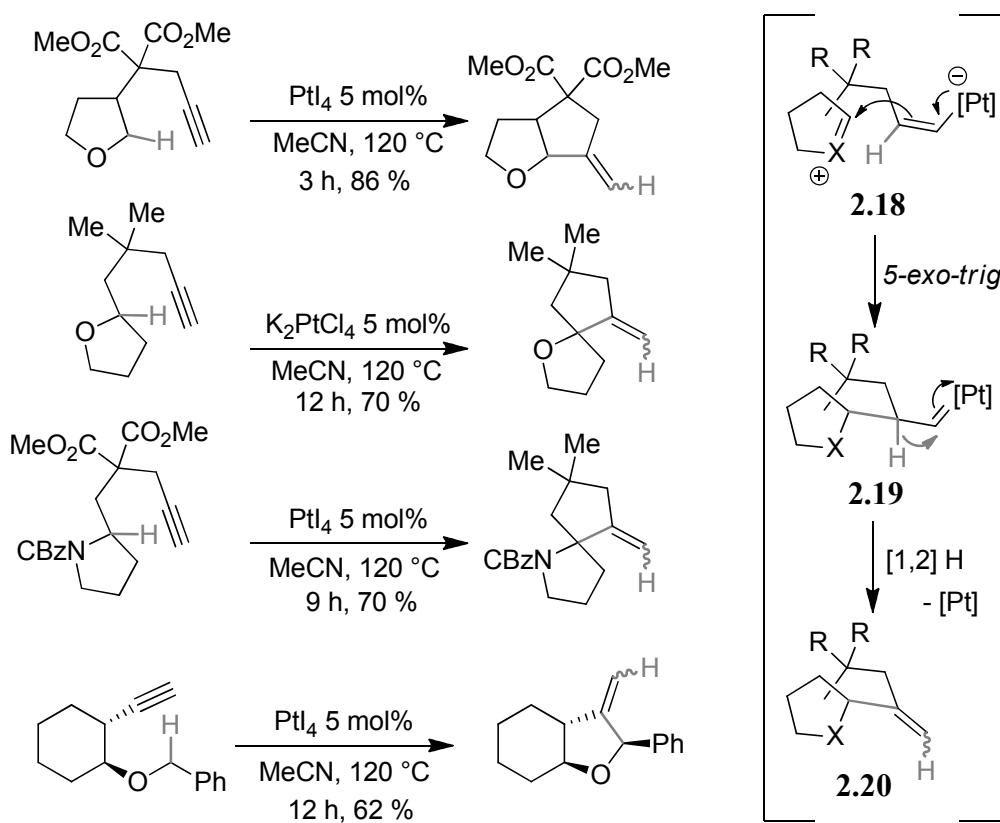


Schéma 91: Hydroalkylation d'un alcyne non activé catalysée au platine (IV)¹³²

Conclusion

La valorisation des liaisons C-H représente un intérêt capital pour la chimie organique moderne, compte tenu de leur omniprésence dans les molécules organiques naturelles.

Dans le contexte actuel de préservation de l'environnement, la fonctionnalisation directe des fonctions C-H est attractive en terme d'économie d'étapes et d'atomes. Elle permet d'envisager la modification structurale de molécules naturelles, et la préparation d'analogues de molécules complexes biologiquement actives. Les efforts déployés pour la valorisation de ces liaisons permettent également d'envisager de nouvelles déconnexions rétrosynthétiques et l'accès rapide à des structures complexes difficiles à obtenir par des approches plus conventionnelles de la chimie organique.

De plus, les stratégies de couplage direct de fragments moléculaires sont de plus en plus répandues et offrent des perspectives très encourageantes pour le développement de nouvelles méthodologies.

Les réactions d'oxydoréduction intramoléculaires promues par des transferts d'hydrures ont montré leur potentiel pour la préparation d'hétérocycles. L'utilisation d'acides de Lewis a permis de rendre les conditions de ces réactions plus douces et d'étendre incroyablement le champ d'application de cette famille de transformations. Des efforts restent à faire pour l'utilisation d'accepteurs d'hydrures non activés comme les insaturations carbonées.

La suite de ce manuscrit présentera le travail effectué par l'auteur de cette thèse dans le cadre des réactions d'oxydoréduction catalysées à l'or (I), mettant en jeu des transferts 1,5 d'hydrures sur des alcynes ou des allènes.

Chapitre 3:

Synthèse d'allènes par transfert d'hydrure 1,5 catalysé à l'or (I)

Une partie du travail présenté dans ce chapitre a été effectué en collaboration avec le Dr Yann Odabachian. Les résultats obtenus par ce dernier seront marqués d'une étoile.

Certains résultats présentés dans ce chapitre ont fait l'objet d'une publication :

Gold(I)-Catalyzed Rearrangement of Propargyl Benzyl Ethers : A Practical Method for the Generation and in Situ Transformations of Substituted Allenes

Bolte, B.; Odabachian, Y.; Gagosz, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7294.

Ce chapitre présente une méthodologie de transfert d'hydrure formel intramoléculaire sur un alcyne activé par un complexe d'or (I) conduisant à la formation d'un allène. Dans un premier temps, le motif allénique ainsi que les stratégies de synthèse d'allènes décrites dans la littérature seront introduits. Dans une seconde partie, la préparation d'allènes par catalyse à l'or (I) à partir de propargyl benzyl éthers sera développée. Enfin, l'extension de cette méthodologie à la synthèse d'un allène à l'échelle du gramme sera exposée.

I. Les allènes

Cette première partie a pour but de présenter le motif allène et les voies d'accès à ces squelettes carbonés qui ont été reportées dans la littérature. Leur intérêt en synthèse sera également évoqué pour expliquer « l'explosion » des études sur cet enchaînement particulier d'atomes.

1. Un squelette carboné particulier

L'allène est le plus simple des cumulènes. Il s'agit du motif 1,2-diène dans lequel le carbone central porte deux insaturations carbonées. Le plus simple des allènes est le 1,2-propadiène. Les deux systèmes π des insaturations des allènes sont orthogonaux. Ces derniers peuvent donc posséder une chiralité axiale qui les rend optiquement actifs. Afin de mieux comprendre les raisons des propriétés optiques des allènes, on peut le représenter selon l'axe de la liaison carbone-carbone-carbone linéaire. Cela revient à le comparer à un atome de carbone fictif portant tous les substituants de l'allène (Schéma 92).

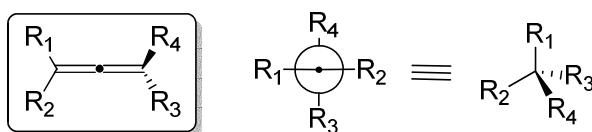


Schéma 92: allène tétrasubstitué de symétrie C_1

Rares sont les molécules naturelles qui présentent un allène. On peut cependant le retrouver dans quelques structures naturelles ou bioactives¹³³ comme le (+/-)-Panacène,¹³⁴ la (-)-Histrionicotoxine 285A¹³⁵ ou la Péridinine¹³⁶ (Schéma 93).

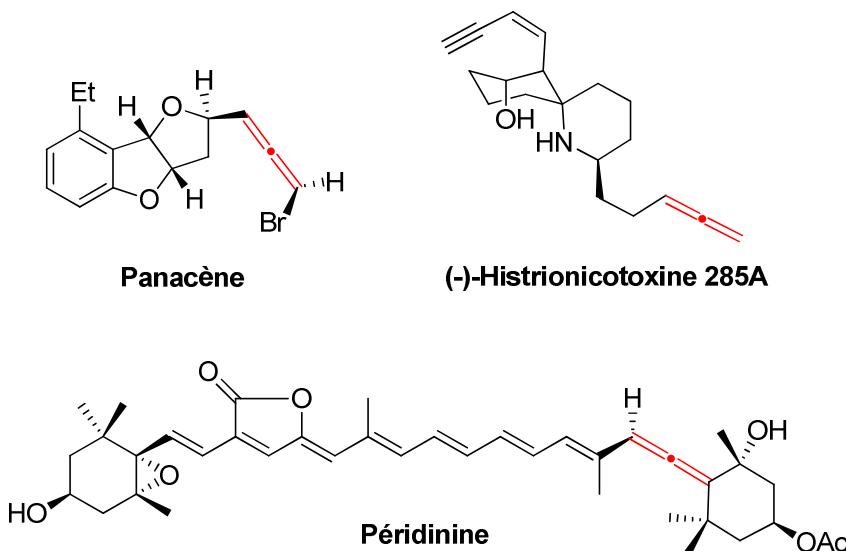


Schéma 93: molécules naturelles ou bioactives possédant un motif allène

Les allènes sont plus réactifs que les alcènes et leurs propriétés en font des intermédiaires de synthèse stratégiquement intéressants. En effet, le potentiel synthétique de ces espèces est immense, et ils peuvent être utilisés dans la synthèse de nombreuses molécules naturelles¹³⁷. En effet, ils permettent la formation de nouvelles liaisons carbone-carbone ou carbone-hétéroatome de manière régiosélective, et parfois même stéréosélective. Le transfert de la chiralité axiale intrinsèque des allènes vers une chiralité centrale est également d'un intérêt majeur pour la synthèse de structures complexes asymétriques.

¹³³ Hoffman-Röder, A.; Krause, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1196.

¹³⁴ Kinnel, R.; Duggan, A.J.; Eisner, T.; Meinwald, J. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 3913.

¹³⁵ Spivak, C.E.; Maleque, M.A.; Oliveira, A.C.; Masukawa, L.M.; Tokuyama, T.; Daly, J.W.; Albuquerque, E.X. *Mol. Pharmacol.* **1982**, 21, 351.

¹³⁶ Hofmann, E.; Wrench, P.M.; Sharpless, F.P.; Hiller, R.G.; Welte, W.; Diederichs, K. *Science* **1996**, 272, 1788.

¹³⁷ Ouvrages sur la réactivité des allènes et leur utilisation en synthèse:

a) Patai, S. *The Chemistry of Ketenes, Allenes and Related Compounds*, Wiley, New York, **1980**;

b) Schuster, H.D.; Coppola, G.M. *Allenes in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1984**;

c) Krause, N.; Hashmi, A.S.K. *Modern Allene Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2004**;

Pour d'autres revues, voir:

d) Bates, R.W.; Satcharoen, V. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, 21, 12;

e) Ma, S. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 2829;

f) Yu, S.; Ma, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 2;

g) Hashmi, A. S. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3590;

h) Ma, S. *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 701;

i) Ma, S. *Acc. Chem. Res.* **2009**, 42, 1679.

De nombreuses méthodes de synthèse d'allènes ont été développées pour proposer des applications en synthèse¹³⁸. Les principales voies d'accès aux allènes seront présentées dans la prochaine partie.

2. Synthèses d'allènes décrites dans la littérature

Les réactions permettant la préparation d'allènes peuvent être séparées en quatre familles. Tout d'abord, les réactions mettant en jeu un réarrangement [3,3] d'un motif propargylique seront présentées. La préparation des allènes à partir d'alcènes correctement fonctionnalisés sera ensuite envisagée. Il est également possible - et c'est la voie de synthèse la plus couramment utilisée - d'additionner des réactifs organométalliques sur des alcynes fonctionnalisés. Certains réactifs organométalliques permettent d'introduire directement le motif allénique sur des électrophiles variés. Enfin, les réactions d'homologation d'alcynes mettant en jeu une séquence de transfert d'hydrure 1,5 suivie d'une fragmentation seront abordées.

a. Réactions de réarrangement intramoléculaires:

Les réactions de réarrangement [3,3] de Claisen¹³⁹ ou de Cope réalisées sur des éthers propargyliques et vinyliques permettent la synthèse d'allènes de manière efficace (Schéma 94). Ces réactions tolèrent de nombreux groupements fonctionnels, et donnent accès à des allènes qui peuvent être jusqu'à tri-substitués, et hautement fonctionnalisés.

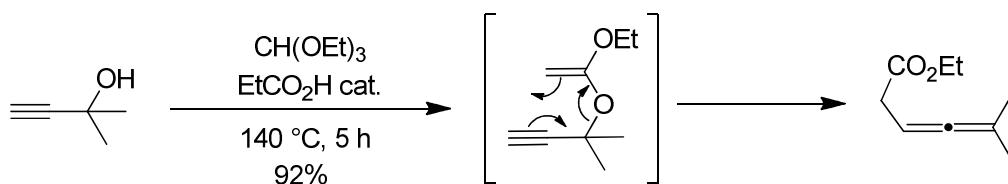


Schéma 94: réarrangement de Johnson-Claisen

¹³⁸ Revue récente sur la préparation des allènes: Yu, S.; Ma, S. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 5384; Pour d'autres revues, voir:

(a) Brummond, K. M.; DeForrest, J. E. *Synthesis* **2007**, 795;
 (b) Krause, K.N.; Hoffmann-Röderb, A. *Tetrahedron* **2004**, 60, 11671;
 (c) Sydnes, L. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1133.

¹³⁹ a) Tang, Y.; Shen, L.; Dellaria, B.J.; Hsung, R.P. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 6404;
 b) Sherry, B.D.; Toste, F.D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 15978.

La condensation d'un chlorophosphite sur un alcool propargylique génère un propargyl phosphite intermédiaire qui peut subir un réarrangement [2,3] pour former un allenyl phosphonate (Schéma 95).¹⁴⁰ Ce réarrangement est également possible en présence d'autres groupements à base de soufrés ou phosphorés.

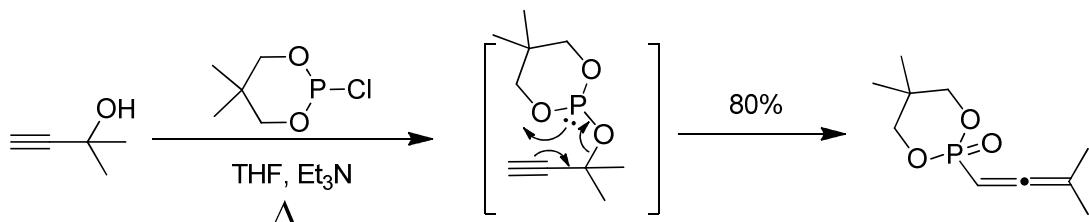


Schéma 95: Formation d'un allenyl phosphonate par sigmatropie

De la même manière, comme cela a été vu dans le chapitre 1, les dérivés d'acétates propargyliques peuvent subir une sigmatropie [3,3] par activation électrophile, et ainsi conduire à la formation d'allènes acétates.

i. À partir d'alcènes:

Il existe de nombreuses méthodologies qui utilisent des alcènes comme précurseurs d'allènes. Seulement deux exemples seront exposés. Le premier illustre une stratégie d'élimination 1,2 d'un iodé vinylique portant un acétate allylique¹⁴¹. L'utilisation d'un réactif de Grignard encombré permet de réaliser l'échange métal-halogène. Le magnésien vinylique qui en résulte permet d'éliminer l'acétate et de générer un allène (Schéma 96). La réaction est stéréosélective puisque l'utilisation d'un acétate allylique énantiométrique permet la préparation d'un allène également énantiométrique.

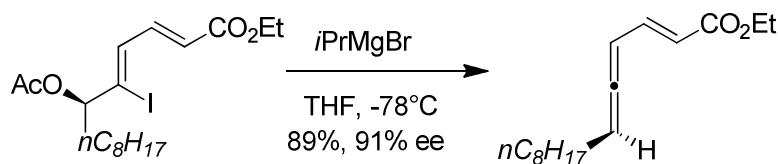


Schéma 96: 1,2 élimination sur un acétate allylique iodé

¹⁴⁰ a) Kumar, N.N.B.; Chakravarty, M.; Kumar, N.S.; Sajna, K.V.; Swamy, K.C.K. *J. Chem. Sci.* **2009**, *121*, 23;
b) Gomes, F.; Fadel, A.; Rabasso, N.; *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5439.

¹⁴¹ Zhang, Y.; Hao, H.-D.; Wu, Y. *Synlett* **2010**, 905.

Les diènes 1,3 portant un atome de brome ou d'iode en position 2 peuvent être utilisés pour réaliser des additions de nucléophiles par S_N2' . Dans ces cas, l'utilisation de nucléophiles mous comme un organocuprate, un malonate de sodium ou un phénolate de sodium est indiquée.

Il est également possible d'utiliser une source de palladium (0) pour générer une espèce alkylidène- π -allyl palladium (II) favorisant l'attaque d'un nucléophile par S_N2' (Schéma 97).¹⁴² Il est possible d'utiliser un ligand chiral sur le palladium pour rendre la transformation énantiomélective.

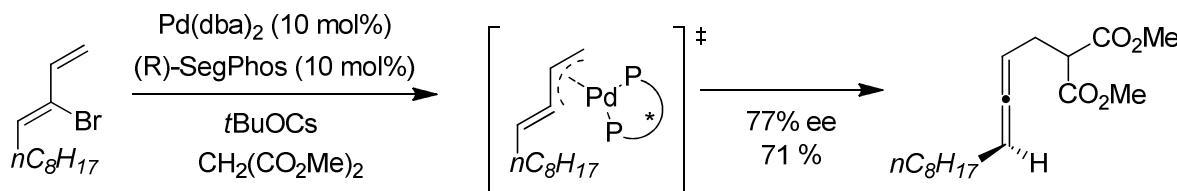


Schéma 97: Addition nucléophile sur un vinylidène π -allyl Palladium (II)

ii. À partir d'alcynes:

Les alcynes peuvent être considérés comme des isomères des allènes. À ce titre, ils sont fréquemment utilisés pour en préparer, soit par isomérisation d'un motif propargylique, soit par addition d'un réactif organométallique sur un alcyne portant un groupement partant.

- Réactions liées à l'isomérisation d'un motif propargylique

Lorsque l'alcyne porte un proton « activé » sur le carbone en position propargylique, l'utilisation d'une base peut permettre l'isomérisation de l'alcyne en allène. En général, il est nécessaire que la charge négative formée soit stabilisée par un hétéroatome ou un cycle aromatique de manière à utiliser une base peu nucléophile de pK_a modéré (Schéma 98). Sinon, un chauffage prolongé et des conditions dures sont nécessaires.

Les propargylamines portant un groupement électro-attracteur sont un bon exemple de ce type d'isomérisation. Elles permettent de former des allénamides¹⁴³ qui sont des

¹⁴² Ogasawara, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 259.

¹⁴³ Revue sur la préparation des allénamides:
Wei, L.-L.; Xiong, H.; Hsung, R.P. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 773.

intermédiaires de synthèse intéressants, car très réactifs. L'équilibre thermodynamique est d'ailleurs parfois déplacé vers la formation de l'ynamide plus stable.

De la même manière, la présence d'un cycle aromatique favorise la formation d'un allène par conjugaison des systèmes π de l'aromatique et d'une des insaturations de l'allène¹⁴⁴.

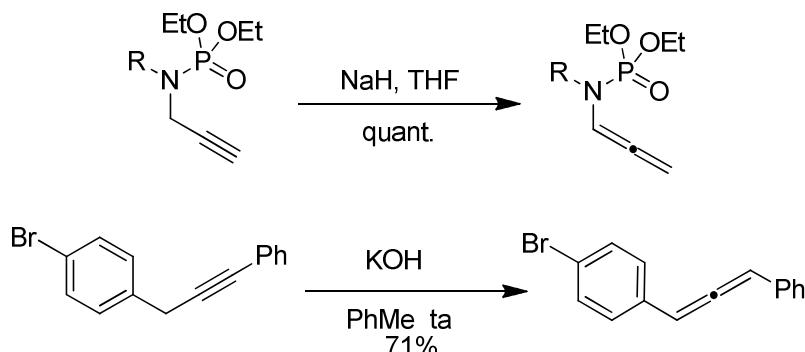


Schéma 98: isomérisation d'un alcyne en présence d' une base

Cet équilibre entre les formes allénique et propargylique peut être observé lors de l'utilisation de réactifs organométalliques générés à partir d'un dérivé d'halogénure de propargyle. L'addition du réactif de Grignard issu du 1-bromo-3-(triméthylsilyl)-2-propyne sur un aldéhyde donne un mélange d'allénol et d'alcool homopropargylique. La transmétallation du réactif de Grignard permet de modifier la sélectivité de la réaction (Schéma 99).¹⁴⁵ De nombreux métaux sont utilisables, parmi lesquels se trouvent le zinc, l'indium, l'aluminium ou le cérium.

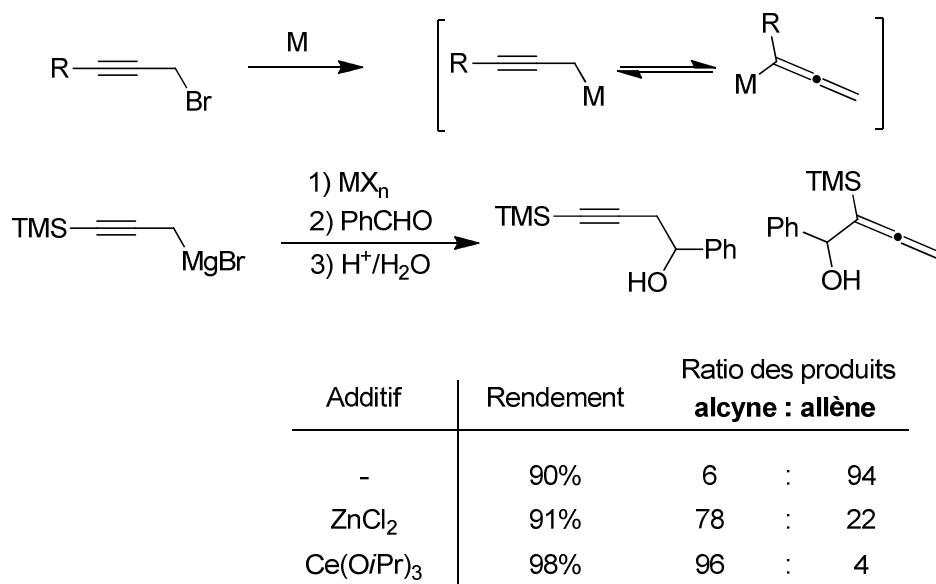


Schéma 99: Addition de propargyl métaux à un aldéhyde

¹⁴⁴ Oku, M.; Arai, S.; Katayama, K.; Shioiri, T. *Synlett* **2000**, 493.

¹⁴⁵ Eckenberg, P.; Groth, U.; Kohler, T. *Liebigs Annalen der Chemie* **1994**, 7, 673.

Les réactions de couplages croisés palladocatalysés favorisent en général la formation d'allènes¹⁴⁶. L'addition du motif allène permet ainsi d'introduire facilement des substituants lorsque le réactif organométallique porte des groupements correctement placés (Schéma 100). On observe alors que l'étape d'élimination réductrice conduit à la formation de produits issus de la formation d'un allényl palladium (II) issu de la sigmatropie [1,3] du métal sur le motif propargylique.

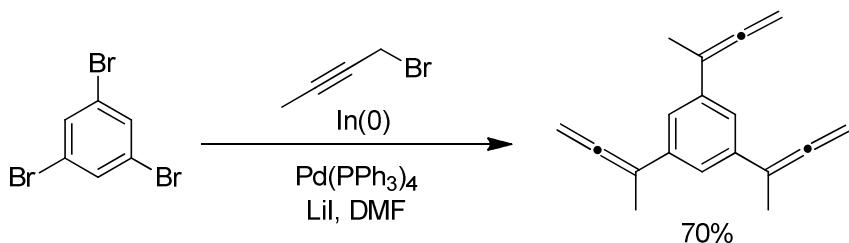


Schéma 100: Couplage croisé palladocatalysé à l'indium

Le choix du métal utilisé sera crucial pour la sélectivité obtenue. L'addition simple d'un propargyl métal sur un électrophile comme un aldéhyde fournira un mélange de produits. Les réactions de couplages croisés au palladium, au fer ou au nickel¹⁴⁷ permettent notamment de modifier les sélectivités observées et favoriser la formation d'allènes.

L'autre possibilité pour la préparation d'allènes à partir d'alcynes est d'utiliser un réactif organométallique qui ne porte pas la fonction alcyne¹³³. Le second réactif qui porte l'alcyne jouera alors le rôle d'électrophile.

- Utilisation de réactifs organométalliques

Plusieurs types d'alcynes « électrophiles » peuvent être envisagés (Schéma 101). Un ényne peut être considéré comme un accepteur 1,4 vis-à-vis de réactifs organométalliques, permettant la formation d'un intermédiaire allényl métal fonctionnalisable. C'est également le cas des énynes polarisées comme les accepteurs de Michael 1,6. Enfin, la méthode la plus utilisée est l'addition par attaque du réactif organométallique sur un alcyne portant un groupement partant en position propargylique.

¹⁴⁶ Lee, K.; Seoomoon, D.; Lee, P.H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3901.

¹⁴⁷ Li, Q.; Gau, H. *Synlett* **2012**, 747.

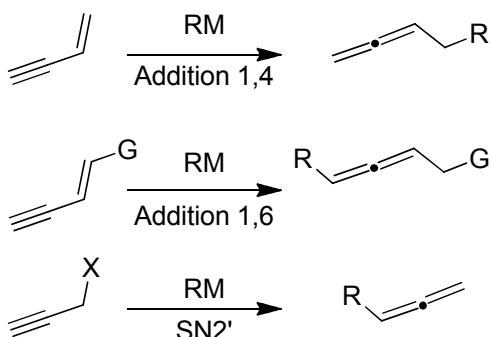


Schéma 101: Principe d'addition d'un réactif organométallique par S_N2'

L'addition 1,4 d'un organolithien sur l'alcène d'un ényne conduit à la formation d'un allényle lithium réactif. Celui-ci peut alors réagir avec un électrophile comme un aldéhyde, une cétone, un époxyde, ou tout simplement un proton (Schéma 102). Cela permet alors de former un allène et de le fonctionnaliser directement.¹⁴⁸

Cette méthode est cependant d'un intérêt limité car l'allényle lithium intermédiaire est capable de réagir sur l'ényne de départ dans des réactions d'oligomérisation ou de polymérisation indésirables.

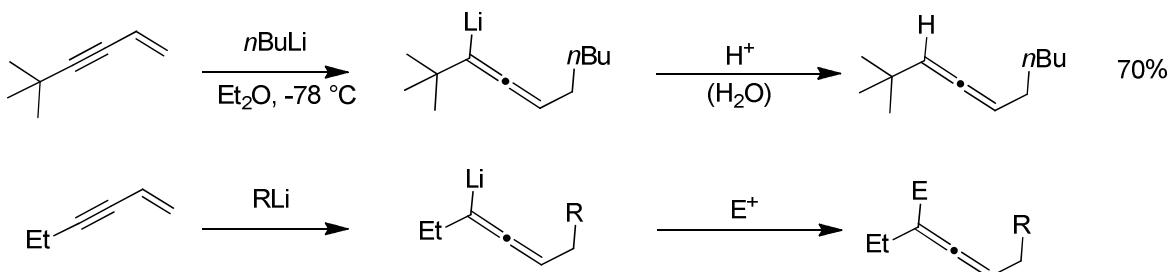


Schéma 102: addition 1,4 sur un ényne

Lorsque cet ényne est polarisé par conjugaison avec un groupement fonctionnel demandeur d'électrons, l'addition de Michael en 1,6 d'un organocuprate sur l'alcyne permet la formation d'un allène par stabilisation de la charge négative au pied du groupement électro-attracteur (Schéma 103). L'anion qui en résulte peut réagir avec un électrophile mais il n'est pas assez réactif pour donner lieu à des réactions de polymérisation. Les rendements obtenus sont donc meilleurs et plus reproductibles.¹⁴⁹

¹⁴⁸ Petrov, A.A.; Kormer, V.A.; Savich, I.G. *Zh. Obshch. Khim.* **1960**, 3845.

¹⁴⁹ Krause, N. *Chem. Ber.* **1991**, 124, 2633.

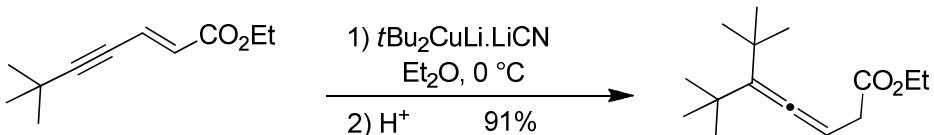


Schéma 103: Addition 1,6 sur un ényne fonctionnalisé

Pour la synthèse d'allènes, les réactions de substitution de type $\text{S}_{\text{N}}2'$ des composés qui présentent un motif propargylique portant un groupement partant sont les plus utilisées. Elles sont en effet les plus faciles à mettre en oeuvre dans une stratégie de synthèse dans la mesure où les dérivés d'alcools propargyliques sont facilement accessibles par de nombreuses méthodes décrites dans la littérature.

De nombreux groupements partants ou réactifs organométalliques sont compatibles avec cette stratégie. Les réactifs organométalliques mous sont de bons nucléophiles pour réaliser des substitutions de type $\text{S}_{\text{N}}2'$. En ce sens, les organocuprates sont très utilisés. Le groupement partant peut être un atome d'halogène¹⁵⁰, un époxyde¹⁵¹, un ester¹⁵², un sulfonate¹⁵³ ou un phosphate¹⁵⁴ par exemple (Schéma 104).

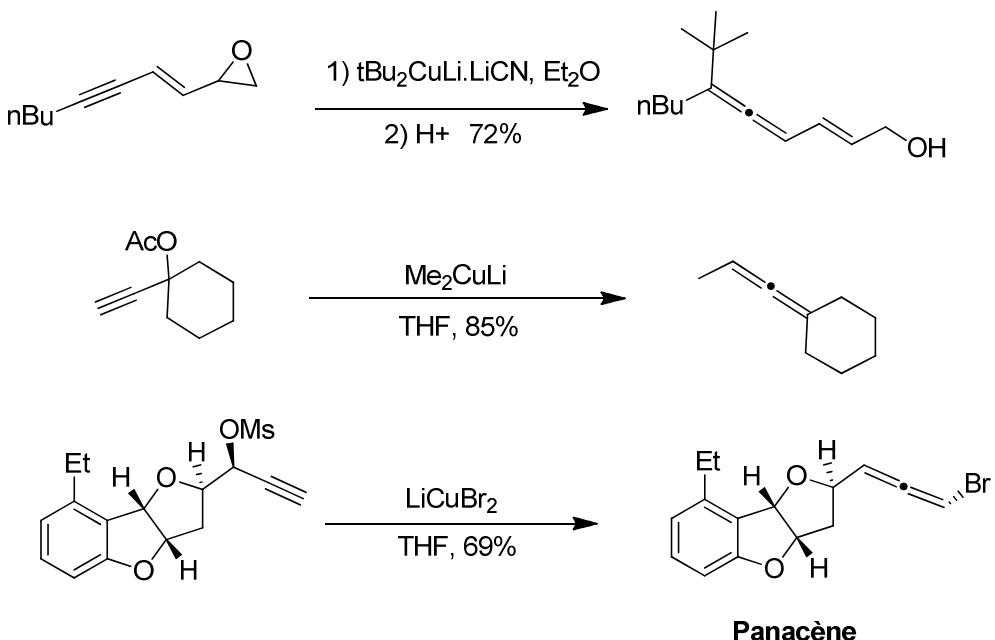


Schéma 104: Addition d'organocuprates sur des dérivés d'alcools propargyliques

¹⁵⁰ Gooding, O.W.; Beard, C.C.; Jackson, D.Y.; Wren, D.L.; Cooper, G.F. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1083.

¹⁵¹ Purpura, M.; Krause, N. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 267.

¹⁵² Rona, P.; Crabbé, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4733.

¹⁵³ Feldman, K.S.; Mecham, C.C.; Nader, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4011.

¹⁵⁴ a) Ohmiya, H.; Yokobori, U.; Makida, Y.; Sawamura, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6312;
b) Yang, M.; Yokokawa, N.; Ohmiya, H.; Sawamura, M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 816.

Les alcools et les amines propargyliques ou homopropargyliques portant un groupement partant sur la seconde position propargylique peuvent être réduits par les hydrures d'aluminium. Une première réaction acido-basique génère un aluminate qui peut alors délivrer un hydrure intramoléculaire. L'élimination 1,2 de l'aluminium et du groupement partant permet de former des allènes fonctionnalisés. Dans ces cas, les groupements partants les plus couramment utilisés sont les groupements silylés, le groupement 2-tétrahydropyranyloxy, ou les époxydes. (Schéma 105)¹⁵⁵

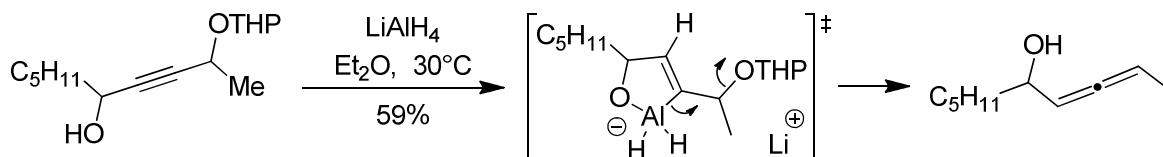
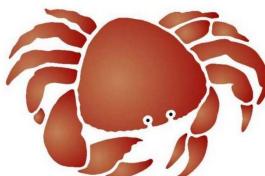


Schéma 105: Utilisation d'un hydrure métallique comme nucléophile intramoléculaire

Les hydrures peuvent donc être utilisés comme nucléophiles pour réaliser des additions de type S_N2' sur des alcynes portant un groupement partant en position propargylique. La dernière famille de réactions qui permet la formation d'allènes repose sur l'utilisation d'hydrures formels intramoléculaires et non métalliques.

b. Réactions d'homologation d'alcynes de type Crabbé:



La réaction d'homologation de Crabbé¹⁵⁶ permet de transformer un alcyne terminal **3.1** en allène monosubstitué par réaction avec du formaldéhyde et de la diisopropylamine en présence de bromure de cuivre (I) dans le dioxane. (Schéma 106) Cette réaction présente un intérêt synthétique très important par la simplicité de sa mise en œuvre et son efficacité.

La condensation de l'amine avec l'aldéhyde forme un iminium. L'alcynure de cuivre formé en présence de l'amine basique en excès peut s'additionner sur l'iminium et générer une propargylamine **3.2** par une réaction de type Mannich. Chacun des deux groupes

¹⁵⁵ Horvath, A.; Bäckvall, J.-E. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8120.

¹⁵⁶ a) Crabbé, P.; Fillion, H.; André, D.; Luche, J.-L. *J. Chem. Soc., Chem Commun.* **1979**, 859;

b) Searles, S.; Li, Y.; Nassim, B.; Lopes, M.-T.R.; Tran, P.T.; Crabbé, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1984**, 784;

c) Ma, S.; Hou, H.; Zhao, S.; Wang, G. *Synthesis* **2002**, 1643;

d) Nakamura, H.; Sugiishi, T.; Tanaka, Y. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 7230.

isopropyles portés de l'amine portent un hydrogène qui peut alors être transféré de manière intramoléculaire, formellement sous la forme d'un hydrure. L'activation 6-endo de l'alcyne par le cuivre (I) permet le transfert d'hydrure 1,5. Il en résulte la formation d'un vinyl cuivreux **3.3** et d'un iminium dont la fragmentation génère un allène monosubstitué **3.4** et une imine. Au final, cette réaction réalise un processus d'oxydoréduction intramoléculaire, favorisé par l'effet *tert*-amino.

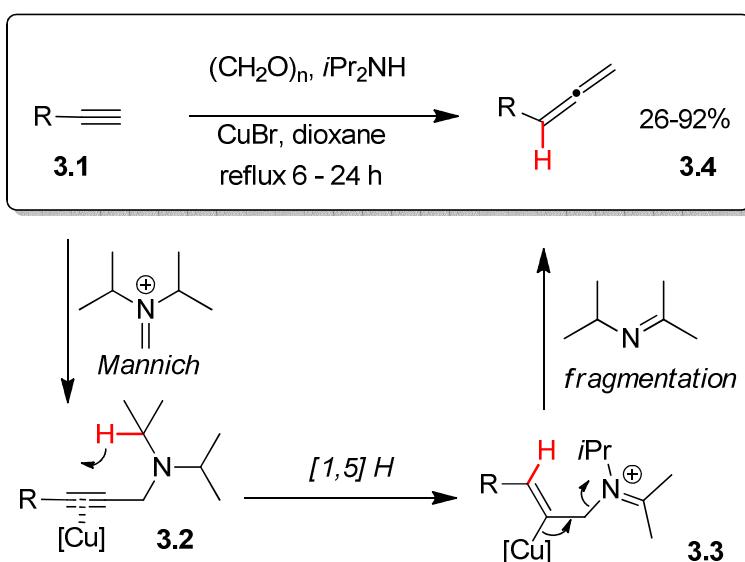


Schéma 106: Réaction de Crabbé

Cette réaction a pendant longtemps été une méthode rapide et efficace pour la préparation d'allènes monosubstitués. Elle présente cependant plusieurs inconvénients. La réaction ne permet que la préparation d'allènes terminaux. Elle nécessite un chauffage au reflux prolongé (6-24h) dans le dioxane à 100 °C, en présence d'une base, la diisopropylamine. Toutes les structures ne tolèrent pas de telles conditions réactionnelles. L'interaction du cuivre avec les bases de Lewis présentes dans le milieu réactionnel (amines, imine) diminue fortement son activité catalytique et peut expliquer la température élevée et le temps de la réaction.

Ainsi, de nombreuses modifications ont été apportées à cette réaction, à la fois pour modifier les conditions réactionnelles et élargir l'étendue de ses possibilités¹⁵⁷.

Le temps de réaction peut être fortement diminué lorsqu'elle est menée sous irradiation aux micro-ondes.¹⁵⁸ La conversion est alors complète en seulement quelques minutes.

¹⁵⁷ Pour une étude sur l'effet de l'amine sur l'étendue de la réaction de Crabbé, voir: Kuang, J.; Luo, H.; Ma, S. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 933.

L'utilisation d'iodure de cuivre et de cyclohexylamine en remplacement du bromure de cuivre et de la diisopropylamine, respectivement, permet également cette homologation avec des temps de réactions sensiblement plus courts (1.5-3 h).

De nombreux groupements fonctionnels sont tolérés parmi lesquels figurent les esters, les amides, les alcools libres ou les mésylates, par exemple. Quoi qu'il en soit, seuls les allènes terminaux et monosubstitués sont accessibles grâce à ces modifications.

Récemment, le groupe de Shengming Ma a développé un protocole utilisant l'iodure de zinc (II) et la morpholine pour réaliser ce type de transformation¹⁵⁹. Dès lors, la réaction n'est plus limitée à l'utilisation du formaldéhyde. Des aldéhydes sont tolérés, et donnent accès à des allènes 1,3 disubstitués (Schéma 107). L'utilisation de cétones n'est par contre pas possible. Cette méthodologie possède deux inconvénients. Tout d'abord, la transformation nécessite un chauffage encore plus prononcé (130 °C) que dans les conditions originelles. De plus, l'iodure de zinc n'est pas introduit en quantité catalytique, mais simplement légèrement sub-stoichiométrique. (0.8 équivalent). Ce dernier point n'est pas très important sur une petite échelle de réaction vu le faible coût des sels de zinc (II), mais elle pose un véritable problème pour l'utilisation à large échelle dans l'industrie car les espèces métalliques doivent ensuite être recyclées ou détruites. Les processus catalytiques en métal sont donc à favoriser.

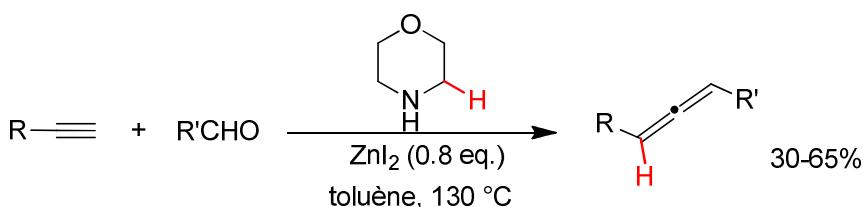


Schéma 107: Modification de Ma et coll.

La chimie du palladium s'est également montrée efficace pour promouvoir ce genre de transformation sur des propargylamines¹⁶⁰. Le centre métallique est rendu plus électrophile par l'emploi de ligands extrêmement électrodéficients, ce qui permet de réaliser une séquence réactionnelle analogue à celle de la réaction de Crabbé (Schéma 108).

¹⁵⁸ a) Nakamura, H.; Sugiishi, T.; Tanaka, Y. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 7230;

b) Kuang, J.; Ma, S. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1763.

¹⁵⁹ a) Kuang, J.; Ma, S. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1763.

b) Kuang, J.; Ma, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1786.

¹⁶⁰ a) Nakamura, H.; Ishikura, M.; Sugiishi, T.; Kamakura, T.; Biellmann, J.-F. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 1471;

b) Nakamura, H.; Onagi, S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2539.

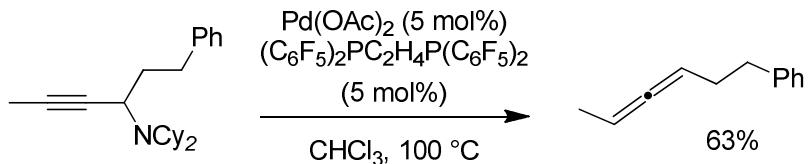


Schéma 108: Version palladocatalysée de la séquence réactionnelle

Che *et coll.* ont quant à eux montré que l'utilisation d'une propargylamine chirale issue du prolinol peut être utilisée comme donneur d'hydrure intramoléculaire (Schéma 109). L'hydrure est transféré de manière stéréosélective et il est possible d'obtenir des allènes 1,3-dissubstitués chiraux avec des énantiosélectivités bonnes à excellentes. (cf. Chapitre 2 – processus oxydoréduction intramoléculaires). Deux méthodologies ont été développées dans ce sens. La première utilise le nitrate d'argent¹⁶¹, à 40 °C dans l'acétonitrile et la réaction dure 24 h. Le temps de réaction peut encore une fois être drastiquement réduit en irradiant le milieu réactionnel aux micro-ondes. La deuxième méthodologie utilise un sel d'or (III)¹⁶² dans les mêmes conditions et donne des résultats comparables. La différence entre les deux méthodologies est donc la nature du catalyseur métallique utilisé. Lorsque la réaction nécessite 10 mol% de KAuCl_4 pour être menée à bien, il est nécessaire d'utiliser 50 mol% d'argent (I) pour obtenir des résultats équivalents. Cependant, les sels d'argent sont bien moins chers que ceux de l'or (III).

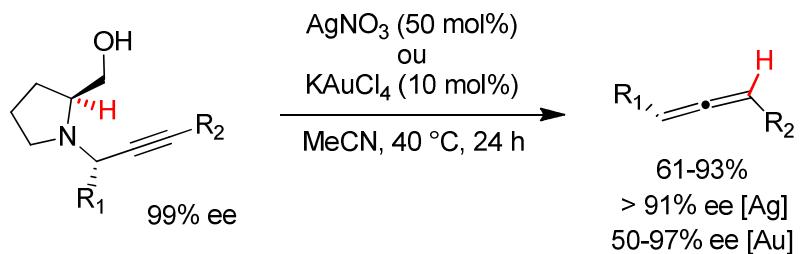


Schéma 109: Modifications de Che *et coll.*

Conclusion

De nombreuses méthodes pour la synthèse d'allènes existent. Parmi celles-ci l'utilisation des réactifs organométalliques pour des substitutions de type SN_2' sur un alcyne portant un groupement partant en position propargylique est de loin la méthode la plus utilisée.

¹⁶¹ Lo, V.K.-Y.; Wong, M.-K.; Che, C.-M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 517.

¹⁶² Lo, V.K.-Y.; Zhou, C.-Y.; Wong, M.-K.; Che, C.-M. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 213.

Les réactions de type Crabbé mettent à profit l'effet *tert*-amino pour promouvoir des transferts d'hydrures intramoléculaires 1,5 suivis d'une fragmentation, permettant la préparation d'allènes. Elles permettent de réaliser l'homologation d'alcynes terminaux en allènes de manière simple et efficace et tolèrent davantage de groupements fonctionnels. Par contre, elles nécessitent un chauffage prolongé, ou l'emploi d'une forte charge de catalyseur métallique. De plus, elles sont limitées à la préparation d'allènes au plus 1,3-disubstitués.

Ces allènes peuvent ensuite être engagés dans de nombreuses réactions¹³⁷. L'addition d'un nucléophile génère un motif allylique. Les allènes peuvent être vus comme un enchaînement de deux alcènes. En cela, ils ont une réactivité similaire, et peuvent donc être engagés dans des réactions d'oxydation, de métathèse, d'hydroboration ou de couplage croisé.

Nous nous sommes intéressés à la préparation d'allènes par une méthode similaire à la réaction de Crabbé permettant la synthèse d'allènes davantage substitués dans des conditions douces, et avec une faible charge catalytique, grâce à l'utilisation de complexes d'or (I).

II. Synthèse d'allènes par transfert d'hydrure 1,5 sur un alcyne activé par un complexe d'or (I)

1. Origine du projet

Le principal inconvénient de la réaction de Crabbé réside dans les conditions dures de la réaction. Un chauffage prolongé est nécessaire, le temps de réaction est relativement long, et la réaction a lieu en présence d'une amine secondaire qui peut jouer le rôle de base sur certains substrats fonctionnalisés, et qui diminue l'acidité de Lewis du cuivre (I). Seuls les allènes monosubstitués et 1,3-disubstitués sont accessibles par cette méthode, et la formation d'une imine réactive comme sous-produit de la réaction limite les fonctionnalités tolérées par la réaction.

Nous nous sommes intéressés à l'utilisation d'un autre donneur d'hydrure qu'une amine pour réaliser ce type de séquence. Le principe envisagé est le suivant: l'utilisation d'un lien éther pourrait permettre un transfert d'hydrure intramoléculaire *via* une activation 6-*endo* de l'alcyne **3.5**, générant un intermédiaire de type oxonium **3.6**. La fragmentation de cet oxonium fournirait une molécule d'aldéhyde et un allène (Schéma 110).

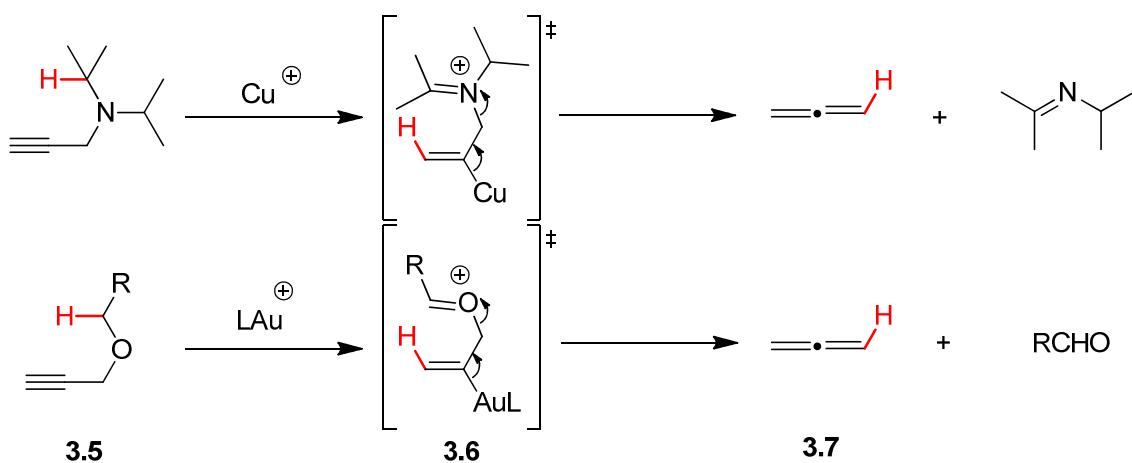


Schéma 110: Principe de la transformation proposée

L'intérêt de cette méthode est double. D'une part, l'utilisation d'un lien éther (à la place d'une amine) permet de supprimer la complexation de l'amine avec le catalyseur métallique, et augmente ainsi fortement son activité et sa capacité à activer l'alcyne. Ainsi la

réaction pourrait être conduite dans des conditions plus douces et ne nécessiterait pas un chauffage important et prolongé.

D'autre part, la synthèse d'éthers propargyliques est simple et permet d'introduire de manière facile des substituants sur la position propargylique, et ainsi d'obtenir des allènes trisubstitués, à partir des alcools propargyliques correspondants. L'utilisation d'un catalyseur d'or (I) est alors envisageable dans la mesure où l'amine qui aurait empoisonné le catalyseur n'est plus présente (Schéma 111).

Pour l'application de cette stratégie, l'utilisation d'éthers benzyliques semble tout à fait adaptée. En effet, ce type d'éther est facile à introduire et peu cher. Le prix du réactif est un critère important dans la mesure où ce fragment de la molécule est considéré comme sacrificiel, puisque celui-ci participe au processus de fragmentation de la séquence réactionnelle proposée. De plus, la présence du cycle aromatique permet de faciliter le transfert d'hydrure par stabilisation de l'oxonium qui en résulte par mésomérie.

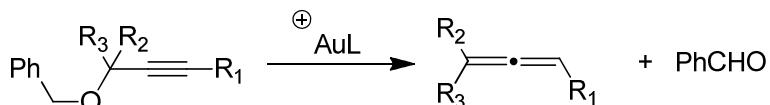


Schéma 111: Préparation d'allènes trisubstitués à partir d'alcools tertiaires

L'objectif de cette méthode est de proposer une alternative à la réaction de Crabbé permettant la synthèse d'allènes mono-, di- ou tri-substituées de manière douce et efficace.

2. Détermination du système catalytique

Dans un premier temps, la réaction a été testée sur le substrat modèle **3.8**. Celui-ci permet la préparation de l'allène **3.9** issu de l'homologation du phénylacétylène. Cet allène est à la fois simple, et non volatil. La détermination d'un système catalytique adapté par suivi des réactions par spectroscopie est donc aisée avec ce système.

Les réactions ont été réalisées dans des solvants deutérés, avec une charge catalytique standard de 4 mol%. Les taux de conversion et les rendements ont été estimés par ¹H-RMN sur les bruts réactionnels en utilisant le triméthoxybenzène comme étalon interne. Les solvants chlorés ont été préférentiellement utilisés car ils solubilisent bien à la fois les catalyseurs et le substrat (Schéma 112).

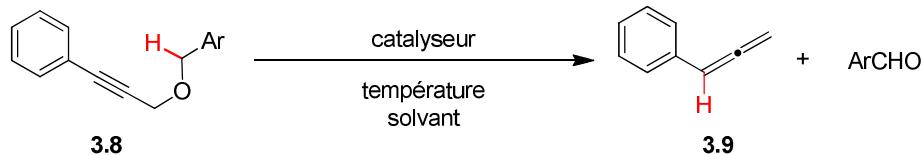
L'utilisation du complexe *t*BuXPhosAuNTf₂ **C1** au reflux du dichlorométhane permet une conversion lente mais propre du substrat en allène. La formation concomitante de l'allène **3.9** et de benzaldéhyde est observée. La présence de benzaldéhyde assure que le transfert d'hydrure a bien lieu. L'emploi de ce catalyseur à température ambiante ne donne toutefois pas un résultat satisfaisant, car la conversion reste négligeable après 12h de réaction. Par contre, lorsque la réaction est conduite au reflux du chloroforme, la conversion est plus rapide, mais l'hydratation (par les traces d'eau dans le solvant) de l'alcyne suivie de l'élimination du benzyl éther est alors compétitive, ce qui fait chuter le rendement en allène. On observe alors la formation de la phényl vinyl cétone et d'alcool benzylique en quantités équimolaires non négligeables.

L'utilisation du complexe XPhosAu(NCMe)SbF₆ **C2** à température ambiante dans le chloroforme donne une conversion très lente du substrat en allène **3.9**, ainsi qu'une quantité non négligeable de cétone α,β -insaturée issue de l'hydratation de l'alcyne. Lorsque le milieu réactionnel est porté au reflux du chloroforme, le temps de réaction est alors considérablement réduit, sans que cela change le rendement en allène et la quantité de sous-produit formé. Il est possible de diminuer la quantité de catalyseur. Cela augmente alors nettement le temps de réaction et le rendement est légèrement meilleur.

La réaction peut également être conduite en présence du catalyseur **C2** au reflux du benzène, ce qui permet d'obtenir une conversion rapide avec un rendement comparable à celui obtenu au reflux du chloroforme. L'utilisation du nitrométhane ou de l'acetonitrile empêche la conversion efficace du propargyl benzyl éther **3.8** en allène **3.9**, probablement à cause de la complexation importante du catalyseur par le solvant.

Le catalyseur électrophile **C3** porteur d'un ligand phosphite donne quand à lui une conversion à la fois lente et peu intéressante à température ambiante. En effet, on observe alors la formation d'une forte quantité de cétone α,β -insaturée. Il n'est pas possible de chauffer le milieu réactionnel dans ce cas, à cause de l'instabilité de ce complexe.

Il est possible d'utiliser une autre source d'hydrure comme le groupement paraméthoxybenzyle. Les résultats obtenus en utilisant les catalyseurs **C2** et **C3** sont similaires et les faibles différences de rendement et de vitesse légèrement accrue de transfert d'hydrure ne justifient pas l'utilisation de cet éther à la fois plus cher et moins pratique à installer sur un alcool propargylique.



substrat	catalyseur	charge catalytique	solvant	température	temps	conversion	rendement
 <chem>*Cc1ccccc1</chem>	C1	4 mol%	CDCl ₃	20 °C	12 h	20%	<5%
		4 mol%	CD ₂ Cl ₂	40 °C	12 h	100%	89%
		4 mol%	CDCl ₃	60 °C	6 h	100%	62%
	 <chem>*Cc1ccccc1</chem>	4 mol%	CDCl ₃	20 °C	120 h	95%	68%
		4 mol%	CDCl₃	60 °C	0.5 h	100%	67%
		1 mol%	CDCl ₃	60 °C	12 h	100%	79%
	C2	4 mol%	CD ₃ NO ₂	100 °C	1 h	100%	13%
		4 mol%	CD ₃ CN	80 °C	12 h	-	-
		4 mol%	C ₆ D ₆	80 °C	1 h	100%	65%
		4 mol%	CDCl ₃	20 °C	3.5 h	50%	19%
 <chem>*Cc1ccccc1O</chem>	C3	4 mol%	CDCl ₃	60 °C	0.5 h	dégradation du catalyseur	
		4 mol%	CDCl ₃	20 °C	3.5 h	40%	24%
	C2	4 mol%	CDCl ₃	60 °C	0.75 h	100%	60%
		4 mol%	CDCl ₃	20 °C	3.5 h	50%	24%

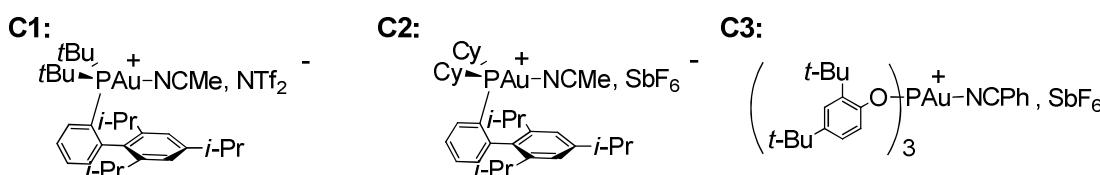


Schéma 112: Mise au point système catalytique sur le substrat modèle

Finalement, les conditions retenues pour cette transformation sont l'utilisation du catalyseur XPhosAu(NCMe)SbF₆ **C2**, au reflux du chloroforme. La charge catalytique a été fixée à 4 mol% et la concentration en substrat dans le chloroforme à 0.2 mol.L⁻¹. Il s'agit des conditions permettant d'obtenir le meilleur rapport entre le rendement en allène et la vitesse de conversion du substrat.

3. Préparation d'allènes monosubstitués

D'autres substrats ont ensuite été préparés en vue de synthétiser davantage d'allènes terminaux par cette méthode (Schéma 113). Dans un premier temps, des substrats équivalents au substrat modèle **3.8** ont été préparés pour étudier l'effet de la substitution du cycle aromatique sur la vitesse de la réaction, ainsi que son efficacité. Il a ainsi pu être montré que ce procédé tolère de nombreux groupements fonctionnels comme les halogènes,

les éthers, les esters ou les nitriles. La vitesse de la réaction ne dépend pas des effets électroniques des substituants sur l'aromatique. Les rendements obtenus en présence de groupements attracteurs sont sensiblement meilleurs, mis à part dans le cas du composé **3.15p** pour lequel la complexation du nitrile sur l'or peut expliquer la baisse significative du rendement.

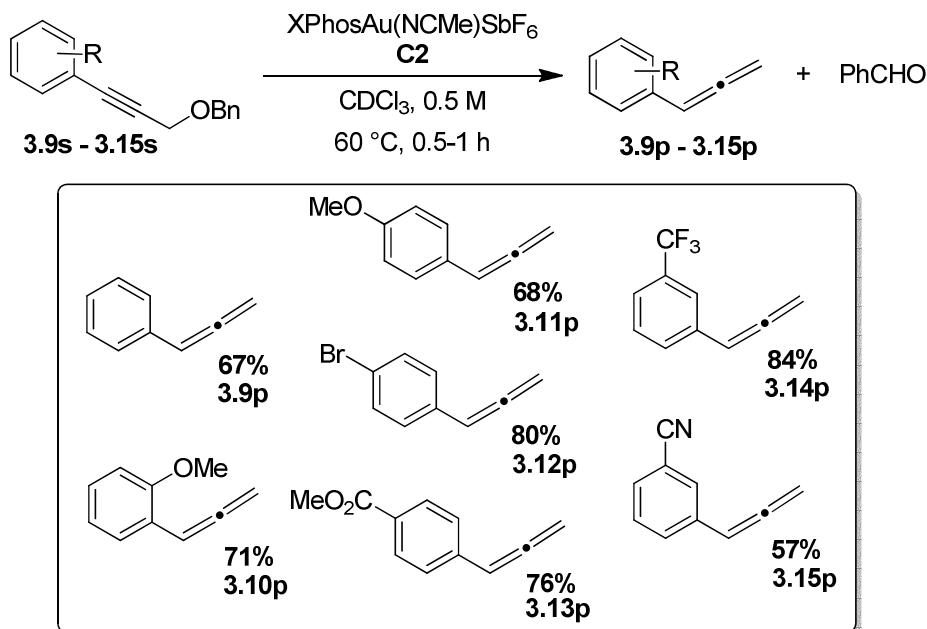


Schéma 113: Préparation d'allènes monosubstitués aromatiques

D'autres substrats ont ensuite été préparés pour appliquer cette méthodologie à la synthèse d'allènes aliphatiques monosubstitués (Schéma 114). Il a ainsi pu être montré que les conditions réactionnelles supportent la présence d'un alcool protégé sous forme d'éther silylé, ou une insaturation riche en électrons éloignée du centre réactionnel.

Ces allènes ont pu être préparés avec des temps de réaction courts et d'excellents rendements. En particulier, ces substrats se sont révélés moins (voire pas du tout) sujets à l'hydratation directe de l'alcyne. La présence du cycle aromatique dans les cas précédents permettait en effet une polarisation de l'alcyne facilitant l'addition d'eau. Ce n'est pas le cas pour ces substrats-là. Dans le cas de l'allène **3.16p**, le rendement isolé est plus faible car celui-ci est volatil.

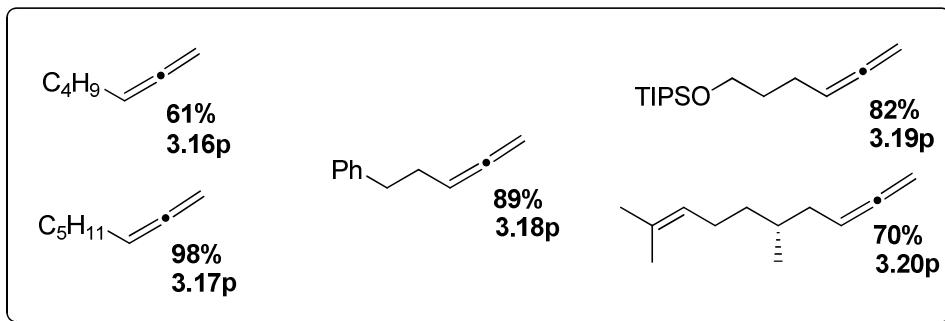
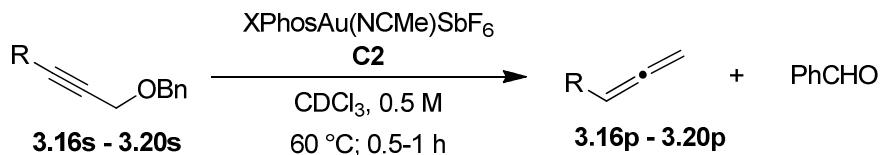


Schéma 114: Préparation d'allènes monosubstitués aliphatiques

4. Etude mécanistique de la réaction

A ce stade, nous avons réalisé une expérience de deutération sur le substrat **3.8D₂** pour confirmer le mécanisme de la séquence réactionnelle. L'atome de deutérium est bien transféré sur l'alcyne en position *6-endo*, ce qui produit l'allène **3.9D** et du benzaldéhyde deutéré. Pour vérifier que le transfert d'hydrure est bien intramoléculaire, une expérience de contrôle a été réalisée en mélangeant les substrats **3.8D₂** et **3.18s**. Seule la formation des produits **3.9D** et **3.18p** est observée, ce qui confirme que l'étape de transfert d'hydrure est bien intramoléculaire.

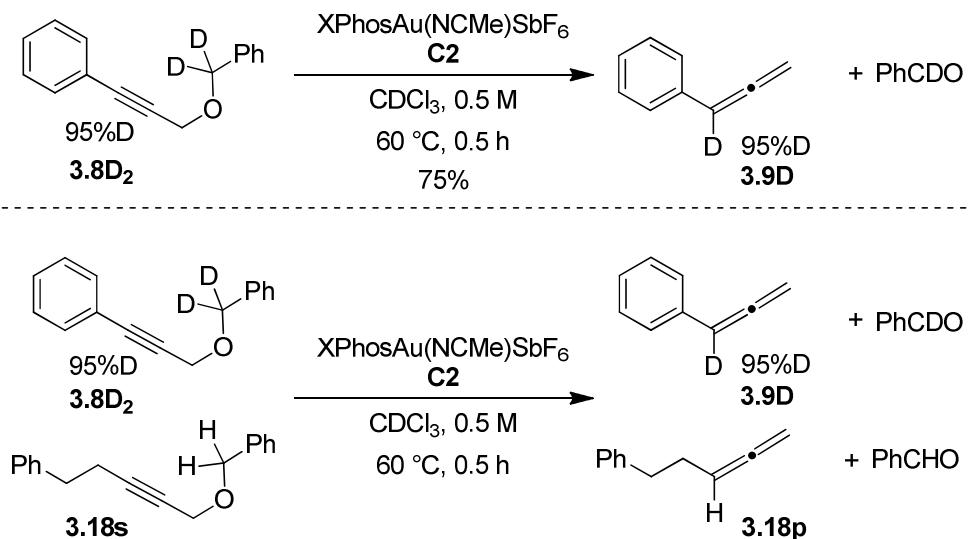


Schéma 115: Expériences de contrôle justifiant du mécanisme

5. Cas des allènes di- et tri-substitués

L'intérêt principal de cette méthodologie, par rapport à la réaction de Crabbé, réside dans la possibilité de préparer des allènes di- et trisubstitués dans des conditions douces. Des éthers propargyliques benzyliques substitués ont donc été préparés et soumis aux conditions réactionnelles précédemment déterminées. Malheureusement, les substrats modèles choisis n'ont pas conduit à la formation des allènes correspondants attendus. L'élimination de l'éther benzylique a rapidement généré les énynes correspondants. (Schéma 116)

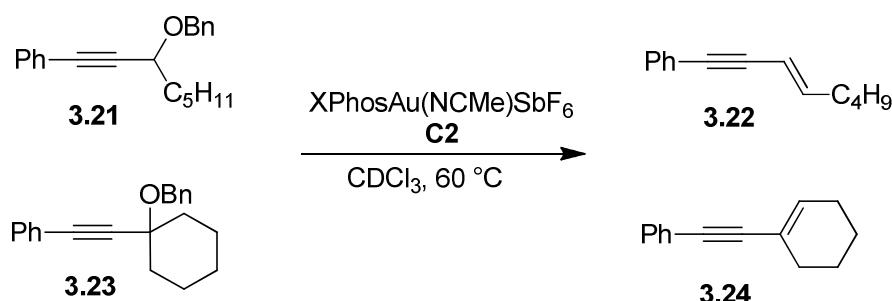


Schéma 116: formation d'énynes

Le système catalytique a ainsi dû être modifié pour permettre la séquence réactionnelle conduisant à la formation de l'allène.

a. Adaptation du système catalytique

Lorsque cela est possible, c'est-à-dire lorsque l'un des substituants en position propargylique possède un hydrogène éliminable, la stabilisation du carbocation propargylique déclenche l'élimination d'une molécule d'alcool benzylique. En présence du complexe d'or, cet alcool agit comme un « super acide de Brønsted » et favorise davantage encore la formation du carbocation, et donc le processus d'élimination. Il faut à tout prix éviter ce processus pour permettre la formation de l'allène.

Lorsque la réaction est réalisée à température ambiante, outre le fait que le temps de réaction est considérablement augmenté, on observe exactement le même phénomène: l'élimination de l'alcool benzylique conduisant aux énynes non désirées de manière quantitative.

L'effet Thorpe-Ingold induit par la présence des substituants en position propargylique permet de rapprocher l'hydrogène à transférer de l'éther benzylique et l'alcyne. L'atome d'hydrogène est alors dans une configuration plus favorable au transfert d'hydrure. Ainsi, on peut s'attendre à ce que le transfert d'hydrure en soit facilité, et que la réaction soit plus facile à réaliser, et donc plus rapide.

L'utilisation du complexe $(2,4\text{-}t\text{BuPhO})_3\text{PAu(NCPh)SbF}_6$ **C3**, dans le chloroforme à température ambiante s'est révélé être un système catalytique de choix pour réaliser la conversion des éthers propargyliques substitués en allènes correspondants. Ce catalyseur n'était pas satisfaisant pour la préparation des allènes monosubstitués car la réaction était trop lente en l'absence de substituants en position propargylique.

Il a ainsi été possible de préparer une série d'allènes 1,3-disubstitués ou trisubstitués avec de bons rendements (Schéma 117). Les conditions de réaction sont très douces et permettent une conversion rapide des substrats en allènes correspondants.

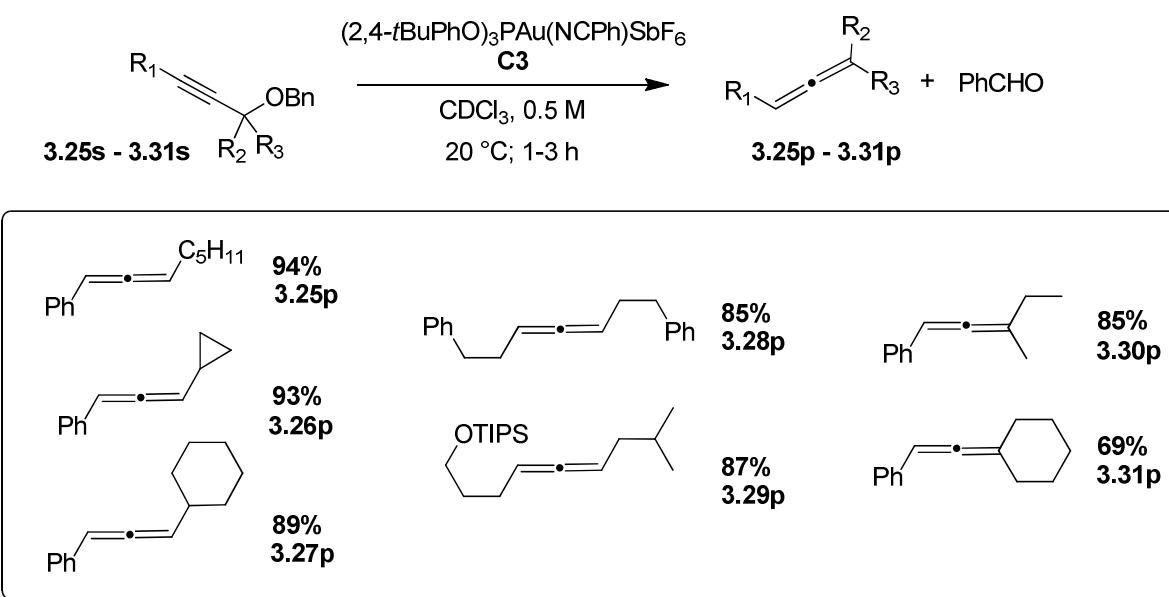


Schéma 117: Préparation d'allènes di- et tri-substitués

b. Cas particuliers

Dans le cas particulier où le substituant en position propargylique est un groupement cyclopropyle, l'élimination d'un proton conduisant à la formation d'un ényne n'est pas favorable. Les premières conditions de catalyse utilisées pour la formation des allènes

monosubstitués permettent également de former cet allène avec un rendement de 75% en 1h.

Plus tard, nous avons également pu observer que la synthèse des allènes di- et trisubstitués est possible avec le catalyseur XPhosAu(NCMe)SbF₆ **C2** lorsque le substituant porté par l'alcyne n'est pas un aromatique mais une chaîne alkyle. La stabilisation du carbocation propargylique est alors moins importante et le transfert d'hydrure 1,5 devient plus rapide que l'élimination de l'alcool benzylique. Des traces d'énynes sont tout de même formées, mais en faibles quantités.

Deux cas particuliers sont à souligner :

- Lorsque le substituant en position propargylique est un groupement phényle, la stabilisation du carbocation propargylique est telle que l'utilisation des catalyseurs XPhosAu(NCMe)SbF₆ **C2** ou (2,4-tBuPhO)₃PAu(NCPh)SbF₆ **C3** donnent tous les deux lieu à la dégradation extrêmement rapide du substrat, celui-ci ne pouvant pas éliminer l'alcool benzylique. Il a néanmoins été possible de convertir le substrat **3.32** en allène **3.33** en utilisant le catalyseur **C1** (*t*BuXPhosAuNTf₂) neutre, au reflux du chloroforme (Schéma 118). On peut donc noter l'influence de la nature du contre-anion du catalyseur (SbF₆⁻ vs. NTf₂⁻) sur l'efficacité de la réaction. Les complexes cationiques sont à privilégier.
- Il est également possible de préparer des allènes *gem*-disubstitués à partir d'alcools propargyliques disubstitués terminaux. Dans ce cas, le substrat est stable en présence du complexe **C3** à température ambiante. L'emploi du catalyseur **C3** au reflux du chloroforme permet la formation de l'allène de manière propre et rapide. L'allène **3.35*** a ainsi pu être préparé avec un rendement de 78% (Schéma 118).

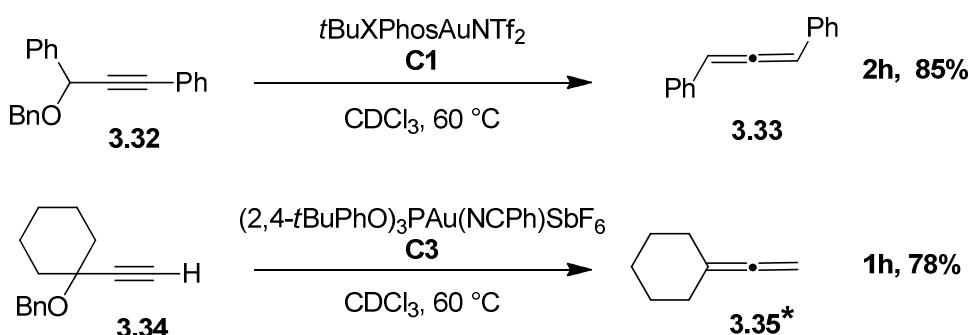


Schéma 118: Cas particuliers

6. Expériences de compétition

Une série d'expériences de compétition a été effectuée pour déterminer la vitesse relative de transfert d'hydrure en fonction du degré de substitution de la position propargylique. Il a été observé que l'étape de transfert d'hydrure est d'autant plus rapide que l'effet Thorpe-Ingold engendré par les substituants présents sur la position propargylique du substrat est important.

Ainsi, un éther benzylique secondaire réagira plus rapidement qu'un éther benzylique sur une position propargylique primaire. Les deux processus restent cependant compétitifs car l'effet Thorpe-Ingold généré par un seul substituant est relativement faible (Schéma 119). Ainsi, l'allène majoritaire obtenu est celui provenant de la séquence de transfert d'hydrure 1,5 / fragmentation sur l'éther benzylique secondaire, soit l'allène 1,3-disubstitué **3.37***.

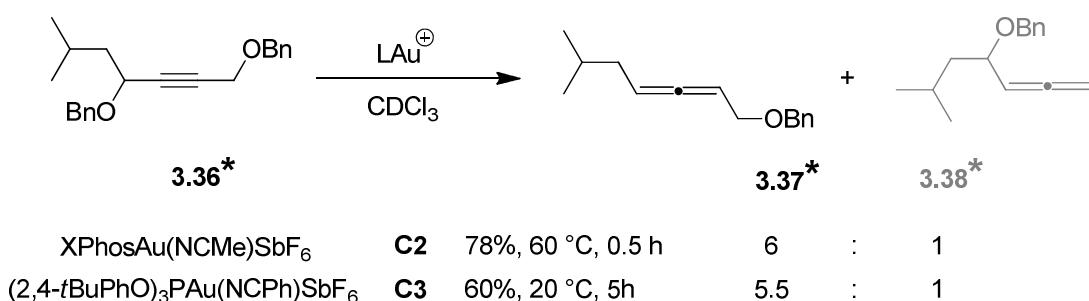


Schéma 119: Compétition I vs. II

De la même manière, un éther benzylique tertiaire réagira plus rapidement qu'un éther benzylique secondaire, et *a fortiori* primaire. Dans ces cas, seuls les allènes trisubstitués **3.40*** et **3.43*** issus de la réaction de l'éther benzylique le plus substitué sont obtenus (Schéma 120).

Chapitre 3: Synthèse d'allènes par transfert d'hydrure 1, 5 catalysé à l'or (I)

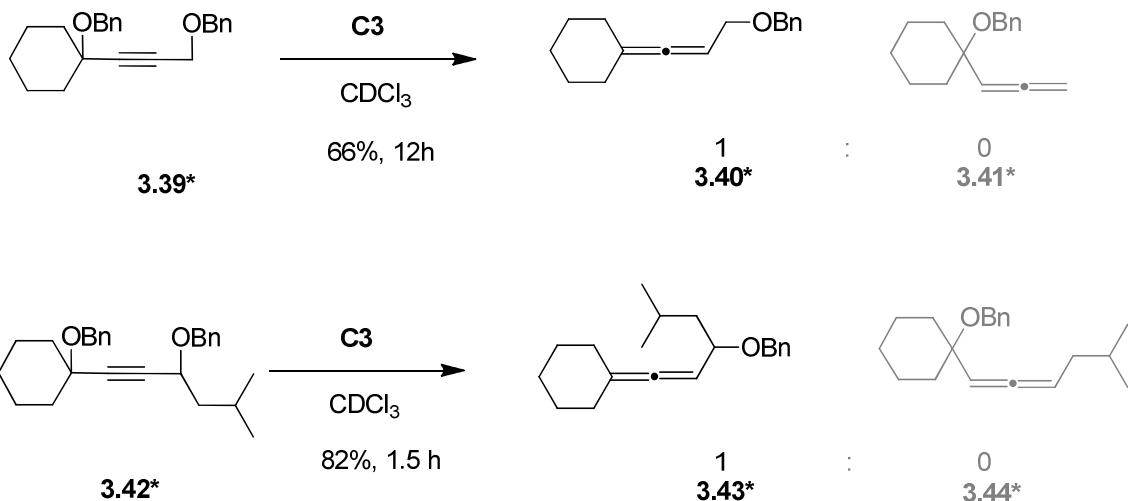


Schéma 120: Compétition III vs. autres

7. Réactions de substitutions réductrices

L'utilisation de la catalyse à l'or pour former des allènes à partir d'éthers propargyliques présente également l'avantage de permettre d'autres transformations en cascade. En effet, l'allène formé peut être réactivé par le complexe d'or en vue de l'addition de nucléophiles variés. La séquence réalisée s'apparente alors à une substitution réductrice de l'éther propargylique. (Schéma 121)

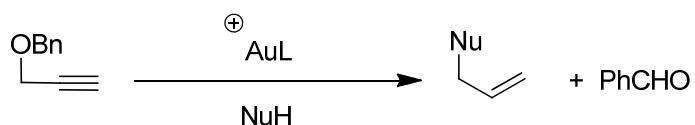


Schéma 121: Principe des substitutions réductrices

Lorsque le substrat possède un nucléophile intramoléculaire, il est possible d'observer des réactions de cyclisation. En particulier, les alcools et amines propargyliques permettent la formation de dihydrofuranes et dihydropyrroles avec de très bons rendements (Schéma 122). Dans le cadre de ces réactions, les substrats menant à des diastéréomères de produits ont été synthétisés sans aucun contrôle de la stéréochimie des différents centres

Chapitre 3: Synthèse d'allènes par transfert d'hydrure 1, 5 catalysé à l'or (I)

stéréogènes. Un mélange 1 :1 à 1 :1.2 des diastéréomères des produits a été obtenu. Les diastéréomères ont pu être séparés facilement par chromatographie. Par contre, la préparation séparée d'un seul diastéréoisomère de l'un des substrats n'a pas été possible.

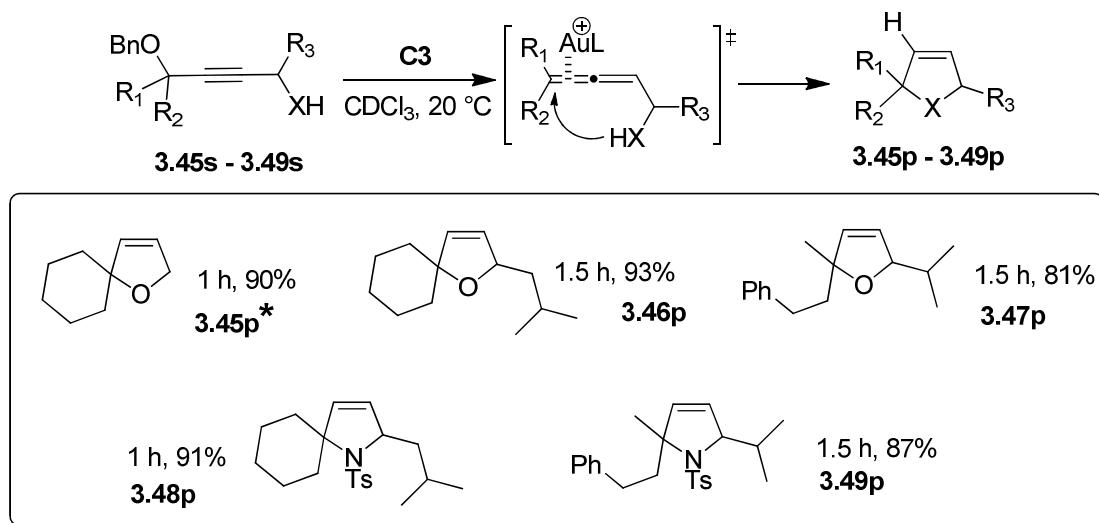


Schéma 122: Préparation d'hétérocycles

Pour que cette réaction de cyclisation intramoléculaire sur l'allène intermédiaire ait lieu, il est nécessaire que le transfert d'hydrure permettant la formation de l'allène soit plus rapide que les autres processus en compétition. Il faut que l'allène soit trisubstitué pour que l'effet Thorpe Ingold induit par les substituants en position propargylique favorise le transfert d'hydrure et donc la formation de cet allène avant un éventuel réarrangement de Meyer-Schuster. Tous les autres cas de substitution inférieure de la position propargylique benzylée n'ont pas conduit à la formation efficace d'un hétérocycle (Schéma 123).

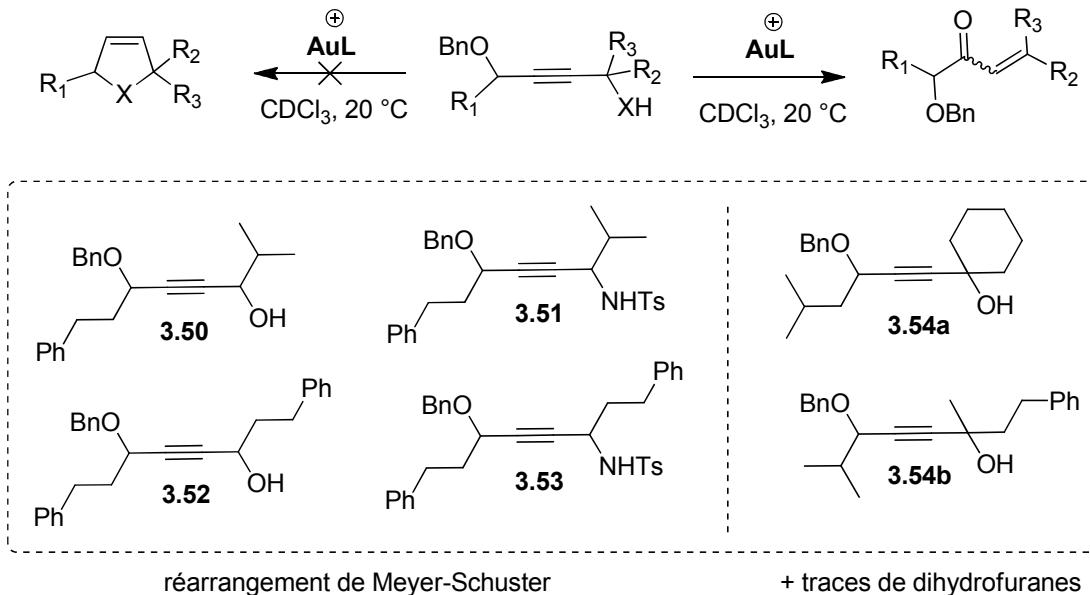


Schéma 123: Echecs de cyclisation

L'addition d'un nucléophile intermoléculaire est également envisageable. Elle permet la formation de motifs allyliques. L'addition de méthanol sur l'allène **3.12s** préalablement formé dans les conditions retenues pour la préparation des allènes monosubstitués permet la formation du méthyl allyl éther **3.56** de manière régiosélective. L'addition du méthanol a lieu sur la position terminale de l'allène. (Schéma 124)

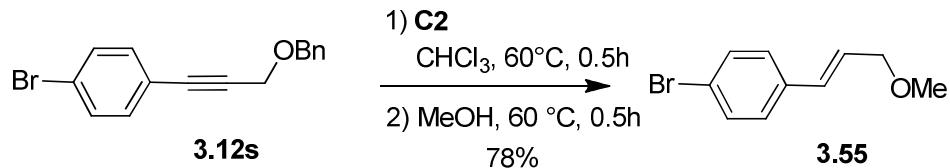


Schéma 124: Utilisation d'un nucléophile intermoléculaire

Il a également été possible de réaliser une réaction de cycloisomérisation de l'allène avec un alcène intramoléculaire présent sur le substrat **3.56***. L'allène **3.57*** formé intermédiairement est réactivé par le complexe d'or. L'alcène peut alors jouer le rôle de nucléophile. Un cyclopentadiène **3.58*** est ainsi formé. Celui-ci peut être facilement isomérisé et n'a donc pas pu être isolé. Il a cependant pu être piégé par le *N*-phénylmaleïimide, avec lequel il réagit selon une réaction de Diels-Alder. (Schéma 125) Cette séquence réactionnelle permet ainsi d'obtenir un produit polycyclique complexe **3.59*** à partir d'un substrat linéaire simple à synthétiser.

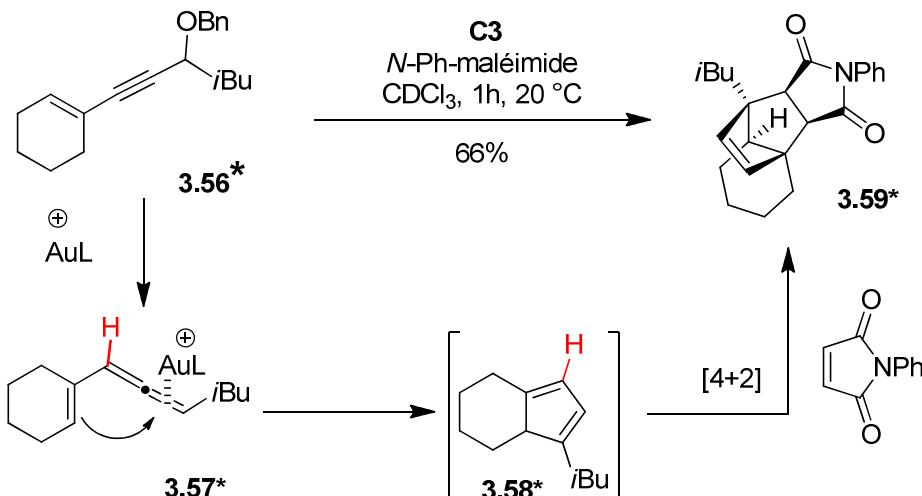


Schéma 125: Cascade initiée par une cycloisomérisation l'allène-ène

8. Limites de la méthode

Cette stratégie de synthèse utilise le concept de la réaction de Crabbé. Il s'agit d'un transfert d'hydrure 1,5 sur un alcyne, suivi d'une fragmentation. Ainsi, l'allène obtenu par ce type de transformation doit obligatoirement être substitué par un hydrogène provenant de ce transfert d'hydrure. Les allènes tétrasubstitués ne sont donc pas accessibles par cette méthodologie.

Cette méthode présente quelques limites. Certains substrats n'ont en effet pas conduit à la formation de l'allène attendu.

En particulier, lorsque les substituants en position benzylique favorisent trop la formation d'un carbocation et la perte d'une molécule d'alcool benzylique, le transfert d'hydrure attendu n'a pas lieu. Ainsi, les substrats **3.60**, **3.61** et **3.62** se sont rapidement dégradés, quel que soit le système catalytique employé (Schéma 126). En général, la présence d'un groupement aromatique en position propargylique rend la réaction impossible. Seul le substrat **3.32** a pu fournir l'allène **3.33** désiré, grâce à l'utilisation du catalyseur neutre **C1**.

Le substrat **3.63** a systématiquement conduit à l'élimination très majoritaire d'alcool benzylique pour produire l'ényne correspondante. (Schéma 126) La géométrie du cycle à 5 chaînons relativement plane favorise fortement la formation du carbocation propargylique tertiaire lors de la complexation du catalyseur. L'élimination du résidu éther est alors très facile.

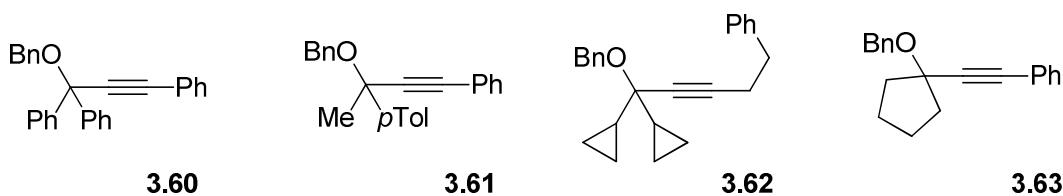


Schéma 126: Substrats instables dans les conditions de catalyse

La polarisation inappropriée de l'alcyne ne permet pas le transfert d'hydrure. Dans le cas des substrats **3.64**, **3.65*** et **3.66**, aucune réaction n'est observée. En effet, l'ester et le brome sont électroattracteurs. Le groupement triméthylsilyle défavorise quand à lui le développement de la charge δ^+ sur le carbone en position α . (Schéma 127) Le transfert d'hydrure n'est alors pas possible.

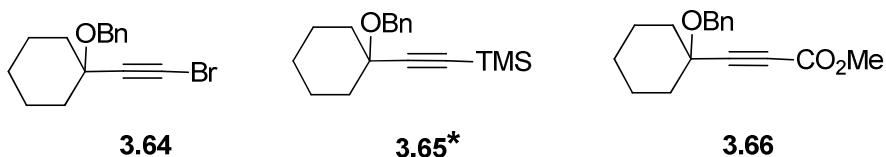


Schéma 127: Substrats stables ne permettant pas le transfert d'hydrure

De la même manière, la préparation d'allènes monosubstitués dont le substituant se trouve directement sur la position propargylique du substrat n'est pas possible. C'est par exemple le cas pour le substrat **3.67** (Schéma 128). La synthèse des allènes monosubstitués doit se faire à partir des substrats directement substitués par l'alcyne.

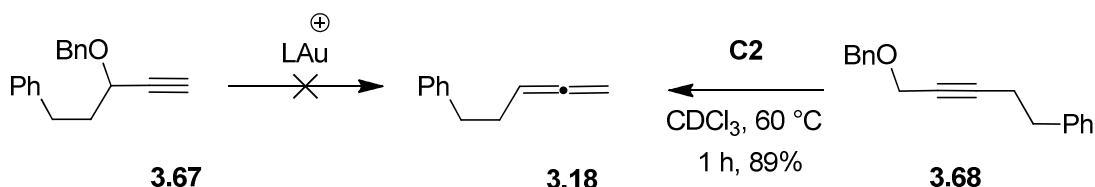


Schéma 128: Préparation d'allènes terminaux

Le dibenzylacétal **3.69** n'a pas conduit à la formation de l'allényl benzyl éther **3.70** attendu. Il aurait été intéressant de réaliser un second transfert d'hydrure intramoléculaire sur cet intermédiaire, et ainsi d'obtenir à nouveau un alcyne isomérisé, et défonctionnalisé **3.71** (Schéma 129).

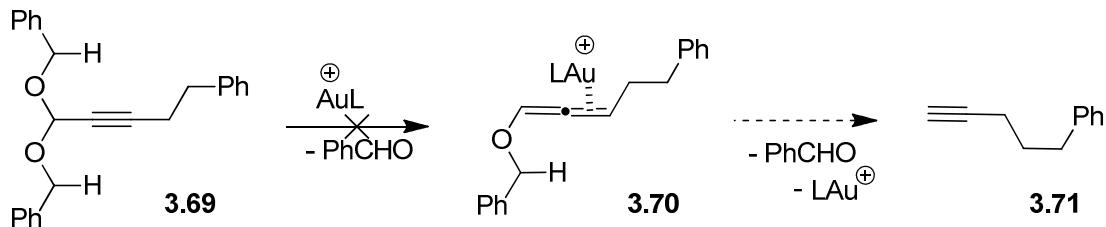


Schéma 129: Tentative infructueuse d'isomérisation d'un alcyne

De nombreux essais pour la préparation d'allènaminides ont été réalisés. Cependant, il n'a pas été possible d'isoler les allènes formés. La formation d'une grande quantité de benzaldéhyde prouve que le transfert d'hydrure 1,5 a bien lieu. Par contre, celui-ci est compétitif avec l'hydratation du substrat (Schéma 130). Les allènaminides **3.73** ont pu être observés par RMN en cours de réaction. Toutefois, ils sont entièrement isomérisés en diènaminés **3.74**, soit pendant la réaction elle-même, soit pendant les tentatives de purification par chromatographie sur silice ou sur alumine basique. Lorsque le catalyseur **C3** à base de phosphite est utilisé, seule l'hydratation de l'ynamide **3.72** est observée. La formation de l'allène n'a pu être effectuée qu'en utilisant les catalyseurs **C1** ou **C2** au reflux du chloroforme. Ce résultat est indépendant de la substitution de l'allènamide ou des substituants portés par l'atome d'azote.

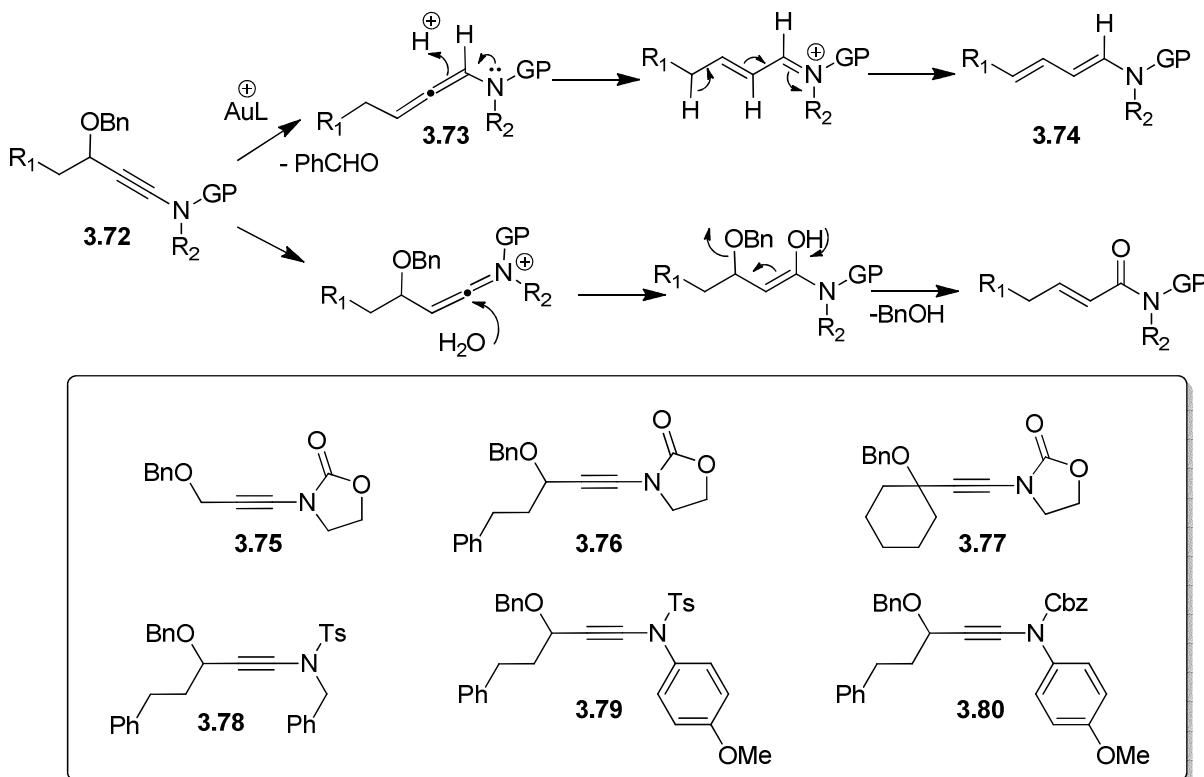


Schéma 130: Tentatives infructueuses de formation d'allènamides

III. Synthèse d'un allène à l'échelle du gramme:

Peu de temps après la publication de cette méthodologie, nous avons été contactés par l'éditeur du journal *Organic Synthesis* pour développer un protocole permettant la synthèse à plus large échelle d'allènes polysubstitués. Nous nous sommes alors intéressés à la synthèse d'un allène simple, permettant l'application d'une procédure efficace et répétable de synthèse et de purification des différents intermédiaires de synthèse, à partir de produits commerciaux peu chers. Le système catalytique a également été modifié pour optimiser à la fois le temps de réaction, le rendement, et diminuer au maximum la charge catalytique de manière à rendre la transformation viable en terme de coût.

1. Choix du substrat

L'avancée majeure de notre méthodologie réside dans la possibilité de préparer des allènes trisubstitués. Nous nous sommes donc proposés la préparation d'un allène trisubstitué, car les autres procédures issues de modifications de la réaction de Crabbé ne permettent pas la préparation de ce type d'allènes. De plus, la préparation d'un allène trisubstitué apporte un avantage non négligeable. Le système catalytique préalablement déterminé utilise le catalyseur électrophile **C3** qui est de loin le moins cher de tous les catalyseurs permettant cette transformation. En effet, le tris(2,4-di-*tert*-butylphényl) phosphite qui permet la préparation du complexe **C3** est très peu cher (38.80€ HT /100 g chez Sigma Aldrich), contrairement aux diarylphosphines de Buchwald des complexes **C1** et **C2** qui sont très onéreuses (XPhos: 90€ HT /g; *t*BuXPhos: 68.20€ HT /g chez Sigma Aldrich)

Les spécifications du journal *Organic Synthesis* sont très claires. Les procédures décrites doivent être extrêmement détaillées, pour pouvoir être appliquées quelle que soit l'échelle de la réaction, sans que cela change les résultats obtenus, tout en ayant une répétabilité irréprochable. L'échelle de la réaction doit être fixée de manière à obtenir entre 5 g et 50 g de produit final. Inutile de dire qu'à une telle échelle, une chromatographie sur colonne de silice n'est pas envisageable ! Le substrat doit pouvoir être synthétisé rapidement, et purifié par précipitation, cristallisation ou distillation. Il doit également permettre la formation de l'allène avec un rendement significatif valorisant notre méthodologie.

Nous avons donc choisi de réaliser la synthèse d'un allène portant un azote protégé par un groupement tosyle facile à introduire. Les produits devraient ainsi être des solides, ce qui permettrait de les purifier par précipitation sélective ou recristallisation. Nous avons porté notre attention sur le dérivé analogue au substrat donnant l'allène **3.31** issu de la pipéridone au lieu de la cyclohexanone. (Schéma 131) Ce substrat a pour intérêt de ne pas présenter de centre asymétrique.

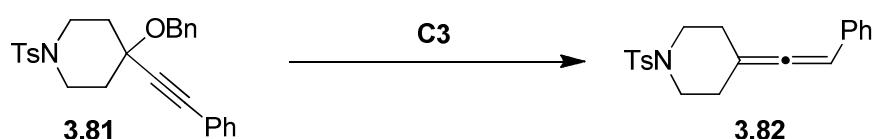


Schéma 131: substrat choisi

La synthèse d'une petite quantité de substrat a dû être réalisée de manière à déterminer si la réaction est possible avec ce substrat, et à connaître l'ordre de grandeur du rendement global de la séquence réactionnelle pour prévoir l'échelle de la synthèse du substrat pour obtenir l'objectif que nous nous sommes fixés : obtenir 10g d'allène. Il a ainsi pu être vérifié que tous les intermédiaires, y compris l'allène final sont bien des solides. Voici la voie de synthèse qui a été adoptée:

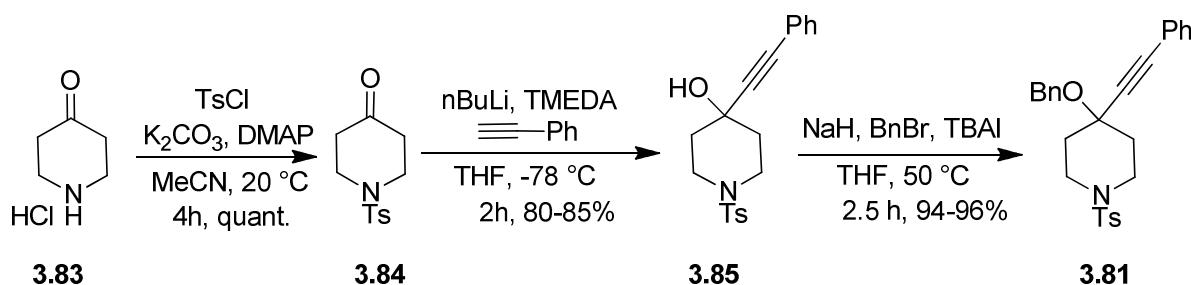


Schéma 132: voie de synthèse sélectionnée

La synthèse du substrat a été réalisée à partir du chlorhydrate de pipéridone commercial **3.83**. Sa tosylation permet la préparation de **3.84**. L'utilisation du carbonate de potassium dans l'acétonitrile a donné de meilleurs résultats que celle de la triéthylamine dans le dichlorométhane. Elle permet d'obtenir l'amine tosylée attendue **3.84** de manière quantitative sous forme solide. De plus, la base inorganique employée est facilement éliminée par une simple filtration.

L'addition du phénylacétylure de lithium sur cette cétone dans le THF permet d'obtenir l'alcool propargylique tertiaire **3.85**. La réaction est conduite à basse température (-78°C) en présence de tétraméthyléthylènediamine, ce qui permet d'obtenir un bien meilleur rendement que sans cet agent chélatant. Le brut réactionnel est purifié en deux étapes. Une filtration rapide sur silice pour enlever les impuretés les plus polaires, suivie d'une recristallisation permet d'obtenir **3.85** pur.

La benzylation de cet alcool tertiaire **3.85** est réalisée dans les conditions classiques de Williamson en utilisant l'hydrure de sodium (dispersion à 60% dans de l'huile minérale) comme base pour déprotonner l'alcool, ainsi que du bromure de benzyle en léger excès. La réaction est conduite à 50 °C, ce qui permet une conversion totale en seulement 2-3 h au lieu de 24 h à 20 °C, et donne accès au substrat de la catalyse **3.81**. Une fois encore, une étape

de recristallisation permet d'éliminer la graisse, le bromure de benzyle et toutes les impuretés formées par des réactions secondaires sur le bromure de benzyle (alcool benzylique, éther dibenzylique, iodure de benzyle, etc...).

Il est intéressant de noter que tous les produits de cette séquence réactionnelles voient leur solubilité dans les solvants organiques drastiquement diminuée en présence d'éther de pétrole, y compris le substrat de la catalyse et l'allène. Cela permet de purifier tous ces produits par des précipitations sélectives ou des recristallisations en utilisant l'éther de pétrole comme « mauvais » solvant.

2. Modification du système catalytique:

Finalement l'étape de catalyse a été testée dans les conditions utilisées jusqu'alors sur une échelle de 0.1 mmol (substrat à 0.2 M dans le chloroforme, en présence de 4 mol% de catalyseur **C3** à 25 °C). La réaction est très rapide et extrêmement propre. En 25 minutes, la conversion est complète, et aucune impureté n'est décelable par ¹H-RMN.

De manière intéressante, la formation de cet allène **3.82** apparaît beaucoup plus propre que celle de l'allène **3.31** (équivalent non azoté). En effet, il semble que le complexe **C3** soit quelque peu désactivé par l'atome d'azote, ce qui ralentit la formation des produits secondaires, et explique les rendements obtenus supérieurs.

Par contre, l'allène se dégrade lentement avec le temps en présence du catalyseur. 12h après la fin de la conversion, le brut réactionnel contient 10% de diène **3.86** (isomérisation de l'allène) et 15% de l'indène **3.87** (Schéma 133)

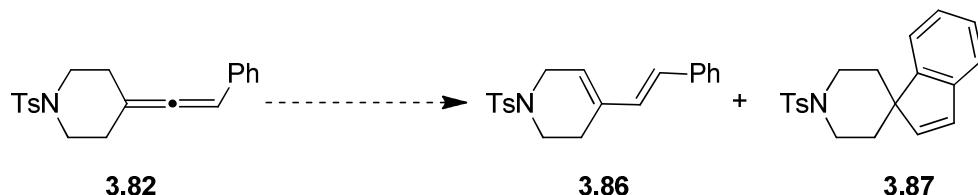


Schéma 133: Dégradation lente de l'allène en produits secondaires

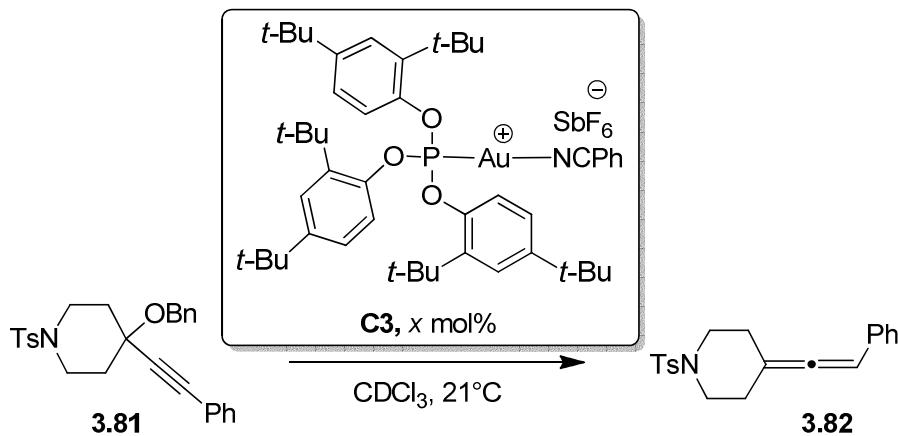
Il est donc nécessaire d'arrêter la réaction dès que possible lorsque la conversion du substrat est complète pour empêcher la formation de ces produits secondaires. L'utilisation à large échelle de ces conditions peut poser des problèmes. En effet, le temps de catalyse

risque d'être plus long, laissant le temps à l'allène de se dégrader avant la fin de la conversion complète du substrat. De plus, la réaction est extrêmement rapide, ce qui laisse penser qu'il est possible de diminuer la charge de catalyseur.

Ainsi, le système catalytique a été affiné. Différentes charges catalytiques, concentrations en substrat, solvants et températures ont été testés, à l'échelle habituelle des catalyses (0.1 mmol de substrat).

Dans un premier temps, la charge de catalyseur a été changée. Lors des réactions de catalyse précédentes, la charge catalytique était fixée à 4 mol%. Nous avons considéré qu'il s'agissait d'une quantité raisonnable pour réaliser nos réactions sur une petite échelle. En effet, il s'agit d'une quantité à la fois petite et suffisante pour pouvoir peser avec précision le catalyseur (4mol% de catalyseur représente 4.7 mg) Si la réaction est effectuée sur une échelle beaucoup plus importante, il n'y a pas de raison de ne pas baisser cette charge catalytique si la réaction est toujours aussi efficace.

La diminution de la charge catalytique ralentit légèrement la vitesse de la réaction (Schéma 134). Par contre, on observe plus rapidement la formation du diène et de l'indène. Lorsque seulement 1 mol% de catalyseur est employé, la formation de ces sous-produits débute avant la conversion complète du substrat en allène. Il est donc possible de diminuer la charge catalytique pour effectuer la réaction à plus grosse échelle, mais cela aura pour conséquence de former davantage de sous produits qu'il faudra alors éliminer lors d'une recristallisation ou d'une précipitation sélective de l'allène. En général, il faut éviter que la réaction ne dure trop longtemps car il est probable que le catalyseur se dégrade lentement en formant une quantité catalytique de HSbF_6 . Cet acide est alors capable d'isomériser l'allène en diène.



x	masse catalyseur	temps	conversion	ratio allène : (diène + indène)
4	4.7 mg	30 min	100%	100 : 0
4	4.7 mg	1h	100%	98 : 2
4	4.7 mg	12h	100%	75 : 25
2	2.4 mg	30 min	90%	100 : 0
2	2.4 mg	1 h	100%	97 : 3
1	1.2 mg	30 min	75%	99 : 1
1	1.2 mg	1.5 h	100%	95 : 5

Schéma 134: Variation de la charge catalytique

La concentration en substrat a ensuite été modifiée. Le but étant d'étudier si la dilution modifie la cinétique de la réaction, et éventuellement si elle favorise la formation des produits secondaires, ou pas. Pour ces expériences, la charge catalytique a été fixée à 2 mol% et les réactions ont été conduites dans le chloroforme à température ambiante.

Quelle que soit la concentration (0.1 M, 0.2 M, 0.5M, ou 1M), la réaction est terminée au bout de 30 minutes. La réaction est propre, et quelques traces des produits secondaires sont détectables par RMN. Il n'est en revanche pas possible de dépasser la concentration de 1.5M qui se trouve légèrement au-delà de la limite de solubilité du substrat dans le chloroforme à température ambiante. La solution réactionnelle est alors trouble et il faut 40 minutes pour obtenir une conversion totale.

La concentration en substrat (et par la même occasion en catalyseur) n'a donc pas d'influence sur la vitesse de la réaction et la quantité de sous produits formés lors de la transformation.

Le critère suivant que nous avons voulu étudier est le solvant de la réaction. Est-il possible de réaliser cette transformation dans un autre solvant ?

Chapitre 3: Synthèse d'allènes par transfert d'hydrure 1, 5 catalysé à l'or (I)

Il est évident que l'utilisation de solvants nucléophiles est à proscrire pour ce type de transformation. Cela conduirait à l'addition directe du nucléophile sur l'alcyne, ou éventuellement sur l'allène si la réaction a lieu. Les solvants classiques non nucléophiles ont donc été testés. La charge catalytique de 2 mol% a été conservée. Les réaction sont menées à une concentration de 0.2 mol.L⁻¹ à température ambiante (Schéma 135).

L'ajout d'hydrogénocarbonate de sodium ou la neutralisation du chloroforme réputé « acide » ne permettent pas d'éviter la formation des produits secondaires en fin de réaction. Il est possible de réaliser la transformation dans le benzène ou le tétrahydrofurane, mais la réaction est alors plus lente, sans pour autant enlever le problème des impuretés. Le nitrométhane et l'acétonitrile permettent également la formation de l'allène. Ce sont pourtant des solvants à éviter car la réaction est alors très lente, et l'hydratation de l'alcyne est favorisée dans le nitrométhane trop polaire.

Finalement, le solvant de choix semble être le dichlorométhane. La réaction est plus lente, mais la formation des impuretés est également ralentie de manière à laisser suffisamment de temps entre la fin de la conversion du substrat et la formation des impuretés par dégradation ultérieure de l'allène formé *in situ*.

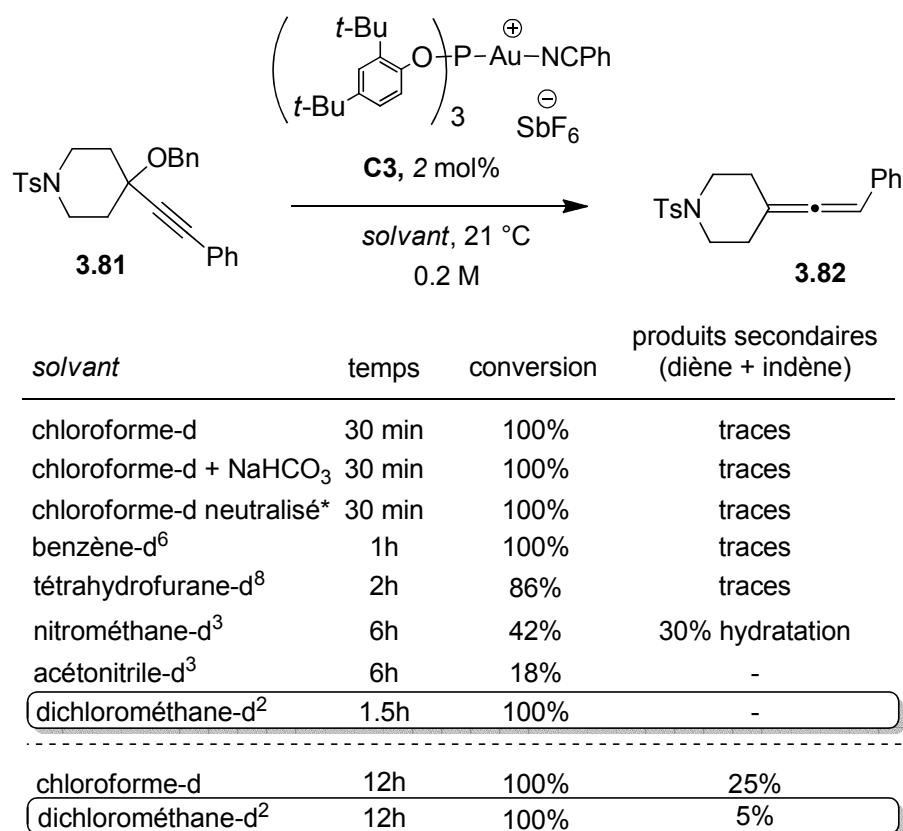
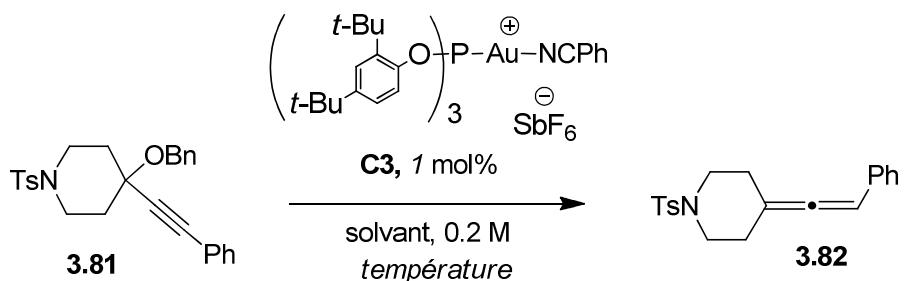


Schéma 135: Optimisation – Changement du solvant

Chapitre 3: Synthèse d'allènes par transfert d'hydrure 1, 5 catalysé à l'or (I)

Enfin, le dernier critère étudié est la température. Les réactions sont réalisées avec 1 mol% de catalyseur pour pouvoir quantifier correctement les effets cinétiques, et une concentration en substrat fixée à 0.2 mol.L⁻¹ (Schéma 136).



température	solvant	temps	conversion	produits secondaires (diène + indène)
4 °C		24 h	90%	-
21 °C		1.5 h	100%	5%
40 °C	chloroforme-d	> 45 min	70%	14%
60 °C		-	dégradation du catalyseur	
21 °C		3.5 h	100%	-
30 °C	dichlorométhane-d ²	2.5 h	100%	-
40 °C		1 h	100%	3%

Schéma 136: Optimisation – Variation de la température

Finalement, ces nouvelles conditions ont été appliquées à une réaction test sur une échelle moyenne de 3.4 mmol, en vue d'obtenir environ 1 g d'allène. Les conditions retenues sont les suivantes :

- charge catalytique : 0.5 mol%
- concentration : en substrat choix de 0.25 M.
- solvant : dichlorométhane
- température : 30 °C (température du bain).

1.04 g d'allène (90%) sont obtenus après 2.5 h de réaction. La réaction est stoppée juste avant la conversion complète du substrat pour éviter la dégradation de l'allène. Il reste alors 2.5% de substrat, et la formation des produits secondaires n'est pas observée. L'allène est purifié par recristallisation.

3. Résultats

Chapitre 3: Synthèse d'allènes par transfert d'hydrure 1, 5 catalysé à l'or (I)

Ce substrat a ensuite été synthétisé à plus grosse échelle, de manière à reproduire toutes les étapes de synthèse trois fois sur l'échelle choisie, pour vérifier la répétabilité du protocole expérimental proposé. Voici les résultats obtenus sur l'étape de catalyse effectuée à différentes échelles:

Echelle	masse de catalyseur	Rendement moyen	masse d'allène 3.82 obtenue	nombre de réactions
3.4 mmol	20 mg	90 %	1.04 g	1
20.0 mmol	118 mg	95 %	6.4 - 6.5 g	3
33.8 mmol	200 mg	92 %	10.5 - 10.6 g	3
50.6 mmol	300 mg	93 %	16.0 g	1

Schéma 137: Résultats obtenus sur l'étape de catalyse

Le prix du catalyseur a été estimé à environ 70 €/g lorsqu'il est préparé au laboratoire, à partir des produits commerciaux. Ainsi, pour 10 g d'allène **3.82**, 14€ de catalyseurs sont nécessaires. Il va sans dire que le substrat **3.81**, accompagné de tous les solvants utilisés pour sa préparation, coûtent bien plus cher que le catalyseur seul. Le prix pourtant de plus en plus élevé de l'or n'est donc clairement pas un frein à l'utilisation de cette méthodologie en synthèse.

4. Valorisation de l'allène

L'allène **3.82** ainsi obtenu en grande quantité (75 g) a pu être engagé dans quelques réactions permettant de montrer le potentiel synthétique des allènes. (Schéma 138)

L'addition de méthanol permet d'obtenir le bis allyl éther correspondant **3.88**. L'isomérisation de l'allène en diène **3.86** peut être réalisée en présence d'une quantité catalytique d'acide. Il est également possible d'obtenir le diène iodé **3.89** en traitant l'allène avec de l'iode en présence d'une base comme le bicarbonate de sodium. Ce diène a ensuite pu être engagé dans une réaction de Diels-Alder pour conduire à un sequelette polycyclique hautement fonctionnalisé **3.90**.

Enfin, l'époxydation de l'allène par l'acide *méta* chloro perbenzoïque conduit au dérivé d'hydroxycétone **3.91**. L'époxydation a lieu sur la double liaison la plus riche et génère un vinyl époxyde. Celui-ci est ensuite piégé par le *méta* chloro benzoate de sodium généré.

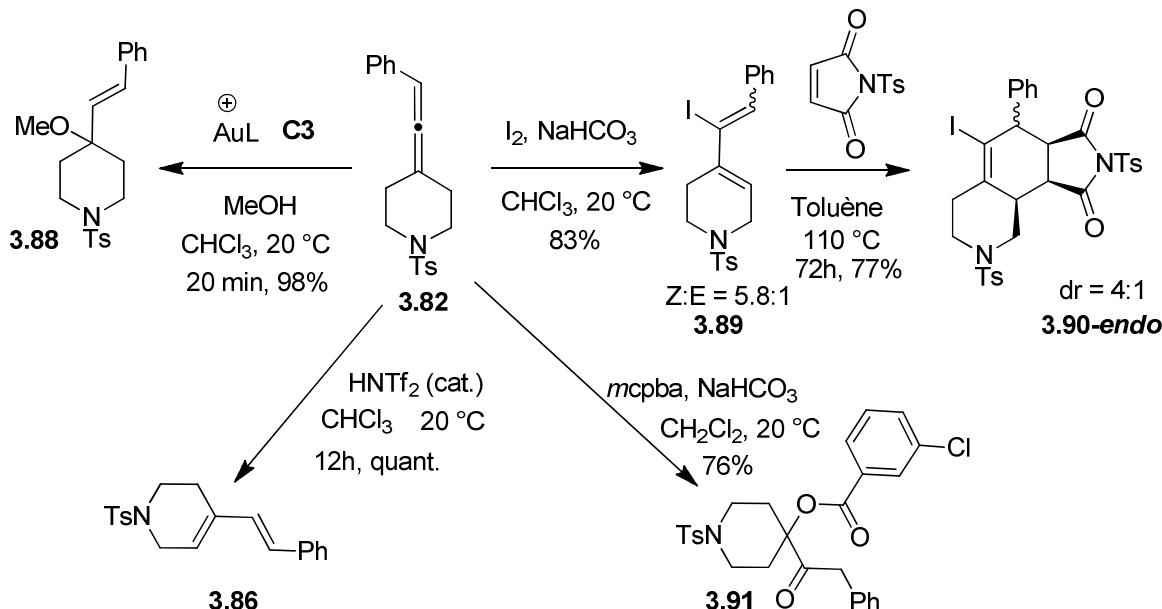


Schéma 138: Tentatives de valorisation de l'alcyne

Conclusion et perspectives

La réaction que nous avons développée permet la synthèse efficace d'allènes mono-, di- ou tri-substitués. Ces allènes peuvent ensuite subir des transformations catalysées à l'or *in situ*, ce qui augmente l'intérêt synthétique de cette méthodologie. Les conditions réactionnelles sont douces et tolèrent de nombreux groupements fonctionnels.

La synthèse d'un allène tri-substitué a été réalisée sur une échelle moyenne de 10-15 g avec d'excellents résultats, permettant de démontrer l'intérêt synthétique de cette nouvelle approche de synthèse des allènes.

Les études menées jusqu'à présent sur cette méthodologie laissent penser qu'il est possible de préparer des allènes chiraux énantiо-enrichis. En effet, il devrait être possible de réaliser la synthèse d'allènes optiquement actifs à partir d'éther benzylique propargylique chiraux. Le mécanisme de la réaction proposé permet effectivement de penser que l'information de chiralité devrait être conservée durant la réaction (approche a, Schéma 139).

Cependant, il est possible que le catalyseur d'or électrophile **C3** utilisé soit capable de racémiser l'allène. Une étude récente réalisée par Widenhoefer *et coll.* montre que cette

Chapitre 3: Synthèse d'allènes par transfert d'hydrure 1, 5 catalysé à l'or (I)

isomérisation n'a pas lieu en présence des catalyseurs de type **C1** ou **C2** utilisant une phosphine de Buchwald.¹⁶³ Toutefois, aucune étude concernant les catalyseurs d'or (I) à base de phosphites n'a été reportée à ce jour concernant la racémisation des allènes optiquement actifs. S'il s'avère que les complexes à base de phosphites sont capables de racémiser ce type d'allènes, il faudra alors envisager de réaliser la synthèse des allènes à partir de substrats racémiques, en utilisant des phosphites chiraux (approche b, Schéma 139) comme les dérivés de BINOL ou de TADDOL très en vogue en ce moment dans le domaine de la catalyse énantiométrique.

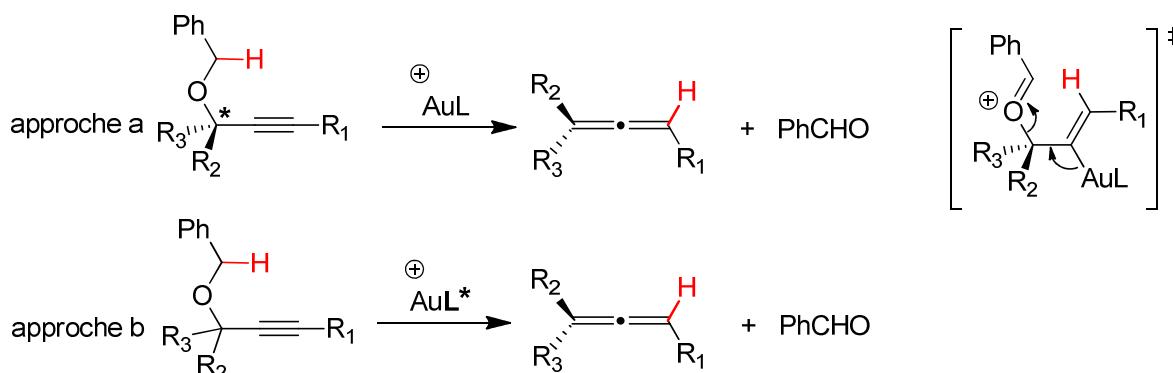


Schéma 139: Synthèse d'allènes chiraux optiquement enrichis

Enfin, nous envisageons d'appliquer cette méthodologie à la synthèse totale d'un produit naturel utilisant une cascade finale catalysée à l'or et mettant en jeu un allène trisubstitué. L'Aurantioclavine¹⁶⁴ possède en effet un motif allylique que l'on pourrait construire par l'addition énantiométrique et régiosélective d'une amine sur un allène trisubstitué formé *in situ* par catalyse à l'or (I) selon la méthodologie développée au laboratoire (Schéma 140). Cela nécessite notamment le développement de catalyseurs chiraux permettant le contrôle du nouveau centre asymétrique créé lors de la réaction de cyclisation 7-*exo*.

¹⁶³ Brown, T.J.; Sugie, A.; Leed, M.G.D.; Wiedenhofer, R.A. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 6959.

¹⁶⁴ Synthèses totales récentes de l'Aurantioclavine:

- a) Stoltz, B.M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13745;
- b) Brak, K.; Ellman, J.A. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2004;
- c) Xu, Z.; Hu, W.; Liu, Q.; Zhang, L.; Jia, Y. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7626.

Chapitre 3: Synthèse d'allènes par transfert d'hydrure 1, 5 catalysé à l'or (I)

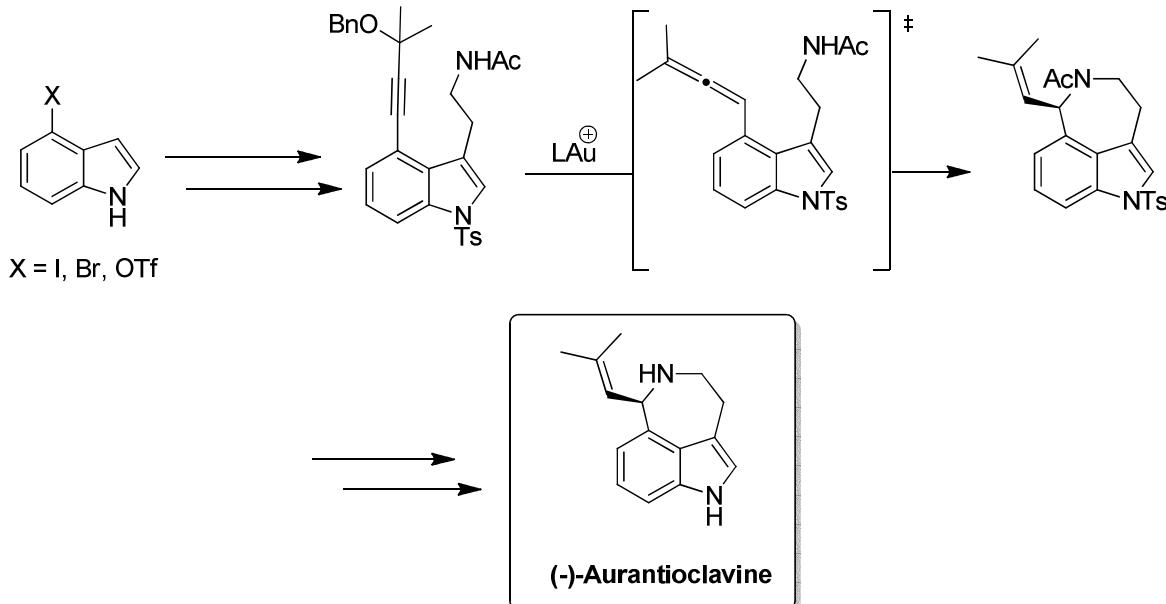


Schéma 140: Stratégie de synthèse totale de la (-)-Aurantioclavine

Nous avons donc développé une réaction catalysée à l'or (I) mettant en jeu une séquence de transfert d'hydrure 1,5 suivi d'une fragmentation. Cette méthodologie met en avant l'utilisation d'hydrures formels comme nouveaux types de nucléophiles pour les transformations catalysées à l'or (I).

Nous nous sommes ensuite tout naturellement intéressés à l'utilisation de tels hydrures pour réaliser des réactions d'hydrofonctionnalisation d'insaturations carbonées catalysées à l'or (I). Le prochain chapitre détaillera cette étude.

Chapitre 4: Hydrofonctionnalisation d'Allènes par Transfert d'Hydrure

Une partie des résultats présentés dans ce chapitre a fait l'objet d'une publication:
Gold- and Brønsted Acid-Catalyzed Hydride Shift onto Allenes: Divergence in Product Selectivity.

Bolte, B.; Gagosz, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7696.

I. Introduction

Ce chapitre présente une méthodologie développée au laboratoire utilisant des hydrures formels comme nucléophiles sur des allènes. Cette approche constitue un procédé d'oxydoréduction intramoléculaire permettant la fonctionnalisation d'une liaison C-H sp³ accompagnée de l'hydrofonctionnalisation d'un allène et de la création d'une nouvelle liaison carbone-carbone. Elle met en jeu une séquence de transfert 1,5 d'hydrure sur un allène suivi d'une cyclisation permettant la formation d'hétérocycles oxygénés. Une différence inattendue de sélectivité sur la formation des produits a été observée, dépendant de la nature du catalyseur employé pour promouvoir ces transformations.

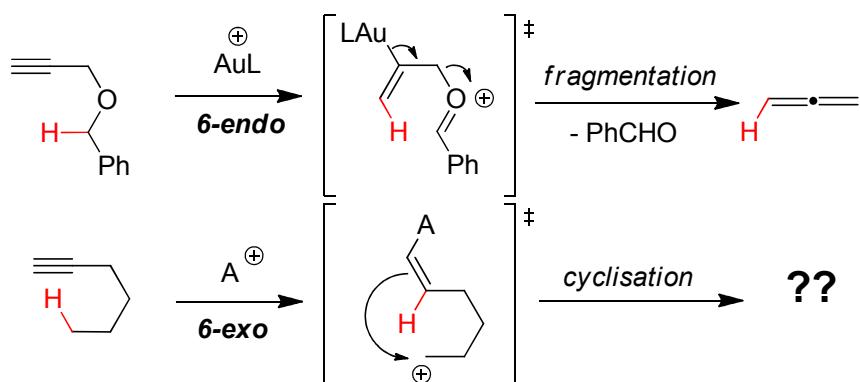


Schéma 141: Principe de la séquence réactionnelle envisagée

Dans un premier temps, les stratégies d'hydrofonctionnalisation d'alcynes mettant en jeu un transfert 1,5 d'hydrure développées au laboratoire qui ont donné naissance à ce projet seront présentées. Le travail réalisé pendant cette thèse concernant l'hydrofonctionnalisation des allènes sera ensuite exposé dans les deux parties suivantes. L'utilisation de cycloéthers puis celle d'éthers benzyliques comme différents types de donneurs d'hydrures formels pour réaliser ces transformations sera abordée. Enfin, les résultats récents obtenus sur des diènes et des alcènes seront brièvement discutés.

1. Origine du projet

Sames *et coll.* ont rapporté une réaction d’oxydoréduction intramoléculaire mettant en jeu un transfert d’hydrure sur un alcyne non activé.¹⁶⁵ Dans cette méthodologie, des sels de platine sont utilisés pour activer l’alcyne terminal, et ainsi permettre le transfert d’hydrure qui démarre la séquence réactionnelle. La cyclisation du vinyl platine sur l’oxonium intermédiaire en mode *5-exo* génère des cycles à 5 chaînons (Schéma 142). Les donneurs d’hydrure utilisés sont des éthers benzyliques, des éthers cycliques ou des amines cycliques protégées. Les conditions réactionnelles sont assez dures, puisque la réaction est conduite à 120 °C dans l’acétonitrile anhydre en tube scellé.

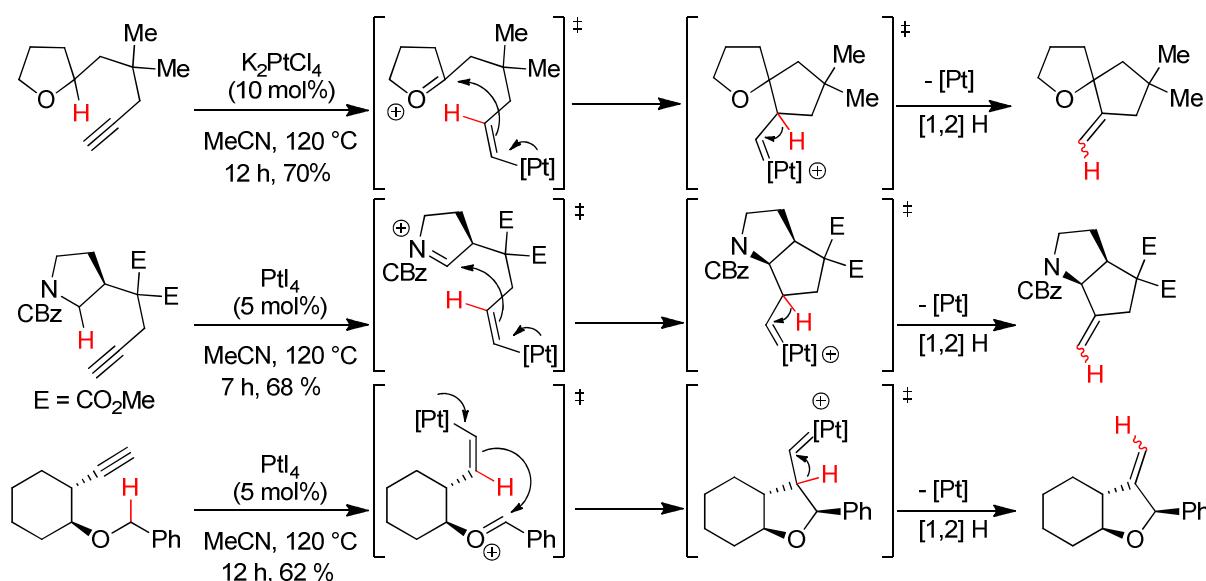


Schéma 142: Méthodologie au platine développée par Sames

Parallèlement au travail de Sames, et alors que celui-ci n'avait pas encore été publié, notre groupe a développé une autre méthodologie utilisant le même type de donneurs d’hydrures, et permettant des transformations similaires, mais catalysées à l’or (I).¹⁶⁶ De manière surprenante, ces réactions ont montré des sélectivités complètement différentes.

Lorsque des éthers cycliques, comme un tétrahydrofurane, sont utilisés, la cyclisation a lieu en mode *6-endo*, ce qui conduit à la formation majoritaire de dérivés de cyclohexènes (Schéma 143). Un second transfert d’hydrure sur le carbène d’or intermédiaire peut

¹⁶⁵ Vadola, P.A.; Sames, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16525.

¹⁶⁶ Jurburg, I.D.; Odabachian, Y.; Gagasz, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3543.

également générer des produits bicycliques pontés. Cependant, aucune des conditions testées n'a pu diriger la formation de ces derniers de manière prépondérante.

Une explication plausible de cette différence de réactivité peut être la géométrie de l'intermédiaire **4.7**. En effet, l'utilisation d'un complexe d'or encombré à base d'une biarylphosphine de Buchwald comme XPhos peut laisser penser que le carbène d'or **4.7** a une géométrie particulière rendant difficile le transfert d'hydrure 1,2 menant à la formation du produit **4.3**. Ainsi il peut réagir selon deux autres voies possibles:

- Une migration sigmatropique de la nouvelle liaison carbone-carbone, à partir de **4.7**, qui permet un agrandissement de cycle et la formation de l'intermédiaire **4.6** dû à la cyclisation en mode *6-exo* et conduit au cyclohexène **4.2** après élimination de l'or.
- Un deuxième transfert d'hydrure 1,5 sur l'autre position disponible du tétrahydrofuran qui permet la formation d'un nouvel oxonium **4.9** qui est rapidement piégé par l'intermédiaire alkyl or pour former le produit bicyclique ponté **4.4**.

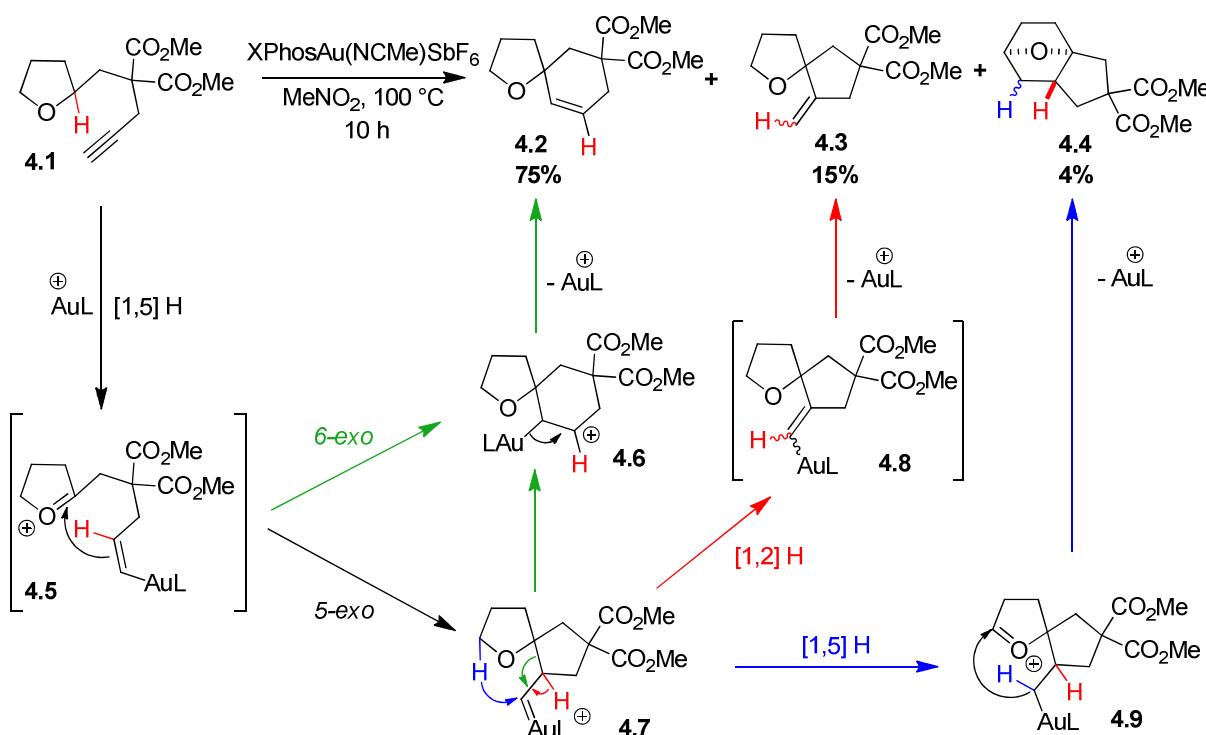


Schéma 143: Méthodologie développée au laboratoire utilisant la catalyse à l'or (I)

D'autres types de substrats ont pu être utilisés pour réaliser cette séquence réactionnelle. En particulier, lorsque le substrat précédent porte un ester sur la position

terminale de l'alcyne, comme dans le cas du substrat **4.10**, seule la formation du composé **4.11** est observée (Schéma 144).

Différents donneurs d'hydrures ont également pu être utilisés. Dans le cas du tétrahydrofurane dont la fonction alcyne est portée par une chaîne connectée en position 3 de l'hétérocycle, le substrat **4.12** est converti en un mélange de produits de cyclisation *5-exo* et *6-endo*, avec une bonne sélectivité en faveur du produit **4.13**. L'aldéhyde protégé sous forme de dioxolane **4.15** a également pu être utilisé pour former la cétone α,β -insaturée protégée sous forme de dioxolane **4.16** avec un bon rendement (Schéma 144).

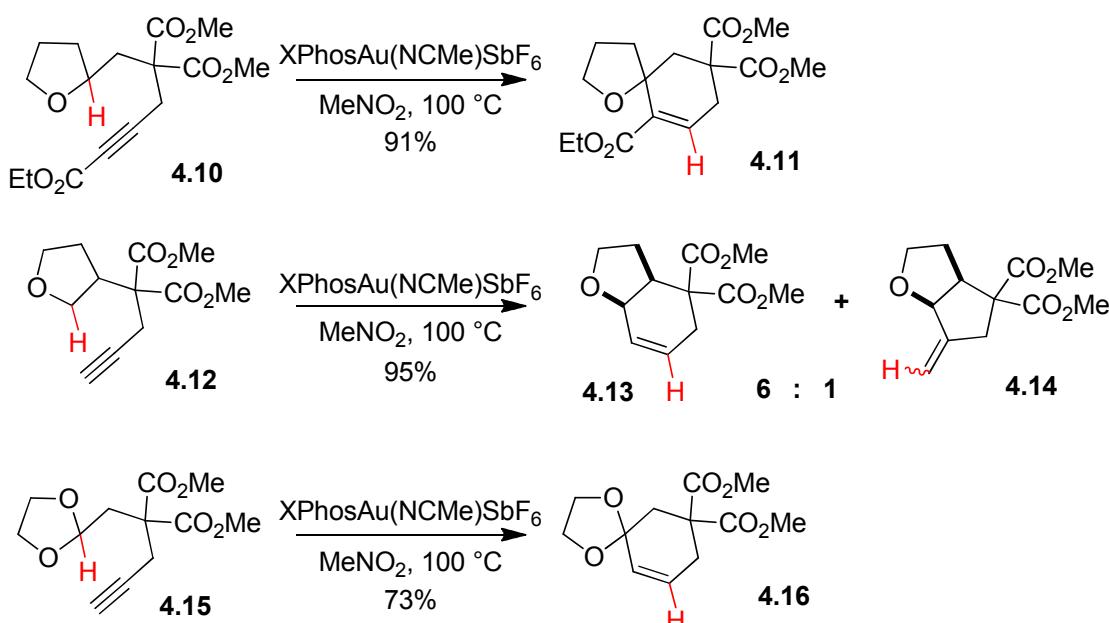


Schéma 144: Utilisation de différents donneurs d'hydrures

Que ce soit dans les exemples reportés par Sames *et coll.* ou par notre groupe, la plupart des substrats sont des dérivés de propargyl malonate faciles à synthétiser en un nombre limité d'étapes. Malheureusement, toutes les tentatives de réactions sur des substrats utilisant un autre type de lien comme un éther ou une amine se sont soldés par des échecs. La géométrie induite par le lien malonate (ou à défaut le diol protégé issu de la réduction du malonate) est primordiale. Elle semble favoriser fortement le transfert d'hydrure par un effet Thorpe-Ingold important rapprochant l'hydrure à transférer de l'alcyne.

Les substrats portant un éther benzylique sont restés stables lorsqu'ils ont été soumis aux mêmes conditions réactionnelles. L'introduction d'une fonction ester en position terminale de l'alcyne est alors nécessaire pour favoriser le transfert d'hydrure. La cyclisation du vinyl or intermédiaire conduit encore une fois à des cycles à 6 chaînons (Schéma 145). Des dihydropyranes substitués ont ainsi pu être préparés de manière diastéréocontrôlée.

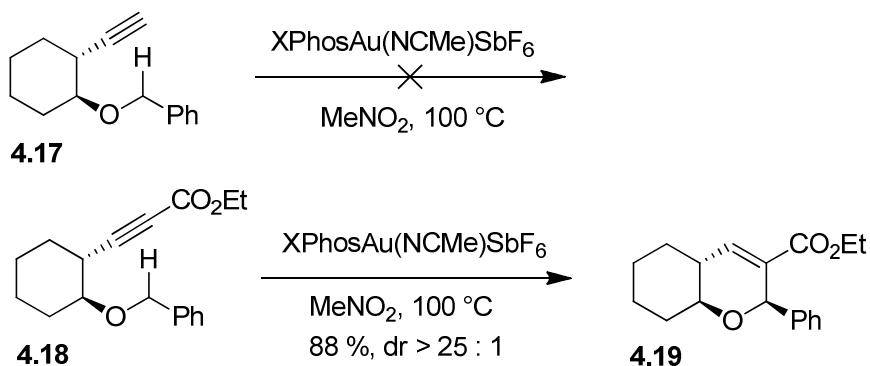


Schéma 145: Utilisation d'un éther benzylique comme donneur d'hydrure

Ces deux méthodologies illustrent bien la possibilité de réaliser des réactions d'oxydoréduction intramoléculaires initiées par un transfert d'hydrure sur un alcyne généralement non activé, que ce soit par activation électrophile au platine (II), au platine (IV), ou à l'or (I).

Dès lors, nous nous sommes posés une question très simple: est-il également possible d'effectuer une réaction d'hydrofonctionnalisation *via* un transfert d'hydrure 1,5 catalysé à l'or (I) sur d'autres types d'insaturations carbonées comme des allènes, voire des alcènes non activés ?

2. Hydrofonctionnalisation des allènes

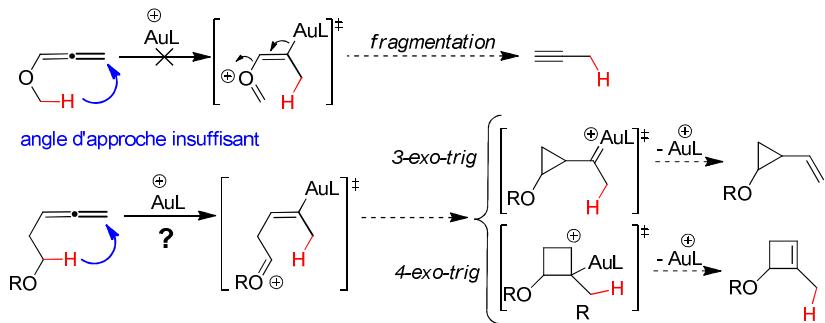
Ce genre de transformation n'avait pas de précédent dans la littérature, à notre connaissance. Le principe en est simple. Comme dans le cas des transferts d'hydrures sur des alcynes ou des accepteurs de Michael, il serait possible d'utiliser des donneurs d'hydrures formels de la famille des éthers, lesquels sont compatibles avec l'utilisation des complexes d'or (I).

Dans la logique de notre étude sur les transferts d'hydrures catalysés à l'or (I) et considérant les résultats récemment obtenus, nous nous sommes intéressés au cas des allènes en tant qu'insaturation carbonée potentiellement acceptrice d'hydrures.

Un transfert d'hydrure 1,5 sur un allène activé selon un mode *6-exo* par l'or¹⁶⁷ pourra générer un oxonium intermédiaire, et un vinyl or potentiellement nucléophile. La réaction de cet oxonium avec le vinyl-or pourrait alors fournir des produits cycliques pour lesquels l'atome d'oxygène pourrait éventuellement être incorporé dans le nouveau cycle. Cela dépendrait évidemment de la position du lien éther sur le substrat. Celui-ci devra être positionné de manière à favoriser un transfert d'hydrure 1,5. Deux cas peuvent être considérés : (Schéma 146)

- Un allényl éther 1,3 **4.20** générera un oxonium intermédiaire **4.21** menant à une cyclisation de type *6-endo-trig*, lequel permettra l'accès à des dérivés de tétrahydropyrane. [cas des éthers benzyliques]

¹⁶⁷ L'activation en mode *6-endo* de l'allène ne permet pas, *a priori*, un transfert 1,5 de groupe (*a fortiori* d'hydrure). En effet, un allène est linéaire, ce qui empêche l'approche du nucléophile intramoléculaire avec un angle suffisamment grand pour pouvoir être transféré.



- Par contre, un allényl éther 1,5 **4.23** générerait un oxonium intermédiaire **4.24** menant à une cyclisation de type *6-exo-trig*, et la formation d'éthers de cyclohexyle pourra alors être observée. [cas des cycloéthers]

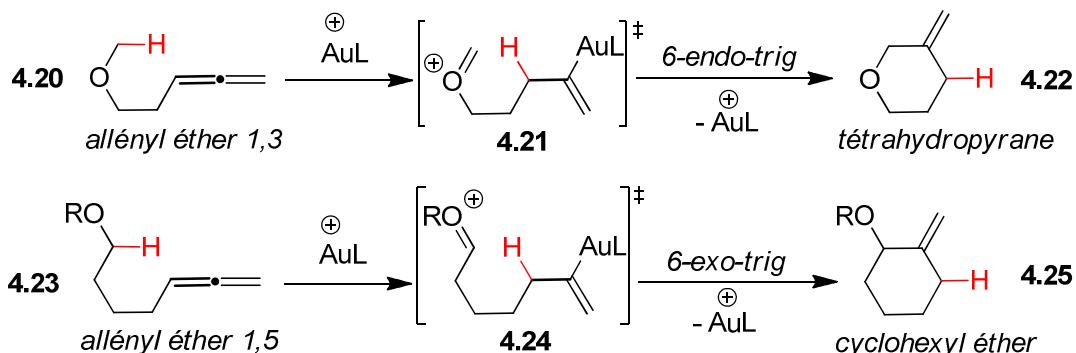


Schéma 146: Différentes stratégies envisageables sur les allényl éthers

Nous avons donc décidé de tester la faisabilité de ces réactions en utilisant des éthers qui se sont montrés être de bons donneurs d'hydrures pour l'hydrofonctionnalisation des alcynes par catalyse à l'or (I). Ainsi, les tétrahydrofuranes et les éthers benzyliques ont été successivement étudiés comme candidats pour promouvoir des réactions d'oxydoréduction intramoléculaires d'allènes. La suite de ce chapitre présentera les résultats obtenus dans le cadre de ce projet.

II. Utilisation des cycloéthers comme donneurs d'hydrures

L'utilisation d'un cycloéther comme donneur d'hydrure intramoléculaire permet de mettre en application le cas des allényl éthers 1,5 énoncé précédemment. Suivant le mode de cyclisation du vinyl or intermédiaire sur l'oxonium **4.27**, on peut imaginer obtenir des cycles à 6 ou 7 chaînons **4.28a** et / ou **4.28b**, ainsi que différents régioisomères de la double liaison sur le produit final (Schéma 147).

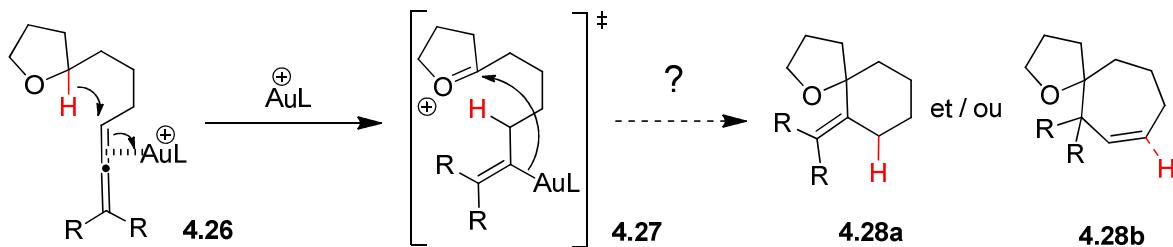


Schéma 147: Principe de la réaction

Le substrat modèle choisi pour tester la réaction possède tous les éléments qui se sont montrés primordiaux pour le succès de la transformation dans le cas des alcynes: un motif 2-tétrahydrofuryle comme donneur d'hydrure, un allène trisubstitué symétrique montrant des signaux RMN simples et caractéristiques pour l'étude de la réaction, et un lien malonate permettant la synthèse simple et rapide du substrat. Ce malonate créé un effet Thorpe-Ingold important facilitant un éventuel transfert d'hydrure sur l'allène. Il s'est avéré être un bon lien entre le donneur et l'accepteur d'hydrure dans le cadre de l'étude menée sur les alcynes.

Il est préparé selon une méthode convergente permettant une diversification ultérieure pour l'étude de l'étendue de la réaction (Schéma 148). L'alcool tétrahydrofuryle est activé par réaction avec du chlorure de tosyle en présence de triéthylamine. Il est ensuite engagé dans une étape de monoalkylation du malonate de diméthyle. Pour cela, un protocole a été développé au laboratoire permettant la préparation sélective du produit de monoalkylation.¹⁶⁸ D'un autre côté, le précurseur de l'allène est préparé par le déplacement par S_N2' d'un tétrahydropyranyl éther propargylique par de l'hydrure d'aluminium et de lithium. L'alkylation du malonate par l'allénol préalablement mésylé permet d'obtenir le substrat modèle 4.29.

¹⁶⁸ Le mélange de diméthylformamide et de toluène comme solvant permet de diminuer la solubilité du malonate monoalkylé déprotoné à chaud, ce qui l'empêche de réagir avec un deuxième équivalent d'agent alkylant et de former le produit de dialkylation inséparable. Le rendement de la réaction s'en ressent, mais le brut réactionnel obtenu est facilement purifié. Il est également possible d'utiliser le bromomalonate pour éviter la dialkylation dans le cas où l'agent alkylant est « précieux ». L'étape de débromation est alors réalisée en effectuant une réduction au zinc dans l'acide acétique.

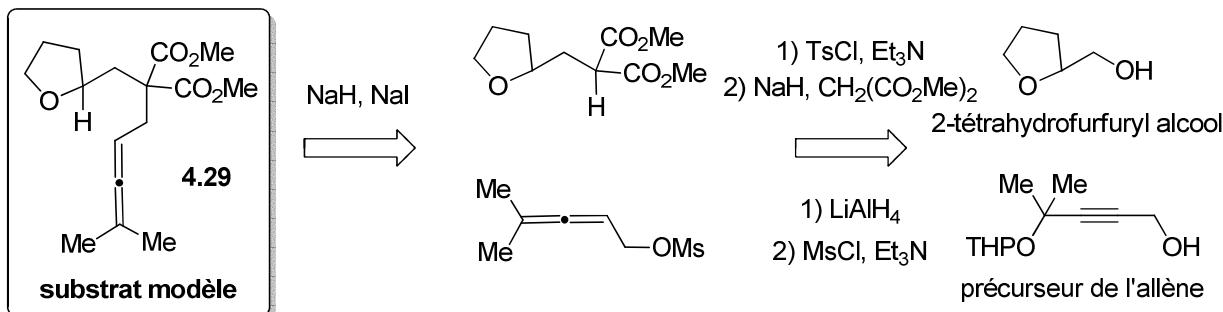


Schéma 148: Rétrosynthèse du substrat modèle

1. Etude du système catalytique sur le substrat modèle

Nous avons commencé par tester la réaction en utilisant les conditions permettant le transfert d'hydrure sur les alcynes. L'utilisation du catalyseur XPhosAu(NCMe)SbF₆ **C2** dans le nitrométhane est apparue comme un mauvais choix pour cette transformation. En effet, le substrat, stable dans le temps à température ambiante, se dégrade rapidement au reflux du nitrométhane. Une petite quantité des produits **4.32** et **4.33** a tout de même été observée. Le composé **4.32** est un isomère du produit **4.28** attendu, alors que l'origine du produit **4.33** était inconnue à ce moment là.

L'utilisation du chloroforme, comme solvant moins coordinant, s'est révélée plus intéressante. En effet, la conversion du substrat **4.29** en présence du catalyseur **C2** à 60 °C conduit à la formation des mêmes produits de manière extrêmement lente mais relativement propre. Curieusement, le suivi cinétique de la réaction par RMN a montré une évolution importante du ratio des deux produits au cours de la réaction. En effet, bien que la formation du produit **4.32** ait montré un profil quasiment linéaire, la formation du composé **4.33** a ralenti après 4h de réaction de manière importante.

Finalement, les conditions utilisées pour promouvoir les transferts d'hydrures conduisant aux allènes ont été conservées pour réaliser cette réaction. En effet, la conversion du substrat **4.29** à température ambiante, en présence du catalyseur très électrophile **C3** dans le dichlorométhane est extrêmement rapide (30 minutes), propre, et conduit à un mélange des deux produits **4.32** et **4.33** dans un ratio 1 : 2.2. De manière remarquable, ce ratio est inversé par rapport à celui qui avait été obtenu en utilisant le catalyseur **C2**. Ces

conditions ont été conservées car elles permettent d'obtenir majoritairement le composé **4.33** (Schéma 149).

catalyseur	solvant	température	temps	conversion	Rendements ratio	4.32	4.33
C2	CH ₃ NO ₂	20 °C	24 h	0%	-	-	-
C2	CH ₃ NO ₂	100 °C	4 h	100%	15%	1 : 1.2	18%
C2	CHCl ₃	60 °C	4 h	15%	9%	2 : 1	4%
C2	CHCl ₃	60 °C	28 h	100%	75%	9 : 1	7%
C3	CH ₂ Cl ₂	20 °C	0.5 h	100%	30%	1 : 2	61%
<hr/>							
HNTf₂	CH ₂ Cl ₂	20 °C	22 h	100%	95%	1 : 0	0%
PtCl ₂	PhMe	110 °C	24 h	100%	29%	1.4 : 1	21%

Schéma 149: Optimisation du système catalytique

De plus, lors des suivis par RMN de cette transformation, les deux diènes **4.30** et **4.31** ont pu être observés (Schéma 150). Ils sont issus de l'isomérisation de l'allène¹⁶⁹. La formation de ces sous-produits se produit de manière plus prononcée lorsque le temps de réaction est long. Or, cette isomérisation est connue pour être rapide en présence d'un acide de Brønsted. Ainsi, nous avons voulu savoir si la formation de ces diènes pouvait venir des traces d'acides produites lors d'une potentielle dégradation lente du catalyseur dans le milieu réactionnel. A notre grande surprise, le traitement du substrat modèle **4.29** par une quantité catalytique d'acide fort (HNTf₂, 4 mol%) à température ambiante permet d'obtenir le produit **4.32** avec un excellent rendement, bien que la conversion soit lente. Nous avons

¹⁶⁹ Exemple d'isomérisation d'allènes en diènes catalysé à l'or (III) : Ting, C.-M. ; Hsu, Y.-L. ; Liu, R.-S. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 6577.

décidé de conserver ces conditions car elles permettent la formation exclusive du spirocycloéther **4.32**.

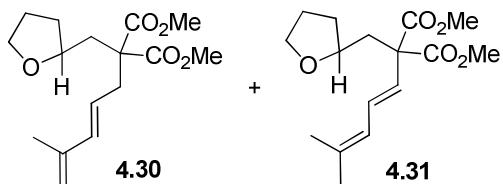


Schéma 150: Structure des diènes observés par RMN lors des catalyses « longues »

Enfin, compte tenu des résultats obtenus par Sames *et coll.* sur le transfert d'hydrures sur des alcynes par catalyse au platine¹⁶⁵, nous voulions savoir si cette transformation pouvait également être réalisée en présence d'un sel de platine. Pour cela, nous avons sélectionné le chlorure de platine (II) dont nous disposons au laboratoire, et qui est bien moins cher que l'iodure de platine (IV) utilisé dans la méthodologie reportée par Sames. Lorsque la réaction est menée au reflux du toluène, la formation des produits **4.32** et **4.33** est effectivement observée, mais la réaction est très lente et une quantité importante des diènes **4.30** et **4.31** est formée (40%), ce qui fait chuter le rendement sur les produits d'intérêt.

Afin de rationaliser la formation de ces produits et de proposer un mécanisme plausible pour cette transformation, nous avons effectué une expérience de deutération. Il a ainsi pu être montré que les deux produits formés proviennent bien d'un transfert d'hydrure provenant du tétrahydrofurane (Schéma 151). L'atome de deutérium est transféré sur le carbone interne de l'allène et se retrouve de manière équivalente sur les deux positions (axiale et équatoriale) des dérivés **4.32D** et **4.33D** de cyclohexane formés. Ceci montre qu'une fois l'hydrure transféré, la cyclisation du vinyl or intermédiaire peut avoir lieu sur l'une ou l'autre des faces de l'oxonium, et qu'il n'y a donc pas de mémoire de chiralité.

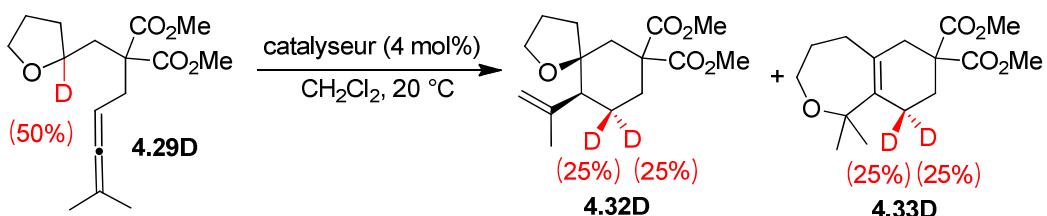


Schéma 151: Expérience de deutération

2. Mécanisme

Pour expliquer la formation de ces deux produits, nous proposons le mécanisme suivant : (Schéma 152)

L'activation de l'allène par le catalyseur (noté \mathbf{A}^+ pour LAu^+ ou H^+) permet le transfert 1,5 d'hydrure. Il en résulte la formation d'un oxonium **4.34** intermédiaire. Celui-ci peut alors évoluer de différentes manières, selon la nature du catalyseur. Il s'agit de l'intermédiaire commun qui évolue vers la formation des produits **4.32** et **4.33**.

Dans le cas de la catalyse à l'or (I) (ou au platine (II) ou (IV)), l'oxonium **4.34** peut être directement piégé par la liaison carbone-métal pour donner le composé **4.36**. L'attaque de l'oxonium par la double liaison du vinyl or conduit quant à elle à un carbocation tertiaire **4.38**. L'élimination de l'or permet de régénérer le catalyseur et peut également conduire à la formation de ce même produit **4.36**. Il ne s'agit pourtant pas du produit spiranique isolé, et n'a pas été observé lors du suivi de la réaction par RMN. On peut supposer que celui-ci est instable ou que sa formation est défavorisée par une interaction importante entre le système π de l'alcène et l'atome d'oxygène du cycloéther.¹⁷⁰

Ce spirocycloéther allylique peut facilement être ouvert pour former un carbocation allylique **4.37**. Il est ensuite piégé sur l'autre position disponible pour former le produit **4.33** possédant une double liaison tétrasubstituée et un nouvel éther allylique tertiaire.

On peut également supposer que l'élimination de l'or sur l'intermédiaire **4.38** est plus lente que l'élimination d'un des six protons portés par les deux méthyles. Cette élimination conduit à l'exométhylène du produit **4.39**. L'intermédiaire **4.39** ainsi formé peut être proto-démétallé pour conduire au produit finalement isolé **4.32**.

Lorsque la réaction est catalysée par un acide de Brønsted, la protonation de la position *6-exo* de l'allène lors du transfert d'hydrure est « irréversible ». L'oxonium **4.34**

¹⁷⁰ Cette même interaction peut également expliquer que le produit **4.3** n'est obtenu qu'en faible quantité dans le cas du transfert d'hydrures sur les alcynes.

doit obligatoirement être piégé par l'alcène formé. L'intermédiaire **4.38** mène alors exclusivement au produit **4.32**¹⁷¹.

Les produits **4.32** et **4.33** purs ont tout à tour été traités par le complexe d'or ou l'acide de Brønsted dans les conditions de la catalyse. Aucune interconversion n'a été observée. Ces produits ne sont donc pas en équilibre dans le milieu réactionnel.

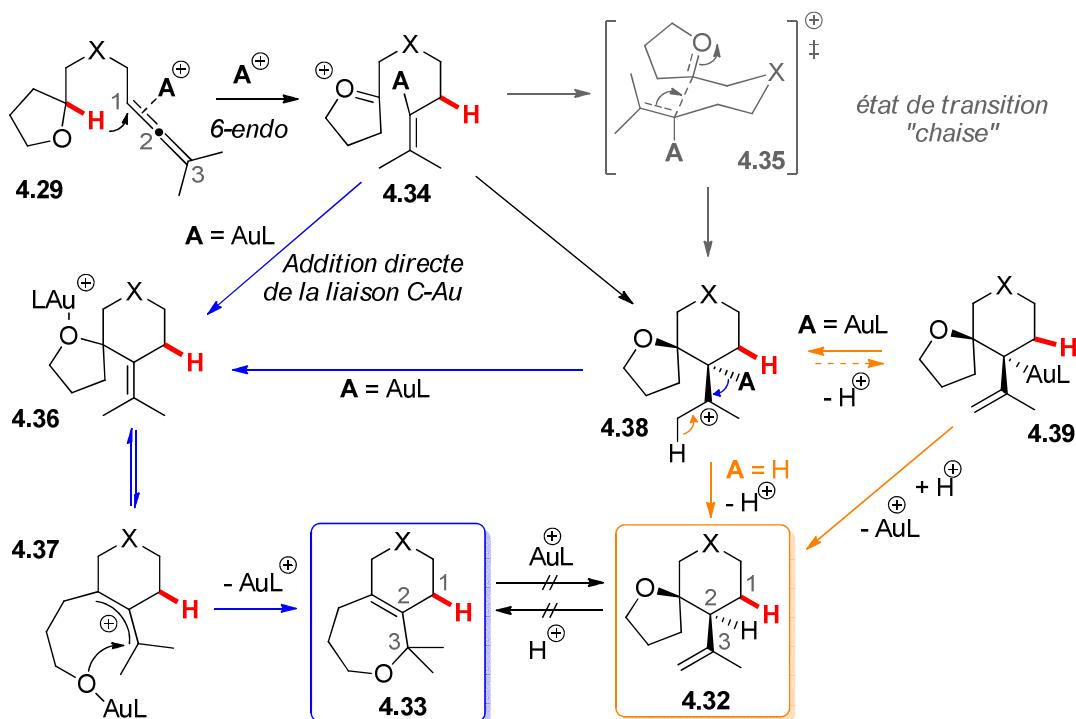


Schéma 152: Mécanisme proposé pour la transformation

La formation du produit spiroane s'est révélée diastéréosélective. Seul le diastéréomère **4.32** représenté portant l'isopropylidène et l'oxygène du tétrahydrofurane du même côté du cyclohexane est formé (ou du moins est détectable par RMN du proton) Ainsi, on peut expliquer cette sélectivité en considérant l'état de transition « chaise » de type Zimmerman-Traxler **4.35**. L'oxonium est positionné en position axiale pour permettre une attaque de la double liaison équatoriale avec un angle adéquat. Seul le produit d'addition *cis* **4.32** est ainsi formé. On peut également noter que la formation du produit **4.33** correspond formellement à une insertion de la liaison C₁-C₂ de l'allène dans la liaison

¹⁷¹ L'élimination de l'atome d'hydrogène transféré sous forme d'hydrure sur l'intermédiaire conduirait à l'intermédiaire **4.36** supposé instable. Elle n'est donc pas observée.

C-O du tétrahydrofurane, suivie d'une isomérisation de la double liaison C₂=C₃ (Schéma 152).

D'autre part, l'addition de 2,6-ditertiobutylpyridine au milieu réactionnel pour l'acidité du milieu réactionnel (due au solvant et/ou à la dégradation partielle du catalyseur) n'a pour effet que d'augmenter de manière importante le temps de réaction à 24h, sans pour autant changer le ratio des produits **4.32** et **4.33**. L'addition d'une quantité catalytique d'alcool benzylique (pouvant potentiellement formé un « super acide de Brønsted » avec le catalyseur d'or (I)) n'a pas non plus pour effet d'augmenter la quantité relative du produit **4.32**. On peut alors raisonnablement en conclure que la formation du produit **4.32** par catalyse avec le complexe **C3** n'est pas dûe à la présence de traces acides dans le milieu réactionnel.

3. Changement de la substitution de l'allène

Plusieurs autres substrats ont ensuite été synthétisés de manière à étudier l'étendue de cette réaction. Le changement de substitution de l'allène ne change pas la nature des produits obtenus, ni les sélectivités observées lors de l'optimisation sur le substrat modèle. (Schéma 153)

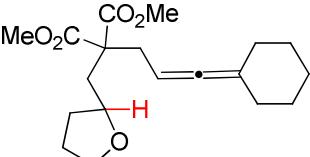
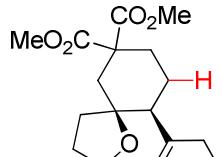
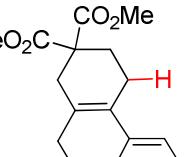
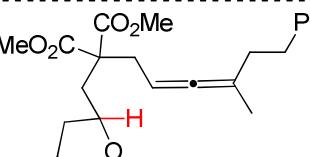
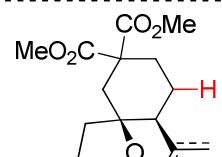
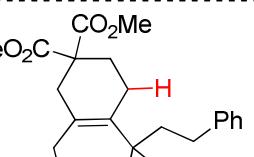
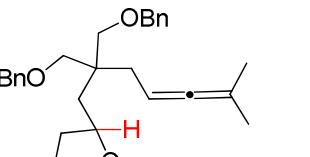
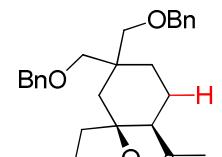
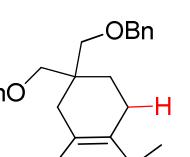
substrat / catalyseur	temps	produits et rendements	ratio	
 4.40 C3 HNTf₂	4 h 24 h	 4.41 25% 81%	 4.42 48% -	(1:2) (1:0)
 4.43 C3 HNTf₂	6 h 15 h	 4.44 46% 81% Ph (1:1.2) (5:1)	 4.45 36% -	(1.3:1) (1:0)
 4.46 C3 HNTf₂	1 h 1 h	 4.47 -	 4.48 91% -	(0:1) (1:0)

Schéma 153: Etendue de la réaction

Lorsque l'allène **4.40** portant un cyclohexylidène est utilisé, le produit **4.42** obtenu par catalyse avec le complexe **C3** est issu de l'ouverture du cycloéther allylique attendu qui subit une élimination d'un proton du cyclohexyle pour relâcher la tension de bicyclette spiranique. On obtient alors le diénol **4.42**.

Lorsqu'on effectue la réaction sur le substrat **4.43** portant deux substituants différents sur la position terminale de l'allène, le produit **4.44** est obtenu sous la forme d'un mélange des deux régioisomères possibles, et d'isomères de configuration. Le ratio des différents isomères est différent selon que les conditions de catalyse à l'or ou à l'acide de Brønsted sont utilisées. Le choix du système catalytique permet alors de favoriser la

formation du produit désiré: la catalyse avec l'acide de Brønsted HNTf₂ forme majoritairement l'alcène trisubstitué thermodynamiquement le plus stable, alors que la catalyse avec le complexe **C3** conduit à la formation majoritaire du produit cinétique avec un exométhylène. Dans les deux cas, l'alcène trisubstitué est produit dans un ratio de 4 : 1 des isomères *E* et *Z*.

Lorsque le lien malonate est remplacé par le diol dibenzylé issu de sa réduction (substrat **4.46**), la sélectivité obtenue est totale. La catalyse à l'or conduit exclusivement au produit spiranique **4.47** alors que la catalyse par l'acide de Brønsted conduit au produit fusionné **4.48**. Ce changement de sélectivité montre que l'angle généré par le lien utilisé à cette position est d'une grande importance pour le contrôle de la sélectivité de la réaction. Malheureusement, ce lien n'est pas facile à introduire puisqu'il provient de la réduction du malonate, suivie de la protection du diol obtenu, ce qui introduit deux étapes linéaires supplémentaires dans la synthèse des substrats.

4. Transformations diastéreosélectives

Le type de substrat utilisé jusqu'à présent présente un centre asymétrique sur le carbone qui porte l'atome d'hydrogène transféré. Malheureusement, ce centre asymétrique est détruit au tout début du mécanisme, ce qui ne permet pas de préparer des dérivés du type **4.32** de manière énantiosélective.

Nous avons donc tenté d'introduire une autre source de chiralité sur le substrat qui ne serait pas détruite durant la réaction afin de développer une réaction diastéreosélective (Schéma **154**).

Le substrat **4.49** utilisé sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères dans un ratio de 1.2 : 1, qui possède un substituant en position 5 du tétrahydrofurane, conduit à un mélange des diastéréoisomères **4.50** avec des ratios moyens qui dépendent fortement des conditions de la catalyse. En effet, la différentiation des faces de l'oxonium intermédiaire apparaît bien meilleure lorsque la réaction est catalysée par HNTf₂ que par le complexe **C3**.

Ce résultat montre que ces deux catalyseurs peuvent être en compétition pour donner le même produit **4.50**, mais qu'il existe une divergence en ce qui concerne la formation du produit majoritaire.

La substitution sur la position 4 du tétrahydrofurane est nettement plus intéressante. Elle conduit à des excès diastéréomériques très importants quelles que soient les conditions de catalyse employées. Pour les substrats **4.52** et **4.55**, cet excès est supérieur à 92%. Il faut tout de même préciser que la sélection des faces de l'oxonium « chiral » lors de l'étape de cyclisation ralentit sensiblement la réaction. La conversion totale des substrats prend en effet deux à douze heures au lieu de seulement 30 minutes pour le substrat modèle **4.29**.

C3 ou HNTf_2
(4 mol%)
 $\text{CH}_2\text{Cl}_2, 20^\circ\text{C}$

substrat / catalyseur	temps	produits et rendements	ratio		
4.49 (1.2 : 1) C3 HNTf_2	12 h	4.50 42% (1.5 : 1) 96% (3.2 : 1)		51%	1 : 1.2 1 : 0
4.52 (2 : 1) C3 HNTf_2	12 h	4.53 20% (> 25 : 1) 86% (> 25 : 1)		68%	1 : 3.3 1 : 0
4.55 (3 : 1) C3 HNTf_2	2 h	4.56 20% (24 : 1) 89% (24 : 1)		63%	1 : 3.2 1 : 0

Schéma 154: Exemples de réactions diastéréosélectives

Ce contrôle lors de l'étape de cyclisation peut être expliqué par des états de transition chaise de type Zimmerman-Traxler (Schéma 155). En effet, l'encombrement généré par le substituant en position 4 du tétrahydrofurane favorise l'un des deux intermédiaires chaise possible, ce qui permet une sélection diastéréotopique de l'une des deux faces de l'oxonium. De plus, ces états de transition montrent clairement que l'induction d'un substituant en position 4 est plus forte que celle d'un substituant en position 5, car il est plus proche dans l'espace du vinyl or intermédiaire. Un substituant en position 3 serait probablement aussi un groupement directeur permettant un excellent diastéréocontrôle de l'étape de cyclisation. Toutefois, aucun substrat possédant un substituant sur la position 3 du tétrahydrofurane n'a pu être préparé pour vérifier cette théorie.

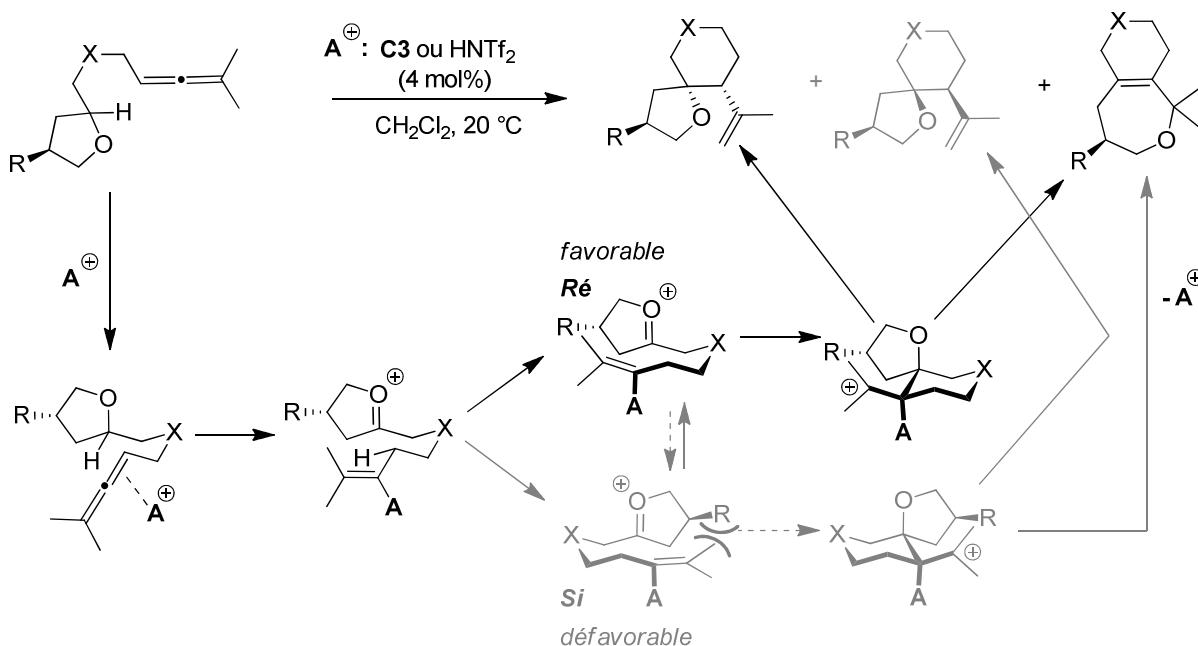


Schéma 155: Origine de la diastéréosélectivité

5. Changement du donneur d'hydrure

D'autres substrats contenant un donneur d'hydrure différent ont été préparés et ont permis de réaliser cette séquence réactionnelle (Schéma 156). En particulier, l'aldéhyde protégé sous forme de dioxolane **4.58** a conduit à la formation de la cétone α,β -insaturée cyclique **4.59** par catalyse avec 6 mol% du complexe **C3**.

L'hydrogène au pied du dioxolane est transféré, puis le vinyl or cyclise sur l'oxonium pour générer l'intermédiaire **4.60**. Celui-ci est ensuite déprotégé par les traces d'acide qui se forment pendant la réaction¹⁷². Diminuer la quantité de catalyseur n'a pour effet que de dégrader le dioxolane en aldéhyde avant que le transfert d'hydrure n'ait lieu, lequel ne peut ensuite plus réaliser le transfert d'hydrure. La catalyse acide n'est évidemment pas envisageable dans ce cas.

L'utilisation du tétrahydropyrane **4.61** a également donné un résultat satisfaisant, puisque seul le produit spiranique **4.62** est formé, que ce soit par catalyse à l'or ou à l'acide. Cette sélectivité différente observée montre bien l'importance de la géométrie du donneur d'hydrure pour l'étape de cyclisation.

D'autre part, le tétrahydrofurane branché en position 3 s'est révélé être un mauvais donneur d'hydrure (substrat **4.63**). Certes, la réaction a lieu, mais elle est très lente et donne un mauvais rendement. La formation du bicycle **4.64** est bien observée, accompagnée de celle de l'alcool **4.65** probablement formé par piégeage du carbocation intermédiaire par de l'eau. De plus la conversion du produit de départ est extrêmement lente, ce qui conduit à la formation d'une grande quantité de diènes. L'utilisation d'une charge catalytique plus importante ne résout pas ce problème.

Il est probable qu'un substituant correctement placé en position 1 du tétrahydrofurane faciliterait cette réaction par formation d'un oxonium plus substitué donc plus stabilisé. Il n'a malheureusement pas été possible de synthétiser efficacement un tel hétérocycle.

¹⁷² La formation d'éthylène glycol est également observée, ce qui suppose la présence d'une quantité importante d'eau dans le milieu réactionnel.

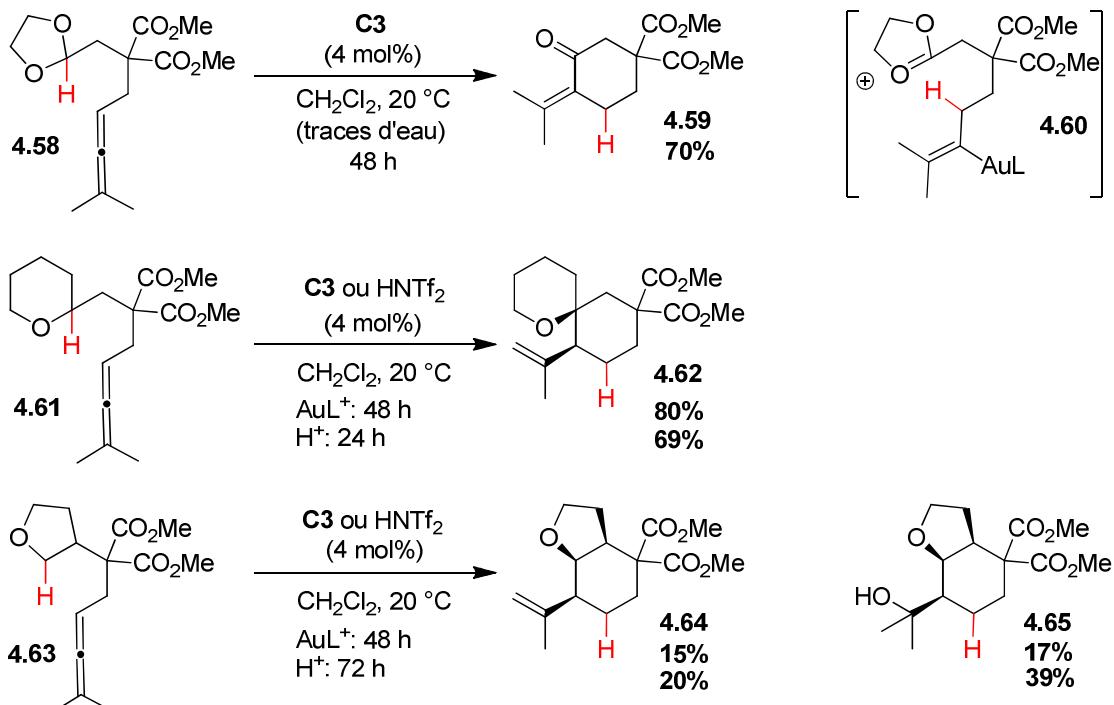


Schéma 156: Utilisation de différents donneurs d'hydrure

6. Limites de la réaction

Il a été montré que la substitution de l'allène est primordiale pour garantir le succès de la transformation. Enlever ne serait-ce que l'un des substituants sur la position terminale de l'allène rend les substrats complètement inertes dans les conditions de catalyse à l'or (Schéma 157). Ils sont lentement isomérisés en diènes en présence d'acide. Ainsi, les substrats **4.66**, **4.67**, **4.68** et **4.69** ne sont pas assez bons accepteurs d'hydrure pour permettre l'initiation de cette séquence réactionnelle.

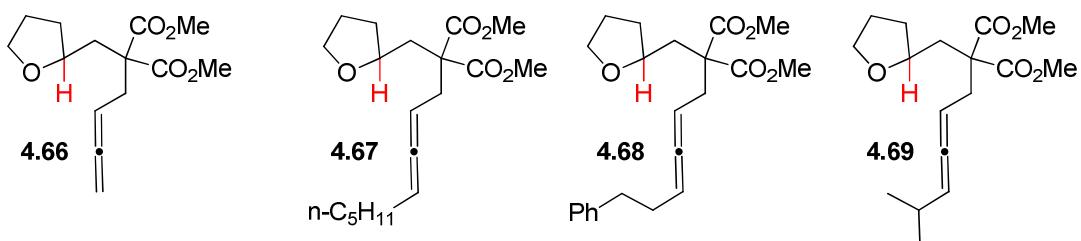


Schéma 157: Substrats non réactifs testés

Conclusion et perspectives

Le tétrahydrofurane et d'autres éthers cycliques ont pu être utilisés en tant que donneurs d'hydrure pour réaliser un transfert d'hydrure sur un allène activé par un complexe électrophile d'or (I) ou un acide de Brønsted. Il en résulte la formation de produits polycycliques, la sélectivité de l'étape de cyclisation dépendant fortement de la nature du donneur d'hydrure, ainsi que du lien le reliant à l'allène.

La présence d'un substituant sur le donneur d'hydrure peut induire un très bon contrôle de la diastéréosélectivité de la séquence réactionnelle.

Cependant, lors du transfert d'hydrure, l'information chirale portée par le tétrahydrofurane au niveau du carbone qui porte l'atome d'hydrogène transféré est détruite. En l'absence d'un autre centre asymétrique, les substrats synthétisés ne permettent d'obtenir que des produits racémiques. On peut penser que l'introduction d'un quatrième substituant sur l'allène permettrait un transfert de chiralité du donneur d'hydrure vers l'allène. D'un point de vue mécanistique, il n'a pas été déterminé si l'allène se place en position pseudo équatoriale ou pseudo axiale dans l'état de transition chaise permettant le transfert d'hydrure. Utiliser un groupement faiblement encombrant comme un méthyle (**P**) favorisera probablement la voie **A** (Schéma 158). Le transfert d'hydrure sur l'allène créera alors un nouveau centre asymétrique potentiellement contrôlé. L'étape de cyclisation fait ensuite appel à un nouvel état de transition pour lequel le substituant présent sur le nouveau centre asymétrique se placera préférentiellement en position équatoriale, ce qui contrôlera la formation des deux derniers centres créés lors de la séquence réactionnelle. *A contrario*, un groupement encombrant (**G**) pourrait obliger l'allène à se positionner en position pseudo axiale, conduisant à la formation d'un centre asymétrique de configuration opposée (voie **B**). Ainsi, les produits formés selon les voies **A** et **B** seraient des énantiomères.

Ainsi, si le substrat utilisé était énantiopur, l'étude de la pureté optique en fonction de l'encombrement généré par le quatrième substituant de l'allène permettrait de conclure sur la nature exacte de l'état de transition menant au transfert d'hydrure, et ainsi de savoir si celui-ci peut être effectué avec un transfert de chiralité. Cette étude n'a pas été effectuée au laboratoire car nous ne disposons pas des outils d'analyse nécessaires.

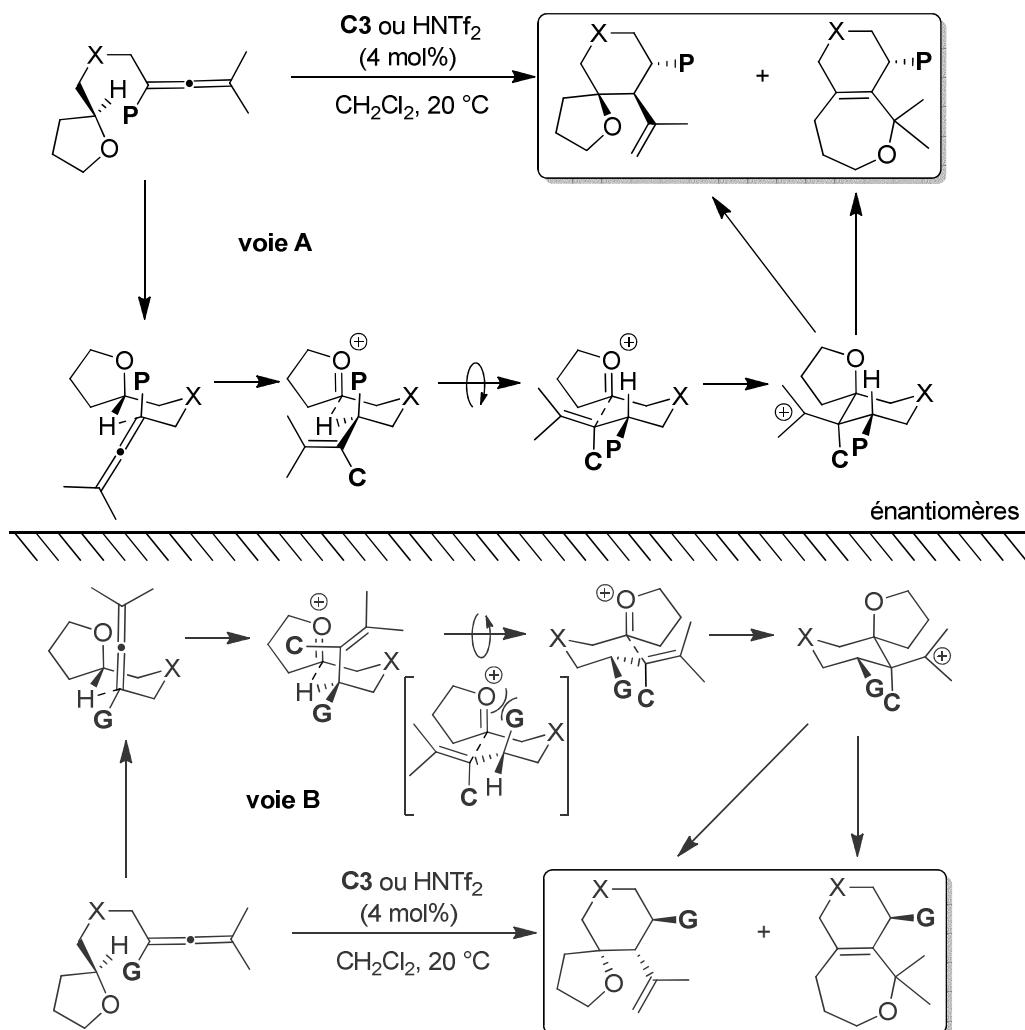


Schéma 158: Stratégie de transfert de chiralité envisageable

Les substrats précédents utilisent tous un motif allényl éther 1,5. Comme cela a été évoqué précédemment, les allényl éthers 1,3 peuvent également être utilisés pour réaliser des réactions d'hydrofonctionnalisation d'allènes.

III. Utilisation des éthers benzyliques comme donneurs d'hydrure formel

Les éthers benzyliques ont montré qu'ils pouvaient également être utilisés comme donneurs d'hydrures dans des réactions catalysées à l'or. Nous avons également envisagé un transfert 1,5 d'hydrure qui générerait un oxonium intermédiaire alors piégé par le vinyl or intermédiaire en mode *6-endo-trig* pour former des tétrahydropyranes (Schéma 159).

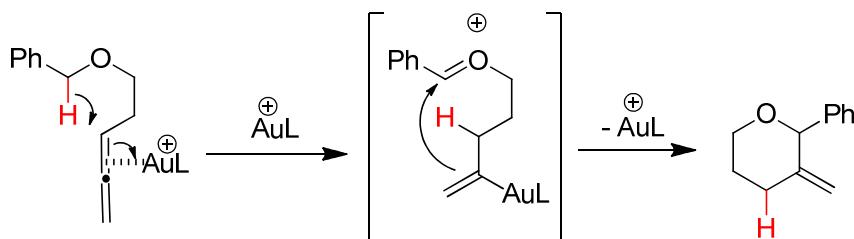


Schéma 159: Principe de la transformation

Nous avons donc testé la réaction sur un nouveau substrat modèle. Le substrat choisi 4.70 porte des substituants favorisant au maximum le transfert d'hydrure par un effet Thorpe-Ingold important tendant à rapprocher l'allène de l'éther benzylique. Ce substrat est issu de l'ouverture du cyclohexène oxyde par un alcynure de lithium en présence d'éthérate de trifluoroborane (Schéma 160).

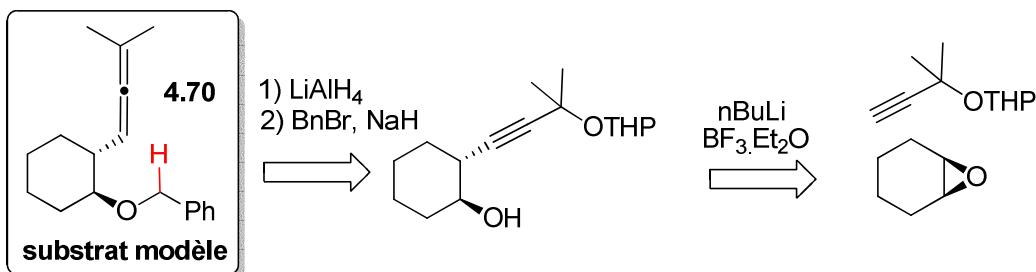


Schéma 160: Voie de synthèse du substrat modèle

1. Recherche du système catalytique

Les conditions précédemment utilisées ont été reproduites sur ce substrat. Elles se sont révélées adaptées pour promouvoir la réaction (**Schéma 161**).

En présence du catalyseur **C2**, et au reflux du chloroforme, le substrat **4.70** montre une très faible conversion en produits **4.71** et **4.72** au bout de 12 heures. Une grande quantité de diènes issus de l'isomérisation de l'allène est formée. Lorsque la réaction est poursuivie, on observe de plus en plus la formation des diènes au détriment des produits issus du transfert d'hydrure.

L'utilisation du catalyseur électrophile **C3** permet la formation exclusive du composé **4.72** en seulement 1 heure.

La sélectivité est totale et inversée lorsque l'acide HNTf₂ est utilisé, puisque seule la formation du produit **4.71** est observée. La conversion complète du substrat s'effectue en seulement 30 minutes.

Dans le cas de ce substrat, une divergence complète de la sélectivité permet d'obtenir au choix le produit **4.71** ou le produit **4.72** suivant le catalyseur employé. Des temps de réaction très courts et d'excellents rendements sont obtenus.

Comme dans le cas des spiroéthers, cette différence de sélectivité peut être expliquée par une divergence de réactivité au niveau de l'étape de cyclisation sur l'oxonium intermédiaire.

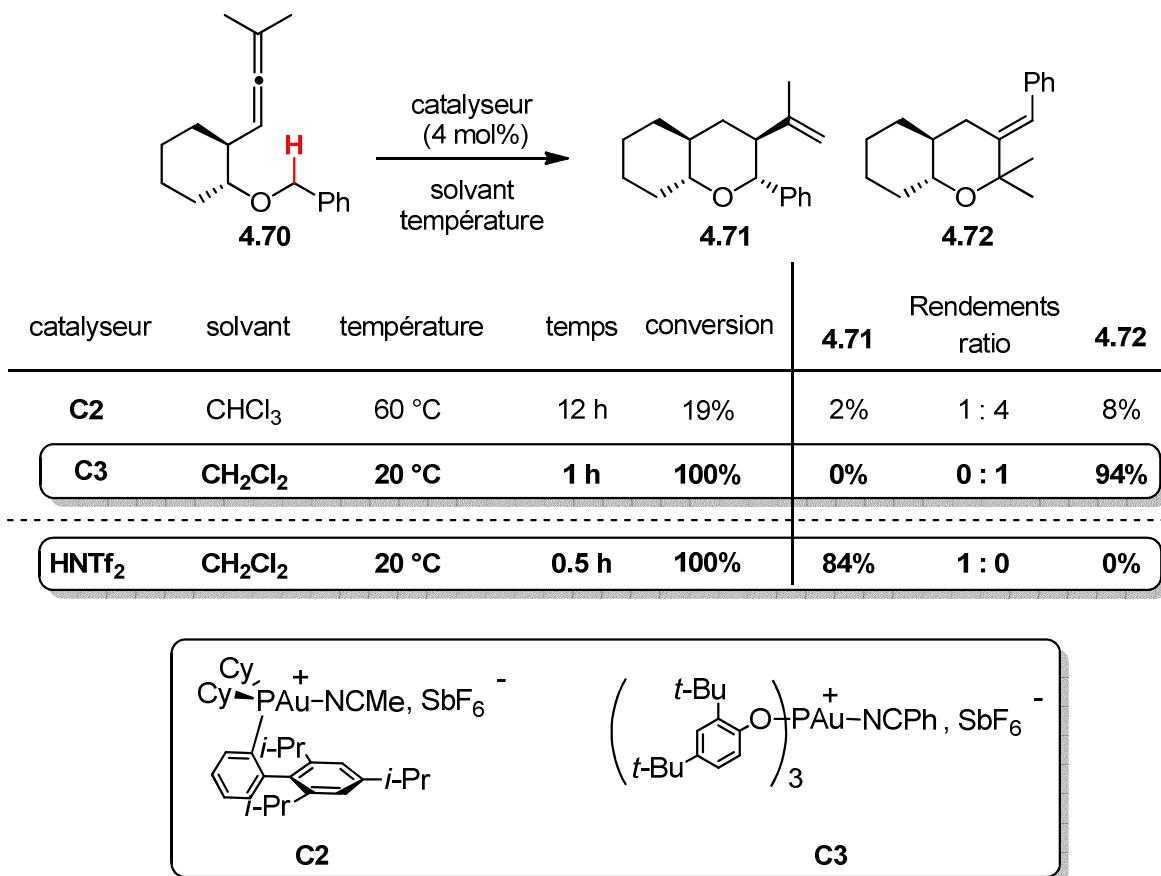


Schéma 161: Détermination des conditions de catalyse

2. Mécanisme et diastéréosélectivité

L'activation de l'allène par le catalyseur déclenche le transfert d'hydrure 1,5. L'oxonium **4.73** qui en résulte peut être piégé de deux manières différentes suivant la nature du catalyseur employé (Schéma 162).

Lorsque le catalyseur est le complexe d'or **C3**, le vinyl or attaque l'oxonium **4.73** directement par la liaison carbone-or et mène à l'intermédiaire instable **4.74**. Celui-ci est réouvert en présence du catalyseur d'or pour générer un carbocation allylique **4.75** à la fois tertiaire et benzylique, donc hautement stabilisé. La fermeture du cycle par attaque de l'«alcoolate d'or» génère le produit thermodynamiquement le plus stable **4.72**, possédant un motif styrène.

Lorsque le catalyseur employé est l'acide de Brønsted, l'oxonium **4.73** ne peut être piégé que par le système π de la double liaison. Le carbocation tertiaire **4.77** est alors formé. L'état de transition chaise adopté lors de cette cyclisation permet un excellent contrôle de la stéréochimie des nouveaux centres asymétriques formés. En effet, tous les substituants se placent en position équatoriale de manière à minimiser les interactions stériques. Enfin, l'élimination d'un des six protons des deux méthyles conduit au produit **4.71**. Dans ce cas, la présence de deux centres asymétriques sur le substrat permet un contrôle parfait des deux nouveaux centres asymétriques. La transformation est alors hautement diastéréosélective.

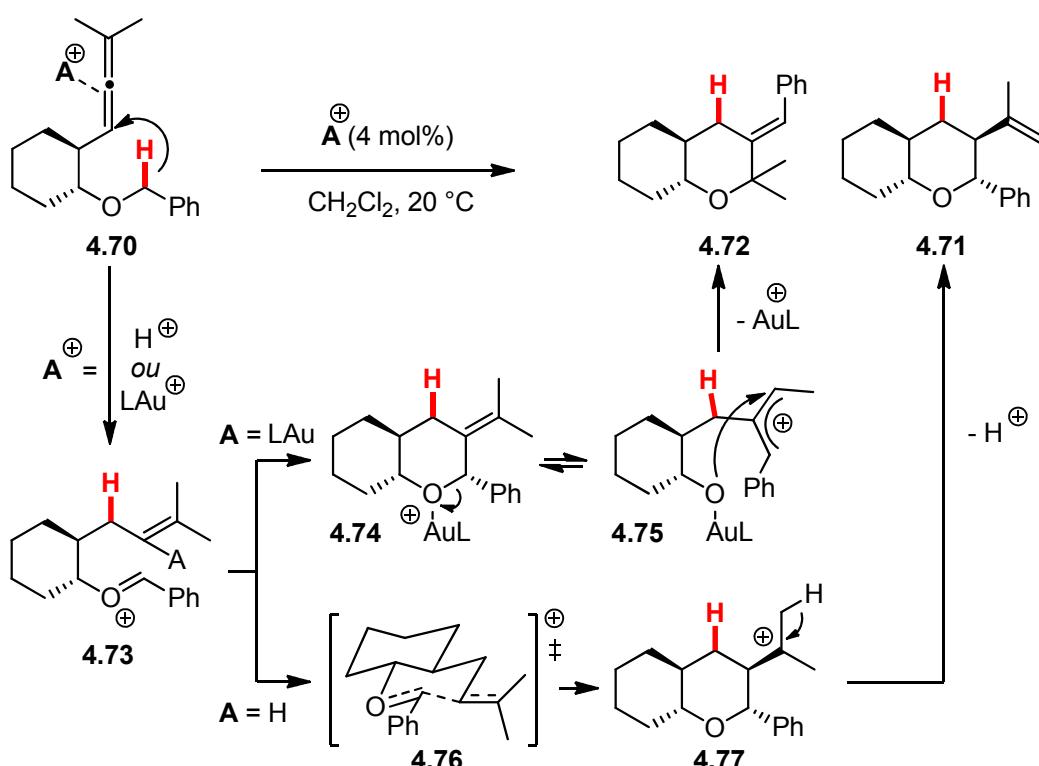


Schéma 162: Mécanisme de la séquence réactionnelle

3. Etude de l'étendue de la réaction

Nous avons tenté de réaliser cette transformation sur divers substrats pour étudier l'étendue de cette nouvelle transformation. Dans tous les cas, la divergence au niveau de la sélectivité des produits a été observée, menant exclusivement à un seul des deux produits.

La présence d'un seul substituant alkyle sur la chaîne latérale est suffisante pour permettre la séquence réactionnelle. Lorsque l'allène porte deux méthyles en position terminale (cas des substrats **4.78** et **4.81**), la réaction est rapide et donne de très bons rendements. Dans le cas du substrat **4.84**, la transformation est beaucoup plus lente, mais donne accès aux mêmes types de produits avec des rendements excellents (Schéma **163**).

Lorsqu'on utilise l'allène **4.87** portant deux substituants différents sur la position terminale, on observe la formation du produit **4.88**. Celui-ci est obtenu par catalyse avec HNTf₂, sous la forme d'un mélange de régioisomères, et l'alcène trisubstitué est formé dans un ratio des isomères E/Z de 7:3. Le produit de catalyse à l'or forme lui un mélange de diastéréoisomères de **4.89** sans réel contrôle au niveau de la formation du nouveau centre asymétrique. La différence d'encombrement stérique entre le méthyle et le groupement phénéthyle n'est en effet pas assez importante et le ratio des diastéréoisomères obtenu n'est que de 2.3 :1.

Enfin, il a également été montré qu'il est possible d'utiliser un éther benzylique portant un substituant sur le cycle aromatique. Le substrat **4.90** portant un atome de chlore en position méta a ainsi pu être converti en **4.91** et **4.92** avec de bons rendements et une sélectivité conservée. D'autres substitutions ont par la suite été testées mais ne seront pas présentées dans ce chapitre. Le phénomène inattendu qui a été observé lors de ces transformations sera discuté dans le prochain chapitre.

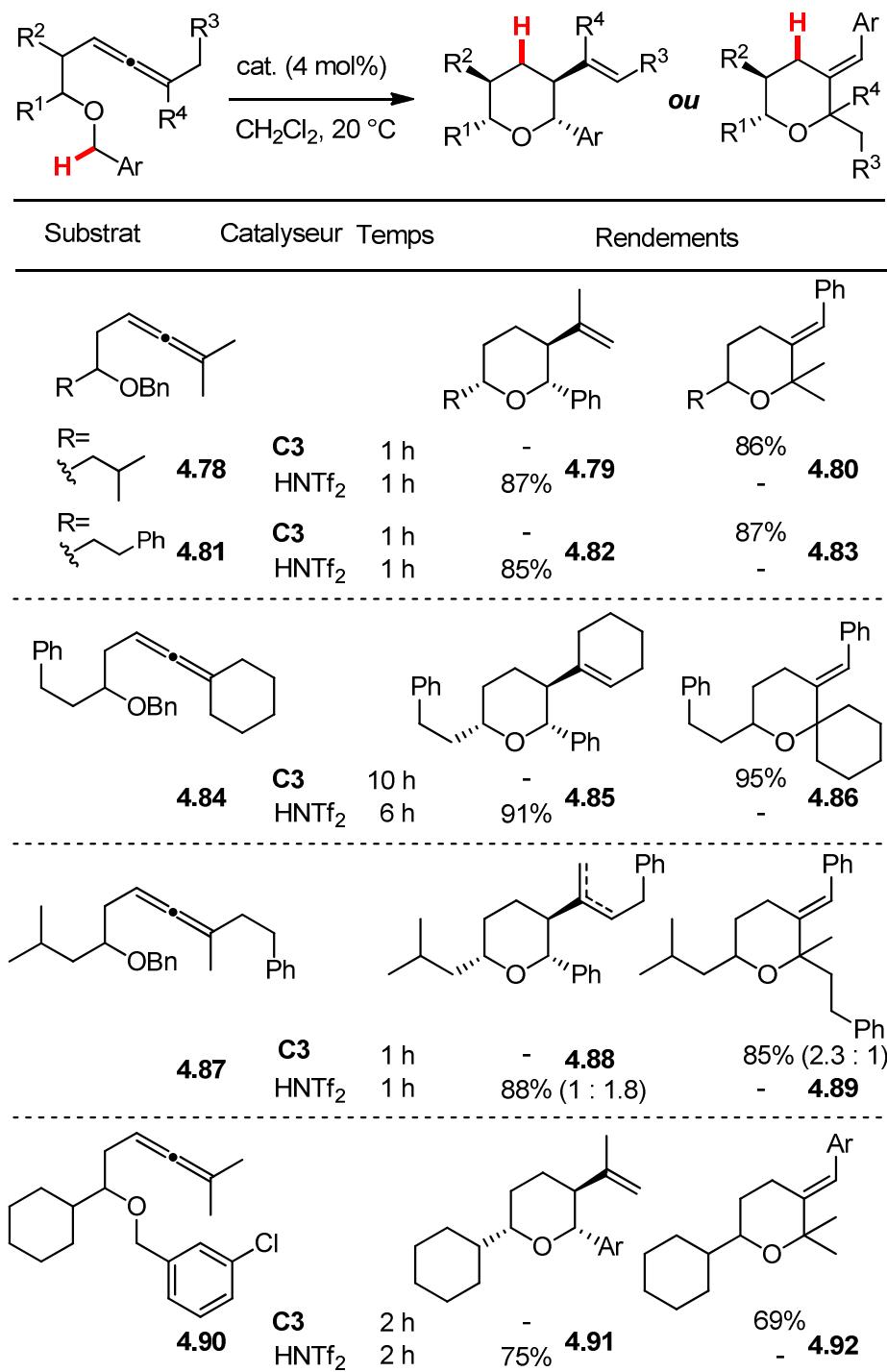


Schéma 163: Etude de l'étendue de la réaction

Afin d'accentuer la différence d'encombrement stérique entre les deux substituants de la position terminale de l'allène, le substrat **4.93** a été préparé comme mélange des deux diastéréoisomères avec un ratio de 1 : 1. Dans ce cas, les produits attendus **4.95** et **4.96** n'ont pas pu être isolés, ni même observés lors du suivi de la réaction par RMN. A la place, un produit de réarrangement de Wagner-Meerwein a été formé. (Schéma 164) Le

carbocation intermédiaire **4.97** subit une migration sigmatropique 1,2 d'un des méthyles du groupe *tert*butyle. Le nouveau carbocation tertiaire **4.98** ainsi formé est alors piégé par l'aromatique pour former le produit tricyclique **4.94** après élimination d'un proton.

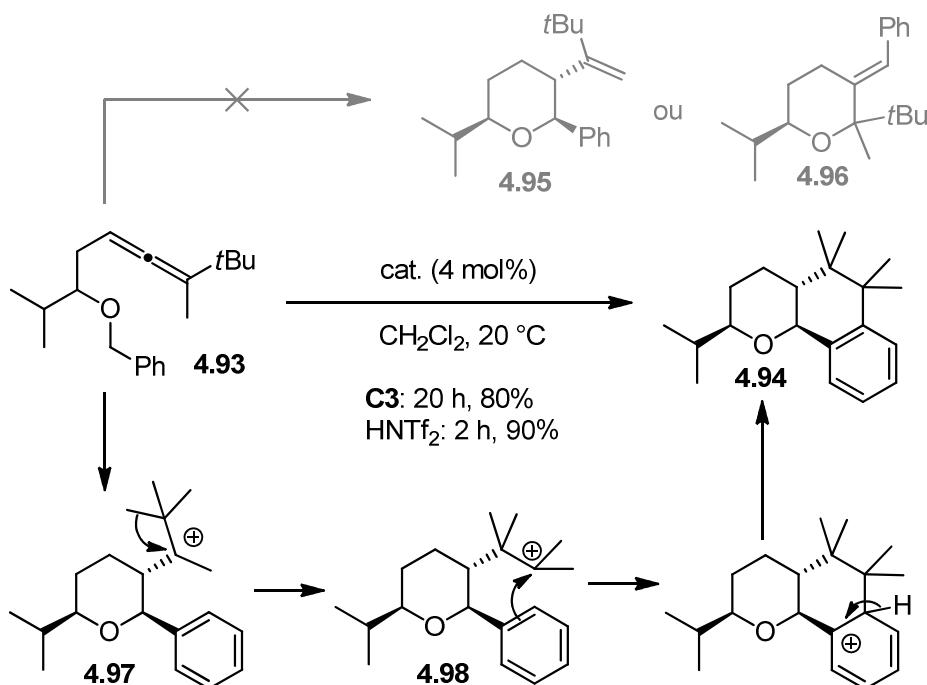


Schéma 164: Mécanisme proposé pour la formation du produit **4.94**

4. Limites de la méthode

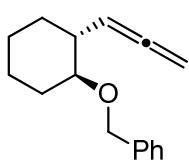
Le premier substrat modèle testé (**4.99**) possédait un allène terminal. Celui-ci s'est montré stable vis-à-vis des différentes conditions de catalyses testées. La substitution de l'allène est en effet un critère important pour que le transfert d'hydrure puisse avoir lieu, comme dans le cas des spiroéthers comme donneurs d'hydrures.

Lorsque le lien entre l'allène et l'éther benzylique ne porte pas de substituant appliquant un effet Thorpe-Ingold facilitant le transfert d'hydrure, la réaction n'a pas lieu non plus et le substrat **4.100** ne pouvant réagir comme attendu se dégrade lentement en formant un mélange de diènes.

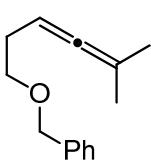
Lorsque le substituant sur la position benzylique est un phényle (cas du substrat **4.101**), la stabilisation du carbocation benzylique favorise l'élimination d'alcool benzylique. Un ène-allène se forme alors, lequel subit une cycloisomérisation menant à un

mélange complexe de cyclopentadiènes en présence du catalyseur **C3**. Une petite quantité des produits désirés peut être observée par RMN, mais ceux-ci n'ont pas pu être isolés car ils sont inséparables des nombreux sous-produits de la réaction. De plus, les rendements estimés par RMN ne dépassent pas les 30 % pour ce substrat.

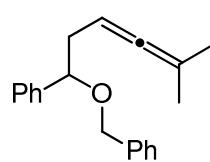
Toutes les amines **4.102a-d** sont restées stables dans les différentes conditions de catalyse testées. Aucun groupe protecteur de l'atome d'azote n'a pu être trouvé pour permettre la formation de pipéridines substituées.



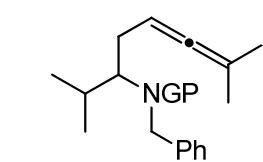
4.99



4.100



4.101



GP = Ac, Ts, C(O)OMe, Ph

4.102a-d

Schéma 165: Différents substrats non réactifs

Conclusion

Les éthers benzyliques ont pu être utilisés comme donneurs d'hydrures sur les allènes pour promouvoir une réaction d'hydrofonctionnalisation menant à la formation de tétrahydropyranes substitués. L'état de transition chaise mis en jeu lors de l'étape de cyclisation permet un excellent contrôle d'éventuels nouveaux centres asymétriques créés. La substitution de l'allène et les substituants de la chaîne latérale sont des critères importants pour le succès de la réaction. L'utilisation du catalyseur d'or (I) électrophile **C3** et de l'acide HNTf₂ ont montré une divergence totale de sélectivité permettant l'accès à des squelettes différents de manière rapide et efficace.

Il est possible d'envisager de réaliser un transfert de chiralité du donneur d'hydrure vers un allène tétrasubstitué, comme dans le cas des cycloéthers. L'utilisation d'un éther benzylique ne portant qu'un seul atome d'hydrogène transférable sur un centre asymétrique pourrait permettre la création d'un centre asymétrique potentiellement contrôlé sur la position interne de l'allène (Schéma 166). Par contre, lors de l'étape de cyclisation, il y a de fortes chances que la diastéréosélectivité soit diminuée du fait de la création d'un centre

quaternaire –dans le cas de la catalyse acide– ou d'une double liaison tétrasubstituée –dans le cas de la catalyse à l'or. Il s'agit tout de même d'une solution à étudier pour son intérêt dans le cadre des stratégies de transfert de chiralité.

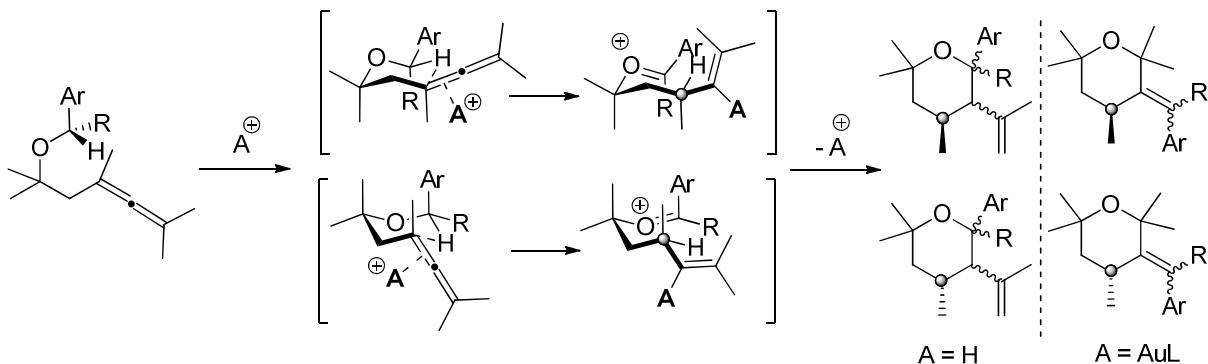


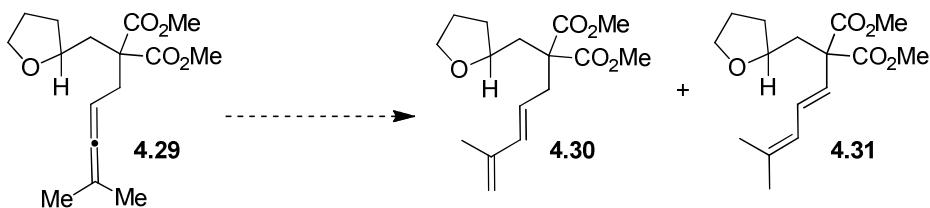
Schéma 166: Principe d'une stratégie de transfert de chiralité envisageable

La suite de ce chapitre présentera enfin les résultats récents que nous avons obtenus concernant les transferts d'hydrure sur des diènes ou des alcènes.

IV. Le hasard fait bien les choses!

Lors de l'étude du système catalytique adapté pour les cycloéthers, nous avons observé la formation de diènes dans le milieu réactionnel. Ceux-ci, comme cela a été précisé précédemment, proviennent de l'isomérisation de l'allène **4.29** (Schéma 167). Nous avons attentivement étudié l'évolution de la quantité de ces diènes dans le milieu réactionnel. Au début de la réaction, lorsqu'une grande quantité d'allène est présent dans le milieu réactionnel, les deux diènes **4.30** et **4.31** sont formés en quantités équivalentes.

A notre plus grande stupéfaction, il s'avère que le diène **4.30** formé au début de la réaction disparaît lentement lorsque la réaction est prolongée. Or, celui-ci n'est pas converti en son régio-isomère **4.31**, et aucun nouveau produit n'apparaît.


Schéma 167: Formation des diènes observés par RMN

Pour mieux comprendre ce phénomène, nous avons décidé de synthétiser l'analogique **4.103** de l'allène **4.29**, lequel a permis d'étudier l'évolution de ces diènes en s'affranchissant des réactions de transfert d'hydrure faisant intervenir le tétrahydrofurane. Le traitement de cet allène par le catalyseur **C3** ou HNTf_2 ont tous les deux donné le même résultat: (Schéma 168) L'allène est lentement isomérisé en diènes **4.104** et **4.105**, le diène **4.105** étant produit de manière très majoritaire, et plus rapidement dans le cas de la catalyse acide que lorsque le complexe **C3** est employé.

catalyseur	temps	Conversion	Rendements	
			4.104	4.105
C3	2.5 h	6%	0.5%	5%
C3	24 h	41%	8%	27%
HNTf_2	2.5 h	25%	0.5%	24%
HNTf_2	24 h	78%	12%	55%

Schéma 168: Isomérisation d'un allène en diènes

Ainsi, il est nécessaire d'expliquer la disparition de l'isomère **4.30** du diène. Celui-ci pourrait réagir avec l'un des esters du malonate, participer à une réaction de Diels-Alder, mais aucun produit secondaire n'a été observé lors de ces réactions.

1. Transfert d'hydrure sur les diènes

Le processus consommant ce diène est alors probablement lié au tétrahydrofurane présent sur le substrat modèle **4.29**. Pour en avoir le cœur net, nous avons synthétisé le diène en question, isomère du substrat **4.106**.

Etonnamment, les deux conditions de catalyse appliquées au substrat **4.106** donnent le même résultat : la formation du produit **4.32** spiranique est observée! (Schéma 169)

Certes la conversion du diène en produit **4.32** donne un résultat peu satisfaisant du fait du faible rendement dû à la dégradation rapide du substrat dans ces conditions, mais il s'agit tout de même du premier exemple jamais reporté d'un transfert d'hydrure 1,5 réalisé sur un diène non activé !

La conversion en présence de l'acide HNTf₂ donne également un résultat peu satisfaisant. En effet, l'emploi d'une forte charge catalytique (10 mol%) est nécessaire, et même alors, la conversion « utile » est bloquée à 25% après 4 heures de réaction, avant que le substrat ne commence à lentement se dégrader.

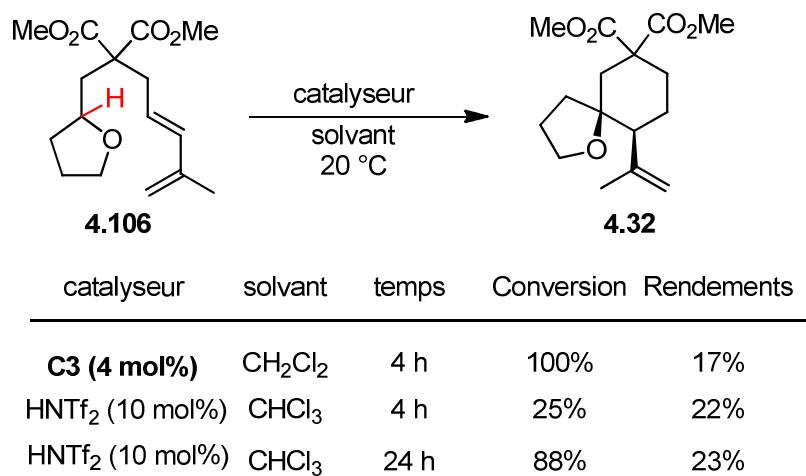


Schéma 169: Premier transfert d'hydrure sur un diène

Les conditions utilisées pour cette nouvelle transformation ne sont clairement pas optimisées pour l'obtention du produit d'intérêt **4.32**. Quoi qu'il en soit, ce transfert d'hydrure est un bon début pour le développement de nouvelles réactions mettant en jeu un transfert d'hydrure sur un diène, voire un simple alcène.

D'autre part, l'étude effectuée sur les éthers benzyliques a montré que le transfert d'hydrure à partir de substrat de type allényl éther 1,3 est plus facile à réaliser que dans le cas des allényl éthers 1,5. Nous avons donc essayé de réaliser ce transfert d'hydrure 1,5 sur un diène à partir d'un éther benzylique. Que ce soit par catalyse avec à l'or ou à l'acide, le substrat **4.107** a permis de préparer le tétrahydropyrane **4.108** avec d'excellents rendements et des temps de réaction très courts (Schéma 170).

Dès lors, on peut penser que les réactions étudiées jusqu'à présent ont lieu sur les diènes issus de l'isomérisation des allènes correspondants. Cependant, la formation du diène nécessaire n'est pas assez rapide pour permettre l'isomérisation de l'allène en diène, suivie du transfert d'hydrure et de la cyclisation dans un temps expliquant la cinétique des réactions effectuées sur les allènes.

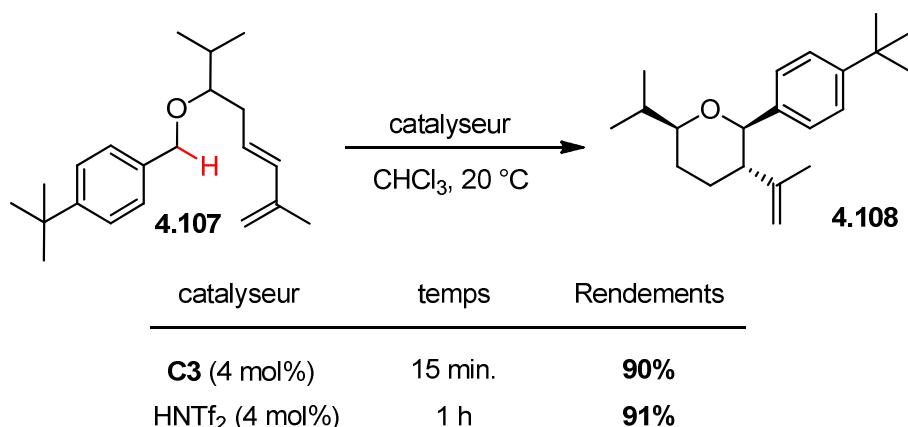


Schéma 170: Exemple efficace de transfert d'hydrure sur un diène

Quoi qu'il en soit, il est possible de réaliser la séquence réactionnelle étudiée sur des diènes. Nous avons donc décidé de synthétiser un certain nombre de substrats pour étudier les impératifs de la réaction en terme de substitution du diène, voire d'un simple alcène.

Dans un premier temps, le substrat **4.109** contenant un allène tétrasubstitué a été préparé (Schéma 171). Il a ainsi pu être vérifié que la réaction est possible en présence d'un substituant supplémentaire sur l'allène.

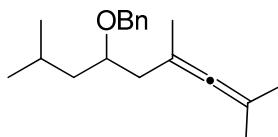


Schéma 171: allène tétrasubstitué **4.109**

Certes, le méthyle génère un encombrement stérique supplémentaire, mais il est à la fois faible et perpendiculaire au plan de l'attaque de l'hydrure. De plus, ce méthyle stabilise la charge cationique, et accroît donc le caractère électrophile du carbone sur lequel l'hydrure est transféré. La réaction est très efficace, avec des temps de réaction courts et d'excellents rendements (Schéma 172). Cependant, et pour la première fois avec un éther benzylique comme donneur d'hydrure, un mélange de diastéréoisomères est obtenu.

On observe que le transfert d'hydrure est bien diastéréosélectif dans ce cas, puisque les trois produits obtenus portent le groupe méthyle (provenant du carbone sur lequel l'hydrure a été transféré) du même côté que la chaîne isobutyle contrôlant la conformation de l'état de transition « chaise » supposé mis en jeu lors du transfert d'hydrure. Ce résultat justifie la position pseudo-équatoriale de l'allène dans cet état de transition (lorsque le quatrième substituant est un méthyle).

Dans un deuxième temps, les deux diènes **4.110** correspondants (de configuration Z et E) ont été préparés pour déterminer s'ils conduisent à la formation des mêmes produits, ou si la configuration de l'alcène interne peut contrôler la formation d'un ou de plusieurs centres du produit final. Les résultats obtenus indiquent que la réaction a bien lieu sur les deux diènes, donnant également un mélange des diastéréoisomères (Schéma 172). Les transformations sont toutes aussi rapides que celles effectuées sur l'allène **4.109**. Cependant, les rendements chutent drastiquement lorsque le complexe **C3** est employé. En effet, une grande partie du substrat est dégradé pour conduire à un mélange de produits indéterminé. La catalyse acide donne quant à elle d'excellents résultats et des ratios de diastéréoisomères équivalents.

Il est important de noter que le diastéréomère majoritaire **4.111** n'a pas pu être correctement analysé par RMN dans le chloroforme deutéré car il montre des signaux très larges, probablement dus à la présence de conformères en solution. Le problème a pu être résolu en employant le benzène, ou la pyridine deutérés comme solvants d'analyse. Ainsi, si le diastéréomère **4.111** possédant tous ses groupements en position équatoriale est présent en solution dans le solvant de réaction sous la forme de plusieurs conformères, cela peut expliquer la moins bonne sélectivité obtenue lors de l'étape de cyclisation. On peut penser que le faible encombrement induit par le simple méthyle est suffisant pour diminuer la diastéréosélectivité. L'utilisation d'un substituant plus gros sur cette position de l'allène ou du diène devrait accentuer la perte de diastéréosélectivité.

allène
ou
diène catalyseur CHCl₃, 20 °C
 20 min.

substrat	catalyseur	Rendement global	Ratio des diastéréoisomères		
	C3	87%	100	23	2
	HNTf ₂	79%	100	21	3
	C3	38%	100	8	nd
	HNTf ₂	88%	100	20	3
	C3	45%	100	2	5
	HNTf ₂	87%	100	10	2

Schéma 172: Analogie de la réactivité des allènes et des diènes

A l'inverse, nous avons ensuite essayé de diminuer le degré de substitution du diène pour voir si la réaction était alors toujours possible. Il apparaît clairement que le diène non substitué **4.114** n'est pas utilisable pour réaliser cette transformation. Celui-ci est totalement inerte.

C'est également le cas de l'alcène terminal **4.115**, du vinyl bromé **4.116** ou du diène non linéaire **4.117**. Tous ces substrats ne sont pas réactifs quelles que soient les conditions de catalyse employées, y compris au reflux du chloroforme dans le cas de la catalyse avec HNTf₂.

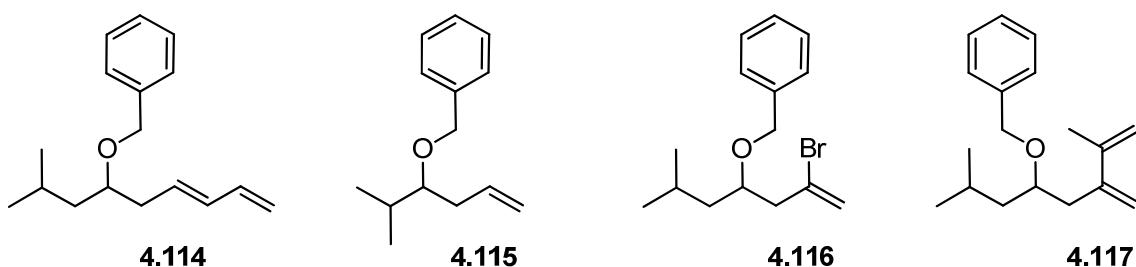


Schéma 173: Différents substrats non réactifs testés

2. Proposition de mécanisme

Aucune étude mécanistique n'a encore été effectuée pour ce nouveau type de transfert d'hydrure. On peut cependant imaginer deux approches possibles: (Schéma 174)

- Le catalyseur peut activer la double liaison interne du diène **4.118**. C'est ce mode d'activation électrophile qui est envisagé par Toste *et coll.*¹⁷³ lors de la cyclisation énantiosélective d'une amine intramoléculaire sur des diènes. Cette réaction met en jeu un complexe bimétallique chiral de l'or (I). Par contre, cette méthodologie ne met pas en jeu une étape de cyclisation après l'addition d'un nucléophile sur le diène, mais une simple protodémétallation.

En ce qui nous concerne, dans le cas de la catalyse à l'or, le transfert d'hydrure génère un allyl-or peu nucléophile, lequel doit ensuite piéger l'oxonium **4.122** intermédiaire pour former le produit **4.119**. Dans le cas de la catalyse acide, l'alcène interne a été réduit, et il n'est *a priori* pas possible de former le produit observé.

- Le catalyseur peut également activer l'alcène terminal. Toste *et coll.*¹⁷⁴ ont également reporté une méthodologie de cyclisation d'amines intramoléculaires sur des diènes utilisant un acide de Brønsted comme catalyseur, et basée sur ce deuxième type d'activation. L'acide utilisé est un dérivé d'acide dithiophosphorique chiral relativement nucléophile qui piège intermédiairement le carbocation allylique formé, le rendant chiral.

Dans notre cas, l'utilisation de la catalyse acide permet la formation d'un carbocation allylique **4.121** sur lequel l'hydrure sera transféré. Il en résulte la formation d'un nouvel alcène qui peut jouer le rôle de nucléophile pour piéger l'oxonium intermédiaire et fournir le produit observé **4.119**. Dans la cadre de la catalyse à l'or, ce type d'activation suppose une addition de l'hydrure par S_N2' qui conduit à la formation d'un allyl-or intermédiaire **4.123**. L'addition d'un allyl-or peut expliquer la formation du produit **4.119**. L'utilisation d'un allyl-or comme nucléophile n'est pas développée dans la littérature, mais a déjà été

¹⁷³ Kanno, O.; Kuriyama, W.; Wang, Z.J.; Toste, F.D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 9919.

¹⁷⁴ Shapiro, N.D.; Rauniar, V.; Hamilton, G.L.; Wu, J.; Toste, F.D. *Nature* **2011**, 470, 245.

envisagée, par exemple pour expliquer la formation d'azépines par une réaction d'annélation¹⁷⁵.

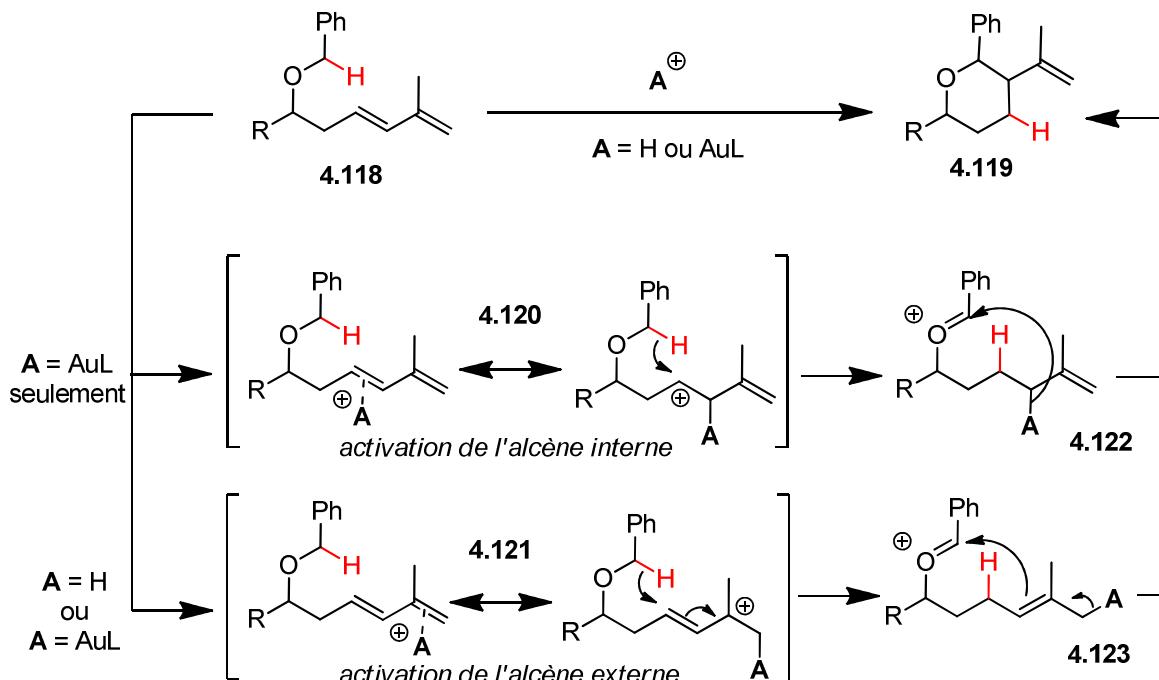


Schéma 174: Mécanismes envisagés pour l'activation des diènes par catalyse

Nous n'avons actuellement aucune preuve expérimentale permettant de considérer exclusivement l'une des deux approches pour l'activation du diène. L'activation de l'alcène interne rendrait possible la séquence réactionnelle sur un simple alcène, contrairement à l'activation de l'alcène externe. De plus, l'étude menée jusqu'à présent sur la substitution du diène tend à montrer que le méthyle présent sur l'alcène extérieur est nécessaire pour que la réaction ait lieu. Ce groupe électrodonneur favorise la formation d'un carbocation allylique tertiaire par catalyse acide, ou la complexation du catalyseur d'or sur un alcène plus riche en électrons. Ainsi, l'activation de l'alcène externe du diène semble davantage corrélée aux premiers résultats obtenus.

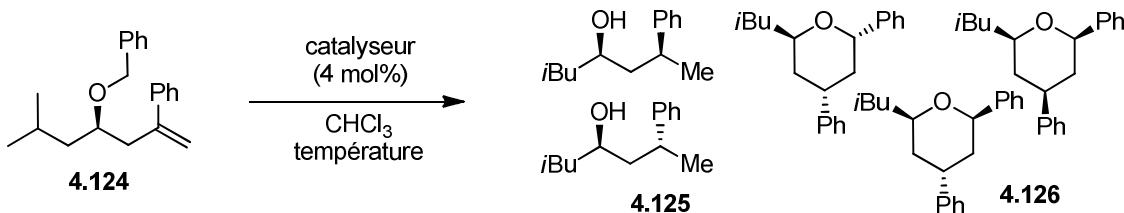
¹⁷⁵ Shapiro, N.D.; Toste, F.D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9244.

3. Transfert d'hydrure sur un alcène

Afin de savoir lequel des alcènes du diène **4.118** est activé pour réaliser l'étape de transfert d'hydrure, nous nous sommes intéressés à des substrats ne comportant qu'un simple alcène. En plus des substrats **4.115** et **4.116** inertes dans les conditions de catalyse, le substrat **4.124** a été préparé. Celui-ci est susceptible de développer une charge cationique importante sur le carbone où l'hydrure pourrait être transféré.

Le substrat **4.124** est le seul et unique substrat pour lequel une réaction issue d'un transfert d'hydrure a pu être observée (Schéma 175). Le substrat **4.124** est stable en présence d'une quantité catalytique (4 mol%) d'acide HNTf₂ à température ambiante. Par contre, lorsque le milieu réactionnel est chauffé à 50 °C, la formation de l'alcool **4.125** est observée, accompagnée de la formation d'un équivalent de benzaldéhyde. La réaction est lente mais fournit un produit de réduction diastéréosélective d'un alcool homoallylique avec un bon contrôle et un bon rendement. L'addition d'eau n'a pas d'influence sur le ratio des diastéréomères obtenus, ni sur le rendement. C'est également le cas lorsque du méthanol (3 équivalents) est ajouté. Par contre, lorsque la réaction est conduite dans le chloroforme en présence de sulfate de sodium anhydre, la formation de l'alcool **4.125** et de benzaldéhyde est rapidement observée, puis un mélange des diastéréomères du tétrahydronpyrane **4.126** est lentement formé.

Lorsque la réaction est conduite en présence du complexe d'or **C3**, la réaction est très lente mais fournit un mélange des tétrahydronpyranes **4.126** en excès par rapport à l'alcool **4.125** et un bon rendement global.



catalyseur	additif	température	temps	Rendement	dr	Ratio	dr
HNTf ₂	-	20 °C	4 h	-	-	-	-
HNTf ₂	-	50 °C	12 h	84%	dr = 7.6 : 1	1 : 0	-
HNTf ₂	H ₂ O	50 °C	8 h	87%	dr = 7.6 : 1	1 : 0	-
HNTf ₂	MeOH	50 °C	8 h	85%	dr = 7.6 : 1	1 : 0	-
HNTf ₂	Na ₂ SO ₄	50 °C	12 h	80%	dr = 7.6 : 1	1 : 1	2.2 : 1.2 : 1
<hr/>							
C3	-	20 °C	8 h	79%	nd	1 : 2.3	3 : 1.6 : 1

Schéma 175: Etude du premier transfert d'hydrure sur un alcène

La formation de ces différents produits peut être rationnalisée par un mécanisme mettant en jeu un transfert 1,5 d'hydrure sur l'alcène. L'activation de la double liaison permet la formation d'un carbocation stabilisé par le groupement phényle. Le transfert d'hydrure peut ensuite avoir lieu sur chacune des faces du carbocation ou de l'alcène de départ (Schéma 176). Ainsi, on peut former deux épimères du produit. Cela dépend de la position relative du méthyle et du phényle du carbocation **4.127** dans l'état de transition « chaise » mis en jeu lors du transfert d'hydrure. *A priori*, le groupe phényle, plus encombrant qu'un méthyle, devrait être positionné en position équatoriale.

Le transfert d'hydrure mène à l'oxonium intermédiaire **4.128**. En présence d'eau, cet oxonium est piégé pour libérer du benzaldéhyde et l'alcool correspondant. On peut alors se poser la question suivante: l'eau attaque-t-elle directement sur l'oxonium de manière à former intermédiairement l'hémiacétal, ou par substitution de type S_N2 sur le carbone portant cet oxonium ?

La première solution permet la rétention de configuration de l'alcool de départ (sous forme d'éther benzylique), alors que la seconde produit une inversion de ce centre. L'utilisation de méthanol comme nucléophile a clarifié cette interrogation: la formation de l'alcool (et non de l'éther de méthyle) est obtenue, ainsi que le diméthyl acétal du benzaldéhyde, avec exactement le même ratio de diastéréomères. Cela tend à prouver que l'attaque du nucléophile se fait directement sur l'oxonium **4.128**. L'acétal ou l'hémiacétal

résultant est ensuite éliminé pour former l'alcool **4.125**. Dès lors on peut dire que la formation des deux diastéréoisomères est due uniquement à la sélection des faces du carbocation lors du transfert d'hydrure. Ainsi, il est probable que le produit majoritaire soit le produit **4.125-anti**. La configuration relative de centres a été confirmée par comparaison avec les données décrites dans la littérature¹⁷⁶ sur des analogues possédant le même motif 1,3.

Finalement, en présence d'eau, l'éther benzylique **4.124** a été utilisé comme un agent réducteur permettant une réduction diastéréosélective d'un alcool homoallylique avec un bon contrôle.

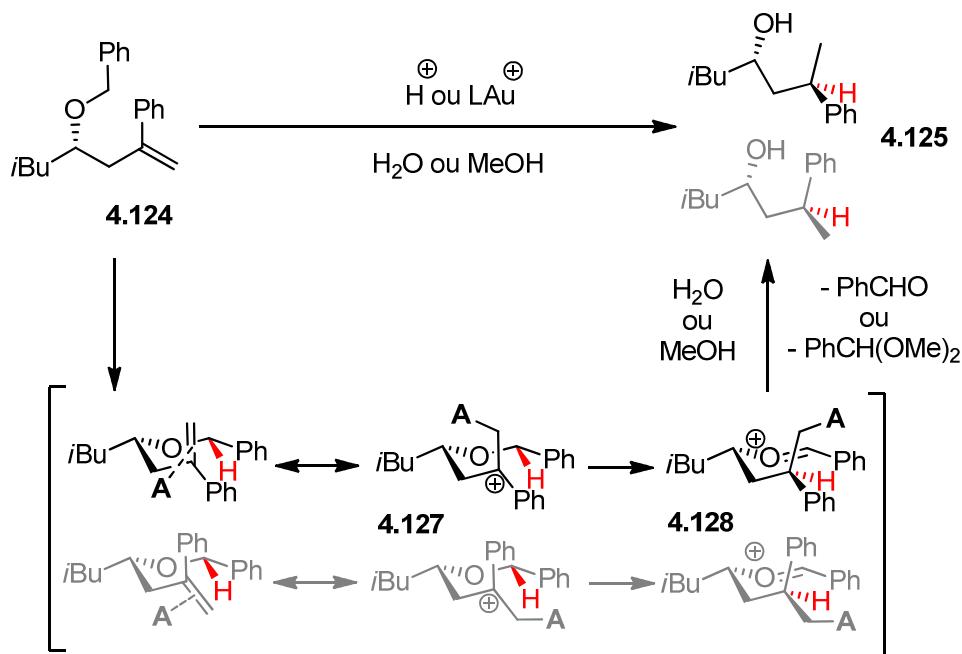


Schéma 176: Mécanisme présumé de la formation de l'alcool **4.125**

En l'absence de nucléophile dans le milieu, on observe la formation des produits de cyclisation **4.126**. Lorsque la réaction est catalysée à l'or, on peut considérer que l'alkyl-or **4.128** piège l'oxonium pour conduire au mélange des tétrahydropyranes isolés. Le contrôle lors de cette étape de cyclisation est alors moyen puisque les deux centres déjà présents sur la molécule orientent différemment la formation du dernier (Schéma 177). En effet, le produit majoritaire doit nécessairement positionner l'un de ses substituants en position axiale sur l'état de transition chaise mis en jeu lors de la cyclisation. Cet état de transition ne contrôle donc pas correctement la formation du nouveau centre. Cette suggestion de

¹⁷⁶ a) Zhang, S.-Y.; Tu, Y.-Q.; Fan, C.A.; Jiang, Y.-J.; Shi, L.; Cao, K.; Zhang, E. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 10201;
b) Fujiwara, M.; Yagi, N.; Miyazawa, M. *J. Agric. Food Chem.* **2010**, *58*, 2824.

mécanisme concorde avec le rapport des diastéréoisomères obtenus. En effet, les produits **4.126a** et **4.126b** sont les produits majoritaires. La formation en quantité plus importante de l'isomère **4.126a** laisse également penser que le groupement *isobutyle* est légèrement moins encombrant qu'un groupement phényle.

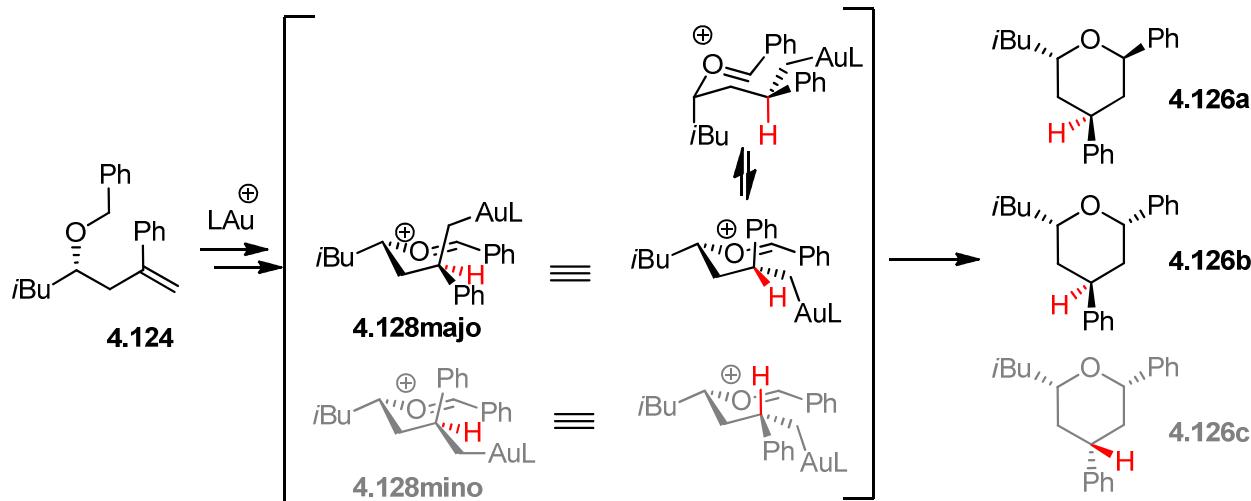


Schéma 177: Justification sur la perte de stéréosélectivité observée lors de la catalyse à l'or sur le substrat 4.124

Dans le cas de la catalyse avec l'acide Brønsted, l'oxonium **4.128** ne peut en aucun cas être piégé par le groupe méthyle formé par protonation de la double liaison du substrat. Un autre processus doit rentrer en jeu.

Etant donné que les diastéréoisomères du tétrahydropyrane **4.126** ont été formés de manière non exclusive, la formation des alcools **4.125** suppose que du benzaldéhyde est présent dans le milieu réactionnel. Ainsi, on peut imaginer que l'acide de Brønsted n'active plus directement la double liaison du styrène mais le benzaldéhyde sous forme d'une paire acide - base de Lewis.

Une attaque nucléophile de l'alcène sur le benzaldéhyde activé génère un carbocation tertiaire benzylique **4.129** sur lequel le transfert d'hydrure 1,5 peut ensuite avoir lieu (Schéma 178). Le transfert d'hydrure 1,5 et l'attaque de l'alcène sur le benzaldéhyde activé peuvent éventuellement être concertés.

L'attaque du motif styrène sur le benzaldéhyde étant non diastéréocontrôlée, on forme alors un mélange des intermédiaires réactionnels **4.129** dans un ratio proche de 1 : 1. En effet, on observe la formation d'autant de **4.126a** et **4.126d** que de **4.126b** et **4.126c**.

cumulés. Le produit **4.126d** n'a pas été isolé, ni même détecté lors du suivi de la réaction par RMN du proton.

Le transfert d'hydrure 1,5 a ensuite lieu de manière stéréosélective, avec une diastéréosélectivité moyenne équivalente à celle observée pour la formation des alcools **4.125**. Enfin l'oxonium **4.130** qui en résulte est piégé de manière intramoléculaire par l'alcool par S_N2 pour former le tétrahydropyrane observé **4.126**, et une molécule de benzaldéhyde. Il suffit donc d'une quantité catalytique de benzaldéhyde pour démarrer la réaction. Ce mécanisme suppose une inversion du centre initialement présent sur la molécule. Les produits obtenus sont donc des énantiomères de ceux obtenus selon le mécanisme supposé dans le cas de la catalyse à l'or (I).

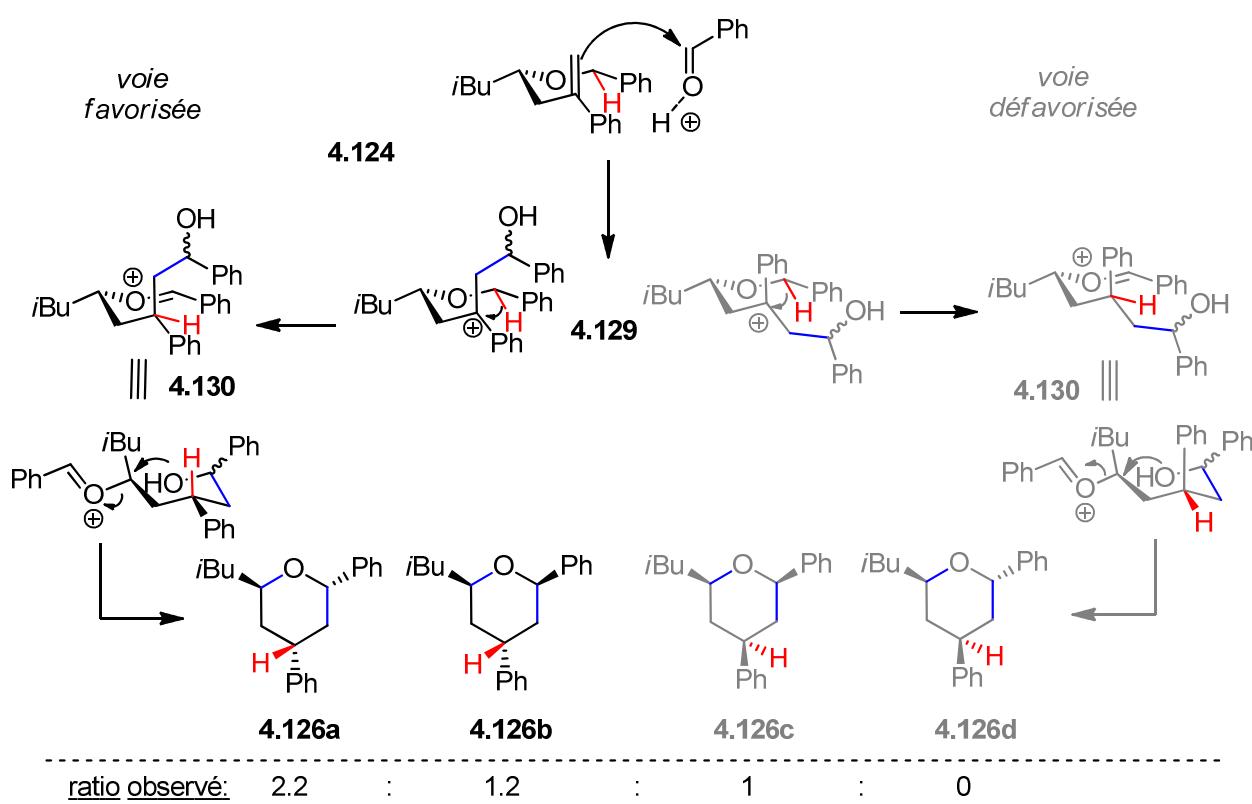


Schéma 178: proposition de mécanisme pour expliquer la formation des tétrahydropyranes 4.126 en présence de l'acide de Brønsted HNTf₂

De plus, il existe une possibilité non négligeable que, dans le cas où le complexe C3 est employé, la réaction soit également due à une activation oxophile de l'aldéhyde, d'autant

plus que le ratio des produits obtenus est comparable avec celui observé dans le cas de la catalyse avec l'acide de Brønsted (Schéma 175).

Une preuve de ce mécanisme pourrait être obtenue en additionnant au milieu réactionnel un autre aldéhyde (aromatique ou aliphatique). Le tétrahydropyrane devrait alors incorporer cet aldéhyde. On revient ainsi sur la réaction d'échange longuement étudiée dans le cadre des échanges d'éthers benzyliques. L'absence de contrôle diastéréoisomérique dans le cas des réactions sur les allènes serait alors masquée par la séquence d'ouverture / fermeture du tétrahydropyrane (Schéma 179). Le passage par un carbocation allylique benzylique plan permet d'isomériser les nouveaux centres créés *a posteriori*.

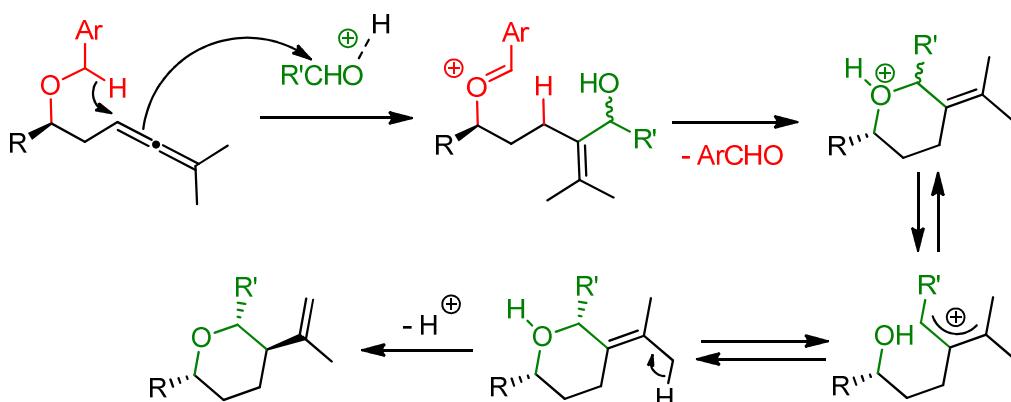


Schéma 179: Proposition de mécanisme alternatif pour la réaction d'échange étudiée

Au final, en l'absence de nucléophile, par catalyse acide ou par catalyse à l'or, la séquence de transfert 1,5 d'hydrure suivi d'une cyclisation a pu être effectuée sur l'alcène **4.124** pour obtenir un mélange de tétrahydropyranes **4.126**.

Conclusion

Il a été montré que les transferts d'hydrures sont possibles sur des diènes, voire sur un alcène, correctement substitués. La séquence de transfert d'hydrure intramoléculaire suivi d'une cyclisation a ainsi pu être exploitée dans quelques cas caractéristiques.

Les mécanismes mis en jeu lors de ces transformations ne sont pas encore très clairs. Des études complémentaires devront être menées afin de mieux comprendre ces transformations, en particulier concernant la nature de l'activation des diènes permettant l'étape de transfert 1,5 d'hydrure. De plus, une étude plus poussée sur la substitution des diènes devra être effectuée pour déterminer l'étendue de la réaction. En particulier, chaque type de substitution devra être testé séparément, ce qui permettra d'avoir des informations supplémentaires pour la compréhension du mécanisme (Schéma 180).

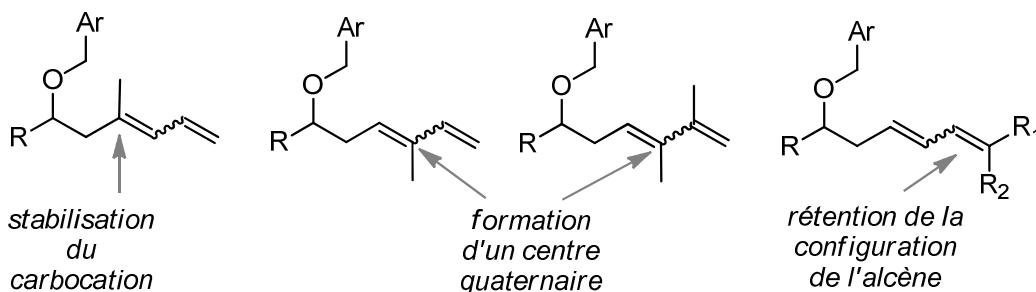


Schéma 180: Nouveaux substrats à tester pour la compréhension du mécanisme

De plus, un transfert 1,5 d'hydrure sur un alcène a été réalisé, et a permis la formation d'un produit de réaction de la double liaison *via* une fragmentation de l'oxonium en présence d'eau. En l'absence de nucléophile, l'étape de cyclisation a bien lieu, sans qu'une preuve de mécanisme n'ait pu être apportée à ce jour. Ainsi, une étude sur ce mécanisme devra être effectuée, en espérant que la réaction puisse être appliquée à d'autres substrats correctement choisis. Pour cela, il faudra trouver d'autres conditions réactionnelles permettant la formation exclusive des tétrahydropyranes. La réaction devra alors être réalisée en condition anhydre.

En définitive, ce projet n'en est qu'à ses débuts et de nombreuses questions restent en suspend. Quoi qu'il en soit, la possibilité de transférer des hydrures sur des alcènes et des diènes permet d'apercevoir de nouvelles applications de notre méthodologie.

Conclusion Générale

Une réaction de transfert d'hydrure suivie d'une cyclisation a été développée utilisant des cycloéthers ou des éthers benzyliques comme donneurs d'hydrure formel. Pour la première fois, les allènes et les diènes ont pu être utilisés comme accepteurs d'hydrures pour réaliser ces transformations. Un alcène a même pu être utilisé pour réaliser cette séquence réactionnelle, ce qui représente une avancée considérable pour la chimie des transferts d'hydrures.

Cette transformation fait partie de la famille des oxydoréductions intramoléculaires. Elle permet l'hydrofonctionnalisation d'insaturations carbonées comme les alcènes ou les diènes, accompagnée de la formation d'une nouvelle liaison carbone-carbone par le biais d'une fonctionnalisation d'une liaison C-H (sp^3) tertiaire ou benzylique.

Une dichotomie entre le catalyseur d'or (I) **C3** et l'acide de Brønsted HNTf₂ a été effectuée. En effet, l'emploi de l'un ou l'autre de ces catalyseurs a permis d'observer une importante divergence des sélectivités dans le cas de l'utilisation des cycloéthers, voire complète lorsque les éthers benzyliques sont utilisés comme donneurs d'hydrures pour la formation d'hétérocycles oxygénés. Cette réactivité à la fois similaire et radicalement différente du complexe **C3** et de l'acide de Brønsted sélectionné pour cette méthodologie met en avant la comparaison qui est régulièrement faite entre les complexes d'or (I) et un « gros proton ».

Des efforts sont encore à fournir pour développer les transformations mettant en jeu les diènes et les simples alcènes non activés. Les réactions étudiées jusqu'à présent promettent de nombreuses applications, en particulier dans le domaine des transformations énantiо- ou diastéréosélectives dans les cas où un transfert de chiralité a lieu.

Une étude plus approfondie des limites de cette séquence réactionnelle appliquée aux allènes a été effectuée et fera l'objet du chapitre suivant.

Chapitre 5:

Séquences de doubles transferts

d'hydrures catalysés à l'or (I)

Introduction

Les chapitres 3 et 4 de ce manuscrit décrivent deux méthodologies de transfert d'hydrure catalysés à l'or (I) conduisant respectivement à la formation d'allènes polysubstitués et à l'hydrofonctionnalisation d'allènes accompagnée de la fonctionnalisation C-H d'éthers tertiaires ou benzyliques et la création diastéréosélective d'une nouvelle liaison carbone-carbone. (Schéma 181)

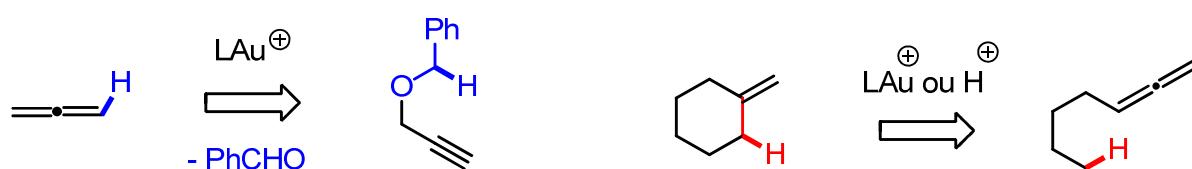


Schéma 181: Préparation et hydrofonctionnalisation d'allènes par transfert d'hydrure 1,5

Curieusement, l'optimisation des systèmes catalytiques nous a conduit dans les deux cas à utiliser le complexe **C3** comme catalyseur d'or (I). Dès lors, s'il est possible d'effectuer ces deux transformations en utilisant le même catalyseur, pourquoi ne serait-il pas envisageable d'effectuer les deux transformations en cascade ? Un premier transfert d'hydrure générerait un allène intermédiaire, lequel subirait à son tour une réaction d'hydrofonctionnalisation par transfert d'hydrure.

Dans ce chapitre, une combinaison de ces deux méthodologies est proposée, permettant l'utilisation directe de substrats linéaires simples contenant deux éthers avec un caractère de donneur d'hydrure sur un alcyne puis un allène non activés. Cette stratégie permet de s'affranchir de la synthèse préalable des allènes, tout en menant à la préparation d'hétérocycles oxygénés diversement substitués. (Schéma 182) Le premier donneur d'hydrure utilisé est un éther benzylique sacrificiel permettant la préparation de l'allène *in situ*. Le second donneur d'hydrure est incorporé au produit d'hydrofonctionnalisation de l'allène intermédiaire, et peut être choisi parmi les éthers cycliques ou benzyliques présentés dans le chapitre 4, en fonction de la nature du squelette cyclique désiré.

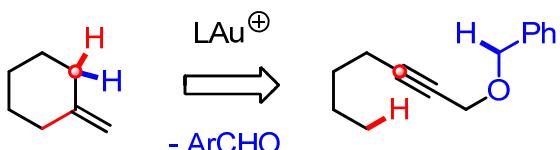


Schéma 182: Séquence de double transfert d'hydrure proposée

Dans une première partie, les réactions développées sur les substrats qui possèdent un éther cyclique comme second donneur d'hydrure seront décrites. Dans un second temps, les substrats qui portent deux éthers benzyliques seront étudiés. En particulier, l'étude approfondie des possibilités offertes par ces derniers sera discutée: la substitution des cycles aromatiques des éthers benzyliques, la substitution de la chaîne latérale et celle de l'allène intermédiaire formé suite au premier transfert d'hydrure.

I. Utilisation des cycloéthers comme second donneur d'hydrure

Pour cette séquence, les substrats employés peuvent être facilement préparés par une stratégie de synthèse convergente permettant une diversification rapide des substrats. La dernière étape de synthèse consiste à « coupler » un malonate monoalkylé du donneur d'hydrure avec un dérivé de bromure de propargyle. Il est ainsi facile de modifier ces deux fragments pour accéder à des substrats variés.

La séquence réactionnelle proposée dans cette partie fait intervenir un éther propargylique et benzylique pour générer un allène intermédiaire. Celui-ci peut ensuite subir une séquence similaire à celle décrite dans le chapitre 4. (Schéma 183)

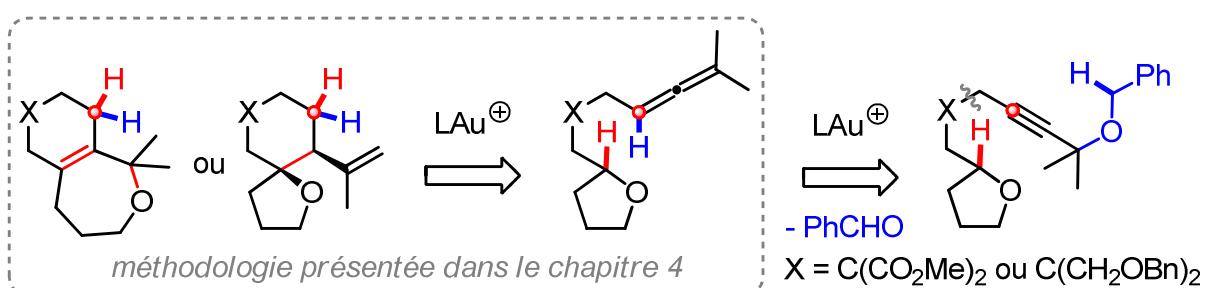


Schéma 183: Méthodologie appliquée aux cycloéthers

1. Premier essai

Dans un premier temps, le substrat modèle **5.1**, précurseur du substrat **4.29** précédemment étudié (dans le cadre du transfert d'hydrure directement sur un allène), a été synthétisé. Lorsque celui-ci est traité par un quantité catalytique d'acide de Brønsted HNTf₂ à température ambiante dans le chloroforme, la formation rapide de l'ényne **5.2** correspondante est observée. (Schéma 184) Cette réaction d'élimination d'alcool benzylique était attendue et prouve que ce catalyseur est à bannir pour réaliser des réactions de double transfert d'hydrures en cascade.

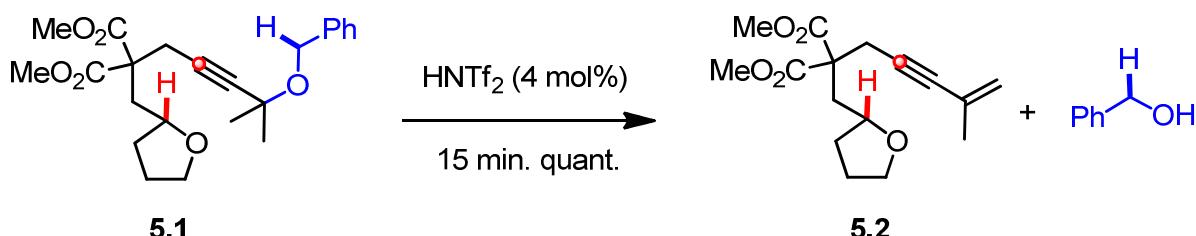


Schéma 184: Formation de l'ényne 5.2

Lorsque le complexe **C2** est employé au reflux du chloroforme, la formation de benzaldéhyde et d'allène est observée, accompagnée d'une grande quantité d'ényne **5.2**. La réaction est d'ailleurs anormalement lente pour la conversion d'un éther propargylique tertiaire. Aucun des produits d'hydrofonctionnalisation attendus n'est observé, même après un temps de réaction très long (24 h).

Lorsque le complexe **C3** est utilisé dans le chloroforme, la formation rapide de l'allène **4.29** est observée par RMN. L'allène commence à être consommé avant la conversion totale du substrat **5.1**, pour former un mélange des produits **4.32** et **4.33**. Une petite quantité des diènes **4.30** et **4.31** est également formée. (Schéma 185)

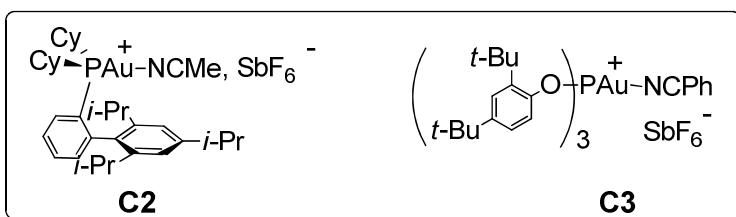
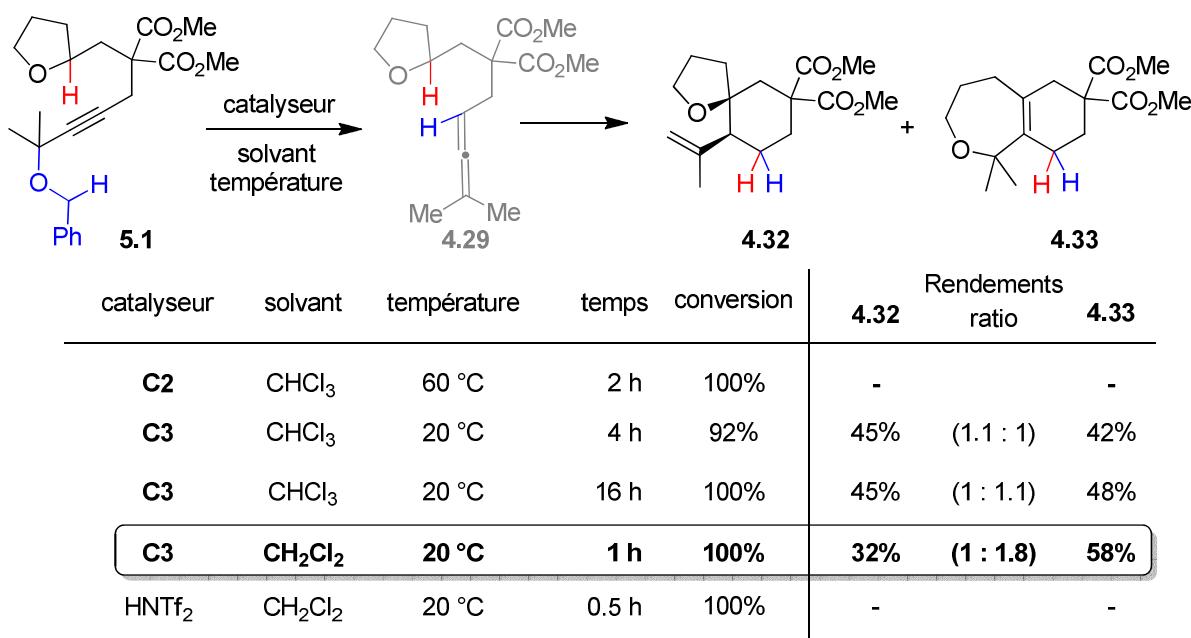


Schéma 185: Choix du système catalytique

Au bout de 3 heures de réaction, le substrat **5.1** a été entièrement consommé. Il reste alors dans le milieu réactionnel 9% d'allène **4.29**. Dès que celui-ci a été entièrement consommé (après 4 heures de réaction), la formation du composé **4.33** s'arrête. Si la réaction est poursuivie, le diène minoritaire **4.30** est lentement consommé, ce qui produit une petite quantité supplémentaire du spiro cycloéther **4.32**. Ainsi, lorsque la réaction est stoppée au bout de 4 h, un mélange 1.1 : 1 des produits **4.32** et **4.33** est formé. Au bout de 16 h, après disparition complète du diène **4.30** minoritaire, le ratio est de 1 : 1.1. (Schéma 186) La formation des diènes, le changement significatif du ratio des produits et le temps de réaction relativement long sont des indices significatifs de l'acidité du chloroforme. En effet, le catalyseur se dégrade rapidement dans ce solvant, ce qui conduit à une activité catalytique rapidement amoindrie ainsi qu'à la formation d'une petite quantité d'acide capable d'isomériser l'allène en diènes. Le diène « réactif » **4.30** peut ensuite être lentement converti en **4.32**. Cela explique la formation de ce produit en quantité plus importante.

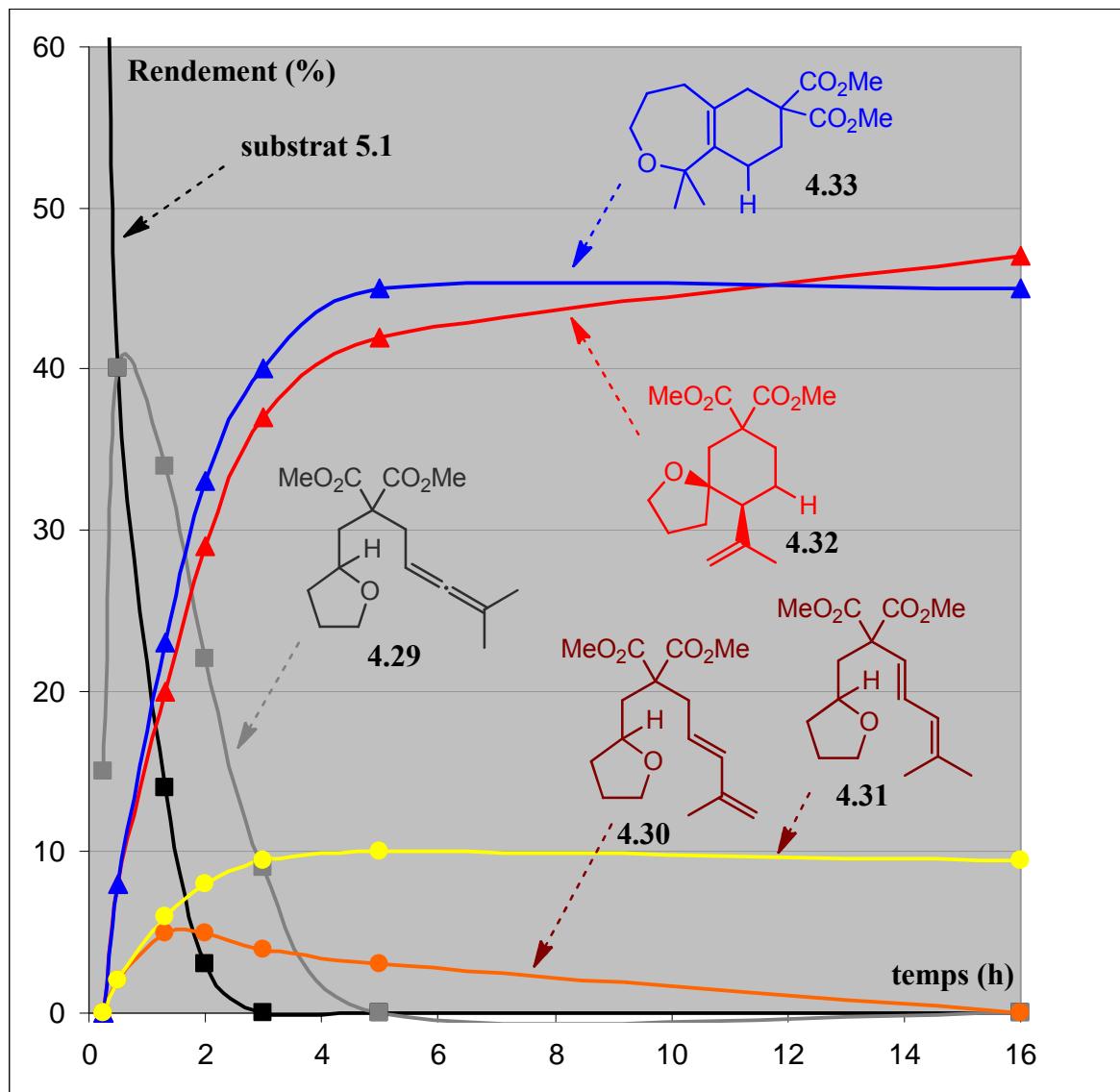


Schéma 186: Etude cinétique de la formation des produits par RMN

En revanche, lorsque la réaction est conduite en présence du catalyseur **C3** à température ambiante, mais dans le dichlorométhane, le temps de réaction est réduit à 1 h, donnant un mélange des produits **4.32** et **4.33** dans un ratio de 1 : 1.8 sensiblement équivalent à celui obtenu directement à partir de l'allène **4.29** (1 : 2). Le rendement global de la réaction est alors de 90%.

Ces conditions ont été conservées pour les transformations suivantes.

Ainsi, il est possible de réaliser la séquence de double transfert d'hydrure en cascade de manière efficace, avec des résultats équivalents à ceux obtenus par transfert d'hydrure simple sur un allène. Les substrats utilisés pour cette méthodologie peuvent être plus facilement préparés, puisque la synthèse préalable de l'allène n'est plus nécessaire.

2. Etendue de la réaction

Afin de confirmer le résultat obtenu sur le substrat modèle, de nouveaux substrats ont été préparés. Ces substrats sont les précurseurs des allènes **4.40**, **4.43** et **4.46** présentés dans le chapitre 4, ayant permis la séquence de simple transfert d'hydrure suivi d'une cyclisation. Il a ainsi pu être montré que les résultats obtenus par cette nouvelle stratégie de double transfert d'hydrure en cascade sont équivalents à ceux précédemment reportés. (Schéma 187)

Quelques nouveaux exemples qui font intervenir des cycles à 5 et 7 chaînons (**5.3** et **5.7**) comme substituants de la position propargylique ont été ajoutés. Dans ces deux cas, les ratios des produits changent, et les rendements globaux chutent par rapport à ceux obtenus pour leur homologue **5.6** portant un groupement cyclohexyle.

Les données comparatives obtenues à partir des allènes ont été reportés dans le tableau récapitulatif suivant et figurent en gris.

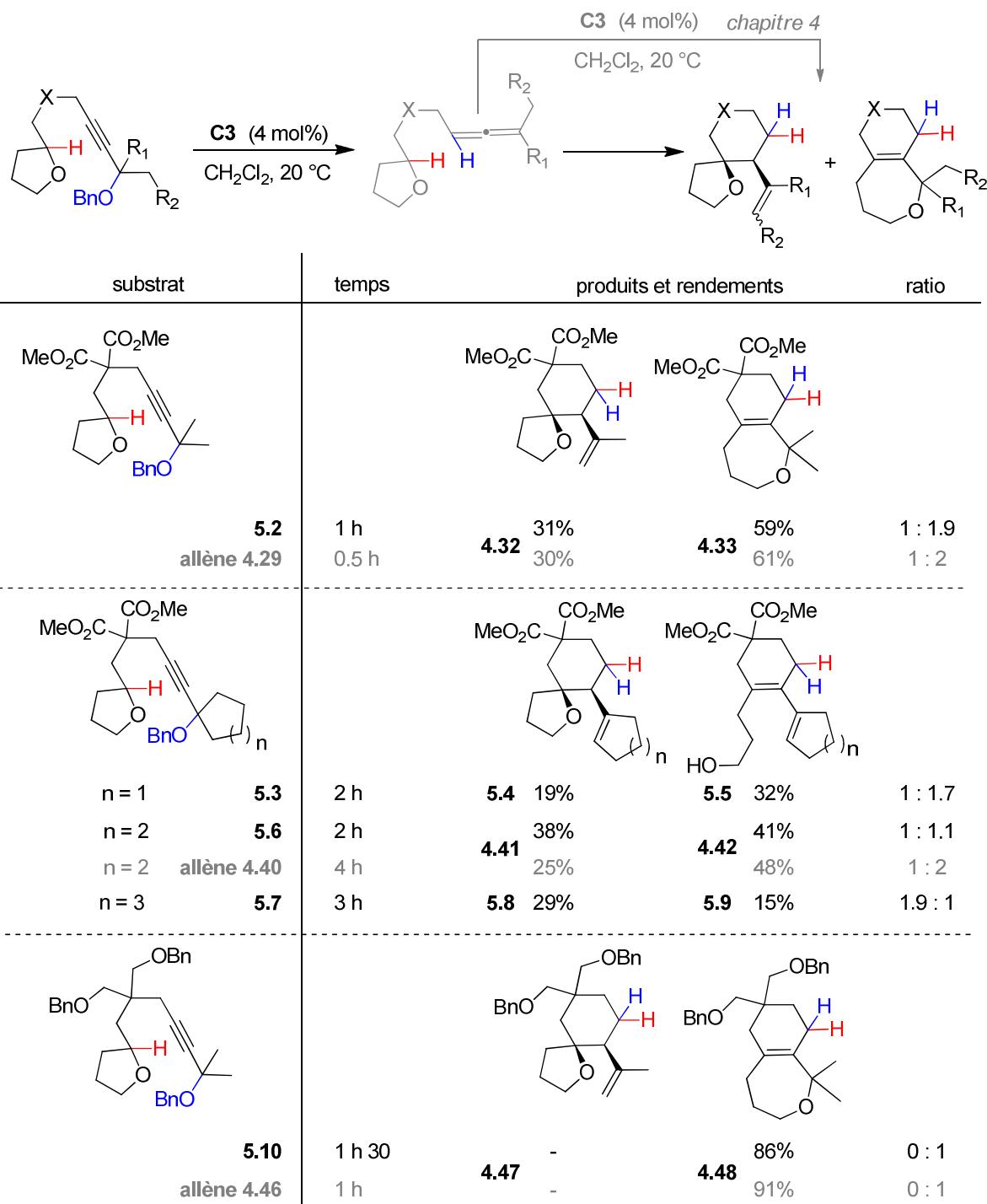


Schéma 187: Application à des substrats simples

Lorsque les substituants en position propargylique ne sont pas identiques, un mélange complexe de produits est obtenu (Schéma 188). En effet, l'élimination du proton qui conduit aux produits **4.44** et **5.13** peut avoir lieu sur chacun des deux substituants. L'élimination d'un proton porté initialement par le groupement méthyle conduit à la formation d'un exométhylène. L'élimination d'un proton provenant de l'autre groupement (phénéthyle pour le substrat **5.11**, et éthyle pour le substrat **5.12**) génère des alcènes

trisubstitués. Ceux-ci sont formés de manière statistique en mélange des isomères *E* et *Z*. Les produits **4.44** et **5.13** sont donc en réalité formés en mélange de trois isomères non séparables par chromatographie (sur colonne de silice). Le ratio de l'exométhylène et des alcènes trisubstitués est indiqué entre parenthèses dans le Schéma 188. Le ratio des isomères *E* et *Z* des alcènes trisubstitués n'a pas pu être déterminé par RMN, étant donné que leurs signaux caractéristiques sont trop proches. Cependant, l'un des isomères est systématiquement formé en net excès (environ 4 : 1).

Les produits **4.45** et **5.14** sont quand à eux formés en mélange racémique, vu que leur formation suppose la formation d'un carbocation intermédiaire plan, et qu'aucun autre centre stéréogène n'est présent pour contrôler la formation de ce centre quaternaire.

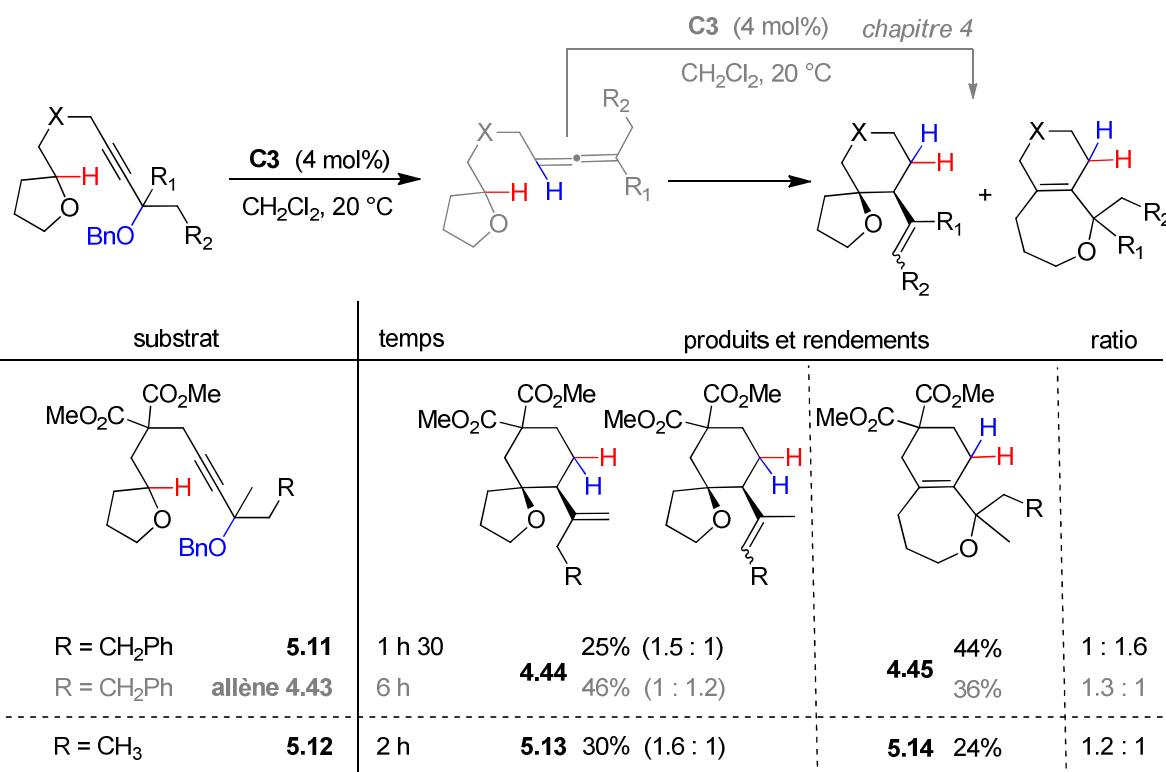


Schéma 188: Cas des substitutions non symétriques

Cette séquence réactionnelle fait à nouveau apparaître une étape de cyclisation diastéréosélective. Cependant, dans le cas des doubles transferts d'hydrures, les ratios des différents produits obtenus diffèrent de ceux obtenus à partir des allènes dans le chapitre 4 (Schéma 189). Les rendements cumulés des produits restent toutefois semblables.

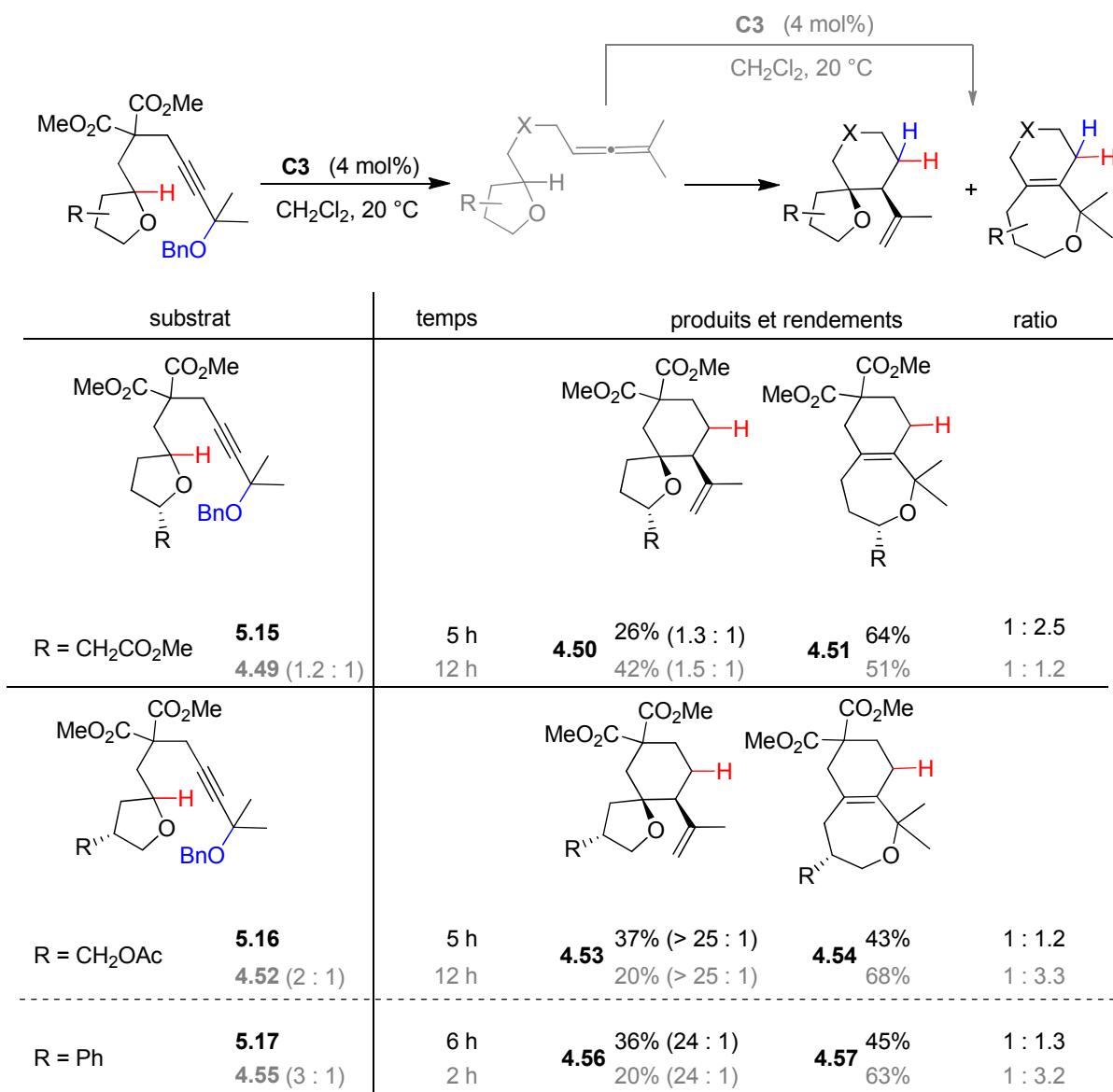


Schéma 189: Transformations diastéréosélectives

Enfin, les autres donneurs d'hydrures cycliques testés auparavant ont à nouveau pu être utilisés dans cette stratégie et donnent des résultats équivalents à ceux obtenus lors du simple transfert d'hydrure sur les allènes correspondants (Schéma 190). Dans le cas du tétrahydrofurane branché en position 3, le rendement global a fortement augmenté. Cependant, cette augmentation du rendement est accompagnée de la formation de davantage du produit d'hydratation **4.65** de l'alcène **4.64** attendu.

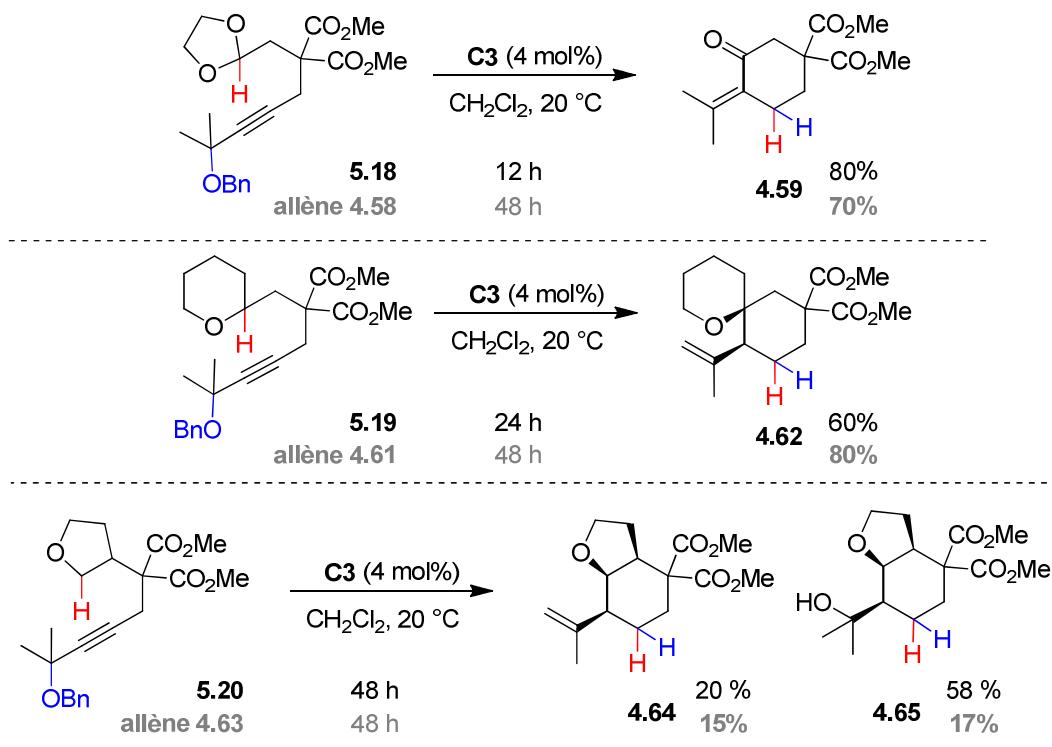


Schéma 190: Utilisation d'autres donneurs d'hydrures

3. Tentatives de diversification

De nouvelles tentatives pour la diversification des hétérocycles ont été faites en changeant tour à tour les différents substituants de nos substrats.

Ainsi, l'alcool et l'amine tétrahydrofurfurylique ont tour à tour été utilisés pour générer l'éther et le tosylamide **5.21a** et **5.21b** (Schéma 191). Malheureusement, aucune des réactions n'a donné de résultat satisfaisant. La formation rapide de l'allène est observée, mais le second transfert d'hydrure n'a pas lieu. Il semble que le lien malonate engendre un effet Thorpe-Ingold rapprochant l'hydrure à transférer de l'allène intermédiaire beaucoup plus important que dans le cas des liens éther et amine tosylée.

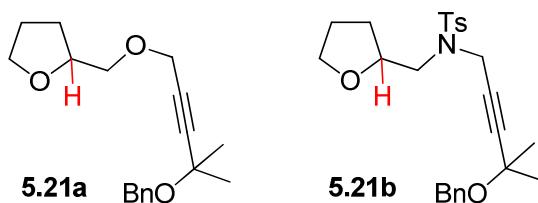


Schéma 191: Substrats non réactifs

De nombreux autres donneurs potentiels d'hydrures ont également été testés, de manière à pouvoir accéder à davantage d'hétérocycles (Schéma 192). Cependant, aucun des substrats présentés n'a conduit à un produit d'hydrofonctionnalisation d'allène. La pyrrolidine mésylée **5.22**, le dihydrobenzofurane **5.23**, le simple éther méthylique **5.24**, ainsi que les différents hétérocycles oxygénés à 5, 6 et 7 chaînons (**5.25**, **5.26** et **5.27**) n'ont conduit qu'à la formation rapide des allènes correspondants, sans que le second transfert d'hydrure n'ait lieu.

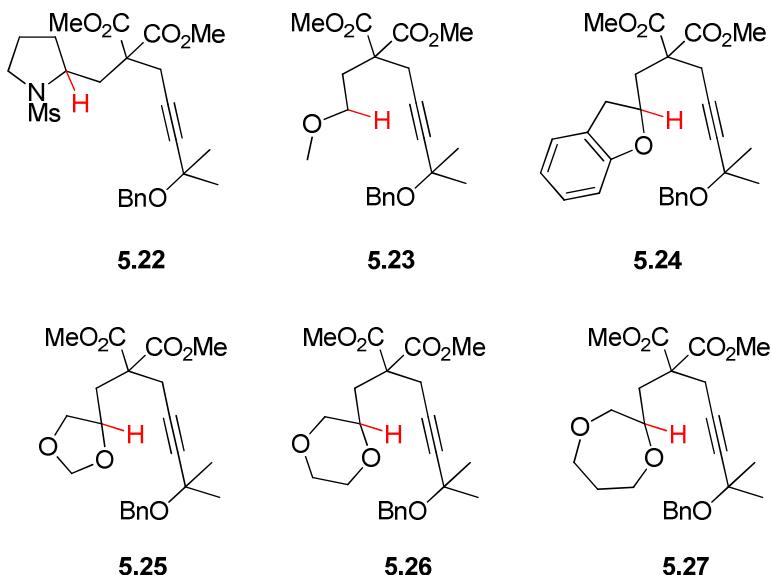


Schéma 192: Modifications infructueuses du donneur d'hydrure

Ce fut également le cas des substrats **5.28**, **5.29** et **5.30** formant un allène 1,3-disubstitué intermédiaire. (Schéma 193) La formation lente de l'allène est bien observée, mais elle n'est pas suivie de son hydrofonctionnalisation. Ainsi, la présence d'une double substitution sur la position terminale de l'allène est nécessaire. On peut penser que le second transfert d'hydrure est réversible. Dans ce cas, si le vinyl or formé n'est pas assez nucléophile ou ne conduit pas à la formation d'un carbocation suffisamment stabilisé, l'étape de cyclisation n'a pas lieu, et la réaction n'est finalement pas observée.

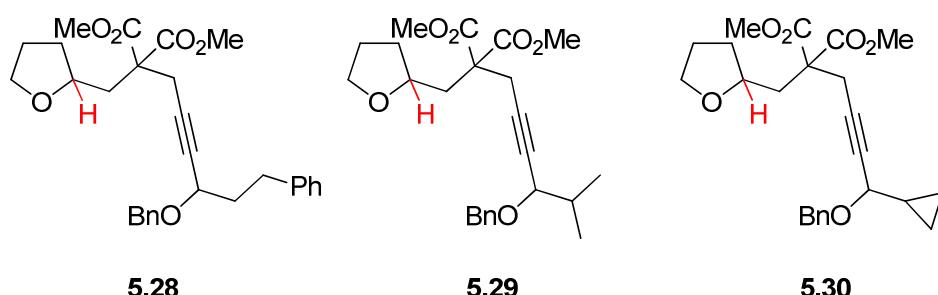


Schéma 193: Exemples de substitutions inappropriées

En résumé...

La séquence de double transfert d'hydrure consistant à générer un allène *in situ* pour réaliser son hydrofonctionnalisation a pu être appliquée à quelques cycloéthers. Elle a ainsi permis la formation d'hétérocycles oxygénés à partir de précurseurs d'allènes linéaires et plus faciles à préparer que les allènes eux-mêmes.

Cependant, cette stratégie conduit le plus souvent à un mélange de produits avec des ratios imprévisibles. Dans le cas où le tétrahydrofurane est utilisé comme donneur d'hydrure, le produit spiranique est formé avec des rendements assez faibles. L'utilisation de l'acide de Brønsted HNTf₂ (qui permettait de former exclusivement ce type de produits à partir des allènes) n'est pas envisageable dans cette stratégie puisque la formation de l'allène nécessite l'emploi du complexe d'or (I) **C3**.

De plus, tous les essais réalisés pour modifier le squelette des hétérocycles n'ont pas donné les résultats escomptés. Il semble que cette combinaison de donneurs d'hydrure soit dans une impasse. Nous nous sommes alors tournés vers l'autre combinaison possible utilisant tour à tour deux éthers benzyliques pour effectuer la séquence de double transfert d'hydrure.

II. Utilisation des éthers dibenzyliques

Cette stratégie fait intervenir deux éthers benzyliques portés par un même substrat. Le premier est éliminé sous forme d'aldéhyde aromatique. Il est donc considéré comme sacrificiel puisqu'il ne figure plus dans la structure finale des hétérocycles accessibles par cette voie. Le second éther benzylique est quand à lui conservé dans la structure finale puisqu'il participe à la formation du nouveau cycle. Le transfert de l'hydrure de ce deuxième éther benzylique permet de générer un oxonium intermédiaire. Lorsque ce dernier est piégé par le vinyl or, une liaison carbone-carbone est créée sur la position benzylique, ce qui permet d'assimiler cette transformation à une fonctionnalisation diastéréosélective d'une liaison C-H benzylique. Un réarrangement du squelette carboné de la molécule qui conduit ensuite à des dérivés de styrène.

L'avantage majeur de cette méthodologie réside dans la simplicité d'accès aux substrats. En effet, il n'est plus nécessaire de préparer un allène. Les substrats sont des alcynes portant un éther benzylique en position propargylique (pour générer l'allène *in situ*), et un autre éther benzylique en position homopropargylique.

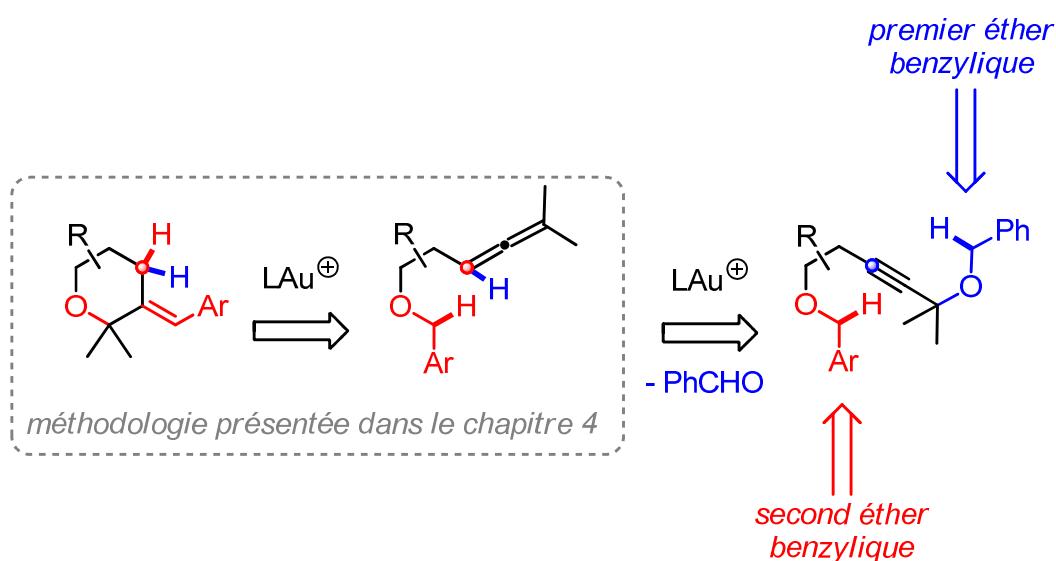


Schéma 194: Méthodologie appliquée aux éthers dibenzyliques

1. Des résultats semblables en tous points

La réaction a été testée sur l'équivalent du substrat modèle étudié dans le chapitre 4. La réaction a lieu et donne des résultats tout à fait satisfaisants, et identiques. Il s'est donc avéré inutile de chercher un nouveau système catalytique adapté pour cette réaction. Un seul produit est obtenu, comme c'était le cas quand un allényl benzyl éther était traité par le complexe **C3**.

D'autres exemples ont ensuite été effectués. Le Schéma 195 récapitule les résultats obtenus sur les substrats analogues des substrats présentés dans le chapitre 4. Les données comparatives obtenues à partir des allènes ont été grisées.

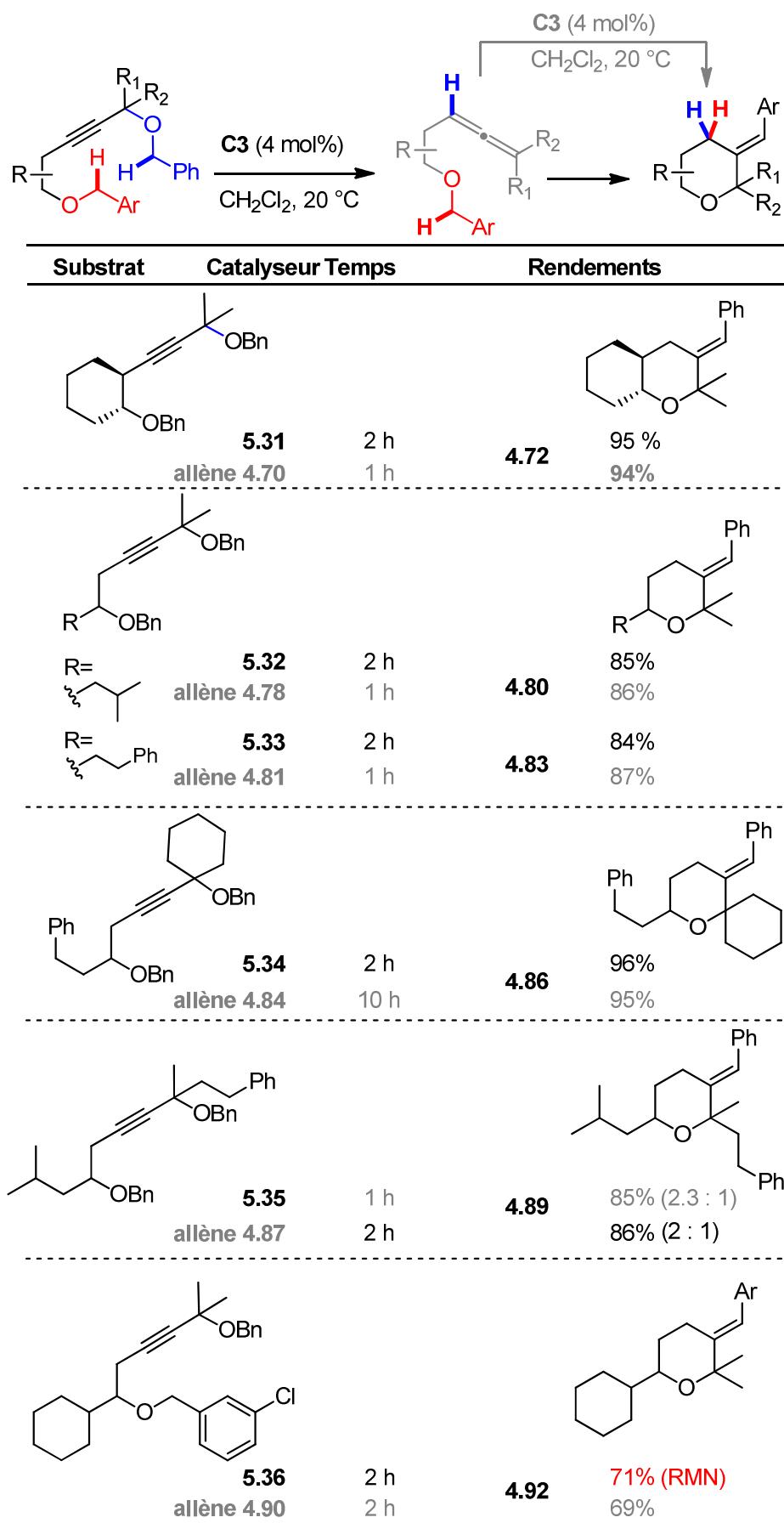


Schéma 195: Premiers exemples sur les éthers dibenzyliques

La suite de ce chapitre développe les modifications nous avons apportées à ces substrats pour obtenir une famille plus importante de tétrahydrofuranes substitués.

2. Etude de la substitution des éthers benzyliques

Initialement, le substrat **5.36** (et l'allène intermédiaire **4.90**) a été préparé de manière à vérifier qu'un éther benzylique portant un substituant sur le cycle aromatique pouvait également servir de donneur d'hydrure. Outre sa disponibilité au laboratoire, le chlorure de *méta*-chlorobenzyle a été choisi car son substituant génère des effets électronique et stérique faibles sur le cycle aromatique, ce qui limite le risque que la réaction n'ait pas lieu.

Lorsque la réaction a été testée, la formation de produits inattendus a été observée. En effet, le suivi par RMN de la transformation a montré qu'une petite quantité de *méta* chloro benzaldéhyde et un second alcène conjugué (i.e. styrène) sont formés en quantités équivalentes au cours de la transformation. Ce nouveau produit **5.40** a été isolé en mélange avec le produit attendu **4.92**. Il s'agit du produit semblable à **4.92** mais sans l'atome de chlore sur le cycle aromatique.

Pour expliquer la formation de ce produit, nous proposons une modification du mécanisme originel faisant intervenir le benzaldéhyde formé pour générer l'allène **5.37** intermédiaire (Schéma 196).

La première séquence de transfert d'hydrure suivi d'une fragmentation génère l'allène **5.37**. Celui-ci est réactivé par le catalyseur pour subir un second transfert d'hydrure. A ce stade, l'oxonium **5.38** peut être directement piégé par le vinyl or pour former le produit attendu **4.92**. Nous envisageons un échange entre cet oxonium **5.38** et le benzaldéhyde libre en solution qui formerait un nouvel oxonium **5.39** non chloré, et du *méta* chloro benzaldéhyde. La cyclisation du vinyl-or sur ce nouvel oxonium génère le produit minoritaire **5.40**.

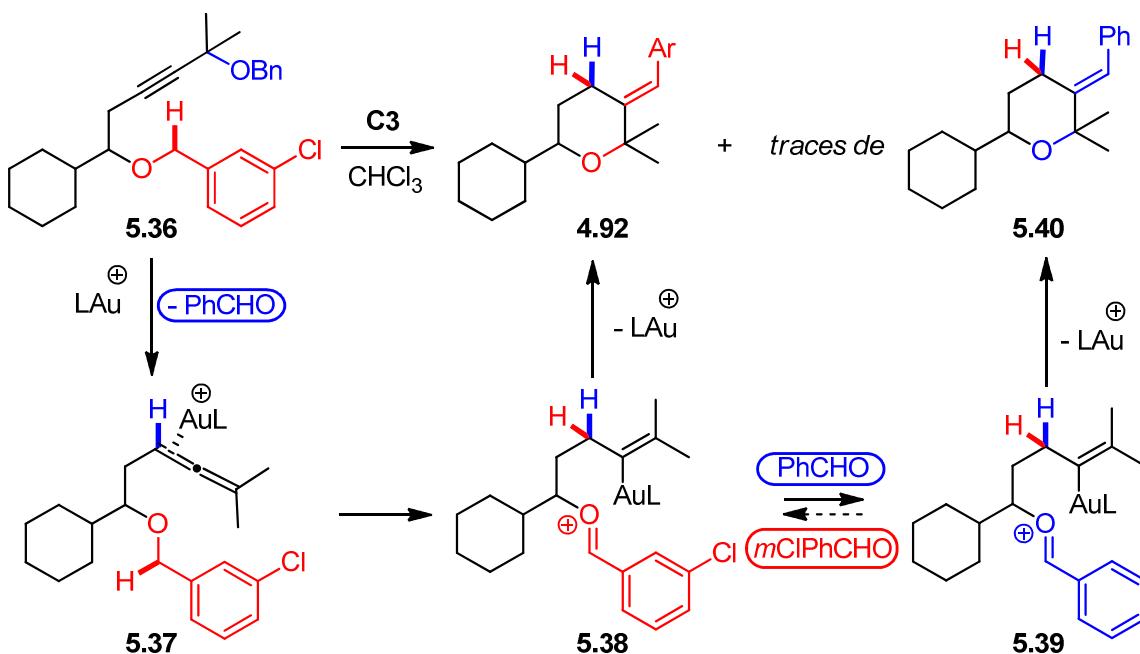


Schéma 196: Mécanisme de la formation du produit secondaire

Dès lors, il est nécessaire de trouver une solution pour contrôler la formation de ce produit secondaire inséparable.

Si on veut l'éviter, le plus simple est d'éliminer toute trace d'aldéhyde « nucléophile » du milieu réactionnel. Pour cela, la réaction peut être faite sur un substrat portant deux fois le même motif éther benzyllique. Ainsi, la génération de benzaldéhyde lors de la formation de l'allène ne posera pas problème. En effet le produit attendu et celui issu de l'échange des oxoniums seront identiques. Cette réaction sera alors dégénérée. Il est également possible de réaliser la transformation directement sur l'allène, comme présenté dans le chapitre 4. De cette manière, il n'y aura pas d'aldéhyde dans le milieu réactionnel.

Cette réaction secondaire laisse imaginer qu'il est possible d'apporter des modifications à notre méthodologie pour accéder à des tétrahydropyranes plus diversément substitués (Schéma 197). En effet, l'ajout dans le milieu réactionnel d'un aldéhyde aliphatique, par exemple, permettrait de s'affranchir de la présence du cycle aromatique sur le squelette carboné du produit final.

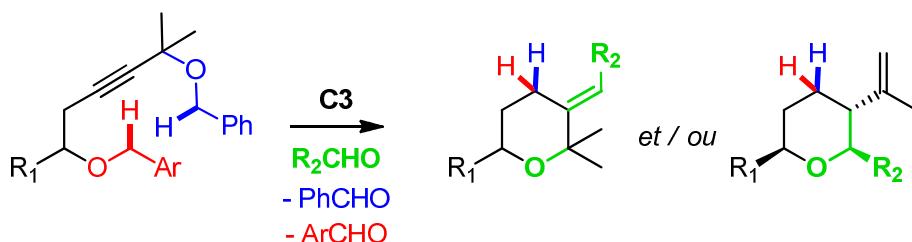


Schéma 197: Application potentielle à cette nouvelle réaction

Une question se pose alors. Quelles modifications peut-on envisager pour favoriser cette étape d' « échange » au niveau de l'oxonium intermédiaire ?

Nos recherches se sont axées sur la variation du second éther benzylique et la modification du système catalytique.

Nous avons commencé par synthétiser une série de substrats possédant tous le même squelette carboné, et différent seulement par la nature du second groupement benzylique. Ainsi, l'étape d'échange entre le groupement benzyle variable et le benzaldéhyde formé *in situ* a pu être étudiée, en fonction des effets électroniques induits par les substituants sur les cycle aromatiques, et en présence d'un même nucléophile. Cette étude a d'ailleurs également permis de préparer une famille de tétrahydropyranes analogues, et ainsi de déterminer quelles substitutions du second éther benzylique sont tolérées lors de cette séquence réactionnelle.

Le substrat modèle a été choisi pour sa simplicité à la fois au niveau de sa synthèse que de ses signaux caractéristiques en RMN du proton. Tous les substrats ont ensuite été préparés à partir de l'alcool **5.41** obtenu en grosse quantité, par benzylation avec des réactifs commerciaux peu chers, ou préparés à partir de dérivés disponibles au laboratoire (Schéma 198).

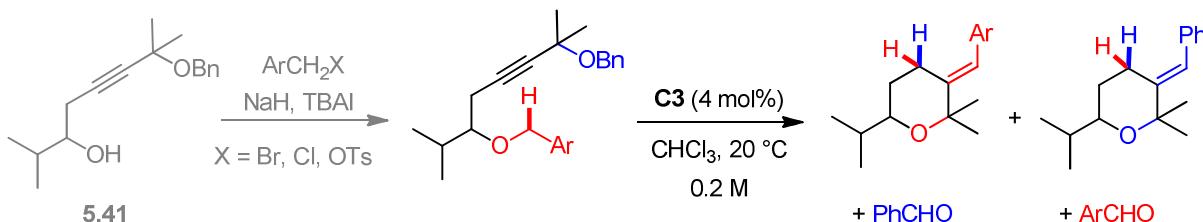


Schéma 198 : Principe de l'étude sur les éthers benzyliques

Un certain nombre d'éthers benzyliques a ainsi pu être testé. Les résultats obtenus dans le cadre de cette étude sont résumés dans le Schéma 199. Les substituants ont été choisis pour étudier leurs effets électroniques et stériques sur le déroulement de la réaction. Les groupes nucléophiles ont été volontairement écartés car ils peuvent interagir directement avec les insaturations présentes dans le milieu réactionnel en présence du catalyseur d'or (I).

Ar	temps de réaction	Rendement	% échange	Rendement
5.42	Ph	30 min	5.43 93%	- -
PARA SUBSTITUE				
5.44	OMe	5 min	-	-
5.45	Me	30 min	5.46 89%	5.46bis 4%
5.47	Br	30 min	5.48 92%	-
5.49	Cl	30 min	5.50 91%	5.50bis 3%
5.51	F	1 h	5.52 82%	5.52bis 9%
5.53	CF ₃	1 h	5.54 85%	5.54bis 13%
META SUBSTITUE				
5.55	Me	30 min	5.56 88%	-
5.57	Cl	30 min	5.58 77% (68%)^a	5.58bis 10 %
5.59	F	1 h	5.60 81% (76%)^a	5.60bis 16 %
5.61	CF ₃	1 h	5.62 80%	5.62bis 17%
5.63	2F	1 h	5.64 66% (51%)^a	5.64bis 22%
ORTHO SUBSTITUE				
5.65	Me	1 h	5.66 78% (75%)^a	5.66bis 2%
5.67	Cl	1 h	5.68 62% (58%)^a	5.68bis 16%
5.69	Br	2 h	5.70 40% (23%)^a	5.70bis 49%
5.71	I	6 h	5.72 38% (28%)^a	5.72bis 50%
ORTHO et META SUBSTITUES				
5.73 1-Napht	20 min	5.74 96%	-	-
5.75 oCl mCF ₃	24 h	5.76 10%	-	5.76bis 23%
5.77 oBr mF	4 h	5.78 33%	66%	5.78bis 37%

a) Rendements estimés par RMN en utilisant le triméthoxybenzène comme étalon interne (rendements isolés obtenus par réaction sur les allènes correspondants).

Schéma 199: Résultats sur les échanges de benzyles

Tout d'abord, le substrat modèle **5.42** possédant deux éthers benzyliques non substitués a été préparé. La réaction donne un excellent résultat avec une conversion totale en seulement 30 minutes.

La première série de substrats testés a été réalisée avec des éthers benzyliques possédant un substituant en position 4 [**PARA**] de l'aromatique. Lorsque ce substituant est un groupe méthoxy, l'éther benzylique sur la position propargylique tertiaire est trop labile et conduit à la dégradation extrêmement rapide du substrat **5.44**. Dans tous les autres cas,

les temps de réaction et les rendements restent similaires et aucun produit d'échange n'est détecté. Cependant, dans le cas des éthers benzyliques portant un groupement attracteur, la formation des produits de type **5.84** est observée en petite quantité. Ce produit possède le squelette des tétrahydropyranes obtenus par traitement des allènes intermédiaires par HNTf₂ décrits dans le chapitre 4. Ces produits n'ont pas été isolés. Cependant, le suivi par RMN du proton de ces expériences laisse penser qu'il n'est pas issu d'un échange de benzyle, la formation de l'aldéhyde substitué n'étant pas observée. La formation de ce produit peut être expliquée par la déstabilisation du carbocation benzylique **5.81** généré par l'ouverture de l'intermédiaire **5.80** conduisant au réarrangement du squelette permettant la formation des dérivés de styrène **5.82** (Schéma 200).

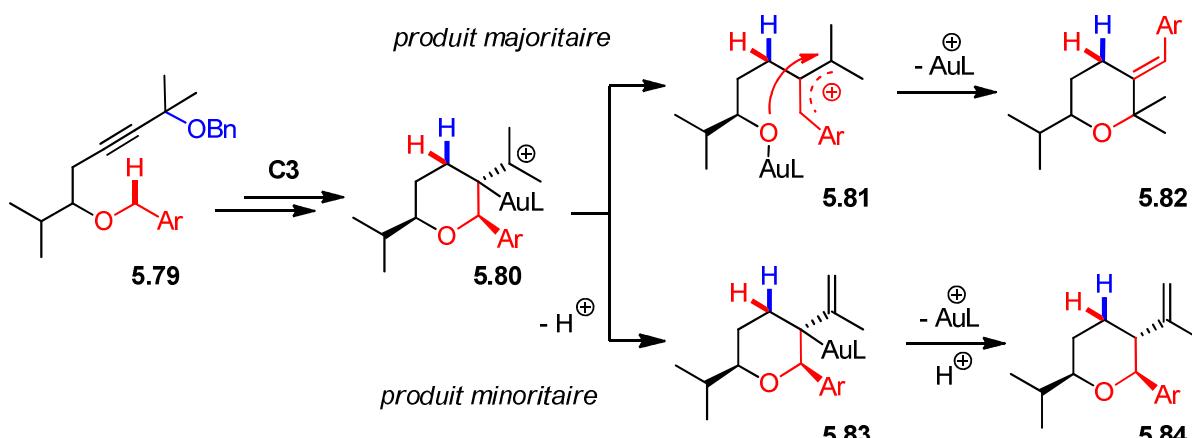


Schéma 200: Origine de la formation du produit secondaire

Mis à part un substituant stabilisant trop le carbocation benzylique par un effet mésomère donneur important, la substitution en position 4 du benzyle ne semble donc pas poser de problème majeur. Par contre, ces substituants ne favorisent pas la formation du produit d'échange **5.43**.

Ar	temps de réaction	Rendement	% échange	Rendement
5.42 <i>Ph</i>	30 min	5.43 93%	-	-
META SUBSTITUE				
5.55 Me	30 min	5.56 88%	-	-
5.57 Cl	30 min	5.58 77% (68%) ^a	5%	5.58bis 10 %
5.59 F	1 h	5.60 81% (76%) ^a	5%	5.60bis 16 %
5.61 CF ₃	1 h	5.62 80%	-	5.62bis 17%
5.63 2F	1 h	5.64 66% (51%) ^a	14%	5.64bis 22%

a) Rendements estimés par RMN en utilisant le triméthoxybenzène comme étalon interne (rendements isolés obtenus par réaction sur les allènes correspondants).

Schéma 201: Effet de la substitution en *méta* du second éther benzylique

En ce qui concerne la substitution en position 3 [*META*] de l'aromatique, la séquence de double transfert d'hydrure a lieu quelle que soit la nature du substituant employé, avec des temps de réaction courts (Schéma 201). On observe que la présence d'un groupement électroattracteur a pour effet d'augmenter sensiblement la formation des produits de type **5.84**. On retrouve, comme dans le cas de la réaction sur le substrat **5.36**, une réaction d'échange faiblement prononcée dans le cas du dérivé chloré **5.57**. C'est également le cas avec les dérivés fluorés **5.59** et **5.63**, excepté pour le substrat **5.61** portant un substituant trifluorométhyle. L'effet inductif attracteur généré par ces substituants a tendance à déstabiliser l'oxonium, rendant son piégeage par le vinyl or potentiellement plus lent, ce qui laisse davantage de temps pour réaliser un échange avec le benzaldéhyde présent dans le milieu (Schéma 202).

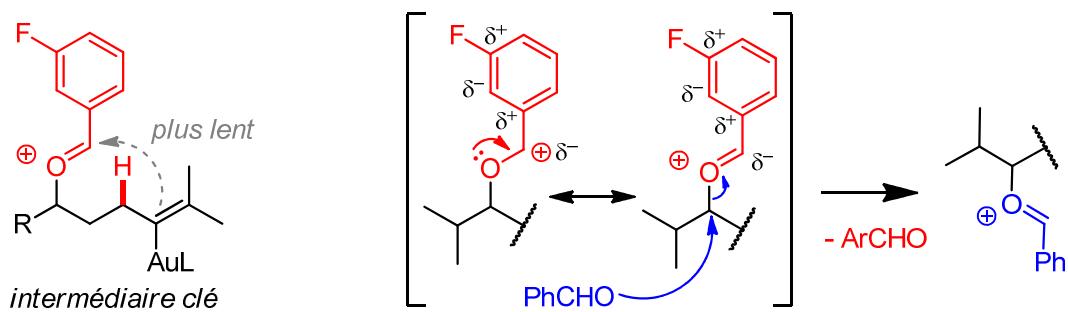


Schéma 202: Effet du fluor en position *méta* du benzyle

Cette approche n'explique pas le cas du substrat **5.61** pour lequel aucun échange n'est observé. L'attaque du benzaldéhyde par S_N2 suppose également une inversion du centre asymétrique. Etant donné le fait que les substrats ont été synthétisés en série racémique, et que les produits d'échange n'ont jamais pu être formés en quantité suffisante pour être isolés, cette hypothèse n'a pu être vérifiée.

Quoiqu'il en soit, un halogène électronégatif placé en position *méta* du second benzyle semble être une piste prometteuse puisqu'elle engendre un léger échange. Cependant, les produits de type **5.84** sont formés en plus grande quantité. Cela fait chuter légèrement les rendements, en particulier dans le cas du substrat **5.63** portant deux atomes de fluor.

Afin de pouvoir isoler les produits de ces réactions sous forme pure et ainsi pouvoir les caractériser, une méthode alternative de synthèse a été développée. La réaction a été réalisée en présence du catalyseur **C2** au reflux du chloroforme, ce qui permet de ralentir fortement la vitesse de la réaction. Ainsi, l'allène intermédiaire a pu être isolé avant que le deuxième transfert d'hydrure n'ait lieu. Cet allène a ensuite été remis en réaction en présence du catalyseur **C3**. La réaction d'échange n'a alors plus lieu puisque le benzaldéhyde a été retiré du milieu réactionnel. Dans certains cas, la formation concomitante des produits de cyclisation et de l'allène a été observée en présence du catalyseur **C2**. Une seconde alternative a alors été utilisée. Elle consiste à utiliser une quantité catalytique (inférieure à la charge catalytique du complexe d'or (I)) de 2,6-diterbutylpyridine comme base encombrée non nucléophile dans le milieu réactionnel en présence du catalyseur **C3**. Celui-ci voit son activité catalytique réduite à néant à température ambiante. Par contre, du fait de sa complexation avec la pyridine, il peut être chauffé au reflux du chloroforme sans toutefois se dégrader rapidement.¹⁷⁷ D'autres dérivés de pyridine ont également été testés. Toutes nos tentatives avec des pyridines moins encombrées ont conduit à la complexation irréversible du catalyseur le rendant totalement inactif. Ces conditions permettent la formation lente mais exclusive de l'allène intermédiaire à 50 °C dans le chloroforme.

¹⁷⁷ Dans ces conditions, la durée de vie du complexe **C3** à 60 °C a été évaluée à environ 12 h, temps au bout duquel la formation d'un précipité marron foncé caractéristique commence à apparaître.

Ar	temps de réaction	Rendement	% échange	Rendement
5.42 Ph	30 min	5.43 93%	-	-
ORTHO SUBSTITUE				
5.65 Me	1 h	5.66 78% (75%) ^a	2%	5.66bis 2%
5.67 Cl	1 h	5.68 62% (58%) ^a	27%	5.68bis 16%
5.69 Br	2 h	5.70 40% (23%) ^a	49%	5.70bis 49%
5.71 I	6 h	5.72 38% (28%) ^a	90%	5.72bis 50%

a) Rendements estimés par RMN en utilisant le triméthoxybenzène comme étalon interne (rendements isolés obtenus par réaction sur les allènes correspondants).

Schéma 203: Effet de la substitution en ortho du second éther benzylique

Finalement, les substituants en position 2 [**ORTHO**] ont été testés. Les halogénures de benzyle utilisés pour la préparation de ces exemples ont dû être préparés au laboratoire, compte tenu du fait qu'ils ne sont pas commerciaux ou sont chers chez les fournisseurs de produits chimiques habituels. Ce qui ressort clairement de cette étude, c'est l'importance de l'encombrement généré à proximité de l'oxonium. Le méthyle n'a pas de réel effet sur le déroulement de la réaction. Par contre, la présence des halogènes est intéressante. En effet, plus l'halogène utilisé est encombrant, plus la proportion du produit échangé devient importante. En comparant les résultats obtenus avec les substrats **5.47** et **5.49** portant un chlore et un brome en position 4 (qui implique donc les mêmes effets inductifs et mésomères que lorsqu'ils sont en position 2), le facteur stérique est bien mis en évidence.

Ces résultats encourageants sont à relativiser. En effet, l'augmentation de l'encombrement sur cette position a également pour effet de diminuer rapidement le rendement en produit de type styrène (produit échange et non échangé additionnés), et d'augmenter d'une manière très importante la quantité de produits de catalyse acide formés et le temps de réaction nécessaire pour atteindre une conversion complète de l'allène intermédiaire. Il est donc nécessaire de trouver un juste milieu, d'autant plus que l'utilisation d'un halogène « de valeur » n'est pas un choix stratégique lorsqu'il est placé sur un groupement sacrificiel. Il serait préférable d'utiliser un réactif à la fois commercial et peu cher. En particulier, la préparation d'halogénures de benzyles portant un groupement isopropyle ou *tertbutyle* en position 2 a été tentée, malheureusement sans succès.

Nous avons préparé des nouveaux substrats comportant plusieurs substituants. La combinaison d'un groupe électro-attracteur en position *méta* et d'un substituant légèrement encombrant en position *ortho* pourrait être la solution!

Ar	temps de réaction	Rendement	% échange	Rendement
5.42 <i>Ph</i>	30 min	5.43 93%	-	-
ORTHO et META SUBSTITUÉS				
5.73 1-Napht	20 min	5.74 96%	-	-
5.75 <i>o</i> Cl <i>m</i> CF ₃	24 h	5.76 10%	-	5.76bis 23%
5.77 <i>o</i> Br <i>m</i> F	4 h	5.78 33% (11%) ^a	66%	5.78bis 37%

a) Rendements estimés par RMN en utilisant le triméthoxybenzène comme étalon interne (rendements isolés obtenus par réaction sur les allènes correspondants).

Schéma 204: Effet de la double substitution du second éther benzylique

Le 1-chlorométhyl naphtalène (disponible dans notre réserve de produits chimiques) a été utilisé pour préparer le substrat **5.73**. Etonnamment, cette réaction donne un meilleur résultat que celle effectuée sur le substrat de référence **5.42**. Le temps de réaction est réduit à 20 minutes, avec un rendement isolé de 96% sans aucune trace d'autre produit observable sur le brut réactionnel par RMN du proton. Ce résultat est préoccupant. Il est curieux que l'utilisation du cycle aromatique appauvri en électrons et engendrant un encombrement conséquent à proximité de l'oxonium ne conduise pas à l'effet attendu. Il semble que l'utilisation d'un aromatique au système π plus étendu stabilise le carbocation benzylique, empêchant ainsi le processus d'échange attendu.

De plus, l'utilisation des éthers benzyliques **5.75** et **5.77** s'est révélée catastrophique. Les rendements chutent drastiquement et rendent ces combinaisons de substituants totalement inappropriées. D'autres sources d'éthers benzyliques ont également été testées. Il est alors apparu que l'utilisation de substituants sur les positions 2 et 6 de l'aromatique empêche le second transfert d'hydrure d'avoir lieu. La réaction s'arrête alors après la formation de l'allène (Schéma 205).

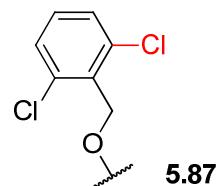
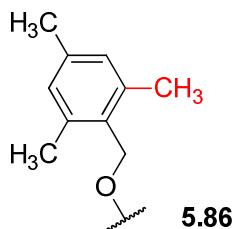
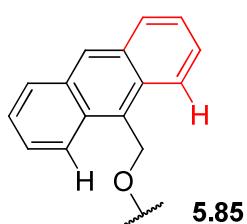


Schéma 205: Ethers benzyliques inappropriés

Si au départ peu d'exemples ont été réalisés pour déterminer la tolérance des substituants vis-à-vis de la séquence réactionnelle, de plus en plus de substrats ont été préparés suite aux nombreuses désillusions rencontrées. Par manque de temps, et après plusieurs mois de tentatives infructueuses pour trouver un oxonium jouant le rôle de bon groupe partant, cette étude a été arrêtée afin d'étudier les autres facteurs pouvant favoriser cet échange.

L'étude précédente sur le choix du ou des substituants porté(s) par l'éther benzylique a mis en avant un défaut de taille sur le principe même de cette étude. En effet, dans le cas où le second transfert d'hydrure est facile à réaliser (temps de réaction courts), on observe clairement la formation du ou des produit(s) cyclique(s) avant même la conversion totale du substrat en allène correspondant. Dès lors, il n'est plus possible de comparer les taux d'échanges des groupements benzyliques en fonction des substituants testés car la quantité de benzaldéhyde présente dans le milieu n'est pas constante.

La suite de l'étude a été effectuée sur le substrat **5.59** choisi pour ses caractéristiques alliant un rendement convenable, un temps de réaction court et un taux d'échange faible mais acceptable pour une étude préliminaire. De plus, nous disposions d'une grande quantité du bromure de 3-fluorobenzyle permettant de préparer une quantité raisonnable du substrat pour cette étude. Dans cette étude, nous avons étudié l'effet de la concentration en substrat (et en catalyseur dont la charge est fixée à 4 mol%), ainsi que de l'addition de benzaldéhyde au milieu réactionnel¹⁷⁸.

¹⁷⁸ Cette étude a été réalisée en parallèle de l'étude de la substitution du second éther benzylique, dans le cadre d'un projet expérimental réalisé par des étudiants de l'Ecole Polytechnique.

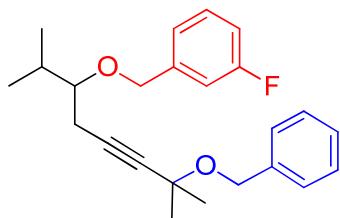


Schéma 206: Substrat 5.59 sélectionné pour la suite de l'étude

Il apparaît logiquement que plus le substrat est concentré dans le milieu réactionnel, plus la proportion de produit issu de l'échange de l'oxonium augmente, sans que cela fasse varier le rendement global de la réaction (Schéma 207). Augmenter la concentration en substrat augmente également la concentration de benzaldéhyde libéré lors de la formation de l'allène.

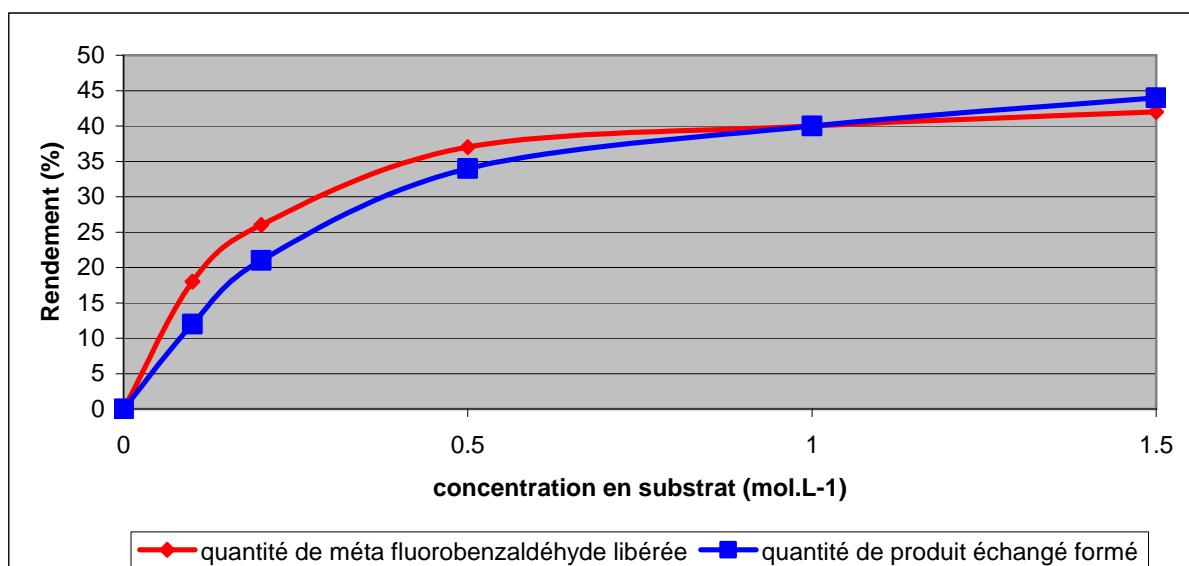


Schéma 207: Evolution du taux d'échange en fonction de la concentration en substrat

Le choix de la concentration 1 mol.L⁻¹ semble donc mieux appropriée pour favoriser le processus d'échange. Les réactions sur les substrats substitués en ortho ont donc été refaites à cette concentration. Seuls les dérivés chloré **5.67** et bromé **5.69** produisent du produit déhalogéné. La chute de rendement dans le cas du produit bromé contrebalance le moins bon taux d'échange obtenu avec le substrat chloré. Au final, la même quantité insatisfaisante de produit échangé est obtenue (30%). Le même résultat a été obtenu avec le substrat **5.57** portant un atome de chlore en position méta.

La quantité de benzaldéhyde initialement présente dans le milieu réactionnel a ensuite été artificiellement augmentée par addition d'une quantité connue de benzaldéhyde dans le milieu réactionnel, fixée à une concentration arbitraire de 0.2 mol/L^{-1} . Encore une fois, un résultat surprenant a été observé. Dans ces cas, la quantité de produit échangé est constante et bloquée à 30%, quelle que soit la concentration initiale en substrat (et en benzaldéhyde). L'addition d'une quantité plus importante de benzaldéhyde conduit à former une quantité non négligeable du trimère correspondant (Schéma 208). Cette réaction secondaire met en avant le caractère nucléophile du benzaldéhyde.

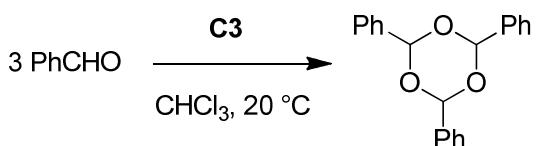


Schéma 208: Processus compétitif consommant le benzaldéhyde

Ainsi, une réaction faisant intervenir un aldéhyde extérieur pour réaliser cet échange de manière efficace semble compromise.

Les derniers essais réalisés dans le cadre de l' « échange des benzyles » concernent le changement de solvant et de catalyseur. On peut penser que l'utilisation d'un solvant plus dissociant que le chloroforme favoriserait la formation du produit d'échange par une stabilisation potentielle de l'état de transition carbocationique. Cependant, l'utilisation de tétrahydrofurane n'augmente pas la quantité de produit échangé. L'utilisation d'un solvant plus dissociant pourrait être intéressante (Schéma 209). Malheureusement, la plupart d'entre eux sont incompatibles avec l'utilisation des complexes d'or, et en particulier le complexe C3 très électrophile. Il serait intéressant de tester la réaction dans le sulfolane dont la constante diélectrique est très élevée mais qui ne possède pas de fonctionnalité à caractère nucléophile prononcé.

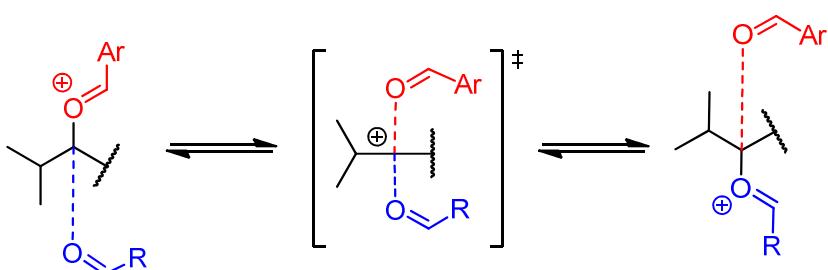


Schéma 209: Equilibre favorisé dans un solvant fortement dissociant

Finalement, nous avons essayé de modifier légèrement la structure du catalyseur afin de rendre plus lente l'étape de cyclisation du vinyl or sur l'oxonium, et ainsi de laisser davantage de temps à cet intermédiaire pour subir un processus d'échange d'oxonium.

Le catalyseur doit être capable de promouvoir les deux transferts d'hydrures successifs, sans quoi, la formation de l'intermédiaire étudié n'aurait pas lieu. Les ligands phosphites ont donc été conservés, ainsi que le contre-ion hexafluoroantimonate associé. Trois nouveaux complexes ont ainsi été préparés en changeant la nature du phénol constituant le ligand phosphite. Ces phénols possèdent tous un groupement *tert*butyle en position 2 générant un encombrement stérique important, lequel permet de conserver l'angle solide très grand du complexe final **C3-X**. (Schéma 210)

Ainsi, seul le substituant en position 4 du phénol a été changé (par souci de simplicité au niveau de leur synthèse). Introduire un groupement électro-attracteur sur le phénol rendra le phosphite encore plus électro-attracteur que celui du complexe **C3**. Le complexe d'or est ainsi encore plus électrophile, et activera donc plus facilement les alcynes et les allènes pour réaliser les étapes de transfert d'hydrure. D'un autre côté, la liaison carbone-or des vinyl or intermédiaire sera également appauvrie en électrons, et on attend ainsi une diminution de la nucléophilie de ces intermédiaires.

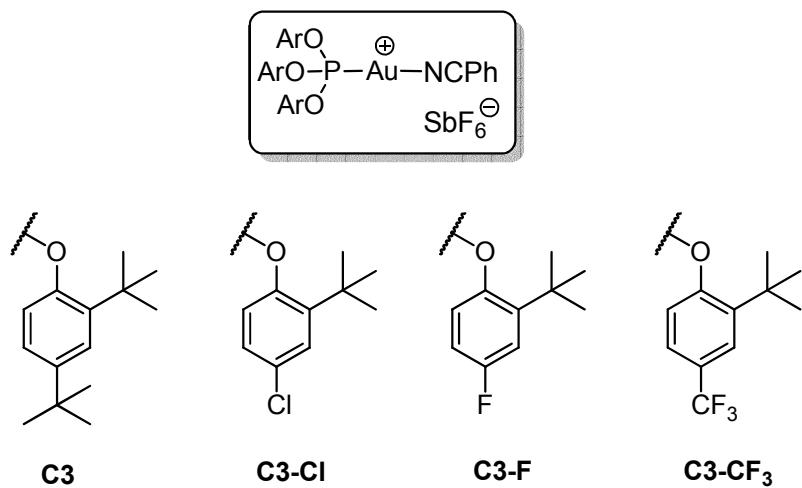
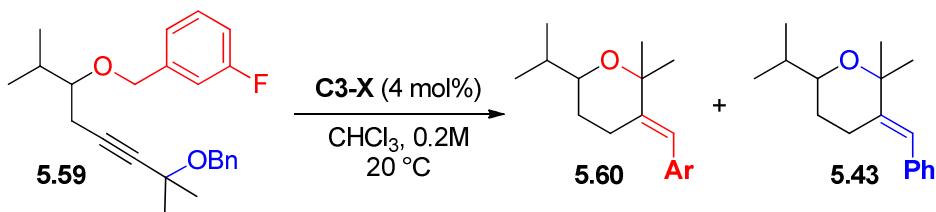


Schéma 210: Structures des nouveaux catalyseurs préparés

Les réactions engagées en présence de ces nouveaux complexes n'ont pas permis d'améliorer les résultats obtenus jusqu'alors. La réaction a bien lieu mais les rendements

obtenus chutent progressivement, et de nombreux produits de dégradation sont formés au fur et à mesure que le complexe **C3** est appauvri (Schéma 211).



X	temps de réaction	Rendement	% échange
H	1 h	81%	5%
Cl	1 h	72%	6%
F	45 min.	58%	8%
CF ₃	30 min.	35%	nd

Schéma 211: Effet du changement de phosphite sur la réaction

Pour cette raison, bien que ces nouveaux complexes ne soient pas décrits dans la littérature, ils n'ont pas été entièrement caractérisés. En particulier, nous n'avons pas cherché à obtenir des clichés de diffraction des rayons X de ces complexes. Les trois complexes ont cependant pu être cristallisés. En revanche, les complexes **C3-F** et **C3-CF₃** se sont rapidement dégradés. Trop augmenter l'électrophilie de ces complexes les rend donc instables sous forme solide. Dès lors, l'utilisation d'un nouveau ligand phosphite n'est pas intéressante, d'autant plus que le phosphite utilisé pour la préparation du complexe **C3** est commercial et très peu cher.

En définitive, aucune des modifications proposées n'apporte de réelle amélioration au système catalytique pour réaliser cette étape d'échange.

Etant donné les nombreux autres points à développer concernant les séquences de doubles transferts d'hydrures et le peu de temps imparti, cette étude a été interrompue.

Deux expériences complémentaires ont tout de même été réalisées.

L'allène **5.88** a été traité par le catalyseur HNTf₂ en présence de deux équivalents d'*isovaléraldéhyde*. (Schéma 212) La formation du produit d'échange a alors été observée en quantité intéressante. Cependant, la quantité de produit pur obtenue après les trois

purifications successives nécessaires (par plaques préparatives) pour éliminer les traces de produit **5.89** n'ont pas permis de caractériser correctement le produit obtenu **5.90**.

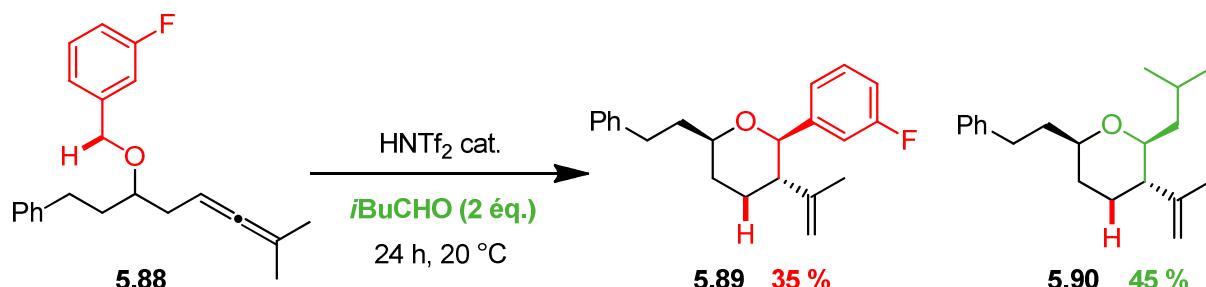


Schéma 212: Première réaction d'échange « efficace » par catalyse acide

Une dernière expérience a été réalisée sur le substrat **5.91**. L'utilisation d'un aldéhyde interne comme nucléophile intramoléculaire devrait grandement faciliter la formation du produit d'échange (Schéma 213). On obtiendrait alors un produit bicyclique ponté. Malheureusement, le substrat s'est dégradé en présence du catalyseur **C3**. Ce fut également le cas lorsque le substrat **5.92** dont l'aldéhyde est protégé sous forme de dioxolane, a été utilisé. On aurait alors pu penser qu'un troisième transfert d'hydrure aurait pu déplacer le second oxonium, conduisant à un acide carboxylique ζ,η -insaturé, après hydrolyse et protodéauration.

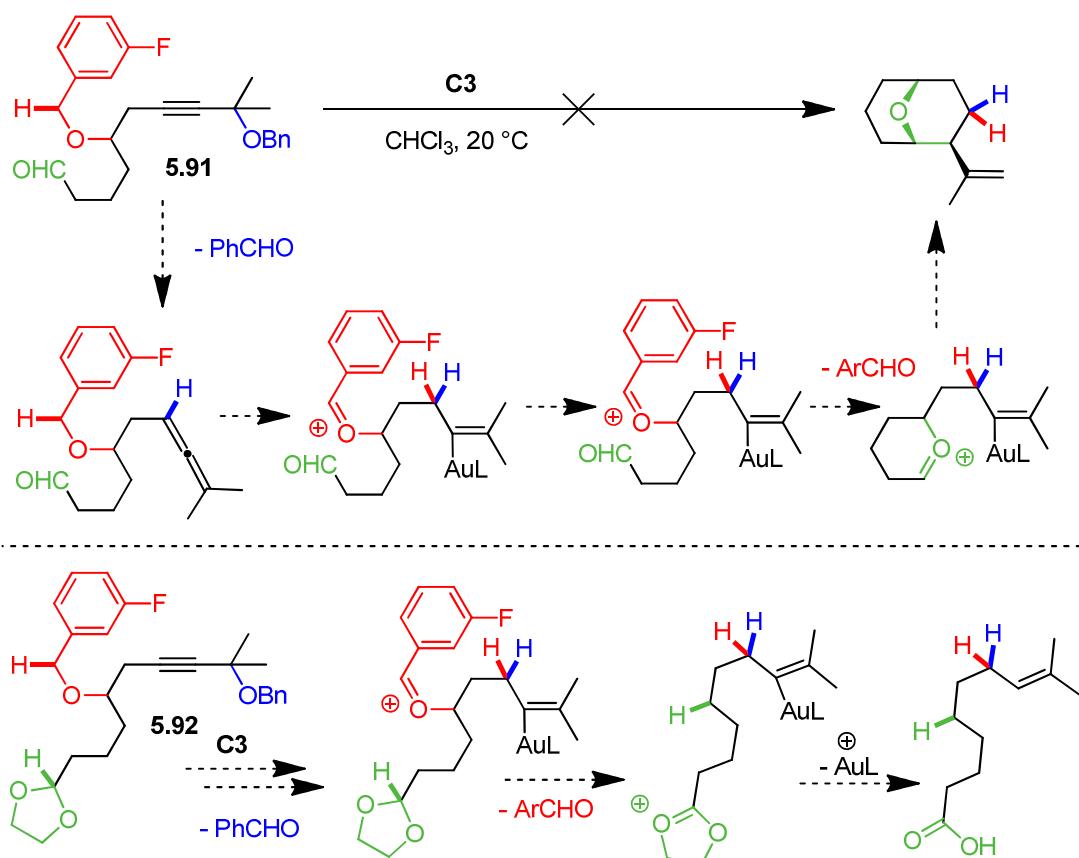


Schéma 213: Echec des tentatives d'échange intramoléculaires

Finalement, nous avons montré qu'il est possible d'utiliser de nombreux éthers benzyliques substitués comme donneurs d'hydrures pour réaliser cette séquence réactionnelle. D'autre part, cette étude devra être poursuivie car la réaction secondaire observée permet d'envisager de nouvelles applications à notre séquence réactionnelle. Un choix adéquat du deuxième éther benzylique sacrificiel et d'un système catalytique approprié laisserait entrevoir une application intéressante de nos substrats, comme équivalents formels de dipôles 1,4 fonctionnalisables. (Schéma 214) L'addition dans le milieu réactionnel d'un aldéhyde, d'une imine ou d'un indole pourrait alors conduire à la formation de tétrahydropyranes, pipéridines ou tétrahydrocarbazoles substitués. Des stratégies faisant intervenir des dipôles 1,3¹⁷⁹ ou 1,4¹⁸⁰ formels par catalyse à l'or ont déjà été reportées dans la littérature et confirment le potentiel synthétique que nous attribuons à cette séquence réactionnelle.

¹⁷⁹ Zhang, G.; Huang, X.; Li, G.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1814.

¹⁸⁰ Zhang, G.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12598.

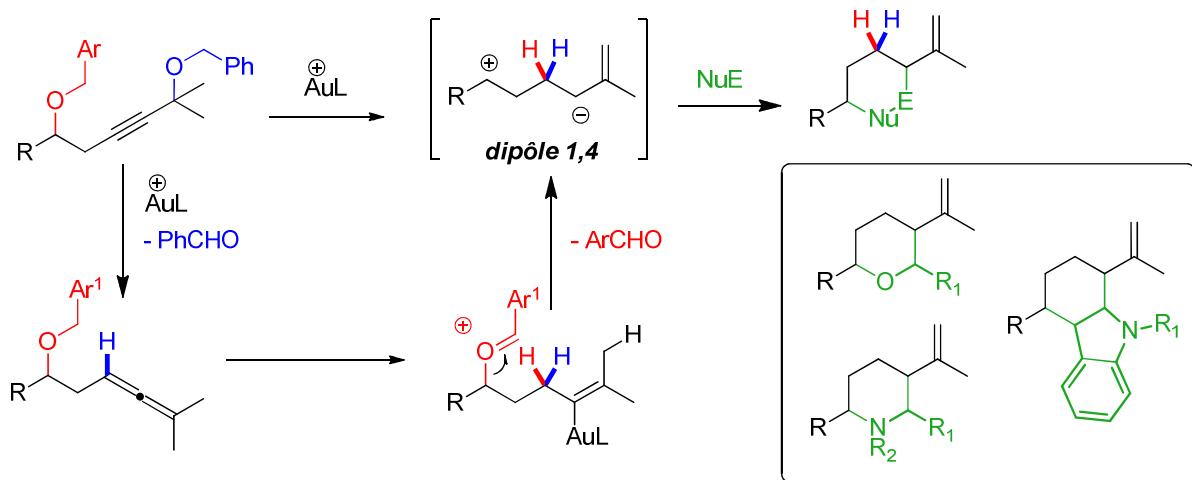


Schéma 214: Applications potentielles des dipôles 1,4.

3. Changement de la substitution du substrat

Après avoir testé la tolérance de la séquence réactionnelle à la substitution des éthers benzyliques (en rouge), nous nous sommes tournés vers l'étude de l'influence des substituants présents sur le squelette carboné des substrats. (Schéma 215) Dans un premier temps, l'effet des substituants sur les positions 2 et 3 (partie en noir) sera présenté, suivi de ceux en position 6 (en bleu). Enfin, une modification du squelette des substrats sera envisagée pour rendre plus complexe encore la structure finale des tétrahydropyranes.

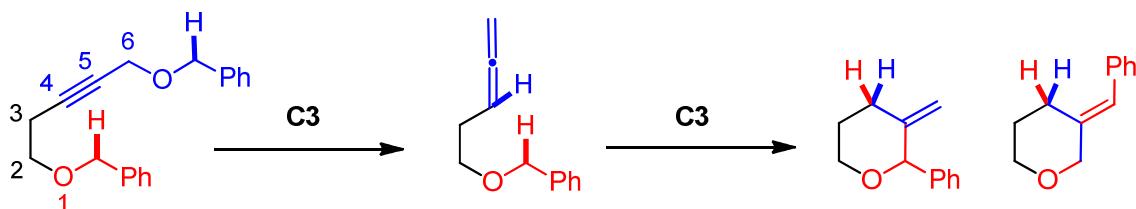


Schéma 215: Principe de la séquence sur les éthers dibenzyliques

a. Changement de la substitution des positions 2 et 3

Tous les exemples de substrats décrits dans cette partie possèdent une double substitution en position 6 permettant la préparation efficace d'un allène intermédiaire trisubstitué. Si on considère que la formation de l'allène est possible en présence du catalyseur C3, les données préalables obtenues dans le cadre des transferts d'hydrures sur les allènes décrits dans le chapitre 4 donnent immédiatement des informations sur les

limitations et les possibilités de substitution du substrat. Il a ainsi été montré que la présence d'un substituant en position 2 est suffisante pour rendre le second transfert d'hydrure possible. Cela a d'ailleurs été confirmé au travers des différents exemples présentés précédemment dans ce chapitre.

De plus, l'absence totale de substituant en position 2 et 3 rendait l'allène inerte (substrat **4.100**). Cette observation a été confirmée par le traitement du substrat **5.93** par le complexe **C3**, dans le chloroforme à température ambiante. (Schéma 216) La formation de l'allène **5.94** est achevée en une heure, mais la seconde partie de la séquence réactionnelle n'a pas lieu même après un temps de réaction très long.

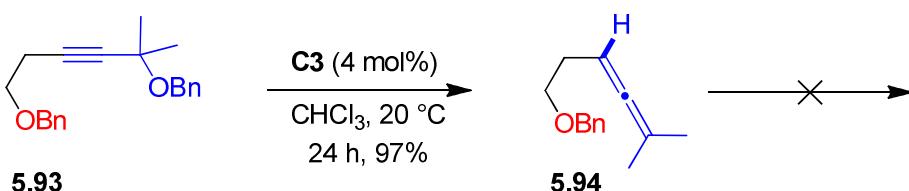
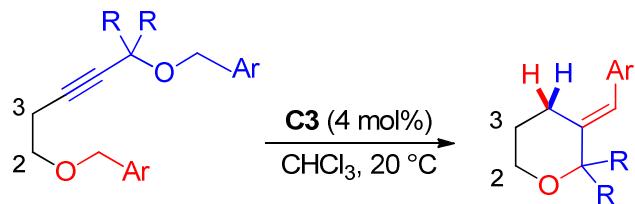


Schéma 216: Exemple de substitution insuffisante

Nous avons par la suite été en mesure de montrer que la présence d'un unique substituant en position 3 permet également la réaction, mais celle-ci est alors extrêmement lente, comme le montre la réaction effectuée sur le substrat **5.99**, et le rendement obtenu est amoindri (Schéma 217).

Par contre, l'introduction d'un substituant sur chacune des positions 2 et 3 permet de diminuer le temps de réaction à 1 h et d'obtenir d'excellents résultats. Les substrats **5.101** et **5.103** possèdent tous deux leurs substituants en position trans, favorisant ainsi la formation de l'état de transition chaise mis en jeu lors du second transfert d'hydrure. Ils se positionnent alors en position équatoriale.

La présence de deux substituants en position 2 génère un effet Thorpe-Ingold plus important qui réduit également le temps de réaction à 1 h. Le tétrahydropyrane **5.106**, dont le lien éther est doublement tertiaire, a été formé.



substrat	produit	substitution		R	Ar	temps	rendement
		2	3				
5.95	5.96	-	-	Me	Ph	24 h	0%
5.97	5.98	iPr	-	Me	Ph	2 h	93%
5.99	5.100	-	nPr	Me	Ph	24 h	65%
5.101	5.102	iPr	nPr	Me	Ph	1 h	95%
5.103	5.104	-	(CH ₂) ₄ -	-	(CH ₂) ₅ -	1 h	84 %
5.105	5.106	2 Me	-		Ph	1 h	90 %

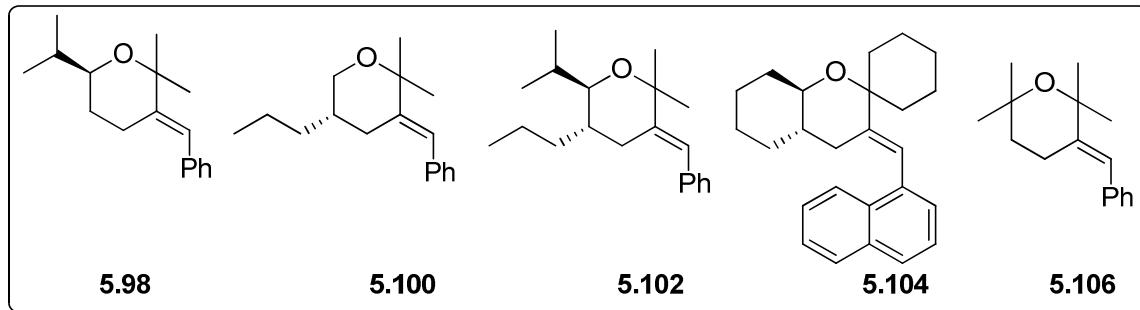


Schéma 217: Changement de la substitution en position 2 et 3

D'autres combinaisons sont bien évidemment envisageables, comme la double substitution de la position 3, la tétrasubstitution, ou la disubstitution en *syn* des positions 2 et 3. Elles n'ont pas été testées car la préparation des substrats nécessaires est délicate.

b. Changement de substitution de l'allène

Dans le cadre des stratégies d'hydrofonctionnalisation d'allènes utilisant les cycloéthers comme donneurs d'hydrures, il a été montré que l'allène doit être trisubstitué pour être réactif. Longtemps, nous avons cru que c'était également le cas des substrats portant deux éthers benzyliques. Par chance, il semble que l'utilisation d'un éther benzylique comme donneur d'hydrure est beaucoup plus favorable puisque l'étape d'hydrofonctionnalisation s'est révélée possible, et même particulièrement efficace sur des

substrats générant des allènes intermédiaires 1,3-disubstitués. Ces substrats possèdent seulement un substituant sur la position 6. La réaction a été testée pour la première fois sur le substrat **5.107**, lequel est disubstitué sur la position 2, maximisant ainsi les chances de succès de la transformation. (Schéma 218) La réaction est bien évidemment beaucoup plus lente dans la mesure où la formation de l'allène intermédiaire est ralentie par rapport aux cas précédents. Dans ce cas, le second transfert d'hydrure est plus rapide que la formation de l'allène, et ce dernier n'est pas observé par RMN du proton lors du suivi de la réaction.¹⁸¹ On observe la formation d'un tétrahydropyrane **5.108** possédant un motif styrène, et un carbone asymétrique.

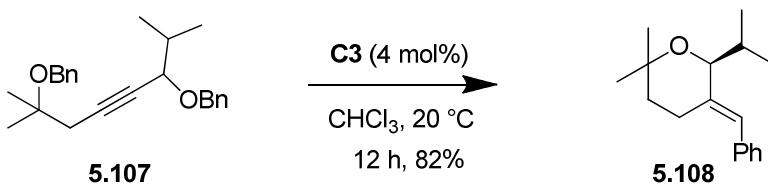
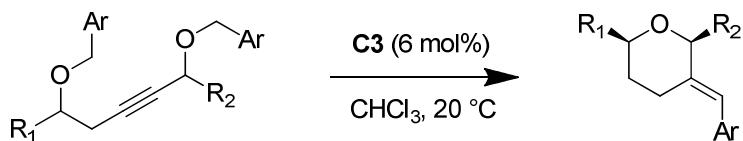


Schéma 218: Diminution de la substitution de l'allène intermédiaire

Lorsque la position 2 n'est pas aussi substituée, l'emploi d'une charge catalytique plus importante est nécessaire, sans quoi la dégradation complète du complexe **C3** a lieu avant la conversion totale du substrat. Dans les cas suivants, la charge catalytique a donc été augmentée à 6 mol%. De plus, pour diminuer le nombre d'étapes de synthèse et de purification, les substrats suivants possèdent deux éthers benzyliques identiques, provenant de la benzylation des diols correspondants. Ces diols ont tous été obtenus en mélange équimolaire des diastéréoisomères en série racémique. Les produits **5.110**, **5.112**, **5.114**, **5.116** et **5.118** obtenus par traitement des substrats **5.109**, **5.111**, **5.113**, **5.115** et **5.117** par le complexe **C3** sont formés sous la forme d'un mélange de diastéréomères, systématiquement en faveur des produits *cis*. (Schéma 219)

¹⁸¹ Cette observation donne une information importante sur la cinétique du second transfert d'hydrure. Celui est en effet plus rapide que la formation d'un allène 1,3-disubstitué, mais plus lent que la formation d'un allène trisubstitué. Dans des conditions de réaction identiques, on a ainsi accès à une échelle de vitesse de transfert d'hydrure provenant des éthers benzyliques. Cela suppose évidemment que le transfert d'hydrure est à chaque fois l'étape cinétiquement déterminante des réactions que nous développons.



substrat	R ₁	R ₂	Ar	produit	temps	rendement	dr
5.109	PhCH ₂ CH ₂	Me	-	5.110	24 h	84%	6.4 : 1
5.111	PhCH ₂ CH ₂	iPr	-	5.112	48 h	92%	2.7 : 1
5.113	Et	PhCH ₂ CH ₂	3-F	5.114	24 h	73%	9 : 1
5.115	Et	nOct	2,5-Me	5.116	48 h	78%	6.9 : 1
5.117	Et	Et	3-OMe	5.118	72 h	80%	1.7 : 1

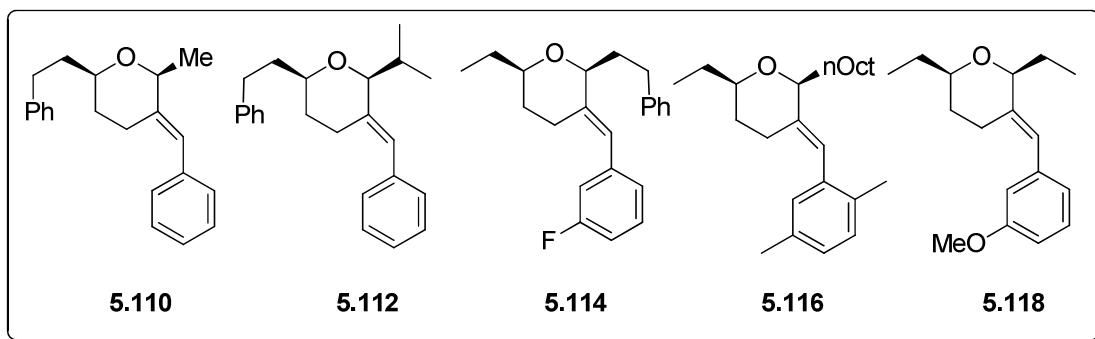


Schéma 219: Séquence réactionnelle appliquée aux allènes 1,3-disubstitués

On peut remarquer que le ratio des diastéréoisomères varie beaucoup selon les produits, même si l'encombrement stérique généré par les substituants R₁ et R₂ ne change pas de manière importante. La réaction sur le substrat **5.109** donne un mélange des diastéréoisomères de **5.110** avec un ratio moyen de 6.4 : 1. Nous nous sommes alors dit que l'encombrement stérique d'un petit substituant comme un groupement méthyle n'était pas suffisamment important pour induire une diastéréosélectivité. Pour confirmer cette hypothèse, la préparation du substrat **5.111** a été réalisée. Un groupement *isopropyle* bien plus encombrant pourrait donner une sélectivité bien supérieure. Malheureusement, cela n'a pas été le cas. Un ratio moins intéressant a été observé. Par chance, les deux épimères de **5.112** ont pu être séparés par chromatographie.

Le suivi par RMN du proton de la réaction a donné des informations capitales pour la compréhension du mécanisme de cette séquence réactionnelle. En effet, dans le cas du traitement du substrat **5.111** par le complexe **C3**, la formation lente de l'allène intermédiaire **5.119** est observée (Schéma 220). Le second transfert d'hydrure sur l'allène est donc bien plus lent que dans les cas précédents. L'allène **5.119** est ensuite lentement converti en intermédiaire **5.120**. Celui-ci est formé par attaque du vinyl or résultant du transfert d'hydrure sur l'oxonium, puis élimination du complexe **C3**¹⁸². Cet intermédiaire supposé instable dans le cas des réactions sur les allènes trisubstitués est ici observé, mais il se montre réactif puisqu'il est ensuite rapidement converti en produit **5.112** issu de la séquence d'ouverture / fermeture du tétrahydropyrane favorisée par la création d'un carbocation allylique benzylque stabilisé. Lorsque le substrat **5.111** et l'allène **5.119** ont entièrement été consommés, la formation du produit **5.112** par isomérisation du produit intermédiaire **5.120** s'accélère. Au bout de 12 h de réaction, seuls les épimères **5.112cis** et **5.112trans** demeurent dans le milieu réactionnel. Le ratio de ces deux produits est alors de 1 : 1.8, en faveur du produit *trans*. On observe ensuite une épimérisation extrêmement lente du tétrahydropyrane qui inverse la tendance. Au bout de 48 h de réaction, le ratio des épimères ne varie plus (la catalyseur est probablement entièrement dégradé), et la réaction est stoppée. Les deux épimères sont alors isolés avec un ratio de 2.7 : 1. Cette isomérisation laisse alors penser que l'épimère **5.112trans** formé de manière prépondérante au début de la réaction est le produit cinétique de l'étape de piégeage du carbocation stabilisé. L'épimère **5.112cis** possédant ses deux substituants en position équatoriale est quand à lui le produit thermodynamiquement le plus stable.

¹⁸² La formation de cet intermédiaire **5.120** peut également être expliquée par l'attaque directe de la liaison carbone-or du vinyl or sur l'oxonium. Cela suppose la formation préalable du seul isomère E du vinyl or lors du transfert d'hydrure.

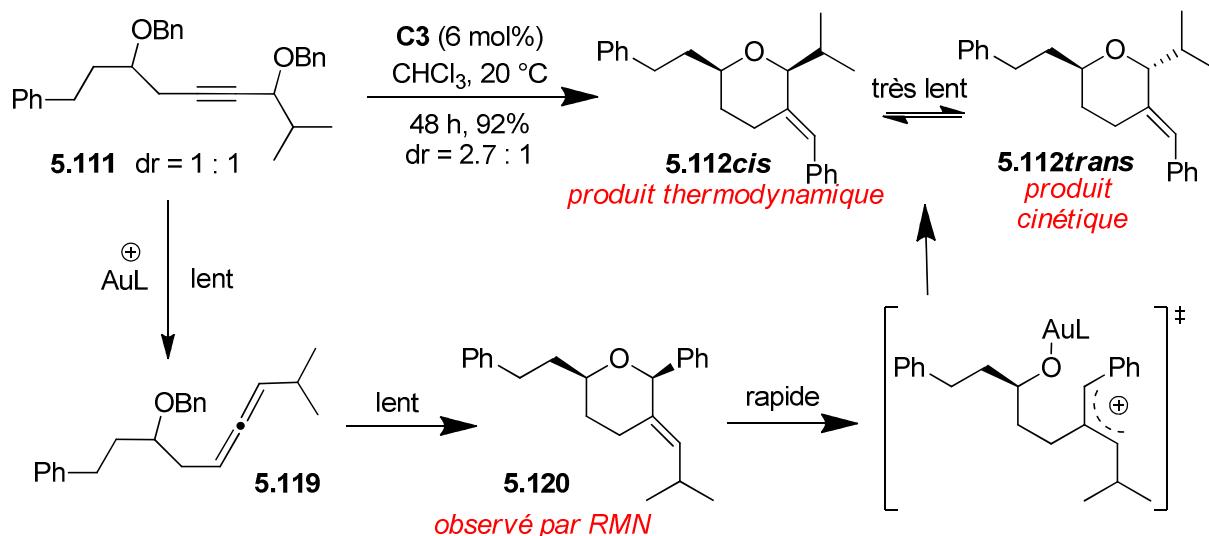


Schéma 220: Origine de la variation du ratio des épimères en cours de réaction

Ainsi, le ratio des épimères peut a priori être contrôlé en changeant le temps de réaction. Les réactions suivantes ont été stoppées après la fin de l'évolution du ratio des épimères correspondant soit à la dégradation complète du catalyseur, soit à la constitution d'un mélange thermodynamique.

Les produits **5.114** et **5.116** sont formés en mélange statistique des diastéréoisomères, tandis que l'épimérisation du produit **5.118** est clairement stoppée suite à la dégradation du catalyseur. En effet, l'utilisation du méta méthoxybenzyl éther rend la réaction beaucoup plus lente qu'habituellement.

Les produits formés possèdent tous un motif éther allylique fragile qui conduit à leur ouverture en présence du complexe **C3**. Nous avons alors tenté d'utiliser l'acide HNTf₂ pour favoriser encore davantage la formation du carbocation stabilisé, et ainsi forcer l'épimérisation du produit **5.118** pour améliorer ce rapport diastéréoisomérique clairement mauvais. Le traitement du produit **5.118** par une quantité catalytique (4 mol%) de l'acide HNTf₂ dans le chloroforme à température ambiante a alors permis un début d'isomérisation très lente pour conduire, après 12 h de réaction à un mélange des isomères de **5.118** dans un ratio de 3.5 : 1. Le chauffage du milieu réactionnel aurait dû accélérer la vitesse de l'épimérisation, ou à défaut montrer que le mélange statistique était atteint. Etonnamment, les deux produits ont rapidement été consommés pour conduire au produit **5.121** dont la structure est intrigante (Schéma 221). Une cétone a en effet été formée, et un seul diastéréoisomère est décelable par RMN. Cette transformation fait donc intervenir un processus diastéréosélectif. Comment un tel produit a-t-il pu être formé?

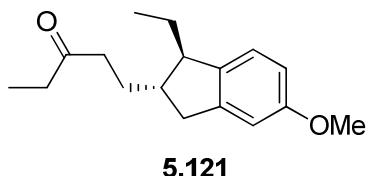


Schéma 221: Structure de l'indane isolé

L'explication la plus raisonnable que nous ayons trouvée fait intervenir le carbocation allylique benzylique créé par catalyse acide. Le fait de chauffer le milieu réactionnel permet au cycle aromatique enrichi d'agir comme un nucléophile. L'indène **5.122** est alors formé. (Schéma 222) La protonation de celui-ci accompagnée d'une migration sigmatropique 1,2 d'hydrure génère un carbocation tertiaire stabilisé par effet mésomère par le groupe méthoxy de l'aromatique.¹⁸³ Enfin, un nouveau transfert 1,5 d'hydrure termine la cascade réactionnelle, réalisant ainsi une réaction d'oxydoréduction intramoléculaire menant au produit **5.121** thermodynamiquement plus stable.

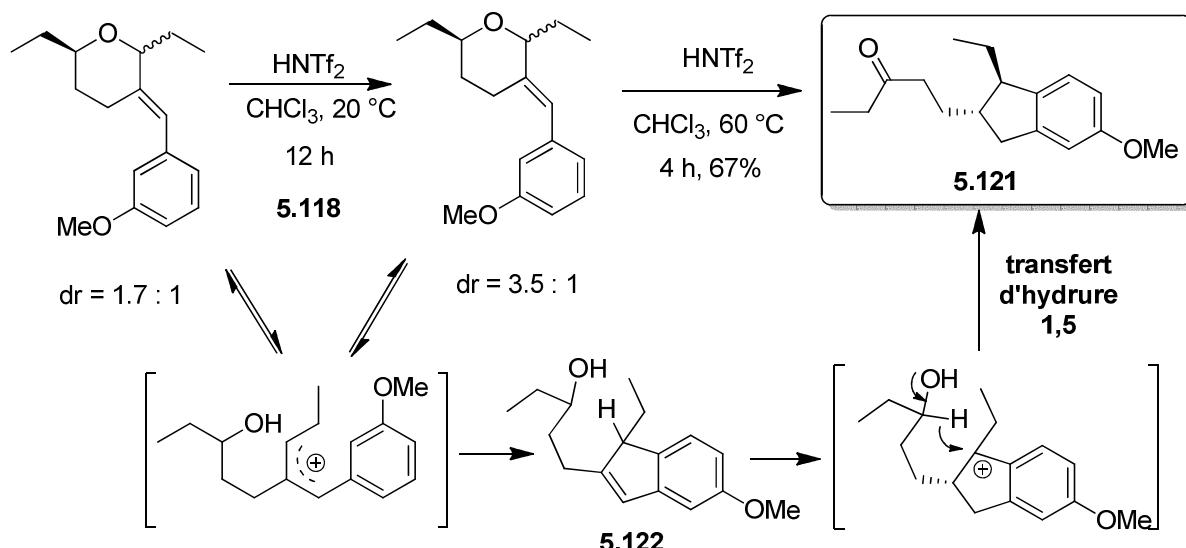


Schéma 222: Mécanisme proposé pour expliquer la formation de l'indane

La diastéréosélectivité observée lors de cette dernière étape peut être rationalisée par un état de transition de Zimmerman-Traxler justifiant la stéréochimie relative *trans* du produit isolé (Schéma 223).

¹⁸³ La formation de ce carbocation hautement stabilisé peut également être expliquée par une isomérisation de l'indène suivie de sa protonation.

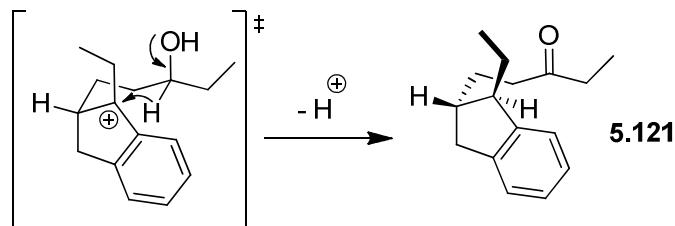
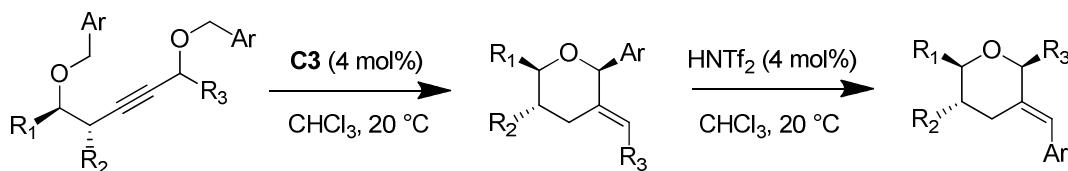


Schéma 223: Origine de la diastéréosélectivité observée lors de la formation de l'indane

Les trois derniers exemples de cette série ont montré une réactivité différente. En effet, le traitement des substrats **5.123**, **5.126** et **5.129** par le complexe **C3** a conduit à la formation des produits **5.124**, **5.127** et **5.130** (Schéma 224). Ceux-ci ne sont ensuite pas isomérisés lorsque la réaction est prolongée. Ils ont donc été isolés et caractérisés avant d'être remis en réaction en présence du catalyseur HNTf_2 . Les produits d'isomérisation **5.125**, **5.128** et **5.131** sont alors obtenus sous la forme d'un seul diastéréoisomère après 12 à 24 h de réaction à température ambiante dans le chloroforme.



substrat	R ₁	R ₂	R ₃	Ar	produit	temps	rendement	produit	temps	rendement
5.123	iPr	-	iBu	-	5.124	24 h	92%	5.125	12 h	97%
5.126	iPr	nPr	iBu	-	5.127	24 h	84%	5.128	12 h	95%
5.129	$-(\text{CH}_2)_4^-$		PhCH_2CH_2	3,5-Br	5.130	24 h	73%	5.131	24 h	90%

Schéma 224: Séquences « interrompues » terminées par catalyse acide

Le critère déterminant rendant possible l'isomérisation des produits réaction n'est pas encore défini. Il semble cependant que la présence d'un substituant *isobutyle* sur la position propargylique du substrat défavorise l'étape d'isomérisation finale à tel point que celle-ci n'a pas lieu lors de la catalyse à l'or.

Le traitement de ce type de substrat par le complexe **C2** au reflux du chloroforme permet la formation exclusive de l'allène. Il a ainsi pu être montré sur les substrats **5.123**, **5.126** et **5.129** que le traitement de l'allène intermédiaire par le complexe **C3** conduit aux mêmes résultats, mais également que l'utilisation du catalyseur HNTf_2 sur les allènes

correspondants ne conduit pas à des produits d'hydrofonctionnalisation, y compris au reflux du chloroforme.

Ainsi, on observe une fois encore une divergence au niveau de la réactivité des allènes vis-à-vis de leur hydrofonctionnalisation. Le transfert d'hydrure sur un allène 1,3-disubstitué peut être effectué par catalyse à l'or, mais pas par catalyse acide. Le catalyseur HNTf_2 peut toutefois être utilisé pour isomériser les produits de catalyse à l'or dont la séquence s'est montrée incomplète.

Après avoir étudié les substrats conduisant à l'hydrofonctionnalisation d'allènes 1,3,3-trisubstitués et 1,3-disubstitués, les dernières possibilités de substitution vont être envisagées.

c. Inversion de la substitution des allènes

A ce stade, seule la moitié des possibilités de substitution de l'allène ont été traitées. Il est également possible d'envisager d'utiliser des allènes 1,1,3-trisubstitués, des allènes 1,1-*gem*-disubstitués (allènes terminaux) ou alors tétrasubstitués.¹⁸⁴

Ce chapitre traite des réactions mettant en jeu une séquence de double transfert d'hydrure. Or la préparation des allènes par transfert d'hydrure suppose la présence d'un atome d'hydrogène, au moins, sur celui-ci. Les allènes tétrasubstitués ne seront donc pas traités ici. La réaction d'hydrofonctionnalisation d'un allène tétrasubstitué a d'ailleurs et déjà été traitée au travers de l'exemple final du chapitre précédent.

L'utilisation d'allènes disubstitués en position 1 suppose un changement de stratégie au niveau de la préparation de leurs précurseurs. En effet, l'absence de proton sur cette position nous oblige à réviser la structure des substrats de manière à pouvoir préparer les allènes *in situ* par catalyse à l'or en utilisant le complexe **C3**. L'inversion du motif éther benzylique propargylique sur le substrat a donc été adoptée.

¹⁸⁴ Il a déjà été montré que les allènes monosubstitués ne sont pas des substrats adéquats pour les réactions d'hydrofonctionnalisation par transfert d'hydrure.

Cette inversion a une incidence directe sur la structure du produit final. En effet, les deux atomes d'hydrogène successivement transférés lors de la séquence réactionnelle ne seront pas portés par le même carbone (Schéma 225). Le substituant R_1 est porté par le carbone sur lequel le second hydrure est transféré. Si le second transfert 1,5 d'hydrure a lieu de manière diastéréosélective, il sera alors possible de contrôler la formation d'un nouveau centre asymétrique.

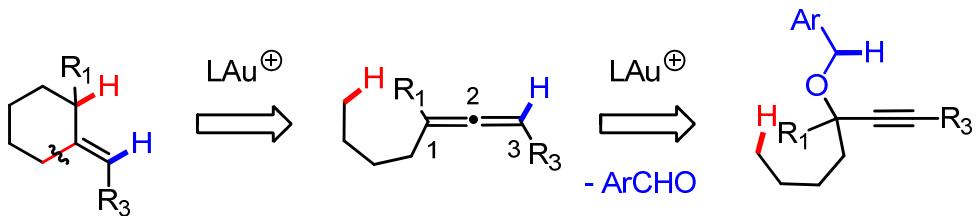


Schéma 225: Principe de l'inversion de la substitution des substrats

Lorsqu'on applique cette nouvelle stratégie aux substrats possédant deux éthers benzyliques, on se rend compte que ceux-là peuvent être obtenus à partir de diols 1,3 dont l'un deux est tertiaire et propargylique (Schéma 226). L'absence du substituant R_1 permet également de générer un allène 1,3-disubstitué qui peut réagir selon la séquence réactionnelle détaillée dans la section précédente.

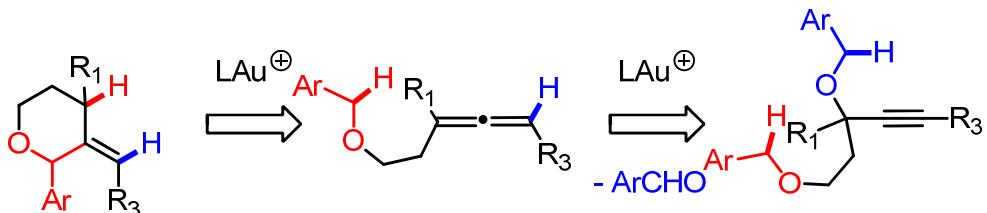


Schéma 226: Application de l'inversion de la substitution des allènes aux éthers dibenzyliques

Si on prend garde à substituer correctement la chaîne alkyle reliant le second éther benzylique et le motif propargylique (ou l'allène intermédiaire) pour obtenir un effet Thorpe-Ingold suffisant, le second transfert d'hydrure devrait être plus facile que dans les cas décrits précédemment. En effet, l'addition d'un substituant sur le carbone destiné à recevoir l'atome d'hydrogène a pour effet de développer une charge cationique plus

importante sur ce carbone lors de la complexation du catalyseur. Le transfert d'hydrure devrait donc être favorisé.

Quatre substrats ont pu être préparés pour tester cette nouvelle opportunité. (Schéma 227) Ces substrats ont été soigneusement choisis pour déterminer l'étendue des possibilités offertes par l'utilisation de tels substrats en un minimum d'exemples. Ainsi, le substrat **5.132** permet de valider la séquence réactionnelle en vérifiant que le second transfert d'hydrure est bien possible lorsque la substitution de l'allène intermédiaire a été inversée. Le substrat **5.133** permet d'introduire un dernier centre asymétrique sur le tétrahydronpyrane potentiellement substitué sur toutes les positions. Enfin, les substrats **5.134** et **5.135** permettent de proposer des cas limites qui ne sont pas envisageables dans les séquences précédentes. En effet, le substrat **5.134** va générer un allène portant un groupe phényle¹⁸⁵. Le substrat **5.135** fournira quant à lui un allène *gem*-disubstitué terminal¹⁸⁶. Ces deux allènes intermédiaires particuliers donneront-ils accès à des produits d'hydrofonctionnalisation ?

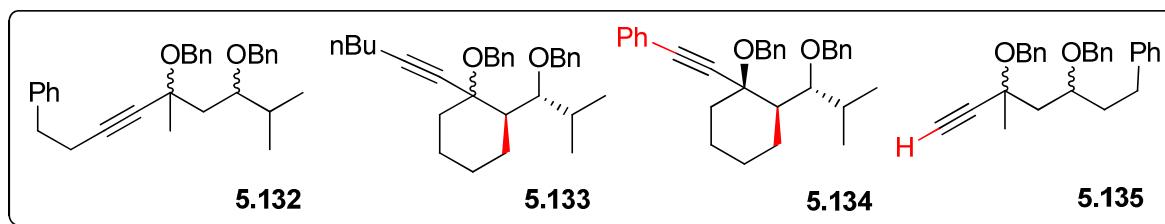


Schéma 227: Substrats sélectionnés

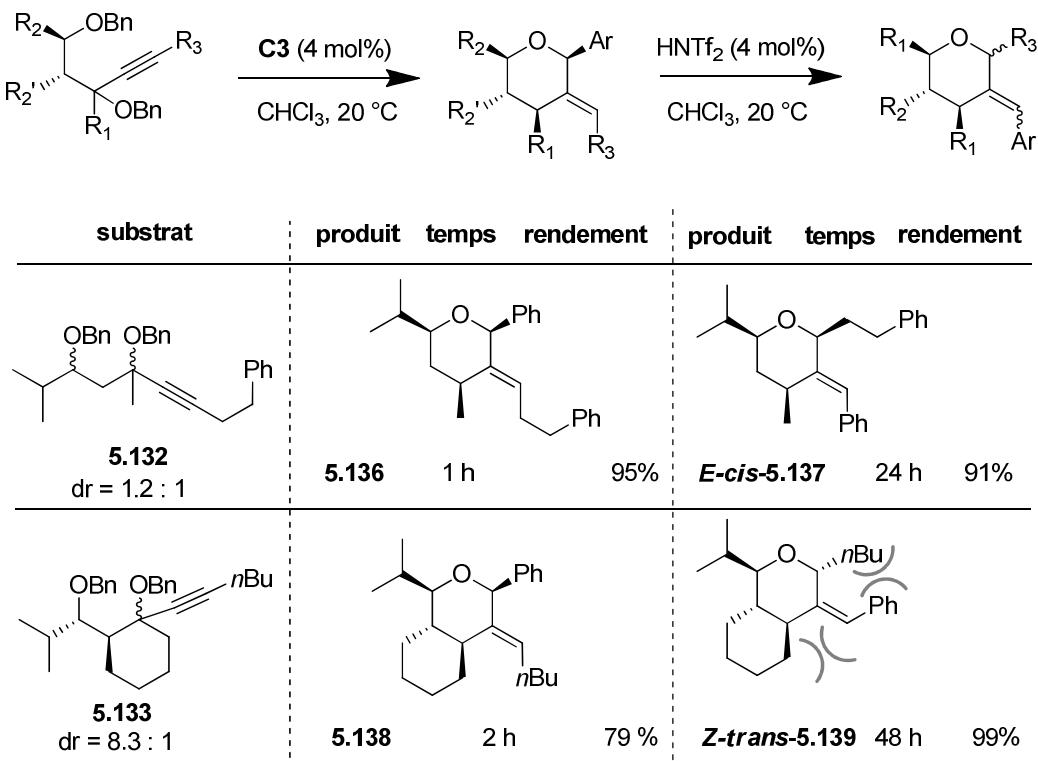
Les substrats **5.132** et **5.133** ont bien formé les produits **5.136** et **5.138** attendus. (Schéma 228) Les temps de réaction sont très courts, comparables à ceux obtenus pour les substrats trisubstitués décrits au début de ce chapitre. Le traitement de ces produits par le catalyseur HNTf₂ dans le chloroforme a permis de les isomériser pour donner accès aux structures **5.137** et **5.139**. Le temps nécessaire pour l'isomérisation complète de ces

¹⁸⁵ Rappel: La préparation des allènes portant un substituant aromatique n'est possible que si ce substituant n'est pas positionné sur la position propargylique. En effet, la labilisation de l'éther benzylique en présence d'un tel substituant a pour effet de dégrader rapidement le substrat par catalyse à l'or (I).

¹⁸⁶ Les réactions sur des allènes terminaux se sont toujours révélées infructueuses en l'absence du substituant R₁.

produits est long à température ambiante. Une nouvelle fois, on observe que le second transfert d'hydrure est diastéréosélectif. L'état de transition adopté impose la stéréochimie relative du carbone portant le substituant R_1 . Lorsque ce substituant est faiblement encombrant (cas du substrat **5.132**), l'isomérisation du produit **5.136** en milieu acide conduit à l'isomère **E-cis-5.137**. Par contre, lorsque le substituant R_1 entraîne une gène stérique au niveau de l'alcène (cas du substrat **5.133**), l'isomérisation en milieu acide conduit au produit de configuration opposée *Z*. La nouvelle gène stérique engendrée par le cycle aromatique sur le substituant R_3 favorise la formation finale du produit **Z-trans-5.139** sur lequel la chaîne butyle est en position axiale. Ces phénomènes de répulsions stériques en chaîne expliquent le temps de réaction particulièrement long observé lors de l'étape d'isomérisation. Le chauffage du milieu réactionnel à 50 °C permet de fournir l'énergie nécessaire pour réaliser l'isomérisation du produit **5.138** en **Z-trans-5.139** en seulement 6 h.

Les substrats **5.132** et **5.133** ont également été convertis en allènes correspondants en utilisant le complexe **C2** au reflux du chloroform. Le traitement de ces allènes par l'acide $HNTf_2$ à température ambiante conduit à leur dégradation immédiate.



Le traitement du substrat **5.134** par le complexe **C3** a quant à lui généré l'indène **5.140**. La conversion du substrat en allène apparaît très lente et le suivi de la réaction par RMN ne montre la formation d'aucun intermédiaire réactionnel.

Le substrat **5.135** est quand à lui complètement non réactif en présence du catalyseur **C3**. L'utilisation du complexe **C2** est nécessaire pour former l'allène terminal **5.141**. Prolonger le chauffage du milieu réactionnel conduit à la formation de l'indène **5.142**. Lorsque l'allène intermédiaire est isolé puis traité à son tour par le complexe **C3**, la formation du même produit est observée.

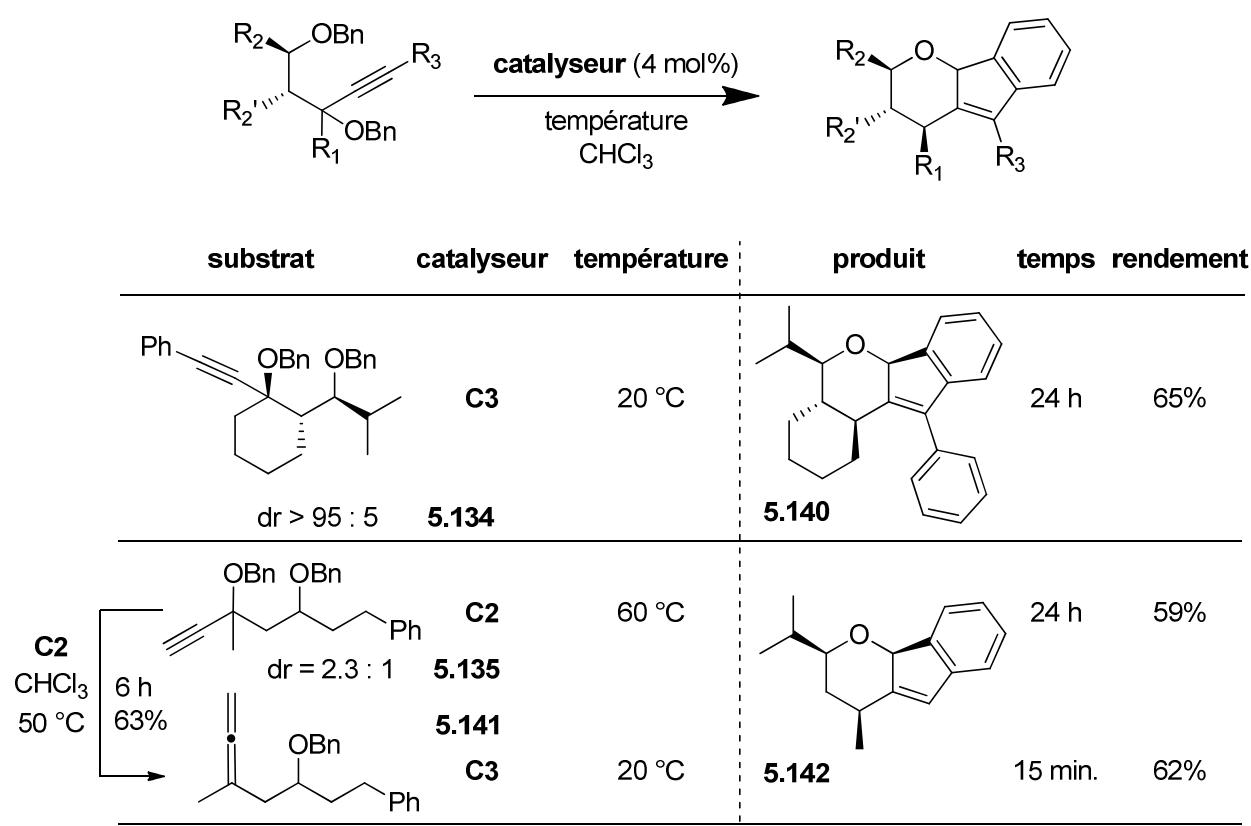


Schéma 229: Formation des indènes **5.140** et **5.142**

La formation de ces deux produits reste inexpliquée à ce jour. Les indanes saturés auraient dû être obtenus, suite à l'hydroarylation du styrène et de l'exométhylène attendus. La formation de ces produits insaturés suppose l'intervention d'un agent oxydant extérieur.

Quoi qu'il en soit, les réactions d'hydrofonctionnalisation des substrats **5.134** et **5.135** ont bien eu lieu. Les indènes **5.140** et **5.142** ont été obtenus sous la forme d'un seul diastéréoisomère. Cette nouvelle approche pour générer des allènes polysubstitués laisse envisager qu'il est possible d'utiliser des cycloéthers comme donneur d'hydrure pour réaliser cette séquence réactionnelle. Il serait ainsi possible d'obtenir des spiro cycloéthers ou des bicycles fusionnés davantage substitués. Ce cas n'a malheureusement pas pu être traité, par manque de temps.

Conclusion

Les réactions d'hydrofonctionnalisation des allènes par transfert d'hydrure ont pu être étendues à des séquences réactionnelles mettant en jeu deux transferts d'hydrures successifs. Cette étude appliquée aux cycloéthers n'a pas fourni d'avancée réellement intéressante. Par contre, cette stratégie de synthèse appliquée aux éthers dibenzyliques a permis d'élargir considérablement l'étendue des possibilités découvertes jusqu'alors.

De nombreuses modifications du squelette des substrats peuvent en effet être apportées. La substitution du second éther benzylque laisse entrevoir une nouvelle application de la méthodologie comme moyen de générer des dipôles 1,4 réactifs par catalyse à l'or (I).

La divergence de réactivité des catalyseurs **C3** et HNTf₂ a de nouveau été mise en évidence. Si le catalyseur **C3** permet systématiquement l'hydrofonctionnalisation des allènes par transfert d'hydrure, ce n'est pas le cas de l'acide de Brønsted HNTf₂. Par contre, les produits obtenus par catalyse à l'or, dans les cas où la catalyse acide n'est pas viable, peuvent être isomérisés par catalyse avec l'acide de Brønsted *a posteriori*. Ces deux catalyseurs montrent des activités différentes et complémentaires.

Un moyen de s'affranchir de la présence d'un cycle aromatique sur les produits finaux peut consister à fonctionnaliser les dérivés de styrène afin d'obtenir des dérivés plus complexes. Ainsi, l'ozonolyse de ceux-ci permettrait d'obtenir les cétones correspondantes. La présence systématique d'un alcène sur les hétérocycles synthétisés permet d'envisager d'autres modifications ultérieures. Une fois l'alcène détruit, les produits obtenus ne devraient plus être sensibles à l'ouverture en conditions acides ou en présence de catalyseurs électrophiles.

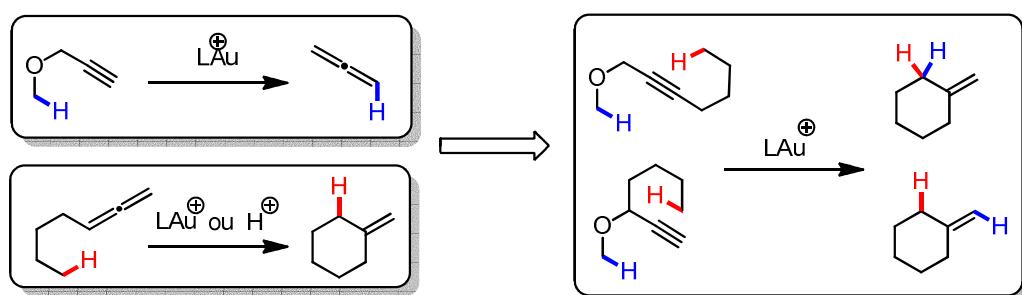
Conclusion Générale

Ce manuscrit décrit les résultats obtenus durant cette thèse sur le développement de nouvelles réactions catalysées à l'or (I) qui utilisent un atome d'hydrogène comme hydrure formel, en tant que nucléophile intramoléculaire.

Il a ainsi été montré qu'un éther propargylique benzylique peut être utilisé pour générer des allènes mono-, di- ou tri-substitués, par une séquence de *transfert d'hydrure 1,5 sur un alcyne*, suivi d'une *fragmentation*. Cette séquence réactionnelle a montré son efficacité et son applicabilité à travers la synthèse d'un allène à l'échelle du gramme.

Le *transfert 1,5 d'hydrures sur des allènes* s'est également révélé possible, et même particulièrement efficace, que soit par catalyse à l'or (I), ou avec un acide de Brønsted. Des éthers benzyliques et des éthers cycliques ont pu être utilisés comme donneurs d'hydrures. Le transfert 1,5 de l'hydrure est suivi d'une étape de *cyclisation* sur l'oxonium qui en résulte. Des produits d'hydrofonctionnalisation d'allènes ont ainsi été obtenus. A ce titre, une divergence de sélectivité des produits de réaction a été observée, dépendant de la nature du catalyseur employé. De nombreux hétérocycles oxygénés ont ainsi pu être préparés de manière diastéréosélective.

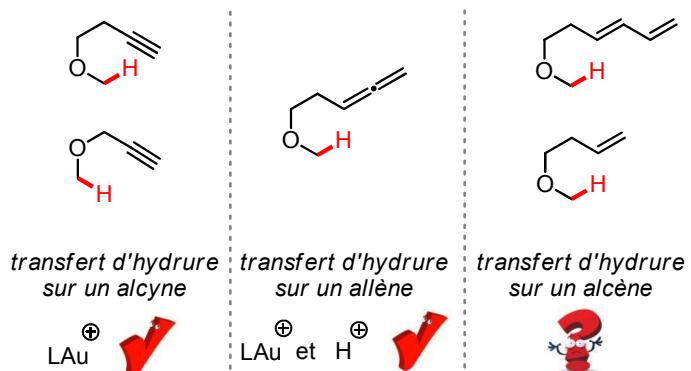
La combinaison des deux méthodologies précédentes a également été développée. Elle permet de réaliser des réactions de transferts d'hydrures en cascade sur un alcyne, puis sur un allène généré *in situ*. L'étude de la substitution des différents donneurs et accepteurs d'hydrure a conduit à la préparation de nouveaux hétérocycles oxygénés diversement substitués, comme des tétrahydropyranes, des spiro-tétrahydrofuranes ou des oxétanes.



Combinaison des deux transferts d'hydrures

Les premiers résultats concernant l'activation électrophile de diènes et d'alcènes correctement substitués sont encourageants. Ils complètent ceux précédemment obtenus sur l'activation électrophile des alcynes et des allènes par catalyse à l'or (I).

Ils laissent entrevoir de nouvelles applications pour les réactions d'hydrofonctionnalisation par transfert d'hydrures que nous avons développées au laboratoire. En particulier, des réactions sur les intermédiaires réactionnels de type oxoniums ont été observées, et pourraient être exploitées pour réaliser des échanges de groupements en cours de réaction, ou des réductions diastéréosélectives d'alcènes substitués.



Possibilités de transferts 1,5 d'hydrures sur des insaturations carbonées

De nouvelles études devront donc être effectuées pour étendre encore davantage les applications potentielles des réactions de transfert 1,5 d'hydrure sur des insaturations carbonées catalysés à l'or (I). Notamment, une question reste en suspend: *les réactions de transfert 1,5 d'hydrure observées sur les alcènes peuvent-elles être généralisées et appliquées à d'autres alcènes ?*

PARTIE EXPERIMENTALE

Etant donné la grande quantité de produits synthétisés au cours de cette thèse, seules les analyses concernant les substrats ayant conduit aux produits de catalyse désirés seront détaillées dans ce manuscrit. Des analyses complètes des autres substrats ont été effectuées pour confirmer leur structure mais elles ne seront pas décrites. De plus, considérant la grande similarité de la majorité des substrats et des produits synthétisés, l'attribution des signaux des spectres RMN du proton et du carbone ne sera explicitée que sur les substrats modèles caractéristiques de chaque famille de composés préparés.

Généralités

Purification des solvants et réactifs

Tous les solvants utilisés, de marque SDS, l'ont été directement sauf indication contraire. Le dichlorométhane est distillé sur hydrure de calcium. L'éther et le tétrahydrofurane sont distillés sur sodium en présence de benzophénone comme indicateur, ou purifiés à l'aide d'un appareil MBRAUN SPS-800.

Les réactifs sont généralement utilisés sans purification préalable, leur pureté étant vérifiée par RMN du proton.

Chromatographie

Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées sur des plaques de silice 60 F254 (Merck ou SDS). Les CCM sont observées en lumière ultraviolette à 254 ou 366 nm. Elles sont généralement immergées dans un révélateur à la vanilline, au *para*- anisaldéhyde, ou au permanganate de potassium, puis chauffées au décapeur thermique.

Les chromatographies flash sur gel de silice ont été réalisées avec de la silice SDS 60 A C.C. (40-63µm).

Appareillage d'analyse utilisé

Les spectres de résonance magnétique nucléaire ont été réalisés sur un appareil Bruker Avance 400 (400MHz). En RMN du proton (RMN ¹H), les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport au proton du chloroforme ($\delta=7.26$ ppm). Les constantes de couplage (J) sont exprimées en Hertz (Hz). En RMN du carbone (RMN ¹³C), les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en partie par million (ppm) en prenant la raie centrale du chloroforme deutéré ($\delta=77.0$ ppm) comme référence interne. Pour chaque produit, un spectre a été enregistré « Broad Band » (découplage par bruit de protons) et un autre en séquence DEPT pour déterminer la parité du nombre de protons portés par le carbone. Dans certains cas, l'attribution des signaux a été complétée par des expériences à deux dimensions (COSY, HSQC, HMBC, nOeSY).

Les spectres infra-rouge (IR) ont été réalisés sur un appareil Perkin-Elmer FT-IR 2000 à transformée de Fourier en solution dans le tétrachlorure de carbone, dans une cuve de chlorure de sodium ou de fluorure de calcium. Les spectres sont réalisés en absorption et les nombres d'onde ν des bandes d'absorption sont exprimés en cm^{-1} .

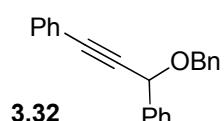
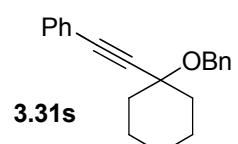
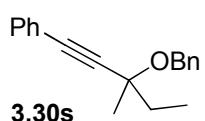
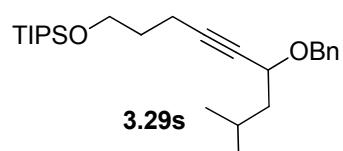
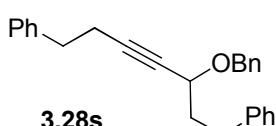
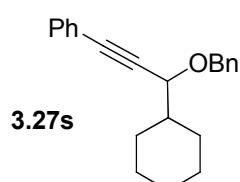
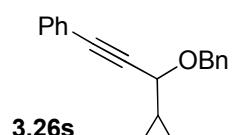
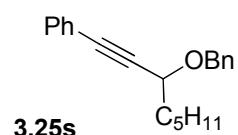
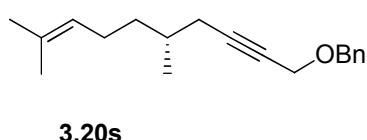
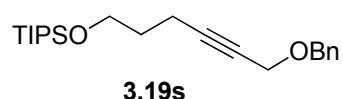
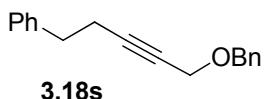
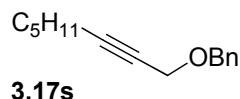
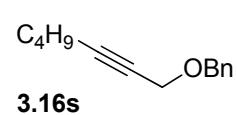
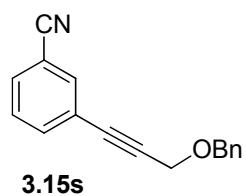
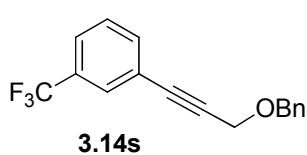
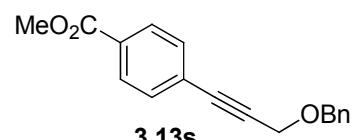
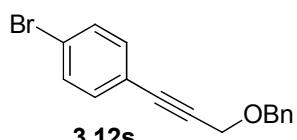
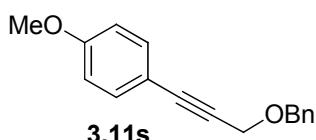
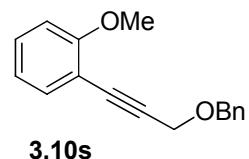
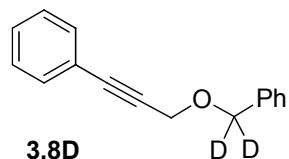
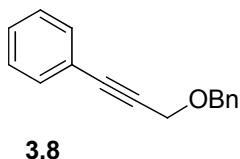
Les spectres de masse à haute résolution (HRMS) ont été réalisés sur un spectromètre JEOL JMSGCmate II, GS/MS à l'Ecole Polytechnique.

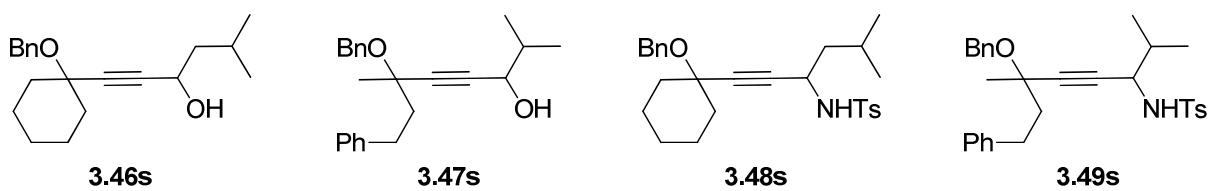
Les molécules ont été nommées selon la nomenclature IUPAC générées par REAXYS ou par ChemDraw 12.0.

Index of characterized compounds

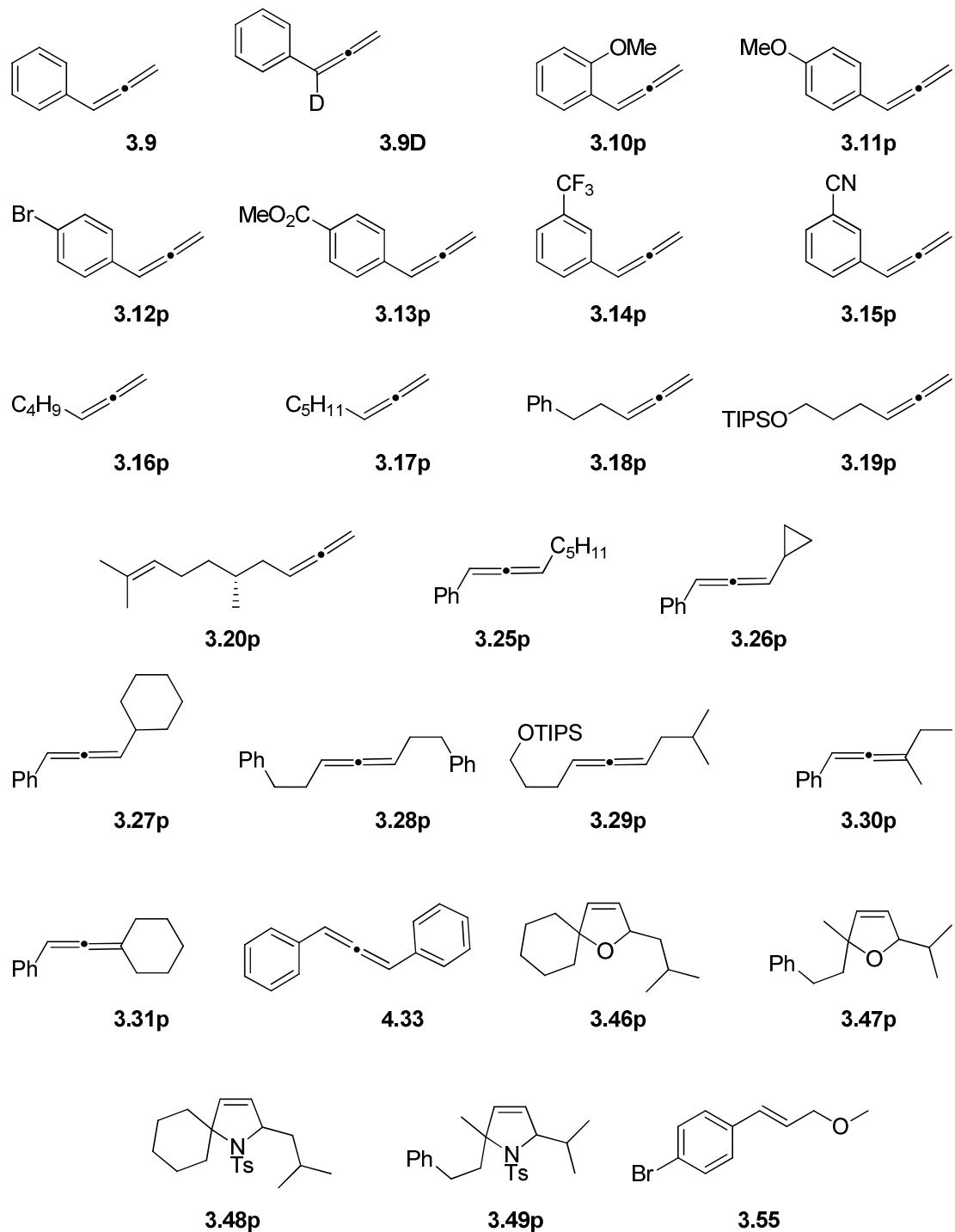
Chapter 3:

starting materials

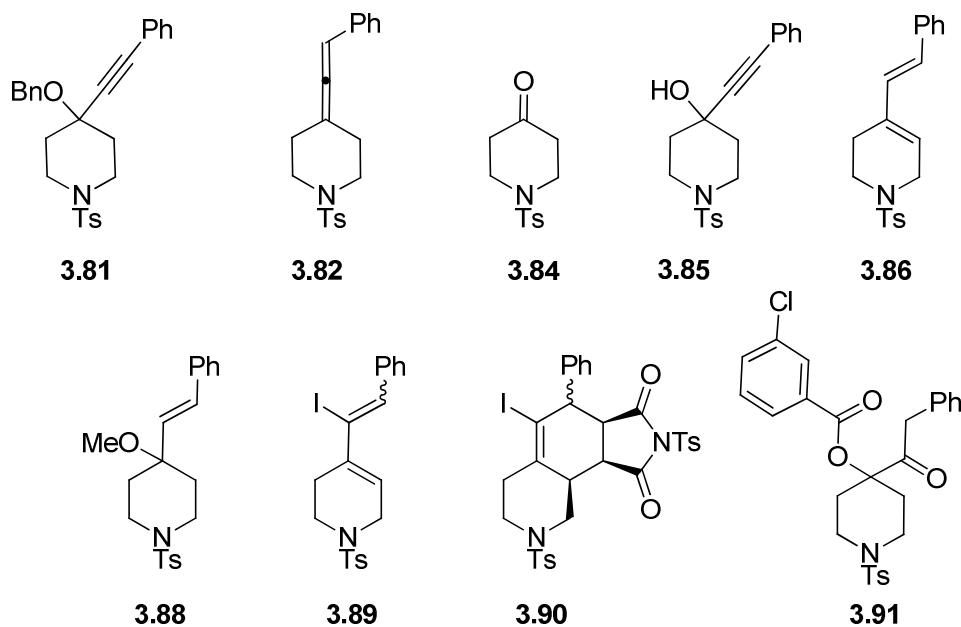




Products

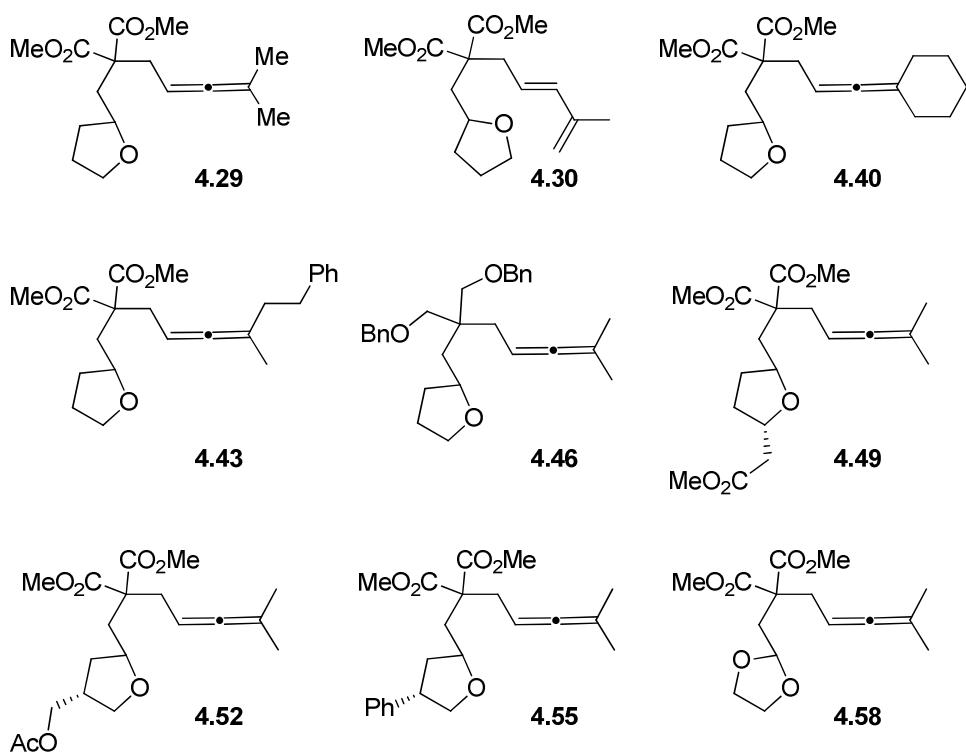


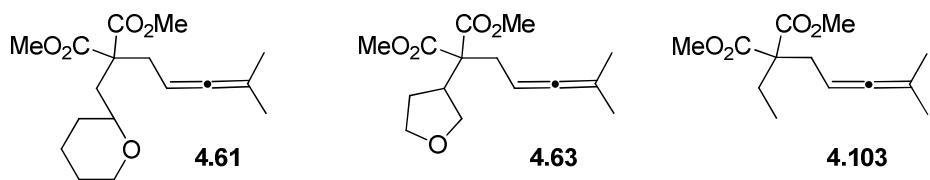
Gram-scale synthesis of a trisubstituted allene and potential applications



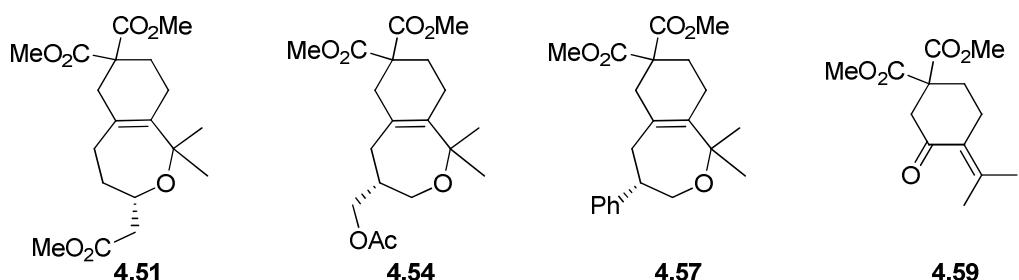
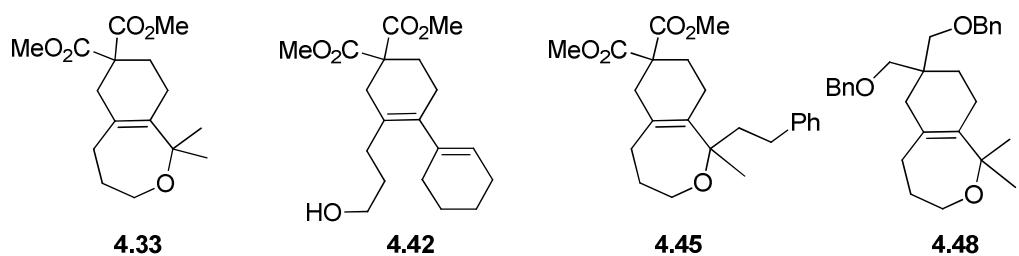
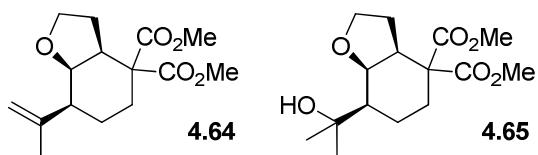
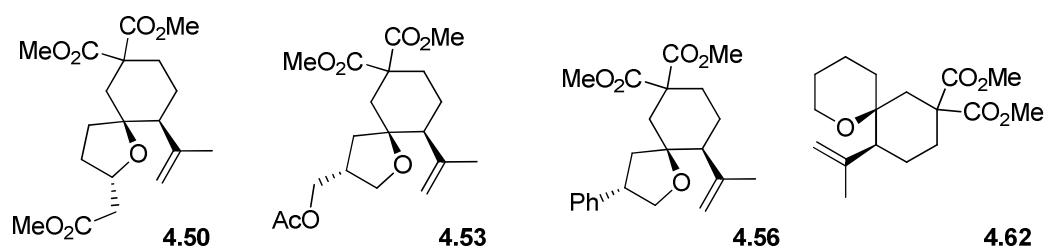
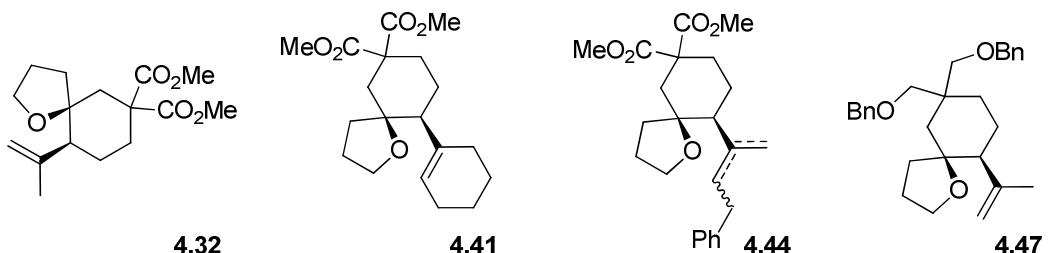
Chapter 4

Cycloether starting materials

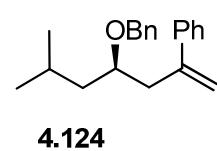
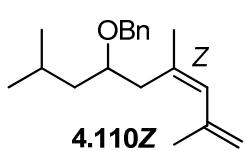
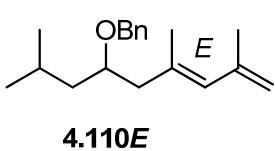
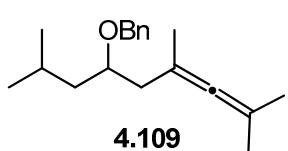
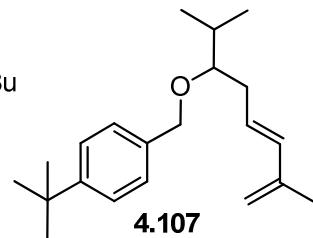
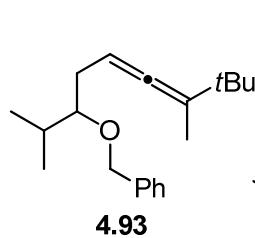
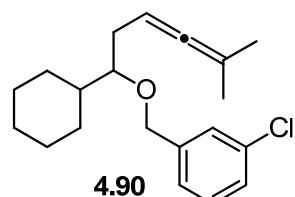
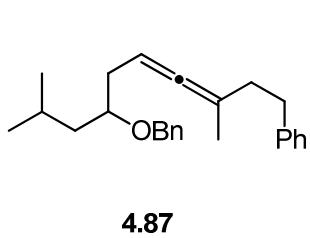
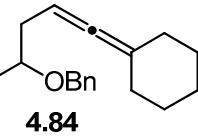
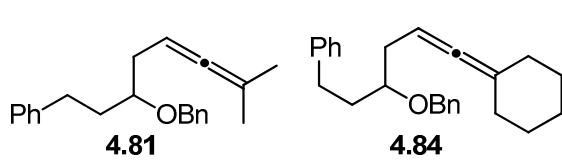
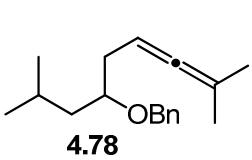
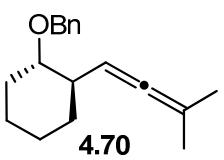




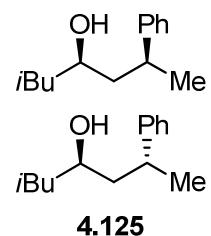
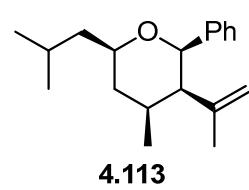
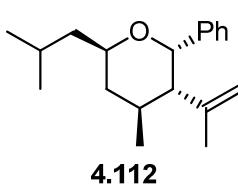
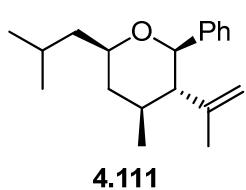
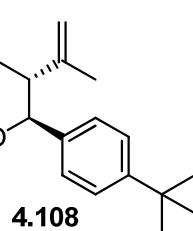
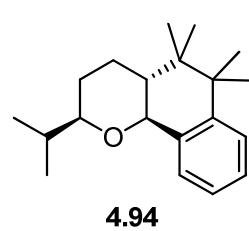
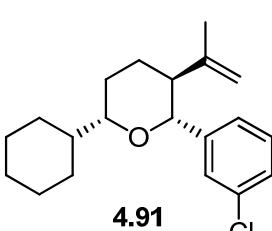
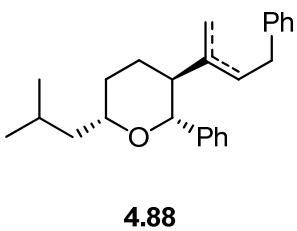
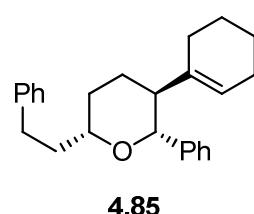
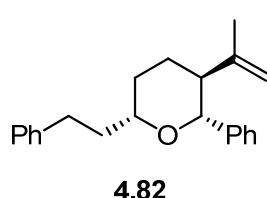
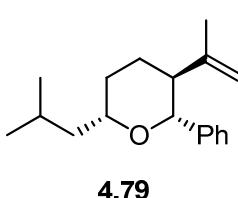
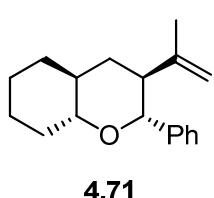
Cycloether products

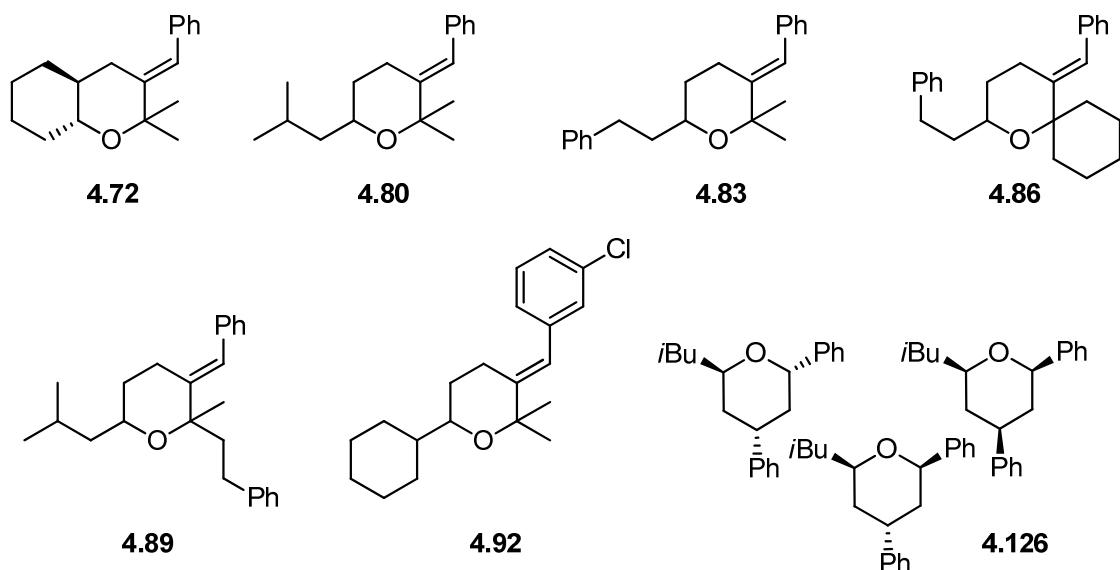


Benzyl ether starting materials



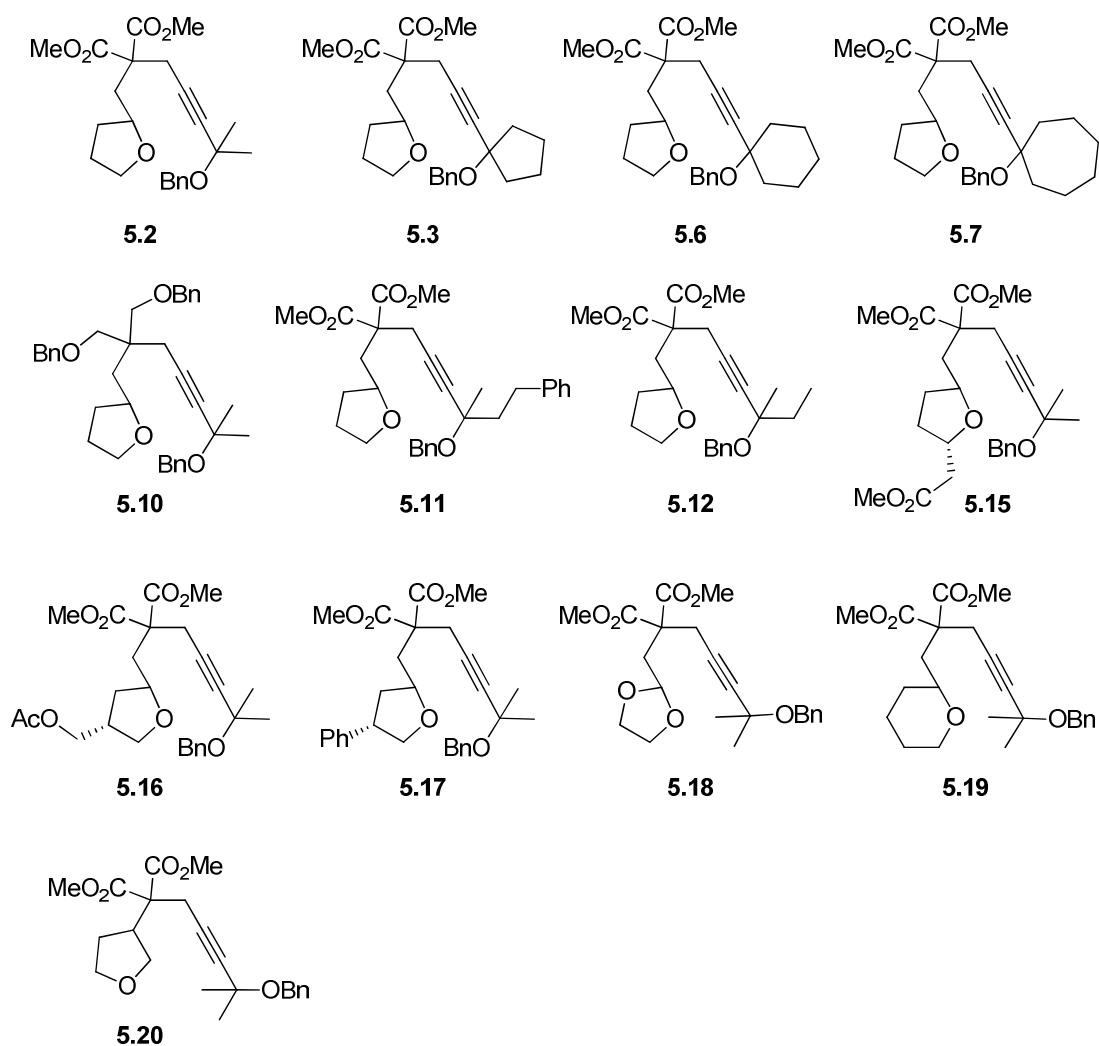
Benzyl ether products



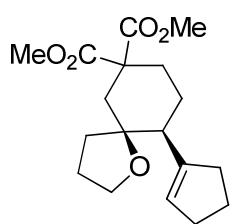


Chapter 5

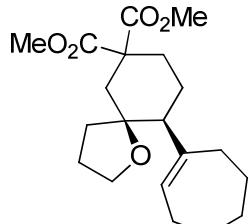
Cycloether starting materials



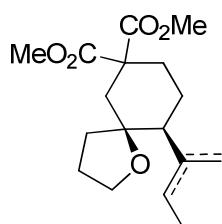
cycloether products



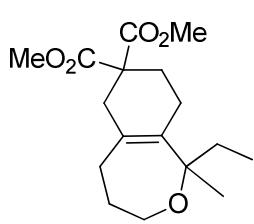
5.4



5.8

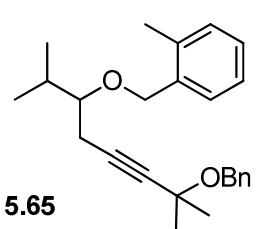
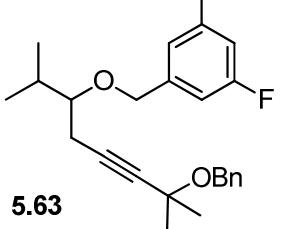
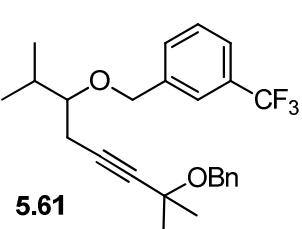
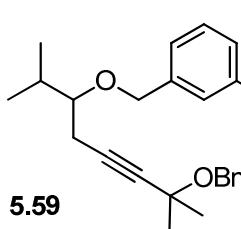
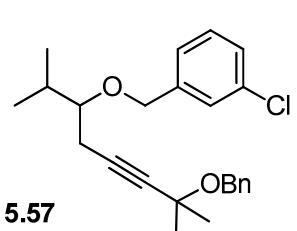
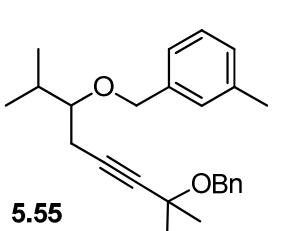
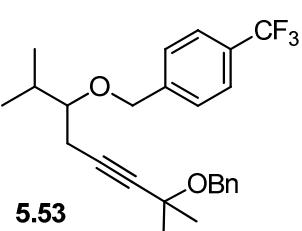
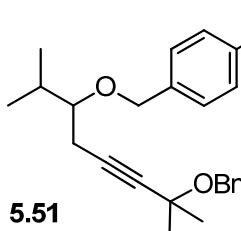
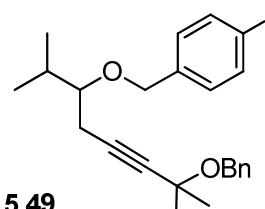
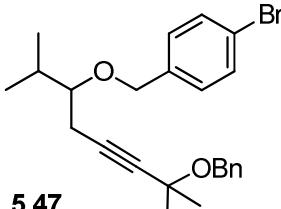
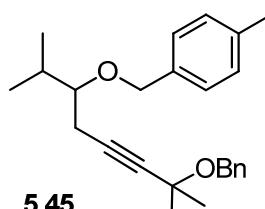
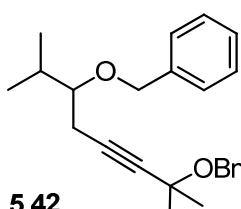
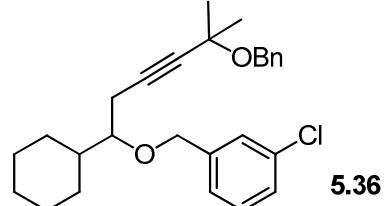
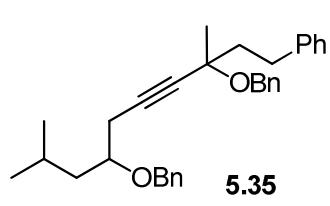
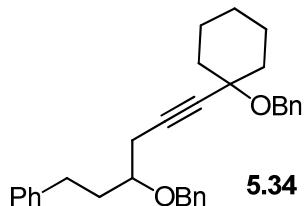
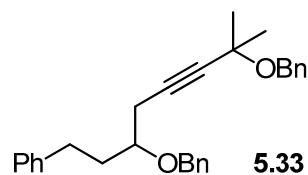
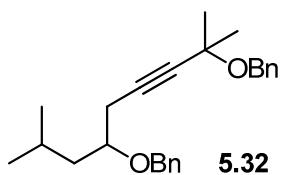
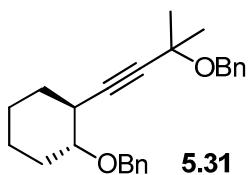


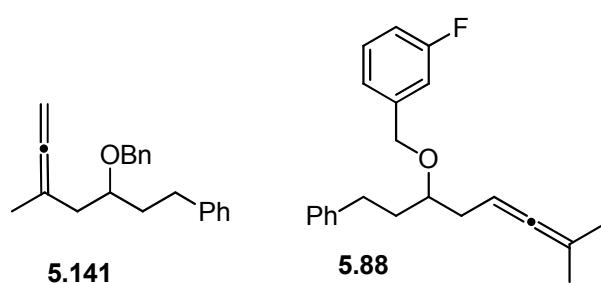
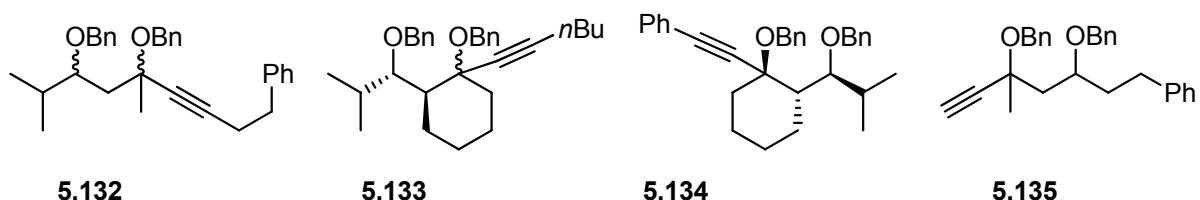
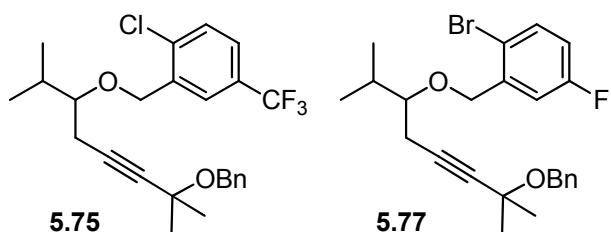
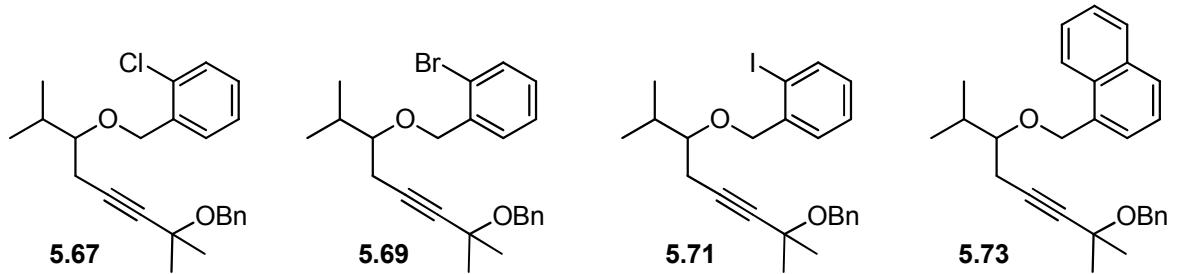
5.13



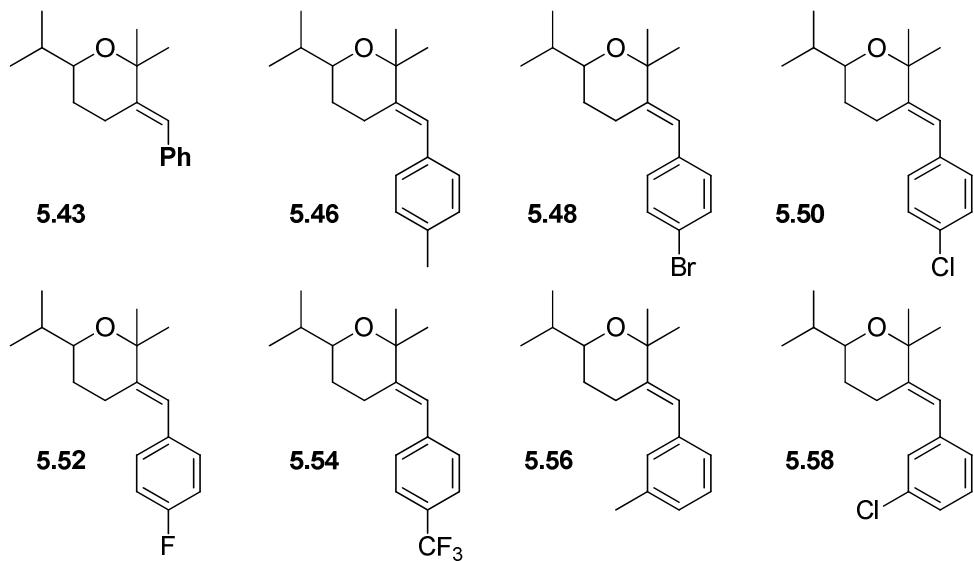
5.14

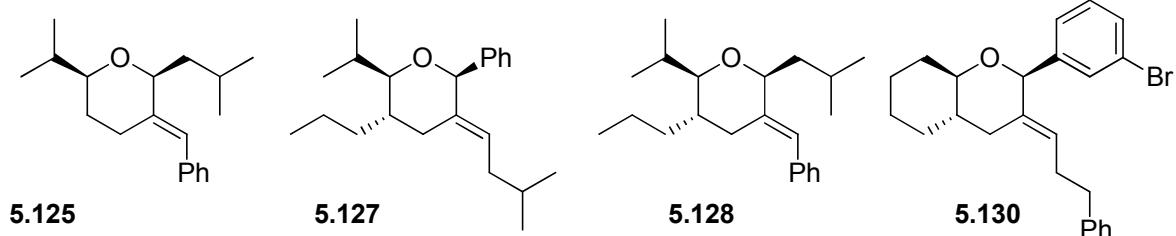
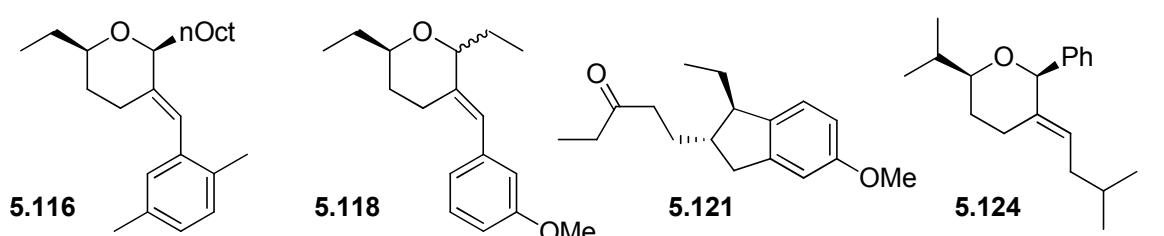
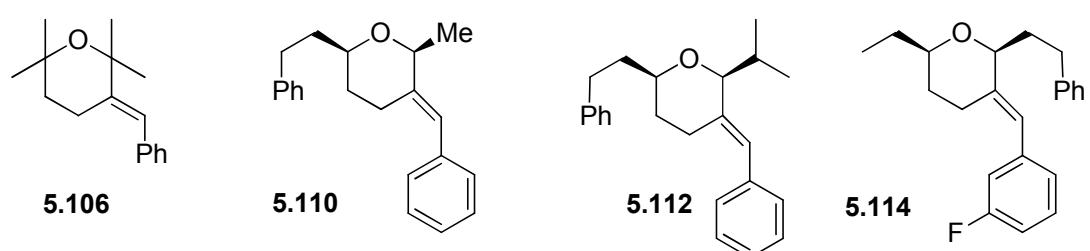
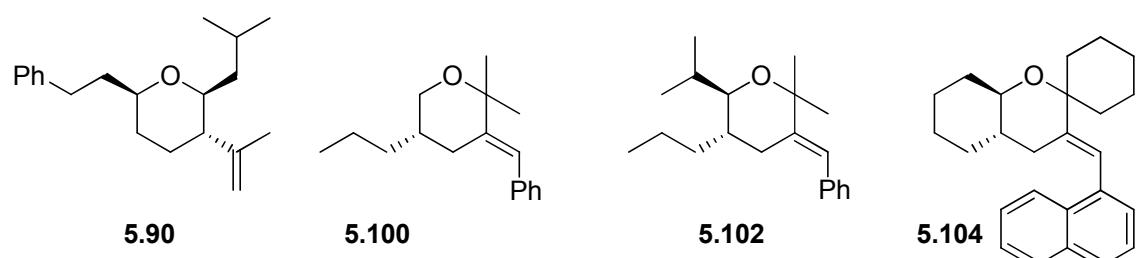
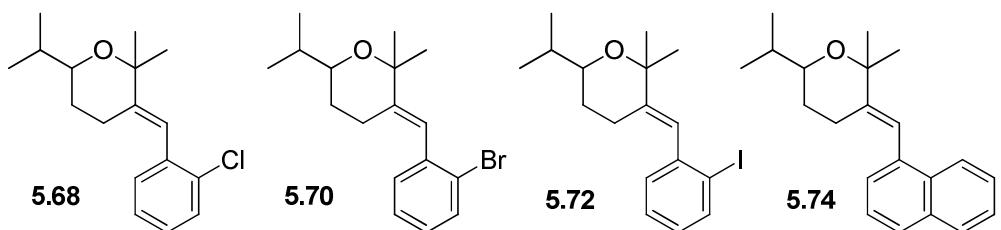
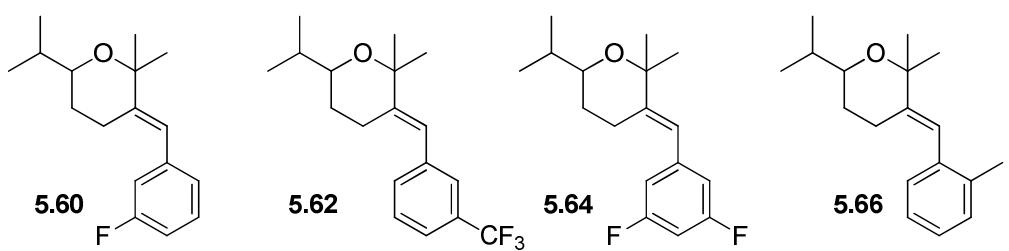
dibenzyl ethers starting materials

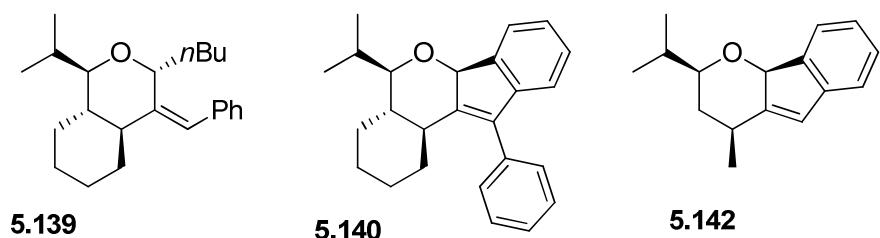
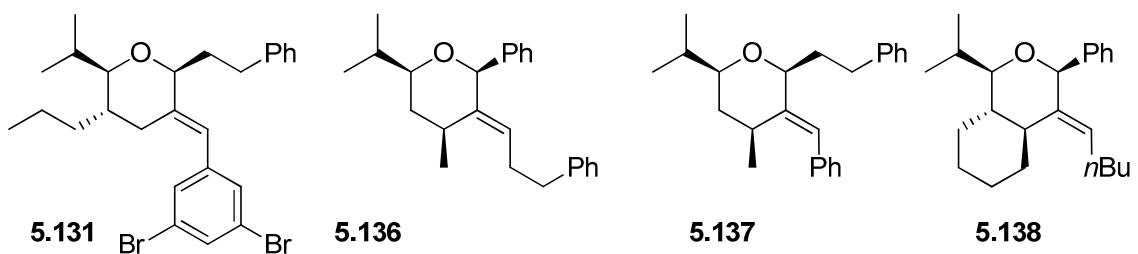




dibenzyl ethers products







General procedures

General procedure B for the benzylation of the propargylic alcohol under basic conditions:

To a solution of propargylic alcohol (1 eq.) in THF (0.25 M) was added portionwise NaH (1.2eq) at 0°C. Upon the end of the H₂ formation, Benzyl bromide (1.2 eq.) and TBAI (0.05 eq.) was added to the reaction. The reaction was then stirred at room temperature. After the complete consumption of the alcohol (TLC), the reaction mixture was quenched with a saturated solution of NH₄Cl, extracted with AcOEt (3x); dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure.

General procedure S for the Sonogashira reaction of halogenated aromatics:

To a solution of the halogenated aromatic (1 eq) in freshly distilled triethylamine (1M) was added copper iodide (0.04 eq), bis(triphenylphosphine)palladium (II) chloride (0.02 eq), the mixture was stirred for 20 minutes. Then, Prop-2-ynyloxymethyl-benzene (1 eq.) was added to the reaction mixture. Upon reaction completion (TLC), the reaction was quenched with a water and diluted with AcOEt, the organic layer was separated and the aqueous layer reextracted three times with DCM. The combined organics layers were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*.

General procedure A for the addition of terminal alkynes to aldehydes or ketones:

To a solution of the alkyne (1 equiv.) in THF (0.5M) was slowly added a solution of nButyllithium in hexanes (1.3-2.5M, 1.05 equiv.), at -78 °C under nitrogen gas. The reaction mixture was stirred for 30 minutes at – 78°C before the aldehyde, the ketone or the imine (1.1 equiv.) was added in one portion. The reaction mixture was kept at this temperature for an additional 30 minutes, before it was allowed to warm up to 0 °C. The reaction mixture was stirred for 1 h at 0 °C before it was quenched with saturated aqueous NH₄Cl, extracted with Et₂O (2x), dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure.

General procedure M for the preparation of substrates containing a malonate linker :

To a solution of monoalkylated malonate (1 eq.) in THF (0.25 M) was added portionwise NaH (1.2eq) at 0°C. Upon the end of the H₂ formation, the mesylated allenylmethanol or the propargyl bromide derivative (1.2 eq.) were added. The reaction was then stirred at room temperature under nitrogen gas. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH₄Cl, extracted with Et₂O (2x), dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure.

General procedures for the catalyses¹⁸⁷:

Procedure C1: To a solution of the substrate in dry chloroform (0.2M) was added *t*BuXphosAuNTf₂ **C1** (0.04 equiv.) and the reaction mixture was heated at 60°C. Upon completion of the reaction, the solvent was evaporated under reduced pressure.

Procedure C2: To a solution of the substrate in dry chloroform (0.2M) was added XPhosAu(NCCH₃)SbF₆ **C2** (0.04 equiv.) and the reaction mixture was heated at 60°C. Upon completion of the reaction, the solvent was evaporated under reduced pressure.

Procedure C3: To a solution of the substrate in dry chloroform (0.2M) was added [(2,4-*t*-BuPhO)₃PAu(NCPh)SbF₆] **C3** (0.04 equiv.) and the reaction mixture was stirred at 20°C. Upon completion of the reaction, triethylamine (0.1 eq.) was added, then the solvent was evaporated under reduced pressure.

Procedure C3': To a solution of the substrate in dry dichloromethane (0.2M) was added [(2,4-*t*-BuPhO)₃PAu(NCPh)SbF₆] **C3** (0.04 equiv.) and the reaction mixture was stirred at 20°C. Upon completion of the reaction, triethylamine (0.1 eq.) was added, then the solvent was evaporated under reduced pressure.

Procedure H: To a solution of the allene in chloroform (0.2M) was added a solution (0.5M in DCM) of HNTf₂ (0.04 eq.) at room temperature and the reaction mixture was stirred under nitrogen. Upon completion of the reaction, triethylamine (0.1 eq.) was added, then the solvent was evaporated under reduced pressure.

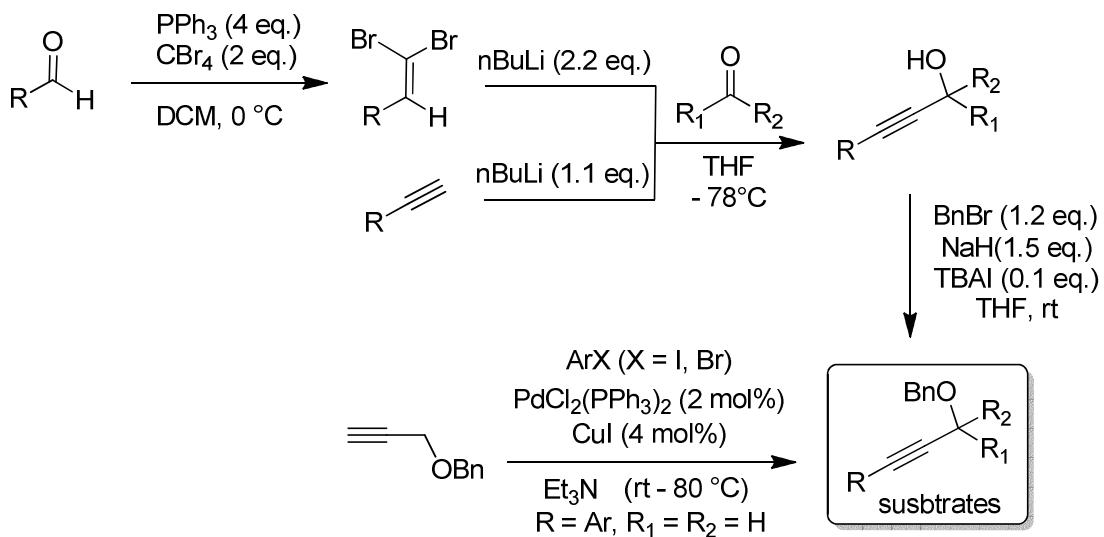
¹⁸⁷ The gold catalysts C1, C2 and C3 were prepared according to the procedures reported in the litterature: Amijs, C. H. M.; Lo'pez-Carrillo, V.; Raducan, M.; Pe'rez-Gala'n, P.; Ferrer, C.; Echavarren, A. M. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 7721.

Analyses

Chapter 3

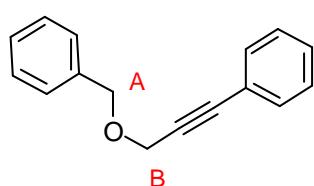
Starting materials

General strategies for the synthesis of the propargyl benzyl ethers:



(3-Benzylxy-prop-1-ynyl)-benzene

3.8



C₁₆H₁₄O
M = 222.1 g.mol⁻¹

Procedure:

Following procedure **B** starting with 2 mmol of 3-Phenyl-prop-2-yn-1-ol.

Purification:

Flash chromatography (SiO₂ PE/ AcOEt: 98/2).

Reaction time:

2 h

Product:

328 mg of yellowish oil.

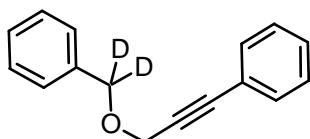
Yield:

74%

¹H NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	7.50-7.30 (m, 10H, 2Ph), 4.70 (s, 2H, A), 4.42 (s, 2H, B).
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	137.4 (C_QPh), 131.7 (2CH-Ph), 128.4 (3CH-Ph), 128.2 (2CH-Ph), 128.1 (2CH-Ph), 127.7 (CH-Ph), 122.6 (C_QPh), 86.5 (alkyne), 85.0 (alkyne), 71.6 (A), 57.8 (B).
IR (ν , cm ⁻¹ , CCl ₄)	3034, 2854, 1490, 1354, 1089.
MS (ESI)	222 (M ⁺), 207, 196, 178.
HRMS (EI)	Calcd. for C ₁₆ H ₁₄ O: 222.1045 Found: 222.1044.

(3-(D2)-Benzylxy-prop-1-ynyl)-benzene

3.8D



C₁₆H₁₂OD₂
M= 224.1 g.mol⁻¹

Procedure:

To a solution of d²-benzyl alcohol (0.9 mmol) in THF (0.25 M) was added portionwise NaH (1.2eq) at 0°C. Once the H₂ formation has ceased, (3-Bromo-prop-1-ynyl)-benzene (1 eq.) and TBAI (0.05 eq.) were added to the reaction mixture. The reaction was then stirred at room temperature overnight. After the complete consumption of the alcohol (TLC), the reaction mixture was quenched with a saturated solution of NH₄Cl, extracted with AcOEt (3x); dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. Purification by flash column chromatography afforded the pure benzyl ether.

Purification:

Flash chromatography (SiO₂ PE/AcOEt: 98/2).

Reaction time:

12 h

Product:

181 mg of yellowish oil.

Yield:

90%

¹H NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 400 MHz)

7.53-751 (m, 2H), 7.47-7.36 (m, 8H), 4.45 (s, 2H).

¹³C NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 100 MHz)

137.3, 131.7 (x2), 128.4 (x4), 128.2 (x2), 128.1, 127.8, 122.6, 86.4, 85.0, 57.7.

IR (ν , cm⁻¹, CCl₄)

3031, 2845, 1490, 1358, 1081.

MS (ESI)

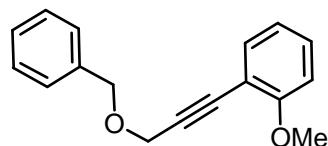
224 (M⁺), 195, 191, 131.

HRMS (EI)

Calcd. for C₁₆H₁₂OD₂: 224.1045 Found: 224.1159

1-(3-Benzylxy-prop-1-ynyl)-2-methoxy-benzene

3.10s



C₁₇H₁₆O₂
M = 252.3 g.mol⁻¹

Procedure: Following procedure **S** at 50°C starting with 1 mmol of 2-Bromoanisole.

Purification: Flash chromatography (SiO₂ PE/AcOEt: 95/5).

Reaction time: 24 h

Product: 42.8 mg of yellowish oil.

Yield: 17%

¹H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 7.48-7.26 (m, 7H), 6.94 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.91 (s, 3H).

¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 160.1, 137.6, 133.7, 129.8, 128.4 (x2), 128.2 (x3), 127.8, 120.4, 110.6, 89.1, 82.9, 71.4, 58.0, 55.7.

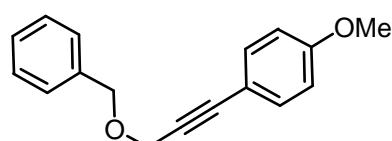
IR (ν , cm⁻¹, CCl₄) 1937, 1493, 1264.

MS (ESI) 252 (M⁺), 223, 207, 181.

HRMS (EI) Calcd. for C₁₇H₁₆O₂: 252.1150 Found: 252.1153

1-(3-Benzylxy-prop-1-ynyl)-4-methoxy-benzene

3.11s



C₁₇H₁₆O₂
M = 252.1 g.mol⁻¹

Procedure: Following procedure **S** at room temperature starting with 1.37 mmol of 4-iodoanisole.

Purification: Flash chromatography (SiO₂ PE/AcOEt: 95/5).

Reaction time: 12 h

Product: 155 mg of yellowish oil.

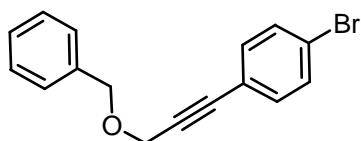
Yield: 45%

¹H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 7.43-7.30 (m, 7H), 6.86 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.82 (s, 3H).

^{13}C NMR (δ , ppm) (CDCl_3 , 100 MHz)	159.7, 137.6, 133.2 (x2), 128.5 (x2), 128.1 (x2), 127.8, 114.8, 113.9 (x2), 86.4, 83.6, 71.6, 58.0, 55.3.
IR (ν , cm^{-1} , CCl_4)	2839, 1607, 1509, 1249.
MS (ESI)	252 (M^+), 243, 219, 193, 181.
HRMS (EI)	Calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_2$: 252.1150 Found: 252.1149

1-(3-Benzylxy-prop-1-ynyl)-4-bromo-benzene

3.12s



$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{OBr}$
 $M = 300.1 \text{ g.mol}^{-1}$

Procedure: Following procedure **S** at room temperature, starting with 1.37 mmol of 4-bromo-iodobenzene.

Purification: Flash chromatography (SiO_2 PE/ AcOEt : 98/2).

Reaction time: 12 h

Product: 157 mg of yellowish oil.

Yield: 38%

^1H NMR (δ , ppm)
(CDCl_3 , 400 MHz) 7.47 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.41-7.37 (m, 4H), 7.34-7.32 (m, 3H), 4.68 (s, 2H), 4.40 (s, 2H).

^{13}C NMR (δ , ppm)
(CDCl_3 , 100 MHz) 137.4, 133.2 (x2), 131.5 (x2), 128.4 (x2), 128.1 (x2), 128.0, 122.7, 121.6, 86.3, 85.4, 71.8, 57.9.

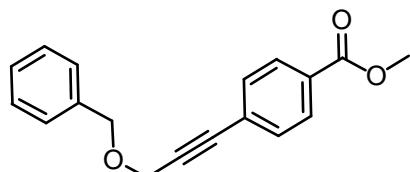
IR (ν , cm^{-1} , CCl_4) 2855, 1486, 1072.

MS (ESI) 300 (M^+), 271, 243, 221, 197, 181, 169.

HRMS (EI) Calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{OBr}$: 300.0150 Found: 300.0149

4-(3-Benzylxy-prop-1-ynyl)-benzoic acid methyl ester

3.13s

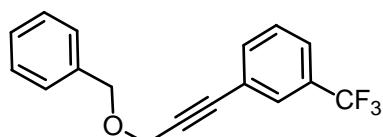


$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_3$
 $M = 280.3 \text{ g.mol}^{-1}$

<u>Procedure:</u>	Following procedure S at room temperature starting with 1.37 mmol of Methyl 4-iodobenzoate.
<u>Purification:</u>	Flash chromatography (SiO ₂ PE/AcOEt: 95/5).
<u>Reaction time:</u>	12 h
<u>Product:</u>	241 mg of yellowish oil.
<u>Yield:</u>	63%
¹H NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	8.01 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.41-7.31 (m, 5H), 4.69 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.93 (s, 3H).
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	166.4, 137.3, 131.6 (x2), 129.7, 129.4 (x2), 128.4 (x2), 128.0 (x2), 127.9, 127.3, 88.1, 85.6, 71.8, 57.8, 52.1.
IR (ν , cm ⁻¹ , CCl ₄)	2952, 1729, 1275, 1107.
MS (ESI)	280 (M ⁺), 251, 218, 191, 181.
HRMS (EI)	Calcd. for C ₁₈ H ₁₆ O ₃ : 280.1100 Found: 280.1097

1-(3-Benzylxy-prop-1-ynyl)-3-trifluoromethyl-benzene

3.14s

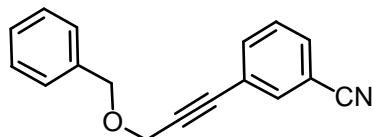


C₁₇H₁₃OF₃
M= 290.1 g.mol⁻¹

<u>Procedure:</u>	Following procedure S starting with 0.75 mmol of 3-(3-Trifluoromethyl-phenyl)-prop-2-yn-1-ol.
<u>Purification:</u>	Flash chromatography (SiO ₂ PE/AcOEt: 98/2).
<u>Reaction time:</u>	3 h
<u>Product:</u>	245 mg of yellowish oil.
<u>Yield:</u>	89%
¹H NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	7.74 (s, 1H), 6.64 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.44-7.30 (m, 5H), 4.71 (s, 2H), 4.44 (s, 2H).
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	137.3, 134.8, 130.9 (q, $J = 32.6$ Hz), 128.8, 128.6 (q, $J = 3.8$ Hz), 128.5 (x2), 128.1 (x2), 127.9, 125.0 (q, $J = 3.67$ Hz), 123.6 (q, $J = 271.6$ Hz), 123.6, 86.8, 84.9, 71.9, 57.7.
IR (ν , cm ⁻¹ , CCl ₄)	2855, 1333, 1137.
MS (ESI)	290 (M ⁺), 243, 221, 193.
HRMS (EI)	Calcd. for C ₁₇ H ₁₃ OF ₃ : 290.0919 Found: 290.0929

3-(3-Benzylxy-prop-1-ynyl)-benzonitrile

3.15s



C₁₇H₁₃NO
M= 247.1 g.mol⁻¹

Procedure: Following procedure **S** at 50°C starting with 1.37 mmol of 3-Bromobenzonitrile.

Purification: Flash chromatography (SiO₂ PE/AcOEt: 95/5).

Reaction time: 24 h

Product: 74.4 mg of yellowish oil.

Yield: 22%

¹H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 7.73 (s, 1H), 7.67 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.43-7.26 (m, 5H), 4.68 (s, 2H), 4.41 (s, 2H).

¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 137.2, 135.8, 135.1, 131.6, 129.2, 128.5 (x2), 128.1 (x2), 128.0, 124.3, 117.9, 112.9, 87.8, 84.0, 72.0, 57.7

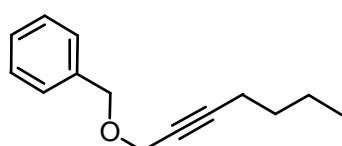
IR (ν , cm⁻¹, CCl₄) 2927, 2234, 1558, 1541, 1094.

MS (ESI) 247 (M⁺), 219, 193, 181

HRMS (EI) Calcd. for C₁₇H₁₃NO: 247.0997 Found: 247.1015

Hept-2-ynyloxymethyl-benzene

3.16s



C₁₄H₁₈O
M= 202.1 g.mol⁻¹

Procedure: Following procedure **B** starting with 6 mmol of Hept-2-yn-1-ol.

Purification: Flash chromatography (SiO₂ PE/AcOEt: 98/2).

Reaction time: 4 h

Product: 932 mg of yellowish oil.

Yield: 73%

¹H NMR (δ , ppm) 7.38-2.29 (m, 5H), 4.60 (s, 2H), 4.17 (t, J = 2.2 Hz, 2H), 2.26 (tt, J = 7.1 Hz, J = 2.2 Hz, 2H), 1.58-1.49 (m, 2H), 1.47-1.40 (m, 2H), 0.94 (t,

(CDCl ₃ , 400 MHz)	<i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
¹³ C NMR (δ , ppm)	137.7, 128.3 (x2), 128.0 (x2), 127.7, 87.3, 75.8, 71.3, 57.7, 30.7, 21.9,
(CDCl ₃ , 100 MHz)	18.4, 13.5.
IR (ν , cm ⁻¹ , CCl ₄)	2934, 1466, 1354, 1072.
MS (ESI)	202 (M ⁺), 187, 174.
HRMS (EI)	Calcd. for C ₁₄ H ₁₈ O: 202.1358 Found: 202.1349

Oct-2-ynyloxymethyl-benzene

3.17s



C₁₅H₂₀O
M= 216.2 g.mol⁻¹

Procedure:

To a solution of heptyne (5.2 mmol) in THF (0.5M) under argon was added butyl lithium (1.1 eq) at -78°C. The solution was stirred for 15 minutes, then, chloromethylbenzylether (1.1 eq) was added. The mixture was warmed up to room temperature, then stirred for 4h. The reaction mixture was quenched with a saturated solution of NH₄Cl, extracted with AcOEt (3x); dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure.

Purification:

flash column chromatography (SiO₂ PE/AcOEt: 98/2)

Reaction time:

4 h

Product:

775 mg of yellowish oil.

Yield:

69%

¹H NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 400 MHz)

7.40-2.29 (m, 5H), 4.60 (s, 2H), 4.17 (t, *J* = 2.2 Hz, 2H), 2.25 (tt, *J* = 7.1 Hz, *J* = 2.2 Hz, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.37 (m, 4H), 0.92 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 100 MHz)

137.7, 128.3 (x2), 128.1 (x2), 127.7, 87.3, 75.8, 71.3, 57.7, 31.1, 28.3, 22.2, 18.7, 13.9.

IR (ν , cm⁻¹, CCl₄)

2959, 2860, 1455, 1354, 1073.

MS (ESI)

216 (M⁺), 198, 180.

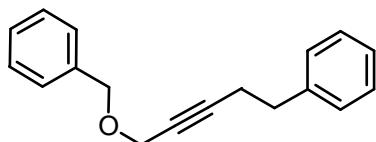
HRMS (EI)

Calcd. for C₁₅H₂₀O: 216.1514

Found: 216.1512

(5-Benzylxy-pent-3-ynyl)-benzene

3.18s



C₁₈H₁₈O
M = 250.1 g·mol⁻¹

Procedure:

Following procedure **B** starting with 1 mmol of 5-Phenyl-pent-2-yn-1-ol.

Purification:

Flash chromatography (SiO₂ PE/AcOEt: 98/2).

Reaction time:

2 h

Product:

190 mg of yellowish oil.

Yield:

76%

¹H NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 400 MHz)

7.45-7.30 (m, 10H), 4.63 (s, 2H), 4.23 (t, J = 2.1 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.64 (tt, J = 7.5 Hz, J = 2.1 Hz, 2H).

¹³C NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 100 MHz)

140.7 (C), 137.8 (C), 128.6 (x2), 128.5 (x2), 128.5 (x2), 128.2 (x2), 127.9, 126.5, 86.5, 76.8, 71.4, 57.8, 35.1, 21.1.

IR (ν , cm⁻¹, CCl₄)

3031, 2931, 2859, 1605, 1497, 1454, 1354, 1028

MS (ESI)

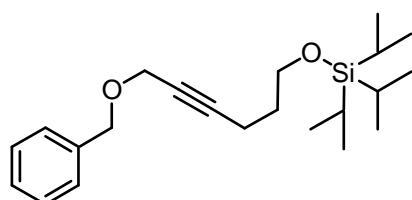
m/z 250 (M⁺), 159, 129, 103.

HRMS (EI)

Calcd. for C₁₈H₁₈O: 250.1358 Found: 250.1363

6-Benzylxy-hex-4-ynyloxy)-triisopropyl-silane

3.19s



C₂₂H₃₆O₂S
M = 360.3 g·mol⁻¹

Procedure:

Following procedure **B** starting with 2 mmol of 6-Triisopropylsilyloxy-hex-2-yn-1-ol.

Purification:

Flash chromatography (SiO₂ PE/AcOEt: 95/5).

Reaction time:

6 h

Product:

511 mg of yellowish oil.

Yield:

71%

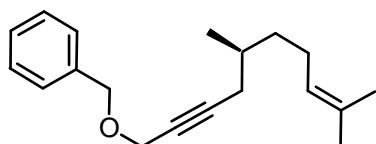
¹H NMR (δ , ppm)

7.38-7.28 (m, 5H), 4.60 (s, 2H), 4.17 (t, J = 2.2 Hz, 2H), 3.79 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.38 (tt, J = 7.1 Hz, J = 2.2 Hz, 2H), 1.77 (quint, J = 7.2

(CDCl ₃ , 400 MHz)	Hz, 2H), 1.08 (m, 21H).
¹³ C NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	137.6, 128.3 (x2), 128.0 (x2), 127.7, 86.9, 75.9, 71.2, 61.8, 57.6, 31.9, 18.0 (x6), 11.9 (x3).
IR (ν , cm ⁻¹ , CCl ₄)	2946, 1867, 1463, 1107.
MS (ESI)	360 (M ⁺), 317, 89, 221, 187, 169.
HRMS (EI)	Calcd. for C ₂₂ H ₃₆ O ₂ Si: 360.2485 Found: 360.2493

((S)-5,9-Dimethyl-dec-8-en-2-ynylloxymethyl)-benzene

3.20s



C₁₉H₂₆O
M = 270.4 g.mol⁻¹

Procedure: Following procedure **B** starting with 1 mmol of (S)-5,9-Dimethyl-dec-8-en-2-yn-1-ol.

Purification: Flash chromatography (SiO₂ PE/AcOEt: 98/2).

Reaction time: 4 h

Product: 323 mg of yellowish oil.

Yield: 86%

¹H NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 400 MHz)

7.41-7.30 (m, 5H), 5.18-5.15 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.22 (t, J = 2.2 Hz, 2H), 2.29 (dt, J = 5.6 Hz, J = 2.1 Hz, 1H), 2.20 (dt, J = 6.8 Hz, J = 2.1 Hz, 1H), 2.08-2.02 (m, 2H), 1.76-1.71 (m, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.57-1.48 (m, 1H), 1.35-1.26 (m, 1H), 1.06 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

¹³C NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 100 MHz)

137.6, 131.2, 128.2 (x2), 128.0 (x2), 127.6, 124.4, 85.8, 76.7, 71.1, 57.6, 36.0, 32.0, 26.0, 25.6, 25.5, 19.4, 17.8.

IR (ν , cm⁻¹, CCl₄)

2928, 1455, 1379, 1354, 1071

MS (ESI)

270 (M⁺), 147, 106

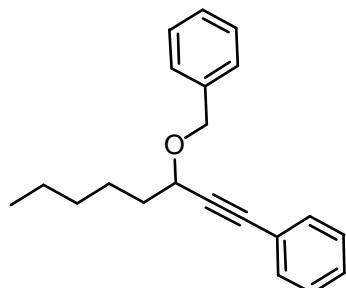
HRMS (EI)

Calcd. for C₁₉H₂₆O: 270.1984

Found: 270.1971

(3-Benzylxy-oct-1-ynyl)-benzene

3.25s



C₂₁H₂₄O
M = 292.4 g·mol⁻¹

Procedure: Following procedure **B** starting with 1.5 mmol of 1-Phenyl-oct-1-yn-3-ol.

Purification: Flash chromatography (SiO₂ PE/AcOEt: 98/2).

Reaction time: 12 h

Product: 315 mg of yellowish oil.

Yield: 72%

¹H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 7.51-7.48 (m, 2H), 7.45-7.29 (m, 8H), 4.90 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 4.62 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 4.34 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 1.94-1.81 (m, 2H), 1.60-1.54 (m, 2H), 1.40-1.30 (m, 4H), 0.93 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H).

¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 138.2, 131.7 (x2), 128.4 (x2), 128.3, 128.2 (x2), 128.0 (x2), 127.6, 122.9, 88.5, 85.9, 70.5, 69.2, 35.8, 31.5, 25.1, 22.5, 14.0.

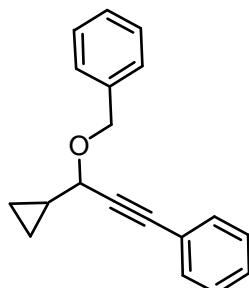
IR (ν , cm⁻¹, CCl₄) 2931, 1861, 1491, 1455, 1336, 1070.

MS (ESI) 292 (M⁺), 243, 221, 169.

HRMS (EI) Calcd. for C₂₁H₂₄O: 292.1827 Found: 292.1837

(3-Cyclopropyl-3-benzylxy-prop-1-ynyl)-benzene

3.26s



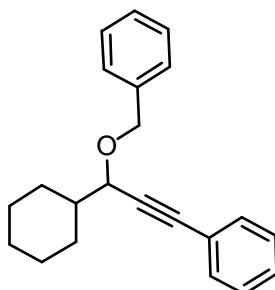
C₁₉H₁₈O
M = 262.1 g·mol⁻¹

Procedure: Following procedure **B** starting with 2 mmol of 1-Cyclopropyl-3-phenyl-prop-2-yn-1-ol.

<u>Purification:</u>	Flash chromatography (SiO ₂ PE/AcOEt: 98/2).
<u>Reaction time:</u>	12 h
<u>Product:</u>	429 mg of yellowish oil.
<u>Yield:</u>	82%
¹H NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	7.50-7.30 (m, 10H), 4.91 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.67 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.19 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 1.41-1.34 (m, 1H), 0.65-0.60 (m, 3H), 0.53-0.49 (m, 1H).
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	138.0, 131.8 (x2), 128.3 (x3), 128.2 (x2), 128.1 (x2), 127.6, 122.7, 86.2, 86.1, 72.3, 70.3, 15.1, 3.2, 2.0.
IR (ν , cm ⁻¹ , CCl ₄)	2861, 1490, 1067.
MS (ESI)	262 (M ⁺), 243, 219, 191.
HRMS (EI)	Calcd. for C ₁₉ H ₁₈ O: 262.1358 Found: 262.1363

(3-Cyclohexyl-3-benzyloxy-prop-1-ynyl)-benzene

3.27s

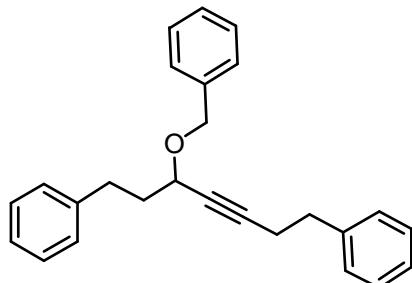


C₂₂H₂₄O
M= 304.2 g.mol⁻¹

<u>Procedure:</u>	Following procedure B starting with 1.5 mmol of 1-Cyclohexyl-3-phenyl-prop-2-yn-1-ol.
<u>Purification:</u>	Flash chromatography (SiO ₂ PE/AcOEt: 98/2).
<u>Reaction time:</u>	4 h
<u>Product:</u>	355 mg of yellowish oil.
<u>Yield:</u>	78%
¹H NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	7.50-7.48 (m,, 2H), 7.43-7.30 (m, 8H), 4.90 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.60 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.10 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 2.00-1.97 (m, 2H), 1.81-1.75 (m, 3H), 1.72-1.69 (m, 1H), 1.36-1.12 (m, 5H).
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	138.3, 131.7 (x2), 128.3 (x2), 128.2 (x2), 128.1, 127.9 (x2), 127.5, 123.0, 87.5, 86.7, 74.0, 70.6, 42.9, 29.2, 28.7, 26.5, 26.0 (x2).
IR (ν , cm ⁻¹ , CCl ₄)	2930, 2855, 1599, 1490, 1452, 1332, 1066.
MS (ESI)	304 (M ⁺), 221, 213, 194.
HRMS (EI)	Calcd. for C ₂₂ H ₂₄ O: 304.1827 Found: 304.1820

(3-(2-phenylethyl)-3-benzyloxy-prop-1-ynyl)-benzene

3.28s



C₂₆H₂₆O
M = 354.2 g.mol⁻¹

Procedure:

Following procedure **B** starting with 1.4 mmol of 1,7-Diphenyl-hept-4-yn-3-ol.

Purification:

Flash chromatography (SiO₂ PE/AcOEt: 98/2)

Reaction time:

4 h

Product:

381 mg of yellowish oil.

Yield:

77%

¹H NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 400 MHz)

7.38-7.15 (m, 15H), 4.74 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.06 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 2.88 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.77 (td, $J = 8.8$ Hz, $J = 3.2$ Hz, 2H), 2.60 (td, $J = 8.4$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 2H), 2.13-1.96 (m, 2H).

¹³C NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 100 MHz)

141.6, 140.5, 138.2, 128.5 (x6), 128.3 (x4), 128.0 (x2), 127.5, 126.3, 125.8, 85.9, 79.7, 70.2, 68.1, 37.5, 35.0, 31.5, 20.9.

IR (ν , cm⁻¹, CCl₄)

3030, 2931, 1603, 1496, 1455, 1337, 1029.

MS (ESI)

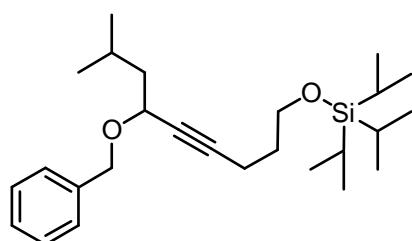
354 (M⁺), 327, 263, 249, 231.

HRMS (EI)

Calcd. for C₂₆H₂₆O: 354.1984 Found: 354.1987

(6-Benzyl-4-ynyl)-hexyl-triisopropyl-silane

3.29s



C₂₉H₄₄O₂Si
M = 373.1 g.mol⁻¹

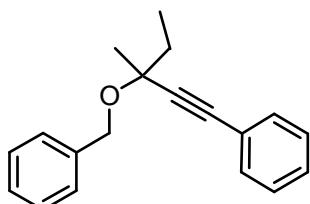
Procedure:

Following procedure **B** starting with 0.8 mmol of 2-Methyl-9-triisopropylsilyloxy-non-5-yn-4-ol.

<u>Purification:</u>	Flash chromatography (SiO ₂ PE/AcOEt: 95/5).
<u>Reaction time:</u>	4 h
<u>Product:</u>	235 mg of yellowish oil.
<u>Yield:</u>	79%
¹H NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	7.37-7.27 (m, 5H), 4.79 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.12 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.80 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.38 (td, $J = 7.2$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 2H), 1.88 (sept, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.80-1.67 (m, 3H), 1.58-1.51 (m, 1H) 1.10-1.06 (m, 21H) 0.89 (dd, $J = 8.4$ Hz, $J = 6.8$ Hz, 6H).
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	138.3, 128.3 (x2), 127.9 (x2), 127.5, 85.9, 79.4, 70.2, 67.5, 61.9, 45.1, 32.0, 24.7, 22.7, 22.4, 18.0 (x6), 15.2, 120 (x3)
IR (ν , cm ⁻¹ , CCl ₄)	3691, 3958, 2867, 1464, 1107, 1069
MS (ESI)	373 (M ⁺), 317, 281, 225, 197, 131.
HRMS (EI)	Calcd. for C ₂₆ H ₃₇ O ₂ Si (M-C ₃ H ₇): 373.2563 Found: 373.2566

(3-Benzylxyloxy-3-methyl-pent-1-ynyl)-benzene

3.30s

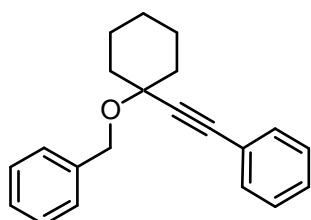


$C_{19}H_{20}O$
 $M = 264.1 \text{ g.mol}^{-1}$

<u>Procedure:</u>	Following procedure B starting with 2 mmol of 3-Methyl-1-phenyl-pent-1-yn-3-ol.
<u>Purification:</u>	Flash chromatography (SiO ₂ PE/AcOEt: 98/2).
<u>Reaction time:</u>	24 h
<u>Product:</u>	338 mg of yellowish oil.
<u>Yield:</u>	64%
¹H NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	7.51-7.32 (m, 10H), 4.84 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 1.97 (dec, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.20 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	139.4, 131.6 (x2), 128.2 (x4), 128.1, 127.5 (x2), 127.2, 122.9, 90.7, 85.5, 74.6, 66.3, 34.6, 26.0, 8.9.
IR (ν , cm ⁻¹ , CCl ₄)	2981, 1490, 1302, 1157, 1065
MS (ESI)	264 (M ⁺), 235, 193, 181
HRMS (EI)	Calcd. for C ₁₉ H ₂₀ O: 264.1514 Found: 264.1497

((1-Benzylxyloxy-cyclohexylethynyl)-benzene

3.31s



C₂₁H₂₂O
M= 290.2 g.mol⁻¹

Procedure:

Following procedure **B** starting with 1.2 mmol of 1-Phenylethynyl-cyclohexanol.

Purification:

Flash chromatography (SiO₂ PE/AcOEt: 98/2).

Reaction time:

24 h

Product:

257 mg of yellowish oil.

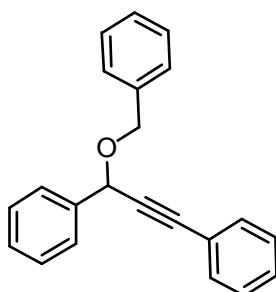
Yield:

74%

¹H NMR (δ , ppm) 7.50-7.30 (m, 10H), 4.80 (s, 2H), 2.14-2.12 (m, 2H), 1.87-1.80 (m, 4H), 1.74-1.61 (m, 3H), 1.46-1.38 (m, 1H).
(CDCl₃, 400 MHz)

(3-phenyl-3-benzylxyloxy-prop-1-ynyl)-benzene

3.32



C₂₂H₁₈O
M= 298.1 g.mol⁻¹

Procedure:

To a solution of 1,3-Diphenyl-prop-2-yn-1-ol (10 mmol) in acetonitrile (0.5M), was added benzyl alcohol (30 mmol) and PTSA (0.5 mmol), at room temperature. The mixture was heated to 80°C and stirred overnight. The solvent was evaporated under reduced pressure, then the crude was quenched with a saturated solution of NaHCO₃, extracted with AcOEt (3x) and washed (2x) with half saturated NaCl; dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure.

Purification:

flash column chromatography (SiO₂ PE/AcOEt: 98/2)

Reaction time:

12 h

Product:	1.41 g of orange oil.	
Yield:	47%	
$^1\text{H NMR}$ (δ, ppm) (CDCl_3 , 400 MHz)	7.63 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.54-7.52 (m, 2H), 7.46-7.33 (m, 11H), 5.48 (s, 1H), 4.82 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H).	
$^{13}\text{C NMR}$ (δ, ppm) (CDCl_3 , 100 MHz)	138.6, 137.7, 131.8 (x2), 128.5 (x3), 128.4 (x3), 128.3 (x2), 128.1 (x2), 127.8, 127.6 (x2), 122.5, 87.8, 86.8, 70.9, 70.0.	
IR (ν, cm^{-1}, CCl_4)	3034, 2863, 1696, 1453, 1270, 1028.	
MS (ESI)	298 (M^+), 207, 191, 179.	
HRMS (EI)	Calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{O}$: 298.1358	Found: 298.1362
$^{13}\text{C NMR}$ (δ, ppm) (CDCl_3 , 100 MHz)	139.4, 131.7 (x2), 128.4 (x4), 128.2, 127.7 (x2), 127.2, 123.0, 90.8, 86.2, 74.5, 65.6, 37.4 (x2), 25.5, 22.9 (x2).	
IR (ν, cm^{-1}, CCl_4)	2937, 2859, 1069.	
MS (ESI)	290 (M^+), 275, 261, 247, 233.	
HRMS (EI)	Calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}$: 290.1671	Found: 290.1674

1-(1-Benzylxyloxy-cyclohexyl)-5-methyl-hex-1-yn-3-ol

3.46s



Procedure:	Following procedure A starting with (1-Ethynyl-cyclohexylmethoxy)-benzene (3 mmol, 1 eq) and Isovaleraldehyde (1.1 eq.).
Purification:	Flash column chromatography (SiO_2 , PE/AcOEt : 85/15)
Reaction time:	2 h
Product:	540 mg of the colorless oil
Yield:	60%
$^1\text{H NMR}$ (δ, ppm) (CDCl_3 , 400 MHz)	7.40-7.32 (m, 4H), 7.29-7.25 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.48 (dd, $J = 11.9$ Hz, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.98-1.94 (m, 2H), 1.86 (sept, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.73-1.62 (m, 5H), 1.60-1.50 (m, 4H), 1.38-1.27 (m, 1H), 0.96 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.94 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).
$^{13}\text{C NMR}$ (δ, ppm) (CDCl_3 , 100 MHz)	139.4, 128.3 (2C), 127.7 (2C), 127.3, 87.4, 86.3, 74.0, 65.5, 61.2, 47.1, 37.4, 37.3, 25.5, 25.0, 22.9 (2C), 22.6, 22.6.

IR (ν , cm^{-1} , CCl_4) 3618, 2937, 2860, 1452, 1368, 1088.

MS (ESI) 300 (M^+), 257, 243, 213.

HRMS (EI) Calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_2$: 300.2089 Found: 300.2087

6-(benzyloxy)-2,6-dimethyl-8-phenyloct-4-yn-3-ol

3.47s



Procedure:

Following procedure **A** starting with {[3-methyl-5-phenylpent-1-yn-3-yl]oxy]methyl}benzene (6 mmol, 1 eq.) and isobutyraldehyde (1.1 eq.). Flash chromatography (SiO_2 PE/EtOAc: 9/1).

Purification:

1 h

Product:

1.63 g of colorless oil.

Yield:

81%

$^1\text{H NMR}$ (δ , ppm) (CDCl_3 , 400 MHz)

7.42-7.34 (m, 4H), 7.33-7.28 (m, 3H), 7.25-7.18 (m, 3H), 4.73 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 2.96-2.81 (m, 2H), 2.18-2.02 (m, 2H), 1.97-1.85 (m, 1H), 1.67 (bs, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.05-1.01 (m, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (δ , ppm) (CDCl_3 , 100 MHz)

142.1, 139.1, 139.1, 128.4 (2C), 128.3 (2C), 128.2 (2C), 127.4 (2C), 127.3, 125.7, 86.7, 85.5, 73.4, 67.8, 66.3, 43.7, 34.5, 30.8, 26.6, 18.1, 17.4.

IR (ν , cm^{-1} , CCl_4)

3590, 2960, 2880, 1407, 1109.

MS (ESI)

337 (MH^+),

HRMS (EI)

Calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_2$: 336.2089

Found: 336.2085

***N*-(1-[1-(benzyloxy)cyclohexyl]-5-methylhex-1-yn-3-yl)-4-methylbenzene-1-sulfonamide**

3.48s



<u>Procedure:</u>	Following procedure A starting with (1-Ethynyl-cyclohexylmethoxy)-benzene (6.8 mmol, 1 eq.) and 4-methyl-N-[(1E)-3-methylbutylidene]benzene-1-sulfonamide (1.2 éq.)
<u>Purification:</u>	Flash chromatography (SiO ₂ PE/EtOAc: 8/2).
<u>Reaction time:</u>	1 h
<u>Product:</u>	2.1 g of colorless solid.
<u>Yield:</u>	68%
¹H NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	7.88 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.37-7.31 (m, 2H), 7.30-7.24 (m, 5H), 4.61 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.17 (dd, $J = 9.4$ Hz, $J = 7.7$ Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.85 (qqdd, $J = 6.7$ Hz, $J = 6.7$ Hz, $J = 6.7$ Hz, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.70-1.36 (m, 9H), 1.34-1.26 (m, 3H), 0.92 (dd, $J = 6.6$ Hz, $J = 6.6$ Hz, 6H).
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	143.3, 139.2, 137.6, 129.5 (2C), 128.2 (2C), 127.4 (2C), 127.2, 127.1 (2C), 85.5, 84.3, 73.5, 65.2, 46.2, 44.2, 36.9, 25.2, 24.7, 22.5, 22.2, 21.9, 21.4.
IR (ν , cm ⁻¹ , CCl ₄)	3631, 2958, 2871, 1470, 1239, 1108.
MS (ESI)	454 (MH ⁺), 471 (MNH ₄ ⁺)
HRMS (EI)	Calcd. for C ₂₇ H ₃₅ NO ₃ S: 453.2338 Found: 453.2339

N-[6-(benzyloxy)-2,6-dimethyl-8-phenyloct-4-yn-3-yl]-4-methylbenzene-1-sulfonamide **3.49s**



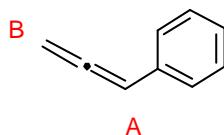
<u>Procedure:</u>	Following procedure A starting with {[3-methyl-5-phenylpent-1-yn-3-yl]oxy}methyl}benzene (6 mmol, 1 eq.) and 4-methyl-N-[(1E)-2-methylpropylidene]benzene-1-sulfonamide (1.1 eq.)
<u>Purification:</u>	Flash chromatography (SiO ₂ PE/EtOAc: 8/2).
<u>Reaction time:</u>	1 h
<u>Product:</u>	1.85 g of colorless oil.
<u>Yield:</u>	63%
¹H NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	7.79-7.76 (m, 2H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.33-7.29 (m, 5H), 7.24-7.19 (m, 3H), 7.17-7.13 (m, 2H), 4.63 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 4.43-4.35 (m, 2H), 4.00 (dt, $J = 9.8$ Hz, $J = 5.1$ Hz, 1H), 2.75-2.56 (m, 2H), 2.26 (d, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.98-1.75 (m, 3H), 1.33 (d, $J = 4.5$ Hz, 3H), 1.01 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H).

^{13}C NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	143.4, 141.9, 141.9, 138.9, 137.5, 137.5, 129.6 (2C), 128.3 (10C), 128.2, 127.3 (4C), 127.1, 125.8, 86.1, 82.6, 73.0, 73.0, 66.1, 66.1, 51.5, 51.4, 43.4, 34.0, 30.6, 30.6, 26.2, 26.2, 21.3, 21.3, 18.7, 17.6.
IR (ν , cm ⁻¹ , CCl ₄)	3629, 2948, 1430, 1235, 1070.
MS (ESI)	490 (MH ⁺), 507 (MNH ₄ ⁺)
HRMS (EI)	Calcd. for C ₃₀ H ₃₅ NO ₃ S: 489.2338 Found: 489.2341

Allenes

Propa-1,2-dienyl-benzene

3.9



C₉H₈
M = 116.1 g.mol⁻¹

Procedure:

Following procedure **C2** starting with 0.1 mmol of **3.8**.

The product could not be isolated in high yield because of its low boiling point. The yield was assumed by ¹H-NMR on the crude using 1,3,5-timethoxybenzene as an internal reference. ¹H-NMR spectroscopic data are in agreement with those previously reported.¹⁸⁸

Reaction time:

0.5 h

Yield:

67%

¹H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 7.31-7.19 (m, 5H, Ph), 6.17 (t, J = 6.8 Hz, 1H, A), 5.16 (d, J = 6.8 Hz, 2B).

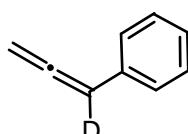
IR (ν , cm⁻¹, CCl₄) 2927, 2855, 1463, 1261.

MS (ESI) 116 (M⁺)

HRMS (EI) Calcd. for C₉H₈: 116.0626 Found: 116.0627

Propa-1,2-dienyl-benzene

3.9D



C₉H₇D
M = 117.1 g.mol⁻¹

Procedure:

Following procedure **C2** starting with 0.1 mmol of **3.8D**

The product could not be isolated in high yield because of its low boiling point. The yield was assumed by ¹H-NMR on the crude using 1,3,5-timethoxybenzene as an internal reference.

Reaction time:

1 h

¹H-NMR Yield:

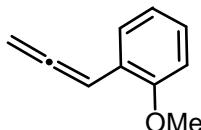
75%

¹H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 7.33-7.20 (m, 5H), 5.21 (s, 2H).

¹⁸⁸ Alem, K.V.; Belder, G.; Lodder, G.; Zuilhof, H.; *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 179-190.

1-Methoxy-2-propa-1,2-dienyl-benzene

3.10p



C₁₀H₁₀O
M= 146.1 g.mol⁻¹

Procedure: Following procedure **C2** starting with 0.1 mmol of **3.10s**.

Purification: Flash chromatography (SiO₂ PE).

Reaction time: 1 h

Product: 10.3 mg of a colorless liquid.

Yield: 71%

¹H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 7.42 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.60 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H).

¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 210.2, 155.9, 127.9, 127.8, 122.4, 120.8, 110.9, 87.8, 77.9, 55.5.

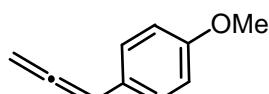
IR (ν , cm⁻¹, CCl₄) 2939, 1943, 1601, 1486, 1247.

MS (ESI) 146 (M⁺), 135.

HRMS (EI) Calcd. for C₁₀H₁₀O: 146.0732 Found: 146.0736

1-Methoxy-4-propa-1,2-dienyl-benzene

3.11p



C₁₀H₁₀O
M= 146.1 g.mol⁻¹

Procedure: Following procedure **C2** starting with 0.1 mmol of **3.11s**.

Purification: Flash chromatography (SiO₂ PE).

Reaction time: 1 h

Product: 9.1 mg of a colorless liquid.

Yield: 68%

¹H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.13 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H).

¹³C NMR (δ , ppm) 209.4, 158.8, 127.8 (x2), 126.2, 114.2 (x2), 93.4, 78.8, 55.3.

(CDCl₃, 100 MHz)

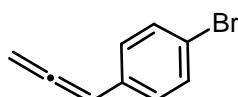
IR (v, cm⁻¹, CCl₄) 2928, 1602, 1511, 1259, 1160.

MS (ESI) 146 (M⁺), 135, 119.

HRMS (EI) Calcd. for C₁₀H₁₀O: 146.0732 Found: 146.0733

1-Bromo-4-propa-1,2-dienyl-benzene

3.12p



C₉H₇Br
M = 195.0 g·mol⁻¹

Procedure: Following procedure **C2** starting with 0.1 mmol of **3.12s**.

Purification: Flash chromatography (SiO₂ PE).

Reaction time: 1 h

Product: 14.6 mg of a colorless liquid.

Yield: 80%

¹H NMR (δ , ppm) 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.12 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 6.8 Hz, 2H). (CDCl₃, 400 MHz)

¹³C NMR (δ , ppm) 209.8, 133.0, 131.7 (x2), 128.2 (x2), 120.5, 93.2, 79.2. (CDCl₃, 100 MHz)

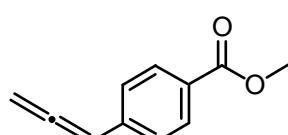
IR (v, cm⁻¹, CCl₄) 2927, 1585, 1487, 1158, 1071, 1012.

MS (ESI) 196, 194 (M⁺), 185, 183, 157, 155.

HRMS (EI) Calcd. for C₉H₇Br: 193.9731 Found: 193.9737

4-Propa-1,2-dienyl-benzoic acid methyl ester

3.13p



C₁₁H₁₀O₂
M = 174.1 g·mol⁻¹

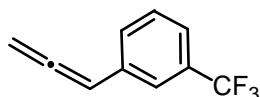
Procedure: Following procedure **C2** starting with 10 mmol of **3.13s**

Purification: Flash chromatography (SiO₂ PE/ AcOEt: 95/5).

<u>Reaction time:</u>	1 h
<u>Product:</u>	13.3 mg of yellowish oil.
<u>Yield:</u>	76%
¹H NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	7.98 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.21 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 5.22 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.91 (s, 3H).
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	210.6, 192.3, 166.9, 139.0, 130.0 (x2), 126.5 (x2), 93.6, 79.2 (x2), 52.0.
IR (ν , cm ⁻¹ , CCl ₄)	2953, 1731, 1436, 1279, 1107.
MS (ESI)	174 (M ⁺), 163, 149, 131, 119.
HRMS (EI)	Calcd. for C ₁₁ H ₁₀ O ₂ : 174.0681 Found: 174.0674

1-Propa-1,2-dienyl-3-trifluoromethyl-benzene

3.14p

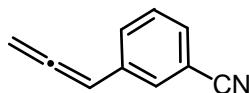


C₁₀H₇F₃
M= 184.1 g.mol⁻¹

<u>Procedure:</u>	Following procedure C2 starting with 0.18 mmol of 3.14s . The product could not be isolated in high yield because of its low boiling point. The yield was assumed by ¹ H-NMR on the crude using 1,3,5-timethoxybenzene as an internal reference.
<u>Purification:</u>	Flash chromatography (SiO ₂ PE).
<u>Reaction time:</u>	1 h
<u>¹H-NMR Yield:</u>	84%.
¹H NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	7.55 (s, 1H), 7.46-7.42 (m, 3H), 6.20 (t, $J = 6.77$ Hz, 1H), 5.23 (d, $J = 6.76$ Hz, 2H).
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	210.0, 135.0, 131.0 (q, $J = 32.0$ Hz), 129.8, 129.0, 124.1 (q, $J = 272.4$ Hz), 123.4 (q, $J = 3.8$ Hz), 123.3 (q, $J = 3.8$ Hz), 93.2, 79.6.
IR (ν , cm ⁻¹ , CCl ₄)	1929, 1331, 1171, 1138.
MS (ESI)	184 (M ⁺), 173, 145, 131, 119.
HRMS (EI)	Calcd. for C ₁₀ H ₇ F ₃ : 184.0500 Found: 184.0495

3-Propa-1,2-dienyl-benzonitrile

3.15p



C₁₀H₇N
M= 141.1 g.mol⁻¹

Procedure: Following procedure **C2** starting with 0.06 mmol **3.15s**.

Purification: Flash chromatography (SiO₂ PE).

Reaction time: 1 h

Product: 12.3 mg of yellowish oil.

Yield: 57%

¹H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 7.59 (s, 1H), 7.52-7.47 (m, 2H), 7.42 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.16 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 5.25 (d, J = 6.8 Hz, 2H).

¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 210.1, 135.7, 130.8, 130.2, 130.1, 129.4, 118.8, 112.9, 92.7, 79.9.

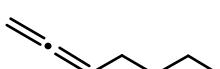
IR (ν , cm⁻¹, CCl₄) 2927, 2236, 1465, 1261.

MS (ESI) 141 (M⁺), 130.

HRMS (EI) Calcd. for C₁₀H₇N: 141.0578 Found: 141.0557

Hepta-1,2-diene

3.16p



C₇H₁₂
M= 96.1 g.mol⁻¹

Procedure: Following procedure **C2** starting with 0.1 mmol of **3.16s**.

The product could not be isolated because of its low boiling point. The yield was assumed by ¹H-NMR on the crude using 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal reference. ¹HNMR spectroscopic data are in agreement with those previously reported.¹⁸⁹

Reaction time: 1 h

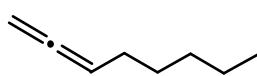
Yield: 61%

¹H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 5.10 (quint, J = 6.7 Hz, 1H), 4.65 (dt, J = 6.5 Hz, J = 3.1 Hz, 2H), 2.05-1.98 (m, 2H), 1.47-1.31 (m, 4H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

¹⁸⁹ Arseniyadis, S.; Gore, J.; Roumestant, M. L. *Tetrahedron*, **1979**, 35, 353-363.

Octa-1,2-diene

3.17p



C₈H₁₄
M= 110.1 g.mol⁻¹

Procedure:

Following procedure **C2** starting with 0.1 mmol of **3.17s**

The product could not be isolated because of its low boiling point. The yield was assumed by ¹H-NMR on the crude using 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal reference. ¹H-NMR spectroscopic data are in agreement with those previously reported.¹⁹⁰

Reaction time:

1 h

¹H-NMR Yield:

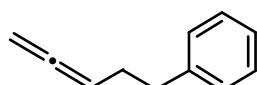
98%

¹H NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 400 MHz)

5.19 (quint, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.57 (dt, $J = 6.5$ Hz, $J = 3.1$ Hz, 2H), 2.04-1.97 (m, 2H), 1.46-1.38 (m, 2H), 1.31-1.30 (m, 4H), 0.90 (t, $J = 6.2$ Hz, 3H).

Penta-3,4-dienyl-benzene

3.18p



C₁₁H₁₂
M= 144.1 g.mol⁻¹

Procedure:

Following procedure **C2** starting with 0.2 mmol of **3.18s**.

Purification:

Flash chromatography (SiO₂ PE).

Reaction time:

1 h

Product:

25.6 mg of a colorless liquid.

Yield:

89%

¹H NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 400 MHz)

7.33-7.20 (m, 5H), 5.18 (quint, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.70 (dt, $J = 6.6$ Hz, $J = 3.2$ Hz, 2H), 2.76 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.38-2.31 (m, 2H).

¹³C NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 100 MHz)

208.5, 141.7, 128.5 (x2), 128.3 (x2), 125.8, 89.4, 75.1, 35.4, 30.0.

IR (ν , cm⁻¹, CCl₄)

3029, 2926, 1955, 1603, 1496, 1454.

MS (ESI)

144 (M⁺), 131.

HRMS (EI)

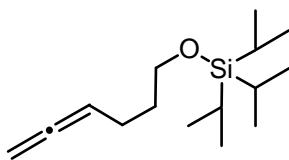
Calcd. for C₁₁H₁₂: 144.0939

Found: 144.0945

¹⁹⁰ Crandall, J. K; Sojka, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 5084-5086.

Hexa-4,5-dienyloxy-triisopropyl-silane

3.19p



C₁₃H₂₂OS
M= 222.2 g.mol⁻¹

Procedure: Following procedure **C2** starting with 10 mmol of **3.19s**.

Purification: Flash chromatography (SiO₂ PE/AcOEt: 98/2).

Reaction time: 1 h

Product: 31.0 mg of a colorless liquid.

Yield: 70%

¹H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz)
5.14 (quint, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.66 (dt, $J = 6.7$ Hz, $J = 3.3$ Hz, 2H),
3.73 (t, $J = 6.35$ Hz, 2H), 2.11 (m, 2H), 1.67 (quint, $J = 7.5$ Hz, 2H),
1.07 (m, 21H).

¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz)
208.4, 89.8, 74.8, 62.6, 32.3, 24.5, 18.0 (x6), 12.0 (x3).

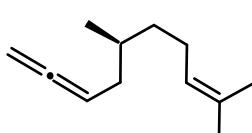
IR (ν , cm⁻¹, CCl₄) 2864, 1955, 1464, 1107.

MS (ESI) 222 (M⁺), 211, 169, 157, 141.

HRMS (EI) Calcd. for C₁₃H₂₂OSi: 222.1440 Found: 222.1436

(S)-5,9-Dimethyl-deca-1,2,8-triene

3.20p



C₁₂H₂₀
M= 164.2 g.mol⁻¹

Procedure: Following procedure **C2** starting with 0.2 mmol of **3.20s**.

Purification: Flash chromatography (SiO₂ PE).

Reaction time: 1 h

Product: 26.9 mg of a colorless liquid.

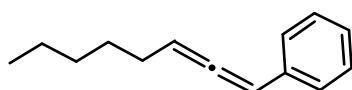
Yield: 82%

¹H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz)
5.14-5.08 (m, 1H), 5.06 (quint, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.64 (td, $J = 2.9$ Hz, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.10-1.99 (m, 3H), 1.97-1.86 (m, 1H), 1.70 (s, 3H),
1.61 (s, 3H), 1.54 (oct, $J = 6.5$ Hz, 1H), 1.47-1.36 (m, 1H), 1.26-1.16

	(m, 1H), 0.92 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).	
^{13}C NMR (δ , ppm) (CDCl_3 , 100 MHz)	209.0, 131.2, 124.8, 88.3, 73.9, 36.5, 35.8, 32.8, 25.7, 25.5, 19.3, 17.6.	
IR (ν , cm^{-1} , CCl_4)	2927, 1955, 1457, 1377, 1250.	
MS (ESI)	164 (M^+), 147, 108.	
HRMS (EI)	Calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{20}$: 164.1565	Found: 164.1565

Octa-1,2-dienyl-benzene

3.25p



$\text{C}_{14}\text{H}_{18}$
 $M = 186.2 \text{ g.mol}^{-1}$

Procedure: Following procedure **C3** starting with 0.1 mmol of **3.25s**

Purification: Flash chromatography (SiO_2 PE).

Reaction time: 3 h

Product: 17.5 mg of colorless liquid.

Yield: 94%

^1H NMR (δ , ppm)
(CDCl_3 , 400 MHz)

7.31-7.30 (m, 4H), 7.21-7.19 (m, 1H), 6.13 (dt, $J = 5.8$ Hz, $J = 2.6$ Hz, 1H), 5.58 (qd, $J = 6.5$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 1H), 2.16-2.11 (m, 2H), 1.56-1.48 (m, 2H), 1.34-1.27 (m, 4H), 0.90 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (δ , ppm)
(CDCl_3 , 100 MHz)

205.1, 135.2, 128.5 (x2), 126.5 (x3), 95.1, 94.5, 31.4, 2.8, 28.7, 22.5, 14.1.

IR (ν , cm^{-1} , CCl_4)

2861, 1454.

MS (ESI)

186 (M^+), 107.

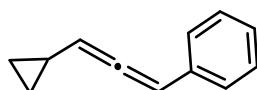
HRMS (EI)

Calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}$: 186.1409

Found: 186.1411

(3-Cyclopropyl-propa-1,2-dienyl)-benzene

3.26p

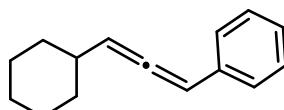


$\text{C}_{12}\text{H}_{12}$
 $M = 156.1 \text{ g.mol}^{-1}$

<u>Procedure:</u>	Following procedure C3 starting with 0.2 mmol of 3.26s .	
<u>Purification:</u>	Flash chromatography (SiO ₂ PE).	
<u>Reaction time:</u>	1 h	
<u>Product:</u>	29.0 mg of colorless liquid.	
<u>Yield:</u>	93%	
¹H NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	7.35-7.04 (m, 5H), 6.21 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 5.45 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 1.41-1.32 (m, 1H), 0.78-0.75 (m, 2H), 0.48-0.45 (m, 2H).	
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	204.7, 134.9, 128.5 (x2), 126.8, 126.6 (x2), 99.5, 96.2, 9.5, 7.0, 6.9.	
IR (ν , cm ⁻¹ , CCl ₄)	1948, 1599, 1491, 1252, 1023.	
MS (ESI)	156 (M ⁺), 141, 129, 115, 106.	
HRMS (EI)	Calcd. for C ₁₂ H ₁₂ : 156.0939	Found: 156.0937

(3-Cyclohexyl-propa-1,2-dienyl)-benzene

3.27p

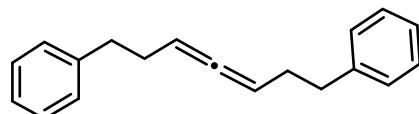


C₁₅H₁₈
M= 198.2 g.mol⁻¹

<u>Procedure:</u>	Following procedure C3 starting with 0.2 mmol of 3.27s .	
<u>Purification:</u>	Flash chromatography (SiO ₂ PE).	
<u>Reaction time:</u>	2 h	
<u>Product:</u>	35.2 mg of colorless liquid.	
<u>Yield:</u>	89%	
¹H NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	7.31-7.30 (m, 4H), 7.22-7.17 (m, 1H), 6.17 (dd, $J = 6.4$ Hz, $J = 2.8$ Hz, 1H), 5.58 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 2.19-2.09 (m, 1H), 1.87-1.84 (m, 2H), 1.77-1.72 (m, 2H), 1.67-1.63 (m, 1H), 1.30-1.19 (m, 5H).	
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	204.5, 135.2, 128.5 (x2), 126.6, 126.4 (x2), 101.1, 95.4, 37.6, 33.2, 33.1, 26.1, 26.0 (x2).	
IR (ν , cm ⁻¹ , CCl ₄)	3692, 2928, 2854, 1947, 1598, 1449.	
MS (ESI)	198 (M ⁺), 193, 169.	
HRMS (EI)	Calcd. for C ₁₅ H ₁₈ : 198.1409	Found: 198.1410

Hepta-3,4-dienyl-7-phenylbenzene

3.28p



C₁₉H₂₀
M = 248.2 g.mol⁻¹

Procedure: Following procedure **C3** starting with 0.2 mmol of **3.28s**.

Purification: Flash chromatography (SiO₂ PE).

Reaction time: 2 h

Product: 43.1 mg of colorless liquid.

Yield: 87%

¹H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 7.31 (t, J = 7.6 Hz, 4H), 7.23-7.20 (m, 6H), 5.18 (quint, J = 4.8 Hz, 2H), 2.70 (t, J = 7.6 Hz, 4H), 2.34-2.27 (m, 4H).

¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 203.7, 141.5 (x2), 128.2 (x4), 127.9 (x4), 125.4 (x2), 90.5 (x2), 35.0 (x2), 30.2 (x2).

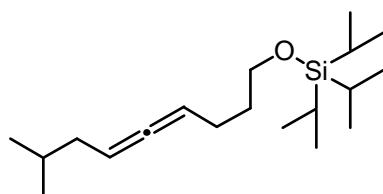
IR (ν , cm⁻¹, CCl₄) 3029, 2925, 1961, 1603, 1496, 1454.

MS (ESI) 248 (M⁺), 231, 205, 181, 169.

HRMS (EI) Calcd. for C₁₉H₂₀: 248.1565 Found: 248.1565

Triisopropyl-(8-methyl-nona-4,5-dienyloxy)-silane

3.29p



C₁₉H₃₈OSi
M = 310.1 g.mol⁻¹

Procedure: Following procedure **C3** starting with 0.2 mmol of **3.29s**.

Purification: Flash chromatography (SiO₂ PE/AcOEt: 98/2).

Reaction time: 3 h

Product: 47.1 mg of colorless liquid.

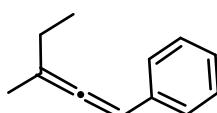
Yield: 76%

¹H NMR (δ , ppm) 5.11-5.01 (m, 2H), 3.72 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.11-2.04 (m, 2H), 1.91-1.85 (m, 2H), 1.70-1.62 (m, 3H), 1.08-1.06 (m, 21H), 0.92 (d, J = 6.8

(CDCl ₃ , 400 MHz)	Hz, 6H).
¹³ C NMR (δ , ppm)	204.4, 89.9, 89.7, 62.7, 38.6, 32.4, 28.5, 25.2, 22.3, 22.2, 18.0 (x6),
(CDCl ₃ , 100 MHz)	12.0 (x3).
IR (ν , cm ⁻¹ , CCl ₄)	2957, 1961, 1464, 1383, 1107.
MS (ESI)	310 (M ⁺), 267, 225, 197, 183, 169, 157.
HRMS (EI)	Calcd. for C ₁₉ H ₃₈ OSi: 310.2692 Found: 310.2678

(3-Methyl-penta-1,2-dienyl)-benzene

3.30p



C₁₂H₁₄
M= 158.1 g.mol⁻¹

Procedure: Following procedure **C3** starting with 0.2 mmol of **3.30s**.

Purification: Flash chromatography (SiO₂ PE).

Reaction time: 1 h

Product: 26.9 mg of colorless liquid.

Yield: 85%

¹H NMR (δ , ppm) 7.30 (m, 4H), 7.23-7.18 (m, 1H), 6.13 (q, J = 2.7 Hz, 1H), 2.17-2.10 (m, 2H), 1.84 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 1.08 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

¹³C NMR (δ , ppm) 202.4, 136.2, 128.5 (x2), 126.5 (x2), 126.4, 105.5, 94.5, 27.3, 18.8, 12.4.

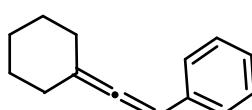
IR (ν , cm⁻¹, CCl₄) 2969, 1951, 1597, 1496, 1458.

MS (ESI) 158 (M⁺), 129, 105.

HRMS (EI) Calcd. for C₁₂H₁₄: 158.1096 Found: 158.1098

(2-Cyclohexylidene-vinyl)-benzene

3.31p

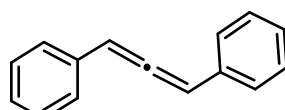


C₁₄H₁₆
M= 184.1 g.mol⁻¹

<u>Procedure:</u>	Following procedure C3 starting with 0.2 mmol of 3.31s .	
<u>Purification:</u>	Flash chromatography (SiO ₂ PE).	
<u>Reaction time:</u>	1 h	
<u>Product:</u>	25.4 mg of colorless liquid.	
<u>Yield:</u>	69%	
¹H NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	7.34-7.32 (m, 4H), 7.224-7.18 (m, 1H), 6.05 (quint, $J = 2.0$ Hz, 1H), 2.36-2.30 (m, 2H), 2.28-2.21 (m, 2H), 1.78-1.59 (m, 6H).	
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	199.6, 136.1, 128.4 (x2), 126.5 (x2), 126.2, 106.4, 92.3, 31.2 (x2), 27.7 (x2), 26.1.	
IR (ν , cm ⁻¹ , CCl ₄)	3033, 2935, 2855, 1951, 1598, 1496, 1460, 1238.	
MS (ESI)	184 (M ⁺).	
HRMS (EI)	Calcd. for C ₁₄ H ₁₆ : 184.1252	Found: 184.1256

(3-Phenyl-propa-1,2-dienyl)-benzene

3.33

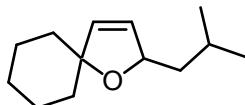


C₁₅H₁₂
M= 192.1 g.mol⁻¹

<u>Procedure:</u>	Following procedure C1 starting with 0.1 mmol of 3.32 and using 4% tBuXPhosAuNTf ₂ instead of XPhosAu(ACN)SbF ₆ .	
<u>Purification:</u>	Flash chromatography (SiO ₂ PE).	
<u>Reaction time:</u>	2 h	
<u>Product:</u>	16.3 mg of a colorless liquid.	
<u>Yield:</u>	85%	
¹H NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	7.37-7.32 (m, 8H), 7.25-7.21 (m, 2H), 6.61 (s, 2H).	
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	207.8, 133.6 (x2), 128.7 (x4), 127.3 (x2), 127.0 (x4), 98.4 (x2).	
IR (ν , cm ⁻¹ , CCl ₄)	3692, 2927, 1938, 1599, 1492, 1451.	
MS (ESI)	192 (M ⁺), 169.	
HRMS (EI)	Calcd. for C ₁₅ H ₁₂ : 192.0939	Found: 192.0938

2-Isobutyl-1-oxa-spiro[4.5]dec-3-ene

3.46p



C₁₃H₂₂O
M = 194.2 g.mol⁻¹

Procedure:

Following procedure **C3** starting with 0.1 mmol of **3.46s**.

Purification:

Flash Chromatography (SiO₂ PE/AcOEt : 98/2)

Reaction time:

4 h

Product:

18.1 mg of a pale yellow oil

Yield:

93%

¹H NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 400 MHz)

5.88 (dd, J = 6.1 Hz, J = 2.1 Hz, 1H), 5.75 (dd, J = 6.1 Hz, J = 1.2 Hz, 1H), 4.84-4.82 (m, 1H), 1.79 (sept, J = 6.8 Hz, 1H), 1.74-1.69 (m, 2H), 1.58-1.55 (m, 4H), 1.50-1.29 (m, 6H), 0.94 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.93 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

¹³C NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 100 MHz)

133.3, 129.4, 89.0, 83.2, 47.0, 39.4, 37.6, 25.6, 25.3, 23.7, 23.6, 23.2, 23.1.

IR (ν , cm⁻¹, CCl₄)

2933, 2858, 1467, 1366.

MS (ESI)

194 (M⁺), 168.

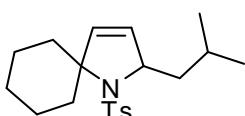
HRMS (EI)

Calcd. for C₁₃H₂₂O: 194.1671

Found: 194.1674

1-[(4-methylbenzene)sulfonyl]-2-(2-methylpropyl)-1-azaspiro[4.5]dec-3-ene

3.48p



C₂₀H₂₉SO₂N
M = 347.5 g.mol⁻¹

Procedure:

Following procedure **C3** starting with **3.48s** (0.2 mmol, 1 eq.).

Purification:

Flash chromatography (SiO₂ PE/EtOAc: 20/1).

Reaction time:

1 h 30

Product:

59.9 mg of colorless solid

Yield:

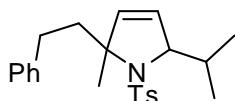
86%

¹H NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 400 MHz)

7.72 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.11 (dd, J = 6.6 Hz, J = 1.4 Hz, 1H), 5.78 (dd, J = 6.6 Hz, J = 2.1 Hz, 1H), 4.50 (td, J = 13.0 Hz, J = 4.0 Hz, 1H), 2.18 (ddd, J = 13.5 Hz, J = 10.3 Hz, J

	= 3.5 Hz, 1H), 1.83-1.78 (m, 1H), 1.75-1.60 (m, 4H), 1.50 (ddd, $J = 13.4$ Hz, $J = 10.5$ Hz, $J = 4.0$ Hz, 1H), 1.42-1.20 (m, 5H), 0.97 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.93 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	142.3, 140.2, 131.6, 129.2 (2C), 127.4, 126.9 (2C), 75.7, 66.6, 47.7, 40.9, 34.9, 25.4, 25.1, 24.5, 24.4, 24.1, 21.5, 21.3.
IR (v, cm ⁻¹ , CCl ₄)	3025, 2930, 2860, 1468, 1070.
MS (ESI)	348 (MH ⁺), 365 (MNH ₄ ⁺).
HRMS (EI)	Calcd. for C ₂₀ H ₂₉ SO ₂ N: 347.1919 Found: 347.1917

2-methyl-1-[(4-methylbenzene)sulfonyl]-2-(2-phenylethyl)-5-(propan-2-yl)-2,5-dihydro-1H-pyrrole **3.49p**

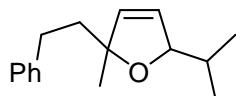


C₂₃H₂₉NO₂S
M= 383.5 g.mol⁻¹

<u>Procedure:</u>	Following procedure C3 starting with 3.49s (0.2 mmol, 1 eq.).
<u>Purification:</u>	Flash chromatography (SiO ₂ PE/EtOAc: 20/1).
<u>Reaction time:</u>	1 h 30
<u>Product:</u>	60.3 mg of colorless solid.
<u>Yield:</u>	83%
¹H NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	7.81-7.75 (m, 4H), 7.32-7.12 (m, 14H), 5.65-5.60 (m, 2H), 5.58-5.54 (m, 2H), 4.59-4.55 (m, 1H), 4.30-4.26 (m, 1H), 2.88-2.78 (m, 1H), 2.83 (td, $J = 12.8$ Hz, $J = 4.8$ Hz, 1H), 2.67-2.25 (m, 14H), 1.95 (td, $J = 12.6$ Hz, $J = 4.5$ Hz, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 0.96 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 0.93 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.86 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.59 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	142.7, 142.5, 142.2, 142.0, 139.8, 138.0, 135.2, 135.1, 129.2 (2C), 129.1 (2C), 128.3 (2C), 128.3 (4C), 128.1 (2C), 127.6 (2C), 127.1 (2C), 125.7, 125.5, 123.2, 123.0, 76.2, 75.9, 74.0, 72.3, 43.9, 41.7, 32.0, 30.7, 30.0, 29.0, 27.9, 25.2, 21.4, 21.3, 20.0, 19.5, 16.0, 15.3.
IR (v, cm ⁻¹ , CCl ₄)	3028, 2958, 1450, 1211, 1071.
MS (ESI)	384 (MH ⁺), 401 (MNH ₄ ⁺)
HRMS (EI)	Calcd. for C ₂₃ H ₂₉ NO ₂ S: 383.1919 Found: 383.1924

2-methyl-2-(2-phenylethyl)-5-(propan-2-yl)-2,5-dihydrofuran

3.47p



C₁₆H₂₂O
M= 230.3 g.mol⁻¹

Procedure:

Following procedure **C3** starting with **3.47s** (0.2 mmol, 1 eq.).

Purification:

Flash chromatography (SiO₂ PE/DCM: 8/2).

Reaction time:

2 h

Product:

40.0 mg of colorless oil.

Yield:

87%

¹H NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 400 MHz)

7.28-7.22 (m, 4H), 7.18-7.12 (m, 6H), 5.78-7.73 (m, 3H), 5.70 (dd, $J = 6.1$ Hz, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.63 (ddd, $J = 5.5$ Hz, $J = 2.1$ Hz, $J = 1.4$ Hz, 1H), 4.51 (dd, $J = 6.9$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1H), 2.73-2.52 (m, 4H), 1.99-1.67 (m, 6H), 1.33 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 0.98 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.94 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.90 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

¹³C NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 100 MHz)

142.8, 142.7, 134.7, 134.0, 128.3 (6C), 128.2 (2C), 127.6, 127.6, 125.5, 125.5, 91.5, 90.3, 89.4, 89.1, 43.3, 43.1, 33.7, 33.4, 31.3, 31.1, 30.6, 30.5, 27.6, 25.9, 18.9, 18.5, 18.4, 18.0.

IR (ν , cm⁻¹, CCl₄)

3029, 2959, 1430, 1201, 1067.

MS (ESI)

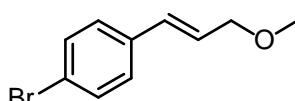
231 (MH⁺)

HRMS (EI)

Calcd. for C₁₆H₂₂O: 230.1671 Found: 230.1678

1-Bromo-4-((E)-3-methoxy-propenyl)-benzene

3.55



C₁₀H₁₀OB_r
M= 227.1 g.mol⁻¹

Procedure:

Following procedure **C2** starting with 0.2 mmol of **3.12s**.

After 1h of heating, 500 μ l of methanol were added, and the mixture was heated for a further 30 minutes at 60°C.

Flash chromatography (SiO₂ PE/ AcOEt: 98/2).

Reaction time:

1 h 30

Product:

35.2 mg of yellowish oil.

Yield:

78%

¹H NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	7.44 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.56 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 6.28 (dt, $J = 16.0$ Hz, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.09 (dd, $J = 5.6$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 2H), 3.40 (s, 3H).
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	135.6, 131.6 (x2), 131.0, 127.9 (x2), 126.8, 121.4, 72.9, 58.1.
IR (ν , cm ⁻¹ , CCl ₄)	2931, 2826, 1588, 1488, 1098, 1073.
MS (ESI)	228; 226 (M ⁺), 181.
HRMS (EI)	Calcd. for C ₁₀ H ₁₀ OBr: 225.9993 Found: 226.0002

Gram scale synthesis and applications

4-(benzyloxy)-1-[(4-methylbenzene)sulfonyl]-4-(2-phenylethyynyl)piperidine

3.81



Procedure:

A 250 mL two-necked round-bottomed flask equipped with a magnetic stir bar, a condenser and two rubber septums, is charged with 4-(2-phenylethyynyl)-1-tosylpiperidin-4-ol **4.85** (14.15 g, 40 mmol), tetrabutylammonium iodide (0.74 g, 2.0 mmol) and tetrahydrofuran (160 mL). Sodium hydride - 60% stabilized on grease(1.92 g, 48 mmol) is then cautiously added portionwise at 0 °C, using an ice/water bath, and stirred at the same temperature upon the gas formation has ceased. Benzyl bromide (5.7 mL, 48 mmol) is then syringed dropwise into the flask through the septum over a period of 5 minutes. The reaction mixture is then heated with an oil bath to 50 °C (bath temperature) and stirred for 2 h under nitrogen gas. The reaction mixture is allowed to cool down to room temperature and quenched with a saturated aqueous ammonium chloride solution (80 mL) and water (40 mL). The mixture is stirred for 5 minutes before being transferred to a 500 mL separatory funnel, extracted with ethyl acetate (3 × 80 mL). The organic layers are combined, dried over anhydrous magnesium sulfate and the solvent is removed under reduced pressure.

Purification:

The yellow solid residue is dissolved in dichloromethane (50 mL), passed through a pad of silica (40 g) and eluted with dichloromethane (approximately 250 mL) until no desired product remains on the silica pad. The product is collected in a 500 mL single-necked round-bottomed flask and the solvent is evaporated under reduced pressure. The pale yellow solid is dissolved in a minimum of hot dichloromethane (approximately 40 mL) before petroleum ether (200 mL) is slowly added with vigorous stirring. The suspension is allowed to cool down to -18 °C in a freezer, and kept at this temperature for 12 h. The white solid is filtered-off through a fritt, washed with petroleum ether (2×100 mL). The solid is then dissolved in dichloromethane in a 250 mL single-necked round-bottomed flask and the solvent is removed to give a solid which is dried under vaccum (25 °C, 1 mmHg) for 2 h to afford 4-(benzyloxy)-4-(2-phenylethynyl)-1-tosylpiperidine **3.81**.

Reaction time:

2 h

Product:

16.02 g of white solid

Yield:

90%

¹H NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 400 MHz)

7.68 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.34-7.25 (m, 10H), 4.65 (s, 2H), 3.29 (ddd, $J = 12.1$ Hz, $J = 7.0$ Hz, $J = 3.6$ Hz, 2H), 3.15 (d, $J = 10.8$ Hz, $J = 7.8$ Hz, $J = 3.6$ Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.15 (ddd, $J = 13.0$ Hz, $J = 7.2$ Hz, $J = 3.9$ Hz, 2H), 2.08 (ddd, $J = 13.0$ Hz, $J = 7.7$ Hz, $J = 3.8$ Hz, 2H)

¹³C NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 100 MHz)

143.5, 138.4, 133.0, 131.6 (2C), 129.6 (2C), 128.6, 128.3 (4C), 127.7 (2C), 127.5 (3C), 122.0, 88.2, 87.7, 71.6, 65.9, 42.9 (2C), 36.0 (2C), 21.6.

IR (ν , cm⁻¹, CCl₄)

3034, 2935, 2861, 1361, 1170, 1089, 1049

MP:

137.2 °C - 138.1 °C

MS (ESI)

446 ([MH]⁺), 338 ([MH-BnOH]⁺)

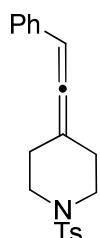
HRMS (EI)

Calcd. for C₂₇H₂₇NO₃S: 445.1712 Found: 445.1708

Anal. Calcd for C₂₇H₂₇NO₃S C, 72.78, H, 6.11, N, 3.14; Found C, 72.76, H, 6.11, N, 3.12.

1-[(4-methylbenzene)sulfonyl]-4-(2-phenylethenylidene)piperidine

3.82



C₂₀H₂₁NO₂S
M= 339.4 g.mol⁻¹

Procedure:

A 250 mL single-necked round-bottomed flask equipped with a magnetic stir bar and capped with a rubber septum is charged with 4-(benzyloxy)-4-(2-phenylethynyl)-1-tosylpiperidine **3.81** (15.13 g, 34 mmol) and dichloromethane (130 mL). The suspension is warmed to 30 °C with an oil bath (bath temperature) and stirred under nitrogen for 15 minutes until no solid remains. The gold(I) complex (200 mg, 0.17 mmol) is dissolved in dichloromethane (5 mL) and is added dropwise over a period of 5 minutes through the septum via a syringe equipped with a needle. The solution is stirred at 30 °C for 2 h - 2 h 15. The solution slowly turns from pale yellow to dark orange, then dark purple after 1h. The conversion of the starting material is monitored by both ¹H NMR and TLC. The reaction mixture is quenched with triethylamine (1.0 mL). The solution turns yellow again and a dark solid drops. The mixture is filtered through a pad of silica (34 g), then eluted with dichloromethane (340 mL) until no desired compound remains on TLC. The solution is collected into a 500 mL single-necked round-bottomed flask and the solvent is evaporated under reduced pressure.

Purification:

The yellow solid residue is dissolved in a minimum amount of hot dichloromethane (approximately 50 mL). Petroleum ether (250 mL) is slowly added with vigorous stirring. The suspension is allowed to cool down to 4°C in a refrigerator for 1h, then at -18°C in a freezer, and kept at this temperature for 12 h.. The solid is filtered-off through a fritt, washed with petroleum ether (2 × 100 mL). The white solid is dissolved in dichloromethane in a 250 mL single-necked round-bottomed flask and the solvent is evaporated under reduced pressure before the solid is dried under vacuum (25°C, 1mmHg), for 4h to afford 4-(2-phenylvinylidene)-1-tosylpiperidine **4.82**.

Reaction time: 2h 15

Product: 10.25 g of white solid

Yield: 89%

¹H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 7.69 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.30-7.25 (m, 2H), 7.22-7.15 (m, 3H), 6.05 (tt, $J = 2.1$ Hz, $J = 2.1$ Hz, 1H), 3.24 (ddd, $J = 11.3$ Hz, $J = 6.7$ Hz, $J = 4.6$ Hz, 2H), 3.14 (ddd, $J = 11.5$ Hz, $J = 7.1$ Hz, $J = 4.5$ Hz, 2H), 2.50-2.37 (m, 4H), 2.47 (s, 3H).

¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 200.0, 143.6, 134.7, 133.6, 129.7 (2C), 128.6 (2C), 127.6 (2C), 126.9, 126.6 (2C), 101.0, 94.1, 47.2 (2C), 30.2 (2C), 21.6

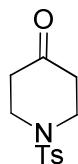
IR (ν , cm⁻¹, CCl₄) 3034, 2960, 2907, 2846, 1955, 1361, 1168, 1099, 1036

MP 169.0 °C - 170.4 °C;

MS (ESI) 340 ([MH]⁺), 357 ([MNH₄]⁺)

HRMS (EI) Calcd. for C₂₀H₂₁NO₂S: 339.1293 Found: 339.1291

Anal. Calcd for C₂₀H₂₁NO₂S: C, 70.77, H, 6.24, N, 4.13; Found C, 70.59, H, 6.27; N, 4.10.

1-[(4-methylbenzene)sulfonyl]piperidin-4-one**3.84**

C₁₂H₁₅NO₃S
M = 253.3 g·mol⁻¹

Procedure:

A 250-mL, single-necked, round-bottomed flask, equipped with a large magnetic stir bar and capped with a rubber septum, is charged with 4-piperidone monohydrate hydrochloride (7.84 g, 50 mmol), potassium carbonate (15.20 g, 110 mmol), 4-dimethylaminopyridine (0.31 g, 2.5 mmol), tosyl chloride (11.43 g, 60 mmol) and acetonitrile (150 mL). After 4 h of vigorous stirring under nitrogen at 25°C, the resulting suspension is filtered, and the white solid is rinsed with dichloromethane (50 mL). The pale yellow solution is collected in a 250 mL single-necked round-bottomed flask. The solvent is evaporated under reduced pressure. The product is dissolved in dichloromethane (100 mL), transferred to a separatory funnel, and washed with water (3 × 50 mL). The organic layer is dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered into a 500 mL single-necked round-bottomed flask and evaporated under reduced pressure. The solid residue is dried under vacuum (25°C, 1 mmHg) for 1 h.

Purification:

The solid is dissolved in a minimum of hot ethyl acetate (15 mL) before petroleum ether (300 mL) is quickly added under vigorous stirring. This results in the formation of a precipitate suspension which is then cooled down to -18°C in a freezer, and kept at this temperature for 4 h to complete the precipitation process. The suspension is filtered-off through a fritt and washed with petroleum ether (2 × 100 mL). The white solid is then dissolved in dichloromethane in a 250 mL single-necked round-bottomed flask. The solvent is evaporated under reduced pressure, and dried under vacuum (25°C, 1 mmHg) for 2 h to afford 1-tosylpiperidin-4-one **3.84**.

Reaction time:

4 h

Product:

12.66 g of white solid

Yield:

100%

¹H NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 400 MHz)

7.69 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 3.39 (t, $J = 6.2$ Hz, 4H), 2.55 (t, $J = 6.2$ Hz, 4H), 2.45 (s, 3H).

¹³C NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 100 MHz)

205.7, 144.1, 133.2, 129.9 (2C), 127.5 (2C), 45.9 (2C), 40.6 (2C), 21.6

IR (ν , cm⁻¹, CCl₄)

2976, 2920, 2853, 1728, 1367, 1219, 1170, 1112, 1037

MP:

131.2 °C - 131.8 °C

MS (ESI)

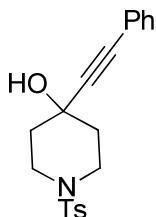
254 ([MH]⁺), 271 ([MNH₄]⁺)

HRMS (EI)

Calcd. for C₁₂H₁₅NO₃S: 253.0773 Found: 253.0769

1-[(4-methylbenzene)sulfonyl]-4-(2-phenylethyynyl)piperidin-4-ol

3.85



C₂₀H₂₁NO₃S
M = 355.6 g.mol⁻¹

Procedure:

A 500 mL single-necked round-bottomed flask is flame-dried under vacuum (1 mmHg), fitted with a magnetic stir bar and a rubber septum connected to the argon line. The flask is charged with phenyl acetylene (5.76 ml, 52.5 mmol), N,N,N',N'-tetramethylethylenediamine (7.9 mL, 52.5 mmol) and tetrahydrofuran (100 ml), then cooled to - 78°C in a dry ice/acetone bath. A solution of n-butyllithium in hexanes (24.4 mL of 2.15 M solution, 52.5 mmol) is then added to the reaction mixture, via a syringe using a needle inserted through the septum, over 15 minutes. The solution turns from yellow to green at the end of the addition. The solution is stirred for 30 min. at - 78°C, after which, the solution turns back to yellow.

A 250 mL single-necked round bottomed flask is flame dried under vacuum (1 mmHg), fitted with a magnetic stir bar and a rubber septum connected to the argon line. The flask is charged with 1-tosylpiperidin-4-one **3.84** (12.66 g, 50 mmol) and tetrahydrofuran (150 mL). The suspension is stirred at room temperature until no solid remains, then cooled to -78°C in a dry ice /acetone bath, and stirred for 10 minutes.

The solution of 1-tosylpiperidin-4-one in tetrahydrofuran is then slowly added to the solution of lithium phenylacetylide via a cannula, over a period of 30 minutes. The resulting yellow solution is stirred for 2 h at - 78°C after which the reaction mixture is allowed to warm up to room temperature.

A saturated aqueous solution of ammonium chloride (80 mL) and water (80 mL) are added and the mixture is stirred for 5 minutes before being transferred to a 500 mL separatory funnel. The mixture is extracted with ethyl acetate (3 × 100 mL). The organic layers are combined, dried over anhydrous magnesium sulfate, and the solvent is removed under reduced pressure.

Purification:

The yellow residue is dissolved in a mixture of dichloromethane and diethyl ether in a 4:1 ratio (100ml). The solution is passed through a short pad of silica (25 g) and the pad is eluted with the same eluent until no more desired product could be detected by TLC (aroud 250 mL). The filtrate is concentrated under reduced pressure, then the pale yellow solid residue is dried under vacuum (25°C, 1 mmHg) for 1 h. The crude product is dissolved in a minimum amount of hot dichloromethane (75 mL) in a 500 mL single-necked round-bottomed flask equipped with a stir bar. Petroleum ether (215 mL) is slowly added with vigorous stirring. The resulting suspension is cooled to -18 °C in the freezer and kept at this temperature for 12 h. The white solid is filtered off through a fritt, then washed with petroleum ether (2 × 100 mL). The solid is dissolved in dichloromethane in a 250 mL single-necked roud-bottomed flask, and the solvent is removed under reduced pressure. The solid is dried under vacuum (25°C, 1 mmHg) for 2 h to afford 4-(2-phenylethynyl)-1-tosylpiperidin-4-ol **3.85**.

Reaction time:

2 h

Product:

14.15 g of white solid

Yield:

80%

¹H NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 400 MHz)

7.68 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.34-7.24 (m, 5H), 3.31 (ddd, $J = 10.9$ Hz, $J = 7.0$ Hz, $J = 3.4$ Hz, 2H), 3.11 (ddd, $J = 11.6$ Hz, $J = 8.1$ Hz, $J = 3.4$ Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.09 (ddd, $J = 12.5$ Hz, $J = 7.1$ Hz, $J = 3.6$ Hz, 2H), 1.96 (ddd, $J = 12.6$ Hz, $J = 8.0$ Hz, $J = 3.6$ Hz, 2H).

¹³C NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 100 MHz)

143.5, 133.0, 131.5 (2C), 129.6 (2C), 128.7, 128.3 (2C), 127.7 (2C), 121.9, 90.4, 85.5, 65.9, 43.1 (2C), 38.4 (2C), 21.5

IR (ν , cm⁻¹, CCl₄)

3608, 3300, 2929, 2861, 1360, 1170, 1042

MP:

159.4 °C - 159.9 °C;

MS (ESI)

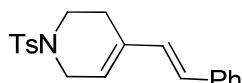
356 ([MH]⁺), 338 ([MH-H₂O]⁺);

HRMS (EI)

Calcd. for C₂₀H₂₁NO₃S: 355.1242 Found: 355.1239.

1-[(4-methylbenzene)sulfonyl]-4-[(E)-2-phenylethenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine

3.86



C₂₀H₂₁NO₂S
M= 339.4 g.mol⁻¹

Procedure:

Following procedure **H** starting with **3.82** (0.1 mmol, 1 eq.).

Yield:

NMR yield quant

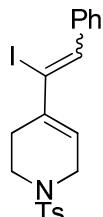
¹H NMR (δ , ppm)

7.71 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.41-7.29 (m, 6H), 7.25-7.17 (m, 1H), 6.73 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 5.74 (t, $J = 3.6$ Hz,

(CDCl₃, 400 MHz) 1H), 3.74 (dd, *J* = 5.0 Hz, *J* = 2.8 Hz, 2H), 3.29 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.52-2.45 (m, 2H), 2.44 (s, 3H).

4-[(*Z*)-1-*iodo*-2-phenylethenyl]-1-[(4-methylbenzene)sulfonyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine

3.89



C₂₀H₂₀INO₂S
M = 465.3 g·mol⁻¹

Procedure:

To a solution of **3.82** (1.02g, .3 mmol, 1 eq.) in chloroform (0.5M) was added sodium hydrogen carbonate (1.2 eq.), then iodine (1.1 eq.) portionwise, at room temperature. The reaction mixture was stirred at room temperature until no starting material remains (TLC). The reaction mixture was then quenched with a saturated solution of Na₂SO₃ to remove the excess of iodine, then extracted with dichloromethane (2x). The organic layers were combined, dried over MgSO₄, and the solvent was evaporated under reduced pressure.

Purification:

Flash chromatography (SiO₂ PE/DCM/EtOAc: 8/1/1).

Reaction time:

2 h

Product:

1.16 g of yellow solid as a 3.5 : 1 mixture of the Z and E isomers

Yield:

83%

¹H NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 400 MHz)

Z isomer: 7.71 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.40-7.31 (m, 5H), 6.88 (s, 1H), 6.14 (tt, *J* = 3.5 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H), 3.75 (dt, *J* = 2.9 Hz, *J* = 2.3 Hz, 2H), 3.27 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.67-2.61 (m, 2H), 2.45 (s, 3H).

E isomer: 7.68(d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.32-7.19 (m, 5H), 7.15 (s, 1H), 5.75 (tt, *J* = 3.5 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H), 3.53 (dt, *J* = 3.5 Hz, *J* = 2.7 Hz, 2H), 3.25 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.51-2.45 (m, 2H), 2.44 (s, 3H).

¹³C NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 100 MHz)

MAJOR ISOMER (Z): 143.8, 138.5, 137.3, 134.6, 132.9, 129.8 (2C), 129.7 (2C), 128.0 (3C), 127.7 (2C), 126.8, 106.7, 45.4, 42.8, 28.1, 21.5.

IR (ν , cm⁻¹, CCl₄)

3033, 2959, 2858, 1360, 1170, 1069.

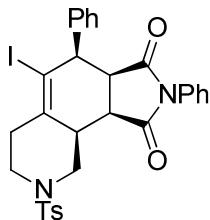
MS (ESI)

466 (MH⁺)

HRMS (EI)

Calcd. for C₂₀H₂₀INO₂S: 465.0259 Found: 465.0256

(3aS,4R,9aR)-5-iodo-8-[(4-methylbenzene)sulfonyl]-2,4-diphenyl-1H,2H,3H,3aH,4H,6H,7H,8H,9H,9aH,9bH-pyrrolo[3,4-h]isoquinoline-1,3-dione 3.90cis



C₃₀H₂₇IN₂O₄S
M = 638.5 g.mol⁻¹

Procedure:

A solution of **3.89** (2.0 mmol, 1eq.) and *N*-phenylmaleimide (1.2 eq.) in toluene (0.5M) was heated to reflux until no starting material remains (TLC). The solvent was then evaporated. The crude NMR indicated the presence of two diastereoisomers.

Flash chromatography (SiO₂ PE/EtOAc: 7/3).

Purification:

72 h

Reaction time: 790 mg of white solid in a ratio of 4 : 1 of diastereoisomers **ENDO**

Product:

62%

¹H NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 400 MHz)

7.74 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.34-7.29 (m, 1H), 7.27-7.20 (m, 5H), 7.06 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.26-6.22 (m, 2H), 4.69 (ddd, $J = 12.4$ Hz, $J = 4.1$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.99 (ddt, $J = 11.3$ Hz, $J = 4.8$ Hz, $J = 2.1$ Hz, 1H), 3.67 (dd, $J = 7.9$ Hz, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.58 (dd, $J = 10.1$ Hz, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.26 (ddd, $J = 11.3$ Hz, $J = 10.7$ Hz, $J = 4.2$ Hz, 1H), 2.99 (dt, $J = 14.0$ Hz, $J = 2.4$ Hz, 1H), 2.90 (t, $J = 12.2$ Hz, 1H), 2.57 (dddd, $J = 14.8$ Hz, $J = 12.4$ Hz, $J = 4.4$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.41 (ddd, $J = 12.7$ Hz, $J = 11.8$ Hz, $J = 2.8$ Hz, 1H).

¹³C NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 100 MHz)

174.6, 174.2, 143.8, 138.9, 135.8, 133.2, 130.7, 129.6 (2C), 128.9 (2C), 128.7 (2C), 128.5, 128.3, 127.6 (2C), 126.1 (4C), 98.1, 54.0, 49.8, 46.6, 45.4, 39.6, 38.4, 37.9, 21.5.

IR (ν , cm⁻¹, CCl₄)

3035, 2938, 2861, 1720, 1372, 1168.

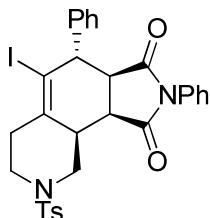
MS (ESI)

639 (MH⁺)

HRMS (EI)

Calcd. for C₃₀H₂₇IN₂O₄S: 638.0736 Found: 638.0735

(3a*S*,4*S*,9a*R*)-5-*ido*-8-[(4-methylbenzene)sulfonyl]-2,4-diphenyl-1*H*,2*H*,3*H*,3*aH*,4*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*,9*aH*,9*bH*-pyrrolo[3,4-*h*]isoquinoline-1,3-dione 3.90trans



C₃₀H₂₇IN₂O₄S
M = 638.5 g.mol⁻¹

Purification:

Flash chromatography (SiO₂ PE/EtOAc: 8/2).

Product:

190 mg of white solid in a ratio of 4 : 1 of diastereoisomers **ENDO**

Yield:

15%

¹H NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 400 MHz)

7.74 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.52-7.47 (m, 2H), 7.46-7.39 (m, 1H), 7.37-7.26 (m, 7H), 7.17-7.12 (m, 2H), 4.56 (dt, $J = 3.8$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1H), 4.33 (ddd, $J = 11.6$ Hz, $J = 4.6$ Hz, $J = 1.7$ Hz, 1H), 4.01 (ddt, $J = 12.1$ Hz, $J = 4.5$ Hz, $J = 2.1$ Hz, 1H), 3.30 (dd, JH = 8.3 Hz, J = 1.6 Hz, 1H), 2.97 (dt, $J = 14.3$ Hz, $J = 2.5$ Hz, 1H), 2.72 (dd, $J = 8.1$ Hz, $J = 7.3$ Hz, 1H), 2.63-2.54 (m, 1H), 2.55 (td, $J = 12.4$ Hz, $J = 2.6$ Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.49-2.42 (m, 1H), 2.39-2.29 (m, 1H).

¹³C NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 100 MHz)

176.1, 175.1, 144.0, 142.2, 137.3, 134.4, 131.5, 130.0 (2C), 129.2 (4C), 127.8 (2C), 127.6 (2C), 126.0 (2C), 100.2, 52.1, 49.6, 47.4, 46.4, 39.7, 39.5, 38.8.

IR (ν , cm⁻¹, CCl₄)

3034, 2938, 2860, 1720, 1373, 1170.

MS (ESI)

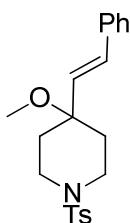
639 (MH⁺)

HRMS (EI)

Calcd. for C₃₀H₂₇IN₂O₄S: 638.0736 Found: 638.0735

4-methoxy-1-[(4-methylbenzene)sulfonyl]-4-[(E)-2-phenylethenyl]piperidine

3.88



C₂₁H₂₅NO₃S
M = 371.5 g.mol⁻¹

Procedure:

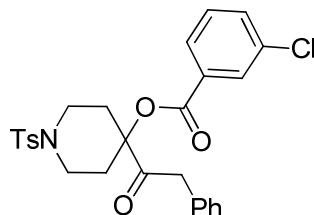
To a solution of **3.82** (0.1 mmol, 1 eq.) in chloroform (0.2M) was added methanol (3 eq). The complex **C3** (4.7 mg, 4 mol %) was then added, and the reaction mixture was stirred at room temperature. The reaction was complete after 10 minutes.

Yield: 98% by NMR

¹H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz)
 7.63 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.36-7.26 (m, 6H), 7.25-7.19 (m, 1H), 6.43 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 6.00 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 3.56-3.50 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.64 (td, $J = 11.7$ Hz, $J = 2.5$ Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.97-1.90 (m, 2H), 1.81 (ddd, $J = 13.7$ Hz, $J = 12.4$ Hz, $J = 4.5$ Hz, 2H).

I-[*(4-methylbenzene)sulfonyl*-4-(2-phenylacetyl)piperidin-4-yl-3-chlorobenzoate

3.91



C₂₇H₂₆ClNO₅S
 M = 512.0 g.mol⁻¹

Procedure:

To a solution of **3.82** (3.0 mmol, 1eq.) in dichloromethane (1M) was added NaHCO₃ (1.5 eq.) and mcpba (70-75%, 1.5eq.). The reaction mixture was stirred overnight at room temperature. The reaction mixture was quenched with a saturated aqueous solution of Na₂SO₃, then extracted with dichloromethane (2x). The organic layers were combined, dried over MgSO₄, and the solvent was removed *in vacuo*. Flash chromatography (SiO₂ PE/EtOAc: 9/1).

Purification:

Reaction time: 12 h

Product: 1.17 g of white foamy solid

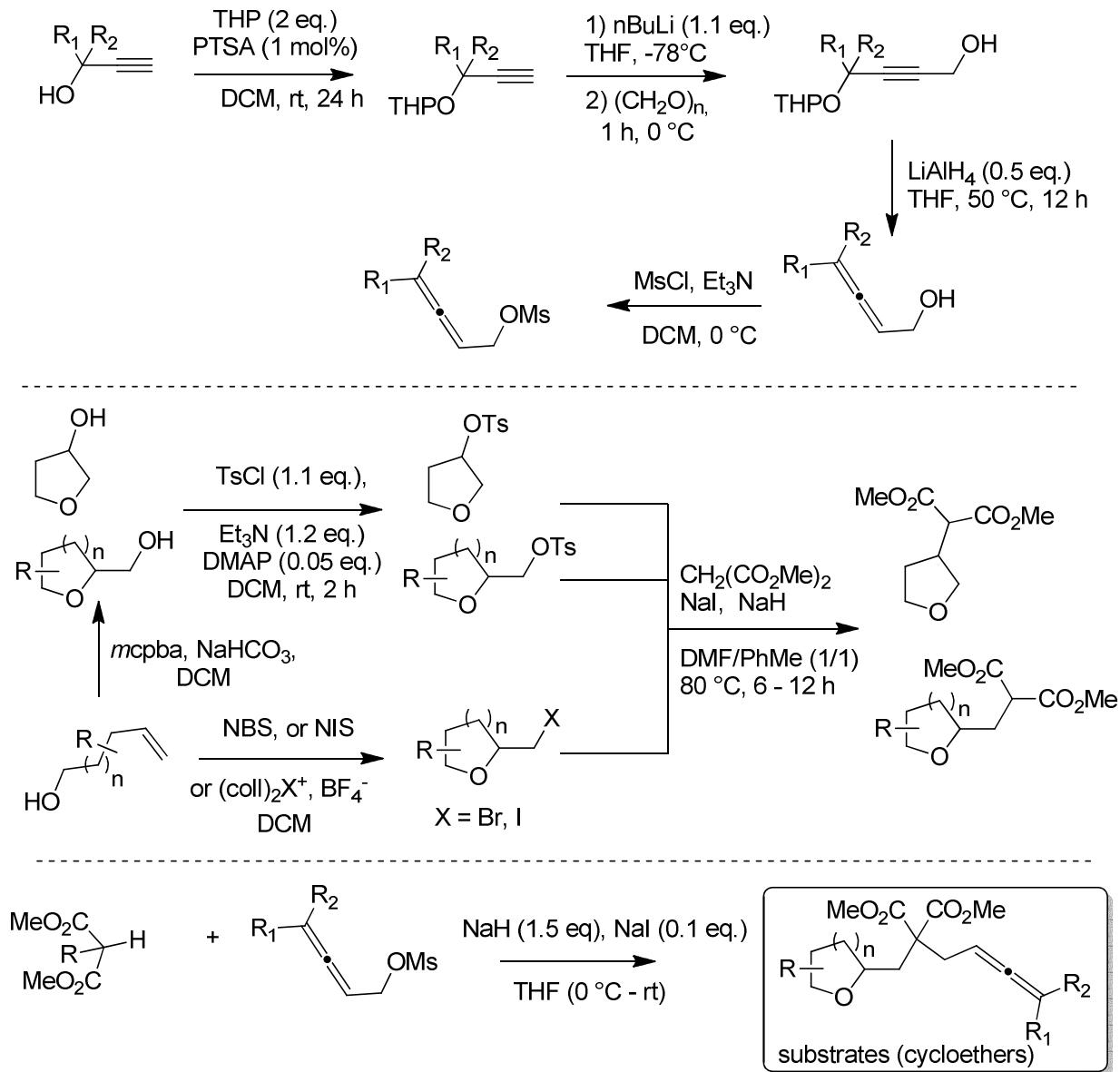
Yield: 76%

¹H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz)
 7.84 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.81 (dt, $J = 7.8$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.62 (ddd, $J = 8.0$ Hz, $J = 2.0$ Hz, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.43-7.29 (m, 6H), 7.21-7.11 (m, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.72 (dt, $J = 11.5$ Hz, $J = 3.7$ Hz, 2H), 2.78 (td, $J = 11.9$ Hz, $J = 3.0$ Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.35-2.29 (m, 2H), 2.23 (ddd, $J = 14.6$ Hz, $J = 11.6$ Hz, $J = 4.6$ Hz, 2H).

Chapter 4

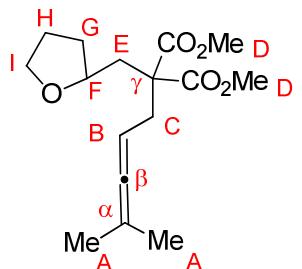
Cycloether starting materials

General strategies for the synthesis of the cycloether substrates containing an allene :



2-((tetrahydrofuran-2-yl)methyl)-2-(4-methylpenta-2,3-dienyl)-malonic acid dimethyl ester

4.29



C₁₆H₂₄O₅
M = 296.2 g.mol⁻¹

Procedure:

Following procedure **M** starting with dimethyl 2-((tetrahydrofuran-2-yl)methyl)malonate (1.54 mmol, 1 eq.) and 4-methylpenta-2,3-dienyl methanesulfonate (1.2 eq.).

Purification:

Flash chromatography (SiO₂ PE/ AcOEt: 9/1).

Reaction time:

2 h

Product:

254 mg of colorless oil.

Yield:

56%

¹H NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 400 MHz)

4.78-4.72 (m, 1H, **B**), 3.95 (ddt, J = 6.7 Hz, J = 6.7 Hz, J = 6.2 Hz, 1H, **F**), 3.75-3.63 (m, 2H, **I**), 3.70 (s, 6H, **2D**), 2.74 (dd, J = 14.4 Hz, J = 6.9 Hz, 1H, **C**₁), 2.64 (dd, J = 14.4 Hz, J = 8.4 Hz, 1H, **C**₂), 2.18 (dd, J = 14.5 Hz, J = 1.8 Hz, 1H, **E**₁), 2.15 (d, J = 9.0 Hz, 1H, **E**₂), 2.02-1.93 (m, 1H, **G**₁), 1.92-1.75 (m, 2H, **H**), 1.63 (t, J = 3.1 Hz, 6H, **2A**), 1.54-1.45 (m, 1H, **G**₂).

¹³C NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 100 MHz)

203.7 (**B**), 171.8 (ester), 171.7 (ester), 95.0 (**a**), 82.9 (**B**), 74.7 (**F**), 67.6 (**I**), 56.4 (**g**), 52.4 (**D**), 52.3 (**D**), 37.9 (**E**), 32.7 (**C**), 32.2 (**G**), 25.5 (**H**), 20.5 (**A**), 20.4 (**A**).

IR (ν , cm⁻¹, CCl₄)

2978, 2871, 1970, 1736, 1435, 1282, 1199, 1088.

MS (ESI)

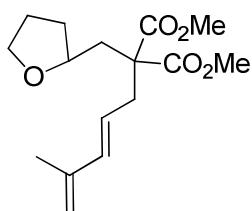
297 (MH⁺), 271, 253, 239.

HRMS (EI)

Calcd. for C₁₆H₂₄O₅: 296.1624 Found: 296.1617

1,3-dimethyl 2-[(2E)-4-methylpenta-2,4-dien-1-yl]-2-(oxolan-2-ylmethyl)propanedioate

4.30

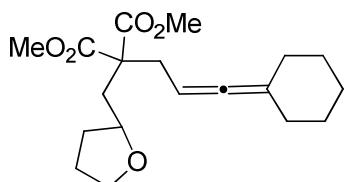


C₁₆H₂₄O₅
M = 296.4 g.mol⁻¹

<u>Procedure:</u>	Following procedure M starting with dimethyl 2-((tetrahydrofuran-2-yl)methyl)malonate (1.5 mmol, 1 eq.) and (3E)-5-bromo-2-methylpenta-1,3-diene (1.2 eq.).
<u>Purification:</u>	Flash chromatography (SiO ₂ PE/EtOAc: 9/1).
<u>Reaction time:</u>	2 h
<u>Product:</u>	368 mg of colorless oil.
<u>Yield:</u>	83%
¹H NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	6.18 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 5.47 (dt, $J = 15.3$ Hz, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.92-4.88 (m, 2H), 4.00-3.93 (m, 1H), 3.78-3.66 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.89 (dd, $J = 14.1$ Hz, $J = 7.6$ Hz, 1H), 2.78 ($J = 14.4$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.16 (dd, $J = 14.6$ Hz, $J = 9.2$ Hz, 1H), 2.09 (dd, $J = 14.6$ Hz, $J = 3.6$ Hz, 1H), 2.05-1.97 (m, 1H), 1.93-1.78 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.54-1.45 (m, 1H).
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	171.8, 171.7, 141.7, 136.8, 124.0, 115.6, 74.9, 67.7, 56.9, 52.4, 52.2, 38.6, 36.3, 32.3, 25.5, 18.6.
IR (ν , cm ⁻¹ , CCl ₄)	2953, 2874, 1737, 1435, 1203, 1179, 1087.
MS (ESI)	297 (MH ⁺)
HRMS (EI)	Calcd. for C ₁₆ H ₂₄ O ₅ : 296.1624 Found: 296.1627

2-(3-cyclohexylideneallyl)-2-((tetrahydrofuran-2-yl)methyl)-malonic acid dimethyl ester

4.40



C₁₉H₂₈O₅
M= 336.2 g.mol⁻¹

<u>Procedure:</u>	Following procedure M starting with dimethyl 2-((tetrahydrofuran-2-yl)methyl)malonate (1 mmol, 1 eq.) and 3-cyclohexylideneallyl methanesulfonate (1.2 eq.)
<u>Purification:</u>	Flash chromatography (SiO ₂ PE/ AcOEt: 9/1).
<u>Reaction time:</u>	2 h
<u>Product:</u>	181 mg of yellowish oil.
<u>Yield:</u>	54%
¹H NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	4.75 (ttt, $J = 7.7$ Hz, $J = 2.0$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.97 (quint, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.75-3.64 (m, 8H), 2.77 (dd, $J = 14.4$ Hz, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.67 (dd, $J = 14.4$ Hz, $J = 8.5$ Hz, 1H), 2.18 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.09-1.93 (m, 5H), 1.92-1.75 (m, 2H), 1.59-1.46 (m, 7H).
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	200.4, 171.8, 171.7, 102.2, 82.7, 74.7, 67.6, 56.4, 52.4, 52.3, 37.8, 33.0, 32.1, 31.5, 31.4, 27.2 (x2), 26.0, 25.5.

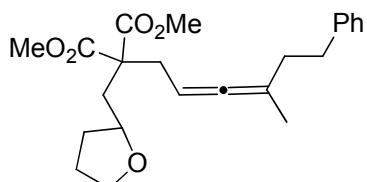
IR (ν , cm^{-1} , CCl_4) 2951, 2858, 1970, 1738, 1435, 1179.

MS (m/z , EI) 336 (M^+), 257, 239, 216.

HRMS (EI) Calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_5$: 336.1937 Found: 336.1938

1,3-dimethyl 2-(4-methyl-6-phenylhexa-2,3-dien-1-yl)-2-(oxolan-2-ylmethyl)propanedioate

4.43



$\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_5$

$M = 386.5 \text{ g.mol}^{-1}$

Procedure:

Following procedure **M** starting with dimethyl 2-((tetrahydrofuran-2-yl)methyl)malonate (1.54 mmol, 1 eq.) and 4-methyl-6-phenylhexa-2,3-dien-1-yl methanesulfonate (1.2 eq.).

Flash chromatography (SiO_2 PE/EtOAc: 9/1).

Purification: 2 h

Product: 410 mg of colorless oil.

Yield: 69%

$^1\text{H NMR}$ (δ , ppm) (CDCl_3 , 400 MHz) 7.30-7.26 (m, 2H), 7.20-7.18 (m, 3H), 4.88-4.81 (m, 1H), 4.00-4.89 (m, 1H), 3.76-3.65 (m, 8H), 2.79-2.58 (m, 4H), 2.24-2.15 (m, 4H), 2.03-1.93 (m, 1H), 1.92-1.76 (m, 2H), 1.68 (dd, $J = J = 5.6 \text{ Hz}$, $J = 2.8 \text{ Hz}$, 3H), 1.54-1.45 (m, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (δ , ppm) (CDCl_3 , 100 MHz) 203.3, 171.8, 171.7, 142.0, 128.3 (x4), 125.8, 99.1, 84.9, 74.7, 67.6, 56.3, 52.4 (x2), 38.0, 35.6, 33.9, 32.9, 32.2, 25.5, 19.2.

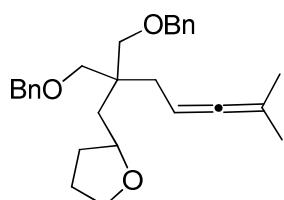
IR (ν , cm^{-1} , CCl_4) 3029, 2953, 1739, 1435, 1201, 1088

MS (ESI) 387 (MH^+)

HRMS (EI) Calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_5$: 386.2093 Found: 386.2091

2-(2,2-bis((benzyloxy)methyl)-6-methylhepta-4,5-dienyl)-tetrahydronfuran

4.46



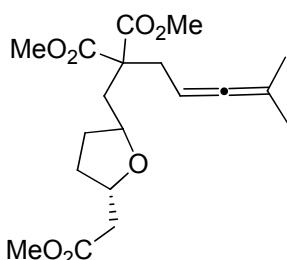
$\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{O}_3$

$M = 420.3 \text{ g.mol}^{-1}$

<u>Procedure:</u>	Following procedure C2 starting with 0.5 mmol of 2-(6-Benzylxy-2,2-bis-benzylloxymethyl-6-methyl-hept-4-ynyl)-tetrahydro-furan	
<u>Purification:</u>	Flash chromatography (SiO ₂ PE/ AcOEt: 95/5).	
<u>Reaction time:</u>	4 h	
<u>Product:</u>	69.3 mg of colorless oil.	
<u>Yield:</u>	33%	
¹H NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	7.35-7.30 (m, 8H), 7.29-7.24 (m, 2H), 4.96-4.89 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.02-3.96 (m, 1H), 3.85 (dt, $J = 7.3$ Hz, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.66 (dt, $J = 8.1$ Hz, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.47 (dd, $J = 17.1$ Hz, 8.8 Hz, 2H), 3.45 (dd, $J = 11.7$ Hz, $J = 9.0$ Hz, 2H), 2.16 (qd, $J = 13.6$ Hz, $J = 7.9$ Hz, 2H), 2.01-1.93 (m, 1H), 1.90-1.75 (m, 2H), 1.71 (dd, $J = 14.4$ Hz, $J = 8.3$ Hz, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.58 (dd, $J = 14.4$ Hz, $J = 3.9$ Hz, 1H), 1.49-1.40 (m, 1H).	
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	203.5, 139.1, 139.0, 128.2 (x4), 127.3 (x6), 93.4, 84.3, 75.9, 73.3, 73.1 (x3), 67.4, 41.8, 37.7, 33.1, 33.0, 25.5, 20.6 (x2).	
IR (ν , cm ⁻¹ , CCl ₄)	3066, 2985, 2859, 1951, 1496, 1454, 1361, 1087.	
MS (ESI)	420 (M ⁺), 405, 312, 298, 221.	
HRMS (EI)	Calcd. for C ₂₈ H ₃₆ O ₃ : 420.2665	Found: 420.2654

2-((5-((methoxycarbonyl)methyl)-tetrahydrofuran-2-yl)methyl)-2-(4-methylpenta-2,3-dienyl)-malonic acid dimethyl ester

4.49



C₁₉H₂₈O₇
M= 368.2 g.mol⁻¹

<u>Procedure:</u>	Following procedure M starting with dimethyl 2-((5-((methoxycarbonyl)methyl)-tetrahydrofuran-2-yl)methyl)malonate (1 mmol, 1 eq.) and 4-methylpenta-2,3-dienyl methanesulfonate (1.2 eq.). Flash chromatography (SiO ₂ PE/ AcOEt: 8/2).	
<u>Purification:</u>		
<u>Reaction time:</u>	2 h	
<u>Product:</u>	291 mg of colorless oil as a mixture of diastereoisomers (d.r. = 1.2:1).	
<u>Yield:</u>	79%	
¹H NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	<u>major diastereoisomer:</u> δ 4.78-4.71 (m, 1H), 4.25 (quint, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.14-4.07 (m, 1H), 3.70 (s, 6H), 3.69 (s, 3H), 2.73 (dd, $J = 14.4$ Hz, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.65 (dd, $J = 8.4$ Hz, $J = 3.1$ Hz, 1H), 2.53 (dd, $J = 14.4$ Hz, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.58 (dd, $J = 14.4$ Hz, $J = 3.9$ Hz, 1H), 1.49-1.40 (m, 1H).	

=11.8 Hz, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.42 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 2.17 (dd, $J = 12.0$ Hz, $J = 3.1$ Hz, 1H), 2.19-1.96 (m, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.62-1.51 (m, 2H).

minor diastereoisomer: δ 4.78-4.71 (m, 1H), 4.19 (quint, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.94-3.86 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.68 (s, 6H), 2.72 (dd, $J = 14.4$ Hz, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.61 (dd, $J = 8.4$ Hz, $J = 3.1$ Hz, 1H), 2.57 (dd, $J = 12.1$ Hz, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.38 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 2.25 (dd, $J = 14.6$ Hz, $J = 3.2$ Hz, 1H), 2.19-1.96 (m, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.62-1.51 (m, 2H).

^{13}C NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 203.7, 171.6 (x2), 95.0, 82.9, 77.2, 74.7, 56.3, 52.3 (x2), 52.3, 51.5, 40.8, 38.5, 32.8, 32.5, 31.6, 21.0 (x2).

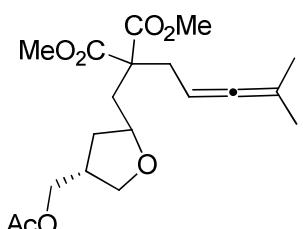
IR (ν , cm⁻¹, CCl₄) 2952, 1970, 1739, 1437, 1180, 1086.

MS (ESI) 368 (M⁺), 306, 264, 256.

HRMS (EI) Calcd. for C₁₉H₂₈O₇: 368.1835 Found: 368.1829

2-((4-(acetoxymethyl)-tetrahydrofuran-2-yl)methyl)-2-(4-methylpenta-2,3-dienyl)-malonic acid dimethyl ester

4.52



C₁₉H₂₈O₇
M= 368.2 g.mol⁻¹

Procedure:

Following procedure **M** starting with dimethyl 2-((4-(acetoxymethyl)-tetrahydrofuran-2-yl)methyl)malonate (1 mmol, 1 eq.) and 4-methylpenta-2,3-dienyl methanesulfonate (1.2 eq.).

Flash chromatography (SiO₂ PE/ AcOEt: 85/15).

Purification:

2 h

Reaction time:

265 mg of colorless oil as a mixture of diastereoisomers (d.r. =2:1)

Product:

72%

Yield:

major diastereoisomer: 4.79-4.72 (m, 1H), 4.07-4.01 (m, 1H), 3.98-3.89 (m, 1H), 3.74 (dd, $J = 8.7$ Hz, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.70 (s, 6H), 3.56 (dd, $J = 8.9$ Hz, $J = 6.1$ Hz, 1H), 2.73 (dd, $J = 14.6$ Hz, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.63 (dd, $J = 14.4$ Hz, $J = 8.2$ Hz, 1H), 2.53 (quint, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.26 (dd, $J = 14.9$ Hz, $J = 4.0$ Hz, 1H), 2.21-2.12 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.34-1.15 (m, 2H).

minor diastereoisomer: 4.79-4.72 (m, 1H), 4.07-4.01 (m, 1H), 3.98-3.89 (m, 1H), 3.85 (dd, $J = 8.9$ Hz, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.71 (s, 6H), 3.48 (dd, $J = 8.9$ Hz, $J = 5.5$ Hz, 1H), 2.75 (dd, $J = 14.8$ Hz, $J = 6.7$ Hz, 1H), 2.64 (dd, $J = 14.3$ Hz, $J = 8.4$ Hz, 1H), 2.53 (quint, $J = 7.5$ Hz, 1H),

	2.21-2.12 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.85-1.75 (m, 2H), 1.65 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 0.87-0.95 (m, 1H).
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	203.7, 171.7, 171.5, 171.0, 95.1, 82.8, 75.2, 70.1, 66.1, 56.4, 52.5, 52.3, 38.6, 38.0, 37.8, 35.9, 32.9, 20.5 (x2)
IR (ν , cm ⁻¹ , CCl ₄)	2952, 1970, 1740, 1435, 1365, 1235, 1037.
MS (ESI)	368 (M ⁺), 304, 253, 213.
HRMS (EI)	Calcd. for C ₁₉ H ₂₈ O ₇ : 368.1835 Found: 368.1838

2-((tetrahydro-4-phenylfuran-2-yl)methyl)-2-(4-methylpenta-2,3-dienyl)-malonic acid dimethyl ester

4.55



Procedure:

Following procedure **M** starting with dimethyl 2-((tetrahydro-4-phenylfuran-2-yl)methyl)malonate (1 mmol, 1 eq.) and 4-methylpenta-2,3-dienyl methanesulfonate (1.2 eq.).

Purification:

Flash chromatography (SiO₂ PE/ AcOEt: 95/5).

Reaction time:

3 h

Product:

312 mg of yellowish oil as a mixture of diastereoisomers (d.r. = 3:1)

Yield:

84%

¹H NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 400 MHz)

major diastereoisomer: 7.33-7.29 (m, 2H), 7.24-7.20 (m, 3H), 4.83-4.75 (m, 1H), 4.17-4.10 (m, 1H), 4.06 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.73 (s, 6H), 3.70 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.39 (qd, $J = 9.8$ Hz, $J = 8.1$ Hz, 1H), 2.78 (dd, $J = 14.5$ Hz, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.68 (dd, $J = 14.5$ Hz, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.48 (ddd, $J = 7.8$ Hz, $J = 6.2$ Hz, $J = 6.2$ Hz, 1H), 2.37 (dd, $J = 14.5$ Hz, $J = 8.4$ Hz, 1H), 2.32 (dd, $J = 14.1$ Hz, $J = 3.5$ Hz, 1H), 1.74-1.66 (m, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.65 (s, 3H).

minor diastereoisomer: 7.33-7.29 (m, 2H), 7.24-7.20 (m, 3H), 4.83-4.75 (m, 1H), 4.34-4.27 (m, 1H), 4.06 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.74 (s, 6H), 3.67 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.46 (quint, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.80 (dd, $J = 14.5$ Hz, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.70 (dd, $J = 14.5$ Hz, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.21 (dd, $J = 14.6$ Hz, $J = 3.2$ Hz, 1H), 2.15 (dd, $J = 12.5$ Hz, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.04 (ddd, $J = 12.7$ Hz, $J = 8.4$ Hz, $J = 5.2$ Hz, 1H), 1.74-1.66 (m, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.65 (s, 3H).

¹³C NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 100 MHz)

203.7, 171.6 (x2), 141.9, 128.5 (x2), 127.2 (x2), 126.5, 95.1, 82.9, 75.8, 73.9, 56.4, 52.5, 52.4, 45.5, 41.6, 38.1, 32.7, 20.5 (x2).

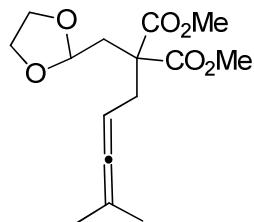
IR (ν , cm⁻¹, CCl₄)

3065, 2951, 2870, 1738, 1435, 1212, 1092.

MS (ESI)	372 (M^+), 258.	
HRMS (EI)	Calcd. for $C_{22}H_{28}O_5$: 372.1937	Found: 372.1908

1,3-dimethyl 2-(1,3-dioxolan-2-ylmethyl)-2-(4-methylpenta-2,3-dien-1-yl)propanedioate

4.58



$C_{15}H_{22}O_6$
 $M = 298.3 \text{ g.mol}^{-1}$

Procedure: Following procedure **M** starting with 1,3-dimethyl 2-(1,3-dioxolan-2-ylmethyl)propanedioate (2.5 mmol, 1 eq.) and 4-methylpenta-2,3-dien-1-yl methanesulfonate (1.2 eq.).

Purification: Flash chromatography (SiO₂ PE/EtOAc: 9/1).

Reaction time: 2 h

Product: 544 mg of colorless oil.

Yield: 73%

¹H NMR (δ , ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) 5.00 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.85-4.77 (m, 1H), 3.95-3.87 (m, 2H), 3.85-3.77 (m, 2H), 3.72 (s, 6H), 2.68 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.35 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.65 (s, 3H).

¹³C NMR (δ , ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) 203.7, 171.2 (x2), 101.7, 95.2, 82.7, 64.7 (x2), 55.5, 52.5 (x2), 36.0, 33.3, 20.4 (x2).

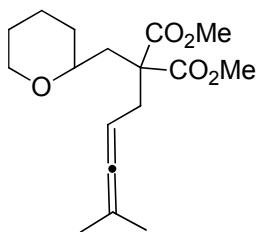
IR (ν , cm^{-1} , CCl_4) 2952, 2887, 1740, 1435, 1285, 1209, 1140, 1100, 1035.

MS (ESI) 299 (MH^+)

HRMS (EI)	Calcd. for $C_{15}H_{22}O_6$: 298.1416	Found: 298.1415
------------------	---	-----------------

2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)methyl)-2-(4-methylpenta-2,3-dienyl)-malonic acid dimethyl ester

4.61



C₁₇H₂₆O₅
M = 310.2 g.mol⁻¹

Procedure:

Following procedure **M** starting with dimethyl 2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)methyl)malonate (1 mmol, 1 eq.) and 4-methylpenta-2,3-dienyl methanesulfonate (1.2 eq.).

Flash chromatography (SiO₂ PE/ AcOEt: 95/5).

Purification:

2 h

Product:

288 mg of yellowish oil.

Yield:

93%

¹H NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 400 MHz)

4.77-4.70 (m, 1H); 3.82 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.36-3.25 (m, 2H), 2.68 (dd, J = 14.4 Hz, J = 6.9 Hz, 1H), 2.59 (dd, J = 14.4 Hz, J = 8.3 Hz, 1H), 2.10 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 2.06 (dd, J = 13.4 Hz, J = 4.6 Hz, 1H), 1.84-1.77 (m, 1H), 1.65 (d, J = 3.4 Hz, 3H), 1.64 (d, J = 3.4 Hz, 3H), 1.55-1.42 (m, 4H), 1.327-1.26 (m, 1H).

¹³C NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 100 MHz)

203.7, 171.9, 171.8, 95.0, 82.9, 73.9, 68.3, 55.7, 52.4, 52.2, 38.8, 33.5, 32.3, 25.6, 23.6, 20.5, 20.4.

IR (ν , cm⁻¹, CCl₄)

2939, 1970, 1737, 1436, 1203, 1092.

MS (ESI)

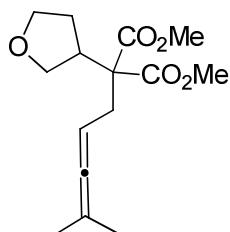
310 (M⁺), 285, 271, 253.

HRMS (EI)

Calcd. for C₁₇H₂₆O₅: 310.1780 Found: 310.1781

1,3-dimethyl 2-(4-methylpenta-2,3-dien-1-yl)-2-(oxolan-3-yl)propanedioate

4.63

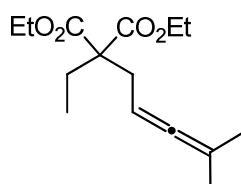


C₁₅H₂₂O₅
M = 282.3 g.mol⁻¹

<u>Procedure:</u>	Following procedure M starting with 1,3-dimethyl 2-(oxolan-3-yl)propanedioate (2.5 mmol, 1 eq.) and 4-methylpenta-2,3-dien-1-yl methanesulfonate (1.2 eq.).	
<u>Purification:</u>	Flash chromatography (SiO ₂ PE/EtOAc: 9/1).	
<u>Reaction time:</u>	4 h	
<u>Product:</u>	613 mg of colorless oil.	
<u>Yield:</u>	87%	
¹H NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	4.80-4.73 (m, 1H), 3.94 (dd, J = 9.0 Hz, J = 8.3 Hz, 1H), 3.81-3.71 (m, 2H), 3.73 (d, J = 1.4 Hz, 6H), 3.66 (td, J = 8.3 Hz, J = 7.3 Hz, 1H), 2.95 (quint, J = 8.1 Hz, 1H), 2.59 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.86-1.77 (m, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.65 (s, 3H).	
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	203.8, 171.1, 170.8, 95.3, 82.6, 69.4, 67.9, 59.6, 52.4, 52.3, 41.6, 34.7, 27.8, 20.4 (x2).	
IR (ν , cm ⁻¹ , CCl ₄)	2930, 2889, 1970, 1470, 1356, 1182, 1071.	
MS (ESI)	283 (MH ⁺)	
HRMS (EI)	Calcd. for C ₁₅ H ₂₂ O ₅ : 282.1467	Found: 282.1472

1,3-diethyl 2-ethyl-2-(4-methylpenta-2,3-dien-1-yl)propanedioate

4.103



C₁₅H₂₄O₄
M= 268.3 g.mol⁻¹

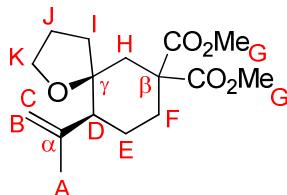
<u>Procedure:</u>	Following procedure M starting with 1,3-diethyl 2-ethylpropanedioate (1.0 mmol, 1 eq.) and 4-methylpenta-2,3-dien-1-yl methanesulfonate (1.2 eq.).	
<u>Purification:</u>	Flash chromatography (SiO ₂ PE/EtOAc: 9/1).	
<u>Reaction time:</u>	2 h	
<u>Product:</u>	238 mg of colorless oil.	
<u>Yield:</u>	89%	
¹H NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	4.76-4.70 (m, 1H), 4.17 (qd, J = 7.0 Hz, J = 0.9 Hz, 4H), 2.55 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 1.97 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.64 (d, J = 2.8 Hz, 6H), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 6H), 0.82 (t, J = 7.5 Hz, 3H).	
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	203.6, 171.3(x2), 94.8, 82.7, 61.0 (x2), 58.0, 32.1, 24.8, 20.4 (x2), 14.1 (x2), 8.2.	
IR (ν , cm ⁻¹ , CCl ₄)	2981, 2939, 2880, 1970, 1732, 1463, 1445, 1366, 1295, 1220, 1185, 1123, 1096, 1034.	
MS (ESI)	269 (MH ⁺)	

HRMS (EI) Calcd. for C₁₅H₂₄O₄: 268.1675 Found: 268.1675

Cycloether Brønsted acid catalysis products

rac-(5S,10S)-10-Isopropenyl-1-oxa-spiro[4.5]decane-7,7-dicarboxylic acid dimethyl ester

4.32



C₁₆H₂₄O₅
M = 296.2 g·mol⁻¹

Procedure: Following procedure **H** starting with 0.1 mmol of **4.29**

Purification: Flash chromatography (SiO₂ PE/ AcOEt: 9/1).

Reaction time: 22 h

Product: 28.1 mg of colorless oil

Yield: 95%

The relative configuration of the two contiguous stereocenters could not be attributed from nOeSY experiments. It was assumed to be the cis product, by comparision with Sames similar heterocycle (aldehyde)¹⁹¹

¹H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 4.82-4.80 (m, 1H, **B**), 4.75-4.73 (m, 1H, **C**), 3.73-3.69 (m, 1H, **K**₁), 3.73 (s, 3H, **G**), 3.69 (s, 3H, **G**), 3.57 (dt, J = 15.3 Hz, J = 7.5 Hz, 1H, **K**₂), 2.54-2.49 (m, 2H, **Heq.+Feq.**), 2.36-2.25 (m, 1H, **Eeq.**), 2.05 (dd, J = 13.0 Hz, J = 3.2 Hz, 1H, **D**), 2.02-1.97 (m, 1H, **I**₁), 1.94-1.82 (m, 1H, **J**₁), 1.83 (d, J = 14.2 Hz, 1H, **H**₂), 1.79-1.68 (m, 1H, **J**₂), 1.70 (s, 3H, **A**), 1.56-1.44 (m, 3H, **Eax.+Fax.+I**₂).

¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 173.0 (ester), 171.6 (ester), 147.0 (**a**), 113.6 (B/C), 82.8 (**γ**), 66.8 (**K**), 53.4 (**β**), 52.6 (**G**), 52.2 (**G**), 52.0 (**D**), 41.6 (**H**), 34.6 (**I**), 31.2 (**F**), 25.8 (**J**), 25.3 (**E**), 21.3 (**A**).

IR (ν , cm⁻¹, CCl₄) 3070, 2952, 2874, 1736, 1636, 1447, 1434, 1234, 1118, 1049.

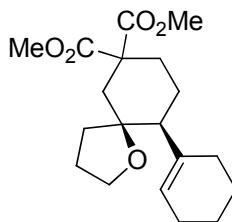
MS (ESI) 296(M⁺), 264, 252, 236, 212.

HRMS (EI) Calcd. for C₁₆H₂₄O₅: 296.1624 Found: 296.1633

¹⁹¹ McQuaid, K.M.; Sames, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 402; compound 2: both diastereoisomers described.

rac-(5S,10S)-10-Cyclohex-1-enyl-1-oxa-spiro[4.5]decane-7,7-dicarboxylic acid dimethyl ester

4.41



C₁₉H₂₈O₅
M = 336.2 g.mol⁻¹

Procedure:

Following procedure **H** starting with 0.1 mmol of **4.40**

Purification:

Flash chromatography (SiO₂ PE/ AcOEt: 9/1).

Reaction time:

24 h

Product:

27.2 mg of colorless oil.

Yield:

81%

¹H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz)
5.46 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.71-3.66 (m, 1H), 3.54 (ddd, J = 15.3 Hz, J = 7.7 Hz, J = 7.7 Hz, 1H), 2.53-2.46 (m, 2H), 2.38-2.21 (m, 1H), 2.07-1.81 (m, 6H), 1.82 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 1.75-1.67 (m, 1H), 1.58-1.37 (m, 8H).

¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz)
173.1, 171.7, 138.9, 124.7, 83.2, 66.9, 53.5, 52.8, 52.6, 52.0, 41.9, 34.7, 31.4, 27.2, 26.0, 25.5, 25.1, 23.3, 22.7.

IR (ν , cm⁻¹, CCl₄) 2952, 1737, 1447, 1434, 1235.

MS (ESI) m/z 336 (M⁺), 305, 294, 277, 259, 245, 233, 217.

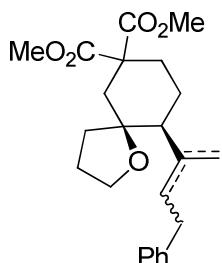
HRMS (EI) Calcd. for C₁₉H₂₈O₅: 336.1937 Found: 336.1939

7,7-dimethyl-(5S,10S)-10-(4-phenylbut-1-en-2-yl)-1-oxaspiro[4.5]decane-7,7-dicarboxylate

7,7-dimethyl-(5S,10S)-10-[(2E)-4-phenylbut-2-en-2-yl]-1-oxaspiro[4.5]decane-7,7-dicarboxylate

4.44

7,7-dimethyl-(5S,10S)-10-[(2Z)-4-phenylbut-2-en-2-yl]-1-oxaspiro[4.5]decane-7,7-dicarboxylate



C₂₃H₃₀O₅
M = 386.6 g.mol⁻¹

<u>Procedure:</u>	Following procedure H starting with 4.43 (0.1 mmol, 1eq.).
<u>Purification:</u>	Flash chromatography (SiO ₂ PE/ AcOEt: 20/1).
<u>Reaction time:</u>	15 h
<u>Product:</u>	31.3 mg of colorless oil.
<u>Yield:</u>	81%
¹H NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	7.30-7.25 (m, 2H), 7.21-7.15 (t, $J = 8.1$ Hz, 3H), 5.45 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H Z isomer), 5.42 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, E isomer), 4.98 (s, 1H, exomethylene isomer), 4.92 (s, 1H, exomethylene isomer), (s, 3H, Z and E isomers)
IR (ν , cm ⁻¹ , CCl ₄)	3029, 2952, 2875, 1737, 1447, 1434, 1238, 1047.
MS (ESI)	387 (MH ⁺)
HRMS (EI)	Calcd. for C ₂₃ H ₃₀ O ₅ : 386.2093 Found: 386.2091

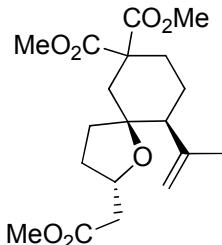
rac-(5S,6S)-9,9-Bis-benzyloxymethyl-6-isopropenyl-1-oxa-spiro[4.5]decane **4.47**



<u>Procedure:</u>	Following procedure H starting with 0.1 mmol of 4.46
<u>Purification:</u>	Flash chromatography (SiO ₂ PE/ AcOEt: 9/1).
<u>Reaction time:</u>	1 h
<u>Product:</u>	34.8 mg of colorless oil.
<u>Yield:</u>	83%
¹H NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	7.34-7.30 (m, 8H), 7.30-7.25 (m, 2H), 4.81-4.79 (m, 1H), 4.73-4.71 (m, 1H), 4.57-4.50 (m, 4H), 3.80 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.76 (ddd, $J = 7.8$ Hz, $J = 7.7$ Hz, $J = 4.8$ Hz, 1H), 3.71-3.65 (m, 2H), 3.35 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.22 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 2.03-1.93 (m, 3H), 1.88 (dd, $J = 14.2$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1H), 1.82-1.65 (m, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.46-1.30 (m, 3H), 1.22 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H).
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	139.6, 139.1, 128.2 (x2), 128.1 (x2), 127.4 (x2), 127.2, 127.2 (x2), 127.0, 113.0, 83.9, 77.5, 77.2, 73.3, 73.0, 71.5, 67.2, 53.5, 41.3, 40.0, 36.4, 29.5, 25.6, 24.3, 21.2.
IR (ν , cm ⁻¹ , CCl ₄)	3068, 2929, 2859, 1495, 1453, 1219, 1079.
MS (ESI)	420 (M ⁺), 329, 299, 215.
HRMS (EI)	Calcd. for C ₂₈ H ₃₆ O ₃ : 420.665 Found: 420.2646

rac-(5S,10S)-10-Isopropenyl-2-methoxycarbonylmethyl-1-oxa-spiro[4.5]decane-7,7-dicarboxylic acid dimethyl ester

4.50



C₁₉H₂₈O₇
M = 368.2 g.mol⁻¹

Procedure:

Following procedure **H** starting with 0.1 mmol of **4.49**

Purification:

Flash chromatography (SiO₂ PE/ AcOEt: 8/2).

Reaction time:

2 h

Product: 35.3 mg of colorless oil as a mixture of diastereoisomers (d.r. = 3.2:1)

Yield:

96%

¹H NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 400 MHz)

major diastereoisomer: 4.86 (dd, $J = 2.5$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 4.20-2.08 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.61-1.94 (m, 7H), 1.95 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.67-1.37 (m, 5H).

minor diastereoisomer: 4.85 (dd, $J = 2.5$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H), 4.74 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 4.20-2.08 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.61-1.94 (m, 7H), 1.81 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.67-1.37 (m, 5H).

¹³C NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 100 MHz)

major diastereoisomer: 173.1, 171.6 (x2), 146.6, 114.3, 83.4, 76.5, 53.1, 52.7, 51.9, 51.5, 44.2, 40.7, 34.8, 31.6, 31.2, 31.1, 25.4, 22.1.

minor diastereoisomer: 173.0, 171.6 (x2), 146.3, 113.9, 83.3, 74.1, 53.4, 52.2, 51.9, 51.5, 41.2, 40.6, 34.6, 31.2, 31.2, 29.7, 25.2, 21.4

IR (ν , cm⁻¹, CCl₄)

2953, 1736, 1435, 1234.

MS (ESI)

368 (M⁺), 353, 350, 337, 292.

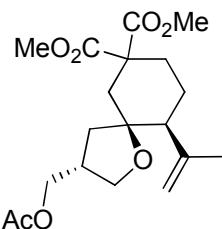
HRMS (EI)

Calcd. for C₁₉H₂₈O₇: 368.1835

Found: 368.1850

rac-(3S,5S,10S)-3-Acetoxymethyl-10-isopropenyl-1-oxa-spiro[4.5]decane-7,7-dicarboxylic acid dimethyl ester

4.53



C₁₉H₂₈O₇
M = 368.2 g.mol⁻¹

Procedure:

Following procedure **H** starting with 0.1 mmol of **4.52**

Purification:

Flash chromatography (SiO₂ PE/ AcOEt: 9/1).

Reaction time:

3 h

Product:

31.6 mg of colorless oil.

Yield:

86%

¹H NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 400 MHz)

4.84 (dd, $J = 2.2$ Hz, $J = 1.4$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.11 (dd, $J = 11.0$ Hz, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.94 (dd, $J = 11.0$ Hz, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.87 (dd, $J = 8.0$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.28 (dd, $J = 10.2$ Hz, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.59 (dd, $J = 14.2$ Hz, $J = 2.3$ Hz, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.27 (dd, $J = 13.1$ Hz, $J = 3.7$ Hz, $J = 3.7$ Hz, $J = 3.6$ Hz, 1H), 2.19 (dd, $J = 12.6$ Hz, $J = 9.3$ Hz, 1H), 2.05 (s, 3H), 2.00 (ddd, $J = 10.8$ Hz, 7.3 Hz, $J = 3.5$ Hz, 1H), 1.90 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.56-1.44 (m, 2H), 1.24 (dd, $J = 12.5$ Hz, $J = 9.3$ Hz, 1H).

¹³C NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 100 MHz)

172.8, 171.5, 170.9, 146.6, 114.0, 83.3, 69.6, 65.5, 53.3, 52.7, 52.7, 52.0, 41.8, 39.4, 38.7, 31.0, 24.8, 21.4, 20.8.

IR (ν , cm⁻¹, CCl₄)

2954, 1728, 1637, 1448, 1435, 1375, 1239, 1034.

MS (ESI)

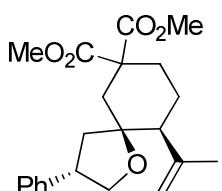
368 (M⁺), 336, 308, 295, 249, 195.

HRMS (EI)

Calcd. for C₁₉H₂₈O₇: 368.1835 Found: 368.1823

rac-(3R,5S,10S)-10-Isopropenyl-3-phenyl-1-oxa-spiro[4.5]decane-7,7-dicarboxylic acid dimethyl ester

4.56

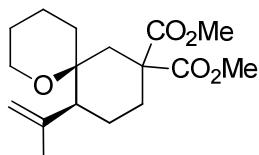


C₂₂H₂₈O₅
M = 372.2 g.mol⁻¹

<u>Procedure:</u>	Following procedure H starting with 0.1 mmol of 4.55
<u>Purification:</u>	Flash chromatography (SiO ₂ PE/ AcOEt: 95/5).
<u>Reaction time:</u>	1 h
<u>Product:</u>	33.1 mg of colorless oil.
<u>Yield:</u>	89%
¹H NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	7.33-7.29 (m, 2H), 7.24-7.20 (m, 3H), 4.90 (qd, $J = 2.8$ Hz, $J = 1.3$ Hz, 1H), 4.81 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.03 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.53 (dd, $J = 11.2$ Hz, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.28-3.18 (m, 1H), 2.77 (dd, $J = 14.2$ Hz, $J = 2.3$ Hz, 1H), 2.59-2.48 (m, 2H), 2.40-2.28 (m, 1H), 2.06 (dd, $J = 12.8$ Hz, 1H), 2.02 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.69 (dd, $J = 12.6$ Hz, $J = 10.8$ Hz, 1H), 1.60-1.48 (m, 2H).
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	172.9, 171.6, 146.7, 140.4, 128.5 (x2), 127.4 (x2), 126.6, 114.0, 83.6, 72.7, 53.6, 52.9, 52.2, 52.0, 45.8, 43.9, 42.1, 31.0, 24.7, 21.5.
IR (ν , cm ⁻¹ , CCl ₄)	3042, 2954, 1728, 1448, 1435, 1239, 1138, 1050.
MS (ESI)	372 (M ⁺), 340, 329, 313.
HRMS (EI)	Calcd. for C ₂₂ H ₂₈ O ₅ : 372.1937 Found: 372.1920

rac-(6S,11S)-11-Isopropenyl-1-oxa-spiro[5.5]undecane-8,8-dicarboxylic acid dimethyl ester

4.62



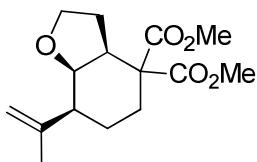
C₁₇H₂₆O₅
M = 310.2 g.mol⁻¹

<u>Procedure:</u>	Following procedure H starting with 0.1 mmol of 4.61
<u>Purification:</u>	Flash chromatography (SiO ₂ PE/ AcOEt: 95/5).
<u>Reaction time:</u>	24 h
<u>Product:</u>	24.8 mg of colorless oil.
<u>Yield:</u>	80%
¹H NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	4.79 (s, 1H), 4.72 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.51 (m, 2H), 3.16 (dd, $J = 14.8$ Hz, $J = 2.1$ Hz, 1H), 2.50 (ddd, $J = 12.8$ Hz, $J = 5.6$ Hz, $J = 2.8$ Hz, 1H), 2.35 (qd, $J = 13.1$ Hz, $J = 3.6$ Hz, 1H), 1.90 (dd, $J = 13.0$ Hz, $J = 3.3$ Hz, 1H), 1.79 (td, $J = 13.1$ Hz, $J = 6.4$ Hz, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.70-1.55 (m, 3H), 1.54 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 1.47 (td, $J = 13.1$ Hz, $J = 4.3$ Hz, 1H), 1.44-1.34 (m, 2H), 1.20 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H).
¹³C NMR (δ , ppm)	173.2, 171.5, 147.8, 113.5, 72.5, 61.4, 55.2, 52.7, 52.6, 52.1, 35.1,

(CDCl ₃ , 100 MHz)	33.1, 31.7, 25.9, 24.0, 21.5, 19.1.
IR (v, cm ⁻¹ , CCl ₄)	3070, 2950, 2872, 1736, 1446, 1434, 1234, 1085.
MS (ESI)	310 (M ⁺), 279, 278, 267, 251, 228
HRMS (EI)	Calcd. for C ₁₇ H ₂₆ O ₅ : 310.1780 Found: 310.1773

4,4-dimethyl (3aR,7S,7aS)-7-(prop-1-en-2-yl)-octahydro-1-benzofuran-4,4-dicarboxylate

4.64



C₁₅H₂₂O₅
M = 282.3 g.mol⁻¹

Procedure:

Following procedure **H** starting with **4.63** (0.2 mmol, 1 eq.).

Purification:

Flash chromatography (SiO₂ PE/EtOAc: 9/1).

Reaction time:

72 h

Product:

11.3 mg of colorless oil.

Yield:

20%

¹H NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 400 MHz)

4.85 (tt, J = 3.0 Hz, J = 1.4 Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.31 (dd, J = 10.3 Hz, J = 6.6 Hz, 1H), 3.98 (ddd, J = 9.5 Hz, J = 8.6 Hz, J = 2.8 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 16.6 Hz, J = 8.6 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.03 (dt, J = 13.3 Hz, J = 7.2 Hz, 1H), 2.14 (dtd, J = 14.4 Hz, J = 3.3 Hz, J = 0.8 Hz, 1H), 2.05 (dd, J = 13.9 Hz, J = 3.3 Hz, 1H), 1.97 (ddd, J = 12.9 Hz, J = 10.8 Hz, J = 3.9 Hz, 1H), 1.847 (ddd, J = 12.5 Hz, J = 9.3 Hz, J = 3.0 Hz, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.75-1.65 (m, 1H), 1.62-1.55 (m, 1H), 1.09 (ddd, J = 13.8 Hz, J = 13.5 Hz, J = 3.2 Hz, 1H).

¹³C NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 100 MHz)

171.8, 171.0, 146.4, 111.71, 77.9, 65.3, 56.8, 52.8, 52.6, 45.9, 41.7, 26.3, 26.2, 25.4, 20.1.

IR (v, cm⁻¹, CCl₄)

2953, 2882, 1736, 1455, 1435, 1266, 1240, 1162, 1118, 1074.

MS (ESI)

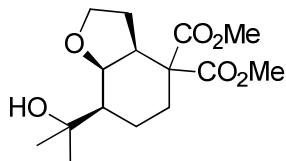
283 (MH⁺)

HRMS (EI)

Calcd. for C₁₅H₂₂O₅: 282.1467 Found: 282.1470

4,4-dimethyl 7-(2-hydroxypropan-2-yl)-octahydro-1-benzofuran-4,4-dicarboxylate

4.65



C₁₂H₂₄O₆
M= 300.3 g.mol⁻¹

Procedure:

Following procedure **H** starting with **4.63** (0.2 mmol, 1 eq.).

Purification:

Flash chromatography (SiO₂ PE/EtOAc: 8/2).

Reaction time:

72 h

Product:

23.4 mg of yellowish oil.

Yield:

39%

¹H NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 400 MHz)

4.66 (bs, 1H), 5.46 (dd, J = 10.6 Hz, J = 6.7 Hz, 1H), 4.07 (td, J = 9.5 Hz, J = 2.8 Hz, 1H), 3.87 (q, J = 8.5 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.01 (dt, J = 13.4 Hz, J = 7.2 Hz, 1H), 2.14 (dt, J = 14.1 Hz, J = 2.8 Hz, 1H), 1.73-1.60 (m, 2H), 1.47 (ddd, J = 13.4 Hz, J = 10.7 Hz, J = 4.2 Hz, 1H), 1.17 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 0.74 (ddd, J = 13.6 Hz, J = 13.4 Hz, J = 3.0 Hz, 1H).

¹³C NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 100 MHz)

171.7, 170.7, 78.2, 73.0, 65.5, 56.7, 52.9, 52.6, 46.7, 42.0, 29.2, 26.6, 26.2, 24.3, 22.1.

IR (ν , cm⁻¹, CCl₄)

3452, 2956, 1731, 1453, 1435, 1251, 1151.

MS (ESI)

301 (MH⁺), 283 (MH⁺ -H₂O)

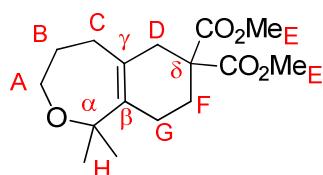
HRMS (EI)

Calcd. for C₁₂H₂₄O₆: 300.1573 Found: 300.1580

Cycloether gold (**I**) catalysis products

Dimethyl 4,5,8,9-tetrahydro-1,1-dimethylbenzo[c]oxepine-7,7(1H,3H,6H)-dicarboxylate

4.33



C₁₆H₂₄O₅
M= 296.2 g.mol⁻¹

Procedure:

Following procedure **C3'** starting with 0.2 mmol of **4.29**

Purification:

Flash chromatography (SiO₂ PE/ AcOEt: 9/1).

Reaction time:

0.5 h

<u>Product:</u>	36.1 mg of colorless oil
<u>Yield:</u>	61%
¹H NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	3.73 (s, 6H, 2E), 3.62 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, A), 2.53 (bs, 2H, D), 2.22 (bt, $J = 6.5$ Hz, 2H, C), 2.08 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, F), 1.89 (bt, $J = 6.2$ Hz, 2H, G), 1.73 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, B), 1.23 (s, 6H, 2H).
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	171.9 (2esters), 132.6 (B), 126.4 (γ), 81.2 (α), 60.7 (A), 53.5 (δ), 52.5 (2E), 37.8 (D), 28.6 (C), 28.0 (F), 26.0(2H), 25.8 (B), 24.4 (G).
IR (ν , cm ⁻¹ , CCl ₄)	2951, 1736, 1435, 1254.
MS (ESI)	296 (M ⁺), 282, 278, 265, 221.
HRMS (EI)	Calcd. for C ₁₆ H ₂₄ O ₅ : 296.1624 Found: 296.1634

Dimethyl 4-cyclohexenyl-3-(3-hydroxypropyl)cyclohex-3-ene-1,1-dicarboxylate

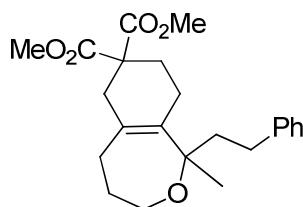
4.42



<u>Procedure:</u>	Following procedure C3' starting with 0.1 mmol of 4.40
<u>Purification:</u>	Flash chromatography (SiO ₂ PE/ AcOEt: 9/1).
<u>Reaction time:</u>	4 h
<u>Product:</u>	16.1 mg of colorless oil.
<u>Yield:</u>	48%
¹H NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	5.29-5.34 (m, 1H), 3.72 (s, 6H), 3.60 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.50 (s, 2H), 2.14-1.99 (m, 7H), 1.95-1.89 (m, 2H), 1.70-1.53 (m, 8H).
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	172.0 (x2), 139.4, 134.9, 126.6, 123.4, 62.7, 53.6, 52.5 (x2), 33.6, 30.8, 29.7, 28.1, 28.0, 27.0, 25.0, 22.9, 22.2.
IR (ν , cm ⁻¹ , CCl ₄)	3632, 3475, 2934, 1736, 1448, 1253.
MS (ESI)	336 (M ⁺), 291, 276, 258, 245, 218.
HRMS (EI)	Calcd. for C ₁₉ H ₂₈ O ₅ : 336.1937 Found: 336.1926

dimethyl 1-phenethyl-4,5,8,9-tetrahydro-1-methylbenzo[c]oxepine-7,7(1H,3H,6H)-dicarboxylate

4.45



C₂₃H₃₀O₅
M = 386.6 g.mol⁻¹

Procedure:

Following procedure **C3'** starting with **4.43** (0.1 mmol, 1eq.).

Purification:

Flash chromatography (SiO₂ PE/ AcOEt: 20/1).

Reaction time:

6 h

Product:

15.8 mg of colorless oil.

Yield:

41%

¹H NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 400 MHz)

7.28-7.24 (m, 2H), 7.19-7.16 (m, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.74-3.67 (m, 2H), 2.76 (td, J = 12.6 Hz, J = 5.5 Hz, 1H), 2.61-2.53 (m, 3H), 2.07 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.00-1.70 (m, 8H), 1.28 (s, 3H).

¹³C NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 100 MHz)

171.9 (2C), 140.1, 132.2, 128.4 (2C), 128.3 (2C), 128.1, 125.5, 83.0, 60.7, 53.5, 52.6 (2C), 42.1, 38.2, 30.1, 29.1, 28.0, 26.5, 24.3, 23.5.

IR (ν , cm⁻¹, CCl₄)

3028, 2952, 1737, 1453, 1254.

MS (ESI)

387 (MH⁺)

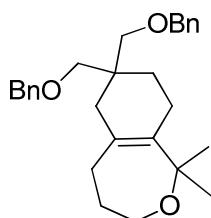
HRMS (EI)

Calcd. for C₂₃H₃₀O₅: 386.2093

Found: 386.2097

7,7-bis((benzyloxy)methyl)-1,3,4,5,6,7,8,9-octahydro-1,1-dimethylbenzo[c]oxepine

4.48



C₂₈H₃₆O₃
M = 420.3 g.mol⁻¹

Procedure:

Following procedure **C3'** starting with 0.1 mmol of **4.46**

Purification:

Flash chromatography (SiO₂ PE/ AcOEt: 95/5).

Reaction time:

1 h

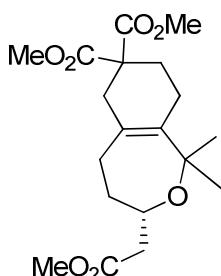
Product:

38.2 mg of colorless oil.

<u>Yield:</u>	91%
¹H NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	7.37-7.27 (m, 10H), 4.52 (dd, $J = 14.7$ Hz, $J = 12.2$ Hz, 4H), 3.59 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.40 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.34 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 2.17 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 1.95 (bs, 2H), 1.80 (bt, $J = 5.9$ Hz, 2H), 1.67 (tt, $J = 6.5$ Hz, $J = 6.5$ Hz, 2H), 1.52 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 1.22 (s, 6H).
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	138.8 (x2), 132.7, 128.2 (x4), 127.4 (x4), 127.3 (x2), 127.1, 81.2, 73.2 (x2), 73.1 (x2), 60.8, 38.4, 37.6, 28.9, 26.5, 26.2, 26.1 (x2), 23.6.
IR (ν , cm ⁻¹ , CCl ₄)	3066, 2941, 2791, 1496, 1454, 1361, 1085.
MS (ESI)	420 (M ⁺), 406, 312, 297, 216.
HRMS (EI)	Calcd. for C ₂₈ H ₃₆ O ₃ : 420.2665 Found: 420.2653

Dimethyl 3-((methoxycarbonyl)methyl)-4,5,8,9-tetrahydro-1,1-dimethylbenzo[c]oxepine-7,7(1H,3H,6H)-dicarboxylate

4.51

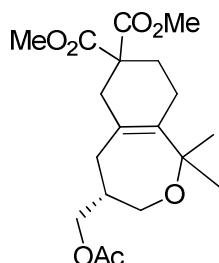


C₁₉H₂₈O₇
M= 368.2 g.mol⁻¹

<u>Procedure:</u>	Following procedure C3' starting with 0.1 mmol of 4.49
<u>Purification:</u>	Flash chromatography (SiO ₂ PE/ AcOEt: 8/2).
<u>Reaction time:</u>	12 h
<u>Product:</u>	18.7 mg of colorless oil.
<u>Yield:</u>	51%
¹H NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	3.99 (dddd, $J = 9.8$ Hz, $J = 5.3$ Hz, $J = 5.3$ Hz, $J = 5.3$ Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.84 (td, $J = 13.0$ Hz, $J = 6.0$ Hz, 1H), 2.65 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 2.48 (dd, $J = 14.4$ Hz, $J = 8.9$ Hz, 1H), 2.40 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 2.38 (dd, $J = 14.4$ Hz, $J = 4.7$ Hz, 1H), 2.27-2.21 (m, 1H), 1.95-1.80 (m, 4H), 1.55 (ddd, $J = 13.1$ Hz, $J = 4.9$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1H), 1.50-1.43 (m, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.12 (s, 3H).
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	172.3, 172.0, 171.4, 132.6, 126.2, 81.2, 67.7, 53.4, 52.6, 52.5, 51.4, 42.0, 37.7, 29.7, 28.6, 28.0, 27.3, 24.7, 24.3
IR (ν , cm ⁻¹ , CCl ₄)	2933, 1737, 1711, 1641, 1436, 1255.
MS (ESI)	368 (M ⁺), 336, 325, 309, 295, 277.
HRMS (EI)	Calcd. for C ₁₉ H ₂₈ O ₇ : 368.1835 Found: 368.1823

Dimethyl 4-(acetoxymethyl)-4,5,8,9-tetrahydro-1,1-dimethylbenzo[c]oxepine-7,7(1H,3H,6H)-dicarboxylate

4.54



C₁₉H₂₈O₇
M = 368.2 g.mol⁻¹

Procedure:

Following procedure **C3'** starting with 0.1 mmol of **4.52**

Purification:

Flash chromatography (SiO₂ PE/ AcOEt: 9/1).

Reaction time:

12 h

Product:

25.0 mg of colorless oil.

Yield:

68%

¹H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz)
3.99 (dd, J = 7.2 Hz, 2.6 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.66 (dd, J = 12.5 Hz, J = 6.4 Hz, 1H), 3.38 (dd, J = 12.5 Hz, J = 6.4 Hz, 1H), 2.60-2.45 (m, 2H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.20-2.14 (m, 2H), 2.12-2.05 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.88 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.23 (s, 3H), 1.22 (s, 3H).

¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz)
171.8, 171.7, 171.0, 133.4, 124.3, 81.6, 66.0, 62.4, 53.4, 52.6, 52.6, 38.3, 36.6, 31.0, 27.9, 25.9, 25.6, 24.3, 20.9.

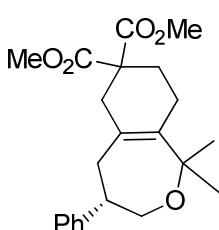
IR (ν , cm⁻¹, CCl₄) 2953, 2855, 1973, 1435, 1365, 1244.

MS (ESI) 368 (M⁺), 353, 338, 278.

HRMS (EI) Calcd. for C₁₉H₂₈O₇: 368.1835 Found: 368.1851

Dimethyl 4,5,8,9-tetrahydro-1,1-dimethyl-4-phenylbenzo[c]oxepine-7,7(1H,3H,6H)-dicarboxylate

4.57



C₂₂H₂₈O₅
M = 372.2 g.mol⁻¹

<u>Procedure:</u>	Following procedure C3' starting with 0.1 mmol of 4.55	
<u>Purification:</u>	Flash chromatography (SiO ₂ PE/ AcOEt: 98/2).	
<u>Reaction time:</u>	2 h	
<u>Product:</u>	23.4 mg of pale yellow oil.	
<u>Yield:</u>	63%	
¹H NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	7.34-7.27 (m, 4H), 7.22-7.18 (m, 1H), 3.94 (dd, $J = 12.4$ Hz, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.72 (dd, $J = 12.3$ Hz, $J = 4.0$ Hz, 1H), 3.08 (dd, $J = 9.3$ Hz, $J = 6.5$ Hz, $J = 6.5$ Hz, $J = 4.8$ Hz, 1H), 2.85 (dd, $J = 12.2$ Hz, 11.1 Hz, 1H), 2.67 (dd, $J = 17.6$ Hz, $J = 0.9$ Hz, 1H), 2.47 (dt, $J = 17.8$ Hz, $J = 2.1$ Hz, 1H), 2.25-2.18 (m, 1H), 2.09-1.99 (m, 2H), 1.98-1.92 (m, 2H), 1.36 (s, 3H), 1.26 (s, 3H).	
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	172.1, 171.6, 146.0, 133.4, 128.4 (x2), 127.4 (x2), 126.2, 125.8, 81.6, 67.0, 53.5, 52.6, 52.6, 43.7, 38.1, 37.5, 28.0, 26.9, 24.9, 24.4.	
IR (ν , cm ⁻¹ , CCl ₄)	3064, 2932, 2856, 1738, 1453, 1435, 1255, 1083.	
MS (ESI)	372 (M ⁺), 357, 342, 327, 297.	
HRMS (EI)	Calcd. for C ₂₂ H ₂₈ O ₅ : 372.1937	Found: 372.1915

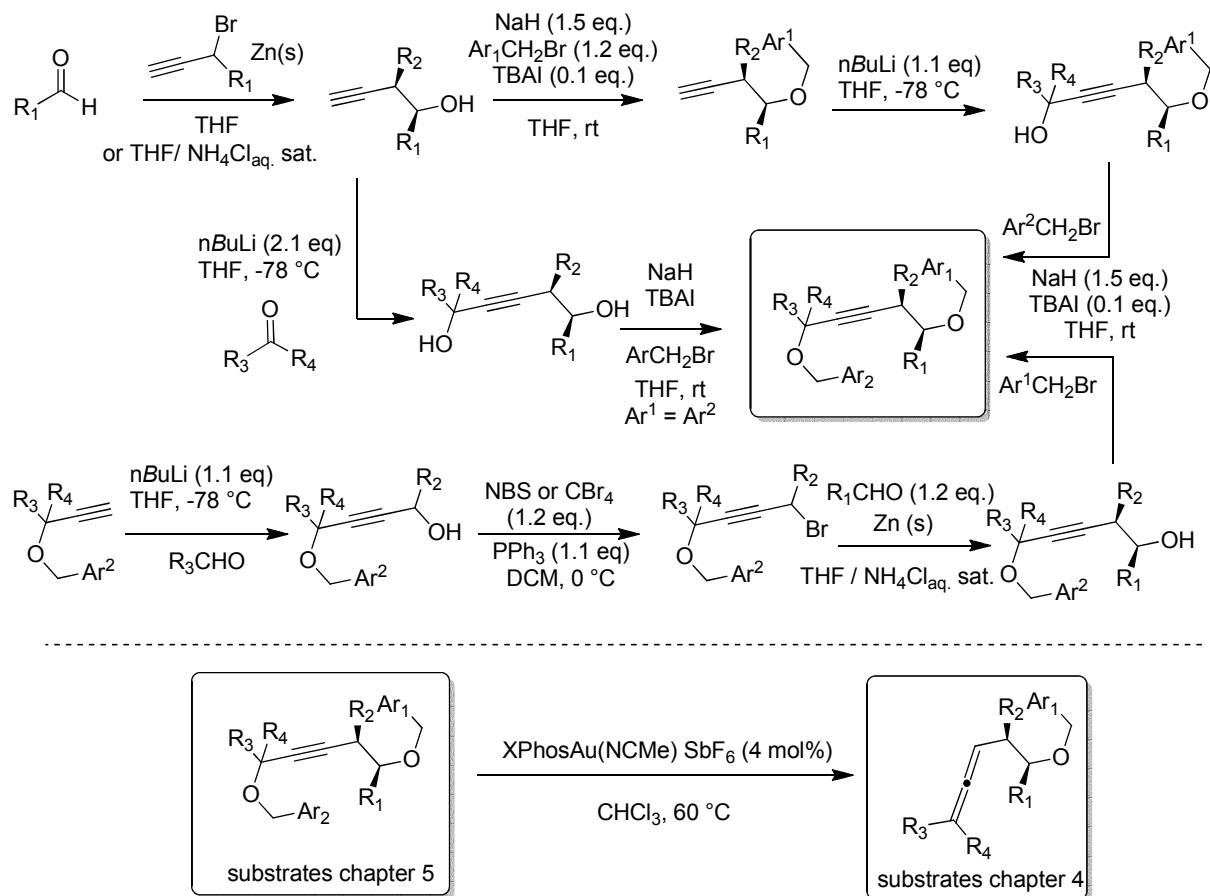
1,1-dimethyl 3-oxo-4-(propan-2-ylidene)cyclohexane-1,1-dicarboxylate 4.59



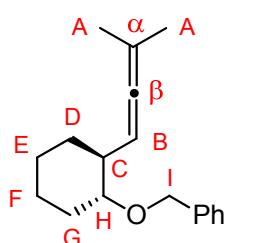
<u>Procedure:</u>	Following procedure C3' starting with 4.58 (0.2 mmol, 1 eq.).	
<u>Purification:</u>	Flash chromatography (SiO ₂ PE/EtOAc: 9/1).	
<u>Reaction time:</u>	48 h	
<u>Product:</u>	35.6 mg of yellowish oil.	
<u>Yield:</u>	70%	
¹H NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	3.75 (s, 6H), 2.81 (s, 2H), 2.47 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.30 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.80 (s, 3H).	
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	197.6, 171.0 (x2), 147.9, 128.4, 55.1, 52.9 (x2), 45.9, 29.2, 25.1, 23.7, 23.1.	
IR (ν , cm ⁻¹ , CCl ₄)	2934, 2858, 1740, 1686, 1429, 1229, 1081.	
MS (ESI)	255 (MH ⁺),	
HRMS (EI)	Calcd. for C ₁₃ H ₁₈ O ₅ : 254.1154	Found: 254.1155

Benzyl ether starting materials

General strategies for the synthesis of the mono benzyl or dibenzyl ether substrates :



*rac-1-((1*R*,2*S*)-2-(3-methylbuta-1,2-dienyl)cyclohexyloxy)methylbenzene* 4.70

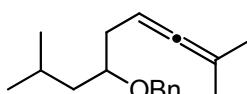


$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}$
 $M = 256.2 \text{ g.mol}^{-1}$

<u>Procedure:</u>	Following procedure C2 starting with 0.5 mmol of <i>rac</i> -1-((<i>1R,2S</i>)-2-(3-(benzyloxy)-3-methylbut-1-ynyl)cyclohexyloxy)methyl)benzene	
<u>Purification:</u>	Flash chromatography (SiO ₂ PE/ AcOEt: 98/2).	
<u>Reaction time:</u>	2 h	
<u>Product:</u>	108.8 mg of colorless oil.	
<u>Yield:</u>	85%	
¹H NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	7.42 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H, Ph), 7.37 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, Ph), 7.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, Ph), 5.27 (dq, $J = 5.8$ Hz, $J = 2.9$ Hz, $J = 2.9$ Hz, 1H, B), 4.68 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, I₁), 4.55 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, I₂), 3.14 (td, $J = 9.5$ Hz, $J = 3.9$ Hz, 1H, H), 2.17-2.10 (m, 2H, C+D₁), 1.89-1.76 (m, 2H), 1.72 (t, $J = 2.9$ Hz, 6H, 2A), 1.70-1.65 (m, 1H), 1.39-1.14 (m, 4H). 201.3 (β), 139.2 (C_QPh), 128.2 (2CH-Ph), 127.6 (2CH-Ph), 127.2 (CH-Ph), 95.6 (a), 92.0 (B), 81.9 (H), 70.7 (I), 43.1 (C), 31.1, 30.9, 25.0, 24.4, 20.8 (A), 20.6 (A).	
IR (ν , cm ⁻¹ , CCl ₄)	3066, 2936, 1966, 1451, 1211, 1094.	
MS (ESI)	256 (M ⁺), 241, 165, 150.	
HRMS (EI)	Calcd. for C ₁₈ H ₂₄ O: 256.1827	Found: 256.1840

1-((2,8-dimethylnona-6,7-dien-4-yloxy)methyl)benzene

4.78



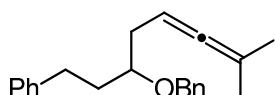
C₁₈H₂₆O
M = 258.2 g.mol⁻¹

<u>Procedure:</u>	Following procedure C2 starting with 0.67 mmol of <i>rac</i> -1-((<i>R</i>)-8-(benzyloxy)-2,8-dimethylnon-6-yn-4-yloxy)methyl)benzene	
<u>Purification:</u>	Flash chromatography (SiO ₂ PE/ AcOEt: 98/2).	
<u>Reaction time:</u>	2 h	
<u>Product:</u>	187.9 mg of colorless oil.	
<u>Yield:</u>	92%	
¹H NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	7.37-7.29 (m, 4H), 7.23-7.18 (m, 1H), 5.02-4.94 (m, 1H), 4.62 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.57 (ddd, $J = 8.9$ Hz, $J = 6.3$ Hz, $J = 4.6$ Hz, $J = 4.6$ Hz, 1H), 2.27 (ddd, $J = 14.3$ Hz, $J = 7.1$ Hz, $J = 4.6$ Hz, 1H), 2.18 (ddd, $J = 14.4$ Hz, $J = 13.4$ Hz, 7.0 Hz, 1H), 1.86-1.74 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.54 (ddd, $J = 14.0$ Hz, $J = 8.4$ Hz, $J = 5.6$ Hz, 1H), 1.34 (ddd, $J = 13.9$ Hz, $J = 8.5$ Hz, $J = 4.5$ Hz, 1H), 0.91 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.86 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).	
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	202.8, 138.9, 129.0, 128.2 (x2), 12.0 (x2), 127.3, 94.5, 84.8, 76.9, 70.7, 43.4, 33.8, 24.3, 23.4, 22.2, 20.6.	
IR (ν , cm ⁻¹ , CCl ₄)	3066, 2957, 1967, 1467, 1453, 1095.	

MS (ESI) 258 (M^+), 256, 177, 157.
HRMS (EI) Calcd. for C₁₈H₂₆O: 258.1984 Found: 258.1974

1-((7-methyl-1-phenylocta-5,6-dien-3-yloxy)methyl)benzene

4.81



C₂₂H₂₆O
M= 306.2 g.mol⁻¹

Procedure: Following procedure **C2** starting with 0.61 mmol of *rac*-1-((*R*)-7-(benzyloxy)-7-methyl-1-phenyloct-5-yn-3-yloxy)methyl)benzene

Preparatory thin layer chromatography (SiO₂ PE/ Et₂O: 98/2).

Purification: 1 h

Product: 145.7 mg of colorless oil.

Yield: 78%

¹H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 7.40-7.26 (m, 6H), 7.22-7.17 (m, 4H), 5.01-4.95 (m, 1H), 4.62 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.49 (*J* = 11.6 Hz, 1H), 3.52-3.45 (m, 1H), 2.83-2.63 (m, 2H), 2.32 (ddd, *J* = 14.5 Hz, *J* = 7.1 Hz, *J* = 5.1 Hz, 1H), 2.25 (ddd, *J* = 14.3 Hz, *J* = 7.0 Hz, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.35-2.21 (m, 2H), 1.67 (d, *J* = 2.85 Hz, 6H).

¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 202.8, 142.4, 128.4 (x2), 128.3 (x2), 128.3 (x2), 127.9, 127.7 (x2), 127.4, 125.6, 94.7, 84.7, 78.1, 70.9, 35.5, 33.6, 21.7, 20.6 (x2).

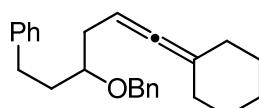
IR (ν , cm⁻¹, CCl₄) 3029, 2957, 2858, 1496, 1454, 1069.

MS (ESI) 306 (M^+), 243, 217, 203.

HRMS (EI) Calcd. for C₂₂H₂₆O: 306.1984 Found: 306.1995

1-((6-cyclohexylidene-1-phenylhex-5-en-3-yloxy)methyl)benzene

4.84



C₂₅H₃₀O
M= 346.5 g.mol⁻¹

Procedure: Following procedure **C2** starting with 0.54 mmol of *rac*-1-((*R*)-6-(benzyloxy)cyclohexyl)-1-phenylhex-5-yn-3-yloxy)methyl)benzene

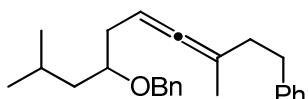
Flash chromatography (SiO₂ PE/ AcOEt: 98/2).

Purification: 1 h

<u>Product:</u>	176.3 mg of yellowish oil.
<u>Yield:</u>	93%
¹H NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	7.43-7.37 (m, 4H), 7.34-7.30 (m, 3H), 7.24-7.20 (m, 3H), 5.04 (ttt, J = 7.1 Hz, J = 2.1 Hz, J = 2.1 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.54 (tt, J = 6.0 Hz, J = 5.5 Hz, 1H), 2.88-2.80 (m, 1H), 2.74-2.67 (m, 1H), 2.37 (ddd, J = 14.4 Hz, J = 7.0 Hz, J = 4.9 Hz, 1H), 2.29 (dd, J = 14.3 Hz, J = 6.9 Hz, 1H), 2.17-2.11 (m, 4H), 1.98-1.93 (m, 2H), 1.65-1.52 (m, 6H).
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	199.5, 142.4, 138.9, 128.4, 128.3 (x4), 127.7 (x2), 127.6, 127.4, 125.6, 102.1, 84.6, 78.1, 72.1, 35.5, 33.8, 31.6, 31.6, 31.5, 27.4 (x2), 26.1.
IR (ν , cm ⁻¹ , CCl ₄)	3066, 1963, 1496, 1453, 1348, 1274, 1089
MS (ESI)	346 (M ⁺), 255.
HRMS (EI)	Calcd. for C ₂₅ H ₃₀ O: 346.2297 Found: 346.2297

7-(benzyloxy)-3-methyl-1,9-diphenylnona-3,4-diene

4.87

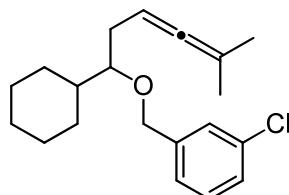


C₂₅H₃₂O
M = 348.3 g.mol⁻¹

<u>Procedure:</u>	Following procedure C2 starting with 1 mmol of <i>rac</i> -1-(((4 <i>R</i>)-8-(benzyloxy)-2,8-dimethyl-10-phenyldec-6-yn-4-yloxy)methyl)benzene
<u>Purification:</u>	Flash chromatography (SiO ₂ PE/ AcOEt: 98/2).
<u>Reaction time:</u>	2 h
<u>Product:</u>	306 mg of colorless oil.
<u>Yield:</u>	88%
¹H NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	7.37-7.27 (m, 8H), 7.23-7.17 (m, 2H), 5.11-5.05 (m, 1H), 4.61 (dd, J = 11.6 Hz, J = 2.4 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.54-3.47 (m, 1H), 2.74 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.27-2.16 (m, 4H), 1.87-1.75 (m, 1H), 1.72 (dd, J = 2.3 Hz, J = 1.1 Hz, 3H), 1.59-1.49 (m, 1H), 1.37-1.27 (m, 1H), 1.02 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 6.6 Hz, 3H).
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	202.6, 142.3, 139.1, 128.5 (x2), 128.4 (x2), 128.3 (x2), 127.9 (x2), 127.5, 125.8, 98.7, 87.1, 77.1, 70.1, 43.6, 35.8, 34.2, 34.0, 24.6, 23.6, 22.5, 19.5.
IR (ν , cm ⁻¹ , CCl ₄)	3066, 2957, 1963, 1496, 1454, 1368, 1095.
MS (ESI)	348 (M ⁺), 257, 244.
HRMS (EI)	Calcd. for C ₂₅ H ₃₂ O: 348.2453 Found: 348.2452

1-((7-methyl-1-phenylocta-5,6-dien-3-yloxy)methyl)-3-chlorobenzene

4.90



C₂₀H₂₇ClO
M = 318.2 g.mol⁻¹

Procedure:

Following procedure **C2** starting with 1 mmol of *rac*-1-((5-(benzyloxy)-1-cyclohexyl-5-methylhex-3-ynyl)oxy)methyl)-3-chlorobenzene

Purification:

Flash chromatography (SiO₂ PE/ AcOEt: 98/2).

Reaction time:

1 h

Product:

226 mg of colorless oil.

Yield:

71%

¹H NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 400 MHz)

7.37 (s, 1H), 7.27-7.23 (m, 3H), 5.07-4.95 (m, 1H), 4.58 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.20 (td, J = 5.6 Hz, J = 5.6 Hz, 1H), 2.29 (ddd, J = 14.6 Hz, J = 7.0 Hz, J = 5.1 Hz, 1H), 2.20 (ddd, J = 14.6 Hz, J = 7.4 Hz, J = 5.7 Hz, 1H), 1.94-1.87 (m, 1H), 1.80-1.72 (m, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.68-1.55 (m, 1H), 1.30-0.98 (m, 7H).

¹³C NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 100 MHz)

202.7, 141.3, 134.1, 129.5, 127.6, 127.4, 125.5, 95.6, 85.1, 83.8, 70.9, 41.0, 30.98, 29.2, 28.6, 26.6, 26.4, 26.3, 20.6, 20.6.

IR (ν , cm⁻¹, CCl₄)

2931, 2856, 1970, 1450, 1256, 1073.

MS (ESI)

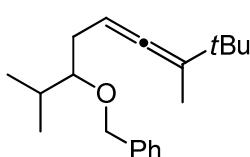
318, 320 (M⁺), 309, 307, 297, 295.

HRMS (EI)

Calcd. for C₂₀H₂₇ClO: 318.1750 Found: 318.1758

1-((2,7,8,8-tetramethylnona-5,6-dien-3-yloxy)methyl)benzene

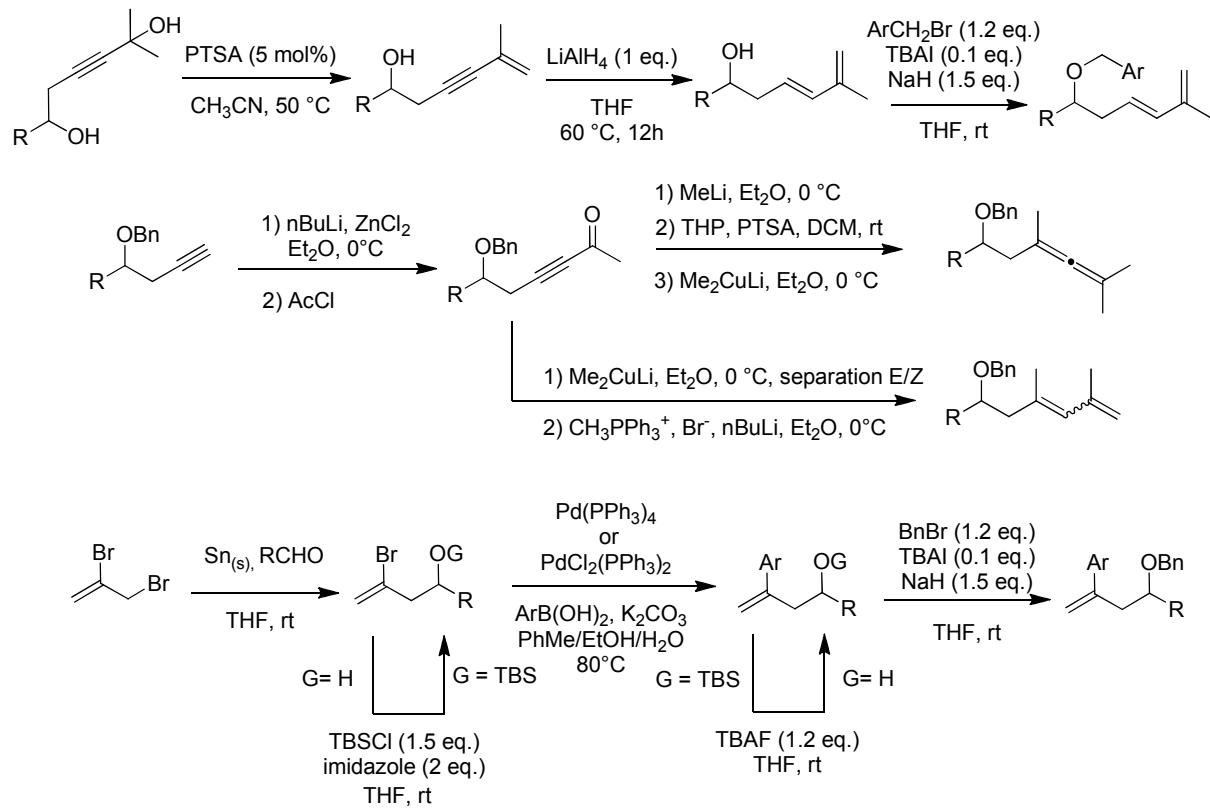
4.93



C₂₀H₃₀O
M = 286.4 g.mol⁻¹

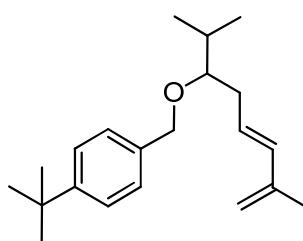
<u>Procedure:</u>	Following procedure B starting with 2,7,8,8-tetramethylnona-5,6-dien-3-ol (5.1 mmol, 1 eq.).
<u>Purification:</u>	Flash chromatography (SiO ₂ PE/DCM: 9/1).
<u>Reaction time:</u>	2 h
<u>Product:</u>	920 mg of colorless oil as a 1:1 mixture of diastereoisomers.
<u>Yield:</u>	63%
¹H NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	7.40-7.32 (m, 4H), 7.30-7.25 (m, 1H), 5.12-5.05 (m, 1H), 4.63 (ddd, J = 11.6 Hz, J = 2.7 Hz, J = 2.1 Hz, 1H), 4.50 (ddd, J = 11.6 Hz, J = 5.3 Hz, J = 1.6 Hz, 1H), 3.23 (dddd, J = 5.6 Hz, J = 5.6 Hz, J = 5.6 Hz, J = 2.1 Hz, 1H), 2.27-2.22 (m, 2H), 2.01-1.89 (m, 1H), 1.67 (dd, J = 5.3 Hz, J = 2.8 Hz, 3H), 1.06 (dd, J = 2.2 Hz, J = 0.9 Hz, 9H), 0.97 (dd, J = 6.7 Hz, J = 2.1 Hz, 3H), 0.95 (ddd, J = 6.4 Hz, J = 3.9 Hz, J = 2.3 Hz, 3H).
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	201.1, 139.2, 128.2 (2C), 127.6 (2C), 127.3, 107.9, 87.0, 84.3, 71.7, 33.3, 31.1, 30.9, 29.1 (3C), 18.7, 18.0, 15.1.
IR (ν , cm ⁻¹ , CCl ₄)	3033, 2968, 2873, 1938, 1599, 1499, 1367, 1191, 1066.
MS (ESI)	287 (MH ⁺)
HRMS (EI)	Calcd. for C ₂₀ H ₃₀ O: 286,2297 Found: 286,2301

General strategies for the synthesis of the dienes and alkenes :



1-(((E)-2,7-dimethylocta-5,7-dien-3-yloxy)methyl)-4-tert-butylbenzene

4.107



C₂₁H₃₂O
M = 300.6 g.mol⁻¹

Procedure:

Following procedure **B** starting with (*E*)-2,7-dimethylocta-5,7-dien-3-ol (4.3 mmol, 1 eq.) and 4-*tert*butylbenzyl chloride (1.2 eq.)

Flash chromatography (SiO₂ PE/DCM: 9/1).

Purification:

12 h

Reaction time:

1.0 g of colorless oil.

Product:

78%

¹H NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 400 MHz)

7.37 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.22 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 5.73 (dt, $J = 15.6$ Hz, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.54 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.22 (ddd, $J = 6.5$ Hz, $J = 5.5$ Hz, $J = 5.5$ Hz, 1H), 2.42-2.30 (m, 2H), 1.90 (qqd, $J = 6.7$ Hz, $J = 6.6$ Hz, $J = 6.5$ Hz, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.33 (s, 9H), 0.97 (q, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.95 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

¹³C NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 100 MHz)

150.4, 142.2, 136.0, 134.6, 127.6 (2C), 127.5, 125.2 (2C), 114.4, 84.1, 71.8, 34.5, 34.1, 31.4 (3C), 31.1, 18.7, 18.4, 18.2.

IR (ν , cm⁻¹, CCl₄)

3031, 2959, 1452, 1369, 1270, 1069.

MS (ESI)

301 (MH⁺)

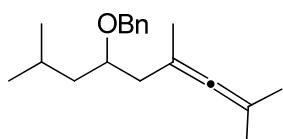
HRMS (EI)

Calcd. for C₂₁H₃₂O: 300,2453

Found: 300,2451

1-((2,6,8-trimethylnona-6,7-dien-4-yloxy)methyl)benzene

4.109



C₁₉H₂₈O
M = 272.4 g.mol⁻¹

Procedure:

To a solution of 2-(6-(benzyloxy)-2,8-dimethylnon-3-yn-2-yloxy)-tetrahydro-2H-pyran (9.7 mmol, 1 eq.) in THF (0.5M) was added a solution of freshly prepared Me_2CuLi (5 eq.) in solution in THF, dropwise at 0 °C. The reaction mixture was stirred at that temperature for 4 h until the color turns to blue. A saturated aqueous solution of NH_4Cl was then added. The reaction mixture was extracted with diethyl ether. The organic layers were combined, washed with water, dried over MgSO_4 , then the solvent was evaporated under reduced pressure. $^1\text{H-NMR}$ of the crude indicated a poor conversion of the starting material.

Purification:

Flash chromatography (SiO_2 PE/DCM: 9/1).

Reaction time:

4 h

Product:

820 mg of colorless oil.

Yield:

31%

$^1\text{H NMR}$ (δ , ppm)
(CDCl_3 , 400 MHz)

7.37-7.31 (m, 4H), 7.30-7.25 (m, 1H), 4.62 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.56 (dd, $J = 12.1$ Hz, $J = 8.3$ Hz, $J = 4.1$ Hz, $J = 4.1$ Hz, 1H), 2.33 (dd, $J = 14.7$ Hz, $J = 4.4$ Hz, 1H), 2.00 (ddd, $J = 14.7$ Hz, $J = 7.6$ Hz, 1H), 1.88-1.77 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.65 (s, 6H), 1.49 (ddd, $J = 13.9$ Hz, $J = 8.7$ Hz, $J = 5.0$ Hz, 1H), 1.35 (ddd, $J = 13.9$ Hz, $J = 8.9$ Hz, $J = 3.8$ Hz, 1H), 0.91 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.82 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (δ , ppm)
(CDCl_3 , 100 MHz)

199.7, 139.0, 128.2 (2C), 127.8 (2C), 127.3, 94.1, 93.8, 76.3, 70.7, 44.0, 39.1, 24.5, 23.6, 22.0, 20.9, 20.8, 20.2.

IR (ν , cm^{-1} , CCl_4)

3036, 2961, 1941, 1597, 1365, 1189, 1071.

MS (ESI)

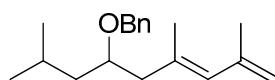
273 (MH^+)

HRMS (EI)

Calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}$: 272,2140 Found: 272,2137

(E)-1-((2,6,8-trimethylnona-6,8-dien-4-yloxy)methyl)benzene

4.110E



$\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}$
 $M = 272.4 \text{ g.mol}^{-1}$

Procedure:

To a suspension of methyl triphenylphosphonium bromide (1.2 eq.) in THF (0.5M) was added a solution of nButyllithium in hexanes (1.9M, 1.2 eq.), dropwise, at 0 °C under nitrogen gas. The suspension was stirred at 0 °C for 30 minutes until it turns to a perfectly clear yellow solution. A solution of (*E*)-6-(benzyloxy)-4,8-dimethylnon-3-en-2-one (5.3 mmol, 1 eq.) in THF (0.5M) was then added at 0 °C. The reaction mixture was allowed to warm up to room temperature, and stirred for an additional hour. The reaction was monitored by TLC analysis. While the conversion of the starting material was complete, the reaction was quenched with NH₄Cl(sat.), extracted with Et₂O (2x). The organic layers were combined, washed with NaCl(sat.) and dried over MgSO₄. The solvent was evaporated under reduced pressure, and dried *in vacuo*.

Purification:

Flash chromatography (SiO₂ PE/DCM: 9/1).

Reaction time:

1 h

Product:

1.35 g of colorless oil.

Yield:

94%

¹H NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 400 MHz)

7.38-7.31 (m, 4H), 7.30-7.25 (m, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.93 (qd, J = 2.7 Hz, J = 1.3 Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.61 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.67 (dddd, J = 8.5 Hz, J = 6.6 Hz, J = 6.6 Hz, J = 4.3 Hz, 1H), 2.64 (dd, J = 13.6 Hz, J = 6.8 Hz, 1H), 2.40 (ddd, J = 13.6 Hz, J = 6.3 Hz, 1H), 1.85-1.77 (m, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.81 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 1.52 (ddd, J = 13.9 Hz, J = 8.5 Hz, J = 5.3 Hz, 1H), 1.22 (ddd, J = 13.9 Hz, J = 8.6 Hz, J = 4.3 Hz, 1H), 0.91 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.86 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

¹³C NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 100 MHz)

142.0, 138.9, 134.7, 129.7, 128.2 (2C), 127.8 (2C), 127.4, 114.0, 75.9, 71.1, 44.2, 37.7, 24.8, 24.5, 23.8, 23.5, 22.2.

IR (ν , cm⁻¹, CCl₄)

3032, 2958, 1454, 1368, 1274, 1067.

MS (ESI)

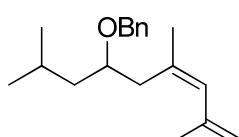
273 (MH⁺)

HRMS (EI)

Calcd. for C₁₉H₂₈O: 272,2140 Found: 272,2139

(Z)-1-((2,6,8-trimethylnona-6,8-dien-4-yloxy)methyl)benzene

4.110Z



C₁₉H₂₈O
M= 272.4 g.mol⁻¹

Procedure:

To a suspension of methyl triphenylphosphonium bromide (1.2 eq.) in THF (0.5M) was added a solution of nButyllithium in hexanes (1.9M, 1.2 eq.), dropwise, at 0 °C under nitrogen gas. The suspension was stirred at 0 °C for 30 minutes until it turns to a perfectly clear yellow solution. A solution of (*Z*)-6-(benzyloxy)-4,8-dimethylnon-3-en-2-one (4.9 mmol, 1 eq.) in THF (0.5M) was then added at 0 °C. The reaction mixture was allowed to warm up to room temperature, and stirred for an additional hour. The reaction was monitored by TLC analysis. While the conversion of the starting material was complete, the reaction was quenched with NH₄Cl(sat.), extracted with Et₂O (2x). The organic layers were combined, washed with NaCl(sat.) and dried over MgSO₄. The solvent was evaporated under reduced pressure, and dried *in vacuo*.

Purification:

Flash chromatography (SiO₂ PE/DCM: 9/1).

Reaction time:

1 h

Product:

1.05 g of colorless oil.

Yield:

79%

¹H NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 400 MHz)

7.37-7.31 (m, 4H), 7.30-7.25 (m, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.98 (qd, $J = 2.7$ Hz, $J = 1.3$ Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.59 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.62 (dddd, $J = 8.2$ Hz, $J = 6.3$ Hz, $J = 6.3$ Hz, $J = 4.6$ Hz, 1H), 2.41 (ddd, $J = 13.4$ Hz, $J = 6.5$ Hz, $J = 0.6$ Hz, 1H), 2.17 (ddd, $J = 13.4$ Hz, $J = 6.2$ Hz, $J = 0.6$ Hz, 1H), 1.87-1.75 (m, 1H), 1.85 (s, 3H), 1.83 (bs, 3H), 1.52 (ddd, $J = 13.8$ Hz, $J = 8.2$ Hz, $J = 5.5$ Hz, 1H), 1.26 (ddd, $J = 14.0$ Hz, $J = 8.5$ Hz, $J = 4.5$ Hz, 1H), 0.92 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.87 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

¹³C NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 100 MHz)

142.1, 138.9, 134.6, 129.5, 128.3 (2C), 127.9 (2C), 127.4, 114.0, 75.8, 71.0, 46.2, 43.9, 24.6, 23.7, 23.4, 22.3, 18.4.

IR (ν , cm⁻¹, CCl₄)

3032, 2957, 1466, 1385, 1274, 1095, 1067.

MS (ESI)

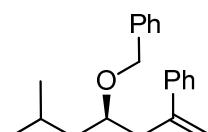
273 (MH⁺)

HRMS (EI)

Calcd. for C₁₉H₂₈O: 272,2140 Found: 272,2147

[4-(benzyloxy)-6-methylhept-1-en-2-yl]benzene

4.124



C₂₁H₂₆O
M= 294.4 g.mol⁻¹

Procedure:

Following procedure **B** starting with 6-methyl-2-phenylhept-1-en-4-ol (2.5 mmol, 1 eq.).

Purification:

Flash chromatography (SiO₂ PE/DCM: 9/1).

<u>Reaction time:</u>	12 h
<u>Product:</u>	705 mg of colorless oil.
<u>Yield:</u>	96%
¹H NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	7.43-7.24 (m, 10H), 5.33 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.17 ((td, J = 2.5 Hz, J = 1.3 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.51 (tt, J = 6.3 Hz, J = 1.9 Hz, 1H), 2.94 (ddd, J = 14.1 Hz, J = 6.1 Hz, J = 0.9 Hz, 1H), 2.62 (ddd, J = 14.1 Hz, J = 6.7 Hz, J = 0.7 Hz, 1H), 1.82-1.71 (m, 1H), 1.51 (ddd, J = 13.8 Hz, J = 8.4 Hz, J = 5.3 Hz, 1H), 1.30 (ddd, J = 12.9 Hz, J = 8.6 Hz, J = 4.2 Hz, 1H), 0.87 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.73 (d, J = 6.6 Hz, 3H).
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	145.9, 138.8, 128.4 (x2), 128.3 (x2), 127.9 (x2), 127.7 (x2), 127.5, 127.4 (x2), 115.0, 75.8, 71.2, 44.0, 41.2, 24.5, 23.4, 22.1.
IR (ν , cm ⁻¹ , CCl ₄)	3032, 2958, 2889, 1435, 1170, 1071.
MS (ESI)	294 (MH ⁺)
HRMS (EI)	Calcd. for C ₂₁ H ₂₆ O: 294.1984 Found: 294.1983

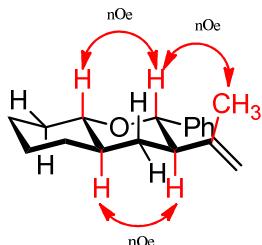
Benzyl ether Brønsted Acid catalysis products

rac-(2R,3S,4aS,8aR)-octahydro-2-phenyl-3-(prop-1-en-2-yl)-2H-chromene **4.71**



<u>Procedure:</u>	Following procedure H starting with 0.1 mmol of 4.70
<u>Purification:</u>	Flash chromatography (SiO ₂ PE/ AcOEt: 98/2).
<u>Reaction time:</u>	0.5 h
<u>Product:</u>	21.5 mg of colorless oil.
<u>Yield:</u>	84%

The relative stereochemistry was assumed with ^1H -NMR coupling constants and nOeSY experiments. $J(\text{L}_{ax}\text{-}\text{G}_{ax}) = 10.4$ Hz, $J(\text{A}_{ax}\text{-}\text{B}_{ax}) = 10.1$ Hz. Noe effects were observed between L_{ax} , between A and E and between B_{ax} and G_{ax} .



^1H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 7.40-7.23 (m, 5H, **Ph**), 4.64-4.63 (m, 1H, **C**), 4.60 (bs, 1H, **D**), 4.27 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H, **A_{ax}**), 3.18-3.12 (m, 1H, **L_{ax}**), 2.45-2.39 (m, 1H, **B_{ax}**), 2.01-1.95 (m, 1H, **K_{eq}**), 1.85-1.79 (m, 2H, **F_{eq}+I_{eq}**), 1.73-1.67 (m, 2H, **H_{eq}+J_{eq}**), 1.45 (s, 3H, **E**), 1.50-1.25 (m, 5H), 1.13-1.03 (m, 1H).

^{13}C NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 146.1(C_QPh), 141.2 (**a**), 128.0 (**2CH-Ph**), 127.5 (**CH-Ph**), 127.4 (**2CH-Ph**), 118.9 (**C/D**), 84.3 (**A**), 82.3 (**L**), 51.2 (**B**), 41.9 (**G**), 37.5 (**F**), 32.4 (**K**), 31.6 (**H**), 25.7 (**J**), 25.1 (**I**), 21.4 (**E**).

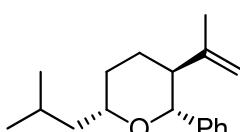
IR (ν , cm⁻¹, CCl₄) 3075, 1999, 2858, 1643, 1497, 1451, 1100.

MS (ESI) 256 (M⁺), 241, 150.

HRMS (EI) Calcd. for C₁₈H₂₄O: 256.1827 Found: 256.1859

rac-(2R,3S,6S)-tetrahydro-6-isobutyl-2-phenyl-3-(prop-1-en-2-yl)-2H-pyran

4.79



C₁₈H₂₆O
M= 258.2 g.mol⁻¹

Procedure:

Following procedure **H** starting with 0.1 mmol of **4.78**

Purification:

Preparatory thin layer chromatography (SiO₂ PE/ Et₂O: 98/2).

Reaction time:

1 h

Product:

22.4 mg of colorless oil.

Yield:

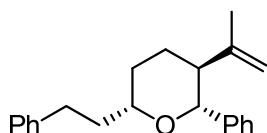
87%

^1H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 7.33-7.22 (m, 5H), 4.64 (quint, $J = 1.5$ Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.22 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.55 (dddd, $J = 11.1$ Hz, $J = 7.4$ Hz, $J = 5.8$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1H), 2.26 (ddd, $J = 11.9$ Hz, $J = 10.1$ Hz, $J = 3.8$ Hz, 1H), 1.92 (ddd, $J = 10.3$ Hz, $J = 6.5$ Hz, $J = 3.8$ Hz, 1H), 1.83-1.71 (m, 2H), 1.76 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 1.55 (ddd, $J = 13.9$ Hz, $J = 7.1$ Hz, $J = 7.1$ Hz, 1H), 1.37-1.48 (m, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.29 (ddd, $J = 13.4$ Hz, $J = 7.5$

	Hz, $J = 5.6$ Hz, 1H), 0.91 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	146.6, 141.7, 127.9 (x2), 127.5 (x2), 127.4, 111.9, 84.1, 76.5, 50.6, 45.5, 32.0, 30.6, 24.4, 23.1, 22.8, 21.6.
IR (v, cm ⁻¹ , CCl ₄)	3033, 2957, 1644, 1453, 1369, 1067.
MS (ESI)	258 (M ⁺), 244, 161.
HRMS (EI)	Calcd. for C ₁₈ H ₂₆ O: 258.1984 Found: 258.1971

rac-(2R,3S,6S)-tetrahydro-6-phenethyl-2-phenyl-3-(prop-1-en-2-yl)-2H-pyran

4.82

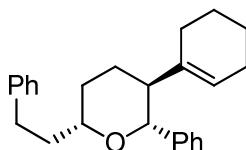


C₂₂H₂₆O
M= 306.2 g.mol⁻¹

Procedure:	Following procedure H starting with 0.1 mmol of 4.81
Purification:	Preparatory thin layer chromatography (SiO ₂ PE/ Et ₂ O: 98/2).
Reaction time:	1 h
Product:	26.0 mg of colorless oil.
Yield:	85%
¹H NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	7.36-7.27 (m, 7H), 7.21-7.17 (m, 3H), 4.64 (quint, $J = 1.5$ Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.22 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.48 (dddd, $J = 11.0$ Hz, $J = 6.8$ Hz, $J = 5.0$ Hz, $J = 1.9$ Hz, 1H), 2.80-2.67 (m, 2H), 2.28 (ddd, $J = 11.3$ Hz, $J = 10.3$ Hz, $J = 3.6$ Hz, 1H), 2.00-1.89 (m, 2H), 1.85-1.68 (m, 3H), 1.56-1.49 (m, 1H), 1.44 (s, 3H).
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	146.4, 142.4, 141.5, 128.5 (x2), 128.2 (x2), 128.0 (x2), 127.4(x3), 125.6, 111.9, 84.0, 77.0, 50.5, 37.7, 31.6, 31.5, 30.4, 21.5.
IR (v, cm ⁻¹ , CCl ₄)	3030, 2932, 2868, 1494, 1453, 1368, 1065.
MS (ESI)	306 (M ⁺), 291, 215, 202.
HRMS (EI)	Calcd. for C ₂₂ H ₂₆ O: 306.1984 Found: 306.1960

rac-(2R,3S,6S)-3-cyclohexenyl-tetrahydro-6-phenethyl-2-phenyl-2H-pyran

4.85



C₂₅H₃₀O
M = 346.3 g.mol⁻¹

Procedure:

Following procedure **H** starting with 0.1 mmol of **4.84**

Purification:

Preparatory thin layer chromatography (SiO₂ PE/ Et₂O: 98/2).

Reaction time:

6 h

Product:

31.5 mg of colorless oil.

Yield:

91%

¹H NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 400 MHz)

7.31-7.23 (m, 7H), 7.30-7.16 (m, 3H), 5.30-5.26 (m, 1H), 4.19 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.45 (dd, J = 11.2 Hz, J = 6.9 Hz, J = 5.1 Hz, J = 1.6 Hz, 1H), 2.80-2.65 (m, 2H), 2.04-1.96 (m, 1H), 1.96-1.84 (m, 1H), 1.87-1.71 (m, 7H), 1.53-1.43 (m, 1H), 1.43-1.33 (m, 5H).

¹³C NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 100 MHz)

142.5, 142.1, 138.1, 128.5 (x2), 128.2 (x2), 127.7 (x2), 127.2 (x2), 127.1, 125.6, 123.2, 84.3, 76.9, 51.3, 37.8, 31.8, 31.6, 29.9, 27.8, 25.2, 22.9, 22.4.

IR (ν , cm⁻¹, CCl₄)

3065, 1495, 1454, 1203, 1065.

MS (ESI)

346 (M⁺), 256, 244, 224.

HRMS (EI)

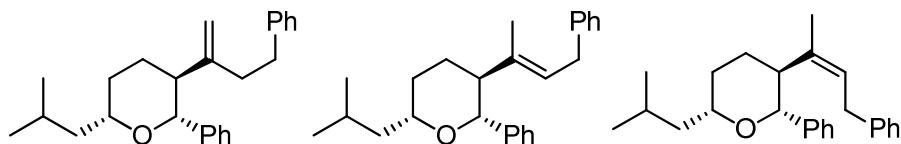
Calcd. for C₂₅H₃₀O: 346.2297 Found: 346.2288

rac-(2R,3S,6S)-tetrahydro-6-isobutyl-2-phenyl-3-(4-phenylbut-1-en-2-yl)-2H-pyran

rac-(2R,3S,6S)-6-Isobutyl-3-((E)-1-methyl-3-phenyl-propenyl)-2-phenyl-tetrahydro-pyran

4.88

rac-(2R,3S,6S)-6-Isobutyl-3-((Z)-1-methyl-3-phenyl-propenyl)-2-phenyl-tetrahydro-pyran



C₂₅H₃₂O
M = 348.3 g.mol⁻¹

Procedure:

Following procedure **H** starting with 0.1 mmol of **4.87**

Purification:

Preparatory thin layer chromatography (SiO₂ PE/ Et₂O: 98/2).

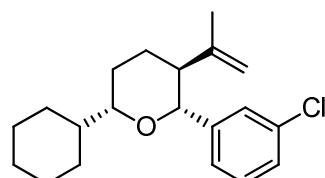
Reaction time:

1 h

<u>Product:</u>	30.6 mg of colorless oil as an unseparable mixture of isomers in a ratio of 9.2:1:3.4.
<u>Yield:</u>	88%
¹H NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	<u>E isomer</u> : 7.36-7.11 (m, 8H), 6.76 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 5.21 (td, $J = 7.8$ Hz, $J = 1.0$ Hz, 1H), 4.29 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.60-3.51 (m, 1H), 3.24 (dd, $J = 16.0$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 1H); 3.15 (dd, $J = 15.9$ Hz, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.31 (ddd, $J = 11.4$ Hz, $J = 10.3$ Hz, $J = 4.1$ Hz, 1H), 1.97-1.71 (m, 4H), 1.59-1.52 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.48-1.39 (m, 1H), 1.34-1.26 (m, 1H), 0.91 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H). <u>characteristic peaks of the Z isomer</u> : 6.87 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 5.12 (td, $J = 7.1$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 2.93-2.85 (m, 2H), 2.21-2.14 (m, 1H). <u>characteristic peaks of the exomethylene isomer</u> : 7.00 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.84 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 2.53-2.39 (m, 1H). <u>E isomer</u> : 141.8, 141.1, 137.0, 128.1 (x4), 128.0 (x2), 127.4 (x2), 127.3, 125.5, 125.2, 83.8, 76.5, 52.7, 45.5, 33.5, 32.0, 30.0, 24.3, 23.0, 22.8, 14.4.
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	3025, 2957, 1467, 1378, 1130, 1075.
IR (ν , cm ⁻¹ , CCl ₄)	348 (M ⁺), 333, 257, 244.
MS (ESI)	Calcd. for C ₂₅ H ₃₂ O: 348.2453
HRMS (EI)	Found: 348.2446

rac-(2R,3S,6S)-2-(3-chlorophenyl)-tetrahydro-6-phenethyl-3-(prop-1-en-2-yl)-2H-pyran

4.91

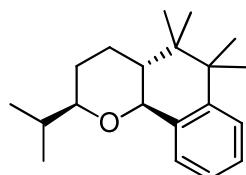


C₂₀H₂₇ClO
M= 318.2 g.mol⁻¹

<u>Procedure:</u>	Following procedure H starting with 0.1 mmol of 4.90
<u>Purification:</u>	Preparatory thin layer chromatography (SiO ₂ PE/ Et ₂ O: 98/2).
<u>Reaction time:</u>	2 h
<u>Product:</u>	23.9 mg of colorless oil.
<u>Yield:</u>	75%
¹H NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	7.30 (s, 1H), 7.22-7.19 (m, 2H), 7.16 (ddd, $J = 9.0$ Hz, $J = 4.4$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H), 4.66 (quint, $J = 1.5$ Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.17 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.23 (ddd, $J = 7.8$ Hz, $J = 5.9$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H), 2.13 (ddd, $J = 11.7$ Hz, $J = 10.2$ Hz, $J = 3.6$ Hz, 1H), 1.92 (ddd, $J = 10.3$ Hz, $J = 5.8$ Hz, $J = 2.5$ Hz, 1H), 1.88-1.80 (m, 1H), 1.78-1.55 (m, 6H), 1.52-1.38 (m, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.35-0.93 (m, 5H).

¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	146.0, 144.0, 133.7, 129.0, 127.4, 127.3, 125.5, 112.2, 83.3, 82.4, 51.1, 42.9, 30.4, 29.1, 28.4, 27.8, 26.7, 26.3, 26.2, 21.6.
IR (v, cm ⁻¹ , CCl ₄)	3077, 2929, 2855, 1450, 1066.
MS (ESI)	318, 320 (M ⁺), 239, 237, 180, 178.
HRMS (EI)	Calcd. for C ₂₀ H ₂₇ ClO: 318.1750 Found: 318.1754

Rac-(2*S*,4*aS*,10*bR*)-3,4,4*a*,5,6,10*b*-hexahydro-2-isopropyl-5,5,6-tetramethyl-2*H*-benzo[*h*]chromene **4.94**

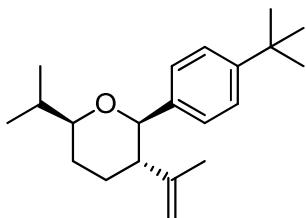


C₂₀H₃₀O
M= 286.4 g.mol⁻¹

<u>Procedure:</u>	Following procedure H starting with 4.93 (0.2 mmol, 1 eq.).
<u>Purification:</u>	Flash chromatography (SiO ₂ PE/DCM: 9/1).
<u>Reaction time:</u>	20 h
<u>Product:</u>	45.8 mg of colorless oil.
<u>Yield:</u>	80%
¹H NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	7.61 (dd, <i>J</i> = 7.1 Hz, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.37 (dd, <i>J</i> = 7.8 Hz, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 7.26 (td, <i>J</i> = 7.6 Hz, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.22 (td, <i>J</i> = 7.3 Hz, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 4.22 (d, <i>J</i> = 10.5 Hz, 1H), 3.19 (ddd, <i>J</i> = 10.4 Hz, <i>J</i> = 7.9 Hz, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 1.97-1.90 (m, 2H), 1.87-1.72 (m, 2H), 1.55-1.35 (m, 2H), 1.34 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.17 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H), 1.00 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.86 (s, 3H).
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	145.5, 135.8, 127.4, 127.1, 125.7, 125.2, 83.3, 77.2, 41.7, 41.5, 37.5, 33.6, 29.8, 29.4, 24.1, 23.5, 21.5, 19.3, 19.0, 18.6.
IR (v, cm ⁻¹ , CCl ₄)	3063, 2953, 1474, 1378, 1074.
MS (ESI)	287 (MH ⁺)
HRMS (EI)	Calcd. for C ₂₀ H ₃₀ O: 286,2297 Found: 286,2295

Rac-(2*R*,3*S*,6*S*)-2-(4-tert-butylphenyl)-tetrahydro-6-isopropyl-3-(prop-1-en-2-yl)-2*H*-pyran

4.108



C₂₁H₃₂O
M = 300.6 g.mol⁻¹

Procedure:

Following procedure **H** starting with **4.107** (0.1 mmol, 1 eq.).

Purification:

Flash chromatography (SiO₂ PE/DCM: 9/1).

Reaction time:

15 min

Product:

27.0 mg of colorless oil.

Yield:

90%

¹H NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 400 MHz)

7.33 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.68 (bs, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.23 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.26 (ddd, J = 10.6 Hz, J = 5.6 Hz, J = 0.8 Hz, 1H), 2.23 (ddd, J = 12.7 Hz, J = 10.3 Hz, J = 3.7 Hz, 1H), 2.00-1.92 (m, 1H), 1.86-1.68 (m, 3H), 1.54-1.41 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.34 (s, 9H), 0.98 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

¹³C NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 100 MHz)

149.9, 146.7, 138.8, 126.9 (2C), 124-7 (2C), 111.6, 83.7, 82.8, 50.6, 34.4, 32.9, 31.4 (3C), 30.6, 27.4, 21.7, 18.8, 18.0.

IR (ν , cm⁻¹, CCl₄)

3035, 2936, 1460, 1366, 1231, 1108, 1061.

MS (ESI)

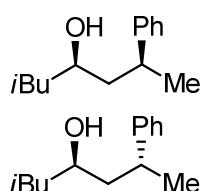
301 (MH⁺)

HRMS (EI)

Calcd. for C₂₁H₃₂O: 300,2453 Found: 300,2458

2-methyl-6-phenylheptan-4-ol

4.125



C₁₄H₂₂O
M = 206.3 g.mol⁻¹

Procedure:

Following procedure **H** starting with **4.24** (0.25 mmol, 1 eq.).

Purification:

Flash chromatography (SiO₂ PE/EtOAc: 20/1).

Reaction time:

12 h

Product:

43.3 mg of colorless oil in a ratio of 1: 7.6

<u>Yield:</u>	84%
¹H NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	7.34-7.29 (m, 2H), 7.25-7.18 (m, 3H), 3.70 (tt, J = 4.3 Hz, J = 4.3 Hz, 1H <u>major</u>), 3.43 (tdd, J = 8.4 Hz, J = 4.7 Hz, J = 3.6 Hz, 1H <u>minor</u>), 3.02 (ddd, J = 10.2 Hz, J = 7.1 Hz, J = 5.1 Hz, 1H <u>minor</u>), 2.93 (ttd, J = 7.2 Hz, J = 7.1 Hz, J = 7.1 Hz, 1H <u>major</u>), 1.80-1.63 (m, 3H), 1.38 (ddd, J = 13.9 Hz, J = 8.8 Hz, J = 5.2 Hz, 1H), 1.29 (d, J = 6.9 Hz, 3H <u>major</u>), 1.28 (d, J = 7.0 Hz, 3H <u>minor</u>), 1.30-1.20 (m, 1H), 0.93 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.87 (d, J = 6.6 Hz, 3H <u>major</u>), 0.82 (d, J = 6.5 Hz, 3H <u>minor</u>).
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	<u>major diastereoisomer</u> : 147.5, 128.5 (x2), 126.9 (x2), 126.1, 68.3, 47.0, 46.8, 36.7, 24.5, 23.5, 21.9 (x2). <u>minor diastereoisomer</u> : 147.5, 128.4 (x2), 127.1 (x2), 126.0, 67.8, 47.3, 46.1, 36.4, 23.8, 23.3, 23.1, 22.3.
IR (ν , cm ⁻¹ , CCl ₄)	3626, 3033, 2961, 1410
MS (ESI)	207 (MH ⁺)
HRMS (EI)	Calcd. for C ₁₄ H ₂₂ O: 206.1671 Found: 206.1669

Benzyl ether gold (I) catalysis products

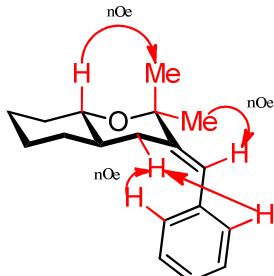
rac-(E,4aS,8aR)-3-benzylidene-octahydro-2,2-dimethyl-2H-chromen

4.72



<u>Procedure:</u>	Following procedure C3 starting with 0.1 mmol of 4.70
<u>Purification:</u>	Flash chromatography (SiO ₂ PE/ AcOEt: 98/2).
<u>Reaction time:</u>	1 h
<u>Product:</u>	24.0 mg of colorless oil.
<u>Yield:</u>	94%

The relative stereochemistry was assumed from ^1H -NMR constant couplings and nOeSY experiments. So as the absolute configuration of the styrene: $J(\mathbf{D}_{ax}\text{-}\mathbf{I}_{ax})=10.0\text{Hz}$, A nOe effect was observed between \mathbf{A}_{eq} and \mathbf{B} and \mathbf{Ph} and \mathbf{C}_{eq} , while \mathbf{A}_{ax} has a nOe effect with \mathbf{C} and \mathbf{E}_{ax} . The configuration of the further tetrahydropyrans obtained with this procedure were assumed to be \mathbf{E} (similar chemical shift).



^1H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.40 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, **Ph**), 7.31-7.25 (m, 3H, **Ph**), 6.51 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H, **B**), 3.49 (td, $J = 10.0$ Hz, $J = 4.0$ Hz, 1H, **I_{ax}**), 2.82 (dd, $J = 14.0$ Hz, $J = 4.0$ Hz, 1H, **C_{eq}**), 2.06 (ddd, $J = 14.3$ Hz, $J = 12.6$ Hz, $J = 2.1$ Hz, 1H, **C_{ax}**), 1.96-1.83 (m, 2H, **H_{eq}**+**E_{eq}**), 1.79-1.61 (m, 2H, **F_{eq}**+**G_{eq}**), 1.60 (s, 3H, **A_{eq}**), 1.53 (s, 3H, **A_{ax}**), 1.46-1.19 (s, 4H, **D_{ax}**+**F_{ax}**+**G_{ax}**+**H_{ax}**), 1.11 (ddd, $J = 16.1$ Hz, $J = 12.4$ Hz, $J = 3.2$ Hz, 1H, **E_{ax}**).

^{13}C NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 144.1 (**β**), 137.8 (**C₀Ph**), 129.1 (**2CH-Ph**), 128.0 (**2CH-Ph**), 126.2 (**CH-Ph**), 121.1 (**B**), 75.4 (**a**), 74.4 (**I**), 43.8 (**D**), 32.8 (**C**), 31.6, 31.0 (**A_{eq}**), 28.1, 25.5, 25.1 (**A_{ax}**), 25.0.

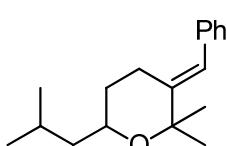
IR (ν , cm⁻¹, CCl₄) 3061, 2987, 2860, 1494, 1449, 1382, 1069.

MS (ESI) 256 (M⁺), 241, 223, 197, 183.

HRMS (EI) Calcd. for C₁₈H₂₄O: 256.1827 Found: 256.1830

(E)-3-benzylidene-tetrahydro-6-isobutyl-2,2-dimethyl-2H-pyran

4.80



C₁₈H₂₆O
M= 258.2 g.mol⁻¹

Procedure:

Following procedure **C3** starting with 0.1 mmol of **4.78**

Purification:

Preparatory thin layer chromatography (SiO₂ PE/ Et₂O: 98/2).

Reaction time:

1 h

Product:

22.2 mg of colorless oil.

Yield:

86%

^1H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 7.37-7.32 (m, 2H), 7.25-7.20 (m, 3H), 6.45 (s, 1H), 3.86-3.80 (m, 1H), 2.78 (ddd, $J = 14.3$ Hz, $J = 5.0$ Hz, $J = 4.1$ Hz, 1H), 2.41 (tdd, $J = 11.7$

Hz, $J = 5.6$ Hz, $J = 1.9$ Hz, 1H), 1.89-1.79 (m, 1H), 1.73-1.66 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.49-1.43 (m, 1H), 1.40-1.30 (m, 1H), 1.19 (ddd, $J = 13.0$ Hz, $J = 8.3$ Hz, $J = 4.5$ Hz, 1H), 0.94 (dd, $J = 6.6$ Hz, $J = 2.4$ Hz, 6H).

^{13}C NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 144.7, 137.9, 129.0 (x2), 128.0 (x2), 126.1, 121.3, 75.4, 67.8, 45.6, 33.6, 28.6, 24.8, 24.3, 23.4, 23.2, 22.2.

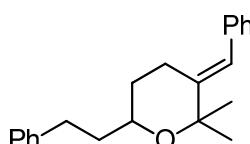
IR (ν , cm⁻¹, CCl₄) 3082, 2957, 1494, 1467, 1368, 1075.

MS (ESI) 258 (M⁺), 244, 158.

HRMS (EI) Calcd. for C₁₈H₂₆O: 258.1984 Found: 258.2001

(E)-3-benzylidene-tetrahydro-2,2-dimethyl-6-phenethyl-2H-pyran

4.83



C₂₂H₂₆O
M= 306.2 g.mol⁻¹

Procedure:

Following procedure **C3** starting with 0.1 mmol of **4.81**

Purification:

Preparatory thin layer chromatography (SiO₂ PE/ Et₂O: 98/2).

Reaction time:

1 h

Product:

26.6 mg of colorless oil.

Yield:

87%

^1H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz)

7.35-7.24 (m, 4H), 7.23-7.18 (m, 6H), 6.44 (s, 1H), 3.75-3.68 (m, 1H), 2.83-2.64 (m, 3H), 2.35 (dddd, $J = 14.1$ Hz, $J = 12.0$ Hz, $J = 5.5$ Hz, $J = 1.9$ Hz, 1H), 1.82 (dddd, $J = 13.8$ Hz, $J = 8.8$ Hz, $J = 8.7$ Hz, $J = 5.4$ Hz, 1H), 1.74-1.65 (m, 2H), 1.52 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.39 (ddd, $J = 12.5$ Hz, $J = 12.0$ Hz, $J = 5.0$ Hz, 1H)

^{13}C NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz)

144.5, 142.4, 137.9, 129.0 (x2), 128.5 (x2), 128.2 (x2), 128.0 (x2), 126.2, 125.6, 121.4, 75.6, 68.8, 38.0, 33.3, 31.8, 28.5, 24.9, 23.3.

IR (ν , cm⁻¹, CCl₄)

3065, 2937, 1495, 1454, 1223, 1070.

MS (ESI)

306 (M⁺), 291.

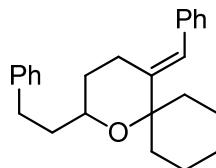
HRMS (EI)

Calcd. for C₂₂H₂₆O: 306.1984

Found: 306.1994

2-Phenethyl-5-[1-phenyl-meth-(E)-ylidene]-1-oxa-spiro[5.5]undecane

4.86



C₂₅H₃₀O
M = 346.3 g.mol⁻¹

Procedure:

Following procedure **C3** starting with 0.1 mmol of **4.84**

Purification:

Preparatory thin layer chromatography (SiO₂ PE/ Et₂O: 98/2).

Reaction time:

10 h

Product:

32.9 mg of colorless oil.

Yield:

95%

¹H NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 400 MHz)

7.42-7.39 (m, 4H), 7.35-7.30 (m, 3H), 7.25-7.19 (m, 3H), 6.45 (s, 1H), 3.79-3.72 (m, 1H), 3.01 (ddd, J = 13.9 Hz, J = 10.8 Hz, J = 5.4 Hz, 1H), 2.78 (ddd, J = 14.3 Hz, J = 4.9 Hz, J = 3.8 Hz, 1H), 2.68 (ddd, J = 13.9 Hz, J = 10.6 Hz, J = 5.9 Hz, 1H), 2.50-2.37 (m, 2H), 1.96-1.52 (m, 9H), 1.46-1.20 (m, 4H).

¹³C NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 100 MHz)

145.1, 142.7, 138.1, 129.0 (x2), 128.3 (x2), 128.0 (x2), 127.7 (x2), 127.6, 126.1, 121.3, 75.3, 68.2, 35.6, 36.2, 33.5, 32.6, 31.8, 26.2, 23.1, 21.8, 21.3.

IR (ν , cm⁻¹, CCl₄)

3065, 2935, 1495, 1453, 1211, 1095.

MS (ESI)

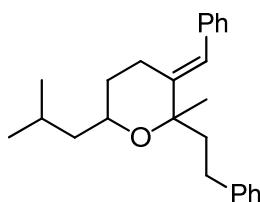
346 (M⁺), 289, 157.

HRMS (EI)

Calcd. for C₂₅H₃₀O: 346.2297 Found: 346.2295

(E)-3-benzylidene-tetrahydro-2-methyl-2,6-diphenethyl-2H-pyran

4.89



C₂₅H₃₂O
M = 348.3 g.mol⁻¹

Procedure:

Following procedure **C3** starting with 1 mmol of **4.87**

Purification:

Flash chromatography (SiO₂ PE/ AcOEt: 98/2).

Reaction time:

1 h

Product:

29.6 mg of yellowish oil separated in a ratio of 2.3:1.

Yield:

85%

¹H NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 400 MHz)

major diastereoisomer: 7.35-7.25 (m, 6H), 7.24-7.17 (m, 4H), 6.39 (s, 1H), 3.78 (tdd, $J = 10.9$ Hz, $J = 8.7$ Hz, $J = 3.7$ Hz, 1H), 2.87 (ddd, $J = 13.4$ Hz, $J = 12.2$ Hz, $J = 5.0$ Hz, 1H), 2.78 (ddd, $J = 13.4$ Hz, $J = 12.1$ Hz, $J = 5.2$ Hz, 1H), 2.70 (ddd, $J = 14.1$ Hz, $J = 5.4$ Hz, $J = 5.4$ Hz, 1H), 2.50 (dddd, $J = 14.5$ Hz, $J = 10.0$ Hz, $J = 6.0$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 1H), 2.14 (ddd, $J = 13.0$ Hz, $J = 12.1$ Hz, $J = 5.0$ Hz, 1H), 2.02 (ddd, $J = 13.5$ Hz, $J = 12.1$ Hz, $J = 5.2$ Hz, 1H), 1.91-1.81 (m, 1H), 1.70-1.63 (m, 1H), 1.52-1.44 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.42-1.35 (m, 1H), 1.19 (ddd, $J = 13.5$ Hz, $J = 8.5$ Hz, $J = 4.1$ Hz, 1H), 0.94 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.93 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

minor diastereoisomer: 7.39-7.35 (m, 4H), 7.27-7.17 (m, 6H), 6.50 (s, 1H), 3.94-3.86 (m, 1H), 2.84 (ddd, $J = 14.5$ Hz, $J = 4.6$ Hz, $J = 3.5$ Hz, 1H), 2.72 (ddd, $J = 14.0$ Hz, $J = 13.4$ Hz, $J = 4.8$ Hz, 1H), 2.65 (ddd, $J = 14.0$ Hz, $J = 13.5$ Hz, $J = 5.2$ Hz, 1H), 2.37 (dddd, $J = 14.5$ Hz, $J = 12.8$ Hz, $J = 5.1$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1H), 2.25 (ddd, $J = 13.4$ Hz, $J = 12.4$ Hz, $J = 4.9$ Hz, 1H), 2.01 (ddd, $J = 13.6$ Hz, $J = 12.6$ Hz, $J = 5.4$ Hz, 1H), 1.93-1.84 (m, 1H), 1.74-1.67 (m, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.50 (ddd, $J = 13.8$ Hz, $J = 8.3$ Hz, $J = 5.9$ Hz, 1H), 1.42-1.33 (m, 1H), 1.23 (ddd, $J = 13.4$ Hz, $J = 8.1$ Hz, $J = 4.6$ Hz, 1H), 0.98 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

¹³C NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 100 MHz)

major diastereoisomer 144.1, 143.4, 137.9, 129.0 (x2), 128.5 (x2), 128.3 (x2), 128.0 (x2), 126.2, 125.5, 122.1, 77.2, 67.4, 45.6, 43.1, 32.9, 30.1, 24.4, 23.5, 23.5, 23.4, 22.2.

minor diastereoisomer 143.7, 142.7, 137.8, 129.1 (x2), 128.4 (x2), 128.3 (x2), 128.0 (x2), 126.3, 125.7, 122.6, 77.2, 67.5, 46.0, 38.3, 33.4, 30.4, 25.2, 24.3, 23.6, 23.3, 22.7.

IR (ν , cm⁻¹, CCl₄)

3027, 2957, 1495, 1454, 1369, 1074.

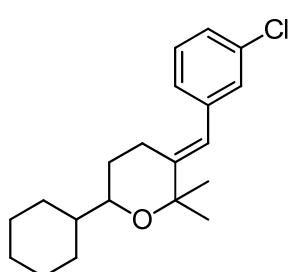
MS (ESI)

348 (M⁺), 333, 244.

HRMS (EI)

Calcd. for C₂₅H₃₂O: 348.2453 Found: 348.2462

(E)-3-(3-chlorobenzylidene)-tetrahydro-2,2-dimethyl-6-phenethyl-2H-pyran **4.92**



C₂₀H₂₇ClO
M= 318.2 g.mol⁻¹

Procedure:

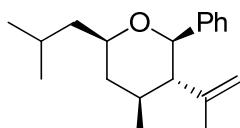
Following procedure **C3** starting with 0.1 mmol of **4.90**

Purification: Preparatory thin layer chromatography (SiO₂ PE/ Et₂O: 98/2).

<u>Reaction time:</u>	2 h
<u>Product:</u>	22.0 mg of colorless oil.
<u>Yield:</u>	69%
¹H NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	7.25 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.21-7.16 (m, 2H), 7.06 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 3.38 (ddd, $J = 108$ Hz, $J = 7.2$ Hz, $J = 2.9$ Hz, 1H), 2.67 (ddd, $J = 14.3$ Hz, $J = 5.0$ Hz, $J = 5.0$ Hz, 1H), 2.37 (dddd, $J = 14.32$ Hz, $J = 10.7$ Hz, $J = 5.8$ Hz, $J = 1.7$ Hz, 1H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.75-1.60 (m, 5H), 1.44 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.40-1.10 (m, 5H), 1.01-0.87 (m, 2H).
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	146.9, 139.9, 133.9, 129.3, 129.0, 127.3, 126.3, 120.0, 75.5, 74.2, 43.0, 30.2, 29.5, 28.6, 28.6, 26.7, 26.3, 26.1, 24.8, 23.3.
IR (ν , cm ⁻¹ , CCl ₄)	2980, 2854, 1593, 1450, 1378, 1156.
MS (ESI)	318, 320 (M ⁺), 305, 303, 287, 285, 237, 235, 223, 221.
HRMS (EI)	Calcd. for C ₂₀ H ₂₇ ClO: 318.1750 Found: 318.1750

Rac-(2*R*,3*S*,4*S*,6*R*)-tetrahydro-6-isobutyl-4-methyl-2-phenyl-3-(prop-1-en-2-yl)-2*H*-pyran

4.111



C₁₉H₂₈O
M= 272.4 g.mol⁻¹

<u>Procedure:</u>	Following procedure C3 starting with 1-((2,6,8-trimethylnona-6,7-dien-4-yloxy)methyl)benzene 4.109 (0.2 mmol, 1 eq.).
<u>Purification:</u>	Flash chromatography (SiO ₂ PE/DCM: 9/1).
<u>Reaction time:</u>	20 min
<u>Product:</u>	47.3 mg of colorless oil as a 1:0.23:0.02 mixture of diastereoisomers.
<u>Yield:</u>	87%

The relative configuration of the isomers were determined with ¹H-NMR coupling constants and nOeSY experiments

¹H NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	7.32-7.20 (m, 5H), 4.67 (bs, 1H), 4.54 (bs, 1H), 4.26-4.17 (m, 1H), 3.64-3.56 (m, 1H), 1.88-1.72 (m, 4H), 1.59-1.50 (m, 1H); 1.43 (bs, 3H), 1.34-1.25 (m, 1H), 1.18-1.08 (m, 1H), 0.92-0.88 (m, 9H).
---	--

¹H-NMR (δ , ppm) 7.35 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.19-7.14 (m, 2H), 7.10-7.05 (m, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.16 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 3.50 (dddd, $J = 10.7$ Hz, $J = 8.3$ Hz, $J = 4.4$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 1H), 1.88 (dddd, $J = 13.4$ Hz, $J = 13.4$ Hz, $J = 8.1$ Hz, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.80 (bt, $J = 10.4$ Hz, 1H), 1.65 (ddd, $J = 13.9$ Hz, $J = 8.3$ Hz, $J = 5.8$ Hz, 1H), 1.66-1.54 (m, 1H), 1.49 (ddd, $J = 13.0$ Hz, $J = 3.8$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.23 (ddd, $J = 13.5$ Hz, $J = 8.2$ Hz, $J = 4.4$ Hz, 1H), 1.06 (dt, $J = 12.9$ Hz, $J = 11.4$ Hz, 1H), 0.92 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.85 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).

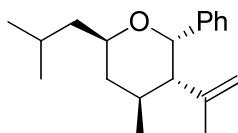
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 144.2 (b), 141.7, 127.8 (2C), 127.4 (2C), 127.2, 113.0 (b), 83.7 (b), 75.9, 58.4 (b), 45.5, 40.4, 34.0 (b), 24.3, 23.0, 22.8, 19.9.

IR (ν , cm⁻¹, CCl₄) 3073, 3033, 2957, 1644, 1454, 1371, 1261, 1163, 1072.

MS (ESI) 273 (MH⁺)

HRMS (EI) Calcd. for C₁₉H₂₈O: 272,2140 Found: 272,2149

Rac-(2*S*,3*S*,4*S*,6*R*)-tetrahydro-6-isobutyl-4-methyl-2-phenyl-3-(prop-1-en-2-yl)-2*H*-pyran 4.112



C₁₉H₂₈O
M= 272.4 g.mol⁻¹

¹H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 7.36-7.26 (m, 4H), 7.21-7.16 (m, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.67 (qd, $J = 2.7$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H), 3.83 (dddd, $J = 11.5$ Hz, $J = 8.1$ Hz, $J = 4.2$ Hz, $J = 2.6$ Hz, 1H), 2.22 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 2.18-2.08 (m, 1H), 2.01-1.85 (m, 2H), 1.70-1.56 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.37-1.24 (m, 1H), 1.34 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.98 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.95 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

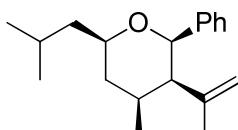
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 145.2, 142.7, 127.5 (2C), 125.9, 125.4 (2C), 113.8, 75.1, 71.0, 50.6, 45.9, 33.7, 30.7, 24.8, 24.5, 23.4, 22.6, 20.1.

IR (ν , cm⁻¹, CCl₄) 3066, 3030, 2958, 1645, 1450, 1378, 1321, 1095.

MS (ESI) 273 (MH⁺)

HRMS (EI) Calcd. for C₁₉H₂₈O: 272,2140 Found: 272,2132

Rac-(2*R*,3*R*,4*S*,6*R*)-tetrahydro-6-isobutyl-4-methyl-2-phenyl-3-(prop-1-en-2-yl)-2*H*-pyran 4.113

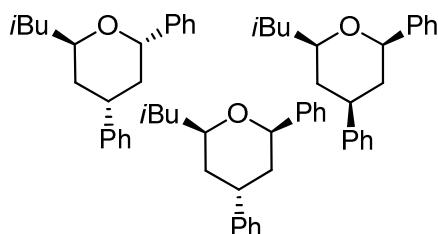


C₁₉H₂₈O
M= 272.4 g.mol⁻¹

¹H NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	7.36-7.26 (m, 4H), 7.21-7.16 (m, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.64 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 3.61 (dd, J = 8.3 Hz, J = 8.3 Hz, J = 4.8 Hz, J = 4.8 Hz, 1H), 2.51 (dd, J = 4.7 Hz, J = 3.2 Hz, 1H), 2.18-2.08 (m, 1H), 2.01-1.85 (m, 2H), 1.70-1.56 (m, 2H), 1.57 (s, 3H), 1.45 (d, J = 7.7 Hz, 3H), 1.37-1.24 (m, 1H), 1.00 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 6.6 Hz, 3H).
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	142.3, 142.2, 127.5 (2C), 126.0, 125.5 (2C), 115.6, 81.3, 76.2, 51.0, 45.7, 35.6, 34.3, 26.8, 24.5, 23.3, 22.6, 19.8.
IR (ν , cm ⁻¹ , CCl ₄)	3066, 3030, 2958, 1645, 1450, 1378, 1321, 1095.
MS (ESI)	273 (MH ⁺)
HRMS (EI)	Calcd. for C ₁₉ H ₂₈ O: 272,2140 Found: 272,2137

2-(2-methylpropyl)-4,6-diphenyloxane

4.126



C₂₁H₂₆O
M = 294.4 g.mol⁻¹

<u>Procedure:</u>	Following procedure C3 starting with 4.124 (0.25 mmol, 1 eq.).
<u>Purification:</u>	Flash chromatography (SiO ₂ PE/DCM: 9/1).
<u>Reaction time:</u>	8 h
<u>Product:</u>	40.4 mg of colorless oil diastereoisomers ratio of 3:1.6:1
<u>Yield:</u>	55%
¹H NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	Major diastereoisomer: 7.50-7.30 (m, 10H), 4.82 (dd, J = 11.4 Hz, J = 1.9 Hz, 1H), 4.50-4.40 (m, 1H), 3.24 (tt, J = 12.6 Hz, J = 3.5 Hz, 1H), 2.24-2.10 (m, 3H), 1.90-1.77 (m, 3H), 1.42 (ddd, J = 13.8 Hz, J = 8.2 Hz, J = 5.5 Hz, 1H), 1.07 (d, J = 6.5 Hz, 6H). Intermediate diastereoisomer: 7.46-7.31 (m, 7H), 7.29-7.22 (m, 3H), 4.62 (dd, J = 11.5 Hz, J = 1.1 Hz, 1H), 3.88-3.80 (m, 1H), 3.45-3.40 (m, 1H), 2.41 (ddd, J = 14.1 Hz, J = 4.0 Hz, J = 2.1 Hz, 1H), 2.21 (ddd, J = 14.1 Hz, J = 3.9 Hz, J = 2.2 Hz, J = 1H), 1.96-1.82 (m, 2H), 1.75-1.45 (m, 2H), 1.41-1.28 (m, 1H), 0.93 (d, J = 3H), 0.92 (d, J = 6.5 Hz, 3H). Minor diastereoisomer: 7.46-7.31 (m, 7H), 7.29-7.22 (m, 3H), 4.56 (dd, J = 11.0 Hz, J = 1.3 Hz, 1H), 3.78-3.70 (m, 1H), 3.01 (tt, J = 12.2 Hz, J = 3.6 Hz, 1H), 2.14 (ddt, J = 13.2 Hz, J = 3.3 Hz, J = 2.0 Hz, 1H), 2.08 (ddd, J = 13.9 Hz, J = 11.9 Hz, J = 5.5 Hz, 1H), 1.96-1.82

(m, 2H), 1.75-1.45 (m, 2H), 1.41-1.28 (m, 1H), 0.97 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H).

^{13}C NMR (δ , ppm)
(CDCl_3 , 100 MHz)

Intermediate diastereoisomer: 143.9, 143.5, 128.5 (x4), 127.1 (x2), 126.8 (x2), 125.7 (x4), 74.6, 71.7, 45.8, 37.7, 35.5, 35.2, 24.4, 23.2.

Minor diastereoisomer: 145.7, 143.1, 128.5 (x4), 127.7 (x4), 127.1 (x2), 126.3 (x2), 79.0, 76.2, 45.5, 42.3, 40.8, 39.4, 22.7, 22.6.

IR (ν , cm^{-1} , CCl_4)

3032, 2962, 2881, 1425, 1365, 1211, 1068.

MS (ESI)

295 (MH^+),

HRMS (EI)

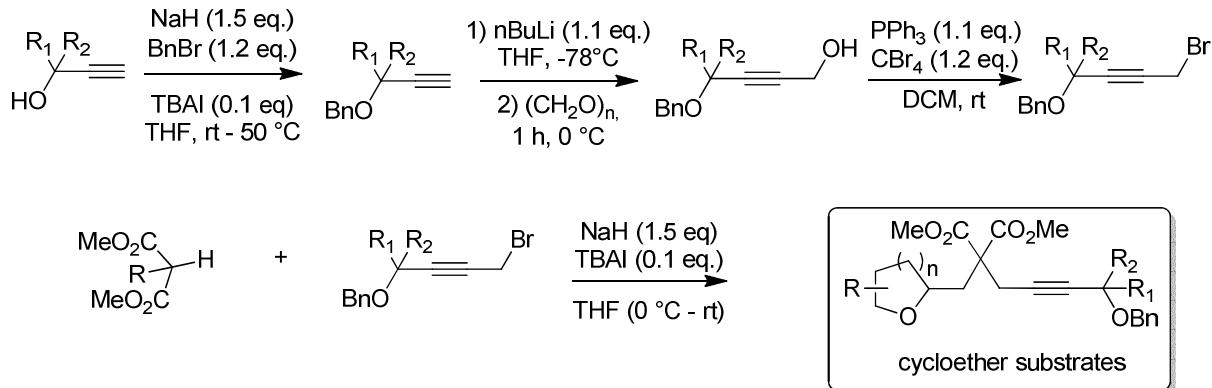
Calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}$: 294.1984

Found: 294.1985

Chapter 5

Cycloether starting materials

General strategies for the synthesis of the double hydride transfer cycloether substrates



dimethyl 2-(4-(benzyloxy)-4-methylpent-2-ynyl)-2-((tetrahydrofuran-2-yl)methyl)malonate

5.1



Procedure:

Following procedure **M** starting with dimethyl 2-((tetrahydrofuran-2-yl)methyl)malonate (2 mmol, 1 eq.) and 1-((5-bromo-2-methylpent-3-yn-2-yloxy)methyl)benzene (1.2 eq.).

Purification:

Flash chromatography (SiO_2 PE/ AcOEt : 9/1).

Reaction time:

2 h

Product:

758 mg of colorless oil.

Yield:

94%

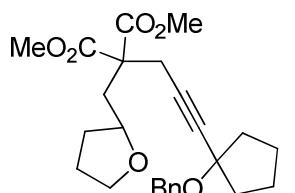
$^1\text{H NMR}$ (δ , ppm) (CDCl_3 , 400 MHz)

7.37-7.31 (m, 4H, **Ph**), 7.27-7.24 (m, 1H, **Ph**), 4.57 (s, 2H, **A**), 3.99-3.92 (m, 1H, **F**), 3.75-3.64 (m, 2H, **I**), 3.71 (s, 6H, **2D**), 3.09 (d, $J = 17.2 \text{ Hz}$, 1H, **C**₁), 2.96 (d, $J = 17.2 \text{ Hz}$, 1H, **C**₂), 2.31 (dd, $J = 14.6 \text{ Hz}$, $J = 3.6 \text{ Hz}$, 1H, **E**₁), 2.24 (dd, $J = 14.6 \text{ Hz}$, $J = 9.6 \text{ Hz}$, 1H, **E**₂), 2.03-1.95 (m, 1H, **G**₁), 1.92-1.75 (m, 2H, **G**₂+**H**₁), 1.55-1.44 (m, 1H, **H**₂), 1.49 (s, 6H, **2B**).

^{13}C NMR (δ , ppm) (CDCl_3 , 100 MHz)	170.9 (ester), 170.8 (ester), 139.1 (C _{QPh}), 128.2 (2CH-Ph), 127.6 (2CH-Ph), 127.3 (CH-Ph), 85.7 (alkyne), 79.6 (alkyne), 74.7 (F), 70.7 (α), 67.7 (E), 66.4 (D), 55.9 (β), 52.7 (D), 52.6 (D), 38.0 (C), 32.2 (E), 29.1 (2B), 25.4 (G), 23.2 (H).
IR (ν , cm^{-1} , CCl_4)	3032, 1953, 1742, 1436, 1286, 1201, 1087, 1060.
MS (ESI)	403 (MH^+)
HRMS (EI)	Calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_6$: 402.2042 Found: 402.2039

dimethyl 2-(3-(1-(benzyloxy)cyclopentyl)prop-2-ynyl)-2-((tetrahydrofuran-2-yl)methyl)malonate

5.3



$\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{O}_6$
 $M = 428.3 \text{ g.mol}^{-1}$

Procedure: Following procedure **M** starting with dimethyl ((tetrahydrofuran-2-yl)methyl)malonate (2 mmol, 1 eq.) and 1-((1-(3-bromoprop-1-ynyl)cyclopentyloxy)methyl)benzene (1.2 eq.).
Purification: Flash chromatography (SiO_2 PE/ AcOEt : 9/1).

Reaction time: 2 h

Product: 746 mg of colorless oil.

Yield: 87%

^1H NMR (δ , ppm)
(CDCl_3 , 400 MHz)

7.37-7.23 (m, 5H), 4.54 (s, 2H), 3.97 (tdd, $J = 6.6 \text{ Hz}$, $J = 6.3 \text{ Hz}$, $J = 3.6 \text{ Hz}$, 1H), 3.72 (s, 6H), 3.77-3.65 (m, 2H), 3.11 (d, $J = 17.2 \text{ Hz}$, 1H), 2.98 (d, $J = 17.2 \text{ Hz}$, 1H), 2.32 (dd, $J = 14.6 \text{ Hz}$, $J = 2.3 \text{ Hz}$, 1H), 2.25 (dd, $J = 14.6 \text{ Hz}$, $J = 9.6 \text{ Hz}$, 1H), 2.07-1.96 (m, 3H), 1.91-1.66 (m, 8H), 1.56-1.47 (m, 1H).

^{13}C NMR (δ , ppm)
(CDCl_3 , 100 MHz)

170.9, 170.8, 139.1, 128.2 (2C), 127.6 (2C), 127.3, 85.0, 80.7, 80.2, 74.7, 67.7, 66.9, 55.9, 52.7, 52.6, 39.7 (2C), 38.0, 32.2, 25.4, 23.3, 23.2 (2C).

IR (ν , cm^{-1} , CCl_4)

3032, 2954, 2875, 1741, 1436, 1284, 1201, 1087.

MS (ESI)

429 (MH^+)

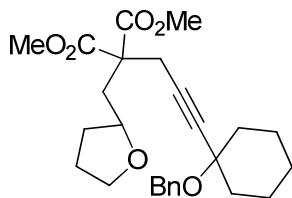
HRMS (EI)

Calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{O}_6$: 428.2199

Found: 428.2202

dimethyl 2-(3-(1-(benzyloxy)cyclohexyl)prop-2-ynyl)-2-((tetrahydrofuran-2-yl)methyl)malonate

5.6



C₂₆H₃₄O₆
M = 442.3 g.mol⁻¹

Procedure:

Following procedure **M** starting with dimethyl 2-((tetrahydrofuran-2-yl)methyl)malonate (2 mmol, 1 eq.) and 1-((1-(3-bromoprop-1-ynyl)cyclohexyloxy)methyl)benzene (1.2 eq.).

Flash chromatography (SiO₂ PE/ AcOEt: 9/1).

Purification:

2 h

Product:

645 mg of colorless oil.

Yield:

73%

¹H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz)

7.38-7.31 (m, 4H), 7.27-7.23 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.97 (dtd, J = 9.9 Hz, J = 6.6 Hz, J = 3.4 Hz, 1H), 3.71 (s, 6H), 3.76-3.65 (m, 2H), 3.13 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.99 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.33 (dd, J = 14.6 Hz, J = 3.4 Hz, 1H), 2.26 (dd, J = 14.6 Hz, J = 9.8 Hz, 1H), 2.03-1.75 (m, 5H), 1.70-1.60 (m, 4H), 1.55-1.45 (m, 4H), 1.33-1.22 (m, 1H).

¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz)

170.9, 170.8, 139.3, 128.2 (2C), 127.6 (2C), 127.2, 84.8, 81.2, 74.7, 74.2, 67.7, 65.3, 55.9, 52.7, 52.6, 38.0, 37.5, 32.2 (2C), 25.5 (2C), 25.4, 23.2, 22.9.

IR (ν , cm⁻¹, CCl₄)

3033, 2939, 2860, 1741, 1451, 1436, 1286, 1202, 1089.

MS (ESI)

443 (MH⁺)

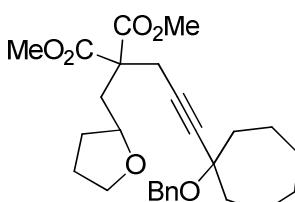
HRMS (EI)

Calcd. for C₂₆H₃₄O₆: 442.2355

Found: 442.2359

dimethyl 2-(3-(1-(benzyloxy)cycloheptyl)prop-2-ynyl)-2-((tetrahydrofuran-2-yl)methyl)malonate

5.7



C₂₇H₃₆O₆
M = 456.3 g.mol⁻¹

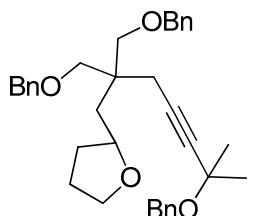
Procedure:

Following procedure **M** starting with dimethyl 2-((tetrahydrofuran-2-yl)methyl)malonate (2 mmol, 1 eq.) and 1-(benzyloxy)-1-(3-bromoprop-1-ynyl)cycloheptane (1.2 eq.).

<u>Purification:</u>	Flash chromatography (SiO ₂ PE/ AcOEt: 9/1).
<u>Reaction time:</u>	2 h
<u>Product:</u>	685 mg of colorless oil.
<u>Yield:</u>	75%
¹H NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	7.37-7.30 (m, 4H), 7.27-7.23 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.96 (dtd, J = 10.0 Hz, J = 6.6 Hz, J = 3.5 Hz, 1H), 3.75-3.64 (m, 2H), 3.71 (d, J = 1.3 Hz, 6H), 3.12 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.98 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.32 (dd, J = 14.5 Hz, J = 3.5 Hz, 1H), 2.25 (dd, J = 14.5 Hz, J = 9.7 Hz, 1H), 2.02-1.75 (m, 8H), 1.71-1.46 (m, 8H).
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	170.9, 170.8, 139.5, 128.2 (2C), 127.5 (2C), 127.1, 85.9, 80.6, 77.5, 74.7, 67.7, 65.8, 55.9, 52.7, 52.6, 40.3 (2C), 38.0, 32.2, 28.3 (2C), 25.4, 23.2, 22.0 (2C).
IR (ν , cm ⁻¹ , CCl ₄)	3031, 2934, 2861, 1740, 1458, 1436, 1285, 1201, 1086, 1063.
MS (ESI)	457 (MH ⁺)
HRMS (EI)	Calcd. for C ₂₇ H ₃₆ O ₆ : 456.2512 Found: 456.2510

2-(1,6-bis(benzyloxy)-2-((benzyloxy)methyl)-6-methylhept-4-yn-2-yl)-tetrahydrofuran

5.10



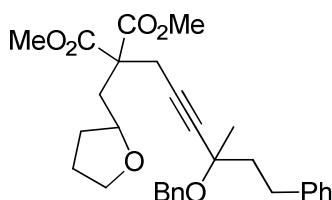
$C_{35}H_{42}O_4$
 $M = 526.3 \text{ g.mol}^{-1}$

<u>Procedure:</u>	Following procedure B starting with 6,6-bis((benzyloxy)methyl)-7-tetrahydrofuran-2-yl)-2-methylhept-3-yn-2-ol (0.63 mmol)
<u>Purification:</u>	Flash chromatography (SiO ₂ PE/ AcOEt: 95/5).
<u>Reaction time:</u>	12 h
<u>Product:</u>	193 mg of colorless oil.
<u>Yield:</u>	61%
¹H NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	7.37-7.23 (m, 15H), 4.60 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.97-4.04 (m, 1H), 3.81 (dt, J = 8.0 Hz, J = 7.7 Hz, 1H), 3.66 (dt, J = 8.1 Hz, J = 6.0 Hz, 1H), 3.53 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.49 (dd, J = 8.9 Hz, J = 3.1 Hz, 2H), 2.54 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 2.43 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 2.00-1.92 (m, 1H), 1.89-1.71 (m, 3H), 1.63 (dd, J = 14.4 Hz, J = 3.6 Hz, 1H), 1.50 (s, 6H), 1.48-1.39 (m, 1H).
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	139.2, 138.9, 138.8, 128.2 (4C), 128.2 (4C), 127.6 (2C), 127.3 (4C), 127.2, 84.3, 82.0, 75.8, 73.2 (2C), 72.7, 72.5, 70.9, 67.4, 66.4, 41.7,

	37.7, 33.0, 29.3 (2C), 25.4, 23.1.
IR (ν , cm $^{-1}$, CCl $_4$)	3067, 2984, 2866, 1497, 1453, 1251, 1154, 1095, 1054.
MS (ESI)	527 (MH $^+$)
HRMS (EI)	Calcd. for C ₃₅ H ₄₂ O ₄ : 526.3083 Found: 526.3084

dimethyl 2-(4-(benzyloxy)-4-methyl-6-phenylhex-2-ynyl)-2-((tetrahydrofuran-2-yl)methyl)malonate

5.11



C₃₀H₃₆O₆
M = 492.3 g.mol $^{-1}$

Procedure:

Following procedure **M** starting with dimethyl 2-((tetrahydrofuran-2-yl)methyl)malonate (2 mmol, 1 eq.) and 1-(3-(benzyloxy)-6-bromo-3-methylhex-4-ynyl)benzene (1.2 eq.).

Flash chromatography (SiO₂ PE/ AcOEt: 9/1).

Purification:

2 h

Product:

621 mg of colorless oil.

Yield:

63%

¹H NMR (δ , ppm)
(CDCl $_3$, 400 MHz)

7.39-7.17 (m, 10H), 4.66 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.97 (dtd, J = 9.8 Hz, J = 6.5 Hz, J = 3.1 Hz, 1H), 3.76-3.65 (m, 2H), 3.71 (d, J = 2.8 Hz, 6H), 3.15 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.01 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.83 (dtd, J = 33.9 Hz, J = 13.5 Hz, J = 5.2 Hz, 2H), 3.35 (dd, J = 14.6 Hz, J = 3.4 Hz, 1H), 2.78 (dd, J = 14.5 Hz, J = 9.8 Hz, 1H), 2.07 (td, J = 13.4 Hz, J = 5.3 Hz, 1H), 1.97 (td, J = 12.5 Hz, J = 5.3 Hz, 1H), 2.02-1.93 (m, 1H), 1.91-1.74 (m, 2H), 1.52 (s, 3H), 1.53-1.45 (m, 1H).

¹³C NMR (δ , ppm)
(CDCl $_3$, 100 MHz)

170.9, 170.7, 142.3, 139.2, 128.4 (x2), 128.3 (x2), 128.2 (x2), 127.5 (x2), 127.2, 125.7, 84.4, 81.1, 74.7, 73.6, 67.7, 66.1, 55.9, 52.8, 52.6, 43.9, 38.0, 32.2, 20.9, 26.8, 25.4, 23.2.

IR (ν , cm $^{-1}$, CCl $_4$)

3030, 2953, 1741, 1436, 1286, 1218, 1087

MS (ESI)

493 (MH $^+$)

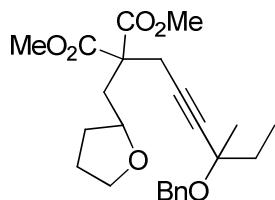
HRMS (EI)

Calcd. for C₃₀H₃₆O₆: 492.2512

Found: 492.2513

dimethyl 2-(4-(benzyloxy)-4-methylhex-2-ynyl)-2-((tetrahydrofuran-2-yl)methyl)malonate

5.12



C₂₄H₃₂O₄
M = 416.5 g.mol⁻¹

Procedure:

Following procedure **M** starting with dimethyl 2-((tetrahydrofuran-2-yl)methyl)malonate (2 mmol, 1 eq.) and 1-((6-bromo-3-methylhex-4-yn-3-yloxy)methyl)benzene (1.2 eq.).

Purification:

Flash chromatography (SiO₂ PE/ AcOEt: 9/1).

Reaction time:

2 h

Product:

642 mg of colorless oil.

Yield:

77%

¹H NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 400 MHz)

7.37-7.23 (m, 5H), 4.60 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.99-3.92 (m, 1H), 3.76-3.64 (m, 2H), 3.70 (s, 6H), 3.11 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.97 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.31 (dd, J = 14.6 Hz, J = 3.5 Hz, 1H), 2.25 (dd, J = 14.6 Hz, J = 9.7 Hz, 1H), 2.02-1.92 (m, 1H), 1.90-1.66 (m, 4H), 1.54-1.45 (m, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.01 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

¹³C NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 100 MHz)

170.9, 170.7, 139.3, 128.2 (x2), 127.5 (x2), 127.2, 84.7, 80.6, 74.7, 74.2, 67.7, 66.1, 55.9, 52.7, 52.6, 38.0, 34.6, 32.1, 26.1, 25.4, 23.2, 8.7.

IR (ν , cm⁻¹, CCl₄)

3032, 2953, 1741, 1436, 1283, 1201, 1088

MS (ESI)

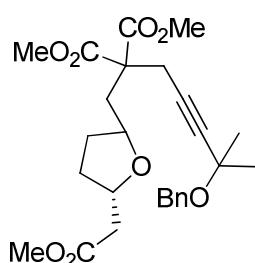
417 (MH⁺)

HRMS (EI)

Calcd. for C₂₄H₃₂O₆: 416.2199 Found: 416.2194

Dimethyl 2-((5-((methoxycarbonyl)methyl)-tetrahydrofuran-2-yl)methyl)-2-(4-(benzyloxy)-4-methylpent-2-ynyl)malonate

5.15



C₂₆H₃₄O₈
M = 474.2 g.mol⁻¹

<u>Procedure:</u>	Following procedure M starting with dimethyl 2-((tetrahydrofuran-2-yl)methyl)malonate (2 mmol, 1 eq.) and 1-((5-bromo-2-methylpent-3-yn-2-yloxy)methyl)benzene (1.2 eq.).
<u>Purification:</u>	Flash chromatography (SiO ₂ PE/ AcOEt: 9/1).
<u>Reaction time:</u>	2 h
<u>Product:</u>	693 mg of colorless oil.
<u>Yield:</u>	73%
¹H NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	major diastereoisomer 7.37-7.31 (m, 4H), 7.27-7.23 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.25 (tt, $J = 6.9$ Hz, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.13-4.06 (m, 1H), 3.70(s, 6H), 3.68 (s, 3H), 3.05 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 2.93 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 2.51 (dd, $J = 14.8$ Hz, $J = 7.1$ Hz, 1H), 2.38 (dd, $J = 15.0$ Hz, $J = 6.4$ Hz, 1H), 2.28 (dd, $J = 14.5$ Hz, $J = 4.1$ Hz, 1H), 2.23 (dd, $J = 14.4$ Hz, $J = 9.0$ Hz, 1H), 2.13-1.98 (m, 2H), 1.60-1.49 (m, 2H), 1.49 (s, 6H). minor diastereoisomer 7.37-7.31 (m, 4H), 7.27-7.23 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.18 (tt, $J = 6.7$ Hz, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.94-3.87 (m, 1H), 3.70(s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.05 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 2.93 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 2.55 (dd, $J = 14.9$ Hz, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.39 (dd, $J = 14.9$ Hz, $J = 6.4$ Hz, 1H), 2.28 (dd, $J = 14.5$ Hz, $J = 4.1$ Hz, 1H), 2.23 (dd, $J = 14.4$ Hz, $J = 9.0$ Hz, 1H), 2.13-1.98 (m, 2H), 1.60-1.49 (m, 2H), 1.49 (s, 6H).
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	major diastereoisomer 171.5, 170.7, 170.6, 139.1, 128.2 (2C), 127.6 (2C), 127.3, 85.7, 79.5, 74.8, 74.5, 70.7, 66.3, 55.8, 52.7, 52.6, 51.5, 40.7, 38.1, 32.4, 31.4, 29.1 (2C), 23.3.
IR (ν , cm ⁻¹ , CCl ₄)	3031, 2953, 1805, 1740, 1453, 1285, 1200, 1086.
MS (ESI)	475 (MH ⁺)
HRMS (EI)	Calcd. for C ₂₆ H ₃₄ O ₈ : 474.2254 Found: 474.2249

Dimethyl 2-((4-(acetoxymethyl)-tetrahydrofuran-2-yl)methyl)-2-(4-(benzyloxy)-4-methylpent-2-ynyl)malonate

5.16



<u>Procedure:</u>	Following procedure M starting with dimethyl 2-((tetrahydrofuran-2-yl)methyl)malonate (2.5 mmol, 1 eq.) and 1-((5-bromo-2-methylpent-3-yn-2-yloxy)methyl)benzene (1.2 eq.).
<u>Purification:</u>	Flash chromatography (SiO ₂ PE/ AcOEt: 9/1).
<u>Reaction time:</u>	2 h

<u>Product:</u>	843 mg of colorless oil.
<u>Yield:</u>	71%
¹H NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	<u>major diastereoisomer</u> 7.37-7.30 (m, 4H), 7.27-7.23 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.09-4.00 (m, 1H), 3.96-3.88 (m, 2H), 3.74 (dd, J = 9.0 Hz, J = 7.5 Hz, 1H), 3.71 (s, 6H), 3.55 (dd, J = 8.9 Hz, J = 6.1 Hz, 1H), 3.06 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.93 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.61-2.48 (m, 1H), 2.38 (dd, J = 14.7 Hz, J = 2.9 Hz, 1H), 2.27 (dd, J = 15.2 Hz, J = 9.2 Hz, 1H), 2.14 (ddd, J = 12.5 Hz, J = 8.3 Hz, J = 6.5 Hz, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.49 (s, 6H), 1.22 (dt, J = 12.5 Hz, J = 8.1 Hz, 1H). <u>minor diastereoisomer</u> 7.37-7.30 (m, 4H), 7.27-7.23 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.09-4.00 (m, 1H), 3.96-3.88 (m, 2H), 3.84 (dd, J = 9.0 Hz, J = 7.0 Hz, 1H), 3.70 (s, 6H), 3.48 (dd, J = 9.0 Hz, J = 5.5 Hz, 1H), 3.08 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.94 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.61-2.48 (m, 1H), 2.38 (dd, J = 14.7 Hz, J = 2.9 Hz, 1H), 2.27 (dd, J = 15.2 Hz, J = 9.2 Hz, 1H), 1.79 (ddd, J = 12.8 Hz, J = 6.9 Hz, J = 5.2 Hz, 1H), 1.68 (ddd, J = 12.8 Hz, J = 8.5 Hz, J = 6.2 Hz, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.49 (s, 6H).
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	<u>major diastereoisomer</u> 170.9, 170.7, 170.6, 139.1, 128.3 (2C), 127.6 (2C), 127.3, 85.8, 79.3, 75.2, 70.2, 69.9, 66.4, 66.0, 55.9, 52.8, 52.6, 38.5, 38.0, 35.8, 29.0 (2C), 23.3, 21.7.
IR (ν , cm ⁻¹ , CCl ₄)	3032, 2953, 2865, 1744, 1436, 1366, 1238, 1088, 1059.
MS (ESI)	475 (MH ⁺)
HRMS (EI)	Calcd. for C ₂₆ H ₃₄ O ₈ : 474.2254 Found: 474.2259

Dimethyl 2-(4-(benzyloxy)-4-methylpent-2-ynyl)-2-((tetrahydro-4-phenylfuran-2-yl)methyl)malonate

5.17

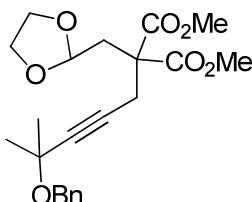


<u>Procedure:</u>	Following procedure M starting with dimethyl 2-((tetrahydrofuran-2-yl)methyl)malonate (2 mmol, 1 eq.) and 1-((5-bromo-2-methylpent-3-yn-2-yloxy)methyl)benzene (1.2 eq.).
<u>Purification:</u>	Flash chromatography (SiO ₂ PE/ AcOEt: 9/1).
<u>Reaction time:</u>	2 h
<u>Product:</u>	776 mg of colorless oil.
<u>Yield:</u>	81%

¹H NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	major diastereoisomer 7.37-7.28 (m, 6H), 7.27-7.20 (m, 4H), 4.52 (s, 2H), 4.16-4.04 (m, 2H), 3.73 (s, 6H), 3.67 (dd, $J = 16.4$ Hz, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.47-3.33 (m, 1H), 3.12 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 2.99 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 2.49-2.39 (m, 2H), 2.39-2.31 (m, 1H), 1.70 (ddd, $J = 12.3$ Hz, $J = 9.9$ Hz, $J = 9.2$ Hz, 1H), 1.50 (s, 6H). minor diastereoisomer (characteristic peaks) 4.32-4.26 (m, 1H), 3.74 (s, 6H), 3.14 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 2.99 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 2.19-2.12 (m, 1H), 2.06-1.99 (m, 1H), 1.50 (s, 6H).
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	170.9, 170.7, 141.8, 139.1, 128.5 (2C), 128.3 (2C), 127.6 (2C), 127.3, 127.2 (2C), 126.5, 85.8, 79.4, 75.1, 74.0, 70.7, 66.4, 56.0, 52.8, 52.6, 45.4, 41.5, 38.4, 29.1 (2C), 23.3.
IR (ν , cm ⁻¹ , CCl ₄)	3042, 2986, 2868, 1733, 1495, 1437, 1292, 1156, 1055.
MS (ESI)	479 (MH ⁺)
HRMS (EI)	Calcd. for C ₂₉ H ₃₄ O ₆ : 478.2355 Found: 478.2362

1,3-dimethyl 2-[4-(benzyloxy)-4-methylpent-2-yn-1-yl]-2-(1,3-dioxolan-2-ylmethyl)propanedioate

5.18

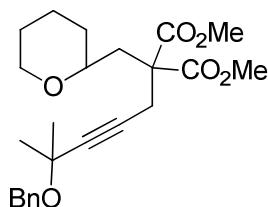


C₂₂H₂₈O₇
M= 404.5 g.mol⁻¹

Procedure:	Following procedure M starting with 1,3-dimethyl 2-(1,3-dioxolan-2-ylmethyl)propanedioate (2.5 mmol, 1 eq.) and 1-((5-bromo-2-methylpent-3-yn-2-yloxy)methyl)benzene (1.2 eq.).
Purification:	Flash chromatography (SiO ₂ PE/EtOAc: 8/2).
Reaction time:	2 h
Product:	858 mg of colorless oil.
Yield:	85%
¹H NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	7.38-7.31 (m, 4H), 7.27-7.24 (m, 1H), 5.00 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.92-3.86 (m, 2H), 3.85-3.78 (m, 2H), 3.72 (s, 6H), 3.01 (s, 2H), 2.48 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 1.50 (s, 6H).
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	170.3, 139.1, 128.2, 127.7 (x2), 127.2 (x2), 101.6, 85.9, 79.3, 70.6, 66.4, 64.8 (x2), 54.8, 52.8 (x2), 35.9, 29.1 (x2), 23.8.
IR (ν , cm ⁻¹ , CCl ₄)	2985, 2953, 1740, 1436, 1290, 1201, 1095.
MS (ESI)	405 (MH ⁺)
HRMS (EI)	Calcd. for C ₂₂ H ₂₈ O ₇ : 404.1835 Found: 404.1839

dimethyl 2-(4-(benzyloxy)-4-methylpent-2-ynyl)-2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)methyl)malonate

5.19



C₂₄H₃₂O₆
M = 416.2 g.mol⁻¹

Procedure:

Following procedure **M** starting with dimethyl 2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)methyl)malonate (2 mmol, 1 eq.) and 1-((5-bromo-2-methylpent-3-yn-2-yloxy)methyl)benzene (1.2 eq.).
Flash chromatography (SiO₂ PE/ AcOEt: 95/5).

Purification:

Reaction time: 2 h

Product: 699 mg of colorless oil.

Yield: 84%

¹H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz)
7.37-7.31 (m, 4H), 7.28-7.23 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.80-3.83 (m, 1H), 3.69 (d, J = 5.5 Hz, 6H), 3.30 (m, 2H), 3.00 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.89 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.24 (dd, J = 14.7 Hz, J = 2.3 Hz, 1H), 2.16 (dd, J = 14.7 Hz, J = 9.8 Hz, 1H), 1.80-1.77 (m, 1H), 1.56-1.40 (m, 4H), 1.49 (s, 6H), 1.37-1.22 (m, 1H).

¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz)
171.0, 170.9, 139.1, 128.3 (2C), 127.6 (2C), 127.3, 85.6, 79.5, 73.8, 70.7, 68.3, 66.4, 55.2, 52.6, 52.5, 39.0, 32.2, 29.1 (2C), 25.6, 23.7, 24.5.

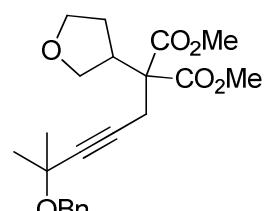
IR (ν , cm⁻¹, CCl₄) 3032, 2951, 2848, 1741, 1436, 1276, 1184, 1093.

MS (ESI) 417 (MH⁺)

HRMS (EI) Calcd. for C₂₄H₃₂O₆: 416.2199 Found: 416.2197

1,3-dimethyl 2-[4-(benzyloxy)-4-methylpent-2-yn-1-yl]-2-(oxolan-3-yl)propanedioate

5.20



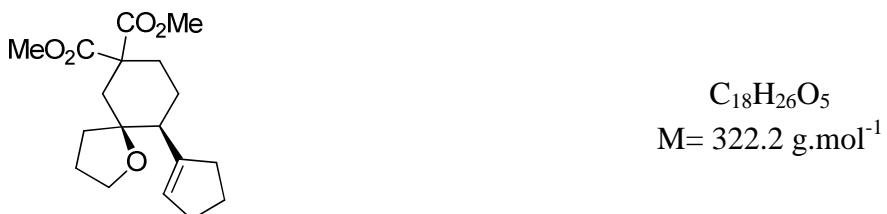
C₂₂H₂₈O₆
M = 388.5 g.mol⁻¹

<u>Procedure:</u>	Following procedure M starting with 1,3-dimethyl 2-(oxolan-3-yl)propanedioate (2.5 mmol, 1 eq.) and 1-((5-bromo-2-methylpent-3-yn-2-yloxy)methyl)benzene (1.2 eq.).	
<u>Purification:</u>	Flash chromatography (SiO ₂ PE/EtOAc: 8/2).	
<u>Reaction time:</u>	2 h	
<u>Product:</u>	757 mg of colorless oil.	
<u>Yield:</u>	78%	
¹H NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	7.37-7.31 (m, 4H), 7.28-7.24 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.94 (dd, $J = 9.2$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.86-3.78 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.67-3.60 (m, 1H), 3.14-3.06 (m, 1H), 2.89 (s, 2H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.87-1.78 (m, 1H), 1.50 (s, 6H).	
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	170.3, 170.0, 139.0, 128.3 (x2), 127.5 (x2), 127.3, 86.0, 79.0, 70.7, 69.4, 66.4, 59.0, 52.7 (x2), 42.0, 29.0 (x2), 27.7, 24.5.	
IR (ν , cm ⁻¹ , CCl ₄)	3032, 2985, 2863, 1736, 1454, 1435, 1285, 1231, 1202, 1062.	
MS (ESI)	389 (MH ⁺)	
HRMS (EI)	Calcd. for C ₂₂ H ₂₈ O ₆ : 388.1886	Found: 388.1888

Cycloether catalysis products

7,7-dimethyl(5S,10S)-10-(cyclopent-1-en-1-yl)-1-oxaspiro[4.5]decane-7,7-dicarboxylate

5.4

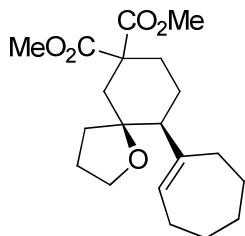


<u>Procedure:</u>	Following procedure C3' starting with 5.3 (0.2 mmol).	
<u>Purification:</u>	Flash chromatography (SiO ₂ PE/ AcOEt: 20/1).	
<u>Reaction time:</u>	2 h	
<u>Product:</u>	12.3 mg of yellowish oil.	
<u>Yield:</u>	19%	
¹H NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	5.42 (s, 1H), 5.74-5.68 (m, 1H), 5.73 (s, 3H), 5.69 (s, 3H), 3.55 (ddd, $J = 8.0\text{Hz}$, $J = 8.0\text{Hz}$, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.54-2.46 (m, 2H), 2.27-2.22 (m, 6H), 1.95-1.62 (m, 6H), 1.54-1.42 (m, 3H).	
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	173.1, 171.7, 145.4, 126.9, 82.7, 66.9, 53.4, 52.6, 52.0, 46.8, 41.4, 35.1, 33.7, 31.9, 31.2, 25.9, 25.4, 23.7.	
IR (ν , cm ⁻¹ , CCl ₄)	2952, 2853, 1736, 1434, 1229, 1114, 1048.	

MS (ESI)	323 (MH^+),	
HRMS (EI)	Calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_5$: 322.1780	Found: 322.1783

7,7-dimethyl (5S,10S)-10-(cyclohept-1-en-1-yl)-1-oxaspiro[4.5]decane-7,7-dicarboxylate

5.8



$\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_5$
 $M = 350.2 \text{ g.mol}^{-1}$

Procedure:

Following procedure **C3'** starting with **5.7** (0.2 mmol).

Purification:

Flash chromatography (SiO_2 PE/ AcOEt : 20/1).

Reaction time:

3 h

Product:

10.5 mg of yellowish oil.

Yield:

15%

$^1\text{H NMR}$ (δ , ppm)
(CDCl_3 , 400 MHz)
5.60 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.70-3.65 (m, 1H), 3.55 (dd, $J = 8.1$ Hz, $J = 7.7$ Hz, 1H), 2.49 (d, $J = 13.5$ Hz, 2H), 2.38-2.25 (m, 2H), 2.18-1.98 (m, 4H), 1.94 (dd, $J = 13.3$ Hz, $J = 3.6$ Hz, 1H), 1.90-1.81 (m, 1H), 1.80 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 1.80-1.60 (m, 2H), 1.55-1.30 (m, 8H).

$^{13}\text{C NMR}$ (δ , ppm)
(CDCl_3 , 100 MHz)
173.1, 171.8, 146.1, 130.4, 83.3, 66.9, 54.0, 53.4, 52.6, 52.0, 41.7 (2C), 34.7, 33.1, 31.3, 28.5, 27.2 (2C), 25.7, 24.9.

IR (ν , cm^{-1} , CCl_4)
2923, 2851, 1736, 1446, 1434, 1264, 1234, 1118, 1046.

MS (ESI)

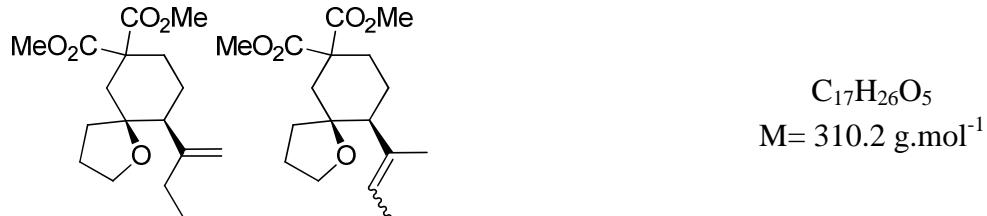
351 (MH^+)

HRMS (EI)

Calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_5$: 350.2093

Found: 350.2093

<i>7,7-dimethyl (5S,10S)-10-(but-1-en-2-yl)-1-oxaspiro[4.5]decane-7,7-dicarboxylate</i>	
<i>7,7-dimethyl (5S,10S)-10-[(2E)-but-2-en-2-yl]-1-oxaspiro[4.5]decane-7,7-dicarboxylate</i>	5.13
<i>7,7-dimethyl (5S,10S)-10-[(2Z)-but-2-en-2-yl]-1-oxaspiro[4.5]decane-7,7-dicarboxylate</i>	



Procedure: Following procedure **C3'** starting with **5.12** (0.1 mmol).

Purification: Flash chromatography (SiO_2 PE/ AcOEt : 20/1).

Reaction time: 2 h

Product: 7.5 mg of colorless oil.

Yield: 24%

$^1\text{H NMR}$ (δ , ppm) (CDCl_3 , 400 MHz)
major isomer (E): 5.27 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.75-3.65 (m, 1H), 3.55 (ddd, $J = 7.6 \text{ Hz}$, $J = 7.6 \text{ Hz}$, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1H), 2.52-2.48 (m, 2H), 2.34 (qd, $J = 14.8 \text{ Hz}$, $J = 4.2 \text{ Hz}$, 1H), 2.08-1.80 (m, 3H), 1.82 (d, $J = 14.2 \text{ Hz}$, 1H), 1.70-1.62 (m, 1H), 1.60-1.50 (m, 6H), 1.53-1.40 (m, 3H).

minor isomers 5.32 (m, 1H, isomer (Z)), 4.90 (s, 1H (methylene isomer)), 4.82-4.81 (m, 1H (methylene isomer)).

$^{13}\text{C NMR}$ (δ , ppm) (CDCl_3 , 100 MHz)
major isomer (E) 173.1, 171.7, 137.2, 122.0, 83.2, 66.8, 55.8, 53.4, 52.6, 52.0, 41.9, 34.6, 31.4, 25.8, 25.1, 14.1, 13.2.

IR (ν , cm^{-1} , CCl_4) 2952, 2874, 1736, 1443, 1235, 1122, 1047.

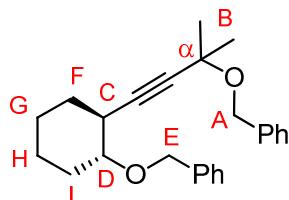
MS (ESI) 311 (MH^+),

HRMS (EI) Calcd. for $C_{17}H_{26}O_5$: 310.1780 Found: 310.1789

Dibenzylether starting materials

*Rac-1-(((1*R*,2*S*)-2-(3-(benzyloxy)-3-methylbut-1-ynyl)cyclohexyloxy)methyl)benzene*

5.31



C₂₅H₃₀O
M = 362.2 g.mol⁻¹

Procedure:

Following procedure **B** starting with 4-((1*S*,2*R*)-2-(benzyloxy)cyclohexyl)-2-methylbut-3-yn-2-ol (2.01 mmol) Flash chromatography (SiO₂ PE/ DCM: 4/1).

Purification:

605 mg of colorless oil.

Product: 12 h

Yield: 83%

¹H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 7.41-7.22 (m, 10H, **2Ph**), 4.67 (dd, J = 20.3 Hz, J = 11.5 Hz, 2H, **A**), 4.64 (dd, J = 20.5 Hz, J = 20.5 Hz, 2H, **E**), 3.38 (td, J = 8.3 Hz, J = 3.5 Hz, 1H, **D**), 2.56 (td, J = 8.5 Hz, J = 3.8 Hz, 1H, **C**), 2.07-1.96 (m, 2H, **Feq.** + **Ieq.**), 1.77-1.62 (m, 2H, **Geq.+Heq.**), 1.55 (s, 6H, **2B**), 1.50-1.24 (m, 4H, **Fax.+Gax.** + **Hax** + **Iax**.).

¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 139.3 (**C_QAr**), 138.9(**C_QAr**), 128.3 (**2CH-Ph**), 128.2 (**2CH-Ph**), 127.7 (**2CH-Ph**), 127.5 (**2CH-Ph**), 127.4 (**CH-Ph**), 127.2 (**CH-Ph**), 86.9 (**alkyne**), 83.4 (**alkyne**), 79.5 (**D**), 71.2 (**A**), 70.8 (**a**), 66.3 (**E**), 35.2 (**C**), 30.7 (**F or I**), 30.2 (**F or I**), 29.3 (**2B**), 24.0 (**G or H**), 23.3 (**G or H**).

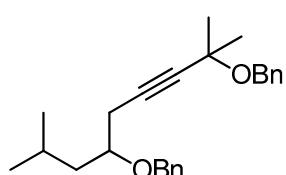
IR (ν , cm⁻¹, CCl₄) 3067, 3018, 2938, 2862, 1497, 1453, 1154, 1091.

MS (ESI) 363 (MH⁺)

HRMS (EI) Calcd. for C₂₅H₃₀O: 362.2246 Found: 362.2251

1-((8-(benzyloxy)-2,8-dimethylnon-6-yn-4-yloxy)methyl)benzene

5.32



C₂₅H₃₂O₂
M = 364.2 g.mol⁻¹

<u>Procedure:</u>	Following procedure B starting with 6-(benzyloxy)-2,8-dimethylnon-3-yn-2-ol (3.16 mmol)
<u>Purification:</u>	Flash chromatography (SiO ₂ PE/ DCM: 4/1).
<u>Reaction time:</u>	12 h
<u>Product:</u>	819 mg of colorless oil.
<u>Yield:</u>	71%
¹H NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	7.39-7.25 (m, 10H), 4.70 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.52 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.62 (ddd, J = 9.0 Hz, J = 6.6 Hz, J = 4.7 Hz, 1H), 2.57 (dd, J = 16.7 Hz, J = 5.0 Hz, 1H), 2.44 (dd, J = 16.7 Hz, J = 6.6 Hz, 1H), 1.89-1.79 (m, 1H), 1.61 (ddd, J = 14.0 Hz, J = 8.6 Hz, J = 5.3 Hz, 1H), 1.54 (s, 6H), 1.45 (ddd, J = 13.9 Hz, J = 8.6 Hz, J = 4.2 Hz, 1H), 0.90 (dd, J = 19.7 Hz, J = 6.6 Hz, 6H).
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	139.2, 138.6, 128.3 (2C), 128.2 (2C), 127.7 (2C), 127.6 (2C), 127.5, 127.2, 84.1, 81.6, 76.0, 71.4, 70.8, 66.4, 43.9, 29.2, 14.5, 24.4 (2C), 23.4, 22.2.
IR (ν , cm ⁻¹ , CCl ₄)	3067, 2959, 2870, 1497, 1467, 1454, 1154, 1089, 1028.
MS (ESI)	365 (MH ⁺)
HRMS (EI)	Calcd. for C ₂₅ H ₃₂ O ₂ : 364.2402 Found: 364.2401

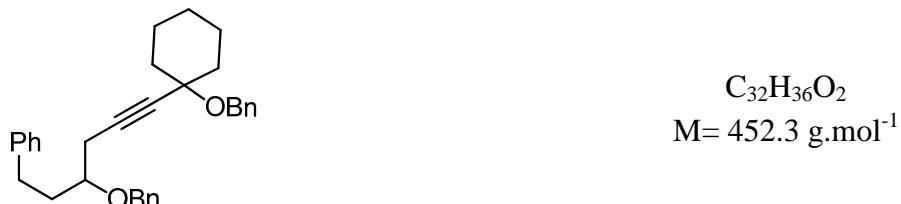
1-((7-(benzyloxy)-7-methyl-1-phenyloct-5-yn-3-yloxy)methyl)benzene **5.33**



<u>Procedure:</u>	Following procedure B starting with dimethyl 6-(benzyloxy)-2-methyl-8-phenyloct-3-yn-2-ol (4.12 mmol).
<u>Purification:</u>	Flash chromatography (SiO ₂ PE/ DCM: 4/1).
<u>Reaction time:</u>	12 h
<u>Product:</u>	1.17g of colorless oil.
<u>Yield:</u>	69%
¹H NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	7.39-7.25 (m, 12H), 7.21-7.15 (m, 3H), 4.69 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.53 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.58 (tt, J = 7.1 Hz, J = 4.9 Hz, 1H), 2.83 (ddd, J = 14.2 Hz, J = 9.1 Hz, J = 6.1 Hz, 1H), 2.68 (ddd, J = 13.8 Hz, J = 9.2 Hz, J = 7.3 Hz, 1H), 2.60 (dd, J = 16.7 Hz, J = 5.1 Hz, 1H), 2.49 (dd, J = 16.7 Hz, J = 6.0 Hz, 1H), 2.07-1.93 (m, 2H), 1.54 (s, 6H).
¹³C NMR (δ , ppm)	142.0, 139.2, 138.4, 128.4 (4C), 128.2 (4C), 127.8 (2C), 127.7 (2C),

(CDCl ₃ , 100 MHz)	127.6, 127.2, 125.8, 84.2, 81.2, 72.1, 71.4, 70.7, 66.4, 35.8, 31.4, 29.2, 29.1, 24.0.
IR (v, cm ⁻¹ , CCl ₄)	3066, 3006, 1496, 1454, 1251, 1154, 1065.
MS (ESI)	413 (MH ⁺),
HRMS (EI)	Calcd. for C ₂₉ H ₃₂ O ₂ : 412.2402 Found: 412.2400

1-((6-(1-(benzyloxy)cyclohexyl)-1-phenylhex-5-yn-3-yloxy)methyl)benzene **5.34**



Procedure:

Following procedure **B** starting with 1-(4-(benzyloxy)-6-phenylhex-1-ynyl)cyclohexanol (2.56 mmol).

Flash chromatography (SiO₂ PE/ DCM: 4/1).

Reaction time:

12 h

Product:

649 mg of colorless oil.

Yield:

56%

¹H NMR (δ, ppm)
(CDCl₃, 400 MHz)

7.39-7.25 (m, 12H), 7.21-7.15 (m, 3H), 4.69 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.53 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.59 (tt, J = 7.2 Hz, J = 4.7 Hz, 1H), 2.83 (ddd, J = 14.1 Hz, J = 9.5 Hz, J = 5.8 Hz, 1H), 2.69 (ddd, J = 16.3 Hz, J = 9.2 Hz, J = 7.1 Hz, 1H), 2.63 (dd, J = 16.7 Hz, J = 4.9 Hz, 1H), 2.52 (dd, J = 16.7 Hz, J = 7.1 Hz, 1H), 2.07-1.91 (m, 4H), 1.74-1.64 (m, 4H), 1.61-1.48 (m, 3H), 1.36-1.26 (m, 1H).

¹³C NMR (δ, ppm)
(CDCl₃, 100 MHz)

142.1, 139.5, 138.6, 128.5 (4C), 128.3 (4C), 127.8 (2C), 127.7 (2C), 127.2, 125.8, 83.4, 83.0, 77.1, 74.3, 71.4, 65.4, 37.6 (2C), 35.9, 31.5 (2C), 25.6, 24.1, 23.0 (2C).

IR (v, cm⁻¹, CCl₄)

3066, 3007, 2938, 2860, 1496, 1454, 1087.

MS (ESI)

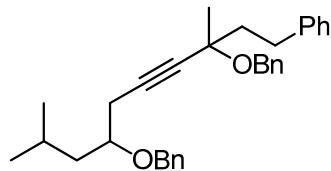
453 (MH⁺)

HRMS (EI)

Calcd. for C₃₂H₃₆O₂: 452.2715 Found: 452.2719

I-(3,7-bis(benzyloxy)-3,9-dimethyldec-4-ynyl)benzene

5.35



C₃₂H₃₈O₂
M = 454.3 g.mol⁻¹

Procedure:

Following procedure **B** starting with 7-(benzyloxy)-3,9-dimethyl-1-phenyldec-4-yn-3-ol (1.07 mmol)

Purification:

Flash chromatography (SiO₂ PE/ DCM: 4/1).

Reaction time:

12 h

Product:

326 mg of colorless oil.

Yield:

67%

¹H NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 400 MHz)

7.40-7.28 (m, 12H), 7.24-7.18 (m, 3H), 4.75 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.65 (dddd, J = 8.8 Hz, J = 6.6 Hz, J = 4.5 Hz, J = 4.5 Hz, 1H), 2.98-2.83 (m, 2H), 2.61 (dd, J = 16.7 Hz, J = 4.8 Hz, 1H), 2.50 (ddd, J = 16.7 Hz, J = 6.6 Hz, J = 1.6 Hz, 1H), 2.17-2.00 (m, 2H), 1.92-1.81 (m, 1H), 1.65 (dddd, J = 13.9 Hz, J = 8.5 Hz, J = 5.3 Hz, J = 1.1 Hz, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.50 (ddd, J = 13.2 Hz, J = 8.6 Hz, J = 4.0 Hz, 1H), 0.91 (dd, J = 20.0 Hz, J = 6.6 Hz, 6H).

¹³C NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 100 MHz)

142.3, 139.3, 138.5, 128.4 (2C), 128.3 (4C), 128.2 (2C), 127.6 (2C), 127.5 (3C), 127.2, 125.7, 83.1, 82.9, 76.0, 73.7, 71.3, 66.2, 43.9, 43.8, 31.0, 26.8, 24.5, 24.4, 23.4, 22.2.

IR (ν , cm⁻¹, CCl₄)

3066, 2958, 1497, 1454, 1179, 1096.

MS (ESI)

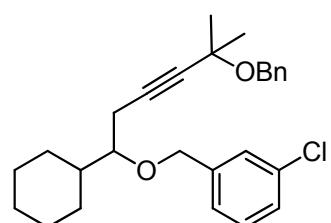
455 (MH⁺)

HRMS (EI)

Calcd. for C₃₂H₃₈O₂: 454.2872 Found: 454.2877

I-((S)-5-(benzyloxy)-1-cyclohexyl-5-methylhex-3-yloxy)methyl)-3-chlorobenzene

5.36



C₂₇H₃₃ClO₂
M = 425.0 g.mol⁻¹

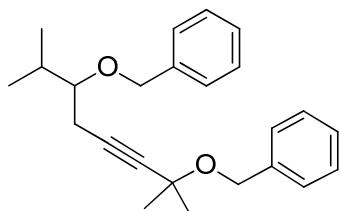
Procedure:

Following procedure **B** starting with 6-(3-chlorobenzyloxy)-6-cyclohexyl-2-methylhex-3-yn-2-ol (3.16 mmol).

<u>Purification:</u>	Flash chromatography (SiO ₂ PE/ DCM: 4/1).
<u>Reaction time:</u>	12 h
<u>Product:</u>	980 mg of colorless oil.
<u>Yield:</u>	73%
¹H NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	7.37-7.30 (m, 4H), 7.27-7.21 (m, 5H), 4.68 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.49 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.31 (dt, J = 5.6 Hz, J = 5.6 Hz, 1H), 2.53 (dd, J = 16.6 Hz, J = 5.0 Hz, 1H), 2.48 (dd, J = 16.9 Hz, J = 6.0 Hz, 1H), 1.93-1.85 (m, 1H), 1.80-1.72 (m, 2H), 1.72-1.60 (m, 3H), 1.53 (s, 6H), 1.30-1.00 (m, 5H).
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	141.0, 139.3, 134.2, 129.6, 128.3 (2C), 127.7 (2C), 127.6, 127.5, 127.3, 125.5, 83.9, 82.6, 82.0, 71.6, 70.9, 66.4, 41.7, 29.3, 29.2 (2C), 28.3, 26.5, 26.4, 26.2, 21.6.
IR (ν , cm ⁻¹ , CCl ₄)	3033, 2978, 2861, 1499, 1453, 1250, 1088.
MS (ESI)	425, 427 (MH ⁺),
HRMS (EI)	Calcd. for C ₂₇ H ₃₃ ClO ₂ : 424.2169 Found: 424.2179

1-((6-(benzyloxy)-2,7-dimethyloct-3-yn-2-yloxy)methyl)benzene

5.42



C₂₄H₃₀O₂
M= 350.2 g.mol⁻¹

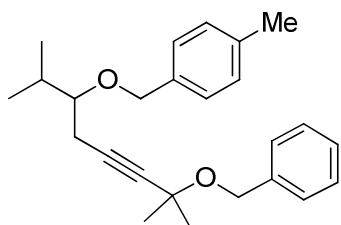
<u>Procedure:</u>	Following procedure B starting with 6-(benzyloxy)-2,7-dimethyloct-3-yn-2-ol (1.5 mmol).
<u>Purification:</u>	Flash chromatography (SiO ₂ PE/ DCM: 4/1).
<u>Reaction time:</u>	12 h
<u>Product:</u>	395 mg of colorless oil.
<u>Yield:</u>	75%
¹H NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	7.39-7.24 (m, 10H), 4.73 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.54 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.34 (ddd, J = 5.7 Hz, J = 5.6 Hz, J = 5.6 Hz, 1H), 2.50 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.99 (qqd, J = 6.7 Hz, J = 6.7 Hz, J = 6.6 Hz, 1H), 1.53 (s, 6H), 0.97 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.7 Hz, 3H).
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	139.3, 138.8, 128.3 (2C), 128.2 (2C), 127.7 (2C), 127.6 (2C), 127.4, 127.2, 83.6, 82.7, 82.1, 72.2, 70.8, 66.4, 31.5, 29.2, 29.1, 21.5, 18.8, 17.6.

IR (ν , cm^{-1} , CCl_4) 3032, 2936, 2844, 1467, 1379, 1251, 1162, 1091, 970.

MS (ESI) 351 (MH^+)

HRMS (EI) Calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_2$: 350.2246 Found: 350.2241

1-((7-(benzyloxy)-2,7-dimethyloct-5-yn-3-yloxy)methyl)-4-methylbenzene **5.45**



$\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{O}_2$
 $M = 364.4 \text{ g.mol}^{-1}$

Procedure:

Following procedure **B** starting with 7-(benzyloxy)-2,7-dimethyloct-5-yn-3-ol (1.5 mmol) and 4-methylbenzyl bromide (1.2 eq.).

Flash chromatography (SiO_2 PE/ DCM: 4/1).

Purification: 2 h

Product: 514 mg of colorless oil.

Yield: 94%

$^1\text{H NMR}$ (δ , ppm) (CDCl_3 , 400 MHz) 7.38-7.30 (m, 4H), 7.29-7.24 (m, 3H), 7.14 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 2H), 4.68 (d, $J = 11.4 \text{ Hz}$, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.50 (d, $J = 11.4 \text{ Hz}$, 1H), 3.32 (td, $J = 5.8 \text{ Hz}, J = 5.7 \text{ Hz}$, 1H), 2.49 (dd, $J = 5.9 \text{ Hz}, J = 1.2 \text{ Hz}$, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.98 (qqd, $J = 6.9 \text{ Hz}, J = 6.9 \text{ Hz}, J = 6.7 \text{ Hz}$, 1H), 1.54 (s, 6H), 0.96 (dd, $J = 6.8 \text{ Hz}, J = 3.6 \text{ Hz}$, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (δ , ppm) (CDCl_3 , 100 MHz) 139.3, 137.1, 135.7, 128.9 (2C), 128.2 (2C), 127.7 (4C), 127.2, 83.5, 82.5, 82.2, 72.1, 70.8, 66.4, 31.5, 29.2, 29.1, 21.5, 21.2, 18.8, 17.6.

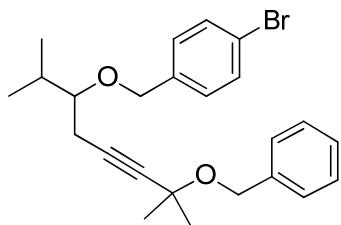
IR (ν , cm^{-1} , CCl_4) 3031, 2933, 2871, 1466, 1379, 1250, 1157, 1086.

MS (ESI) 365 (MH^+)

HRMS (EI) Calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{O}_2$: 364.2402 Found: 364.2401

I-((7-(benzyloxy)-2,7-dimethyloct-5-yn-3-yloxy)methyl)-4-bromobenzene

5.47



C₂₄H₂₉BrO₂
M= 429.2 g.mol⁻¹

Procedure:

Following procedure **B** starting with 7-(benzyloxy)-2,7-dimethyloct-5-yn-3-ol (2.5 mmol, 1 eq.) and 4-bromobenzyl bromide (1.2 eq.).

Flash chromatography (SiO₂ PE/DCM: 8/2).

Purification:

2 h

Product:

920 mg of colorless oil.

Yield:

86%

¹H NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 400 MHz)

7.44 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.36-7.30 (m, 4H), 7.29-7.25 (m, 1H), 7.24 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.67 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.48 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.32 (ddd, J = 5.8 Hz, J = 5.7 Hz, J = 5.7 Hz, 1H), 2.49 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.03-1.04 (m, 1H), 1.53 (s, 6H), 0.97 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

¹³C NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 100 MHz)

139.2, 137.8, 131.3 (2C), 129.1 (2C), 128.2 (2C), 127.6 (2C), 127.2, 121.2, 83.7, 83.0, 81.9, 71.5, 70.8, 66.3, 31.6, 29.1 (2C), 21.5, 18.8, 17.6.

IR (ν , cm⁻¹, CCl₄)

3037, 2931, 2848, 1468, 1375, 1251, 1166, 1091, 1032.

MS (ESI)

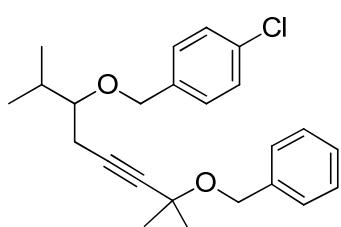
429, 431 (MH⁺),

HRMS (EI)

Calcd. for C₂₄H₂₉BrO₂: 428,1351 Found: 428,1352

I-((7-(benzyloxy)-2,7-dimethyloct-5-yn-3-yloxy)methyl)-4-chlorobenzene

5.49



C₂₄H₂₉ClO₂
M= 384.9 g.mol⁻¹

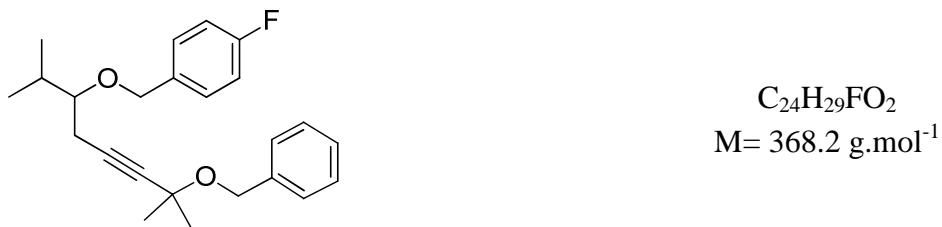
Procedure:

Following procedure **B** starting with 7-(benzyloxy)-2,7-dimethyloct-5-yn-3-ol (1.5 mmol) and 4-chlorobenzyl chloride (1.2 eq.).

Flash chromatography (SiO₂ PE/ DCM: 4/1).

<u>Reaction time:</u>	12 h
<u>Product:</u>	485 mg of colorless oil.
<u>Yield:</u>	84%
¹H NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	7.30-7.17 (m, 9H), 4.62 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.43 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.25 (td, J = 5.7 Hz, J = 5.7 Hz, 1H), 2.42 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.91 (qqd, J = 6.8 Hz, J = 6.8 Hz, J = 5.4 Hz, 1H), 1.46 (s, 6H), 0.89 (dd, J = 6.8 Hz, J = 4.4 Hz, 6H).
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	139.2, 137.3, 133.1, 128.8 (2C), 128.4 (2C), 128.2 (2C), 127.6 (2C), 127.2, 83.7, 82.9, 81.9, 71.4, 70.8, 66.3, 31.6, 29.1 (2C), 21.5, 18.8, 17.6.
IR (ν , cm ⁻¹ , CCl ₄)	3033, 2963, 2872, 1492, 1379, 1250, 1157, 1088.
MS (ESI)	385, 387 (MH ⁺),
HRMS (EI)	Calcd. for C ₂₄ H ₂₉ ClO ₂ : 384.1856 Found: 384.1847

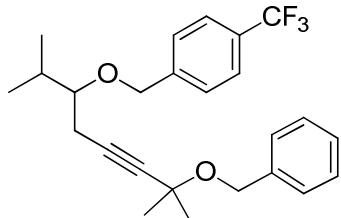
1-((7-(benzyloxy)-2,7-dimethyloct-5-yn-3-yloxy)methyl)-4-fluorobenzene **5.51**



<u>Procedure:</u>	Following procedure B starting with 7-(benzyloxy)-2,7-dimethyloct-5-yn-3-ol (3.0 mmol) and 4-fluorobenzyl bromide (1.2 eq.).
<u>Purification:</u>	Flash chromatography (SiO ₂ PE/ DCM: 4/1).
<u>Reaction time:</u>	6 h
<u>Product:</u>	872 mg of colorless oil.
<u>Yield:</u>	81%
¹H NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	7.39-7.26 (m, 7H), 7.01 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 4.69 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.50 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.33 (td, J = 5.7 Hz, J = 5.6 Hz, 1H), 2.50 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.02-1.94 (m, 1H), 1.54 (s, 6H), 0.96 (ddd, J = 6.3 Hz, J = 4.4 Hz, J = 1.0 Hz, 6H).
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	160.5 (d, J = 245.1 Hz), 141.2 (d, J = 3.4 Hz), 137.3, 133.1 (d, J = 22.0 Hz, 2C), 130.7 (d, J = 8.1 Hz, 2C), 128.1 (2C), 127.7 (2C), 127.7, 83.3, 82.8, 81.8, 71.5, 70.5, 66.6, 31.7, 29.6, 29.5, 21.5, 18.9, 17.5.
IR (ν , cm ⁻¹ , CCl ₄)	3030, 2965, 2873, 1490, 1381, 1244, 1162, 1101.
MS (ESI)	369 (MH ⁺)
HRMS (EI)	Calcd. for C ₂₄ H ₂₉ FO ₂ : 368.2152 Found: 368.2149

1-((7-(benzyloxy)-2,7-dimethyloct-5-yn-3-yloxy)methyl)-4-trifluoromethylbenzene

5.53



C₂₅H₂₉F₃O₂
M = 418.2 g.mol⁻¹

Procedure:

Following procedure **B** starting with 7-(benzyloxy)-2,7-dimethyloct-5-yn-3-ol (1.5 mmol, 1eq.) and 4-trifluoromethylbenzyl bromide (1.2 eq.).

Purification:

Flash chromatography (SiO₂ PE/ DCM: 4/1).

Reaction time:

2 h

Product:

396 mg of colorless oil.

Yield:

63%

¹H NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 400 MHz)

7.57 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.35-7.23 (m, 5H), 4.79 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.59 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.35 (td, J = 5.7 Hz, J = 5.7 Hz, 1H), 2.51 (dd, J = 5.8 Hz, J = 1.2 Hz, 2H), 2.00 (qqd, J = 6.7 Hz, J = 6.7 Hz, J = 6.6 Hz, 1H), 1.53 (s, 6H), 0.98 (dd, J = 6.8 Hz, J = 5.2 Hz, 6H).

¹³C NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 100 MHz)

142.9, 139.2, 129.5 (q, J = 32.3 Hz), 128.2 (2C), 127.6 (2C), 127.4 (2C), 127.3, 125.2 (q, J = 3.8Hz, 2C), 124.2 (q, J = 271.9 Hz), 83.8, 83.3, 81.8, 71.4, 70.8, 66.3, 31.6, 29.1 (2C), 21.6, 18.8, 17.7.

IR (ν , cm⁻¹, CCl₄)

3033, 2983, 2873, 1621, 1466, 1325, 1249, 1168, 1067, 1019.

MS (ESI)

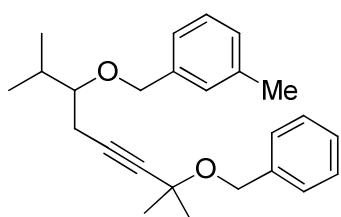
419 (MH⁺),

HRMS (EI)

Calcd. for C₂₅H₂₉F₃O₂: 418.2120 Found: 418.2137

1-((7-(benzyloxy)-2,7-dimethyloct-5-yn-3-yloxy)methyl)-3-methylbenzene

5.55



C₂₅H₃₂O₂
M = 364.3 g.mol⁻¹

<u>Procedure:</u>	Following procedure B starting with 7-(benzyloxy)-2,7-dimethyloct-5-yn-3-ol (1.5 mmol, 1eq.) and 3-methylbenzyl bromide (1.2 eq.).	
<u>Purification:</u>	Flash chromatography (SiO ₂ PE/ DCM: 4/1).	
<u>Reaction time:</u>	4 h	
<u>Product:</u>	465 mg of colorless oil.	
<u>Yield:</u>	85%	
¹H NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	7.37-7.30 (m, 4H), 7.29-7.16 (m, 4H), 7.10 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.51 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.34 (dt, J = 5.8 Hz, J = 5.7 Hz, 1H), 2.50 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.00 (qqd, J = 6.7 Hz, J = 6.7 Hz, J = 6.7 Hz, 1H), 1.54 (s, 6H), 0.98 (dd, J = 6.7 Hz, J = 5.2 Hz, 6H).	
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	139.2, 138.7, 137.8, 128.3, 128.2 (4C), 127.7 (2C), 127.2, 124.7, 83.6, 82.7, 82.1, 72.3, 70.8, 66.4, 31.6, 29.2, 29.1, 21.5, 21.4, 18.8, 17.7.	
IR (ν , cm ⁻¹ , CCl ₄)	3032, 2933, 1466, 1379, 1250, 1157, 1083.	
MS (ESI)	365 (M H^+)	
HRMS (EI)	Calcd. for C ₂₅ H ₃₂ O ₂ : 364.2402	Found: 364.2392

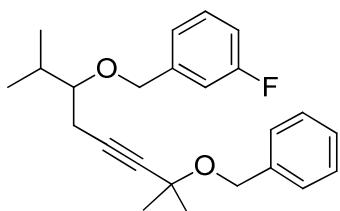
1-((7-(benzyloxy)-2,7-dimethyloct-5-yn-3-yloxy)methyl)-3-chlorobenzene **5.57**



<u>Procedure:</u>	Following procedure B starting with 7-(benzyloxy)-2,7-dimethyloct-5-yn-3-ol (1.5 mmol, 1eq.) and 3-chlorobenzyl chloride (1.5 eq.).	
<u>Purification:</u>	Flash chromatography (SiO ₂ PE/ DCM: 4/1).	
<u>Reaction time:</u>	12 h at 50 °C	
<u>Product:</u>	462 mg of colorless oil.	
<u>Yield:</u>	80%	
¹H NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	7.39-7.22 (m, 9H), 4.69 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.51 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.33 (td, J = 5.6 Hz, J = 5.6 Hz, 1H), 2.49 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 1.99 (qqd, J = 6.3 Hz, J = 6.3 Hz, J = 6.0 Hz, 1H), 1.53 (s, 6H), 0.97 (dd, J = 6.1 Hz, J = 6.1 Hz, 6H).	
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	140.9, 139.2, 134.2, 129.5, 128.2 (2C), 127.6 (2C), 127.5, 127.4, 127.2, 125.4, 83.8, 83.1, 81.9, 71.5, 70.8, 66.3, 31.6, 29.2, 29.1, 21.6, 18.8, 17.7.	
IR (ν , cm ⁻¹ , CCl ₄)	3033, 2964, 1578, 1467, 1379, 1250, 1157, 1077.	

MS (ESI)	385, 387 (MH^+)
HRMS (EI)	Calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{ClO}_2$: 384.1856 Found: 384.1867

1-((7-(benzyloxy)-2,7-dimethyloct-5-yn-3-yloxy)methyl)-3-fluorobenzene **5.59**

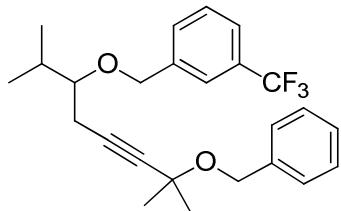


$\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{FO}_2$
 $M = 368.3 \text{ g.mol}^{-1}$

<u>Procedure:</u>	Following procedure B starting with 7-(benzyloxy)-2,7-dimethyloct-5-yn-3-ol (1.5 mmol, 1eq.) and 3-fluorobenzyl bromide (1.2 eq.).
<u>Purification:</u>	Flash chromatography (SiO_2 PE/ DCM: 4/1).
<u>Reaction time:</u>	12 h at 50 °C
<u>Product:</u>	492 mg of colorless oil.
<u>Yield:</u>	89%
$^1\text{H NMR}$ (δ, ppm) (CDCl_3 , 400 MHz)	7.36-7.23 (m, 6H), 7.15-7.09 (m, 2H), 6.99-6.93 (m, 1H), 4.72 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.54 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.34 (td, $J = 5.7$ Hz, $J = 5.7$ Hz, 1H), 2.50 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 1.99 (qqd, $J = 6.8$ Hz, $J = 6.8$ Hz, $J = 5.4$ Hz, 1H), 1.53 (s, 6H), 0.98 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).
$^{13}\text{C NMR}$ (δ, ppm) (CDCl_3 , 100 MHz)	162.9 (d, $J = 245.6$ Hz), 141.5 (d, $J = 7.2$ Hz, 139.2, 129.7 (d, $J = 8.2$ Hz), 128.2 (2C), 127.6 (2C), 127.2, 122.7 (d, $J = 2.9$ Hz), 114.2 (d, $J = 21.0$ Hz, 2C), 83.7, 83.1, 81.9, 71.5 d, $J = 1.8$ Hz), 70.8, 66.3, 31.6, 29.1 (2C), 21.5, 18.8, 17.6.
IR (ν, cm^{-1}, CCl_4)	3034, 2964, 1593, 1452, 1255, 1158, 1091, 1064.
MS (ESI)	369 (MH^+)
HRMS (EI)	Calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{FO}_2$: 368.2152 Found: 368.2140

1-((7-(benzyloxy)-2,7-dimethyloct-5-yn-3-yloxy)methyl)-3-trifluoromethylbenzene

5.61



C₂₅H₂₉F₃O₂
M = 418.3 g.mol⁻¹

Procedure:

Following procedure **B** starting with 7-(benzyloxy)-2,7-dimethyloct-5-yn-3-ol (1.5 mmol, 1 eq.) and 3-trifluoromethylbenzyl bromide (1.2 eq.).

Purification:

Flash chromatography (SiO₂ PE/ DCM: 4/1).

Reaction time:

3 h

Product:

547 mg of colorless oil.

Yield:

87%

¹H NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 400 MHz)

7.62 (s, 1H), 7.58-7.52 (m, 2H), 7.43 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.35-7.22 (m, 5H), 4.78 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.58 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.35 (td, J = 5.6 Hz, J = 5.6 Hz, 1H), 2.51 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 1.99 (qqd, J = 6.7 Hz, J = 6.7 Hz, J = 6.7 Hz, 1H), 1.52 (s, 6H), 0.98 (dd, J = 6.2 Hz, J = 6.2 Hz, 6H).

¹³C NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 100 MHz)

139.9, 139.2, 130.6 (q, J = 32.3 Hz), 130.6, 128.7, 128.2 (2C), 127.6 (2C), 127.2, 124.2 (q, J = 3.9 Hz), 124.1 (q, J = 272.1 Hz), 124.0 (q, J = 3.8 Hz), 83.8, 83.3, 81.8, 71.5, 70.8, 66.3, 31.6, 29.1 (2C), 21.6, 18.8, 17.6.

IR (ν , cm⁻¹, CCl₄)

3034, 2966, 1330, 1168, 1134, 1074.

MS (ESI)

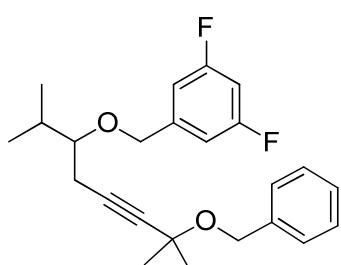
419 (MH⁺)

HRMS (EI)

Calcd. for C₂₅H₂₉F₃O₂: 418.2120 Found: 418.2125

1-((7-(benzyloxy)-2,7-dimethyloct-5-yn-3-yloxy)methyl)-3,5-difluorobenzene

5.63



C₂₄H₂₈F₂O₂
M = 386.2 g.mol⁻¹

<u>Procedure:</u>	Following procedure B starting with 7-(benzyloxy)-2,7-dimethyloct-5-yn-3-ol (1.5 mmol, 1 eq.) and 3,5-difluorobenzyl bromide (1.5 eq.).
<u>Purification:</u>	Flash chromatography (SiO ₂ PE/ DCM: 4/1).
<u>Reaction time:</u>	12 h at 50 °C
<u>Product:</u>	499 mg of colorless oil.
<u>Yield:</u>	86%
¹H NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	7.36-7.30 (m, 4H), 7.28-7.24 (m, 1H), 6.93-6.87 (m, 2H), 6.70 (tt, J = 9.0 Hz, J = 2.3 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.52 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.34 (td, J = 5.7 Hz, J = 5.7 Hz, 1H), 2.50 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.00 (qqd, J = 6.8 Hz, J = 6.8 Hz, J = 6.7 Hz, 1H), 1.53 (d, J = 1.5 Hz, 6H), 0.98 (dd, J = 6.8 Hz, J = 5.1 Hz, 6H).
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	163.0 (dd, J = 248.1 Hz, J = 12.6 Hz, 2C), 143.0 (t, J = 8.9 Hz), 139.2, 128.2 (2C), 127.6 (2C), 127.2, 109.6 (dd, J = 25.3 Hz, J = 6.8 Hz, 2C), 102.6 (t, J = 25.3 Hz), 83.9, 83.4, 81.7, 71.0 (t, J = 2.2 Hz), 70.8, 66.3, 31.6, 29.1 (2C), 21.5, 18.7, 17.6.
IR (ν , cm ⁻¹ , CCl ₄)	3033, 2965, 1627, 1599, 1461, 1118.
MS (ESI)	387 (MH ⁺)
HRMS (EI)	Calcd. for C ₂₄ H ₂₈ F ₂ O ₂ : 386.2057 Found: 386.2045

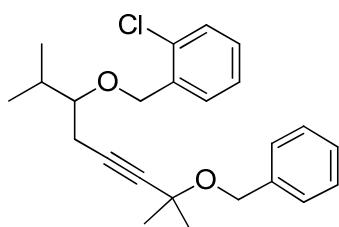
I-((7-(benzyloxy)-2,7-dimethyloct-5-yn-3-yloxy)methyl)-2-methylbenzene **5.65**



<u>Procedure:</u>	Following procedure B starting with 7-(benzyloxy)-2,7-dimethyloct-5-yn-3-ol (1.5 mmol, 1 eq.) and 2-methylbenzyl bromide (1.2 eq.).
<u>Purification:</u>	Flash chromatography (SiO ₂ PE/ DCM: 4/1).
<u>Reaction time:</u>	12 h
<u>Product:</u>	389 mg of colorless oil.
<u>Yield:</u>	71%
¹H NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	7.40-7.31 (m, 5H), 7.8-7.24 (m, 1H), 7.22-7.15 (m, 3H), 4.71 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.50 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.35 (td, J = 5.7 Hz, J = 5.7 Hz, 1H), 2.52 (dd, J = 5.8 Hz, J = 1.1 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.02 (qqd, J = 6.9 Hz, J = 6.8 Hz, J = 5.4 Hz, 1H), 1.54 (s, 6H), 0.97 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

^{13}C NMR (δ , ppm) (CDCl_3 , 100 MHz)	139.2, 136.7, 136.3, 130.0, 128.4, 128.2 (2C), 127.7 (2C), 127.6, 127.2, 125.7, 83.6, 82.8, 82.1, 70.8, 70.4, 66.4, 31.4, 29.2, 29.1, 21.4, 18.9, 18.8, 17.6.
IR (ν , cm^{-1} , CCl_4)	3031, 2962, 1464, 1379, 1250, 1157, 1071.
MS (ESI)	365 (MH^+)
HRMS (EI)	Calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{O}_2$: 364.2402 Found: 364.2398

1-((7-(benzyloxy)-2,7-dimethyloct-5-yn-3-yloxy)methyl)-2-chlorobenzene **5.67**

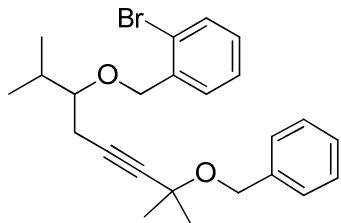


$\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{ClO}_2$
 $M = 384.8 \text{ g.mol}^{-1}$

Procedure:	Following procedure C starting with 7-(benzyloxy)-2,7-dimethyloct-5-yn-3-ol (2.5 mmol, 1 eq.) and 2-chlorobenzyl chloride (1.2 eq.).
Purification:	Flash chromatography (SiO_2 PE/DCM: 8/2).
Reaction time:	12 h at 50 °C
Product:	662 mg of colorless oil.
Yield:	69%
^1H NMR (δ , ppm) (CDCl_3 , 400 MHz)	7.59 (dd, $J = 7.4 \text{ Hz}$, $J = 1.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.36-7.29 (m, 5H), 7.27-7.18 (m, 3H), 4.82 (d, $J = 13.0 \text{ Hz}$, 1H), 4.64 (d, $J = 13.0 \text{ Hz}$, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.40 (ddd, $J = 5.7 \text{ Hz}$, $J = 5.7 \text{ Hz}$, $J = 5.7 \text{ Hz}$, 1H), 2.55 (dd, $J = 16.0 \text{ Hz}$, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 1H), 2.51 (dd, $J = 17.0 \text{ Hz}$, $J = 5.6 \text{ Hz}$, 1H), 2.03 (qqd, $J = 6.8 \text{ Hz}$, $J = 6.7 \text{ Hz}$, $J = 5.3 \text{ Hz}$, 1H), 1.52 (s, 6H), 0.99 (d, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 3H), 0.98 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 3H).
^{13}C NMR (δ , ppm) (CDCl_3 , 100 MHz)	139.3, 136.7, 132.3, 129.0, 128.8, 128.3, 128.2 (2C), 127.6 (2C), 127.2, 126.7, 83.7, 83.4, 82.0, 70.8, 69.2, 66.4, 31.6, 29.1, 29.1, 21.6, 18.8, 17.6.
IR (ν , cm^{-1} , CCl_4)	3033, 2951, 2867, 1465, 1371, 1247, 1164, 1071.
MS (ESI)	385, 387 (MH^+)
HRMS (EI)	Calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{ClO}_2$: 384.1856 Found: 384.1849

I-((7-(benzyloxy)-2,7-dimethyloct-5-yn-3-yloxy)methyl)-2-bromobenzene

5.69



C₂₄H₂₉BrO₂
M = 429.2 g·mol⁻¹

Procedure:

Following procedure **B** starting with 7-(benzyloxy)-2,7-dimethyloct-5-yn-3-ol (1.5 mmol, 1 eq.) and 2-bromobenzyl bromide (1.2 eq.).

Flash chromatography (SiO₂ PE/ DCM: 4/1).

Purification:

12 h at 50 °C

Product:

470 mg of colorless oil.

Yield:

73%

¹H NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 400 MHz)

7.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.0 Hz, J = 1.0 Hz, 1H), 7.36-7.23 (m, 6H), 7.14 (td, J = 7.8 Hz, J = 1.6 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.61 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.41 (td, J = 5.7 Hz, J = 5.7, 1H), 2.57 (dd, J = 17.0 Hz, J = 6.0 Hz, 1H), 2.52 (dd, J = 17.0 Hz, J = 5.6 Hz, 1H), 2.04 (qqd, J = 6.8 Hz, J = 6.8 Hz, J = 6.8 Hz, 1H), 1.52 (s, 6H), 1.00 (dd, J = 6.8 Hz, J = 6.1 Hz, 6H).

¹³C NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 100 MHz)

139.2, 138.2, 132.2, 128.9, 128.6, 128.2 (2C), 127.6 (2C), 127.3, 127.2, 122.1, 83.6, 83.3, 81.9, 71.5, 70.8, 66.4, 31.6, 29.2, 29.1, 21.6, 18.8, 17.6.

IR (ν , cm⁻¹, CCl₄)

3090, 3067, 2983, 1441, 1359, 1250, 1157, 1095, 1028.

MS (ESI)

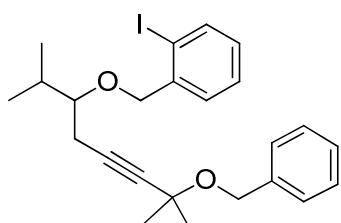
429, 431 (MH⁺)

HRMS (EI)

Calcd. for C₂₄H₂₉BrO₂: 428.1351 Found: 428.1341

I-((7-(benzyloxy)-2,7-dimethyloct-5-yn-3-yloxy)methyl)-2-iodobenzene

5.71



C₂₄H₂₉IO₂
M = 476.2 g·mol⁻¹

Procedure:

Following procedure **B** starting with 7-(benzyloxy)-2,7-dimethyloct-5-yn-3-ol (2.5 mmol, 1 eq.) and 2-iodobenzyl bromide (1.2 eq.).

Flash chromatography (SiO₂ PE/DCM: 8/2).

<u>Reaction time:</u>	24 h at 50 °C
<u>Product:</u>	915 mg of colorless oil.
<u>Yield:</u>	77%
¹H NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	7.82 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.39-7.31 (m, 5H), 7.30-7.24 (m, 1H), 6.99 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.72 (dd, J = 12.8 Hz, J = 2.2 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 4.53 (dd, J = 12.9 Hz, J = 2.1 Hz, 1H), 3.44 (dd, J = 5.7 Hz, J = 5.7 Hz, J = 5.7 Hz, J = 2.4 Hz, 1H), 2.62-2.51 (m, 2H), 2.11-2.02 (m, 1H), 1.55 (d, J = 1.9 Hz, 6H), 1.02 (ddd, J = 6.8 Hz, J = 6.8 Hz, J = 2.6 Hz, 6H).
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	141.1, 139.2, 128.8, 128.8, 128.6, 128.2 (2C), 128.1, 127.6 (2C), 127.2, 97.1, 83.8, 83.2, 81.9, 76.0, 70.8, 66.4, 31.6, 29.2, 29.1, 21.6, 18.8, 17.6.
IR (ν , cm ⁻¹ , CCl ₄)	3067, 2934, 2235, 1467, 1379, 1249, 1156, 1086.
MS (ESI)	477 (MH ⁺)
HRMS (EI)	Calcd. for C ₂₄ H ₂₉ IO ₂ : 476.1212 Found: 476.1211

1-((7-(benzyloxy)-2,7-dimethyloct-5-yn-3-yloxy)methyl)naphthalene

5.73

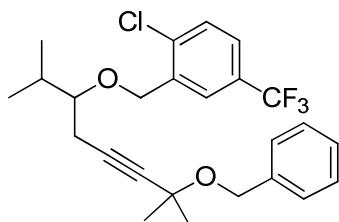


<u>Procedure:</u>	Following procedure B starting with 7-(benzyloxy)-2,7-dimethyloct-5-yn-3-ol (3 mmol, 1 eq.) and 1-naphthylmethyl chloride (3.6 mmol, 1.2 eq.).
<u>Purification:</u>	Flash chromatography (SiO ₂ PE/DCM: 8/2).
<u>Reaction time:</u>	12 h at 50 °C
<u>Product:</u>	756 mg of colorless oil.
<u>Yield:</u>	63%
¹H NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	8.21 (dd, J = 8.1 Hz, J = 1.0 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 7.6 Hz, J = 1.6 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.58 (ddd, J = 7.4 Hz, J = 6.9 Hz, J = 1.4 Hz, 1H), 7.56 (ddd, J = 7.4 Hz, J = 6.8 Hz, J = 1.6 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.1 Hz, J = 7.1 Hz, 1H), 7.44-7.35 (m, 4H), 7.34-7.29 (m, 1H), 5.27 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.51 (ddd, J = 5.6 Hz, J = 5.6 Hz, J = 5.6 Hz, 1H), 2.63 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.08 (qqd, J = 6.8 Hz, J = 6.7 Hz, J = 5.5 Hz, 1H), 1.61 (s, 6H), 1.03 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.01 (d, J = 6.9 Hz,

3H).	
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	139.2, 134.2, 133.6, 131.6, 128.4, 128.3, 128.2 (2C), 127.6 (2C), 127.2, 126.1, 126.0, 125.6, 125.2, 124.1, 83.7, 82.8, 82.1, 70.8, 70.5, 66.3, 31.5, 29.2, 29.1, 21.5, 18.8, 17.7.
IR (ν , cm ⁻¹ , CCl ₄)	3033, 2937, 2841, 1466, 1376, 1252, 1165, 1090.
MS (ESI)	401 (MH ⁺)
HRMS (EI)	Calcd. for C ₂₈ H ₃₂ O ₂ : 400,2402 Found: 400,2405

2-((7-(benzyloxy)-2,7-dimethyloct-5-yn-3-yloxy)methyl)-1-chloro-4-(trifluoromethyl)benzene

5.75

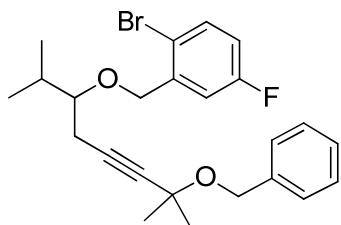


C₂₅H₂₈ClF₃O₂
M = 452.9 g·mol⁻¹

<u>Procedure:</u>	Following procedure B starting with 7-(benzyloxy)-2,7-dimethyloct-5-yn-3-ol (2.5 mmol, 1 eq.) and 2-chloro-5-trifluoromethylbenzyl bromide (1.2 eq.).
<u>Purification:</u>	Flash chromatography (SiO ₂ PE/DCM: 8/2).
<u>Reaction time:</u>	12 h at 50 °C
<u>Product:</u>	904 mg of colorless oil.
<u>Yield:</u>	80%
¹H NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	7.88 (s, 1H), 7.47 (dd, J = 8.5 Hz, J = 2.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.35-7.22 (m, 5H), 4.86 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.42 (ddd, J = 5.7 Hz, J = 5.6 Hz, J = 5.6 Hz, 1H), 2.57 (dd, J = 17.1 Hz, J = 5.6 Hz, 1H), 2.53 (dd, J = 17.1 Hz, J = 5.6 Hz, 1H), 2.04 (qqd, J = 6.8 Hz, J = 6.8 Hz, J = 5.5 Hz, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.02 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.99 (d, J = 7.0 Hz, 3H).
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	139.2, 138.0, 135.6, 129.2 (q, J = 33 Hz), 129.4, 128.2 (2C), 127.6 (2C), 127.2, 125.3 (q, J = 4 Hz), 124.9 ((q, J = 4 Hz), 123.2 (q, J = 272 Hz), 83.9 (2C), 81.7, 70.7, 68.8, 66.3, 31.7, 29.1, 29.0, 21.7, 18.9, 17.6.
IR (ν , cm ⁻¹ , CCl ₄)	3033, 2963, 2865, 1452, 1268, 1053.
MS (ESI)	453, 455 (MH ⁺)
HRMS (EI)	Calcd. for C ₂₅ H ₂₈ ClF ₃ O ₂ : 452,1730 Found: 452,1733

2-((7-(benzyloxy)-2,7-dimethyloct-5-yn-3-yloxy)methyl)-1-bromo-4-fluorobenzene

5.77



C₂₄H₂₈BrFO₂
M = 447.2 g.mol⁻¹

Procedure:

Following procedure **B** starting with 7-(benzyloxy)-2,7-dimethyloct-5-yn-3-ol (2.5 mmol, 1 eq.) and 2-bromo-5-fluorobenzyl bromide (1.2 eq.).

Purification:

Flash chromatography (SiO₂ PE/DCM: 8/2).

Reaction time:

24 h at 50 °C

Product:

902 mg of colorless oil.

Yield:

81%

¹H NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 400 MHz)

7.45 (dd, J = 8.7 Hz, J = 5.2 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 9.6 Hz, J = 3.1 Hz, 1H), 7.36-7.30 (m, 4H), 7.27-7.23 (m, 1H), 6.86 (ddd, J = 8.4 Hz, J = 8.4 Hz, J = 3.1 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.57 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.42 (ddd, J = 5.6 Hz, J = 5.6 Hz, J = 5.6 Hz, 1H), 2.56 (dd, J = 17.0 Hz, J = 6.1 Hz, 1H), 2.51 (dd, J = 17.0 Hz, J = 5.5 Hz, 1H), 2.04 (qqd, J = 6.8 Hz, J = 6.8 Hz, J = 5.4 Hz, 1H), 1.52 (s, 6H), 1.01 (dd, J = 6.6 Hz, J = 6.6 Hz, 6H).

¹³C NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 100 MHz)

162.2 (d, J = 246 Hz), 140.8 (d, J = 8 Hz), 139.3, 133.2 (d, J = 8 Hz), 128.2 (2C), 127.6 (2C), 127.2, 115.7 (d, J = 24 Hz), 115.4 (d, J = 23 Hz), 115.3 (d, J = 3 Hz), 84.0, 83.8, 81.8, 71.1, 70.8, 66.4, 31.7, 29.1, 29.1, 21.7, 18.8, 17.6.

IR (ν , cm⁻¹, CCl₄)

3034, 2959, 2868, 1451, 1368, 1259, 1070.

MS (ESI)

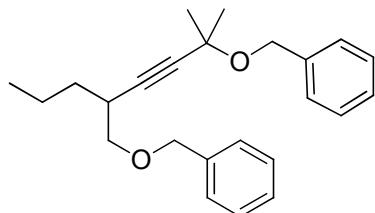
447, 449 (MH⁺)

HRMS (EI)

Calcd. for C₂₄H₂₈BrFO₂: 446,1257 Found: 446,1261

1-((5-((benzyloxy)methyl)-2-methyloct-3-yn-2-yloxy)methyl)benzene

5.99



C₂₄H₃₀O₂
M= 350.3 g.mol⁻¹

Procedure:

Following procedure **B** starting with 5-((benzyloxy)methyl)-2-methyloct-3-yn-2-ol (1.78 mmol).

Purification:

Flash chromatography (SiO₂ PE/ DCM: 4/1).

Reaction time:

12 h

Product:

568 mg of colorless oil.

Yield:

91%

¹H NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 400 MHz)

7.48-7.33 (m, 10H), 4.74 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.64 (dd, J = 9.1 Hz, J = 6.2 Hz, 1H), 3.54 (dd, J = 8.9 Hz, J = 7.4 Hz, 1H), 2.87-2.81 (m, 1H), 1.76-1.62 (m, 2H), 1.64 (s, 6H), 1.58-1.48 (m, 2H), 1.05 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

¹³C NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 100 MHz)

139.3, 138.3, 128.2 (2C), 128.1 (2C), 127.6 (2C), 127.4 (3C), 127.1, 87.4, 84.0, 73.0, 72.9, 70.7, 66.3, 33.7, 32.2, 29.2 (2C), 20.2, 13.9.

IR (ν , cm⁻¹, CCl₄)

3032, 2933, 2863, 1454, 1360, 1248, 1157, 1088, 1060.

MS (ESI)

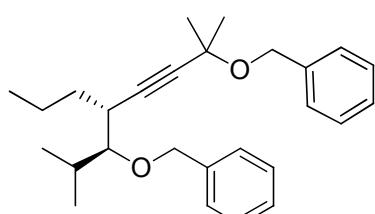
351 (MH⁺)

HRMS (EI)

Calcd. for C₂₄H₃₀O₂: 350.2246 Found: 350.2232

1-((S)-5-((R)-1-(benzyloxy)-2-methylpropyl)-2-methyloct-3-yn-2-yloxy)methyl)benzene

5.101



C₂₇H₃₆O₂
M= 392.3 g.mol⁻¹

Procedure:

Following procedure **B** starting with (5S,6R)-6-(benzyloxy)-2,7-dimethyl-5-propyloct-3-yn-2-ol (2.19 mmol).

Flash chromatography (SiO₂ PE/ DCM: 4/1).

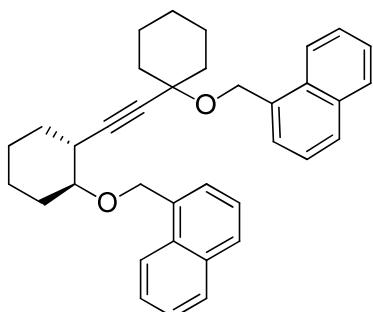
Reaction time:

6 h

Product:	706 mg of colorless oil.
Yield:	82%
^1H NMR (δ , ppm) (CDCl_3 , 400 MHz)	7.56-7.37 (m, 10H), 4.94 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.78 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.30 (dd, $J = 5.9$ Hz, $J = 5.3$ Hz, 1H), 2.89 (dt, $J = 9.7$ Hz, $J = 4.7$ Hz, 1H), 2.22 (qqd, $J = 6.7$ Hz, $J = 6.7$ Hz, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.86-1.56 (m, 4H), 1.70 (s, 6H), 1.18 (t, $J = 6.7$ Hz, 6H), 1.12 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).
^{13}C NMR (δ , ppm) (CDCl_3 , 100 MHz)	139.3, 139.0, 128.1 (4C), 127.6 (2C), 127.1 (3C), 127.0, 86.3, 85.8, 84.4, 73.7, 70.8, 66.3, 35.0, 33.8, 30.8, 29.1 (2C), 20.7, 20.0, 17.9, 12.9.
IR (ν , cm^{-1} , CCl_4)	3032, 2960, 2873, 1455, 1379, 1248, 1156, 1065.
MS (ESI)	393 (MH^+)
HRMS (EI)	Calcd. for $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{O}_2$: 392.2715 Found: 392.2749

1-((1S,2R)-2-((naphthalen-1-yl)methoxy)cyclohexyl)-2-(1-((naphthalen-1-yl)methoxy)cyclohexyl)ethyne

5.103



$\text{C}_{36}\text{H}_{38}\text{O}_2$
 $M = 502.3 \text{ g.mol}^{-1}$

Procedure:	Following procedure B starting with 1-(2-((1S,2R)-2-hydroxycyclohexyl)ethynyl)cyclohexanol (0.16 mmol, 1eq.) and 1-chloromethyl naphthalène (3 eq.).
Purification:	Flash chromatography (SiO_2 PE/ DCM: 4/1).
Reaction time:	48 h at 50 °C
Product:	41 mg of colorless oil.
Yield:	51%
^1H NMR (δ , ppm) (CDCl_3 , 400 MHz)	8.08-8.06 (m, 1H), 7.98 (dd, $J = 8.0$ Hz, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.69-7.66 (m, 2H), 7.62-7.59 (m, 2H), 7.40-7.19 (m, 8H), 4.97 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.93 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 3.42 (ddd, $J = 8.0$ Hz, $J = 7.9$ Hz, $J = 3.5$ Hz, 1H), 2.57 (ddd, $J = 8.4$ Hz, $J = 7.8$ Hz, $J = 4.0$ Hz, 1H), 1.96-1.83 (m, 4H), 1.63-1.30 (m, 11H), 1.21-1.10 (m, 3H).
^{13}C NMR (δ , ppm) (CDCl_3 , 100 MHz)	134.9, 134.4, 133.7, 133.7, 131.9, 131.6, 128.5, 128.4, 128.2, 128.1, 126.3, 126.0, 126.0, 125.8, 125.6, 125.5, 125.3, 125.2, 124.3, 124.0, 89.2, 82.8, 79.8, 74.5, 69.8, 63.7, 37.7 (2C), 35.0, 25.6 (2C), 23.9, 23.1

(3C).

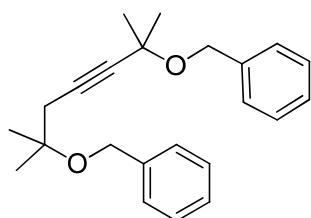
IR (ν , cm^{-1} , CCl_4) 3086, 3031, 2940, 2860, 1591, 1557, 1422, 1199, 1111.

MS (ESI) 503 (MH^+)

HRMS (EI) Calcd. for $\text{C}_{36}\text{H}_{38}\text{O}_2$: 502.2872 Found: 502.2860

1-((6-(benzyloxy)-2,6-dimethylhept-3-yn-2-yloxy)methyl)benzene

5.105



$\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_2$
 $M = 336.3 \text{ g.mol}^{-1}$

Procedure: Following procedure **B** starting with 6-(benzyloxy)-2,6-dimethylhept-3-yn-2-ol (4.61 mmol).

Purification: Flash chromatography (SiO_2 PE/ DCM: 4/1).

Reaction time: 12 h

Product: 1.23 g of colorless oil.

Yield: 79%

$^1\text{H NMR}$ (δ , ppm) (CDCl_3 , 400 MHz) 7.39-7.24 (m, 10H), 4.66 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 2.54 (s, 2H), 1.56 (s, 6H), 1.40 (s, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (δ , ppm) (CDCl_3 , 100 MHz) 139.4, 139.3, 128.2 (4C), 127.7 (2C), 127.3 (2C), 127.2 (2C), 84.5, 81.7, 75.0, 70.8, 66.4, 66.3, 31.2, 29.2 (2C), 25.3 (2C).

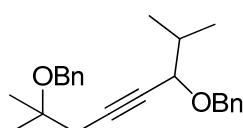
IR (ν , cm^{-1} , CCl_4) 3032, 2974, 2872, 1497, 1455, 1384, 1154, 1066.

MS (ESI) 337 (MH^+)

HRMS (EI) Calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_2$: 336.2089 Found: 336.2096

1-((7-(benzyloxy)-2,7-dimethyloct-4-yn-3-yloxy)methyl)benzene

5.107

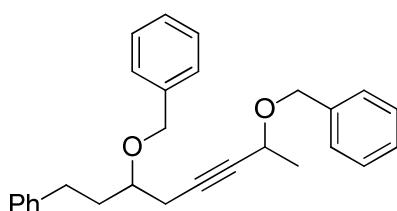


$\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_2$
 $M = 350.3 \text{ g.mol}^{-1}$

<u>Procedure:</u>	Following procedure B starting with 7-(benzyloxy)-2,7-dimethyloct-4-yn-3-ol (3.12 mmol).	
<u>Purification:</u>	Flash chromatography (SiO ₂ PE/ DCM: 4/1).	
<u>Reaction time:</u>	2 h	
<u>Product:</u>	854 mg of colorless oil.	
<u>Yield:</u>	78%	
¹H NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	7.40-7.24 (m, 10H), 4.83 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.90 (dt, J = 5.7 Hz, J = 1.9 Hz, 1H), 2.58 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 1.98 (qqd, J = 6.6 Hz, J = 6.6 Hz, J = 6.6 Hz, 1H), 1.42 (s, 6H), 1.04 (dd, J = 13.5 Hz, J = 6.7 Hz, 6H).	
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	139.3, 128.5, 128.2 (4C), 127.8 (2C), 127.4 (3C), 127.2, 83.8, 79.9, 75.1, 74.5, 70.4, 64.3, 33.3, 31.3, 23.3 (2C), 18.7, 18.0.	
IR (ν , cm ⁻¹ , CCl ₄)	3032, 2982, 2865, 1497, 1454, 1381, 1250, 1155, 1062.	
MS (ESI)	351 (MH ⁺)	
HRMS (EI)	Calcd. for C ₂₄ H ₃₀ O ₂ : 350.2246	Found: 350.2243

1-((6-(benzyloxy)-8-phenyloct-3-yn-2-yloxy)methyl)benzene

5.109



C₂₈H₃₀O₂
M= 398.3 g.mol⁻¹

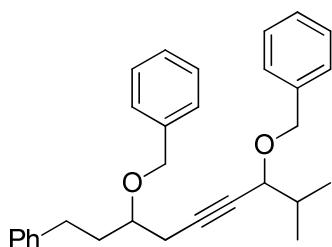
<u>Procedure:</u>	Following procedure B starting with 6-(benzyloxy)-8-phenyloct-3-yn-2-ol (1.85 mmol).	
<u>Purification:</u>	Flash chromatography (SiO ₂ PE/ DCM: 4/1).	
<u>Reaction time:</u>	2 h	
<u>Product:</u>	590 mg of colorless oil.	
<u>Yield:</u>	80%	
¹H NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	7.50-7.34 (m, 12H), 7.30-7.26 (m, 3H), 4.87 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.33 (qt, J = 6.5 Hz, J = 1.7 Hz, 1H), 3.86 (tt, J = 6.5 Hz, J = 5.5 Hz, 1H), 2.93 (tt, J = 14.8 Hz, 7.5 Hz, 1H), 2.79 (tt, J = 13.9 Hz, J = 7.8 Hz, 1H), 2.70 (ddd, J = 16.8 Hz, J = 5.0 Hz, J = 1.8 Hz, 1H), 2.60 (ddd, J = 16.8 Hz, J = 6.8 Hz, J = 1.8 Hz, 1H), 2.16-2.08 (m, 2H), 1.56 (d, J = 6.6 Hz, 3H).	
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	142.0, 138.4, 138.0, 128.4 (4C), 128.3 (4C), 127.9 (2C), 127.7 (2C), 127.6, 127.5, 125.8, 82.2, 82.1, 81.8, 71.3, 70.3, 64.6, 35.8, 31.4, 24.0,	

22.3.

IR (ν , cm^{-1} , CCl_4)	3030, 2961, 2870, 1497, 1456, 1351, 1069.
MS (ESI)	399 (MH^+)
HRMS (EI)	Calcd. for $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{O}_2$: 398.2246 Found: 398.2243

1-((7-(benzyloxy)-2-methyl-9-phenylnon-4-yn-3-yloxy)methyl)benzene

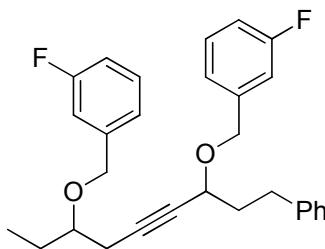
5.111



$\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{O}_2$
 $M = 426.3 \text{ g.mol}^{-1}$

<u>Procedure:</u>	Following procedure B starting with 7-(benzyloxy)-2-methyl-9-phenylnon-4-yn-3-ol (1.97 mmol).
<u>Purification:</u>	Flash chromatography (SiO_2 PE/ DCM: 4/1).
<u>Reaction time:</u>	2 h
<u>Product:</u>	622 mg of colorless oil.
<u>Yield:</u>	74%
$^1\text{H NMR}$ (δ, ppm) (CDCl_3 , 400 MHz)	7.48-7.33 (m, 12H), 7.28-7.25 (m, 3H), 4.89 (d, $J = 12.0 \text{ Hz}$, 1H), 4.77 (d, $J = 11.6 \text{ Hz}$, $J = 1 \text{ Hz}$), 4.60 (d, $J = 11.5 \text{ Hz}$, 1H), 4.58 (d, $J = 11.9 \text{ Hz}$, 1H), 3.96 (dt, $J = 5.7 \text{ Hz}$, $J = 1.8 \text{ Hz}$, 1H), 2.94 (ddd, $J = 14.2 \text{ Hz}$, $J = 9.1 \text{ Hz}$, $J = 6.1 \text{ Hz}$, 1H), 3.68 (tt, $J = 7.1 \text{ Hz}$, $J = 4.8 \text{ Hz}$, 1H), 2.77 (ddd, $J = 13.8 \text{ Hz}$, $J = 9.1 \text{ Hz}$, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 1H), 2.72 (dd, $J = 16.8 \text{ Hz}$, $J = 4.8 \text{ Hz}$, 1H), 2.61 (ddd, $J = 16.8 \text{ Hz}$, $J = 7.0 \text{ Hz}$, $J = 1.8 \text{ Hz}$, 1H), 2.20-2.00 (m, 3H), 1.13 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 3H), 1.10 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 3H).
$^{13}\text{C NMR}$ (δ, ppm) (CDCl_3 , 100 MHz)	142.0, 138.4, 138.3, 128.4 (2C), 128.3 (2C), 128.3 (2C), 128.2 (2C), 127.7 (2C), 127.7 (2C), 127.6, 127.4, 125.7, 83.3, 79.7, 76.7, 74.4, 71.2, 70.4, 35.8, 33.2, 31.4, 24.0, 18.6, 18.0.
IR (ν , cm^{-1} , CCl_4)	3030, 2961, 2871, 1496, 1455, 1350, 1089, 1029.
MS (ESI)	427 (MH^+)
HRMS (EI)	Calcd. for $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{O}_2$: 426.2559 Found: 426.2575

1-((7-(3-fluorobenzylxy)-1-phenylnon-4-yn-3-yloxy)methyl)-3-fluorobenzene 5.113



C₂₉H₃₀F₂O₂
M = 448.3 g.mol⁻¹

Procedure:

Following procedure **B** starting with 1-phenylnon-4-yne-3,7-diol (3.04 mmol, 1 eq.), and 3-fluorobenzyl bromide (2.5 eq.).

Flash chromatography (SiO₂ PE/ DCM: 4/1).

Reaction time:

12 h

Product:

1.16 g of colorless oil.

Yield:

85%

¹H NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 400 MHz)

7.33-7.26 (m, 4H), 7.22-7.18 (m, 3H), 7.14-7.08 (m, 4H), 7.01-6.95 (m, 2H), 4.79 (dd, J = 12.0 Hz, J = 3.0 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.12 (tt, J = 6.1 Hz, J = 1.6 Hz, 1H), 3.53 (tt, J = 5.8 Hz, J = 5.7 Hz, 1H), 2.88-2.75 (m, 2H), 2.61-2.49 (m, 2H), 2.17-2.01 (m, 2H), 1.83-1.66 (m, 2H), 1.00 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

¹³C NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 100 MHz)

162.9 (d, J = 245.7 Hz, 2C), 141.4, 141.3 (d, J = 7.1 Hz), 140.9 (d, J = 7.2 Hz), 129.8 (d, J = 8.2 Hz), 129.7 (d, J = 8.1 Hz), 128.4 (2C), 128.3 (2C), 125.9, 123.1 (d; J = 2.8 Hz), 122.8 (d, J = 2.9 Hz), 114.5 (d, J = 21.5 Hz), 114.3 (d, J = 21.1 Hz), 114.3 (d, J = 21.2 Hz), 114.3 (d, J = 21.7 Hz), 83.6, 80.3, 79.0, 70.5 (d, J = 1.8 Hz), 69.6, 68.5, 37.5, 31.5, 26.7, 23.7, 9.5.

IR (ν , cm⁻¹, CCl₄)

3029, 2965, 2864, 1593, 1618, 1488, 1452, 1345, 1257, 1139, 1098, 1070.

MS (ESI)

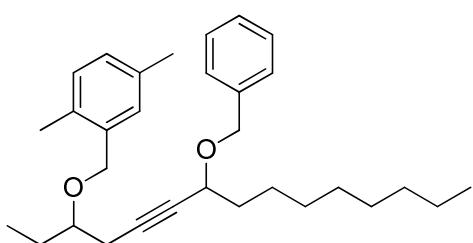
449 (MH⁺)

HRMS (EI)

Calcd. for C₂₉H₃₀F₂O₂: 448.2214 Found: 448.2232

2-((7-(benzyloxy)pentadec-5-yn-3-yloxy)methyl)-1,4-dimethylbenzene

5.115



C₃₁H₄₄O₂
M = 448.4 g.mol⁻¹

<u>Procedure:</u>	Following procedure B starting with 3-(2,5-dimethylbenzyloxy)pentadec-5-yn-7-ol (2.19 mmol).
<u>Purification:</u>	Flash chromatography (SiO ₂ PE/ DCM: 4/1).
<u>Reaction time:</u>	2 h
<u>Product:</u>	793 mg of colorless oil.
<u>Yield:</u>	89%
¹H NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	7.45-7.31 (m, 5H), 7.25 (s, 1H), 7.12 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 7.7 Hz, J = 1.3 Hz, 1H), 4.86 (dd, J = 11.8 Hz, J = 1.9 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.16 (tt, J = 6.5 Hz, J = 1.7 Hz, 1H), 3.59 (tt, J = 6.6 Hz, J = 6.1 Hz, 1H), 2.65 (ddd, J = 16.8 Hz, J = 5.2 Hz, J = 1.9 Hz, 1H), 2.56 (ddd, J = 16.7 Hz, J = 6.7 Hz, J = 2.0 Hz, 1H), 2.38 (d, J = 4.4 Hz, 6H), 1.90-1.70 (m, 4H), 1.59-1.49 (m, 2H), 1.42-1.29 (m, 10H), 1.06 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.97 (t, J = 6.9 Hz, 3H).
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	138.2, 136.1, 135.1, 133.4, 130.1, 129.5, 128.4, 128.2 (2C), 127.7 (2C), 127.5, 83.1, 80.7, 78.9, 70.2, 69.8, 68.9, 36.0, 31.8, 29.5, 29.3, 29.2, 26.7, 25.4, 23.6, 22.6, 20.9, 18.4, 14.1, 9.6.
IR (ν , cm ⁻¹ , CCl ₄)	3032, 2928, 2857, 1498, 1455, 1341, 1072.
MS (ESI)	449 (MH ⁺)
HRMS (EI)	Calcd. for C ₃₁ H ₄₄ O ₂ : 448.3341 Found: 448.3339

I-((7-(3-methoxybenzyloxy)non-4-yn-3-yloxy)methyl)-3-methoxybenzene 5.117

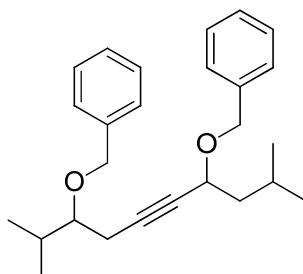


<u>Procedure:</u>	Following procedure B starting with non-4-yne-3,7-diol (4.03 mmol, 1 eq.) and 3-methoxybenzyl bromide (3 eq.).
<u>Purification:</u>	Flash chromatography (SiO ₂ PE/ EtOAc: 9/1).
<u>Reaction time:</u>	4 h
<u>Product:</u>	1.52 g of colorless oil.
<u>Yield:</u>	95%
¹H NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	7.30-7.23 (m, 2H), 6.98-6.93 (m, 4H), 6.87-6.81 (m, 2H), 4.77 (dd, J = 12.0 Hz, J = 1.7 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.04 (tt, J = 6.4 Hz, J = 1.6 Hz, 1H), 3.81 (s, 6H), 3.52 (tt, J = 6.4 Hz, J = 5.3 Hz, 1H), 2.57 (ddd, J = 16.7 Hz, J = 5.2 Hz, J = 1.8 Hz, 1H), 2.49 (ddd, J = 16.7 Hz, J = 6.7

	Hz, $J = 1.8$ Hz, 1H), 1.83-1.64 (m, 4H), 1.02 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.99 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	159.6 (2C), 140.2, 139.9, 129.4, 129.3, 120.1, 119.9, 113.3, 113.1, 113.0 (2C), 83.1, 80.5, 78.8, 71.1, 70.2, 70.1, 55.2 (2C), 29.1, 26.7, 13.7, 9.8, 9.6.
IR (ν , cm ⁻¹ , CCl ₄)	3001, 2938, 2836, 1602; 1490, 1336, 1266, 1155, 1055.
MS (ESI)	397 (MH ⁺)
HRMS (EI)	Calcd. for C ₂₅ H ₃₂ O ₄ : 396.2301 Found: 396.2291

1-((7-(benzyloxy)-2,9-dimethyldec-4-yn-3-yloxy)methyl)benzene

5.123

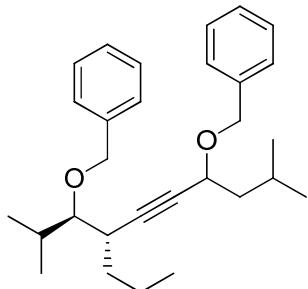


C₂₆H₃₄O₂
M= 378.4 g.mol⁻¹

Procedure:	Following procedure B starting with 7-(benzyloxy)-2,9-dimethyldec-4-yn-3-ol (3.57 mmol).
Purification:	Flash chromatography (SiO ₂ PE/ DCM: 4/1).
Reaction time:	2 h
Product:	1.24g of colorless oil.
Yield:	92%
¹H NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	7.40-7.26 (m, 10H), 4.79 (dd, $J = 11.7$ Hz, $J = 1.4$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.55 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.14 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.35 (ddd, $J = 5.6$ Hz, $J = 5.6$ Hz, $J = 5.6$ Hz, 1H), 2.53 (dd, $J = 5.6$ Hz, $J = 0.8$ Hz, 2H), 2.02 (qqdd, $J = 6.8$ Hz, $J = 6.7$ Hz, $J = 6.7$ Hz, $J = 2.4$ Hz, 1H), 1.89 (qqd, $J = 6.8$ Hz, $J = 6.8$ Hz, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.72 (ddd, $J = 13.8$ Hz, $J = 7.3$ Hz, $J = 7.3$ Hz, 1H), 1.55 (ddd, $J = 13.7$ Hz, 6.9 Hz, 6.9 Hz, 1H), 0.99 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.98 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.87 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	138.8, 138.3, 128.4, 128.3 (2C), 127.9 (2C), 127.8, 127.6 (2C), 127.5, 127.4, 83.4, 82.7, 80.7, 72.2, 70.3, 67.5, 45.0, 31.9, 24.6, 22.7, 22.3, 21.6, 18.9, 17.6.
IR (ν , cm ⁻¹ , CCl ₄)	3032, 2930, 2860, 1456, 1070.
MS (ESI)	379 (MH ⁺)
HRMS (EI)	Calcd. for C ₂₆ H ₃₄ O ₂ : 378.2559 Found: 378.2557

I-(((7S,8R)-8-(benzyloxy)-2,9-dimethyl-7-propyldec-5-yn-4-yloxy)methyl)benzene

5.126



C₂₉H₄₀O₂
M = 421.5 g.mol⁻¹

Procedure:

Following procedure **B** starting with (7S,8R)-8-(benzyloxy)-2,9-dimethyl-7-propyldec-5-yn-4-ol (2.56 mmol).

Flash chromatography (SiO₂ PE/ DCM: 4/1).

Reaction time:

2 h

Product:

1.00 g of colorless oil.

Yield:

93%

¹H NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 400 MHz)

7.42-7.24 (m, 10H), 4.79 (dd, $J = 11.4$ Hz, $J = 3.4$ Hz, 1H), 4.77 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 4.50 (dd, $J = 11.6$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1H), 4.16 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.15 (dd, $J = 6.0$ Hz, $J = 5.1$ Hz, 1H), 2.78-2.71 (m, 1H), 2.13-2.03 (m, 1H), 1.90 (qqd, $J = 6.9$ Hz, $J = 6.8$ Hz, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.76-1.40 (m, 6H), 1.04-1.00 (m, 6H), 0.96 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.90 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.87 (dd, $J = 6.7$ Hz, $J = 3.4$ Hz, 3H).

¹³C NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 100 MHz)

139.1, 138.4, 128.2 (4C), 128.0 (2C), 127.4, 127.3 (2C), 127.2, 87.3, 86.5, 81.6, 73.9, 70.2, 67.6, 45.0, 35.2, 34.0, 31.1, 24.7, 22.7, 22.3, 20.9, 20.1, 18.3, 13.9.

IR (ν , cm⁻¹, CCl₄)

3032, 2959, 2871, 1497, 1467, 1455, 1366, 1206, 1092, 1070.

MS (ESI)

421 (MH⁺)

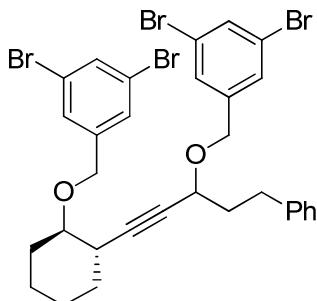
HRMS (EI)

Calcd. for C₂₉H₄₀O₂: 421.3028

Found: 421.3018

1-(((1*R*,2*S*)-2-(3-(3,5-dibromobenzylloxy)-5-phenylpent-1-ynyl)cyclohexyloxy)methyl)-3,5-dibromobenzene

5.129



C₃₁H₃₀Br₄O₂
M = 754.1 g·mol⁻¹

Procedure:

Following procedure **B** starting with (1*R*,2*S*)-2-(3-hydroxy-5-phenylpent-1-ynyl)cyclohexanol (1.15 mmol, 1 eq.) and 3,5-dibromobenzyl bromide (2.5 eq.).

Purification:

Flash chromatography (SiO₂ PE/ DCM: 4/1).

Reaction time:

12 h at 50 °C

Product:

527 mg of colorless oil.

Yield:

68%

¹H NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 400 MHz)

7.57 (dd, J = 2.2 Hz, J = 1.8 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 1.6 Hz, J = 1.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.31-7.26 (m, 2H), 7.23-7.16 (m, 3H), 4.69 (dd, J = 12.4 Hz, J = 8.8 Hz, 1H), 4.62 (dd, J = 12.4 Hz, J = 2.6 Hz, 1H), 4.56 (dd, J = 12.4 Hz, J = 8.4 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.14 (dd, J = 6.4 Hz, J = 6.4 Hz, 1H), 3.38-3.31 (m, 1H), 2.88-2.75 (m, 2H), 2.59-2.52 (m, 1H), 2.19-1.99 (m, 4H), 1.80-1.65 (m, 2H), 1.53-1.42 (m, 1H), 1.42-1.25 (m, 3H).

¹³C NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 100 MHz)

142.9, 142.4, 141.3, 133.0, 132.9, 129.2 (2C), 128.8 (2C), 128.4 (4C), 125.9, 122.8 (4C), 89.2, 80.4, 79.6, 69.5, 68.9, 68.8, 37.5, 35.4, 31.5, 30.8, 30.3, 24.1, 23.4.

IR (ν , cm⁻¹, CCl₄)

3029, 2938, 2861, 1589, 1559, 1426, 1201, 1109.

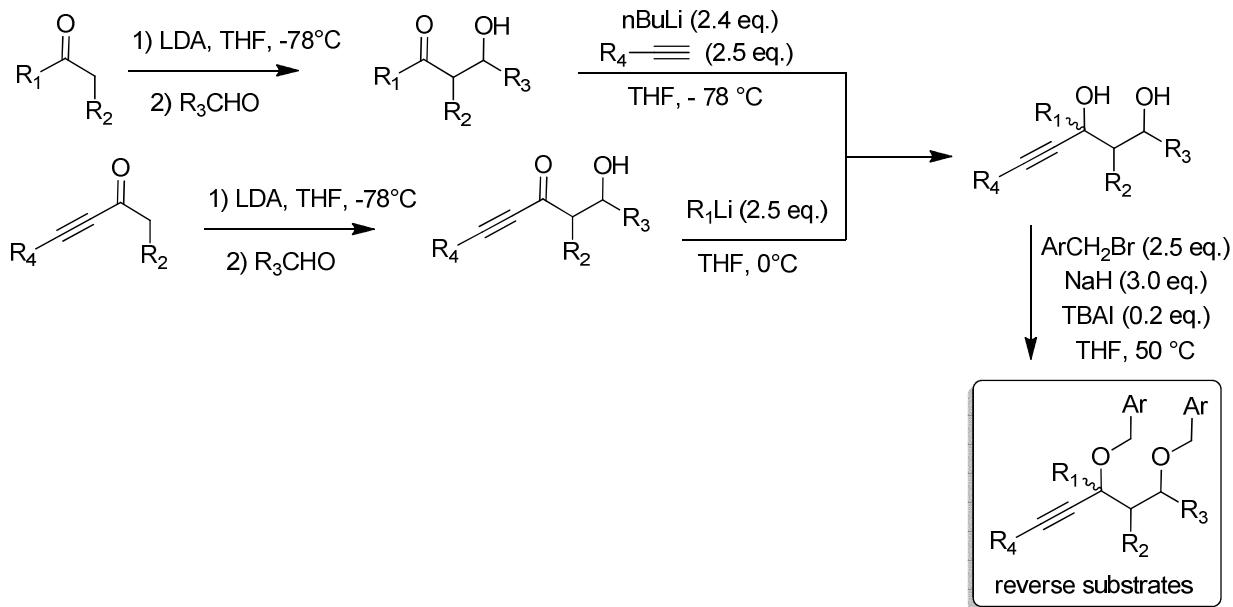
MS (ESI)

750, 752, 754, 756, 758 (MH⁺)

HRMS (EI)

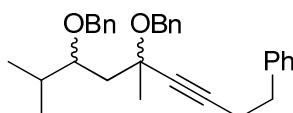
Calcd. for C₃₁H₃₀Br₄O₂: 749.8979 Found: 749.8983

General strategies for the synthesis of the “revers”e dibenzyl ether substrates :



1-(5,7-bis(benzyloxy)-5,8-dimethylnon-3-ynyl)benzene

5.132



C₃₁H₃₆O₂
M = 440.4 g·mol⁻¹

Procedure:

Following procedure **B** starting with 2,5-dimethyl-9-phenylnon-6-yne-3,5-diol (2.3 mmol, 1 eq.) as a 2.5:1 mixture of diastereoisomers.

Flash chromatography (SiO₂ PE/DCM: 8/2).

Purification:

12 h

Reaction time:

525 +194 mg of colorless oil

Product:

2.7:1 mixture of diastereoisomers.

Yield:

71%

¹H NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 400 MHz)

Major diastereoisomer: 7.34-7.20 (m, 15H), 4.58 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.59 (ddd, J = 5.1 Hz, J = 4.1 Hz, J = 4.1 Hz, 1H), 2.82 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.53 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.04 (qqd, J = 6.9 Hz, J = 6.9 Hz, J = 3.7 Hz, 1H), 1.94 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 1.53 (s, 3H), 0.95 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

Minor diastereoisomer: 7.37-7.20 (m, 15H), 4.64 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.57-4.48 (m, 3H), 3.62 (ddd, J = 6.8 Hz, J = 3.3 Hz, J = 3.3 Hz, 1H), 2.82 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.54 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.07 (qqd, J = 6.7 Hz, J = 6.6 Hz, J = 3.6 Hz, 1H), 1.93 (dd, J = 14.3 Hz, J = 3.2 Hz, 1H), 1.87 (dd, J = 14.3 Hz, J = 7.0 Hz, 1H), 1.54 (s, 3H), 0.94 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.93 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

¹³C NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 100 MHz)

Major diastereoisomer: 140.6, 139.4, 139.4, 128.5 (2C), 128.3 (2C), 128.1 (2C), 128.1 (2C), 127.5 (2C), 127.5 (2C), 127.1, 127.0, 126.2, 85.1, 82.9, 80.4, 72.8, 71.1, 65.9, 42.9, 35.0, 31.1, 27.2, 20.8, 17.7, 17.5.

Minor diastereoisomer: 140.5, 139.5, 139.3, 128.4 (2C), 128.3 (2C), 128.2 (2C), 128.1 (2C), 127.5 (2C), 127.4 (2C), 127.1, 127.0, 126.2, 85.6, 82.4, 81.1, 73.6, 71.3, 65.7, 42.7, 35.0, 30.7, 27.4, 20.8, 17.9, 17.2.

IR (ν , cm⁻¹, CCl₄)

Major diastereoisomer: 3030, 2960, 2869, 1497, 1460, 1351, 1070, 1029.

Minor diastereoisomer: 3031, 2962, 2868, 1499, 1461, 1349, 1057, 1011.

MS (ESI)

441 (MH⁺)

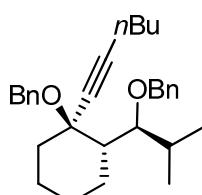
HRMS (EI)

Calcd. for C₃₁H₃₆O₂:
440,2715

Found:
Major diastereoisomer: 440,2721
Minor diastereoisomer: 440,2719

Rac-1-((S)-1-((1S)-2-(benzyloxy)-2-(hex-1-ynyl)cyclohexyl)-2-methylpropoxy)methyl benzene

5.133a



C₃₀H₄₀O₂
M = 432.4 g.mol⁻¹

Procedure:

Following procedure **B** starting with *Rac*-(2*S*)-1-(hex-1-ynyl)-2-((*S*)-1-hydroxy-2-methylpropyl)cyclohexanol (1.9 mmol, 1 eq.), as a 9.2:1 mixture of diastereoisomers.

Purification:

Flash chromatography (SiO₂ PE/DCM: 8/2).

Reaction time:

12 h, 50 °C

Product:

490 mg of colorless oil

Yield:

68%

¹H NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 400 MHz)

7.41-7.31 (m, 8H), 7.31-7.23 (m, 2H), 4.79 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 4.5 Hz, J = 1.8 Hz, 1H), 2.38-2.31 (m, 1H), 2.26-2.15 (m, 1H), 2.14 (td, J = 6.6 Hz, J = 2.5 Hz, 2H), 1.99 (ddd, J = 12.2 Hz, J = 4.0 Hz, J = 4.0 Hz, 1H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.66 (qd, J = 12.7 Hz, J = 3.6 Hz, 1H), 1.58-1.36 (m, 7H), 1.30-1.18 (m, 1H), 0.96 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.90 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 100 MHz)

140.2, 139.7, 128.1 (2C), 128.0 (2C), 127.4 (2C), 127.1 (2C), 126.9, 126.8, 86.8, 84.2, 82.0, 74.5, 72.4, 64.8, 49.9, 36.8, 30.9, 29.9, 26.2,

22.9, 22.8, 22.0, 21.1, 18.4, 16.7, 13.6.

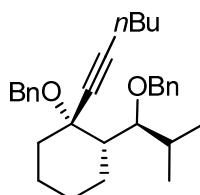
IR (ν , cm^{-1} , CCl_4) 3033, 2965, 2886, 1461, 1349, 1071, 1032.

MS (ESI) 433 (MH^+)

HRMS (EI) Calcd. for $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{O}_2$: 432,3028 Found: 432,3021

Rac-1-((S)-1-((1S)-2-(benzyloxy)-2-(hex-1-ynyl)cyclohexyl)-2-methylpropoxy)methyl benzene

5.133b



$\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{O}_2$
 $M = 432.4 \text{ g.mol}^{-1}$

Purification:

Flash chromatography (SiO_2 PE/DCM: 8/2).

Product:

60 mg of colorless oil

Yield:

68%

$^1\text{H NMR}$ (δ , ppm) (CDCl_3 , 400 MHz) 7.43 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.33-7.17 (m, 6H), 7.11 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 4.74 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.27 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 3.70 (dd, $J = 4.9$ Hz, $J = 1.3$ Hz, 1H), 2.41-2.34 (m, 1H), 2.29 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.86 (qqd, $J = 6.8$ Hz, $J = 6.7$ Hz, $J = 5.1$ Hz, 1H), 1.81-1.66 (m, 4H), 1.60-1.45 (m, 8H), 0.99 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.98 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (δ , ppm) (CDCl_3 , 100 MHz) 140.2, 139.4, 128.1 (2C), 128.1 (2C), 127.8 (2C), 127.2 (2C), 127.1, 126.5, 86.3, 83.3, 82.1, 75.2, 73.2, 65.4, 50.6, 35.5, 34.7, 30.9, 25.9, 22.7, 22.0, 21.1, 19.8, 18.3, 17.2, 13.6.

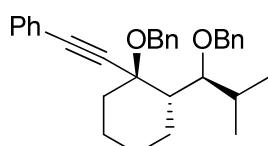
IR (ν , cm^{-1} , CCl_4) 3033, 2965, 2886, 1461, 1349, 1071, 1032.

MS (ESI) 433 (MH^+)

HRMS (EI) Calcd. for $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{O}_2$: 432,3028 Found: 432,3029

Rac-1-(2-((2S)-1-(benzyloxy)-2-((S)-1-(benzyloxy)-2-methylpropyl)cyclohexyl)ethynyl) benzene

5.134

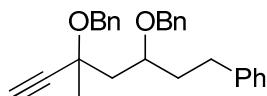


$\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{O}_2$
 $M = 452.4 \text{ g.mol}^{-1}$

<u>Procedure:</u>	Following procedure B starting with <i>Rac</i> -(2 <i>S</i>)-2-((<i>S</i>)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-1-(2-phenylethynyl)cyclohexanol (2.3 mmol, 1 eq.).
<u>Purification:</u>	Flash chromatography (SiO ₂ PE/DCM: 8/2).
<u>Reaction time:</u>	24 h
<u>Product:</u>	780 mg of colorless oil as a single diastereoisomer.
<u>Yield:</u>	75%
¹H NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	7.46-7.42 (m, 2H), 7.41-7.38 (m, 2H), 7.36-7.31 (m, 5H), 7.31-7.21 (m, 6H), 4.91 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.87 (dd, J = 3.3 Hz, J = 1.9 Hz, 1H), 2.52-2.41 (m, 2H), 2.14 (dt, J = 12.8 Hz, J = 3.3 Hz, 1H), 2.07-2.00 (m, 1H), 1.85-1.76 (m, 2H), 1.74-1.54 (m, 3H), 1.30-1.18 (m, 1H), 1.03 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.99 (d, J = 6.9 Hz, 3H).
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	139.8, 139.6, 131.6 (2C), 128.3 (2C), 128.3, 128.2 (2C), 128.0 (2C), 127.6 (2C), 127.5 (2C), 127.1, 126.9, 123.0, 89.3, 88.8, 82.3, 77.1, 72.2, 65.5, 51.1, 38.9, 29.4, 26.2, 25.7, 23.9, 23.1, 17.3.
IR (ν , cm ⁻¹ , CCl ₄)	3034, 3066, 2974, 1456, 1357, 1090, 1055.
MS (ESI)	453 (MH ⁺)
HRMS (EI)	Calcd. for C ₃₂ H ₃₆ O ₂ : 452,2715 Found: 452,2717

1-((5-(benzyloxy)-5-methyl-1-phenylhept-6-yn-3-yloxy)methyl)benzene

5.135



C₂₈H₃₀O₂
M= 398.4 g.mol⁻¹

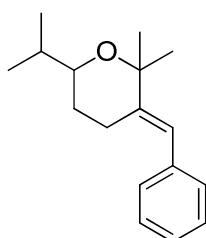
<u>Procedure:</u>	Following procedure B starting with 3-methyl-7-phenylhept-1-yne-3,5-diol (6.3 mmol, 1 eq.), as a 2.2:1 mixture of diastereoisomers.
<u>Purification:</u>	Flash chromatography (SiO ₂ PE/DCM: 8/2).
<u>Reaction time:</u>	24 h at 50 °C
<u>Product:</u>	1.83 g of colorless oil 2.3:1 mixture of diastereoisomers.
<u>Yield:</u>	73%
¹H NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	Major diastereoisomer: 7.40-7.24 (m, 12H), 7.22-7.11 (m, 3H), 4.71 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.83 (ddt, J = 6.5 Hz, J = 4.9 Hz, J = 4.9 Hz, 1H), 2.83-2.65 (m, 2H), 2.53 (s, 1H), 2.24 (dd, J = 14.6 Hz, J = 5.0 Hz, 1H), 2.14-2.03 (m, 2H), 1.99-1.90 (m, 1H), 1.58 (s, 3H). Minor diastereoisomer: 7.40-7.24 (m, 12H), 7.22-7.11 (m, 3H), 4.75 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 4.54 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.91 (tt, J = 5.5 Hz, J = 5.5 Hz, 1H), 2.83-2.65 (m, 2H), 2.55 (s, 1H), 2.17 (dd, J = 14.3 Hz, J = 5.6 Hz, 1H), 2.14-2.03 (m, 2H), 1.99-

	1.90 (m, 1H), 1.61 (s, 3H).
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	<u>Major diastereoisomer:</u> 142.4, 138.8 (2C), 128.4, 128.2 (8C), 127.9 (2C), 127.6 (2C), 127.3, 125.6, 85.3, 74.9, 73.9, 72.1, 70.5, 66.3, 46.5, 37.3, 31.5, 26.8. <u>Minor diastereoisomer:</u> 142.4, 138.8 (2C), 128.4, 128.2 (8C), 127.9 (2C), 127.6 (2C), 127.4, 125.6, 84.9, 76.1, 74.2, 72.9, 70.8, 66.2, 46.5, 37.1, 31.4, 27.2.
IR (ν , cm ⁻¹ , CCl ₄)	3033, 2959, 1494, 1456, 1370, 1082, 1011.
MS (ESI)	399 (MH ⁺)
HRMS (EI)	Calcd. for C ₂₈ H ₃₀ O ₂ : 398,2246 Found: 398,2241

Dibenzyl ether series products

(E)-3-benzylidene-tetrahydro-6-isopropyl-2,2-dimethyl-2H-pyran

5.43

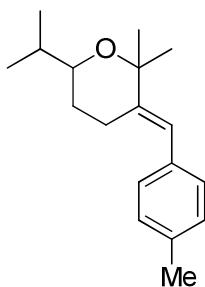


C₁₇H₂₄O
M = 244.3 g·mol⁻¹

<u>Procedure:</u>	Following procedure C3 starting with 5.42 (0.1 mmol).
<u>Purification:</u>	Flash chromatography (SiO ₂ PE/ DCM: 4/1).
<u>Reaction time:</u>	30 min
<u>Product:</u>	22.8 mg of colorless oil.
<u>Yield:</u>	93%
¹H NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	7.32 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.21 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 6.41 (s, 1H), 3.35 (ddd, J = 10.5 Hz, J = 7.0 Hz, J = 3.0 Hz, 1H), 2.73 (dt, J = 14.3 Hz, J = 5.0 Hz, 1H), 2.43-2.34 (m, 1H), 1.75-1.68 (m, 1H), 1.59 (ddd, J = 6.8 Hz, J = 6.8 Hz, J = 6.7 Hz, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.40-1.25 (m, 1H), 0.95 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.87 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	145.3, 138.0, 129.0 (2C), 128.0 (2C), 126.1, 121.2, 75.5, 75.0, 33.3, 30.0, 28.6, 24.9, 23.2, 19.0, 18.3.
IR (ν , cm ⁻¹ , CCl ₄)	3024, 2960, 2873, 1470, 1380, 1159, 1072.
MS (ESI)	245 (MH ⁺)
HRMS (EI)	Calcd. for C ₁₇ H ₂₄ O: 244.1827 Found: 244.1825

(E)-3-(4-methylbenzylidene)-tetrahydro-6-isopropyl-2,2-dimethyl-2H-pyran

5.46



C₁₈H₂₆O
M = 258.2 g.mol⁻¹

Procedure:

Following procedure **C3** starting with **5.45** (0.1 mmol).

Purification:

Flash chromatography (SiO₂ PE/ DCM: 4/1).

Reaction time:

30 min

Product:

23.0 mg of colorless oil.

Yield:

89%

¹H NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 400 MHz)

7.14 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.37 (s, 1H), 3.34 (ddd, J = 10.9 Hz, J = 7.0 Hz, J = 3.0 Hz, 1H), 2.73 (dt, J = 14.3 Hz, J = 5.0 Hz, 1H), 2.38 (dddd, J = 16.4 Hz, J = 14.2 Hz, J = 5.7 Hz, J = 1.8 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.74-1.67 (m, 1H), 1.59 (qqd, J = 6.8 Hz, J = 6.8 Hz, J = 6.8 Hz, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.40-1.30 (m, 1H), 0.95 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.87 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

¹³C NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 100 MHz)

144.7, 135.7, 135.0, 128.9 (2C), 128.7 (2C), 121.0, 75.5, 75.0, 33.3, 30.0, 28.6, 24.9, 23.2, 21.1, 19.1, 18.3.

IR (ν , cm⁻¹, CCl₄)

3022, 2977, 2872, 1511, 1470, 1379, 1159, 1070.

MS (ESI)

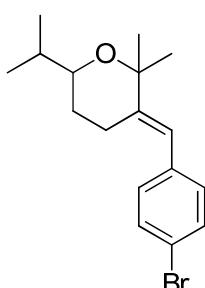
259 (MH⁺)

HRMS (EI)

Calcd. for C₁₈H₂₆O: 258.1984 Found: 258.1986

(E)-3-(4-bromobenzylidene)-tetrahydro-6-isopropyl-2,2-dimethyl-2H-pyran

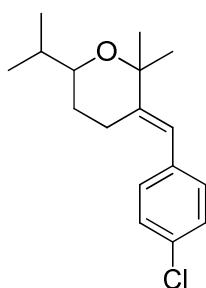
5.48



C₁₇H₂₃BrO
M = 323.1 g.mol⁻¹

<u>Procedure:</u>	Following procedure C3 starting with 5.47 (0.1 mmol, 1 eq.).
<u>Purification:</u>	Flash chromatography (SiO ₂ PE/DCM: 9/1).
<u>Reaction time:</u>	30 min
<u>Product:</u>	29.6 mg of colorless oil.
<u>Yield:</u>	92%
¹H NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	7.44 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.32 (s, 1H), 3.35 (ddd, J = 10.5 Hz, J = 7.0 Hz, J = 2.9 Hz, 1H), 2.67 (ddd, J = 14.3 Hz, J = 5.0 Hz, J = 5.0 Hz, 1H), 2.36 (dddd, J = 14.1 Hz, J = 10.9 Hz, J = 5.7 Hz, J = 1.7 Hz, 1H), 1.75-1.68 (m, 1H), 1.59 (qqd, J = 6.8 Hz, J = 6.8 Hz, J = 6.7 Hz, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.35 (ddd, J = 12.3 Hz, J = 11.6 Hz, J = 5.6 Hz, 1H), 0.95 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.87 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	146.2, 136.8, 131.1 (2C), 130.7 (2C), 120.0, 120.0, 75.4, 74.9, 33.2, 29.9, 28.5, 24.8, 23.3, 19.0, 18.3.
IR (ν , cm ⁻¹ , CCl ₄)	3062, 2978, 2874, 1602, 1489, 1365, 1131, 1058, 1033.
MS (ESI)	323, 325 (MH ⁺)
HRMS (EI)	Calcd. for C ₁₇ H ₂₃ BrO: 322.0932 Found: 322.0929

(E)-3-(4-chlorobenzylidene)-tetrahydro-6-isopropyl-2,2-dimethyl-2H-pyran **5.50**



C₁₇H₂₃ClO
M = 278.8 g.mol⁻¹

<u>Procedure:</u>	Following procedure C3 starting with 5.49 (0.1 mmol).
<u>Purification:</u>	Flash chromatography (SiO ₂ PE/ DCM: 4/1).
<u>Reaction time:</u>	30 min
<u>Product:</u>	25.4 mg of colorless oil.
<u>Yield:</u>	91%
¹H NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	7.29 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.34 (s, 1H), 3.34 (ddd, J = 10.9 Hz, J = 7.0 Hz, J = 3.0 Hz, 1H), 2.67 (dt, J = 14.3 Hz, J = 5.0 Hz, 1H), 2.36 (dddd, J = 14.2 Hz, J = 10.9 Hz, J = 5.8 Hz, J = 1.8 Hz, 1H), 1.71 (dddd, J = 12.9 Hz, J = 5.8 Hz, J = 4.3 Hz, J = 3.2 Hz, 1H), 1.59 (qqd, J = 6.8 Hz, J = 6.8 Hz, J = 6.8 Hz, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.40-1.30 (m, 1H), 0.95 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.87 (d,

J = 6.8 Hz, 3H).

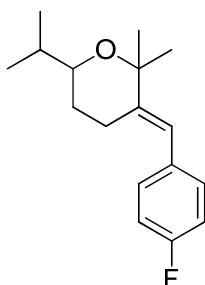
¹³C NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 100 MHz) 146.2, 136.4, 131.9, 130.3 (2C), 128.2 (2C), 120.0, 75.5, 75.0, 33.2, 29.9, 28.6, 24.8, 23.3, 19.0, 18.3.

IR (ν , cm⁻¹, CCl₄) 2978, 2873, 1490, 1379, 1160, 1079.

MS (ESI) 279, 281 (MH⁺)

HRMS (EI) Calcd. for C₁₇H₂₃ClO: 278.1437 Found: 278.1436

(E)-3-(4-fluorobenzylidene)-tetrahydro-6-isopropyl-2,2-dimethyl-2H-pyran **5.52**



C₁₇H₂₃FO
M= 262.2 g.mol⁻¹

Procedure:

Following procedure **C3** starting with **5.51** (0.1 mmol).

Purification:

Flash chromatography (SiO₂ PE/ DCM: 4/1).

Reaction time:

1 h

Product:

21.6 mg of colorless oil.

Yield:

82%

¹H NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 400 MHz) 7.14 (dd, *J* = 8.2 Hz, *J* = 5.7 Hz, 2H), 7.00 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.35 (s, 1H), 3.34 (ddd, *J* = 10.3 Hz, *J* = 7.0 Hz, *J* = 2.8 Hz, 1H), 2.67 (dt, *J* = 14.2 Hz, *J* = 4.9 Hz, 1H), 2.40-2.31 (m, 1H), 1.75-1.68 (m, 1H), 1.59 (qqd, *J* = 6.8 Hz, *J* = 6.8 Hz, *J* = 6.7 Hz, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.40-1.29 (m, 1H), 0.95 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.87 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

¹³C NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 100 MHz) 161.3 (d, *J* = 245.2 Hz), 145.5, 133.9 (d, *J* = 3.3 Hz), 130.5 (d, *J* = 7.8 Hz, 2C), 120.2, 114.9 (d, *J* = 21.2 Hz, 2C), 75.5, 75.0, 33.3, 30.0, 28.6, 24.9, 23.2, 19.1, 18.3.

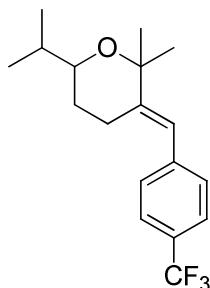
IR (ν , cm⁻¹, CCl₄) 3042, 2960, 2854, 1603, 1508, 1379, 1225, 1157, 1070.

MS (ESI) 263(MH⁺)

HRMS (EI) Calcd. for C₁₇H₂₃FO: 262.1733 Found: 262.1731

(E)-3-(4-trifluoromethylbenzylidene)-tetrahydro-6-isopropyl-2,2-dimethyl-2H-pyran

5.54



C₁₈H₂₃F₃O
M= 312.2 g.mol⁻¹

Procedure:

Following procedure **C3** starting with **5.53** (0.1 mmol).

Purification:

Flash chromatography (SiO₂ PE/ DCM: 4/1).

Reaction time:

1 h

Product:

26.6 mg of colorless oil.

Yield:

85%

¹H NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 400 MHz)

7.57 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.41 (s, 1H), 3.36 (ddd, J = 10.4 Hz, J = 7.0 Hz, J = 2.9 Hz, 1H), 2.67 (dt, J = 14.2 Hz, J = 4.9 Hz, 1H), 2.38 (dddd, J = 14.1 Hz, J = 10.9 Hz, J = 5.7 Hz, J = 1.5 Hz, 1H), 1.76-1.69 (m 1H), 1.59 (qqd, J = 6.8 Hz, J = 6.8 Hz, J = 6.7 Hz, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.42-1.31 (m, 1H), 0.95 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.87 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

¹³C NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 100 MHz)

147.5, 141.8, 129.2 (2C), 128.2 (q, J = 32.2 Hz), 125.0 (q, J = 3.7 Hz, 2C), 124.2 (q, J = 252.8 Hz), 120.0, 75.4, 75.0, 33.2, 30.0, 28.6, 24.8, 23.4, 19.0, 18.3.

IR (ν , cm⁻¹, CCl₄)

2960, 2873, 1616, 1325, 1168, 1131, 1068.

MS (ESI)

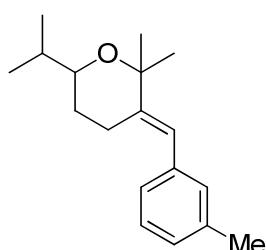
313(MH⁺)

HRMS (EI)

Calcd. for C₁₈H₂₃F₃O: 312.1701 Found: 312.1697

(E)-3-(3-methylbenzylidene)-tetrahydro-6-isopropyl-2,2-dimethyl-2H-pyran

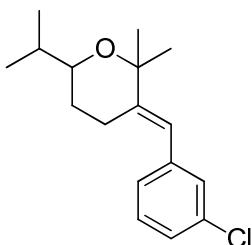
5.56



C₁₈H₂₆O
M= 258.2 g.mol⁻¹

<u>Procedure:</u>	Following procedure C3 starting with 5.55 (0.1 mmol).	
<u>Purification:</u>	Flash chromatography (SiO ₂ PE/ DCM: 4/1).	
<u>Reaction time:</u>	30 min	
<u>Product:</u>	22.8 mg of colorless oil.	
<u>Yield:</u>	88%	
¹H NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	7.22 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.05-6.98 (m, 3H), 6.38 (s, 1H), 3.35 (ddd, $J = 10.8$ Hz, $J = 5.8$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1H), 2.73 (dt, $J = 14.2$ Hz, $J = 5.0$ Hz, 1H), 2.39 (dddd, $J = 14.2$ Hz, $J = 9.3$ Hz, $J = 5.8$ Hz, $J = 1.7$ Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.75-1.68 (m, 1H), 1.60 (qqd, $J = 6.8$ Hz, $J = 6.8$ Hz, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.42-1.30 (m, 1H), 0.95 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.87 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).	
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	145.1, 137.9, 137.6, 129.7, 127.9, 126.9, 126.0, 121.2, 75.5, 75.0, 33.3, 30.0, 28.6, 24.9, 23.3, 21.4, 19.0, 18.3.	
IR (ν , cm ⁻¹ , CCl ₄)	2977, 2873, 1603, 1470, 1379, 1157, 1070.	
MS (ESI)	259 (MH ⁺)	
HRMS (EI)	Calcd. for C ₁₈ H ₂₆ O: 258.1984	Found: 258.1988

(E)-3-(3-chlorobenzylidene)-tetrahydro-6-isopropyl-2,2-dimethyl-2H-pyran **5.58**



C₁₇H₂₃ClO
M= 278.8 g.mol⁻¹

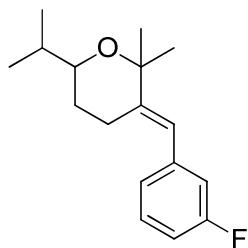
<u>Procedure:</u>	Following procedure C3 starting with 5.57 (0.1 mmol).	
<u>Purification:</u>	Flash chromatography (SiO ₂ PE/ DCM: 4/1).	
<u>Reaction time:</u>	30 min	
<u>Product:</u>	21.5 mg of colorless oil.	
<u>Yield:</u>	77%	
¹H NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	7.25 (tt, $J = 7.5$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.21-7.17 (m, 2H), 7.07 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 3.39-3.32 (m, 1H), 2.68 (dt, $J = 14.1$ Hz, $J = 4.8$ Hz, 1H), 2.43-2.33 (m, 1H), 1.76-1.68 (m, 1H), 1.65-1.55 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.43-1.31 (m, 1H), 0.95 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.87 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).	
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	146.8, 139.9, 133.9, 129.3, 129.0, 127.2, 126.2, 120.0, 75.4, 75.0, 33.2, 29.9, 28.6, 24.8, 23.3, 19.0, 18.3.	

IR (ν , cm^{-1} , CCl_4) 2978, 2852, 1594, 1563, 1472, 1379, 1160, 1076.

MS (ESI) 279, 281(MH^+)

HRMS (EI) Calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{ClO}$: 278.1437 Found: 278.1431

(E)-3-(3-fluorobenzylidene)-tetrahydro-6-isopropyl-2,2-dimethyl-2H-pyran **5.60**



$\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{FO}$
 $M = 262.2 \text{ g.mol}^{-1}$

Procedure:

Following procedure **C3** starting with **5.59** (0.1 mmol).

Purification:

Flash chromatography (SiO_2 PE/ DCM: 4/1).

Reaction time:

1 h

Product:

21.3 mg of colorless oil.

Yield:

81%

$^1\text{H NMR}$ (δ , ppm)
(CDCl_3 , 400 MHz)

7.31-7.25 (m, 1H), 6.99-6.88 (m, 3H), 6.36 (s, 1H), 3.35 (ddd, $J = 10.4$ Hz, $J = 7.0$ Hz, $J = 2.9$ Hz, 1H), 2.70 (dt, $J = 14.3$ Hz, $J = 5.0$ Hz, 1H), 2.39 (dddd, $J = 13.3$ Hz, $J = 10.9$ Hz, $J = 5.7$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1H), 1.76-1.69 (m, 1H), 1.60 (qqd, $J = 6.7$ Hz, $J = 6.7$ Hz, $J = 6.6$ Hz, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.44-1.32 (m, 1H), 0.95 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (δ , ppm)
(CDCl_3 , 100 MHz)

162.6 (d, $J = 245.3$ Hz), 146.6, 140.3 (d, $J = 7.8$ Hz), 129.4 (d, $J = 8.5$ Hz), 124.7 (d, $J = 2.7$ Hz), 120.2 (d, $J = 1.9$ Hz), 115.7 (d, $J = 21.1$ Hz), 113.0 (d, $J = 21.1$ Hz), 75.4, 75.0, 33.2, 29.9, 28.6, 24.8, 23.3, 19.0, 18.3.

IR (ν , cm^{-1} , CCl_4)

2978, 2852, 1610, 1582, 1485, 1437, 1380, 1268, 1160, 1073.

MS (ESI)

263(MH^+)

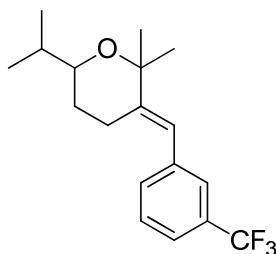
HRMS (EI)

Calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{FO}$: 262.1733

Found: 262.1719

(E)-3-(3-trifluoromethylbenzylidene)-tetrahydro-6-isopropyl-2,2-dimethyl-2H-pyran

5.62



C₁₈H₂₃F₃O
M = 312.2 g.mol⁻¹

Procedure:

Following procedure **C3** starting with **5.61** (0.1 mmol).

Purification:

Flash chromatography (SiO₂ PE/ DCM: 4/1).

Reaction time:

1 h

Product:

25.0 mg of colorless oil.

Yield:

80%

¹H NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 400 MHz)

7.49-7.42 (m, 1H), 7.38-7.31 (m, 2H), 7.24-7.19 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 3.36 (dddd, J = 7.2 Hz, J = 7.2 Hz, J = 4.1 Hz, J = 3.2 Hz, 1H), 2.70 (ddt, J = 27.6 Hz, J = 14.2 Hz, J = 54.9 Hz, 1H), 2.40 (dddd, J = 14.3 Hz, J = 10.9 Hz, J = 5.7 Hz, J = 1.8 Hz, 1H), 1.77-1.69 (m, 1H), 1.61 (qqdd, J = 6.8 Hz, J = 6.8 Hz, J = 6.7 Hz, J = 2.1 Hz, 1H), 1.48 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 1.44 (d, J = 3.1 Hz, 3H), 1.42-1.32 (m, 1H), 0.96 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.88 (dd, J = 6.8 Hz, J = 1.8 Hz, 3H).

¹³C NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 100 MHz)

147.2, 145.3, 138.7, 138.0, 132.3, 130.4 (q, J = 32.1 Hz), 129. (2C), 128.4, 128.0 (2C), 126.1, 125.7 (q, J = 3.8 Hz), 122.9 (q, J = 3.8 Hz), 121.2, 119.9, 33.3, 33.2, 30.0, 29.9, 28.6, 28.6, 24.8, 24.8, 23.3, 23.2, 19.0, 19.0, 18.3, 18.2.

IR (ν , cm⁻¹, CCl₄)

3024, 2978, 1470, 1330, 1200, 1130, 1037.

MS (ESI)

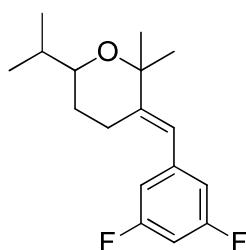
313 (MH⁺)

HRMS (EI)

Calcd. for C₁₈H₂₃F₃O: 312.1701 Found: 312.1707

(E)-3-(3,5-difluorobenzylidene)-tetrahydro-6-isopropyl-2,2-dimethyl-2H-pyran

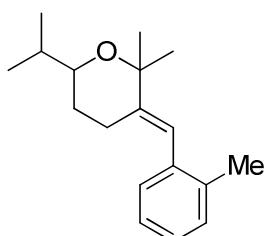
5.64



C₁₇H₂₂F₂O
M = 280.2 g.mol⁻¹

<u>Procedure:</u>	Following procedure C3 starting with 5.63 (0.1 mmol).
<u>Purification:</u>	Flash chromatography (SiO ₂ PE/ DCM: 4/1).
<u>Reaction time:</u>	1 h
<u>Product:</u>	18.5 mg of colorless oil.
<u>Yield:</u>	66%
¹H NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	6.72-6.63 (m, 3H), 6.30 (s, 1H), 3.35 (ddd, $J = 10.5$ Hz, $J = 6.9$ Hz, $J = 3.0$ Hz, 1H), 2.68 (dt, $J = 14.3$ Hz, $J = 5.0$ Hz, 1H), 2.38 (dddd, $J = 14.3$ Hz, $J = 10.9$ Hz, $J = 5.8$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1H), 1.76-1.70 (m, 1H), 1.60 (qqd, $J = 6.7$ Hz, $J = 6.7$ Hz, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.42-1.32 (m, 1H), 0.95 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	162.8 (dd, $J = 247.6$ Hz, $J = 13.2$ Hz, 2C), 147.8, 141.3 (t, $J = 9.6$ Hz), 119.4 (t, $J = 2.4$ Hz), 111.7 (dd, $J = 24.8$ Hz, $J = 6.6$ Hz, 2C), 101.6 (t, $J = 25.5$ Hz), 75.4, 74.9, 33.2, 29.8, 28.5, 24.8, 23.4, 18.9, 18.3.
IR (ν , cm ⁻¹ , CCl ₄)	1979, 1873, 1619, 1589, 1470, 1431, 1381, 1324, 1261, 1162, 1118, 1071.
MS (ESI)	281(MH ⁺)
HRMS (EI)	Calcd. for C ₁₇ H ₂₂ F ₂ O: 280.1639 Found: 280.1644

(E)-3-(2-methylbenzylidene)-tetrahydro-6-isopropyl-2,2-dimethyl-2H-pyran **5.66**

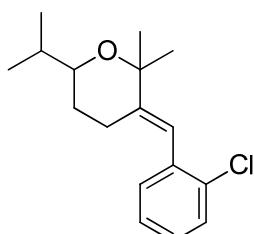


C₁₈H₂₆O
M= 258.4 g.mol⁻¹

<u>Procedure:</u>	Following procedure C3 starting with 5.65 (0.1 mmol).
<u>Purification:</u>	Flash chromatography (SiO ₂ PE/ DCM: 4/1).
<u>Reaction time:</u>	1 h
<u>Product:</u>	20.2 mg of colorless oil.
<u>Yield:</u>	78%
¹H NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	7.20-7.14 (m, 3H), 7.07 (dd, $J = 5.0$ Hz, $J = 3.8$ Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 3.35 (ddd, $J = 10.5$ Hz, $J = 7.1$ Hz, $J = 2.9$ Hz, 1H), 2.48 (dt, $J = 14.2$ Hz, $J = 4.9$ Hz, 1H), 2.30-2.21 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.73-1.66 (m, 1H), 1.61 (qqd, $J = 6.8$ Hz, $J = 6.8$ Hz, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.33(tdd, $J = 12.3$ Hz, $J = 11.1$ Hz, $J = 5.5$ Hz, 1H), 0.97 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (δ , ppm) (CDCl_3 , 100 MHz)	145.0, 137.2, 136.5, 129.6, 129.2, 126.5, 125.3, 120.3, 75.4, 75.1, 33.3, 30.1, 28.6, 24.8, 23.4, 19.8, 19.1, 18.3.
IR (ν , cm^{-1} , CCl_4)	3063, 2977, 1459, 1366, 1159, 1073.
MS (ESI)	259 (MH^+)
HRMS (EI)	Calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}$: 258.1984 Found: 258.1989

(3E)-3-[(2-chlorophenyl)methylidene]-2,2-dimethyl-6-(propan-2-yl)oxane **5.68**



$\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{ClO}$
 $M = 278.8 \text{ g.mol}^{-1}$

Procedure:

Following procedure **C3** starting with **5.67** (0.2 mmol, 1 eq.).

Purification:

Flash chromatography (SiO_2 PE/DCM: 9/1).

Reaction time:

1 h

Product:

32.2 mg of colorless oil.

Yield:

58%

^1H NMR (δ , ppm)
(CDCl_3 , 400 MHz)

7.53 (d, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.33 (dd, $J = 7.6 \text{ Hz}$, $J = 1.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.24 (t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.20 (td, $J = 7.5 \text{ Hz}$, $J = 1.8 \text{ Hz}$, 1H), 6.38 (s, 1H), 3.34 (ddd, $J = 10.06 \text{ Hz}$, $J = 7.2 \text{ Hz}$, $J = 3.0 \text{ Hz}$, 1H), 2.51 (ddd, $J = 14.2 \text{ Hz}$, $J = 5.2 \text{ Hz}$, $J = 4.7 \text{ Hz}$, 1H), 2.35-2.25 (m, 1H), 1.75-1.67 (m, 1H), 1.65-1.55 (qdq, $J = 6.8 \text{ Hz}$, $J = 6.8 \text{ Hz}$, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.42-1.32 (m, 1H), 0.96 (d, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 3H), 0.87 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 3H).

^{13}C NMR (δ , ppm)
(CDCl_3 , 100 MHz)

147.2, 140.1, 133.4, 131.6, 127.8, 126.9, 124.5, 121.0, 75.8, 75.0, 33.4, 30.1, 28.4, 24.1, 23.7, 18.9, 17.7.

IR (ν , cm^{-1} , CCl_4)

3041, 2987, 1435, 1157, 1090.

MS (ESI)

279, 281 (MH^+)

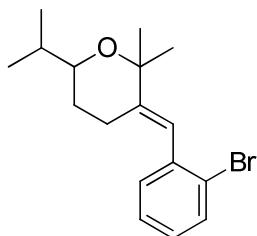
HRMS (EI)

Calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{ClO}$: 278.1437

Found: 278.1439

(E)-3-(2-bromobenzylidene)-tetrahydro-6-isopropyl-2,2-dimethyl-2H-pyran

5.70



C₁₇H₂₃BrO
M= 323.1 g.mol⁻¹

Procedure:

Following procedure **C3** starting with **5.69** (0.2 mmol).

Purification:

Flash chromatography (SiO₂ PE/ DCM: 4/1).

Reaction time:

2 h

Product:

25.8 mg of colorless oil.

Yield:

40%

¹H NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 400 MHz)

7.58 (dd, $J = 8.0$ Hz, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.26 (td, $J = 7.6$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.09 (td, $J = 7.8$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J = 7.6$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 3.33 (ddd, $J = 10.7$ Hz, $J = 7.1$ Hz, $J = 3.1$ Hz, 1H), 2.48 (dt, $J = 14.2$ Hz, $J = 5.1$ Hz, 1H), 2.28 (dddd, $J = 14.2$ Hz, $J = 9.3$ Hz, $J = 5.8$ Hz, $J = 1.7$ Hz, 1H), 1.73-1.67 (m, 1H), 1.60 (qqd, $J = 6.8$ Hz, $J = 6.8$ Hz, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.45-1.32 (m, 1H), 0.96 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.87 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

¹³C NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 100 MHz)

146.3, 138.3, 132.4, 130.7, 127.9, 126.8, 124.6, 121.1, 75.5, 75.1, 33.2, 29.9, 28.6, 24.7, 23.5, 19.1, 18.3.

IR (ν , cm⁻¹, CCl₄)

2960, 2873, 1466, 1380, 1160, 1026.

MS (ESI)

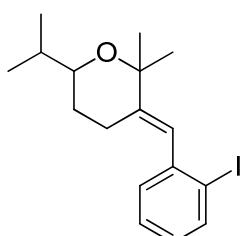
323, 325 (MH⁺)

HRMS (EI)

Calcd. for C₁₇H₂₃BrO: 322.0932 Found: 322.0940

(3E)-3-[(2-iodophenyl)methylidene]-2,2-dimethyl-6-(propan-2-yl)oxane

5.72



C₁₇H₂₃IO₄
M= 370.3 g.mol⁻¹

Procedure:

Following procedure **C3** starting with **5.71** (0.25 mmol, 1 eq.).

Purification: Flash chromatography (SiO₂ PE/DCM: 9/1).

Reaction time: 6 h

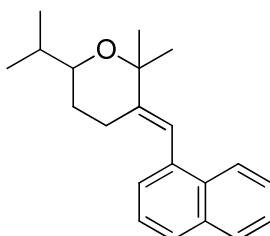
Product: 26.4 mg as a yellowish liquid, containing 50% of the inseparable Brønsted acid catalysis isomer

Yield: 28% (corr.)

¹H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 7.86 (dd, $J = 7.9$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.31 (td, $J = 7.8$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 7.6$ Hz, $J = 1.3$ Hz, 1H), 6.93 (td, $J = 7.6$ Hz, $J = 1.3$ Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 3.33 (ddd, $J = 10.7$ Hz, $J = 7.1$ Hz, $J = 3.0$ Hz, 1H), 2.43 (ddd, $J = 14.2$ Hz, $J = 5.1$ Hz, $J = 5.0$ Hz, 1H), 2.24 (dddd, $J = 14.3$ Hz, $J = 10.7$ Hz, $J = 5.8$ Hz, $J = 1.7$ Hz, 1H), 1.82-1.60 (m, 2H), 1.52 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.45-1.32 (m, 1H), 0.96 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.88 ($J = 6.8$ Hz, 3H).

(E)-tetrahydro-6-isopropyl-2,2-dimethyl-3-((naphthalen-1-yl)methylene)-2H-pyran

5.74



C₂₁H₂₆O
M= 294.2 g.mol⁻¹

Procedure: Following procedure **C3** starting with **5.73** (0.1 mmol, 1 eq.).

Purification: Flash chromatography (SiO₂ PE/DCM: 9/1).

Reaction time: 20 min

Product: 28.2 mg of colorless oil.

Yield: 96%

¹H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 8.00-7.96 (m, 1H), 7.91-7.86 (m, 1H), 7.79 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.54-7.50 (m, 2H), 7.47 (dd, $J = 7.9$ Hz, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 3.41 (ddd, $J = 10.5$ Hz, $J = 7.1$ Hz, $J = 2.8$ Hz, 1H), 2.49 (ddd, $J = 14.3$ Hz, $J = 4.9$ Hz, 4.9 Hz, 1H), 2.28 (dddd, $J = 14.1$ Hz, $J = 11.2$ Hz, $J = 5.6$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H), 1.71-1.60 (m, 2H), 1.64 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.35 (dddd, $J = 12.6$ Hz, $J = 11.3$ Hz, $J = 11.3$ Hz, $J = 5.4$ Hz, 1H), 1.01 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.90 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 146.8, 135.3, 133.5, 132.2, 128.3, 126.9, 126.4, 125.7, 125.7, 125.2, 125.1, 119.1, 75.5, 75.2, 33.2, 30.1, 28.7, 24.9, 23.9, 19.1, 18.3.

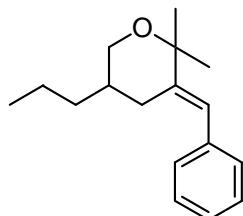
IR (ν , cm⁻¹, CCl₄) 3057, 2973, 2873, 1599, 1490, 1366, 1131, 1029.

MS (ESI) 295 (MH⁺)

HRMS (EI) Calcd. for C₂₁H₂₆O: 294,1984 Found: 294,1985

(E)-3-benzylidene-tetrahydro-2,2-dimethyl-5-propyl-2H-pyran

5.100



C₁₇H₂₄O
M= 244.2 g.mol⁻¹

Procedure:

Following procedure **C3** starting with **5.99** (0.1 mmol).

Purification:

Flash chromatography (SiO₂ PE/ DCM: 4/1).

Reaction time:

24 h

Product:

15.9 mg of colorless oil.

Yield:

65%

¹H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz)
7.37-7.17 (m, 5H), 6.44 (s, 1H), 3.79 (ddd, J = 11.6 Hz, J = 4.7 Hz, J = 1.4 Hz, 1H), 3.49 (dd, J = 11.5 Hz, J = 9.4 Hz, 1H), 2.80 (dd, J = 14.0 Hz, J = 4.3 Hz, 1H), 2.06-2.00 (m, 1H), 1.75-1.65 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.31-1.14 (m, 4H), 0.86 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz)
143.7, 137.7, 129.0 (2C), 128.0 (2C), 126.2, 121.7, 75.1, 66.2, 37.5, 34.8, 29.8, 27.2, 25.0, 19.8, 14.2.

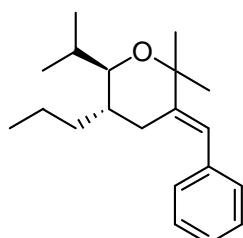
IR (ν , cm⁻¹, CCl₄) 3032, 2959, 2872, 1600, 1495, 1366, 1187, 1065.

MS (ESI) 245 (MH⁺)

HRMS (EI) Calcd. for C₁₇H₂₄O: 244.1827 Found: 244.1819

(E,5S,6R)-3-benzylidene-tetrahydro-6-isopropyl-2,2-dimethyl-5-propyl-2H-pyran

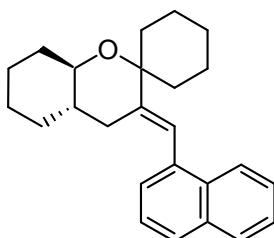
5.102



C₂₀H₃₀O
M= 286.3 g.mol⁻¹

<u>Procedure:</u>	Following procedure C3 starting with 5.101 (0.1 mmol).
<u>Purification:</u>	Flash chromatography (SiO ₂ PE/ DCM: 4/1).
<u>Reaction time:</u>	1 h
<u>Product:</u>	27.3 mg of colorless oil.
<u>Yield:</u>	95%
¹H NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	7.39-7.34 (m, 2H), 7.27-7.23 (m, 3H), 6.45 (s, 1H), 3.14 (dd, J = 9.2 Hz, J = 3.3 Hz, 1H), 2.68 (dd, J = 13.7 Hz, J = 5.7 Hz, 1H), 2.26 (ddd, J = 13.7 Hz, J = 7.3 Hz, J = 1.1 Hz, 1H), 1.86 (qqd, J = 6.8 Hz, J = 6.8 Hz, J = 3.5 Hz, 1H), 1.73-1.64 (m, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.28-1.06 (m, 4H), 1.03 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.84 (t, J = 6.7 Hz, 3H).
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	146.3, 138.2, 128.9 (2C), 128.0 (2C), 126.0, 121.7, 78.2, 75.2, 39.0, 24.2, 29.8, 29.2, 27.5, 24.2, 20.0, 19.6, 16.6, 14.3.
IR (ν , cm ⁻¹ , CCl ₄)	3024, 2953, 2870, 1466, 1366, 1257, 1176, 1119, 1034
MS (ESI)	287 (MH ⁺)
HRMS (EI)	Calcd. for C ₂₀ H ₃₀ O: 286.2297 Found: 286.2294

(3E,4aS,8aR)-3-(naphthalen-1-ylmethyldene)-octahydrospiro[1-benzopyran-2,1'-cyclohexane] **5.104**



C₂₅H₃₀O
M= 346.3 g.mol⁻¹

<u>Procedure:</u>	Following procedure C3 starting with 5.103 (0.07 mmol).
<u>Purification:</u>	Flash chromatography (SiO ₂ PE/ DCM: 4/1).
<u>Reaction time:</u>	1 h
<u>Product:</u>	20.4 mg of colorless oil.
<u>Yield:</u>	84%
¹H NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	7.96-7.94 (m, 1H), 7.87-7.85 (m, 1H), 7.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.51-7.46 (m, 2H), 7.44 (dd, J = 8.0 Hz, J = 7.2 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.32 (ddd, J = 9.9 Hz, J = 9.9 Hz, J = 4.1 Hz, 1H), 2.55 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 2.37 (dd, J = 14.0 Hz, J = 4.1 Hz, 1H), 2.03-1.88 (m, 5H), 1.82-1.72 (m, 2H), 1.72-1.63 (m, 1H), 1.63-1.52 (m, 2H), 1.47-1.40 (m, 1H), 1.38-1.08 (m, 7H), 1.00-0.90 (m, 1H).
¹³C NMR (δ , ppm)	146.5, 135.6, 133.5, 132.3, 128.3, 126.8, 126.4, 125.7 (2C), 125.3

(CDCl₃, 100 MHz) (2C), 119.2, 75.5, 73.3, 44.2, 35.8, 32.7, 32.3, 31.6, 31.4, 26.3, 25.6, 25.1, 22.0, 21.3.

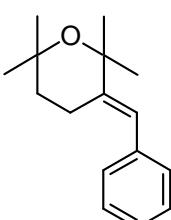
IR (v, cm⁻¹, CCl₄) 2968, 2841, 1450, 1422, 1251, 1081.

MS (ESI) 347 (MH⁺)

HRMS (EI) Calcd. for C₂₅H₃₀O: 346.2297 Found: 346.2305

(E)-3-benzylidene-tetrahydro-2,2,6,6-tetramethyl-2H-pyran

5.106



C₁₆H₂₂O

M = 230.2 g·mol⁻¹

Procedure:

Following procedure **C3** starting with **5.105** (0.1 mmol).

Purification:

Flash chromatography (SiO₂ PE/ DCM: 4/1).

Reaction time:

1 h

Product:

20.8 mg of colorless oil.

Yield:

90%

¹H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 7.37-7.33 (m, 2H), 7.26-7.21 (m, 3H), 6.40 (s, 1H), 2.63 (ddd, J = 7.1 Hz, J = 6.6 Hz, J = 1.7 Hz, 2H), 1.70 (dd, J = 7.0 Hz, J = 6.5 Hz, 2H), 1.49 (s, 6H), 1.27 (s, 6H).

¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 146.2, 137.9, 128.9 (2C), 128.0 (2C), 126.1, 121.4, 75.4, 71.3, 35.6, 31.4 (2C), 30.3 (2C), 21.6.

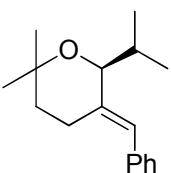
IR (v, cm⁻¹, CCl₄) 3058, 2982, 2869, 1599, 1492, 1461, 1378, 1252, 1122, 1007.

MS (ESI) 231 (MH⁺)

HRMS (EI) Calcd. for C₁₆H₂₂O: 230.1671 Found: 230.1677

(E)-5-benzylidene-tetrahydro-6-isopropyl-2,2-dimethyl-2H-pyran

5.108



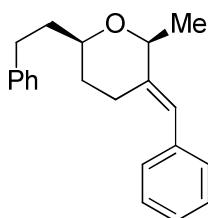
C₁₇H₂₄O

M = 244.2 g·mol⁻¹

<u>Procedure:</u>	Following procedure C3 starting with 5.107 (0.1 mmol).	
<u>Purification:</u>	Flash chromatography (SiO ₂ PE/ DCM: 4/1).	
<u>Reaction time:</u>	12 h	
<u>Product:</u>	20.1 mg of colorless oil.	
<u>Yield:</u>	82%	
¹H NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	7.38-7.33 (m, 2H), 7.27-7.21 (m, 3H), 6.35 (s, 1H), 3.92 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 2.61-2.49 (m, 2H), 2.13 (qqd, J = 6.6 Hz, J = 6.6 Hz, J = 6.6 Hz, 1H), 1.69 (ddd, J = 13.2 Hz, J = 6.9 Hz, J = 6.2 Hz, 1H), 1.53 (ddd, J = 13.3 Hz, J = 7.5 Hz, J = 5.9 Hz, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.03 (dd, J = 6.7 Hz, J = 3.1 Hz, 6H).	
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	141.2; 137.8, 128.9 (2C), 128.0 (2C), 126.1, 122.2, 78.3, 71.2, 36.6, 30.7, 30.2, 25.3, 23.6, 20.2, 17.2.	
IR (ν , cm ⁻¹ , CCl ₄)	3059, 2972, 2871, 1600, 1494, 1365, 1131, 1031.	
MS (ESI)	245 (MH ⁺)	
HRMS (EI)	Calcd. for C ₁₇ H ₂₄ O: 244.1827	Found: 244.1832

(E,2S,6S)-3-benzylidene-tetrahydro-2-methyl-6-phenethyl-2H-pyran

5.110

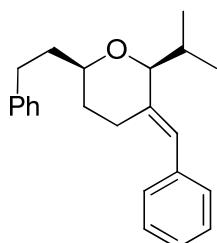


C₂₁H₂₄O
M= 292.4 g.mol⁻¹

<u>Procedure:</u>	Following procedure C3 starting with 5.109 (0.1 mmol).	
<u>Purification:</u>	Flash chromatography (SiO ₂ PE/ DCM: 4/1).	
<u>Reaction time:</u>	24 h	
<u>Product:</u>	24.6 mg of colorless oil mixture of diastereoisomers in a ratio of 6.4:1.	
<u>Yield:</u>	84%	
¹H NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	7.42-7.29 (m, 6H), 7.26-7.19 (m, 4H), 6.45 (s, 1H), 4.09 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 3.56 (dddd, J = 7.6 Hz, J = 7.0 Hz, J = 4.4 Hz, J = 2.1 Hz, 1H), 2.99 (ddd, J = 14.0 Hz, J = 4.3 Hz, J = 2.9 Hz, 1H), 2.84 (ddd, J = 14.5 Hz, J = 9.3 Hz, J = 5.5 Hz, 1H), 2.75 (ddd, J = 13.8 Hz, J = 8.8 Hz, J = 7.5 Hz, 1H), 2.13 (tdd, J = 13.2 Hz, J = 4.7 Hz, J = 1.2 Hz, 1H), 1.91 (dtd, J = 14.0 Hz, J = 8.7 Hz, J = 5.6 Hz, 1H), 1.79-1.70 (m, 2H), 1.51 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.50-1.38 (m, 1H).	
¹³C NMR (δ , ppm)	142.3, 140.9, 137.6, 128.9 (2C), 128.4 (2C), 128.1 (2C), 127.6 (2C),	

(CDCl ₃ , 100 MHz)	126.3, 125.6, 121.6, 76.7, 75.5, 37.7, 33.4, 31.9, 27.1, 17.9.
IR (v, cm ⁻¹ , CCl ₄)	3028, 2958, 2850, 1600, 1495, 1450, 1383, 1082, 1030.
MS (ESI)	293 (MH ⁺)
HRMS (EI)	Calcd. for C ₂₁ H ₂₄ O: 292.1827 Found: 292.1828

(E,2S,6S)-3-benzylidene-tetrahydro-2-isopropyl-6-phenethyl-2H-pyran **5.112cis**

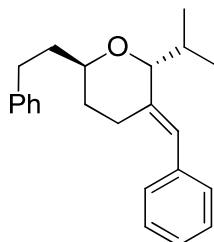


C₂₃H₂₈O
M= 320.3 g.mol⁻¹

<u>Procedure:</u>	Following procedure C3 starting with 111 (0.2 mmol).
<u>Purification:</u>	Flash chromatography (SiO ₂ PE/ DCM: 4/1).
<u>Reaction time:</u>	48 h
<u>Product:</u>	43.0 mg of colorless oil.
<u>Yield:</u>	67%
¹H NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	7.36-7.27 (m, 5H), 7.25-7.18 (m, 5H), 6.41 (s, 1H), 3.62 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.51-3.44 (m, 1H), 2.89-2.68 (m, 3H), 2.26-2.16 (m, 2H), 1.92-1.83 (m, 1H), 1.77-1.64 (m, 2H), 1.54-1.43 (m, 1H), 1.13 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.10 (d, J = 6.6 Hz, 3H).
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	142.6, 139.7, 137.8, 129.0 (2C), 128.6 (2C), 128.3 (2C), 128.1 (2C), 126.3, 125.7, 122.7, 84.9, 75.7, 38.0, 33.6, 32.0, 29.8, 26.6, 20.8, 18.2.
IR (v, cm ⁻¹ , CCl ₄)	3029, 2958, 2852, 1599, 1496, 1080.
MS (ESI)	321 (MH ⁺).
HRMS (EI)	Calcd. for C ₂₃ H ₂₈ O: 320.2140 Found: 320.2138

(E,2R,6S)-3-benzylidene-tetrahydro-2-isopropyl-6-phenethyl-2H-pyran

5.112trans



C₂₃H₂₈O
M= 320.3 g.mol⁻¹

Purification:

Flash chromatography (SiO₂ PE/ DCM: 4/1).

Product:

16.0 mg of colorless oil.

Yield:

25%

¹H NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 400 MHz)

7.40-7.18 (m, 10H), 6.39 (s, 1H), 3.81 (dddd, J = 10.4 Hz, J = 8.1 Hz, J = 3.8 Hz, J = 2.4 Hz, 1H), 3.69 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.93 (ddd, J = 13.8 Hz, J = 10.6 Hz, J = 5.6 Hz, 1H), 2.87 (ddd, J = 14.0 Hz, J = 3.7 Hz, J = 2.6 Hz, 1H), 2.66 (ddd, J = 13.8 Hz, J = 10.4 Hz, J = 6.1 Hz, 1H), 2.39-2.30 (m, 1H), 2.24 (tdd, J = 13.8 Hz, J = 4.9 Hz, J = 2.0 Hz, 1H), 1.88-1.69 (m, 3H), 1.48-1.37 (m, 1H), 1.12 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

¹³C NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 100 MHz)

142.4, 138.5, 137.1, 129.0 (2C), 128.3 (2C), 128.3 (2C), 128.1 (2C), 126.4, 125.6, 125.3, 87.4, 69.1, 38.4, 33.5, 32.2, 26.6, 23.5, 19.8, 19.3.

IR (ν , cm⁻¹, CCl₄)

3028, 2957, 2848, 1601, 1495, 1448, 1384, 1079, 1032.

MS (ESI)

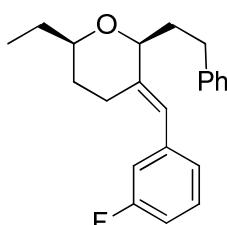
321 (MH⁺)

HRMS (EI)

Calcd. for C₂₃H₂₈O: 320.2140 Found: 320.2137

(E,2S,6R)-3-(3-fluorobenzylidene)-6-ethyl-tetrahydro-2-phenethyl-2H-pyran

5.114



C₂₂H₂₅F₂O
M= 324.6 g.mol⁻¹

Procedure:

Following procedure **C3** starting with **5.113** (0.1 mmol).

Purification:

Flash chromatography (SiO₂ PE/ DCM: 4/1).

Reaction time:

24 h

Product:

23.7 mg of colorless oil.

<u>Yield:</u>	73%
¹H NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	7.35-7.21 (m, 6H), 6.98-6.87 (m, 3H), 6.35 (s, 1H), 3.82 (dd, J = 6.8 Hz, J = 6.3 Hz, 1H), 3.45 (dddd, J = 10.6 Hz, J = 7.5 Hz, J = 5.0 Hz, J = 2.3 Hz, 1H), 3.00 (dt, J = 13.7 Hz, J = 6.9 Hz, 1H), 2.92 (ddd, J = 13.8 Hz, J = 4.6 Hz, J = 2.8 Hz, 1H), 2.81 (dt, J = 13.7 Hz, J = 8.2 Hz, 1H), 2.16-2.06 (m, 3H), 1.81-1.75 (m, 1H), 1.69-1.35 (m, 3H), 1.07 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	162.6 (d, J = 245.3 Hz), 142.3, 141.7, 139.9 (d, J = 7.7 Hz), 129.5 (d, J = 8.5 Hz), 128.7 (2C), 128.3 (2C), 125.8, 124.6 (d, J = 2.7 Hz), 120.5 (d, J = 2.0 Hz), 115.6 (d, J = 21.2 Hz), 113.2 (d, J = 21.1 Hz), 79.2, 77.7, 33.5, 33.4, 31.9, 29.2, 27.2, 10.4.
IR (ν , cm ⁻¹ , CCl ₄)	3028, 2937, 2845, 1610, 1582, 1487, 1437, 1259, 1144, 1087.
MS (ESI)	325 (MH ⁺),
HRMS (EI)	Calcd. for C ₂₂ H ₂₅ F ₂ O: 324.1889 Found: 324.1884

(E,2S,6R)-3-(2,5-dimethylbenzylidene)-6-ethyl-tetrahydro-2-octyl-2H-pyran 5.116



Procedure: Following procedure **C3** starting with **5.115** (0.1 mmol).

Purification: Flash chromatography (SiO₂ PE/ DCM: 4/1).

Reaction time: 48 h

Product: 26.7 mg of colorless oil
mixture of diastereoisomers in a ratio of 6.86:1.

Yield: 78%

¹H NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 400 MHz)

7.08 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 3.87 (dd, J = 8.5 Hz, J = 4.2 Hz, 1H), 3.42 (dddd, J = 10.2 Hz, J = 7.6 Hz, J = 5.2 Hz, J = 2.0 Hz, 1H), 2.69 (ddd, J = 13.7 Hz, J = 4.2 Hz, J = 3.2 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.05 (td, J = 12.9 Hz, J = 4.1 Hz, 1H), 1.91-1.54 (m, 5H), 1.53-1.28 (m, 13H), 1.00 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.92 (t, J = 6.7 Hz, 3H).

¹³C NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 100 MHz)

140.2, 136.8, 134.6, 133.4, 129.8, 129.6, 127.3, 120.6, 79.4, 79.2, 33.7, 31.9, 31.8, 29.7, 29.7, 29.3, 29.2, 27.5, 26.1, 22.7, 21.0, 19.4, 14.1, 10.3.

IR (ν , cm⁻¹, CCl₄)

2954, 2733, 1494, 1464, 1312, 1083.

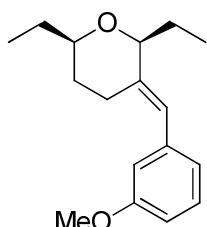
MS (ESI)

343 (MH⁺)

HRMS (EI) Calcd. for C₂₄H₃₈O: 342.2923 Found: 342.2938

(E,2S,6R)-3-(3-methoxybenzylidene)-2,6-diethyl-tetrahydro-2H-pyran

5.118cis



C₁₇H₂₄O₂
M = 260.3 g.mol⁻¹

Procedure:

Following procedure **C3** starting with **5.117**(0.2 mmol).

Purification:

Flash chromatography (SiO₂ PE/ DCM: 4/1).

Reaction time:

72 h

Product:

26.1 mg of colorless oil.

Yield:

50%

¹H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz)
7.24 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.82-6.74 (m, 3H), 6.36 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.76 (dd, J = 8.7 Hz, J = 4.1 Hz, 1H), 3.43 (dddd, J = 10.6 Hz, J = 7.6 Hz, J = 5.2 Hz, J = 2.3 Hz, 1H), 2.95 (ddd, J = 13.8 Hz, J = 4.6 Hz, J = 3.0 Hz, 1H), 2.13 (tdd, J = 12.9 Hz, J = 5.1 Hz, J = 1.5 Hz, 1H), 1.89 (dq, J = 14.8 Hz, J = 7.4 Hz, J = 4.3 Hz, 1H), 1.79-1.68 (m, 2H), 1.63-1.52 (m, 1H), 1.51-1.32 (m, 2H), 1.09 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.98 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz)
159.3, 140.9, 139.2, 129.0, 121.4, 121.3, 114.5, 111.8, 80.9, 79.3, 55.2, 33.5, 29.2, 27.3, 24.8, 10.7, 10.3.

IR (ν , cm⁻¹, CCl₄)

3029, 2963, 2835, 1586, 1465, 1271, 1159, 1055.

MS (ESI)

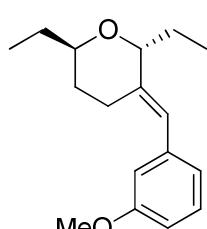
261 (MH⁺)

HRMS (EI)

Calcd. for C₁₇H₂₄O₂: 260.1776 Found: 260.1767

(E,2R,6R)-3-(3-methoxybenzylidene)-2,6-diethyl-tetrahydro-2H-pyran

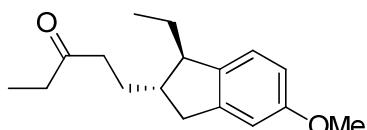
5.118trans



C₁₇H₂₄O₂
M = 260.3 g.mol⁻¹

<u>Purification:</u>	Flash chromatography (SiO ₂ PE/ DCM: 4/1).
<u>Product:</u>	15.6 mg of colorless oil.
<u>Yield:</u>	30%
¹ H NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	7.24 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.09 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.69-3.62 (m, 1H), 2.85 (ddd, $J = 14.3$ Hz, $J = 3.7$ Hz, $J = 3.3$ Hz, 1H), 2.38-2.28 (m, 1H), 2.03-1.92 (m, 1H), 1.73-1.63 (m, 2H), 1.57-1.26 (m, 3H), 0.97 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.95 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).
¹³ C NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	159.4, 140.0, 138.6, 129.0, 123.7, 121.5, 114.7, 111.8, 82.0, 70.6, 55.2, 32.5, 29.1, 24.6, 23.3, 10.4, 10.1.
IR (ν , cm ⁻¹ , CCl ₄)	3028, 2965, 2840, 1599, 1463, 1261, 1155, 1073.
MS (ESI)	261 (MH ⁺)
HRMS (EI)	Calcd. for C ₁₇ H ₂₄ O ₂ : 260.1776 Found: 260.1769

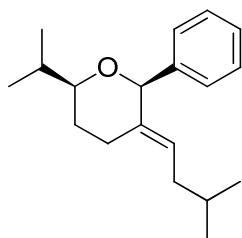
1-[(1*R*,2*S*)-1-ethyl-5-methoxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]pentan-3-one 5.121



C₁₇H₂₄O₂
M= 260.4 g.mol⁻¹

<u>Procedure:</u>	Following procedure H starting with 5.118 (0.15 mmol, 1 eq.).
<u>Purification:</u>	Flash chromatography (SiO ₂ PE/EtOAc: 9/1).
<u>Reaction time:</u>	4 h at 60 °C
<u>Product:</u>	26.1 mg of orange oil.
<u>Yield:</u>	67%
¹ H NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	7.07 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.78-6.66 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.07 (dd, $J = 15.9$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.69 (q, $J = 5.9$ Hz, 1H), 2.55-2.40 (m, 5H), 2.14-2.05 (m, 1H), 1.92-1.83 (m, 1H), 1.73-1.56 (m, 4H), 1.06 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.95 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).
¹³ C NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	211.6, 158.7, 144.0, 138.6, 124.6, 112.0, 109.9, 55.3, 51.3, 44.1, 40.8, 37.9, 35.9, 29.4, 26.9, 11.4, 7.9.
IR (ν , cm ⁻¹ , CCl ₄)	3030, 2965, 2844, 1721, 1601, 1461, 1160, 1077.
MS (ESI)	261 (MH ⁺)
HRMS (EI)	Calcd. for C ₁₇ H ₂₄ O ₂ : 260.1776 Found: 260.1774

(E,2R,6S)-tetrahydro-6-isopropyl-3-(3-methylbutylidene)-2-phenyl-2H-pyran **5.124**



C₁₉H₂₈O
M= 272.4 g.mol⁻¹

Procedure:

Following procedure **C3** starting with **5.123**(0.1 mmol).

Purification:

Flash chromatography (SiO₂ PE/ DCM: 4/1).

Reaction time:

24 h

Product:

21.6 mg of colorless oil.

Yield:

79%

¹H NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 400 MHz)

7.42 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.33 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.26 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.39 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 3.16 (ddd, $J = 7.6$ Hz, $J = 7.6$ Hz, $J = 7.6$ Hz, 1H), 2.47 (ddd, $J = 11.6$ Hz, $J = 9.8$ Hz, $J = 9.8$ Hz, 1H), 2.19 (ddd, $J = 11.2$ Hz, $J = 5.3$ Hz, $J = 5.3$ Hz, 1H), 1.86-1.49 (m, 6H), 1.00 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.90 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.86 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.82 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

¹³C NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 100 MHz)

141.5, 137.0, 128.1 (2x), 127.3, 127.1 (2x), 124.6, 79.1, 78.9, 36.6, 33.5, 29.2, 28.5 (2x), 22.5, 22.1, 19.1, 17.9.

IR (ν , cm⁻¹, CCl₄)

2960, 1495, 1465, 1312, 1084.

MS (ESI)

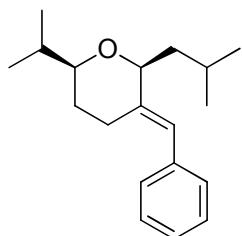
273 (MH⁺)

HRMS (EI)

Calcd. for C₁₉H₂₈O: 272.2140

Found: 272.2147

Rac-(E,2S,6S)-3-benzylidene-tetrahydro-2-isobutyl-6-isopropyl-2H-pyran **5.125**



C₁₉H₂₈O
M= 272.4 g.mol⁻¹

Procedure:

Following procedure **H** starting with **5.124** (0.1 mmol, 1 eq.).

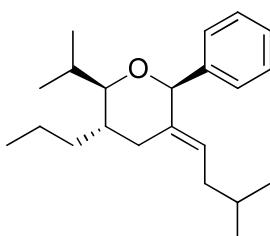
Purification:

Flash chromatography (SiO₂ PE/DCM: 9/1).

<u>Reaction time:</u>	12 h
<u>Product:</u>	26.4 mg of colorless oil.
<u>Yield:</u>	97%
¹H NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	7.33 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.24-7.18 (m, 3H), 6.38 (s, 1H), 3.93(dd, J = 10.3 Hz, J = 2.9 Hz, 1H), 3.14 (ddd, J = 10.7 Hz, J = 7.7 Hz, J = 2.2 Hz, 1H), 2.96 (ddd, J = 13.9 Hz, J = 4.6 Hz, J = 3.1 Hz, 1H), 2.14 (dddd, J = 13.2 Hz, J = 12.8 Hz, J = 5.2 Hz, J = 1.7 Hz, 1H), 2.07-1.97 (m, 1H), 1.85-1.77 (m, 2H), 1.64 (qqd, J = 6.8 Hz, J = 6.8 Hz, J = 6.7 Hz, 1H), 1.49 (ddd, J = 13.4 Hz, J = 9.8 Hz, J = 3.4 Hz, 1H), 1.37 (tdd, J = 12.6 Hz, J = 11.3 Hz, J = 4.9 Hz, 1H), 1.01 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.00 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.90 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	141.1, 137.8, 128.9 (2C), 128.0 (2C), 126.2, 121.1, 83.5, 77.0, 40.5, 33.5, 31.2, 27.2, 24.2, 24.0, 21.4, 19.1, 18.9.
IR (ν , cm ⁻¹ , CCl ₄)	3034, 2955, 2734, 1499, 1461, 1313, 1080.
MS (ESI)	273 (MH ⁺)
HRMS (EI)	Calcd. for C ₁₉ H ₂₈ O: 272.2140 Found: 272.2157

(E,2R,3S,6R)-tetrahydro-2-isopropyl-5-(3-methylbutylidene)-6-phenyl-3-propyl-2H-pyran

5.127



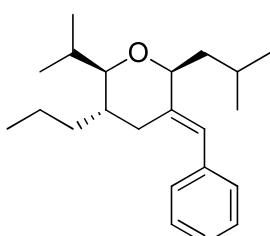
C₂₂H₃₄O
M= 314.6 g.mol⁻¹

<u>Procedure:</u>	Following procedure C3 starting with 5.126 (0.1 mmol).
<u>Purification:</u>	Flash chromatography (SiO ₂ PE/ DCM: 4/1).
<u>Reaction time:</u>	24 h
<u>Product:</u>	26.5 mg of colorless oil.
<u>Yield:</u>	84%
¹H NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	7.44 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.35 (J = 7.3 Hz, 2H), 7.28 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.36-5.30 (m, 1H), 5.18 (s, 1H), 2.77 (dd, J = 8.0 Hz, J = 4.2 Hz, 1H), 2.57 (dd, J = 11.6 Hz, J = 8.7 Hz, 1H), 1.98-1.68 (m, 5H), 1.62-1.42 (m, 2H), 1.38-1.14 (m, 3H), 1.03 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.00 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.96 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.90 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.85 (d, J = 6.6 Hz, 3H).
¹³C NMR (δ , ppm)	141.6, 137.2, 128.1 (2C), 127.3 (3C), 125.5, 84.2, 78.9, 37.8, 37.0,

(CDCl ₃ , 100 MHz)	34.9, 33.0, 32.2, 28.7, 22.6, 22.1, 20.2, 19.7, 17.2, 14.4.
IR (v, cm ⁻¹ , CCl ₄)	3032, 2966, 2847, 1494, 1453, 1385, 1366, 1269, 1063.
MS (ESI)	315 (MH ⁺)
HRMS (EI)	Calcd. for C ₂₂ H ₃₄ O: 314.2610 Found: 314.2602

Rac-(E,2S,5S,6R)-3-benzylidene-tetrahydro-2-isobutyl-6-isopropyl-5-propyl-2H-pyran

5.128

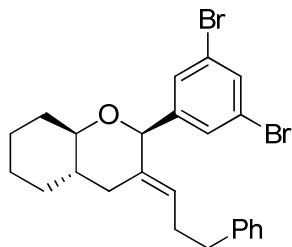


C₂₂H₃₄O
M = 314.4 g.mol⁻¹

<u>Procedure:</u>	Following procedure H starting with 5.127 (0.1 mmol, 1 eq.).
<u>Purification:</u>	Flash chromatography (SiO ₂ PE/DCM: 9/1).
<u>Reaction time:</u>	12 h
<u>Product:</u>	29.8 mg of colorless oil.
<u>Yield:</u>	95%
¹H NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	7.37-7.30 (m, 2H), 7.25-7.19 (m, 3H), 6.35 (s, 1H), 3.88 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.99 (dd, J = 9.0 Hz, J = 1.8 Hz, 1H), 2.90 (dd, J = 13.5 Hz, J = 4.5 Hz, 1H), 2.08-1.84 (m, 3H), 1.77 (ddd, J = 13.9 Hz, J = 10.8 Hz, J = 4.0 Hz, 1H), 1.71-1.65 (m, 1H), 1.46 (ddd, J = 12.8 Hz, J = 9.8 Hz, J = 2.6 Hz, 1H), 1.34-1.10 (m, 4H), 1.04 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.01 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.84 (t, J = 6.6 Hz, 3H).
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	142.0, 137.9, 128.9 (2C), 128.0 (2C), 126.1, 121.0, 85.9, 77.1, 41.6, 39.1, 34.0, 31.5, 29.4, 24.2, 24.1, 21.5, 20.5, 19.4, 15.3, 14.3.
IR (v, cm ⁻¹ , CCl ₄)	3032, 2951, 2815, 1497, 1430, 1311, 1076.
MS (ESI)	315 (MH ⁺)
HRMS (EI)	Calcd. for C ₂₂ H ₃₄ O: 314,2610 Found: 314,2614

(E,2R,4aS,8aR)-2-(3,5-dibromophenyl)-octahydro-3-(3-phenylpropylidene)-2H-chromene

5.130



C₂₄H₂₆Br₂O
M = 490.1 g.mol⁻¹

Procedure:

Following procedure **C3** starting with **5.129** (0.2 mmol).

Purification:

Flash chromatography (SiO₂ PE/ DCM: 4/1).

Reaction time:

24 h

Product:

68.5 mg of colorless oil.

Yield:

70%

¹H NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 400 MHz)

7.56 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 1.7 Hz, J = 0.5 Hz, 2H), 7.28 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.19 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 5.35 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 5.21 (s, 1H), 3.04 (td, J = 10.3 Hz, J = 4.0 Hz, 1H), 2.63-2.50 (m, 2H), 2.39 (dd, J = 14.5 Hz, J = 7.2 Hz, 1H), 2.06-1.78 (m, 4H), 1.68-1.60 (m, 2H), 1.54-1.42 (m, 1H), 1.40-1.16 (m, 4H), 1.07-0.97 (m, 1H).

¹³C NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 100 MHz)

146.4, 141.4, 135.1, 132.8, 128.7 (2C), 128.4 (2C), 128.3 (2C), 127.3, 125.9, 122.8 (2C), 79.2, 77.2, 41.7, 38.4, 35.8, 32.3, 32.1, 29.3, 25.5, 24.9.

IR (ν , cm⁻¹, CCl₄)

3033, 2947, 2828, 1600, 1563, 1452, 1088.

MS (ESI)

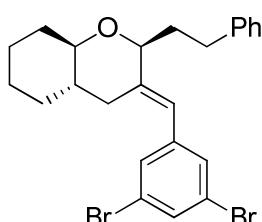
489, 491, 493 (MH⁺)

HRMS (EI)

Calcd. for C₂₄H₂₆Br₂O: 488.0350 Found: 488.0352

(E,2S,4aS,8aR)-3-(3,5-dibromobenzylidene)-octahydro-2-phenethyl-2H-chromene

5.131

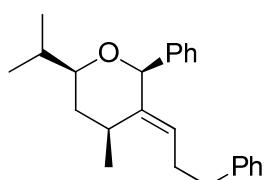


C₂₄H₂₆Br₂O
M = 490.1 g.mol⁻¹

<u>Procedure:</u>	Following procedure H starting with 5.130 (0.1 mmol).
<u>Purification:</u>	Flash chromatography (SiO ₂ PE/ DCM: 4/1).
<u>Reaction time:</u>	24 h
<u>Product:</u>	44.1 mg of colorless oil.
<u>Yield:</u>	90%
¹H NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	7.56 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.37-7.23 (m, 7H), 6.28 (s, 1H), 3.83 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 3.17 (td, J = 10.0 Hz, J = 4.0 Hz, 1H), 3.00 (td, J = 13.8 Hz, J = 7.0 Hz, 1H), 2.85-2.74 (m, 2H), 2.13-2.05 (m, 3H), 1.89-1.84 (m, 1H), 1.78 (t, J = 13.2 Hz, 1H), 1.74-1.60 (m, 2H), 1.44-1.20 (m, 4H), 1.12-1.02 (m, 1H).
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	143.2, 142.2, 141.3, 131.8, 130.6 (2C), 128.6 (2C), 128.4 (2C), 125.8, 122.6 (2C), 119.0, 82.1, 77.8, 44.1, 34.8, 33.0, 32.3, 32.0, 31.7, 25.5, 24.9.
IR (ν , cm ⁻¹ , CCl ₄)	3031, 2937, 2861, 1601, 1550, 1453, 1085.
MS (ESI)	489, 491, 493 (MH ⁺)
HRMS (EI)	Calcd. for C ₂₄ H ₂₆ Br ₂ O: 488.0350 Found: 488.0358

Rac-(E,2R,4S,6S)-tetrahydro-6-isopropyl-4-methyl-2-phenyl-3-(3-phenylpropylidene)-2H-pyran

5.136



C₂₄H₃₀O
M= 334.4 g.mol⁻¹

<u>Procedure:</u>	Following procedure C3 starting 5.132 (0.2 mmol, 1 eq.).
<u>Purification:</u>	Flash chromatography (SiO ₂ PE/DCM: 9/1).
<u>Reaction time:</u>	1 h
<u>Product:</u>	60.1 mg of colorless oil.
<u>Yield:</u>	90%

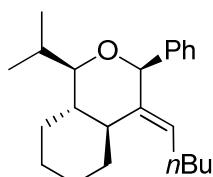
The relative stereochemistry of the 3 centers of the molecules were determined with nOeSY experiments. So as the absolute configuration of the alkene.

¹H NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	7.45 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.35 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.28 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 7.20 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 5.47 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.27 (s, 1H), 3.15 (ddd, J = 11.2 Hz, J = 7.0 Hz, J = 4.5 Hz, 1H), 2.66-2.53 (m, 3H), 2.11-1.90 (m, 3H), 1.72 (qqd, J = 6.8 Hz, J = 6.8 Hz, J = 6.7 Hz, 1H), 1.34 (ddd, J = 13.0 Hz, J = 10.9 Hz, J = 5.9 Hz, 1H), 1.11 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.04 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
---	--

^{13}C NMR (δ , ppm) (CDCl_3 , 100 MHz)	142.0, 141.8, 141.1, 128.5 (2C), 128.1 (2C), 128.0 (2C), 127.2 (2C), 127.0, 125.7, 124.8, 80.2, 78.9, 36.7, 36.4, 35.8, 33.7, 29.6, 23.4, 19.0, 18.2.
IR (ν , cm^{-1} , CCl_4)	3033, 2961, 2873, 1596, 1499, 1367, 1183, 1062.
MS (ESI)	335 (MH^+)
HRMS (EI)	Calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}$: 334,2297 Found: 334,2294

Rac-(E,1*R*,3*R*,4*aS*,8*aS*)-octahydro-1-isopropyl-4-pentylidene-3-phenyl-1*H*-isochromene

5.138



$\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}$
 $M = 326.4 \text{ g.mol}^{-1}$

Procedure:

Following procedure **C3** starting with **5.133** (0.2 mmol, 1 eq.).

Purification:

Flash chromatography (SiO_2 PE/DCM: 9/1).

Reaction time:

2 h

Product:

51.5 mg of colorless oil.

Yield:

79%

^1H NMR (δ , ppm)
(CDCl_3 , 400 MHz)

7.41 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.31 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.08 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.95 (s, 1H), 3.24 (dd, $J = 9.8$ Hz, $J = 2.1$ Hz, 1H), 1.97-1.82 (m, 4H), 1.82-1.68 (m, 2H), 1.37-1.17 (m, 5H), 1.08-0.94 (m, 6H), 1.02 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.92 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.71 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (δ , ppm)
(CDCl_3 , 100 MHz)

143.0, 139.4, 127.8 (2C), 127.0 (2C), 126.9, 123.3, 86.1, 80.7, 47.4, 45.3, 32.5, 29.7, 28.4, 28.3, 26.5, 26.3, 25.8, 22.2, 20.8, 14.8, 13.8.

IR (ν , cm^{-1} , CCl_4)

3030, 2963, 1501, 1358, 1193, 1083.

MS (ESI)

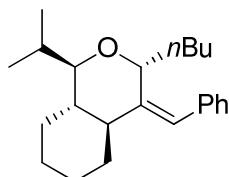
327 (MH^+)

HRMS (EI)

Calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}$: 326,2610 Found: 326,2609

Rac-(Z,1R,3R,4aS,8aS)-4-benzylidene-3-butyl-octaHydro-1-isopropyl-1H-isocHromene

5.139



C₂₃H₃₄O
M= 326.4 g.mol⁻¹

Procedure: Following procedure **H** starting with **5.138** (0.1 mmol, 1 eq.).

Purification: Flash chromatography (SiO₂ PE/DCM: 9/1).

Reaction time: 48 h

Product: 32.3 mg of colorless oil.

Yield: 99%

The relative configuration of the stereocenters were attributed with ¹H-NMR constant couplings and nOeSY experiments. So as the absolute configuration of the alkene.

¹H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 7.33-7.26 (m, 2H), 7.22-7.13 (m, 3H), 6.17 (s, 1H), 4.73 (dd, J = 10.5 Hz, J = 2.6 Hz, 1H), 3.33 (dd, J = 9.1 Hz, J = 2.7 Hz, 1H), 2.19-2.08 (m, 2H), 1.96-1.84 (m, 3H), 1.83-1.76 (m, 1H), 1.74-1.67 (m, 1H), 1.47-1.22 (m, 9H), 1.05-0.93 (m, 1H), 0.97 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.89 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 0.82 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 145.3, 138.0, 128.8 (2C), 128.1 (2C), 126.1, 120.0, 77.2, 72.6, 45.9, 41.1, 30.5, 28.6, 28.4, 28.1, 27.7, 26.1, 25.9, 22.5, 20.5, 14.4, 14.2.

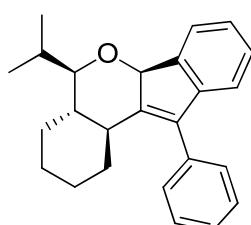
IR (ν , cm⁻¹, CCl₄) 3025, 2932, 1448, 1384, 1065.

MS (ESI) 327 (MH⁺)

HRMS (EI) Calcd. for C₂₃H₃₄O: 326,2610 Found: 326,2614

Rac-(4aS,5R,11bS)-1,2,3,4,4a,5,6a,11b-octahydro-5-isopropyl-11-phenylindeno[1,2-c]isochromene

5.140



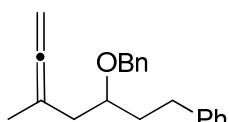
C₂₅H₂₈O
M= 344.6 g.mol⁻¹

Procedure: Following procedure **C3** starting with **5.134** (0.2 mmol, 1 eq.).

<u>Purification:</u>	Flash chromatography (SiO ₂ PE/DCM: 9/1).
<u>Reaction time:</u>	24 h
<u>Product:</u>	44.7 mg of colorless oil.
<u>Yield:</u>	65%
The relative stereochemistry was attributed from nOeSY experiments	
¹H NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	7.53 (dd, $J = 6.2$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.45-7.35 (m, 4H), 7.30-7.26 (m, 1H), 7.23-7.16 (m, 2H), 6.76 (dd, $J = 6.2$ Hz, $J = 2.1$ Hz, 1H), 4.72 (s, 1H), 3.37 (dd, $J = 9.6$ Hz, $J = 2.3$ Hz, 1H), 2.45 (ddd, $J = 11.4$ Hz, $J = 11.3$ Hz, $J = 2.9$ Hz, 1H), 2.03 (qqd, $J = 6.9$ Hz, $J = 6.9$ Hz, $J = 2.3$ Hz, 1H), 1.80-1.66 (m, 3H), 1.62-1.56 (m, 1H), 1.38 (dddd, $J = 11.8$ Hz, $J = 10.5$ Hz, $J = 10.5$ Hz, $J = 3.2$ Hz, 1H), 1.25-1.10 (m, 2H), 1.20 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.08-0.90 (m, 2H), 0.87 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	147.1, 145.4, 141.7, 136.2, 134.4, 129.8, 129.6, 128.2, 127.8, 127.7, 127.0, 124.9, 123.2, 119.7, 85.3, 83.3, 44.9, 44.3, 30.0, 28.2, 27.7, 26.1, 25.8, 20.6, 14.4.
IR (ν , cm ⁻¹ , CCl ₄)	3060, 2938, 2814, 1609, 1459, 1367, 1286, 1072.
MS (ESI)	345 (MH ⁺)
HRMS (EI)	Calcd. for C ₂₅ H ₂₈ O: 344,2140 Found: 344,2144

[3-(benzylxy)-5-methylhepta-5,6-dien-1-yl]benzene

5.141



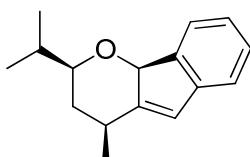
C₂₁H₂₄O
M= 292.4 g.mol⁻¹

<u>Procedure:</u>	Following procedure C2 starting with 5.135 (0.5 mmol, 1 eq.).
<u>Purification:</u>	Flash chromatography (SiO ₂ PE/DCM: 9/1).
<u>Reaction time:</u>	6 h
<u>Product:</u>	92.0 mg of colorless oil.
<u>Yield:</u>	63%
¹H NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	7.46-7.20 (m, 10H), 4.65 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.64-4.62 (m, 2H), 4.56 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.65 (dtd, $J = 6.6$ Hz, $J = 6.5$ Hz, $J = 5.1$ Hz, 1H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.78-2.68 (m, 1H), 2.42 (ddt, $J = 14.5$ Hz, $J = 5.5$ Hz, $J = 2.8$ Hz, 1H), 2.21 (dtt, $J = 14.6$ Hz, $J = 6.8$ Hz, $J = 2.5$ Hz, 1H), 2.00-1.90 (m, 2H), 1.76 (t, $J = 3.1$ Hz, 3H).
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	207.0, 142.4, 138.8, 128.4 (32C), 128.3 (6C), 127.8 (2C), 127.5, 125.7, 95.4, 77.1, 73.9, 71.0, 38.1, 35.9, 31.6, 19.3.
IR (ν , cm ⁻¹ , CCl ₄)	2968, 2871, 1969, 1461, 1325, 1210, 1059.

MS (ESI)	293 (MH^+)	
HRMS (EI)	Calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}$: 292.1827	Found: 292.1830

Rac-(2*R*,4*S*,9*bR*)-2,3,4,9*b*-tetrahydro-4-methyl-2-phenethylindeno[1,2-*b*]pyran**

5.142



$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}$
 $M = 290.3 \text{ g.mol}^{-1}$

Procedure: Following procedure **C3** starting with **5.141** (0.2 mmol, 1 eq.).

Purification: Flash chromatography (SiO_2 PE/DCM: 9/1).

Reaction time: 15 min

Product: 36.0 mg of colorless oil.

Yield: 62%

The relative stereochemistry of the centers was assumed from nOeSY experiments.

$^1\text{H NMR}$ (δ , ppm) (CDCl_3 , 400 MHz) 7.53 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.39-7.13 (m, 8H), 6.32 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 4.61 (s, 1H), 3.74 (dd, $J = 10.5$ Hz, $J = 8.8$ Hz, $J = 4.4$ Hz, $J = 1.4$ Hz, 1H), 2.91 (ddd, $J = 14.5$ Hz, $J = 9.3$ Hz, $J = 5.6$ Hz, 1H), 2.82 (ddd, $J = 13.8$ Hz, $J = 8.8$ Hz, $J = 7.7$ Hz, 1H), 2.75-2.65 (m, 1H), 2.00-1.70 (m, 3H), 1.26 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 1.12 (ddd, $J = 12.1$ Hz, $J = 12.1$ Hz, $J = 12.0$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (δ , ppm) (CDCl_3 , 100 MHz) 153.5, 144.0, 142.6, 142.2, 128.5 (3C), 128.3 (2C), 125.7, 124.8, 123.8, 121.6, 120.6, 82.0, 76.3, 41.6, 37.2, 32.1, 31.9, 17.8.

IR (ν , cm^{-1} , CCl_4) 3030, 2933, 2865, 1455, 1270, 1066.

MS (ESI) 291 (MH^+)

HRMS (EI)	Calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}$: 290,1671	Found: 290,1677
------------------	--	-----------------

Exchange results

1-fluoro-3-{{[7-methyl-1-phenylocta-5,6-dien-3-yl]oxy}methyl}benzene **5.88**



Procedure: Following procedure **C2** starting with 1-({[7-(benzyloxy)-7-methyl-1-phenyloct-5-yn-3-yl]oxy}methyl)-3-fluorobenzene (0.2 mmol, 1 eq.).

Purification: Flash chromatography (SiO_2 PE/DCM: 9/1).

Reaction time: 2 h

Product: 34.3 mg of colorless oil.

Yield: 53%

$^1\text{H NMR}$ (δ , ppm) (CDCl_3 , 400 MHz)
7.35-7.26 (m, 3H), 7.22-7.18 (m, 3H), 7.15-7.09 (m, 2H), 7.01-6.96 (m, 1H), 5.02-4.96 (m, 1H), 4.62 (d, $J = 11.9 \text{ Hz}$, 1H), 4.50 (d, $J = 12.0 \text{ Hz}$, 1H), 3.50 (td, $J = 6.0 \text{ Hz}$, $J = 5.6 \text{ Hz}$, 1H), 2.84-2.65 (m, 2H), 2.32 (ddd, $J = 14.4 \text{ Hz}$, $J = 7.1 \text{ Hz}$, $J = 5.0 \text{ Hz}$, 1H), 2.26 (ddd, $J = 14.4 \text{ Hz}$, $J = 7.1 \text{ Hz}$, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 1H), 1.96-1.90 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.68 (s, 3H).

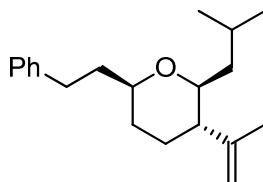
$^{13}\text{C NMR}$ (δ , ppm) (CDCl_3 , 100 MHz)
202.9, 162.9 (d, $J = 245.6 \text{ Hz}$), 142.2, 141.6 (d, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 129.7 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$), 128.4 (2C), 128.3 (2C), 125.7, 122.9 (d, $J = 2.8 \text{ Hz}$), 114.4 (d, $J = 21.6 \text{ Hz}$), 114.2 (d, $J = 21.2 \text{ Hz}$), 94.8, 84.6, 78.4, 70.0 (d, $J = 1.8 \text{ Hz}$), 35.4, 33.6, 31.6, 20.6 (2C).

IR (ν , cm^{-1} , CCl_4) 3071, 2984, 1971, 1461, 1365, 1173.

MS (ESI) 325 (MH^+).

HRMS (EI) Calcd. for $C_{22}H_{25}FO$: 324.1889 Found: 324.1893

(2S,3S,6S)-2-(2-methylpropyl)-6-(2-phenylethyl)-3-(prop-1-en-2-yl)oxane **5.90**



C₂₀H₃₀O
M= 286.5 g.mol⁻¹

Procedure:

Following procedure **H** starting with **5.88** (0.05 mmol, 1 eq.) and adding isovaleraldehyde (3 eq.) before the introduction of the catalyst.
3* Prep TLC (SiO₂ PE/DCM: 20/1).

Purification:

24 h

Product:

6.5 mg of colorless oil.

Yield:

45% (RMN)
¹H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 7.32-7.26 (m, 2H), 7.23-7.16 (m, 3H), 4.75-4.71 (m, 2H), 3.29 (td, J = 10.3 Hz, J = 2.2 Hz, 1H), 3.22 (dddd, J = 11.4 Hz, J = 9.7 Hz, J = 3.4 Hz, J = 1.9 Hz, 1H), 2.83 (ddd, J = 14.0 Hz, J = 9.0 Hz, J = 5.2 Hz, 1H), 2.69 (dt, J = 13.8 Hz, J = 8.2 Hz, 1H), 2.04-1.81 (m, 3H), 1.76-1.66 (m, 2H), 1.65-1.50 (m, 3H), 1.43-1.19 (m, 4H), 1.27 (s, 3H), 0.94 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.91 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 142.5, 128.6 (2C), 128.2 (2C), 125.6, 111.7, 100.0, 77.6, 76.3, 50.4, 42.7, 38.0, 32.1, 31.9, 30.2, 24.0 (2C), 21.3, 20.0.

IR (ν , cm⁻¹, CCl₄) 3066, 2930, 2858, 1454, 1368, 1115, 1070.

MS (ESI) 287 (MH⁺)

HRMS (EI) Calcd. for C₂₀H₃₀O: 286.2297 Found: 286.2300